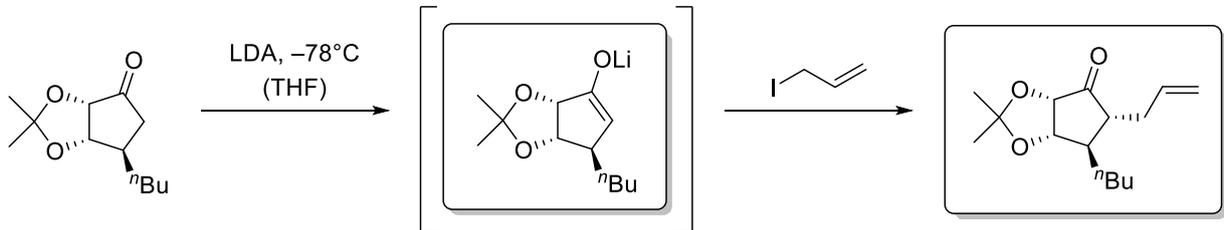


Aufgabe 2

Geben Sie die Produkte der folgenden Reaktionen und erklären Sie die Stereoselektivität der Reaktionen anhand geeigneter Intermediate. Welches Modell kann zur Erklärung der Diastereoselektivität jeweils angewendet werden?

a)

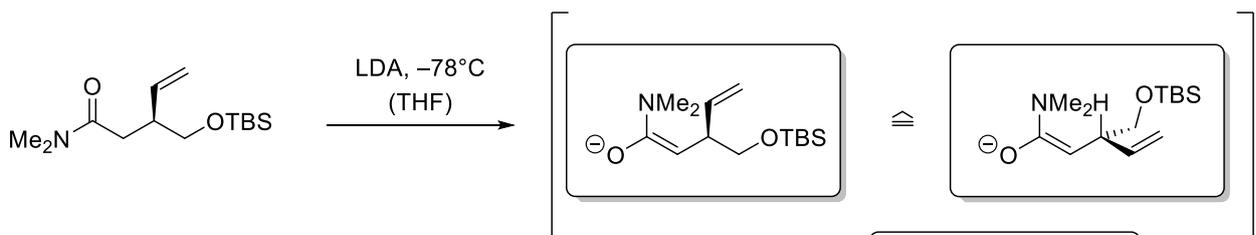


Modell: cyclische Stereokontrolle

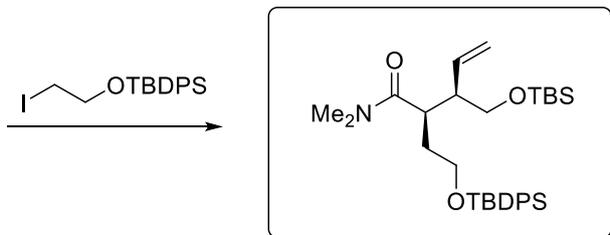
JACS, 1988, 110, 4726 - 4735.

- kinetisch kontrollierte Enolatbildung
- substrat-induzierte Diastereoselektivität
- entscheidend ist das Stereozentrum neben dem Enolat-Kohlenstoff

b)



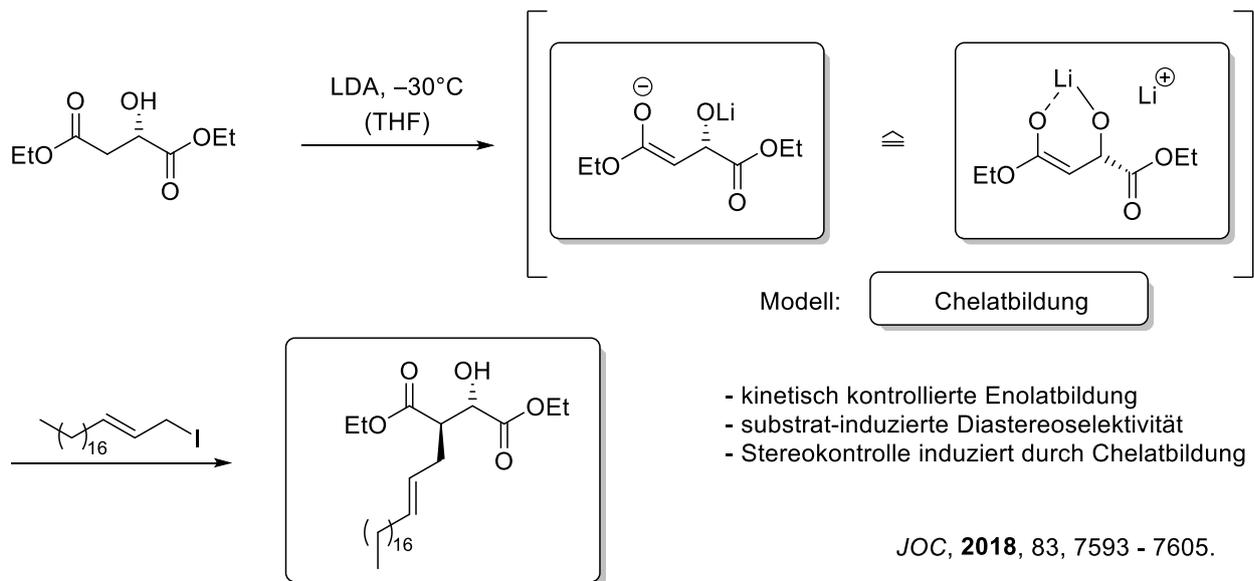
Modell: 1,3-Allylspannung



- kinetisch kontrollierte Enolatbildung
- NMe₂ klein → (O)-E-Enolat
- substrat-induzierte Diastereoselektivität
- 1,3-Allylspannung: CH₂OTBS ist größer

JACS, 2001, 123, 3239 - 3242.

c)

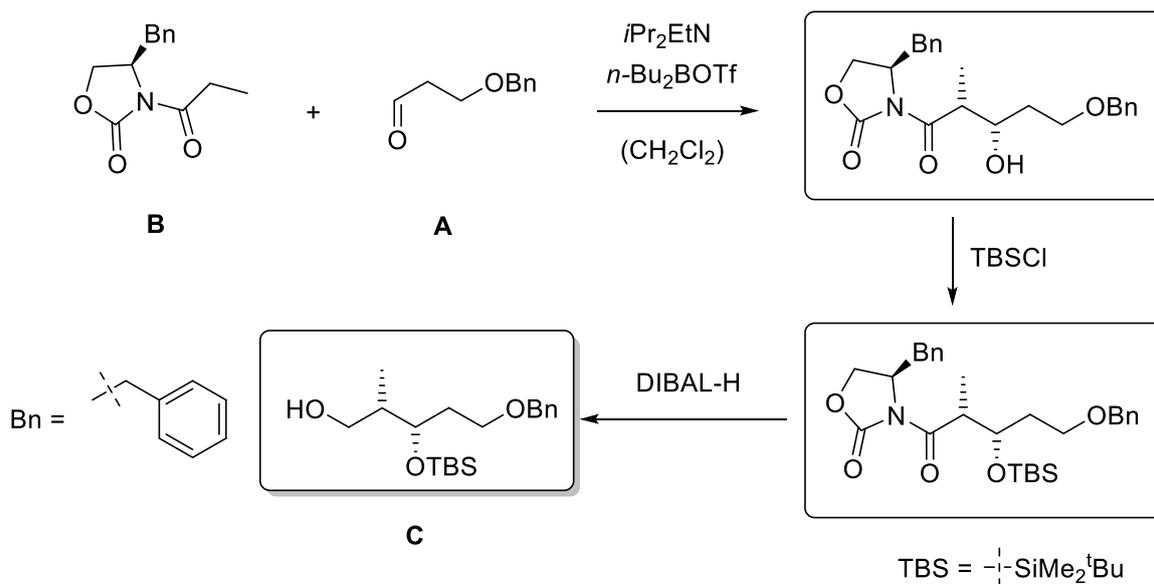


Organische Synthese (OC III) – 2. Übung

Abgabe der Fragen bis 11.05.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

Aufgabe 1

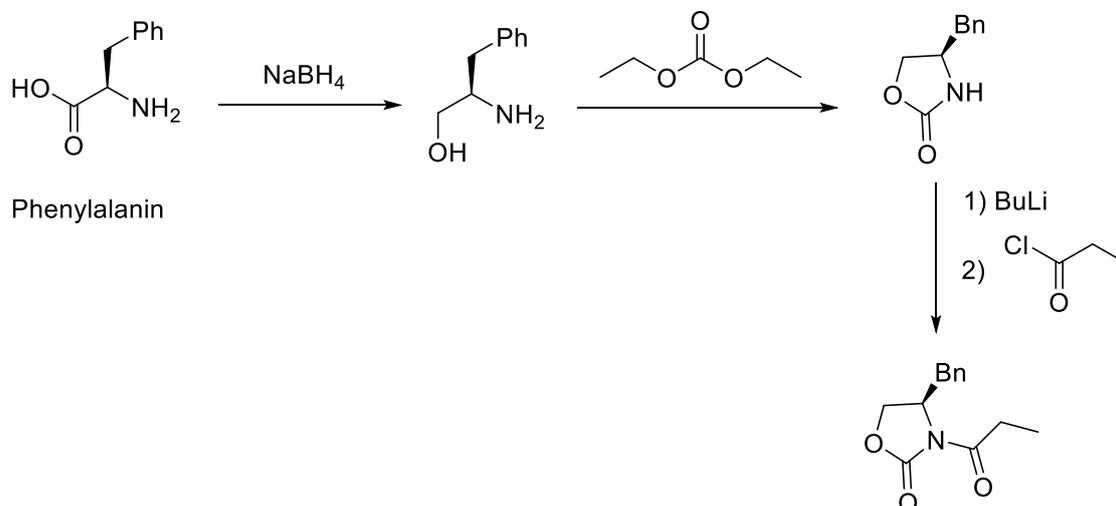
Im Rahmen eines Totalsyntheseprojekts wird Verbindung **C** stereoselektiv ausgehend von Aldehyd **A** aufgebaut. Dabei kommt das Evans-Auxiliar **B** zum Einsatz. Ergänzen Sie Zwischenprodukte und Zielmolekül **C**. (Tipp: Im zweiten Schritt wird ein Alkohol mit der TBS-Gruppe geschützt). Achten Sie auf die korrekte Absolutkonfiguration im Produkt und erklären Sie diese anhand eines geeigneten Übergangszustands.



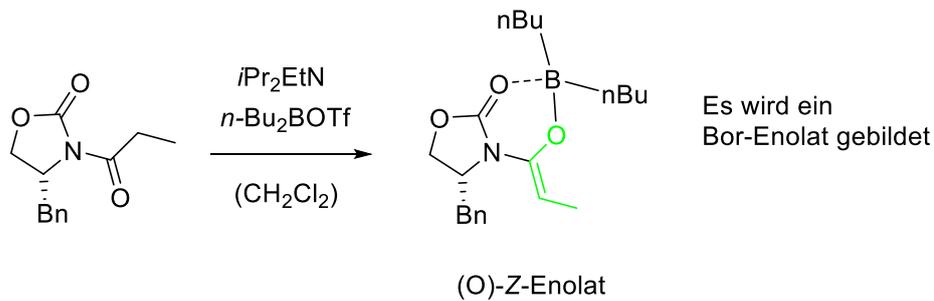
Wie könnte Verbindung **B** hergestellt werden?

Lösung:

D-Phenylalanin wird zunächst mit NaBH₄ zum Aminoalkohol reduziert. Dieser wird dann mit Diethylcarbonat zum Oxazolidinon umgesetzt (Evans-Auxiliar). Diethylcarbonat wird als weniger giftige Alternative zu Phosgen eingesetzt. Das Amid wird mit BuLi deprotoniert und dann mit Propionylchlorid zu **B** umgesetzt.



Stereoselektivität:

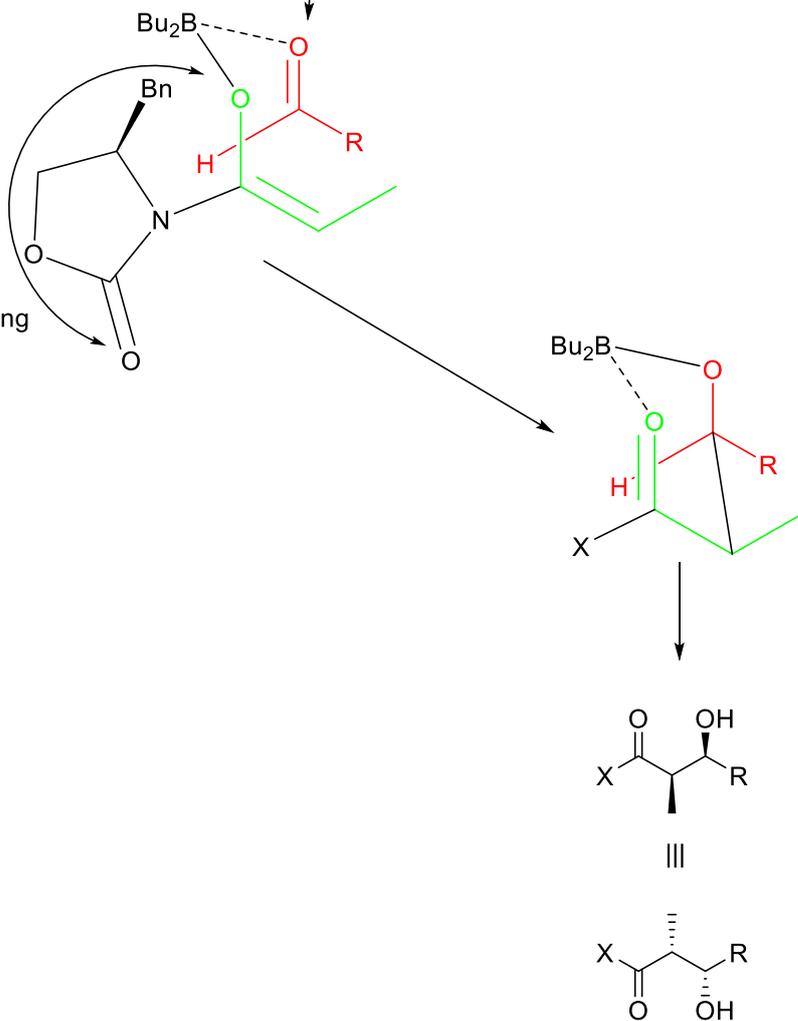


Achtung:
 durch Koordination des Aldehyds dreht sich das Evans Auxiliar um, um Dipol-Abstoßung zu vermeiden!!!

-> Vorderseite des Enolats wird abgeschirmt, NICHT die Rückseite!

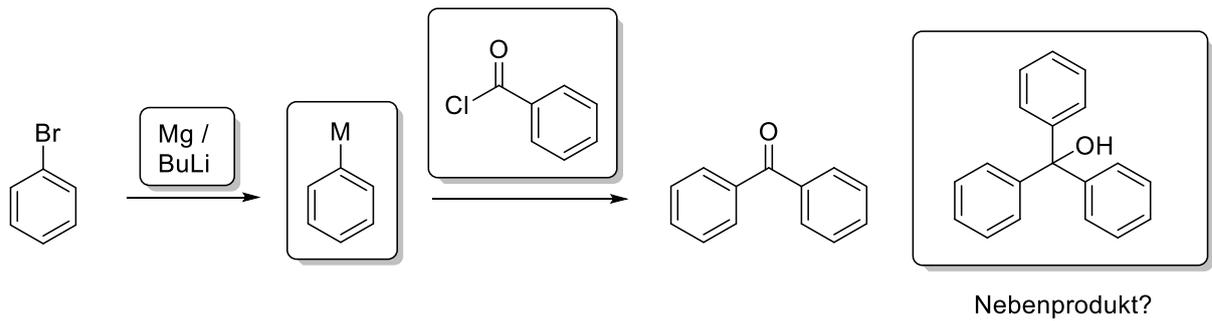
Anordnung des Aldehyds von der Rückseite

Sauerstoffe zeigen entgegengesetzt wegen Dipolabstoßung

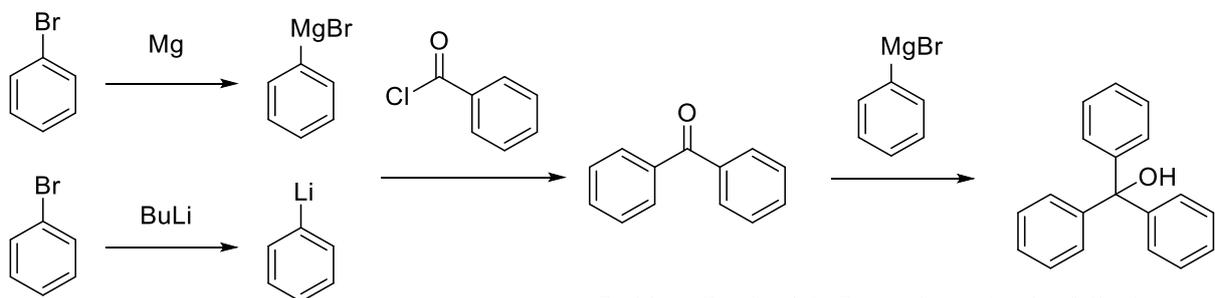
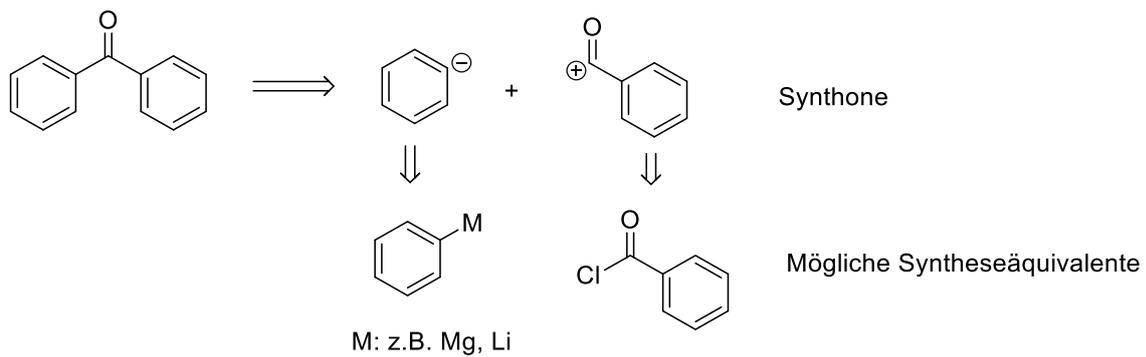


Aufgabe 2

Stellen Sie Benzophenon ausgehend von Brombenzol her. Schlagen Sie mögliche Reagenzien vor. Welches Nebenprodukt könnte entstehen und wie ließe sich das verhindern?

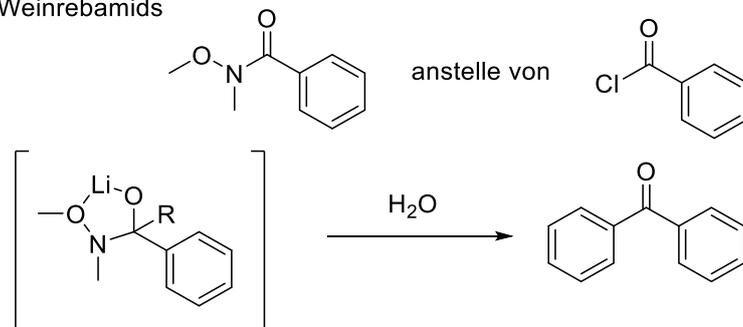


Lösung:



Problem: Das Produkt Benzophenon ist ebenfalls ein gutes Elektrophil und kann mit der Organometallverbindung weiterreagieren

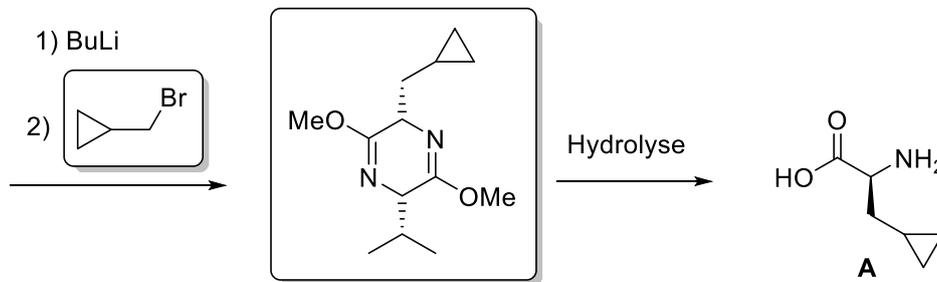
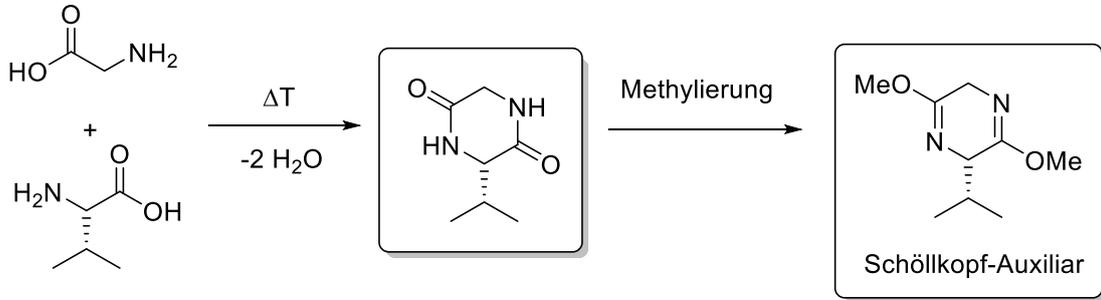
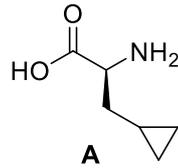
Abhilfe: Verwendung eines Weinrebamids



Bleibt während der Reaktion auf dieser Stufe stehen und zerfällt erst bei der Aufarbeitung zum Keton.

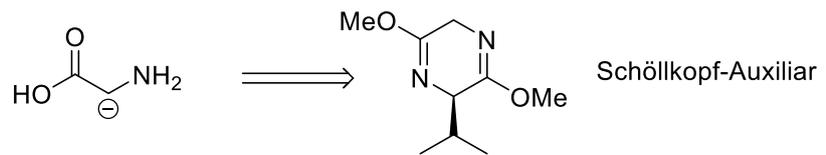
Aufgabe 3

Zu Forschungszwecken wollen Sie die unnatürliche Aminosäure **A** stereoselektiv herstellen. Geben Sie einen Syntheseweg ausgehend von Glycin und Valin an und nennen Sie die verwendete Methode.

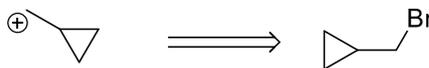


Lösungszusatz:

Klassische Anwendung des Schöllkopf-Auxiliars.

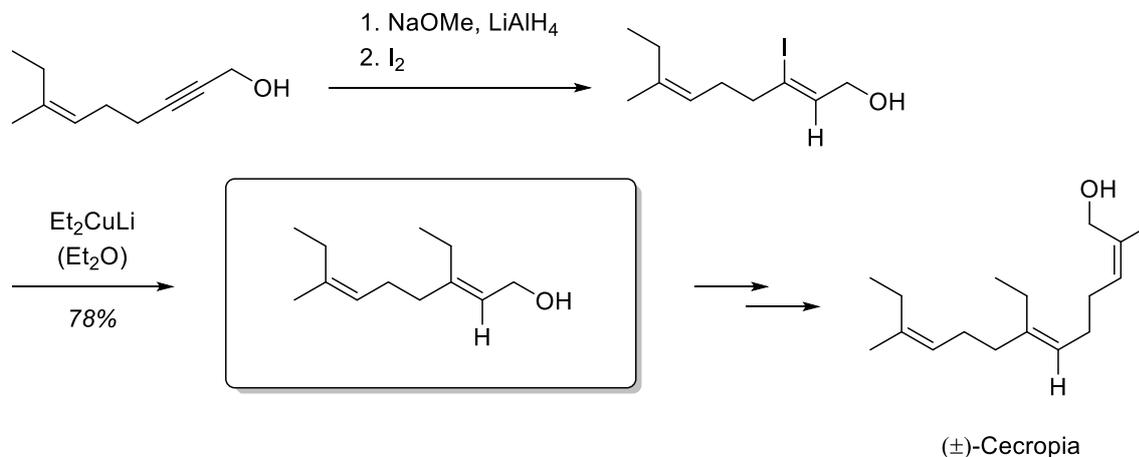


Notwendige Synthese und
Syntheseäquivalente:



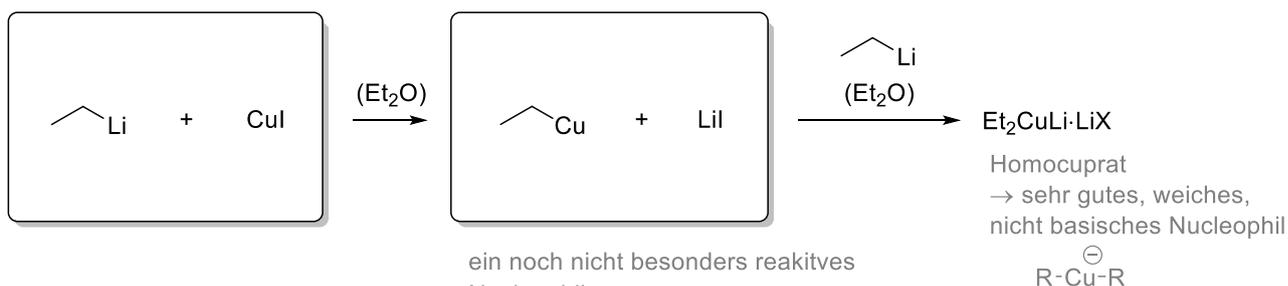
Aufgabe 4

In der Totalsynthese von (±)-Cecropia von *E. J. Corey et al.* fand die Alkylierung mittels eines Homocuprats schon im Jahr 1968 Anwendung. Beschreiben Sie die Synthese des in der Totalsynthese verwendeten Homocuprats und ergänzen Sie das fehlende Intermediat.



E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. **1968**, *90*, 5618-5620.

Herstellung des Homocuprats:



ein noch nicht besonders reaktives
Nucleophil

→ benötigt einen Aktivator

Erklärung: Das zu Beginn gebildete
polymere $(\text{RCu})_n$ ist unlöslich in Et_2O oder
THF. Bei Zugabe von einem zweiten
Äquivalent RLi oder RMgX löst es sich in
 Et_2O oder THF.

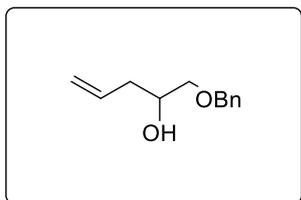
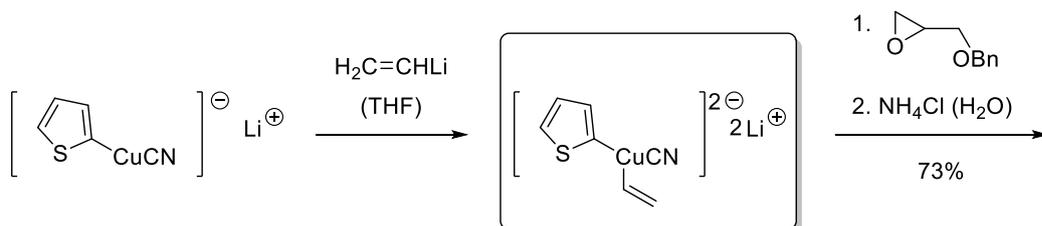
Allgemein zu den Cupraten:

- nucleophiles Reagenz, das im Vergleich zu RLi keine Basizität besitzt
- sie können aus RLi (vgl. oben), RMgX oder RznX hergestellt werden
- Cu ist weniger elektropositiv als Mg oder Li → C-Cu-Bindung ist weniger polarisiert, was zu einer Änderung der Reaktivität führt (Cuprate reagieren mit Alkyl-, Alkenyl-, Arylhalogenen zu deren alkylierten Produkte; Alkylierung von Acylverbindungen (z. B. Säurechloride) selektiv gegenüber Ketonen, Alkylhalogenen und Estern; Relative Reaktivität: $\text{RCOCl} > \text{RCHO} > \text{Tosylate, Iodide} > \text{Epoxide} > \text{Bromide} > \text{Ketone} > \text{Ester} > \text{Nitrile}$)
- In Anwesenheit von α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen bevorzugen sie die 1,4- über 1,2-Addition

S. H. Bentz, J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 4031-4032.

Aufgabe 5

Lipshutz *et al.* veröffentlichte 1990 die folgende Epoxidringöffnung. Vervollständigen Sie die Reaktion und erklären Sie die Produktbildung.



Warum wird der Thienyl-Rest nicht auf das Epoxid übertragen?

Der Thienyl-Rest ist analog zu Alkyl-C \equiv C- ein sogenannter "Dummy"-Rest, dieser hat eine sehr hohe Affinität zu dem Kupfer und wird daher nicht auf das Epoxid übertragen. Dadurch kann verhindert werden, dass ein wertvoller Rest verloren geht, wenn nur einer der beiden Reste von dem Kupfer auf das Epoxid übertragen wird.

Erklärung der Produktbildung:

$\text{S}_{\text{N}}2$ -artiger Angriff

Angriff erfolgt an dem sterisch leichter zugänglichen Kohlenstoffatom (primär > sekundär > tertiär)

Allgemeines zu den Heterocupraten:

- nur ein organischer Rest wird auf das Elektrophil übertragen, daher wird ein nicht-übertragbarer organischer Rest [RC \equiv C-, 2-thienyl- (vgl. oben), PhS-, t BuO-, R_2N -, Ph_2P -, Me_3SiCH_2 -] als "Dummy" an das Kupfer gebunden
- Diese Cuprate sind normalerweise thermisch stabiler (weniger anfällig bezüglich der β -H-Eliminierung) im Vergleich zu den Homocupraten

Oben: Lipshutz-Reagenz (Cyanocuprate sind so reaktiv wie die Homocuprate und thermisch so stabil wie die Heterocuprate)

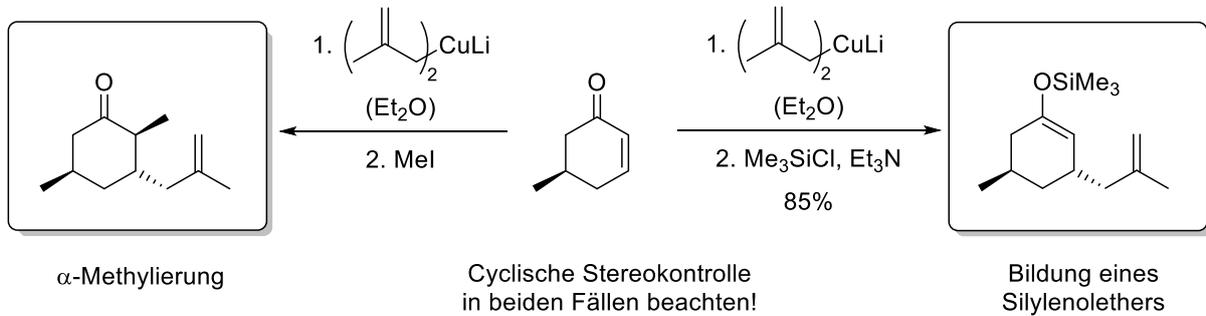
B. H. Lipshutz *et al.*, *Org. Synth.* **1990**, 69, 80.

Organische Synthese (OC III) – 3. Übung

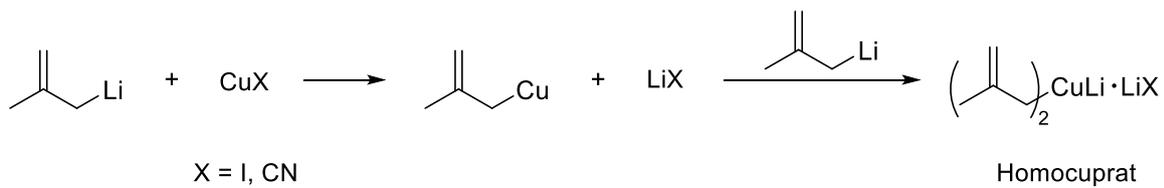
Abgabe der Fragen bis 18.05.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

Aufgabe 1

Geben Sie in folgenden Cuprat-Additionen die fehlenden Produkte an. Wie kann das abgebildete Cuprat-Reagenz hergestellt werden? Um was für eine Art von Cuprat handelt es sich? Nennen Sie eine weitere Art von Cuprat und dessen Vorteile anhand zweier Beispiele!



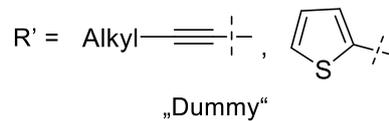
Herstellung von Cuprat-Reagenz:



Heterocuprat:



Heterocuprat

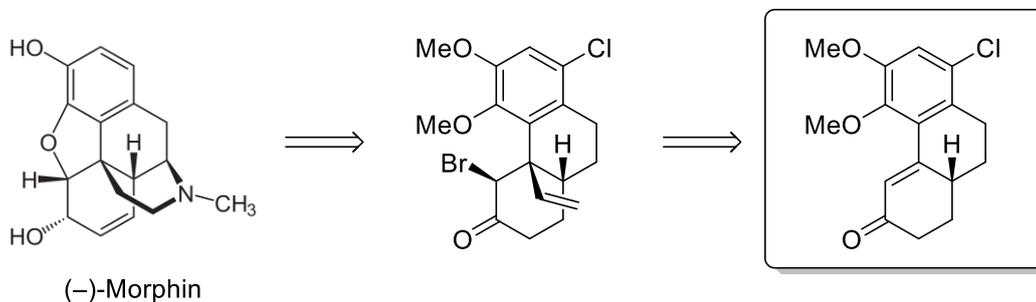


Vorteile:

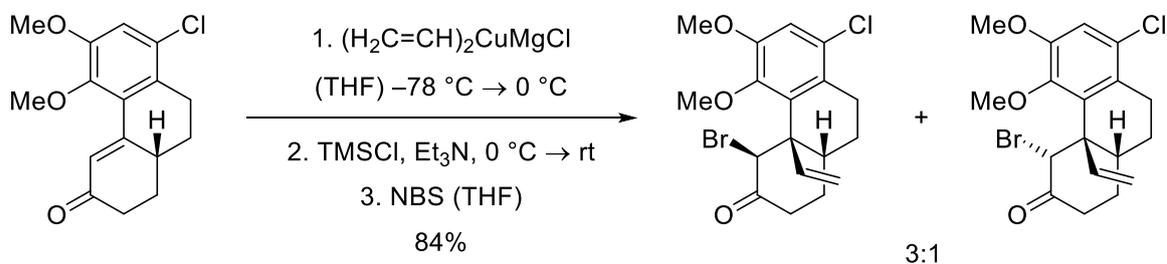
- thermische Stabilität: neigen weniger zu β -Hydrid-Eliminierung
- größere Wirtschaftlichkeit: weniger Überschuss von Reagenz RLi benötigt, stattdessen billiger Dummy-Ligand

Aufgabe 2

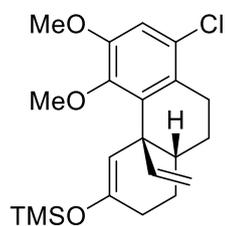
Mulzer *et al.* benutzten im Jahr 1996 eine 1,4-konjugierte Addition als Schlüsselschritt in der Synthese von (-)-Morphin. Von welchem tricyclischen Vorläufer sind sie ausgegangen? Nennen Sie Reagenzien und Reaktionsbedingungen, die für die Synthese verwendet wurden! (Tipp: insgesamt 3 Schritte; Wie kann man ein isolierbares Enolat bilden?)



Reagenzien und Reaktionsbedingungen:



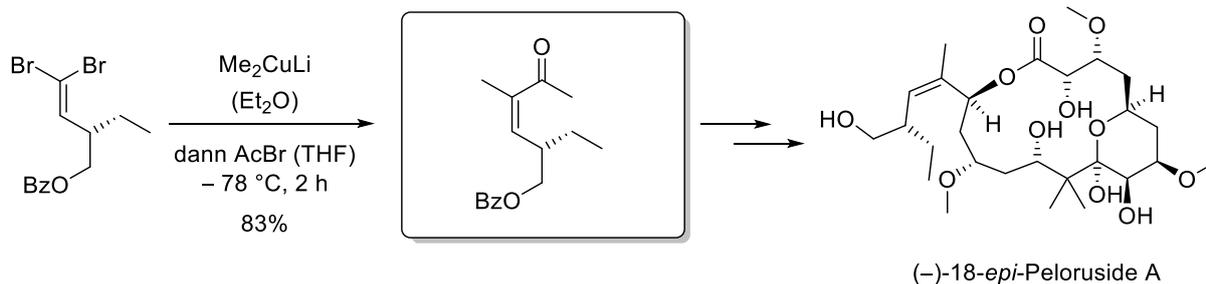
via Silylenolether



Angew. Chem. Int. Ed. **1996**, *35*, 2830-2832.

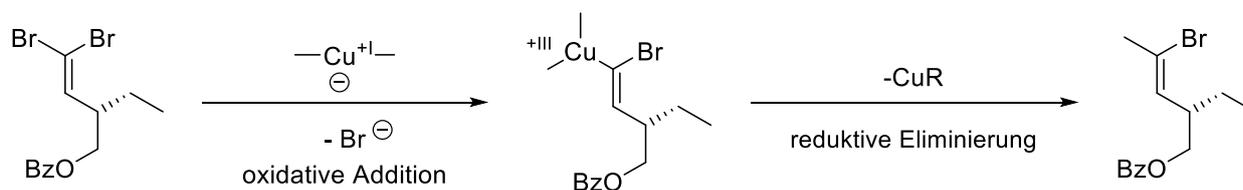
Aufgabe 3

Trost *et al.* haben in einer mehrstufigen Synthese das Epimer des cytotoxischen Naturstoffes Pelorusid A hergestellt. Welches Produkt haben Sie im folgenden Reaktionsschritt erhalten? Erkläre die Bildung des Zwischenprodukts anhand des Mechanismus.

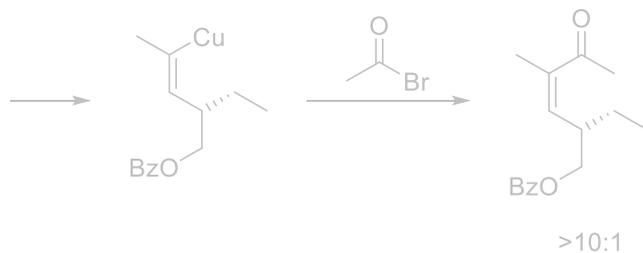


Tetrahedron Lett. **2006**, *47*, 861-864.
Org. Lett. **2013**, *15*, 5274-5277.

Mechanismus:



Substitution des sterisch weniger gehinderten Bromatoms



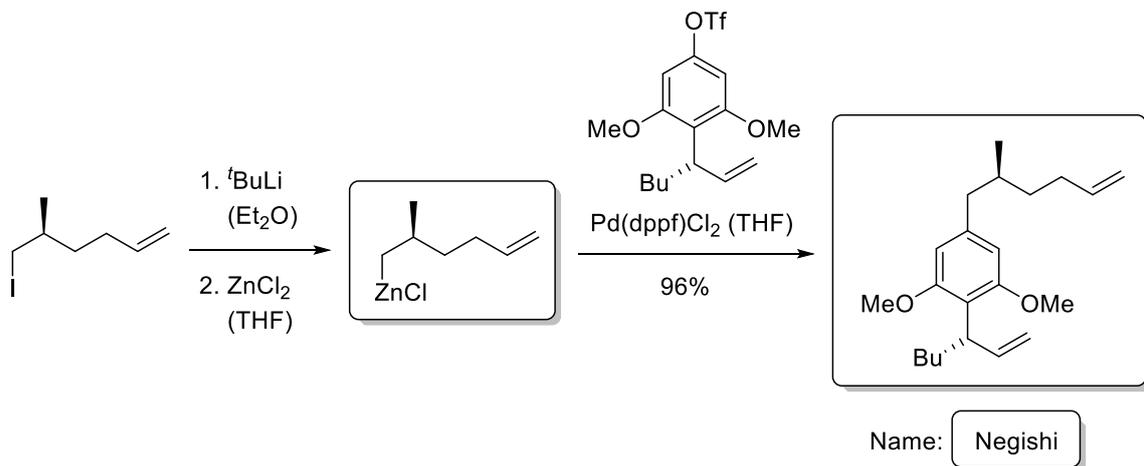
"Reverse quench procedure": (Z)-Vinyl Cuprat wird bei tiefen Temperaturen zu einem Überschuss an Acetylbromid gegeben

- erst Insertion in C-Br Bindung, dann reduktive Eliminierung des Produkts

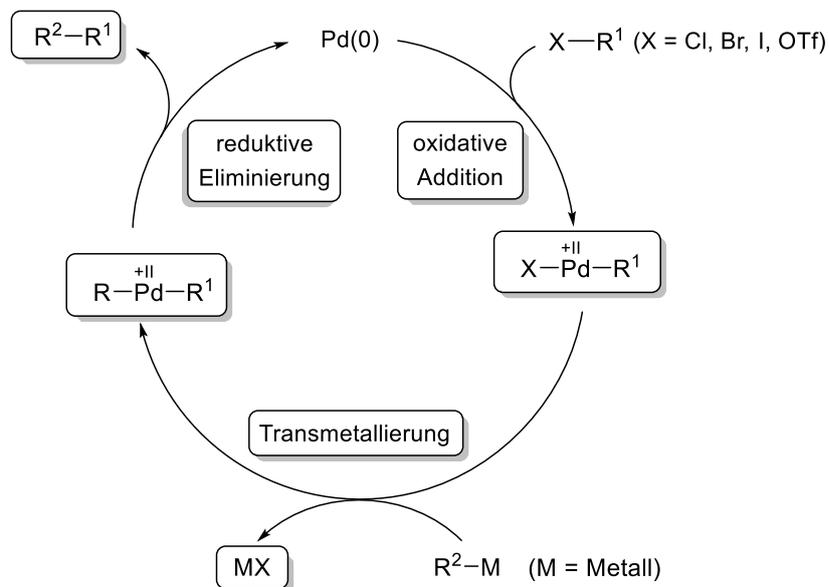
Wichtig ist bei dieser Aufgabe, dass im ersten Schritt das **sterisch besser zugängliche Bromatom** substituiert wird. Zudem wollten wir auf den **Mechanismus für die Substitution an sp^2 -Zentren** hinaus (**oxidative Addition**, **reduktive Eliminierung**) (siehe Kapitel 1.3.2.). Der Mechanismus des zweiten Schritts ist nicht relevant.

Aufgabe 4

Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen sind wichtige und ausgesprochen nützliche Transformationen in der organischen Chemie. Ergänzen Sie die fehlenden Strukturen in der folgenden Reaktionsabfolge und benennen Sie die entsprechende Reaktion. (Das Produkt wurde schließlich weiterumgesetzt zur Totalsynthese von Cylindrocyclophane F)

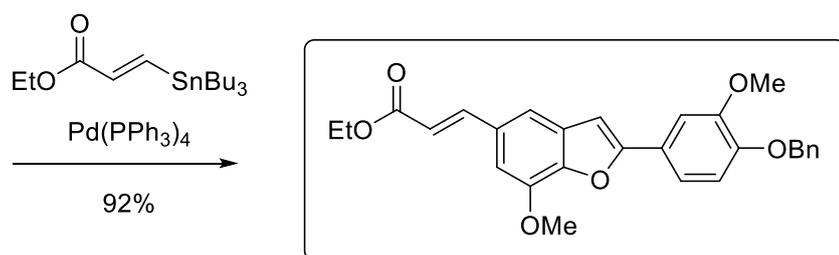
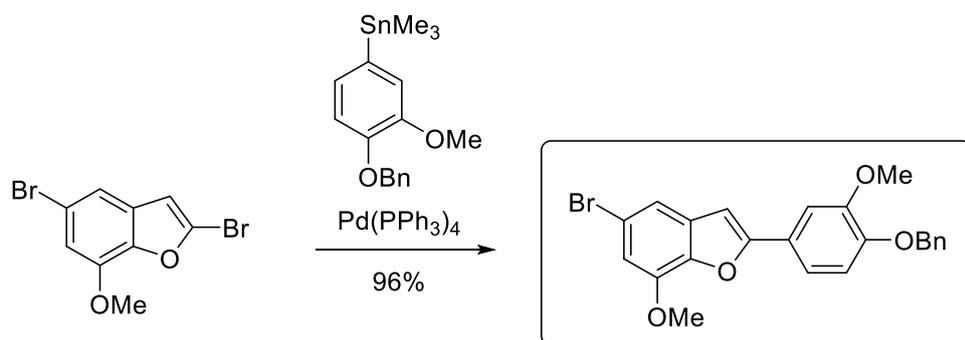


Die oben beschriebene Reaktion folgt einem allgemeinen Reaktionsmechanismus, der sich nur im Detail zu anderen Kreuzkupplungen unterscheidet. Vervollständigen Sie den Katalysezyklus einer allgemeinen Palladiumkatalysierten Kreuzkupplung ausgehend von Palladium(0). Achten Sie dabei vor allem auf die korrekte Oxidationsstufe des Palladiums.



Aufgabe 5

Bei der Totalsynthese von Ailanthoidol wurden gleich zwei direkt aufeinanderfolgende Kreuzkupplungen eingesetzt. Ergänzen Sie die fehlenden Strukturen und benennen Sie die Reaktion. (Hinweis: die erste Oxidative Addition findet bevorzugt in der 2 Position des Benzofurans statt!)



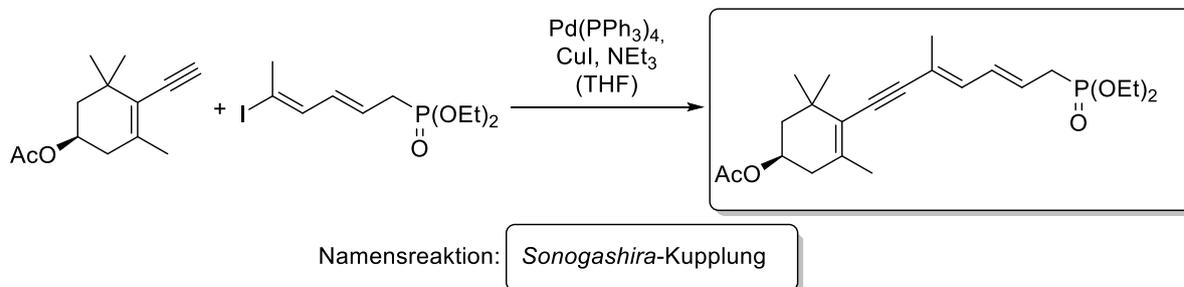
Name:

Organische Synthese (OC III) – 4. Übung

Abgabe der Fragen bis 25.05.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

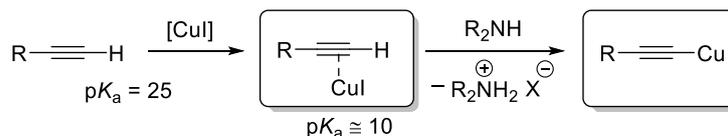
Aufgabe 1

- a) In der Totalsynthese von Pyrroloxanthin werden zwei Fragmente mittels einer Ihnen bekannten Pd-katalysierten Reaktion verknüpft. Vervollständigen Sie das nachfolgende Schema und nennen Sie den Namen der Reaktion.



- b) Warum wird in der Reaktion neben Palladium noch Kupfer als weiteres Metall verwendet? Erklären Sie die Funktion des Kupferreagenzes in diesem Zusammenhang.

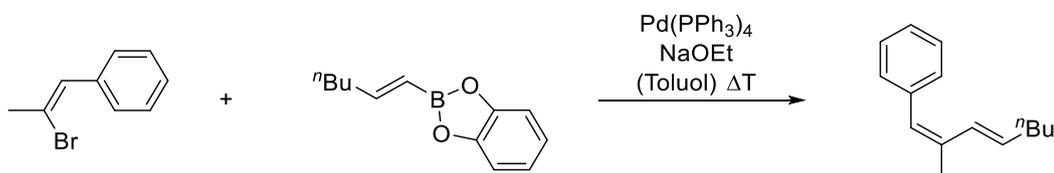
Lösung:



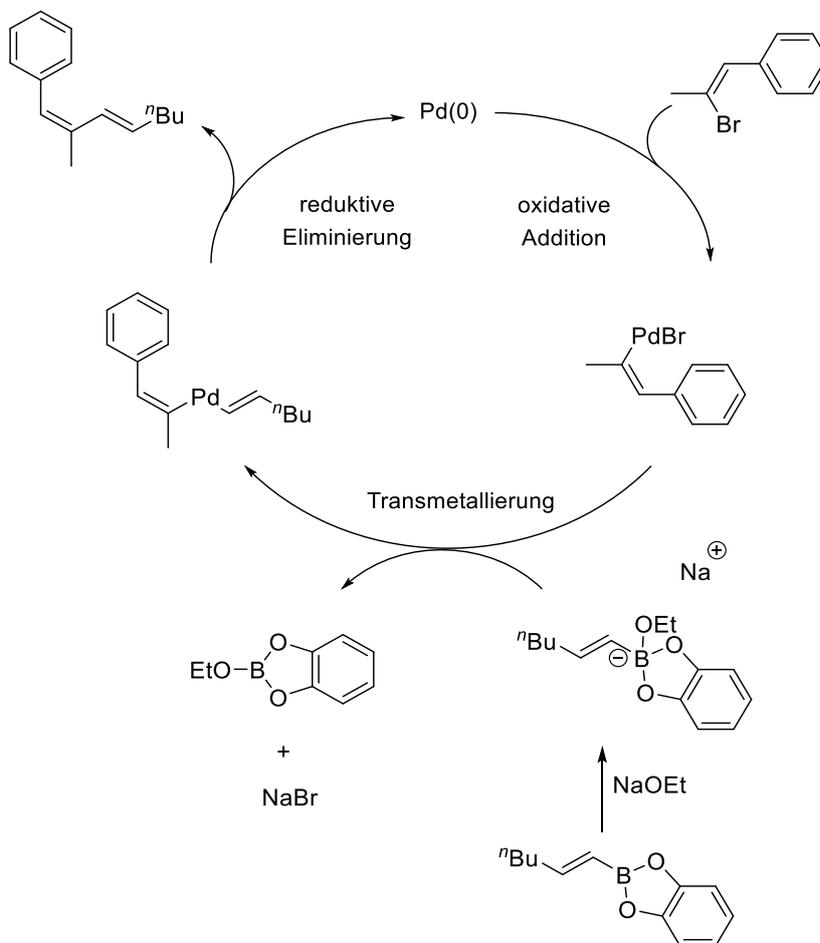
- Koordination von CuI an das Alkin führt zu einer Erhöhung der Acidität.
- Deprotonierung mit Aminbase möglich
- Bildung des Kupfer-Organyls
- Greift bei der Transmetallierung in den Pd-Zyklus ein

Aufgabe 2

- a) Nachfolgende Reaktion zeigt eine Suzuki-Kreuzkupplung. Machen Sie bitte Vorschläge, wie diese Art von Kreuzkupplungsreaktionen mechanistisch ablaufen könnten. Welche Funktion hat hierbei die eingesetzte Base NaOEt?

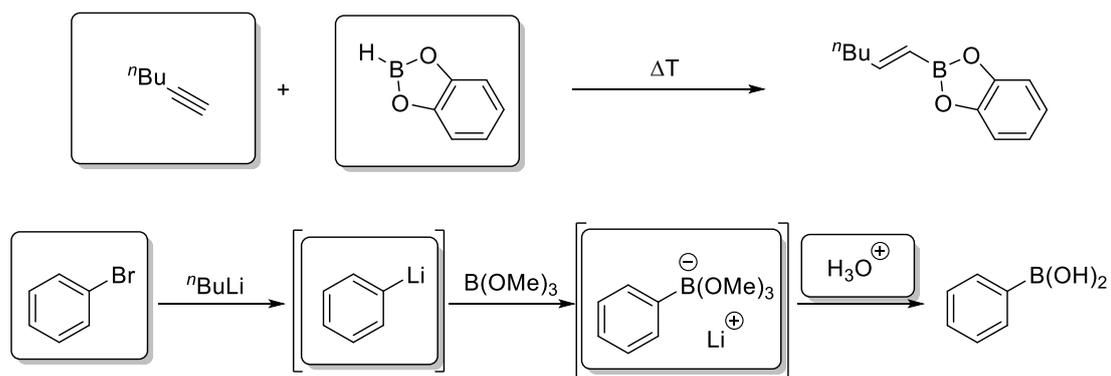


Lösung:



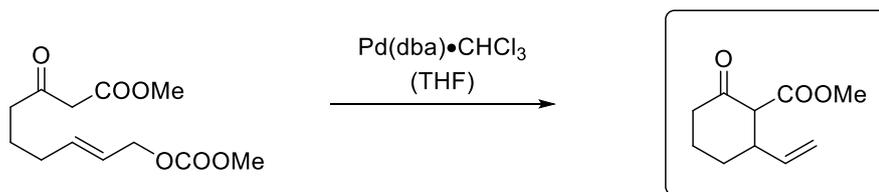
Base beschleunigt Transmetallierung durch Bildung einer nukleophileren Borat-Verbindung

- b) Ein Reaktionspartner in den *Suzuki*-Reaktionen sind Borverbindungen. Wie können diese hergestellt werden? Vervollständigen Sie dazu nachfolgende Schemata.



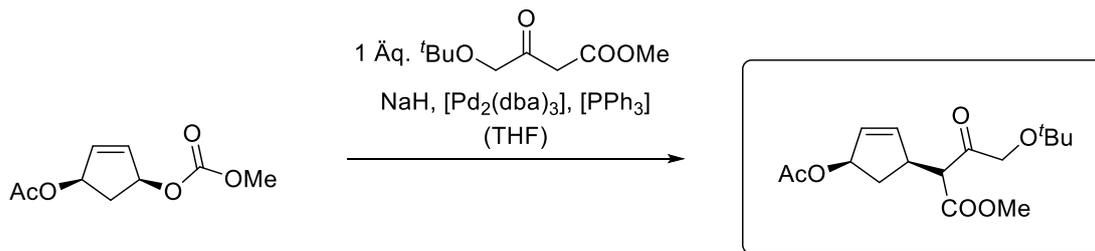
Aufgabe 2

Im Folgenden geht es um eine weitere Klasse an Pd-katalysierten Reaktionen. Geben Sie die fehlenden Produkte an und erklären Sie, weshalb genau diese Verbindung gebildet wird.



- Pd-katalysierte Allylierung intramolekular
- Bildung eines 6-Rings bevorzugt

Chem. Rev., **1996**, 96, 395 - 422.

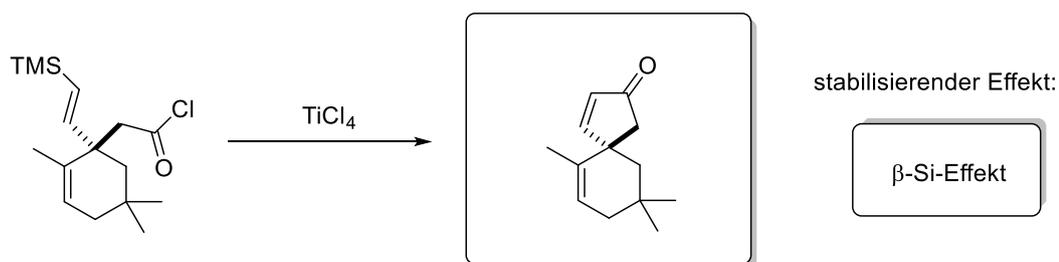


- Pd-katalysierte Allylierung
- OCOOMe ist bessere Abgangsgruppe
- doppelte Inversion siehe Vls.

JACS, **1995**, 117, 21, 5776 - 5788.

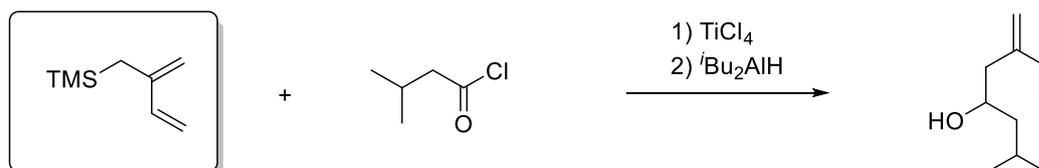
Aufgabe 3

Vinyl- und Allylsilane sowie Silylenolether finden häufig Anwendung in einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen. Geben Sie die fehlenden Produkte oder Edukte an und nennen Sie den Effekt, der zur Stabilisierung der Intermediate beiträgt.



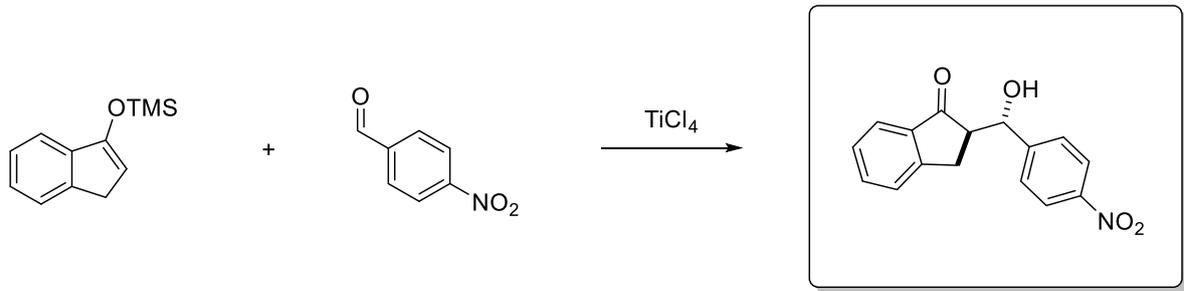
- Aktivierung des Säurechlorids durch LA
- positive Ladung in β -Position stabilisiert \rightarrow nukleophiles Zentrum

JACS, **1982**, 104, 872.



- Aktivierung des Säurechlorids durch LA
- positive Ladung in β -Position stabilisiert \rightarrow nukleophiles Zentrum
- Reduktion im 2. Schritt

Acc. Chem. Res. **1988**, 21, 200 - 206.



- Aktivierung des Aldehyds durch LA
- positive Ladung in β -Position stabilisiert
→ nukleophiles Zentrum
- anti-Konfiguration analog zur Aldol-Addition

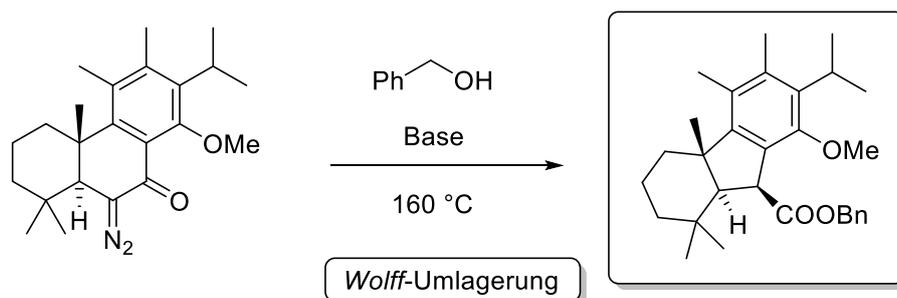
ACS Catal. 2011, 1, 544 - 547.

Organische Synthese (OC III) – 5. Übung

Abgabe der Übung bis 01.06.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

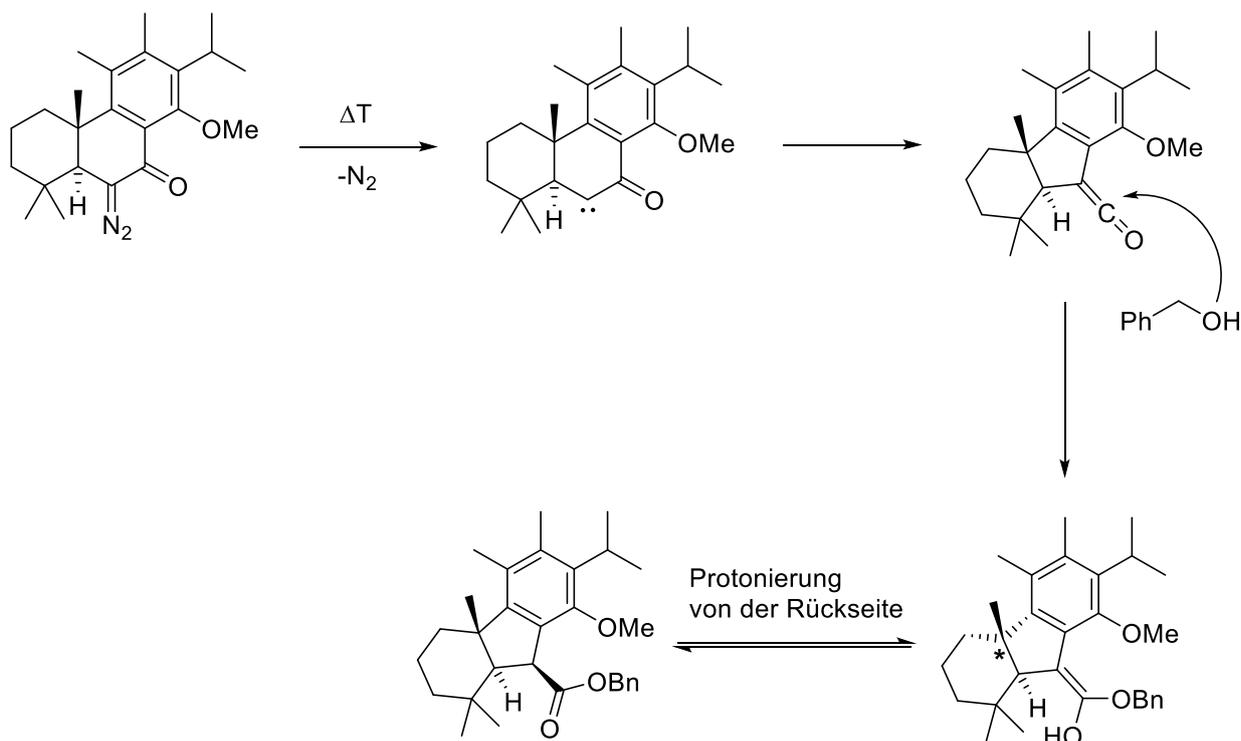
Aufgabe 1

Die folgende Diazoverbindung wird mit Benzylalkohol erhitzt. Geben Sie das Produkt an. Um welche Reaktion handelt es sich? Bonus: Versuchen Sie die Stereoselektivität der Reaktion zu erklären. Verbildlichen Sie sich hierbei die geometrische Anordnung der unterschiedlichen Ringebenen.



Detaillösung:

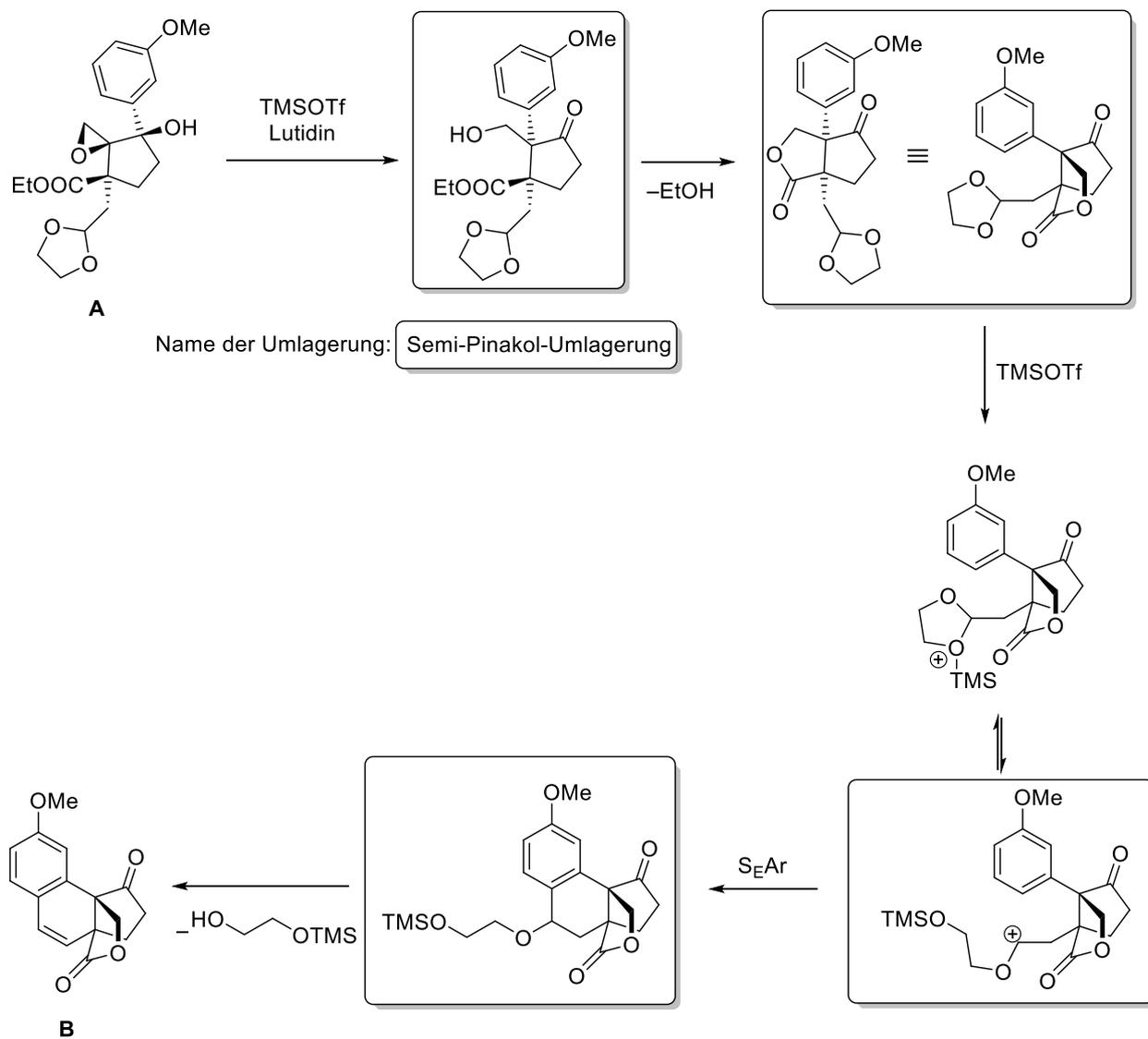
Es handelt sich um eine Wolff-Umlagerung. Das intermediär gebildete Keten wird mit Benzylalkohol abgefangen, wodurch zunächst ein Enol entsteht. Dieses tautomerisiert zum Produkt, wobei die Protonierung von der Rückseite erfolgt. Dies ist der Fall, da aufgrund der Sterik am markierten Stereozentrum, sowohl der Cyclohexyl-, als auch der Aromat nach unten orientiert sind. Somit entsteht als finales Produkt die thermodynamisch stabilere Verbindung.



Chem. Soc. Rev. **2017**, *46*, 2288.

Aufgabe 2

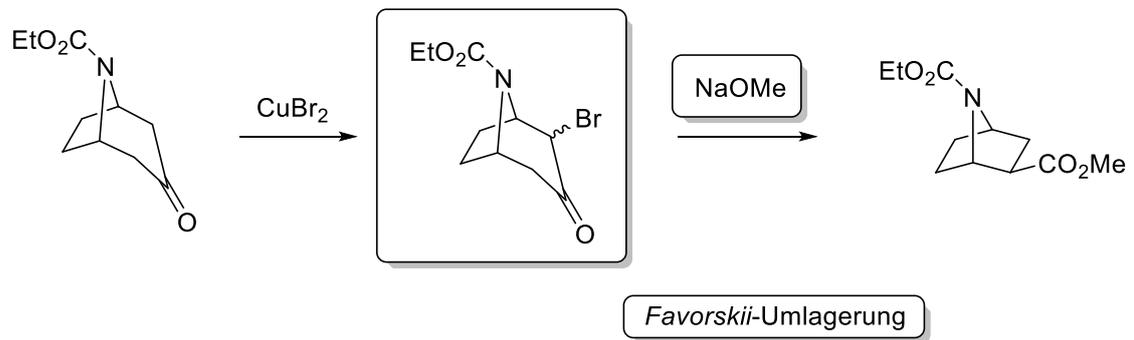
Das Epoxid **A** wird mit der Lewis-Säure TMSOTf (Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat) umgesetzt. Dabei setzt eine Tandemreaktion ein, die schlussendlich zum Produkt **B** führt. Ergänzen Sie die Intermediate. Tipp: Im ersten Schritt findet eine Umlagerung statt (Name?).



Chem. Commun. **2016**, 52, 8561-8564.

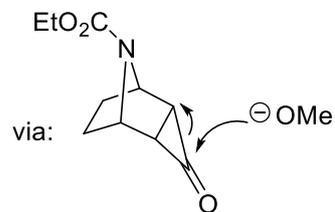
Aufgabe 3

Ergänzen Sie Intermediat und Reagenz. Um welche Umlagerung handelt es sich?



Lösung:

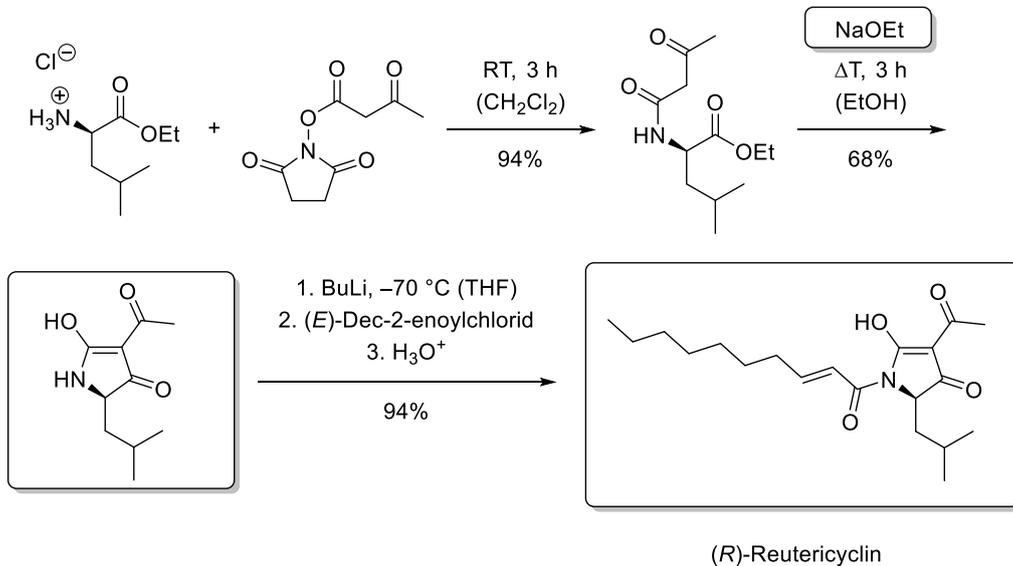
Favorski Umlagerung



Tet. Lett. **1996**, 37, 1463-1466.

Aufgabe 4

Die Gruppe um *Breitmaier* publizierte im Jahr 2005 die Totalsynthese des Antibiotikums (*R*)-Reutericyclins. Der Schlüsselschritte dieser Totalsynthese war eine *Dieckmann*-Kondensation. Ergänzen Sie das fehlende Reagenz, das Produkt der *Dieckmann*-Kondensation sowie den Naturstoff. Von welcher Namensreaktion ist diese Kondensation die intramolekulare Variante? Weshalb muss die eingesetzte Base bewusst gewählt werden?



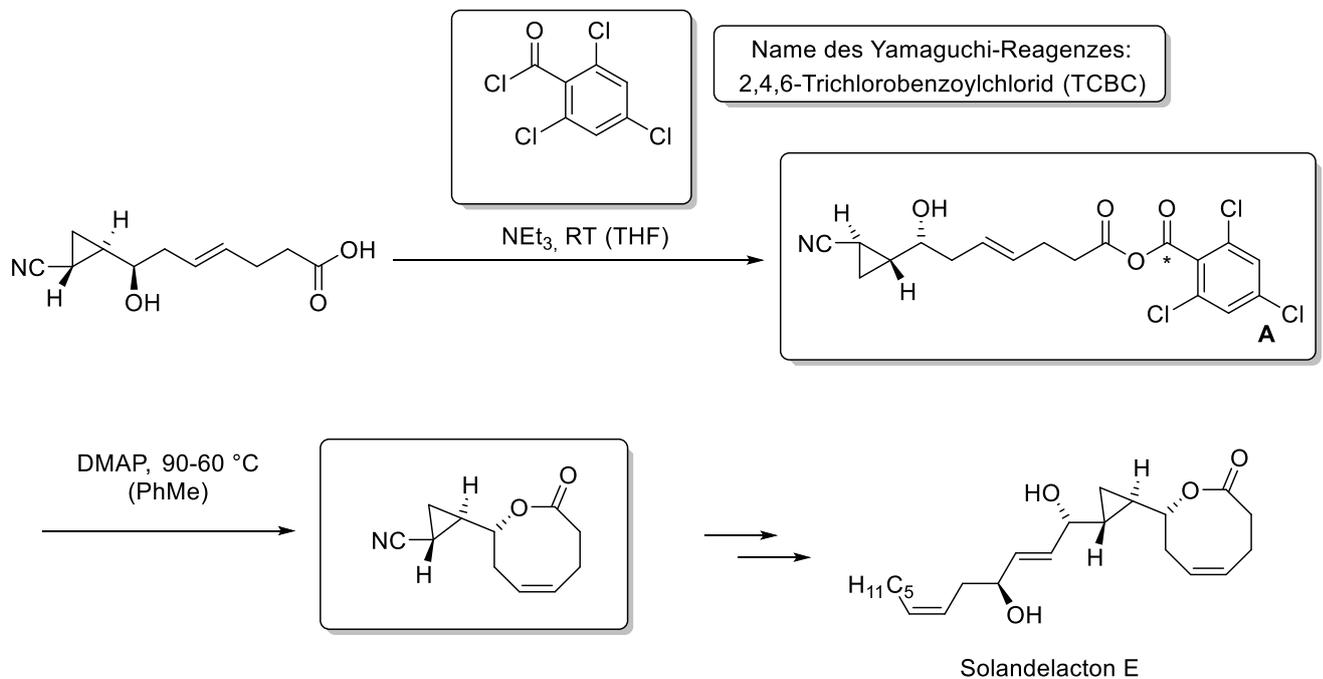
- Dieckmann-Kondensation ist die intramolekulare Variante der Claisen-Kondensation
- Durch die Wahl von NaOEt wird eine Umesterung bzw. Esterspaltung verhindert.

R. Böhme, G. Jung, E. Breitmaier, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2837-2841.

Aufgabe 5

Zur Macrolactonisierung bzw. Macrolactamisierung gibt es sowohl ein-, als auch zweistufige Reaktionen.

- a) Das sogenannte Yamaguchi Reagenz wurde in der Totalsynthese von Solandelacton E im Jahr 2010 eingesetzt. Vervollständigen Sie die von *Robinson* und *Aggarwal* publizierte Synthese. Zeichnen Sie die Struktur des *Yamaguchi* Reagenzes und nennen Sie zusätzlich den IUPAC-Namen. Warum wird nur ein Carbonylkohlenstoffatom in **A** selektiv von DMAP (*N,N*-Dimethylaminopyridin) angegriffen und aktiviert?



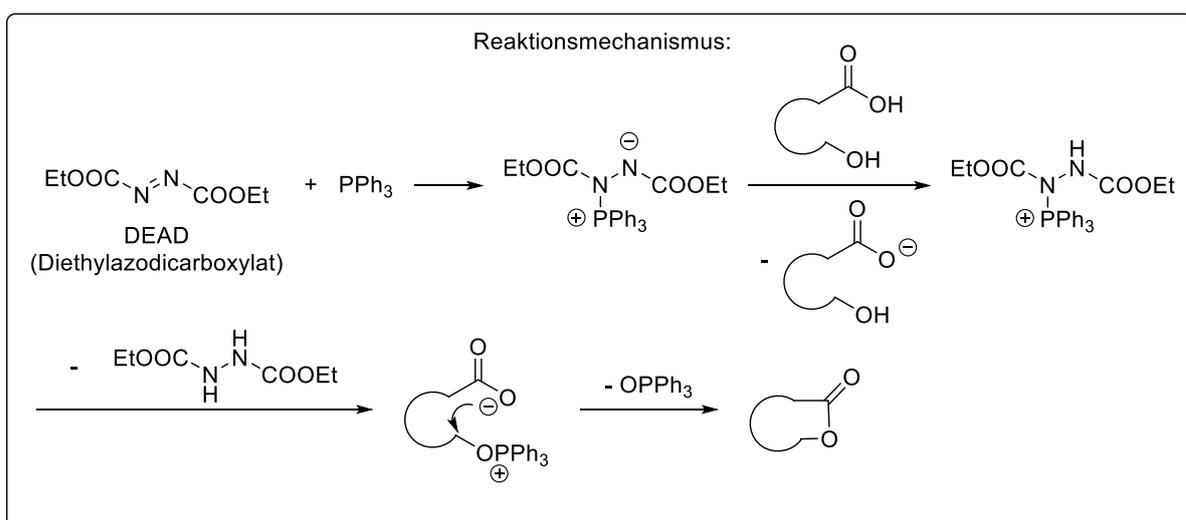
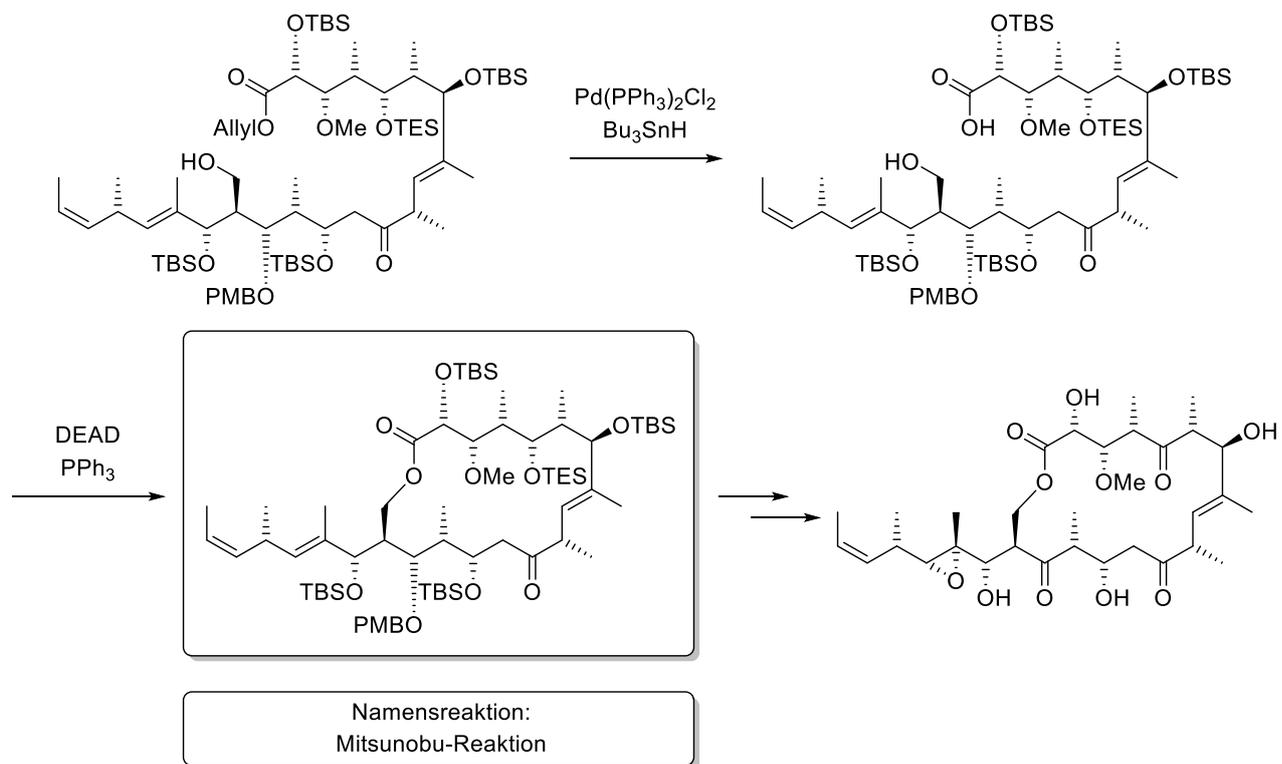
- Nur ein Carbonylkohlenstoffatom des gemischten Anhydrids wird selektiv durch DMAP angegriffen, da das Carbonylkohlenstoffatom "*" aus sterischen Gründen nicht so elektrophil ist
- DMAP greift selektiv an dem sterisch leichter zugänglichen Carbonylkohlenstoffatom des gemischten Anhydrids an

Allgemein zu der Yamaguchi-Veresterung:

- Zweistufige Reaktion (sogenannte "Eintopf"-Reaktion: Reaktionen finden in **einem** Gefäß statt):
1. Cyclisierung, 2. Aktivierung
- Neben DMAP (*N,N*-Dimethylaminopyridin, vgl. Steglich-Veresterung) gibt es noch Hydroxybenzotriazol und Dicyclohexylcarbodiimid, die als "Aktivator" in dieser Reaktion dienen können

A. Robinson, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6673-6675.
T. K. Kotamagari, *Synlett* **2014**, 25, 1335-1336.

- b) In der Totalsynthese von (+)-Tedanolid wurde eine einstufige Reaktion zur Macrolactonisierung angewendet. Nennen Sie die Namensreaktion die hier zur Anwendung kommt und beschreiben Sie den Reaktionsmechanismus. Wenn es sich bei dieser Reaktion nicht um eine intramolekulare, sondern eine intermolekulare Reaktion eines sekundären Alkohols handeln würde, was würden Sie erwarten?



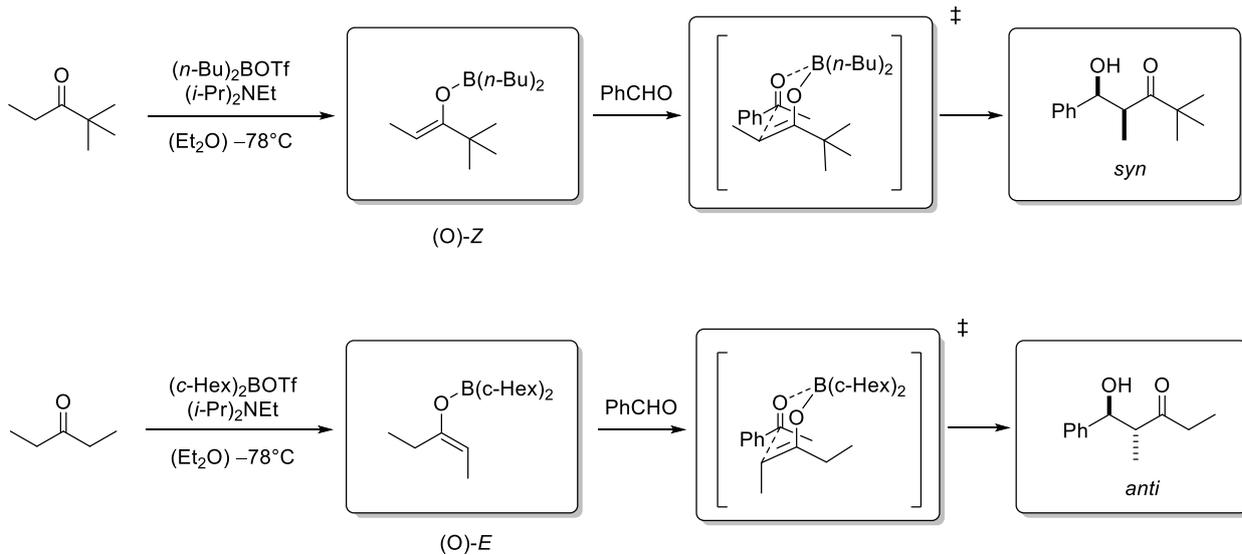
G. Ehrlich, J. Hassfeld, U. Eggert, M. Kalesse, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14038-14039.

Organische Synthese (OC III) – 6. Übung

Abgabe der Übung bis 08.06.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

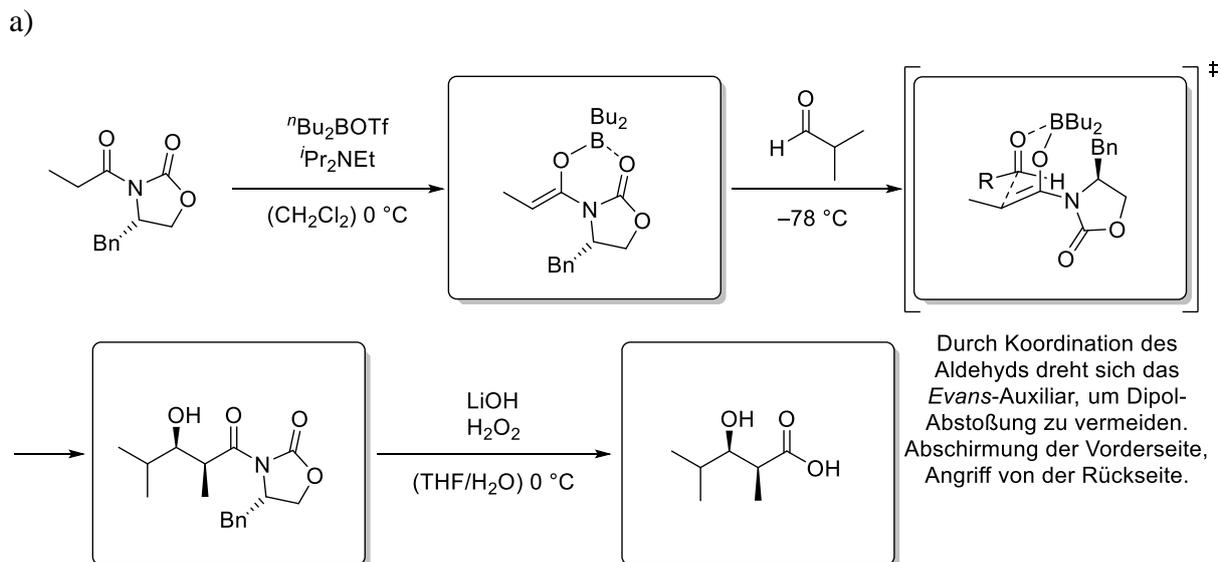
Aufgabe 1

Die Diastereoselektivität der Aldolreaktionen hängt maßgeblich von der Konfiguration der zuvor gebildeten Enolate ab. Ergänzen Sie die fehlenden Produkte in den folgenden Schemata und erklären Sie die relative Diastereoselektivität in den Produkten mit Hilfe des *Zimmerman-Traxler*-Übergangszustandes. Geben Sie eine Erklärung für die Bildung der unterschiedlichen Enolate.

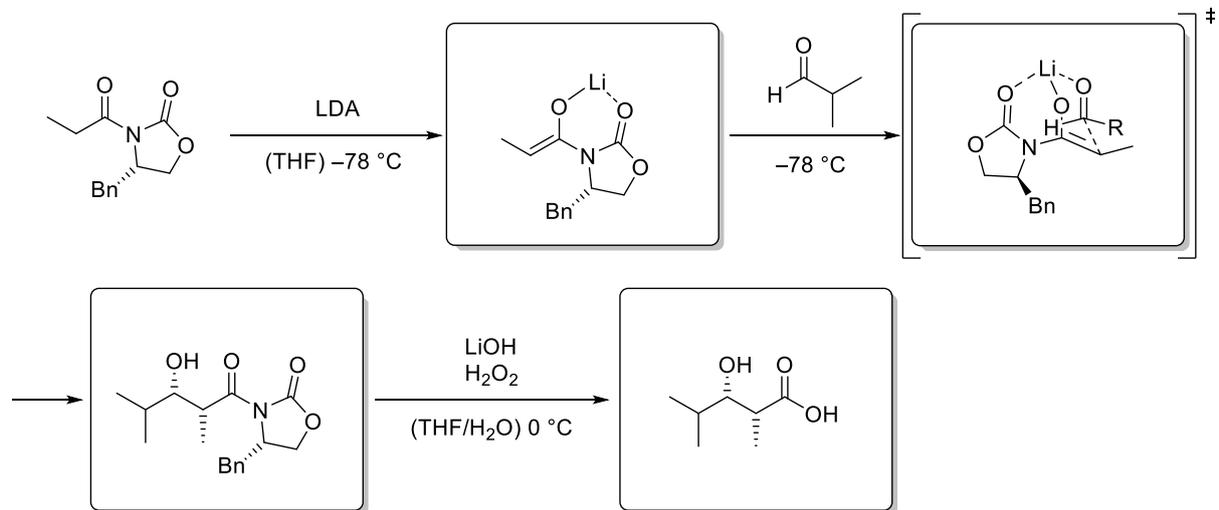


Aufgabe 2

Das *Evans*-Auxiliar spielt eine wichtige Rolle bei diastereoselektiven Aldoladditionen. In den folgenden Beispielen wird zur Enolatbildung $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ und eine Amin-Base beziehungsweise LDA eingesetzt. Erklären Sie die unterschiedliche Produktbildung anhand geeigneter Übergangszustände. Im letzten Schritt wird jeweils das *Evans*-Auxiliar abgespalten. Was sind die Endprodukte?

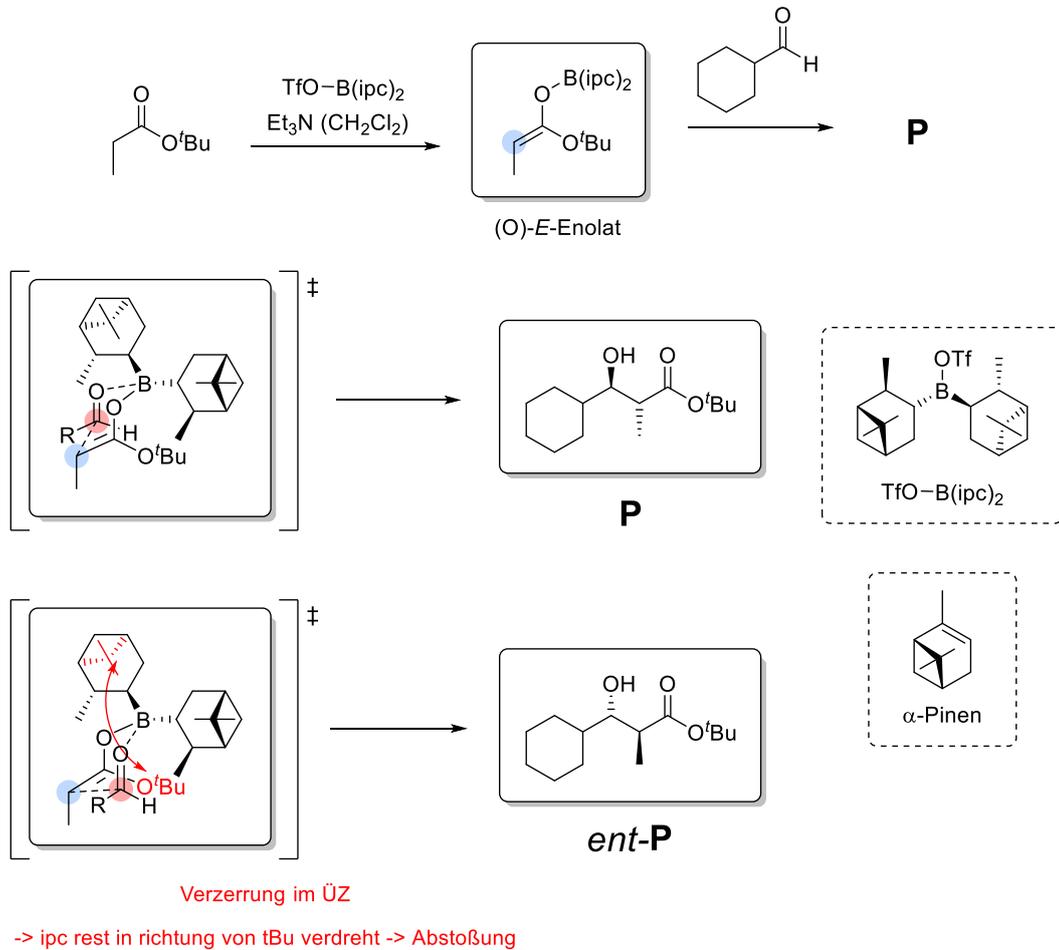


b)



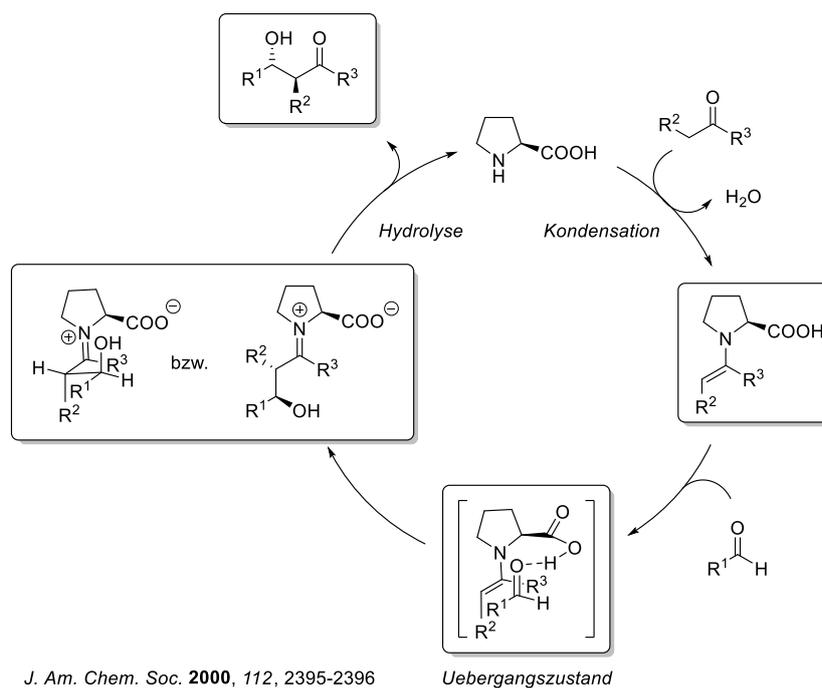
Aufgabe 3

Sie haben in der Vorlesung bereits das von *Masamune* etablierte 2,5-Dimethylborolan kennen gelernt, welches zur Kontrolle der Enantioselektivität in Aldolreaktionen genutzt wird. In diesem Zusammenhang sind die Diisopinocampheylborane $(\text{ipc})_2\text{BH}$ weiterhin erwähnenswert, da sie nicht nur eine breite Anwendung in enantioselektiven Reaktionen finden, sondern durch die Hydroborierung von α -Pinen auch einfach zugänglich sind. Geben Sie die Struktur des entsprechenden (O)-*E*-Enolats an, sowie die beiden Übergangszustände, welche schließlich zu den Produkten **P** (bevorzugt) und *ent*-**P** führen. *Tipp: Gehen Sie analog zu dem in der Vorlesung betrachteten Fall vor. Zeichnen Sie die ipc-Reste im Übergangszustand in ihren entsprechenden Sesselkonformationen und achten Sie auf den unterschiedlichen sterischen Anspruch der beiden möglichen Anordnungen.*



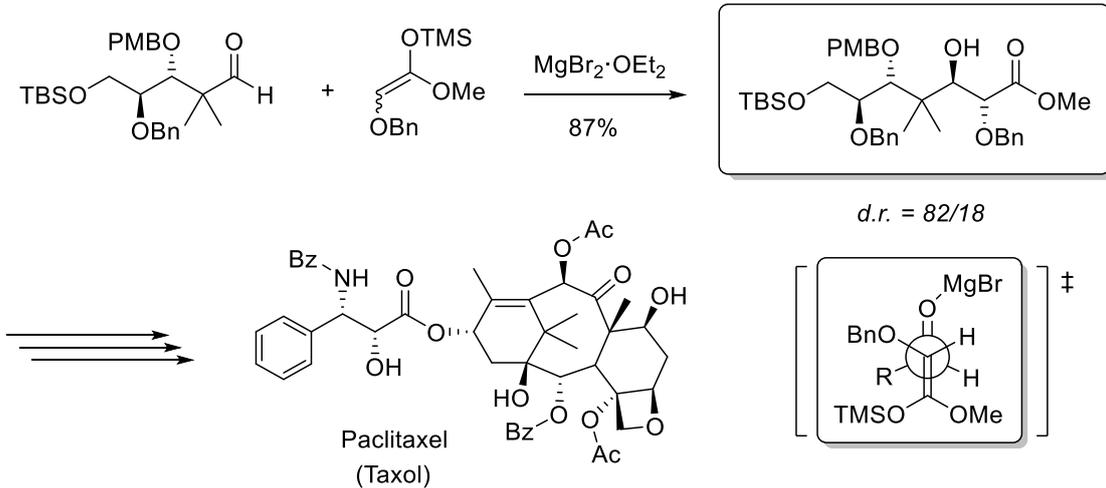
Aufgabe 4

Die *List-Barbas* ist ein waschechter Klassiker der asymmetrischen Aldol Reaktion katalysiert durch einfache Aminosäuren (z.B. L-Prolin). Vervollständigen Sie die den Katalysezyklus der allgemeinen Reaktionssequenz unter Beachtung der richtigen Stereochemie.



Aufgabe 5

Paclitaxel (Taxol) ist ein berühmtes Beispiel wie die Evaluierung von Naturstoffen für pharmazeutische Zwecke zur Entdeckung essenzieller Medikamente führen kann. Bei der von *Mukaiyama* durchgeführten Totalsynthese aus dem Jahre 1999 wird eine Aldolreaktion verwendet, um die zahlreichen Hydroxylgruppen stereoselektiv einzuführen. Geben Sie die Struktur des fehlenden Produkts an unter Beachtung der Stereochemie. Dazu sollten Sie weiterhin den Übergangszustand in der *Newman*-Projektion ergänzen. (*Tipp*: die Hydroxygruppe, des aus dem Aldehyd gebildeten Alkohols steht *anti* zum *para*-Methoxybenzyl(PMB)-Ether).



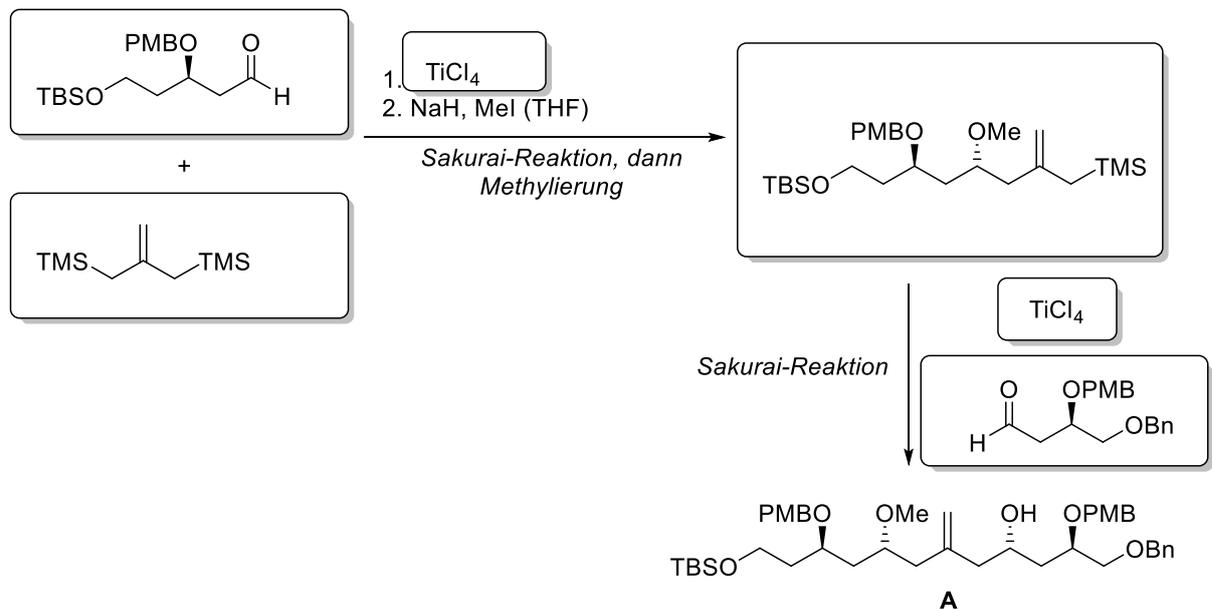
Organische Synthese (OC III) – 7. Übung

Abgabe der Übung bis 15.06.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

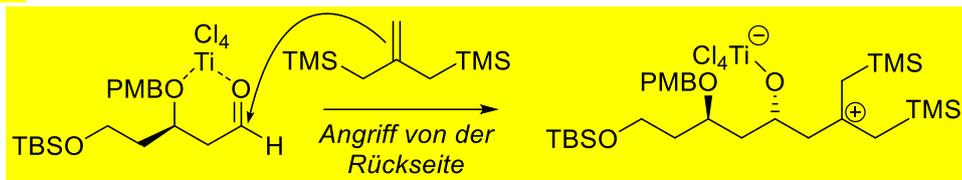
Aufgabe 1

Alken **A** lässt sich mittels einer Sequenz aus *Sakurai*-Reaktion, Methylierung gefolgt von einer zweiten *Sakurai*-Reaktion aus einfacheren Vorläufern herstellen. Zerlegen Sie Molekül **A** retrosynthetisch und vervollständigen Sie das Schema. Sie können hierbei die Konfiguration der gebildeten Stereozentren vernachlässigen.

*Exkurs: Wie lässt sich die Stereoselektivität der beiden Sakurai-Reaktionen erklären, wenn Sie von einer bidentaten Koordination der Lewis-Säure ausgehen? (PMB = *p*-Methoxybenzyl)*



Lösung Zusatz:

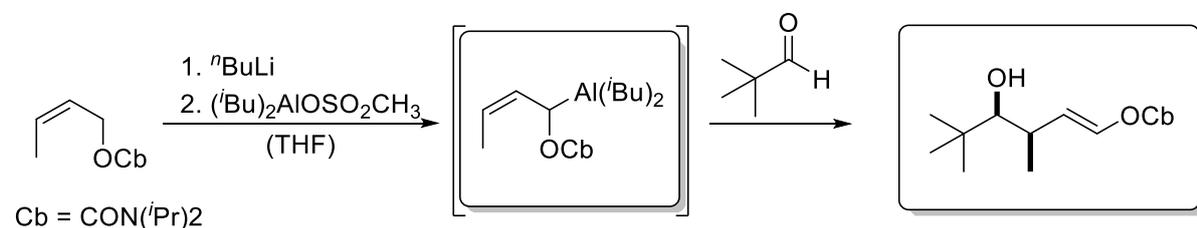


Stereoselektivität der zweiten Sakurai-Reaktion analog zur ersten Reaktion

Aufgabe 2

Vervollständigen Sie nachfolgende Schemata. Ergänzen Sie, wenn nötig, den Namen der Reaktion. *Exkurs: Wiederholen Sie selbstständig die Mechanismen der Reaktionen.*

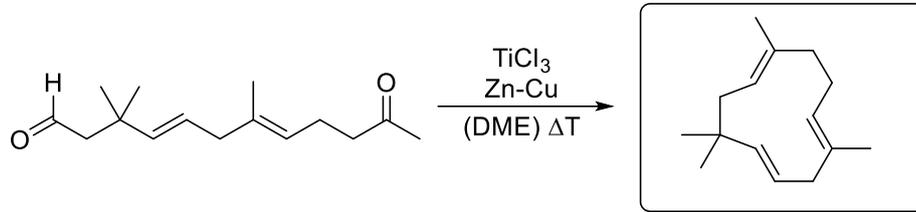
a) Beachten Sie hier die Stereoselektivität der Reaktion. *Tipp: Der Übergangszustand ist analog zur Crotylübertragung wobei Sie zusätzlich von einer Selbstkoordination innerhalb des Moleküls ausgehen können.*



Als Lösungshinweis: Sechsgliedriger Übergangszustand, analog Allylborreagentien (in Vorlesung Beispiel mit (E)-2-Butenylcarbammat)



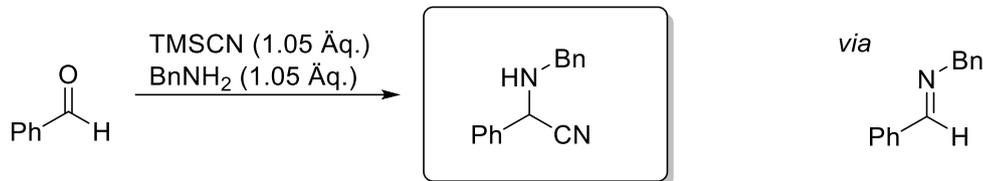
b)



Name der Reaktion: McMurry-Reaktion

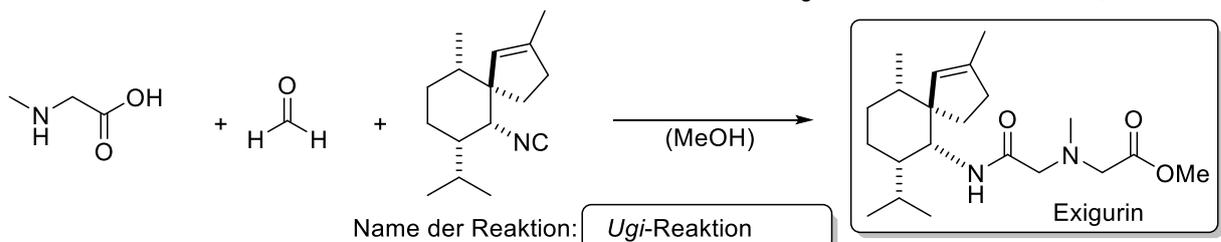
Hinweis: Bildung des Z-Isomers auch denkbar, Aufgrund Ringspannung weniger bevorzugt

c)

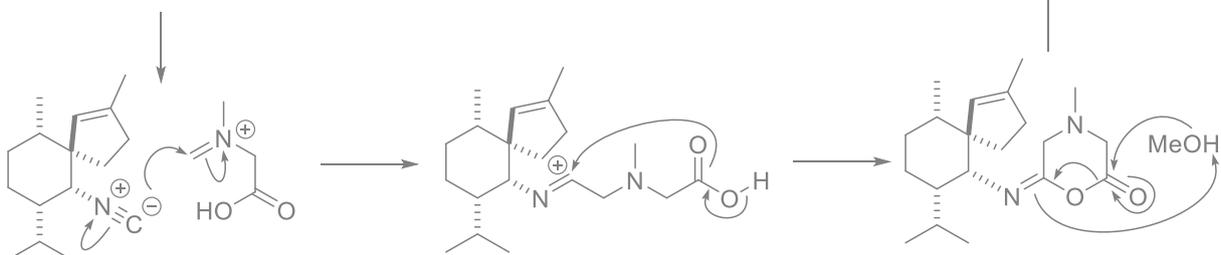


d) In diesem Beispiel wird einen Ihnen bekannte Namenreaktion als Schlüsselschritt für die Totalsynthese von Exigurin eingesetzt. Hierbei ist das eingesetzte Isonitril selbst ein bekannter Naturstoff. Tipp: Im späteren Verlauf der Reaktion spielt das Lösungsmittel eine wichtige Rolle.

Org. Biomol. Chem. 2020, 18, 687–693

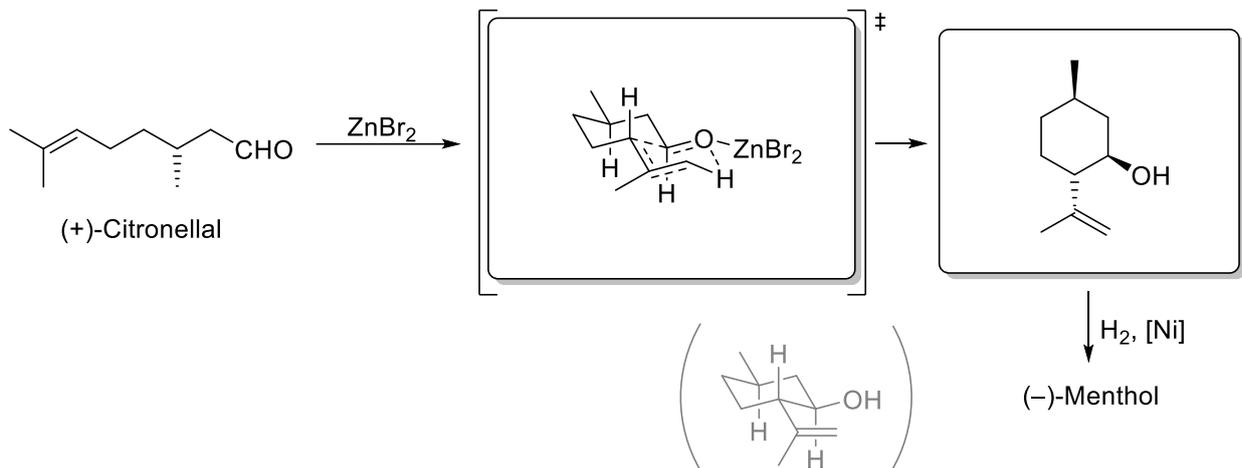


Als Lösungshilfe schrittweiser Mechanismus:



Aufgabe 3

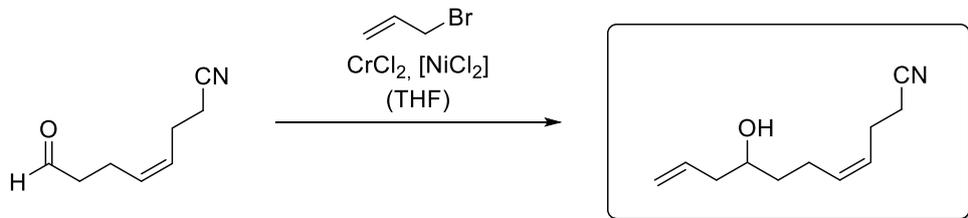
Ein Weg, um (-)-Menthol synthetisch herzustellen besteht in einer intramolekularen Carbonyl-En-Reaktion von (+)-Citronellal. Vervollständigen Sie das Schema und zeichnen Sie einen geeigneten Übergangszustand in Sesselkonformation, aus dem die Stereoselektivität der Reaktion ersichtlich wird. *Tipp: Falls Sie die intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion nicht erkennen, zeichnen Sie das Produkt (-)-Menthol auf und versuchen Sie die Aufgabe retrosynthetisch zu lösen.*



Aufgabe 4

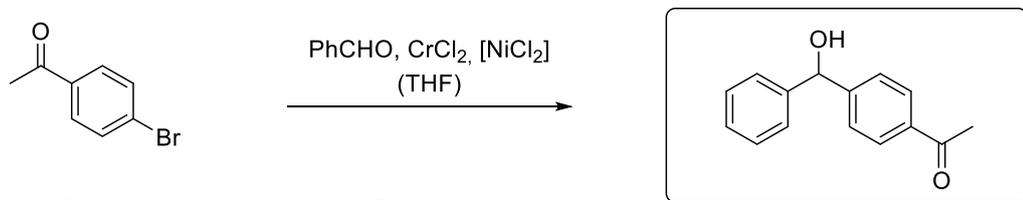
Geben Sie die Produkte der nachfolgenden Reaktionen mit metallorganischer Verbindungen, sowie den Namen der Reaktionen aus Teilaufgabe a) an.

a)



- Nozaki-Hiyama-Kupplung

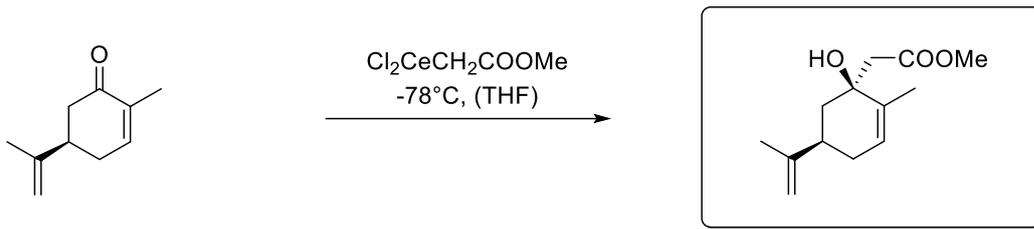
JACS, 1977, 9, 3179 - 3181.



Name: Nozaki-Hiyama-Kupplung

Org. Lett. 2001, 3, 2073.

b) Erläutern Sie zusätzlich den Vorteil von Cer-Reagenzien gegenüber anderen metallorganischen Reagenzien, wie zum Beispiel *Lithiumenolaten*, anhand dieses Beispiels.



- Ce-Organyl \rightarrow 1,2-Addition
- cyclische Stereokontrolle \rightarrow Angriff von der Rückseite
- Cer Reagenzien zeigen keinerlei Basizität gegenüber CH-aziden Verbindungen
- Grignard-Reagenzien würden als Nebenreaktion die α -Position deprotonieren

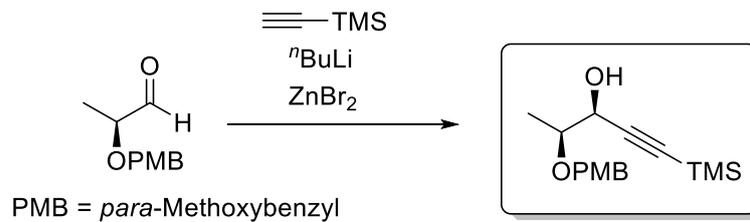
Tetrahedron **1999**, 13, 3803 - 3830.

Organische Synthese (OC III) – 8. Übung

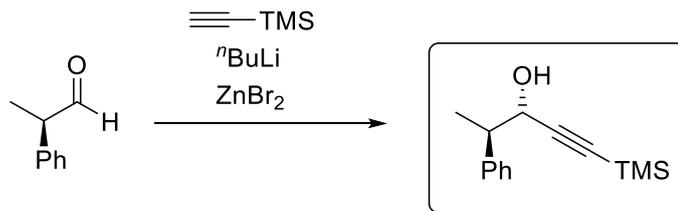
Abgabe der Übung bis 22.06.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

Aufgabe 1

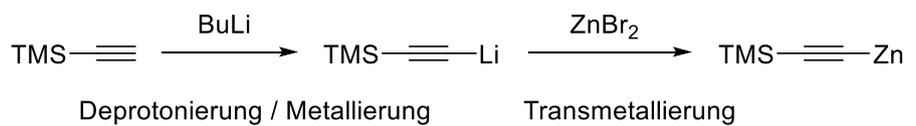
- a) Geben Sie das Produkt folgender Umsetzung an und erklären Sie die Stereoselektivität, anhand eines geeigneten Modells.



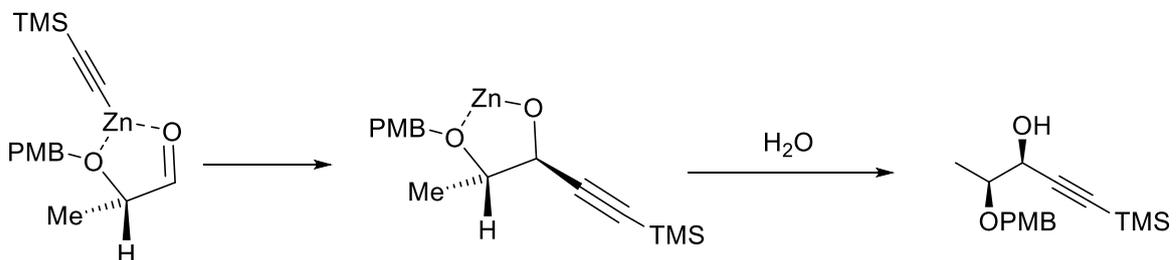
- b) Welches Produkt erwarten Sie, wenn der OPMB-Rest durch eine Phenyl-Gruppe ersetzt wird und weshalb?



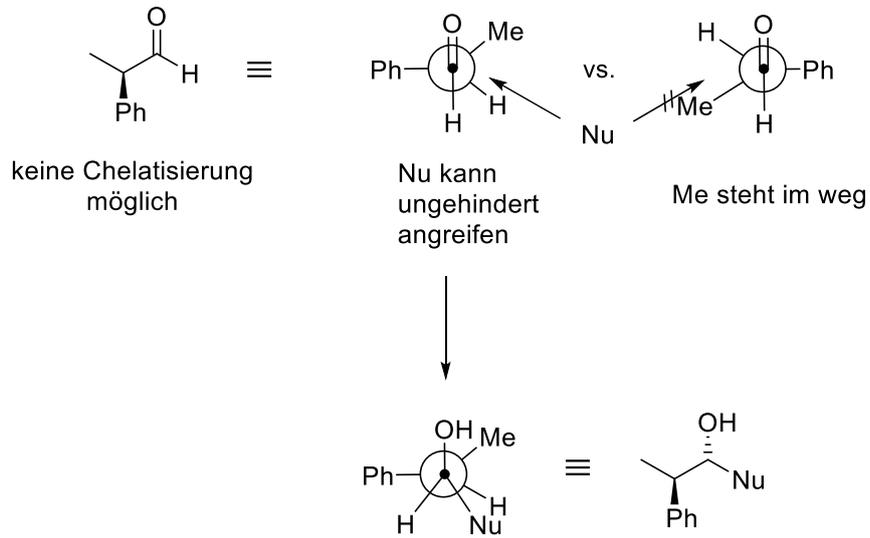
Lösung:



Mit PMB Chelatkontrolle:

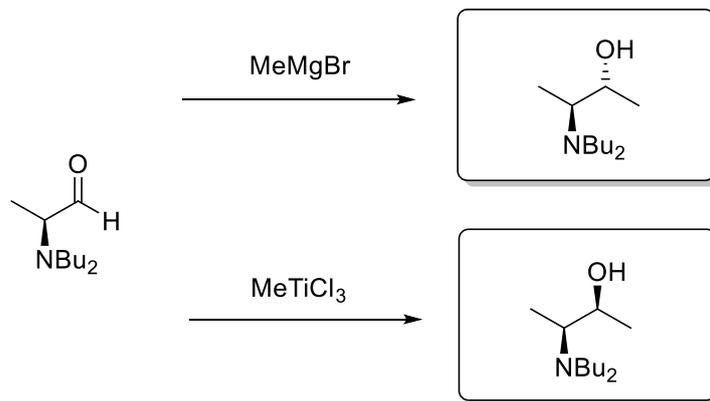


Mit Phenyl: Felkin-Anh-Kontrolle

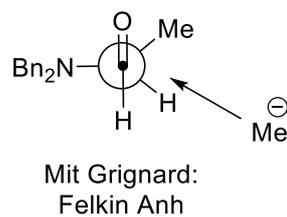


Aufgabe 2

Nicht nur das Substrat hat einen Einfluss auf die Stereoselektivität, sondern auch die Wahl der jeweiligen Reagenzien. Geben Sie die Produkte der nachfolgenden Reaktionen an und erklären Sie die auftretenden Diastereoselektivitäten.



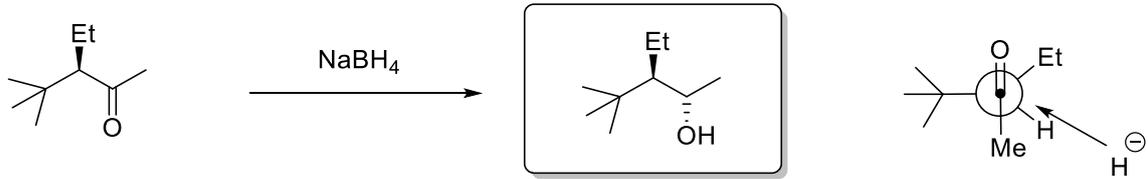
Lösung: Titan ist eine stärkere Lewisäure als Magnesium, daher Chelatkontrolle. Mit Grignardreagenz Felkin-Anh-Kontrolle.



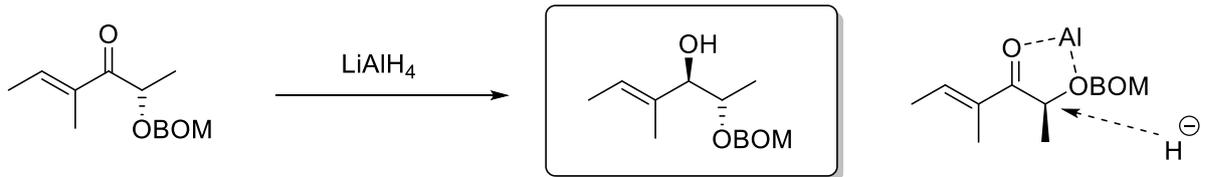
Aufgabe 3

Auch Reduktionen von Carbonylen können stereoselektiv erfolgen. Ergänzen Sie die Produkte und erklären Sie die auftretenden Konfigurationen.

a)

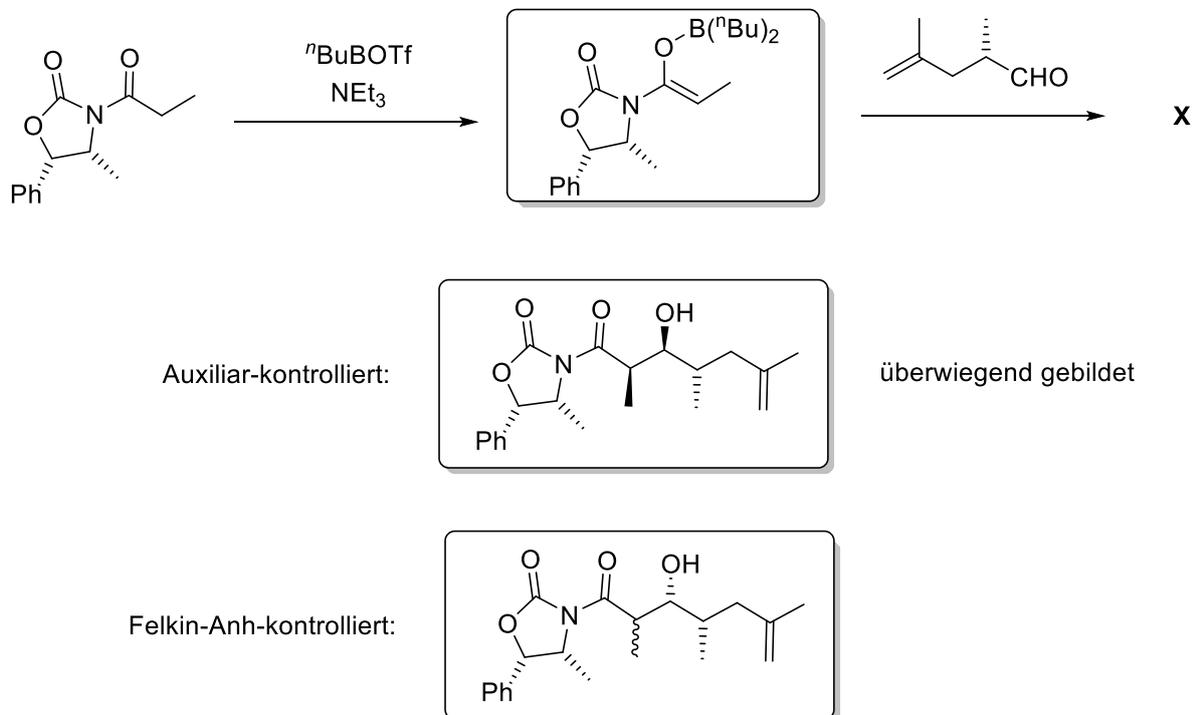


b)



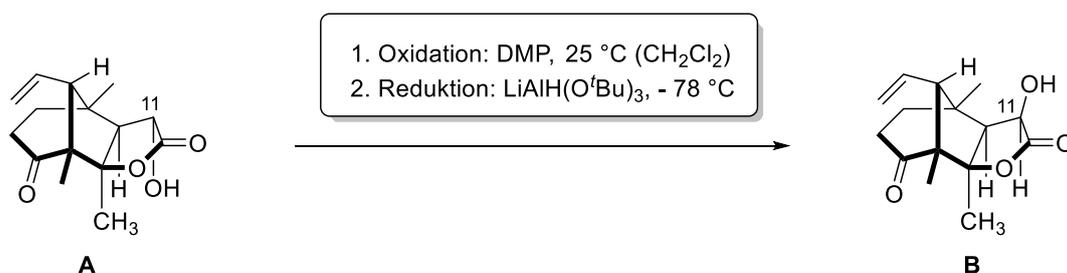
Aufgabe 4

Bei der Umsetzung eines chiralen Auxiliar-gebundenen Enolats mit einem α -chiralen Aldehyd kann bezüglich der Stereoselektivität der Aldolreaktion ein *matched*- oder ein *mismatched*-Fall eintreten. Geben Sie das Produkt der folgenden Aldolreaktion mit der korrekten Absolutkonfiguration an und erklären Sie anhand dieses Beispiels die Begriffe *matched* und *mismatched*.



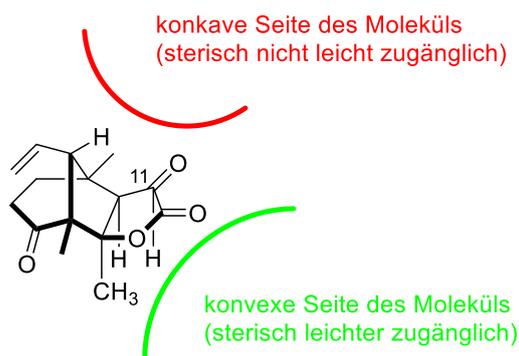
Aufgabe 5

Die Gruppe um Jia veröffentlichte 2019 die enantioselective Totalsynthese der Pallambine A – D. Auf dem Weg zum Naturstoff wurde eine Hydroxygruppe in α -Position zum Lacton eingeführt. Allerdings hat die Zwischenstufe **A** im Vergleich zum Naturstoff die entgegengesetzte Stereokonfiguration an C-11: anstatt nach „unten“ zu zeigen (**A**), sollte sie nach „oben“ zeigen (**B**). Schlagen Sie einen Lösungsansatz für dieses Problem vor und beschreiben Sie das Prinzip auf dem dieser beruht. *Tipp: Das Keton in α -Position vom Brückenkopf weist aufgrund von sterischen Einflüssen eine niedrige Elektrophilie auf.*



Y. Jia und Mitarbeiter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 13380-13384.

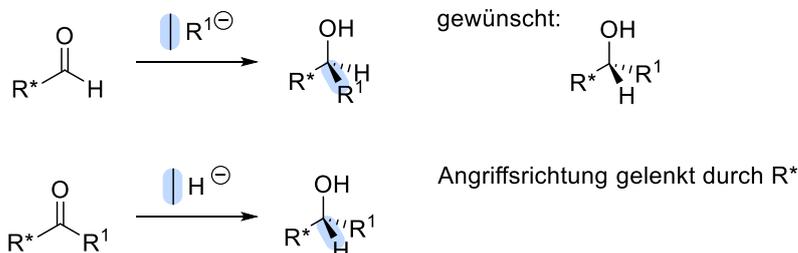
via:



Da für den Naturstoff, die entgegengesetzte Stereokonfiguration des Kohlenstoffatoms C-11 benötigt wird, wird diese hier durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz invertiert. Die Oxidation mit DMP führte zum entsprechenden Ketolacton, welches dann mit LiAlH(O^tBu)₃ zu dem α -Hydroxylacton mit der im Vergleich zum Naturstoff "richtigen" Stereokonfiguration am Kohlenstoffatom C-11 reduziert wird. Der Angriff des Hydrids erfolgt selektiv von der sterisch leichter zugänglicheren Seite des Moleküls, der konvexen Seite des Moleküls.

Prinzip: Permutation

Bei sekundären Alkoholen kann die Stereoinversion durch eine Sequenz von Oxidation und anschließender Reduktion mit einem Hydridreagenz erreicht werden.

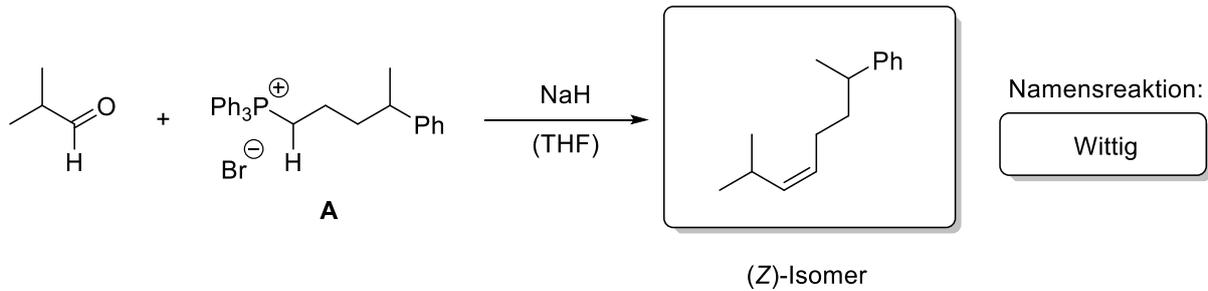


Organische Synthese (OC III) – 9. Übung

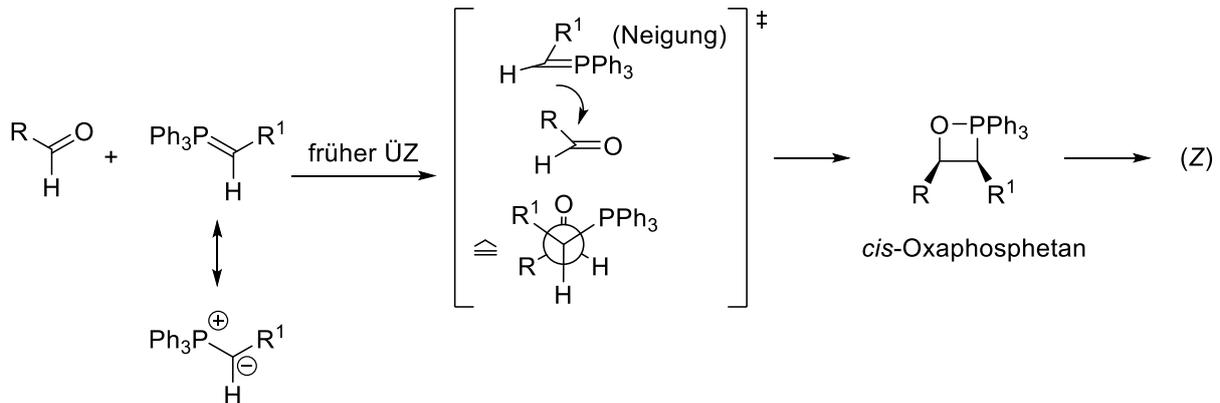
Abgabe der Übung bis 29.06.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

Aufgabe 1

Um welche Namensreaktion handelt es sich im folgenden Beispiel? Geben Sie das Produkt an und diskutieren Sie die auftretende Selektivität anhand eines geeigneten Übergangszustands. Nennen Sie jeweils ein Beispiel wie man die *E/Z*-Selektivität a) durch Modifikation von A oder b) durch Modifikation der Reaktionsbedingungen vertauschen kann.

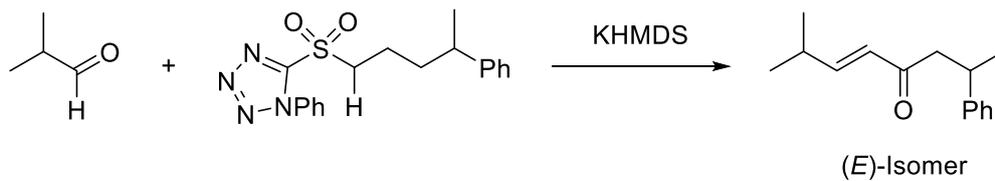


Früher Übergangszustand führt zu (Z)-Isomer:

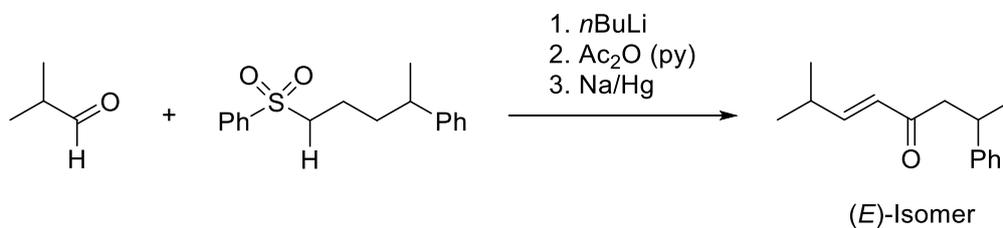


(*E*)-Selektivität statt (*Z*)-Selektivität:

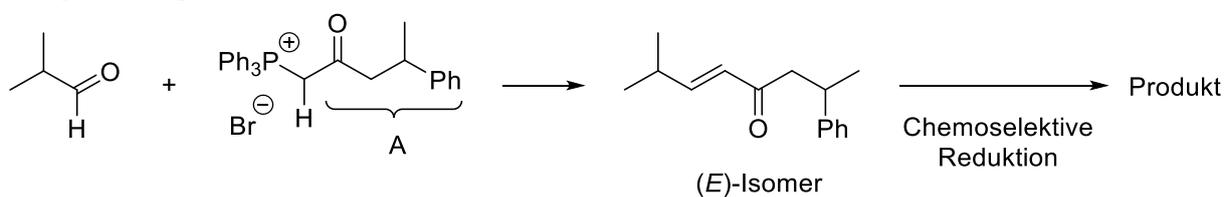
a) Julia-Kocienski:



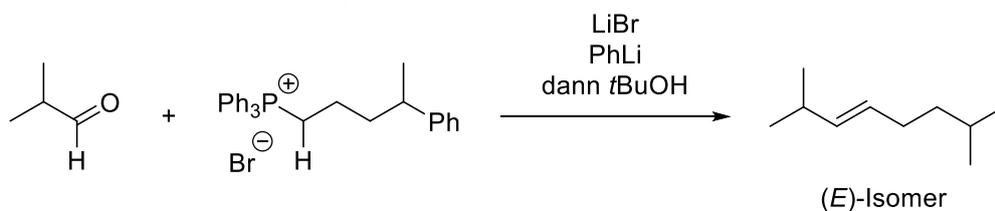
Julia-Lythgoe:



Wittig mit Akzeptor-substituiertem Ylid:



b) Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion:



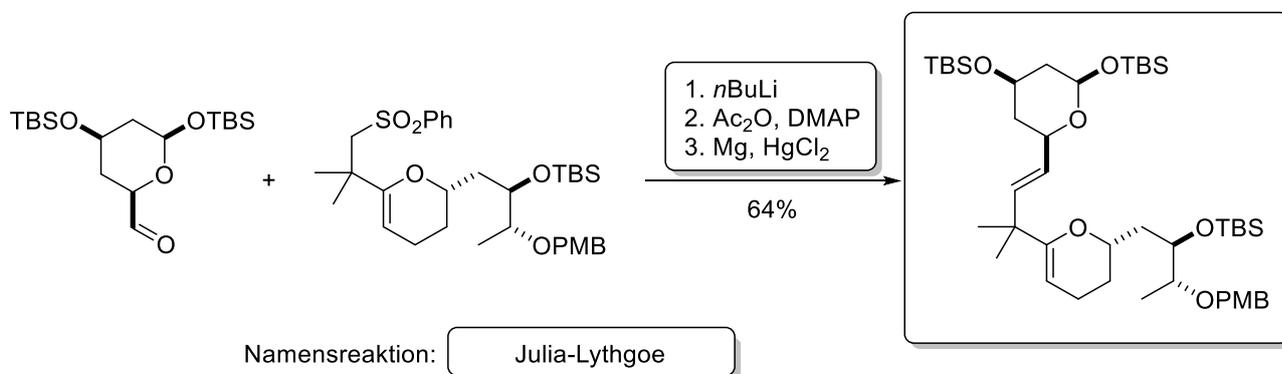
Mit der Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion sind hohe (E)-Selektivitäten auch mit nicht stabilisierten Yliden zugänglich.

- Bildung von *trans*- und *cis*-Lithiobetainen durch Lithiumsalze
- Deprotonierung zum β -Oxidoylid durch Phenyllithium
- Stereoselektive Protonierung des β -Oxidoylids mit *tert*-Butanol liefert das thermodynamisch stabilere *trans*-Betain als LiBr-Komplex

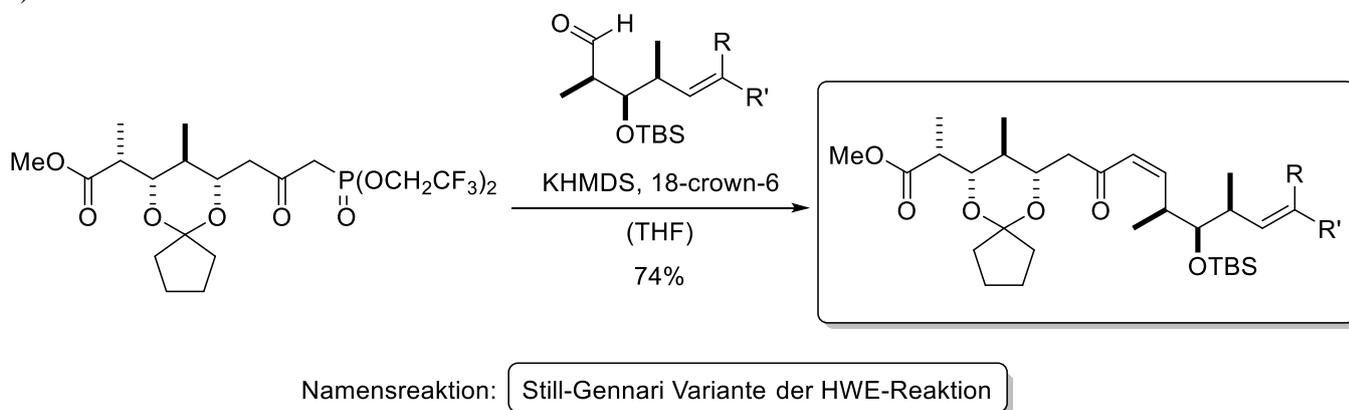
Aufgabe 2

Vervollständigen Sie die Reaktionsgleichungen:

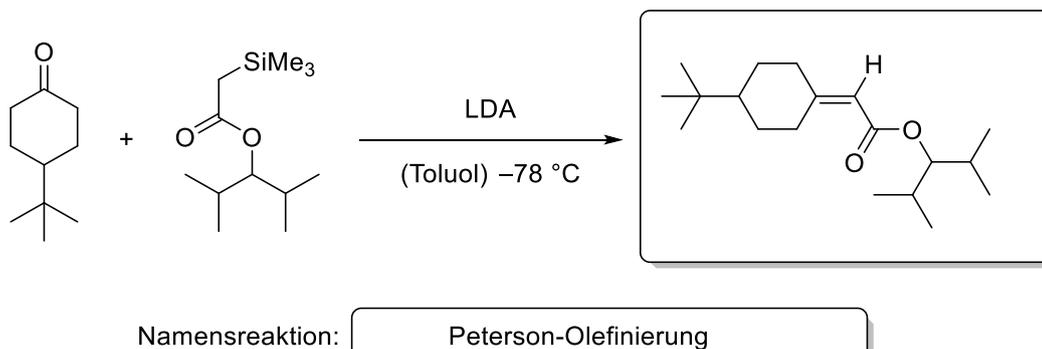
a)



b)

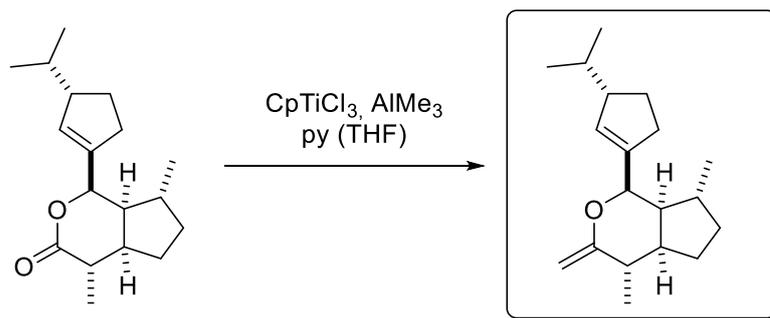


c)



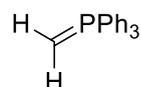
Aufgabe 3

Vervollständigen Sie die folgende Reaktion. Um welche Namensreaktion handelt es sich? Nennen Sie weitere Reagenzien, die eingesetzt werden können, um Carbonyle zu Methylenieren.



Namensreaktion: Tebbe-Reaktion

Alternativ: $\text{Zn/CH}_2\text{Br}_2/\text{TiCl}_4$

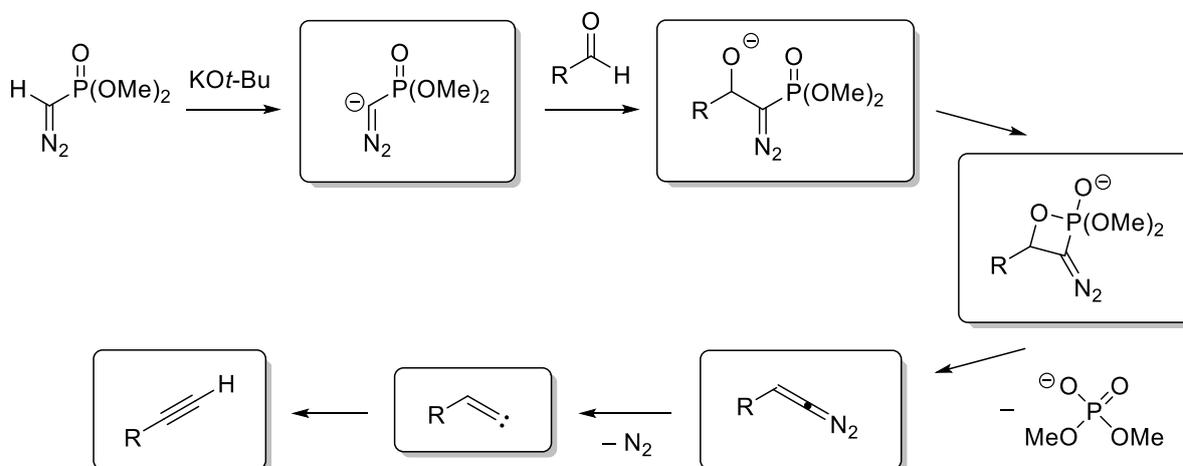
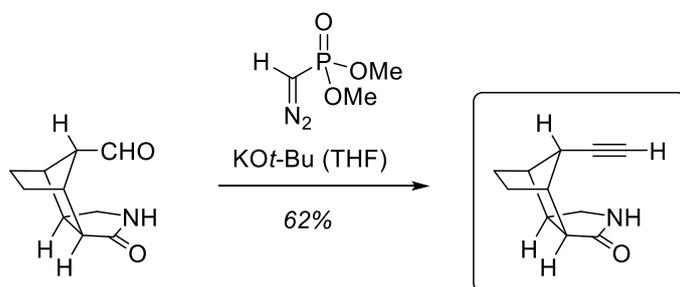


Lombardo

Wittig

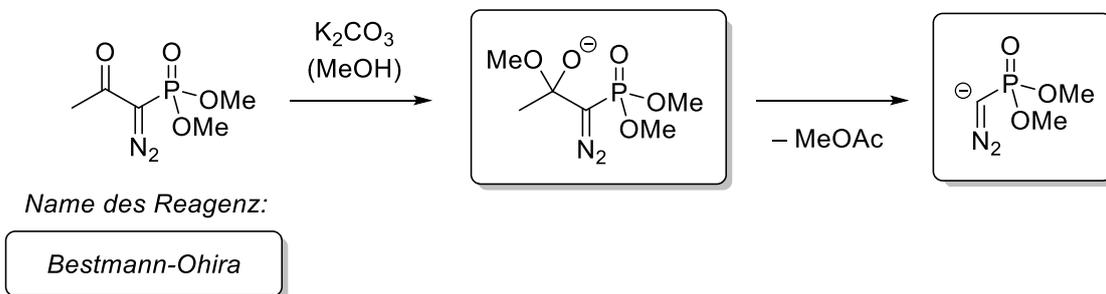
Aufgabe 4

a) Die Homologisierung (griech.: ὁμό ‚gleich‘, λογος ‚Sinn‘) ist ein nützliches Werkzeug der organischen Synthese, um einen zusätzlichen Kohlenstoffbaustein einzuführen. Geben Sie die Struktur des Produkts an, sowie den Mechanismus, der zur Bildung des Produkts führt. Unter welchem Namen ist diese Reaktion bekannt?

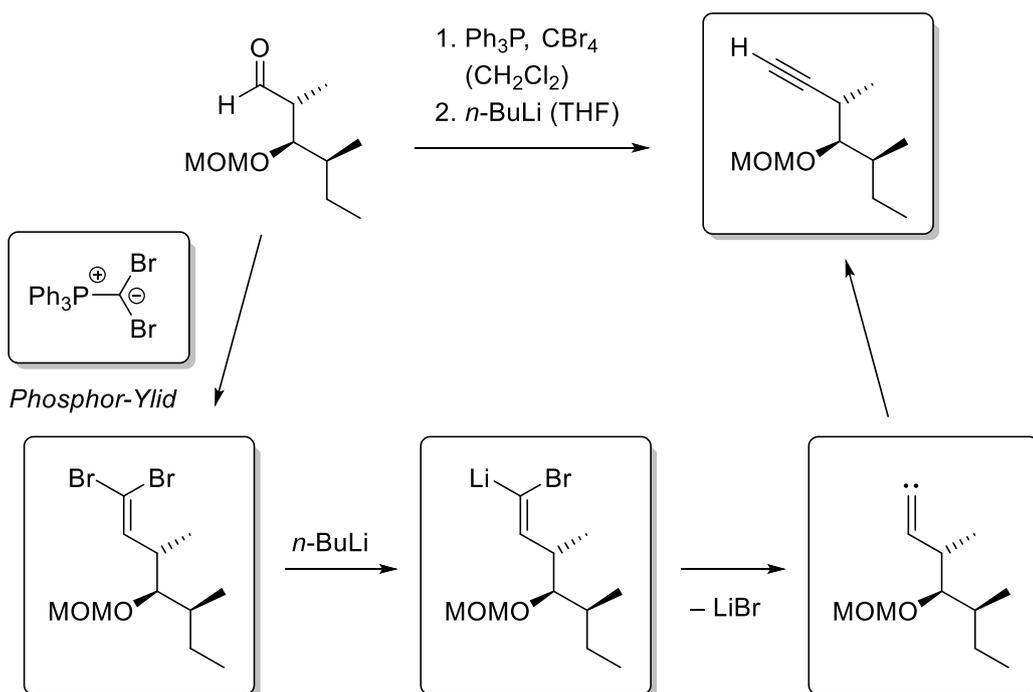


Name der Reaktion: Seyferth-Gilbert

- b) Um die Verwendung von starken Basen wie $\text{KO}t\text{-Bu}$ zu umgehen, kann das Nukleophil auch *in situ* über eine milde Acylspaltung aus Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat hergestellt werden. Wie nennt man das Reagenz und wie entsteht hieraus das gewünschte reaktive Nukleophil?

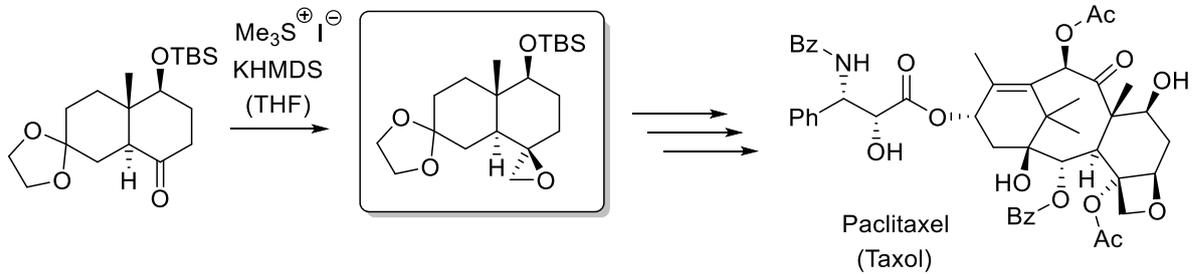


- c) Eine weitere Homologisierung kann durch die *Corey-Fuchs*-Reaktion erreicht werden. Geben Sie die Struktur des entstehenden Produkts an und vervollständigen Sie den Reaktionsmechanismus unter Angabe des Nukleophils (Phosphor Ylid). *Zur Erinnerung: Zu welcher Ihnen bereits bekannten Reaktion sehen Sie hier Parallelen?*



Aufgabe 5

Neben der *Corey-Fuchs*-Reaktion, hat *Elias J. Corey* eine Reihe weiterer nützlicher Reaktionen entwickelt, wofür er schlussendlich 1990 mit dem Nobelpreis geehrt wurde. Viele dieser Reaktionen fanden Anwendung in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe, wie in dem folgenden Beispiel verdeutlicht werden soll. Es geht um die Addition von Schwefelyliden: Geben Sie die Struktur des Produkts an. Wie erklären Sie sich die Diastereoselektivität?



Wie erklären Sie sich die Diastereoselektivität? (*Antwort: Zyklische Stereokontrolle*)

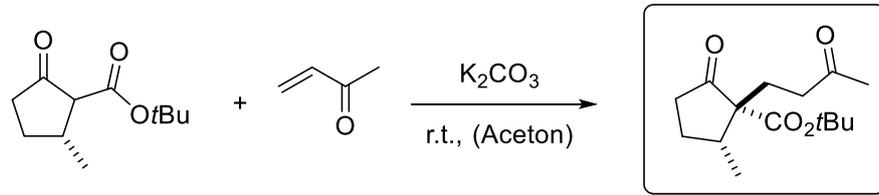
Organische Synthese (OC III) – 10. Übung

Abgabe der Übung bis 06.07.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

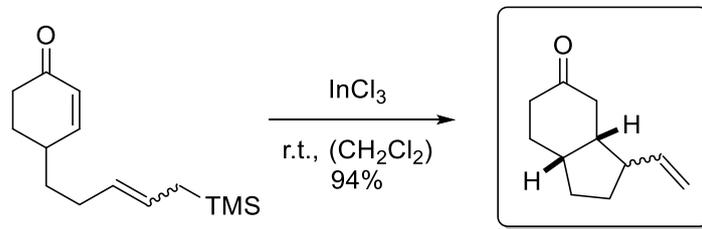
Aufgabe 1

Vervollständigen Sie nachfolgende Schemata.

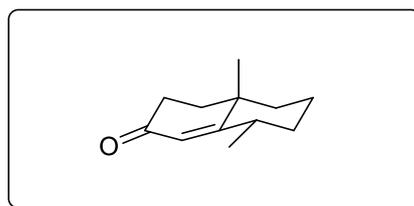
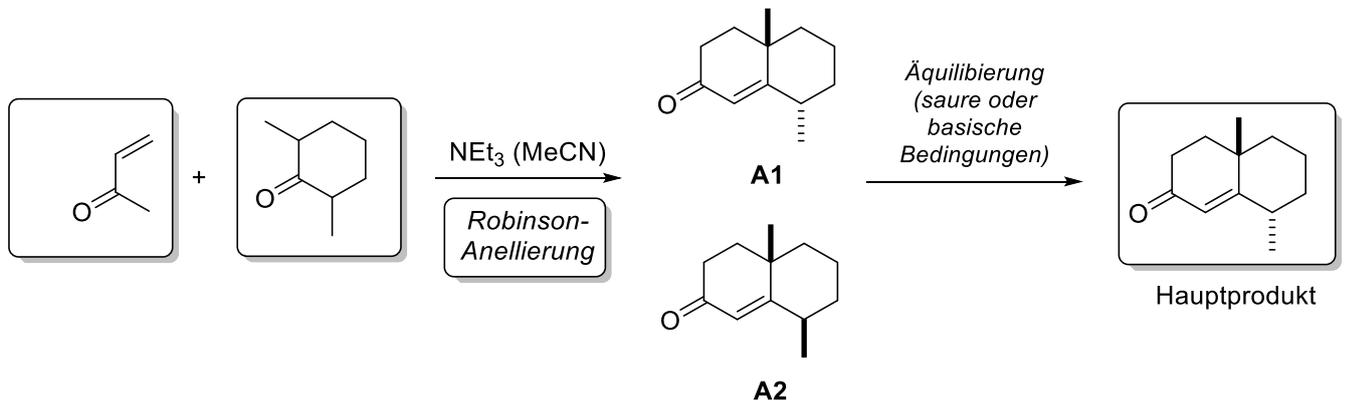
a)



b) Vernachlässigen Sie die Relativkonfiguration der Vinylgruppe im Produkt.



c) Führen Sie eine retrosynthetische Zerlegung der Bicyclen **A1** und **A2** durch und geben Sie die Edukte, sowie die dazugehörige Namensreaktion an. Unter sauren oder basischen Bedingungen findet eine Äquibrierung zum thermodynamisch günstigen Diastereomer (**A1** oder **A2**) statt. Erklären Sie dessen Bildung und zeichnen Sie die dazu passende Sesselkonformation.



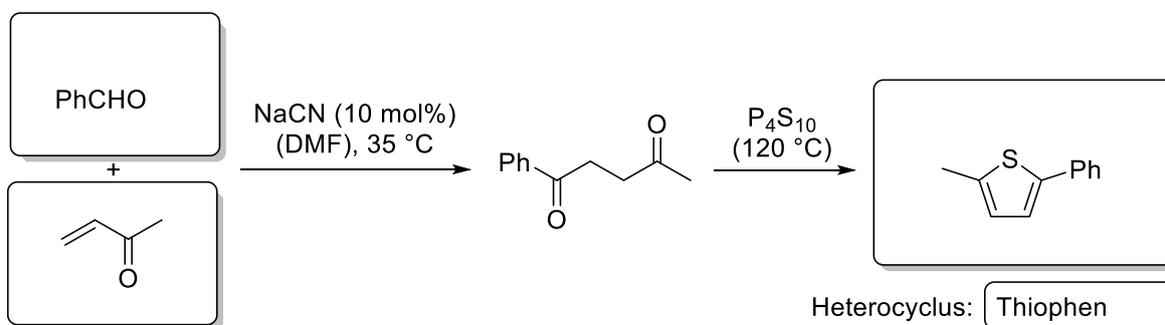
Sesselkonformation des thermodynamisch günstigeren Diastereomers

Mechanismus: Enolatbildung, Äquibrierung zum thermodynamisch günstigeren Produkt.

Methylgruppe in äquatorialer Position

Aufgabe 2

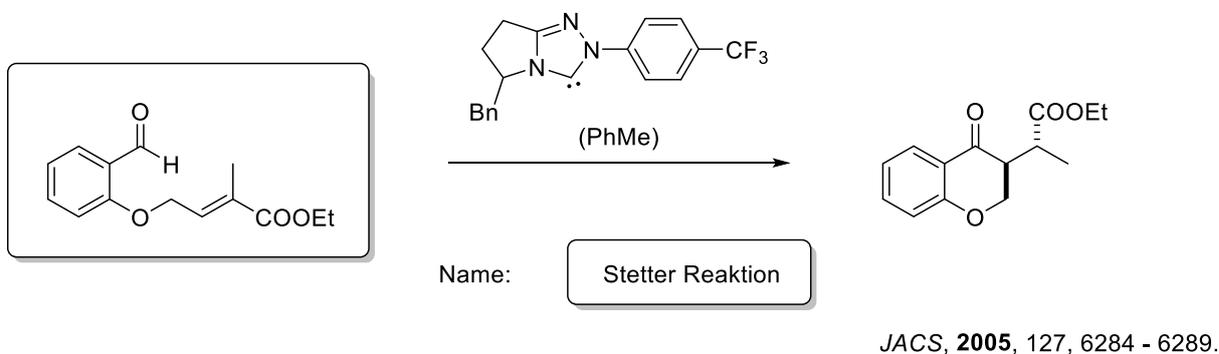
Das Prinzip der Umpolung haben Sie bereits in einem früheren Kapitel dieser Vorlesung kennengelernt, jedoch findet es auch bei der konjugaten Addition Anwendung. Wiederholen Sie, falls notwendig, das Prinzip der Umpolung und vervollständigen Sie das angegebene Schema. Geben Sie geeignete Edukte an. Welches finale Produkt entsteht unter den angegebenen Bedingungen und wie wird der dabei gebildete Heterocyclus bezeichnet? *Tipp: P₄S₁₀ ist ein Reagenz zur Umwandlung von Ketonen in Thioketonen, welche als Nukleophile reagieren können.*



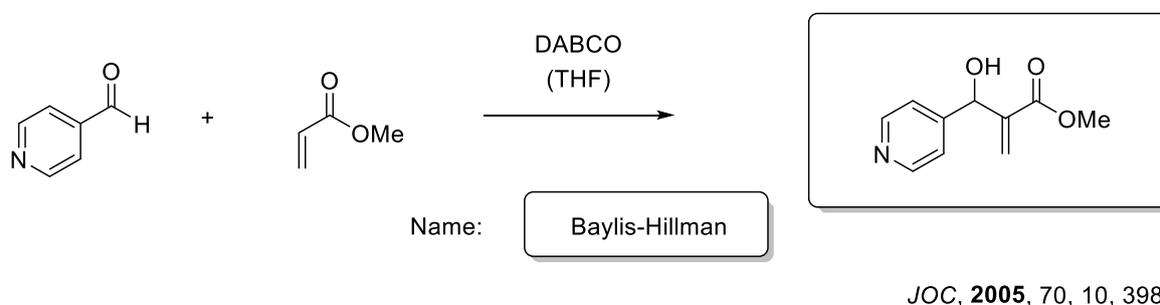
Aufgabe 3

Geben Sie die Produkte der Reaktionssequenzen an. Um welche Namensreaktionen handelt es sich bei den ersten beiden Sequenzen?

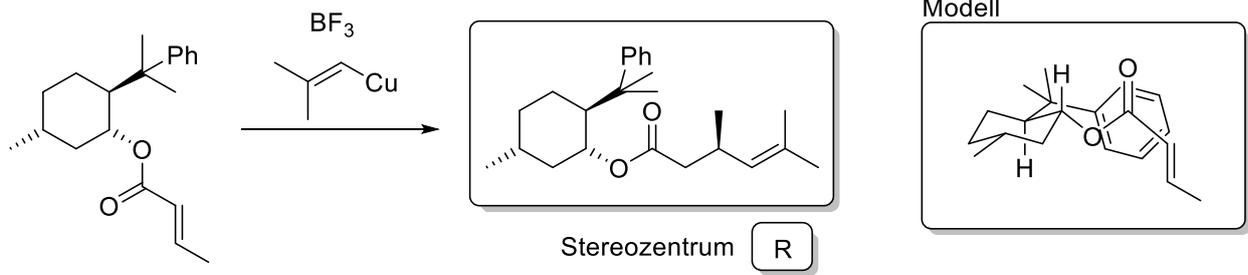
a) *Tipp: Die hier als Katalysator eingesetzte Carbenverbindung besitzt in diesem Beispiel eine vergleichbare Rolle wie Cyanid oder der Stetter-Katalysator.*



b)

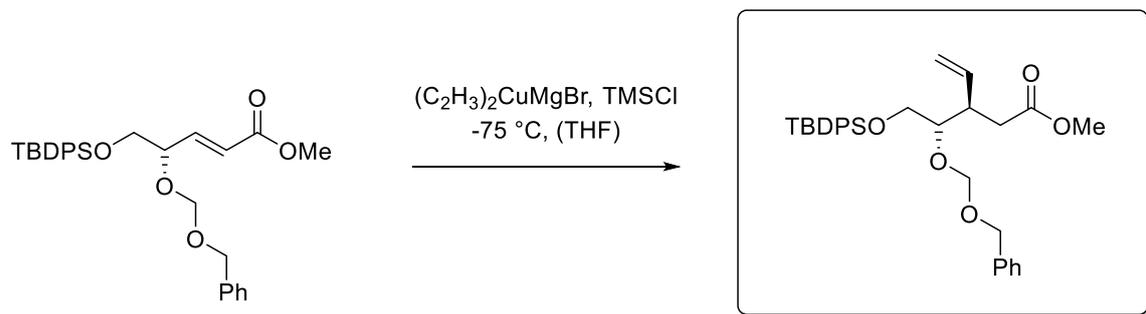


c) Erklären Sie die absolute Konfiguration und bestimmen Sie nach der *Cahn-Ingold-Prelog*-Konvention (*RS*-System) die Konfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums.



Aufgabe 4

Welches Produkt erwarten Sie bei der Umsetzung mit dem angegebenen Cuprat? Gemäß welchem Prinzip lässt sich die Diastereoselektivität in diesem Beispiel erklären?



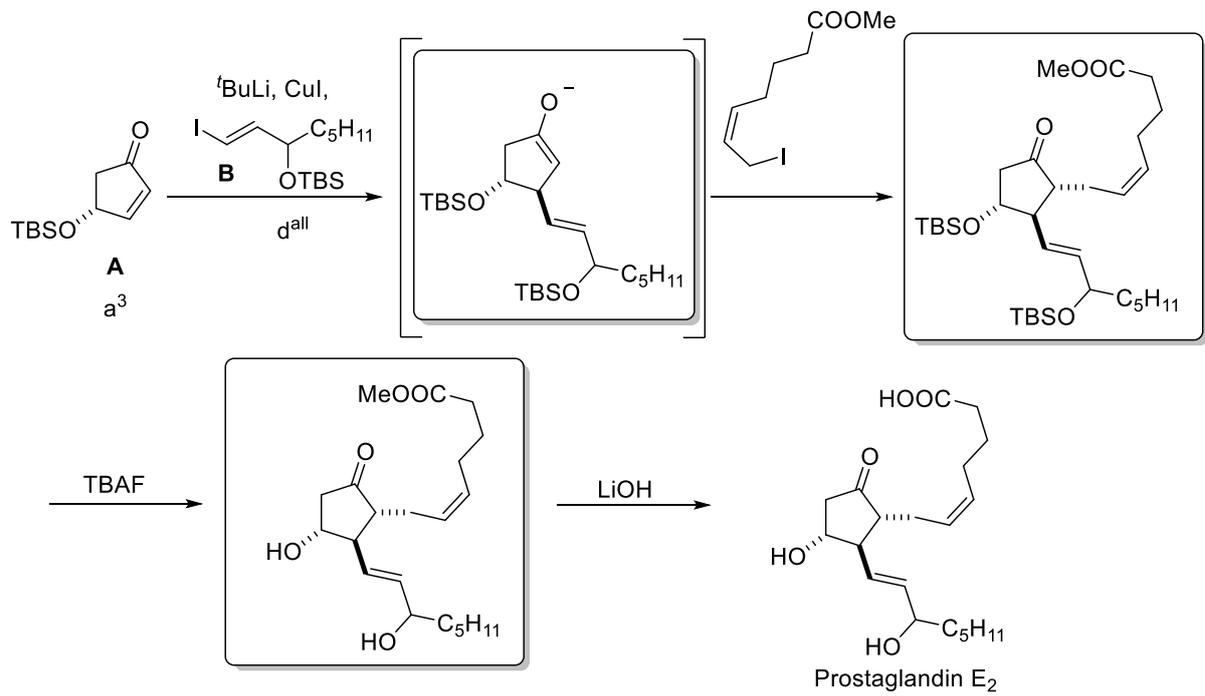
1,3-Allylspannung

Konzept zur Erklärung der Diastereoselektivität

Chem. Rev. **2008**, 108, 2824 - 2852.

Aufgabe 5

1988 wurde die hier dargestellte Totalsynthese des Hormons Prostaglandin E₂ publiziert. Ergänzen Sie die Synthese. Achten Sie dabei auf die Relativkonfigurationen. Ordnen Sie den Verbindungen **A** und **B** ihre entsprechende Synthone in der Syntheseplanung zu.



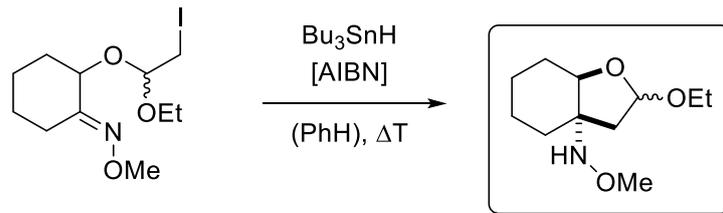
Organische Synthese (OC III) – 11. Übung

Abgabe der Übung bis 13.07.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

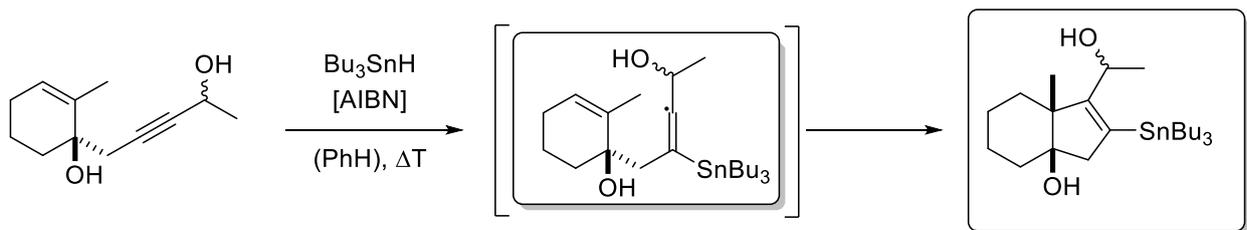
Aufgabe 1

Radikalreaktionen stellen eine beliebte Methode zum Aufbau von Ringsystemen dar. Geben Sie die Produkte der Reaktionen und (soweit möglich) die Relativkonfiguration aller Stereozentren an!

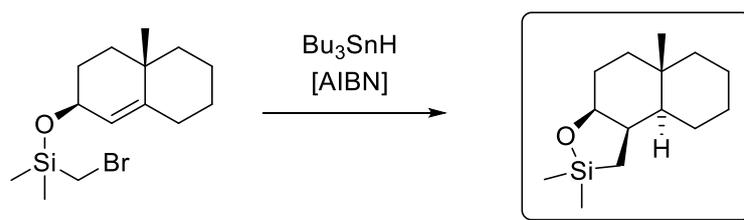
a)



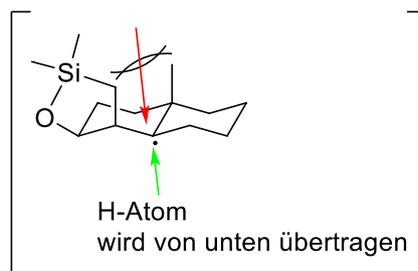
b)



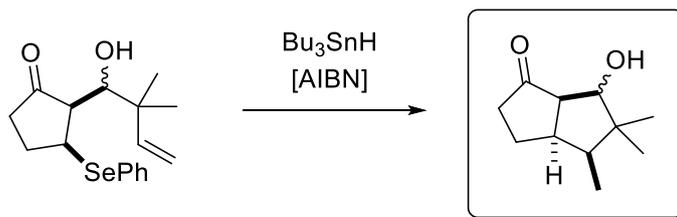
c) *Tipp: Führen Sie sich vor Augen, von welcher Seite des auftretenden Intermediats die finale H-Abstraktion stattfindet.*



via:

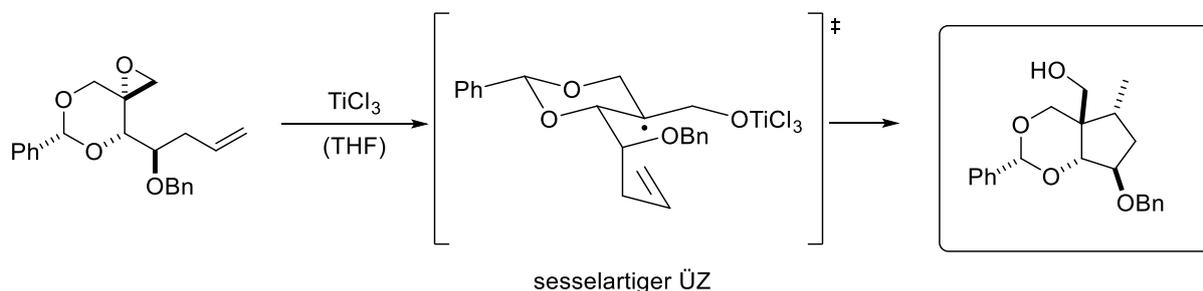


d) Vernachlässigen Sie die Konfiguration der entstehenden Methylgruppe.



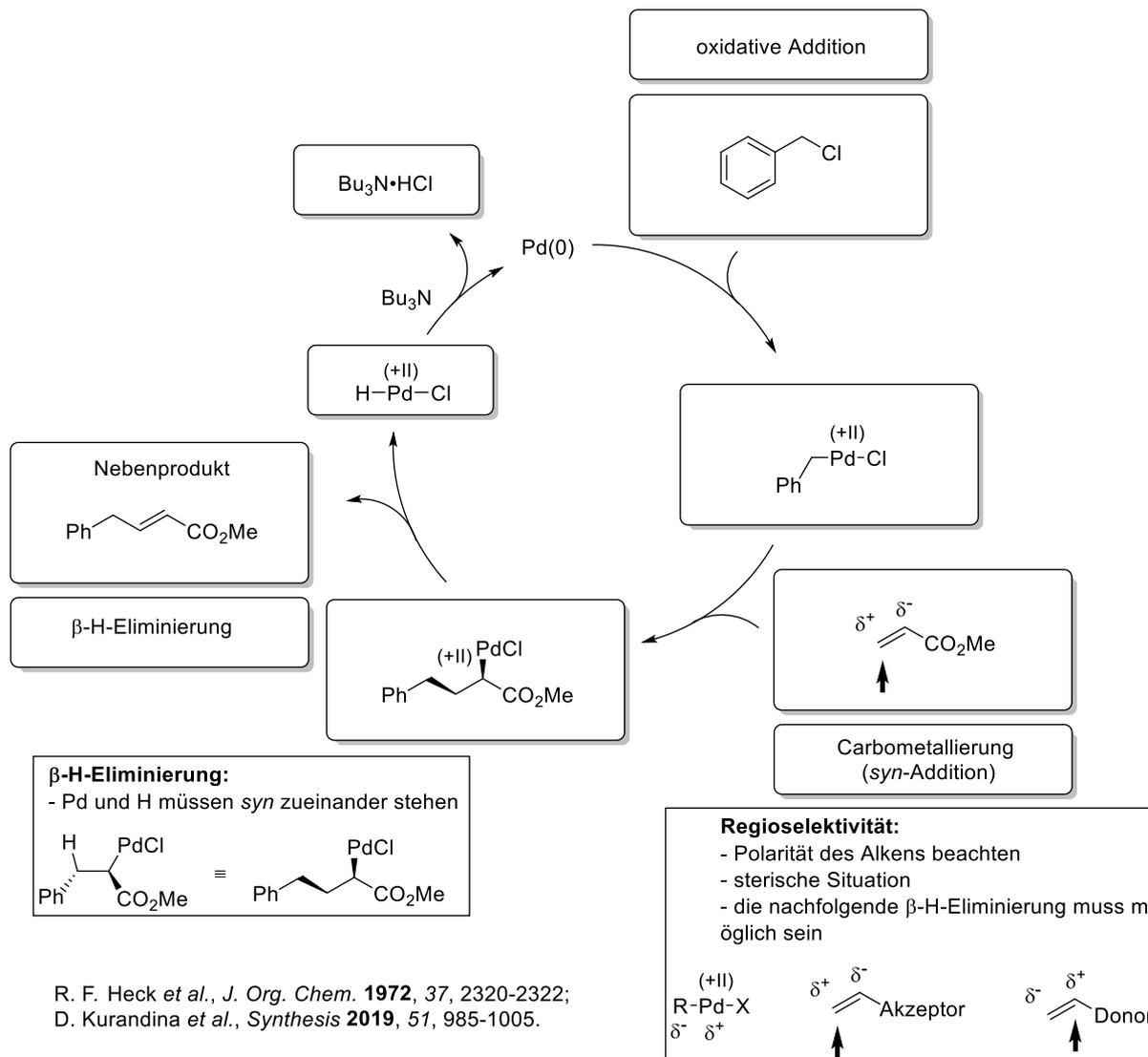
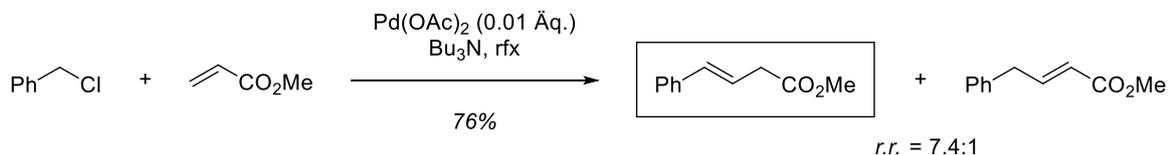
Aufgabe 2

Geben Sie das Produkt folgender Cyclisierung an und überlegen sich einen Übergangszustand der die Stereoselektivität erklärt. *Hinweis: Titan(III) initiiert durch einen Ein-Elektronen-Transfer eine Öffnung des Epoxids zum stabileren Radikal.*

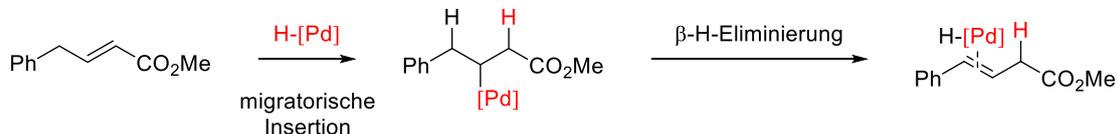


Aufgabe 3

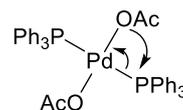
Die erste Kupplungsreaktion zwischen Alkylhalogeniden und Olefinen wurde 1972 von der Arbeitsgruppe um *Heck* publiziert. Erklären Sie den Reaktionsmechanismus, welcher zur Bildung des Nebenprodukts führt. Bei dieser Reaktion werden zwei Regioisomere gebildet. Wie erklären Sie sich die Bildung des Hauptproduktes? Wie wird aus Pd(II)(OAc)₂ das für die Reaktion notwendige Pd(0) generiert?



Das Hauptprodukt bildet sich nach einer Isomerisierung des Nebenproduktes. Die Isomerisierung findet *via* einem 1,2-H-Shift statt. Zunächst kommt es zur migratorischen Insertion der Pd-Hydrid-Spezies (Hydrometallierung). Nachfolgende β-H-Eliminierung führt zu dem isomerisierten Olefin-π-Komplex.



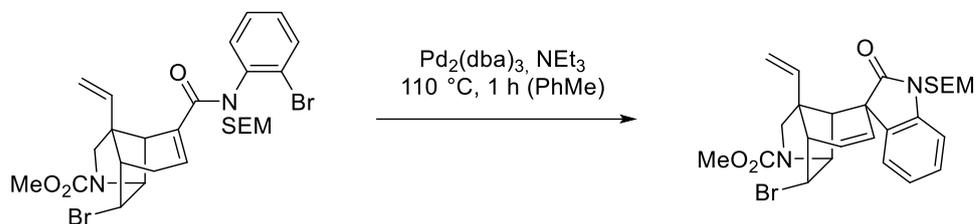
Pd(0) wird durch eine *in situ* Reduktion von Pd(OAc)₂ durch Zugabe von Olefin bei dieser Heck Reaktion erhalten. In den meisten Fällen wird es durch eine intramolekulare Reduktion mit Phosphinliganden generiert.



I. Marek, *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 153-165;
A. Thuilliez und Mitarbeiter, *Organometallic* **2001**, *20*, 3241-3249.

Aufgabe 4

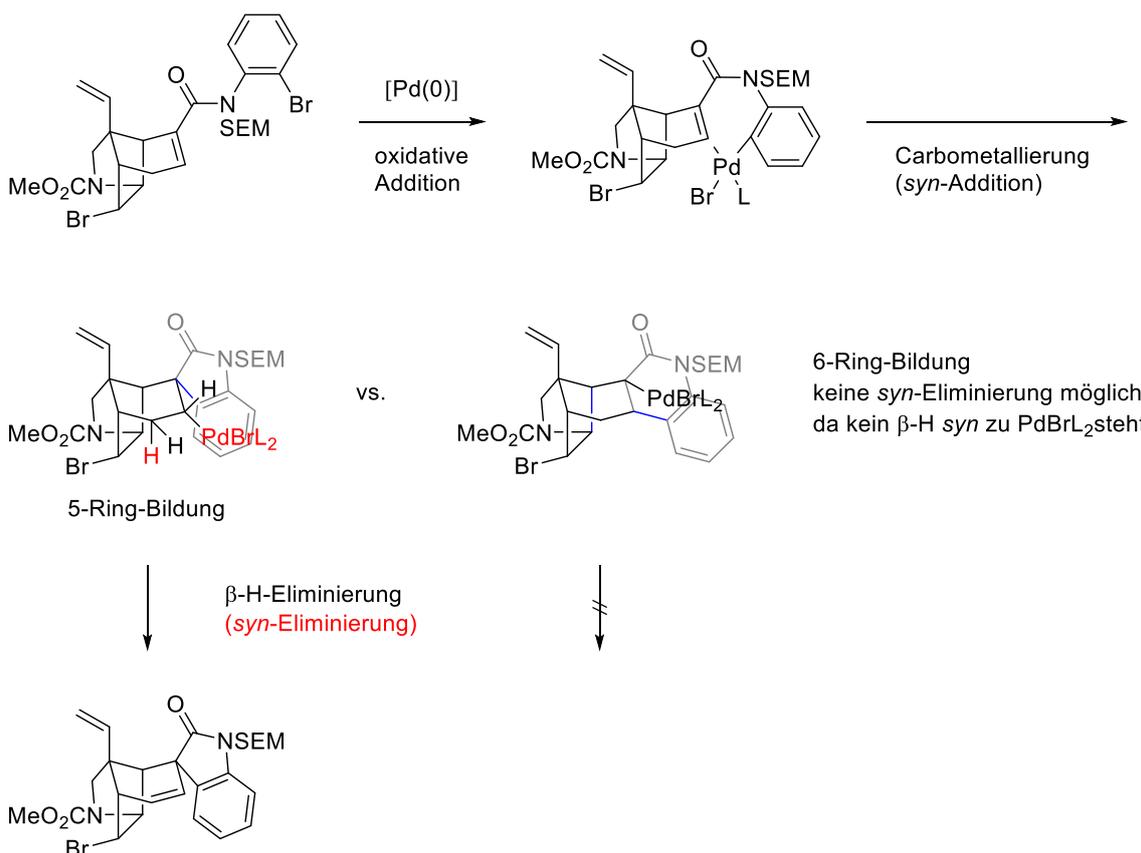
Die Gruppe um *Sharp* publizierte im Jahr 2005 die erfolgreiche Totalsynthese von (\pm)-Gelsemin. Ein Schlüsselschritt dieser Totalsynthese besteht aus einer intramolekularen Heck-Reaktion. Wie wird das Produkt unter den gezeigten Bedingungen gebildet? Erläutern Sie die Selektivität des Fünfrings gegenüber eines möglichen Sechsrings.



SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
(Schutzgruppe)

Lösung:

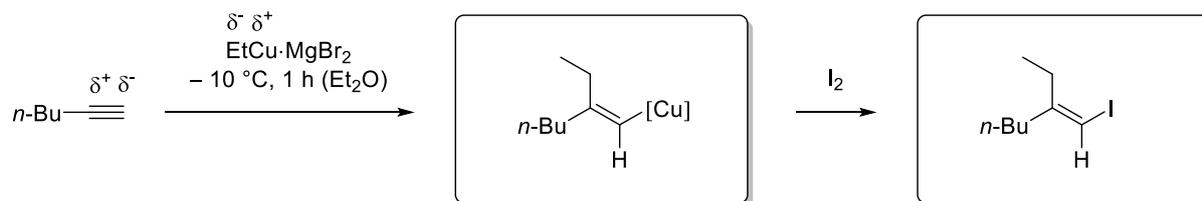
Aufgrund der β -H-Eliminierung kann es nur zur 5-Ring-Bildung kommen. Bei der Bildung eines 6-Rings steht kein β -H *syn* zu PdX und dadurch kann keine β -H-Eliminierung stattfinden.



M. J. Sharp und Mitarbeiter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18054-18065.

Aufgabe 5

Nennen Sie das Zwischenprodukt und das Endprodukt der folgenden Reaktion. Wie wird die Regioselektivität dieser Reaktion bestimmt?



- Regioselektivitätsprobleme für disubstituierte Alkine, wenn sich R und R^1 sterisch nicht groß voneinander unterscheiden
- Mechanismus entspricht einer *syn*-Addition an die Dreifachbindung (vgl. Heck-Reaktion)

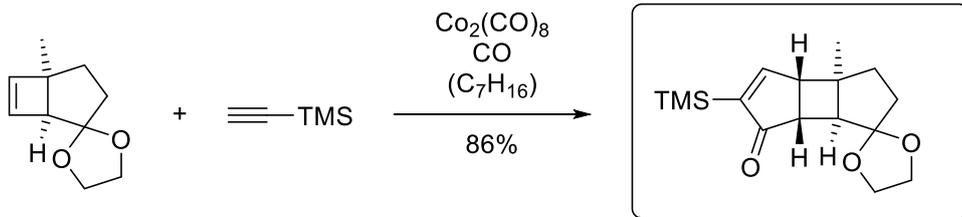
J. P. Normant, M. Bourgain, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2583-2586;
D. S. Müller, I. Marek, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4552-4566.

Organische Synthese (OC III) – 12. Übung

Abgabe der Übung bis 20.07.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

Aufgabe 1

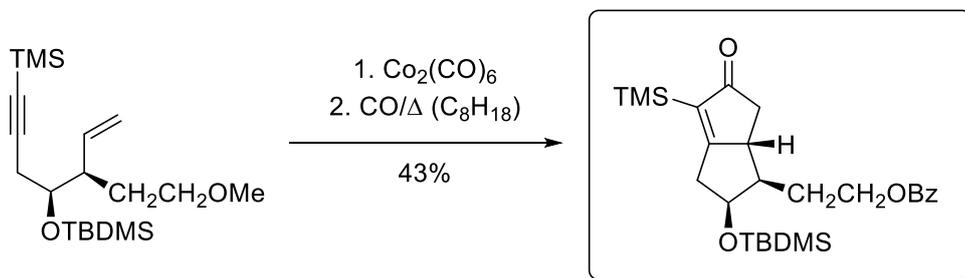
- a) Geben Sie das Produkt der folgenden Mehrkomponentenreaktion an. Achten Sie auf die gebildeten Stereozentren. Unter welchem Namen ist diese Reaktion bekannt?



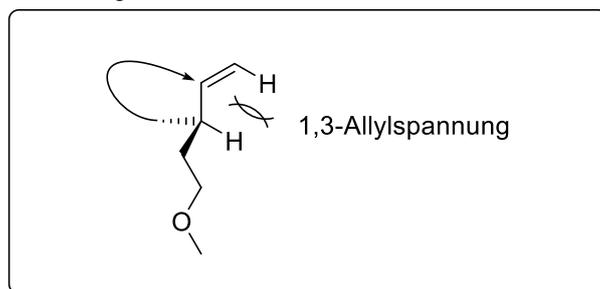
Namensreaktion:

Tetrahedron Lett. **1990**, 31, 635-638.

- b) Geben Sie auch hier das Produkt an und erklären Sie, wie die Diastereoselektivität zustande kommt. Zeichnen Sie hierfür die günstigste Konformation des Substrats.

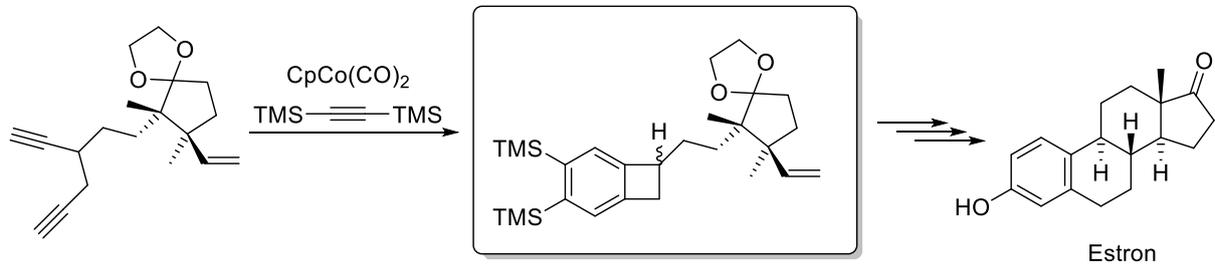


Erklärung der Diastereoselektivität:

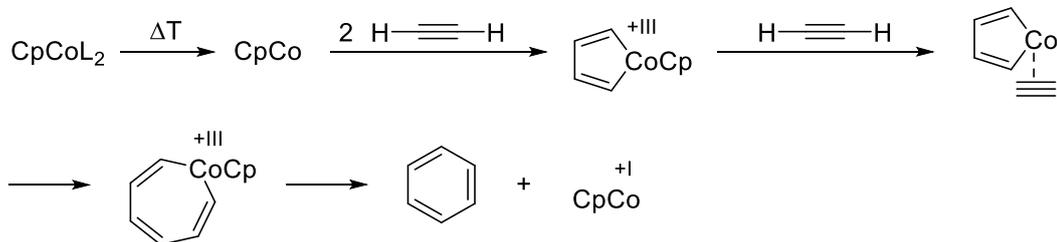


Aufgabe 2

Vollhardt entwickelte im Jahr 1979 die Synthese des Hormons Östron. Hierbei stellte eine Cyclooligomerisierung einen Schlüsselschritt der Synthese dar. Geben Sie das Produkt und den allgemeinen Mechanismus der nachfolgenden Transformation an. Vernachlässigen Sie hierbei die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums.

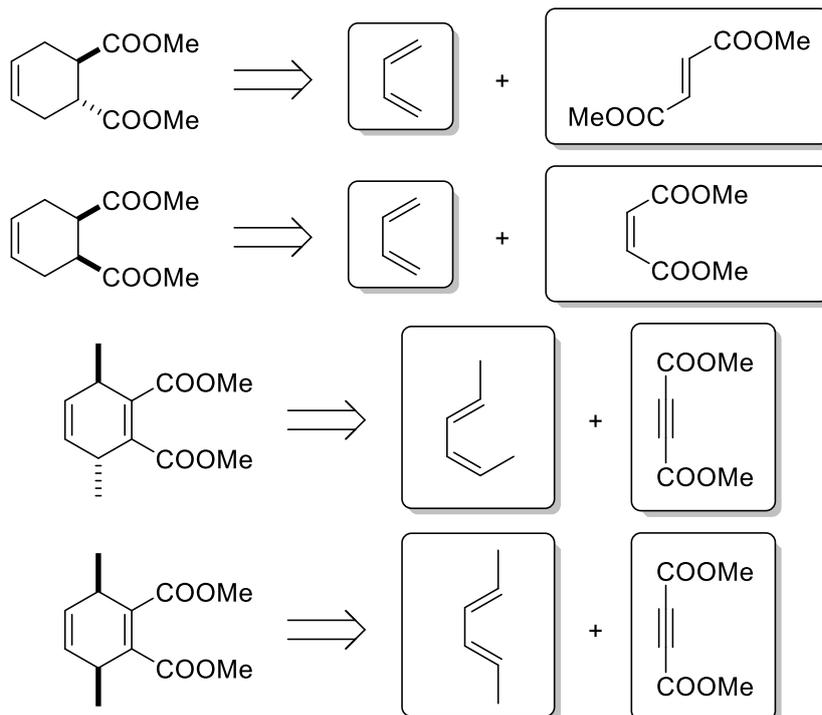


Mechanismus:

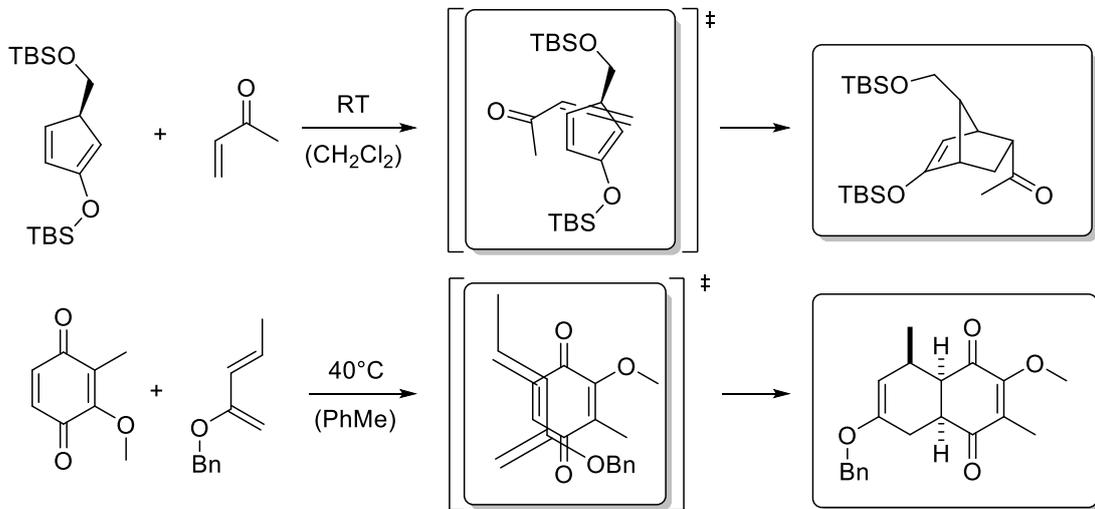


Aufgabe 3

a) Die *Diels-Alder* Reaktion ist die wohl berühmteste Cycloaddition in der organischen Synthese. Es handelt sich um eine stereospezifische Reaktion, d.h. die Relativkonfiguration des Edukts überträgt sich direkt auf das Produkt. Um dies zu verinnerlichen, zerlegen Sie die nachfolgenden Moleküle retrosynthetisch und geben sie die Struktur des benötigten Diens, sowie des Dienophils an.



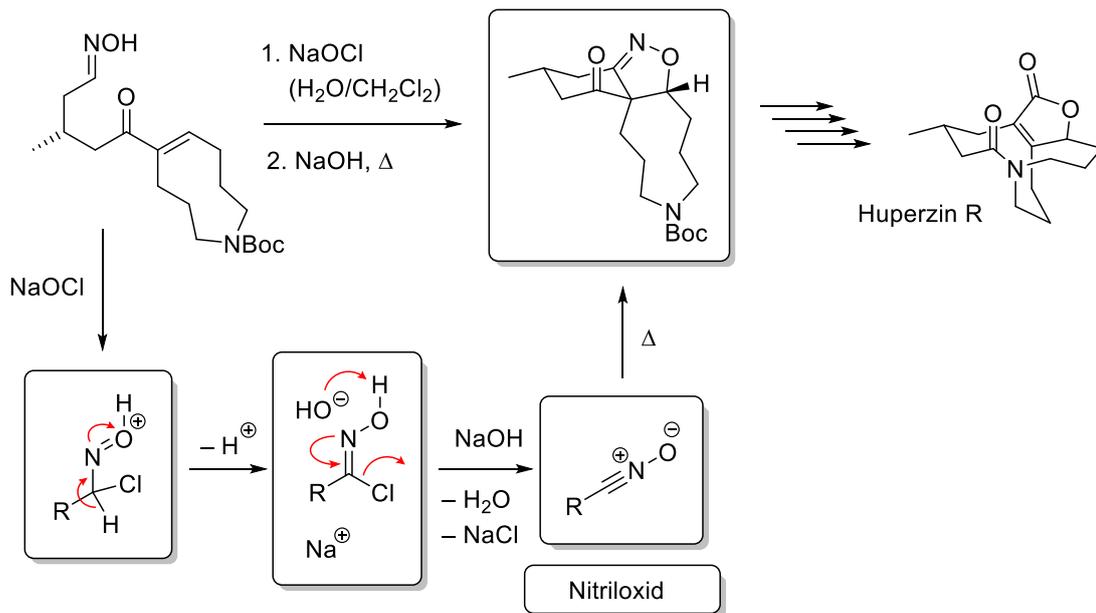
b) Aufgrund ihrer ausgesprochen hohen Diastereoselektivität erfreut sich die *Diels-Alder* Reaktion auch nach über einem Jahrhundert weiterhin größter Beliebtheit. Ergänzen Sie die folgenden Reaktionssequenzen und erklären Sie die Regio- und Stereoselektivität mit einem geeigneten Übergangszustand. *Exkurs: Erklären Sie die Regioselektivität dieser Transformationen, indem Sie qualitativ die Grenzorbitale der reaktiven Zentren, sowie ihre relative Größe einzeichnen.*



Aufgabe 4

Der japanische Professor *Tohru Fukuyama* wird insbesondere mit der Synthese komplexer Alkaloid-Naturstoffe in Verbindung gebracht. In seiner kurzen und äußerst effektiven Synthese des Huperzins R wird eine intramolekulare Cycloaddition zum Aufbau eines Isoxazolins verwendet. Um welchen Reaktionstyp handelt es sich? Vervollständigen Sie das Produkt dieser Reaktion. Geben Sie zudem den Reaktionsmechanismus an, der zur Bildung der reaktiven funktionellen Gruppe führt. Wie wird diese genannt? *Tipp: Zeichnen Sie zur Bestimmung der Konfiguration des neuen Stereozentrums den Übergangszustand in der Sesselkonformation.*

Antwort: *1,3-Dipolare Cycloaddition*

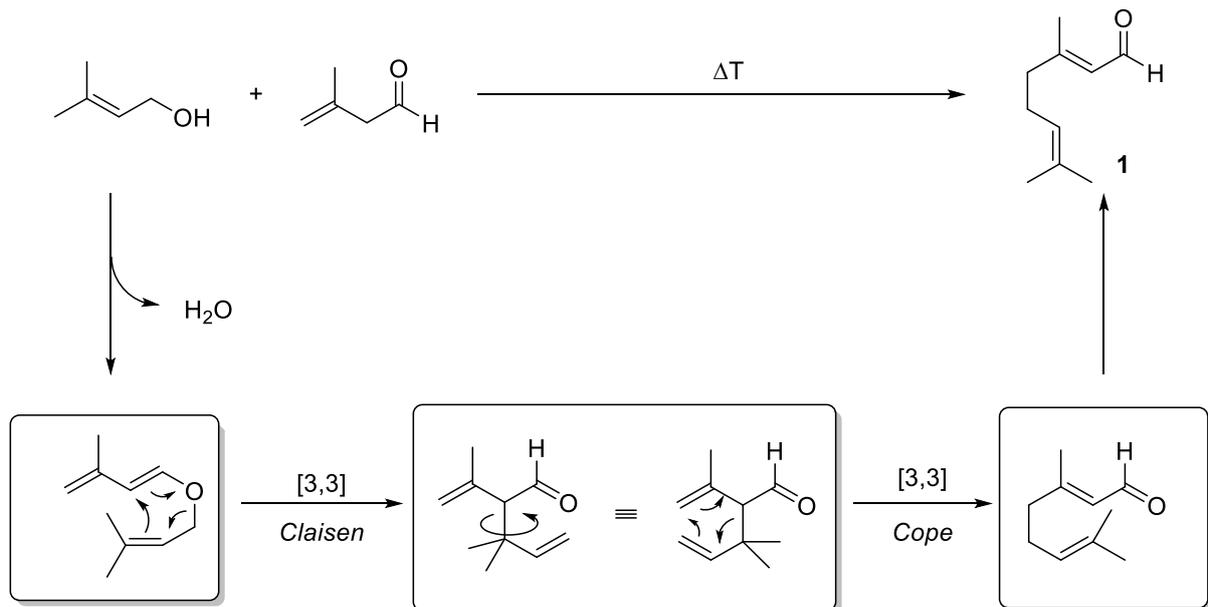


Organische Synthese (OC III) – 13. Übung

Abgabe der Übung bis 27.07.2020, 10.00 Uhr auf Moodle

Aufgabe 1

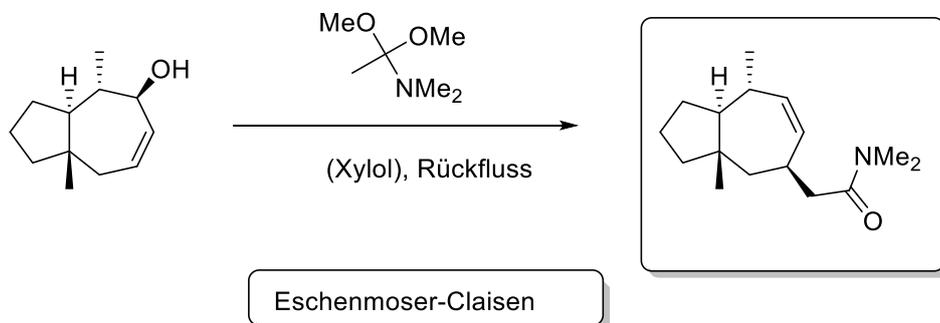
Citral (**1**) ist ein Schlüsselintermediat bei der Synthese von Vitamin A. Industriell kann Citral (**1**) in einem sehr effizienten Prozess aus mehreren Umlagerungsreaktionen aufgebaut werden. Vervollständigen Sie bitte das folgende Schema.



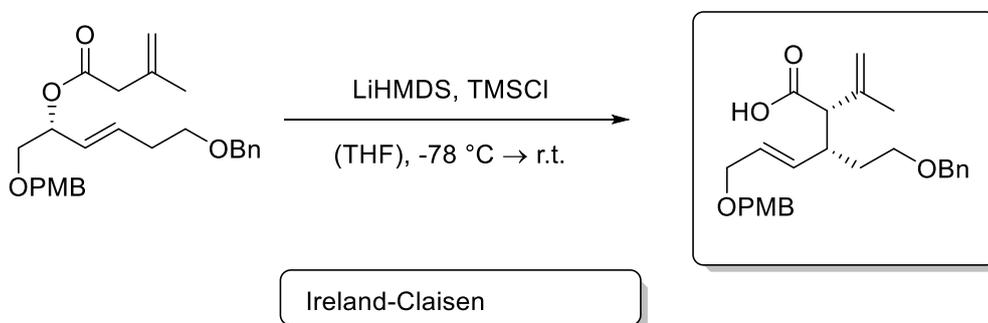
Aufgabe 2

Vervollständigen Sie die nachfolgenden [3.3] sigmatropen Umlagerungen. Beachten Sie die Regio- und Diastereoselektivität der Reaktionen sowie den entsprechenden sesselförmigen Übergangszustand in c).

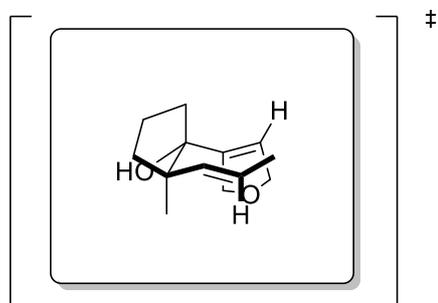
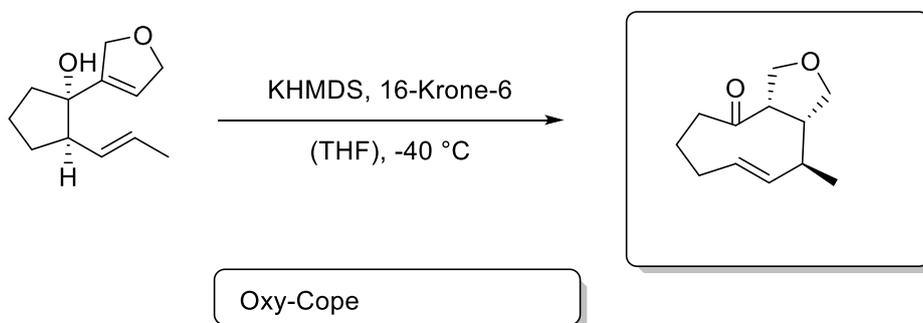
a)



b)



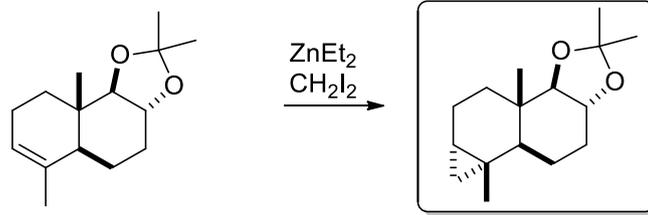
c)



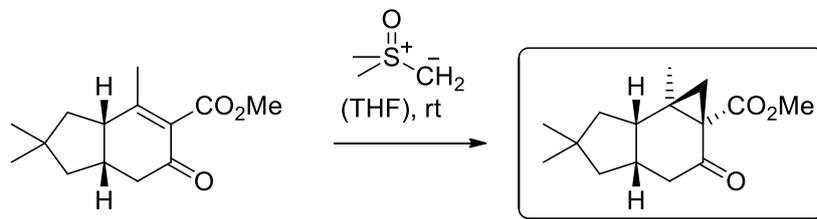
Aufgabe 4

Ergänzen Sie bitte im Folgenden die fehlenden Strukturen. Beachten Sie die Regio- und Diastereoselektivität der Reaktionen.

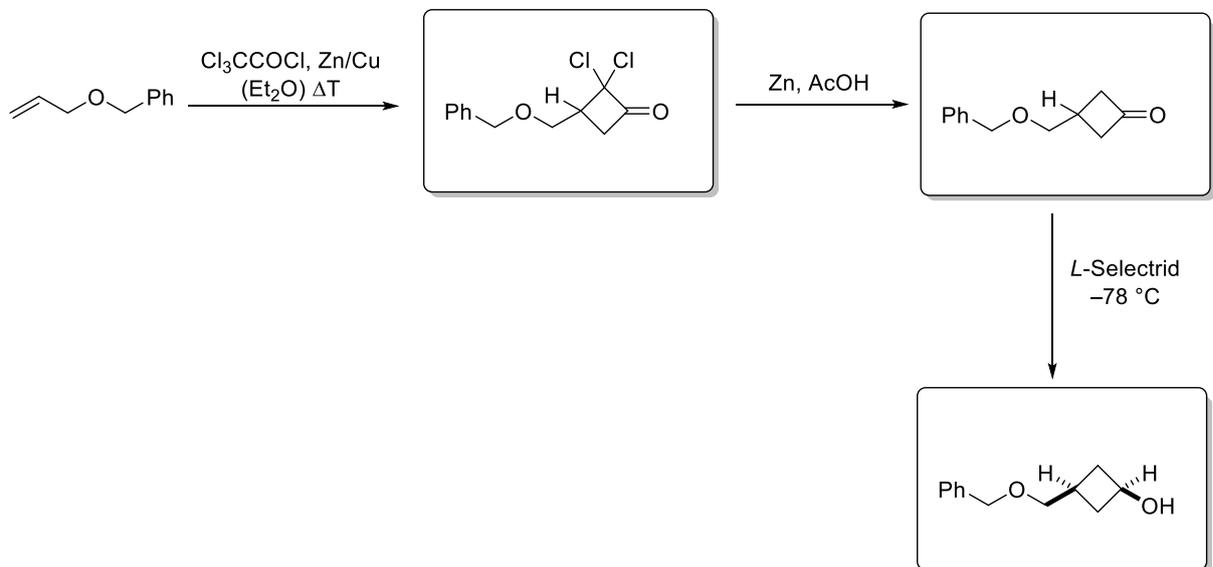
a)



b)

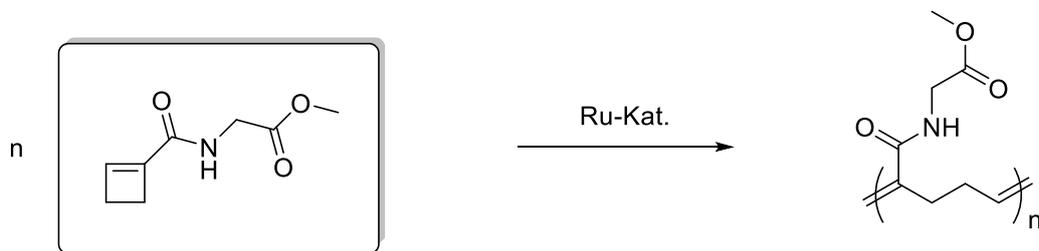


c) *Tipp: Bei L-Selectrid handelt es sich um ein sterisch anspruchsvolles Reduktionsmittel.*



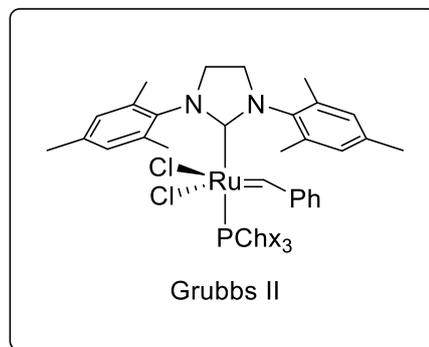
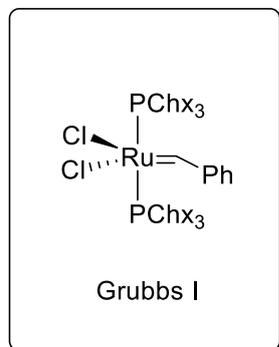
Aufgabe 4

Zur Herstellung vieler Polymere wird die Ringöffnungsmetathese (ROM) verwendet, so auch im hier gewählten Beispiel. Geben Sie das Monomer an, sowie zwei mögliche auf Ru-basierende Katalysatoren, welche diese Reaktion katalysieren können.



Polymer Journal, 2010, 42, 905 - 915.

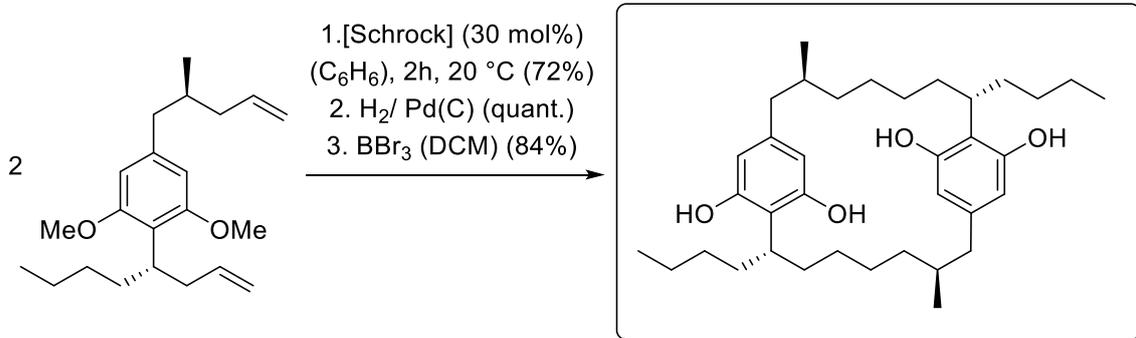
Katalysatoren:



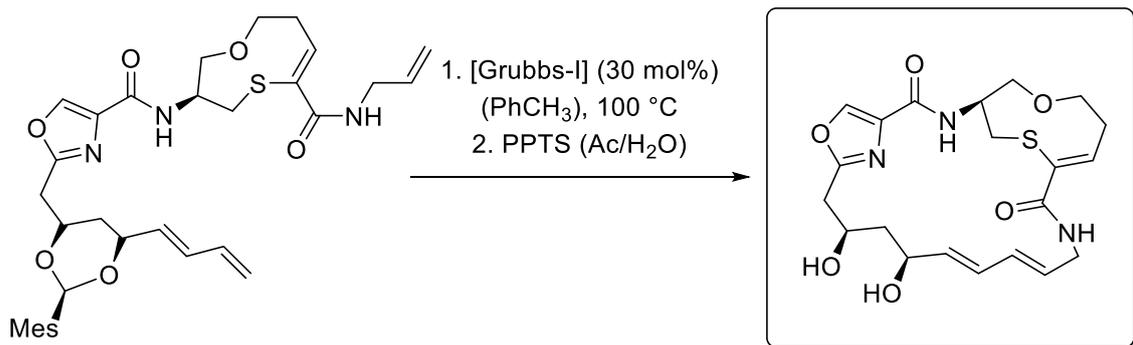
Aufgabe 5

Die Metall-katalysierte Metathese-Reaktion wurde im Jahre 2005 mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichnet. In der nachfolgenden Aufgabe sollen Sie sich mit einer der Metathese-Reaktionen auseinandersetzen. Ergänzen Sie die fehlenden Produkte.

a) *Hinweis: BBr₃ wird zur Spaltung von Alkylarylethern unter milden Bedingungen verwendet.*



b) *Hinweis: PPTS dient zur Entschützung des Acetals.*



PPTS: Pyridiniumtoluol-4-sulfonat