

SKRIPT
ZUR
VORLESUNG
ORGANISCHE CHEMIE 2

BAND II
(KAPITEL 6 – 10 SEITEN 131 - 243)

WINTERSEMESTER 2014/2015

PROF. H. MAYR

Inhaltsverzeichnis:

6	Reduktionen und Oxidationen	131
6.1	Allgemeines	131
6.2	Reduktionen von $\pi(\text{CC})$ -Bindungen	133
6.2.1	Katalytische Hydrierungen	133
6.2.2	Hydrierungen mit Metallen und Metallhydriden	136
6.3	Reduktion $\text{R}_{\text{sp}^3}\text{-X} \rightarrow \text{R}_{\text{sp}^3}\text{-H}$	137
6.4	Reduktion von Nitrogruppen	138
6.5	Reduktion von Ketonen zu Alkanen	139
6.6	Partielle Reduktionen von Aldehyden, Ketonen und Carbonsäure-Derivaten	139
6.7	Oxidation von Heteroatomen	140
6.8	Oxidation von Alkylgruppen	140
6.9	Chinone und Dihydroxyarene	141
6.10	Spaltung von CC-Bindungen	142
6.11	Oxidative Kupplung von Alkinen und Diinen	144
6.12	Oxidation von Alkoholen	145
7	Aldehyde und Ketone	148
7.1	Allgemeines	148
7.2	Bisher besprochene wichtige Herstellungsmethoden für Aldehyde und Ketone	148
7.3	Mechanismen der Additionen an die Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen	149
7.4	Bildung von Hydraten durch Wasseraddition	149
7.5	Reaktion mit Alkoholen: Halbacetale und Acetale	150
7.6	Thioacetale aus Carbonylgruppen und Thiolen	153
7.7	Bisulfit-Addukte aus Aldehyden und Natriumhydrogensulfit	154
7.8	Nucleophile Addition von Ammoniak und Aminen	155
7.9	Reaktionen mit Kohlenstoff-Nucleophilen	160
7.10	Reaktionen mit H^-	167
7.11	Reduktive Kupplungen	169
7.12	Oxidationen von Carbonylverbindungen	170
7.13	α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen	171
8	Carbonsäuren und Derivate	175
8.1	Allgemeine Darstellungsverfahren	175
8.2	Reaktionsmöglichkeiten der Carbonsäuren	177
8.3	Herstellung und Reaktionen von Carbonsäurederivaten mit Nucleophilen	178
8.4	Reduktionen von Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivaten	188
8.5	Decarboxylierungen	192

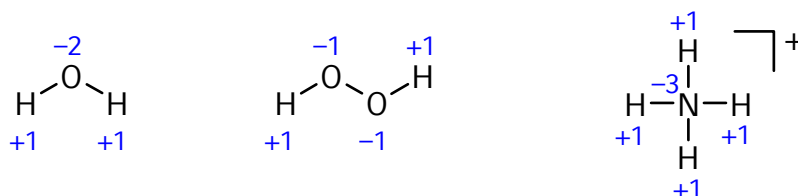
8.6	Umlagerungen von Carbonsäure-Derivaten	193
8.7	Funktionalisierte Carbonsäuren und –derivate	194
8.8	Verwandte Stoffklassen	199
9	Reaktionen CH acider Verbindungen	205
9.1	Brønsted-Aciditäten	205
9.2	Halogenierungen	206
9.3	Alkylierungen CH-acider Verbindungen	209
9.4	Reaktionen CH-acider Verbindungen mit der Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen	216
9.5	Reaktionen CH-acider Verbindungen mit Carbonsäure-Derivaten	227
9.6	Michael-Additionen	228
9.7	Herstellung und Reaktionen von Phosphor- und Schwefel-Yliden ..	231
10	Umlagerungen	235
10.1	Allgemeines	235
10.2	[1,2]-Umlagerungen	236
10.3	[3,3] und [2,3]-Sigmatrope Umlagerungen	242

6 Reduktionen und Oxidationen

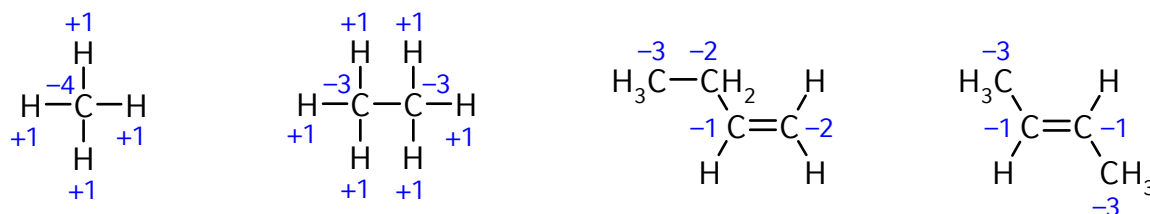
6.1 Allgemeines

Zur Bestimmung der Oxidationszahlen in anorganischen Verbindungen werden die Elektronen einer kovalenten Bindung A–B, die verschiedene Atomsorten A und B miteinander verknüpft, am stärker elektronegativen Bindungspartner lokalisiert. Die Elektronen einer kovalenten Bindung A–A, die gleiche Atomsorten miteinander verknüpft, gleichmäßig auf die beiden Bindungspartner verteilt. Die dabei erhaltene Formalladung entspricht der Oxidationszahl.

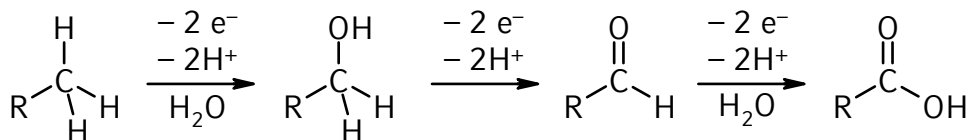
Auf diese Weise erhält man die folgenden Oxidationszahlen:



Wendet man dasselbe Verfahren auf organische Verbindungen an, erhält man



Bei der Isomerisierung von But-1-en zu But-2-en ändern sich zwei Oxidationszahlen, sodass man diese Reaktion als Redox-Disproportionierung bezeichnen müsste. Da dies unpraktikabel ist, bezieht man sich in der organischen Chemie auf die Oxidationszahl verschiedener funktioneller Gruppen.



Erhöhung der Oxidationszahl um 2 Einheiten pro Schritt

Oxidationsstufen wichtiger funktioneller Gruppen^a

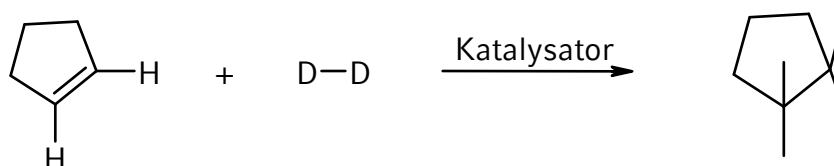
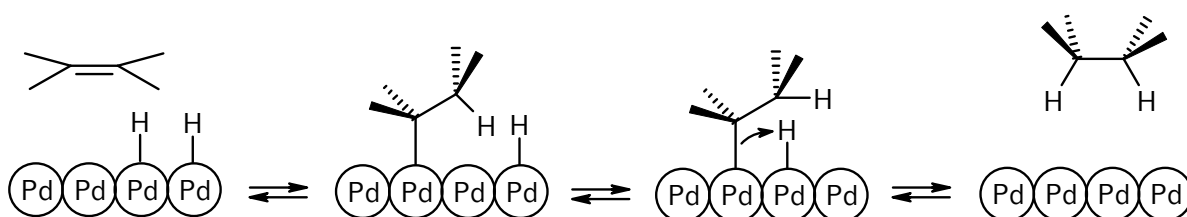
Oxidationsstufe der Alkane	Oxidationsstufe der Alkohole	Oxidationsstufe der Aldehyde	Oxidationsstufe der Carbonsäuren	Oxidationsstufe des Kohlendioxids
Keine Bindung an Heteroatome	Eine Bindung an Heteroatome	Zwei Bindungen an Heteroatome	Drei Bindungen an Heteroatome	Vier Bindungen an Heteroatome
$\begin{array}{c} \text{R}^2 \text{ R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{R}^4 \end{array}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$ Alkohole	$\text{R}-\text{CHO}$ Aldehyde	$\text{R}-\text{COOH}$ Carbonsäuren	$\text{O}=\text{C}=\text{O}$ Kohlendioxid
	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OR}'$ Ether	$\text{R}-\text{CO}-\text{R}'$ Ketone	$\text{R}-\text{CO}-\text{OR}'$ Carbonsäureester	$\text{EtO}-\text{CO}-\text{OEt}$ Diethylcarbonat
	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ Amine	$\begin{array}{c} \text{RO} \quad \text{OR} \\ \quad \\ \text{R}' - \text{C} - \text{H} \end{array}$ Acetale	$\begin{array}{c} \text{RO} \quad \text{OR} \\ \quad \\ \text{R}' - \text{C} - \text{OR} \end{array}$ Orthoester	$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$ Harnstoff
	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ Alkylhalogenide	$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{Cl} \\ \quad \\ \text{R} - \text{C} - \text{H} \end{array}$ 1,1-Dihalogenalkane	$\text{R}-\text{CO}-\text{NH}_2$ Carbonsäureamide	$\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ Isocyanate
	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$ Alkene	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ Alkine	$\text{R}-\text{COCl}$ Carbonsäurehalogenide	$\begin{array}{c} \text{Br} \quad \text{Br} \\ \quad \\ \text{Br} - \text{C} - \text{Br} \end{array}$ Tetrahalogenmethan
			$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ Nitrile	
			$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{Cl} \\ \quad \\ \text{R} - \text{C} - \text{Cl} \end{array}$ 1,1,1-Trihalogenalkane	

^a Als Heteroatome zählen hier Elemente, die elektronegativer als C sind, d.h. N, O, Hal etc.

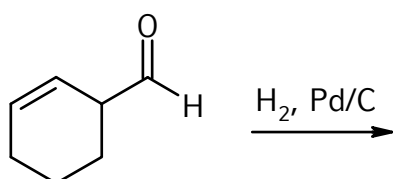
6.2 Reduktionen von $\pi(\text{CC})$ -Bindungen

6.2.1 Katalytische Hydrierungen

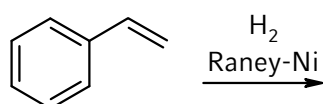
- In Abwesenheit eines Katalysators lagert sich H_2 weder an Doppel- noch an Dreifachbindungen an.
- **In Anwesenheit von Metallen** (Pt, Pd, Ni), die in der Lage sind, H_2 zu absorbieren, findet an der Metalloberfläche eine Hydrierung statt. Da beide H-Atome von derselben Seite (der Metalloberfläche) kommen, ergibt sich eine **syn-Addition**.
- Da die Hydrierung an der Katalysator-Oberfläche erfolgt, sind fein verteilte Metalle besonders geeignet. Sie lassen sich i. A. durch Filtration entfernen.
- **Adams-Katalysator** (in situ Erzeugung von aktivem Platin):
$$\text{PtO}_2 + 2 \text{H}_2 \rightarrow \text{Pt} + 2 \text{H}_2\text{O}$$
- **Raney-Nickel**: Mit NaOH wird aus Al-Ni-Legierung Al als Natriumaluminat herausgelöst, wobei fein verteiltes, pyrophores Nickel zurückbleibt.



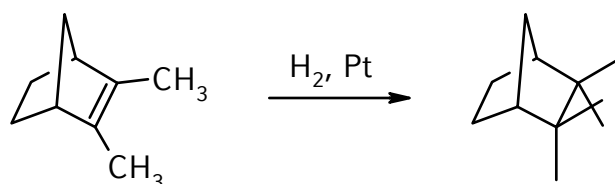
- **Chemoselektivität**: Hydrierung von CC-Doppelbindungen meist rascher als von CO-Doppelbindungen



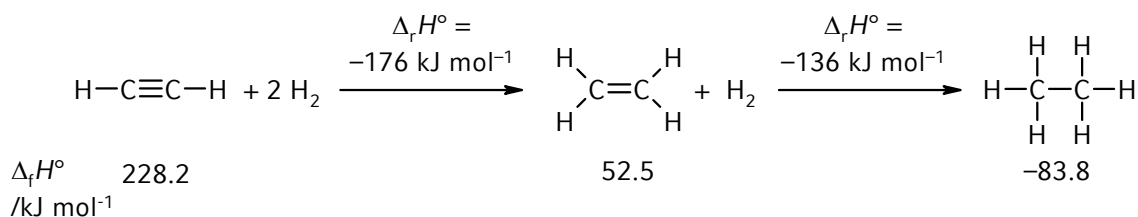
- Alkene werden rascher reduziert als Aromaten



- Diastereoselektivität:** Wasserstoff addiert sich bevorzugt an die sterisch am wenigsten gehinderte Seite.



Der Vergleich der Hydrierwärmen von Ethin und Ethen zeigt, dass bei der Addition an eine π -Bindung des Ethins mehr Wärme freigesetzt wird als bei der Addition an die π -Bindung des Ethens.



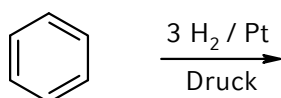
- Synthese von cis-Alkenen durch **partielle Hydrierung von Alkinen**



z. B.: – Lindlar-Katalysator: 5 % Pd-CaCO₃ + Pb(OAc)₂ + Chinolin

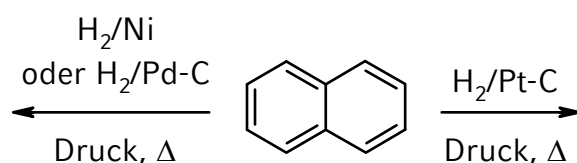
– oder Pd auf BaSO₄ + Chinolin

- Bei hohen Drücken auch heterogen katalysierte Hydrierung von Aromaten möglich



auch mit Raney-Nickel (150 °C, 150–200 atm)

Die Hydrierung von Mehrkern-Aromaten ist leichter. Hier wird zunächst bevorzugt ein Ring hydriert.

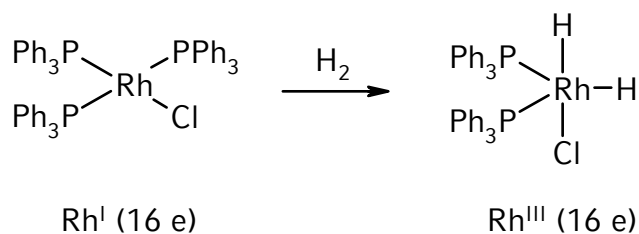


Tetralin

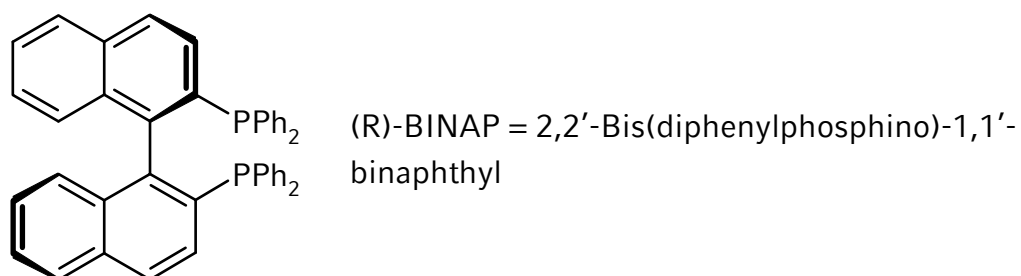
Dekalin
(überwiegend cis)

- Hydrierung mit Homogen-Katalysatoren

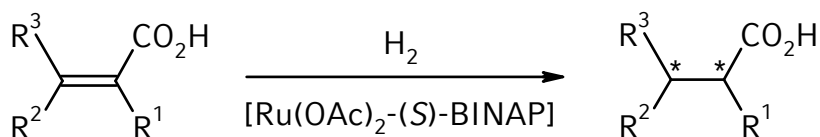
Wilkinson-Katalysator



Bei Verwendung chiraler Liganden, z. B. BINAP sind damit enantioselektive Hydrierungen prochiraler Doppelbindungen möglich.

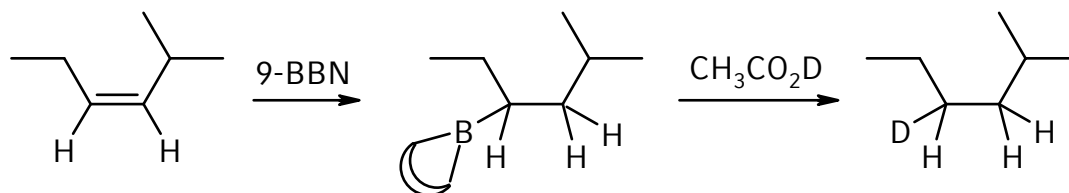


Noch bessere Ergebnisse erzielbar mit BINAP-Ruthenium-Komplexen (Noyori, Chemie-Nobelpreis 2001; *Angew. Chem.* **2001**, 114, 2108–2123).

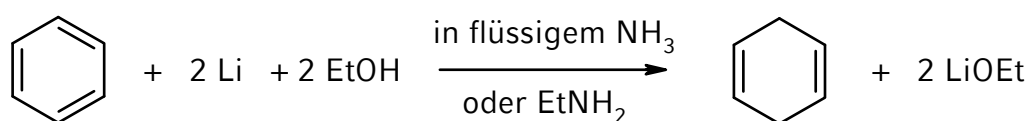


6.2.2 Hydrierungen mit Metallen und Metallhydriden

Hydroborierung: s. Kapitel 4



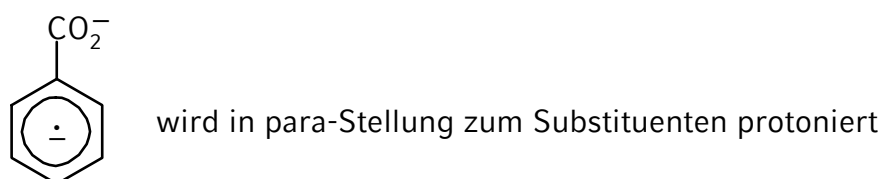
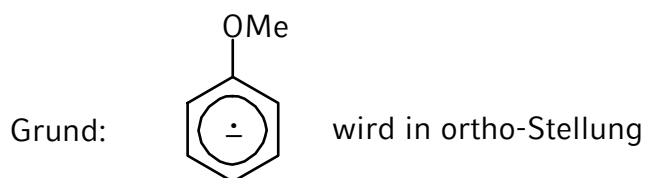
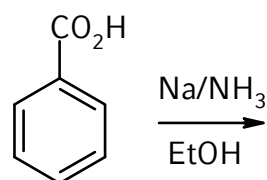
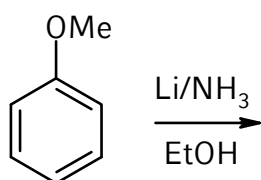
Birch-Reduktion von Aromaten



- auch mit Natrium statt Lithium
- Mechanismus:



- Elektronenschiebende Substituenten gelangen an die Doppelbindung, elektronenziehende Substituenten an die sp^3 -Zentren zwischen die beiden Doppelbindungen.



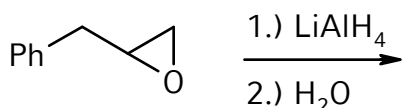
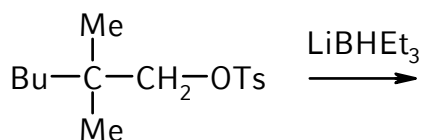
- Reduziert man aromatische Amine auf diese Weise, kommt es zu einer nachträglichen Isomerisierung und man isoliert konjugierte Enamine.
- Alkine können in ähnlicher Weise reduziert werden. Weil Alkine aber weniger leicht Elektronen aufnehmen als Arene, arbeitet man häufig ohne Zusatz von Alkoholen, denn die solvatisierten Elektronen können mit einem in der Lösung vorliegenden Alkohol unter Bildung von H_2 reagieren. Die Protonierung des Alkenyl-Anions erfolgt nun durch den Ammoniak. Es entsteht bevorzugt das *trans*-Alken.



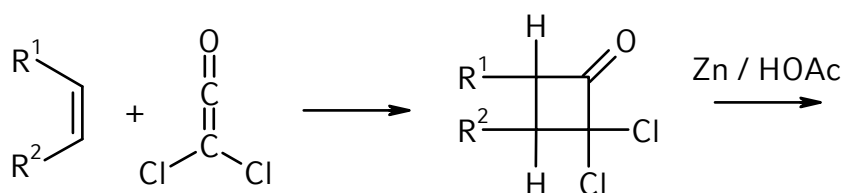
6.3 Reduktion $R_{sp^3}-X \rightarrow R_{sp^3}-H$

Bereits im Kapitel „ S_N2 -Reaktionen“ wurden $LiAlH_4$ und $LiBHET_3$ (Superhydrid) als Hydridüberträger (S_N2 , Rückseitenangriff) besprochen.

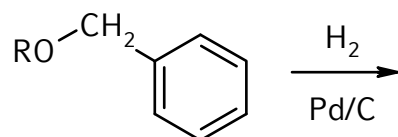
Alkylchloride sowie sterisch abgeschirmte Halogenide und Sulfonate lassen sich einfacher durch $LiBHET_3$ als durch $LiAlH_4$ reduzieren.



Dichlorketen haben Sie als aktives Reagens zur Herstellung von Dichlorcyclobutanonen kennen gelernt. Dichlorcyclobutanone lassen sich mit $Zn/HOAc$ dehalogenieren.

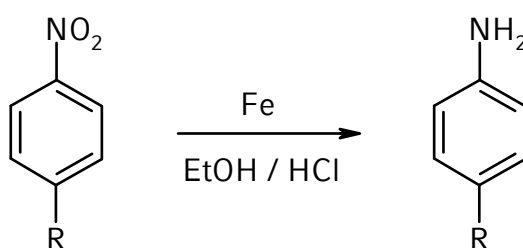


Katalytische Hydrierung von Benzylethern:

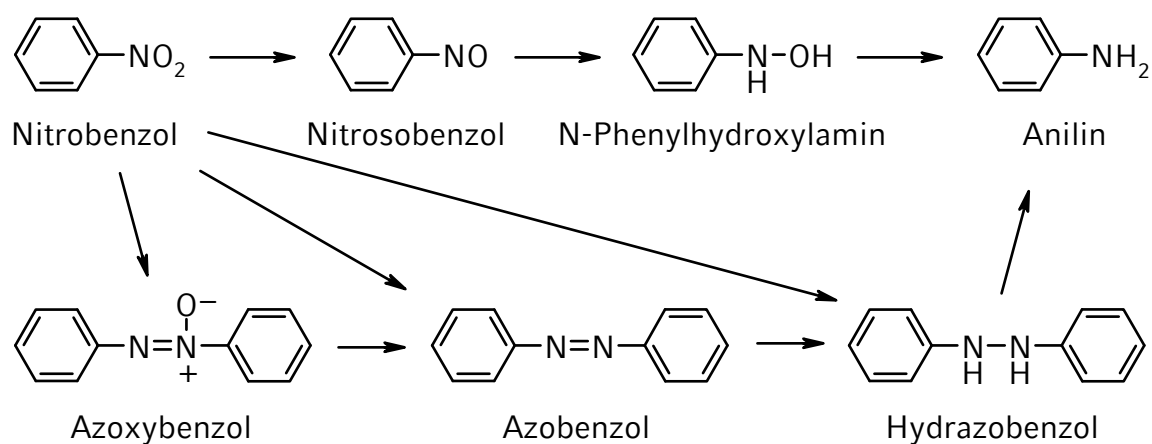


Diese Reaktion dient zur Entfernung von Benzyl-Schutzgruppen.

6.4 Reduktion von Nitrogruppen

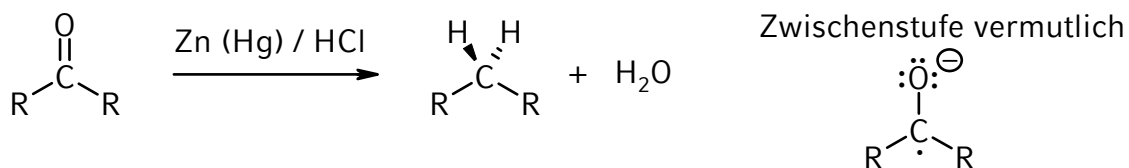


- Reduktion zur Aminogruppe auch katalytisch möglich (H_2/Pt oder H_2/Pd)
- Unter verschiedenen Bedingungen kann Nitrobenzol zu unterschiedlichen Produkten reduziert werden.

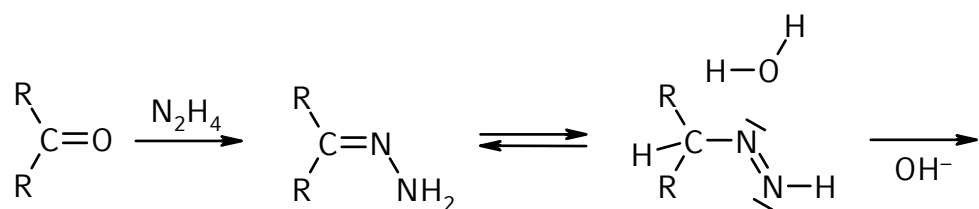


6.5 Reduktion von Ketonen zu Alkanen

Clemmensen-Reduktion



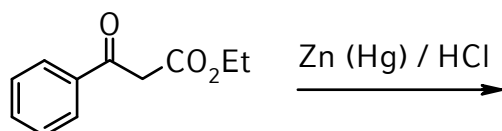
Wolff-Kishner-Reduktion



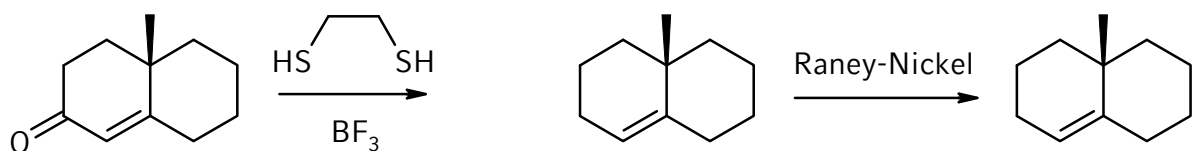
Das bei der Reaktion mit KOH erforderliche Erhitzen auf 160–200 °C im Autoklaven und die vorherige Isolierung des Hydrazons lassen sich in der **Huang-Minlon-Variante** vermeiden: Hierbei werden die Carbonylverbindungen in Diethylenglykol mit Hydrazinhydrat und NaOH auf 150 °C erhitzt.

Mit KOtBu in DMSO gelingt die Reduktion der Hydrazone meist bei 20 °C.

Carboxylgruppen werden durch beide Methoden nicht reduziert.



Über Thioketale

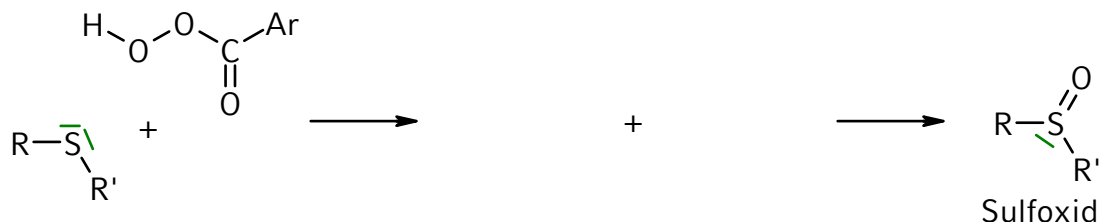


6.6 Partielle Reduktionen von Aldehyden, Ketonen und Carbonsäure-Derivaten

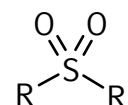
s. Reaktionen der Carbonylverbindungen

6.7 Oxidation von Heteroatomen

Sulfide, Selenide, Amine und Phosphane haben freie Elektronenpaare und können daher leicht oxidiert werden. Verschiedene Peroxyverbindungen sind als Oxidationsmittel geeignet.



Die langsamere Weiterreaktion des Sulfoxids führt zum Sulfon:



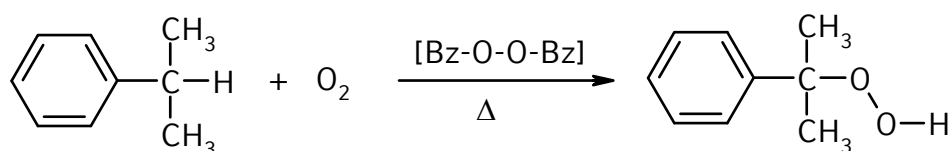
Die Oxidation von Seleniden mit H_2O_2 zu Selenoxiden und von Aminen zu Aminoxiden wurde bereits im Kapitel „Eliminierungen“ besprochen (syn-Eliminierungen von Aminoxiden und Selenoxiden)

6.8 Oxidation von Alkylgruppen

C–H-Bindungen sind i. A. durch H-Abstraktion oxidierbar.

Radikalische Mechanismen zur radikalischen Oxidation tertiärer, allylischer und benzyliker C–H-Bindungen mit molekularem O_2 : siehe Kapitel 1.

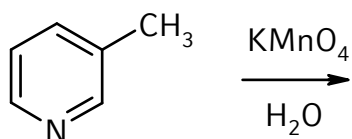
Erinnerung (s. S. 17):



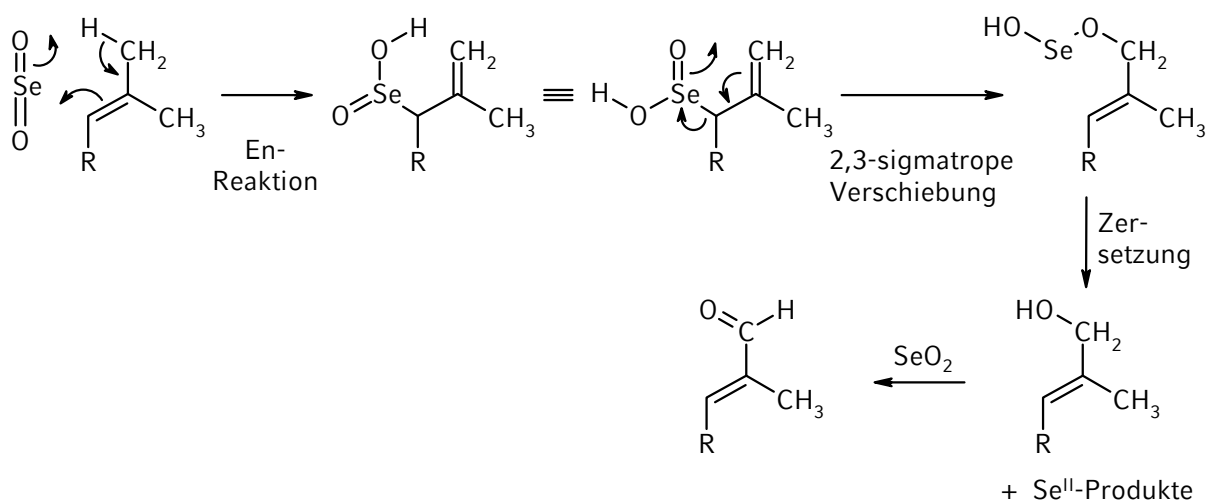
Methylgruppen, wie auch längere Alkylseitenketten werden durch starke Oxidationsmittel (KMnO_4 , HNO_3 , CrO_3 , $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) bis zur Carboxylgruppe abgebaut



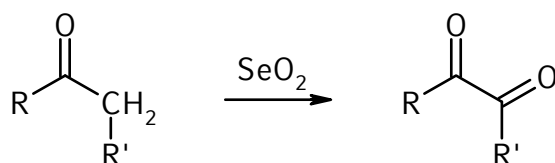
Auch Alkylgruppen an Pyridin-Ringen lassen sich entsprechend oxidieren.



Allylische Oxidation durch Selendioxid führt zum Allylalkohol, der zur α,β -ungesättigten Carbonylverbindung weiter oxidiert werden kann.

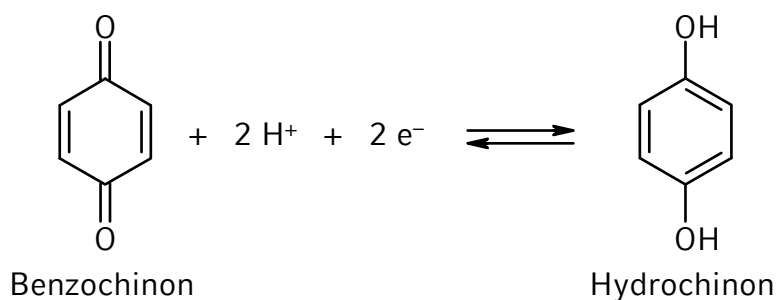


In analoger Weise lassen sich Ketone unter milden Bedingungen zu 1,2-Dicarbonylverbindungen oxidieren.

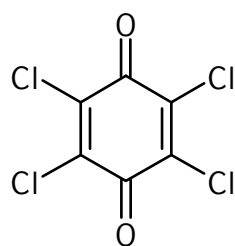


6.9 Chinone und Dihydroxyarene

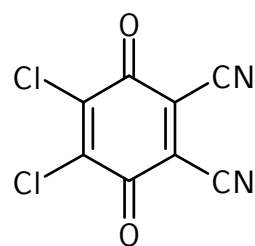
Chinone (engl.: quinones) sind Oxidationsmittel, deren Oxidationspotential durch Elektronenakzeptoren erhöht wird.



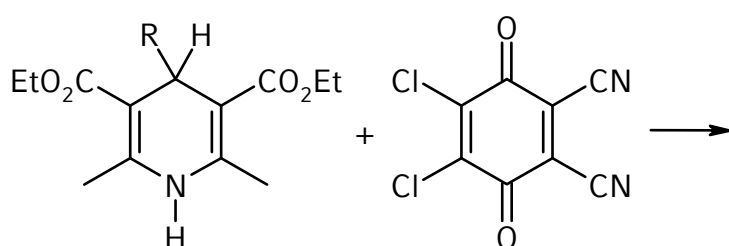
Wichtige Oxidationsmittel sind



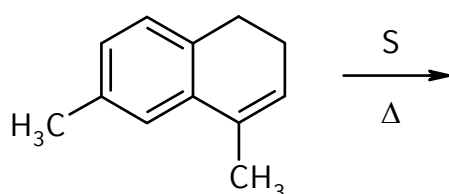
Chloranil
(Tetrachlorbenzochinon)



DDQ
(Dichlordicyanobenzoquinon)



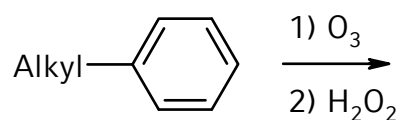
Dehydrierung unter Bildung von Aromaten auch mit S oder Se als Oxidationsmittel.



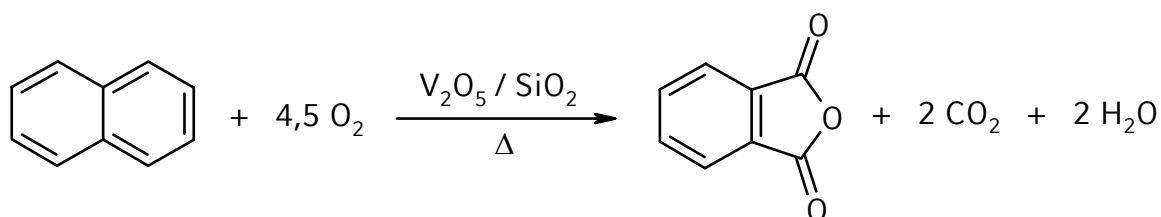
6.10 Spaltung von CC-Bindungen

Ozonolyse von CC-Doppelbindungen: s. Reaktionen der Alkene

Auf diese Weise können auch aromatische Ringe abgebaut werden.



Technische **Spaltung von aromatischen Ringen mit O₂ / V₂O₅**

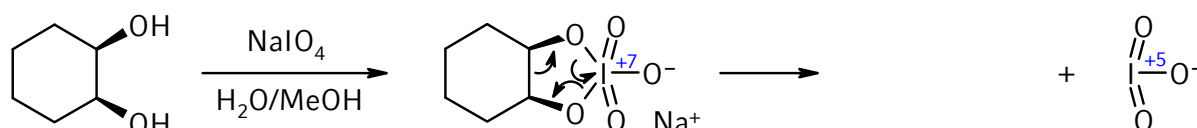


Anderes Ausgangsmaterial für Phthalsäureanhydrid: o-Xylol

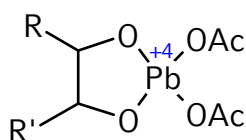
Cis-Dihydroxylierung von Alkenen durch OsO₄ und **trans-Dihydroxylierung durch Epoxidierung** und hydrolytische Ringöffnung: siehe „Reaktionen der Alkene“

Oxidative Spaltung von Diolen

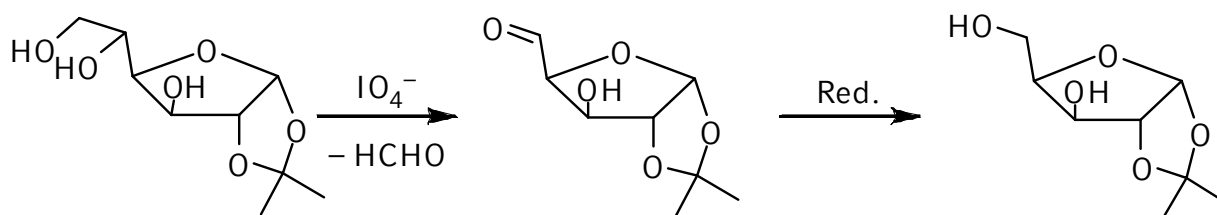
Vicinale Diole lassen sich durch Natrium**periodat** zu Carbonylgruppen spalten.



Soll im wasserfreien Milieu gearbeitet werden, kann die analoge Spaltung mit Pb(OAc)₄ durchgeführt werden, wobei meist fünfgliedrige Blei(IV)säurediester als Zwischenstufen auftreten.

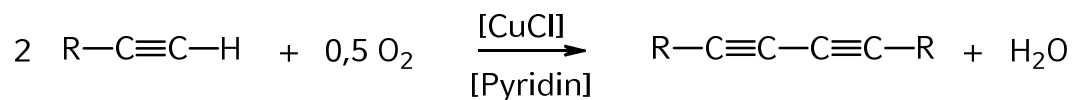


Die Periodat-Spaltung ist in der Zuckerchemie von großer Bedeutung.



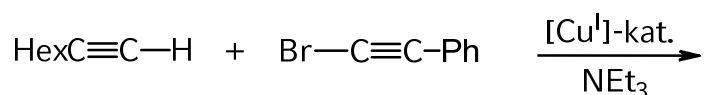
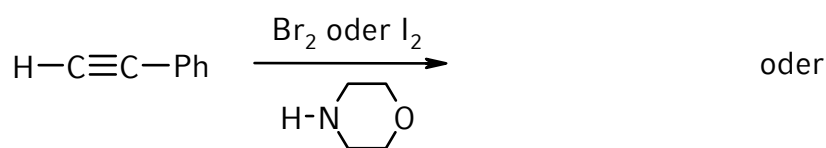
6.11 Oxidative Kupplung von Alkinen und Diinen

Glaser-Kupplung

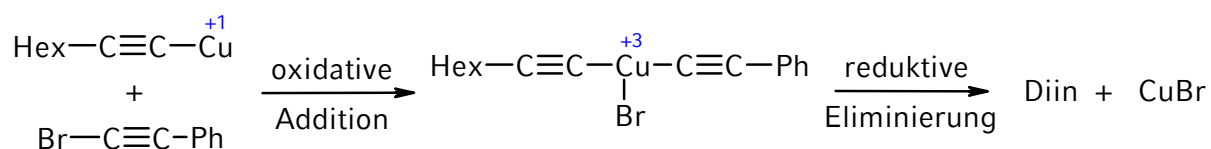


Die **Eglinton-Kupplung** verwendet anstelle molekularen Sauerstoffs stöchiometrische Mengen an $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (s. Praktikumsversuch).

Unsymmetrische konjugierte Diine sind durch **Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung** zugänglich. Hierbei wird eines der Alkine zuerst in das Brom- oder Iod-Alkin überführt.

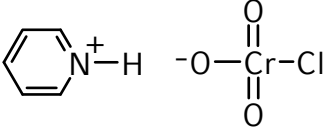
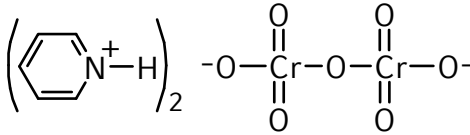
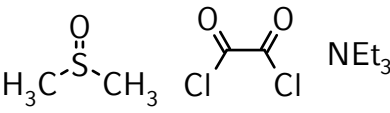
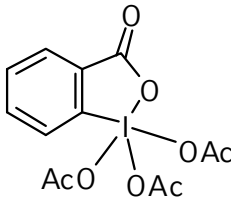


Das primär gebildete Kupferacetylid reagiert vermutlich mit dem Bromacetylen in einer oxidativen Addition.

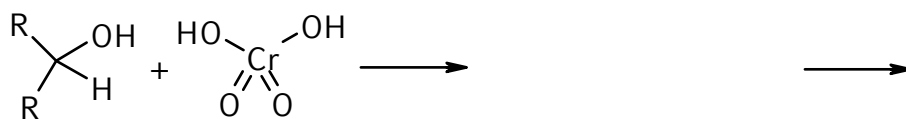


6.12 Oxidation von Alkoholen

Wichtige Oxidationsmittel und ihre Verwendung:

Oxidationsmittel	Bezeichnung	$ \begin{array}{c} \text{R}' \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{OH} \\ \downarrow \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \\ \\ \text{O} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{OH} \\ \downarrow \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{O} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{OH} \\ \downarrow \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array} $
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ / verd. H_2SO_4		✓	—	✓
CrO_3 , verd. H_2SO_4 , Aceton	Jones-Reagens	✓	±	✓
 in wasserfreiem CH_2Cl_2	PCC (Pyridinium-chlorochromat)	✓	✓	—
 in wasserfreiem CH_2Cl_2	PDC (Pyridinium dichromat)	✓	✓	—
	Swern-Oxidation	✓	✓	—
	Dess-Martin Periodinan	✓	✓	—

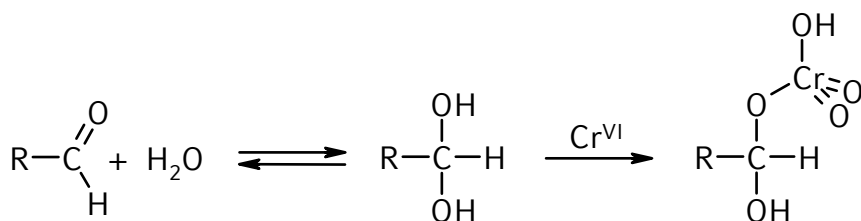
Mechanismus:



Chromsäureester

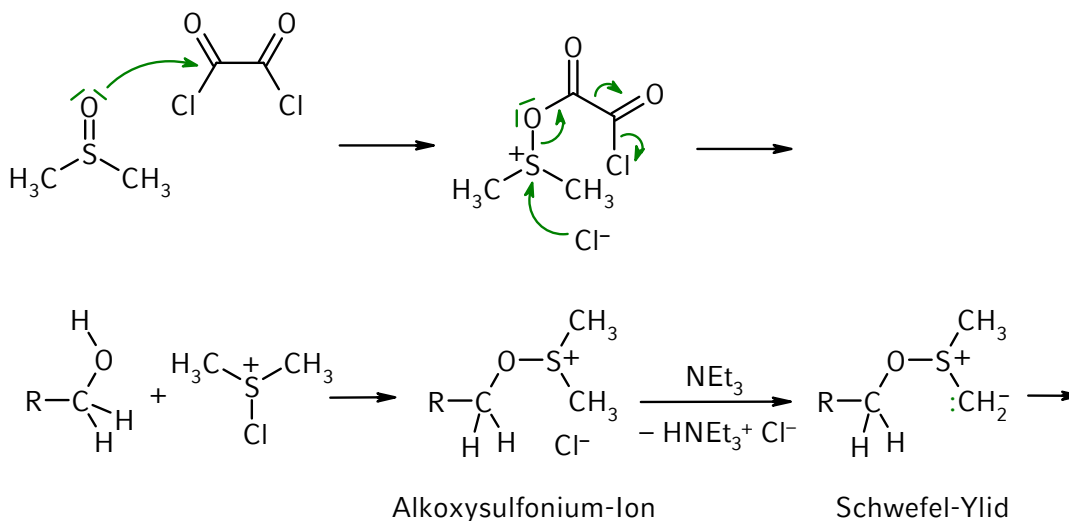
Die hierbei entstehende Chrom(IV)säure kann entweder zu Cr(III) und Cr(VI) disproportionieren oder über einen Radikalmechanismus am Alkohol angreifen.

Wird unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet, ist das Endprodukt der Oxidation primärer Alkohole der Aldehyd. Wird in wässriger Lösung gearbeitet, erfolgt über das Hydrat eine Weiteroxidation zur Carbonsäure.

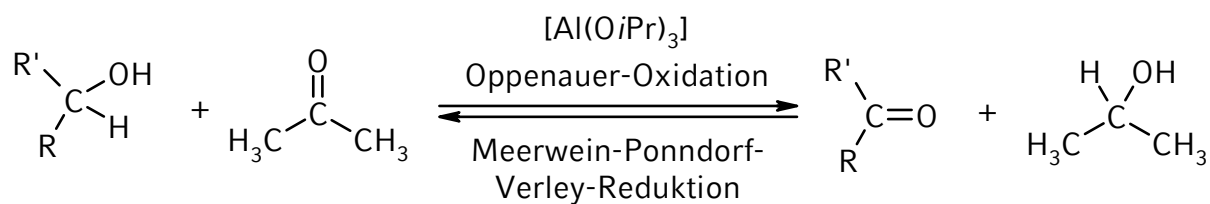


Da Chrom(VI)-Verbindungen stark carcinogen sind, werden heute Chrom-freie Oxidationsmittel bevorzugt.

Bei der **Swern-Oxidation** wird zunächst ein Chlordimethylsulfonium-Ion erzeugt, das als Elektrophil am Alkohol-Sauerstoff angreift.

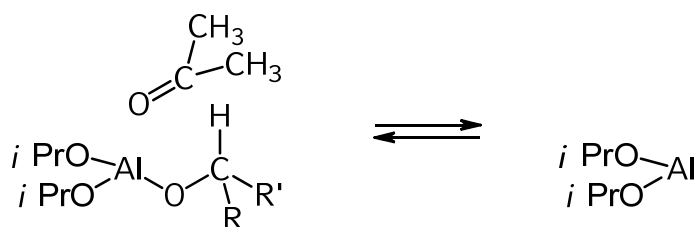


Oppenauer-Oxidation (Umkehr der Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion)



Gleichgewichtsreaktion, die durch Verwendung eines Überschusses an Aceton bzw. Isopropanol in die eine oder andere Richtung verschoben werden kann.

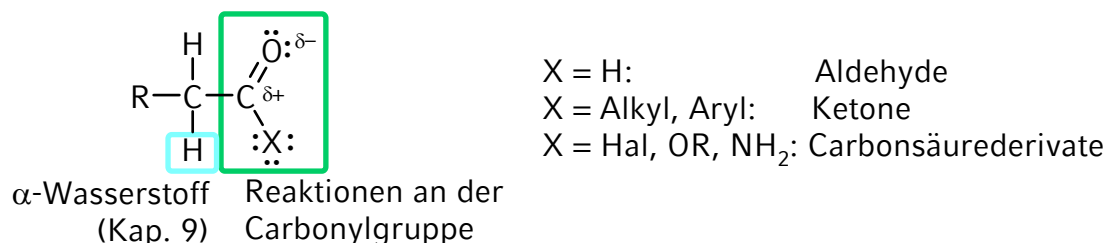
Mechanismus:



7 Aldehyde und Ketone

7.1 Allgemeines

2 Reaktivitätszentren:



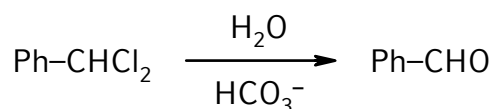
Kapitel 7: Reaktionen an der Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen

Kapitel 8: Reaktionen von Carbonsäuren und deren Derivaten

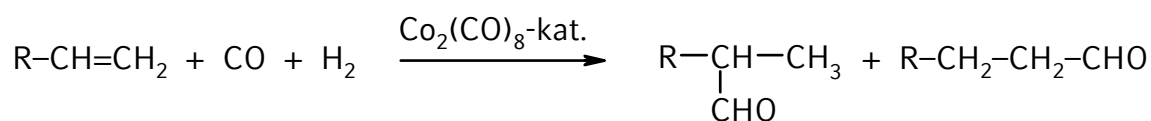
Kapitel 9: Enolate

7.2 Bisher besprochene wichtige Herstellungsmethoden für Aldehyde und Ketone

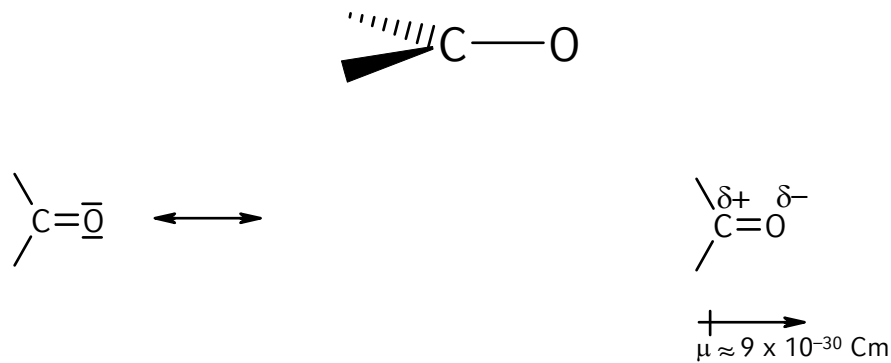
- Oxidationen primärer und sekundärer Alkohole: Kap. 6
- Hydratisierung von Alkinen (H₂O/Hg²⁺ bzw. Hydroborierung und H₂O₂): Kap. 4
- Ozonolyse von Alkenen und (im Fall von Aldehyden reduktive) Aufarbeitung: Kap. 4
- Acylierung und Formylierung von Arenen: Kap. 5
- Hydrolyse von α,α -Dihalogeniden: Kap. 2



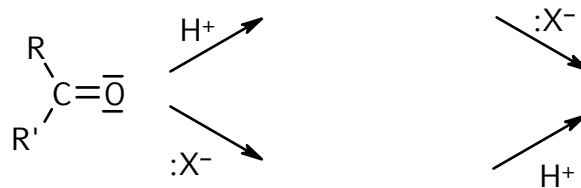
- Oxo-Synthese (Hydroformylierung) (Kap. 4)



7.3 Mechanismen der Additionen an die Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen



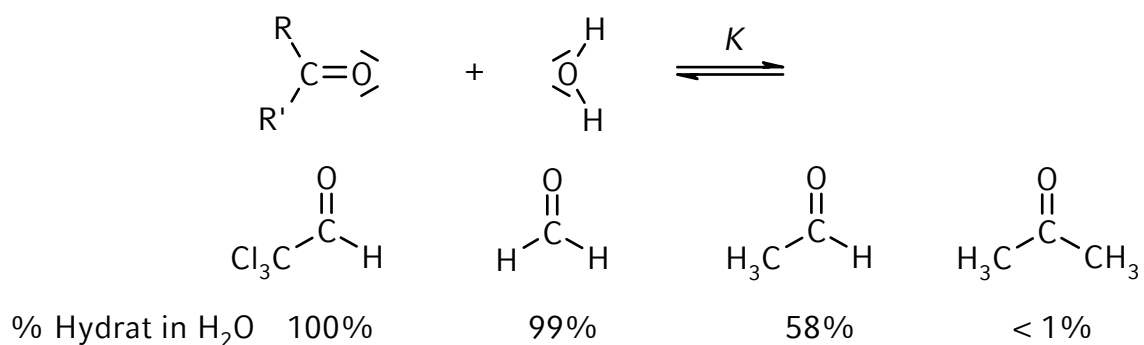
Die Additionen von HX an die Carbonylgruppe verlaufen entweder über einen primären Angriff eines Elektrophils oder eines Nucleophils



Anders als bei CC-Doppelbindungen ist bei CO-Doppelbindungen die π -Bindungsenergie größer als die σ -Bindungsenergie. Daher liegt das Gleichgewicht der Additionen von HX an die Carbonylgruppe häufig auf der Seite der Reaktanten.

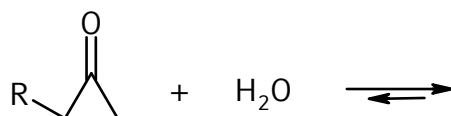
7.4 Bildung von Hydraten durch Wasseraddition

Zusammenhang zwischen Struktur und Hydratisierungsgleichgewicht



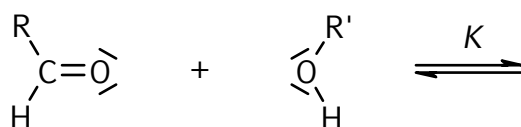
Trichloroacetaldehyd (Chloral) bildet ein stabiles Hydrat, Formaldehyd liegt in wässriger Lösung überwiegend als Hydrat vor (Formalin) während Ketone kaum hydratisiert werden.

Ausnahme:



7.5 Reaktion mit Alkoholen: Halbacetale und Acetale

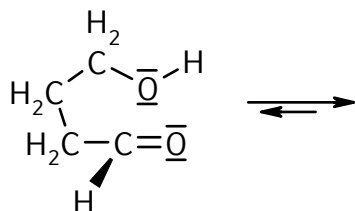
Die Bildung von Halbacetalen ist wie die Hydratisierung reversibel und wird durch Säuren oder Basen katalysiert.



Halbacetal
(Hemiacetal)

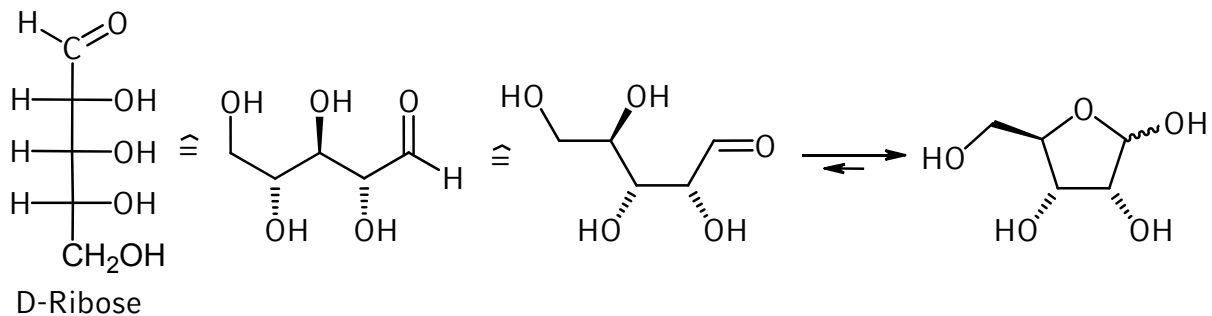
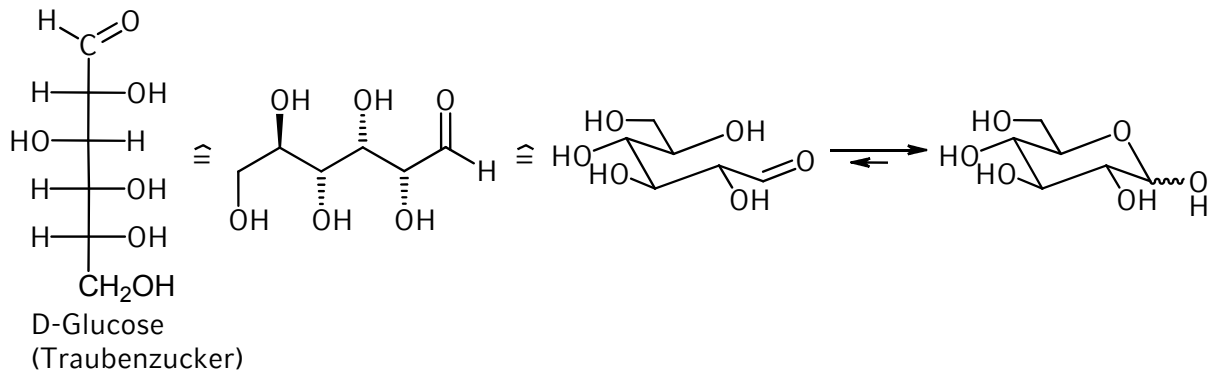
Die Gleichgewichtskonstanten der Halbacetal-Bildung aus Carbonylverbindungen und Alkoholen hängen in ähnlicher Weise von der Struktur der Carbonylverbindungen ab wie die Hydratisierungsgleichgewichte.

Befinden sich Aldehyd- und Hydroxylgruppe im selben Molekül, kommt es zur Bildung **cyclischer Halbacetale**, wenn dabei ein 5- oder 6-Ring entsteht.

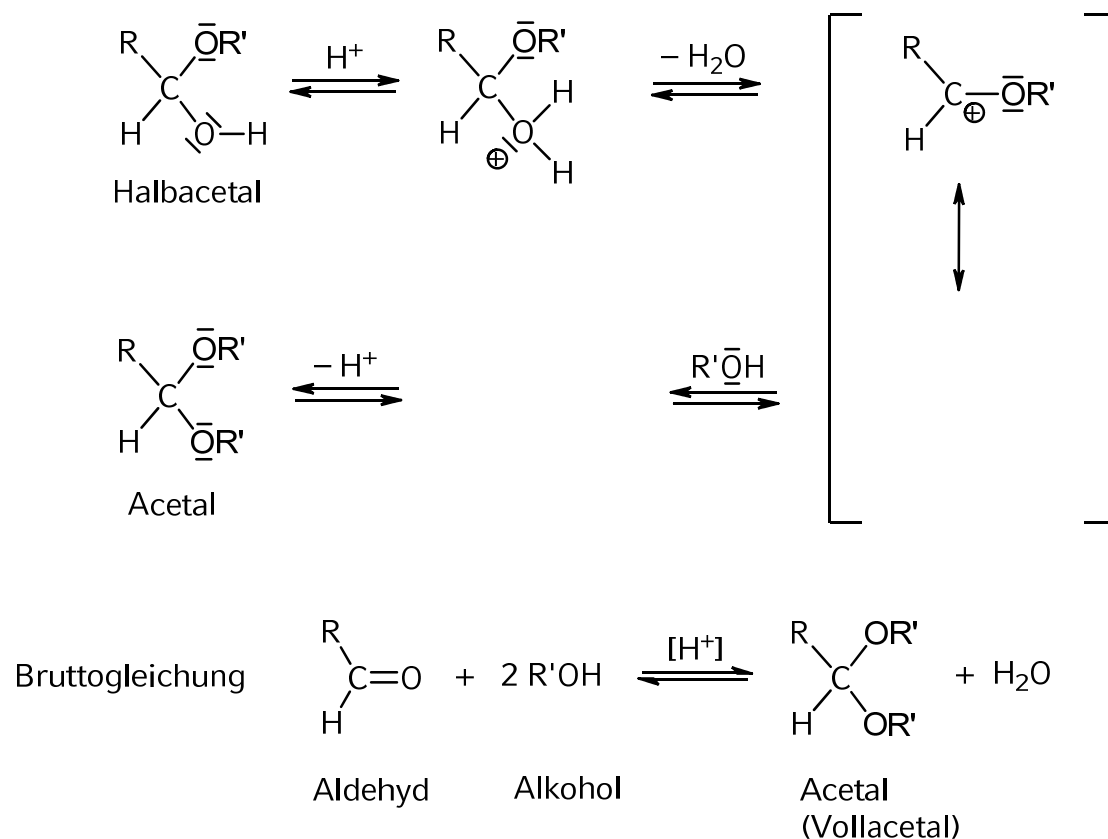


Halbacetale stehen immer im Gleichgewicht mit den Edukten, so dass sie die typischen Carbonylreaktionen zeigen.

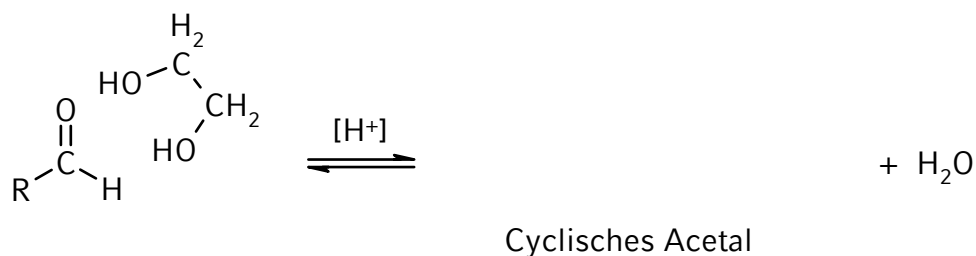
Die Bildung cyclischer Halbacetale spielt in der Kohlenhydrat-Chemie eine wichtige Rolle:



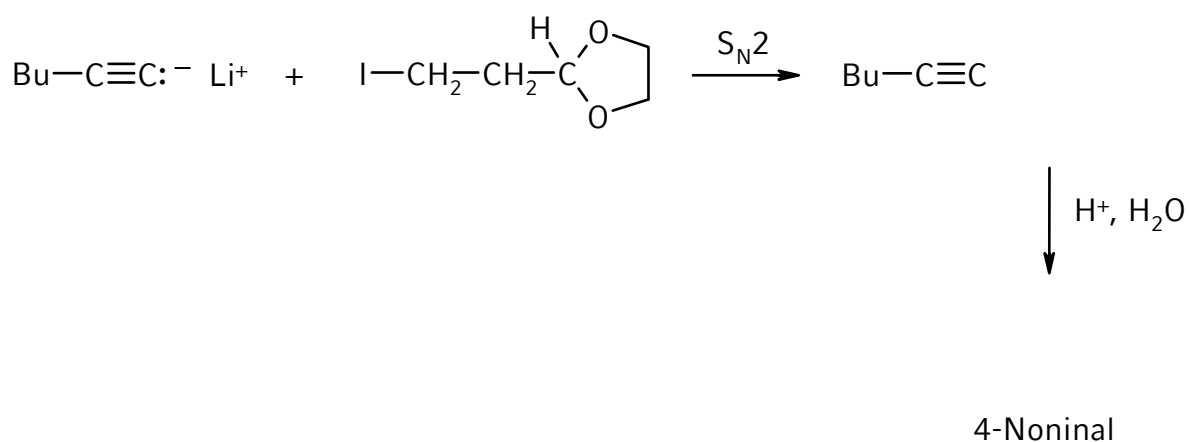
Unter Säurekatalyse entstehen in Gegenwart überschüssigen Alkohols **Vollacetale**. In Abwesenheit von Säure können Halbacetale jedoch nicht zu Vollacetalen weiterreagieren.



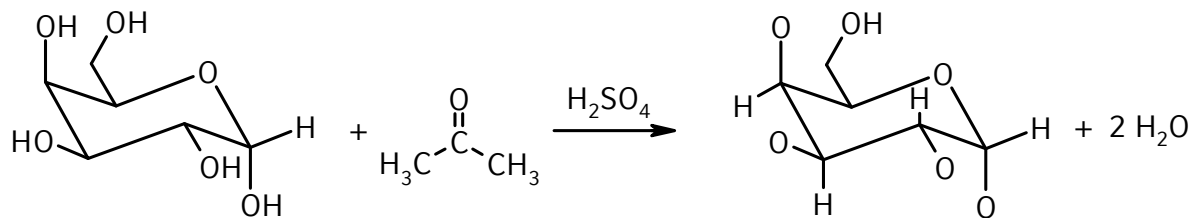
Acetale sind gegenüber Basen (Nucleophilen) inert (warum?) lassen sich aber durch Säuren leicht spalten. Acetale eignen sich daher als Schutzgruppen. für die Carbonylgruppe. Insbesondere die aus 1,2-Diolen gebildeten cyclischen Acetale finden hierbei Verwendung (warum?).



Beispiele für den Einsatz von **Acetal-Schutzgruppen**:

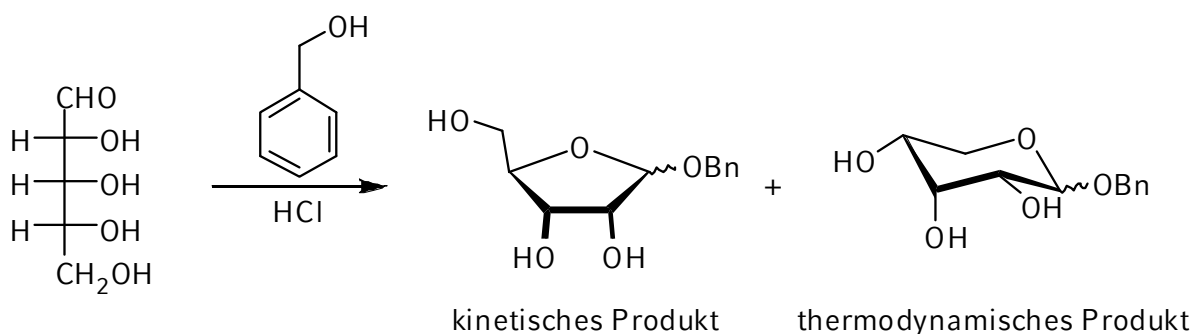


Die Bildung cyclischer Acetale aus 1,2- und 1,3-Diolen ist aus Entropie-Gründen besonders günstig. Cyclische 1,2-Diole mit Ringgröße ≤ 6 bilden solche Acetale nur, wenn die beiden OH-Gruppen cis-ständig sind.



α-D-Galactose

1,2:3,4-Di-O-isopropyliden-
α-D-galactopyranosid

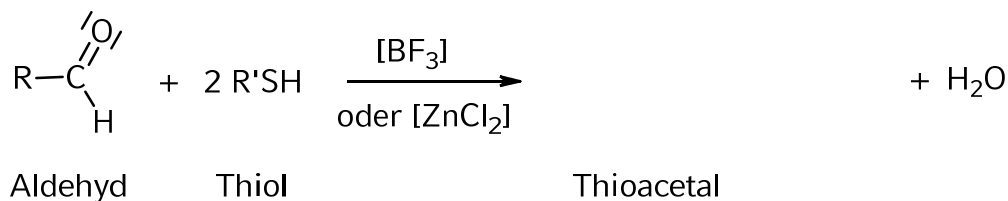


kinetisches Produkt

thermodynamisches Produkt

7.6 Thioacetale aus Carbonylgruppen und Thiolen

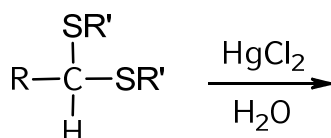
Für die Bildung von Thioacetalen aus Carbonylverbindungen und Thiolen verwendet man Lewis-Säuren (BF₃, ZnCl₂) anstelle von Protonen-Säuren wie bei der Acetal-Bildung. Ihre Spaltung gelingt ebenfalls nicht mit Brønsted-Säuren, sondern kann beispielsweise mit HgCl₂ durchgeführt werden.



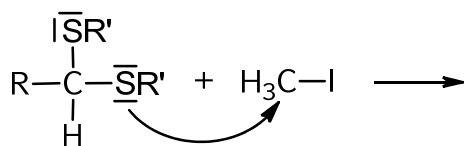
Aldehyd

Thiol

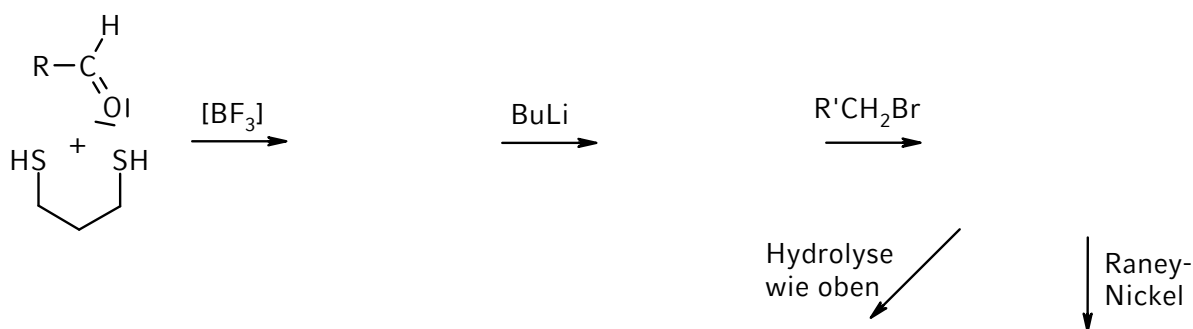
Thioacetal



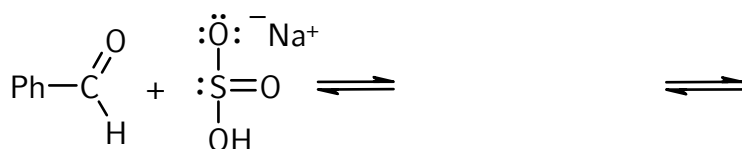
Alternative Hydrolyse von Dithioacetalen: Erwärmen mit Methyljodid in Aceton, das geringe Mengen Wasser enthält.



Corey-Seebach-Reaktion: Umpolung der Carbonyl-Reaktivität



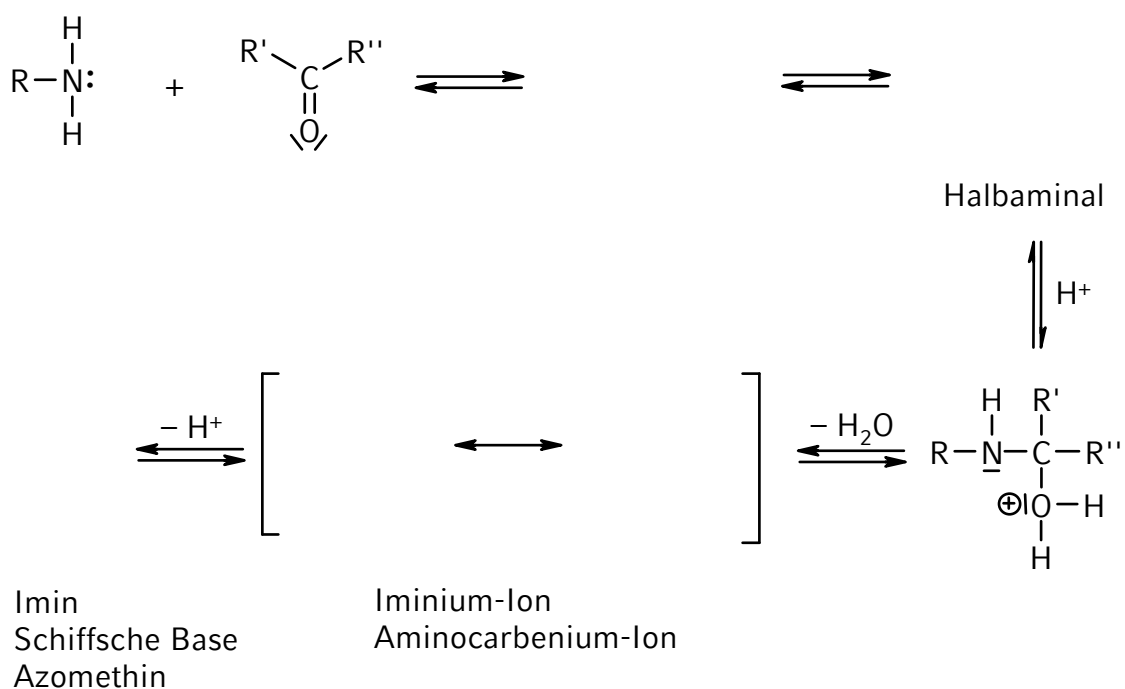
7.7 Bisulfit-Addukte aus Aldehyden und Natriumhydrogensulfit



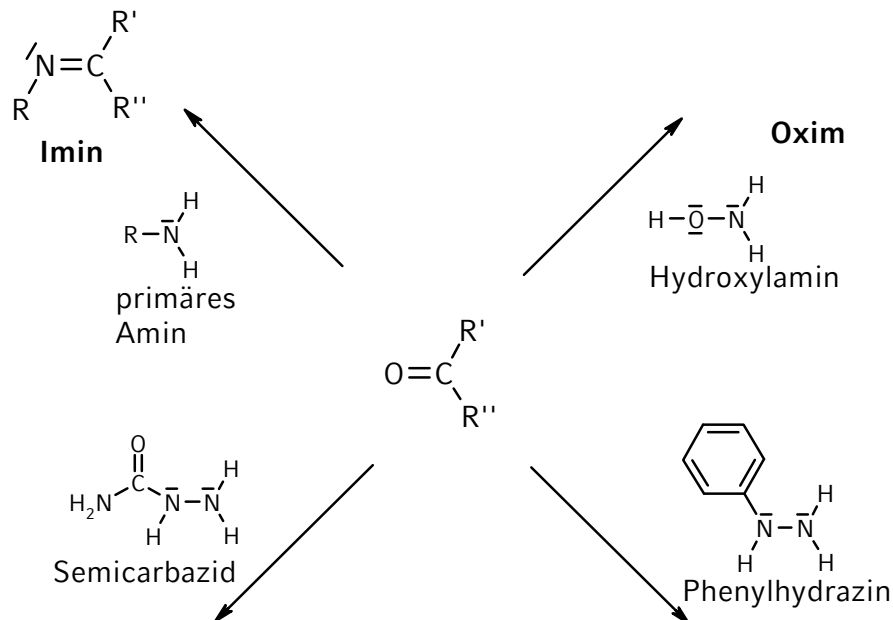
Natriumsalze der α -Hydroxysulfonsäuren

Die Bisulfitaddukte sind wasserlöslich und können daher zur Reinigung von Aldehyden verwendet werden. Sie zerfallen beim Erwärmen in verdünnter Säure oder Lauge, so dass die Aldehyde regeneriert werden.

7.8 Nucleophile Addition von Ammoniak und Aminen



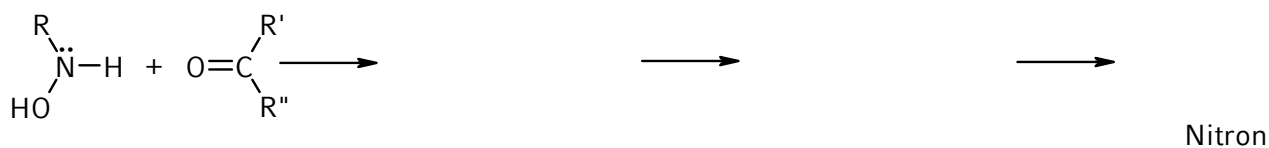
Der vorstehend beschriebene Bildungsmechanismus eines **Imins** ist eine Plausibilitätsbetrachtung, wobei die Reihenfolge der Protonenübertragungen von den Reaktionsbedingungen abhängt.



Semicarbazon

Phenylhydrazon

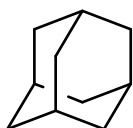
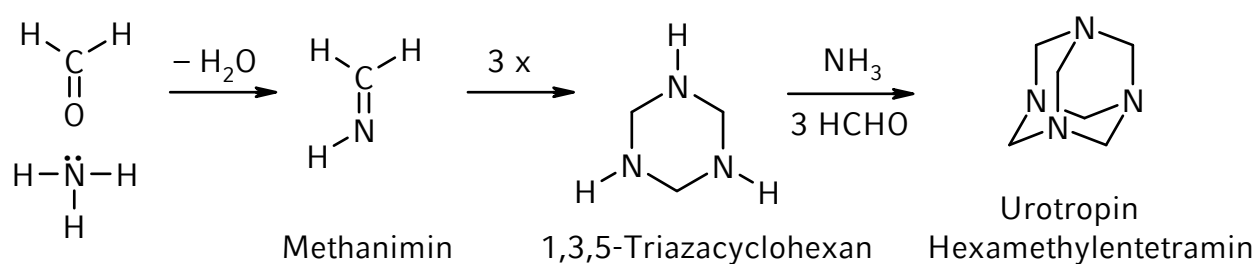
Nitron-Bildung



Reaktion von Ammoniak mit Formaldehyd

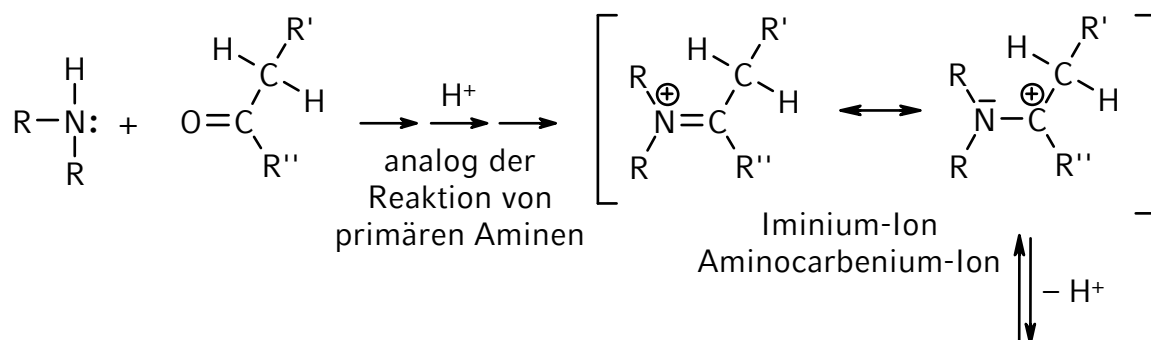
Das aus Ammoniak und Formaldehyd gebildete Methanimin ($\text{H}_2\text{C}=\text{NH}$) (Mechanismus wie bei primären Aminen) ist nicht stabil, sondern reagiert weiter unter Bildung von **Urotropin** (Name wegen seiner Verwendung als Harnweg-Desinfiziens).

Urotropin enthält vier Triazacyclohexan-Sessel und besitzt dieselbe Struktur wie Adamantan, das als Ausschnitt aus dem Diamant-Gitter angesehen werden kann.



Adamantan

Bildung von Enaminen aus Aldehyden oder Ketonen und sekundären Aminen

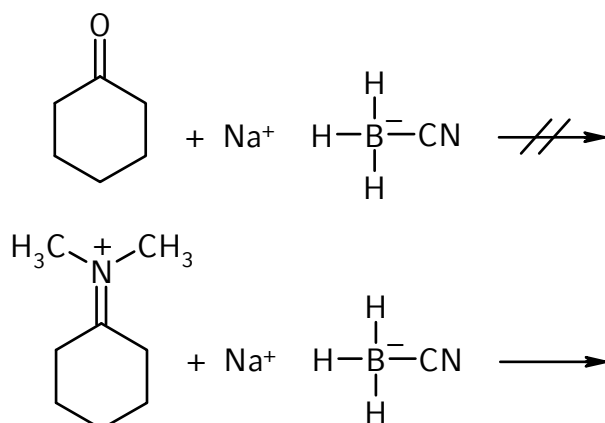


Enamin

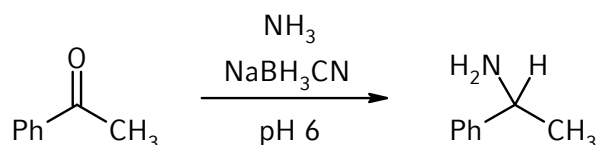
Enamine enthalten eine elektronenreiche CC-Doppelbindung, die leicht von Elektrophilen angegriffen werden kann. Wichtiges Prinzip biochemischer Mechanismen!

Reduktive Aminierungen

nutzen die Tatsache, dass schwache Hydrid-Überträger, wie NaBH_3CN , mit Iminium-Ionen, nicht aber mit Carbonylverbindungen reagieren.



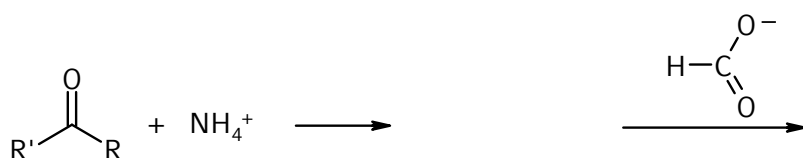
Iminium-Ionen werden hierbei i. A. in situ erzeugt, wenn eine Carbonylverbindung mit Ammoniak oder einem Amin und Natriumcyanoborhydrid gemischt wird.



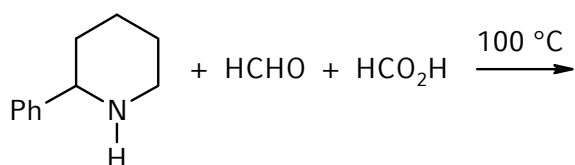
Mechanismus:



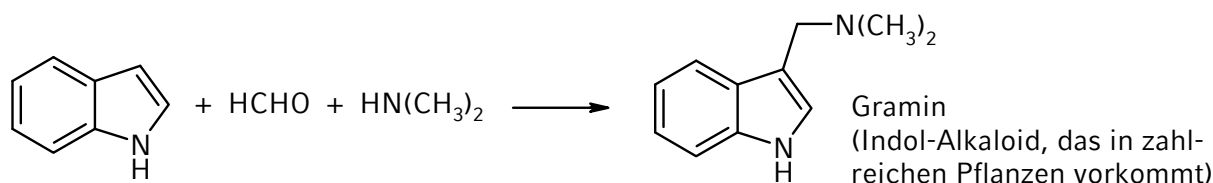
Als Hydriddonor kann auch das Formiat-Ion dienen: Bei der **Leuckart-Wallach-Reaktion** werden Carbonylverbindungen mit Aminen und Ameisensäure (im einfachsten Fall Ammoniumformiat) erhitzt.



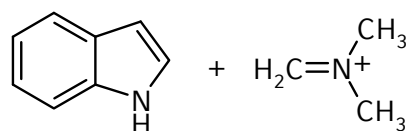
Auf diese Weise gelingt die Monomethylierung sekundärer Amine.



Mannich-Reaktion: Die aus sekundären Aminen und Carbonylverbindungen entstehenden Iminiumionen können beispielsweise an elektronenreichen Arenen angreifen. Andere Varianten der Mannich-Reaktion folgen in Kapitel 9.

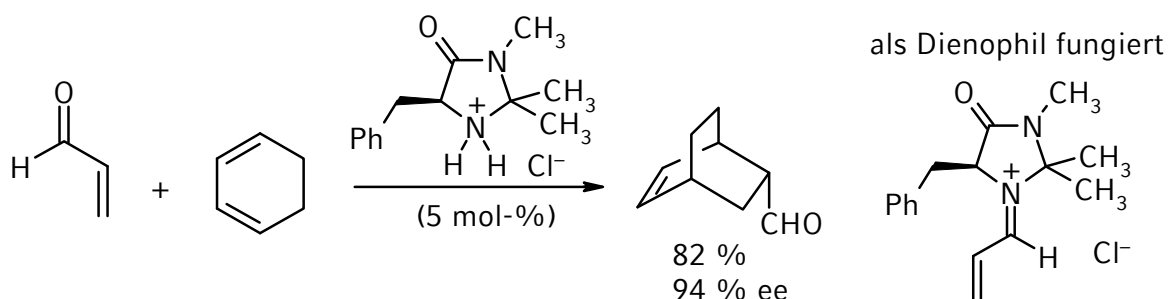


Mechanismus: Elektrophile aromatische Substitution (Aminoalkylierung)



„Iminium-katalysierte“ Diels-Alder-Reaktionen (MacMillan, 2000)

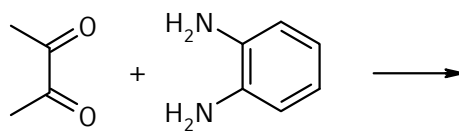
Da α,β -ungesättigte Iminiumionen viel stärkere Dienophile sind als die entsprechenden Carbonylverbindungen, können chirale sekundäre Amine die enantioselektive Bildung von Diels-Alder-Addukten aus prochiralen Reaktanten katalysieren.



Heterocyclen-Synthese

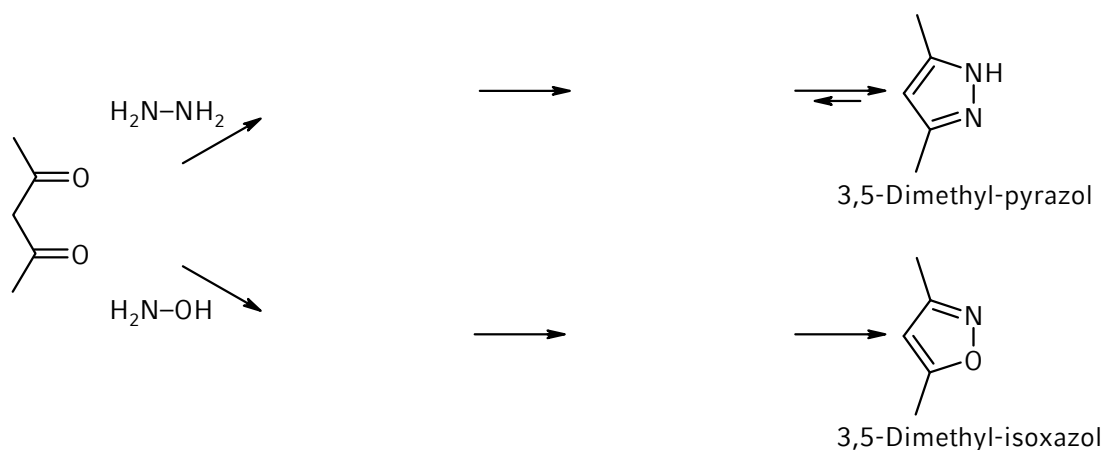
Umsetzungen von Dicarbonylverbindungen mit Aminen sind für die Herstellung von N-Heterocyclen sehr wichtig. So sind z. B. viele substituierte Pyrazole, Pyrrole und Oxazole sehr leicht zugänglich.

- **α -Diketone**

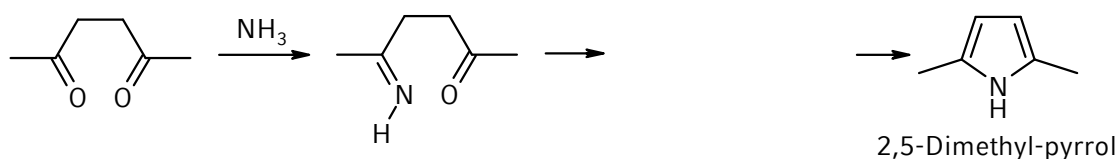


2,3-Dimethyl-chinoxalin

- **β -Diketone**



- **γ -Diketone und analoge Verbindungen**



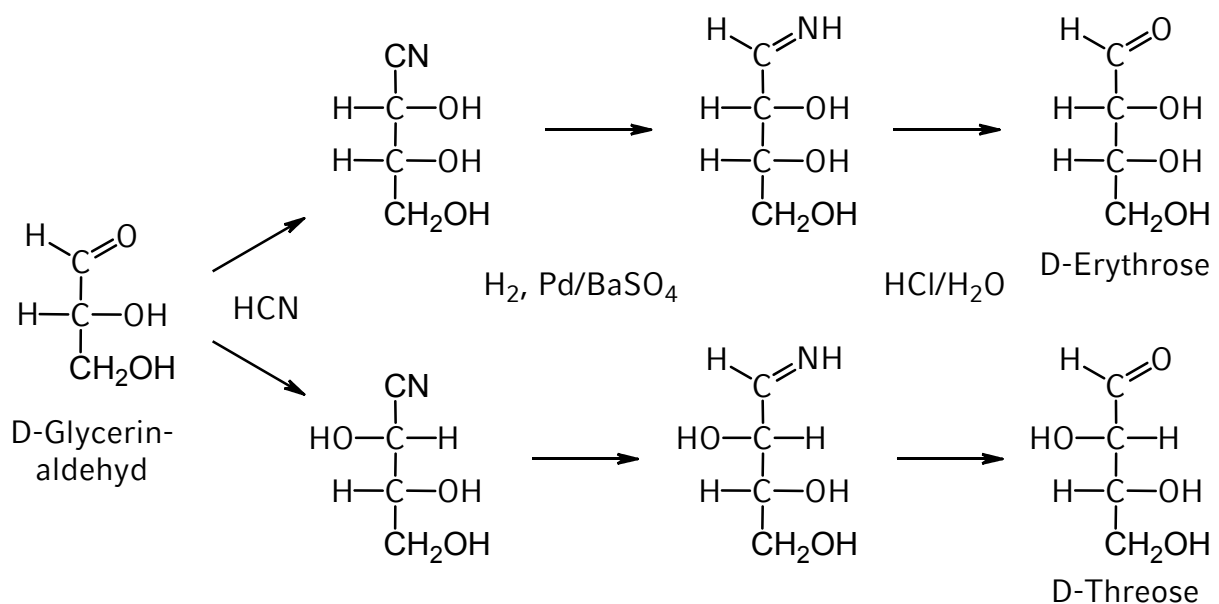
7.9 Reaktionen mit Kohlenstoff-Nucleophilen

Die **Addition von Cyanwasserstoff** ist reversibel und wird durch Basen katalysiert.

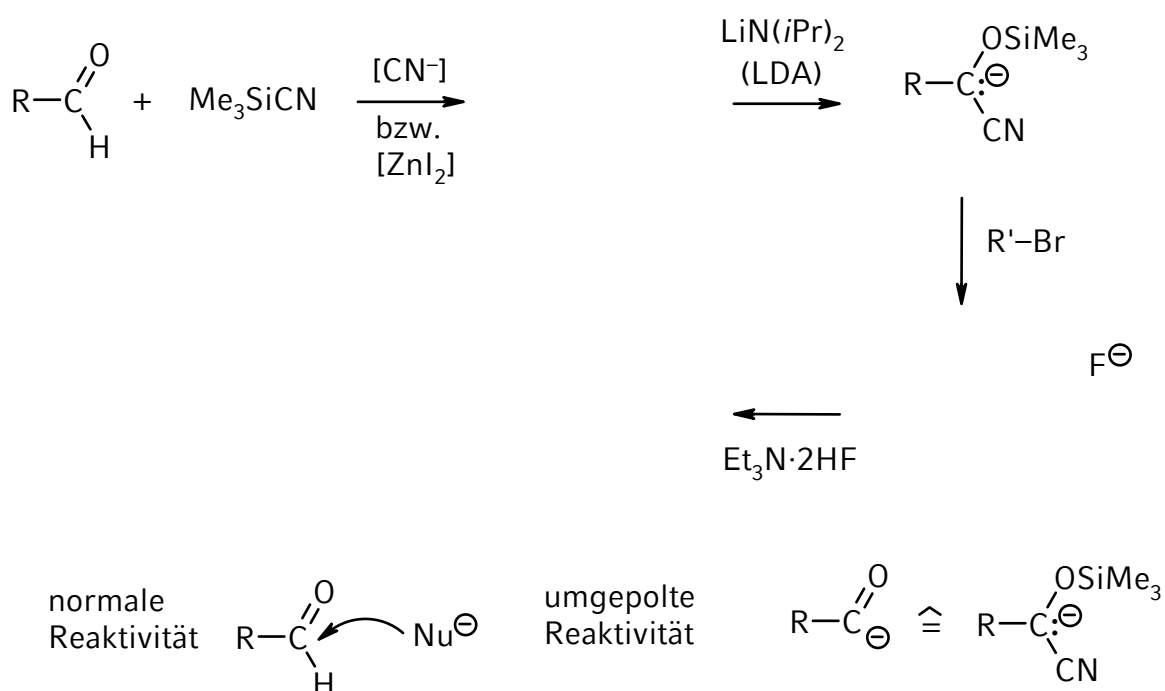


Beim Behandeln der Cyanhydrine mit einer stöchiometrischen Menge Base zerfallen die Cyanhydrine unter Rückbildung der Carbonylverbindung und von CN^- .

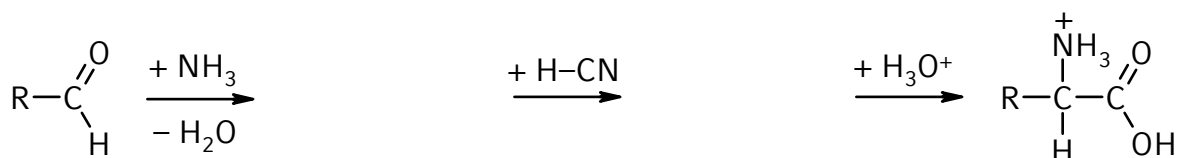
Modifiziertes Kiliani-Fischer-Verfahren zur Verlängerung der Kohlenstoffkette in Zuckern.



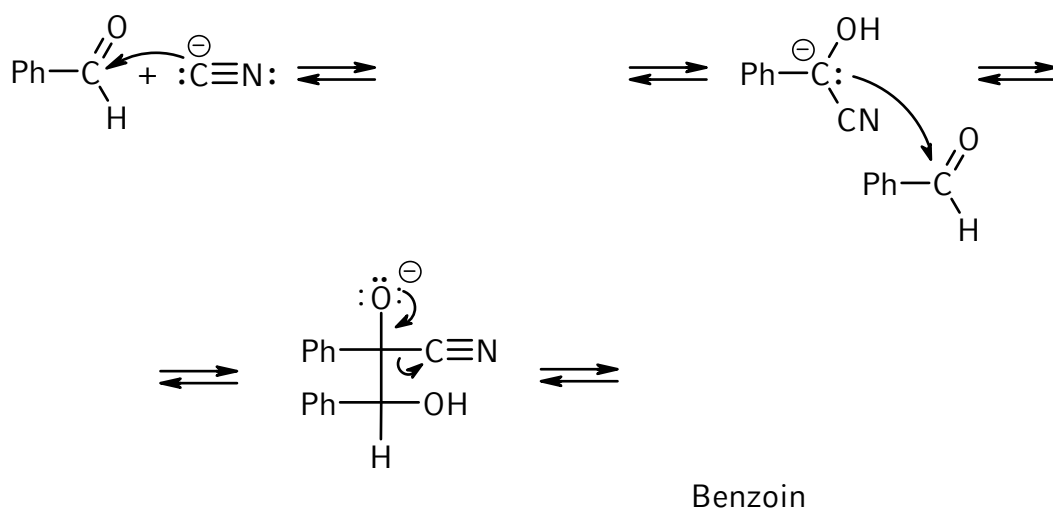
Umpolung der Carbonyl-Reaktivität nach Hünig:



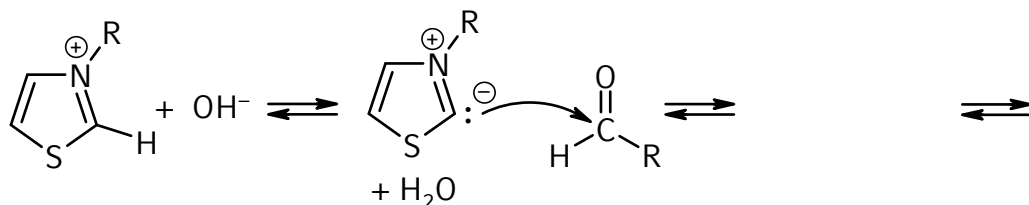
Streckersche Aminosäure-Synthese durch Umsetzung von Aldehyden mit HCN in Gegenwart von Ammoniak und nachfolgende Hydrolyse.



Benzoin-Kondensation



Cyanid-Ionen (CN^-) katalysieren nur die Benzoin-Kondensation *aromatischer* Aldehyde. Bei aliphatischen Aldehyden nicht möglich, da die Ausbildung des Carbanions nicht gelingt. Statt CN^- können hier **Thiazolium-ionen** eingesetzt werden, die sich leicht deprotonieren lassen.



Wirkprinzip von Vitamin B1 (Thiamin)

Reaktionen mit Acetyliden



Grignard-Verbindungen

Bei Metallorganischen Verbindungen besitzt Kohlenstoff eine negative Partialladung, weil Metalle weniger elektronegativ als der Kohlenstoff sind.

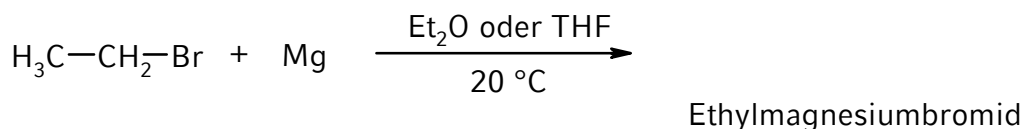
Elektronegativitätsunterschiede in C-Metall-Bindungen:

C	▶	Li	C	▶	Mg	C	▶	Zn	C	▶	Sn
2.5		1.0	2.5		1.3	2.5		1.7	2.5		2.0

Die Reaktivität metallorganischer Verbindungen hängt von vielen Faktoren ab. Eine erste Orientierung über ihre Reaktivität liefert die Elektronegativitäts-Differenz. Organolithium- und Organomagnesium-Verbindungen sind besonders reaktiv.

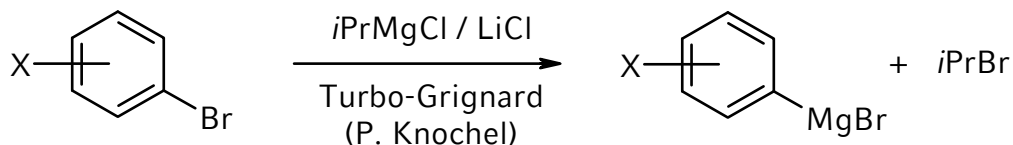
Organomagnesium-Verbindungen lassen sich durch Umsetzung von Halogenalkanen, -alkenen und -arenen mit Magnesium herstellen.

Reaktivität: $\text{R-I} > \text{R-Br} > \text{R-Cl}$

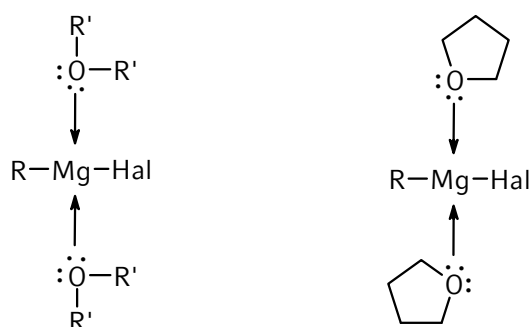


Magnesium geht hier von der Oxidationsstufe 0 in die Oxidationsstufe +II über, sodass man diese Einschlebung auch als oxidative Addition bezeichnet.

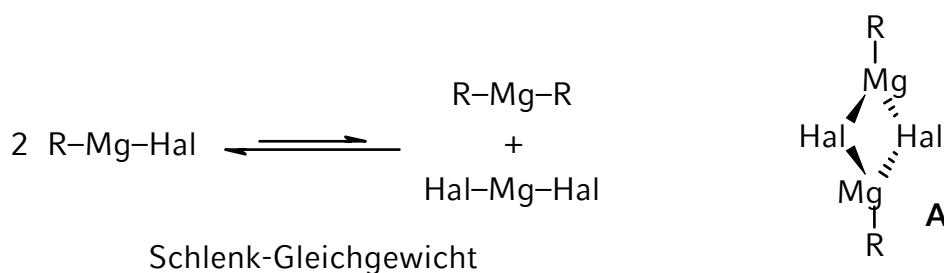
Aryl- und Alkenyl-Grignard-Verbindungen werden auch durch Brom-Magnesium-Austausch hergestellt.



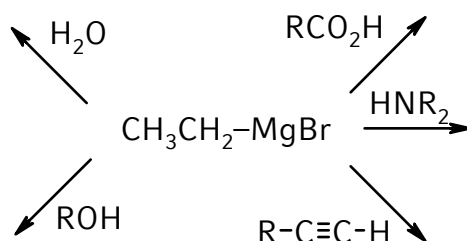
Organomagnesiumverbindungen (Grignard-Reagenzien) werden üblicherweise in Diethylether-Lösung oder Tetrahydrofuran-Lösung hergestellt, wobei die Ether-Sauerstoffe die freien Koordinationsstellen am Metall besetzen.



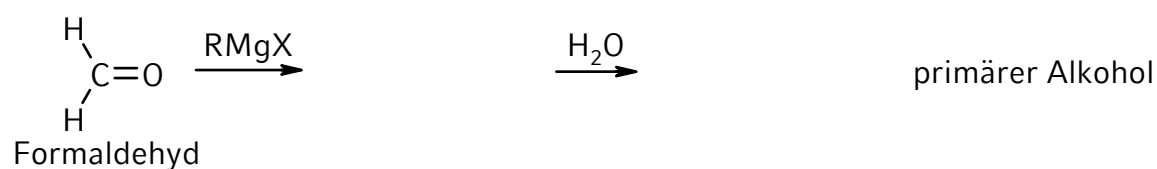
Die in Lösung tatsächlich vorliegende Situation ist jedoch viel komplizierter, da neben dem nachstehend formulierten **Schlenk-Gleichgewicht** auch verbrückte Strukturen, wie **A**, eine wichtige Rolle spielen.



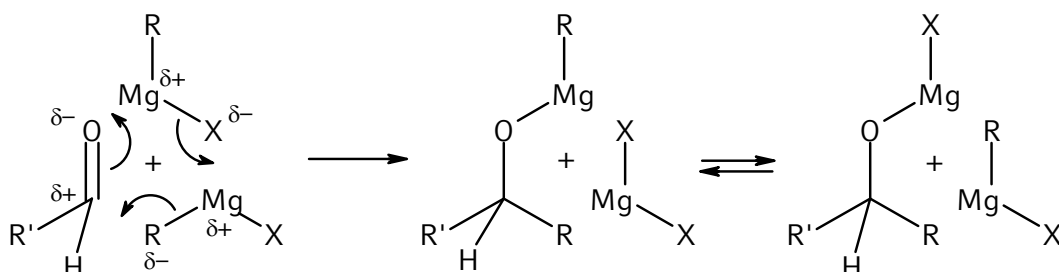
Grignard-Verbindungen reagieren rasch mit Brønsted-Säuren. Häufig ist dies eine unerwünschte Störung, manchmal dient diese Reaktion auch zur gezielten Herstellung von Amid-Anionen bzw. Acetylid-Anionen.



Durch Umsetzung von Grignard-Reagenzien mit Carbonylverbindungen lassen sich primäre, sekundäre oder tertiäre Alkohole erzeugen.



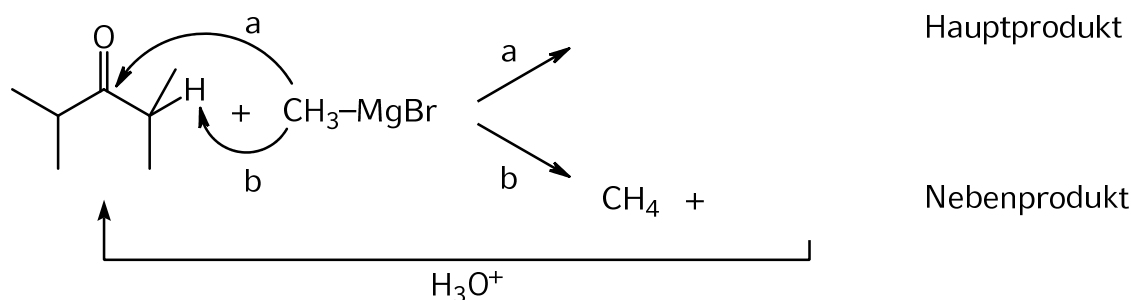
Die Grignard- Verbindung fungiert sowohl als Nucleophil als auch als Lewis-Säure zur Aktivierung der Carbonyl-Gruppe.



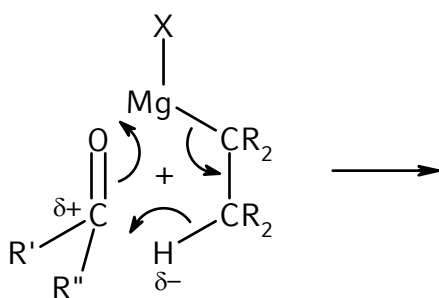
An die Stelle der zweiten Grignard-Verbindung kann auch MgBr_2 treten. Die Reaktion kann auch über einen Elektronentransfer-Mechanismus erfolgen, wobei der aus dem Grignard-Reagens stammende Alkylrest in das Radikal-Kation $\text{R}^{\cdot+}$ übergeht, das isomerisieren kann.

Nebenreaktionen bei Grignard-Additionen spielen insbesondere bei sterisch anspruchsvollen Systemen eine wichtige Rolle: Enolisierung und Reduktion.

Enolisierung: Das Grignard-Reagens fungiert als Brønsted-Base, wird protoniert, und die Carbonylverbindung wird nach saurer Aufarbeitung unverändert zurückgewonnen.



Reduktion: Der β -Wasserstoff der Organomagnesium-Verbindung hat hydridischen Charakter.



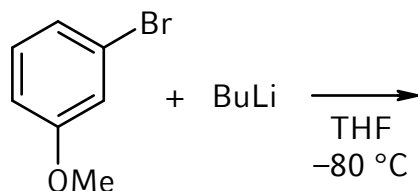
Organolithium-Verbindungen

Deutlich reaktiver als Grignard-Verbindungen sind Organolithium-Verbindungen. Ihre Herstellung erfolgt i. A. auf einem der drei folgenden Wege:

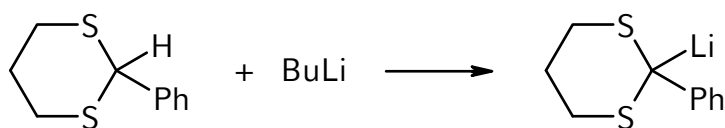
- Oxidative Addition



- Brom-Lithium-Austausch

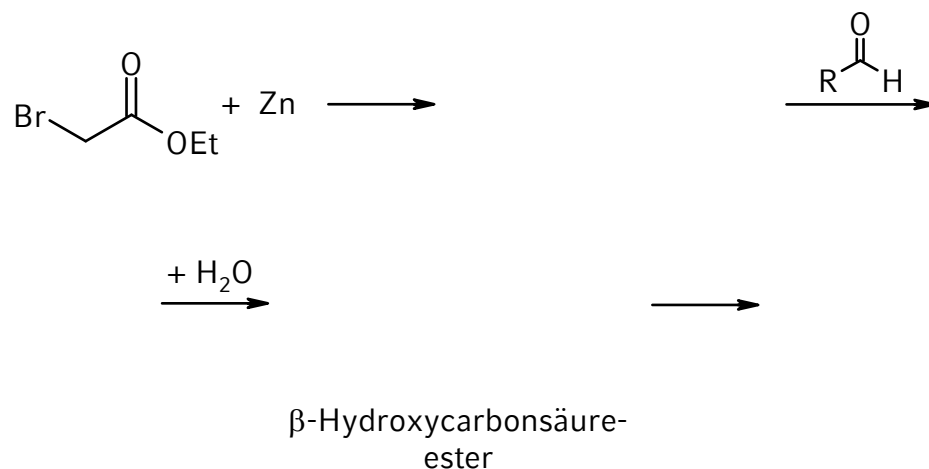


- Deprotonierung CH-acider Verbindungen (Corey-Seebach-Reaktion, s. oben)



Zinkorganische Verbindungen

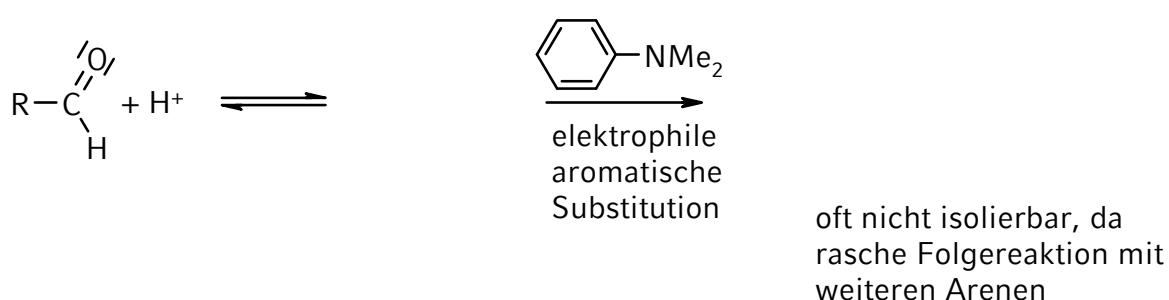
- **Reformatsky-Reaktion**



- Anders als Organomagnesium-Verbindungen reagieren Organozink-Verbindungen nicht mit Estern.
- Moderne Entwicklungen der Zink-Organischen Chemie: P. Knochel

Elektronenreiche Arene als Nucleophile: Elektrophile aromatische Substitutionen mit Carbonylverbindungen

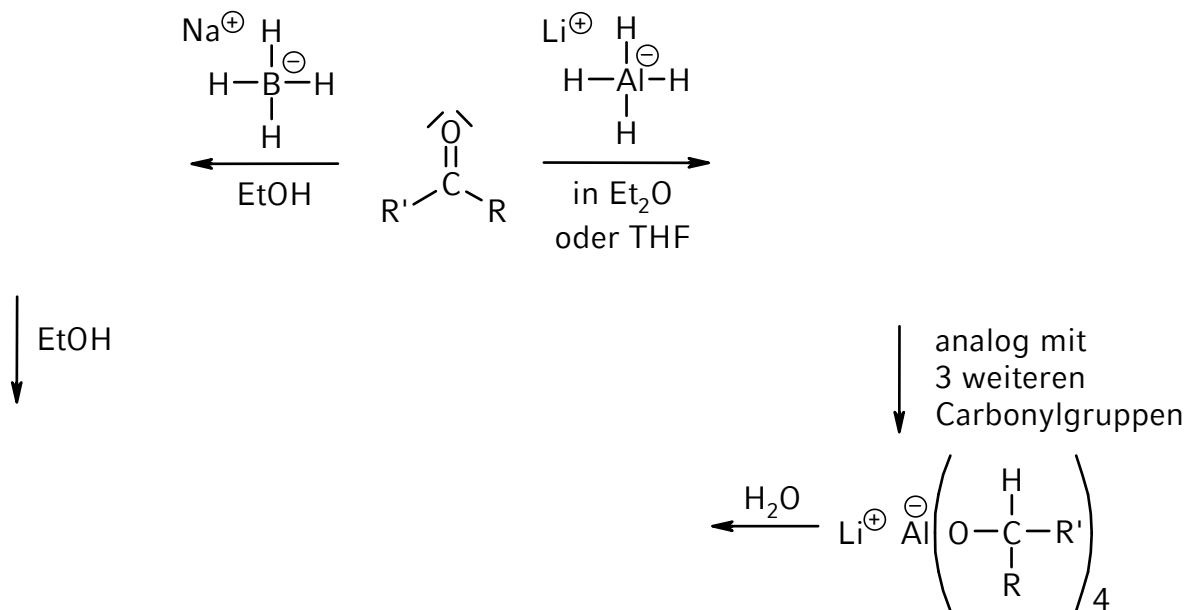
Carbonylverbindungen sind zu wenig elektrophil, um an aromatischen Verbindungen angreifen zu können. Die elektrophile aromatische Substitution an elektronenreichen Arenen gelingt jedoch, wenn die Elektrophilie der Carbonylverbindung durch Brønsted oder Lewis-Säuren erhöht wird.



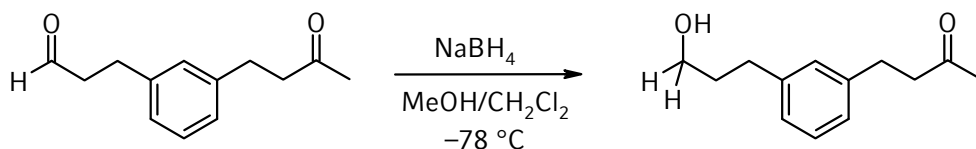
Erinnerung an OC1: Die Bildung von Bakeliten (Phenol-Formaldehyd-Harze) erfolgt nach dem gleichen Mechanismus.

7.10 Reaktionen mit H^-

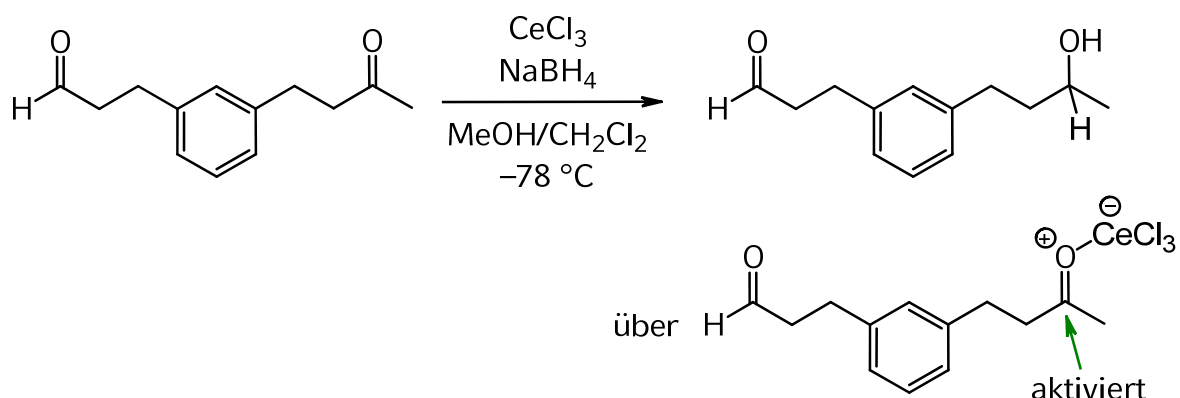
Reduktionen mit komplexen Hydriden



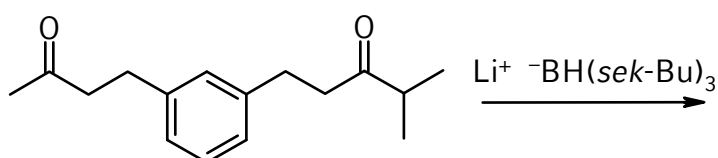
- Aldehyde und Ketone werden durch komplexe Hydride rasch zu primären bzw. sekundären Alkoholen reduziert. Während Natriumborhydrid in alkoholischer Lösung eingesetzt wird, darf LiAlH_4 nicht mit protischen Lösungsmitteln zusammengebracht werden (heftige Reaktion unter Freisetzung von Wasserstoff, Brandgefahr).
- Während LiAlH_4 eine Vielzahl funktioneller Gruppen reduziert (wenig selektiv), reagiert NaBH_4 bevorzugt mit Aldehyden und Ketonen (sowie Carbonsäurechloriden, s. Kap. 8).
- Da Aldehyde reaktiver als Ketone sind, kann mit dem milden Reduktionsmittel NaBH_4 eine Aldehyd-Gruppe in Gegenwart einer Ketogruppe reduziert werden.



- Bei der **Luche-Reduktion** wird eine Ketofunktion chemoselektiv in Gegenwart einer Aldehyd-Gruppe reduziert, weil durch Zusatz eines Äquivalents CeCl_3 das Keton als stärkere Lewis-Base selektiv aktiviert wird.



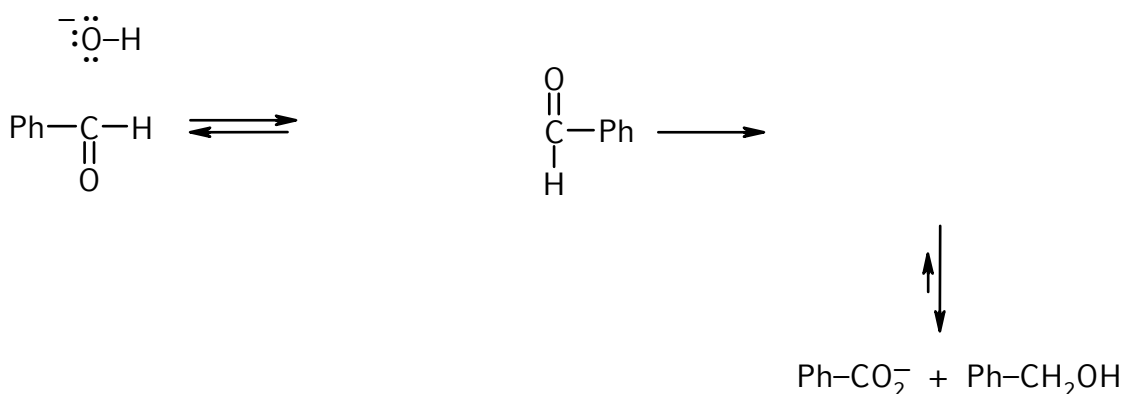
- L-Selektid** ($\text{Li}^+ \text{ } ^-\text{BH}(\text{sek-Bu})_3$) vermag wegen seines großen sterischen Anspruchs chemoselektiv zwischen Ketonen unterschiedlicher Größe zu differenzieren.



Diastereoselektive und enantioselective Reduktionen von Carbonylgruppen sind Gegenstand der Vorlesung „Stereoselektive Reaktionen“.

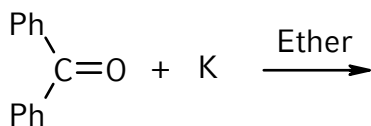
Die **Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion** mit $i\text{PrOH}$ in Gegenwart von Aluminium-isopropylat wurde bereits im Zusammenhang mit der Oppenauer-Oxidation behandelt.

Cannizzaro-Reaktion (Disproportionierung von Aldehyden ohne $\alpha\text{-H}$ -Atom)



Direkte Hydridübertragung nachgewiesen, da kein D-Einbau bei der Durchführung der Reaktion in D_2O erfolgt.

7.11 Reduktive Kupplungen

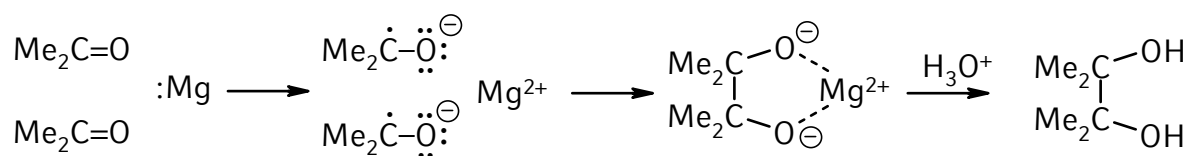


Dieses Radikalanion reagiert rasch mit Sauerstoff und Wasser

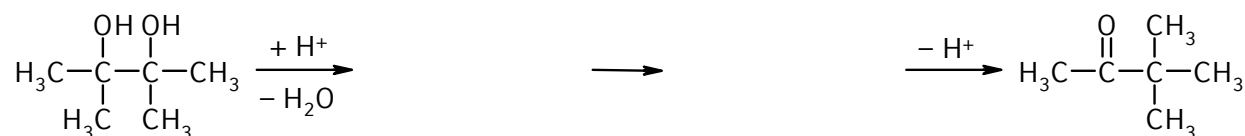
Benzophenon-Kalium
tiefblau

Nur teilweise Dimerisierung dieses Radikal-Anions

Pinakolbildung



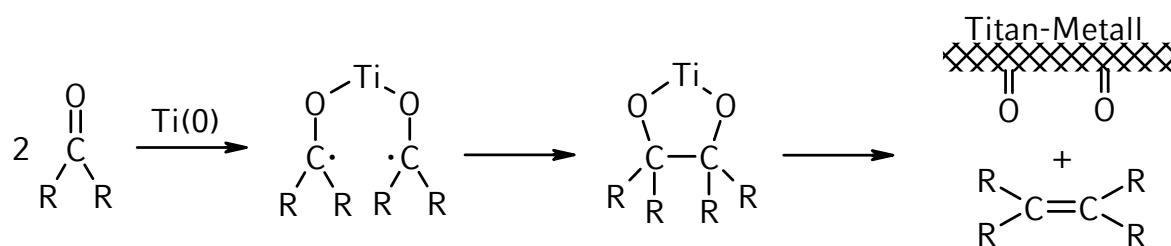
Einschiebung: Pinakol-Pinakolon-Umlagerung



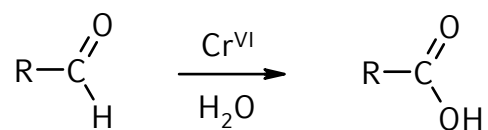
McMurry-Reaktion: Bildung von Alkenen aus Aldehyden und Ketonen in einem Schritt ohne Isolierung des intermediären Diols.



Reaktion verläuft wie oben über Radikalanionen, wahrscheinlich auf der Oberfläche von fein verteiltem Titan, das durch Reduktion von TiCl_3 entsteht:

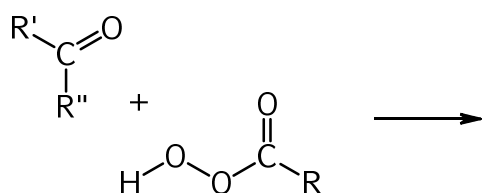
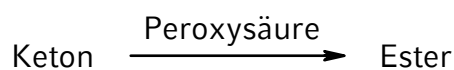


7.12 Oxidationen von Carbonylverbindungen

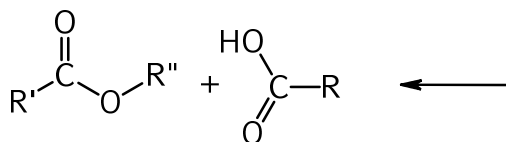


Der über das Aldehyd-Hydrat verlaufende Mechanismus wurde bereits besprochen (s. Kap. 6).

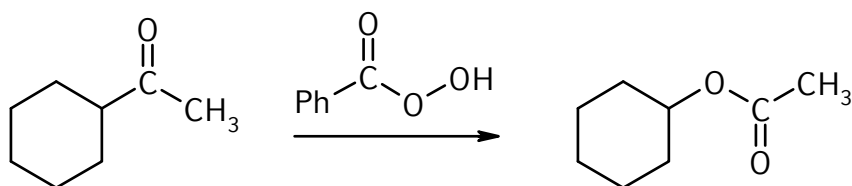
Baeyer-Villiger-Oxidation



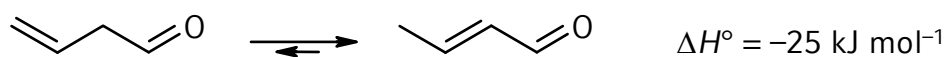
↓
chiraler Rest R'' wandert
mit Konfigurationserhalt



Wanderungsneigung der Substituenten:

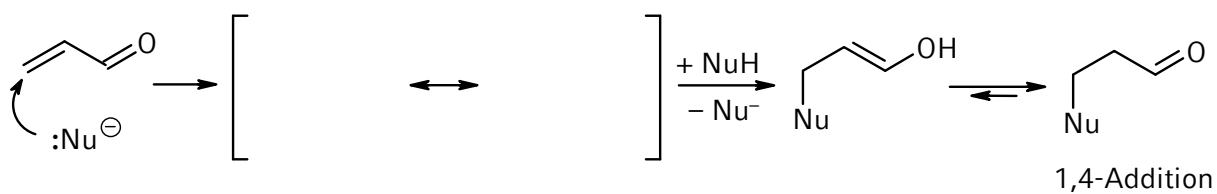
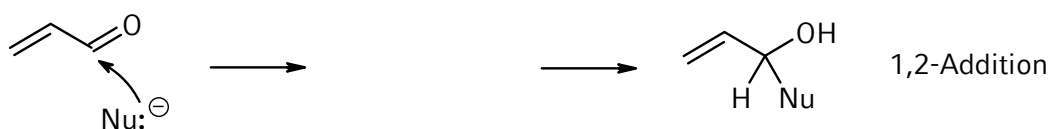
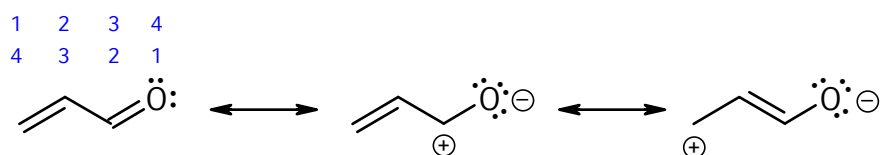


7.13 α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

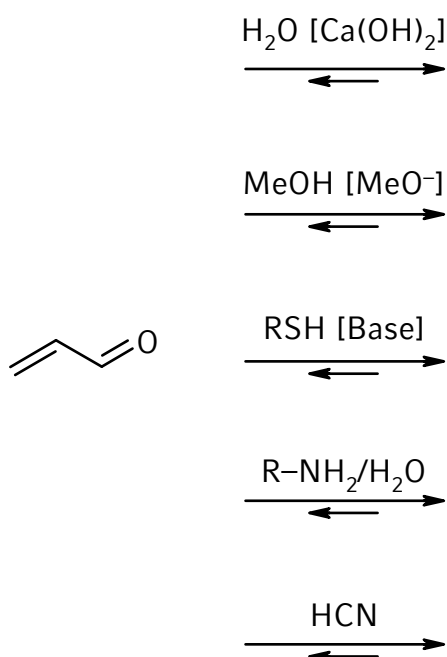


ähnlicher Wert für die Isomerisierung von 1,4-Pentadien zu 1,3-Pentadien

α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen gehen **1,2-** und **1,4-Additionen** ein.



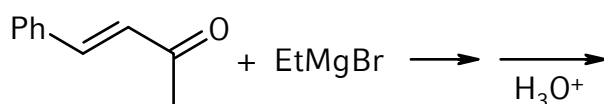
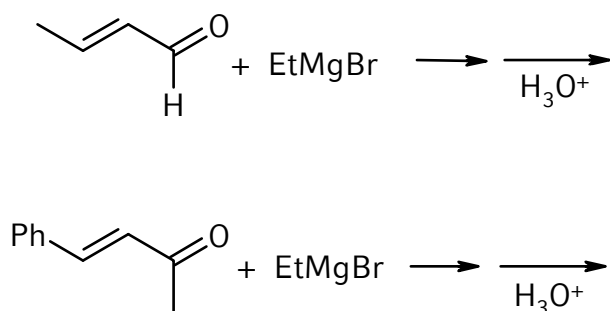
Vgl. auch Kap. 4 „Nucleophile Additionen an CC-Mehrfachbindungen“



1,4- vs 1,2-Addition von metallorganischen Reagenzien

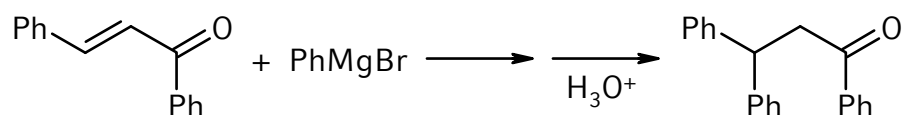
- Grignard-Reagenzien können 1,2- und 1,4-Additionen eingehen

Bei ungesättigten Aldehyden ist immer die 1,2-Addition bevorzugt, bei ungesättigten Ketonen ist die Voraussage schwierig.

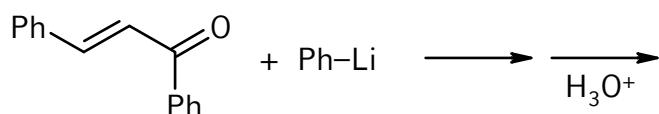


37 % 1,2-Addukt 57 % 1,4-Addukt

Bei großen Substituenten an der Carbonylgruppe ist die 1,4-Addition günstiger.

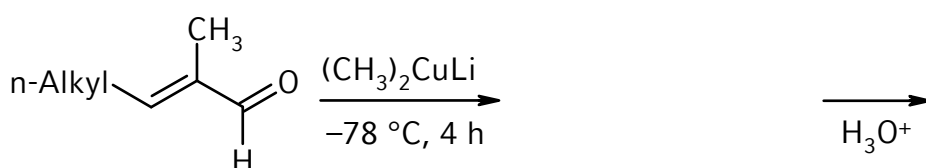
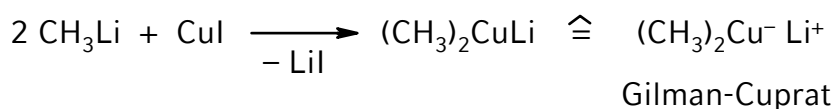


- Dasselbe Keton liefert **mit PhLi nur 1,2-Addition**



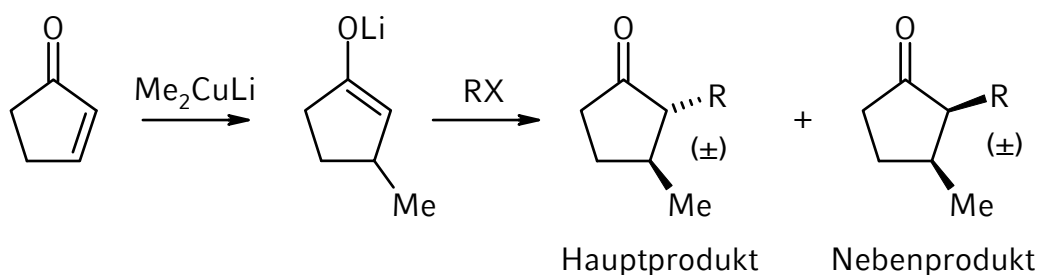
Es ist daher günstig, Organolithium-Verbindungen zu verwenden, wenn 1,2-Addition angestrebt wird.

- Dagegen wird **mit Organokupfer-Verbindungen 1,4-Addition** erreicht.



Neben den aus Organolithium-Verbindungen zugänglichen Gilman-Cupraten werden auch Normant-Cuprate (aus RMgBr und $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$) oder Knochel-Cuprate (aus RZnI und $\text{CuCN} \cdot 2 \text{LiCl}$) eingesetzt. Details dazu in der Fortgeschrittenen-Vorlesung „Metallorganische Chemie“.

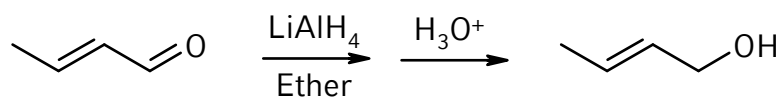
Arbeitet man die bei der konjugaten Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen zunächst erhaltenen Enolate nicht hydrolytisch auf, lassen sich durch Umsetzung mit einem elektrophilen Alkylierungsmittel in einem Eintopf-Verfahren auch zwei neue CC-Bindungen knüpfen.



Michael-Additionen (d. h. 1,4-Additionen CH-acider Verbindungen: s. Kap. 9)

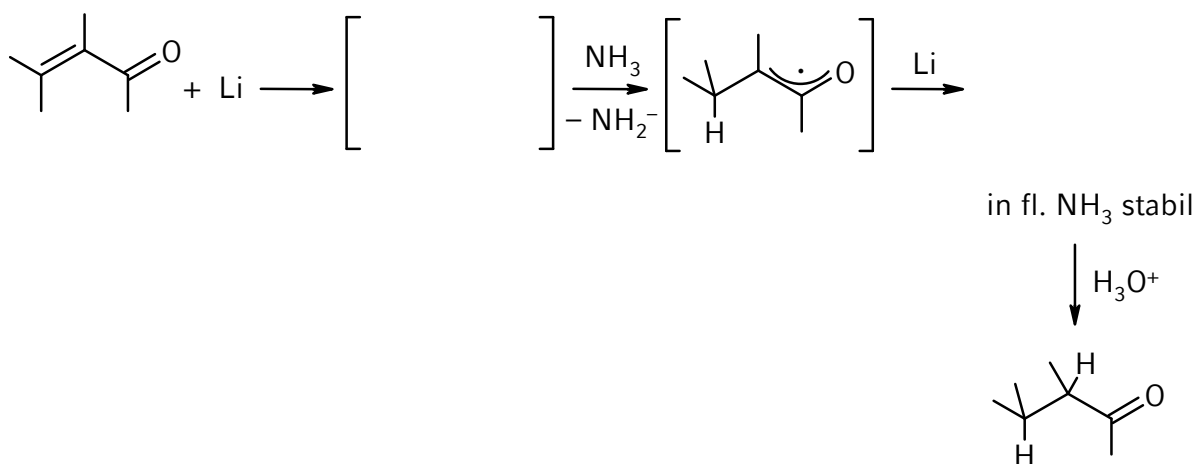
Reduktionen α,β -ungesättigter Carbonyl-Verbindungen

- Reduktion der Carbonylgruppe meist mit LiAlH_4 möglich



(NaBH_4 ist demgegenüber weniger selektiv!)

- Reduktion der CC-Doppelbindung (unter Erhalt der CO-Doppelbindung) mit H_2/Pd bzw. $\text{Li}/\text{fl. NH}_3$

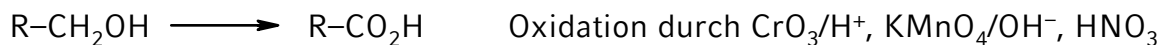


Isolierte CC-Doppelbindungen werden durch Li/NH_3 nicht reduziert, während isolierte CO-Doppelbindungen ebenfalls reduziert werden.

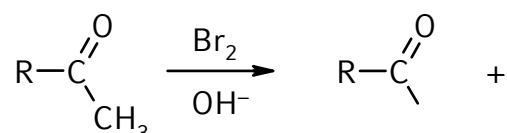
8 Carbonsäuren und Derivate

8.1 Allgemeine Darstellungsverfahren

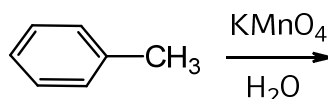
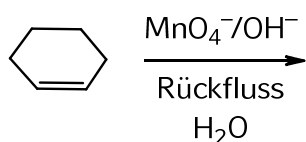
Oxidation primärer Alkohole und Aldehyde (s. Kap. 6)



Haloform-Reaktion (s. Kap. 9)



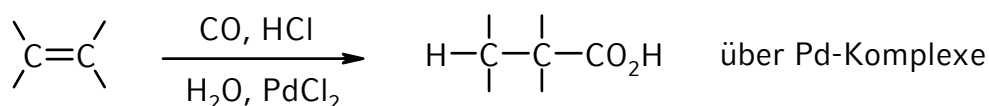
Oxidation von Alkenen (s. Kap. 2) **und Alkylbenzolen** (s. Kap. 5)



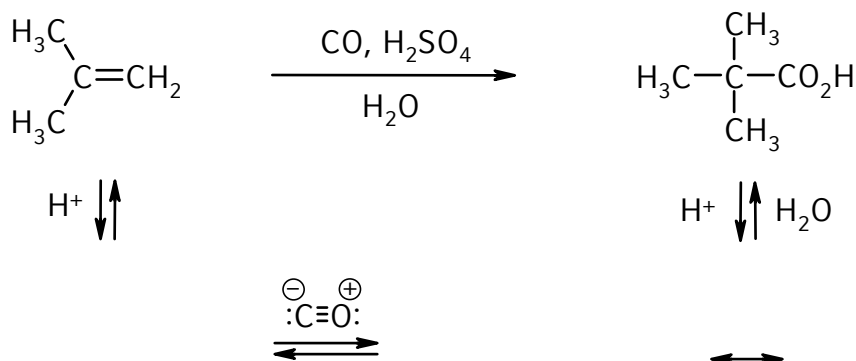
gute Ausbeute,
wenn Zusatz
von Kronenether

Hydrocarboxylierung von Alkenen

- nach Reppe



- Koch-Haaf-Synthese



Hydrolyse von Nitrilen



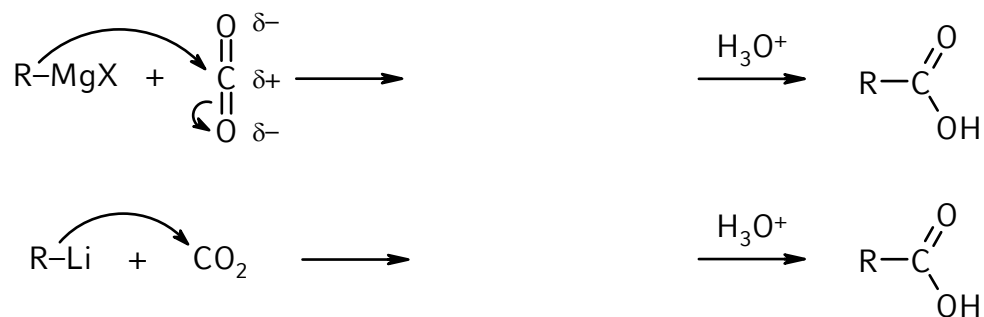
Die Hydrolyse erfordert langzeitiges Erhitzen mit starker Säure oder Base. Die Isolierung der intermediären Amide ist nicht erforderlich.

Nitrile sind aus Alkylhalogeniden leicht zugänglich.



verwandt: Strecker-Synthese von Aminosäuren (s. Kap. 7)

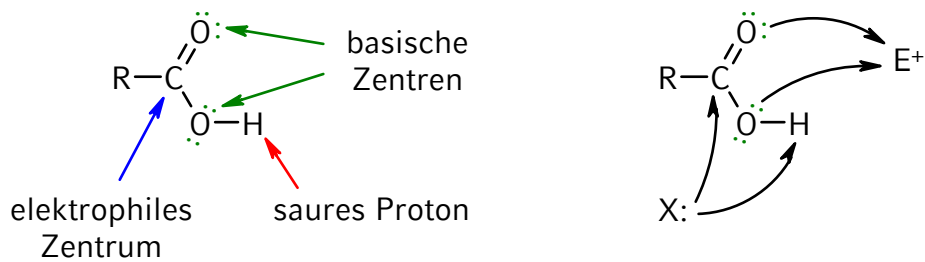
Carboxylierung metallorganischer Verbindungen



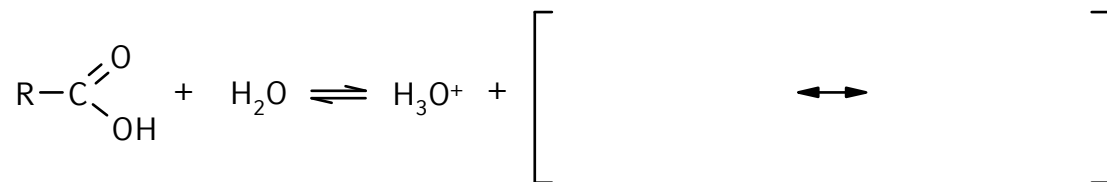
R-Hal kann somit auf zwei verschiedene Weisen in R-CO₂H überführt werden. Meist ist der Weg über R-MgX einfacher.

Mechanistisch verwandt: Carboxylierung nach Kolbe (vgl. Kap. 5)

8.2 Reaktionsmöglichkeiten der Carbonsäuren



Die Acidität der Carbonsäuren ist durch die Resonanzstabilisierung der Carboxylat-Ionen bedingt. Elektronenziehende Substituenten erhöhen die Acidität.

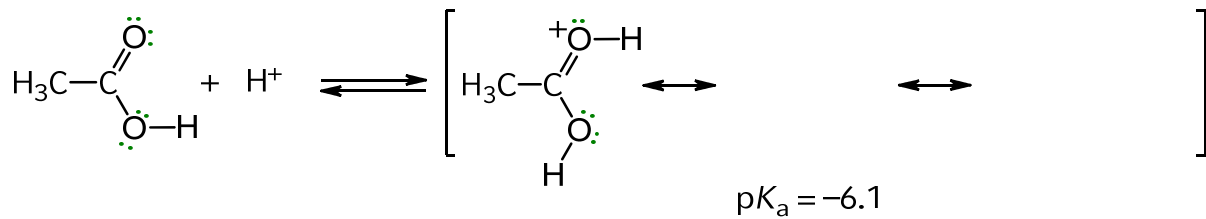


$$K_a = \frac{[\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}][\text{H}_2\text{O}]} ; \quad \text{p}K_a = -\lg K_a$$

	pK _a		pK _a		pK _a		pK _a
<chem>H-C(=O)OH</chem>	3.75	<chem>F-CH2-C(=O)OH</chem>	2.59	<chem>CH3-CH2-CH2-C(=O)OH</chem>	4.82	<chem>Cl-CH(Cl)-C(=O)OH</chem>	1.25
<chem>CH3-C(=O)OH</chem>	4.76	<chem>Cl-CH2-C(=O)OH</chem>	2.86	<chem>CH3-CH(Cl)-C(=O)OH</chem>	2.89	<chem>Cl3C-C(=O)OH</chem>	0.65
<chem>CH3-CH2-C(=O)OH</chem>	4.87	<chem>Br-CH2-C(=O)OH</chem>	2.90	<chem>Cl-CH2-CH2-C(=O)OH</chem>	4.06	<chem>F3C-C(=O)OH</chem>	0.23
<chem>CH3-CH2-CH2-C(=O)OH</chem>	4.82	<chem>I-CH2-C(=O)OH</chem>	3.18	<chem>Cl-CH2-CH2-CH2-C(=O)OH</chem>	4.52	<chem>NC-CH2-C(=O)OH</chem>	2.46
						<chem>Ph-CO2H</chem>	4.22

Dicarbonsäuren sind acider als Monocarbonsäuren (induktive Effekte bzw. Stabilisierung der Anionen durch intramolekulare H-Brücken).

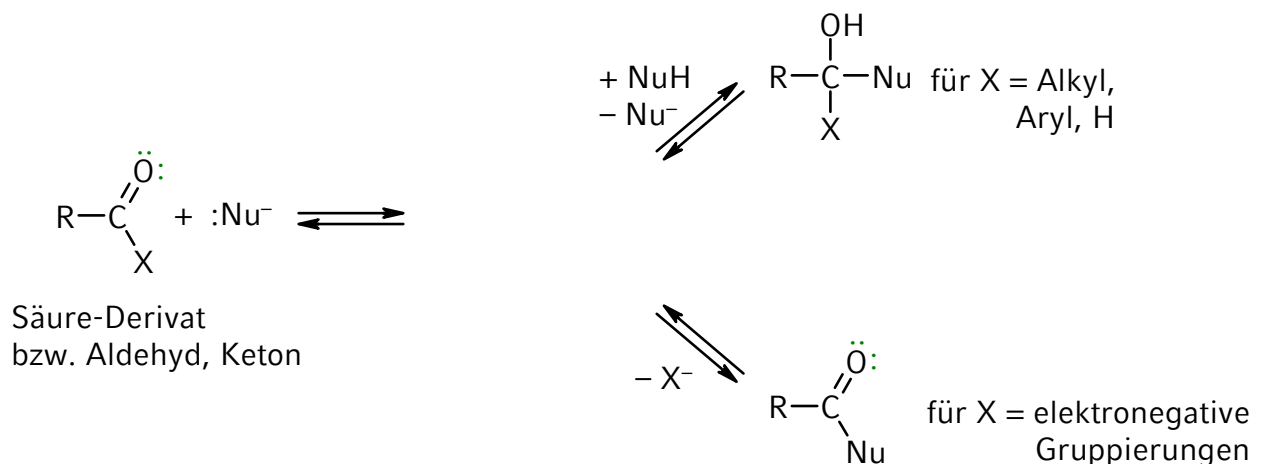
Carbonsäuren sind weniger basisch als Alkohole



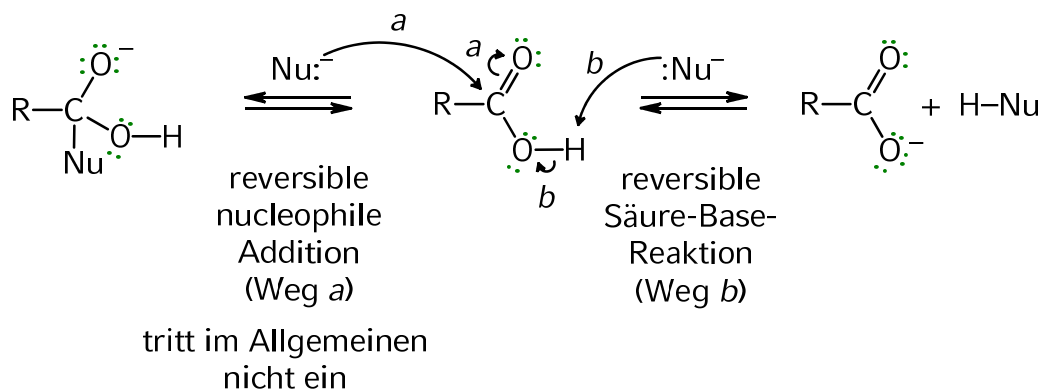
Die Protonierung unter Ausbildung von $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})_2^+$ ist weniger günstig.

8.3 Herstellung und Reaktionen von Carbonsäurederivaten mit Nucleophilen

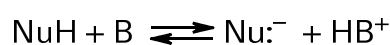
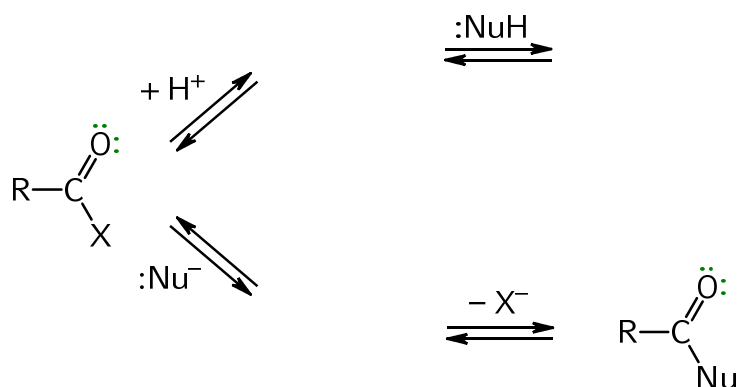
Allgemeines Reaktionsmuster: Vergleich von Carbonsäurederivaten mit Aldehyden und Ketonen



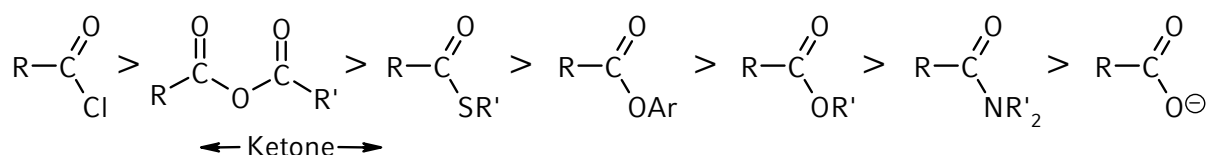
Bei Reaktionen mit der Carbonsäure (X = OH) konkurriert die Deprotonierung der Carboxy-Gruppe mit dem Angriff des Nucleophils am Carboxy-Kohlenstoff.



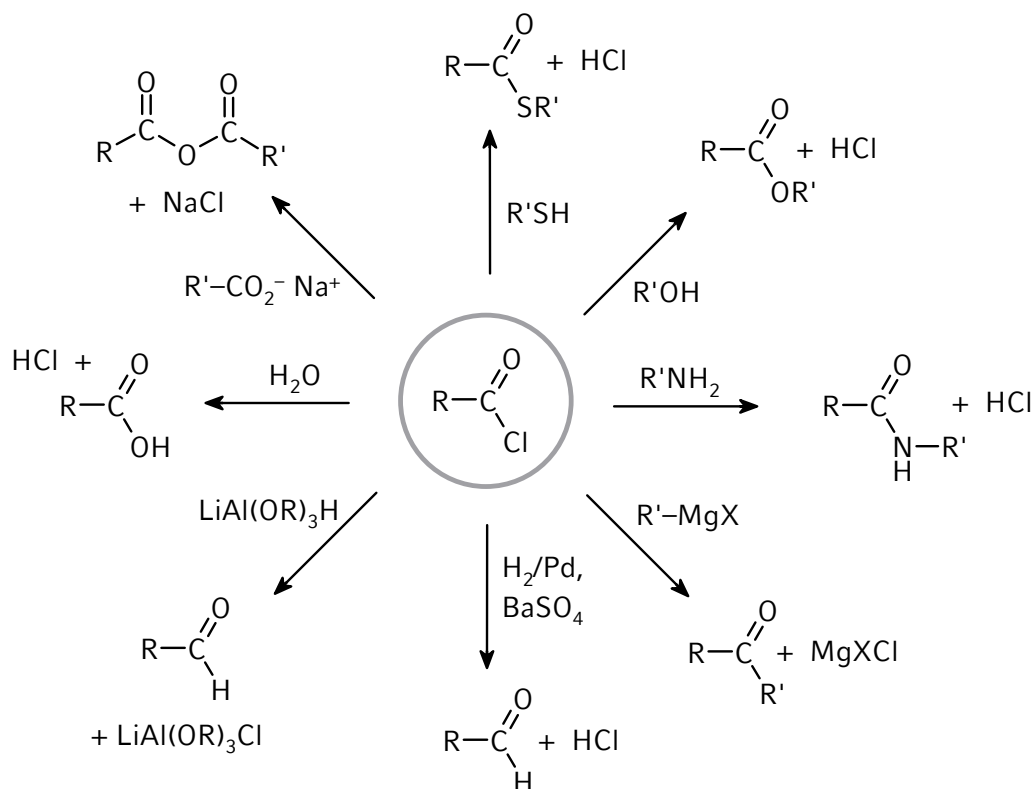
Additions-Eliminierungs-Reaktionen können durch Säuren oder Basen katalysiert werden.



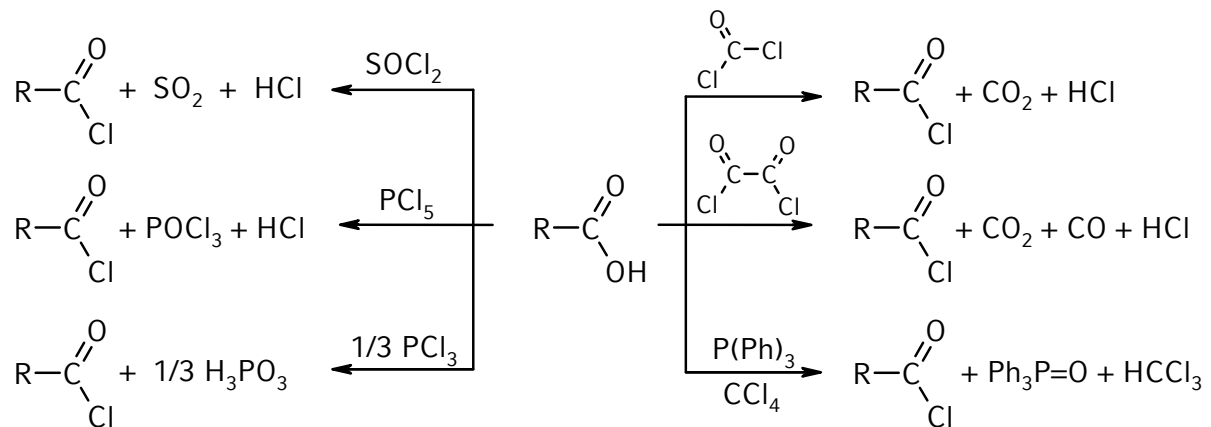
Reaktivitätsreihe gegenüber Nucleophilen



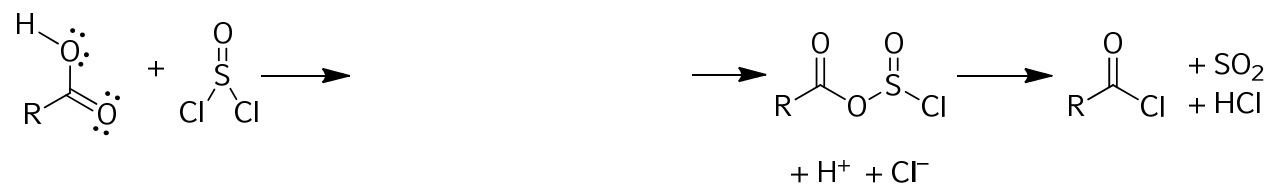
Wegen der hohen Reaktivität von Säurechloriden können aus diesen alle genannten Carbonsäure-Derivate sowie Aldehyde und Ketone hergestellt werden.



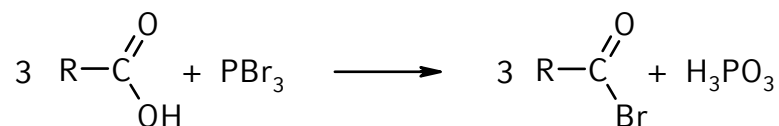
Darstellung von Carbonsäure-halogeniden



Mechanismus:



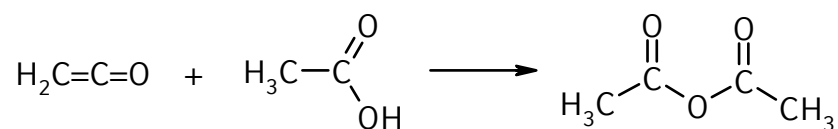
Darstellung von Carbonsäure-bromiden:



Carbonsäureanhydride

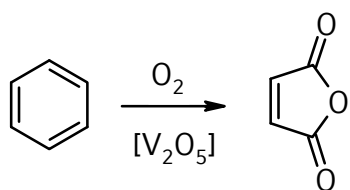
- Herstellung im Labor aus RCOCl : s. oben
- Cyclische Carbonsäureanhydride werden auch aus Dicarbonsäure + Anhydrid oder durch Erhitzen der Dicarbonsäure hergestellt.
- Technisch:

Wacker-Verfahren

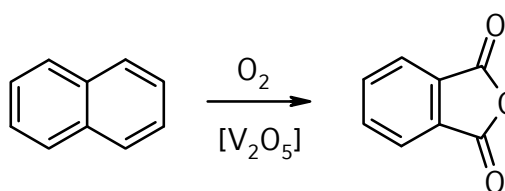


Hoechst-Knapsack-Verfahren: Oxidation von Acetaldehyd (CH_3CHO) mit O_2 (Luft)

Oxidation von Benzol bzw. Naphthalin



Maleinsäureanhydrid



Phthalsäureanhydrid

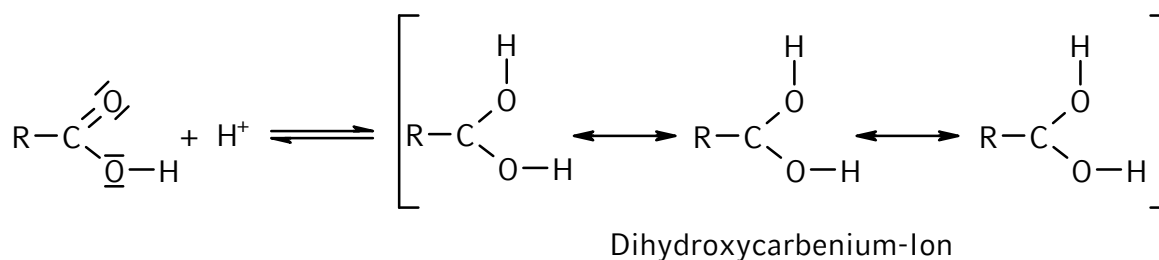
- Carbonsäureanhydride sind etwas weniger reaktive Acylierungsmittel als Carbonsäurechloride
- Umsetzungen mit Alkoholen, Aminen und Wasser möglich.

Carbonsäureester

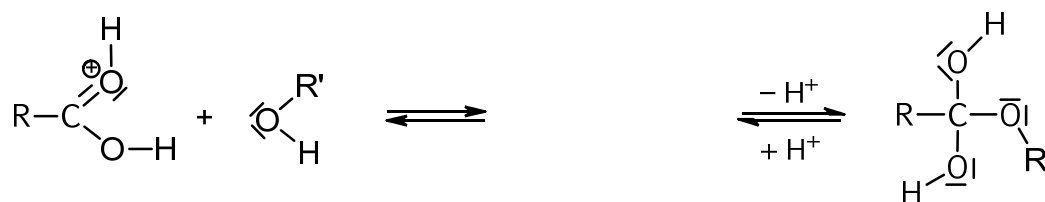
- Veresterung von Carbonsäuren unter H^+ -Katalyse. Basen-Katalyse nicht möglich, weil dabei RCO_2^- gebildet wird.

Mechanismus (bei primären und sekundären Alkoholen):

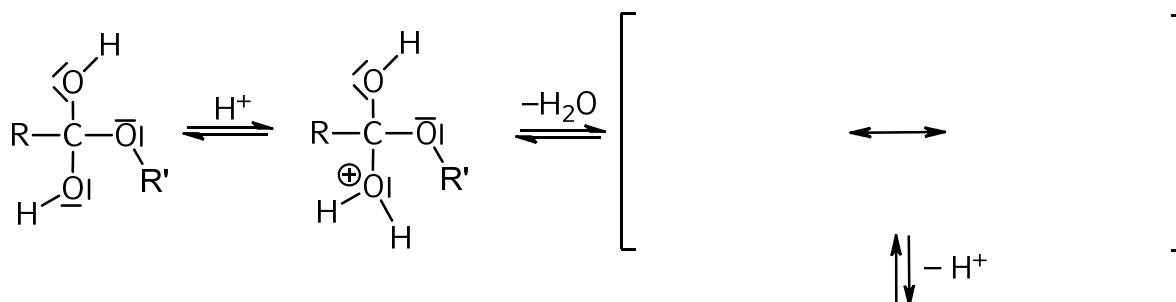
Schritt 1: Protonierung der Carboxylgruppe



Schritt 2:



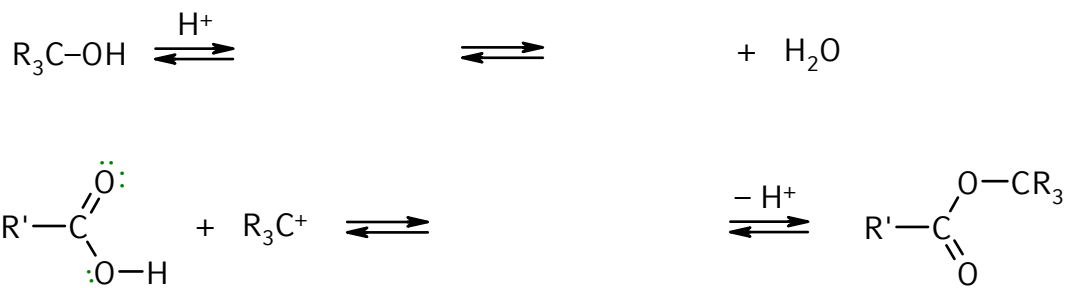
Schritt 3:



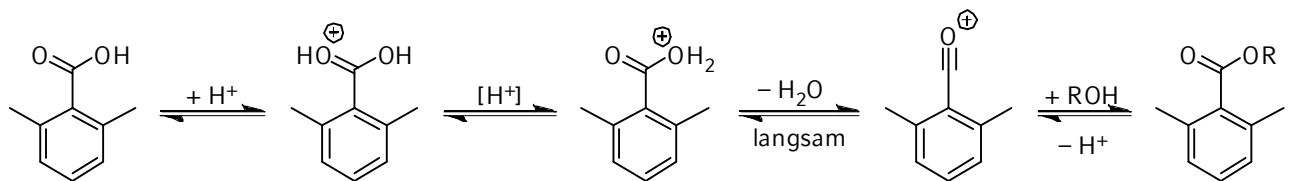
Alles Gleichgewichtsreaktionen:

$$K = \frac{[\text{Ester}][\text{Wasser}]}{[\text{Carbonsäure}][\text{Alkohol}]}$$

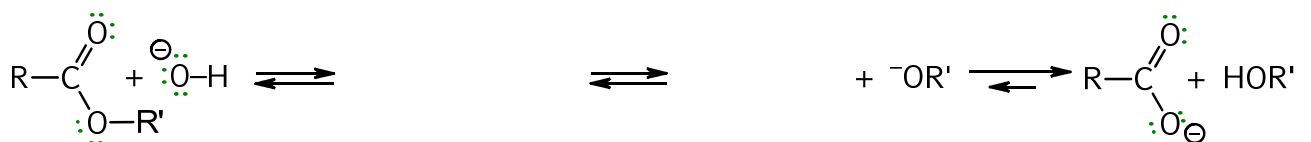
- Umkehr: **Säure-katalysierte Esterhydrolyse**
- Mechanismus im Einklang mit dem Befund, dass ^{18}O -markiertes Methanol ^{18}O -markierten Ester ergibt.
- Bei **tertiären Alkoholen** verläuft die Reaktion über **tert.-Alkyl-Kationen**.



- Nach dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität verläuft die H^+ -katalysierte Hydrolyse von tert.-Alkylestern ebenfalls über eine O-Alkyl-Spaltung (tBoc-Schutzgruppe).
- Die Veresterung sterisch anspruchsvoller Carbonsäuren verläuft über **Acylium-Ionen**, die in einem langsamen Schritt gebildet werden und anschließend rasch mit Alkoholen weiter reagieren.



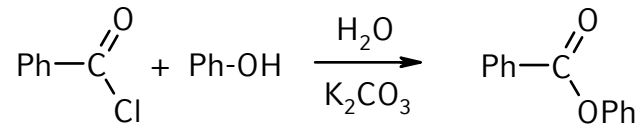
- **Basische Ester-Hydrolyse (Verseifung)**



Da equimolare Mengen an OH^- verbraucht werden, handelt es sich hier um eine „basische“, nicht „basen-katalysierte“ Ester-Hydrolyse.

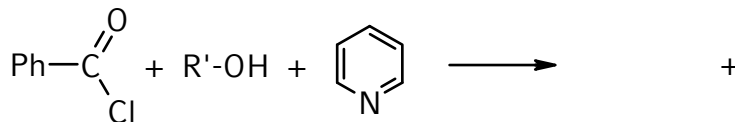
- Herstellung von Estern aus Alkoholen und Carbonsäurechloriden bzw. -anhydriden: s. oben

Arbeitsweise nach Schotten-Baumann

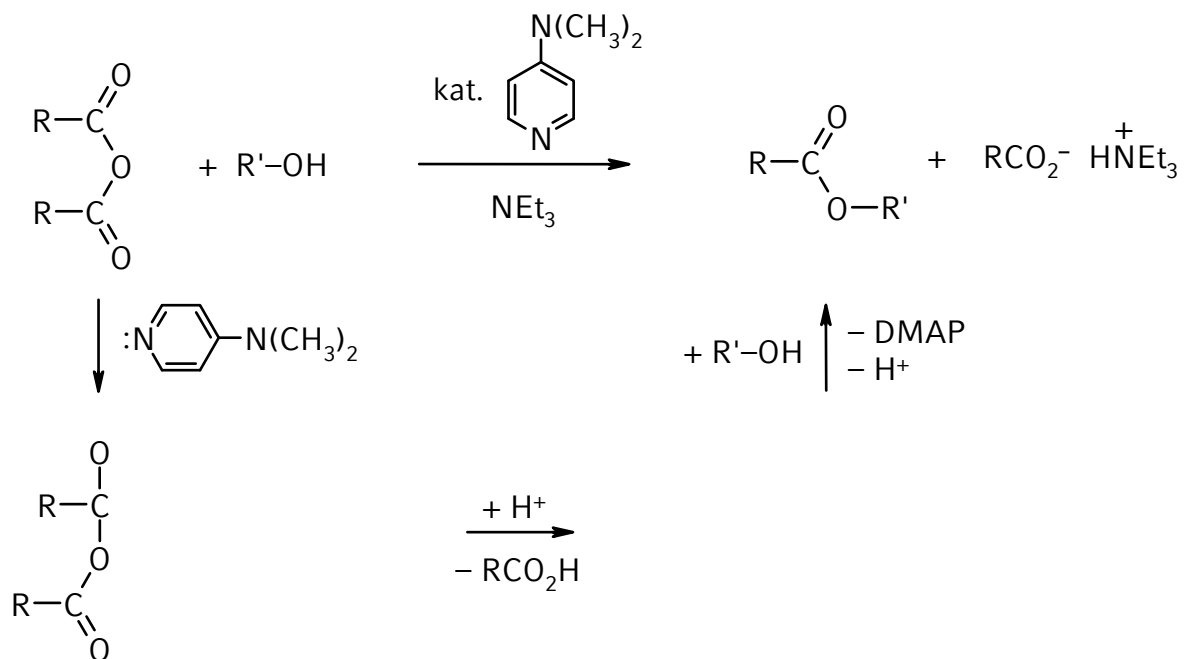


Der Alkohol bzw. Phenol wird durch das in H_2O unlösliche PhCOCl aus der wässrigen Lösung extrahiert, sodass es zur Veresterung, nicht zur Hydrolyse kommt. Die Hydrolyse findet nur an der Phasengrenze statt.

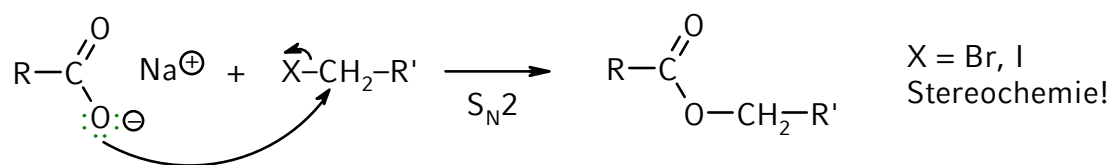
Arbeitsweise nach Einhorn: wasserfrei



Pyridin fungiert oft nicht nur als Base (um HCl zu binden), sondern auch als nucleophiler Katalysator. Als nucleophiler Katalysator besonders aktiv ist 4-Dimethylamino-pyridin (**DMAP**, Steglich-Base), sodass sich in gleicher Weise auch Carbonsäure-anhydride für die Estersynthese nutzen lassen (Zusatz einer kostengünstigen Hilfsbase).



- **Ester aus Carbonsäure-Salzen und Alkylhalogeniden** (vgl. Kap. 2)

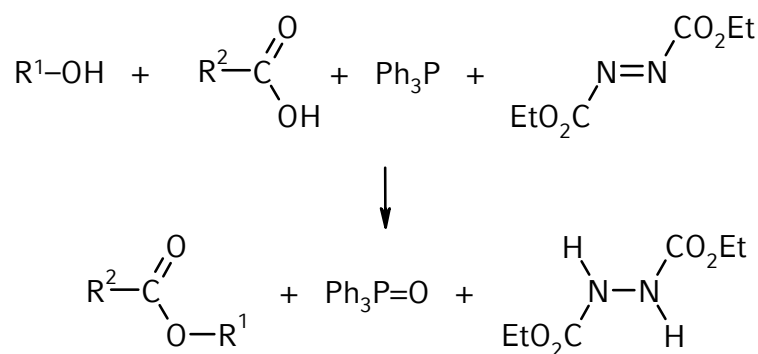


- **Methylester aus Carbonsäuren und Diazomethan** (vgl. Kap. 2)

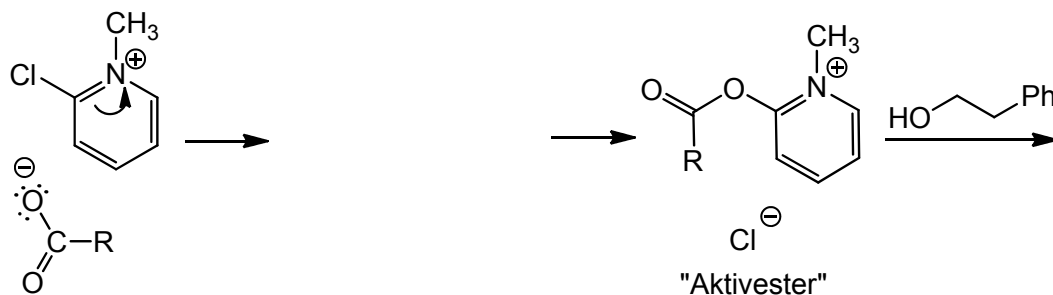


Wegen der Toxizität und Explosivität von CH_2N_2 nur eingesetzt, wenn wertvolle Carbonsäure verestert werden soll.

- **Mitsunobu-Reaktion** (s. Kap. 1) zum Mechanismus: s. S. 40

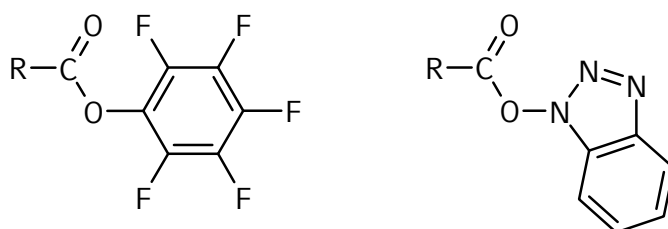


- **Veresterung nach Mukaiyama**



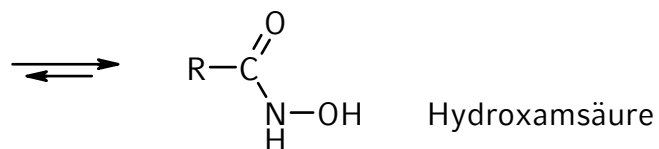
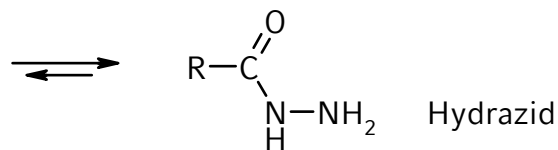
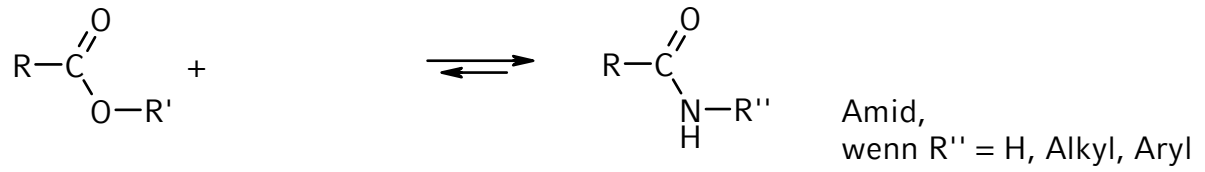
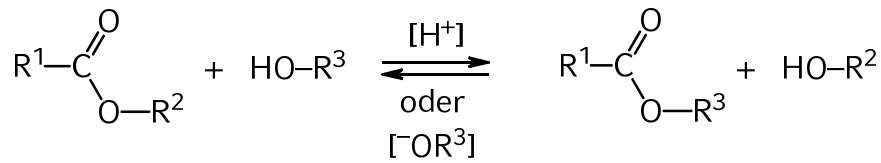
Zunächst wird durch Umsetzung mit 2-Chlor-1-methylpyridinium-iodid ein Pyridiniumderivat erzeugt (**Aktivester**), das anschließend mit dem Alkohol zum Ester reagiert.

Aktivester besitzen ein höheres Acylierungsvermögen als Phenylester. Weitere gebräuchliche Aktivester sind:



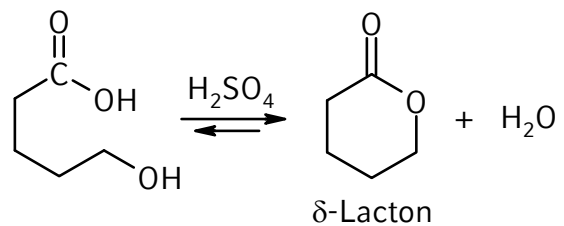
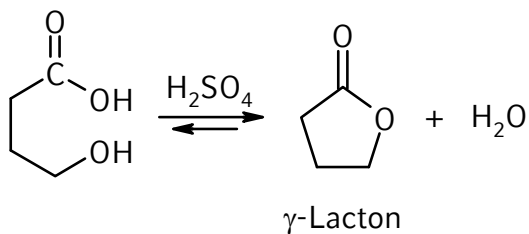
- **Umsetzungen von Estern**

Umesterung in Gegenwart katalytischer Mengen Säure oder Base.



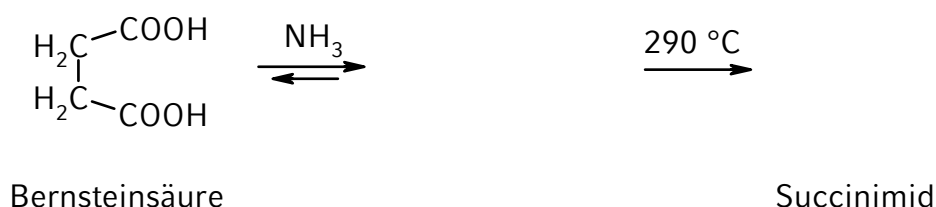
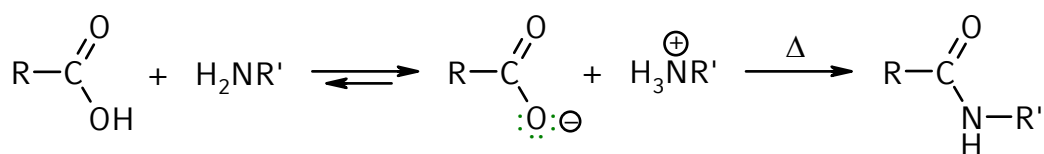
(geringere Reaktionsgeschwindigkeiten als bei Umsetzungen von RCOCl oder Carbonsäure-anhydriden)

- **Intramolekulare Ester = Lactone**

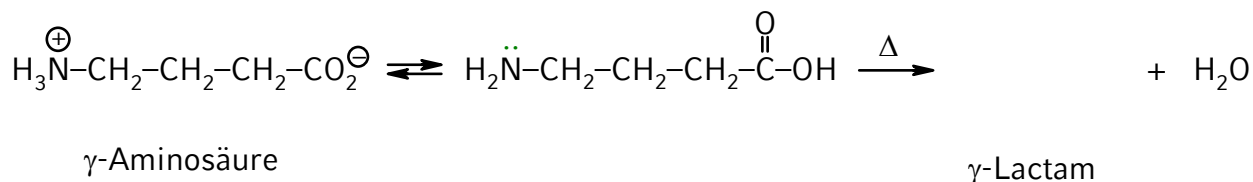


Carbonsäure-Amide

- Darstellung aus Aminen und Säurehalogeniden, Anhydriden bzw. Estern und Aktivestern (vgl. oben)
- Darstellung aus Carbonsäure und Amin gelingt nur bei erhöhten Temperaturen (> 150 °C), da zunächst Ammonium-Salze gebildet werden.



- Intramolekulare Amide = **Lactame**



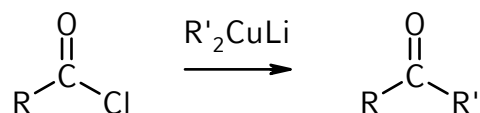
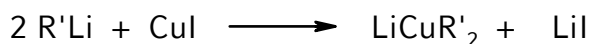
- **Hydrolyse von Amid** unter stark sauren ($\rightarrow \text{RCO}_2\text{H} + \text{R}'\text{NH}_3^+$) oder stark basischen Bedingungen ($\rightarrow \text{RCO}_2^- + \text{R}'-\text{NH}_2$).

- **Reaktionen mit organometallischen Reagenzien**

Da Carbonsäurechloride reaktiver sind als Ketone, können durch Umsetzung von Säurechloriden **mit 1 Äquivalent Grignard-Reagens Ketone** erhalten werden. Dazu tropft man bei tiefen Temperaturen das Grignard-Reagens zum Säurechlorid.

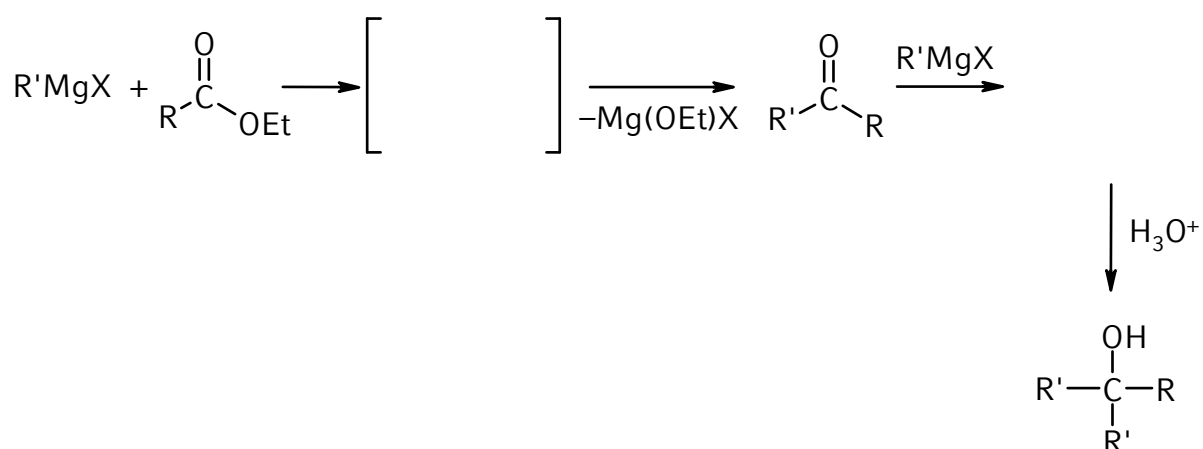


Weniger reaktive Organometallverbindungen reagieren nur langsam mit Ketonen und sind somit besonders geeignet für selektive Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden.

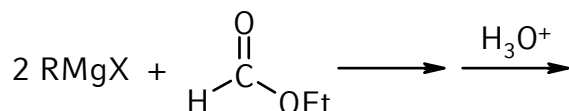


Organokupfer-Verbindungen reagieren rasch mit Carbonsäurechloriden und Aldehyden, langsam mit Ketonen, gar nicht mit Estern, Amiden und Nitrilen.

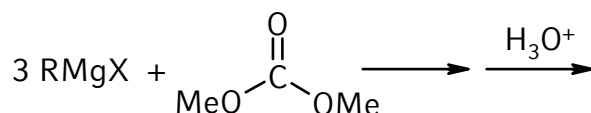
Da Ester weniger reaktiv sind als Ketone, können Ketone nicht durch Umsetzung von Estern mit Grignard-Reagenzien erzeugt werden. Die **Umsetzung von Estern mit Grignard-Verbindungen** ist eine einfache Darstellungsmethode für **tertiäre Alkohole mit zwei gleichen Resten**.



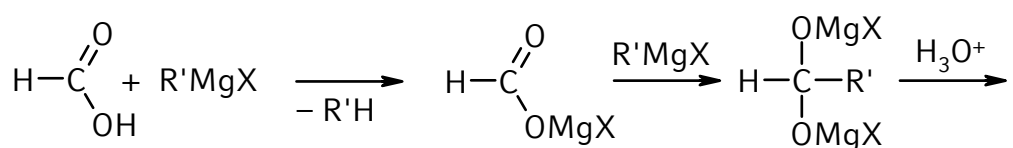
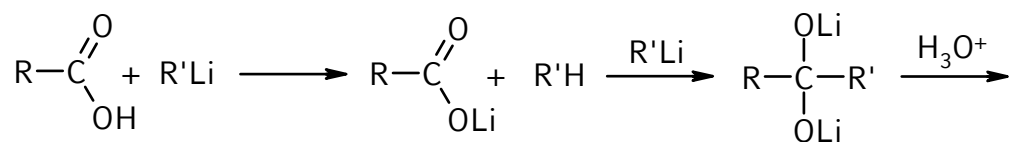
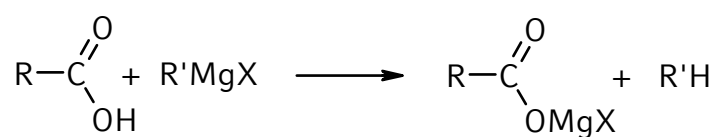
Sekundäre Alkohole mit zwei gleichen Resten aus Ameisensäureester



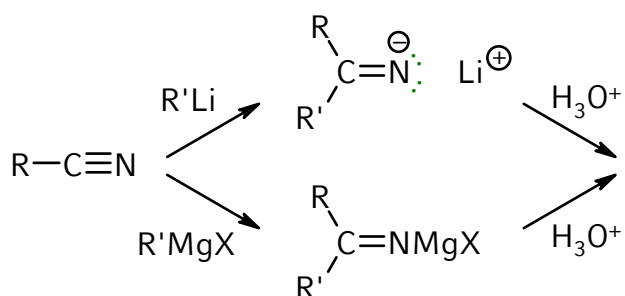
Tertiäre Alkohole mit drei gleichen Resten aus Dimethylcarbonat



Umsetzungen von Carbonsäuren



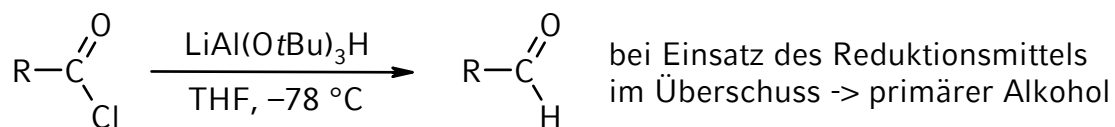
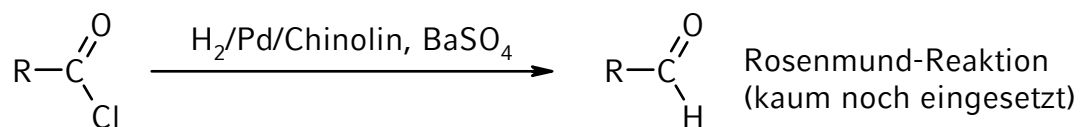
Keton-Synthese aus Nitrilen



8.4 Reduktionen von Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivaten

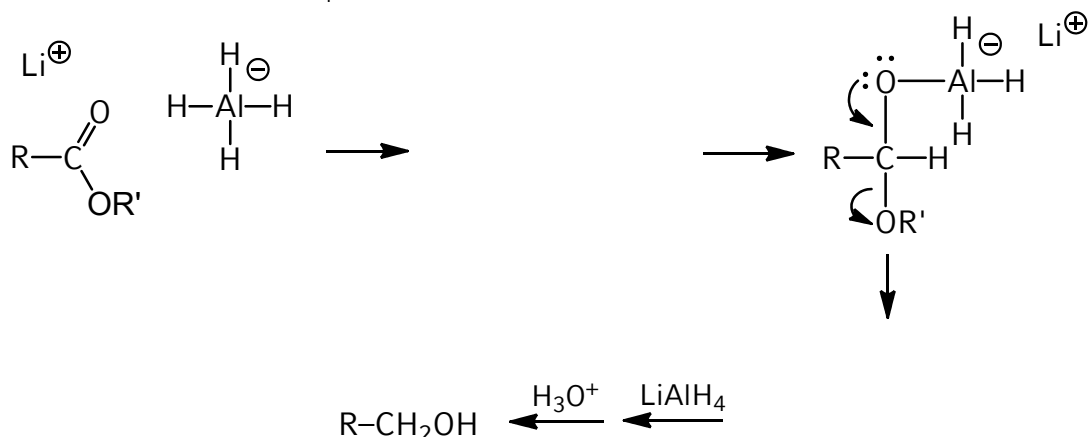
vgl. Kap. 6

Säurechloride



auch mit $\text{LiAl(OEt)}_3\text{H}$ oder DIBAL-H

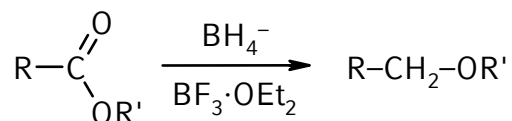
Ester werden durch LiAlH_4 zu Alkoholen reduziert



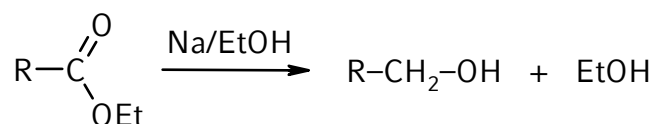
- **Ester** können mit **DIBAL-H** (Diisobutylaluminiumhydrid) **zum Aldehyd** reduziert werden, weil die primär gebildete Alkoxy-aluminium-Verbindung unter den Reaktionsbedingungen nicht weiterreagiert.



- NaBH_4 in EtOH reagiert nur mit RCOCl , Aldehyden und Ketonen, nicht mit Estern.
- BH_4^- reagiert aber mit Estern nach Lewis-Säure-Zusatz.

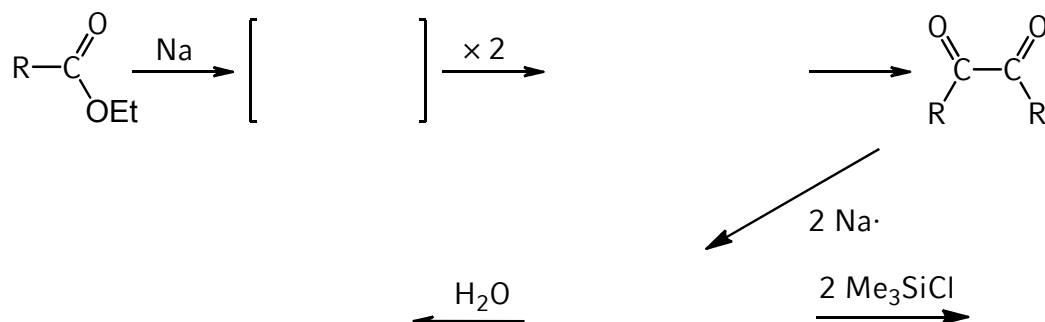


- **Bouveault-Blanc-Verfahren**



Reaktionsprodukt wie mit LiAlH_4 , aber billigere Reagenzien

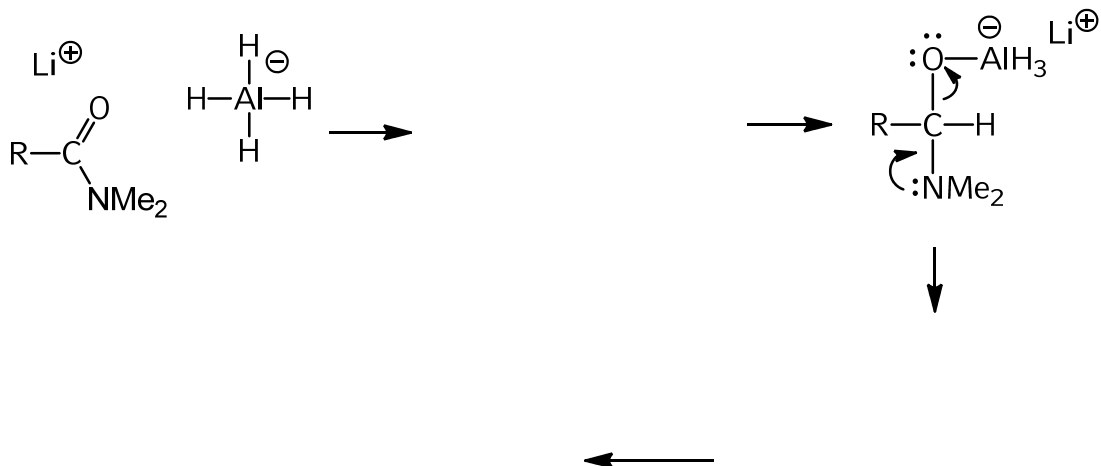
- **Acyloin-Kondensation** tritt ein, wenn in Et_2O statt in EtOH gearbeitet wird.



Gute Methode zur **Darstellung mittlerer und großer Ringe** (Cyclisierung auf Metalloberfläche).

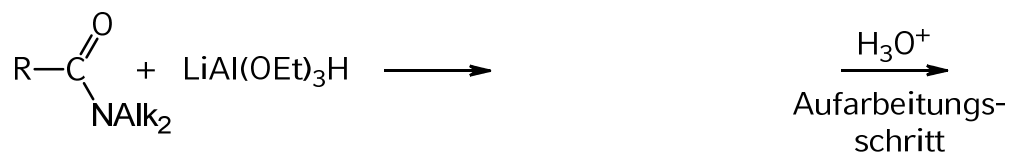
Amide

- werden **durch LiAlH₄ zu Aminen** reduziert. Wahrscheinlicher Mechanismus:



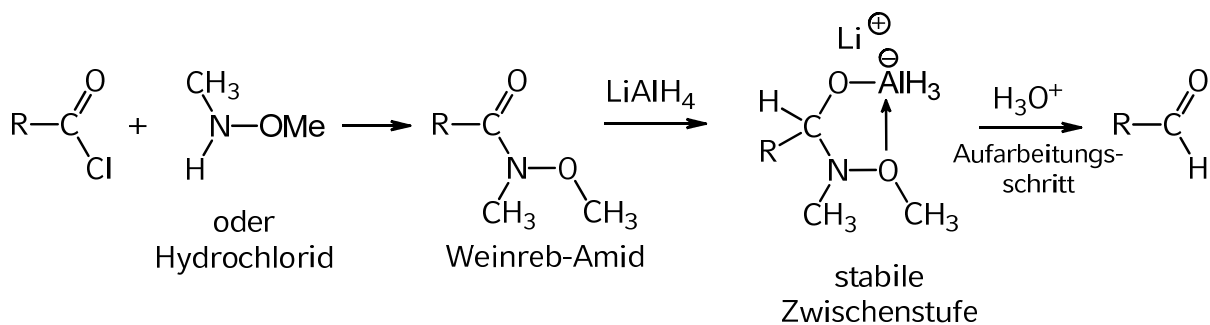
Primäre und sekundäre Amide werden zunächst deprotoniert

- Bei N,N-Dialkylamiden kann die Reduktion wegen der Stabilität der tetraedrischen Zwischenstufe auf der Stufe des Aldehyds angehalten werden

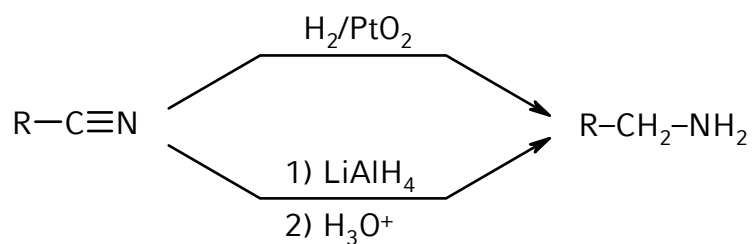


Ein Equivalent des Hydrids muss hierbei langsam zum Amid gegeben werden. Prinzipiell ist die **partielle Reduktion von N,N-Dialkylamiden** auch mit LiAlH₄ möglich.

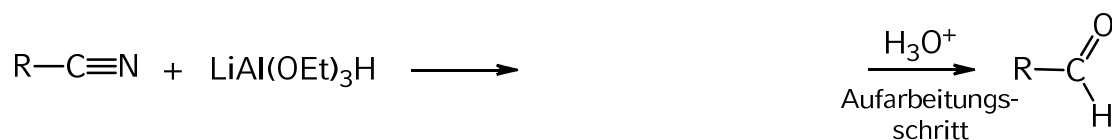
Besonders geeignet hierfür sind vom N,O-Dimethylhydroxylamin abgeleitete Amide (sog. **Weinreb-Amide**).



Nitrile



- Die Reduktion mit komplexen Lithiumhydriden kann aber **auch zum Aldehyd** führen. Zu diesem Zweck lassen sich bevorzugt weniger reaktive Hydrid-Donatoren einsetzen (z. B. $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ oder DIBAL-H).



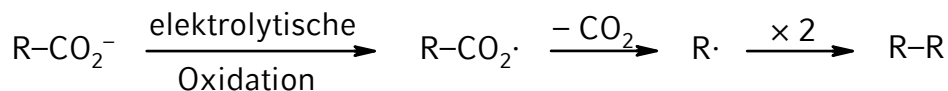
Carbonsäuren

- Die Reaktivität von LiAlH_4 ist so groß, dass selbst das Li-Carboxylat angegriffen werden kann. Vgl. Reaktion von Carbonsäuren mit RLi !



8.5 Decarboxylierungen

Kolbe-Elektrolyse (vgl. Kap. 1)

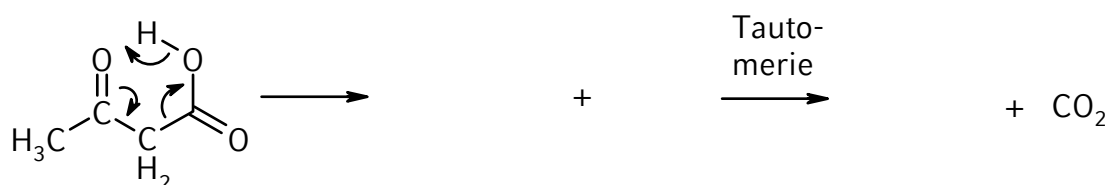


CO₂-Abspaltung aus Carboxylat-Anionen

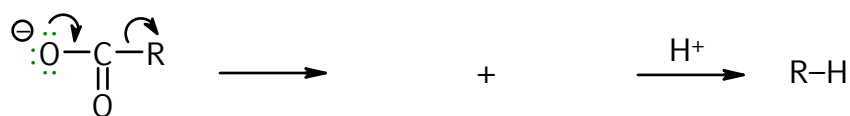
Wiederhole: Carboxylierung von RLi und RMgX bzw. Phenolat-Ion

Thermodynamik: $\text{R-CO}_2\text{H} \longrightarrow \text{R-H} + \text{CO}_2$; $\Delta H^0 = -30 \text{ kJ mol}^{-1}$

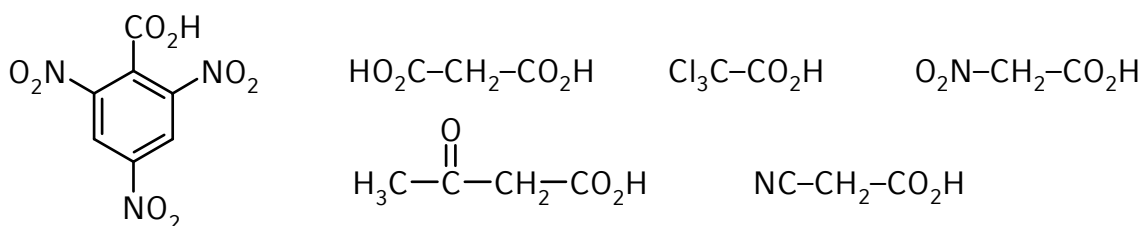
Bei **1,3-Dicarbonsäuren** und **β-Ketocarbonsäuren** erfolgt Decarboxylierung über cyclischen Übergangszustand



Auch ohne eine β-Oxo-Gruppe kann das Carboxylat-Ion CO₂ abspalten, wenn das resultierende Carbanion durch Elektronen-Akzeptoren stabilisiert ist.



Bei 100–150 °C decarboxylieren z. B.

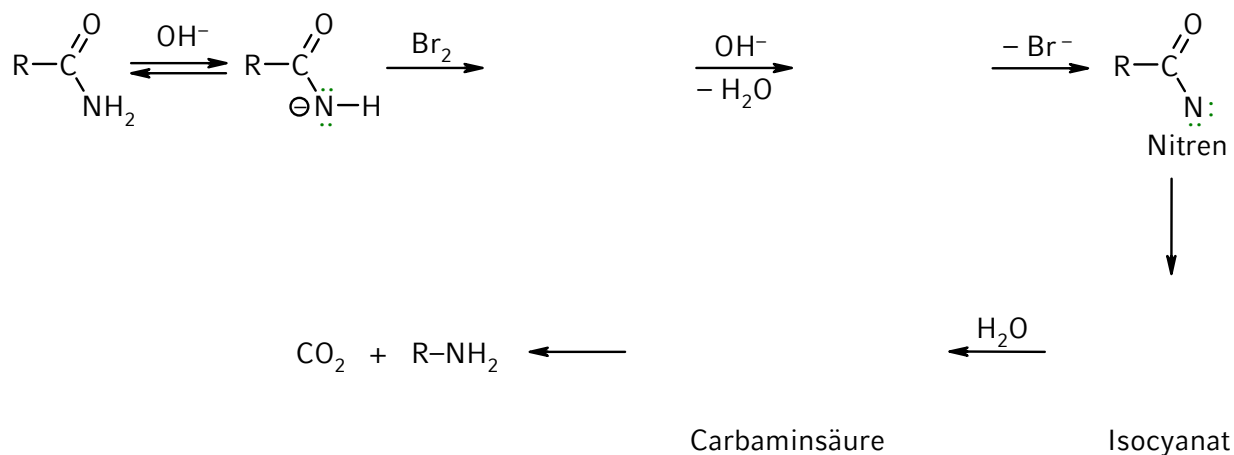


Decarbonylierung von Acylium-Ionen



8.6 Umlagerungen von Carbonsäure-Derivaten

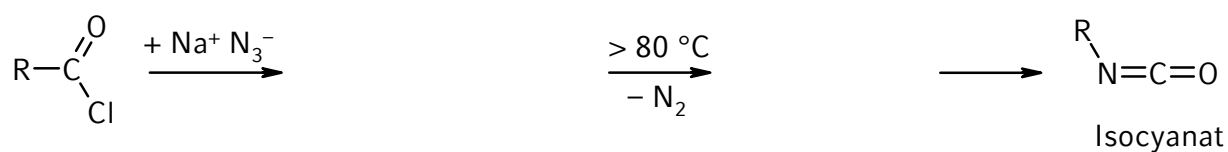
Hofmann-Abbau von Säure-Amiden



Nicht immer tritt das **Acylnitren** als Zwischenstufe auf; die Brom-Abspaltung und die Alkylwanderung können auch konzertiert ablaufen.

Mechanistisch verwandt sind **Lossen-Abbau**, **Curtius-** und **K. F. Schmidt-Abbau**.

Curtius-Abbau

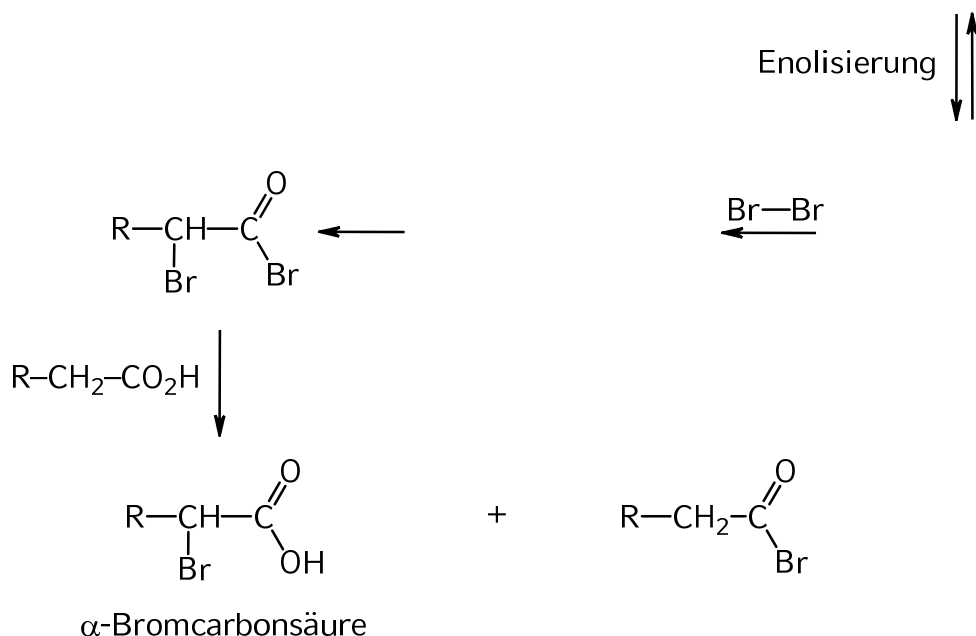
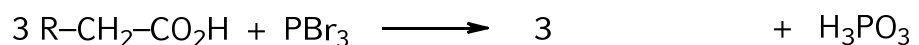
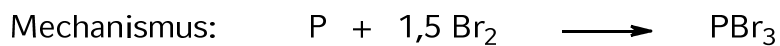
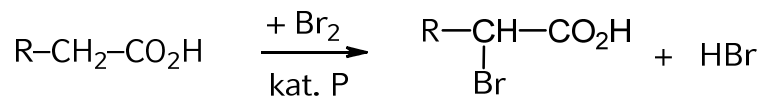


Beim Arbeiten unter Wasserausschluss (z. B. in CH_3CN) kann Isocyanat isoliert werden.

8.7 Funktionalisierte Carbonsäuren und -derivate

Halogencarbonsäuren

- Die radikalische Halogenierung von Essigsäure ist möglich, wird aber im Labor nicht durchgeführt.
- Die radikalische Halogenierung höherer Carbonsäuren liefert Isomeren-gemische.
- Hell-Volhard-Zelinsky-Reaktion:** α -Brom-carbonsäuren

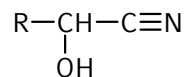


Werden stöchiometrische Mengen P oder PBr₃ eingesetzt, wird das α -Bromcarbonsäure-bromid isoliert.

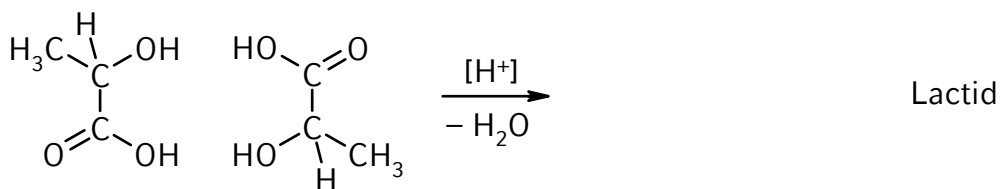
- **Nucleophile Substitution des Broms** in α -Bromcarbonsäuren **durch** OH^- (Behandeln mit wässriger Base $\rightarrow$ α -Hydroxycarbonsäuren), NH_3 ($\rightarrow$ α -Aminosäuren) **und** CN^- ($\rightarrow$ 2-Cyanocarbonsäure $\rightarrow$ 1,3-Dicarbonsäure)

Hydroxycarbonsäuren

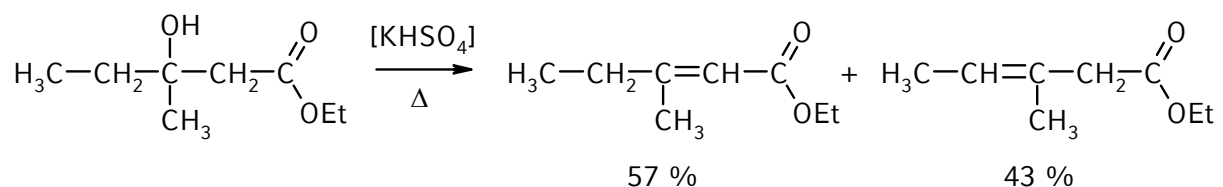
- α -Hydroxycarbonsäuren durch Hydrolyse von α -Bromcarbonsäuren (s. oben)
- α -Hydroxycarbonsäuren durch Hydrolyse von Cyanhydrinen



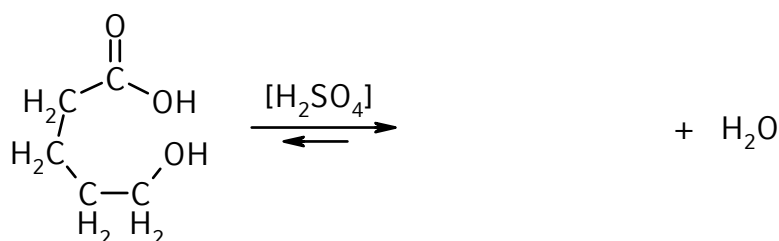
- Beim Erhitzen mit Säure bilden α -Hydroxycarbonsäuren ein **Dilacton (Lactid)**



- β -Hydroxycarbonsäuren spalten unter diesen Bedingungen Wasser ab.



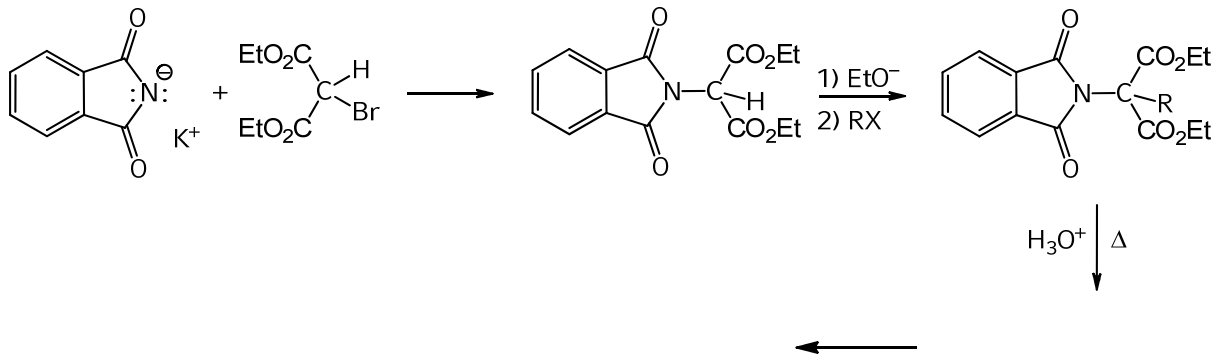
- γ - und δ -Hydroxycarbonsäuren bilden Lactone



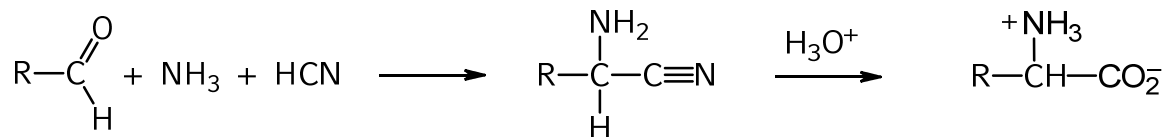
α -Aminosäuren und Peptide

Herstellung

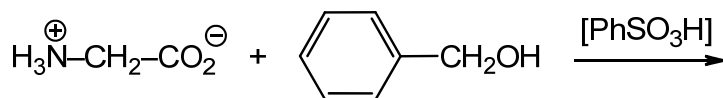
Umsetzung von α -Bromcarbonsäuren mit NH_3 (häufig geringe Ausbeuten)
oder **nach Gabriel**



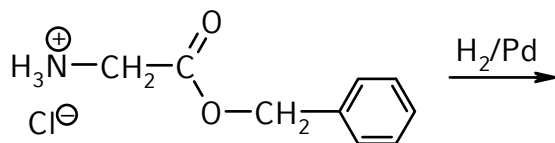
Strecker-Synthese: (vgl. Kap. 7)



Veresterung von Aminosäuren wird wie bei gewöhnlichen Carbonsäuren durch Erhitzen mit Alkoholen unter H^+ -Katalyse erreicht.

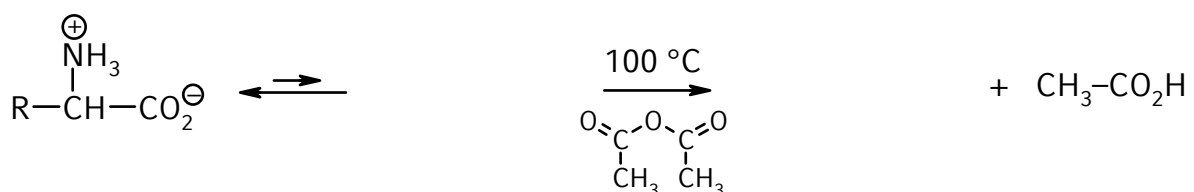


Benzylester können hydrogenolytisch gespalten werden ($\text{Ph}-\text{CH}_2$ als Schutzgruppe!)

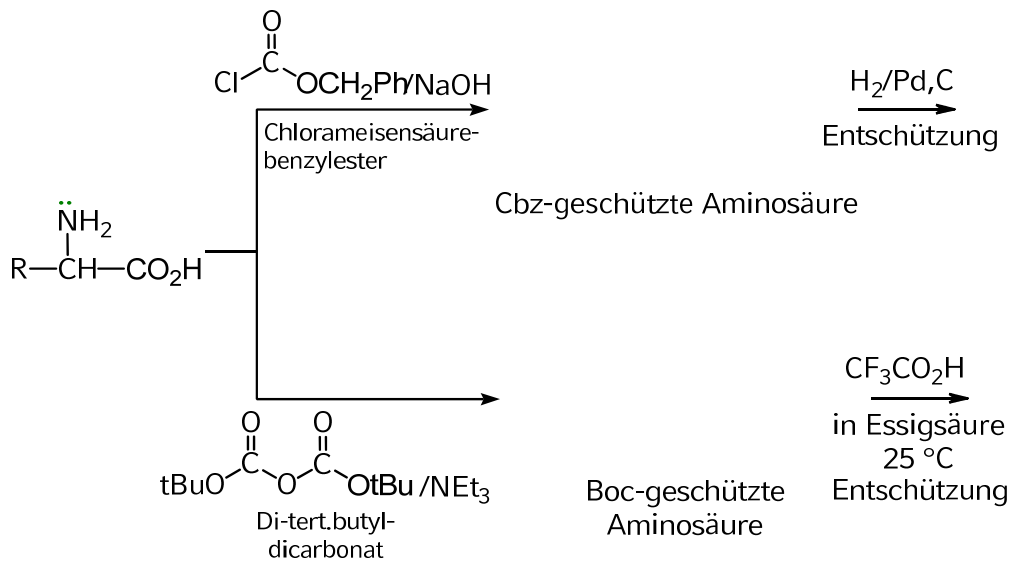


Schützen der Aminogruppe von Aminosäuren

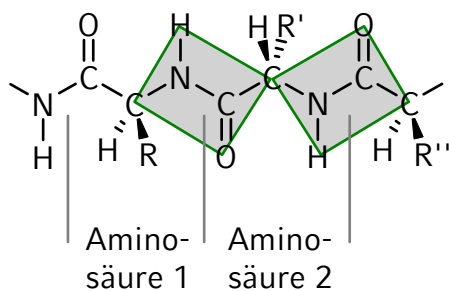
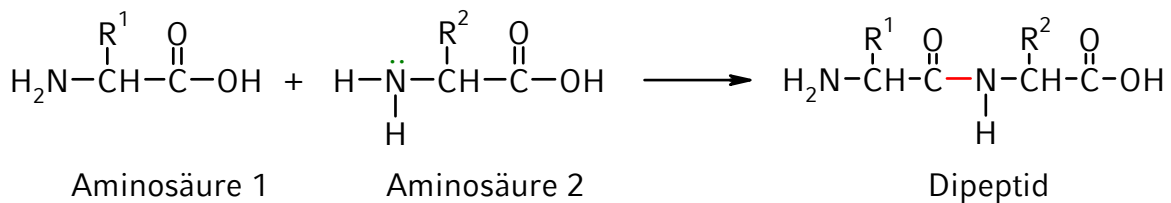
z. B. durch Acetylierung mit Acetanhydrid:



Analog: Einführung des Benzyloxycarbonylrests ($\text{PhCH}_2\text{O-C(O)-}$, Cbz = Carboxybenzoxy) oder des tert-Butoxycarbonylrests (tBu-O-C(O)- , Boc) als Schutzgruppen



Peptid-Bindung

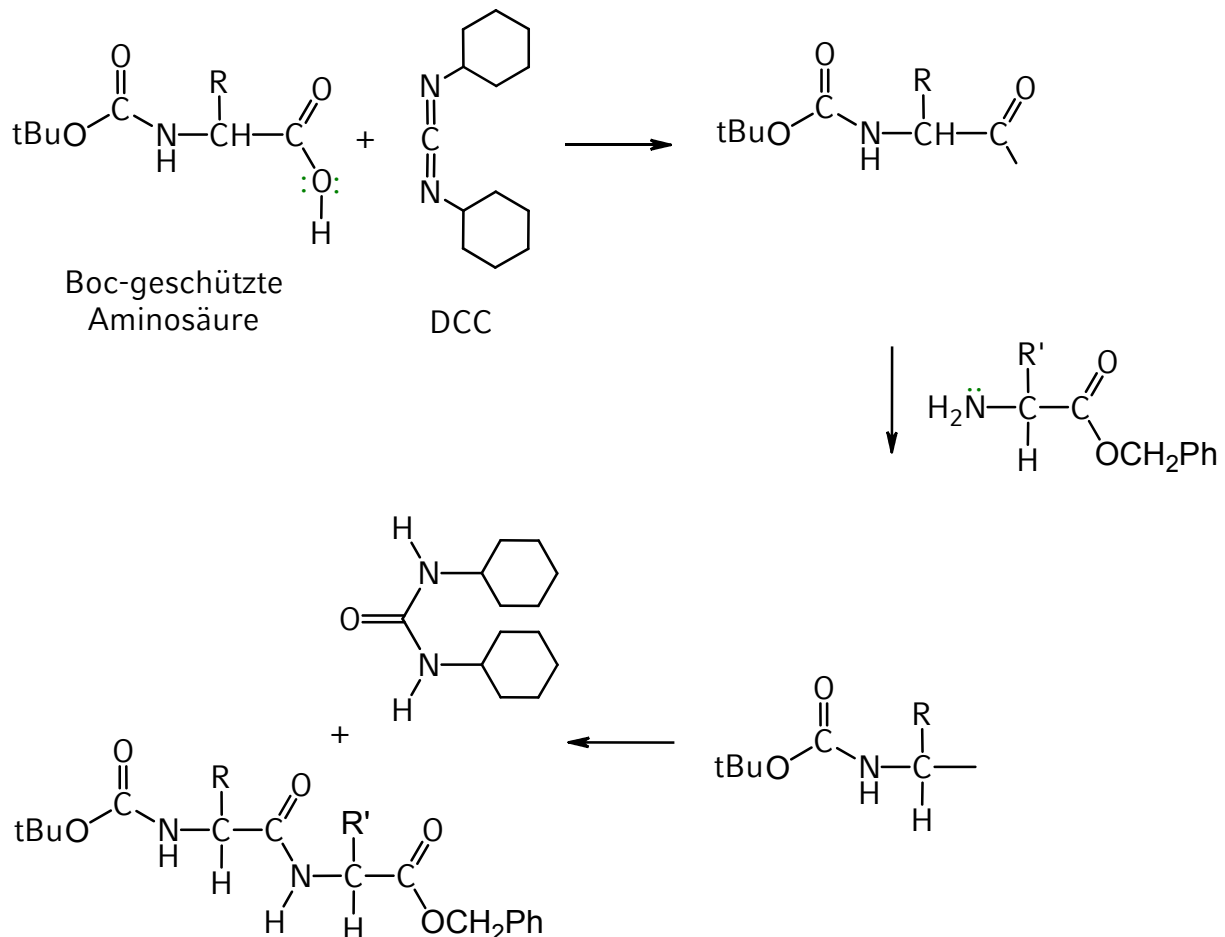


Ausschnitt aus Polypeptid

Die gestrichelten Rechtecke zeigen die verschiedenen coplanaren Bereiche

Peptid-Synthese

Wenn man bei Aminosäure 1 die Aminogruppe schützt, bei Aminosäure 2 die Carboxygruppe, kann die freie Carboxygruppe von Aminosäure 1 mit der freien Aminogruppe der Aminosäure 2 verknüpft werden. Eine Verknüpfung unter milden Bedingungen gelingt mit **Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)**.



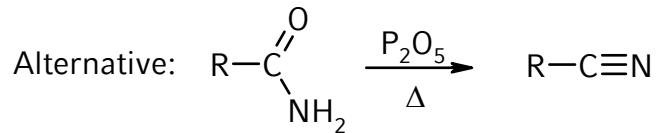
Nach Ausbildung der Peptid-Bindung können die Schutzgruppen abgespalten werden.

Merrifield-Festphasen-Peptid-Synthese: s. Lehrbücher

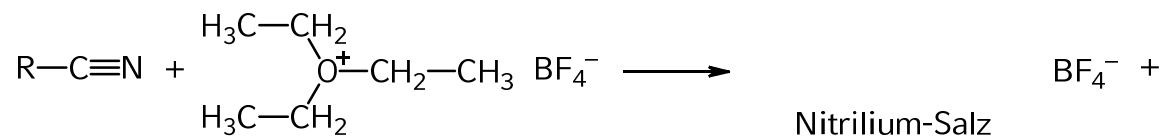
8.8 Verwandte Stoffklassen

Nitrile

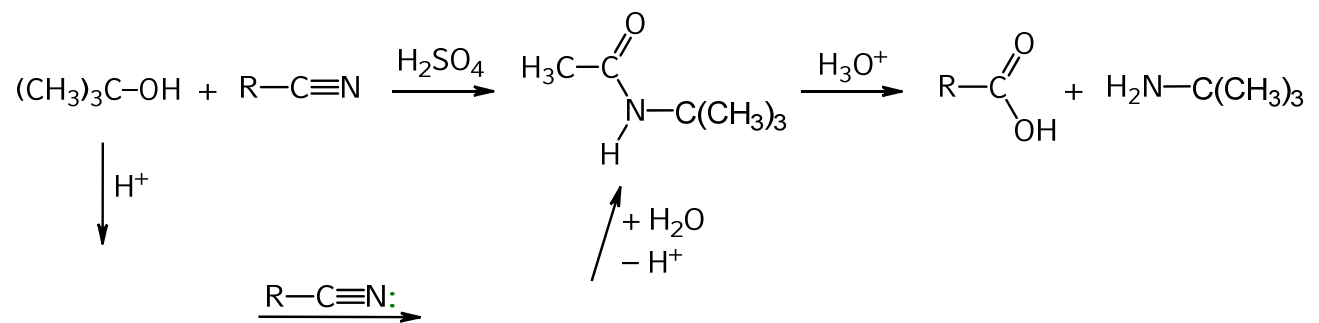
- Herstellung durch S_N2 (z. B. $R-Cl + CN^-$: s. oben)



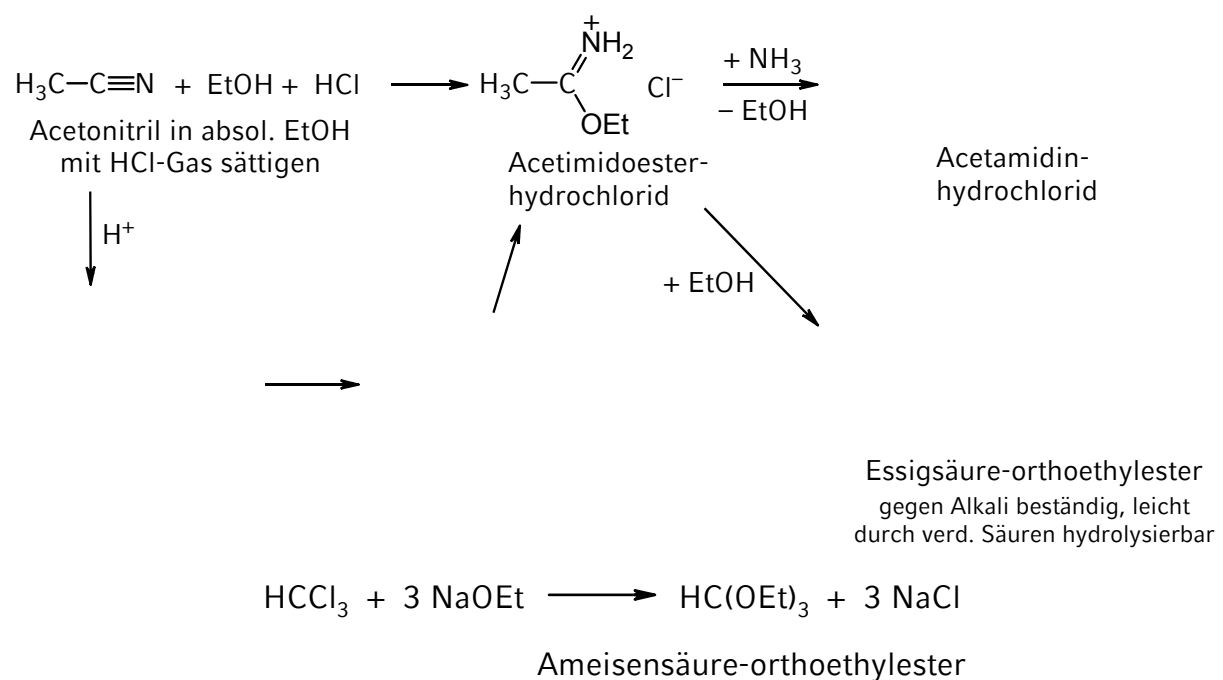
- Reduktionen, Umsetzung mit Organometallverbindungen, Hydrolysen: s. oben
- Mit starken Alkylierungsmitteln Bildung von Nitrilium-Salzen.



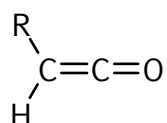
- Ritter-Synthese** von tert-Alkylaminen $R-OH \rightarrow R-NH_2$



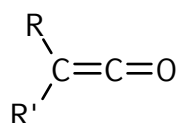
Imidoester, Amidine und Orthoester



Ketene (Wiederholung von Kap. 3/4)

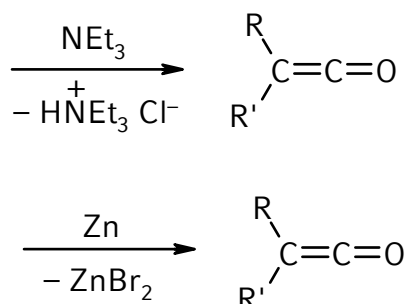


Aldoketene



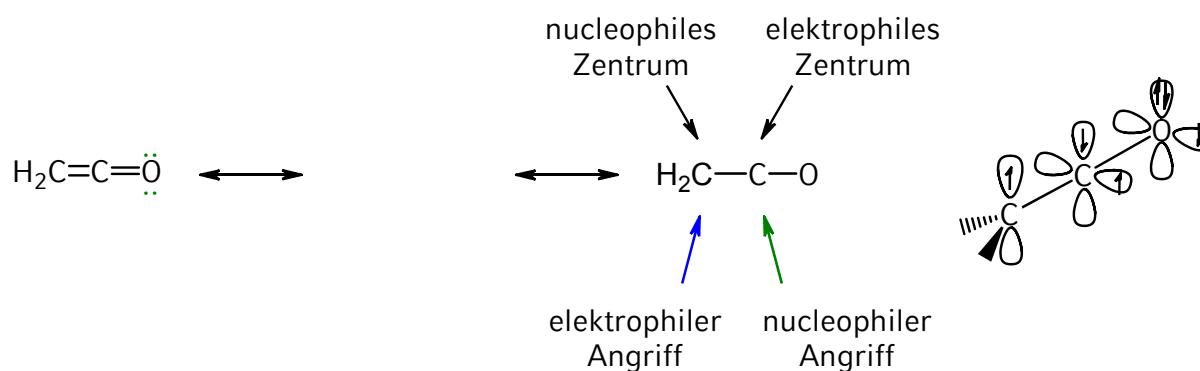
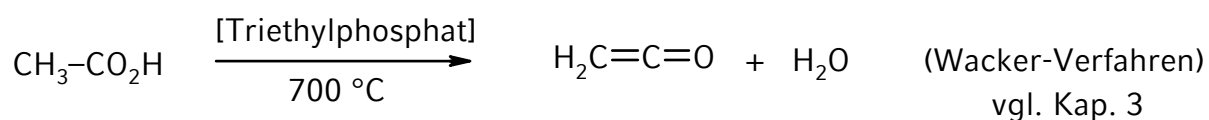
Ketoketene

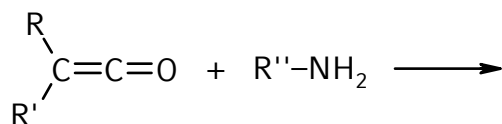
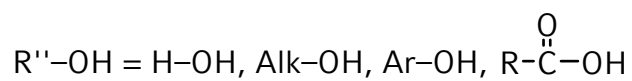
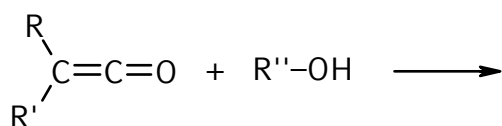
- Aldoketene und Ketoketene mit kleinen Resten R und R' dimerisieren leicht.
- Allgemeine Darstellungsverfahren:



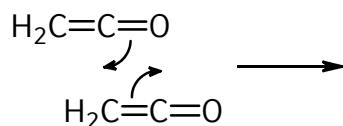
Häufig werden Ketene nach diesen Methoden in situ hergestellt.

- Die Stammverbindung besitzt als technisches Zwischenprodukt große Bedeutung.



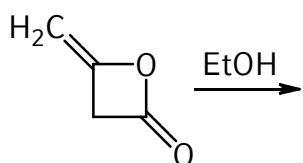


Keten und die meisten Aldoketene dimerisieren unter Bildung von β -Lactonen

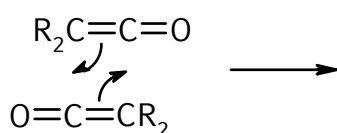


Das β -Lacton wird technisch in Acetessigester überführt

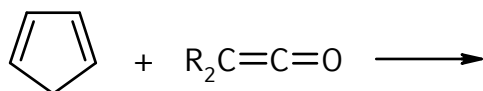
β -Lacton



Ketoketene dimerisieren i. A. unter Bildung von Cyclobutan-1,3-dionen

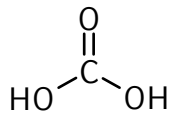


[2+2]-Cycloadditionen mit elektronenreichen Doppelbindungen



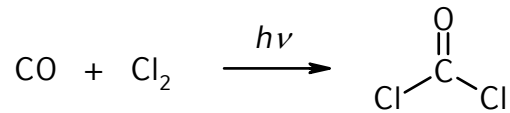
Der Donor gelangt dabei in 3-Position des Cyclobutanons (vgl. Kap. 4, S. 91)

Kohlensäure und Derivate

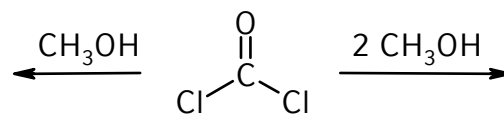


Hydrat des CO_2 , liegt in wässriger Lösung nur in kleiner Gleichgewichtskonzentration vor.

- Phosgen (= durch Licht erzeugt)

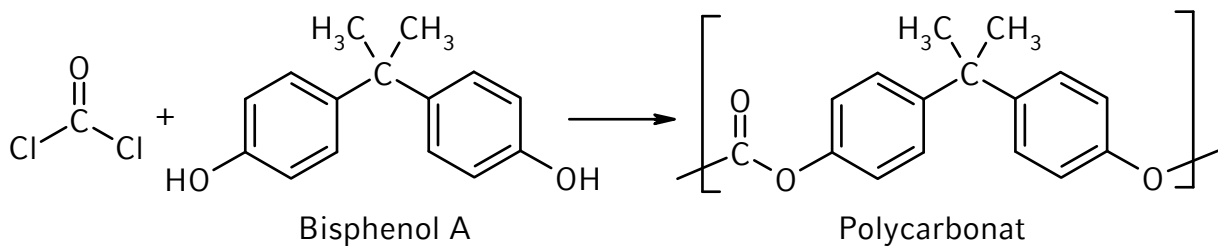


Die technische Synthese verwendet Aktivkohle als Katalysator bei 100 °C.

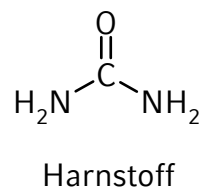
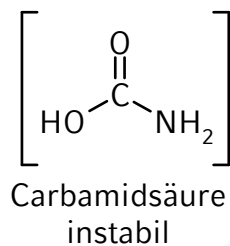


Chlorameisensäureester

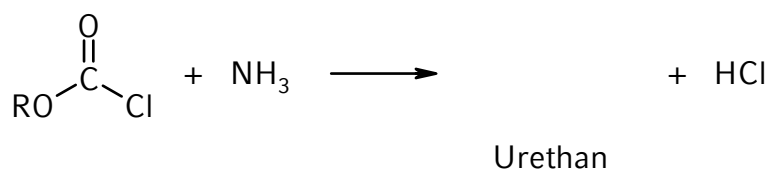
Dimethylcarbonat
(Kohlensäuredimethylester)

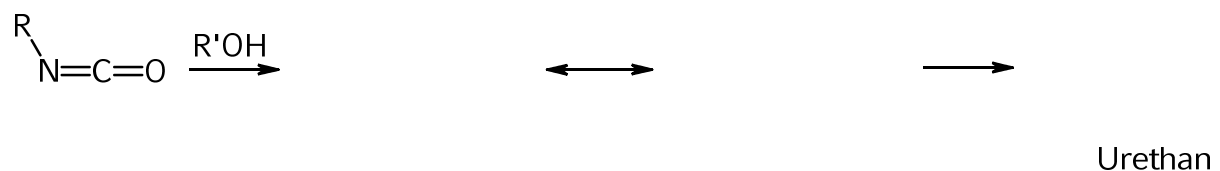
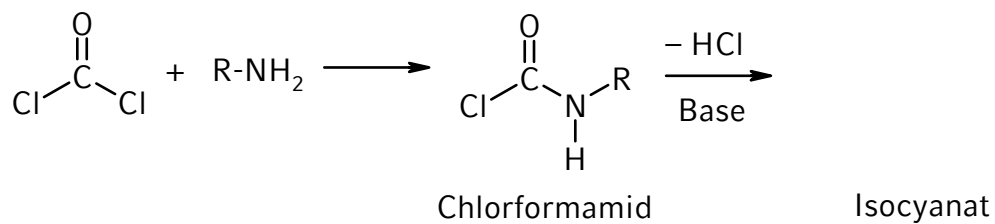


Amide der Kohlensäure

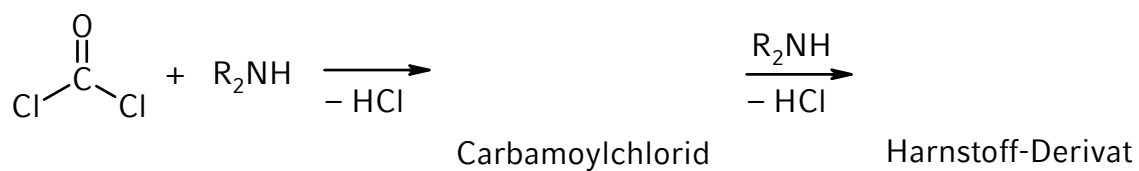


- Ester der Carbaminsäure (= **Urethane**) aus Chlorameisensäureestern oder Isocyanaten.



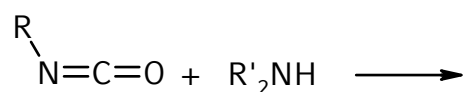
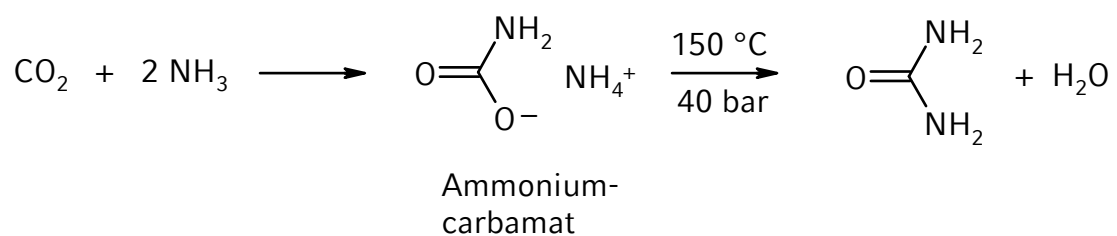


Diisocyanate + Diole $\rightarrow$ **Polyurethane**



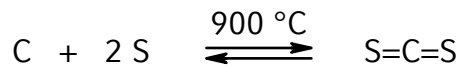
Unsubstituierter Harnstoff

- Technische Synthese:

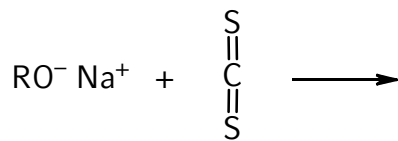


Thio-Derivate der Kohlensäure

- Bei Kohlensäure-Derivaten, wie auch bei Carbonsäure-Derivaten, kann der Sauerstoff durch Schwefel ersetzt werden. => Thioderivate
- **Schwefelkohlenstoff** = Kohlendisulfid

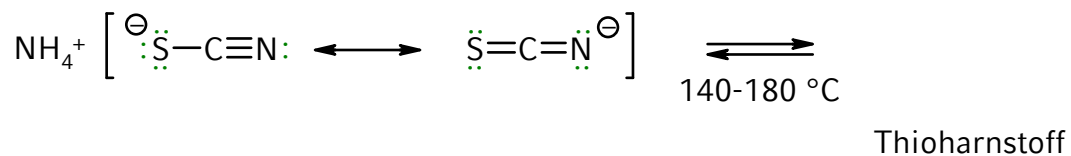


- **Xanthogenate** = Alkalisalze der Xanthogensäureester

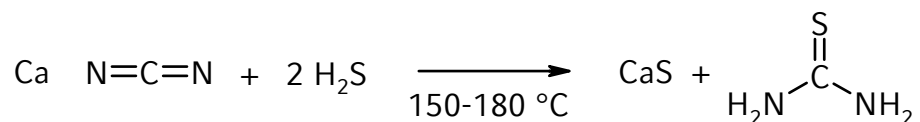


(vgl. Kap. 3)

- Synthese des **Thioharnstoffs** analog der Wöhlerschen Harnstoff-Synthese durch Erhitzen von Ammoniumthiocyanat.



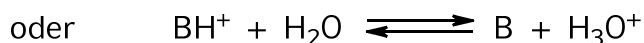
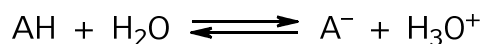
- Technisch aus Calciumcyanamid und H_2S :



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.



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

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

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

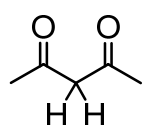
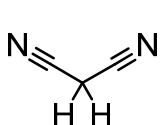
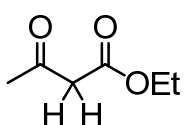
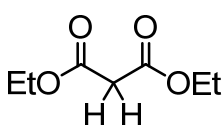
$$\text{allgemein: } \text{p}K_{\text{a}} = -\lg K_{\text{a}}$$

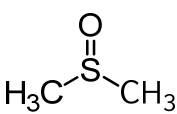
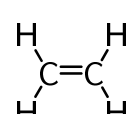
Als Faustregel sollten Sie sich merken:

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	16.0

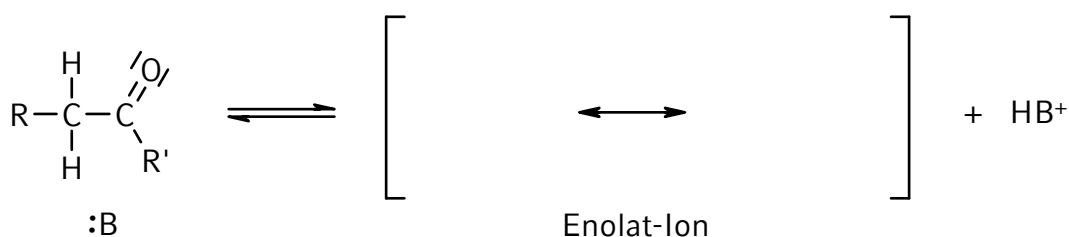
Ph-C≡C-H	H ₃ C-CN	H-C≡C-H			H ₃ C-CH ₃
21	~25	~26	33	~44	~50

9.2 Halogenierungen

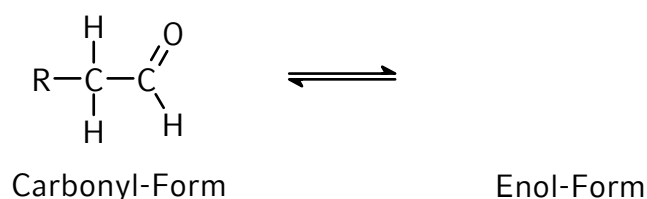
Beachten Sie die Zählweise:

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

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



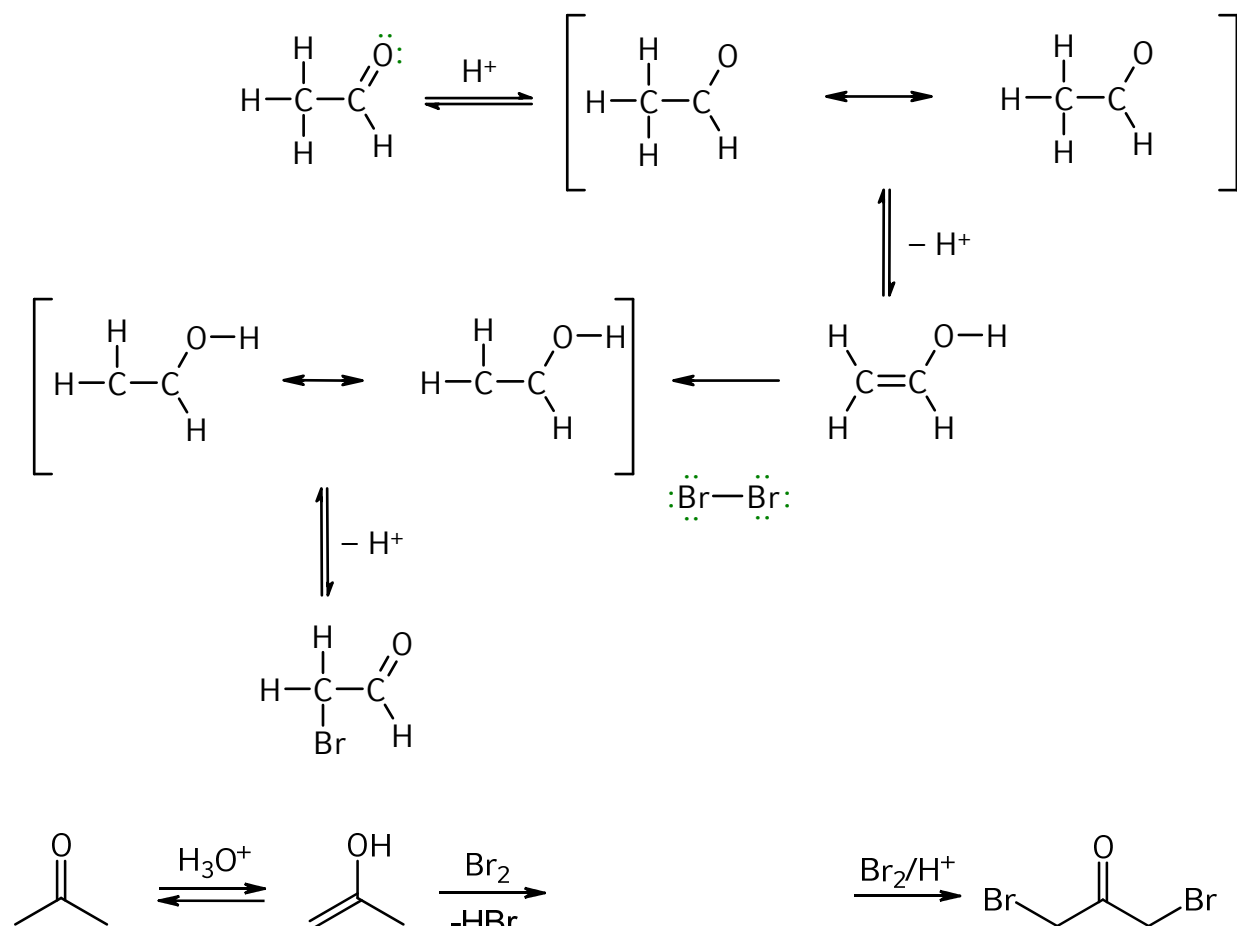
Die Bezeichnung **Enolat** leitet sich vom Enol ab, das bei gewöhnlichen Aldehyden und Ketonen in kleiner Gleichgewichtskonzentration neben der Carbonylkomponente vorliegt (**Keto-Enol-Tautomerie**).



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.

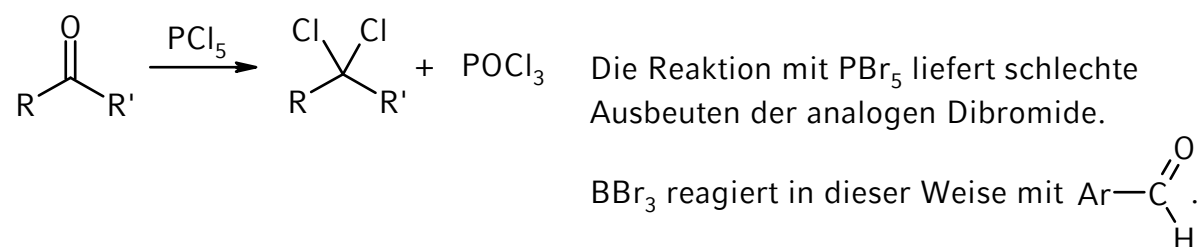
Halogenierung im Sauren:

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.

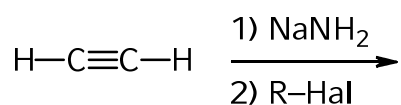


isolierbar,
langsamere Folgereaktion

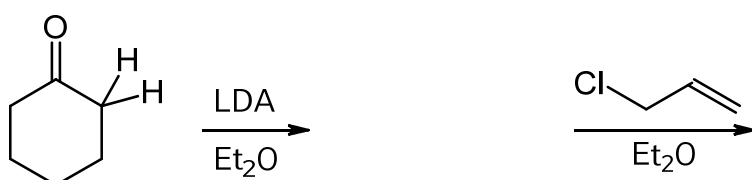
α,α -Dichloride



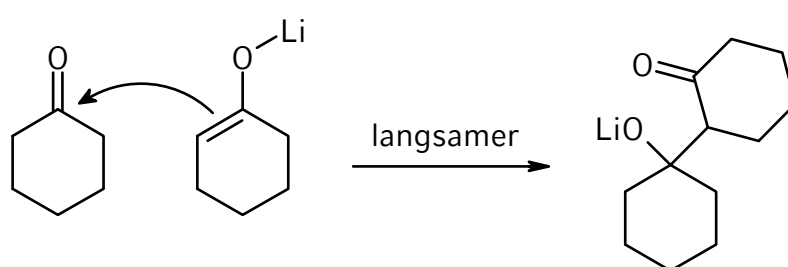
9.3 Alkylierungen CH-acider Verbindungen



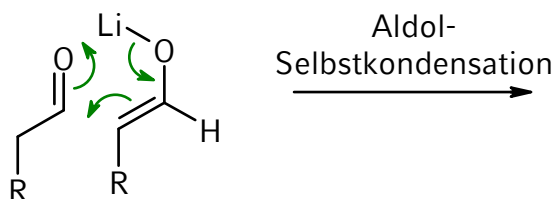
Zur Alkylierung von Ketonen kann mit starker Base (z. B. Li N(iPr)_2) = **LDA**) quantitativ das Enolat-Ion erzeugt werden.



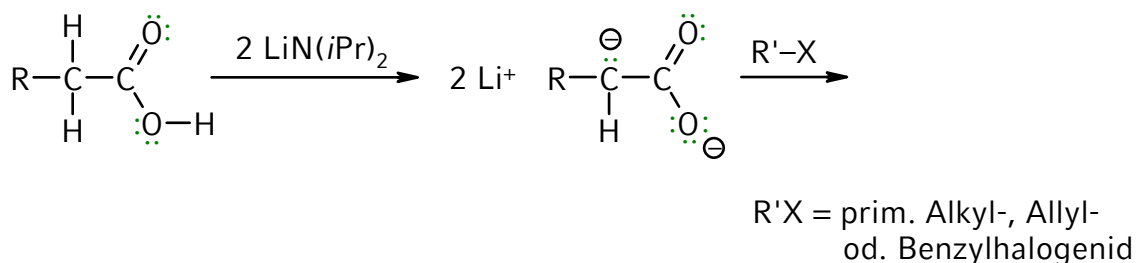
Die Deprotonierung des Ketons durch LDA ist hierbei schneller als die Reaktion des gebildeten Enolats mit noch unumgesetztem Keton.



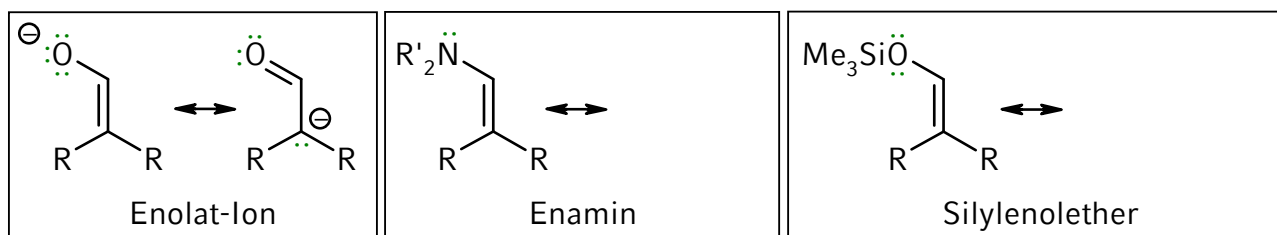
Wegen der höheren Elektrophilie von Aldehyden ist die Herstellung von Lithium-Enolaten aus Aldehyden i. A. nicht möglich, da Aldehyde rascher mit Enolat-Ionen reagieren als sie durch LDA deprotoniert werden.



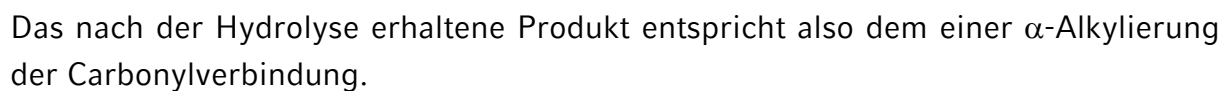
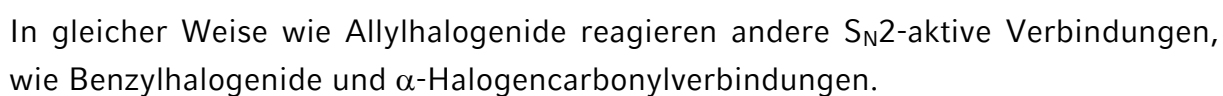
Carbonsäuren werden durch LDA zuerst an der Carboxylgruppe deprotoniert, bevor durch ein zweites Equivalent LDA der α -Wasserstoff abgespalten wird.



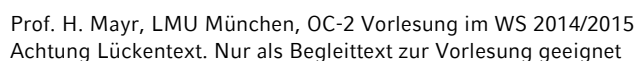
Alternativ zu Lithium-Enolaten können **Enamine** und **Silylenolether** als **Äquivalente von Enolat-Ionen** verwendet werden.



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.



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



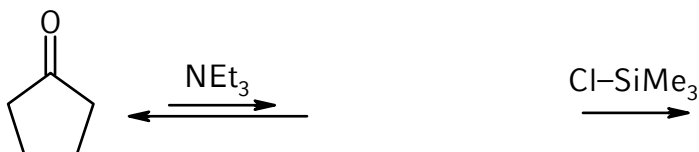
Die **Acylierung von Enaminen** erlaubt die **Herstellung von 1,3-Diketonen**.

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

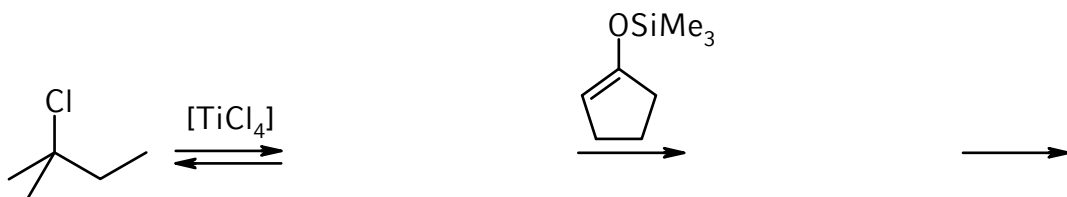
Der nachfolgend formulierte „Mechanismus“ ist nur die Rationalisierung des Endergebnisses.



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

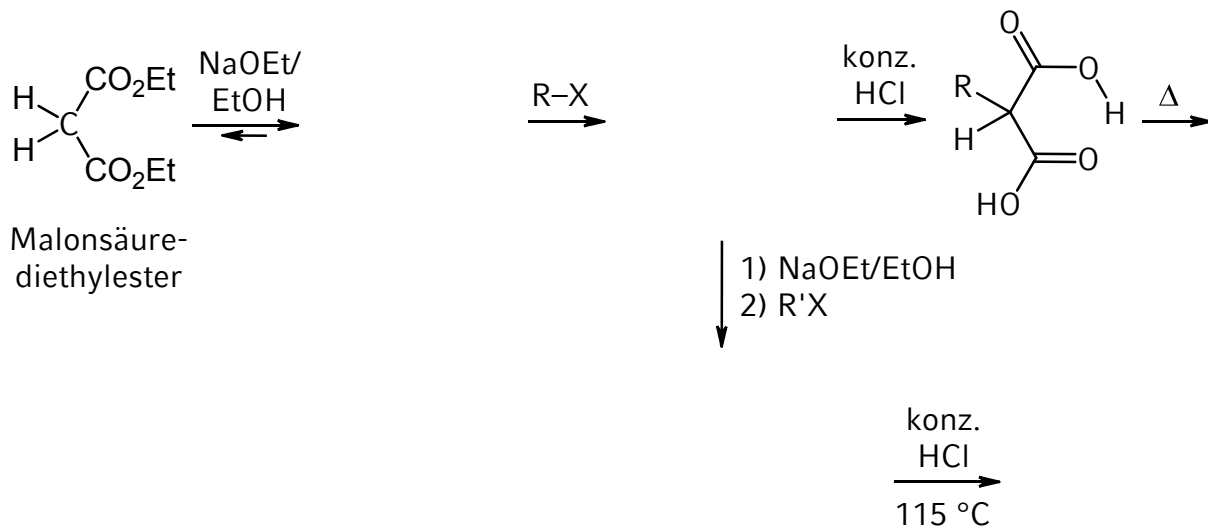


Silylenolether sind deutlich weniger nucleophil als Enamine oder gar Lithium-Enolate. Daher reagieren sie nur mit stärkeren Elektrophilen, z. B. tert.-Alkylkationen, die intermediär aus tertiären Alkylchloriden und Lewis-Säuren erzeugt werden.



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

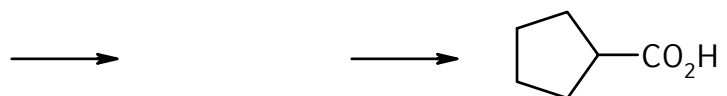
Alternative: **Malonester- und Acetessigester-Synthesen**



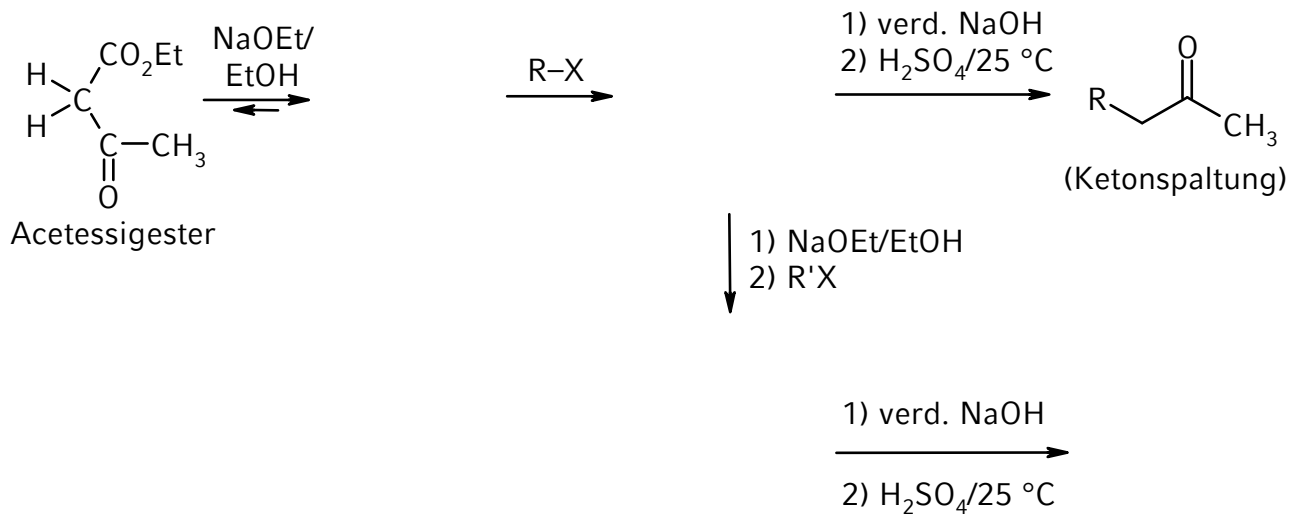
Die **Malonester-Synthese** ermöglicht die Umwandlung $\text{R-X} \rightarrow \text{R-CH}_2\text{-COOH}$ sowie die Herstellung dialkyl-substituierter Essigsäuren $\text{R}-\underset{\text{R}'}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{H}$.

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?



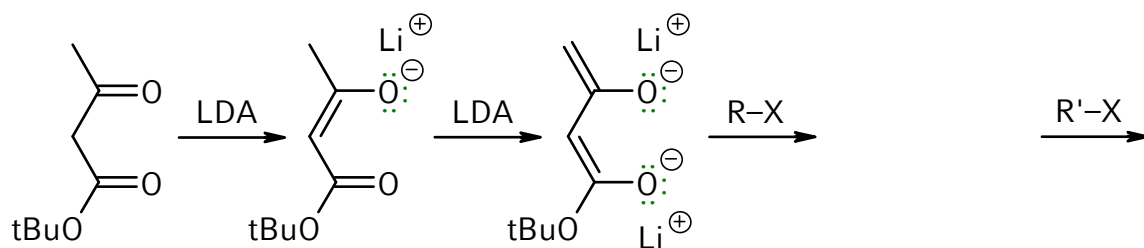
Acetessigester-Synthese



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

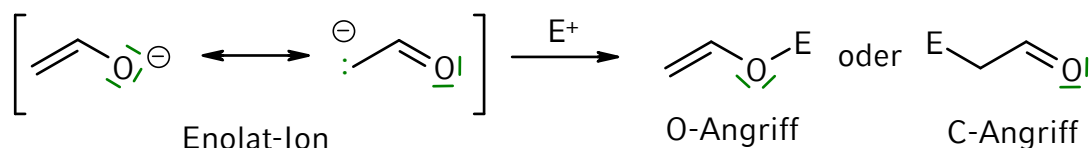
Bisenolate

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

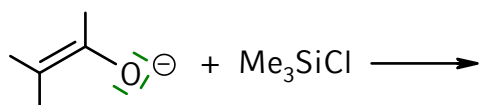
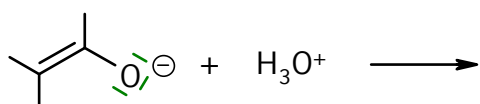


Regioselektivität der Alkylierung von Enolaten

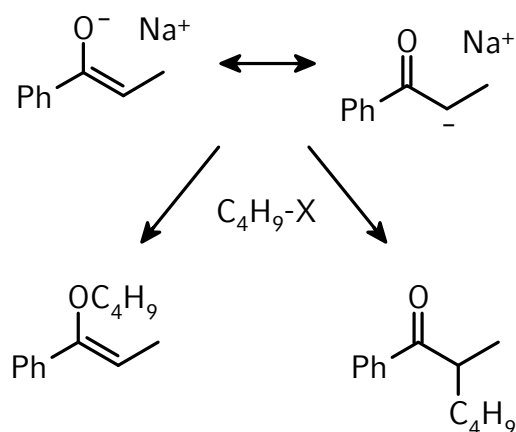
Elektrophile können Enolat-Ionen am Kohlenstoff oder Sauerstoff angreifen.



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.

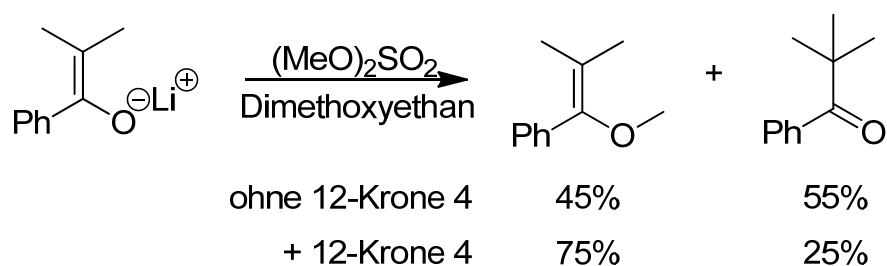
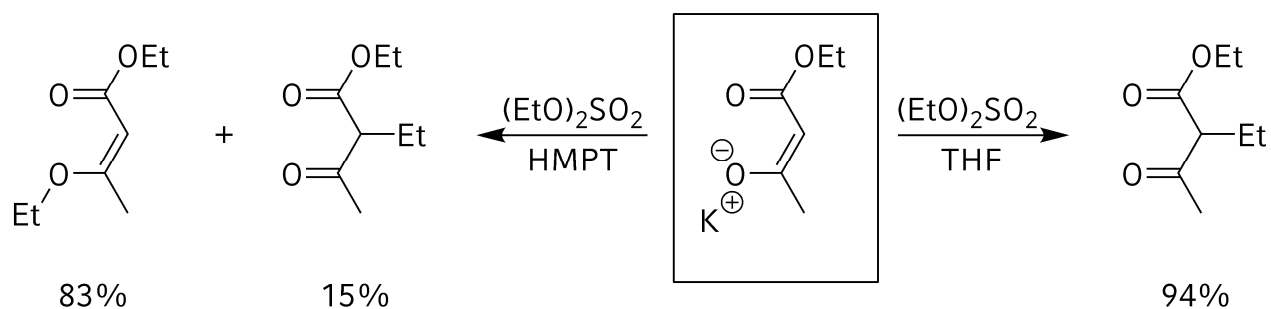


Bei Alkylierungen treten häufig Gemische auf.

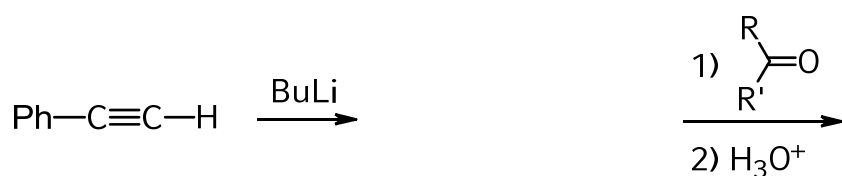


X	O-Angriff		
	HMPT	DMSO	Et ₂ O
I	15	10	1
Br	40	23	5
Cl	67	46	18
OSO ₃ CH ₃	83	—	11
OTos	85	44	20
OPO ₃ Bu ₂	93	78	36
F	96	—	—

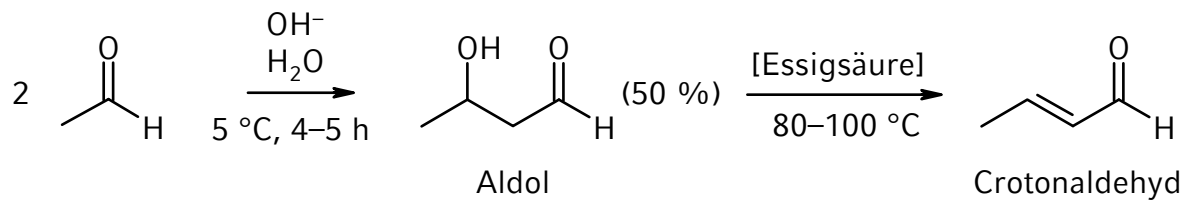
Generell gilt: Je freier das Anion, umso mehr O-Angriff.



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



Aldol-Reaktion



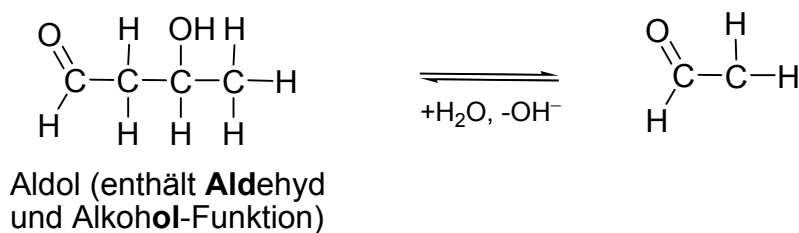
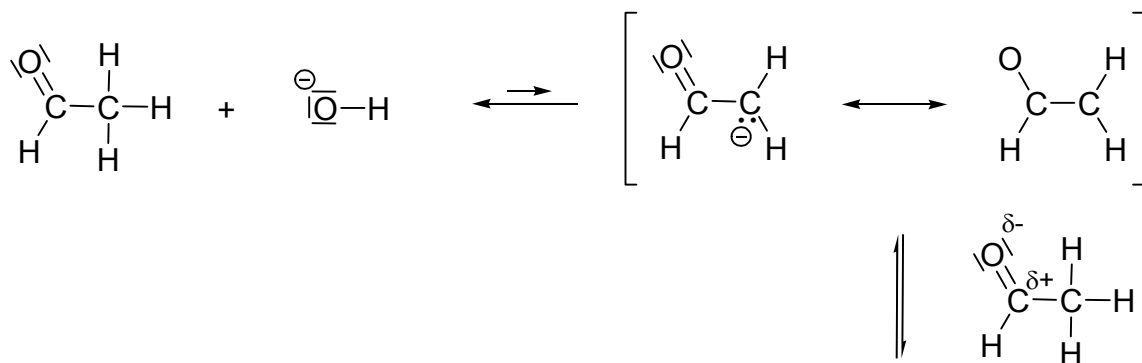
Aldol-Reaktion bezeichnet allgemein die Addition eines Enols oder Enolat-Ions eines Aldehyds oder Ketons an die Carbonylgruppe eines anderen Aldehyds oder Ketons.

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



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:

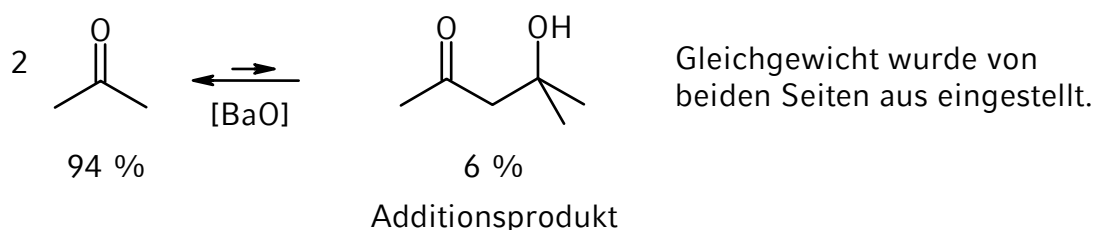


Die Aldolkondensation kann auch durch Säuren katalysiert werden. Unter sauren Bedingungen greift das Enol als Nucleophil an der protonierten Carbonylgruppe des zweiten Aldehyd-Moleküls an.

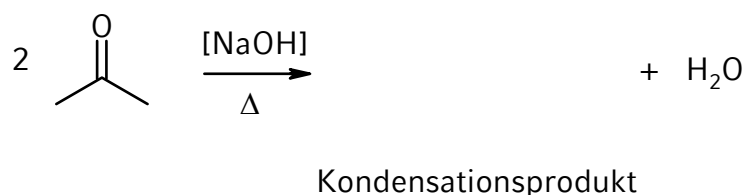
Bei der Säure-katalysierten Aldol-Reaktion kommt es fast immer zur nachfolgenden Wasser-Abspaltung, und die primär gebildeten Aldole lassen sich nicht isolieren.



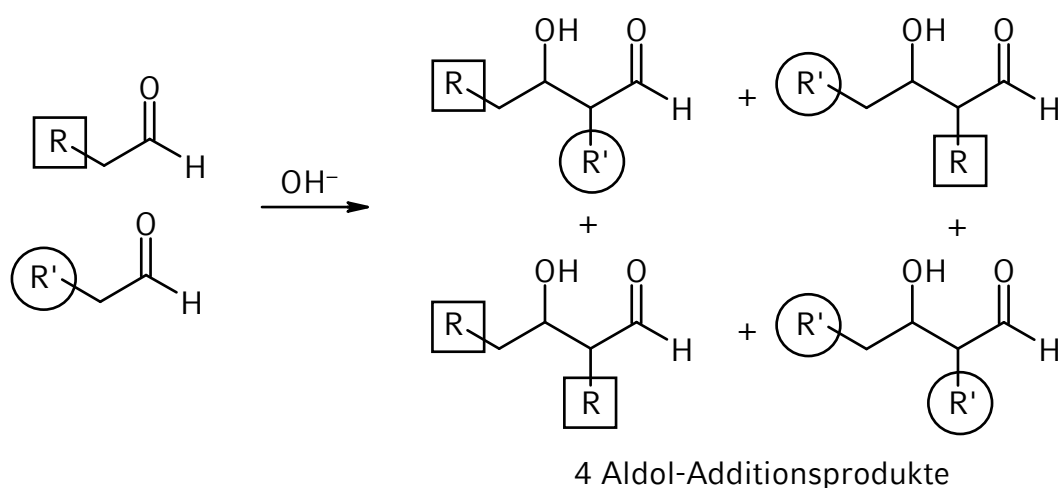
Ungünstige Gleichgewichtslage bei Aldol-Additionen von Ketonen



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

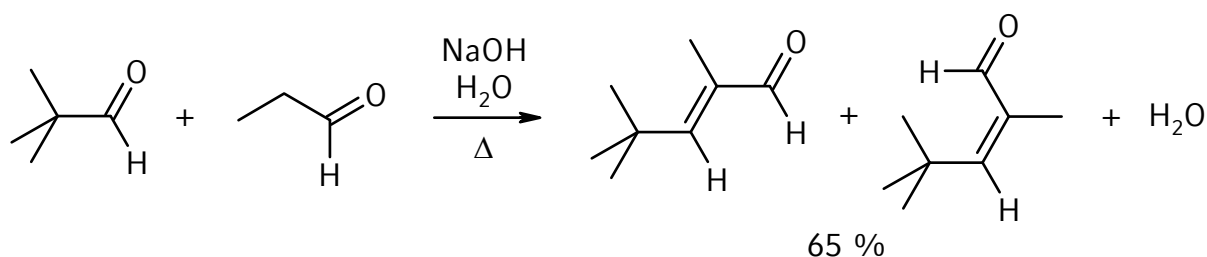


Gekreuzte Aldol-Reaktion:



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.

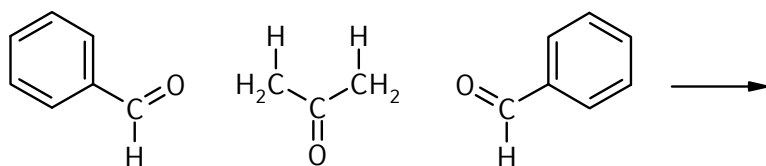


Gekreuzte Aldol-Kondensationen erfolgen dann selektiv, wenn

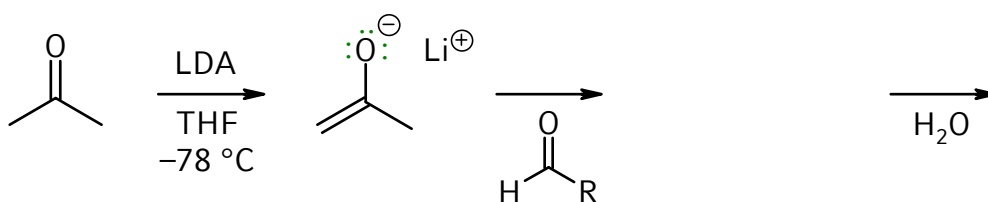
- eine der Carbonylkomponenten keinen α -Wasserstoff besitzt und
- die Carbonylkomponente ohne α -Wasserstoff elektrophiler ist.

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

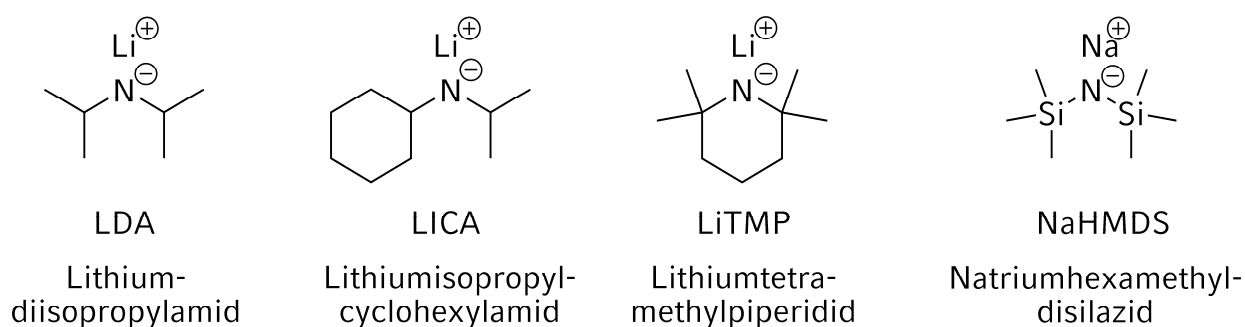
- Herstellung von Dibenzalaceton aus Aceton und Benzaldehyd.



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



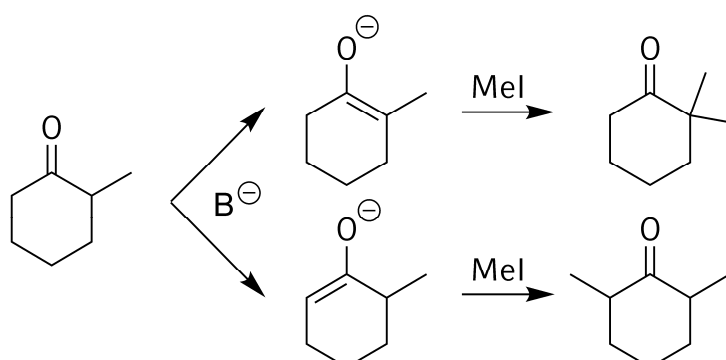
Neben LDA finden dabei Anwendung:



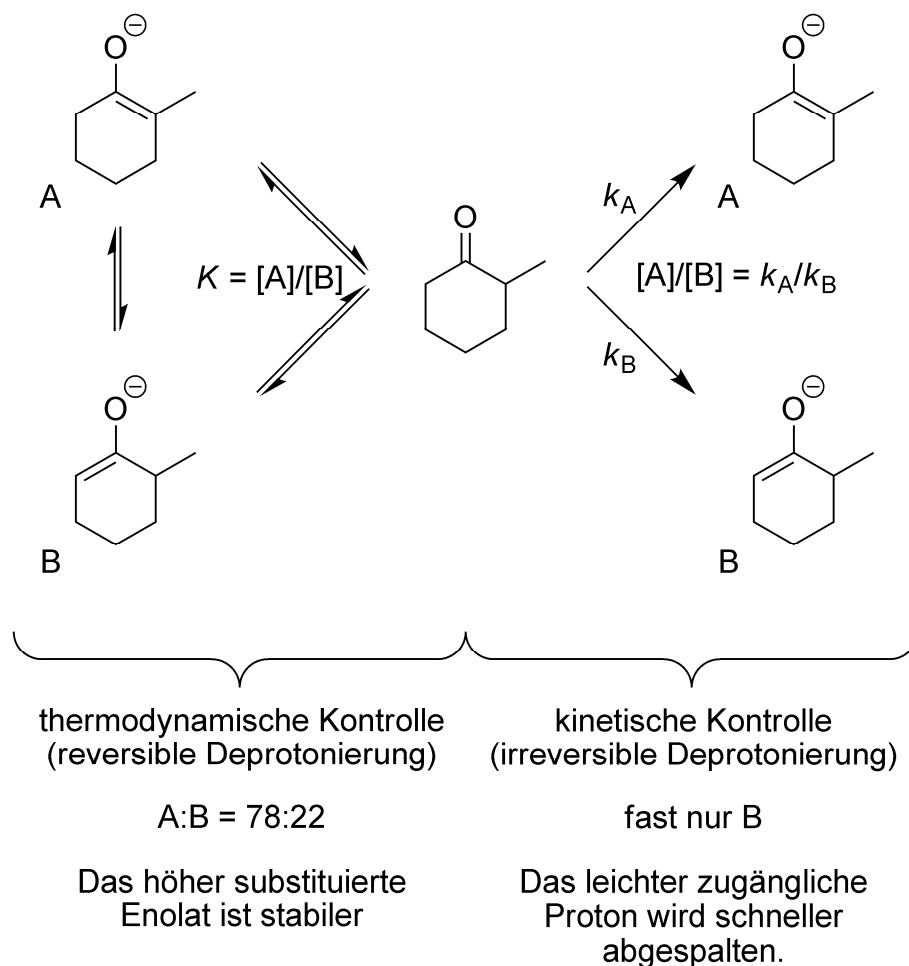
Diese Basen werden aus den entsprechenden Aminen und n-BuLi (bzw. NaH) hergestellt.

Regioselektivität der Deprotonierung

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



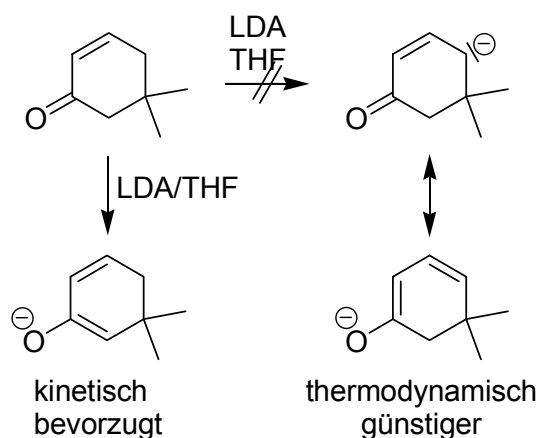
Die Struktur des gebildeten Enolats hängt häufig davon ab, ob die Deprotonierung unter reversiblen (thermodynamische Kontrolle) oder irreversiblen Bedingungen (kinetische Kontrolle) erfolgt.



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

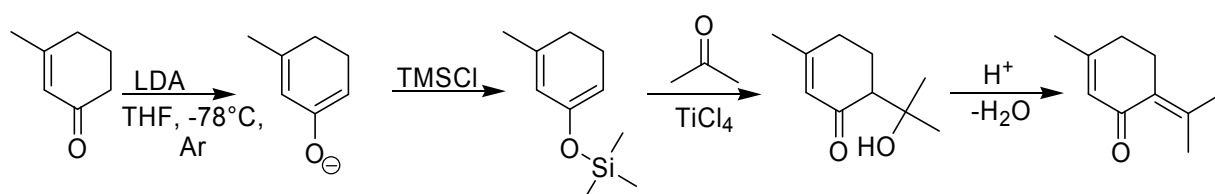
- die Base,
- das Lösungsmittel,
- die Temperatur
- sowie die Struktur des Edukts.

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

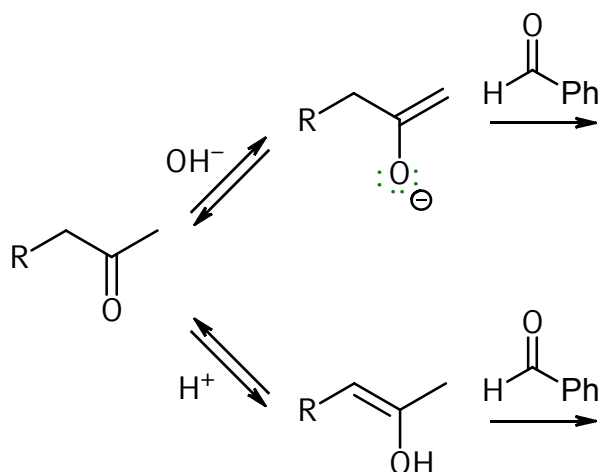


Mit LDA in THF entsteht ausschließlich das kinetische Produkt, obwohl das thermodynamische deutlich besser resonanzstabilisiert ist. Dies liegt daran, dass die Lithiumverbindung an den Sauerstoff koordiniert und so als Base das direkt benachbarte Proton abstrahiert.

Durch Silylierung lassen sich die so erhaltenen Enolate fixieren.



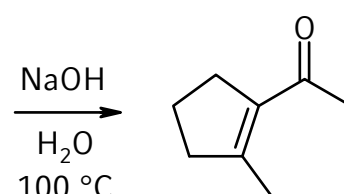
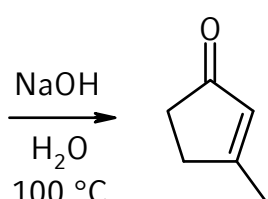
Manchmal erhält man unter Basen- und Säure-Katalyse unterschiedliche Regioisomere.



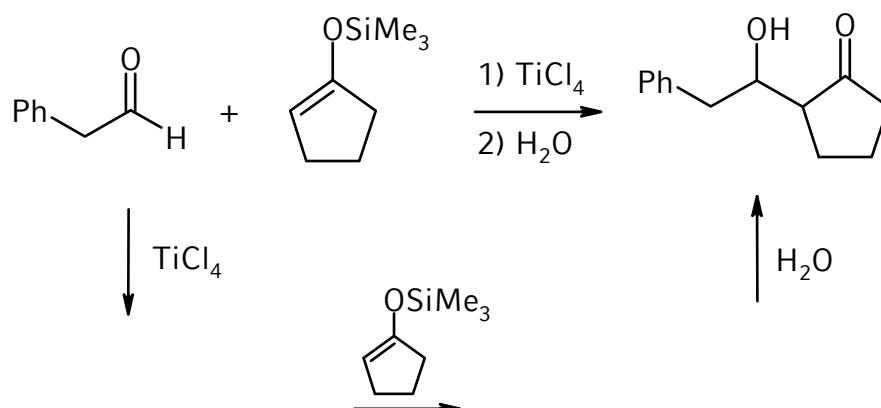
Bevorzugt unter Basen-Katalyse

Bevorzugt unter Säure-Katalyse

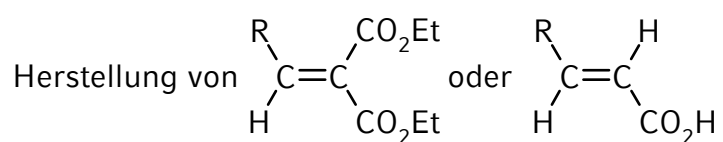
Intramolekulare Aldolkondensationen können zur Synthese 5-, 6- und 7-gliedriger Ringe genutzt werden.



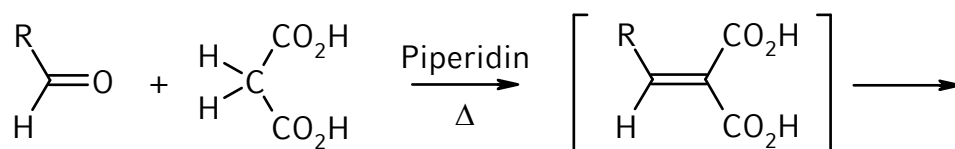
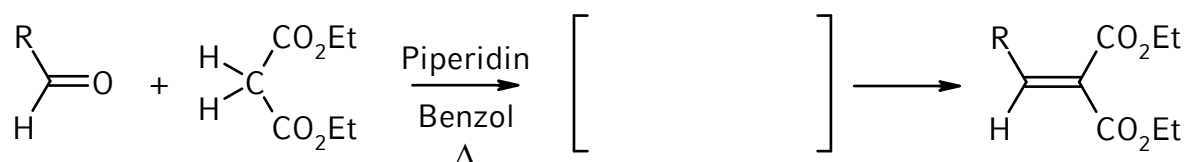
Gezielte Aldol-Reaktion nach Mukaiyama



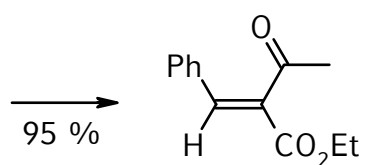
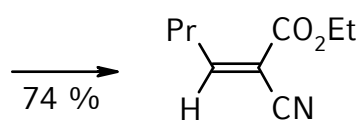
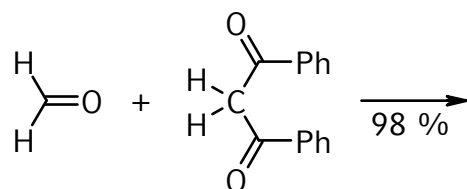
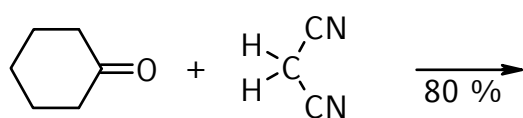
Knoevenagel-Kondensation



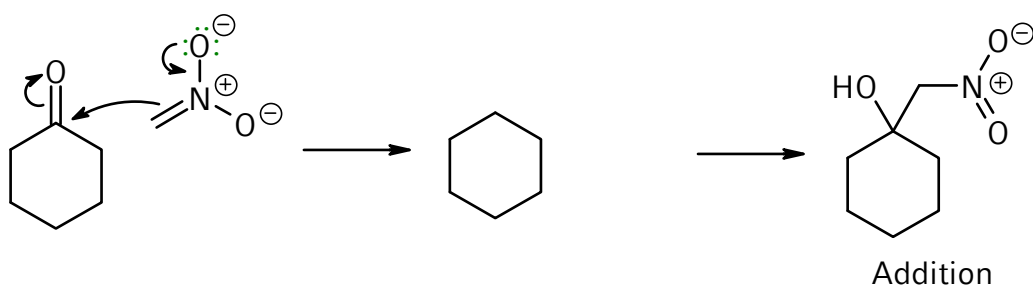
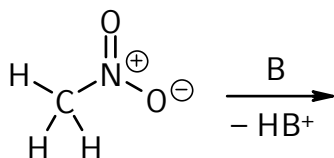
durch **Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Malonestern** und anderen Verbindungen hoher CH-Acidität. Beachten Sie die Analogie zur gekreuzten Aldol-Kondensation.



Analoge Reaktionen:



Umsetzungen mit Nitroalkanen (Henry-Reaktion)

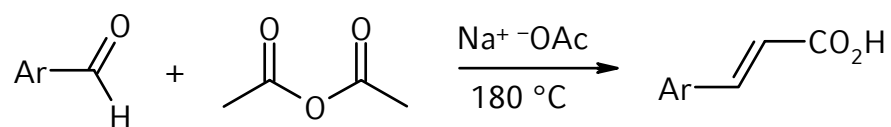


Bei aromatischen Aldehyden folgt rasche Dehydratisierung



Perkin-Reaktion

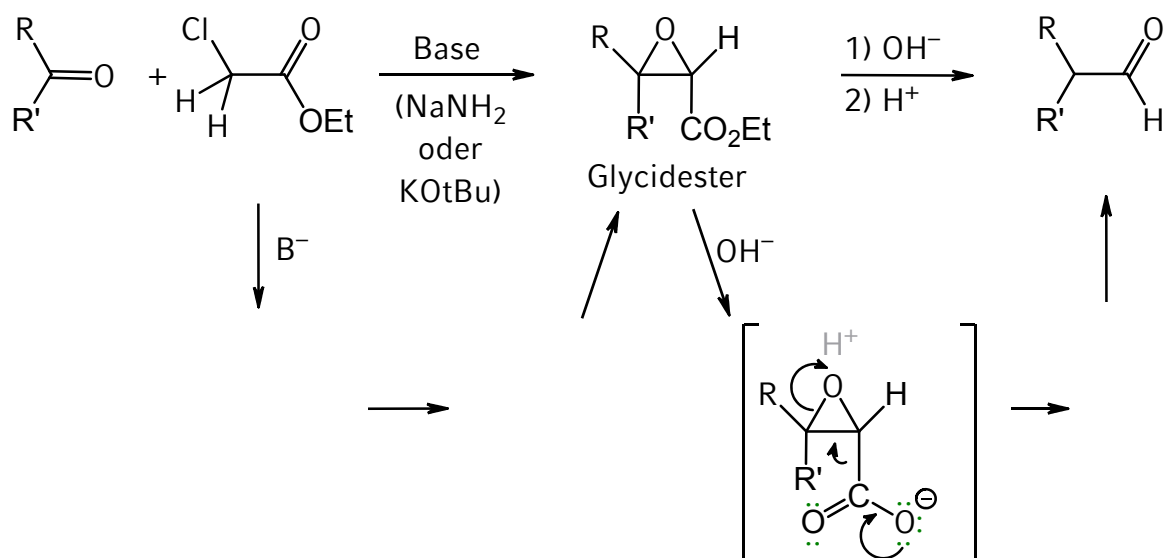
Zimtsäure aus Benzaldehyd und Acetanhydrid



Komplexer Mechanismus; CC-Verknüpfung durch nucleophilen

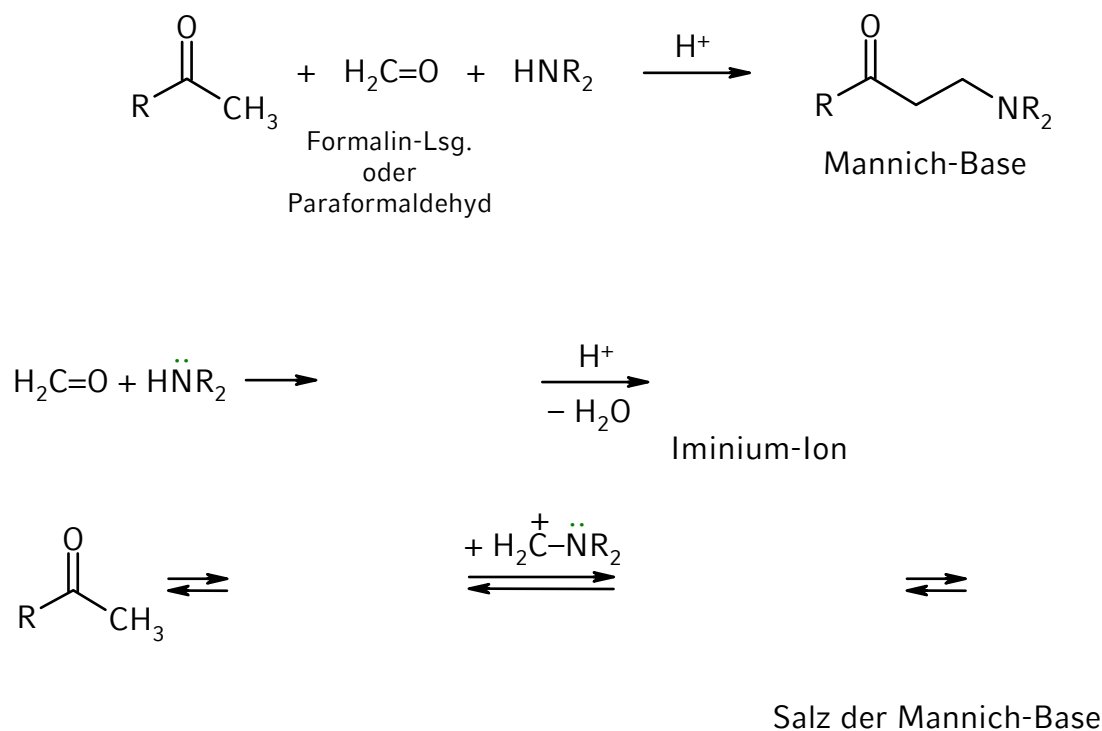
Angriff von $\text{H}_2\text{C}^-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ an der Carbonylgruppe des Aldehyds.

Darzens-Kondensation



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

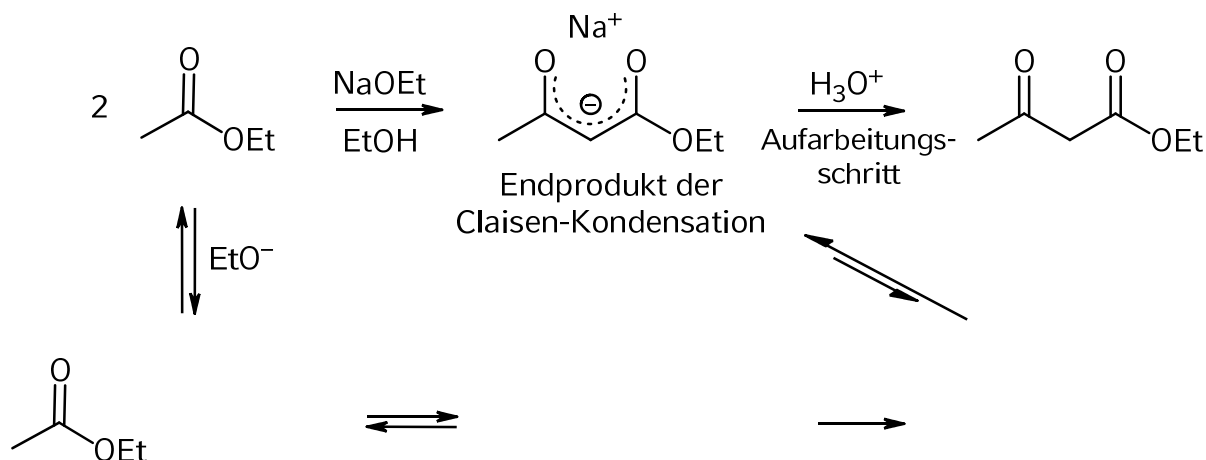
Umsetzung eines Aldehyds (meist Formaldehyd) mit einem primären oder sekundären Amin und CH-acider Komponente.



- Problem: Statt des Amins 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.

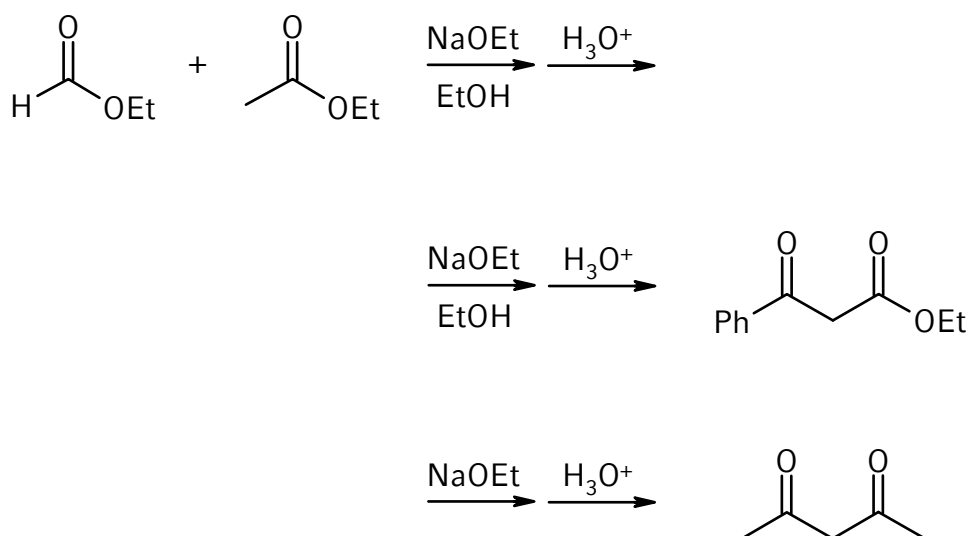
9.5 Reaktionen CH-acider Verbindungen mit Carbonsäure-Derivaten

Claisen-Kondensation

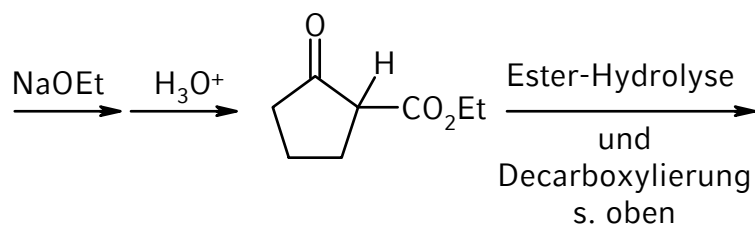


Es werden equimolare Mengen an NaOEt benötigt.

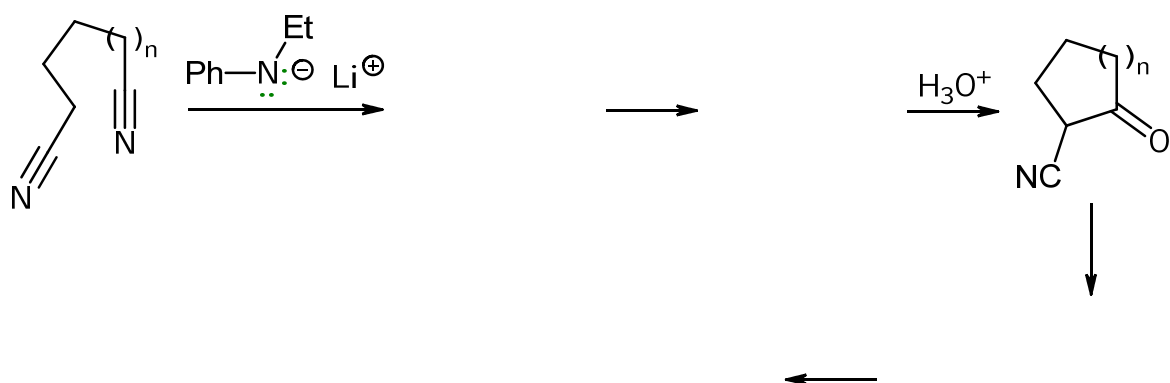
Gekreuzte Claisen-Kondensation: vgl. Situation bei Aldol-Reaktionen.



Dieckmann-Kondensation nennt man die intramolekulare Variante der Claisen-Kondensation: Herstellung 5- und 6-gliedriger Ringe.



Thorpe-Ziegler-Kondensation von Dinitrilen

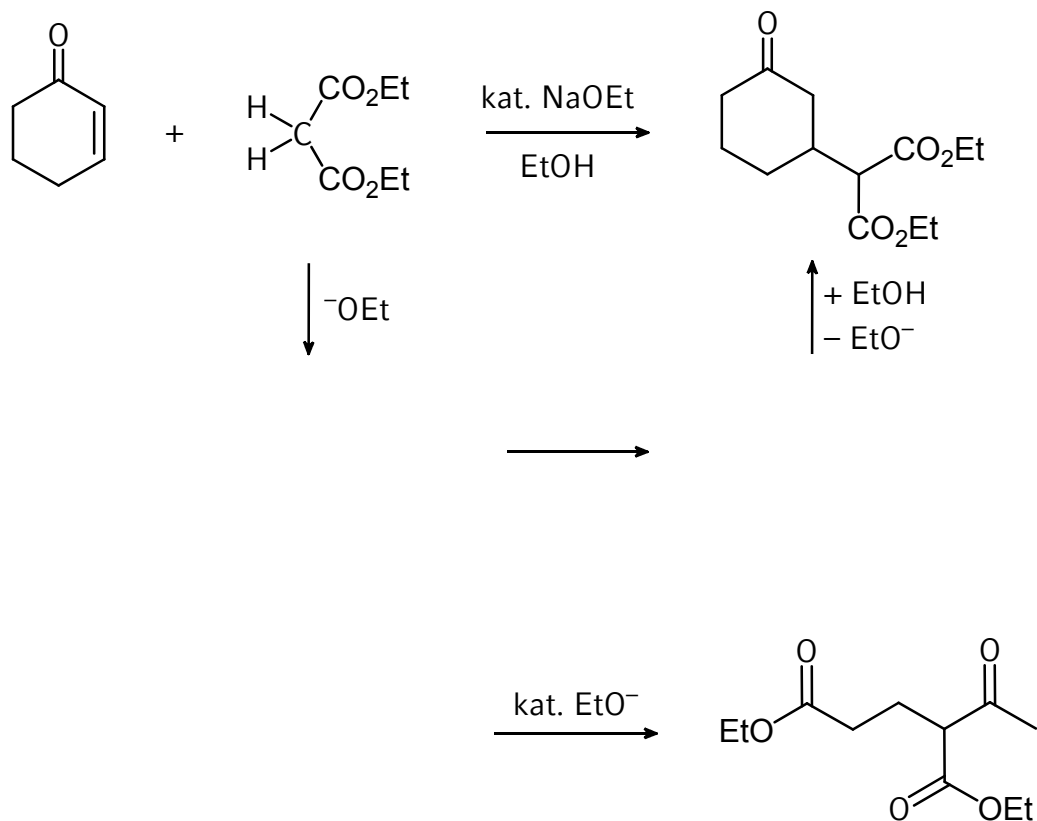


Bei Anwendung des Verdünnungsprinzips ist die **Herstellung großer Ringe** ($n = 14\text{--}33$) möglich.

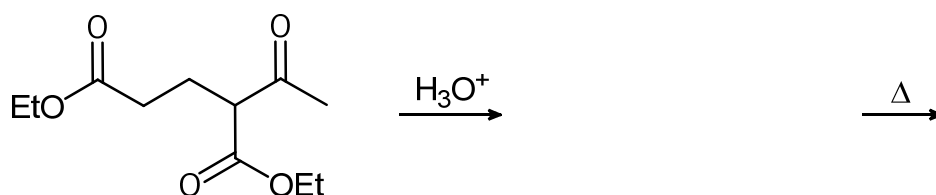
Das Verfahren liefert geringe Ausbeuten an mittleren Ringen. Besser für mittlere Ringgrößen: Acyloin-Methode ausgehend von Diestern (vgl. Kap. 7) bzw. Metathese-Reaktion (vgl. Kap. 4).

9.6 Michael-Additionen

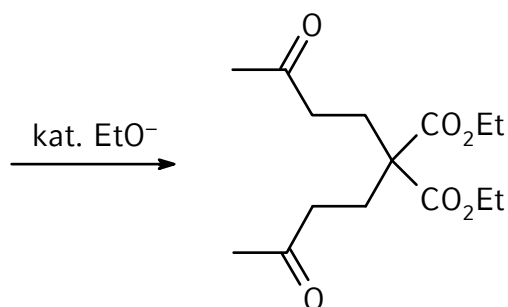
Additionen von Carbanionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.



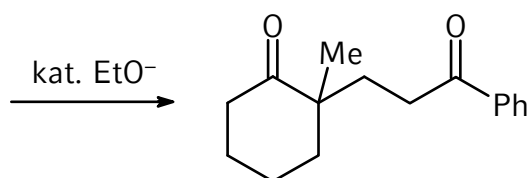
Da die oben erzeugten Verbindungen nach Ester-Hydrolyse leicht decarboxylieren, ist die Michael-Reaktion eine **nützliche Methode zur Herstellung von 1,5-Dicarbonylverbindungen**.



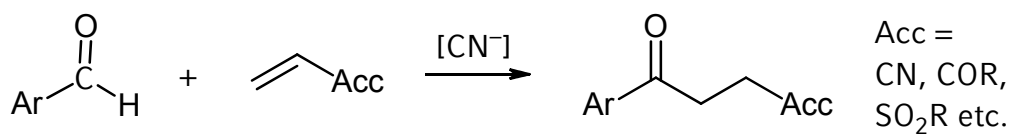
Dialkylierung ist möglich, wenn ein Überschuss der α,β -ungesättigten Carbonyl-Komponente verwendet wird.



Als CH-acide Komponenten lassen sich auch einfache Ketone einsetzen.



Variante der Michael-Addition nach Stetter

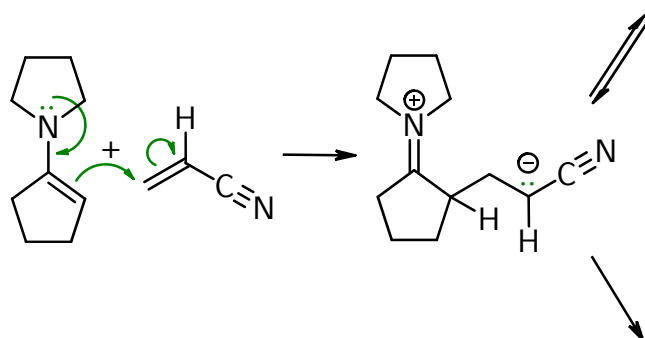


Mechanismus analog der Benzoin-Kondensation

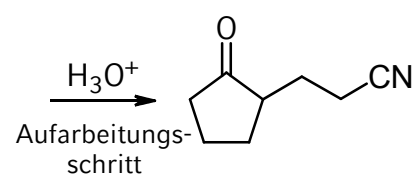


Michael-Addition von Enaminen

Die Reaktion von Enaminen mit elektronenarmen Doppelbindungen verläuft ebenfalls häufig über [2+2]-Cycloaddukte.

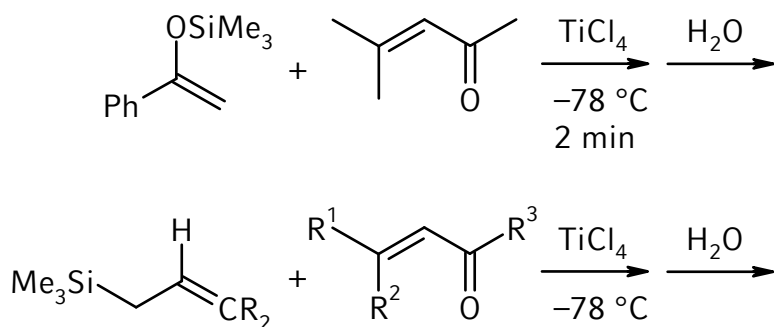


reversible
Cyclobutan-Bildung

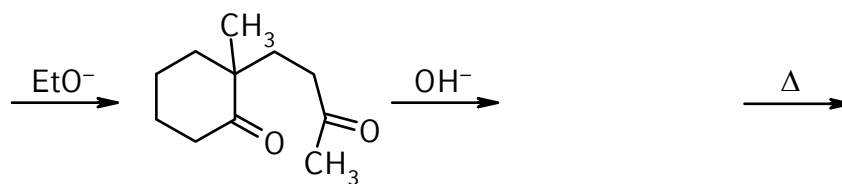


Entsprechende Reaktionen mit $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{NO}_2$ etc.

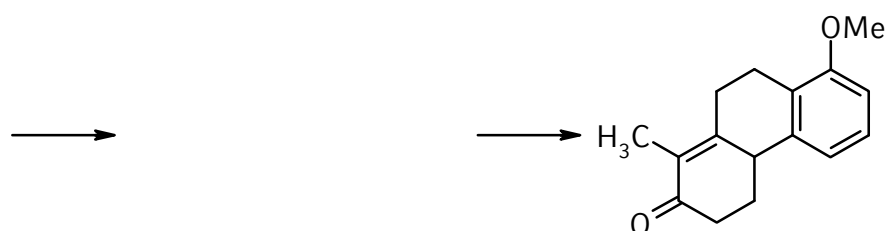
1,4-Additionen auch mit Silylenolethern und Allylsilanen



Robinson-Anellierung ist die Kombination von Michael-Addition und intramolekularer Aldol-Kondensation.



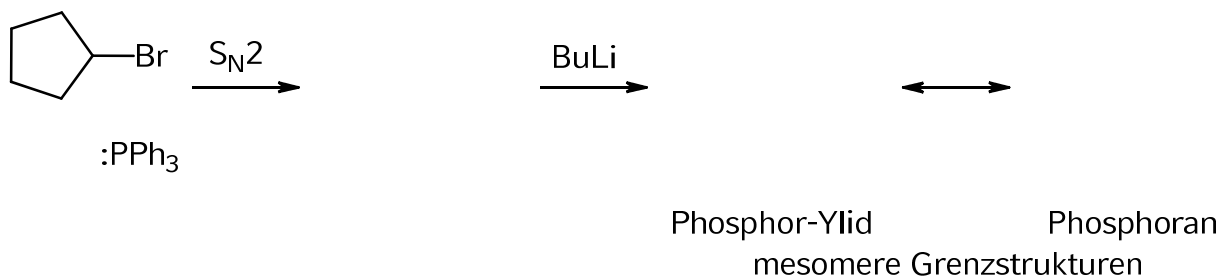
Aufbau des Kohlenstoff-Gerüsts bei Steroiden



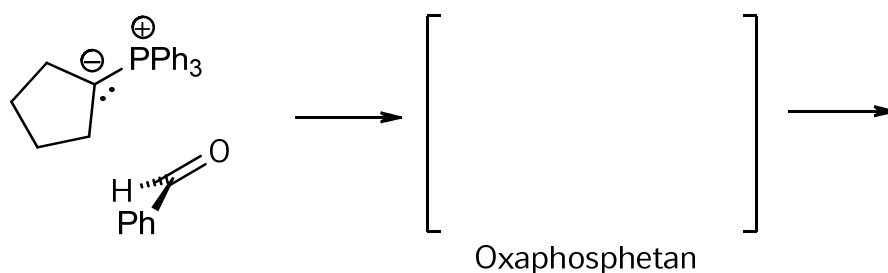
9.7 Herstellung und Reaktionen von Phosphor- und Schwefel-Yliden

Wittig-Reaktion

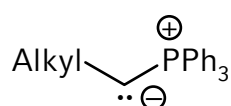
Schritt 1: Herstellung des Phosphor-Ylids



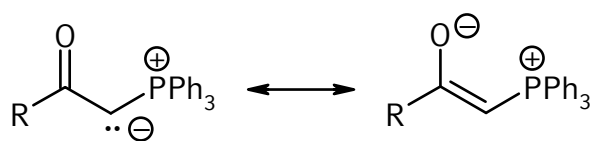
Schritt 2: Reaktion des Phosphor-Ylids mit einer Carbonylverbindung



Stereoselektivität

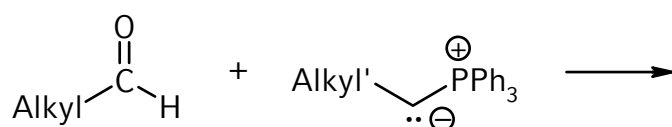


Nicht stabilisierte Ylide
zur Herstellung aus den Phosphonium-Salzen werden starke Basen benötigt,
z. B. BuLi, NaN(SiMe₃)₂ etc.

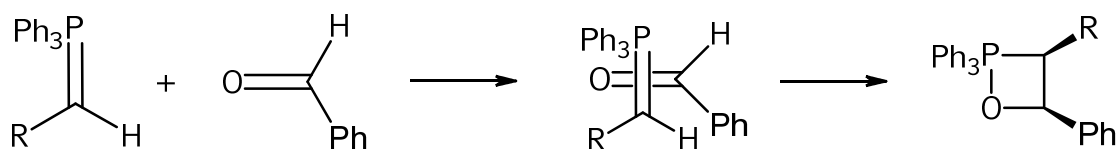


Stabilisierte Ylide (R = H, OR, Alkyl)
zur Herstellung aus den Phosphonium-Salzen genügen Alkoholate RO⁻ Na⁺.

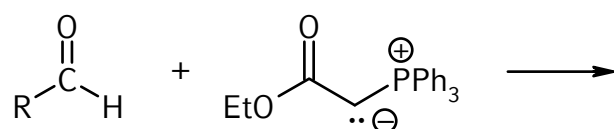
Nicht stabilisierte Phosphor-Ylide reagieren (Z)-selektiv (in Abwesenheit von Li⁺)



Erklärung durch bevorzugte Bildung der cis-Oxaphosphetane bei orthogonaler Annäherung der beiden Cycloadditionspartner.



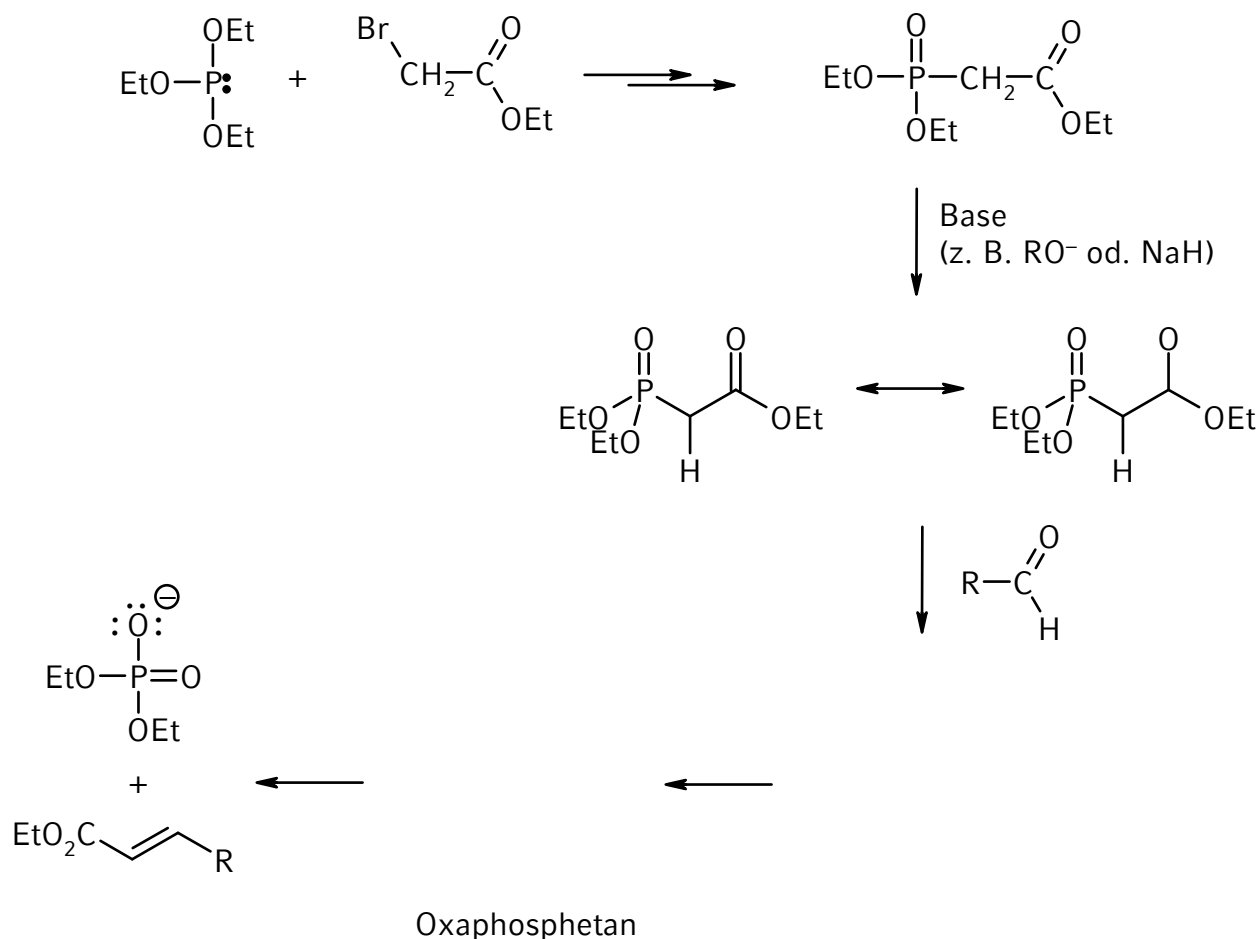
Stabilisierte Phosphor-Ylide reagieren (E)-selektiv



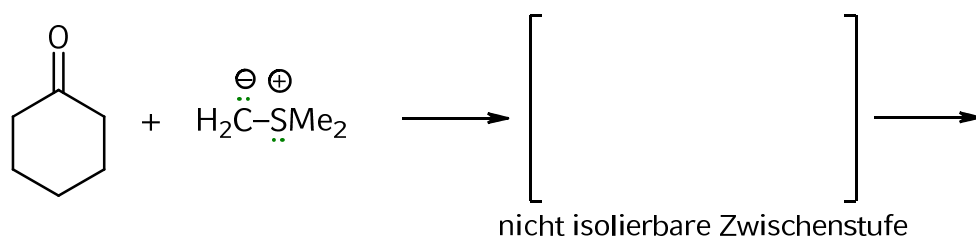
Die Oxaphosphetan-Bildung ist nun reversibel und das trans-substituierte Oxaphosphetan zerfällt schneller.

Die höhere Stabilisierung führt zu einer geringeren Reaktivität der Akzeptor-substituierten Phosphor-Ylide, sodass sie häufig durch die entsprechenden Phosphonate ersetzt werden (**Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion**).

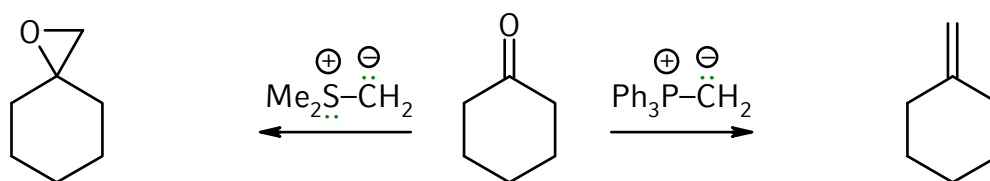
Phosphonate lassen sich durch die Michaelis-Arbuzov-Reaktion (s. Kap. nucleophile Substitutionen) herstellen.



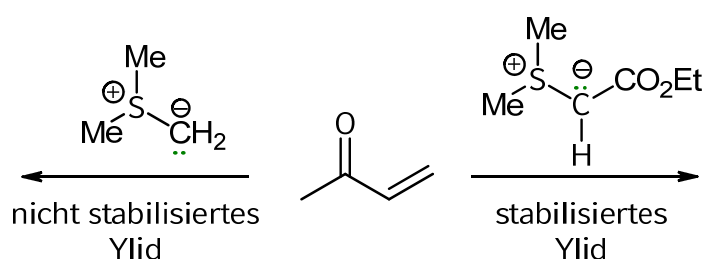
Schwefel-Ylide



Unterschiedliche **Reaktivität von Phosphor- und Schwefel-Yliden**



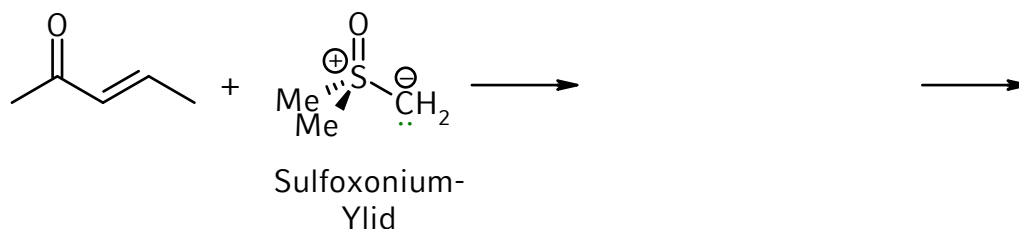
Unterschiedliches Verhalten stabilisierter und nicht stabilisierter Schwefel-Ylide gegenüber α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen.



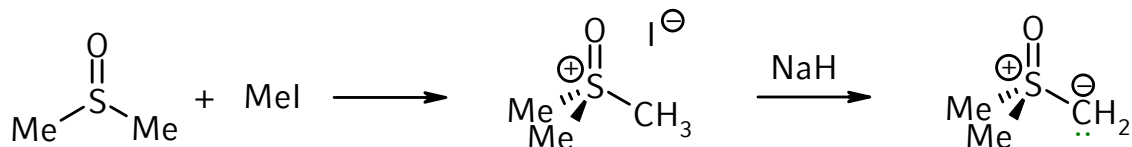
Epoxidierung

Cyclopropanierung

Mechanismus der Cyclopropanierung mit einem stabilisierten Schwefel-Ylid



Das hier verwendete **Sulfoxonium-Ylid** erhält man aus DMSO durch Methylierung und Deprotonierung.



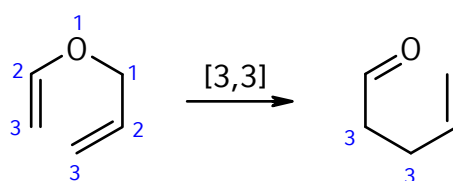
10 Umlagerungen

10.1 Allgemeines

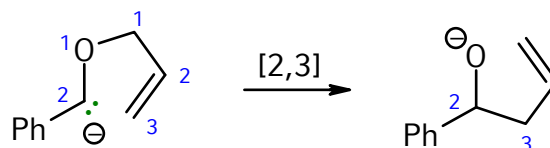
Als Umlagerung bezeichnet man die **Verschiebung von Atomen oder Atomgruppen innerhalb eines Moleküls, Radikals oder Ions**. Sie kann einstufig oder mehrstufig sein.

Wandert lediglich eine σ -Bindung in eine neue Position, spricht man von sigmatropen Verschiebungen (oder Umlagerungen).

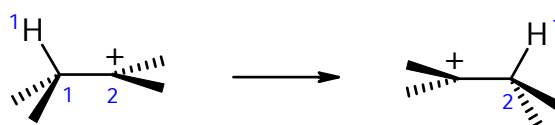
Zur Klassifizierung bezeichnet man die Enden der ursprünglichen σ -Bindung mit 1 und zählt zur neuen σ -Bindung hin. Bei einer n,m -sigmatropen Verschiebung befindet sich die neue σ -Bindung zwischen den Zentren n und m bezogen auf die alte σ -Bindung.



[3,3]-Umlagerung



[2,3]-Umlagerung



[1,2]-Umlagerung

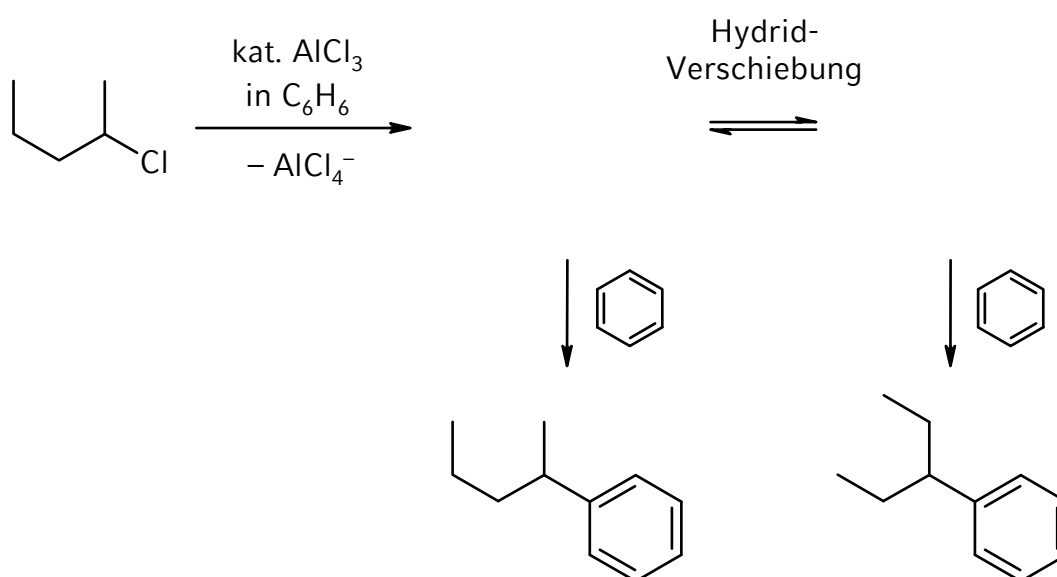
Verschiedene Umlagerungen wurden bereits in den vorausgehenden Kapiteln besprochen und werden nun lediglich wiederholt.

10.2 [1,2]-Umlagerungen

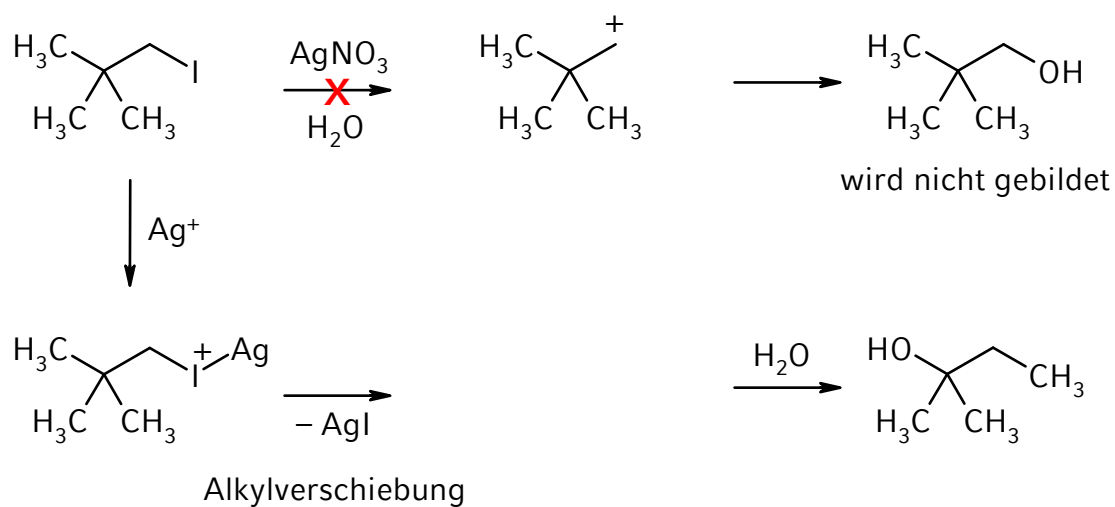
sind besonders schnell, wenn ein Zentrum mit Elektronensextett beteiligt ist, z. B. bei Carbenium-Ionen oder Carbenen.

Wagner-Meerwein-Umlagerungen von Carbenium-Ionen

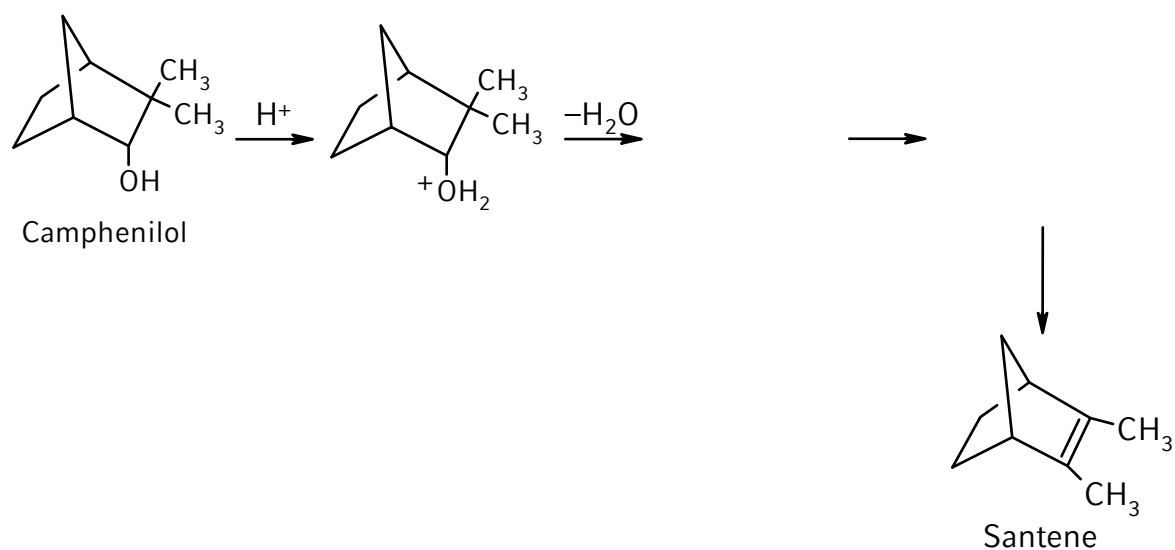
– bei Friedel-Crafts-Alkylierungen



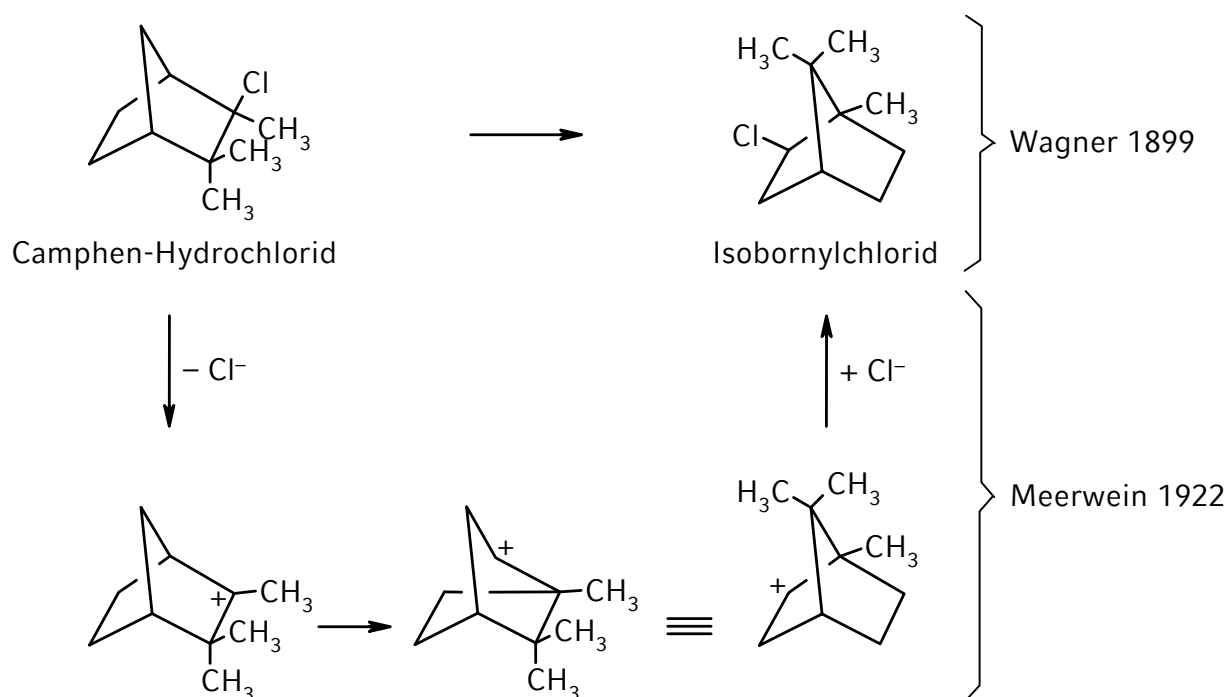
– bei Solvolysen



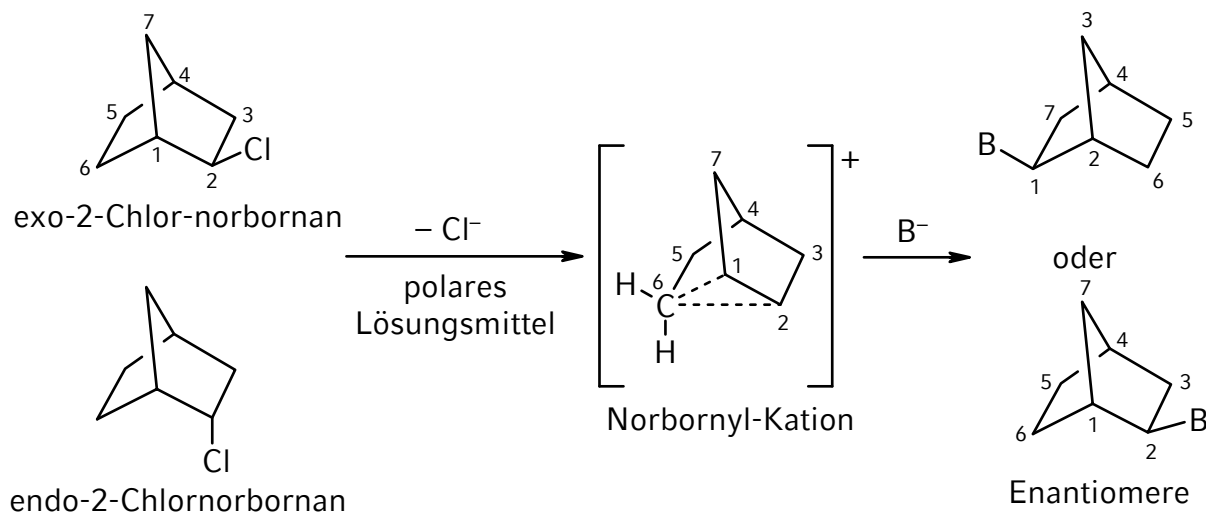
– Isomerisierende Eliminierung



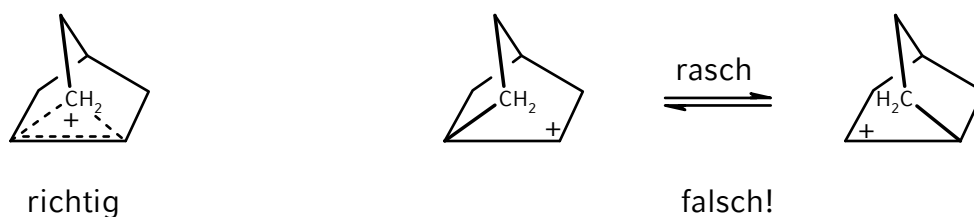
Wagner-Meerwein-Umlagerungen im engeren Sinne sind 1,2-Alkylverschiebungen in Carbokationen, wodurch Meerwein die von Wagner beobachtete Isomerisierung von Camphen-Hydrochlorid zu Isobornylchlorid erklärte.



1949 schlug Winstein vor, dass bei der Solvolyse von 2-Chlornorbornan das **nichtklassische Norbornylkation** als Zwischenstufe auftritt, das nicht, wie bis dahin in der Organischen Chemie üblich, durch 2-Zentren-2-Elektronenbindungen beschrieben werden kann.

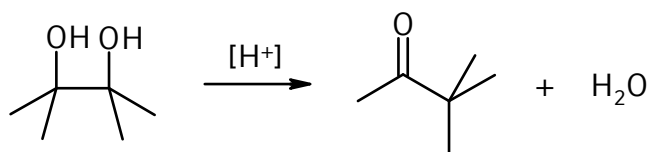


Struktur des Norbornylkations

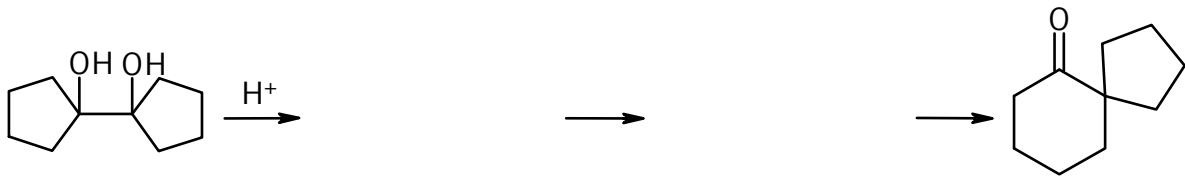


Wagner-Meerwein-Umlagerungen treten auch bei der enzymatischen Umwandlung von Squalenoxid in Lanosterin auf sowie bei der enzymatischen Squalen → Hopencyclisierung. Details dazu bei Brückner.

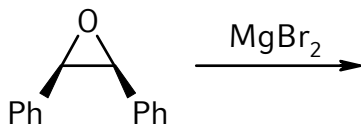
Verwandt mit Wagner-Meerwein-Umlagerungen sind die **Pinakol-Umlagerungen**. Die Reaktion des Grundkörpers wurde bereits besprochen (S. 169).



In analoger Weise erfolgt die folgende Pinakol-Umlagerung

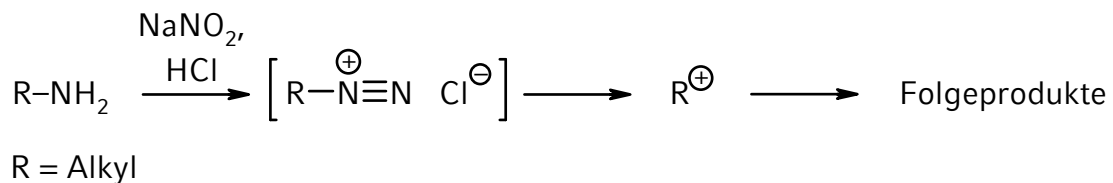


Mit Pinakol-Umlagerungen verwandt: **Lewis-Säure-katalysierte Epoxid-Umlagerungen**

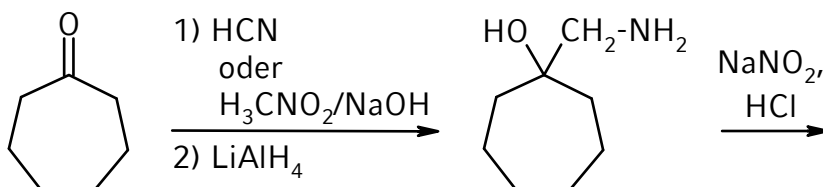


Hier nur Phenyl-Wanderung; bei der trans-Verbindung Phenyl- und H-Wanderung

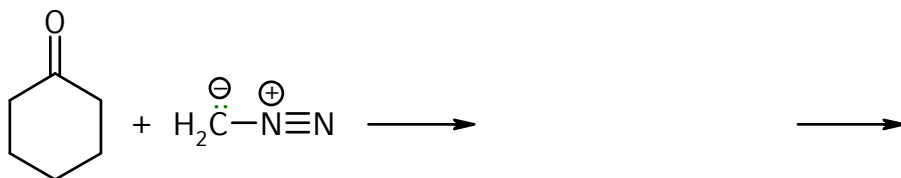
Wagner-Meerwein-Umlagerungen können eintreten, wenn durch **Diazotierung von primären Aminen und nachfolgende Stickstoff-Abspaltung** Carbenium-Ionen erzeugt werden.



Diese Reaktion kann zur Ringerweiterung von Cycloalkanonen genutzt werden (**Tiffeneau-Demjanow-Umlagerung**)

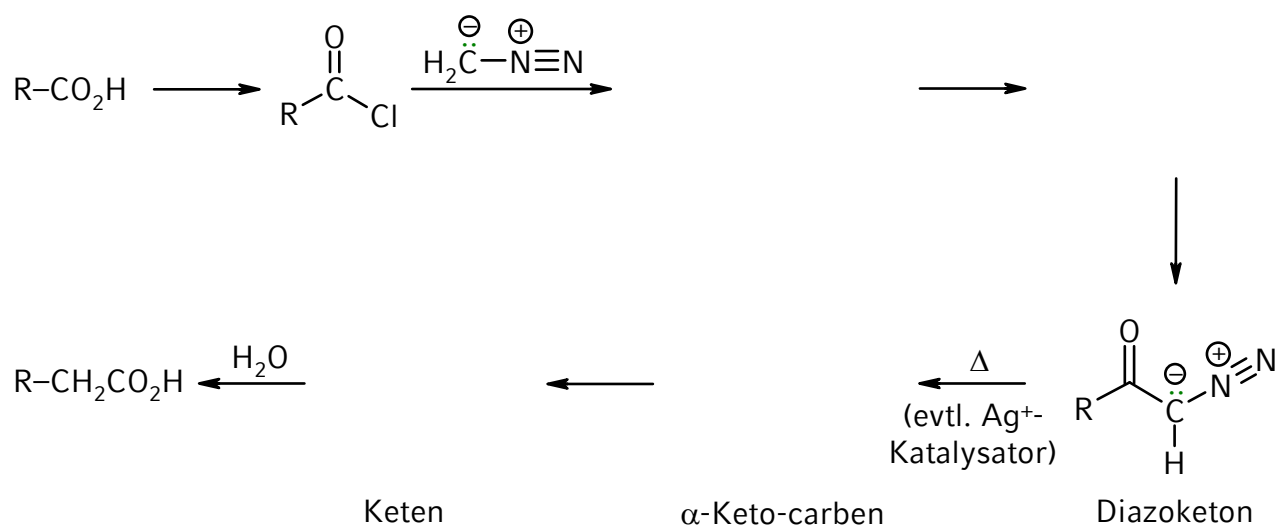


Auch die Umsetzung von Diazomethan mit Cycloalkanonen führt zu Ringerweiterung, doch ist die Reaktion nicht selektiv, weil das Produkt ebenfalls ein Keton ist, das mit Diazomethan reagieren kann.



Wolff-Umlagerung

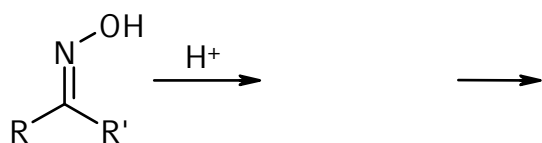
Als Teilschritt der Arndt-Eistert-Homologisierung



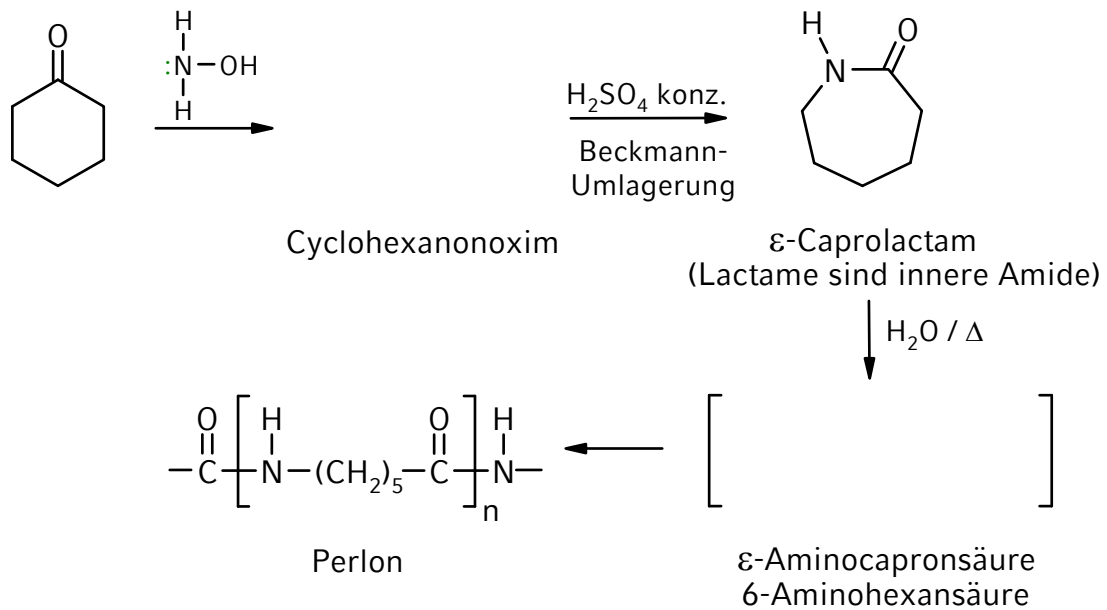
Bei der Photolyse von Diazoketonen können auch die antiaromatischen Oxirene (3-Oxacyclopropene) als Zwischenprodukte auftreten.

Umlagerungen am Sauerstoff (**Cumolhydroperoxid**, S. 17; **Baeyer-Villiger-Oxidation**, S. 171) sowie am Stickstoff (**Hofmann- und Curtius-Abbau**, S. 194) wurden bereits besprochen.

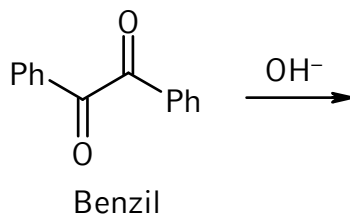
Eine weitere wichtige Umlagerung am Stickstoff ist die **Beckmann-Umlagerung**.



Technische Anwendung bei der **Perlon-Synthese**

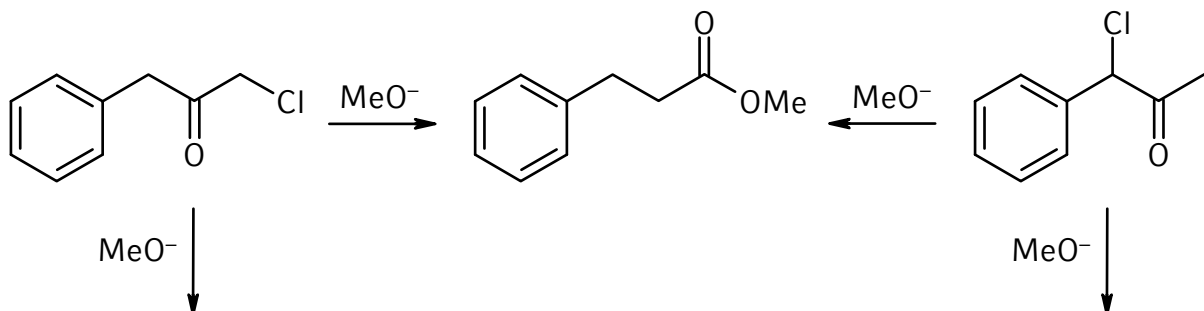


Benzilsäure-Umlagerung (1838 von Liebig entdeckt)



Favorskii-Umlagerung

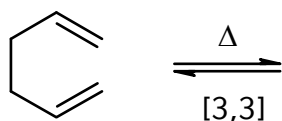
Formale Analogie zur Benzilsäure-Umlagerung, mechanistisch aber sehr verschieden.



10.3 [3,3] und [2,3]-Sigmatrope Umlagerungen

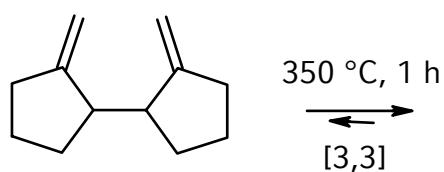
Die **Cope-Umlagerung** ist eine 3,3-sigmatrope Umlagerung, an der nur Kohlenstoffatome beteiligt sind

Entartete Cope-Umlagerung (Identitätsreaktion)

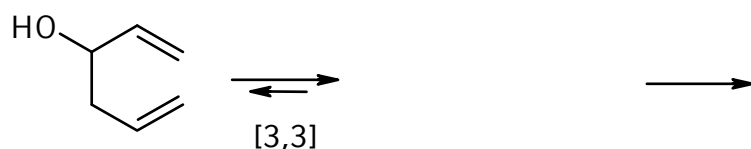


Das Produkt kann gegenüber dem Reaktanten stabilisiert werden,

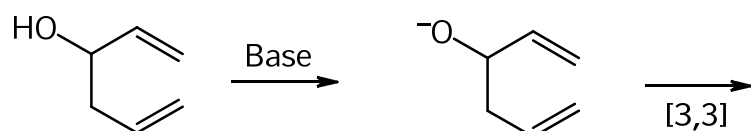
- wenn dabei höher substituierte Doppelbindungen entstehen



- das Produkt durch Folgereaktionen stabilisiert wird (**Oxy-Cope-Umlagerung**)

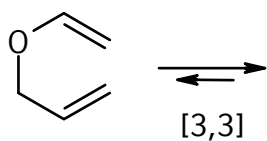


Die Oxy-Cope-Umlagerung wird durch Basen katalysiert.

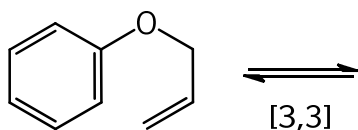


Claisen-Umlagerungen von

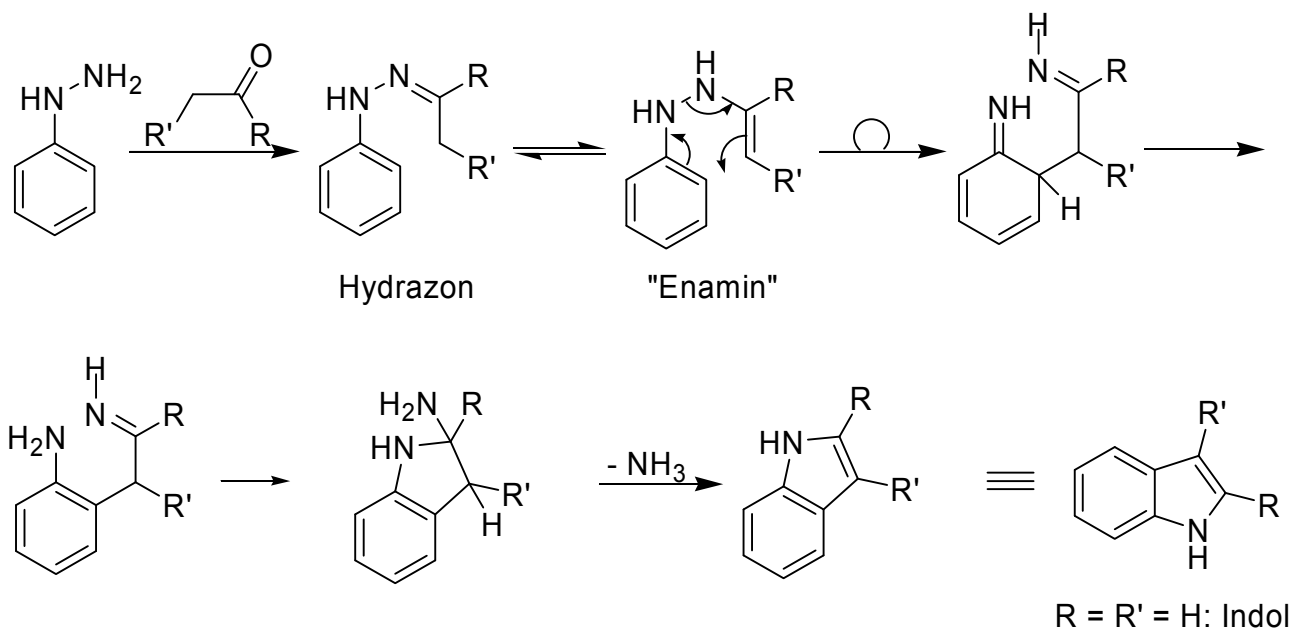
Allylvinylethern (Triebkraft $C=C \rightarrow C=O$)



Allylphenylethern (Triebkraft: Hohe Stabilität der O-H Bindung)



Fischer-Indol-Synthese



[2,3]-Wittig-Umlagerung

