

Retrosynthese – Functional Groups

Funktionelle Gruppen

- Synthesen erfolgen i.d.R. an funktionellen Gruppen oder in deren Nachbarschaft
- **Ausnahmen:** Radikalreaktionen an KW, C-H-Insertion von Carbenen oder Metallfragmenten
- Im Zusammenhang mit Retrosynthese: FG sind oft Teile von Recons
- Wichtig für das Verständnis chemischer Reaktivität

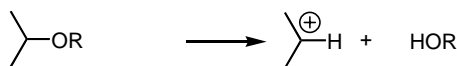
Einteilung von FG

- Auf der Basis elektronischer Eigenschaften (induktive und mesomere Effekte)
 - Elektronenziehend (Carbonyl, Cyano, Sulfonyl, Nitro)
 - Elektronenschiebend (Alkoxy, Amino)
- Weitere Unterteilung oft sinnvoll, z.B.: primär, sekundär, tertiäre, phenolisch, enolische OH-Gruppen

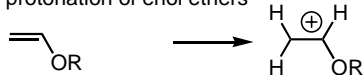
Alternative Einteilung von FG

- Vorläufer für bestimmtes Synthone (sind oft auf den ersten Blick verschieden)
- **Bsp.:** Vorstufen für reaktive Carbokationen

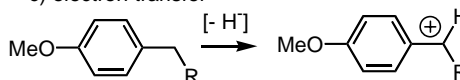
a) heterolysis



b) protonation of enol ethers



c) electron transfer



Functional Groups – Definition nach Evans

Funktionelle Gruppen

- Klassische Definition ist etwas inkonsistent insofern als
 - a) Heteroatom stellt die funkt. Gruppe dar oder
 - b) Heteroatom plus benachbartes C-Atom umfassen die funktionelle Gruppe
- zu a) FG an sp³-C: nur Heteroatom
- zu b) FG an sp²- oder sp-C: C zählt zur FG

compound	heteroatom/group	functional group
	—Br	—Br
	—O—S(=O) ₂ —CF ₃	—O—S(=O) ₂ —CF ₃
	=N—R	C=N—R
	≡N	—C≡N

Functional Groups – Definition nach Evans

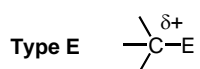
Empfehlung von Evans (insbesondere für Retrosynthese)

- Nur Heteroatom zählt zur FG

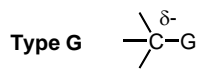
• Lit.: Evans, D. A.; Andrews, G. C.: Allylic Sulfoxides: Useful Intermediates in Organic Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147-155

Typen funktioneller Gruppen (3 Typen werden unterschieden)

- **Typ E**
 - Heteroatom oder Gruppe von Heteroatomen ist elektronenziehend (-I, -M)
 - *ipso*-C wird elektrophil
 - Bsp.: Alkylhalogenide, Ketone
- **Typ G**
 - Gruppen oder Atome verleihen dem *ipso*-C nucleophilen Charakter
 - Hierzu zählen insbesondere elektropositive Elemente wie Metalle
 - werden oft in-situ dargestellt (Grignard etc.)



OR, =O, -NR₂, =NR, X

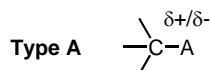


metals (group 1, 2, 12), SiR₃, SnR₃, AlR₂

Functional Groups – Definition nach Evans

Typen funktioneller Gruppen

- **Typ A**
 - Gruppen zeigen ambivalenten Charakter
 - abhängig von den Reaktionsbedingungen: *ipso*-C erhält elektrophilen oder nucleophilen Charakter
 - Verbindungen können stabil sein oder reaktive Reagenzien darstellen (Ylide, metallorganische Verbindungen)
 - die meisten funktionellen Gruppen gehören zum Typ A



-NO₂, =NOH, =N-NHR, =N₂, -N⁺R₃

-SR, -S(O)R, -SO₂R, -S⁺R₂, similar: Se derivatives

-PR₂, -P(O)R₂, -P⁺R₃

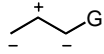
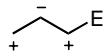
-BR₂, =CR₂, ≡CR

transition metals (group 4 - 10)

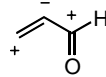
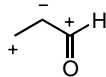
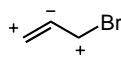
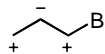
Ladungsalternierung

Funktionelle Gruppe ändert die Elektronendichte am *ipso*-C

- Doppelbindungen in Konjugation können diesen elektronischen Einfluss weiterleiten
- Vinylogie-Prinzip
- **Resultat:** relative Elektronendichten werden alternierend auf das C-Gerüst verteilt
- **Evans/Seebach:** Erweiterung (formal) auf gesättigte Systeme
- **Regel:** beginnend mit dem *ipso*-C (trägt FG) werden alternierende Ladungen auf dem C-Gerüst verteilt



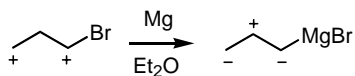
examples:



Umpolung

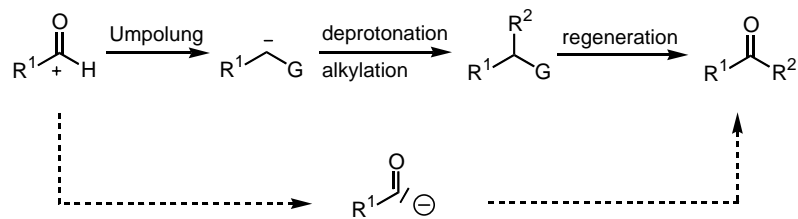
Änderung einer funktionellen Gruppe

- Falls die Änderung einer funktionellen Gruppe die Polarität am *ipso*-C und damit an allen anderen ändert, spricht man von Umpolung
- **Lit.:** Seebach, D.: Methoden der Reaktivitätsumpolung. *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259-278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.
- **Bsp.:** Grignard-Reagenz



Umpolung einer Carbonylgruppe

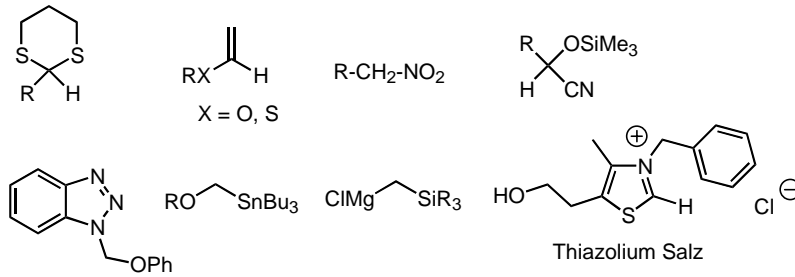
- Normalerweise: elektrophil
- am α -C nucleophil (als Enol bzw. Enolat)



Umpolung der Carbonylgruppe

Umpolung einer Carbonylgruppe

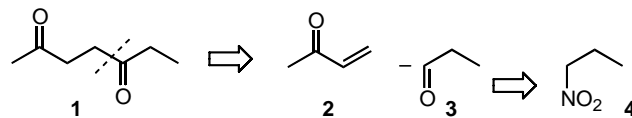
- Temporäre Änderung der Polarität:
 - 1,3-Dithian, Enolether, Nitro-Gruppe, Cyanhydrin, Benzotriazol, Thiazolium-Salz (Stetter-Reagenz)



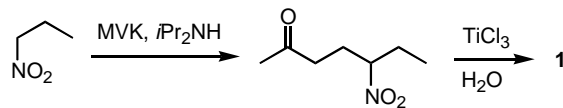
Umpolung der Carbonylgruppe

Nitro-Gruppe

- Nitroalkan: sehr C-H acid [$pK_a = 10$ (in Wasser)]
- geht leicht Michael-Additionen ein
- Hydrolyse zur Carbonylgruppe via Nitronat-Anion (z.B. mit $TiCl_3$, = Nef-Reaktion)



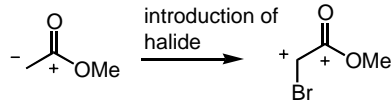
Synthese:



Andere Methoden der Umpolung

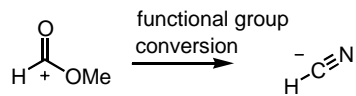
Einführung von Heteroatomen

- C neben einer Carbonylgruppe: Donor (-)
- Umwandlung in ein Akzeptor-C durch Halogenierung



Modifizierung einer funktionellen Gruppe

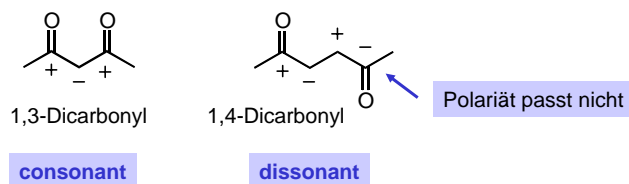
- Deprotonierung von Methylformiat: nicht möglich
- H-CN hingegen ist sehr acide (als Salz wichtiger nucleophiler C1-Baustein)



Consonant and Dissonant Difunctional Relationships

Alternierende Ladungen bei einer weiteren funktionellen Gruppe

- Zwei Möglichkeiten
- **Konsonante Systeme**
 - Egal wo man anfängt, die alternierenden Polaritäten passen
- **Dissonante Systeme**
 - die alternierenden Polaritäten passen nicht (eine Gruppe bekommt eine falsche Polarität)



Consonant and Dissonant Difunctional Relationships

Übersicht

- Abstand und Art der Gruppen sind entscheidend

bifunktionelle Beziehung	n gerade	n ungerade	
	dissonant	consonant	
	dissonant	consonant	
	consonant	dissonant	
	dissonant	consonant	
	dissonant	consonant	

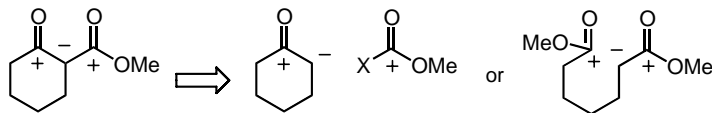
Zugang zu konsonanten difunktionellen Systemen

Im Allgemeinen leicht zugänglich

- Retrosynthetische Schnitte können praktisch beliebig zwischen den beiden Gruppen gesetzt werden
- Man gelangt zu „normalen“ Synthone (Ester, Enolate, Halogenide, 1,2-ungesättigte Carbonyle, Iminium-Ionen etc.)
- entsprechende Schnitte stehen für klassische Organische Reaktionen

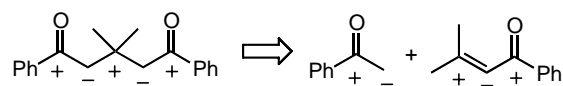
1,3-Dicarbonyle

- Claisen, Dieckmann



1,5-Dicarbonyle

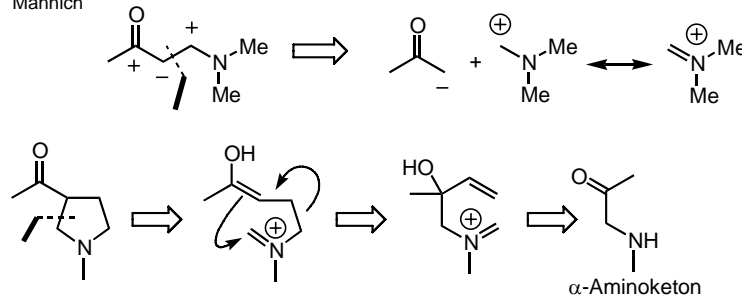
- Michael-Addition



Zugang zu konsonanten difunktionellen Systemen

3-Aminocarbonyle

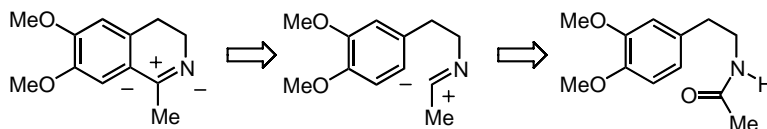
- Mannich



Zwischenstufe in der Overman-Reaktion wird über Aza-Cope gebildet

Isochinolin

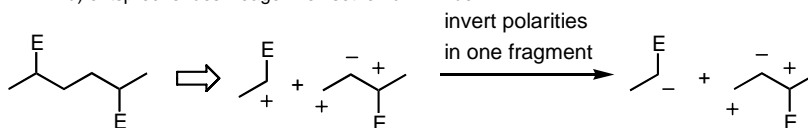
- Bischler-Napieralski-Reaktion (intramolekulare Vielsmeier-Reaktion)



Zugang zu dissonanten difunktionellen Systemen

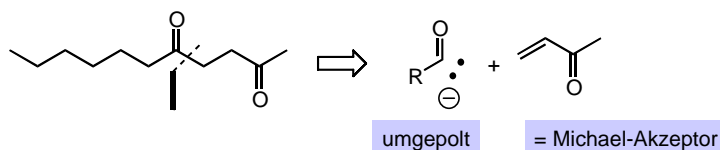
Unlogische Spaltung verbunden mit Umpolung

- Eines der Fragmente muss umgepolt werden
- Vorgehensweise:
 - a) Schnitt
 - b) Polaritäten verteilen
 - c) Polarität in einem Fragment umpolen
 - d) entsprechendes Reagenz einsetzen bzw. finden



Bsp.: 1,4-Diester

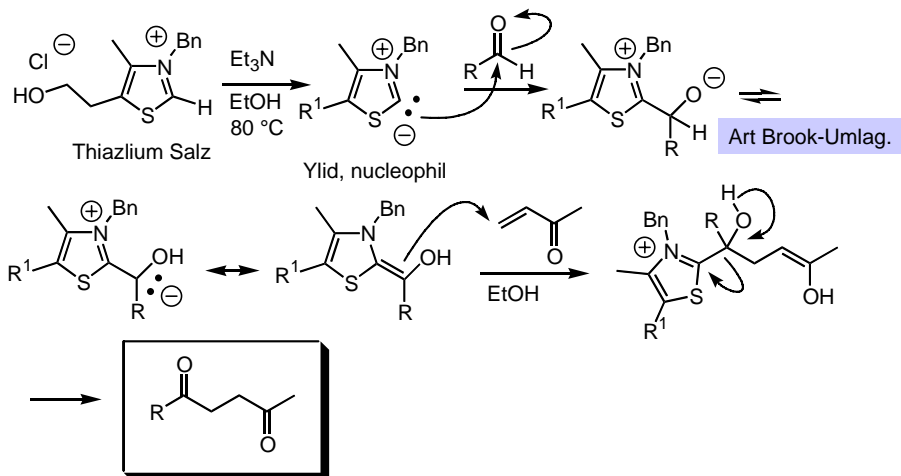
- Michael-Addition mit umgepolter Carbonylverbindung
- **Lit.:** Stetter, H.; Kuhlmann, H.; Haese, W.: The Stetter Reaction: 3-Methyl-2-Pentyl-2-Cyclopenten-1-one (Dihydrojasmon). *Org. Synth.* **1987**, *65*, 26-31; *Org. Synth., Coll. Vol.* **8**, 620-624.



Zugang zu dissonanten difunktionellen Systemen

Stetter continued:

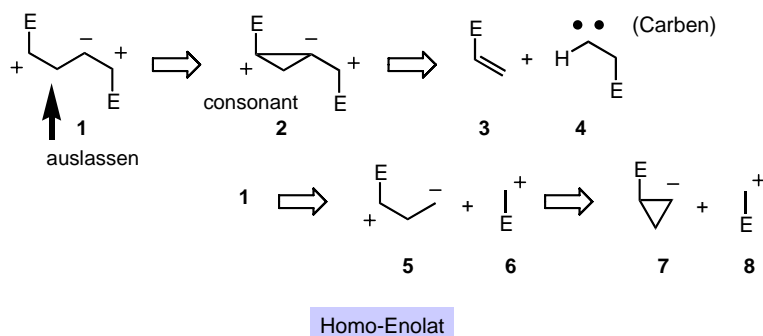
- Umpolung mittels des Thiazolium-Salzes (wird in 0.1 Equiv. zugesetzt)



Zugang zu dissonanten difunktionellen Systemen

Verwendung von Dreiringen

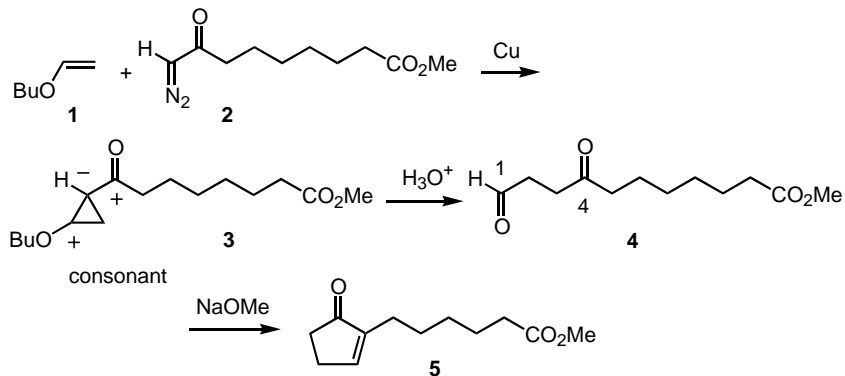
- Bei der Verteilung der alternierenden Polaritäten wird ein C ausgelassen (übersprungen)
- Eröffnet zwei praktische Synthesewege zu solchen Systemen:
 - a) Bindung zwischen den beiden C-Atomen (Cyclopropane, leicht via [2+1]-CA zugänglich)
 - b) Falls E ein Carbonyl-C ist, spricht man von einem **Homoenolat** (können, aber müssen nicht Dreiringe sein)



Zugang zu dissonanten difunktionellen Systemen

Bsp.: Spaltung von Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen

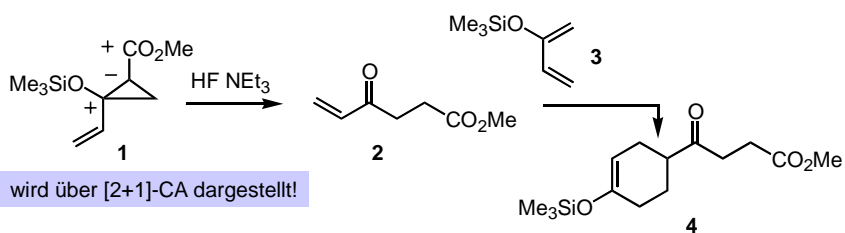
- Spaltung ist leicht (Aufhebung der Ringspannung, Stabilisierung der Ladungen, Art Retro-Aldol)
- Oxycyclopropan aus Enolether und α -Diazoketon



Zugang zu dissonanten difunktionellen Systemen

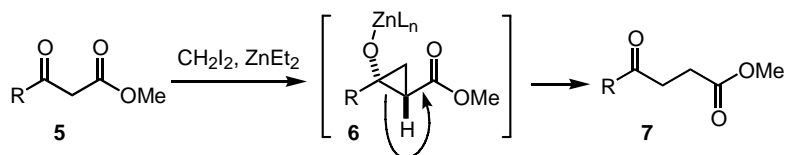
Bsp.: Spaltung von Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen

- In diesem Fall entsteht ein Enon, welches über eine CA abgefangen wird



Bsp.: γ -Ketoester aus β -Ketoester

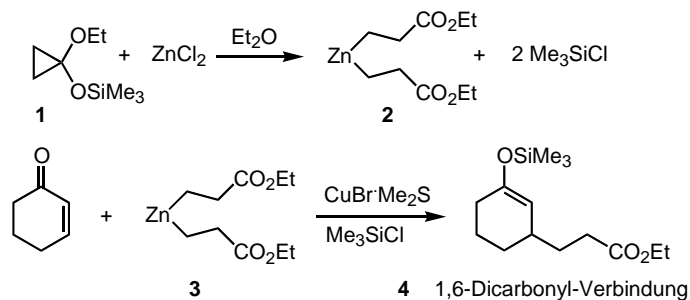
- Cycloaddition am intermediären Enol, dann Retro-Aldol
- Lit.: Brogan, J. B.; Zercher, C. K.: Zinc-mediated Conversion of β -Keto Esters to γ -Keto Esters. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6444-6446



Zugang zu dissonanten difunktionellen Systemen

Homoenolate (Silyloxycyclopropane)

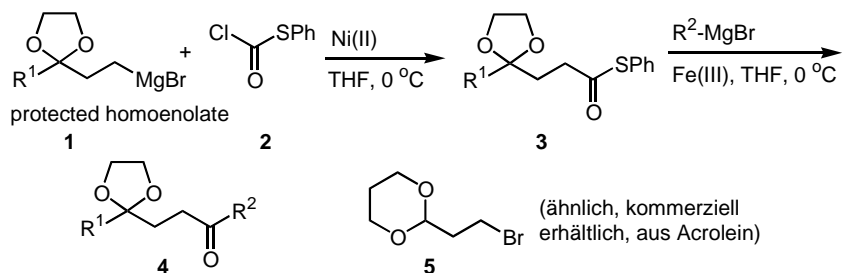
- das versteckte Homoenolat lässt sich freisetzen, in dem man ein elektrophiles Metall (Lewis-Säure, TiCl_4 , od. ZnCl_2) zugibt
- Zn-C Bindung ist relativ wenig nucleophil (cf. Reformatsky)
- Lit.: Nakamura, E.; Kuwajima, I.: Copper-Catalyzed Conjugate Addition of a Zinc Homoenolate. *Org. Synth.* **1987**, 66, 43-49; *JACS* **1987**, 109, 8056



Zugang zu dissonanten difunktionellen Systemen

Homoenolate (Grignard-Reagenzien mit geschützter Carbonylfunktion)

- abgeleitet von 1-Brom-3-ketonen



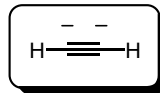
Weitere relevante Literaturstelle:

- Hoppe, D.: Die Homoaldol-Reaktion oder wie man Probleme der Regio- und Stereoselektivität in den Griff bekommt. *Angew. Chem.* **1984**, 930-946

Dissonante Bausteine - Acetylen

Acetylen ist ein dissonanter Baustein

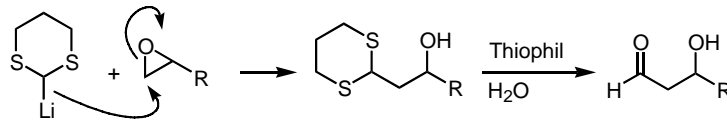
- Verwendet man Acetylen in C-C-Knüpfungsreaktionen (mit consonanten Reagenzien), resultiert automatisch ein dissonantes Produkt
- $pK_a = 25$ [Anion im niedrigliegenden sp -Orbital (viel s -Anteil)]



dissonant building block

Ausnahme

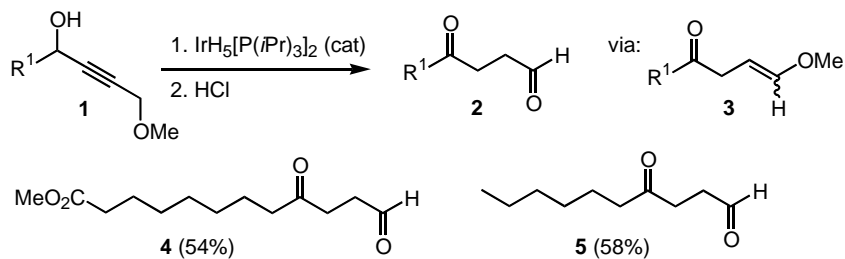
- Kombination von zwei umgepolten Reagenzien ergibt ein consonantes Produkt
- **Bsp.:** Dithian-Anion + Epoxid
- **Lit.:** Smith, A. B., III; Adams, C. M.: Evolution of Dithiane-Based Strategies for the Construction of Architecturally Complex Natural Products. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 365-377.



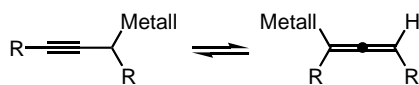
Dissonante Bausteine - Acetylen

Bsp.: Ketoaldehyde aus Propargylmethylether

- **Lit.:** Lu, X.; Guo, C.; Ma, D.: A New Three-Carbon Homologating Agent for Synthesis of γ -Keto Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6712-6714



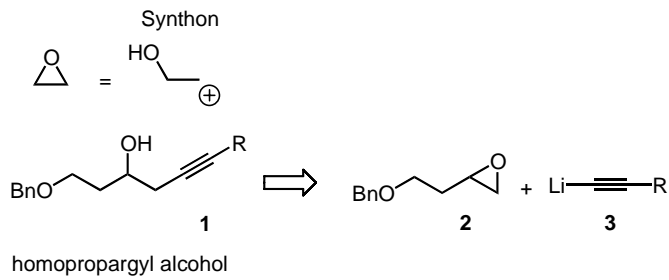
Bei der Isomerisierung von Alkinen spielt das Propin-Allen-Glgw. eine entscheidende Rolle



Dissonante Bausteine - Oxiran

Oxiran - Homoformaldehyd

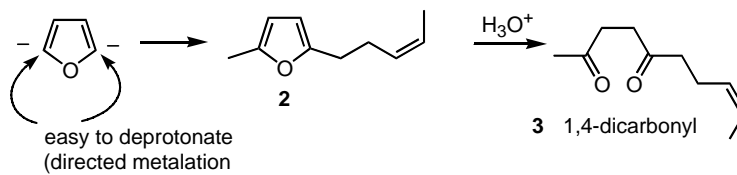
- Ringöffnung mit Nucleophilen gut möglich [Hetero- und C-Nucleophile (Acetylide, Dithian-Anion)]
- **Bsp.:** Lithiumacetylid/BF₃-Et₂O und Oxiran
- **Lit.:** Yamaguchi, M.; Hirao, I.: An Efficient Method for the Alkynylation of Oxiranes using Alkynyl Boranes. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391-394



Dissonante Bausteine - Furan

Furan

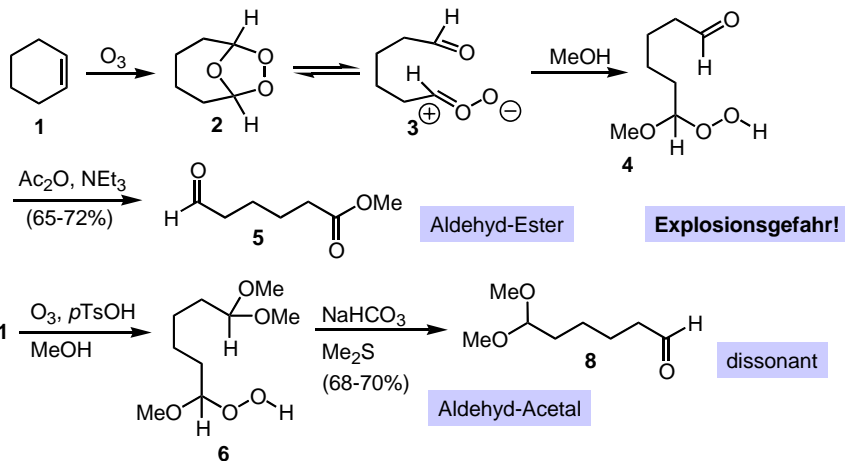
- eines der vielseitigsten Moleküle
- wichtiger C4-Baustein
- zahlreiche Reaktionen möglich (Alkylierung, 1,3-dipolare CA, Cyclopropanierung, Diels-Alder)
- **Bsp.:** Alkylierung und Hydrolyse der beiden Enoether-Funktionen ergibt 1,4-Dicarbonyl



Dissonante Bausteine - Cycloalkene

Cyclohexen

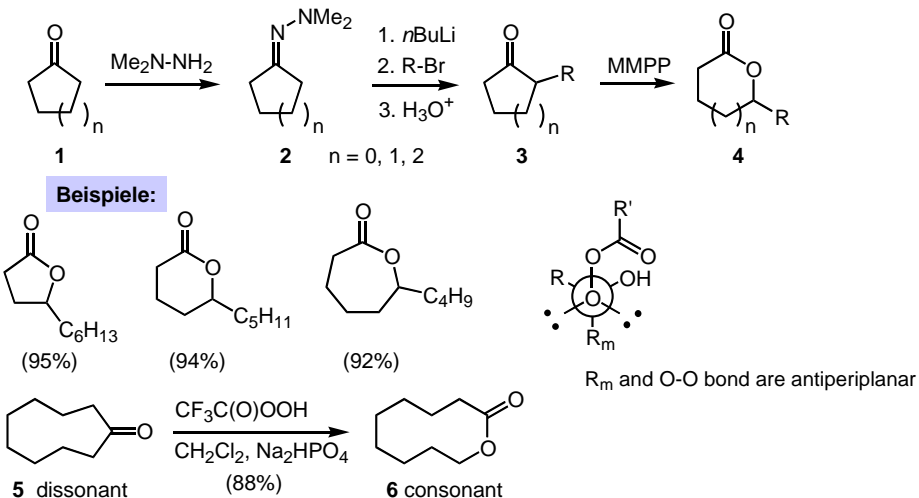
- Ozonolyse führt zu dissonanten Produkten (1,6-difunktionalisierte Bausteine)
- unter bestimmten Reaktionsbedingungen lassen sich die Enden differenzieren
- Methanol als LM: Aldehyd und α -Alkoxyhydroperoxid \rightarrow Eliminierung gibt Aldehyd und Ester
- **Lit.:** Claus, R. E.; Schreiber, S. L.; Jeong, N.; Semmelbeck, M. F.: Ozonolytic Cleavage of Cyclohexene to Terminally Differentiated Products: Methyl 6-Oxohexanoate, 6,6-Dimethoxyhexanal, Methyl 6,6-Dimethoxyhexanoate. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 150-156



Dissonante Bausteine – cyclische Ketone

Umlagerungsreaktionen

- Quasi monofunktionalisierte Ketone lassen sich durch Umlagerungen, wie Baeyer-Villiger oder Beckmann in difunktionalisierte Verbindungen umwandeln
- Abhängig von der Ringgröße erhält man dissonante Lactone, die man z.B. zu Diolen reduzieren kann
- Auch geeignet für konsonante Produkte



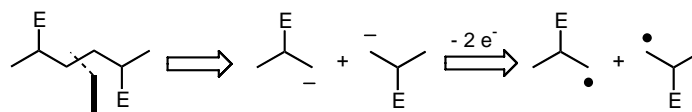
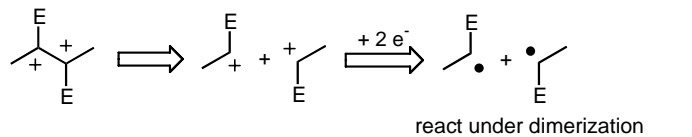
Dissonante Moleküle – Homolytische Spaltung

Kupplung von Radikalen

- Keine Probleme mit clash der Polaritäten bei homolytischer Spaltung
- Radikale sind zugänglich aus den Ionen durch Einelektronen-Oxidation oder Reduktion
- Verwendung von Metallen oder Elektrochemie

Prinzip:

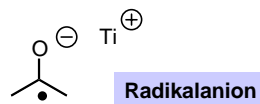
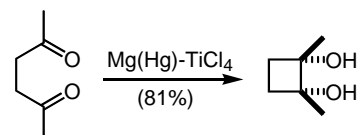
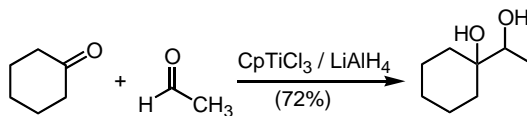
oxidation or reduction to yield diradicals



Dissonante Moleküle – Homolytische Spaltung

McMurry-Kupplung

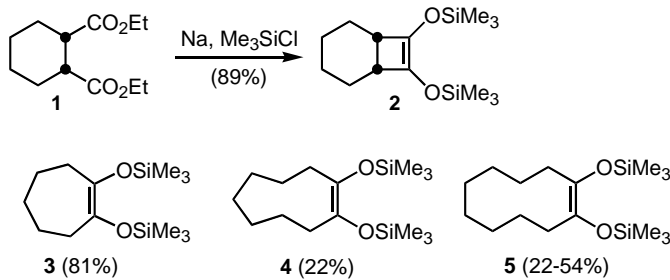
- Niedervalentes Titan vermag Carbonylgruppen zu Radikalanionen zu reduzieren
- Reaktanden werden an der Ti-O-Oberfläche lokalisiert (Templateffekt)
- **Templateffekt:** kleine Ringe und auch sogar mittelgroße Ringe sind so zugänglich



Dissonante Moleküle – Homolytische Spaltung

Acyloin-Kupplung

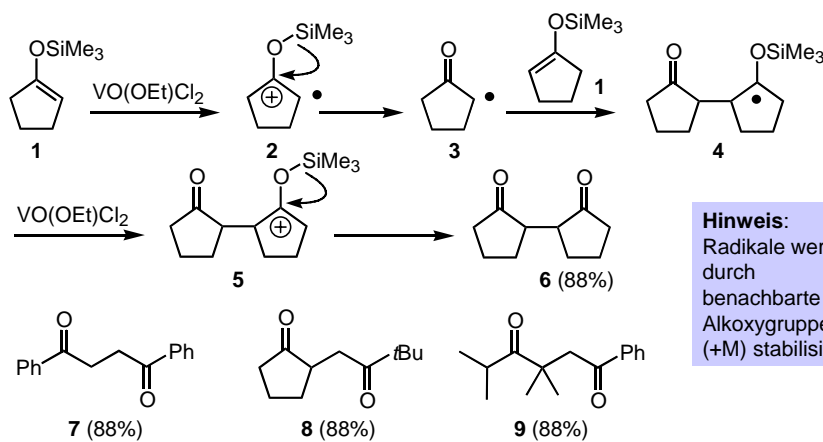
- Natrium-Sand in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid
- es bilden sich silylierte Endiole
- Hydrolyse ergibt 2-Hydroxyketone
- **Lit.:** Bloomfield, J. J.; Nelke, J. M.: Acyloin Condensation in which Chlorotrimethylsilane is used as a Trapping Agent: 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)-cyclobutene and 2-Hydroxycyclobutanone. *Org. Synth., Coll. Vol. 7*, 167-172



Dissonante Moleküle – Homolytische Spaltung

1,4-E₂-dissonante Systeme: Oxidation von Enolaten oder Enolethern

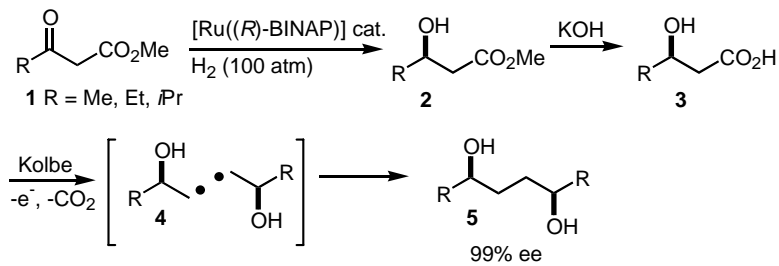
- Kupplung von Silylenolethern mittels VO(OEt)Cl₂
- Pentavalente Lewis-Säure mit Oxidationspotential (Einelektronenoxidationsmittel)
- **Lit.:** Fujii, T.; Hirao, T.; Ohshiro, Y.: Oxovanadium-Induced Oxidative Desilylation for the Synthesis of 1,4-Diketones. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5823-5826



Dissonante Moleküle – Homolytische Spaltung

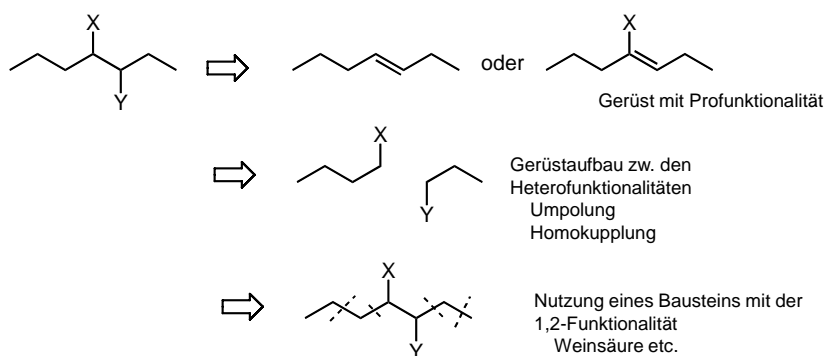
1,4-E₂-dissonante Systeme: Kolbe-Synthese

- Elektrochemische Kupplung von Carbonsäuren (klassische Einelektronenoxidation)
- es bildet sich ein Alkylradikal
- **Anwendung:** oxidative Dimerisierung von chiralen 3-Hydroxysäuren
- durch Noyori-Reduktion gut zugänglich
- 1,4-Diol wurde zur Synthese chiraler Phospholane herangezogen
- **Lit.:** Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Harlow, R. L.: New Chiral Phospholanes; Synthesis, Characterization, and Use in Asymmetric Hydrogenation Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 569-592



Functional Group Distance

Beispiele für 1,2-Abstand

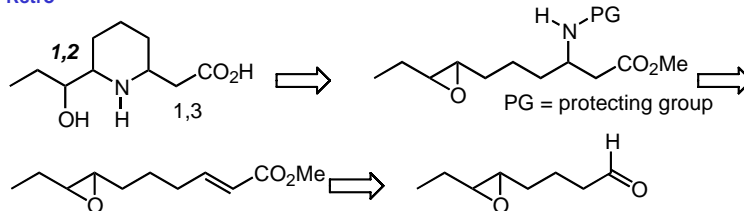


Dihydropalustraminsäuren

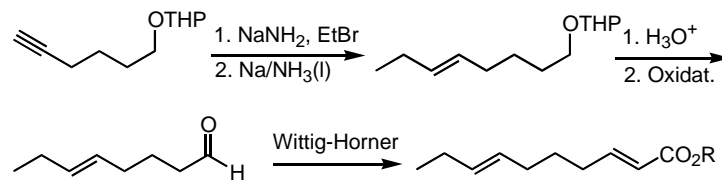
Zur Strukturzuweisung wurden 4 Diastereomere synthetisiert

- Lit. C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 885-898
- Abbauprodukt aus dem Alkaloid Palustrin (Hauptalkaloid des Schachtelhalms)
- Aus dem Epoxid des *Z*-Alkens erhielt man das **Abbauprodukt** (zusammen mit einem Diastereomer)

Retro



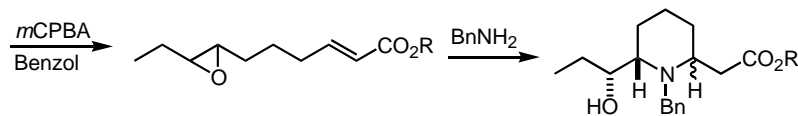
Synthese



Dihydropalustraminsäuren - Synthese

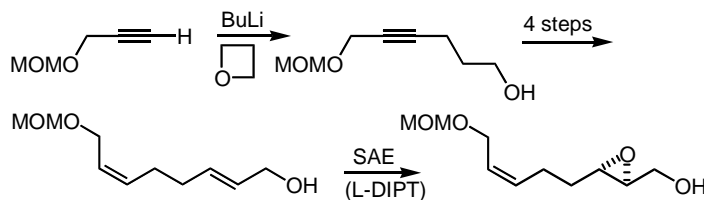
continued

- Zugabe von Benzylamin führt zur Michael-Addition und Epoxidöffnung



Stereokontrollierte Synthese

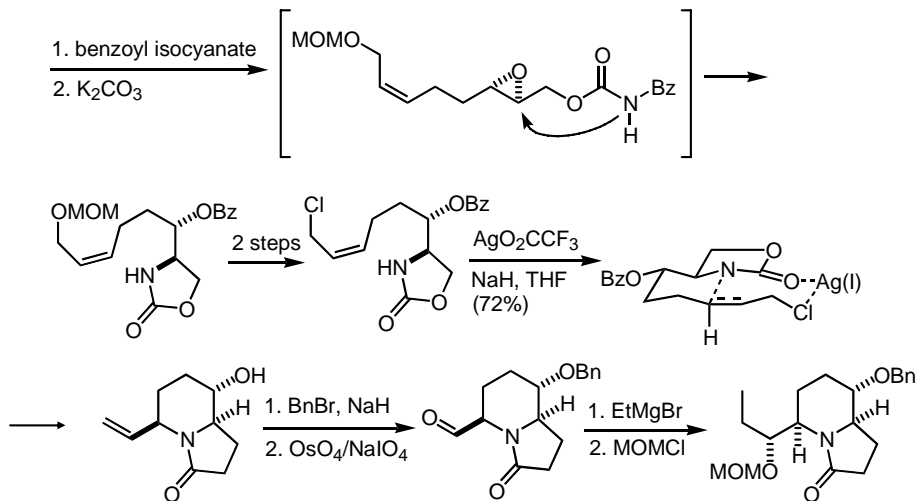
- Lit.: Y. Hirai, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 776-777



Dihydropalustraminsäuren - Synthese

continued

- Aus dem Epoxid wird ein Oxazolidinon generiert
- Im Prinzip wie vorher: Knüpfung der beiden C-N-Bindungen

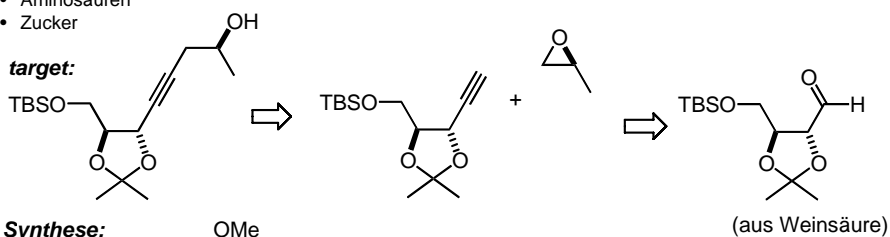


1,2-Abstand

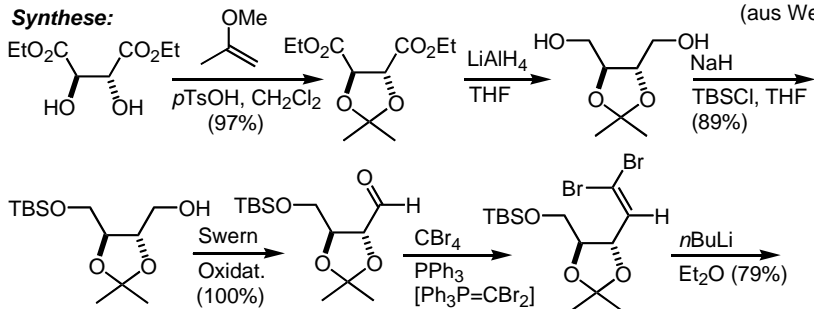
Verwendung von 1,2-Bausteinen

- Weinsäure
- Aminosäuren
- Zucker

target:



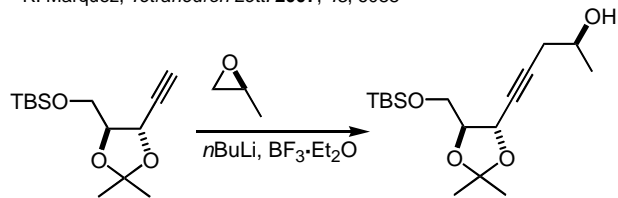
Synthese:



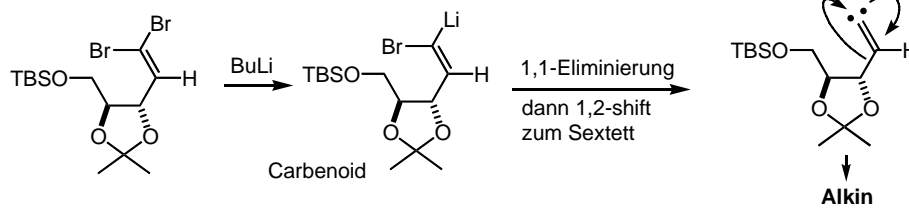
1,2-Abstand

continued

- Nutzung von Weinsäure für einen Benzolacton-Baustein
- R. Marquez, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6088



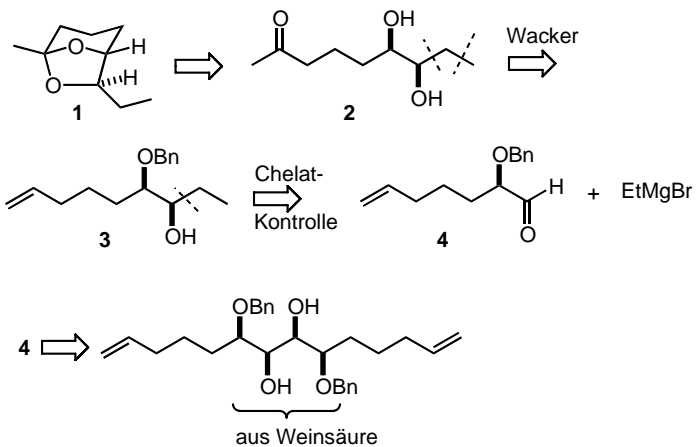
Alkinbildung aus dem 1,1-Dibromalken:



1,2-Abstand

Verwendung von 1,2-Bausteinen

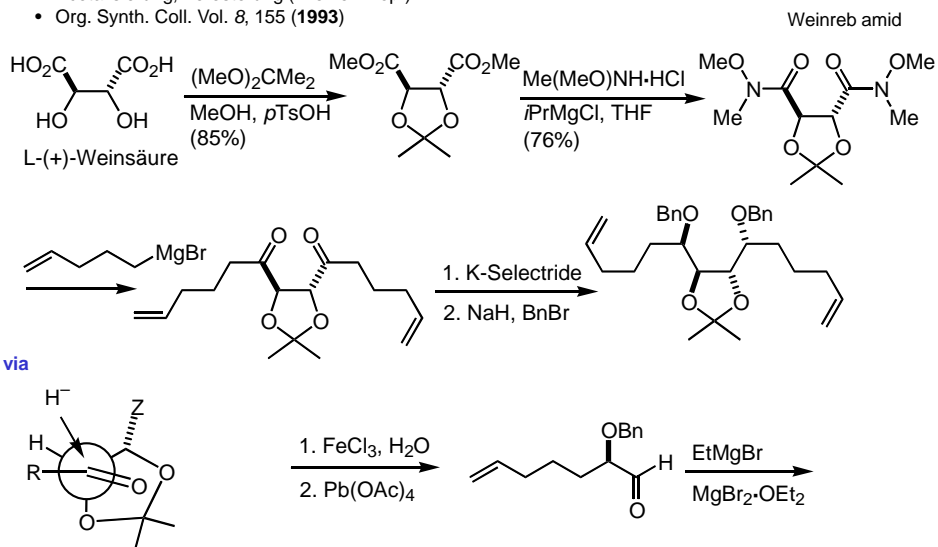
- Bsp.: Brevicommin
- Aggregation Pheromone (Western Pine Beetle)
- Bicyclisches Acetal



Brevicomin - Synthese

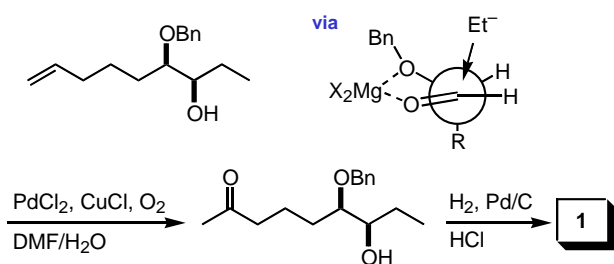
2-direktionale Verlängerung von Weinsäure (C₂, homotope Gruppen)

- Acetalisierung, Veresterung (in einem Topf)
- Org. Synth. Coll. Vol. 8, 155 (1993)



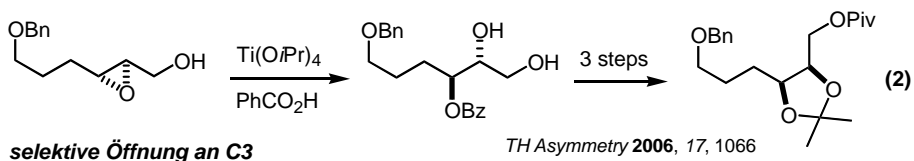
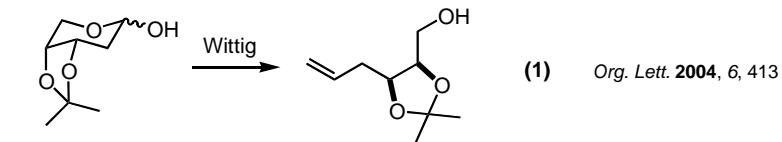
Brevicomin - Synthese

- Chelat-Kontrolle ergibt *syn*-Diol
- Wacker-Oxidation liefert Methylketon

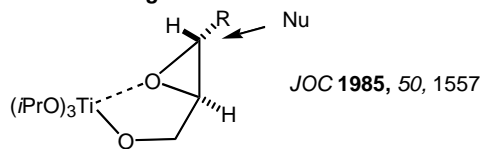


Weitere 1,2-Bausteine

- Desoxyribose (1)
- Sharpless-Epoxide (2)
- Ribose (3)
- Xylose diethyl dithioacetal (4) etc.

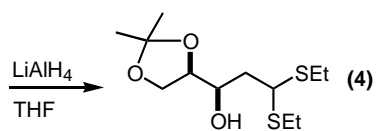
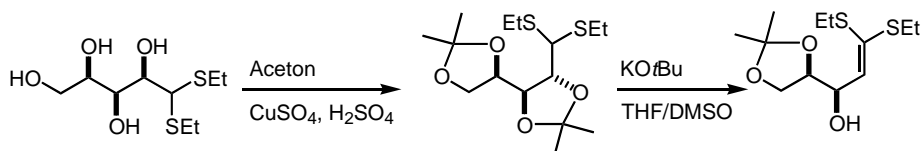
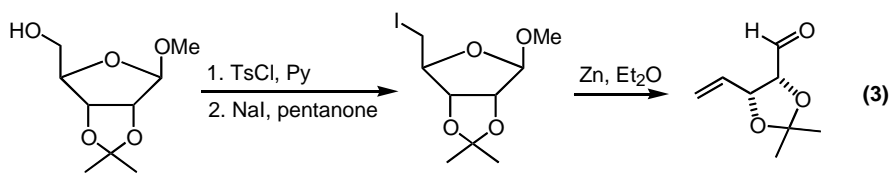


selektive Öffnung an C3



Weitere 1,2-Bausteine

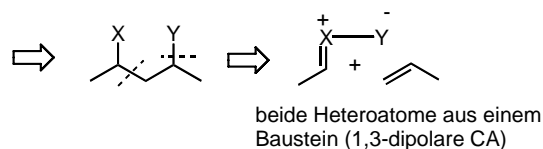
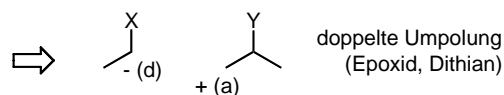
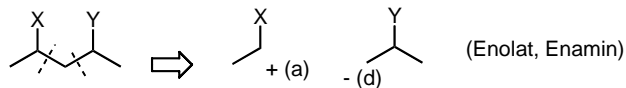
- continued:



1,3-Abstand

Klassische Reaktionen (konsonant)

- Natürliche Synthese
- Doppelte Umpolung
- Beide Heteroatome aus einem Baustein



Zusammenfassung / Lernziele

- Funktionelle Gruppen
 - Definition nach Evans: Typ E, Typ G, Typ A
- Ladungsalternierung, Vinylogie-Prinzip
- Umpolung
 - Umpolung von Halogeniden (Grignard etc.)
 - Umpolung von Carbonylgruppen (Dithiane, Enolether, Nitroalkan etc.)
- Konsonante und Dissonante Beziehungen zwischen funktionellen Gruppen
- **Zugang zu konsonanten Systemen**
 - Klassische Reaktionen (Claisen, Mannich, Michael)
- **Zugang zu dissonanten Systemen**
 - Umpolung
 - Dreiringe
 - Homoenolate (sind zum Teil auch Dreiringe)
 - Dissonante Bausteine
 - Acetylen
 - Oxiran
 - Furan
 - Cycloalkene
 - Cyclische Ketone
 - Homolytische Spaltung
 - McMurry
 - Acyloin
 - Oxidation von Enolaten
 - Kolbe-Synthese

Zusammenfassung / Lernziele

- Retrosynthese auf der Basis Funktioneller Gruppen
 - Abstand der Gruppen als Richtlinie
- 1,2-difunktionelle Beziehung
 - Gerüst mit Profunktionalität
 - Knüpfung der Bindung zwischen den funktionellen Gruppen
 - Bausteine mit 1,2-Funktionalität
- 1,3-difunktionelle Beziehung (konsonant)
 - Enolate
 - doppelte Umpolung
 - 1,3-dipolare CA