

Übungen Organische Chemie II (12)

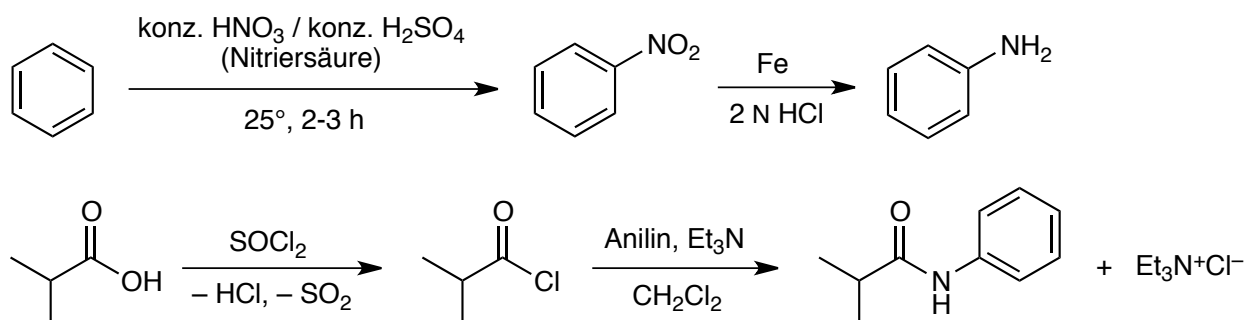
Lösungszettel

Aufgabe 12.1

Amide stellt man meist aus einem reaktiven Carbonsäurederivat (hohes Gruppenübertragungspotential), z. B. dem Säurechlorid durch Umsetzung mit einem Amin her. Das Säurechlorid wäre hier Isobuttersäurechlorid, das Amin Anilin.

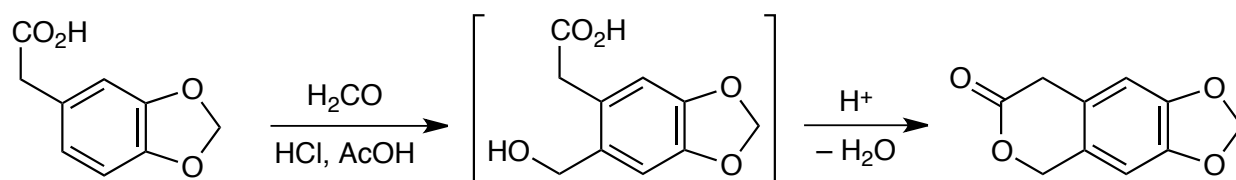
Anilin kann man zwar [im Tonnenmassstab] kaufen, aber zu Übungszwecken sei hier die Herstellung aromatischer Amine kurz wiederholt: Benzol wird mit Nitriersäure mononitriert. Der Aromat hat mittlere Reaktivität, und die Reaktion kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Gefahr mehrfacher Nitrierung besteht nicht, da Nitrobenzol mit der NO_2 -Gruppe als starkem π -Akzeptor im Vergleich zu Benzol bzgl. einer weiteren $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ stark deaktiviert ist. Nitrobenzol wird anschliessend mit Fe in HCl zu Anilin reduziert.

Parallel dazu wird Isobuttersäure (unempfindliches Substrat) nach dem Standardverfahren mit Thionylchlorid in Isobuttersäurechlorid überführt, und dieses mit dem bereits hergestellten Anilin zum Amid umgesetzt. Dabei wird 1 Äquivalent einer Hilfsbase (z. B. Triethylamin) zugesetzt, um die bei der Umsetzung gebildete HCl in Form eines Ammoniumsalzes abzufangen. Tut man das nicht, wird ein entsprechender Anteil des mit dem Säurechlorid umzusetzenden Amins durch die bei der Reaktion freiwerdende HCl protoniert und steht nicht mehr für die Amidbildung zur Verfügung (\rightarrow max. 50% Ausbeute an Amid!). Im Fall eines billigen kommerziellen Amins (wie Anilin) kann man einfach mit einem Überschuss arbeiten. Bei einer wertvolleren Aminkomponente setzt man hingegen eine billige Hilfsbase zu, die nicht zur Amidbildung fähig ist (3° Amin).



Aufgabe 12.2

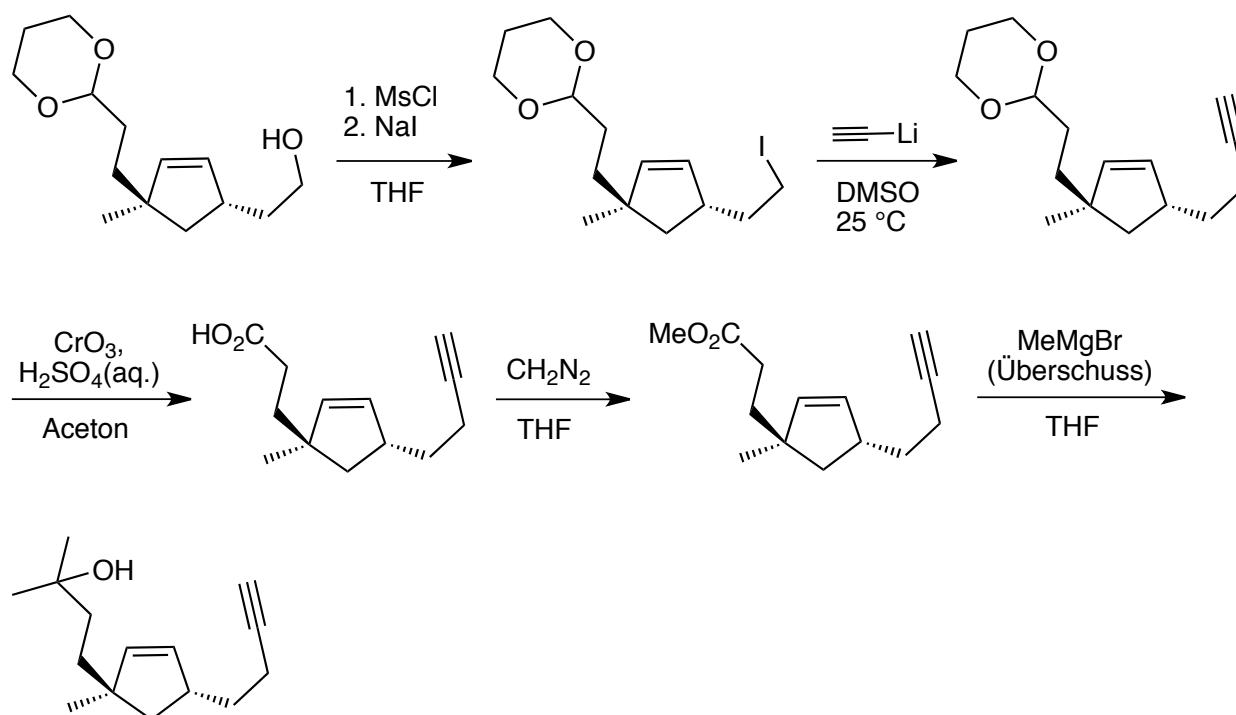
Die Reaktionssequenz beginnt mit einer Hydroxymethylierung ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$; mechanistische Details, s. Aufgabe 9.4 und OC2-Skript, Kap. 7.6.7) des aktivierten Aromaten (*para* zu einem der Sauerstoffsubstituenten und *ortho* zur Carboxymethylgruppe \rightarrow diese Position ist durch beide bereits vorhandenen Substituenten aktiviert, aber sterisch weniger gehindert als die doppelte *ortho*-Stellung). Die entstehende Hydroxycarbonsäure kann nicht isoliert werden – sie lactonisiert spontan. Das Gleichgewicht einer solchen intramolekularen Veresterung liegt häufig ganz auf der Lactonseite, besonders wenn der gebildete Ring ungespannt ist (gilt vor allem für 5- und 6-Ring-Lactone). Mechanistisch entspricht sie einer klassischen $\text{A}_{\text{Ac}}2$ -Veresterung (s. Skript und Vorlesungspräsentation).



Aufgabe 12.3

Ad A und a: die Fragestellung aus dem Vergleich der vorgegebenen Strukturen lautet: "Wie substituiere ich eine OH-Gruppe durch einen $\text{C}\equiv\text{CH}$ -Rest?"

1. Die OH-Gruppe muss in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt werden. Dies ist über dem Reaktionspfeil schon angedeutet, nämlich durch Mesylierung der Alkoholfunktion (\rightarrow Methansulfonsäureester = Mesylat = gute, nur schwach basische Abgangsgruppe!) und anschliessende Umwandlung in das entspr. Iodid ($\text{S}_{\text{N}}2$).
2. Die im nächsten Schritt erfolgende C-C-Verknüpfung ist ebenfalls eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion, bei der der Kohlenstoffrest als Nukleophil fungiert. Dies passt gut zum Ethinyl-Rest mit seinem sp -hybridisierten Terminus, an dem verhältnismässig leicht ein Anion zu erzeugen ist, nämlich durch Deprotonierung des relativ aciden KW Acetylen ($\text{p}K_{\text{a}} = 25$), etwa mit Butyllithium ($\text{p}K_{\text{a}}^{\text{Butan}} \approx 50$). Bei dieser nukleophilen Substitution ist der Schutz der Aldehydfunktion als Acetal wichtig, denn die lithiumorganische Verbindung würde sonst unter Bildung eines 2° Alkohols an die Carbonylgruppe addieren. Beachten Sie ausserdem die Verwendung des dipolar aprotischen Lösungsmittels DMSO (solvatisiert Anionen nur schwach und verstärkt dadurch ihre Nukleophilie).



Ad b: hier hat im gleichen Schritt die Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe und die Oxidation des zuvor geschützten Aldehyds zur Carbonsäure stattgefunden. Man benötigt also wässrig-saure Bedingungen in Kombination mit einem entsprechenden Oxidationsmittel. Aus dem Syntheserepertoire der OC-II-Vorlesung kommt dafür praktisch nur eine Cr(VI) -Spezies wie CrO_3 oder $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ in Frage. Achtung: PDC (Pyridiniumdichromat) und PCC (Pyridiniumchlorochromat) kann man hier nicht verwenden, denn sie werden ja

gerade dann eingesetzt, wenn ein aus einem Alkohol erzeugter Aldehyd *nicht* weiteroxidiert werden soll.

Ad B und c: aus dem Vergleich der Strukturen ist zu ersehen, dass Diazomethan unter den gewählten Bedingungen nicht in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit der Doppel- oder Dreifachbindung reagiert hat; es bleibt also nur die Veresterung der Carboxygruppe mit Diazomethan zum Methylester **B** (s. Skript und Vorlesungspräsentation). Wie gelangt man nun in Schritt *c* von einem Ester zu einem 3° Alkohol mit zwei identischen, neu eingeführten Resten? Hierfür haben wir im Rahmen der OC II nur die Reaktion mit 2 Äquivalenten einer *Grignard*- oder Organolithiumverbindung gesehen. Im vorliegenden Fall wird ein grösserer Überschuss an Methylmagnesiumbromid eingesetzt (insgesamt ≥ 3 Äquivalente). Davon wird 1 Äquivalent als Base verbraucht, die das terminale Alkin deprotoniert (es wird bei der anschl. Aufarbeitung wieder reprotoniert).

Aufgabe 12.4

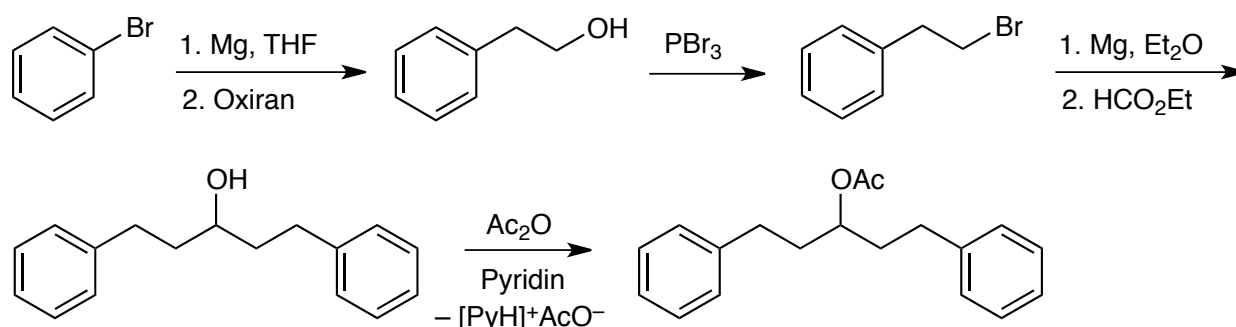
Ad a, b und A: das elementare Mg bei der ersten Stufe deutet auf eine *Grignard*-Reaktion hin (Bildung von PhMgBr). Die Analyse zeigt weiter, dass über die Schritte *a* und *b* zwei C-Atome eingeführt werden, und dass beide davon ursprünglich funktionalisiert gewesen sein müssen: die erste funktionelle Gruppe wird zur Verknüpfung mit dem Benzolring benötigt (\rightarrow C-C-Verknüpfungsreaktion!), die zweite ist am Ende in Form eines Bromatoms noch vorhanden. Bei der C-C-Verknüpfungsreaktion übernimmt das Benzolfragment als *Grignard*-Verbindung PhMgBr die Rolle des Nukleophils; somit muss das C_2 -Fragment am reaktiven Ende elektrophilen Charakter aufweisen. Ein billiger, auch im industriellen Massstab viel eingesetzter C_2 -Reaktant, der diese Bedingung erfüllt und auch die gewünschte Funktionalität am Nachbarzentrum auf der richtigen Oxidationsstufe mitbringt, ist Oxiran. Dieses reagiert in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion unter Ringöffnung mit PhMgBr , und nach Aufarbeitung verbleibt das O-Atom des Heterocyclus in Form einer Hydroxygruppe am Ende der eingeführten Seitenkette. Zum Erreichen des ersten Etappenziels bedarf es nur noch einer Umwandlung der funktionellen Gruppe ($\text{OH} \rightarrow \text{Br}$), die am einfachsten durch Behandeln des Alkohols mit PBr_3 oder HBr zu erreichen ist. Bei der Reaktion mit HBr handelt es sich um eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution der protonierten OH-Gruppe durch Bromid. Diese muss im vorliegenden Fall unter milden Bedingungen erfolgen, um eine Eliminierung zum Vinylbenzol [Trivialname *Styrol*] zu verhindern, die durch die Konjugation der entstehenden Doppelbindung mit dem Aromaten begünstigt wird.

Ad c: Das Produkt ist ein 2° Alkohol mit zwei identischen Resten, die offensichtlich aus dem Vorläufermolekül stammen. Sie wurden mit einem neu eingebrachten einzelnen C-Atom verknüpft. Mit Br als potentieller Abgangsgruppe scheint der Reaktant 2-Bromethylbenzol zunächst als elektrophiler Reaktionspartner prädestiniert zu sein. Allerdings fehlt uns ein C_1 -Baustein, der zweimal in Folge als Nukleophil reagieren könnte (Cyanid kann bspw. als Nukleophil eingesetzt werden, aber das resultierende Nitril hat dann am entsprechenden C-Atom elektrophile Eigenschaften). Unter umgekehrten Polaritätsvorzeichen könnte man 2-Bromethylbenzol durch Grignardisierung leicht in ein Nukleophil umwandeln, und dann steht mit einem Ameisensäureester ein idealer elektrophiler C_1 -Reaktionspartner zur Verfügung, der mit zwei Äquivalenten der Organometallverbindung direkt den gewünschten Alkohol liefert.

Alternativ könnte man auch 1 Äq. des *Grignard*-Reagenzes mit 3-Phenylpropanal umsetzen (letzteres müsste ggf. noch hergestellt werden). Rationeller im Sinn einer Totalsyn-

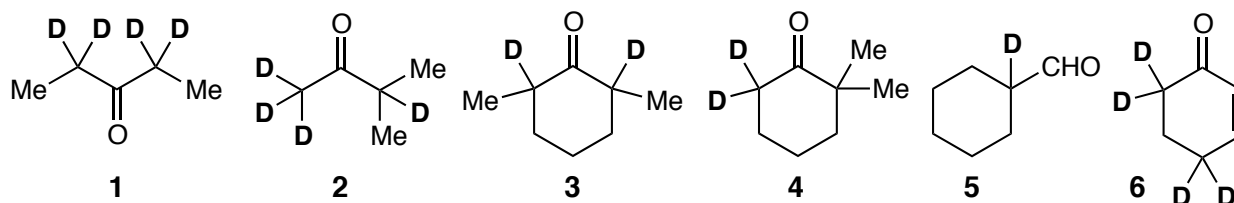
these (= Synthese eines Zielmoleküls aus einfachsten Bausteinen – streng genommen aus den Elementen) ist aber obige Strategie, die unter Ausnützung der Molekülsymmetrie zwei identische Bausteine auf einmal einführt.

Ad B: die Umwandlung des Alkohols in einen Essigsäureester erfolgt wie üblich durch ein Säurederivat mit hohem Gruppenübertragungspotential, d. h. ein Säurechlorid oder -anhydrid. Bei der Umsetzung mit Acetanhydrid (Ac_2O) in Gegenwart von Pyridin übernimmt letzteres gleichzeitig die Rolle eines nukleophilen Katalysators und die einer Base (fängt die bei der Reaktion gebildete Essigsäure ab). Der Mechanismus dieser nukleophil katalysierten Veresterung entspricht *mutandis mutatis* dem der Umsetzung eines Säurechlorids mit einem Alkohol in Gegenwart von Pyridin (s. Vorlesungspräsentation).

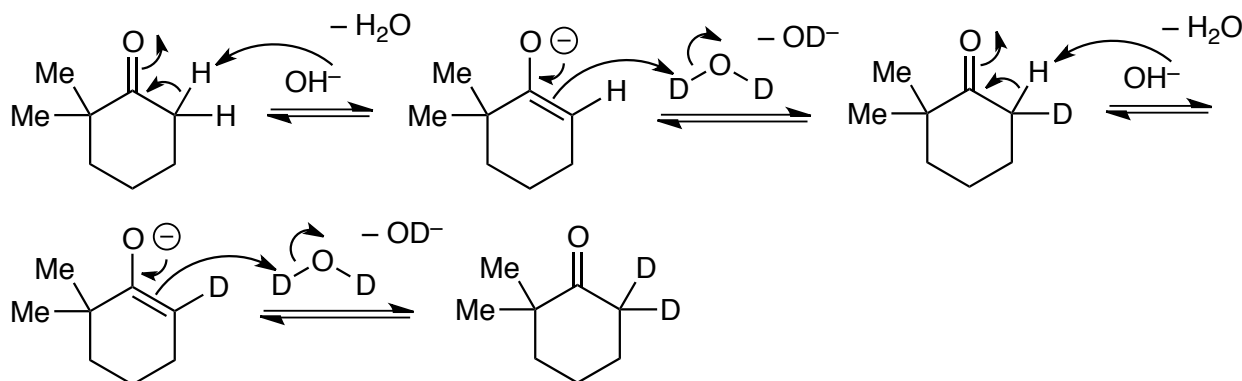


Aufgabe 12.5

Es erfolgt ein über die jeweiligen Enolate verlaufender Austausch der acidesten H-Atome gegen das ^2H -Isotop. Die sauersten Protonen befinden sich in α -Stellung zur Carbonylgruppe (pK_a -Werte ca. 17 [Aldehyde] bis 20 [Ketone]) oder in vinylogenen Positionen (auf das Vinylogieprinzip wird in einer der nächsten Vorlesungsstunden eingegangen).



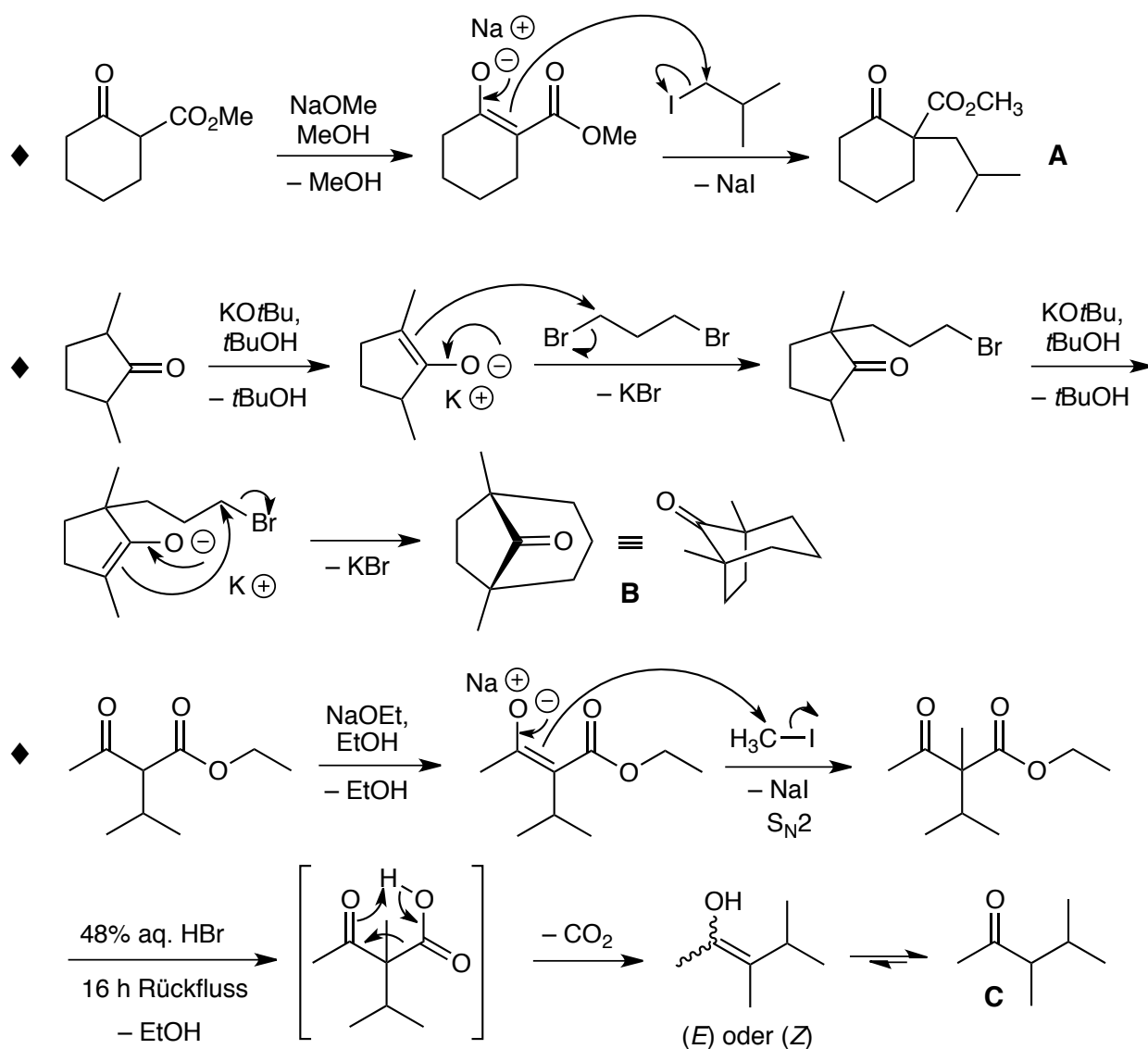
Nachfolgend ist der Austausch mechanistisch für 6,6-Dimethylcyclohexanon (4) gezeigt:



Da bei jedem H/D-Austausch wieder Base in Form von OD^- freigesetzt wird, reichen katalytische Mengen an KOH für den vollständigen Austausch aller aciden H-Atome aus.

Durch das schnelle dynamische Gleichgewicht von Deprotonierung und Reprotonierung bzw. -deuterierung und den grossen Überschuss an D_2O werden innerhalb kurzer Zeit alle durch die Carbonylgruppe (σ - und π -Akzeptor) acidifizierten H-Atome durch D-Atome ersetzt (das Globalgleichgewicht obiger Teilgleichgewichte liegt aufgrund des Überschusses einer Komponente (D_2O) ganz auf der rechten Seite). Aus dem gleichen Grund spielt es keine Rolle, dass die verwendete Base OH^- ($pK_a[H_2O] = 15.7$) schwächer als das Enolat ist ($pK_a = 17-20$): auch wenn zu einem gegebenen Zeitpunkt nur wenig Carbonylverbindung deprotoniert (als Enolat) vorliegt, wird früher oder später jedes acide Proton gegen ein Deuteron ausgetauscht.

Aufgabe 12.6



Ad A: Deprotonierung des recht aciden β -Ketoesters ($pK_a \approx 11$) an der durch beide Carbonylgruppen aktivierten Position mit Methanolat ($pK_a^{MeOH} = 15.5$) und C-Alkylierung des gebildeten Enolats mit Isobutyljodid (S_N2).

Ad B: Deprotonierung des Ketons ($pK_a \approx 20$) in α -Position mit KOtBu ($pK_a^{tBuOH} \approx 18$) und Monoalkylierung (S_N2) mit 1,3-Dibrompropan; anschliessend Deprotonierung der α' -Position des Ketons (die α -Position trägt kein H mehr, sie ist jetzt quartär), gefolgt von

einer zweiten, nunmehr intramolekularen Alkylierung (S_N2). Da $KOtBu$ etwas schwächer basisch ist als das erzeugte Enolat, liegt das Keton zu Reaktionsbeginn nicht vollständig deprotoniert vor. Dies stellt kein Problem dar, weil das Enolat durch die Alkylierung dem Protonierungs/Deprotonierungs-Gleichgewicht entzogen wird, und das gesamte Keton so nach und nach ins Enolat überführt wird. Allerdings sollte die verwendete Base auch nicht sehr viel schwächer als das Enolat sein, da dessen Anfangskonzentration sonst so gering ist, dass die Reaktionsgeschwindigkeit sehr niedrig wird.

Ad C: Die Gesamtsequenz stellt eine Acetessigestersynthese mit „Ketonspaltung“ dar, bei der als Ausgangsmaterial ein bereits [isopropyl-]substituierter Acetessigester eingesetzt wird. Die synthetische Anwendungsbreite erstreckt sich generell auf in α -Position enolisierbare β -Ketoester.

Die Sequenz beginnt mit der Enolatbildung, die aufgrund der pK_a -Werte von Ethanol (≈ 16) und Acetessigester (≈ 11) praktisch quantitativ erfolgt. Es sei an dieser Stelle aber nochmals daran erinnert, dass dieser Schritt im protischen Milieu ($EtOH$) ein dynamisches Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewicht darstellt, auch wenn in Syntheseschemata oft nur vorwärts gerichtete Pfeile verwendet werden. Wichtig bei der Erzeugung eines Esterenolats mit Alkoholat als Base ist auch, dass Ester und Alkoholat vom gleichen Alkohol (der ggf. auch als LM verwendet wird) abstammen, da es sonst als Nebenreaktion zu einer basischen Umesterung kommen kann. Das erzeugte nukleophile Enolat wird im nächsten Schritt mit dem elektrophilen Alkylierungsmittel Methyljodid zu 2,3-Dimethyl-2-(1-oxoethyl)butansäureethylester umgesetzt (S_N2 -Reaktion).

Im nächsten Schritt wird der Ester sauer hydrolysiert, worauf die gebildete β -Ketosäure decarboxyliert (\equiv „Ketonspaltung“ des β -Ketoesters). Die Decarboxylierung entspricht einer thermisch induzierten *syn*- β -Eliminierung mit sechsgliedrigen $\ddot{U}Z$ (in der Vorlesung im Anschluss an die Xanthogenat-Pyrolyse besprochen). Die Decarboxylierung von β -Oxocarbonsäuren, also insbesondere von β -Ketosäuren oder 1,3-Dicarbonsäuren erfolgt meist leicht – oft schon bei Raumtemperatur im Zuge der Esterhydrolyse. Gewisse β -Ketosäuren lassen sich aber isolieren und decarboxylieren erst bei stärkerem Erhitzen. Alternativ kann man zunächst eine basische Verseifung des β -Ketoesters vornehmen, und die daraus resultierende β -Ketosäure anschliessend durch Erhitzen decarboxylieren.

N. b. Da in obigem Schema die „produktiven“ Umsetzungen im Vordergrund stehen, wurde i. A. auf Gleichgewichtspfeile verzichtet (z. B. bei Protonierungs-/Deprotonierungsschritten).

Aufgabe 12.7

Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen stellt sich ein sauer katalysiertes Enolisierungsgleichgewicht ein (Enolat-Ionen sind unter diesen Bedingungen praktisch nicht vorhanden). Im Aldoladditionsschritt wird das Enol als Nukleophil (Donorkomponente) an Benzaldehyd addiert. Dieser kann aufgrund fehlender Enolisierbarkeit (das α -C-Atom ist quartär) nur die Rolle der elektrophilen Akzeptorkomponente übernehmen; es handelt sich hier um eine sog. *Claisen-Schmidt*-Reaktion. An die Aldolbildung schliesst sich eine entsprechend den Reaktionsbedingungen sauer katalysierte Eliminierung von Wasser an. Mechanistisch liegt diese im Grenzbereich von E_1 und E_2 (die protonierte Hydroxygruppe befindet sich als Abgangsgruppe an einem benzyllischen 2° Zentrum). Die Eli-

minierung wird dadurch begünstigt, dass ein vom Benzolring zur Carbonylgruppe völlig durchkonjugiertes π -System entsteht.

Die anschliessende Umsetzung des Ketons **A** mit Hydroxylamin erfolgt in einem gepufferten System (gleichzeitige Anwesenheit der schwachen Säure Hydroxylammoniumchlorid $[H_3N^+OH Cl^-]$ und der schwachen Base Pyridin). Dadurch liegt ein Teil des Hydroxylamins unprotoniert vor und kann als Nukleophil die elektrophile Carbonylgruppe von **A** angreifen; andererseits sind Protonen verfügbar, die den nachfolgenden Schritt der Wasseranspaltung katalysieren. Mechanistisch verläuft die Oximbildung analog zur bereits bekannten Iminbildung. Allerdings liegt das Globalgleichgewicht stärker auf der Oximseite, so dass man das Reaktionswasser nicht aus dem Gemisch entfernen muss (etwa durch einen Wasserabscheider), um gute Ausbeuten an **B** zu erzielen.

P. C. Too, T. Noji, Y. J. Lim, X. Li, S. Chiba, *Synlett* **2011**, 2789.

