



Vertiefte Organische Chemie Syntheseplanung (WiSe 2010/2011)

1 Grundlagen der Retrosynthese

1.1 Motivation – Warum ist Syntheseplanung notwendig?

1.2 Definition: Syntheseplanung versus Retrosynthese

1.3 Welche Rolle spielt die Ausbeute bei der Syntheseplanung?

Gesamtausbeute-Bestimmung bei linearen und konvergenten Synthesen

1.4 Warum ist Retrosynthese ein Problem?

Erläuterung an zwei Beispielen, Vorgehensweise bei der Retrosynthese

1.5 Retrosynthetische Grundoperationen

1.6 Manipulation von funktionellen Gruppen

Functional group addition (FGA), Functional group interconversion (FGI), Functional group removal (FGR)

1.7 Generelle Retrosynthese-Strategien

Retrosynthese via Bindungsbruch, Retrosynthese via Entfernung funktioneller Gruppen

2 Identifizierung strategischer Bindungen

3 Retrosynthese von unfunktionalisierten Molekülen

Retrosynthese von: Bisabolon, β -*trans*-Bergamoten und Silphiperfol-6-en

4 Umpolung

Funktionsweise der Umpolung, Beispiele, Umpolung in biologischen Systemen, Übersicht über Umpolungsreagenzien

5 Der Abstand von funktionellen Gruppen

Abstandsbestimmung ist wichtiges Hilfsmittel in der Retrosynthese, Erläuterung mit Beispielen

6 Symmetrie im Molekülskelett

Verringerung der Stufenzahl durch Symmetrie und damit Vereinfachung der Synthese, Beispiele

7 Stereochemie und Syntheseplanung

Methoden zur Erzeugung von Stereozentren, Beispiele für Retrosynthesen und Synthesen von (*S*)- und (*R*)-Sulcatol, Saragossasäure, Wirkungsmechanismus der Saragossasäure

8 Anwendungen im Labormaßstab

8.1 Totalsynthese von Naturstoffen = synthetisches Multitasking

8.2 Retrosynthese von Cylindramid

- a) Tetramsäure via Lacey-Dieckmann Cyclisierung
- b) Dioxinon: ein verkapptes 1,3-Dicarbonyl-Reagens
- c) *E*-selektive Olefinierungen
- d) Aufbau des *Z,E*-Dienamids
- e) Reduktion von C–C-Dreifach- zu Doppelbindungen
- f) 3-Hydroxyornithin via Sharpless AD
- g) Funktionalisierung des Pentalen-Gerüsts
- h) Aufbau des Pentalen-Systems

8.3 Totalsynthese von Cylindramid

- a) Barton-McCombie Desoxygenierung
- b) Amidkupplung
- c) Reaktionen mit PPh_3

9 Industrielle Aspekte der Syntheseplanung

9.1 Von der pharmakologischen Leitstruktur zum Medikament

9.2 Welche Faktoren bestimmen eine industrielle Synthese?

9.3 Zwei Angriffspunkte am Grippevirus: Hämagglutinin und Neuraminidase

9.4 Retrosynthese von Tamiflu

9.5 Laborsynthese von Tamiflu

9.6 Technische Synthese von Tamiflu

9.7 Verfahrensentwicklung am Beispiel Tamiflu

- a) Azid-freie Route
- b) Target-based Approach via Diels-Alder Reaktion
- c) Synthese via Diels-Alder Reaktion aus Furan
- d) Synthese via Diels-Alder Reaktion aus Butadien
- e) Synthese via Diels-Alder Reaktion aus Dihydropyridin
- f) Synthese via Diels-Alder Reaktion aus Alkoxybutadien
- g) Desymmetrisierung
- h) Synthese aus Pyrogallol
- i) Target-based Approach via Pd-katalysierte allylische Alkylierung
- j) Synthese über Pd-katalysierte allylische Alkylierung
- k) Fazit

Literaturempfehlung

Bücher

- R. W. Hoffmann, *Elemente der Syntheseplanung*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2006**.
- S. Warren, *Organische Retrosynthese*, Teubner Studienbücher Chemie, B. G. Teubner, Stuttgart, **1997**.
- T. Laue, A. Plagens, *Namens- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, Teubner Studienbücher Chemie, B. G. Teubner, Stuttgart, **2004**.
- E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- J. Fuhrhop, G. Penzlin, *Organic Synthesis*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1994**.
- J. A. Gewert, J. Görlitzer, S. Götze, J. Looft, P. Menningen, T. Nöbel, H. Schirok, C. Wulff, *Problems – Ein Übungsbuch zur organischen Synthese*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- T. Wirth, *Syntheseplanung – aber wie?*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1998**.
- C. Ghiron, R. J. Thomas, *Übungen zur organischen Synthese*, Teubner Studienbücher Chemie, B. G. Teubner, Stuttgart, **1999**.
- K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis I – Targets, Strategies, Methods*, und *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.

Zeitschriftenartikel

- M. Shibasaki, M. Kanai, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839–1850.
- V. Farina, J. D. Brown, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7488–7492.
- S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter, *Chimia* **2004**, *58*, 621–629.
- U. Jahn, *Nachr. aus der Chemie* **2006**, *54*, 524–526.
- J. Magano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398–4438.