

Anhang zum Skript  
*Organische Chemie II*  
(529-1012-00)

# Synthesebeispiele

Studiengänge  
*Biologie*  
*Pharmazeutische Wissenschaften*  
*Gesundheitswissenschaften und Technologie*  
2. Semester

ETH Zürich

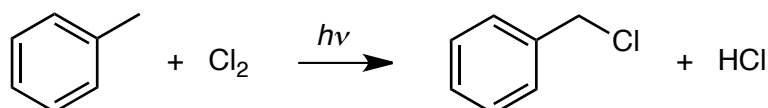
Prof. Dr. Carlo Thilgen

*Dieser Skript-Anhang ist nur für den ETH-internen Gebrauch durch die Studierenden der Vorlesung OC II gedacht und darf ohne ausdrückliche schriftliche Zustimmung des Dozenten nicht an Aussenstehende weitergegeben werden*

## Synthesebeispiele

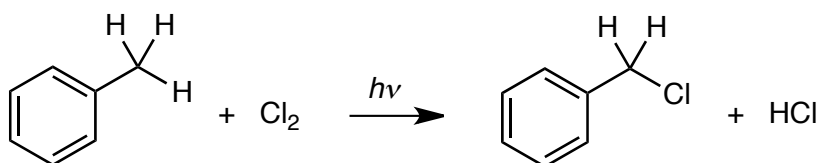
### 1 Reaktionslehre

#### Beispiel 1.1

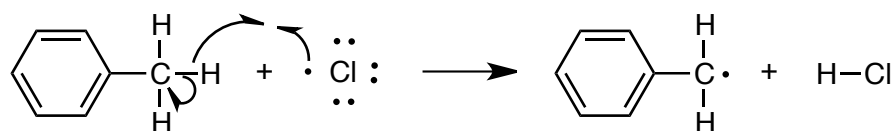


Um welchen Reaktionstyp handelt es sich bei obiger Umsetzung (Art der strukturellen Änderung, Art der massgebenden Bindungsmodifikation, Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner)?

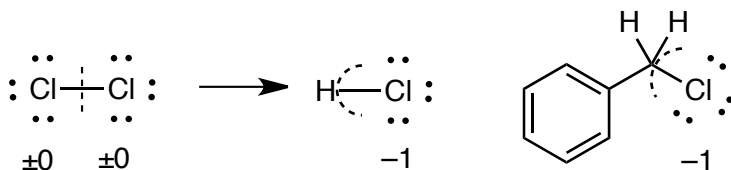
- Art der strukturellen Änderung → *Substitution* von H durch Cl am organischen Substrat:



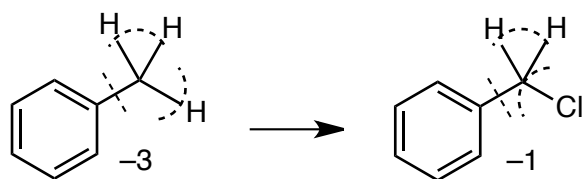
- Art der massgebenden Bindungsmodifikation → schrittweise *homolytische Bindungsspaltung*, z. B.



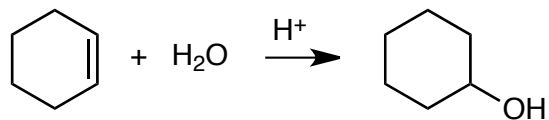
- Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner: Redoxreakt. → *Reduktion* von Cl:



- Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner: Redoxreaktion → *Oxidation* von C:

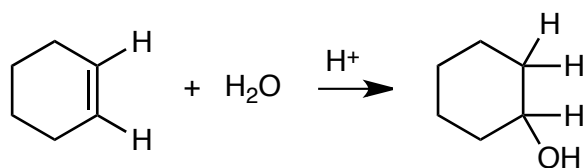


*Elektrophilie-/Nukleophilie-Betrachtungen* sind im Rahmen der OC II bei radikalischen Reaktionen nicht von Belang (Ausnahme!).

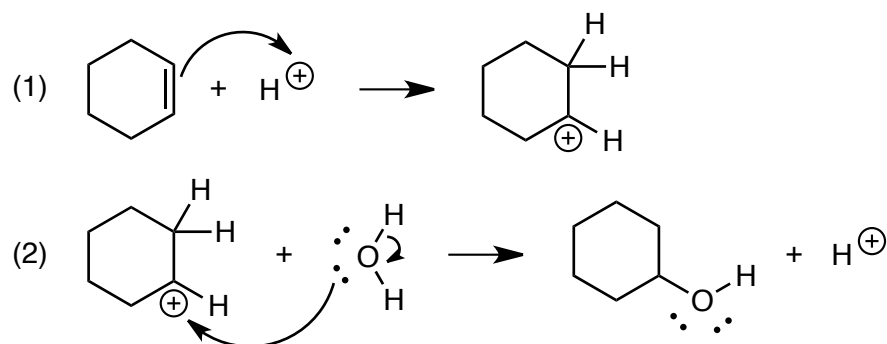
**Beispiel 1.2**

Um welchen Reaktionstyp handelt es sich bei obiger Umsetzung (Art der strukturellen Änderung, Art der massgebenden Bindungsmodifikation, Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner)?

- Art der strukturellen Änderung → *Addition* von  $\text{H}_2\text{O}$  an ein Alken (eine Doppelbindung):



- Art der massgebenden Bindungsmodifikation → *heterolytische Bindungsspaltungen*, z. B.

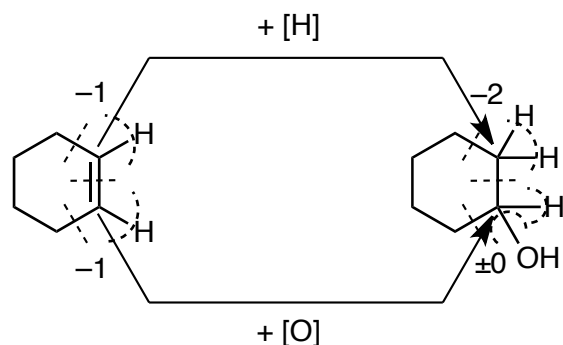


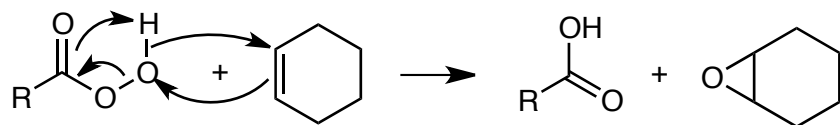
- Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner:

(1) *Nukleophil* = Alken ( $\pi$ -Bindung); *Elektrophil* =  $\text{H}^+$

(2) *Nukleophil* =  $\text{H}_2\text{O}$ ; *Elektrophil* = Carbeniumion.

*Redox-Aspekt*: netto keine Redoxreaktion, aber *ein* C-Atom wird *oxidiert*, ein anderes *reduziert*:



**Beispiel 1.3**

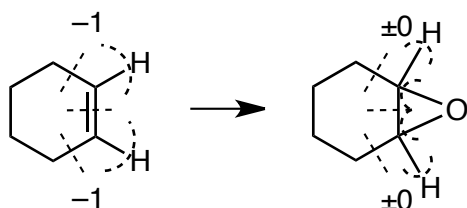
Um welchen Reaktionstyp handelt es sich bei obiger Umsetzung (Art der strukturellen Änderung, Art der massgebenden Bindungsmodifikation, Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner)?

- Art der strukturellen Änderung → *Addition* von „O“ an ein Alken:
- Art der massgebenden Bindungsmodifikation → *Heterolytische Bindungsspaltungen*.
- Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner:

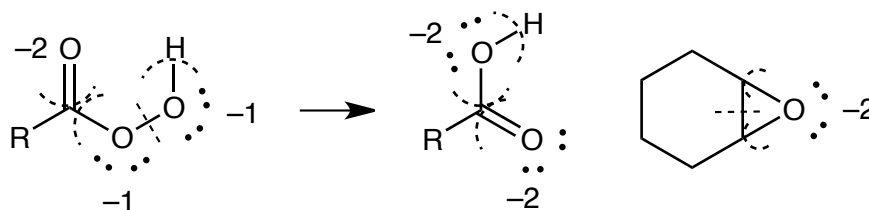
- (1)  $\text{RC(O)OOH}$  (Peroxycarbonsäure oder einfach „Persäure“) = *Elektrophil*
- (2) Alken ( $\pi$ -Bindung) = *Nukleophil*

*Redox-Aspekt:*

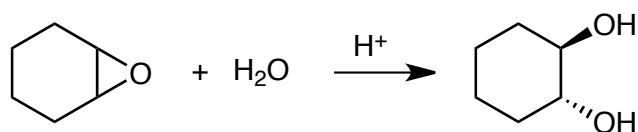
- (1) *Oxidation* der über die DB miteinander verknüpften C-Atome:



- (2) *Reduktion* der direkt miteinander verknüpften O-Atome der Persäure:

**Beispiel 1.4**

Um welchen Reaktionstyp handelt es sich bei der folgenden Umsetzung (Art der strukturellen Änderung, Art der massgebenden Bindungsmodifikation, Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner)?



- Art der strukturellen Änderung → *Addition* von H<sub>2</sub>O („H“ und „OH“) an ein Epoxid (an einen Oxiranring):

- Art der massgebenden Bindungsmodifikation → *Heterolytische Bindungsspaltungen*.

- Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner:

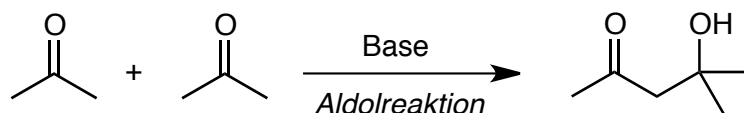
(1) Epoxid bzw. protoniertes Epoxid = *Elektrophil*

(2) H<sub>2</sub>O (2 freie e<sup>-</sup>-Paare am O!) = *Nukleophil*

*Redox-Aspekt*: keine Redoxreaktion; kein Atom verändert seine Oxidationszahl!

### Beispiel 1.5

Um welchen Reaktionstyp handelt es sich bei der folgenden Umsetzung (Art der strukturellen Änderung, Art der massgebenden Bindungsmodifikation, Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner)?

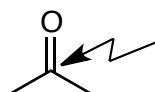


- Art der strukturellen Änderung → *Addition* eines Aceton-Moleküls an ein anderes.

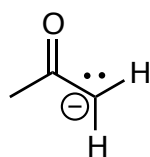
- Art der massgebenden Bindungsmodifikation → *Heterolytische Bindungsspaltungen*.

- Art der eingesetzten Reagenzien bzw. Reaktionspartner:

(1) Aceton = *Elektrophil*

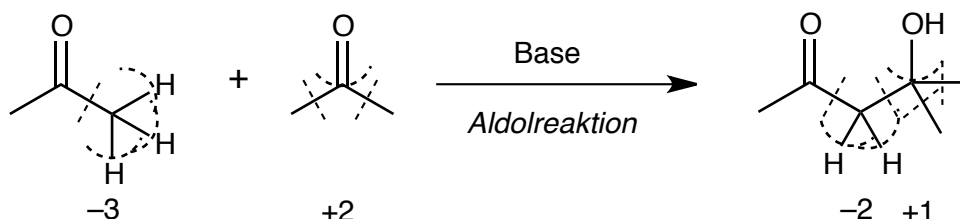


(2) Durch die Base deprotoniertes Aceton (Enolat von Aceton) = *Nukleophil*



*Redox-Aspekt*:

Ein C-Atom wird oxidiert (Oxidationsstufe: -3 → -2), ein anderes reduziert (Oxidationsstufe: +2 → +1):



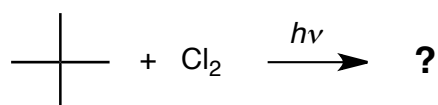
xxx

## 2 Alkane und Cycloalkane ✦ Radikalische Halogenierung

### Radikalische Substitution am gesättigten C-Atom

#### Beispiel 2.1

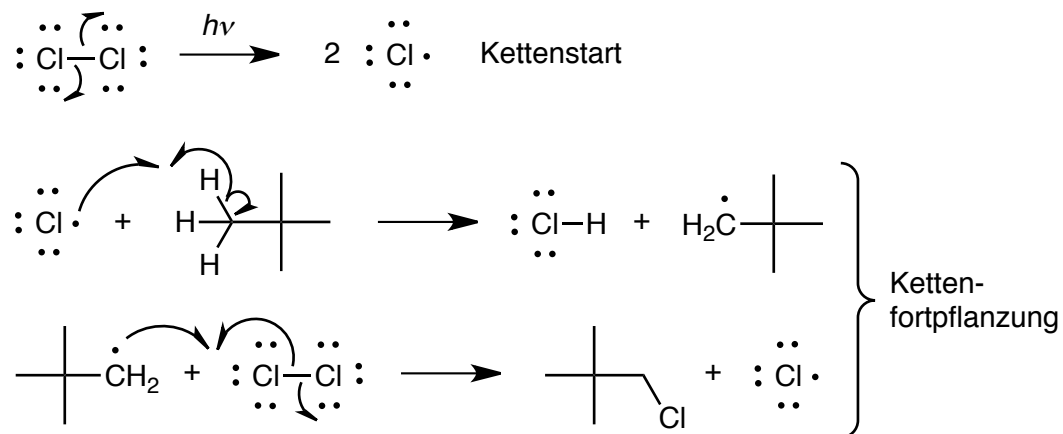
Welches Produkt ergibt die folgende Reaktion? Formulieren Sie den Mechanismus schrittweise.



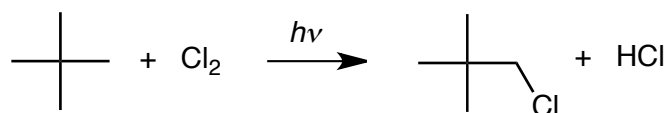
Analyse:

- Das zentrale Atom von 2,2-Dimethylpropan ist quartär (trägt kein H-Atom!) → hier erfolgt keine Substitution.
- Alle H-Atome von 2,2-Dimethylpropan sind aufgrund der Molekülsymmetrie äquivalent → es gibt nur *ein* monochloriertes Produktisomer.

Einzelne Schritte der Kettenreaktion:

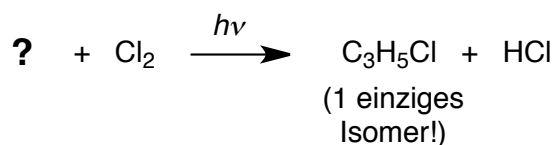


In summa:



**Beispiel 2.2**

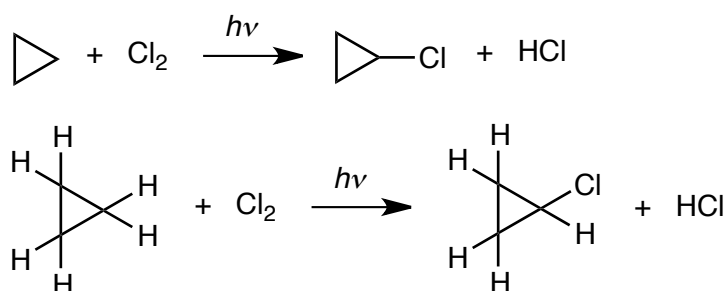
Welches Ausgangsmaterial liefert als Produkt einer radikalischen Chlorierung (Substitution) die Verbindung  $\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}$  in Form eines einzigen Isomers?



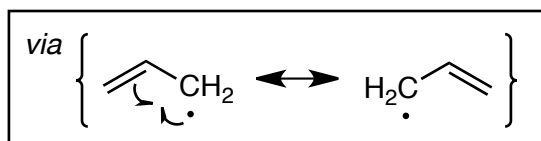
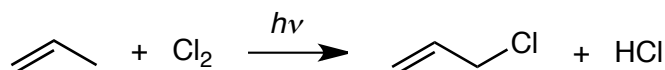
*Analyse:*

Aus der Molekülformel des Produkts ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}$ ) bzw. des Ausgangsmaterials ( $\text{C}_3\text{H}_6$ ) lässt sich ableiten, dass die Struktur *einem* Doppelbindungsäquivalent entspricht (s. OC I).

Rührt das DB-Äquivalent von einem Ring her, so handelt es sich beim Ausgangsmaterial um Cyclopropan. In diesem hochsymmetrischen Molekül sind alle H-Atome äquivalent, und Ersatz eines davon durch Cl kann nur *ein* Isomer von Chlorcyclopropan liefern:



Entspricht das DB-Äquivalent einer Doppelbindung, so ist die Struktur offenkettig (ein einziges Isomer kommt für das Ausgangsmaterial in Frage, nämlich Propen), und symmetriebedingt sind nicht mehr alle H-Atome äquivalent. Allerdings ist deren Reaktivität bei einer radikalischen Substitution durch Chlor sehr unterschiedlich, und die H-Abstraktion, die zu einem resonanzstabilisierten (!) Allylradikal als Intermediat führt, ist gegenüber der Abstraktion der anderen,  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -Atome sehr begünstigt, so dass auch hier praktisch nur *ein* Substitutionsprodukt (3-Chlorpropen; trivial: *Allylchlorid*) gebildet wird. Allerdings kommt neben der Substitution auch eine Addition von Chlor in Frage, so dass das Produkt doch nicht so rein anfallen dürfte wie bei der Chlorierung von Cyclopropan.





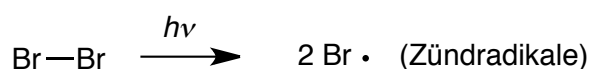
**Beispiel 2.3**

Welches ist das Hauptprodukt der Photobromierung von 2-Methylbutan (Isopentan) in der Gasphase? Welche Nebenprodukte können entstehen?

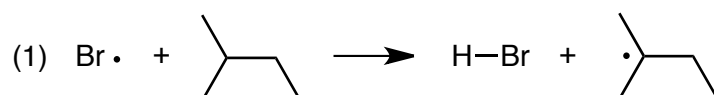


Die Durchführung der Reaktion in der apolaren Gasphase und in Gegenwart von Licht deuten auf eine radikalische Bromierung (Radikalkettenreaktion) hin → Initiierung durch homolytische Spaltung des Brommoleküls unter Bildung von Bromradikalen.

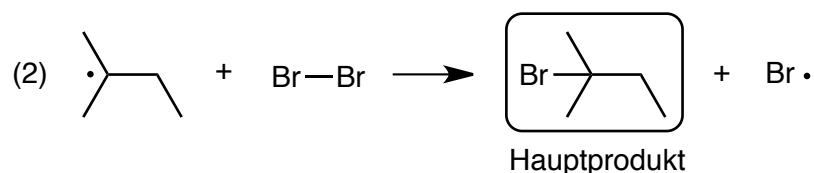
*Kettenstart:*



*Kettenfortpflanzung:*

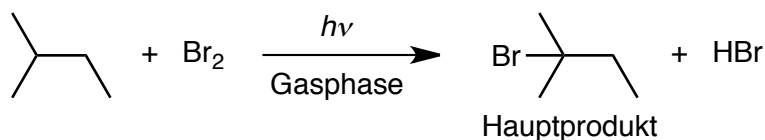


Schritt (1) ist entscheidend für die Regioselektivität der Reaktion: der zum 3° Radikal führende Übergangszustand (ÜZ) liegt energetisch am tiefsten (Radikalzentren werden durch Alkylreste stabilisiert), d. h. es wird schneller gebildet als alternative 1° und 2° Radikale (s. *Hammond-Postulat*).



Das in Schritt (2) gebildete Bromradikal reagiert gemäss (1) wieder mit frischem Isopentan usw., was zu folgender summarischer Gleichung führt:

*Gesamtreaktionsgleichung*

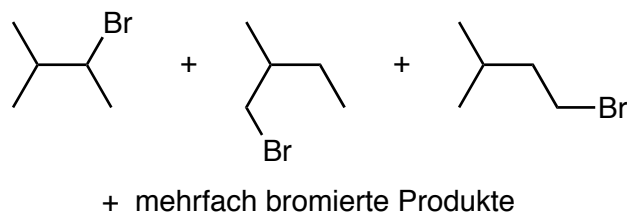


*Kettenabbruch:*

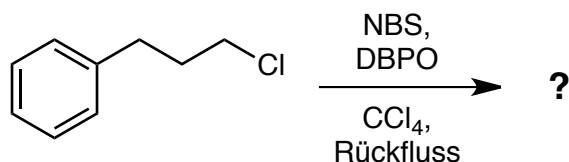
Zum Kettenabbruch führt vor allem die Rekombination zweier in der Kettenreaktion auftretender Radikale. Diese können identisch oder verschieden sein.

*Nebenprodukte:*

Nebenprodukte entstehen vor allem dadurch, dass ein Br-Radikal ein H-Atom von einem 2° oder 1° C-Atom abstrahiert. Ihr jeweiliger Anteil wird in erster Linie durch die relative Reaktivität am entspr. Zentrum (relative Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten) sowie einen statistischen Faktor (Anzahl der am entspr. Zentrum abstrahierbaren H-Atome) bestimmt. Daneben treten auch mehrfach bromierte Produkte auf, denn ein zunächst gebildetes Monobromderivat trägt immer noch reaktive H-Atome, die in weiteren Reaktionsschritten abstrahiert und durch Br-Atome ersetzt werden können.

*Nebenprodukte:***Beispiel 2.4 - Bromierung mit NBS**

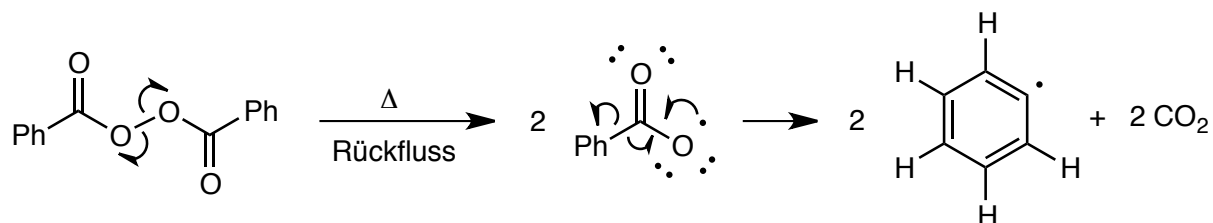
Welches (Haupt-)Produkt entsteht bei der Reaktion von (3-Chlorpropyl)benzol mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Tetrachlormethan (Trivialname: *Tetrachlorkohlenstoff*) unter Rückfluss und in Gegenwart katalytischer Mengen Dibenzoylperoxid (DBPO)?



- Die Angabe *Rückfluss* bedeutet, dass das LM zum Sieden erhitzt (CCl<sub>4</sub>: 77 °C), und der Reaktionskolben dabei mit einem sog. Rückflusskühler versehen wird. Dieser verhindert, dass sich das LM als Dampf verflüchtigt: es kondensiert am Kühler, und das Kondensat fließt in den Kolben zurück.
- *N*-Bromsuccinimid (NBS) ist das eingesetzte, leicht handhabbare, feste Bromreagenz, das entsprechend dem Reaktionsfortschritt geringe Mengen an Brom freisetzt, dessen Konzentration ständig niedrig bleibt, was die radikalische Substitution gegenüber einer Addition von Br<sub>2</sub> als Konkurrenzreaktion begünstigt.
- Dibenzoylperoxid (DBPO) ist ein Radikalstarter, der bei Raumtemperatur über lange Zeit stabil ist, aber bei erhöhter Temperatur (Siedetemperatur von CCl<sub>4</sub>: 77 °C!) relativ schnell durch homolytischen Bruch der O–O-Bindung zerfällt. Die dabei gebildeten Benzoyl-Radikale zerfallen sehr schnell unter Bildung von Phenylradikalen, die ihrerseits mit Brommolekülen unter Bildung von Bromradikalen reagieren. Dadurch wird die Radikalkettenreaktion gestartet. Obwohl DBPO nicht als Katalysator fungiert (es wird bei der Reaktion verbraucht!) muss es nicht in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden, da

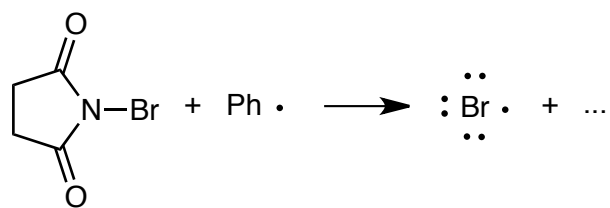
jedes durch seinen Zerfall erzeugte Radikal eine grosse Zahl von Kettenreaktionszyklen initiiert. N. b. Das Symbol “ $\Delta$ ” über oder unter dem Reaktionspfeil bedeutet “Zufuhr von Wärmeenergie”.

*Thermischer Zerfall von DBPO:*

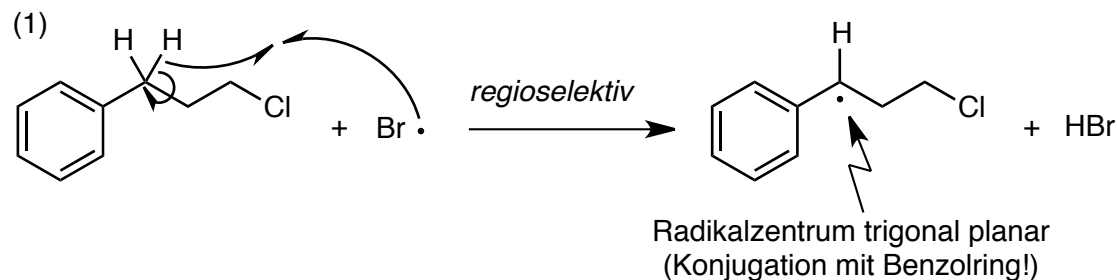


N. b. Das einsame e<sup>-</sup> des Phenylradikals befindet sich in einem sp<sup>2</sup>-Hybridorbital und ist nicht delokalisiert (keine Überlappung zwischen den p-Orbitalen der Ringkohlenstoffatome und dem senkrecht dazu stehenden sp<sup>2</sup>-Hybridorbital!).

*Bildung von Br<sup>•</sup>-Zündradikalen (nicht im Detail ausgeführt):*

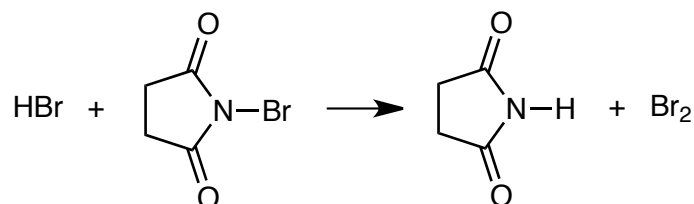


*Kettenreaktion:*

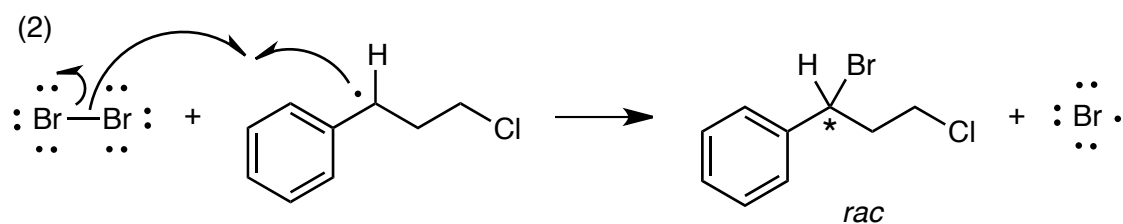


Dieser erste Schritt der Kettenreaktion ist entscheidend für die Regioselektivität der Reaktion: nur das benzyliche Radikal ist resonanzstabilisiert und wird deshalb nach *Hammond* am schnellsten gebildet. Die Resonanz setzt eine sp<sup>2</sup>-Hybridisierung am Radikalzentrum voraus (freies e<sup>-</sup> in p-Orbital!).

Das im ersten Schritt der Kettenreaktion gebildete HBr setzt nun Br<sub>2</sub> aus NBS frei:

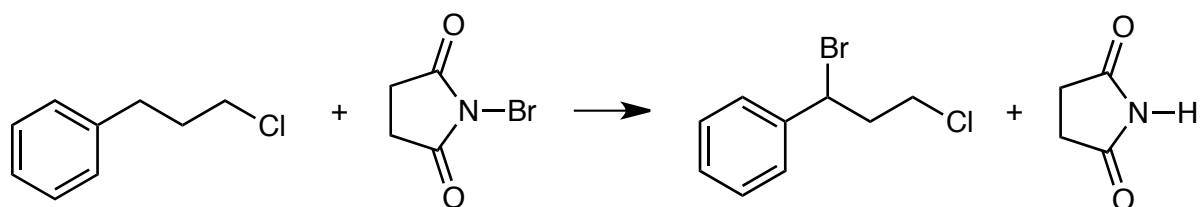


$\text{Br}_2$  reagiert im 2. Schritt der Kettenreaktion mit dem organischen Radikal unter Bildung des Produkts und eines Brom-Radikals:



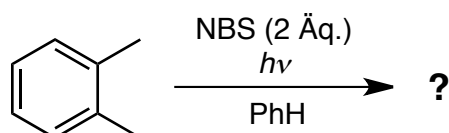
Das benzyliche Radikalzentrum mit seiner trigonal planaren Bindungsgeometrie weist zwei enantiotope Seiten auf, von denen es angegriffen werden kann. Da  $\text{Br}_2$  ein achirales Reagenz ist, fällt das Produkt in racemischer Form an.

*Gesamtreaktionsgleichung* (ohne Berücksichtigung des Zerfalls von DBPO):

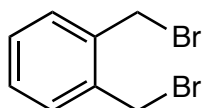


### Beispiel 2.5 - Mehrfachbromierung

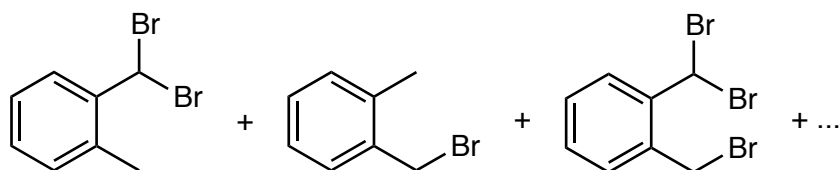
Welche Haupt- und Nebenprodukte liefert folgende Umsetzung?



Die Verwendung von zwei Äquivalenten NBS führt hier zu 1,2-Bis(brommethyl)benzol als Hauptprodukt:



Daneben entstehen aber auch beträchtliche Mengen an isomerem Dibromid sowie an Bromiden unterschiedlichen Substitutionsgrads, z. B.:

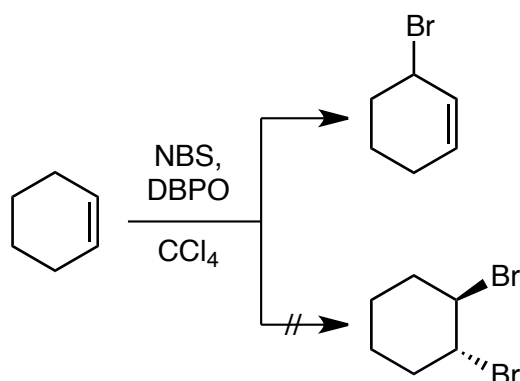


Bromiert wird immer in benzyllischer Stellung, nicht am aromatischen Kern. Grund: grössere Stabilität der als Intermediate durchlaufenen benzyllischen Radikale → geringere Aktivierungsenergie für deren Bildung → schnellerer Reaktionsweg.

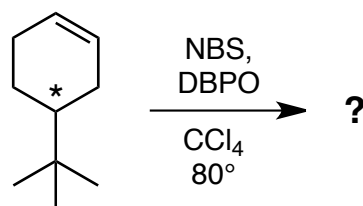
Diese Produkte haben recht ähnliche physikalische Eigenschaften (insbesondere eine sehr ähnliche Polarität, was eine chromatographische Trennung erschwert), so dass sie oft nicht [vollständig] voneinander getrennt und als reine Verbindungen isoliert werden können. Deshalb greift man bei entsprechenden Zielmolekülen oft auf alternative Syntheserouten zurück.

### Beispiel 2.6 - Allylbromierung mit NBS

Unter den Bedingungen der NBS-Bromierung (konstante, niedrige Konzentration an laufend gebildetem  $\text{Br}_2$ ) wird die konkurrierende Addition von  $\text{Br}_2$  an eine vorhandene Doppelbindung stark zurückgedrängt, da letztere Reaktion stärker von der  $\text{Br}_2$ -Konzentration abhängig ist als erstere:

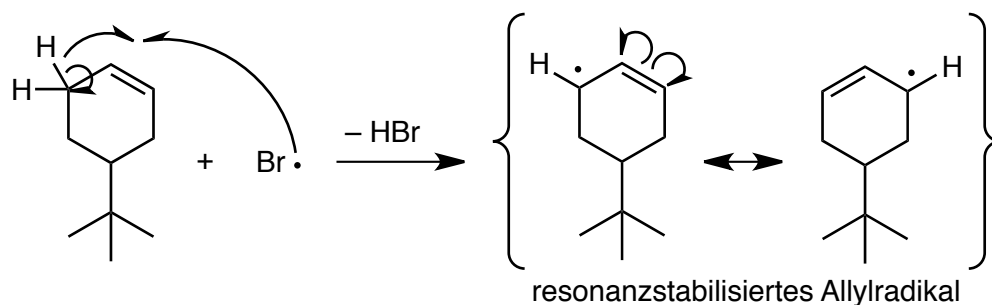


Welche Produkte werden bei der folgenden Umsetzung gebildet? Beachten Sie bei der Beantwortung dieser Frage Regio- und Stereochemie!

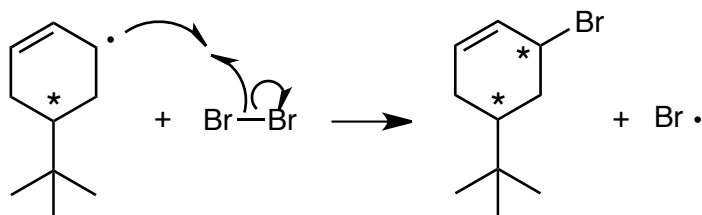


Lit.: *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3751; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2701.

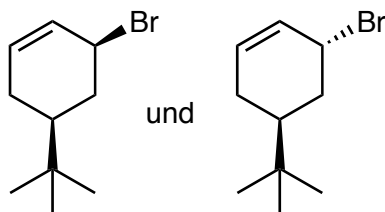
Zunächst werden auch in diesem Fall ausgehend von NBS und DBPO Brom-Zündradikale gebildet (s. weiter oben). Diese leiten folgenden Prozess ein:



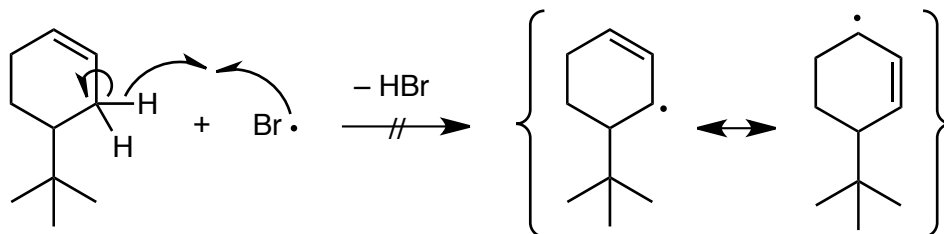
Da das Allylradikal symmetrisch ist, spielt es keine Rolle, an welchem [partiellen] Radikalzentrum der nächste Kettenreaktionsschritt erfolgt:



Der Angriff von  $\text{Br}_2$  am  $\text{sp}^2$ -hybridisierten Radikalzentrum des resonanzstabilisierten Allylradikals kann auch in diesem Fall von zwei Seiten erfolgen, so dass zwei diastereomere Produkte gebildet werden, und zwar in ungleichem Verhältnis, da sich Diastereoisomere in ihrem Energieinhalt unterscheiden:



Zurück zur Bildung des Allylradikals: der ebenfalls denkbare Angriff von  $\text{Br}\cdot$  auf der anderen Seite der DB:



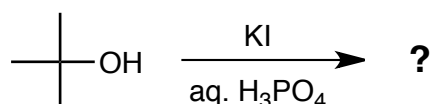
erfolgt hier nicht [mit nennenswerter Geschwindigkeit], da die zum *tert*-Butylrest benachbarte  $\text{CH}_2$ -Gruppe sterisch zu stark abgeschirmt ist.

### 3 Alkylhalogenide ✦ Nukleophile Substitution

#### Die S<sub>N</sub>1-Reaktion

##### Beispiel 3.1

Welches Produkt entsteht bei folgender Umsetzung? Formulieren Sie die Reaktion mechanistisch.

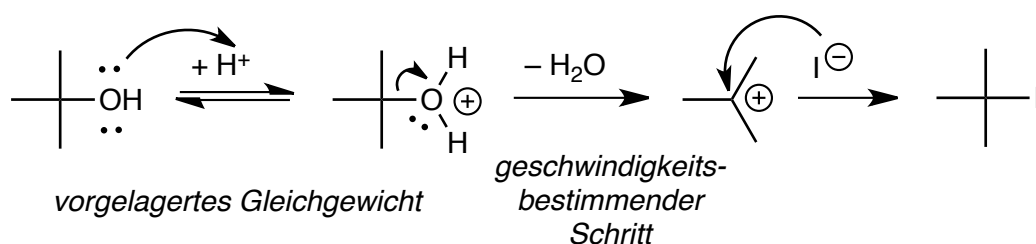


Analyse:

- aq. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ist ein dipolar-protisches LM; darüber hinaus kann die Säure auch als Katalysator wirken (bei etwaigen säurekatalysierten Reaktionsschritten).
- Das Salz KI (dissoziiert im dipolar-protischen LM in die ionischen Bestandteile K<sup>+</sup> und I<sup>-</sup>) enthält Iodid-Ionen als gutes Nukleophil.
- Die Alkohol-Funktion -OH stellt eine schlechte Abgangsgruppe dar (OH<sup>-</sup> ist recht basisch, pK<sub>a</sub><sup>H<sub>2</sub>O</sup> = 15.7). Sie kann aber durch Protonierung in eine Gute umgewandelt werden.
- Das Reaktionszentrum ist tertiär und kommt somit als Carbeniumzentrum in Frage.

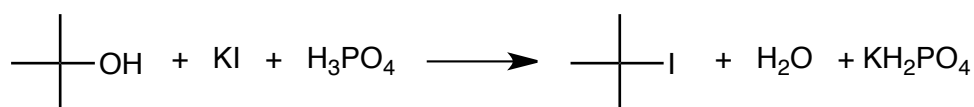
↳ S<sub>N</sub>1-Reaktion!

Mechanismus:



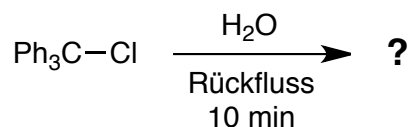
N. b. Die Bildung des Carbeniumions, einer energetisch hoch liegenden Spezies, ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion. Wie wir später sehen werden, ist dies auch bei anderen, über ein Carbeniumion verlaufenden Reaktionen oft der Fall.

Gesamtreaktionsgleichung:



**Beispiel 3.2**

Welches Produkt entsteht bei folgender Umsetzung? Formulieren Sie die Reaktion mechanistisch.



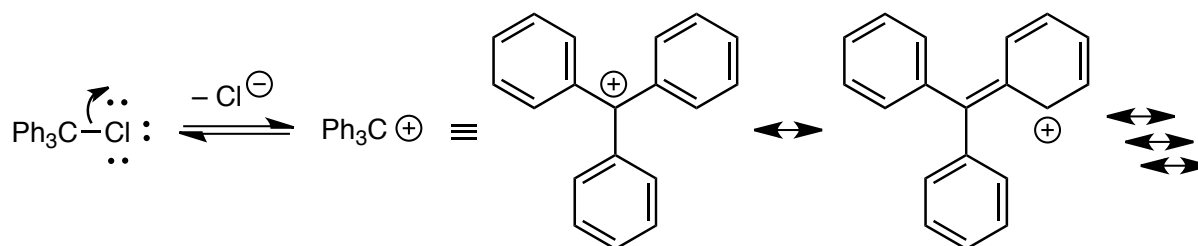
*Analyse:*

- $\text{H}_2\text{O}$  ist ein dipolar-protisches LM, gleichzeitig ein Nukleophil.
  - $-\text{Cl}$  ist eine akzeptable Abgangsgruppe.
  - Das Reaktionszentrum ist  $3^\circ$  und dreifach benzylich.
- ↳  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion!

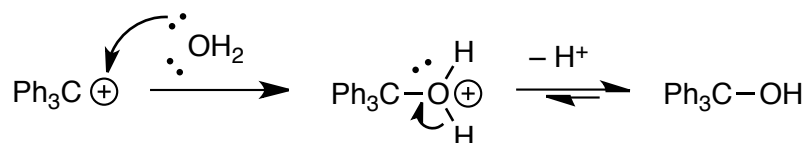
Es handelt sich hier um eine sog. *Solvolyse* („Spaltung durch das LM“), d. h. das LM ist gleichzeitig Reagenz.

- Bei LM =  $\text{H}_2\text{O}$  spricht man von *Hydrolyse*
- Bei LM =  $\text{MeOH}$  spricht man von *Methanolyse* usw.

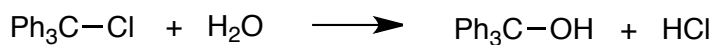
*Mechanismus:*



Die Bildung des Triphenylmethylcarbeniomions (GBS) erfolgt verhältnismässig schnell, da es sehr gut resonanzstabilisiert ist!



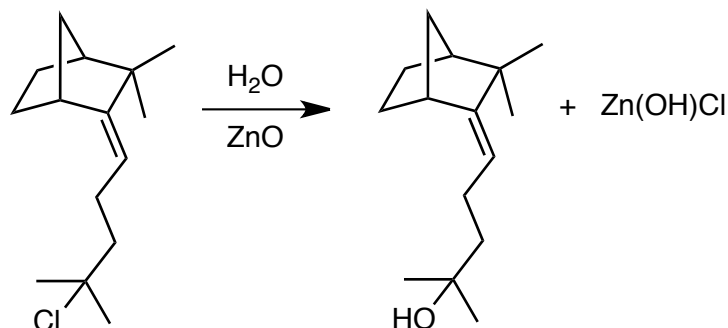
*Gesamtreaktionsgleichung:*





**Beispiel 3.3**

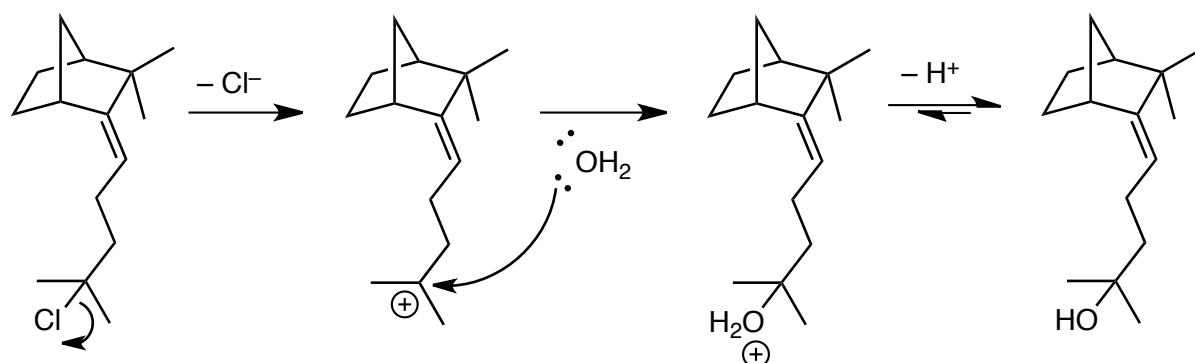
Formulieren Sie folgende Umsetzung mechanistisch:



Analyse:

- $\text{H}_2\text{O}$  ist ein dipolar-protisches LM, gleichzeitig ein Nukleophil ( $\rightarrow$  Solvolyse).
- Die Abgangsgruppe  $-\text{Cl}$  ist vernünftig.
- Das Reaktionszentrum ist  $3^\circ$ .

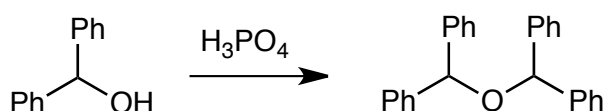
$\hookrightarrow \text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion!



Die bei der Reaktion frei werdende Salzsäure ( $-\text{H}^+$ ,  $-\text{Cl}^-$ ) reagiert mit dem basischen Metalloxid  $\text{ZnO}$  zum gemischten Zink-chlorid/hydroxid:  $\text{ZnO} + \text{HCl} \rightarrow \text{Zn(OH)Cl}$

**Beispiel 3.4**

Formulieren Sie die Bildung von Bis(diphenylmethyl)ether aus Diphenylmethanol in Phosphorsäure mechanistisch!

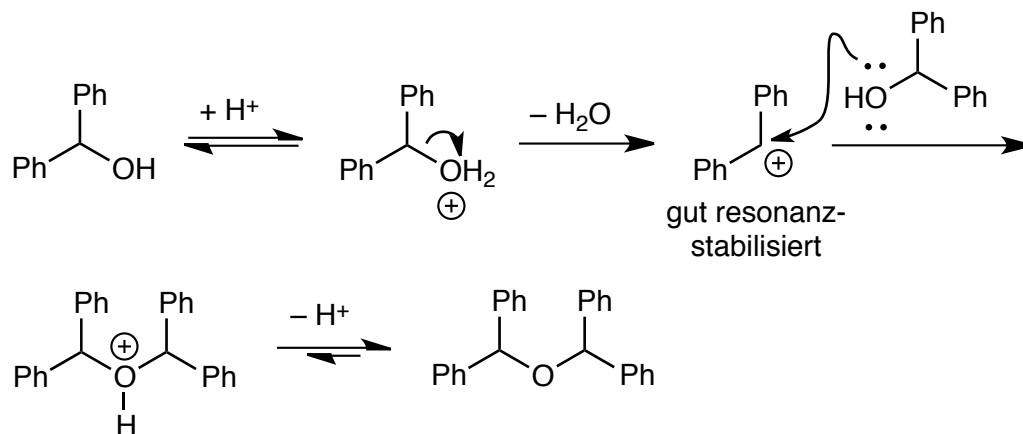


Analyse:

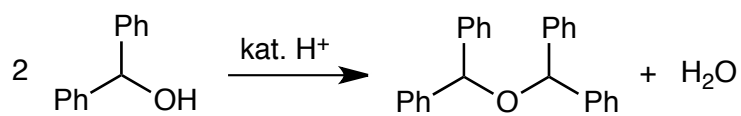
- $\text{H}_3\text{PO}_4$  ist ein dipolar-protisches LM, gleichzeitig ein schlechtes Nukleophil (starke Delokalisierung der negativen Ladung!).

- Nach Protonierung (Phosphorsäure!) ist -OH eine gute Abgangsgruppe.
  - Das Reaktionszentrum ist 2° und doppelt benzylich.
- ↳ S<sub>N</sub>1-Reaktion!

Unprotonierte Substratmoleküle fungieren hier als Nukleophil!

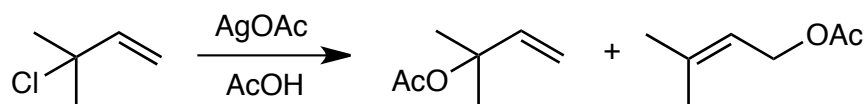


Gesamtreaktionsgleichung:

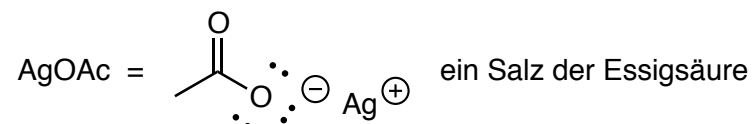
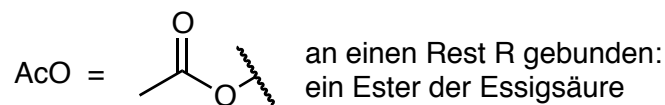
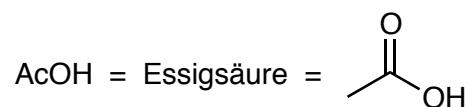
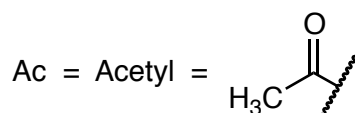


### Beispiel 3.5

Erklären Sie folgende Umsetzung durch mechanistische Formulierung!



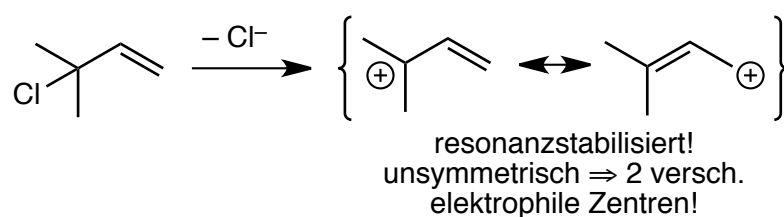
Zur gebräuchlichen Abkürzung „Ac“:



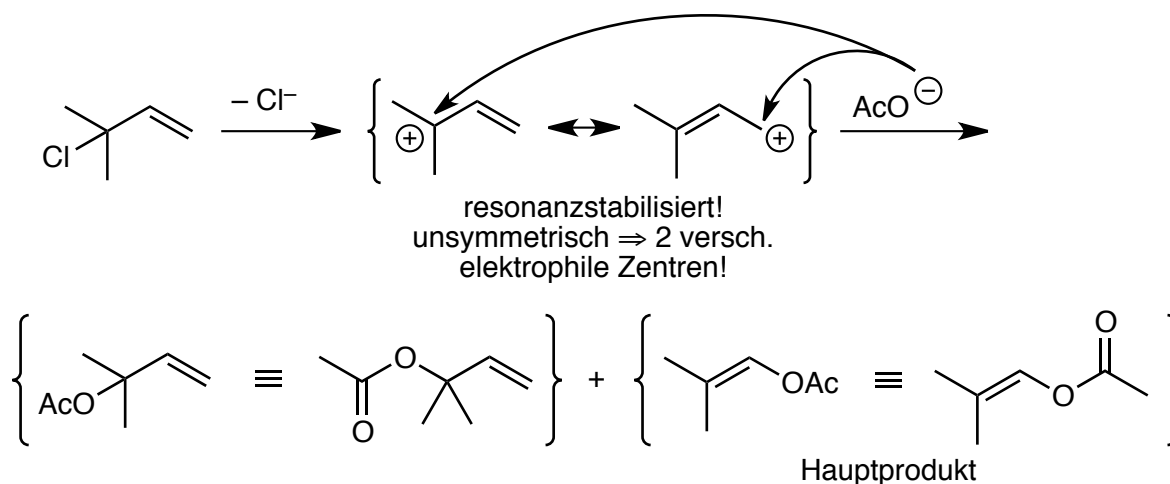
*Analyse:*

- Essigsäure (AcOH) ist ein dipolar-protisches LM.
- Ihre konjugierte Base, das Acetat-Ion ( $\text{AcO}^-$ ) kann als Nukleophil fungieren.
- Die Abgangsgruppe  $-\text{Cl}$  ist vernünftig.
- Das Reaktionszentrum ist  $3^\circ$  und allylisch.

↳  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion!

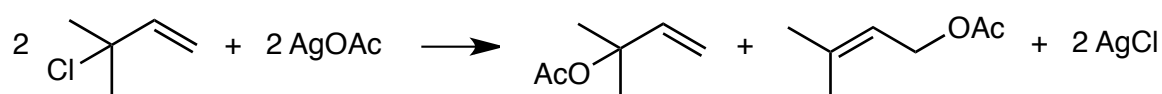
*Mechanismus:*

Da das intermediäre Carbeniumion zwei verschiedene elektrophile Zentren besitzt, an denen das Nukleophil  $\text{AcO}^-$  angreifen kann, werden zwei konstitutionsisomere Produkte gebildet.



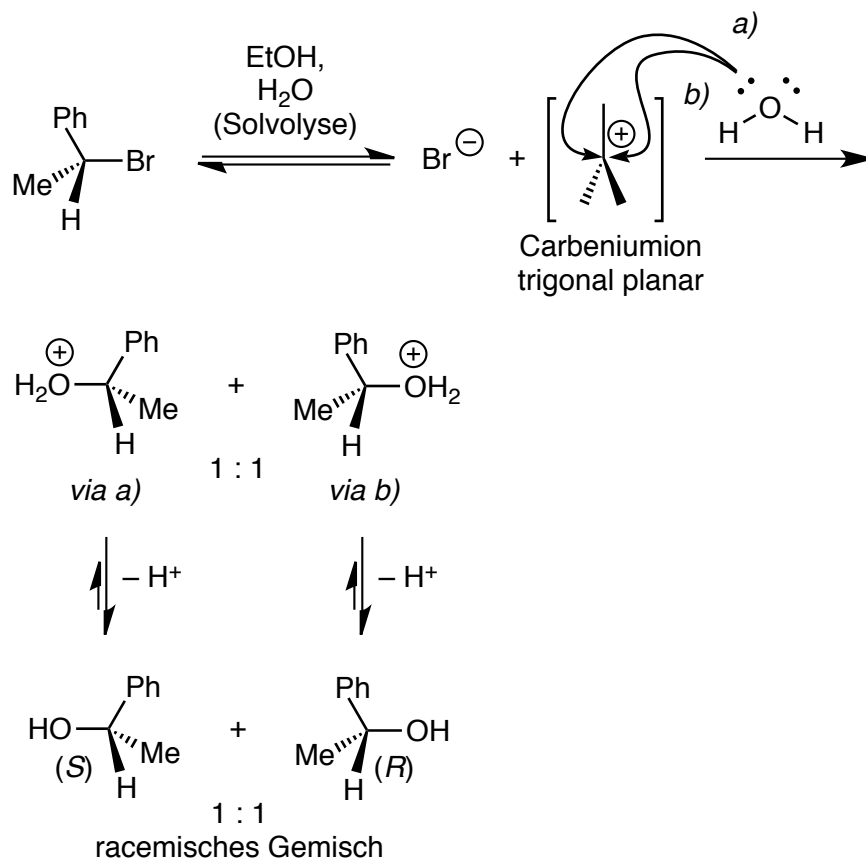
Das Hauptprodukt entsteht durch Angriff des Acetat-Ions am sterisch weniger gehinderten elektrophilen Zentrum (niedrigere Aktivierungsbarriere und damit schnellerer Angriff als bei der Reaktion am  $3^\circ$  Zentrum).

Das Silberion  $\text{Ag}^+$  bildet zusammen mit dem austretenden  $\text{Cl}^-$  ein schwerlösliches Salz ( $\text{AgCl}$ ), das auskristallisiert. Dies unterstützt den Austritt der Abgangsgruppe und macht die Gesamtreaktion irreversibel.

*Gesamtreaktionsgleichung:*

**Beispiel 3.6 – Racemisierung bei S<sub>N</sub>1**

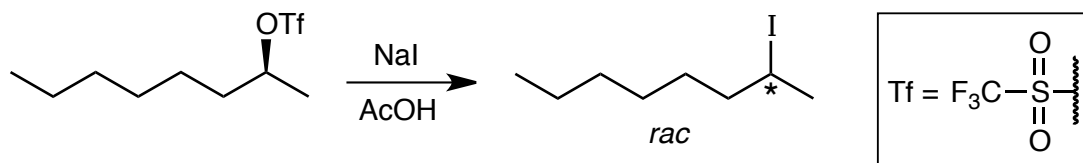
Ist das Reaktionszentrum ein Chiralitätszentrum und die Ausgangsverbindung enantiomerenrein, so tritt bei einer typischen S<sub>N</sub>1-Reaktion Racemisierung ein.



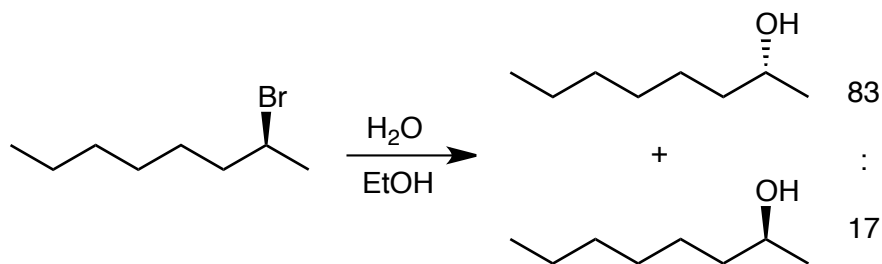
Je nach LM, Abgangsgruppe und Nu kann der Angriff des letzteren auf das Carbeniumion bereits erfolgen, wenn Carbeniumion und Abgangsgruppe noch sehr dicht beieinander sind (enges Ionenpaar in gemeinsamem LM-Käfig), so dass ein erfolgreicher Zusammenstoss zwischen Nu und Carbeniumzentrum mit grösserer Wahrscheinlichkeit von der Rückseite erfolgt, und die Racemisierung nicht vollständig ist.

So liefert etwa in obigem Bsp. das entsprechende Chlorid als Substrat unter gleichen Reaktionsbedingungen 59% (S)-1-Phenylethanol und 41% (R)-1-Phenylethanol (Cl<sup>-</sup> ist eine schlechtere Abgangsgruppe als Br<sup>-</sup>).

Weiteres Bsp. in dieser Kategorie:



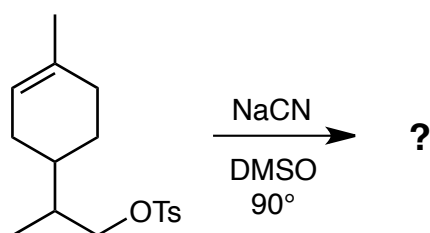
Bei der Umwandlung des entspr. Bromids in einen Alkohol findet hingegen 66% Inversion neben 34% Racemisierung statt:



## Die S<sub>N</sub>2-Reaktion

### Beispiel 3.7

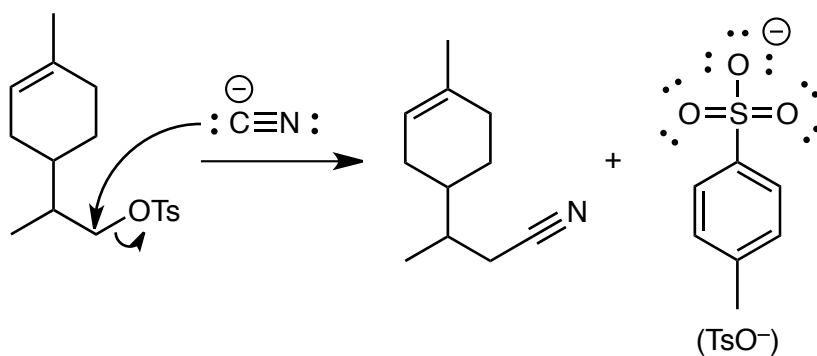
Welches Produkt erhält man bei folgender Umsetzung? Formulieren Sie die Reaktion mechanistisch.



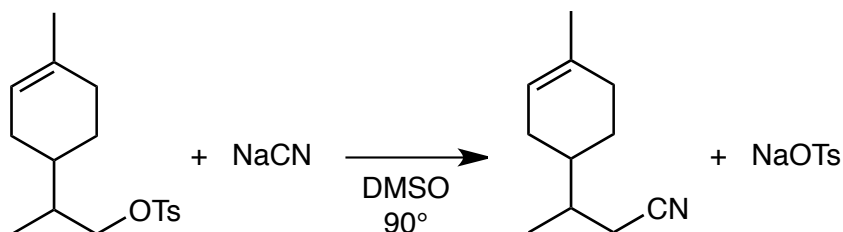
Analyse:

- DMSO (Dimethylsulfoxid) ist ein dipolar-aprotisches LM.
- Das Cyanid-Ion (CN<sup>-</sup>) ist ein sehr gutes Nu (das C-Atom stellt bei diesem ambidenten Nukleophil das weichere Zentrum dar).
- Tosylat (-OTs) ist eine gute Abgangsgruppe.
- Das Reaktionszentrum ist primär (1°).

↳ S<sub>N</sub>2-Reaktion!

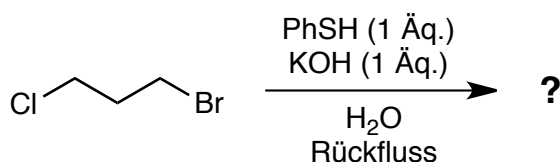


Gesamtreaktionsgleichung:



### Beispiel 3.8

Welches Produkt erhält man bei folgender Umsetzung? Formulieren Sie die Reaktion mechanistisch.

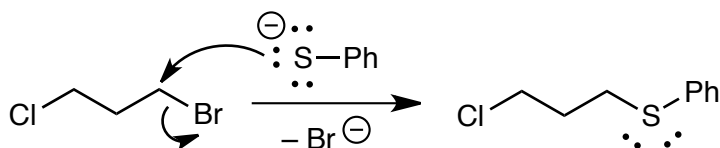


Analyse:

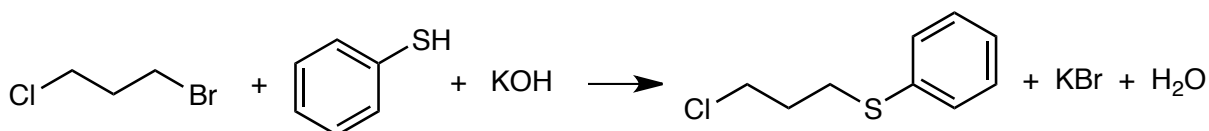
- Die Base KOH ( $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{H}_2\text{O}} = 15.7$ ) deprotoniert Thiophenol ( $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{PhSH}} = 7$ ) vollständig:  
 $\text{Ph-SH} + \text{KOH} \rightarrow \text{Ph-S}^-\text{K}^+ + \text{H}_2\text{O}$   
 Da Protonentransfers sehr schnell sind, läuft diese Reaktion als erste ab.
- Das gebildete Thiophenolat ( $\text{PhS}^-$ ) ist ein hervorragendes Nu (neg. Ladung, weicher S).
- Das Substrat enthält zwei unterschiedlich gute Abgangsgruppen (-Br besser als -Cl).
- Das Reaktionszentrum ist  $1^\circ$ .

↳  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion (trotz protischem LM)!

Mechanismus:



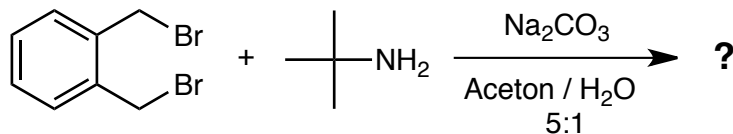
Gesamtreaktionsgleichung:



Lit.: L.-F. Tietze, Th. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Reaktion E-1\*.

**Beispiel 3.9**

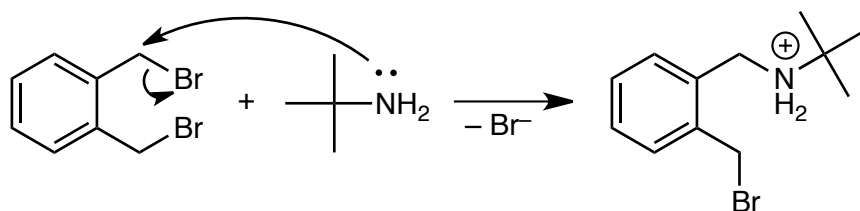
Welches Produkt erhält man bei folgender Umsetzung? Formulieren Sie die Reaktion mechanistisch.



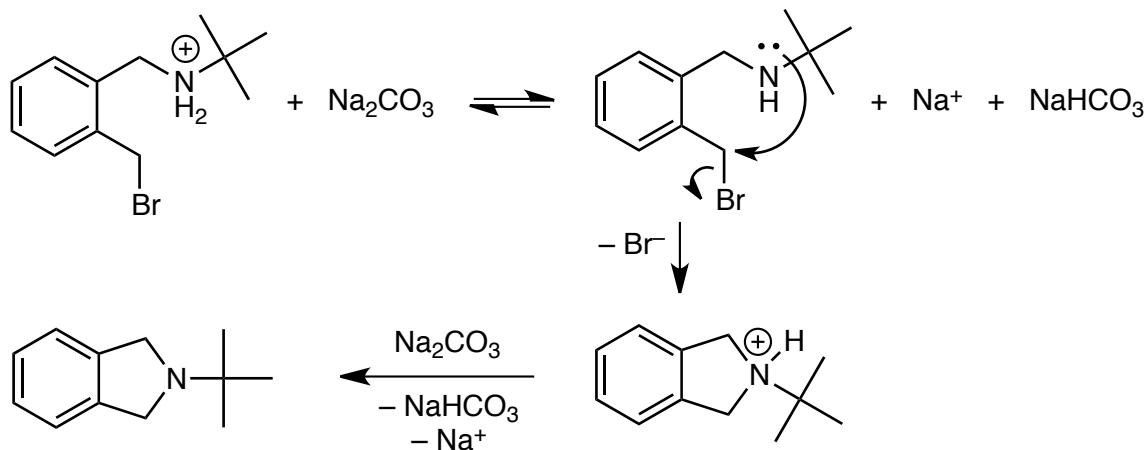
*Analyse:*

- Die Abgangsgruppen (-Br ; es gibt deren zwei!) sind gut.
  - Das Nukleophil (1° Amin) ist brauchbar.
  - Die Reaktionszentren sind 1° und benzylich.
  - Das LM ist dipolar und protisch.
  - Natriumcarbonat (trivial: *Soda*,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) ist nicht nukleophil und mässig stark ( $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{HCO}_3^-} = 10.3$ ). Sie deprotoniert das Amin nicht ( $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{RNH}_2} \approx 35$  [in DMSO]).
- ↳  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion (obwohl LM protisch)!

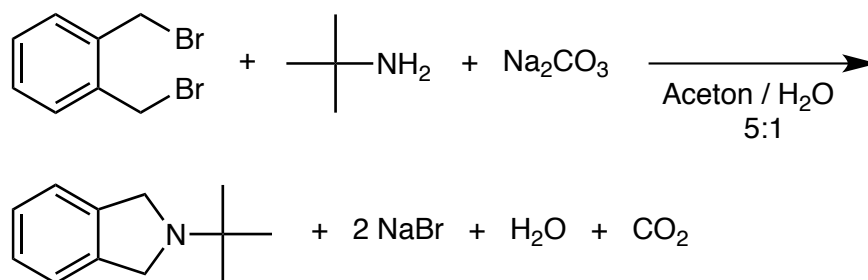
*Mechanismus:*



Das gebildete Ammoniumsalz ( $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{RNH}_3^+} \approx 10.5$ ) wird zumindest teilweise deprotoniert und geht dann eine zweite  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion ein. Diese erfolgt intramolekular und ist daher besonders schnell, weil sich die Reaktionspartner automatisch nahe sind. Sowie das ungeladene Amin abreagiert, wird aus dem Ammoniumsalz immer neues nachgebildet.



Gesamtgleichung:

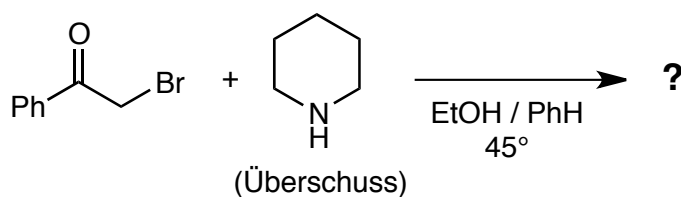


Die Gesamtgleichung trägt dem Säure/Base-Gleichgewicht zwischen Hydrogencarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) und Kohlensäure ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) sowie deren Zerfall zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  Rechnung.

Lit.: Tietze-Eicher, Reaktion M-8a\*.

### Beispiel 3.10

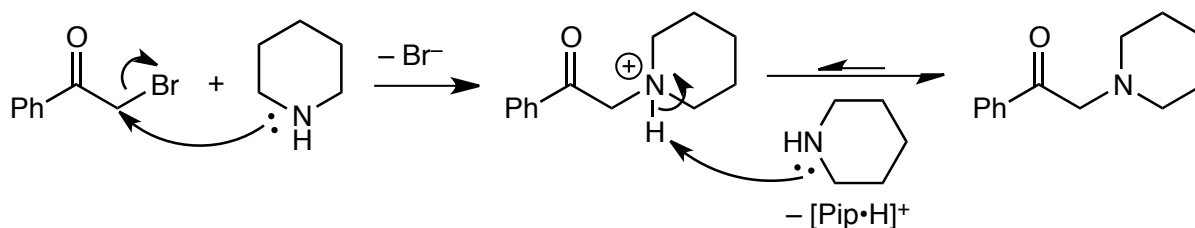
Welches Produkt erhält man bei folgender Umsetzung? Formulieren Sie die Reaktion mechanistisch.



Analyse:

- Die Abgangsgruppe (-Br) ist gut.
  - Das Nukleophil Piperidin (2° Amin) ist brauchbar. Es wird im Überschuss eingesetzt, da ein Teil davon im Lauf der Reaktion als Base abreagiert und somit nicht mehr als Nu zur Verfügung steht. Da Piperidin billig ist, stellt dies kein Problem dar. Ansonsten würde man eine nicht-nukleophile Hilfsbase zugeben, z. B.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .
  - Das Reaktionszentrum ist 1°. Seine elektrophile Charakter wird durch den benachbarten  $\sigma$ -Akzeptor ( $\text{C}=\text{O}$ ) erhöht. Der  $\pi$ -Akzeptor-Effekt kommt hier nicht direkt zum Tragen.
  - Das LM ist dipolar-protisch.
- ↳  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion (trotz protischem LM)!

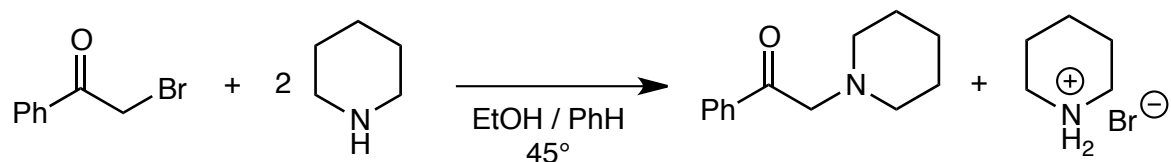
Mechanismus:





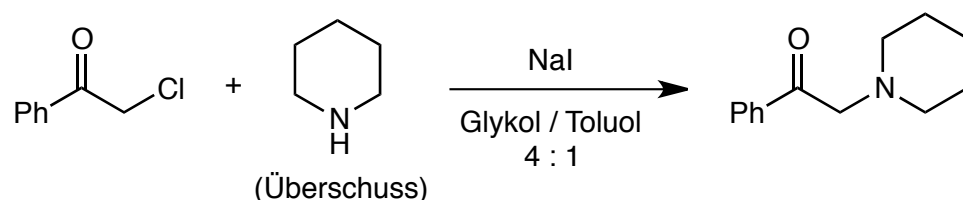
Man kann davon ausgehen, dass das letzte Säure/Base-Gleichgewicht tendenziell auf der rechten Seite liegt, da Piperidin aufgrund des fehlenden  $\sigma$ -Akzeptor-Effekts die etwas stärkere Base ist.

*Gesamtgleichung:*



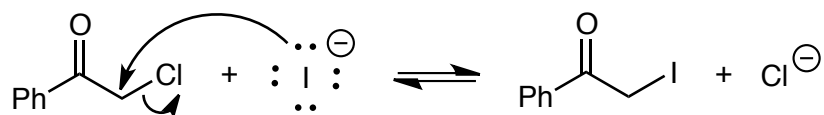
Lit.: *Synlett* **2008**, 1907; *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, 20, 1138.

Alternativ wurden bei der Herstellung von 1-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethanon folgende Reaktionsbedingungen angewandt (*Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 281):



"Glykol" = Ethylenglykol = Ethan-1,2-diol =  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$

Bei dieser Variante entsteht unter der Einwirkung des sehr guten, weichen Nukleophils  $\text{I}^-$  aus der Chlor- zunächst die Iodverbindung („*In-Situ-Finkelstein-Reaktion*“):



Da -I auch eine bessere Abgangsgruppe als -Cl ist, wird nun die  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Piperidin deutlich beschleunigt und die Ausbeute an am Substitutionsprodukt 1-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethanon erhöht.

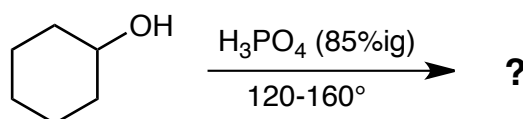
## 4 Alkene ♦ Eliminierung

### E1-Eliminierung

Die säurekatalysierte Eliminierung von  $\text{H}_2\text{O}$  bezeichnet man auch als *Dehydratisierung*.

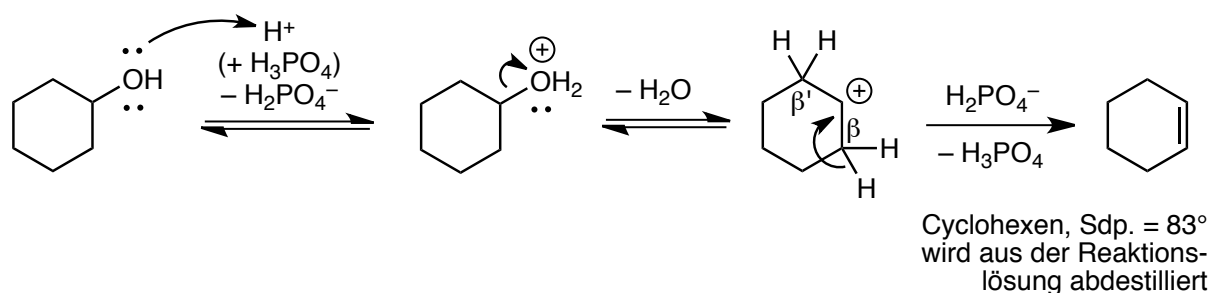
#### Beispiel 4.1

Welches Produkt entsteht bei der folgenden Umsetzung?



- LM: konz. und mittelstarke Säure:  $\text{p}K_{\text{a}} \approx 2$ .
- Reaktant: 2° Alkohol. Abgangsgruppe  $-\text{OH}$  ist schlecht, kann aber durch Protonierung in eine gute umgewandelt werden.
- Kein starkes Nu zugegen. Das beste wäre hier  $\text{H}_2\text{O}$ . Phosphorsäure und Dihydrogenphosphat sind kaum nukleophil (hartes O, Delokalisierung der  $(-)$ -Ladung im Anion).
- Hohe T günstig für Elim.: Entropiezunahme schlägt stärker zu Buche.

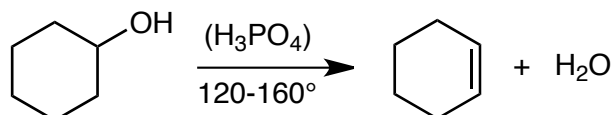
↳ E1 !



Alternativ kann auch ein Proton aus der  $\beta'$ -Position (statt  $\beta$ ) abstrahiert werden. Aus Symmetriegründen führt dies hier zum gleichen Produkt (Cyclohexen).

Literatur.: Tietze-Eicher, Reaktion A-1.

*Gesamtgleichung:*

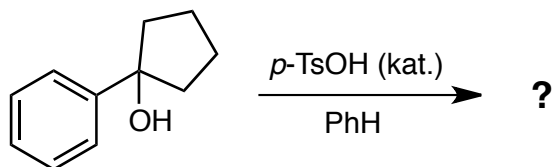


#### Beispiel 4.2

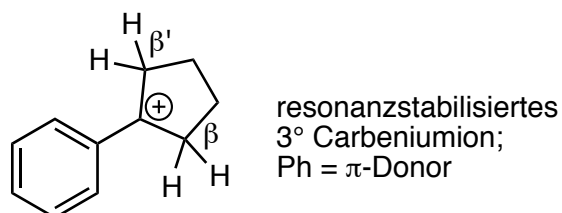
N.b. In der Folge werden vorgeschaltete Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewichte nicht mehr konsequent mit Gleichgewichtspfeilen formuliert, da wir uns i. d. R. nur für die

Vorwärtsrichtung der Reaktion interessieren. Man sollte trotzdem im Hinterkopf behalten, bei welchen Schritten es sich um Gleichgewichte handelt und bei welchen nicht.

Welches Produkt entsteht bei der folgenden Umsetzung?

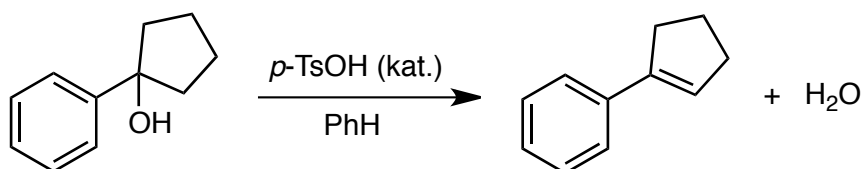


- Ähnlich wie bei Bsp. 1 wird im Verlauf der Reaktion keine Säure verbraucht, so dass katalytische Mengen davon ausreichen → „sauer katalysierte E1“!
- Hier entsteht ein 3° und zudem benzyliches Carbeniumion als Intermediat, so dass die E1 sehr leicht erfolgt. Entsprechend wurde die Reaktion auch mit der wesentlich schwächeren Essigsäure erfolgreich durchgeführt (*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17735).



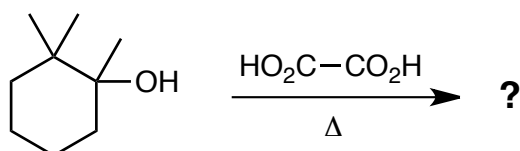
- Auch hier fehlt ein gutes Nu, das zu einer  $S_N1$  als Konkurrenzreaktion führen könnte:  $\text{TsO}^-$  mit seinen harten O-Atomen und der stark delokalisierten (–)-Ladung ist ein sehr schlechtes Nu.

Gesamtgleichung:

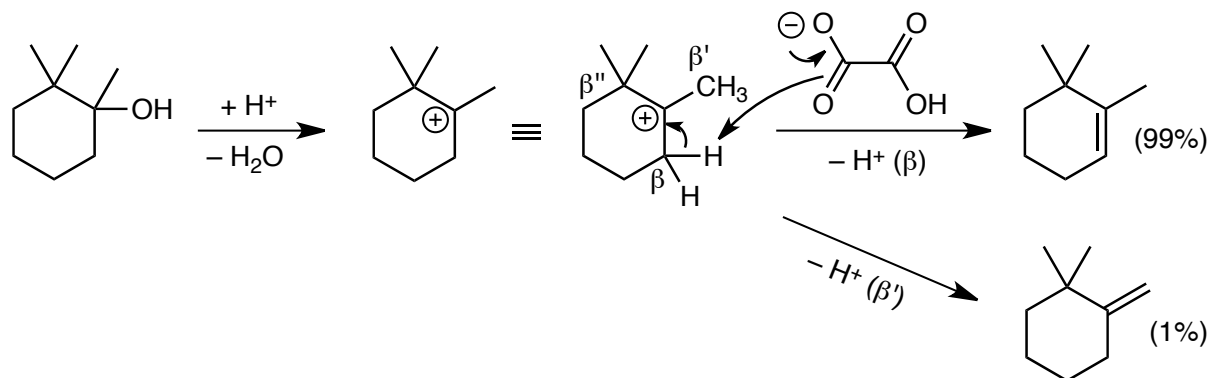


### Beispiel 4.3

Welches Produkt entsteht bevorzugt bei der folgenden Umsetzung?

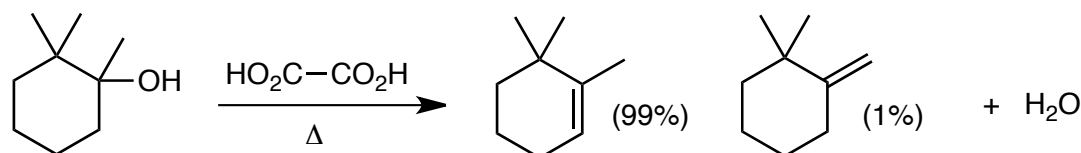


- Reaktant: 3° Alkohol; bildet ein recht stabiles, 3° Carbeniumion.
- Bei der verwendeten Säure handelt es sich um die mittelstarke Oxalsäure ( $\text{p}K_a \approx 1.25$ ).



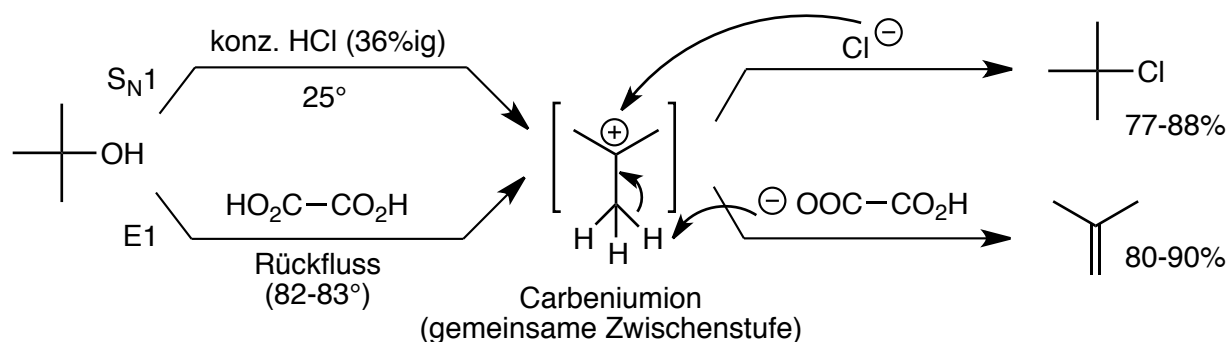
Das Carbeniumion trägt sowohl an C( $\beta$ ) als auch an C( $\beta'$ ) H-Atome, die als Proton durch eine Base (hier das Hydrogenoxalat, d. h. das Monoanion der Oxalsäure) abgespalten werden können (C( $\beta''$ ) trägt keine H-Atome!). Gemäss der Regel von Saytzev entsteht bevorzugt das Alken mit der endocyclischen DB (dreifach substituiert) gegenüber demjenigen mit der exocyclischen DB (zweifach substituiert). Grund: da der ÜZ vom Carbeniumion zum Alken (produktbestimmender Reaktionsschritt) bereits partiellen DB-Charakter besitzt, profitiert er bereits von einer höheren Alkylsubstitution an der betreffenden Stelle im Molekül, und somit liegt der zum 2,3,3-Trimethylcyclohexen führende ÜZ energetisch tiefer als der alternative ÜZ, d. h. die Verbindung wird schneller gebildet ( $\rightarrow$  Hauptprodukt!) als das Alken mit der exocyclischen DB.

*Gesamtgleichung:*



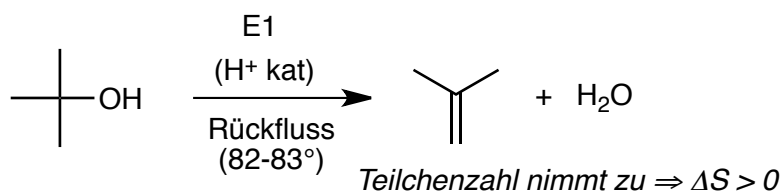
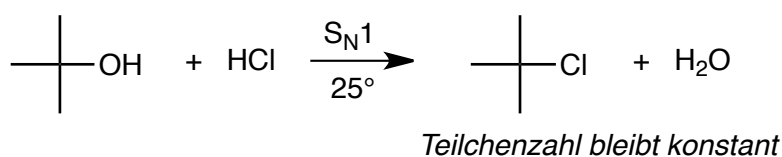
#### Beispiel 4.4 ( $\text{S}_{\text{N}}1$ vs. $\text{E}1$ )

Wird *tert*-Butanol bei Raumtemperatur mit konz. HCl umgesetzt, so erhält man hauptsächlich *tert*-Butylchlorid. Erhitzt man den Alkohol hingegen mit Oxalsäure unter Rückfluss, so destilliert überwiegend Isobuten ab. Erklärung?



In beiden Fällen bildet sich unter dem Einfluss der Säure zunächst das relativ stabile *tert*-Butylkation (geschwindigkeitsbestimmender Schritt). Ab dieser gemeinsamen Zwischenstufe gibt es zwei Alternativen (produktbestimmender Schritt): das schlechte Nukleophil Hydrogenethandioat (= Monoanion der Oxalsäure; hartes O, delokalisierte Ladung) wirkt vor Allem als Brønsted-Base (Säure/Base-Reaktion mit der sehr starken Brønsted-Säure *tert*-Butylkation) und führt zur Eliminierung, besonders bei der erhöhten Temperatur, bei der die Entropiezunahme der Eliminierungsreaktion besonders stark zu Buche schlägt (E1-Reaktion). Chlorid hingegen ist ein besseres Nukleophil und reagiert bei niedrigerer Temperatur überwiegend als Lewis-Base mit der Lewis-Säure *tert*-Butylkation (insgesamt eine S<sub>N</sub>1-Reaktion).

Gesamtgleichungen:



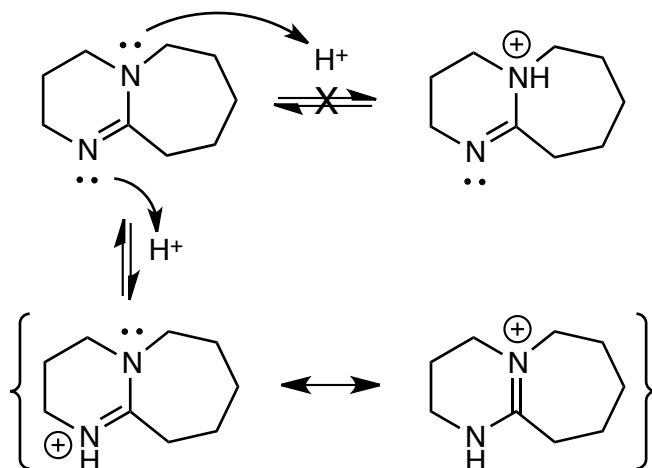
Literatur:

*Org. Synth.* **1928**, 8, 50 (*tert*-Butylchlorid). *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 3561 (Isobuten).

## E2-Eliminierung

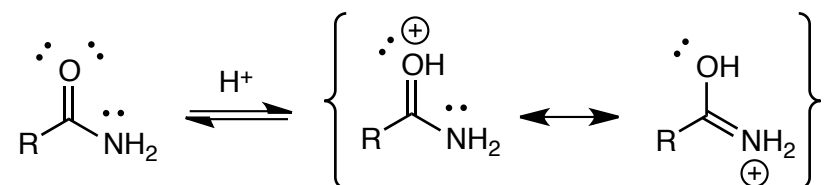
### *Nota bene*

An welchem N-Atom wird DBU protoniert?

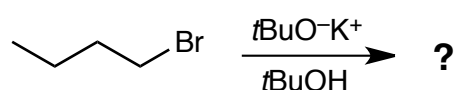


DBU (es handelt sich um ein Amidin!) wird bevorzugt am doppelt gebundenen N protoniert, da die resultierende konjugierte Säure resonanzstabilisiert ist (im Gegensatz zur alternativen konjug. Säure). S. auch OCl, Kap. Säuren und Basen!

Aus ebendiesem Grund werden Carbonsäureamide am O u. nicht am N protoniert (cf. OC I):

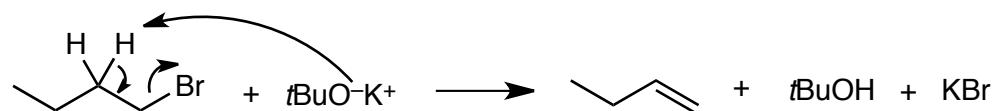


#### Beispiel 4.5



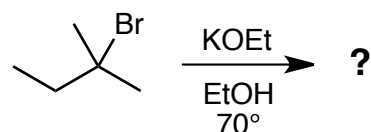
- Reaktant: 1° Bromid → kein Carbeniumion-intermediat!
- Gute Abgangsgr. –Br.
- Base: stark ( $pK_a = 19$ ) und wegen sterischen Anspruchs wenig nukleophil (→ Zurückdrängen von  $S_N$ !).

↳ E2 !

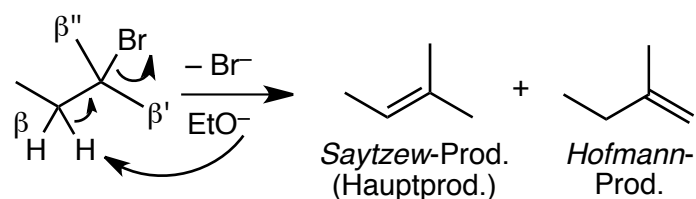


Wegen der terminalen Position der Abgangsgruppe gibt es keine regioisomeren Produkte.

#### Beispiel 4.6

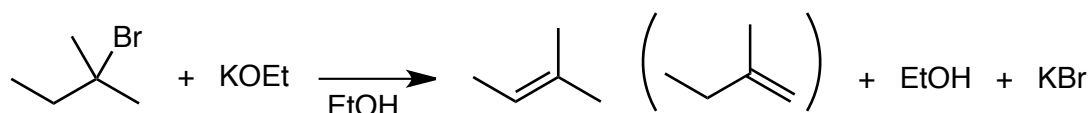


- Gute Abgangsgr. –Br.
- Base: stark ( $pK_a = 16$ ).
- Reaktant: 3° Bromid, sterisch gehindert → zusammen mit starker Base und erhöhter Temp.: E bevorzugt gegenüber  $S_N$ . Grenzgebiet E1/E2!
- LM: dipolar protisch.



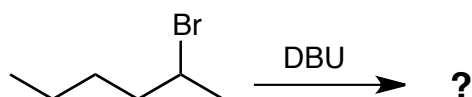
Es gibt 3 Nachbarpositionen, an denen die Base ein Proton abstrahieren kann. Sie greift bevorzugt an H( $\beta$ ) an, da auf diese Weise eine höher substituierte DB (*Saytzev*-Produkt) entsteht. Daneben wird aber auch *Hofmann*-Produkt durch Abstraktion von H( $\beta'$ ) oder H( $\beta''$ ) gebildet ( $\beta'$  und  $\beta''$  sind hier identisch). Die beiden Produkte sind Regioisomere (gehören zu den Konstitutionsisomeren).

*Gesamtgleichung:*

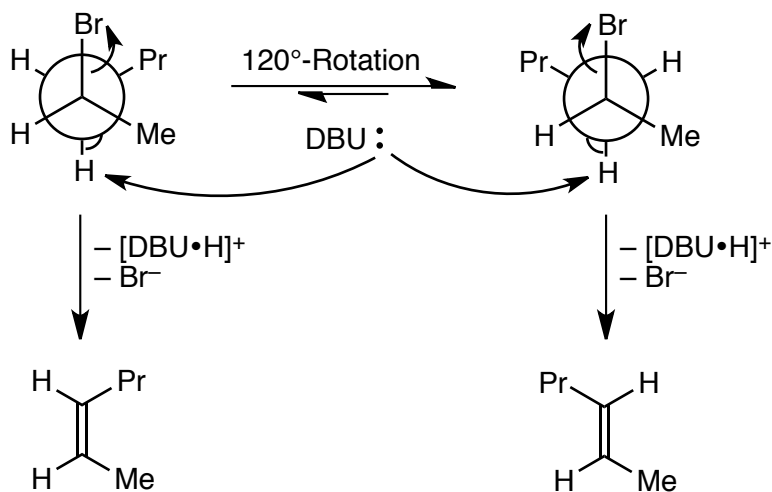
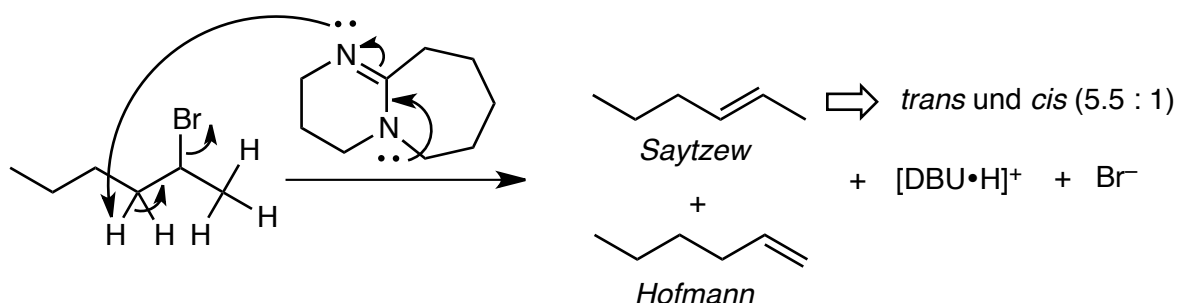


Literatur: *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78 2193, 2194, 2196.

#### Beispiel 4.7



- Gute Abgangsgr. –Br.
- Base: mittelstark ( $\text{p}K_a = 12$ ), nicht nukleophil.
- Reaktant: 2° Bromid  $\rightarrow$  zusammen mit nicht-nukleophiler Base: E bevorzugt gegenüber  $\text{S}_\text{N}$ .  $\rightarrow$  E2!

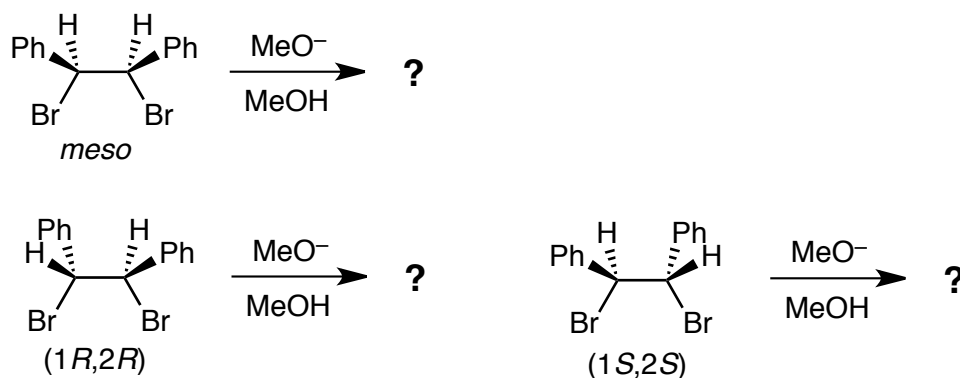


Neben dem *Saytzev*-Produkt (Hex-2-en, Hauptprodukt) entsteht auch *Hofmann*-Produkt (Hex-1-en). Ersteres besteht aus einer Mischung aus *cis*- und *trans*-Alken (Verh. 1 : 5.5). Ihr Zustandekommen lässt sich dadurch erklären, dass es zwei Konformere gibt, bei denen die austretenden Gruppen *antiperiplanar* zueinander angeordnet sind (→ ideale Voraussetzung für Eliminierung!). Von diesen ist diejenige, die zum *trans*-Alken führt, bevorzugt, da sie weniger ungünstige *gauche*-WW aufweist. Infolgedessen überwiegt sie im Konformergleichgewicht des Substrats und führt zu einem grösseren Produktanteil als die Andere.

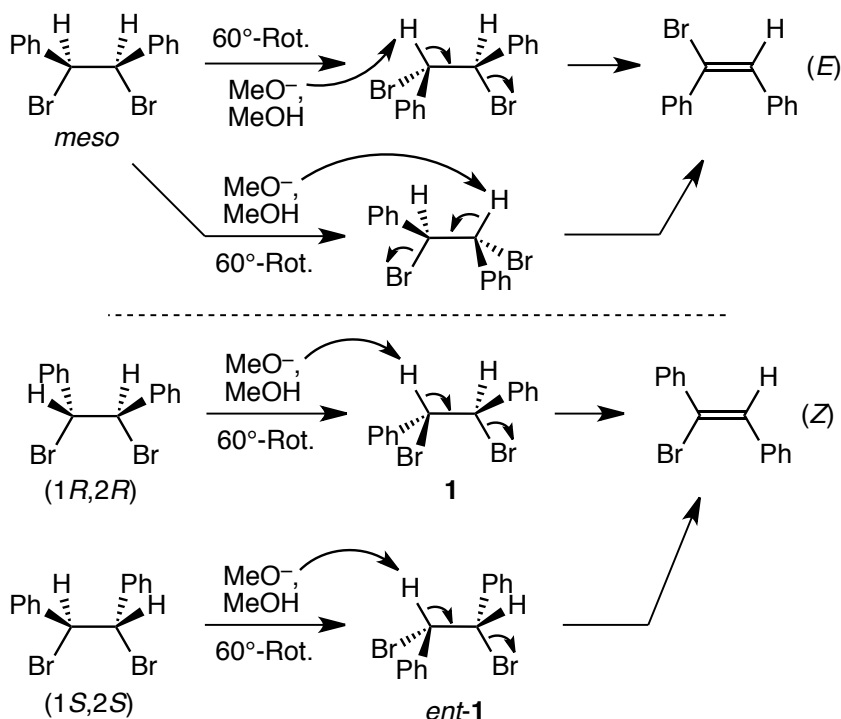
Lit.: *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1944.

### Beispiel 4.8

Zu welchen isomeren Produkten führt die E2-Eliminierung der folgenden stereoisomeren Dibromide?



Diskussion der Reaktionsbedingungen und Konformationsanalyse: s. obige Bsp. Die Lösung ist im Folgenden rein grafisch dargestellt:

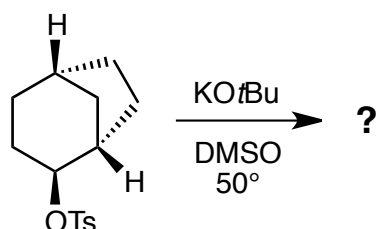




Wie man sieht, führt die Eliminierung von HBr aus dem *meso*-Dibromid zum (*E*)-Alken, während die Eliminierungen aus den chiralen Verbindungen jeweils zum (*Z*)-Alken führen, und zwar unabhängig davon, aus welchem der in Frage kommenden Konformere heraus die Eliminierung erfolgt. Für den Fall des *meso*-Dibromids sind die beiden möglichen Konformere mit *ap*-Stellung der austretenden Gruppen explizit gezeigt. Bei den chiralen und enantiomerenreinen Verbindungen ist zwar jeweils nur eine Eliminierung explizit gezeigt, aber man erkennt bereits anhand der dargestellten Konformere **1** und *ent*-**1**, dass das zweite H- und das zweite Br-Atom ebenfalls *antiperiplanar* angeordnet sind, und dass ihre Eliminierung genauso zum (*Z*)-Alken führt (die Notation *ent*-**X** bedeutet "das Enantiomer von **X**").

Lit.: *Synth. Commun.* **1989**, 19, 463.

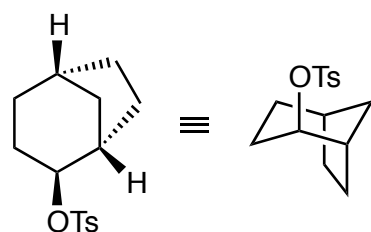
### Beispiel 4.9



Substrat mit guter Abgangsgruppe an 2° Position, starke und aus sterischen Gründen wenig nukleophile Base, dioplar-aprotisches LM, (etwas) erhöhte Temperatur → E2!

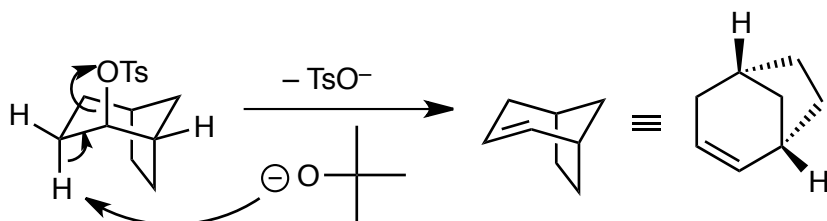
Der Kern dieser Aufgabe besteht – wie bei vielen Bsp. mit cyclischen Substraten – darin zu prüfen, ob 1) E2 überhaupt möglich ist (können sich die austretenden Gruppen *anti-periplanar* zueinander einstellen?), 2) welche alternativen Produkte (Regioisomere, Stereoisomere) ggf. gebildet werden können und 3) welche davon ggf. bevorzugt entstehen.

Die *cis/trans*-Verhältnisse am Sechsring sind durch die Keilstrichformel gegeben. Die weitere Analyse ist insofern einfach, als die CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Brücke nur diaxial vom Sechsringsessel abgehen kann, denn sie ist zu kurz, um die Positionen 1 und 3 diäquatorial zu verbinden. Es gibt also nur ein einziges Sesselkonformer dieses chiralen und enantiomerenreinen kleinen Bicyclus.

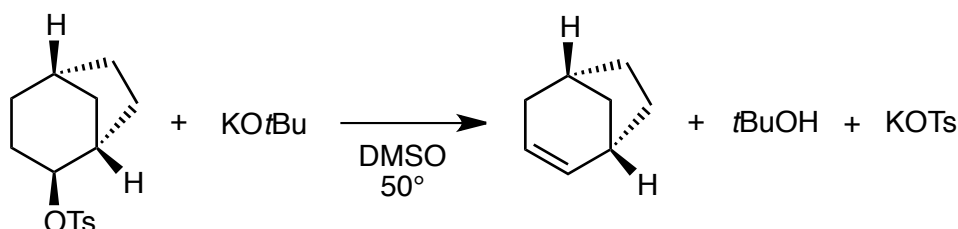


In Nachbarstellung zur Tosyloxygruppe gibt es insgesamt drei H-Atome, aber die äquatorialen kommen für eine E2 nicht in Frage, da die Abgangsgruppen dann einen Diederwinkel von 60° aufspannen würden. Einzig das axiale H-Atom steht *ap* zur Tosyloxy-Gruppe und kann zusammen mit ihr austreten. Formal kann man zunächst die DB einfach in den Sessel ein-

zeichnen, obwohl es sich aufgrund der Doppelbindungsgeometrie nicht mehr um einen echten Sessel handelt. Zu guter Letzt überträgt man die perspektivische Darstellung wieder in die Keilstrichschreibweise. Aus dem isomerenreinen Ausgangsmaterial entsteht also ein einziges, isomerenreines Produkt.

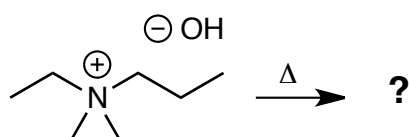


Gesamtgleichung:

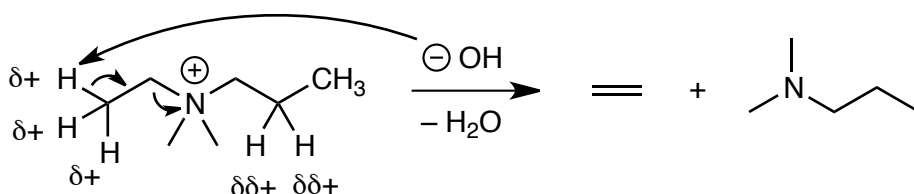


## Hofmann-Eliminierung und weitere Beispiele zur Eliminierung

### Beispiel 4.10



- Reaktant: 4° Ammoniumsalz → Hofmann-Eliminierung (starker  $\sigma$ -Akzeptor als Abgangsgruppe!)
- Base: stark ( $pK_a = 15.7$ ), typische Base für Hofmann-E.
- ↳ E2, Hofmann-E. → Hofmann-Prod. = Hauptprod.!

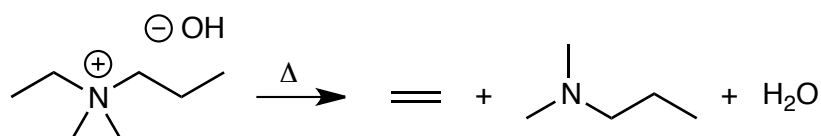


Der starke  $\sigma$ -Akzeptor-Effekt der Ammoniumgruppe bewirkt eine positive Polarisierung der H-Atome in  $\beta$ -Stellung. Die positive Partialladung fällt an der terminalen Position ( $\text{CH}_3$ -Gruppe) stärker aus ( $\delta+$ ), da es an dieser Position keinen weiteren Alkylrest gibt, der sie aufgrund seines  $\sigma$ -Donor-Effekts mindern würde, wie es auf der anderen Seite des Ammoni-

umstickstoffs der Fall ist (der Methylrest auf der rechten Seite reduziert die positive Partialladung zu  $\delta\delta^+$ ). Die Base ( $\text{OH}^-$ ) greift nun bevorzugt am stärker positiv polarisierten H an, was zum Hofmann-Prod. (hier Ethen) als Hauptprodukt führt.

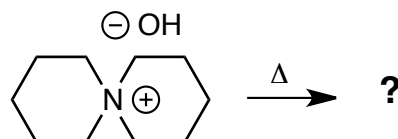
Dieses Erklärungsmodell wird auch bei anderen stark elektronenziehenden Abgangsgruppen (z. B.  $-\text{F}$ ,  $-\text{S}(\text{O}_2)-$ ,  $-\text{S}^+\text{R}_2$ ) herangezogen.

Gesamtgleichung:



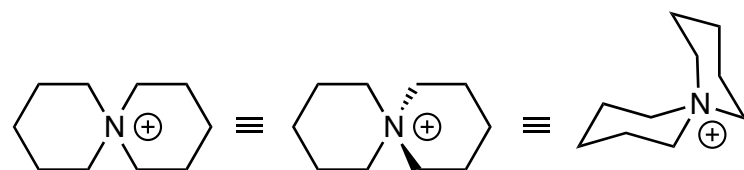
Lit.: Hanhart, Ingold, *J. Chem. Soc.* **1927**, 997.

#### Beispiel 4.11

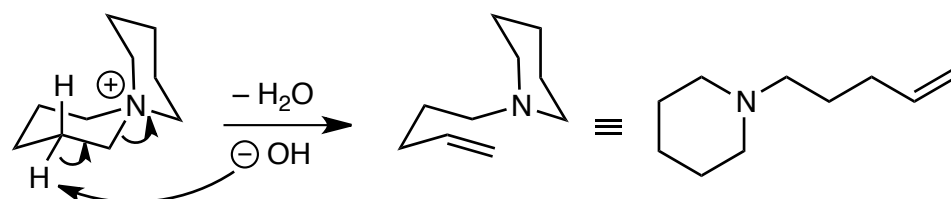


Auch hier handelt es sich um eine *Hofmann*-Eliminierung. Aufgrund der Molekülsymmetrie können in diesem Fall keine Regioisomere entstehen. Es geht hier vielmehr um stereochemische Aspekte und die Molekültopologie (beim Ausgangsmaterial handelt es sich um eine sog. *Spiroverbindung*, d. h. um ein Molekül in dem zwei Ringe über ein gemeinsames Atom miteinander verknüpft sind).

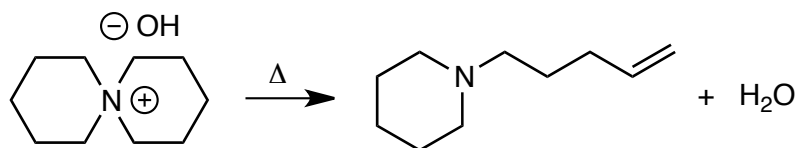
Zunächst ist es hilfreich, das Molekül räumlich darzustellen:



Das Proton kann nun von einer beliebigen  $\beta\text{-CH}_2$ -Gruppe abstrahiert werden. Wir sehen in der perspektivischen Darstellung, dass das äquatoriale H-Atom *ap* zur Abgangsgruppe (Ammonium-N) steht. Dies rührt daher, dass der Ammoniumstickstoff kein Substituent, sondern Bestandteil des Rings ist. (Bei Substituenten als Abgangsgruppen am Cyclohexanring müssen sowohl diese als auch die zu abstrahierenden  $\beta\text{-H}$ -Atome axial stehen, da nur so eine *ap*-Anordnung im ÜZ möglich ist.)

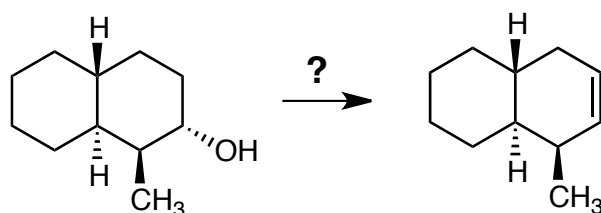


Gesamtgleichung:



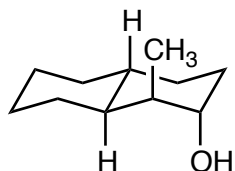
Lit.: Chem. Ber. 1937, 70, 983.

### Beispiel 4.12



Kann man diese Reaktion überhaupt durchführen (gelingt es, im Hauptprodukt die DB in die gewünschte Lage zu bringen) und wie ist dies ggf. zu erreichen?

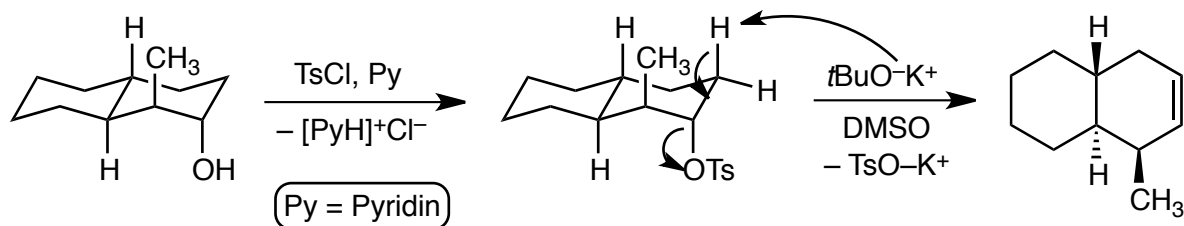
Es ist hilfreich, das Ausgangsmolekül zunächst in eine perspektivische Darstellung zu bringen. Aus den ausgezeichneten H-Atomen und den entspr. Bindungskeilen sieht man, dass die Sechsringe *trans* miteinander verknüpft sind: es handelt sich um das *trans*-Decalin-Gerüst, das Sie zeichnen können müssen. Im *trans*-Decalin können die Sechsringsessel nicht umklappen (s. Vorlesung, PPP)!



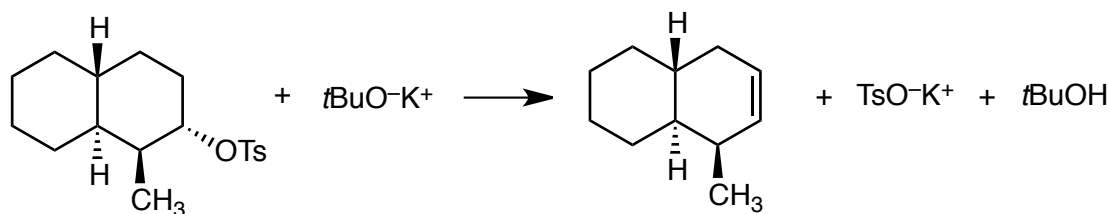
- Schlechte Abgangsgr. –OH.
- Abgangsgruppe sitzt an einem 2° C-Atom.

Das geübte Auge erkennt nun auch schon, dass bei diesem starren Gerüst ein einziges H-Atom *ap* zur Abgangsgruppe angeordnet ist und somit als einziges eliminiert werden kann. Günstigerweise befindet es sich am „richtigen“ C-Atom, so dass bei der Eliminierung die DB an die gewünschte Stelle zu liegen kommt. Es entsteht somit ausschliesslich das vorgegebene Regioisomer.

Zunächst muss die schlechte Abgangsgruppe aber in eine gute umgewandelt werden. Da sich hier eine E2-Elim. anbietet, wählt man den Weg über das Tosylat (nicht-saure Reaktionsbedingungen). Zur Herstellung des Tosylats, s. PPP und Skript.

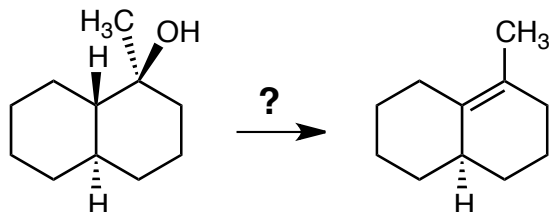


Gesamtgleichung (Eliminierungsschritt):

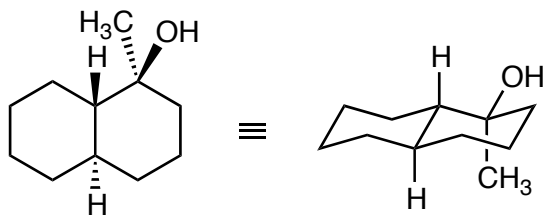


### Beispiel 4.13

Ähnliche Fragestellung wie im vorherigen Bsp.:

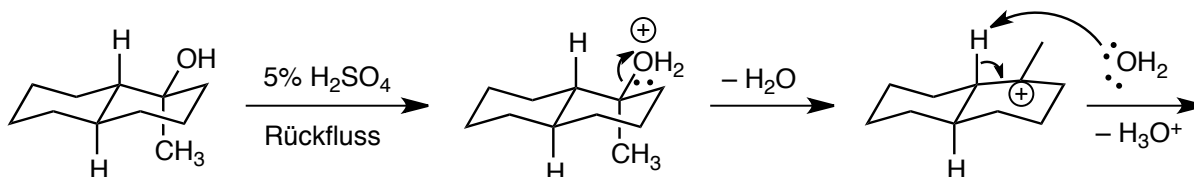


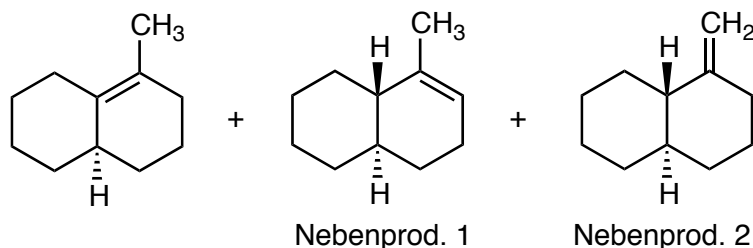
Übertragung des Reaktanten in eine perspektivische Formel:



Die Abgangsgruppe steht nun äquatorial am starren Gerüst, und nur an der Methylgruppe gibt es H-Atome, die sich *ap* zu OH einstellen und somit an einer E2 teilnehmen können, die aber nicht zum gewünschten Produkt führt ( $\rightarrow$  exocyclische DB).

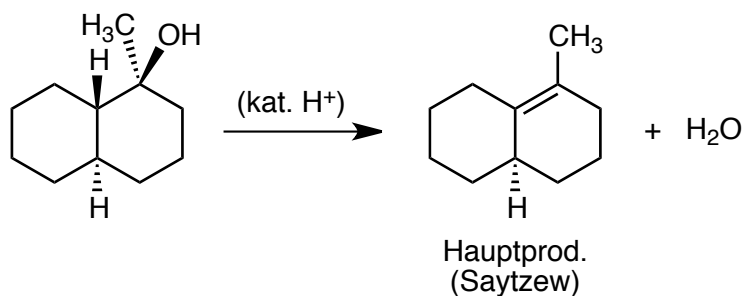
Es bleibt als Alternative eine E1-Eliminierung unter sauren Bedingungen ( $\rightarrow$  Protonierung der OH-Gr. und Austritt von Wasser unter Bildung eines Carbeniumions). Die geschwindigkeitsbestimmende Carbeniumionbildung wird durch dessen 3° Natur begünstigt.





Dieses kann sich nun stabilisieren, indem es aus einer der drei Nachbarpositionen ein Proton an die stärkste im System vorhandene Base (=  $\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{p}K_{\text{a}} = 15.7$ ) abgibt. Bevorzugt entsteht (wie generell bei  $\text{E1}$ !) natürlich das *Saytzev*-Produkt. Obwohl sich die DB dabei an einem Brückenkopf befindet, ist das System kaum gespannt (spezieller Bicyclus, bei dem eine „Brücke“ kein Atom enthält [ $\rightarrow$  direkte Verknüpfung der Brückenköpfe]; im Übrigen liegt der *trans*-Anteil der DB in einem 10-gliedrigen Ring).

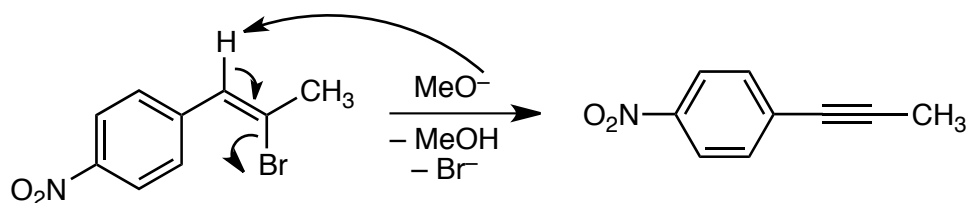
*Gesamtgleichung:*



## E2-Eliminierung unter Ausbildung von Dreifachbindungen

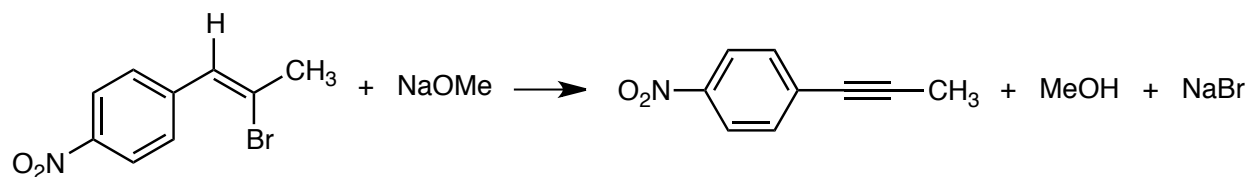
### Beispiel 4.14

Auch wenn gute Abgangsgruppen an einer Doppelbindung sitzen und sich in Nachbarstellung ein H-Atom befindet, kann E2-Eliminierung unter Ausbildung einer Dreifachbindung stattfinden:

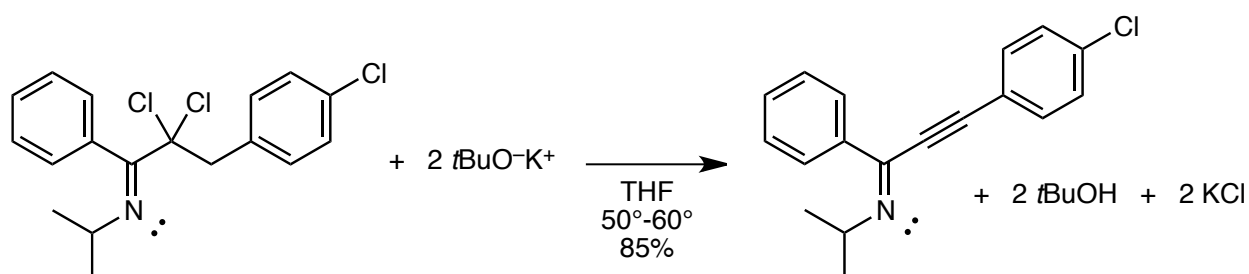


Die Koplanaritätsbedingung für die austretenden Gruppen an einer Doppelbindung ist immer erfüllt (sofern die DB nicht verdreht ist). Auch hier gilt: die *antiperiplanare* Anordnung von Elektrofug und Abgangsgruppe ( $\rightarrow$  *trans*-Anordnung an der DB) ist gegenüber der *synperiplanaren* ( $\rightarrow$  *cis*-Anordnung an der DB) bevorzugt, d. h. die entspr. Reaktion läuft viel schneller ab.

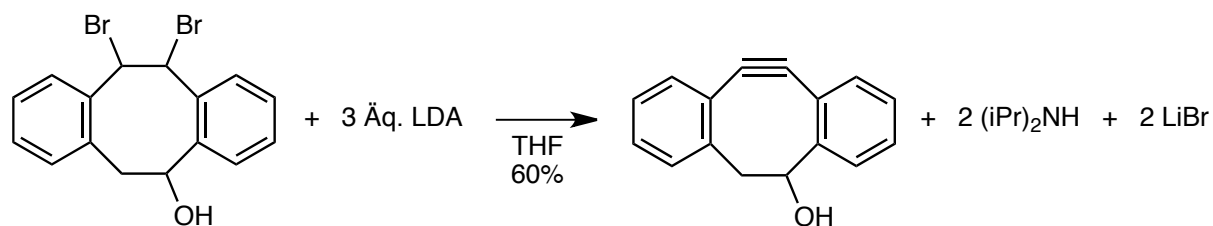
Gesamtgleichung:



Aus einem vicinalen oder geminalen Dihalogenid kann auf diese Weise auch gleich zweimal HX unter Ausbildung einer Dreifachbindung eliminiert werden:



Lit.: *Tet. Lett.* **2007**, 48, 6535.



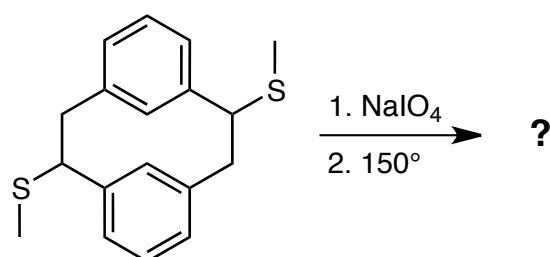
LDA = Lithiumdiisopropylamid =  $\text{Li}^+(\text{iPr})_2\text{N}^-$ . 1 Äq. LDA wird durch die [für die Eliminierung nicht notwendigen, aber auch nicht störenden] zwischenzeitliche Deprotonierung der OH-Gruppe verbraucht. Im Zuge der Aufarbeitung wird reprotoniert.

Im Ringgerüst des obigen Produkts sind die Bindungswinkel an der Dreifachbindungseinheit kleiner als  $180^\circ$ , was zu *Baeyer*-Spannung führt.

Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17274.

## Thermisch induzierte $\beta$ -Eliminierungen

### Beispiel 4.15



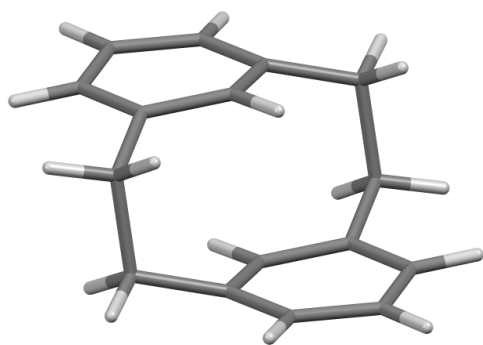


Abbildung:

Kristallstruktur von [2.2]Metacyclophan C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>.

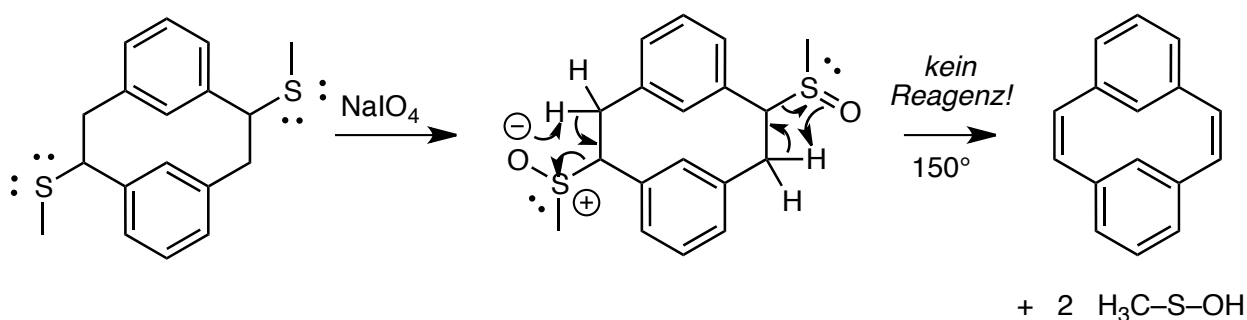
Y. Kai, N. Yasuoka, N. Kasai, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1977**, 33, 754.

doi:10.1107/S0567740877004592

Beim Ausgangsmaterial handelt es sich um ein sog. Cyclophan, d. h. um einen überbrückten Aromaten. Das vorliegende System ist nicht planar, da sich die "inneren", direkt gegenüberliegenden H-Atome der Benzolringe sonst in die Quere kommen würden. Die Benzolringe sind wie zwei Stufen einer Treppe gegeneinander verschoben.

Natriumperiodat ist ein starkes Oxidationsmittel und oxidiert das Bis-Sulfid (den Bis-Thioether) zum entspr. Bis-Sulfoxid. Beim Erhitzen kann eine thermisch induzierte  $\beta$ -Eliminierung stattfinden, indem das Sulfoxid-O-Atom über einen cyclischen, 5-gliedrigen ÜZ das *syn*-ständige H-Atom in Nachbarstellung abstrahiert und insgesamt eine konzertierte cyclische Verschiebung von 3 Elektronenpaaren stattfindet. Dabei kommt es zur Ausbildung einer Doppelbindung und zur Abspaltung von Methansulfensäure (diese geht eine Folgereaktion ein, die hier aber nicht interessiert).

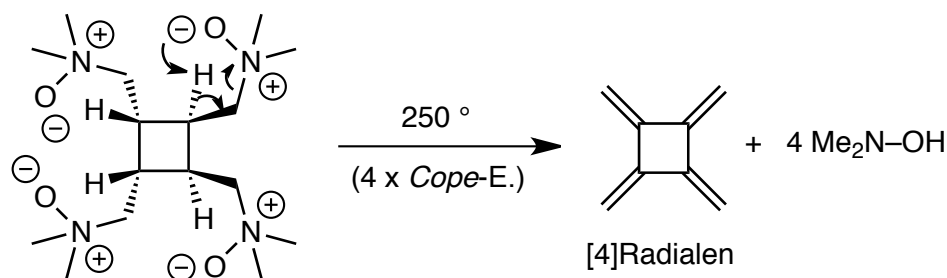
N. b. Das S-Atom des Sulfoxids stellt ein stereogenes Zentrum mit trigonal pyramidalen Bindungsgeometrie dar (vierter „Ligand“ = freies Elektronenpaar).



In obiger Darstellung wurden zwei verschiedene Sulfoxid-Grenzstrukturen bei der mechanistischen Formulierung verwendet um zu zeigen, dass beide bei der mechanistischen Formulierung der Pyrolyse brauchbar sind (bitte jeweils auf die korrekten Anfangs- und Endpunkte der gekrümmten Pfeile achten).

Das Produkt dieser Umsetzung ist wesentlich gespannter als das Ausgangsmaterial, da die Doppelbindungseinheiten aufgrund der Abstossung der gegenüberliegenden aromatischen H-Atome keine planare Geometrie einnehmen können. Im Gegensatz zu anderen Methoden eignet sich die Sulfoxid-Pyrolyse zum Aufbau solcher gespannter Systeme.



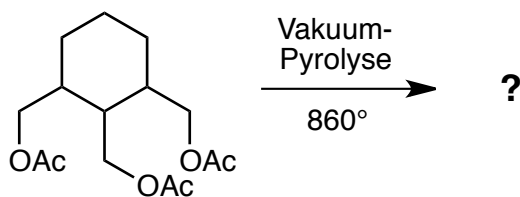
**Beispiel 4.16**

Ein interessantes Molekül, [4]Radialen, wurde mittels *Cope*-Eliminierung hergestellt. Radialene sind alicyclische Verbindungen, bei denen von jedem Ringglied eine exocyclische Doppelbindung ausgeht. Diese Doppelbindungen sind *kreuzkonjugiert* (Unterschied zu *linearer Konjugation*, s. OC I).

Der entscheidende Schritt dieser Synthese besteht aus einer vierfachen *Cope*-Eliminierung, bei der die Aminoxid-Gruppierung (hergestellt aus einem 3° Amin mit einem Oxidationsmittel, z. B.  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) jeweils über einen 5-gliedrigen ÜZ das *syn*-ständige H-Atom in Nachbarstellung abstrahiert und insgesamt eine konzertierte cyclische Verschiebung von 3 Elektronenpaaren stattfindet. Dabei kommt es zur Ausbildung einer Doppelbindung und zur Abspaltung von *N,N*-Dimethylhydroxylamin (Name abgeleitet von der anorganischen Verbindung Hydroxylamin =  $\text{H}_2\text{N-OH}$ ).

N. b. Der Mechanismus ist in obiger Darstellung der Einfachheit halber nur an einer Aminoxid-Gruppe mit gekrümmten Pfeilen ausformuliert. Die vier Gruppen sind übrigens paarweise entweder homotop oder enantiotop.

Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3398.

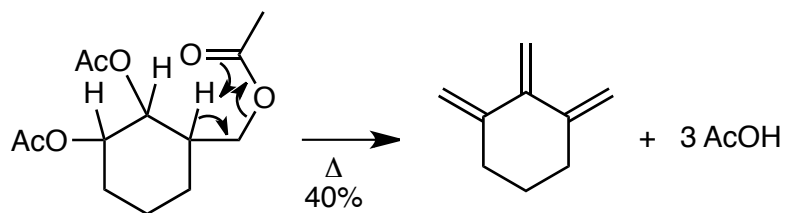
**Beispiel 4.17**

*Analyse:*

- Einzige funktionelle Gruppe: Ester.
- Kein weiteres Reagenz.
- Hohe Temperatur.
- In  $\beta$ -Stellung zur Esterfunktion gibt es eliminierbare H-Atome, die sich aufgrund freier Rotation um die entspr. Einfachbindungen *sp* zur Ester-Carbonylgruppe einstellen können.

↳ Esterpyrolyse: thermische  $\beta$ -Eliminierung mit 6-gliedrigem ÜZ!

Auch hier entsteht ein System mit kreuzkonjugierten DB (allerdings kein vollständiges Radialen).

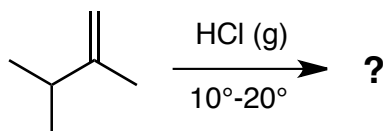


Ac = Acetyl = Me-C(O)-

Lit.: *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4711.

## 5 Alkene ✦ Elektrophile Addition

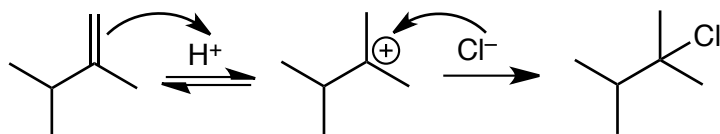
### Beispiel 5.1



Das Ausgangsmaterial enthält als einzige „funktionelle Gruppe“ eine DB. Als Reaktion kommt im Rahmen der OC II nur eine ionische elektrophile Addition von HCl an diese in Frage.

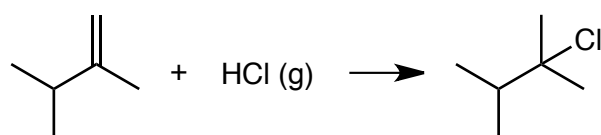
Bei solchen apolaren Substraten, die nicht gut in einem wässrigen LM löslich sind und andererseits auch keine empfindlichen funktionellen Gruppen aufweisen, geht man oft so vor, dass gasförmiges HCl durch das flüssige Ausgangsmaterial geleitet wird.

Die Reaktion ist zweistufig und beginnt mit der Addition eines Protons an die DB (geschwindigkeitsbestimmender Schritt), und zwar in der Weise, dass das stabilere der beiden möglichen Carbeniumionen (3° vs. 1°) gebildet wird (Regel von Markownikow).



Im zweiten, schnelleren Schritt wird ein nukleophiles Chloridion an das sehr elektrophile Carbeniumion addiert.

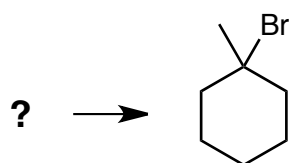
*Gesamtgleichung:*



Lit.: Patent Bayer AG, 1988, US4747869 A1.

### Beispiel 5.2

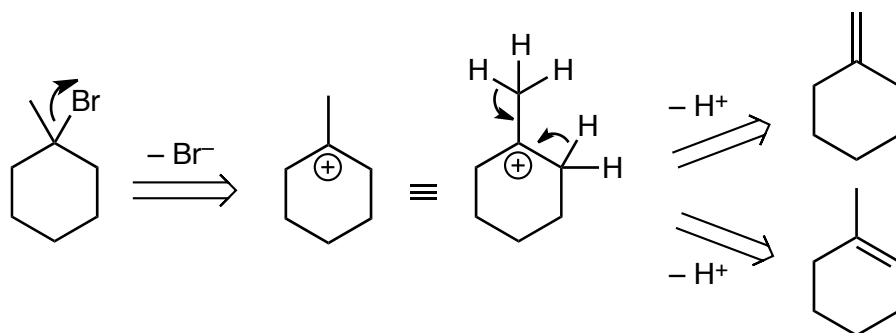
Wie würden Sie 1-Brom-1-methylcyclohexan herstellen?



Man könnte sich hier der radikalischen Bromierung von Methylcyclohexan bedienen. Sie würde hauptsächlich das gewünschte Produkt liefern, da es über ein 3° Radikal als Zwischenprodukt gebildet würde, während alle alternativen Substitutionen ein 2° oder gar 1° Radikal durchlaufen müssten. Dennoch wäre das Produkt sicher verunreinigt, und die Trennung von so ähnlichen und kaum polaren Verbindungen ist sehr schwierig.

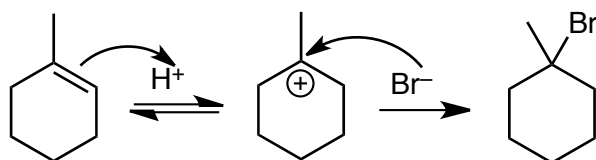
Eine andere Möglichkeit wäre die Addition von HBr an ein Vorläufer-Alken. Auch hier würde man von der grösseren Stabilität des 3° Carbeniumions profitieren (der Stabilitätsunterschied zwischen Carbeniumionen mit verschiedenem Substitutionsgrad ist noch grösser als der zwischen den entspr. Radikalen!) und die Gesamtzahl möglicher Produkte (2 Konstitutionsisomere) ist kleiner als bei der radikalischen Bromierung (5 konstitutionsisomere Monobromide).

Man kann nun eine sog. Retrosynthese formulieren, bei der man ausgehend vom Produkt die Synthese Schritt für Schritt rückwärts formuliert. Um deutlich zu machen, dass es sich nicht um eine „Vorwärtssynthese“ handelt, benutzt man dabei andere Pfeile (s. Zeichnung):

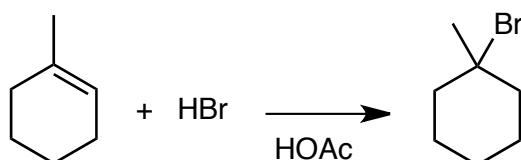


Man sieht, dass das 3° Carbeniumion durch Addition eines Protons an eine endo- oder eine exocyclische Doppelbindung gebildet werden kann. Jedes der entspr. Alkene kann also als Reaktant bei der Herstellung von 1-Brom-1-methylcyclohexan durch HBr-Addition dienen.

Ein Blick in die Literatur zeigt, dass beide tatsächlich mit HBr umgesetzt wurden. Im Folgenden beschränken wir uns auf die Formulierung der Reaktion mit 1-Methylcyclohex-1-en, da die Bedingungen bei der anderen Reaktion etwas spezieller waren (*J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3527; sog. Phasentransferkatalyse-Bedingungen):

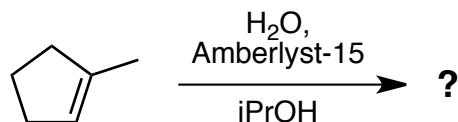


Gesamtgleichung:



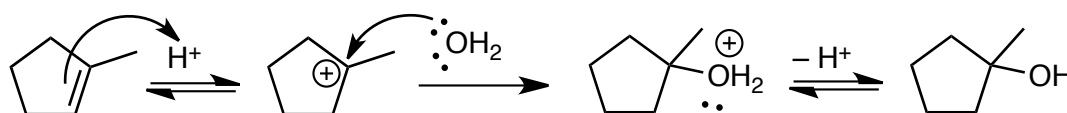
Lit.: Chem. Ber. **1912**, 45, 3216; J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 3588.

### Beispiel 5.3



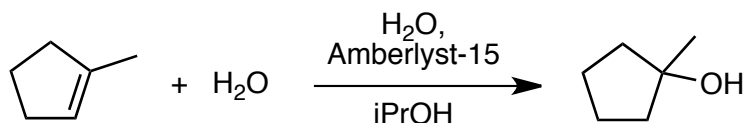
In diesem Bsp. wird 1-Methylcyclopent-1-en mit Amberlyst-15, einem sauren Ionenaustauscher in wässrigem Isopropanol umgesetzt. Beim sauren Ionenaustauscher handelt es sich um ein Polymerharz, das Säuregruppen (z.B. Sulfonsäuregruppen) enthält. In Lösung quillt es ohne sich aufzulösen, d. h. die Lösung und ihre Bestandteile dringen ein und es gibt direkten Kontakt mit den Säuregruppen, so dass Protonen übertragen werden können. Nach beendeter Reaktion kann das Harz und somit auch die Säure praktischerweise einfach abfiltriert werden.

Bei obiger Reaktion handelt es sich also um eine säurekatalysierte elektrophile Addition von Wasser an ein Alken:



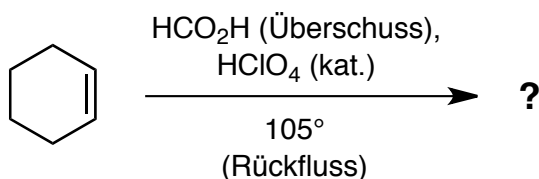
Im ersten Schritt wird ein Proton unter Ausbildung des stabileren ( $3^\circ$ ) Carbeniumions gebildet, das im zweiten Schritt mit Wasser als Nukleophil reagiert. Am Ende schliesst sich noch ein Säure/Base-Gleichgewicht an, das unter den Reaktionsbedingungen auf der rechten Seite liegt. Der saure Ionenaustauscher wirkt nur katalytisch als Protonenüberträger beim ersten Reaktionsschritt.

Gesamtgleichung:

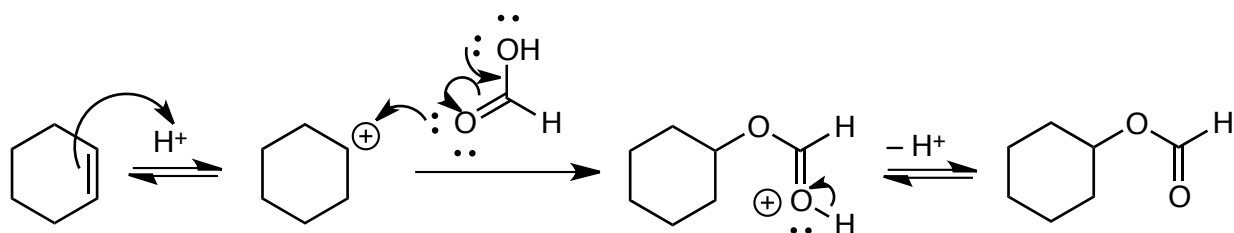


Lit.: Patent BASF SE, 2012, US2012/101306 A1.

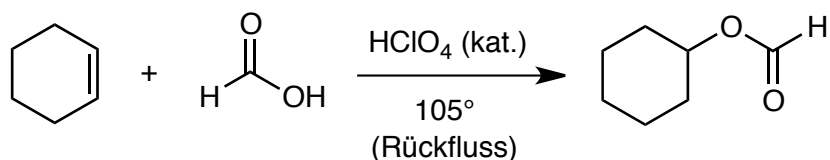
### Beispiel 5.4



Bei diesem Beispiel wird Ameisensäure elektrophil an Cyclohexen addiert. Ameisensäure ist zwar eine starke Carbonsäure ( $pK_a = 3.7$ ; ca. 10 x stärker als Essigsäure), aber ihre Stärke reicht dennoch nicht aus, um Alkene in nennenswertem Ausmass zu Carbeniumionen zu protonieren. Aus diesem Grund werden katalytische Mengen an Perchlorsäure ( $pK_a \approx -9$ ) zugegeben. Ameisensäure reagiert im 2. Schritt als Nukleophil mit dem Carbeniumion, und das sehr saure Primärprodukt wird schliesslich zum Endprodukt *Ameisensäurecyclohexylester* deprotoniert.

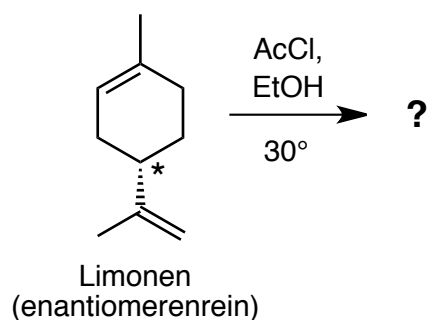


Gesamtgleichung:



Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 6212.

### Beispiel 5.5

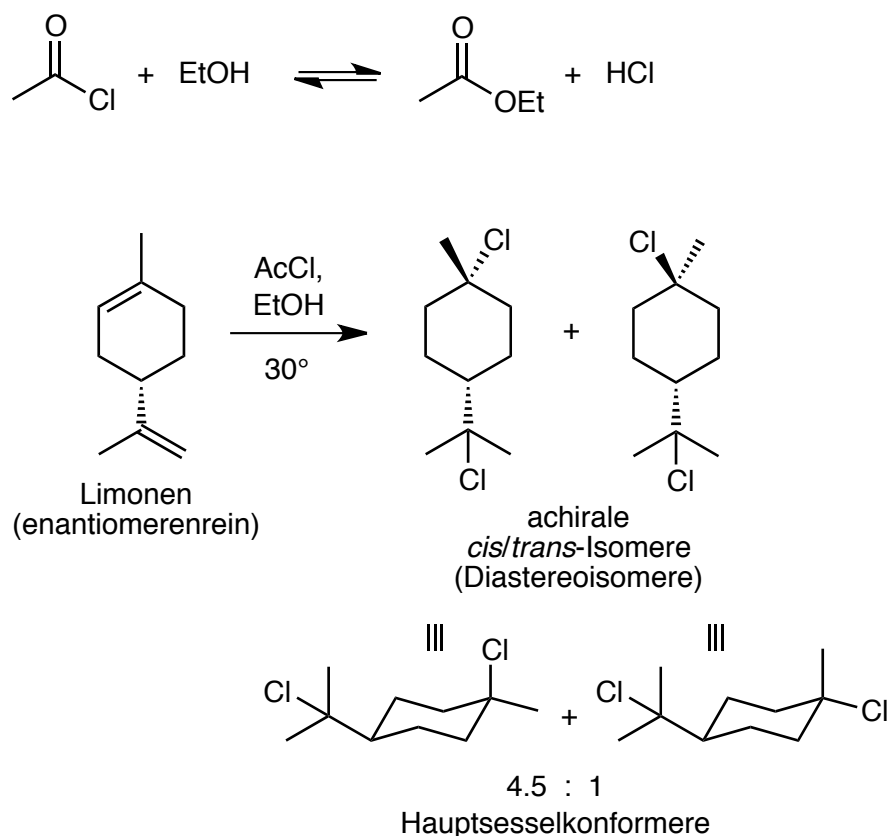


Im vorliegenden Bsp. wird eine Lösung des enantiomerenreinen Diens *Limonen* (ein Terpen mit zwei isolierten DB) in EtOH mit Acetylchlorid (= Ethanoylchlorid oder Essigsäureethylester) umgesetzt. Dabei reagiert AcCl zunächst mit Ethanol unter Bildung von Essigsäureethylester und HCl, eine Reaktion, die wir später im Verlauf der OC II kennenlernen werden. In Abwesenheit einer zugesetzten Base wird die frei werdende Salzsäure an die beiden DB des Alkens addiert.

Die elektrophile Addition erfolgt dabei wie gehabt nach *Markownikow* über die 3° Carbeniumionen. Bei der Addition des Nukleophils  $\text{Cl}^-$  an das trigonal planare Carbeniumzentrum im Sechsring entsteht ein neues stereogenes Zentrum. Da das Ausgangsmolekül *Limonen*

bereits ein stereogenes Zentrum wohldefinierter Konfiguration ( $\rightarrow$  (*S*)) aufweist, sind die beiden Raumhälften beiderseits des Carbeniumzentrums nicht enantiotop, sondern diastereotop, und  $\text{Cl}^-$  wird nicht mit gleicher Wahrscheinlichkeit von beiden Seiten addiert. Mit anderen Worten, die beiden diastereoisomeren Produkte, die sich in ihrem Energieinhalt unterscheiden, entstehen nicht im Verhältnis 1:1.

Die Addition von HCl in der Seitenkette führt nicht zu einem neuen stereogenen Zentrum und folglich auch nicht zur Erhöhung der Anzahl stereoisomerer Produkte.



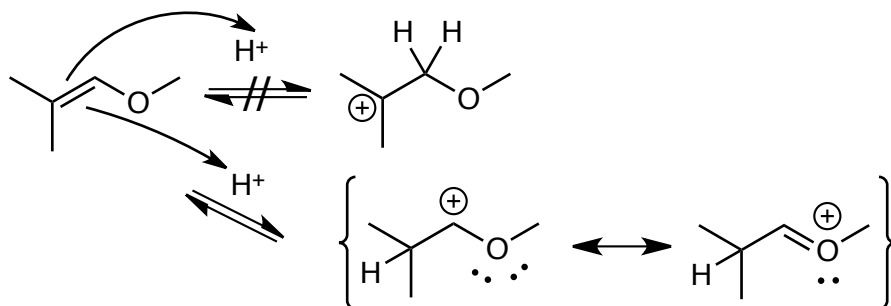
Lit.: *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 452.

### Beispiel 5.6

Elektrophile Addition von HX an Enolether: *Markwnikow* modern  $\neq$  *Markownikow* historisch!

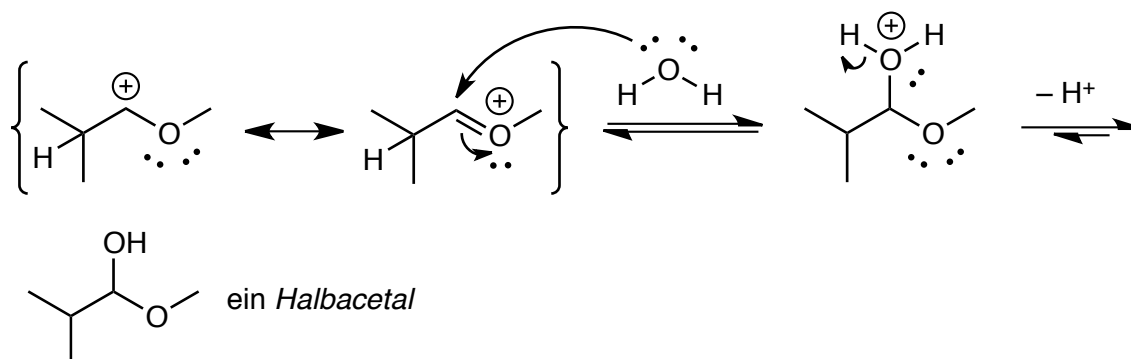
Ein *Enolether* hat in  $\alpha,\beta$ -Position zum Ethersauerstoff eine DB. Er ist formal oder real also durch Veretherung eines Enols (= Aldehyd- oder Keton-Tautomer) entstanden.

Formulieren Sie als Bsp. die sauer katalysierte Addition von Wasser an Methyl-(2-methyl-prop-1-enyl)ether.

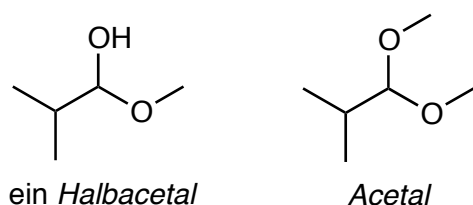


Zunächst mag es erstaunen, dass bei der Protonierung nicht das 3° Carbeniumion bevorzugt gebildet wird, sondern das formal 2°. Grund: dieses ist sehr gut resonanzstabilisiert. Es handelt sich dabei um ein sog. *Oxocarbenium*-Ion, bei dem die rechts gezeigte GS ein besonderes Gewicht hat, da sie eine zusätzliche Bindung aufweist (s. PPP\_02). Wegen der Konjugationsmöglichkeit ist der Sauerstoff sowohl im Oxocarbeniumion als auch im Enolether sp<sup>2</sup>-hybridisiert (Gegensatz zu Dialkylethern!).

Im darauffolgenden Schritt greift Wasser als Nukleophil am Oxocarbenium-Ion an, und nach Abspaltung eines Protons erhält man das Endprodukt. Dabei handelt es sich um ein sog. Halbacetal (mit dieser Klasse von Verbindungen werden wir uns im Verlauf der OC II noch ausführlicher befassen).



Halbacetale und Acetale enthalten zwei *geminale* O-Atome – in den Halbacetalen in Form einer OH- und einer OR-Gruppe, in den Acetalen in Form zweier OR-Gruppen.



## Diels-Alder-Reaktion

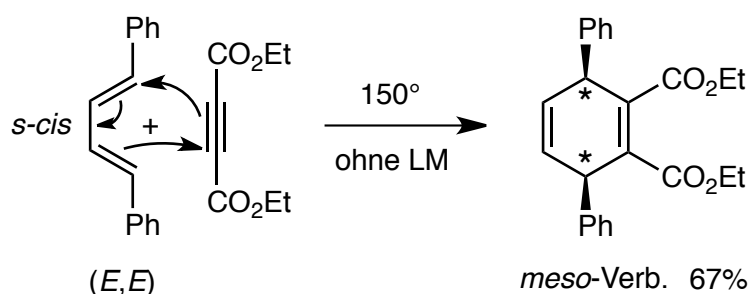
Merkmale, an denen eine *Diels-Alder*-Reaktion erkannt werden kann:



- Das Produkt weist einen **Cyclohexenring** auf. Erfolgt anschliessend eine Hydrierung der DB, so liegt schliesslich ein Cyclohexanring vor.
- Da bei der Cycloaddition **kein Fragment abgespalten** wird, gilt:  
 $\Sigma(\text{Molekülformeln der Reaktanten}) = \text{Molekülformel des Produkts}$
- Die retro-DA-Reaktion des Cyclohexenderivats muss vernünftige Dien- und Dienophil-Komponenten regenerieren.

### Beispiel 5.7

Auch Alkine können als En- d. h. als Dienophil-Komponente reagieren:



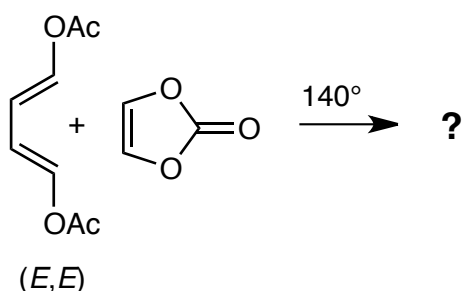
In diesem Fall ist die stereochemische Analyse einfacher, da eine zusätzliche Doppelbindung im Sechsring entsteht (sie liegt diametral gegenüber der aus dem Dien-System resultierenden) und an den entspr. C-Atomen keine neuen stereogenen Zentren entstehen.

Die Dien-Komponente kann bei *Diels-Alder*-Reaktionen immer nur aus der *s-cis*-Konformation heraus reagieren. Der Stereodeskriptor *s-cis* (s. OC I) bezieht sich auf die Konformation der formalen Einfachbindung zwischen den beiden Doppelbindungen. In Wirklichkeit ist sie keine reine Einfachbindung, sondern hat einen gewissen Doppelbindungscharakter (ihre Bindungsordnung liegt zwischen 1 und 2), was die anderen Grenzstrukturen des Dien-Systems verdeutlichen.

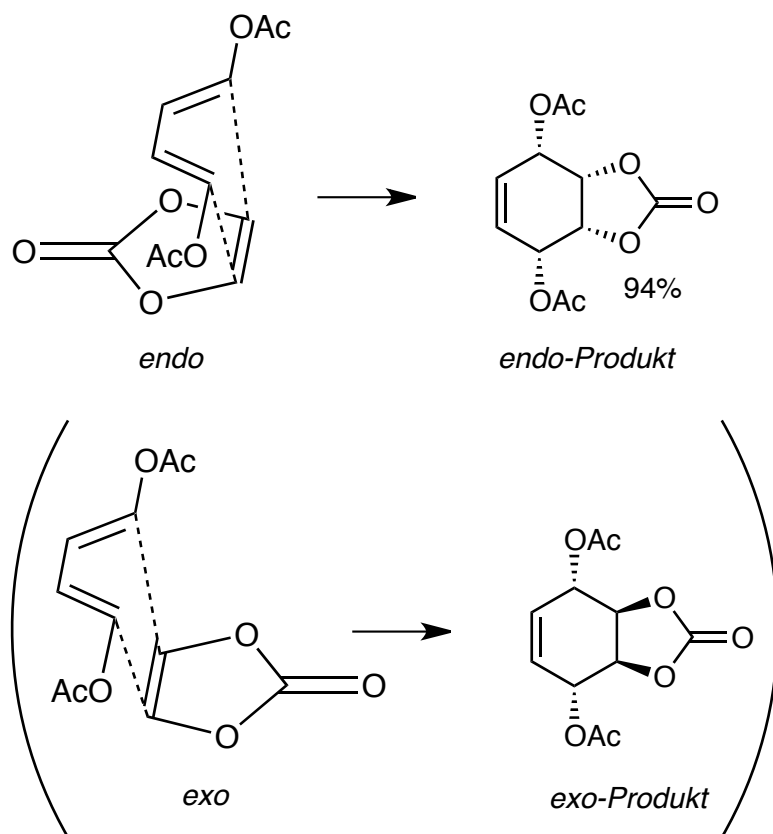
Im vorliegenden Bsp. enthält das Produkt zwar zwei neue stereogene Zentren, aber die Verbindung ist achiral (*meso*-Verbindung), da das Molekül eine Spiegelebene enthält (diese steht senkrecht auf der Papierebene und teilt die beiden DB in der Mitte).

Lit.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 516, 295; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.

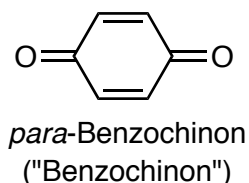
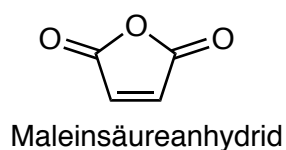
### Beispiel 5.8



Ist in Enen (Dienophilen) eine Seite der DB stärker substituiert als die andere, so unterscheidet man zwischen einem sog. *endo*-ÜZ, bei dem der/die Substituent/en des Dienophils auf dem  $\pi$ -System des Diens liegt/liegen, und einem sog. *exo*-ÜZ, bei dem der (die) Substituent(en) des Dienophils auf der entgegengesetzten Seite des Dien- $\pi$ -Systems liegt/liegen. Die resultierenden Produkte (*endo*- und *exo*-Produkt) unterscheiden sich erwartungsgemäss in ihrer Konfiguration: es handelt sich um Stereoisomere.

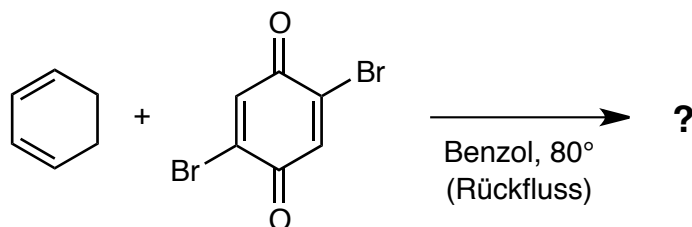


Bei sog. „normalen“ DA-Reaktionen ( $e^-$ -reiches Dien und  $e^-$ -armes Dienophil) wird das *endo*-Produkt i. d. R. bevorzugt gebildet ( $\rightarrow$  Regel von *Alder*), obwohl es oft aus sterischen Gründen thermodynamisch weniger stabil ist (der Reaktionsverlauf ist also in diesen Fällen kinetisch kontrolliert). Der Effekt wird durch eine günstige elektronische WW zwischen den  $\pi$ -Systemen des Diens und der Dienophil-Substituenten im *endo*-ÜZ erklärt. Er ist bei starren (cyclischen) Dienophilen besonders ausgeprägt, z. B. bei Maleinsäureanhydrid oder Benzochinon. Bei thermodynamischer Reaktionskontrolle (gewisse Diene und/oder Dienophile, höhere  $T \rightarrow$  rasches Gleichgewicht zwischen DA- und retro-DA-Reaktion; behandeln wir nicht im Rahmen der OC II), überwiegt hingegen das meist thermodynamisch stabilere *exo*-Produkt.



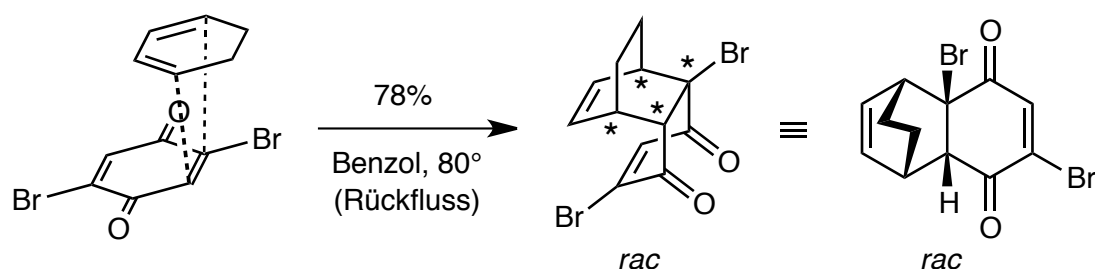
Im vorliegenden Bsp. handelt es sich sowohl beim gebildeten *endo*- als auch beim theoretischen *exo*-Produkt um achirale *meso*-Verbindungen.

### Beispiel 5.9



Hat man einmal erkannt, dass es sich um eine DA-Reaktion handelt, und sowohl Dien als auch Dienophil identifiziert, kommt es vor Allem auf eine räumlich adäquate Formulierung des ÜZ an, um zum korrekt konfigurierten Produkt zu gelangen.

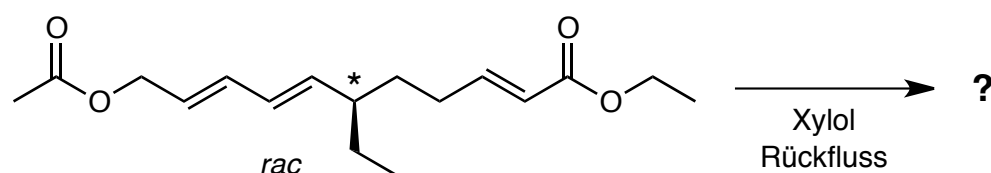
Im folgenden Fall ist das Dienophil ein Benzochinonderivat, und wir können wieder von einem bevorzugten *endo*-ÜZ ausgehen. Da beide Komponenten bereits cyclisch sind (Monocyclen) und bei der Reaktion ein weiterer Ring aufgebaut wird, ist das Produkt tricyclisch.



Im *endo*-ÜZ kann sowohl die eine als auch die andere Komponente „oben“ liegen, was zu racemischem *endo*-Produkt führt. Die Bildung eines racemischen Gemischs folgt auch aus der Tatsache, dass ein chirales Produkt aus achiralen Ausgangsmaterialien und ohne chirale Hilfsstoffe gebildet wurde.

### Beispiel 5.10

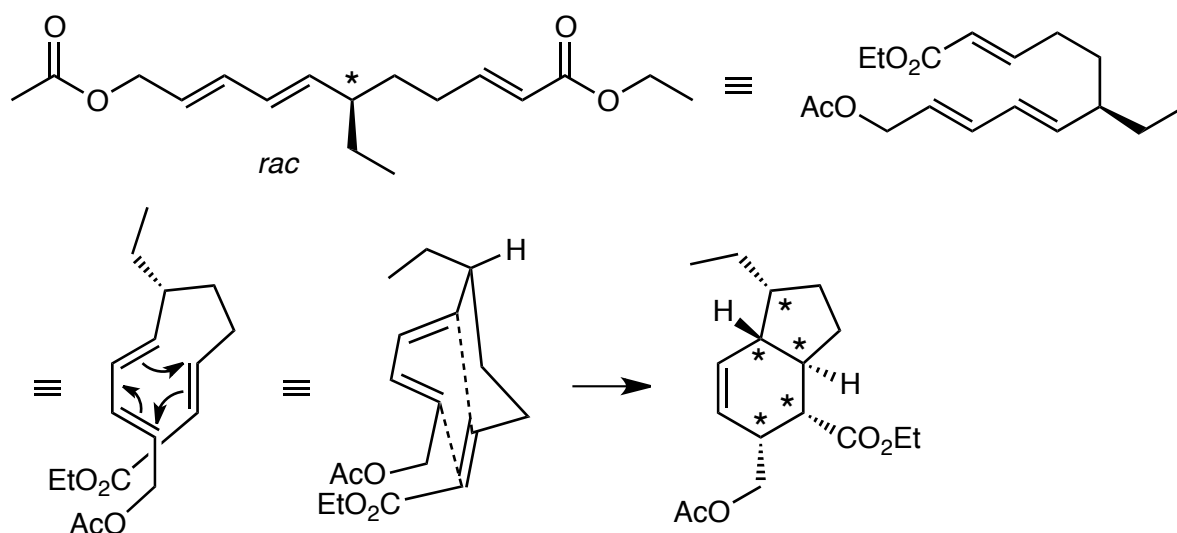
Sind im gleichen Molekül eine isolierte DB und eine Dien-Einheit günstig zueinander positioniert, so kann eine intramolekulare DA-Reaktion stattfinden. Führt sie über einen nicht allzu gespannten ÜZ, so läuft sie i. d. R. besonders schnell und in guter Ausbeute ab, da sich die reaktiven Einheiten sehr leicht „finden“, sind sie doch über eine „Leine“ miteinander verbunden (→ entropische Begünstigung der Reaktion!):



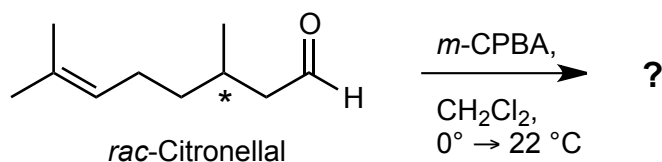
N. b. Xylol = Dimethylbenzol. Es gibt *ortho*-, *meta*- und *para*-Xylol. Manchmal wird als LM auch ein Gemisch der konstitutionsisomeren Xylole eingesetzt.

Auch bei dieser Aufgabe kommt es in erster Linie darauf an, Dien- und Dienophil-Einheit zu erkennen, eine DA-Reaktion in Betracht zu ziehen und sie korrekt zu formulieren. Man beachte, dass im vorliegenden Bsp. vier neue stereogene Zentren gebildet werden. Die neuen stereogenen Zentren entstehen nicht unabhängig voneinander – sie sind wie bei anderen DA-Reaktionen über die relative Anordnung von Dien und Dienophil im ÜZ miteinander verknüpft. Bei intramolekularen DA-Reaktionen ist dabei zusätzlich zu beachten, dass nur solche ÜZ in Frage kommen, die unter Berücksichtigung der Länge und der einzunehmenden Konformation der „Leine“ nicht zu gespannt sind.

Im vorliegenden Fall enthält das racemische Ausgangsmaterial bereits ein stereogenes Zentrum. Über die Stereoisomerenzusammensetzung des fünf stereogene Zentren enthaltenen Produkts liegt keine Information vor. Es muss auf jeden Fall racemisch zusammengesetzt sein, da racemisches Ausgangsmaterial eingesetzt wurde.

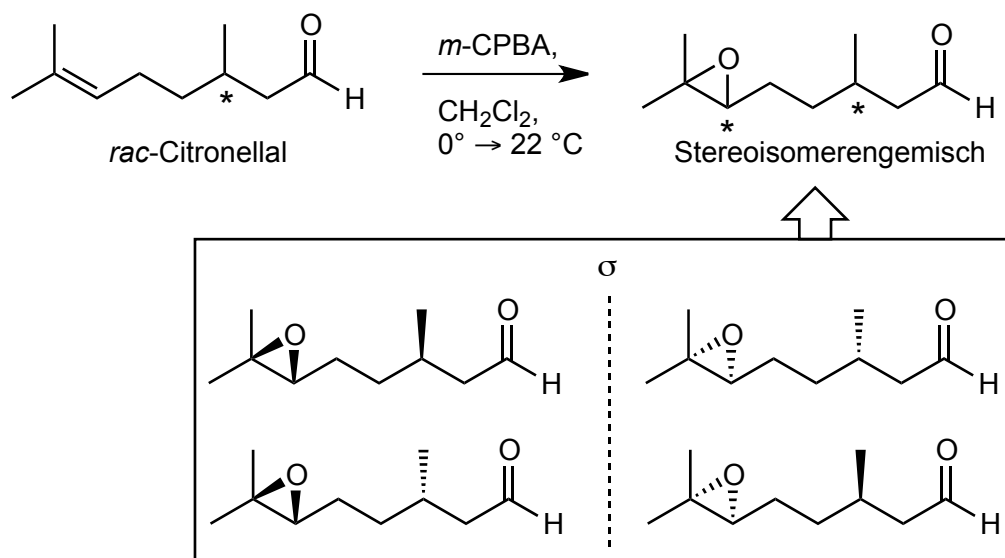


### Beispiel 5.11



Racemisches Citronellal wird unter milden Bedingungen mit Metachlorperbenzoesäure umgesetzt. Peroxycarbonsäuren sind typische Epoxidierungsreagenzien; die dabei häufig eingesetzte Metachlorperbenzoesäure zeichnet sich durch ihre leichte Handhabbarkeit aus (Feststoff, geringe Explosionsgefahr).

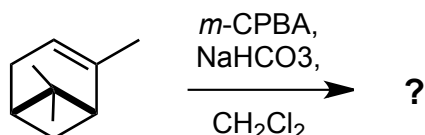
Da im Molekül ein Chiralitätszentrum vorhanden ist, weist die Doppelbindung zwei diastereotop Seiten auf, so dass der Angriff der MCPBA von der einen bzw. der anderen Seite zu diastereoisomeren Epoxiden führt, die sich in ihrem Energieinhalt unterscheiden (genau wie die davorliegenden Übergangszustände). Allerdings befindet sich das Chiralitätszentrum relativ weit weg von der Doppelbindung, und beide Einheiten sind über eine flexible Kette miteinander verbunden, so dass die Selektivität für den Angriff von der einen oder der anderen Seite nicht sehr ausgeprägt ist. Da racemisches Ausgangsmaterial eingesetzt wurde, entsteht das Epoxid somit als 1:1-Gemisch zweier racemischer Diastereomere (insgesamt vier Stereoisomere im Verhältnis 1:1:1:1).



V. Chudasama, J. M. Ahern, D. V. Dhokia, R. J. Fitzmaurice, S. Caddick, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3269-3271.

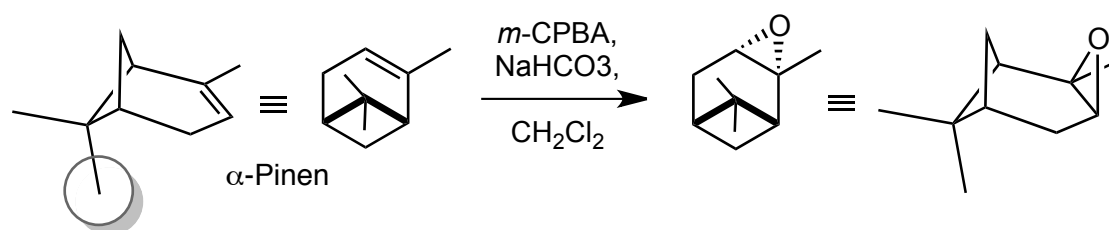
### Beispiel 5.12

In folgendem Beispiel zeigt sich hingegen eine ausgeprägte Stereoselektivität. (Der stereochemische Aspekt geht eigentlich über die OC-II-Vorlesung hinaus, ist aber hier leicht verständlich.)



Wird enantiomerenreines  $\alpha$ -Pinen (ein Terpen) mit MCPBA epoxidiert, so entsteht hochselektiv nur ein Produkt-Stereoisomer. Dies erkennt man, wenn man sich die räumliche Struktur von  $\alpha$ -Pinen vergegenwärtigt: in der unten links gezeigten Darstellung ist die Unterseite des Sechsrings und auch der Doppelbindung durch eine der Methylgruppen sterisch stark abgeschirmt (durch Kugel verdeutlicht). Deshalb greift die Persäure bevorzugt von der entgegengesetzten Seite an, was zum gezeigten Produkt führt. Der Energieunterschied

zwischen den beiden alternativen ÜZ ist hier so gross, dass nur dieses eine Stereoisomer entsteht.

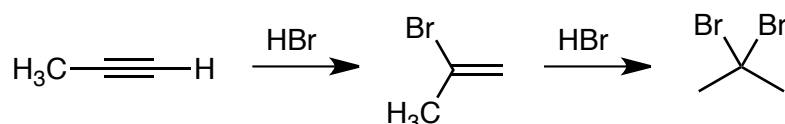


R. Lakshmi, T. D. Bateman, M. C. McIntosh, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5313-5315.

## 6 Alkine, Cycloalkine

### Beispiel 6.1

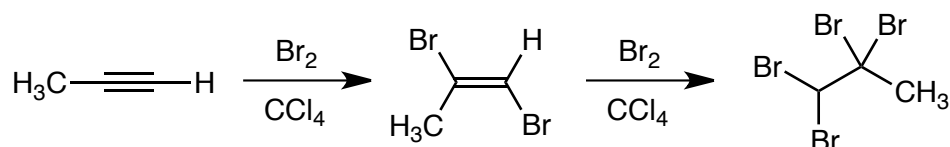
Addition von HBr an unsymmetrische Alkine:



Die (doppelte) Addition erfolgt erwartungsgemäss nach *Markownikow* und liefert ein geminales Dibromid.

Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2463.

### Beispiel 6.2



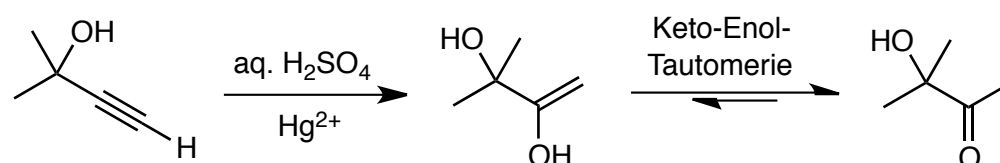
Die Addition von  $\text{Br}_2$  an Propin erfolgt wie bei Alkenen über ein Bromoniumion als Zwischenprodukt, das von der Rückseite unter Bildung von (*E*)-1,2-Dibromprop-1-en angegriffen wird (*anti*-Addition). Auch die Addition eines weiteren  $\text{Br}_2$ -Moleküls erfolgt *anti*, was im Produkt allerdings nicht ersichtlich ist, da es kein stereogenes Zentrum enthält.

Manchmal kann man durch Wahl der Reaktionsbedingungen die Addition nach dem 1. Schritt ( $\rightarrow$  Mono-Addition) anhalten, oft reagiert das Mono-Additionsprodukt aber gleich weiter. Dies gilt auch für die Addition von  $\text{HX}$  an Alkine (s. Bsp. 1).

Lit.: *Chem. Ber.* **1923**, 56, 2201; *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 1141.

### Beispiel 6.3

$\text{Hg}^{2+}$ -katalysierte Hydratisierung nach Markownikow (mechanistische Details behandeln wir bei dieser Reaktion nicht).



Die Addition von  $\text{H}_2\text{O}$  an unsymmetrische Alkine erfolgt wie bei Alkenen nach Markownikow. Das Produkt ist aber aufgrund der noch vorhandenen DB ein Enol, das i. d. R. zum

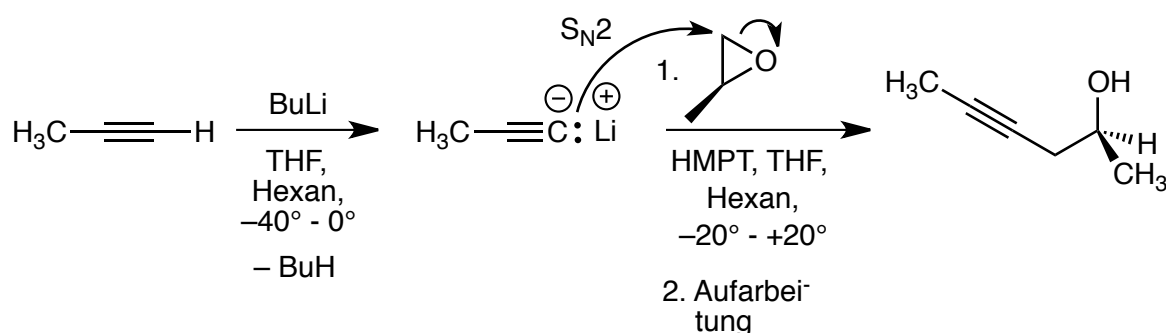
Keton tautomerisiert (Gleichgewichtsreaktion, die bei einfachen Ketonen meist ganz auf der Keto-Seite liegt).

Die Quecksilber(II)-katalysierte Hydratisierung von Alkinen nach *Markownikow* ist also eine Methode zur Herstellung von Ketonen.

Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4740.

### Beispiel 6.4

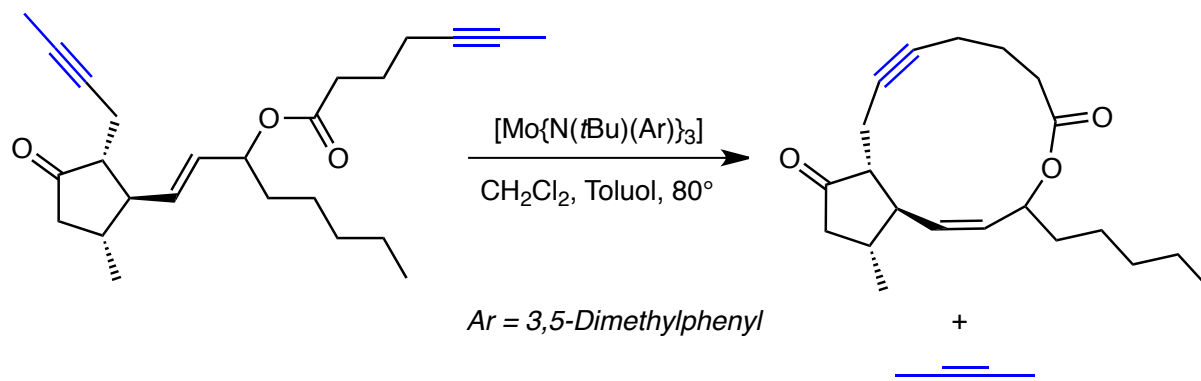
Terminale Alkine  $\text{RCCH}$  können aufgrund ihrer für Kohlenwasserstoffe beträchtlichen Acidität ( $\text{p}K_{\text{a}} \approx 25$ ) leicht in die carbanionischen konjugierten Basen überführt werden.



Eine passende Base dafür ist Butyllithium ( $\text{BuLi}$ ,  $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2^-$ ), die extrem starke konjugierte Base von Butan ( $\text{p}K_{\text{a}} \approx 50$ ). Das Lithiumacetylid ist ein gutes Nukleophil und kann in einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion z. B. mit einem Oxiran umgesetzt werden. Auf diese Weise kann man das C-Gerüst auf einen Schlag um mehrere Atome verlängern. Ist der Substitutionsgrad der beiden C-Atome des Oxirans verschieden, so greift das Acetylid bevorzugt unter *Walden*-Umkehr am weniger substituierten an. Die Konfiguration des anderen C-Atoms bleibt erhalten.

### Beispiel 6.5

Beispiel für eine cyclisierende Alkin-Metathese [kein Prüfungsstoff]. Über dem Reaktionspfeil ist ein für diesen Reaktionstyp gebräuchlicher Katalysator angegeben.



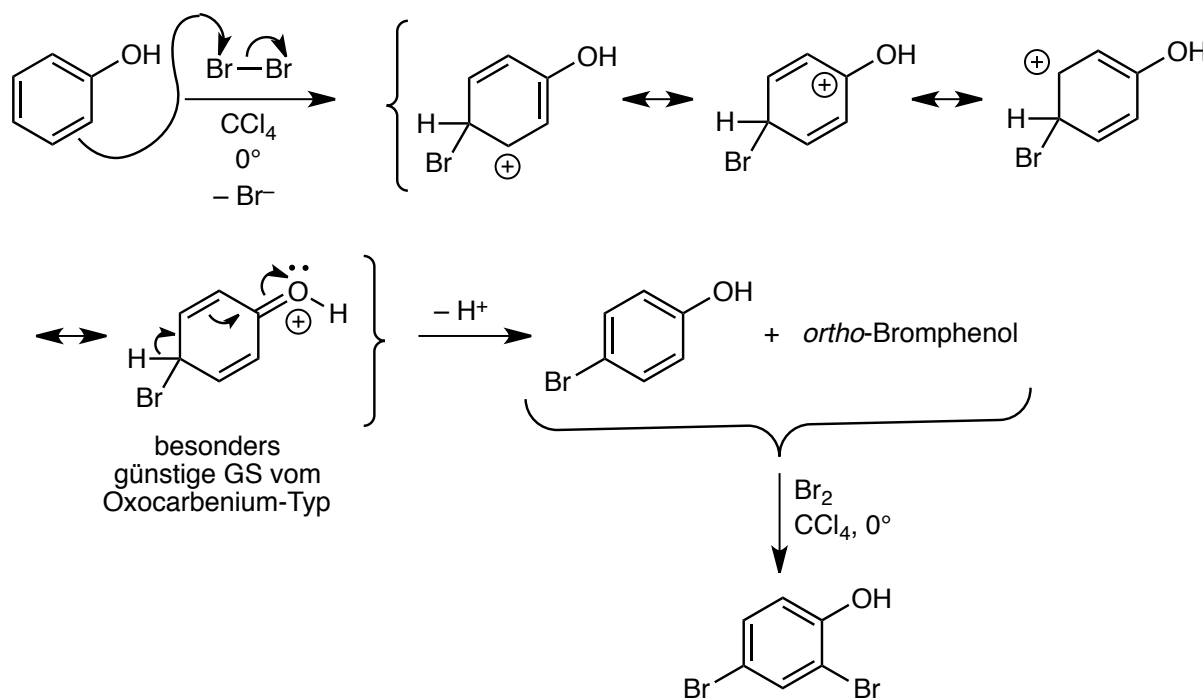
Lit.: A. Fürstner, K. Grela, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1234.



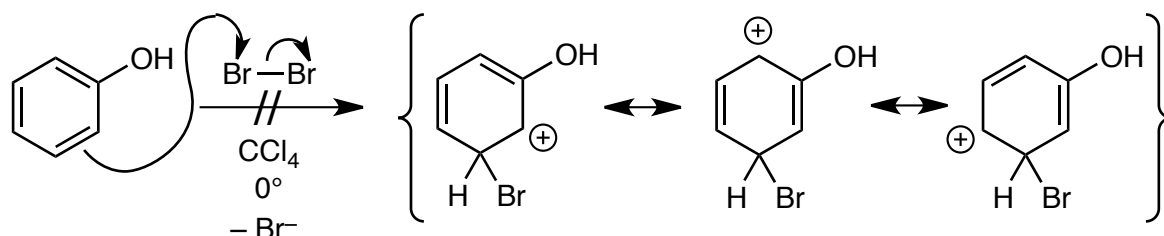
## 7 Aromatische Verbindungen ✦ Elektrophile Substitution am Aromaten

### Beispiel 7.1

Formulieren Sie die Umsetzung von Phenol mit Brom in  $\text{CCl}_4$  bei  $0^\circ\text{C}$  mechanistisch. Beachten Sie dabei die Regiochemie!

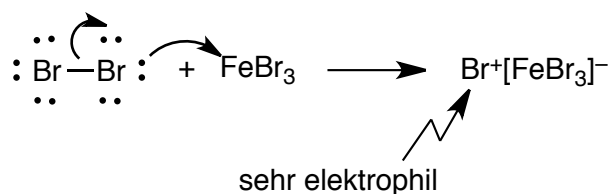


Die erste Substitution erfolgt nicht *meta*, da das intermediäre Areniumion in diesem Fall nicht so stabil wäre (nur 3 GS, davon keine vom Oxocarbenium-Typ), und gemäss *Hammond* der davorliegende ÜZ ebenfalls energetisch höher liegt. Die *meta*-Substitution erfolgt somit viel langsamer als diejenige in *ortho*- oder *para*-Stellung.

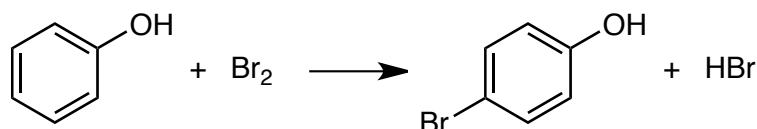


Da es sich bei Phenol um einen stark aktivierten Aromaten handelt, reichen hier sehr milde Reaktionsbedingungen:  $0^\circ\text{C}$ , kein Katalysator erforderlich  $\rightarrow$  die elektrophile Kraft von reinem Brom reicht aus. Aus dem gleichen Grund bleibt die Reaktion nicht unbedingt nach der Monosubstitution stehen, sondern es kann ein zweites Bromatom in den Benzolkern eingeführt werden (Reaktionskontrolle evtl. durch geeignete Wahl von Temperatur und/oder Reaktionsdauer).

Bei der Bromierung von weniger reaktiven Aromaten muss eine *Lewis*-Säure (z. B.  $\text{FeBr}_3$ ) zugesetzt werden, um das Reagenz elektrophiler zu machen:

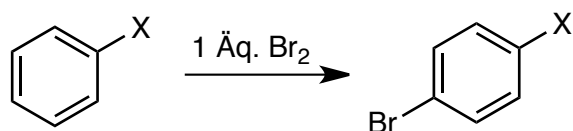


Gesamtgleichung:



Unterschiede in der aktivierenden Wirkung von Erstsustituenten auf eine Bromierung werden aus folgender Tabelle ersichtlich.

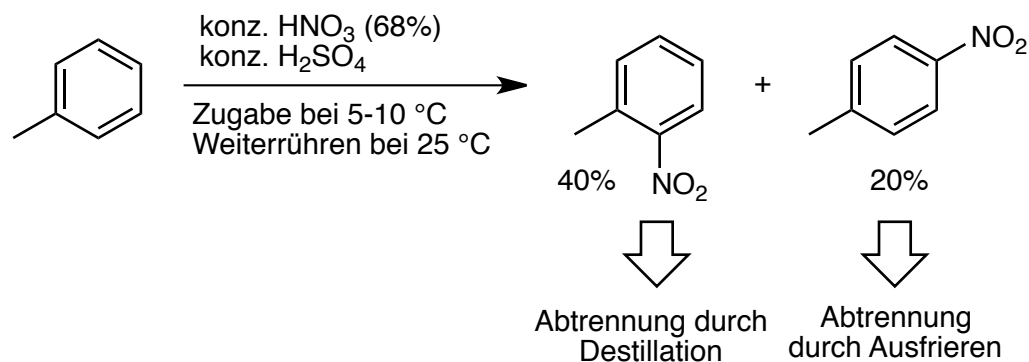
Betrachtete Reaktion:



X	H	Me	OMe	OH	NMe <sub>2</sub>
<i>k</i> <sub>rel.</sub>	1	$5.5 \times 10^3$	$3.6 \times 10^9$	$1.5 \times 10^{10}$	$8 \times 10^{13}$

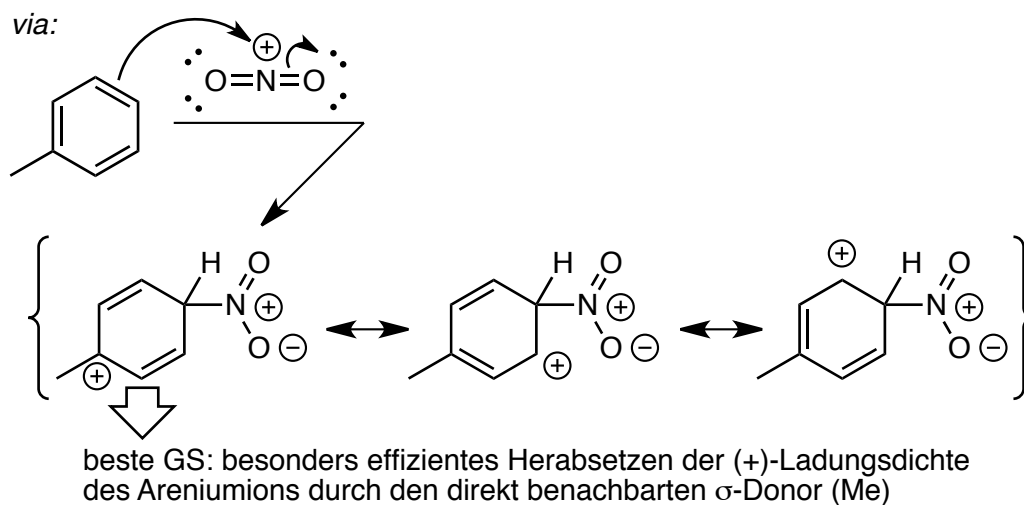
## Beispiel 7.2

Nitrierung von Toluol. Elektrophil:  $\text{O}=\text{N}^+=\text{O}$  (Nitronium-Ion)



Der Angriff des Elektrophils erfolgt vor Allem in *ortho*- und *para*-Stellung, weil auf diese Weise das intermediäre Areniumion am besten stabilisiert wird (GS mit (+)-Ladung direkt

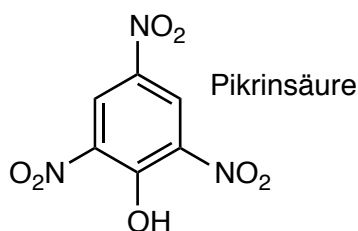
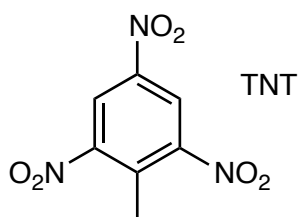
neben  $\sigma$ -Donor), der davorliegende ÜZ somit energetisch abgesenkt wird und der entspr. Angriff schneller erfolgt als in *meta*-Stellung.



In den GS der *meta*-Intermediate sind die formale (+)-Ladung und der  $\sigma$ -Donor durch mindestens eine zusätzliche Bindung voneinander getrennt; der stabilisierende Effekt des  $\sigma$ -Donors ist dementsprechend geringer.

Obwohl die Nitrogruppe im Nitrotoluol den Aromaten für weitere  $S_EAr$  deaktiviert, kann unter härteren Reaktionsbedingungen 2x weiter nitriert werden. Die neu eingeführten Gruppen stehen jeweils *o* oder *p* zur Methylgruppe ( $\sigma$ -Donor) und *m* zur (zu den) Nitrogruppe(n) [ $\sigma$ - und vor Allem  $\pi$ -Akzeptor(en)].

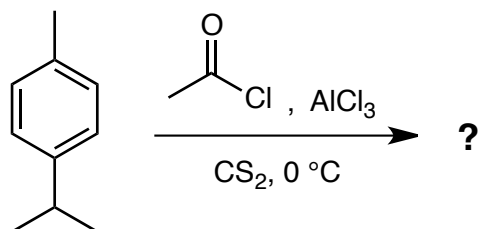
Das Produkt der Dreifachnitrierung ist der Sprengstoff TNT (Trinitrotoluol). Vorsicht bei Nitrierungen: die Reaktion kann nach einer längeren Induktionsphase sehr heftig einsetzen, und die Produkte können explosiv sein (insbesondere Polynitroverbindungen).



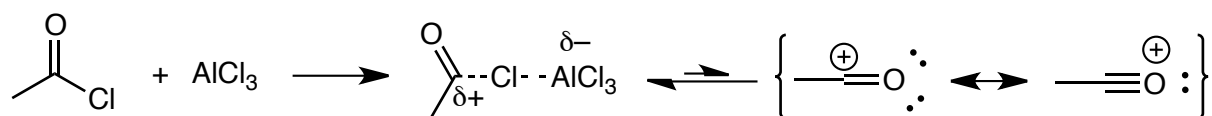
Ein bereits früh entdeckter, in der Anwendung aber weniger sicherer, detonierender Sprengstoff (z. T. im 1. Weltkrieg eingesetzt) stellt das intensiv gelbe 2,4,6-Trinitrophenol (*Pikrinsäure*) dar. Bemerkenswert ist der acidifizierende Effekt der Nitrogruppen auf die mit ihnen konjugierte phenolische OH-Gruppe: so nimmt der  $pK_a$ -Wert von Phenol (10) über 4-Nitrophenol (7.2) und 2,4-Dinitrophenol (4.0) zu 2,4,6-Trinitrophenol (0.29) dramatisch ab. Auf diese Tatsache ist u. A. die Bezeichnung *Pikrinsäure* zurückzuführen (gr.  $\pi\kappa\rho\varsigma$ , *pikros* = bitter).

**Beispiel 7.3**

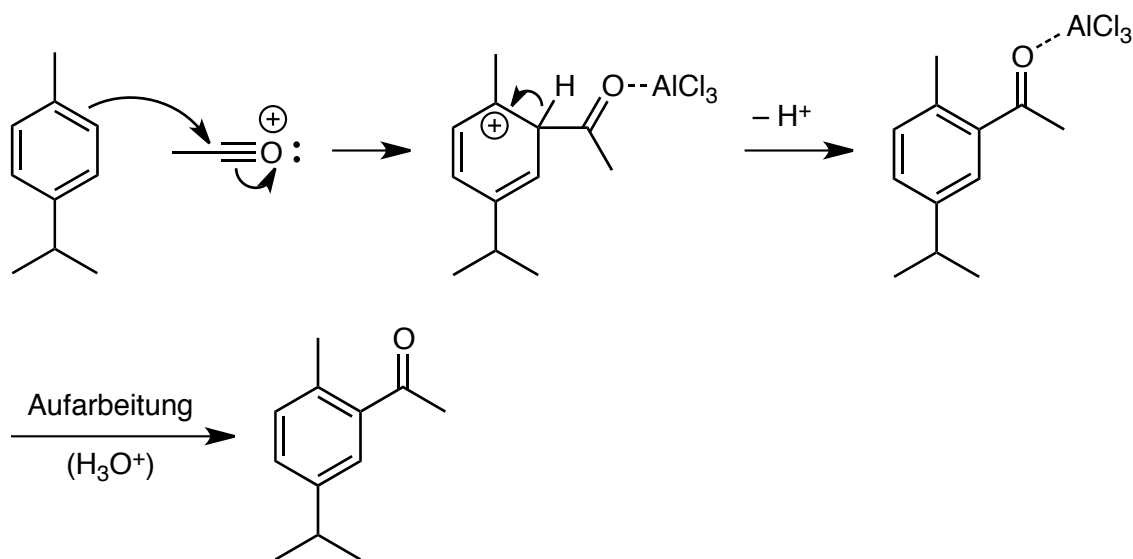
*Friedel-Crafts-Acylierung* von 1-Isopropyl-4-methylbenzol mit Acetylchlorid (Essigsäurechlorid, Ethansäurechlorid).



Als Elektrophil dient Acetylchlorid, aktiviert durch die *Lewis*-Säure  $\text{AlCl}_3$ :



Das Ausgangsmaterial enthält zwei Alkylgruppen als  $\sigma$ -Donor-Substituenten, die beide etwa gleich stark *o*-/*p*-dirigierend sind. Die *p*-Positionen sind jeweils schon besetzt. Der neue Substituent wird schliesslich in die sterisch am wenigsten gehinderte *o*-Position dirigiert.

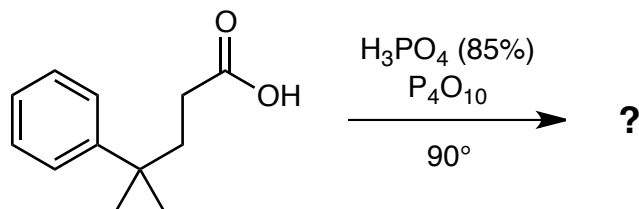


Bei der Reaktion müssen stöchiometrische Mengen an  $\text{AlCl}_3$  zugesetzt werden, da 1 Äquivalent davon an das Produkt gebunden bleibt. Erst bei der wässrig-sauren Aufarbeitung wird das Keton (*Lewis*-Base!) von der *Lewis*-Säure abgespalten. Das Aluminium geht je nach verwendeter Säure z. B. als Halogeno- oder Aquo-Komplex in die wässrige Phase über.

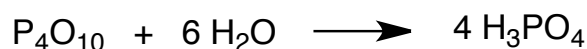
N. b. Das bei dieser Reaktion verwendete Lösungsmittel  $\text{S}=\text{C}=\text{S}$  („Schwefelkohlenstoff“ oder Kohlenstoffdisulfid) ist das Schwefel-Analogon von Kohlendioxid. Es löst viele unpolare organische Verbindungen sehr gut, ist allerdings leicht flüchtig (Sdp. =  $46.3\text{ }^\circ\text{C}$ ), sehr leicht entflammbar und giftig.

**Beispiel 7.4**

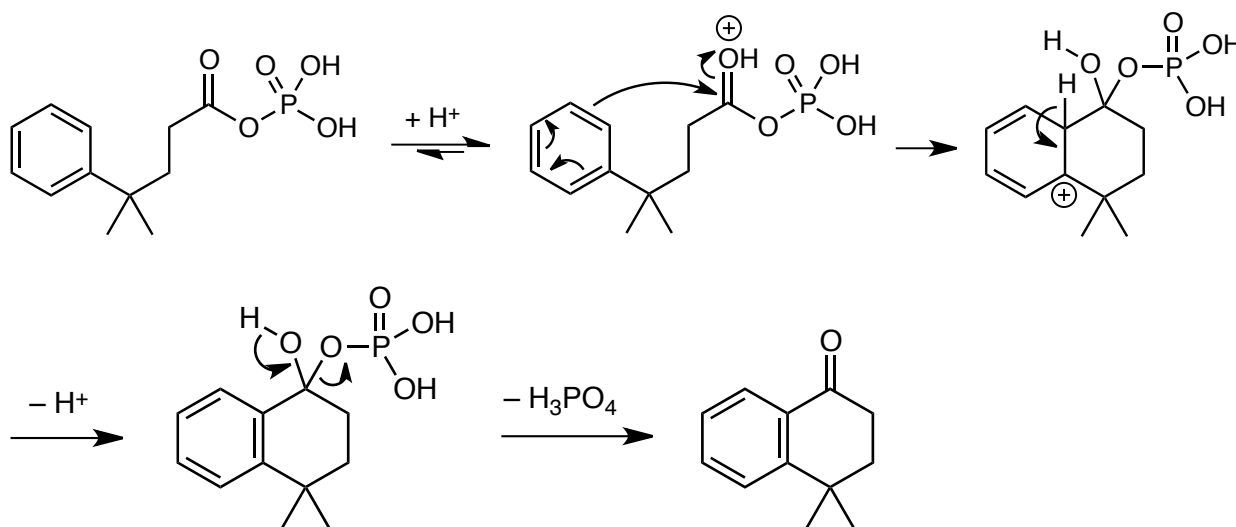
*Friedel-Crafts-Acylierung mit einem Anhydrid.*



Bei  $P_4O_{10}$  handelt es sich um das Anhydrid der Phosphorsäure. Es reagiert sehr begierig mit Wasser unter Bildung der Säure:



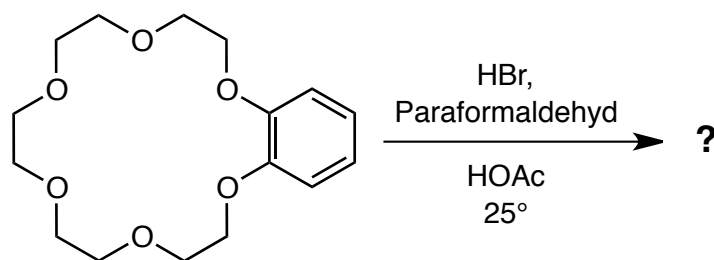
Unter den gegebenen Bedingungen bildet sich zunächst *in situ* ein gemischtes Anhydrid von Phosphorsäure und der eingesetzten organischen Säure. Dieses stellt das eigentliche Ausgangsmaterial für die *Friedel-Crafts-Acylierung* dar.



Im vorliegenden Fall wird das Anhydrid nicht durch die häufig verwendete *Lewis*-Säure  $AlCl_3$  aktiviert, sondern durch Protonierung der Carbonylgruppe des Anhydrids (die Reaktion findet in Phosphorsäure statt:  $pK_a^1 = 2.15$ ).

**Beispiel 7.5**

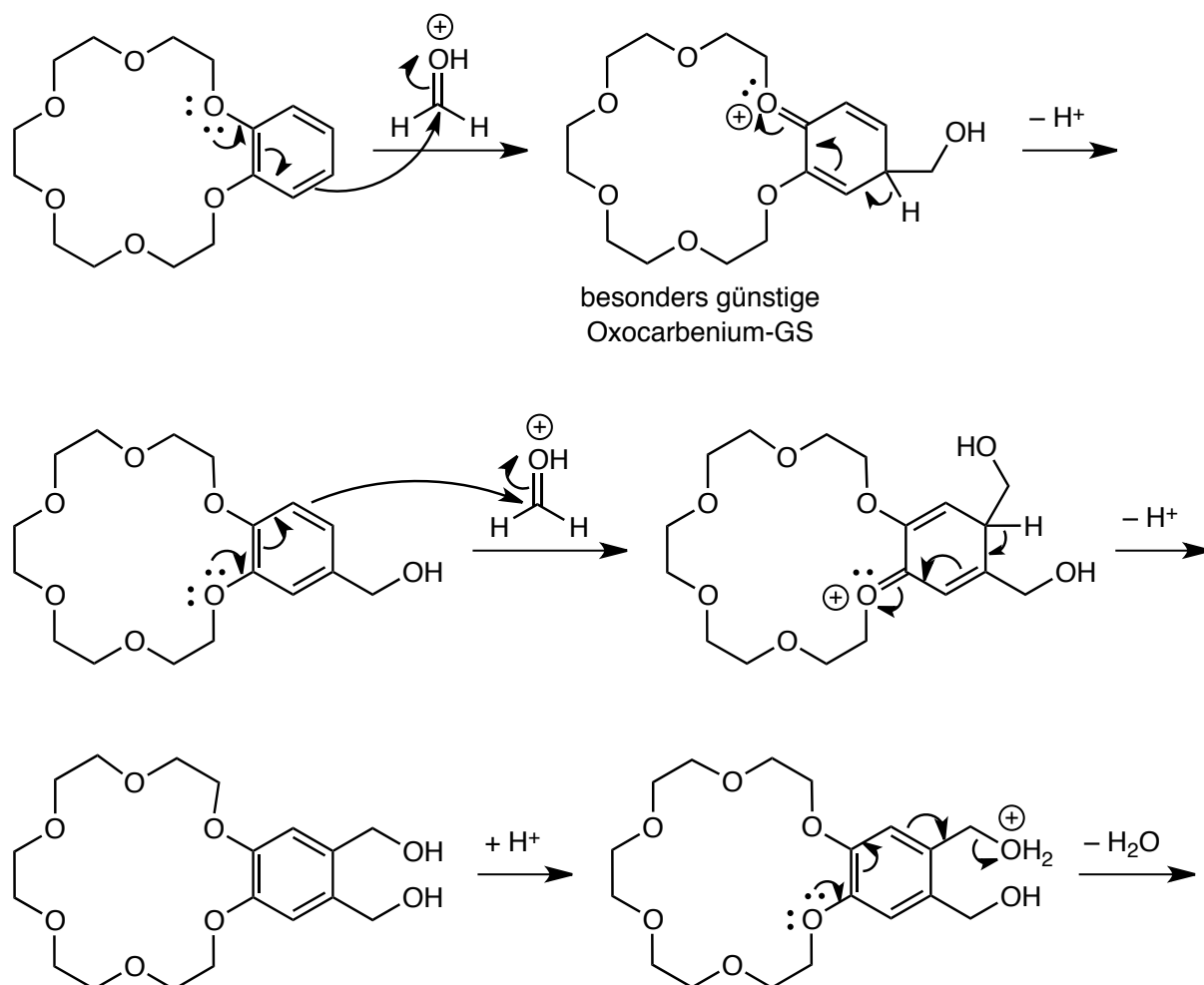
Bei der folgenden Umsetzung erfolgt eine Brommethylierung des Aromaten durch Hydroxymethylierung (mit Formaldehyd) und anschliessende nukleophile Substitution (mit Bromid). Das Produkt wird als Ausgangsmaterial zur Erzeugung eines Diens benutzt, das in einer *Diels-Alder*-Reaktion an Fulleren  $C_{60}$  addiert wird.

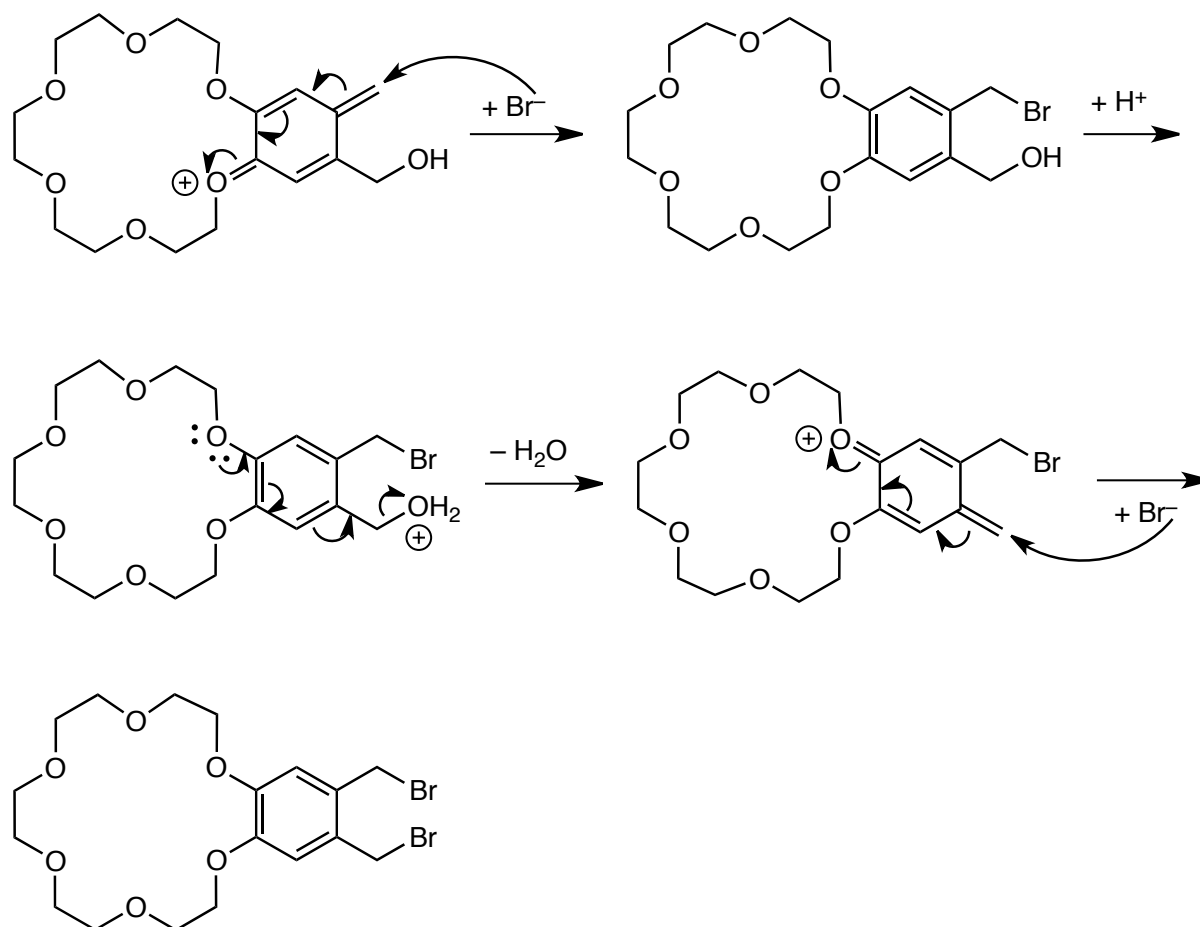


ein Kronenether:  
Benzo[18]krone-6

Paraformaldehyd ist eine feste, polymere, leicht handhabbare Form des gasförmigen Formaldehyds  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ . Unter den sauren Reaktionsbedingungen entsteht daraus monomerer Formaldehyd (Methanal,  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ ), der kontinuierlich abreagiert.

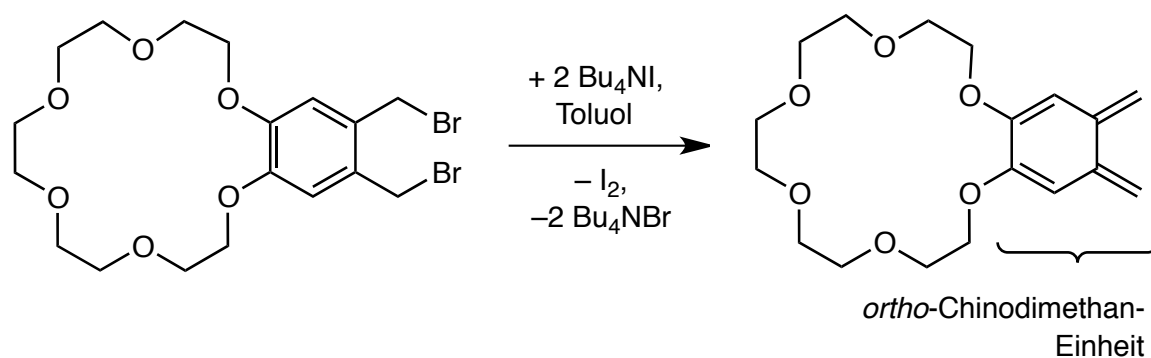
Bei der Formulierung dieses Beispiels werden (wie z. T. auch bei späteren Aufgaben) vereinfachend nur „Vorwärtspfeile“ verwendet, die ausschliesslich den produktiven Reaktionsfortschritt verdeutlichen.





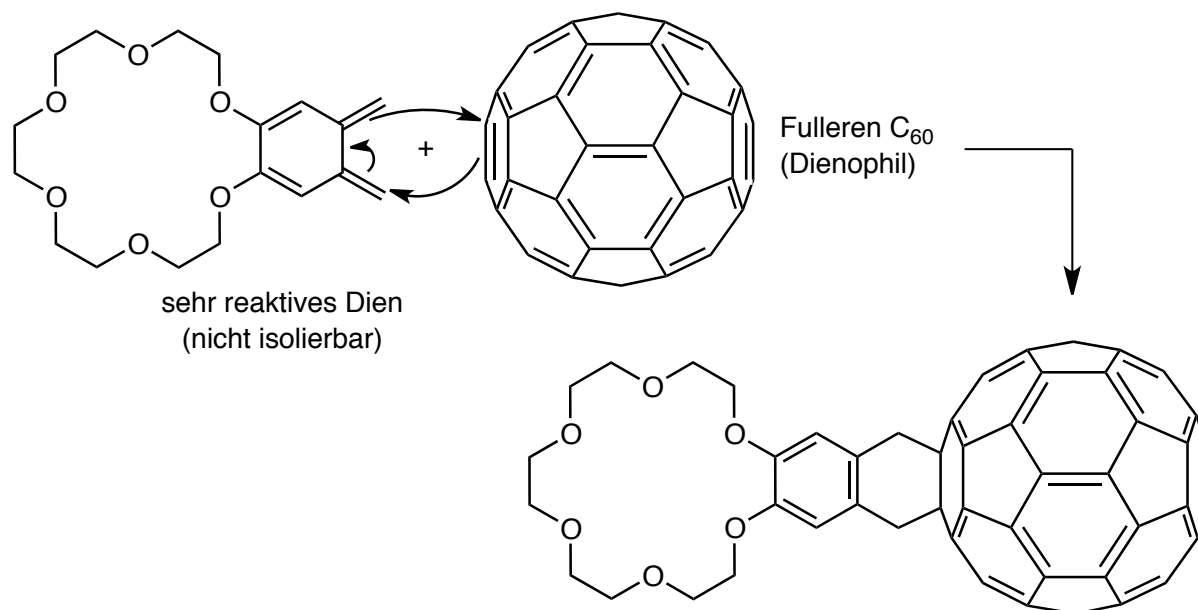
N.b. Nach der Hydroxymethylierung wird der sauer katalysierte Austritt von  $\text{H}_2\text{O}$  an der benzylichen Position durch die gute Resonanzstabilisierung begünstigt: der  $\pi$ -Donoreffekt des Ether-O in *para*-Stellung führt zu besonders günstigen Grenzstrukturen vom Oxocarbenium-Typ. *In summa* entspricht diese Stufe einer doppelten sauer kat.  $\text{S}_{\text{N}}1$  von OH durch Br.

Im nächsten Schritt wird eine reduktive 1,4-Eliminierung von Brom herbeigeführt (nicht Gegenstand der OC II), wobei ein Dien vom *ortho*-Chinodimethan-Typ gebildet wird. Das aufgrund seiner vier Alkylreste relativ lipophile Tetrabutylammonium-Ion erhöht die Löslichkeit des Salzes  $\text{Bu}_4\text{NI}$  im apolaren LM. Das reaktive Agens bei diesem Schritt ist das Iodid-Ion, das hier reduzierend wirkt.



*ortho*-Chinodimethane sind sehr reaktiv (sie werden *in situ* erzeugt und gleich weiter umgesetzt), da der Sechsring sein aromatisches Sextett (partiell) verliert. Dieses kann allerdings im Zuge einer *Diels-Alder*-Reaktion wiedergewonnen werden, weswegen Diene dieses Typs i. d. R. sehr leicht mit einer grossen Bandbreite von Alkenen reagieren.

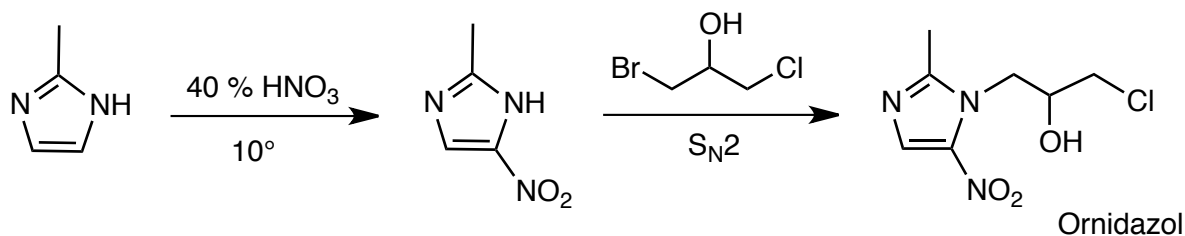
Im vorliegenden Fall wurde Fulleren C<sub>60</sub> als Dienophil eingesetzt, das sich in vielen Reaktionen als elektronenarmes Polyen verhält. (Vom fussballförmigen C<sub>60</sub> [Ikosaederstumpf] ist nur die vordere Hälfte gezeigt.)



Lit.: *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2445

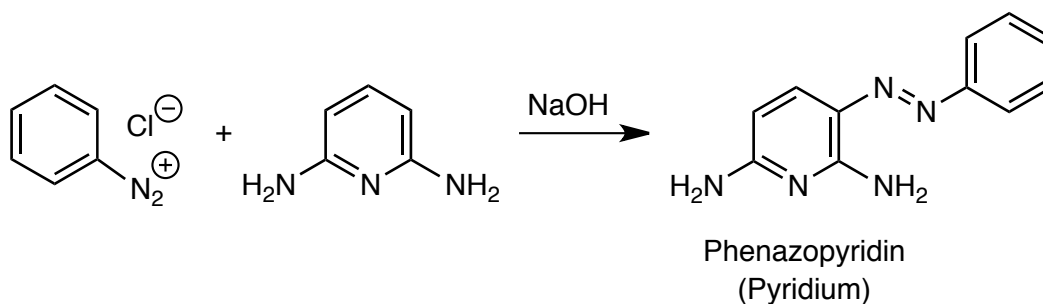
### Beispiel 7.6 – Ein paar einfache Wirkstoffe, deren Synthese eine S<sub>E</sub>Ar beinhaltet:

**Ornidazol** (Generikum): Antibiotikum/Antiparasitikum gegen anaerobe Bakterien und Protozoen.

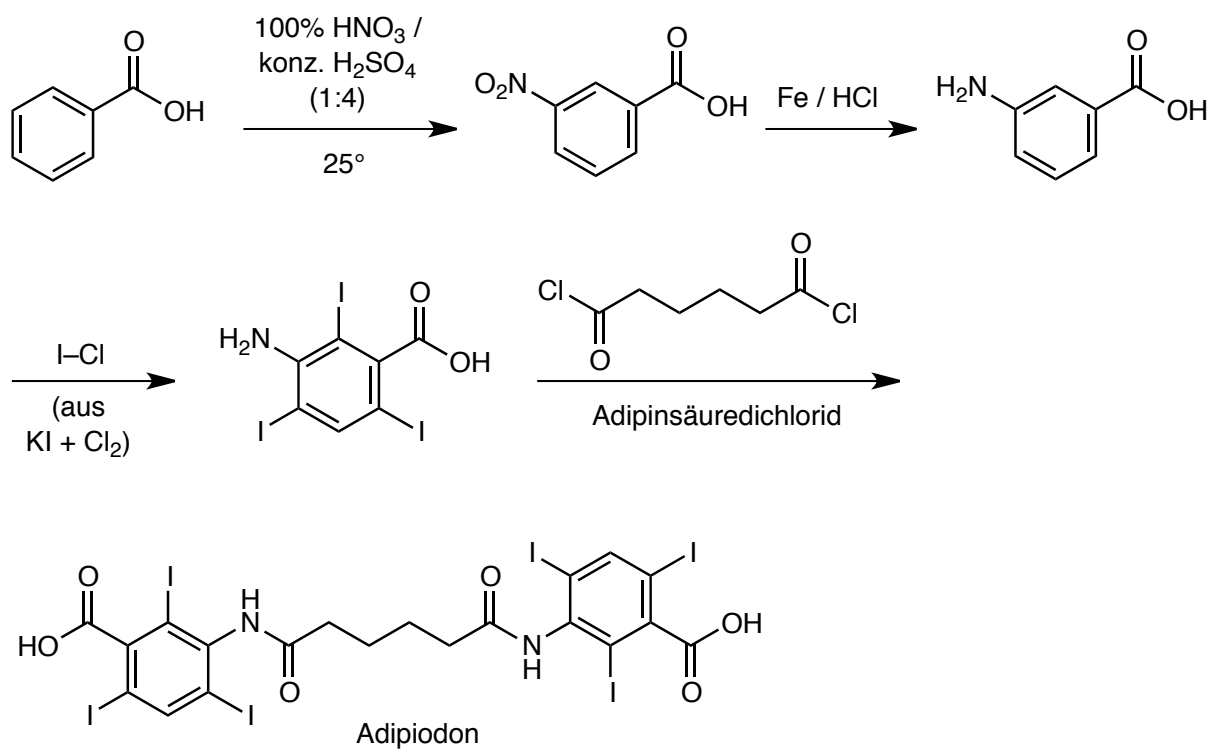




**Pyridium:** Lokales Analgetikum bei Harnwegsinfekten. Der Azofarbstoff führt dabei zu einer Rot-Orange-Färbung des Urins.



**Adipiodon:** hepatotropes, wasserlösliches, iodhaltiges Röntgenkontrastmittel. (Die Umsetzung des Amins mit dem Carbonsäurechlorid unter Bildung eines Amids wird in einem späteren Kapitel der OC II behandelt).

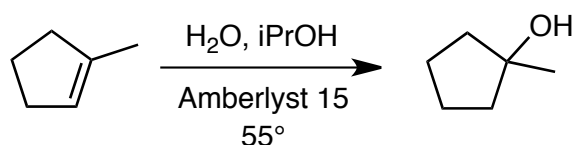


## 8 Amine, Alkohole und Thiole

Bis auf die Reduktionen mit komplexen Hydriden sind die in den folgenden Beispielen zur Anwendung gelangenden Methoden bereits eingehend besprochen worden und werdend deshalb nicht im Detail ausgeführt.

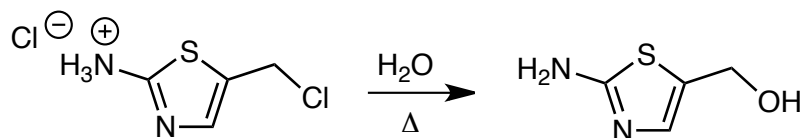
### Beispiel 8.1

Darstellung eines Alkohols durch säurekatalysierte Addition von Wasser an ein Alken. Die Addition an die unsymmetrisch substituierte DB erfolgt nach *Markownikow*.

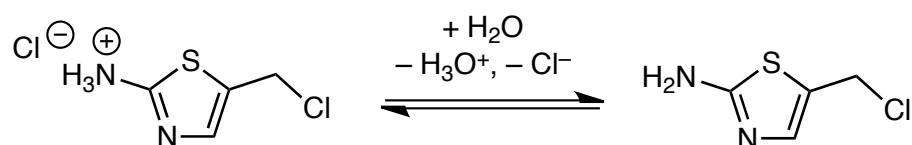


Bei Amberlyst 15 handelt es sich um einen sauren Ionenaustauscher (im LM quellendes, aber unlösliches Polymer mit Säuregruppen, das nach Gebrauch leicht durch Filtration vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden kann).

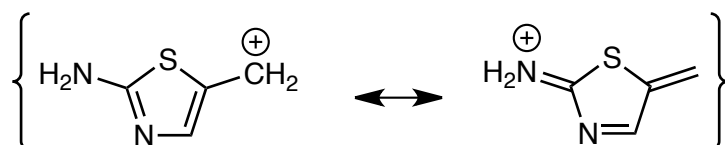
### Beispiel 8.2



Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion. Das Ammoniumsalz steht als schwache Säure im Gleichgewicht mit der Amino-Form.

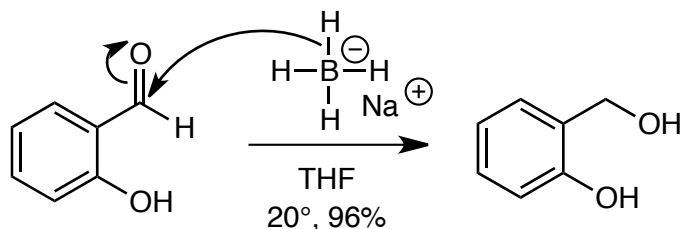


Der Austritt der Abgangsgruppe an der „benzyllischen“ Position der konjugierten Base wird durch den  $\pi$ -Donor-Effekt der Aminogruppe stark unterstützt (grosses Gewicht der rechten GS!).



**Beispiel 8.3**

Reduktion eines Aldehyds durch Natriumborhydrid zum entspr. Alkohol.



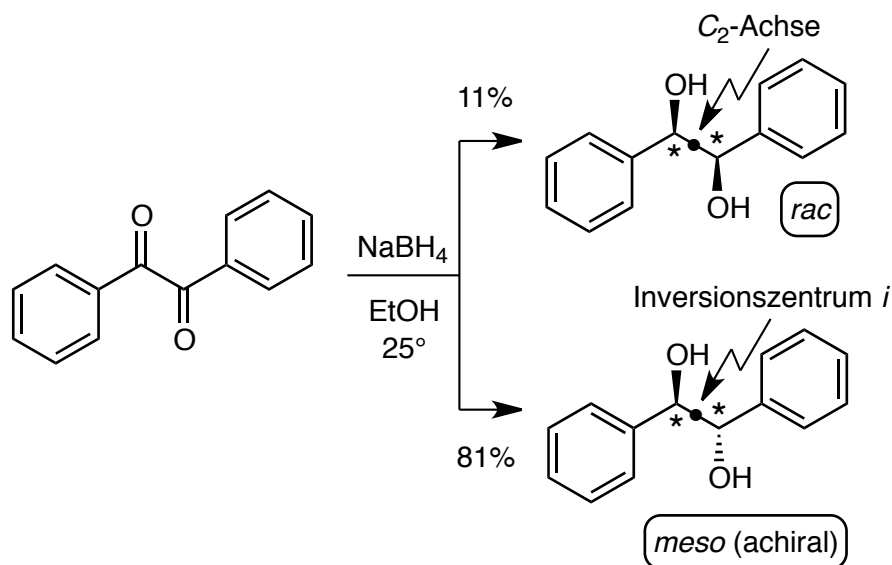
Bei der wässrig-sauren Aufarbeitung der Reaktion entsteht  $B(OH)_3$  (Borsäure) als Umsetzungsprodukt des Borats. Der noch vorhandene hydridisch gebundene Wasserstoff (B–H-Einheiten) reagiert mit Protonen zu Wasserstoffgas.

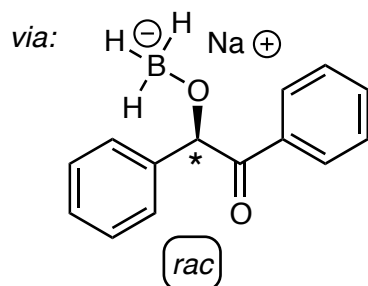
**Beispiel 8.4**

Welches Produkt bzw. welche Produkte erhält man bei der Reduktion von Benzil (= 1,2-Diphenylethan-1,2-dion) mit  $NaBH_4$  in Ethanol?

N. b. Im Gegensatz zu  $LiAlH_4$  kann das weniger reaktive  $NaBH_4$  im protischen LM EtOH verwendet werden.

Das Ausgangsmaterial enthält zwei Keto-Carbonylgruppen, die nacheinander reduziert werden. Da bei jedem Schritt ein stereogenes Zentrum gebildet wird, erhält man ein Gemisch aus Stereoisomeren. Da die beiden entstehenden stereogenen Zentren konstitutionell identisch sind, gibt es nur drei Stereoisomere, nämlich ein Enantiomerenpaar und eine achirale *meso*-Verbindung (cf. Weinsäure, s. OC I).

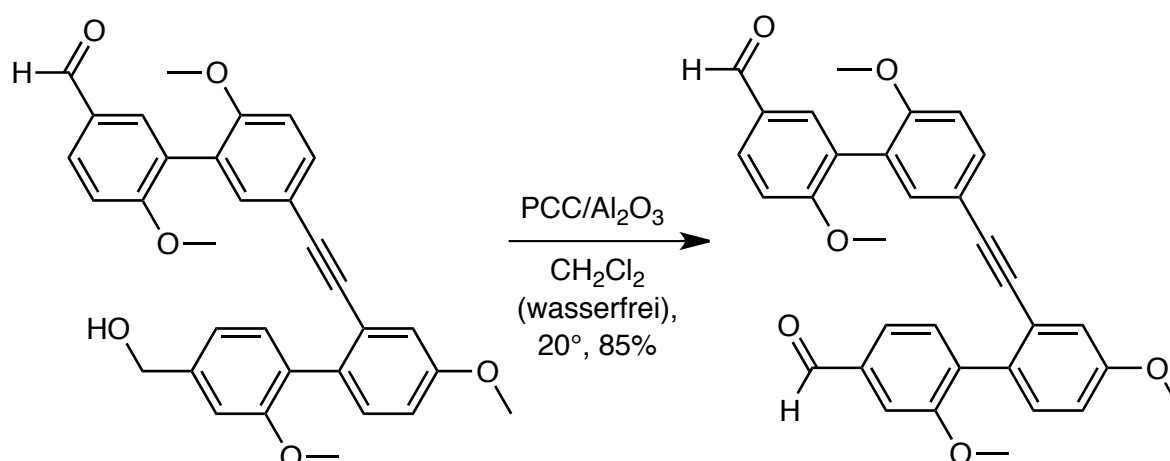




Da keine der Reagenzien chiral sind und auch keine chiralen Hilfsmittel verwendet wurden, fallen die chiralen Verbindungen jeweils racemisch an. Die Diastereomere fallen hingegen nicht im Verhältnis 1 : 1 an, da sie sich in ihrem Energieinhalt unterscheiden (unterschiedliche intramolekulare WW zwischen Atomen/Gruppen).

### Beispiel 8.5

Gezielte Oxidation eines primären (benzylichen) Alkohols zum (aromatischen) Aldehyd.



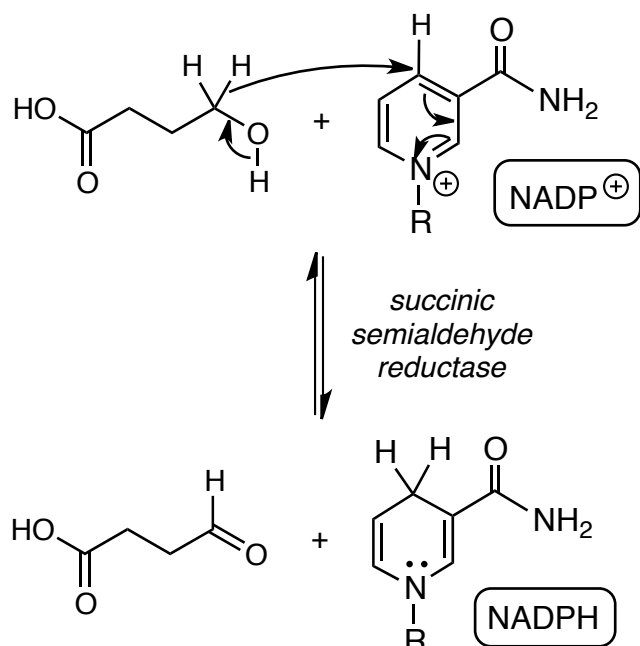
Das Reagenz Pyridiniumchlorochromat (hier fein verteilt auf feinkörniges Aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) aufgetragen) verhindert im Gegensatz zu gewöhnlichem Chromat oder Bichromat eine Weiteroxidation des Aldehyds zur Carbonsäure. Dementsprechend bleibt auch die bereits im Molekül vorhandene Formylgruppe ( $-\text{CHO}$ ) unangetastet.

Lit.: Beilstein *J. Org. Chem.* **2009**, 5, 71 (doi: 10.3762/bjoc.5.71)

### Beispiel 8.6

Im folgenden Bsp. geht es um eine enzymatische Oxidation der  $1^\circ$  OH-Gruppe von  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure zur Formylgruppe durch den Kofaktor  $\text{NADP}^+$ . Während die Komplexierung des Substrats im aktiven Zentrum des in der Leber von Säugetieren vorkommenden Enzyms „succinic semialdehyde reductase“ für die erfolgreiche Umsetzung essentiell ist, beschränken wir uns bei der Formulierung der Reaktion auf die eigentlichen Reaktions-

partner  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure und  $\text{NADP}^+$  und bei letzterem auch nur auf die relevante Struktureinheit.

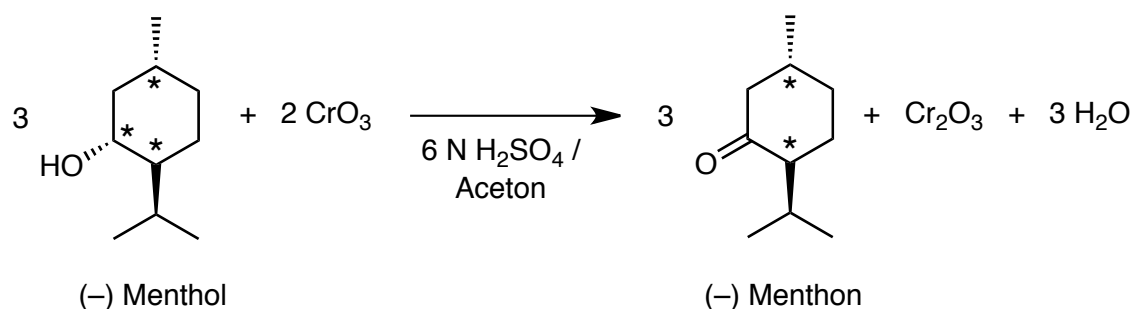


In der chiralen Umgebung des achiralen Substrats (sowohl das Enzym als auch der Kofaktor sind chiral) wird i. d. R. nur *eines* der zur Hydroxygruppe benachbarten enantiotopen H-Atome (*Re*-H bzw. *Si*-H) als „Hydrid“ übertragen.

Lit.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2011**, 383, 647.

### Beispiel 8.7

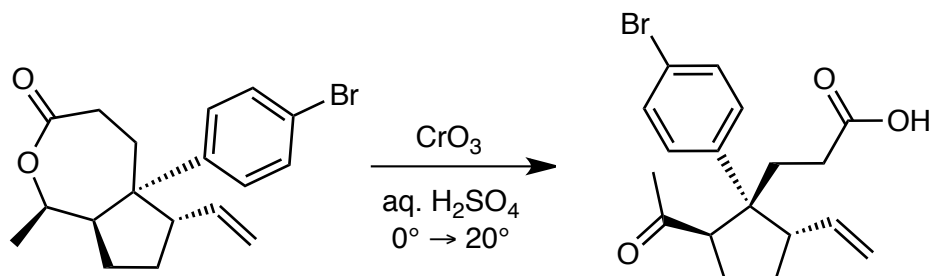
Oxidation von Menthol mit  $\text{CrO}_3$ : da das Ausgangsmaterial ein 2° Alkohol ist, ist das Produkt ein Keton (Menthon), und es besteht keine Gefahr der Weiteroxidation. Deshalb kann man ohne Weiteres auf das „gemeine“ Chrom(VI)oxid zurückgreifen und benötigt nicht die selektiveren Reagenzien PCC (Pyridiniumchlorochromat) oder PDC (Pyridiniumdichromat), die die Weiteroxidation eines Aldehyds zur Carbonsäure verhindern.



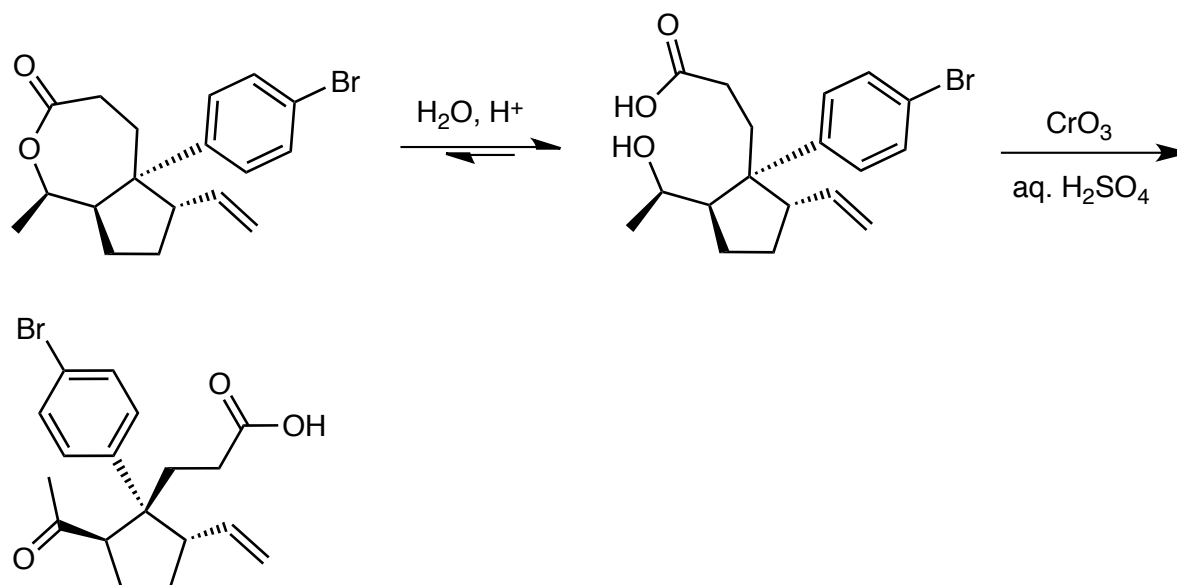
Im Verlauf der Reaktion geht ein stereogenes Zentrum verloren (Umwandlung eines  $\text{sp}^3$ -hybridisierten C-Atoms mit vier verschiedenen Liganden in ein  $\text{sp}^2$ -hybridisiertes Zentrum mit trigonal planarer Bindungsgeometrie). Die restlichen stereogenen Zentren des Moleküls

bleiben unberührt. Geht man – wie oben gezeigt – also von enantiomerenreinem Menthol aus, so erhält man auch enantiomerenreines Menthon.

### Beispiel 8.8



Die gezeigte Umsetzung besteht aus einer zweistufigen Sequenz: 1) Hydrolyse des cyclischen Esters (Lactons) in wässriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zur entspr. Hydroxycarbonsäure (s. späteres Kapitel der OC II); 2) Oxidation der dabei entstandenen Hydroxygruppe mit  $\text{CrO}_3$  zur Carbonylgruppe. Da es sich beim Produkt der Oxidation ein Keton handelt, braucht eine Weiteroxidation – anders als bei Aldehyden – nicht befürchtet zu werden, und man kann das im Vergleich zu PCC oder PDC stärker oxidierend wirkende Chrom(VI)Oxid einsetzen (*Jones-Oxidation*):

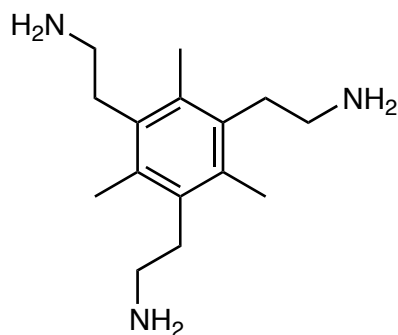


Lit.: *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8065.

### Beispiel 8.9

Wie würden Sie folgendes Triamin herstellen?

Ein leicht verfügbares Ausgangsmaterial wäre das kommerziell verfügbare 1,3,5-Trimethylbenzol (Trivialname: Mesitylen).



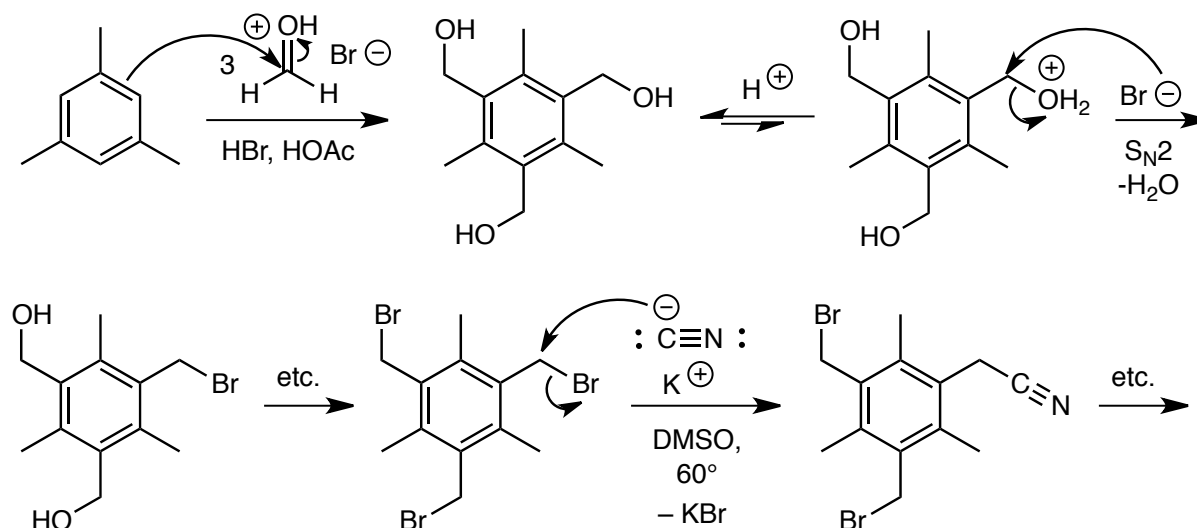
Die 2-Aminoethylgruppen können nicht direkt eingeführt werden. Auch das Einbringen des Stickstoffs in ein anderweitig funktionalisiertes „Triethyl-mesitylen“ führt nicht schnell zum Ziel, da auch dieses erst hergestellt werden müsste (wie?). Eine bessere Strategie ist das Einbringen des Stickstoffs zusammen mit einem C-Atom: hierfür kann das leicht verfügbare, nukleophile Cyanid-Ion verwendet werden.

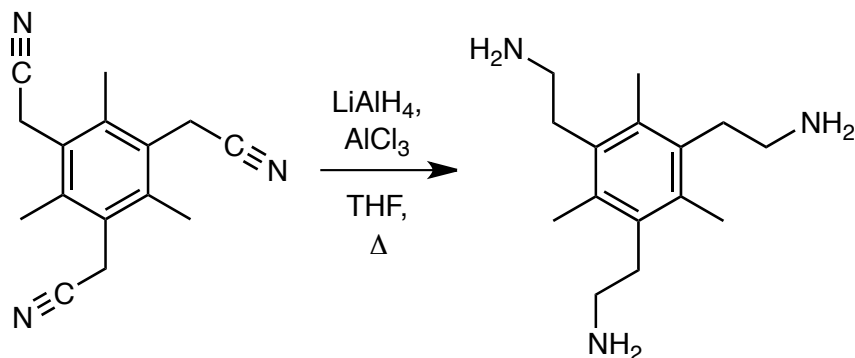
Als Gegenpart benötigen wir dann ein elektrophiles Zentrum an einer benzylicchen Position, was eine ideale Situation darstellt (man denke an Benzylhalogenide usw.). Das verbleibende strategische Problem besteht in der Erzeugung dieses dreifachen benzylicchen Halogenids. Da hier eine Bindung zum Benzolkern geknüpft werden muss, greift man auf eine  $S_EAr$ -Reaktion zurück. Es bietet sich die zweistufige Eintopfreaktion der Halogenmethylierung durch Umsetzung von 1,3,5-Trimethylbenzol mit Formaldehyd und Halogenwasserstoffsäure an. Mesitylen ist ein durch drei  $\sigma$ -Donoren aktivierter Aromat, und die Methylgruppen dirigieren in die drei gewünschten Positionen (ohne hin sind es die einzig freien am Ring).

Die Umwandlung des Nitrils in ein Amin stellt eine Reduktion dar und kann z. B. mit  $LiAlH_4$  bewerkstelligt werden.

Eine radikalische Bromierung von möglicherweise verfügbarem Hexamethylbenzol wäre keine vernünftige Alternative, weil man ein wildes Gemisch von Konstitutionsisomeren und auch unterschiedlich stark bromierten Produkten erhielte.

Aus obigen Überlegungen ergibt sich folgende Sequenz:





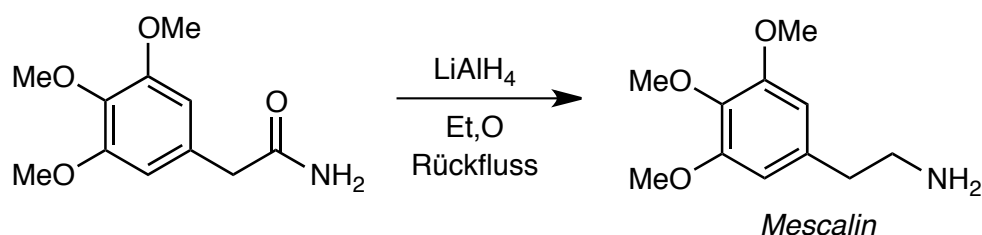
Der Zusatz von  $\text{AlCl}_3$  im letzten Schritt erhöht die Reaktivität (Elektrophilie) des Nitrils durch Koordination der *Lewis*-Säure am Stickstoff. Die Reduktion des Trinitrils zum Triamin wurde alternativ auch mit  $\text{BH}_3$  in THF oder durch katalytische Hydrierung durchgeführt.

#### Literatur:

- Brommethylierung von Mesitylen: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1262.
- $\text{S}_{\text{N}}2$  mit KCN und Reduktion mit LAH: *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 607.

### Beispiel 8.10

Auch Carbonsäureamide können mit LAH zum Amin reduziert werden. So wurde Mescaline, ein halluzinogenes Amin aus der Gruppe der Phenethylamine, das z. B. in dem mittelamerikanischen *Peyote*-Kaktus vorkommt, u. A. auf diesem Weg durch Reduktion von 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetamid synthetisiert:



N. b. Bei der LAH-Reduktion von Amiden wird der Sauerstoff vollständig aus dem Molekül entfernt; bei Aldehyden/Ketonen bleibt er in Form einer OH-Gruppe erhalten.

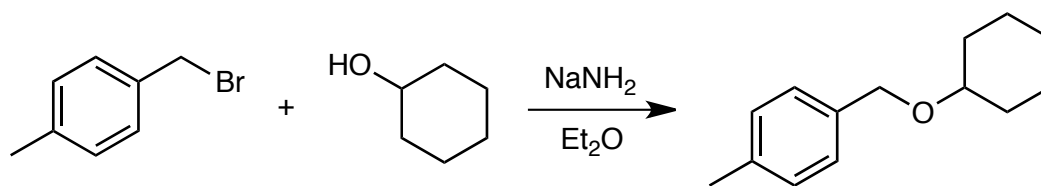
Lit.: *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1577.

### Beispiel 8.11

Methoden zur Darstellung von Ethern haben wir schon bei den nukleophilen Substitutionen und den elektrophilen Additionen kennengelernt.

*Williamson*-Veretherung ( $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit einem Alkoholat-Ion als Nukleophil):



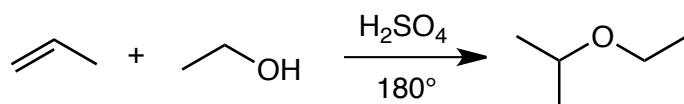


Natriumamid ist eine starke Base (konjugierte Base von Ammoniak:  $pK_a(\text{NH}_3/\text{NH}_2^-) \approx 38$ ) und erzeugt das Alkoholat vollständig ( $pK_a(\text{EtOH}/\text{EtO}^-) = 16$ ), bevor es als Nukleophil mit dem benzyliischen Bromid reagiert.

Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 23, 1700.

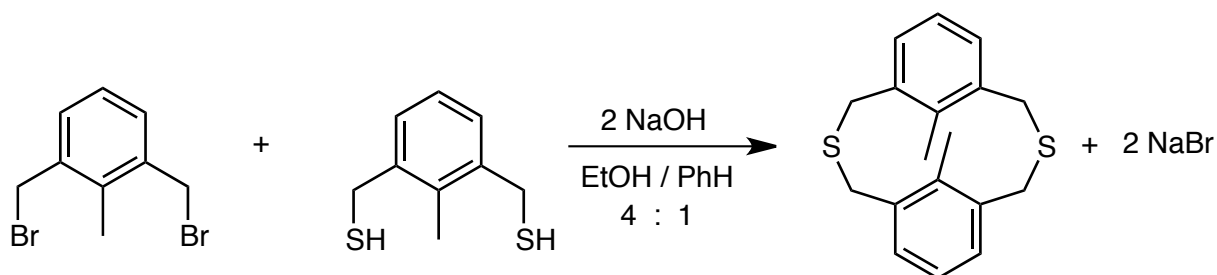
### Beispiel 8.12

Veretherung durch säurekatalysierte Addition von ROH an ein Alken nach *Markownikow*:



### Beispiel 8.13

Bei der folgenden Cyclophansynthese wurde ein Dibromid mit einem Dithiol in einer doppelten  $S_N2$ -Reaktion zu einem Zweifachen Sulfid (auch: Thioether, Sulfan) umgesetzt.

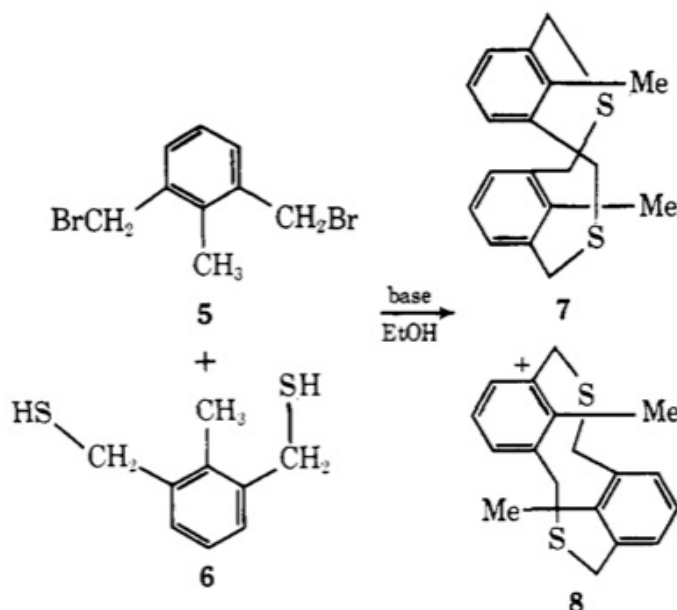


Die Base NaH ( $pK_a^{\text{H}_2\text{O}} = 15.7$ ) ist stark genug, um das Thiol ( $pK_a^{\text{Alkyl-SH}} = 10-11$ ) weitgehend zu deprotonieren. Das weiche, anionische Thiolat ist ein sehr gutes Nukleophil und reagiert mit dem benzyliischen Bromid unter Bildung eines Sulfids. Die Reaktion findet dann intramolekular ein zweites Mal unter Ringbildung ( $\rightarrow$  Cyclophan = überbrückter Aromat) statt.

Konkurrierend dazu kann die zweite  $S_N2$ -Reaktion aber auch intermolekular erfolgen, was zu Oligo- und Polymeren führt. Um die intramolekulare Reaktion gegenüber der intermolekularen zu begünstigen, führt man Cyclisierungen bevorzugt unter hoher Verdünnung durch, da die intramolekulare Reaktion nicht so stark konzentrationsabhängig ist als die intermolekulare. Wir kommen auf diese Problematik gegen Ende der OC II noch einmal zu sprechen.

Wie Sie schon aus obiger Zeichnung sehen, gibt es sterische WW zwischen den beiden Methylgruppen, die ins Innere des grossen Rings weisen. Um diesen auszuweichen, wird das

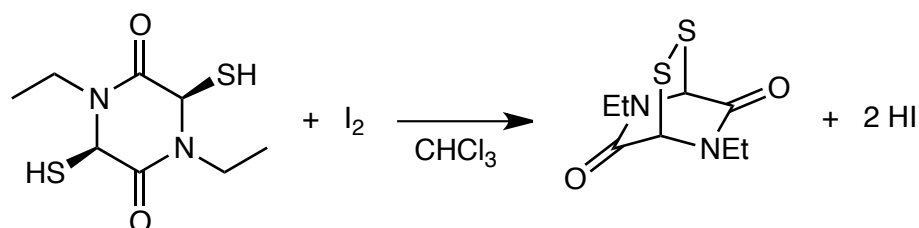
Molekül in Form zweier Konformere gebildet, dem *anti*-Konformer (**8**, Hauptprodukt) und dem *syn*-Konformer (**7**, Nebenprodukt):



Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1547.

### Beispiel 8.14

Auch die folgende oxidative Disulfidbildung verläuft intramolekular. Voraussetzung dafür ist, dass die beiden Sulfanylgruppen am Sechsring *cis*-ständig sind, und dass das Produkt durch den (weiteren) Ringschluss keine deutliche Spannungszunahme erfährt.

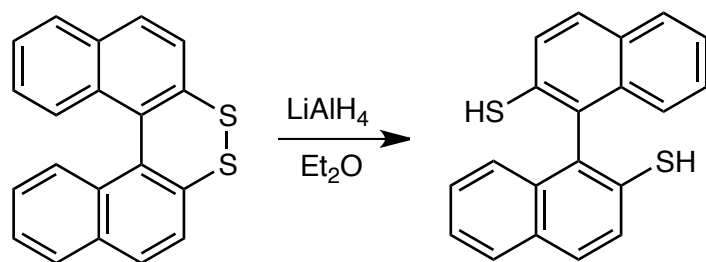


Die als Umsetzungsprodukt gebildete sehr starke Säure HI kann ggf. durch eine milde – am besten nicht nukleophile und sterisch gehinderte – Base, z. B. 2,6-Dimethylpyridin (Trivialname = 2,6-Lutidin;  $pK_a^{\text{Lutidin} \cdot H^+} \approx 5.5$ ) abgefangen werden.

Natürlich können auch offenkettige Sulfide zu Disulfiden miteinander verknüpft werden.

Lit.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2645.

Die Disulfid-Bildung ist eine reversible Reaktion, und Disulfide können reduktiv wieder zu Thiolen gespalten werden:



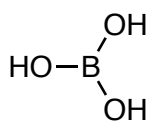
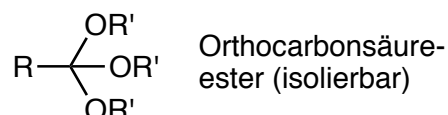
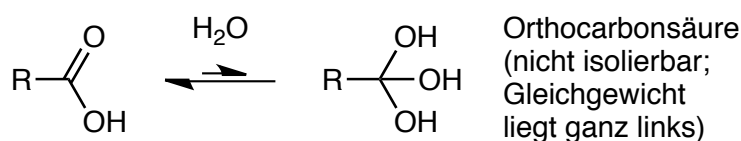
Lit.: *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 295.

## 9 Aldehyde und Ketone ✦ Die Carbonylgruppe

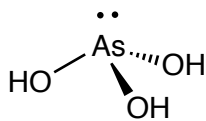
### Carbonylverbindungen, Hydrate, Acetale

#### Stabilität von Orthosäuren und Orthoestern

Während organische Orthosäuren (= Hydrate von Carbonsäuren) i. d. R. nicht beständig sind, können gewisse anorganische Orthosäuren rein isoliert werden. Dies gilt auch für organische Orthoester.



Borsäure

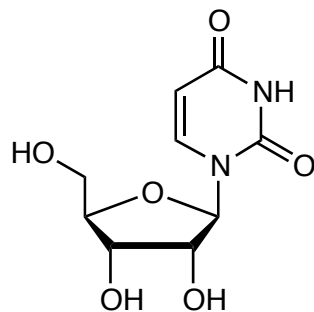
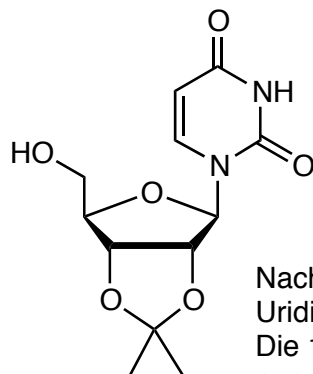


arsenige Säure

Anorganische  
Orthosäuren  
(isolierbar)

#### Bedeutung von Acetalen

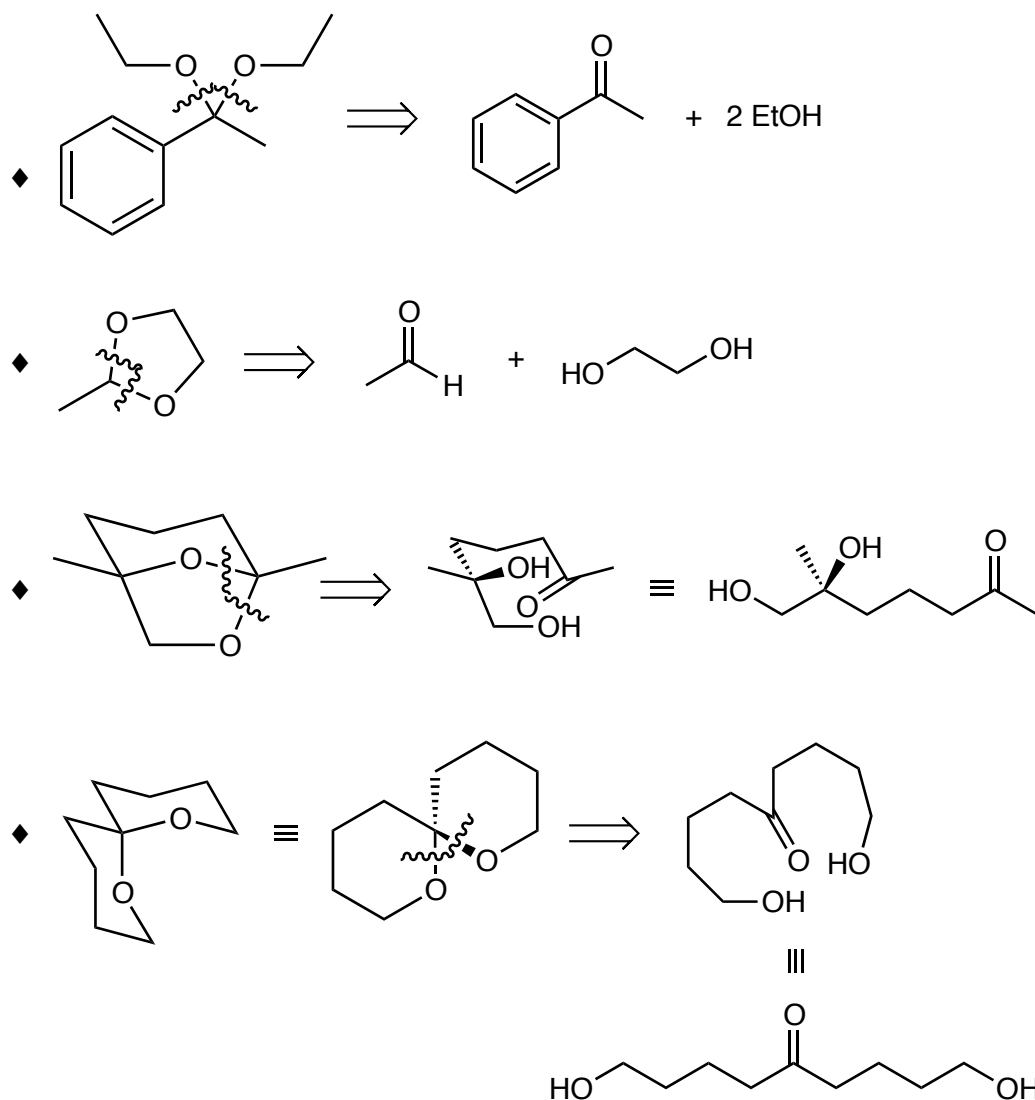
Acetale sind im Basischen stabil und inert gegenüber sehr vielen Reagenzien. Dadurch sind sowohl die Carbonyl- als auch die Alkoholkomponente geschützt. Sollen diese später im Verlauf einer Reaktionssequenz wieder freigesetzt werden, wird das Acetal im Sauren – oft unter milden Bedingungen – hydrolysiert (→ Schutzgruppentechnik).

ungeschütztes  
Uridin

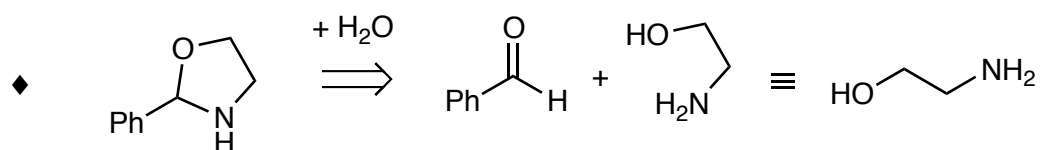
Nach Acetalisierung mit Aceton:  
Uridin mit geschützten 2° OH-Gruppen.  
Die 1° OH-Gruppe bleibt frei und kann  
nun selektiv transformiert werden.

## Erkennen der konstituierenden Komponenten eines Acetals

Bei Acetalen ist im Gegensatz zu Ethern immer *ein* C-Atom mit zwei einfach gebundenen O-Atomen verknüpft, dabei handelt es sich um das vormalige Carbonyl-C-Atom. Bei der „Rückwärtszerlegung“ (Retrosynthese) von Acetalen durchtrennt man zunächst die beiden Bindungen zwischen diesem C-Atom und den beiden O-Atomen. Die O-haltigen Reste werden je mit einem H-Atom zu den Alkohol-Komponenten ergänzt, und die beiden freien Valenzen am C-Atom mit einem doppelt gebundenen O zur Carbonyl-Komponente.

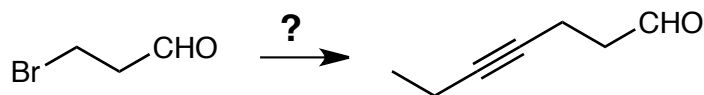


Auch Thiole und Amine können statt Alkoholen bei der Acetalbildung eingesetzt werden. In diesem Fall spricht man von *S,S*-, *N,N*- oder auch gemischten Acetalen, etwa *N,O*-Acetalen (s. entspr. Folie der PPP).



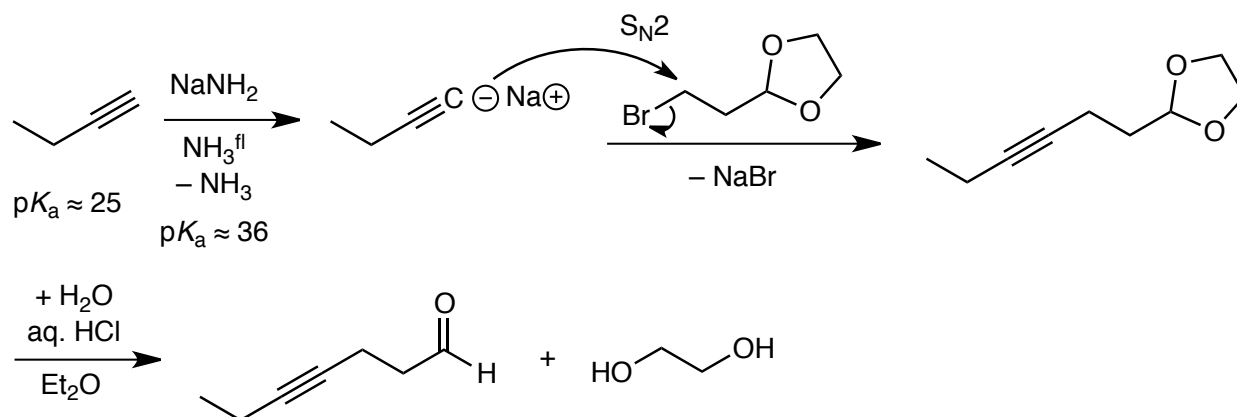
**Beispiel 9.1**

Wie würden Sie folgende Transformation bewerkstelligen?



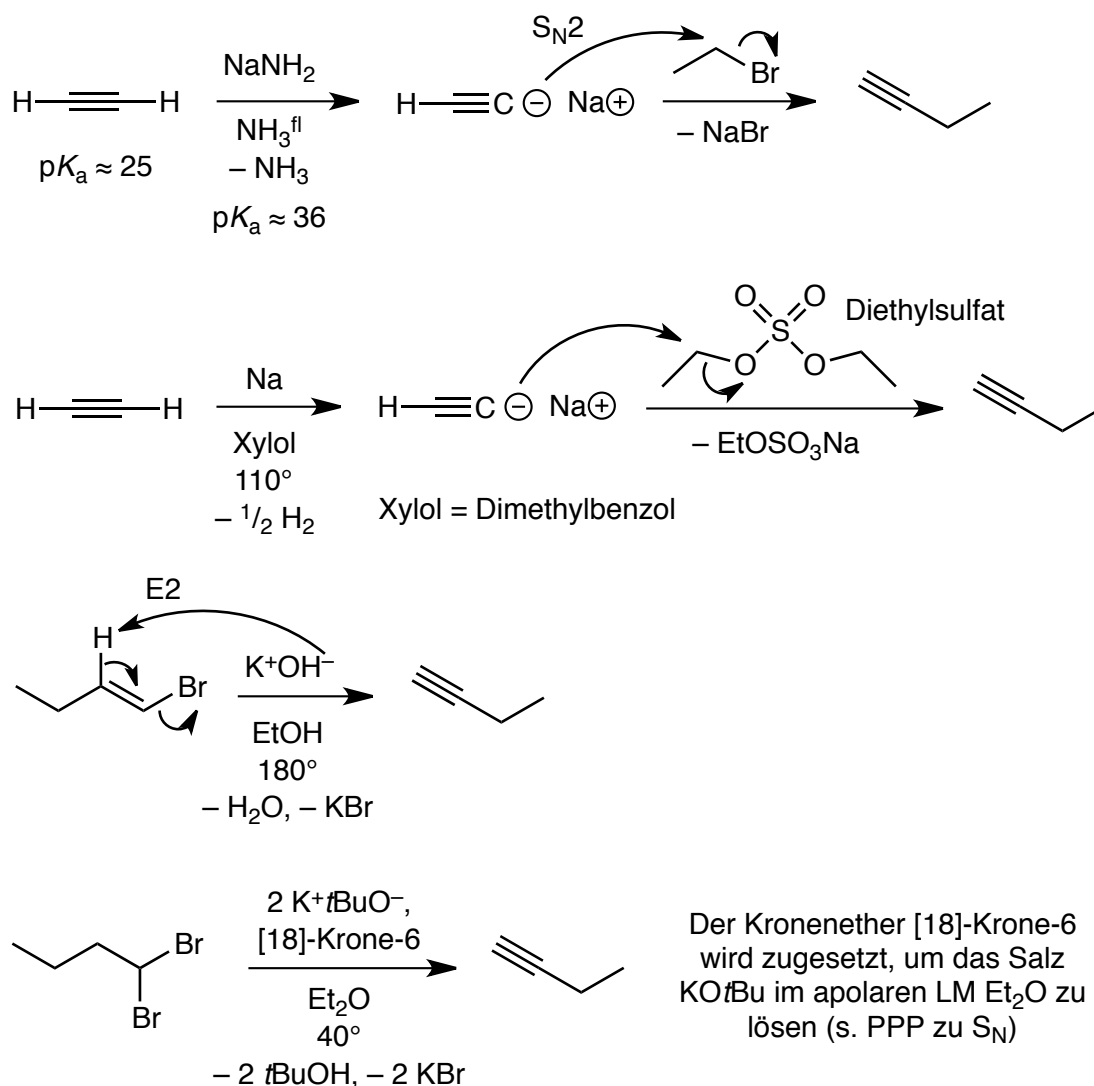
Aus dem Vergleich der beiden Strukturen ist klar ersichtlich, dass die Einheit „rechts“ der Dreifachbindung aus dem Ausgangsmaterial stammt. Die Dreifachbindung mit dem Ethylrest muss also mit ihr verknüpft werden. Die zu verbindenden Enden der beiden Komponenten weisen die dafür notwendigen typischen Reaktivitätsmuster auf: elektrophiler Charakter mit Abgangsgruppe (-Br) auf der einen Seite und terminales Acetylen, das leicht mit einer mässig starken Base in ein nukleophiles Acetylid umgewandelt werden kann, auf der anderen. Bei der entspr. Umsetzung tritt allerdings das Problem auf, dass das nukleophile Acetylid auch an die elektrophile Aldehyd-Gruppe addiert (diese Reaktion werden wir bald ausführlich behandeln).

Eine mögliche Lösung besteht im intermediären Schutz der Aldehyd-Funktion als Acetal. Die Schutzgruppe kann dann am Ende der Synthese durch saure Hydrolyse wieder entfernt werden.



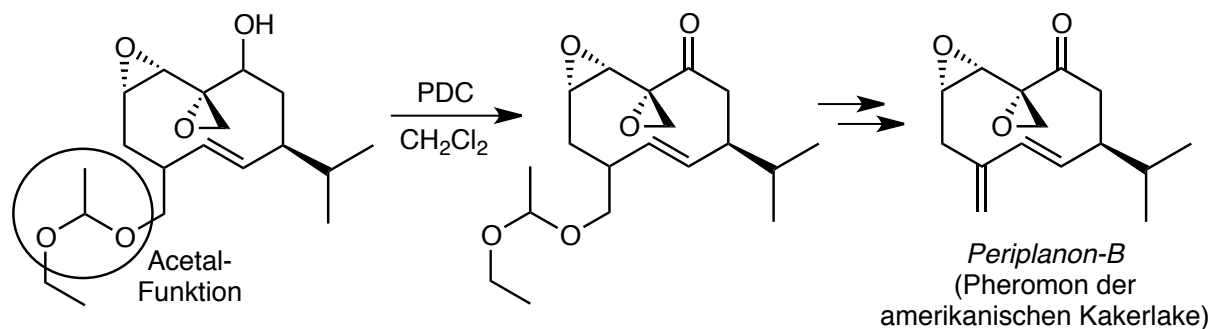
N. b. 1) Das Acetylid wird in flüssigem Ammoniak ( $\text{NH}_3^{\text{fl}}$ , Sdp. =  $-33^\circ\text{C}$ ) mit der Base Natriumamid (konjugierte Base von Ammoniak) hergestellt. 2) Obwohl Ammoniak als Nukleophil im nächsten Schritt im Prinzip um das Elektrophil konkurrieren könnte, ist das Acetylid (weicher und negativ geladen) viel nukleophiler, so dass ausschliesslich letzteres alkyliert wird. 3) Obwohl bei der Hydrolyse des Acetals die verwendete wässrige Salzsäure und der Ether nicht mischbar sind, reichen Spuren von wässriger Säure im Ether, um die Hydrolyse herbeizuführen. In reiner wässriger Säure hingegen wäre das organische Material nicht löslich. Schliesslich bildet das bei der Reaktion freigesetzte Ethylenglykol eine Art Vermittler zwischen organischer und anorganischer Phase, so dass sie sich im Verlauf der Hydrolyse etwas stärker miteinander vermischen.

Zur Wiederholung: But-1-in kann aus Acetylen durch Überführung in das nukleophile Monoanion (Acetylid) und anschliessende Ethylierung mit einem entspr. Elektrophil erhalten werden (analog zu obiger Alkylierung) oder durch Eliminierung aus einem geeigneten Vorläufer. Dialkylsulfate (Diester der Schwefelsäure) sind übrigens ähnlich gute Alkylierungsmittel wie Methylbromid oder -iodid.



## Beispiel 9.2

Im folgenden Beispiel kommt ein Acetal des Acetaldehyds mit zwei verschiedenen Alkoholen vor, von denen der eine Ethanol ist, und der andere das restliche Molekül darstellt (1° Alkohol). Ein solches Acetal kann nicht nach der klassischen Methode „Aldehyd/Keton + Alkohol  $\rightarrow$  Acetal + Wasser“ dargestellt werden, da man zwei verschiedene Alkohole einsetzen müsste, was zu Produktgemischen führen würde. Hier kommt ein anderes Verfahren zum Einsatz, nämlich die sauer katalysierte Addition eines Alkohols an einen Enolether, die Sie im Rahmen der Übungen noch kennenlernen werden.



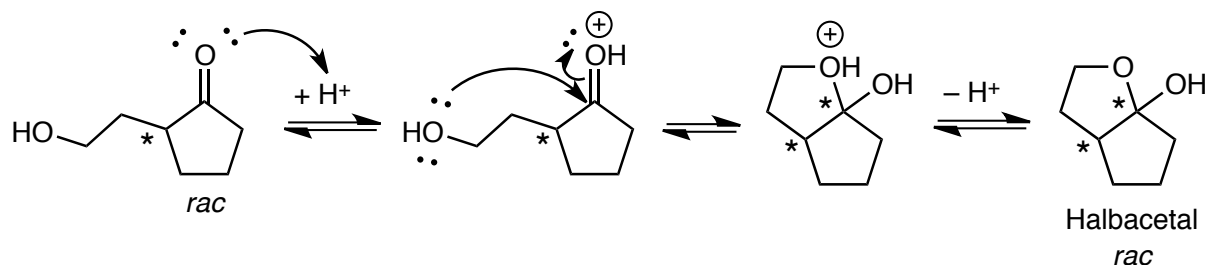
Die als Acetal geschützte 1° Alkoholfunktion des Substrats wird bei der oben formulierten Oxidation der 2° OH-Gruppe mit PDC geschützt und kann im späteren Verlauf der Synthese durch Hydrolyse des Acetals wieder freigesetzt und dann weiter umgesetzt werden (die durch zwei Pfeile angedeuteten Folgestufen beinhalten Reaktionen, die nicht zum Repertoire der OC II gehören).

**N. b.** Die generelle Mildheit des Oxidationsmittels PDC äussert sich hier dadurch, dass die beiden Oxiranringe des Substrats erhalten bleiben. Bei einer *Jones*-Oxidation ( $\text{CrO}_3$  / Aceton / aq.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) unterlägen sie höchstwahrscheinlich einer sauer katalysierten hydrolytischen Öffnung ( $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion, s. Übungen), und die dabei entstehenden Alkohole würden ebenfalls oxidiert werden.

### Beispiel 9.3

Wie bereits aus obigen Beispielen ersichtlich („Erkennen der konstituierenden Komponenten eines Acetals“) und auch in der Vorlesung besprochen, können Hydroxy-/Dihydroxycarbonsäureverbindungen einer intramolekularen Halb-/Acetal-Bildung unterliegen, sofern der entstehende Ring nicht gespannt ist (i. d. R. 5- oder 6-Ringe).

Stellt man 2-(2-Hydroxyethyl)cyclopentanon aus einem Vorläufer in salzsaurer Lösung her, so zeigt die Analytik, dass zwei Verbindungen vorliegen. Dabei handelt es sich um ein Gemisch aus Hydroxyketon und Halbacetal, die miteinander im Gleichgewicht stehen:



Da sich die Carbonylgruppe bereits an einem Ring befindet, ist das Halbacetal bicyclisch.

**N. b.** Bei der Halbacetalbildung entsteht ein neues stereogenes Zentrum (cf. Zucker!). Berücksichtigt man, dass das Hydroxyketon bereits ein stereogenes Zentrum enthält, besteht das Produkt aus einem Gemisch von max. 4 Stereoisomeren (zwei zueinander diastereoisomere Paare von Enantiomeren). Da sich ein rasches dynamisches Gleichgewicht



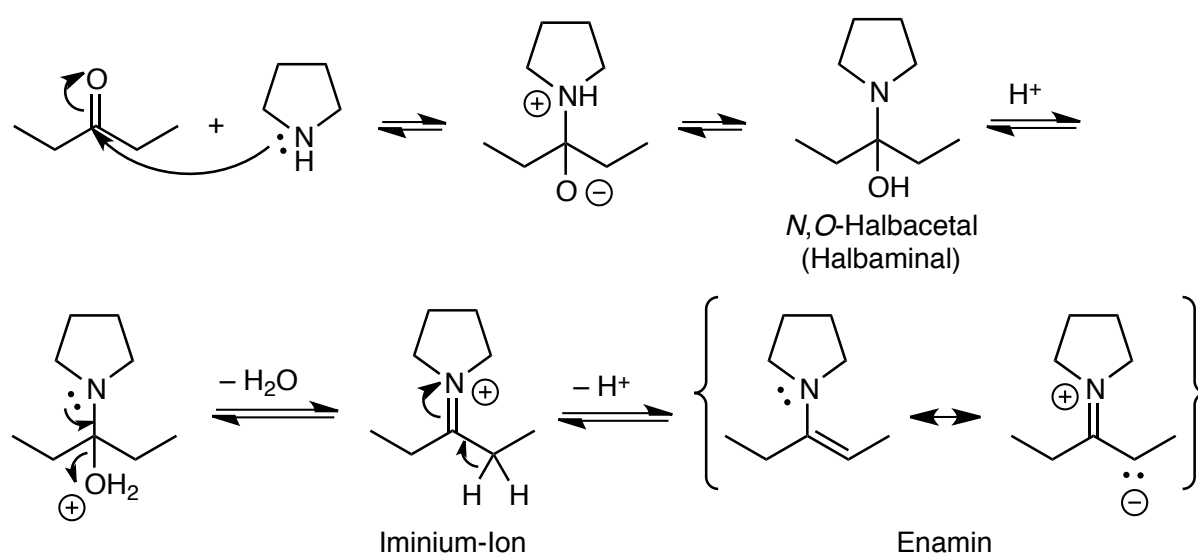
zwischen allen Spezies einstellt (thermodynamische Kontrolle!), liegen von den weniger stabilen Stereoisomeren möglicherweise keine nennenswerten Mengen im Gemisch vor. Da Enantiomere jeweils den gleichen Energieinhalt haben, liegen in einem solchen dynamischen Gleichgewicht alle Spezies racemisch vor.

## Imine, Iminiumionen, Enamine, Reduktive Aminierung,

### N-haltige Heterocyclen

#### Beispiel 9.4

Bildung eines Enamins aus einem Keton und einem 2° Amin.



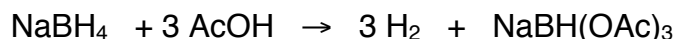
Die Reaktion ist säurekatalysiert, und wie üblich bei katalysierten Reaktionen reichen kleine („katalytische“) Mengen des Katalysators, da dieser im Verlauf der Reaktion wieder freigesetzt und in den Reaktionszyklus zurückgeführt wird. Da alle Schritte Gleichgewichtsreaktionen darstellen, muss man – um vernünftige Ausbeuten an Produkt zu erhalten – das Gesamtgleichgewicht zugunsten der Zielverbindung verschieben. Bei Reaktionen dieses Typs tut man dies i. d. R. durch Entfernen des bei der Reaktion freigesetzten Wassers, z. B. mit einem Wasserabscheider. Dazu muss man die Reaktionsmischung in einer entsprechenden Apparatur mit einem Lösungsmittel („Schlepper“) unter Rückfluss kochen, das im flüssigen Zustand [praktisch] nicht mit Wasser mischbar ist, in der Gasphase aber ein Azeotrop bildet, d. h. ein definiert zusammengesetztes Gemisch beider Komponenten (LM/ $H_2O$ ), dessen Siedepunkt tiefer liegt als das der einzelnen Komponenten (reines LM und reines  $H_2O$ ).

Bei der Umsetzung eines Aldehyds oder Ketons mit einem 1° Amin ist das isolierte Produkt ein Imin (beim 2° Amin ist aufgrund der beiden Reste R am N kein neutrales Imin möglich). 3° Amine reagieren nicht nach diesem Schema mit Aldehyden oder Ketonen. Falls letztere aber in  $\alpha$ -Stellung sauer genug sind, kann das 3° Amin als Base reagieren, und das Enolat der Carbonylverbindung erzeugen (mehr dazu im Kontext der *Aldolchemie*).

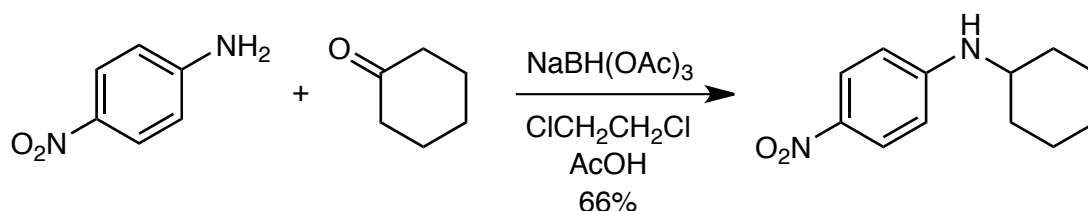
**Beispiel 9.5**

Reduktive Aminierung mit  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (Natriumtriacetoxyborhydrid). Bei diesem Reagenz handelt es sich um ein mit  $e^-$ -ziehenden Gruppen modifiziertes Borhydrid (Referenzverbindung:  $\text{NaBH}_4$ ), das ein schwächerer „Hydrid“-Donor ist als  $\text{NaBH}_4$ , dafür aber etwas saurere Bedingungen verträgt, ohne dass Zersetzung unter  $\text{H}_2$ -Bildung eintritt. Im vorliegenden Fall ist die Verbindung in essigsaurer Lösung stabil (s. untenstehende Reaktion).

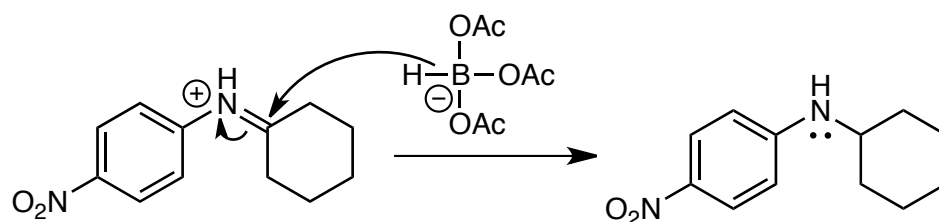
Herstellung des Reagenzes:



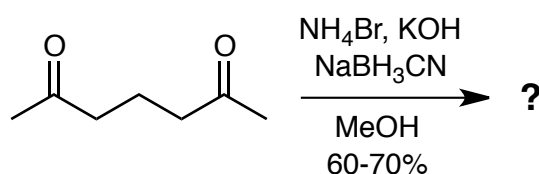
Durchgeführte Umsetzung (*J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849):



Der entscheidende Schritt der Reduktion besteht in der Hydrid-Übertragung auf das Iminium-Ion, das im Gleichgewicht mit dem aus *p*-Nitranilin und Cyclohexanon gebildeten Imin steht. Der Reduktionsschritt ist irreversibel und verschiebt alle Gleichgewichte zum Endprodukt hin.

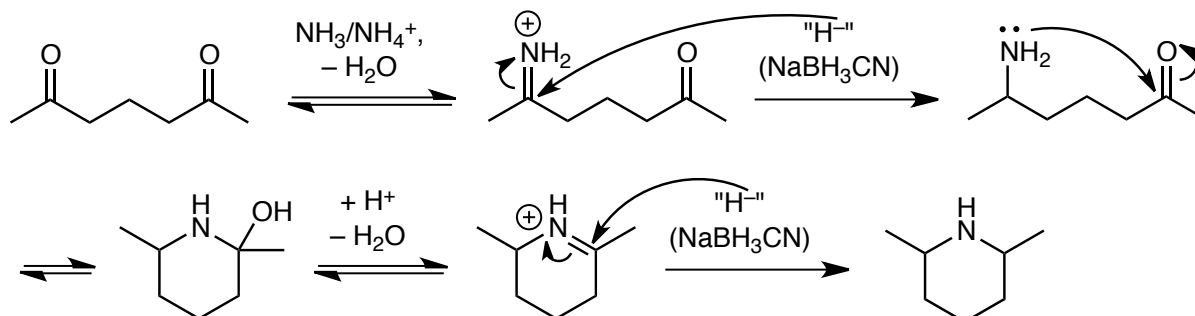
**Beispiel 9.6**

Was passiert bei folgender Umsetzung?



Als Amin fungiert hier Ammoniak, das mit  $\text{KOH}$  aus den Ammoniumionen ( $\text{NH}_4\text{Br}$ , Überschuss im Verhältnis zu  $\text{KOH}$ ) freigesetzt wird und mit letzteren im Gleichgewicht steht. Die ferner in den Reaktionsgleichgewichten vorliegenden Iminiumionen werden durch Natriumcyanoborhydrid reduziert, was zu einem 1° Amin führt. Dieses kann nun intramolekular,

d. h. unter Ringbildung mit der 2. Carbonylgruppe unter erneuter Iminiumionbildung und einer weiteren reduktiven Aminierung reagieren. Dabei entsteht 2,6-Dimethylpiperidin als Endprodukt.



N. b. 1) Während die Carbonyl-, Amin-, Imin-, und Iminiumverbindungen miteinander im Gleichgewicht stehen (dies wird in Reaktionssequenzen nicht immer explizit formuliert), ist der Reduktionsschritt irreversibel und „zieht“ somit die ganze Substanz auf die Produktseite.

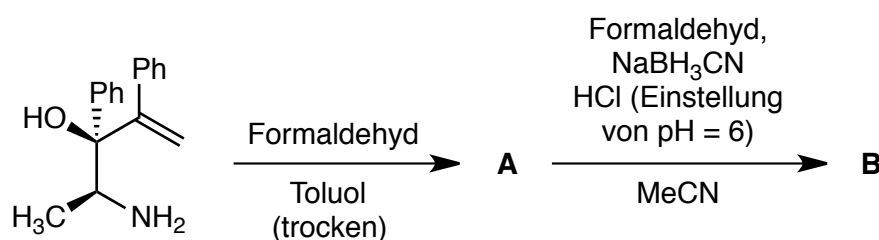
2) Da ein Überschuss an Ammoniumbromid im Verhältnis zu Kaliumhydroxid eingesetzt wird, hat man noch „Protonen“ für säurekatalysierte Schritte zur Verfügung. In der Tat läuft die Reaktion in einem  $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Puffer ab.

Das  $\text{H}^-$  im letzten Reduktionsschritt wird so übertragen, dass die beiden Me-Gruppen *cis* am Sechsering stehen (überwiegend 1,3-diäquatoriales Sesselkonformer). Dieser Aspekt geht aber über den Stoff dieser Vorlesung hinaus.

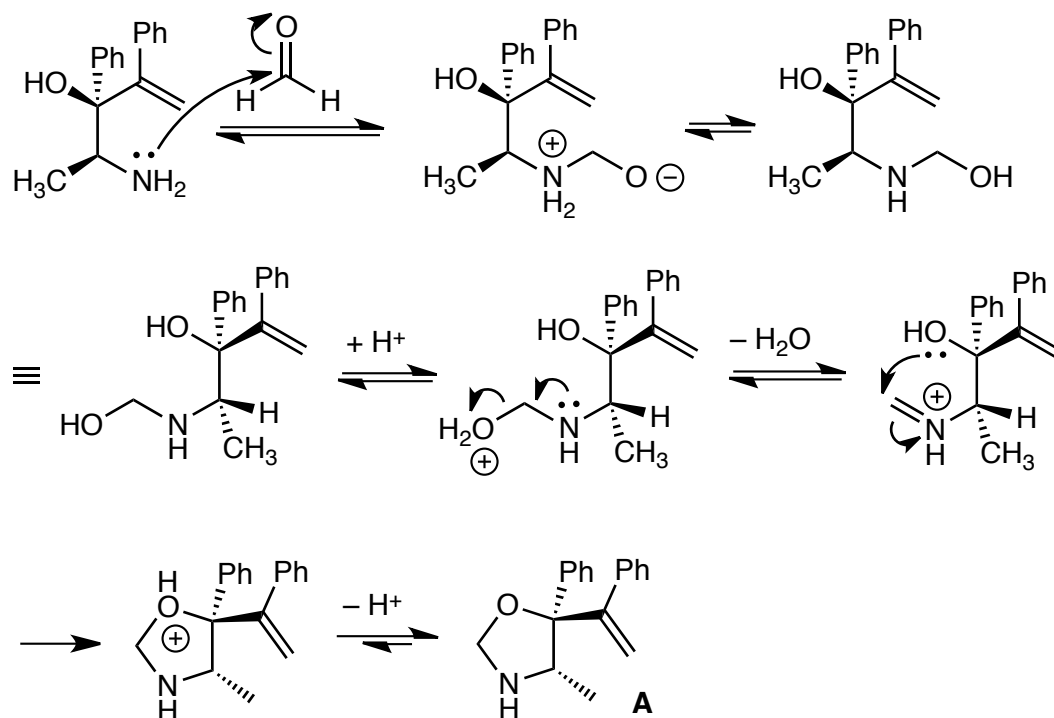
Lit.: *Tetrahedron* **1994**, 50, 4709.

### Beispiel 9.7

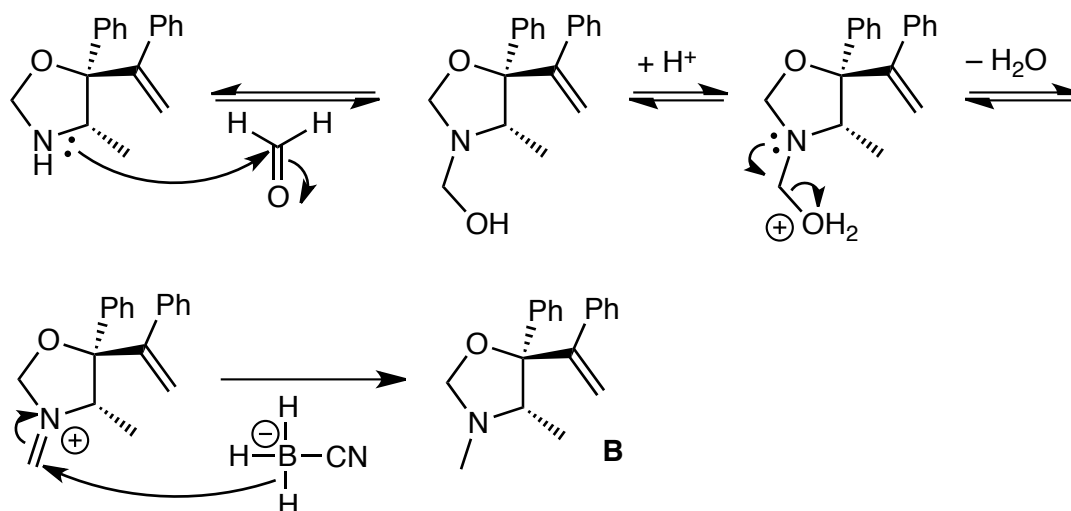
Ergänzen Sie das folgende Reaktionsschema. Es wird nach jedem Schritt die übliche Aufarbeitung vorausgesetzt.



Im ersten Schritt der Sequenz wurde Paraformaldehyd, eine feste, polymere Form des Aldehyds eingesetzt, was besonders praktisch ist, da reiner molekularer Formaldehyd ein Gas ist. Unter den Reaktionsbedingungen depolymerisiert er wieder, so dass man bei der Formulierung des Mechanismus einfach das Molekül  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$  einsetzen kann.

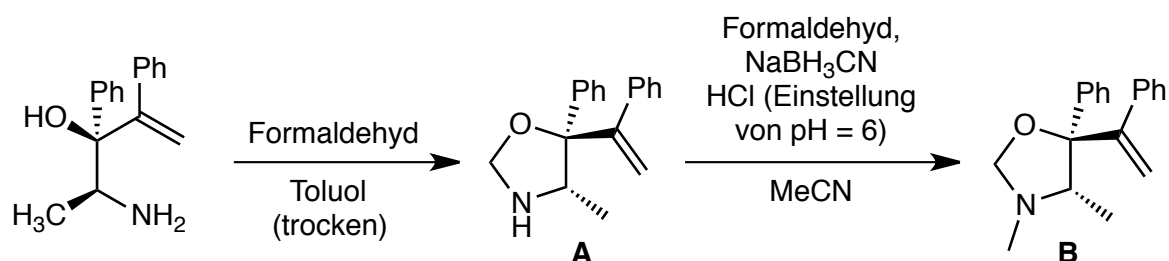


Bei der ersten Stufe handelt es sich um die Bildung eines *N,O*-Fünfringacetals aus der Carbonylkomponente Formaldehyd und dem vorgegebenen 2-Aminoalkohol. Obwohl bei der Reaktion [überraschenderweise] keine Säure explizit zugegeben wurde, dürften in der Lösung vorhandene Spuren von Säure die säurekatalysierte (!) Acetalisierung erleichtern. Dabei sollte erwähnt werden, dass Formaldehyd einerseits eine der elektrophilsten und damit reaktivsten Carbonylverbindungen ist, und andererseits die Bildung eines cyclischen Acetals gegenüber einem offenkettigen generell bevorzugt ist (der 2. Schritt der Acetalbildung verläuft in diesem Fall intramolekular, was entropisch begünstigt ist). Auch erleichtert der  $\pi$ -Donoreffekt des Stickstoffs auf der Halbacetalstufe den Austritt von  $\text{H}_2\text{O}$  unter Ausbildung eines intermediären Iminiums.



Bei der folgenden Stufe reagiert die Aminogruppe des Acetal-Heterocyclus mit Formaldehyd unter Bildung eines Iminiumions, das *in situ* mit Natriumcyanoborhydrid reduziert wird. Insgesamt handelt es sich bei diesem Schritt also um eine reduktive Aminierung. Als Reagenz wurde hier übrigens Formalinlösung eingesetzt, eine ca. 37%ige wässrige Lösung von Formaldehyd bzw. Formaldehydhydrat (das Hydratisierungsgleichgewicht liegt bei Formaldehyd deutlich auf der Hydratseite, s. PPP der Vorlesung!) – eine ebenfalls beliebte und gut handhabbare Form der Verbindung, sofern eine wässrige Lösung mit den Reaktionsbedingungen kompatibel ist.

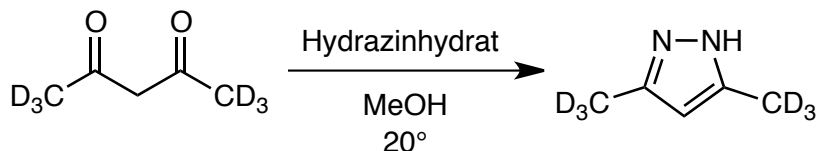
*Zusammengefasst:*



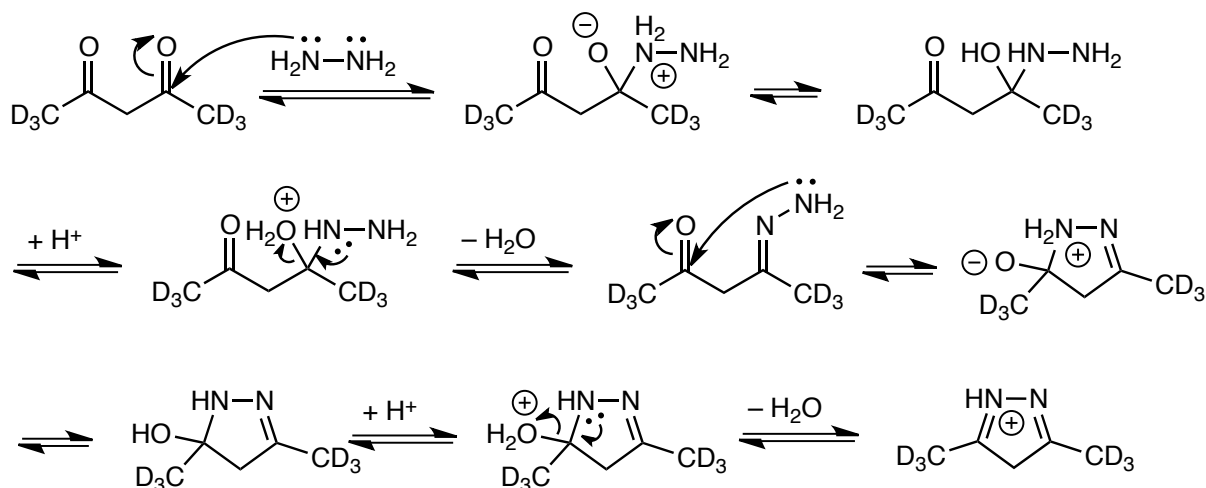
Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4329.

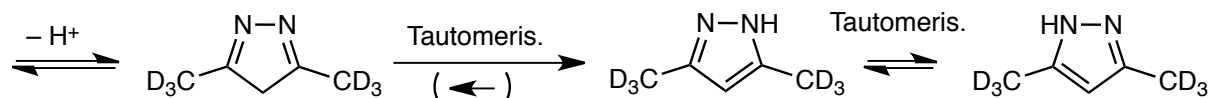
### Beispiel 9.8 – Pyrazolsynthese (N-haltiger Fünfringheterocyclus)

Formulieren Sie den Mechanismus der Synthese von an den Methylgruppen Deuterium-markiertem 3,5-Dimethylpyrazol ausgehend von 1,1,1,5,5,5-Hexadeuteropentan-2,4-dion.



Ähnlich wie bei der *Paal-Knorr*-Synthese spielt hier die Imin/Iminium-Chemie eine ganz wesentliche Rolle.





Formal findet eine cyclisierende doppelte Iminbildung zwischen den beiden N-Atomen des Hydrazins und den beiden Carbonylgruppen statt. Der daraus resultierende, nicht konjugierte Heterocyclus (mit CH<sub>2</sub>-Gruppe!) tautomerisiert praktisch irreversibel zum aromatischen Konstitutionsisomer (mit NH-Gruppe). Letzteres steht in Lösung im Gleichgewicht mit einem zweiten NH-Tautomer. Da beide im vorliegenden Fall aus Symmetriegründen identisch sind, spricht man von entarteter Tautomerie. Bei einem unsymmetrisch substituierten Fünfring hingegen könnte man leicht zwischen den beiden Konstitutionsisomeren unterscheiden, und sie im Prinzip als separate Feststoffe isolieren. Da sich nicht entartete Tautomere in ihrem Energieinhalt unterscheiden, liegen sie in solchen Gleichgewichten i. d. R. nicht im Verhältnis 1 : 1 vor.

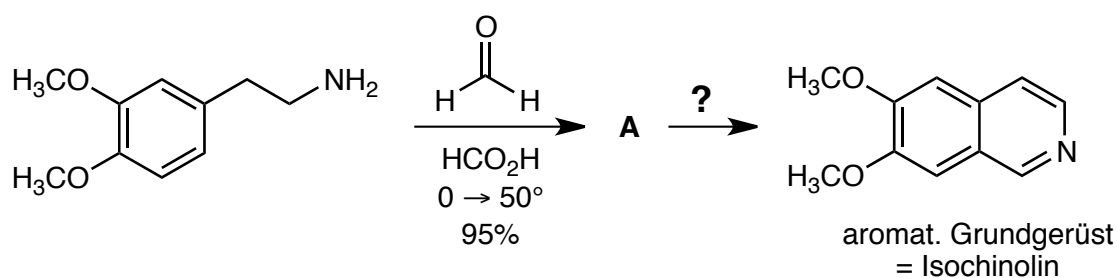
N. b.

1. Das freie e<sup>-</sup>-Paar am doppelt gebundenen N-Atom befindet sich in einem sp<sup>2</sup>-Hybrid-orbital und ist nicht Bestandteil des aromatischen π-e<sup>-</sup>-Sextetts. Dasjenige am H-tragenden N-Atom befindet sich hingegen in einem p-Orbital und ist Bestandteil des aromatischen π-e<sup>-</sup>-Sextetts.
2. Pyrazol kann sowohl protoniert als auch deprotoniert werden, ohne dass dabei das aromatische π-e<sup>-</sup>-Sextett zerstört wird (Protonierung und Deprotonierung erfolgen leicht, der Heterocyclus hat amphoteren Charakter). Die Protonierung erfolgt am =N, die Deprotonierung am NH.

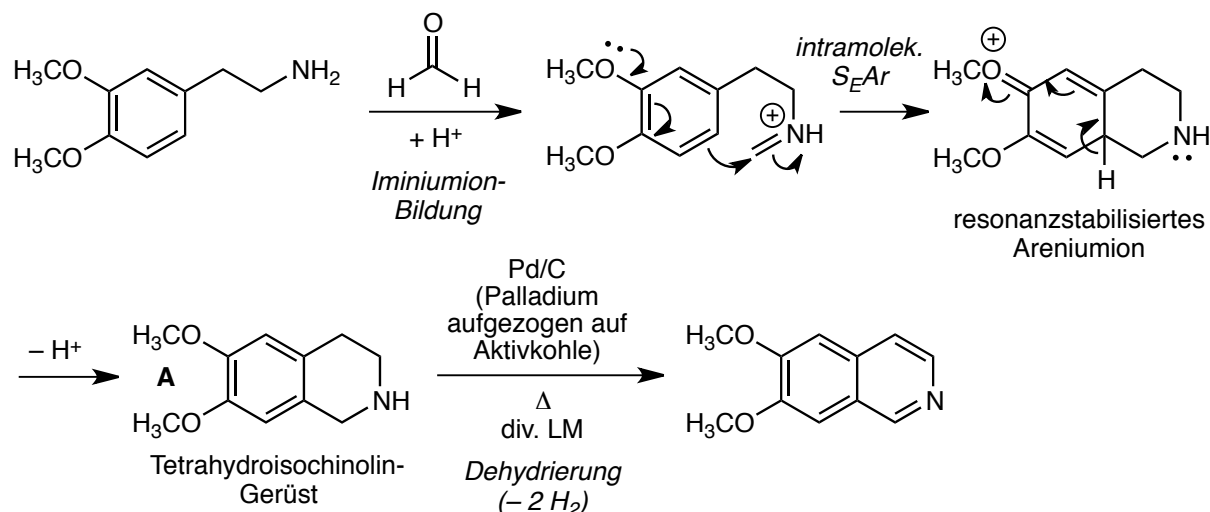
Lit.: Novartis, **2011**, Patent WO2011095450 A1.

### Beispiel 9.9 – Isochinolinsynthese nach *Pictet* und *Spengler*

Iminiumionen, die aus einem Aldehyd/Keton und einem (2-Arylethyl)amin gebildet wurden, gehen als Elektrophile leicht eine intramolekulare S<sub>E</sub>Ar ein (*Pictet-Spengler*-Reaktion). Auf diese Weise wird ein N-haltiger Sechsring mit einem Aromaten anelliert. Die Reaktion hat sich als sehr nützlich bei der Synthese einer Reihe von Alkaloiden erwiesen, etwa solchen vom Isochinolin-Typ.



Mechanistische Details:



Die Reaktion beginnt mit einer Iminiumion-Bildung (wie gehabt säurekatalysiert, hier durch Ameisensäure). Das Iminiumion greift dann intramolekular am stark aktivierten Aromaten an. Aus sterischen Gründen geht dies nur in Nachbarstellung zur Seitenkette mit dem Elektrophil, da sich nur so ein ungespannter Sechsring bilden kann. Beide in Frage kommenden Positionen sind durch eine Methoxygruppe ( $\pi$ -Donor) aktiviert; die *para*-Position ist in diesem Fall sterisch bevorzugt, und auch der  $\sigma$ -Akzeptoreffekt der Methoxygruppen wirkt sich hier schwächer aus. Somit führt die  $\text{SEAr}$  hauptsächlich zum Tetrahydroisochinolin **A**. Die Bildung des elektrophilen Iminiumions plus dessen Reaktion mit dem  $e^-$ -reichen, nukleophilen Aromaten bezeichnet man auch als *Mannich-Reaktion* – eine Transformation, die wir später in dieser Vorlesung noch etwas genauer anschauen werden.

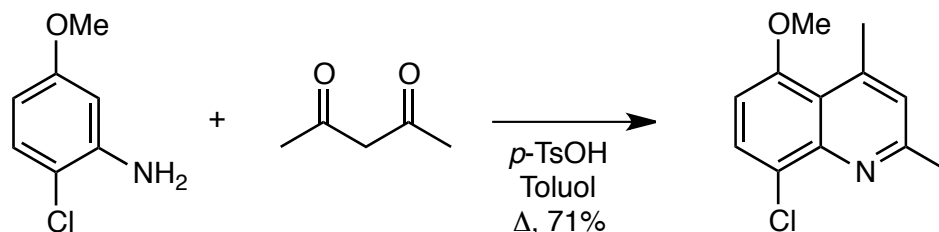
Lit.: *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5721.

Zum Dimethoxyisochinolin (10- $\pi$ - $e^-$ -Aromat) gelangt man in einer 2. Stufe durch Dehydrierung von **A**. Dazu kann man bspw. Edelmetallkatalysatoren verwenden, die auch bei Hydrierungen zum Einsatz gelangen (Katalysatoren katalysieren Reaktionen generell in beide Richtungen). Durch Entweichen des Wasserstoffgases verläuft die Reaktion irreversibel in der gewünschten Richtung. Da die Umwandlung vom Tetrahydroisochinolin zum Isochinolin eine Oxidation darstellt, können dafür auch diverse Oxidationsmittel eingesetzt werden.

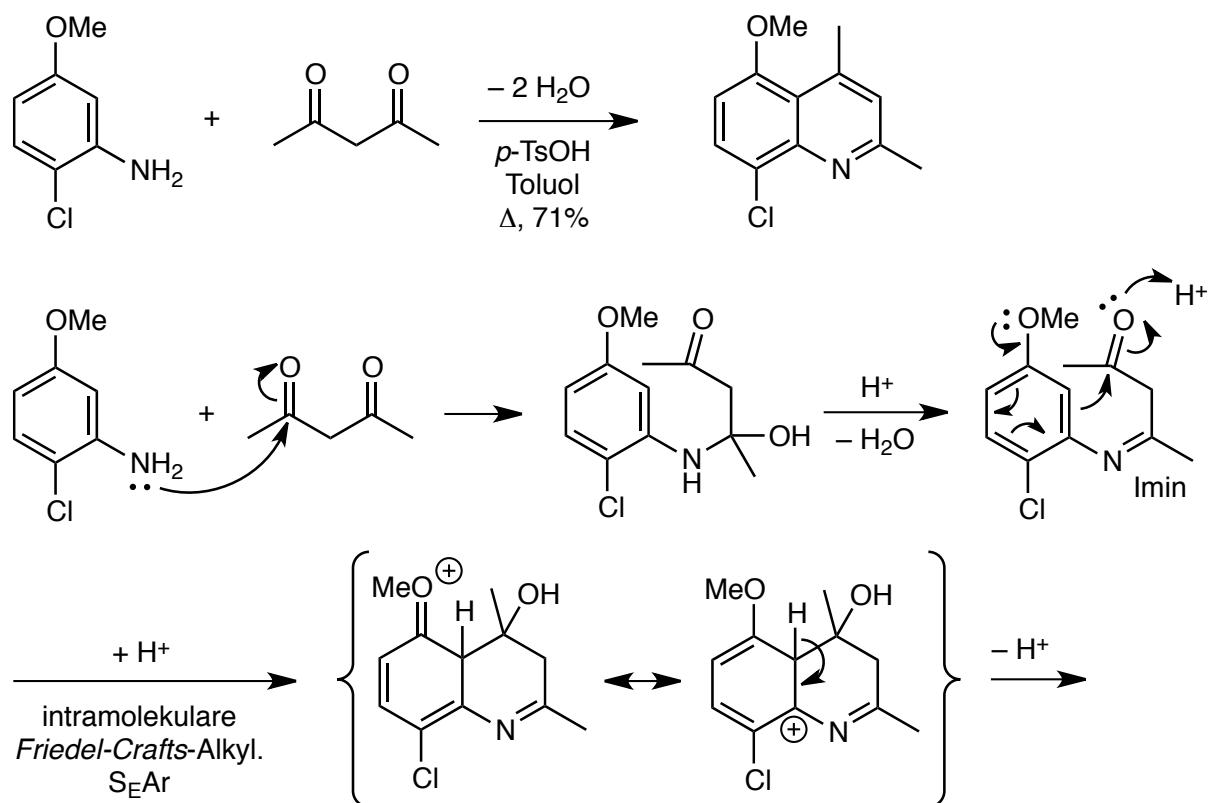
Lit.: *Heterocycles*, **1993**, 36, 2489.

### Beispiel 9.10 – Chinolinsynthese nach Friedländer

*Friedländer-Synthese*: Aufbau eines Chinolins aus einem Anilin und einem 1,3-Diketon.



N.b. In der folgenden Formulierung wird einfachheitshalber auf Gleichgewichtspfeile verzichtet.

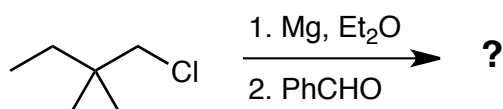


Die Sequenz beginnt mit einer Iminbildung zwischen 1,3-Diketon und Amin (Anilin). Darauf folgt ein elektrophiler Angriff der protonierten 2. Carbonylgruppe auf den Aromaten. Diese *Friedel-Crafts*-artige Alkylierung wird durch ihre intramolekulare Natur begünstigt, und der Angriff erfolgt regiospezifisch an der Position, die zur Sechsring-Anellierung führt und noch nicht durch einen Substituenten (-Cl) besetzt ist. Diese Position *ortho* zur Methoxygruppe ( $\pi$ -Donor) ist günstigerweise auch elektronisch aktiviert. Die Sequenz wird beendet durch eine sauer katalysierte Eliminierung von  $\text{H}_2\text{O}$  aus dem Produkt der  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ . Auch sie erfolgt leicht, da die neu eingeführte DB in Konjugation zum bereits vorhandenen  $\pi$ -System tritt, wobei das aromatische Chinolin entsteht. Lit.: *Arzneimittelforschung/Drug Research* **1982**, 32, 1016.

## Reaktionen mit *Grignard*- und Organolithium-Verbindungen

### Beispiel 9.11 – Allgemeine Betrachtungen, Addition an Aldehyde und Ketone

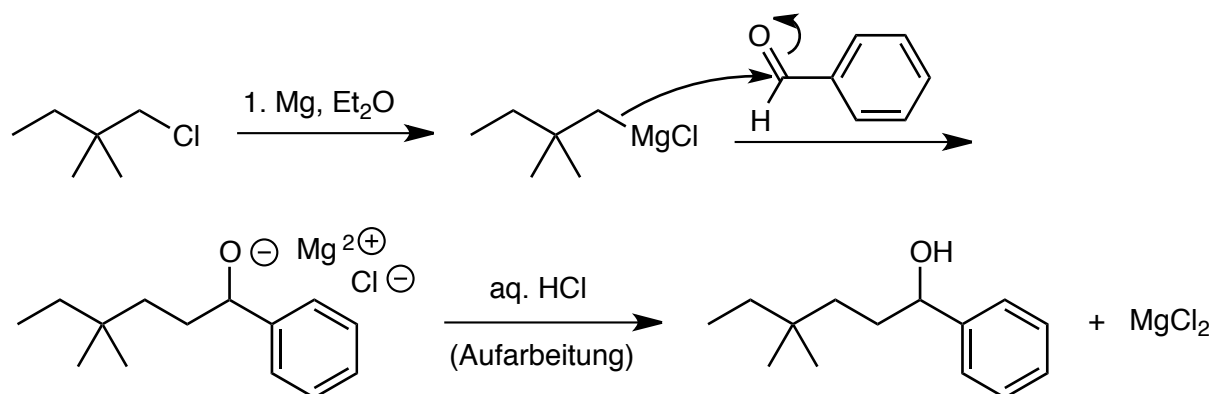
Welches Produkt erhält man bei folgender Umsetzung?





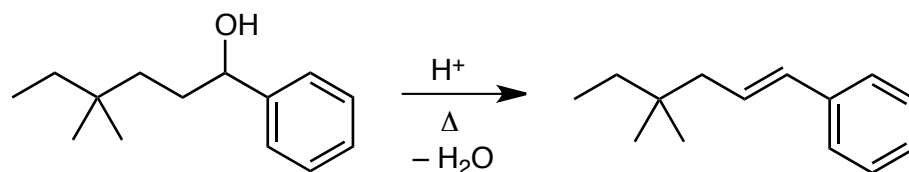
Aus dem Halogenid und Magnesium bildet sich zunächst eine *Grignard*-Verbindung. Diese Umsetzung muss in einem trockenen aprotischen LM durchgeführt werden, da carbanionische Verbindungen sehr starke Basen sind ( $pK_a^{\text{Alkan}} \approx 50$ ;  $pK_a^{\text{Alken/Aren}} \approx 43-44$ ) und in protischer Umgebung sofort und vollständig zu den entspr. Kohlenwasserstoffen reagieren würden bzw. gar nicht erzeugt werden könnten. *Grignard*- und Organolithiumverbindungen reagieren dementsprechend begierig mit Luftfeuchtigkeit, als starke Nukleophile auch mit  $\text{CO}_2$  (schwaches Elektrophil) und als Verbindungen mit hoher  $e^-$ -Dichte werden sie leicht durch Luftsauerstoff oxidiert, so dass diese sog. Atmosphärlilien ferngehalten werden sollten (Arbeiten unter trockenem, inertem Schutzgas, etwa  $\text{N}_2$  oder Ar).

Als sehr starke Nukleophile reagiert die gebildete *Grignard*-Verbindung im zweiten Schritt mit einer nun zugesetzten elektrophilen Carbonylverbindung (Durchführung als zweistufige Eintopfreaktion):



Bei Aldehyden und Ketonen findet einfach eine Addition an die Carbonylgruppe unter Bildung eines Alkoholats statt, und die Reaktion bleibt zunächst hier stehen. Bei der Aufarbeitung (Ansäuern) wird das Alkoholat zum Alkohol protoniert, und das Anion (konjugierte Base der Säure) verbindet sich mit dem  $\text{Mg}^{2+}$ -Ion zu einem Magnesiumsalz.

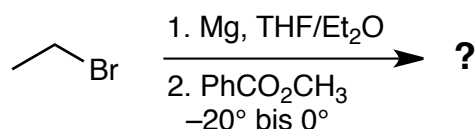
I. d. R. arbeitet man mild auf, damit der Alkohol keine Folgereaktionen eingeht. Unter drastischen Bedingungen (konz. Säure, erhöhte Temperatur) kann sich eine säurekatalysierte Eliminierung von Wasser anschliessen, besonders bei 3° oder benzylicen Alkoholen. U. U. kann dies aber auch erwünscht sein.



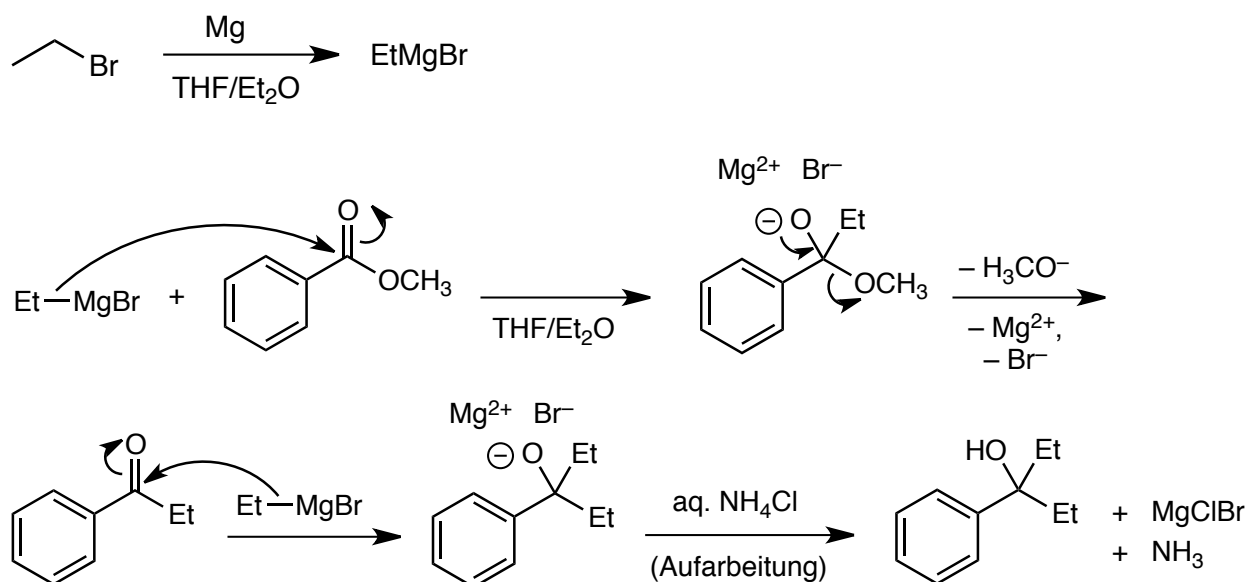
Analog führt die Umsetzung von Organomagnesium- oder -lithiumverbindungen mit Iminen zu Aminen (s. Vorlesung, PPP).

**Beispiel 9.12 – Addition an Carbonsäurederivate (z. B. Ester)**

Bei Carbonsäurederivaten wie Estern ist zu berücksichtigen, dass sie im Vergleich zu Aldehyden und Ketonen auch eine Abgangsgruppe enthalten. Nach Addition eines ersten Äquivalents der Organometallverbindung wird die Abgangsgruppe verdrängt (Addition-Eliminierungs-Mechanismus; ≠ S<sub>N</sub>-Reaktion!), und das nun gebildete Keton (reaktiver, d. h. elektrophiler als der Ester) reagiert mit einem zweiten Äquivalent Organometallverbindung unter Bildung eines 3° Alkohols.



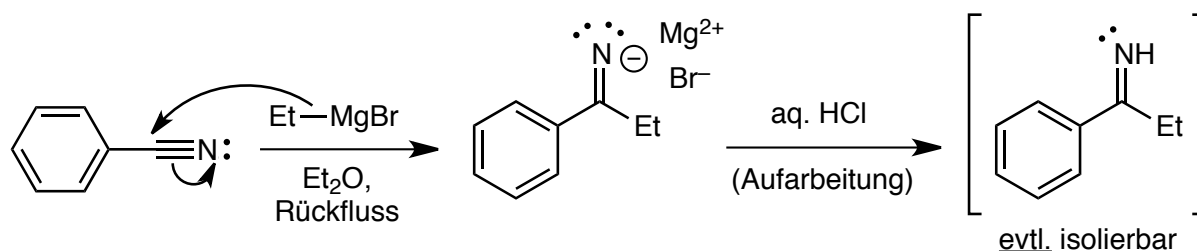
Formulierung im Detail:

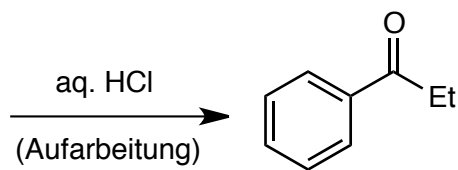


Lit.: Chem. Pharm. Bull. **2011**, 59, 1376.

**Beispiel 9.13 – Addition an Nitrile**

Auch Nitrile werden als Carbonsäurederivate betrachtet; das Nitril-C-Atom hat elektrophilen Charakter, aber es gibt hier keine Abgangsgruppe. Die Umsetzung mit Grignard- und Organolithiumverbindungen führt nach Aufarbeitung demnach zu Ketonen (s. Vorlesung, PPP).



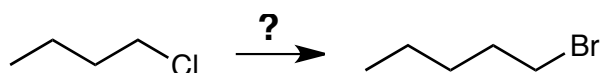


Nach dem 1. Additionsschritt entsteht eine anionische Verbindung mit einer C=N- Bindung und einer negativen Ladung am Stickstoff. Aufgrund dieser negativen Ladung ist das C-Atom der C=N<sup>-</sup>-Einheit – anders als in einem ungeladenen Imin – nicht mehr elektrophil, und die Reaktion bleibt hier stehen. Im Zuge der Aufarbeitung erfolgt sehr schnell eine Protonierung zum (ungeladenen) Imin, und dieses wird bei mehr oder weniger längerem Einwirken der wässrigen Säure zur Carbonylverbindung hydrolysiert ( $\equiv$  Rückreaktion der Iminbildung, s. vorheriges Unterkapitel der Vorlesung).

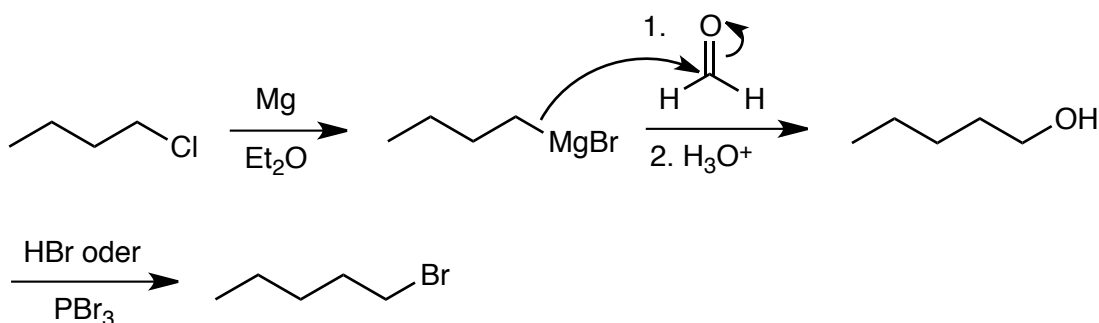
Lit.: *Eur. J. Pharm. Sci.* **2011**, 43, 386.

### Beispiel 9.14

Wie würden Sie folgende Transformation stufenweise unter Einbezug einer *Grignard*-Reaktion bewerkstelligen?

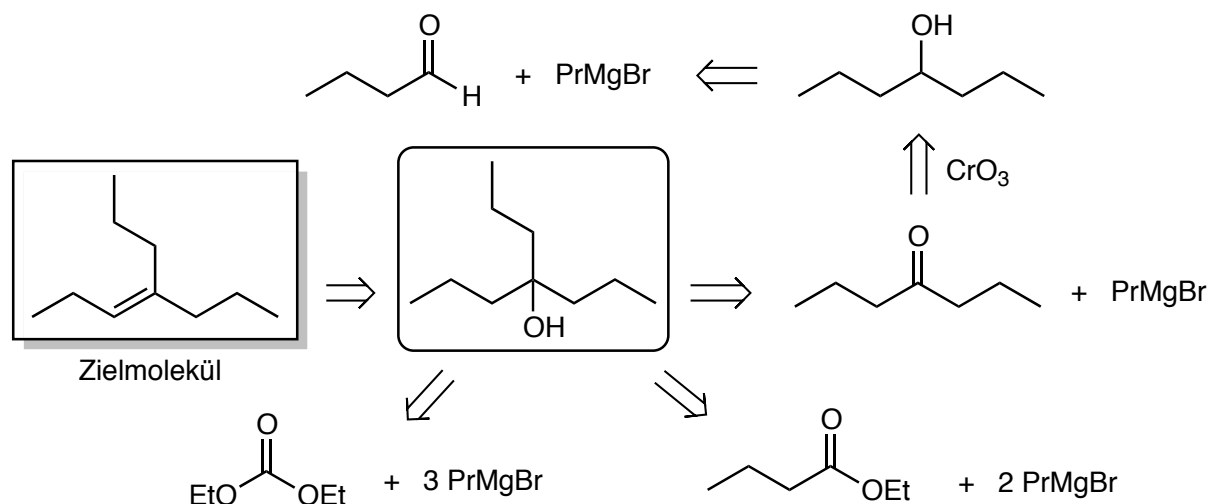


Das Chlorid stellt ein gutes Ausgangsmaterial für die Herstellung einer *Grignard*-Verbindung dar. Als Nukleophil muss sie mit einem Elektrophil umgesetzt werden, und zwar mit einem C<sub>1</sub>-Baustein, wie aus dem Vergleich der Summenformeln von Ausgangsverbindung und Produkt hervorgeht. Dafür bietet sich Formaldehyd an, mit dem man nach der *Grignard*-Addition gleich die richtige Oxidationsstufe (Alkohol) erreicht. Es fehlt dann nur die Umwandlung des Alkohols in ein Bromid (S<sub>N</sub>2-Reaktion).



### Beispiel 9.15

Wie würden Sie 4-Propylhept-3-en ausgehend u. A. von Brompropan und unter Einsatz von *Grignard*-Chemie herstellen?

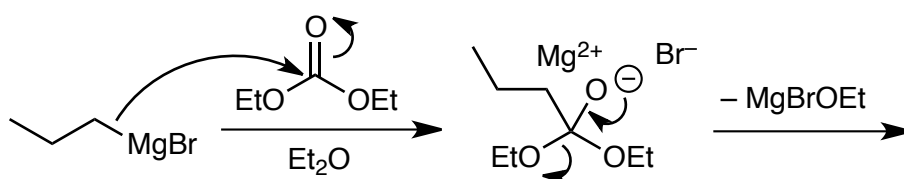


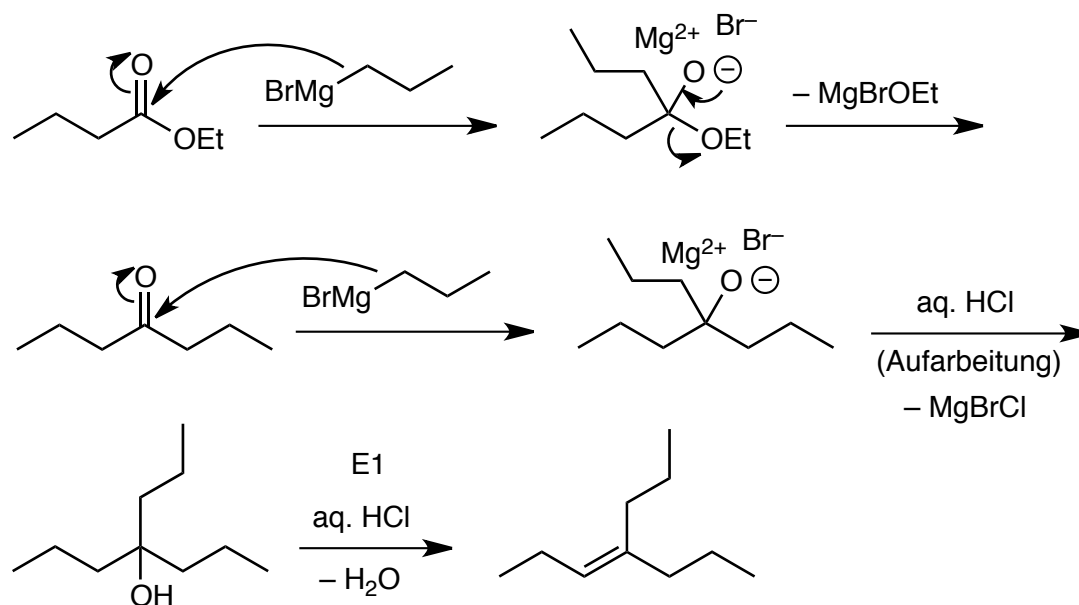
Dazu stellen wir folgende retrosynthetischen Überlegungen an:

Brompropan ist ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Herstellung des *Grignard*-Reagenzes Propylmagnesiumbromid, mit dem wir Propylreste nukleophil einführen können. Wenn wir an *Grignard*-Chemie denken, wird der Vorläufer des gewünschten Alkens vermutlich ein Alkohol sein, der in einer sauer katalysierten Eliminierung von  $\text{H}_2\text{O}$  das Alken liefert. Da die Doppelbindung unsymmetrisch substituiert ist, gibt es im Prinzip zwei mögliche Vorläufer-Alkohole. Der oben gezeigte hat den Vorteil, dass das Molekül eine dreizählige Symmetrie besitzt, und die Eliminierung nur ein einziges Alken liefern kann. Zudem sitzt die OH-Gruppe an einem  $3^\circ$  Zentrum, was eine sauer katalysierte E1 erleichtert. Der alternative Alkohol mit der OH-Gruppe in der  $2^\circ$  Nachbarposition kann hingegen zwei konstitutionisomere Alkene liefern, nämlich das *Saytzev*- (bevorzugt) und das *Hofmann*-Produkt.

Der umrahmte Alkohol ist erhältlich aus dem *Grignard*-Reagenz  $\text{PrMgBr}$ , das an drei verschiedene Elektrophile addiert werden kann:

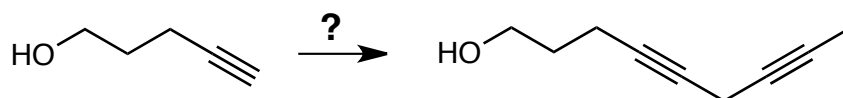
- Ein stufenweiser Aufbau ist möglich ausgehend von Butanal (Addition *eines* Äquivalents  $\text{PrMgBr}$ ), was zunächst zu Heptan-4-ol führt. Um ein weiteres Äquivalent  $\text{PrMgBr}$  addieren zu können, muss dieser Alkohol erst zum Keton (Heptan-4-on) oxidiert werden, z. B. nach *Jones* mit  $\text{CrO}_3$  in Aceton/ $\text{H}_2\text{SO}_4$ .
- Schneller (weniger Stufen) ist die Addition von *zwei* Äquivalenten  $\text{PrMgBr}$  an einen Ester, was gleich zu 4-Propylheptan-4-ol führt.
- Am rationalsten ist die Addition von *drei* Äquivalenten  $\text{PrMgBr}$  an einen Kohlensäureester, der sich dadurch auszeichnet, dass er *zwei* Abgangsgruppen enthält. Dieser Weg nutzt die Molekülsymmetrie von 4-Propylheptan-4-ol vollumfänglich und geht von den einfachsten Bausteinen aus. Er sei im Folgenden ausformuliert.





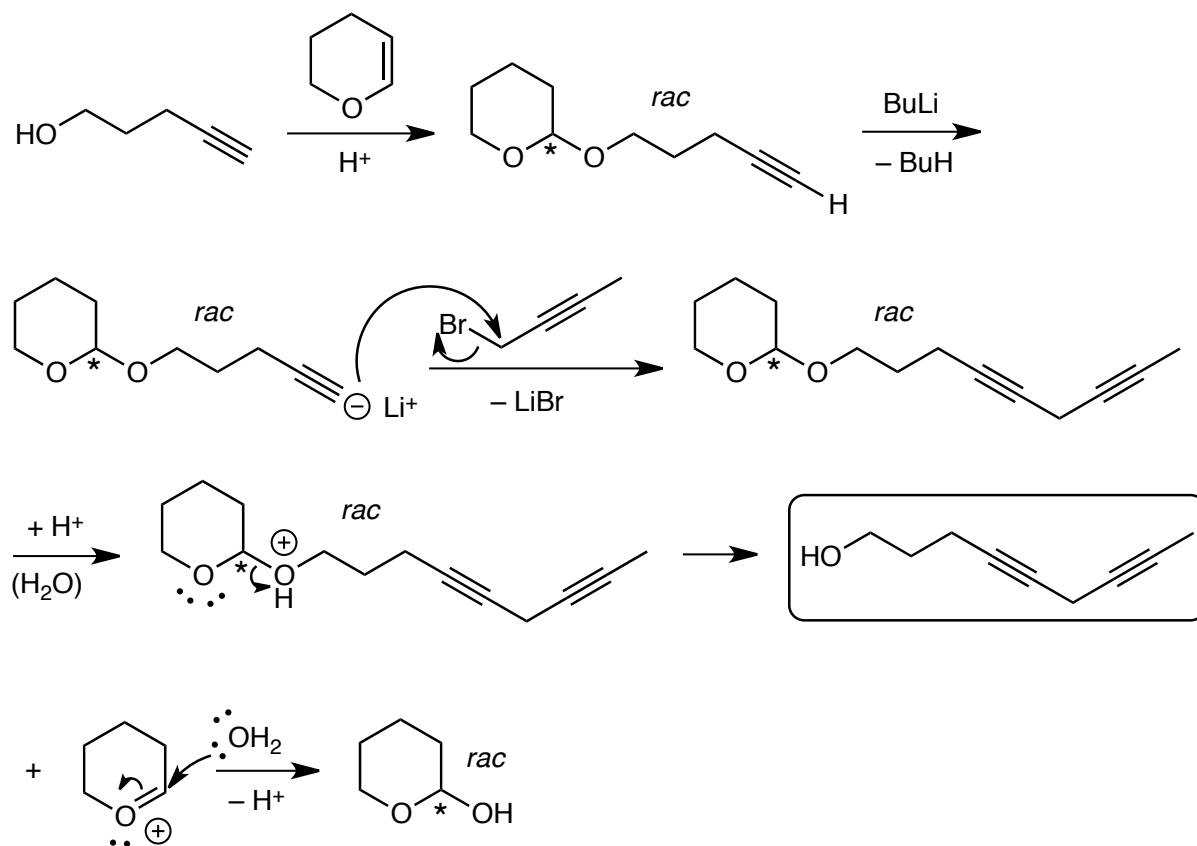
### Beispiel 9.16 - Organometall-Chemie mit Schutzgruppentechnik

Wie würden Sie folgende Transformation bewerkstelligen?



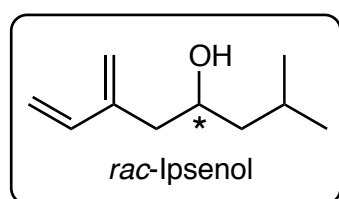
Ein terminales Acetylen lässt sich aufgrund seiner verhältnismässig hohen Acidität ( $\text{p}K_{\text{a}} \approx 25$ ) leicht in die konjugierte Base (Carbanion) überführen und sich so als Nukleophil in eine Reaktion einbringen. Allerdings liegt im gleichen Baustein auch eine alkoholische OH-Gruppe vor ( $\text{p}K_{\text{a}}$ -Wert  $\approx 16$ ), die deutlich acider ist und somit als erste deprotoniert werden würde. Zwar kann man in manchen Fällen mit dianionischen Verbindungen arbeiten (Zugabe von zwei Äquivalenten Base), aber oft sind sie aufgrund ihrer hohen Ladung schlecht in organischen LM löslich, und ausserdem können beide anionische Zentren im folgenden Reaktionsschritt etwa um ein Elektrophil konkurrieren. Daher ist es ratsam, hier mit einer Schutzgruppe zu arbeiten, z. B. indem man die OH-Gruppe als Acetal schützt. Da hier ein wertvoller Alkohol zu schützen ist, kann er nicht wie bei einer Standardacetalisierung im Überschuss eingesetzt werden. In solchen Fällen addiert man ihn oft an einen Enolether (z. B. Tetrahydropyran (THP)), was zu einem unsymmetrischen Acetal führt (für Details, s. Übung 10).

Um zum Zielmolekül zu gelangen, muss der besprochene Baustein mit einem elektrophilen But-2-ynylrest verknüpft werden. Dazu eignet sich z. B. 1-Brombut-2-in, das leicht herzustellen ist (die funktionalisierte Stellung ist propargylisch – das ist das Dreifachbindungsäquivalent einer allylischen Stellung bei einem Doppelbindungssystem).

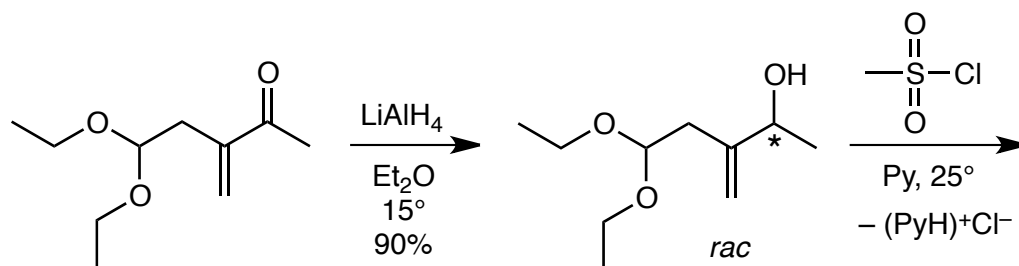


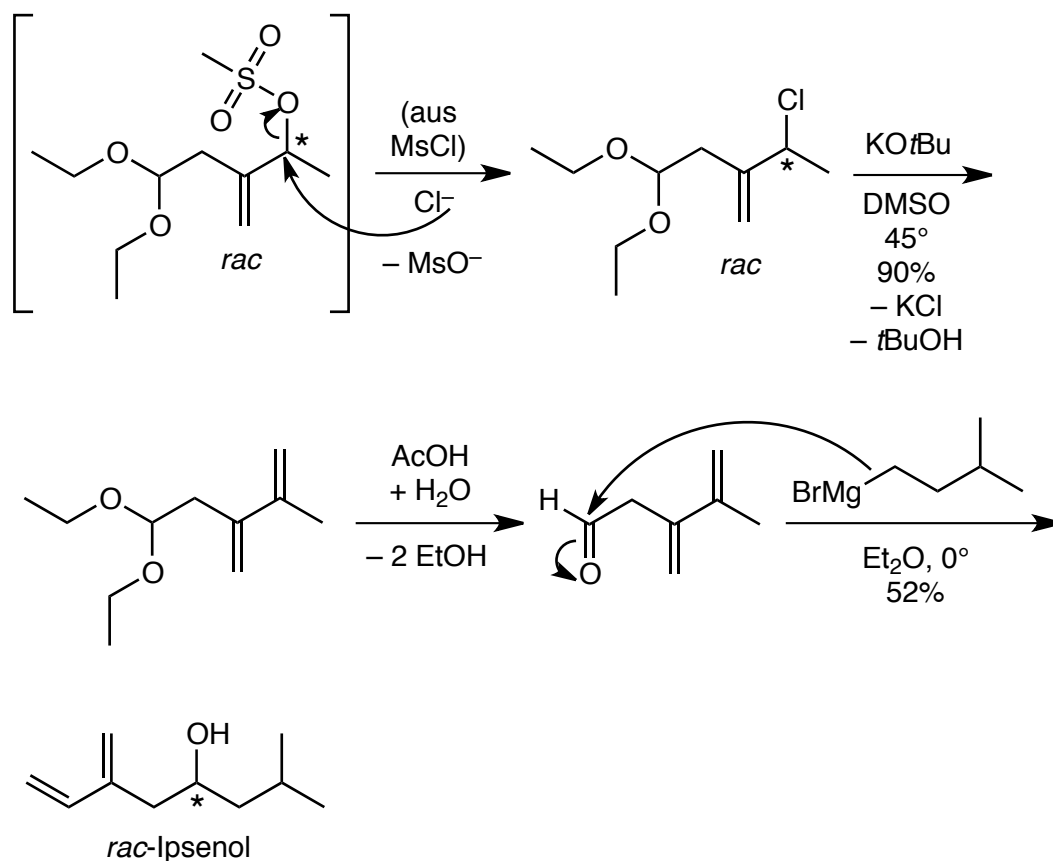
### Beispiel 9.17 – Sequenz mit *Grignard*-Reaktion

In der folgenden Reaktionssequenz geht es um die Synthese von racemischem *Ipsenol*. Bei *Ipsenol* handelt es sich um ein Aggregationspheromon von Käfern der Gattung *Ips* (Rüsselkäfer aus der Unterfamilie der Borkenkäfer).



Der gezeigte Ausschnitt einer längeren Sequenz beginnt mit der Reduktion (LAH) der C=O-Gruppe eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons. Das Molekül enthält ausserdem eine als Diethylacetal geschützte Aldehyd-Funktion, die auf diese Weise nicht von LAH angegriffen wird.





Im nächsten Schritt wird der aus der Reduktion resultierende Alkohol mit Mesylchlorid (Methansulfonsäurechlorid oder Methansulfonylchlorid) in Pyridin behandelt. Dabei wird zunächst wie erwartet der entspr. Methansulfonsäureester gebildet. Unter den hier angewandten Bedingungen (Pyridin als LM) unterliegt dieser *in situ* einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion, bei der das aus dem Mesylchlorid stammende  $\text{Cl}^-$ -Ion den Methansulfonsäureester angreift (Mesylat ist eine sehr gute Abgangsgruppe) und in das entspr. organische Chlorid umwandelt.

Aus diesem eliminiert die voluminöse, wenig nukleophile Base  $\text{KOtBu}$  im nächsten Schritt  $\text{HCl}$  ( $\text{E}_2$ -Eliminierung) unter Ausbildung eines konjugierten Diens. Dabei wird nur *ein* Regioisomer gebildet, da das  $\alpha'$ -C-Atom keine H-Atome trägt.

Nachdem das Acetal in wässriger Essigsäure unter Freisetzung der Aldehyd-Funktion hydrolysiert wurde, erfolgt schliesslich eine *Grignard*-Addition an dieselbe, wobei der Produkt-Alkohol *Ipsenol* entsteht. Sowohl das Endprodukt als auch ein paar Zwischenprodukte weisen ein stereogenes Zentrum auf. Da keine der eingesetzten Verbindungen (Reaktanten oder Reagenzien) chiral ist, entstehen alle chiralen Verbindungen bei dieser Synthese in racemischer Form.

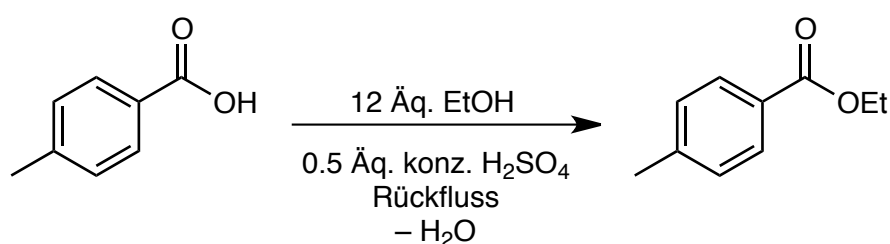
## 10 Carbonsäuren und ihre Derivate

### Sauer katalysierte Veresterung

#### Beispiel 10.1 – Fischer-Veresterung

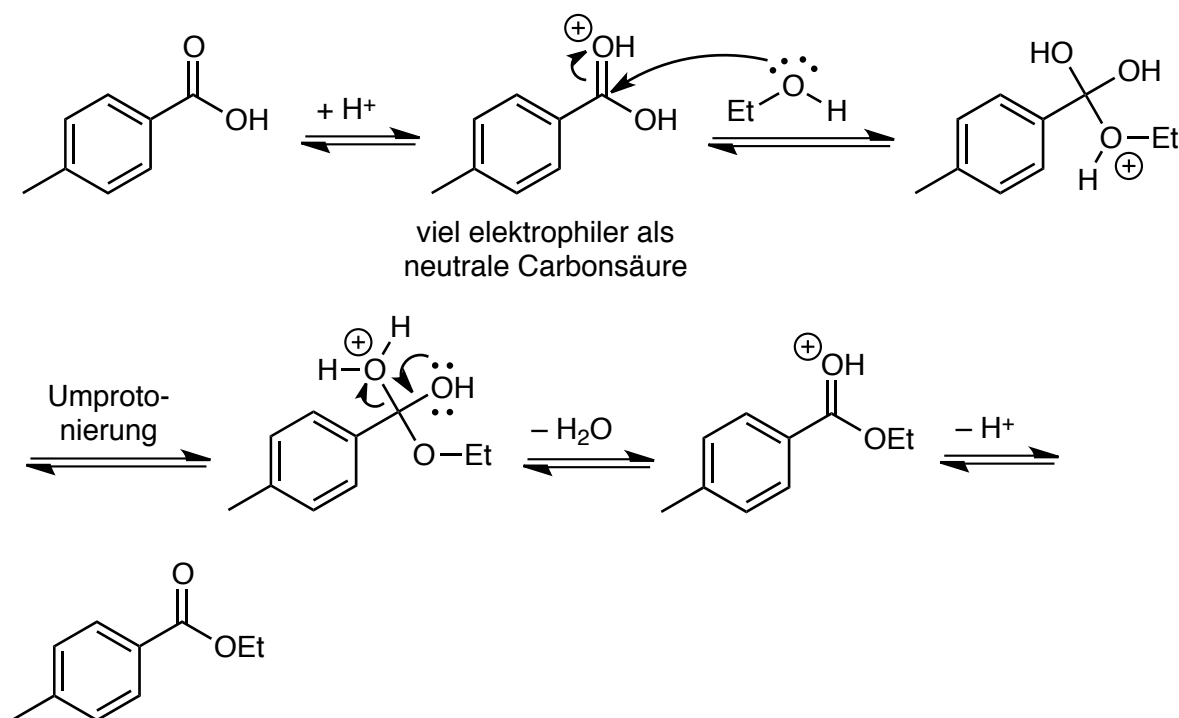
Formulieren Sie folgende *Fischer-Veresterung* mechanistisch!

*Fischer-Veresterung*: eine Carbonsäure wird mit einem Überschuss an Alkohol, der meist auch als LM dient, sowie einer katalytischen Menge an starker Mineralsäure unter Rückfluss erhitzt.



#### Mechanistische Details:

Durch den Überschuss an Alkohol wird das Veresterungsgleichgewicht auf die gewünschte Seite verschoben.



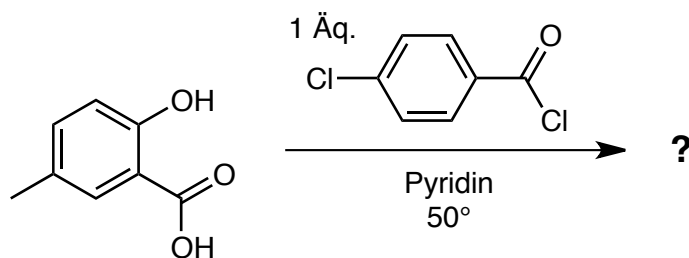


Formal wird bei dieser Reaktion die OH-Gruppe der Carbonsäure durch eine OEt-Gruppe ersetzt. Mechanistisch handelt es sich aber nicht um eine (nukleophile) Substitution, sondern um eine Addition-Eliminierung an der Carbonylgruppe.

## Veresterung von aktivierten Carbonsäurederivaten

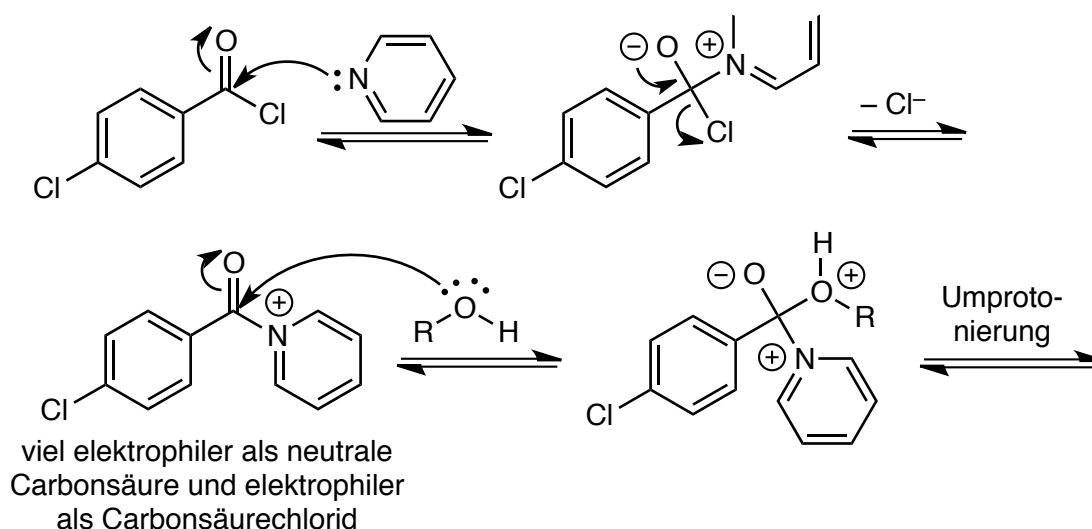
### Beispiel 10.2 – Reaktion eines Carbonsäurechlorids mit einem Alkohol

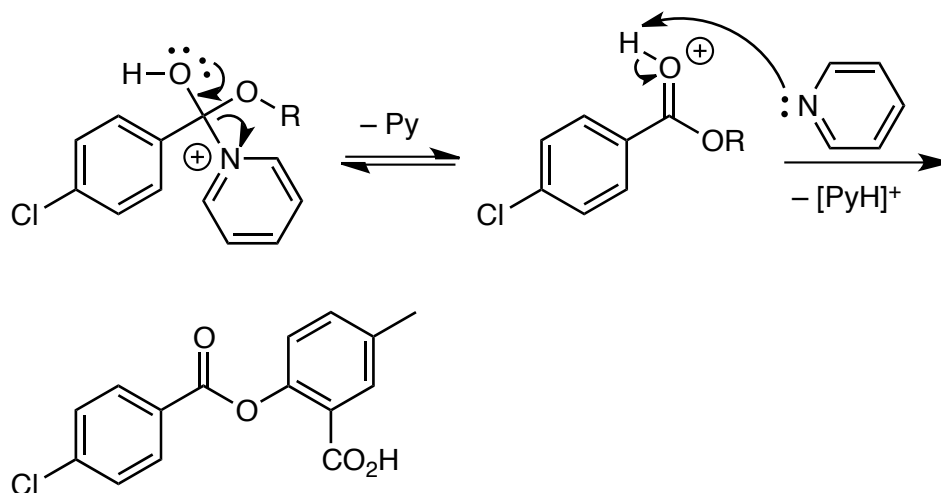
Als reaktivste Carbonsäurederivate lassen sich Carbonsäurechloride leicht mit einem Alkohol als Nukleophil in Gegenwart einer Base (oft ein 3° Amin) verestern. In vielen Fällen wird die Base dabei zugleich als LM eingesetzt. Sie fängt nicht nur die als Umsetzungsprodukt freigesetzte HCl ab, sondern sie aktiviert das Ausgangsmaterial zusätzlich, indem sie das Chlorid in ein kationisches, sehr elektrophiles Carbonsäurederivat überführt (acyliertes 3° Amin). 2° oder 1° Amine können in diesem Zusammenhang nicht eingesetzt werden, da sie mit dem Carbonsäurechlorid Amide bilden würden.



Bei diesem Verfahren muss nicht mit einem Überschuss an Alkohol oder Säure gearbeitet werden. Dies ist von Vorteil, wenn wertvolle, nicht unbeschränkt verfügbare Verbindungen umgesetzt werden sollen.

*Mechanistische Details:*



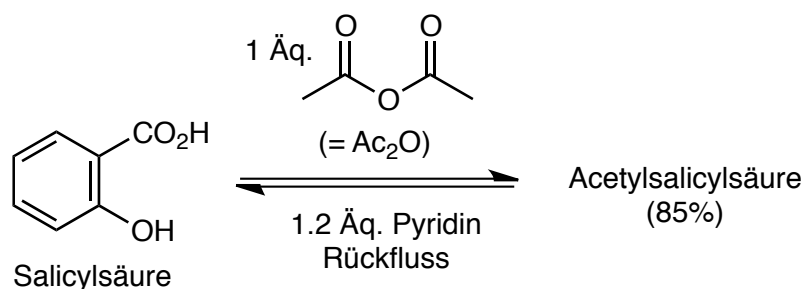


Bitte beachten Sie, dass der letzte Schritt wegen des grossen  $pK_a$ -Unterschieds zwischen den beteiligten Spezies ( $pK_a^{\text{Py}} = 5.2$ ;  $pK_a^{\text{prot. Ester}} \approx -6$ ) sowie des Überschusses an Pyridin praktisch keine Gleichgewichtsreaktion mehr ist.

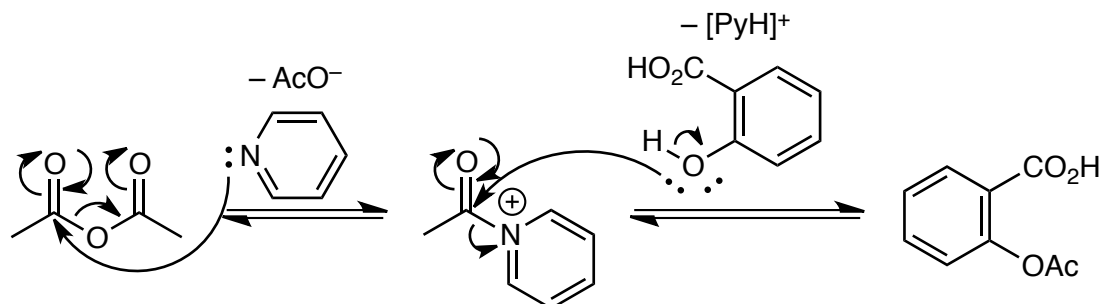
Lit.: Tietze-Eicher, H-14.

### Beispiel 10.3 – Reaktion eines Carbonsäureanhydrids mit einem Alkohol

Im Rahmen der elektrophilen Substitution am Aromaten haben wir die Herstellung von Salicylsäure (= 2-Hydroxybenzoesäure) ausgehend von Phenol gesehen. Salicylsäure kann anschliessend mit Acetanhydrid (= Anhydrid der Essigsäure) in Gegenwart von Pyridin zur Acetylsalicylsäure (= Wirkstoff von Aspirin) verestert werden.



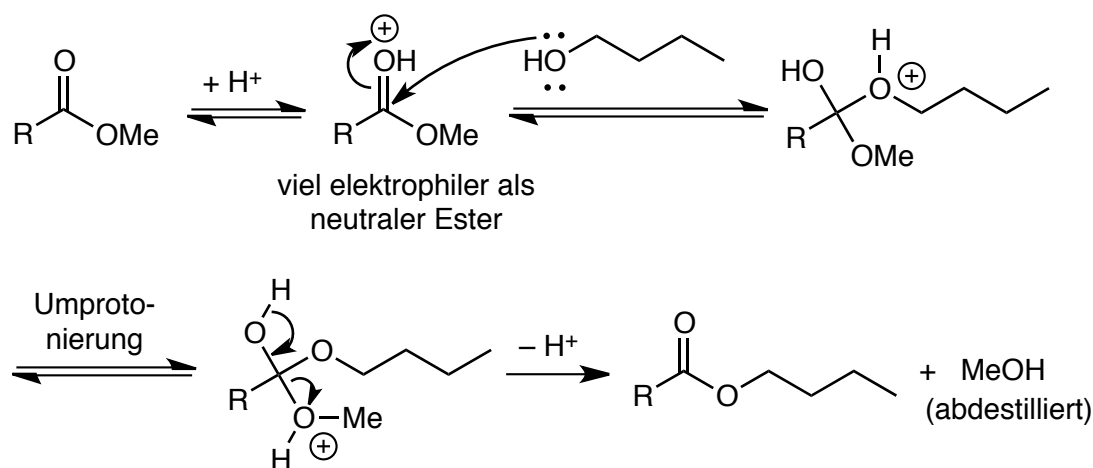
Die Reaktion verläuft ganz analog zur Veresterung mit einem Säurechlorid. Um die bei der Reaktion freigesetzte Säure abzufangen, muss mindestens 1 Äq. Pyridin zugesetzt werden.



**N. b.** Die hier benutzte kompaktere Schreibweise des Reaktionsmechanismus drückt im Prinzip das Gleiche aus wie die in Bsp. 2 benutzte Formulierung. Insbesondere wird die intermediäre Bildung eines tetraedrischen Intermediats durch die beiden gekrümmten Pfeile von der C=O-Bindung auf das O-Atom hin und wieder zurück versinnbildlicht.

### Beispiel 10.4 – Umesterung, sauer katalysiert

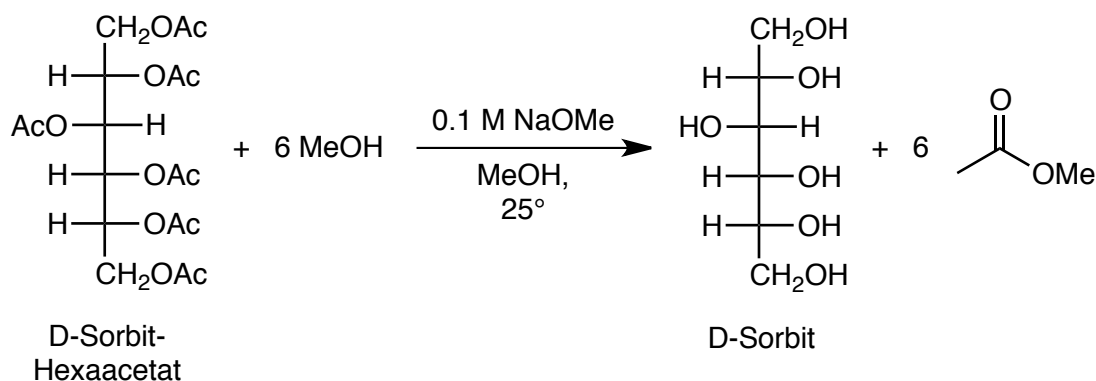
Wird Ester 1 mit Alkohol 2 in Gegenwart katalytischer Mengen Säure zusammengegeben, so stellt sich ein Gleichgewicht mit Ester 2 und Alkohol 1 ein. Dieses kann durch Abdestillieren der flüchtigsten Komponente verschoben werden. Dabei handelt es sich i. d. R. um Alkohol 1 (oft ein niedrig siedender Alkohol wie MeOH oder EtOH), d. h. Ester 1 ist meist ein leicht verfügbarer/billiger Methyl- oder Ethylester.



### Beispiel 10.5 – Umesterung, basisch katalysiert

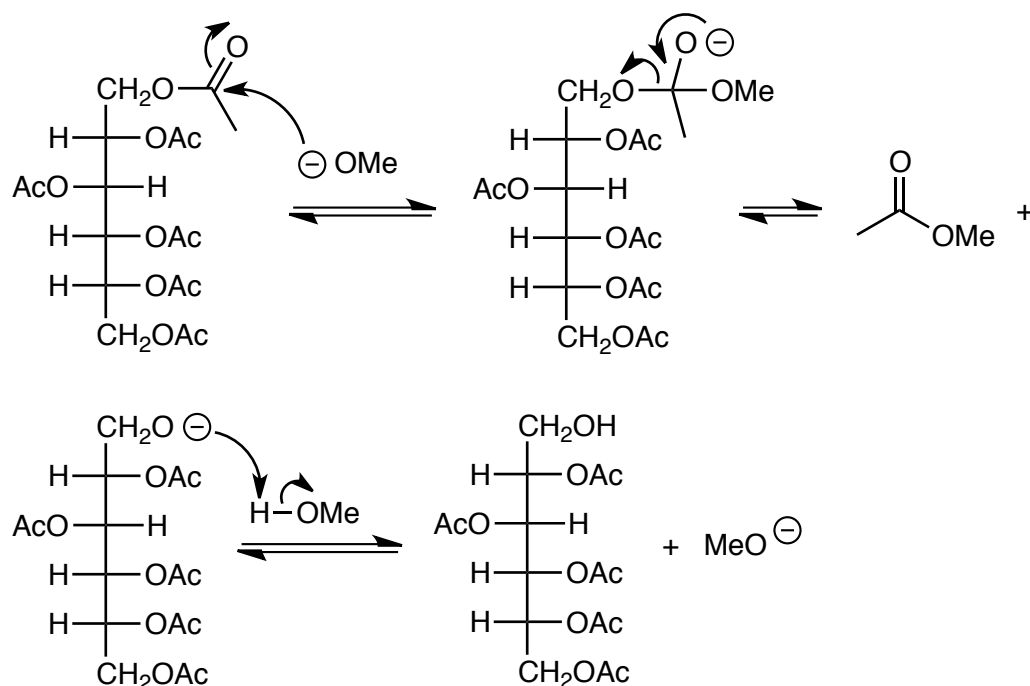
Im Gegensatz zu Veresterungen sind Umesterungen auch basisch katalysiert möglich.

Dies ist nachfolgend für die Umwandlung von D-Sorbit-Hexaacetat in Essigsäuremethylester und D-Sorbit gezeigt. *Sorbit* ist ein Reduktionsprodukt der Aldohexose D-Glucose (–CHO → –CH<sub>2</sub>OH) oder der C<sub>6</sub>-Ketosen D-Fructose bzw. L-Sorbose (C=O → CHOH). Er zählt zu den Alditolen (Zuckeralkoholen) und findet in industriell hergestellten Lebensmitteln als Zuckeraustauschstoff, Trägerstoff oder Feuchthaltemittel Verwendung.



Einfachheitshalber sei der Mechanismus nur für die Transformation *einer* Gruppe ausformuliert.

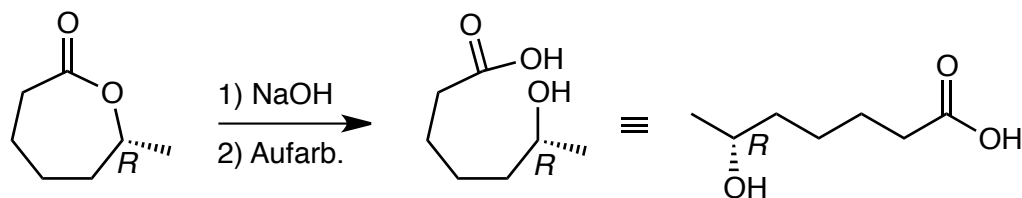
Am Ende entsteht wieder 1 Äquivalent  $\text{MeO}^-$ , so dass nur kat. Mengen an Base erforderlich sind. Das Umesterungsgleichgewicht wird in diesem Fall durch Verwendung eines Überschusses an billigem Alkohol (dient gleichzeitig als LM, z. B. MeOH oder EtOH) in die gewünschte Richtung verschoben.



## Verseifung von Estern

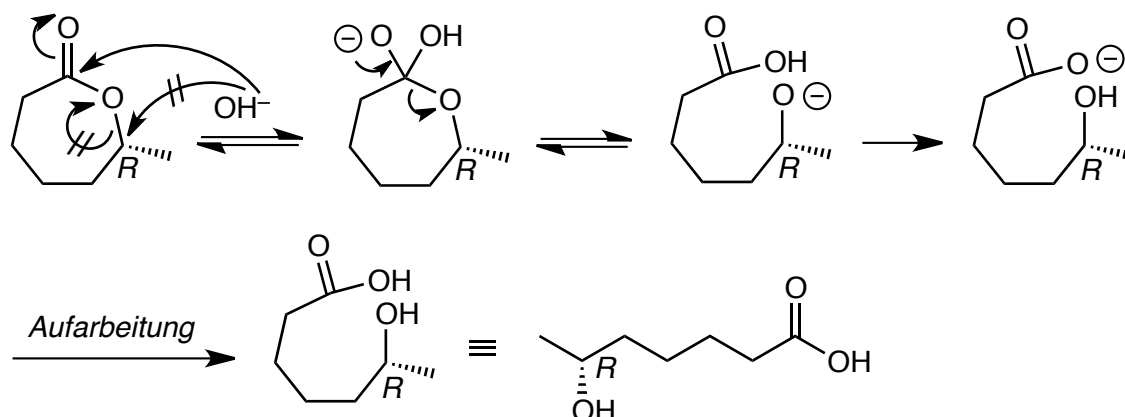
### Beispiel 10.6 – Nachweis des $\text{B}_{\text{Ac}2}$ -Mechanismus bei der basischen Verseifung

Die basische Verseifung (Hydrolyse) des folgenden enantiomerenreinen Esters (Lactons) mit stereogenem Zentrum in  $\alpha$ -Stellung auf der Alkohol-Seite liefert einen eleganten Beweis für den  $\text{B}_{\text{Ac}2}$ -Mechanismus der Reaktion ( $\text{B}_{\text{Ac}2}$  = basenvermittelte Acyl-O-Spaltung zweiter Ordnung).



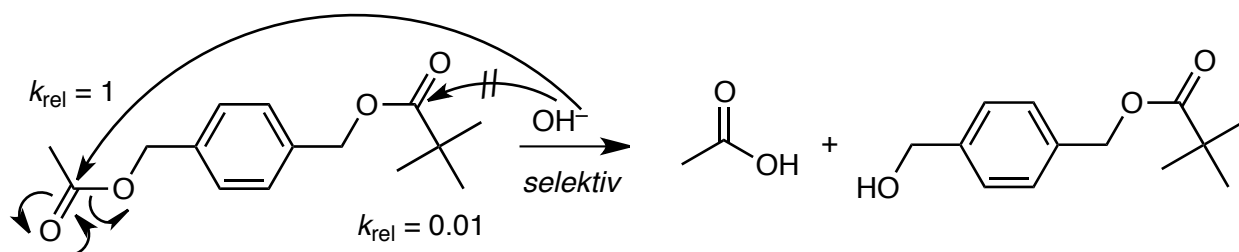
Da die Konfiguration des stereogenen Zentrums vollständig erhalten bleibt, wird dieses nicht  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artig durch  $\text{OH}^-$  angegriffen, was nach Aufarbeitung im Prinzip ebenfalls zu 6-Hydroxyheptansäure führen würde. Diese wäre dann allerdings ( $S$ )-konfiguriert ( $\text{S}_{\text{N}}2$  verläuft unter Inversion am Reaktionszentrum).

Aus dieser exp. Tatsache kann man schliessen, dass eine  $B_{Ac2}$ -Verseifung stattfindet:



### Beispiel 10.7 – Sterisch gehinderte Ester als Schutzgruppen

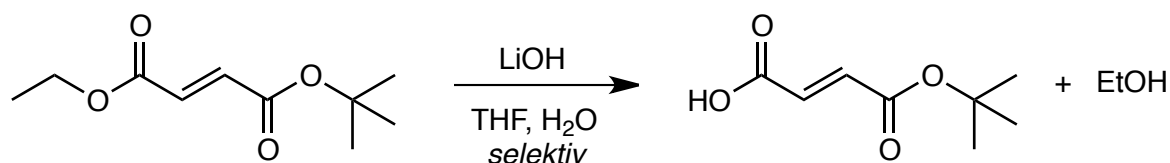
Bei folgendem Diester ist die zur *tert*-Butylgruppe benachbarte Carbonylgruppe sterisch so stark gegen den Angriff eines Nukleophils abgeschirmt, dass die andere Estergruppe sehr viel schneller reagiert und selektiv verseift werden kann.



N. b. Bei der nicht verseiften Estergruppe handelt es sich *nicht* um einen *tert*-Butylester (Alkoholkomponente  $\neq$  *tert*-Butanol), sondern um einen Ester der 2,2-Dimethylpentansäure (Trivialname: Pivalinsäure). Folglich kann er auch nicht sauer nach E1 gespalten werden.

### Beispiel 10.8 – *tert*-Butylester und orthogonale Schutzgruppen

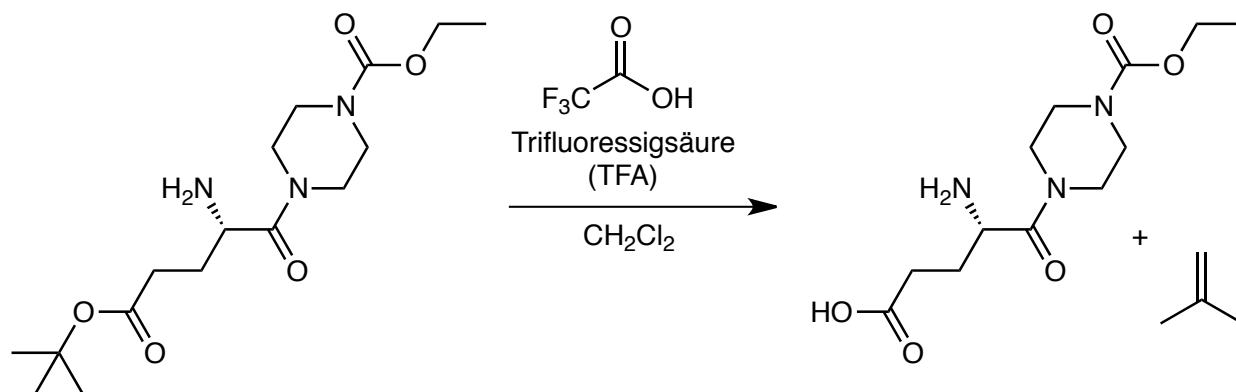
Auch die sterisch gehinderten *tert*-Butylester werden basisch *nicht* bzw. nur sehr langsam verseift, so dass andere Estergruppen im gleichen Molekül selektiv gespalten werden können:



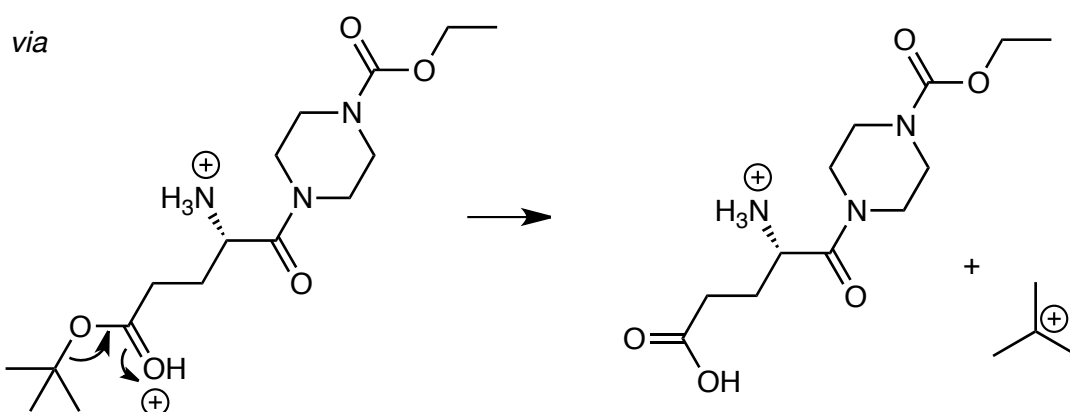
N. b. Bei der Aufarbeitung der Reaktion wird angesäuert (z. B. mit HCl) und die Lithiumionen bilden zusammen mit der zur Säure konjugierten Base ( $\text{Cl}^-$ ) ein Salz ( $\text{LiCl}$ ). **Achtung:** es darf nicht zu stark oder lange angesäuert werden, damit der *tert*-Butylester nicht im Säuren nach E1 gespalten wird.

Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8266.

Auch ein *tert*-Butylester kann selektiv in Gegenwart einer anderen Ester-Funktion gespalten werden, denn nur *tert*-Butylester lassen sich sauer und wasserfrei nach E1 spalten (E1-Eliminierung unter Bildung eines 3° Carbeniumions als Intermediat; es handelt sich dabei nicht um eine Hydrolyse!)



Dabei protoniert die starke Carbonsäure TFA (*trifluoroacetic acid*) ( $\text{p}K_{\text{a}} = 0.2$ ) zunächst vollständig die Aminogruppe als basischste Gruppe im Molekül. Ein geringer Überschuss an Säure leitet dann über die Protonierung des Carbonyl-Sauerstoffs der *tert*-Butylester-Gruppe die E1-Eliminierung ein, bei der die neutrale Carbonsäure als Abgangsgruppe austritt und ein 3° Carbeniumion zurücklässt. Dieses ist sehr sauer ( $\text{p}K_{\text{a}} \approx -5$ ) und gibt ein Proton unter Ausbildung der Doppelbindung ab. Das Proton wird dabei auf eine neue *tert*-Butylester-Gruppe übertragen, was eine weitere Eliminierung einleitet. Wenn man davon absieht, dass im vorliegenden Fall eine Aminogruppe zunächst vollständig protoniert wird, benötigt man für die säureinduzierte Spaltung eines *tert*-Butylesters nach E1 also nur katalytische Mengen an Säure.



Lit.: Patent WO2010/122504 A1, 2010, Actelion Pharmaceuticals Ltd.

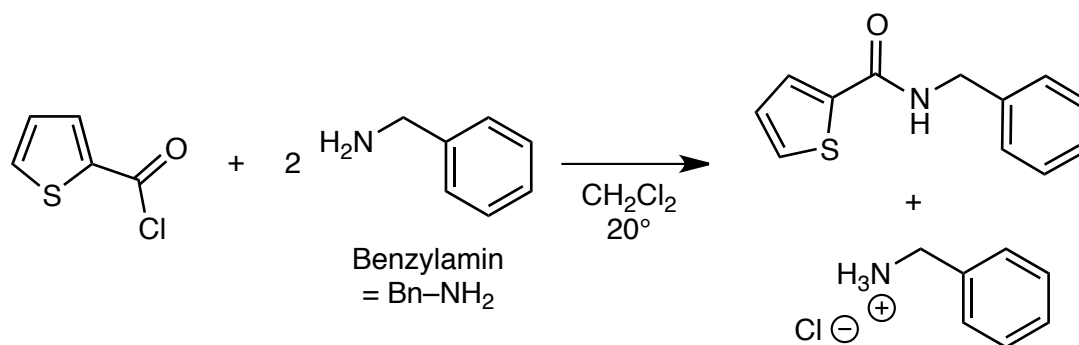
In diesem Beispiel haben wir gesehen, dass *tert*-Butylester in Gegenwart anderer Ester selektiv gespalten werden können und umgekehrt. Zwei für dieselbe funktionelle Gruppe

(hier: Carboxygruppe) einsetzbare Schutzgruppen, die diese Bedingung erfüllen, bezeichnet man als *orthogonal*.

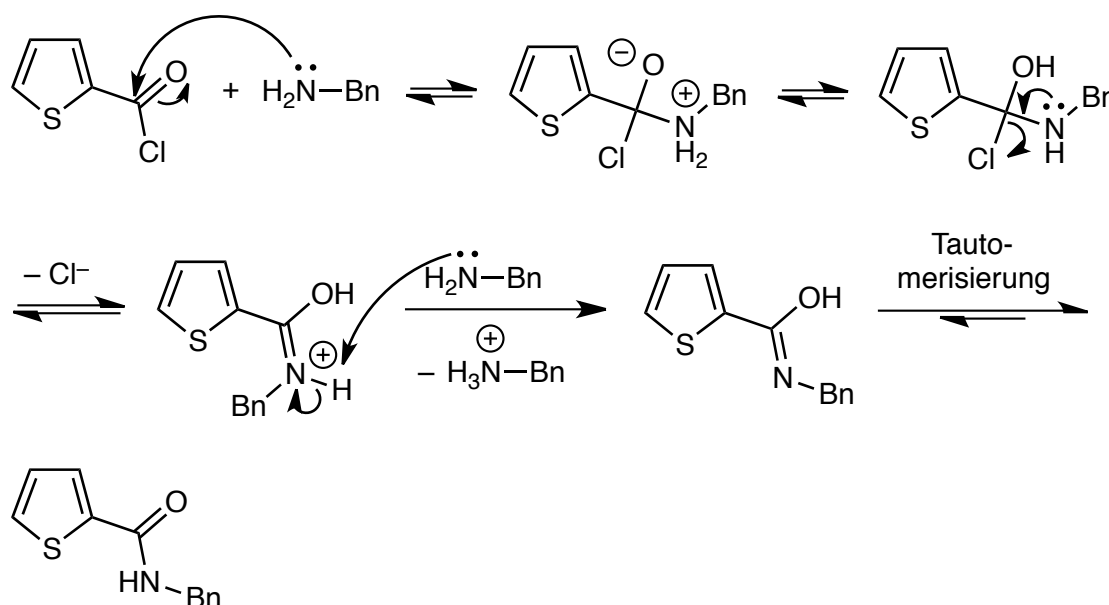
### Beispiel 10.9 – Amidbildung

Amide kann man generell durch Umsetzung eines reaktiveren, d. h. elektrophileren Carbonsäurederivats mit einem 1° oder 2° Amin herstellen. Häufig setzt man dabei Carbonsäurechloride oder -anhydride ein. Es ist zu beachten, dass man dabei 2 Äquivalente Amin einsetzen muss, da eines davon die bei der Reaktion frei werdende Säure (HCl bzw. R-CO<sub>2</sub>H) bindet. Ist das Amin wertvoll, kann man zum Abfangen der Protonen auch ein billiges 3° Amin (kann kein Amid bilden) zusetzen. Setzt man nur 1 Äquivalent Amin ein, so erhält man maximal 50% Ausbeute am Amid.

Vergegenwärtigen Sie sich dies, indem Sie den Mechanismus folgender Amidbildung formulieren:



Mechanistische Details:



Lit.: Patent US2014/228579 A1, 2014, Brock University.

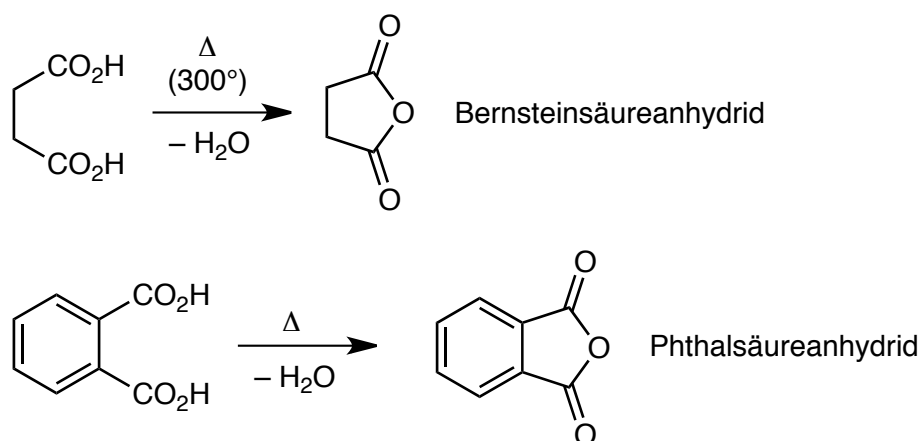
Die gleiche Reaktion wurde auch mit nur 1 Äquivalent  $\text{BnNH}_2$  unter Zusatz der Hilfsbase  $\text{Et}_3\text{N}$  als „Protonenfänger“ durchgeführt.

Lit.: *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4373.

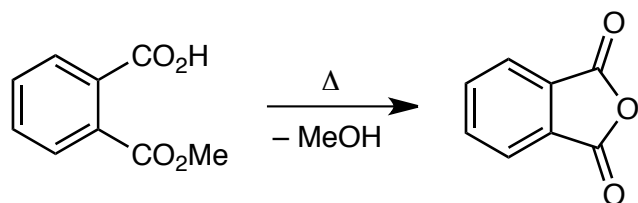
## Anhydride und Imide

### Beispiel 10.10 – Bildung von Anhydriden und Imiden nach dem „Backverfahren“

Anhydride und Imide, die von Dicarbonsäuren mit benachbarten, räumlich günstig ausgerichteten Carboxygruppen abgeleitet sind ( $\rightarrow$  Bildung von ungespannten 5-Ring-Anhydriden und -imiden), können ausnahmsweise nach dem „Backverfahren“ hergestellt werden. Da diese Verbindungen viel eingesetzt werden (wir haben z. B. Phthalimid im Kontext der *Gabriel*-Synthese gesehen, Bernsteinsäureanhydrid bei *Friedel-Crafts*-Acylierungen und Phthalsäureanhydrid bei der Herstellung von Phenolphthalein), hat ihre Herstellung technische Bedeutung.

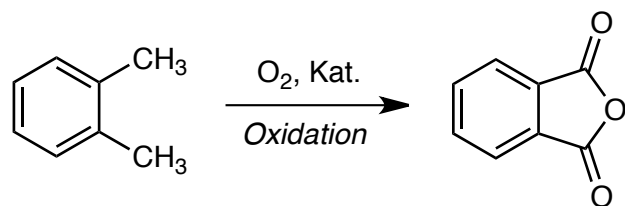


Phthalsäureanhydrid kann man auch aus einem Halbester durch „Austreiben“ des Alkohols herstellen:

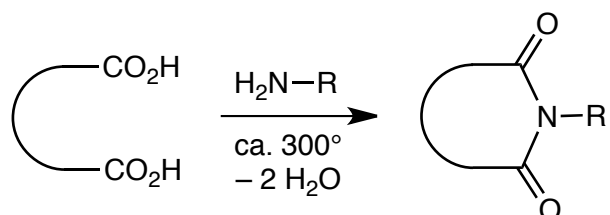


Grosstechnisch wird es heute allerdings noch günstiger durch katalytische Oxidation (partielle Oxidation unter kontrollierten Bedingungen;  $\neq$  Verbrennung) von *ortho*-Xylol mit Luft-sauerstoff hergestellt:

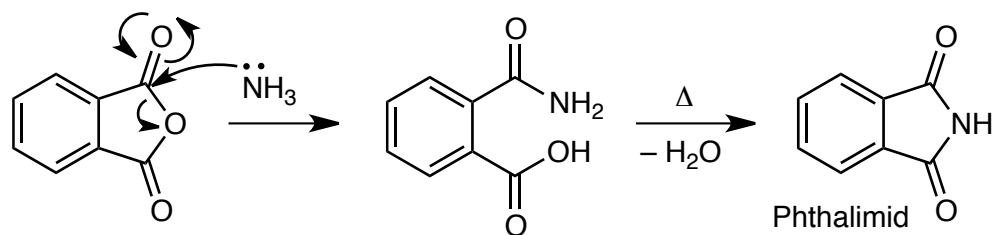




Imide (= cyclische *N*-Acylamide) entstehen nach dem „Backverfahren“ durch Erhitzen der Dicarbonsäure mit einem Amin unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser.



Auch Anhydride lassen sich bei dieser Reaktion als reaktivere Ausgangsmaterialien gut einsetzen. Der erste Schritt erfolgt dabei leicht und führt zum Monoamid als Zwischenstufe, wie im Folgenden für die Bildung von Phthalimid aus Phthalsäureanhydrid und Ammoniak gezeigt:

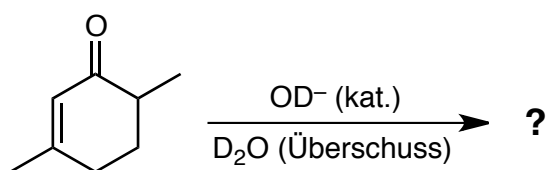


## Enolate von Carbonylverbindungen als Nukleophile ♦ Aldolreaktion und verwandte Umsetzungen

### Alkylierung von Enolaten und Enaminen

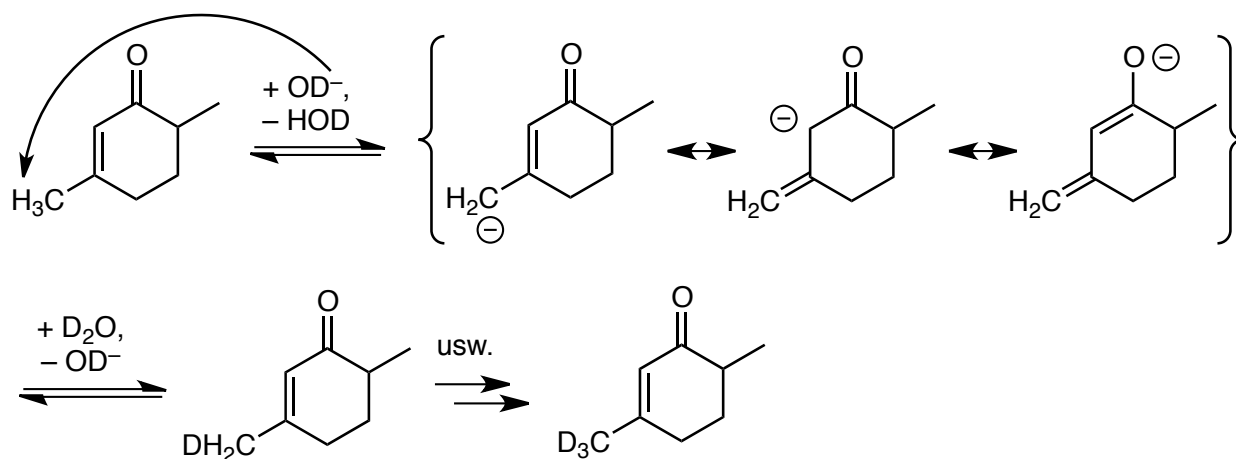
#### Beispiel 11.1 – Einführung von Deuterium in CH-acide Verbindungen

Welche H-Atome des folgenden Moleküls werden unter den gegebenen Bedingungen schnell durch Deuterium ( $D = {}^2H$ ) ausgetauscht?

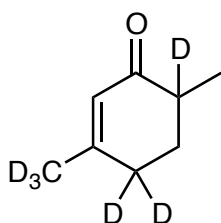


Schnell ausgetauscht werden die recht aciden H-Atome (und nur diese!), die zu stabilisierten Carbanionen – insbesondere zu Enolaten oder vinylogenen Enolaten – führen. Selbst wenn im Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewicht nur verhältnismässig geringe Mengen an diesen Carbanionen vorliegen (sie sind i. d. R. stärkere Basen als  $\text{OD}^-$ ), sorgt der riesige Überschuss von  $\text{D}_2\text{O}$  zusammen mit der schnellen Dynamik dieses Gleichgewichts dafür, dass die entspr. H-Atome schnell und vollständig ausgetauscht werden.

Dies sei im Detail für *eine* acidifizierte Position im Molekül illustriert:



Der Austausch aller aciden H-Atome führt schliesslich zu folgender Verbindung:

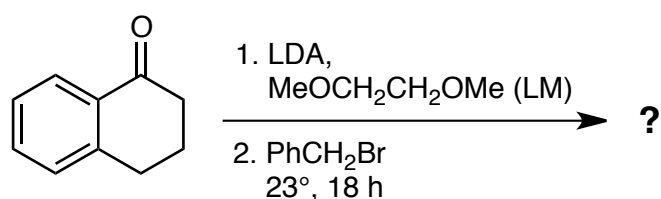


Alle anderen, nicht durch die Carbonylgruppe acidifizierten H-Atome bleiben erhalten.

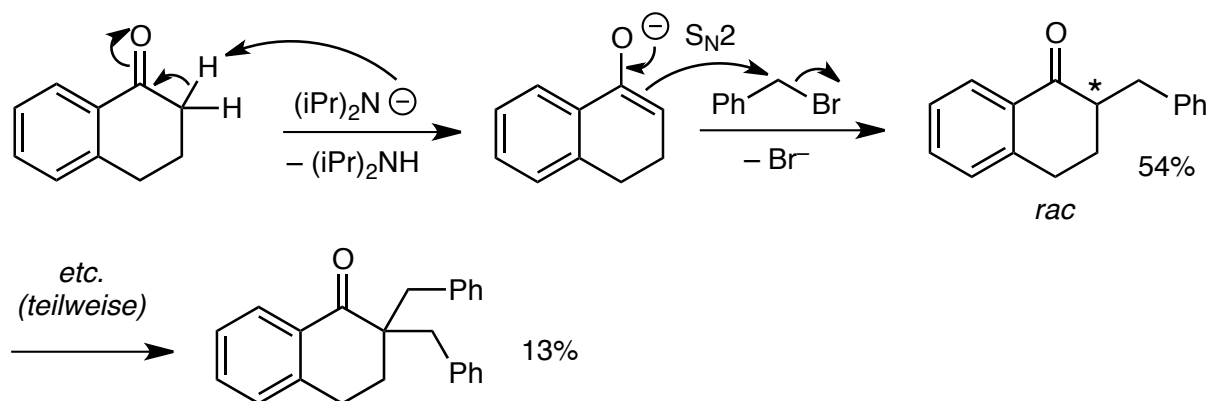
### Beispiel 11.2 – Alkylierung eines Enolats

Bei vielen Schritten der Bildung und Umsetzung von Enolaten u. Ä. handelt es sich um Gleichgewichtsreaktionen (s. Vorlesung). Da man bei synthetischen Aufgaben aber vor allem an den produktiven Reaktionsschritten interessiert ist, vernachlässigen wir diesen Aspekt z. T. und verwenden hier meist nur „Vorwärtspfeile“.

Geben Sie das (die) Produkt(e) der folgenden Umsetzung an und führen Sie sie im Detail aus.



Die Reaktion beginnt mit einer Deprotonierung der zur Carbonylgruppe  $\alpha$ -ständigen CH<sub>2</sub>-Gruppe ( $pK_a \approx 19$ ) durch die sperrige, starke Base LDA ( $pK_a \approx 36$ ) (Enolatbildung). Im Eintopfverfahren wird anschliessend Benzylbromid zugegeben, das als Elektrophil in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion mit dem nukleophilen Enolat reagiert. Da das dabei gebildete Produkt ähnlich reaktiv wie die Ausgangsverbindung ist, kann noch einmal deprotoniert und erneut alkyliert werden, so dass man selbst bei Verwendung von nur 1 Äq. Base und Alkylierungsmittel ein Gemisch aus nicht umgesetztem, monobenzyliertem und dibenzyliertem Keton erhält.

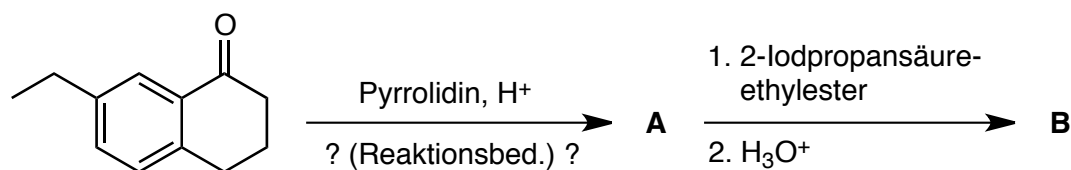


Die Li<sup>+</sup>-Ionen von LDA bilden mit dem bei der S<sub>N</sub>2-Reaktion freigesetzten Br<sup>⊖</sup> das Salz LiBr.

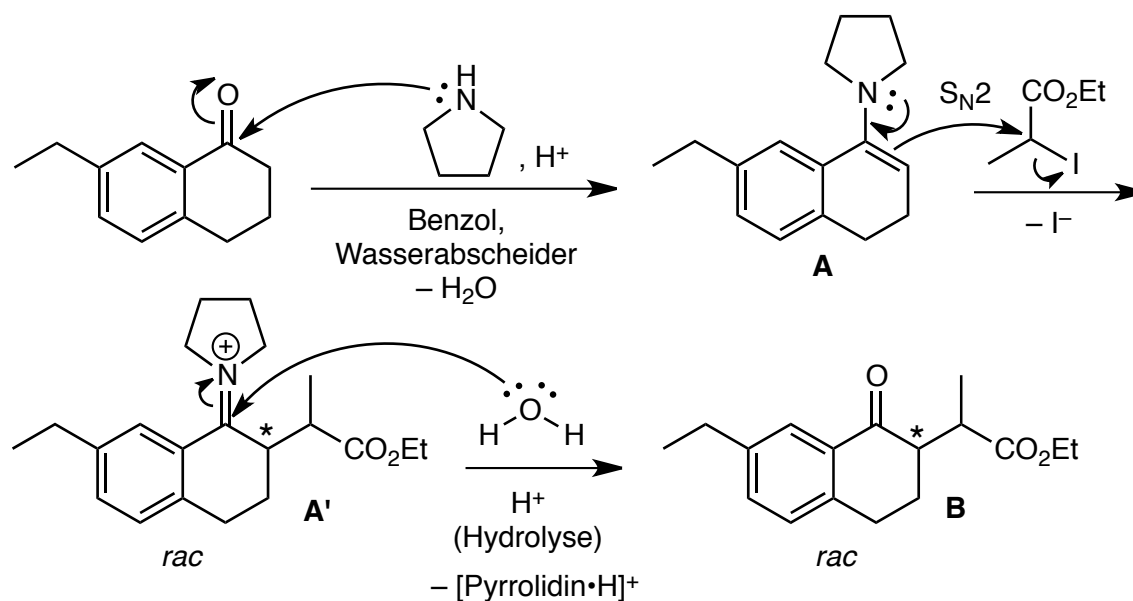
### Beispiel 11.3 – Alkylierung eines Enamins

Eine saubere Monoalkylierung erfolgt hingegen mit Enaminen. Die Reaktion bleibt dabei zunächst auf der Stufe eines Iminium-Ions stehen, das im Zuge der Aufarbeitung leicht hydrolysiert wird, so dass man als Resultat ein sauber monoalkyliertes Keton erhält.

Vervollständigen Sie in diesem Sinne das folgende Reaktionsschema.



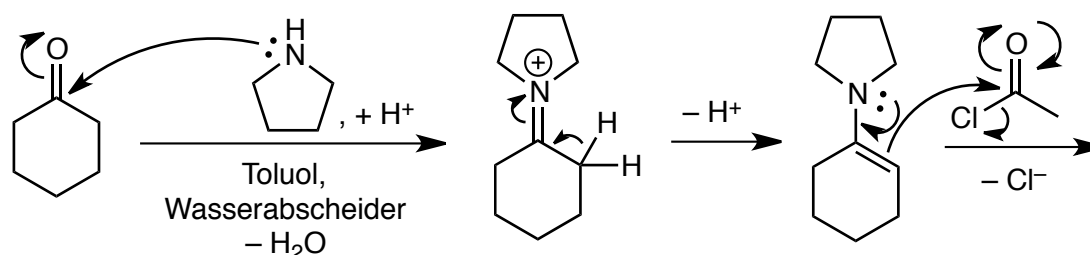
Zwischen dem Ausgangsketon und dem 2° Amin Pyrrolidin findet zunächst eine Kondensation zum Enamin statt, die über eine Iminium-Ion-Zwischenstufe verläuft. Es sei daran erinnert, dass bei diesem Reaktionstyp generell das frei werdende Wasser entfernt werden muss, damit das Globalgleichgewicht auf die Produktseite verschoben wird. Dazu wird meist ein Wasserabscheider oder – besonders bei kleinen Ansätzen – Molekularsieb verwendet.

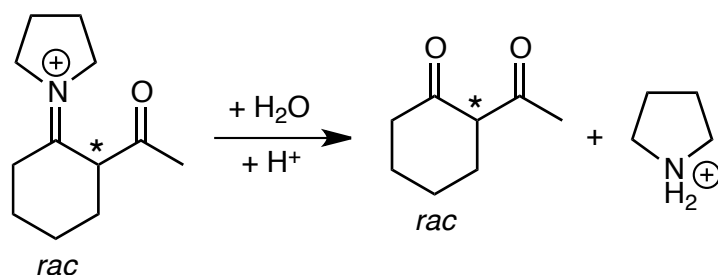


Das Enamin geht im nächsten Schritt als C-Nukleophil eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit dem Iodbutansäureester ein, wobei die Enamin-Funktion in ein Iminium-Ion übergeht, das keinen nukleophilen Charakter aufweist und somit nicht weiter alkyliert werden kann. Es verhält sich vielmehr als Elektrophil und wird dementsprechend bei der Aufarbeitung von Wasser nukleophil angegriffen, was letztlich zur Hydrolyse führt. Im Endergebnis erhält man auf diese Weise ein sauber monoalkyliertes Keton.

#### Beispiel 11.4 – Acylierung eines Enamins

Enamine lassen sich als gute C-Nukleophile auch mit den sehr elektrophilen Säurechloriden oder -anhydriden acylieren.





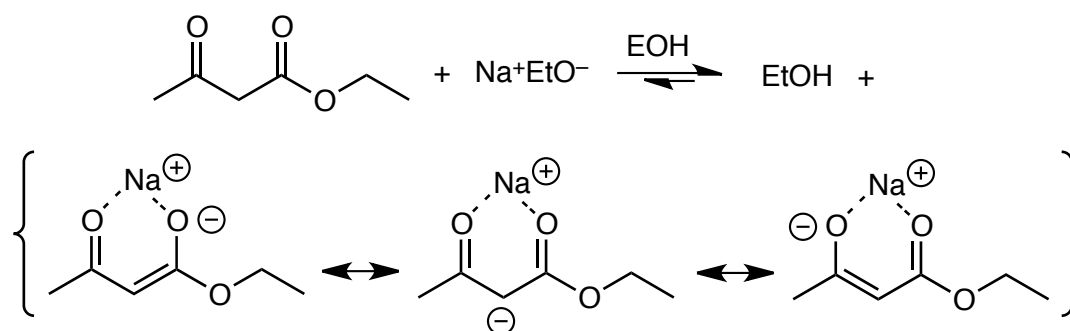
Analog zur Alkylierung erhält man auch in diesem Fall eine saubere Monoacylierung, da die Reaktion zunächst beim nicht mehr nukleophilen Iminium-Ion stehenbleibt. Auch aus folgendem Grund ist das Enamin die Ausgangsverbindung der Wahl für Acylierungen: setzt man stattdessen das Keton-Enolat (hier Cyclohexanon-Enolat) ein, wird bei der Acylierung sofort das 1,3-Diketon als Produkt gebildet. Da dieses als 1,3-Dicarbonylverbindung deutlich saurer als das eingesetzte Keton ist, re-protoniert es 1 Äq. des Keton-Enolats zum Keton (hier Cyclohexanon), das dann nicht mehr acyliert wird ( $\rightarrow$  max. 50% Ausbeute an gewünschtem Produkt).

### Beispiel 11.5 – Acetessigestersynthese mit den verschiedenen Spaltungen

#### Bildung des Acetessigesters-Enolats

Aufgrund des deutlichen Aciditätsunterschieds zwischen Acetessigester ( $pK_a = 11$ ) und Ethanol ( $pK_a = 16$ ) wird ersterer durch die Base Ethanolat weitgehend deprotoniert.

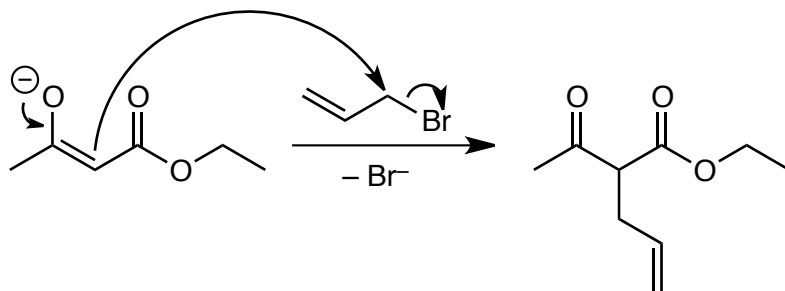
Beachten Sie, dass das als Base verwendete Alkoholat dem Alkohol-Rest des Acetessigesters (hier: Acetessigsäureethylester!) entspricht, damit keine basische Umesterung stattfindet und dadurch Produktgemische gebildet werden. Selbstverständlich muss bei Verwendung eines Alkohols als LM ( $\rightarrow$  oft der Fall bei Acetessigestersynthesen!) dieser ebenfalls dem Alkohol-Rest des Acetessigesters und natürlich auch der verwendeten Alkoholat-Base entsprechen.



Die (relativ) hohe Acidität des Acetessigesters ist eng mit der Resonanzstabilisierung der konjugierten Base verknüpft, deren konjugiertes  $\pi$ -System sich über fünf Atome (alle  $sp^2$ -hybridisiert!) erstreckt. Das Gegenion (hier  $Na^+$ ) wird chelatartig von den beiden partiell negativ geladenen O-Atomen gebunden.

**Alkylierung des Acetessigester-Enolats**

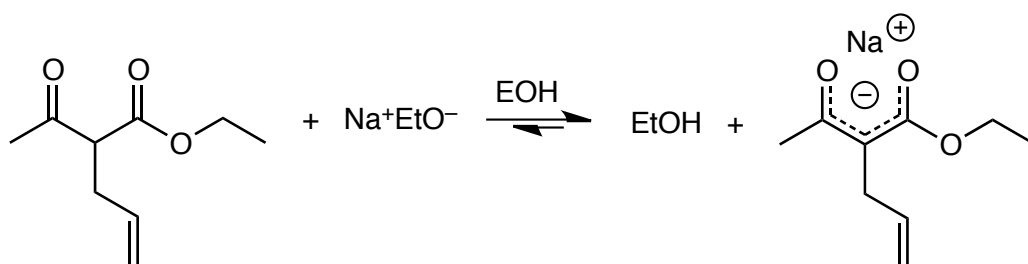
Versetzt man im Eintopf-Verfahren die so hergestellte Lösung des nukleophilen Enolats mit einem [elektrophilen] Alkylierungsmittel, z. B. Allylbromid, so wird das Enolat am C-Atom mit der partiellen negativen Ladung in einer nukleophilen Substitution alkyliert. Das Gegenion des Alkoholats ( $\text{Na}^+$ ) verbindet sich mit der Abgangsgruppe ( $\text{Br}^-$ ) zu einem Salz ( $\text{NaBr}$ ).



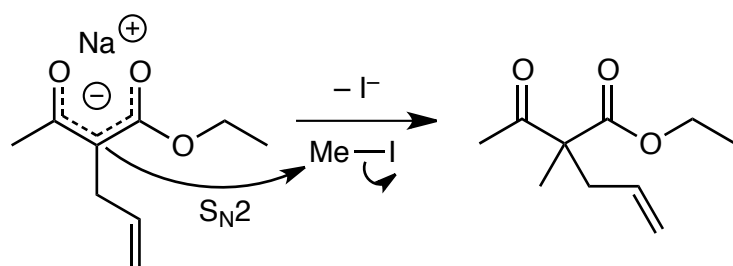
Bei Verwendung eines 2° Bromids sind die Ausbeuten aufgrund sterischer Hinderung bei der  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion etwas schlechter. Bei einem 3° Bromid tritt auch Eliminierung als Konkurrenz zur nukleophilen Substitution auf (man rufe sich ins Gedächtnis: E und  $\text{S}_{\text{N}}$  sind prinzipiell Konkurrenzreaktionen!) und kann u. U. sogar zur Hauptreaktion werden. In diesem Zusammenhang sei auch daran erinnert, dass Enolate – genau wie *Grignard*-Reagenzien und Organolithiumverbindungen – sowohl gute Nukleophile als auch (starke) Basen sind.

**Erneute Enolat-Bildung und zweite Alkylierung**

Da der monosubstituierte Acetessigester immer noch ein acides H-Atom trägt, kann er erneut ins Enolat überführt und ein zweites Mal alkyliert werden.

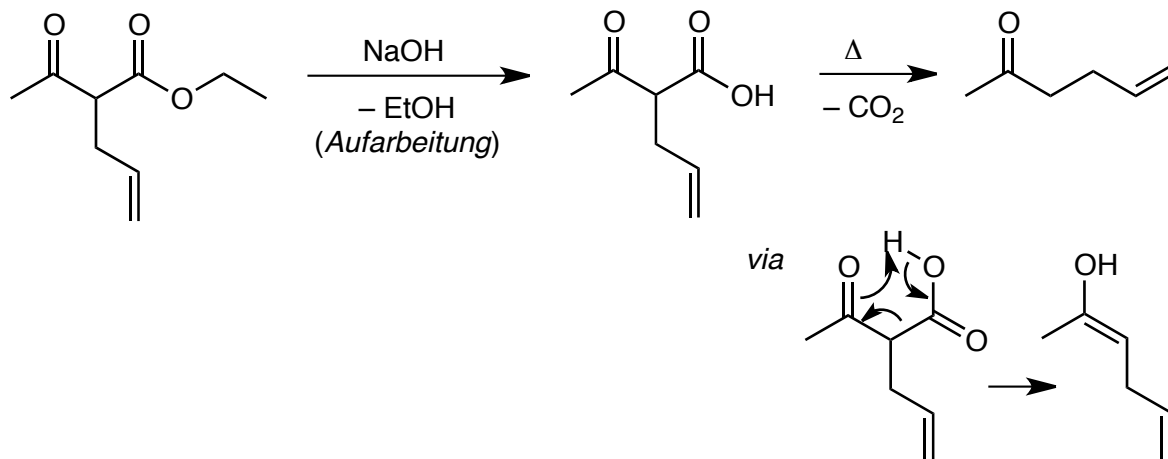


Bei der zweiten Alkylierung kann entweder der gleiche Rest oder ein anderer eingeführt werden (nach der ersten Alkylierung wird das Produkt aufgearbeitet, und danach wird ein neuer Ansatz gemacht):



**Ketonspaltung**

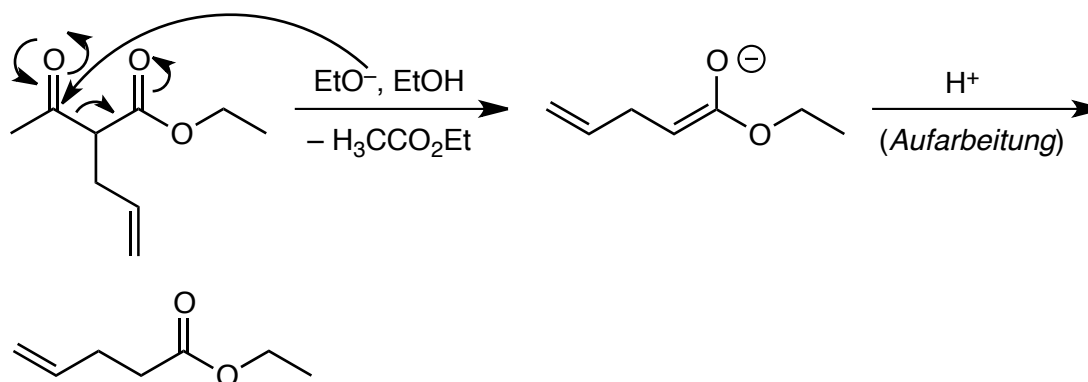
Im Folgenden gehen wir vom Produkt der Monoalkylierung aus. Dessen Esterfunktion lässt sich sauer oder basisch verseifen. Die dabei (nach Aufarbeitung) erhaltene Carbonsäure eliminiert als  $\beta$ -Ketosäure in einer thermisch induzierten  $\beta$ -Eliminierung leicht  $\text{CO}_2$ , wobei zunächst ein Enol entsteht, das (i. d. R.) zum entspr. Keton tautomerisiert:



Führt man die Verseifung in saurer wässriger Lösung durch, so entsteht gleich die Carbonsäure, die oft *in situ*  $\text{CO}_2$  abspaltet.

**Esterspaltung**

Behandelt man den allylierten Acetessigester hingegen mit Ethanolat in Ethanol (das Alkohol(at) entspricht dem Alkoholrest des Acetessigesters, um eine Umesterung zu vermeiden), so greift dieses als Nukleophil an der Keto-Carbonylgruppe an und verdrängt in einem Addition-Eliminations-Mechanismus das Enolat von Pent-4-ensäureethylester als die am wenigsten basische Abgangsgruppe. Dabei entsteht auch 1 Äq. Essigsäureethylester. Diese Umsetzung entspricht der Umkehrung einer *Claisen*-Esterkondensation, eine Reaktion die wir in Kürze kennenlernen werden.

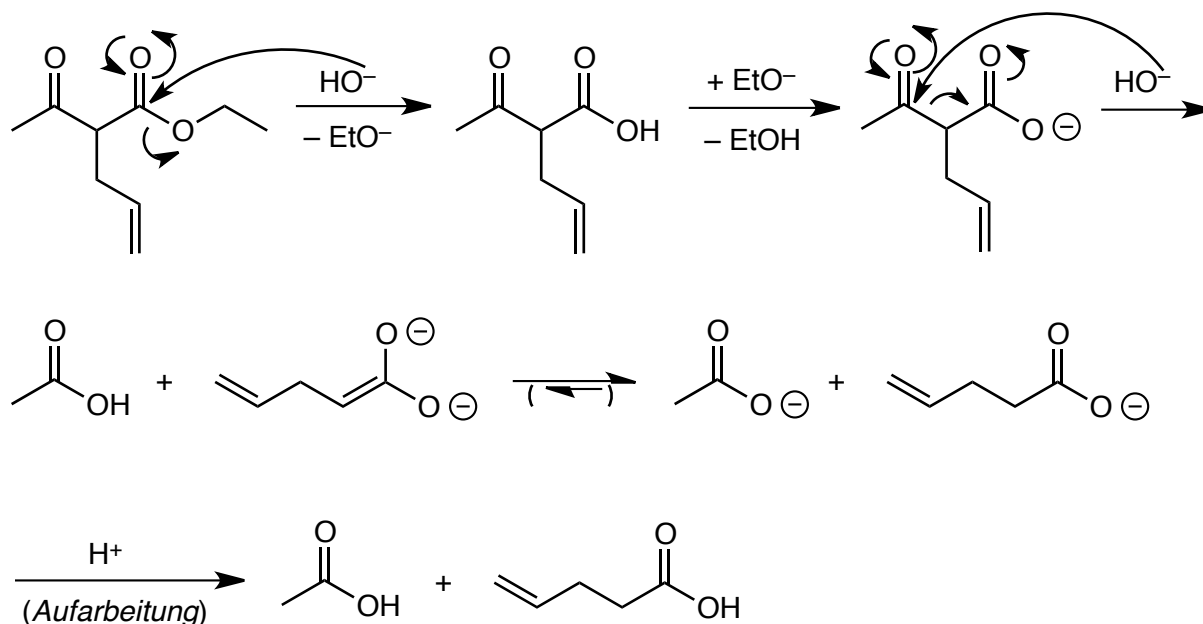


Das Ethanolat kann natürlich auch die Ester-Carbonylgruppe des Substrats nukleophil angreifen. Dabei kommt es formal zu einer Umesterung; da das Alkoholat aber dem Alkohol-

rest des substituierten Acetessigesters entspricht (darauf ist zu achten!), ist das Produkt dieser „Transformation“ identisch mit dem Ausgangsmaterial.

### Säurespaltung

Anders wenn man  $\text{OH}^-$  statt  $\text{EtO}^-$  als Nukleophil einsetzt: das Hydroxidion greift unter verschärften Bedingungen ebenfalls beide Carbonylgruppen an, was jeweils zu einer echten Transformation führt:



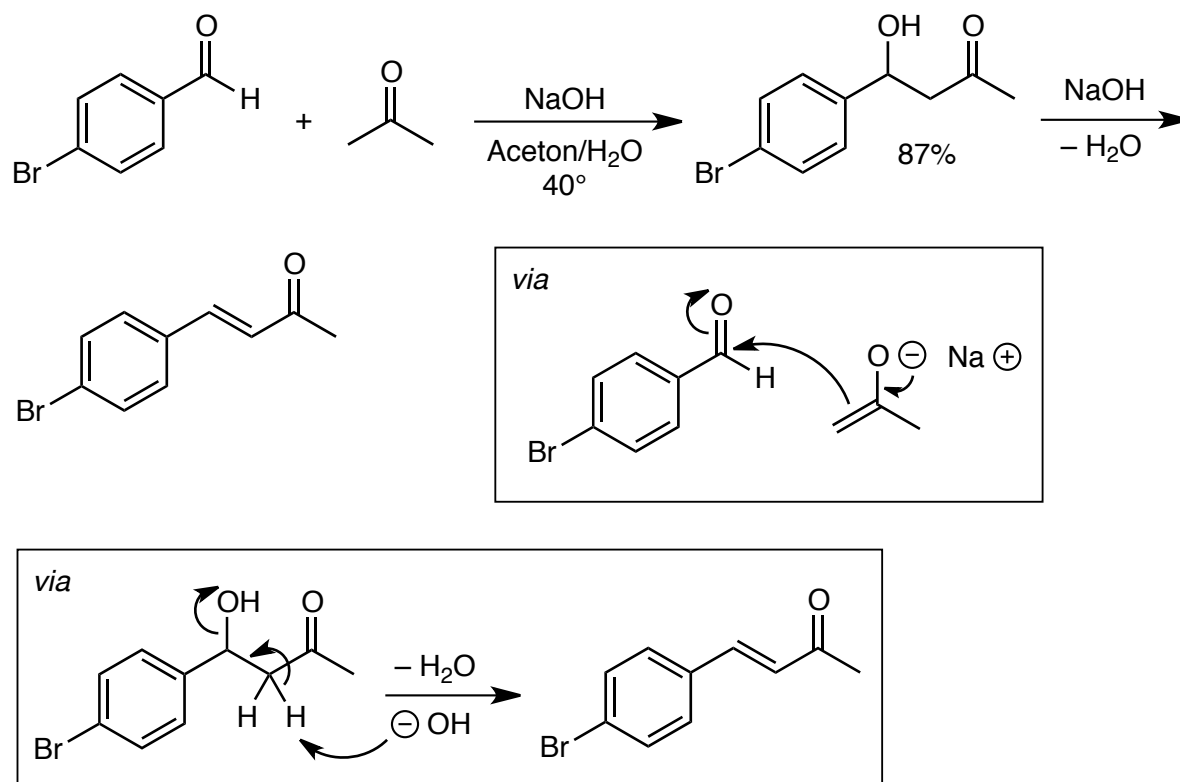
Dabei wird einmal der Ester zum Carboxylat verseift, und zum Anderen verdrängt ein weiteres Hydroxidion analog zur Esterspaltung ein Enolat aus dem 3-Oxocarboxylat. Als Enolat eines Carboxylats ist dieses nun (ungünstigerweise) doppelt negativ geladen. Da aber gleichzeitig 1 Äq. Essigsäure freigesetzt wird, findet sofort ein praktisch irreversibler Protonen-transfer statt, so dass zunächst zwei einfach negativ geladene Carboxylate in der Reaktionslösung vorliegen, die im Zuge der Aufarbeitung die beiden Carbonsäuren liefern. Aufgrund ihrer relativ hohen Flüchtigkeit lässt sich die Essigsäure leicht von der anderen Carbonsäure, an der man i. d. R. interessiert ist, abtrennen.

### Aldolreaktion

#### Beispiel 11.6 – Claisen-Schmidt-Reaktion

Bei folgender Reaktion kann der Aldehyd im Zuge einer Aldolreaktion nur als Akzeptorkomponente fungieren (aromatische Aldehyde sind nicht enolisierbar), während Aceton ins Enolat überführbar ist und somit die Rolle des Donors übernimmt.



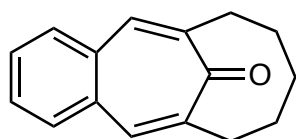


N. b. Im Prinzip kann auch das Keton als Akzeptor fungieren (s. PPP Aldolreaktion/-kondensation von Aceton mit sich selbst unter Bildung von Diacetonalkohol bzw. Mesityloxid); allerdings sind Ketone aus elektronischen und sterischen Gründen deutlich schlechtere Akzeptoren als Aldehyde.

Obwohl die OH-Gruppe eigentlich eine schlechte Abgangsgruppe ist, kann die Eliminierung von H<sub>2</sub>O (letzter Schritt) hier im Basischen, also ohne vorherige Protonierung stattfinden, weil das von der CH<sub>2</sub>-Gruppe abstrahierte Proton durch die benachbarte Carbonylgruppe acidifiziert ist, und die gebildete Doppelbindung in Konjugation zur vorhandenen Carbonylgruppe tritt. Beides senkt die Aktivierungsbarriere für die Eliminierung, und diese Situation trifft man in Aldolen (3-Hydroxycarbonylverbindungen) generell an.

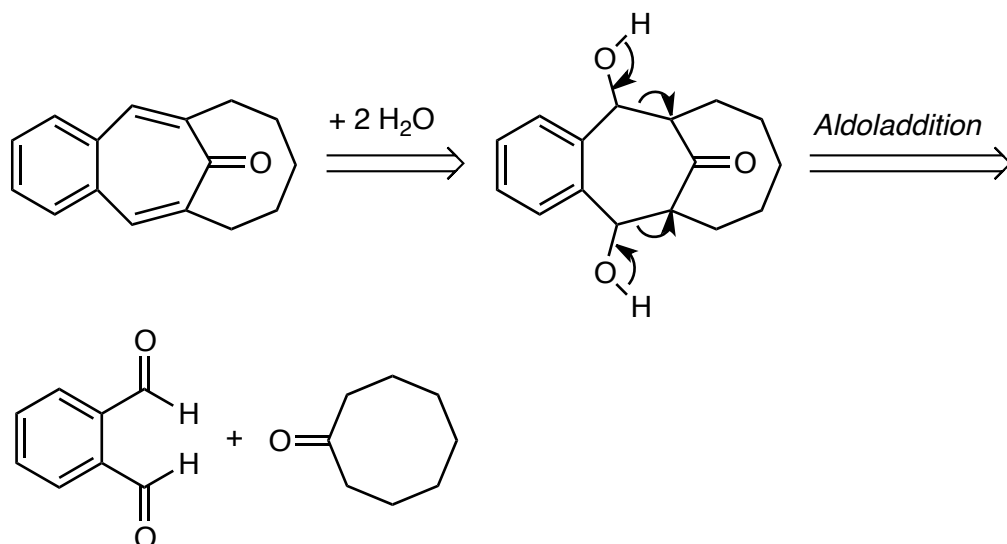
### Beispiel 11.7 – Erkennen und retrosynthetische Zerlegung der Produkte von Aldolreaktionen/-kondensationen

Wie würden Sie folgendes Molekül herstellen?



Bei dem Molekül handelt es sich um ein Keton. Die Carbonylgruppe befindet sich nicht isoliert im Molekül, sondern ist auf jeder Seite mit einer DB konjugiert (doppelt α,β-ungesättigte Carbonylverbindung). Ein möglicher Zugang zu α,β-ungesättigten Carbonylver-

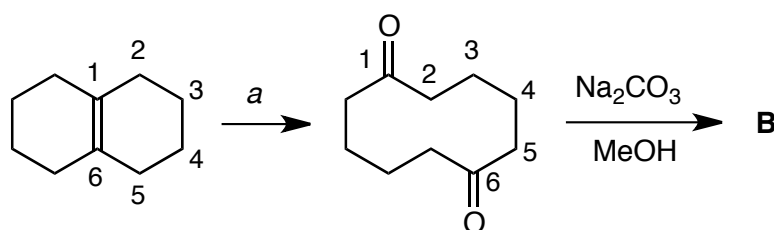
bindungen besteht in der Eliminierung von Wasser aus Aldolen ( $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindungen). Aldole sind die Produkte von Aldoladditionen, wobei die OH-Gruppe aus der Carbonylgruppe der Akzeptorkomponente hervorgegangen ist. Die Position zwischen den beiden O-tragenden C-Atomen war die CH-acide Position der Donorkomponente. Da das hier gegebene Keton zweifach  $\alpha,\beta$ -ungesättigt ist, trug die Akzeptorkomponente zwei Akzeptorfunktionen, und die Donorkomponente hatte zwei CH-acide Positionen. Damit ergibt sich folgende Retrosynthese:



**N. b.** Die beiden DB, die beim Kondensationsschritt, d. h. bei der  $\text{H}_2\text{O}$ -Eliminierung entstehen, befinden sich an Brückenköpfen. Wie man leicht sieht, ist ihr *trans*-Anteil Bestandteil eines 11-gliedrigen Rings, was in Einklang mit der *Bredtschen* Regel steht. Allerdings beinhaltet das System zwei von diesen DB, und die Eliminierung erfolgt in diesem Fall nicht so leicht wie bei anderen Aldolkondensationen.

### Beispiel 11.8 – Erkennen und retrosynthetische Zerlegung der Produkte von Aldolreaktionen/-kondensationen

Ergänzen Sie folgendes Reaktionsschema mit den fehlenden Reagenzien, Reaktionsbedingungen und dem Endprodukt. Es wird jeweils die übliche Aufarbeitung vorausgesetzt.



Bei Schritt *a* wird eine Doppelbindung oxidativ gespalten, wobei die Enden in Carbonylgruppen umgewandelt werden (beachten Sie, dass im Produkt Cyclodecan-1,6-dion der

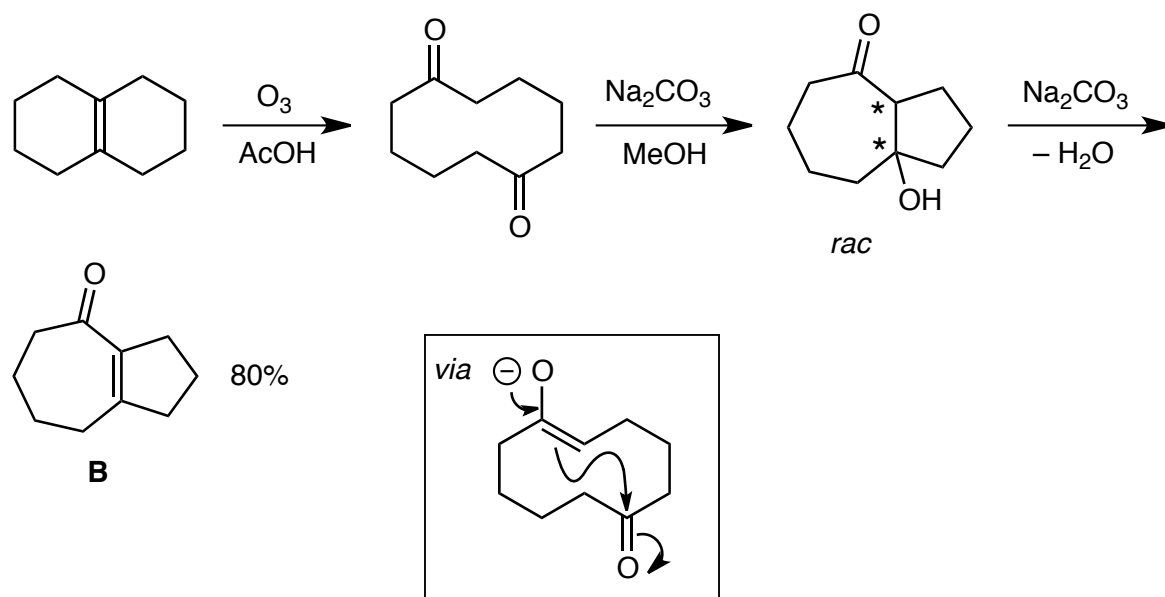
zehngliedrige Ring anders gezeichnet ist, damit die Carbonylgruppen nicht „ineinanderstossen“). Eine Reaktion, die diese Transformation in einer Stufe erlaubt, ist die Ozonolyse.

Lit.: *Chem. Ber.* **1933**, 66, 565; *Helv. Chim. Acta* **1944**, 27, 211.

Bei der Behandlung von Cyclodecan-1,6-dion mit Base in MeOH findet teilweise Enolatbildung statt (eine Acetalisierung mit Methanol ist als Nebenreaktion unter basischen Bedingungen nicht möglich!). Da das Molekül eine zweite Ketofunktion enthält, kann eine davon (in Form des Enolats) als Donor, die andere (Oxo-Form) als Akzeptor fungieren, was zu einer intramolekularen Aldolkondensation führt.

Lit.: *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5285.

N. b.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ist eine verhältnismässig schwache Base ( $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{HCO}_3^-} = 10.6$ ) und überführt das Diketon ( $\text{p}K_{\text{a}} \approx 19$ ) keineswegs vollständig in das Enolat. Man kann aber davon ausgehen, dass die intramolekulare Natur dieser Aldolreaktion unter Ausbildung eines ungespannten Ringsystems die Transformation so sehr begünstigt, dass geringe Enolatkonzentrationen ausreichen, um sie mit einer vernünftigen Geschwindigkeit ablaufen zu lassen. Sowie das Enolat abreagiert, wird unter Gleichgewichtsverschiebung immer neues nachgebildet.

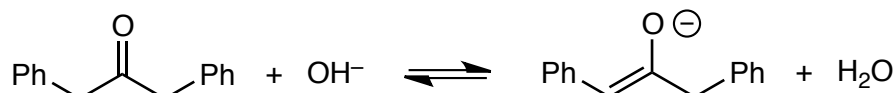


N. b. 1) Aus Symmetriegründen spielt es keine Rolle, welche der beiden Carbonylgruppen als Donor bzw. Akzeptor fungiert, und auch nicht, ob das Enolat durch Deprotonierung auf der einen oder anderen Seite der entspr. Carbonylgruppe gebildet wird (Regiochemie) – es entsteht immer das gleiche Produkt. 2) Das  $\beta$ -Hydroxyketon (Aldol) enthält zwei stereogene Zentren und kann – zumindest im Prinzip – in Form von vier Stereoisomeren existieren (keine experimentellen Angaben in der zitierten Literatur). Sofern sich die Diastereomeren deutlich in ihrem Energieinhalt voneinander unterscheiden, wird eines davon dominieren, da es unter Gleichgewichtsbedingungen gebildet wird (die Aldolreaktion ist reversibel; ferner: Deprotonierung und Reprotonierung der zur Carbonylgruppe  $\alpha$ -ständigen CH-Gruppe im  $\beta$ -Hydroxyketon).

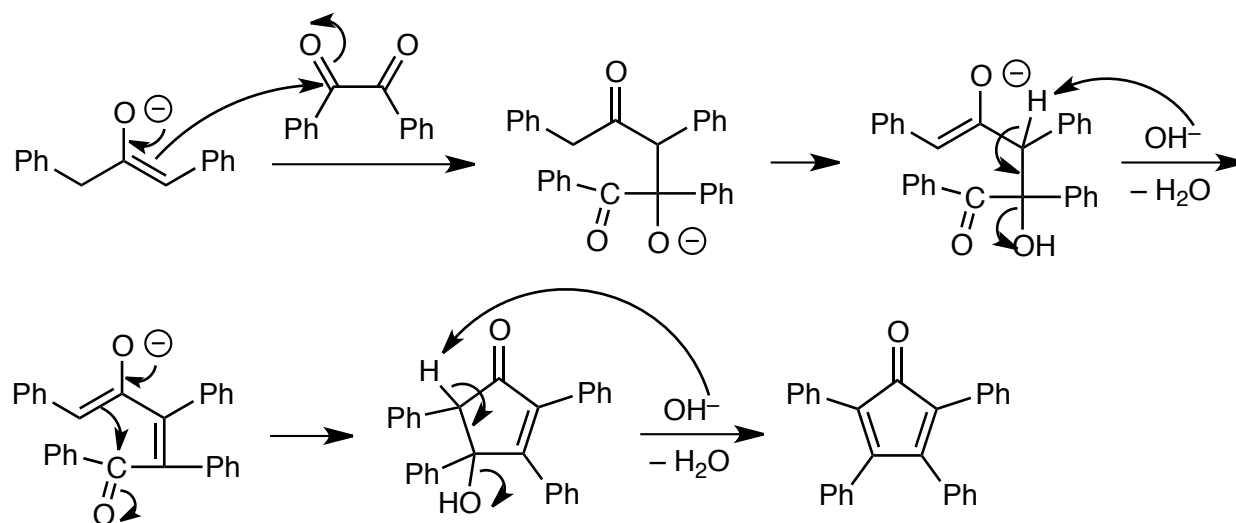
**Beispiel 11.9 – Ringbildung durch 1. inter- und 2. intramolekulare Aldolkondensation**

Welches Produkt liefert die Umsetzung von 1,3-Diphenylpropan-2-on (Dibenzylketon) mit 1,2-Diphenylethan-1,2-dion (Trivialname *Benzil*) in Gegenwart von KOH in Ethanol?

Dibenzylketon ist acider als ein einfaches Alkanon, da die negative Ladung des entspr. Enolats z. T. über den Benzolring delokalisiert ist, und der Phenylring auch ein schwacher  $\sigma$ -Akzeptor ist:



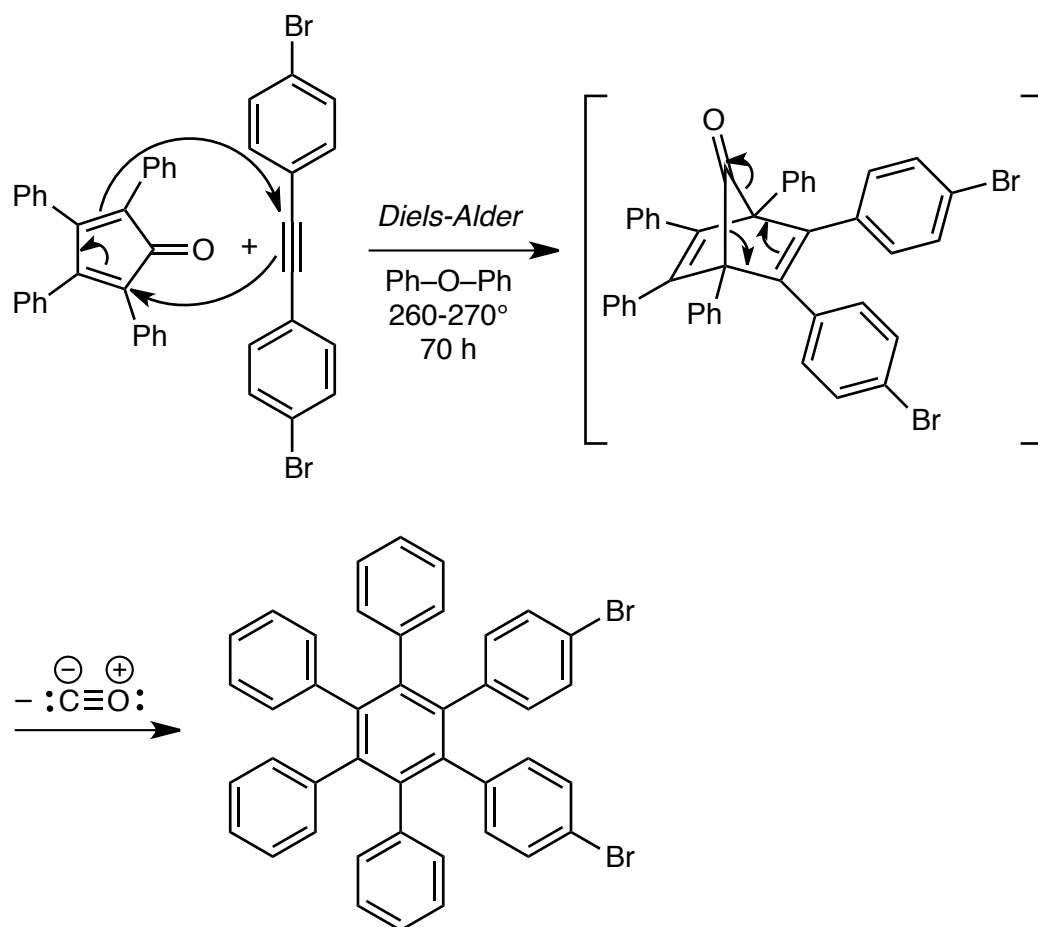
Das Enolat von Dibenzylketon addiert als Donor an eine der beiden identischen Carbonylgruppen des Akzeptors Benzil (Aldoladdition). Basisch katalysierte Eliminierung von Wasser (Kondensationsschritt) führt zur  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung bzw. dessen Enolat. Da beide Reaktanden bifunktionell und symmetrisch gebaut waren, kann sich eine zweite, nunmehr intramolekulare Aldolkondensation anschliessen, die zu einem Cyclopentadienonderivat führt.



Lit.: Tietze-Eicher, L-33b.

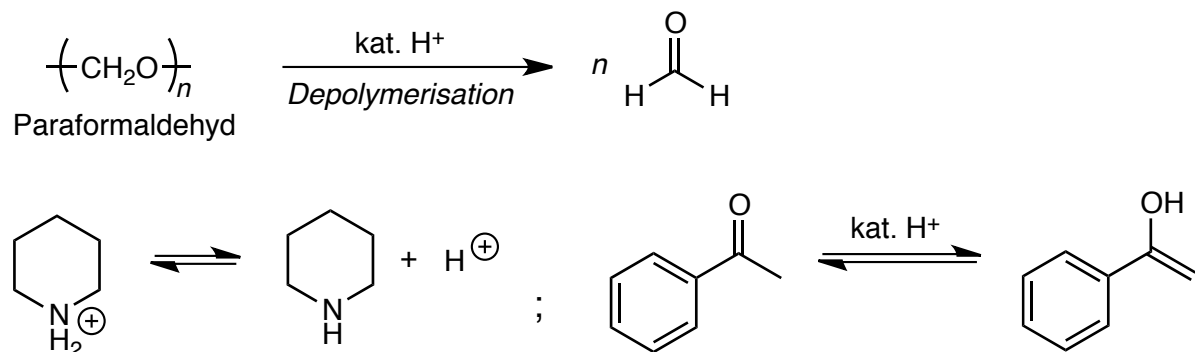
Das Cyclopentadienon-System hat partiell antiaromatischen Charakter, was durch die Grenzstruktur mit Formalladungen an der Carbonylgruppe ( $\text{C}^+-\text{O}^-$ ) und 4 cyclisch konjugierten  $\pi$ -e<sup>-</sup> hervorgeht (cf. OC-I-Vorlesung). Die Dien-Einheit des Fünfrings unterliegt daher leicht einer *Diels-Alder*-Reaktion, z. B. mit einem Alkin-Derivat als Dienophil. Das Primärprodukt der [4 + 2]-Cycloaddition verliert beim Erhitzen leicht CO unter Ausbildung eines neuen aromatischen Rings. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine sogenannte retro-cheletrope Reaktion, d. h. die Rückreaktion einer [4 + 2]-Cycloaddition, bei der beide gebrochene/geknüpfte Bindungen vom gleichen Atom einer der Komponenten ausgehen (hier: das C-Atom von Kohlenmonoxid).

Lit.: Patent WO2013/162381 A1, 2013; *Small*, **2014**, 10, 1914.



### Beispiel 11.10 – Einfache Mannich-Reaktion

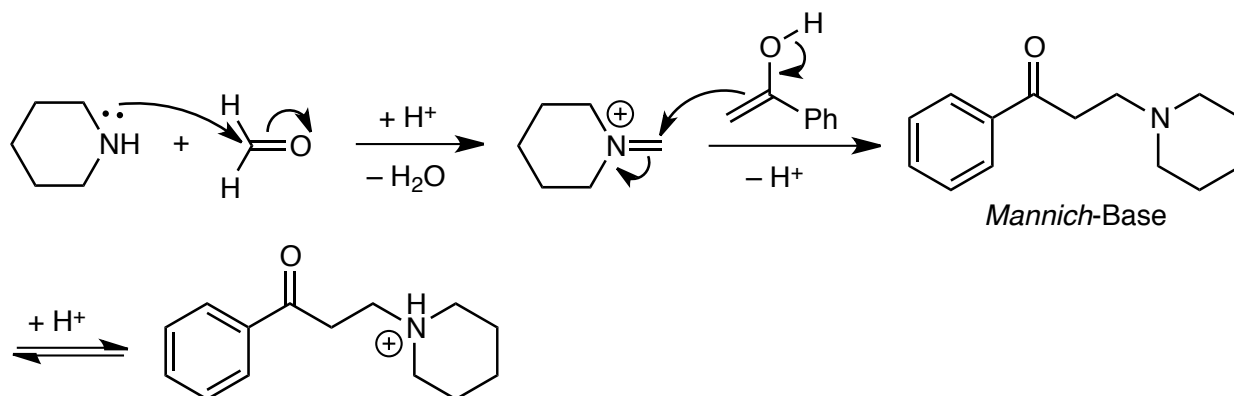
1-Phenylethan-1-on (Acetophenon), Piperidin-Hydrochlorid (Salz aus Piperidin und Salzsäure) und Paraformaldehyd werden in Ethanol unter Rückfluss erhitzt. Welches Produkt entsteht dabei? Formulieren Sie die Reaktion mechanistisch.



Paraformaldehyd (eine feste, polymere Form des Formaldehyds, die wir schon im Zusammenhang mit der Hydroxymethylierung von Aromaten (=  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ) kennengelernt haben) depolymerisiert unter den leicht sauren Reaktionsbedingungen (Piperidinium-Ionen  $\rightleftharpoons$

Piperidin +  $\text{H}^+$ ) zu molekularem  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ , der mit dem vorhandenen Piperidin ein Iminium-Ion bildet. Dieses reagiert als Elektrophil mit dem Enol von Acetophenon (= Nu, Donor-komponente) unter Bildung einer *Mannich-Base* ( $\beta$ -Aminocarbonylverbindung).

N. b. Da die Reaktionsbedingungen leicht sauer sind (Piperidinium-Ionen!), liegt so gut wie kein Enolat vor, und das Enol übernimmt die Rolle des Nukleophils.



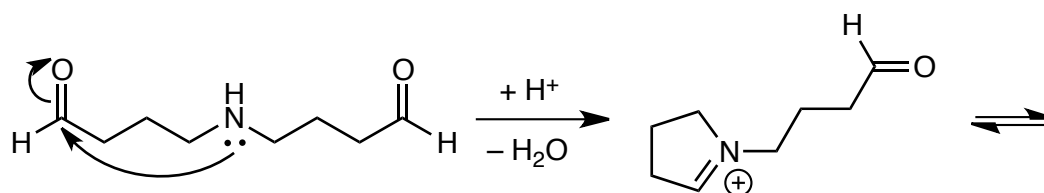
Da die Protonen bei der Reaktion nicht verbraucht werden (sie wirken katalytisch), fällt die *Mannich-Base* zunächst als Hydrochlorid an. Wird beim Aufarbeiten neutralisiert, kann sie auch in der neutralen Aminoform (eigentliche *Mannich-Base*) isoliert werden.

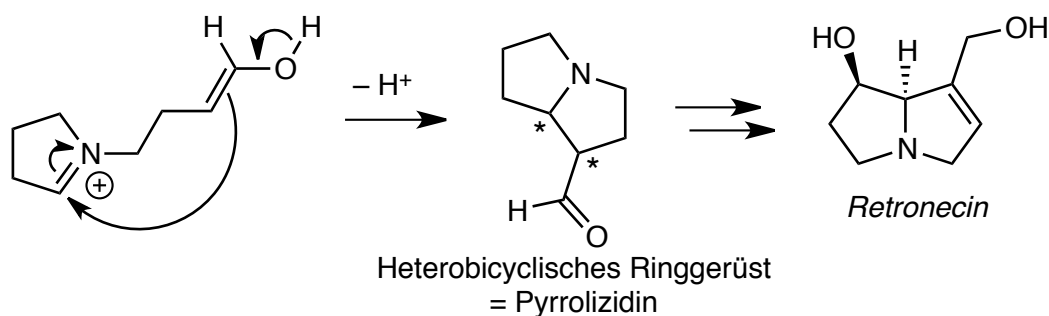
N. b. Die Bildung des Iminium-Ions ist oben nicht mehr im Detail gezeigt, da diese Reaktion Gegenstand eines früheren Kapitels ist.

### Beispiel 11.11 – Vollständig intramolekulare *Mannich-Reaktion*

Bei der folgenden *Mannich-Reaktion* verlaufen sowohl die Iminiumion-Bildung als auch die sich anschliessende Reaktion desselben mit dem Enol einer Aldehyd-Funktion intramolekular. Sie wurde für einen eleganten Aufbau des bicyclischen Pyrrolizidin-Gerüsts benutzt, und die erhaltene *Mannich-Base* wurde in weiteren, hier nicht besprochenen Stufen in den Alkaloid-Baustein *Retronecin* umgewandelt.

Retronecin stellt den Grundkörper der meisten Pyrrolizidinalkaloide dar, von dem sie durch zweifache Veresterung abgeleitet sind. Retronecin ist ein starkes Frassgift und wird von vielen Insekten aufgenommen, um sich gegen Frassfeinde zu schützen. Es ist auch für den Menschen toxisch.



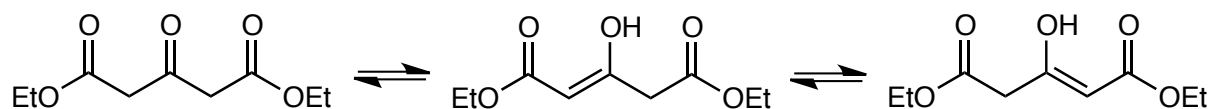


### Beispiel 11.12 – Tropinon-Synthese nach *Robinson* und *Schöpf*

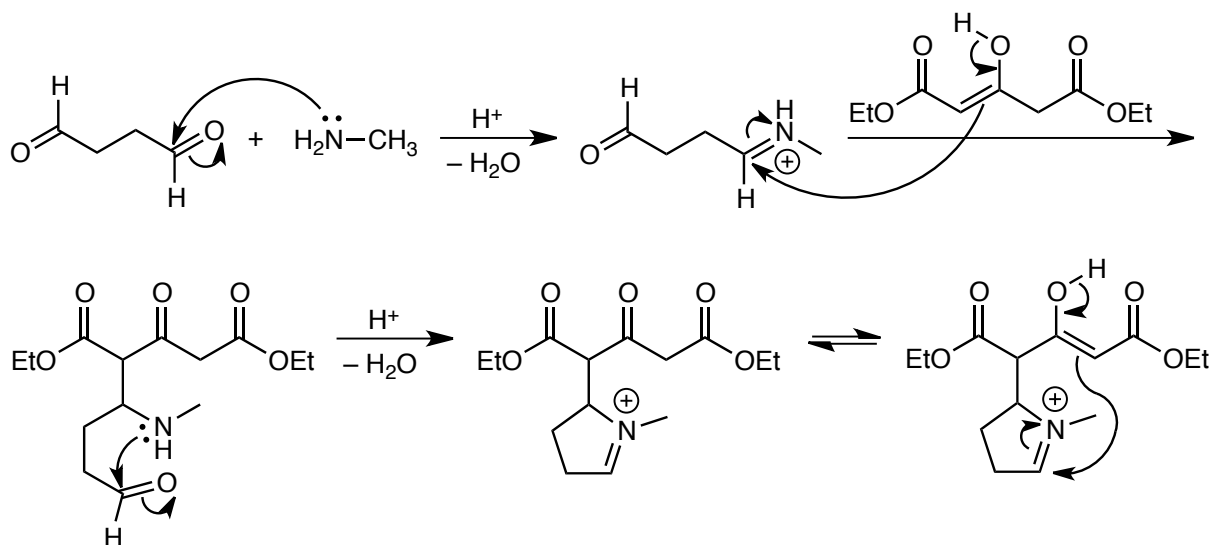
Tropinon mit seinem Tropan-Kern ist eine zentrale Struktureinheit von Alkaloiden wie Kokain oder Atropin.

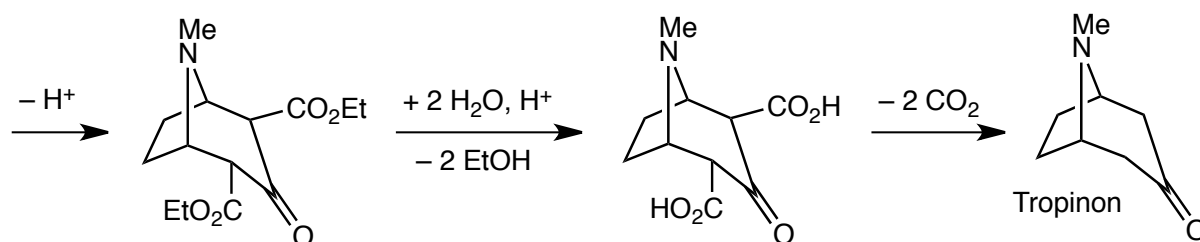
Die erste Totalsynthese erfolgte 1917 durch *Robinson* und wurde 1935 von *Schöpf* deutlich in Ihrer Ausbeute verbessert. Sie beruht auf zwei sequentiellen *Mannich*-Reaktionen (Tandem-*Mannich*-Reaktion), von denen die erste inter-, die zweite intramolekular verläuft. Die Eintopfreaktion wird in einer leicht sauren Pufferlösung durchgeführt.

Die Synthese geht von Butandial (trivial *Succindialdehyd*) aus (s. u.), der mit Methylamin ein Iminiumion als eigentlichen Akzeptor bildet. Als CH-acide Donor-Komponente wurde ursprünglich 3-Oxopentandisäure eingesetzt. Im Folgenden ist die Umsetzung mit 3-Oxopentandisäurediethylester beschrieben. Dieser liegt aufgrund seiner 1,3-Dicarbonylbeziehungen stark enolisiert vor:



Mechanistische Details:

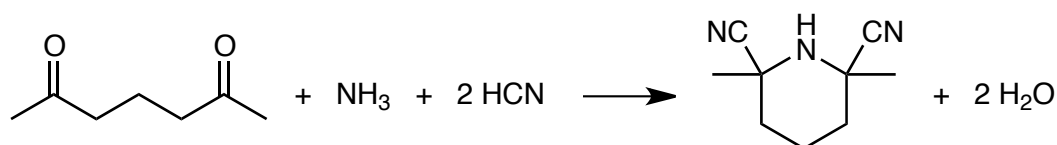




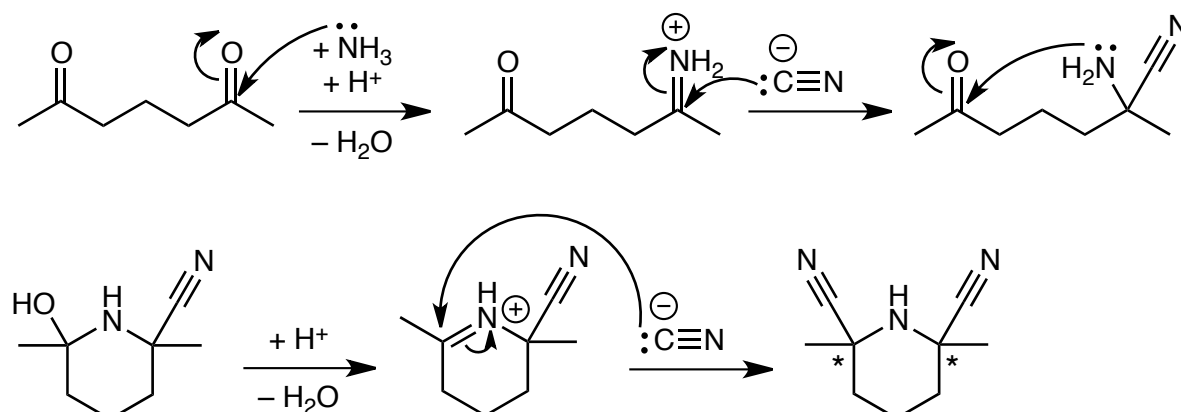
Die erste Ringbildung erfolgt bei der zweiten, intramolekularen Iminiumion-Bildung. Die zweite, zum Bicyclus Führende findet beim intramolekularen Angriff des Enols auf dieses Iminiumion statt. Dort endet die Reaktion zunächst, und der bicyclische Diester wird isoliert. In einer separaten Reaktion können die Estergruppen hydrolysiert werden, und da sich die beiden resultierenden Carboxygruppen in  $\beta$ -Position relativ zur Keto-Carbonylgruppe befinden, decarboxylieren sie leicht unter Bildung von Tropinon (thermisch induzierte *syn*- $\beta$ -Eliminierung).

### Beispiel 11.13 – Inter- und intramolekulare Tandem-*Strecker*-Reaktion

Bei der Umsetzung von Heptan-2,6-dion mit Ammoniak und Blausäure in leicht saurer Lösung wird durch doppelte *Strecker*-Reaktion ein Piperidinring aufgebaut.



Bei der ersten Iminiumion-Bildung fungiert Ammoniak als Nukleophil, bei der zweiten (intramolekular) das nach Cyanidaddition gebildete primäre Amin:

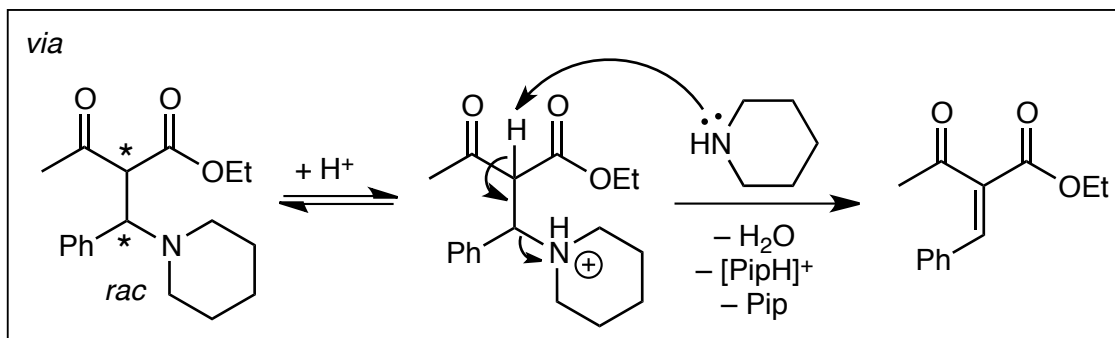
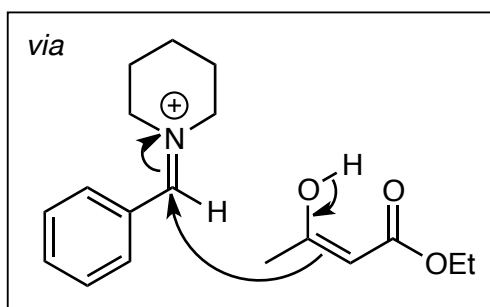
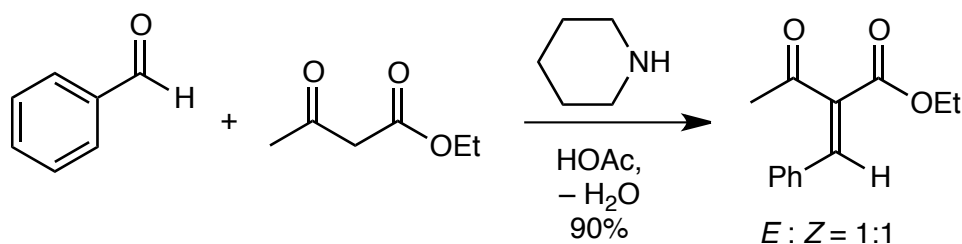




## Aldolartige Reaktionen, Claisen-Kondensation und Claisen-artige Acylierung von Ketonen

### Beispiel 11.14 – Knoevenagel-Kondensation

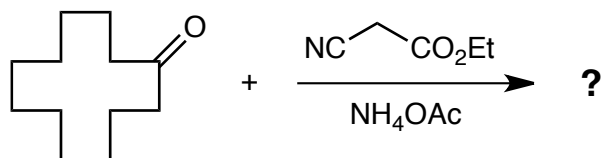
Auch bei folgendem Bsp. ist der Aldehyd (Benzaldehyd) nicht enolisierbar und somit auf die Rolle als Akzeptor festgelegt (unter den gegebenen Reaktionsbedingungen [leicht sauer und in Gegenwart eines 2° Amins] in Form eines Iminiumions). Andererseits ist Acetessigester im Puffersystem Piperidin/Essigsäure stark enolisiert und fungiert als Donor.



### Beispiel 11.15 – Knoevenagel-Kondensation

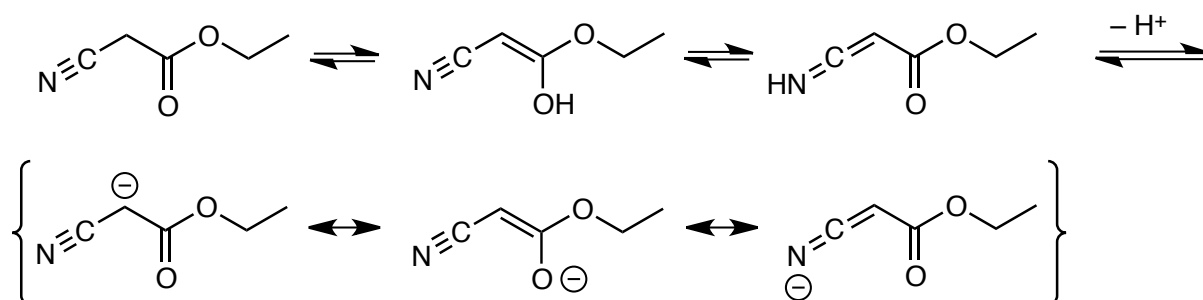
Lit.: Tietze-Eicher, K-51 a,b

Auch Cyanessigester mit doppelt aktivierter Methylengruppe kann die Rolle der Donor-Komponente übernehmen und Ammoniak die des Amins. Beliebte bei solchen Umsetzungen Ammoniumacetat als Reagenz: da es sich um das Salz einer schwachen Säure (AcOH) und einer schwachen Base (NH<sub>3</sub>) handelt, sind alle konjugierten Säure/Base-Komponenten (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, NH<sub>3</sub>, AcOH und AcO<sup>-</sup>) in nennenswerten Mengen in der Lösung vorhanden und können nach Bedarf am Reaktionsgeschehen teilnehmen.



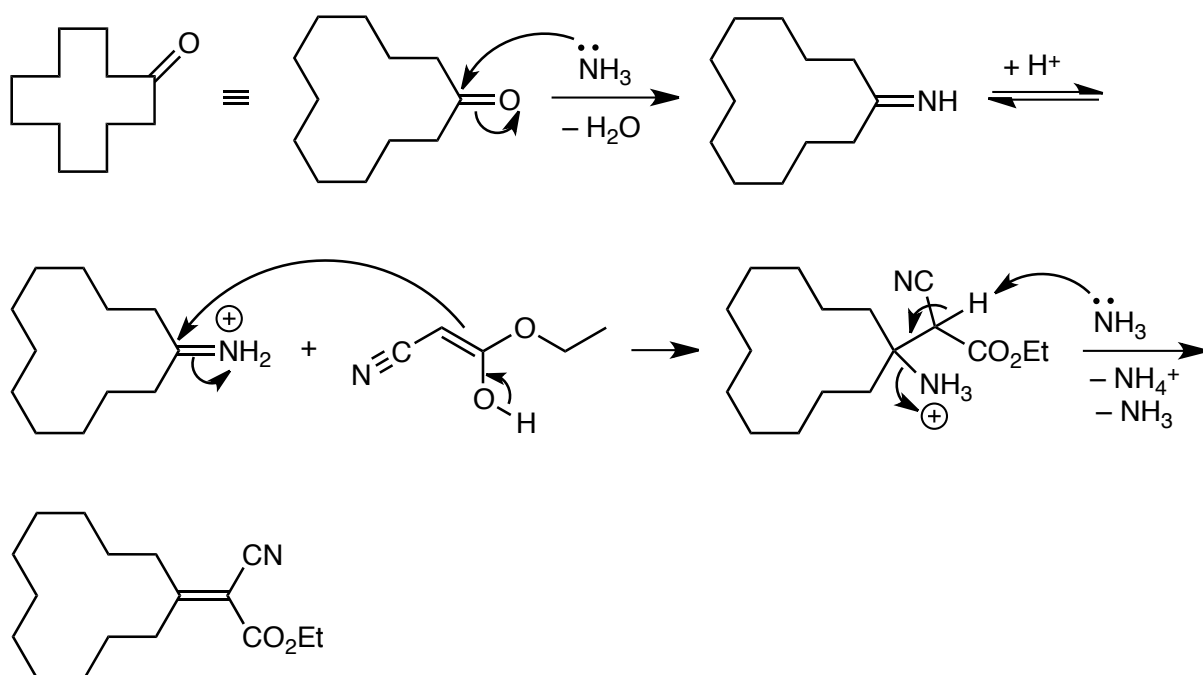
Es handelt sich hier um eine aldolartige Kondensation eines Ketons (reagiert via Iminium-Ion als Akzeptor) mit einer besonders reaktiven Methylenkomponente (Donor).

Die doppelte Aktivierung letzterer wird durch folgende Tautomere verdeutlicht (Methylen-Form, Ester-Enol-Form (konjugierte DB!) und Nitril-Azaenol-Form (konjugierte DB!):



Alle drei Formen haben das entsprechende Enolat als gemeinsame konjugierte Base.

*Knoevenagel*-Kondensation:



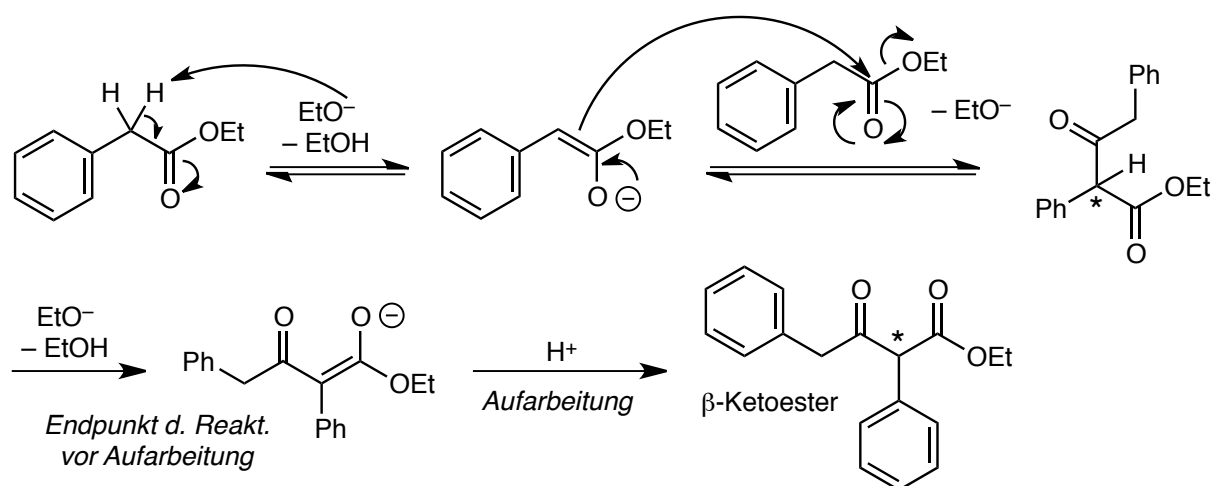
### Beispiel 11.16 – Claisen-Kondensation

Im Folgenden wird die Kondensation von Phenyllessigsäureethylester mit sich selbst formuliert. Generell sind bei *Claisen*-Kondensationen alle Schritte Gleichgewichtsreaktionen bis auf die Deprotonierung des neu gebildeten  $\beta$ -Ketoesters, der bei Weitem die sauerste Kom-

ponente in der Reaktionslösung darstellt und dementsprechend irreversibel deprotoniert wird (Verschiebung des Gesamtgleichgewichts!), was auch die Zugabe eines vollen Äquivalents Base (meist Alkoholat) erforderlich macht.

N. b. Falls bei der *Claisen*-Reaktion ein 4° Verknüpfungszentrum entsteht, so kann der  $\beta$ -Ketoester naturgemäss nicht durch Deprotonierung den davorliegenden Gleichgewichten entzogen werden. Entsprechende Produkte können wegen der ungünstigen Gleichgewichtslage i. d. R. nicht auf diesem Weg hergestellt werden.

Damit es bei der *Claisen*-Kondensation nicht zu basischen Umesterungen kommt, müssen der (meist) als LM verwendete Alkohol, das als Base eingesetzte Alkoholat und der Alkoholrest des Reaktanden (Ester) einander entsprechen. Bei der Aufarbeitung wird das Enolat des  $\beta$ -Ketoesters schnell und milde protoniert, so dass es nicht zur *Retro-Claisen*-Reaktion oder zu einer sauren Verseifung des Esters kommt.

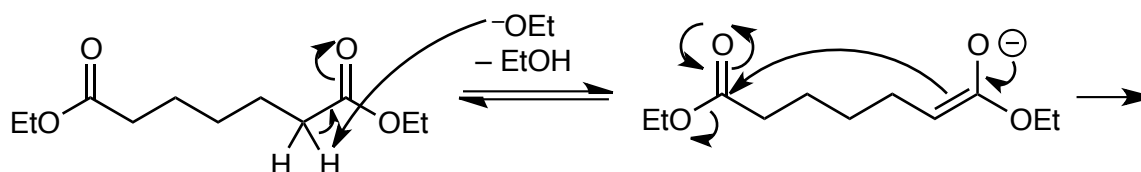


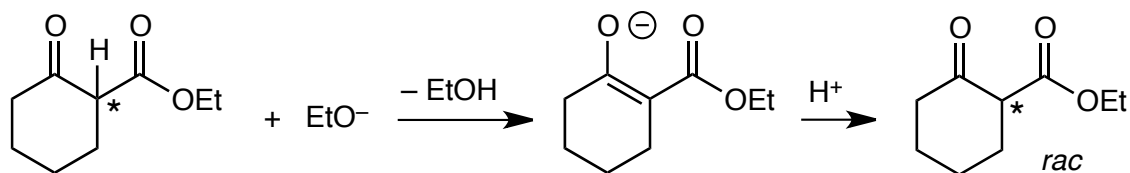
N. b. Das neu erzeugte stereogene Zentrum im Endprodukt entsteht racemisch. Wegen der starken Enolisierung der 1,3-Dicarbonylverbindung ist die Konfiguration an einem solchen Zentrum unter gewöhnlichen Bedingungen nicht stabil.

### Beispiel 11.17 – Dieckmann-Kondensation und nachfolgende Alkylierung

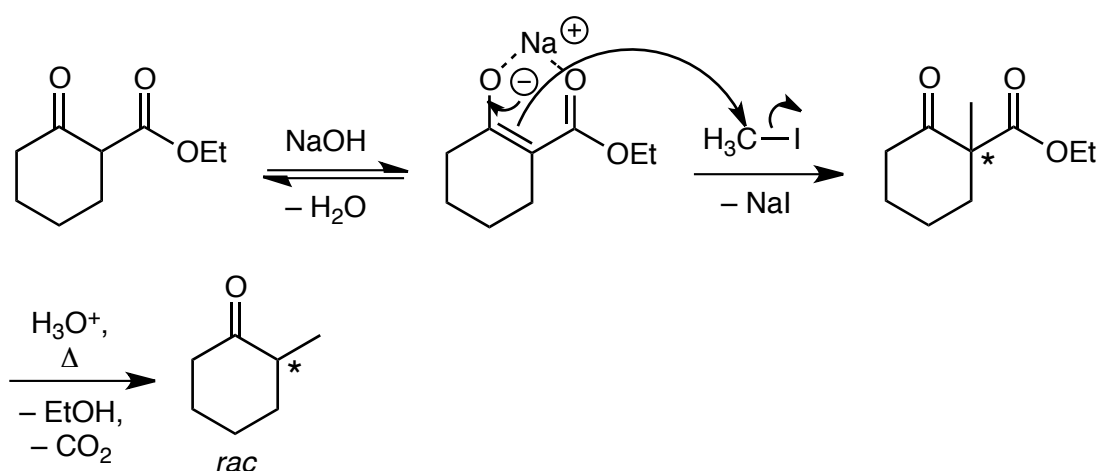
Bei der *Dieckmann*-Kondensation handelt es sich um die intramolekulare Variante der *Claisen*-Kondensation, d. h. ein Diester kondensiert zu einem cyclischen  $\beta$ -Ketoester.

Technische Synthese von 2-Methylcyclohexanon aus Heptandisäurediethylester (trivial *Pimelinsäurediethylester*; gr. ‚pimele‘ = [weiches] Fett):





Der doppelt aktivierte  $\beta$ -Ketoester kann anschliessend analog zu Acetessigester unter Zuhilfenahme einer relativ schwachen Base alkyliert, und das Produkt den gleichen Spaltungen wie bei der Acetessigestersynthese unterworfen werden. Die „Ketonspaltung“ durch saure Esterhydrolyse und Decarboxylierung der zunächst gebildeten  $\beta$ -Ketosäure liefert 2-Methylcyclohexanon als Endprodukt dieser Sequenz.



Das Produkt der *Dieckmann*-Kondensation kann auch direkt der „Ketonspaltung“ unterworfen werden, was zu einem [nicht weiter modifizierten] cyclischen Keton [hier: Cyclohexanon] führt.

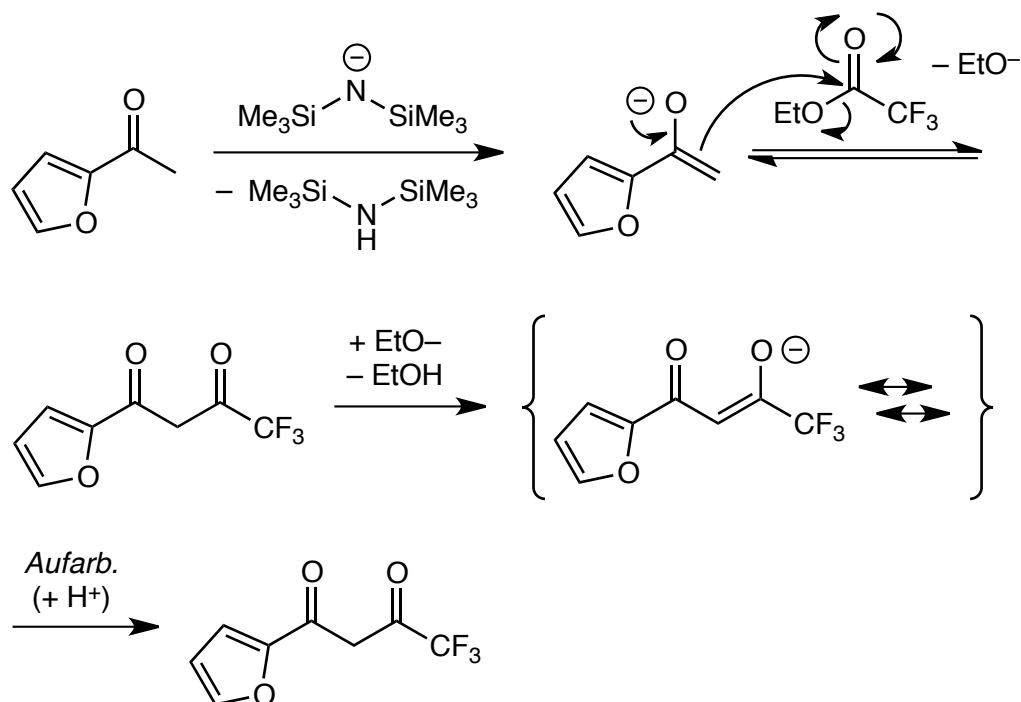
### Beispiel 11.18 – Selektive *Dieckmann*-Kondensation

Bei unsymmetrischen Diestern gibt es im Prinzip zwei Möglichkeiten der *Dieckmann*-Kondensation (Bildung konstitutionsisomerer Produkte).

In folgendem Beispiel wird eine der beiden Möglichkeiten *de facto* nicht realisiert, da sie zu einer nicht enolisierbaren 1,3-Dicarbonylverbindung führt („nicht enolisierbar“ bezieht sich hier auf die Position zwischen den beiden Carbonylgruppen), d. h. sie kann nicht in Form des entsprechenden Enolats den Reaktionsgleichgewichten entzogen werden. Es bildet sich somit selektiv der alternative  $\beta$ -Ketoester, der leicht ins doppelt stabilisierte Enolat überführt und somit den Gleichgewichten entzogen wird (Zugabe von  $\geq 1$  Äq. der Base  $\text{EtO}^-$  notwendig).



BuLi (Ausbeute: 54%; *Synthesis* **1997**, 1321) oder mit Natriumethanolat in Diethylether (*J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2948) durchgeführt.

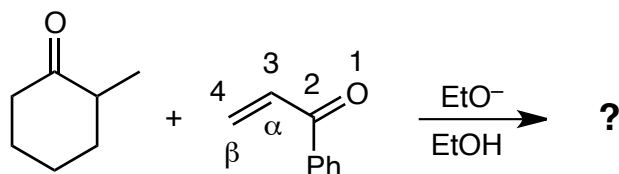


Die starke Base LiHMDS überführt das Keton praktisch quantitativ ins Enolat, das den recht elektrophilen Ester nukleophil angreift und in einer Addition-Eliminierungsreaktion zunächst ein 1,3-Diekton liefert. Dieses ist aufgrund der Substituenten besonders acide ( $\text{p}K_{\text{a}} \approx 7$ ) und wird durch die im Addition-Eliminierungsschritt freigesetzte Base  $\text{EtO}^-$  ( $\text{p}K_{\text{a}} = 16$ ) praktisch vollständig deprotoniert, d. h. den Reaktionsgleichgewichten entzogen. Protonierung im Zuge der Aufarbeitung liefert schliesslich das Endprodukt 4,4,4-Trifluor-1-(furan-2-yl)butan-1,3-dion.

## Michael-Reaktion und Robinson-Anellierung

### Beispiel 11.20 – Michael-Addition

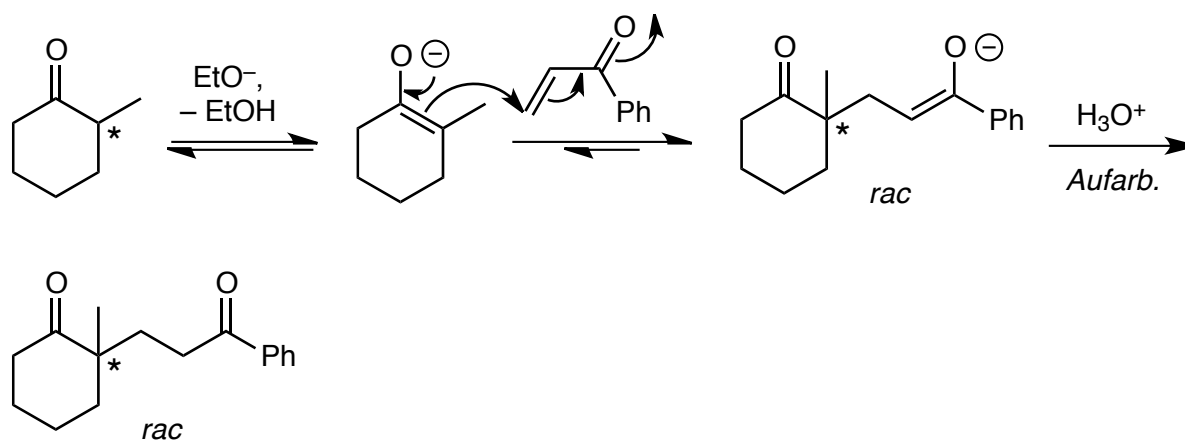
Welches Produkt entsteht bei folgender Reaktion? Formulieren Sie sie mechanistisch.



Unter den basischen Reaktionsbedingungen kann ein Keton (teilweise) ins Enolat überführt werden. Die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung kommt dafür nicht in Frage, da sie keine aciden H-Atome trägt (man kann gleichbedeutend auch sagen, dass sie nicht enolisierbar ist).

Es entsteht also das Enolat von Methylcyclohexanon, und zwar überwiegend das thermodynamisch stabilere mit der höher substituierten DB, da unter Gleichgewichtsbedingungen gearbeitet wird (protisches LM; die Base ist verhältnismässig schwach gegenüber dem Enolat:  $pK_a^{\text{EtOH}} = 16$  vs.  $pK_a^{\text{Keton}} = 19\text{-}20$ ; bei fehlender  $T$ -Angabe geht man i. d. R. davon aus, dass bei Raumtemperatur gearbeitet wird). Das Enolat übernimmt wie üblich die Rolle der Donor-Komponente.

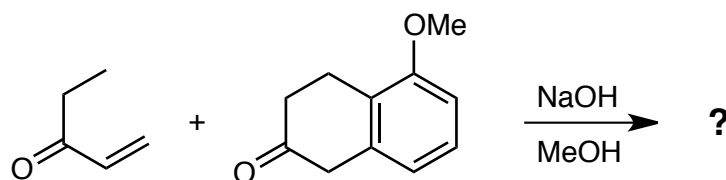
Als Akzeptor-Komponente bleibt die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung, und da der Donor (Enolat) weich ist, reagiert bevorzugt die zur  $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe vinyloge Position, d. h. die  $\beta$ -Position des Enons. Es findet eine 1,4-Addition des C-Nukleophils (Enolat) statt, die auch als *Michael*-Reaktion bezeichnet wird. Das resultierende 1,5-di-C=O-Muster ist typisch für das Produkt einer *Michael*-Reaktion.



Unabhängig davon, ob das chirale Ausgangsmaterial (2-Methylcyclohexanon) enantiomerenrein war oder nicht, fällt das Produkt racemisch an, da ein achirales Zwischenprodukt (Enolat) durchlaufen wird. Während die Konfiguration ( $R$  oder  $S$ ) des stereogenen Zentrums des Ausgangsmaterials labil gegenüber Säuren ( $\rightleftharpoons$  Enolisierung) und Basen ( $\rightleftharpoons$  Enolatbildung) ist, ist das stereogene Zentrum des Produkts im vorliegenden Fall ein quartäres C-Atom und damit stabil (keine Enolisierung oder Enolat-Bildung möglich).

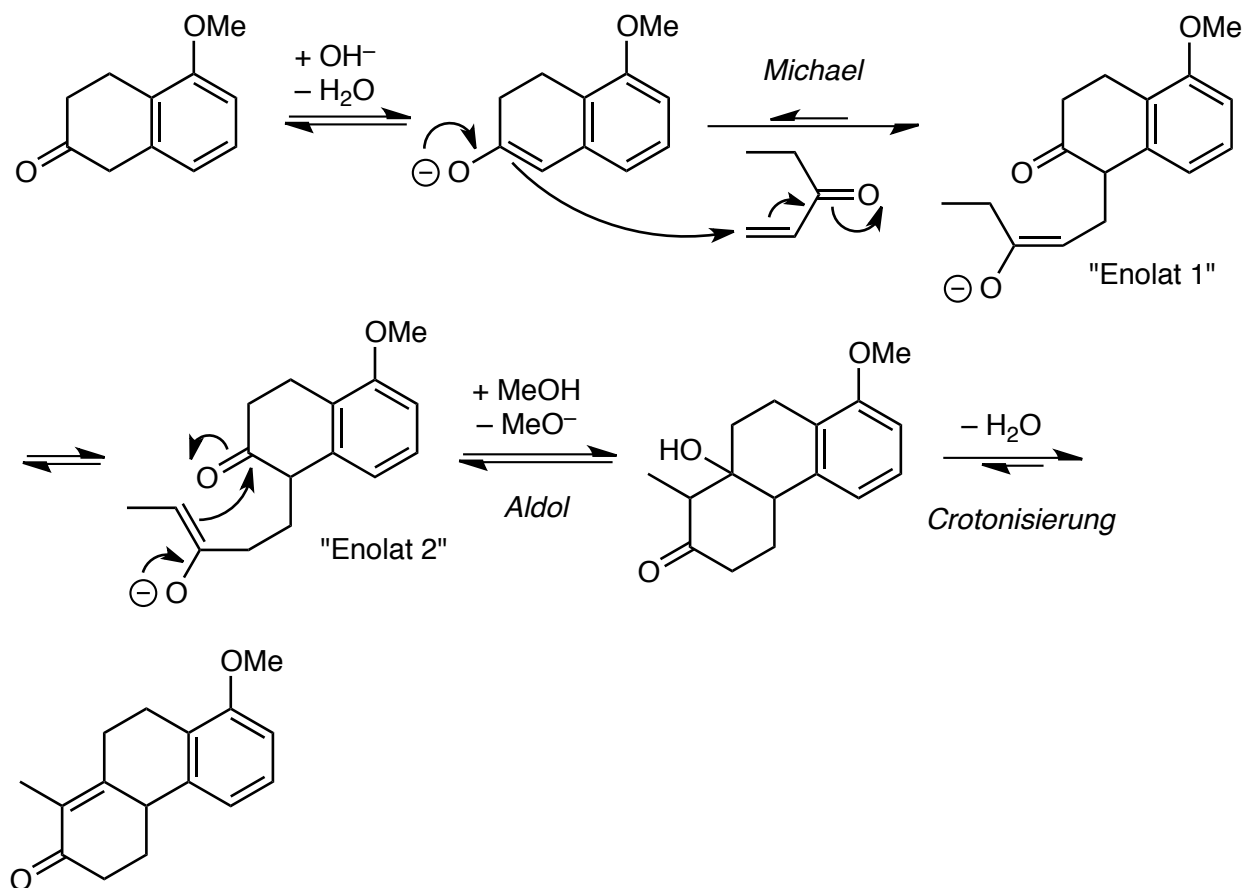
### Beispiel 11.21 – Robinson-Anellierung

Welches Produkt entsteht bei folgender Umsetzung?



Auch hier erkennt man sofort den *Michael*-Akzeptor ( $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung), und es gibt in beiden Molekülen insgesamt drei durch eine benachbarte Carbonylgruppe acidifizierte Methylengruppen ( $\text{CH}_2$ -„Donor-Positionen“). Das könnte im Prinzip zu Pro-

duktgemischen führen, aber *eine* CH<sub>2</sub>-Gruppe ist besonders acide, nämlich diejenige zwischen Carbonylgruppe und Benzolring: in der entsprechenden konjugierten Base (= Enolat-Ion) ist die negative Ladung nicht nur über die üblichen drei Atome, sondern auch über den Benzolring delokalisiert. Mit der verhältnismässig schwachen Base OH<sup>-</sup> wird somit selektiv diese Position deprotoniert, und das auch nicht vollständig (in dem Mass wie das Enolat in produktiven Folgereaktionen verschwindet, wird neues nachgebildet).



Das Enolat addiert an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung als *Michael*-Akzeptor, was zu einem Enolat als Primär-Addukt führt („Enolat 1“). Da dieses an der  $\alpha'$ -Position ebenfalls acide H-Atome trägt, steht es über die Keto-Form im Gleichgewicht mit der alternativen Enolat-Form, dem „Enolat 2“. In diesem ist das nukleophile C-Atom nun ideal positioniert, um eine intramolekulare Aldolreaktion bzw. -kondensation mit der Ketofunktion am Sechsring einzugehen. Dabei kommt es zu einem weiteren Ringschluss („Anellierung“), und die Gesamtsequenz stellt eine *Robinson*-Anellierung dar. Die Eliminierung im Crotonisierungsschritt erfolgt in der Weise, dass die neu gebildete DB in Konjugation zur C=O-Gruppe treten kann (der Resonanzeffekt ist mit einem höheren Energiegewinn verbunden als der alternativ mögliche höhere Substitutionsgrad der DB).

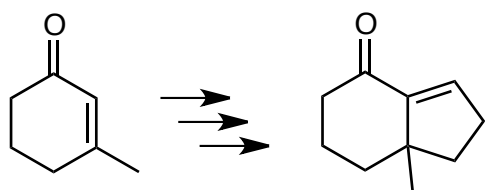
Als *conditio sine qua non* für eine *Robinson*-Anellierung muss also der *Michael*-Akzeptor auf der „anderen“ Seite der Carbonylgruppe enolisierbar sein. Bei der Tandem-Reaktion werden die Enden einer solchen C<sub>4</sub>-Einheit sequentiell mit einem enolisierbaren Keton verknüpft: 1. *Michael*-Addition der  $\alpha$ -Position des Donor-Ketons an die  $\beta$ -Position des Enons; 2. Aldo-



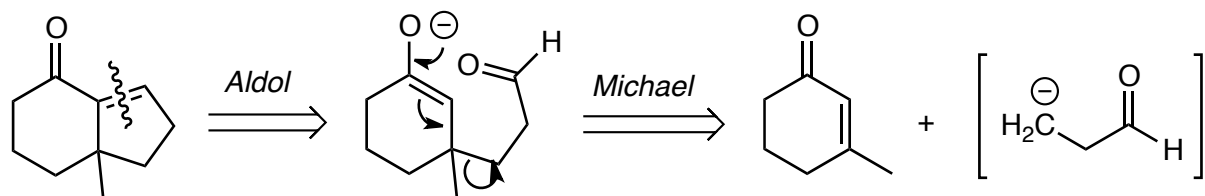
laddition bzw. -kondensation zwischen der  $\alpha'$ -Position des ursprünglichen *Michael*-Akzeptors und dem Carbonyl-C der anderen Keton-Komponente. Dieses „4 + 2“-Schema führt immer zum Aufbau von Sechsringen (i. d. R. Cyclohex-2-en-1-on-Einheiten).

N. b. Es handelt sich hier aber im Gegensatz zur *Diels-Alder*-Addition nicht um eine konzertierte Reaktion, sondern eine sog. Tandem-Reaktion, d. h. eine zweistufige Sequenz, die abläuft, ohne dass zwischendurch ins Reaktionsgeschehen eingegriffen werden müsste.

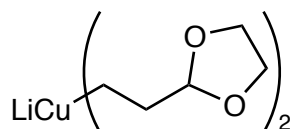
### Beispiel 11.22 – *Michael*-Aldol-Sequenz



Auch die folgende Umsetzung stellt eine Sequenz aus *Michael*-Reaktion und Aldolkondensation dar. Weil es sich im ersten Schritt jedoch nicht um die Addition eines Enolats (als Donor) an den *Michael*-Akzeptor handelt, spricht man nicht von einer *Robinson*-Anellierung. Ausserdem läuft diese Sequenz nicht ohne Eingreifen ins Geschehen von vorne bis hinten durch: nach der *Michael*-Addition wird das Acetal (s. u.) isoliert und in einem separaten Ansatz hydrolysiert. Auch die abschliessende Aldolkondensation wird separat angesetzt.

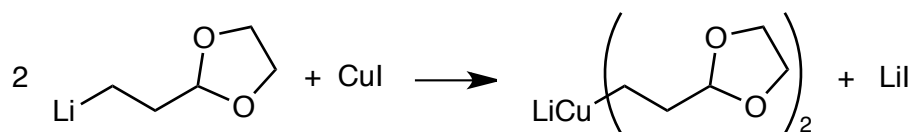


Die retrosynthetische Zerlegung des Zielmoleküls zeigt, wie man es über eine Aldolkondensation und eine *Michael*-Addition auf das Ausgangsmaterial 3-Methylcyclohex-2-enon zurückführen kann. Die zweite Komponente ist etwas „problematischer“ mit einer negativen Ladung in  $\beta$ -Stellung relativ zur Carbonylgruppe ( $\neq$  Enolat!) sowie der Inkompatibilität eines carbanionischen Zentrums mit einer [freien] Aldehydgruppe im gleichen Molekül. Dieses Reaktivitätsmuster findet man aber in folgendem Cuprat wieder, das bei der *Michael*-Reaktion eingesetzt wird:

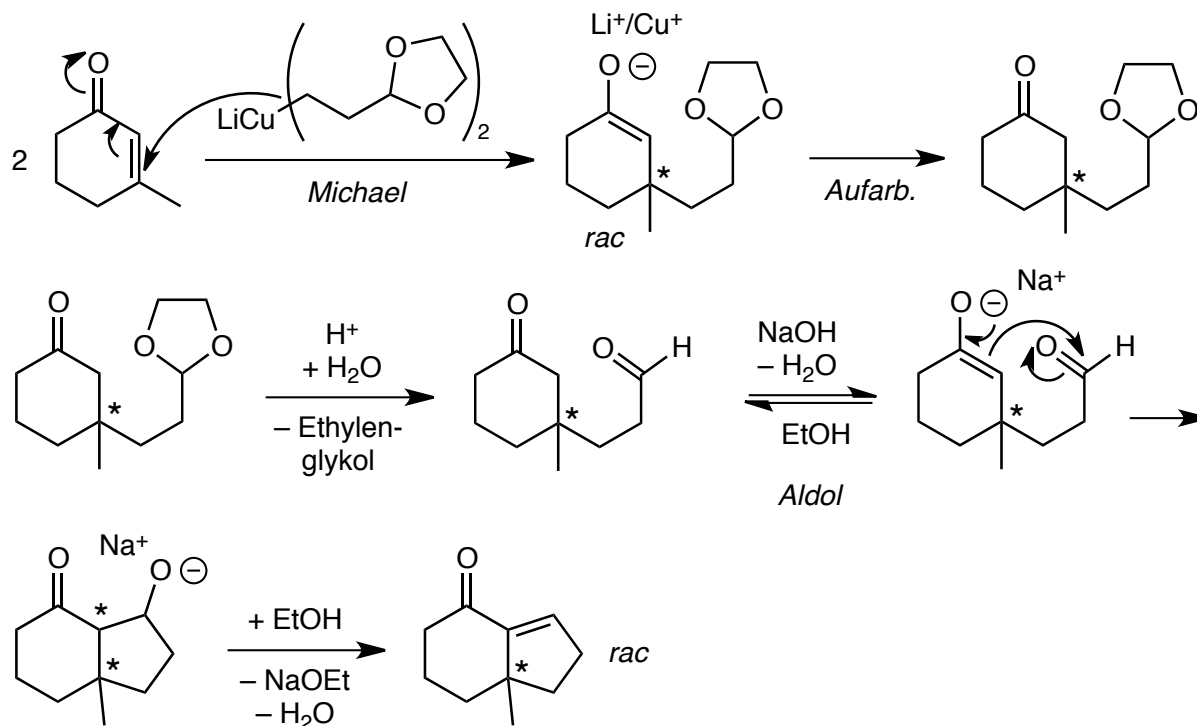


Der carbanionische Rest eines Cuprats ist im Gegensatz zu einer *Grignard*-Verbindung oder einer einfachen Organolithiumverbindung weich (HSAB-Prinzip) und garantiert so, dass mit dem *Michael*-Akzeptor ausschliesslich 1,4-Addition stattfindet. Die Aldehyd-Funktion ist hier als Acetal geschützt, und diese Schutzgruppe ist im Basischen stabil. Zur Herstellung der sog.

Gilman-Cuprate sei hier nur gesagt, dass man sie aus der entsprechenden lithiumorganischen Verbindung durch Zugabe eines Cu(I)-Salzes erhalten kann:



Damit ergibt sich folgendes Syntheschema:

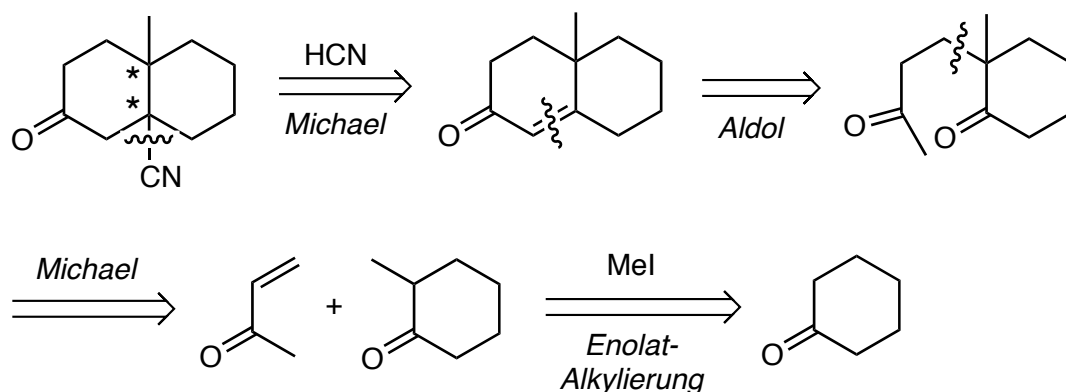


Bei der intramolekularen, ringbildenden Aldolkondensation gibt es im Prinzip drei Möglichkeiten der Enolatbildung (Deprotonierung der  $\alpha$ -Position des Ketons, der  $\alpha'$ -Position des Ketons oder der  $\alpha$ -Position des Aldehyds) und demzufolge drei verschiedene mögliche Anellierungen. Von diesen führt die gezeigte klar zum ungespanntesten Molekülgerüst (Sechs- und Fünfring über eine gemeinsame Bindung anelliert), und alle Gleichgewichte werden in diese Richtung verschoben.

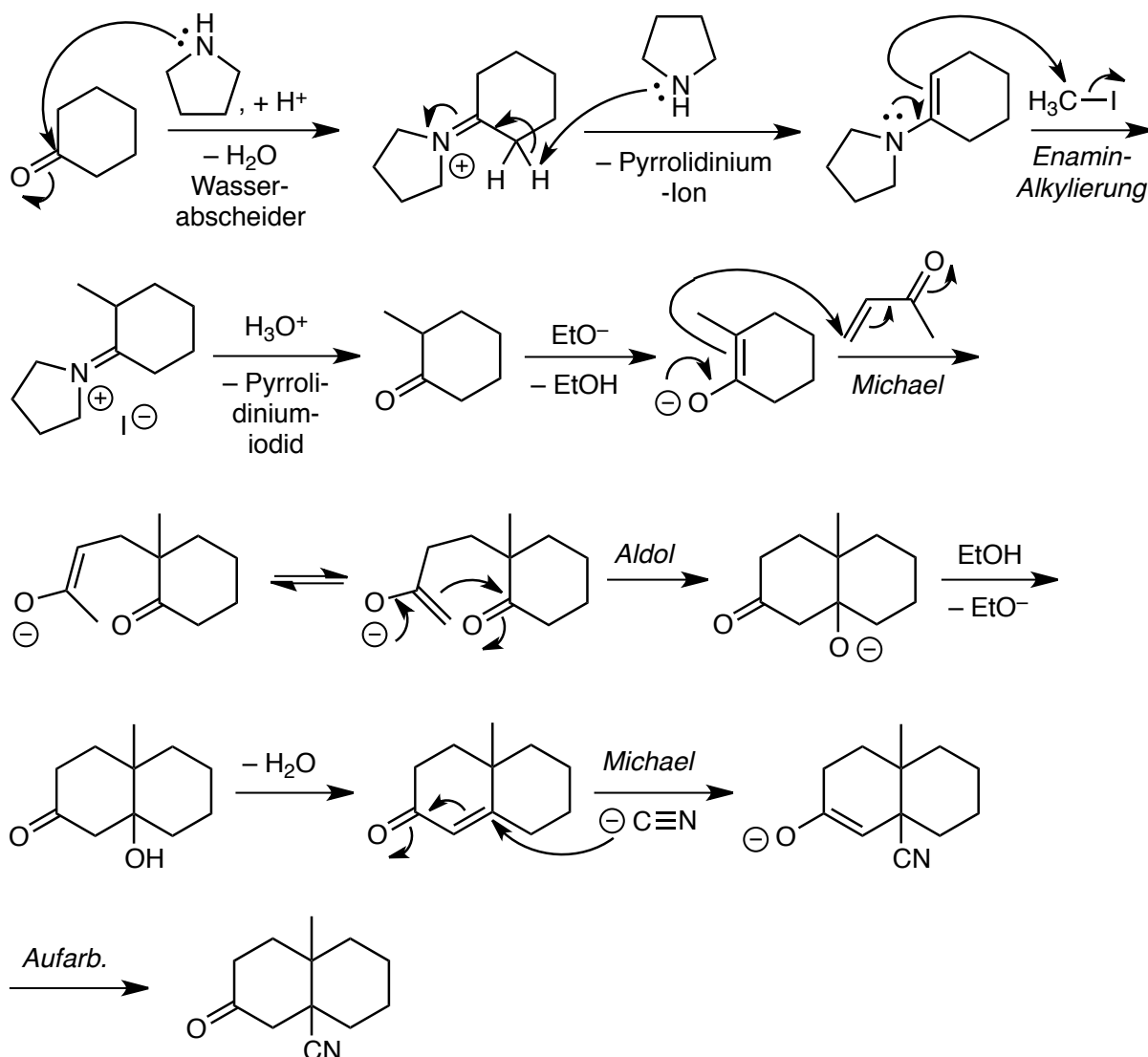
### Beispiel 11.23 – Robinson-Anellierung und nachfolgende Michael-Addition an das Anellierungsprodukt

Cyanid ist ein gutes, weiches C-Nukleophil und deshalb ein guter Donor in Michael-Reaktionen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen. Folgendes Zielmolekül kann man deshalb retrosynthetisch auf eine Michael-Addition von Blausäure an ein Cyclohexenon-Derivat zurückführen. Cyclohex-2-en-1-one selbst können oft durch eine Robinson-Anellierung hergestellt werden (s. o.).

N. b. Das Zielmolekül enthält zwei stereogene Zentren, aber wir vernachlässigen im Folgenden die Stereochemie.



Nach obigem Schema kann man das Zielmolekül also auf die einfachen, kommerziell erhältlichen und billigen Verbindungen Cyclohexanon, Methylvinylketon, Methyljodid und Blausäure (bzw. Kaliumcyanid) zurückführen.



*Zur Synthese:*

Da die direkte Alkylierung eines Enolats häufig zu Mehrfachalkylierungen führt, beschreitet man hier am besten die Enamin-Route, die eine saubere Monoalkylierung ermöglicht. Dazu setzt man das Keton mit einem 2° Amin um, das über das entspr. Iminium-Ion das Enamin liefert.

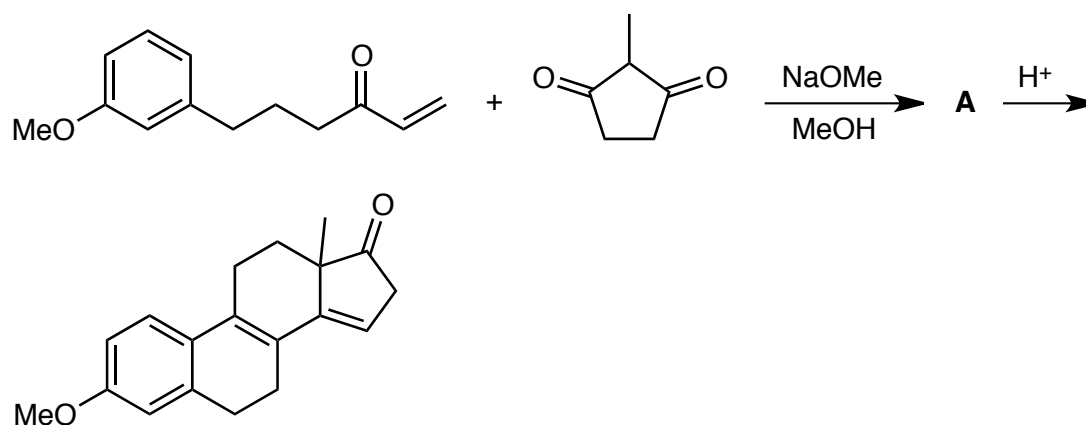
Hydrolyse des bei der Alkylierung gebildeten Iminiumions (nicht mehr nukleophil, und deshalb keine Mehrfachalkylierung!) liefert 2-Methylcyclohexanon. Unter thermodynamischer Kontrolle (protisches LM, verhältnismässig schwache Base, Raumtemperatur) wird das thermodynamisch stabilere, d. h. an der [partiellen] DB höher substituierte Enolat selektiv gebildet.

Dieses addiert nach *Michael* an Methylvinylketon, wobei ein Enolat entsteht, das über die Keto-Form mit einem tautomeren Enolat im Gleichgewicht steht. Letzteres kann mit der räumlich benachbarten Carbonylgruppe am Sechsring eine intramolekulare Aldolkondensation unter Anellierung eines weiteren Sechsrings ( $\rightarrow$  ungespanntes Molekülgerüst!) eingehen. Diese *Michael*-Aldol-Tandemreaktion stellt insgesamt eine *Robinson*-Anellierung dar.

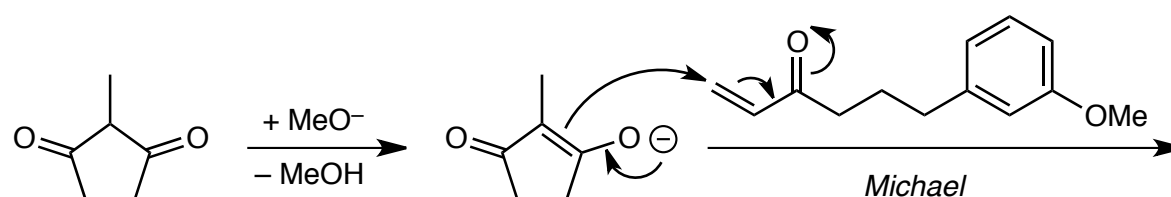
Als  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung stellt das Produkt der *Robinson*-Anellierung natürlich wieder einen *Michael*-Akzeptor dar. Dieses Potential wurde bei der vorliegenden Synthese durch Addition des Donors Cyanid genutzt.

**Beispiel 11.24 – Synthese eines Steroid-Gerüsts**

Ergänzen Sie folgendes Reaktionsschema und formulieren Sie den Reaktionsverlauf im Detail:



N. b. Gleichgewichte sind im folgenden Schema nicht explizit als solche formuliert.

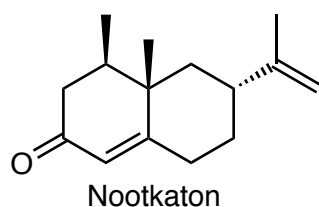




Anschliessend wird aufgearbeitet, und in einem neuen Ansatz wird das Molekül einfach mit Säure behandelt. In den Protonierungs-/Deprotonierungsgleichgewichten liegt u. A. eine geringe Menge einer Spezies vor, bei der die Carbonylgruppe am Sechsring protoniert ist. Diese sehr elektrophile Gruppe befindet sich nun räumlich ideal positioniert, um den elektronenreichen Aromaten intramolekular anzugreifen, und zwar bevorzugt in *para*-Position bzgl. der aktivierenden und dirigierenden  $\pi$ -Donor-Gruppe (OMe). Bei dieser elektrophilen Substitution am Aromaten ( $S_EAr$ ) wird ein weiterer ungespannter Sechsring gebildet, und das tetracyclische Gerüst des Zielmoleküls ist nun aufgebaut. Das Produkt dieser Alkylierung vom *Friedel-Crafts*-Typ ist ein Alkohol, dessen OH-Gruppe sich in einer 3° benzyllischen Position zwischen dem Aromaten und der isolierten DB befindet. Diese Anordnung ist ideal für eine sauer katalysierte E1-Eliminierung (sehr gut stabilisiertes Carbeniumion; die Reaktionsbedingungen sind ohnehin sauer!). Das Elektrofug (Proton) wird in dieser speziellen Konstellation nicht von der Nachbarposition abgespalten, was insgesamt zu einem kreuzkonjugierten (s. OC I)  $\pi$ -System führen würde, sondern in der Weise, dass ein linear konjugiertes, besser resonanzstabilisiertes Buta-1,3-dien-System neben dem Aromate entsteht.

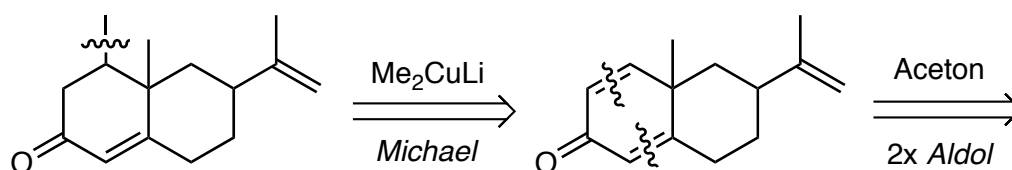
N. b. 1. Bei der  $S_EAr$  würde ein Angriff auf die ebenfalls elektronisch aktivierte *ortho*-Position auch zu einer Sechsring-Anellierung führen. Dieser Angriff in Nachbarstellung zur MeO-Gruppe ist aber sterisch weniger günstig als der bevorzugte Angriff in *para*-Stellung. 2. Die Stereochemie haben wir bei dieser Aufgabe vernachlässigt. Das Endprodukt enthält 1 stereogenes Zentrum.

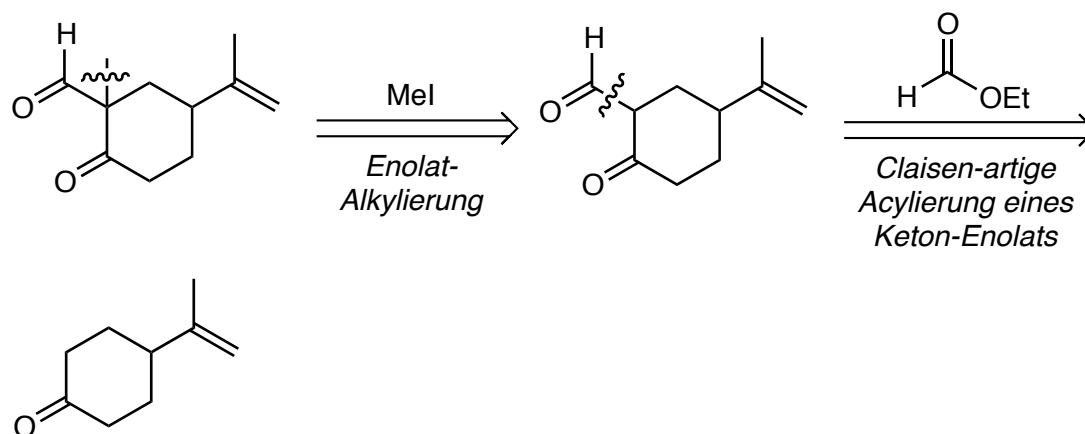
### Beispiel 11.25 – Synthese von Nootkaton



Das Sesquiterpen Nootkaton ist ein Hauptaromastoff von Grapefruit und anderen Citrusfrüchten. Seine Isolierung als Naturstoff ist teuer, was seine Synthese umso interessanter macht. Wir betrachten im Folgenden eine einfache, nicht stereoselektive Synthese (s. auch DOI 10.1021/jf60220a054 und DOI 10.1039/B201500P sowie doi 10.1016/j.ymben.2014.04.001 (biotechnologische Herstellung)).

*Retrosynthetische Analyse:*





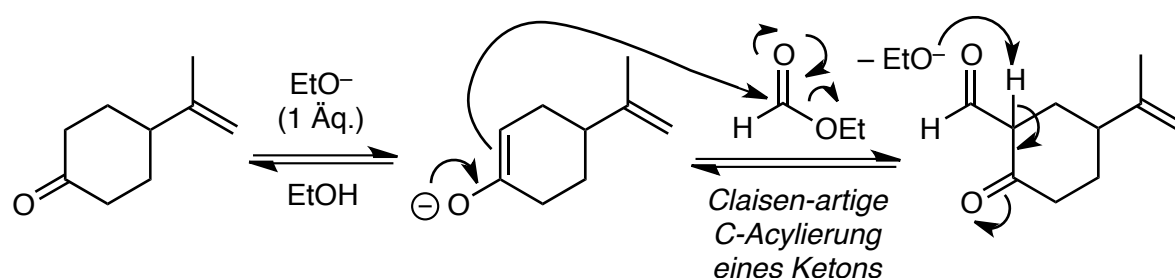
### Synthese:

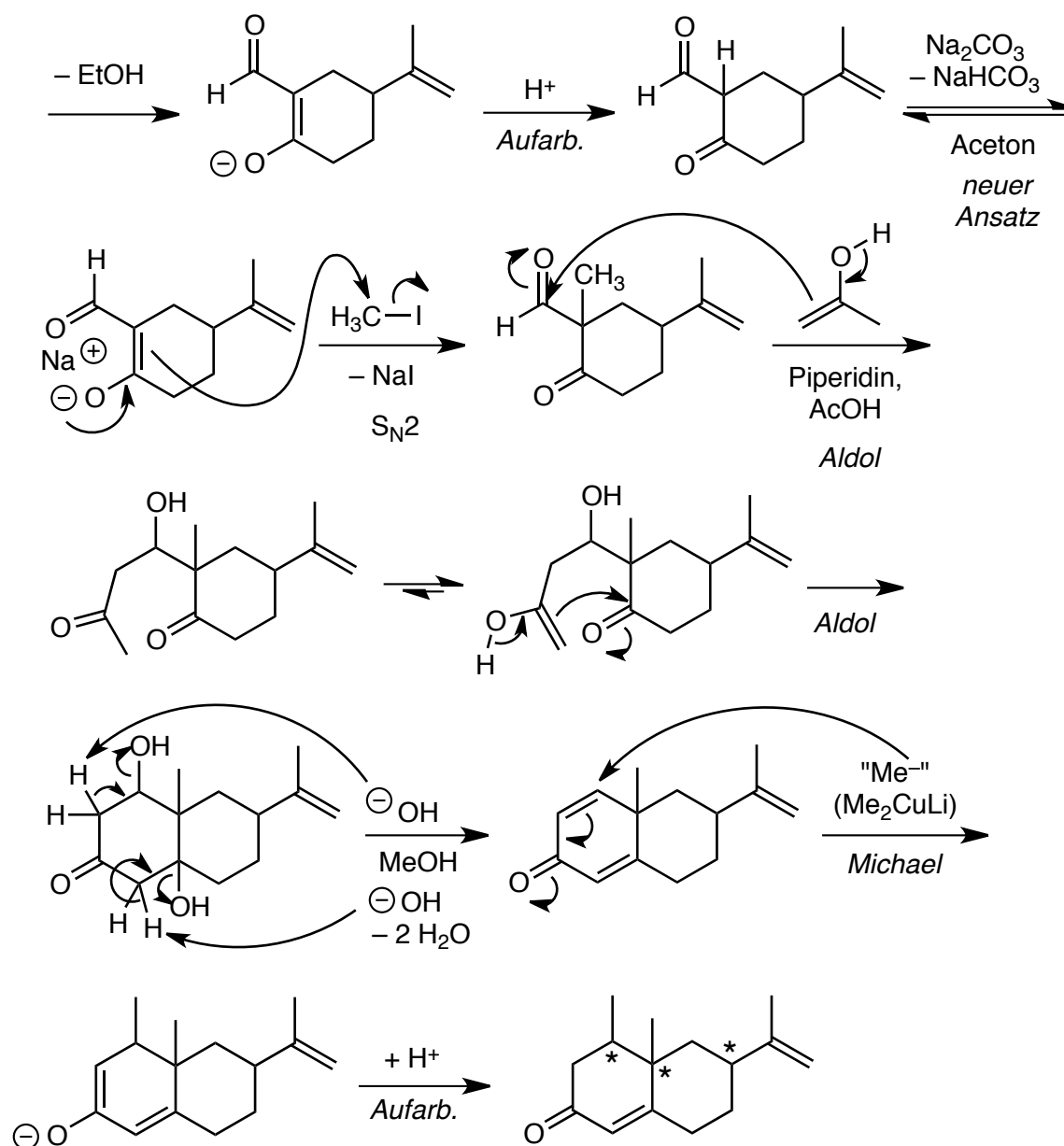
Die Synthese beginnt mit der Überführung des eingesetzten 4-(Prop-1-en-2-yl)cyclohexanons ins Enolat (1 Äq. Base notwendig, um das Gleichgewicht der *Claisen*-artigen Folgereaktion auf die Produktseite zu verschieben). Dieses (bei einer echten *Claisen*-Kondensation wäre es ein Ester-Enolat) wird als Donor mit Ameisensäureethylester umgesetzt, wobei ein  $\beta$ -Oxoester entsteht, der wegen des vollen Äquivalents an ursprünglich zugesetzter Base vollständig ins Enolat überführt wird (hohe Acidität von 1,3-Dicarbonylverbindungen!).

N. b. *Claisen*-Kondensationen oder *Claisen*-artige Reaktionen mit Ameisensäureestern (nicht enolisierbar  $\rightarrow$  immer Akzeptor-Komponente in solchen Reaktionen!) sind eine gute Methode, um Formylgruppen (=  $-\text{CHO} \rightarrow$  Aldehyde!) benachbart zu einer Keto-Carbonylgruppe einzuführen.

Die so erhaltene 1,3-Dicarbonylverbindung kann mit der milden, nicht nukleophilen Base  $\text{CO}_3^{2-}$  ( $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{HCO}_3^-} = 10.3$ ) deprotoniert, und das resultierende Enolat mit Methyljodid in einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion methyliert werden. N. b. Das C-Atom zwischen den beiden  $\text{C}=\text{O}$ -Gruppen ist nun  $4^\circ$ , und diese vormals besonders acide Position kann nicht mehr enolisieren!

Der erhaltene  $\beta$ -Ketoaldehyd wird in leicht saurer, gepufferter Umgebung (Piperidin/Essigsäure) mit dem Enol von Aceton einer doppelten Aldolkondensation unterworfen, wodurch ein neuer Sechsring anelliert wird, und zwar unter Ausbildung eines doppelten, kreuzkonjugierten Enon-Systems. Ans sterisch leichter zugängliche Ende ( $3^\circ$  vs.  $4^\circ$  C-Atom) dieses *Michael*-Akzeptors wird das weiche Nukleophil  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  addiert, und nach Aufarbeitung erhält man ein Molekül mit der Konstitution des Nootkatons, allerdings in Form mehrerer Stereoisomere.



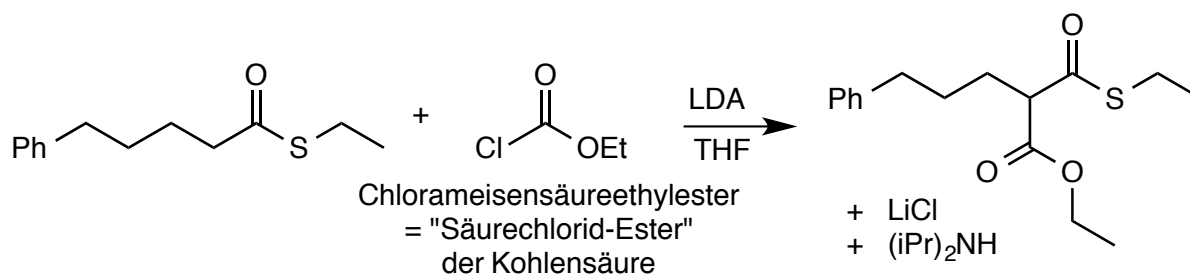


Lit.: *Chem. Commun.* **1968**, 1152.

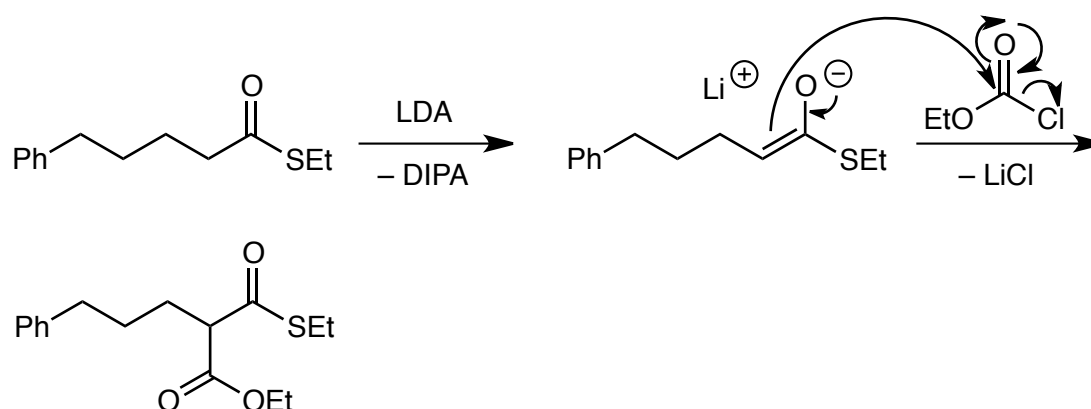
### Beispiel 11.26 – Chlorameisensäureester (Cl-CO<sub>2</sub>R) als Reagenz zur Einführung einer -CO<sub>2</sub>R Gruppe α zu einer Carbonylgruppe

In obiger Synthesesequenz wurde in einer *Claisen*(-artigen) Reaktion zwischen einer Carbonylverbindung (Donor) und einem Ameisensäureester (Akzeptor) eine Formylgruppe (-CHO) α zur Carbonylgruppe des Donors eingeführt. In ähnlicher Weise kann es interessant sein, in einer Reaktion zwischen einer Carbonylverbindung (Donor) und einem Chlorameisensäureester (Akzeptor) eine Estergruppe (-CO<sub>2</sub>R) α zur Carbonylgruppe des Donors einzuführen:





*Im Detail:*

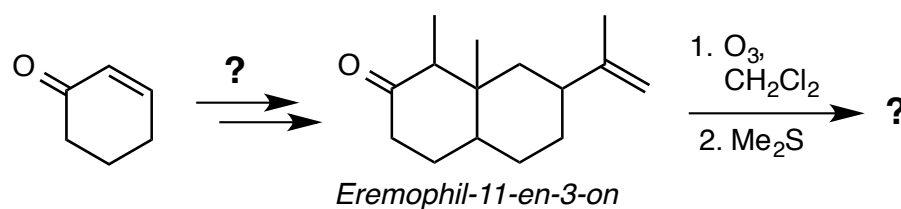


Bei der Reaktion zwischen Enolat und Chlorameisensäureethylester wird im Addition-Eliminierungsschritt die beste Abgangsgruppe (Cl<sup>-</sup>) verdrängt.

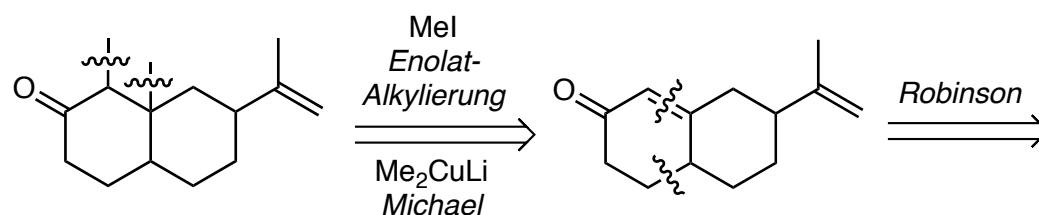
Lit.: *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4647.

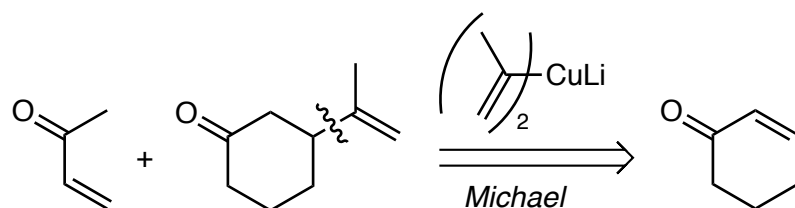
### Beispiel 11.27 – Synthese eines Sesquiterpens der *Eremophilan*-Familie

Wie würden Sie Eremophil-11-en-3-on ausgehend von Cyclohex-2-enon herstellen (nur Konstitution, Vernachlässigung der Stereochemie)? Welche Verbindung erhält man bei seiner Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung?



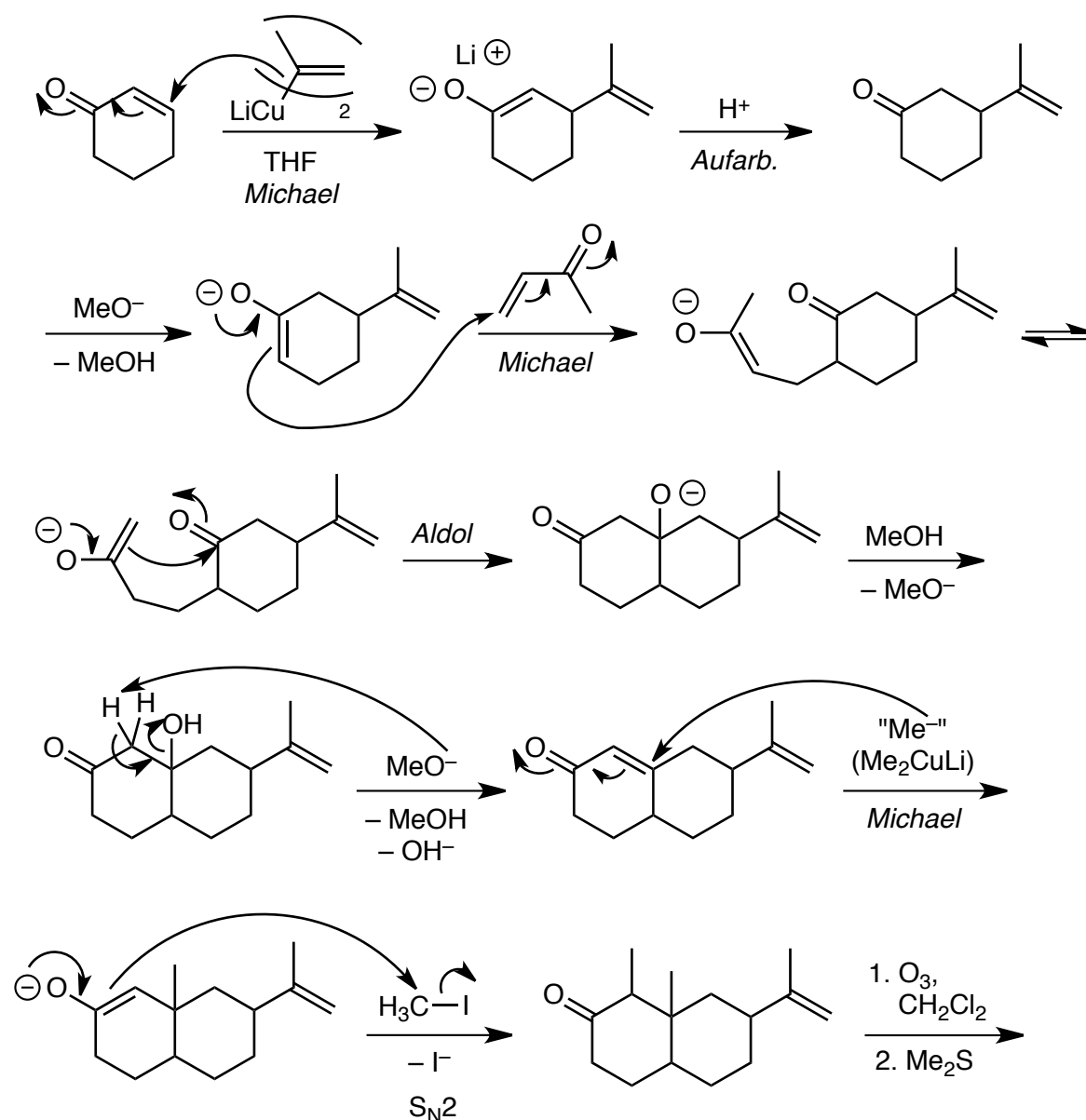
*Retrosynthetische Analyse:*

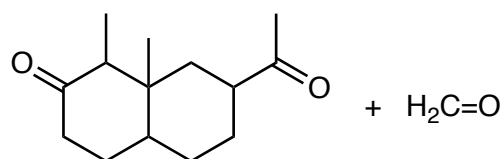




N. b. Die zuoberst gezeigte *Michael*-Addition kann mit der Enolat-Alkylierung als Zweistufen-Eintopfreaktion durchgeführt werden. Die zweite *Michael*-Addition kombiniert man im Zweistufen-Eintopfverfahren mit einer  $S_N2$ -Alkylierung des primär, d. h. vor Aufarbeitung resultierenden Enolats (s. PPP der Vorlesung).

Synthese (Lit.: *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 137):



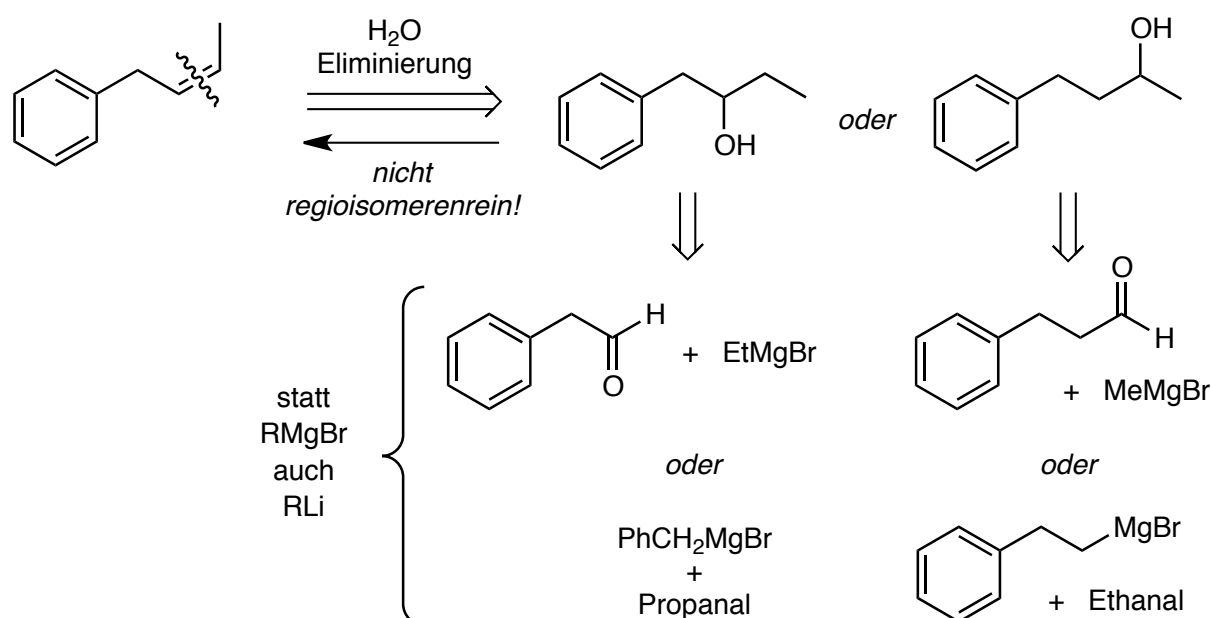


## Wittig- und Wittig-Horner-Reaktion: Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Phosphor-Yliden

### Beispiel 11.28

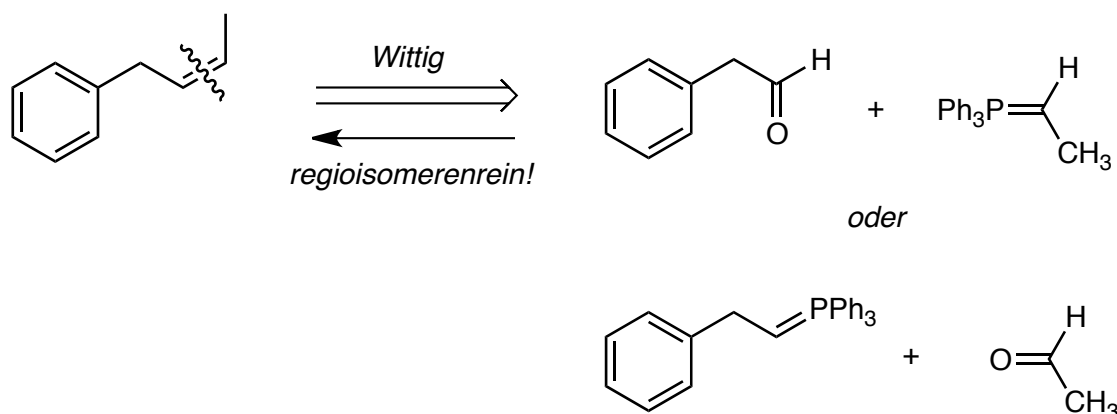
Wie würden Sie 1-Phenylbut-2-en ausgehend von Phenylacetaldehyd herstellen?

Retrosynthetische Analyse:

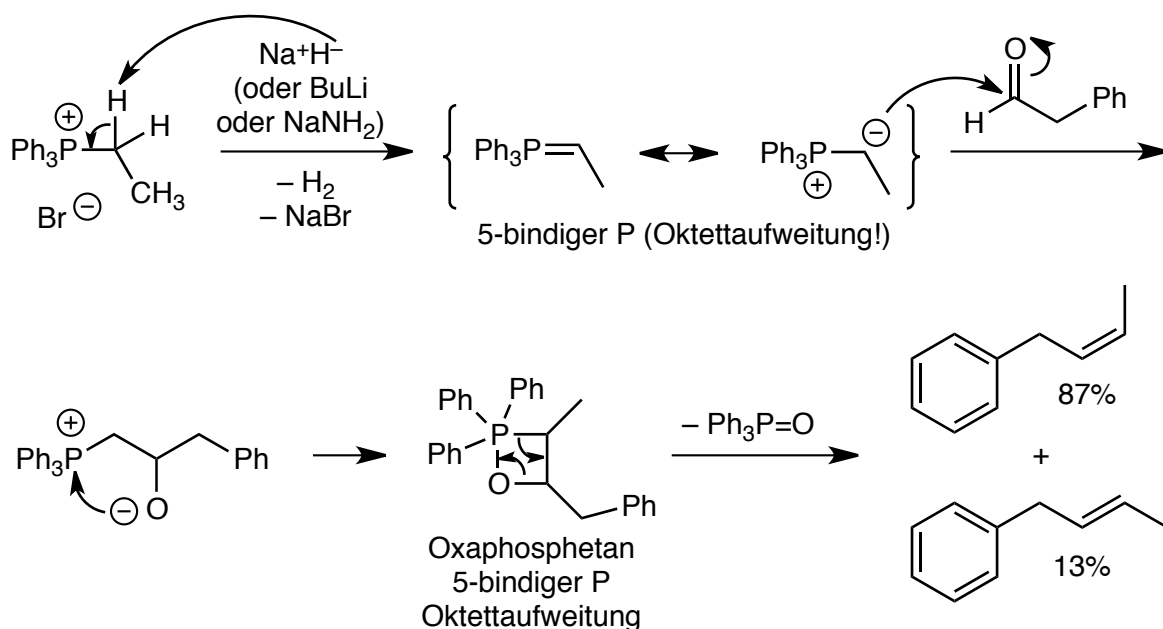


Im Prinzip könnte man die Doppelbindungen in einer Eliminierungsreaktion herstellen, etwa ausgehend von einem Alkohol. Der Alkohol selbst könnte aus verschiedenen Kombinationen von Aldehyden und metallorganischen Verbindungen aufgebaut werden. Das Problem dieser Route besteht aber darin, dass die Eliminierung von Wasser aus dem Alkohol jeweils zu zwei konstitutionsisomeren (hier regioisomeren) Alkenen führt. Darüber hinaus dürfte sich jedes Konstitutionsisomer aus zwei Stereoisomeren (*E* und *Z*) zusammensetzen. Die mangelnde Selektivität führt auf jeden Fall zu Produktgemischen und macht diese Route unattraktiv.

Als Alternative kommt eine Wittig-Reaktion in Frage. Sie hat den Vorteil, dass die Lage der DB im Produkt eindeutig ist (keine Konstitutionsisomere!). Auch hier bleibt das Stereoisomerenproblem z. T. bestehen, wobei die „klassische“ Wittig-Reaktion (einfaches P-Ylid) oft das (*Z*)-Isomer als Hauptprodukt liefert, während bei der Wittig-Horner-Variante das (*E*)-Alken i. d. R. überwiegt.



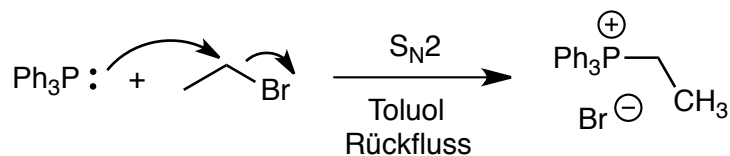
Wir beschränken uns bei der detaillierten Ausführung auf die Umsetzung von 2-Phenyl-ethanal (trivial *Phenylacetaldehyd*) mit dem aus Ethyltriphenylphosphoniumbromid erzeugten Ylid.



Die Reaktion beginnt mit der Ylid-Bildung durch Deprotonierung des Phosphoniumsalzes („gewöhnliche“ Phosphoniumsalze:  $\text{p}K_a \approx 22-25$ ). Das Phosphonium-Ylid addiert dann als C-Nukleophil an die Carbonylgruppe des Aldehyds; das dabei gebildete Zwitterion cyclisiert zum Oxaphosphetan, das sogleich in zwei Bruchstücke mit je einer Doppelbindung zerfällt, nämlich das Alken und Triphenylphosphanoxid. Das Alken besteht aus einem Stereoisomengemisch, in dem – wie bereits erwähnt – das (Z)-Isomer i. d. R. überwiegt.

N. b. Im Gegensatz zu N kann P als Element der 3. Periode sein Oktett erweitern und als fünfbindiges Atom auftreten, etwa im Ylid (s. Ylen-Grenzstruktur), im Oxaphosphetan oder im Triphenylphosphanoxid.

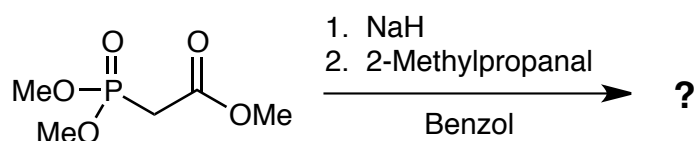
Das als Ausgangsmaterial verwendete Phosphoniumsalz stellt man i. d. R. durch  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion eines Alkylchlorids, -bromids oder -iodids (allg.: Alkylderivat mit guter Abgangsgruppe) und Triphenylphosphan (gutes und weiches Nukleophil) her:



Oft verwendet man dabei ein eher unpolares LM (z. B. Toluol), in dem das gebildete Salz schwerlöslich ist und in guter Reinheit auskristallisiert.

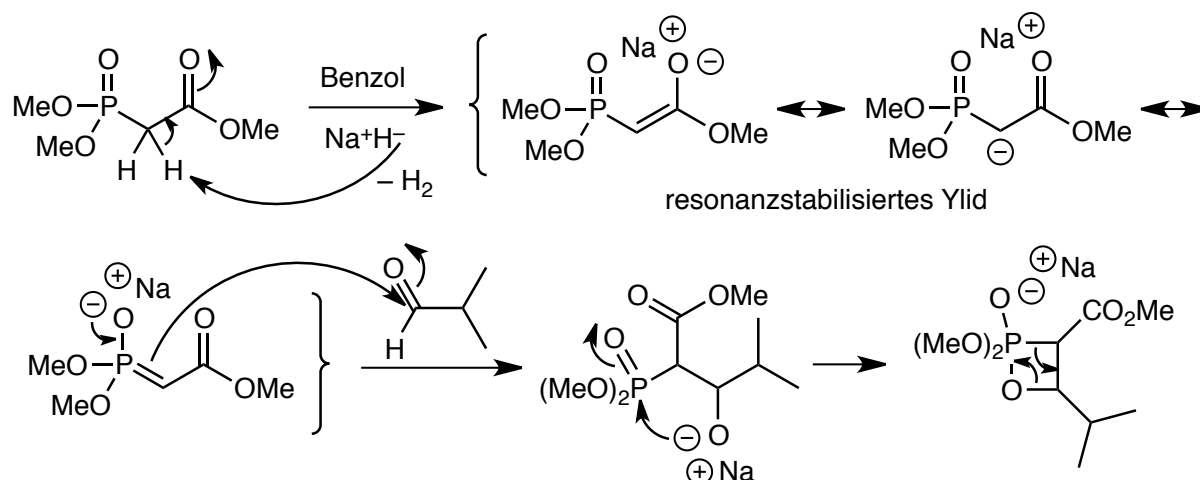
### Beispiel 11.29 – Wittig-Horner-Emmons-Wadsworth-Reaktion

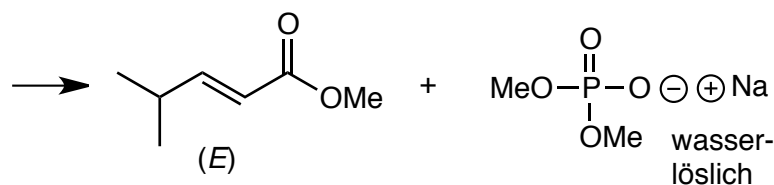
Welches Produkt entsteht bei folgender Umsetzung?



Die  $\text{CH}_2$ -Gruppe zwischen Phosphonsäureester- und Carbonsäureester-Funktion trägt analog zu einer 1,3-Dicarbonylverbindung besonders acide H-Atome, und entsprechende Ylide verwendet man typischerweise bei der *Horner-(Emmons-Wadsworth)-Variante* der *Wittig-Reaktion*. Im vorliegenden Fall wurde das Ylid mit NaH in DMSO (über das 'DIMSYL'-Anion) oder mit BuLi in THF erzeugt. Im letzten Fall muss man ganz besonders darauf achten, dass die Carbonylverbindung (hier: der Aldehyd) erst zugegeben wird, nachdem die nukleophile Base völlig durch Protonierung abreagiert hat, da sie sonst auch an die C=O-Gruppe addiert.

Das Ylid addiert ähnlich wie bei der klassischen *Wittig-Reaktion* als C-Nukleophil an den Aldehyd oder ein Keton, und das dabei erzeugte negativ geladene O-Atom greift am oxophilen Phosphor unter Ausbildung eines Vierrings an. Dieser zerfällt wie gehabt, wobei in jedem Fragment eine DB ausgebildet wird ( $1 \times \text{C}=\text{C}$ ,  $1 \times \text{P}=\text{O}$ ).





Im Gegensatz zur klassischen *Wittig*-Reaktion trägt das P-haltige Fragment (ein Diester-Monoanion der Phosphorsäure [Phosphat]) in diesem Fall eine negative Ladung, was ihm Wasserlöslichkeit verleiht und die Abtrennung vom eigentlichen Produkt sehr erleichtert.

Bei der *Wittig-Horner*-Reaktion entstehen meist (*E*)-konfigurierte DB.

N. b. Bei der *Wittig-Horner*-Reaktion wird im Gegensatz zur klassischen *Wittig*-Reaktion auch eine Estergruppe eingeführt, genauer gesagt, eine Essigester-Einheit wird über eine Doppelbindung mit der Aldehyd/Keton-Komponente verknüpft.

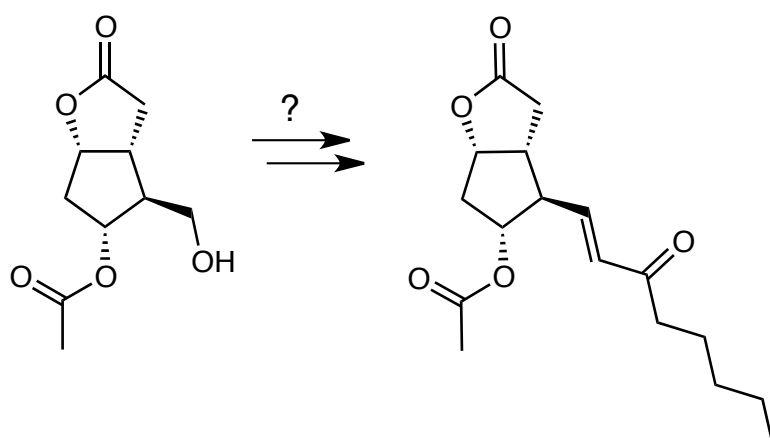
Lit.: *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4653; *Aust. J. Chem.* **2001**, 54, 391.

### Beispiel 11.30 – Ausschnitt einer Prostaglandin-Synthese

Prostaglandine sind eine Gruppe von Gewebshormonen, die eine wichtige Rolle bei Phänomenen wie Schmerz, Blutgerinnung, Entzündungen usw. spielen. Die Biosynthese von Prostaglandinen stellt deshalb einen wichtigen Angriffspunkt für eine Reihe von Wirkstoffen dar. So hemmt etwa Acetylsalicylsäure die enzymatische Bildung bestimmter Prostaglandine und wirkt dadurch schmerzlindernd.

<http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/8/bc/vlu/botenstoffe/prostaglandine.vlu/Page/vsc/de/ch/8/bc/botenstoffe/prostaglandine.vscml.html>

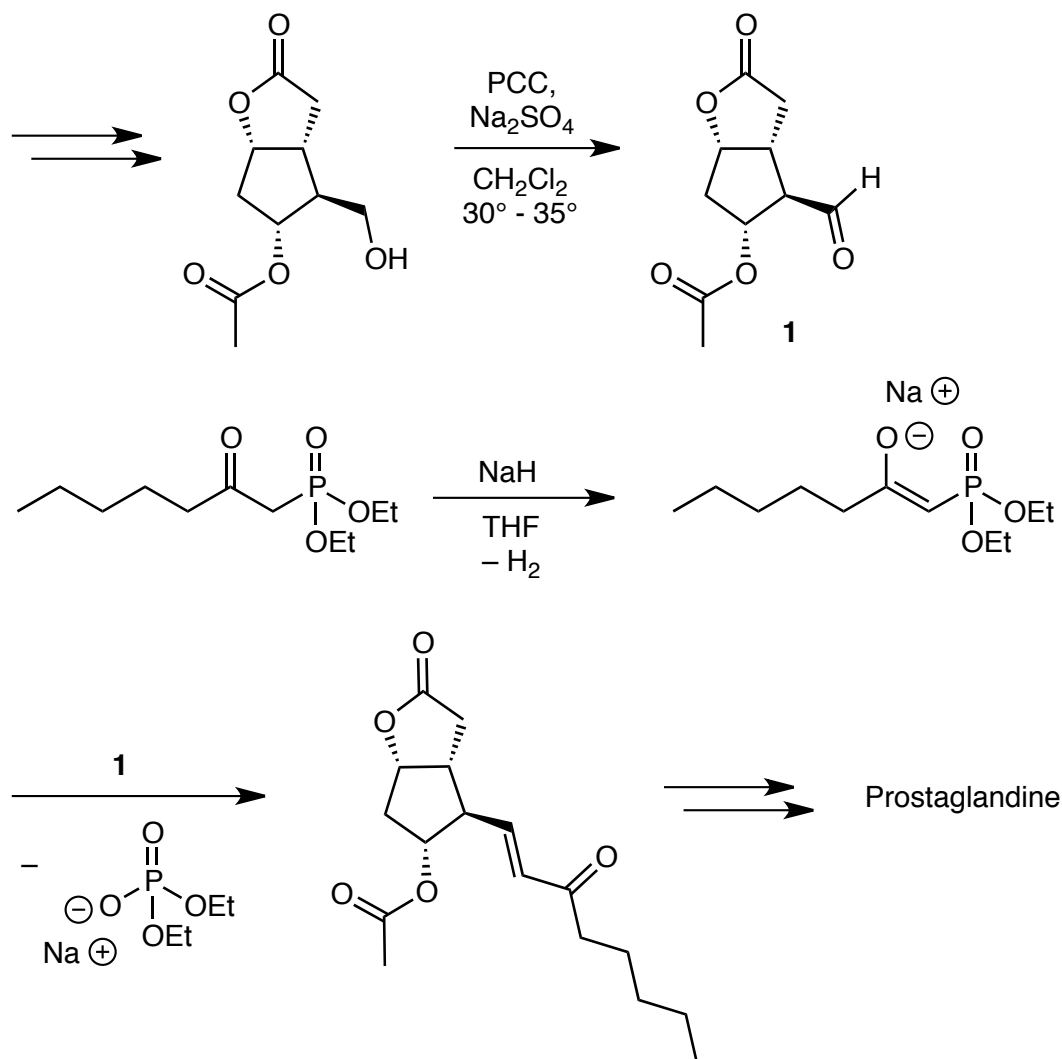
Die folgende Transformation stellt einen Ausschnitt einer Prostaglandin-Synthese dar.



Sie beginnt mit der selektiven Oxidation eines primären Alkohols zum Aldehyd (keine Weiteroxidation zur Carbonsäure!) durch Pyridiniumchlorochromat (PCC). Diese Reaktion wurde alternativ auch mit dem Chrom(VI)oxid-Pyridin-Komplex ( $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ ) als Oxidationsmittel durchgeführt. Daran schliesst sich eine *Wittig-Horner*-Reaktion an. Das Reagenz ist in

diesem Fall kein gemischter Carbonsäure-/Phosphonsäureester, sondern ein  $\beta$ -Ketophosphonsäureester mit einer doppelt acidifizierten  $\text{CH}_2$ -Gruppe.

N.b. Die beiden im Molekül vorhandenen Estergruppen bleiben von beiden Reaktionen unberührt.



Lit.: *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5211; Eastar Chemical Corp., Patent WO2007/41273 A2, 2007. Oxidation mit  $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Benzol}$ ,  $0^\circ \text{C}$ : *Synthesis* **1988**, 975.