



Practical Synthetic Organic Chemistry

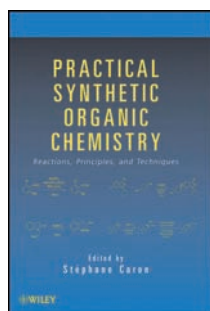
Die Idee zu diesem bemerkenswerten Buch basiert, wie Caron in der Einführung angibt, auf der Frage „*how does one sort through this incredible wealth of information?*“, die sich ihm beim Verfassen eines Übersichtsartikels über C-O-Oxidationen stellte. Er wollte die Spreu vom Weizen trennen. Das Resultat ist eine Zusammenstellung nützlicher Methoden für praktizierende Synthesechemiker. Eine Gruppe engagierter Chemiker des Pfizer-Konzerns und zwei nicht minder begeisterte, anderweitig beschäftigte Kollegen mit Erfahrung in medizinischer Chemie und Prozesschemie haben moderne Reaktionen – die Literaturverweise beziehen sich auf Arbeiten ab 1980 – unter anderem hinsichtlich Reaktionsbedingungen und Maßstabsvergrößerung detailliert untersucht. Diese erfrischende und informative Lektüre sollte jedem Synthesechemiker zur Verfügung stehen.

Mit treffenden Worten führt Steve Ley im Vorwort in das Thema ein: „*the achievements of the pharmaceutical industry are underpinned by ... synthesis of all the healing substances that are currently on the market, ...*“ und „*... synthesis of complex ... architectures is not a trivial or routine process.*“ Die Titel der Kapitel reflektieren die sorgfältige Auswahl der Synthesemethoden durch die erfahrenen Chemiker. Welcher Synthesechemiker hat sich z.B. noch keine Gedanken hinsichtlich der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Abgangsgruppe usw.) bei der Durchführung einer S_N2 -Reaktion oder einer elektrophilen Addition an eine Doppel- oder Dreifachbindung gemacht? Diese Themen werden auf ca. 140 Seiten erörtert. Mit nucleophilen und elektrophilen Substitutionen an Arenen (S_NAr - und S_EAr -Reaktionen) beschäftigen sich Synthesechemiker in der pharmazeutischen Chemie sehr häufig. Sowohl intramolekulare als auch intermolekulare S_NAr -Reaktionen in Synthesen von heteroaromatischen Systemen werden vorgestellt, wobei zweckmäßigerweise die Bedeutung von 1,2-Didehydrobenzol herausgestellt wird. Die Beschreibungen von S_EAr -Reaktionen, die in der Industrie wohl einen höheren Stellenwert haben als in der akademischen Forschung, betreffen neben Friedel-Crafts-Reaktionen auch Beispiele von Claisen-Reaktionen, Thioalkylierungen und Fries-Umlagerungen. Als weiterer alltäglicher Reaktionstyp werden in einem Kapitel Eliminierungen kompetent abgehandelt. Am Ende dieses Kapitels findet der Leser eine nützliche Tabelle mit Reagentien und Bedingungen für Dehydrierungen.

Aus dem weiten Gebiet der Kreuzkupplungen werden ausgewählte Höhepunkte der Prozesschemie, unter anderem die Herstellung von Losartan (BMS) und von einem Wirkstoff zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit (Lilly), vorgestellt. Natürlich wäre es sehr interessant zu wissen, in welchen Größenordnungen die Reaktionen ablaufen, aber diese Informationen sind vermutlich nicht frei zugänglich. Die mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Suzuki-Kreuzkupplung steht in diesem Kapitel verständlicherweise im Vordergrund, dennoch werden die Sonogashira-, Migita-Stille- (mit dem Problem der Beseitigung von Zinnresten) und Kumada-Reaktion sowie die ebenfalls mit dem Nobelpreis bedachten Negishi- und Heck-Reaktionen reichlich beschrieben. Sowohl die immer häufiger angewendeten C-N- und C-O- sowie die selteneren C-S-Kreuzkupplungen als auch Metathese-Methoden werden angemessen abgehandelt. Auf die Tsuji-Trost-Reaktion, hauptsächlich eine palladiumkatalysierte allylische Substitution, wird ebenfalls eingegangen.

Der komplexe Ablauf von Umlagerungen wird manchmal in Prüfungen abgefragt, um Studierende besonders zu fordern. Unter anderem sind in dem Buch detaillierte Beschreibungen der klassischen Wagner-Meerwein-, Pinacol-, Favorskii-, Hofmann-Curtius-Loessen- und Beckmann-Umlagerungen, der Diazomethan-Homologisierung, der Baeyer-Villiger-Oxidation sowie der weniger bekannten Fritsch-Buttenberg-Wiechell-, Stevens- und Brook-Umlagerungen zu finden: Eine Fundgrube für Diskussionen am Mittagstisch. Sieben Pfizer-Chemiker haben sich dem Kapitel über Reduktionen angenommen, während ein Einzelner das Kapitel über Oxidationen verfasst hat. Im erstgenannten Beitrag werden Reduktionen aller Oxidationszustände von Kohlenstoff sowie der C-N-, C-O-, C-S- und C-Halogen-Gruppen behandelt. Im folgenden Kapitel erhält der Leser Informationen über Oxidationen von N- und S-Verbindungen sowie von C-H-, C-C-, C-O- und C-N-Bindungen. Deutlich wird betont, dass viele Oxidationsmittel, oft unkontrolliert, große Mengen an Energie freisetzen. In einer Fußnote findet sich die interessante Notiz, dass nur 3% der in der Herstellung von Pharmazeutika angewendeten Reaktionen Oxidationen sind. Obgleich radikalische Reaktionen auf weniger als 20 Seiten aufgeführt werden, könnte ihre Bedeutung in der industriellen Produktion den Leser überraschen. So spielen die Barton-Reaktion (Nitritester-C-H-Funktionalisierung) in der Synthese von Carbacephem und die Keck-Allylierung in der Herstellung von Carbohydraten eine wichtige Rolle. Es freut mich besonders, dass auch der Minisci-Prozess erwähnt wird, da das Potenzial dieser Reaktion derzeit unterschätzt wird.

In der Bezeichnung „nucleophile“ metallorganische Reagentien ist nucleophil angesichts der



Practical Synthetic Organic Chemistry
Reactions, Principles, and Techniques. Herausgegeben von Stéphane Caron. John Wiley & Sons, Hoboken, 2011. 872 S., Broschur, 87,90 €, ISBN 978-0470037331

fehlenden Unterscheidung zwischen polaren und kovalenten metallorganischen Verbindungen – eine Diskussion hierüber findet sich z. B. in der zitierten Arbeit von Schlosser – korrekterweise in Anführungszeichen gesetzt. Obwohl das Thema metallorganische Reagentien nicht umfassend behandelt wird, ist alles, was ein Industriechemiker darüber wissen sollte, von dem routinemäßig eingesetzten Li bis hin zu dem noch nicht allgemein angenommenen Bi angeführt. In einem Abschnitt über die Metallierung von Heteroarenen wird die gesteuerte *ortho*-Metallierung (DoM), die für die Synthese biologisch aktiver Verbindungen im Milligramm- bis hin zum Kilogramm-Maßstab von Bedeutung ist, nur kurz beschrieben. In dem notgedrungen komprimierten Kapitel über allgemeine Synthesen von Heteroarenen sind gut ausgewählte Beispiele für Pyrrole, Indole, Pyrazole, Pyridine und weitere Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelheterocyclen zu finden.

Der Rest des Buchs vollendet den exzellenten Eindruck, den dieses Werk hinterlässt. Gemäß den Worten des Herausgebers im Vorwort, „*we have tried to provide ... some information that may not be common knowledge outside of process chemistry groups*“, erhält der Leser wertvolle Informationen über Synthesen chiraler Bausteine, bevorzugte

Lösungsmittel, „Grüne Chemie“ und pK_s -Werte sowie sehr nützliche, meist nur wenigen Insidern bekannte Hinweise und Tipps. Diese Informationen sind in anderen Büchern und Veröffentlichungen kaum zu finden. Der Abschnitt über „risk phrases“, in dem gefährliche Substanzen und Reaktionen erörtert werden („*things they don't teach you in school*“), ist für Studenten und Doktoranden sehr nützlich. Die Ausführungen zur IUPAC-Nomenklatur sind angesichts der Möglichkeit, Verbindungen mithilfe des Internets (Google, SciFinder usw.) zu benennen und zu finden, vielleicht verzichtbar.

Die abschließende Bemerkung des Herausgebers, „*Building each chapter ... served as an excellent chemistry refresher course for the authors, and we learned a lot of new chemistry in the process*“, passt hervorragend zu diesem ausgezeichneten Buch. Weltweit werden Chemiker die Leistung der Autoren zu schätzen wissen und von ihren Kenntnissen und Ratschlägen profitieren.

Victor Snieckus

Queen's University, Kingston (Kanada)

DOI: 10.1002/ange.201108440