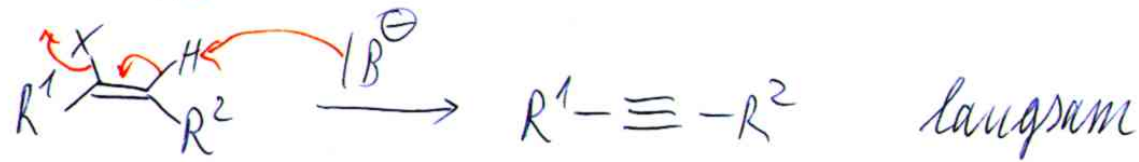
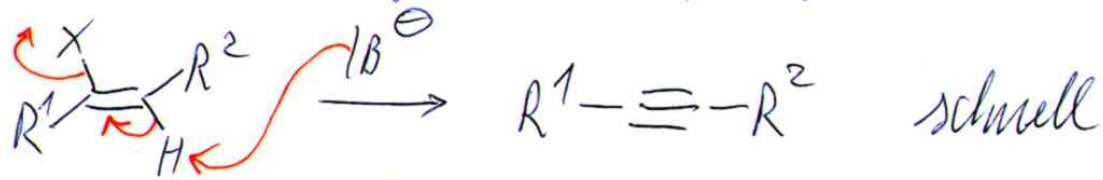


5. Synthese von Alkinen

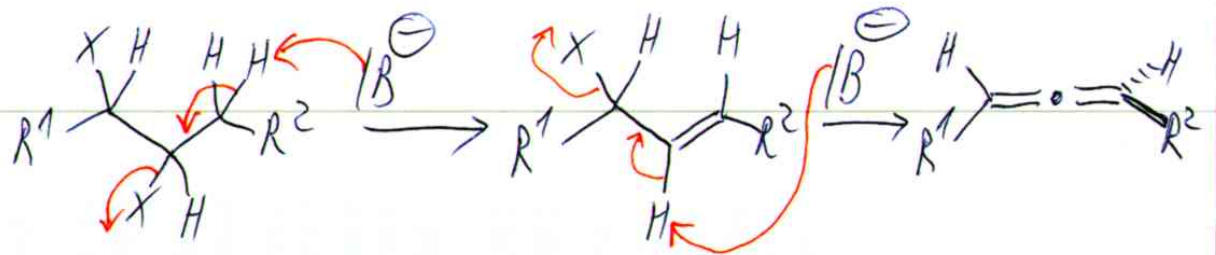
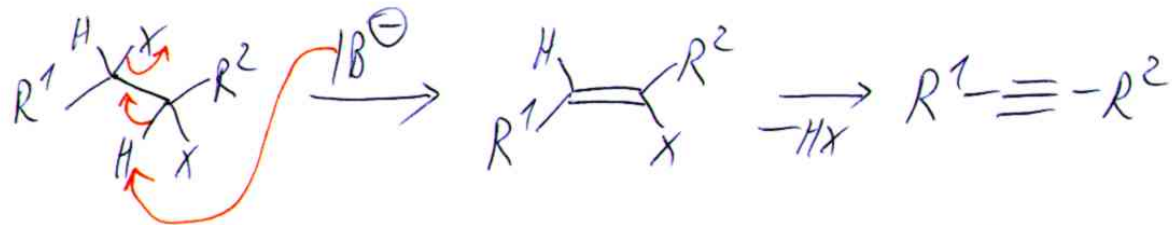
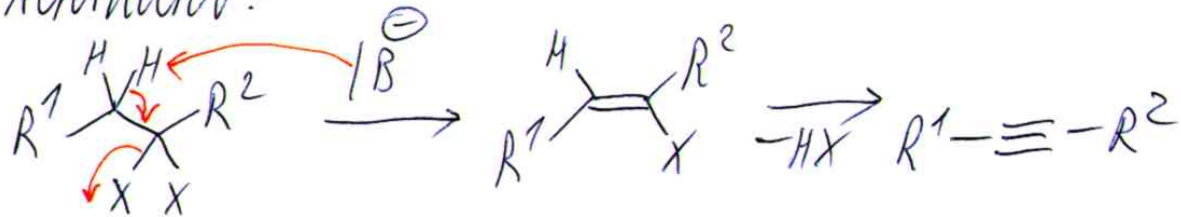
5.1. aus Vinylhalogeniden durch Eliminierung von HX

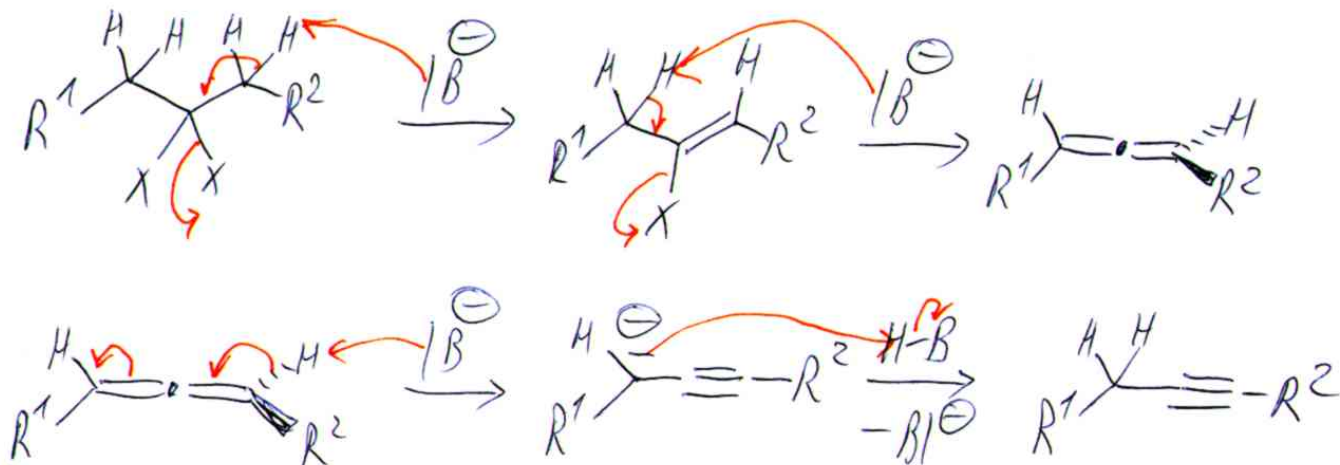
- Aus Vinylhalogeniden kann durch starke Basen (Alkoholate, DBN, DBU, LDA usw.) HX eliminiert werden.
- E2-Eliminierung: H und Halogen trans eliminieren schnell, H und Halogen cis eliminieren langsam.
- Reaktion muss nicht unbedingt vom Vinylhalogenid ausgehen, man kann auch von geminalen oder von vicinalen Dihalogeniden ausgehen (man benötigt dann 2 oder 3 Äquivalente Base; wann benötigt man 3 Äquivalente Base?)
- Aus vicinalen oder geminalen Dihalogeniden kann sich auch das Allen bilden, das dann aber zum thermodynamisch stabileren Alkin isomerisiert.

HX-Eliminierung von Vinylhalogeniden

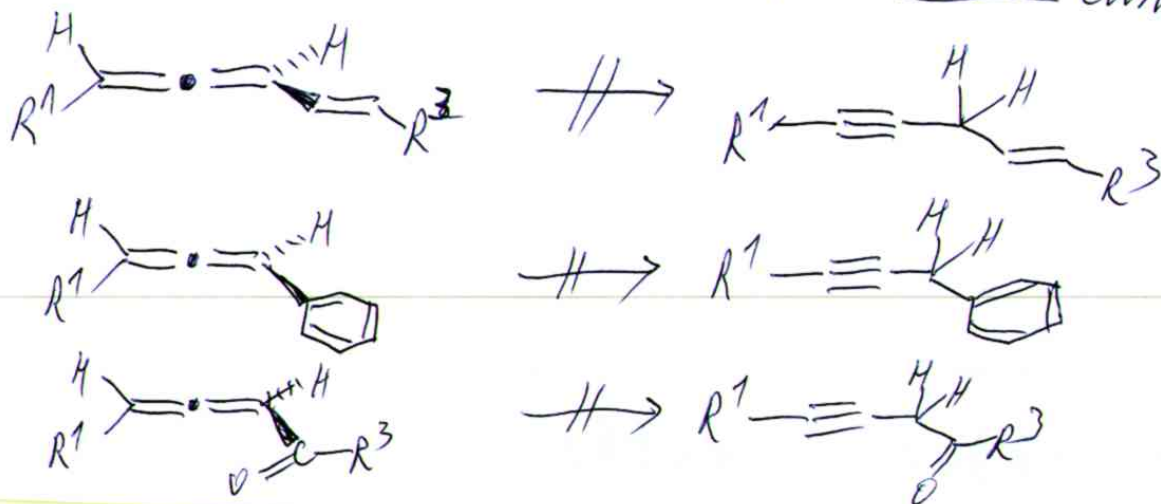


Alternativ:

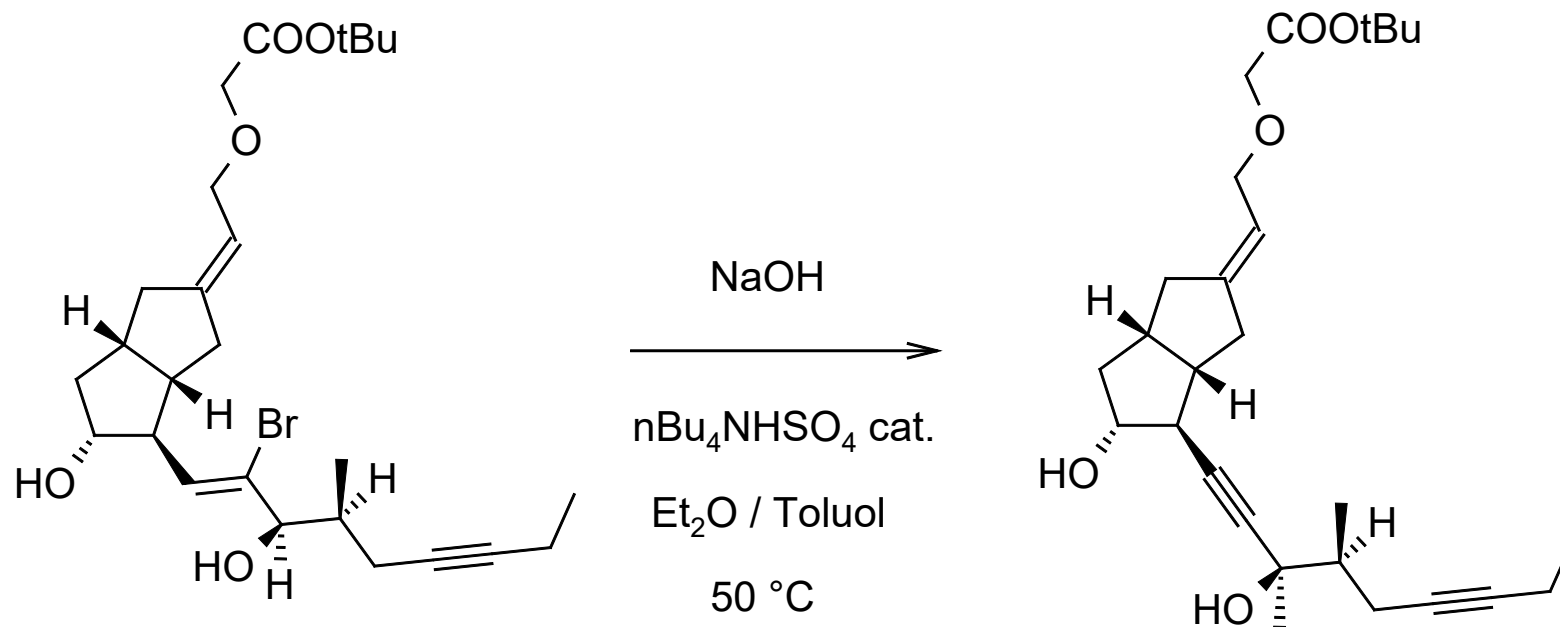




ABER: wenn R^1 oder R^2 zusätzliche Dreifachbindungen, Doppelbindungen oder Carbonylgruppen oder Phenylgruppen enthält, dann isomerisiert das Allen nicht zum Alkin!



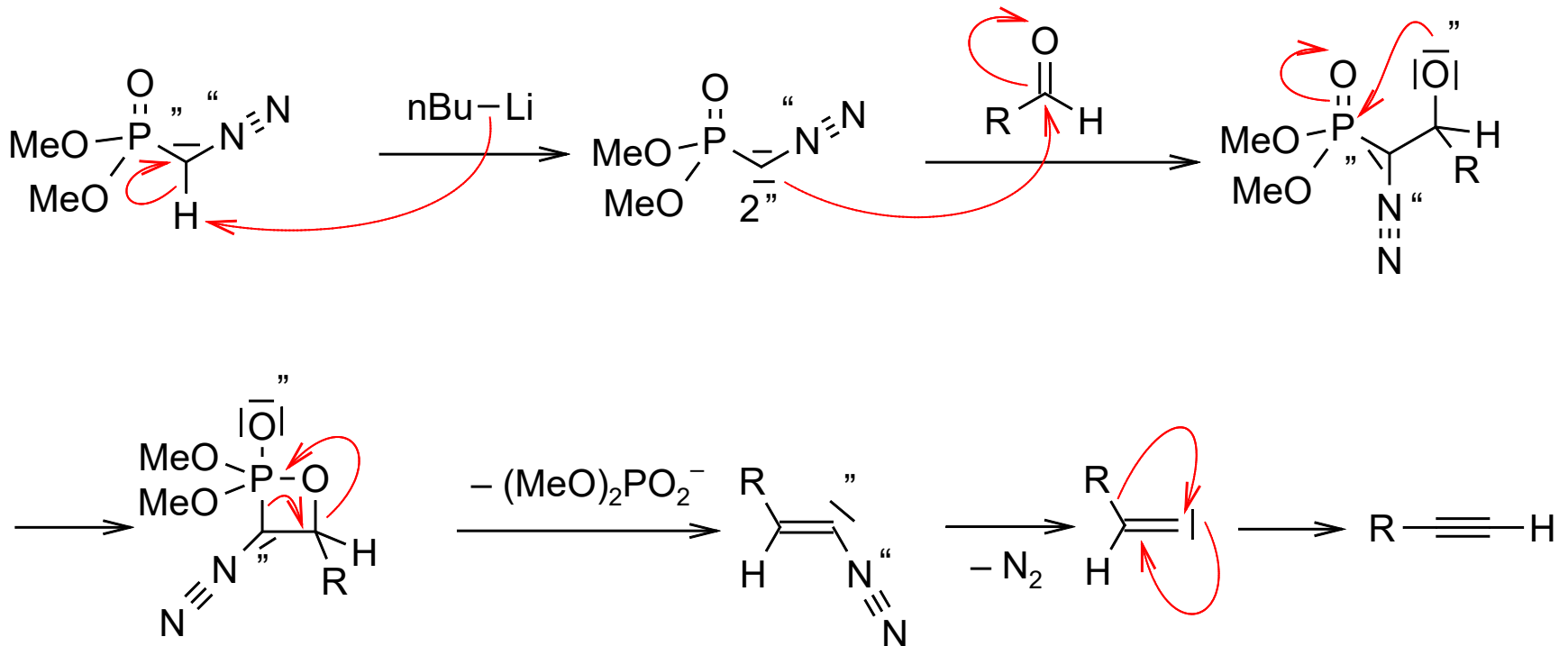
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Prostacyclin-Analoga



M. Shibasaki et al. *J. Org. Chem.* **53**, 1227-1231 (1988).

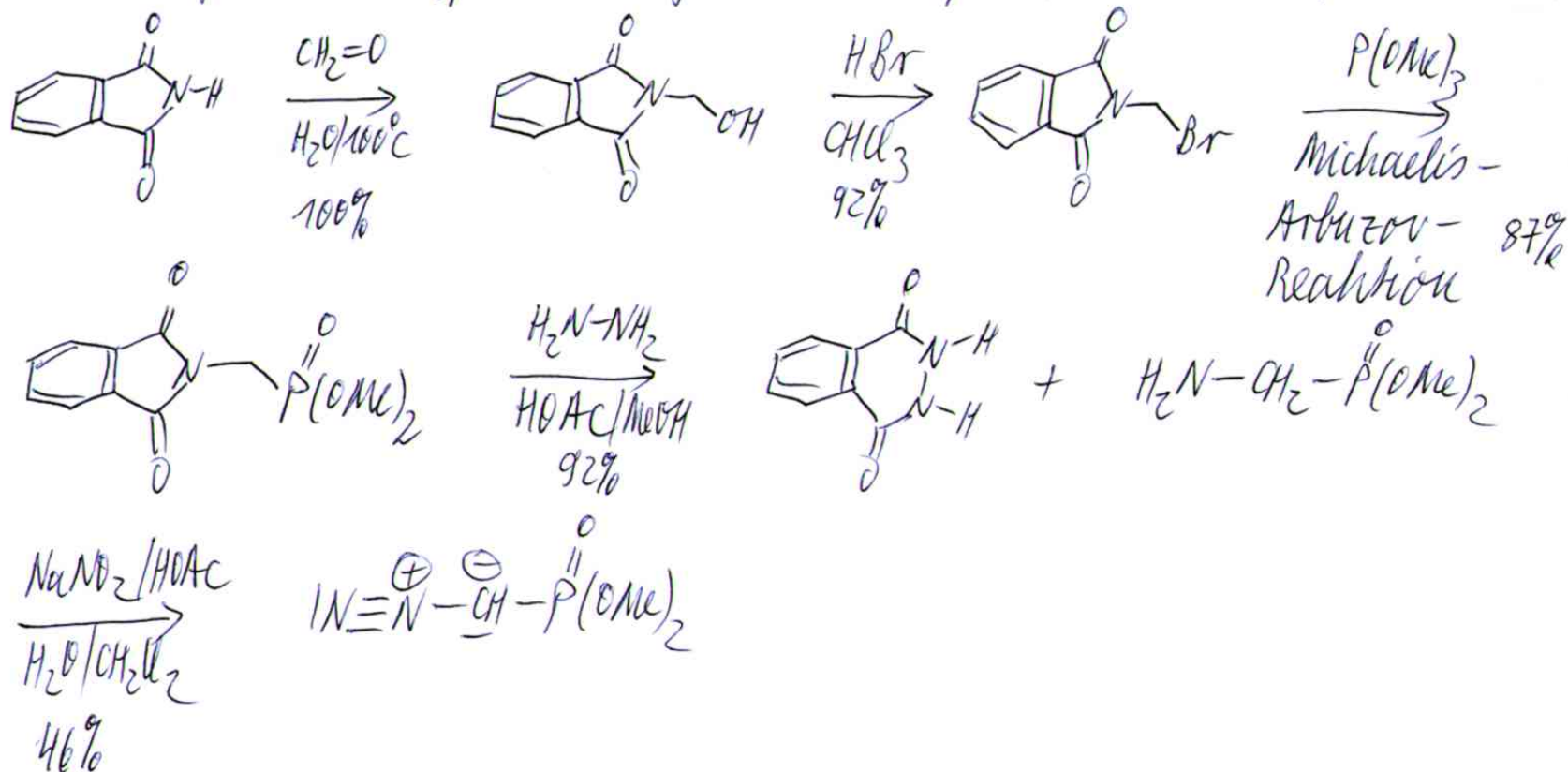
5.2. aus Aldehyden durch Seyferth-Reaktion

- Im Prinzip eine Variante der Horner-Emmons-Reaktion zur Synthese von Alkinen. Aldehyde ergeben terminale Alkine.

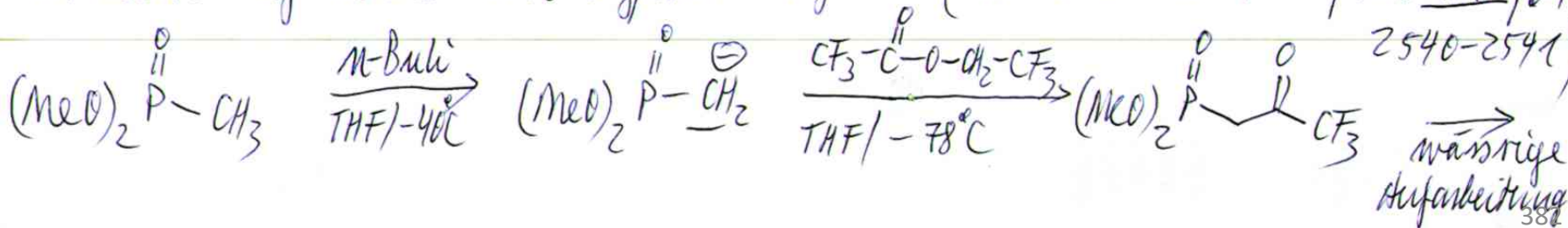


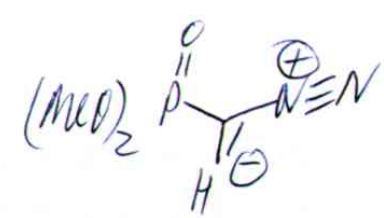
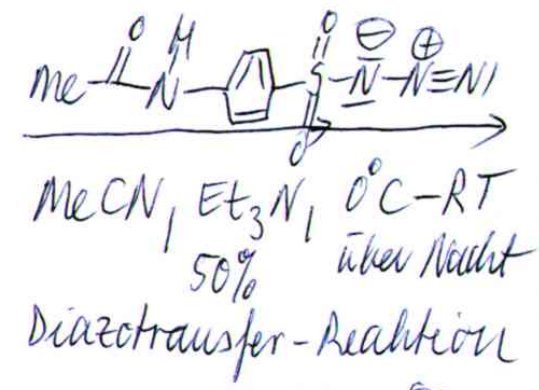
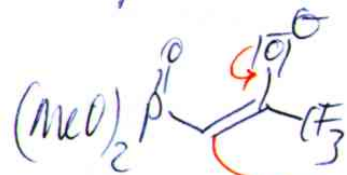
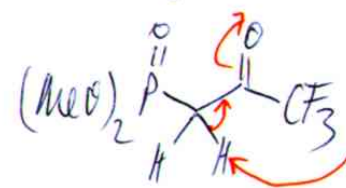
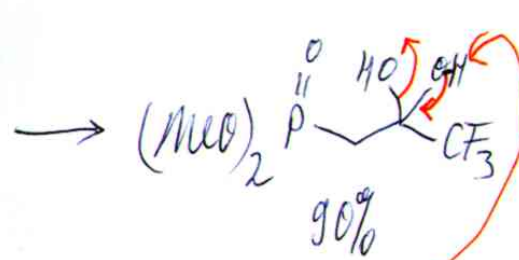
- Reaktion geht auch mit Ketonen. Es entstehen interne Alkine $\text{R-C}\equiv\text{R'}$
- Nachteil: Instabilität vom Phosphonat; muss immer erst hergestellt werden (umständlich).

Herstellung vom Seyferth-Reagenz (D. Seyferth, THL 1970, 2493-2496)

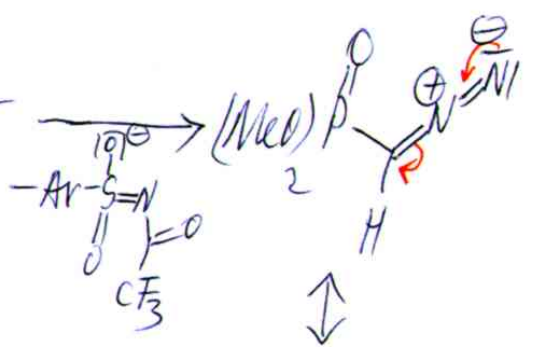
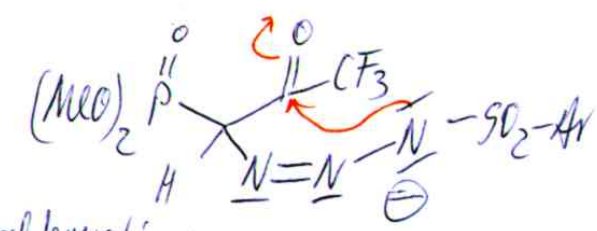
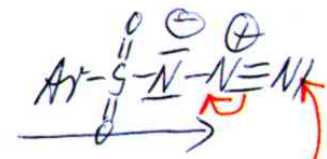


Verbesserte Synthese von Seyferth-Reagenz (R.G. Brisbois et al., JOC 1996, 61 2540-2541)

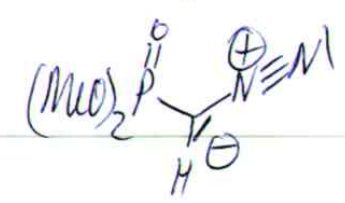
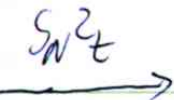
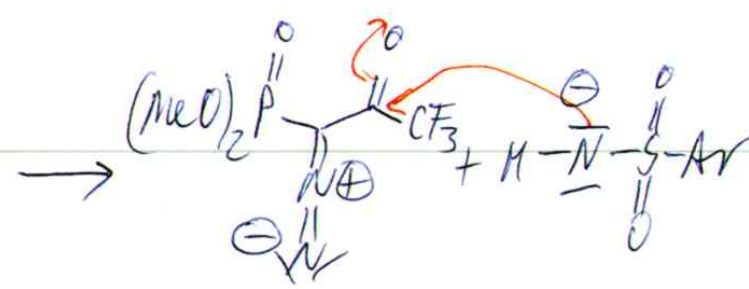
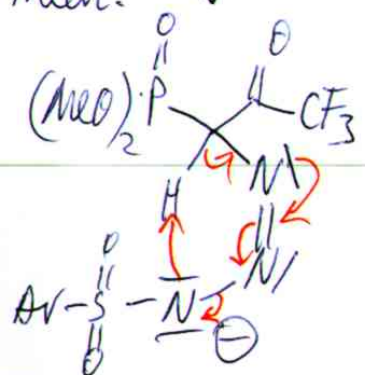




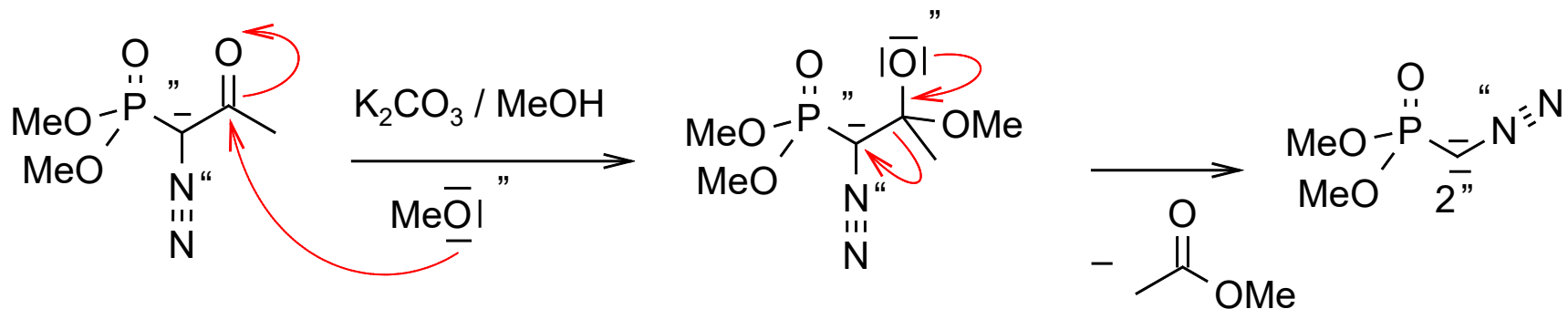
(isolierbar
 nach
 Säulen-
 chromatogra-
 phie!!!)



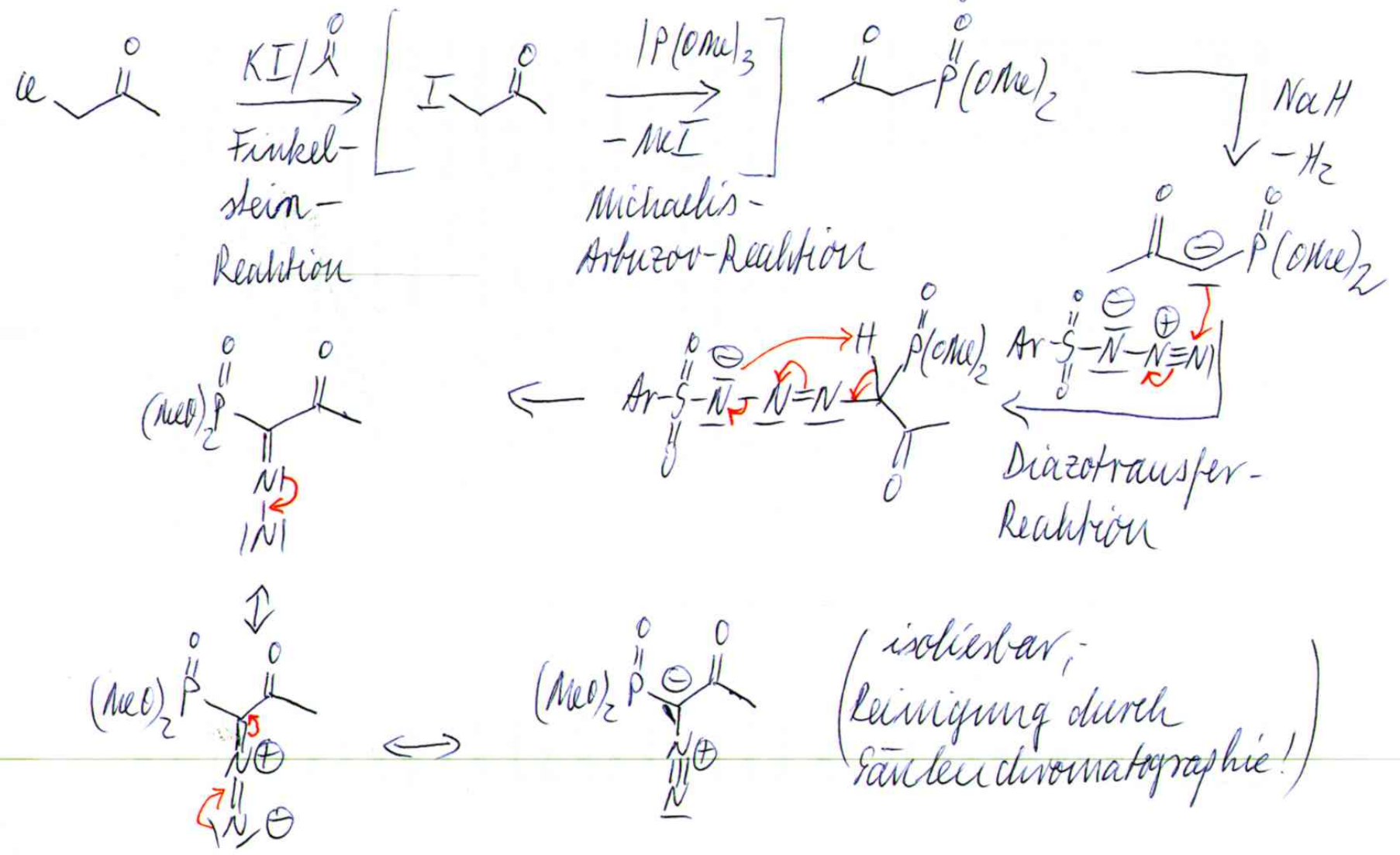
alternativ
 mech.



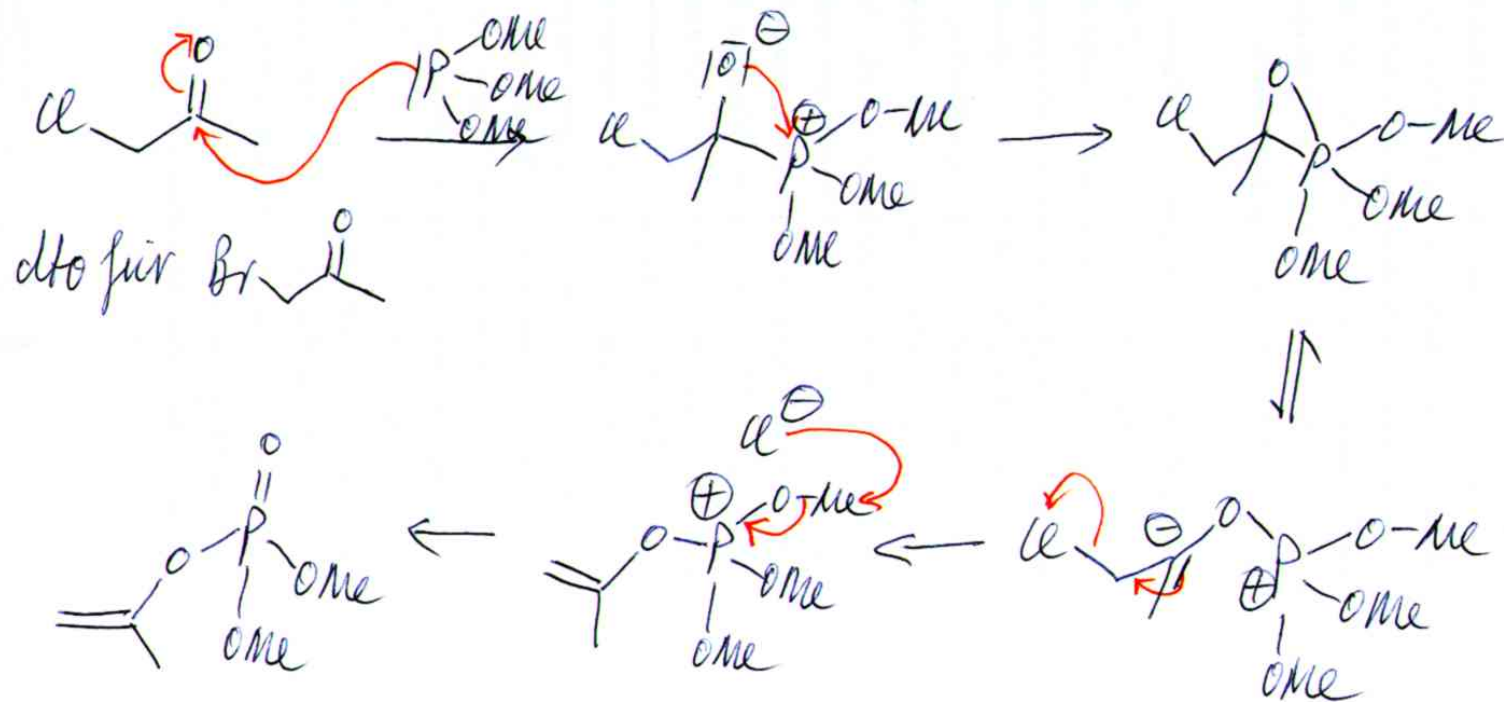
- besser: Variante von Bestmann (Bestmann-Ohira-Reaktion): käufliches Reagenz, mildere Reaktionsbedingungen.



Wie macht man das Bestmann-Ohira-Reagenz?

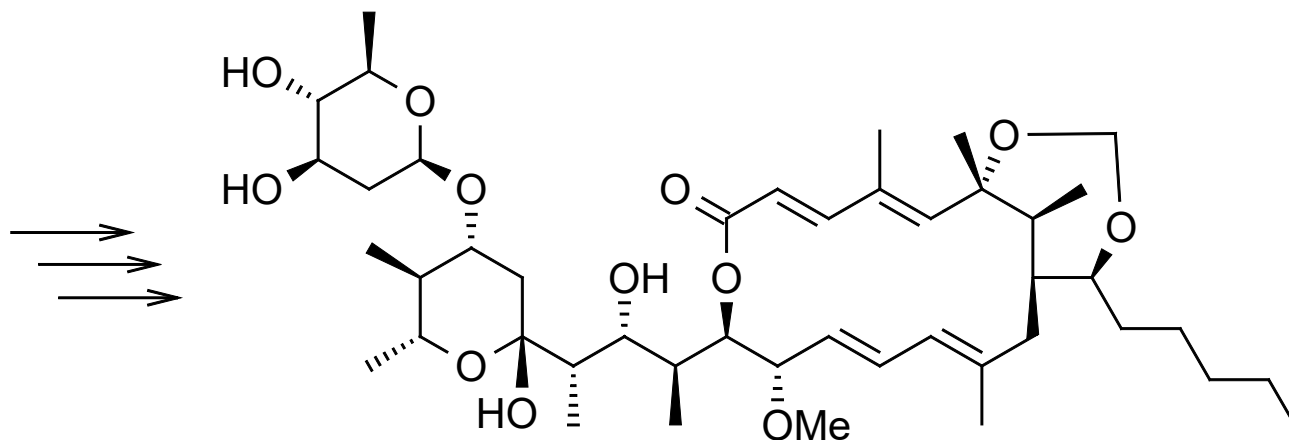
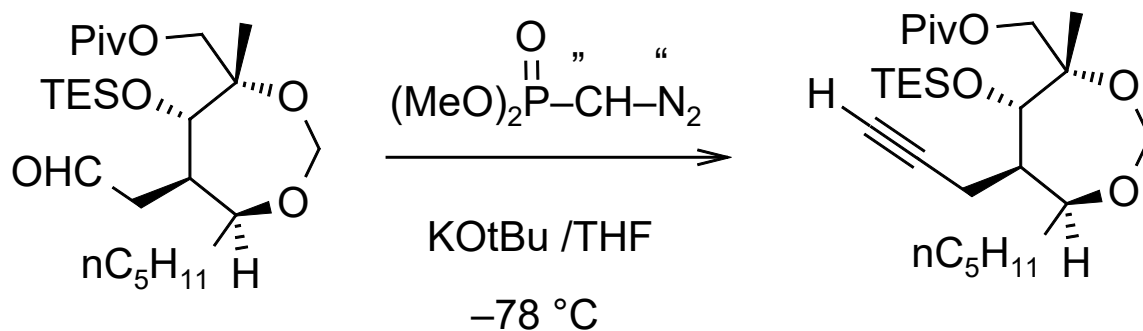


Warum macht man die Michaelis-Arbutov-Reaktion nicht direkt mit Chloraceton?



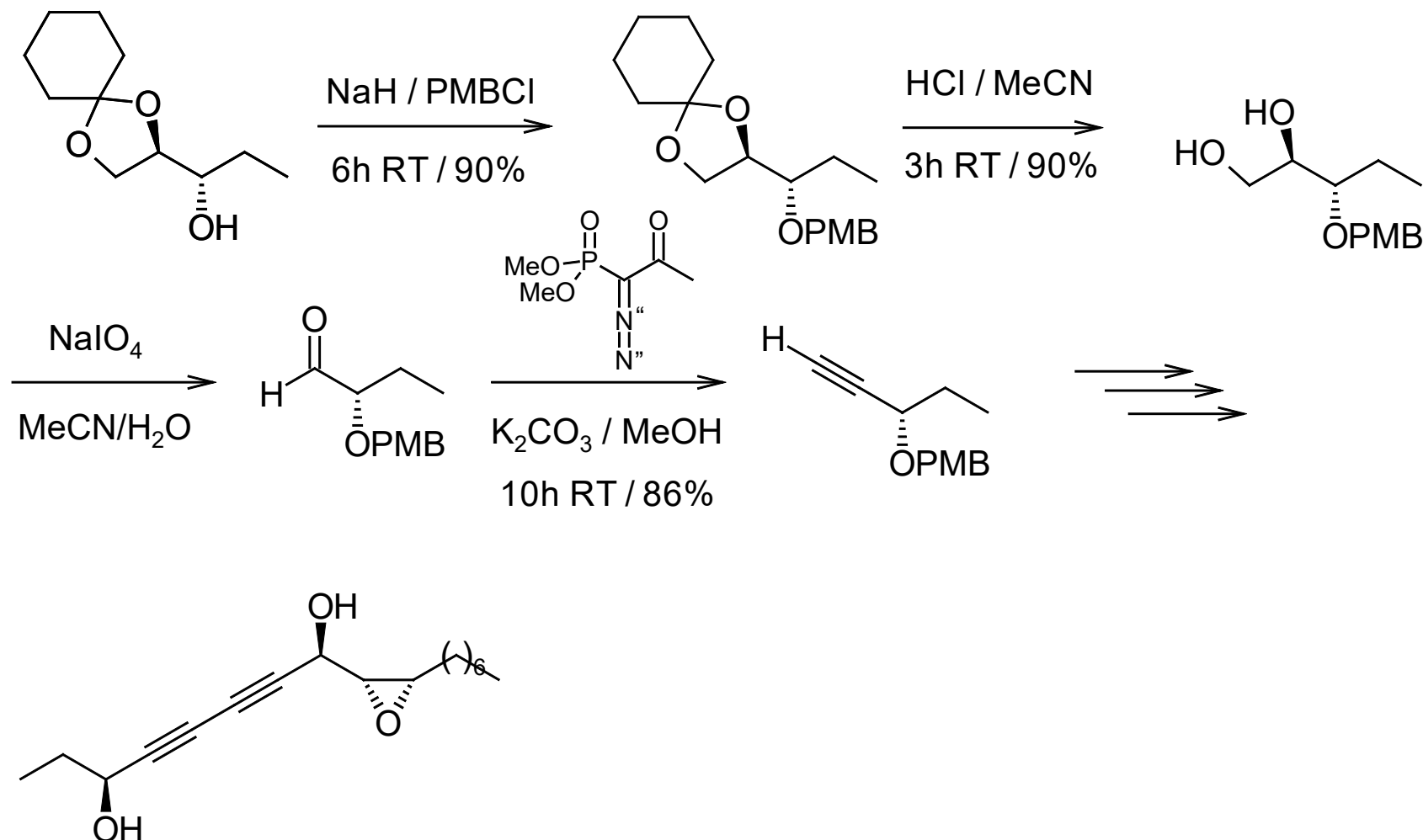
Phosphorsäure-
ester

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Formamycin



W. R. Roush et al., *Org. Lett.* **3**, 453-456 (2001).

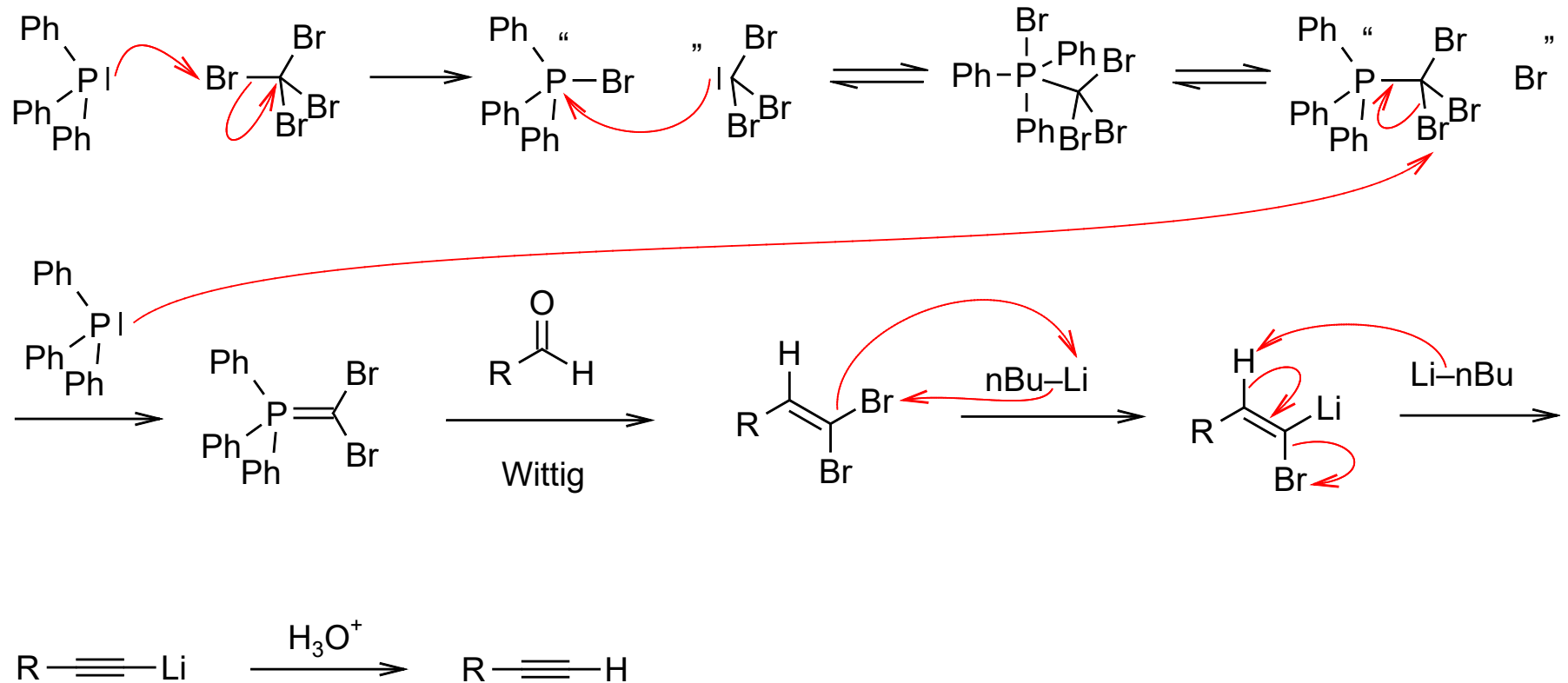
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Oploxin A



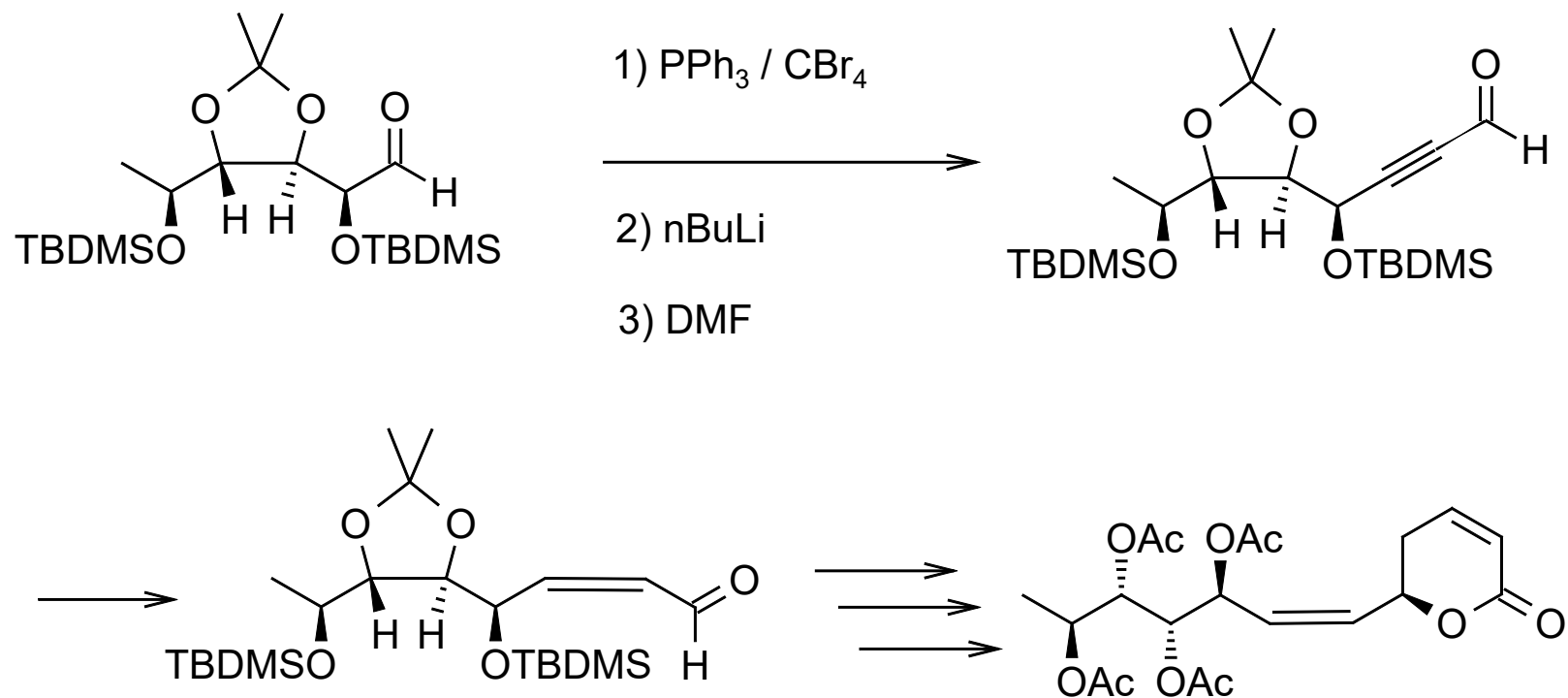
S. V. Kalivendi et al., *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2568-2576.

5.3. aus Aldehyden durch Corey-Fuchs-Reaktion

- Der Aldehyd wird mit $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$ umgesetzt.
- Im entstandenen Dibromolefin wird mit $n\text{BuLi}$ ein Br durch ein Li ausgetauscht und HBr eliminiert.



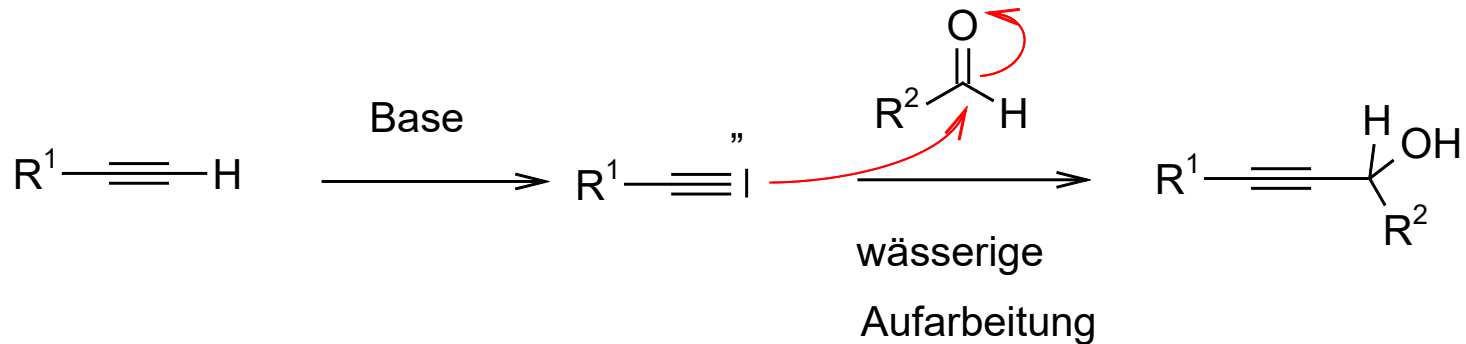
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Spicigerolid



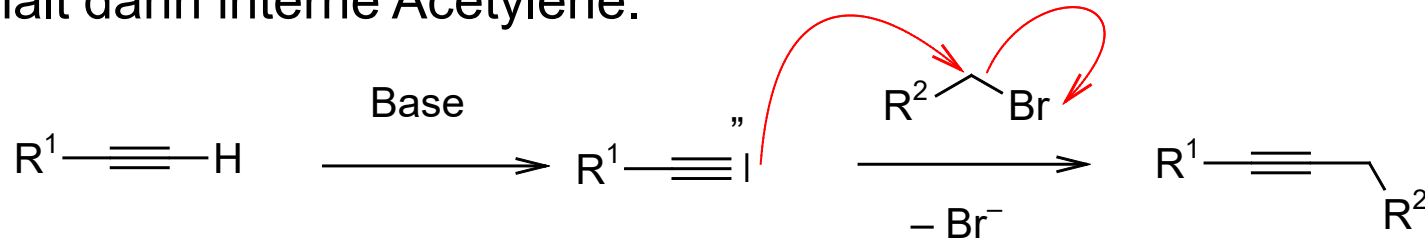
J. A. Marco et al., *Tetrahedron Lett.* **44**, 539-541 (2003).

5.4. aus terminalen Alkinen durch Reppe-Reaktion

- Das terminale Alkin wird durch eine geeignete Base deprotoniert.
- Das in situ erzeugte Acetylid-Anion wird mit Elektrophilen umgesetzt.

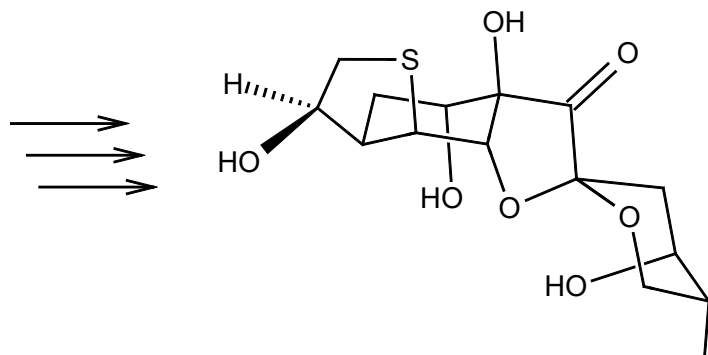
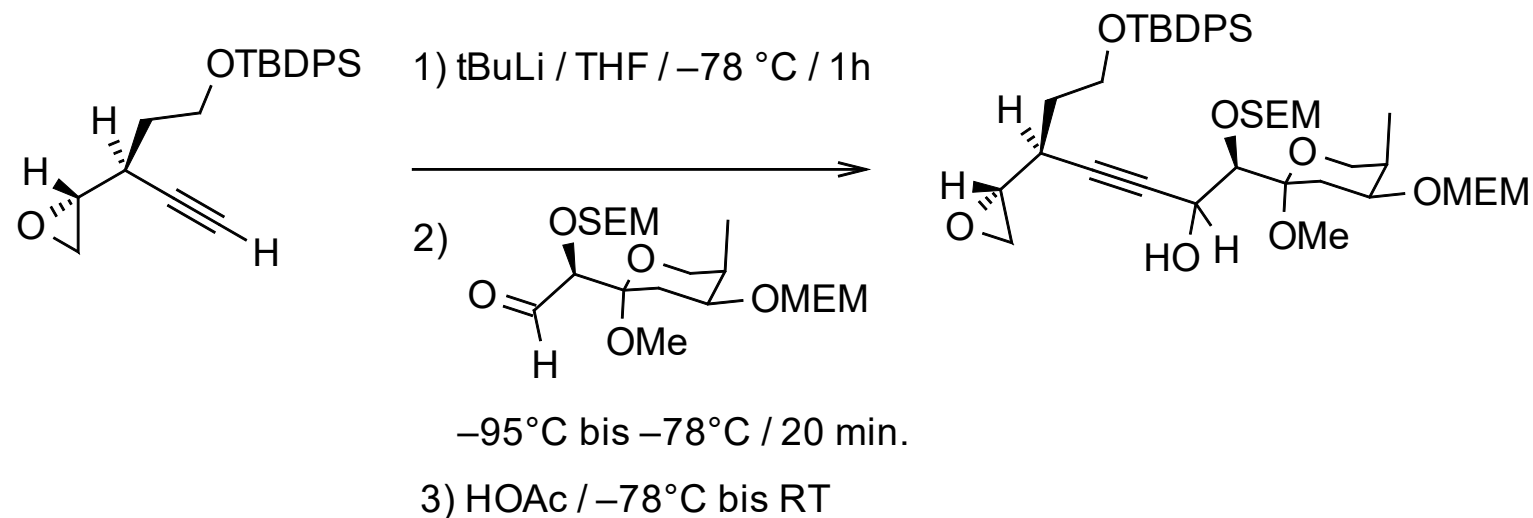


- Mit Acetylen kann die Reaktion nur auf einer Seite oder auf beiden Seiten durchgeführt werden.
- Acetylide kann man auch einfach mit Alkylierungsmitteln umsetzen und erhält dann interne Acetylene.



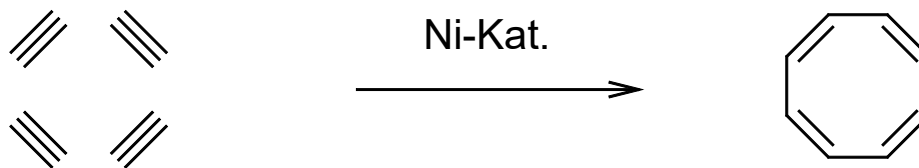
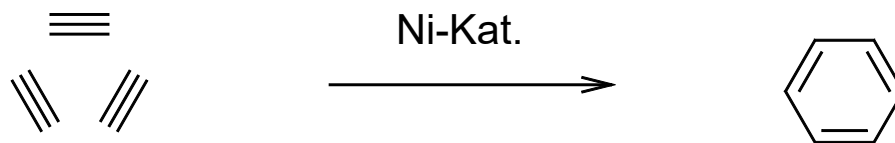
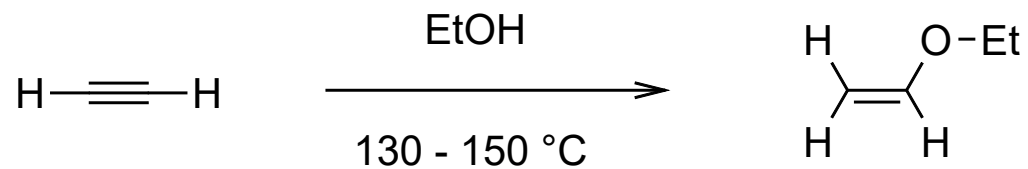
- Als Alkylierungsmittel können z.B. auch Epoxide eingesetzt werden.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Breynolid



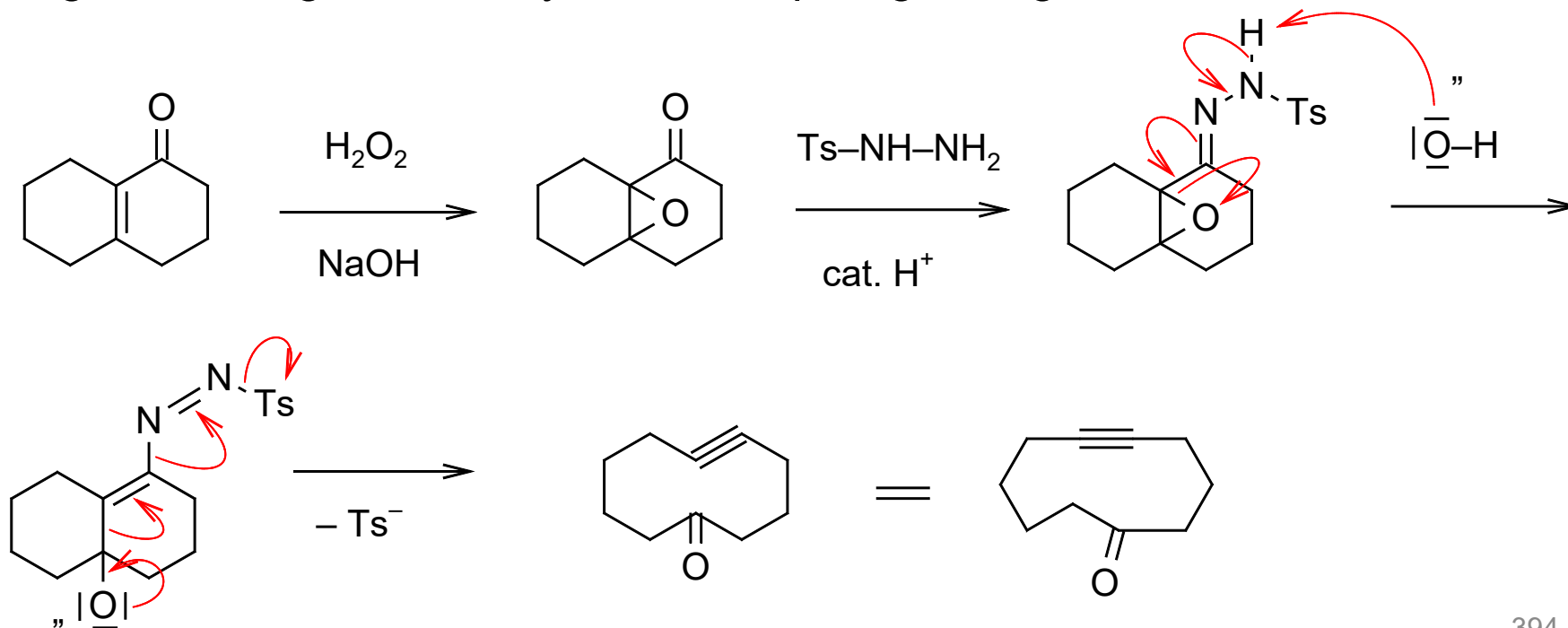
D. R. Williams et al., *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 4552-4554 (1990).

- Weitere Reppe-Reaktionen

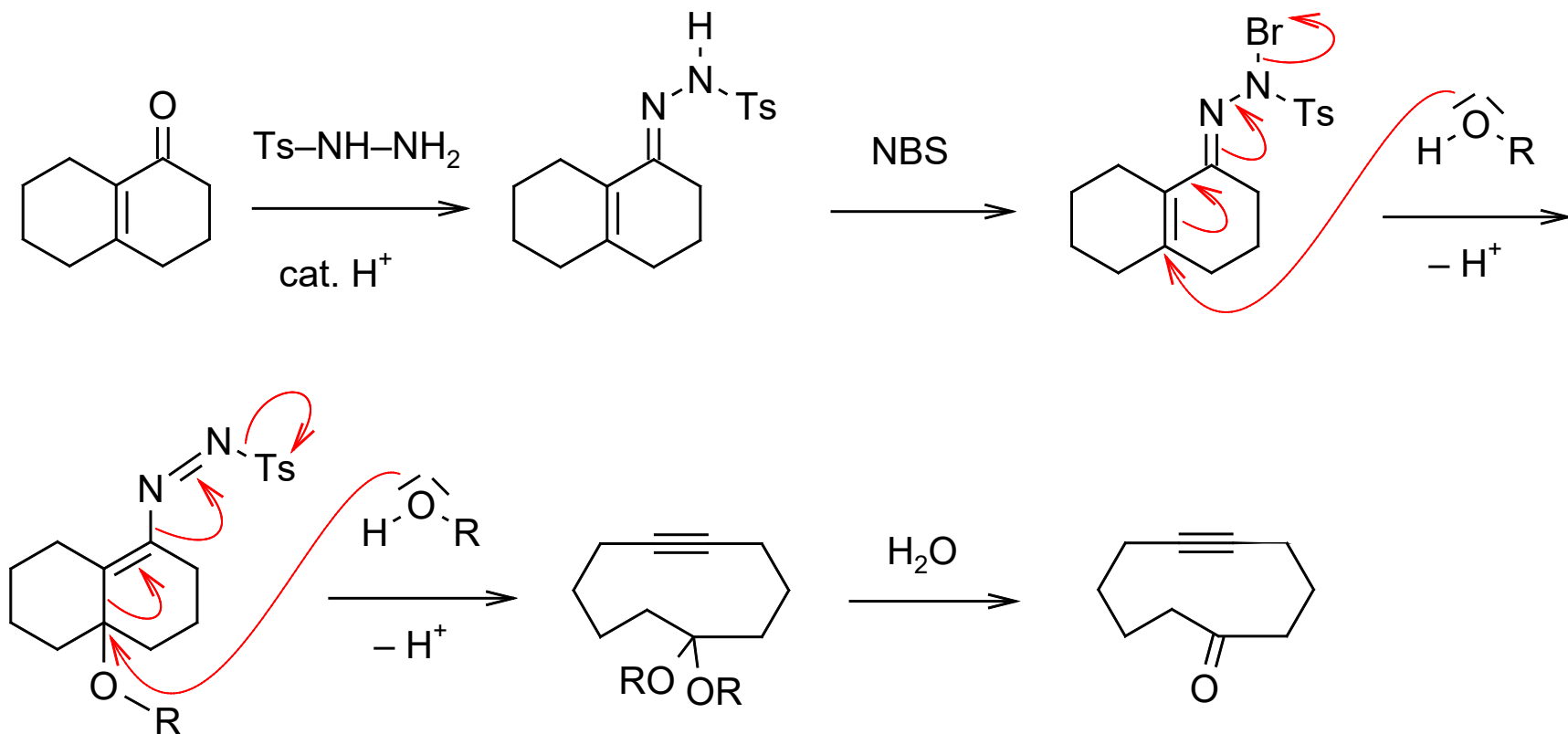


5.5. aus α,β -ungesättigten Ketonen durch Eschenmoser-Tanabe-Fragmentierung

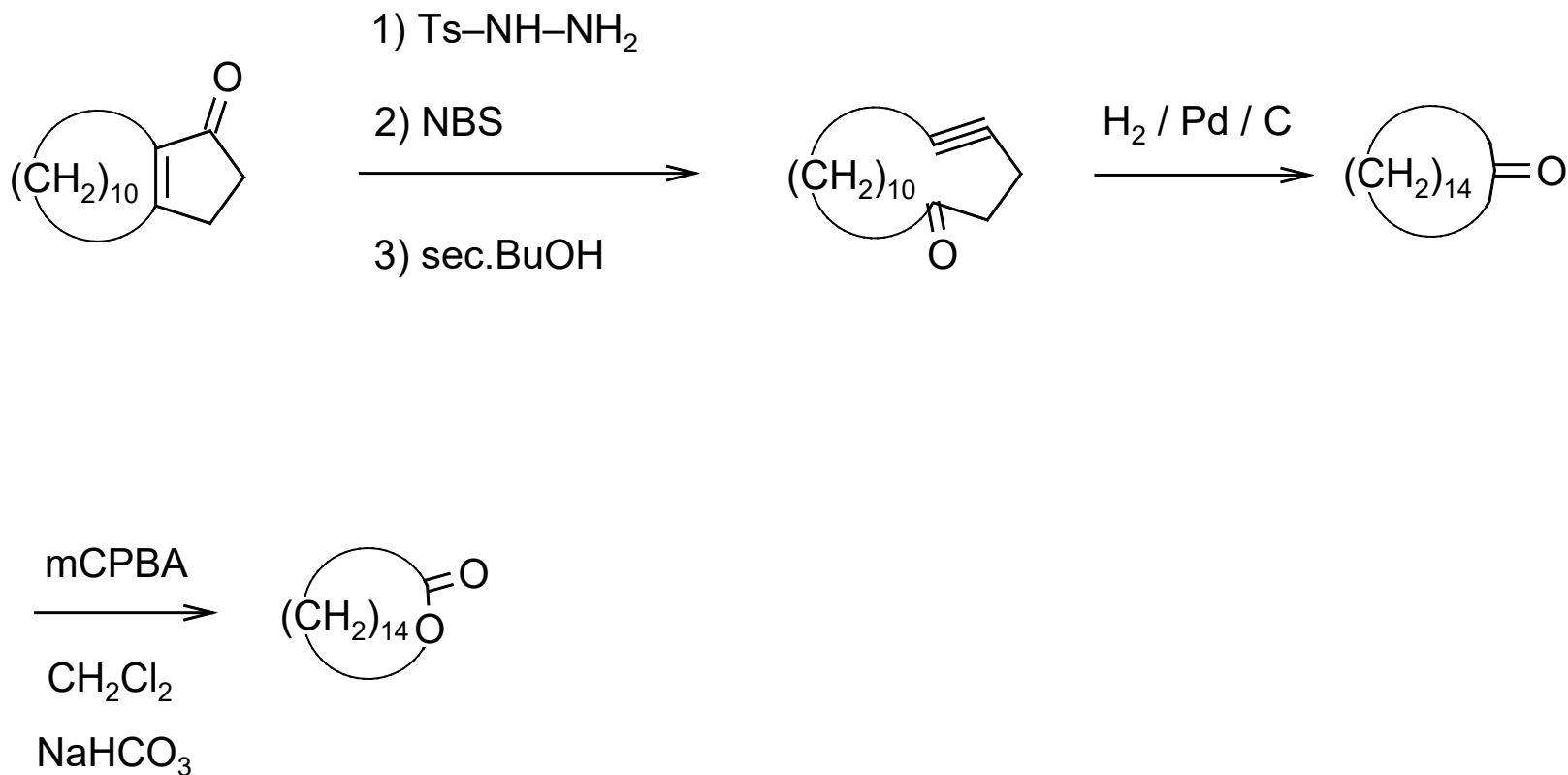
- Eschenmoser-Variante: Das α,β -ungesättigte Keton wird mittels Scheffer-Weitz-Reaktion mit H_2O_2 und NaOH in das α,β -Epoxyketon überführt. Dieses wird mit Tosylhydrazin ins Tosylhydrazon umgewandelt und anschließende mit Base (NaOH , NaOEt , Pyridin usw.) fragmentiert.
- Die Reaktion eignet sich vor allem zur Herstellung von mittleren und großen Ringen aus bicyclischen α,β -ungesättigte Ketonen.



- Fehr-Ohlof-Büchi-Variante: Das α,β -ungesättigte Keton wird mittels Tosylhydrazin in das Tosylhydrazon überführt. Dieses wird mit NBS und nBuOH gerührt. Vorteil: a) man muss kein Epoxid herstellen b) Reaktion ist nach 3 min. fertig.



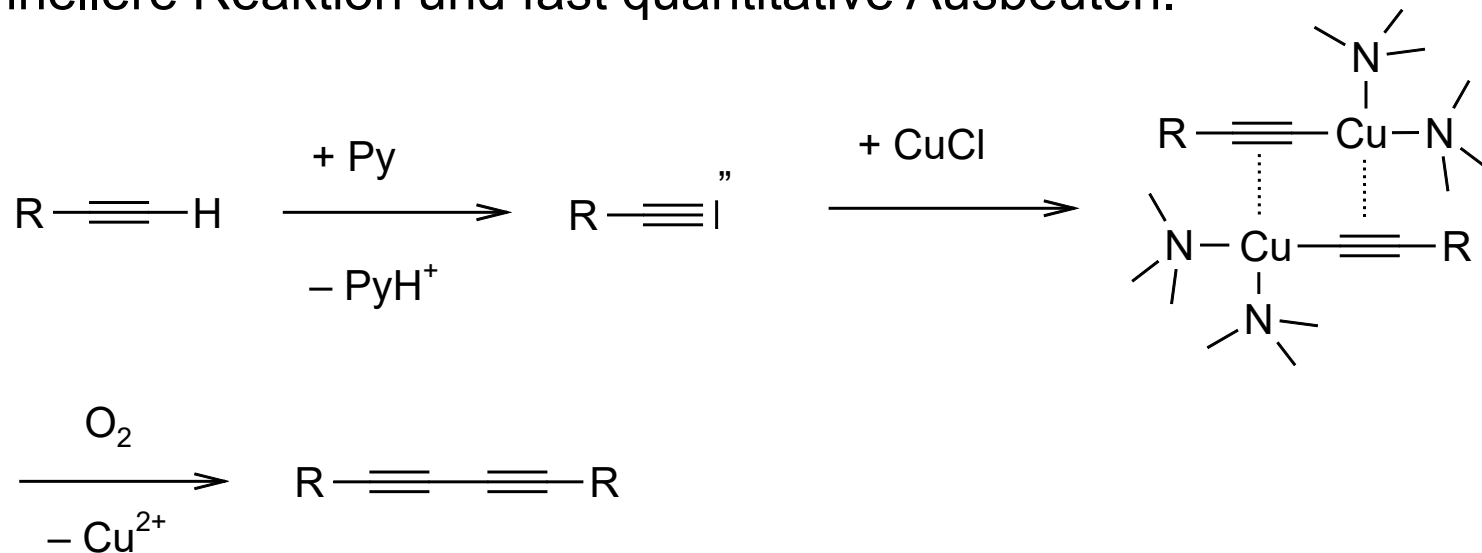
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Exaltolid



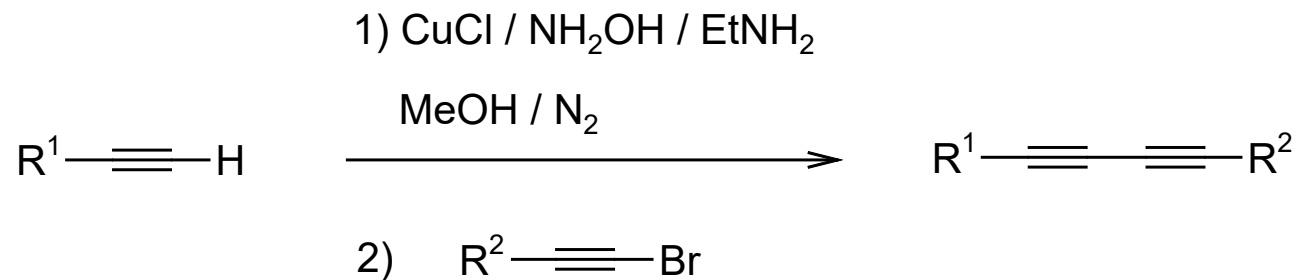
G. Ohloff et al., *Helv. Chim. Acta.* **62**, 2655-2660 (1979).

5.6. aus terminalen Alkinen durch Glaser-Kupplung

- Glaser-Kupplung: Ein terminales Acetylen wird mit wässrigem NH_3 und CuCl in schwerlösliches Cu-Acetylid überführt, das an der Luft langsam zum Diacetylen abreagiert.
- Eglinton-Variante: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ / MeOH / Pyridin / Luft erlaubt homogene Reaktionsführung und damit schnellere Reaktion und bessere Ausbeuten.
- Hay-Variante: CuCl / MeOH / TMEDA / reiner Sauerstoff ergibt noch schnellere Reaktion und fast quantitative Ausbeuten.

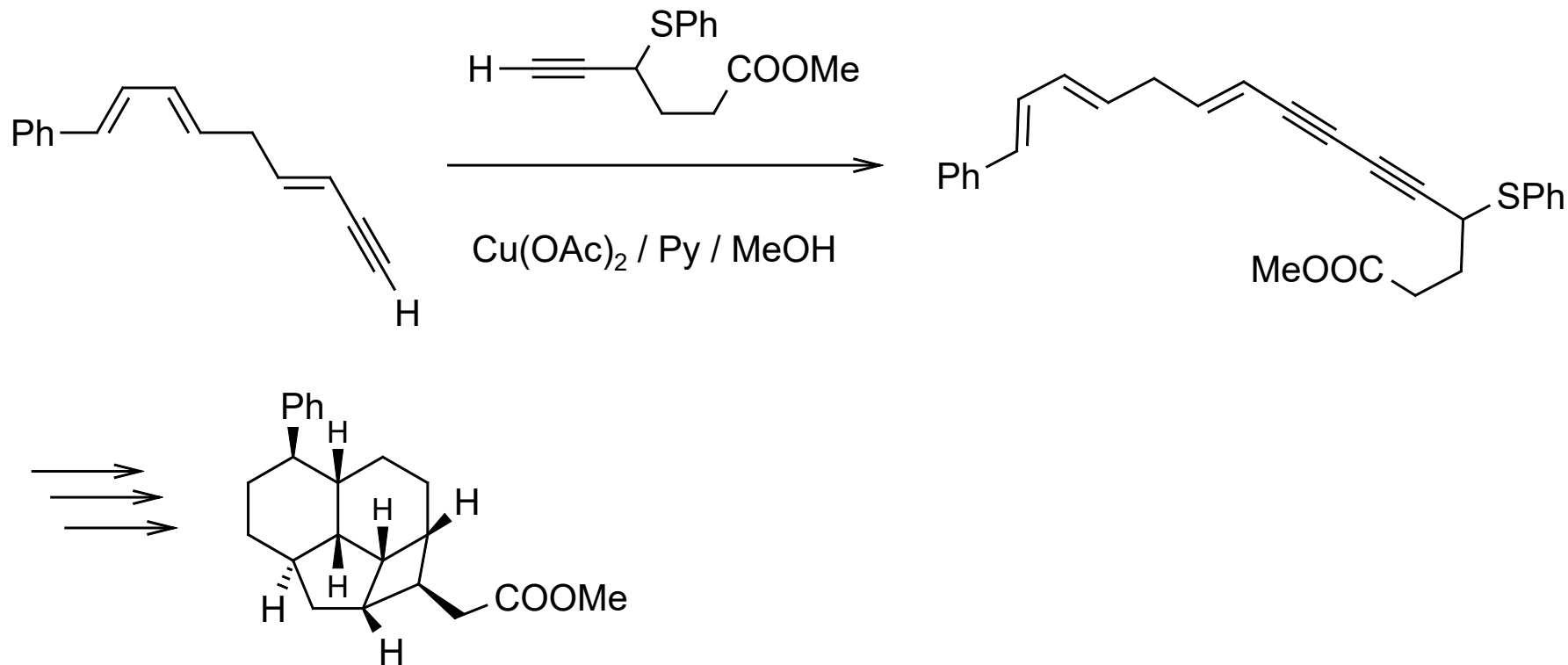


- Verwandte Reaktion: Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung



- erlaubt die Synthese von unsymmetrischen Diinen

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Endiandrinsäure A

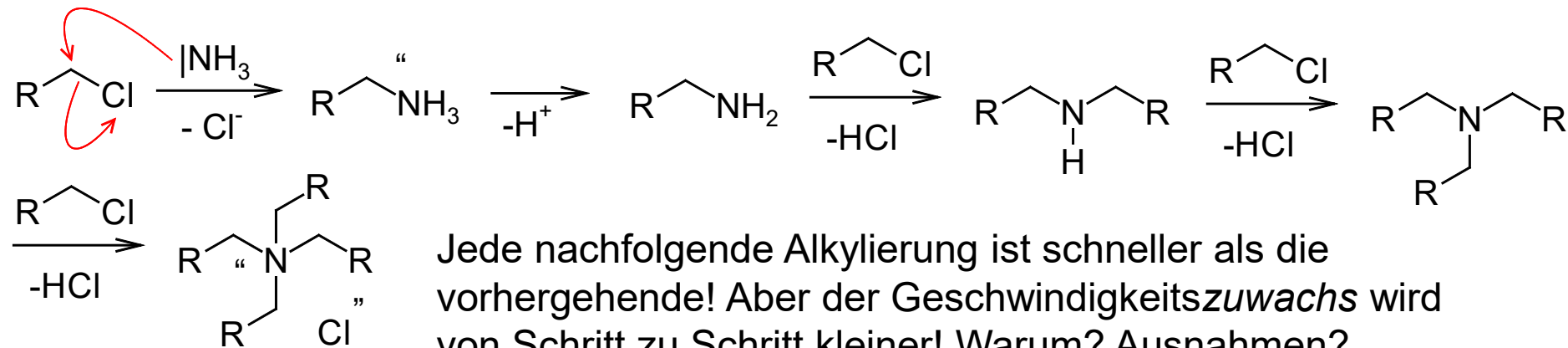
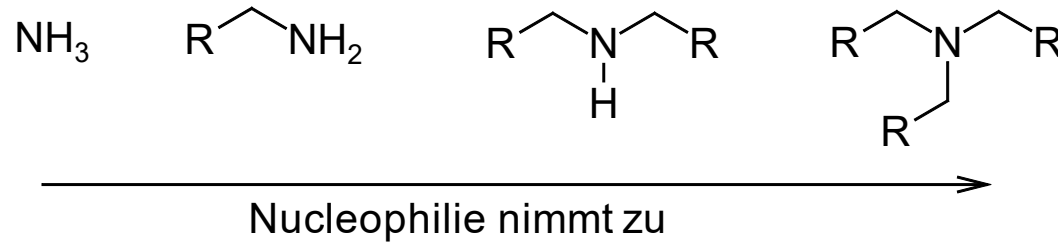


K. C. Nicolaou et al., *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5555-5562 (1990).

6. Synthese von Aminen

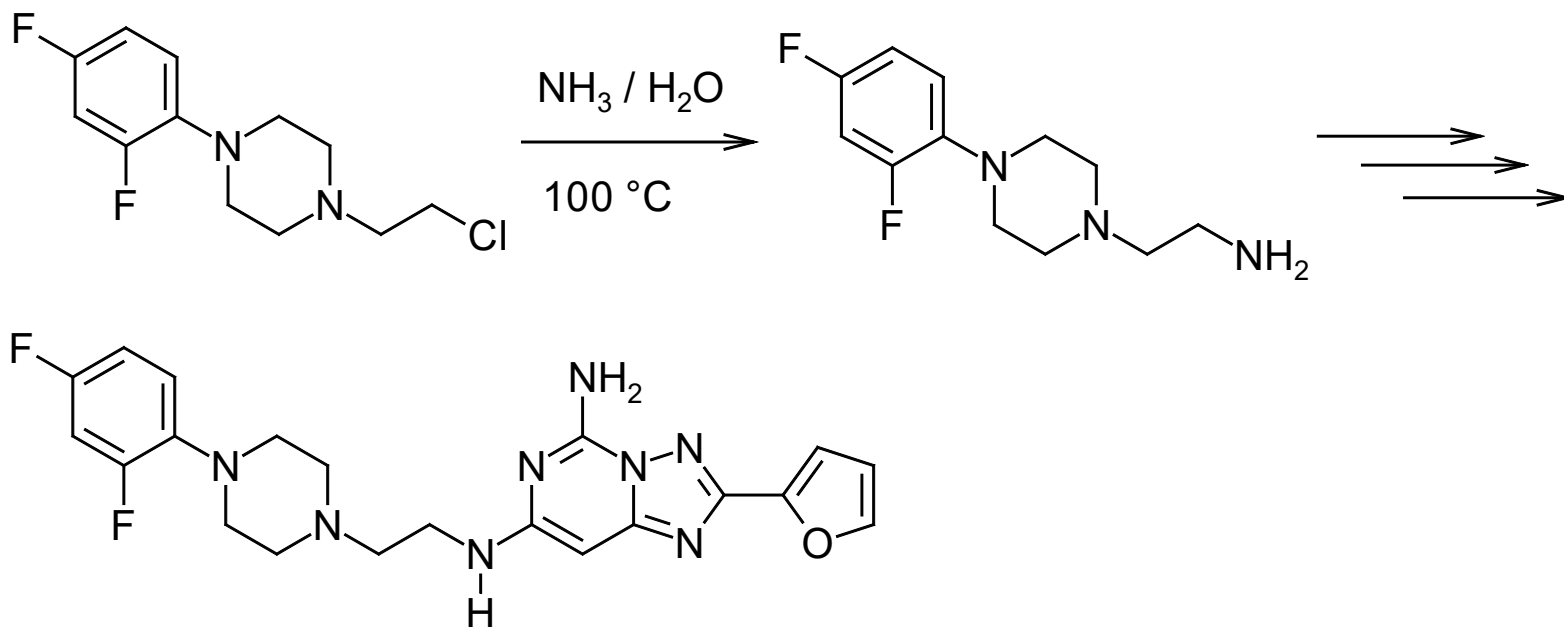
6.1. aus Ammoniak durch Alkylierung

- Gezielte Alkylierung von Ammoniak ist problematisch, da die Nucleophilie mit zunehmender Alkylierung zunimmt (warum?) und dadurch die Reaktion bis zum quartären Ammoniumsalz „durchrauscht“ (z.B. wie bei der erschöpfenden Methylierung bei der Hoffmann-Eliminierung, vgl. Kap. 4.12.)

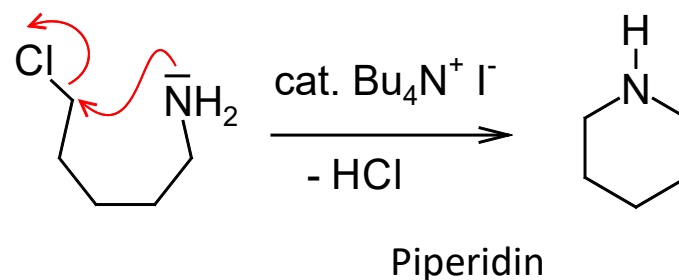
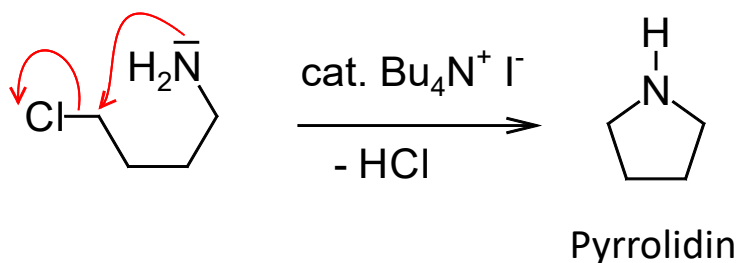
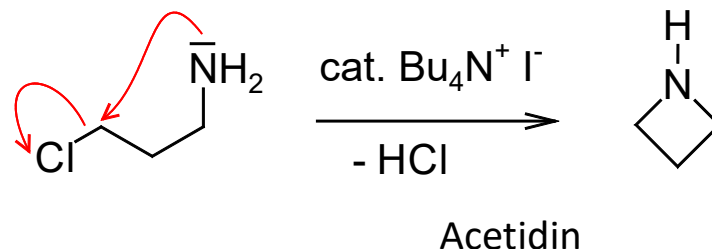
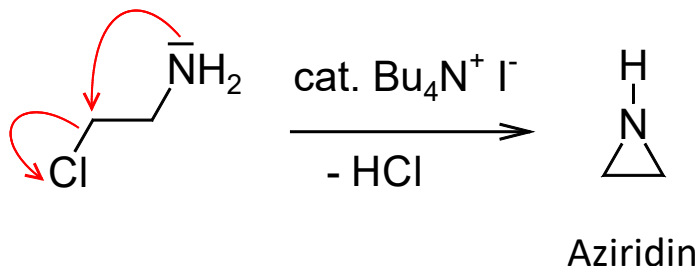


- Man kann *primäre* Amine aus Alkylhalogeniden herstellen, wenn man Ammoniak in *sehr großem Überschuss* verwendet. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein primäres Amin nochmal ein Alkylhalogenid „findet“, stark verringert.
- Analog kann man *secundäre* Amine aus Alkylhalogeniden herstellen, wenn man einen *sehr großen Überschuss* eines *primären*amins verwendet. Entsprechendes gilt für tertiäre Amine.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese eines Wirkstoffs gegen Parkinson

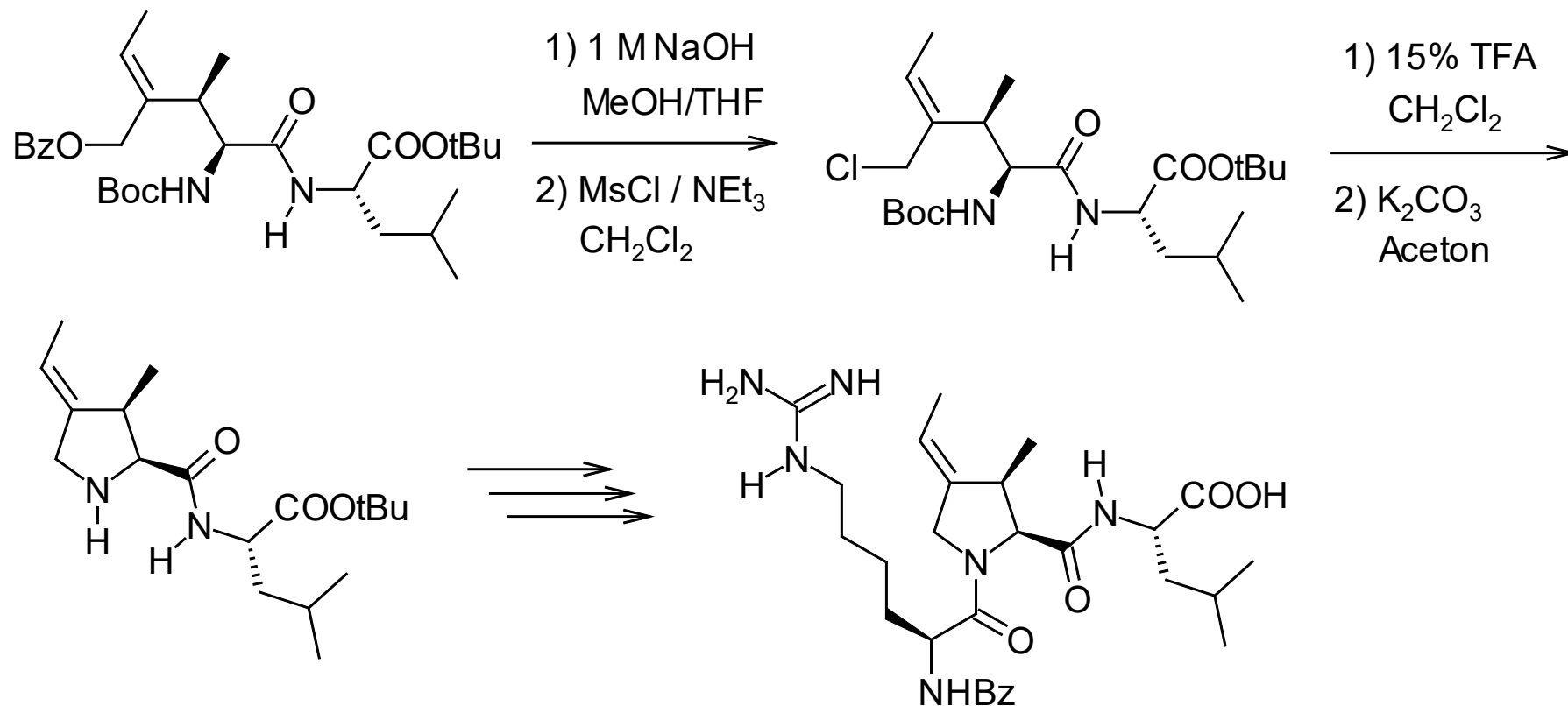


- Besser sieht es bei *intramolekularen* Reaktionen aus. Cyclisierungen zu Aziridinen, Acetidinen, Pyrrolidinen und Piperidinen verlaufen relativ leicht.



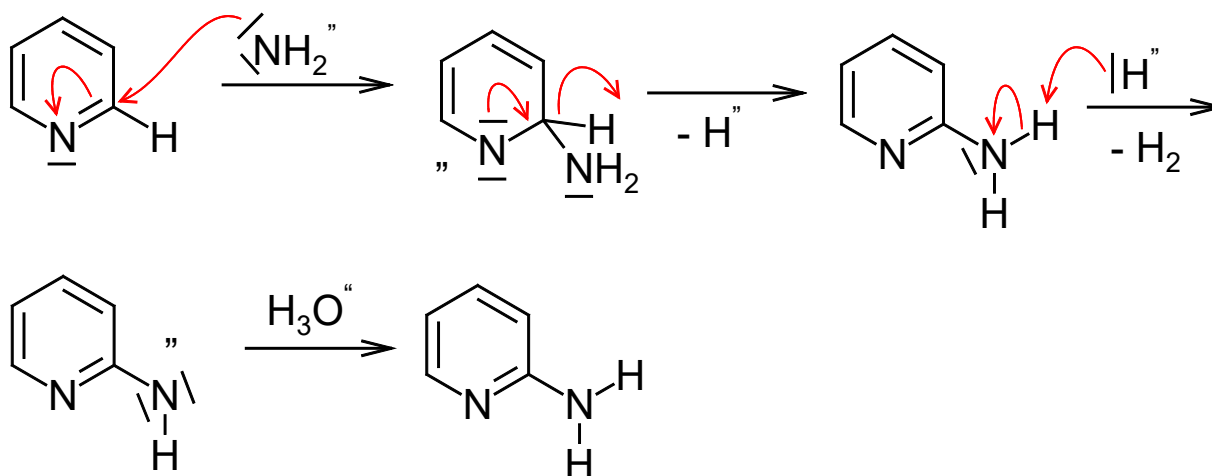
- Grund: wie bei allen intramolekularen Prozessen gibt es einen Entropie-Vorteil gegenüber intermolekularen Prozessen. Deshalb braucht man bei intermolekularen Alkylierungen von Aminen einen großen Überschuss an Amin (oder Ammoniak).
- Bei Macrocyclisierungen: Ruggli-Zieglersches Verdünnungsprinzip bzw. Pseudohochverdünnung.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Lucentamycin A



J. R. Del Valle et al., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9859-9864.

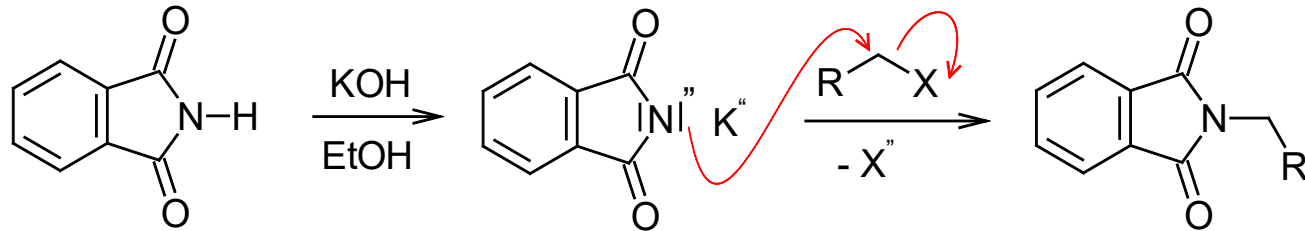
- Verwandte Reaktion: Tschitschibabin-Reaktion (englisch: Chichibabin; russisch: Чичибабин)
 Pyridin- oder Pyrimidin-Derivate oder die entsprechenden benzokondensierten Derivate wie z.B. Chinolin, Isochinolin und Chinazolin reagieren mit Natriumamid bei 100-200°C und anschließender wässriger Aufarbeitung zu den entsprechenden 2-Amino-Derivaten.



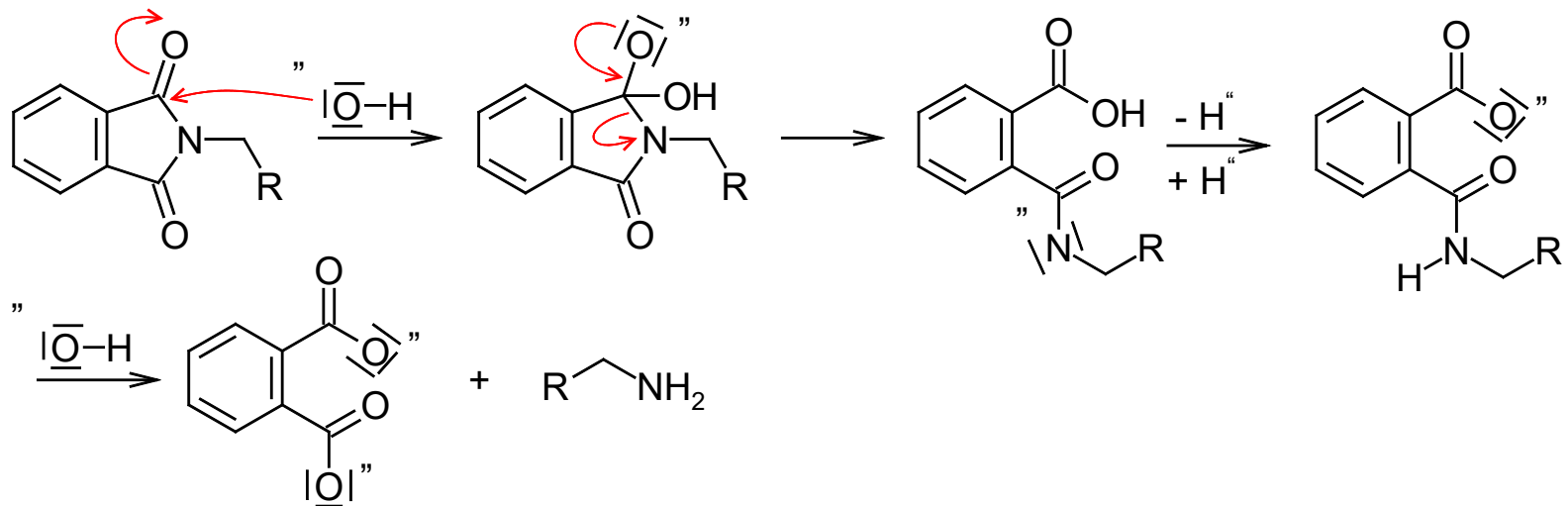
- Wichtig! Der zweite Schritt ist eine *Hydridübertragung*!!!

6.2. Aus Alkhalogeniden durch Gabriel-Synthese

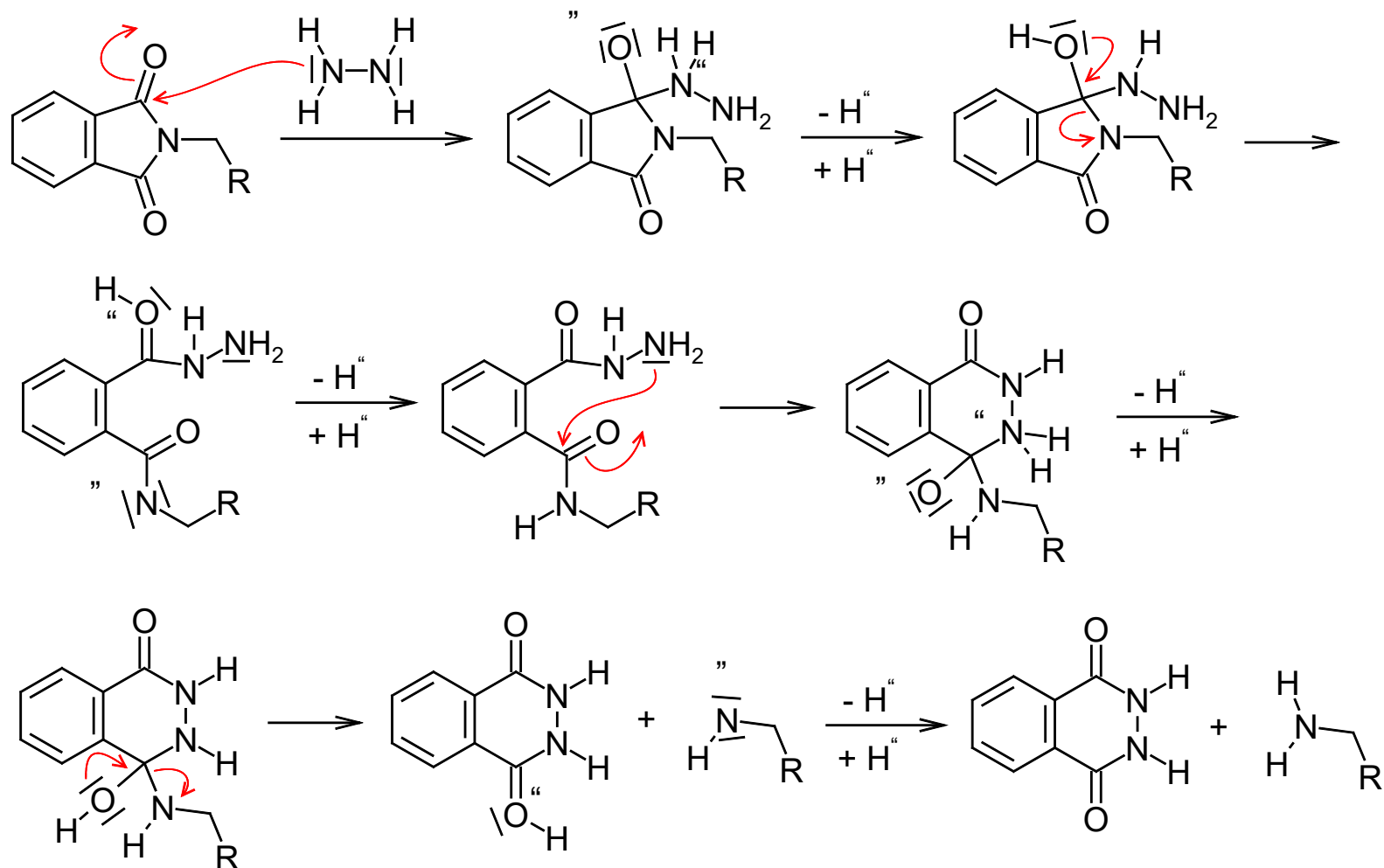
- Oft ist die Alkylierung von Ammoniak zu primären Aminen schwierig. Ausweg: Man verwendet ein *Ammoniak-Äquivalent*, das mit einem Alkylierungsmittel *nur einmal reagieren kann*.
- Bei der Gabriel-Synthese wird als *Ammoniak-Äquivalent* Kaliumphthalimid eingesetzt.



- Es gibt zwei Möglichkeiten, das alkylierte Phthalimid in ein Amin zu überführen. 1) alkalische Hydrolyse

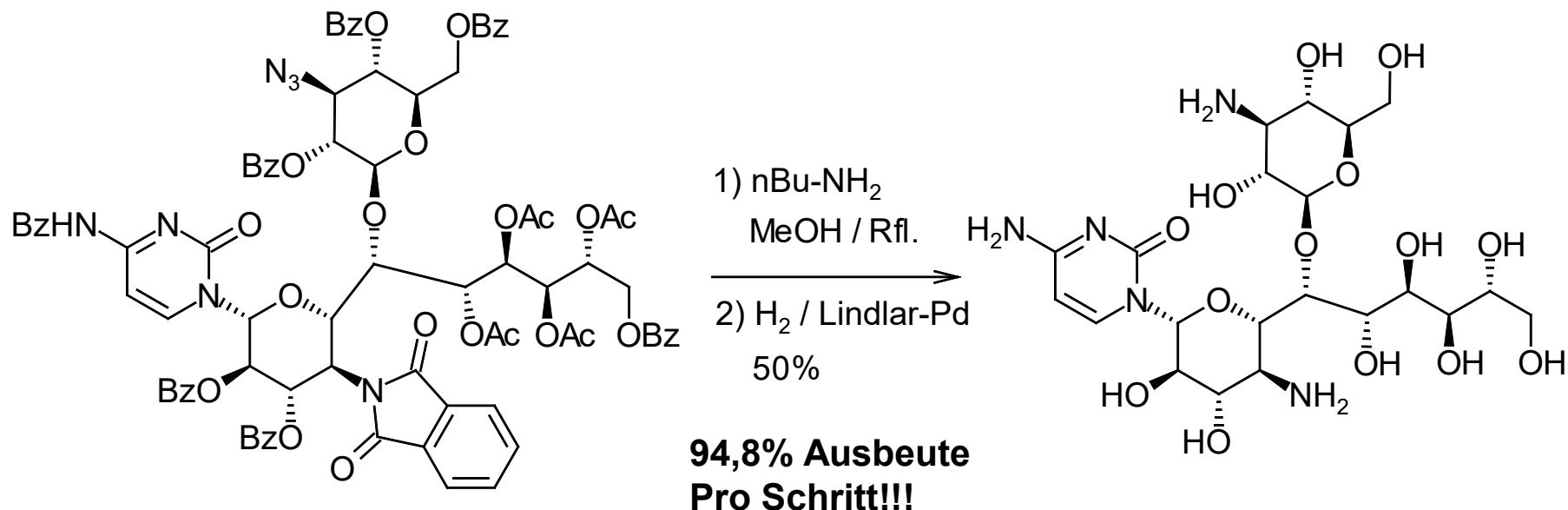
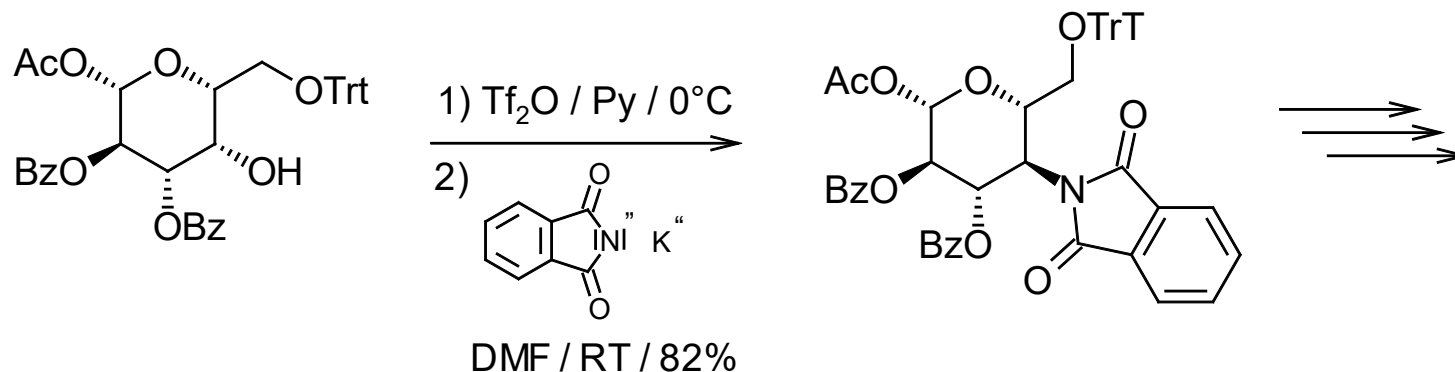


- 2) Hydrazinolyse. Funktioniert besser als Hydrolyse, weil der zweite Schritt intramolekular verläuft.



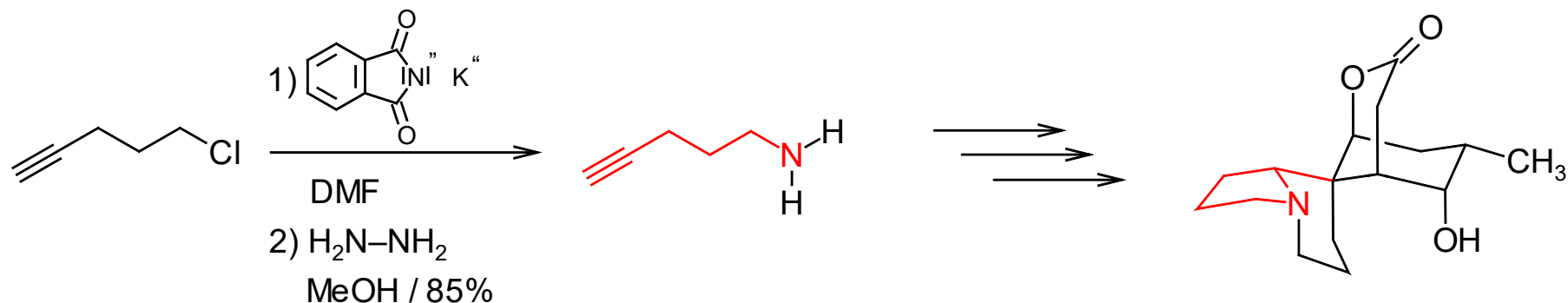
- Am Ende wird wässrig-alkalisch aufgearbeitet, damit das Amin unprotoniert vorliegt in mit Ether extrahiert werden kann.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Hikizimycin



M. Inoue et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 13227-13234.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Serratezomin A

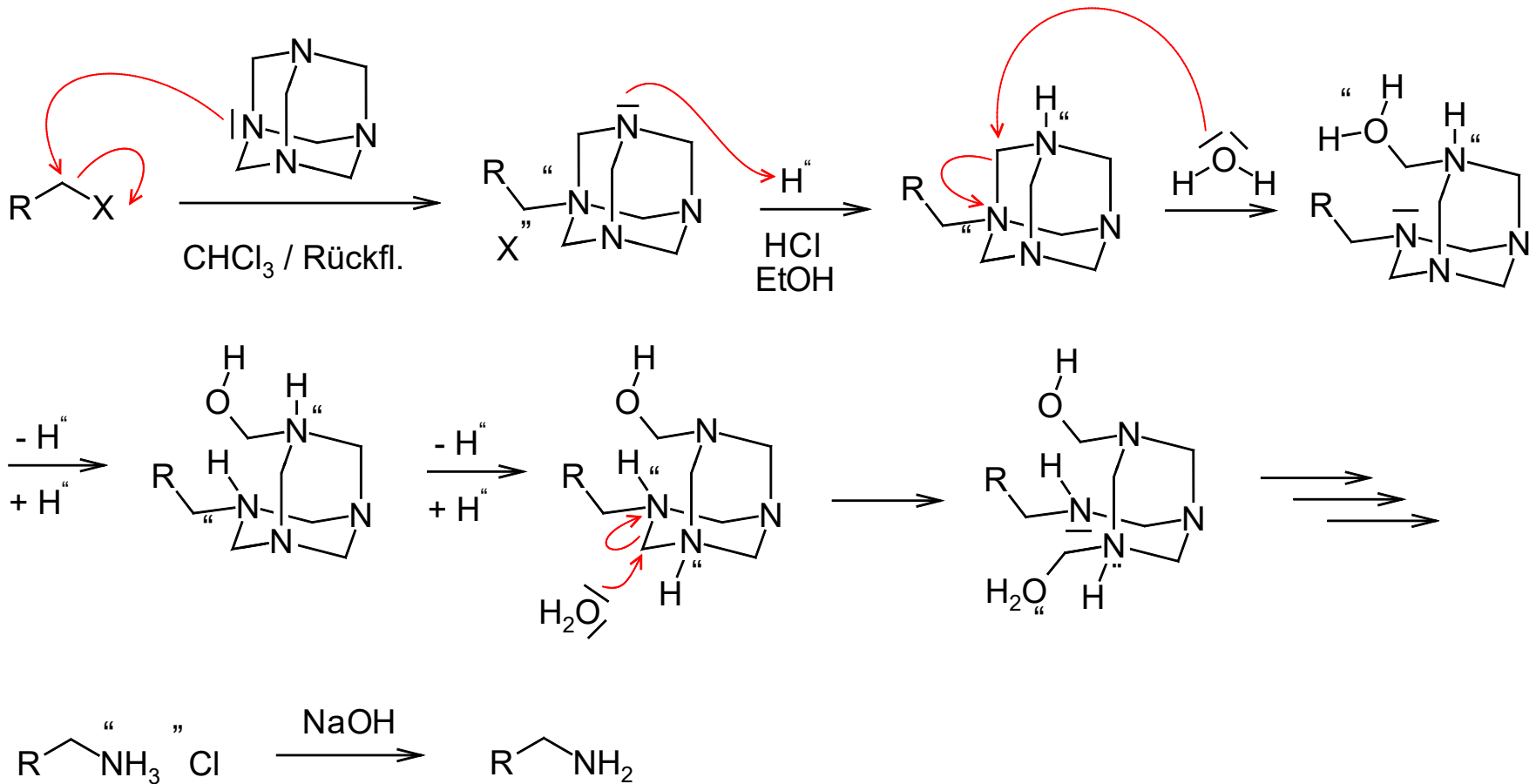


J. N. Johnston et al., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 822-843.

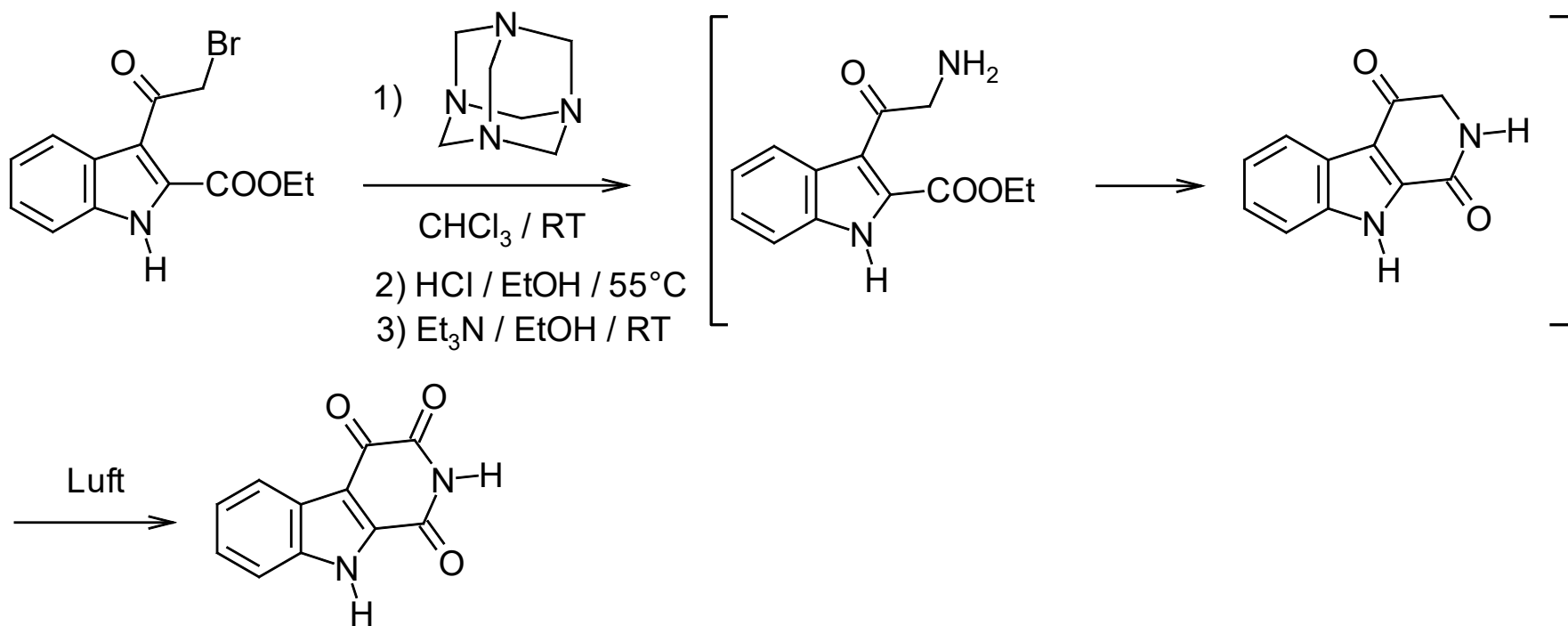
Anmerkung: Die Gabriel-Synthese wird nur im Labor verwendet. Die Reaktion ist für industrielle Amin-Synthesen ungünstig, weil oft pro kg Amin mehrere kg Abfall (Phthalsäurehydrazid) produziert werden.

6.3. Aus Alkylhalogeniden durch Delepine-Reaktion

- Bei der Delepine-Reaktion wird als *Ammoniak-Äquivalent* Urotropin eingesetzt. Obwohl Urotropin 4 Stickstoffatome enthält, wird nur eines davon alkyliert. Saure Hydrolyse liefert das Ammoniumsalz des gewünschtenamins. Mit NaOH wird das Amin anschließend freigesetzt.



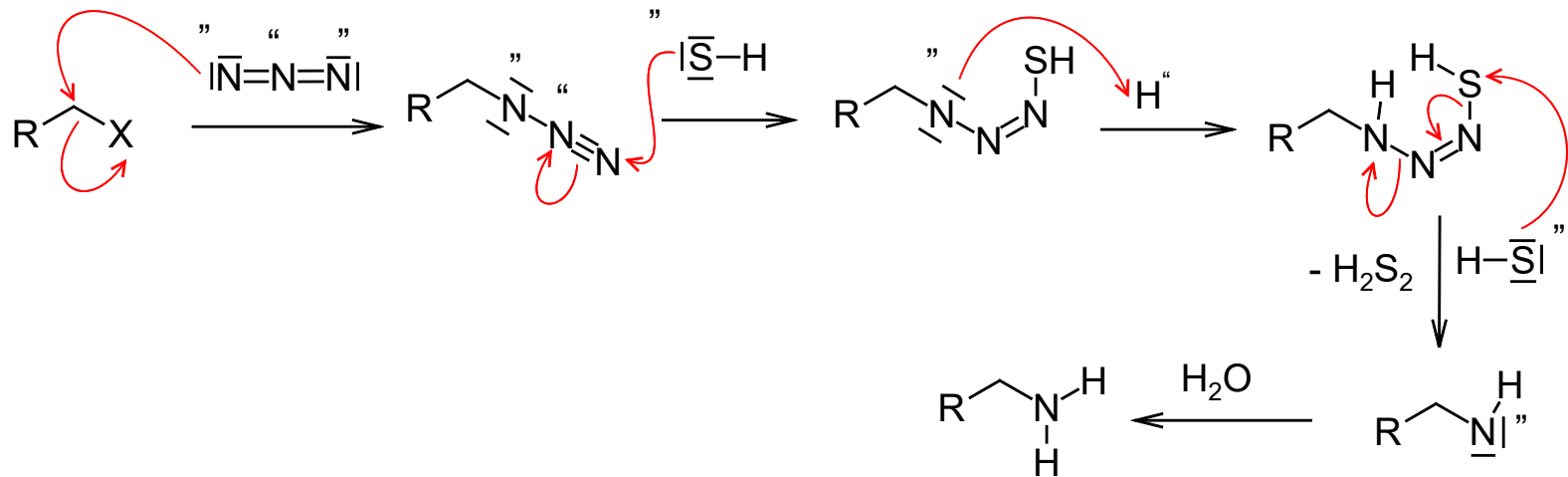
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Picrasidin-V



Y. Murakami et al., *Heterocycles* **1996**, 42, 83-86.

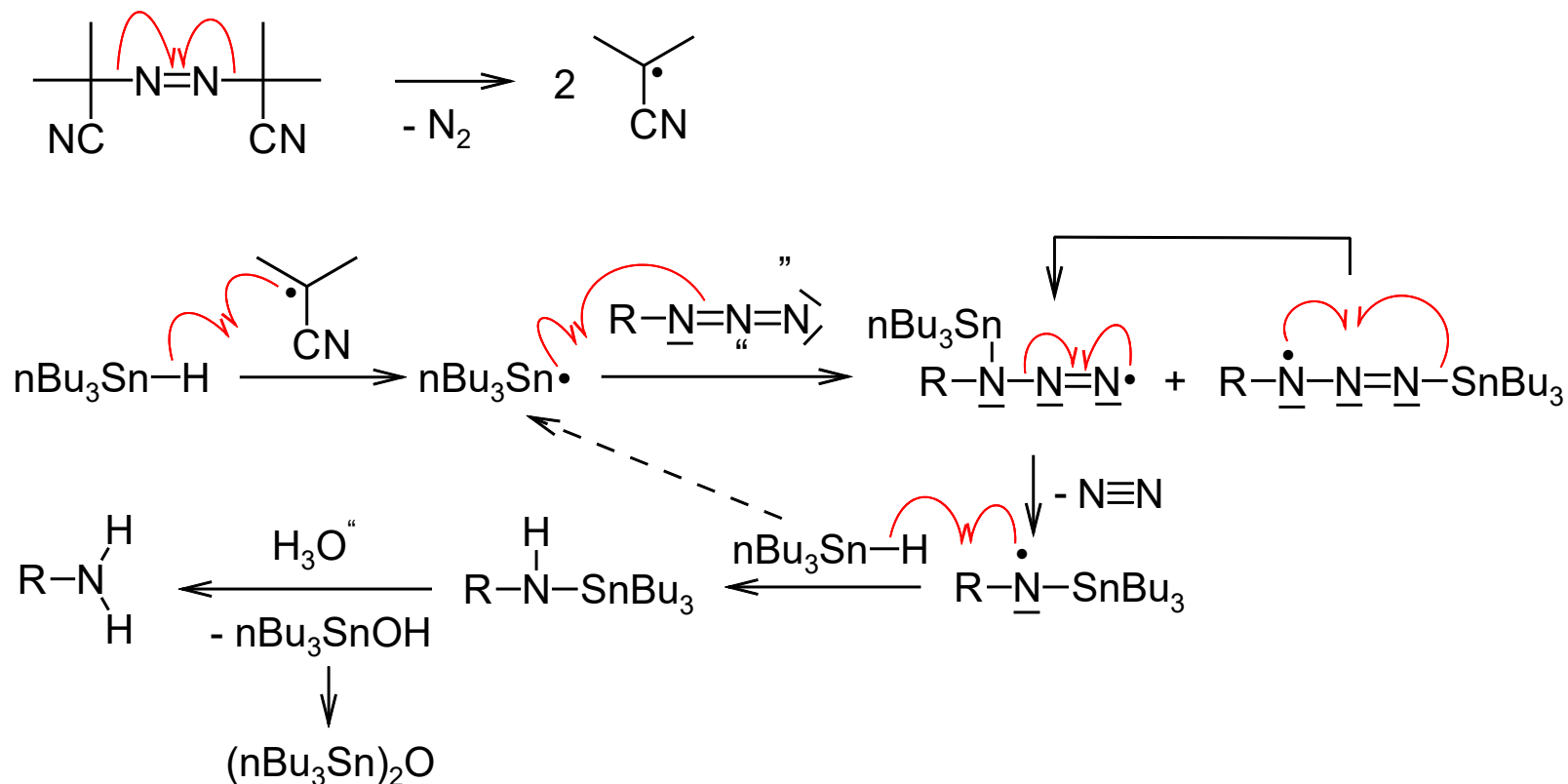
6.3. Aus Alkyl- oder Aryl-aziden durch Reduktion

- Man kann Alkylhalogenide (alternativ auch Alkyltosylate, Alkyltriflate usw.) mit NaN_3 in Aceton/ H_2O oder in MeOH unter leichtem Rückfluss in Alkylazide überführen. Hier ist N_3^- das *Ammoniak-Äquivalent*. Das Azid wird in einem zweiten Schritt mit $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, $\text{H}_2/\text{Lindlar-Pd}$, LiAlH_4 , NaBH_4 , SnI_2 , Zn/HCl , $\text{H}_2\text{S/Py}$, $n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ oder Mg/MeOH zum Amin reduziert.



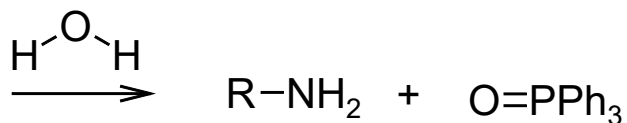
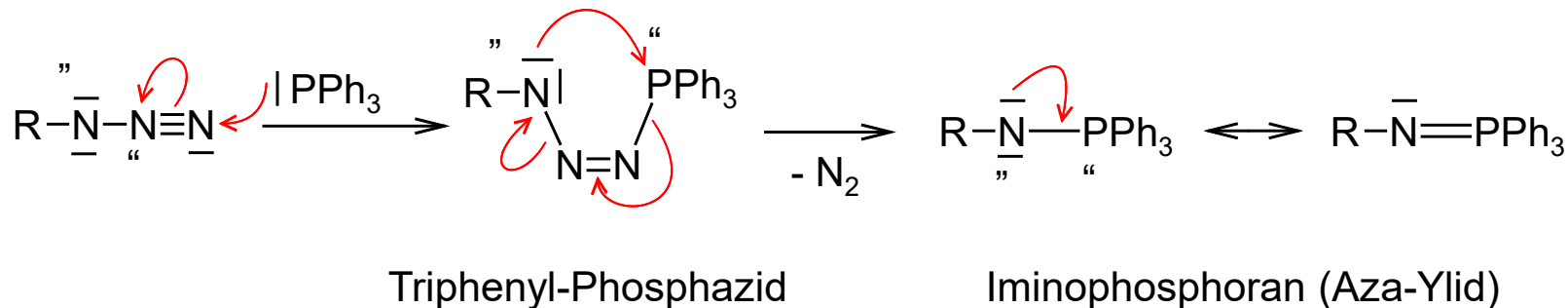
- Die Mechanismen der Reduktion mit LiAlH_4 , NaBH_4 oder anderen Hydrid-übertragenden Reagenzien sind unbekannt, laufen aber möglicherweise entsprechend dem gezeigten Mechanismus mit H_2S .

- Die Mechanismen der Reduktion mit $\text{H}_2/\text{Kat.}$ Sind ebenfalls unbekannt.
- Die Reduktionen mit SmI_2 , $n\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$, $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{Kat.}$, Metall/H^+ laufen sehr wahrscheinlich radikalisch ab.



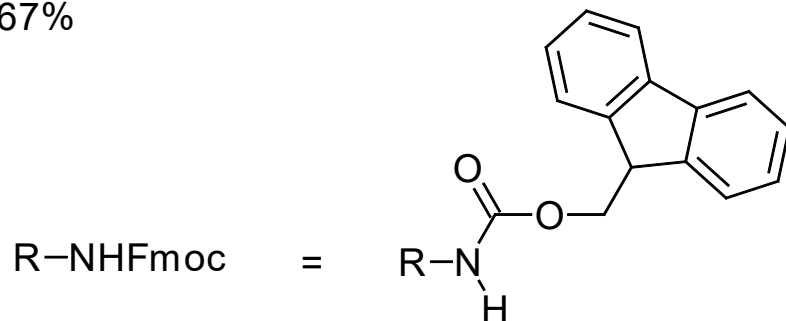
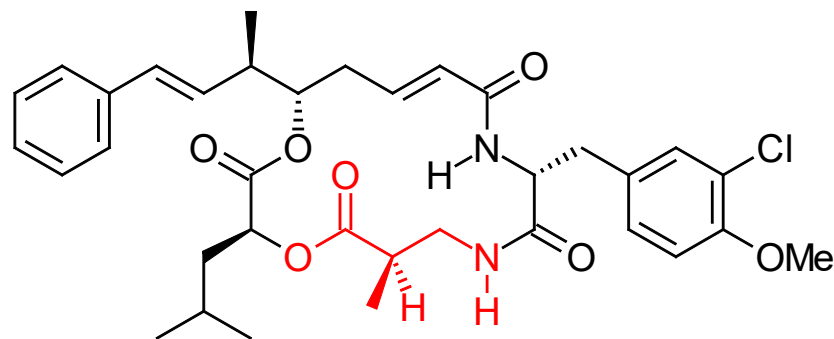
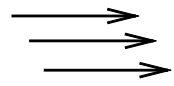
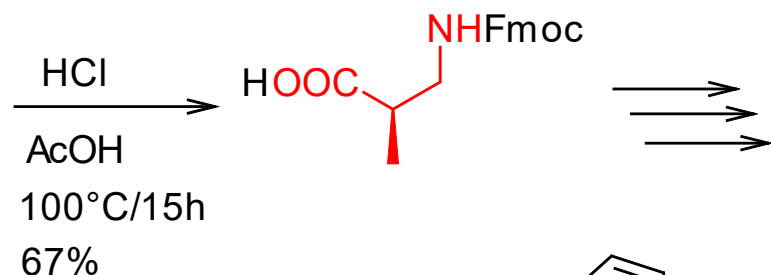
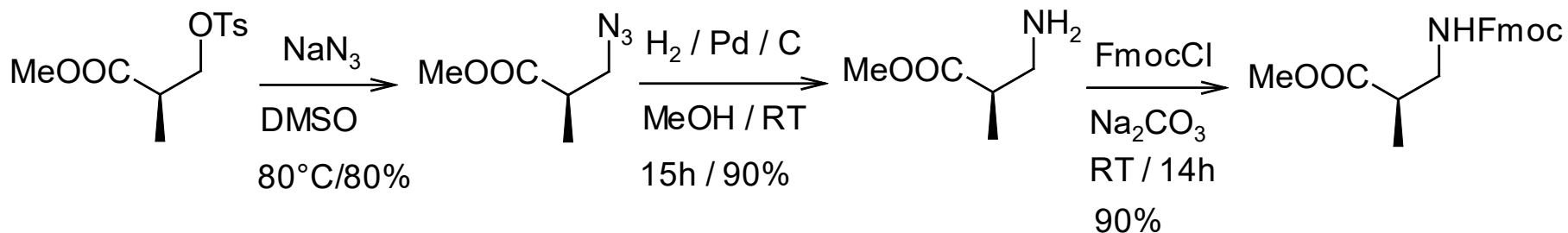
- Verwandte Reaktion: Staudinger-Reduktion.

Bei der Staudinger-Reduktion werden organische Azide mit PPh_3 in Gegenwart von H_2O in THF reduziert.



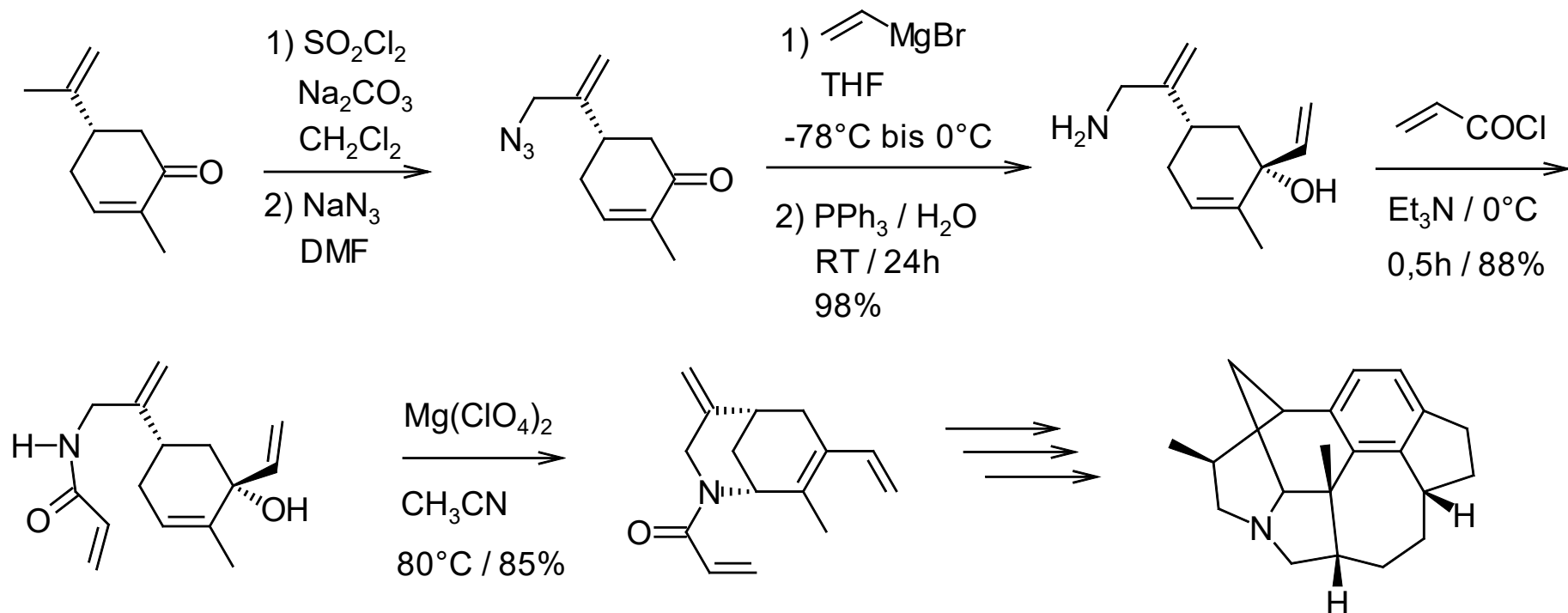
- Die Staudinger-Reduktion kann auch zur Verknüpfung von Aminosäuren in der Peptidchemie verwendet werden. Dabei wird das freie Amin nicht isoliert, sondern das Iminophosphoran wird direkt mit einer Carboxylgruppe verknüpft. Man spricht dann von *Staudinger-Ligation*.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Cryptophycin 3



Fmoc = Fluorenyl-methyl-oxy-carbonyl = weit verbreitete Schutzgruppe für NH_2 -Gruppen.
Besonderheit: Fmoc ist *säurestabil*, aber *basenlabil*. Abspaltung mit Et_3N oder Piperidin.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von (-)-Daphenyllin



F. G. Qiu et al., *Angew. Chem.* **2019**, 131, 5810-5813.

Wichtiges (überlebenswichtiges!) zum Arbeiten mit Aziden ①

1) Metallazide

a) NaN_3 ist ähnlich giftig wie NaCN . NaN_3 wird auch durch die Haut aufgenommen $\Rightarrow$ HANDSCHUHE!!! Gleiches gilt für LiN_3 ! KN_3 !!!

b) NaN_3 reagiert oft explosionsartig mit CS_2 , Br_2 , Lewis-Säuren und Schwermetallen und u.a. auch mit halogenierten Lösungsmitteln. Wenn Sie eine Reaktion mit NaN_3 machen wollen, sollten Sie vorher ALLE Zutaten zur Reaktion (Edukte, LM, Reagenzien, Katalysatoren) daraufhin überprüfen (Literatursuche!!!) ob mit den Zutaten irgendwelche heftigen Reaktionen bekannt sind.

CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , $\text{CCl}_2\text{-CCl}_2$ usw. bilden leicht die entsprechenden Di-, Tri- und Tetraazide, die extrem instabil sind und schon durch Licht oder Erschütterungen explodieren. Gleiches gilt für LiN_3 ! KN_3 !!!

c) Schwermetallazide: $\text{Ba}(\text{N}_3)_2$, LiN_3 , $\text{Cu}(\text{N}_3)_2$, $\text{Pb}(\text{N}_3)_2$, AgN_3 , AuN_3 , $\text{Au}(\text{N}_3)_3$ usw. explodieren schon bei der Herstellung in Lösung, wenn man z.B.

das Lösungsmittel mit N_2 abblasen will.

(2)

(vgl. Doktorarbeit von Claudia Riemäcker, LMU München, 2001)
vor allem Abb. 29!

Also Doktorarbeit von Ralph Sammel, Uni Frankfurt, 1985.

2) Organische Azide

Alle organischen Azide explodieren beim Erhitzen $\Rightarrow$ NIE
destillieren!!! Nie sublimieren!!! Beim LM-Abrotieren Roti in
Abzug stellen, Überhitzung vermeiden, Abzugscheibe runter!!! KEINE
zerkratzen Kolben verwenden. Kratzer können Explosionen aus-
lösen!!!

Zur Stabilität von Aziden gibt es eine empirische Formel:

$$\text{Stabile Azide } \frac{N_C + N_O}{N_N} \geq 3; \quad \text{instabile Azide } \frac{N_C + N_O}{N_N} < 3$$

Azide mit $1 < \frac{N_C + N_O}{N_N} < 3$ können hergestellt werden, sollten aber niemals
in Reinform isoliert werden, sondern immer in Lösung verwendet
und gleich weiter umgesetzt werden.

Organische Azide mit $\frac{N_C + N_O}{N_N} < 1$ sollten nie hergestellt werden. (3)

Organische Azide + starke Säuren oder Lewis-Säuren können zu Explosionen führen.

Wenn man mit Aziden mit $1 < \frac{N_C + N_O}{N_N} < 3$ arbeitet, immer nur sehr kleine Ansätze machen (max. 1 mmol!). Je kleiner der Ansatz, um so kleiner der Rumuss!!!

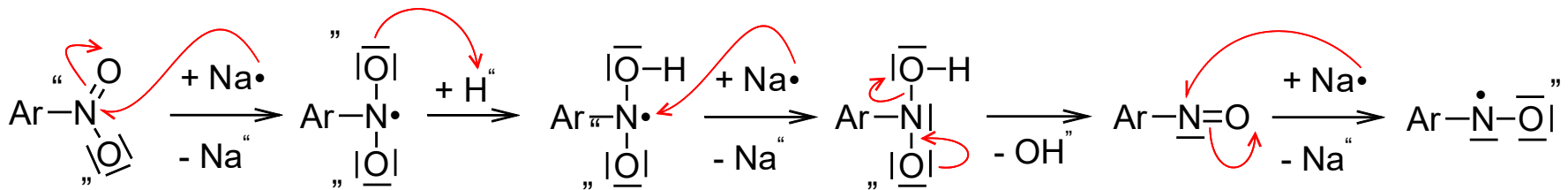
Allgemeine Literatur zu organischen Aziden

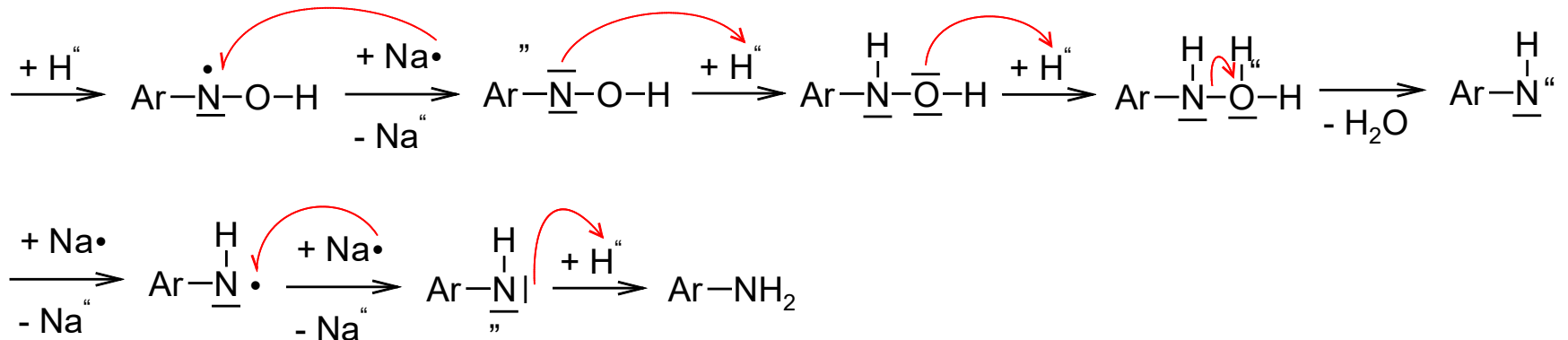
- S. Bräse et al., Angew. Chem. 2005, 117, 5320-5374.
- H. Bock et al., Angew. Chem. 1987, 99, 518-540.

Solid, liquid, and vapour are as sensitive to shock as iodoazoimide, the explosion (often apparently spontaneous) being accompanied by a flash of livid blue light. Some idea of the instability of the compound, even at -200° , may be gathered from the fact that, of twenty-four attempts at freezing the compound and determining its melting point, only six were completed without explosion. Fortunately, in the majority of cases, the sphere of action was limited to a radius of about 3 feet. Within this radius, all glass apparatus was reduced to powder; beyond it, a reinforced glass screen proved a sufficient protection.

6.5. durch Reduktion von Nitro-Verbindungen

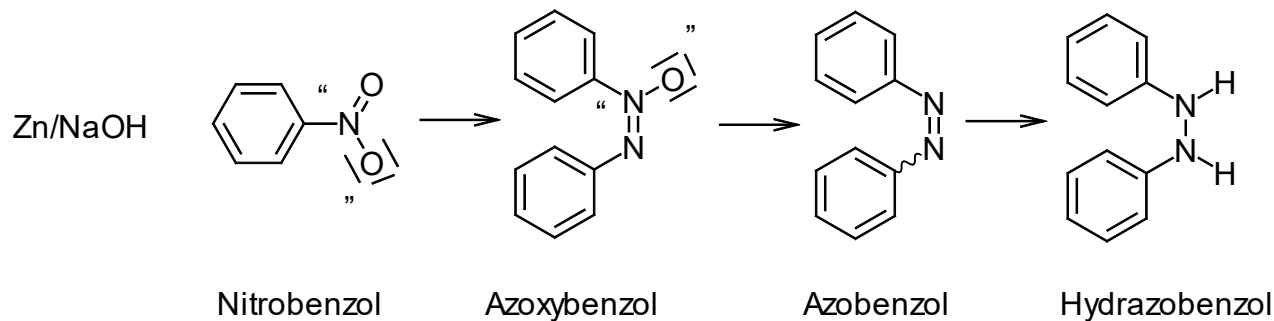
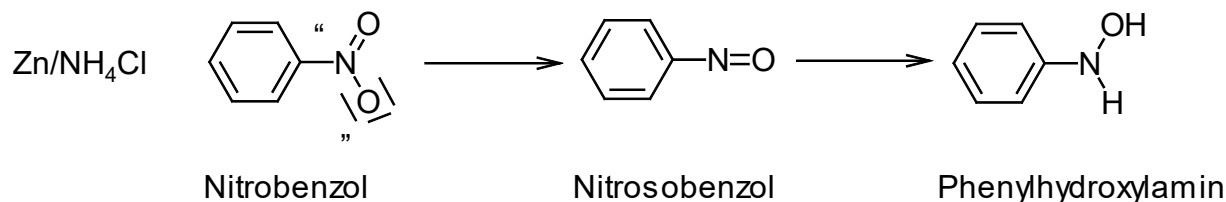
- Man kann sowohl aliphatische als auch aromatische, heterocyclische und auch heteraromatische Nitroverbindungen zu Aminen reduzieren.
- Es gibt dafür zahlreiche Reduktionsmittel, z.B. Zn/HCl, H₂/Pd/C, H₂/PtO₂, H₂/Raney-Ni, Sml₂, NaBH₄/NiCl₂, NaBH₄/CoCl₂. Diese Reduktionsmittel reduzieren alle Nitrogruppen.
- Für aromatische Nitroverbindungen geeignet sind Na-Hg/MeOH, Ni₂B, Na/NH₃fl./MeOH (Birch-Bedingungen), TiCl₃/H₂O u.a.
- Für aliphatische Nitroverbindungen geeignet ist LiAlH₄, Al-Hg/H₂O u.a.
- Mechanistisch verlaufen Reduktionen mit Zn/HCl, Sml₂, Na-Hg/MeOH, Na/NH₃fl./MeOH, TiCl₃/H₂O und Al-Hg/H₂O mit Eielektronentransfer über Radikale.





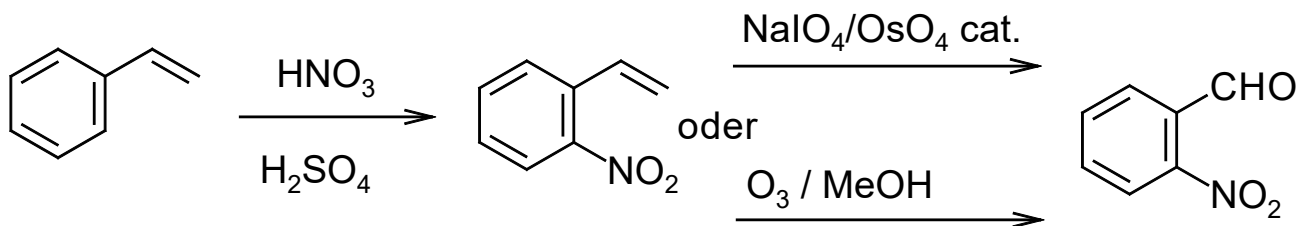
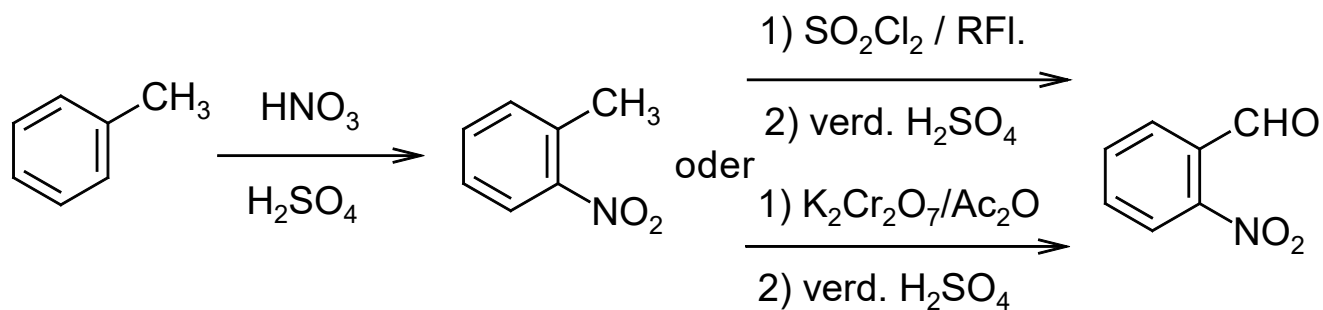
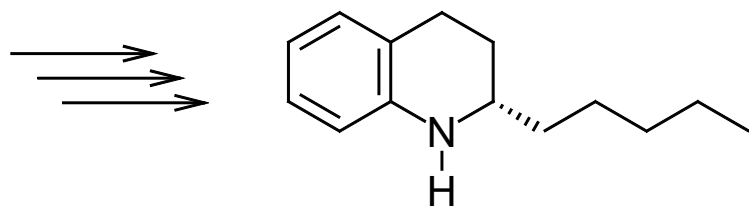
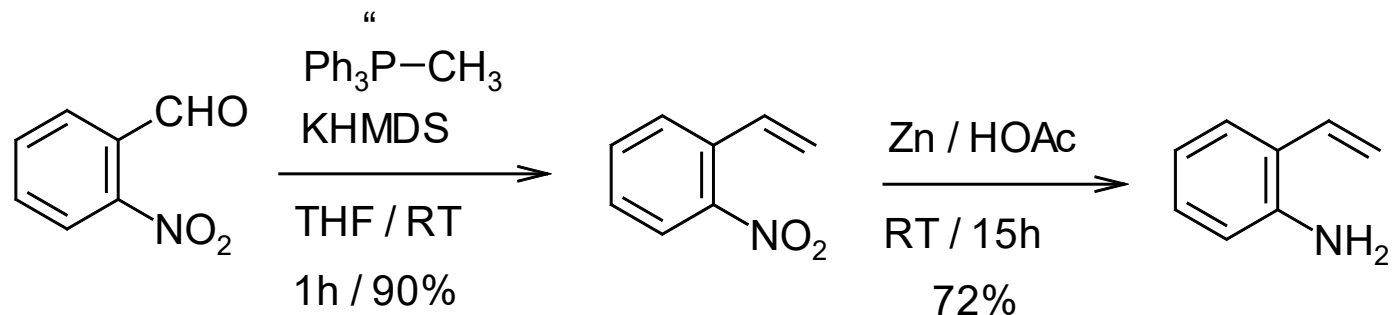
- Mechanismen von Reduktionen von Nitrogruppen mit anderen Reduktionsmitteln sind nicht untersucht.
- Frühe Untersuchungen der Zwischenstufen, die bei Reduktionen von Nitroverbindungen auftreten, stammen von Fritz Haber (Haber'sches Reduktionsschema), der elektrochemische Reduktionen untersucht hat. Wie die Zwischenstufen zustande kommen, ist weitestgehend Spekulation.
- Später wurden diese Ergebnisse auch auf die Reduktion mit Zn übertragen. Wichtige Erkenntnis: Je nach pH-Wert, bei dem die Reduktion mit Zn durchgeführt wird, bilden sich andere Zwischenstufen.
- Auftretende Zwischenstufen aus Nitrobenzol: Nitrosobenzol, Phenylhydroxylamin, Azoxybenzol, Azobenzol, Hydrazobenzol.

Haber'sches Reduktionsschema

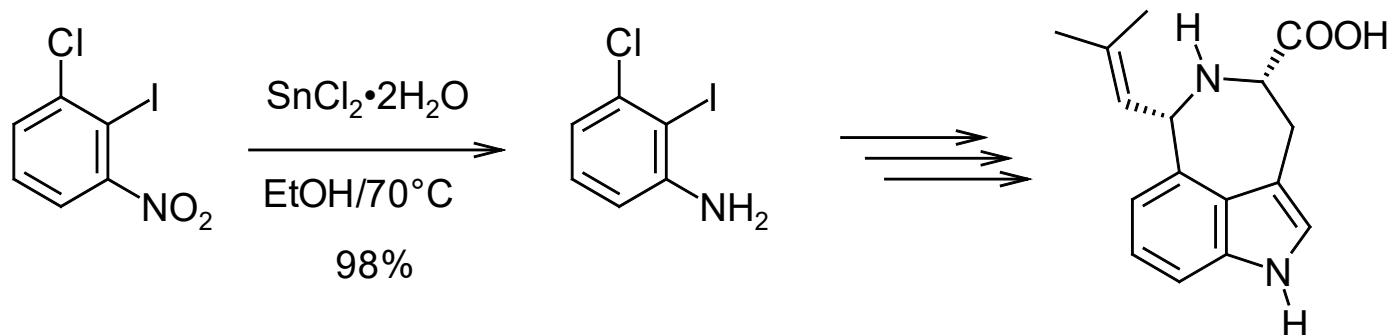


- Aromatische Nitrosoverbindungen und Hydroxylamine können mit denselben Reduktionsmitteln reduziert werden wie die entsprechenden Nitroverbindungen. Was ist mit aliphatischen Nitrosoverbindungen?

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Angusturein

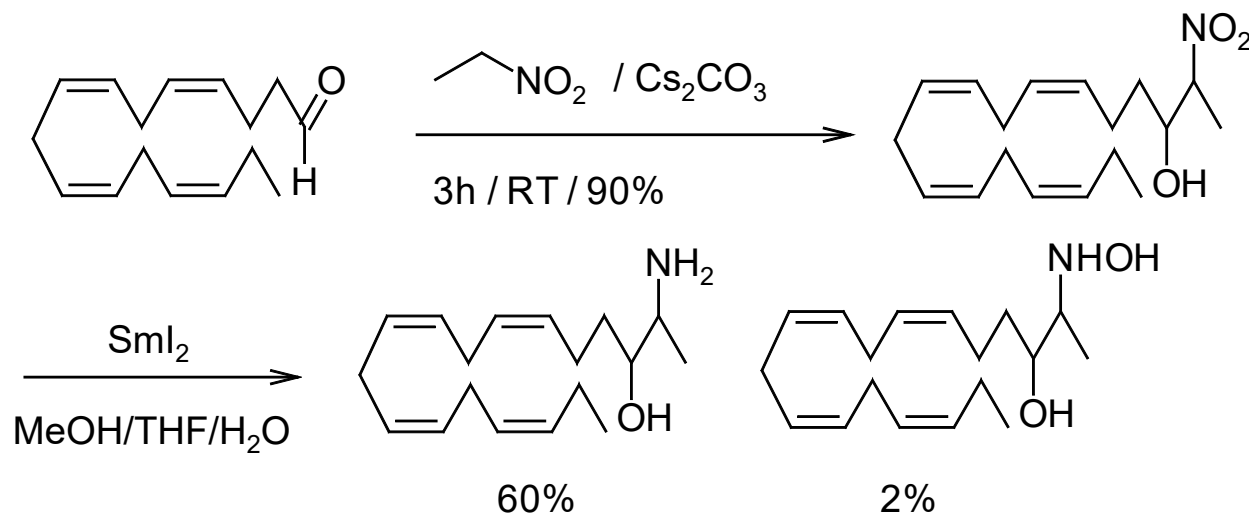


Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Clavicipitinsäure



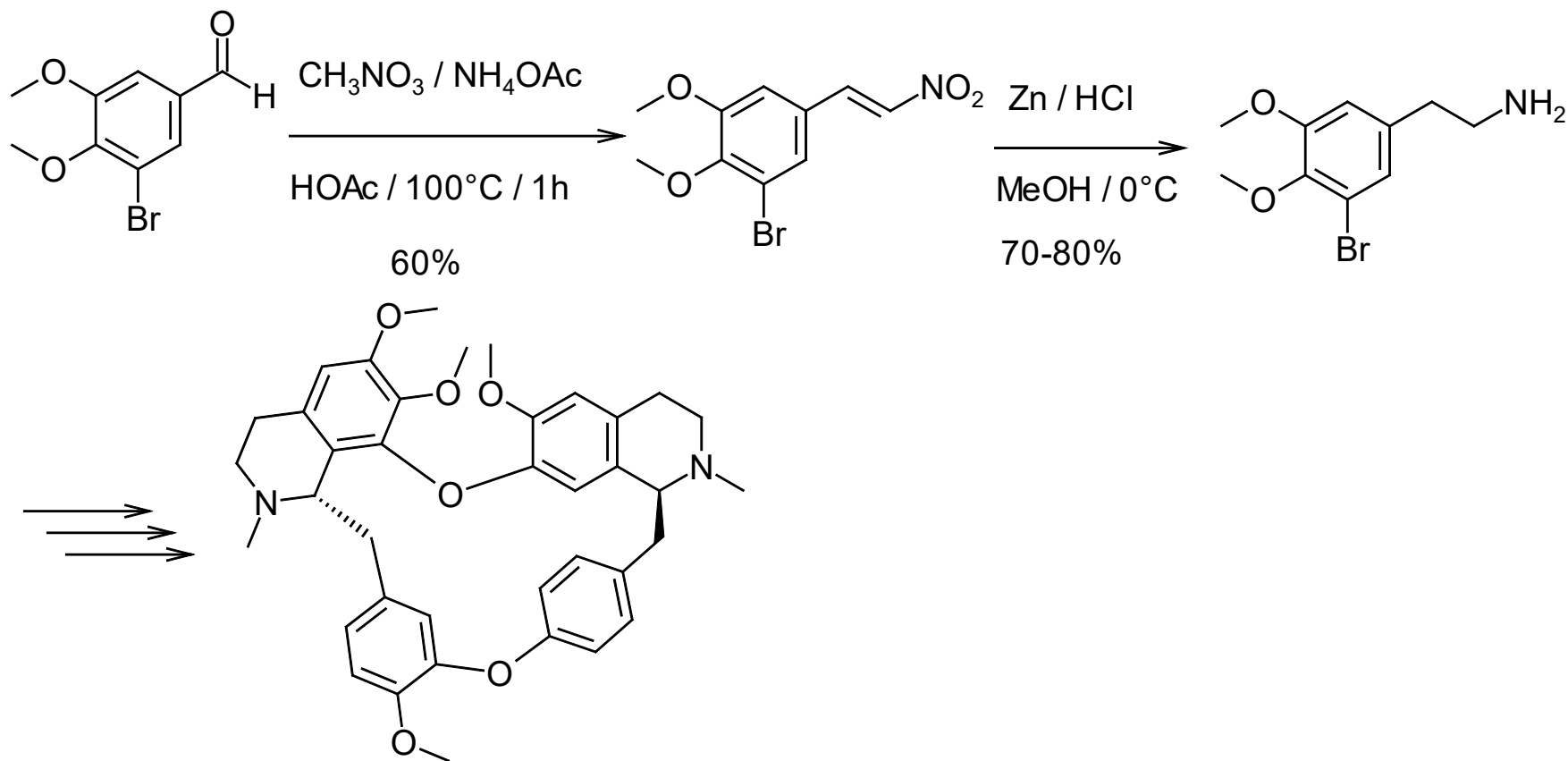
Y. Jia et al., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6859-6862.

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Obscuraminol



T. V. Hansen et al., *Tetrahedron* **2016**, 72, 6572-6577.

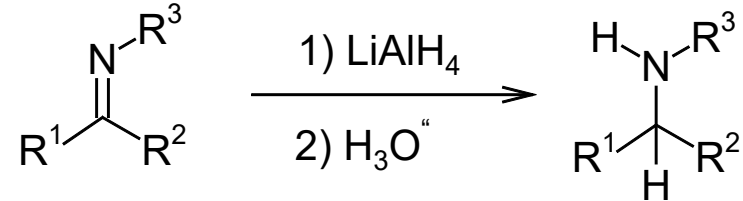
Beispiel 4) Teilschritt einer Synthese von Tetrandrin



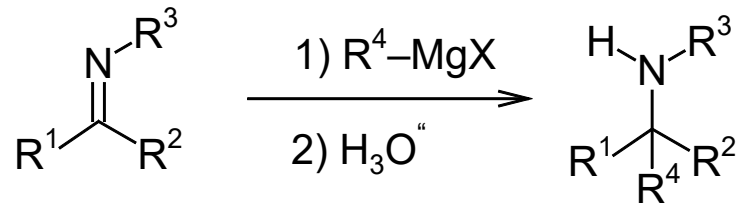
F. Bracher et al., *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 3047-3068.

6.6. durch Reduktion von Iminen

- Imine lassen sich problemlos zu Aminen mit LiAlH_4 , NaBH_4 , NaBH_3CN , LiEt_3BH , DIBALH, Na/EtOH , $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ oder anderem Hydrierkatalysator zum sekundären Amin reduzieren.

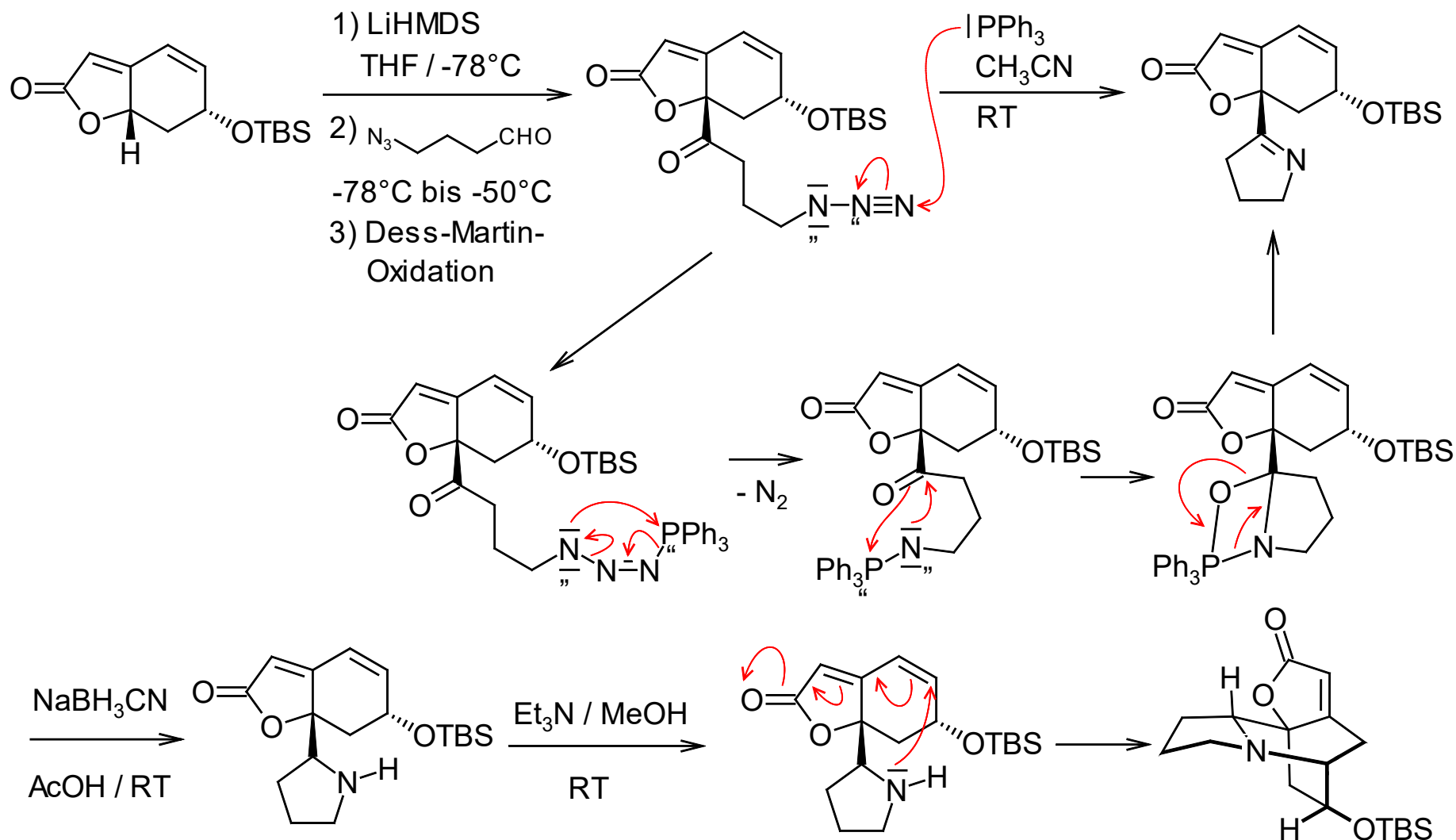


- Der Mechanismus ist analog zur Reduktion von Carbonylverbindungen ($\text{Ad}_\text{N}\text{C}=\text{O}$) als $\text{Ad}_\text{N}\text{C}=\text{N}$ zu bezeichnen.
- Genauso, wie man C-Nucleophile an Carbonylverbindungen addieren kann, kann man auch C-Nucleophile an Imine addieren. Man erhält ebenfalls sekundäre Amine.



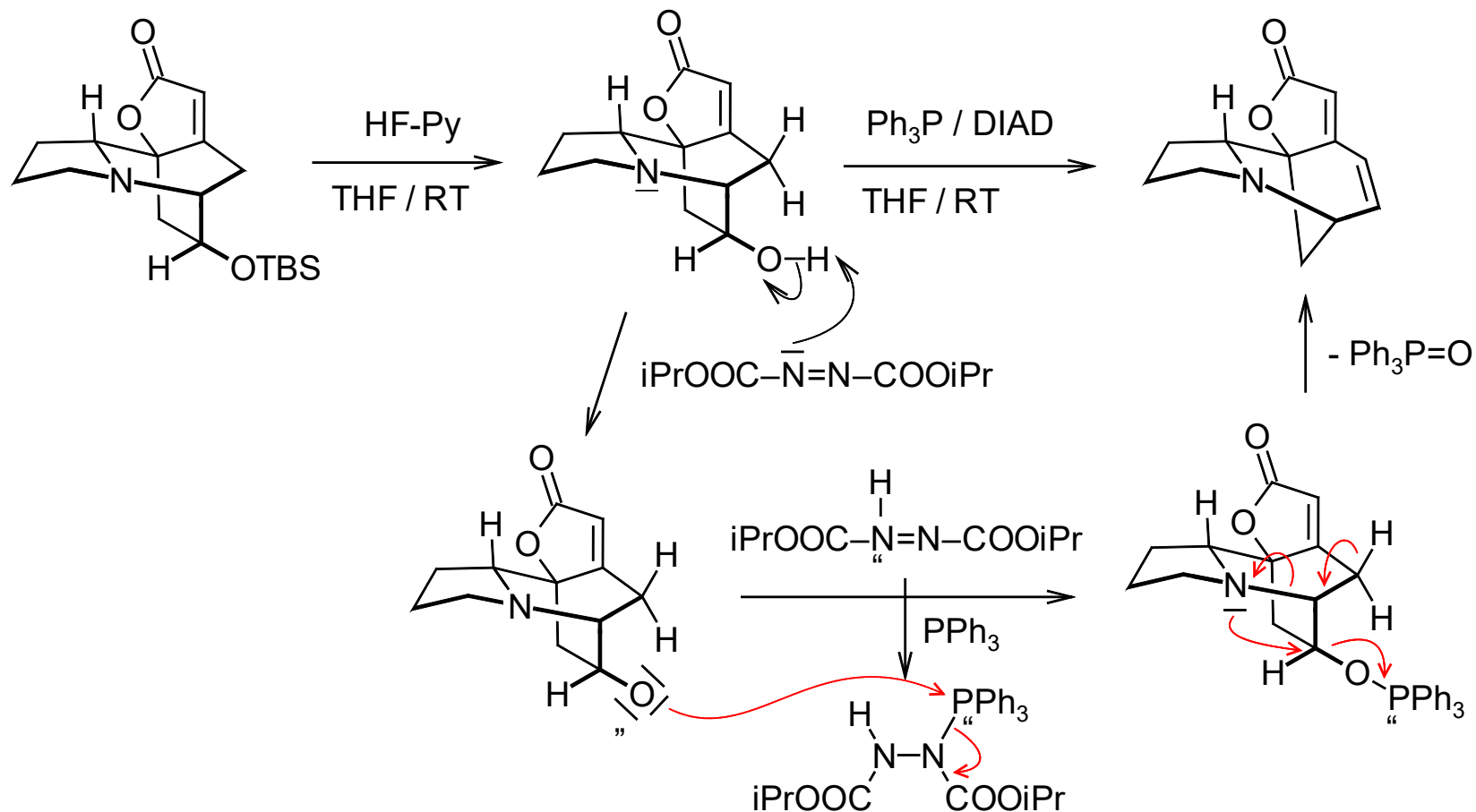
- Als C-Nucleophile können Grignard-Reagenzien (nur bei Iminen aus Aldehyden), Organolithiumverbindungen und andere Organometallverbindungen verwendet werden.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Niruroidin



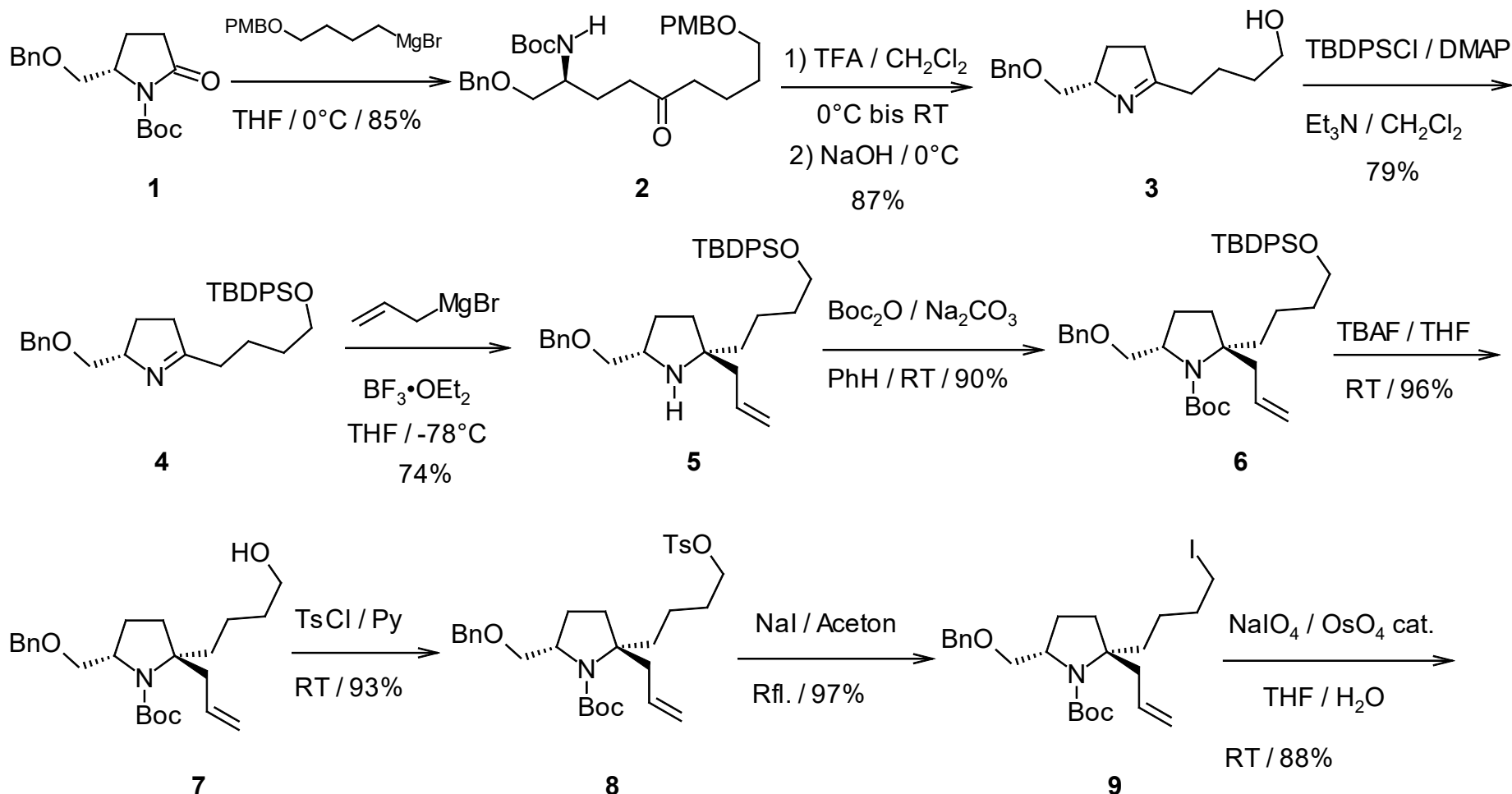
S. Quideau et al., *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 11574-11580.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Niruroidin (Fortsetzung)



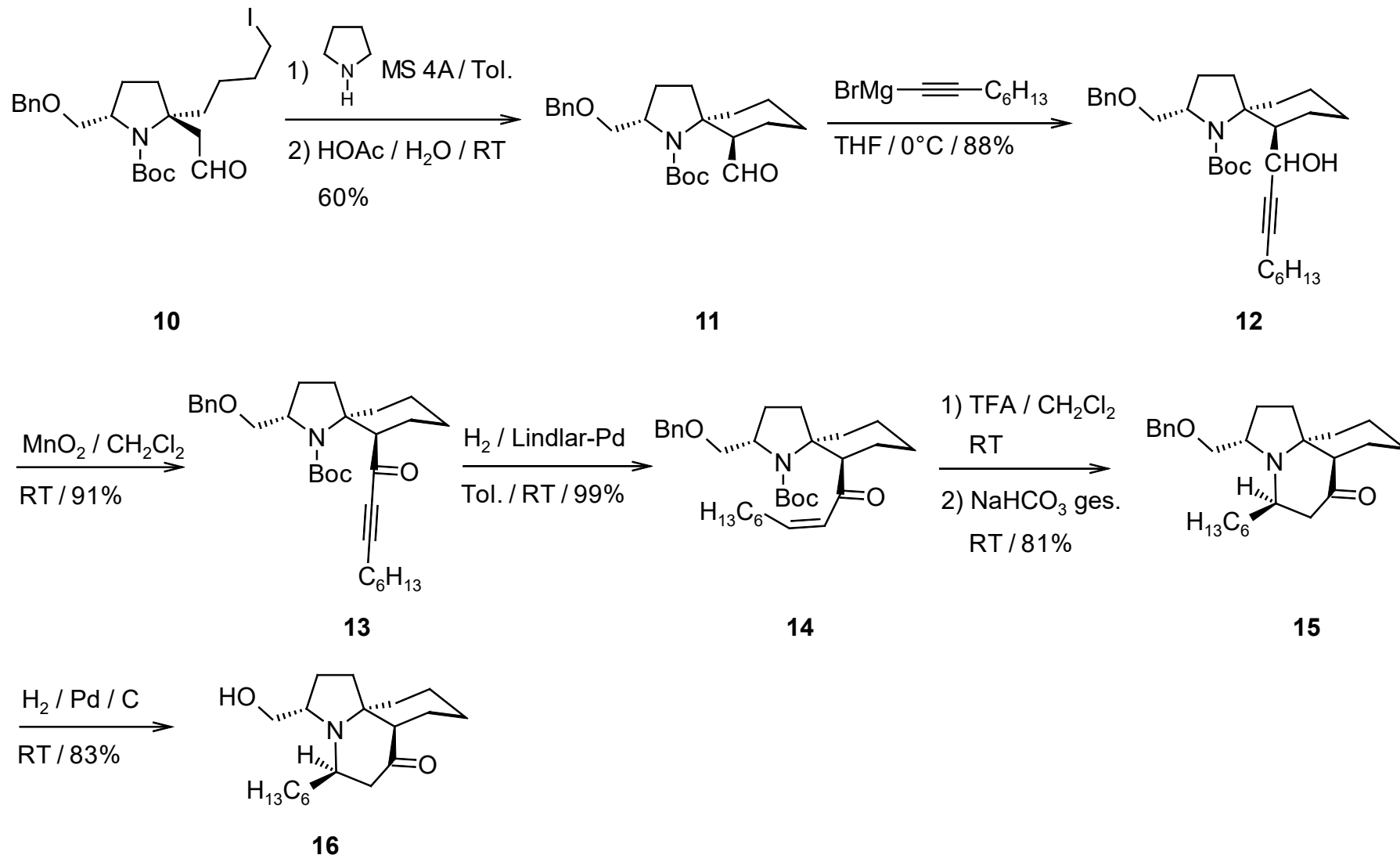
S. Quideau et al., *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 11574-11580.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Cylindricin C



C. Kibayashi et al., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5921-5924.

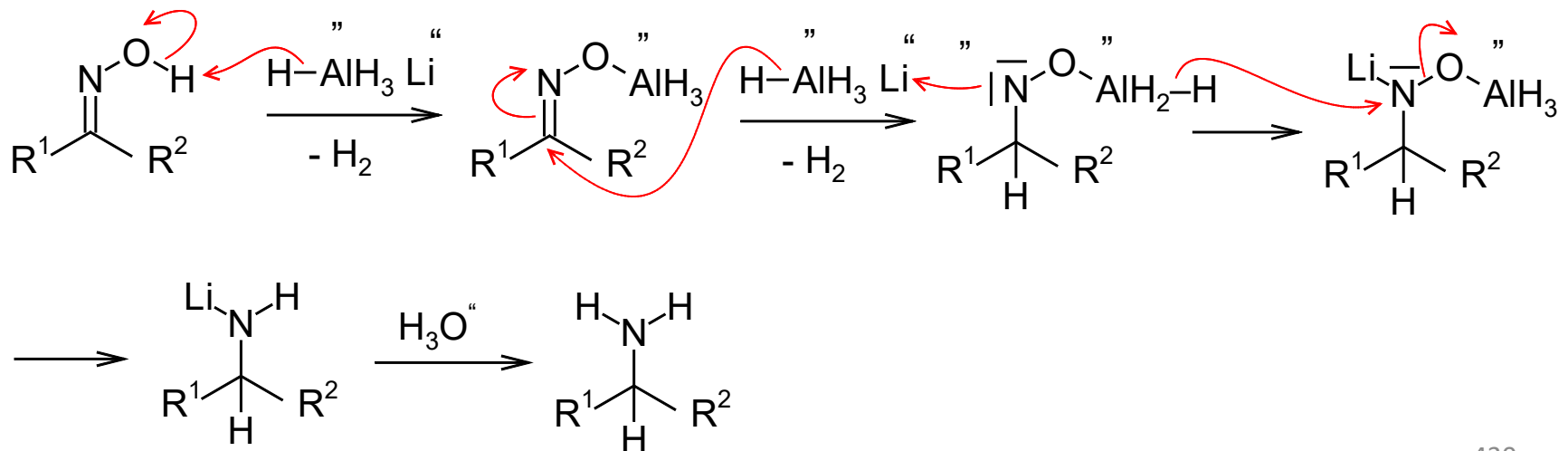
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Cylindricin C (Fortsetzung)



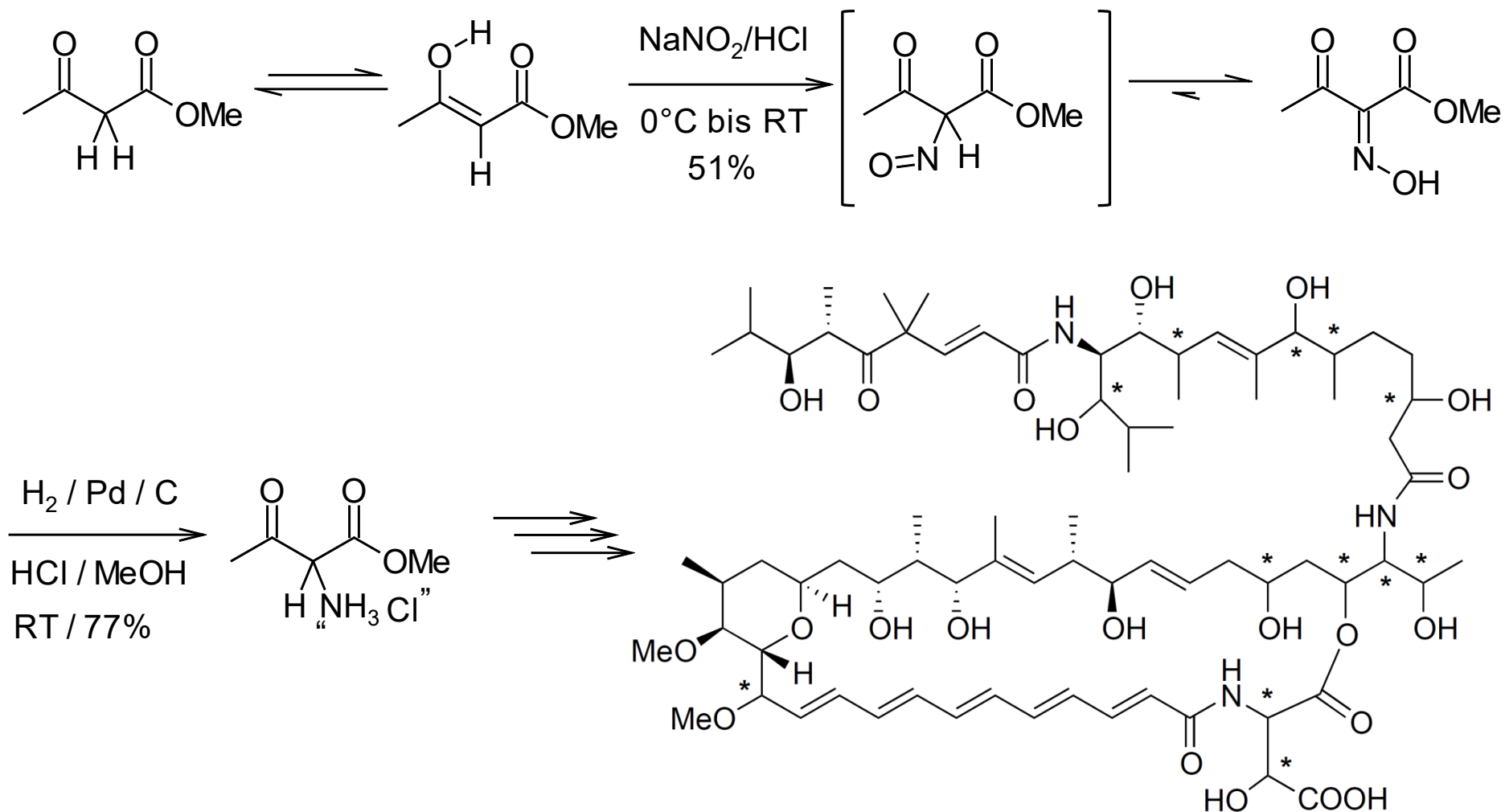
C. Kibayashi et al., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5921-5924.

6.7. durch Reduktion von Oximen

- Oxime und Oximether lassen sich mit $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ (alternativ kann man PtO_2 oder Raney-Ni als Kat. Verwenden), unter Birch-Bedingungen mit $\text{Na}/\text{NH}_3\text{fl.}/\text{MeOH}$, mit Na/EtOH , mit NaHg/HOAc , mit $\text{AlHg}/\text{H}_2\text{O}$, mit Zn/HCl und mit LiAlH_4 oder NaAlH_4 in Amine überführen. Will man NaBH_4 als Reduktionsmittel verwenden, braucht man noch zusätzlich eine Lewis-Säure, z.B. TiCl_4 . $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ ($\rightarrow \text{Ni}_2\text{B}$) und $\text{NaBH}_4/\text{MoO}_3$ funktioniert ebenfalls gut.
- Natürlich muss dazu das Oxim bzw. der Oximether gut zugänglich sein.
- Möglicher Mechanismus (nicht genau untersucht)

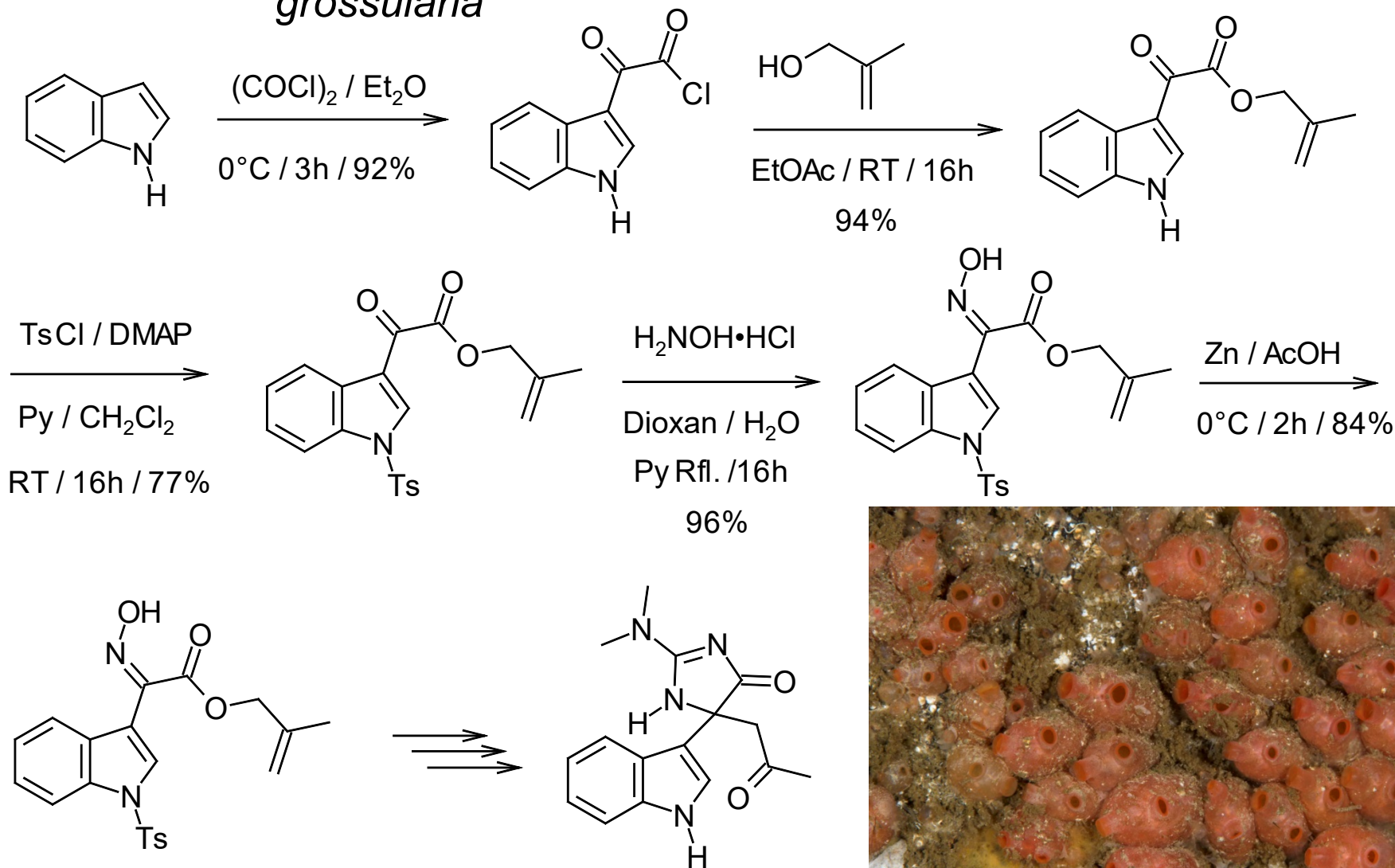


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Mirabilin



J. Cossy et al., *ARKIVOC* **2019**, IV, 44-68.

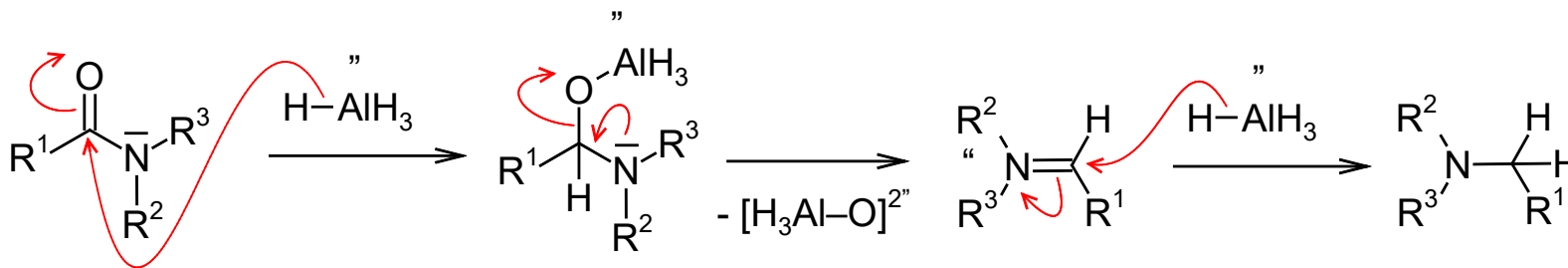
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese eines Alkaloids von *Dendrodia grossularia*



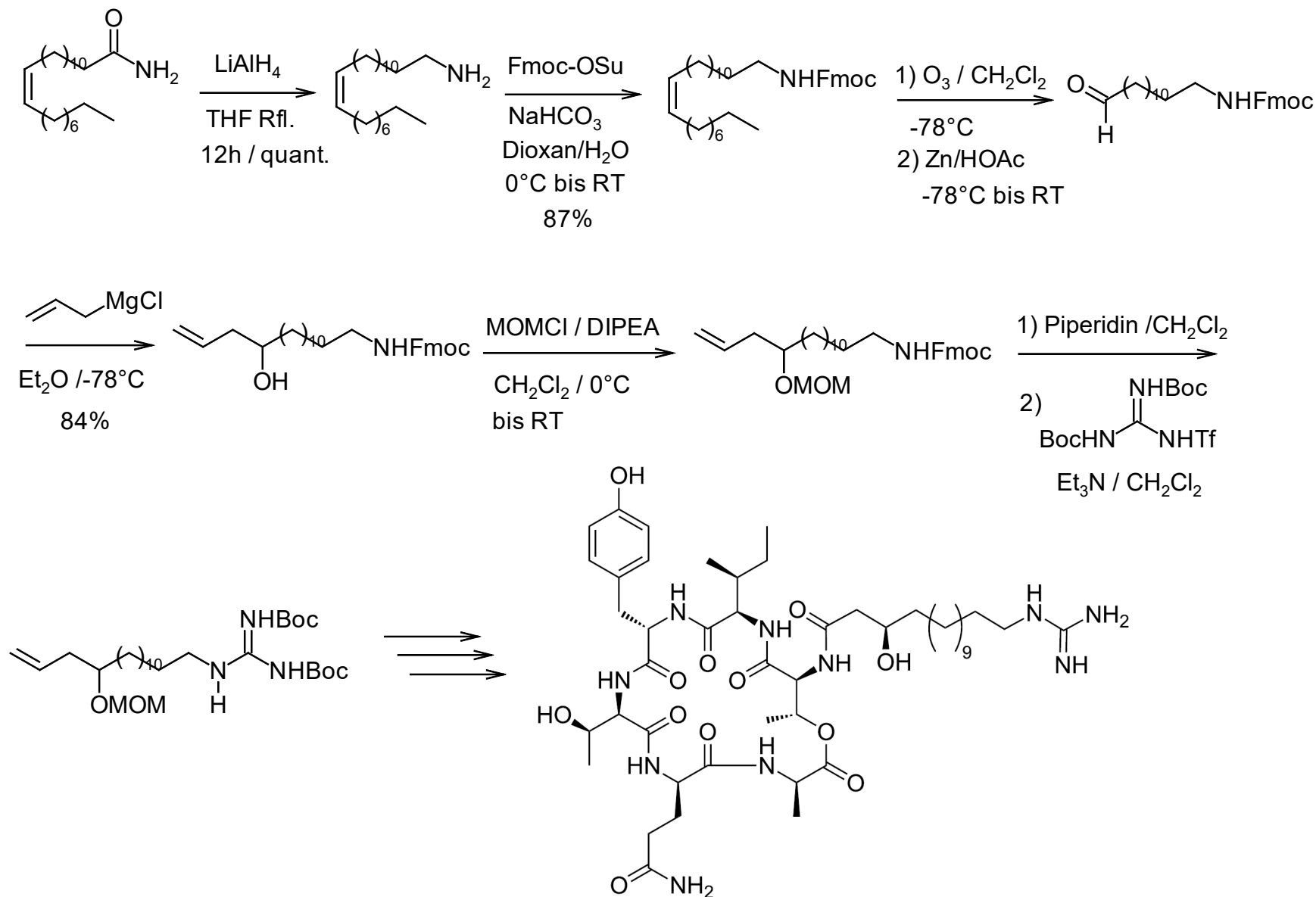
J. J. Tepe et al., *Org. Lett.* **2008**, 10, 3737-3739.

6.8. durch Reduktion von Amiden

- Reduktion von Säurehalogeniden, Anhydriden und Estern liefern Aldehyde oder primäre Alkohole. Ob Amide bei der Reduktion Aldehyde oder Alkohole ergeben, oder eher zu Aminen reduziert werden, hängt vom Reduktionsmittel und vom konkreten Amid ab (vgl. z.B. Kap. 3.3.). Generell sind Amide bei Reduktionen weniger reaktiv als andere Carbonsäurederivate.
- Geeignete Reduktionsmittel: $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ oder $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, LiAlH_4 , DIBALH und RedAl. NaBH_4 oder LiBH_4 allein sind nicht ausreichend reaktiv, um Amide zu Aminen zu reduzieren. NaBH_4 und LiBH_4 erfordern Zusätze, die die Amide aktivieren (meist Säuren wie AcOH , MeSO_3H oder Lewis-Säuren wie AlCl_3 , Me_3SiCl oder TiCl_4 , gelegentlich auch Alkohole wie MeOH , tBuOH oder Trifluorethanol $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$).
- Mechanismus: $\text{Ad}_\text{N}\text{C}=\text{O}$ gefolgt von $\text{Ad}_\text{N}\text{C}=\text{N}$

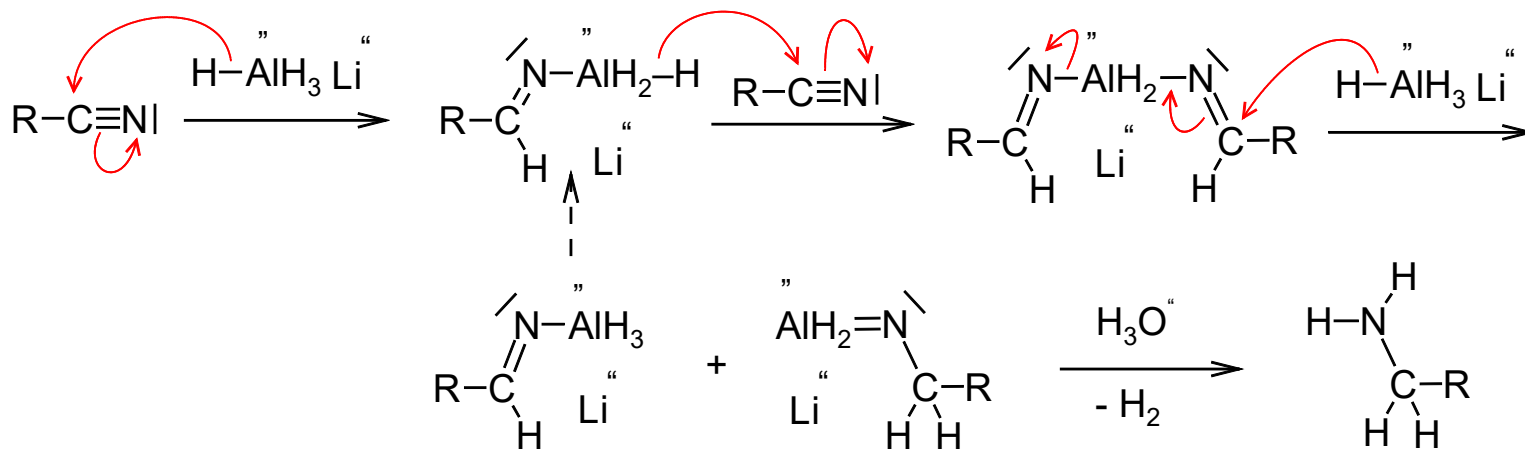


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Fusaricidin E



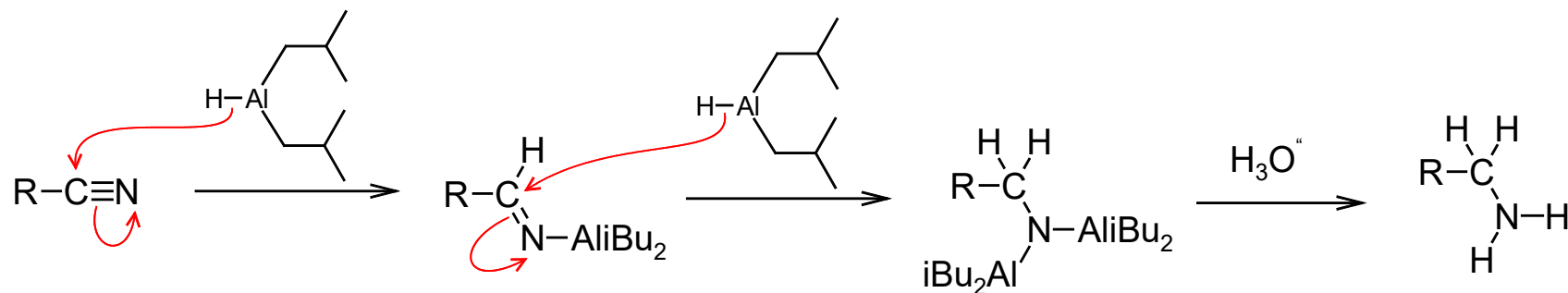
6.9. durch Reduktion von Nitrilen

- Nitrile können mit gängigen Reduktionsmitteln zu Aminen reduziert werden: $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, $\text{H}_2/\text{Raney-Ni}$, $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, AlH_3 und LiAlH_4 . NaBH_4 allein funktioniert nicht. Hier werden auch aktivierende Zusätze benötigt (TMSCl , AlCl_3 , CoCl_2 , NiCl_2 , TFA). Mit DIBALH kann man Nitrile *bei tiefen Temperaturen zu Aldehyden reduzieren*. Führt man die Reduktion mit DIBALH bei 0°C bis RT aus, dann erhält man primäre Amine.
- Es gibt mechanistische Untersuchungen zur Reduktion von Nitrilen mit LiAlH_4 . Ergebnis: LiAlH_4 überträgt nur 2 Hydrid-Ionen!

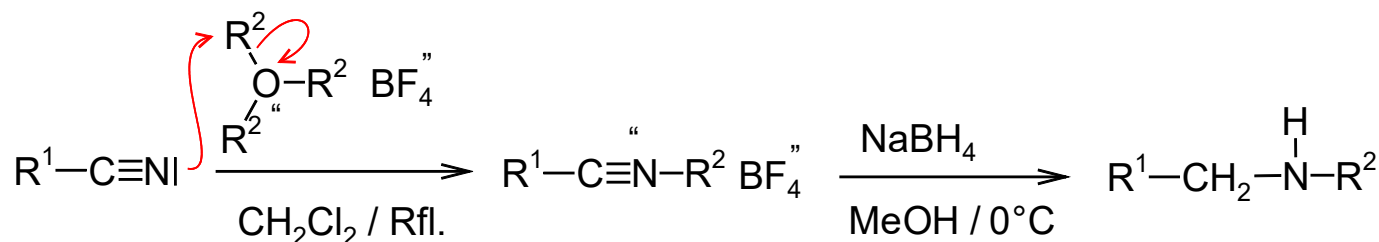


- Für Interessierte: a) Amundsen et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 242-144; b) M. Katz et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1705-1709; c) R. Glaser et al., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1113-1126.

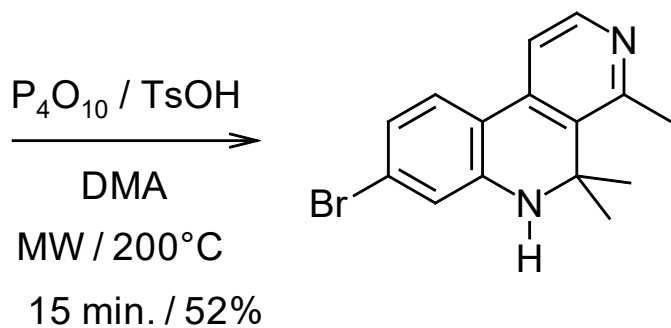
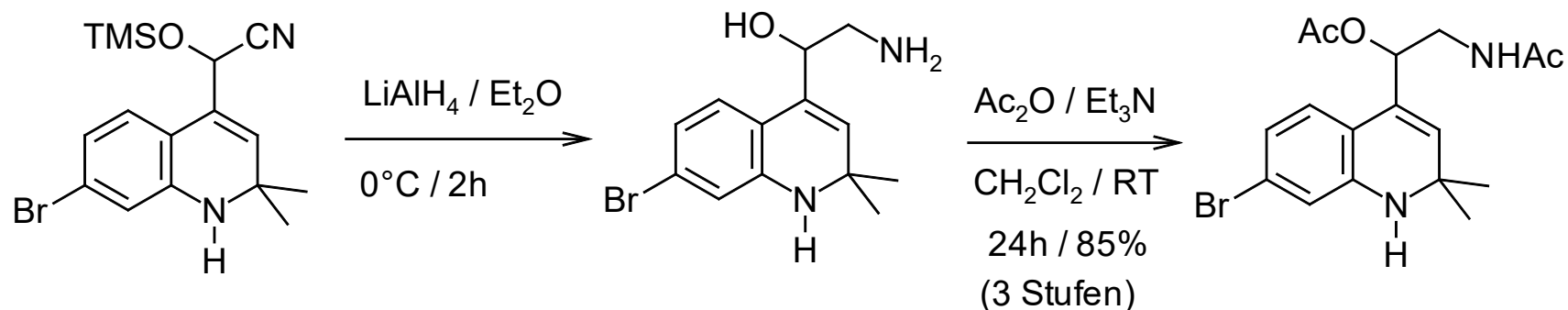
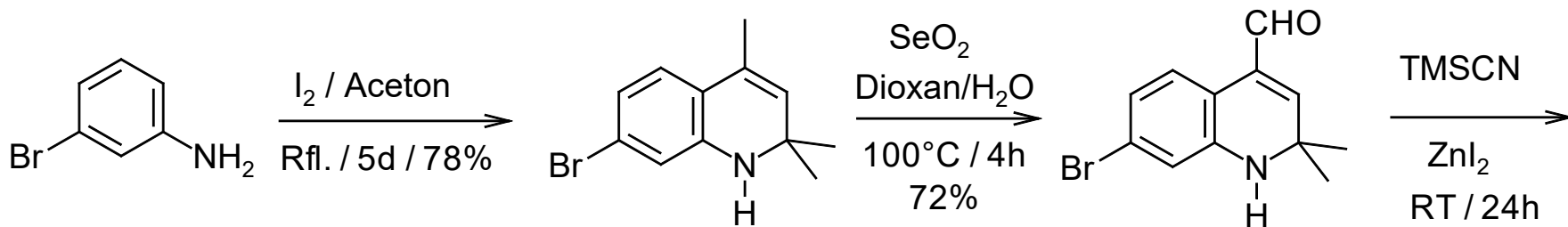
- Mit DIBALH als Reduktionsmittel verläuft der Mechanismus wahrscheinlich folgendermaßen:



- Reduktion von Nitrilen ergibt primäre Amine. „Trick“ zur Herstellung von sekundären Aminen aus Nitrilen: man kann Nitrile mit $\text{R}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ (Meerwein-Salze) am Stickstoff alkylieren. Die so erhaltenen Nitrilium-Salze können mit NaBH_4 zu sekundären Aminen reduziert werden.



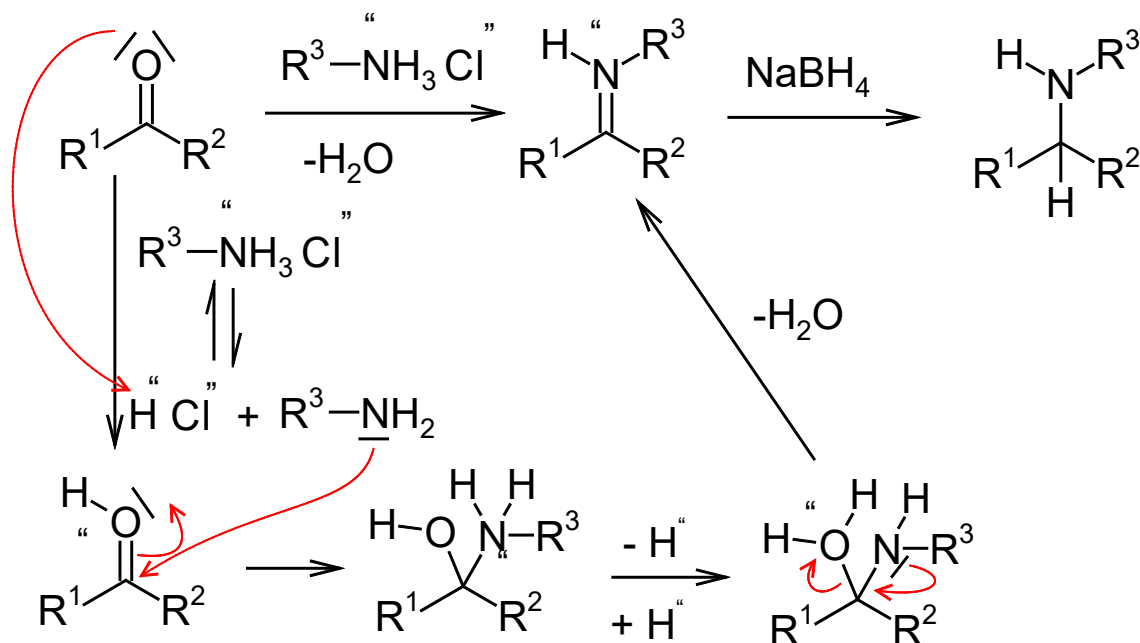
Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Veranamin



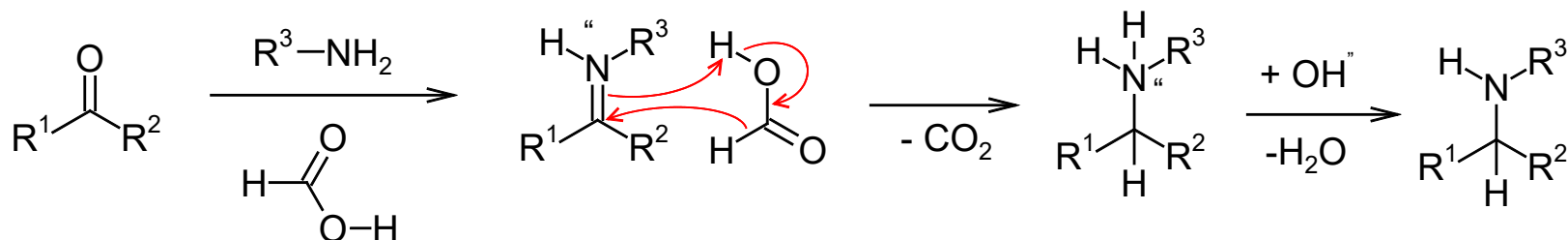
MW = Microwelle, wird auch als μw (mycro wave) abgekürzt.

6.10. durch Reduktive Aminierung

- Mit Hilfe der Reduktiven Aminierung kann man gezielt Ammoniak in primäre Amine, primäre Amine in sekundäre Amine und sekundäre Amine in tertiäre Amine überführen. Dazu wird NH_3 oder das entsprechende Amin mit einem Aldehyd oder Keton und einem Reduktionsmittel umgesetzt.
- Als Reduktionsmittel werden Zn/HCl , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , $\text{BH}_3\text{-Py}$ und andere eingesetzt. Das Immin wird nicht isoliert, sondern gleich in situ reduziert. Oft Eintopfreaktion.

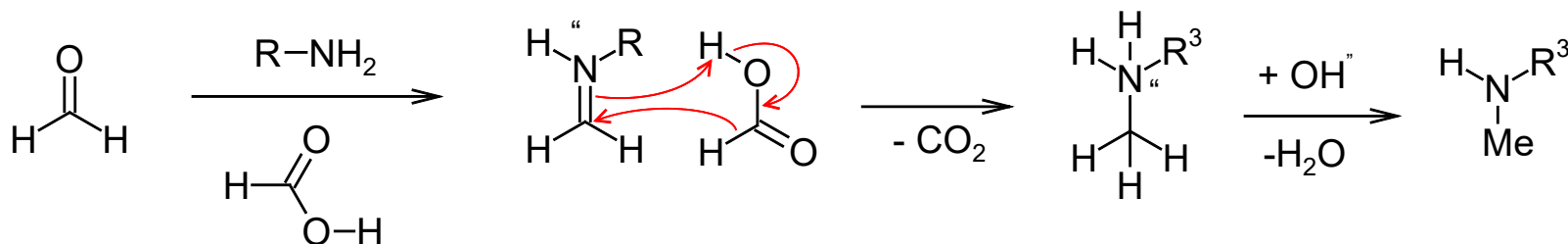


- Spezielle Varianten: 1) *Borch-Reduktion*. Reduktive Aminierung mit NaBH_3CN als Reduktionsmittel.
- 2) *Leuckart-Wallach-Reaktion*. Hier wird als Reduktionsmittel Ameisensäure oder Ammoniumformiat eingesetzt. Ameisensäure überträgt dabei gleichzeitig ein H^+ und ein H^- !

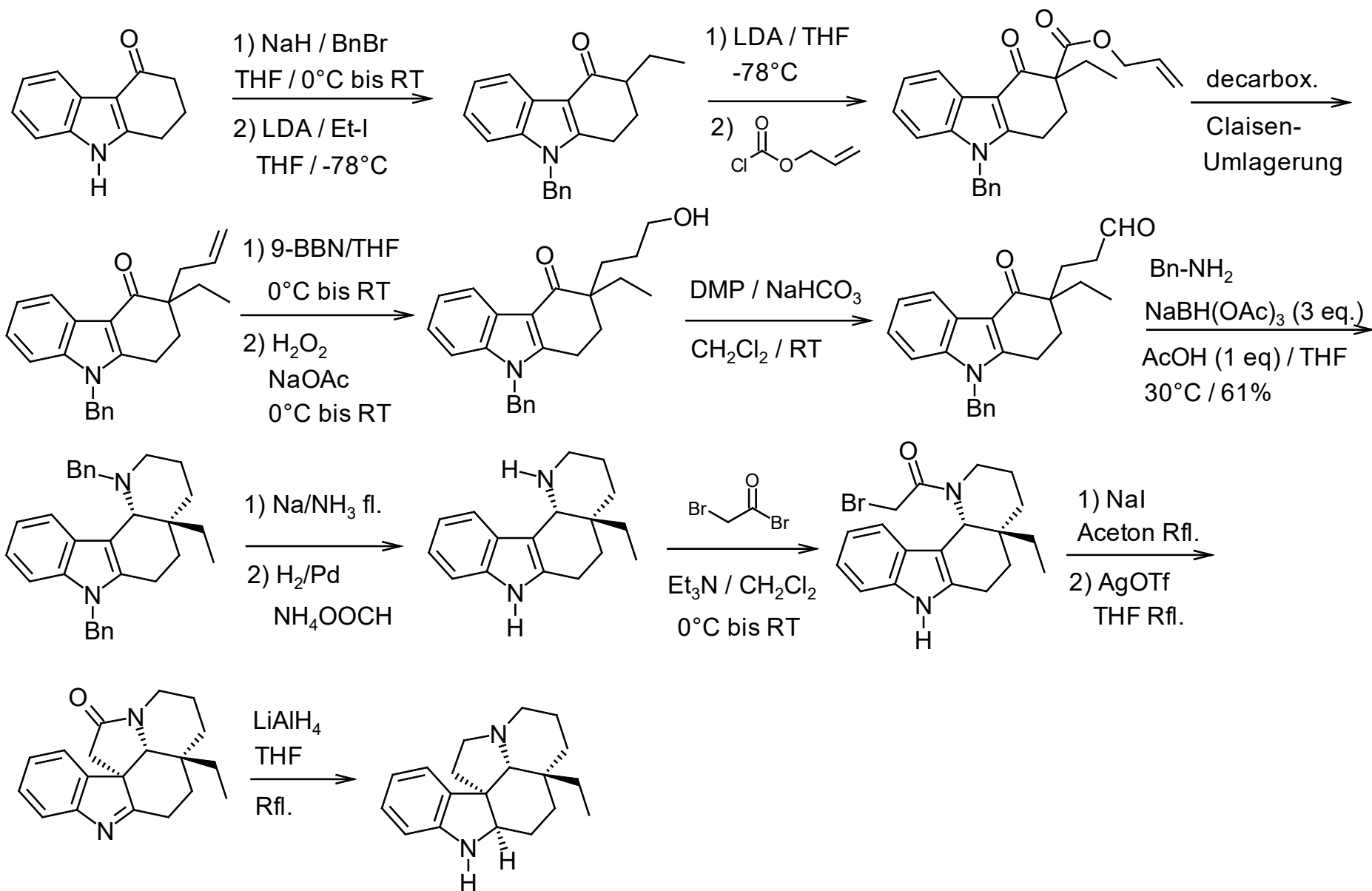


Die Leuckart-Wallach-Reaktion funktioniert mit Aldehyden und Ketonen und sowohl mit Primären als auch mit sekundären Aminen.

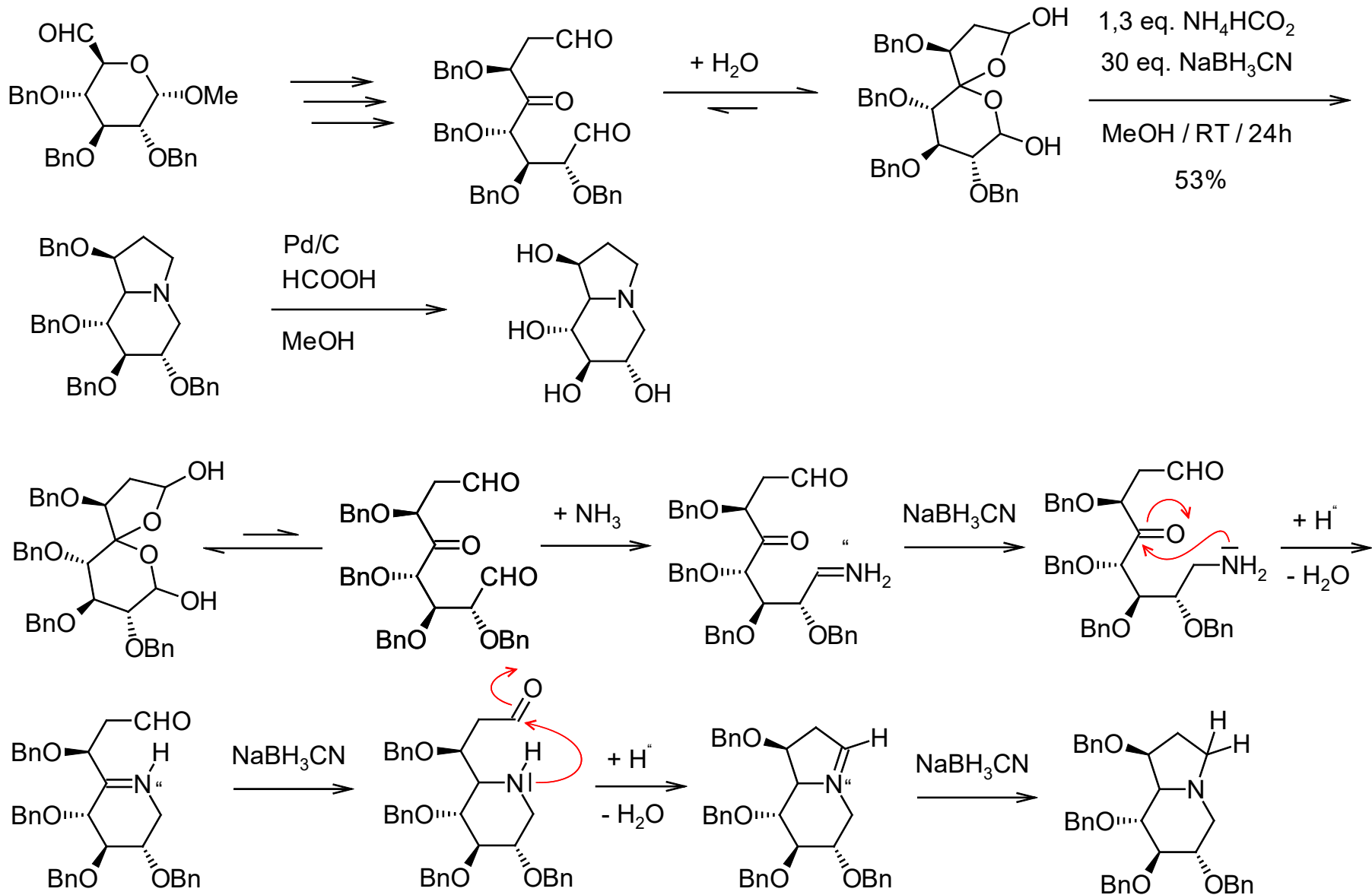
- 3) *Eschweiler-Clarke-Reaktion*. Ameisensäure als Reduktionsmittel *und* Formaldehyd als Carbonylkomponente. Das eingesetzte Amin wird dadurch *N-methyliert*.



Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von (+)-Aspidospermidin

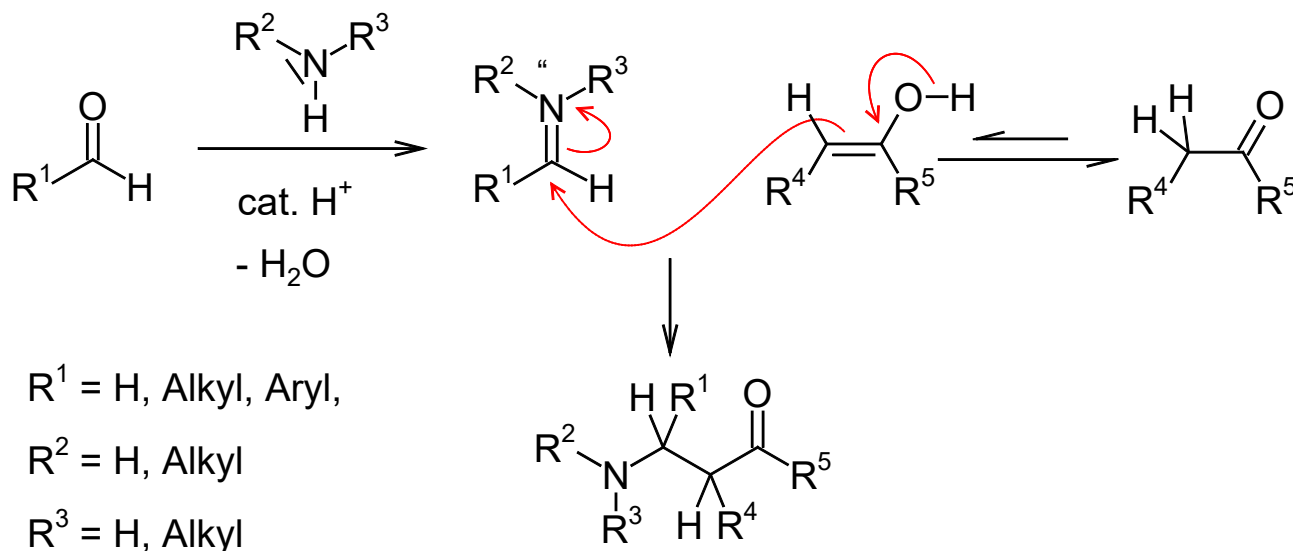


Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Castanospermin

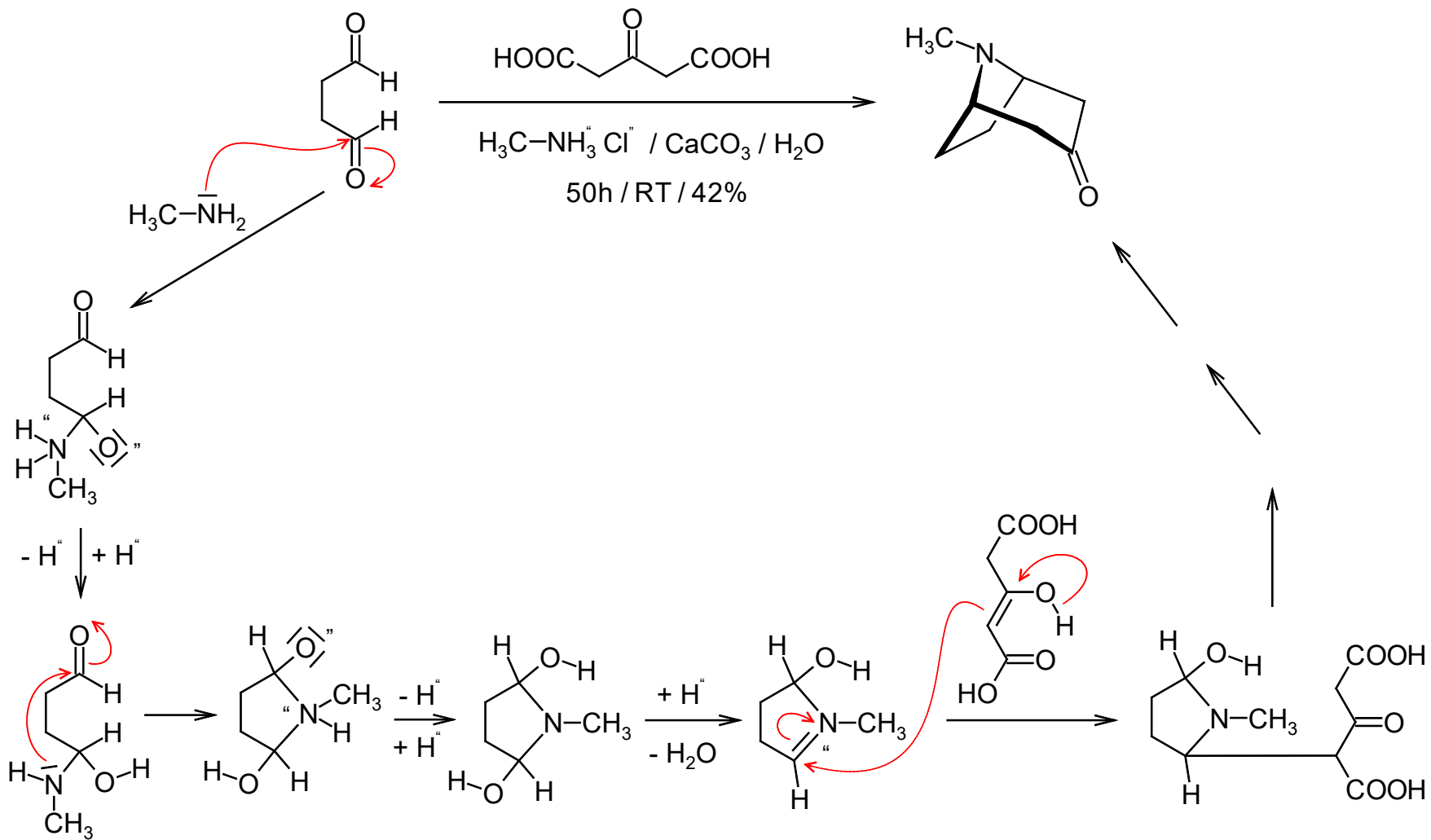


6.11. durch Mannich-Reaktion

- Bei der Mannich-Reaktion setzt man überwiegend Formaldehyd (gelegentlich auch andere Aldehyde), NH_3 oder primäre oder sekundäre Amine (jeweils als Ammoniumsalze) und einer CH-aziden Verbindung (Aldehyd, Keton, Ester, Nitril, Malonsäurediester, β -Ketoester, β -Diketone, Nitroalkane usw.) zu einer *Mannich-Base* (= β -Aminoaldehyd, β -Aminoketon usw.) um.
- Als Intermediate treten Iminiumionen auf, die von der enolisierten CH-aziden Verbindung nucleophil angegriffen werden.

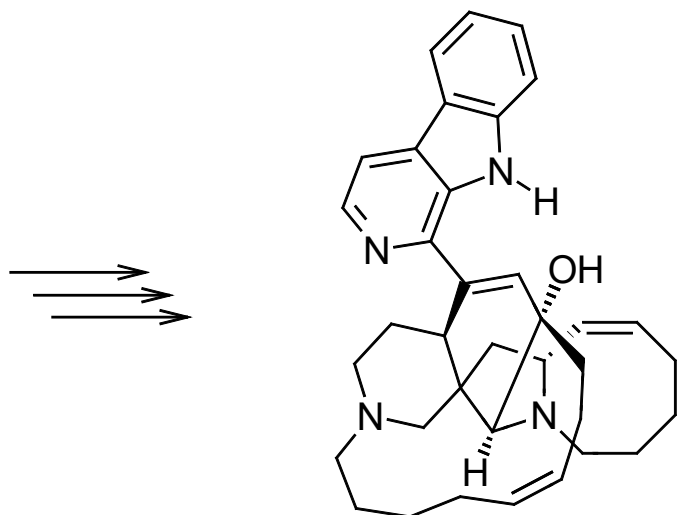
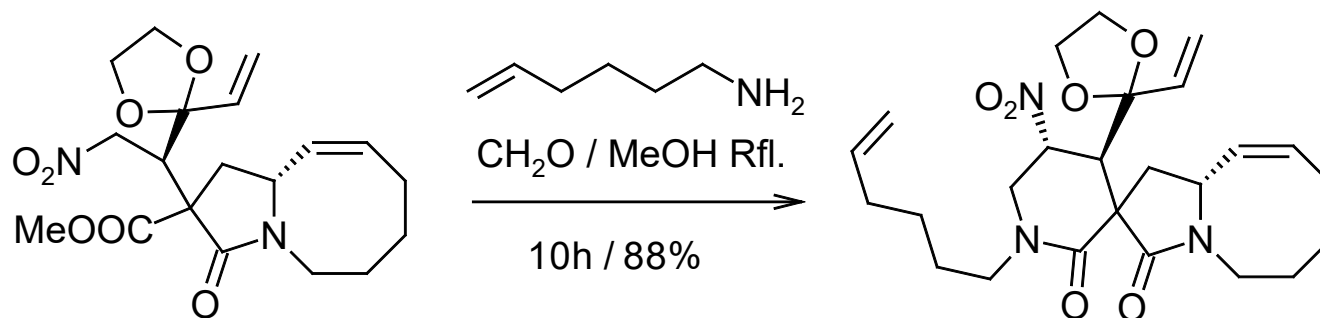


Beispiel 1) Totalsynthese von Tropinon



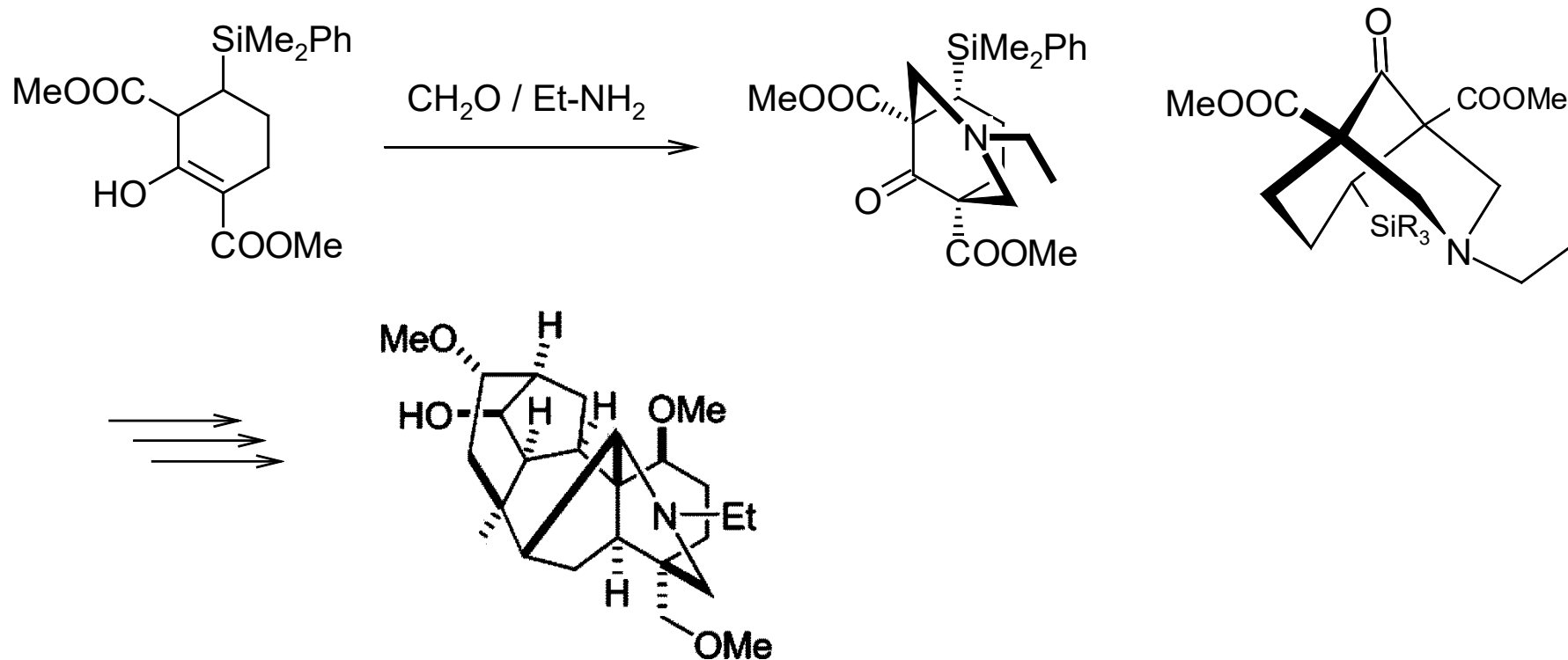
R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, 111, 762-768.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Manzamin A



D. J. Dixon et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17482-17485.

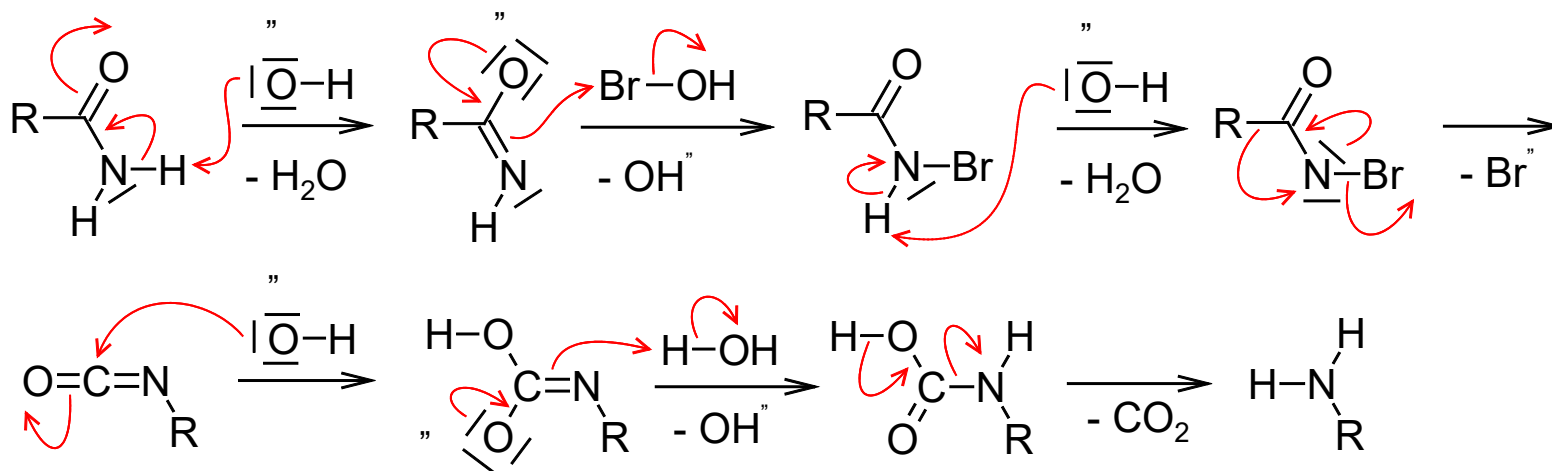
Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Talatisamin



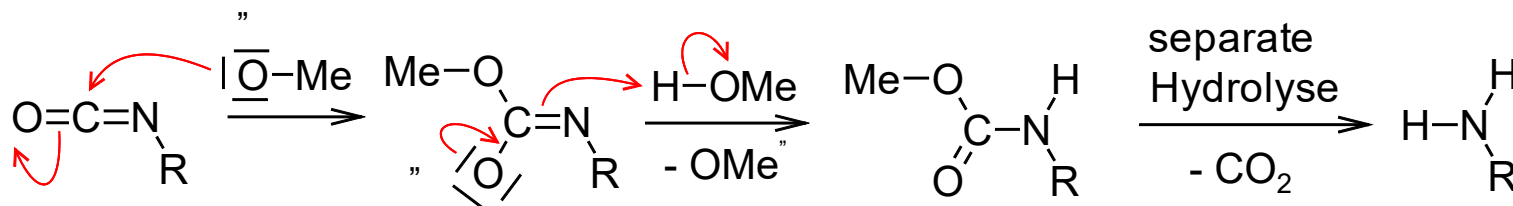
M. Inoue et al., *Angew. Chem.* **2020**, 132, 487-497.

6.12. durch Hofmann-Amid-Abbau

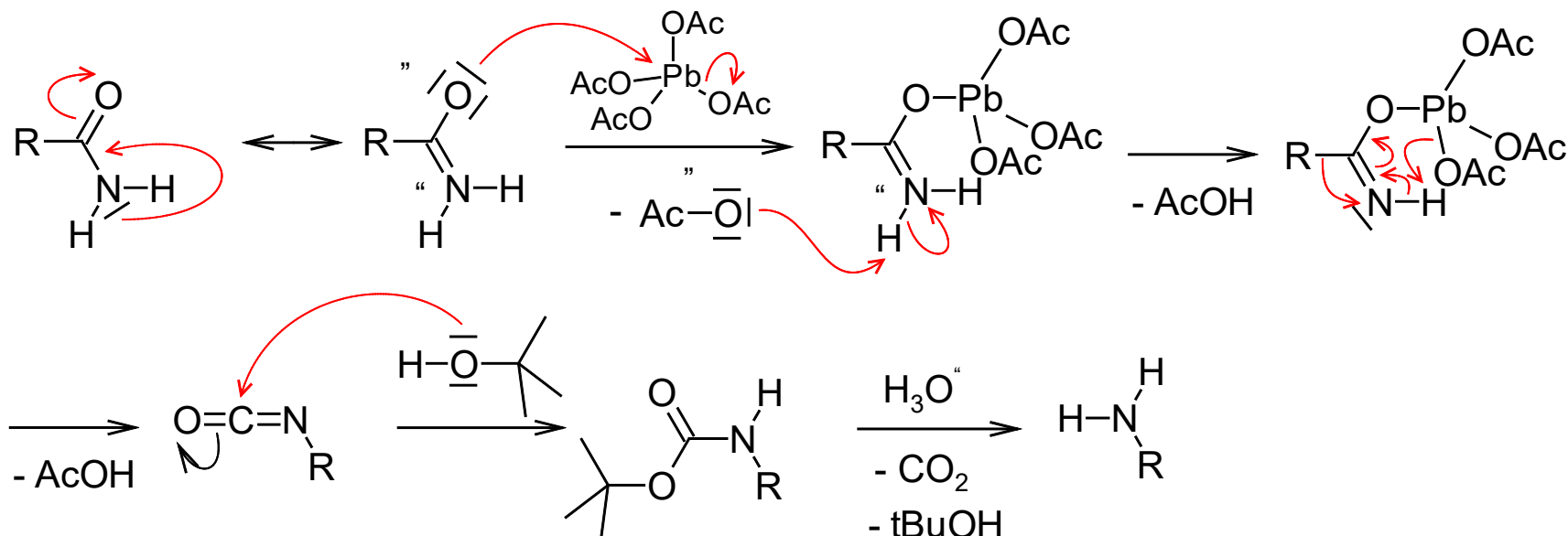
- Beim Hofmann'schen Amid-Abbau wird ein primäres Amid $R\text{-CONH}_2$ mit Brom in $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ umgesetzt. Dabei bildet sich ein Amin, *das ein C-Atom weniger hat als das eingesetzte Amid*. Das fehlende C wird als CO_2 abgespalten.



- Alternativ kann man Br_2 und NaOMe in MeOH oder NBS/MeOH einsetzen (Variante von Park), wobei nun das Isocyanat zum Carbamat reagiert, das separat hydrolysiert werden muss.

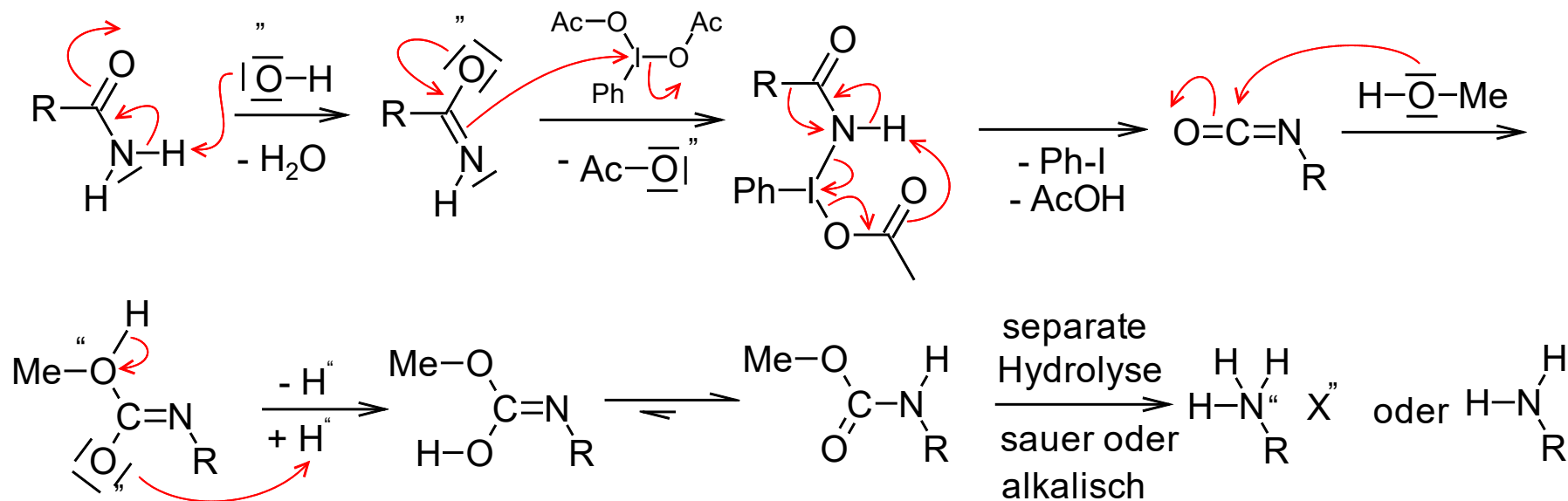


- Eine neuere Variante des Hofmann-Amid-Abbaus verwendet Bleitetraacetat $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in tBuOH als Lösungsmittel (Variante von Baumgarten). Man erhält ein tert. Butyl-carbamat, das in einem extra Schritt sauer hydrolysiert wird.



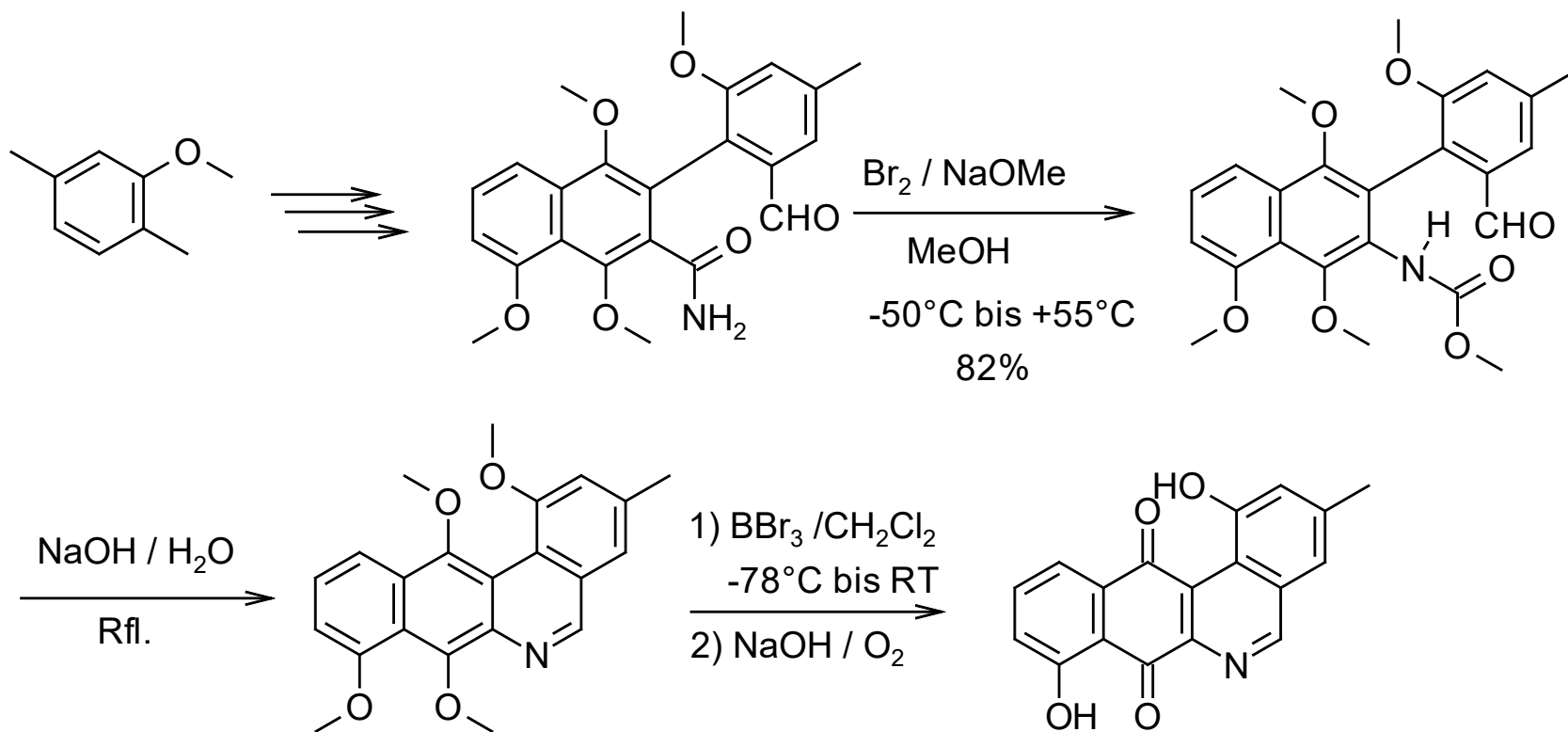
- Eine neuere Variante des Hofmann-Amid-Abbaus verwendet Bis-trifluoracetoxy-iodbenzol (PIFA = **P**henyl-**I**od-trifluor-**a**ccetat) in Acetonitril/Wasser. Auf Grund der wässrigen Bedingungen erfolgt die Hydrolyse des gebildeten Isocyanats sofort zum freien Amin bzw. zum Ammoniumtrifluoracetat. Basisches Ausschütteln ergibt freies Amin. **VORSICHT:** PIFA reagiert mit Doppelbindungen!!! (Erklärung?)

- Noch besser ist die Variante von Moriarty, bei der Bisacetoxylodbenzol (BAIB; neuer: PIDA = **P**henyl-**I**od-**D**i-**A**cetate) in methanolischer KOH eingesetzt wird. Dabei wird das Isocyanat als Methylcarbamat abgefangen, das separat zum freien Amin hydrolysiert werden muss.
- Mechanismus



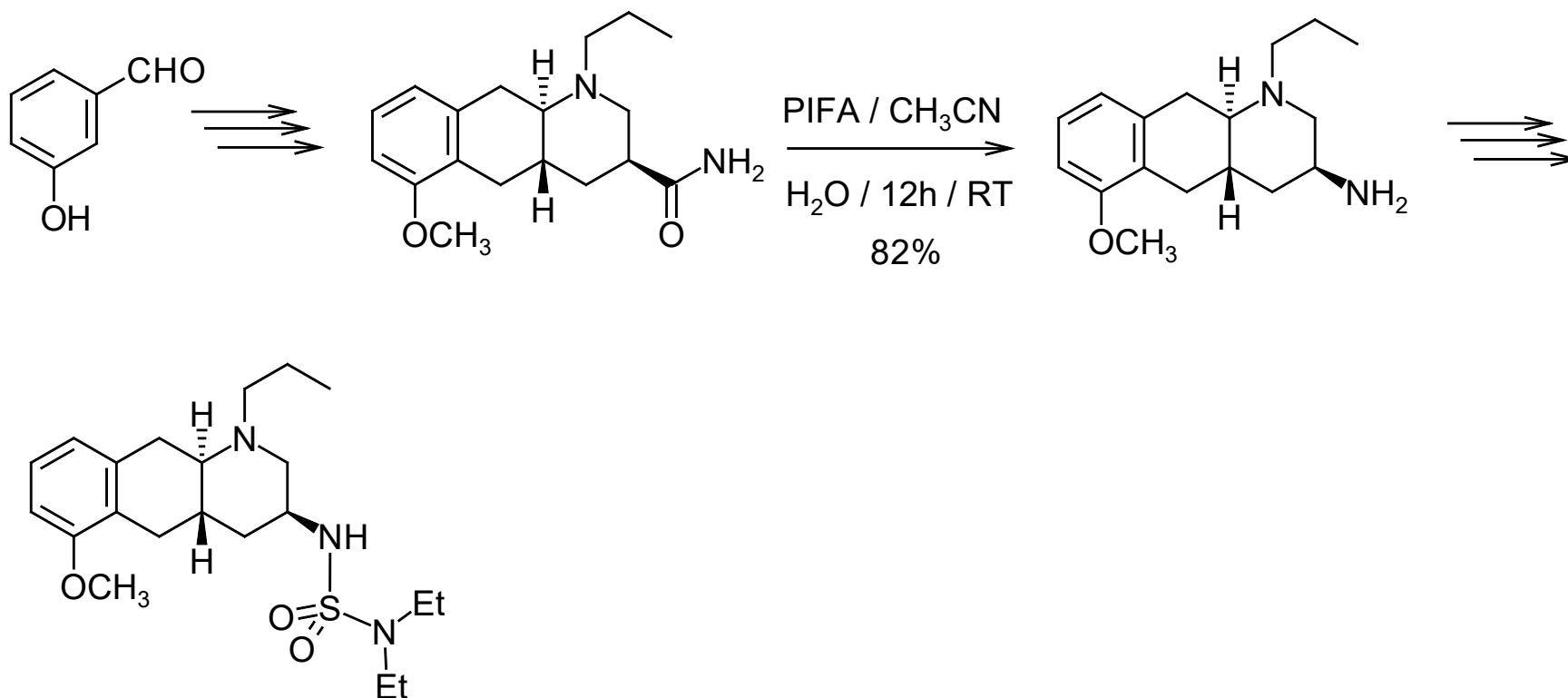
- Vorteile von PIDA gegenüber PIFA: PIDA ist bei RT unter Laborluft stabil und greift C=C-Doppelbindungen nicht an. PIFA muss im Dunkeln unter Schutzgas bei $-20^\circ C$ gelagert werden. Die Reaktionen mit PIFA müssen unter Lichtausschluss durchgeführt werden.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Phenanthrovinidin-Aglycon



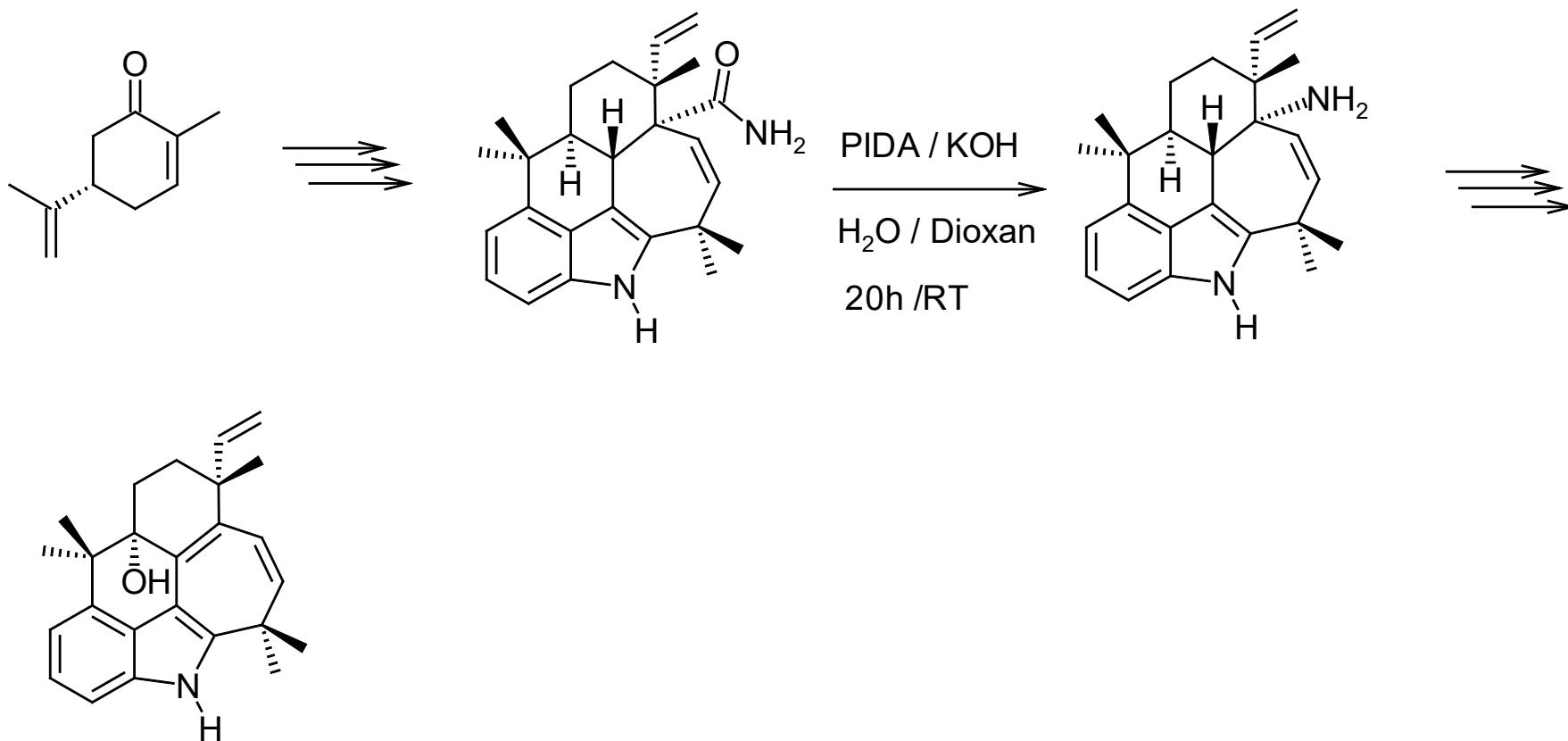
S. J. Gould et al., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2774-2783.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Quinagolid



S. P. Chavan et al., *ACS Omega*. **2019**, 4, 8231-8238.

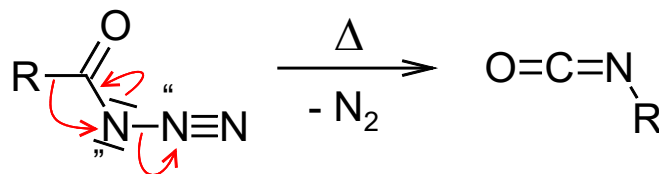
Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Ambiguin



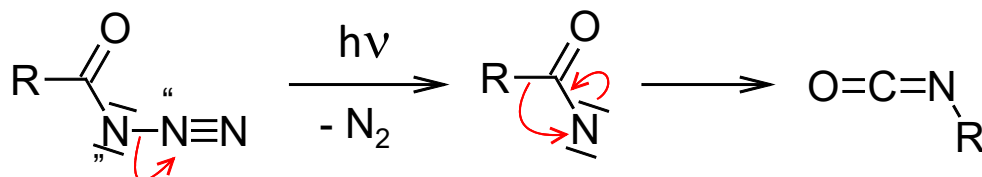
R. Sarpong et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2233-2237.

6.13. durch Curtius-Azid-Abbau

- Beim Curtius-Azid-Abbau wird ein primäres Carbonsäureazid $R\text{-CON}_3$ erhitzt (pyrolysiert) oder mit UV-Licht bestrahlt, wobei in beiden Fällen N_2 abgespalten wird und Isocyanat erhalten wird. Das Isocyanat kann anschließend in Amine, Carbamate und Harnstoffderivate umgesetzt werden.
- Mechanismus bei thermischer Reaktionsführung:

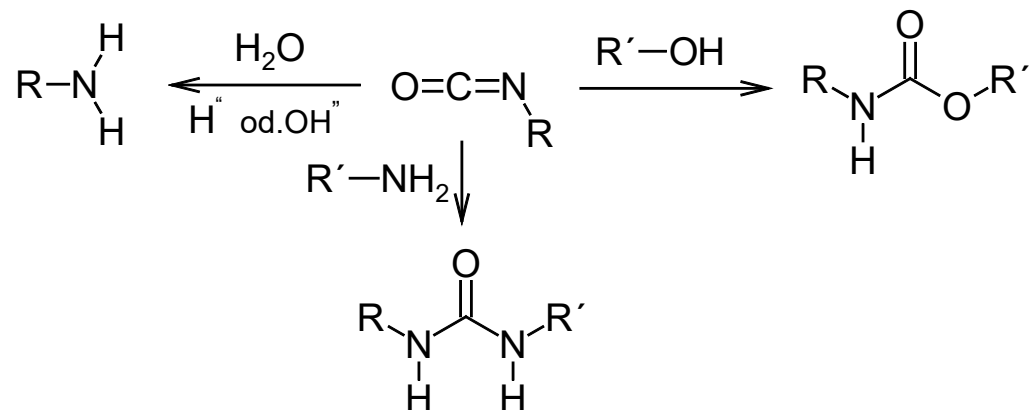


- Mechanismus bei photochemischer Reaktionsführung:



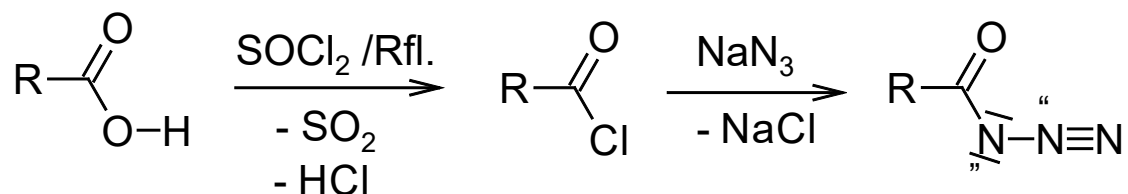
- Bei photochemischer Reaktionsführung tritt ein *Nitren* als sehr kurzlebige und sehr reaktive Zwischenstufe auf. Nachweis durch Abfangreaktionen.

- Die erhaltenen Isocyanate können unterschiedlich weiterverarbeitet werden.

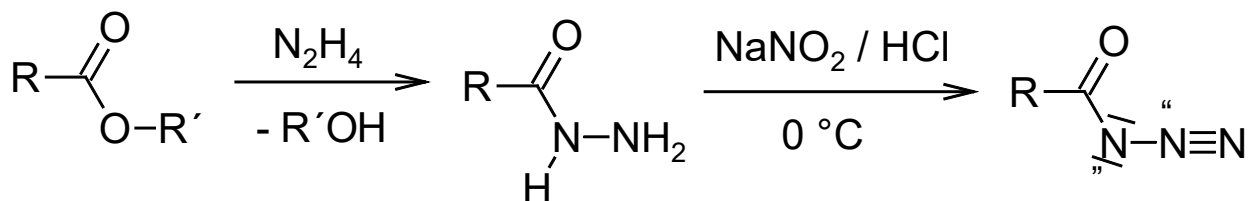


- Wichtig für die Anwendbarkeit des Curtius-Azid-Abbaus ist die gute Zugänglichkeit der Carbonsäureazide.

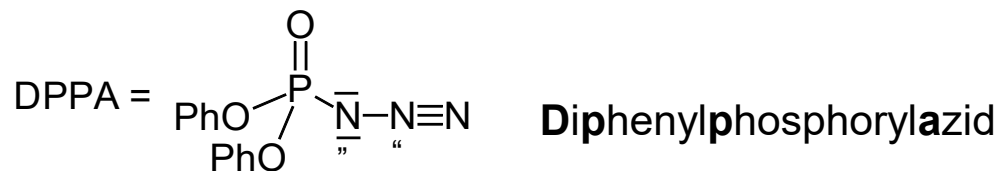
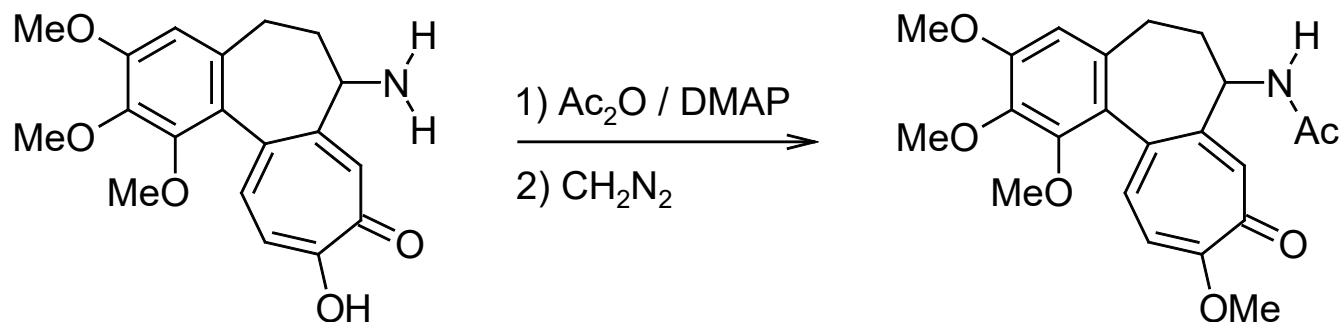
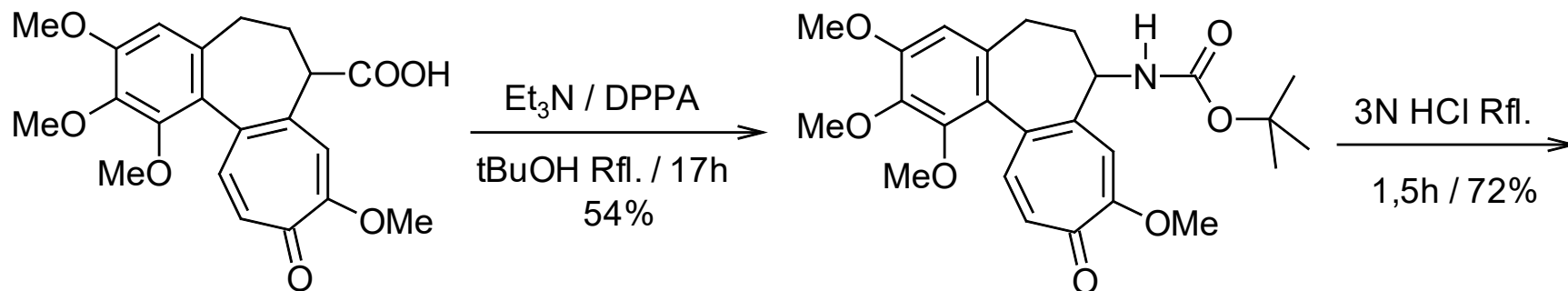
Carbonsäureazide aus Carbonsäurehalogeniden



Carbonsäureazide aus Carbonsäureestern

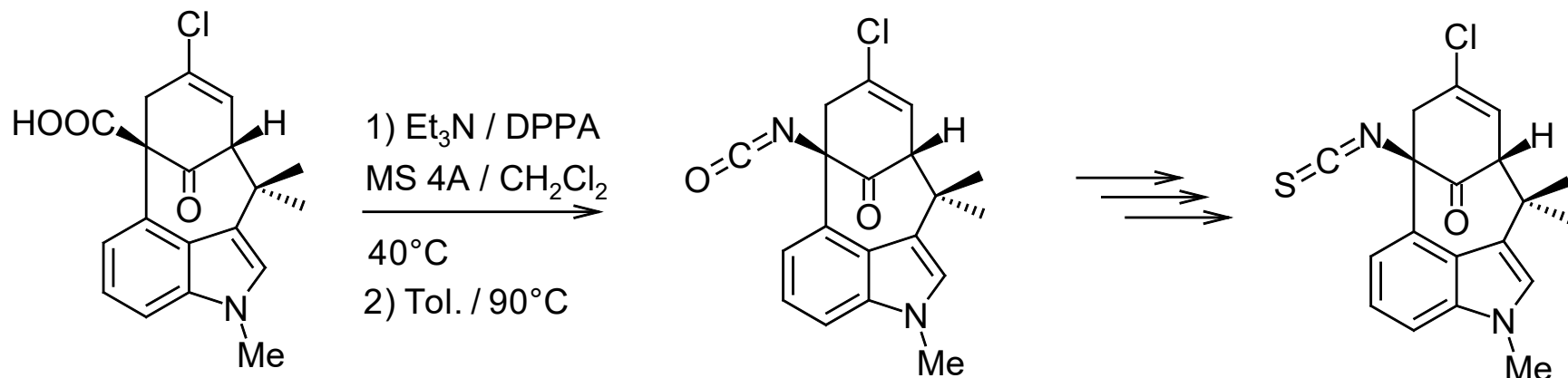


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Colchicin



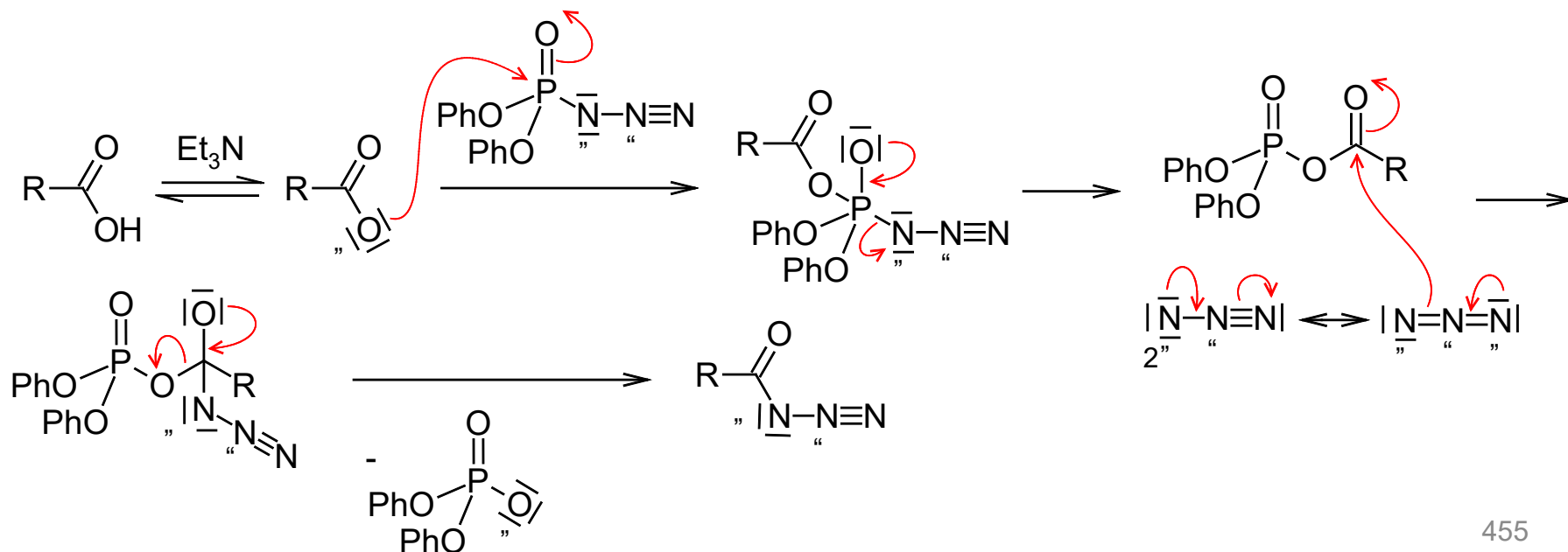
D. A. Evans et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5818-5821.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von N-Methyl-Welwitindolinon

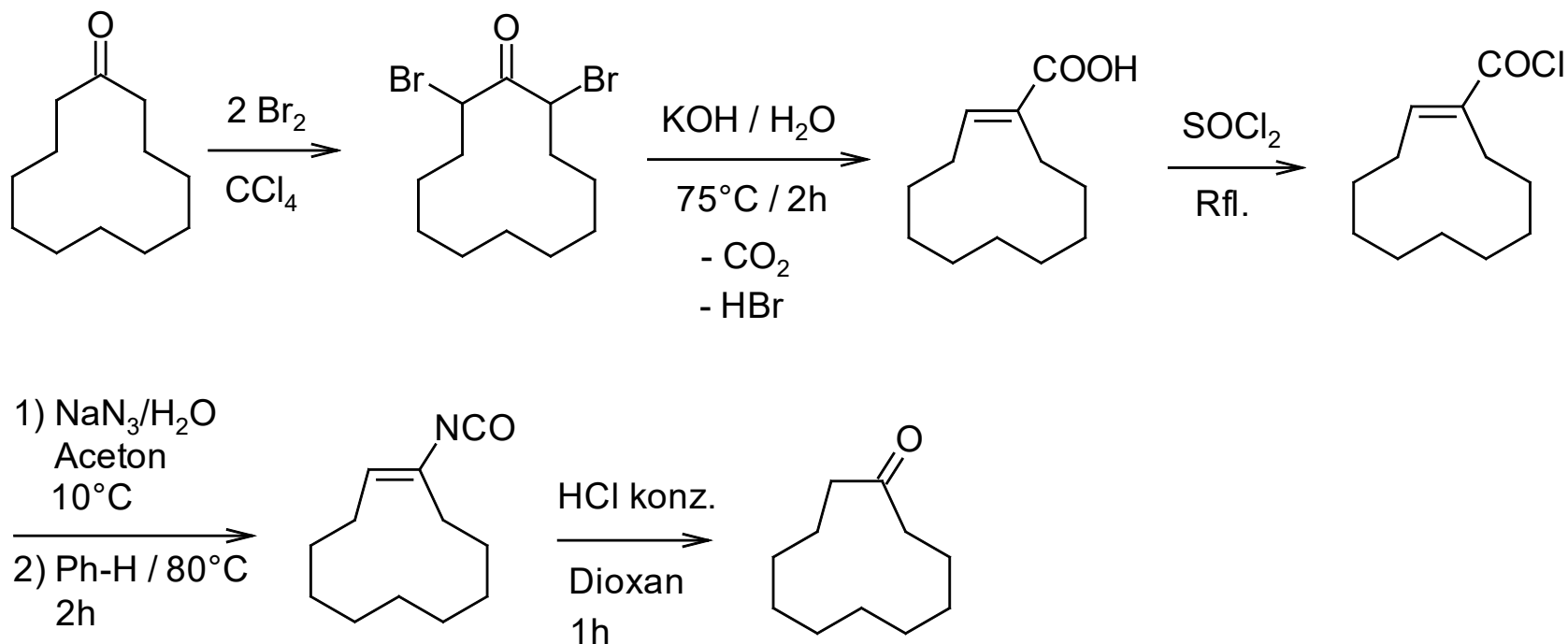


V. H. Rawal et al., *Org. Lett.* **2005**, 7, 3421-3424.

Mechanismus des Curtius-Abbaus mit DPPA

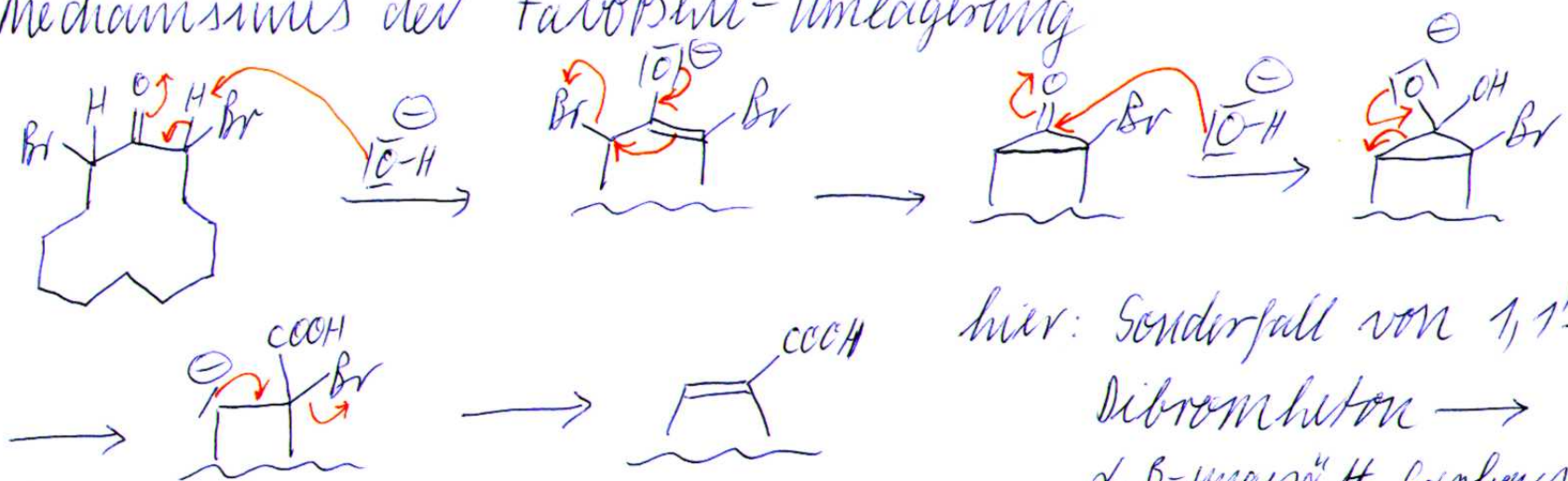


Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Cycloundecanon



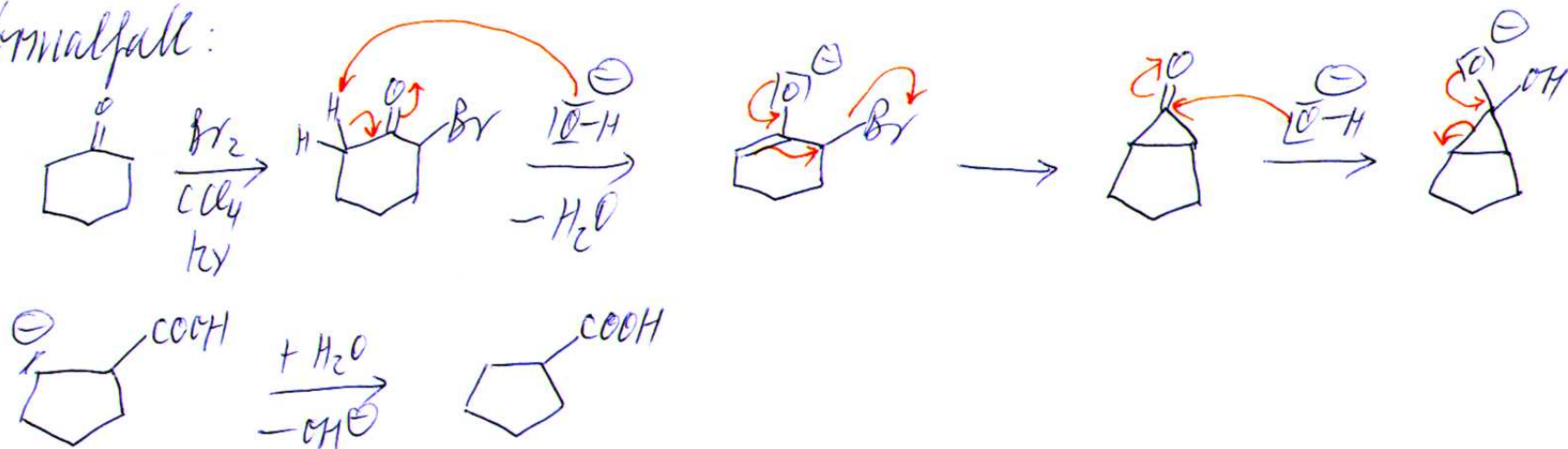
B. Eistert et al., *Chem. Ber.* **1965**, 98, 650-652.

Mechanismus der Favorskii-Umlagerung

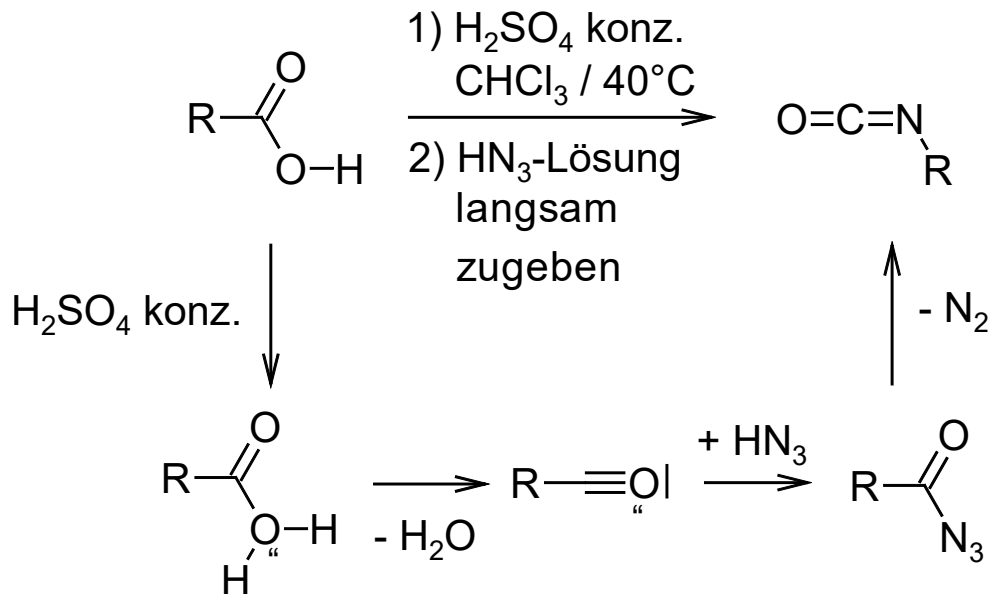
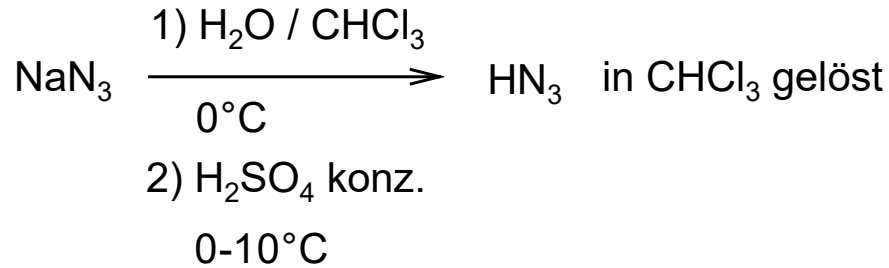


hier: Sonderfall von 1,1'-
Dibromketon $\rightarrow$
 α, β -ungesätt. Carbonsäure

Normalfall:



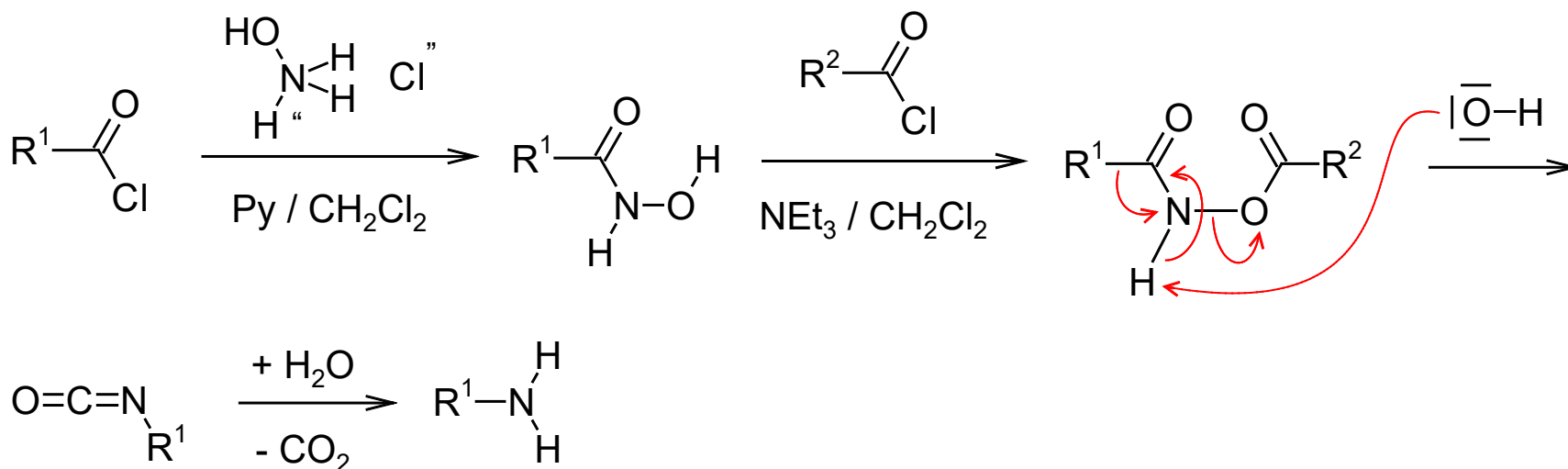
- Verwandte Reaktion: Schmidt-Azid-Abbau



- Der Schmidt-Azid-Abbau funktioniert auch mit Aldehyden und Ketonen, dabei bilden sich aber Carbonsäureamide.

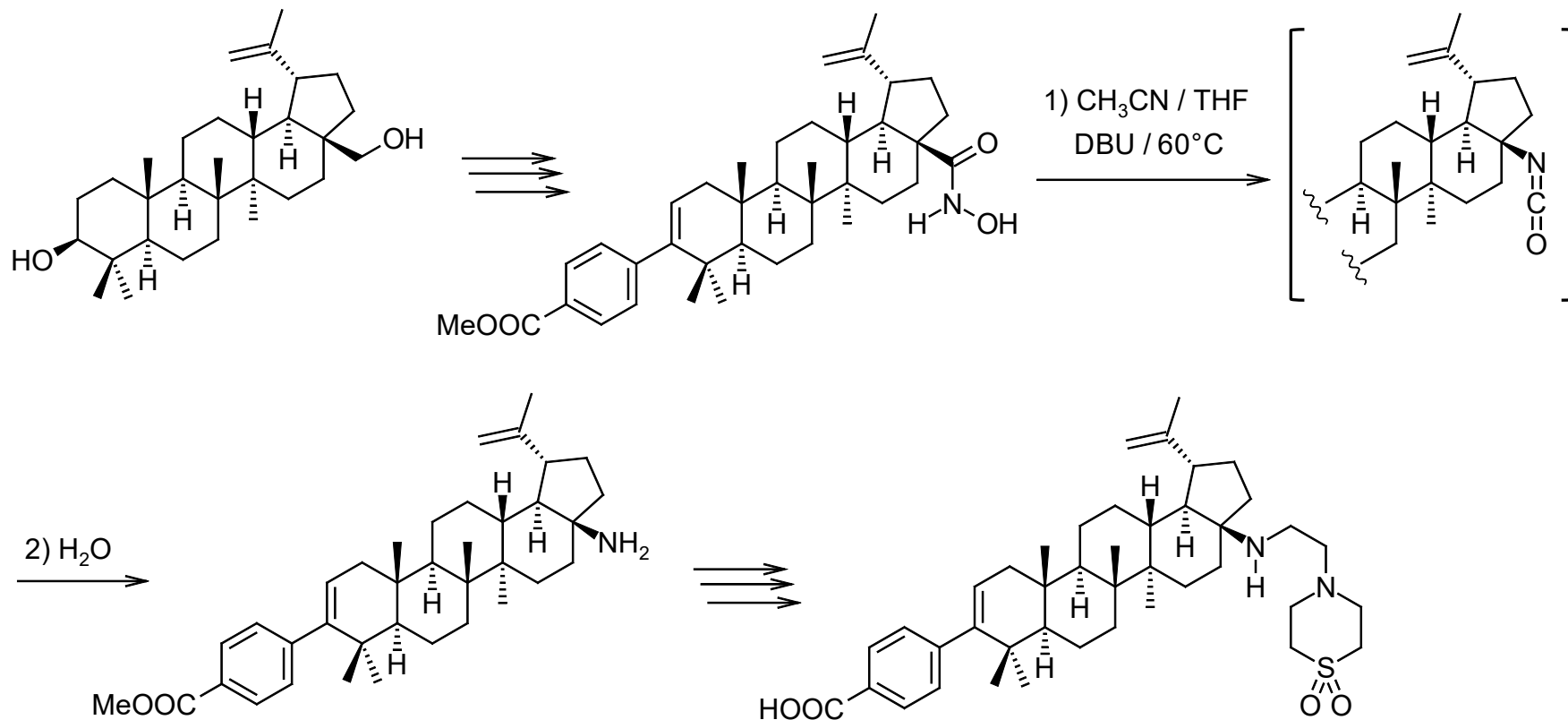
6.14. durch Lossen-Hydroxamsäure-Abbau

- Beim Lossen-Abbau werden Hydroxamsäuren, die aus Carbonsäurechloriden und Hydroxylamin erhalten werden, zu Aminen abgebaut, die ein C-Atom weniger enthalten als die Hydroxamsäure.
- Die Hydroxamsäuren werden an der NH-OH-Gruppe O-acyliert und dann mit KOH behandelt.



- Es sind unterschiedliche Varianten entwickelt worden. Z.B. kann man TsCl als zweites Säurechlorid verwenden oder Trifluoressigsäureanhydrid TFAA, SOCl_2 , Ac_2O , statt KOH kann man K_2CO_3 oder KOAc verwenden oder auch nur DBU/ CH_3CN /THF.

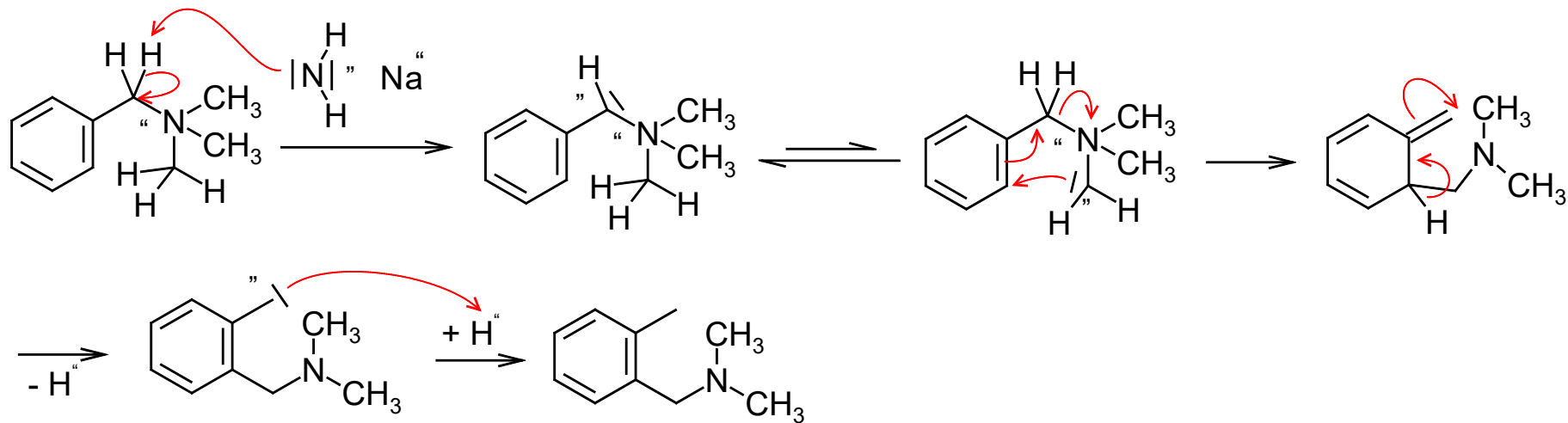
Beispiel: Teilschritt einer Synthese eines Betulinsäurederivats gegen HIV



N. A. Strotman et al., *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4044-4049 und 4958-4963.

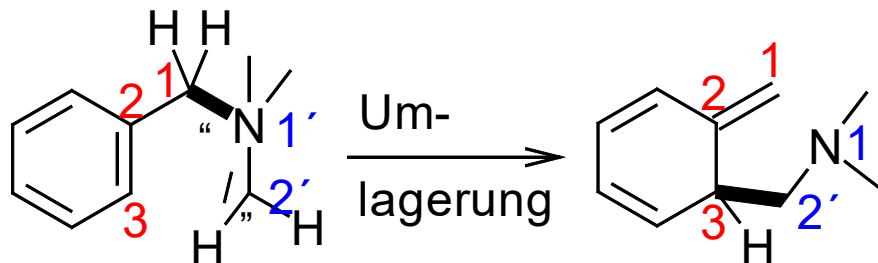
6.15. durch Sommelet-Hauser-Umlagerung und Stevens-Umlagerung

- Bei der *Sommelet-Hauser-Umlagerung* werden Benzyl-trimethylammoniumsalze in Gegenwart von starken Basen zu o-Xylyl-dimethylaminen umgelagert.
- Als Intermediate treten zwei N-Ylide auf und die Umlagerung verläuft konzertiert.

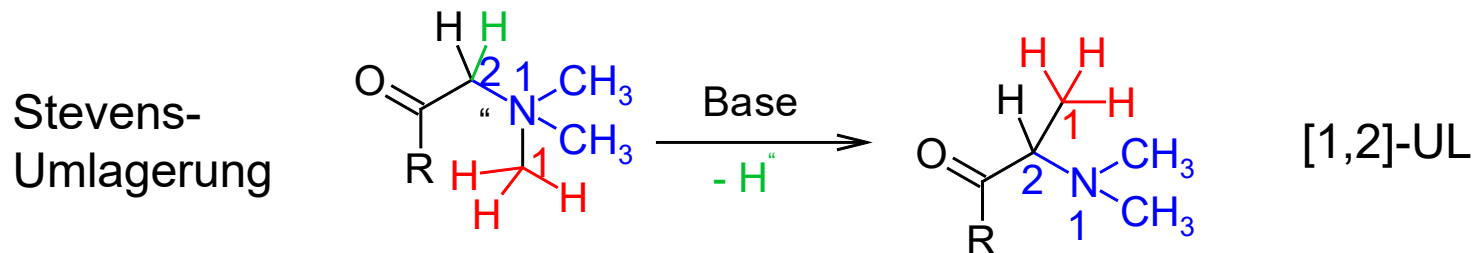
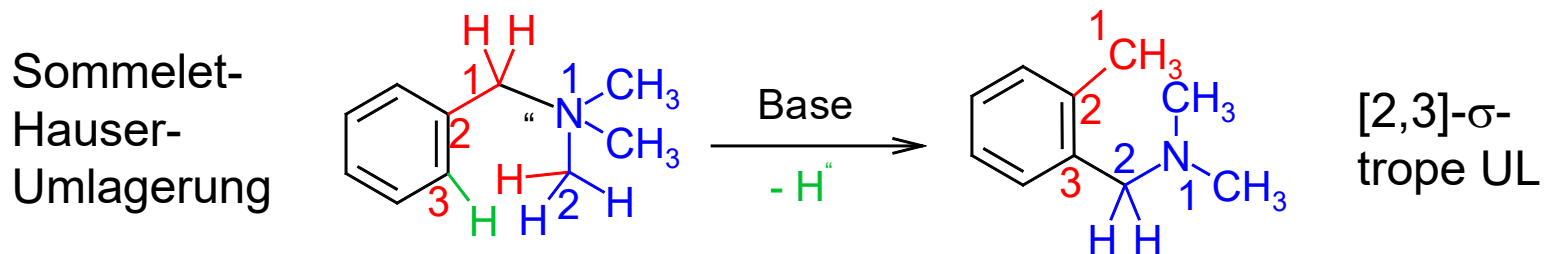


- Die Sommelet-Hauser-Umlagerung ist eine sogenannte *sigmatrope* Umlagerung (sigma von σ -Bindung, griech. trope = Drehung, Wendung, Bewegung).

- Damit bezeichnet man eine Reaktion, bei der eine σ -Bindung im Molekül entlang eines π -Systems wandert. Das π -System ist hier ein *Allyl-System*!
- Der Begriff „ σ -trop“ beinhaltet, dass die Reaktion *konzertiert* (= synchron) verläuft, also *ohne* auftretende Zwischenstufe. Bei konzertierten Reaktionen tritt nur ein Übergangszustand auf. S_N2 -, E2-, Diels-Alder-Reaktionen usw. sind ebenfalls konzertierte Reaktionen.
- Zur Klassifizierung von σ -tropen Umlagerungen sucht man zuerst die *wandernde σ -Bindung*. Dann wird das eine Ende dieser σ -Bindung im Edukt mit „1“ bezeichnet, das andere Ende mit „1′“. Nun nummeriert man den einen Teil des Edukts durch von „1“ über „2“ usw. bis zum Atom, an dem sich *die wandernde σ -Bindung* im Produkt befindet. Hier bis zum Atom 3. Im anderen Teil des Moleküls macht man es ebenso, hier also bis „2′“. Eine σ -trope Umlagerung wird nun durch *die Angabe der Endpunkte der Bindungswanderung* in eckigen Klammern charakterisiert. Die Sommelet-Hauser-Umlagerung ist also ein [2′,3]- σ -trope Umlagerung.

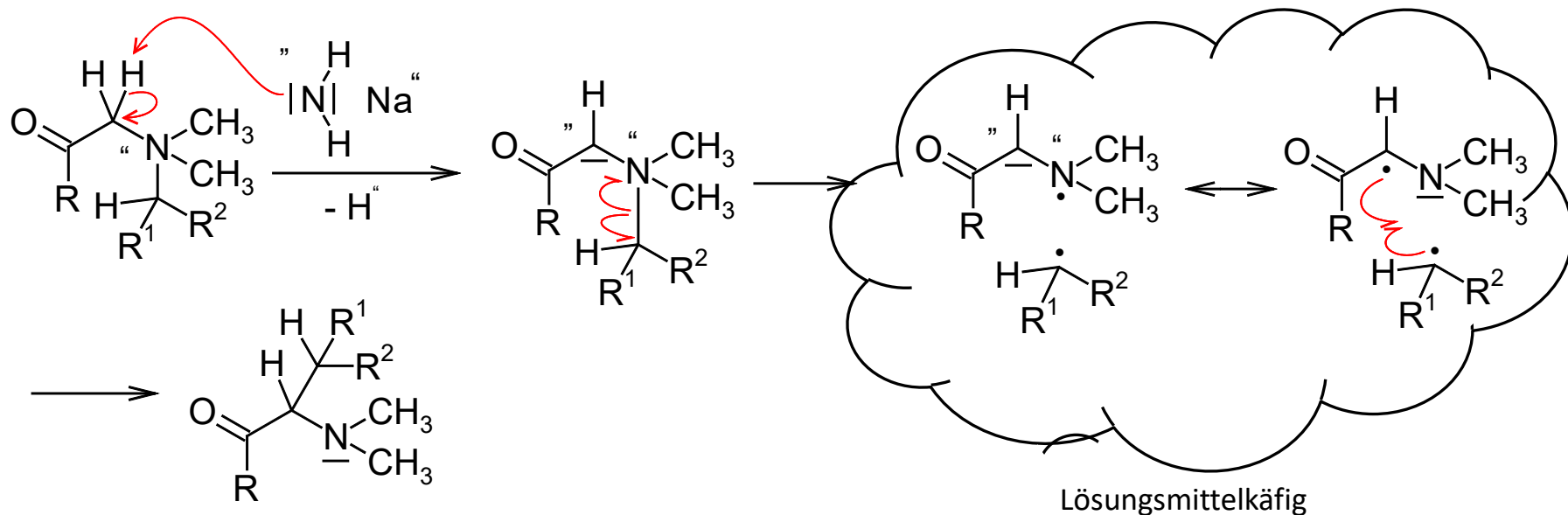


- Meistens lässt man bei den Ziffern den Strich weg, dann spricht man einfach von einer [2,3]- σ -tropen UL.
- Claisen- und Cope-Umlagerungen sind [3,3]- σ -trope Umlagerungen.
- Bei der *Stevens-Umlagerung* wird ebenfalls ein quartäres Ammoniumsalz unter basischen Bedingungen umgelagert, das im Gegensatz zur Sommelet-Hauser-Umlagerung eine elektronenziehende Gruppe (Keton, Ester, Nitril, Sulfonyl, Nitro usw.) statt des Arylrings enthält.
- Zum Vergleich



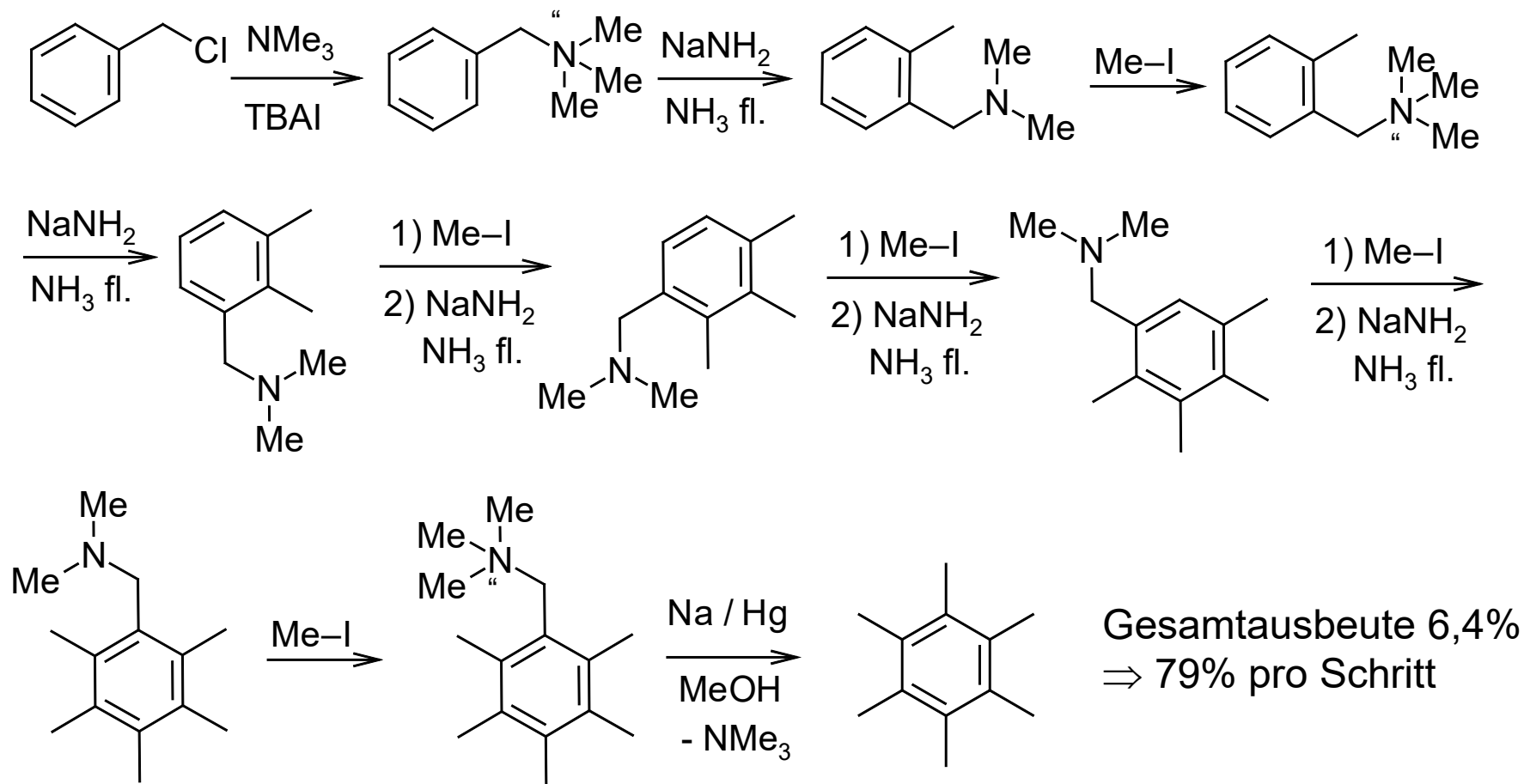
- Stevens-Umlagerungen sind [1,2]- Umlagerungen, *keine σ -trope Umlagerungen!!!*

- Weil Stevens-Umlagerungen keine σ -tropen UL sind, verlaufen sie auch nicht konzertiert. Es treten *Radikal-Zwischenstufen* auf.



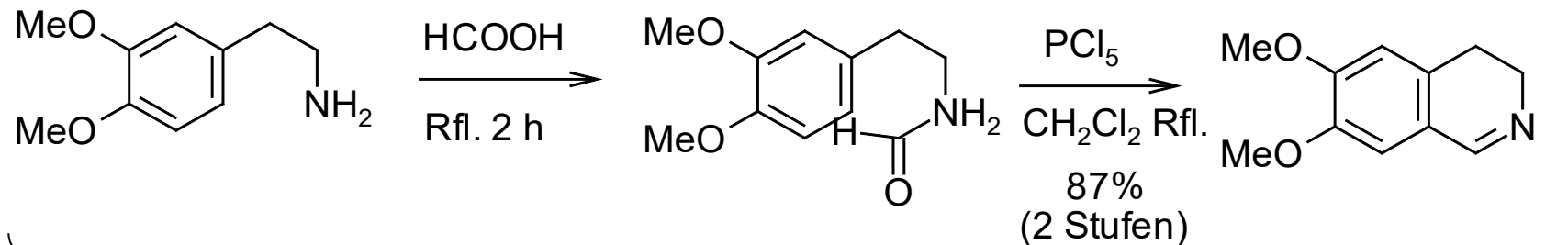
- Die Radikalzwischenstufen wurden experimentell nachgewiesen. Wenn der wandernde Substituent ein stereogenes Zentrum besitzt, dann erfolgt die Umlagerung unter Retention. Um dies zu erklären, muss man annehmen, dass die Reaktion in einem *Lösungsmittelkäfig* stattfindet.

Beispiel 1) Synthese von Hexamethylbenzol

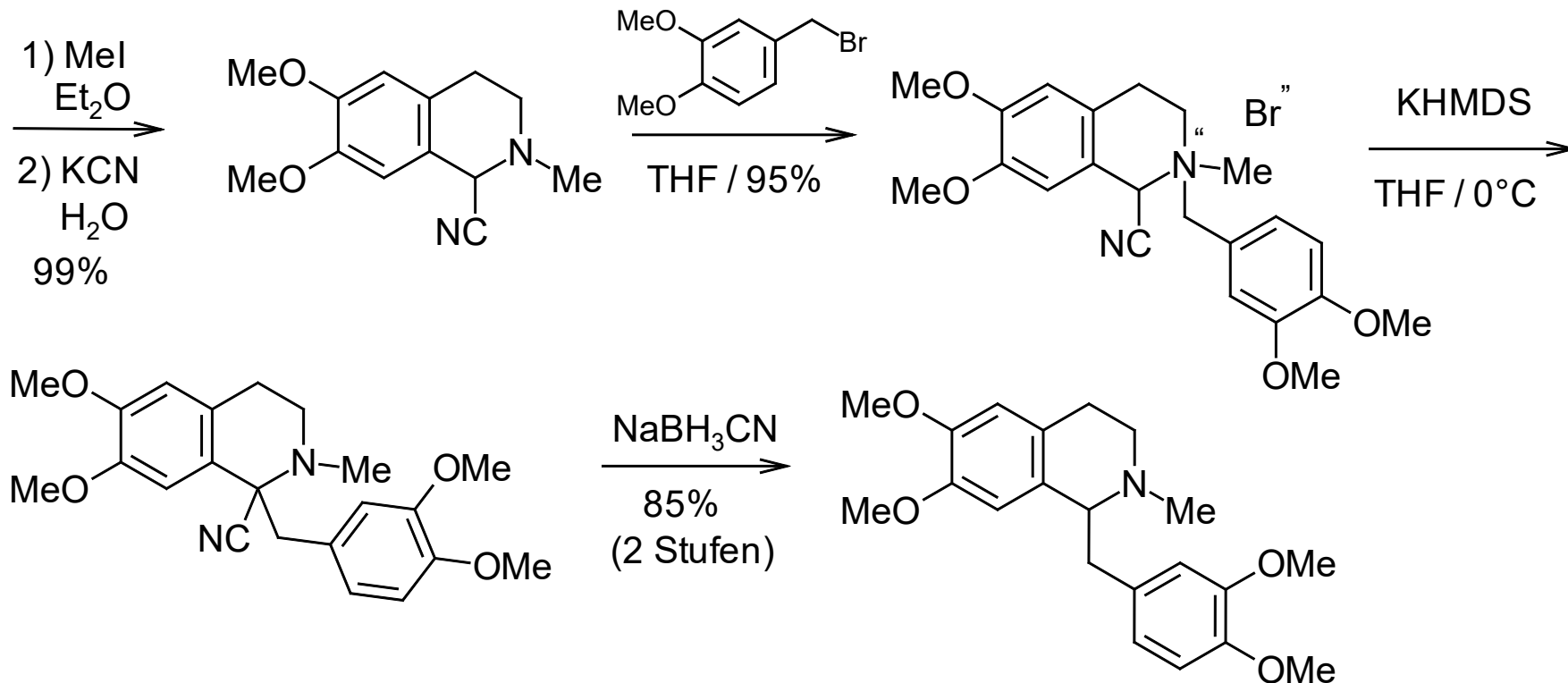


C. R. Hauser et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4122-4131.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Laudanosin

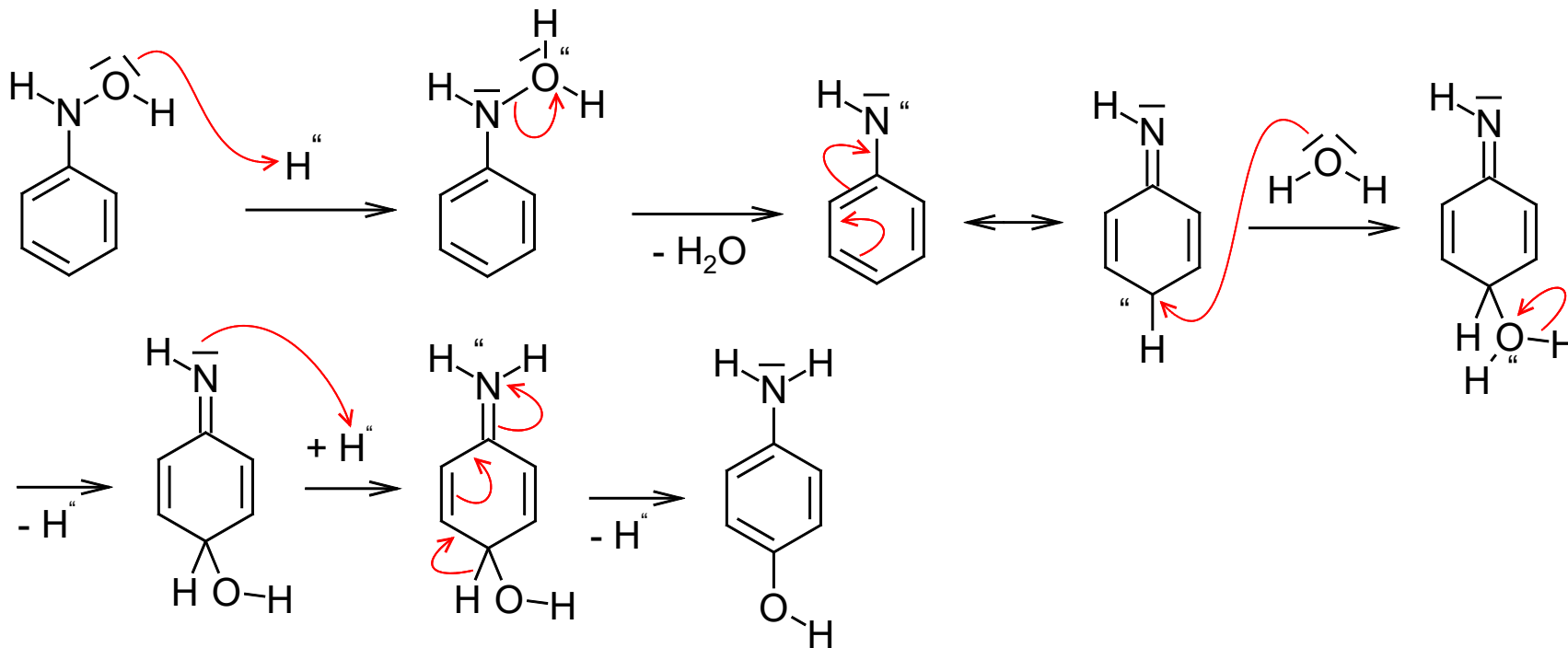


Bischler-Napieralski-Isochinolin-Synthese



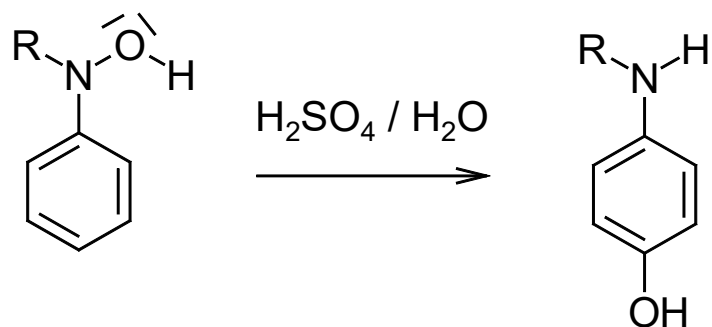
6.16. durch Bamberger-Umlagerung

- Bei der Bamberger-Umlagerung werden Arylhydroxylamine säurekatalysiert in p-Amino-Phenole (= p-Hydroxy-Aniline) umgewandelt.
- Folgender Mechanismus wird angenommen

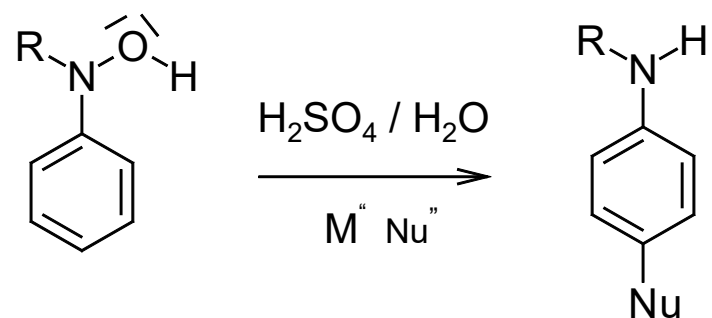


- Mittlerweile gibt es Zweifel am Auftreten von Aryl-Nitreniumionen in wässrig-saurer Lösung und ein alternativer Mechanismus in einem Lösungsmittelkäfig aus Wasser wurde vorgeschlagen. Vgl. S. Yamabe, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1073-1082.

- Wichtig: Es tritt kein o-Produkt auf!
- Es reagieren auch N-substituierte Arylhydroxylamine.

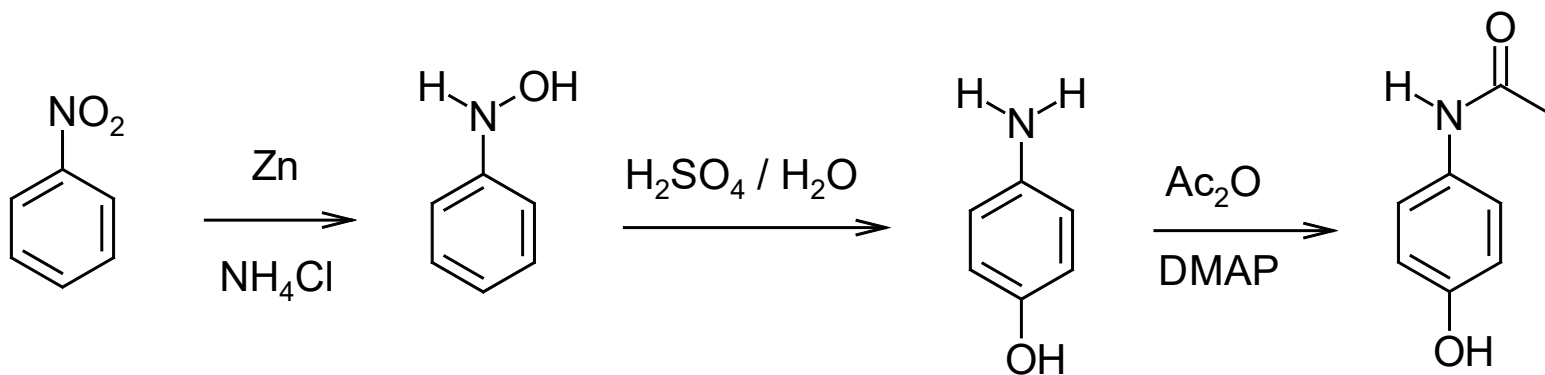


- Man kann der Reaktionsmischung auch Nucleophile zusetzen (Überschuss), dann findet man in p-Position das zugesetzte Nucleophil.



- Wichtig für die Anwendbarkeit dieser Reaktion ist, dass das Phenylhydroxylamin gut zugänglich ist.

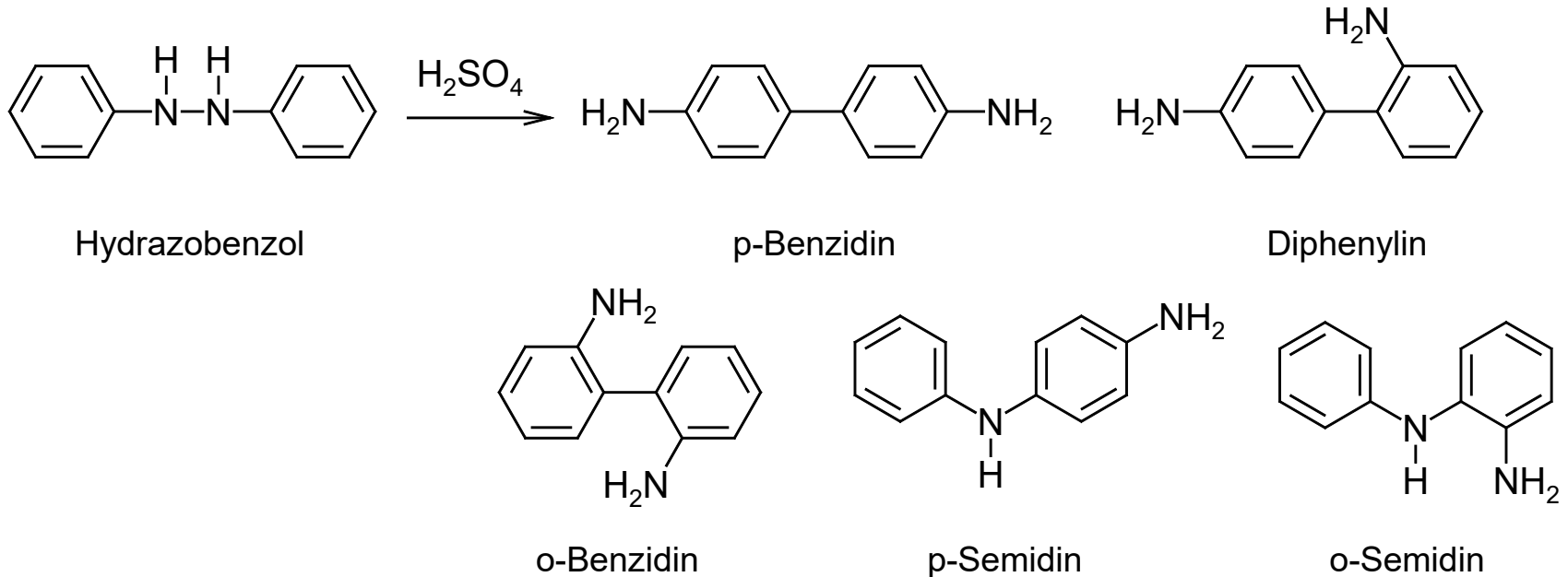
Beispiel: Synthese von Paracetamol



M. Gubelmann et al., Rhone-Pulence-Patent 1993

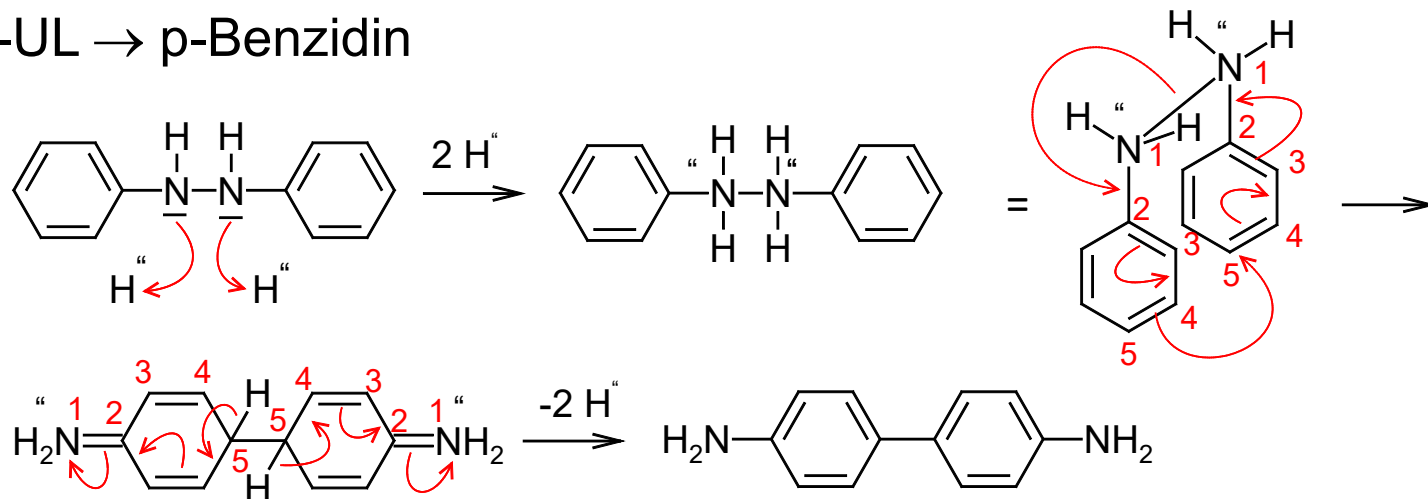
6.17. durch Benzidin-Umlagerung

- Reduziert man Nitrobenzol mit Zn/NaOH, erhält man Hydrazobenzol. Wenn man dieses mit Schwefelsäure behandelt, dann erhält man als Hauptprodukte *p*-Benzidin und *Diphenylin* und als Nebenprodukte *o*-Benzidin, *p*-Semidin und *o*-Semidin.

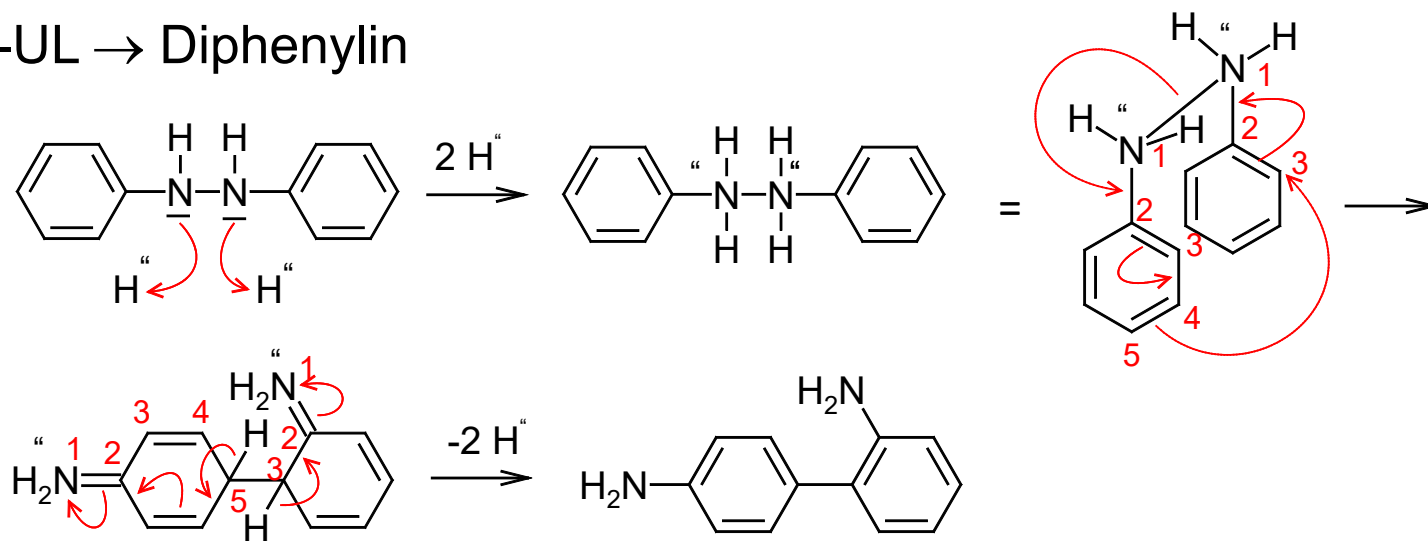


- Benzidine wurden nach Diazotierung als Azokomponente für Azofarbstoffe verwendet. Nachdem entdeckt wurde, dass Benzidin und Verwandte extrem krebserregend sind, wurden diese Farbstoffe verboten.

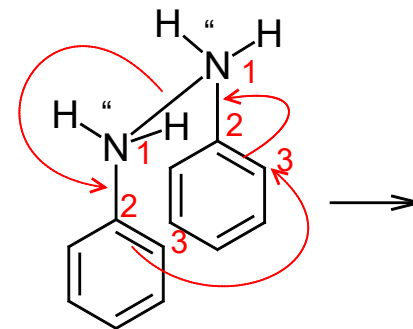
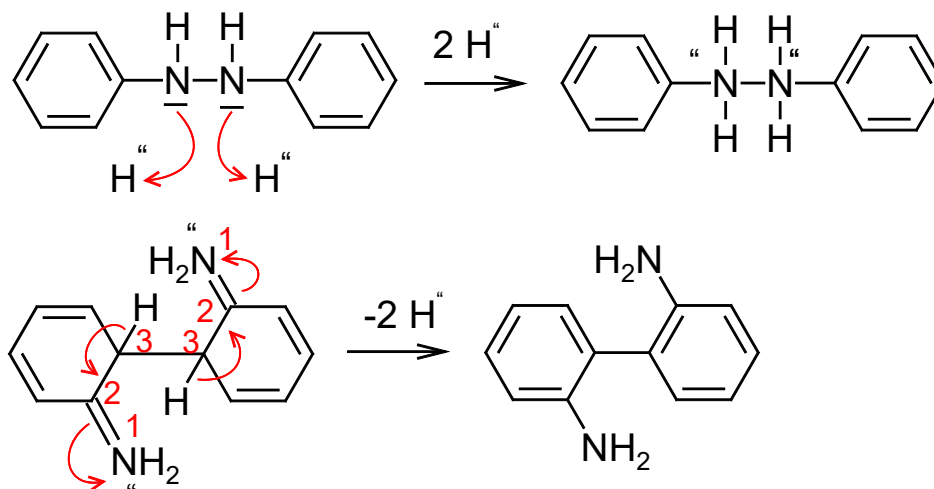
- Die einzelnen Bestandteile der Produktmischung bilden sich alle durch *konzertierte σ -trope Umlagerungen*, aber für jedes Produkt liegt eine andere σ -trope Umlagerung vor.
- [5,5]- σ -trope-UL $\rightarrow$ p-Benzidin



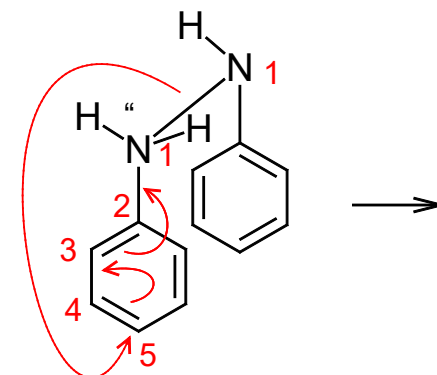
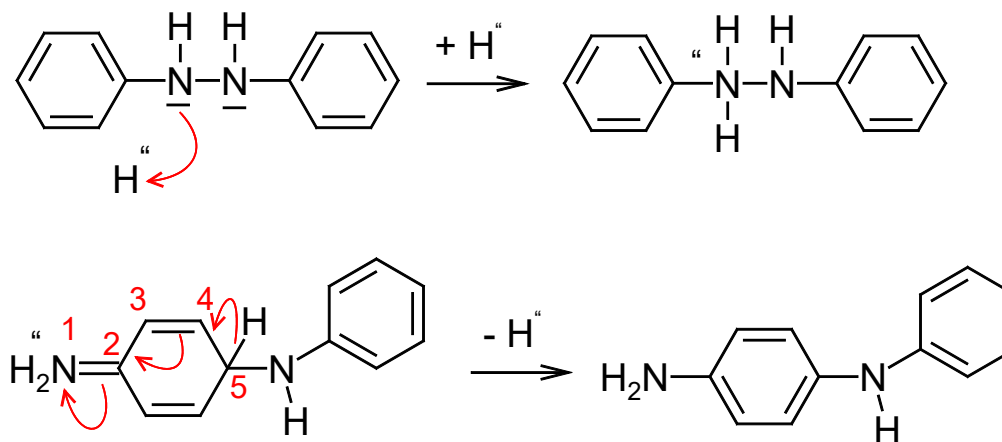
- [3,5]- σ -trope-UL $\rightarrow$ Diphenylin



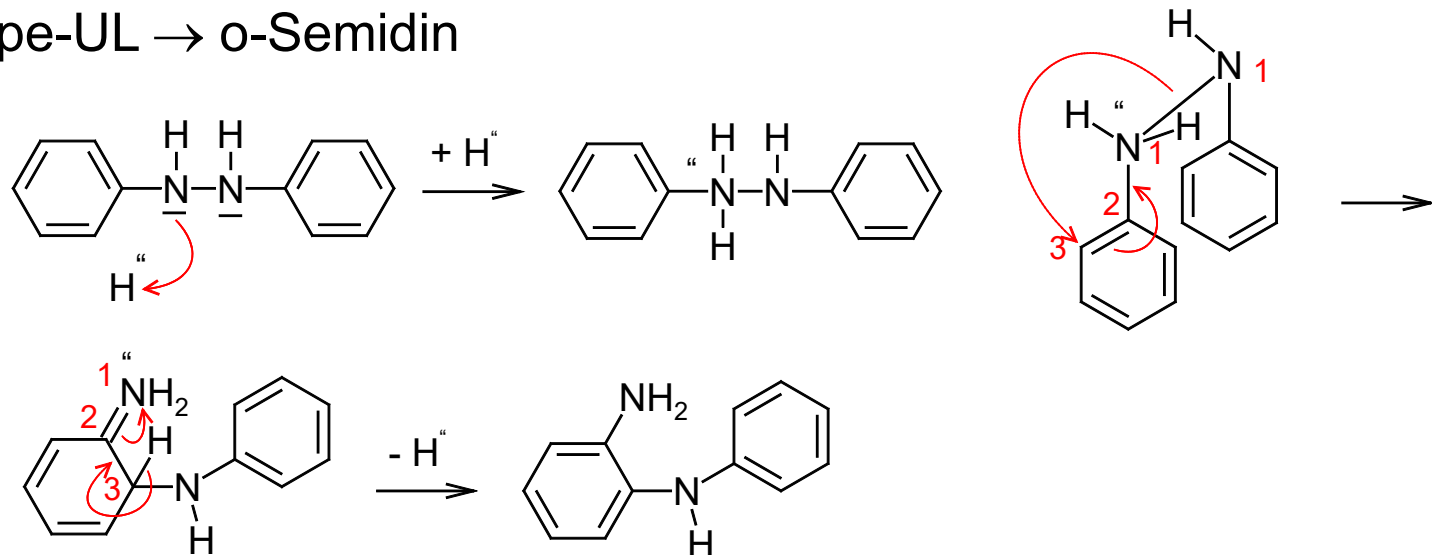
- [3,3]- σ -trope-UL $\rightarrow$ o-Benzidín



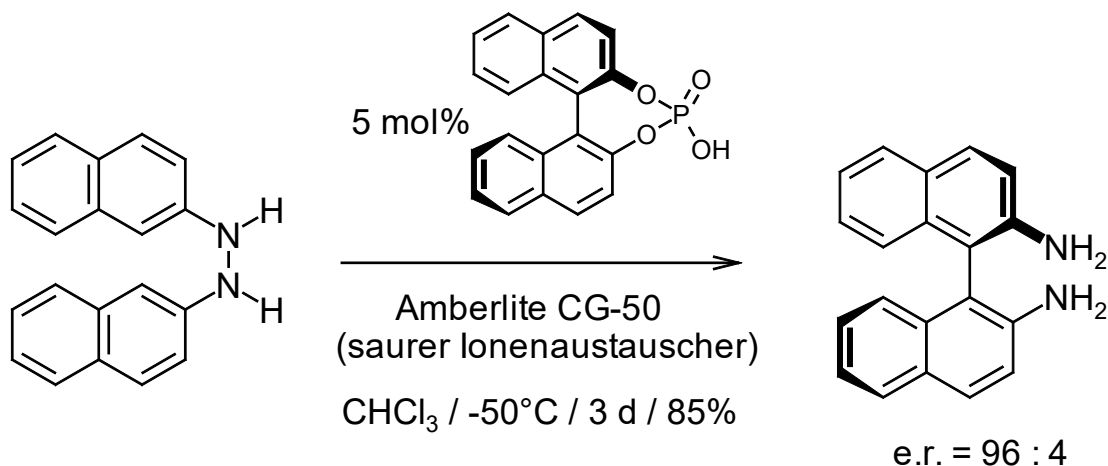
- [1,5]- σ -trope-UL $\rightarrow$ p-Semidín



- [1,3]- σ -trope-UL $\rightarrow$ o-Semidin



Beispiel: Synthese von enantiomerenreinem BINAM

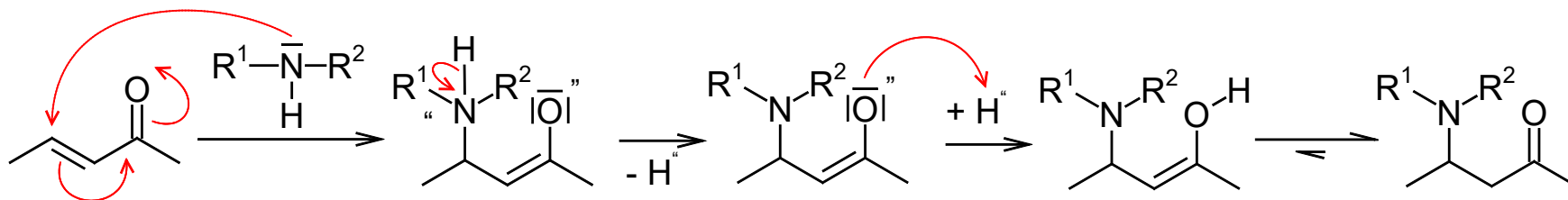


L. Kürti et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7414-7417.

B. List et al., *Angew. Chem.* **2013**, 125, 9463-9465.

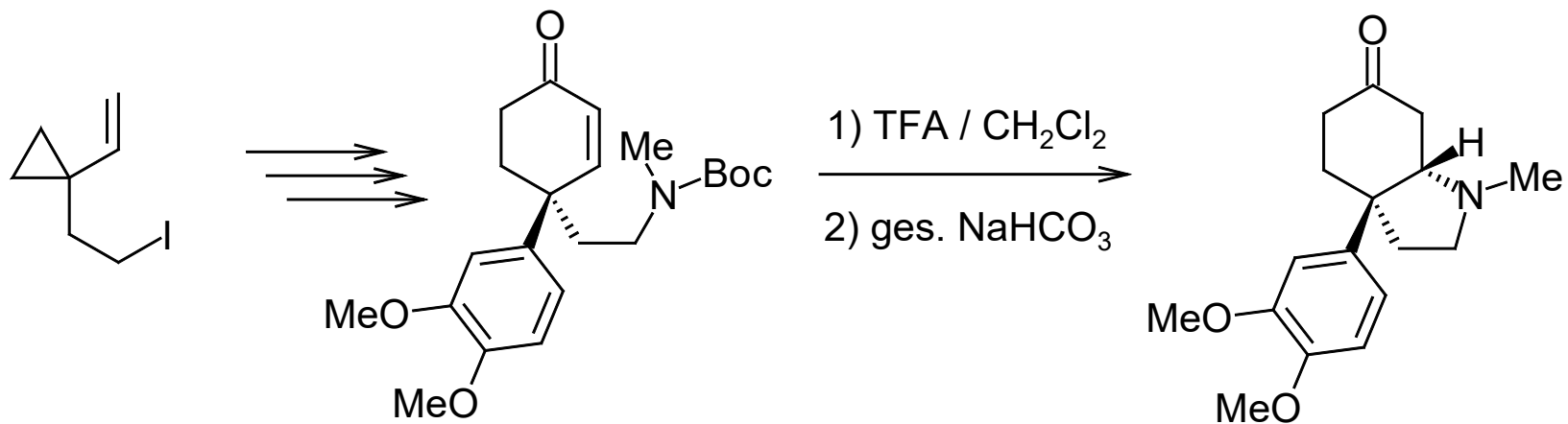
6.18. durch Aza-Michael-Addition

- Man kann Amine in einer 1,4-Addition an elektronenarme Doppelbindungen addieren (*Aza-Michael-Addition*). Die Reaktion kann säurekatalysiert, basenkatalysiert, oder katalysiert durch verschiedene Metallsalze (z.B. InCl_3 , CuBr_2 , $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ oder $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) durchgeführt werden. Als elektronenziehende Gruppen können Aldehyde, Ketone, Ester, Nitrile, Sulfoxide, Sulfone, Nitrogruppen usw. verwendet werden.
- Mechanismus am Beispiel von α,β -ungesättigtem Keton



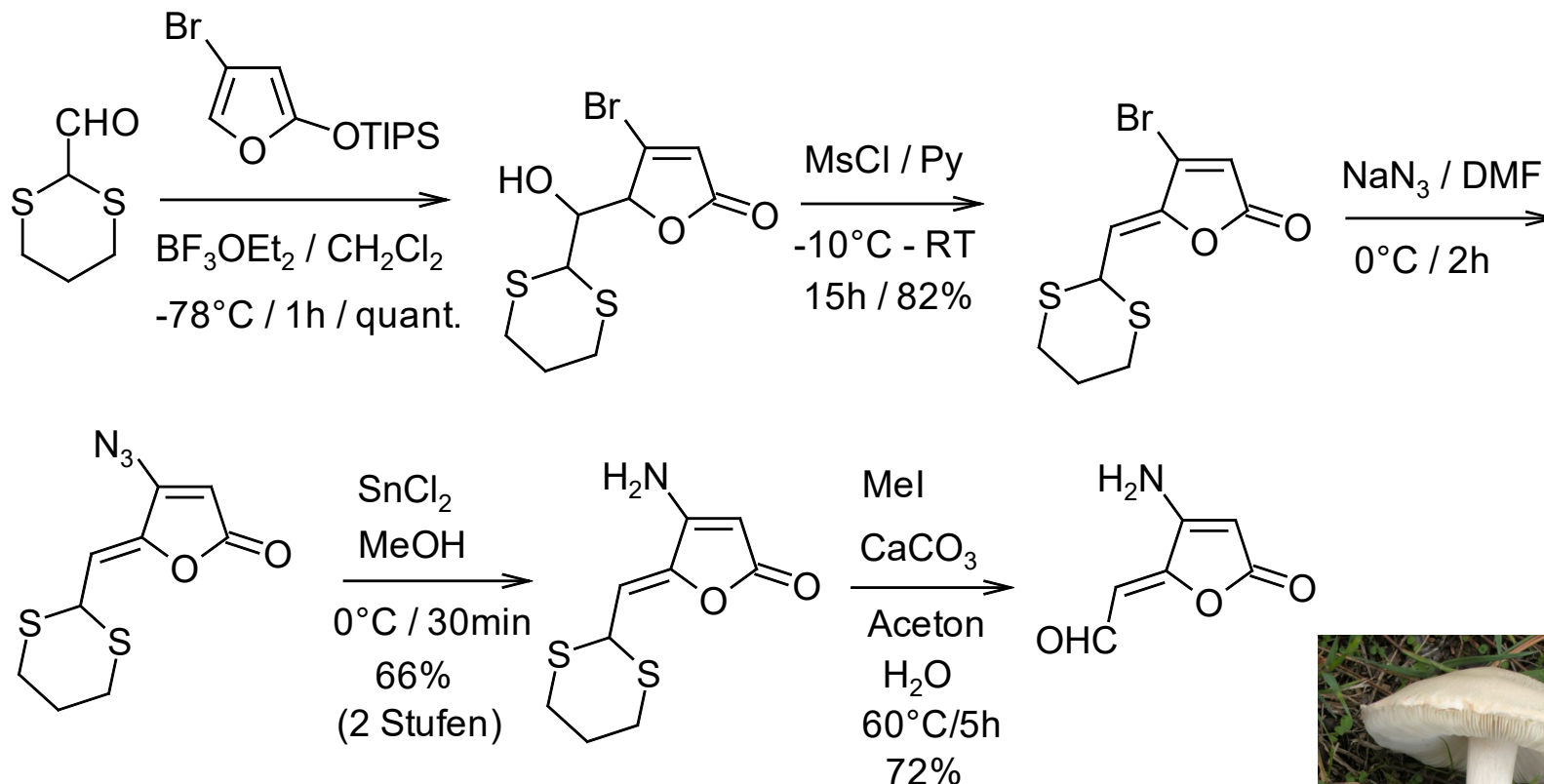
- Man kann auch N_3^- addieren und das Azid mit geeigneten Reagenzien reduzieren.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Mesembrin



Z.-X. Yu et al., *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10165-10171.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Basidalin



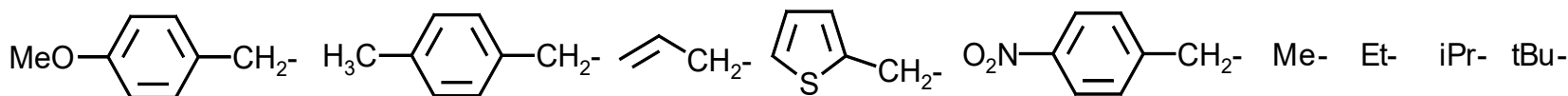
Basidalin ist ein Antibiotikum aus dem rosablättrigen Egerlingschirmling.



J. Boukouvalas et al., *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6883-6886.

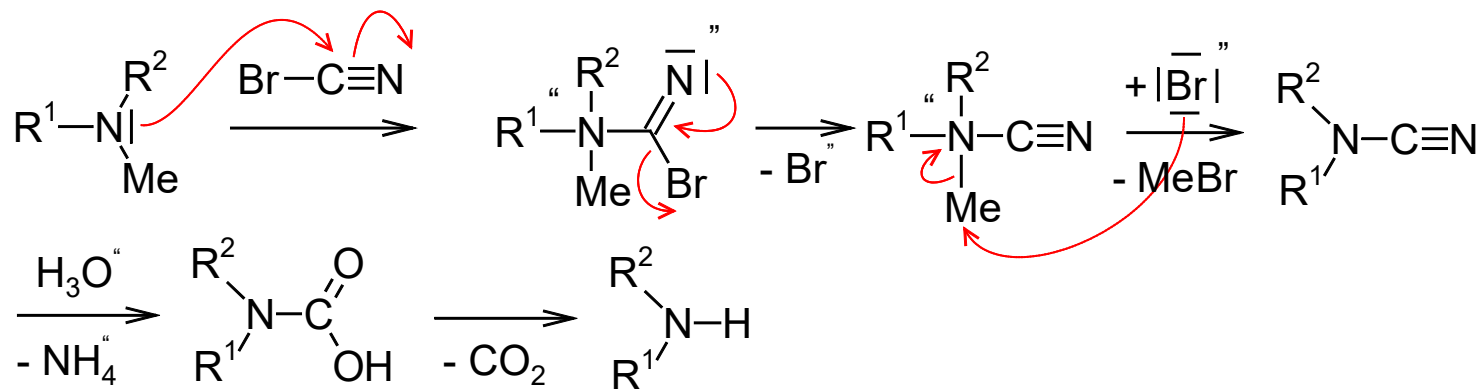
6.19. aus Aminen durch N-Dealkylierung

- Unter *N-Dealkylierung von Aminen* versteht man die gezielte Abspaltung eines Restes aus tertiären oder sekundären Aminen oder quartären Ammoniumsalzen.
- Das O-Analogon dazu ist eine Etherspaltung. Etherspaltungen und N-Dealkylierungen sind schwierig, aber gezielte N-Dealkylierungen sind wesentlich seltener als Etherspaltungen.
- Ein zugrundeliegendes Prinzip bei der Etherspaltung von R^1-O-R^2 ist: R^1-O durch H^+ oder eine Lewis-Säure in eine gute Abgangsgruppe überführen und R^2 z.B. durch ein Nucleophil anzugreifen und dadurch die Abgangsgruppe R^1-OH zu verdrängen.
- *von Braun-Reaktion*. Ursprünglich wurden tert. Amine mit Bromcyan $BrCN$ in sekundäre Amine überführt. Elektronenreiche Gruppen werden leichter abgespalten als elektronenarme Gruppen.

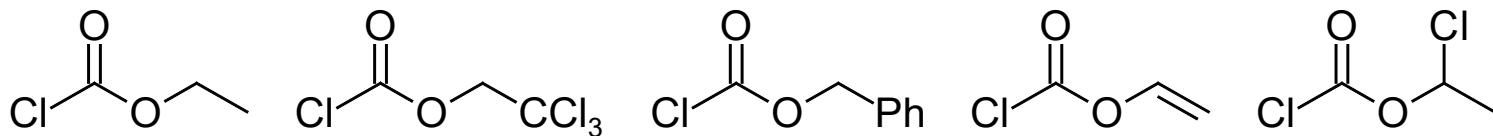


Leichtigkeit der Abspaltung nimmt ab

- Mechanismus

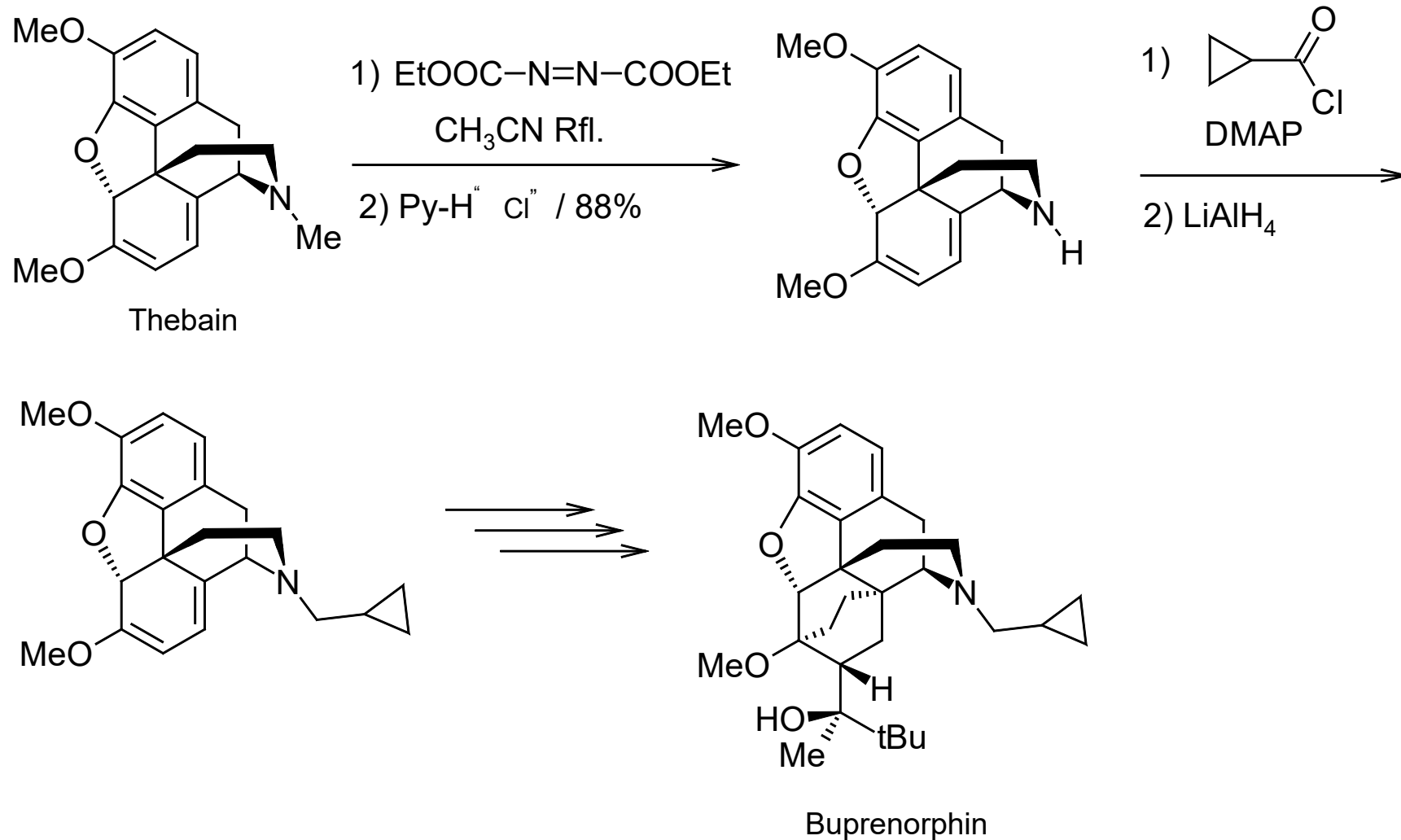


- Wegen der Giftigkeit von Bromcyan werden heute bevorzugt Chlorameisensäureester eingesetzt. Hydrolyse liefert direkt die Carbaminsäure, die spontan decarboxyliert.



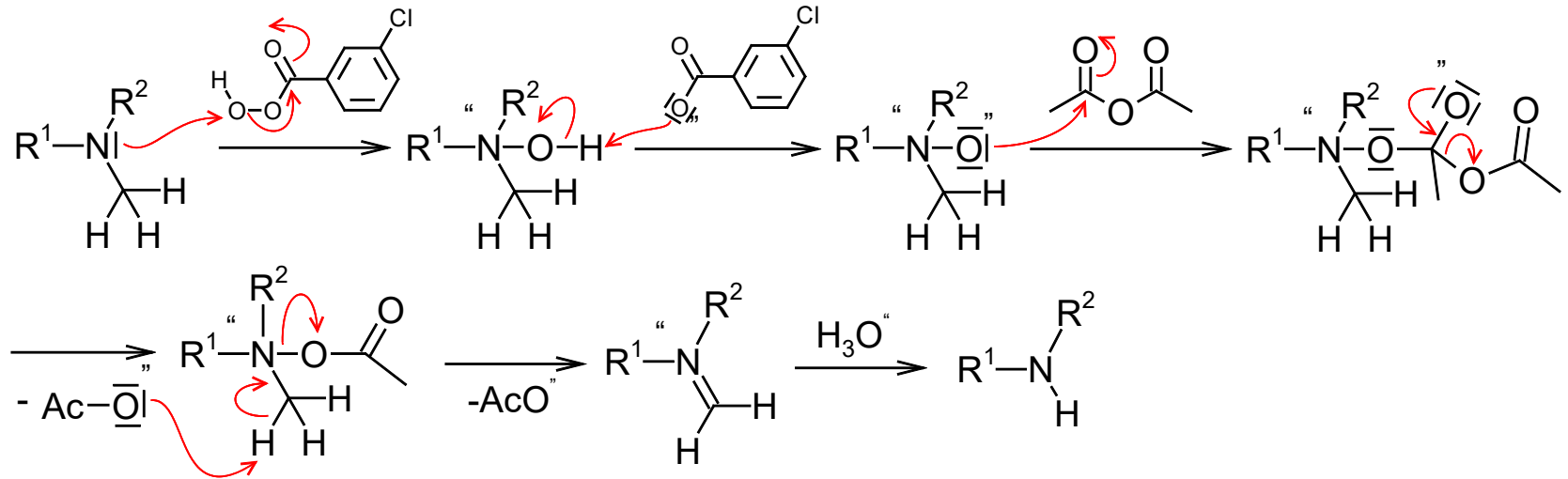
- Diethylazodicarboxylat $\text{EtOOC}-\text{N}=\text{N}-\text{COOEt}$ (DEAD) ist zusammen mit Pyridinium-chlorid ebenfalls ein geeignetes und oft besseres Reagenz als Bromcyan und die Chlorameisensäureester (bei welcher Reaktion wird DEAD noch eingesetzt?)

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von modifizierten Thebainderivaten

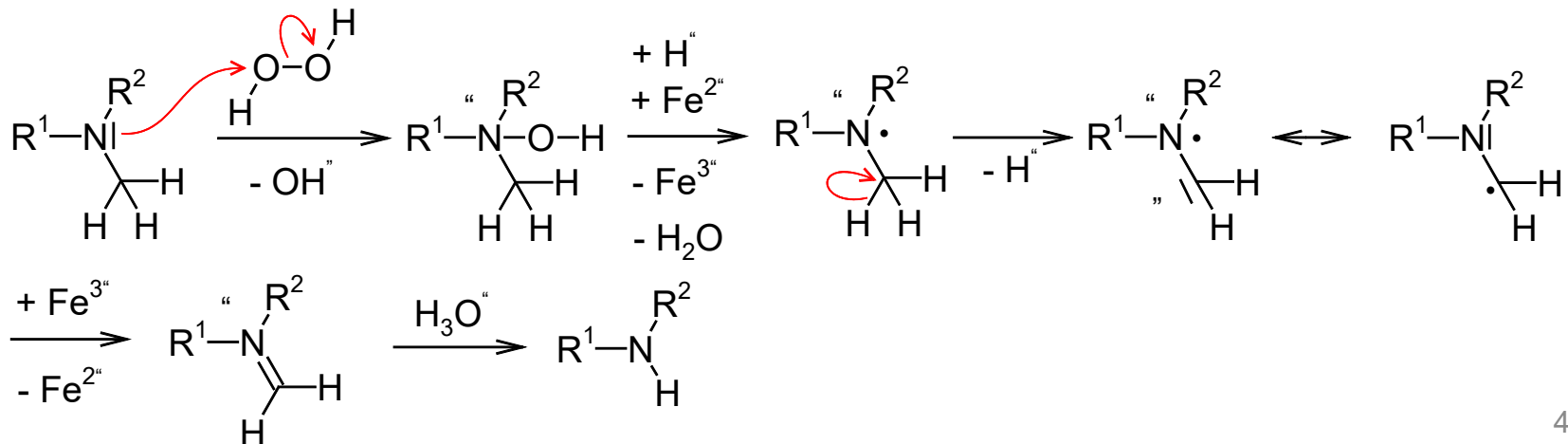


L. S. Schwab, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 698-702.

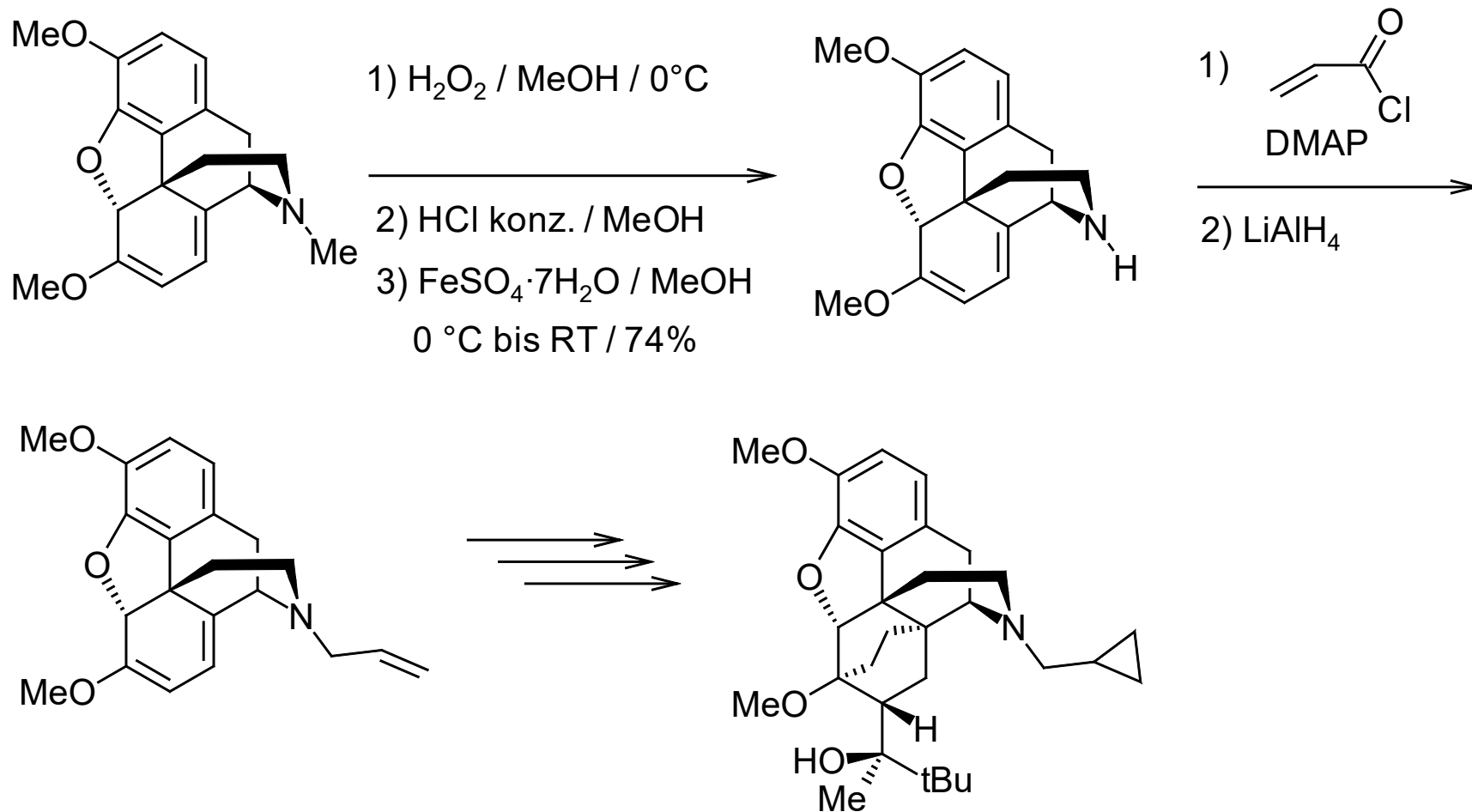
- **Polonovski-Reaktion.** Die Dealkylierung erfolgt durch die Sequenz N-Oxidation (mit mCPBA oder H_2O_2) und Umsetzung mit einem Acylierungsreagenz (Acetylbromid, Acetanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid).



- Weitere Möglichkeit: Oxidation mit H_2O_2 , dann Abspaltung von H_2O durch $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ und Hydrolyse des intermediären Imminiumions.



Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Buprenorphin

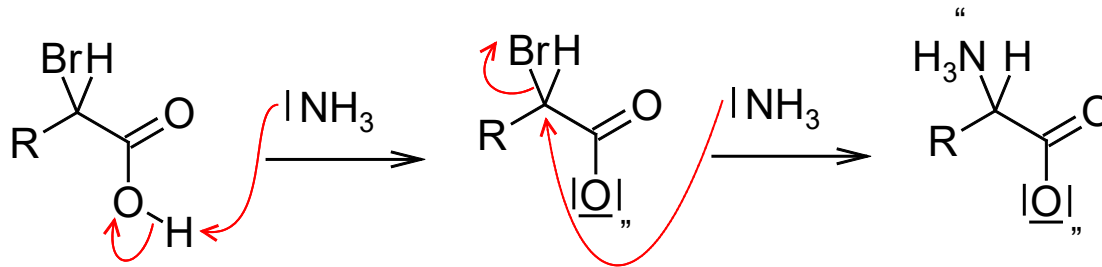


P. J. Scammells et al., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9847-9850.

7. Synthese von Aminosäuren

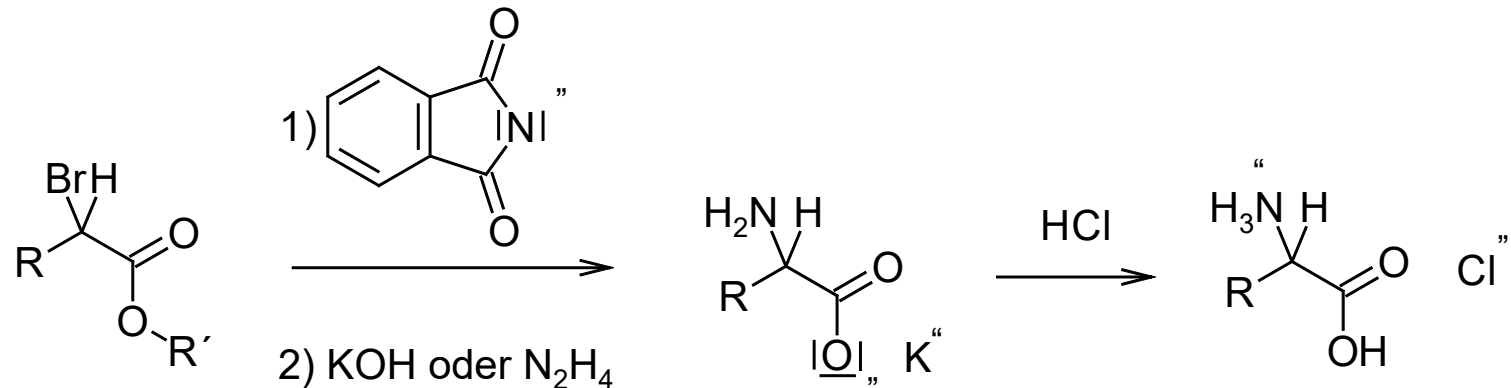
7.1. aus Halogencarbonsäuren durch Substitution

- α -Halogencarbonsäuren lassen sich mit großem Überschuss an Ammoniak (> 50 Äquivalente NH_3 bezogen auf die Halogencarbonsäure) und/oder Ammoniumcarbonat in die entsprechenden Aminosäuren überführen. Am besten funktionieren α -Bromsäuren, α -Chlorsäuren ergeben schlechtere Ausbeuten und α -Iodsäuren sind relativ instabil.

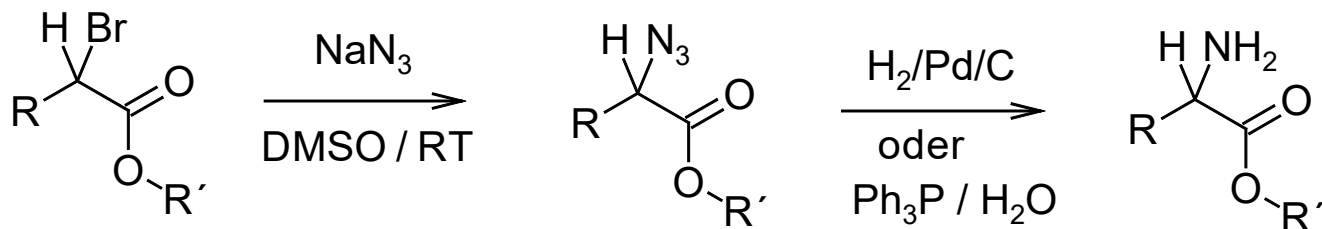


- Man kann die Aminosäuren entweder als Zwitterion (Isoelektrischer Punkt $\Rightarrow$ geringste Löslichkeit in H_2O) oder nach Ansäuern mit HCl konz. als Hydrochlorid isolieren. Auf diese Weise wurden praktisch alle natürlichen Aminosäuren *racemisch* hergestellt. (*Enantioselektive* Synthese von Aminosäuren vgl. OC09).
- $\text{R} = \text{H}$, Alkyl, Benzyl; verzweigte Alkylreste $\rightarrow$ schlechte Ausbeuten.

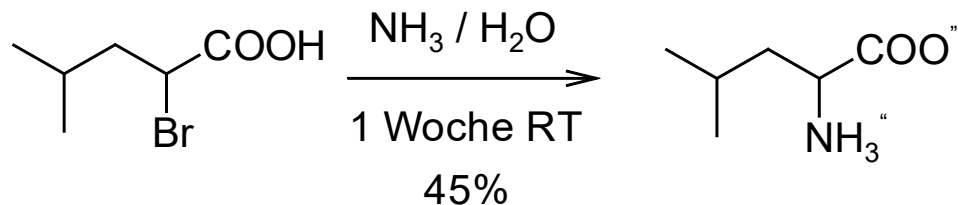
- Bei α -Halogencarbonsäureestern kann man die *Gabriel-Synthese* anwenden. Hydrolysiert man das Substitutionsprodukt alkalisch, dann erhält man direkt das entsprechende Salz der Aminosäure. Ansäuern liefert das Hydrochlorid der Aminosäure.



- Man kann das Halogen in α -Position (oder in beliebiger anderer Position) auch durch Azid substituieren und das Azid dann durch H₂/Pd/C oder Staudinger-Reduktion zur Aminogruppe reduzieren. Wichtig: das Kohlenstoffgerüst der Halogencarbonsäure sollte mindestens 7 C-Atome besitzen, wenn man das Azid isolieren will. *Bei weniger als 7 C-Atomen sollte man das Azid nicht isolieren, sondern gleich roh weiter reduzieren.*

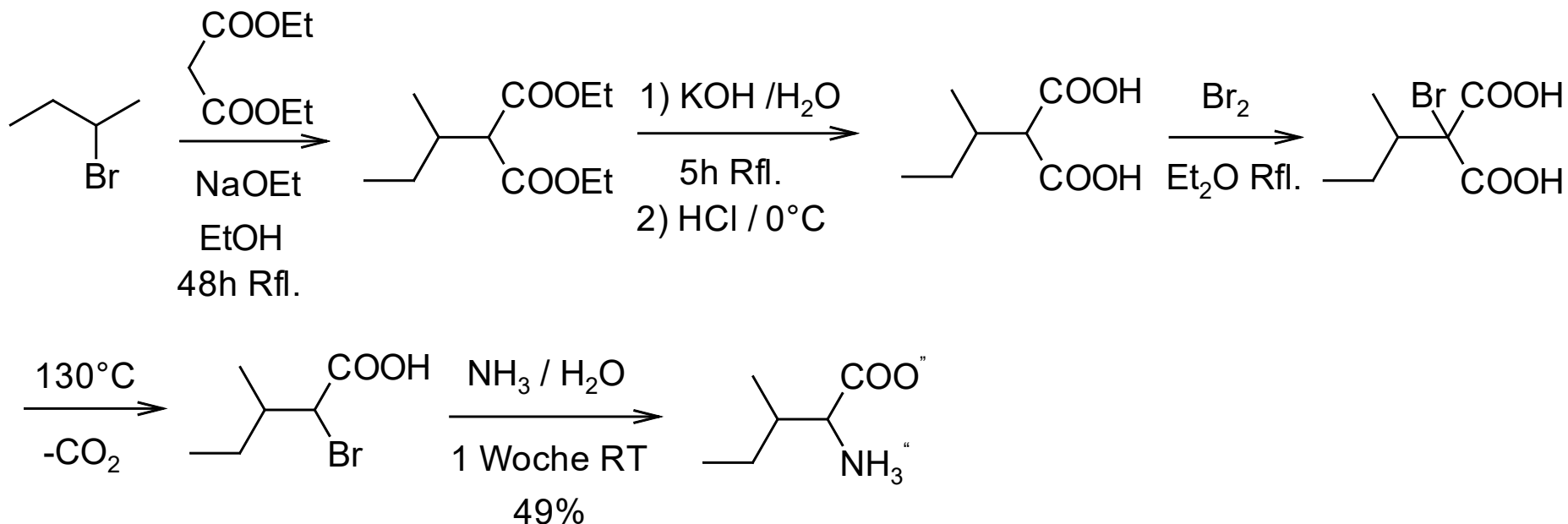


Beispiel 1) Synthese von rac-Leucin (rac-Leu)



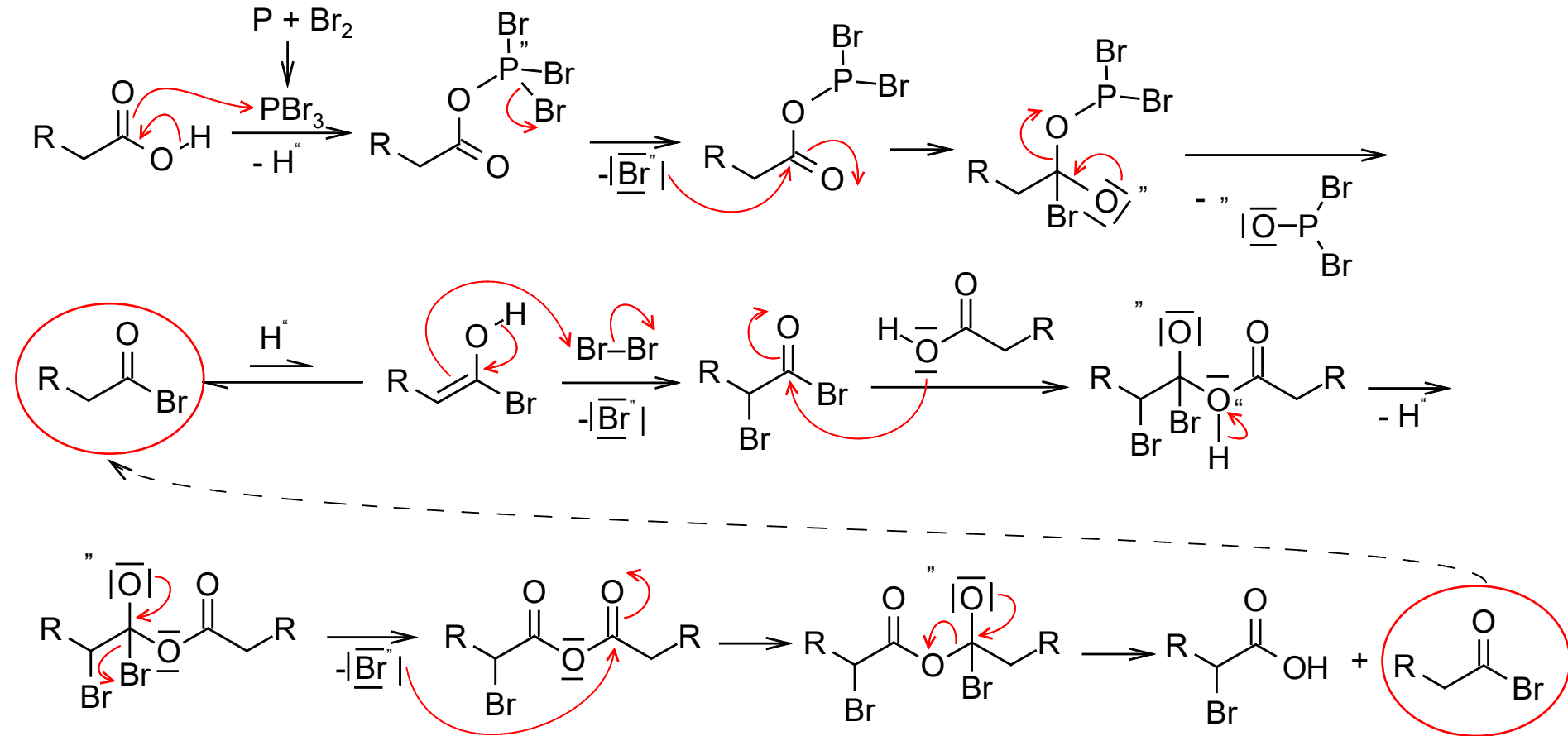
C. S. Marvel, *Org. Synth.* **1941**, 21, 74-76.

Beispiel 2) Synthese von rac-Isoleucin (rac-Ile)



C. S. Marvel, *Org. Synth.* **1941**, 21, 60-63.

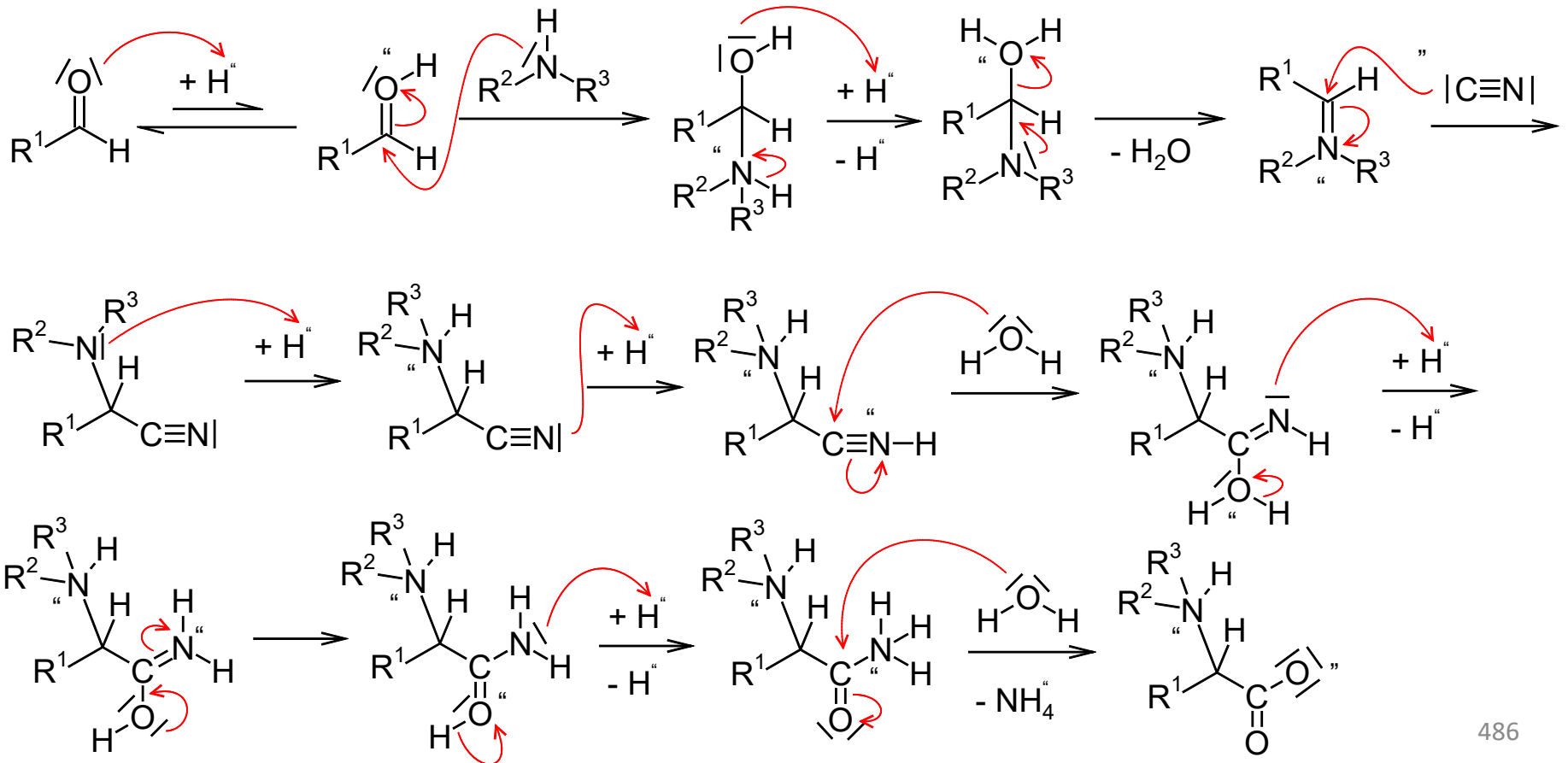
- Wie macht man Halogencarbonsäuren? Eine Möglichkeit ist die *Hell-Volhard-Zelinsky-Reaktion* (roter Phosphor, Br_2 und Carbonsäure). Weitere Synthesemöglichkeiten vgl. OC1 und OC2.



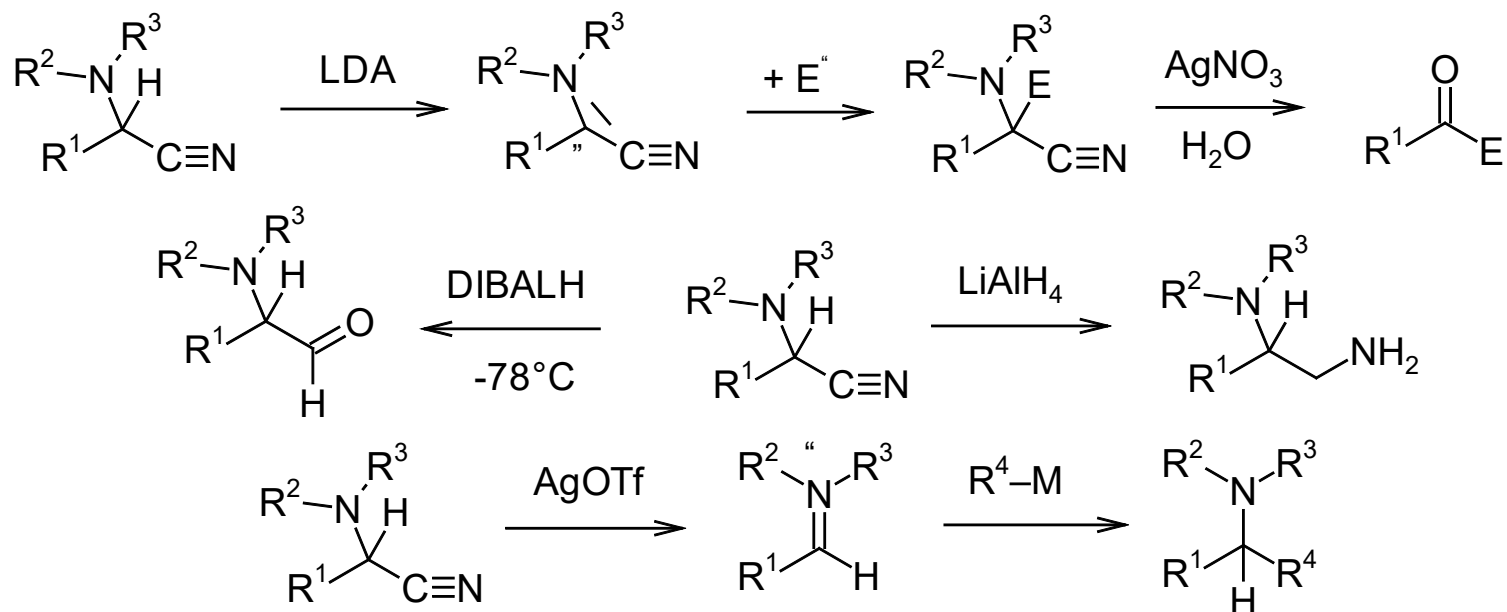
Es entsteht *nur* die α -Brom-Carbonsäure! Der Rest R muss ggf. über weitere Reaktionen speziell aufgebaut werden.

7.2. durch Strecker-Synthese

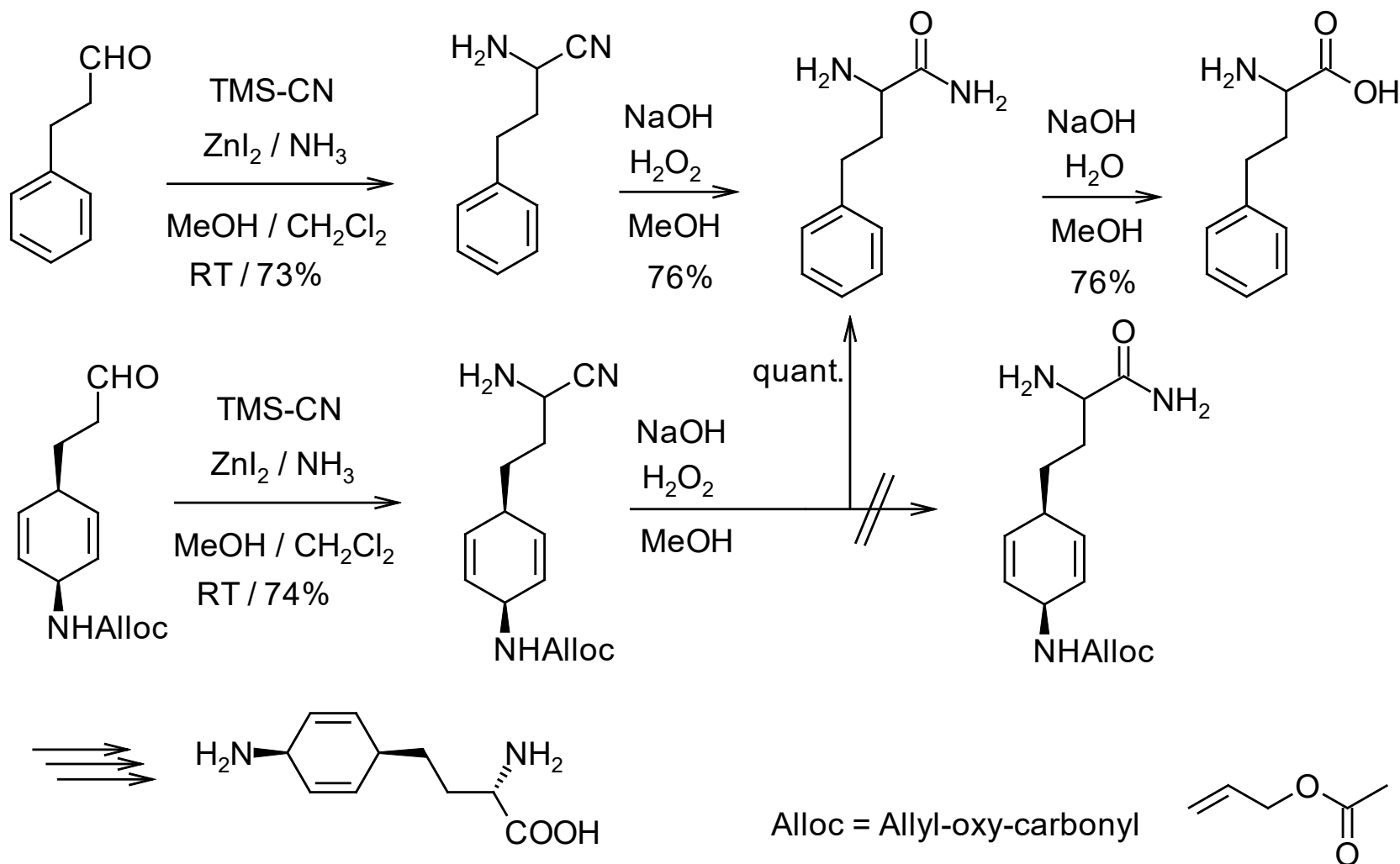
- Bei der Strecker-Synthese wird ein Aldehyd oder ein Keton mit konz. Ammoniaklösung und NaCN zum α -Amino-Nitril umgesetzt, das anschließend mit HCl konz. zur α -Aminosäure hydrolysiert wird.
- Statt NH_3 kann man auch primäre oder sekundäre Amine verwenden.
- Mechanismus



- Die Strecker-Synthese gehört zu den sogenannten *Multikomponenten-Reaktionen*, bei denen mehr als zwei Reaktionspartner alle gleichzeitig in einer Reaktionsmischung vorliegen **und sich alle Reaktionspartner im Produkt wiederfinden**.
- Mit der gezeigten Durchführung der Strecker-Synthese erhält man nur racemische Aminosäuren (Ausnahme?). Enantioselektive Strecker-Synthese vgl. OC09).
- Man muss das primär entstandene α -Amino-Nitril nicht unbedingt zur Aminosäure hydrolysieren. Man kann sie auch anders weiter verarbeiten (vgl. V. V. Kouznetsov et al., *Tetrahedron* **2018**, 74, 773-810).

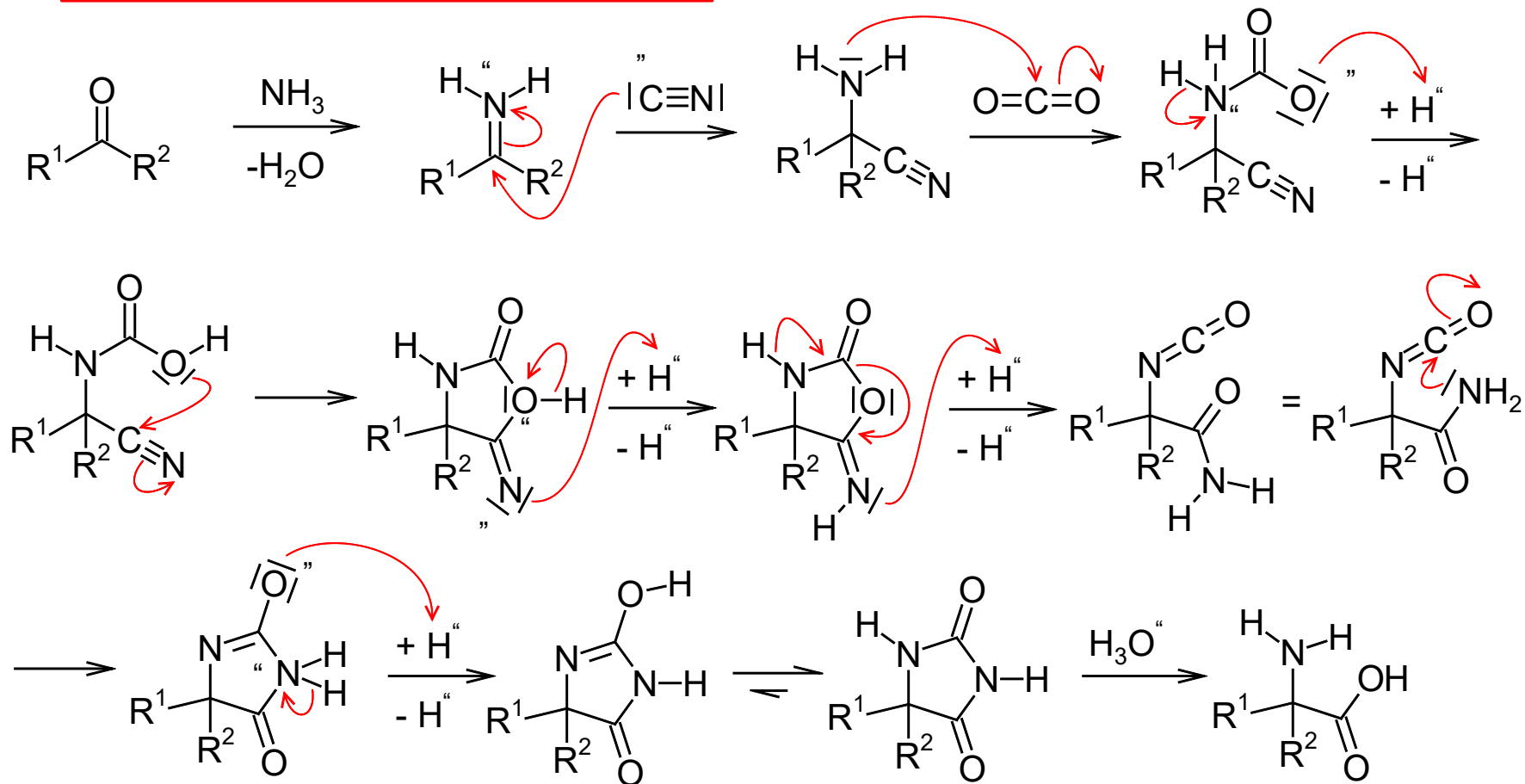
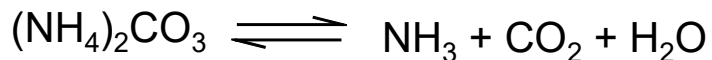


Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Amiclenomycin



A. Marquet et al., *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 439-450.

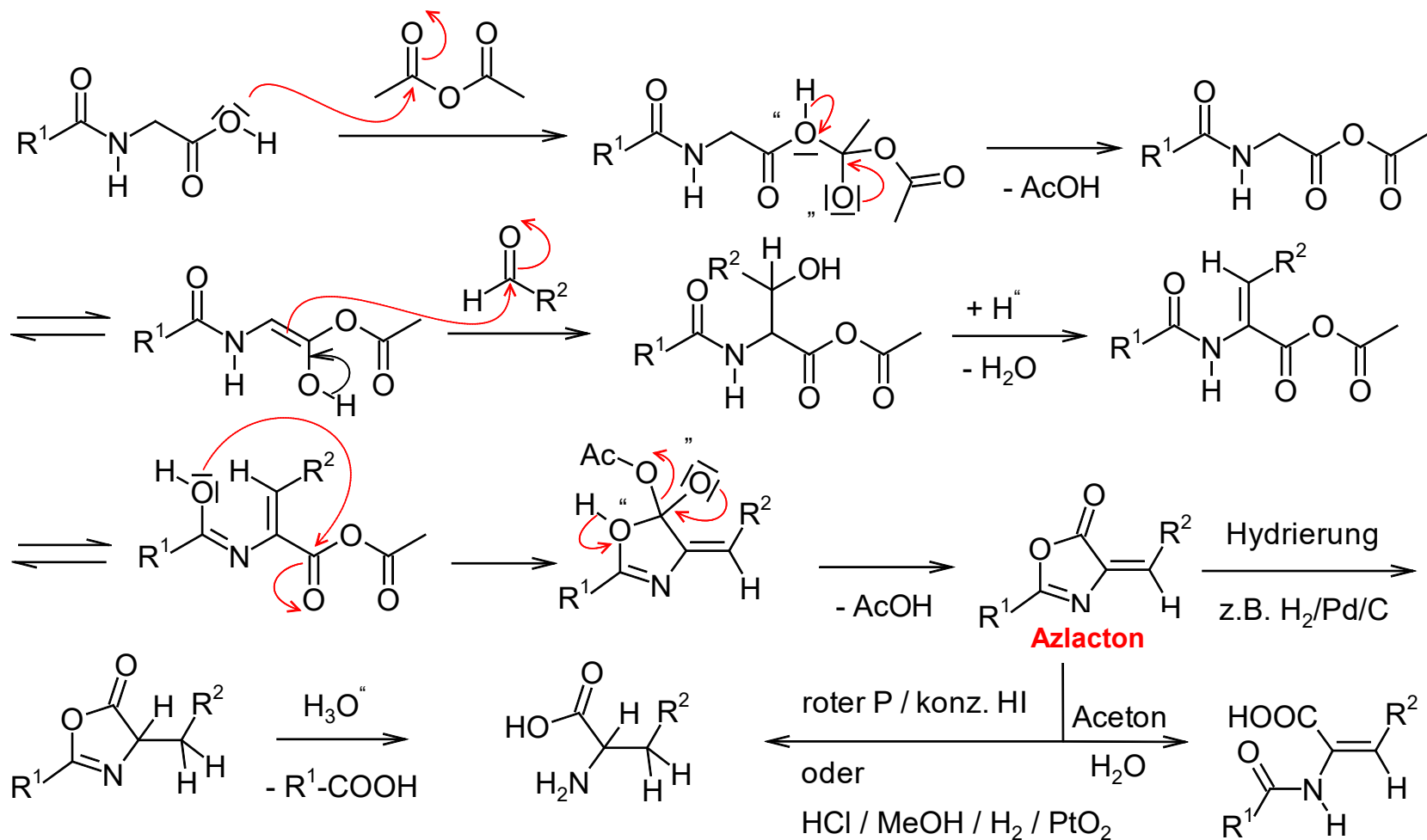
- Verwandte Reaktion: Bucherer-Bergs-Reaktion. Aldehyde oder Ketone können mit KCN und Ammoniumcarbonat in Hydantoine überführt werden, die nach Hydrolyse Aminosäuren ergeben.



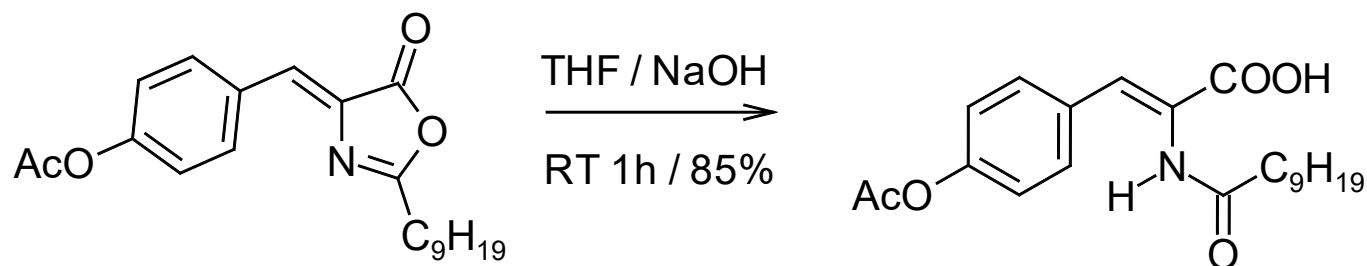
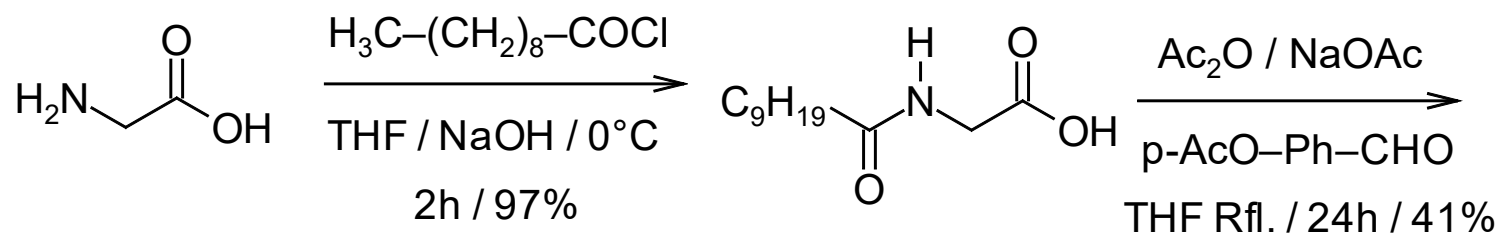
Hydantoin

7.3. durch Erlenmeyer-Azlacton-Synthese

- N-Acyl-Glycine werden mit Acetanhydrid und Aldehyden in Gegenwart einer Base zu sogenannten *Azlactonen* umgesetzt, die nach Hydrierung und Hydrolyse Aminosäuren ergeben.



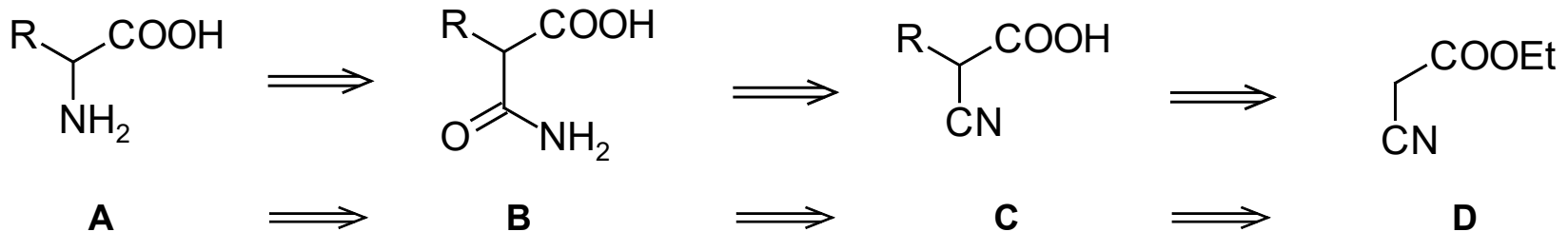
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Thalassotalinsäure A



A. Marquet et al., *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 439-450.

7.4. durch Hofmann- und Curtius-Abbau

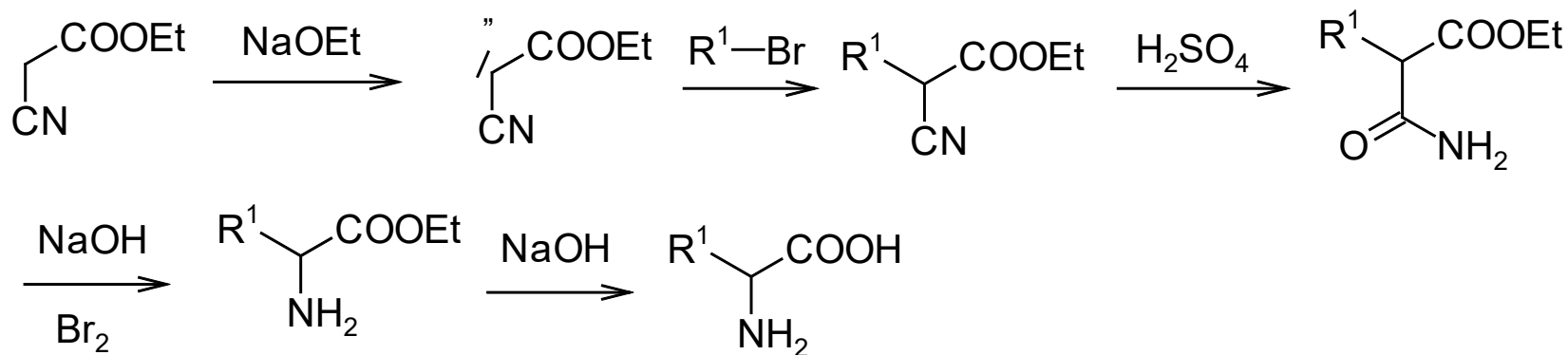
- Der Hofmann-Amid-Abbau und der Curtius-Azid-Abbau können auch zur Synthese von Aminosäuren genutzt werden.
- Man muss die Synthese so planen, dass die Amid- bzw. Säureazid-Gruppe, die zum Amin abgebaut werden sollen, die Seitenkette der Aminosäure bilden.
- Retrosynthese („umgekehrte Synthese vom Produkt zum Edukt“)



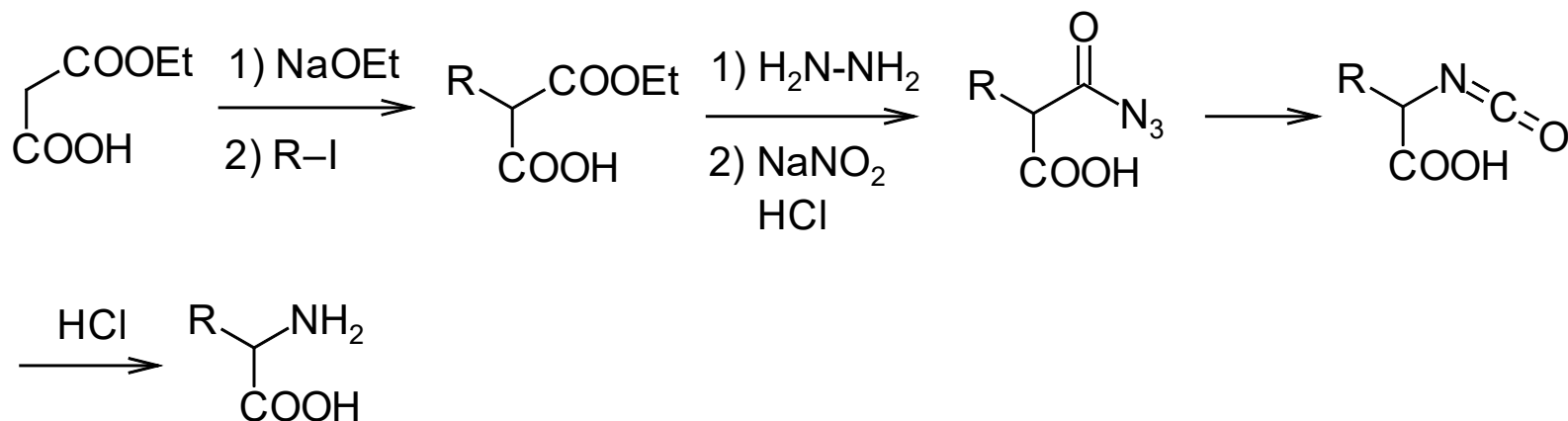
$\Rightarrow$ ist ein sogenannter *Retrosynthesepfeil*. **A** $\Rightarrow$ **B** wird gelesen als „A kann aus B hergestellt werden“. Moderne Syntheseplanung wird heute immer retrosynthetisch durchgeführt. Dazu ist es notwendig, dass man sehr viele Reaktionen kennt (je mehr, um so besser). Näheres zur „Retrosynthese“ in der OC13.

- Zu jedem Retrosyntheseplan gehört ein (möglichst detaillierter) Syntheseplan!

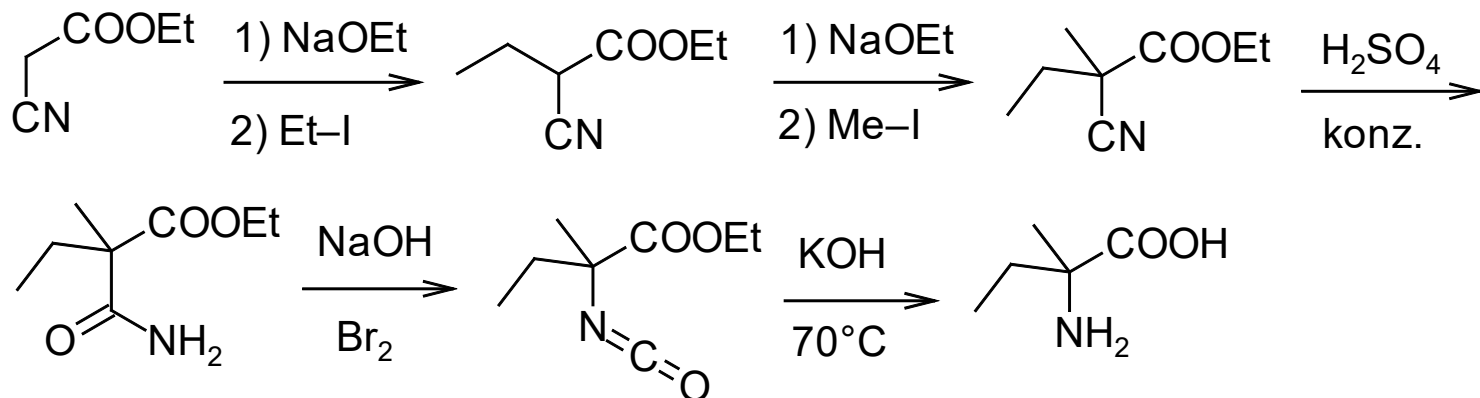
- Entsprechend obiger Retrosynthese könnte man z.B. vom (käuferlichen) Cyanessigester ausgehen.



- Will man zur Synthese von Aminosäuren den Curtius-Azid-Abbau verwenden, dann kann man z.B. vom Malonsäuremonoethylester ausgehen und die Estergruppierung in das Carbonsäureazid umwandeln, aus dem dann die Aminogruppe entsteht.

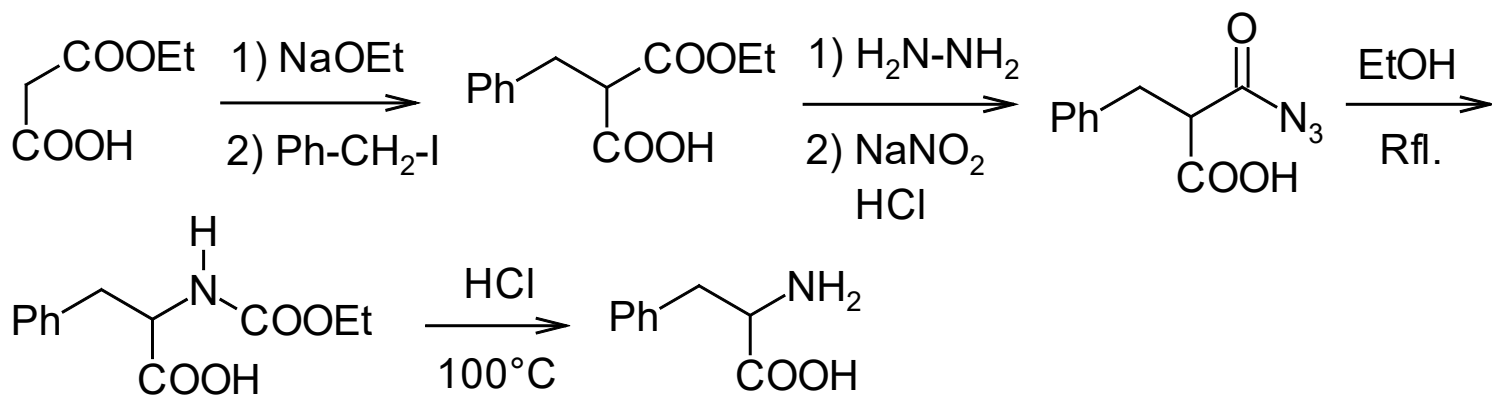


Beispiel 1) Synthese von Isovalin



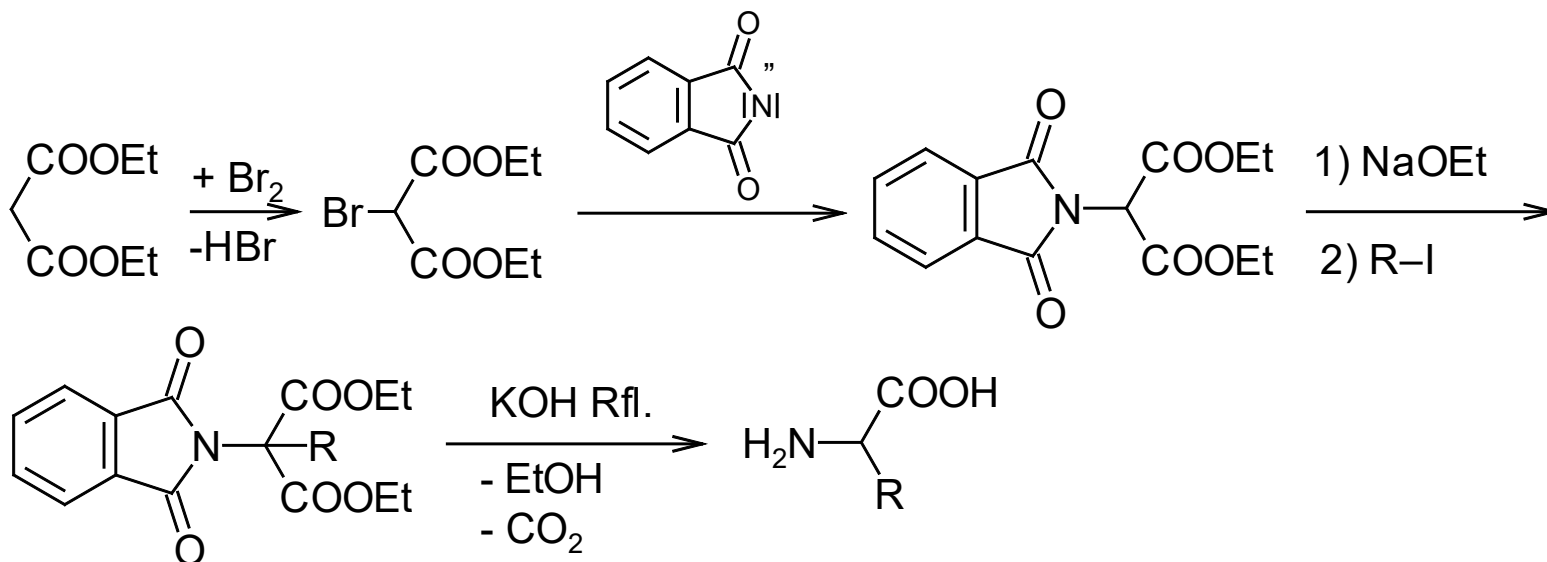
L. Li et al., *J. Chinese. Chem. Soc.* **1942**, 9, 1-40.

Beispiel 2) Synthese von Phenylalanin

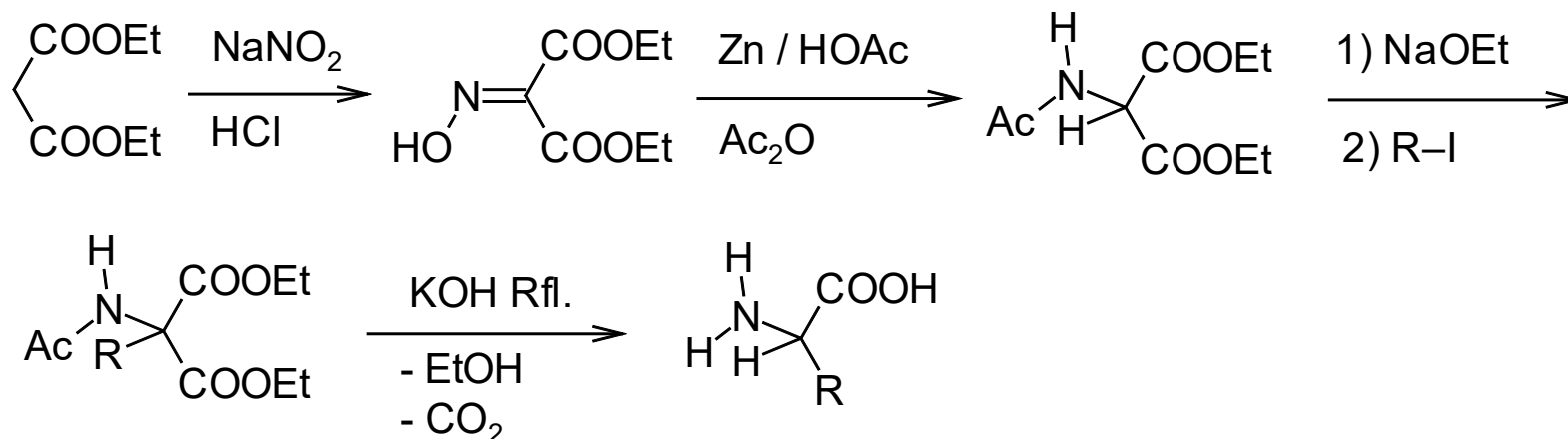


T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1930**, 125, 211-302.

- Verwandte Reaktion: Sørensen-Aminosäure-Synthese

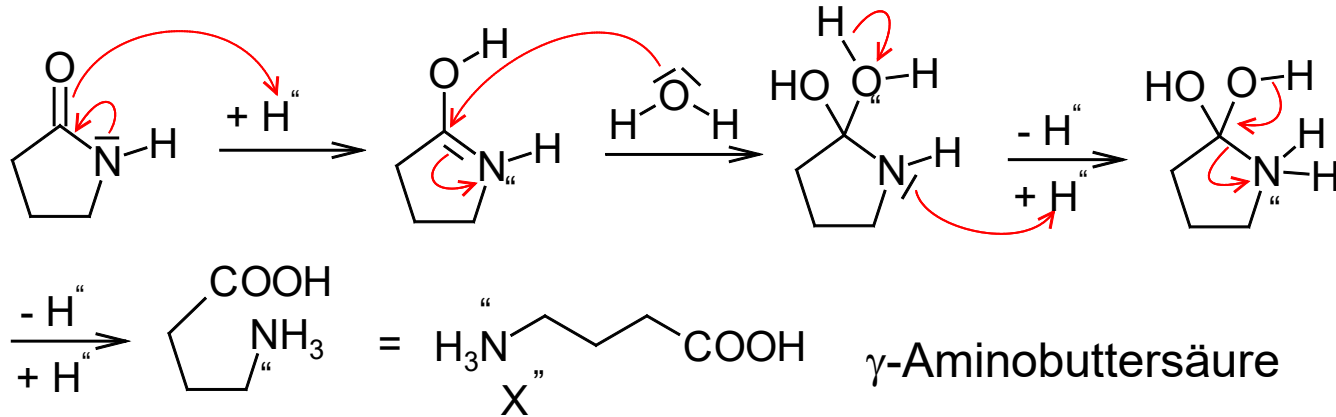


- Verwandte Reaktion: Dunn-Aminosäure-Synthese

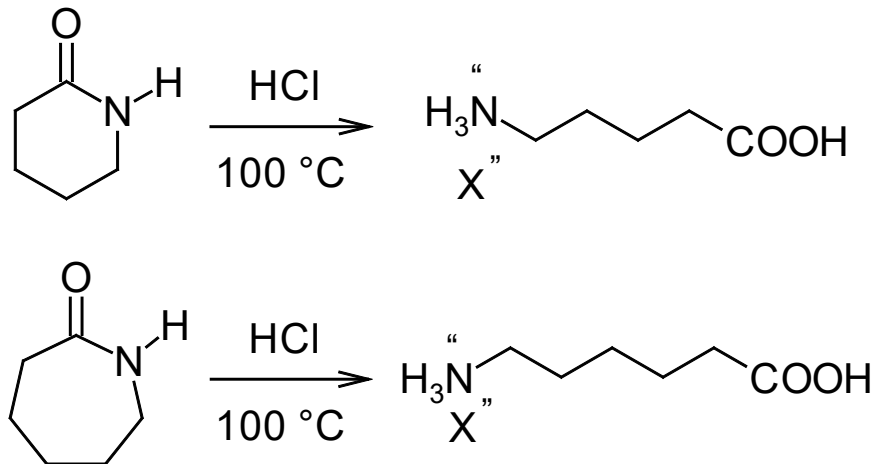


7.5. durch Hydrolyse von Lactamen

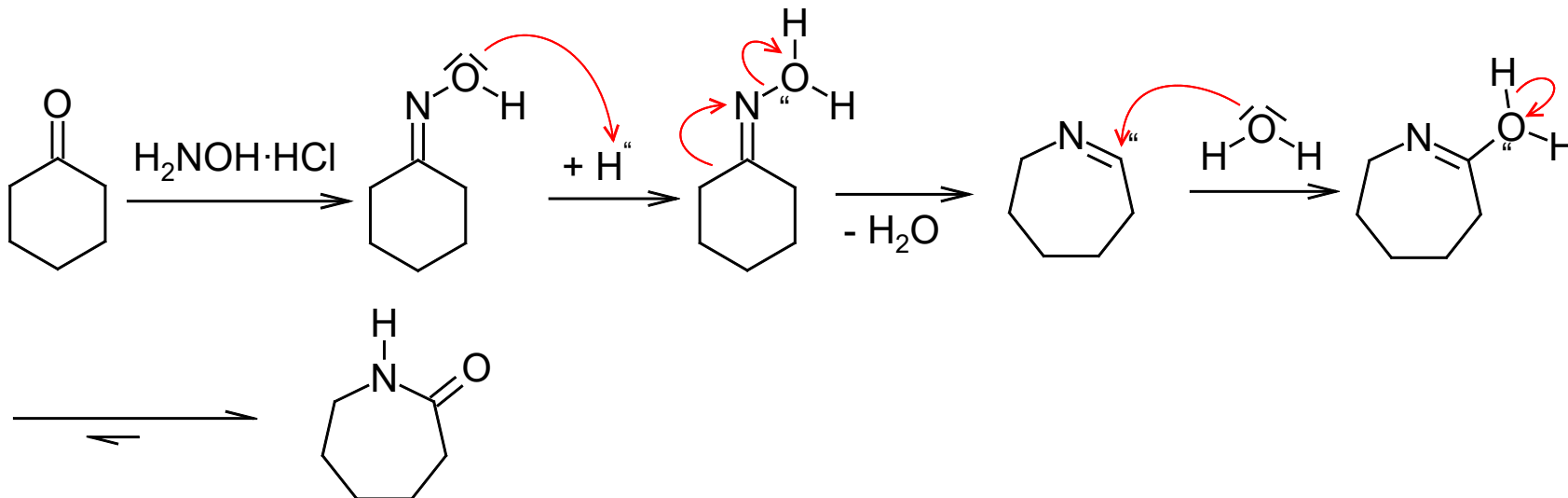
- Wenn man (unverzweigte) Lactame (cyclische Amide) hydrolysiert, erhält man sogenannte ω -Aminosäuren (ω bezeichnet allgemein das letzte C-Atom einer Kette).



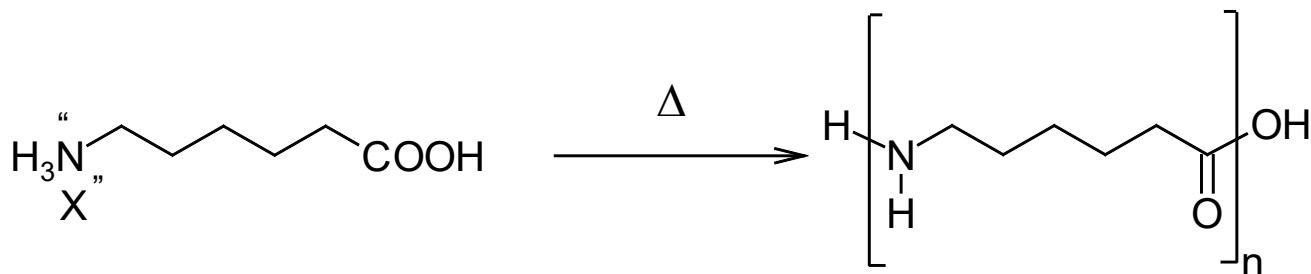
- Analog:



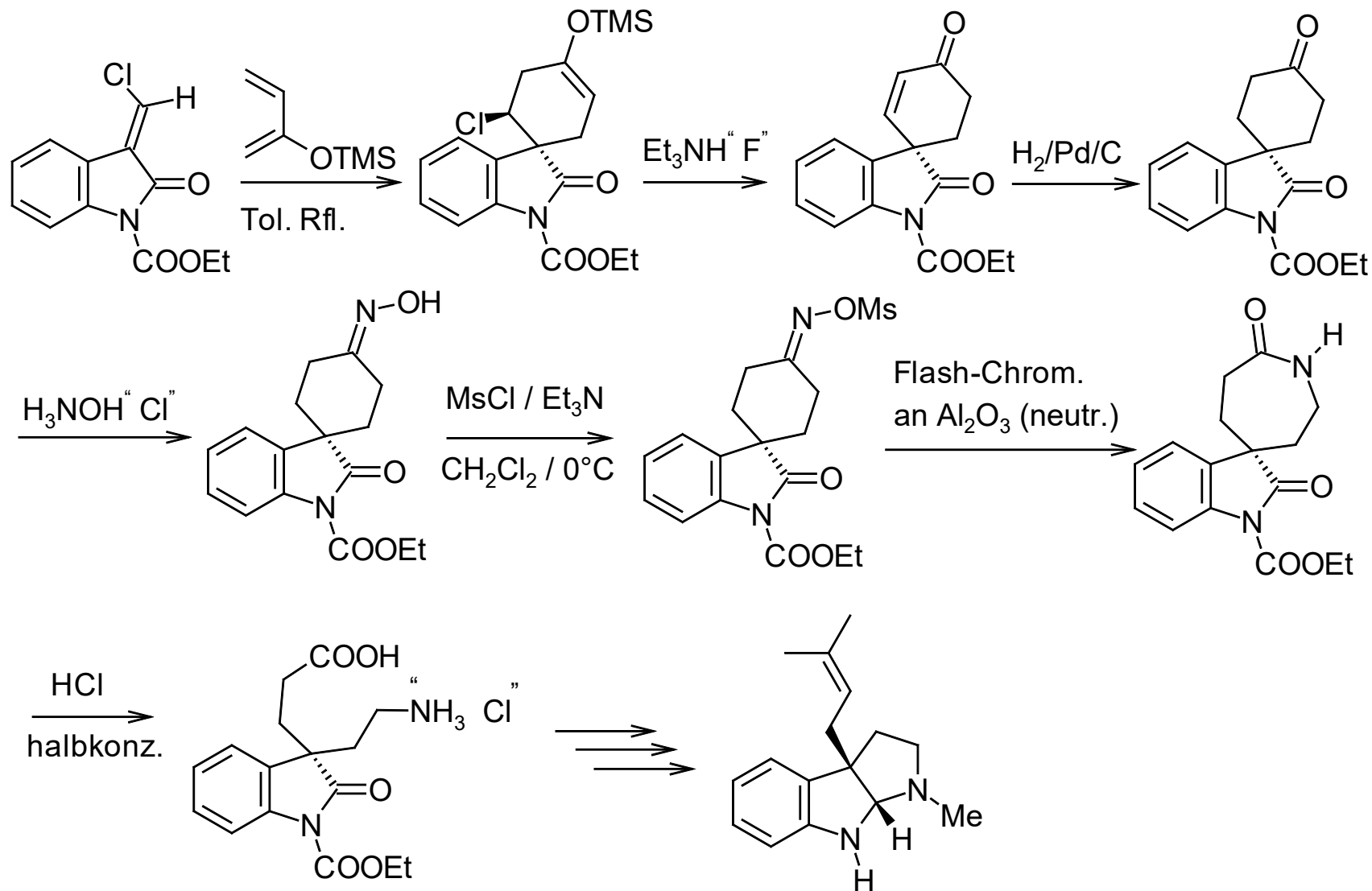
- Wichtig: Lactame müssen leicht herstellbar sein (natürlich nicht aus den entsprechenden Aminosäuren!!!).
- Gute Möglichkeit: Beckmann-Umlagerung. Cyclische Oxime werden säure- oder Lewis-säure-katalysiert in Lactame umgewandelt.



- ϵ -Caprolactam ist das Ausgangsmaterial für **Perlon**.



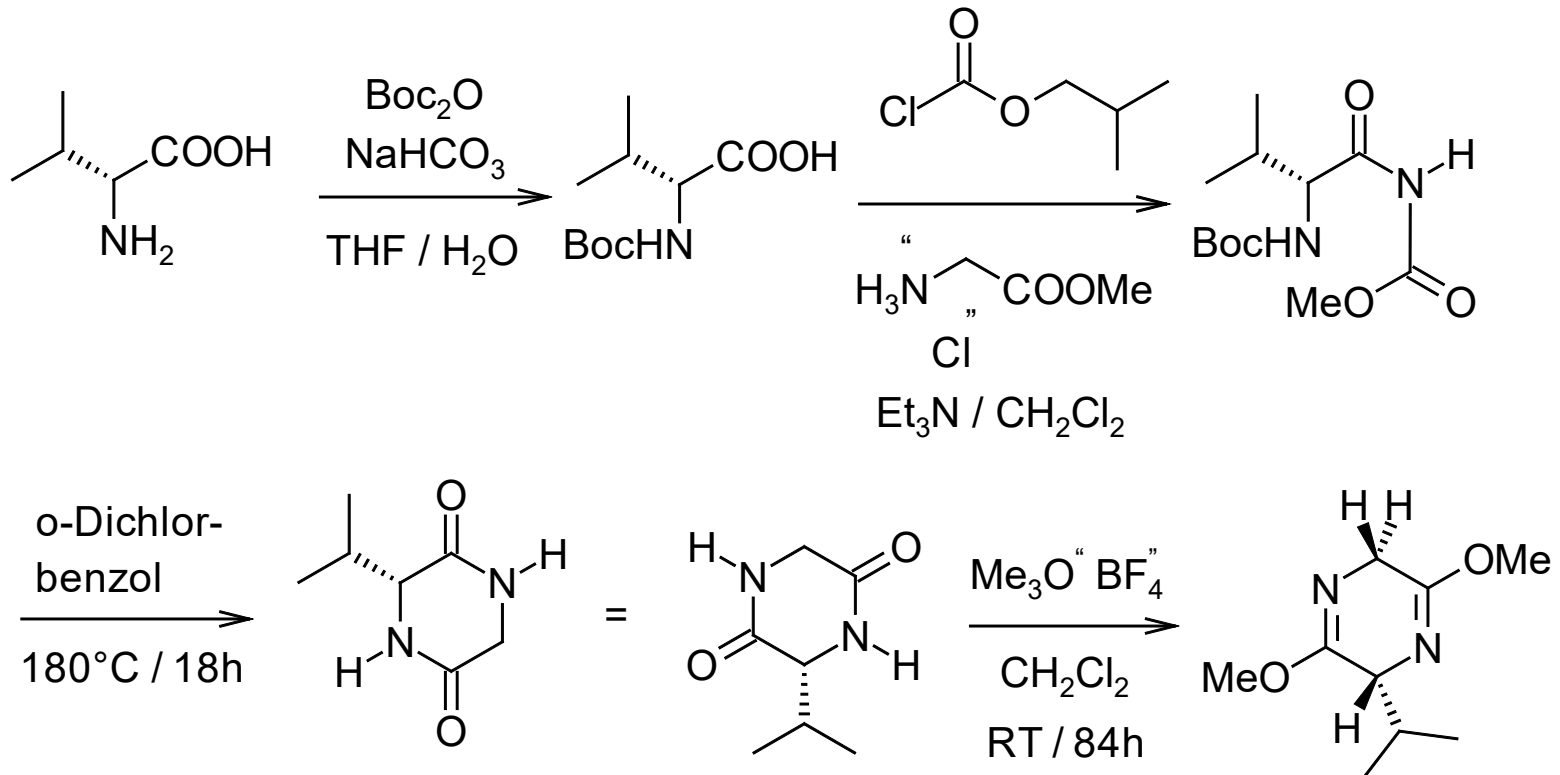
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Alkaloiden aus der Kalabarrbohne



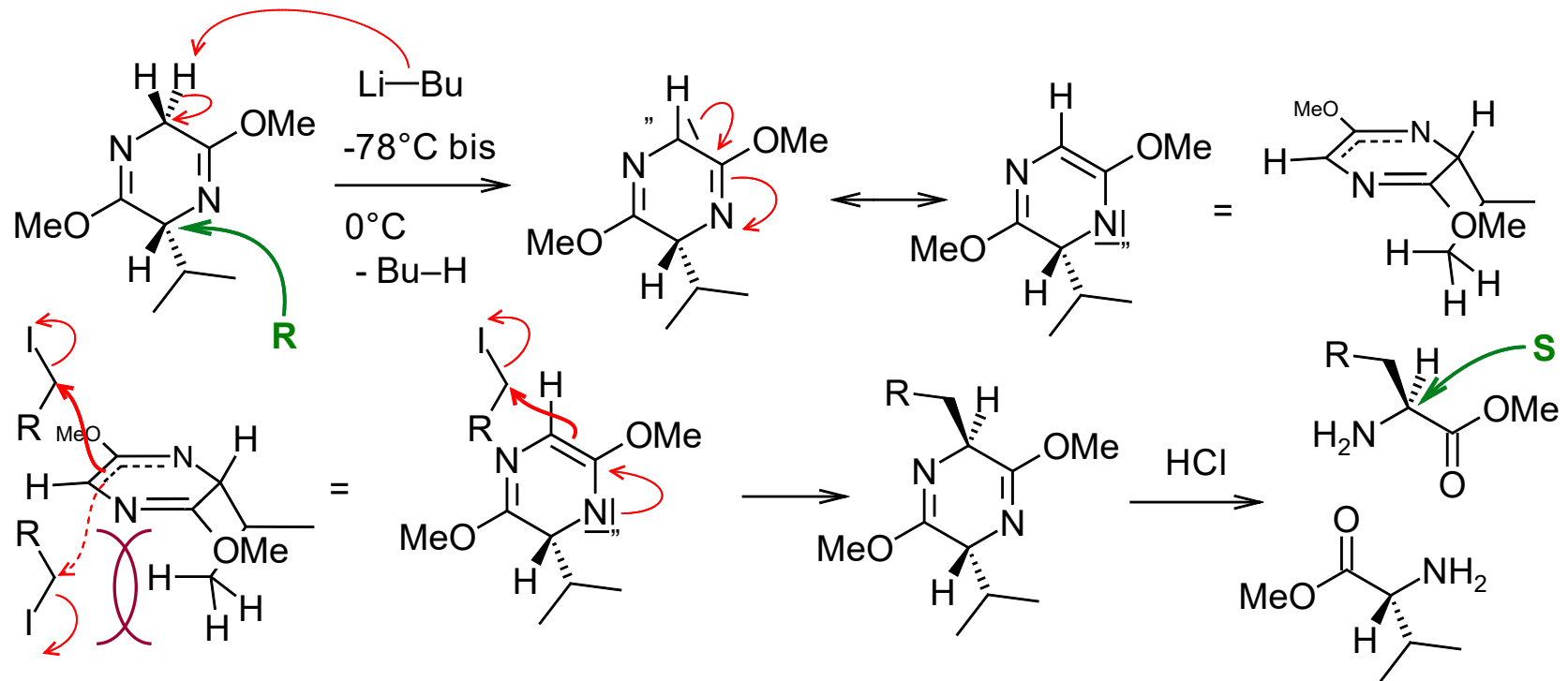
M. L. Gelmi et al., *Tetrahedron* **2009**, 65, 1995-2004.

7.6. durch Schöllkopf-Reaktion

- Schöllkopf und Mitarbeiter haben eine Methode zur Herstellung von *enantiomerenreinen* Aminosäuren entwickelt. Die Idee dahinter war, die Chiralität einer natürlichen Aminosäure auf die neu synthetisierte Aminosäure zu übertragen. Dazu haben sie einen *Bis-ketopiperazin-bis-lactimether* auf der Basis von L- oder D-Valin entwickelt.



- Wichtig: Wenn man den Bislactimether deprotoniert, dann hat das Carbanion (mesomeriestabilisiert!) zwei *diastereotope Seiten* (m.a.W., „oben“ (= trans zur Isopropylgruppe) und „unten“ (= cis zur Isopropylgruppe) kann man unterscheiden. Setzt man z.B. mit einem Alkylierungsmittel um, dann reagiert dieses *bevorzugt von oben*, weil dort die sterische Hinderung geringer ist als beim Angriff von unten.



- Die neue Aminosäure entsteht mit R-Konfiguration, wenn der Bislactimether S-Valin enthalten hat.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Streptid

