

- Dozent:** Dr. Dino Berthold
- Email:** [dino.berthold@cup.lmu.de](mailto:dino.berthold@cup.lmu.de) oder [dino.berthold@cup.uni-muenchen.de](mailto:dino.berthold@cup.uni-muenchen.de)
- Büro:** Haus F, 4.002
- Labore:** Haus F, 4.001
- Termine:** Dienstags, 15.10.2024 - 4.2.2025 11:15-13:00 Uhr Seminarraum C1.003  
keine Vorlesung (bisher) am: 5.11.2024
- Begleitskript:** auf Moodle herunterladen: Eintrittschlüssel: T1OG\_Berthold
- Fragemöglichkeit:** Forum auf Moodle eingerichtet

**Begleitliteratur:**

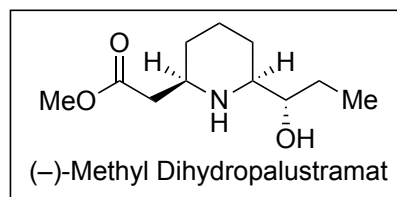
- *Organic Chemistry* J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, **2012**. ISBN: 0199270295. UB (LMU): VK 5010 C622.
- *Reaktionsmechanismen* R. Brückner, **2004**. ISBN: 3827415799. UB (LMU): VK 6001 B889.
- *Strategic applications of named reactions in organic synthesis* L. Kürti, B. Czako, **2005**. ISBN: 0124297854. UB (LMU): VK 6000 K95.
- *Myer's Handouts* A. G. Myers. <https://faculty.chemistry.harvard.edu/myers/pages/chem-115-handouts>.
- *Organic Synthesis: The Disconnection Approach* S. Warren, P. Wyatt, **2008**, ISBN: 0470712368. UB (LMU): VK 5500 W293.
- *Design and Strategy in Organic Synthesis*, S. Hanessian, S. Giroux, B. K. Merner, **2013**, ISBN: 9783527319640. UB (LMU): VK 5500 H237.
- *The Way of Synthesis*, T. Hudlicky, J. W. Reed, **2007**, ISBN: 352731444X. UB (LMU): VK 8500 H884.
- *Organische Synthesemethoden*, A. Diefert, **2023**, ISBN: 978-3-662-65243-5. UB (LMU): VK 5501, VK5500, VK6000.

- 0 Inhaltsverzeichnis**
- 1 Einleitung**
- 2 Funktionelle Gruppen-orientierte Bindungsbruchansätze**
  - 2.1 Bindungssynthesen an der Carbonylgruppe
  - 2.2 Bindungssynthesen zwischen zwei FGs
  - 2.3 Umpolung bzw. umgepolte Synthone
  - 2.4 Beispiele für Synthesen von unterschiedl. Abständen
  - 2.5 Verknüpfungsbausteine
- 3 Gerüst-orientierte Bindungsbruchansätze**
  - 3.1 Functional Group Addition (FGA) Strategy
  - 3.2 Symmetrie im Molekülgerüst
- 4 Baustein-orientierte Bindungsbruchansätze**
  - 4.1 Bausteine aus der Natur
  - 4.2 Methodenzugängliche Bausteine
- 5 Aufbau cyclischer Strukturen**
  - 5.1 Anellierte Bi- & Polycyclen
  - 5.2 Retrosynthese verbrückter Polycyclen: Coreys Regeln
  - 5.3 Das „überzüchtete Gerüst“
- 6 Schutzgruppen**
- 7 Übungen**

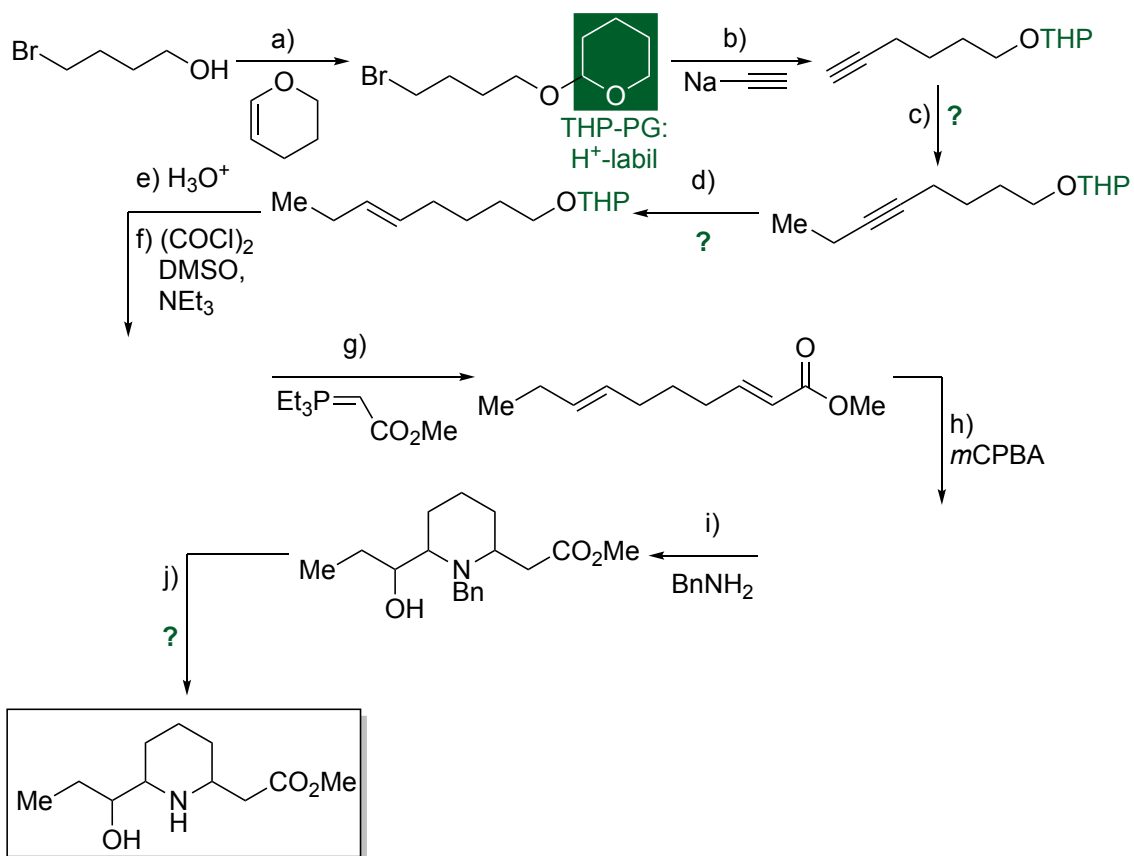
## 2. Funktionelle Gruppen-orientierte Bindungsbruchansätze

### 2.4. Beispiele für Synthesen von unterschiedlichen Abständen

- 1,3-Abstand:  
Übung: Retrosynthese und nachverfolgen der Totalsynthese von (-)-Methyl Dihydropalustramat

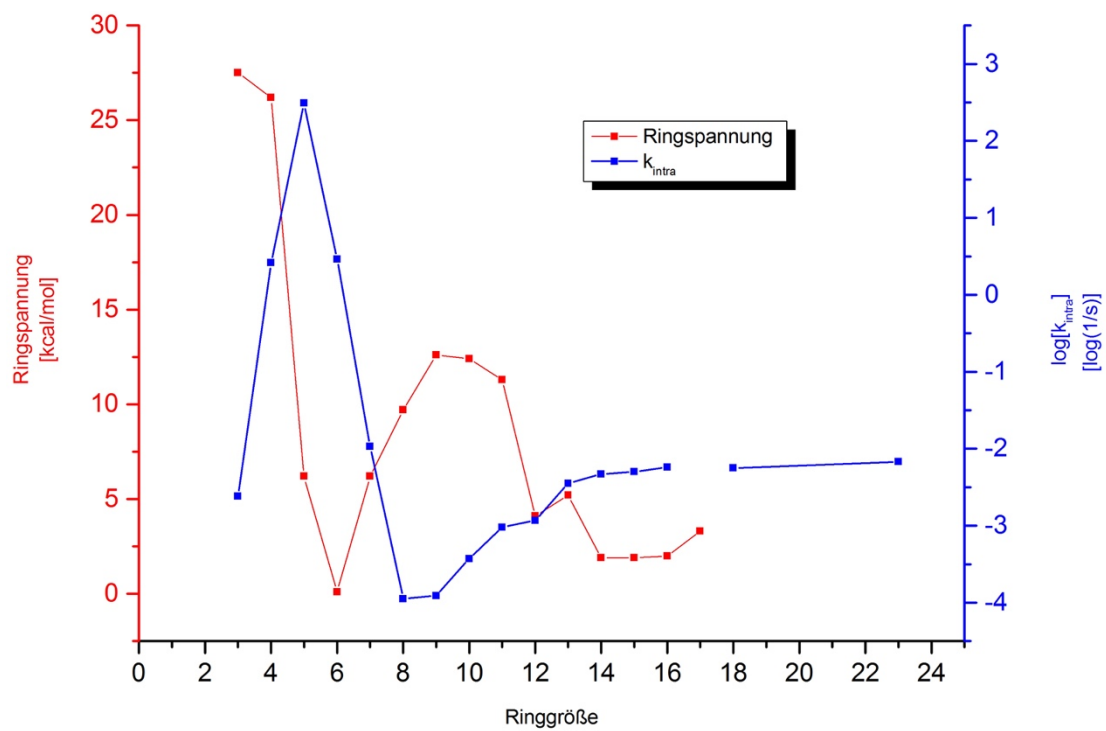


Totalsynthese(n): a) P. C. Wälchli, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 885-898; b) S. R. Angle, R. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7490-7497.



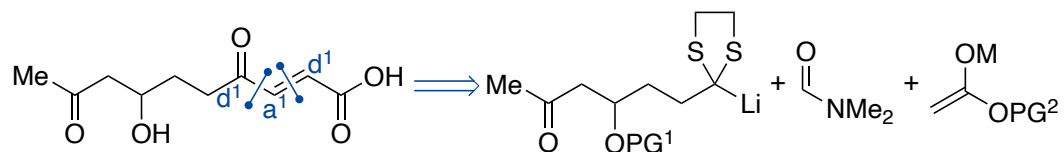
Ausbeuten: a) 81%; b) 83%; c) 46%; d) 84%; e) 87%; f) 48%; g) 80%; h) 89%; i) 53%; j) 80%.

## Exkurs: experimentelle Ringspannungen von Carbocyclen:

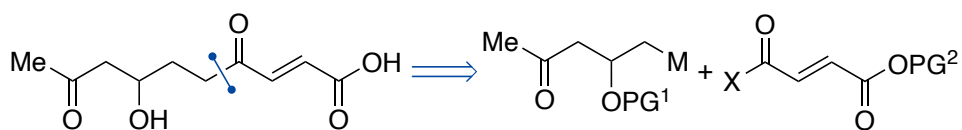


Reviews: a) S. Monfette, D. E. Fogg *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783-3816; b) A. Gradillas, J. Pérez-Castells *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086-6101; c) I. Cheng-Sánchez, F. Sarabia *Synthesis* **2018**, *50*, 3749-3786.

## 4. „Stückeln“:

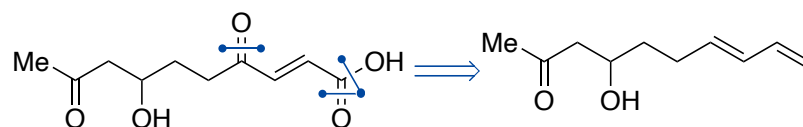


## 5. Baustein-orientiert:

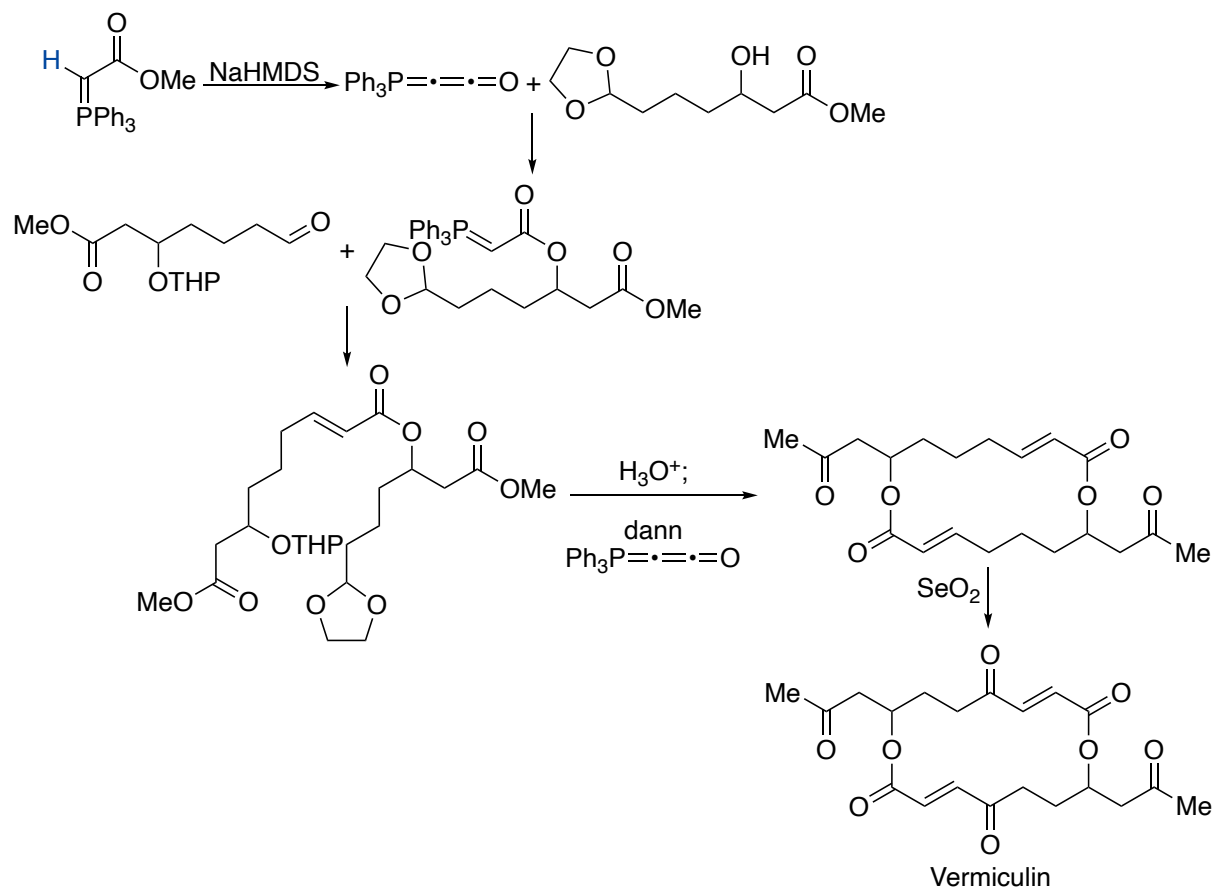


## 6. „Spezial-Lösung 1“: AK-eigene Reaktion = Methode:

oxidative 1,4-Difunktionalisierung von 1,3-Dienen



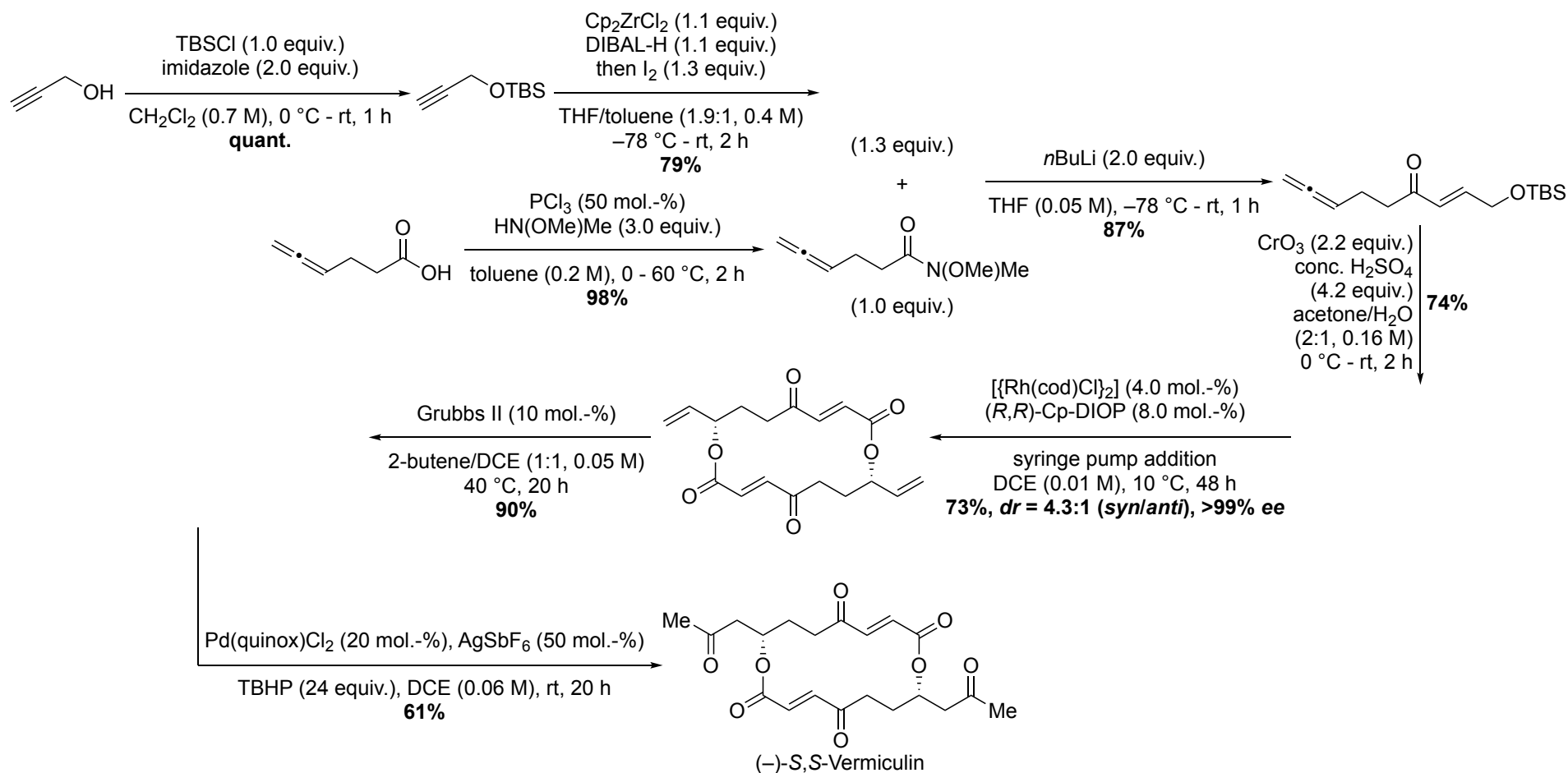
7. „Spezial-Lösung 2“: AK-eigene Reaktion = Methode  
Nutzung von Allenketenen





## 8. „Speziallösung 3“: AK-eigene Reaktion = Methode:

Asymmetrische Dimerisierung via Rh-katalysierter, intramolekularer Hydrocarboxylierung von Allenen

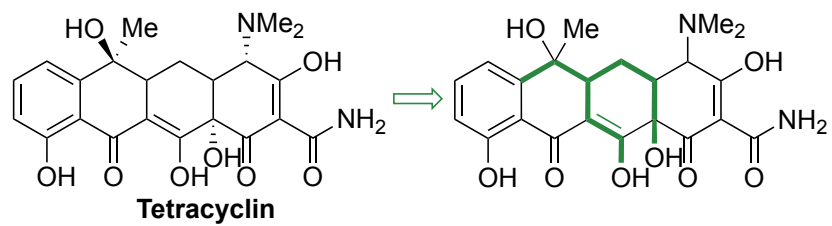
P. Steib, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 3532-3535.

### 3. Gerüst-orientierte Bindungsbruchansätze

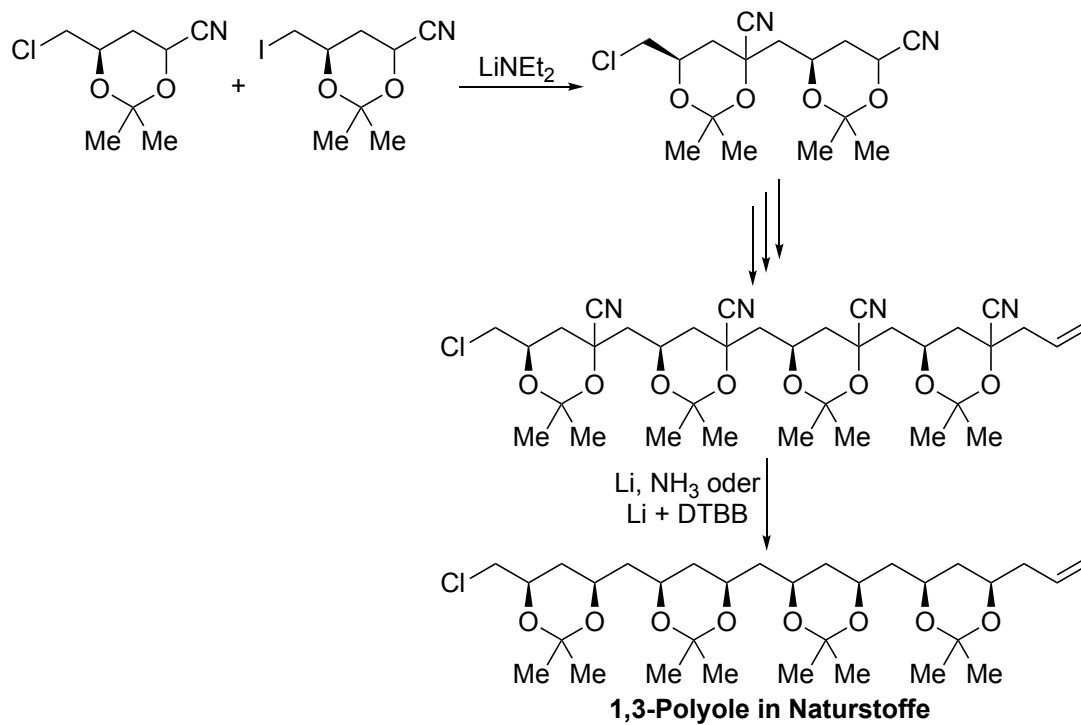
#### 3.1. Functional Group Addition (FGA)-Strategie

- polare Hilfsgruppen

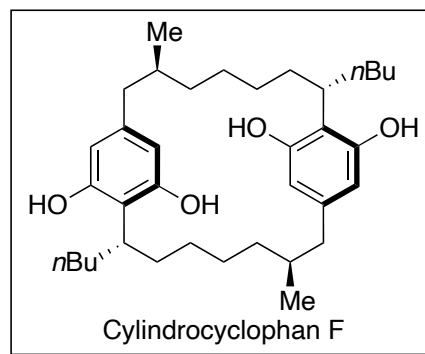
Beispiel 1: Ester(=CO<sub>2</sub>Me)-Hilfsgruppe



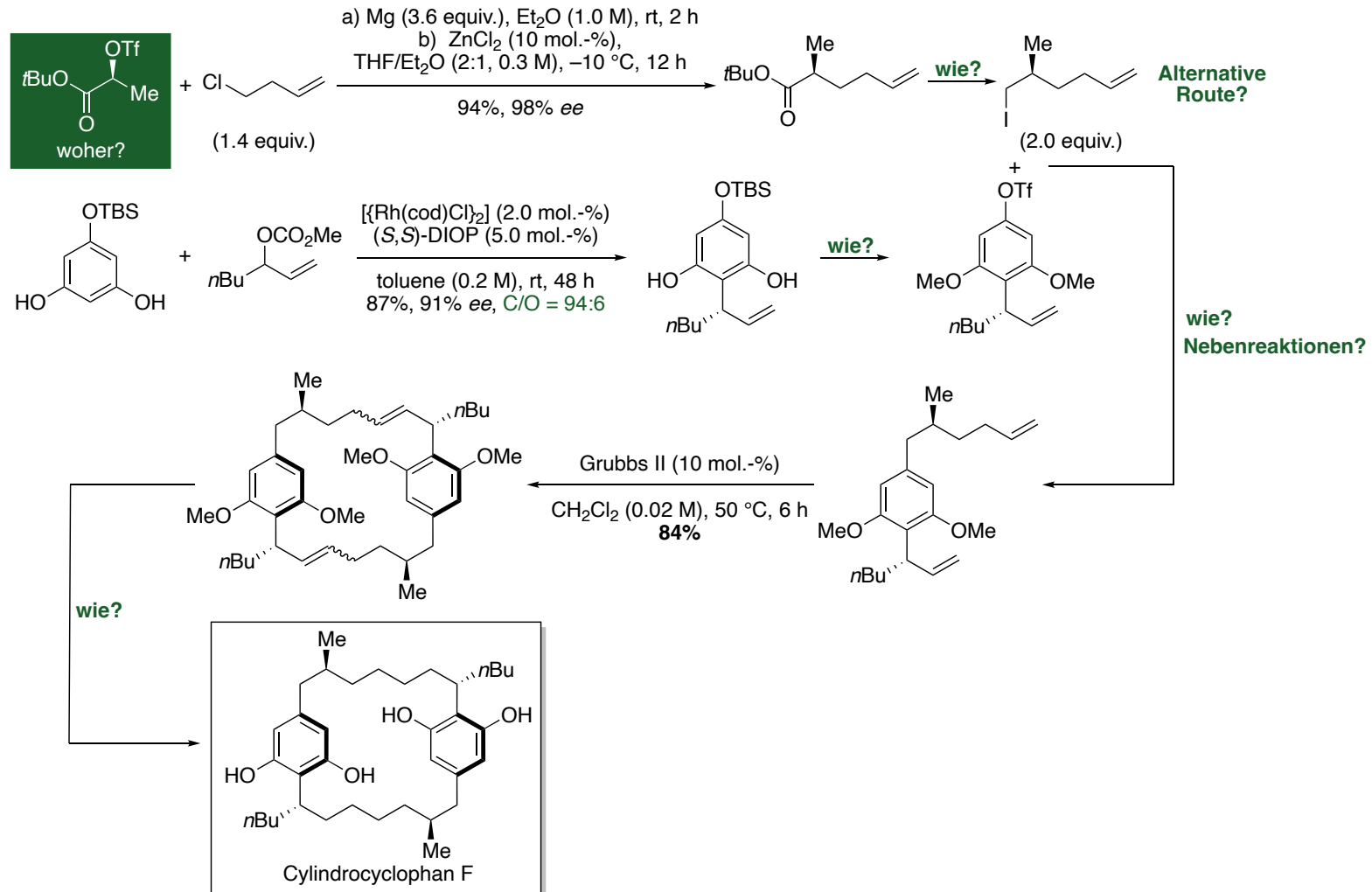
## Beispiel 6: Nitril-Hilfsgruppe



- C=C-Doppelbindungen als Hilfsgruppen  
Beispiel 2: Totalsynthesen von (–)-Cylindrocyclophan F

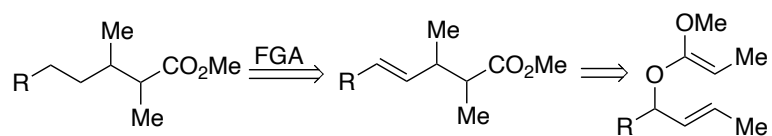


Totalsynthese aus meiner Doktorarbeit:

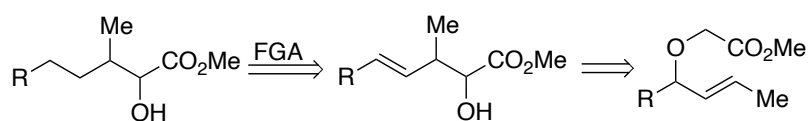
D. Berthold, B. Breit, *Chemistry Eur. J.* **2018**, *24*, 16770-16773.

Knüpfung allylischer Bindungen über sigmatrope Umlagerungen:

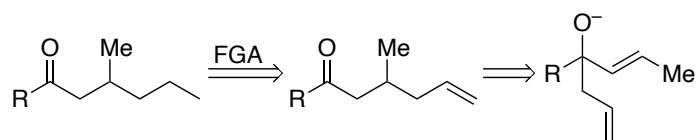
[3,3']-Claisen-Umlagerung:



[2,3']-Wittig-Umlagerung:



[3,3']-Oxy-Cope-Umlagerung:

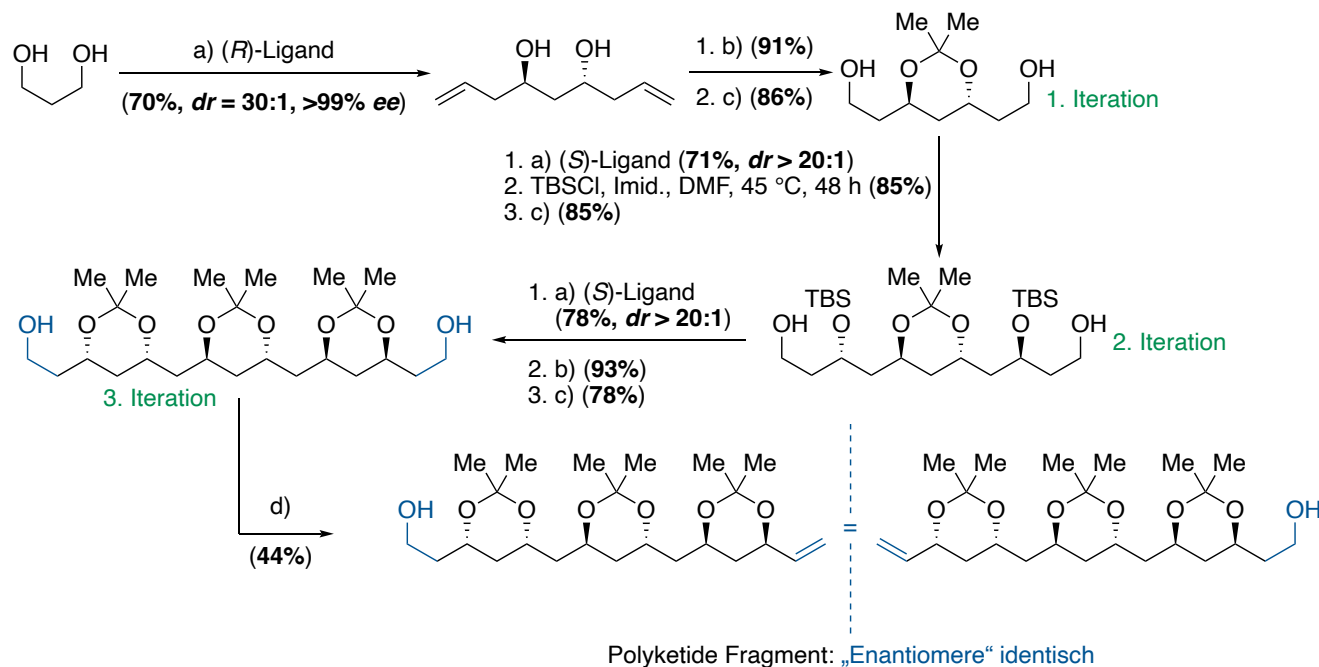


Fazit: schwierig zu erkennen, aber sehr nützlich

### 3.2. Symmetrie im Molekülgerüst

(3) Polyketid-Gerüst: Krisches Totalsynthese von (+)-Roxaticin

S. B. Han, A. Hassan, I. S. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15559.



a) AllylOAc (10 equiv.), [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (5.0 Mol.-%), (*R* or *S*)-Cl,MeO-BIPHEP (10 Mol.-%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 Mol.-%), 4-Cl-3-NO<sub>2</sub>-PhCO<sub>2</sub>H (20 Mol.-%), THF (0.4 M), 110 °C, 48 h.

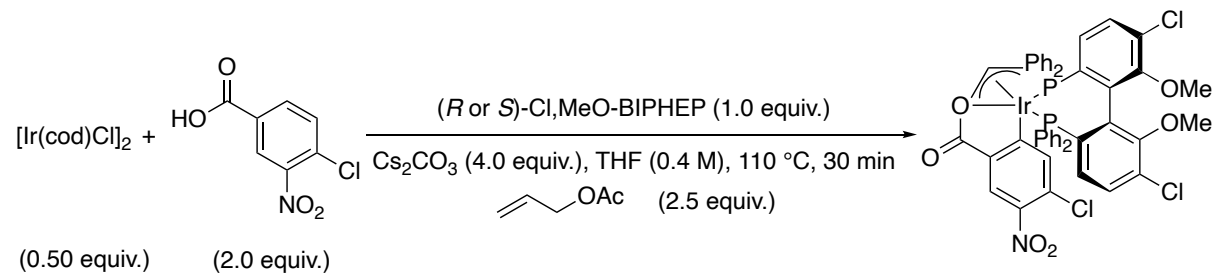
b) PPTS, (MeO)<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1 h (unterschiedliche Stöchiometrie & Konzentrationen).

c) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, -78 °C-rt, 24 h (unterschiedliche Stöchiometrie & Konzentrationen).

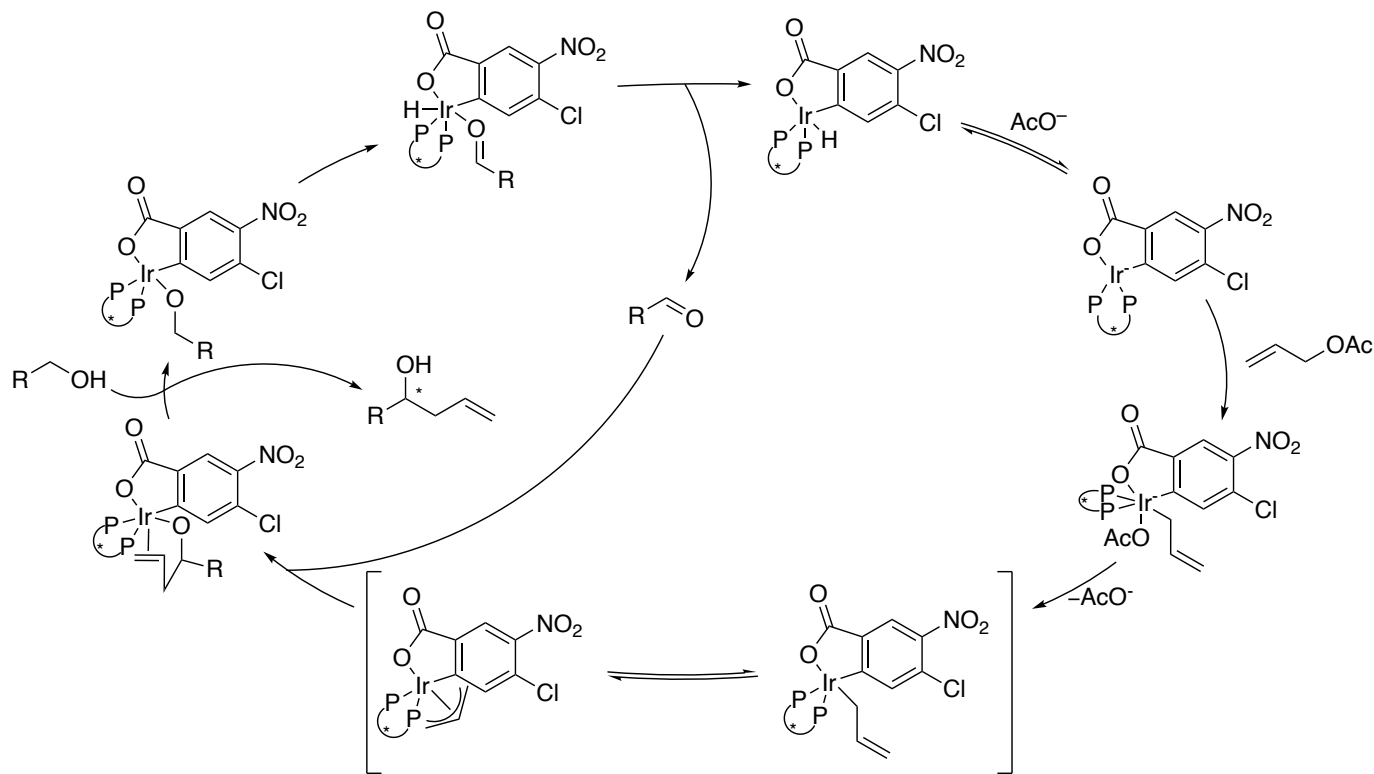
d) *o*-NO<sub>2</sub>-Ph-Se-CN (1.1 equiv.), P(*n*Bu)<sub>3</sub>, THF (0.2 M), RT, 4 h, dann NaHCO<sub>3</sub> (3.0 equiv.), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5.0 equiv.), RT, 24 h.

Mechanismus der asymmetrischen Ir<sup>I</sup>-katalysierten Allylierung: Ambivalenz (= Janusköpfigkeit) der Ir-Allyl-Verbindung:

In-situ Erzeugung des aktiven Katalysators:



Katalysezyklus:



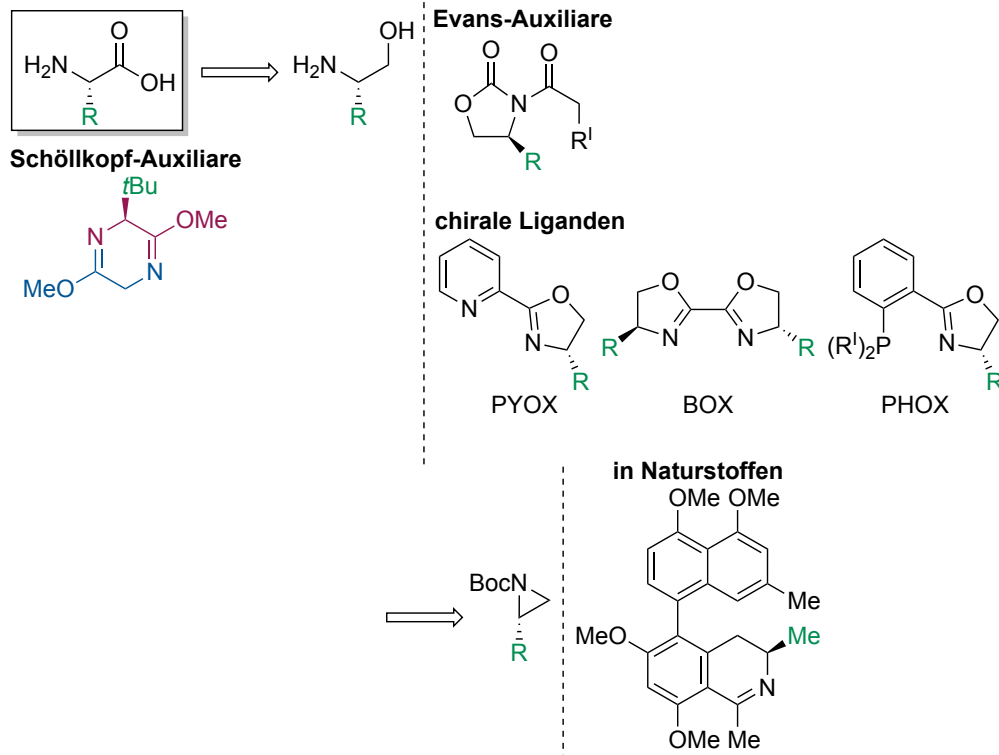


## 4. Baustein-orientierte Bindungsbruchansätze

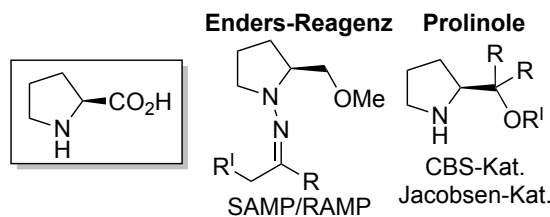
- *Chiral Building Blocks in Asymmetric Synthesis: Synthesis and Applications* Eds.: E. Wojaczyńska, J. Wojaczyńska, **2022**. ISBN: 9783527349463 oder 9783527834204; UB(LMU): VK 5500 W847

### 4.1. Weitere Beispiele für Bausteine aus der Natur:

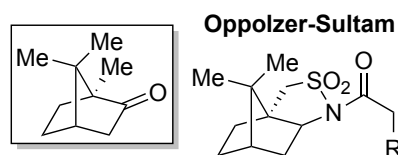
Verwendung von Aminosäuren als Stereozentren-Lieferant:



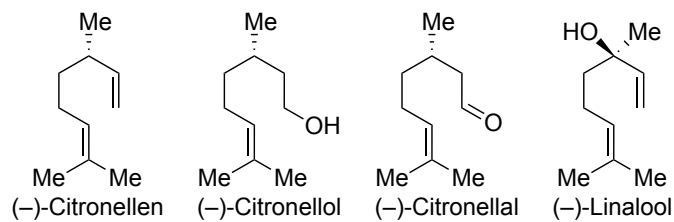
Prolin-basierende Auxiliare & Organokatalysatoren:



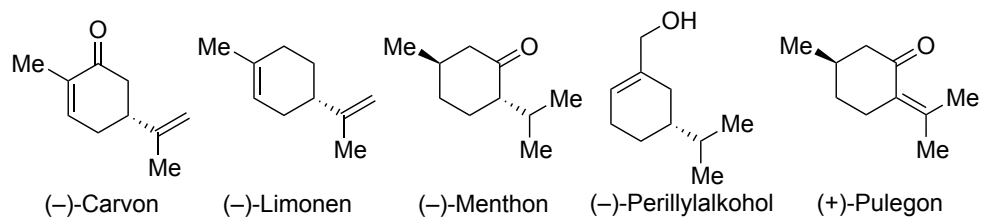
Campher-basierende Auxiliare:



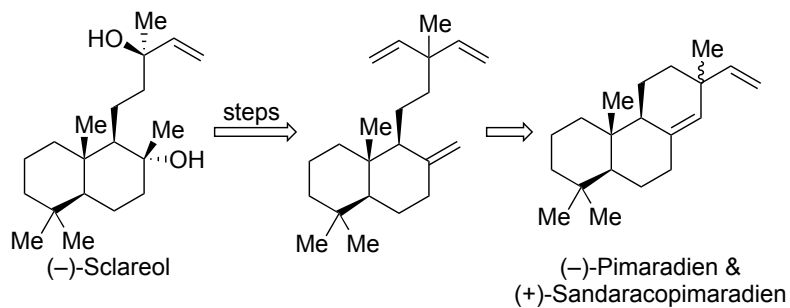
## Monoterpene: acyclische Monoterpene



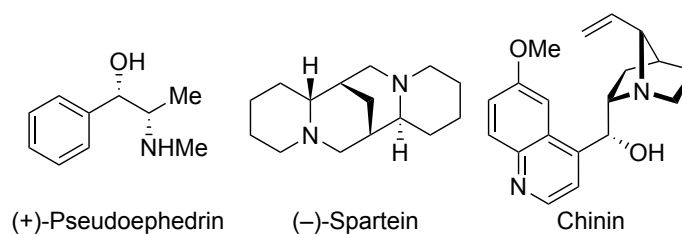
## Monoterpene: cyclische Monoterpene



## Diterpene: Sclareol-Derivatisierung



## Alkaloide als chirale Auxiliare &amp; Katalysatoren:



Siehe auch: - Anwendung von Tartraten ( $\rightarrow$  DIOP-Liganden)

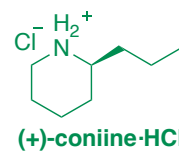
-

#### 4.2. Weitere Beispiele für Methoden-zugängliche Bausteine:

Synthese von 6-Ring-Alkaloiden:

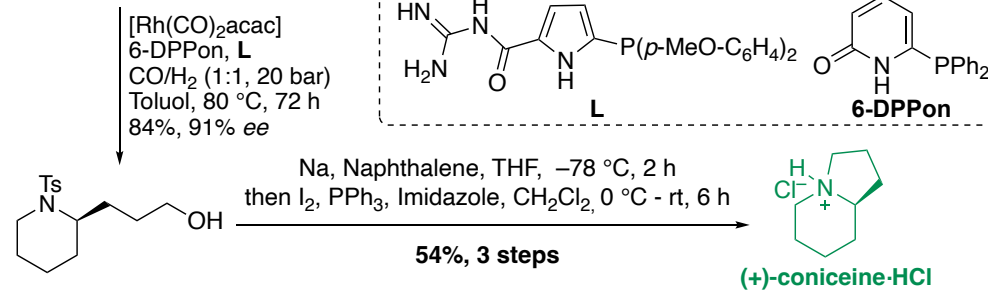
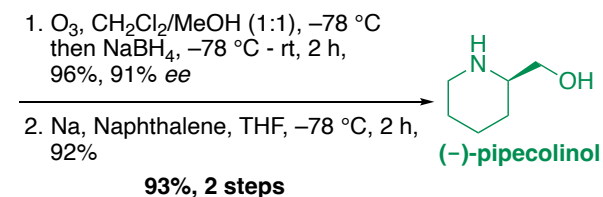
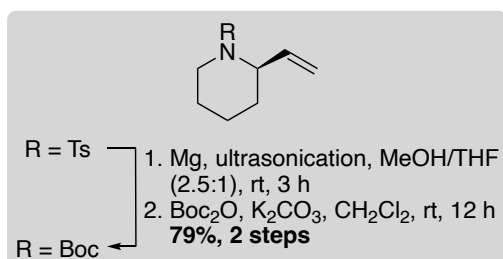
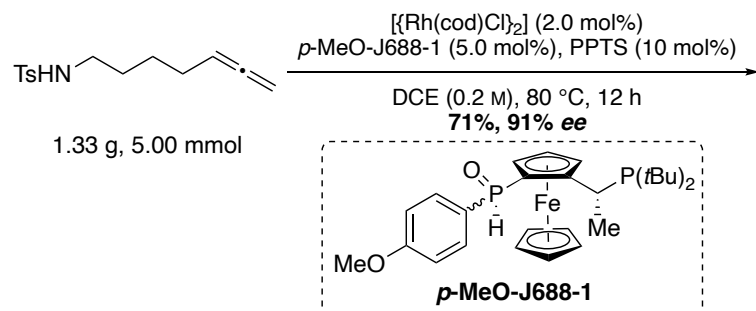
Auszug aus meiner Doktorarbeit:

D. Berthold, A. G. A. Geisler, S. Giofré, B. Breit *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 10099-10102



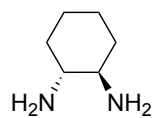
**80%, 3 steps**

1. GRUBBS II, 2-butene, neat, 40 °C, 24 h, 89%, 91% ee
2. Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, rt, 12 h, 92%
3. Na, Naphthalene, THF, -78 °C, 2 h, 98%

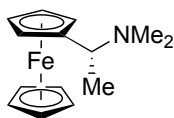


Über Resolutionen zugängliche chirale Bausteine/Vorläufer für Liganden:

als Tartrate:

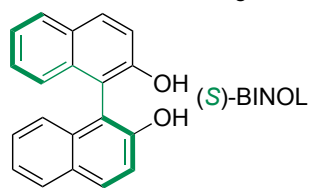


DACH



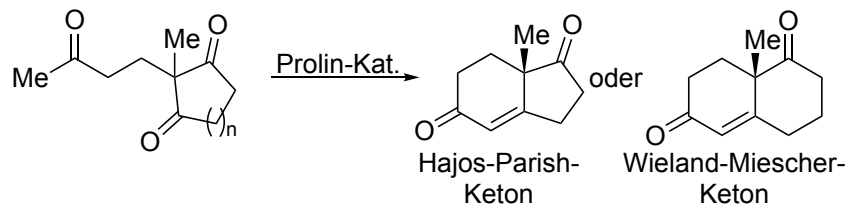
Ugi-Amin

oder auf anderem Weg:



(S)-BINOL

Polyterpen-Vorläufer aus der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion:

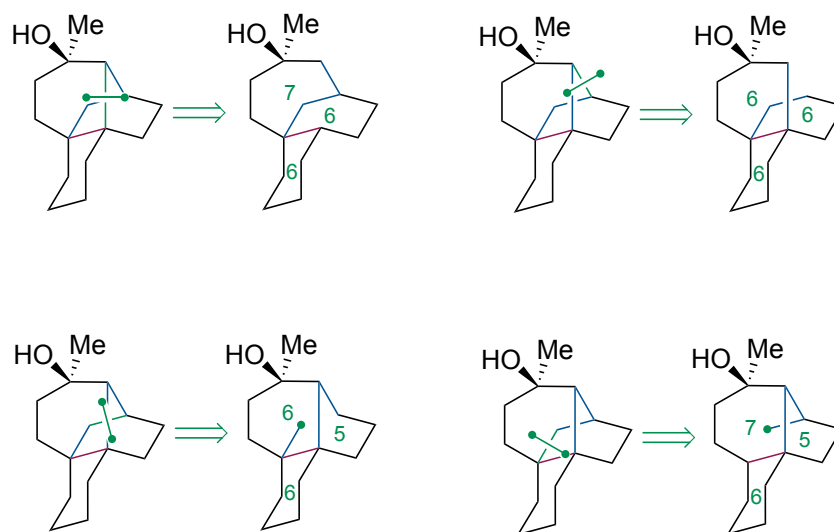


## 5. Aufbau cyclischer (verbrückter) Strukturen

### 5.2. Retrosynthese verbrückter Polycyclen

**Coreys Regeln:** a) E. J. Corey, W. J. Howe, H. W. Orf, D. A. Pensak, G. Petersson *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6116-6124; b) *The Logic of Chemical Synthesis* E. J. Corey, X.-M. Cheng **1989**, pp 37, ISBN: 0471509795, UB (LMU): VK 5500 C797.

Übersicht zu den sinnvollen Bindungsbrüchen:

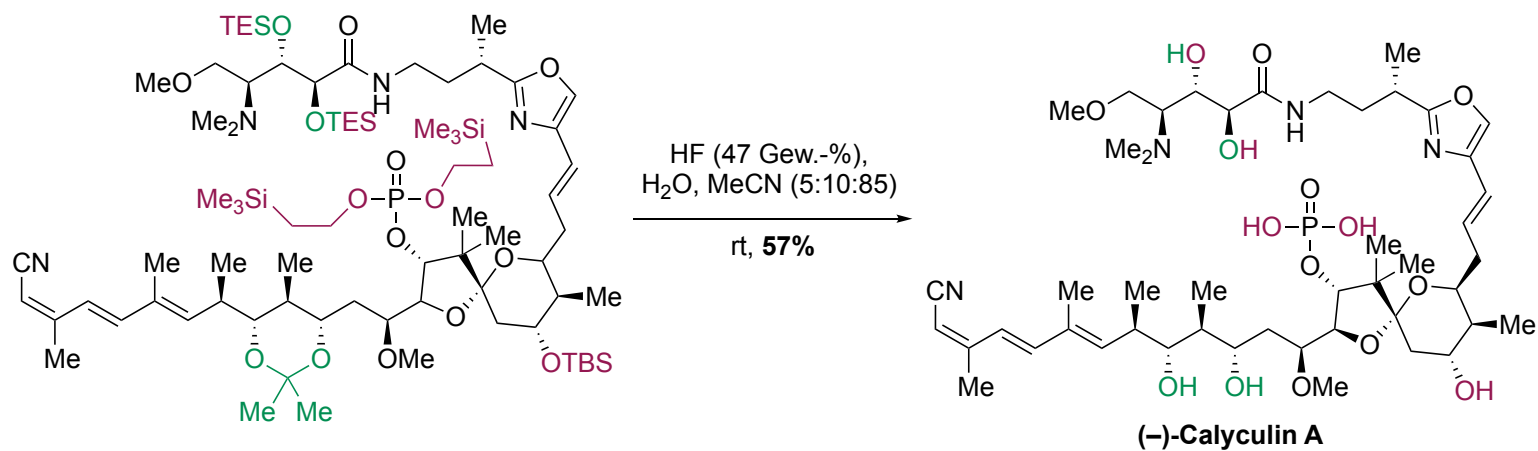


## 6. Schutzgruppen

**Standardwerk:** P. G. M. Wuts *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* **2014**, ISBN: 9781118057483, UB (LMU): VK 5500 G812(5).

**Strategische Kombination verschiedener Funktioneller Gruppen (FG) mit einheitlich labilen (= zu entschützenden) Schutzgruppen (PG):**

Finale = globale Entschützung hin zu (-)-Calyculin A



## 7. Übungen

### Übliche Herangehensweise zur retrosynthetischen Zerlegung eines organischen Moleküls:

1. Prüfe, ob Molekül Symmetrien aufweist. Wenn ja, welche und wie kann man diese nutzen? Weißt du verschiedene Strukturen im Molekül Gemeinsamkeiten auf? Wenn ja, Gedanken über divergente Synthese dieser.
2. Prüfe, ob Molekül Ringe aufweist. Wenn ja, sind diese verbrückt? Wenn ja:
  - a) identifiziere Kernbindung
  - b) entknüpfe Ringe unter Vermeidung von Entknüpfungen, welche zu abhängenden Seitenketten führen
3. Ermittle Ringgrößen der Ringe. Falls mittlere bis sehr große Ringe vorhanden, sind auch geeignete FG zum Bindungsschluss vorhanden? Wenn nein: Gedanken über FGA machen.
4. Zähle Abstände FG. Passende vorhanden? Wenn nein: Gedanken über Synthone und/oder FGA machen.
5. Ignorieren aller Stereozentren
6. Beginne mit retrosynthetischer Zerlegung
7. Gedanken über die einzelnen Zerlegungsschritte:
  - a) geeignete (stereoselektive) Reaktionsbedingungen?
  - b) geeignete synthetische Bausteine bekannt?
  - c) Gedanken über Schutzgruppen machen