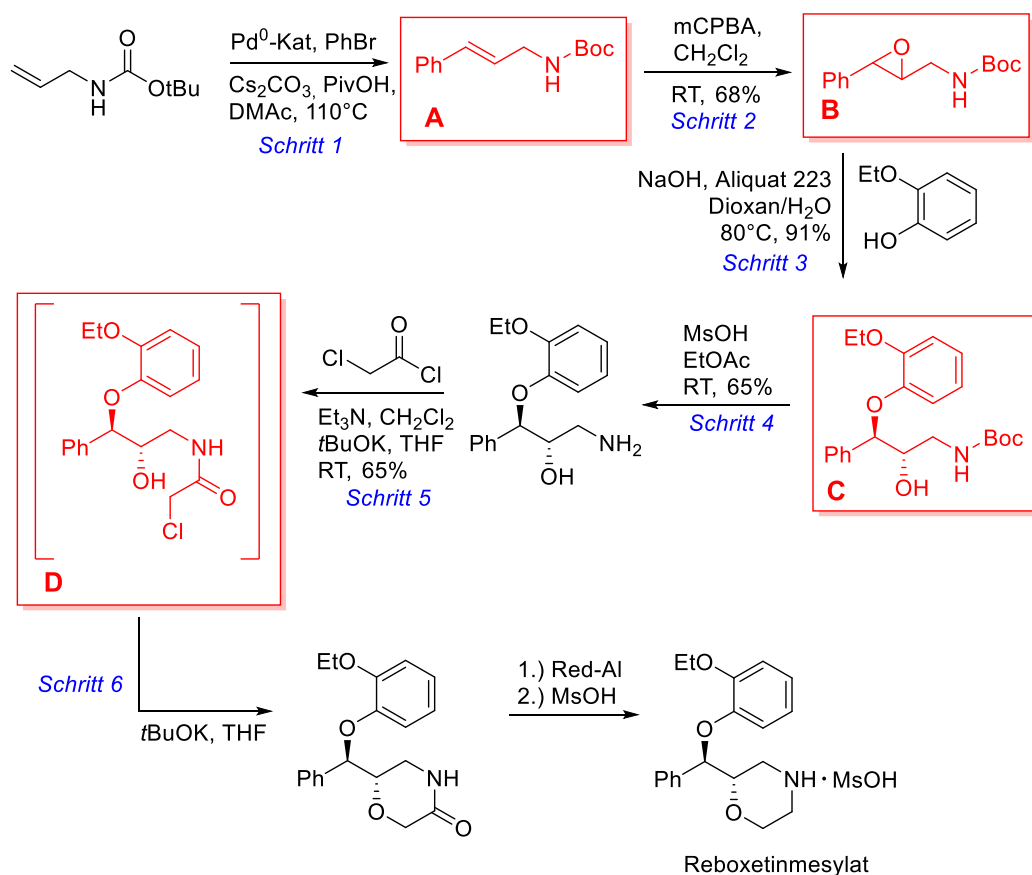


Übungsblatt 6– Lösungen

1. Die folgende Synthese zeigt die Herstellung des Wirkstoffs Reboxetin (Norephedrin-Reuptake-Inhibitor, NRI) von Pfizer mithilfe einer Heck-Kupplung. Vervollständigen Sie die Strukturen der Syntheseintermediate! (*Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27, e202400079)



Schritt 1: Heck-Reaktion (monosubstituiert, trans-selektiv)

Schritt 2: Epoxidierung

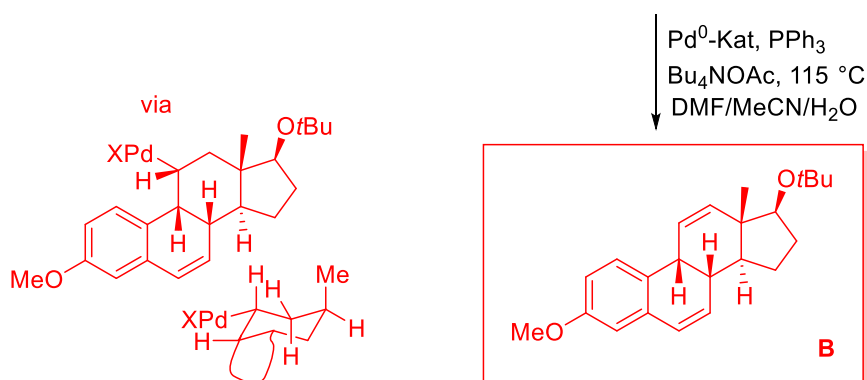
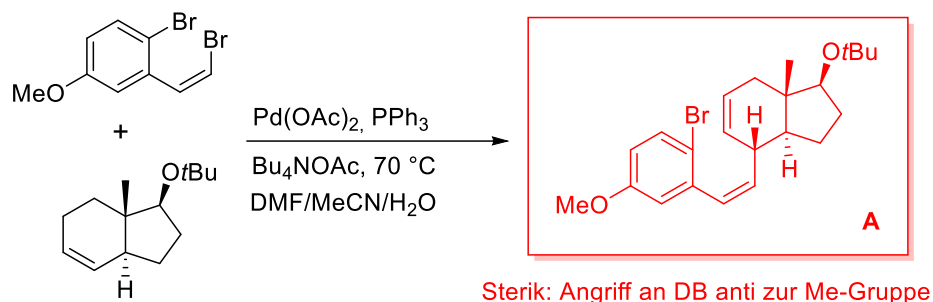
Schritt 3: Etherbildung durch regioselektive basenkatalysierte Ringöffnung (S_N2 , Phasentransferkatalyse)

Schritt 4: Abspaltung der Boc-PG unter sauren Bedingungen

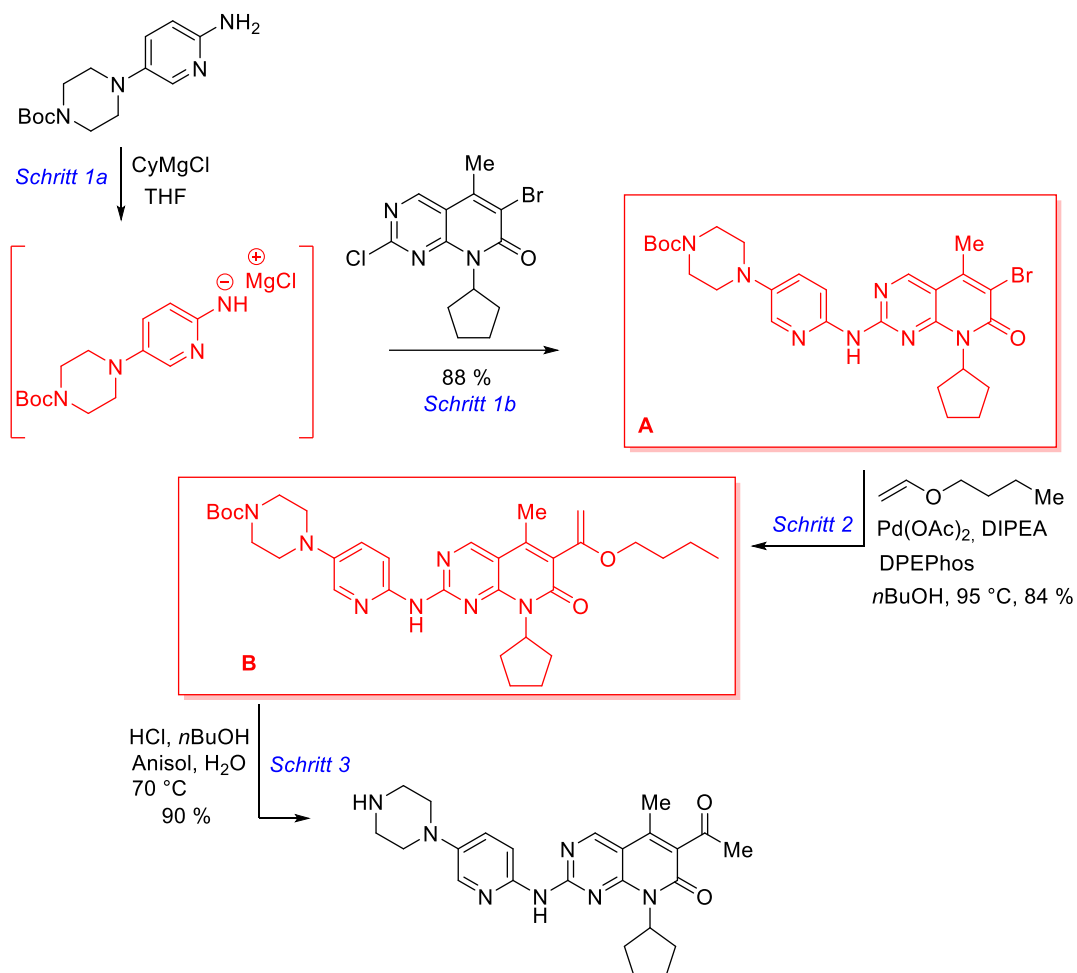
Schritt 5: Amidbildung mit Säurechlorid (in situ)

Schritt 6: Ringschluss durch S_N2 ; findet teilweise vermutlich bereits in Schritt 4 statt (in situ)

2. Geben Sie das Produkt der beiden folgenden sukzessiven Heck-Reaktionen an:
(*Pure Appl. Chem.* **2010**, 82, 1375)



3. Vervollständigen Sie die folgende Synthesesequenz zur Herstellung des Wirkstoffs Palbociclib. Charakterisieren Sie die jeweiligen Reaktionstypen der Schritte 1-3. Formulieren sie zudem plausible Mechanismen für die Schritte 2 und 3 (welche Rolle nimmt in Schritt 3 Anisol ein?)!



Schritt 1a: Deprotonierung des Amins durch Grignard

Schritt 1b: $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion am elektronenarmen Pyrimidinring

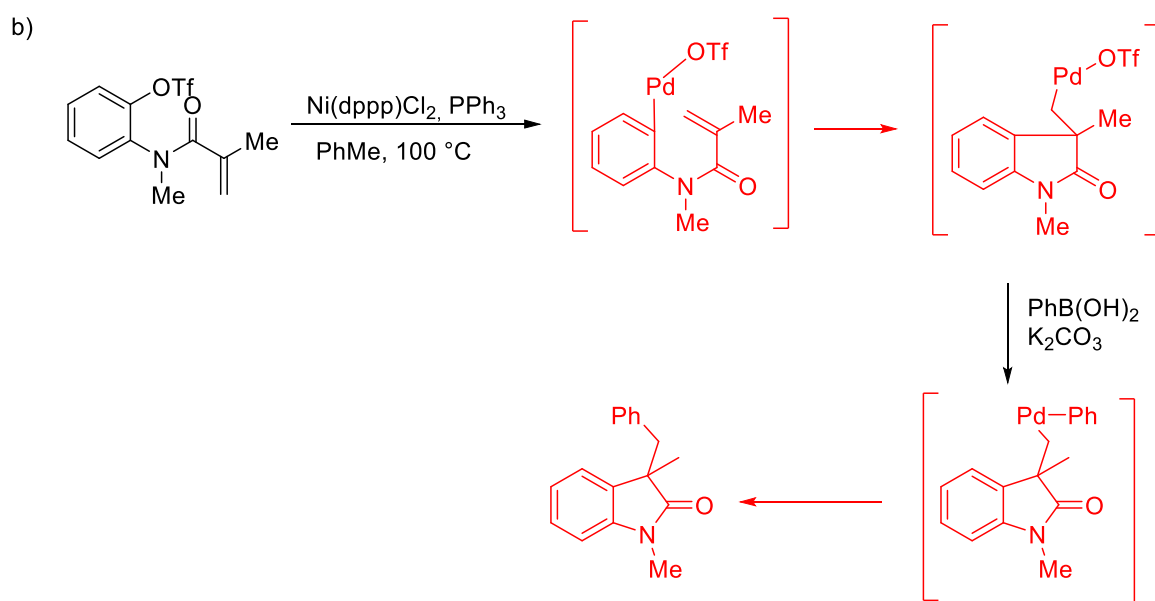
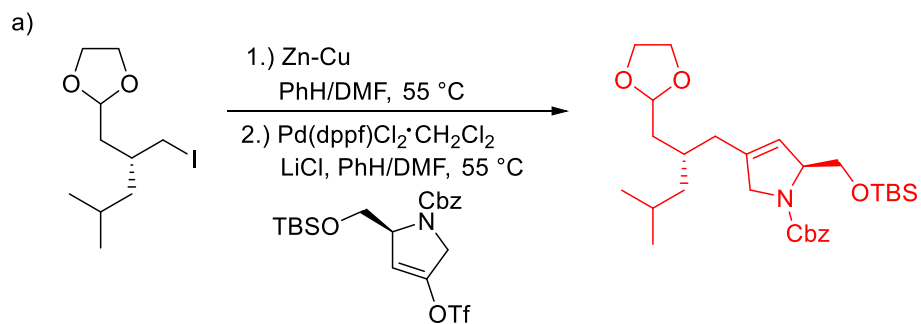
Schritt 2: Heck-Reaktion mit Enolether = Donorsub. DB, daher Bildung des 1,1-disub. Produkts neben trans-Produkt (durch Ligandenwahl hier NP)

Schritt 3: Saure Hydrolyse des Enolethers zum Enol mit Tautomerie zum Keton, Anisol wirkt hier als Kationenfänger (para zum MeO-Rest)

4. Welche Produkte werden bei den folgenden Sequenzen erhalten?

a) *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 11019.

b) *Org. Lett.* **2018**, 20, 921.



5. Zur Synthese des marinen Naturstoffs Bistramide **A** wurde ein Dienon-Baustein **E** benötigt, dessen Synthesesequenz Sie im Folgenden vervollständigen sollen.
(JACS **2004**, 126, 9546)

