

Synthesestrategien in der Organischen Chemie

Einleitung

- Die Synthese neuer Moleküle ist unverzichtbar (Wirkstoffe, Materialien)

Gründe für Synthesen

- Bereitstellung von genügend Material
- Molekül wurde noch nie dargestellt
- Strukturbeweis (siehe diesbezüglich: Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.: Chasing Molecules That Were Never There: Misassigned Natural Products and the Role of Chemical Synthesis in Modern Structure Elucidation. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036-1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044; Maier, M. E.: Structural revisions of natural products by total synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105-1124)
- Synthese von Analoga
- Erprobung neuer Reaktionen und Strategien
- Art Wettlauf

Literatur

- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, **2001**, Kapitel 24, 30, 33, 34, 45
- Warren, S. *Organische Retrosynthese*; Teubner: Stuttgart, **1997**
- Hoffmann, R. W. *Elemente der Syntheseplanung*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, **2006**
- Crossley, S. W. M.; Shenvi, R. A.: A Longitudinal Study of Alkaloid Synthesis Reveals Functional Group Interconversions as Bad Actors. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9465-9531 (Synthesestrategien zu Alkaloiden)
- Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J.: Navigating the Chiral Pool in the Total Synthesis of Complex Terpene Natural Products. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11753-11795.

Hinweis

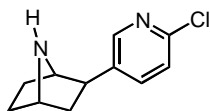
- Retrosynthese erfordert gute Kenntnisse der Organischen Chemie!
- fast wichtiger: welche Moleküle soll man überhaupt machen?

Wintersemester 2018/2019

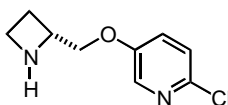
Beispiel - Epibatidin

Infos

- Pyridylazabicyclo[2.2.1]heptan
- entdeckt durch Daly
- Hautextrakt eines Frosches
- analgetische Wirkung, weitaus stärker als Morphin
- zahlreiche Synthesen
- zahlreiche Analoga, recht vielversprechend: ABT-594
- Target: Nicotin-Rezeptor



Epibatidin



ABT-594

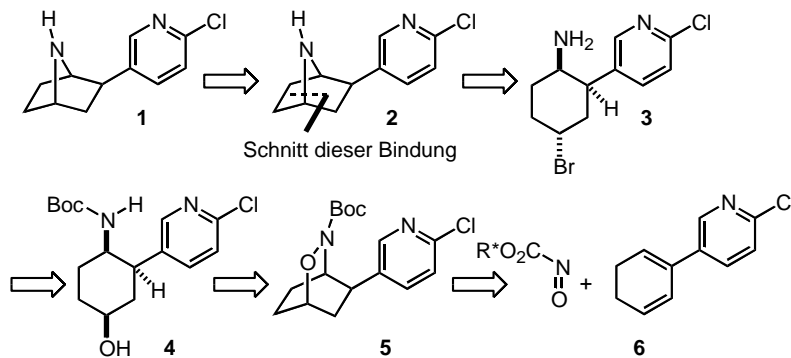
Review: Oliveira Filho, R. E. d.; Omori, A. T.: Recent Syntheses of Frog Alkaloid Epibatidine. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 837-850.

Retrosynthese - Epibatidin

Strategische Zerlegung des Zielmoleküls

- sinnvolle Zerlegung des Zielmoleküls zu möglichst einfachen Bausteinen
- **Strategie:** Öffnung des Bicyclus zu einem Monocyclus
- **Optionen:** C-N-Bindung, Iminium-Ionen
- **Generell:** Schnitte müssen bekannten, zuverlässigen Reaktionen entsprechen

Schlüsselreaktion: Acylnitroso DA



andere Optionen: Pyrrol-Diels-Alder etc.

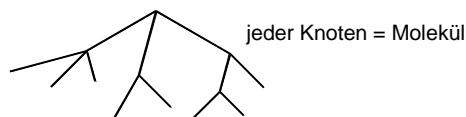
Kobayashi, C. TL 1998, 39, 4513

Konvergente vs. Lineare Synthese

Zerlegung des Zielmoleküls

- zahlreiche Bindungen
- jede Vorstufe: Ziel einer weiteren Analyse
- Baumartige Struktur: Jeder Knoten entspricht einer Struktur
- **Problem:** viele Knoten -> rationelle und strategische Zerlegung absolut notwendig (**strategische Bindungen**)

TM (target molecule)



Lineare Synthese

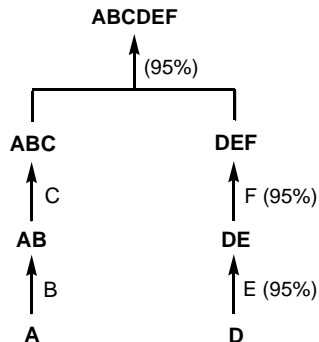
- Molekül wird aus einem Edukt Schritt für Schritt aufgebaut (oft bei Peptiden)
- **Problem:** Gesamtausbeute sinkt mit jeder Stufe
- **Bsp.:** 5-stufige Synthese, 95% / Schritt -> 77.3% Gesamtausbeute
- bei 10 Stufen: $(0.95)^{10} = 59.8\%$
- **Fazit:** Lineare Synthese macht nur Sinn, falls die Ausbeuten extrem hoch sind oder wenn die Zwischenprodukte nicht isoliert werden müssen (cf. Biosynthese findet an „Fließbändern“ statt)



Konvergente vs. Lineare Synthese

Konvergente Synthese

- Molekül wird im Prinzip in gleich große Stücke zerlegt
- diese Fragmente können ihrerseits separat analysiert bzw. synthetisiert werden
- optimalerweise wiederum durch konvergente Strategie
- **Ausbeute:** $(0.95)^3 = 85.7\%$ (basierend auf der längsten linearen Sequenz, von A ausgehend 3 Schritte)
- **Fazit:** eine konvergente Synthese reduziert die Zahl aufeinanderfolgender Stufen



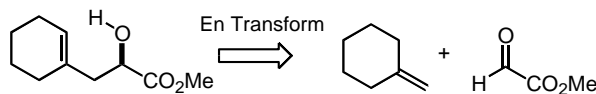
Transform

Umkehrung einer Reaktion

- zur Unterscheidung eines retrosynthetischen Schnittes von einer Retro-Reaktion (die es tatsächlich gibt)
- **Transform** = Umkehrung einer Reaktion (Rückreaktion auf dem Papier)
- Vorschlag von E. J. Corey

Bsp.: En-Transform

- man wendet gewissermaßen die Rückreaktion an



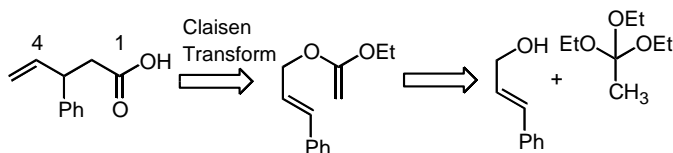
Retron

1,3-ungesättigter Alkohol

In der Praxis häufig:
Allyl- oder Crotylmetall-Verbindung + Aldehyd

Bsp.: Claisen-Transform

- man wendet gewissermaßen die Rückreaktion einer Claisen-Umlagerung an



1,4-ungesättigte Carbonylverbindung

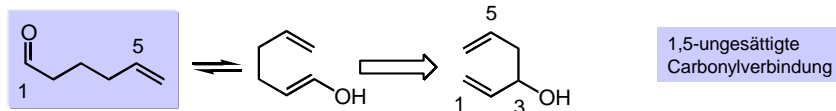
Retron

Strukturelle Merkmale

- oft deutet die Kombinationen zweier funktioneller Gruppen in gewissem Abstand auf eine Zerlegung hin
- **Wesentliche Strukturelemente**, die eine unmittelbare Anwendung einer Transform ermöglichen, nennt man **Retron**

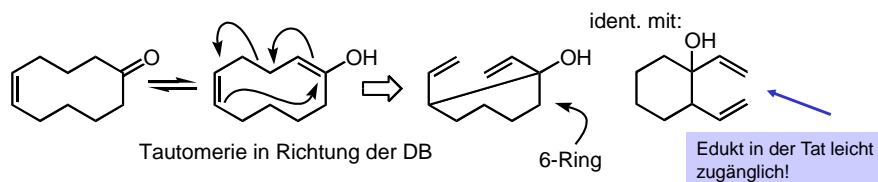
Bsp.: Oxy-Cope-Umlagerung

- essentielles Merkmal: 1,5-ungesättigte Carbonylverbindung
- Transform führt zu 1,5-Hexadien-3-ol
- scheinbar keine Vereinfachung, kann aber bei cyclischen Systemen durchaus Sinn machen



Bsp.: Anwendung

- man wendet gewissermaßen die Rückreaktion einer Cope-Umlagerung an (am Enol)



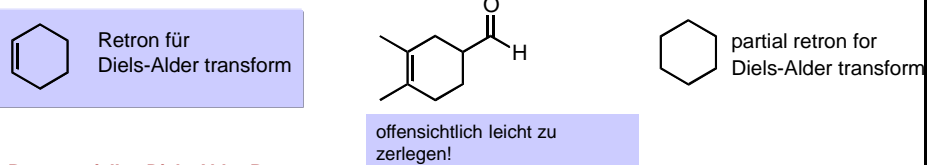
Partielle Retrons

Unvollständige Retrons

- Retrons bestehen oft aus mehreren Strukturelementen bzw. funktionellen Gruppen
- oft Paare von Merkmalen
- **Problem:** falls eines der Merkmale fehlt, wird es schwieriger entsprechende retrosynthetische Schnitte zu erkennen

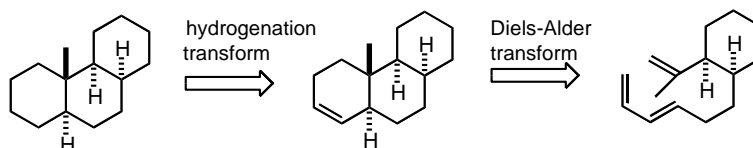
Bsp.: Diels-Alder Retron

- essentielles Merkmal (Retron): Cyclohexen-Ring



Bsp.: partielles Diels-Alder-Retron

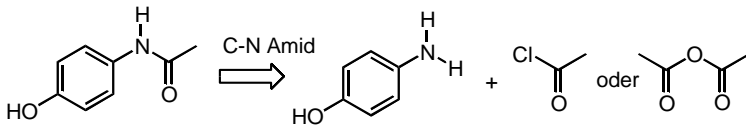
- ohne die DB ist es nicht so einfach
- zunächst: DB einführen (via Hydrierungs-Transform)
- **Hinweis:** bei IM Diels-Alder-Reaktionen ist die DB oft in Allylstellung zum Brückenkopf



Synthon

Idealisierte Reagenzien

- Paracetamol: mehrere Reagenzien zur Einführung der Acylgruppe denkbar
- Vereinfachung: idealisiertes Reagenz ist ein Acetyl-Kation (Acyl-Kation) = **Synthon**
- **Synthon** = Fragment mit einer Polarität
- i.d.R. treten Synthone als solche nicht in der eigentlichen Reaktion auf



Synthon

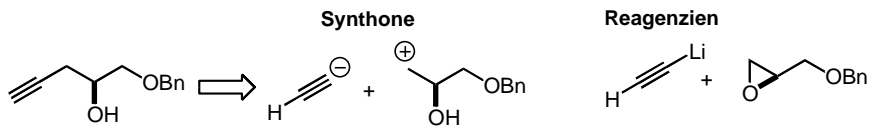


Anionen, Kationen od. Radikale werden in die Reaktion durch geeignete Reagenzien eingebracht

- formale Carbanionen = Donor-Synthone
- formale Carbokationen = Akzeptor-Synthone

Beispiele

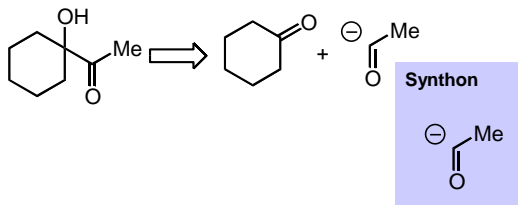
- Acetylid-Anion



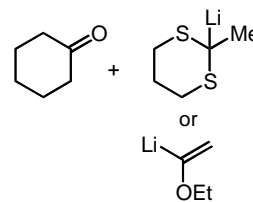
Synthon

Beispiele für Synthone

- 2-Hydroxycarbonyle -> Umpolung

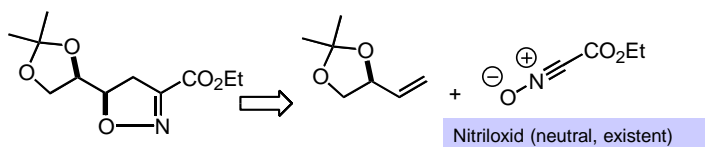


Tatsächliche Reagenzien



Transforms von radikalischen od. pericyclischen Reaktionen führen zu neutralen Fragmenten

- Synthon = Reagenz



1,3-dipolare Cycloaddition

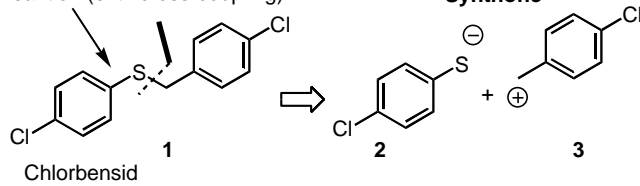
Faustregeln für Disconnections

Schnitte an einer C-X-Bindung sind sinnvoll

- falls die C-X-Bindung zwei Molekülteile verknüpft
- oft leicht zu bilden
- **Ausnahmen:** Iminium- und Oxonium-Ionen

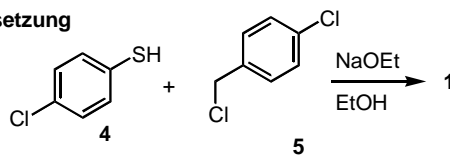
Chlorbensid: gegen
Ungeziefer (Zecken etc.)

Schnitt hier entspricht keiner bekannten
Reaktion (evtl. cross-coupling)



Tatsächliche Reagenzien

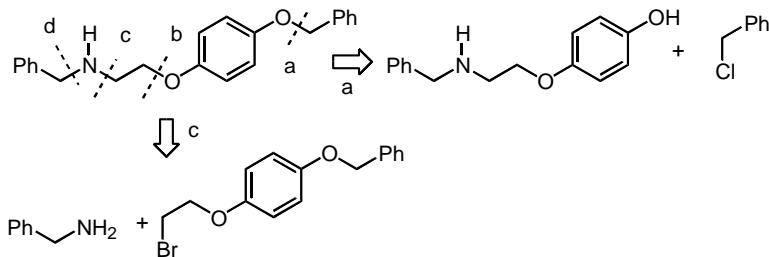
Umsetzung



Faustregeln für Disconnections

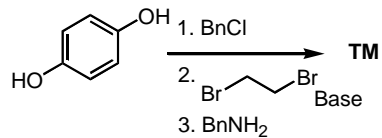
Bei mehreren C-X-Bindungen: Disconnection zuerst an der reaktivsten Gruppe

- Betrachtung aller Möglichkeiten
- **Ziel:** Vermeidung von Chemoselektivitäts-Problemen



Problem bei a)

- Unerwünschte N-Alkylierung bei der Bildung des Ethers
- **Daher:** zunächst den R-NH₂-Rest entfernen bzw. ganz am Schluss einbringen



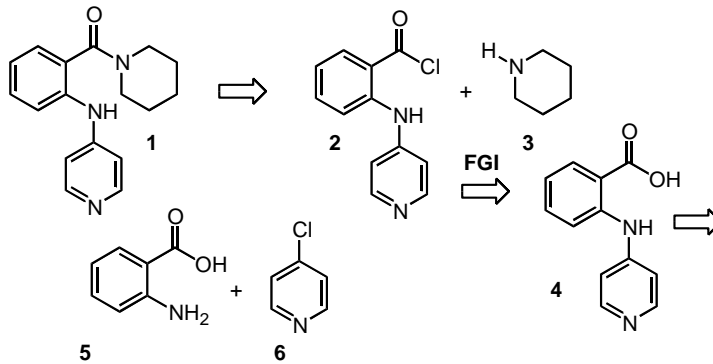
FGI - Functional Group Interconversion

Umwandlung einer funktionellen Gruppe in eine andere kann signifikant Retrosynthese erleichtern

- Säure – Säurechlorid
- Amin – Amid
- Amin – Nitril
- Amin – Nitro
- Amin – CO₂H (Curtius)
- CH₂ – Dithian

Oforin

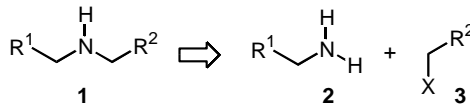
- Gegen hohen Blutdruck
- Säurechlorid wäre zu reaktiv, muss in eine weniger reaktive Carbonsäure umgewandelt werden



FGI – Wichtig bei Aminsynthesen

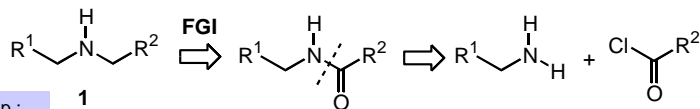
Bsp.: Sekundäres Amin

- Alkylierung eines primären Amins
- **Problem:** Produkt nucleophiler als Edukt (Ammonium-Salz-Bildung)
- **Ausnahmen:** sterische Hinderung, Konjugation zu einer elektronenziehenden Gruppe

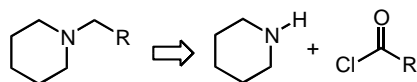


Lösung 1

- Umwandlung des Amins in ein Amid (weniger reaktiv) vor dem eigentlichen Schritt
- Reduktion des Amids mit LiAlH₄ oder BH₃
- Geht allerdings nur, falls eine CH₂-Gruppe neben N vorhanden ist



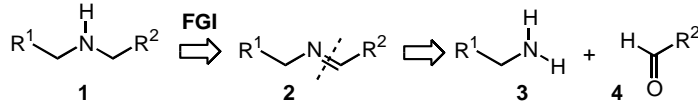
Bsp.:



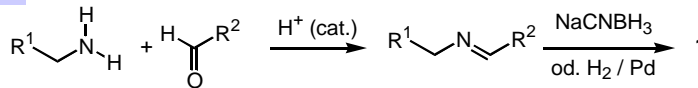
FGI – Wichtig bei Aminsynthesen

Lösung 2

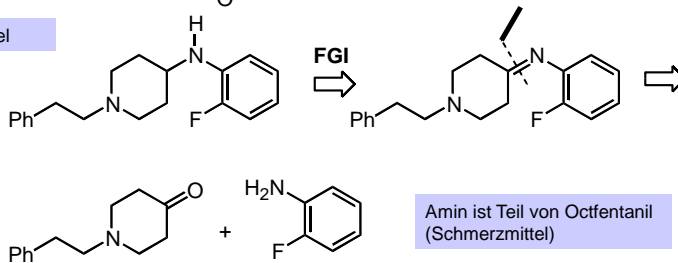
- Umwandlung des Amins in ein Imin
- Primäres Amin und Aldehyd (Keton) reagieren nur einmal miteinander
- **Reduktive Aminierung** (reduziert wird wahrscheinlich das entsprechende Iminium-Ion)



Synthese



Beispiel

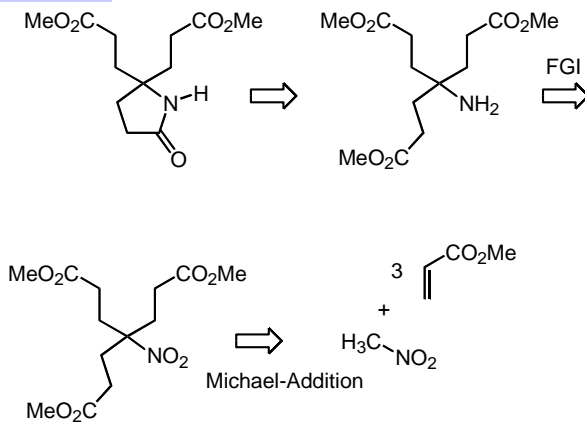


FGI – Wichtig bei Aminsynthesen

Lösung 3

- Umwandlung des Amins in eine Nitrogruppe
- Bei primären Aminen bzw. Aminderivaten
- **Nitroalkane sind billige und gute Nucleophile**

Beispiel



Fukuyama, T. et al., *Org. Lett.* **2004**, 6, 2729-2731.

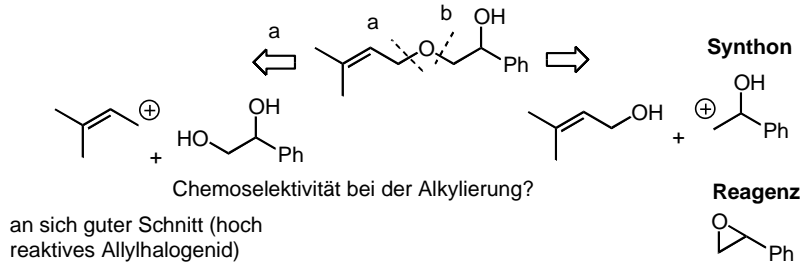
Two-Group Disconnections

Two-group disconnections sind oft vorteilhaft

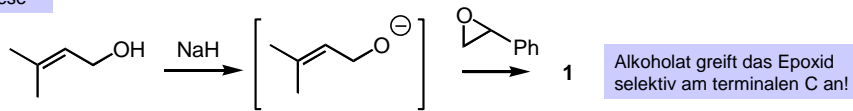
- Eine weitere funktionelle Gruppe in der Nähe der zu betrachtenden Gruppe zeigt auf einen bestimmten Schnitt hin

Bsp.: Hydroxyether

- Die OH-Gruppe in Nachbarschaft zum Ether sollte berücksichtigt werden -> **wohlfeiles Epoxid als Edukt**
- Schnitt a: Chemoselektivitätsproblem
- **Bezeichnung:** 1,2-disconnection (die beiden fkt. Gruppen sind in 1,2-Beziehung)



Synthese



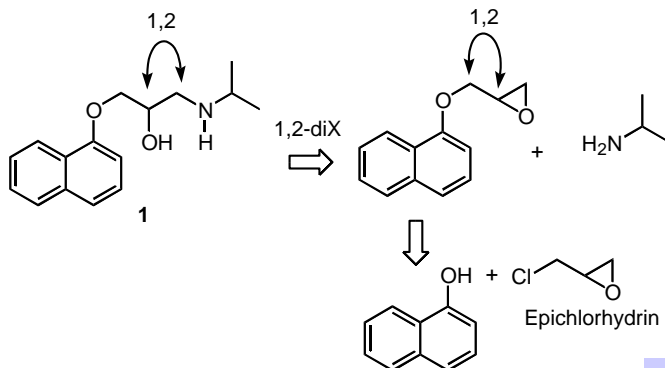
Two-Group Disconnections – 1,2-Disconnections

Two-group disconnections: Propranolol

- Beta-Blocker (senkt Blutdruck)
- Astra-Zeneca

Bsp.: Aminoalkohol

- zwei 1,2-Beziehungen
- am besten: disconnection des Amins (am reaktivsten)

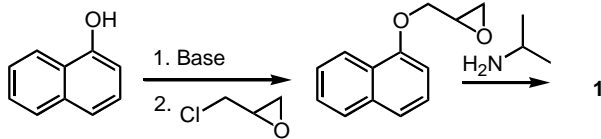


Epichlorhydrin: giftig (A2), aber einer der wichtigsten C3-Bausteine

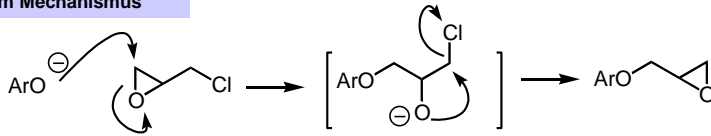
Two-Group Disconnections

Propranolol: Synthese

- Epoxid ist elektrophiler als das Chlorid, über intramolekulare S_N2 bildet sich ein neues Epoxid
- Nachweis über optisch reines Epichlorhydrin



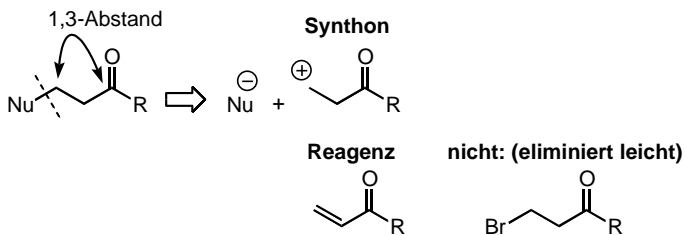
Zum Mechanismus



Two-Group Disconnections – 1,3-Disconnection

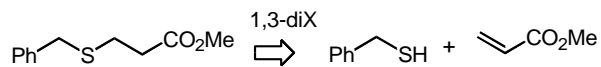
Chemischer Hintergrund: Michael-Addition an elektronenarme DB

- Nu und C=O in 1,3-Beziehung
- Hinweis auf Michael



Bsp.: Sulfid

- 1,3-diX: Thiol und Methylacrylat

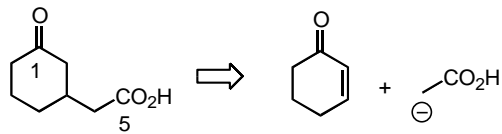


Anwendung der Michael-Addition

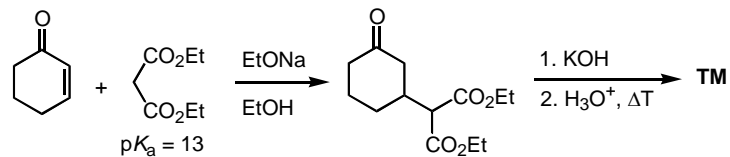
Klassisches Target: 1,5-Dicarbonyl-Verbindungen

- Nützlich: Einführung einer Carboxylgruppe neben dem Keton, welches als Nucleophil fungieren soll
- Reaktionen sind dann mit Alkoholaten möglich

Bsp.: Cyclohexenon + Malonat



Synthese:



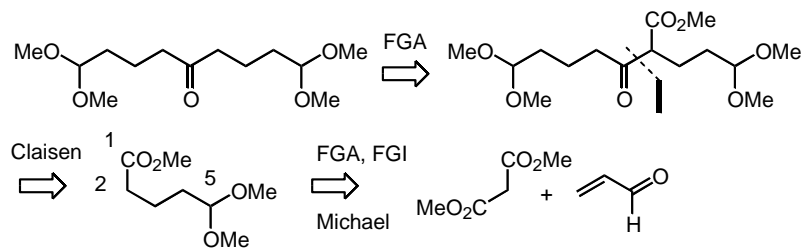
Anwendung der Michael-Addition

Keton-Synthese, Michael-Addition

- Ketogruppen in einer Kette: Claisen-Kondensation (FGA)
- Alternativen: Grignard/Oxidation, Wittig-Horner/Reduktion, Acetylid/Hydrierung

Bsp.: 1,5,9-Tricarboxyl-Derivat

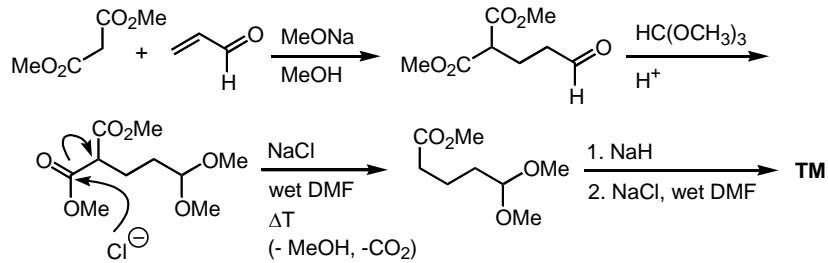
- Ideal: Zerlegung mehr oder weniger in der Mitte



Anwendung der Michael-Addition

Synthese

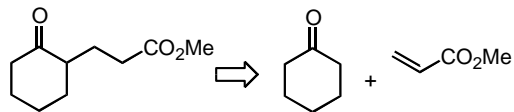
- Wegen des Acetals ist eine Esterspaltung und Decarboxylierung im Säuren nicht möglich
- Daher: Anwendung der Krapcho-Decarboxylierung



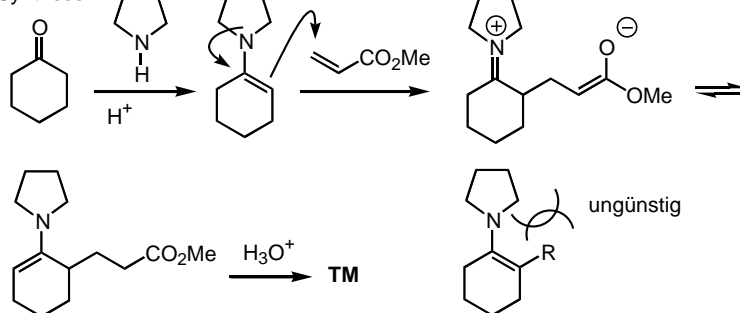
Anwendung der Michael-Addition

Aktivierung durch Enamin-Bildung

- Enamine reagieren ohne Zusatz mit Michael-Akzeptoren



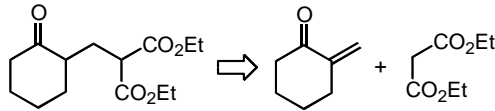
Synthese:



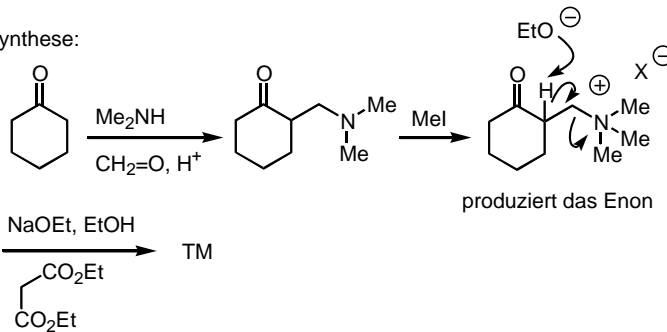
Anwendung der Michael-Addition

Instabile Michael-Akzeptoren (z.B.: zu reaktiv, Polymerisation, Dimerisierung)

- Am besten in situ herstellen
- z.B. aus Mannich-Basen



Synthese:



Zusammenfassung / Lernziele

- **Ziel:** rationale Zerlegung in wohlfeile Ausgangsstoffe
- Schnitte sollten bekannten und zuverlässigen Reaktionen entsprechen (Ausnahme: Suche nach neuen Reaktionen)
- Strategische Schnitte (Bsp. Bicyclen: Schnitt einer Brückenkopfbindung gibt einfache Monocyclen)
- Konvergente vs. Lineare Synthese
- **Transform:** Anwendung einer Rückreaktion auf dem Papier
- **Retron:** minimales Strukturelement für ein Transform
 - Partielles Retron
- **Synthon:** idealisiertes Reagenz (oft mit Ladung, bei heterolytischen Schnitten)
- Faustregeln für Disconnections:
 - Schnitt von C-X-Bindungen
 - FGI kann oft sinnvoll sein, ebenso FGA (hinzufügen einer Gruppe)
 - Aminsynthesen
 - Amin -> Amid
 - Amin -> Imin
 - Amin -> Nitro
 - Amin -> CO₂H (Curtius, Hofmann-Abbau)
- **Two-Group-Disconnections:** eine weitere fkt. Gruppe in der Nähe deutet auf günstigen Schnitt hin
 - Epoxide als Edukte
 - Michael-Addition
 - 1,5-Dicarbonyl-Verbindungen