

# OC-3 Organische Chemie (BSc Chemie)

## Synthese und Stereochemie

**Präsenzveranstaltung** in Hörsaal C

Mo 8:15 – 10:00 (VL)

Do 8:15 – 10:00 Uhr (UE + Klausurvorbereitung)

Klausur am Mo 12.02.2024

Das Skript zur **Vorlesung im WS2324** finden Sie unter

<http://molecularbionic.bplaced.net>

Die Inhalte werden wöchentlich aktualisiert

## Stereoselektive und asymmetrische Synthesemethoden

**Übungsaufgaben für Do sind in dieser pdf-Datei enthalten.**

Armin Geyer  
Fachbereich Chemie  
Philipps-Universität Marburg

**Dieses Skript ist kein Ersatz für den Besuch der Vorlesung!** Dort erhalten Sie Anleitung zum Zeichnen von Molekülen, Reaktionen, Katalysezyklen und Übergangszuständen, sowie zahlreiche Hinweise zur Klausur. Da es keine Präsentationsfolien sind, erscheinen die nachfolgenden Lernfolien ziemlich voll.

## Ein paar Begriffe vorab

**Chemoselektive Reaktion**

Wenn von mehreren möglichen Reaktionen eine bevorzugt erfolgt.

**Regioselektive Reaktion**

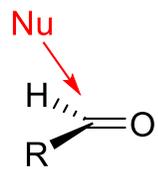
...ein Konstitutionsisomer bevorzugt gebildet wird.

**Stereoselektive Reaktion**

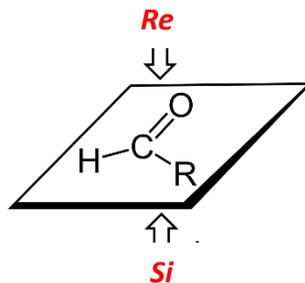
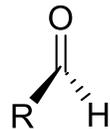
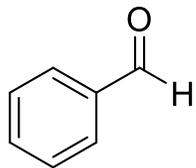
...ein Stereoisomer bevorzugt gebildet wird.

**Asymmetrische Synthese** ist stereoselektiv, umgekehrt gilt das nicht immer.

Die asymmetrische Addition des Nucleophils an ein Carbonyl kann durch einen Pfeil angezeigt werden. Professioneller ist die Angabe über das unabhängige Bezugssystem der CIP-Regeln, womit die *Re*- von der *Si*-Seite des prochiralen  $sp^2$ -C unterschieden wird.



**Frage:** Welche Konfiguration hat das Aldol, welches durch die nukleophile Addition von Aceton an die *Si*-Seite von Benzaldehyd erhalten wird?

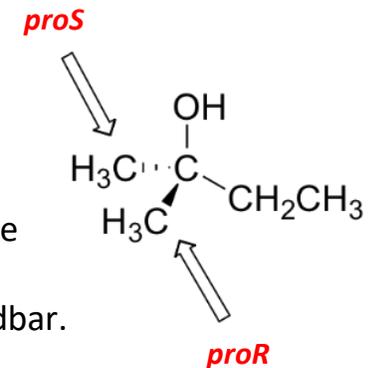


Die CIP-Regeln dienen auch der Unterscheidung prochiraler Substituenten nach *proR* oder *proS*-Rest.

**Diastereotope** Gruppen haben unterschiedliche Reaktivität und zeigen daher auch zwei Signale im NMR.

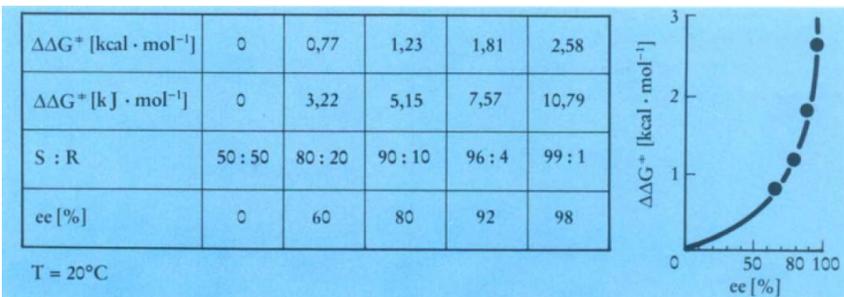
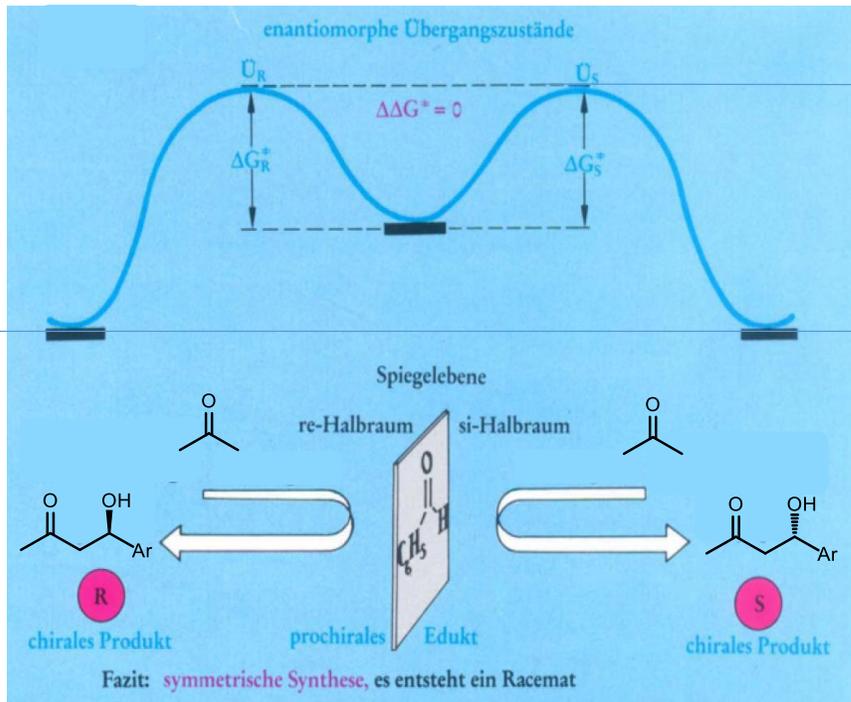
**Enantiotop** Gruppen können durch chirale Katalysatoren unterschieden werden.

**Homotope** Gruppen sind nicht unterscheidbar.

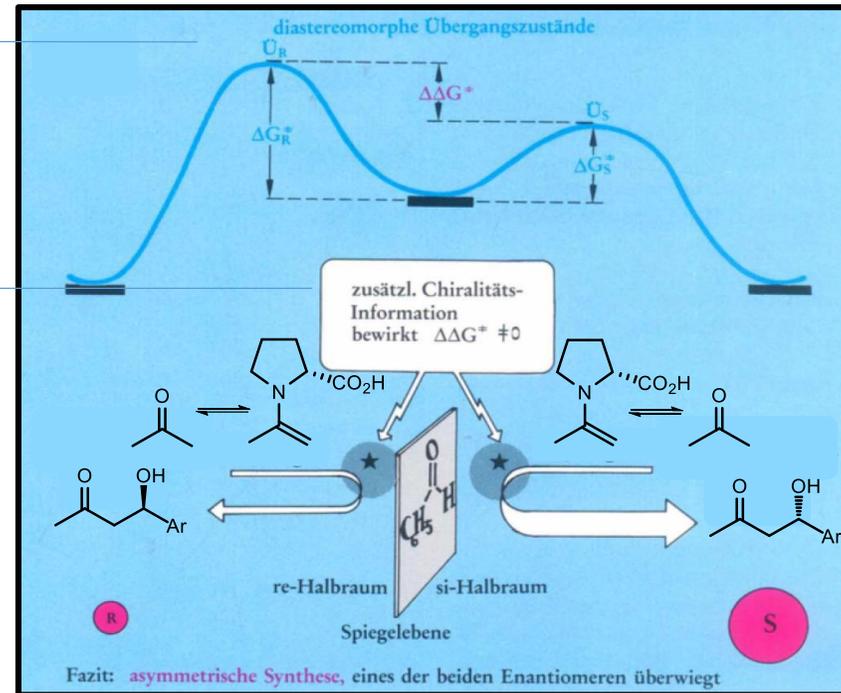


**Frage:** Erscheinen die beiden Methylgruppen von 2-Methylbutan-2-ol im  $^1\text{H-NMR}$  als Singulett mit Integral 6H oder sehen Sie zwei Singuletts zu je 3H?

# Racemische Synthese



# Asymmetrische Synthese



Voraussetzung für die **Halbraumdifferenzierung** in einem Syntheseschritt ist ein prochirales Substrat wie z.B. Benzaldehyd.

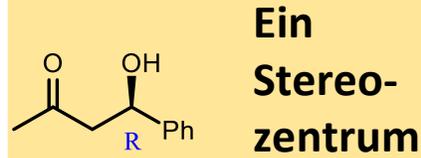
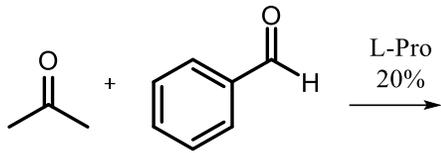
*D*-Prolin kondensiert mit Aceton zum chiralen Enamin, welches ein besseres (schnelleres = geringere Aktivierungsbarriere) Nukleophil ist als Aceton.

Über den energieärmeren der zwei diastereomorphen ÜZ erfolgt die Addition bevorzugt zu einem von zwei möglichen enantiomeren Aldoladdukten. Die hier gezeigte katalytische Aldoladdition führt bevorzugt zum (*S*)- $\beta$ -Hydroxyketon.

Eine Halbraumdifferenzierung ist nie quantitativ. Deshalb spricht man von Selektivität und nicht von Spezifität. Bereits ein kleiner Enantiomerenüberschuss gilt als asymmetrische Synthese aber je höher der erhaltene ee, umso nützlicher ist die Methode, da weniger von dem unerwünschten Enantiomer abgetrennt werden muss.

Es gibt eine Vielzahl weiterer Edukte mit prochiralen sp<sup>2</sup>-Zentren, wofür wir asymmetrische Methoden kennenlernen werden: Imine, Olefine, Enone, Pyridin etc.

## Das erste Stereozentrum installieren!

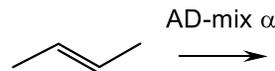


## Weitere Beispiele

Hydrierung trisubst. Doppelbindungen  
Nukleophile Addition an Aldehyde  
Hydrierung prochiraler Ketone

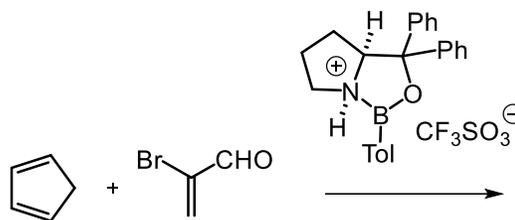
## Beispiele aus OC1 - OC3

CBS-Reduktion, Noyori-Hydrierung  
Glycerinaldehyd (*chiral pool*)



Addition an Doppelbindungen,  
Aldol-Addition, Mannich-Reaktion

Sharpless-Epoxidierung Allylalkohole  
Sharpless-Dihydroxylierung Olefine  
Mukaiyama-Aldol, Evans-Aldol  
Weinsäure (*chiral pool*)

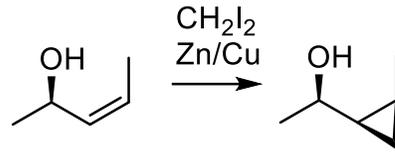
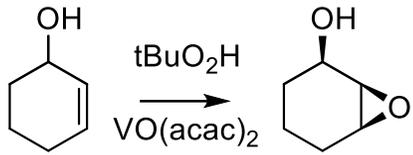


Diels-Alder-Cycloaddition  
Oligocyclische Ringsysteme

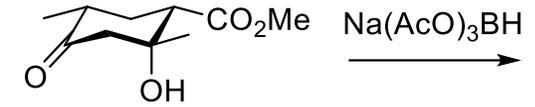
Lewisäure-katalysierte Cycloaddition  
D-Glucose (*chiral pool*)

Von **asymmetrischer Synthese** spricht man, wenn bei einer Reaktion (oder Abfolge von Reaktionen) bei der eines oder mehrere neue **Chiralitätselemente** (Punkt, Achse, Ebene, Helix) gebildet werden und die stereoisomeren Produkte (enantiomer oder diastereomer) in unterschiedlichen Mengen erhalten werden.

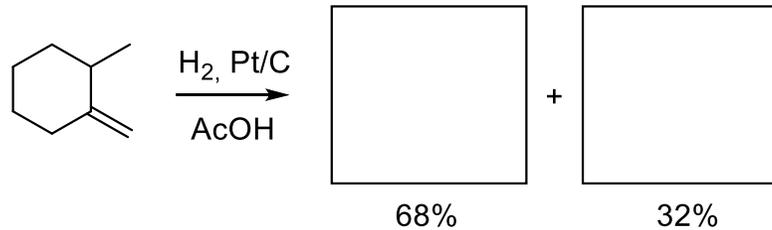
# Übung: Substratkontrolle der Stereochemie, cyclisch und acyclisch



Geben Sie jeweils eine Erklärung für die Stereoselektivität dieser beiden Reaktionen

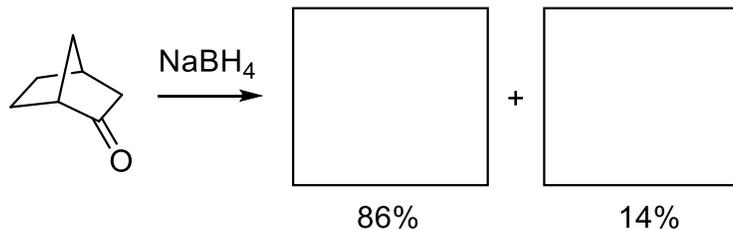


Welches Produkt entsteht?  
Offenkettige oder cyclische Stereokontrolle?  
Aktives oder passives Volumen?  
Aus welchem Halbraum erfolgt die Addition?



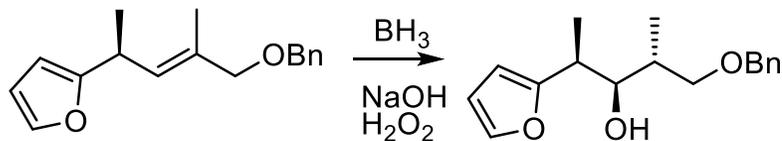
Typische Fragen:

An welche prochirale Seite des Olefins bzw Carbonyls erfolgt die Addition?  
Stereospezifisch oder stereoselektiv? Aktive oder passive Stereokontrolle?  
Cyclische oder acyclische Stereokontrolle?



Mit  $\text{Et}_3\text{BH}$  erhält man 99:1 das endo-Isomer. Warum?

Bestimmen Sie die absolute Konfiguration und zeichnen Sie das Spiegelbild von 2-Norbornanon.  
Dieses brauchen wir später noch bei der Prostaglandinsynthese.



Beschreiben Sie den Reaktionsverlauf in vollständigen Sätzen!

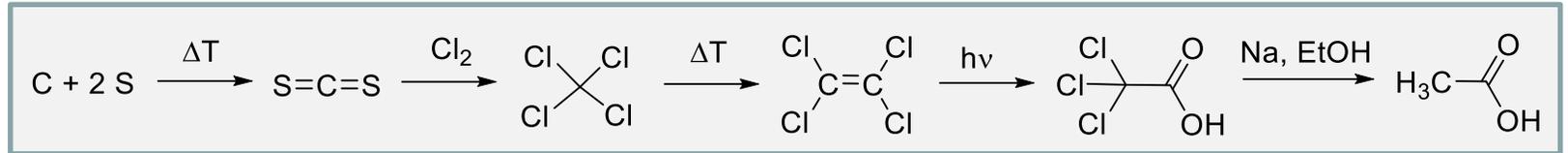
Offenkettige oder cyclische Stereokontrolle?

Handelt es sich um eine E oder um eine Z-Doppelbindung?

Wo tritt in dem abgebildeten Olefin 1,3-Allylspannung auf? Aktives oder passives Volumen?

Aus welchem Halbraum erfolgt die Addition?

**Organische Synthese** ist der schrittweise Aufbau komplexer Zielverbindungen aus einfachen Edukten. *Wer hat's erfunden?*



### Marburg ist die Wiege der Organischen Synthese!

Bei einer **Totalsynthese** wird der Syntheseweg alleine von der chemischen Formel des Zielmoleküls geleitet. Diese kulturelle Errungenschaft der modernen Zeit hat sich losgelöst von der Kombination der Eigenschaften mehrerer Edukte (kochen, mischen) oder der Extraktion einer Essenz. Totalsynthese ist die treibende Kraft für die Methodenentwicklung der Organischen Chemie. Vor 175 Jahren (1845) gelingt **Hermann Kolbe** (1818-1884) erstmals der Aufbau eines Kohlenstoffgerüsts. In insgesamt fünf Schritten synthetisiert er Essigsäure, ausgehend von Aktivkohle. Diese erste Totalsynthese enthält thermische Umsetzungen, eine photochemische Reaktion und sogar ein Metall als Reagenz. Die vier gezeigten Zwischenprodukte sowie das Zielmolekül charakterisiert er als Reinstoffe.

H. Kolbe in Annalen der Chemie und Pharmazie, 54, **1845**, 145-188

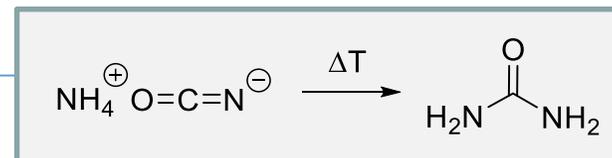


Beiträge zur Kenntniss der gepaarten Verbindungen;  
von Dr. H. Kolbe zu Marburg.

Die vorliegende Abhandlung enthält die Untersuchung einer Reihe von Verbindungen, welche aus der Zersetzung des Schwefelkohlenstoffs mittelst Chlorgas hervorgegangen sind. Genetisch im genauen Zusammenhange stehend, bilden sie eine fortlaufende Kette, deren Glieder einen so raschen Uebergang von den einfachsten unorganischen Stoffen zu solchen Verbindungen vermitteln, welche wir ausschließlich als der organischen Chemie angehörig zu betrachten gewohnt sind, dafs es hier, wie in wenigen anderen Fällen, unmöglich wird, zwischen Organisch und Unorganisch eine Grenze zu ziehen.

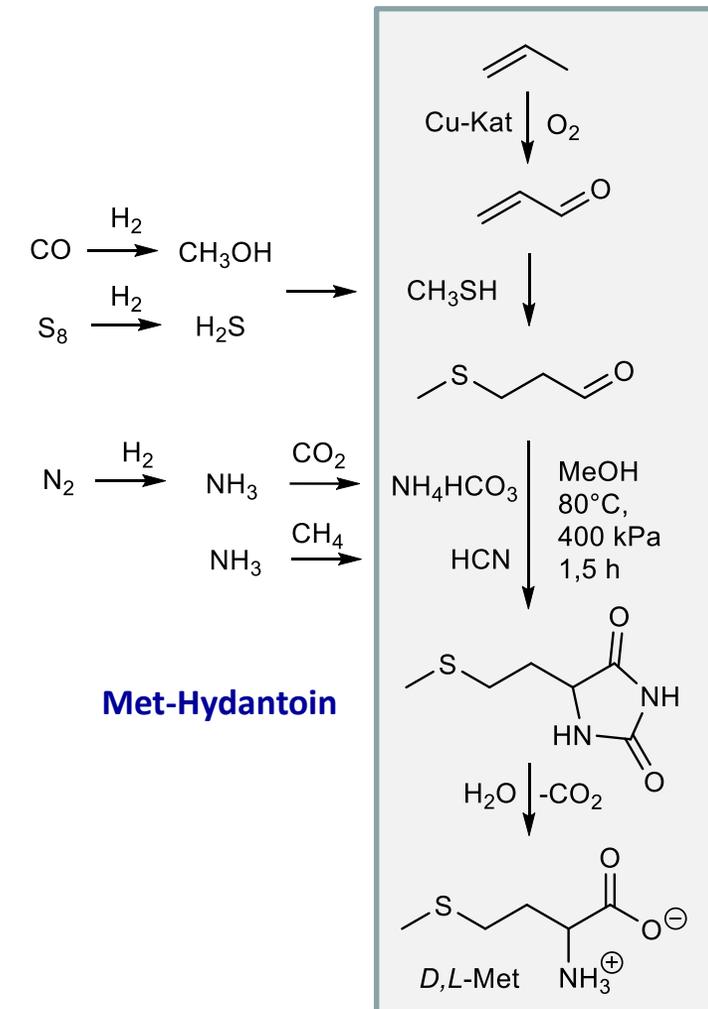
*Anmerkung:* Der Titel des Originaltextes geht nach damaligen Vorstellungen noch von der Paarung eines Alkans mit einer Säure aus. Der Rest der Einleitung dieser Publikation des 27-jährigen Forschers aus Marburg liest sich selbstbewusst, als ob er sich der Bedeutung seiner revolutionären Experimente schon im Klaren gewesen wäre.

*Anmerkung:* In manchen Lehrbüchern wird die thermische Zersetzung von Ammoniumcyanat zu Harnstoff als Geburtsstunde der Organischen Chemie aufgeführt. Im Gegensatz zum schrittweisen und systematischen Aufbau struktureller Komplexität bei Kolbe macht es bei Friedrich Wöhler 1828 nur einmal „Plopp“ und er ist überrascht, den Harnstoff in der Hand zu halten. So innovativ diese Reaktion im Jahr ihrer Beobachtung war, so ist sie doch keine organische Reaktion sondern typisch anorganisch. Wöhler erkannte den Zusammenhang von Harnstoff und physiologischer Chemie, die man heute bei der Biochemie ansiedeln würde.



Die mehrstufige organische Synthese aus anorganischen Grundstoffen spielt heute noch eine große Rolle bei industriellen Prozessen

## Bucherer-Bergs-Synthese von Methionin



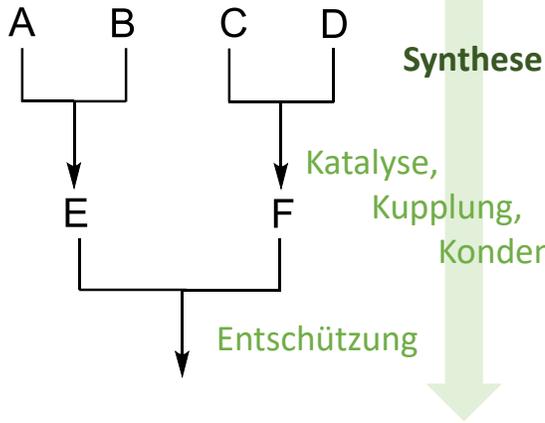
Die industrielle Produktion von *D,L*-Met wird in einem Maßstab von mehreren 100 tsd t/Jahr durchgeführt. Fast alles dient als Tierfutter, da Met ein **Minimumfaktor** (siehe Minimumgesetz von Liebig) bei der Tiermast ist. Die Nutztiere (z.B. Puten) nehmen uns die Arbeit der DKR ab.

Die **Bucherer-Bergs-Synthese** ist eine Variante der **Strecker-Synthese**. Im Degussa-Prozess wird aus Acrolein, Methylmercaptan, HCN und NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> das Met-**Hydantoin**, woraus Met anschließend durch Hydrolyse freigesetzt wird.

**Methionin** (Met) ist eine essentielle Aminosäure. Das bedeutet, dass unser Körper Met nicht selbst produziert. Wir müssen es mit der Nahrung aufnehmen. Met ist die einzige essentielle Aminosäure, die als Racemat verfüttert wird, denn unsere Zellen haben das Enzym Methionin-Racemase. Damit erfolgt die **dynamische kinetische Racematspaltung (DKR)**.



# Die Methoden der Synthese und der Strukturaufklärung entwickeln sich parallel immer weiter



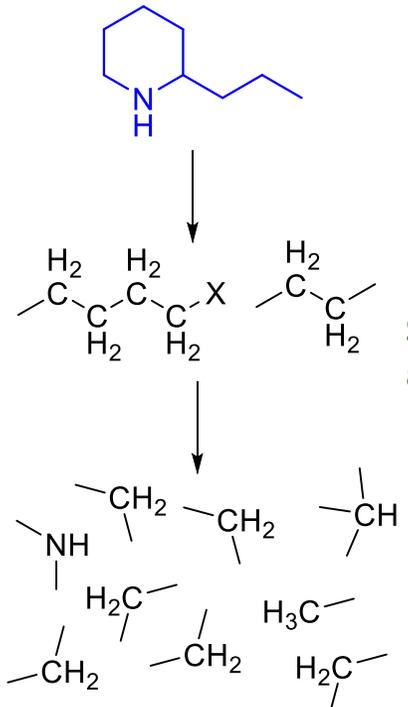
Katalyse,  
Kupplung,  
Kondensation...

Eine gute **Synthesemethode** ist für unterschiedliche Ziel-verbunden einsetzbar: **method development**

Eine wichtige **Zielverbindung** ist auf unterschiedlichen Synthesewegen zugänglich: **target synthesis**



Je komplexer die Zielstruktur, umso aufwendiger der Strukturbeweis



Struktur-  
aufklärung

- TOCSY
- NOESY
- ROESY
- DQF-COSY
- HSQC
- HMBC

Alles an einem Gerät: NMR

Spinsysteme zuordnen

Multiplizität & Integrale

**Die Logik der NMR-Spektroskopie:** Jedes Atom erscheint genau einmal im Spektrum (chemische Verschiebung  $\delta$ ) mit festgelegter Intensität (Integral) und informiert über die benachbarten Atome (Multiplizität  $J$ ). Spin-Spin-Wechselwirkungen werden im 2D NMR als Kreuzsignale abgebildet.

Ringkonformation in Lösung

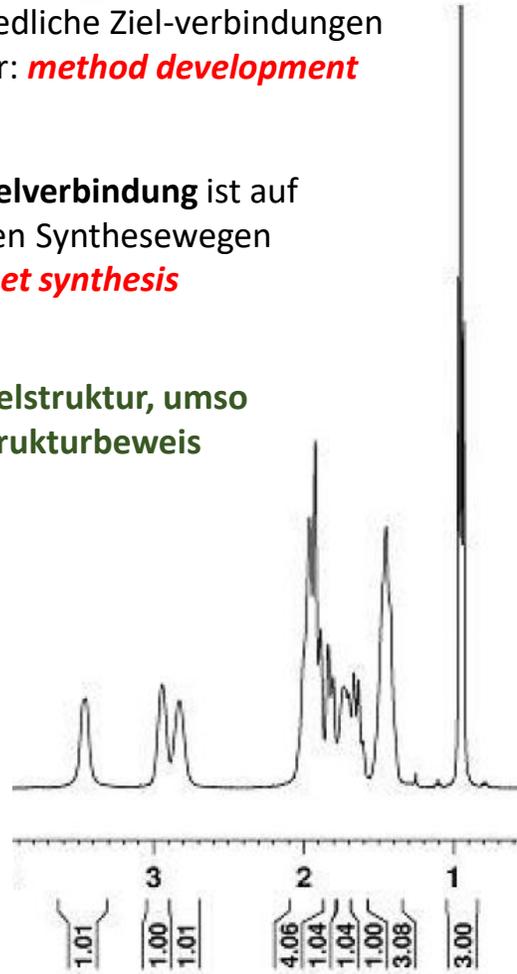
Sessel oder Wanne?

uvm.: Reaktionskinetik verfolgen

Nicht-kovalente Wechselwirkungen

Reaktive Zwischenstufen

Gleichgewichte...



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## Die Logik organischer Molekülstrukturen

Seit der ersten VL sind wir darin geübt, Fragen zu beantworten, die wir noch nie vorher gesehen haben. Das gibt es sonst nur in der Mathematik: Sie haben zwar noch nie  $3 \times 8 - 2 + 5$  gerechnet aber haben trotzdem sofort eine Antwort auf diese Gleichung.

Zeichnen Sie die Lewis-Formeln von 4 Konstitutionsisomeren mit der Summenformel  $C_5H_8$

Zeichnen Sie die Lewis-Formeln von 4 Konstitutionsisomeren mit der Summenformel  $C_6H_{10}$



weitere Lösungen möglich!

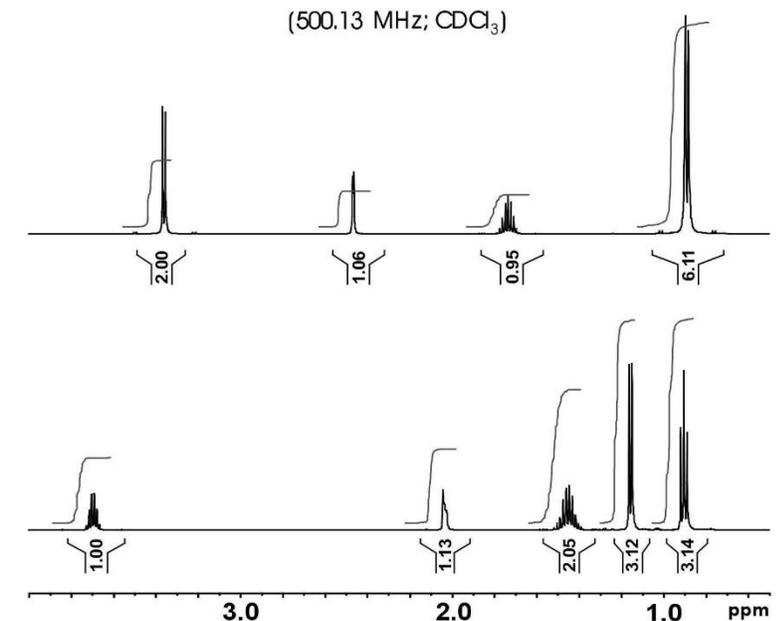
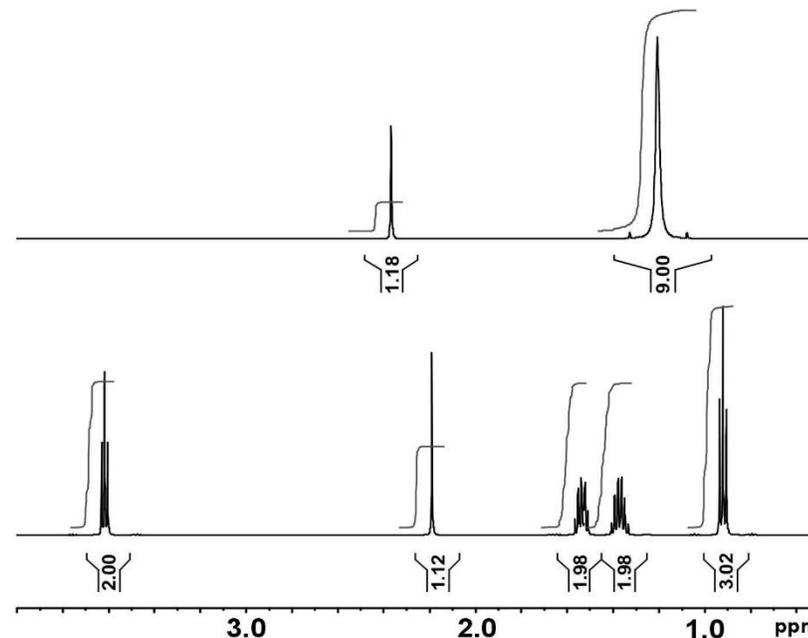
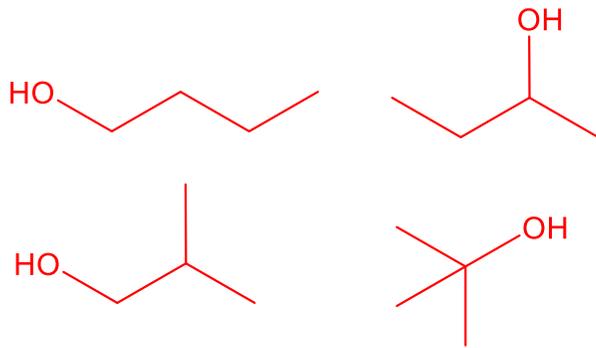


weitere Lösungen möglich!

## Die Logik der NMR-spektroskopischen Strukturaufklärung

Auch NMR lässt diese Typ von Fragestellungen zu. Sie können die Spektren anhand logischer Muster unterscheiden, ohne dass sie jemals eines davon vorher gesehen haben. Jedes Atom erscheint genau einmal im Spektrum (chemische Verschiebung  $\delta$ ) mit festgelegter Intensität (Integral) und informiert über die benachbarten Atome (Multiplizität  $J$ ).

Weisen Sie die Isomere des Butanols dem richtigen  $^1H$  NMR Spektrum zu.



# Vom Naturstoff zum Medikament

Die strukturelle Vielfalt der Naturstoffe (Biomoleküle) ist enorm. Als Primärmetabolite bezeichnet man 20 Aminosäuren und 5 Nukleotide, die in allen (wirklich ALLEN!) Lebewesen identisch sind. Sekundärmetabolite sind alle übrigen niedermolekularen Moleküle. Biopolymere sind aus Monomer-Bausteinen aufgebaute Kettenmoleküle der Peptide (Proteine), Polysaccharide, Polynukleotide und Polyisoprenoide. Zielverbindungen einer Synthese ist in der Regel nicht der Naturstoff sondern davon abgeleitete potentielle Medikamente.

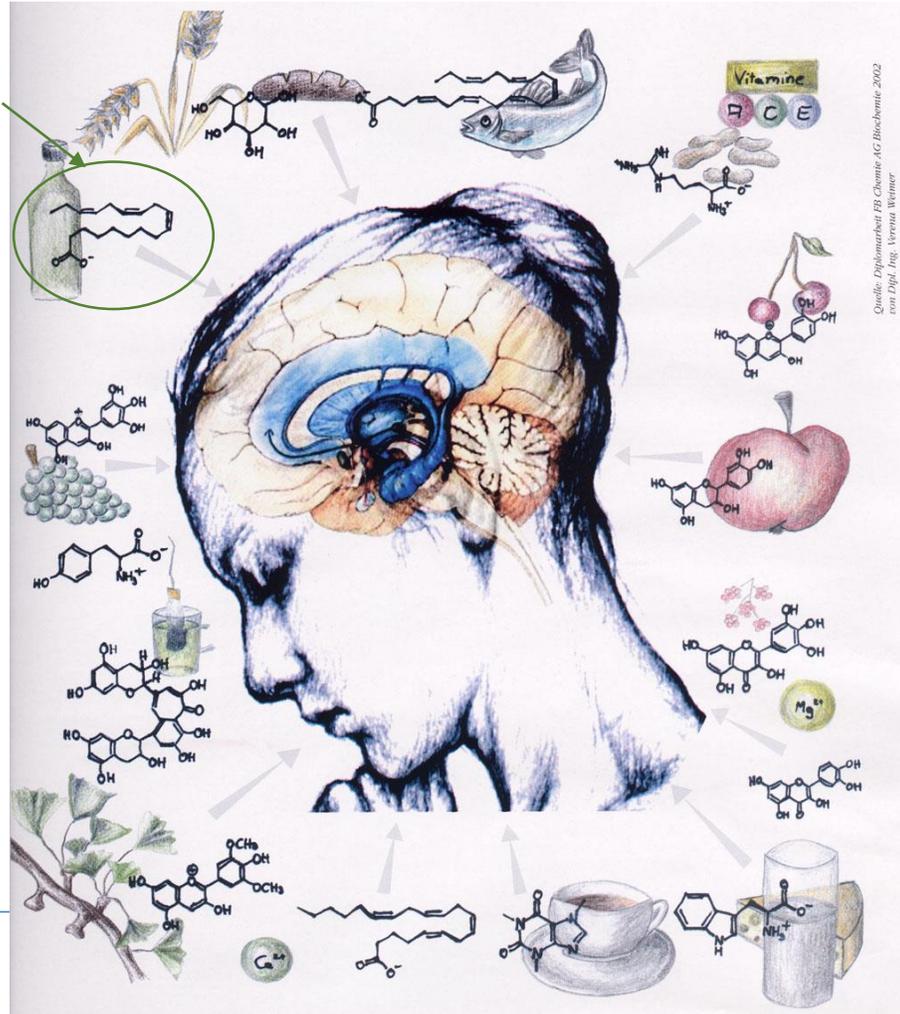
## Naturstoffe

dienen oft als Vorlage für die **organische Synthese**

Charakteristische funktionelle Gruppen dienen als Kennzeichen zur Einordnung von Stoffklassen unabhängig von Vorkommen oder Funktion eines Moleküls.

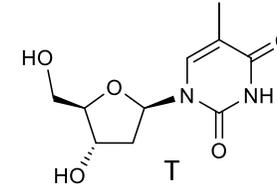
Ordnen Sie die abgebildeten Moleküle anhand ihres C-Gerüsts und ihrer Funktionalisierung in verschiedene Stoffklassen ein!

Welche der abgebildeten Strukturen sind Primär-, welche Sekundärmetabolite?



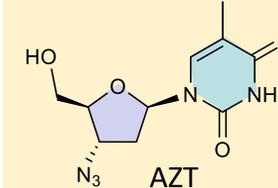
## Zelluläre Chemie

### Nukleosid



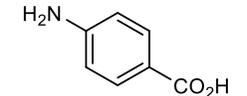
## Wirkstoff (drug)

### Antimetabolit

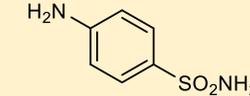


Ein **Antimetabolit** hemmt die Funktion eines Enzyms, da er mit dem echten Metabolit verwechselt wird. Das **antivirale Medikament** Azidothymidin funktioniert genau so.

### Metabolit

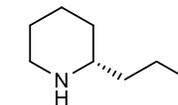


### Antibiotikum

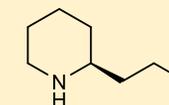


**Molekulares Mimikry** soll wichtige Stoffwechsellenzyme im Zielorganismus inhibieren. Hier das erste synthetische antibakterielle **Antibiotikum**.

### Alkaloid

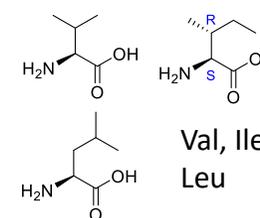


### Naturstoff-Analoga

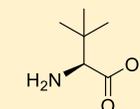


Weil sie nicht davon laufen können, produzieren Pflanzen Fraßgifte als **Abwehrstoffe**. Coniin lähmt, weshalb dessen Molekülstruktur als Vorlage für neue Schmerzmittel dient.

### Aminosäuren



### Konstitutionsisomer



Leu und Ile haben es im Laufe der Evolution geschafft in die Riege der Primärmetaboliten aufgenommen zu werden. Warum aber nicht *tert*-Leu, das in **Peptidantibiotika** vorkommt?



**Carolyn R. Bertozzi**  
Stanford University, CA, USA

It just says click – and the molecules are coupled together

**Morten Meldal**  
University of Copenhagen, Denmark

The Nobel Prize in Chemistry 2022 is about **making difficult processes easier**. Barry Sharpless and Morten Meldal have laid the foundation for a functional form of chemistry – *click chemistry* – in which molecular building blocks snap together quickly and efficiently. Carolyn Bertozzi has taken click chemistry to a new dimension and started utilising it in living organisms.

**K. Barry Sharpless**  
Scripps Research, La Jolla, CA, USA

*“for the development of click chemistry and bioorthogonal chemistry”*

**Maximale Chemoselektivität:** Azid und Alkin sind inert und reagieren nicht mit anderen funktionellen Gruppen

**Schnelle Reaktionskinetik:** Eine geringe Aktivierungsbarriere führt bei jedem Aufeinandertreffen zur Reaktion, vollständiger Umsatz auch bei hoher Verdünnung

**Starke thermodynamische Triebkraft:** Durch die Aromatizität des gebildeten Triazol ist die Click-Reaktion irreversibel

**Benjamin List**

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, Germany

**David W.C. MacMillan**

Princeton University, USA

*“for the development of asymmetric organocatalysis”*

## An ingenious tool for building molecules

**Building molecules is a difficult art.** Benjamin List and David MacMillan are awarded the Nobel Prize in Chemistry 2021 for their development of a precise new tool for molecular construction: organocatalysis. This has had a great impact on pharmaceutical research, and has made chemistry greener.

**Nobelpreise für Fragestellungen, in deren Zentrum die organische Synthese stand.**

**Click-Chemie** Carolyn Bertozzi, Morten Meldal und Barry Sharpless (2022)

OC-2

**Organokatalyse** Benjamin List and David MacMillan (2021)

OC-3

**Molekulare Maschinen** Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart, Bernard L. Feringa (2016)

OC-7

**Kreuzkupplung** Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki (2010)

OC-3

**Metathese** Yves Chauvin, Robert Grubbs, Richard Schrock (2005)

OC-2

**Asymmetrische Synthese** William Knowles, Ryoji Noyori und Barry Sharpless (2001)

OC-3

**Retrosynthese** Elias James Corey (1990)

OC-3

