

Das zweite Kapitel beschreibt das Konzept der Retrosynthese, die ein mächtiges Werkzeug zur Syntheseplanung darstellt. Im Verlauf des Buchs werden wir immer wieder auf die Retrosynthese zurückgreifen.

- Sie haben die grundlegende Idee, die Syntheseplanung vom Zielmolekül aus zu beginnen und rückwärts auf einfachere, leicht zugängliche Ausgangsmaterialien zurückzuführen, verstanden.
- Sie gehen mit den zentralen Begriffen der Retrosynthese wie „Retron“, „Synthon“ oder „Syntheseäquivalent“ souverän um.
- Sie lernen einige einfache Retrons zu Reaktionen aus der Grundvorlesung kennen und sind in der Lage, diese Retrons als Strukturelemente im Zielmolekül zu erkennen und die zugehörige Reaktion zu ihrer Herstellung in ihre retrosynthetischen Überlegungen einzubeziehen.
- Sie kennen zentrale Regeln der Retrosynthese wie etwa die Ausnutzung von Molekülsymmetrien für maximale Vereinfachungen der Zielmoleküle.

## 2.1 Einführung und Definitionen wichtiger Begriffe

Wenn ein komplizierteres Molekül synthetisiert werden soll, ist es in der Regel nicht klar, welche Ausgangsstoffe man einsetzen sollte. Daher beschreitet man bei der Syntheseplanung oft den umgekehrten Weg. Man startet mit dem Zielmolekül und arbeitet sich rückwärts in Richtung zu einfacheren Bausteinen zurück, bis man Moleküle erreicht hat, die leicht zugänglich sind. Dieses Konzept zu einer effizienten Syntheseplanung wird als Retrosynthese bezeichnet. Dabei sind Umwandlungen einer funktionellen Gruppe in eine andere mitunter zwar nötig, die eigentliche Hauptaufgabe besteht jedoch im Aufbau des Kohlenstoffgerüsts. Sie sehen also, dass Reaktionen zur C–C-Bindungsknüpfung für den organischen Synthetiker

besonders wertvoll und wichtig sind. Das Konzept der Retrosynthese ist inzwischen ausgefeilt, und es gibt eine Reihe von Fachbegriffen, die im Folgenden definiert werden. In der organisch-chemischen Fachliteratur finden sich in der Regel die englischen Begriffe, die daher in Klammern mit angegeben sind.

- **Leicht zugängliches Startmaterial** („readily accessible starting material“): Endpunkt der Retrosynthese und zugleich Startpunkt der eigentlichen Synthese. Ein solches Startmaterial ist kommerziell erhältlich oder über eine möglichst einfache literaturbekannte Synthese herstellbar.
- **Retrosynthetische Analyse** („retrosynthetic analysis“): Identifikation möglicher und sinnvoller Bindungsschnitte im Zielmolekül, die zu effizienten Syntheseschritten und Synthesesequenzen führen. Oft gibt es eine ganze Reihe verschiedener Möglichkeiten, die gegeneinander abgewogen werden müssen.
- **Retrosynthesepfeil** ( $\Rightarrow$ ): Eine Retrosynthese wird im Gegensatz zu einer Synthese durch den gezeigten Retrosynthesepfeil gekennzeichnet.
- **Retron**: Ein Strukturelement im Zielmolekül oder in einer der Zwischenstufen in der Synthese, das sich besonders gut retrosynthetisch zerlegen lässt und in der Synthese entsprechend leicht mit verlässlichen Reaktionen aufzubauen ist. Mit etwas Erfahrung lassen sich aus solchen typischen Retrons oft gute retrosynthetische Strategien ableiten.
- **Synthon**: Ein idealisiertes, oft nicht real erhältliches Synthesefragment. Das Synthon zeigt jedoch, welche Reaktivität an den Positionen benötigt wird, zwischen denen in der Synthese die Bindungsknüpfung stattfindet. Beispielsweise werden Nucleophile mit einer negativen, Elektrophile mit einer positiven (Formal-)Ladung gekennzeichnet, auch wenn die zugehörigen Reagenzien in der Synthese schließlich ungeladen sind und an den Ladungspositionen in den Synthons lediglich nucleophilen oder elektrophilen Charakter haben.
- **Syntheseäquivalent** („synthetic equivalent“): Tatsächlich einsetzbares Reagenz, das einem Synthon entspricht und die erforderliche Reaktivität besitzt.
- **Transformation funktioneller Gruppen** („functional group interconversion“, FGI): Umwandlung einer funktionellen Gruppe in eine andere. In einer Retrosynthese können FGIs erforderlich werden, wenn in einem Schritt eine funktionelle Gruppe A nötig wäre, man aber im nächsten Retrosyntheseschritt eine Gruppe B benötigt. Dann kann eine Transformation  $A \Rightarrow B$  zwischengeschaltet werden. FGIs verlängern allerdings die Synthese durch zusätzliche Schritte mit dem entsprechenden Aufwand und den üblichen Ausbeuteverlusten. Daher sollten sie sparsam eingesetzt werden.
- **Zerlegung** („disconnection“): Retrosynthetisch gedacht ein Bindungsschnitt. In der Synthese erfolgt an dieser Stelle entsprechend eine Bindungsknüpfung.
- **Zielmolekül** („target molecule“): Das gewünschte Endprodukt der Synthese, zugleich der Startpunkt für Überlegungen zur Retrosynthese.

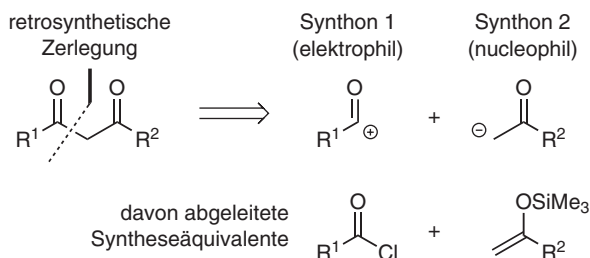
## 2.2 Die Verwendung von Synthons

Ein Synthon ist ein hypothetischer Baustein, der meist nicht als eigenständiges Molekül existiert, sondern nur als gedachte Struktur, welche die jeweilige Reaktivität der in der retrosynthetischen Analyse gefundenen Bausteine widerspiegelt. Synthons sind für die Planungen von Retrosynthesen wichtig, weil sie für den jeweiligen Baustein die benötigte Reaktivität widerspiegeln, ohne sich aber von vornherein auf tatsächlich in der Synthese verwendete Syntheseäquivalente festlegen zu müssen. Zunächst zerlegt man das zu synthetisierende Molekül daher in Synthons. Daraus ergeben sich dann die Syntheseäquivalente, also die erforderlichen Reagenzien. Zu den meisten Synthons gibt es eine ganze Reihe verschiedener möglicher Syntheseäquivalente.

### Beispiel

Im folgenden Beispiel der Synthese eines unsymmetrisch substituierten Diketons (Abb. 2.1) ist das Säurechlorid am Carbonyl-C-Atom elektrophil, während der Silylenolether ein verstecktes Enolat, also ein Nucleophil, darstellt. Beide können unter Lewis-Säure-Katalyse miteinander zur Reaktion gebracht werden. Die unsymmetrische Substitution kann durch eindeutige Zuordnung von Nucleophil und Elektrophil gewährleistet werden. Retrosynthetisch gedacht schneidet man das Zielmolekül wie gekennzeichnet und erhält zunächst die beiden gezeigten Synthons, für die dann entsprechende Syntheseäquivalente gefunden werden müssen.

Man kann nucleophile und elektrophile Synthons nach ihrer Reaktivität in Donoren (abgekürzt mit *d*; nucleophiles Reaktionszentrum) und Akzeptoren (abgekürzt mit *a*; elektrophiles Reaktionszentrum) einteilen. Die folgende Hochzahl definiert den Abstand vom Heteroatom einer funktionellen Gruppe (Abb. 2.2), das selbst die Nummer 0 bekommt. Einige typische Synthons sind in Tab. 2.1 mit ihrer Klassifizierung zusammengestellt.



**Abb. 2.1** Eine einfache Retrosynthese für das gezeigte 1,3-Diketon, die benötigten Synthons und geeignete Syntheseäquivalente



**Abb. 2.2** Einteilung von Synthons nach dem Abstand vom Heteroatom einer funktionellen Gruppe

**Tab. 2.1** Beispiele für Donor- und Akzeptorsynthons und passende Reagenzien

Synthon-Typ	Beispiel-Synthon	Passendes Reagenz
d <sup>1</sup>		KCN
d <sup>2</sup>		$\text{CH}_3\text{CHO}$ , Base
d <sup>3</sup>		
d <sup>4</sup>		Base
a <sup>1</sup>		Säure
a <sup>2</sup>		
a <sup>3</sup>		
a <sup>4</sup>		

**Übung 2.1**

- Geben Sie für jedes der in Tab. 2.1 aufgeführten Synthons eine Reaktion an, in der sie eine Rolle spielen, und formulieren Sie den jeweiligen Mechanismus im Detail.
- Zum Knobeln: Wieso ist das Hydrazon in Zeile 3 ein  $d^3$ - und das Cyclopropylketon in der letzten Zeile ein  $a^4$ -Syntheseäquivalent? Formulieren Sie jeweils die Mechanismen der Reaktionen dieser beiden Verbindungen mit einem allgemeinen Elektrophil ( $E^+$ ) bzw. Nucleophil ( $Nu^-$ ).

**2.3 Einige typische Retrons**

Retrons sind Strukturelemente im Zielmolekül, die als Produkt typischer Reaktionen aufgebaut werden können und damit umgekehrt auf mögliche retrosynthetische Zerlegungen hinweisen. Viele Retrons werden wir erst in den späteren Kapiteln kennen lernen. Einige sind Ihnen aber bereits geläufig, auch wenn Sie sie bislang nicht als Retrons wahrgenommen haben. Zur Illustration des Konzepts sind einige Beispiele in Tab. 2.2 zusammengestellt. Für den organischen Synthetiker ist es sehr hilfreich, sich immer wieder solche typischen Strukturelemente einzuprägen, um sie in einem Zielmolekül schnell wiederzuerkennen und so rasch gute Ideen für die retrosynthetische Analyse des Zielmoleküls zu gewinnen.

**Übung 2.2**


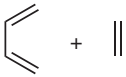

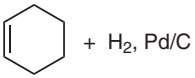
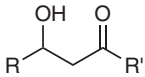

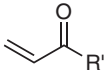


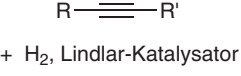
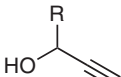
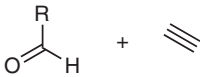
- In Tab. 2.2 sind direkt die Syntheseäquivalente angegeben. Formulieren Sie die zugehörigen Synthons.
- Formulieren Sie die Reaktionsmechanismen der jeweiligen Reaktionen, soweit Sie sie in Ihrer Grundvorlesung zur Organischen Chemie kennengelernt haben.

**2.4 Erste einfache Beispiele****Beispiel 1: Synthese von 2-Phenylelessigsäure**

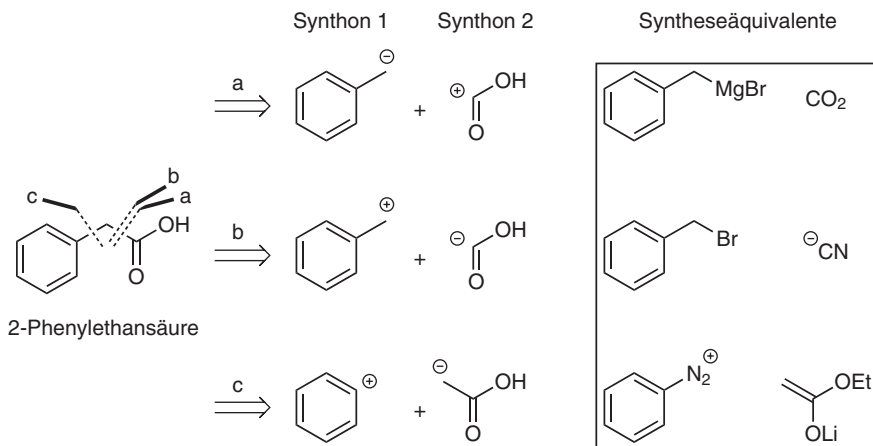
Abb. 2.3 zeigt drei mögliche Zerlegungen von 2-Phenylelessigsäure mit ihren jeweils eigenen Synthons und den dazugehörigen Syntheseäquivalenten.

Die Zerlegung (a) mündet schließlich in eine Grignard-Reaktion. Diese beginnt mit der Umsetzung von Benzylbromid mit Magnesium, an die sich die Umsetzung des so gebildeten Grignard-Reagenzes mit  $CO_2$  aus Trockeneis anschließt. Der Weg (b) entspräche einer  $S_N$ -Reaktion des Benzylbromids mit Cyanid, gefolgt von einer Hydrolyse des Nitrils unter sauren Bedingungen. Die letzte Variante (c) wäre eine dreistufige Synthesesequenz: Herstellung des Diazoniumsalzes, Reaktion mit dem entsprechenden Esterenolat und anschließende Verseifung des Esters.

**Tab. 2.2** Einige Beispiele für Retrons, ihre retrosynthetische Zerlegung und die ihnen typischerweise zugeordneten Reaktionen

Retron		Retrosynthetische Zerlegung	Zugeordnete Reaktion
	$\Rightarrow$		Diels-Alder-Reaktion
Cyclohexenring		Dien und Dienophil	
	$\Rightarrow$		Katalytische Hydrierung nach einer Diels-Alder-Reaktion
Cyclohexanring		Cyclohexen und Wasserstoff	
	$\Rightarrow$		Aldol-Reaktion (basische Bedingungen)
β-Hydroxycarbonylverbindung		Aldehyd und Enolat	
	$\Rightarrow$		Aldol-Kondensation (Saure Bedingungen mit direkter Eliminierung von Wasser)
α,β-ungesättigte Carbonylverbindung		Aldehyd und Enol	
	$\Rightarrow$		Katalytische Hydrierung mit reaktivitätsvermindertem Katalysator
(Z)-Doppelbindung		Alkin und Wasserstoff	
	$\Rightarrow$		Nucleophile Addition
Propargylalkohol		Carbonylverbindung und terminales Alkin	

Wenn Sie beurteilen sollen, welche der drei Varianten die beste ist, müssen Sie nicht nur die Kürze der Synthese einbeziehen. Bei komplexeren Molekülen mit basenlabilen funktionellen Gruppen verböte sich beispielsweise die Grignard-Variante, bei komplexeren Molekülen mit säurelabilen Gruppen die Nitrilhydrolyse.



**Abb. 2.3** Drei verschiedene Retrosynthesemöglichkeiten für die Herstellung von 2-Phenylethansäure

Ebenso könnte ein Sicherheitsaspekt wichtig sein, wenn Sie z. B. einen Praktikumsversuch planen. Hier würden Sie vielleicht die Herstellung des Diazoniumsalzes vermeiden wollen. Die beste Syntheseroute ergibt sich also immer auch unter Einbeziehung des gesamten Kontexts, in dem die Synthese steht.

### Übung 2.3

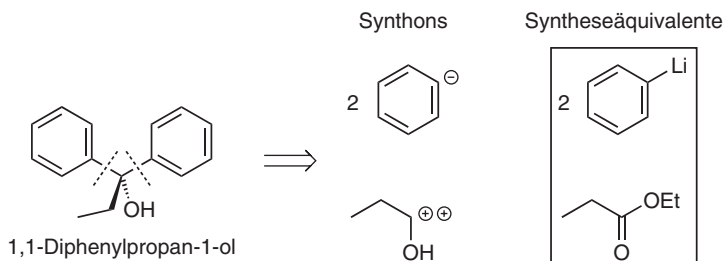
Formulieren Sie zu den drei gezeigten Retrosynthesen die detaillierten Syntheserouten.

### Beispiel 2: Synthese von 1,1-Diphenyl-1-propanol

1,1-Diphenylpropan-1-ol (Abb. 2.4) kann unter Ausnutzung der Molekülsymmetrie elegant zerlegt werden. Dabei ist Phenyllithium als Äquivalent für das Phenylanion kommerziell erhältlich, sodass eine zusätzliche Synthesestufe zur Herstellung des metallorganischen Reagenzes vermieden wird. Ethylpropanoat eignet sich zur doppelten nucleophilen Addition, da nach dem Angriff des ersten Phenylanions Ethanolat als Abgangsgruppe abgespalten wird. Dabei entsteht 1-Phenylpropan-1-on, an das ein zweites Phenylanion unmittelbar addieren kann. Mit dieser Strategie erreichen Sie also durch Ausnutzung der Symmetrie eine schnelle Vereinfachung des C-Gerüsts.

### Übung 2.4

Machen Sie alternative Vorschläge für Retrosynthesen dieses Moleküls und bewerten Sie sie im Vergleich zur dargestellten retrosynthetischen Analyse. Warum ist die doppelt benzyliche Position im Zielmolekül prädestiniert, in den Edukten einem Elektrophil zu entsprechen, während es eher schwierig ist, ein Nucleophil an dieser Stelle in Synthesen einzusetzen?



**Abb. 2.4** Ausnutzung der Molekülsymmetrie für eine maximale retrosynthetische Vereinfachung des Molekülgerüsts

### Beispiel 3: Zweistufige Synthese von 1,4-Di-(cyclohex-3-enyl)-but-2-in-1,4-diol

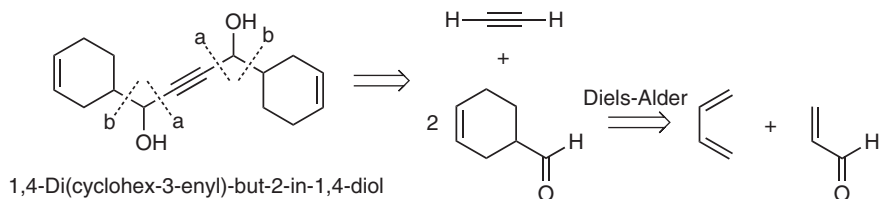
Im folgenden Molekül können Sie wiederum die Symmetrie ausnutzen (Abb. 2.5). Dabei ist die Zerlegung (a) effizienter als Variante (b). Der Cyclohexenring kann sehr leicht durch eine Diels-Alder-Reaktion aufgebaut werden (siehe Tab. 2.2), die insbesondere dann gut verläuft, wenn das Dienophil einen elektronenziehenden Substituenten trägt. In diesem Fall ist dies die in Konjugation zur Doppelbindung des Dienophils stehende Aldehydgruppe. Ein Schnitt entlang (b) ist nicht unmöglich; die Synthese der Vorläufersubstanzen ist aber schwieriger zu bewerkstelligen.

#### Übung 2.5

- Geben Sie auch für diese Retrosynthese die Synthons und den Syntheseweg an. Ein Aldehyd reagiert nicht bereitwillig mit einem Alkin. Welches zusätzliche Reagenz benötigen Sie, um den letzten Schritt der Synthese erfolgreich durchzuführen?
- Bei der gezeigten Retrosynthese gibt es ein Selektivitätsproblem. Analysieren Sie, wie viele verschiedene Produkte im letzten Syntheseschritt entstehen können und welche dies sind.

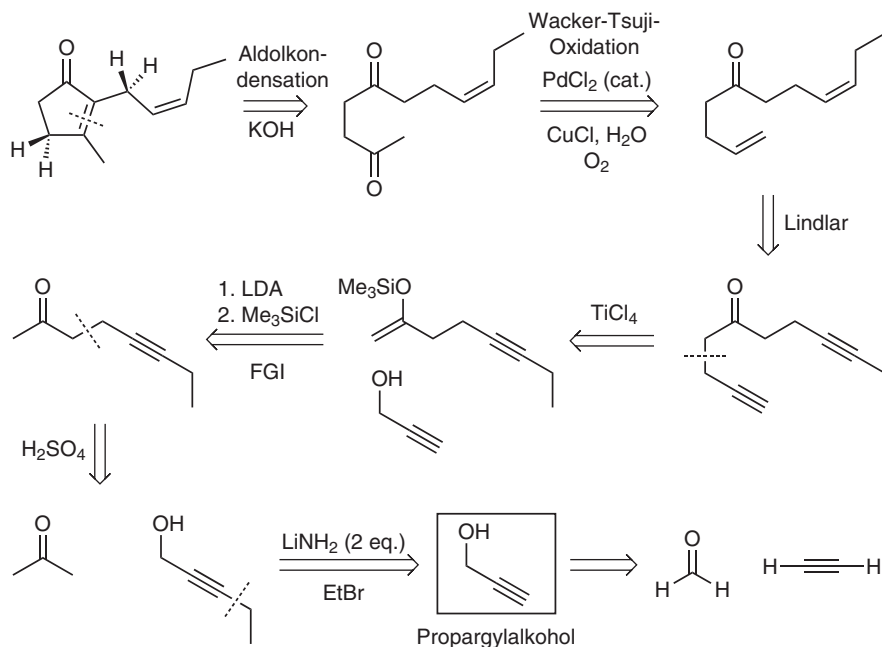
### Beispiel 4: Mehrstufige Synthese des Naturstoffs (Z)-Jasmon

Als Beispiel für eine schon etwas aufwendigere, da mehrstufige Retrosynthese mag die Synthese von (Z)-Jasmon dienen (Abb. 2.6). Sie ist aber immer noch recht



**Abb. 2.5** Zweistufige Retrosynthese von 1,4-Di-(cyclohex-3-enyl)-but-2-in-1,4-diol





**Abb. 2.6** Mehrstufige Retrosynthese von (Z)-Jasmon

einfach, weil (Z)-Jasmon z. B. kein Stereozentrum enthält und deswegen keine asymmetrische Synthese erfordert.

Vermutlich hätten Sie nicht auf Anhieb die sehr einfachen Bausteine hinter dieser Synthese identifiziert: zwei Moleküle Formaldehyd, ein Molekül Aceton, zwei Ethinmoleküle und ein Molekül Bromethan. Die retrosynthetischen Zerlegungen von C–C-Bindungen sind jeweils als gestrichelte Linien eingetragen.

(Z)-Jasmon enthält eines der in Tab. 2.2 gezeigten Recons, nämlich das  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Keton im Fünfring. Hier lässt sich also ein erster Zerlegungsschritt identifizieren, der einer Aldolkondensation entspricht. Dieser erste Schritt ist insofern bemerkenswert, als hier der Ring retrosynthetisch geöffnet wird. Für in der Syntheseplanung Unerfahrene mag die Versuchung groß sein, das Ringgerüst intakt zu lassen und in geeigneter Weise zu substituieren – zumal Cyclopentenon kommerziell zu niedrigen Preisen erhältlich ist.

Durch retrosynthetische Ringöffnung erhalten wir am neuen Kettenende ein Methylketon, das in einer Wacker-Tsuji-Oxidation aus einem terminalen Alken erhältlich ist, ohne dass die doppelt substituierte C=C-Doppelbindung, die ja auch noch in der Zwischenstufe vorhanden ist, angegriffen wird. In diesem Schritt erkennen Sie, dass es häufig Selektivitätsprobleme geben kann, wenn zwei gleiche funktionelle Gruppen in einer Synthesestufe vorhanden sind. Solche Selektivitätsprobleme zu lösen ist ebenfalls Aufgabe der Syntheseplanung.

Sie setzt ein fundiertes Detailwissen beispielsweise über Reaktivitätsabstufungen voraus. Hier ist die höher substituierte Doppelbindung reaktionsträge genug, um eine ausreichende Selektivität zu erzielen.

(Z)-Doppelbindungen lassen sich sehr leicht durch Lindlar-Hydrierung aus den entsprechenden Alkinen gewinnen. Auch dieses Retron findet sich bereits in Tab. 2.2. Dadurch, dass die Zwischenstufe zwei Alkene enthält, erhält man retrosynthetisch auch zwei Dreifachbindungen in diesem Retrosyntheseschritt. Da die zweite Doppelbindung endständig ist, kann sie ebenfalls retrosynthetisch auf ein Alkin zurückgeführt werden, ohne dass man hier die Bildung von (*E*)/(*Z*)-Isomeren beachten muss.

Das Molekül ist nun symmetrisch aufgebaut, wenn man einmal von der endständigen Ethylgruppe absieht, die nur an einem Ende angeknüpft ist. Man kann also die beiden Seitenketten analog zueinander aus gemeinsamen Bausteinen aufbauen. Hier ist die Schlüsselkomponente ein Propargylalkohol, der kommerziell erhältlich ist, aber auch seinerseits wieder aus noch einfacheren Bausteinen, nämlich Formaldehyd und Ethin, aufgebaut werden kann und ebenfalls eines der Retrons in Tab. 2.2 darstellt.

Auch wenn es keine Symmetrie ist, die die direkte Knüpfung mehrerer C–C-Bindungen in einem Syntheseschritt erlaubt, ist auch eine solche Pseudosymmetrie vorteilhaft, da einige Reaktionsschritte nun mehrfach vorkommen, z. B. der nucleophile Angriff des Acetylids auf Formaldehyd. Das spart Optimierungsschritte, weil oft die optimalen Bedingungen bei ähnlichen Reaktionen ebenfalls ähnlich sind und die für eine Reaktion ermittelten Reaktionsbedingungen daher auf eine leicht variierte Reaktion analog übertragbar sind.

---

### Übung 2.6

- Die Retrosynthese von Jasmon ist in Abb. 2.6 der Einfachheit halber direkt in Form von Syntheseäquivalenten gezeigt. Formulieren Sie die Syntheschritte der einzelnen Schritte.
- Diskutieren Sie Vor- und Nachteile verschiedener alternativer Reihenfolgen von Syntheseschritten. Welche Selektivitätsprobleme ergeben sich möglicherweise?
- Formulieren Sie die zugehörige Synthese im Detail. Wäre es nicht besser, die beiden letzten Schritte in umgekehrter Reihenfolge abzuarbeiten und zuerst das Ethin mit Ethylbromid zu alkylieren und dann erst die Reaktion mit Formaldehyd durchzuführen?
- Probieren Sie sich einmal an der Entwicklung einer eigenen alternativen Retrosynthese.

---

## 2.5 Regeln für gute Retrosynthesen

Aus den Beispielen können wir eine Reihe von Regeln ableiten, die helfen sollen, effiziente Retrosynthesen zu entwickeln:

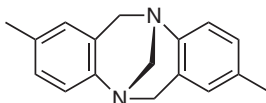
- **Möglichst wenige Schritte:** Je kürzer der Syntheseweg, desto weniger Ausbeuteverlust und desto weniger Arbeitsaufwand. In der großtechnischen Produktion eines Stoffs gehen kurze Synthesen in der Regel mit spürbar geringeren Kosten einher.
- **Möglichst wenige FGIs:** Die Umwandlungen einer funktionellen Gruppe in eine andere helfen beim Aufbau des Kohlenstoffgerüsts nicht. Sie sind mitunter unumgänglich, günstig ist es aber, möglichst wenige solche Transformationen einzuplanen und so zusätzliche Syntheseschritte zu vermeiden.
- **Möglichst starke Vereinfachung und Ausnutzung von Symmetrien:** Das Zielmolekül und auch die Zwischenstufen der Retrosynthese sollten möglichst in annähernd gleich große Teile zerlegt werden. Das führt zu einer raschen Vereinfachung und hilft, kurze Routen zu finden. Unter Ausnutzung von Symmetrien können oft besonders deutliche Vereinfachungen erreicht werden. Auch hierdurch verringert sich die Zahl erforderlicher Syntheseschritte.
- **Schlüssige Mechanismen:** Auch wenn manche Synthons eher ungewöhnlich erscheinen mögen, kann es gut geeignete Syntheseäquivalente geben. Jeder Schritt einer Retrosynthese sollte einen schlüssigen Mechanismus besitzen. Ist das nicht der Fall, kann es passieren, dass Sie erst mühsam die benötigte Reaktivität „einbauen“ müssen, was zu Umwegen in den Synthesen führt. Ungewöhnliche Synthons sind in Ordnung, wenn sie typischen Intermediaten in den Mechanismen der beteiligten Reaktionen entsprechen. An dieser Regel wird deutlich, wie Reaktionsmechanismen und Synthesepanung zusammenhängen.
- **Vorzugsweise konvergente Synthesen:** Sie können Moleküle in einer *linearen* Synthesesequenz aufbauen, die sich Schritt für Schritt vorarbeitet. Man arbeitet dann alle Reaktionen in Folge ab:  $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E$  etc. Bei jedem Schritt kommt es zu Ausbeuteverlusten, was diese Sequenz mühsam werden lässt. Besser und in Einklang mit der Regel der stärksten Vereinfachung ist die Strategie, ein Molekül *konvergent* herzustellen, also erst einen Baustein C durch  $A \rightarrow B \rightarrow C$ , einen zweiten Baustein F durch  $D \rightarrow E \rightarrow F$ . Wenn beide Bausteine auf kurzen Wegen fertiggestellt sind, werden sie durch die Reaktion  $C + F \rightarrow G$  zum Endprodukt zusammengefügt. Natürlich hängt es von der genauen Struktur des Zielmoleküls ab, ob sich ein solches Vorgehen realisieren lässt oder eine lineare Synthese unumgänglich ist. Auch sind Kupplungen größerer Molekülfragmente am Ende einer Synthese nicht immer effizient und gestalten sich mitunter schwierig. Wenn beispielsweise abzusehen ist, dass die Verknüpfungsstelle zweier größerer Fragmente sterisch stark abgeschirmt sein wird, ist eine konvergente Synthese möglicherweise nicht vorteilhaft.
- **Möglichst von vornherein stereokontrolliert arbeiten:** Wenn Sie es mit chiralen Molekülen zu tun haben, ist es sinnvoll, direkt stereokontrolliert zu arbeiten. Bei jedem Schritt, bei dem ein Racemat gebildet wird, obwohl ein stereochemisch einheitliches Produkt gesucht wird, wird die Hälfte der Ausbeute verworfen. Diese Regel haben wir in der oben gezeigten Synthese des 2-Butin-1,4-diols verletzt, da das Produkt in Form von drei Stereoisomeren (ein Enantiomerenpaar und eine *meso*-Form) gebildet wird. Allerdings ist die

Diels-Alder-Reaktion häufig eine gute Reaktion zur simultanen Kontrolle der relativen Stereochemie an bis zu vier Stereozentren.

## 2.6 Trainingsaufgaben

### Aufgabe 2.1

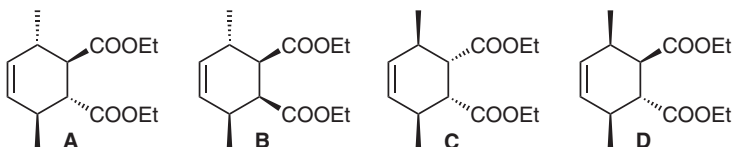
- a) Das folgende Molekül, die Träger-Base, hat einige Berühmtheit als chirale Base erlangt. Identifizieren Sie die Chiralitätselemente.



- b) Warum kommt es in diesem Molekül im Gegensatz zu Ethylmethylpropylamin nicht zu einer schnellen Racemisierung?
- c) Wenn Sie die Träger-Base mit einer Spur Säure umsetzen, kommt es zu einer langsamen Racemisierung. Formulieren Sie einen detaillierten Mechanismus, wie die Racemisierung erfolgen könnte.
- d) Versuchen Sie sich, basierend auf Ihren Kenntnissen aus der Grundlagenvorlesung der Organischen Chemie, einmal an der Entwicklung einer Retrosynthese für dieses Molekül. Tipp: Es werden nur zwei Edukte benötigt, die in einer sauer katalysierten vielschrittigen Eintopfsynthese zur Träger-Base reagieren. Formulieren Sie die in der Synthese ablaufenden Mechanismen in allen Einzelschritten. Falls mesomeriestabilisierte Intermediate gebildet werden, zeichnen Sie bitte auch alle mesomeren Grenzformeln. Welche wichtige Rolle haben die beiden Methylgruppen für den Erfolg Ihrer Synthesestrategie? Welche Nebenreaktionen können in Abwesenheit der Methylgruppen in Ihrer Synthese auftreten?

### Aufgabe 2.2

- a) Das folgende Molekül **A** besitzt vier Stereozentren. Wie viele Stereoisomere sollte es demnach eigentlich haben, und warum gibt es tatsächlich weniger? Wie viele Stereoisomere sind es?



- b) Zeichnen Sie dieses Molekül so, dass seine räumliche Struktur klar ersichtlich ist. Schlagen Sie zuvor nach, in welcher Konformation Cyclohexene (nicht Cyclohexane) vorliegen. Welche Konformation ist die energetisch günstigste und warum?
- c) Geben Sie eine Retrosynthese an. Identifizieren Sie dafür ein gutes Retron. Ein einziger Retrosyntheseschritt sollte reichen, um das Molekül auf zwei einfache, käufliche Bausteine zurückzuführen.
- d) Die Reaktion, die Sie in Ihrer Retrosynthese einsetzen, sollte eine weitgehende Kontrolle der vier Stereozentren erlauben. Sie sollten eine Reaktion finden können, in der nur ein Racemat gebildet wird, während alle anderen Stereoisomere dagegen nicht entstehen. Die stereochemische Kontrolle ist ein wichtiger Punkt bei der Entwicklung von Retrosynthesen; hier haben Sie ein erstes Beispiel. Welche Konfiguration wählen Sie für die Edukte?
- e) Wenn Sie diese Aufgabe gemeistert haben, können Sie auch durch geeignete Wahl der Edukte die anderen Stereoisomere **B–D** leicht mit der gleichen Reaktion herstellen. Geben Sie die Edukte jeweils in der richtigen Konfiguration an. Mit Ausnahme von **C** entstehen sie ebenfalls wieder als Racemate. Warum? Und warum bildet sich einzig bei **C** kein Racemat?