

## Retrosynthese – Ketten

### Konstruktion von Ketten

- relativ einfache Strukturen: gesättigte oder ungesättigte Ketten
- Biologie: Ketten (aus Fettsäure- oder Terpenbiosynthese) sind oft Vorläufer für cyclische Moleküle
- **Bsp.:** Arachidonsäure -> Prostaglandine
- Geraniol -> Pinen

### Problem bei Ketten

- oft zu wenig funktionalisiert
- **Lösung:** Einführung von Dreifachbindungen, Doppelbindungen, Ketonen (Ketoester), Alkoholen (Zerlegung dann leicht)
- ansonsten gilt: generell auch in der Mitte schneiden (Konvergenz)

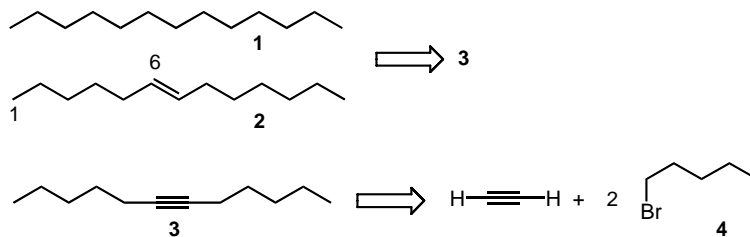
## Verwendung von Alkinen

### Merkmale

- terminale Alkine sind acide,  $pK_a = 25$ 
  - Deprotonierung und Alkylierung gut möglich
- Kupplungsreaktionen (Glaser, Sonogashira)
- Alkine können leicht aus Aldehyden oder Ketonen generiert werden
- Dreifachbindung lässt sich innerhalb eines Moleküles bewegen
- Hydrometallierung ergibt z.B. Vinylborane

### Alkylierung von Alkinen

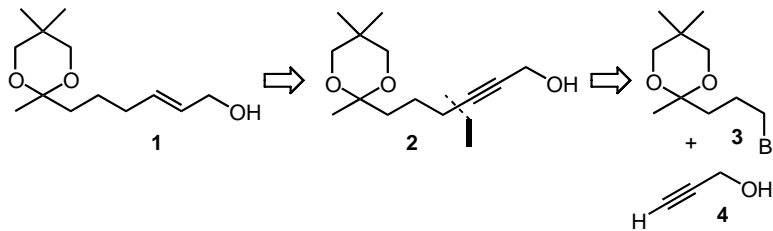
- **Bsp.:** Alkan **1** bzw. Alken **2** aus dem Alkin **3**
- Lindlar: *cis*-Alkene
- $\text{Na}/\text{NH}_3$ : *trans*-Alkene



## Allylalkohole aus Alkinen

### Allylalkohole

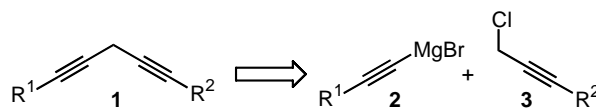
- Anstelle von Wittig etc. -> Alkylierung von Propargylalkohol
- **Lit.:** Oehlschlager, A. C.; Johnston, B. D.: Synthesis of the Enantiomers of *endo*-Brevicomine. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 940-943



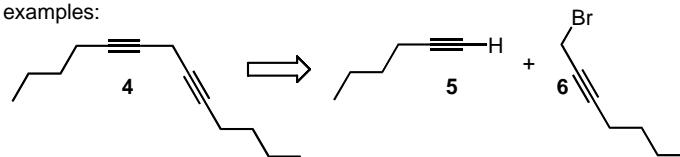
## 1,4-Diine aus Alkinen

### Propargylhalogenide als Elektrophile

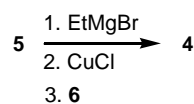
- Acetylide und Propargylhalogenide lassen sich in Gegenwart von Cu(I)-Salzen kuppeln (quasi  $S_N2$ )



examples:



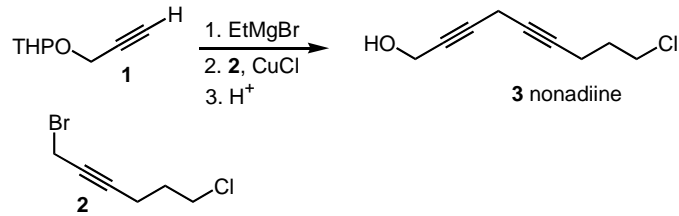
synthesis:



## 1,4-Diine aus Alkinen

**Alkylchlorid im Substrat bleibt intakt**

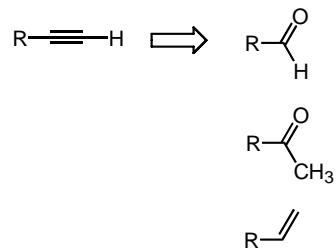
- Verlängerung von Propargylalkohol mit dem Propargylbromid 2



## Vorläufer für Alkine

**Alkine können auf zahlreiche Vorläufer zurückgeführt werden**

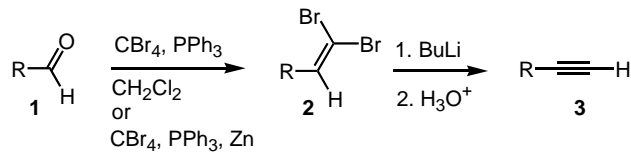
- Aldehyd
- Keton
- Alken



## Alkine aus Aldehyden

### Wittig-artige Reaktionen

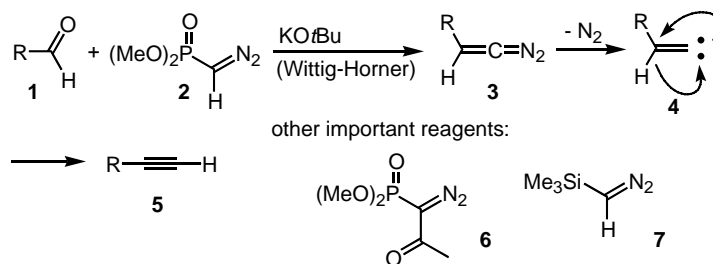
- Triphenylphosphin, Tetrabrommethan und Zink (Corey)
- ergibt 1,1-Dibromalken
- reduktive Eliminierung (wahrscheinlich über Alkylidencarben)
- **Lit.:** Bestmann, H. J.; Frey, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 2061-2071



## Alkine aus Aldehyden

### Wittig-Horner-Variante (Diazophosphonat)

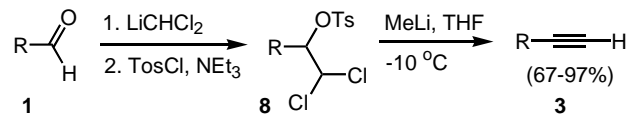
- Alkylidencarben als Zwischenstufe
- **Lit.:** a) Bestmann, H. J.; Frey, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 2061-2071  
 b) Bestmann, H. J. et al.: Further Improvements of the Synthesis of Alkynes from Aldehydes. *Synthesis* **2004**, 59-62 (Reagenz 6,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH)



## Alkine aus Aldehyden

### Verlängerung um C1

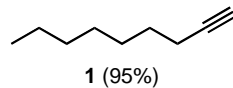
- Addition von Dichlormethan, dann Eliminierung
- **Lit.:** Wang, Z. et al.: A Practical Preparation of Terminal Alkynes from Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1889-1891



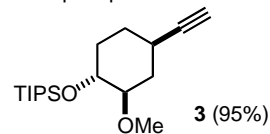
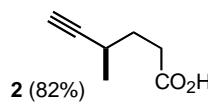
### Beispiele

- insbesondere interessant, falls ein Stereozentrum in propargylierischer Position zu liegen kommt

via dibromoolefin:



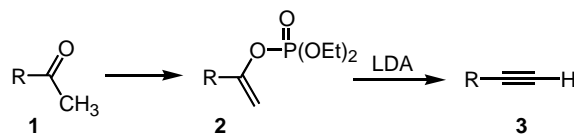
use of diazophosphonate on aldehyde:



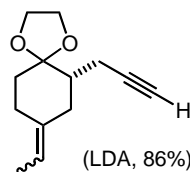
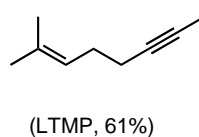
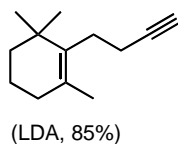
## Eliminierung an Enolphosphaten

### Enolphosphate aus Ketonen

- Enolphosphate lassen sich aus Ketonenolaten und Diethylchlorphosphonat erhalten
- anschließende Eliminierung mit starker, sterisch gehinderter Base (LDA) liefert das terminale Alkin
- **Lit.:** Negishi, E.-i.; King, A. O.; Klima, W. L.; Patterson, W.; Silveira, A., Jr.: Conversion of Methyl Ketones into Terminal Acetylenes and (E)-Trisubstituted Olefins of Terpenoid Origin. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2526-2528



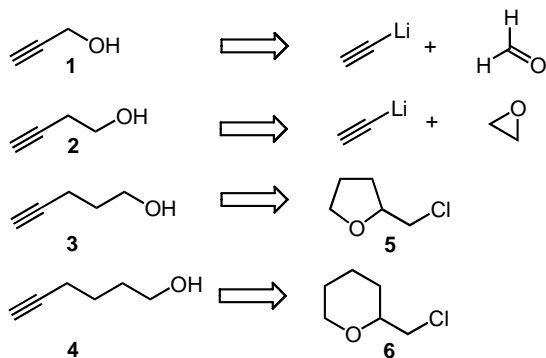
### Beispiele



## Alkin-haltige Bausteine

### Terminale Alkine mit weiteren funktionellen Gruppen

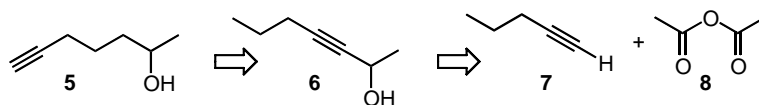
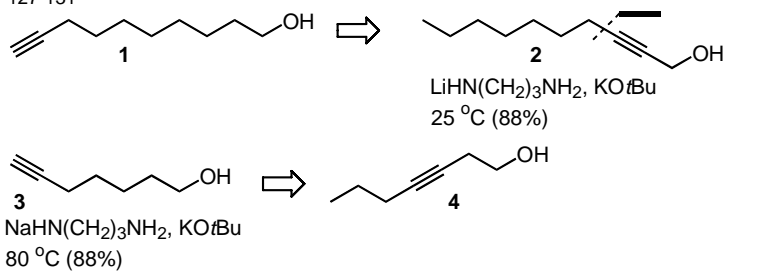
- Kommerziell verfügbar bzw. leicht zugänglich (Alkylierung von Acetylen oder durch Eliminierung an cyclischen Ethern mit Chlormethyl-Seitenkette)



## Höhere Alkinole

### Zipper-Reaktion

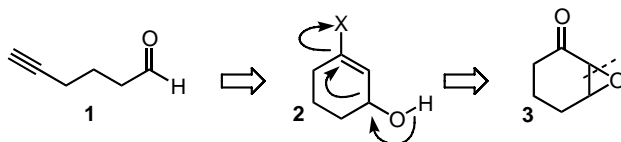
- attraktiver Weg: Verschiebung der Dreifachbindung von leicht zugänglichen Propargylalkoholen an das Ende
- **Base:** Kaliumamid des 1,3-Diaminopropan
- via Allenylmetallzwischenstufen
- stoppt am Ende, da sich ein stabiles Acetylid bilden kann
- **Lit.:** Abrams, S. R.; Shaw, A. C.: Triple Bond Isomerizations: 2- To 9-Decyn-1-ol. *Org. Synth.* **1987**, 66, 127-131



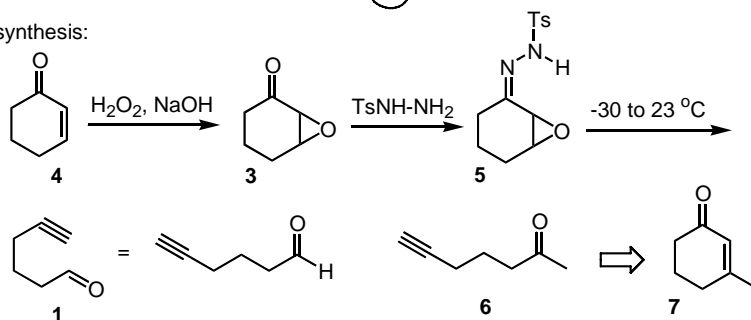
## Carbonylgruppe und Dreifachbindung

### Fragmentierung von cyclischen Epoxyketonen

- Dreifachbindung einige Bindungen von einer Carbonylgruppe entfernt
- **Retro:** FGI (Alkin  $\rightarrow$  Ketocarben), dann Addition an die Carbonylgruppe
- **Synthese:** Umwandlung des Epoxyketons in ein Tosylhydrazon
- **Lit.:** Tietze, Eicher 1991



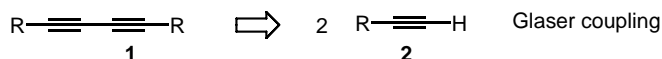
synthesis:



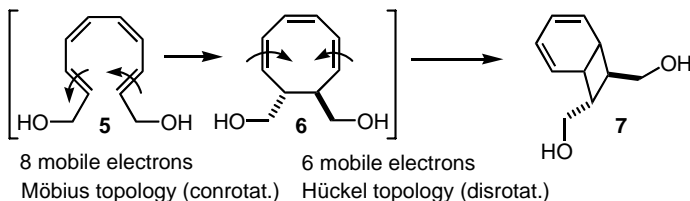
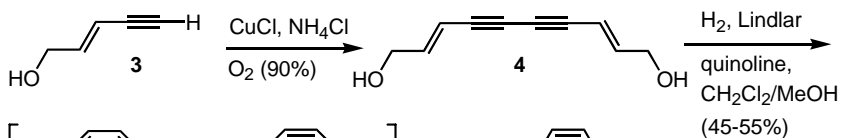
## Kupplung von Alkinen

### Homo-Dimerisierung von Alkinen (Glaser-Kupplung)

- Kupfersalz des Acetylids dimerisiert in Gegenwart von Sauerstoff
- Alkin, Amin, Cu(I)- od. Cu(II)-Salz, O<sub>2</sub>



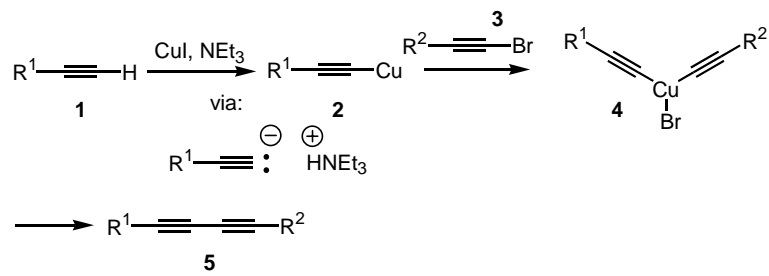
application:



## Kupplung von Alkinen

### Alkin + Haloalkin (Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung)

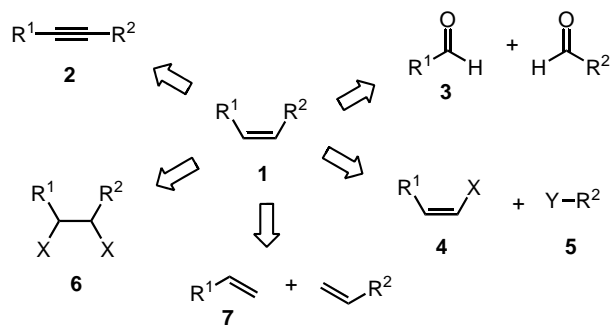
- Unsymmetrische 1,3-Diine
- Amin, kat. Mengen Cu(I)
- reduktive Eliminierung aus dem dreifachkoordinierten Kupfer-Komplex 4



## Alkene

### Doppelbindung = guter Ausgangspunkt für Retrosynthese

- Klassische Methoden
  - Alkine
  - Olefinierung (mind. eine Komponente = Aldehyd/Keton; Wittig, McMurry, Julia)
  - Eliminierung
  - Umlagerung (Claisen etc.)
- Kreuzkupplung (Schnitt der vinylicchen Bindung; Suzuki, Stille)
- Metathese (Grubbs, R. H. JACS **2003**, 125, 11360, fundamentaler Artikel zur Kreuzmetathese)



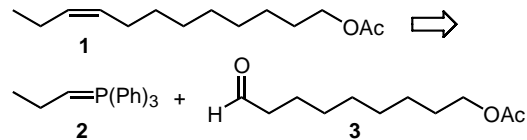


## Wittig-Reaktion

### Phosphor-Ylid + Aldehyd

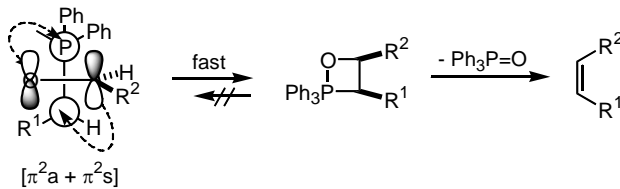
- wahrscheinlich [2+2]
- unstabilisierte Ylide ergeben Z-Alkene
- Ylid durch Deprotonierung von Phosphoniumsalzen
- via cis-Oxaphosphetan (bildet sich rasch bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), stabil bei dieser Temp.

Bsp.:



conditions: THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{NaN}(\text{SiMe})_3$ ; 84% yield, Z:E = 98:2

zum Mechanismus:

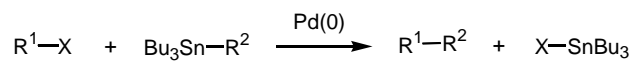


## Kreuzkupplungsreaktionen

### Stille-Kupplung

- Organozinn-Verbindung und organisches Elektrophil
- unter Palladium-Katalyse
- Vorteile:
  - Zinnverbindungen sind leicht verfügbar
  - Luft- und feuchtigkeitsstabil
- Nachteile:
  - erfordert oft drastische Bedingungen ( $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Prinzip:



X = Br, I, (Cl), OTf

$\text{R}^1$  = alkenyl, aryl, hetaryl

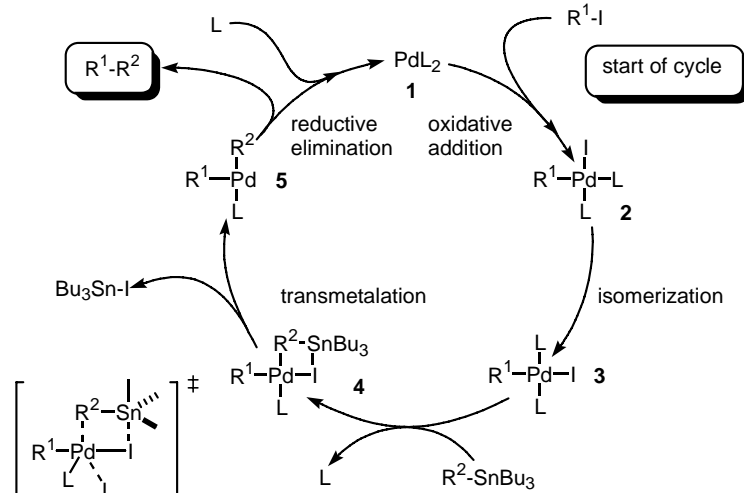
Hinweis: ähnlich ist die Suzuki-Kupplung (Bor- anstelle von Zinnverbindungen)

## Stille-Kupplung

### Optimale Bedingungen

- Lösungsmittel mit moderaten Donoreigenschaften
- Palladiumkomplexe mit monodentaten Liganden und normaler bis starker sterischer Hinderung
- Verhältnis L : Pd > 2:1
- Lit.: Casado, A. L.; Espinet, P.: Mechanism of the Stille Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985

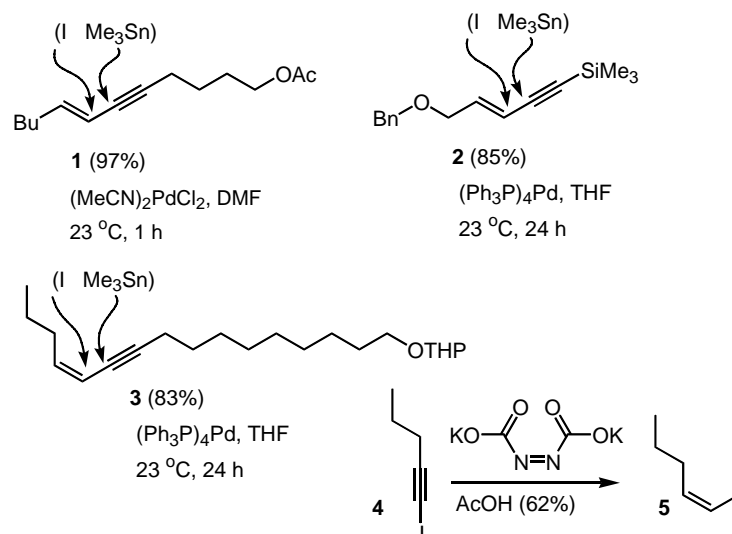
### Katalysezyklus:



## Stille-Kupplung

### Beispiele

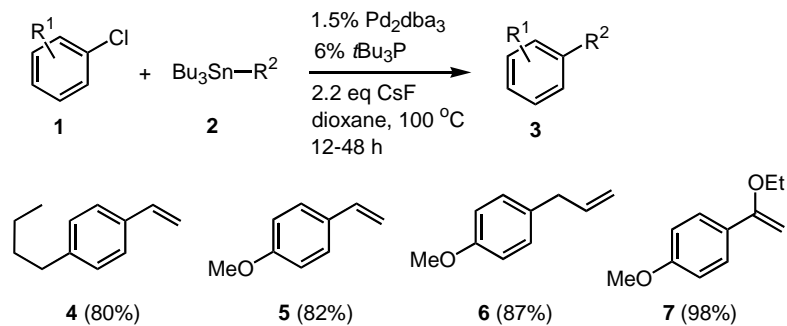
- $\text{Me}_3\text{Sn}$ -Verbindungen sind etwas reaktiver, allerdings auch toxischer



## Stille-Kupplung

### Beispiele

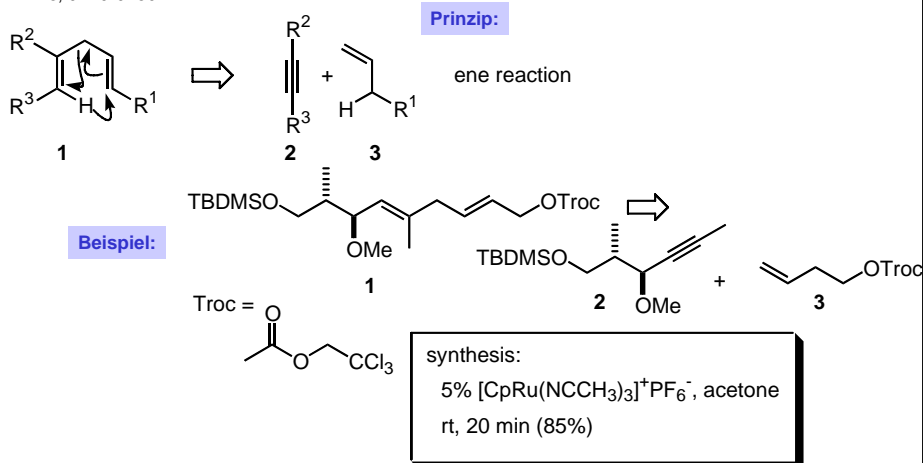
- Mittlerweile lassen sich auch wenig reaktive Arylchloride einer Stille-Kupplung unterwerfen
- $t\text{Bu}_3\text{P}$  als Ligand, CsF zur Aktivierung des Stannans
- **Lit.:** Littke, A. F.; Fu, G. C.: The First General Method for Stille Cross-Couplings of Aryl Chlorides. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2568-2570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411-2413



## Trost-Reaktion

### Formale En-Reaktion zwischen einem Alkin und einem Alken (auch Heteroolefin)

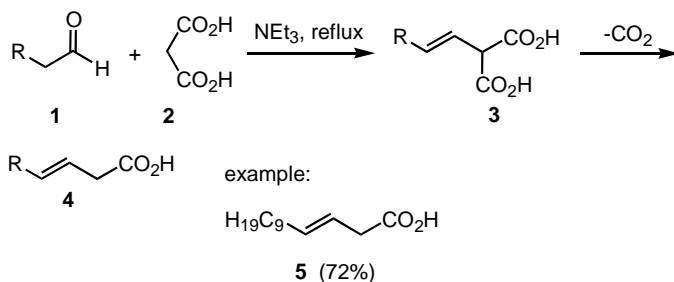
- Darstellung von nichtkonjugierten Dienen (1,4-Dien-Untereinheit)
- Bedingung: ein vinylicsches H-Atom im Produkt
- Ru-katalysiert
- Mit Allylalkoholen als En-Komponente erhält man 1,4-ungesättigte Carbonylverbindungen
- **Lit.:** Trost, B. M.; Gunzner, J. L.: Total Synthesis of Deschlorocallipeltoside A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9449-9450



## 1,3-ungesättigte Carbonylverbindungen

### Modifizierte Knoevenagel

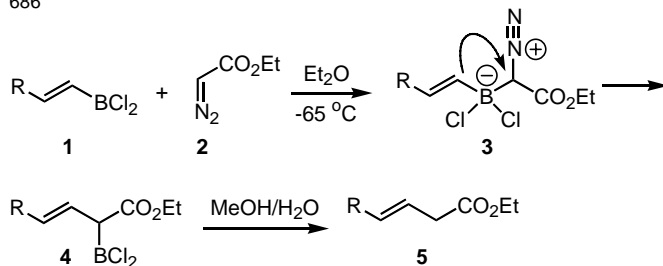
- Aldehyd, Malonsäure und Triethylamin
- Decarboxylierung unter Dekonjugation
- **Lit.:** Brückner, R. et al.: *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11471-11480



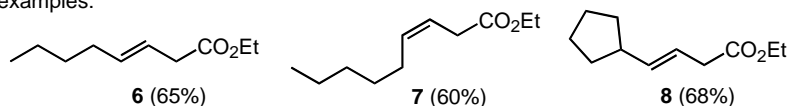
## 1,3-ungesättigte Carbonylverbindungen

### Alkenyldichlorborane und Ethyldiazoacetat

- Vorteil: E- oder Z-Produkte sind zugänglich
- via 1,2-shift
- **Lit.:** Brown, H. C.; Salunkhe, A. M.: Stereoselective Synthesis of cis- and trans- $\beta,\gamma$ -Unsaturated Carboxylic Esters via Reaction of 1-Alkenyldichlorboranes with Ethyl Diazoacetate. *Synlett* **1991**, 684-686



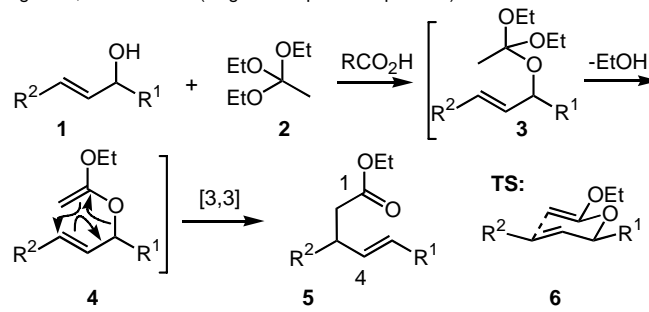
examples:



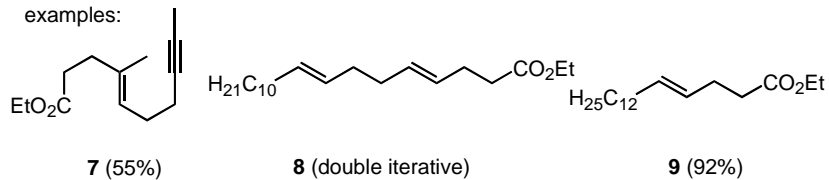
## 1,4-ungesättigte Carbonylverbindungen

### Claisen-Umlagerung

- Allylvinylether
- Bsp.: Johnson-Claisen-Variante (Ketenacetal aus Orthoester)
- 6-gliedriger ÜZ, nur *E*-Isomer (wegen R<sup>1</sup> = pseudoequatorial)



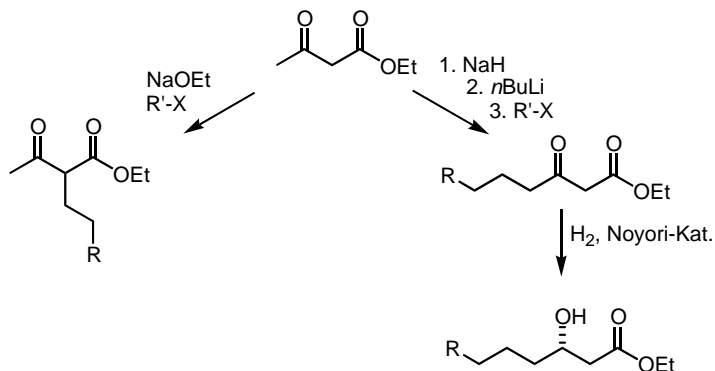
examples:



## 3-Ketoester

### Eines der wichtigsten Intermediate

- Diverse Produkte sind zugänglich
  - Alkylierung
  - Alkylierung in 4-Stellung (Weiler-Dianion)
  - Triflat und Kreuzkupplung
  - enantioselective Reduktion ergibt 3-Hydroxyester



## Zusammenfassung / Lernziele

- Konstruktion von Ketten
- **Alkine**
  - Alkylierung
  - Darstellung aus Aldehyden, Ketonen, Alkenen
  - Zipper-Reaktion
  - Fragmentierung cyclischer Epoxyketone
  - Kupplung
- **Alkene**
  - Wittig
  - Kreuzkupplungen (Stille, Suzuki, Heck)
  - Kreuzmetathese
  - Trost-En-Reaktion
- **1,3-ungesättigte Carbonylverbindungen**
- **1,4-ungesättigte Carbonylverbindungen**
- **3-Ketoester**
- Spaltung von Ringen (Ozonolyse, Baeyer-Villiger)