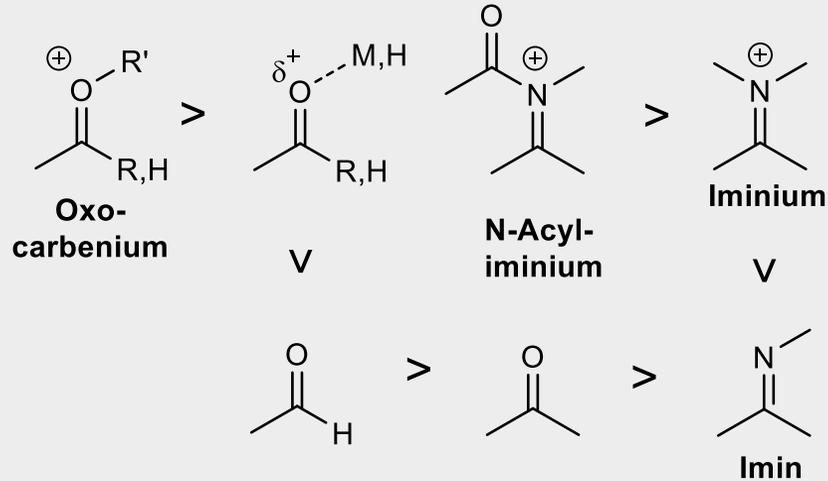


Alkylierung von Enaminen

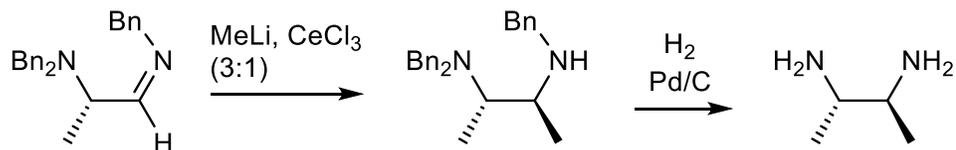
Imine (Aldimine und Ketimine), Enamine und Azaenolate sind die N-Analoga von Aldehyden (Ketonen), Enolen und Enolaten. Bei vielen Gemeinsamkeiten ist ein wesentlicher Unterschied der zusätzliche Substituent am Stickstoff. Die stereoselektive Alkylierung von Carbonylverbindungen gelingt am besten mit den chiralen Hilfsgruppen SAMP und RAMP, welche die nach der Alkylierung wieder entfernt werden, um das α -chirale Carbonyl zu erhalten.

Reaktivitätsabstufung Elektrophilie von Carbonyl-Derivaten

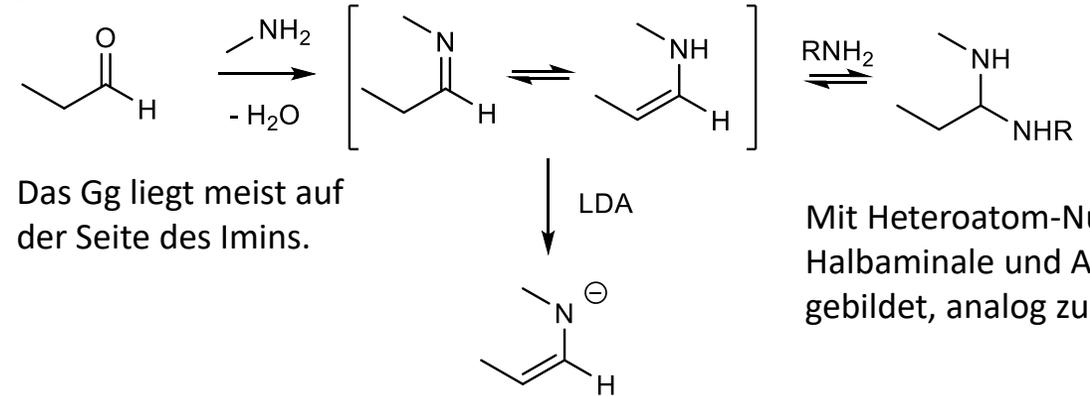


Das N-Acyliminium reagiert wie ein Michael-Akzeptor: 1,4-Addition

Imine sind Elektrophile, die direkt alkyliert werden können. Siehe Chelatkontrolle: 1,2-Induktion wie α -chirale Aldehyde



Aldehyde kondensieren mit Aminen zu Iminen. Sie werden durch starke Basen vollständig zum elektrophilen Enamin „enolisiert“ und weiter zum Aza-Enolat deprotoniert

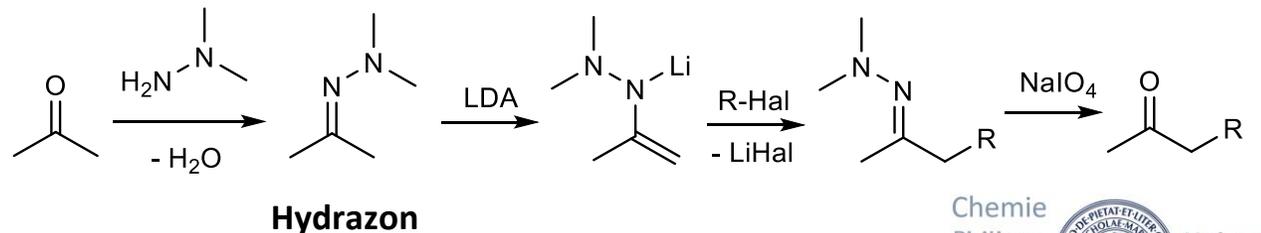


Das Gg liegt meist auf der Seite des Imins.

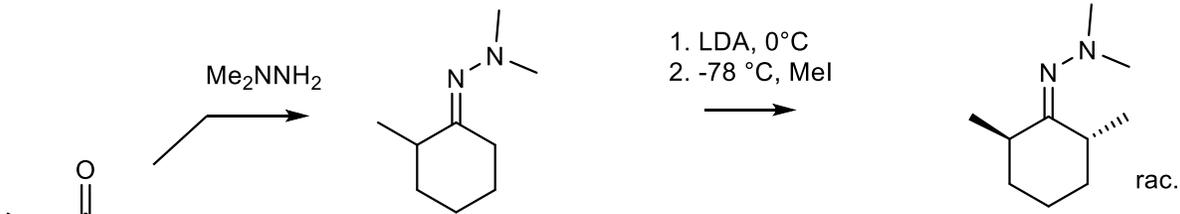
Mit Heteroatom-Nu werden Halbaminale und Aminale gebildet, analog zu Acetalen

Mit einer starken nicht-nukleophilen Base erhält man das **Aza-Enolat**.

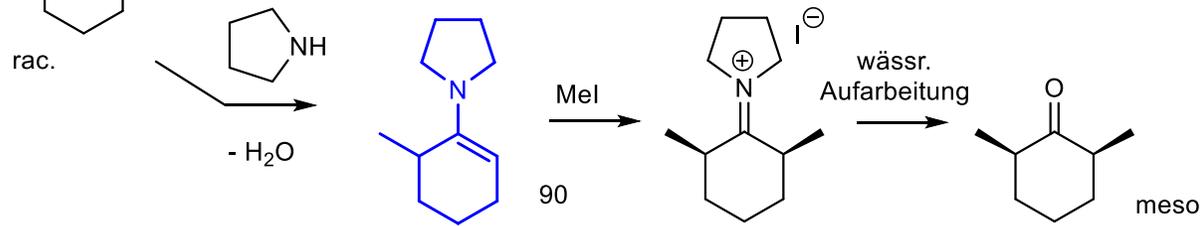
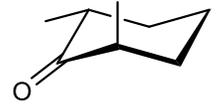
Hydrazin ist eine oxidativ entfernbare Hilfsgruppe zur Monoalkylierung von Aldehyden und Ketonen



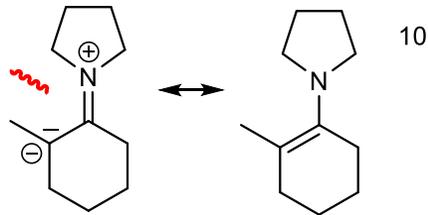
Stereoselektive Alkylierung mit Iminen und Hydrazinen



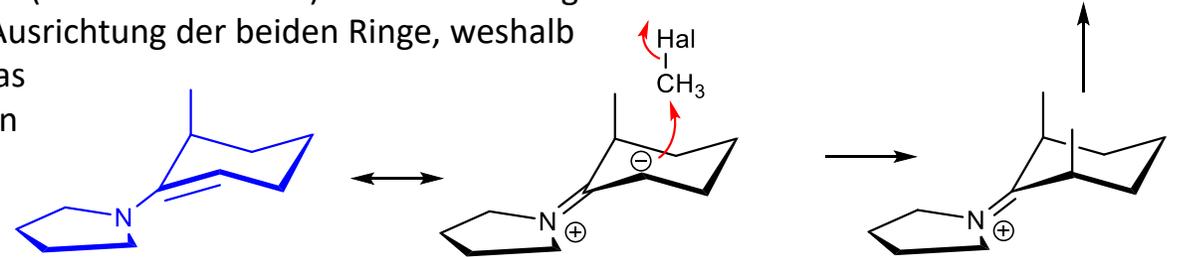
Deprotonierung des Hydrazons zum Azaenolat und anschließende Alkylierung führt nach der Ozonolyse zum racemischen **1,3-trans-Dimethyl-cyclohexanon**.



Über das Enamin mit Pyrrolidin erhält man das **1,3-cis-Dimethyl-cyclohexanon**.



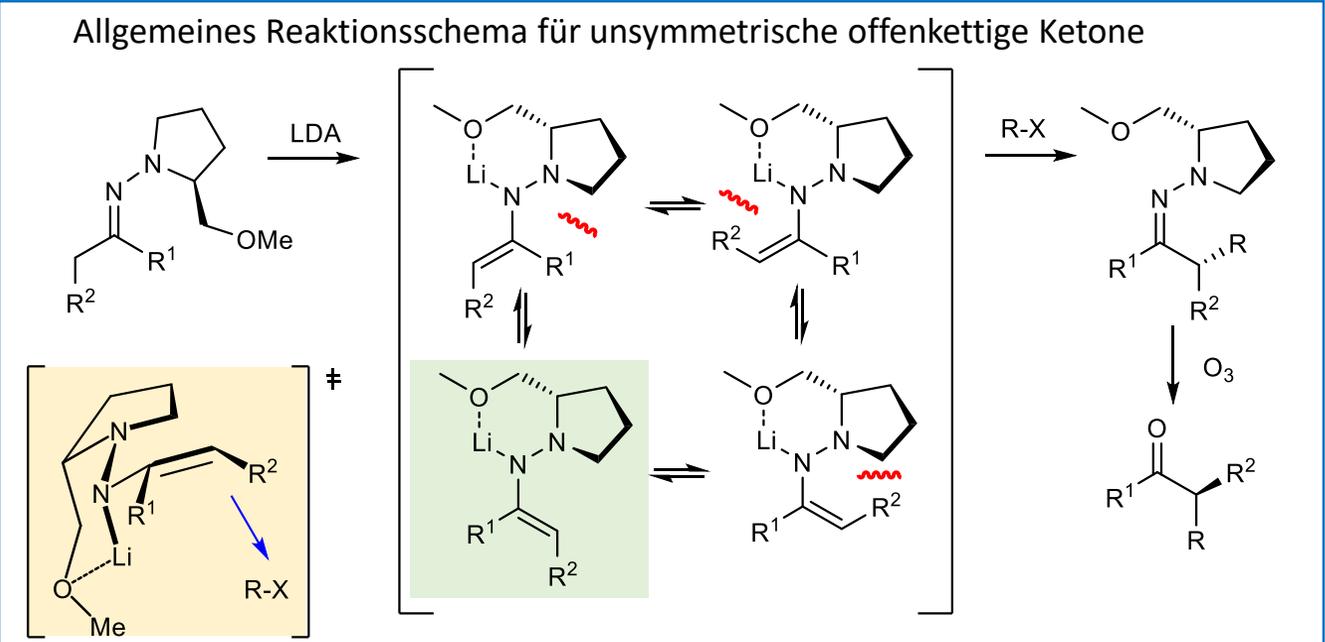
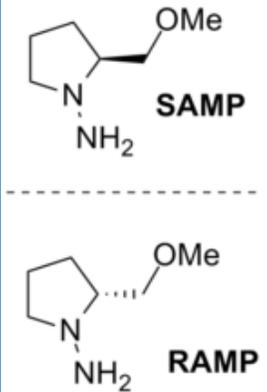
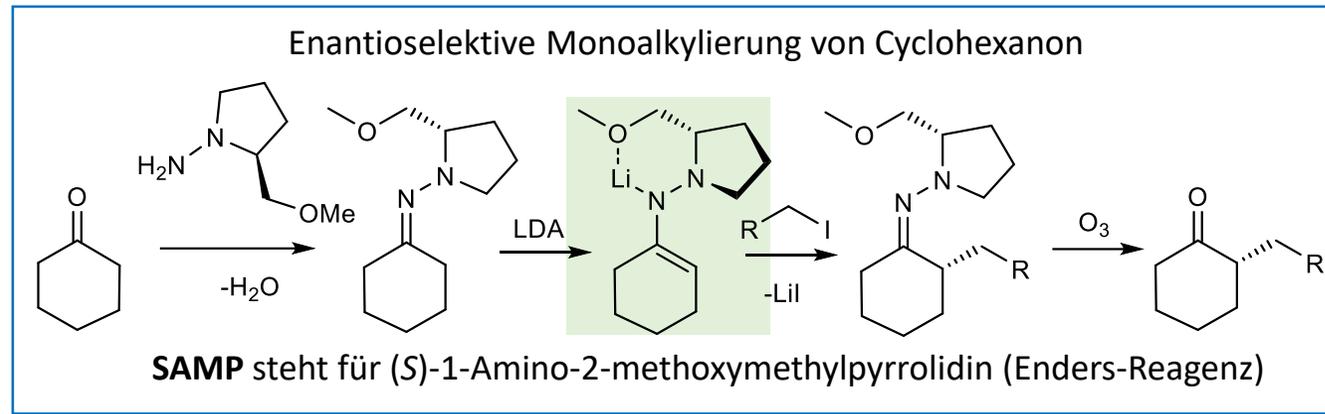
Der partielle Doppelbindungscharakter (linke Grenzformel) der C-N-Bindung des Enamins bedingt eine coplanare Ausrichtung der beiden Ringe, weshalb das Hauptisomer der Kondensation das Enamin mit der geringer substituierten Doppelbindung ist (blau 90%).



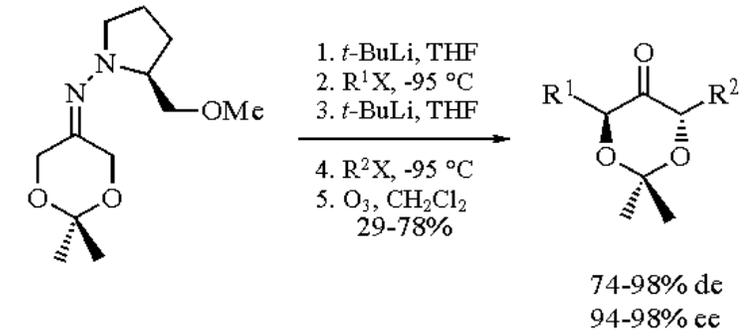
Darin nimmt die Methylgruppe eine axiale Position ein (rechts), um die 1,3-Allylspannung zu minimieren. Das Elektrophil addiert an die konvexe Seite des 6-Rings, wiederum axial. Zwei axiale Methylgruppen am 6-Ring bedeuten weniger sterische Hinderung als die Allylspannung dieser beiden Methylgruppen mit dem Pyrrolidinium. Nach der Hydrolyse des Iminiums isomerisiert die Sesselkonformation, wodurch die Methylgruppen im Produkt äquatoriale Ringpositionen einnehmen.

Enantioselective Alkylierung von Carbonylverbindungen mit den chiralen Hilfsgruppen **SAMP** bzw. **RAMP**

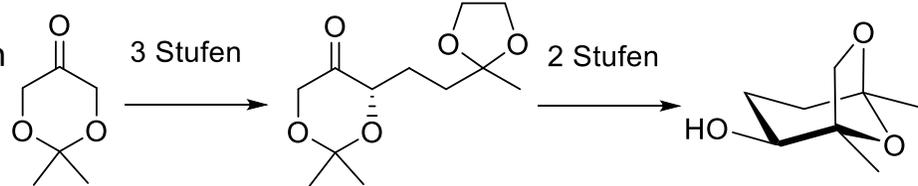
Bevorzugt ist die Alkylierung des grün hinterlegten *E*-Diastereomers in dem Rotamer, worin der Pyrrolidinring die *Si*-Seite der Doppelbindung abschirmt.



Übung: Da sich bevorzugt das weniger substituierte Azaenolat bildet (kinet. Deprotonierung), kann man symmetrische Ketone zweimal alkylieren. Warum sind hier ee und de angegeben?



Übung: Schlagen Sie geeignete Reagenzien für die ersten drei Synthesestufen vor und zeichnen Sie relevante Zwischenprodukte. Die letzten beiden Stufen zum bicyclischen Ketal sind eine Methylierung und H⁺-katalysierte Hydrolyse.



Anmerkung: Nur die grün hinterlegte Darstellung der Reaktivkonformation des Azaenolats ist klausurrelevant, nicht die Sesseldarstellung.

Übung: Beschreiben Sie die Synthese von **RAMP** ausgehend von D-Pro, indem Sie die Rolle der Reagenzien charakterisieren, die Zwischenstufen der Synthese aufzeichnen und die Stoffklassen benennen.

FGI (functional group interconversion) ist die schrittweise Umwandlung einer funktionellen Gruppe (hier sek. Amin) in eine andere (hier Hydrazin).

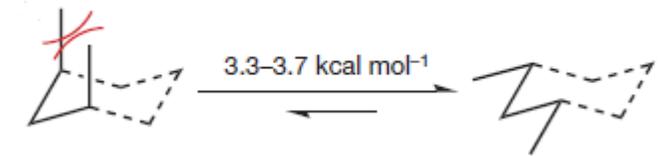
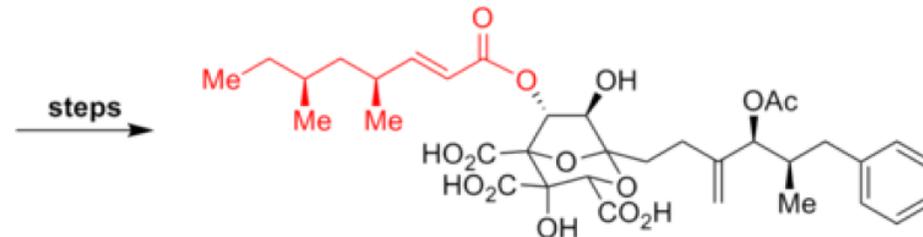
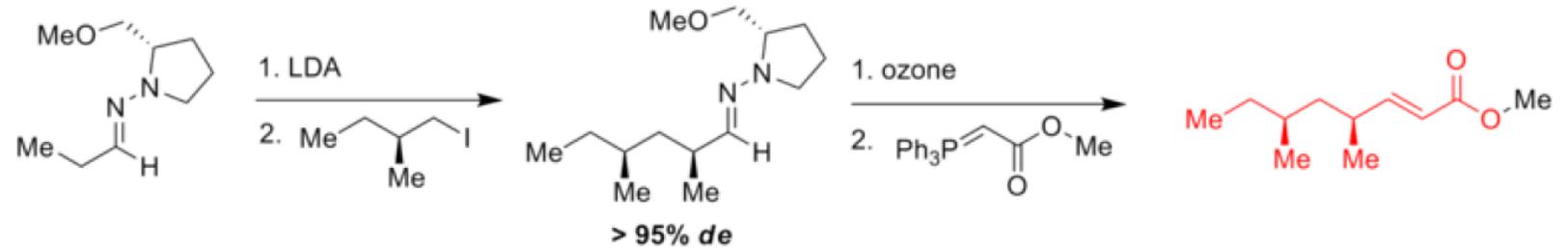
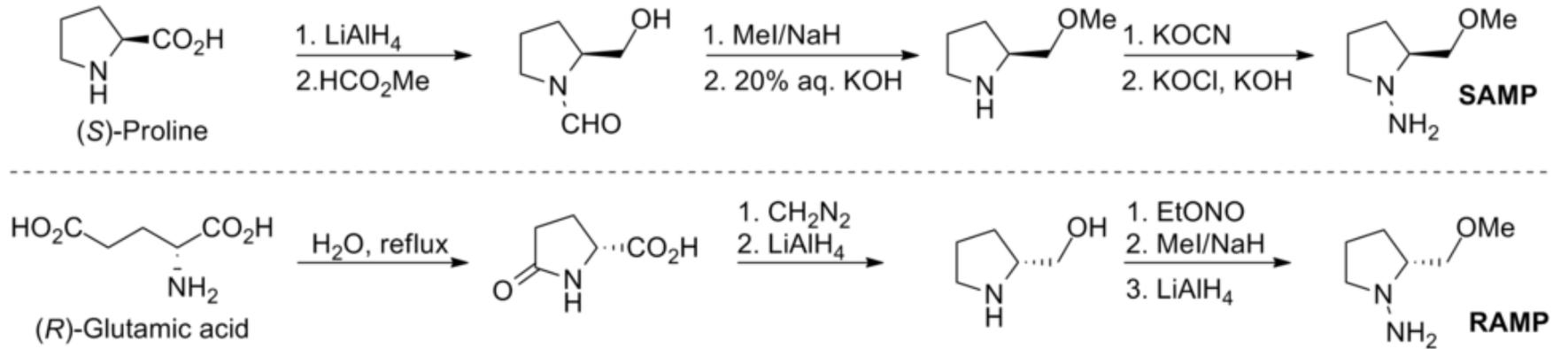


FGI und Retrosynthese



Retrosynthese zerlegt den komplexen Naturstoff (hier Saragossasäure) an präparativ gut zugänglichen Schnittstellen.

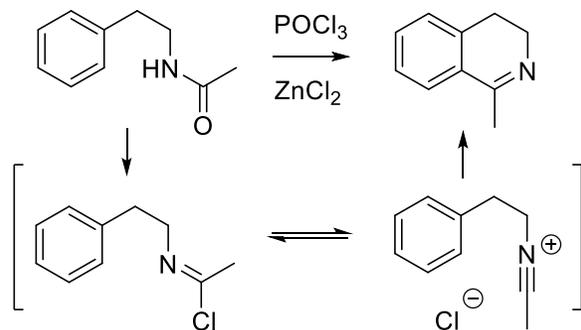
Saragossasäuren sind Ketale mit einem immer gleichen bicyclischen Ringsystem aber variablen Verzweigungen der Alkylketten. Hier die Synthese des **Esters**.



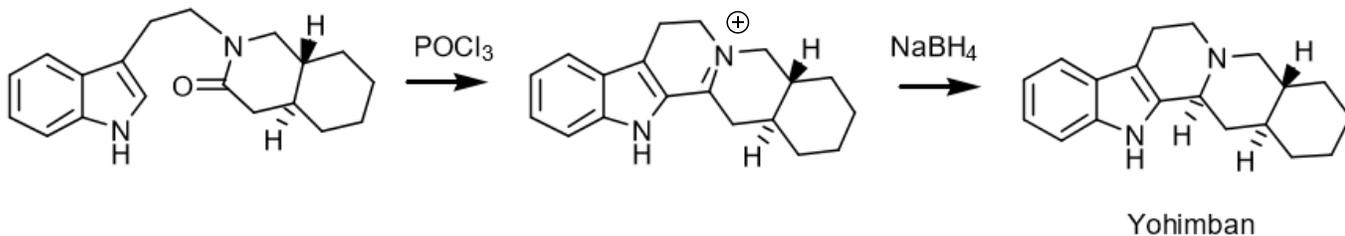
Übung: Welche Auswirkung hat die syn-Pentanspannung auf die Ausrichtung der Alkankette des Esters? Erwarten Sie eine eher gestreckte oder gewinkelte Konformation?

Chlorimine und Chloriminiumsalze durch Aktivierung von Amiden mit POCl_3

Sekundäre Amide bilden mit POCl_3 ein **Imidchlorid**, welches als Nitriliumion intramolekular den Phenylring substituiert ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) und ein **Imin** (genauer Dihydroisochinolin) bildet. Auch als Bischler-Napieralski-Reaktion bekannt.

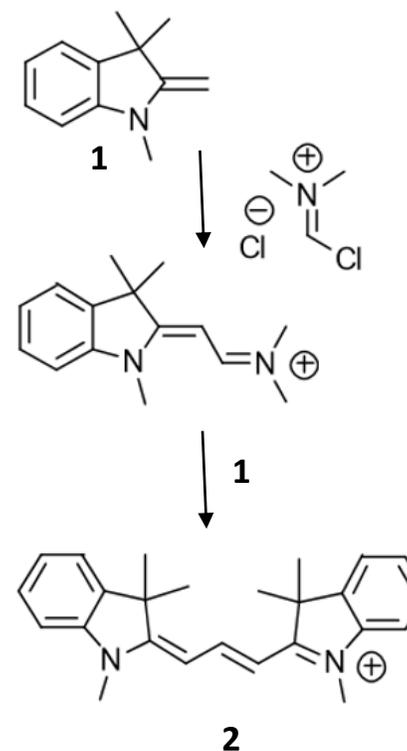


Tertiäre Amide bilden mit POCl_3 ein **Chloriminiumsalz**. Dieses reagiert ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) hier mit Indol in einer $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ zum Imin.



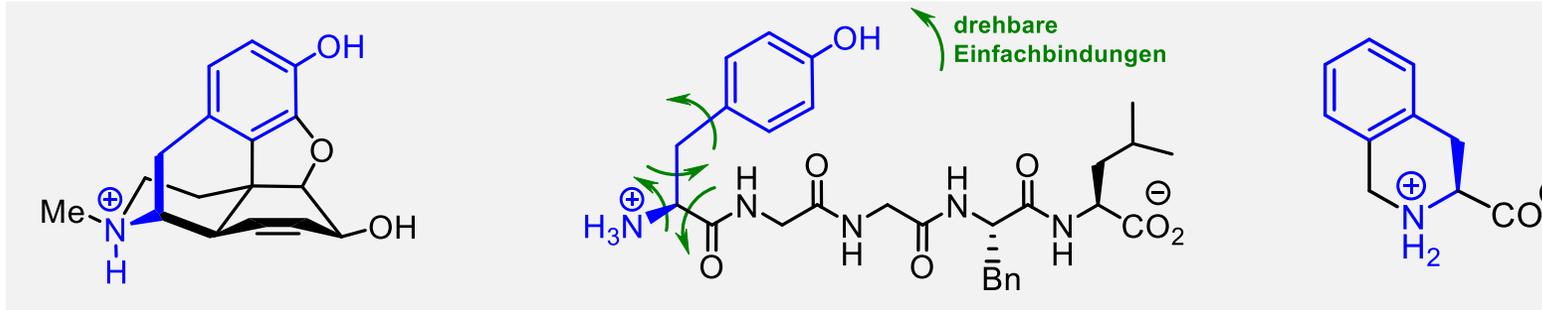
Ein Alkaloid

Übung Trimethincyanfarbstoffe: Aus welchen Edukten können Sie mit einer Fischer-Indol-Synthese (siehe OC-2 Skript!) das Enamin **1** erhalten? Formulieren Sie die weitere Umsetzung mit Chloriminiumchlorid und einem zweiten Äquivalent des Enamins **1** zu **2**.

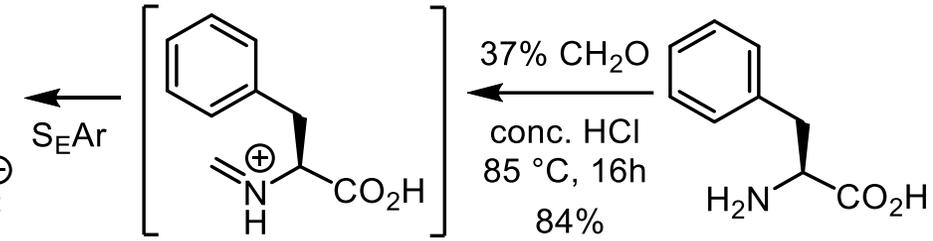


Dieses **Chloriminiumsalz** wird aus DMF und POCl_3 gebildet. Es ist das Vilsmeier-Reagenz aus der Vilsmeier-Haack-Formylierung).

Imine und Iminiumsalze als Elektrophile



Die Pictet-Spengler-Reaktion cyclisiert Phe zur Tetrahydroisochinolin-Aminosäure

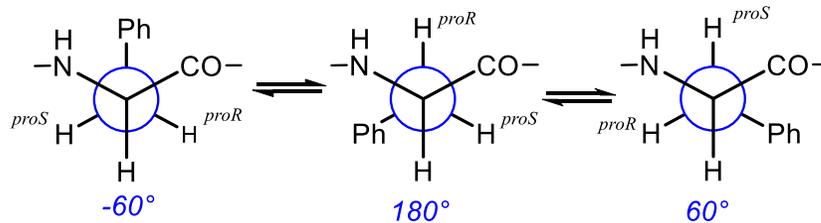
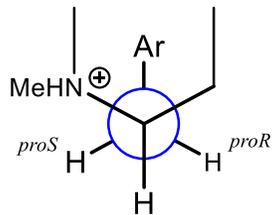


Morphin

starr \Rightarrow Schlüssel-Schloß-Bindung
an den Rezeptor

Leucin-Enkephalin

flexibel \Rightarrow *induced fit*
(genauer: *conformer selection*)

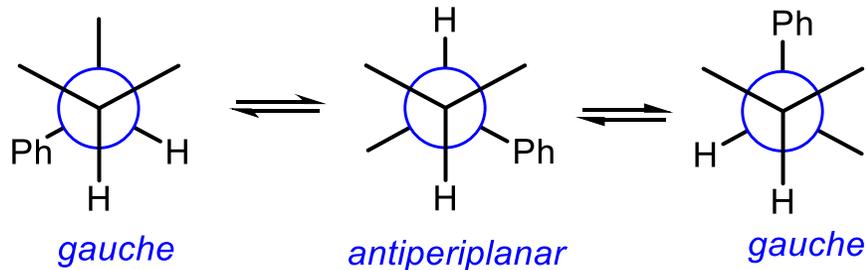
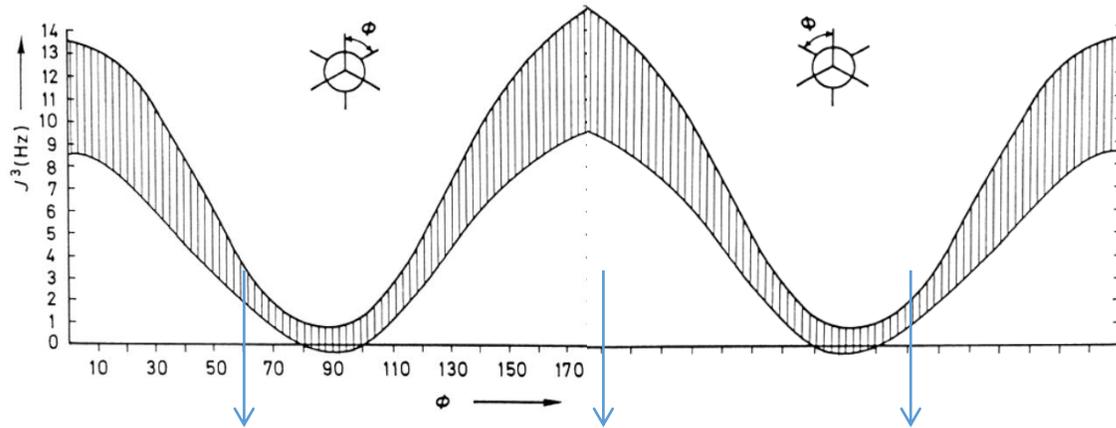


Organische Synthese macht neue Molekülgerüste zugänglich.
Medizinische Chemie ist der Einsatz dieser Methoden zur Entwicklung von Wirkstoffen. Die Pharmazie analysiert das Wirkspektrum und Metabolisierung des Moleküls und der Arzt macht daraus am Ende eine Therapie.

Das starre oligocyclische Ringsystem von Morphin liegt in **einer Konformation** vor.

Cyclisierung dient der Fixierung beweglicher Seitenketten mit dem Ziel einer selektiveren Bindung an den Protein-Rezeptor. Je starrer der Ligand, umso selektiver die Bindung. Das Alkaloid Morphin bindet stark an einen Rezeptortyp. Das Hormon Leu-Enkephalin bindet an alle drei Unterklassen des Rezeptors.

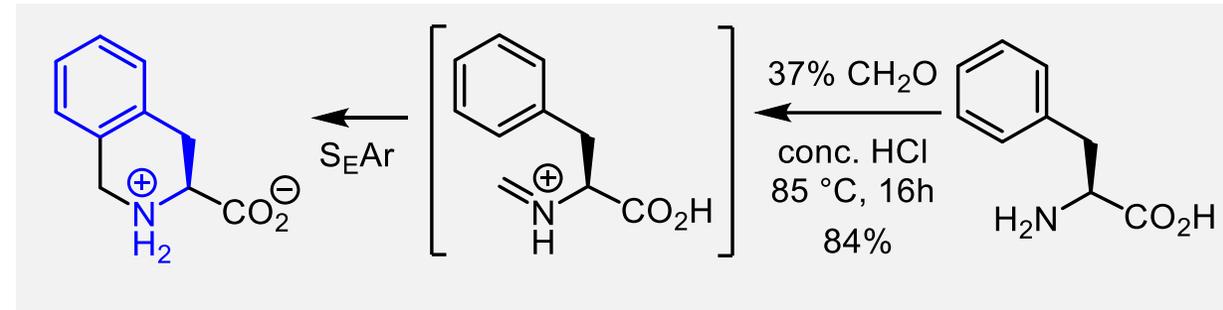
Die **Karplus-Kurve** zeigt den Zusammenhang zwischen der relativen Ausrichtung zweier Protonen (x-Achse = Torsionswinkel) und dem Messwert der 3J -Kopplung (Y-Achse = Dublettaufspaltung im 1H -NMR). Hier ist die übliche Darstellung gedoppelt, um eine vollständige Kreisdrehung zu zeigen. Wir brauchen nur zwei ungefähre Zahlenwerte: *gauche* = 2 Hz und *antiperiplanar* = 12 Hz.



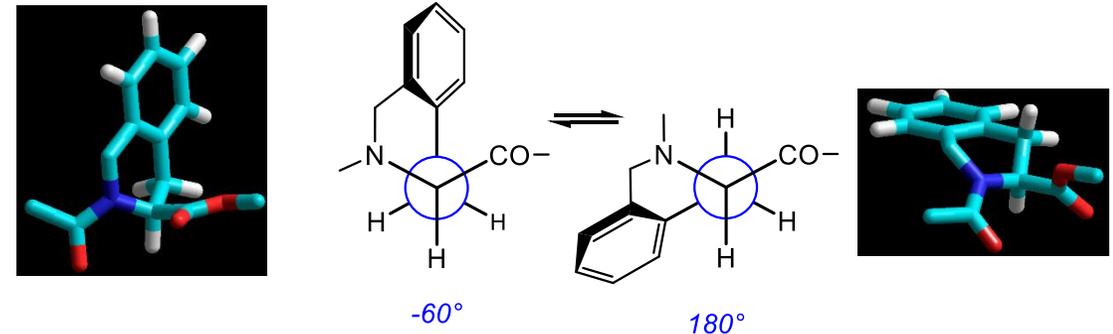
Rotiert eine Benzylgruppe schnell zwischen den drei gestaffelten Anordnungen hin und her, so liest man den Mittelwert $(12 + 2 + 2)/3 \text{ Hz} \cong 5\text{-}7 \text{ Hz}$ im 1H -NMR ab.

Synthese cyclischer Aminosäuren mit der Pictet-Spengler-Reaktion

Die reaktive Zwischenstufe ist das **Iminiumion**, welches in einer Reaktion die **Tetrahydroisochinolincarbonsäure (Tic)** aus dem Edukt Phe bildet.

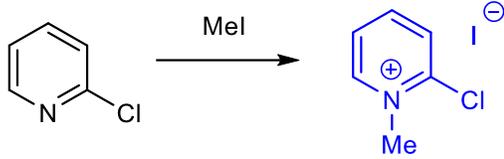


Tic wird mit Fmoc-OSu in Dioxan und Na_2CO_3 zum Fmoc-Tic, welches in der Festphasensynthese von Peptiden (Peptidmimetika) an Stelle von Phe eingesetzt wird.



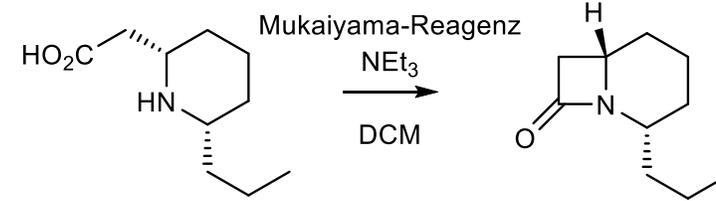
Nur **zwei Rotamere** in Tic. Deshalb ist $^3J\text{-}H^{\alpha}\text{-}H^{\beta\text{proS}}$ immer klein.

Aromatische Iminiumsalze aus Pyridin

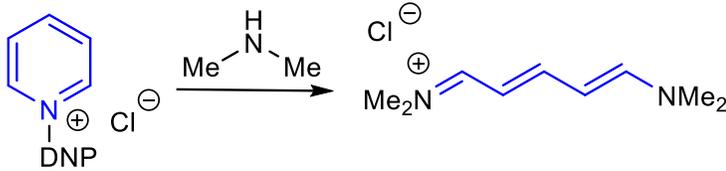


Mukaiyama Reagenz wird für schwierige d.h. sterisch anspruchsvolle Amidierungen wie die Synthese von β -Lactamen oder für Veresterungen angewendet.

Übung: Formulieren Sie die Zwischenstufen der Reaktion. Woher kennen Sie den Namen Mukaiyama?

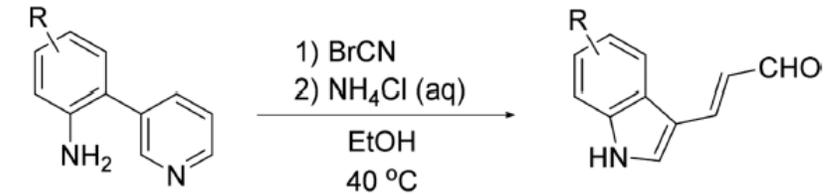


DNP-Aktivierung von Pyridin



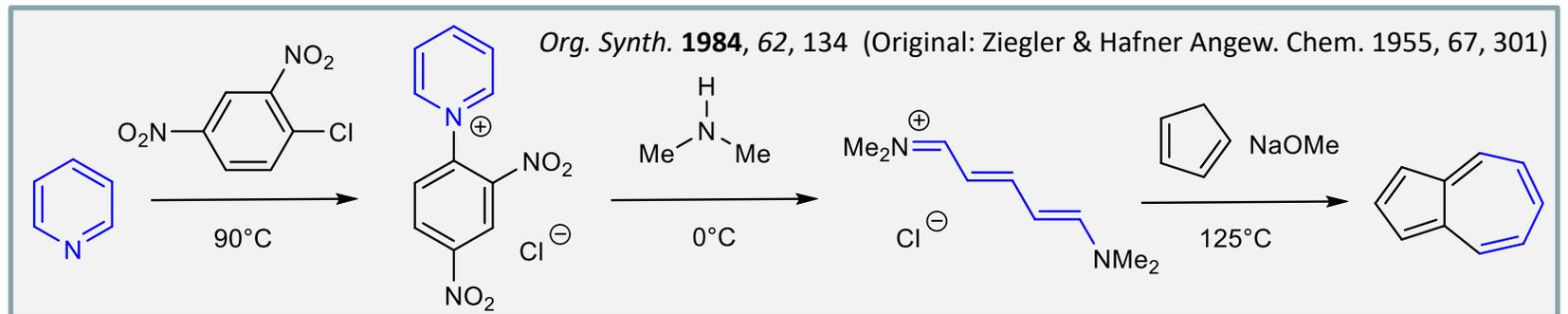
Durch den elektronenarmen DNP-Substituenten (DNP = Dinitrophenyl) wird Pyridin so stark aktiviert, dass es das sekundäre Amin addiert. Die Ringöffnung führt zum **vinyllogen Amidiniumsalz** (Vinamidin = 1,5-Diazapentadien).

Übung: Formulieren Sie Zwischenstufen dieser Indolsynthese



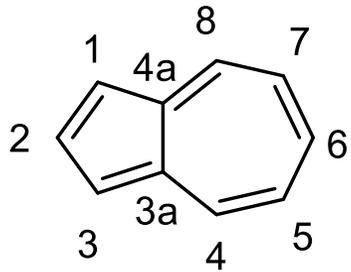
Azulen-Synthese (Hafner, Ziegler 1955)

Man nehme 5 Kohlenstoffe eines 6-gliedrigen Aromaten, um daraus einen 7-Ring zu formen. Dieser auch nach heutigen Maßstäben noch geniale Ansatz liegt der Naturstoffsynthese von Azulen zu Grunde.

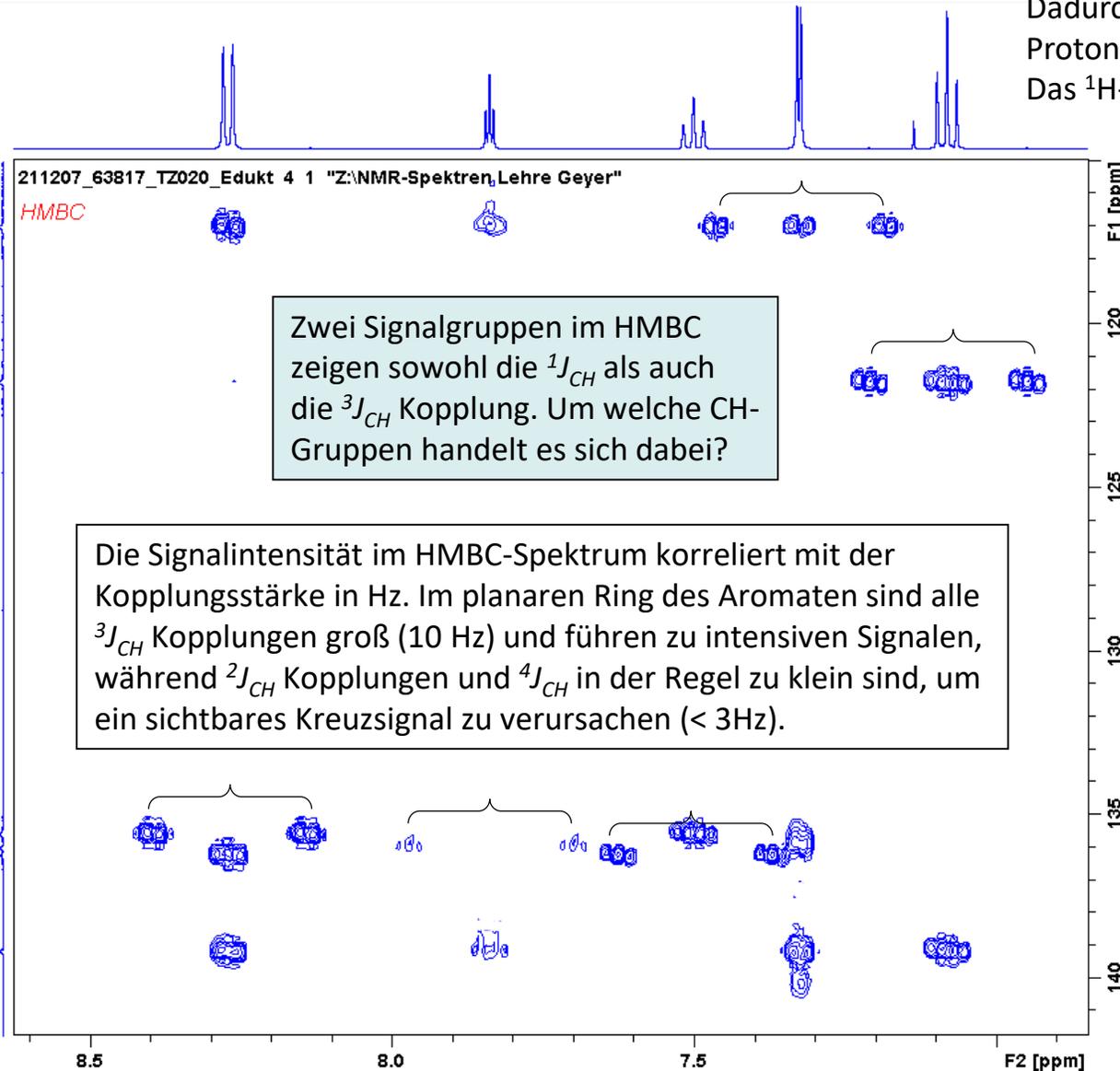
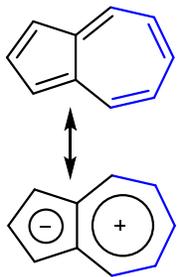


HMBC-Spektrum (600 MHz) von Azulen

Vor der Signalzuordnung erfolgt immer die Nummerierung der CH-Gruppen des Strukturvorschlags.



Sie erwarten im ^1H NMR von Azulen fünf Multipletts. Dabei ist nur ein Triplet mit der Intensität 2H. Dort beginnt die Zuordnung.



Die $^3J_{H,H}$ Kopplungen aromatischer 5-Ringe sind kleiner als die von 6- oder 7-Ringen. Dadurch erscheinen die Signale der Protonen 1-3 schmäler als die von 4-8. Das ^1H -NMR kann so zugeordnet werden.

Die Dubletts der $^1J_{CH}$ Kopplungen sind mit waagrechten geschweiften Klammern gekennzeichnet. Sie erscheinen an der Position der ^{13}C --Satelliten im ^1H -NMR

Übung: Weisen Sie die beiden hochfeldigen (niedrige ppm-Wert) ^{13}C -Signale anhand ihrer Kreuzsignale im HMBC zu. Identifizieren sie das quartäre C-Atom im HMBC und weisen Sie dessen Kreuzsignale zu.

HMBC Azulen, 600 MHz, CDCl_3