

Organische Chemie II

Für Studierende der Biologie,
der Pharmazeutischen Wissenschaften
sowie der Gesundheitswissenschaften und Technologie

2. Semester, FS 2017

Prof. Dr. Carlo Thilgen

Enolate von Carbonylverbindungen



Claisen-Kondensation



Michael-Addition

C. Thilgen, OC II, 17.5.17

Diese Unterlagen sind nur für den ETH-internen Gebrauch durch die Studierenden der Vorlesung OC II gedacht. Sie dürfen ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung des Dozenten nicht an Aussenstehende weitergegeben werden.

© Carlo Thilgen, ETH Zürich.

Lernziele

- Nach der **Aldolreaktion** bzw. **-kondensation** im engeren Sinn besprechen wir nun **Varianten** davon. Etwas vereinfacht gesagt, geht es um Reaktionen der folgenden 3 Typen:

- **Aldehyd/Keton** + **Aldehyd/Keton** (= Aldolreaktion)
- **Aldehyd/Keton** + **Ester** (= Aldehyd/Keton-Acylierung)
- **Ester** + **Ester** (= Ester-Acylierung: *Claisen*-Kondensation)

Dabei übernimmt jeweils eine Komponente die Rolle des **Donors** (Reaktion als **Nu** über das [deprotonierte] **α -C-Atom**), die andere die des **Akzeptors** (Reaktion als **Elektrophil** über das **Carbonyl-C-Atom**).

- Ggf. muss man zu **Kniffen** greifen (Art der Reaktionsführung, spezifische Substratstruktur), um **einer bestimmten Komponente eine bestimmte Rolle „aufzuzwingen“**, damit man keine Produktgemische erhält.
- **Ester als Akzeptoren** zeichnen sich in ihrem Reaktionsverhalten dadurch aus, dass sie eine **Abgangsgruppe** (RO^-) aufweisen → Analogie zur *Grignard*-Addition !

Übersicht: Aldoladdition und Verwandte

Donoren = Enole/Enolate von Aldehyden/Ketonen oder Estern; Enamine; einige weitere C-Nukleophile (CN^- , e $^-$ -reiche Aromaten).

Akzeptoren = Aldehyde/Ketone oder Iminiumionen.

★ Aldoladdition/-kondensation, *Claisen-Schmidt-Reaktion*

Donoren: Enole/Enolate von Aldehyden und Ketonen, Enamine.

Akzeptoren: (nicht enolisierbare) Aldehyde, Ketone.

★ Allgemeine Lösung

Donor: kinetisches Enolat des Aldehyds/Ketons wird bei tiefer T z.B. mit LDA erzeugt, dann wird Akzeptor zugegeben.

Akzeptoren: Aldehyd, Keton.

★ Nitroaldol-Reaktion (*Henry-Reaktion*)

Donor: α -deprotoniertes Nitroalkan.

Akzeptoren: Aldehyd, Keton.

alles
bereits besprochen

Übersicht: Aldoladdition und Verwandte

auch
bereits besprochen

Fortsetzung ...

★ **Mannich-Reaktion**

Donoren: Enole, Enamine, Silylenolether, Phenole und andere e^- -reiche Aromaten.

Akzeptoren: Iminiumionen (*Eschenmoser-Salz* $[H_2C=NMe_2]^+I^-$ oder *in situ* gebildet aus Aldehyd/Keton + 2° Amin).

★ **Strecker-Reaktion**

Donor: Cyanid.

Akzeptoren: Iminiumionen (*in situ* gebildet aus Aldehyd + NH_3 bzw. Ammoniumsalz).

Übersicht: Aldoladdition und Verwandte

Aldolartige Reaktionen mit **Carbonsäurederivaten** als **Donoren**

Donoren = Enolate von Carbonsäurederiv. (Ester, Nitrile), oft 2x aktiviert.

Akzeptoren = Aldehyde/Ketone oder Iminiumionen.

Problematik: Aldehyde/Ketone sind i. A. etwas CH-acider als Carbonsäurederiv. und somit eigentlich als Donoren prädestiniert.

neu

★ **Knoevenagel-Kondensation**

Donoren: 1,3-Dicarbonylverbindungen; 1,3-Dinitrile; 3-Ketonitrile (alle doppelt CH-aktiviert → besonders acide → fungieren nur als Donoren!);

Spezialfall: Malonsäure → Reakt. verläuft unter Decarboxylierung.

Akzeptoren: Aldehyde, Ketone; Iminiumionen (wenn Base = 2° Amin).

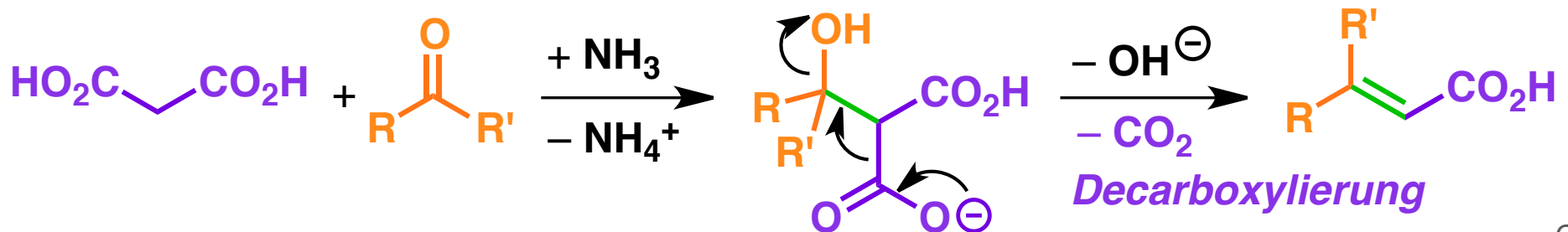
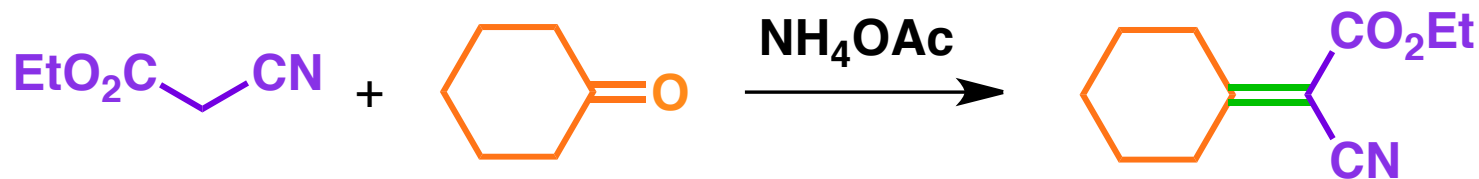
★ **Allgemeine Lösung** (analog Aldolreaktion im engeren Sinn)

Donor: kinetisches Enolat des Carbonsäurederivats wird bei tiefer T mit LDA quantitativ erzeugt und vorgelegt, dann wird Akzeptor zugegeben.

Akzeptoren: Aldehyde, Ketone.

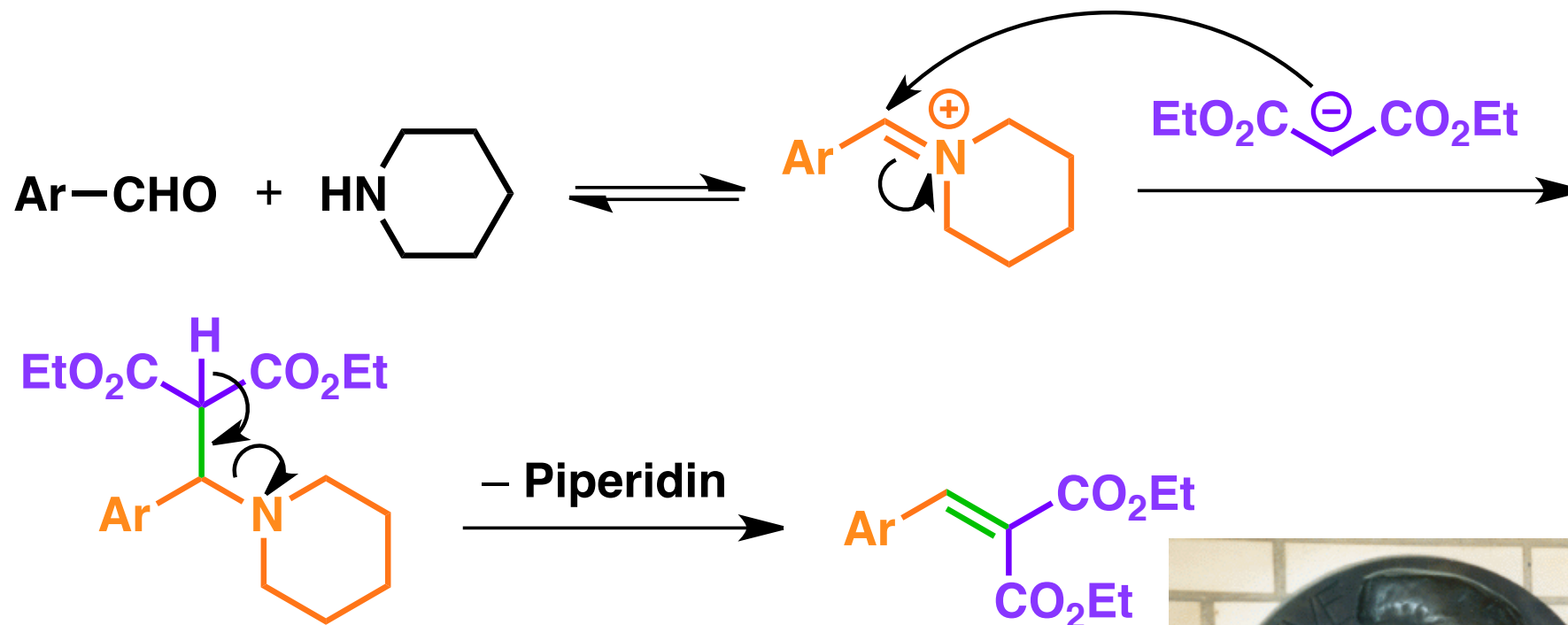
Knoevenagel-Kondensation

- **Donorkomponente** = **doppelt aktiviertes Carbonsäurederivat** (z.B. Malonester, Cyanessigester, Nitroessigester). Aufgrund seines pK_a -Werts fungiert es **ausschliesslich als Donor** ($pK_a \approx 10-13$ vs. $pK_a \approx 17-20$ für **Aldehyd- oder Keton-Akzeptorkomponente**).
- Als **Basen** (kat.) werden meist **Amine** verwendet.
- Bei Verwendung von {Malonsäure + Amin} als Donor-Komponente schliesst sich gleich eine **Decarboxylierung** an.



Knoevenagel-Kondensation

- Mit **2° Aminen** verläuft die **Knoevenagel**-Kondensation über das **Iminium-Ion als Elektrophil** (statt Aldehyd/Keton).



C. Thilgen, OC II, 17.5.17

- Emil Knoevenagel**, 18.6.1865 (Hannover-Linden) - 11.8.1921.
- Professor in Heidelberg.
- Knoevenagel-Reaktion:** E. Knoevenagel, *Chem. Ber.* **1898**, 31, 2596.

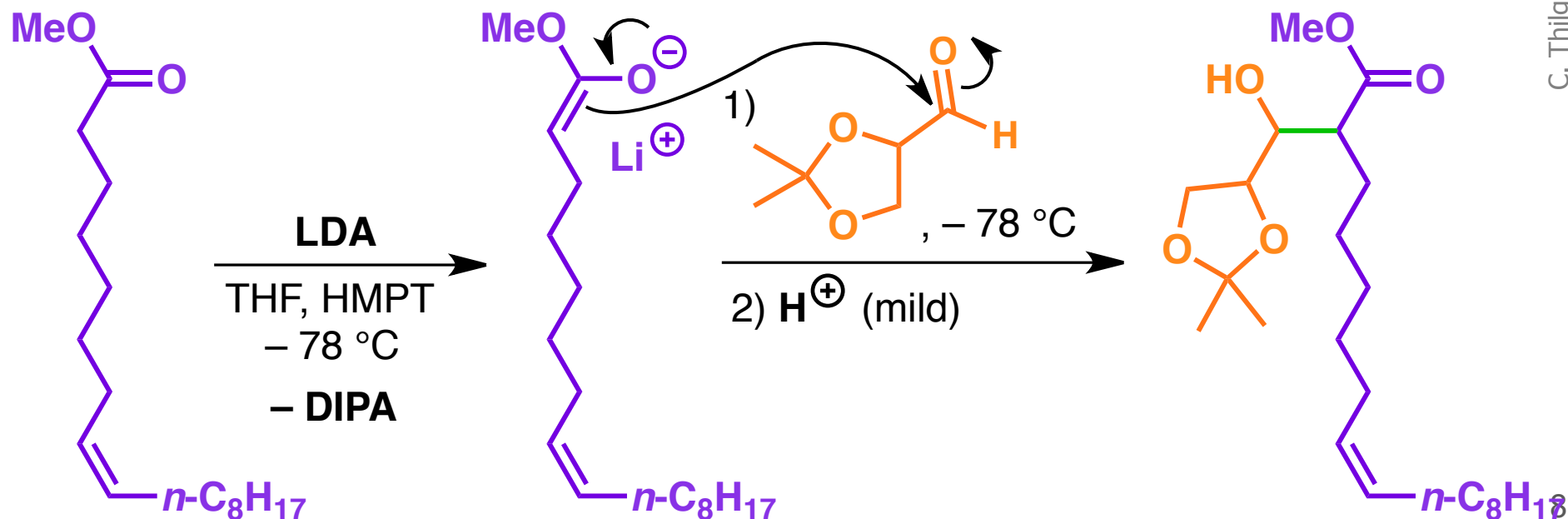


Allg. Verfahren zur Umsetzung eines nur einfach aktivierten Carbonsäurederivats

... als **Donor-Komponente**

mit einem **Aldehyd/Keton als Akzeptor-Komponente:**

- Das **Enolat des Carbonsäurederivats** (*tert*-Butylester besonders unproblematisch bzgl. Nebenreaktionen) wird **separat und bei $T\downarrow$ hergestellt** – vorzugsweise mit sterisch anspruchsvoller Amid-Base wie LDA (\rightarrow quantitative, kinet. kontroll. Enolatbildung).
- **Aldehyd/Keton (= Akzeptor-Komponente)** wird bei $T\downarrow$ zugegeben.
- Aufwärmen \rightarrow C–C-Verknüpfungsreaktion setzt ein.



Es folgen nun: **aldolartige Reaktionen mit** **Carbonsäurederivaten als Akzeptoren**

Dabei werden oft **Ester** eingesetzt. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie eine **Abgangsgruppe enthalten** (**OR**, geht als Alkoholat ab), was den Verlauf der Reaktion etwas anders als bei Aldehyden, Ketonen oder Iminium-Ionen als Akzeptorkomponenten gestaltet.

Vergleiche: Addition von *Grignard*- und Organolithiumverbindungen an Ester: auch hier sorgt das Vorhandensein der **Abgangsgruppe OR** für einen anderen Reaktionsverlauf als bei Aldehyden und Ketonen.

Zunächst besprochen: Reaktion von **Aldehyd/Keton-Enolaten** (**Donor**-Komponente) mit **Carbonsäureestern** (**Akzeptor**-Komponente).

Resultat = **α -C-Acylierung von Aldehyden/Ketonen** (\rightarrow 3-Oxoaldehyd bzw. 1,3-Dion [1,3-Diketon]).

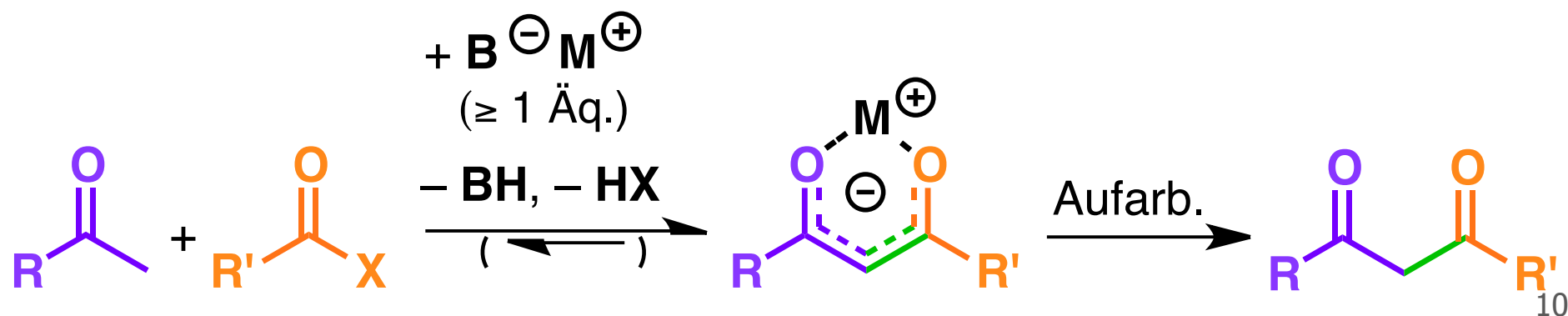
Danach: Reaktion von **Ester-Enolaten** (**Donor**-Komponente) mit **Estern** (**Akzeptor**-Komponente). Name: **Claisen-Kondensation**.

Resultat = **α -C-Acylierung von Estern** (\rightarrow 3-Oxoester [**β -Ketoester**]).

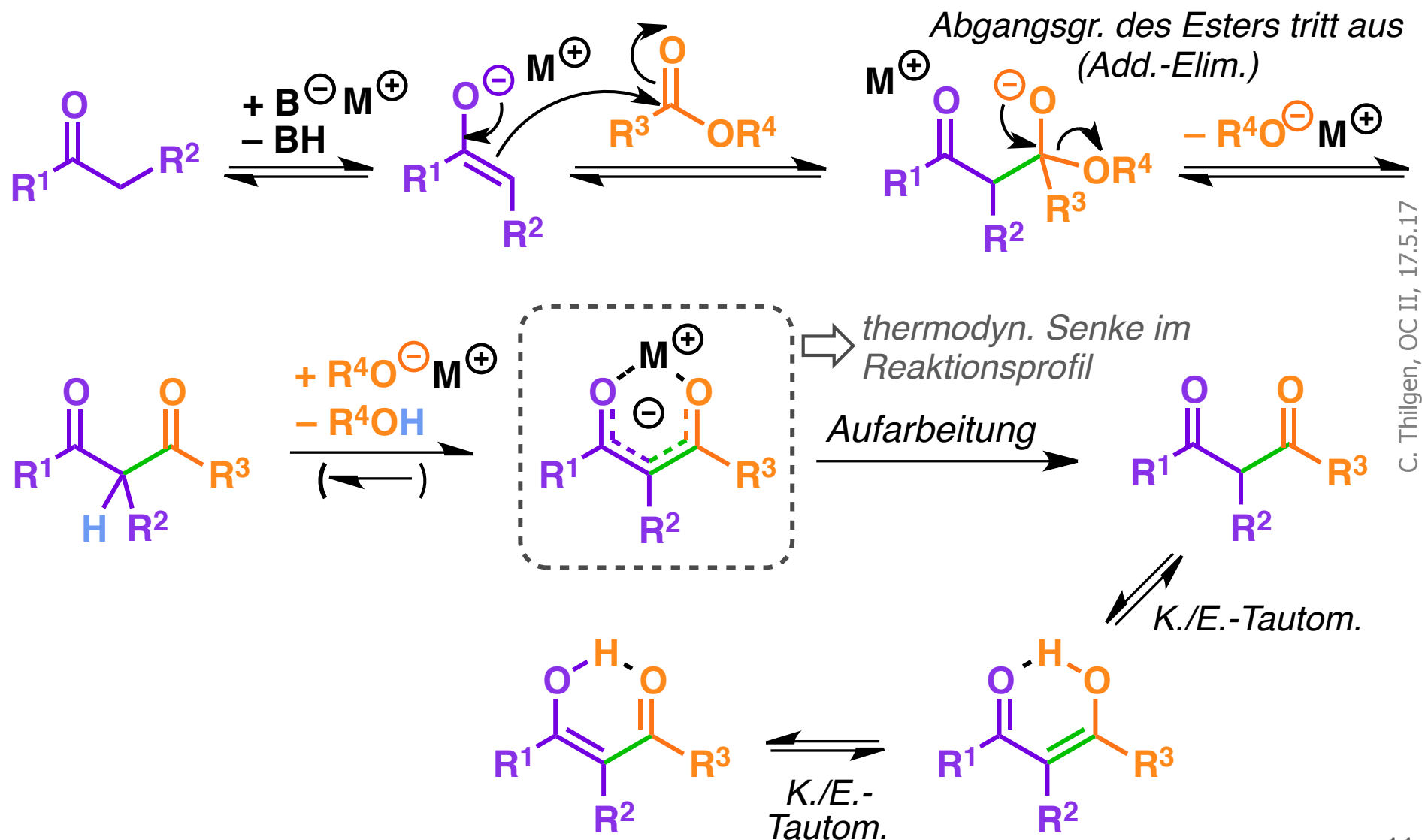
1

Reaktion von Keton-Enolaten mit Carbonsäurederivaten

- **Ketone** (Aldehyde) + **Ester** + Base [≥ 1 Äquiv. erforderlich!] \rightarrow Keton-Enolat ersetzt OR-Gr. des Esters $\hat{=}$ C-Acylierung des Keton-Enolats in α -Stellung.
- Vorteile gegenüber Kreuz-Aldol-Reakt. (Keton_1 + Keton_2 + Base):
 - **Spezifische** Bildung des **Keton-Enolats** als **Donor-Komponente**: $pK_a(\text{Keton}) \approx 20$ vs. $pK_a(\text{Ester}) \approx 25$.
 - **Primärprodukt = β -Diketon** (= vinyloge Carbonsäure!). Als sauerste Verbindung im Gemisch [$pK_a(\beta\text{-Diketon}) \approx 11$] wird sie sogleich deprotoniert und dadurch **dem Gleichgewicht entzogen** (analog zu **Claisen**-Esterkondensation, 2 Folien weiter).



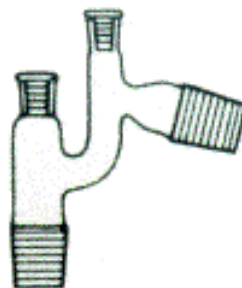
Reaktion von Keton-Enolaten mit Carbonsäurederivaten – Mechanismus



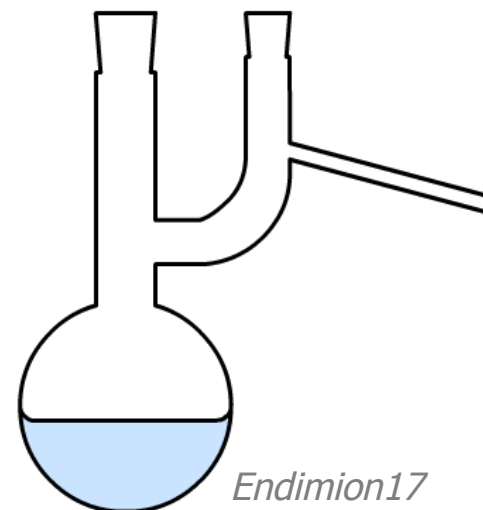
2

Claisen-Esterkondensation

- **Rainer Ludwig Claisen**, 14.1.1851 (Köln) - 5.1.1930 (Bad Godesberg).
- **Doktorat in Bonn bei August Kekulé**; arbeitete mit *Adolf von Baeyer* in München und mit *Emil Fischer* in Berlin; Professor in Aachen, Kiel, Berlin.
- **Claisen-Kondensation**: L. Claisen, O. Lowman, *Ber. dt. Chem. Ges.* 1887, 20, 651.
- **Claisen-Schmidt-Reaktion**: L. Claisen, A. Claparède, *Ber. dt. Chem. Ges.* 1881, 14, 2460; J. G. Schmidt, *Ber. dt. Chem. Ges.* 1881, 14, 1459.
- **Claisen-Umlagerung**: L. Claisen, *Ber. dt. Chem. Ges.* 1912, 45, 3157.



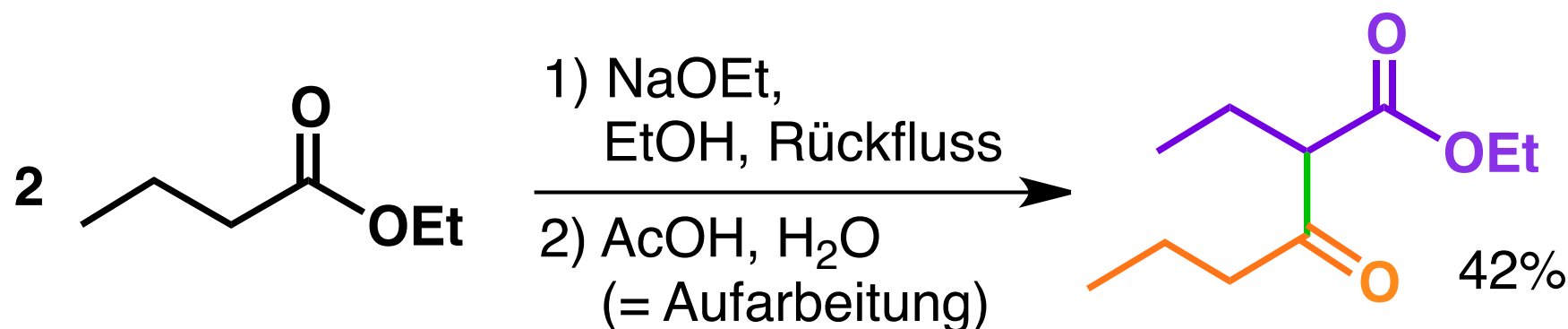
Claisen-Aufsatz
(Claisen adapter)



Claisen-Kolben
(Claisen flask)

Claisen-Esterkondensation

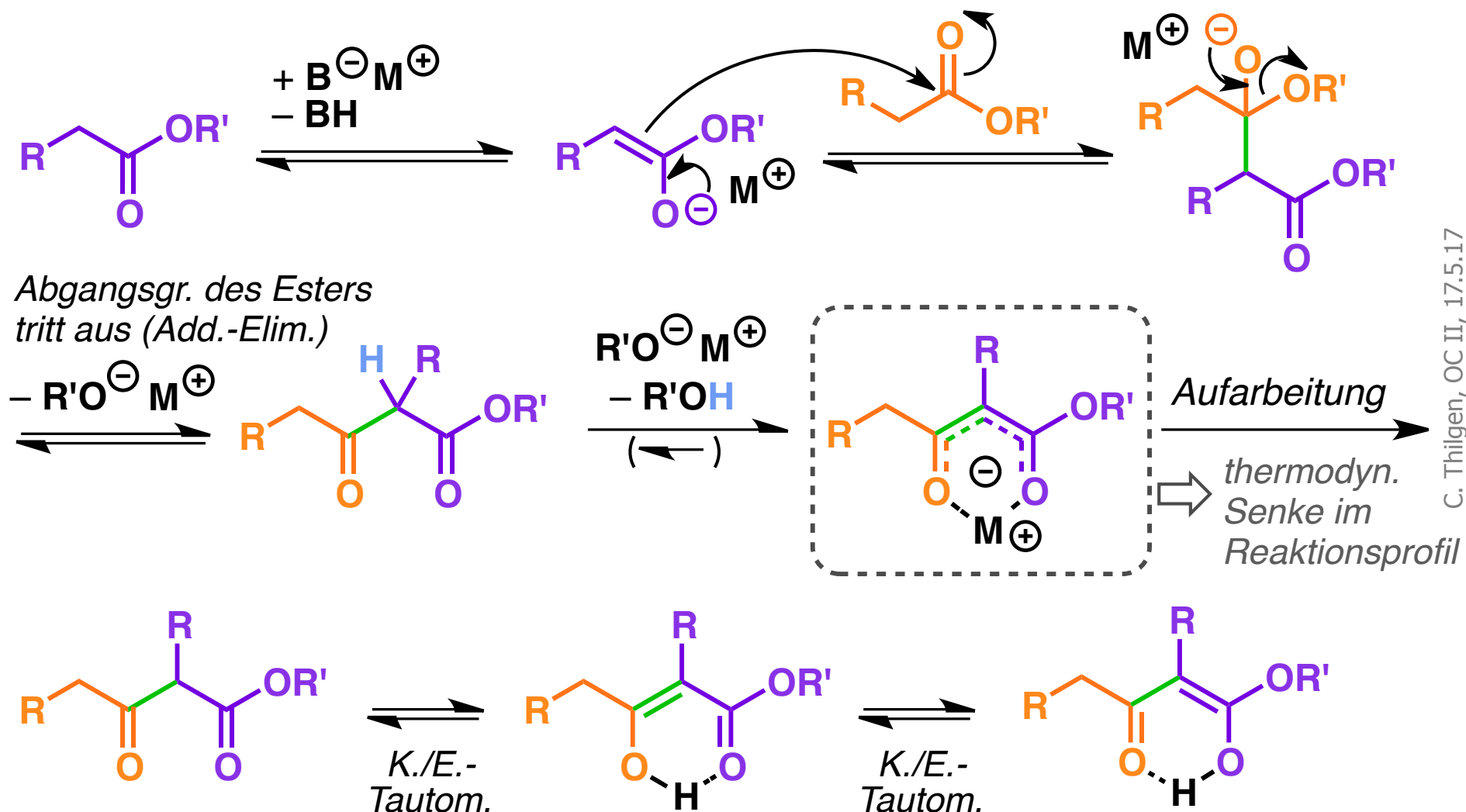
- Selbstkond. von Estern (analog zur Reakt. von Keton-Enolaten mit Estern).
- **Donor** = **Ester-Enolat**.
- **Akzeptor** = **Ester (CO₂R-Gruppe, mit OR als Abgangsgruppe)**.
- **Produkt** = **β-Ketoester** (1,3-Dicarbonylverbindung) = sauerste Verbindung im Gemisch ($pK_a \approx 11$ vs. $pK_a \approx 24$ für Ester) → wird sofort deprotoniert und so dem Gleichgewicht entzogen → **stöchiometrische Mengen an Base erforderlich (≥ 1 Äq.) !**



C. Thilgen, OC II, 17.5.17

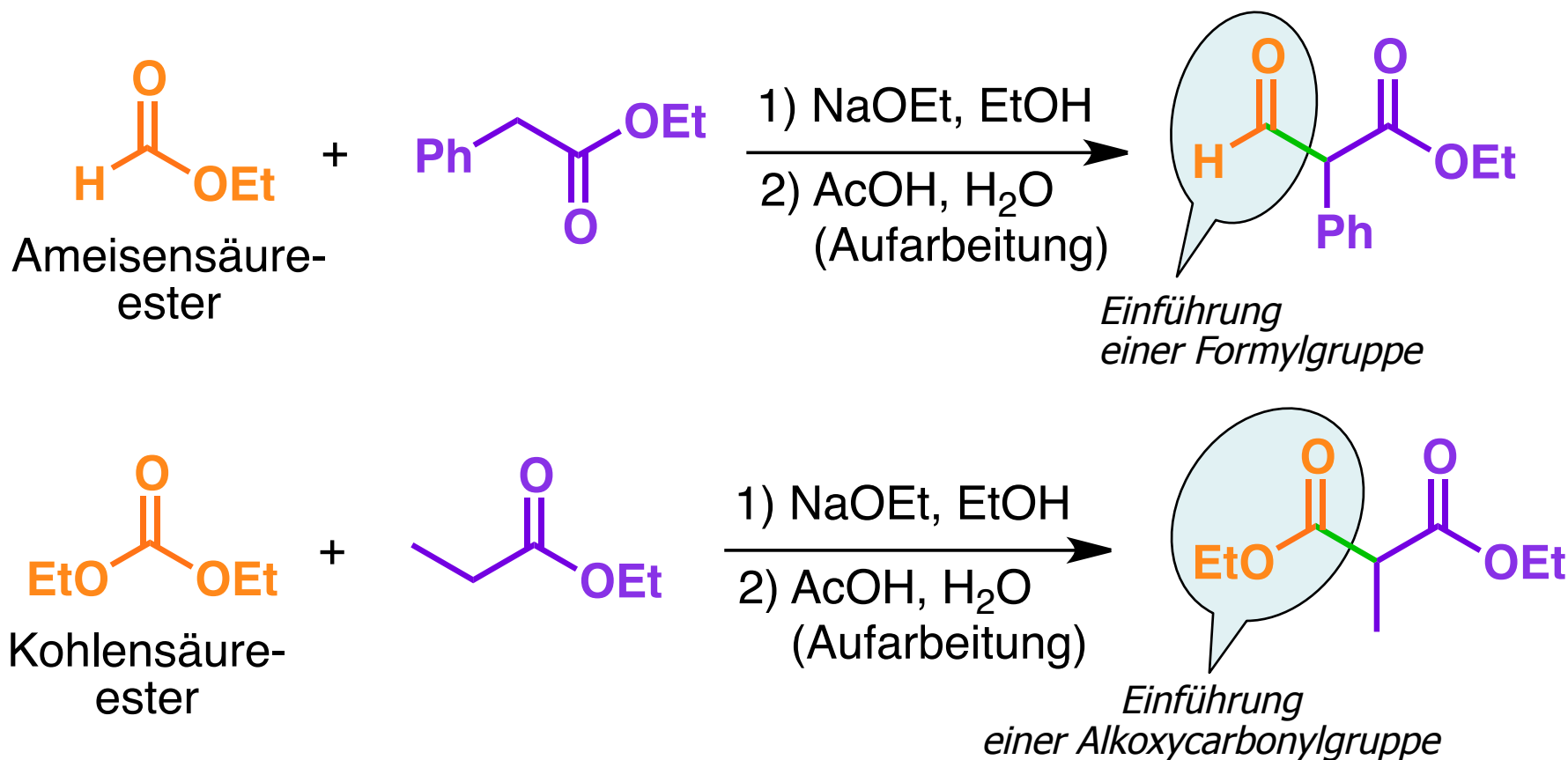
- Verwendung von **Alkoholat als Base**: Alkohol-Komponente von Base und Ester (ggf. auch LM) müssen identisch sein, um **Umesterung** zu **verhindern** (bei $t\text{BuO}^-$ aus sterischen Gründen keine Umesterung).

Claisen-Esterkondensation – Mechanismus

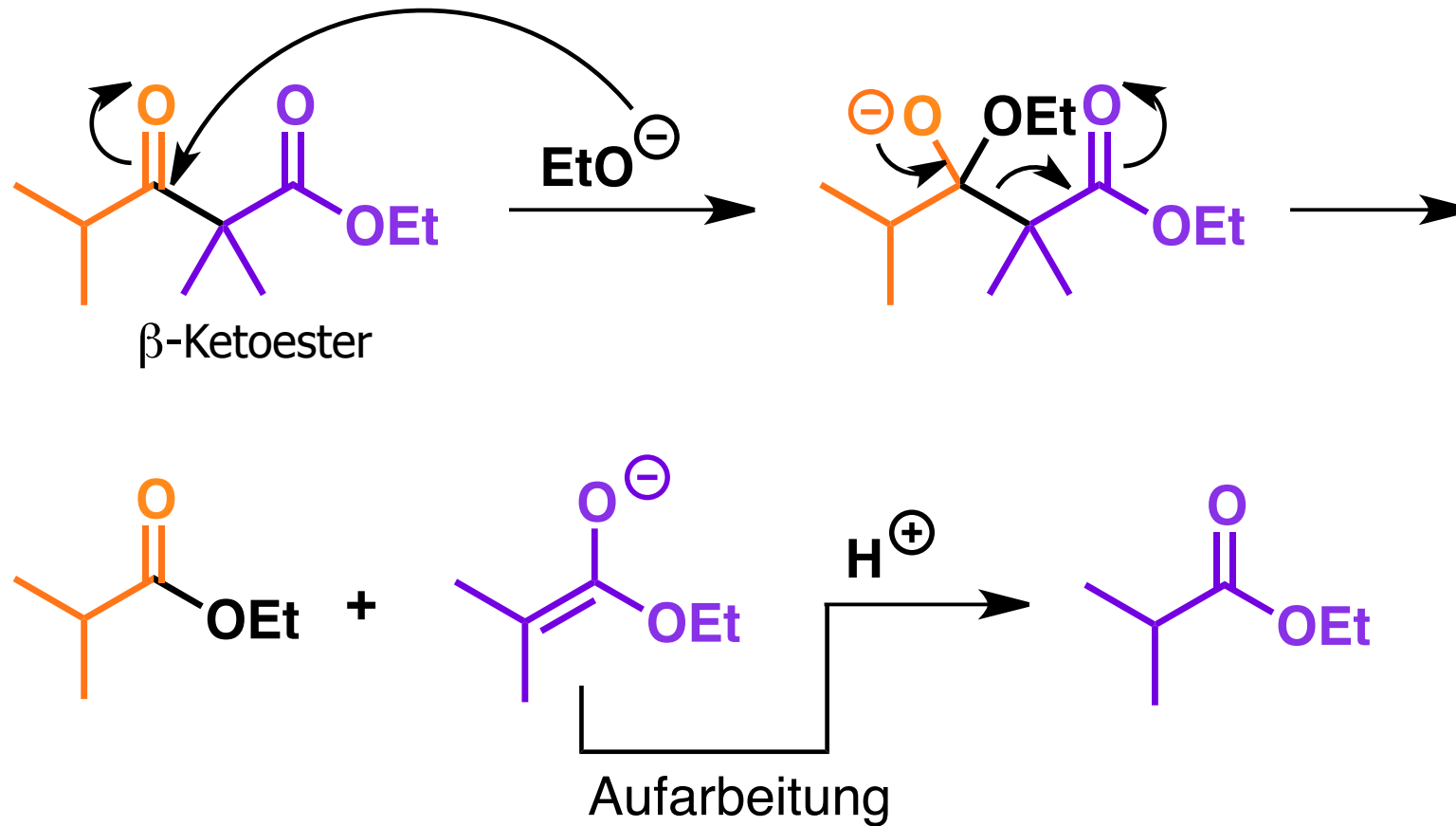


Gekreuzte *Claisen*-Kondensation

Gekreuzte *Claisen*-Kondensation liefert nur **einheitliche Produkte**, wenn **eine Komponente nicht enolisierbar** ist (→ **Akzeptorkomponente**, z.B. Ester der Ameisensäure, Kohlensäure, Oxalsäure; aromatische Ester) und gleichzeitig ein **gutes Elektrophil** ist.

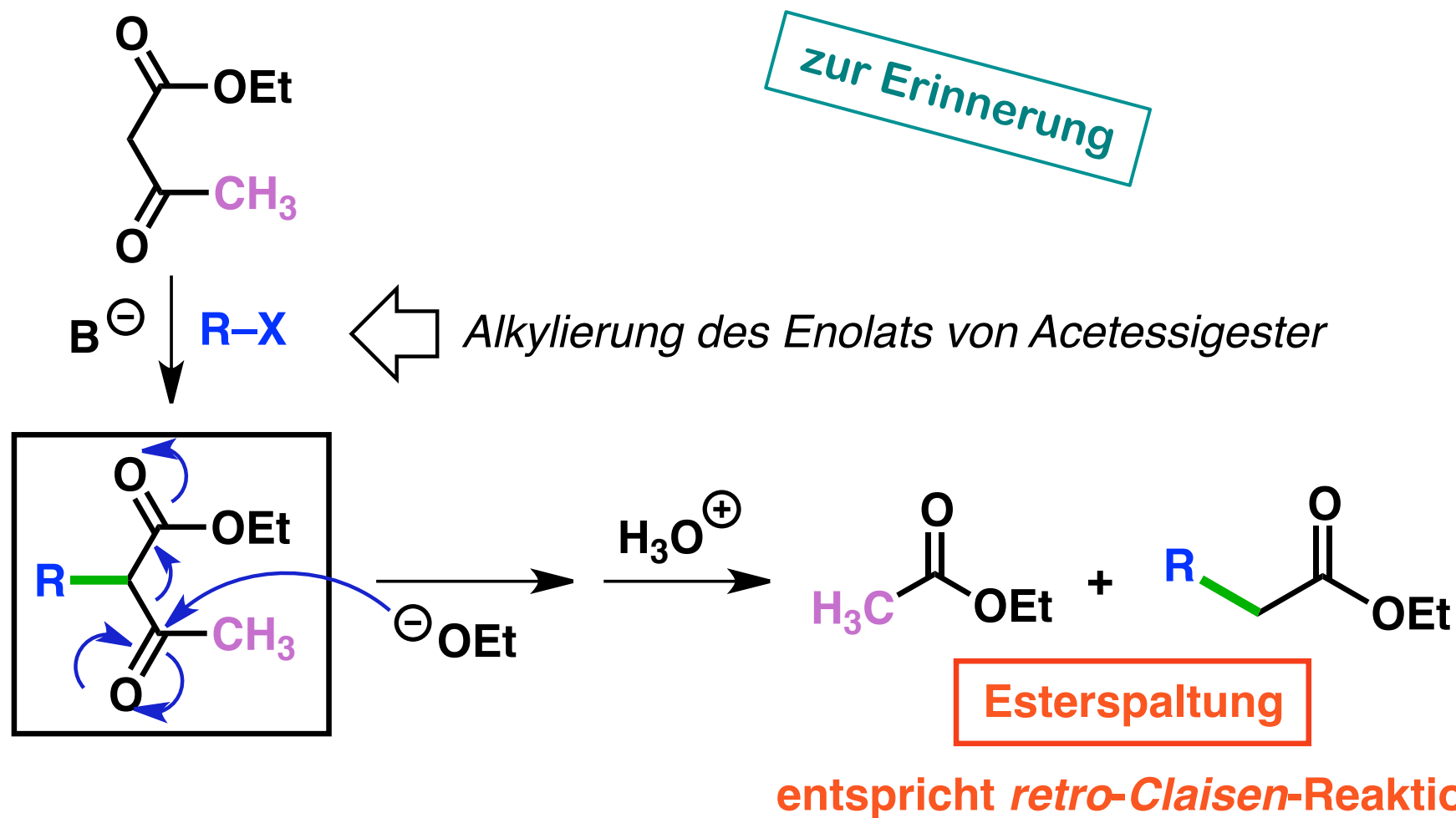


Retro-Claisen-Kondensation



vgl.: „Esterspaltung“ bei Acetessigestersynthese \equiv retro-*Claisen*-Kond.

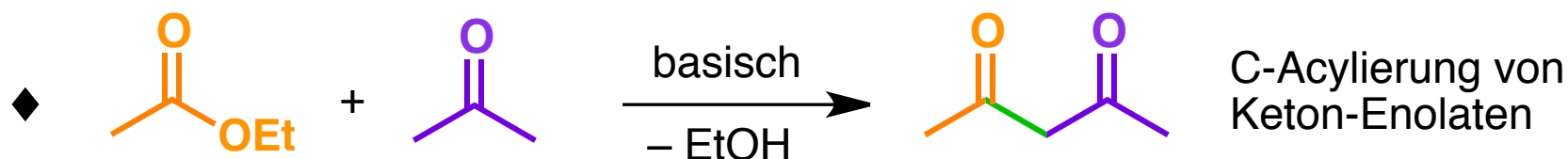
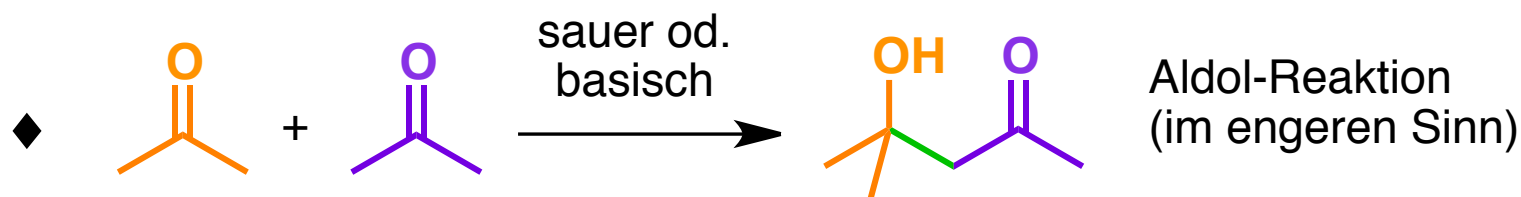
Esterspaltung bei Acetessigestersynthese ≡ *retro-Claisen-Reaktion*



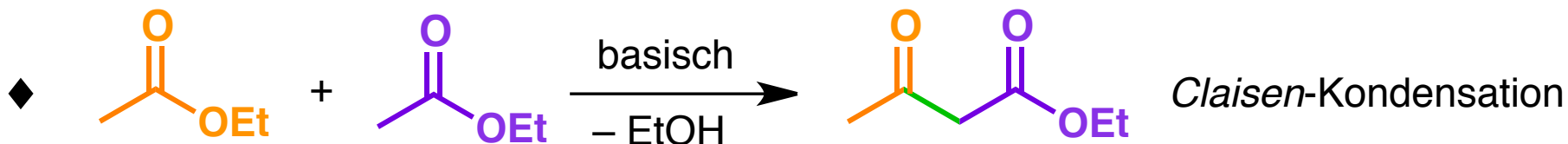
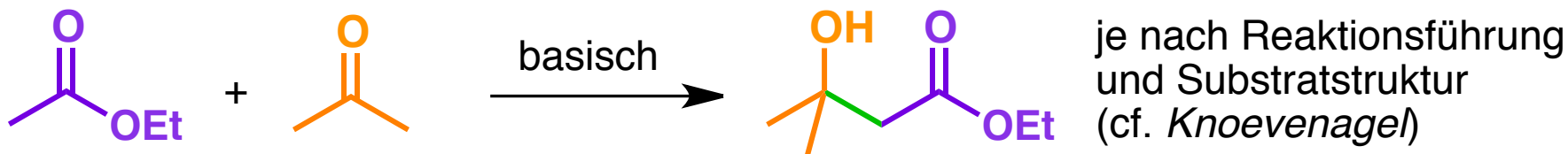
Allg. Reaktionsschema aldolartiger Reaktionen: Keton/Keton, Keton/Ester und Ester/Ester

- N.b. 1. Ketone stehen hier auch stellvertretend für Aldehyde.
2. Mögliche H₂O-Elim. nach dem Additionsschritt ist hier nicht berücksichtigt.

Rekapitulation



evtl. auch:

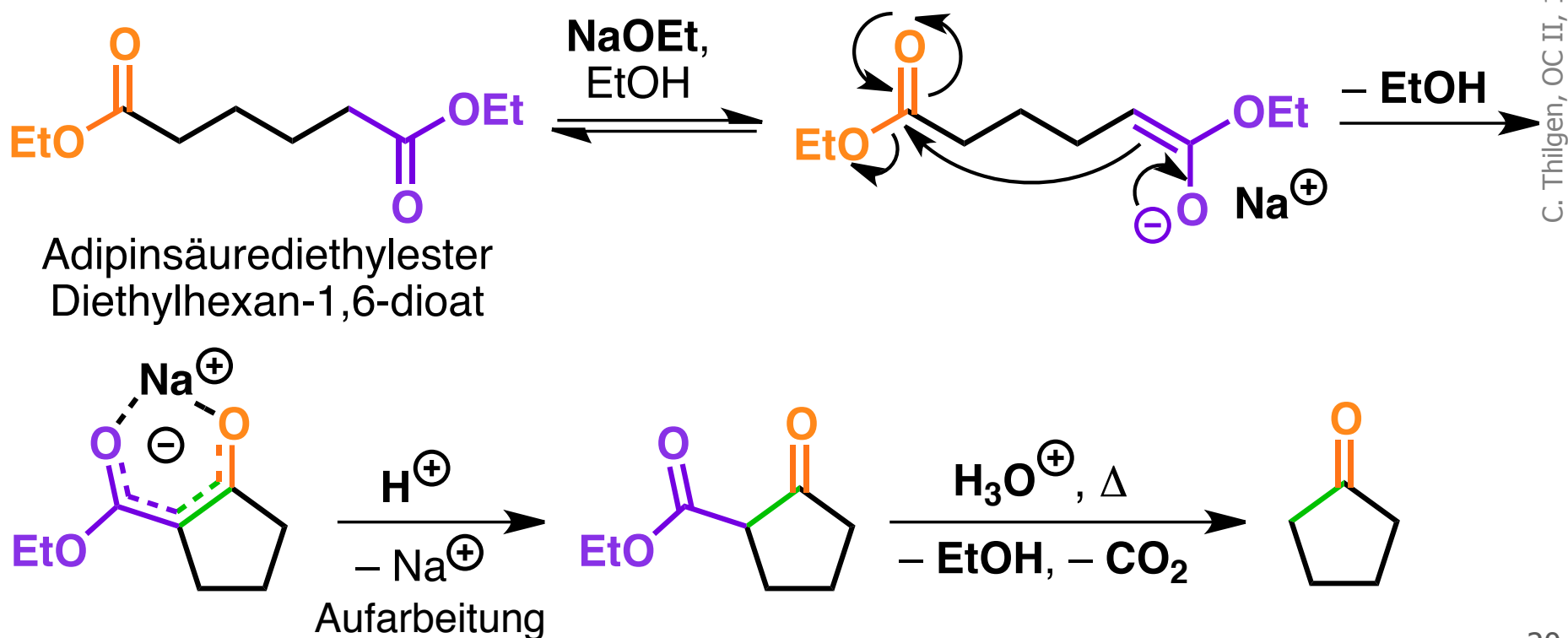


Lernziele

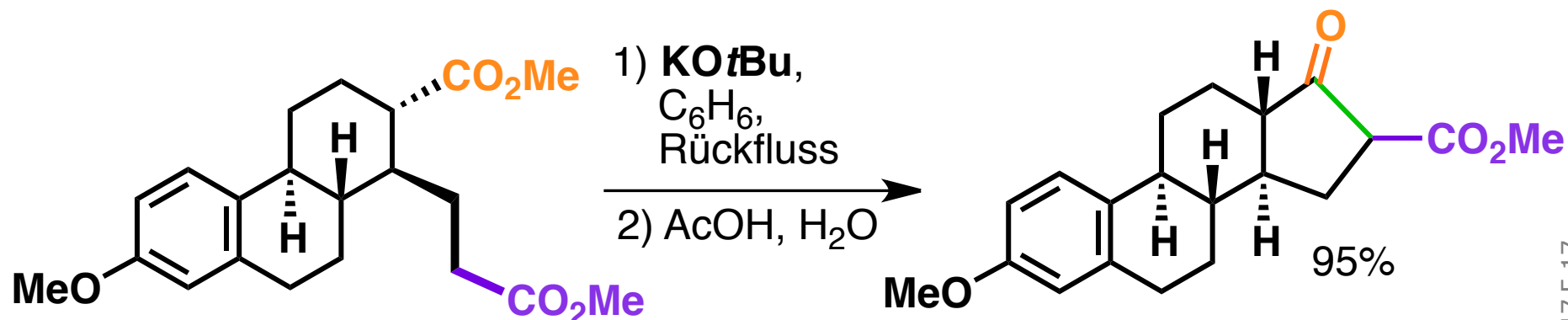
- Die **intramolekulare Claisen-Kondensation** von α,ω -**Diestern** (= **Dieckmann-Kondensation**) eignet sich hervorragend zur Bildung von (ungespannten) **Ring**en. Durch Hydrolyse der Esterfunktion des Produkts (\rightarrow β -Ketosäure) und anschl. Decarboxylierung eröffnet die Methode einen **guten Zugang zu Cycloalkanonen**.
- Eng verwandt mit der *Dieckmann*-Kondensation ist die **intramolekulare Kondensation von α,ω -Dinitrilen** (= **Thorpe-Ziegler-Reaktion**). Hydrolyse der resultierenden Enamino-Nitrile führt zu den gleichen β -Ketosäuren wie die *Dieckmann*-Kondensation. Ihre Decarboxylierung ergibt die gleichen **Cycloalkanone**.
- Die *Thorpe-Ziegler*-Reaktion eignet sich **bei hoher Verdünnung** der Reaktionslösung (**Ruggli-Zieglersches Verdünnungsprinzip**) besonders gut zur Darstellung **makrocyclischer Ketone** (Grossring-Cycloalkanone). Diese kommen z.T. auch in der Natur vor und spielen eine wichtige Rolle als „Basisnoten“ in der **Parfümerie**.

Dieckmann-Kondensation

- **Intramolekulare** Variante der *Claisen*-Esterkondensation.
- Ausgangsmaterialien = **Diester**.
- Produkte = **cyclische β -Ketoester**;
können durch Hydrolyse + Decarboxylierung in cyclische Ketone umgewandelt werden → wichtiger **Zugang zu Cycloalkanonen** !



Dieckmann-Kondensation – Bsp.



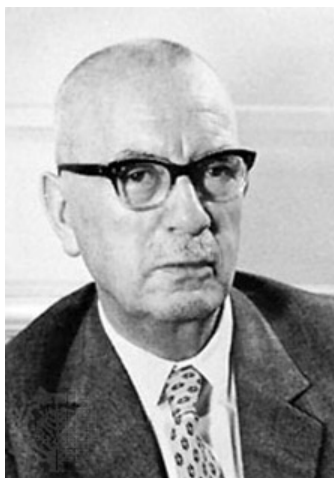
Umgekehrte Kondensation (Donor-Akzeptor-Rollentausch) im vorliegenden Fall nicht möglich, da entspr. Primärprodukt nicht enolisierbar!

- **Walter Dieckmann**, 8.10.1869 (Hamburg)
- 12.1.1925
- **Dieckmann-Kondensation**: *Ber. dt. Chem. Ges.* **1894**, 27, 102



Thorpe-Ziegler-Reaktion

- **Sir Jocelyn Field Thorpe**, 1.12.1872 (London) - 10.6.1940.
- Professor am *University College London*, Doktorat in Heidelberg 1895.
- **Thorpe-Reaktion**: H. Baron, F. G. P. Remfry, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* 1904, 85, 1726.
- **Karl Ziegler**. 26.11.1898 (Helsa bei Kassel) - 11.8.1973.
- **Ziegler-Reaktion**: *Ber. dt. Chem. Ges.* 1934, 67, 139.



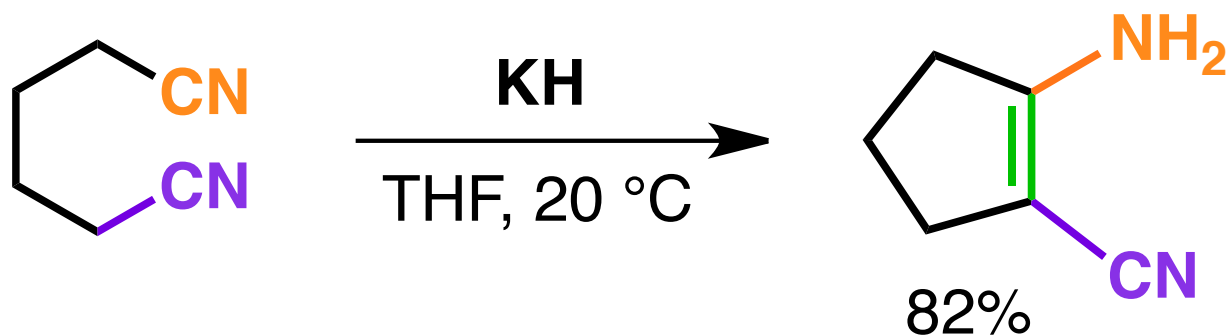
Karl Ziegler: Doktorat bei *von Auwers* (Marburg), Dozent in Frankfurt am Main und Heidelberg, Professor an der Univ. Halle (1936). Direktor des Max-Planck-Instituts (Kaiser-Wilhelm-Instituts) für Kohlenforschung (Mülheim/Ruhr) 1943-1969.

[Nobel-Preis 1963](#), zusammen mit *Giulio Natta* "for their discoveries in the field of the chemistry and technology of high polymers".

<http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1963/>

Thorpe-Ziegler-Reaktion

Nitril-Analogon der *Dieckmann*-Kondensation



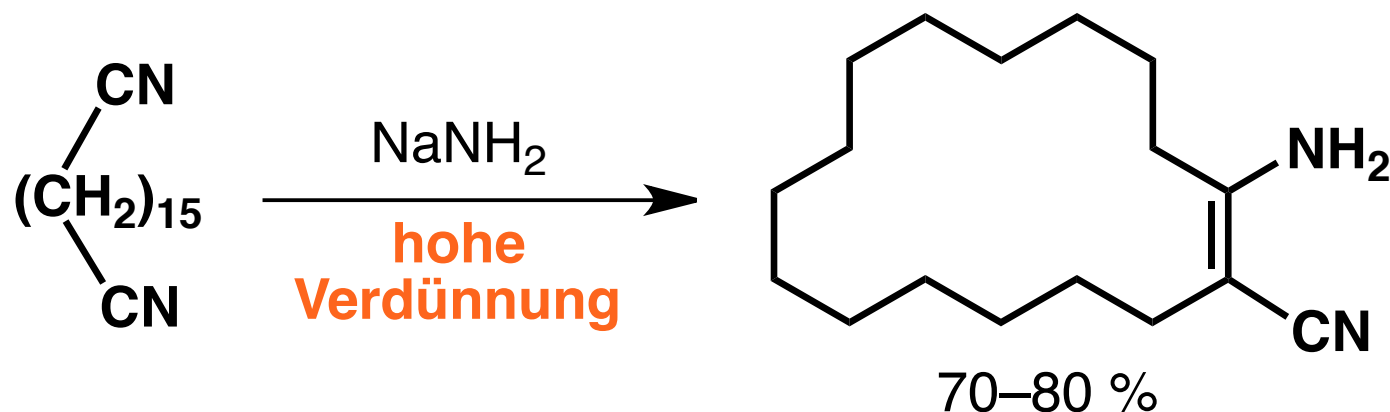
Thorpe-Ziegler-Reaktion

Analog zur Dieckmann-Kondensation:
Ausgangsverbindung = α,ω -**Dinitril** statt α,ω -Diester.



Thorpe-Ziegler-Reaktion

- Bei Anwendung des **Ruggli-Zieglerschen Verdünnungsprinzips** eignet sich die *Thorpe-Ziegler-Kondensation* zur **Darstellung von Macrocyclen**.
- Paul Ruggli**, 1884-1945, Professor in Basel. Entdeckung des Verdünnungsprinzips 1912 in Straßburg.



Hohe Verdünnung (niedrige Substratkonz.) begünstigt die **intramolekulare Reaktion** (→ **Cyclisierung**) gegenüber der **intermolekularen** (→ Polymerisierung):

$$v_{\text{intra}} = k_{\text{intra}} \cdot [\text{Substrat}]$$

$$v_{\text{inter}} = k_{\text{inter}} \cdot [\text{Substrat}]^2$$

$$\hookrightarrow v_{\text{intra}}/v_{\text{inter}} = (k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}}) \cdot [\text{Substrat}]^{-1}$$

Aldolartige Reaktionen mit Carbonsäurederiv. als Akzeptoren

1

Rückblickende Übersicht

Donoren = Enolate von Aldehyden/Ketonen oder Carbonsäurederivaten (Ester, Nitrile).

Akzeptoren = Carbonsäureester oder -nitrile.

★ **Aldehyd/Keton-Enolate + Carbonsäurederivate** (*Claisen*-artige C-Acylierung von Aldehyden/Ketonen):

Donoren: Aldehyd/Keton-Enolat: spezifische Bildung des Enolats, da Aldehyd/Keton acider als Carbonsäurederivat.

Akzeptoren: Ester

Produkte: 1,3-Dicarbonylverbindungen (β -Ketoaldehyde oder β -Diketone), die primär als Salze anfallen (wichtig für Gleichgewichtsverschiebung!) → dabei wird 1 Äq. Base verbraucht! Aufarbeitung durch Ansäuern.

Aldolartige Reaktionen mit Carbonsäurederiv. als Akzeptoren

2

Rückblickende Übersicht

★ **Claisen-Kondensation zwischen Carbonsäureestern:**

Donor: Ester.

Akzeptor: Ester.

Produkte: 1,3-Dicarbonylverbindungen (β -Ketoester), die zunächst in Form ihrer konjug. Base (Salz) anfallen (wichtig für Gleichgewichtsverschiebung!) → dabei wird 1 Äq. Base verbraucht! Aufarbeitung durch Ansäuern.

★ **Intramolekulare Thorpe-Ziegler-Kondensation mit Dinitrilen:**

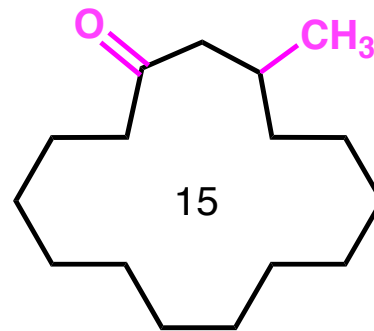
Donor: Nitril.

Akzeptor: Nitril.

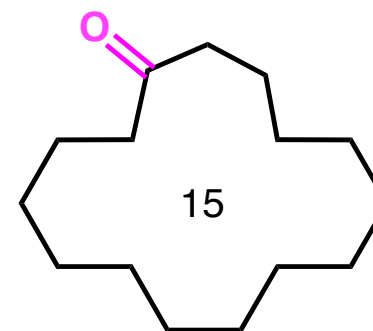
Produkte: β -Iminonitrile, die zunächst in Form ihrer konjug. Base (Salz) anfallen (wichtig für Gleichgewichtsverschiebung!) → dabei wird 1 Äq. Base verbraucht! Aufarbeitung durch Ansäuern.

Tierische Moschusstoffe (macrocycl. Ketone)

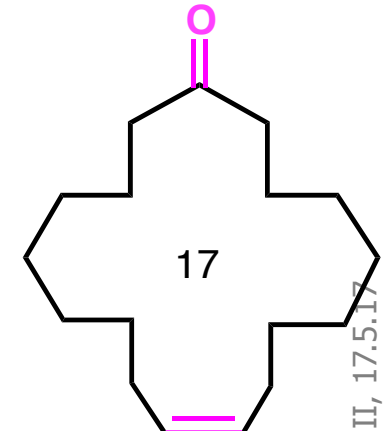
Isolierung & Strukturaufklärung von **Muskon** und **Zibeton** durch *Leopold Ružička*, 1926.



Muskon
(Moschustier)



Cyclopentadecanon
(Louisiana-Moschusratte
= Bisamratte)

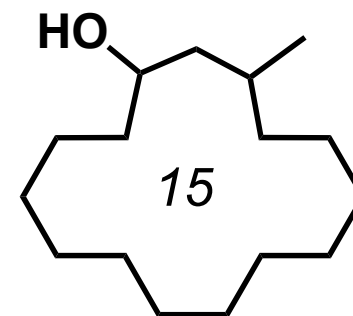
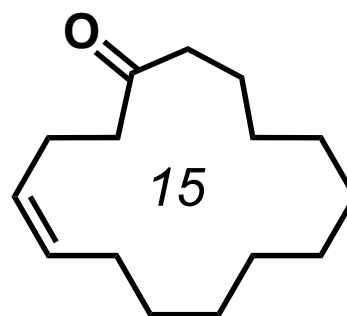
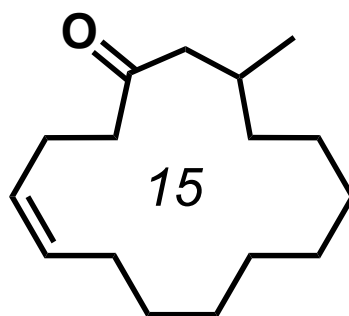
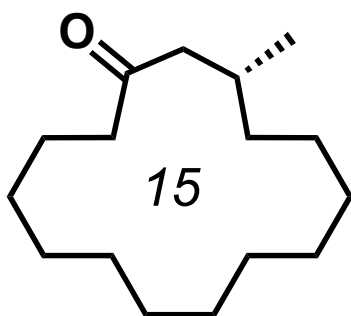


Zibeton
(Zibet-Katze)

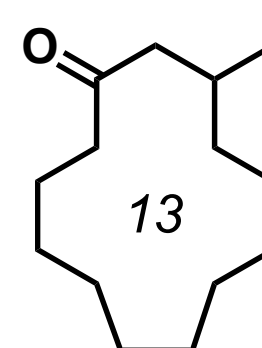
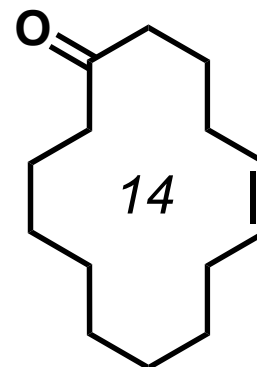
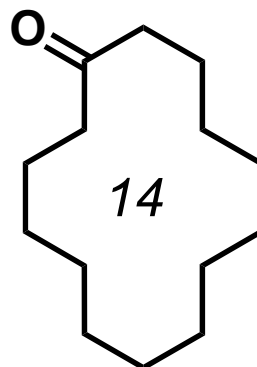


C. Thilgen, OC II, 17.5.17

Tierischer Moschus - Hauptkomponenten

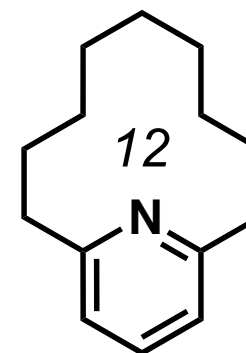
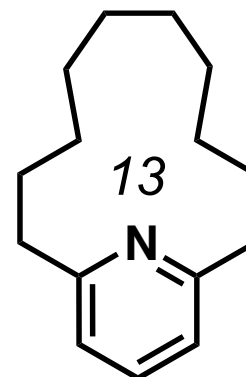
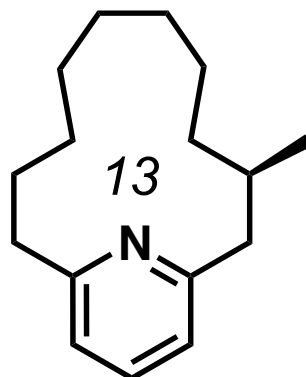


Muscon
Hauptduftstoff von Moschus
Anteil 0,5 bis 2%



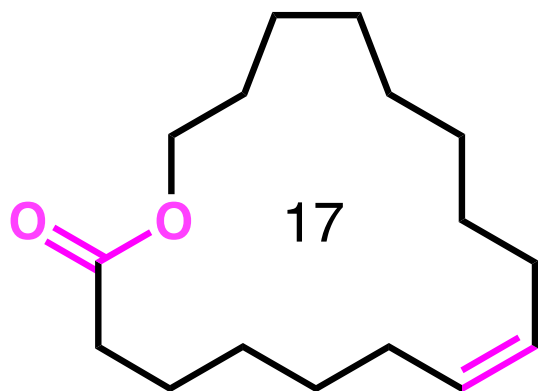
Moschus ist ein Stoffgemisch
aus verschiedenen Verbindungen.

In den 1920er Jahren gelang
es Ružička, die Hauptduft-
komponenten zu charakteri-
sieren:

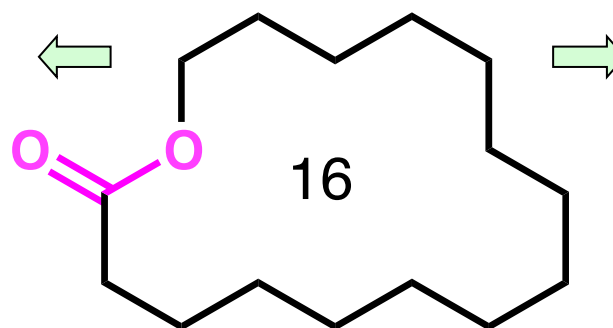


Muscopyridin

Pflanzliche Moschusstoffe (Macrolactone)



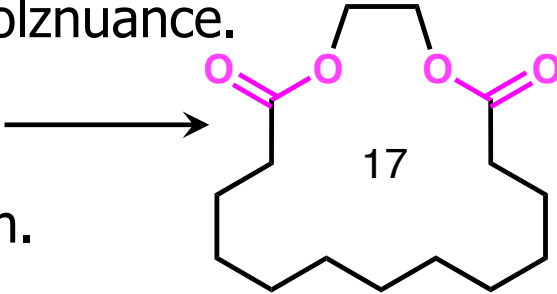
Ambrettolid
Ambretta-Samen



Exaltolid
(Angelika, Engelwurz)



Und die Geruchsbeschreibungen ...

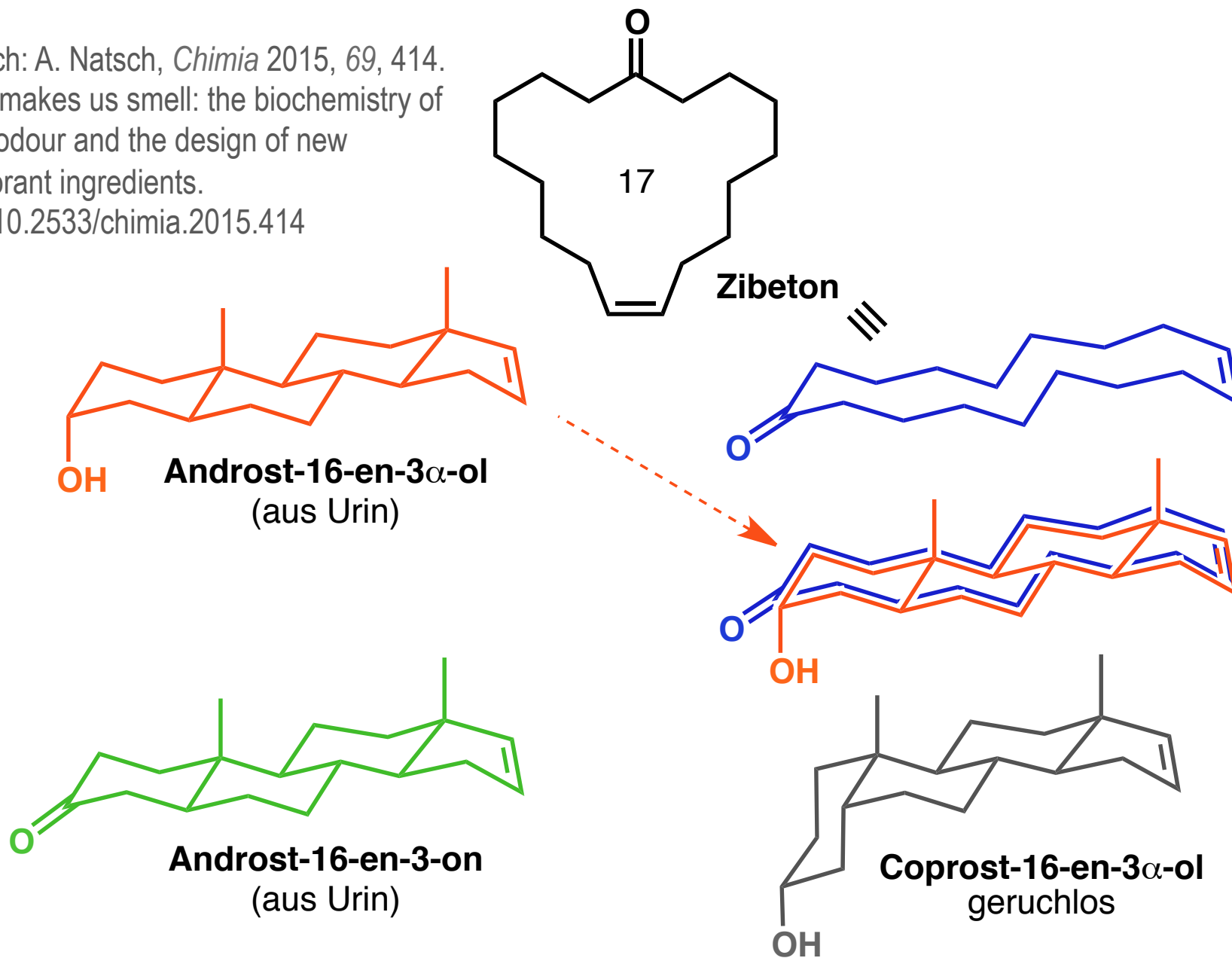
- **Exaltolid**: fein, süss, erogen moschusartig mit naturhaften Nuancen.
- **Angelikawurzelöl**: erdig, leicht moschusartig, pfefferartig mit feiner, grüner, würziger Kopfnote.
- **Ambrettolid**: blumig-moschusartig mit Sandelholznuance.
- **Ethylenbrassylat**: moschusartig, warm-pudrig. 
- **Muskon**: sehr weich, süss, moschusartig, erogen.
- **Moschus-Tinktur**: typisch erogen, trocken, fein-holzsig, animalisch.
- **Zibeton**: mild-süß, animalisch-moschusartig.
- **Zibet Absolue**: sehr stark und intensiv, animalisch, leicht fäkalisch.

C. Thilgen, OC II, 17.5.17

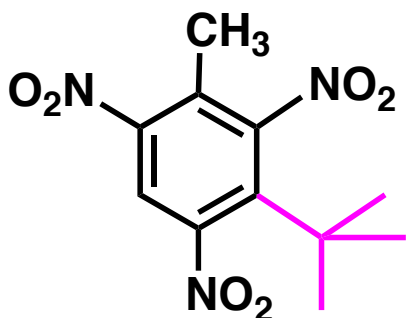
Entwicklung kg-Preis synthet. Exaltolid: 1927 → CHF 100'000; 2000 → CHF 60.

Moschusstoffe und Verwandte

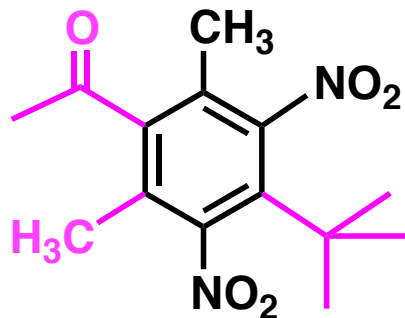
S. auch: A. Natsch, *Chimia* 2015, 69, 414.
 What makes us smell: the biochemistry of
 body odour and the design of new
 deodorant ingredients.
 DOI: 10.2533/chimia.2015.414



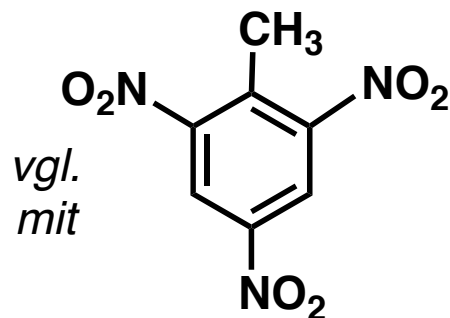
Synthetische Moschusstoffe



"Toluol-Moschus"
("Musk Baur")

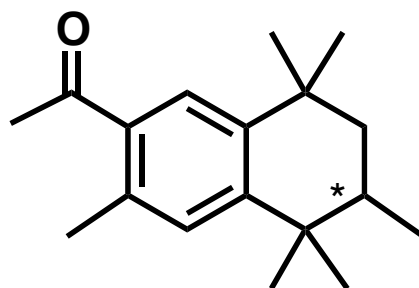


"Moschus-Keton"

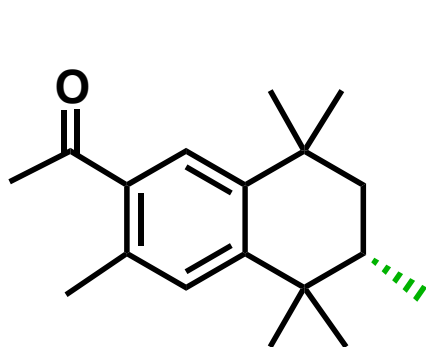


*vgl.
mit*

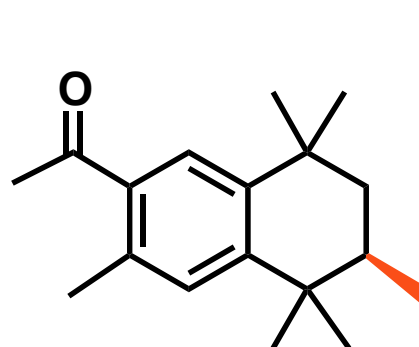
TNT



Fixolid®
(Givaudan)



(**S**): intensiv moschusartig



(**R**): süsslich, aromatisch

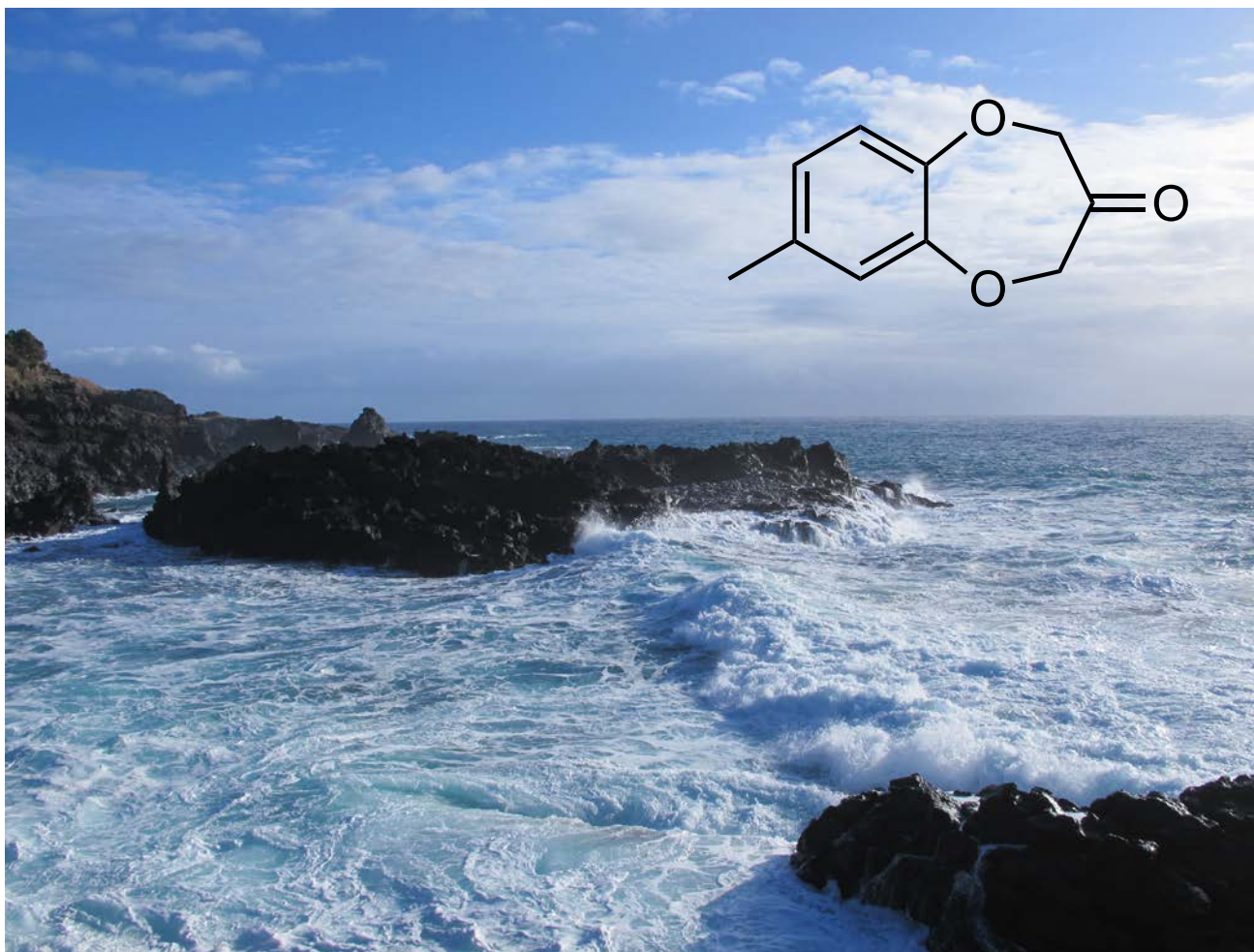
Knacknuss

Wenn man in der Parfümerie den Geruchseindruck der Meeresküste wiedergeben möchte, ist **Calon 1951** das Molekül der Wahl. Es weist die typische marine Note einer Meeresbrise mit floralen Nuancen auf. *Calon* ist strukturell verwandt mit einigen alicyclischen C₁₁-Kohlenwasserstoffen (z. B. Ectocarpen), die von Braunalgen als Pheromone ausgeschieden werden.

Wie würden Sie *Calon 1951* ausgehend von 4-Methylbenzol-1,2-diol und einem Essigsäurederivat herstellen?

P. Kraft, J. A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Fráter, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3106, „Allerlei Trends: die neuesten Entwicklungen in der Riechstoffchemie.“

Meeresküste bei Caloura
Kritzolina (Azoren)



Knacknuss

(-)-Cocain ist ein starkes Stimulans und Arzneimittel. Es findet Anwendung als Rauschdroge mit hohem psychischen Abhängigkeitspotenzial. Chemisch gehört es zu den Tropan-Alkaloiden und ist ein Derivat von Ecgonin.

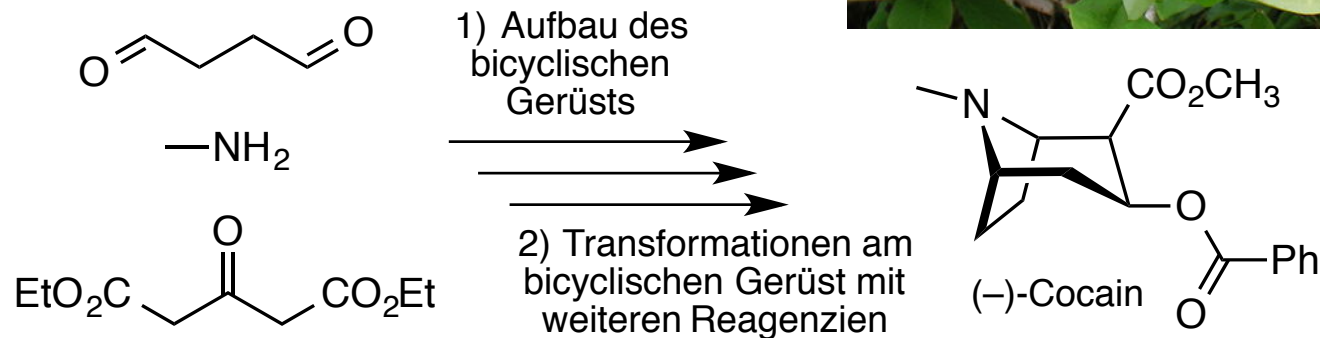
Verwendet wird oft das – im Gegensatz zur wenig wasserlöslichen freien Base – besser lösliche Hydrochlorid.

(de.wikipedia.org/wiki/Kokain)

Wie würden Sie *Cocain* (als Stereoisomerengemisch) ausgehend u.A. von den gezeigten Verbindungen herstellen? Einen Teil der Synthese haben wir bereits in der Vorlesung besprochen.



*Kokapflanze bei La Cumbre
(Kolumbien)
Darina*

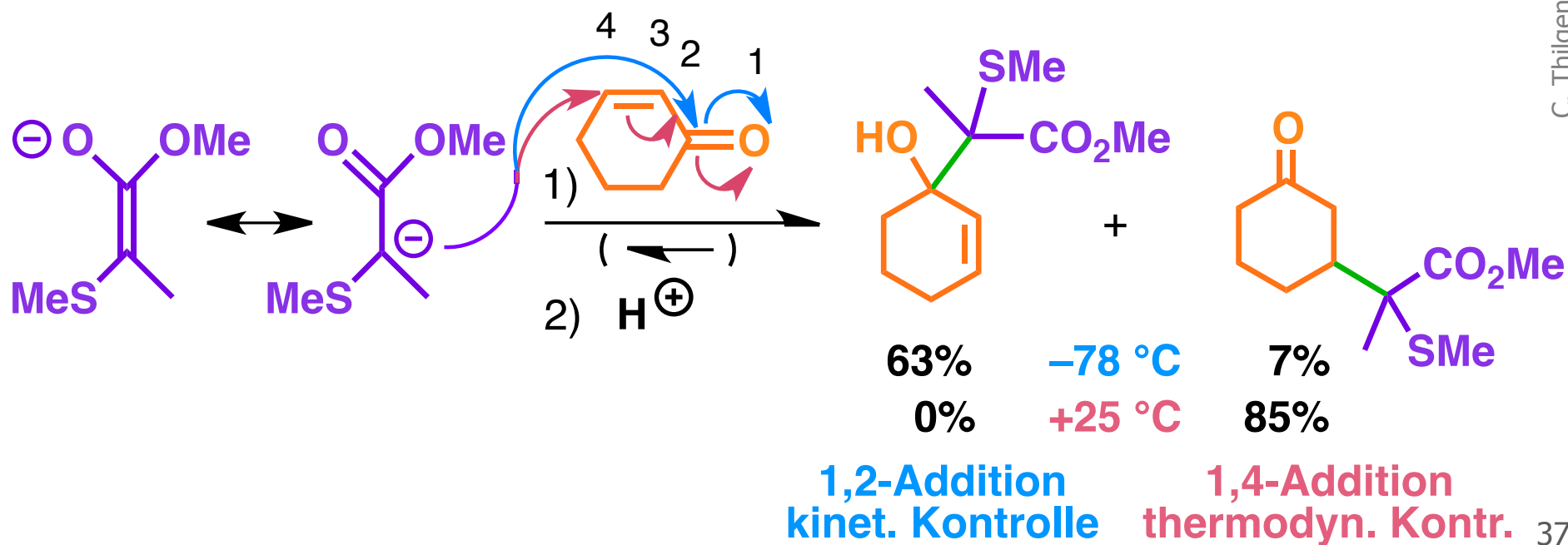


Lernziele

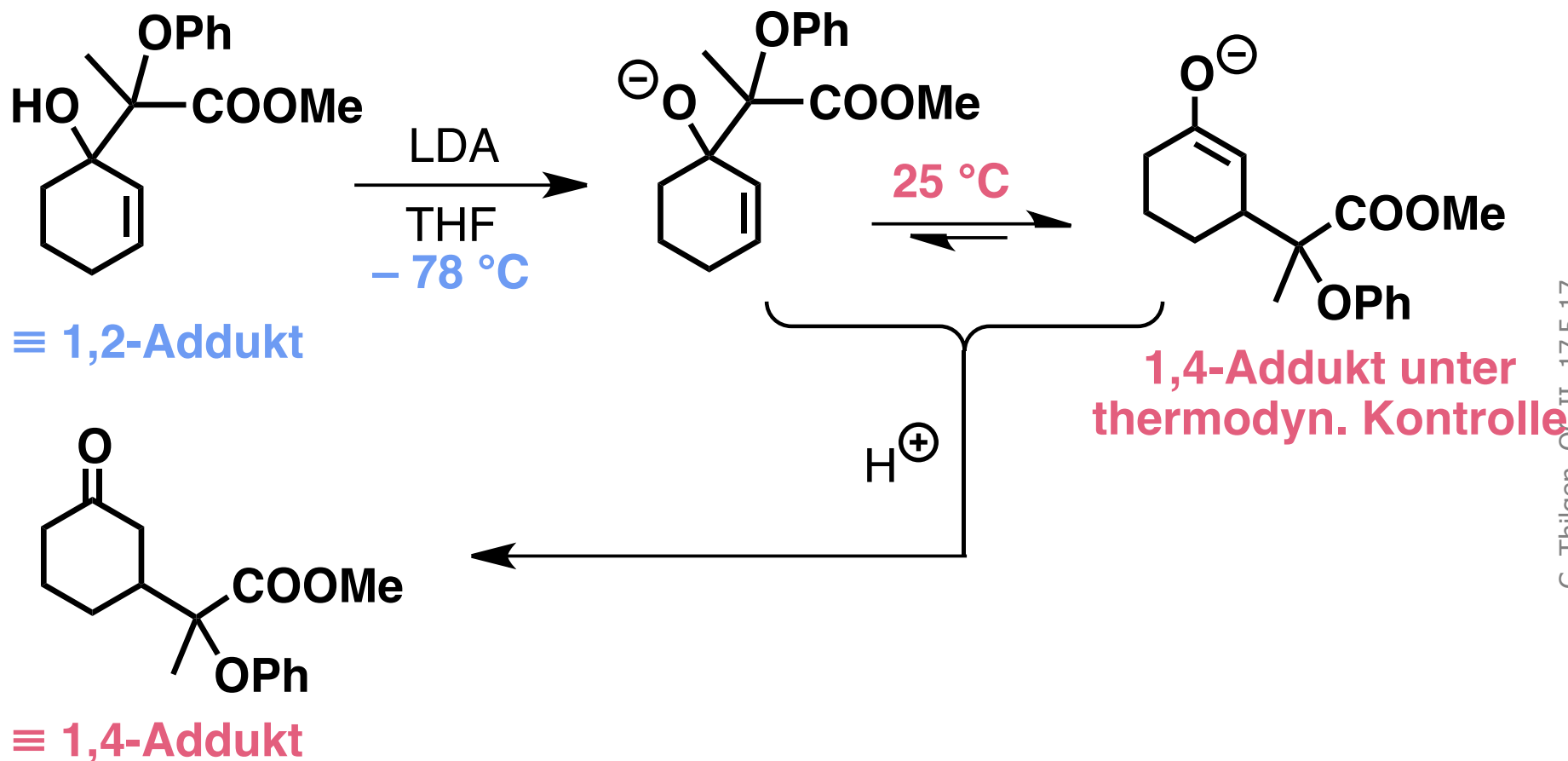
- Aufgrund des **Vinylogie-Prinzips** versteht man leicht, dass das **β -C-Atom von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen** (auch α,β -ungesättigten Nitrilen) **elektrophilen Charakter** hat, und Nukleophile sich an diese Position addieren können (vornehmlich weiche Nu's im HSAB-Sinn).
- Die **Addition von C-Nukleophilen** an das **β -C-Atom von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen (Nitrilen)** bezeichnet man als **Michael-Addition**.
- Eine *Michael*-Addition führt vor Aufarbeitung **zunächst zu einem Enolat** und lässt sich so leicht **mit einer Enolat-Alkylierung** oder einer **Aldol-Kondensation** in einer Eintopfreaktion **kombinieren** (nach Ablauf der *Michael*-Addition gibt man ohne aufzuarbeiten einen neuen Reaktanden hinzu → **Tandem-Prozess**). Auf diese Weise kann man sehr effizient komplexere Molekülerüste unter Knüpfung mehrerer C–C-Bindungen aufbauen. Beispiele:
 - *Michael*-R. + Enolat-Alkylierung
 - *Michael*-R. + intramolek. Aldolkondensation (= **Robinson-Anellierung**) → sehr nützlich beim Aufbau von Steroidgerüsten.

Michael-Addition

- **α,β -ungesättigte Carbonylverb. als Akzeptorkomponenten**
(elektrophiles β -C-Atom \leftrightarrow **Vinylogie-Prinzip!**) \rightarrow oft kommt es zur **β -Addition eines Nukleophils** (1,4-Addition, '*conjugate addition*').
- 1,4-Addition vorzugsweise mit **weichen** Nukleophilen, z.B. Enolaten.
- 1,4-Addition von **C-Nukleophilen** = **Michael-Addition**.
- **1,4-Addukt = thermodynamisch** stabileres Produkt (Vgl. mit 1,2-Addukt); überwiegt unter Gleichgewichtsbedingungen; häufig entsteht zunächst aber **1,2-Addukt** unter **kinetischer** Kontrolle.



Michael-Addition



C. Thilgen, OC II, 17.5.17

1,5-di(C=O)-Beziehung \Rightarrow Michael!
 (für die Synthese von 1,5-Dicarbonylverbindungen
 immer eine Michael-Addition in Betracht ziehen)

Michael-Addition



<http://chem.tufts.edu/arthur-michael.html>

- **Arthur Michael**, 7.8.1853 (Buffalo, NY) - 8.2.1942 (Orlando, FL).
- Schüler von **Robert Bunsen** (Heidelberg), **August Wilhelm von Hofmann** (Berlin), **Adolphe Wurtz** (Paris) und **Dimitri Iwanowitsch Mendelejew** (St. Petersburg).
- Professor am **Tufts College** und an der **Harvard University**.
- **Michael-1,4-Addition**: A. Michael, *J. Prakt. Chem.* 1887, 35, 349.

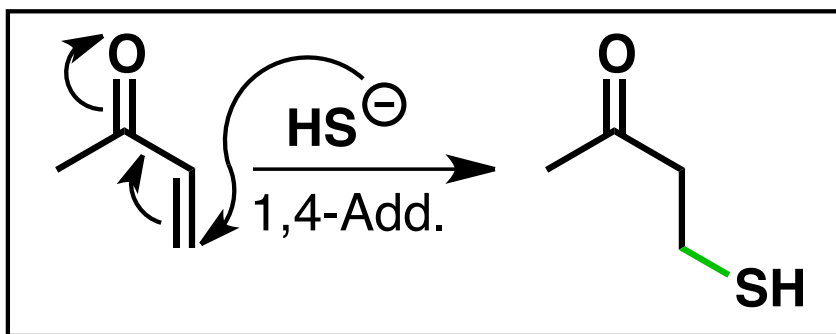
Michael-Addition

Selektivität 1,2- vs. 1,4-Addition: gibt es eine Faustregel?

→ **HSAB-Prinzip:**

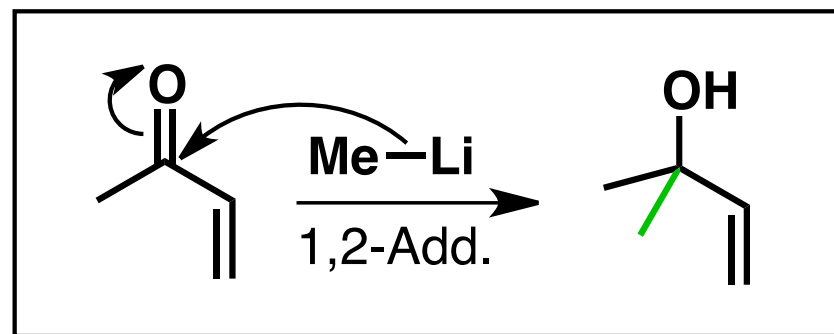
- **C=C weich** → weiche Nukleophile neigen zur **1,4-Addition**:
z.B. Enolate, **Cuprate** $[\text{Me}_2\text{CuLi}]$, HS^- , RNH_2 , CN^- , OH^- [Ausnahme, da OH^- eher hart ist]).
- Cupratherstellung: $2 \text{ MeLi} + \text{CuI} \rightarrow \text{Me}_2\text{CuLi} + \text{LiI}$ (*Gilman*).
- **C=O hart** → harte Nukleophile neigen zur **1,2-Addition** (z.B. **RLi**).
- *Grignard*-Verbindungen RMgX (mittlere Härte) liefern oft ein Gemisch aus 1,2- und 1,4-Addition.

C. Thilgen, OC II, 17.5.17



weich-weich

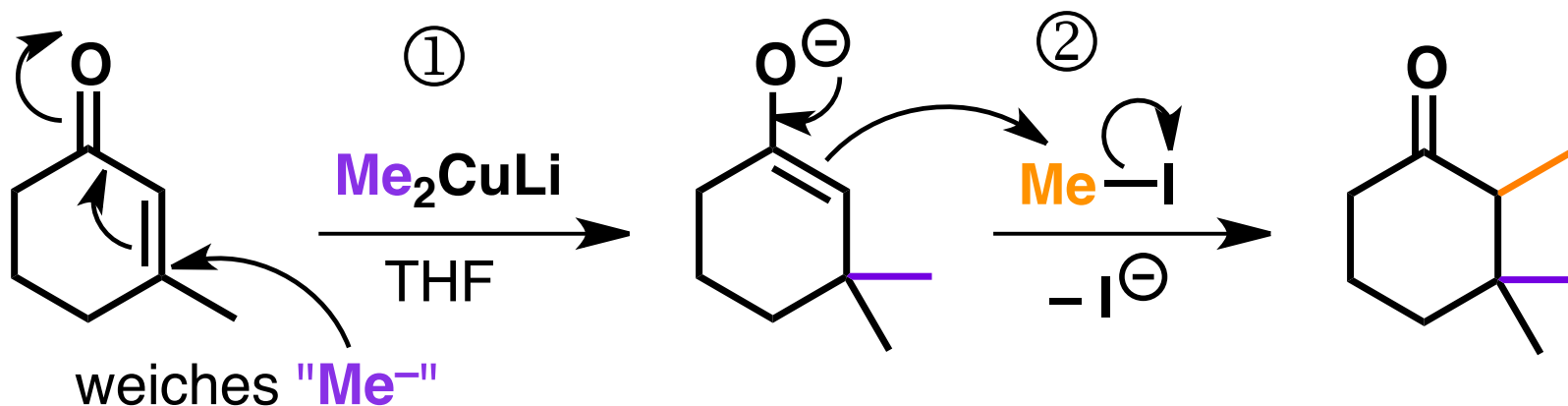
vs.



hart-hart

Tandem-Reaktion: *Michael*-Addition + anschl. Alkylierung

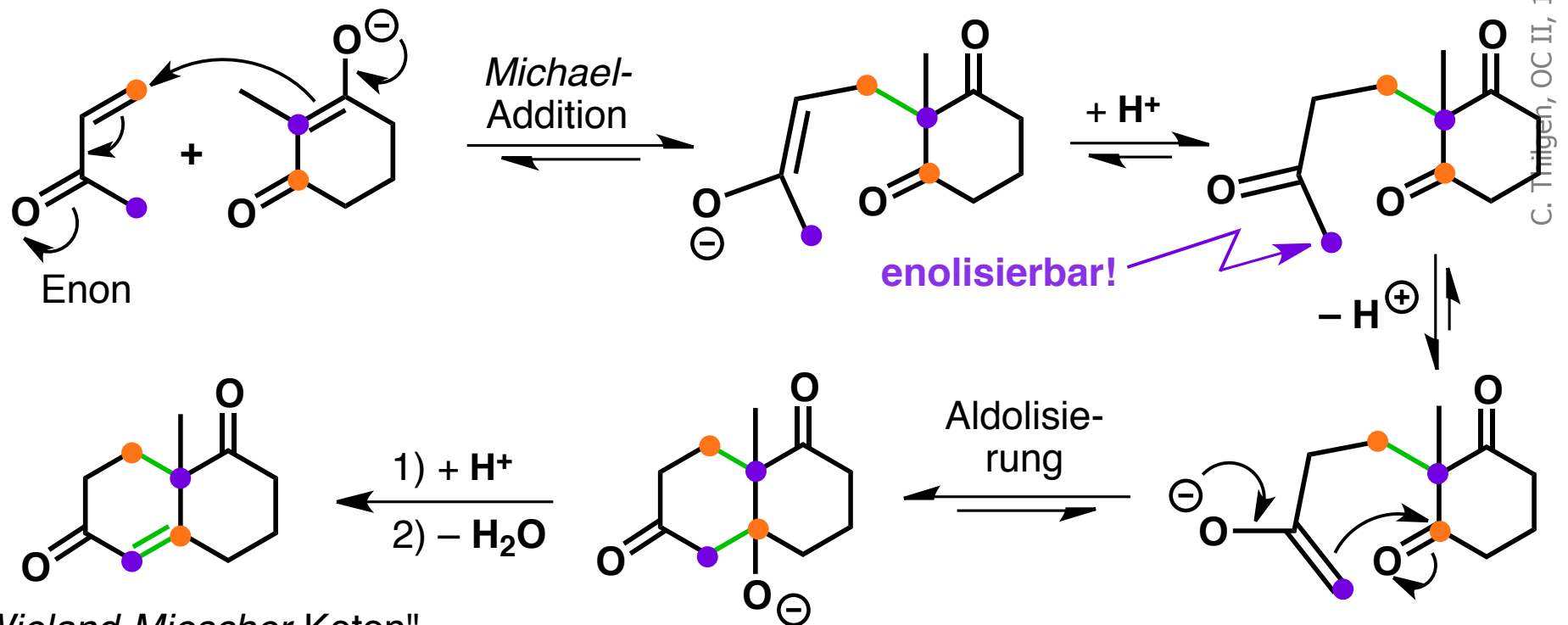
1. *Michael*-Addition eines weichen Nukleophils an die C=C-Bindung einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung;
2. Abfangen des dabei primär gebildeten Enolats mit einem Elektrophil.
 - Häufig eingesetzte Kombination:
 - ① Addition eines *Gilman*-Cuprats (R_2CuLi);
 - ② Abfangen des Enolats mit einem Alkylhalogenid/-tosylat.
 - Summarisch: vicinale Dialkylierung der C=C-Einheit eines Enons.



N.b. Um ein regioisomerenreines Produkt zu erhalten, muss das primär gebildete Enolat bei unsymmetrischen Molekülen kinetisch stabil sein $\rightarrow T \approx -78\text{ }^\circ\text{C}$!

Robinson-Anellierung

- Kann ein **Enon** auf der gesättigten Seite der C=O-Gr. enolisieren, dann folgt auf die *Michael*-Addition oft eine intramolekulare gekreuzte Aldolreaktion bzw. -kondensation (**Tandem-Michael-Aldol-Reaktion**).
- Gesamtsequenz = **Robinson-Anellierung**.
- Bedeutung für den Aufbau **anellierter 6-Ring-Systeme**, z.B. von **Terpenen** und von **Steroiden**.



"Wieland-Miescher-Keton"

Robinson-Anellierung



Nobelpreis 1947

“For his investigations on plant products of biological importance, especially the alkaloids”

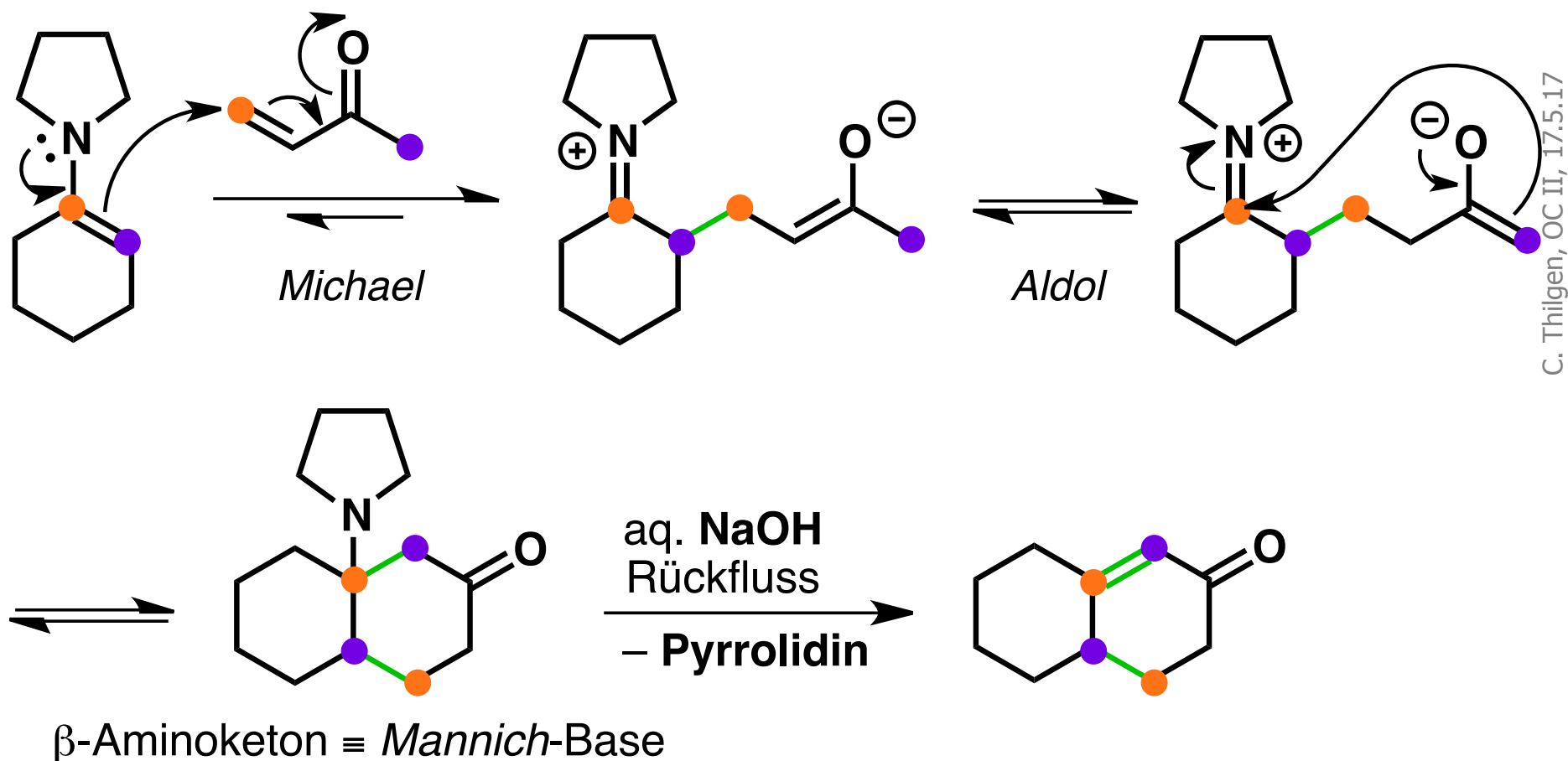
http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1947/

Wissenschaftliche Stationen: **Sidney** (1912) - **Liverpool** (1915) - **St Andrews** (1921) - **Manchester** (1922) - **University of London** (1928) - **Oxford** (1930-1955).

- **Sir Robert Robinson**, 13.9.1886 (Bufford/Chesterfield) - 8.2.1975
- Doktorarbeit bei **W. H. Perkin** in Manchester.
- Wichtige Beiträge zur Strukturaufklärung von **Morphin**, **Strychnin** und anderer Alkaloide.
- **Robinson-Anellierung**: W. S. Rapson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285; E. C. du Feu, F. J. McQuillin, *J. Chem. Soc.* **1937**, 53.

Robinson-Anellierung mit Enaminen

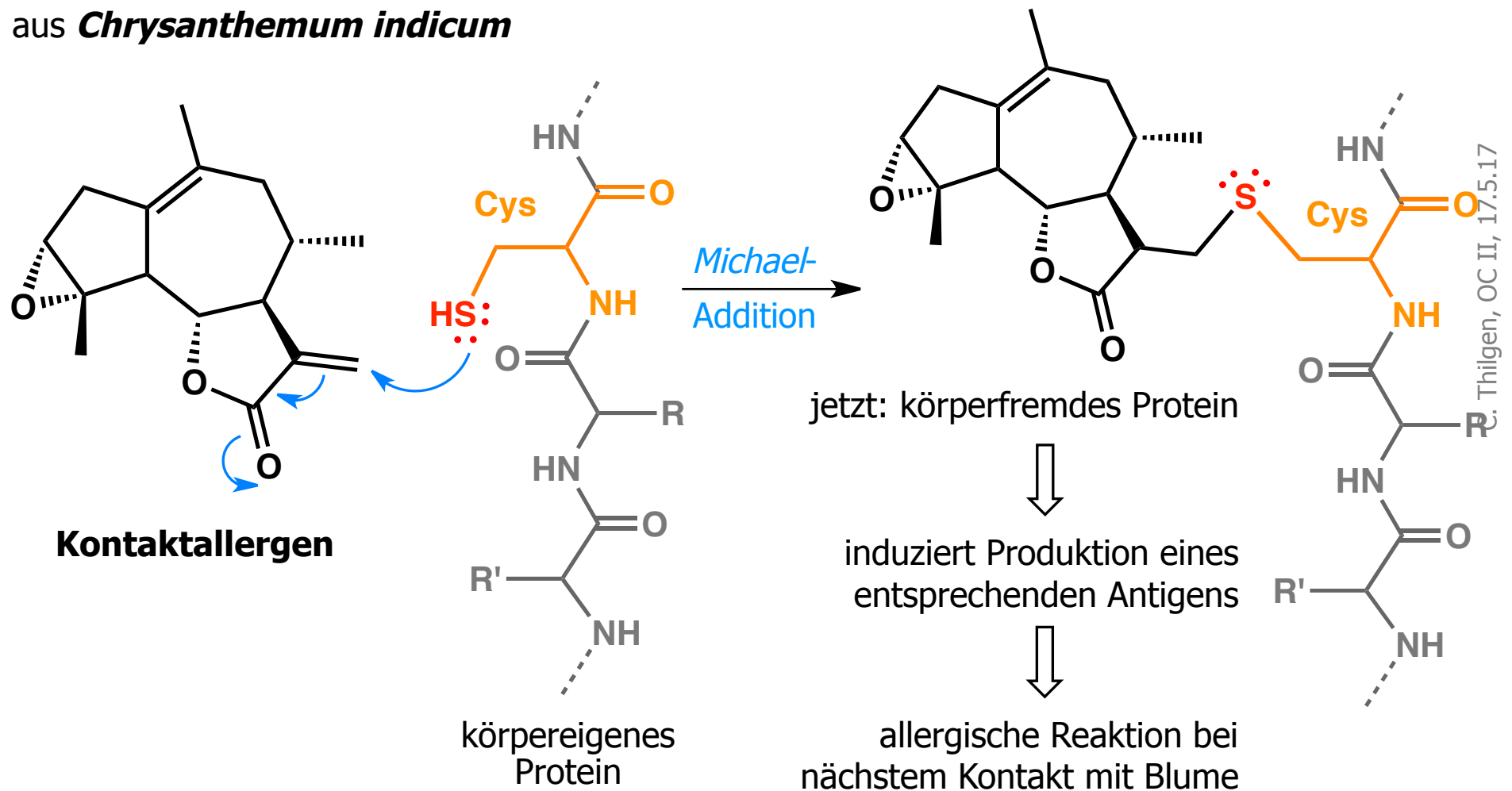
Anstelle von Enolaten können bei der *Robinson-Anellierung* [wie generell bei Aldolreaktionen!] **auch Enamine** als **Donor-Komponenten** eingesetzt werden.



Chrysanthemen-Allergie als Folge einer *Michael-Addition*

Arteglasin A

aus *Chrysanthemum indicum*



Knacknuss

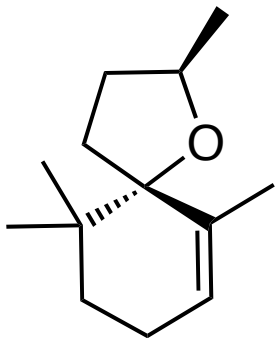


Gelbe Passionsfrüchte
Fibonacci

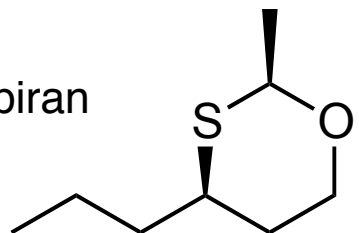
Johannisbeer-Duft (Cassis) gilt in der Parfümerie als eine der anspruchsvollsten und elegantesten fruchtigen Kopfnoten. Der typische Cassis-Duft einer Reihe von Naturstoffen scheint auf (+)-(2*R*,5*S*)-**Theaspiran** zu beruhen. In Parfums wird ferner (+)-(2*S*,4*R*)-**Oxan** eingesetzt, das erstmals aus der gelben Passionsfrucht isoliert wurde und zusammen mit einem Theaspiran-Isomer hochkonzentriert in *Le monde est beau* (Kenzo, 1997) von Daniela Andrier vorkommt und auch Maurice Roucels *DKNY Be Delicious* (Donna Karan, 2004) eine markante Note verleiht.

H. Mouhib, W. Stahl, M. Lüthy, M. Büchel, P. Kraft, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5691.

Wie würden Sie
Oxan als Stereo-
isomerengemisch
ausgehend von
(*E*)-Hex-2-enal
herstellen?



(+)-(2*R*,5*S*)-Theaspiran



(+)-(2*S*,4*R*)-Oxan



Schwarze Johannisbeeren 3268zauber 46

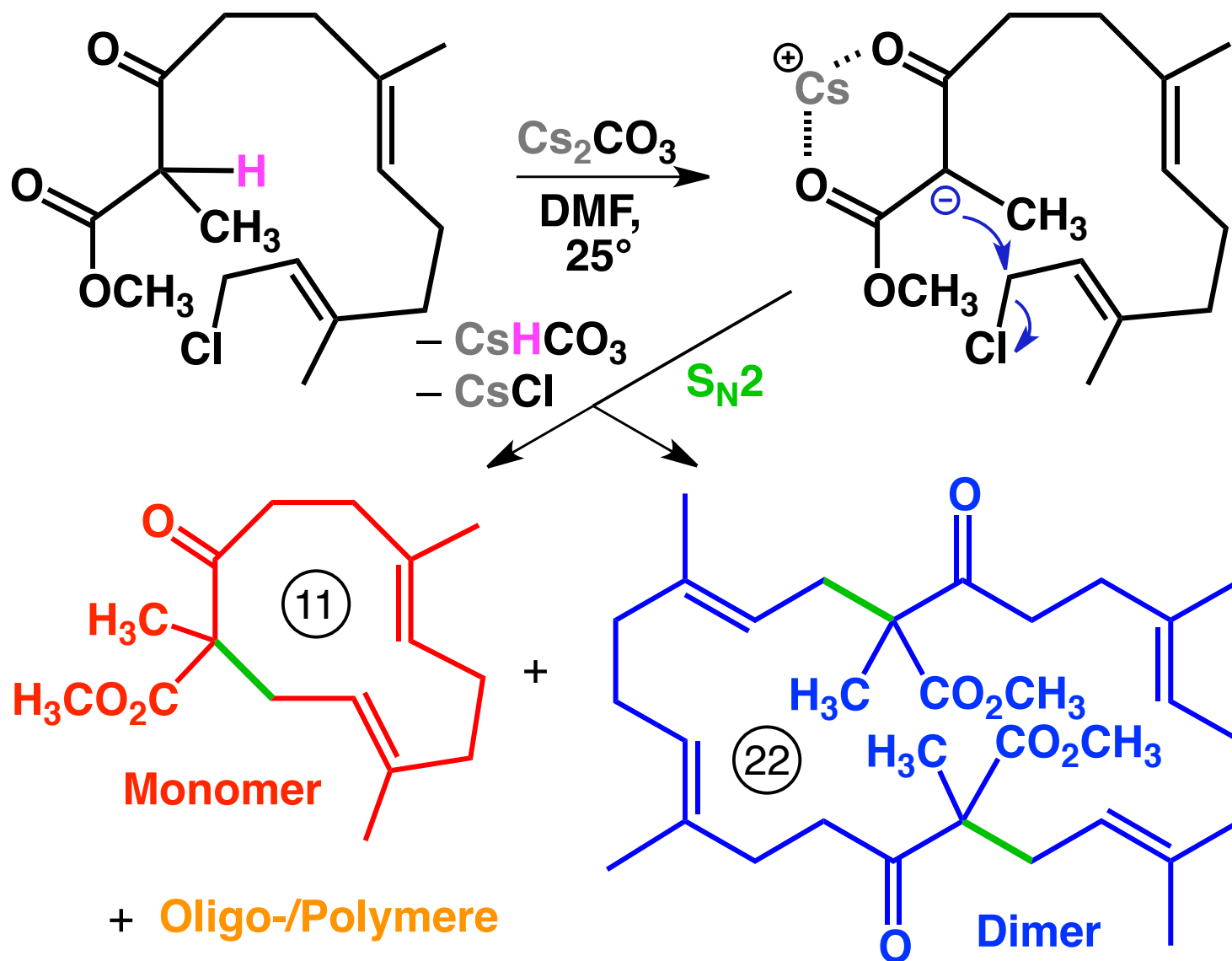
Ankündigung: Praktikum *Organische Chemie I* (HS 2017)

- Für nähere Informationen s. <http://www.diederich.chem.ethz.ch/teach/ocp1/index.html> (insbesondere Punkt „**Anmeldung**“).
- Die elektronische Einschreibung (*via* myStudies) muss **spätestens 10 Tage vor Semesterbeginn** [= Freitagabend der vorletzten Semesterferienwoche] erfolgt sein; danach lässt das System keine Einschreibung mehr zu.
- Die in der zentralen Verwaltung des Laboratoriums für Organische Chemie nach dem Zufallsprinzip erfolgende Block-Einteilung (Mo/Di bzw. Do/Fr) kann erst am Tag der Vorbesprechung bekanntgegeben werden.
- Falls Ihnen die Teilnahme an einem der beiden Blöcke aus zwingenden Gründen nicht möglich ist, richten Sie bitte möglichst früh in den Sommerferien ein **bescheinigtes** Gesuch an CT mit der Bitte, in den anderen Block eingeteilt zu werden.
S. dazu <http://www.diederich.chem.ethz.ch/teach/ocp1/anmeldung.html>

Anhang (NP)

Ruggli-Zieglersches Verdünnungsprinzip

Bsp.: S_N2 -Cyclisierung bei hoher Verdünnung des Reaktanten



Ruggli-Zieglersches Verdünnungsprinzip:

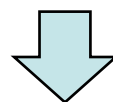
Je verdünnter die Reaktionslösung, umso höher die Ausbeute an [Mono]cyclus !

Verdünnung steuerbar durch

LM-Volumen, Reaktandenzugabegeschwindigkeit

Daten zur vorhergehenden Folie:

LM-Vol. [ml]	Konz. [ml/l]	Zugabe- dauer [h]	Ausbeuten Mono- : Di- [%]	Verhältnis Mono- : Di-
120	34	0.3	43 : 36	1.2
140	93	7	53 : 10	5.3
230	109	18	55 : 9	6.1
800	42	240	80 : <1	>95



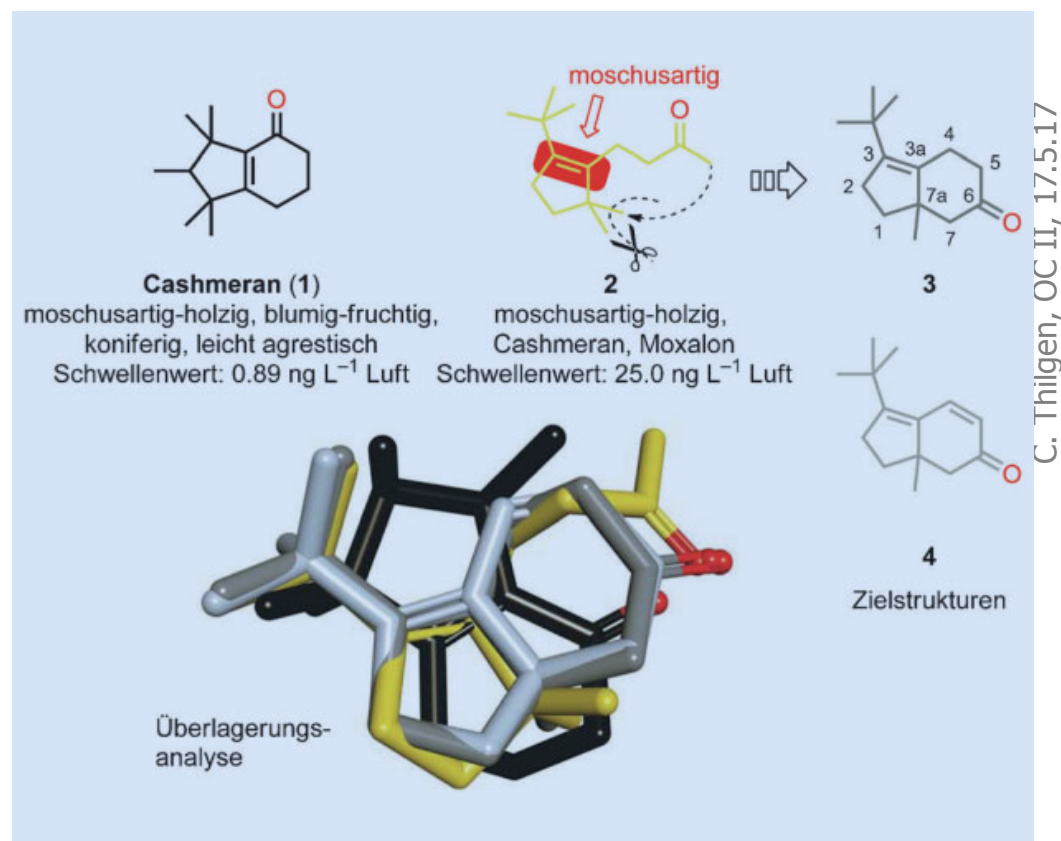
Rest:
Polymere

Begehrter Duftstoff aus der Retorte

Der synthetische Riechstoff **Cashmeran** ist eine angesagte Zutat für Parfüms. Bislang fehlte es an Alternativen mit vergleichbarem Duftprofil. Ein erfolgreiches Parfüm ist immer eine Komposition aus mehreren Duftstoffen. Gerne verwenden die Parfümeure dabei die synthetische Verbindung *Cashmeran* (**1**), ein ungesättigtes bicyclisches Keton, das Moschusduft mit koniferig-holzigen Aspekten verbindet.

Einige Parfüms enthalten bis zu 25 % davon. Um neue Kreationen auf den Markt zu bringen, ist die Industrie stets auf der Suche nach neuen Duftstoffen. Jedoch waren bis vor kurzem nahezu keine weiteren Verbindungen mit einem Duftprofil ähnlich dem Cashmeran und einer ausreichenden Aktivität bekannt. Die Gruppen um Benjamin List vom MPI in Mülheim und Philip Kraft von der Givaudan haben nun neue Cashmeran-ähnliche Duftstoffe hergestellt und dabei auch Einblicke in die strukturellen Voraussetzungen für den begehrten Dufteindruck erhalten:

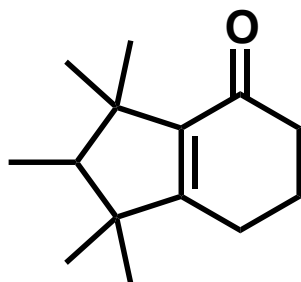
I. Felker et al., *Angew. Chem.* **2015**
doi: 10.1002/ange.201409591



Durch eine Überlagerungsanalyse der kürzlich gefundenen Leitstruktur (**2**, gelb) auf Cashmeran (schwarz) wurden die Strukturen **3** und **4** (grau) als Zielstrukturen identifiziert.

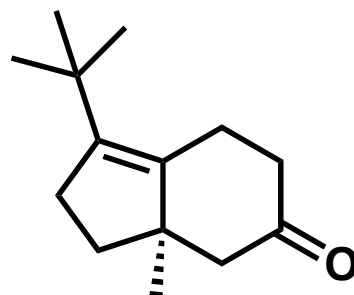
Begehrter Duftstoff aus der Retorte

Die geruchlichen
Eigenschaften der
enantiomerenreinen
Zielverbindungen



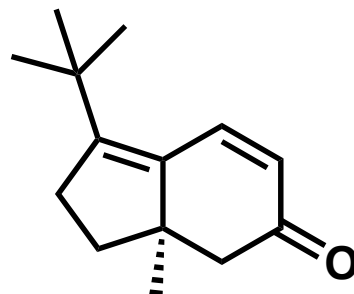
Cashmeran

moschusartig-holzig, blumig-
fruchtig, coniferig, leicht agrestisch
Schwellenwert: 0.89 ng/L Luft



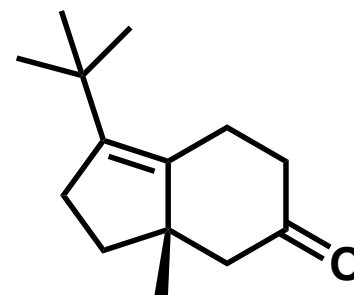
(R)-1

dunkel, holzig, agrestisch,
fruchtig in Richtung
Cashmeran, Himbeere, Iris
Schwellenwert: 5.95 ng/L Luft



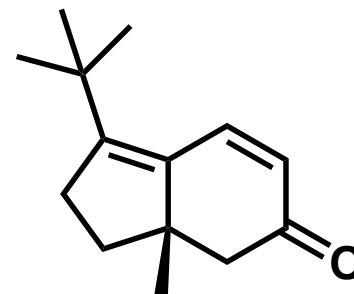
(R)-2

holzig-moschusartig nach
Cashmeran, Methylionon
Schwellenwert: 15.1 ng/L Luft



(S)-1

dunkel, holzig, agrestisch,
leicht rauchig, Vetiver, Oudh,
leicht blumig, rosig
Schwellenwert: 10.6 ng/L Luft



(S)-2

holzig, trocken, agrestisch,
coniferig, leicht fruchtig,
leicht animalisch
Schwellenwert: 37.9 ng/L Luft

C. Thilgen, OC II, 17.5.17

Leopold Ružička

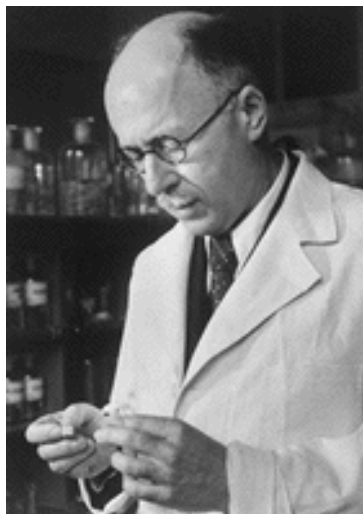


Foto mit V. Prelog →
[Nobelpreis 1975](#) für
dessen Arbeiten zur
Stereochemie orga-
nischer Moleküle
und Reaktionen
[Preis zusammen mit
J. C. Cornforth].

C. Thilgen, OC II, 17.5.17

- Leopold Ružička wurde am 13.9.1887 in [Vukovar \(Kroatien\)](#) geboren. 1906-1910 studierte er an der Technischen Hochschule in Karlsruhe Chemie und war von 1912-1916 Assistent an der ETH Zürich (Doktorat bei Staudinger). Anschliessend arbeitete er für die chemische Industrie (Haarmann & Reimer, Holzminden) und war PD, seit 1923 Titularprofessor an der ETH. 1927 wurde er als Professor für organische Chemie an die Universität Utrecht berufen. 1929 kehrte er als Nachfolger von Richard Kuhn als Professor an die ETH Zürich zurück, wo er bis zu seiner Emeritierung 1957 blieb. Er trug massgeblich zum Aufschwung der Firma *Firmenich* in Genf bei. [1939 wurden seine Arbeiten auf dem Gebiet der Polymethylene und höheren Terpenverbindungen mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.](#) (http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1939/)
- Die ETH verleiht jährlich den [Ružička-Preis](#), der von der chemischen Industrie gestiftet worden ist, an in der Schweiz arbeitende junge Chemiker.
- Ružička machte sich auch einen Namen als [Kunstsammler](#): er schenkte dem Kunsthaus Zürich eine Reihe von Gemälden niederländischer Meister und rief eine Ružička-Stiftung ins Leben, die das Ziel verfolgte, diese Sammlung im Kunsthaus zu ergänzen.

<http://www.ethistory.ethz.ch/besichtigungen/touren/vitrinen/konjunkturkurven/vitrine61>