

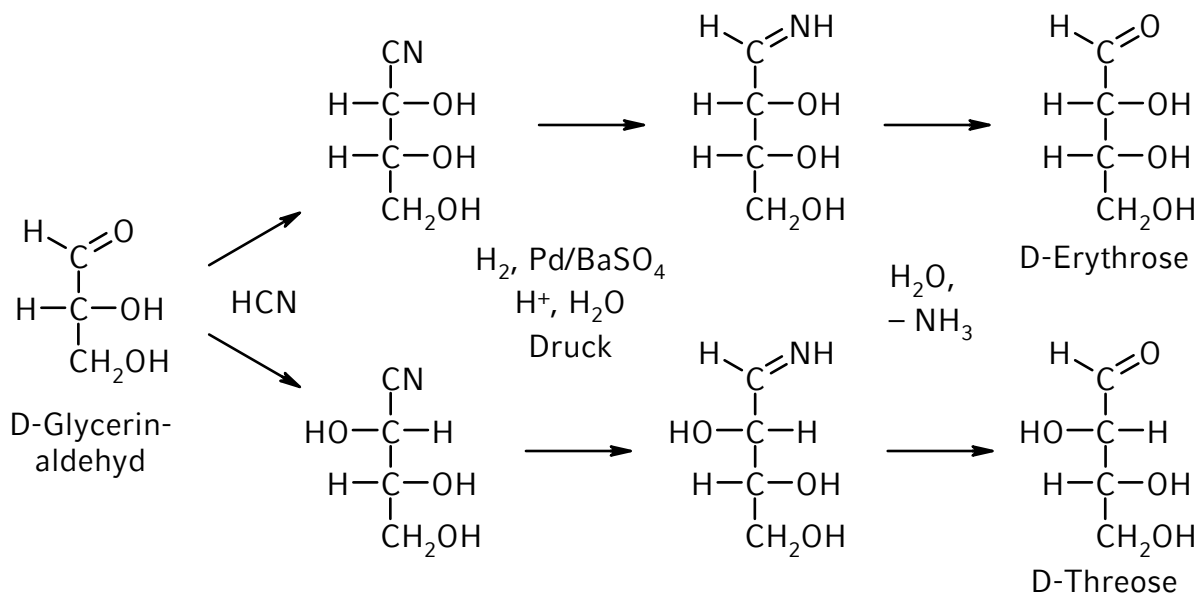
7.9 Reaktionen mit Kohlenstoff-Nucleophilen

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

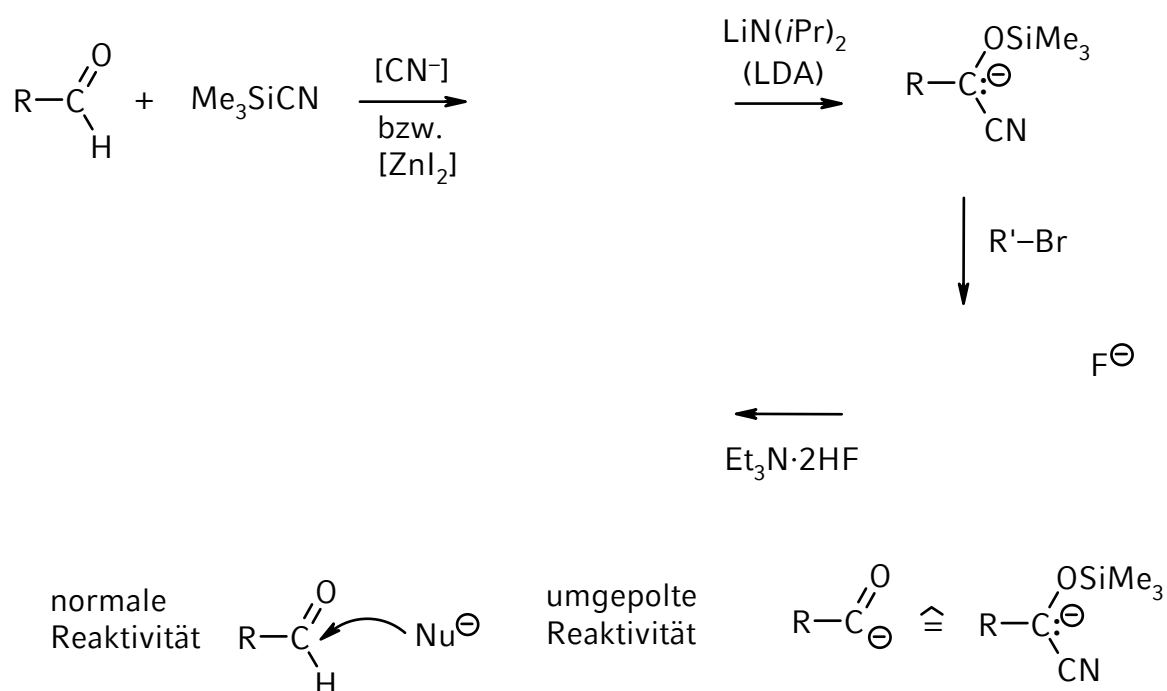


Beim Behandeln der Cyanhydrine mit einer stöchiometrischen Menge Base zerfallen die Cyanhydrine unter Rückbildung der Carbonylverbindung und von CN^- .

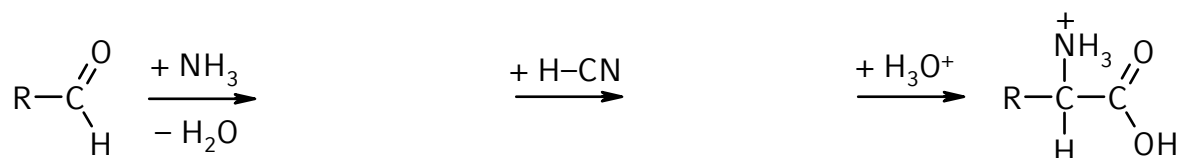
Modifiziertes Kiliani-Fischer-Verfahren zur Verlängerung der Kohlenstoffkette in Zuckern.



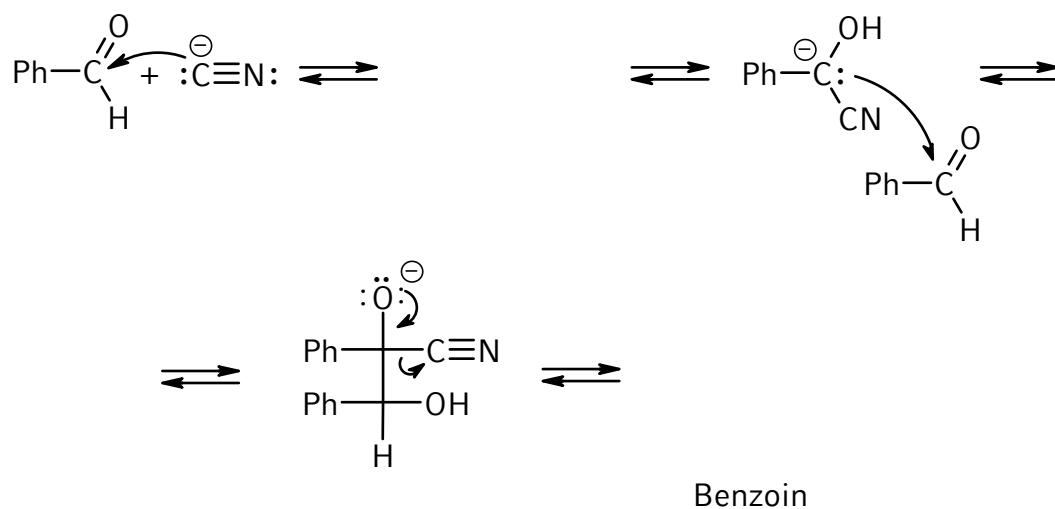
Umpolung der Carbonyl-Reaktivität nach Hünig:



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

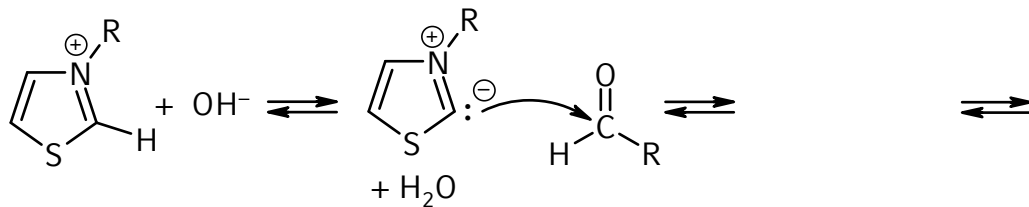


Benzoin-Kondensation



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 Acetylenen



Grignard-Verbindungen

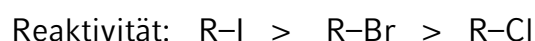
Bei Metallorganischen Verbindungen besitzt Kohlenstoff eine negative Partialladung, weil Metalle weniger elektronegativer als der Kohlenstoff sind.

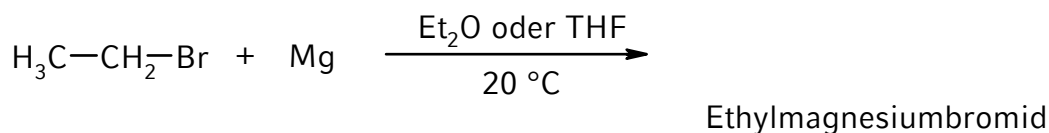
Elektronegativitätsunterschiede in C-Metall-Bindungen:

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.

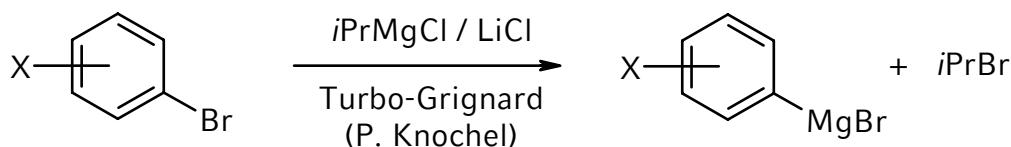
Organomagnesium-Verbindungen lassen sich durch Umsetzung von Halogenalkanen, -alkenen und -arenen mit Magnesium herstellen.



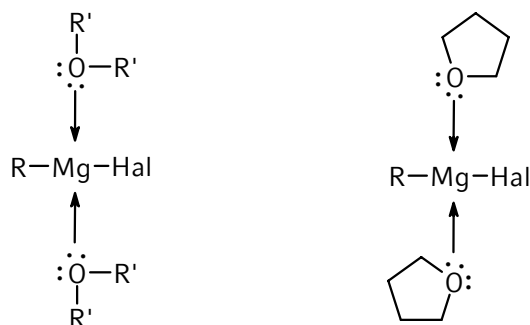


Magnesium geht hier von der Oxidationsstufe 0 in die Oxidationsstufe +II über, sodass man diese Einschlebung auch als oxidative Addition bezeichnet.

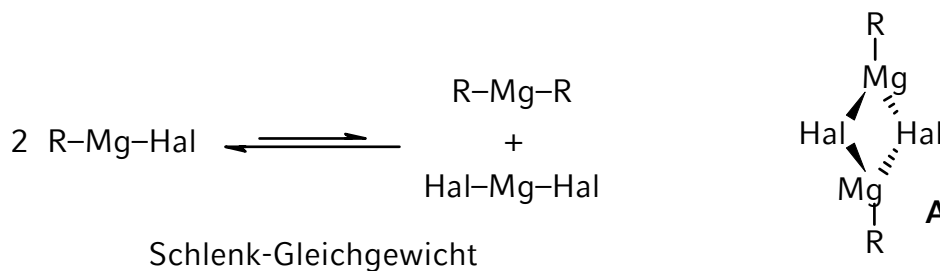
Aryl- und Alkenyl-Grignard-Verbindungen werden auch durch Brom-Magnesium-Austausch hergestellt.



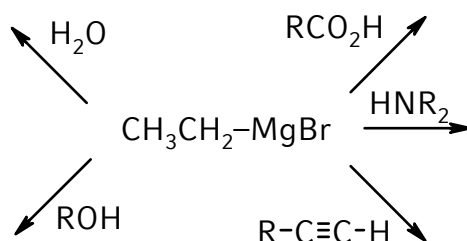
Organomagnesiumverbindungen (Grignard-Reagenzien) werden üblicherweise in Diethylether-Lösung oder Tetrahydrofuran-Lösung hergestellt, wobei die Ether-Sauerstoffe die freien Koordinationsstellen am Metall besetzen.



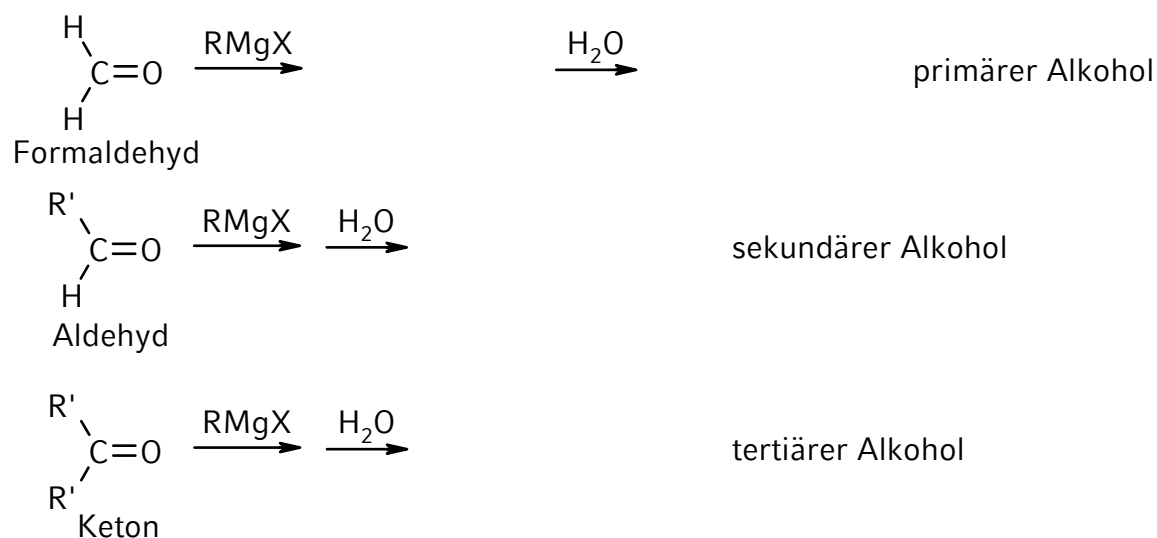
Die in Lösung tatsächlich vorliegende Situation ist jedoch viel komplizierter, da neben dem nachstehend formulierten **Schlenk-Gleichgewicht** auch verbrückte Strukturen, wie **A**, eine wichtige Rolle spielen.



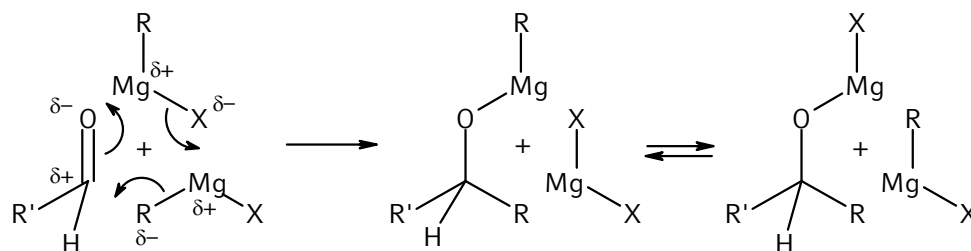
Grignard-Verbindungen reagieren rasch mit Brønsted-Säuren. Häufig ist dies eine unerwünschte Störung, manchmal dient diese Reaktion auch zur gezielten Herstellung von Amid-Anionen bzw. Acetylid-Anionen.



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.

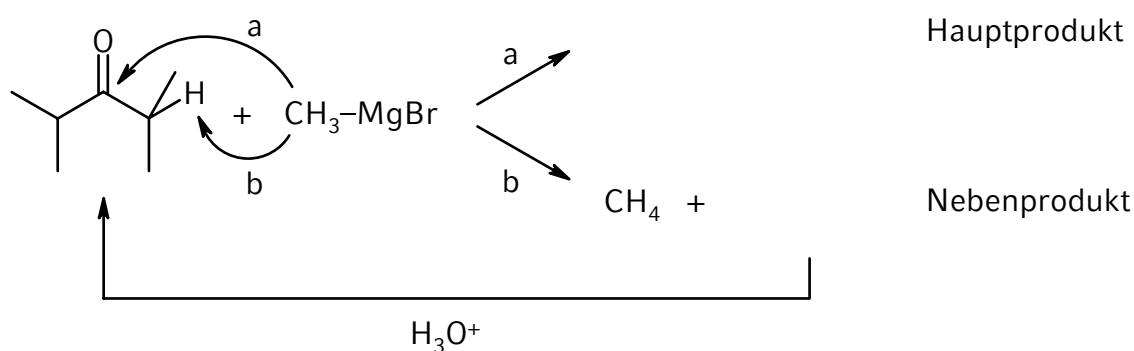


An die Stelle der zweiten Grignard-Verbindung kann auch MgBr_2 treten. Die Reaktion kann auch über einen Elektronentransfer-Mechanismus erfolgen, wobei

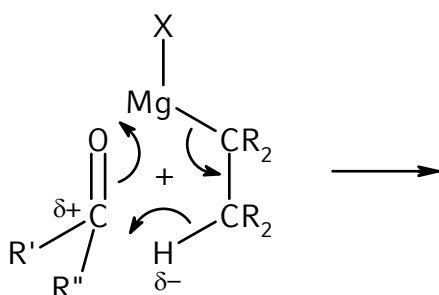
der aus dem Grignard-Reagens stammende Alkylrest in das Radikal-Kation $R^{\cdot+}$ übergeht, das isomerisieren kann.

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.



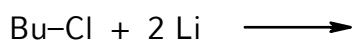
Reduktion: Der β -Wasserstoff der Organomagnesium-Verbindung hat hydridischen Charakter.



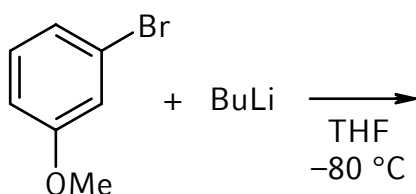
Organolithium-Verbindungen

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

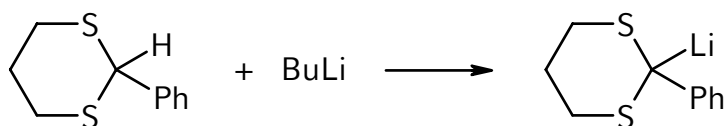
- Oxidative Addition



- Brom-Lithium-Austausch

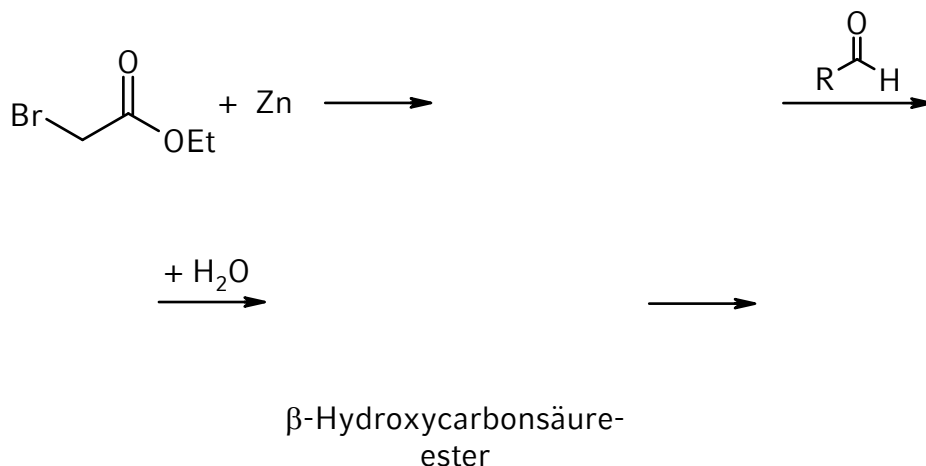


- Deprotonierung CH-acider Verbindungen (Corey-Seebach-Reaktion, s. oben)



Zinkorganische Verbindungen

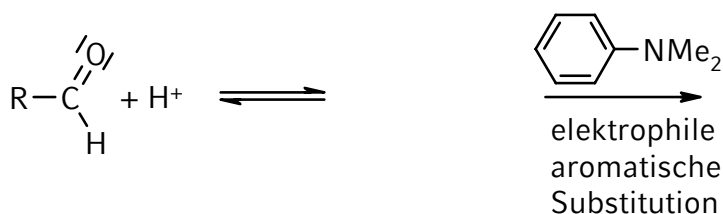
- Reformatsky-Reaktion



- 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.

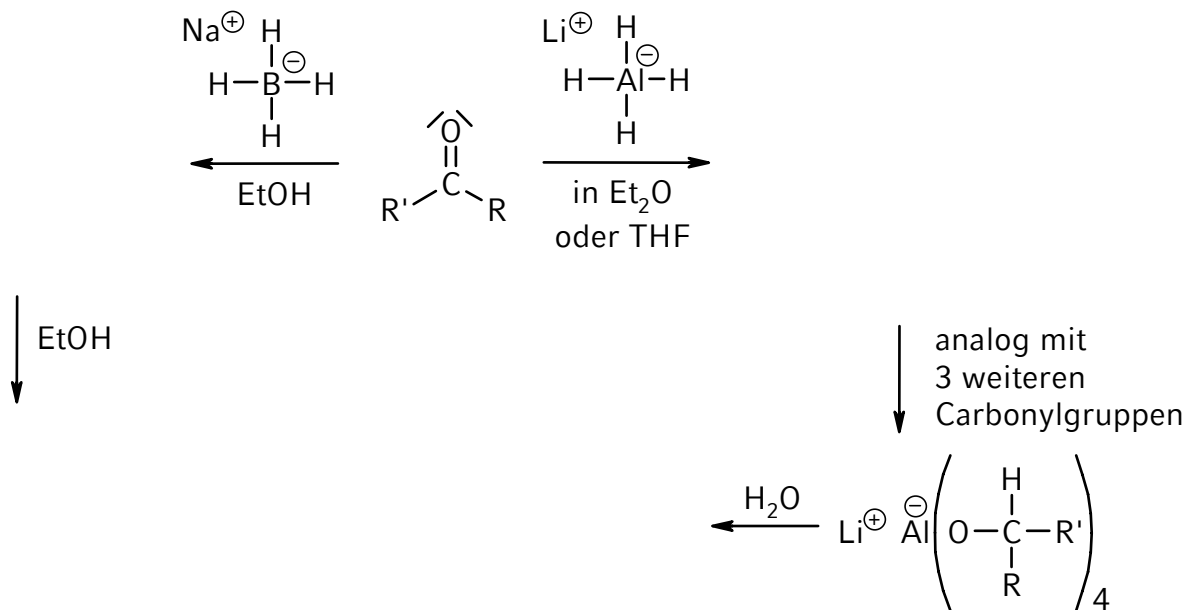


oft nicht isolierbar, da rasche Folgereaktion mit weiteren Arenen

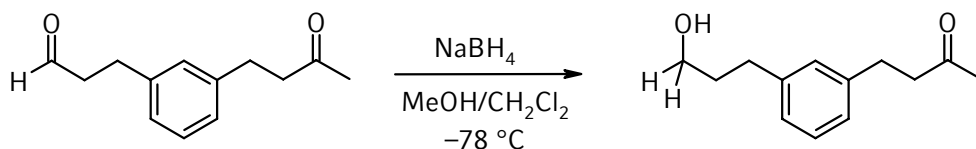
Erinnerung an OC1: Die Bildung von Bakeliten (Phenol-Formaldehyd-Harze) erfolgt nach dem gleichen Mechanismus.

7.10 Reaktionen mit H^-

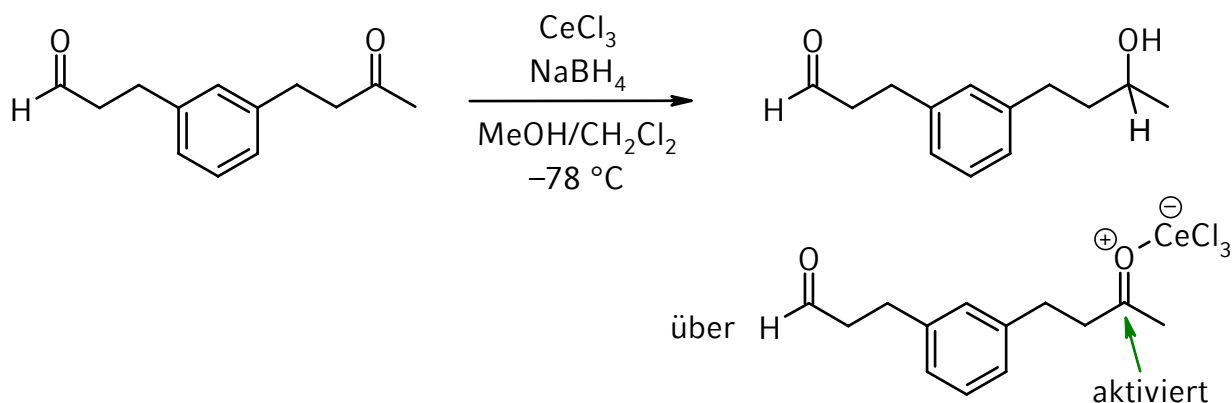
Reduktionen mit komplexen Hydriden



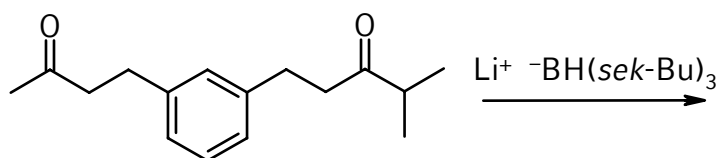
- Aldehyde und Ketone werden durch komplexe Hydride rasch zu primären bzw. sekundären Alkoholen reduziert. Während Natriumborhydrid in alkoholischer Lösung eingesetzt wird, darf LiAlH_4 nicht mit protischen Lösungsmitteln zusammengebracht werden (heftige Reaktion unter Freisetzung von Wasserstoff, Brandgefahr).
- 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.



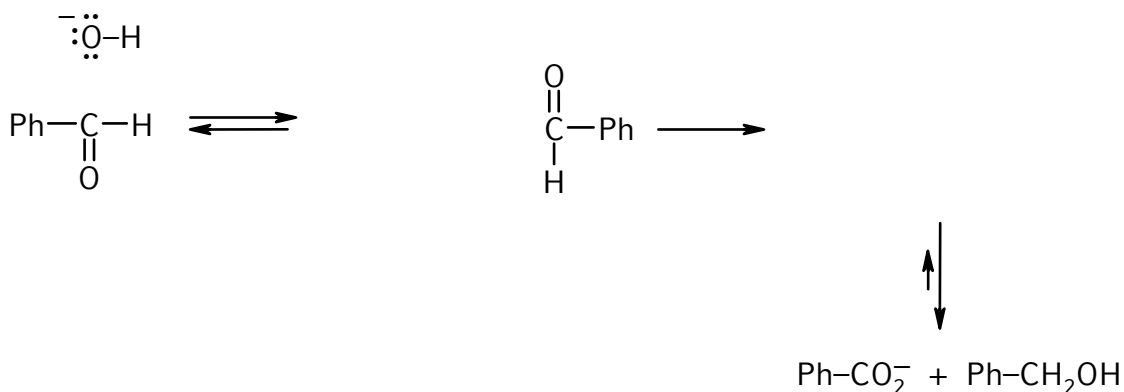
- L-Selektid** ($\text{Li}^+ \text{ } ^-\text{BH}(\text{sek-Bu})_3$) vermag wegen seines großen sterischen Anspruchs chemoselektiv zwischen Ketonen unterschiedlicher Größe zu differenzieren.



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

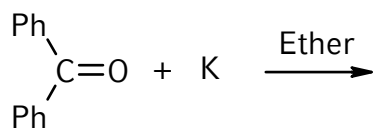
Die **Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion** mit *i*PrOH in Gegenwart von Aluminium-isopropylat wurde bereits im Zusammenhang mit der Oppenauer-Oxidation behandelt.

Cannizzaro-Reaktion (Disproportionierung von Aldehyden ohne α -H-Atom)



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

7.11 Reduktive Kupplungen

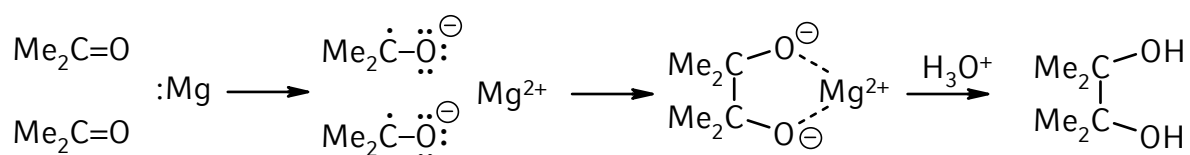


Benzophenon-Kalium
tiefblau

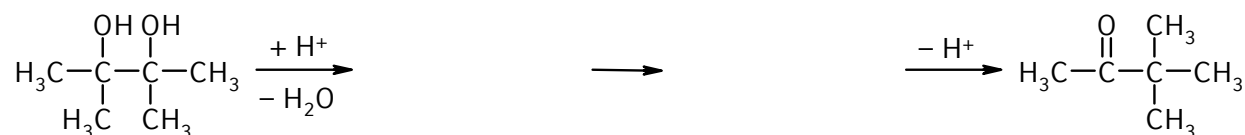
Dieses Radikalanion reagiert
rasch mit Sauerstoff und
Wasser

Nur teilweise Dimerisierung dieses Radikal-Anions

Pinakolbildung



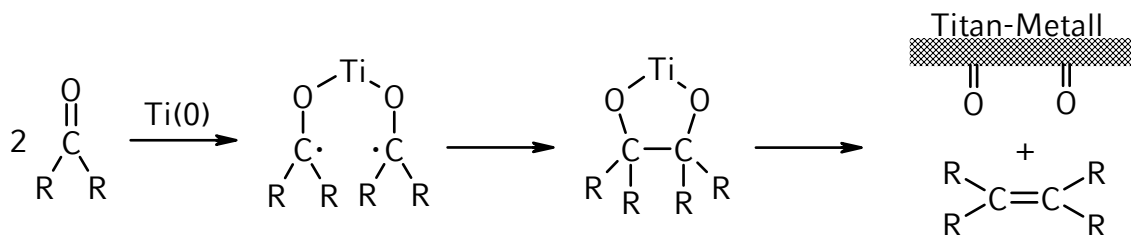
Einschiebung: Pinakol-Pinakolon-Umlagerung



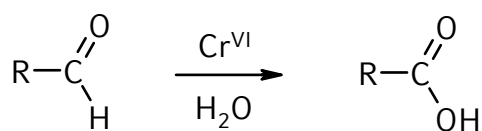
McMurry-Reaktion: Bildung von Alkenen aus Aldehyden und Ketonen in einem Schritt ohne Isolierung des intermediären Diols.



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

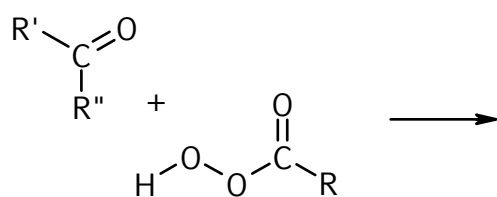
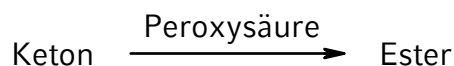


7.12 Oxidationen von Carbonylverbindungen

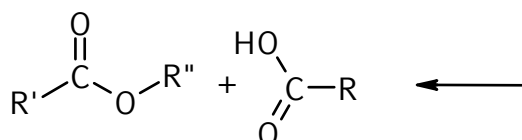


Der über das Aldehyd-Hydrat verlaufende Mechanismus wurde bereits besprochen (s. Kap. 6).

Baeyer-Villiger-Oxidation

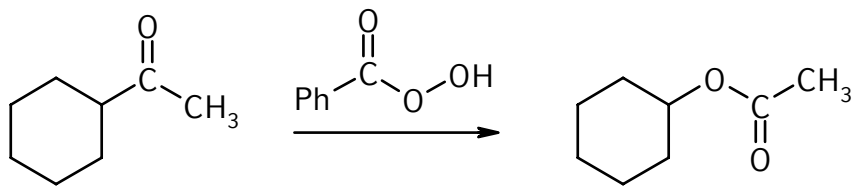


↓
chiraler Rest R'' wandert
mit Konfigurationserhalt

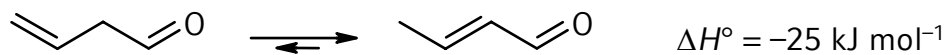


Wanderungsneigung der Substituenten:



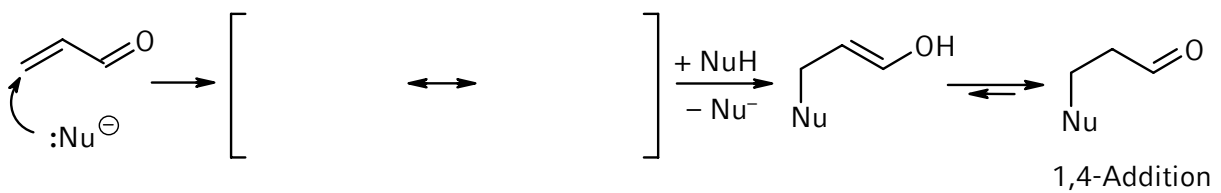
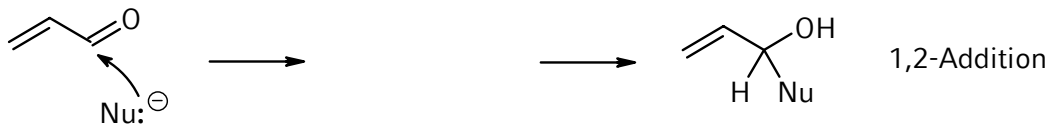
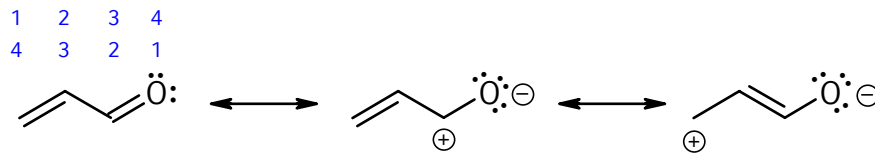


7.13 α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

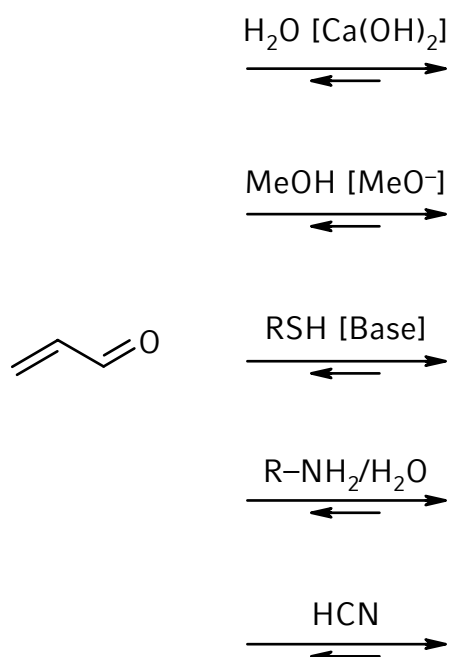


ähnlicher Wert für die Isomerisierung von 1,4-Pentadien zu 1,3-Pentadien

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



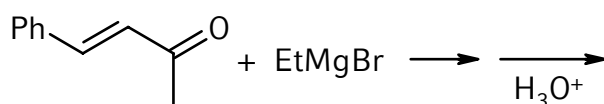
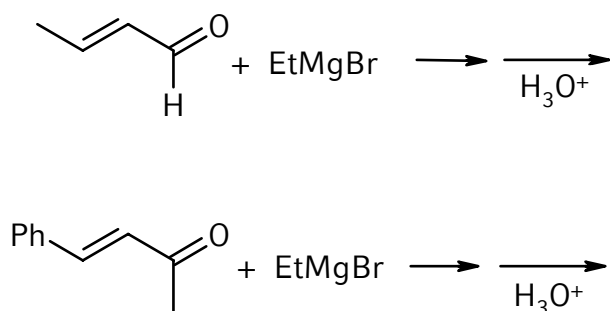
Vgl. auch Kap. 4 „Nucleophile Additionen an CC-Mehrfachbindungen“



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

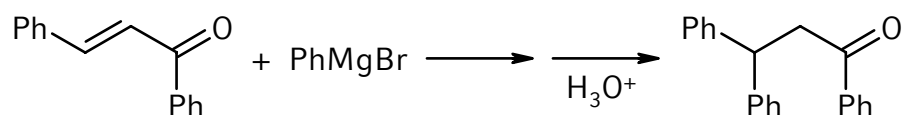
- Grignard-Reagenzien können 1,2- und 1,4-Additionen eingehen

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

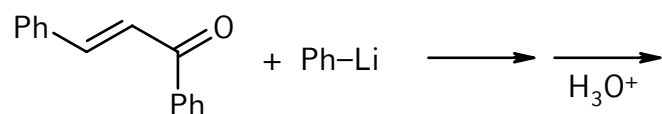


37 % 1,2-Addukt 57 % 1,4-Addukt

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

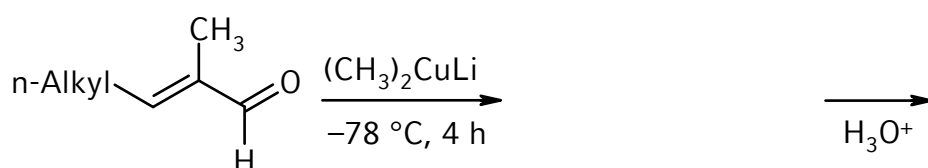
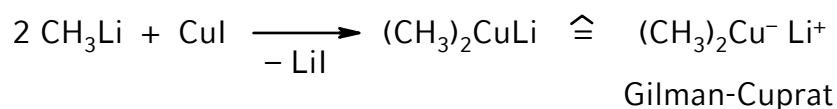


- Dasselbe Keton liefert **mit PhLi nur 1,2-Addition**



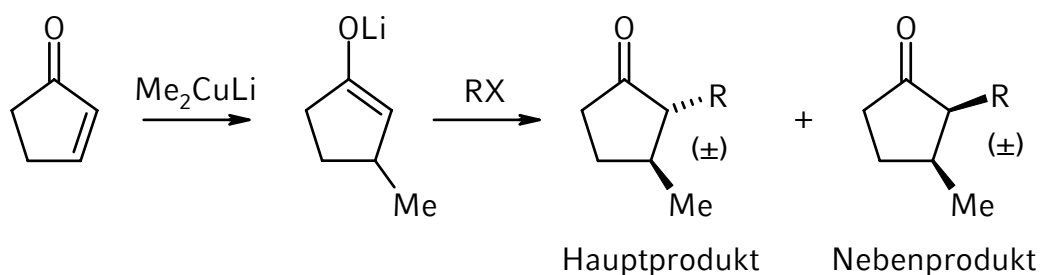
Es ist daher günstig, Organolithium-Verbindungen zu verwenden, wenn 1,2-Addition angestrebt wird.

- 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“.

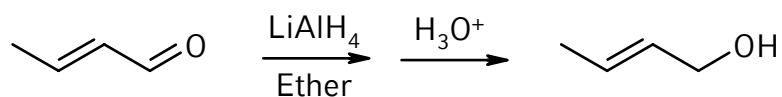
Arbeitet man die bei der konjugaten Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen zunächst erhaltenen Enolate nicht hydrolytisch auf, lassen sich durch Umsetzung mit einem elektrophilen Alkylierungsmittel in einem Eintopf-Verfahren auch zwei neue CC-Bindungen knüpfen.



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

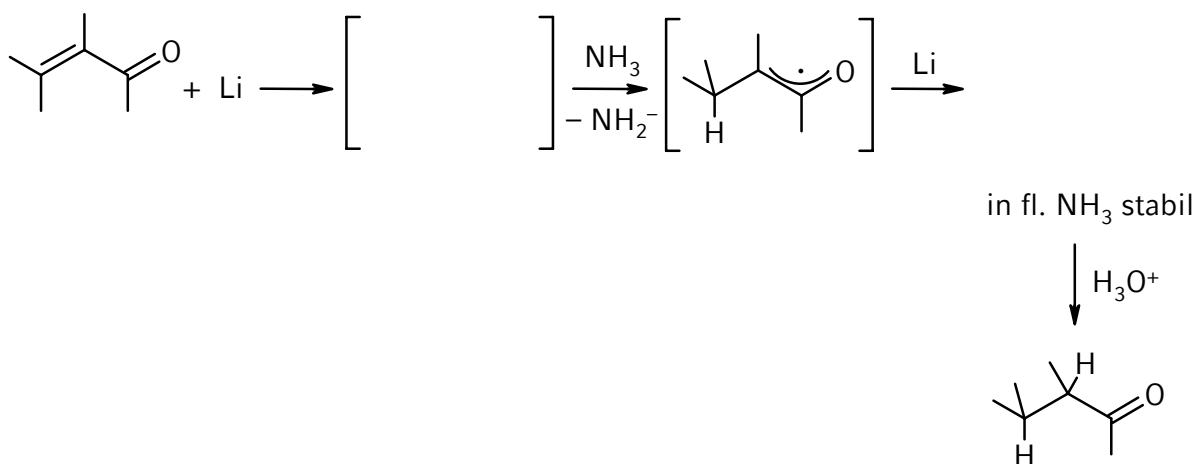
Reduktionen α,β -ungesättigter Carbonyl-Verbindungen

- 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. $\text{Li}/\text{fl. NH}_3$

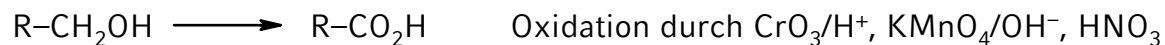


Isolierte CC-Doppelbindungen werden durch Li/NH_3 nicht reduziert, während isolierte CO-Doppelbindungen ebenfalls reduziert werden.

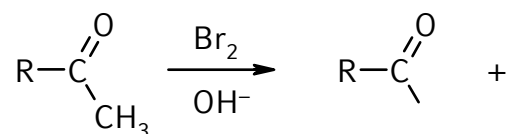
8 Carbonsäuren und Derivate

8.1 Allgemeine Darstellungsverfahren

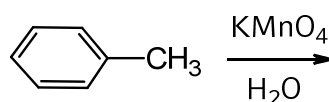
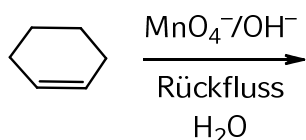
Oxidation primärer Alkohole und Aldehyde (s. Kap. 6)



Haloform-Reaktion (s. Kap. 9)



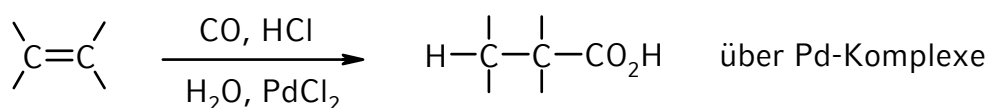
Oxidation von Alkenen (s. Kap. 2) und **Alkylbenzolen** (s. Kap. 5)



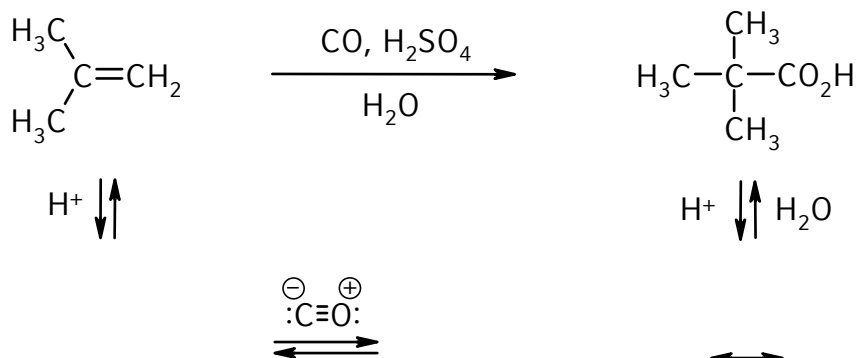
gute Ausbeute,
wenn Zusatz
von Kronenether

Hydrocarboxylierung von Alkenen

- nach Reppe



- Koch-Haaf-Synthese



Hydrolyse von Nitrilen



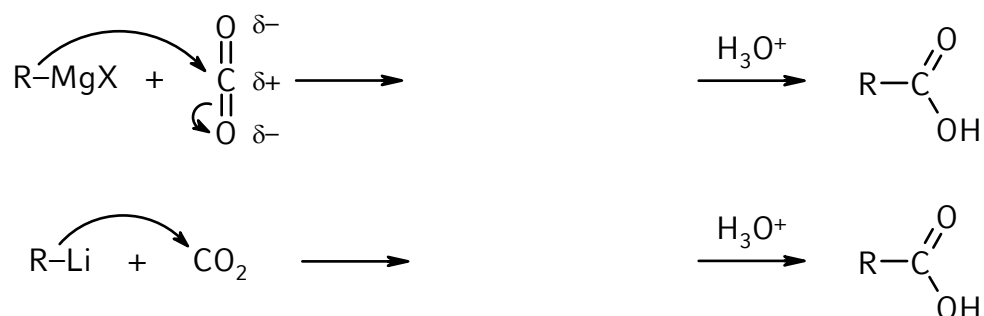
Die Hydrolyse erfordert langzeitiges Erhitzen mit starker Säure oder Base. Die Isolierung der intermediären Amide ist nicht erforderlich.

Nitrile sind aus Alkylhalogeniden leicht zugänglich.



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

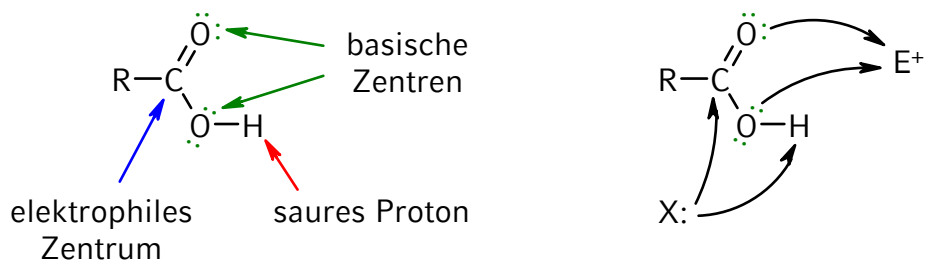
Carboxylierung metallorganischer Verbindungen



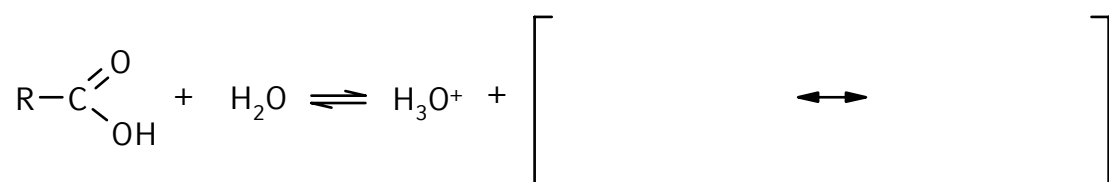
R-Hal kann somit auf zwei verschiedene Weisen in R-CO₂H überführt werden. Meist ist der Weg über R-MgX einfacher.

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.

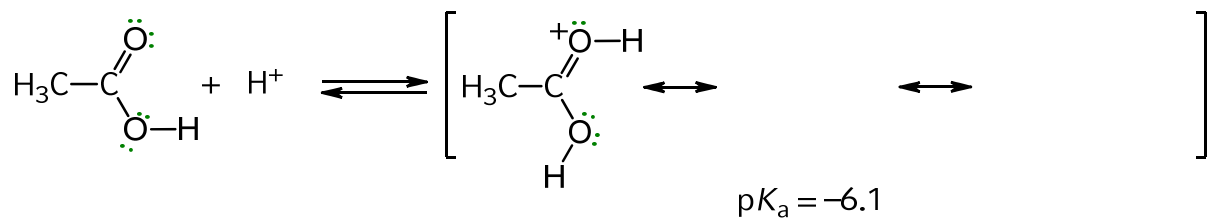


$$K_a = \frac{[\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}][\text{H}_2\text{O}]} ; \quad \text{p}K_a = -\lg K_a$$

	$\text{p}K_a$		$\text{p}K_a$		$\text{p}K_a$		$\text{p}K_a$
<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)-CH2-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-CH(Cl)-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).

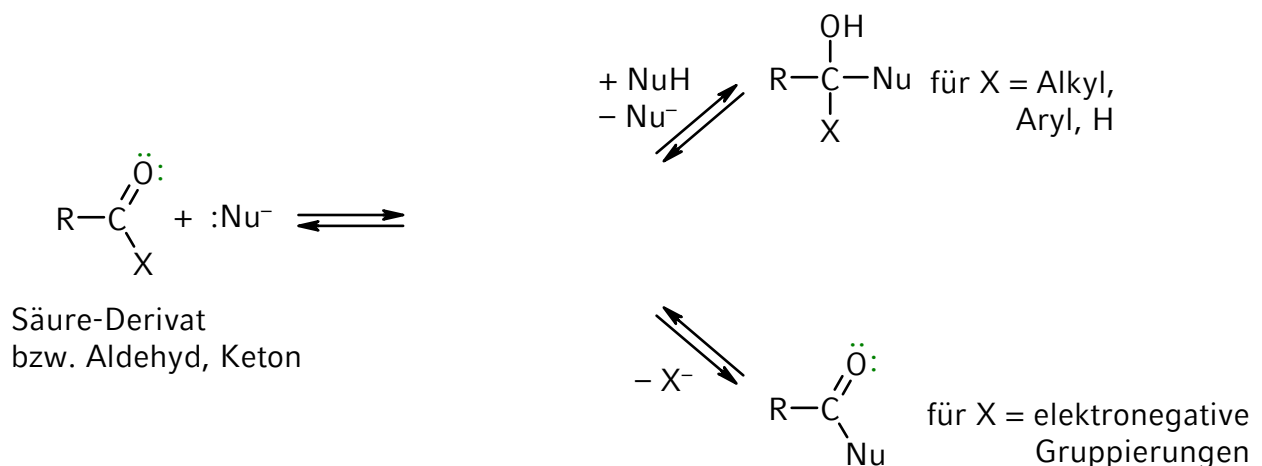
Carbonsäuren sind weniger basisch als Alkohole



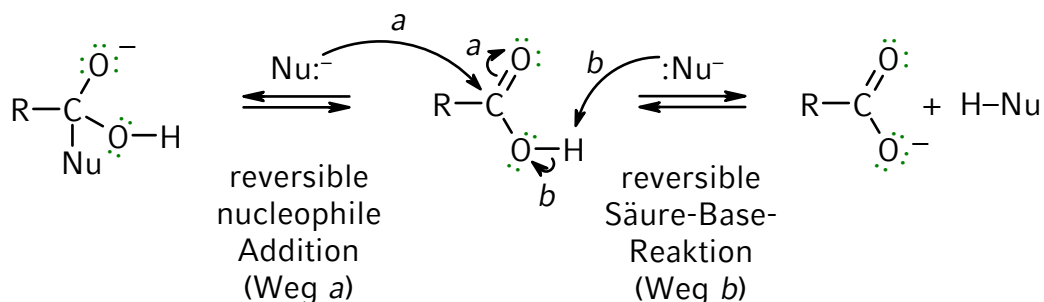
Die Protonierung unter Ausbildung von $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})_2^+$ ist weniger günstig.

8.3 Herstellung und Reaktionen von Carbonsäurederivaten mit Nucleophilen

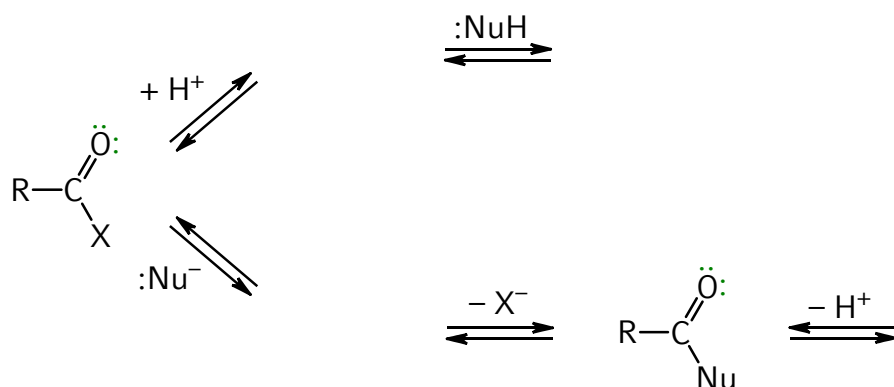
Allgemeines Reaktionsmuster: Vergleich von Carbonsäurederivaten mit Aldehyden und Ketonen



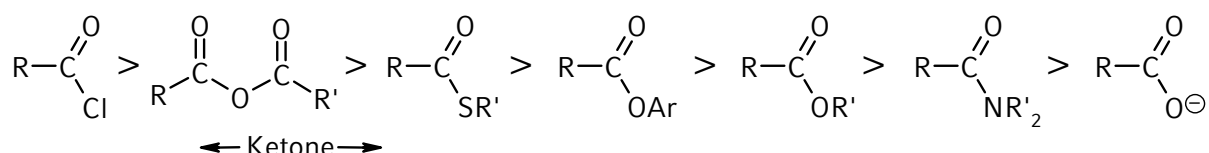
Bei Reaktionen mit der Carbonsäure (X = OH) konkurriert die Deprotonierung der Carboxy-Gruppe mit dem Angriff des Nucleophils am Carboxy-Kohlenstoff.



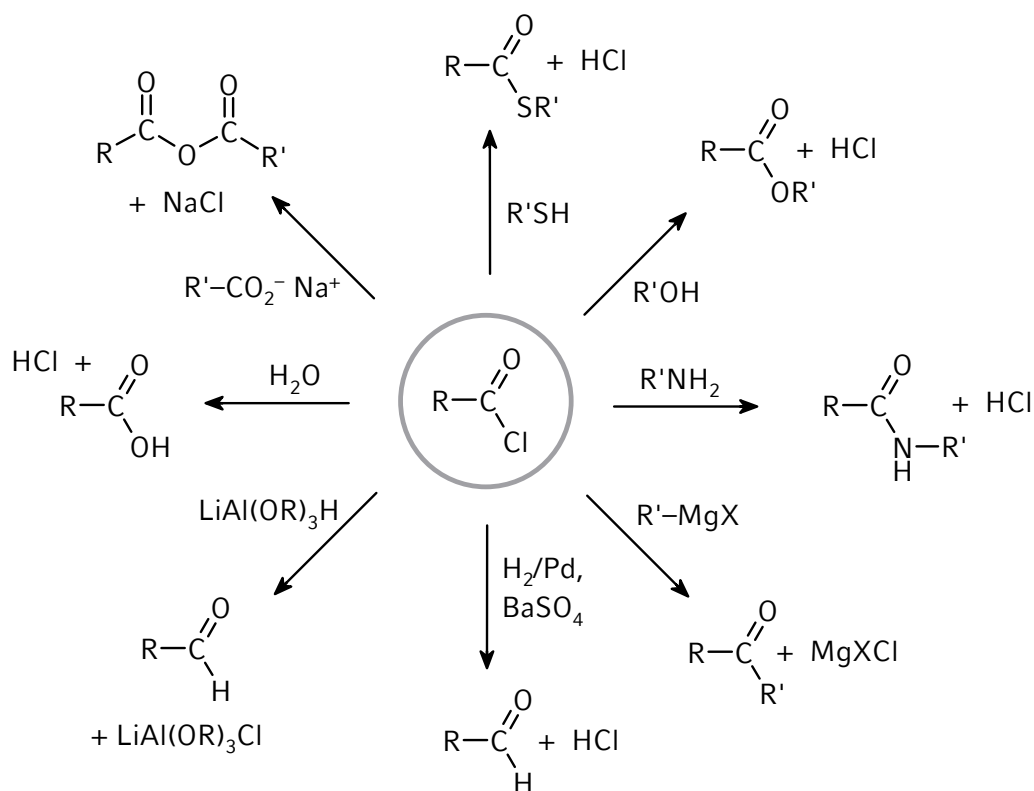
Additions-Eliminierungs-Reaktionen können durch Säuren oder Basen katalysiert werden.



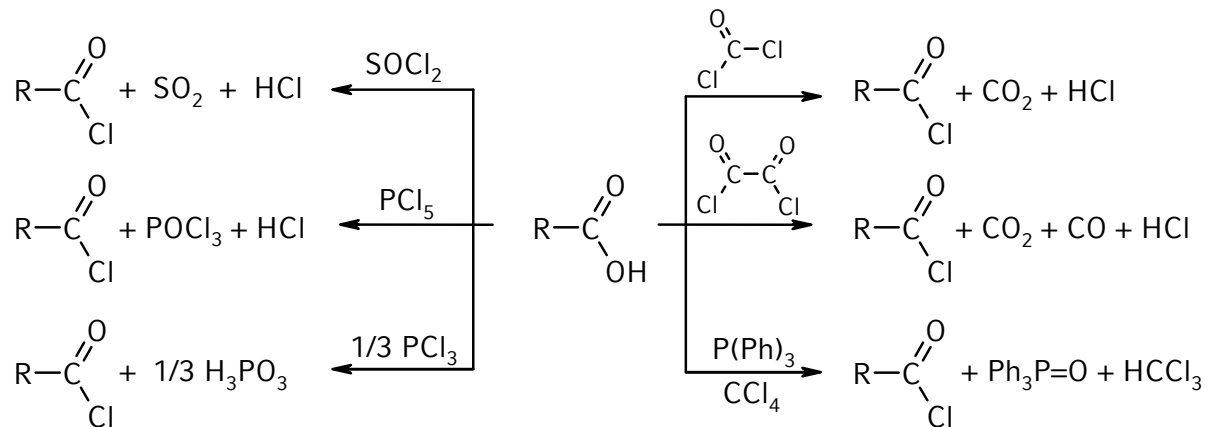
Reaktivitätsreihe gegenüber Nucleophilen



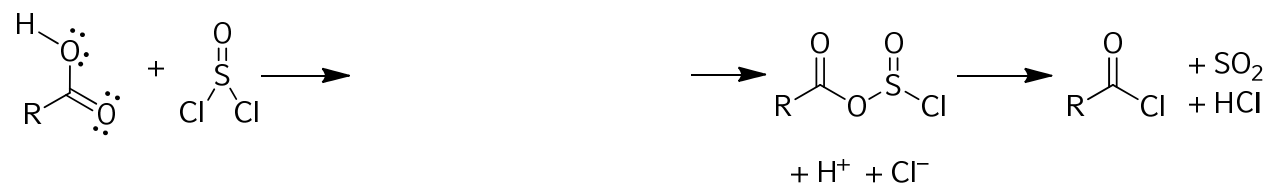
Wegen der hohen Reaktivität von Säurechloriden können aus diesen alle genannten Carbonsäure-Derivate sowie Aldehyde und Ketone hergestellt werden.



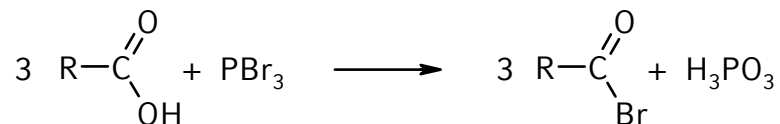
Darstellung von Carbonsäure-halogeniden



Mechanismus:



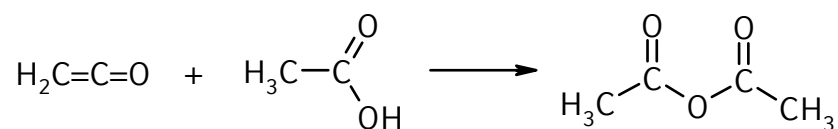
Darstellung von Carbonsäure-bromiden:



Carbonsäureanhydride

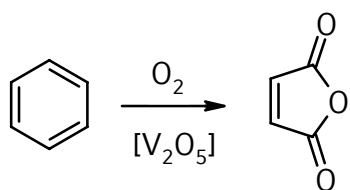
- Herstellung im Labor aus RCOCl: s. oben
- Cyclische Carbonsäureanhydride werden auch aus Dicarbonsäure + Anhydrid oder durch Erhitzen der Dicarbonsäure hergestellt.
- Technisch:

Wacker-Verfahren

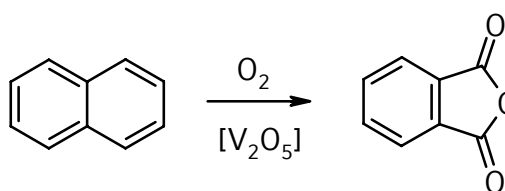


Hoechst-Knapsack-Verfahren: Oxidation von Acetaldehyd (CH_3CHO) mit O_2 (Luft)

Oxidation von Benzol bzw. Naphthalin



Maleinsäureanhydrid



Phthalsäureanhydrid

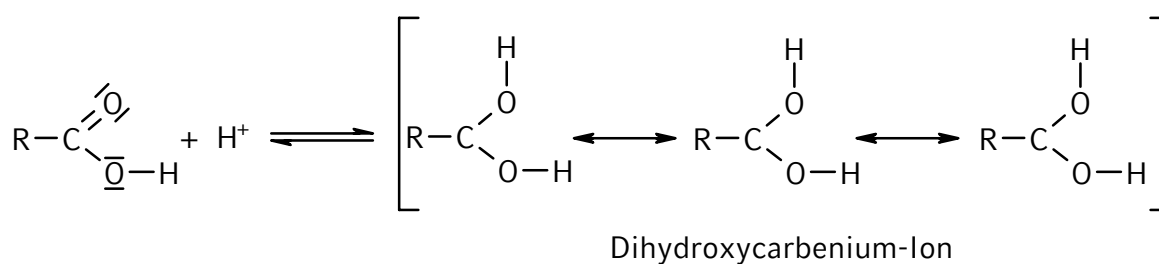
- Carbonsäureanhydride sind etwas weniger reaktive Acylierungsmittel als Carbonsäurechloride
- Umsetzungen mit Alkoholen, Aminen und Wasser möglich.

Carbonsäureester

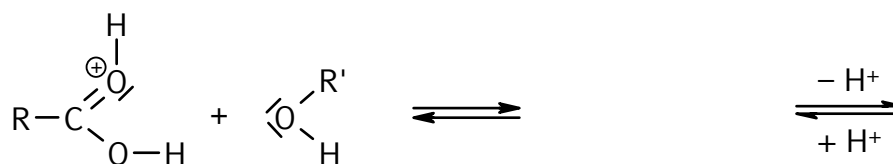
- Veresterung von Carbonsäuren unter H^+ -Katalyse. Basen-Katalyse nicht möglich, weil dabei RCO_2^- gebildet wird.

Mechanismus (bei primären und sekundären Alkoholen):

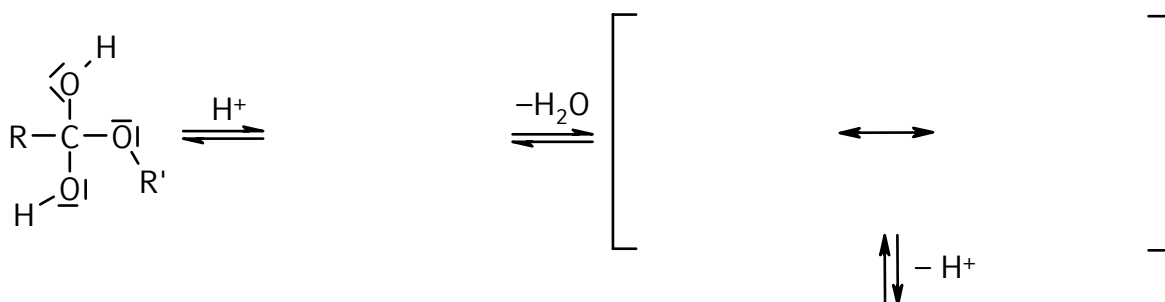
Schritt 1: Protonierung der Carboxylgruppe



Schritt 2:



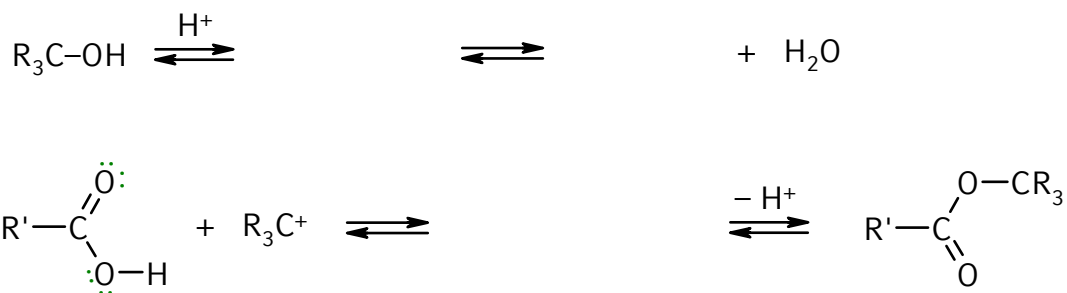
Schritt 3:



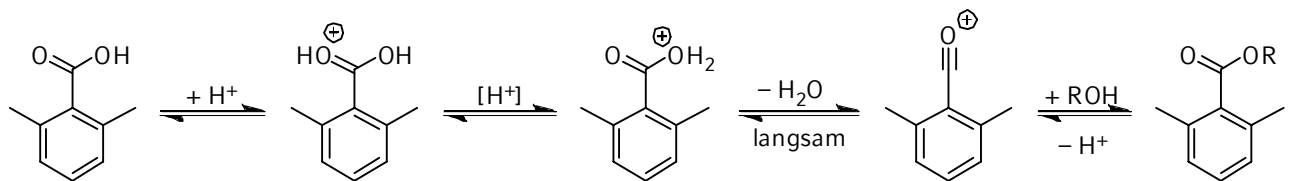
Alles Gleichgewichtsreaktionen:

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

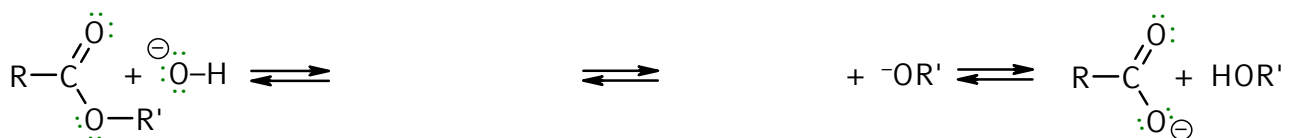
- Umkehr: **Säure-katalysierte Esterhydrolyse**
- Mechanismus im Einklang mit dem Befund, dass ^{18}O -markiertes Methanol ^{18}O -markierten Ester ergibt.
- **Bei tertiären Alkoholen** verläuft die Reaktion **über tert.-Alkyl-Kationen**.



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



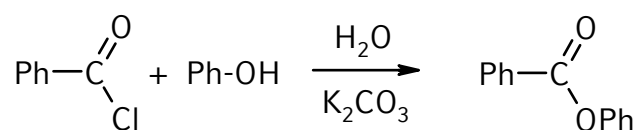
- **Basische Ester-Hydrolyse (Verseifung)**



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

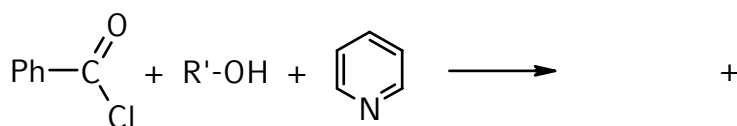
- Herstellung von Estern aus Alkoholen und Carbonsäurechloriden bzw. -anhydriden: s. oben

Arbeitsweise nach Schotten-Baumann

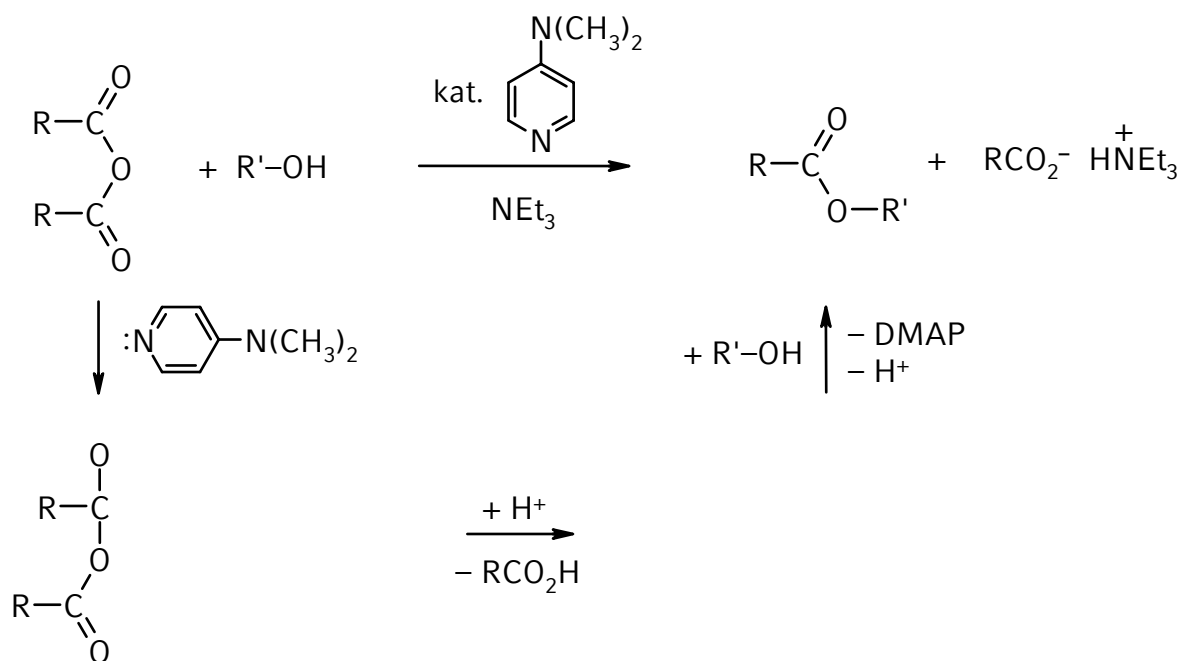


Der Alkohol bzw. Phenol wird durch das in H_2O unlösliche PhCOCl aus der wässrigen Lösung extrahiert, sodass es zur Veresterung, nicht zur Hydrolyse kommt. Die Hydrolyse findet nur an der Phasengrenze statt.

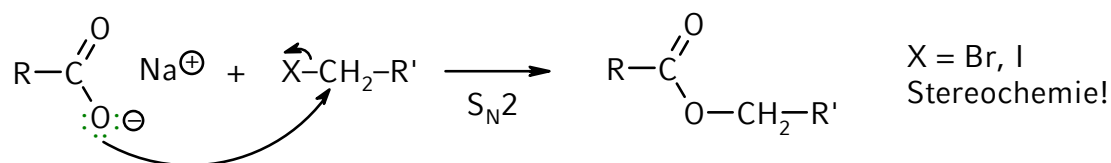
Arbeitsweise nach Einhorn: wasserfrei



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)

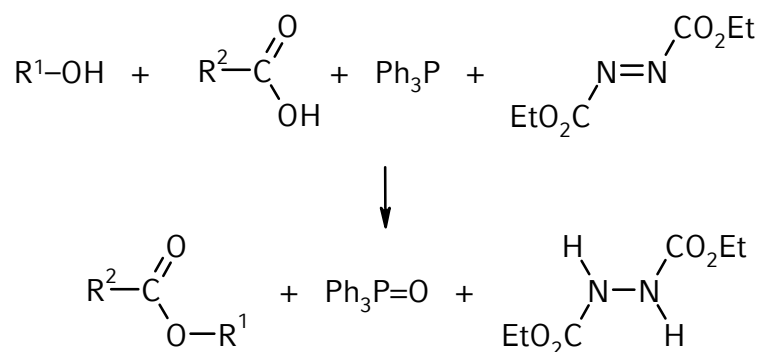


- **Methylester aus Carbonsäuren und Diazomethan** (vgl. Kap. 2)

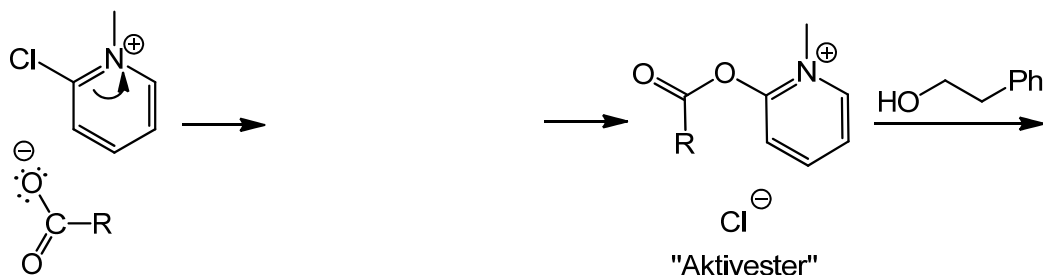


Wegen der Toxizität und Explosivität von CH_2N_2 nur eingesetzt, wenn wertvolle Carbonsäure verestert werden soll.

- **Mitsunobu-Reaktion** (s. Kap. 1) zum Mechanismus: s. S. 41



- **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:

