

**Laborbuch  
Grünenthal GmbH**



HIGHLY CONFIDENTIAL

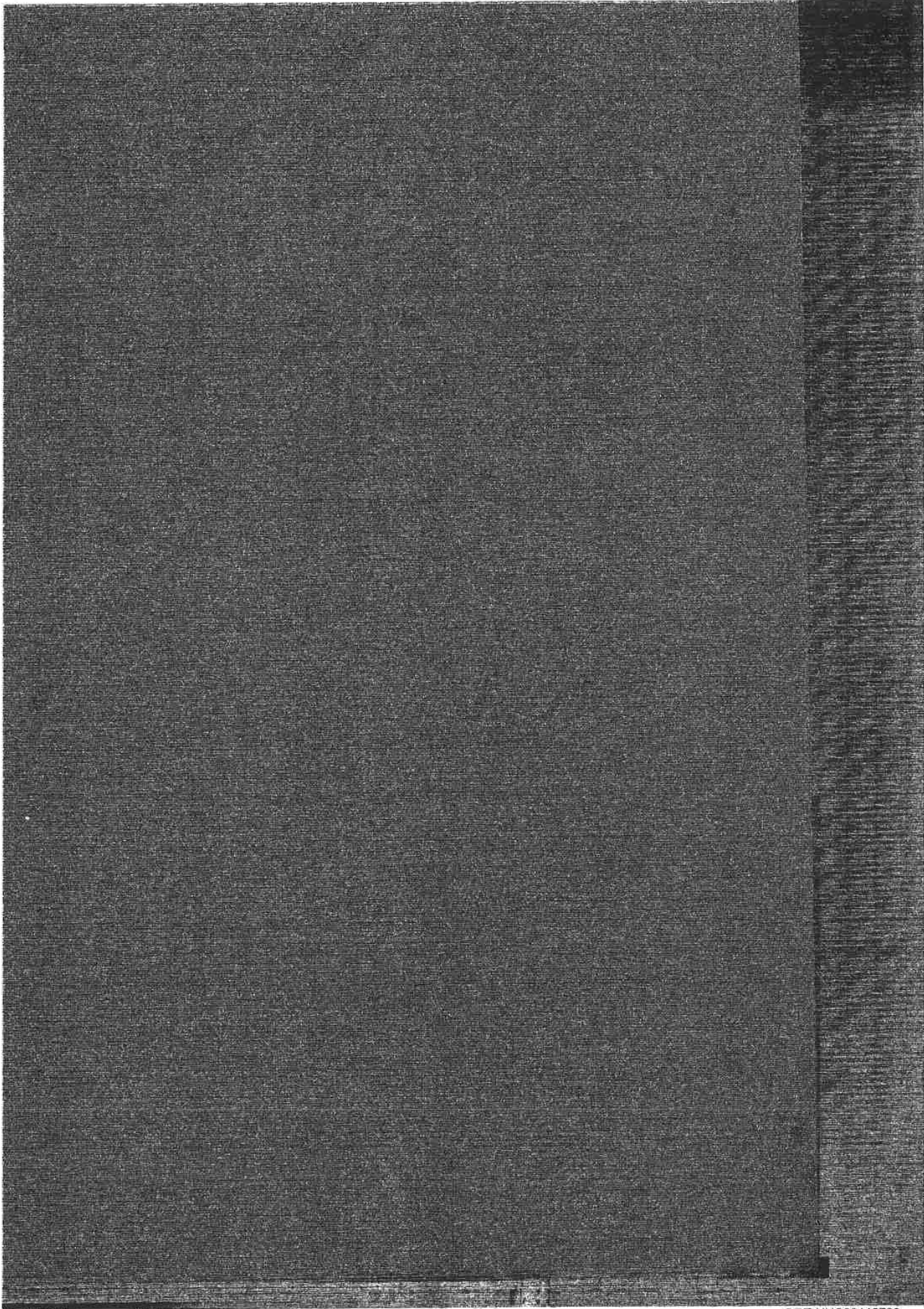
GRT-NUC00110737

Grünenthal GmbH

Laborbuch \*\* 6090 \*\*

HIGHLY CONFIDENTIAL

GRT-NUC00110738



HIGHLY CONFIDENTIAL

GRT-NUC00110739

55191

# Laborbuch Grünenthal GmbH

Abteilung: FE - PD

Laborbereich: LABOR DR. GRIEBEL

Benutzer/Projekt: MARITA MUELLER

Ausgabedatum: 31.04.2002

Rückgabedatum: 13.08.2003

Laborbuch Nr.: \*\* 0609 \*\*

**Benutzerhinweise zum Führen des Laborbuchs:**

1. Ziel dieses Laborbuchs ist, alle patentfähigen Erfindungen von Grünenthal ab dem Zeitpunkt zu schützen, an dem sie gemacht wurden (Ersterfinderprinzip). Idee, Umsetzung und kontinuierliche Arbeit an der Erfindung müssen nachvollzogen werden können. Inhalte des Laborbuchs sind deswegen alle vom Benutzer durchgeführten Experimente und Beobachtungen. Alle Einträge (Methodenbeschreibungen, Reaktionsbedingungen, Ergebnisse) sollen datungsgemäß in der Abfolge ihrer Durchführung erscheinen.  
Zur Wahrung der Kontinuität ist es unerlässlich, Ausfallzeiten bedingt beispielsweise durch Krankheit, Urlaub, Geräteausfall, Materialbestellung, Arbeiten an mehreren Projekten durch Eintragung im Laborbuch zu dokumentieren.
2. Beginnen Sie jede Eintragung mit Datum und den ersten drei Stellen der Projektkodierung (falls möglich). Beenden Sie jede Tageseintragung mit Datum und Unterschrift. Alle Eintragungen erfolgen beidseitig, ohne Lücken, gut leserlich, mit Tinte, Kugel-/Faserschreiber (blau oder schwarz; dokumentenechter Stift).
3. Tragen Sie alle experimentellen Beschreibungen, Vorschriften, Materialien und Ergebnisse in datungsgemäßer Abfolge ein. Ziel muß dabei sein, daß ein Mitarbeiter die Arbeit fortführen bzw. wiederholen kann. Kleben Sie eventuell anfallende Befund- und Ergebnisbögen ein und zeichnen Sie sie in der Weise ab, daß die Unterschrift vom eingeklebten Bogen bis auf die Laborbuchseite reicht. Umfangreiche Aufzeichnungen können separat gesammelt werden. Im Laborbuch muß auf diese Dokumentensammlung entsprechend verwiesen werden.
4. Achten Sie darauf, daß Fehler durchgestrichen und mit Datum und Handzeichen versehen sind. Nachträgliche Änderungen müssen mit aktuellem Datum und Handzeichen versehen und vom Laborleiter unterschrieben werden.
5. Jede Seite ist vom zuständigen Laborleiter abzuzeichnen und von einem sachkundigen, nicht in einem Vorgesetztenverhältnis stehenden Zeugen, der an diesem Projekt nicht beteiligt ist zu überprüfen und gegenzuzeichnen.
6. Ein Inhaltsverzeichnis kann angelegt werden.
7. Geben Sie das vollständige Laborbuch zur zentralen Archivierung (FE-DI) zurück, spätestens aber 1 Jahr nach Ausgabe. Neue Laborbücher werden zentral bei FE-DI ausgegeben. Für den eventuellen persönlichen Gebrauch sollte vor Abgabe eine Kopie angefertigt werden.
8. Das Laborbuch ist an einem sicheren Ort zu verwahren und ist nur für den internen Gebrauch bestimmt. Melden Sie unverzüglich den Verlust eines Laborjournals Ihrem Laborleiter. Außerhalb der Arbeitszeit muß das Laborbuch unter Verschluss gehalten werden.

Inhaltsverzeichnis	Seite
--------------------	-------

Inhaltsverzeichnis Laborjournal 0609

Seite	Ansatz	Seite	Ansatz		
1	OZ-3678-1-3	Ansatz, Aufarbeitung, DC, HCl-Fällung, NMR	31	OZ-3265-1-3	Ansatz
2	GB-19	DC, AB	32	OZ-3245-1-3	Ansatz
	OZ-3656-1-24	Aufarbeitung, DC, NMR		OZ-3265-1-3	Aufarbeitung, DC, SC, AB
3	OZ-3657-1-26	Ansatz	33	OZ-3266-1-3	Ansatz, Aufarbeitung, DC, HCl-Fällung
	OZ-3678-1-3	DC, AB		OZ-3245-1-3	Aufarbeitung, DC, AB
4	OZ-3656-1-24	DC, AB	34	OZ-3251-1-2	Ansatz
	OZ-3678-2-1	Ansatz		OZ-3266-1-3	Absaugen, SC
5	OZ-3678-2-1	Aufarbeitung, DC	35	GB-Bu351-1-2	Aufarbeitung
	OZ-3678-1-3	Aufarbeitung		OZ-3266-1-3	HCl-Fällung, NMR
	OZ-3657-1-26	DC, Aufarbeitung		OZ-3251-1-2	Aufarbeitung, DC, NMR
6	OZ-3678-1-3	AB	36	OZ-3269-1-2	Ansatz
	GB-23-1-1	Ansatz		OZ-3251-1-2	AB
	OZ-3678-2-1	Aufarbeitung, NMR		OZ-3269-1-2	Aufarbeitung
7	OZ-3657-1-26	Trocknen, NMR	37	GB-Bu351-1-2	HCl-Fällung, DC, NMR
	OZ-3657	HCl-Fällung		OZ-3266-1-3	DC, AB
	GB-23-1-1	kochen mit NaOH	38	OZ-3269-1-2	DC, SC, AB
8	OZ-3657	Aufarbeitung, DC, Trocknen, NMR, DC	39	OZ-3270-1-2	Ansatz, Aufarbeitung, DC, NMR
	GB-23-1-1	Aufarbeitung, DC, HCl-Fällung, Citrat-Fällung		GB-40-1-1	Ansatz
9	GB-Bu521-3-1	Ansatz, Aufarbeitung, DC, NMR	40	GB-40-1-1	Ansatz, Aufarbeitung, DC, NMR
	GB-23-1-1	DC, SC, NMR		OZ-3270-1-2	NMR, HCl-Fällung, NMR
	OZ-3657-1-26	DC, AB	41	GB-40-1-1	NMR, SC
11	OZ-3503-2-3	HCl-Fällung, Aufarbeitung, DC	42	GB-40-1-1	MS, HCl-Fällung, NMR
	GB-23-1-1	NMR, LC/MS		GB-Bu-41 IE	HCl-Fällung
12	GB-Bu41IE	HCl-Fällung, Aufarbeitung, DC, NMR	43	GB-Bu-41 IE	Absaugen, NMR, AB
	OZ-3678-2-1	DC, AB		GB-Bu347-1-3	Ansatz
13	GB-26-1-1	Ansatz		Bu22	Basen-Freisetzung, Ansatz
	GB-23-1-2	Ansatz	44	Bu22	Aufarbeitung, HPLC, AB
	GB-Bu41IE	DC, AB		GB-Bu347-1-3	Aufarbeitung, HCl-Fällung
15	GB-Bu521-3-1	DC, AB	45	OZ-3u22-1-2	Ansatz
	Venlafazin H-4	Absaugen, NMR, DC		GB-Bu347-1-3	Absaugen, AB
	GB-26-1-1	Ansatz	46	GB-Bu351-1-3	Ansatz
16	GB-Bu347-1-1	Ansatz		Bu22	2. Freisetzung
	GB-23-1-1	AB	47	Bu22	Aufarbeitung, AB, 3. Freisetzung
17	GB-23-1-2	Aufarbeitung, DC, NMR	48	Bu22	4. Freisetzung, Aufarbeitung, HPLC
	OZ-3678-2-1	Ansatz	49	Bu22	Aufarbeitung, HPLC, AB
18	GB-Bu347-1-1	Aufarbeitung, HCl-Fällung		GB-Bu351-1-3	Aufarbeitung
	GB-26-1-1	Aufarbeitung, DC, NMR	50	GB-Bu351-1-3	HCl-Fällung, DC, NMR, Drehwert
19	GB-Bu347-1-1	Fällung		OZ-3590-1-5	Ansatz
	OZ-3678-2-2	kochen mit NaOH	51	OZ-3590-1-5	Aufarbeitung, HCl-Fällung
	OZ-3276-1-5	Reinigung, NMR		GB-23-1-3	Ansatz
	GB-26-1-1	HCl-Fällung, DC	52	OZ-3590-1-5	SC, NMR
20	GB-26-1-1	DC, NMR		GB-Bu351-1-3	AB
	GB-Bu351-1-1	Ansatz Stufe 1		GB-23-1-3	Aufarbeitung
	OZ-3678-2-2	Aufarbeitung, DC, HCl-Fällung, NMR	53	GB-40-1-1	DC, AB
21	OZ-3276-1-5	Reinigung, NMR		GB-23-1-3	Aufarbeitung, DC, NMR
	GB-Bu347-1-1	trocknen, AB		OZ-3590-1-5	SC, DC
	GB-23-1-2	Citrat-Fällung	54	OZ-3590-1-5	AB
	GB-Bu351-1-1	Ansatz Stufe 2		GB-Bu322-1-2	Ansatz, Aufarbeitung, HCl-Fällung
22	GB-23-1-2	Gefrier Trocknung, Trocknen, DC, AB	55	GB-23-1-3	Absaugen, AB
	OZ-3276-1-5	Reinigung, NMR		GB-40-2-1	Ansatz, Aufarbeitung, DC
23	GB-Bu351-1-1	Aufarbeitung, HCl-Fällung, DC, NMR, Drehwert, AB	56	GB-47-1-1	Ansatz, Aufarbeitung, HCl-Fällung
	GB-Bu322-1-1	Ansatz, Aufarbeitung, HCl-Fällung, NMR, Kristallstrukturanalyse, AB		OZ-3592-2-8	Ansatz
25	OZ-3657	HCl-Fällung, Ansatz	57	GB-Bu322-1-2	Absaugen, NMR
	GB-32-1-1	Ansatz		OZ-3592-2-8	Aufarbeitung, DC, NMR
26	GB-32-1-1	Aufarbeitung, NMR	58	GB-40-2-1	SC, NMR
	OZ-3657	Aufarbeitung, NMR		GB-Bu322-1-2	AB
	OZ-3243-1-3	Ansatz	59	OZ-3592-2-8	DC, AB
27	GB-32-1-1	Aufarbeitung, NMR		GB-Bu322-1-3	Ansatz
	OZ-3243-1-3	Aufarbeitung, DC, AB	60	GB-Bu322-1-3	Aufarbeitung, HCl-Fällung, NMR
	OZ-3249-1-3	Ansatz		GB-40-2-1	HPLC
28	OZ-3249-1-3	Aufarbeitung, DC, NMR		OZ-3610-1-8	Ansatz
	GB-Bu351-1-2	Trocknung	61	OZ-3610-1-8	Ansatz, Aufarbeitung, DC, HCl-Fällung
	GB-Bu41 IE	HCl-Fällung, Ansatz		GB-47-1-1	Hydrierung, Aufarbeitung
29	GB-Bu41 IE	Aufarbeitung, NMR	62	OZ-BN35-2-2	Ansatz, Aufarbeitung
	GB-Bu351-1-2	Stufe 1; Herat Zn(BH4)-Lösung		GB-47-1-1	Absaugen, NMR, LC/MS
	OZ-3249-1-3	AB	63	OZ-3610-1-8	Absaugen, NMR
	GB-Bu347-1-2	Ansatz		OZ-BN35-2-2	Aufarbeitung
30	GB-Bu347-1-2	Ansatz, Aufarbeitung, HCl-Fällung, AB	64	GB-47-1-1	AB
	GB-Bu351-1-2	Ansatz		OZ-BN35-2-2	Absaugen
31	GB-Bu351-1-2	Ansatz, Stufe 2	65	OZ-3610-1-8	Kristallisationsversuche, SC
				SC, NMR	

06.01.2003  
dhu

Inhaltsverzeichnis	Seite
--------------------	-------

Seite	Ansatz		Seite	Ansatz	
65	GB-EM907-2-1	Ansatz	94	GB-65-1-4	AB
66	GB-EM907-2-1	DC, Aufarbeitung	95	GB-65-1-5	AB
	OZ-3610-1-8	2, SC		GB-71-1-3	DC, NMR, AB
67	OZ-3610-1-8	2, SC, NMR		GB-71-1-4	DC, NMR, AB
	GB-59-1-1	HCl-Fällung		GB-71-1-5	DC, NMR, AB
68	GB-59-1-1	Aufarbeitung, NMR		GB-Bu351-3-1	Aufarbeitung, DC
	OZ-3610-1-8	3, SC, AB	96	GB-Bu351-4-1	Ansatz, AB
	GB-59-1-2	HCl-Fällung		GB-71-1-6	Ansatz
69	GB-59-1-2	HCl-Fällung, Aufarbeitung, NMR, AB	87	GB-71-1-6	Ansatz, Aufarbeitung, DC, NMR
	GB-59-1-1	AB		GB-Bu322-2-2	Ansatz
70	OZ-3671-2-6	Ansatz, Aufarbeitung, DC, NMR	88	GB-71-1-6	NMR, GC
	GB-EM907-2-1	SC, NMR		GB-Bu351-6-1	Ansatz
71	OZ-3671-2-6	HCl-Fällung, NMR	89	GB-JH1003-1-1	Ansatz
	GB-WH153-1-0	Ansatz, Aufarbeitung, NMR, HPLC, GC		GB-Bu322-2-2	Aufarbeitung
72	GB-WH153-1-1	Ansatz		GB-Bu351-6-1	Aufarbeitung
	GB-WH153-1-0	SC, NMR	100	GB-65-1-6	Ansatz
73	GB-WH153-1-1	Aufarbeitung		GB-Bu322-2-2	DC
	GB-WH153-1-2	Ansatz		GB-Bu351-6-1	DC
74	GB-WH153-1-2	Aufarbeitung			
	GB-WH153-1-1	HCl-Fällung			
76	GB-WH153-1-1	NMR, GC			
	GB-WH153-1-2	HCl-Fällung			
78	GB-65-2-1	Ansatz, Aufarbeitung			
	GB-65-1-1	Ansatz, Aufarbeitung			
77	GB-65-1-1	DC, NMR, GC			
	GB-65-2-1	DC, NMR, GC			
	GB-WH153-1-2	NMR, GC			
78	GB-WH153-1-1	NMR, DC			
	OZ-3671-2-6	HCl-Fällung			
	GB-65-2-1	Absaugen und Aufarbeitung			
79	GB-WH153-1-2	NMR, GC			
	GB-WH153-1-1	NMR			
80	GB-65-1-2	Ansatz			
	GB-65-1-3	Ansatz			
81	OZ-3671-2-6	Absaugen und Aufarbeitung			
	GB-65-1-2	Aufarbeitung, NMR, GC			
	GB-65-1-3	Aufarbeitung, NMR, GC			
82	GB-WH153-1-1	Umkristallisation			
	GB-WH153-1-2	Umfällung, Umkristallisation, NMR			
83	GB-WH153-1-2	Umkristallisation			
	GB-WH153-1-1	Umkristallisation			
	GB-Bu164-1-1	Ansatz			
84	GB-65-1-2	Elementaranalyse			
	GB-Bu351-2-1	Ansatz			
	GB-Bu164-1-1	Aufarbeitung, DC			
85	GB-Bu351-2-1	Aufarbeitung, DC			
	GB-Bu322-2-1	Ansatz			
86	GB-Bu351-2-1	SC, NMR			
	GB-Bu322-2-1	Aufarbeitung, HCl-Fällung			
87	GB-Bu322-2-1	SC, NMR			
	GB-Bu164-1-1	SC, NMR			
88	GB-Bu164-1-1	SC			
	GB-65-1-4	Ansatz			
	GB-65-1-5	Ansatz			
89	GB-65-1-5	Ansatz, Aufarbeitung, DC			
	GB-65-1-4	Aufarbeitung, DC, NMR, GC			
90	GB-65-1-5	DC, NMR, GC			
	GB-Bu164-1-1	DC, NMR, GC			
	GB-71-1-1	Ansatz			
91	GB-71-1-1	Ansatz			
	GB-71-1-2	Ansatz			
	GB-Bu164-1-1	HCl-Fällung, NMR			
92	GB-71-1-1	Aufarbeitung, DC, NMR, AB			
	GB-71-1-2	Aufarbeitung, DC, NMR, AB			
	GB-71-1-3	Ansatz			
93	GB-71-1-4	Ansatz			
	GB-71-1-5	Ansatz			
	GB-Bu164-1-1	AB			
94	GB-Bu351-3-1	Ansatz			
	GB-71-1-3	Aufarbeitung			
	GB-71-1-4	Aufarbeitung			
	GB-71-1-5	Aufarbeitung			

21.02.03

chue




VERTRAULICH

Projekt: FKS

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

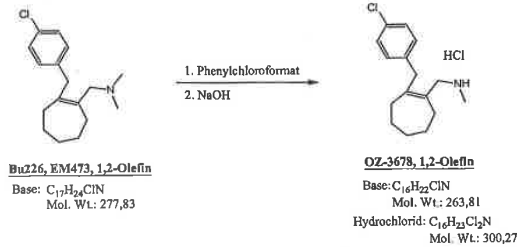


1

31. Juli 2002

OZ-3678-1-3

31.07.02  
shue



Abgabecode: GRT4956Z      Bearbeiter: M. Mueller      Datum: 31. Juli 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-Bu226-3-61-3 #04 freie Base	277,83		1,0	1,8	0,50	
Toluol						31,10
Phenylchloroformat	156,57	1,246	2,5	4,5	0,71	0,57
5N NaOH						3,62
Ethylenglykol						15,22

**Apparatur:** 250ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Ölbad, Thermometer, Rückflußkühler, Septum, Spritze.

**Ausführung:** OZ-Bu226 freieBase in Tohuol zum Rückfluß erhitzen. Tropfenweise Phenylchloroformat zugeben. 2 Stunden refluxieren und anschließend abkühlen lassen. Mit je 75ml 2,5N NaOH, Wasser, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung waschen. Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren und einengen. Als Rückstand bleibt ein klares farbloses Öl.  
Den Rückstand mit Ethylenglykol und 5N NaOH 3 Stunden bei 120°C Badtemperatur rühren. Nach 3 Stunden ist die Lösung klar und gelb. Über Nacht auf Raumtemperatur kommen lassen.

31.07.02

01. AUGUST 2002      OZ-3678-1-3

**Aufarbeitung:** Mit 50ml Wasser verdünnen und 3mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren (Ethylenglykol bleibt in der Wasserphase zurück.). Den Extrakt mit Wasser und ges. NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 0,419g gelbes Öl (enthalten maximal 1,99g Base)

**DC:** OZ-3678-1-3-1 Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

**Hydrochlorid-Fällung:** 0,419g (entsprechen 1,6mmol) Base in 2,4ml Methylglykolen lösen und unter Rühren zunächst 0,03ml Wasser und dann 0,20ml TMCS zutropfen. Nach 30minuten 5ml Diethylether zugeben und weitere 30minuten rühren.  
Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen.  
= 0,0624g Hydrochlorid.  
Die Mutterlauge enthält nur Oberflack und wird verworfen.

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3678-1-3-4 Hydrochlorid: = Edukt

01.08.02  
shue

Datum: 19.11.02      Unterschrift: \_\_\_\_\_  
Datum: 28.07.2003      gelesen und verstanden      Unterschrift: \_\_\_\_\_

VERTRAULICH



Projekt: FHV

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

2

01.08.02  
EE  
GB-19



01.08.02  
dne

**theor. Ausbeute:** 0,300g  
**Ausbeute:** m = 0,252g (entsprechen 84% der Theorie)  
**Aussehen:** beigefarbener Feststoff  
**Fp:** Base: 196-200°C  
Hydrochlorid: 249-250°C Zersetzung

F:\SCHMMS\CVORSCHRIFTEN\GB-1 BIS GB-99\GB-19.DOC

02-3656-1-24

01.08.02  
dne

**Aufarbeitung:** Der Feststoff hat sich fast vollständig gelöst und die Lösung ist nun leicht gelb. Mit 6N Salzsäure auf pH 3-4 einstellen (die Lösung färbt sich intensiv gelb) und weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren.  
Mit Natronlauge neutralisieren. Die Lösung ist wie zuvor gelb. Die Lösung in einen 2000ml-Rundkolben überfören und das Methanol im Vakuum abziehen. Die wässrige Lösung 3mal mit je 100ml Ether waschen. Die Etherphase enthält nur Oberflöck und wird verworfen. (Ein kleiner Teil der Wasserphase 3mal mit Essigester extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. Das DC zeigt eine einheitliche Substanz. → NMR) Die Wasserphase einengen. 50ml Methanol zugeben und wiederum einengen. Den Rückstand in 400ml Methanol bei 50°C Badtemperatur lösen und über Nacht bei Raumtemperatur stehenlassen.

01.08.02 dne

02. AUGUST 2002

02-3656-1-24

02.08.02  
dne

Vom anorganischen Salz absaugen; dieses mit 100ml Methanol waschen und trockensaugen = 47,8g Sal Das Filtrat einengen und im Vakuum gründlich trocknen. Den verbliebenen Feststoff mit 450ml Essigester/Methanol = 1/2 versetzen, den Rückstand mit dem Spatel von der Wandung lösen und die Suspension 30 Minuten bei 55°C Badtemperatur (Rotationsverdampfer) röhren. weiter 1 Stunde bei Raumtemperatur röhren. Vom Feststoff absaugen; diesen zunächst mit Mutterlauge und anschließend mit 150ml Essigester/Methanol = 2/1, 150ml Essigester und 2mal mit 150ml Diethylether waschen. Gründlich trockensaugen. = 82,3g fast weißer Feststoff. Die Mutterlauge verworfen.

**DC:** OZ-3656-1-24-1 Fließmittel: Essigester / Methanol = 1 / 3  
**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3656-1-24-5: 02-3656-1-24-6 : EE

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28 Feb 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

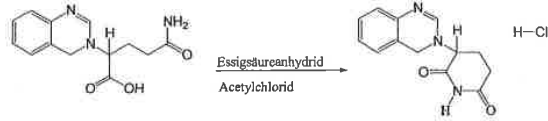
Projekt: FHV FKS

Laborbuch Nr. **0609**

GRÜNENTHAL

3

**OZ-3657-1-26**



OZ-3656 C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 261,28

OZ-3657 C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 243,26

Hydrochlorid: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 279,72

02.08.02

due

Abgabecode:

Bearbeiter: M. Mueller

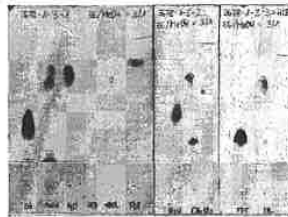
Datum: 02. August 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-3656-1-24	261,28		1,0	315,0	82,30	
Essigsäureanhydrid	104,07	1,103	11,3	3559,4	370,42	335,83
Acetylchlorid	78,5	1,104	10,0	3149,9	247,27	223,97

**Apparatur:** 2000ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Ölbad, Rückflußkühler, Tropftrichter.

**Ausführung:** OZ-3656-1-24 in Essigsäureanhydrid bei 82°C Badtemperatur suspendieren. Acetylchlorid ganz langsam binnen 2 Stunden zutropfen. Mit jedem Tropfen löst sich Feststoff und die überstehende Lösung färbt sich über rosa nach braun. Nach 1 Stunde ist das Edukt vollständig gelöst und an der Eintropfstelle wird eine Weißfärbung sichtbar. 5 Tage rühren (bis 07. August, 14.00 Uhr).

05 AUGUST 2002	OZ-3657-1-3	02.08.02 due
----------------	-------------	--------------



05.08.02

due

theor. Ausbeute: 0,540g Hydrochlorid

Ausbeute (roh): m = ./.

--	--	--

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

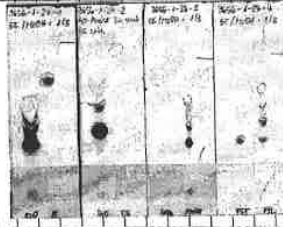


Projekt: FHV, FKS

Laborbuch Nr. **0609** \*\*

4

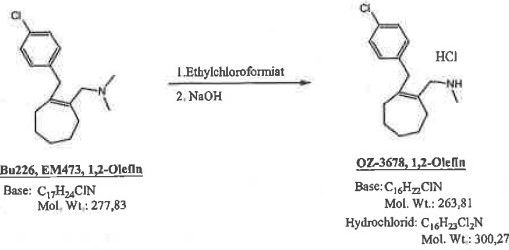
OZ-3656-1-24



*05.08.02  
Mue*

**theor. Ausbeute:** 117,7g  
**Ausbeute:** 82,3g (entsprechen 69,9% der Theorie)  
**Ausschen:** fast weißer Feststoff  
**Fp:** 221-223°C Zersetzung

**OZ-3678-2-1**



*05.08.02  
Mue*

Abgabecode: GRT4956Z      Bearbeiter: M. Mueller      Datum: 05. August 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-Bu226 Rück freie Base	277,83		1,0	5,1	1,43	
Toluol						88,41
Ethylchloroformiat (Chlorameisensäureethylester)	108,52	1,13	2,5	12,9	1,40	1,24
5N NaOH						10,29
Ethylenglykol						43,27

**Apparatur:** 250ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Ölbad, Thermometer, Rückflußkühler, Septum, Spritze.

**Ausführung:** OZ-Bu226 freieBase in Toluol zum Rückfluß erhitzen. Tropfenweise Ethylchloroformiat zugeben. 3 Stunden refluxieren (DC-Kontrolle) und anschließend abkühlen lassen.

*05.08.02 Mue*

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH



Projekt: FKS

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

5

06. AUGUST 2002

OZ-3678-2-1

Mit je 75ml 2,5N NaOH, Wasser, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung waschen. Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren und einengen. Als Rückstand bleibt ein klares gelbes Öl. Den Rückstand mit Ethylenglykol und 5N NaOH 3 Stunden bei 120°C Badtemperatur rühren. Die Lösung ist klar und gelb.

06.08.02

Aufarbeitung:

Abkühlen lassen. Mit 50ml Wasser verdünnen und 2mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren (Ethylenglykol bleibt in der Wasserphase zurück.). Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. Lt. DC ist erst ganz wenig Unterfleck entstanden.

due

DC:

OZ-3678-2-1 Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

OZ-3678-1-3

Die Wasserphase dreimal mit je 25ml Essigester extrahieren; den Extrakt aussalzen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. Den Rückstand wie oben mit Ethylenglykol und 5N Natronlauge 4 Stunden bei 120°C Badtemperatur rühren und weiter über Nacht abkühlen lassen.

06.08.02

due

06.08.02 due

07. AUGUST 2002

OZ-3678-2-1

Den Extrakt weitere 4 Stunden mit NaOH / ETHYLENGLYKOL UMSETZEN ÜBER NACHT ABKÜHLEN LASSEN.

OZ-3657-1-26

DC:

OZ-3657-1-26-1 Fließmittel: Essigester / Methanol = 2 / 1

Aufarbeitung:

Nach 113 Stunden das Reaktionsgemisch (heller Feststoff in brauner Lösung) im Eisbad abkühlen. Vom Feststoff absaugen und trockensaugen. Die Mutterlauge A (DC-Kontrolle: Wasser vorlegen, Mutterlauge vorsichtig zugeben, alkalisieren, mit Essigester extrahieren) enthält lt. DC kein Produkt. Den Feststoff in ca 750ml Wasser lösen, mit 6N Natronlauge neutralisieren und mit Kaliumcarbonatlösung auf pH8-8,5 stellen. Bereits bei pH6 fällt das Produkt als cremefarbener Feststoff an.

06.08.02

due

Vom Feststoff absaugen; diesen 2mal mit je 200ml Wasser und 2mal mit je 200ml Aceton waschen und über Nacht trockensaugen.

Die Mutterlauge B und das Waschwasser enthalten lt. DC kein Produkt und werden verworfen.

Die Aceton-Phase enthält lt. DC Produkt. Sie wird über Natriumsulfat filtriert und eingengt. Im Kolben bleibt Wasser zurück; dieses 3mal mit Essigester extrahieren, den Extrakt mit ges. NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 0,523g Essigester-Extrakt.

07.08.02 due

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FKS, FKU

Laborbuch Nr. " 0609 "



6

08. AUGUST 2002

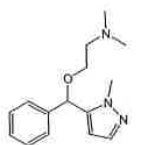
OZ-3678-1-B

LT DC HAT KEINE UMSETZUNG STATTGEFUNDEN. DER ANSATZ WIRD  
VERWORFEN. => AB: ✓

GB-23-1-A

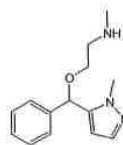
### GB-23-1-1

08.08.02  
Mueller



CH125

Base: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 259,35



HCl

GB-23

Base: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 245,32

Hydrochlorid: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 281,78

Abgabecode:

Bearbeiter: M. Mueller

Datum: 08. August 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
CH125	277,83		1,0	4,9	1,35	
Toluol						83,71
Phenylchloroformat	156,57	1,246	2,5	12,2	1,91	1,53
5N NaOH						9,75
Ethylenglykol						40,97

Apparatur: 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, Ölbad, Thermometer, Rückflußkühler, Spritze.

Ausführung: Aus CH125 Citrat mit Kaliumcarbonat / Dichlormethan die Base freisetzen. Die Base in Toluol zum Rückfluß erhitzen. Tropfenweise Phenylchloroformat zugeben. 4 Stunden refluxieren und anschließend abkühlen lassen. Mit je 50ml 2,5N NaOH, Wasser, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung waschen. Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren und einengen.

OZ-3678-2-A

Aufarbeiten wie oben beschrieben. LT DC hat keine Umsetzung stattgefunden. Den Dichlormethan-Extrakt einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 1,262g gelbes Öl mit wenigen Kristallen.

<sup>1</sup>H-NMR:

Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3678-2-1-4 Öl: ✓

08.08.02  
Mueller

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FHV, FKU

Laborbuch Nr. **0609**

7

OZ-3657-1-2b

Der Feststoff wird gemörsert und bei 50°C und Vakuum im Trockenschrank 5 Stunden (bis 14 Uhr) nachgetrocknet.

Man erhält g cremefarbenen Feststoff. 51,4 g

<sup>1</sup>H-NMR:

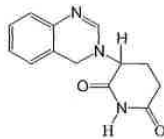
Lösungsmittel: DMSO  
: OZ-3657-1-26-4 Feststoff: OK  
: OZ-3657-1-26-5 Essigester-Extrakt: verzunvermigt

08.08.02

due

### OZ-3657

#### Hydrochlorid-Fällung



H-Cl

OZ-3657 C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 243,26

Hydrochlorid: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 279,72

08.08.02

due

Abgabecode:

Bearbeiter: M. Mueller

Datum: 08. August 2002

Hydrochlorid-Fällung	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [ml]
Base	243,26	28,80	118,39	
Ethylmethylketon				176,76
Wasser				2,37
Trimethylchlorosilan			118,39	14,97
Hydrochlorid:			#WERT!	
Ausbeute bez. auf Base (%):			#WERT!	

Apparatur:

300ml-Erlenmeyer, Magnetrührer.

Ausführung:

Die Basen von OZ-3657-1-13, OZ-3657-1-14 und OZ-3657-2-1 in Methylmethylketon suspendieren und unter Rühren zuerst mit Wasser und dann mit TMCS versetzen. Es klumpt eine mittelbraune Schmiere aus. Nach ca 30 Minuten wird der Klumpen fest und wird mehr und mehr zerstampft. Über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

08.08.02 due

09 AUGUST 2002

UB-23-1-1

DEU IST MIT ETHYLENGLYKOL UND 5N NaOH 4 STUNDEN BEI 125 °C BADTEMPE-  
RATUR UND WEITER WEERS WOCHEMENDE BEI RT RÜHREN.

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

**VERTRAULICH**



Projekt: FHV, FKLA

Laborbuch Nr. **0609**

8

OZ-3657

09.08.02  
Chue

**Aufarbeitung:** Vom Feststoff absaugen; diesen 2mal mit Diethylether waschen und an der Luft gründlich trockensaugen.  
Die Mutterlauge verwerfen.  
Die noch im Kolben verbliebenen Klumpen in Diethylether rühren. Nach 1 Stunde ebenfalls absaugen und nach dem Trockensaugen mit dem Feststoff vereinen.

**DC:** OZ-3657 x HCl Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1  
OZ-3657 Base Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1

Das Hydrochlorid in Wasser lösen, mit Kaliumcarbonat auf pH8 stellen und 30 Minuten im Eisbad rühren. Vom Feststoff absaugen; diesen einmal mit Wasser und 2mal mit je 200ml Aceton / Diethylether = 1 / 1 waschen und anschließend trockensaugen.

09.08.02 Chue

12. AUGUST 2002

GB-23-1-1

12.08.02  
Chue

**Aufarbeitung:** Mit 80ml Wasser verdünnen und 3mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren (Ethylenglykol bleibt in der Wasserphase zurück). Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 2,784g gelbes Öl (enthält maximal 1,28g Base).

**DC:** GB-23-1-1-1 Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

**Hydrochlorid-Fällung:** 1,28g (entsprechen 4,9mmol) Base in 7,3ml Methyläthylketon lösen und unter Rühren und N<sub>2</sub> 0,1ml Wasser und danach 0,62ml TMCS zutropfen. Nach 15 Minuten ca 20ml Diethylether zugeben und weiter 15 Minuten rühren. Die Substanz ölt aus. Das Lösungsmittel abziehen, den Rückstand im Vakuum trocknen und den Rückstand in Diethylether rühren. Wieder ölt die Substanz aus.  
Die Base wieder freisetzen.

**Citrat-Fällung:** mit 1eq Citronensäure (M = 192,13g/mol) in Methanol  
1,28g (entsprechen 4,9mmol) Base bei 50°C in 2,5ml Methanol lösen.  
0,94g (entsprechen 4,9mmol) Citronensäure wasserfrei bei 50°C in 2,5ml Methanol lösen und unter Rühren zur Base tropfen. 2 Stunden im Eisbad rühren.

OZ-3657

12.08.02  
Chue

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3657 Base: OK.



Den Feststoff im Trockenschrank bei 50°C und Vakuum nachtrocknen = 23g mittelbrauner Feststoff.

**Aussehen:** mittelbrauner Feststoff  
**Fp:** 259-261°C Zersetzung

Datum: 19.11.02

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_



VERTRAULICH

Projekt: FKS

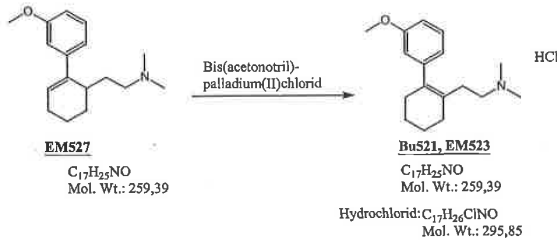
Laborbuch Nr. 0609



9

**GB-Bu521-3-1**  
EM523

12.08.02  
dne



Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 12. August 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
1. Palladium(II)-chlorid	177,31		1,0	2,5	0,45	
Acetonitril absolut	41,06	0,786	6,0	15,2	0,62	0,80
2. EM527 Base	259,39		1,0	2,5	0,66	
Bis(acetonitril)palladium(II)chlorid	259,43		0,1	0,3	0,07	
Dichlormethan			2,0			5,07

**Apparatur:** 10ml-Rundkolben, Magnetrührer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

**Ausführung:** 1. Darstellung von Bis(acetonitril)palladium(II)chlorid:  
Wasserfreies Palladium(II)chlorid wird in Acetonitril absolut suspendiert und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

				12.08.02	dne
	13.08.02 dne				
13. AUGUST 2002	<del>EE - GB - Bu521 - 3 - 1</del>				

Vom gelben Feststoff absaugen und trockensaugen. Man erhält 0,513g Bis(acetonitril)palladium(II)chlorid.

13.08.02

2. EM 527 mit 0,1eq Bis(acetonitril)palladium(II)chlorid in Dichlormethan bei Raumtemperatur rühren. Sofort wird die Lösung orange-rot.

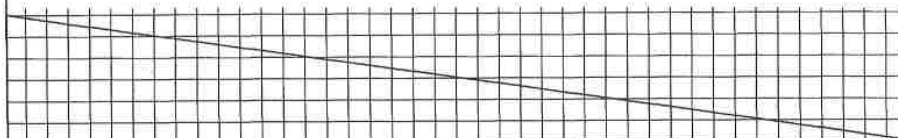
dne

**Aufarbeitung:** Nach 6 Stunden das Lösungsmittel abziehen und das Palladiumchlorid durch eine kurze Säule mit Essigester abtrennen. = 0,433g

13.08.02 dne

**DC:** Bu521-3-1-1 Fließmittel: Essigester / Methanol = 1 / 2

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-Bu521-3-1-4: 1,6-delin. verunreinigt



Datum: 13.11.02

Unterschrift: *[Signature]*

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

VERTRAULICH



Projekt: FKU, FHV

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

10

GB-23-1-1

Es ist kein Feststoff angefallen; die Base wird wieder freigesetzt und mittels SC gereinigt.

DC: GB-23-1-1-3 Fließmittel: Essigester

13.08.02  
Claus

<b>Säulenchromatographie von GB-23 Base</b>	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 13.08.2002
Säule: Kieselgel 60; sauer: 150ml Durchmesser: 2,3cm Länge: 53cm	
Zu trennende Substanzmenge: 1,907g	
Fließmittel: Essigester, dann Essigester/Methanol = 4/1	
Vorlauf: 100ml	Fraktionsschritte: 24 Fr. a 20ml Fr. a 100ml
Fraktionen: Fr. 8-11: 0,414g farbloses Öl Fr. 19-26: 1,08g farbloses Öl	
DC: Fließmittel: Essigester Detektion: UV, Jod Vergleichsubstanzen:	

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-23-1-1-6 Fr.8-11: ✓  
GB-23-1-1-7 Fr.19-26: vermutlich sind beide Methylgruppen weg.

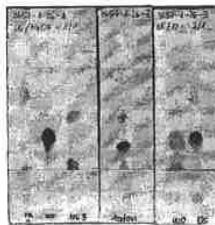
13.08.02 Claus

14. AUGUST 2002

02-3057-A-76

Entsorgung: Lösungen, die Acetylchlorid enthalten, vorsichtig auf die dreifache Menge Eis gießen. Einige Zeit im Abzug stehenlassen und abschließend in den Ausguß gießen.

14.08.02  
Claus



theor. Ausbeute: 76,6g Base  
Ausbeute (roh): m = 51,4g + 0,523g = 51,923g Base (entsprechen 67,8% der Theorie)  
Aussehen: Base: cremefarbener Feststoff  
Fp: Base: 257-259°C Zersetzung

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

Projekt: FKP, FKU

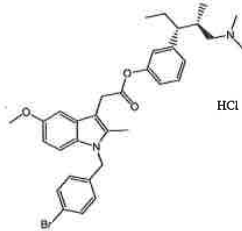
Laborbuch Nr. **0609** ..



11

### OZ-3503-2-3 Fr. 13-41

#### Hydrochlorid-Fällung



HCl

OZ-3503  $C_{33}H_{39}BrN_2O_3$   
Mol. Wt.: 591.58

HCl-Salz:  $C_{33}H_{40}BrClN_2O_3$   
Mol. Wt.: 628.04

14.08.02

*due*

Abgabecode:

Bearbeiter: M. Mueller

Datum: 14.08.2002

Hydrochlorid-Fällung	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [ml]
Base	591,58	0,47	0,79	
Ethylmethylketon				1,19
Wasser				0,02
Trimethylchlorosilan			0,79	0,10
Hydrochlorid:	628,04		#WERT!	
Ausbeute bez. auf Base (%):			#WERT!	

Apparatur:

10ml-Rundkolben, Magnetrührer, Eisbad, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

Ausführung:

Die Base in Methylethylketon lösen, im Eisbad kühlen und unter Rühren und N<sub>2</sub> zunächst mit 1 Tropfen Wasser und dann mit TMCS versetzen. Die zuvor gelbe Lösung wird sofort tiefrot bis braun. 30 Minuten rühren.

Aufarbeitung:

Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand im Vakuum trocknen.

DC:

OZ-3503-2-3 x HCl      Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1

Das DC zeigt Zersetzung.

14.08.02 *due*

15. AUGUST 2002	<u>G3-23-1-1</u>
<sup>14</sup> H-NMR / JMSO :	G3-23-1-1-8 Fr. 19-26 : Es ist G3-27 entstanden
LC / MS :	G3-23-1-1-9 Fr. 19-26 : 17H <sup>+</sup> 233,3

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

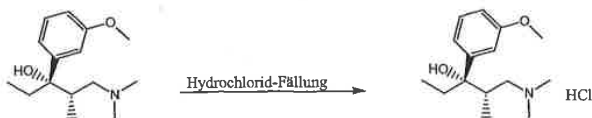
Datum: 28. Feb. 2003      gelesen und verstanden

Unterschrift:

**GB-Bu41 I E (BN68)**

**Hydrochlorid-Fällung**

15.08.02  
Uwe



**Bu41 I E**  
Base: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 251,36

**Bu41 I E, BN68**  
Hydrochlorid: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 287,83

Projektcode: FHW99      Abgabecode:      Bearbeiter: M. Mueller      Datum: 15. August 2002

Hydrochlorid-Fällung	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [ml]
Base, HPLC-Fr. II	251,36	7,60	30,24	
Methylethylketon				45,14
Wasser				0,60
Trimethylchlorosilan			30,24	3,82

**Apparatur:** 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Thermometer.

**Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:**

~~Aus (1) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf der chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus dem ersten Fraktion wurde durch Umsetzung mit Trimethylchlorosilan/Wasser die Base in Form des Hydrochlorids mit einem Schmelzpunkt von 50-55°C hergestellt.~~

**Ausführung:** Die Base in Methylethylketon lösen und unter Rühren zunächst mit Wasser und dann tropfenweise mit TMCS versetzen. Die Temperatur steigt dabei auf 41°C an. 30 Minuten rühren. Es fällt kein Feststoff an, die Lösung ist klar und farblos.

Am Rotationsverdampfer etwa die Hälfte des Lösungsmittels abziehen. Unter Rühren 35ml Diethylether zutropfen. Dabei ölt das Hydrochlorid aus. Den Diethylether am Rotationsverdampfer abziehen; hierbei fällt das Hydrochlorid als Feststoff an. Weitere 30 Minuten im Eisbad rühren.

**Aufarbeitung:** Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. Den verbliebenen Feststoff in Diethylether aufschlämmen, absaugen und trockensaugen. Mit der 1. Fällung vereinen. = 8,537g weißer Feststoff.

**DC:** GB-Bu41 I Diethylether x HCl      Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
GB-Bu41 I E x HCl: OK.

F:\SCHEM\vorschriften\ander\GB-BU41 I E, BN68.DOC

1

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003      gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

Projekt: FKS, FHW

Laborbuch Nr. 0609



13

07-3698-2-1



15.08.02

chue

Den Ansatz verwerfen.

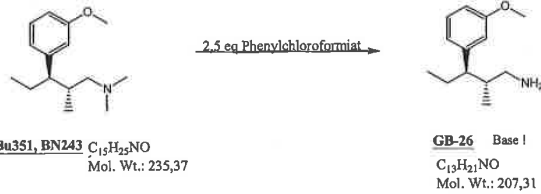
theor. Ausbeute: 1,55g Hydrochlorid

Ausbeute (roh): /

15.08.02 chue

16. AUGUST 2002

GB-26-1-1



16.08.02

chue

Projektcode: Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 16. August 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu351 freie Base	235,37		1,0	5,2	1,21	
Toluol						88,60
Phenylchloroformiat	156,57	1,246	2,5	12,9	2,02	1,62
5N NaOH						10,32
Ethylenglykol						43,36

Apparatur: 100ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Ölbad, Thermometer, Rückflußkühler, Spritze.

Ausführung: Die Base in Toluol zum Rückfluß erhitzen. Tropfenweise Phenylchloroformiat zugeben. 4 Stunden refluxieren und anschließend abkühlen lassen.

Datum: 19.11.02

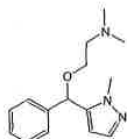
Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

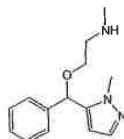
Unterschrift: [Signature]

16.08.02  
Chue

GB-23-1-2



**CH125**  
Base: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 259,35



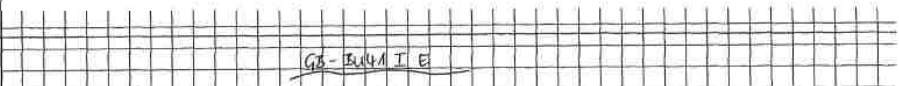
**GB-23**  
Base: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 245,32  
Hydrochlorid: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 281,78

Abgabecode: \_\_\_\_\_ Bearbeiter: M. Mueller Datum: 16. August 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
CH125	277,83		1,0	4,9	1,38	
Toluol						85,01
Phenylchloroformiat	156,57	1,246	1,1	5,4	0,85	0,68
5N NaOH						9,90
Ethylenglykol						41,60

Apparatur: 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, Ölbad, Thermometer, Rückflußkühler, Spritze.

Ausführung: Aus CH125 Citrat mit Kaliumcarbonat / Dichlormethan die Base freisetzen.  
Die Base in Toluol zum Rückfluß erhitzen. Tropfenweise Phenylchloroformiat zugeben.  
4 Stunden refluxieren und anschließend abkühlen lassen.



16.08.02  
Chue

theor. Ausbeute: 8,70g Hydrochlorid  
Ausbeute (roh): m = 8,537g (entsprechen 98,1% der Theorie)  
Aussehen: weißer Feststoff  
Fp: 150 - 152°C

Datum: 19. 11. 02

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_

VERTRAULICH

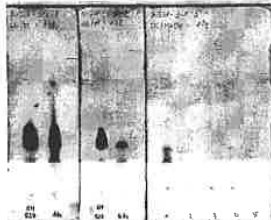
Projekt: FKS, FHW

Laborbuch Nr. 0609 \*\*



15

GB-26-1-1



16.08.02

ckue

theor.-Ausbeute: 0,66g Base  
0,75g Hydrochlorid

Ausbeute (roh): d.

F:\SCM\MSCV\Verschriften\Udeler\GB-26-1-1.doc

1

Venlafaxin Stufe II-4

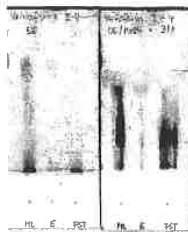
Die Kristalle werden abgesaugt, 2mal mit Mutterlauge nachgespült, 2mal mit 75ml Diethylether gewaschen und trockengesaugt. = 17,119g beifarbener Feststoff, Fp= 172-175°C  
Die Mutterlauge einengen und im Vakuum trocknen. Den Rückstand in 100ml Essigester/Diethylether = 1/1 lösen und bei Raumtemperatur stehenlassen.

<sup>1</sup>H-NMR:

Lösungsmittel: DMSO  
GB-Venlafaxin-II-4, Kristalle: OK.

16.08.02

ckue



16.08.02 ckue

19 AUGUST 2002

GB-26-1-1

Das DC zeigt nach AV

Warten 4 Stunden unter Rückfluß während

über Nacht bei RT vülviren

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FHW, FKU

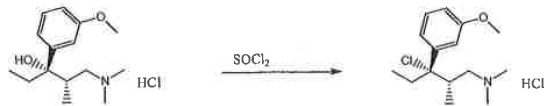
Laborbuch Nr. **0609**



16

**GB-Bu347-1-1**

19.08.02  
Hue



**Bu41 I E, BN68**  
Hydrochlorid: C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 287,83

**Bu347** C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>ClNO  
Mol. Wt.: 269,81  
Hydrochlorid: C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO  
Mol. Wt.: 306,27

Projektcode: FHWF99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 19. August 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-Bu41 I E x HCl	287,83		1,0	29,6	8,53	
Thionylchlorid						8,47

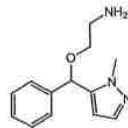
Apparatur: 500ml-Rundkolben, Magnetrührer.  
Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

(+)-(2R,3R)-[3-Chloro-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (+22)  
10g (35 mmol) (+1), hergestellt nach Beispiel 2, wurden bei Raumtemperatur mit 10 ml Thionylchlorid versetzt. Zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid wurde anschließend zwei Stunden Stickstoff über das Reaktionsgemisch geleitet. Nach erneuter Zugabe von 10 ml Thionylchlorid wurde das Reaktionsgemisch 12 Stunden stehen gelassen, bevor innerhalb von 2,5 Stunden überschüssiges Thionylchlorid mit Hilfe eines Stickstoffstromes erneut entfernt wurde. Nach Trocknung wurde der Rückstand in 10 ml eiskaltem 2-Butanon gelöst und unter Rühren mit 200 ml Ether und anschließend mit 140 ml Diisopropylether versetzt. Die überstehende Lösungsmittelphase wurde abkantert und das zurückbleibende Öl erneut in 10 ml 2-Butanon aufgenommen. Nach Zugabe von Impfkristallen wurden 300 ml Diisopropylether innerhalb von drei Stunden unter kräftigem Rühren zugetrichtert, wobei das Hydrochlorid auskristallisierte. Es wurden 9,8 g (91 % der Theorie) (22) erhalten.  
Schmp: 120° C (Zersetzung)  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24,7° (c = 1,01; Methanol)

Ausführung: Bu41 I E x HCl mit Thionylchlorid versetzen und 1 Stunde rühren bei Raumtemperatur. 2 Stunden lang Stickstoff überleiten, um überschüssiges Thionylchlorid zu entfernen. Wieder 8,47ml Thionylchlorid zugeben und 16 Stunden stehenlassen.

GB-23-1-1

19.08.02  
Hue



**GB-27**  
C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 231,29

theor. Ausbeute: 1,28g Base  
1,47g Hydrochlorid

Ausbeute: /.

F:\SC\MMSC\Vorschriften\GB-1 bis GB-99\GB-23.doc

2

Datum: 19. 11. 02

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_



VERTRAULICH

Projekt: FKU, FKS

Laborbuch Nr. **0609**



17

GB-23-1-2

Mit je 50ml 2,5N NaOH, Wasser, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung waschen. Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren und einengen. Den Rückstand mit Ethylenglykol und 5N NaOH 4 Stunden bei 125°C Badtemperatur röhren. In der gelben Lösung hat sich am Glas ein wenig weißer Feststoff abgesetzt. Abkühlen lassen.

**Aufarbeitung:** Mit 80ml Wasser verdünnen und 3mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren (Ethylenglykol bleibt in der Wasserphase zurück.). Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 1,29g gelbes Öl

**DC:** GB-23-1-2-1 Fließmittel: Essigester  
GB-23-1-2-2 Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1

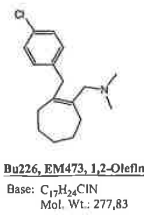
**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-23-1-2-3 Roh-Base: OK.

19.08.02

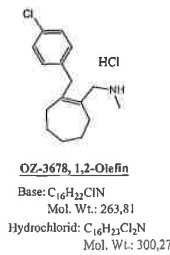
Mue

20.08.2002	19.08.02	Mue
------------	----------	-----

**OZ-3678-2-2**



1. Ethylchloroformiat  
2. NaOH



20.08.02

Mue

Abgabecode: GRT4956Z      Bearbeiter: M. Mueller      Datum: 20. August 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-Bu226 freie Base	277,83		1,0	6,2	1,73	
Toluol						106,77
Ethylchloroformiat (Chlorameisensäureethylester)	108,52	1,13	1,1	6,8	0,74	0,66
5N NaOH						12,43
Ethylenglykol						52,25

**Apparatur:** 250ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Ölbad, Thermometer, Rückflußkühler, Septum, Spritze.

**Ausführung:** OZ-Bu226 freieBase in Toluol zum Rückfluß erhitzen. Tropfenweise Ethylchloroformiat zugeben. 4 Stunden refluxieren (DC-Kontrolle) und über Nacht abkühlen lassen.

Datum: 19.11.02      Unterschrift: Mue  
Datum: 28. Feb. 2003      gelesen und verstanden      Unterschrift: Mue

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



18

GB-24-1-1

20.08.02  
Uwe

**Aufarbeitung:** Erneut unter Rühren 2,5 Stunden lang Stickstoff überleiten und anschließend den Rückstand im Vakuum trocknen.

**Hydrochlorid-Fällung:** Den Rückstand in 8,47ml eisgekühltem Methyläthylketon lösen und unter Rühren 169ml Diethylether und anschließend 118ml Diisopropylether zugeben. Die überstehende Lösungsmittelphase abdekantieren und das verbleibende Öl erneut in 8,47ml Methyläthylketon aufnehmen. Zur Herstellung von Impfkristallen wird in einem Reagenzglas eine Spatelspitze der Lösung mit Diethylether und n-Hexan versetzt, mit einem Glasstab angekratzt und über Nacht verschlossen im Kühlschrank aufbewahrt.

unter kräftigem Rühren 254 ml Diisopropylether während 2 Stunden  
zutropfen und weiter über Nacht bei RT rühren.

20.08.02 Uwe

GB-26-1-1

20.08.02  
Uwe

Mit je 50ml 2,5N NaOH, Wasser, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung waschen. Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren und einengen. Den Rückstand mit Ethylenglykol und 5N NaOH 4,5 Stunden auf 110°C erhitzen. In der gelben Lösung hat sich am Glasrand ein weißer Feststoff abgesetzt. Auf Raumtemperatur abkühlen.

**Aufarbeitung:** Mit 80ml Wasser verdünnen und 3mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren (Ethylenglykol bleibt in der Wasserphase zurück). Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 1,256g gelbes Öl mit festen Partikeln (enthält maximal 1,066g Base).

Das Öl mit 3ml n-Hexan versetzen und über Nacht kräftig rühren.

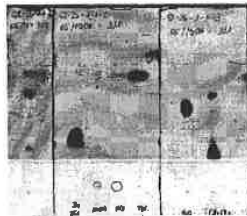
**DC:** GB-26-1-1-1 Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

20. August 2002 Uwe

21. August 2002

GB-26-1-1

21.08.02  
Uwe



**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-26-1-1-4 Roh-Base : Produkt + Verunreinigung

F:\SC\MMSC\Vorschriften\GB-1 bis GB-99\GB-26.doc

1

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FHW, FKS, FHV

Laborbuch Nr. 0609

19

GB-26-347-1-1

Das Produkt ist ölig. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand gründlich im Vakuum trocknen. Das verbleibende grüne Öl wie oben beschrieben in Methylethylketon lösen und Diisopropylether während 3 Stunden zutropfen. Über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

21.08.02

thue

OZ-3678-2-2

Mit je 50ml 2,5N NaOH, Wasser, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung waschen. Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren und einengen. Als Rückstand bleibt ein klares gelbes Öl.

21.08.02

thue

OZ-3278-1-5

17,73g Base in 300ml Aceton p.a. unter Rühren kurz aufkochen. Vom Feststoff absaugen und diesen trockensaugen. = (9,3484 + 5,457) = 14,941g Feststoff. Fp= 308-310°C Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen.

21.08.02

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3278-1-5 Feststoff: unsubstanz

thue

FSISCHWFSOREAKTIONOZ-3260 BIS OZ-3299OZ-3278-1-1 X HCL.DOC

5

21.08.02 thue

22. AUGUST 2002

GB-26-347-1-1

Das Produkt beginnt zu kristallisieren. Absaugen und an der Luft trockensaugen. Der Feststoff ist stark hygroskopisch; er wird mit Methanol aus der Fritte gelöst. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand über Nacht in Diisopropylether rühren.

22.08.02

thue

FSISCHMMSOVORSCHRIFTENANDEREGB-BU147.DOC

1

GB-26-1-1

Hydrochlorid-Fällung: 0,247g (entsprechen 1,2mmol) Base in 1,81ml Methylethylketon lösen und unter Rühren und Eiskühlung zunächst 2 Tropfen Wasser zugeben. 0,15ml TMCS in 1,8ml Methylethylketon lösen und bei 5°C langsam zutropfen. Nach 10 Minuten 10ml Diethylether zugeben und weiterführen. Nach 10 Minuten ist ein weißer Feststoff ausgefallen.

22.08.02

thue

Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 0,141g weißer Feststoff (entsprechen 48,62% AB bez. auf die Roh-Base). Die Mutterlauge enthält kein Produkt und wird verworfen.

DC: GB-26-1-1-5 Fließmittel: Essigester/Methanol = 1/2

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FHW FKS

Laborbuch Nr. 0609 \*\*

20

23.08.02  
Olwe



<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub> DMSO } 23.08.02 Olwe  
GB-26-1-1-6 Hydrochlorid: } 1 Methylgruppe ist abgespalten.  
<sup>13</sup>C-NMR: GB-26-1-1-7 Hydrochlorid } AB: ✓

GB-Bu35A-1-1

Zinkchlorid wird in der Trockenpistole über Nacht getrocknet.

OZ-3678-2-2

10 ml 6N NaOH zugeben und weitere 7 Stunden bei 126 °C Reaktions-  
temperatur rühren. über Nacht auf RT kommen lassen.

21.08.02 Olwe

23. August 2002

GB-Bu35A-1-1

23.08.01  
Olwe

46 g getrocknetes Zinkchlorid werden in 580ml Diethylether getrocknet gelöst und über Natriumsulfat  
filtriert.

Stufe1: 31g Natriumborhydrid in 1800ml Diethylether getrocknet suspendieren und unter Rühren und  
N<sub>2</sub> tropfenweise mit der Zinkchlorid-Lösung versetzen. 3 Tage bei Raumtemperatur rühren.

OZ-3678-2-2

**Aufarbeitung:** Mit 100ml Wasser verdünnen und 3mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren  
(Ethylenglykol bleibt in der Wasserphase zurück.). Den Extrakt über Natriumsulfat  
filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 1,429g braunes Öl. Lt. DC ist erst ganz  
wenig Unterfleck entstanden.

**DC:** OZ-3678-2-2-1 Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

**Hydrochlorid-Fällung:** 1,429g (entsprechen 5,41mmol) Base in 8,1ml Methyläthylketon lösen und unter  
Rühren zunächst 0,11ml Wasser und dann 0,67ml TMCS zutropfen. Nach 10 Minuten  
30ml Diethylether zugeben und weitere 30minuten rühren.  
Es fällt kein Feststoff an. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand 30 Minuten in  
Diethylether rühren.  
Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen.  
= 0,028g brauner Feststoff.  
Die Mutterlauge enthält nur Oberfleck und wird verworfen.

23.08.01  
Olwe

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
: OZ-3678-2-2-4 Hydrochlorid: = Edukt AB: ✓

F:\SCMMSC\Vorschriften\OZ-3600 bis OZ-3699\OZ-3678.doc

9

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FHV

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

21

OZ-3278-1-5

Der Feststoff wird ein weiteres Mal in 150ml Aceton aufgekocht und weiter behandelt wie zuvor beschrieben. = 13,8g gelber Feststoff I. Fp=  
Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen.

23.08.02

due

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3278-1-5 Feststoff I: *unsauber*

23.08.02 due

26. AUGUST 2002

GB-Bu347-1-1

Das Lösungsmittel vollständig abziehen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 8,547g  
Sofort weiter umsetzen zu Bu351-1-1.

26.08.02

due

theor. Ausbeute: 9,076g Hydrochlorid  
Ausbeute (roh): m = 8,547g (entsprechen 94,17% der Theorie)  
Aussehen: grau-grüner Feststoff

OZ-3278-1-5

Das waschen mit Aceton wdh. = 12,288 g FST II

<sup>1</sup>H-NMR / DMSO : OZ-3278-1-5 FST II : *unsauber*

GB-23-1-2

Citrat-Fällung: mit 1eq Citronensäure (M = 192,13g/mol) in Methanol  
0,116g (entsprechen 0,44mmol) Base bei 50°C in 0,23ml Methanol lösen.  
0,085g (entsprechen 0,44mmol) Citronensäure wasserfrei bei 50°C in 0,23ml Methanol  
lösen und unter Rühren zur Base tropfen. 1 Stunde im Eisbad und weiter über Nacht bei  
Raumtemperatur rühren.

26.08.02

due

GB-Bu351-1-1

Von der erhaltenen Zinkborhydridsuspension 436ml abdekantieren.

Stufe 2: Bu347 in Diethylether getrocknet suspendieren und unter Rühren und N<sub>2</sub> tropfenweise mit  
436ml Zinkborhydridlösung versetzen. 3 Tage rühren.

26.08.02

due

F:\SC\MMSCVORSCHRIFTEN\BU\BNBU351\_BN243.DOC

1

26.08.02 due

Datum: 19.11.02

Unterschrift: *[Signature]*

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

VERTRAULICH



Projekt: FKU, FHV Laborbuch Nr. "0609"

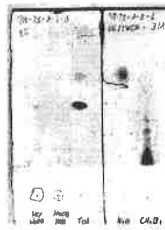
22

27. AUGUST 2002 GB-23-1-2  
 ES IST KEIN FST ANGEFALLEN. DAS LOH1 ABZIEHEN UND DEN RST AN WASSER LÖSEN, TIEGFRIESEN UND ÜBER NACHT GEFRIERTROCKNEN. 27.08.02 *dlw*

28. AUGUST 2002 GB-23-1-2

Das Lyophilisat ist hygroskopisch. Es wird nach dem Abfüllen in der Trockenpistole bei 50°C und 15mbar 2 Stunden nachgetrocknet. Das Citrat zerfließt, es wird mit Methanol in einen Rundkolben überführt, am Rotationsverdampfer eingeeengt und an der Pumpe gründlich getrocknet.

28.08.02  
*dlw*



theor. Ausbeute: 1,305g  
 Ausbeute (roh): m = 1,29g Base (entsprechen 98,9% der Theorie)  
 Aussehen: gelbes Öl

OZ-3278-1-5

Das Waschen mit Aceton ein weiteres Mal wiederholen. Nach dem Trockensaugen mit Feststoff A und B vereinigen. = 17,5g Feststoff III, Fp = 316-318°C

28.08.02  
*dlw*

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
 OZ-3278-1-5 Feststoff III: *OK*

Die Mutterlaugen und verunreinigten Feststoffe werden vereinigt, 4mal mit je 150ml Aceton p.a. gewaschen, abgesaugt und zum Schluß gründlich getrocknet. = 1,634g Feststoff IV, Fp = 295-297°C

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
 OZ-3278-1-5 Feststoff IV: *stark verunreinigt*

28.08.02 *dlw*

Datum: 19.11.02

Unterschrift: *[Signature]*

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

23

29.08.02

GB-Bu351-A-1

**Aufarbeitung:**

Unter Eiskühlung 34,9ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zutropfen. Die Phasen trennen. Die Etherphase 2mal mit ges. NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. Man erhält 5,7g eines Amin-Boran-Komplexes.

29.08.02

due

**Freisetzen der Base:** Den Amin-Boran-Komplex in 78ml Methanol getrocknet lösen, mit 5,86g Triphenylphosphin versetzen und 18 Stunden unter Rückfluß rühren.

29.08.02 due

30. AUGUST 2002

GB-Bu351-A-1

Das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abziehen und den Rückstand mit 78ml 5%iger Salzsäure versetzen. Die Salzsäure-Phase 2mal mit je 39ml Diethylether waschen. Anschließend die Salzsäure-Phase unter Eiskühlung mit 6N NaOH alkalisieren (pH9) und 2mal mit je 39ml Dichlormethan extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 3,94g Base.

**Hydrochlorid-Fällung:** 3,94g (entsprechen 16,75mmol) Base in 25ml Methylalkylketon lösen. Unter Rühren erst 0,33ml Wasser und dann 2,12ml (entsprechen 16,75mmol) TMCS zugeben und im Eisbad rühren. Nach 15 Minuten ist das Hydrochlorid als weißer Feststoff angefallen. 25ml Diethylether zugeben und vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und 1 Stunde trockensaugen. = 4,234g weißes Hydrochlorid. Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 0,311g weißes Hydrochlorid.

30.08.02

due

**DC:**

GB-Bu351-1-1-1 Fließmittel: Essigester / Methanol = 1 / 1

**<sup>1</sup>H-NMR:**

Lösungsmittel: DMSO  
GB-Bu351-1-1-3 Hydrochlorid: OK.

**Drehwert:**

GB-Bu351-1-1-4 Hydrochlorid: -23,4° (c = 0,955 % in Methanol)

30.08.02 due

02. SEPTEMBER 2002

UNTERTUNG

05. SEPTEMBER 2002

GB-Bu351-A-1



05.09.02

due

+

**theor. Ausbeute:** 7,59g Hydrochlorid  
**Ausbeute (roh):** m = 4,545g (entsprechen 59,88% der Theorie)  
**Aussehen:** weißer Feststoff  
**Fp:** 152-154°C

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

GB-Bu322-1-1 (BN200)



**Bu351, BN243** C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO  
Mol. Wt.: 235,37  
Hydrochlorid: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ClNO  
Mol. Wt.: 271,83

**Bu322, BN200** C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO  
Mol. Wt.: 221,34  
Hydrochlorid: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>ClNO  
Mol. Wt.: 257,80

05.09.02  
Chue

Projektcode: FHW99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 05. September 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-Bu351-1-1 x HCl	271,83		1,0	16,7	4,55	
wässrige HBr						111,47

Apparatur: 250ml-Rundkolben, Ölbad, Schnüffelleitung.

Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, Hydrochlorid (+21)  
4,3 g (15 mmol) (+23) aus Stufe 2 wurden mit 100 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure versetzt. Anschließend wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde bis zur alkalischen Reaktion mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach zweimaliger Extraktion mit je 50 ml Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert und der Rückstand (4 g) in 2-Butanon aufgenommen. Nach der Zugabe von Trimethylchlorisilan/Wasser kristallisierten 3,8 g (98 % der Theorie) Hydrochlorid (+21) aus.  
Schmp: 194-196°C  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 24,5° (c = 1,10; Methanol)

**Ausführung:** Bu351 mit HBr versetzen und 2 Stunden unter Rückfluß rühren.  
**Aufarbeitung:** Abkühlen lassen. Im Vakuum eintengen. Den Rückstand mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisieren. 2mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 2,147g Base.  
**Hydrochlorid-Fällung:** 2,147g (entsprechen 10,92mmol) Base in 16,4ml Methylethylketon lösen. Zunächst mit 0,22ml Wasser und dann mit 1,38ml TMCS versetzen. 90 Minuten im Eisbad rühren. Absaugen; gründlich mit Methylethylketon waschen und trockensaugen. = 1,647g Hydrochlorid.  
**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
GB-Bu322-1-1 Hydrochlorid: OK.  
**Kristallstruktur:** → Hr. Dr.Fischer (Analytik Fr.Dr.Falk): Polymorph B? OK.

**theor. Ausbeute:** 4,315g Hydrochlorid  
**Ausbeute (roh):** m = 1,647g (entsprechen 38,17% der Theorie)  
**Aussehen:** senffarbener Feststoff  
**Fp:** 197-199°C

F:\SCHWAB\SCVOR-SCHRIFTEN\BU BNBU322, BN200.DOC

1

Datum: 05.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

05.09.02 Chue



VERTRAULICH

Projekt: FHV, FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



25

Grid with handwritten notes: 06-10.09.02 Umzug, M. - unschl. 23.09.02 Urlaub

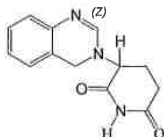
25. SEPTEMBER 2002

OZ-3657

Hydrochlorid-Fällung

25.09.02

due



H-Cl

OZ-3657 C13H13N3O2 Mol. Wt.: 243,26

Hydrochlorid: C13H14ClN3O2 Mol. Wt.: 279,72

Projektcode: FHVC99

Abgabecode: E0002433

Bearbeiter: M. Mueller

Datum: 25.09.2002

Table with columns: Hydrochlorid-Fällung, M [g/mol], n [g], n [mmol], V [ml]. Rows for Base, Methylethylketon, Wasser, Trimethylchlorosilan, Hydrochlorid, and Ausbeute bez. auf Base (%).

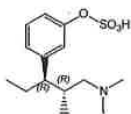
Apparatur:

500ml-Rundkolben, Magnetrührer, N2, Trockenrohr.

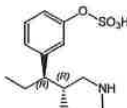
Ausführung:

Die Base in Methylethylketon suspendieren und unter Rühren und N2 zunächst mit Wasser und dann mit TMCS versetzen. Über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

GB-32-1-1



JH674 C14H23NO4S Mol. Wt.: 301,40



GB-32 C13H21NO4S Mol. Wt.: 287,38

25.09.02

due

Projektcode: FHWF99

Abgabecode:

Bearbeiter: M.Mueller

Datum: 25.09.2002

Table with columns: Ansatzgröße, M [g/mol], Dichte, Faktor, n [mmol], m [g], V [ml]. Rows for JH674, Toluol, Phenylchloroformiat, 5N NaOH, Ethylenglykol.

Apparatur:

100ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Ölbad, Rückflußkühler, Septum, Spritze.

Ausführung:

JH674 in Toluol zum Rückfluß erhitzen. Tropfenweise Phenylchloroformiat zugeben. 5 Stunden refluieren (DC-Kontrolle). Über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

Form with fields for Datum (M. 11. 02, 28. Feb. 2003) and Unterschrift.

VERTRAULICH



Projekt: FHW, FHV, FKS Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

26. SEPTEMBER 2002 GB-32-1-1

26.09.02  
Olwe

Mit je 20ml 2,5N NaOH, Wasser, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung waschen.  
Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren und einengen.

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-32-1-1-3: ✓

07-3457

**Aufarbeitung:** Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen.  
= 28g hellbrauner Feststoff.  
Die Mutterlauge verwerfen.

26.09.02  
Olwe

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3657 Hydrochlorid: OK

30. SEPTEMBER 2002 GB-32-1-1

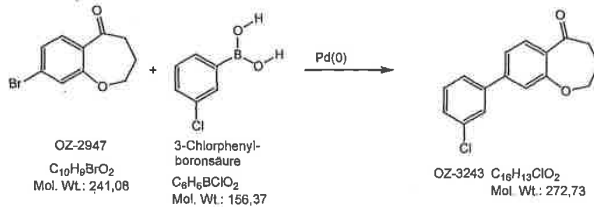
28.09.02 Olwe

Das ist mit Ethylenglykol und 5N NaOH 5 Stunden auf 100°C erhitzen.  
Abkühlen lassen.

30.09.02 Olwe

01. OKTOBER 2002

OZ-3243-1-3



01.10.02  
Olwe

Projektcode: Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 01. Oktober 2002

Ansatzgröße:	M(g/mol)	Dichte	Faktor	n (mmol)	m (g)	V (ml)
OZ-2947	241,09		1,0	12,4	3,00	
3-Chlorphenylboronsäure	156,37		1,0	12,4	1,95	
Natriumcarbonat wasserfrei					3,75	
Toluol p.a.						81,01
dest. Wasser						33,63
Ethanol						17,02
Tetrakis(triphenylphosphin)Pd(0)					0,41	

**Apparatur:** 250ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Ölbad, Rückflußkühler, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

**Ausführung:** Alle Komponenten unter N<sub>2</sub> zusammengenben, zuletzt den Pd-Katalysator. Unter N<sub>2</sub> und Rühren 7 Stunden refluxieren. Über Nacht abkühlen lassen.

Datum: 19.11.02

Unterschrift: *[Signature]*

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

VERTRAULICH



Projekt: FHW, FKS

Laborbuch Nr. 0609 \*\*

27

~~GB-32-1-1~~

**Aufarbeitung:** Mit 60ml Wasser verdünnen und 3mal mit je 25ml Dichlormethan extrahieren (Ethylenglykol bleibt in der Wasserphase zurück.). Den Extrakt mit Wasser und ges. NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 1mg gelb kristallin

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
dpx: GB-32-1-1-4: ✓

01.10.02  
che

01.10.02 che

02 OKTOBER 2002

OZ-3243-1-3

**AUFBEREITUNG:** Mit 30 ml EE verdünnen, 3x mit je 50 ml EE extrahieren, mit ges. NaCl-Lsg waschen, über Natriumsulfat filtrieren, im Vakuum und i. V. trocknen. = 3,94 g

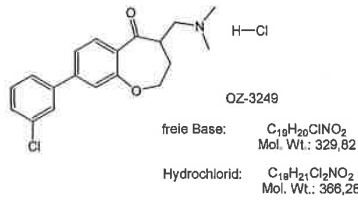
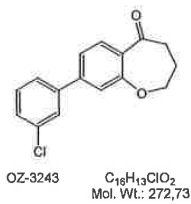
**DC:** OZ-3243-1-3-1, Ether / Hexan = 1/1

**THEOR. AB:** 3,39 g

**ZOHANDERBEIT:** 3,94 g  $\hat{=}$  > 100 % d. Theorie

**AUSSEHEN:** braunes Öl

OZ-3249-1-3



02.10.02  
che

Abgabecode:

Bearbeiter: M. Mueller

Datum: 02. Oktober 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-3243	272,73		1,0	12,4	3,39	
Bu-38	94,56		1,0	12,4	1,18	
Acetonitril						45,36
Acetylchlorid						0,10

**Apparatur:** 250ml-Rundkolben, Magnetrührer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

**Ausführung:** 5 Tage bei Raumtemperatur rühren.

02.10.02 che

Datum: 01.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FKS

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

28

07. OKTOBER 2002

OZ-3249-1-3

Aufarbeitung:

Das Lösungsmittel ist vollständig abgeblasen. Ca 100ml Diethylether zugeben und 60 Minuten rühren. Vom Feststoff absaugen. Diesen mit Diethylether gründlich waschen und trockensaugen. = 4,173g beigefarbener Feststoff. Die Mutterlauge verwerfen!

DC:

OZ-3249-1-3-1

Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1

<sup>1</sup>H-NMR:

Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3249-1-3-2, Hydrochlorid: OK

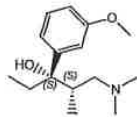
09.10.02  
Mue

GB-Bu351-1-2

Zinnchlorid ist stark hygroskopisch und wird über Nacht bei 70°C im Vakuum getrocknet.

### GB-Bu41 I E (BN68)

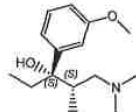
#### Hydrochlorid-Fällung



**Bu41 I E**

Base: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 251,36

Hydrochlorid-Fällung



**Bu41 I E, BN68**

Hydrochlorid: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 287,83

09.10.02  
Mue

Projektcode: FHWFP99

Abgabecode:

Bearbeiter: M. Mueller

Datum: 07. Oktober 2002

Hydrochlorid-Fällung	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [ml]
Base, HPLC-Fr. II	251,36	7,60	30,24	
Methylethylketon				45,14
Wasser				0,60
Trimethylchlorasilan			30,24	3,82

Apparatur: 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Thermometer.

Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

Aus (1) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf der chiralen HPLC-Säule getrennt. Die enantiomerenreinen Fraktionen wurden durch Umazungung mit Trimethylchlorasilan in Wasser in die entsprechenden Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 50-55°C überführt.

Datum: 19.11.02

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_

**VERTRAULICH**



Projekt: FHW, FKS

Laborbuch Nr. **0609**

29

**Ausführung:** Die Base in Methylethylketon lösen und unter Rühren zunächst mit Wasser und dann tropfenweise mit TMCS versetzen. Die Temperatur steigt dabei auf 41°C an. Am Rotationsverdampfer etwa die Hälfte des Lösungsmittels abziehen. 30 Minuten im Eisbad rühren, 35ml Diethylether zutropfen und weitere 90 Minuten im Eisbad rühren.

**Aufarbeitung:** Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 8,07g weißer Feststoff. Die Mutterlauge einengen, den Rückstand in Diethylether aufschlänmen und über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

07.10.02

ckue

07.10.02 ckue

08 OKTOBER 2002 GB-Bu41E x HCl

DER FEST IST QUIG UND WIRD VERWORFEN

14-NIR / DHSO GB-Bu41E x HCl : OK

FP = 148-150 °C

GB-Bu351-1-2

46 g Zinkchlorid in 580 ml Ethylenchlorid lösen.

Schritt 1: 31 g Natriumborhydrid in 1800 ml Ethylacetat suspendieren und unter Rühren und N<sub>2</sub> tropfenweise mit der Zinkchlorid-Lsg versetzen. 20 h rühren.

02-3249-1-3

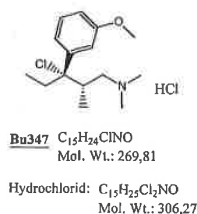
Harv. Ausbeute: 4,55 g Hydrochlorid

Ausbeute: 4,193 g Hydrochlorid = 91,71 % d. Theorie

Aussehen: beigefarbener Fest

FP: 167-170 °C

**GB-Bu347-1-2**



08.10.02

ckue

Projektcode: FHW99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 08. Oktober 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-Bu41 E x HCl	287,83		1,0	28,0	8,07	
Thionylchlorid						8,01

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift:

Apparatur: 500ml-Rundkolben, Magnetrührer.

Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

(+)-(2R,3R)-[3-Chloro-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (+22)

10g (35 mmol) (+1), hergestellt nach Beispiel 2, wurden bei Raumtemperatur mit 10 ml Thionylchlorid versetzt. Zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid wurde anschließend zwei Stunden Stickstoff über das Reaktionsgemisch geleitet. Nach erneuter Zugabe von 10 ml Thionylchlorid wurde das Reaktionsgemisch 12 Stunden stehen gelassen, bevor innerhalb von 2,5 Stunden überschüssiges Thionylchlorid mit Hilfe eines Stickstoffstromes erneut entfernt wurde. Nach Trocknung wurde der Rückstand in 10 ml eiskaltem 2-Butanon gelöst und unter Rühren mit 200 ml Ether und anschließend mit 140 ml Diisopropylether versetzt. Die überstehende Lösungsmittelphase wurde abdekantiert und das zurückbleibende Öl erneut in 10 ml 2-Butanon aufgenommen. Nach Zugabe von Impfkristallen wurden 300 ml Diisopropylether innerhalb von drei Stunden unter kräftigem Rühren zugetropfelt, wobei das Hydrochlorid auskristallisierte. Es wurden 9,8 g (91 % der Theorie) (22) erhalten.

Schmp: 120° C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{25} = +24,7^\circ$  (c = 1,01; Methanol)

Ausführung: Bu41 I E x HCl mit Thionylchlorid versetzen und 1 Stunde rühren bei Raumtemperatur. 2 Stunden lang Stickstoff überleiten, um überschüssiges Thionylchlorid zu entfernen. Wieder 8,0ml Thionylchlorid zugeben und 16 Stunden stehenlassen.

08.10.02  
Chue

09. OKTOBER 2002	GB-Bu347-1-2	08.10.02 Chue
------------------	--------------	---------------

Aufarbeitung: Erneut unter Rühren 2,5 Stunden lang Stickstoff überleiten und anschließend den Rückstand im Vakuum gründlich trocknen.

Hydrochlorid-Fällung: Den Rückstand in 8,0ml eisgekühltem Methylethylketon lösen und unter Rühren 159,6ml Diethylether und anschließend 111,5ml Diisopropylether zugeben. Die überstehende Lösungsmittelphase abdekantieren und das verbleibende Öl erneut in 8,0ml eisgekühltem Methylethylketon aufnehmen. Unter kräftigem Rühren 240ml Diisopropylether während 3 Stunden zutropfen. Das Hydrochlorid kristallisiert nicht aus; das Produkt ist ölig. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand gründlich im Vakuum trocknen. = 7,4g dunkelgrünes Öl. Sofort weiter umsetzen zu Bu351-1-1.

09.10.02  
Chue

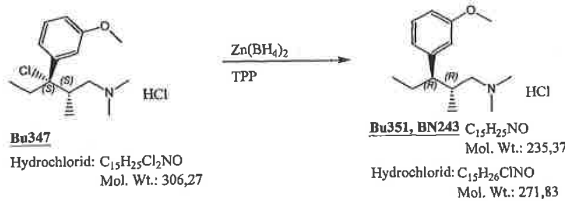
theor. Ausbeute: 8,59g Hydrochlorid  
Ausbeute (roh): m = 7,4g (entsprechen 86,15% der Theorie)  
Aussehen: dunkelgrünes Öl

09.10.02  
Chue

F:\SCHMMS\VOLESCHREIFEN\BU\BNBU41.DOC

2

GB-Bu351-1-2 (BN243)



09.10.02  
Chue

Datum: 19.11.02

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_

**VERTRAULICH**



Projekt: FHW, FKS

Laborbuch Nr. **0609**

31

Projektcode: FHW F99    Abgabecode:    Bearbeiter: M. Mueller    Datum: 08. Oktober 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-Bu347-1-1 x HCl	306,27		1,0	24,2	7,40	
Diethylether getrocknet						151,01
Zn(BH <sub>4</sub> )-Lösung						377,53
Triphenylphosphin					5,66	

**Apparatur:** 4000ml Dreihalskolben, 1000ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr, Eisbad.

Von der erhaltenen Zinkborhydridsuspension 377,5ml abdekantieren.

Stufe 2: Bu347 x HCl in 151ml Diethylether getrocknet rühren und unter N<sub>2</sub> tropfenweise mit 377,5ml Zinkborhydridlösung versetzen. 22 Stunden rühren.

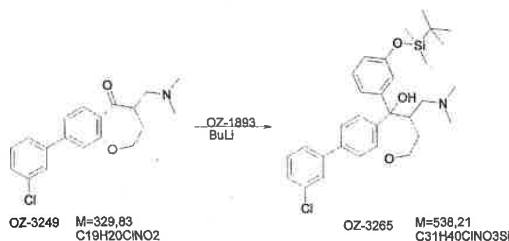
F:\SCHEMIS\CVORSCHRIFTEN\BU\_BMBJ\U251, BMBJ3.DOC

*5 Tage 10.10.02 due*

*09.10.02 due*

3

**OZ-3265-1-3**



*09.10.02 due*

Projektcode:    Abgabecode:    Bearbeiter: M. Mueller    Datum: 09. Oktober 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-1893	287,3		1,1	12,6	3,63	
THF p.a.						37,86
1,6M BuLi	64,06	0,68	1,1	12,6	7,89	
OZ-3249-1-3 freie Base	329,83		1,0	11,5	3,78	
THF p.a.						5,85

**Apparatur:** 250ml-Dreihalskolben, Kältebad, Magnetrührer, Thermometer, Tropftrichter, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

**Ausführung:** Aus OZ-3249-1-3 x HCl wird die Base freigesetzt. Das Hydrochlorid wird in H<sub>2</sub>O gelöst, mit Kaliumcarbonat alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat filtriert, eingengt und im Vakuum getrocknet.

OZ-1893 wird unter N<sub>2</sub> und Rühren in THF p.a. gelöst, auf -50°C gekühlt und tropfenweise mit BuLi versetzt. 45 Minuten nachrühren.

Die Base wird in THF p.a. gelöst und zum BuLi-Reagenz getropft. 2 Stunden bei -60°C rühren, dann langsam (über Nacht) auf Raumtemperatur erwärmen lassen.

*09.10.02 due*

Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



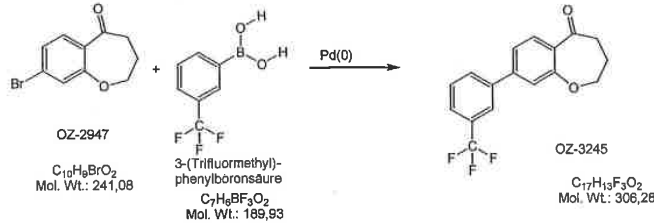
Projekt: FKS

Laborbuch Nr. 0609 \*\*

32

No. OZ-105E2 2002

OZ-3245-1-3



*19.10.02  
dave*

Projektcode: Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 11. Oktober 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-2947	241,09		1,0	16,6	4,00	
3-(Trifluormethyl)-phenylboronsäure	189,93		1,0	16,6	3,15	
Natriumcarbonat wasserfrei					5,03	
Toluol p.a.						108,09
dest. Wasser						45,09
Ethanol						22,70
Tetrakis(triphenylphosphin)Pd(0)					0,54	

**Apparatur:** 500ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Ölbad, Rückflußkühler, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

**Ausführung:** Alle Komponenten unter N<sub>2</sub> zusammengenben, zuletzt den Pd-Katalysator. Unter N<sub>2</sub> und Rühren 4 Stunden refluxieren. Über Nacht abkühlen lassen.

*Reinigen des Rohproduktes  
OZ-36 3265-1-3*

**Aufarbeitung:** Mit 15ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 50ml Wasser zersetzen. Die organische Phase abtrennen. Die wässrige Phase noch 2mal mit je 50ml Essigester extrahieren. Den Extrakt mit gesättigter NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 6,301g Rohprodukt.

*19.10.02  
dave*

**DC:** OZ-3265-1-3-1 Essigester/Methanol = 3/1

Säulenchromatographie von OZ-3265-1-3 Rohprodukt	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 10. Oktober 2002
Zu trennende Substanzmenge: 6,301g	
Säule:	1100ml Kiesegel 60; sauer Durchmesser: 7cm Länge: 28cm
Fließmittel: Essigester	Fraktionsschritte: 100ml
Vorlauf: 500ml	
Fraktionen: Fr. 6-23: 4,234g	
DC:	Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1 Detektion: UV, Jod

**theor. Ausbeute:** 6,17g  
**Ausbeute (roh):** m = 4,234g (entsprechen 68,62 % der Theorie)  
**Aussehen:** gelbes Öl

Datum: 19.10.02  
 Datum: 28. Feb. 2003

Unterschrift: [Signature]  
 Unterschrift: [Signature]

gelesen und verstanden



VERTRAULICH

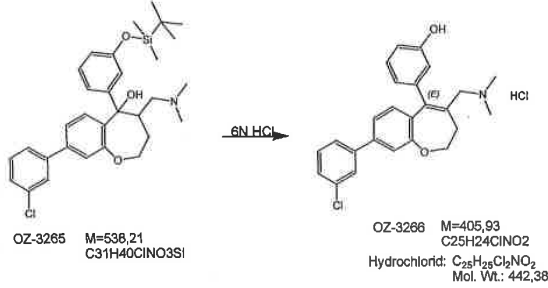
Projekt: FKS C99

Laborbuch Nr. 0609



33

OZ-3266-1-3



10.10.02  
due

Projektcode: FKSC99 Abgabecode: GRT2279Z Bearbeiter: M. Mueller Datum: 10. Oktober 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-3265-1-3	538,21	7,9	4,23	
6N HCl				78,67

Apparatur: 250ml-Rundkolben, Magnetrührer, Ölbad.

Ausführung: 60 Minuten bei 75°C Badtemperatur rühren. Abkühlen lassen.

Aufarbeitung: Mit 6N NaOH alkalisieren, 3mal mit je 50ml Essigester extrahieren. Den kirschroten Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 2,778g Base.

DC: OZ-3266-1-3-1: Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

Hydrochlorid-Fällung: Die Base in Methylethylketon und Tetrahydrofuran suspendieren und unter Rühren TMCS zugeben. Über Nacht rühren.

M. No. 02	OZ-3245-1-3	10.10.02	due
-----------	-------------	----------	-----

Aufarbeitung: Mit 50ml Essigester und 50ml ges. NaCl-Lösung verdünnen, die organische Phase abtrennen. Die wässrige Phase noch 3mal mit je 100ml Essigester extrahieren. Den Extrakt aussalzen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 5,975g braunes Öl

DC: OZ-3245-1-3-1 Fließmittel: Ether / n-Hexan = 1 / 1



11.10.02  
due

theor. Ausbeute: 5,082g  
 Rohausbeute: m = 5,975g (entsprechen > 100% der Theorie)  
 Aussehen: braunes Öl.

Datum: 19.11.02 Unterschrift:   
 Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FKS

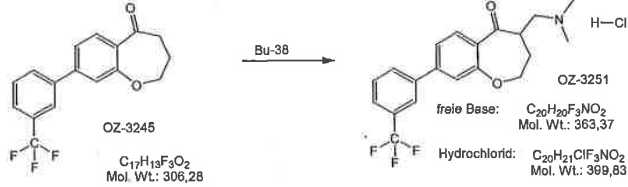
Laborbuch Nr. 0609 \*\*



34

OZ-3251-1-2

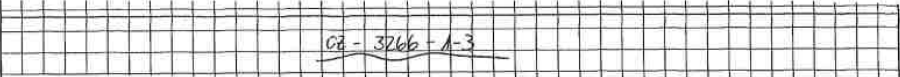
M. 10.02  
Olse



Projektcode: FKSC99		Abgabecode:		Bearbeiter: M. Mueller		Datum: 11. Oktober 2002	
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]	
OZ-3245-1-3	306,28		1,0	16,6	5,08		
Bu-38	94,56		1,0	16,6	1,57		
Acetonitril p.a.							59,38
Acetylchlorid							0,13

Apparatur: 250ml Rundkolben, Magnetrührer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr

Ausführung: 3 Tage bei Raumtemperatur rühren.



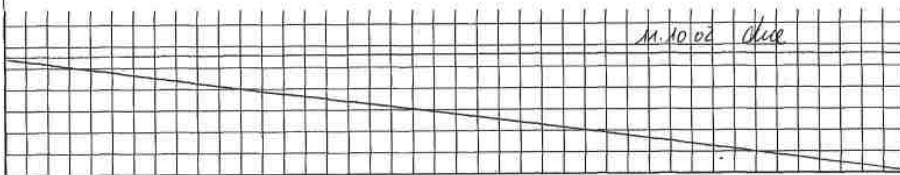
Ca 100ml Diethylether zugeben und 1 Stunde rühren. Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. Lt. DC ist das Hydrochlorid unsauber. Einmaliges Waschen mit Essigester führt auch nicht zu sauberem Produkt. Den Feststoff mit Methanol aus der Fritte lösen, mit der Mutterlauge vereinen, einengen und im Vakuum trocknen. Die Base freisetzen (= 2,239g) und mittels SC reinigen.

M. 10.02  
Olse

Säulenchromatographie von OZ-3266-1-3 Base	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 11.10.2002
Zu trennende Substanzmenge: 2,239g	
Säule:	200ml Kieselgel 60; sauer
	Durchmesser: 4cm
	Länge: 16cm
Fließmittel: Essigester	
Vorlauf: 250ml	Fraktionsschritte: 25ml
Fraktionen:	
Fr.22-70: 1,143g	
DC:	Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1
	Detektion: UV, Jod

F:\SCM\MSVORSCHRIFTEN\OZ-3200 BIS OZ-3299\OZ-3250 BIS OZ-3299\OZ-3266.DOC

3



Datum: 19.11.02      Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003      gelesen und verstanden      Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FHW, FKS

Laborbuch Nr. **0609** \*\*

35

14 OKTOBER 2002

GZ-375A-1-2

**Aufarbeitung:** Unter Eiskühlung 34,9ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zutropfen. Die Phasen trennen. Die Etherphase 2mal mit ges. NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. Man erhält 0,115g eines Amin-Boran-Komplexes. Die wässrige Phase (pH = 1) mit 6N NaOH auf pH8 stellen und 2mal mit Diethylether extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, mit dem ersten Extrakt vereinen, einengen und im Vakuum trocknen. = 4,025g dunkelbraunes Öl.

**Freisetzen der Base:** Das Öl in 78ml Methanol getrocknet lösen, mit 4,14g Triphenylphosphin versetzen und 18 Stunden unter Rückfluß rühren.

14.10.02  
Olue

OZ-375A-1-3

**Hydrochlorid-Fällung:** 1,143g Base (entsprechen 2,81mmol) in 5,76mlMethylethylketon und 5,76ml Tetrahydrofuran suspendieren und unter Rühren zunächst einen Tropfen Wasser und dann 0,36ml (entsprechen 2,81mmol) TMCS zugeben. 1 Stunde rühren. Ca 50ml Diethylether zugeben und 1 Stunde rühren. Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und 1 Stunde trockensaugen. = 0,956g Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 0,175g gelbes Öl

14.10.02  
Olue

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3266-1-3-9 HCl: OK.

OZ-375A-1-2

**Aufarbeitung:** Das Lösungsmittel bis fast zur Trockne abdestillieren, dann ca 150ml Diethylether zugeben und 1 Stunde rühren. Vom Feststoff absaugen, diesen mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 5,823g Die Mutterlauge verwerfen.

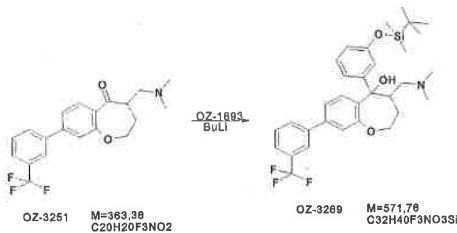
**DC:** OZ-3251-1-2-1 Essigester/Methanol = 3 / 1

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3251-1-2-2: OK

14.10.02  
Olue

15 OKTOBER 2002

**OZ-3269-1-2**



15.10.02  
Olue

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH



Projekt: FKS

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

36

Projektcode: FKSC99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 15. Oktober 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-3251 Base	363,38		1,0	14,2	5,15	
THF p.a.						7,22
OZ-1893	287,3		1,1	15,6	4,48	
THF p.a.						46,74
1,6M BuLi	64,06	0,68	1,1	15,6		9,74

15.10.02  
Blue

Apparatur: 250ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Thermometer, Tropftrichter, N<sub>2</sub>, Trockenrohr

**Ausführung:** Aus OZ-3251 x HCl wird die Base freigesetzt. Das Hydrochlorid wird in H<sub>2</sub>O gelöst, mit Kaliumcarbonat alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Der Extrakt wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat filtriert, eingengt und im Vakuum getrocknet.  
OZ-1893 wird unter N<sub>2</sub> und Rühren in THF p.a. gelöst, auf -50°C gekühlt und tropfenweise mit BuLi versetzt. 30 Minuten nachrühren.  
Die Base wird in THF p.a. gelöst und zum BuLi-Reagenz getropft.  
2 Stunden bei -60°C rühren, dann über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmen lassen.

OZ - 3251 - 1-2						
-----------------	--	--	--	--	--	--



15.10.02  
Blue

**theor. Ausbeute:** 6,63g  
**Ausbeute:** m = 5,823g (entsprechen 87,8 % der Theorie)  
**Aussehen:** beige-rotlicher, metallisch glänzender Feststoff  
**Fp:** 160-162°C

F:\SCM\MSCVORSCHRIFTEN\OZ-3200 BIS OZ-3299\OZ-3250 BIS OZ-3299\OZ-3251.DOC

2

15.10.02 Blue						
16. OKTOBER 2002 OZ - 3269 - 1+2						

16.10.02  
Blue

**Aufarbeitung:** Mit 10ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 50ml Wasser zersetzen. Die organische Phase abtrennen, die wässrige noch 2mal mit je 50ml Essigester extrahieren. Den Extrakt mit gesättigter NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 8,297g

--	--	--	--	--	--	--

Datum: 19.11.02      Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003      gelesen und verstanden      Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



37

GB-Bu351-1-2

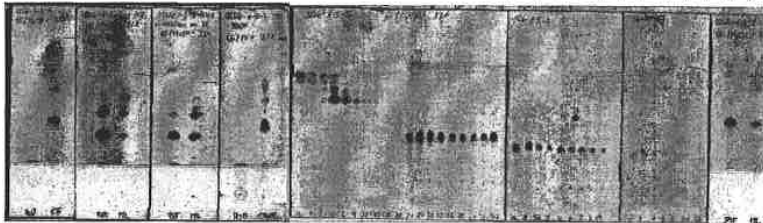
Das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abziehen und den Rückstand mit 55ml 5%iger Salzsäure versetzen. Die Salzsäure-Phase 2mal mit je 100ml Diethylether waschen. Anschließend die Salzsäure-Phase unter Eiskühlung mit 6N NaOH alkalisieren (pH9) und 2mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 3,559g Base.

16.10.02

Hydrochlorid-Fällung: 3,559g (entsprechen 15,13mmol) Base in 22,5ml Methylglykolen lösen. Unter Rühren erst 0,30ml Wasser und dann 1,91ml (entsprechen 15,13mmol) TMCS zugeben und im Eisbad rühren. Nach 15 Minuten ist das Hydrochlorid als weißer Feststoff angefallen. 25ml Diethylether zugeben und weitere 15 Minuten rühren. Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und über Nacht trockensaugen.

due

02-3266-1-3



16.10.02

due

Abgabe: 0,940g als GRT2279Z #01

theor. Ausbeute: 3,19g Base  
3,48g Hydrochlorid  
Ausbeute (roh): m = 0,940g (entsprechen 27,0 % der Theorie)  
Aussehen: schwach lachsfarbener Feststoff  
Fp: 208-210°C

16.10.02 due

17 OKTOBER 2002

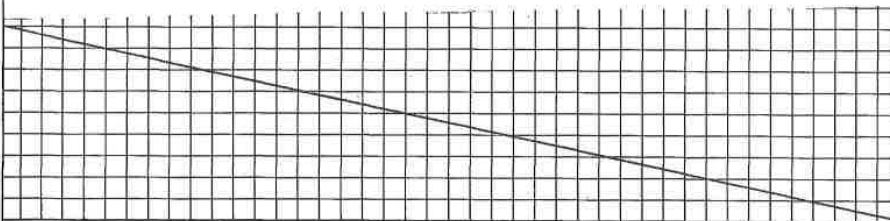
GB-Bu351-1-2

Man erhält 3,761g Hydrochlorid; Fp = 146-148°C.  
Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 0,475g

17.10.02

due

DC: GB-Bu351-1-2-1 Fließmittel: Essigester / Methanol = 1 / 1  
1H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
GB-Bu351-1-2-2:



Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

Projekt: FKS

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



38

OZ-3269-1-2

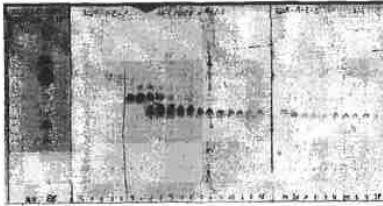
DC: Essigester / Methanol = 3 / 1  
OZ-3269-1-2-1

<b>Säulenchromatographie von OZ-3269-1-2 Rohprodukt</b>	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 17.10.2002
Zu trennende Substanzmenge: 8,297g	
Säule:	1200ml Kieselgel 60; sauer Durchmesser: 7cm Länge: 33,5cm
Fließmittel: Essigester	
Vorlauf: 600ml	Fraktionsschritte: 100ml
Fraktionen: 5-28: 6,407g	
DC:	Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1 Detektion: UV, Jod Vergleichssubstanzen:

F:\SC\MSCVORSCHRIFTEN\OZ-3200 BIS OZ-3299\OZ-3250 BIS OZ-3299\OZ-3269.DOC

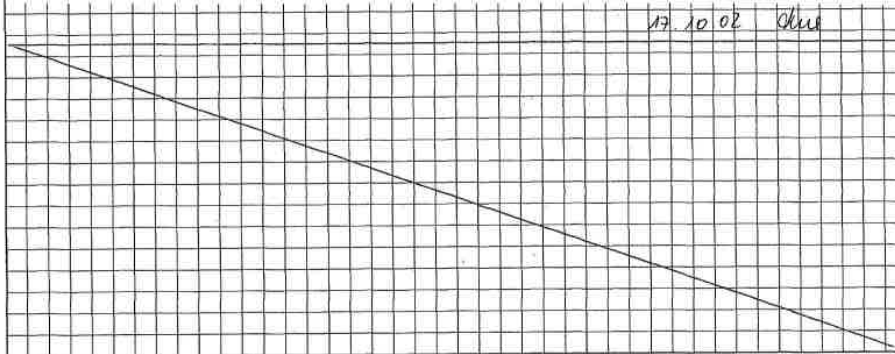
2

*17.10.02  
Mue*



theor. Ausbeute: 8,10g  
Ausbeute (roh): m = 6,407g (entsprechen 79,10 % der Theorie)  
Aussehen: gelbes Öl

*17.10.02 Mue*



Datum: 19.11.02

Unterschrift: *Mue*

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: *Mue*

VERTRAULICH

Projekt: FKS

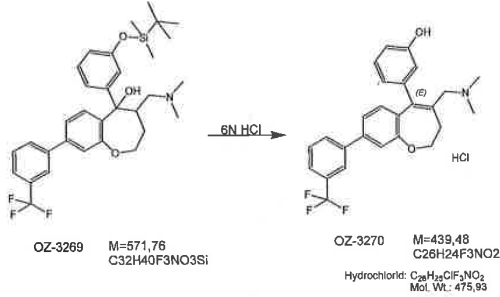
Laborbuch Nr. 0609



39

18. OKTOBER 2002

OZ-3270-1-2



18.10.02

due

Projektcode: FKSC99 Abgabecode: GRT2281Z Bearbeiter: M. Mueller Datum: 18.10.2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-3269-1-2	571,76	11,2	6,41	
6N HCl				112,06

Apparatur: 250ml-Rundkolben, Magnetrührer, Wasserbad.

Ausführung: Bei 80°C Badtemperatur unter DC-Kontrolle rühren. Nach 1 Stunde ist ein Feststoff angefallen.

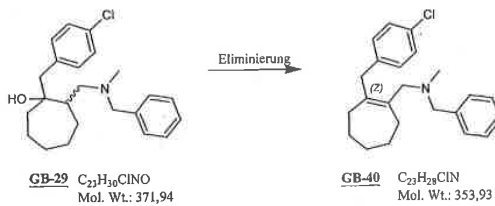
Aufarbeitung: Nach 3 Stunden vom Feststoff absaugen. Diesen mit Diethylether gründlich waschen und trockensaugen. = 4,508g

DC: OZ-3270-1-2-1 Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3270-1-2-3 Hydrochlorid:

		18.10.02		due	
21. OKTOBER 2002					

GB-40-1-1



21.10.02

due

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH



Projekt: FKS

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

40

Projektcode: FKSC99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 21.10.2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-29-1-1	371,94		1,0	40,3	15,00	
HBr 33% in Essigsäure						158,66

Apparatur: 500ml-Rundkolben, Magnetrührer.

Ausführung: GB-29-1-1 mit HBr / Eisessig versetzen und bei Raumtemperatur 2,5 Stunden rühren.

Aufarbeitung: Die klare Lösung bei 35°C Badtemperatur auf ca 1/3 einengen. 32ml Methyläthylketon und 190ml Diethylether zugeben. 30 Minuten rühren. Das Lösungsmittel bis zur Trockne abziehen und den öligen Rückstand in 190ml Methyläthylketon aufnehmen. Dabei fällt ein heller Feststoff an. 30 Minuten rühren. Vom Feststoff absaugen und diesen trockensaugen. Die Mutterlauge bis zur Trockne einengen.

21.10.02  
Mue

22.10.02	OZ-3270-1-2	27.10.02	Mue
----------	-------------	----------	-----

Die Base mit Kaliumcarbonat freisetzen, mit Essigester und Tetrahydrofuran extrahieren, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 3,697g Base

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3270-1-2-4 Base:

Hydrochlorid-Fällung: 3,680g Base (entsprechen 8,37mmol) in 12,5ml Methyläthylketon suspendieren und unter Rühren mit 0,17ml Wasser und 1,06ml (entsprechen 8,37mmol) TMCS versetzen. Bei Zugabe von TMCS geht die Base in Lösung und sofort danach fällt das Hydrochlorid an. Ca 30ml Diethylether zugeben und 30 Minuten rühren. Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 3,717g schwach lachsfarbener Feststoff B; Pp = 222-223°C, sint. ab 200°C

22.10.02  
Mue

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3270-1-2-7 Hydrochlorid B:

	GB-40-1-1		
--	-----------	--	--

DC: GB-40-1-1-1 Fließmittel: Essigester / Methanol / n-Hexan = 1 / 1 / 1

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
GB-40-1-1-2, Feststoff A:

Die Mutterlauge A-1 90 Minuten unter Rückfluß rühren. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand im Vakuum trocknen.

Den Feststoff A in 50ml Methyläthylketon aufnehmen und ebenfalls 90 Minuten unter Rückfluß rühren. Vom angefallenen Feststoff absaugen; diesen einmal mit Methyläthylketon waschen und trockensaugen. = 0,337g weißer Feststoff B.

Die Mutterlauge B einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 0,825g Mutterlauge B  
Lt. DC sind Feststoff B und Mutterlauge B identisch.

22.10.02  
Mue

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
GB-40-1-1-4 Feststoff B:

Feststoff B und Mutterlauge B vereinen und mit Kaliumcarbonat / Dichlormethan die Base freisetzen. = 0,767g Base B.  
Von Mutterlauge A mit Kaliumcarbonat / Dichlormethan die Base freisetzen. = 12,843g Base A

F:\SCH\MSCVORSCHRIFTEN\GB-1 BIS GB-99\GB-40.DOC

1

		22.10.02	Mue
--	--	----------	-----

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]



VERTRAULICH

Projekt: FKS

Laborbuch Nr. **0609** \*\*



41

23.10.2002	<u>GB-40-1-1</u>
------------	------------------

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
 021023.005: GB-40-1-1-8 Base B: Ein Diastereomer des exocyclischen Olefins.

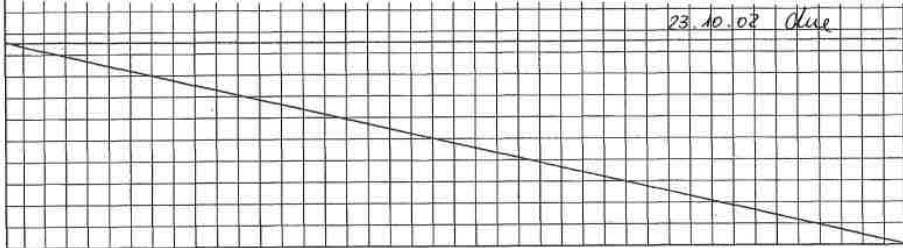
<b>1. Säulenchromatographie von Base A</b>	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 23.10.2002
Zu trennende Substanzmenge: 12,843g	
Säule:	1400ml Kieselgel 60; sauer Durchmesser: 7cm Länge: 39,5cm
Fließmittel: Essigester / n-Hexan = 1 / 8	
Vorlauf: 1100ml	Fraktionsschritte: 110ml
Fraktionen: 2: 1,276g 3-10: → 2. SC 11-19: 0647g → NMR 22: 0,598g → NMR	
DC:	Fließmittel: Essigester / n-Hexan = 1 / 5 Detektion: UV, Jod Vergleichssubstanzen:

23.10.02


Olue

<b>2. Säulenchromatographie von Fr.3-10, 1.SC</b>	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 23.10.2002
Zu trennende Substanzmenge: Fr.3-10, 1.SC	
Säule:	1400ml Kieselgel 60; sauer Durchmesser: 7cm Länge: 39,5cm
Fließmittel: Essigester / n-Hexan = 1 / 5	
Vorlauf: 600ml	Fraktionsschritte: 100ml
Fraktionen: 2: 0,142g → NMR 3: 0,557g Misch 4-7: 5,829g 8-22: 1,832g	
DC:	Fließmittel: Essigester / n-Hexan = 1 / 5 Detektion: UV, Jod Vergleichssubstanzen:

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
 021023.020: GB-40-1-1-13 Fr.11-19, 1.SC (3.Fleck): Ein Diastereomer des exocyclischen Olefins.  
 Entspricht Base B.  
 021023.021: GB-40-1-1-14 1.SC Fr.22, (4.Fleck): sieht dem Produkt am ähnlichsten!  
 021023.022: GB-40-1-1-15 2.SC Fr.2, (1.Fleck): evtl. 1,7-Olefin.



Datum: <u>19.11.02</u>	Unterschrift: <u>[Signature]</u>
Datum: <u>28. Feb. 2003</u>	gelesen und verstanden Unterschrift: <u>[Signature]</u>

**VERTRAULICH**  42

Projekt: FHW, FKS Laborbuch Nr. **0609**

24 + 25. 10. 2002	Computerarbeit + Aufräumarbeiten	25. 10. 02 <i>du</i>
28. OKTOBER 2002	<u>GB-40-1-1</u>	

LC/MS: GB-40-1-1-16 1.SC Fr.22: Di gew. Holmasse wurde gefunden.

28.10.02  
*du*

**Hydrochlorid-Fällung: von 1.SC Fr.22**  
 0,579g Base (entsprechen 1,636mmol) in 2,44ml Methyläthylketon lösen und unter Rühren und N<sub>2</sub> mit 0,03ml Wasser und 0,21ml TMCS versetzen. Nach 15 Minuten rühren ca 25ml Diethylether zugeben und weiter über Nacht rühren.

29. OKTOBER 2002	<u>GB-40-1-1</u>	28.10.02 <i>du</i>
------------------	------------------	--------------------

29.10.02  
*du*

Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. Den im Kolben verbleibenden Rückstand 30 Minuten in Diethylether rühren und dann ebenso absaugen. = 0,542g hellbrauner Feststoff. (Das DC zeigt mehrere Flecken)  
 Die Mutterlauge aufbewahren.

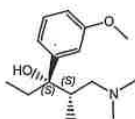
**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
 : GB-40-1-1-18 1.SC Fr.22 HCl: ?

R:\CPD\LABOR\_HILFSSCHÜTZER\REAKTION\GB-1 BIS GB-100\GB-40.DOC 2

### GB-Bu41 I E (BN68)

#### Hydrochlorid-Fällung

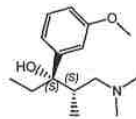
29.10.02  
*du*



**Bu41 I E**

Base: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
 Mol. Wt.: 251,36

Hydrochlorid-Fällung →



**Bu41 I E, BN68**

Hydrochlorid: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>2</sub>  
 Mol. Wt.: 287,83

Projektcode: FHW99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 29. Oktober 2002

Hydrochlorid-Fällung	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [ml]
Base, HPLC-Fr. II	251,36	8,80	35,01	
Methyläthylketon				52,27
Wasser				0,70
Trimethylchlorasilan			35,01	4,43

**Apparatur:** 250ml-Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Thermometer.

**Ausführung:** Die Base in Methyläthylketon lösen und unter Rühren zunächst mit Wasser und dann tropfenweise m TMCS versetzen. Die Temperatur steigt dabei auf 41°C an. 30 Minuten rühren. Es fällt kein Feststoff an, die Lösung ist klar und farblos.  
 Am Rotationsverdampfer etwa die Hälfte des Lösungsmittels abziehen. Unter Rühren 35ml Diethylether zutropfen. Dabei ölt das Hydrochlorid aus. Den Diethylether am Rotationsverdampfer abziehen; hierbei fällt das Hydrochlorid als Feststoff an. Mit ca 30ml Diethylether verdünnen und 30 Minuten im Eisbad rühren.

Datum: <u>19. 11. 02</u>	Unterschrift: <u><i>[Signature]</i></u>
Datum: <u>28. Feb. 2003</u>	Unterschrift: <u><i>[Signature]</i></u>
gelesen und verstanden	

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. 0609



43

**Aufarbeitung:** Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 9,083g weißer Feststoff.  
Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. Den verbliebenen Feststoff in Diethylether 30 Minuten im Eisbad rühren. Der Rückstand bleibt ölig und wird verworfen.

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
: GB-Bu41 1 E x HCl: 0L.

**theor. Ausbeute:** 10,077g Hydrochlorid

**Ausbeute (roh):** m = 9,083g (entsprechen 90,14% der Theorie)

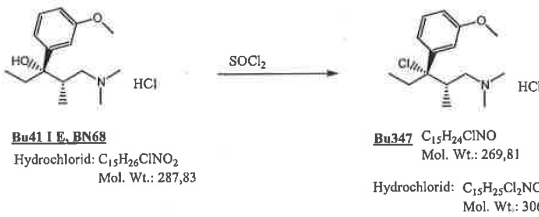
**Aussehen:** weißer Feststoff

**Fp:** 150-151°C

29.10.02  
duw

30	OKTOBER 2002
----	--------------

### GB-Bu347-1-3



30.10.02  
duw

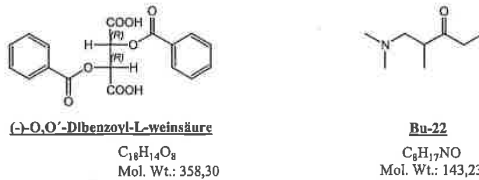
Projektcode: FHW99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 30. Oktober 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-Bu41 1 E x HCl	287,83		1,0	31,6	9,08	
Thionylchlorid						9,02

**Apparatur:** 500ml-Rundkolben, Magnetrührer.  
**Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:**

**Ausführung:** Bu41 1 E x HCl mit Thionylchlorid versetzen und 1 Stunde rühren bei Raumtemperatur. 2 Stunden lang Stickstoff überleiten, um überschüssiges Thionylchlorid zu entfernen. Wieder 9ml Thionylchlorid zugeben und 16 Stunden stehenlassen.

### Freisetzung der Base aus dem (+)-BU-22-Dibenzoylweinsäuresalz (FLUKA-Vorschrift)



30.10.02

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

44

Projektcode: FHW199      Abgabecode:      Bearbeiter: M. Mueller      Datum: 30.10.2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu-22 DBW-Salz	501,53		1,0	443,44	222,40	
tert.-Butylmethylether						1512,3
Diethylamin	73,14	0,704	2,0	886,89	64,87	92,1

Apparatur: 2000ml EHK, Magnetrührer, Ölbad

Ausführung: Das Bu-22-L(-)-DBW-Salz in tert.-BME suspendieren und auf 40°C erwärmen und tropfenweise mit Diethylamin versetzen. 3 Stunden bei 40°C rühren. Über Nacht im Kühlschrank aufbewahren.

30.10.02  
duse

30.10.02  
duse

31.10.02      GB-Bu22

Aufarbeitung: Vom Feststoff absaugen; diesen zweimal mit 300ml tert.-BME nachwaschen. = Dibenzoylweinsäure  
Das Filtrat bei 35°C Badtemperatur und 420mbar einengen, zum Schluss im Hochvakuum bei RT trocknen. = 57,4g leicht gelbliches Öl. Über Nacht im Kühlschrank lagern.

HPLC: Enantiomeren-Reinheit: 92,1% (+)- und 7,9% (-)-Enantiomer

31.10.02  
duse

GB-Bu347-1-3

Aufarbeitung: Erneut unter Rühren 2,5 Stunden lang Stickstoff überleiten und anschließend den Rückstand im Vakuum trocknen.

Hydrochlorid-Fällung: Den Rückstand in 200ml Diethylether aufrühren und anschließend den Überstand abdekantieren Das Öl erneut in 200ml Diethylether aufnehmen und über Nacht im Kühlschrank lagern.

31.10.02  
duse

31.10.02  
duse

14 NOVEMBER 2002      GB-Bu347-1-3

Das Lösungsmittel abziehen und den öligen Rückstand im Vakuum (0,5mbar) trocknen.  
Das Öl in ca 300ml Diethylether aufrühren und abdekantieren. Den Rückstand in 15ml Methylethylketon lösen und unter Rühren und Eisbadkühlung 180ml Diethylether und anschließend 270ml Diisopropylether zutropfen und weiter über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

04.11.02  
duse

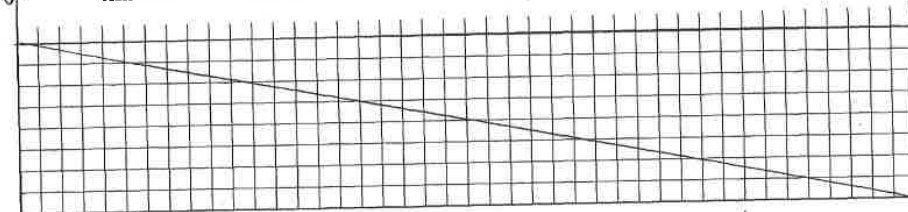
04.11.02  
duse

05 NOVEMBER 2002      GBu22

→ Durch Fällung mit (-)-O,O'-Dibenzoylweinsäure aufreinigen!

theor. Ausbeute: 63,5g Base  
Ausbeute (roh): 57,4g (entsprechen 90,4% der Theorie)  
Aussehen: klares Öl

05.11.02  
duse



Datum: 19.11.02

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

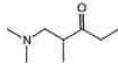
Projekt: FHW

Laborbuch Nr. " 0609 "

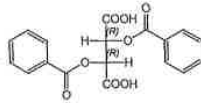


46

**OZ-Bu22-1-2**  
**Racematspaltung**



**Bu-22**  
 $C_8H_{17}NO$   
 Mol. Wt.: 143,23



**(-)-O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäure**  
 $C_{18}H_{14}O_8$   
 Mol. Wt.: 358,30

05.11.02  
*due*

Abgabecode: \_\_\_\_\_ Bearbeiter: M. Mueller Datum: 05.11.2001

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu22 Base	143,23		1,0	400,8	57,40	
L-(-)-Dibenzoylweinsäure-hydrat	376,1		1,0	400,8	150,72	
Methanol						561,06

**Apparatur:** 2l-Dreihalskolben, KPG-Rührer, Thermometer, Ölbad, Tropftrichter

**Ausführung:** Unter Rühren bei 33-37°C die Dibenzoylweinsäure in 400ml Methanol lösen. Bu22 zutropfen (schwach exotherm).  
 3 Tage bei 33-37°C rühren.

*48-31347-1-5*

Vom angefallenen Feststoff absaugen; diesen mit Diethylether waschen und an der Luft trockensaugen. Den im Kolben verbleibenden Rückstand aufkratzen und in Diethylether rühren. Wiederum absaugen und wie zuvor waschen und trockensaugen. Der Feststoff ist stark hygroskopisch diesen mit Methanol aus der Fritte lösen, das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand im Vakuum trocknen. Den Rückstand unter starkem Rühren mit Diisopropylether versetzen und über Nacht bei Raumtemperatur weiterrühren.

05.11.02  
*due*

*06 NOVEMBER 2002* *05.11.02* *due*  
*48-31347-1-3*

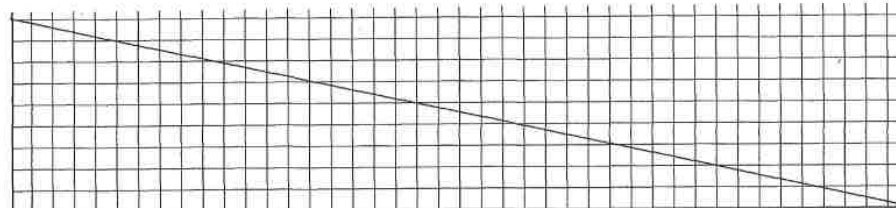
Das Produkt beginnt zu kristallisieren. Das Lösungsmittel vollständig abziehen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 9,5g grün-grauer Feststoff.

**theor. Ausbeute:** 9,076g Hydrochlorid  
**Ausbeute (roh):** m = 9,5g (entsprechen >100% der Theorie)  
**Aussehen:** grau-grüner Feststoff

06.11.02  
*due*

F:\CPFDLABOR\1\MUELLER\VORSCHRIFTEN\BU\BINBU347.DOC

3

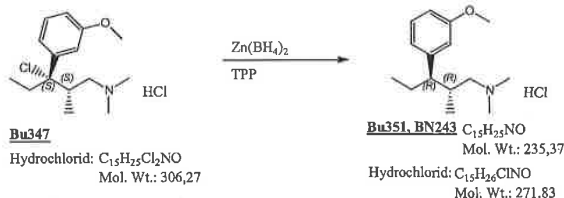


Datum: 19.11.02 Unterschrift: *[Signature]*  
 Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden Unterschrift: *[Signature]*

GB-Bu351-1-3

GB-Bu351-1-3 (BN243)

06.11.02  
Chua



Projektcode: FHW F99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 06. November 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-Bu347-1-1 x HCl	306,27		1,0	29,4	9,00	
Diethylether getrocknet						183,66
Zn(BH <sub>4</sub> )-Lösung						459,15
Triphenylphosphin					6,89	

**Apparatur:** 4000ml Dreihalskolben, 1000ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr, Eisbad.  
**Ausführung:** Zinkchlorid ist stark hygroskopisch. Es wird bei 70°C und Vakuum über Nacht in der Trockenpistole getrocknet. 48,3 g getrocknetes Zinkchlorid werden in 600ml Diethylether getrocknet gelöst und über Natriumsulfat filtriert.

**Stufe 1:** 32,5g Natriumborhydrid in 1700ml Diethylether getrocknet suspendieren und unter Rühren und N<sub>2</sub> tropfenweise mit der Zinkchlorid-Lösung versetzen. 5 Tage bei Raumtemperatur rühren.

Von der erhaltenen Zinkborhydridsuspension 460ml abdekantieren.

**Stufe 2:** Bu347 in Diethylether getrocknet suspendieren und unter Rühren und N<sub>2</sub> tropfenweise mit 460ml Zinkborhydridlösung versetzen. 5 Tage rühren.

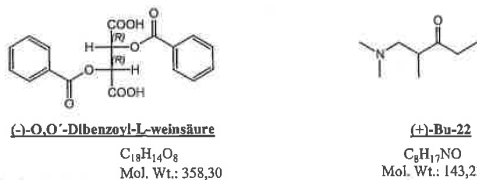
06.11.02 Chua

08.11.02

GB-Bu22

2.Freisetzung der Base aus dem Dibenzoylweinsäuresalz (FLUKA-Vorschrift)

08.11.02  
Chua



Datum: 19.11.02  
Datum: 28. Feb. 2003

Unterschrift: [Signature]  
Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. " 0609 "

47

Projektcode: FHW199	Abgabecode:	Bearbeiter: M. Mueller			Datum: 08.11.2002	
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
BU-22 DBW-Salz	501,53		1,0	195,96	98,28	
tert.-Butylmethylether						668,3
Diethylamin	73,14	0,704	2,0	391,92	28,67	40,7

08.11.02  
due

Apparatur: 1000ml EHK, Magnetrührer, Ölbad

Ausführung: Das DBW-Salz in tert.-BME suspendieren, auf 40°C erwärmen und tropfenweise mit Diethylamin versetzen. 3 Stunden bei 40°C rühren. Über Nacht im Kühlschrank aufbewahren.

<del>GB-BU22-1-2</del>						
------------------------	--	--	--	--	--	--

Aufarbeitung: Langsam auf Raumtemperatur abkühlen lassen. Vom Feststoff absaugen; diesen 2mal mit je 80ml Methanol waschen und übers Wochenende trockensaugen. Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen.

08.11.02  
due

08.11.02 due						
<del>GB-BU22-1-2</del>						
11. NOVEMBER 2002						
MAN ERHÄLT 169,7g WEISSEN FEST UND 29,1g ML.						
THEOR AB: 201g						
ANSBEUTE: 198,8g $\approx$ 98,9% d. Th.						
<del>GB-BU351-1-3</del>						

Von der erhaltenen Zinkborhydridsuspension 460ml abdekantieren.

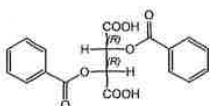
Stufe 2: Bu347 in Diethylether getrocknet suspendieren und unter Rühren und N<sub>2</sub> tropfenweise mit 460ml Zinkborhydridlösung versetzen. 3 Tage rühren.

11.11.02  
5 due

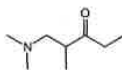
R:\CPD\LABOR\_IMMUELLER\VORSCHRIFTEN\BU\BNBU351\_BN243.DOC

geänd. 11.11.02 due

### 3.2. Freisetzung der Base aus dem Dibenzoylweinsäuresalz (FLUKA-Vorschrift)



**(-)-O,O'-Dibenzoyl-L-wineinsäure**  
C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>  
Mol. Wt.: 358,30



**(+)-Bu-22**  
C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO  
Mol. Wt.: 143,23

11.11.02  
due

Datum: 11.11.02	gelesen und verstanden	Unterschrift:
Datum: 28. Feb. 2003		Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. 0609

48

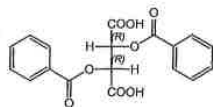
Projektcode: FHW199	Abgabecode:	Bearbeiter: M. Mueller			Datum: 08.11.2002	
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
BU-22 DBW-Salz, Mutterlauge	501,53		1,0	58,02	29,10	
tert.-Butylmethylether						197,8
Diethylamin	73,14	0,704	2,0	116,04	8,49	12,0

Apparatur: 1000ml EHK, Magnetrührer, Ölbad

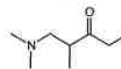
Ausführung: Das DBW-Salz in tert.-BME suspendieren, auf 40°C erwärmen und tropfenweise mit Diethylamin versetzen. 3 Stunden bei 40°C rühren. Über Nacht im Kühlschrank aufbewahren.

11.11.02  
Chue

geänd. 11.11.02 Chue  
4.3. Freisetzung der Base aus dem Dibenzoylweinsäuresalz (FLUKA-Vorschrift)



(-)-O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäure  
C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>8</sub>  
Mol. Wt.: 358,30



(+)-Bu-22  
C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO  
Mol. Wt.: 143,23

11.11.02  
Chue

Projektcode: FHW199	Abgabecode:	Bearbeiter: M. Mueller			Datum: 11.11.2002	
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
BU-22 DBW-Salz, Feststoff	501,53		1,0	338,36	169,70	
tert.-Butylmethylether						1153,9
Diethylamin	73,14	0,704	2,0	676,73	49,50	70,3

Apparatur: 2000ml EHK, Magnetrührer, Ölbad

Ausführung: Das DBW-Salz in tert.-BME suspendieren, auf 40°C erwärmen und tropfenweise mit Diethylamin versetzen. 3 Stunden bei 40°C rühren. Über Nacht im Kühlschrank aufbewahren.

11.11.02 Chue  
13. NOVEMBER 2002  
2. FREISETZUNG

**Anarbeitung:** Vom Feststoff absaugen; diesen zweimal mit 300ml tert.-BME nachwaschen. = Salz der Dibenzoylweinsäure → werfen.  
Das Filtrat bei 35°C Badtemperatur und 420mbar einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 25,4g leicht gelbliches Öl. Über Nacht im Kühlschrank lagern.

**HPLC:** Enantiomeren-Reinheit: 94,1 / 5,9 %

13.11.02  
Chue

3. FREISETZUNG:

**Anarbeitung:** Vom Feststoff absaugen; diesen zweimal mit 100ml tert.-BME nachwaschen. = Salz der Dibenzoylweinsäure → werfen.  
Das Filtrat bei 35°C Badtemperatur und 420mbar einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 5,2g gelbes Öl. Über Nacht im Kühlschrank lagern.

**HPLC:** Enantiomeren-Reinheit: 56,6 / 43,4 %

13.11.02  
Chue

Datum: 19.11.02 Unterschrift: [Signature]  
Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden Unterschrift: [Signature]



VERTRAULICH



Projekt: FWW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

49

1. FREISETZUNG:

**Aufarbeitung:** Vom Feststoff absaugen; diesen zweimal mit 300ml tert.-BME nachwaschen. = Salz der Dibenzoylweinsäure → verwerfen.  
Das Filtrat bei 35°C Badtemperatur und 420mbar einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen.  
= 41,6g leicht gelbliches Öl. Über Nacht im Kühlschrank lagern.

13.11.02

due

**HPLC:** Enantiomeren-Reinheit: 98,7 / 1,3 %

13.11.02 due

14. NOVEMBER 2002

GB-BU 351-A-3

**Aufarbeitung:** Unter Eiskühlung 36,6ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zutropfen. Es bildet sich eine starke Emulsion. Das Reaktionsgemisch über eine Fritte absaugen und den gelartigen Rückstand 2mal mit je 50ml Diethylether waschen. Im Filtrat die Phasen trennen. Die wässrige Phase einmal mit 200ml Diethylether waschen. Die Etherphase 2mal mit je 25ml ges. NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. Man erhält 7,1g eines Amin-Boran-Komplexes.

14.11.02

due

**Freisetzen der Base:** Den Amin-Boran-Komplex in 97ml Methanol getrocknet lösen, mit 7,3g Triphenylphosphin versetzen und 18 Stunden unter Rückfluß rühren.

GB-BU 22

2. FREISETZUNG:

**theor. Ausbeute:** 28,06g Base  
**Ausbeute (roh):** 25,4g (entsprechen 90,5 % der Theorie)  
**Aussehen:** klares Öl

14.11.02

due

3. FREISETZUNG:

**theor. Ausbeute:** 8,3g Base  
**Ausbeute (roh):** 5,2g (entsprechen 62,65 % der Theorie)  
**Aussehen:** gelbes Öl

4. FREISETZUNG:

**theor. Ausbeute:** 48,46g Base  
**Ausbeute (roh):** 41,6g (entsprechen 85,8% der Theorie)  
**Aussehen:** klares Öl

14.11.02

due

14.11.02 due

Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

GRUNENTHAL

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

50

47 - Bu351 - 1 - 3

Das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abziehen und den Rückstand mit 97ml 5%iger Salzsäure versetzen. Die Salzsäure-Phase 2mal mit je 50ml Diethylether waschen. Anschließend die Salzsäure-Phase unter Eiskühlung mit 6N NaOH alkalisieren (pH9) und 2mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 4,343g Base.

**Hydrochlorid-Fällung:** 4,343g (entsprechen 18,46mmol) Base in 28ml Methylethylketon lösen. Unter Rühren erst 0,36ml Wasser und dann 2,34ml (entsprechen 18,46mmol) TMCS zugeben und im Eisbad rühren. Nach 10 Minuten ist das Hydrochlorid als weißer Feststoff angefallen. 25ml Diethylether zugeben und vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und 1 Stunde trockensaugen. = 4,326g weißes Hydrochlorid. Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 0,733g weißes Hydrochlorid.

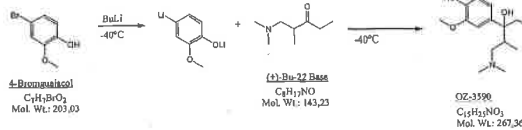
**DC:** GB-Bu351-1-3-1 Fließmittel: Essigester / Methanol = 1 / 1

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
: GB-Bu351-1-3-2 HCl: *OK.*

**Drehwert:** GB-Bu351-1-3-3 HCl:  $-22,7^\circ$ ,  $C = 1,087\%$  in Methanol

*15.11.02  
Chue*

OZ-3590-1-5



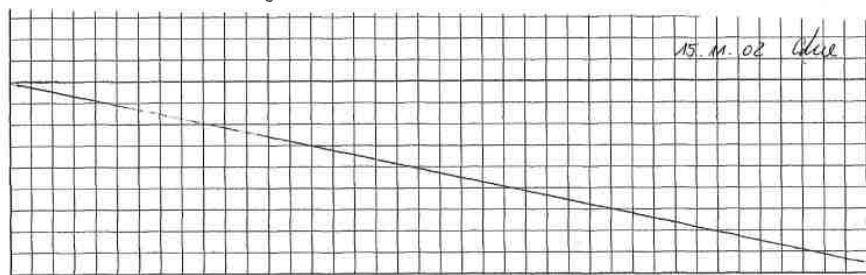
*15.11.02  
Chue*

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 15. November 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
4-Bromguajacol	203,04		1,00	233,85	47,48	
Tetrahydrofuran p.a.					1169,23	
1,6M Butyllithium-Lösung			2,00	467,69	292,31	
(+)-Bu22 Base (2. + 4. Freisetzung)	143,23		2,00	467,69	669,99	
Tetrahydrofuran p.a.					1355,42	

**Apparatur:** 4000ml-Dreihalskolben, KPG-Rührer, Zweihalsaufsatz, Thermometer, Tropftrichter, N<sub>2</sub> Trockenrohr

**Ausführung:** 4-Bromguajacol in 1169ml Tetrahydrofuran p.a. lösen, unter Rühren und N<sub>2</sub> auf  $-50^\circ\text{C}$  kühlen und tropfenweise mit 292ml BuLi versetzen. Nach Zutropfen von ca 200ml BuLi beginnt die Lösung einzutrüben. Es fällt ein weißer Feststoff an. 45 Minuten nachrühren. Die (+)-Bu22-Base (freigesetzt nach FLUKA-Vorschrift) in 435ml Tetrahydrofuran p.a. lösen und bei  $-50^\circ\text{C}$  zum BuLi-Reagenz tropfen. Die Lösung ist nun klar und gelb. Übers Wochenende ganz langsam erwärmen lassen.



Datum: 19.11.02

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

Projekt: FHW, FKU

Laborbuch Nr. 0609 \*\*



51

18. NOVEMBER 2002

02-3590-1-5

**Aufarbeitung:** Mit 125ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zersetzen und die organische Phase abtrennen. Die wässrige Phase 3mal mit je 100ml Essigester extrahieren. Den organischen Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 95,3g dunkelrotes Öl (enthält max. 62,5g Produkt)

**Hydrochlorid-Fällung:** 1,284g Rohbase (enthält max. 0,842g Produkt entsprechend 3,15mmol) Base in 4,70ml Methyllethylketon lösen und unter Rühren und N<sub>2</sub> mit 0,06ml Wasser und 0,40ml TMCS versetzen. Nach 30 Minuten Rühren ca. 20ml Diethylether zugeben. Es fällt ein Öl an. Die überstehende Lösung wird abdekantiert. Sie enthält lt. DC ausschließlich Oberfläck; das Öl zeigt mehrere Flecken. Die Base wieder freisetzen und mit dem Rest vereinen.

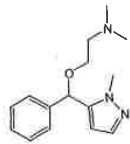
18.11.02  
chue

18.11.02 chue

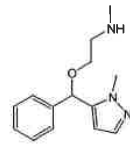
19. NOVEMBER 2002

GB-23-1-3

19.11.02  
chue



**CH125**  
Base: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 259,35



**GB-23**  
Base: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 245,32  
Hydrochlorid: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O  
Mol. Wt.: 281,78

Projektcode: FKUB99		Abgabecode: GRT5013L		Bearbeiter: M. Mueller		Datum: 19.11.2002	
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]	
CH125	277,83		1,0	4,7	1,32		
Toluol						81,42	
Phenylchloroformiat	156,57	1,246	1,1	5,2	0,82	0,66	
5N NaOH							9,48
Ethylenglykol							39,85

**Apparatur:** 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, Ölbad, Thermometer, Rückflußkühler, Spritze.  
**Ausführung:** Aus 2,5g CH125 Citrat mit Kaliumcarbonat / Dichlormethan die Base freisetzen. Die Base in Toluol zum Rückfluß erhitzen. Tropfenweise Phenylchloroformiat zugeben. 4 Stunden refluxieren und über Nacht abkühlen lassen.

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FHW, FK1

Laborbuch Nr. 0609



52

OZ-3590-1-5

**Säulenchromatographie**

Mitarbeiter: M. Mueller

Datum: 19. November 2002

Zu trennende Substanzmenge: 95g

Säule: 6000ml Kieselgel 60; sauer  
Durchmesser: 10cm  
Länge: 74cm

Fließmittel: 18 Liter Essigester, von Essigester/Methanol = 4/1 bis Methanol pur

Vorlauf: 3500ml

Fraktionsschritte: 4 x 1000ml, 86 x 300ml, 6 x 1000ml

Fraktionen:

1 bis 8

Insgesamt wurden 89,2g von der Säule gespült.

DC: Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1

Detektion: UV, Jod

Vergleichssubstanzen: Bu22

<sup>1</sup>H-NMR:

Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>

OZ-3590-1-5-4, Fr.2: ✓

OZ-3590-1-5-5, Fr.4: ✓

OZ-3590-1-5-6, Fr.7: OK

OZ-3590-1-5-7, Fr.8: Prod. + MeOH => OK

F:\CPFD\LABOR\_I\MUELLER\VORSCHRIFTEN\OZ-3500 BIS OZ-3599\OZ-3590.DOC

1

19.11.02 Olwe

20.11.02 COZE - BASE - SCHWÄMMIG Olwe

21. NOVEMBER 2002 GB-31351-1-3

theor. Ausbeute: 7,99g Hydrochlorid

Ausbeute (roh): m = 5,059g (entsprechen 63,32% der Theorie)

Aussehen: weißer Feststoff

Fp: 156-158°C

F:\CPFD\LABOR\_I\MUELLER\VORSCHRIFTEN\BU\BNBU31, BN245.DOC

6

21.11.02  
Olwe

GB-23-1-3

Mit je 50ml 2,5N NaOH, Wasser, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung waschen. Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren und einengen. Den Rückstand mit Ethylenglykol und 5N NaOH 2,5 Stunden bei 125°C Badtemperatur und weiter über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

21.11.02 Olwe

21.11.02  
Olwe

Datum: 24.02.03

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_

VERTRAULICH

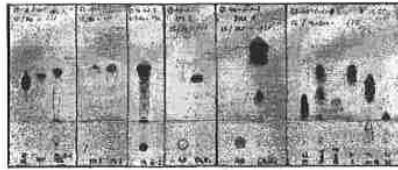
Projekt: FK11, FHW, FKS

Laborbuch Nr. 0609 \*\*



53

22. NOVEMBER 2002	GB-40-1-1
-------------------	-----------



22.11.02

due

Nach Vereinen gleicher Fraktionen erhält man  
 0,513g Hydrochlorid von 1.SC, Fr.22 = evtl. Produkt  
 1,404g GB-45 = 1,7-Olefin  
 1,418g GB-46 = exocyclicsches Olefin und  
 8,233g Mischfraktion

theor.Ausbeute: 15,74g Hydrochlorid  
 Ausbeute: 0,513g Hydrochlorid (entsprechen 3,26% der Theorie)  
 Aussehen: cremefarbener Feststoff

GB-23-1-3
-----------

Weitere 1,5 Stunden bei 125°C Badtemperatur rühren. Abkühlen lassen.

Aufarbeitung: Mit 80ml Wasser verdünnen und 3mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren (Ethylenglykol bleibt in der Wasserphase zurück.). Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 1,208g gelbes Öl

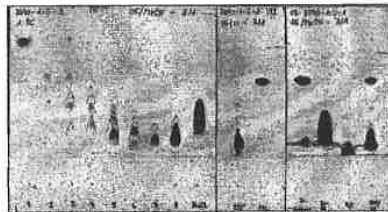
22.11.02

due

DC: GB-23-1-3-1 Fließmittel: Essigester  
<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
 : GB-23-1-3-3 Roh-Base: OK.

GB-3590-1-5
-------------

Fr.5 und Fr.6 vereinen = g Mischfraktion und aufbewahren  
 Fr. 7 und Fr. 8 vereinen = 34,9g gelbes Öl.



22.11.02

due

Datum: 20.02.03	Unterschrift:
Datum: 28. Feb, 2003	gelesen und verstanden
	Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. **0609**



54

22.11.02  
Mue

theor. Ausbeute: 62,5g  
Ausbeute (roh): m = 34,9g (entsprechen 55,84% der Theorie)  
Aussehen: gelbes Öl; kristallisiert langsam durch.

**GB-Bu322-1-2 (BN200)**

22.11.02  
Mue



**Bu351, BN243** C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO  
Mol. Wt.: 235,37  
Hydrochlorid: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ClNO  
Mol. Wt.: 271,83

**Bu322, BN200** C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO  
Mol. Wt.: 221,34  
Hydrochlorid: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>ClNO  
Mol. Wt.: 257,80

Projektcode: FHW99      Abgabecode:      Bearbeiter: M. Mueller      Datum: 22.11.2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-Bu351-1-3 x HCl	271,83		1,0	9,2	2,51	
wässrige HBr						61,61

Apparatur: 250ml-Rundkolben, Ölbad, Schnüffelleitung.

Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

(\*)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, Hydrochlorid (+21)  
4,3 g (15 mmol) (+20) aus Stufe 2 wurden mit 100 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure versetzt. Anschließend wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wurde bis zur alkalischen Reaktion mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach zweimaliger Extraktion mit je 50 ml Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert und der Rückstand (4 g) in 2-Butanon aufgenommen. Nach der Zugabe von Trimethylchlorosilan/Wasser kristallisierten 3,8 g (98 % der Theorie) Hydrochlorid (+21) aus.  
Schmp: 194 -196°C  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24,5° (c = 1,10; Methanol)

Ausführung: Bu351 x HCl mit HBr versetzen und 2 Stunden unter Rückfluß röhren.

Aufarbeitung: Abkühlen lassen. Im Vakuum einengen. Den Rückstand mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonat Lösung alkalisieren. 2mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 1,058g Base.

Hydrochlorid-Fällung: 1,058g (entsprechen 5,38mmol) Base in 8,08ml Methylalkylketon lösen. Zunächst mit 0,11ml Wasser und dann mit 0,68ml TMCS versetzen. Übers Wochenende röhren.

22.11.02 Mue

Datum: <u>24.02.03</u>	gelesen und verstanden	Unterschrift:
Datum: <u>28. Feb. 2003</u>	gelesen und verstanden	Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FKU, FKS

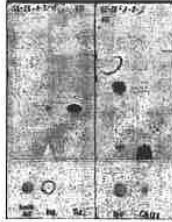
Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



55

25. NOVEMBER 2002

GB-23-1-3



25.11.02  
ckue

Abgabe 0,891g Base als GRT5013L #01

theor. Ausbeute: 1,246g

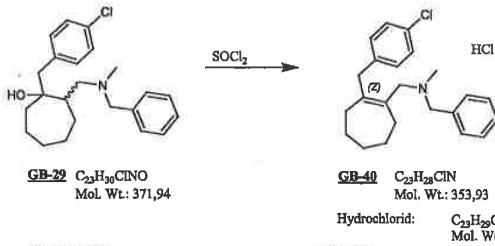
Ausbeute (roh): m = 1,208g Base (entsprechen 80,26% der Theorie)

Aussehen: gelbes Öl

F:\CF\PD\Labor\_1\Mueller\Vorschriften\GB-1 bis GB-99\GB-23.doc

5

GB-40-2-1



25.11.02  
ckue

Projektcode: Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 25.11.2002

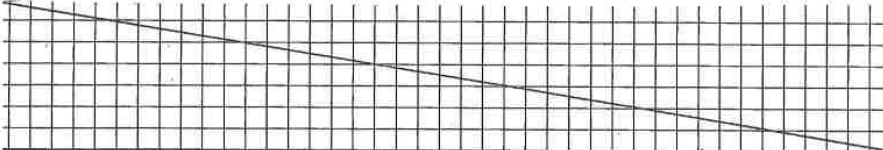
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-29-1-1	371,94	1,0	1,0	8,9	3,29	
Thionylchlorid	118,97	1,64	4,0	35,4	4,21	2,57

Apparatur: 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, Schnüffelleitung, Ölbad.

Ausführung: Bei 60-65°C Badtemperatur 2 Stunden rühren.

Aufarbeitung: Einengen, mit Eis verdünnen und mit 6N NaOH auf pH11 stellen (20-35°C). 3mal mit je 40ml Essigester extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 2,902g Rohbase.

DC: GB-40-2-1-1 Fließmittel: Essigester / n-Hexan = 1 / 5



Datum: 24.02.03

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

Projekt: FKS, FHW

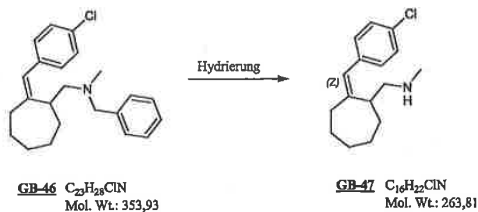
Laborbuch Nr. 0609



56

GB-47-1-1

25.11.02  
Mue



Projektcode: FKSC99		Abgabecode:		Bearbeiter: M. Mueller		Datum: 25.11.2002	
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]	
GB-46 Base (GB-40, 1.SC Fr.11-19)	353,93		1,0	4,0	1,42		
Ethanol p.a.						80,13	
PdC 10%					0,14		
theor. Verbrauch Wasserstoff			1,0				89,74

**Hydrierbedingungen:** kleine Hydrierapparatur  
Druck: 2bar  
Temperatur: Raumtemperatur

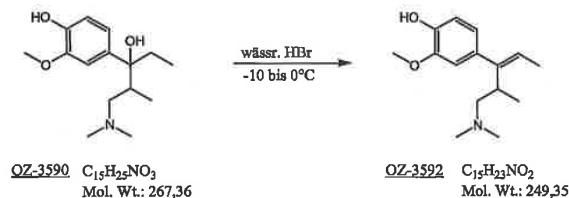
**Ausführung:** Unter N<sub>2</sub> zunächst die PdC und dann das Edukt in Ethanol gelöst in die Hydrierapparatur geben. Unte Rühren hydrieren.

**Aufarbeitung:** Den Katalysator über 2 Faltenfilter abfiltrieren, nachwaschen. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 1,21g Rohbase (enthalten max. 1,06g Base).

**Hydrochlorid-Fällung:** 1,06g (entsprechen 4,0mmol) Base in 10ml Methyläthylketon suspendieren und unter Rühren und N<sub>2</sub> zunächst mit 0,08ml Wasser und dann mit 0,51ml TMCS versetzen. Nach 30 Minuten das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand in ca 100ml Diethylether über Nacht rühren.

OZ-3592-2-8

25.11.02  
Mue



Projektcode: FHW199		Abgabecode:		Bearbeiter: M. Mueller		Datum: 25.11.2002	
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]	
OZ-3590 freie Base	267,36		1,0	130,5	34,96		
47% wässrige Bromwasserstoffsäure	80,91	1,49		7211,6	583,49	391,6	
NaOH	40			3389,5	135,58		

**Apparatur:** 1000ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Kältethermometer.

**Ausführung:** Die wässrige HBr auf -10 °C bis 0°C kühlen und unter Rühren tropfenweise zur Base geben. Ca 6 h bei -10 °C bis 0°C rühren und weiter über Nacht langsam auf Raumtemperatur kommen lassen.

Datum: 26.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:



VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. **0609**



57

GB-Bu322-1-2

90 MINUTEN IM EISBAD RÜHREN. DAS LÖSUNGSMITTEL ABTRENEN UND DEN RST IN E. 6 STD. IM EISBAD UND WEITER ÜBER NACHT BEI RT RÜHREN.

25.11.02 *Chue*

26. NOVEMBER 2002 GB-Bu322-1-2

Absaugen; gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 1,002g Hydrochlorid.

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
: GB-Bu322-1-2-1 Hydrochlorid: *verunreinigt*

26.11.02  
*Chue*

F:\CPD\LABOR\_I\MUELLER\VORSCHRIFTEN\BU BN\BU322\_BN200.DOC

2

GB-47-1-1

Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 1,028g weißes Hydrochlorid.

DC: GB-47-1-1-1 Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
*gewd. 27.11.02 Chue*  
GC-MS : GB-47-1-1-3, Hydrochlorid:  
GB-47-1-1-4, Hydrochlorid: = *edubt*

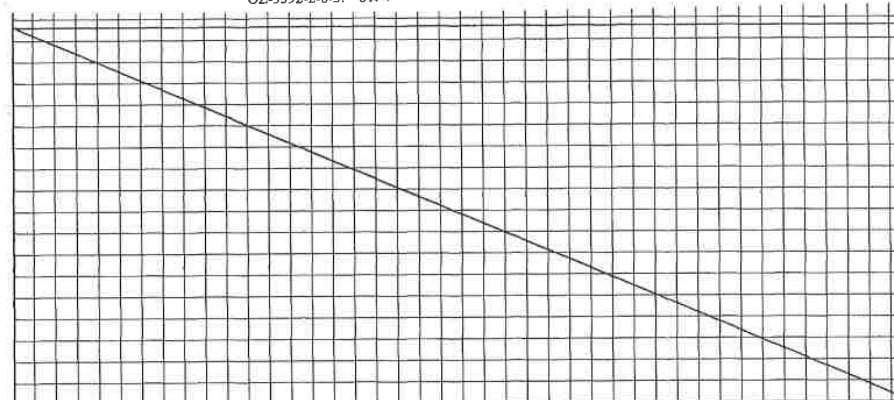
26.11.02  
*Chue*

OZ-3592-2-8

**Aufarbeitung:** Abkühlen im Eisbad und mit Eis verdünnen, mit festen Natronlaugeplättchen (ca 135g) alkalisieren und 3mal mit je ml Essigester extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 24,5g Rohbase

DC: OZ-3592-2-8-1 Fließmittel: Essigester / Methanol = 1 / 1  
<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CHCl<sub>3</sub>  
OZ-3592-2-8-3: OK

26.11.02  
*Chue*



Datum: 24.02.03

Unterschrift: *[Signature]*

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

VERTRAULICH

Projekt: FVS, FHW

Laborbuch Nr. 0609



58

GB-40-2-1

<b>Säulenchromatographie von Rohbase</b>	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 26.11.2002
Zu trennende Substanzmenge: 2,9g	
Säule:	300ml Kieselgel 60; sauer Durchmesser: 4,7cm Länge: 18cm
Fließmittel: n-Hexan pur, n-Hexan / Essigester = 9 / 1	
Vorlauf: 300ml	Fraktionsschritte: 20ml
Fraktionen: Die Rohbase wird in n-Hexan auf die Säule gegeben. Dabei verbleibt im Kolben ein Rückstand, der sich nur zum Teil in Essigester löst. → einengen = mg Rückstand. Rückstand: 0,02g → NMR 1-76: 0,305g → NMR 77-87: 1,865g Misch 88-103: 0,189g → NMR	
DC:	Fließmittel: Essigester / n-Hexan = 1 / 5 Detektion: UV, Jod Vergleichssubstanzen:

26.11.02  
dne

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
GB-40-2-1-3, Rückstand: ?  
GB-40-2-1-4, Fr.1-76: ? → NOCHMAL REINIGEN  
GB-40-2-1-5, Fr.88-103: ?

VDFP5513\FICP\PDLABOR\_JMUELLER\VORSCHRIFTEN\GB-1 BIS GB-99\GB-40.DOC

4

26.11.02 dne	
GB-30-32-1-2	

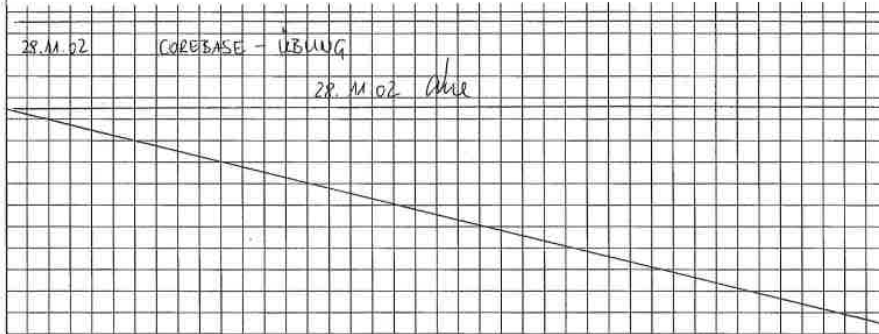
→ erneuter Versuch (Hydrochlorid nur in Methylethylketon fällen!)

theor. Ausbeute: 2,38g Hydrochlorid  
Ausbeute (roh): m = 1,002g (entsprechen 42,1% der Theorie)  
Aussehen: cremefarbener Feststoff  
Fp: 175-177°C

27.11.02  
dne

F:\FCP\PDLABOR\_JMUELLER\VORSCHRIFTEN\BU\BNB322, BNB200.DOC

2



Datum: 28.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FHW

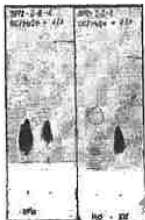
Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

GRUNENTHAL

59

29. NOVEMBER 2002

02-3592-2-8



29.11.02

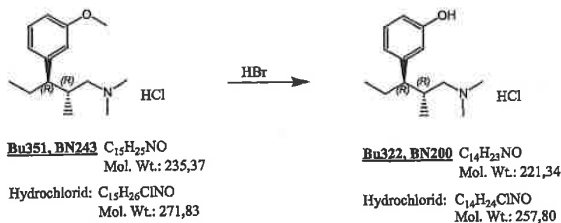
duel

theor. Ausbeute: 32,55g  
 Ausbeute (roh): 24,5g (entsprechen 75,27% der Theorie)  
 Aussehen: dunkelbraunes Öl mit festen Teilen

PC:\PFLABOR\1\MUELLER\VORSCHRIFTEN\02-3500 BIS 02-3599\02-3592.DOC

2

### GB-Bu322-1-3 (BN200)



29.11.02

duel

Projektcode: FHW99      Abgabecode:      Bearbeiter: M. Mueller      Datum: 29.11.2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-Bu351-1-3 x HCl	271,83		1,0	4,5	1,23	
wässrige HBr						30,13

Apparatur: 100ml-Rundkolben, Ölbad, Schnitffelleitung.

Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, Hydrochlorid (+21)  
 4,3 g (15 mmol) (+23) aus Stufe 2 wurden mit 100 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure versetzt. Anschließend wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde bis zur alkalischen Reaktion mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach zweimaliger Extraktion mit je 50 ml Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert und der Rückstand (4 g) in 2-Butanon aufgenommen. Nach der Zugabe von Trimethylchloräthan/Wasser kristallisierten 3,8 g (98 % der Theorie) Hydrochlorid (+21) aus.  
 Schmp: 194 -196°C  
 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24,5° (c = 1,10; Methanol)

Datum: 29.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FHW, FKS

Laborbuch Nr. **0609**



60

29.11.02  
Dwe

**Ausführung:** Bu351 mit HBr versetzen und 2 Stunden unter Rückfluß rühren.

**Aufarbeitung:** Abkühlen lassen. Im Vakuum einengen. Den Rückstand mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonat Lösung alkalisieren. 2mal mit je 50ml Dichlormethan extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 0,665g Base.

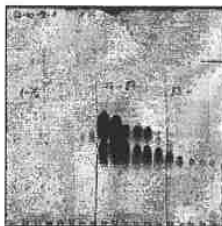
**Hydrochlorid-Fällung:** 0,518g (entsprechen 3,39mmol) Base in 5ml Methylethylketon suspendieren. Zunächst mit 1 Tropfen Wasser und dann mit 0,42ml TMCS versetzen. 90 Minuten im Eisbad rühren. Absaugen; gründlich mit Methylethylketon waschen und trockensaugen. = 0,775g Hydrochlorid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
: GB-Bu322-1-3-1 Hydrochlorid: OK. IDENTISCH MIT GB-Bu322-1-1-1

29.11.02 Dwe

02. DEZEMBER 2002	GB-Bu322-1-3
100 mg → Hr. Dr. FISCHER ZUR KRISTALLSTRUKTURANALYSE.	
GB-Bu322-1-3-2	
	GB-40-2-1

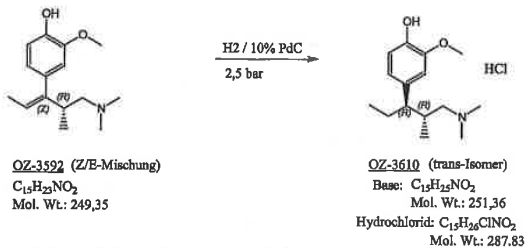
02.12.02  
Dwe



**HPLC:** 02.12.02: präparative Trennung: Fr.77-87:

02.12.02  
Dwe

**OZ-3610-1-8**



Datum: 04.02.03

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_

VERTRAULICH



Projekt: FHW, FKS

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

61

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 02.12.2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-3592-2-8	249,35		1,0	98,3	24,50	
Palladium-Kohle 10%					9,83	
Ethanol						1000,00
theor. Verbrauch H <sub>2</sub>						2200,92

**Apparatur:** große Hydrierapparatur  
 Druck: 2bar  
 Temperatur: Raumtemperatur  
 Rührgeschwindigkeit: 800 U/min

**Ausführung:** Den Katalysator unter N<sub>2</sub> in 500ml Ethanol vorlegen. OZ-3592 in 500ml Ethanol gelöst zugeben.

2 Liter H<sub>2</sub> werden innerhalb 10 Minuten aufgenommen. Nach 3 Stunden sind 2,275 Liter H<sub>2</sub> verbraucht. Bei einem Verbrauch von 2,432 Liter H<sub>2</sub> (nach 5 Stunden) wird die Hydrierung abgebrochen.

**Aufarbeitung:** Über 2 Faltenfilter filtrieren und mit Ethanol nachwaschen. Das Filtrat einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen.

02.12.02  
*due*

03.12.02	<del>02-3610-1-8</del>	02.12.02	<i>due</i>
----------	------------------------	----------	------------

Man erhält 21,7g braunes Öl.

**DC:** OZ-3610-1-8-1 Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1

**Hydrochlorid-Fällung:** 21,7g (entsprechen 86,33mmol) Base in 128,9ml Methyläthylketon lösen und unter Rühren und N<sub>2</sub> erst mit 1,73ml Wasser und dann mit 10,92ml (entsprechen 86,33mmol) TMCS versetzen. Nach 30 Minuten rühren 50ml Diethylether zutropfen. Die Lösung trübt ein, das Produkt bleibt jedoch ölig. Das Lösungsmittel abziehen. Den Rückstand in 50ml Methyläthylketon lösen, 50ml Diisopropylether zutropfen, 30 Minuten im Eisbad und weiter bei Raumtemperatur über Nacht rühren.

03.12.02  
*due*

F:\CF\PD\Labor\_1\Mueller\Vorschriften\OZ-3600 bis OZ-3699\OZ-3610.doc

1

	<del>02-47-1-1</del>		
--	----------------------	--	--

03.12.02: Nochmal 6 Stunden bei 2bar und Raumtemperatur hydrieren.

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-46-1-1 Rück x HCl	390,39		1,0	2,6	1,00	
Ethanol p.a.						51,23
PdC 10%					0,10	
theor. Verbrauch Wasserstoff			1,0			57,38

Aufarbeiten wie zuvor beschrieben.  
 Nach dem Einengen erhält man einen hellen Feststoff. Diesen über Nacht in Diethylether rühren.

--	--	--	--

Datum: 14.02.03

Unterschrift: *[Signature]*

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

VERTRAULICH

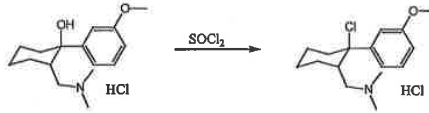
Projekt: FK9, FKS, FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



62

OZ-BN35-2-2 (Bu71)



03.12.02  
Mueller

**E382, Tramadol-(+)-Enantiomer**

Hydrochlorid: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 299,84  
Base: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 263,38

**BN35, GRT3825Y**

Hydrochlorid: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO  
Mol. Wt.: 318,28  
Base: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClNO  
Mol. Wt.: 281,82

Abgabecode: GRT3825Y      Bearbeiter: M. Mueller      Datum: 03.12.2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
E382 Base	263,84		1,0	4,0	1,06	
Thionylchlorid	118,97	1,64	1,6	6,6	0,78	0,48
Toluol						3,17

Apparatur: 50ml-Dreihalskolben, Septum, Spritze, N<sub>2</sub>, Thermometer, Magnetrührer, Ölbad, Eisbad.

Ausführung: E382 Base in Toluol lösen und unter N<sub>2</sub> und Rühren langsam SOCl<sub>2</sub> zutropfen. 1,5 Stunden im 40°C-Wasserbad und weitere 1,5 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung ist braun und klar.

Aufarbeitung: Das Reaktionsgemisch mit Toluol in einen 25ml-Rundkolben überführen, am Rotationsverdampfer bei 32°C Badtemperatur einengen und im Vakuum gründlich trocknen. Den festen Rückstand in 5ml Methyläthylketon aufnehmen und 10 Minuten am Rotationsverdampfer im Wasserbad rotieren lassen. 5ml Diisooctan zugeben, 30 Minuten unter Eiskühlung rühren und weiter über Nacht bei Raumtemperatur.

					03.12.02	Mueller
04 DEZEMBER 2002	GB-47-1-1					

Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 0,785g hellgrauer Feststoff (Plättchen).

04.12.02  
Mueller

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
: GB-47-1-1-7, Hydrochlorid: ✓  
LC/MS: GB-47-1-1-8, Hydrochlorid:

					02-36110-1-8
--	--	--	--	--	--------------

Die überstehende Lösung von Methyläthylketon/Diisopropylether abdekantieren und einengen. = 1,997g (Lt.DC ist Oberfleck enthalten)  
Den Rückstand 30 Minuten in 100ml Diethylether rühren. Abdekantieren.  
Den Rückstand 30 Minuten in 100ml Essigester rühren.  
Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 18,811g cremefarbenes Hydrochlorid  
Die EE-Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 1,616g  
Den im Kolben verbliebenen Rückstand vereinen mit dem Rest aus der Fritte. = 1,646g

04.12.02  
Mueller

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3610-1-8-3, Hydrochlorid Feststoff: cis/trans - Gemisch  
OZ-3610-1-8-4, Hydrochlorid EE-ML: ?  
OZ-3610-1-8-5, Hydrochlorid RST I.K.: cis/trans - Gemisch

Datum: 28.02.03

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_

VERTRAULICH

Projekt: FKG, FHW, FKS

Laborbuch Nr. **0609**



83

02-3635-2-2 (BU7A)

Es ist kein Feststoff angefallen. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand erneut gründlich im Vakuum trocknen. Den Rückstand in 4ml Methylethylketon aufnehmen, 4ml Diisopropylether zugeben und im Eisbad röhren. Langsam auf Raumtemperatur kommen lassen.

04.12.02

*Olwe*

04.12.02 *Olwe*

05.12.2002

02-3610-1-8

DIE LÖSUNGEN VON MEK / DIISD UND EE / HL VEREINEN

DEN FEST UND DEN REST I.K. VEREINEN.

05.12.2002 *Olwe*

06. DEZEMBER 2002

ABTEILUNGSBESPRECHUNG

06.12.02

*Olwe*

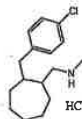
09. DEZEMBER 2002

02-3610-1-8

gründ.

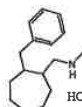
09.12.02 *Olwe*

GB-47-1-1



GB-36 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N  
Mol. Wt.: 302,28

+



GB-37 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN  
Mol. Wt.: 267,84

09.12.02

*Olwe*



theor. Ausbeute: 1,205g Hydrochlorid

Ausbeute (roh): .

Datum:

24.02.03

Unterschrift:

Datum:

28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FKG, FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



64

OZ-3610-2-2

Vom Feststoff absaugen, mit Methyläthylketon / Diisopropylether = 1 / 1 waschen und trockensaugen.  
Der Rückstand in der Fritte ist schmierig. → Abgabe an Frau Bings!

09.11.02  
Chue

OZ-3610-1-8

Das Öl ist teilweise kristallin geworden.

**Versuche zur Trennung von cis- und trans-Verbindung:**

1. Versuch: 1g des Kristall-Öl-Gemisches in 100ml Essigester unter Rühren 30 Minuten zum Rückfluß erhitzen. Absaugen. Das DC zeigt keine Trennung.
2. Versuch: 1g des Kristall-Öl-Gemisches in 200ml Essigester zum Rückfluß erhitzen, 30ml Tetrahydrofuran zugeben; die Lösung wird klar. Heiß filtrieren und das Filtrat langsam über Nacht abkühlen lassen.

09.11.02  
Chue

NO FREISETZER 2002

OZ-3610-1-8

09.12.02  
Chue

Das Produkt beginnt zu kristallisieren. Das Lösungsmittel abdekantieren, die Kristalle einmal mit Essigester waschen und anschließend im Vakuum trocknen. = 0,181g weiße Kristalle. Das DC zeigt wie zuvor ein Gemisch von cis und trans. Alles mit sonst noch vorhandenen Resten vereinen, einengen, den Rückstand in Wasser lösen und mit Kaliumcarbonat / Dichlormethan die Base freisetzen. = 1,341g.

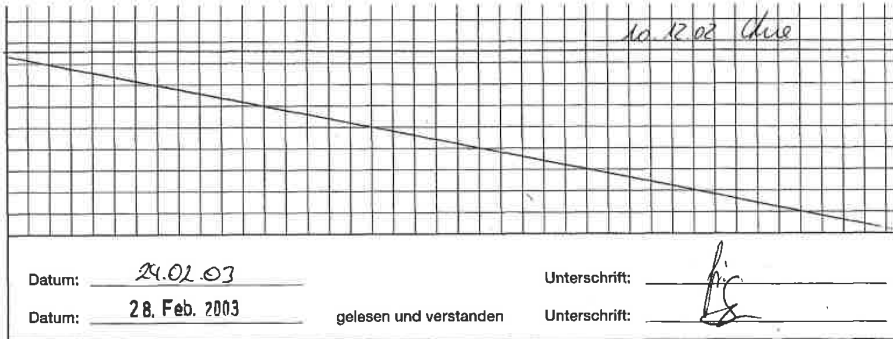
10.12.02  
Chue

Säulenchromatographie von OZ-3610-1-8 2.Versuch	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 10.12.2002
Zu trennende Substanzmenge: 1,341g Base	
Säule:	300ml Kieselgel 60; sauer Durchmesser: 3,3cm Länge: 44cm
Fließmittel:	1 Liter Diisopropylether / NH4OH 25%ig = 20 / 0,05 2 Liter Diisopropylether / Methanol / NH4OH 25%ig = 20 / 0,2 / 0,05 1 Liter Diisopropylether / Methanol / NH4OH 25%ig = 20 / 0,5 / 0,05 1 Liter Diisopropylether / Methanol / NH4OH 25%ig = 20 / 1,0 / 0,05
Vorlauf: 300ml	Fraktionsschritte: 20ml

F:\CF\PD\Labor\_1\Mueller\Vorschriften\OZ-3600 bis OZ-3699\OZ-3610.doc

2

10.12.02  
Chue



Datum: 24.02.03

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_



VERTRAULICH



Projekt: FHW, FKG

Laborbuch Nr. **0609**

65

11. DEZEMBER 2002	02-3610-1-8
-------------------	-------------

**Fraktionen:**

68 bis 100: 0,064g gelbes Öl → NMR  
 101 bis 194: 0,427g, kristallisiert sofort.  
 195 bis 207: 0,162g → NMR  
 208 bis 234: 0,633g → NMR

DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH 25%ig = 19 / 1 / 0,05  
 Detektion: UV, Jod

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
 : OZ-3610-1-8-7, 1.Fleck: *entsorgen*  
 : OZ-3610-1-8-8, 2.Fleck: = cis = *95-59*  
 : OZ-3610-1-8-9, 3.Fleck: *haus!*

11.12.02  
*due*

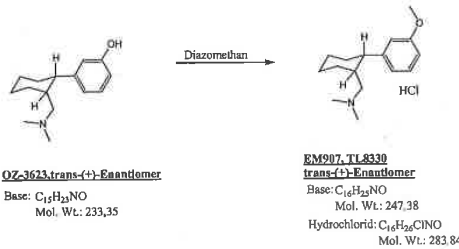
F:\CF\PD\Labor\_1\Mueller\Vorschriften\OZ-3600 bis OZ-3699\OZ-3610.doc

2

11.12.02	<i>due</i>
----------	------------

12.12.2002

**GB-EM907-2-1**



12.12.02  
*due*

Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 12.12.2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-3623 trans-(+)-Enantiomer	233,35		1,0	25,4	5,92	
Methanol						136,7
Diethylether						91,1
Diazomethanlösung	42,05		2,6	64,9	2,73	

**Apparatur:**

1. Destillationsapparat mit 100ml-Rundkolben, Thermometer, 500ml-Auffangkolben, Eiskühlung und Schnüffelleitung; 250ml-Tropftrichter ohne Druckausgleich, Magnetrührer, Ölbad,
2. 1000ml-Dreihalskolben, Tropftrichter, Magnetrührer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

**Ausführung:**

1. Herstellung von Diazomethan:

Diazomethan ist krebserregend und kann sich explosionsartig zersetzen! Alle Schiffe gründlich fetten!

Den Auffangkolben mit 30ml Diethylether auf 0°C kühlen.

In einem 100ml-Dreihalskolben 5g Kaliumhydroxid in 8ml Wasser lösen und mit 25ml 95%igem Ethanol versetzen. Auf 65°C erwärmen und eine Lösung von 21,5g (100mmol) Diazogen (Diazald) in 200ml Diethylether so zutropfen, daß die Zutropfgeschwindigkeit der Destillationsgeschwindigkeit entspricht. Die Destillationstemperatur beträgt 35°C. Das Destillat ist gelb gefärbt.

Anschließend weitere 40ml Diethylether zutropfen. Die Destillation ist beendet, wenn das Destillat farblos bleibt. Das etherische Destillat enthält ca 3g Diazomethan.

2. Methylierung:

Die frisch hergestellte Diazomethan-Lösung wird bei Raumtemperatur unter Rühren und N<sub>2</sub> zu der in Methanol / Diethylether gelösten Base getropft. Die entstehende Gelbfärbung soll über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben. 4 Tage rühren.

12.12.02 *due*

Datum: 24.02.03

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_

VERTRAULICH



Projekt: FKG, FHW

Laborbuch Nr. "0609"

66

13.12.2002 krank

16. DEZEMBER 2002

GS-EM907-2-1

DC-Kontrolle: GB-EM907-2-1-1 Fließmittel: Diisoether/Methanol/NH<sub>3</sub> 25% = 19/1/0,05

Aufarbeitung: Nach 3 Tagen ist der Ansatz zwar noch nicht entfärbt, doch die DC-Kontrolle zeigt, daß nur noch sehr wenig Edukt vorhanden ist. Der Diazomethan-Überschuß wird durch tropfenweise Zugabe von ca 10ml Eisessig zerstört (Gasentwicklung). 10 Minuten rühren. Einengen; den Rückstand in 350ml Wasser aufnehmen, mit 6N NaOH alkalisieren und dreimal mit je 100ml Diethylether extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 5,346g gelbes Öl.

16.12.02  
ckue

F:\CF\PD\Labor\_1\MUELLER\VORSCHRIFTEN\5 + EM\EM907.DOC

5

OZ-3610-1-8

2. Säulenchromatographie von OZ-3610-1-8

Mitarbeiter: M. Mueller

Datum: 16. Dezember 2002

Zu trennende Substanzmenge: 18,15g Rohbase

Säule: 2400ml Kieselgel 60; sauer  
Durchmesser: 9cm  
Länge: 40cm

Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH 25%ig = 20 / 1 / 0,05

Vorlauf: 1000ml

Fractionschritte: 2 x 1000ml,  
43 x 250ml,  
dann 500ml

16.12.02  
ckue

F:\CF\PD\Labor\_1\Mueller\Vorschriften\OZ-3600 bis OZ-3699\OZ-3610.doc

3

17. DEZEMBER 2002

16.12.02 ckue

Datum: 24.02.03

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. 0609



67

OZ-3610-1-8

Die Mischfraktion mit dem Rest vereinen, die Base freisetzen (= 18,15g) und mittels SC reinigen.

17.12.02

me

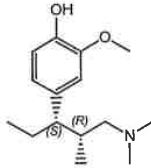
2.Säulenchromatographie von OZ-3610-1-8	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 16.Dezember 2002
Zu trennende Substanzmenge: 18,15g Rohbase	
Säule:	2400ml Kiesegel 60; sauer Durchmesser: 9cm Länge: 40cm
Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH <sub>4</sub> OH 25%ig = 20 / 1 / 0,05	
Vorlauf: 1000ml	Fraktionsschritte: 2 x 1000ml, 43 x 250ml, dann 500ml + 250ml
Fraktionen: 1+2: 1,251g 3: 0,271g 4 bis 10: 1,984g 11 bis 17: 2,059g, kristallisiert 18 bis 43: 4,283g 44 bis 74: 6,682g, kristallisiert	
DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH <sub>4</sub> OH 25%ig = 19 / 1 / 0,05 Detektion: UV, Jod	

<sup>1</sup>H-NMR:

Lösungsmittel: DMSO  
: OZ-3610-1-8-11, 2.SC, Fr.11-17: = cis  
: OZ-3610-1-8-12, 2.SC, Fr.44-74: = trans

GB-59 - 1 - 1

Hydrochlorid-Fällung



HCl

GB-59, cis-Isomer

Base: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 251,36

Hydrochlorid: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 287,83

17.12.02

me

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 17.12.2002

Hydrochlorid-Fällung	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [ml]
Base (OZ-3610-1-8 1.SC Fr.101-194)	251,36	0,41	1,64	
Methylethylketon				2,45
Wasser				0,03
Trimethylchlorsilan			1,64	0,21
Hydrochlorid:			#WERT!	
Ausbeute bez. auf Base (%):			#WERT!	

Apparatur: ml-Rundkolben, Magnetrührer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

Ausführung: Die Base in Methylethylketon lösen und unter Rühren und N<sub>2</sub> zunächst mit Wasser und dann mit TMCS versetzen. 10 Minuten rühren. Ca 20ml Diethylether zugeben und weitere 10 Minuten rühren. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand in ca 20ml Diethylether über Nacht rühren.


Datum: 24.02.03

Unterschrift: *[Signature]*

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

<b>VERTRAULICH</b>	 68
Projekt: <u>IHW</u>	Laborbuch Nr. <b>0609</b> **

18 DEZEMBER 2002      GB-59-1-1

18.12.02  
Mueller

**Aufarbeitung:** Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 0,403g Hydrochlorid.  
Die Mutterlauge verwerfen.

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
GB-59 Hydrochlorid #: OK.

02-3610-1-8

Die Mischfraktion 18 bis 43 nochmal über eine Säule geben.

18.12.02  
Mueller

<b>3.Säulenchromatographie von 2.SC Mischfraktion 18 bis 43</b>	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 16.Dezember 2002
Zu trennende Substanzmenge: 4,283g	
Säule: 300ml Kieselgel 60; sauer	Durchmesser: 4,6cm
	Länge: 20cm
Fließmittel: Diisopropylether / NH <sub>4</sub> OH 25%ig = 20 / 0,05	
Vorlauf: 800ml	Fraktionsschritte: 100ml
<b>Fractionen:</b>	
1 bis 33: 2,327g cis	
34 bis 46: 1,631g Misch	
47 bis 51:	
<b>DC:</b> Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH <sub>4</sub> OH 25%ig = 19 / 1 / 0,05	
Detektion: UV, Iod	

Trans: 1.SC Fr.208-234 vereinen mit 2.SC Fr.44-74 und 3.SC Fr.47-51 = 7,389g → weiter umsetzen

Cis (GB-59): 2.SC Fr.4-17 vereinen mit 3.SC Fr.1-33 = 6,226g → HCl-Salz #01 fällen und einlagern.

**theor.Ausbeute:** 24,7g Base  
**Ausbeute:** 7,389g trans-Isomer (entsprechen 29,9% der Theorie)  
 [6,226g cis-Isomer (entsprechen 25,2% der Theorie)]  
**Aussehen:** gelbes Öl, kristallisiert nach kurzer Zeit bei Raumtemperatur

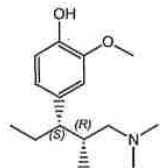
F:\CF\PD\Labor\_1\Mueller\Vorschriften\OZ-3600 bis OZ-3699\OZ-3610.doc

3

18.02.02  
Mueller

**GB-59 - 1-2**

**Hydrochlorid-Fällung**



HCl

GB-59, cis-Isomer

Base: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 251,36

Hydrochlorid: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 287,83

Datum: <u>24.02.03</u>	Unterschrift: 
Datum: <u>28. Feb. 2003</u>	gelesen und verstanden      Unterschrift: 

VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. 0609

69

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 18.12.2002

Hydrochlorid-Fällung	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [ml]
Base (OZ-3610-1-8 cis)	251,36	6,23	24,77	
Methylethylketon				36,98
Wasser				0,50
Trimethylchlorosilan			24,77	3,13

18.12.02  
ckue

Apparatur: 250ml-Rundkolben, Magnetrührer.

Ausführung: Die Base in Methylethylketon lösen und unter Rühren zunächst mit Wasser und dann mit TMCS versetzen. Sofort fällt das Hydrochlorid aus. Mit 50ml Diethylether verdünnen und über Nacht rühren

18.12.02	GB-59-1-1	18.12.02 ckue
19.12.02	GB-59-1-1	19.12.02 ckue

Abgabe 0,389g #0  
In der Trockenpistole nachtrocknen = 0,376 g

theor. Ausbeute: 0,469g Hydrochlorid  
 Ausbeute: m = 0,403g (entsprechen 85,93% der Theorie), bezogen auf die Base  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Fp: Zersetzung bei 162°C  
 Abgabe

19.12.02  
ckue

F:\CPFDLABOR\1\MUELLER\VORSCHRIFTEN\GB-1 BIS GB-99\GB-59.DOC

19.12.02	GB-59-1-2	19.12.02 ckue
----------	-----------	---------------

Aufarbeitung: Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 6,107g Hydrochlorid.  
 Die Mutterlauge verwerfen.  
 In der Trockenpistole nachtrocknen. = 5,864g

19.12.02  
ckue

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
GB-59-1-2 Hydrochlorid:

19.12.02	GB-59-1-2	19.12.02 ckue
20. DEZEMBER 2002	GB-59-1-2	20.12.02 ckue

theor. Ausbeute: 7,13g Hydrochlorid  
 Ausbeute: m = 5,864g (entsprechen 82,24% der Theorie), bezogen auf die Base  
 Aussehen: weißer Feststoff  
 Fp: Zersetzung bei 148°C

20.12.02  
ckue


20.12.02	GB-59-1-2	20.12.02 ckue
FREI BIS EINSCHLIEßLICH 03. JANUAR 2003		20.12.02 ckue

Datum: 28.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift:

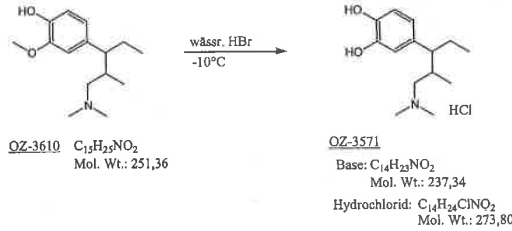
**VERTRAULICH**  70

Projekt: FHW, FKJ Laborbuch Nr. **\*\* 0609 \*\***

06. JANUAR 2003

**OZ-3571-2-6**

*06.01.03  
ohne*



Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
OZ-3610-1-8 Base	251,36		1,0	29,4	7,39	
wässrige HBr, 47%ig						146,98

**Apparatur:** 250ml-Rundkolben, Magnetrührer, Ölbad, Rückflußkühler.

**Ausführung:** Die Komponenten 4 Stunden unter Rückfluß rühren. Über Nacht auf Raumtemperatur kommen lassen.

*06.01.03 ohne*

07. JANUAR 2003 OZ-3571-2-6

*07.01.03  
ohne*

**Aufarbeitung:** Unter Eiskühlung mit Wasser und Eis verdünnen und mit NaOH-Plätzchen neutralisieren. Dreimal mit je 100ml Essigester extrahieren; den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. Rohbase = 5,562g braunes Öl.

**DC:** OZ-3571-2-6-1 Fließmittel: Essigester / Methanol = 1 / 1

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3571-2-6-2 Rohbase: OK

GB-EM907-2-1

Säulenchromatographie von GB-EM907-2-1	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 07.01.2003
Säule: Kieselgel 60; sauer: 600ml Durchmesser: 3,8cm Länge: 57cm	
Zu trennende Substanzmenge: 5,346g	
Fließmittel: Essigester / Methanol = 4 / 1	Vorlauf: 700ml
Fraktionsschritte: 25ml	
Fraktionen: 3 bis 36: 3,584g 37 bis Ende: 0,931g	
DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / Ammoniak = 19 / 1 / 0,05 Detektion: UV, Jod	

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-EM907-2-1-4, Fr.3-36: *ni! Produkt + Verunreinigung*  
GB-EM907-2-1-5, Fr.37-E: *ni! Produkt + Zersetzungsprodukt 07.01.03 ohne*

Datum: 24.02.03 Unterschrift: *FS*

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden Unterschrift: *FS*

VERTRAULICH



Projekt: THW

Laborbuch Nr. **0609** \*\*

71

08. JANUAR 2003

OZ-3571-2-6

**Hydrochlorid-Fällung:** 5,55g (entsprechen 23,38mmol) Base in 34,9ml Methyläthylketon lösen und unter Rühren zunächst mit 0,47ml Wasser und anschließend mit 2,96ml (entsprechen 23,38mmol) TMCS versetzen. 30 Minuten rühren. Ca 100ml Diethylether zugeben und weitere 30 Minuten rühren. Das Produkt ist ölig. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand gründlich im Vakuum trocknen (Vorsicht: starkes Aufschäumen!). Den Rückstand mit 150ml Diethylether über Nacht rühren.

08.01.03

Mue

**GB-WH153-1-0**



**Bu-22**  
(-)-Enantiomer  
C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO  
Mol. Wt.: 143,23

**WH153**  
C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>NO  
Mol. Wt.: 145,24

08.01.03

Mue

Projektcode: FHW199      Abgabecode:      Bearbeiter: M. Mueller      Datum: 08.01.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu22 E, Base	143,24		1,0	34,9	5,00	
Ethanol						13,77
Natriumborhydrid	37,83			34,9	1,32	

**Apparatur:** 100ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Thermometer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

**Ausführung:** Die Bu22-Base in Ethanol vorlegen und unter Rühren und N<sub>2</sub> portionsweise mit NaBH<sub>4</sub> versetzen. Die Temperatur steigt dabei auf max. 38°C. Weitere 20 Stunden (über Nacht) rühren.

09. JANUAR 2003

OZ-3571-2-6

Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 6,044g Hydrochlorid.  
Die Mutterlauge verwerfen

09.01.03

Mue

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
OZ-3571-2-6-4 Hydrochlorid: 10% ca Verunreinigung.

GB-WH153-1-0

**Aufarbeitung:** Mit 7,5 ml Aceton und 3ml Wasser versetzen. Vom Feststoff absaugen.  
Filtrat: Die Phasen trennen. Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren, einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 3,137g Rohprodukt.

09.01.03

Mue

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-WH153-1-0-1: cis-trans-Gemisch → sc

**HPLC:** GB-WH153-1-0-2 Enantiomeren-Reinheit:

**GC/MS:** GB-WH153-1-0-3: Produkt + eine Zorverbindung

Datum: 08.02.03

Unterschrift: Mue

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: Mue

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

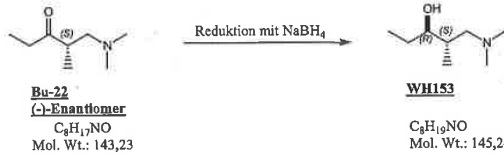


72

10.01.2003	COMPUTERARBEIT	13.01.03	Chue
13. JANUAR 2003	<del>GB-WH153-1-0</del>	13.01.03	Chue

GB-WH153-1-1

13.01.03  
Chue



Projektcode: FHW199    Abgabecode:    Bearbeiter: M. Mueller    Datum: 13.01.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu22 E, Base # 09.01.03 B1	143,24		1,0	698,1	100,00	
Ethanol						275,40
Natriumborhydrid	37,83			698,1	26,41	

**Apparatur:** 1000ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Thermometer,  $N_2$ , Trockenrohr.

**Ausführung:** Die Bu22-Base in Ethanol vorlegen und unter Rühren und  $N_2$  portionsweise mit  $NaBH_4$  versetzen. Die Temperatur steigt dabei auf max. 58°C. Weitere 17 Stunden (über Nacht) bei Raumtemperatur rühren.

<u>GB-WH153-1-0</u>
---------------------

Säulenchromatographie von GB-WH153-1-0 Rohprodukt	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 13.01.2003
Zu trennende Substanzmenge: 3,1g	
Säule:	300ml Kieselgel 60; sauer Durchmesser: 3,3cm Länge: 45cm
Fließmittel: Essigester / Methanol = 4 / 1	
Vorlauf: 300ml	Fraktionsschritte: 25ml
Fraktionen:	
VL + 1: 0,281g	
2 bis 6: 0,199g	
7 bis 40: 1,095g	
41 bis 48: 0,049g	
49 bis 54: 0,586g	
DC:	Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / $NH_4OH$ -Lsg 25% = 19 / 1 / 0,05 Detektion: Jod

13.01.03  
Chue

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel:  $CDCl_3$   
: GB-WH153-1-0-4, Fr.2 bis 6: erythro? - trans  
: GB-WH153-1-0-5, Fr.41 bis 48: threo? - cis

FACPPDLABOR\_IVORSCHRIFTEN\WIR\WH153.DOC

13.01.03 Chue

Datum: <u>24.02.03.</u>	Unterschrift:
Datum: <u>28. Feb. 2003</u>	gelesen und verstanden    Unterschrift:



VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. 0609

73

14. JANUAR 2003

GB-WH153-A-1

**Aufarbeitung:**

Zunächst 150ml Aceton und anschließend 60ml Wasser langsam zutropfen, so daß die Temperatur 60°C nicht übersteigt. Vom Feststoff absaugen. Das Filtrat bis auf ca die Hälfte einengen und anschließend 3mal mit je 250ml Tetrahydrofuran extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 125,74g Rohprodukt

14.01.03

Mueller

14.01.03 Mueller

15. JANUAR 2003

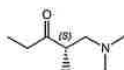
GB-WH153-A-1

Bei einem Vakuum von 165mbar verbleibt eine trübe Emulsion im Kolben. Das Vakuum weiter reduzieren und den Rückstand bei 25mbar trocknen. Das Destillat ist zähflüssig und trübe. Im Kolben ist neben einem leicht gelblichen, klaren Öl ein weißer Feststoff angefallen. Das Öl in Tetrahydrofuran lösen und filtrieren. Den verbliebenen Feststoff einmal mit Tetrahydrofuran nachwaschen. Das Destillat einengen, in Wasser aufnehmen, mit Tetrahydrofuran einmal extrahieren und nach Filtrieren über Natriumsulfat mit der Tetrahydrofuran-Lösung vereinen. Das Tetrahydrofuran abziehen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 47,2g Rohprodukt. Das Öl mit 10ml Hexan versetzen und über Nacht rühren.

15.01.03

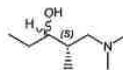
Mueller

**GB-WH153-1-2**



**Bu-22**  
**(-)-Enantiomer**  
C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO  
Mol. Wt.: 143,23

Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>



**WH153**

C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>NO  
Mol. Wt.: 145,24

15.01.03

Mueller

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 15.01.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu22 E Base # 070103 HE (73%ee)	143,24		1,0	1396,3	200,00	
Ethanol						550,80
Natriumborhydrid	37,83			1396,3	52,82	
Aceton						300,00
Wasser						120

**Apparatur:** 1000ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Thermometer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr.

**Ausführung:** Die Bu22-Base in Ethanol vorlegen und unter Eiskühlung, Rühren und N<sub>2</sub> portionsweise mit NaBH<sub>4</sub> versetzen. Die zuvor farblose Lösung färbt sich sofort violett. Die Temperatur steigt dabei auf max. 30°C. Weitere 20 Stunden (über Nacht) bei Raumtemperatur rühren.

15.01.03 Mueller

Datum: 14.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

74

16 JANUAR 2003

GB-WH 153-A-2

16.01.03  
Giese

**Aufarbeitung:** Das Reaktionsgemisch hat sich wieder entfärbt. Unter Eiskühlung 300ml Aceton langsam zutropfen, so daß die Temperatur 30°C nicht übersteigt (ca 3 Stunden). Vom Feststoff absaugen.  
Das Filtrat einengen (Rosafärbung) und anschließend in 500ml Wasser aufnehmen. Zweimal mit je 200ml Essigester extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen.

GB-WH 153-A-1

1 Stunde im Eisbad rühren. Es ist kein Feststoff angefallen; das Lösungsmittel wird abgezogen.

16.01.03  
Giese

**Hydrochlorid-Fällung A:** 1g (entsprechen 6,89mmol) Rohprodukt in 10ml Methyläthylketon lösen und unter Rühren mit 0,14ml Wasser und 0,87ml (entsprechen 6,89mmol) TMCS versetzen. 10 Minuten rühren, 5ml Diethylether zugeben und weitere 10 Minuten rühren. Das Hydrochlorid ölt aus. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand 1 Stunde in 15ml Diethylether rühren. Abdekantieren. Erneut in Diethylether rühren. Vom Feststoff absaugen; diesen 1mal mit Diethylether waschen und trockensaugen. Die Diethyletherphasen vereinen.

**Hydrochlorid-Fällung B:** 1g (entsprechen 6,89mmol) Rohprodukt in 10ml Aceton lösen und unter Rühren mit 0,14ml Wasser und 0,87ml (entsprechen 6,89mmol) TMCS versetzen. 10 Minuten rühren, 5ml Diethylether zugeben und weitere 10 Minuten rühren. Das Hydrochlorid ölt aus. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand 1 Stunde in 15ml Diethylether rühren. Abdekantieren. Erneut in Diethylether rühren. Vom Feststoff absaugen; diesen 1mal mit Diethylether waschen und trockensaugen. Die Diethyletherphasen vereinen.

Das DC zeigt: beide Hydrochloride enthalten keine Oberflecken mehr.

16.01.03  
Giese

**Hydrochlorid-Fällung:** 38,5g (entsprechen 265mmol) Rohprodukt in 100ml Aceton lösen und unter Rühren mit 5,3ml Wasser und dann tropfenweise mit 33,5ml (entsprechen 6,89mmol) TMCS versetzen. 60 Minuten rühren. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand über Nacht in 150ml Diethylether rühren.

16.01.03 Giese

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

17. JANUAR 2003

GB-WH 153-1-1

Hydrochlorid-Fällung A + B:

In Wasser lösen und zusammen die Base wieder freisetzen. = 0,986g Base

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
 GB-WH153-1-1-1: *Ok. evtl. nur 1 Diastereomer*

**GC-Reinheit:** GB-WH153-1-1-2:

**GC/MS:** GB-WH153-1-1-2:

17.01.03

*chue*

Hydrochlorid-Fällung:

Abdekantieren. Erneut in Diethylether rühren. Vom Feststoff absaugen; diesen 1mal mit Diethylether waschen und trockensaugen. Im Trockenschrank bei °C unter Vakuum trocknen. = 39g weißer Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
 GB-WH153-1-1-3: *evtl. z.T. eliminiert -> Base frei. -> NMR*

**GC-Reinheit:** GB-WH153-1-1-4:

**GC/MS:** GB-WH153-1-1-4:

GB-WH 153-1-2

Man erhält 175,6g Rohprodukt (Öl, gelb-orange)

**Hydrochlorid-Fällung:** 175,6g (entsprechen 1209mmol) Rohprodukt in 100ml Aceton lösen und unter Eiskühlung und Rühren 152,9ml (entsprechen 1209mmol) TMCS zutropfen. Währenddessen fällt das Hydrochlorid als weißer Feststoff an. Mit 400ml Aceton verdünnen. 60 Minuten im Eisbad nachrühren. Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. Die Mutterlauge einengen. Den Rückstand in Diethylether rühren. Vom Feststoff absaugen; diesen 1mal mit Diethylether waschen und trockensaugen. Der Feststoff ist gelartig und läßt sich kaum absaugen. Er wird auf zwie große Schalen verteilt und übers Wochenende bei 50°C unter Vakuum getrocknet.

17.01.03

*chue*

17.01.03 *chue*

20.01.03

GB-WH 153-1-1

*ok 21.01.03 chue*  
DIE 7ML NOCHMAL ZU SÄU. ~~HE~~ IN E. RÜHREN

GB-WH 153-1-2

*ok 21.01.03 chue*  
DIE 7ML NOCHMAL ZU SÄU. IN E. RÜHREN

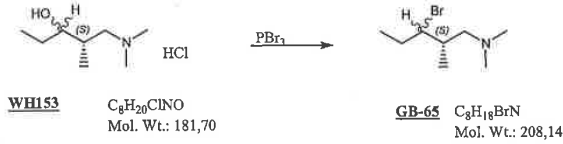
Datum: 24.02.03

Unterschrift: *[Signature]*

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

GB-65-2-1



Projektcode: FHWI99    Abgabecode:    Bearbeiter: M. Mueller    Datum: 20.01.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
WH153-1-2 HCl	181,7		1,0	24,6	4,47	
in Toluol						24,60
Phosphortribromid	270,69	2,85		24,6	6,66	2,34
in Toluol						42,03

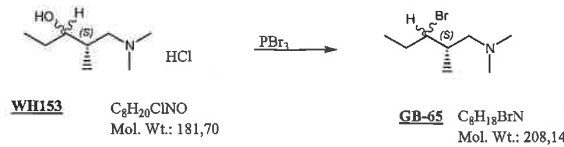
**Apparatur:** 250ml Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Ölbad, Rückflußkühler.

**Ausführung:** WH153 HCl in Toluol suspendieren und bei Raumtemperatur unter Rühren das PBr<sub>3</sub> in Toluol gelöst zutropfen. Das Reaktionsgemisch 15 Minuten unter Rückfluß kräftig rühren. Zunächst schmilzt das Hydrochlorid und nach wenigen Minuten fällt ein orange-gelber Feststoff an.

**Aufarbeitung:** Einengen, 100ml Ethanol zugeben und erneut einengen. Den Rückstand in 50ml Wasser und 50ml ges. NaCl-Lösung aufnehmen, 3mal mit je 80ml Tetrahydrofuran extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen.

20.01.03  
dhu

GB-65-1-1



Projektcode: FHWI99    Abgabecode:    Bearbeiter: M. Mueller    Datum: 20.01.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
WH153-1-2 HCl	181,7		1,0	24,8	4,50	
in Dichlormethan						24,77
Phosphortribromid	270,69	2,85		24,8	6,70	2,35
in Dichlormethan						42,31

**Apparatur:** 250ml Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Ölbad, Rückflußkühler.

**Ausführung:** WH153 HCl in Dichlormethan lösen und bei Raumtemperatur unter Rühren das PBr<sub>3</sub> in Dichlormethan gelöst zutropfen. Sofort färbt sich die klare Lösung gelb. Die Lösung 30 Minuten unter Rückfluß rühren.

**Aufarbeitung:** Einengen. Den Rückstand in 50ml Wasser aufnehmen = pH1, mit Essigester extrahieren. Man erhält nach Filtrieren über Natriumsulfat, Einengen und Trocknen 0,332g farbloses Öl, das beim Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisiert. Die wässrige Phase mit 6N NaOH auf pH8 stellen und mit Essigester extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 2,073g teils farbloses Öl, teils weißer Feststoff. Über Nacht in n-Hexan rühren.

20.01.03  
dhu

20.01.03 dhu

Datum: 20.01.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

77

20. JANUAR 2003

GB-65-1-A

Das n-Hexan abdekantieren und einengen. = 1,776g  
Den festen Rückstand im Vakuum trocknen. = 0,144g

DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH-Lsg 25%= 19 / 1 / 0,05  
Detektion: Jod

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
GB-65-1-1-1 n-Hexan:  
GB-65-1-1-2 Rückstand:  
GB-65-1-1-5 pH1 EE:

21.01.03

due

GC/MS: GB-65-1-1-3 n-Hexan:  
GB-65-1-1-4 Rückstand:  
GB-65-1-1-6 pH1 EE:

GB-65-2-A

DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH-Lsg 25%= 19 / 1 / 0,05  
Detektion: Jod

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
GB-65-2-1-1:

21.01.03

due

GC/MS: GB-65-2-1-2:

GB-WH153-1-2

Der in der Fritte verbleibende Rest wird in Wasser gelöst. Mit Kaliumcarbonat / Dichlormethan die Base freisetzen. = 2,8g Re-Base, lt. DC leicht verunreinigt.

Man erhält 214g weißen Feststoff. Der Feststoff wird gemörsert.

Die Reste aus den Schalen in Methanol lösen, einengen und im Vakuum trocknen. = 8,976g

Hydrochlorid (umsetzen zu GB-65-1-1 und GB-65-2-1).

Die Mutterlauge nochmal 48 Stunden in Diethylether rühren.

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
030120.005: GB-WH153-1-2-1 Feststoff: vermutlich silyliert und zum Teil eliminiert → aus 2g  
die Base freisetzen = 1,347g → NMR WH153-1-2-3

21.01.03

due

GC-Reinheit: GB-WH153-1-2-2 Feststoff:

GC/MS: GB-WH153-1-2-2 Feststoff:

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
GB-WH153-1-2-3 Base:

F:\CP\DLABOR\_IVORSCHRIFTEN\WH153.DOC

5

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FW

Laborbuch Nr. **0609**

78

~~GB-WH153-1-1~~

→ aus 2g die Base freisetzen = 1,397g → NMR

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
GB-WH153-1-1-5 Base:

**DC:** Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH-Lsg 25%= 19 / 1 / 0,05  
Detektion: Jod



21.01.03  
dwe

Die Mutterlauge einengen und im Vakuum trocknen. Den Rückstand nochmal 48 Stunden in Diethylether rühren.

21.01.03 dwe

22. JANUAR 2003

~~GB-35-A-2-6~~

Die Base mit Kaliumcarbonat/Dichlormethan freisetzen. = 5,06g

**Hydrochlorid-Fällung:** 5,06g (entsprechen 21,32mmol) Base in 31,8ml Methyläthylketon lösen und unter Rühren zunächst mit 0,39ml Wasser und anschließend mit 2,43ml (entsprechen 19,19mmol = 0,9eq) TMCS versetzen. 1 Stunde rühren. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand gründlich im Vakuum trocknen (Vorsicht: starkes Aufschäumen!). Den Rückstand mit ca 50ml Diethylether über Nacht rühren.

FACIPOLABOR\_IWORSCHRIFTEN02-3500 BIS 02-3599/02-3571.DOC

6

22.01.03  
dwe

~~GB-65-2-1~~

= 5,368g Rohprodukt (gelbes Öl). Es enthält noch Reste des orangefarbenen Feststoffes. Über Nacht haben sich weiße Kristalle gebildet. Absaugen, 2mal mit Tetrahydrofuran und 2mal mit Diethylether waschen und trockensaugen. = 0,179g blaß-gelbe Kristalle (wasserlöslich).

Die Mutterlauge einengen und im Vakuum trocknen. = 5,188g THF-Extrakt (kristallisiert im Vakuum). 15 Minuten bei 50°C in Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH-Lsg 25%= 19 / 1 / 0,5 rühren. Wasser zugeben und anschließend die Phasen trennen. Die Wasserphase noch einmal mit Tetrahydrofuran extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. =

Vom Filterrückstand zwei Löffel entnehmen, 50ml Wasser zugeben und unter Rühren mit 6N NaOH auf pH11 stellen. Mit 50ml Essigester extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen.

22.01.03 dwe

22.01.03  
dwe

Datum: 20.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



79

22.01.03	GB-WH153-1-2
----------	--------------

Der Rückstand ist klumpig. Die überstehende Lösung abdekantieren und den Rückstand nochmal 1 Stunde in ca 200ml Diethylether rühren. Abdekantieren. Die Etherlösung einengen und im Vakuum trocknen. = 0,842 g → *verwaschen!*  
 Den Rückstand am Roti im Vakuum trocknen. = 10,781 g NF

22.01.03  
dwe

	GB-WH153-1-1
--	--------------

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
 GB-WH153-1-1-6 Base:

Die Mutterlauge einengen und im Vakuum trocknen. Den Rückstand nochmal 48 Stunden in Diethylether rühren.

22.01.03  
dwe

Vom Feststoff absaugen; diesen gründlich mit Diethylether waschen. Den hygroskopischen Feststoff mit Methanol aus der Fritte lösen, einengen und im Vakuum trocknen. = 4,068g weiß kristallin. Die Mutterlauge verwerfen.

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
 GB-WH153-1-1-7 HCl:

		22.01.03	dwe
23.01.03	GB-WH153-1-2		

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
 :GB-WH153-1-2-4 NF HCl:

GC/MS: GB-WH153-1-2-5 NF HCl:

Aus 1g NF die Base freisetzen und ebenfalls zum NMR. = 0,581g

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
 :GB-WH153-1-2-6 NF Base:

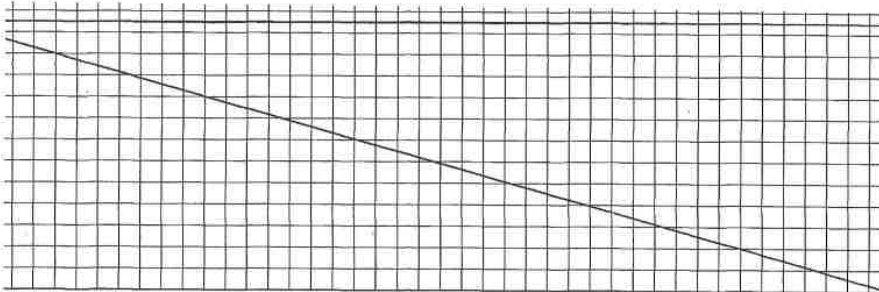
GC/MS: GB-WH153-1-2-5 NF Base:

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
 : GB-WH153-1-2-8 Re-Base:

GC/MS: : GB-WH153-1-2-9 Re-Base:

F:\CFP\LABOR\_I\WORSCHRIFTEN\WH153.DOC

7



Datum: 24.02.03

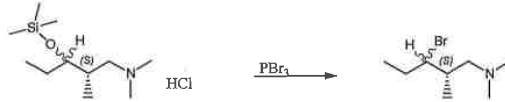
Unterschrift: *[Signature]*

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

GB-65-1-2

23.01.03  
Mue



**WH153-SiMe<sub>2</sub>-Ester x HCl**  
HCl-Salz: C<sub>11</sub>H<sub>28</sub>ClNOSi  
Mol. Wt.: 253,88

**GB-65** C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>BrN  
Mol. Wt.: 208,14

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 23.01.2003

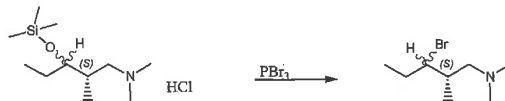
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
WH153-1-2 HCl	253,88		1,0	39,4	10,00	
in Dichlormethan						55,14
Phosphortribromid	270,69	2,85	1,4	55,1	14,93	5,24
in Dichlormethan						93,75

Apparatur: 250ml Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Ölbad, Rückflußkühler.

Ausführung: WH153 HCl in Dichlormethan lösen und bei Raumtemperatur unter Rühren das PBr<sub>3</sub> in Dichlormethan gelöst zutropfen. Sofort färbt sich die klare Lösung gelb. Die Lösung 2 Stunden unter Rückfluß und weiter über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

GB-65-1-3

23.01.03  
Mue



**WH153-SiMe<sub>2</sub>-Ester x HCl**  
HCl-Salz: C<sub>11</sub>H<sub>28</sub>ClNOSi  
Mol. Wt.: 253,88

**GB-65** C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>BrN  
Mol. Wt.: 208,14

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 23.01.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
WH153-1-2 HCl	253,88		1,0	39,4	10,00	
in Dichlormethan						55,14
Phosphortribromid	270,69	2,85	1,4	55,1	14,93	5,24
in Dichlormethan						93,75

Apparatur: 250ml Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Ölbad, Rückflußkühler.

Ausführung: WH153 HCl in Dichlormethan lösen und bei Raumtemperatur unter Rühren das PBr<sub>3</sub> in Dichlormethan gelöst zutropfen. Sofort färbt sich die klare Lösung gelb. Die Lösung über Nacht unter Rückfluß rühren.

23.01.03 Mue

Datum: 24.02.03 Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden Unterschrift:



VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. **0609** \*\*

81

23 JANUAR 2003

GB-359A-2-6

Der am Glas haftende feste Rückstand wird aufgekrazt und weitere 5 Stunden gerührt. Wasserphase, = pH1, ist gelb gefärbt; es hat sich wenig Feststoff gebildet. Die Dichlormethan-Phase ist farblos und klar. Über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 2,146g. Die wässrige Phase mit 6N NaOH auf pH8 stellen und 3mal mit je 50ml Essigester extrahieren. Das DC zeigt, daß bei pH8 nicht alles mit Essigester extrahiert wurde. Die Wasserphase auf pH11 stellen und 2mal mit je 50ml Essigester extrahieren. Die Extrakte vereinen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. Den Essigester-Extrakt 1 Stunde in n-Hexan rühren. Abdekantieren. Den Rückstand im Vakuum trocknen. = 0,437 g Hexan-Rückstand. Den Hexan-Extrakt einengen und im Vakuum trocknen. = 1,934 g Hexan-Mutterlauge. Die Wasserphase einengen. Den Rückstand in Methanol bei 50°C 30 Minuten rühren. Abkühlen lassen. Vom Feststoff absaugen und trockensaugen. = 6,993g wasserlöslicher Feststoff. Die Mutterlauge über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = —g Mutterlauge.

23.01.03

*due*

23.01.03 *due*

24 JANUAR 2003

GB-65-1-2

**Aufarbeitung:** 50ml Wasser langsam zutropfen (Erwärmung!). 10 Minuten rühren. Die Phasen trennen. Die Wasserphase, = pH1, ist gelb gefärbt; es hat sich wenig Feststoff gebildet. Die Dichlormethan-Phase ist farblos und klar. Über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 2,146g. Die wässrige Phase mit 6N NaOH auf pH8 stellen und 3mal mit je 50ml Essigester extrahieren. Das DC zeigt, daß bei pH8 nicht alles mit Essigester extrahiert wurde. Die Wasserphase auf pH11 stellen und 2mal mit je 50ml Essigester extrahieren. Die Extrakte vereinen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. Den Essigester-Extrakt 1 Stunde in n-Hexan rühren. Abdekantieren. Den Rückstand im Vakuum trocknen. = 0,437 g Hexan-Rückstand. Den Hexan-Extrakt einengen und im Vakuum trocknen. = 1,934 g Hexan-Mutterlauge. Die Wasserphase einengen. Den Rückstand in Methanol bei 50°C 30 Minuten rühren. Abkühlen lassen. Vom Feststoff absaugen und trockensaugen. = 6,993g wasserlöslicher Feststoff. Die Mutterlauge über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = —g Mutterlauge.

**DC:** ~~FLÜSSIGKEIT MIT FL. VON ANSÄURE -A-3~~  
Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH-Lsg 25%= 19 / 1 / 0,05  
Detektion: Jod

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
: GB-65-1-2-1 pH1 Dichlormethan:  
: GB-65-1-2-3 Hexan Rückstand:  
: GB-65-1-2-5 Hexan Mutterlauge:  
: GB-65-1-2-7 Mutterlauge:

**GC/MS:** : GB-65-1-2-2 pH1 Dichlormethan:  
: GB-65-1-2-4 Hexan Rückstand:  
: GB-65-1-2-6 Hexan Mutterlauge:  
: ~~GB-65-1-2-8 Mutterlauge~~ geändert 24.01.03 *due*

24.01.03

*due*

GB-65-1-3

**Aufarbeitung:** 50ml Wasser langsam zutropfen (Erwärmung!). 10 Minuten rühren. Die Phasen trennen. Die Wasserphase, = pH1, ist gelb gefärbt; es hat sich wenig Feststoff gebildet. Die Dichlormethan-Phase ist farblos und klar. Über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 2,388g. Die wässrige Phase mit 6N NaOH auf pH10 stellen und 3mal mit je 50ml Essigester extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 3,333g. Den Essigester-Extrakt 1 Stunde in n-Hexan rühren. Abdekantieren. Den Rückstand im Vakuum trocknen. = 0,116 g Hexan-Rückstand. Den Hexan-Extrakt einengen und im Vakuum trocknen. = 2,984 g Hexan-Mutterlauge. Die Wasserphase einengen. Den Rückstand in Methanol bei 50°C 30 Minuten rühren. Abkühlen lassen. Vom Feststoff absaugen und trockensaugen. = 4,677g wasserlöslicher Feststoff. Die Mutterlauge über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 3,333g Mutterlauge.

24.01.03

*due*

**DC:** Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH-Lsg 25%= 19 / 1 / 0,05  
Detektion: Jod

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
: GB-65-1-3-1 pH1 Dichlormethan:  
: GB-65-1-3-3: Hexan Rückstand:  
: GB-65-1-3-5 Hexan Mutterlauge:  
: GB-65-1-3-7 Mutterlauge:

**GC/MS:** : GB-65-1-3-2 pH1 Dichlormethan:  
: GB-65-1-3-4 Hexan Rückstand:  
: GB-65-1-3-6 Hexan Mutterlauge:  
: GB-65-1-3-8 Mutterlauge:

24.01.03 *due*

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift:

27. JANUAR 2003

GB-WH153-A-1

**Umkristallisation:** 1,25g Hydrochlorid in 5ml Aceton bei 53°C lösen und langsam abkühlen lassen. Nachdem alles durchkristallisiert ist nochmal 5ml Aceton zugeben und von den Kristallen absaugen; diese mit wenig kaltem Aceton waschen und trockensaugen. Die Kristalle sind hygroskopisch. Mit Methanol aus der Fritte lösen, einengen und im Vakuum trocknen. Die Mutterlauge einengen und im Vakuum trocknen.

~~**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
+ GB-WH153-1-1-8 HCl (Umkristallisation)  
+ GB-WH153-1-1-9 HCl (Umkristallisation)~~

geändert 28.01.03 *dlw*

F:\CPFDLABOR\_IVORSCHRIFTEN\WH153.DOC

4

27.01.03  
*dlw*

GB-WH153-A-2

**Umfällung:** Aus 10g HCl - SiMe<sub>3</sub>-Ether die Base freisetzen. = 7,3g RohBase (enthält maximal 5,72g Base)

**Hydrochlorid-2. Fällung:**

7,3g Rohbase enthalten maximal 5,72g (entsprechen 39,38mmol) Base. In 50ml Aceton lösen und unter Rühren 4,48ml (entsprechen 35,44mmol = 0,9eq) TMCS zugeben. Sofort fällt das Hydrochlorid als weißer Feststoff an. Mit 20ml Aceton verdünnen. 30 Minuten bei Raumtemperatur und weitere 30 Minuten im Eisbad rühren. Vom Feststoff absaugen; diesen 1mal mit der Mutterlauge waschen und trockensaugen. = 4,833g weißer, pudriger Feststoff. Die Mutterlauge einengen. = 4,678g

~~**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
+ GB-WH153-1-2-8 HCl (2. Fällung)  
+ GB-WH153-1-2-9 Mutterlauge~~

geändert 28.01.03 *dlw*

**Umkristallisation: A** 1,25g HCl - SiMe<sub>3</sub>-Ether in 5ml Aceton bei 55°C lösen und langsam abkühlen lassen. Nachdem alles durchkristallisiert ist nochmal 5ml Aceton zugeben und von den Kristallen absaugen; diese mit wenig kaltem Aceton waschen und trockensaugen. Die Kristalle sind hygroskopisch. Mit Methanol aus der Fritte lösen, einengen und im Vakuum trocknen. Die Mutterlauge einengen und im Vakuum trocknen.

~~**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: DMSO  
+ GB-WH153-1-2-10 HCl (Umkristallisation)  
+ GB-WH153-1-2-11 Mutterlauge~~

geändert 28.01.03 *dlw*

28.01.03 *dlw*

28. JANUAR 2003

GB-WH153-A-2

NMR / DMSO : GB-WH153-A-2-8 HCl (2. Fällung) :

GB-WH153-A-2-9 ML :

Datum: 24.02.03

Unterschrift: *AS*

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: *AS*

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. 0609



83

GB-WH453-A-2  
 Umkristallisation B: 0,204 g HCl-SALZ IN 50 ml EE UNTER RÜCKFLUSS LÖSEN,  
 FILTERN & LANGSAM ABKÜHLEN LASSEN.  
 28.01.03 *dmu*

29 JANUAR 2003 GB-WH453-A-2  
 ABSAUGEN & MIT DER ML WASCHEN. DIE KRISTALLE TROCKENSAUGEN, DIE  
 ML EINGENGEN.  
 DAS DC ZEIGT KEINE REINIGUNG.

GB-WH453-A-1

**Umkristallisation B:** 0,421g Hydrochlorid in 40ml Essigester unter Rückfluß lösen, filtrieren und langsam abkühlen lassen  
 Absaugen, 1mal mit der Mutterlauge waschen. Die Kristalle trockensaugen, die Mutterlauge einengen  
 und im Vakuum trocknen.  
 → Das DC zeigt keine Reinigung.

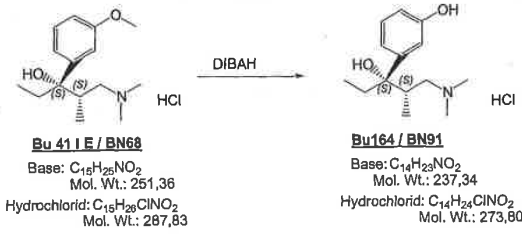
27.01.03

4 *dmu*

R:\CP\LABOR\_1\VOBSCHRIFTEN\WAWH153.DOC

03. FEBRUAR 2003 29.01.03 dmu

**GB- Bu164-1-1  
 BN91**



Projektcode: FHW199	Abgabezeit: GRT0204Y	Bearbeiter: M.Mueller	Datum: 03.02.2003			
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
BN68 # WS 127 Base	251,36		1,0	34,7	8,73	
Toluol						80,00
DIBAH 1,5M Lsg in Toluol	142,22	0,846	3,0	104,2		69,46

**Apparatur:** 500ml-Dreihalskolben, Rückflußkühler, Thermometer, Ölbad, Septum, Spritze, N<sub>2</sub>,  
 Trockenrohr.

**Ausführung:** Aus 10g BN68 die Base freisetzen.  
 DIBAH (Diisobutylaluminiumhydrid reagiert heftig mit Wasser!) unter N<sub>2</sub> vorlegen. Bei  
 Raumtemperatur die Base in 80ml Toluol gelöst langsam zutropfen. 5 Minuten nachrühren.  
 6-7 Stunden unter Rückfluß rühren, dann über Nacht abkühlen lassen.

*geändert 03.02.03 dmu*

Datum: 24.02.03 Unterschrift: [Signature]  
 Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



84

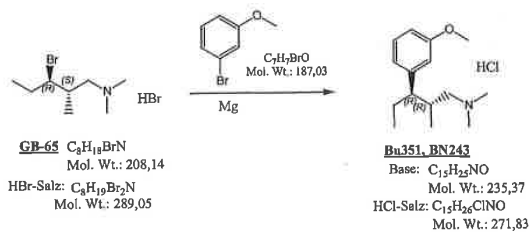
~~GE-65-1-2~~

03.02.03  
dme

<sup>13</sup>C-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
: GB-65-1-2-7 Hexan Rückstand: ✓  
Elementaranalyse: GB-65-1-2-8 Hexan Rückstand: ✓  
Der pH1-Dichlormethanextrakt wird weiter umgesetzt zu GB-Bu351-2-1.

GB-Bu351-2-1  
BN243

03.02.03  
dme



Projektcode: FHW199 Abgabecode: BN243 Bearbeiter: M. Mueller Datum: 03.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-65-1-2 freie Base	208,14	1,0	5,4	1,12	
THF p.a.					26,90
3-Bromanisol	187,03	1,1	5,9	1,11	
Magnesium-Späne	24,32	1,1	5,9	0,14	
THF p.a.					11,84

Apparatur: 50ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Wasserbad, Rückflußkühler, Tropftrichter, N<sub>2</sub>, Trockenrohr, Jod

Ausführung: Herstellen des Grignard-Reagenzes:  
Die Magnesium-Späne mit ca 1ml THF und einem Jod-Kristall vorlegen. Unter starkem Rühren wenige Tropfen 3-Bromanisol zugeben und warten (evtl. erwärmen), bis die Reaktion startet (Entfärbung, Gasentwicklung, Trübung). Das restliche 3-Bromanisol in dem restlichem THF lösen und während des Zutropfens im Wasserbad am Sieden halten. Etwa 30 Minuten unter Rückfluß weiterführen, bis die Magnesium-Späne wegagiert sind.

Aus dem HBr-Salz die Base freisetzen.  
Die Base in THF suspendieren und bei Raumtemperatur tropfenweise das Grignard-Reagenz zutropfen. Weiterführen über Nacht.

03.02.03 dme

04.02.2003

~~GE-65-1-2~~

04.02.03  
dme

Aufarbeitung: Vorsichtig (starkes Schäumen und Erwärmung!) 80ml Toluol, 62,2ml Ethanol und 27,6ml Wasser zutropfen, dabei die Temperatur mit einer Eis/Kochsalz-Mischung unter 0°C halten. 1 Stunde im Eisbad nachrühren. Vom Feststoff absaugen und mit Toluol nachwaschen. Im Filtrat die wässrige Phase abtrennen. Die organische Phase über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = g farbloses Öl. 9,9 g

DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH-Lösung 25% = 19 / 1 / 0,05  
Das DC zeigt, daß noch Edukt vorhanden ist.

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. **0609**

85

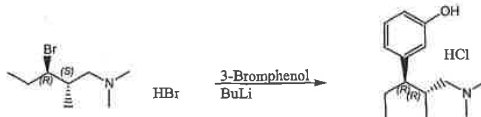
GB-Bu351-2-1

**Aufarbeitung:** Mit 10ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 10ml Wasser zersetzen. Die organische Phase abtrennen. Die wässrige Phase 2mal mit je 20ml Essigester extrahieren. Den Extrakt mit gesättigter NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 1,223g Rohbase.

04.02.03  
dme

**DC:** GB-Bu351-2-1 Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

**GB-Bu322-2-1  
BN200**



04.02.2003  
dme

**GB-65** Base:  $C_8H_{19}BrN$   
Mol. Wt.: 208,14  
HBr-Salz:  $C_8H_{19}Br_2N$   
Mol. Wt.: 289,05

**Bu322 / BN200**  
**CG5503**  
Base:  $C_{14}H_{23}NO$   
Mol. Wt.: 221,34  
HCl-Salz:  $C_{14}H_{24}ClNO$   
Mol. Wt.: 257,80

Projektcode: FHW199 Abgabecode: CG5503 Bearbeiter: M. Mueller Datum: 04.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-65-1-3, Base	208,14		1,0	6,14	1,28	
THF p.a.						3,13
3-Bromphenol	173,01		1,1	6,75	1,17	
THF p.a.						20,26
1,6M BuLi	64,06	0,68	1,1	6,75	0,43	0,64

**Apparatur:** 50ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Thermometer, Tropftrichter,  $N_2$ , Trockenrohr

**Ausführung:** 3-Bromphenol wird unter  $N_2$  und Rühren in THF p.a. gelöst, auf  $-60^\circ C$  gekühlt und tropfenweise mit BuLi versetzt. 30 Minuten nachrühren.  
Inzwischen wird aus GB-65-1-3 x HBr die Base freigesetzt:  
Das Hydrobromid wird in  $H_2O$  gelöst, mit Kaliumcarbonat alkalisiert und mit Essigester extrahiert.  
Der Extrakt wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat filtriert, eingeeengt und im Vakuum getrocknet.  
Die Base wird in THF p.a. gelöst und bei  $-60^\circ C$  mit BuLi-Reagenz getropft. Langsam erwärmen lassen und bei Raumtemperatur über Nacht rühren.

*suspendiert es tropfenweise mit versetzt gekühlt 04.02.03*

Datum: 04.02.03

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_

VERTRAULICH



Projekt: FW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

86

GB-Bu351-2-A

04.02.03  
dme

<b>Säulenchromatographie der Rohbase</b>	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 04.02.2003
Zu trennende Substanzmenge: 1,223g	
Säule:	300ml Kieselgel 60; sauer Durchmesser: 3,3cm Länge: 45cm
Fließmittel: Essigester	
Vorlauf: 750ml	Fraktionsschritte: 20ml
Fraktionen:	
VL 1:	0.605g
VL 2 bis 8:	0.125g
9 bis 12:	0.360g
DC:	Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1 Detektion: UV, Jod Vergleichssubstanzen: Edinkt

04.02.03 dme

05 FEBRUAR 2003

GB-Bu351-2-A

05.02.03  
dme

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
 : GB-Bu351-2-1-1, VL1:  
 : GB-Bu351-2-1-2, VL2 bis 8:  
 : GB-Bu351-2-1-3, 9 bis 12:

GB-Bu322-2-A

05.02.03  
dme

**Aufarbeitung:** Mit 5ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 5ml Wasser zersetzen. Die Phasen trennen. Die wässrige Phase 2mal mit je 20ml Essigester extrahieren. Den Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 1,707g Rohbase (enthält max. 1,36g Base).

**Hydrochlorid-Fällung:** 1,36g (entsprechen 6,14mmol) Base in 9,1ml Methylenehtylketon lösen und unter Rühren und N<sub>2</sub> zunächst mit 0,12ml Wasser und dann mit 0,77ml (entsprechen 6,14mmol) TMCS versetzen. Im Eisbad rühren. Langsam auf Raumtemperatur kommen lassen und weiter über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

05.02.03 dme

Datum: 24.02.03

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

06.02.2003 GB-Bu322-2-1

Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand 30 Minuten in Diethylether rühren.  
 Es fällt kein Feststoff an; die Base mit Kaliumcarbonat/Dichlormethan freisetzen (=1,45g Rohbase)  
 und mittels SC reinigen.

Säulenchromatographie der Rohbase	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 06.02.2003
Zu trennende Substanzmenge: 1,45g	
Säule:	250ml Kieselgel 60; sauer Durchmesser: 3,3cm Länge: 40cm
Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1	
Vorlauf: 180ml	Fraktionsschritte: 20ml
Fraktionen: 1 bis 8: 1,024g 11 bis 30: 0,108g 37 bis 92: 0,098g 93 bis 113 : 0,149 g	
DC: Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1 Detektion: UV, Jod Vergleichssubstanzen: BN200	

06.02.03  
*Mue*

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
 ; GB-Bu322-2-1-1, Fr. 11 bis 30:  
 ; GB-Bu322-2-1-2, Fr. 37 bis 92:

Die wässrige Phase noch 1mal mit Dichlormethan und 1mal mit Tetrahydrofuran extrahieren.

06.02.2003 *Mue*  
07. FEBRUAR 2003 GB-Bu322-2-1  
 DIE SUBSTANZ BLEIBT IN DER WASSERPHASE  
GB-Bu322-2-1-3, Fr. 93-113 : = 7H2003-N-020 AB: /  
GB-Bu322-2-1-1

Säulenchromatographie der Rohbase	
Mitarbeiter: M. Mueller	Datum: 07.02.2003
Zu trennende Substanzmenge: 9,9g	
Säule:	1400ml Kieselgel 60; sauer Durchmesser: 6,8cm Länge: 41cm
Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH <sub>4</sub> OH-Lösung 25% = 19 / 1 / 0,05	
Vorlauf: 600ml	Fraktionsschritte: 50ml

07.02.03  
*Mue*

07.02.03 *Mue*  
 Datum: 24.02.02 Unterschrift: [Signature]  
 Datum: 28. Feb 2003 gelesen und verstanden Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



88

10. FEBRUAR 2003

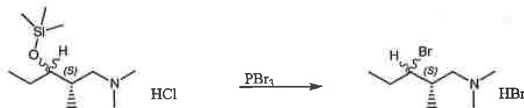
GB-5u/164 - A+1

10.02.03  
dewe

**Fractionen:**

50 bis 79: 0,237g  
80 bis 140: 5,454g Misch  
141 bis 160: 2,959g

**GB-65-1-4**



**WH153-SiMe<sub>3</sub>-Ether x HCl**  
C<sub>11</sub>H<sub>28</sub>ClNOSi  
Mol. Wt.: 253,88

**GB-65** C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>BrN  
Mol. Wt.: 208,14  
HBr-Salz: C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>N  
Mol. Wt.: 289,05

10.02.03  
dewe

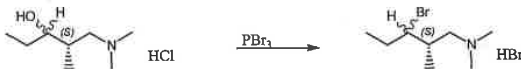
Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 10.02.2003

Ansatzgröße:	M (g/mol)	Dichte	Faktor	n (mmol)	m (g)	V (ml)
WH153-1-2 HCl (Si-Trimethylether)	253,88		1,0	118,2	30,00	
in Dichlormethan						165,43
Phosphortribromid	270,69	2,85	1,4	165,4	44,78	15,71
in Dichlormethan						281,24

**Apparatur:** 250ml Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Ölbad, Rückflußkühler.

**Ausführung:** WH153 HCl in Dichlormethan lösen und bei Raumtemperatur unter Rühren das PBr<sub>3</sub> in Dichlormethan gelöst zutropfen. Die Lösung über Nacht unter Rückfluß rühren.

**GB-65-1-5**



**WH153 x HCl**  
C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>ClNO  
Mol. Wt.: 181,70

**GB-65** C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>BrN  
Mol. Wt.: 208,14  
HBr-Salz: C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>N  
Mol. Wt.: 289,05

10.02.03  
dewe

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift:



VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. **0609**

89

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 10.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
WH153-1-1 HCl	181,7		1,0	55,0	10,00	
in Dichlormethan						77,05
Phosphortribromid	270,69	2,85	1,4	77,1	20,86	7,32
in Dichlormethan						130,99

10.02.03

due

Apparatur: 250ml Rundkolben, Magnetruhrer, Tropftrichter, Ölbad, Rückflußkühler.

Ausführung: WH153 HCl in Dichlormethan lösen und bei Raumtemperatur unter Rühren das PBr<sub>3</sub> in Dichlormethan gelöst zutropfen. Die Lösung über Nacht unter Rückfluß rühren.

11. FEBRUAR 2003	GB-65-1-4	10.02.03	due
------------------	-----------	----------	-----

Aufarbeitung: Die Lösung ist klar und blaßgelb. Im Eisbad kühlen und tropfenweise mit 150ml Wasser versetzen (Erwärmung!). An der Eintropfstelle trübt die Lösung ein, doch bereits nach Zugabe von 50ml ist sie farblos und wieder klar. 10 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren. Die Phasen trennen. Beide Phasen sind klar und farblos. Die Wasserphase, = pH1, noch 2mal mit je 100ml Dichlormethan extrahieren. Die Dichlormethan-Phasen vereinen, über Natriumsulfat filtrieren einengen und im Vakuum trocknen. = 12g.

DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH-Lsg 25%= 19 / 1 / 0,05  
Detektion: Jod

11.02.03

due



<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
: GB-65-1-4-1 pH1 Dichlormethan: OK  
GC/MS: : GB-65-1-4-2 pH1 Dichlormethan: M = 208

PCPDFLABOR\_UVORSCHRIFTENGB-1 BIS GB-99GB-65.DOC

8

11. FEBRUAR 2003	GB-65-1-5	11.02.03	due
------------------	-----------	----------	-----

Aufarbeitung: Es hat sich orange-gelber Feststoff gebildet. Im Eisbad kühlen und tropfenweise mit 150ml Wasser versetzen (Erwärmung!). 10 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren. Die Phasen trennen. Die Wasserphase, = pH1, enthält gelben Feststoff. Die Dichlormethan-Phase ist farblos und klar. Mit 250ml Wasser verdünnen und 2mal mit je 75ml Dichlormethan extrahieren (Emulsionsbildung!) Die Dichlormethan-Extrakte vereinen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 4,143g weißer Feststoff. Die wässrige Phase noch 2mal mit je 75ml Dichlormethan extrahieren = 0,304g gelber Feststoff. (it. DC leicht verunreinigt) → Labor Dr.Holenz.

DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / NH<sub>4</sub>OH-Lsg 25%= 19 / 1 / 0,05  
Detektion: Jod

11.02.03

due

Datum: 24.02.03

Unterschrift: [Signature]

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. **0609** \*\*



90

11.02.03  
dave



<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: DMSO  
: GB-65-1-5-1 pH1 Dichlormethan: OK

GC: MS und Reinheit: GB-65-1-5-2 pH1 Dichlormethan:  $M = 208$

PICPDFLABOR\_IVORSCHRIFTENGB-1 BIS GB-99GB-65.DOC

9

GB-71-1-1

11.02.03  
dave



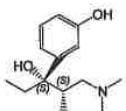
<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-Bu164-1-1-1, Fr.141 bis 160: OK!

GC: Reinheit und MS: GB-Bu164-1-1-2, Fr.141 bis 160: OK.

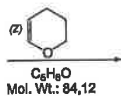
11.02.03  
dave

12. FEBRUAR 2003

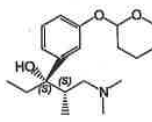
**GB-71-1-1**



**Bu164 / BN91**  
Base: C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 237,34



C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O  
Mol. Wt.: 84,12



**GB-71**  
C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 321,45

Datum: 24.02.03

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: \_\_\_\_\_

VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. 0609

91

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 12.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu164 Base	237,34		1,0	4,1	0,97	
Tetrahydrofuran p.a.						6,00
3,4-Dihydro-2H-pyran	84,12	0,928	1,5	6,1	0,52	0,56

12.02.03

Apparatur: 50ml-Rundkolben, Magnetrührer, Eisbad, Wasserbad, Spritze.

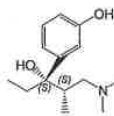
duw

Ausführung: Bu164 in Tetrahydrofuran vorlegen. 1 Tropfen konz. HCl und anschließend das Pyran zugeben. Es fällt das Hydrochlorid als weißer Feststoff an. Bei Raumtemperatur rühren. Nach 3 Stunden vom Feststoff absaugen; diesen mit Tetrahydrofuran waschen.

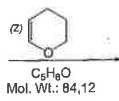
[ Den Feststoff in Wasser lösen und mit Kaliumcarbonat und Dichlormethan die Base freisetzen. = 0,088g. Die Base in Ansatz GB-71-1-2 einsetzen.]

Das Filtrat mit 1 Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzen und weiter bei Raumtemperatur rühren.

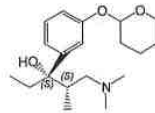
GB-71-1-2



Bu164 / BN91  
Base: C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 237,34



C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O  
Mol. Wt.: 84,12



GB-71  
C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 321,45

12.02.03

duw

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 12.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu164 Base	237,34		1,0	4,9	1,17	
Tetrahydrofuran p.a.						6,00
3,4-Dihydro-2H-pyran	84,12	0,928	1,5	7,4	0,62	0,67

Apparatur: 50ml-Rundkolben, Magnetrührer, Eisbad, Wasserbad, Spritze.

Ausführung: Bu164 in Tetrahydrofuran rühren. Sofort wird die Base fest. 1 Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und anschließend das Pyran zugeben. Bei Raumtemperatur rühren.

~~GB-Bu164-1-1~~

Hydrochlorid-Fällung: 5,454g (entsprechen 22,97mmol) Mischfraktion 80 bis 140 in 54ml Aceton lösen und mit 1,85ml konz. HCl versetzen. Unter kräftigem Rühren fällt sofort das Hydrochlorid 30 Minuten rühren. Vom Feststoff absaugen; diesen 2mal mit der Mutterlauge waschen und trockensaugen. = 4,717g Hydrochlorid.

12.02.03

Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = g Mutterlauge. 1,342g

duw

<sup>1</sup>H-NMR.: Lösungsmittel: DMSO  
GB-Bu164-1-1-2, Fr.141 bis 160, x HCl: 0K

12.02.03 duw

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FHW

Laborbuch Nr. 0609



92

13 FEBRUAR 2003

GB-7A-1-A

NACH 22 STD. NOCHTAL 1 STD. p-TOLUOLSULFONSAURE ZUGEBEN WIRD 7 STD. UNTER RÜCKFLUSS RÜHREN WEITERRÜHREN WEER NACHT BEI RT.

13.02.03 *Mue*

14 FEBRUAR 2003

GB-7A-1-A

**Aufarbeitung:** Mit 6N NaOH alkalisieren und 30 Minuten bei 50°C Badtemperatur rühren. Abkühlen lassen. 10ml Essigester zugeben und unter Aussalzen die Phasen trennen. Die wässrige Phase 2mal mit Essigester extrahieren. Die organischen Phasen vereinen, über Natriumsulfat filtrieren einengen und den Rückstand gründlich im Vakuum trocknen. = 0,673g

**DC:** Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / 25%ige NH<sub>4</sub>OH-Lösung = 19 / 1 / 0,05

**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-71-1-1-1: Ed. AB ✓

14.02.03  
*Mue*

GB-7A-1-2-A

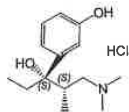
**Aufarbeitung:** Nach 41 Stunden mit 6N NaOH alkalisieren und 30 Minuten bei 50°C Badtemperatur rühren. Abkühlen lassen. 10ml Essigester zugeben und die Phasen trennen. Die wässrige Phase 1mal mit Essigester extrahieren, die organischen Phasen vereinen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und den Rückstand im Vakuum gründlich im Vakuum trocknen. = g

**DC:** Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / 25%ige NH<sub>4</sub>OH-Lösung = 19 / 1 / 0,05

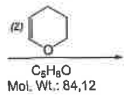
**<sup>1</sup>H-NMR:** Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-71-1-2-1: Ed. AB ✓

14.02.03  
*Mue*

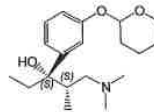
GB-71-1-3



**Bu164 / BN91**  
C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 273,80



C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O  
Mol. Wt.: 84,12



**GB-71**  
C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 321,45

14.02.03  
*Mue*

Projektcode: FHWI99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 14.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu164-1-1 HCl	273,8		1,0	3,8	1,05	
Dichlormethan						10,000
3,4-Dihydro-2H-pyran	84,12	0,928	1,5	5,8	0,48	0,52

14.02.03  
*Mue*

**Apparatur:** 50ml-Rundkolben, Magnetrührer, Eisbad, Wasserbad, Spritze.

**Ausführung:** Bu164 in Dichlormethan rühren und das Pyran zugeben. Bei Raumtemperatur übers Wochenende rühren.

Datum: 24.02.03

Unterschrift: *Mue*

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: *Mue*

VERTRAULICH

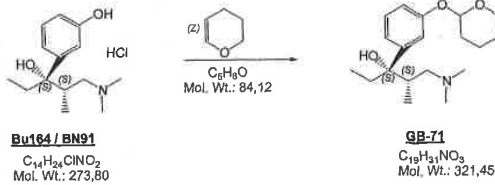
Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



93

**GB-71-1-4**



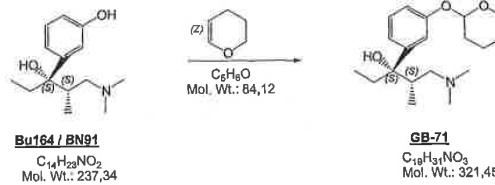
14.02.03  
Chew

Projektcode: FHWI99		Abgabecode:		Bearbeiter: M. Mueller			Datum: 14.02.2003	
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]		
Bu164-1-1 HCl	273,8		1,0	3,8	1,05			
Diethylether						6,00		
3,4-Dihydro-2H-pyran	84,12	0,928	1,5	5,8	0,48	0,52		

**Apparatur:** 50ml-Rundkolben, Magnetrührer, Eisbad, Wasserbad, Spritze.

**Ausführung:** Bu164 in Diethylether rühren und das Pyran zugeben. Bei Raumtemperatur übers Wochenende rühren.

**GB-71-1-5**



14.02.03  
Chew

Projektcode: FHWI99		Abgabecode:		Bearbeiter: M. Mueller			Datum: 14.02.2003	
Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]		
Bu164-1-1 Fr.141 bis 160 Base	237,34		1,0	2,0	0,48			
Tetrahydrofuran p.a.						6,00		
3,4-Dihydro-2H-pyran	84,12	0,928	1,5	3,0	0,25	0,27		

**Apparatur:** 50ml-Rundkolben, Magnetrührer, Eisbad, Wasserbad, Spritze.

**Ausführung:** Bu164 Base in Tetrahydrofuran rühren. Sofort wird die Base fest. Trifluoressigsäure und anschließend das Pyran zugeben. Bei Raumtemperatur übers Wochenende rühren.

~~GB-71-1-4 -1-1~~

**theor. Ausbeute:** 8,24g Base  
9,51g Hydrochlorid

**Ausbeute:** 2,959g Base + 4,717g Hydrochlorid ( entsprechen 35,91 + 49,6 = 85,51% der Theorie)

**Aussehen:** weißer Feststoff

**Fp:** 208-210°C

14.02.03  
Chew

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift:

VERTRAULICH

Projekt: FWW

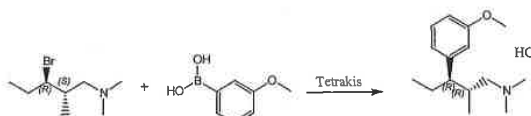
Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*



94

13. FEBRUAR 2003

**GB-Bu351-3-1  
BN243**



**GB-65**

Base: C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>BrN  
Mol. Wt.: 208,14  
HBr-Salz: C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>N  
Mol. Wt.: 289,05

**3-Methoxyphenyl  
boronsäure**  
C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BO<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 151,96

**Bu351, BN243**

Base: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO  
Mol. Wt.: 235,37  
HCl-Salz: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>ClNO  
Mol. Wt.: 271,83

Projektcode: FWW199 Abgabecode: BN243 Bearbeiter: M. Mueller Datum: 17.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-65-1-5 Base	208,14	1,0	5,26	1,10	
Ethylenglycol-dimethylether					21,90
Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0)	1155,58	0,1	0,26	0,30	
3-Methoxyphenylboronsäure	151,96	1,5	7,89	1,20	
Ethanol					4,20
Natriumcarbonat	105,99			4,76	
Wasser					21,90

**Apparatur:** 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, N<sub>2</sub>, Trockenrohr, Ölbad, Rückflußkühler.

**Ausführung:** GB-65 Base in Ethylenglycol-dimethylether rühren und unter N<sub>2</sub> das Tetrakis zugeben. 15 Minuten rühren.  
3-Methoxyphenylboronsäure in Ethanol gelöst zugeben und 10 Minuten rühren.  
Die wässrige 2M Natriumcarbonat-Lösung zugeben und 20 Stunden unter Rückfluß rühren.

17.02.03  
dwe

17.02.03  
dwe

GB-3A-1-3, -1-4, -1-5

**Aufarbeitung:** Mit 6N NaOH alkalisieren, 10ml Essigester zugeben und die Phasen trennen. Die wässrige Phase unter Aussalzen 2mal mit Essigester extrahieren, die organischen Phasen vereinen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und den Rückstand gründlich im Vakuum trocknen.

17.02.03 dwe

18. FEBRUAR 2003 GB-65-1-4

**theor. Ausbeute:** 34,16g HBr-Salz  
**Ausbeute:** m = 12g (entsprechen 35,13% der Theorie)  
**Aussehen:** weißer Feststoff

18.02.03  
dwe

ENC:FDLABOR\_VORSCHRIFTENGB-1 BIS GB-99/GB-63.DOC

8

Datum: 24.02.03 Unterschrift: \_\_\_\_\_  
Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden Unterschrift: \_\_\_\_\_

VERTRAULICH



Projekt: FW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

95

GB-71-1-5

theor.-Ausbeute: 15,91g HBr-Salz  
Ausbeute: m = 4,447g (entsprechen 27,95% der Theorie)  
Aussehen: weißer Feststoff

18.02.03

*due*

FICPPDLABOR\_I\WORSCHRIFTEN\GB-1 BIS GB-99\GB-65.DOC

9

GB-71-1-3

Man erhält 0,791g farbloses Öl.  
DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / 25%ige NH<sub>4</sub>OH-Lösung = 19 / 1 / 0,05  
<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-71-1-3-1 = Edukt  
AB: ✓

18.02.03

*due*

GB-71-1-4

Man erhält 1,045g farbloses Öl.  
DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / 25%ige NH<sub>4</sub>OH-Lösung = 19 / 1 / 0,05  
<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-71-1-4-1 = Edukt → AB: ✓

18.02.03

*due*

GB-71-1-5

Man erhält 0,479g blaßgelbes Öl.  
DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / 25%ige NH<sub>4</sub>OH-Lösung = 19 / 1 / 0,05  
<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-71-1-5-1 = Edukt → AB: ✓

18.02.03

*due*

GB-Bu351-3-1

Aufarbeitung: Abkühlen lassen. Die organische Phase abtrennen und die wässrige Phase 1mal mit DME waschen. Der graugrüne Feststoff löst sich in DME. Die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 1,885g; mittels SC reinigen.  
DC: GB-Bu351-3-1 Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / Essigester = 19 / 1 / 0,05

18.02.03

*due*

Datum: 24.02.03

Unterschrift: *[Signature]*

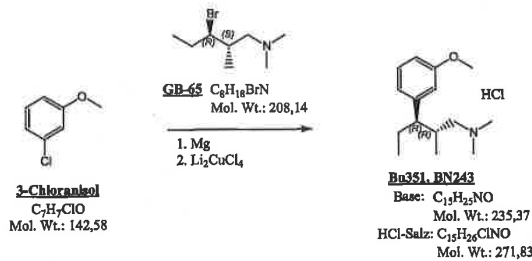
Datum: 28. Feb 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift: *[Signature]*

**GB-Bu351-4-1  
BN243**

(Grignard-Kupplung)

18.02.03  
Olwe



Projektcod: FHW199 Abgabecod: BN243 Bearbeiter: M. Mueller Datum: 18.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-65-1-5 Base	208,14	1,40	5,6	1,16	
THF p.a.					4,96
Magnesium-Späne	24,32	1,54	6,1	0,15	
3-Chloranisol	142,58	1,00	4,0	0,57	
THF p.a.					4,95
LiCl	42,39		2,00	0,08	
Kupfer-(II)-chlorid	134,45		1,00	0,13	
Tetrahydrofuran p.a.					10,02

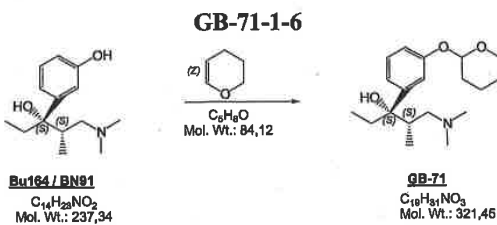
**Apparatur:** 100ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Wasserbad, Rückflußkühler, Septum, Spritze, N<sub>2</sub>, Trockrohr Jod.

**Ausführung:** Aus GB-65 und Mg das Grignard-Reagenz herstellen. Da die GB-65-Base in Tetrahydrofuran unlöslich ist wird sie als Suspension portionsweise zugegeben unter Erwärmung im Wasserbad. Unter Rückfluß weiterführen, bis die Magnesium-Späne wegereagiert sind.

Nach 2 Stunden ist das Mg nicht wegereagiert.  
Die Reaktion wird verworfen.

**Ausbeute:** /.

18.02.03  
Olwe



Datum: 24.02.03 Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden Unterschrift:



VERTRAULICH



Projekt: FHW

Laborbuch Nr. \*\* 0609 \*\*

97

Projektcode: FHW199 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 18.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
Bu164-1-1 Fr.141 bis 160 Base	237,34		1,0	5,3	1,25	
Essigester						10 5-00
Trifluormethansulfonsäure-Scandium(III)-salz	492,16		0,002	0,011	0,005	
3,4-Dihydro-2H-pyran	84,12	0,928	1,8	9,5	0,80	0,86

Apparatur: 50ml-Rundkolben, Magnetrührer.

Ausführung: Bu164 Base in Essigester rühren. Trifluormethansulfonsäure-Scandium(III)-salz (Sc(OTf)<sub>3</sub>) und anschließend das Pyran zugeben. Bei Raumtemperatur über Nacht rühren.

18.02.03	Due
19. FEBRUAR 2003	GE-71-A-6

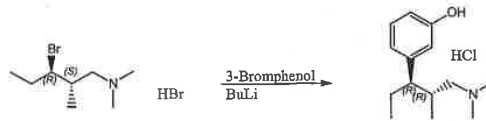
Aufarbeitung: 10ml Wasser zugeben. Mit 6N NaOH alkalisieren und die Phasen trennen. Die wässrige Phase noch 2mal mit Essigester extrahieren. Die organischen Phasen vereinen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und den Rückstand gründlich im Vakuum trocknen. Man erhält 0,445g teils fest, teils ölig.

DC: Fließmittel: Diisopropylether / Methanol / 25%ige NH<sub>4</sub>OH-Lösung = 19 / 1 / 0,05

<sup>1</sup>H-NMR: Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>  
GB-71-1-6-1

19.02.03	Due
20. FEBRUAR 2003	

**GB-Bu322-2-2  
BN200**



**GB-65** Base: C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>BrN  
Mol. Wt.: 208,14  
HBr-Salz: C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>N  
Mol. Wt.: 289,05

**Bu322 / BN200**  
**CG5503**  
Base: C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO  
Mol. Wt.: 221,34  
HCl-Salz: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>ClNO  
Mol. Wt.: 257,80

Projektcode: FHW199 Abgabecode: CG5503 Bearbeiter: M. Mueller Datum: 20.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-65-1-4, Base	208,14		1,0	14,62	3,04	
THF p.a.						7,46
3-Bromphenol	173,01		1,1	16,08	2,78	
THF p.a.						48,25
1,6M BuLi	64,06	0,68	1,1	16,08	1,03	1,52

Apparatur: 250ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Thermometer, Septum, Spritze, N<sub>2</sub>, Trockenrohr

Ausführung: In einem 100ml-Dreihalskolben 3-Bromphenol unter N<sub>2</sub> und Rühren in THF p.a. gelöst, auf -60°C gekühlt und tropfenweise mit BuLi versetzt. 45 Minuten nachrühren. Inzwischen wird aus GB-65-1-4 x HBr die Base freigesetzt. Das Hydrobromid wird in H<sub>2</sub>O gelöst, mit Kaliumcarbonat alkalisiert und 3mal mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat filtriert, eingengt und im Vakuum getrocknet. In einem 250ml Dreihalskolben wird die Base in THF p.a. suspendiert und bei -50°C tropfenweise mit BuLi-Reagenz versetzt. Langsam erwärmen lassen und über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003 gelesen und verstanden

Unterschrift:

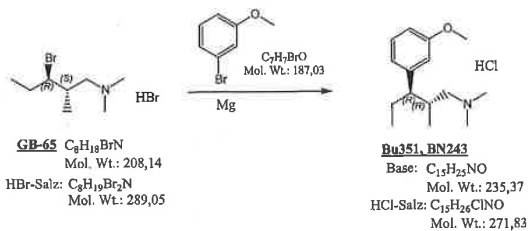
GB-7A-1-6

PC-Nr: GB-7A-1-6-2

GC: MS + REINHEIT: GB-7A-1-6-3

20.02.03  
Mue

**GB-Bu351-5-1**  
**BN243**  
(Grignard-Kupplung)



Projektcode: FHW199    Abgabecode: BN243    Bearbeiter: M. Mueller    Datum: 20.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-65-1-2 freie Base	208,14	1,00	4,1	0,85	
THF p.a.					20,49
3-Bromanisol	187,03	1,40	5,7	1,07	
Magnesium-Späne	24,32	1,54	6,3	0,15	
THF p.a.					11,47
1M Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> -Lösung					0,19

**Apparatur:** 50ml-Dreihalskolben, Magnetrührer, Wasserbad, Rückflußkühler, Tropftrichter, N<sub>2</sub>, Trockenrohr, Iod

**Ausführung:** Aus dem HBr-Salz mit Kaliumcarbonat / Dichlormethan die Base freisetzen.

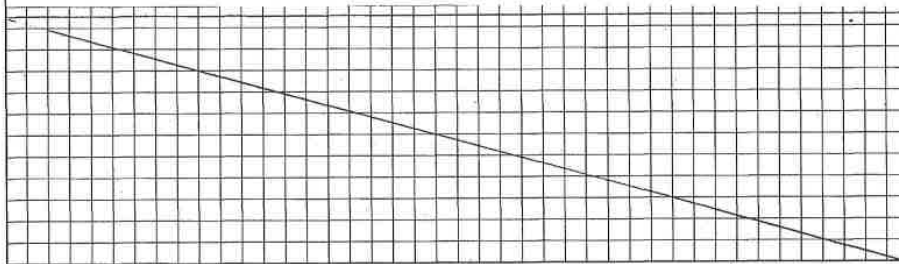
**Herstellen des Grignard-Reagenzes:**

Die Magnesium-Späne mit ca 1ml THF und einem Jod-Kristall vorlegen. Unter starkem Rühren wenige Tropfen 3-Bromanisol zugeben und warten (evtl. erwärmen), bis die Reaktion startet (Entfärbung, Gasentwicklung, Trübung). Das restliche 3-Bromanisol in dem restlichem THF lösen und während des Zutropfens im Wasserbad am Sieden halten. 45 Minuten unter Rückfluß weiterführen, bis die Magnesium-Späne weg reagiert sind.

**Herstellen der 1M Lithium-Kupfer(II)chlorid-Lösung:**

0,085g (2mmol) Lithiumchlorid und 0,134g (1mmol) Kupfer(II)chlorid werden bei Raumtemperatur in 10ml Tetrahydrofuran gerührt.

Die Base ist in Tetrahydrofuran unlöslich. Sie wird in THF suspendiert, auf -10°C gekühlt und tropfenweise mit dem Grignard-Reagenz versetzt. 0,19ml 1M Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>-Lösung zugeben und 5 Stunden bei maximal 0°C rühren. Über Nacht langsam auf Raumtemperatur kommen lassen.



Datum: 24.02.03  
Datum: 28. Feb. 2003

gelesen und verstanden

Unterschrift: [Signature]  
Unterschrift: [Signature]

GB-JH1003-1-1



20.02.03  
dme

**GB-65** C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>BrN  
Mol. Wt.: 208,14  
C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>N  
Mol. Wt.: 289,05

**JH1003** C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N  
Mol. Wt.: 127,23  
C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>ClN  
Mol. Wt.: 163,69

Projektcode: FHWI99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 20.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-65 x HBr	289,05		1,0	1,4	0,39	
Acetic acid						13,63

**Apparatur:** 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, Wasserbad.

**Ausführung:** Die Komponenten bei Raumtemperatur über Nacht rühren.

		20.02.03 dme
20.02.2003	GB-JH1003-1-1	
5 STUNDEN BEI 60°C BADTEMPERATUR U. WEITER ÜBERS WOCHEENDE BEI RT RÜHREN.		
		GB-Bu322-2-2

**Aufarbeitung:** Mit 5ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 10ml Wasser zersetzen. Die Phasen trennen. Die wässrige Phase 1mal mit 20ml Essigester extrahieren. Die organischen Phasen vereinen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 4,426g Rohbase (enthält max. 3,233g Base).

21.02.03  
dme

**DC:** GB-Bu322-2-2 Essigester/Methanol = 3/1

		GB-Bu351-5-1
--	--	--------------

**Aufarbeitung:** Mit 5ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 10ml Wasser zersetzen. Die organische Phase abtrennen. Die wässrige Phase 1mal mit 20ml Essigester extrahieren. Die organischen Phasen vereinen, mit gesättigter NaCl-Lösung waschen, über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen. = 0,518g Rohbase.

21.02.03  
dme

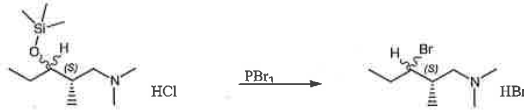
**DC:** GB-Bu351-5-1 Fließmittel: Essigester/Methanol = 3/1

F:\CPFD\LABOR\_I\VORSCHRIFTEN\BU\BNBU351, BN243.DOC

11

Datum: <u>24.02.03</u>	Unterschrift: _____
Datum: <u>28. Feb. 2003</u>	Unterschrift: _____
gelesen und verstanden	

GB-65-1-6



**WH153-SiMe<sub>3</sub>-Ether x HCl**  
C11H28ClNOSi  
 Mol. Wt.: 253,88

**GB-65** C8H18BrN  
 Mol. Wt.: 208,14  
 HBr-Salz: C8H19Br2N  
 Mol. Wt.: 289,05

21.02.03  
 chue

Projektcode: FW199    Abgabecode:    Bearbeiter: M. Mueller    Datum: 21.02.2003

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
WH153-1-2 HCl (Si-Trimethylether)	253,88		1,0	197,7	50,20	
in Dichlormethan						276,82
Phosphortribromid	270,69	2,85	1,4	276,8	74,93	26,29
in Dichlormethan						470,60

**Apparatur:** 1000ml Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Ölbad, Rückflußkühler.  
**Ausführung:** WH153 HCl in Dichlormethan lösen und bei Raumtemperatur unter Rühren das PBr<sub>3</sub> in Dichlormethan gelöst zutropfen. Die Lösung übers Wochenende unter Rückfluß rühren.

GB-EW322-2-2



21.02.03  
 chue

GB-EW351-5-1

AB: ✓



21.02.03  
 chue

21.02.03 chue

Datum: 24.02.03

Unterschrift:

Datum: 28. Feb. 2003    gelesen und verstanden

Unterschrift: