



Vorlesung Organische Chemie 4

Prinzipien der Organischen Synthese

Termine: Montags 16:00-17:30 H; H10
 (23.4. / 30.4. / 7.5. / 14.5. / 28.5. / 4.6.)
 neuer Termin (Prof. v. Delius)
 (15.6. / 22.6. / 29.6 / 6.7. / 9.7.)

Klausur: Montag, den 16.7.2017, 16-18 H, H10

Nachklausur: Termin wird bekannt gegeben

Voraussetzungen:

VL OC1: Grundlagen der organischen Chemie strukturiert nach Stoffklassen (funktionellen Gruppen)
(physikalische und chemische Eigenschaften von organischen Verbindungen)

VL OC2: Grundlagen der organischen Chemie strukturiert nach Reaktionsmechanismen
(Struktur und Reaktivität von organischen Verbindungen)

VL OC3: Aromaten und Heteroaromaten
(Moderne ÜM-katalysierte Synthesen, Heterocyclensynthese)

Seminar: Synthesepraktikum
(verschiedene Namensreaktionen und Mechanismen)

Lehrbücher: S. Warren, *Organische Retrosynthese*, Teubner, Stuttgart
S. Warren, P. Wyatt, *Organic Synthesis, The Disconnection Approach*, Wiley-VCH Weinheim
S. Warren, P. Wyatt, *Organic Synthesis, Strategy and Control*, Wiley-VCH, Weinheim



Vorlesung Organische Chemie 4

Prinzipien der Organischen Synthese

Inhalte und Ziel der VL:

Retrosynthese, Syntheseplanung
Pericyclische Reaktionen und Photochemie
Stereoselektive Synthesen
Technische Organische Chemie

...

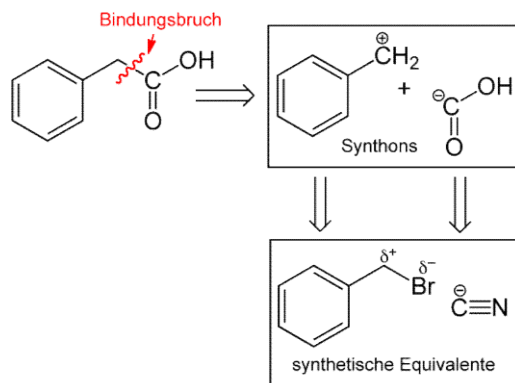
Wiederholung der wichtigen Reaktionen, Reaktionsmechanismen und Namensreaktionen anhand von Beispielen und Aufgaben

1. Retrosynthese

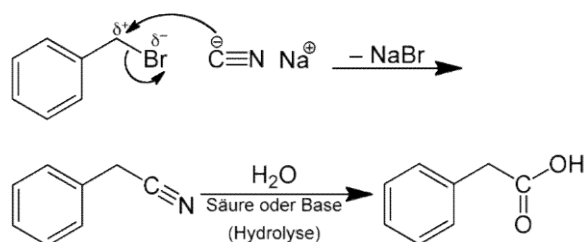
Die Retrosynthese oder auch retrosynthetische Analyse ist eine Technik beim Planen einer chemischen Synthese von komplexen organischen Molekülen. Dabei wird das Molekül gedanklich in einfachere Bausteine zerlegt, für deren Verknüpfung Synthesebeispiele bekannt sind. Auf diese Weise gelangt man schrittweise zu käuflichen oder literaturbekannten Bausteinen. Dies führt zu einem Schema, welches sich wie ein Baum nach unten verzweigt. E. J. Corey hat diesen Formalismus eingeführt und wurde aufgrund dieser Arbeiten im Jahr 1990 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt. Die Mächtigkeit der Retrosynthese zeigt sich, wenn eine neue Syntheseroute entworfen werden soll. Ziel ist es die gewünschte Struktur immer weiter zu vereinfachen. Dabei ergeben sich in der Regel mehrere mögliche Routen, welche in ihrer Gesamtheit den Synthese-Baum ausmachen. Die Aufgabe des Chemikers ist es nun den idealen Weg auszuwählen, der jedoch nicht immer der Kürzeste sein muss.

Beispiel Phenyllessigsäure

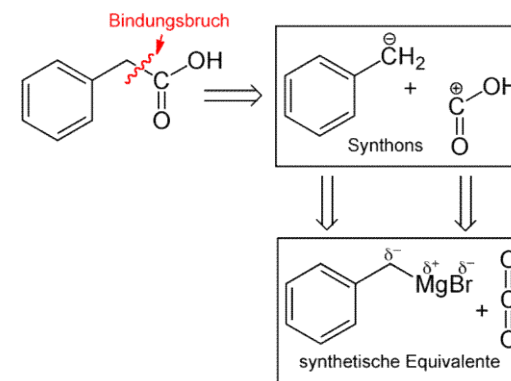
Möglichkeit 1



Realisierung



Möglichkeit 2



Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Retrosynthese>

E. J. Corey, X-M. Cheng: "The Logic of Chemical Synthesis" Wiley New York 1995 [ISBN 0-471-11594-0](https://doi.org/10.1002/9783527308000)



1. Retrosynthese

Retrosynthese - Strategien

- Funktionelle Gruppen-Strategie

Veränderungen der funktionellen Gruppe führt zu einer Verringerung der Komplexität des Moleküls.

- Stereochemische Strategie

Viele Targets sind stereochemisch komplexe Moleküle. Stereochemische Transformationen können durch stereospezifische Reaktionen übertragen oder verändert werden.

- Struktur-Ziel-Strategie

Diese bidirektionale Strategie nähert sich dem Zielmolekül von beiden Seiten, also von der retrosynthetischen als auch von der synthetischen Seite zu einem gemeinsamen Intermediat.

- Transformations-Strategie

Die Transformationen können die Komplexität eines Moleküls deutlich verringern

- Topologische Strategie

Das Auffinden von einer oder mehreren strategischen Schnitten kann zu einem Schlüsselintermediat führen bei welchem eine Umlagerungstransformation des Gerüsts leicht zu erkennen ist. Hierbei gilt in der Regel, dass Ringstrukturen bevorzugt gebildet werden und dass Ringgrößen mit mehr als sieben Atomen nicht mehr bevorzugt sind

Quelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Retrosynthese>

E. J. Corey, X-M. Cheng: "*The Logic of Chemical Synthesis*" Wiley New York 1995 [ISBN 0-471-11594-0](https://www.wiley.com/ISBN-0-471-11594-0)



1. Retrosynthese

Retrosynthese - Begriffe

- Zielmolekül
- Retrosynthetische Analyse
- Zerlegung (Disconnection)
- Retrosynthese-Schritt
- Synthon
- Syntheseäquivalent
- FGI = Functional Group Interconversion
- Leicht zugängliches Startmaterial



1. Retrosynthese

Synthon-Konzept

- **Synthon**
hypothetischer Baustein, der nicht als eigenständiges Molekül existiert, nur Struktureinheit.
Das Zielmolekül wird am besten in Synthons zerlegt.
- **reaktive Stellen eines Synthons**
werden mit „**a**“ (Akzeptor = positives C-Atom-Synthon) und „**d**“ (Donor = negatives C-Atom-Synthon) bezeichnet und leiten sich von realen Reagentien ab.
- **Bezeichnungen**
je nach Abstand des reaktiven Zentrums zur nächsten funktionellen Gruppe werden die Synthone mit hochgestellten Zahlen beziffert.



1. Retrosynthese

Retrosynthetische Analyse

Synthone: Einfache Syntheseäquivalente für a¹-, a²-, a³- und d¹, d² und d³-Synthone

Klassifizierung	Synthon	Syntheseäquivalent
a ¹ -Synthon	$\begin{array}{c} \text{a} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C}_a \end{array}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}, \text{H}^+; \quad \text{R}'-\text{O}-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{R}$ $\text{R}'\text{S}-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{R}$ $\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{X}}{\text{C}}} \quad (\text{X} = \text{Cl}, \text{OCOR})$ $\text{R}-\text{C}(\text{OR}')_3, \text{RCO}^+\text{AlCl}_4^-; \quad \text{R}-\overset{\text{OPOCl}_2}{\underset{\text{NR}_2}{\text{C}}}$
d ² -Synthon	$\begin{array}{c} \text{d} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{X} \\ \quad \\ \text{R}' \quad \text{R}'' \end{array}$ $\text{X} = \text{O}, \text{NR}'''$	$-\text{CH}_2\text{COOEt}; \text{ZnCH}_2\text{COOR}$ $-\text{CH}_2\text{COCH}_3; -\text{CH}(\text{COOR})_2; \quad \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{-}{\text{C}}\text{H}-\text{COOR}$ $\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{NR}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R}' \quad \text{R}'' \end{array}; \quad \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{OSiMe}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R}' \quad \text{R}'' \end{array}$
a ³ -Synthon	$\begin{array}{c} \text{R}' \quad \text{R}'' \quad \text{O} \\ \quad \quad // \\ \text{a}^3\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{R}''' \\ \quad \\ \text{R} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}' \quad \text{R}'' \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \\ \text{R} \quad \text{C}-\text{R}''' \\ \\ \text{O} \end{array} \quad \text{oder} \quad \begin{array}{c} \text{R}' \quad \text{R}'' \\ \quad \\ \text{Hal}-\text{C}-\text{C}-\text{COR}''' \\ \quad \\ \text{R} \quad \text{H} \end{array}$



1. Retrosynthese

Strategie und Planung

- Entknüpfungen sollten bekannten und zuverlässigen Reaktionen entsprechen
 - Entknüpfung in der Nachbarschaft funktioneller Gruppen
 - Entknüpfung von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen

- Es sollten immer mehrere Möglichkeiten der Entknüpfung betrachtet werden bezüglich:
 - Verfügbarkeit (Zugänglichkeit) der Vorstufen, Reagentien

- Konvergente Synthesen sind linearen Synthesen vorzuziehen

- Größtmögliche Vereinfachung anstreben
 - Entknüpfung an Verzweigungspositionen, Ausnutzung der Symmetrie

- Funktionelle Gruppen einführen, wenn Bindungsknüpfung erleichtert
 - FGA = functional group addition