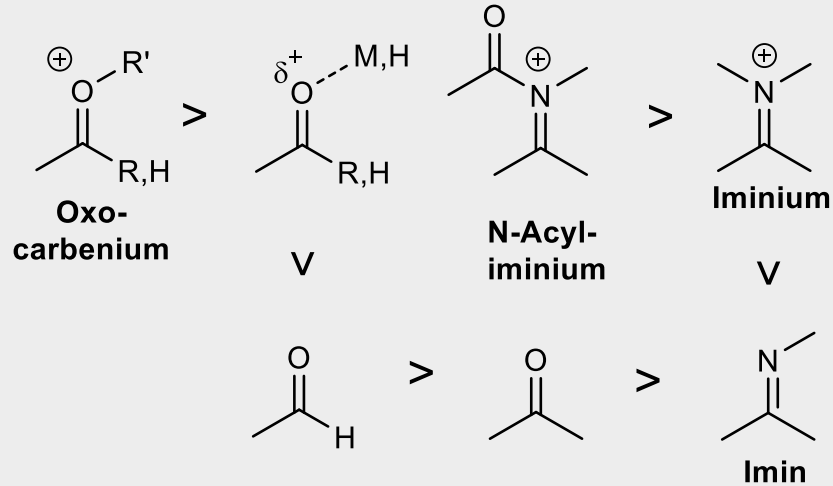


Alkylierung von Enaminen

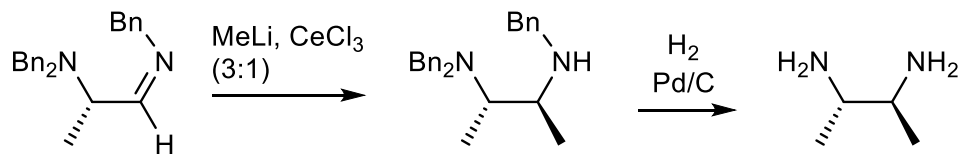
Imine (Aldimine und Ketimine), Enamine und Azaenolate sind die N-Analoga von Aldehyden (Ketonen), Enolen und Enolaten. Bei vielen Gemeinsamkeiten ist ein wesentlicher Unterschied der zusätzliche Substituent am Stickstoff. Die stereoselektive Alkylierung von Carbonylverbindungen gelingt am besten mit 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

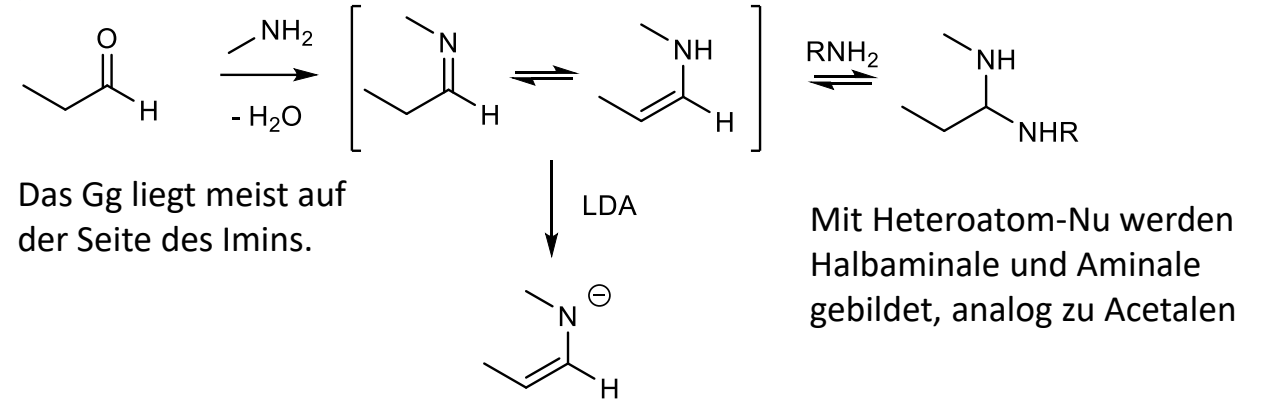


Das N-Acyliminium reagiert wie ein Michael-Akzeptor: 1,4-Addition

Imine sind Elektrophile, die direkt alkyliert werden können.
Übung 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

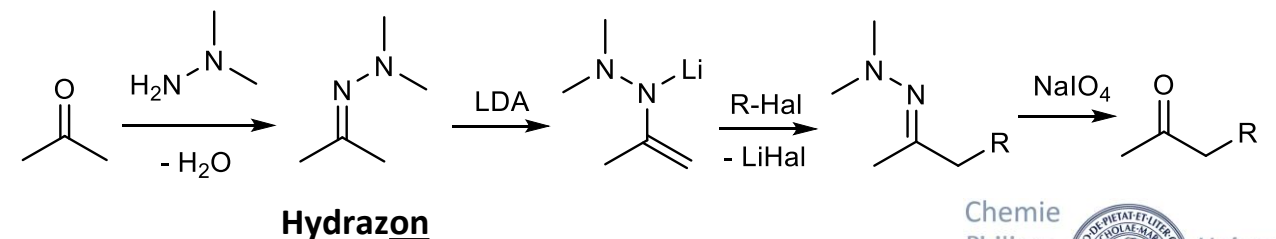


Das Gg liegt meist auf der Seite des Imins.

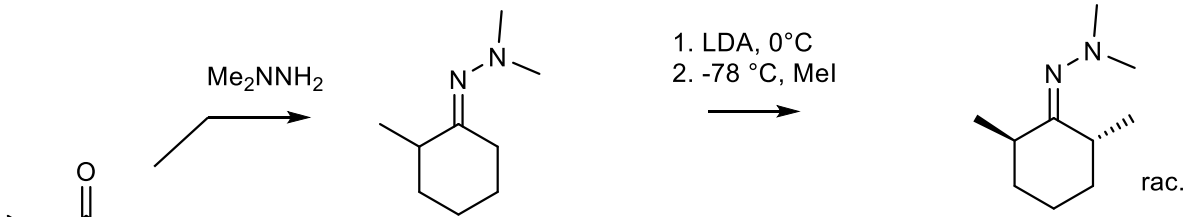
Mit Heteroatom-Nu werden Halbaminale und Aminale gebildet, analog zu Acetalen

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

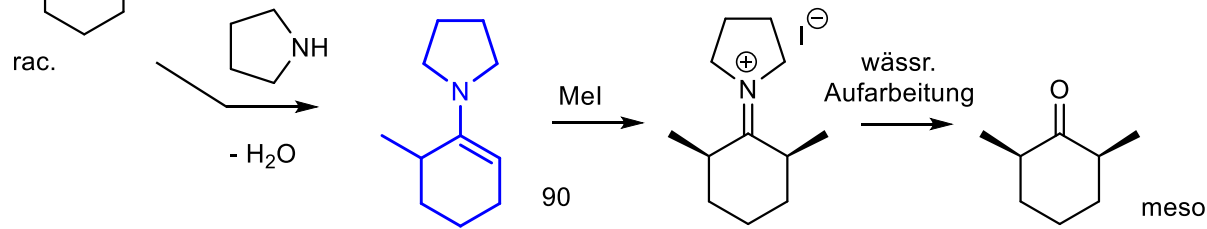
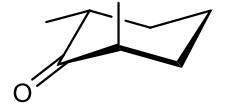
Hydrazin ist eine oxidativ entfernbare Hilfsgruppe zur Monoalkylierung von Aldehyden und Ketonen



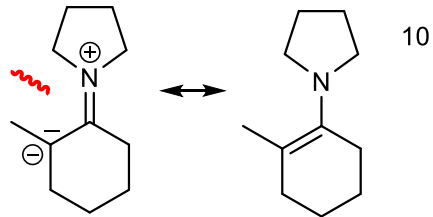
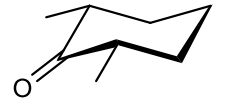
Stereoselektive Alkylierung mit Iminen und Hydrazinen



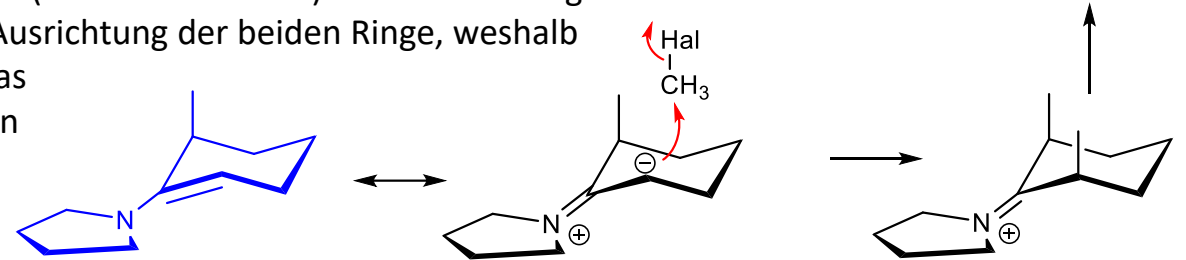
Deprotonierung des Hydrazons zum Azaenolat und anschließende Alkylierung führt nach der Ozonolyse zum racemischen **1,3-trans-Dimethyl-cyclohexanon**.



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



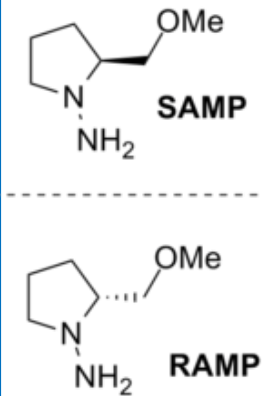
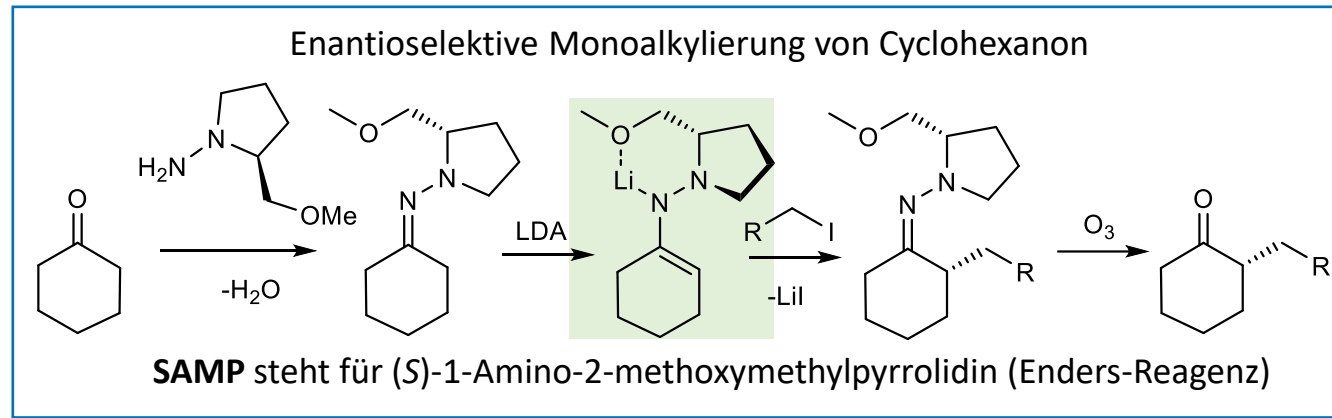
Der partielle Doppelbindungscharakter (linke Grenzformel) der C-N-Bindung des Enamins bedingt eine coplanare Ausrichtung der beiden Ringe, weshalb das Hauptisomer der Kondensation das Enamin mit der geringer substituierten Doppelbindung ist (blau 90%).



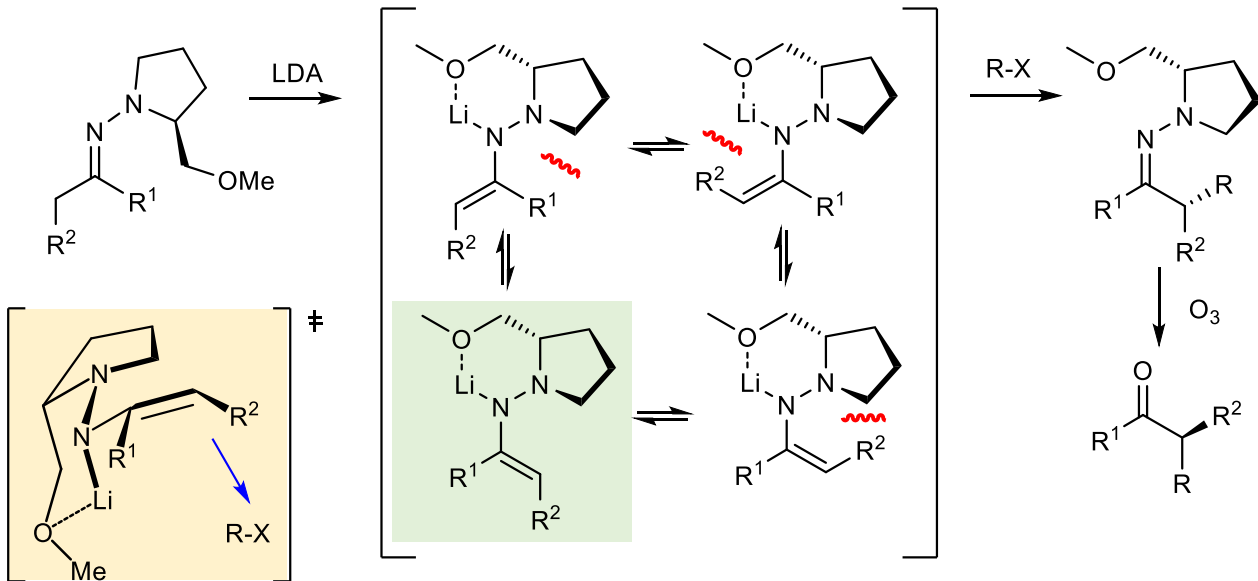
Darin nimmt die Methylgruppe eine axiale Position ein (rechts), um die 1,3-Allylspannung zu minimieren. Das Elektrophil addiert an die konvexe Seite des 6-Rings, wiederum axial. Zwei axiale Methylgruppen am 6-Ring bedeuten weniger sterische Hinderung als die Allylspannung dieser beiden Methylgruppen 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**

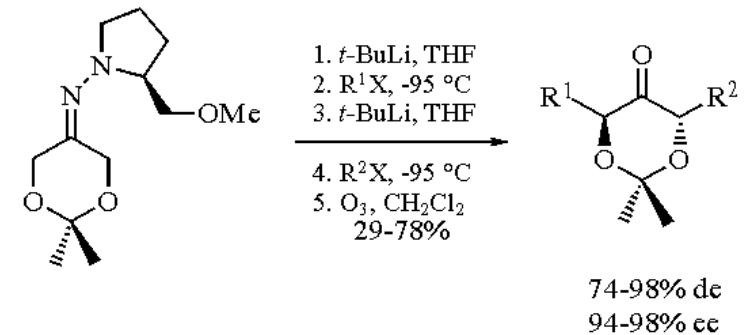
Bevorzugt ist die Alkylierung des grün hinterlegten *E*-Diastereomers in dem Rotamer, worin der Pyrrolidinring die *Si*-Seite der Doppelbindung abschirmt.



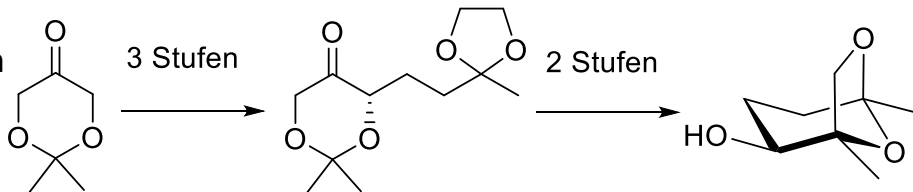
Allgemeines Reaktionsschema für unsymmetrische offenkettige Ketone



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).

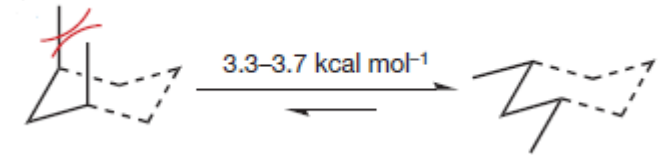
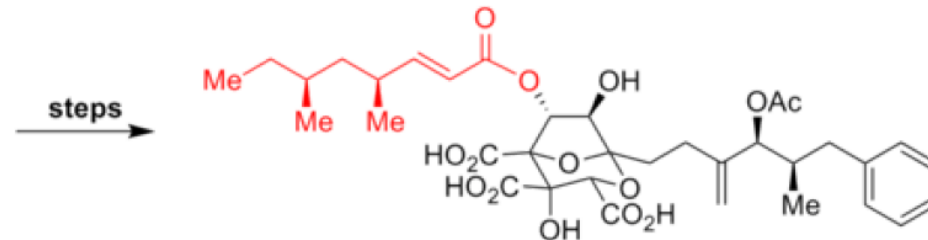
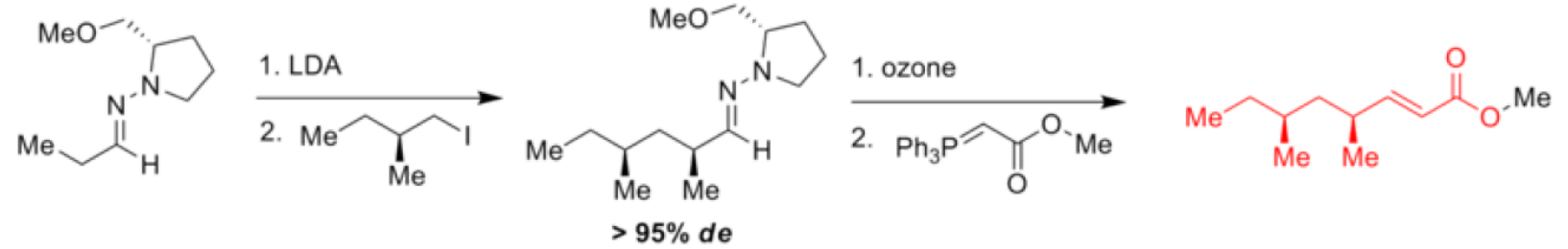
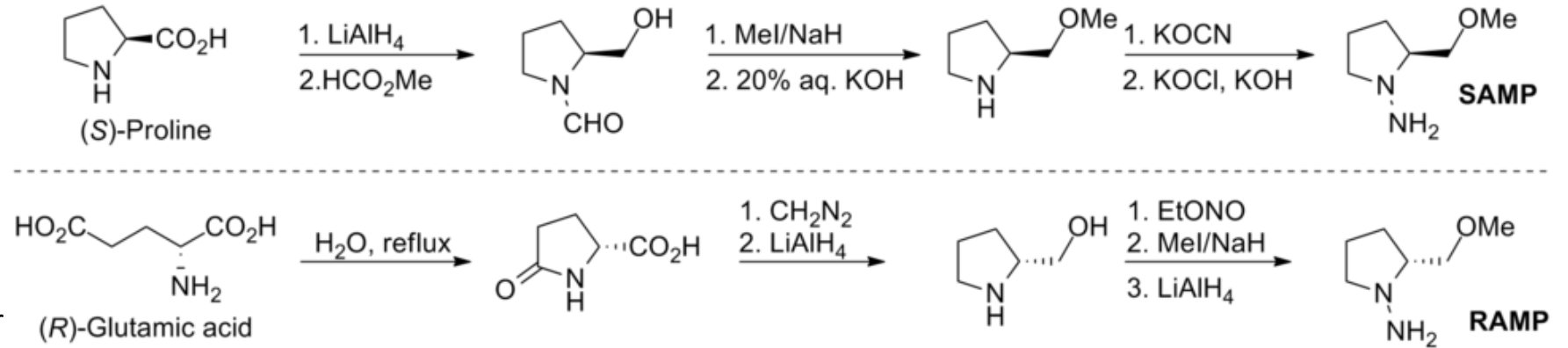


FGI und Retrosynthese



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

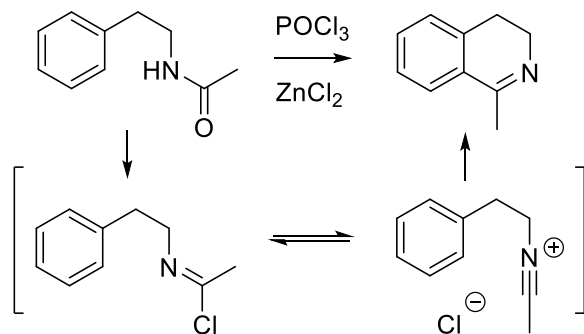
Hier die Synthese des **Esters** einer **Saragossasäure**. Diese Ketale besitzen alle das gleiche bicyclische Ringsystem aber haben unterschiedlich verzweigte Alkylketten.



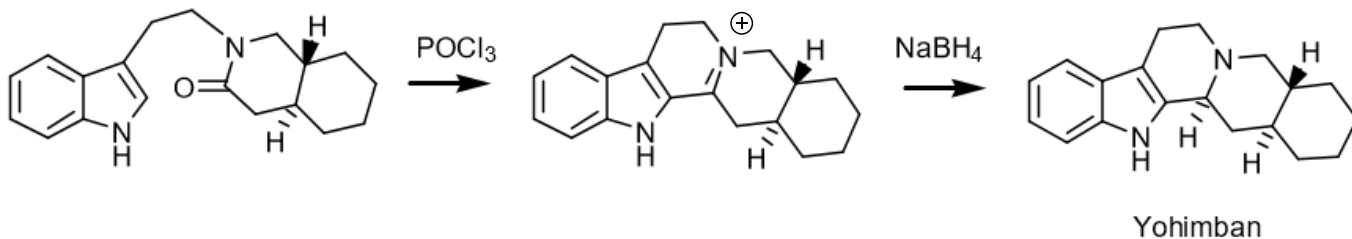
Übung: Welche Auswirkung hat die syn-Pentanspannung auf die Ausrichtung der Alkylkette des Esters? Erwarten Sie eine eher gestreckte oder gewinkelte Konformation?

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.

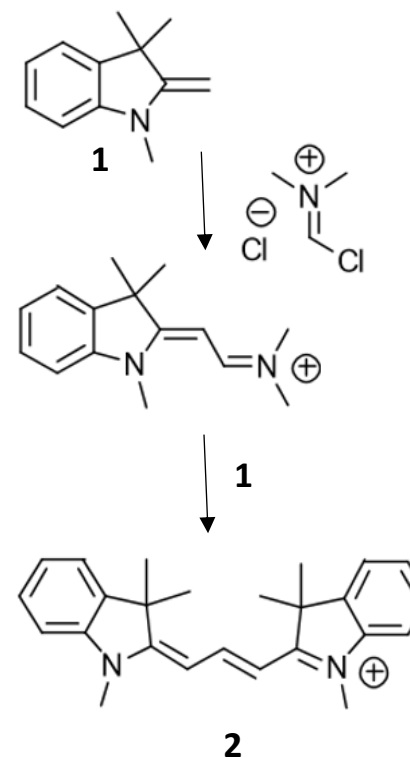


Tertiäre Amide bilden mit POCl_3 ein **Chloriminiumsalz**. Dieses reagiert ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) hier mit Indol in einer $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ zum Imin.



Ein Alkaloid

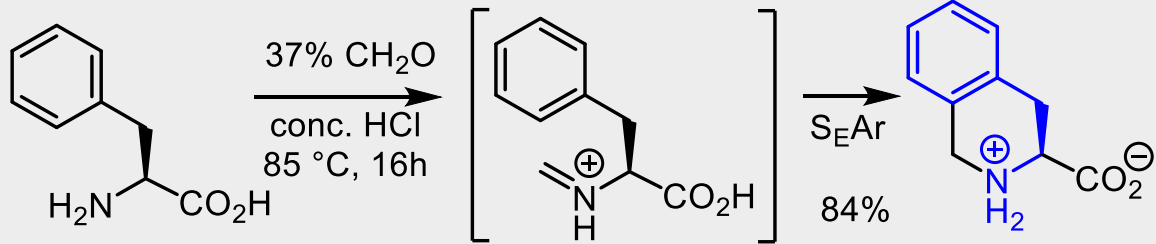
Übung Trimethincyanfarbstoffe: Aus welchen Edukten können Sie mit einer Fischer-Indol-Synthese (siehe OC-2 Skript!) das Enamin **1** erhalten? Formulieren Sie die weitere Umsetzung mit Chloriminiumchlorid und einem zweiten Äquivalent des Enamins **1** zu **2**.



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

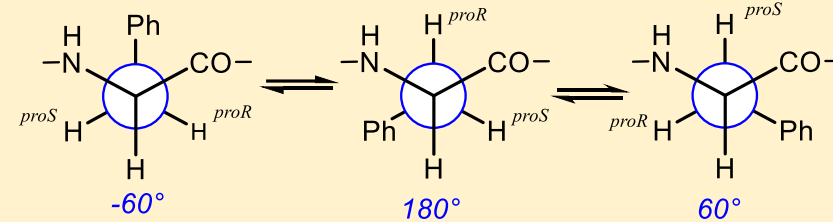
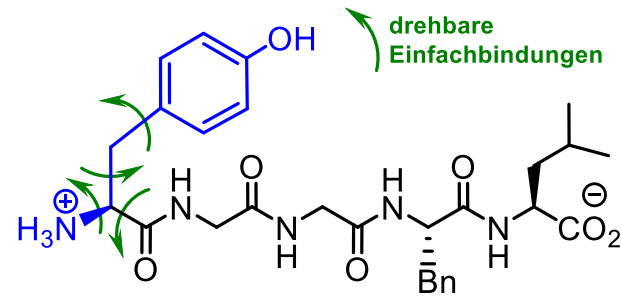
S_EAr mit Iminiumsalzen

Synthese cyclischer Aminosäuren mit der Pictet- Spengler-Reaktion

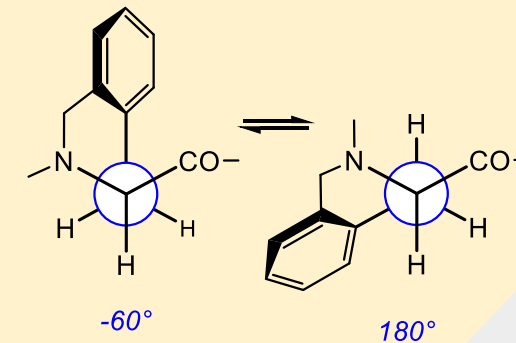


Die reaktive Zwischenstufe ist das **Iminiumion**, welches mit Formaldehyd die **Tetrahydro-isochinolin-carbonsäure (Tic)** aus dem Edukt Phe bildet.

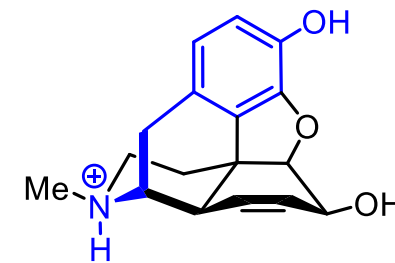
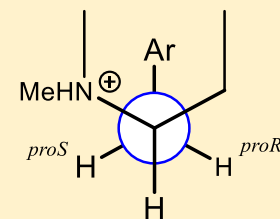
Organische Synthese macht neue Molekülgerüste zugänglich. Die **Medizinische Chemie** ist der Einsatz dieser Synthesemethoden zur Entwicklung neuer Wirkstoffe. Die Pharmazie analysiert das Wirkungsspektrum und die Metabolisierung eines neuen Moleküls und der Arzt/Ärztin anschließend damit eine Therapie.



Unser körpereigenes Peptidhormon **Leucin-Enkephalin** ist flexibel und bindet durch *induced fit* an unterschiedliche Rezeptoren (Schmerz, Glück etc.)



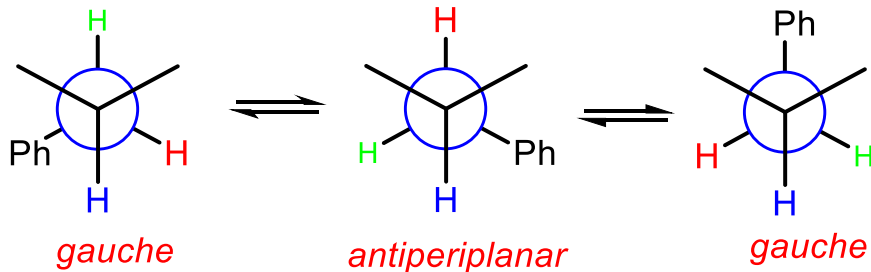
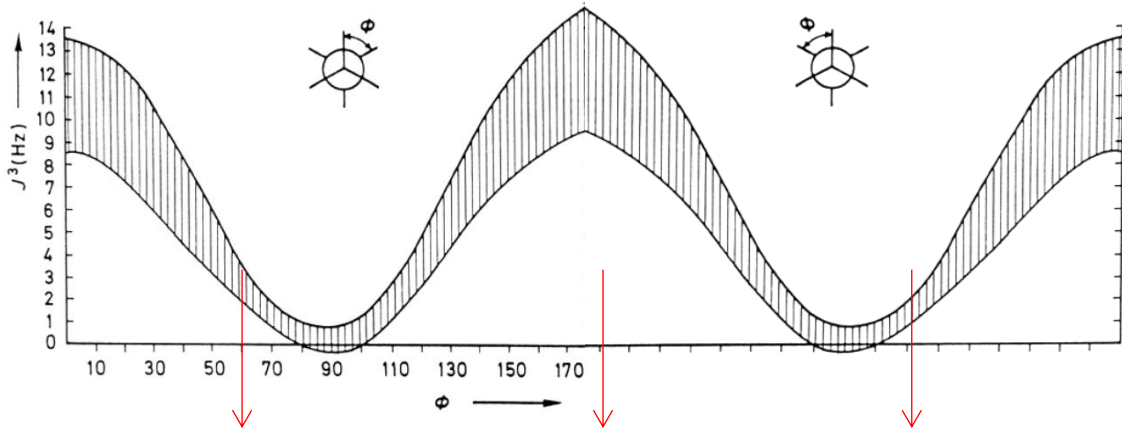
Die Dynamik einer Alkylkette (hier die benzylichen CH₂-Gruppen) lässt sich direkt an der ³J-Kopplung im ¹H-NMR ablesen.



Das oligocyclische Ringsystem von Morphin besitzt **eine starre Konformation**.

Morphin ist starr und bindet sehr fest an nur einen Rezeptortyp auf der Nervenzelle: Schlüssel-Schloß-Bindung

Die **Karplus-Kurve** zeigt den Zusammenhang zwischen dem Messwert der 3J -Kopplung (Y-Achse = Dublettaufspaltung im 1H -NMR) und der relativen Ausrichtung zweier Protonen (x-Achse = Torsionswinkel). Links ist die übliche Darstellung gedoppelt, um eine vollständige Kreisdrehung zu zeigen.



Eine Benzylgruppe rotiert schnell zwischen den drei gestaffelten Energieminima hin und her, deshalb liest man immer gemittelte Zahlenwerte für die Kopplungen $^3J_{H,H}$ sowie $^3J_{H,H}$ im 1H -NMR ab.

Nennen wir den Prozentanteil p des linken Rotamers p_{gt} , das mittlere p_{tg} und das rechte p_{gg} . Dann benötigen wir nur zwei einfache Annahmen:

1. Es treten nur die drei gestaffelten (*staggered*) Rotamere auf
 $p_{gg} + p_{gt} + p_{tg} = 1$ (= 100%) wobei p = Population des Rotamers.

2. Erwartete Messwerte für die maximale bzw. minimale Kopplung

$$^3J_{trans} = 11 \text{ Hz}, \quad ^3J_{gauche} = 2 \text{ Hz}$$

Die im 1H -NMR abgelesenen Kopplungen $^3J_{H,H}$ sowie $^3J_{H,H}$ sind die gewichteten Mittelwerte der Rotamerenverteilung:

$$^3J_{H,H} = (p_{gg} + p_{gt}) \cdot 2 \text{ Hz} + p_{tg} \cdot 11 \text{ Hz}$$

$$^3J_{H,H} = (p_{gg} + p_{tg}) \cdot 2 \text{ Hz} + p_{gt} \cdot 11 \text{ Hz}$$

Daraus ergeben sich folgende Gleichungen:

$$p_{gt} = ({}^3J_{H,H} - 2) / 9 = ({}^3J_{H,H} - {}^3J_{gauche}) / ({}^3J_{trans} - {}^3J_{gauche})$$

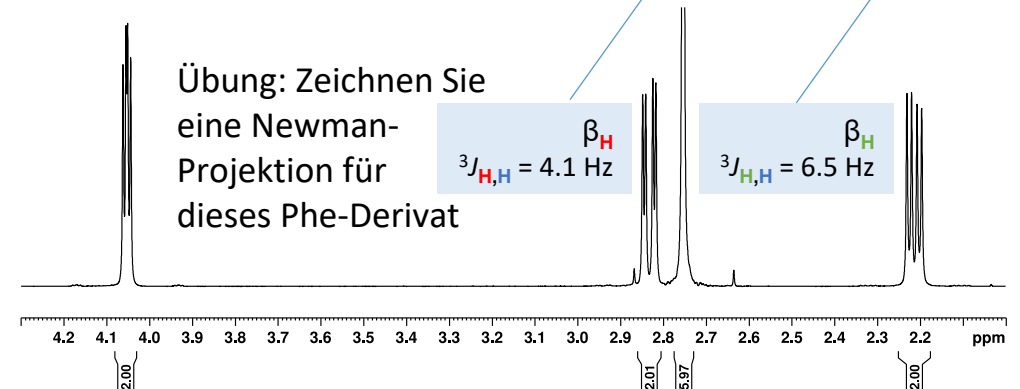
$$p_{tg} = ({}^3J_{H,H} - 2) / 9$$

$$p_{gg} = 1 - p_{tg} - p_{gt}$$

$$(4.1 - 2) / 9 \approx 25\%$$

$$(6.5 - 2) / 9 \approx 50\%$$

Differenz zu 100 = 25%

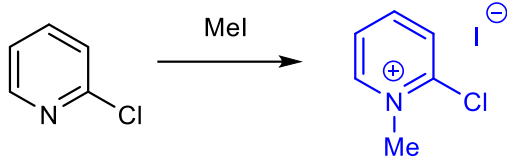


Übung: Zeichnen Sie eine Newman-Projektion für dieses Phe-Derivat

$$^3J_{H,H} = 4.1 \text{ Hz}$$

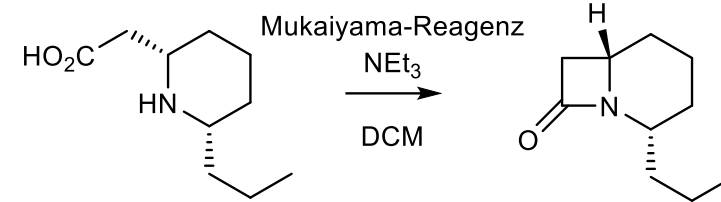
$$^3J_{H,H} = 6.5 \text{ Hz}$$

Aromatische Iminiumsalze aus Pyridin

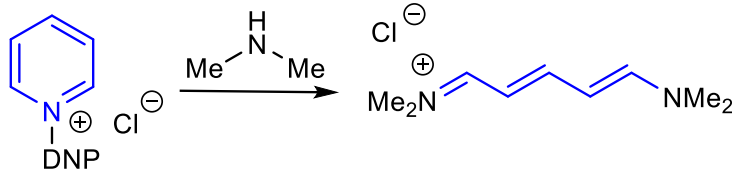


Mukaiyama Reagenz wird für schwierige d.h. sterisch anspruchsvolle Amidierungen wie die Synthese von β -Lactamen oder für Veresterungen angewendet.

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

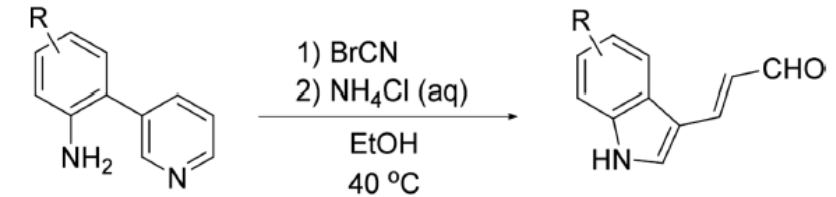


DNP-Aktivierung von Pyridin



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.

