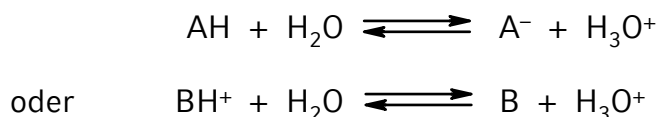


9 Reaktionen CH acider Verbindungen

9.1 Brønsted-Aciditäten

Die Stärke von Brønsted-Säuren wird durch ihren **pK_a-Wert** quantifiziert, der stark vom Lösungsmittel abhängt. Beachten Sie, dass die Konzentration des Lösungsmittels nicht in die Gleichgewichtskonstante K_a eingeht.



$$K_{\text{AH}} = \frac{[\text{A}^-] \cdot [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AH}]} ; \quad K_{\text{BH}^+} = \frac{[\text{B}] \cdot [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\text{p}K_{\text{AH}} = -\lg K_{\text{AH}}$$

$$\text{p}K_{\text{BH}^+} = -\lg K_{\text{BH}^+}$$

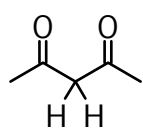
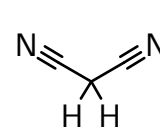
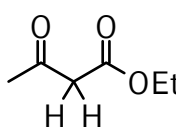
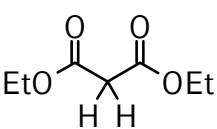
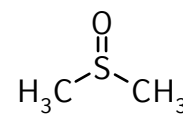
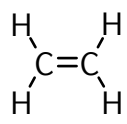
$$\text{allgemein: } \text{p}K_{\text{a}} = -\lg K_{\text{a}}$$

Als Faustregel sollten Sie sich merken:

R-SO ₃ H	R-CO ₂ H	Ph-OH	R-OH	H ₃ C-C(=O)-R	H ₃ C-C(=O)-OR	Ph-NH ₂ in DMSO	NH ₃ in fl. NH ₃
	Ph-NH ₃ ⁺	R-NH ₃ ⁺					
pK _a ~0	~5	~10	~15	~20	~25	~30	~35

Bitte prägen Sie sich keine pK_B-Werte ein, weil Sie sonst die beiden Skalen durcheinander mischen!

pK_a-Werte weiterer CH-acider Verbindungen

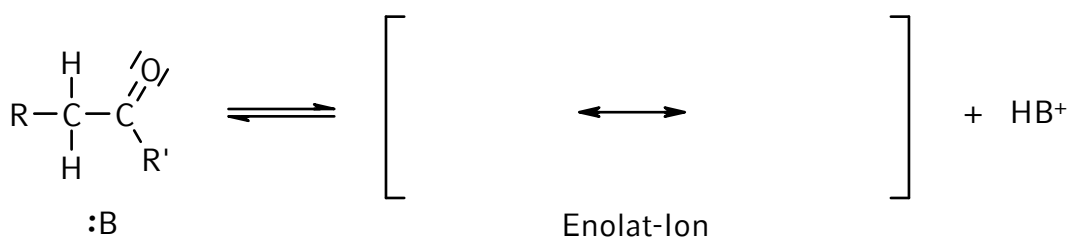
	H ₃ C-NO ₂			
9	10.2	11.2	11.0	13.3
	Ph-C≡C-H	H ₃ C-CN	H-C≡C-H	
16.0	21	~25	~26	33
	H ₃ C-CH ₃			
~44	~50			

9.2 Halogenierungen

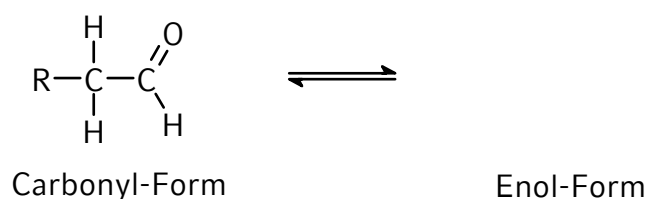
Beachten Sie die Zählweise:

$$\text{R}-\overset{4}{\underset{\gamma}{\text{CH}_2}}-\overset{3}{\underset{\beta}{\text{CH}_2}}-\overset{2}{\underset{\alpha}{\text{CH}_2}}-\overset{1}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\overset{\text{O}}{\text{O}}$$

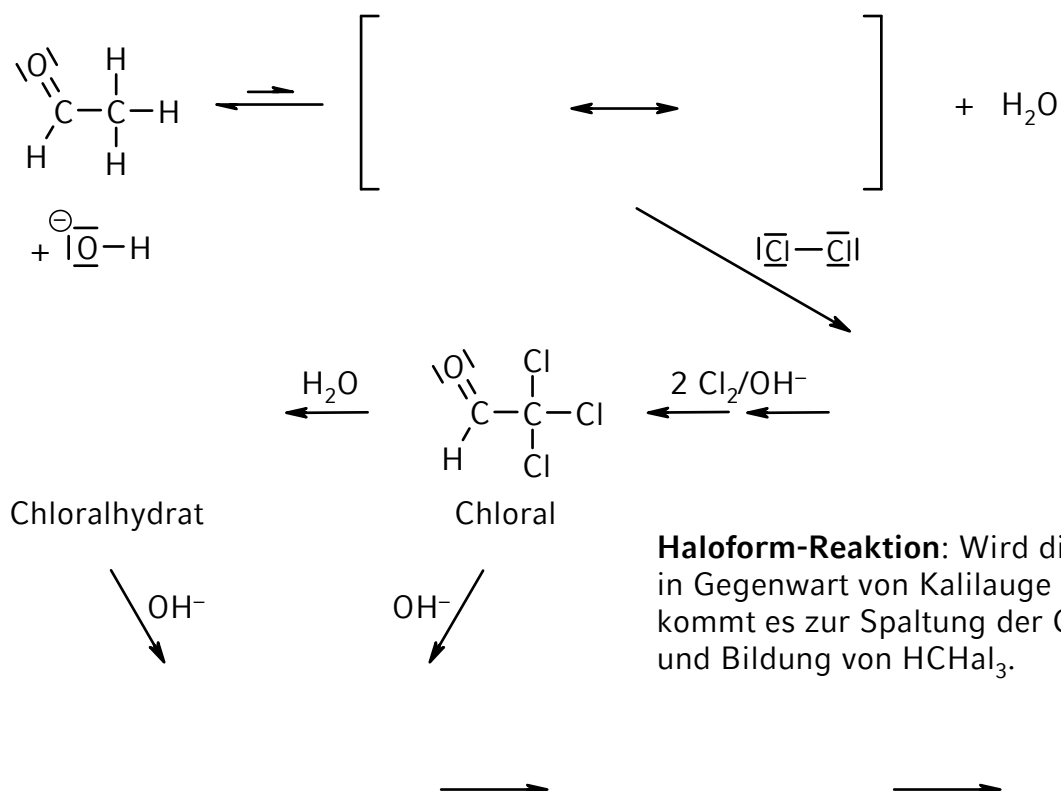
Die **Abspaltung des α -Protons** ist möglich, weil dabei ein Resonanz-stabilisiertes Carbanion entsteht.



Die Bezeichnung **Enolat** leitet sich vom Enol ab, das bei gewöhnlichen Aldehyden und Ketonen in kleiner Gleichgewichtskonzentration neben der Carbonylkomponente vorliegt (**Keto-Enol-Tautomerie**).



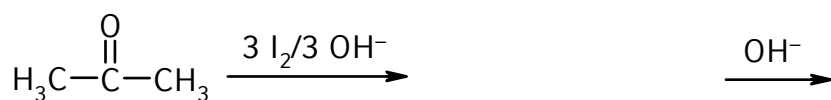
Beim Behandeln von Acetaldehyd mit Cl_2 , Br_2 oder I_2 im Alkalischen entsteht durch elektrophile Halogenierung des intermediären Enolations zunächst Chloracetaldehyd (bzw. die entsprechende Brom- oder Iodverbindung), der allerdings nicht isoliert werden kann, sondern zu Trichloracetaldehyd (Chloral) weiterreagiert.



Haloform-Reaktion: Wird die Halogenierung in Gegenwart von Kalilauge durchgeführt, kommt es zur Spaltung der CC-Bindung und Bildung von HCHal_3 .

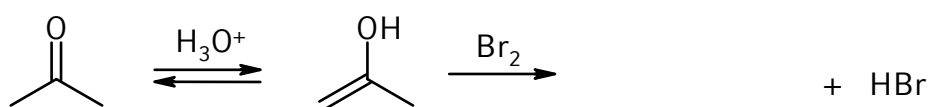
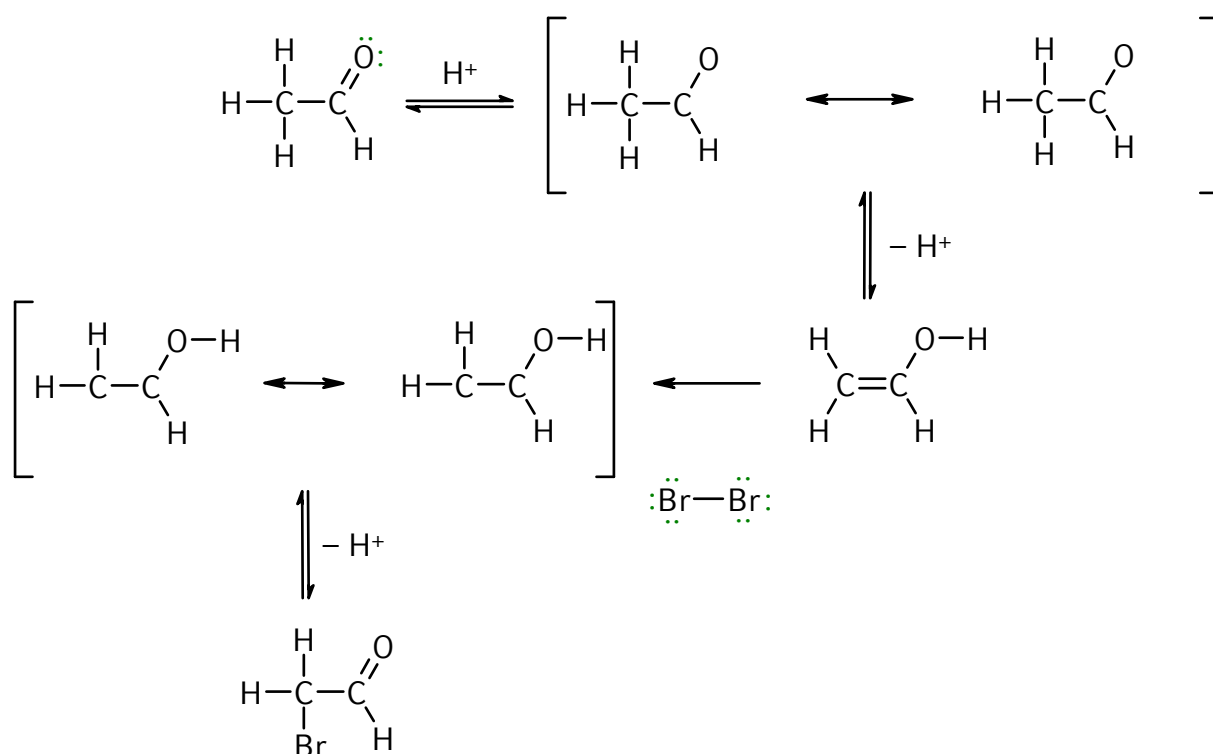
Die **Haloform-Reaktion** dient zum Nachweis von Methylketonen und sekundären Alkan-2-olen.

(Strukturelemente $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ und $\text{R}-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_3$).

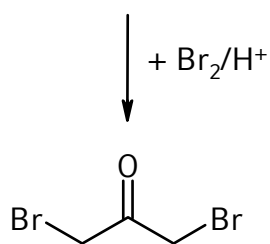


Die Halogenierung von Carbonylverbindungen kann im Sauren auf der Stufe der Monohalogenierungsprodukte angehalten werden. Unter Säurekatalyse erfolgt hierbei die Bildung einer kleinen Gleichgewichtskonzentration des Enols, das mit Halogenen reagiert.

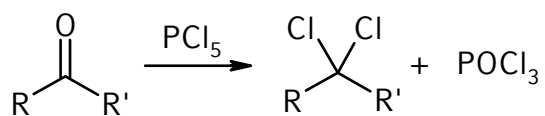
Halogenierung im Sauren:



isolierbar, langsamere Folgereaktion



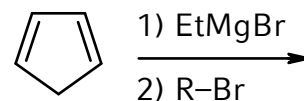
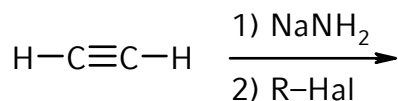
α,α -Dichloride



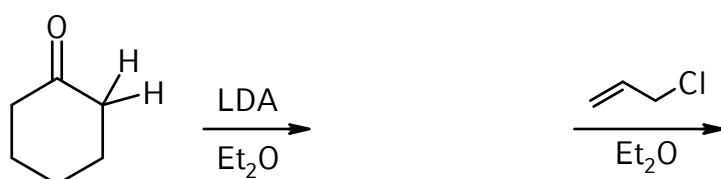
Die Reaktion mit PBr_5 liefert schlechte Ausbeuten der analogen Dibromide.

BBr_3 reagiert in dieser Weise mit $\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$.

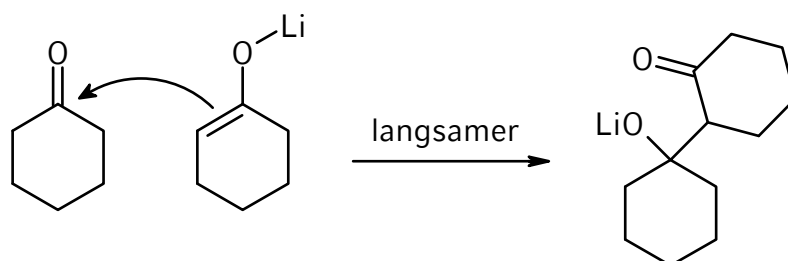
9.3 Alkylierungen CH-acider Verbindungen



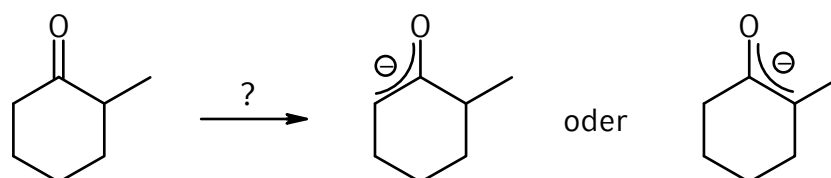
Zur Alkylierung von Ketonen kann mit starker Base (z. B. Li N(iPr)_2) = **LDA**) quantitativ das Enolat-Ion erzeugt werden.



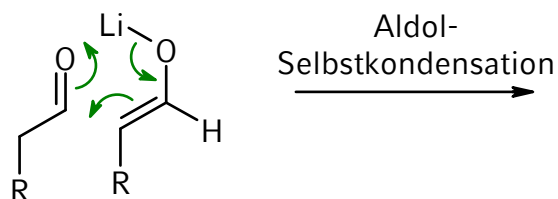
Die Deprotonierung des Ketons durch LDA ist hierbei schneller als die Reaktion des gebildeten Enolats mit noch unumgesetztem Keton.



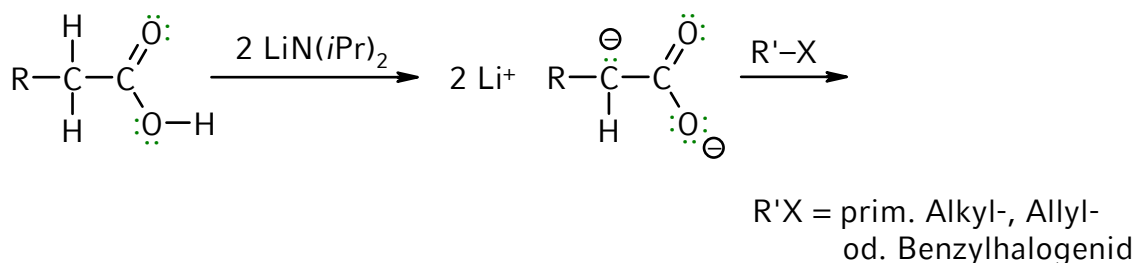
Unsymmetrische Ketone lassen sich regioselektiv deprotonieren. Details dazu in Kap. 9.4.



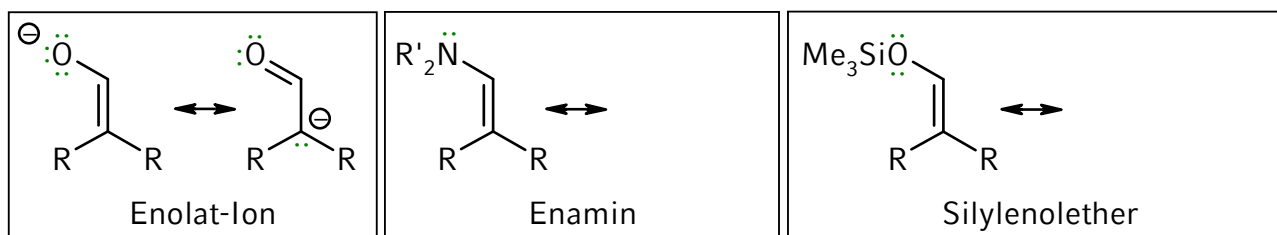
Wegen der höheren Elektrophilie von Aldehyden ist die Herstellung von Lithium-Enolaten aus Aldehyden i. A. nicht möglich, da Aldehyde rascher mit Enolat-Ionen reagieren als sie durch LDA deprotoniert werden.



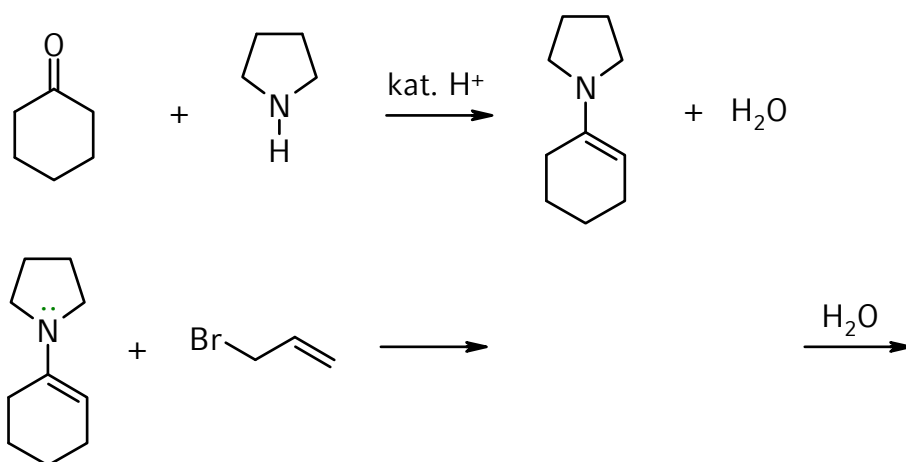
Carbonsäuren werden durch LDA zuerst an der Carboxylgruppe deprotoniert, bevor durch ein zweites Equivalent LDA der α -Wasserstoff abgespalten wird.



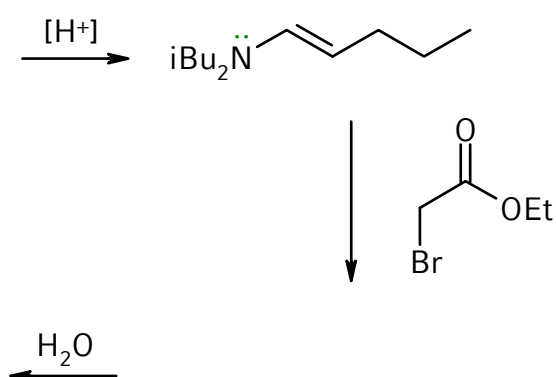
Alternativ zu Lithium-Enolaten können **Enamine** und **Silylenolether** als **Äquivalente von Enolat-Ionen** verwendet werden.



Die zwitterionische Grenzstruktur weist auf die Nucleophilie des β -Kohlenstoffs hin. Zur Herstellung von Enaminen aus Carbonylverbindungen und sekundären Aminen s. Kap. 7 (S. 158) und Praktikum.

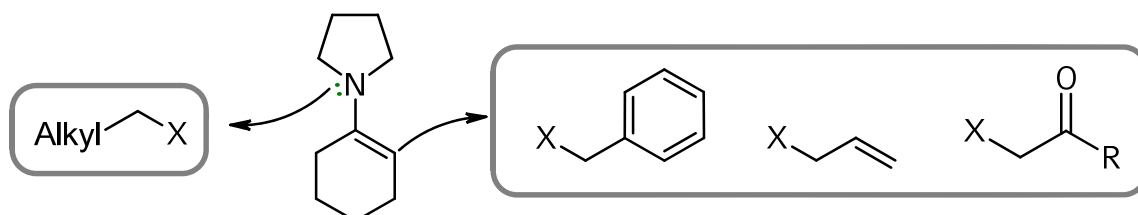


In gleicher Weise wie Allylhalogenide reagieren andere $\text{S}_{\text{N}}2$ -aktive Verbindungen, wie Benzylhalogenide und α -Halogencarbonylverbindungen.



Das nach der Hydrolyse erhaltene Produkt entspricht also dem einer α -Alkylierung der Carbonylverbindung.

Einfache Alkylhalogenide, wie Methyljodid, greifen zu einem erheblichen Ausmaß den Stickstoff des Enamins an.



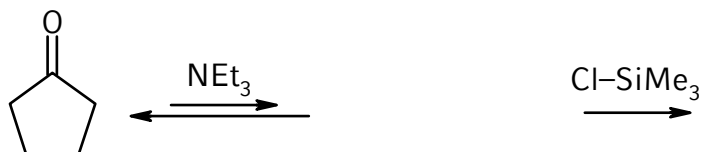
Die **Acylierung von Enaminen** erlaubt die **Herstellung von 1,3-Diketonen**.

Die Mechanismen sind sehr komplex (über intermediäre N-Acylierung oder über Ketene und [2+2]-Cycloaddition).

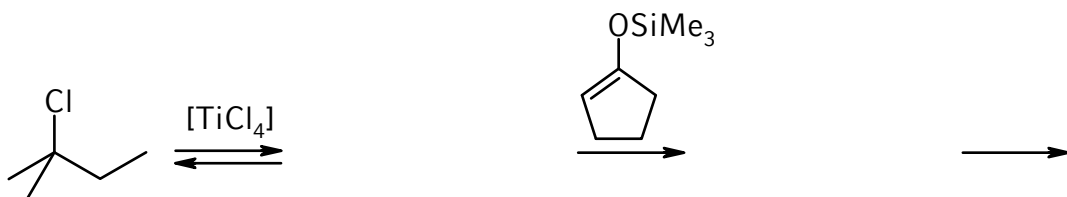
Der nachfolgend formulierte „Mechanismus“ ist nur die Rationalisierung des Endergebnisses.



Die einfachste **Herstellung von Silylenolethern** gelingt durch Erwärmen von Carbonylverbindungen mit Me_3SiCl und Triethylamin.

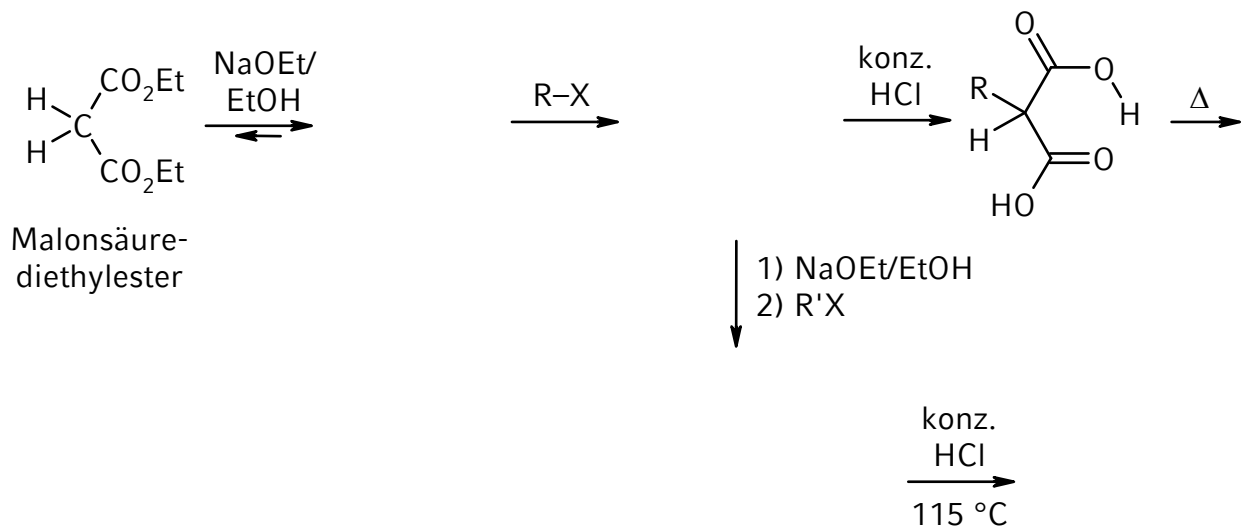


Silylenolether sind deutlich weniger nucleophil als Enamine oder gar Lithium-Enolate. Daher reagieren sie nur mit stärkeren Elektrophilen, z. B. tert.-Alkylkationen, die intermediär aus tertiären Alkylchloriden und Lewis-Säuren erzeugt werden.



Silylenolether sind die Substrate der Wahl für die tert.-Alkylierung von Carbonylverbindungen, da tert.-Alkylierungen von Lithium-Enolaten oder Enaminen nicht gelingen (Warum?).

Alternative: **Malonester- und Acetessigester-Synthesen**

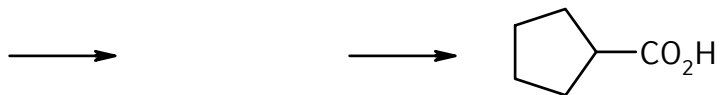


Die **Malonester-Synthese** ermöglicht die Umwandlung $\text{R-X} \rightarrow \text{R-CH}_2\text{-COOH}$

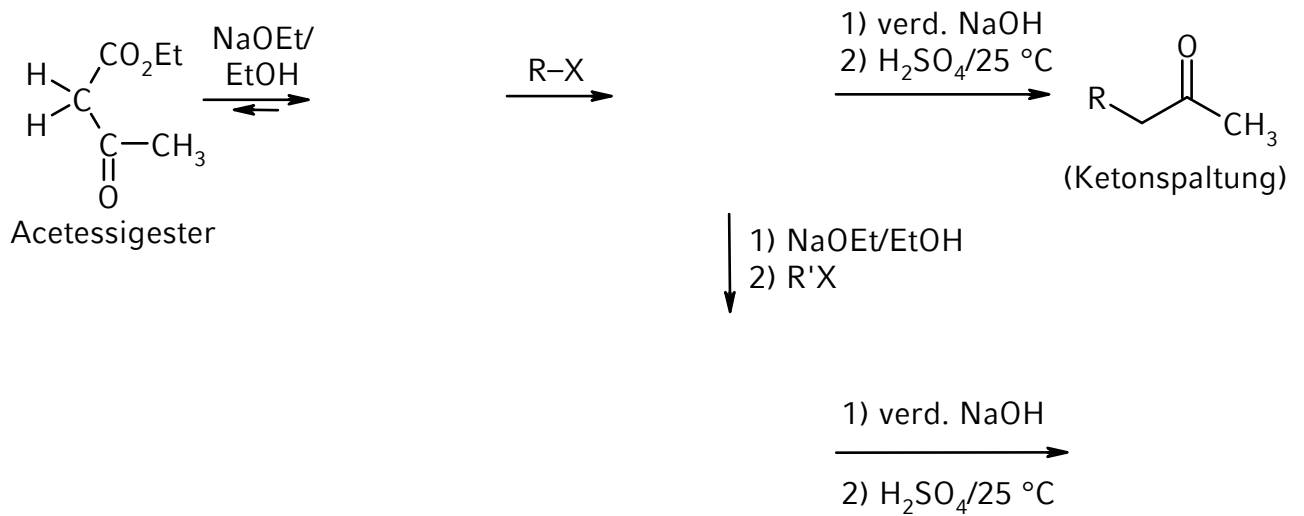
sowie die Herstellung dialkyl-substituierter Essigsäuren $\text{R}-\underset{\text{R}'}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$.

Da der Alkylierungsschritt eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion ist, sind primäre Alkylderivate R-X als Reaktionspartner bevorzugt.

Wie können Sie durch eine Malonestersynthese Cycloalkancarbonsäuren herstellen?



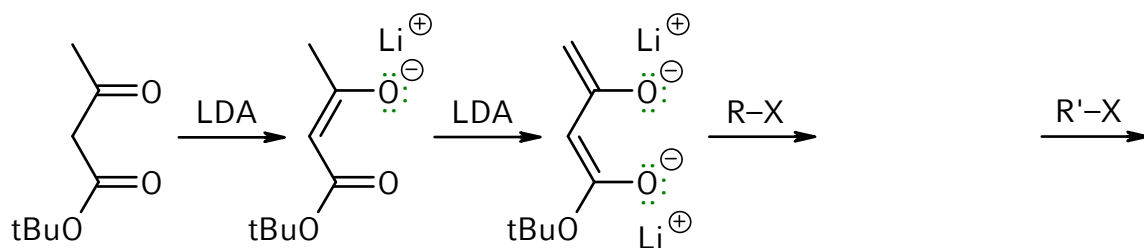
Acetessigester-Synthese



Die **Acetessigester-Synthese** ermöglicht die Umwandlung $\text{R-X} \rightarrow \text{R}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ sowie die Herstellung von Verbindungen des Typs $\text{R}-\underset{\text{R}'}{\text{CH}}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$.

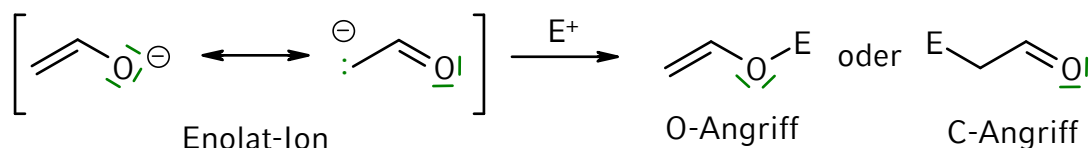
Bisenolate

Verwendet man einen Überschuss sehr starker Basen, erfolgt eine zweifache Deprotonierung. Die Alkylierung erfolgt dann zunächst am basischeren C-Atom.

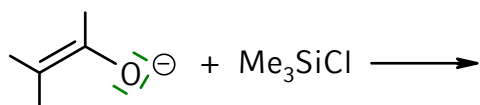
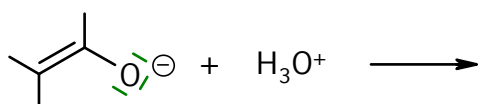


Regioselektivität der Alkylierung von Enolaten

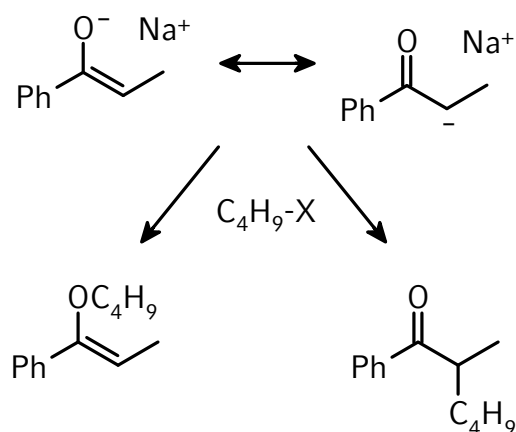
Elektrophile können Enolat-Ionen am Kohlenstoff oder Sauerstoff angreifen.



Die ambidente Reaktivität der Enolat-Ionen wird üblicherweise durch Pearsons HSAB-Konzept erklärt. Harte Elektrophile (H^+ , $\text{Cl}-\text{SiMe}_3$) greifen bevorzugt am harten Sauerstoff-Zentrum des Enolats an, während weiche Elektrophile $\text{R}-\text{I}$ bevorzugt am Kohlenstoff angreifen.

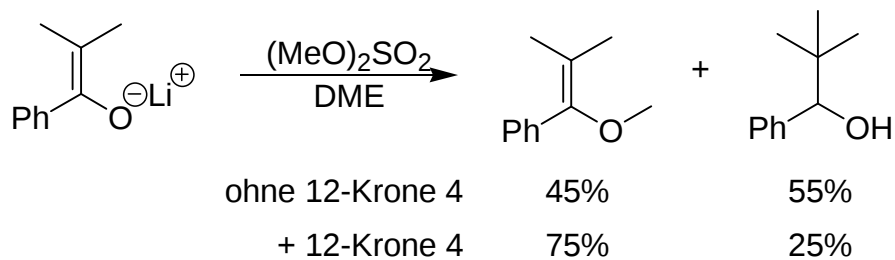
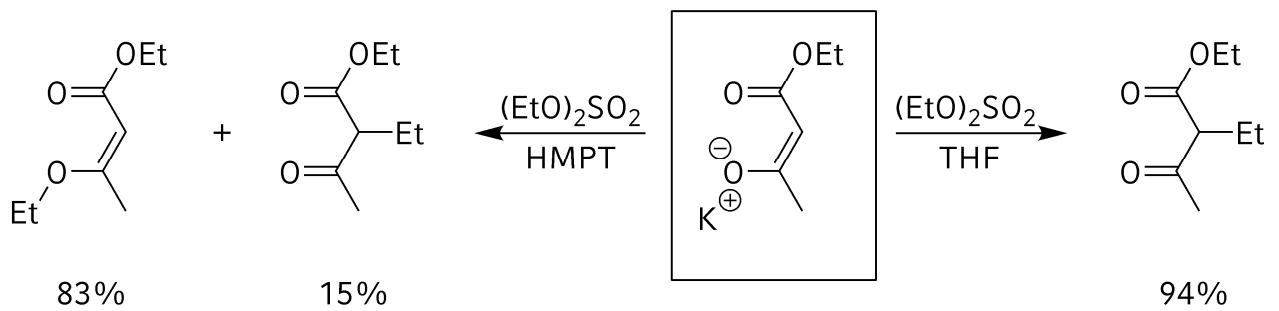


Bei Alkylierungen treten häufig Gemische auf.

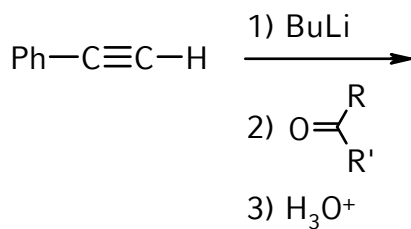


X	O-Angriff		
	HMPT	DMSO	Et ₂ O
I	15	10	1
Br	40	23	5
Cl	67	46	18
OSO ₃ CH ₃	83	—	11
OTos	85	44	20
OPO ₃ Bu ₂	93	78	36
F	96	—	

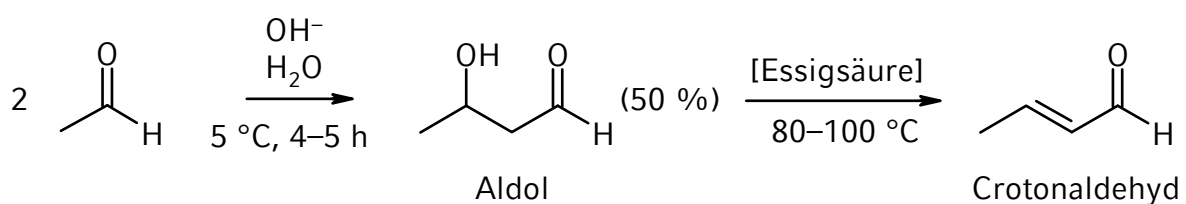
Generell gilt: Je freier das Anion, umso mehr O-Angriff.



9.4 Reaktionen CH-acider Verbindungen mit der Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen



Aldol-Reaktion



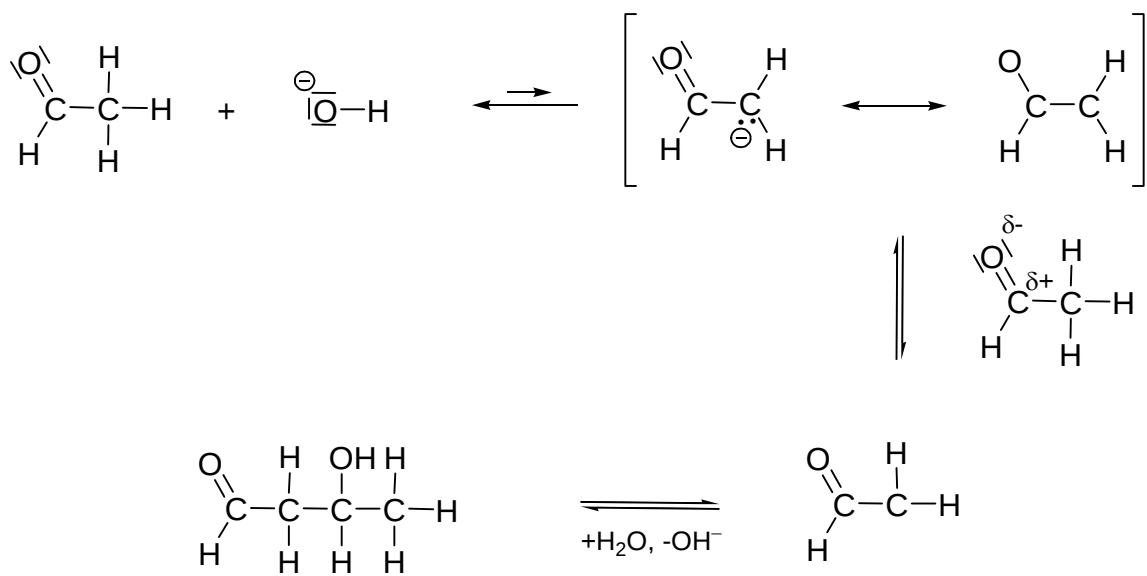
Aldol-Reaktion bezeichnet allgemein die Addition eines Enols oder Enolat-Ions eines Aldehyds oder Ketons an die Carbonylgruppe eines anderen Aldehyds oder Ketons.

Führt man die Aldol-Reaktion bei höheren Temperaturen durch (100 °C), kommt es zur Basen-katalysierten Wasser-Abspaltung und man erhält α,β -ungesättigte Aldehyde (Ketone).

Aldol-Addition und Aldol-Kondensation

Mechanismus der Aldolreaktion am Beispiel der **Basen-katalysierten Aldoladdition** des Acetaldehyds.

- Bildung des Enolats
- Nucleophiler Angriff des Enolats auf die Carbonylgruppe eines zweiten Aldehyds
- Protonenübertragung



Aldol (enthält **Aldehyd**
und **Alkohol**-Funktion)

Die vorstehend beschriebene Aldol-Addition verläuft **reversibel**; vor allem wenn Ketone als Carbonylkomponenten eingesetzt werden, liegt das Gleichgewicht weitgehend auf der Seite der Reaktanten.

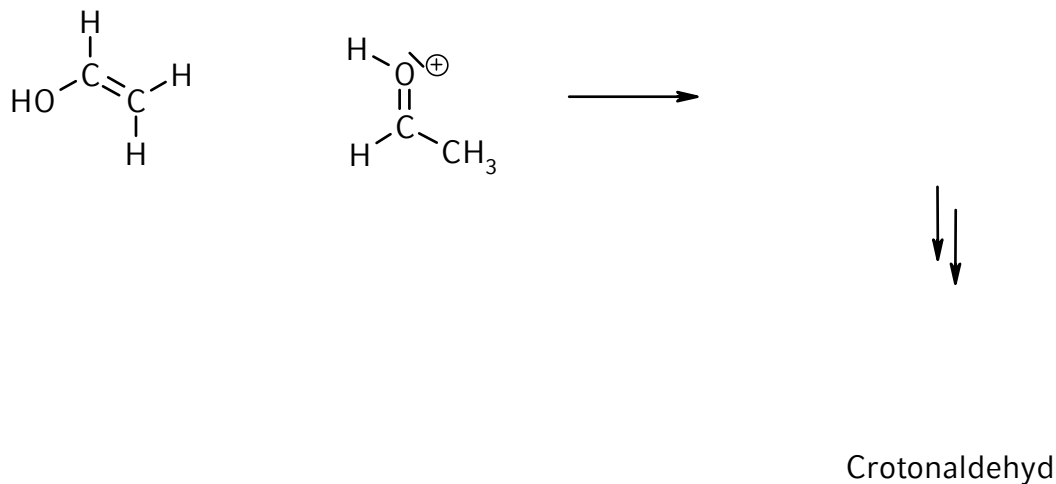
Bei Temperaturerhöhung schließt sich an die Aldol-Addition ein Eliminierungsschritt an (E1cB-Reaktion), wobei eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung entsteht. Man spricht dann von der **Aldol-Kondensation** (Kondensation bezeichnet die Vereinigung zweier Moleküle unter Abspaltung eines kleinen Teilchens, z. B. Wasser).

Mechanismus der Wasserabspaltung im Basischen:

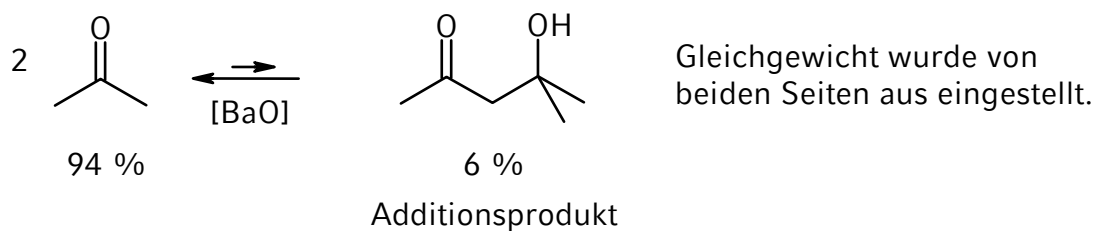


Die Aldolkondensation kann auch durch Säuren katalysiert werden. Unter sauren Bedingungen greift das Enol als Nucleophil an der protonierten Carbonylgruppe des zweiten Aldehyd-Moleküls an.

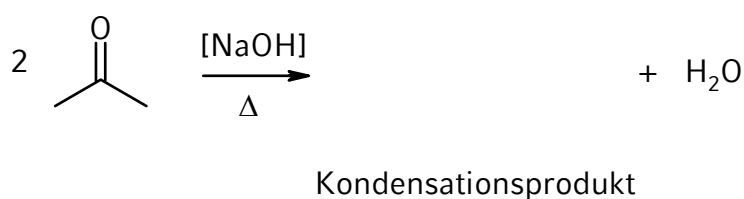
Bei der Säure-katalysierten Aldol-Reaktion kommt es fast immer zur nachfolgenden Wasser-Abspaltung, und die primär gebildeten Aldole lassen sich nicht isolieren.



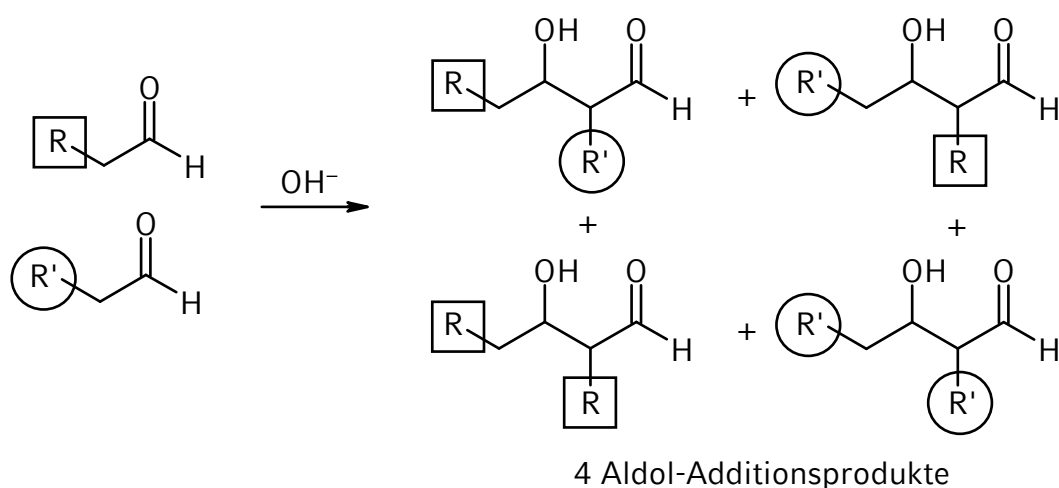
Ungünstige Gleichgewichtslage bei Aldol-Additionen von Ketonen



Unter schärferen Bedingungen kommt es zur Bildung des Aldol-Kondensationsprodukts, wenn das Wasser entfernt wird.

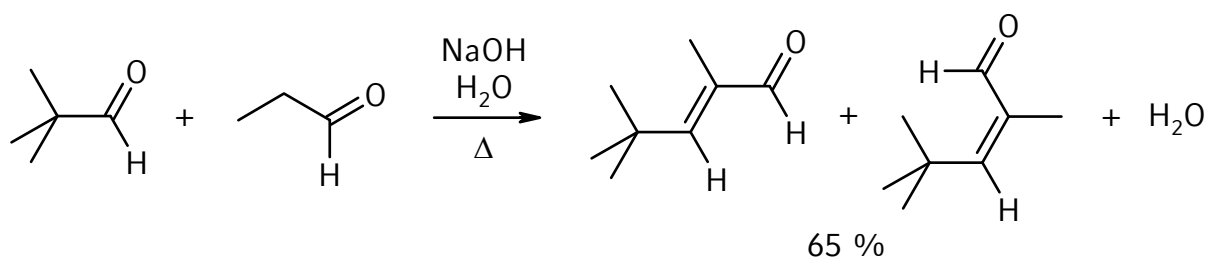


Gekreuzte Aldol-Reaktion:



Falls eine der Carbonylkomponenten keinen α -Wasserstoff besitzt, reduziert sich die Zahl möglicher Produkte auf 2.

Eine selektive Reaktion wird möglich, wenn die enolisierbare Komponente langsam zu einer nicht-enolisierbaren Carbonylverbindung gegeben wird.

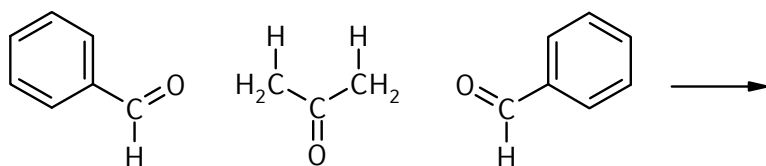


Gekreuzte Aldol-Kondensationen erfolgen dann selektiv, wenn

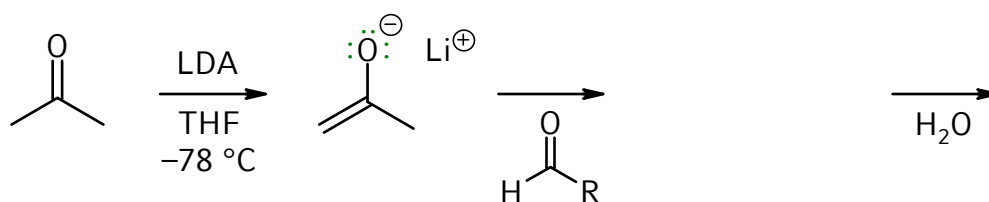
- eine der Carbonylkomponenten keinen α -Wasserstoff besitzt und
- die Carbonylkomponente ohne α -Wasserstoff elektrophiler ist.

Aromatische Aldehyde und Formaldehyd eignen sich daher besonders gut für gekreuzte Aldol-Reaktionen.

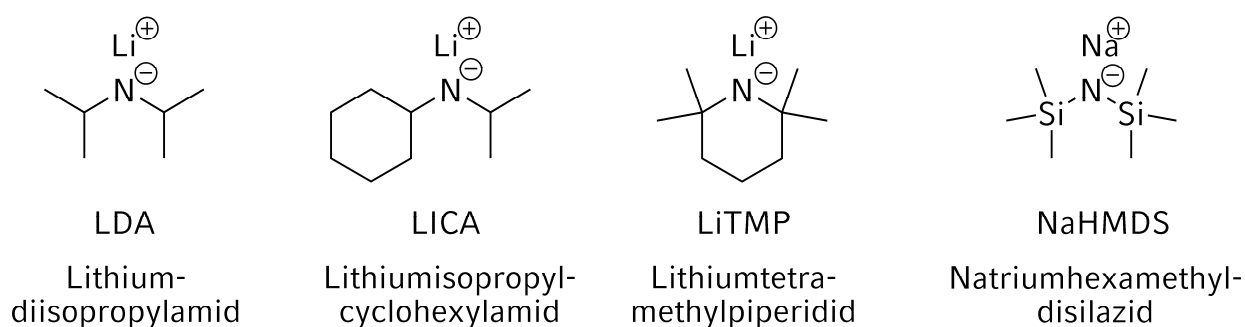
- Herstellung von Dibenzalaceton aus Aceton und Benzaldehyd.



Gezielte Aldol-Reaktionen auch dadurch möglich, dass die CH-acide Komponente mit starken Basen quantitativ ins Enolat überführt wird (s. S. 213).



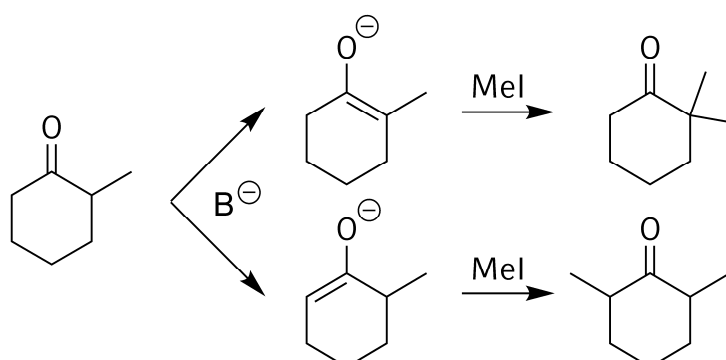
Neben LDA finden dabei Anwendung:



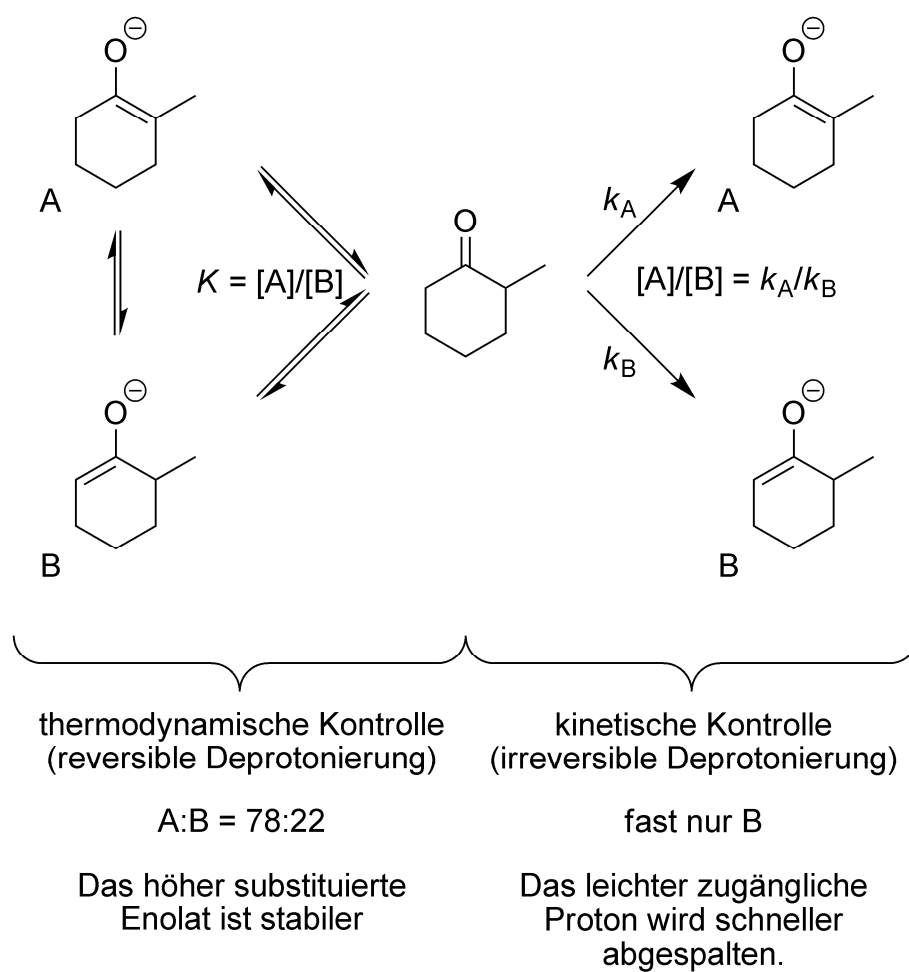
Diese Basen werden aus den entsprechenden Aminen und n-BuLi (bzw. NaH) hergestellt.

Regioselektivität der Deprotonierung

Stehen mehrere Protonen zur Verfügung, stellt sich die Frage, wo eine Base ein Proton abstrahieren wird.



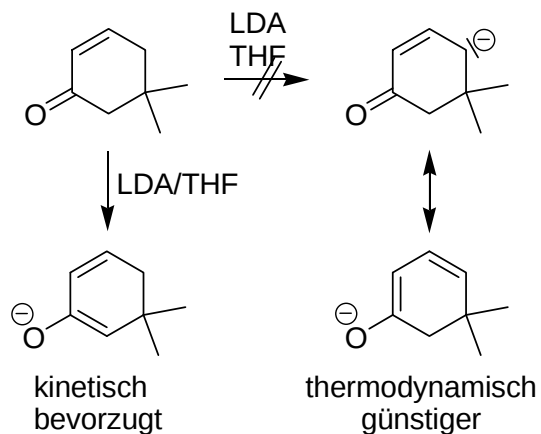
Die Struktur des gebildeten Enolats hängt häufig davon ab, ob die Deprotonierung unter reversiblen (thermodynamische Kontrolle) oder irreversiblen Bedingungen (kinetische Kontrolle) erfolgt.



Ob es sich bei einer Reaktion um eine thermodynamisch oder kinetisch kontrollierte Reaktion handelt, kann beeinflusst werden durch

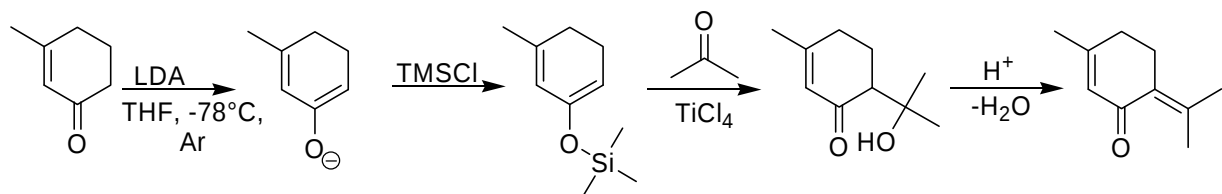
- die Base,
- das Lösungsmittel,
- die Temperatur
- sowie die Struktur des Edukts.

LDA liefert in THF immer das kinetische Produkt B (Angriff an der sterisch leichter zugänglichen Position).

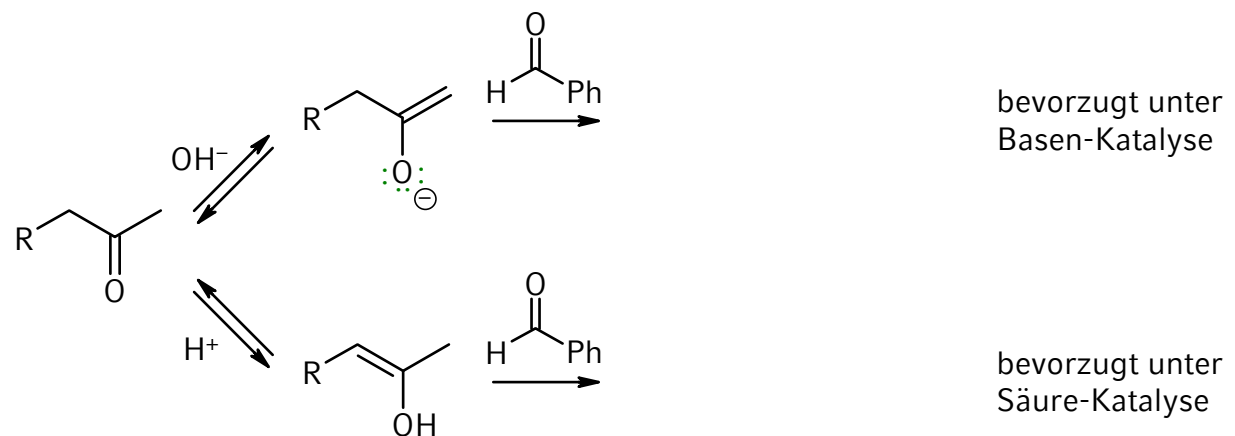


Mit LDA in THF entsteht ausschließlich das kinetische Produkt, obwohl das thermodynamische deutlich besser resonanzstabilisiert ist. Dies liegt daran, dass die Lithiumverbindung an den Sauerstoff koordiniert und so als Base das direkt benachbarte Proton abstrahiert.

Durch Silylierung lassen sich die so erhaltenen Enolate fixieren.



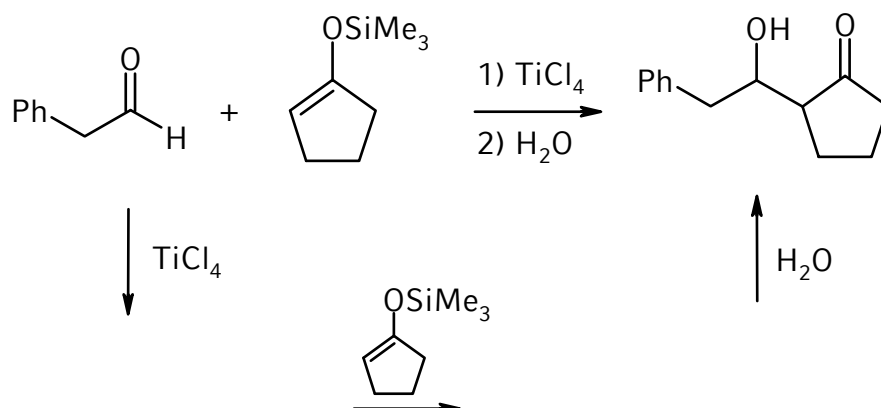
Manchmal erhält man unter Basen- und Säure-Katalyse unterschiedliche Regioisomere.



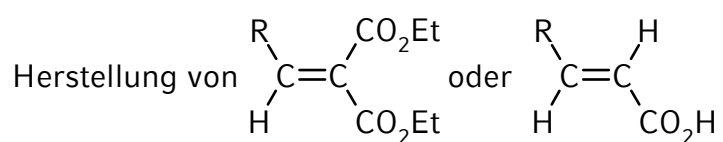
Intramolekulare Aldolkondensationen können zur Synthese 5-, 6- und 7-gliedriger Ringe genutzt werden.



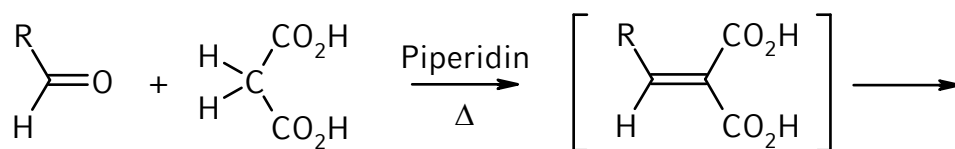
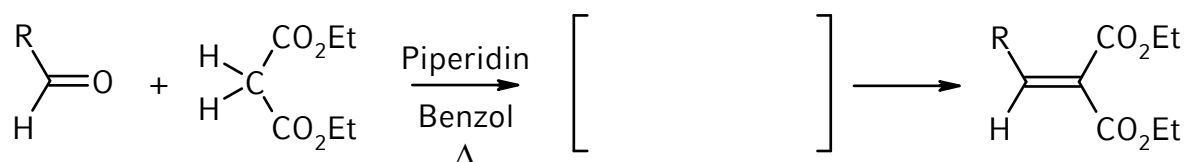
Gezielte Aldol-Reaktion nach Mukaiyama



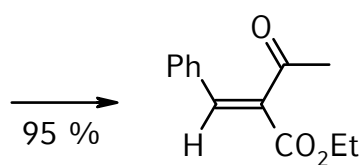
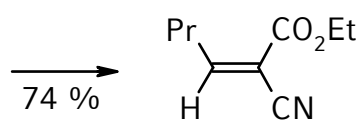
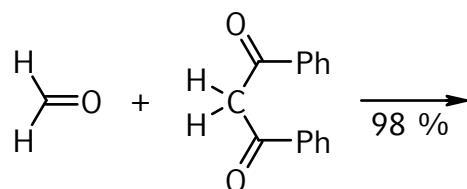
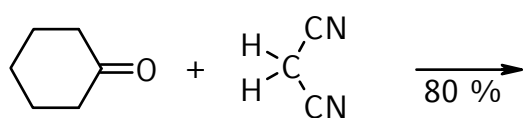
Knoevenagel-Kondensation



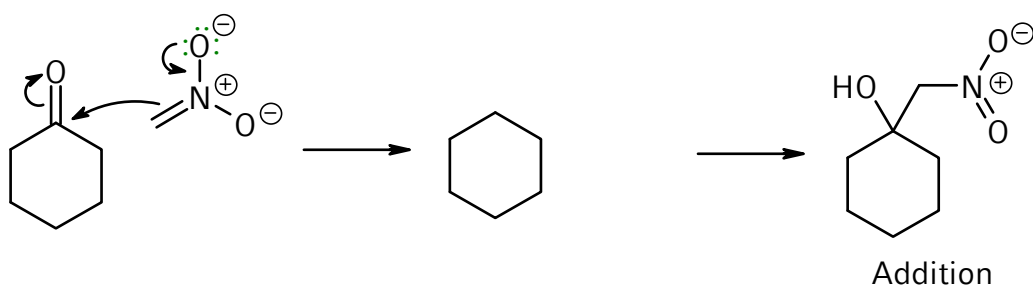
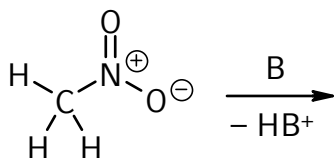
durch **Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Malonestern** und anderen Verbindungen hoher CH-Acidität. Beachten Sie die Analogie zur gekreuzten Aldol-Kondensation.



Analoge Reaktionen:



Umsetzungen mit Nitroalkanen

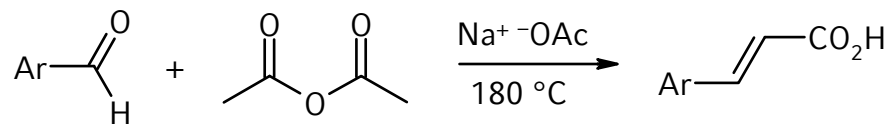


Bei aromatischen Aldehyden folgt rasche Dehydratisierung



Perkin-Reaktion

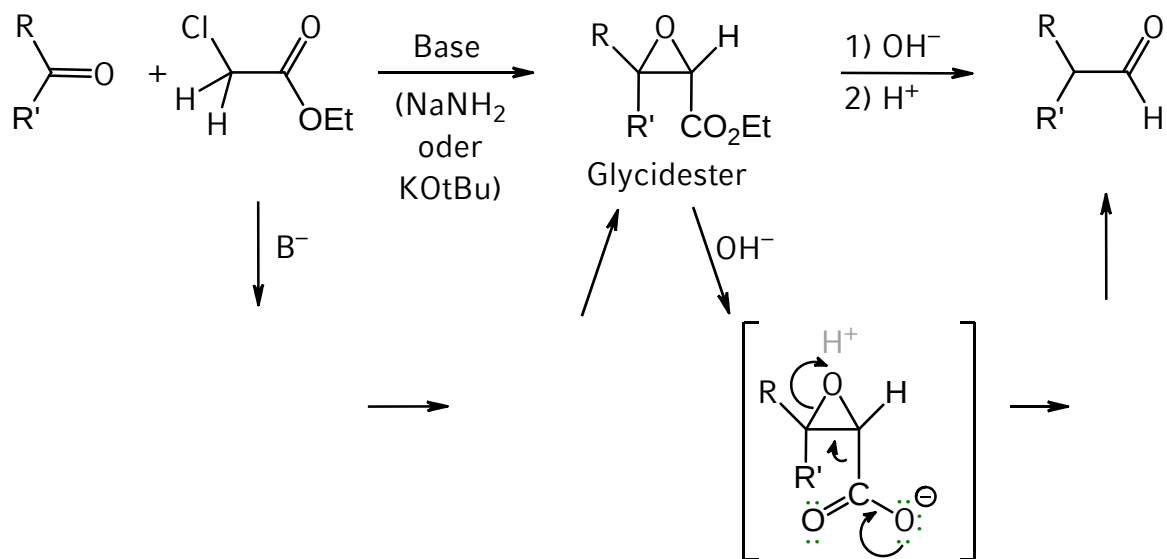
Zimtsäure aus Benzaldehyd und Acetanhydrid



Komplexer Mechanismus; CC-Verknüpfung durch nucleophilen

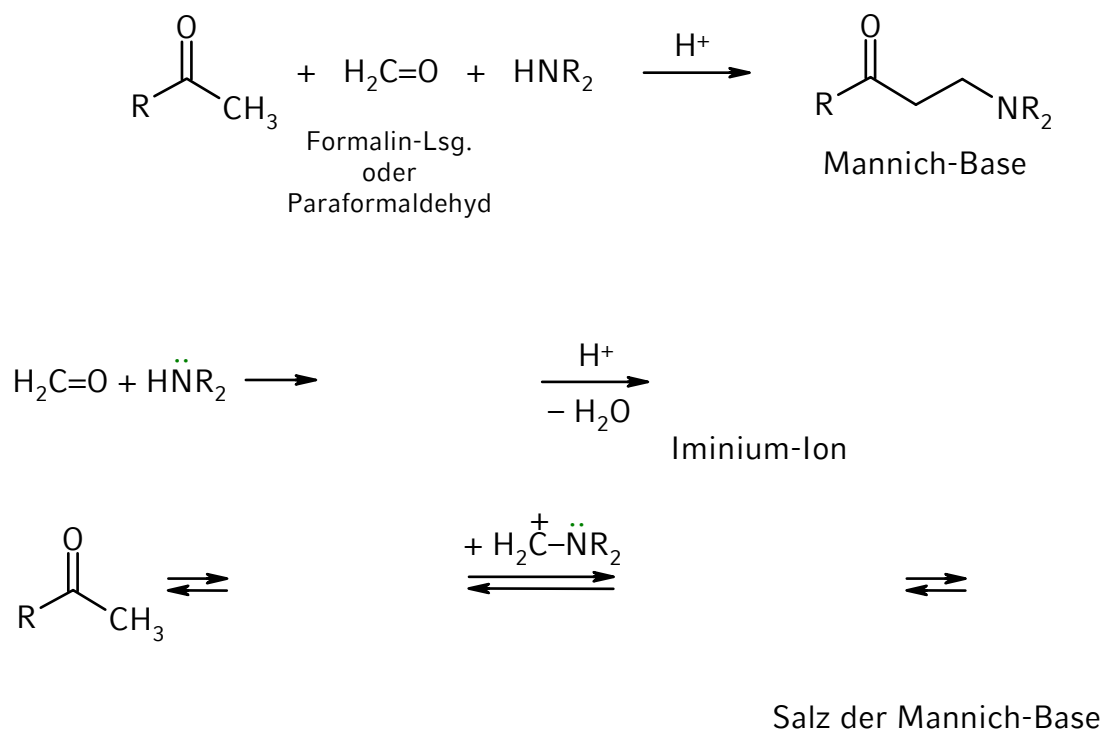
Angriff von $\text{H}_2\text{C}^-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ an der Carbonylgruppe des Aldehyds.

Darzens-Kondensation



Reaktionen CH-acider Verbindungen mit Iminium-Ionen (Mannich-Reaktion)

Umsetzung eines Aldehyds (meist Formaldehyd) mit einem primären oder sekundären Amin und CH-acider Komponente.



- Problem: Statt desamins kann auch die CH-acide Verbindung mit dem Formaldehyd reagieren: Aldol-Reaktion statt Aminoalkylierung.
- Die relative Reaktivität von Amin und CH-acider Verbindung hängt stark vom pH ab. Meist günstige Bedingungen für Mannich-Reaktion, wenn Amin als Hydrochlorid eingesetzt wird.
- In Kap. 7 wurde bereits die Mannich-Reaktion mit elektronenreichen Arenen besprochen.