

# Organische Chemie II

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

2. Semester, FS 2017

Prof. Dr. Carlo Thilgen

## Amine, Alkohole und Thiole



## Oxidationen und Reduktionen

C. Thilgen, OC II, 11.4.17

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.

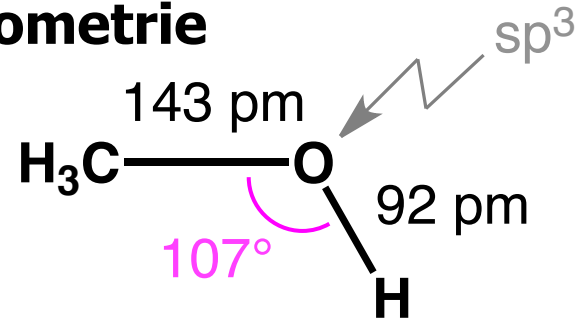
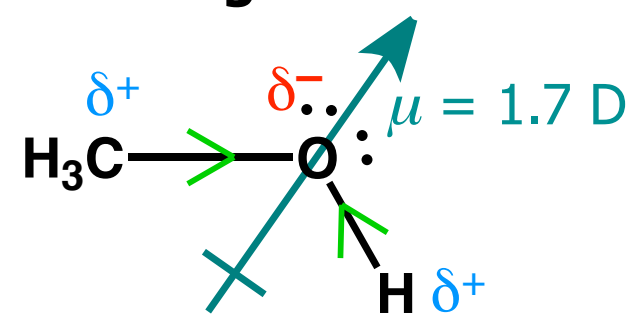
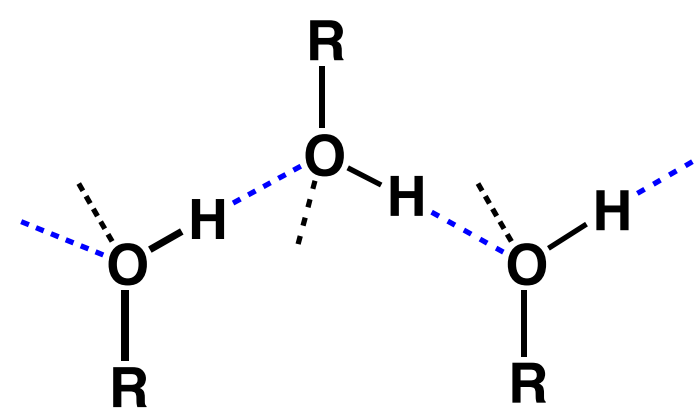
© Carlo Thilgen, ETH Zürich.

# Lernziele

- **Alkohole** und **Amine**, in geringerem Mass auch **Thiole**, sind ubiquitäre Verbindungen und in der Natur von grosser Bedeutung. Wir befassen uns deshalb mit einigen
  - ihrer **physikalischen Eigenschaften**
  - **Darstellungsmethoden** aus unserem bisherigen Syntheserepertoire.
- Wir benutzen diesen Kontext, um aus dem grossen und variationsreichen Gebiet der **Reduktionen** und **Oxidationen** zwei mustergültige und breit anwendbare Reaktionen näher anzuschauen:
  - die **Reduktion** durch „**Hydrid (H<sup>-</sup>)**“-Übertragung mit den **komplexen Metallhydriden LiAlH<sub>4</sub>** und **NaBH<sub>4</sub>** ( $\text{C=O} \rightarrow \text{CH-OH}$ ) und ihrem biochemischen Analogon, dem **Coenzym NAD(P)H**;
  - die **Oxidation** mit **Cr(VI)-Salzen** ( $\text{CH-OH} \rightarrow \text{C=O}$ ).
- Eine reiche Redoxchemie haben auch die **Thiole**  $\text{R-SH}$  ( $\rightarrow$  **Sulfonsäuren**  $\text{R-SO}_3\text{H}$ ) und die **Sulfide**  $\text{R}_2\text{S}$  ( $\rightarrow$  **Sulfoxide**  $\text{R}_2\text{SO}$   $\rightarrow$  **Sulfone**  $\text{R}_2\text{SO}_2$ ).
- Biologisch bedeutsam ist die milde Oxidat. von Thiolen  $\text{R-SH}$  zu **Disulfiden**  $\text{R-S-S-R}$  („**Disulfidbrücken**“  $\rightarrow$  Fixierung der 3D-Struktur von Peptiden).

# Alkohole: polare protische Verbindungen

$\Delta EN(C/O)$  und  $\Delta EN(O/H)$  → polare protische Verbindungen; O guter  $\pi$ -Donor.

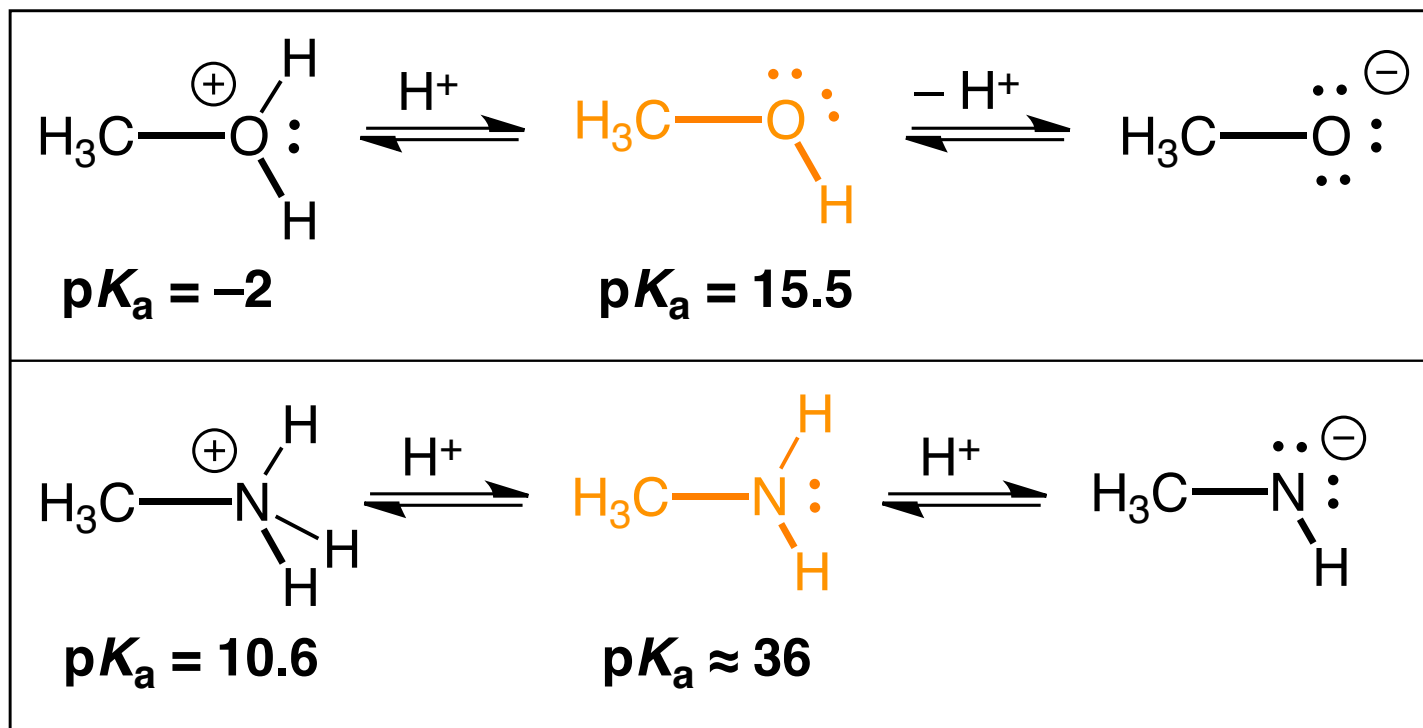
<p><b>Geometrie</b></p> 	<p><b>Polarisierung</b></p> 
<p><b>H-Brücken</b></p> 	<p><b>Siedepunkte</b> der Konstitutionsisomere <math>C_2H_6O</math> weit auseinander trotz gleicher Molekülmasse → unterschiedl. intermolekulare WW !</p> <p>Ethanol  <math>CH_3-CH_2-OH</math>: <math>78^\circ</math></p> <p>Dimethylether  <math>CH_3-O-CH_3</math>: <math>-24^\circ</math></p>

N- und S-Analoga vergleichbar, aber  $\Delta EN$  nicht so gross.

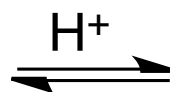
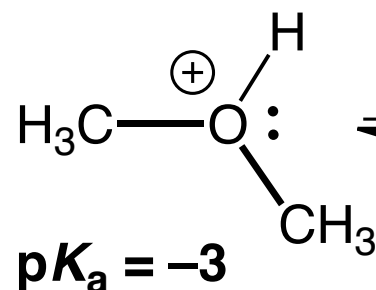
# Säure/Base-Verhalten: Alkohole und Amine

Alkohole  
sowie  
1° und 2°  
Amine sind  
**amphoter** →  
können sowohl  
H<sup>+</sup> aufnehmen  
als auch  
abgeben,  
d.h.

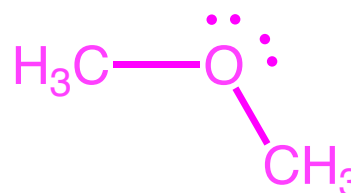
als Brønsted-  
Säure und  
Brønsted-Base  
fungieren.



*Vergl. dagegen Ether:*



nur Base



Ether

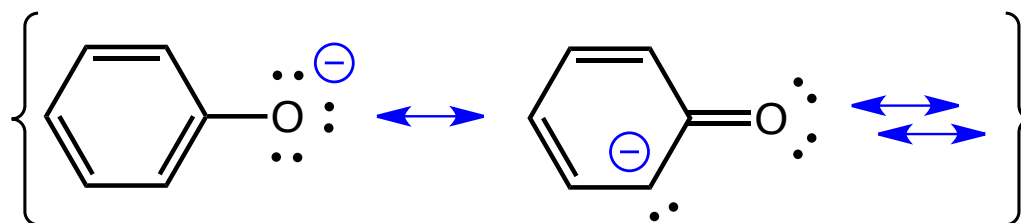
*dito* für  
tertiäre Amine

# Säure/Base-Verhalten: Alkohole vs. Thiole

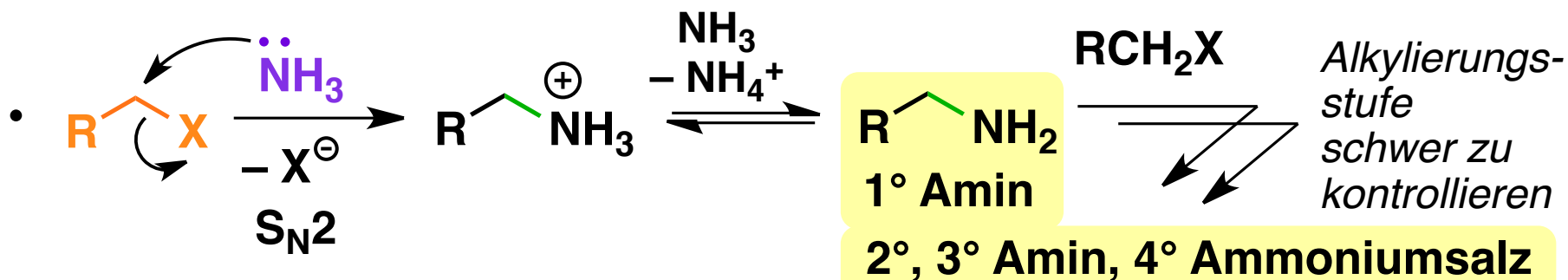
- **Thiole** sind **acidischer** als **Alkohole**  $\Leftarrow$  S–H-Bindung polarisierbarer, länger und schwächer als O–H.
- **Phenole / Thiophenole** sind **acidischer** als die entspr. **Alkanole / Alkanthiole**  $\Leftarrow$  bessere Delokalisierung der (–)-Ladung in der konjugierten Base (Konjug. mit Ar-Ring, s.u. rechts).

R–XH	Name	p <i>K</i> <sub>a</sub>
PhOH	Phenol	10
MeOH	Methanol	15.5
PhSH	Thiophenol	7
MeSH	Methanthiol	10

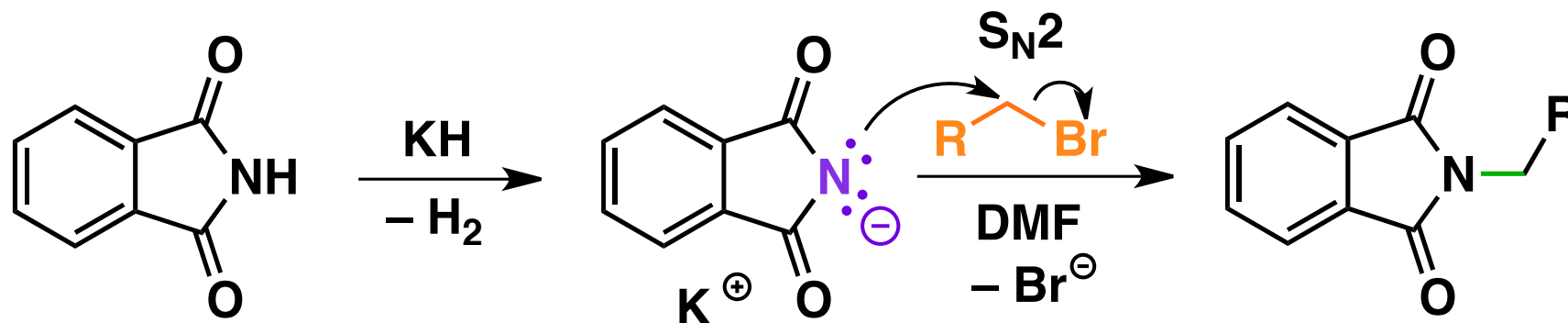
133 pm R <b>S</b> –H 88 kcal/mol	96 pm R <b>O</b> –H 111 kcal/mol
--	--



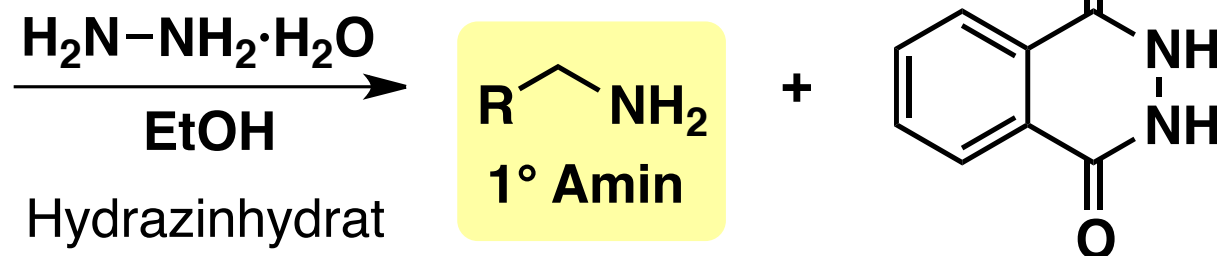
# Amin-Synthesen durch N-Alkylierung (S<sub>N</sub>2)



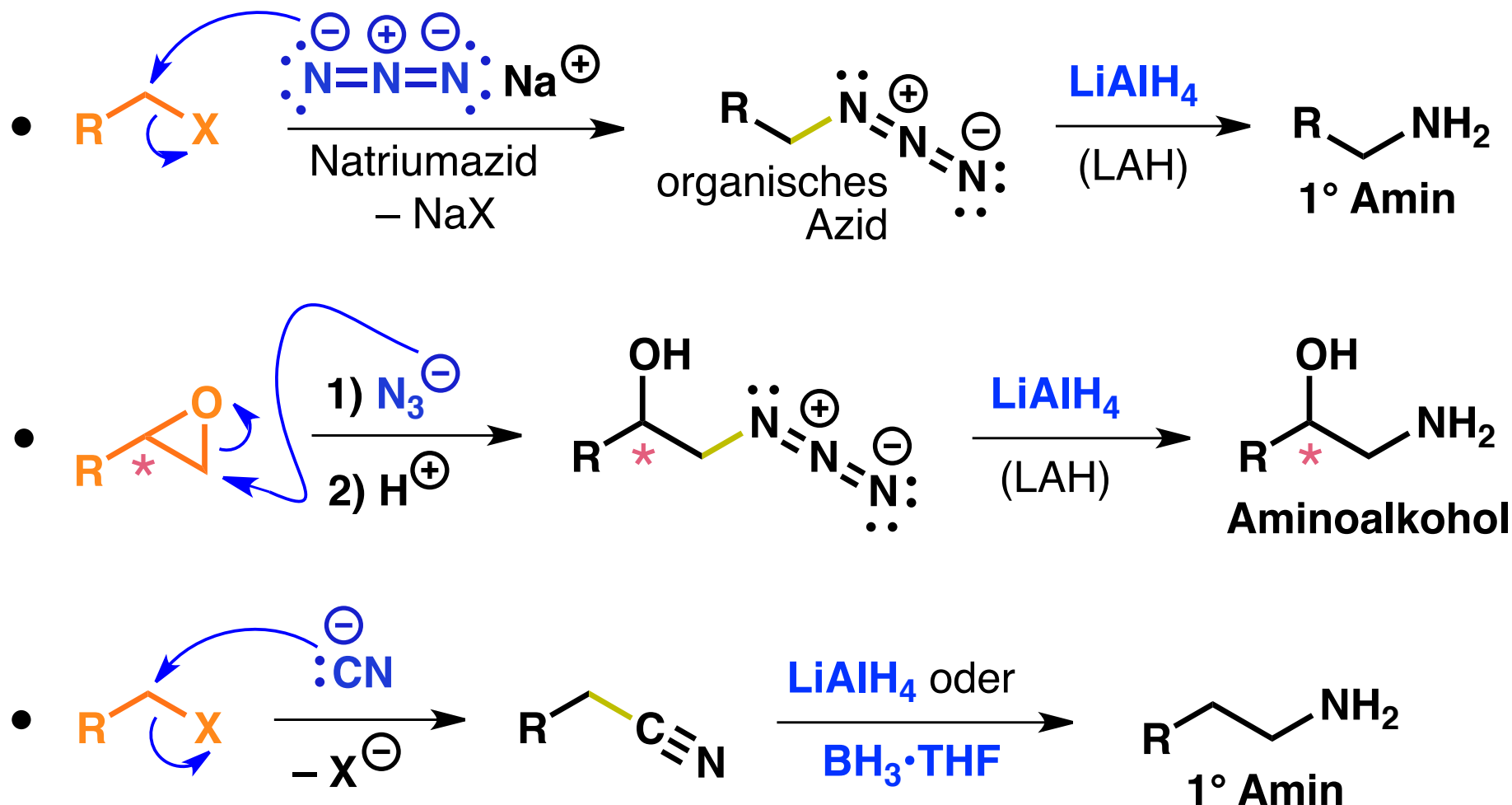
- Gabriel-Synthese** (selektive Herstellung primärer Amine)



Phthalimid,  $\text{pK}_a \approx 10$



## Weitere Amin-Synthesen ( $S_N2$ + Red.)

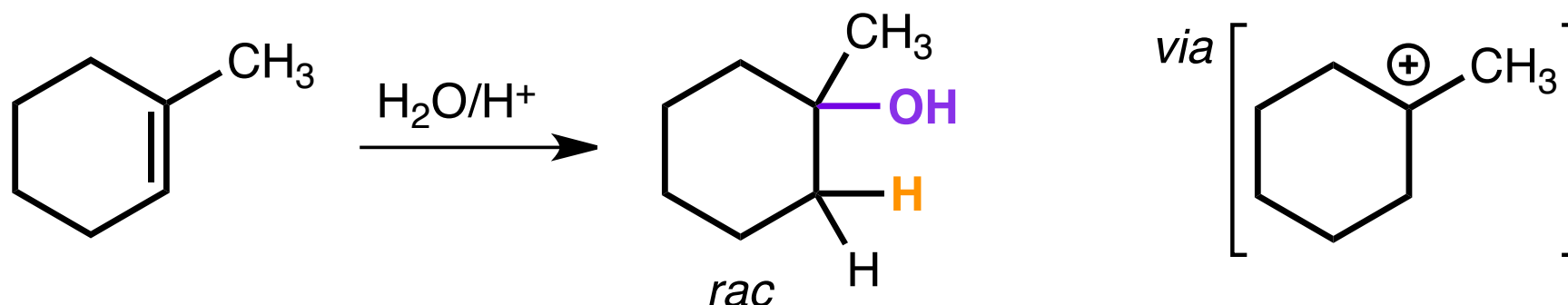


C. Thilgen, OC II, 11.4.17

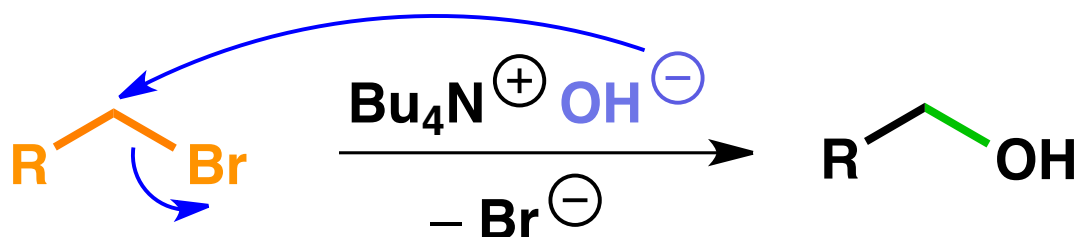
- Verseifung oder **Reduktion von Amiden** [s. "Carbonsäurederivate"]
- **Reduktive Aminierung** ( $\rightarrow$  1° bis 3°; sauber vor allem bei 3°)  
[s. Kap. "Aldehyde & Ketone"]

# Alkohol-Synthesen

- Elektrophile, sauer katalysierte Addition von Wasser an Alkene (Kap. 4.3) nach *Markownikow*. Nur brauchbar für 2° und 3° Alkohole.



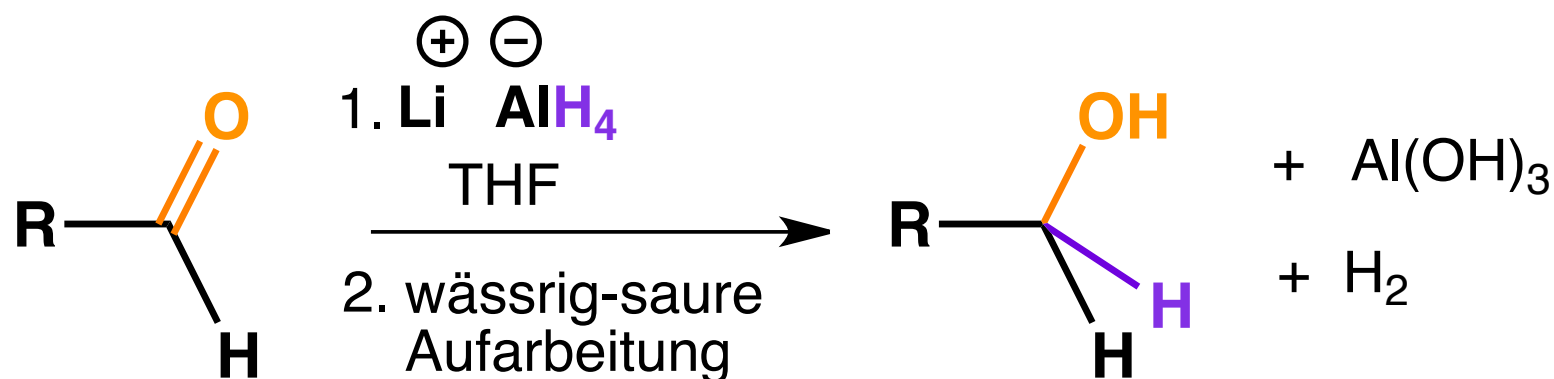
- Nukleophile Substitution ( $S_N2$ ) von Alkylhalogeniden mit  $\text{OH}^-$ : 1° und 2° Alkohole. 3° Alkohole:  $S_N1$ -Reaktion.





# Alkohol-Synthesen

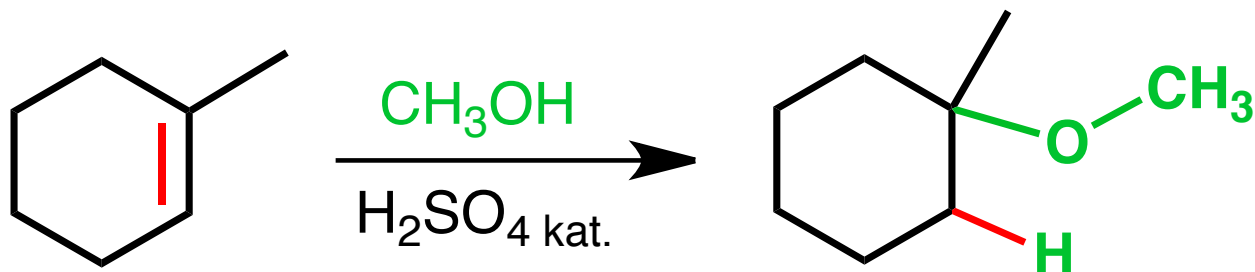
- Reduktion von Aldehyden/Ketonen und von Carbonsäurederivaten.  
Nur zur Herstellung von 1° und 2° Alkoholen.  
Mechanismus: s. weiter unten.



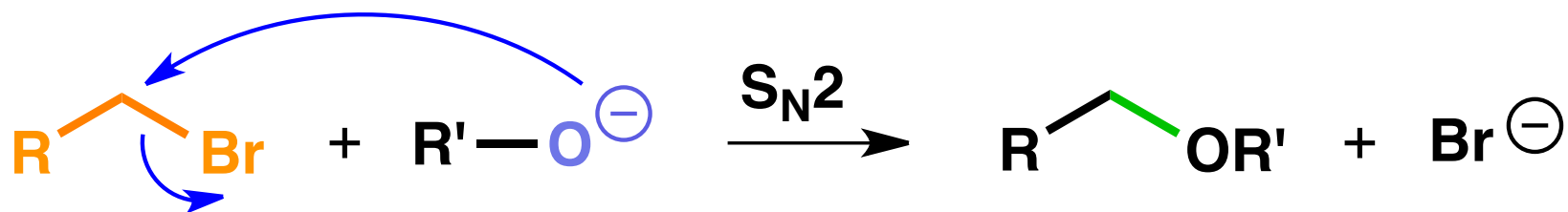
- Nukleophile Addition von *Grignard*- oder Organolithiumverbindungen an Carbonylverbindungen (s. Kap. 8.3). Für alle Typen geeignet.

# Ether-Synthesen

- Säurekatalysierte **elektrophile Addition** von ROH an Alkene nach *Markownikow*.

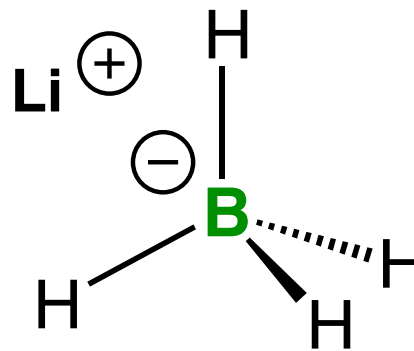
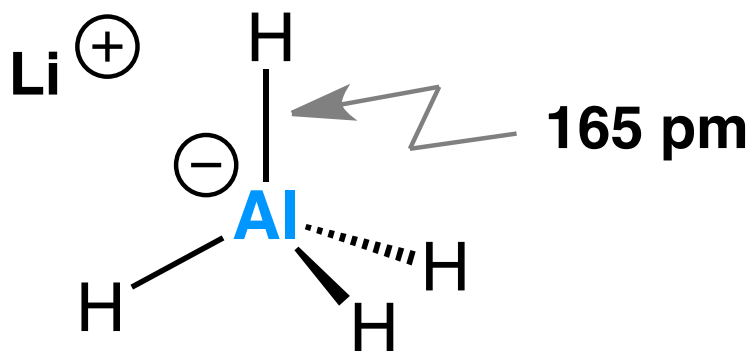


- Nukleophile Substitution von **Alkylhalogeniden, -tosylaten** oder **Dialkylsulfaten** mit **Alkoholaten**: *Williamsonsche Ethersynthese*.



# Reduktionen: Hydrid-Übertragung mit $\text{LiAlH}_4$

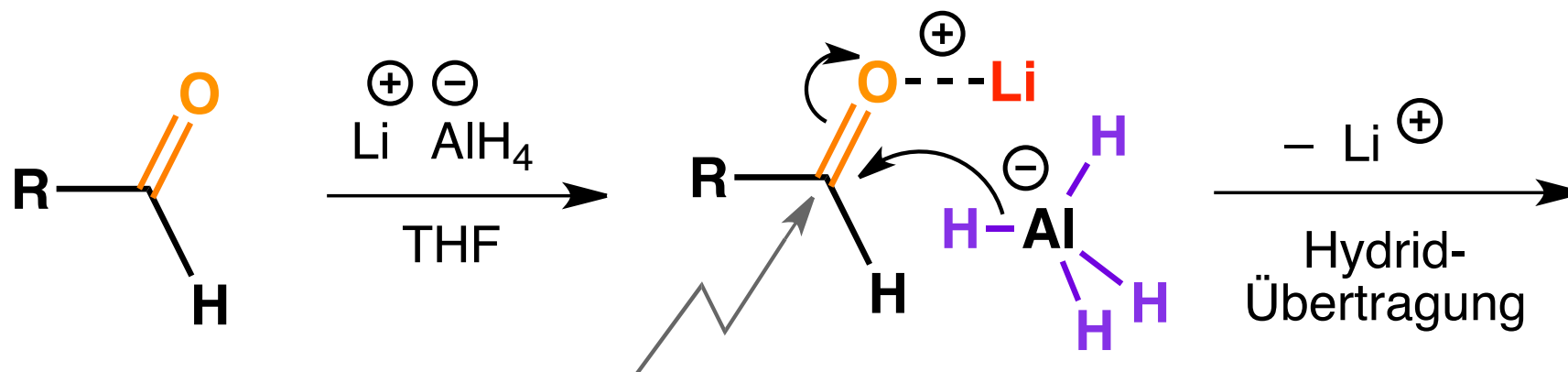
- Komplexe Metallhydride (besonders von **B** und **Al**) → weit verbreitete Reduktionsmittel in der org. Chemie, besonders für C=O-Gruppen.
- Trotz (–)-Formalladung am Halb-/Metall trägt H die effektive (physikalische)  $\delta(-)$ -Ladung ⇒ wird als Hydrid („H<sup>–</sup>“) nukleophil übertragen, z.B. auf  $\delta^+\text{C}=\text{O}^{\delta-}$ -Gr.



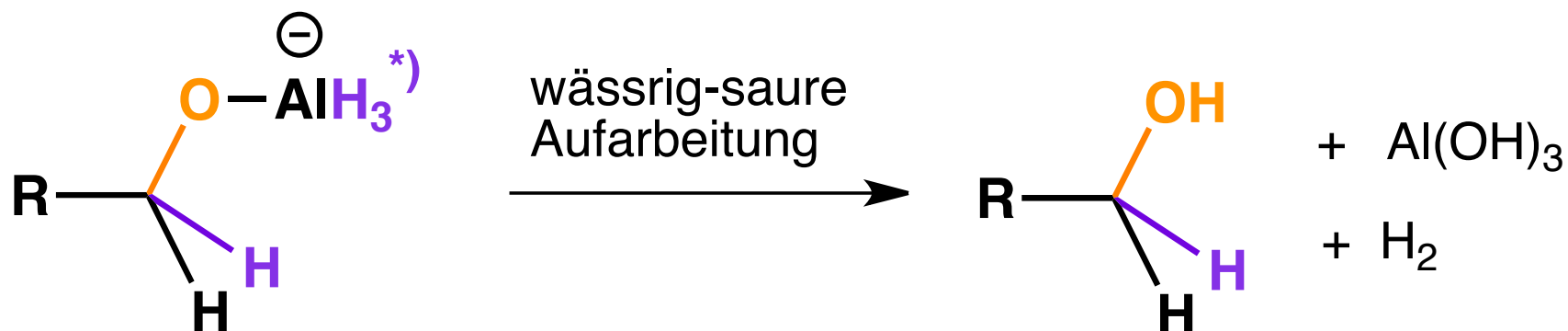
- **$\text{LiAlH}_4$  reagiert** im Ggs. zu  $\text{NaBH}_4$  **heftig mit protischen LM** unter  **$\text{H}_2$ -Entwicklung** → **trockene Ether als LM** verw.!  
Vorsicht beim Aufarbeiten von Ansätzen ! (LAH-Überschuss zunächst mit EtOAc zerstören [keine  $\text{H}_2$ -Entwicklung]).



# Mechanismus der Hydrid-Übertragung



wird durch Komplexierung mit  
*Lewis-Säure*  $\text{Li}^+$  elektrophiler !



\*) 3 verbleibende H-Atome des Reagenzes können ebenfalls als ' $\text{H}^-$ ' auf weitere Substratmoleküle übertragen werden.

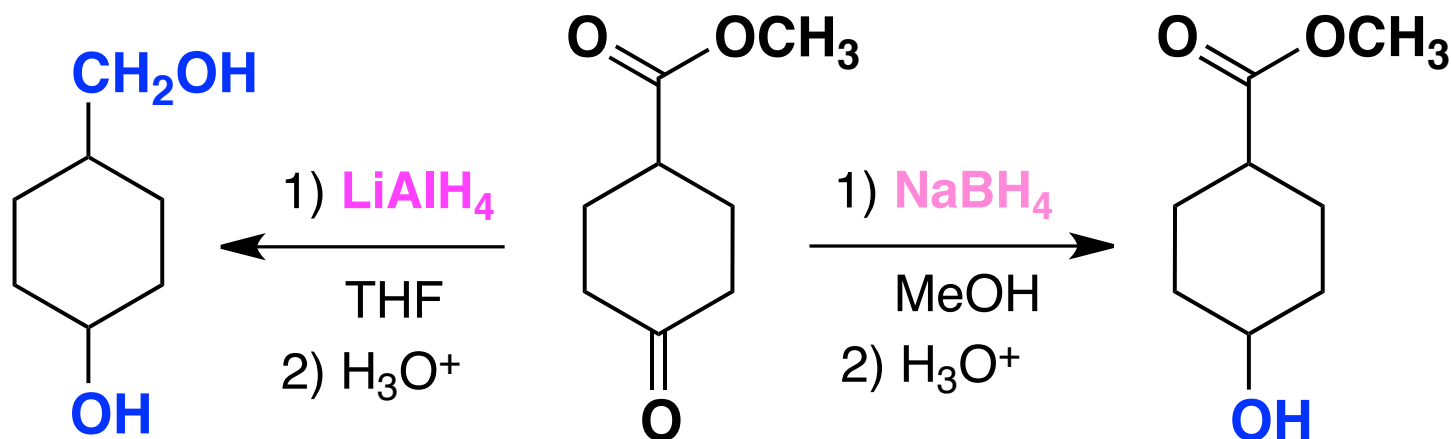
# Reduktionen: Hydrid-Übertragung mit $\text{LiAlH}_4$

- **$\text{LiAlH}_4$**  (Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumalanat, LAH) ist eines der reaktivsten, dafür am wenigsten selektiven Hydride.
- Isolierte DB werden nicht angegriffen !

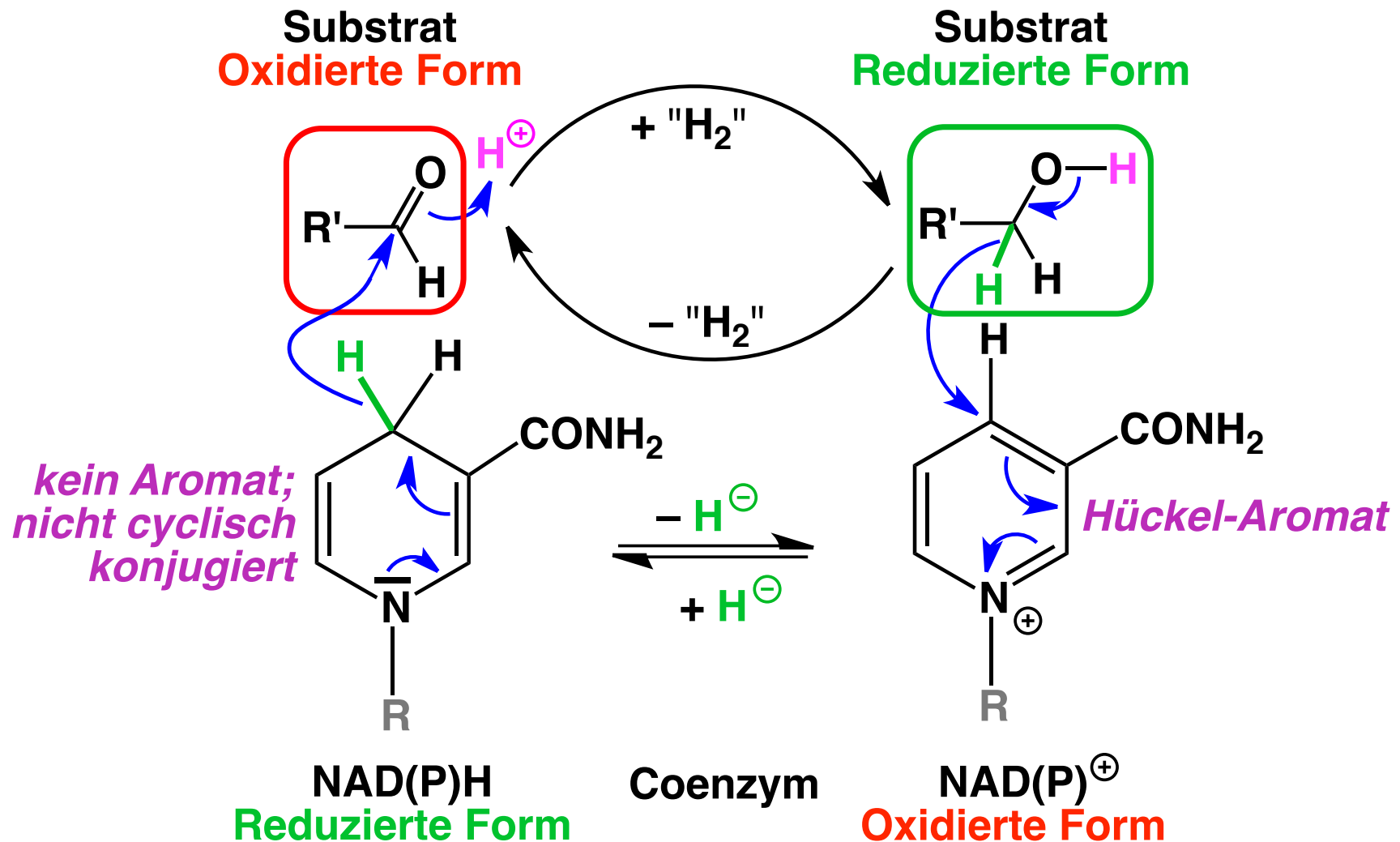
Substrat	Produkt
Keton $\text{RR}'\text{C}=\text{O}$	2° Alkohol $\text{RR}'\text{CH}-\text{OH}$
Aldehyd, Ester, Carbonsäure $\text{RCHO}$ , $\text{RCOOR}'$ , $\text{RCOOH}$	1° Alkohol $\text{RCH}_2-\text{OH}$
Nitroverb., Azid, Nitril $\text{R}-\text{NO}_2$ , $\text{R}-\text{N}_3$ , $\text{R}-\text{CN}$	1° Amin $\text{R}-\text{NH}_2$ ( $\text{R}-\text{CN} \rightarrow \text{R}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ )
Amid $\text{R}-\text{CONR}'\text{R}''$ ( $\text{R}', \text{R}''$ auch H)	Amin $\text{RCH}_2\text{NR}'\text{R}''$
Halogenid $\text{R}-\text{X}$ , Tosylat $\text{R}-\text{OTs}$	Kohlenwasserstoff $\text{R}-\text{H}$

# Reduktionen: Hydrid-Übertragung mit $\text{NaBH}_4$

- Im Prinzip analog zur Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$ .
- $\text{NaBH}_4$  weniger reaktiv, dafür chemoselektiver:
  - Reduktion von **Aldehyden/Ketonen in Ggw. von Estern** (letztere bleiben intakt) !
  - **Protische LM** möglich ( $\text{H}_2\text{O}$ , Alkohole ... im Ggs. zu  $\text{LiAlH}_4$  bildet  $\text{NaBH}_4$  kein  $\text{H}_2$  mit diesen).

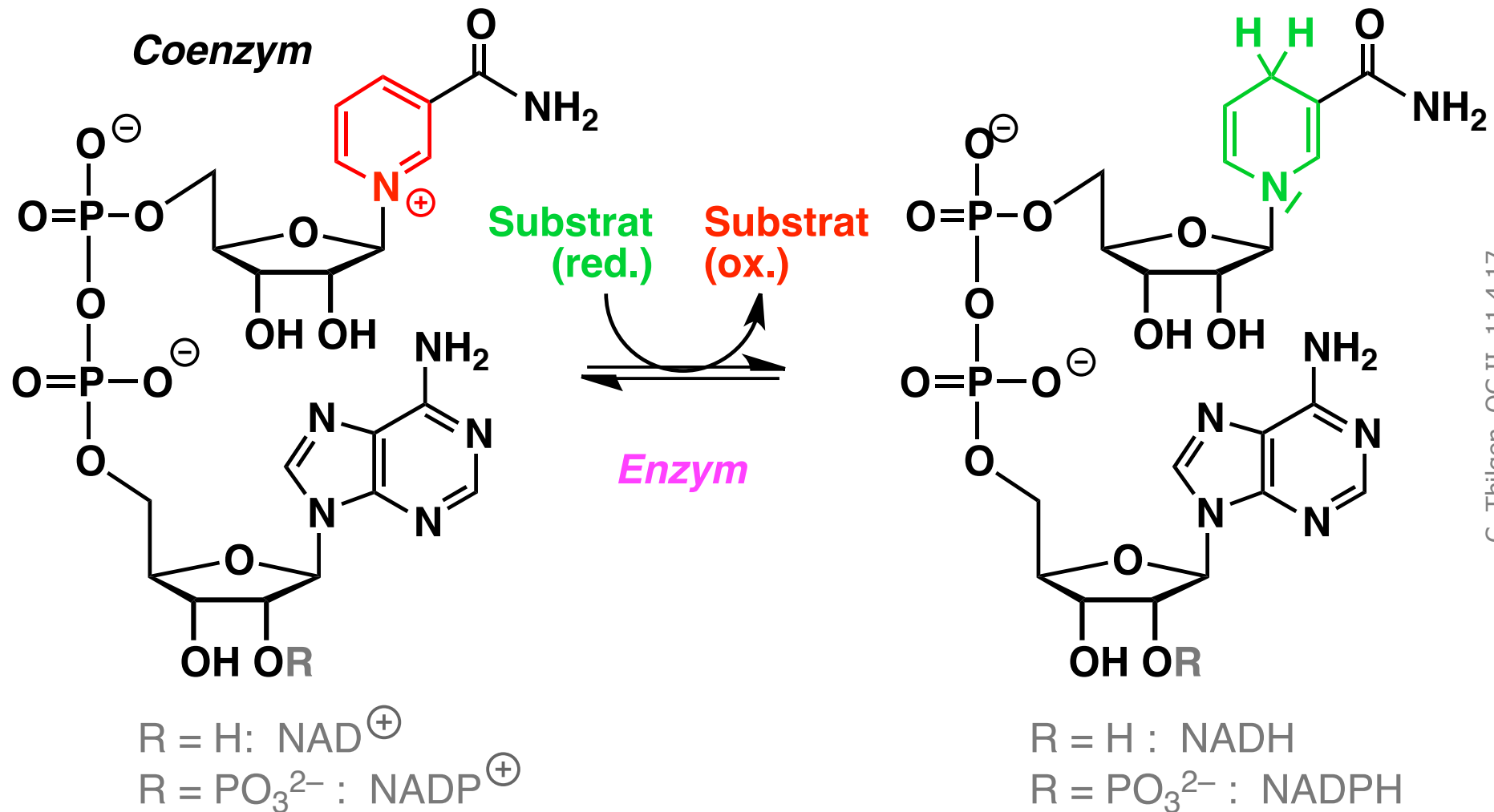


# Biochemische Redox-Reaktionen mit NAD(P)H / NAD(P)<sup>+</sup>



Wichtigstes biologisches Hydrid-übertragendes Redoxsystem

# Biochemische Redox-Reaktionen mit NAD(P)H / NAD(P)<sup>+</sup>

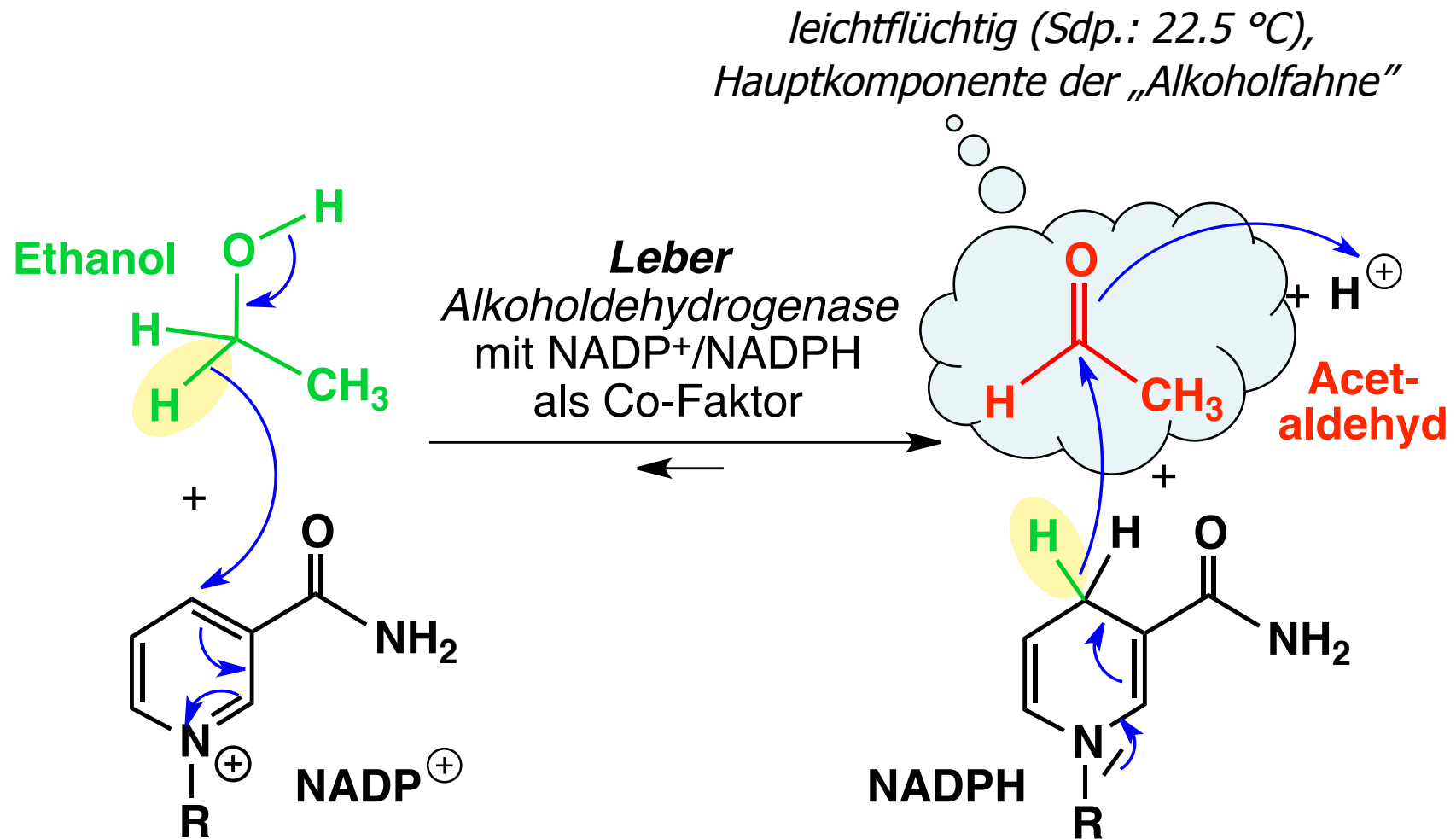


C. Thilgen, OC II, 11.4.17

NADH = **N**icotinamid-**A**denin-**D**inucleotid  
NADPH = **N**icotinamid-**A**denin-**D**inucleotid-**P**hosphat

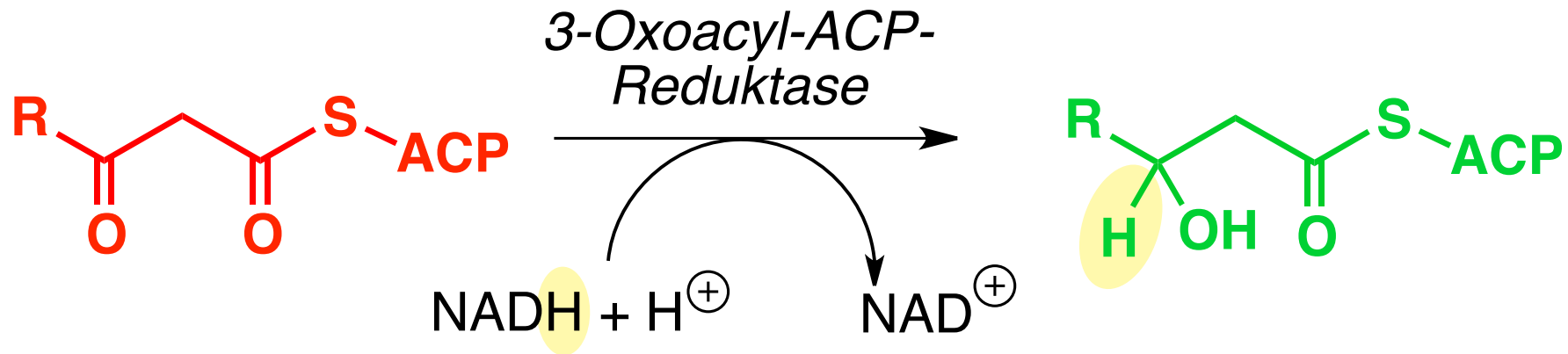


# Oxidation von Ethanol zu Acetaldehyd in der Leber



Acetaldehyd wird über weitere Enzymreaktionen in der Leber bis zur Essigsäure oxidiert.

# Reduktionsschritt bei der Fettsäurebiogenese



ACP = **A**cyl-**C**arrier-**P**rotein

# Oxidation von Alkoholen mit Cr(VI)

Cr(VI)-Derivate sind gängige Oxidationsmittel im Labor.

- LM:  $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{aq.})/\text{Aceton}$  (**Jones**-Oxidation);  $\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$ .

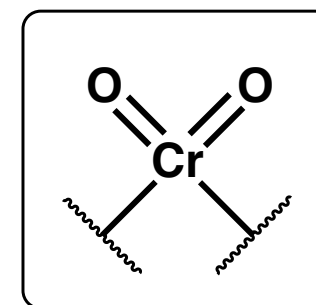
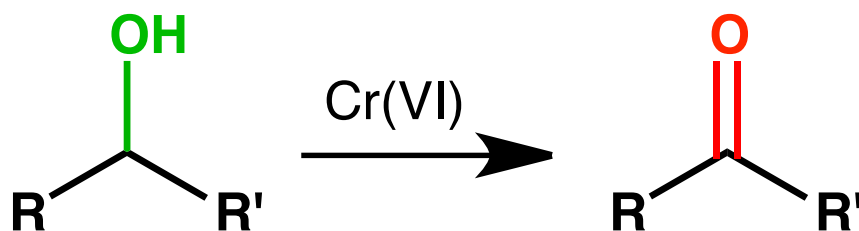
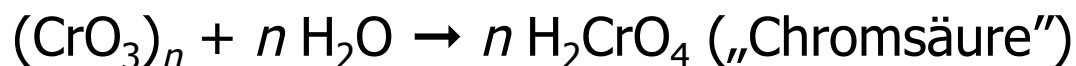
- Umsetzungen:

1° Alkohole  $\rightarrow$  Aldehyde ( $\rightarrow$  Carbonsäuren [auch mit  $\text{KMnO}_4$ ])

2° Alkohole  $\rightarrow$  Ketone

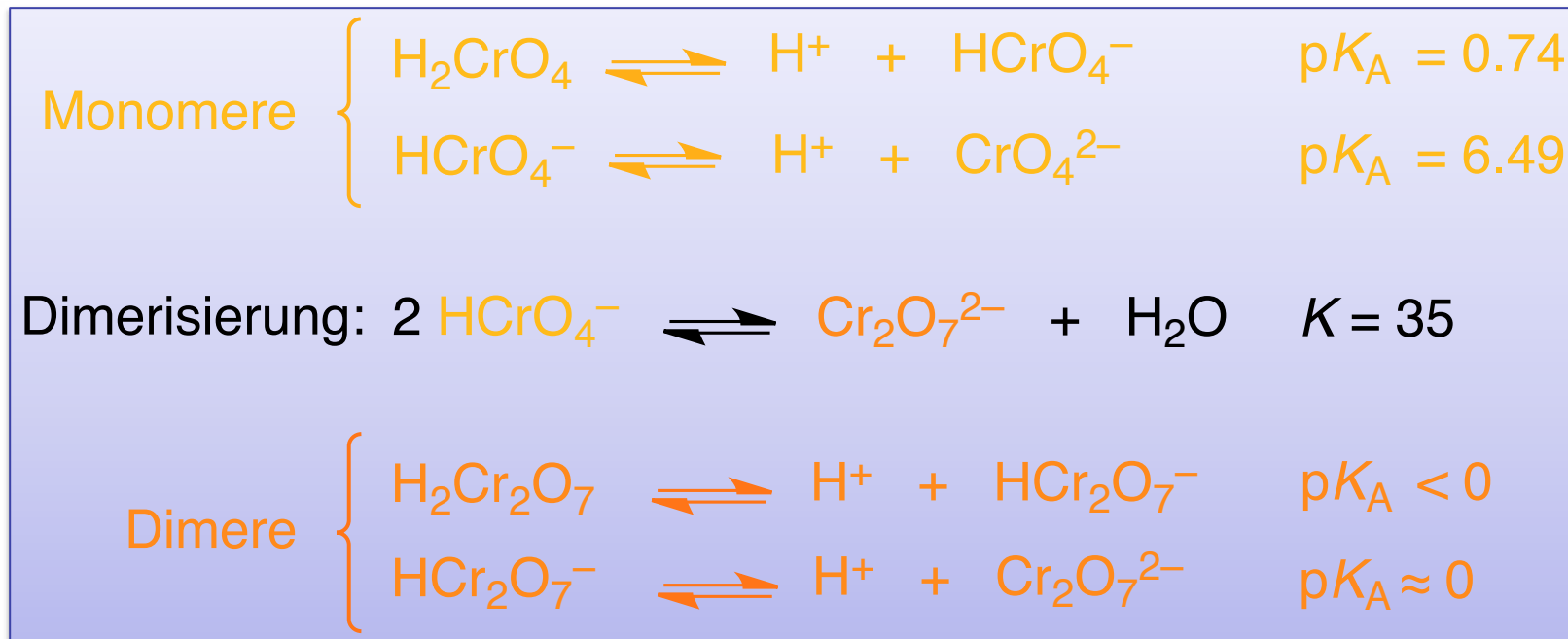
3° Alkohole  $\rightarrow$  ---

Gleichgewichte der Cr(VI)-Spezies in wässriger Lösung:



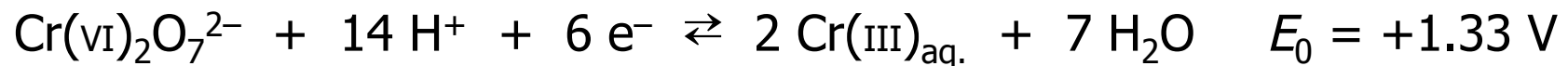
Chromyl-Rest

# Chromsäure: Säure/Base- und Dimerisierungs-Gleichgewichte sowie Redoxpotentiale

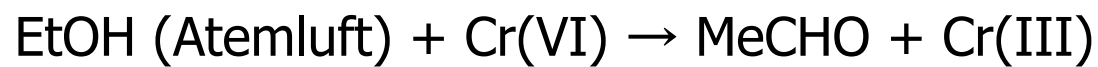


C. Thilgen, OC II, 11.4.17

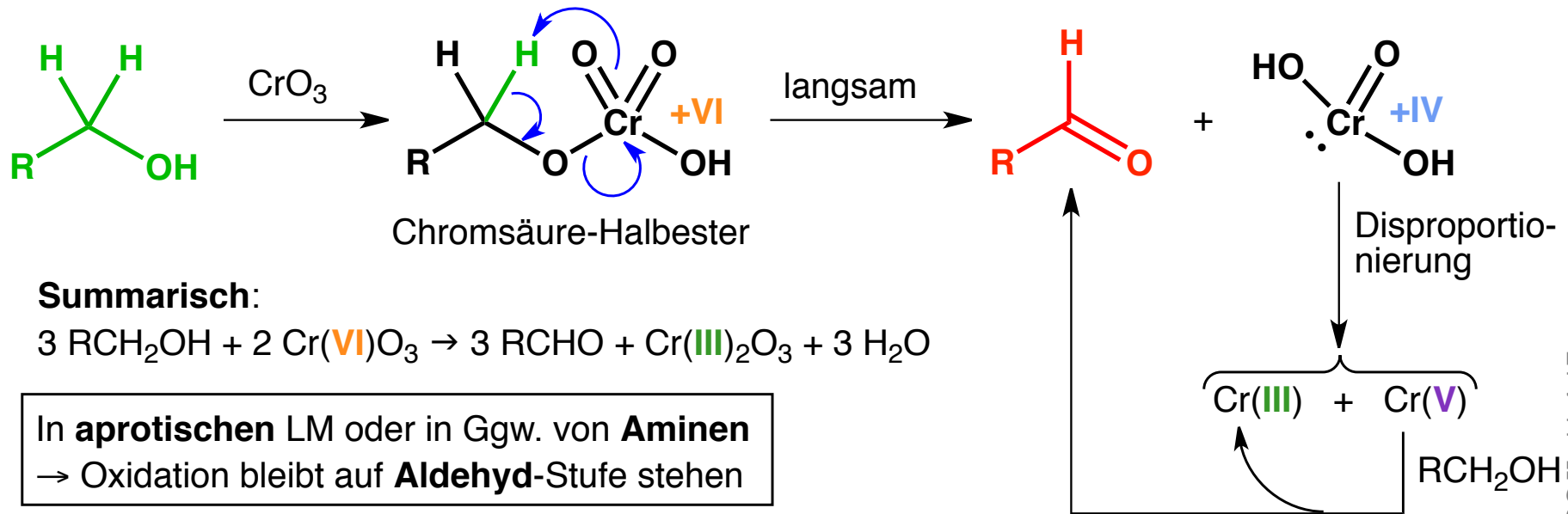
## Redox-Potentiale in wässriger Lösung:



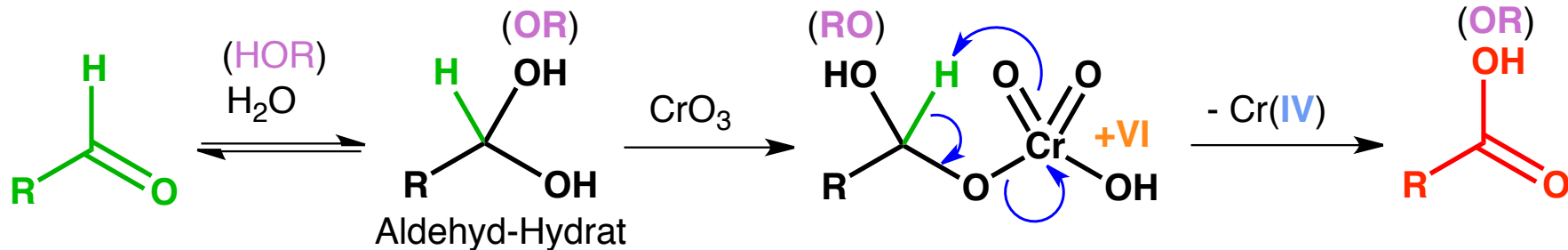
# Blutalkoholtest mit „Blasröhrchen“



# Mechanismus der Ox. von Alkoholen mit Cr(VI)



C. Thilgen, OC II, 11.4.17



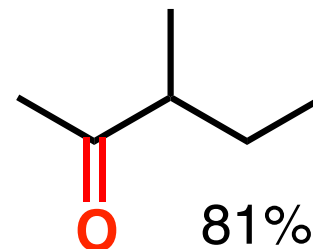
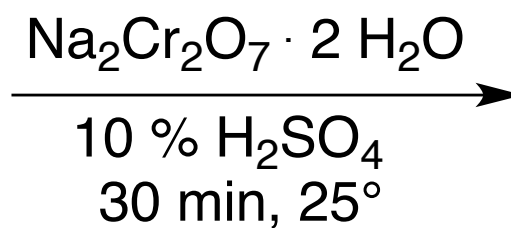
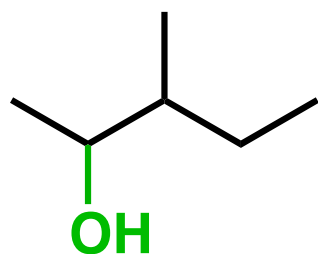
**Summarisch:**



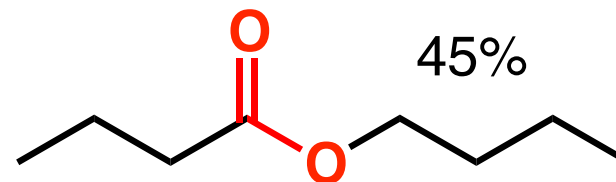
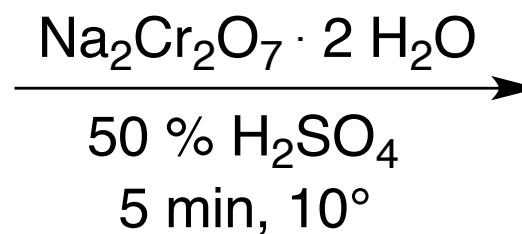
In **wässriger Lösung** → Oxidation des Aldehyds (über Hydrat-Form) bis zur **Carbonsäure**

(Da Aldehyde mit nicht umgesetztem Alkohol ein Halbacetal bilden können, erhält man statt der Carbonsäuren oft die entspr. Ester)

## Oxidation von Alkoholen mit Cr(VI)



81%

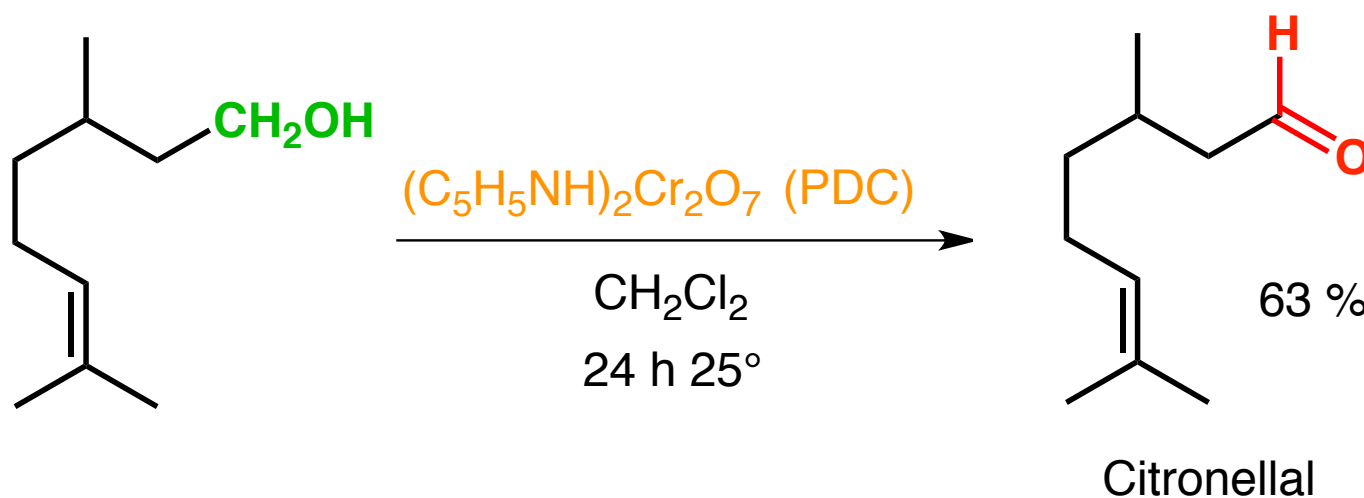
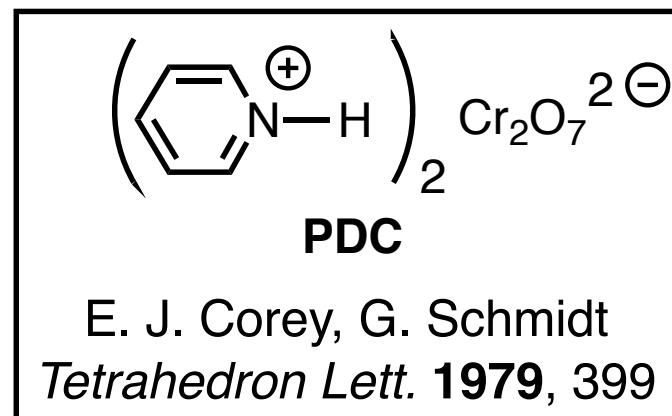
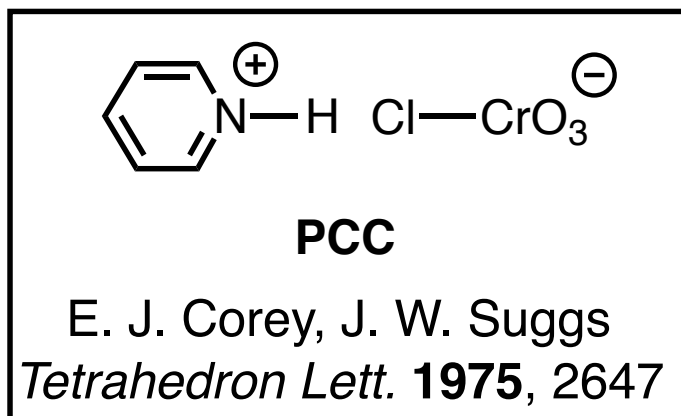


45%

*via Halbacetal*

# Gezielte Ox. von 1° Alkoholen zu Aldehyden (keine Weiteroxidation)

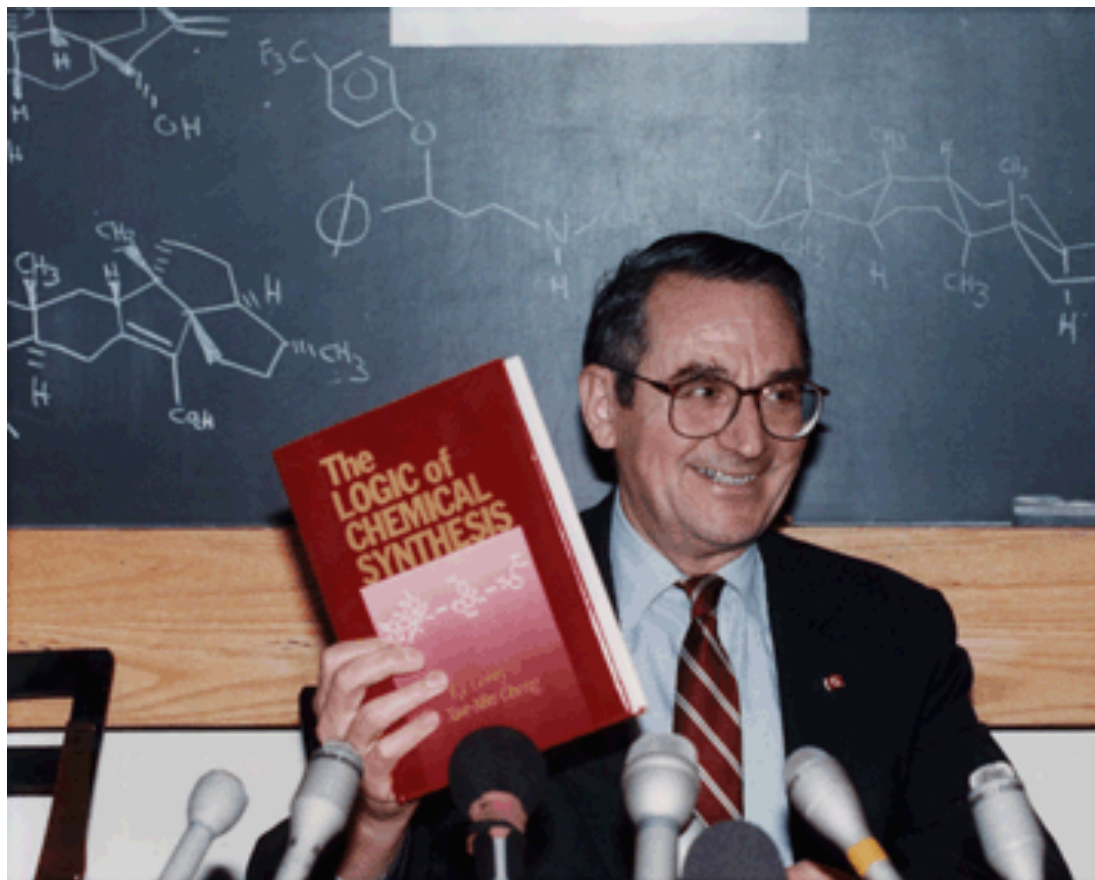
- Mit
- Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder
  - Pyridiniumdichromat (PDC)





# **Elias J. Corey, Harvard Univ., Nobelpreis 1990**

*"for his development of the theory and methodology of organic synthesis"*



C. Thilgen, OC II, 11.4.17

[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1990/corey.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1990/corey.html)

# Ox. mit Cr(VI): Reaktivität und Spannung

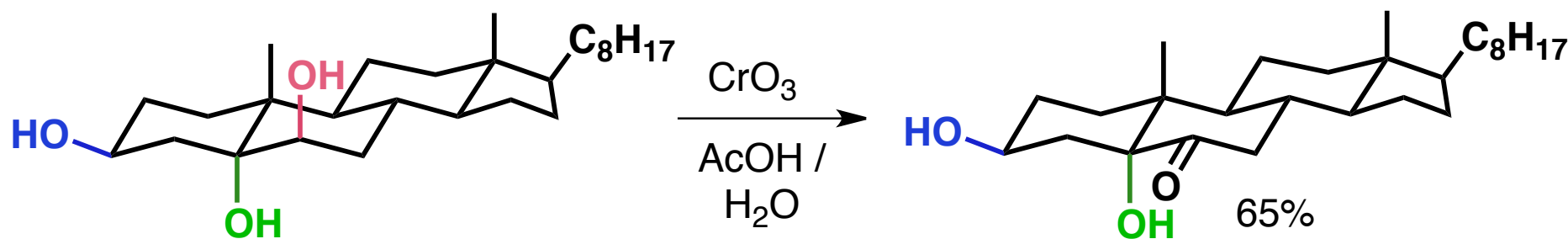
- **Gespannte Alkohole** reagieren **schneller** als ungespannte;
- **Axiale** Cyclohexanole reagieren 3-6 Mal **schneller als äquatoriale**.

äq. Alkohol	$k_{\text{rel.}}$	ax. Alkohol	$k_{\text{rel.}}$
<i>trans</i> -2- <i>tert</i> -Butylcyclohexanol	10.7	<i>cis</i> -2- <i>tert</i> -Butylcyclohexanol	50.6
<i>cis</i> -3- <i>tert</i> -Butylcyclohexanol	0.9	<i>trans</i> -3- <i>tert</i> -Butylcyclohexanol	6.0
<i>trans</i> -4- <i>tert</i> -Butylcyclohexanol	0.8	<i>cis</i> -4- <i>tert</i> -Butylcyclohexanol	2.5

Referenz: Cyclohexanol 1.00

C. Thilgen, OC II, 11.4.17

Praktische Anwendung: regioselektive Oxidation eines Triols:



# "Grüne Chemie"

## Probleme mit der Chromat-Chemie:

Umweltgift → Gebrauch auf kleinere Laborversuche beschränkt;  
in der chemischen Industrie (Produktion) nicht mehr gestattet.

## ⇒ „Grüne Chemie“

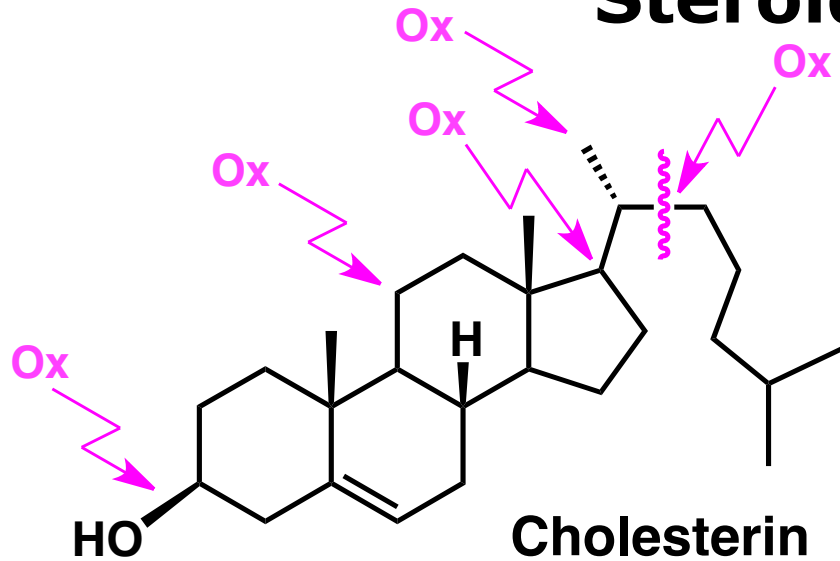
Z.B. umweltverträgliche Oxidationsreaktionen

## Beispiele:

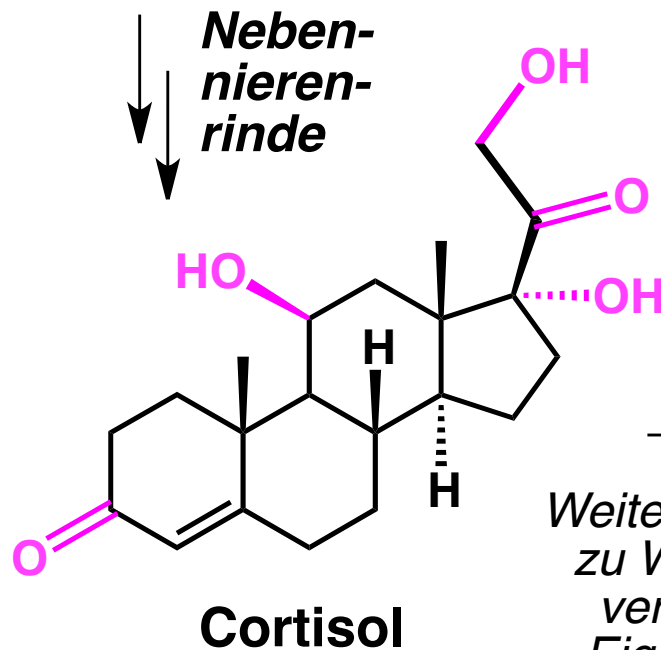
- Oxidationsmittel: NaOCl, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder O<sub>2</sub>
- in Gegenwart ungiftiger Metallionenkatalysatoren (Cu, Fe, ...)
- in wässriger Lösung

Lit.: I. E. Marko et al., *Science* 1996, 274, 2044.  
*Aldrichimica Acta*, Green Chemistry Issue 2015, 48 (1).

# Oxidative Umwandlung von Cholesterin in Steroidhormone

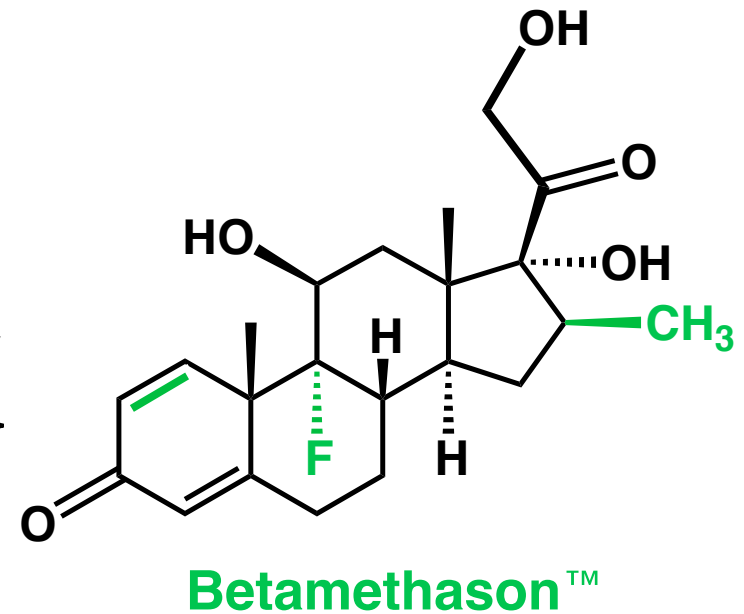


	<b>Cortisol</b>	<b>Beta-methason</b>
Verweildauer $t_{1/2}$	100 h	150 h
Wirkungsdauer	8-12 h	48-56 h
rel. Wirk.-Stärke	1	25
Äquiv.-Dosis	20 mg	0.6 mg



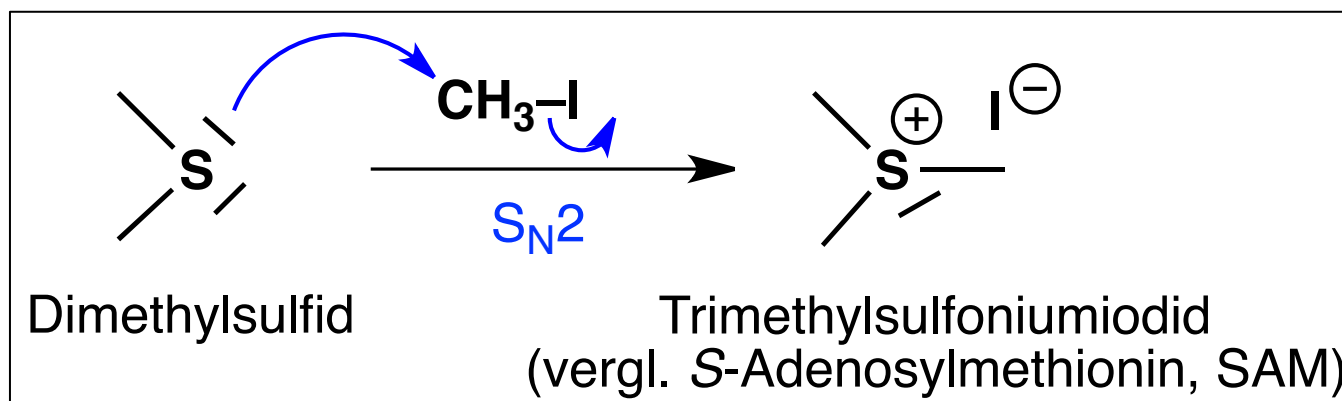
*chem.  
Modifizierung*

*Weiterentwicklung  
zu Wirkstoff mit  
verbesserten  
Eigenschaften*

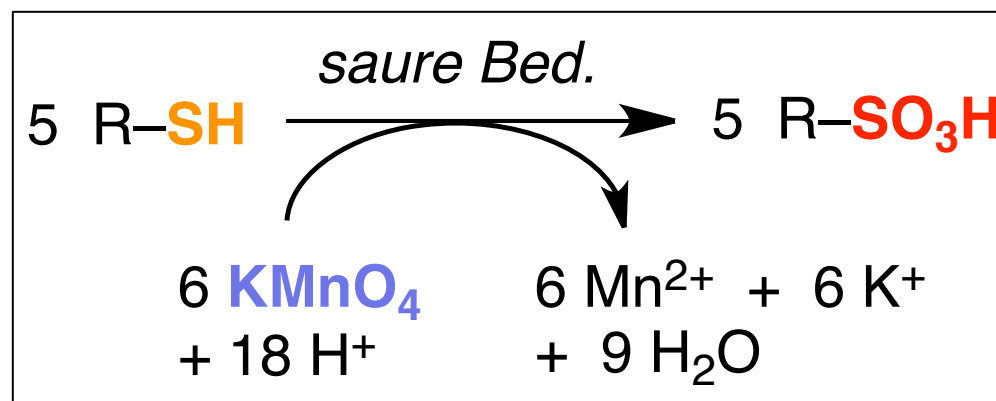


# Thiole und Sulfide

**Thiole** (bes. in Form ihrer konjug. Basen (= **Thiolate**)) und **Sulfide** sind **gute + weiche Nukleophile** (3p-Orbitale → leicht polarisierbare  $e^-$ ).

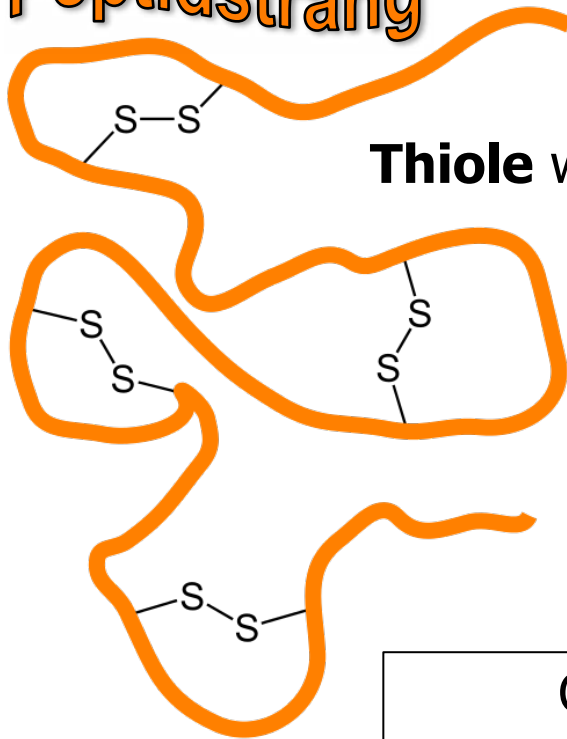


**Thiole** werden durch stärkere Ox.-Mittel ( $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ) stufenweise zu **Sulfonsäuren** oxidiert.



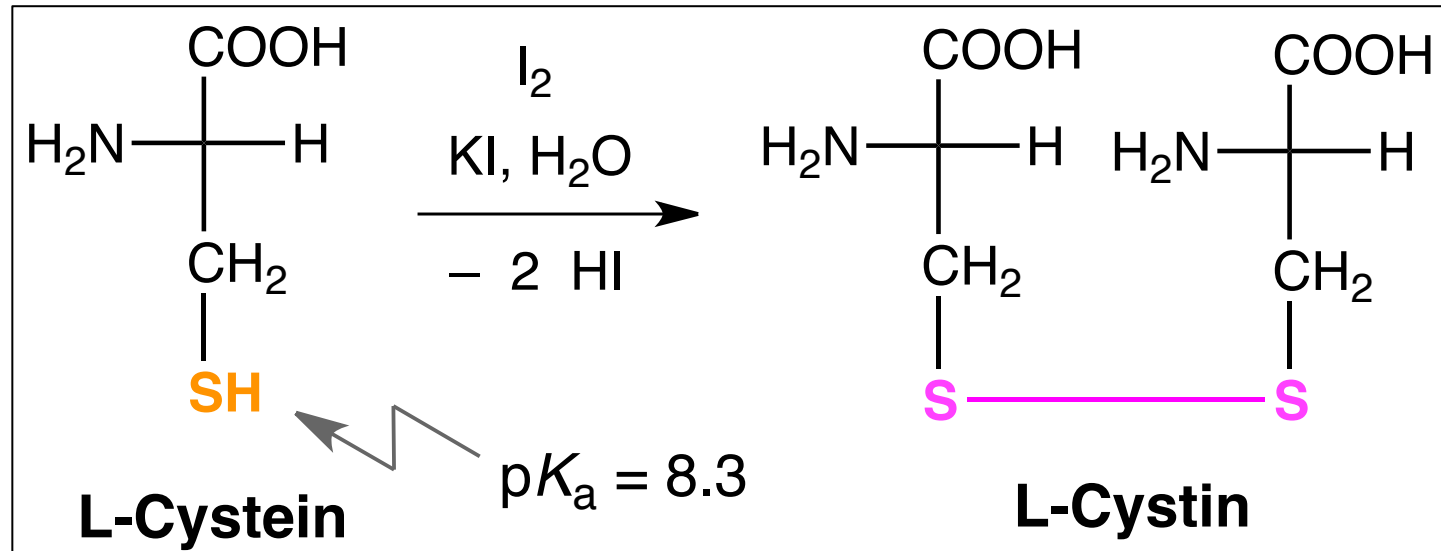
# Disulfide

Peptidstrang



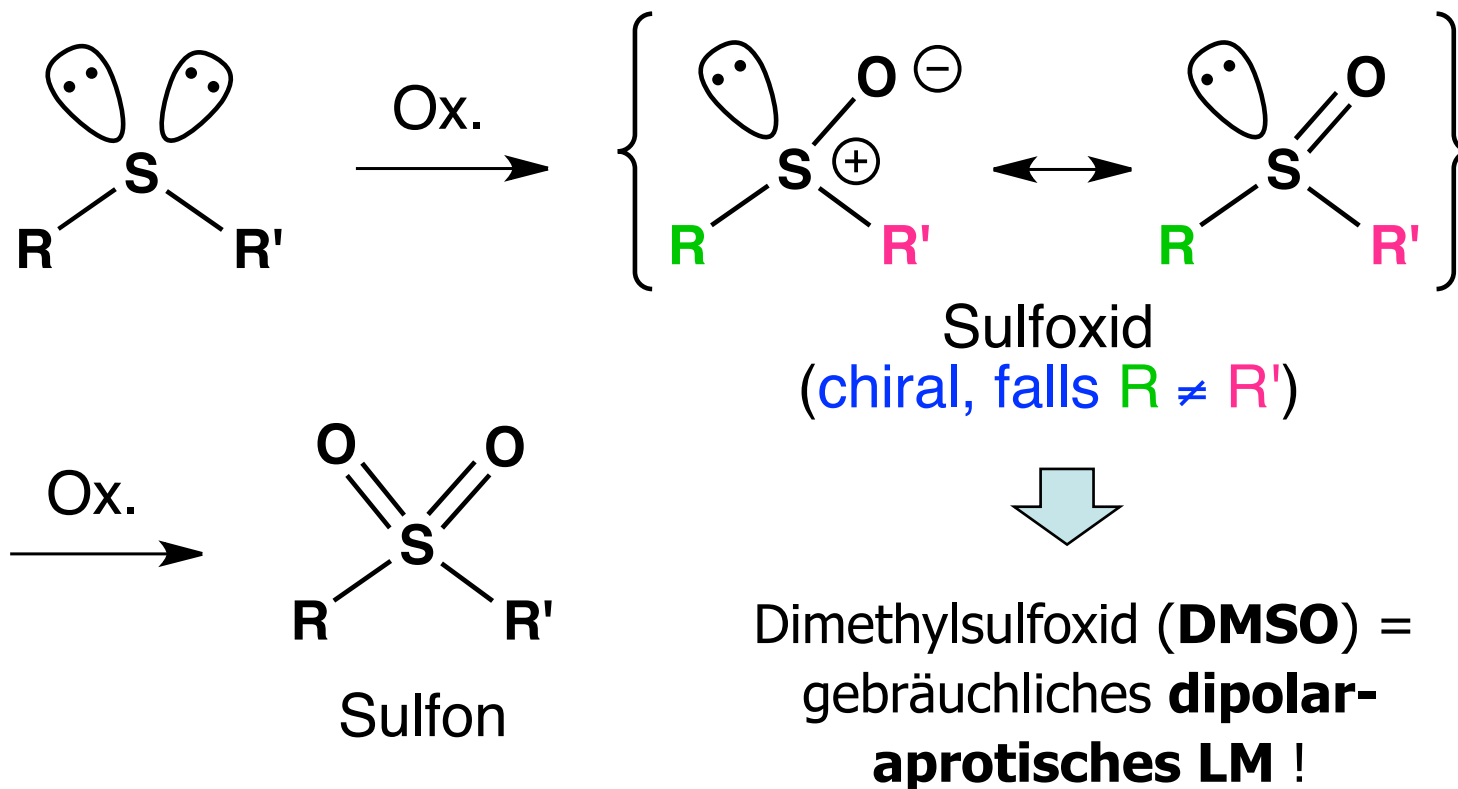
**Thiole** werden unter milden Bedingungen ( $O_2$ ,  $I_2$ ) leicht zu **Disulfiden** oxidiert.

Bedeutung von Disulfidbrücken für die **Fixierung** der 3D-Struktur von Peptiden und Proteinen !



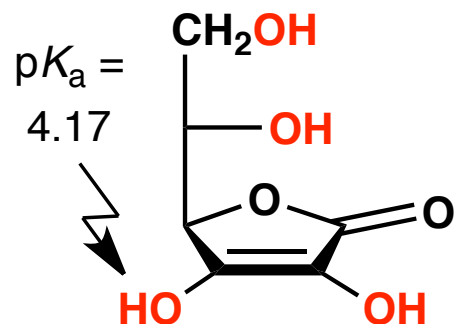
# Sulfoxide und Sulfone

**Sulfide** lassen sich leicht [stufenweise] über **Sulfoxide** zu **Sulfonen** oxidieren.



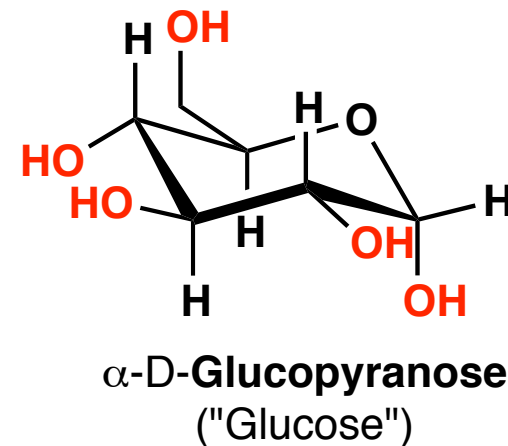
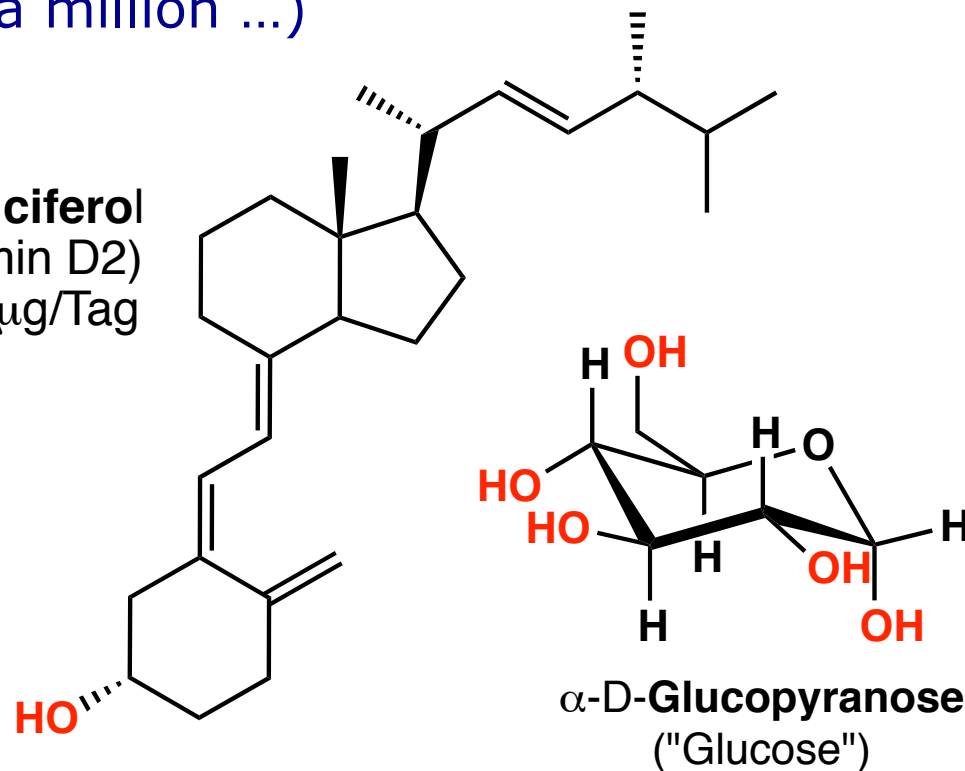
# Naturstoffe mit OH-Gruppen

(4 in a million ...)

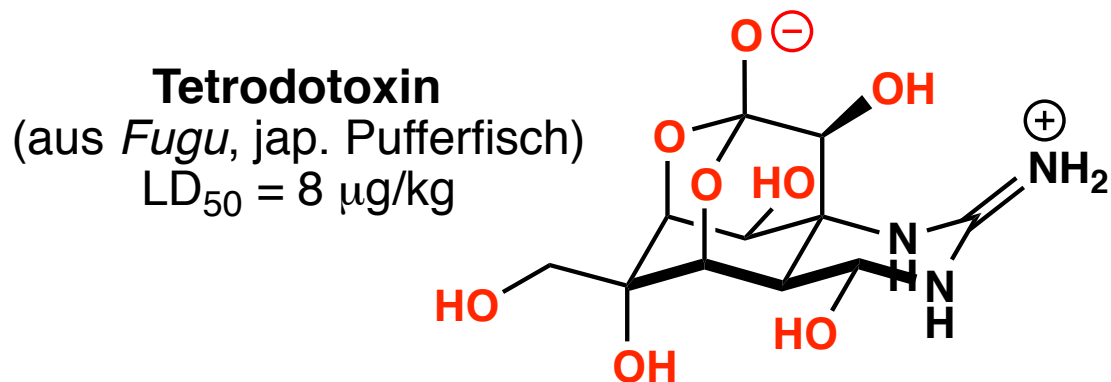


**Ascorbinsäure**  
(Vitamin C)  
Bedarf  $\approx 70$  mg/Tag

**Ergocalciferol**  
(Vitamin D2)  
Bedarf  $\approx 3$   $\mu$ g/Tag



C. Thilgen, OC II, 11.4.17

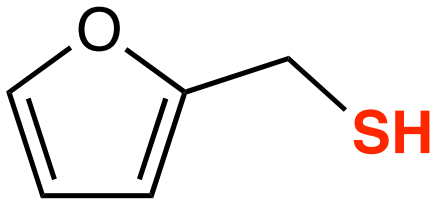




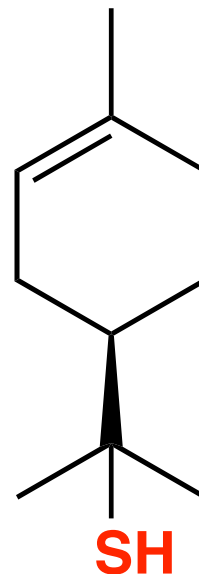
# Naturstoffe mit SH- und SR-Gruppen

(2 in a million ...)

- **Thiole** und **Sulfide** haben extrem niedrige Geruchsschwellen und werden meist als unangenehm empfunden.
- In **sehr geringer Konzentration** sind sie allerdings wichtige Komponenten von (angenehmen!) Düften und Aromen.



Furan-2-ylmethanthiol  
(Kaffearoma)



(*R*)-Thioterpineol  
("grapefruit mercaptan")

# Knacknuss

Zur Darstellung tetraedrischer Käfigmoleküle, die im Innern funktionalisiert sind (s. Bilder unten rechts und links), wurde das Molekül in der Mitte benötigt.

M. W. Schneider, I. M. Oppel, A. Griffin, M. Mastalerz, "Post-Modification of the Interior of Porous Shape-Persistent Organic Cage Compounds." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3611.

Wie würden Sie es ausgehend von Toluol und einem anderen monosubstituierten Benzol-derivat herstellen (weitere einfache Reagenzien sind verfügbar)?

