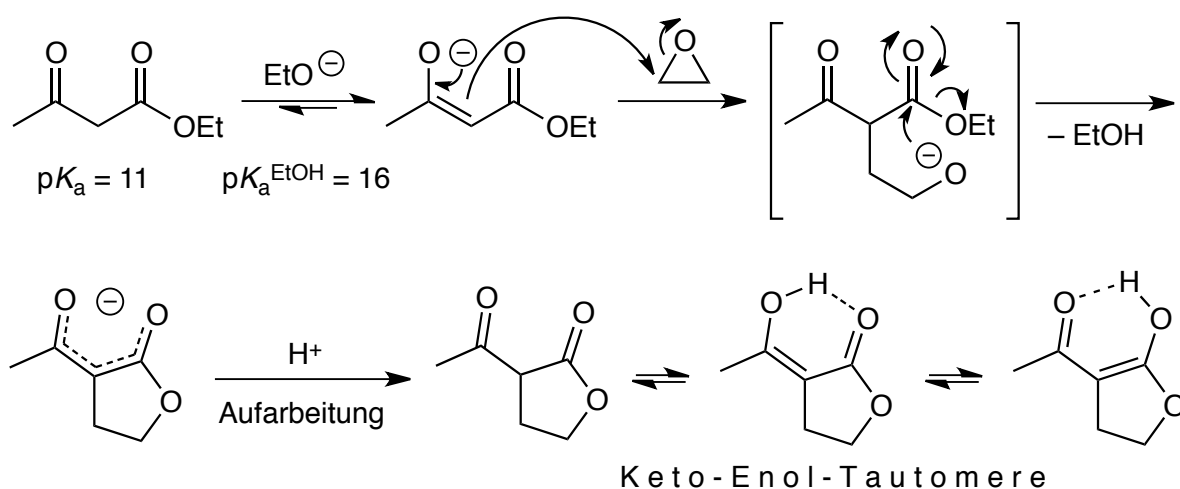


## Übungen Organische Chemie II (13)

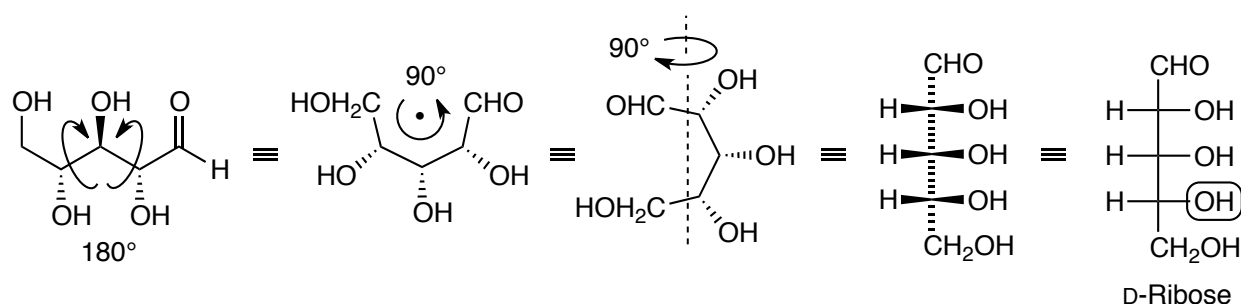
### Lösungszettel

#### Aufgabe 13.1

Das mit Hilfe der Base Ethanolat gebildete Enolat des Acetessigesters öffnet den Oxiran-Ring nukleophil ( $S_N2$ -Reaktion, Enolat-Alkylierung) unter intermediärer Bildung eines Alkoholats, das sofort eine intramolekulare [basische] Umesterung unter Ausbildung eines ungespannten Fünfringlactons eingeht. Da dieses Lacton als  $\beta$ -Ketoester saurer ist ( $pK_a \approx 11$ ) als das bei der Umesterung austretende Ethanolat ( $pK_a = 16$ ), wird es durch dieses augenblicklich und praktisch vollständig deprotoniert und liegt bis zur Aufarbeitung (Ansäuern der Reaktionslösung, gefolgt von Neutralisierung) als Enolat vor.



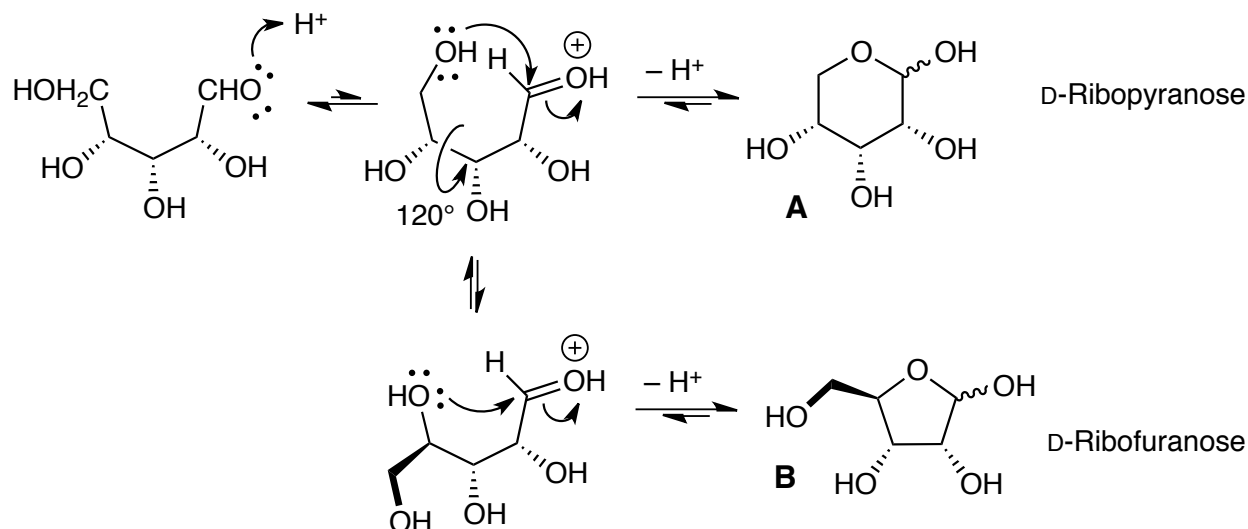
#### Aufgabe 13.2



Beim gezeigten Aldehyd-Zucker (Aldose) handelt es sich um D-Ribose („D“, weil die OH-Gruppe des von der Aldehydgruppe am weitesten entfernten stereogenen Zentrums sich in der *Fischer*-Projektion auf der rechten Seite befindet). In wässriger Lösung stellt sich – besonders bei Säurekatalyse – schnell ein Gleichgewicht ein, in dem hauptsächlich die ungespannten 5- und 6-Ringhalbacetalformen D-Ribofuranose und D-Ribopyranose vorliegen.

Das bei der Halbacetalbildung jeweils neu entstehende stereogene Zentrum (anomeres Zentrum, vormaliges Carbonyl-C-Atom) kann sowohl (*R*)- als auch (*S*)-konfiguriert sein, was in der Zeichnung durch die gewellte Bindung angedeutet ist. Bei den daraus jeweils resultierenden Stereoisomeren (bei Zuckern spricht man in diesem Zusammenhang von

Anomeren) handelt es sich um Diastereoisomere, da die D-Ribose noch andere stereogene Zentren wohldefinierter (unveränderlicher) Konfiguration aufweist. Da Diastereoisomere unterschiedlichen Energieinhalt haben, werden die beiden Anomere von D-Ribopyranose und -furanose *nicht* im Verhältnis 1 : 1 gebildet. Die beiden Halbacetalformen **A** (Pyranose) und **B** (Furanose) sind Konstitutionsisomere.



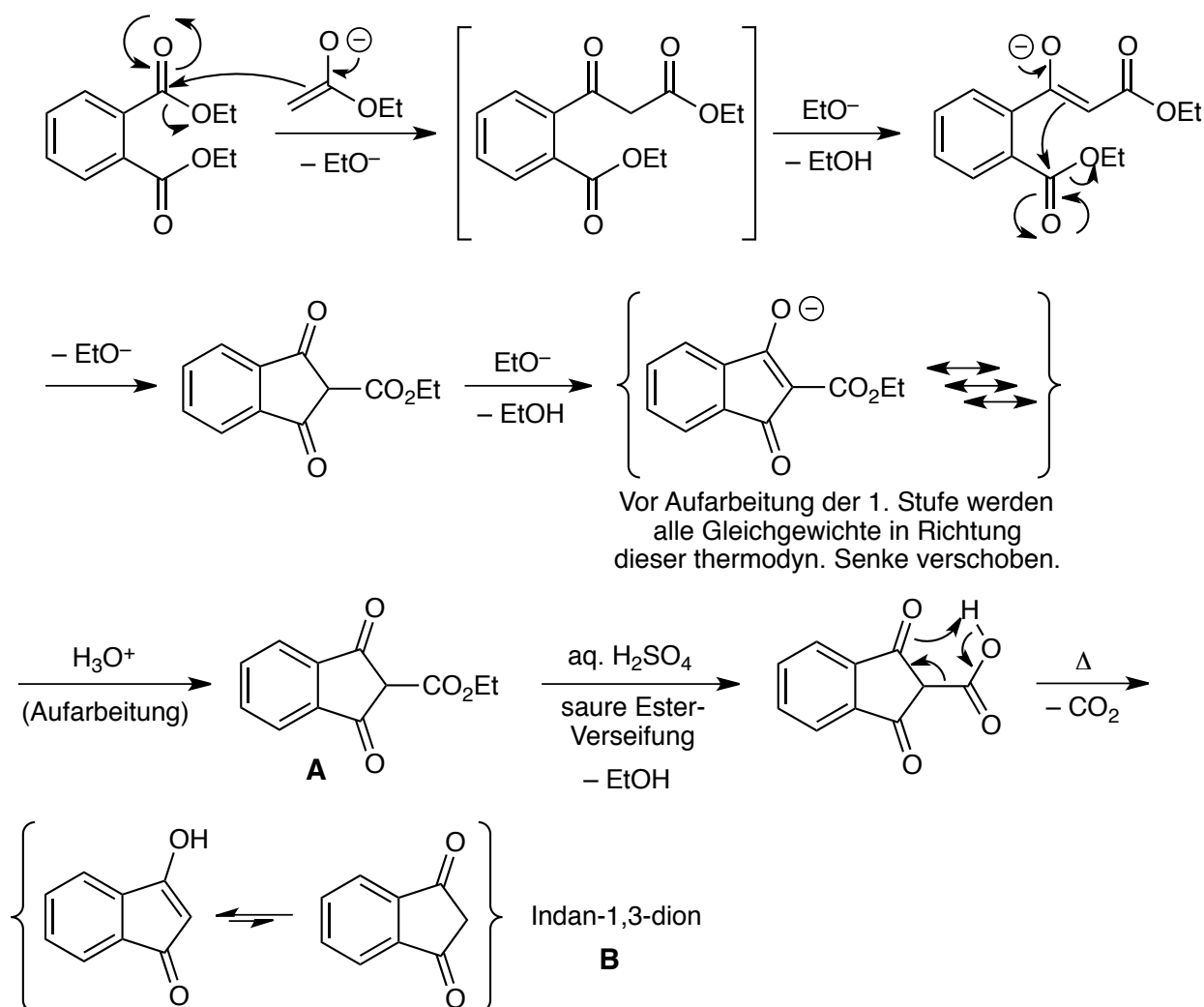
### Aufgabe 13.3

Unter dem Einfluss der Base Ethanolat ( $pK_a^{\text{EtOH}} = 16$ ) steht Essigsäureethylester ( $pK_a^{\text{AcOEt}} = 25$ ) im Gleichgewicht mit seinem Enolat, wobei die teilweise Deprotonierung des Esters ausreicht, um die folgende Reaktion in Gang zu setzen. In dem Mass wie Enolat bei der Deprotonierung verbraucht wird, entsteht neues im Kondensationsschritt. Zwischen dem nukleophilen Essigsäureethylester-Enolat und dem nicht enolisierbaren Phthalsäurediethylester, der nur als Akzeptorkomponente fungieren kann, findet zunächst eine *Claisen*-Kondensation statt. Wie üblich wird der resultierende  $\beta$ -Ketoester ( $pK_a = 11$ ) als nunmehr acideste Komponente der Reaktionslösung durch 1 Äquivalent der Base vollständig deprotoniert, und das gebildete Enolat unterliegt sogleich einer weiteren – diesmal *intramolekularen* – *Claisen*-Kondensation (= *Dieckmann*-Kondensation) mit der am Benzolring benachbarten Esterfunktion.

Der bei dieser Cyclisierung gebildete  $\beta,\beta'$ -Diketoester ist noch acider als die anderen Verbindungen (dreifach aktivierte CH-Gruppe!) und wird durch die Base Ethanolat vollständig deprotoniert, wodurch alle vorausgehenden chemischen Gleichgewichte zu diesem Enolat hin verschoben werden (diese quantitative Deprotonierung macht den anfänglichen Zusatz von mindestens 1 Äq. Base zum Erzielen guter Ausbeuten notwendig).

In der nächsten Stufe führt die Hydrolyse des gebildeten Esters zu einer  $\beta,\beta'$ -Diketosäure, die leicht in einer konzertierten thermischen *syn*- $\beta$ -Eliminierung decarboxyliert und Indan-1,3-dion liefert. Als cyclisches 1,3-Diketon liegt dieses stark enolisiert vor ( $\cong$  vinyloge Carbonsäure).

N.b. Obwohl es sich hier bei vielen Elementarschritten um Gleichgewichtsreaktionen handelt (insbesondere bei den Protonierungs-/Deprotonierungsschritten), sind der Einfachheit halber nur Vorwärtspfeile in „produktiver“ Richtung gezeigt. Dies gilt auch für die meisten anderen Aufgaben dieser Übung.

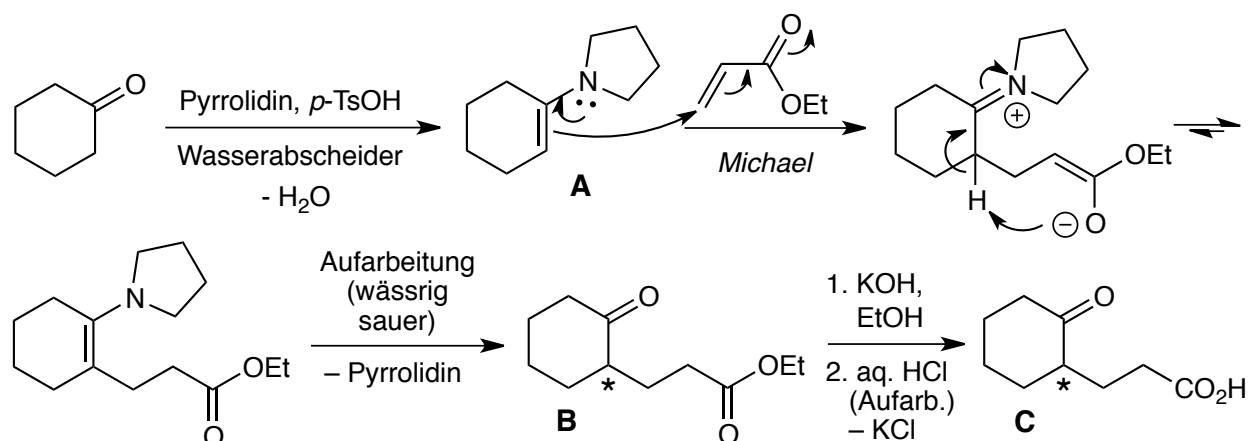


#### Aufgabe 13.4

Cyclohexanon bildet mit Pyrrolidin unter Säurekatalyse und wasserentziehenden Bedingungen ein Enamin, das sich in einer *Michael*-Addition als Donor (Nukleophil) an die elektrophile  $\beta$ -Position des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters (Akzeptor) addiert (zum Verständnis des Reaktivitätsmusters  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen und Nitrile, s. Vinylogieprinzip). Wässrig-saure Aufarbeitung führt zur Hydrolyse des im Zuge der *Michael*-Addition gebildeten Enamins. Alkalische Verseifung des Esters liefert schliesslich [racemische] 3-(2-Oxocyclohexyl)propansäure.

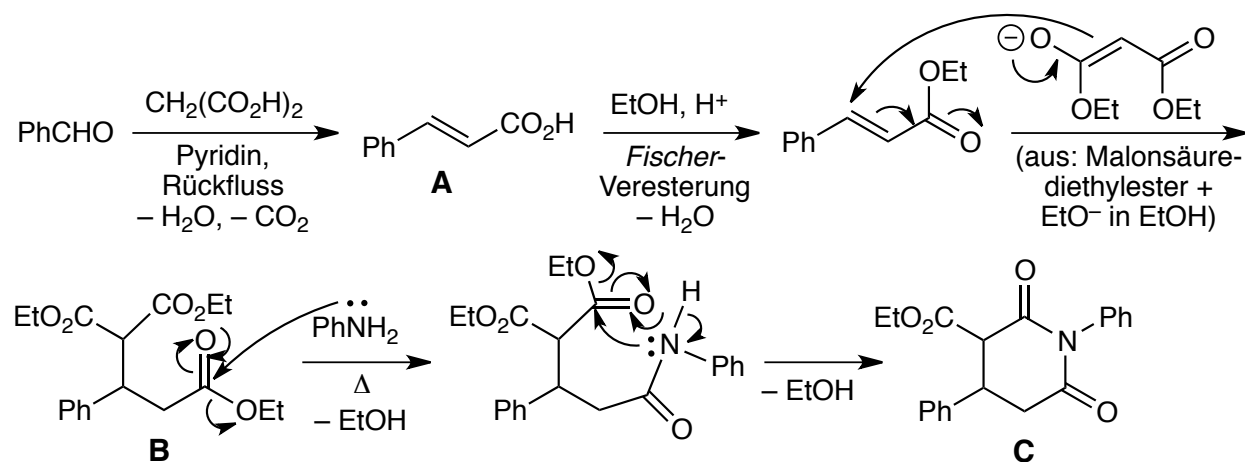
Da im Verlauf der gesamten Synthese ausschliesslich achirale Reaktanten und auch keine chiralen Hilfsmittel eingesetzt werden, entsteht der chirale Ester in racemischer Form. Beachten Sie, dass Chiralitätszentren mit einem aciden H-Atom in Nachbarstellung zu einer Carbonylgruppe oder einer anderen  $\pi$ -Akzeptorgruppe generell sehr leicht racemisieren, indem das acide H-Atom abstrahiert, und das entspr. C-Atom von  $\text{sp}^3$  nach  $\text{sp}^2$  ( $\rightarrow$  trigonal planare Bindungsgeometrie) umhybridisiert wird, und zwar *via* sauer oder basisch katalysierte Keto/Enol-Tautomerie mit achiralen Enol/Enolat-Zwischenstufen. Wird reprotoniert, so greift  $\text{H}^+$  am Zentrum mit trigonal planarer Bindungsgeometrie von beiden enantiotopen Seiten mit gleicher Wahrscheinlichkeit an, und man erhält ein racemisches Neutalmolekül zurück. Die Esterhydrolyse unter basischen Bedingungen würde in obi-

gem Beispiel sicher zu einer solchen Racemisierung führen, wenn der Ester anfänglich enantiomerenrein wäre.



### Aufgabe 13.5

Die Sequenz beginnt mit einer decarboxylierenden *Knoevenagel*-Kondensation von Benzaldehyd mit Malonsäure (Spezialfall der *Knoevenagel*-Kondensation: verwendet man Malonsäure statt eines Malonesters, schliesst sich an den Kondensationsschritt immer gleich eine Decarboxylierung an  $\rightarrow$  s. Vorlesungspräsentation!). Die erhaltene 3-Phenylprop-2-ensäure (**A**, Trivialname *Zimtsäure*) wird mit Ethanol nach *Fischer* verestert, und anschliessend erfolgt eine *Michael*-Addition des Enolats von Diethylmalonat (erzeugt aus Malonsäurediethylester ( $\text{p}K_{\text{a}} = 13$ ) und der Base Ethanolat ( $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{EtOH}} = 16$ ) in Ethanol als LM) an die elektrophile  $\beta$ -Position des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters. Erhitzen des erhaltenen Triesters mit dem 1° Amin *Anilin* führt zur stufenweisen doppelten Acylierung des Stickstoffs unter Ausbildung eines Imids. Bei der ersten Stufe dieser Umsetzung ist die Amidbildung zwischen Amin und Ester in Einklang mit den Gruppenübertragungspotentialen. Auch wenn der Amid-Stickstoff bei der 2. Stufe nicht mehr so nukleophil ist (Amidresonanz!) wie der Amin-Stickstoff bei der 1., wird der Ringschluss zum praktisch ungespannten 6-Ring-Imid durch die intramolekulare Natur der Reaktion begünstigt.

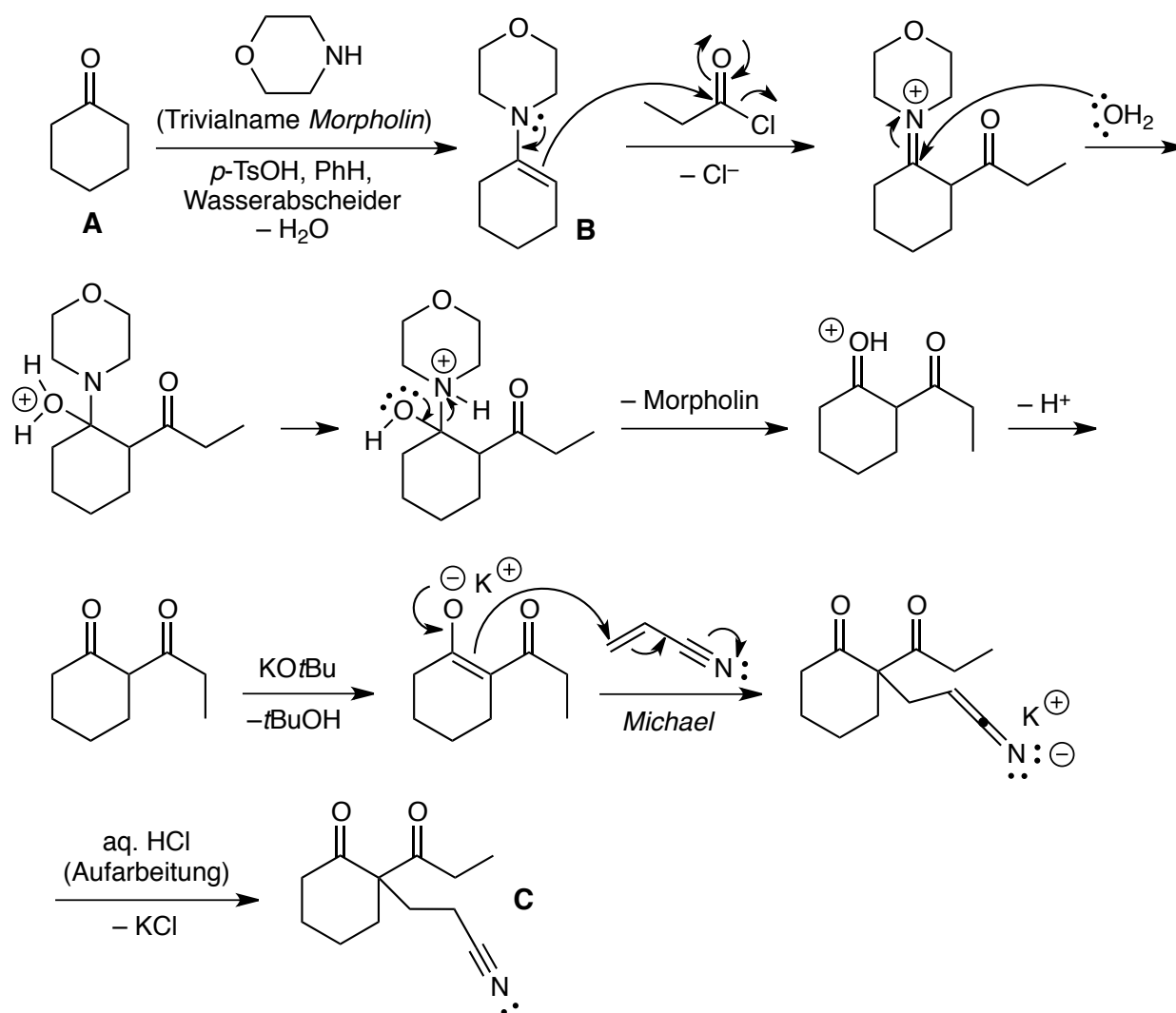


### Aufgabe 13.6

Zunächst reagieren Keton **A** (die Analyse des Schritts **B**  $\rightarrow$  2-(1-Oxopropyl)cyclohexanon lässt erahnen, dass es sich um Cyclohexanon handeln muss) und das 2° Amin (Morpho-

lin) zum Enamin (saure Katalyse, Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts auf die Produktseite durch Entfernen des Reaktionswassers). Dieses wird als Nukleophil mit dem elektrophilen Propansäurechlorid sauber *mono*-acyliert, da das resultierende Iminium-Ion im Gegensatz zum Enamin nicht mehr nukleophil ist. Anschliessende Hydrolyse des Iminium-Ions im Zuge der Aufarbeitung liefert 2-(1-Oxopropyl)cyclohexanon als Produkt dieses Reaktionsschritts. Die Enamin-Route ist die Methode der Wahl, um ein Keton oder einen Aldehyd in  $\alpha$ -Stellung gezielt 1-fach zu acylieren oder zu alkylieren.

Der darauffolgende Schritt stellt eine *Michael*-Addition an die elektrophile  $\beta$ -Position (Vinylogieprinzip!) des guten Akzeptors (starker  $\sigma$ - und vor allem  $\pi$ -Akzeptoreffekt der Nitrilgruppe!) Prop-2-ennitril (Trivialname *Acrylnitril*) dar. Sie beginnt mit der vollständigen Deprotonierung des 1,3-Diketons durch Kalium-*tert*-butanolat ( $pK_a^{1,3\text{-Dion}} \approx 9$  vs.  $pK_a^{KOtBu} \approx 18$ ) unter Erzeugung des resonanzstabilisierten Enolats, das als nukleophiler Donor an den Akzeptor Acrylnitril addiert. Dies führt in der Reaktionslösung zunächst zu einem resonanzstabilisierten Anion ( $\alpha$ -deprotoniertes Nitril = Nitril-Analogon eines Enolats  $\equiv$  „Nitril-Enolat“), das im Zuge der Aufarbeitung zum entsprechenden Nitril **C** protoniert wird. Acrylnitril ist ein sehr guter und in der Praxis viel benutzter *Michael*-Akzeptor.



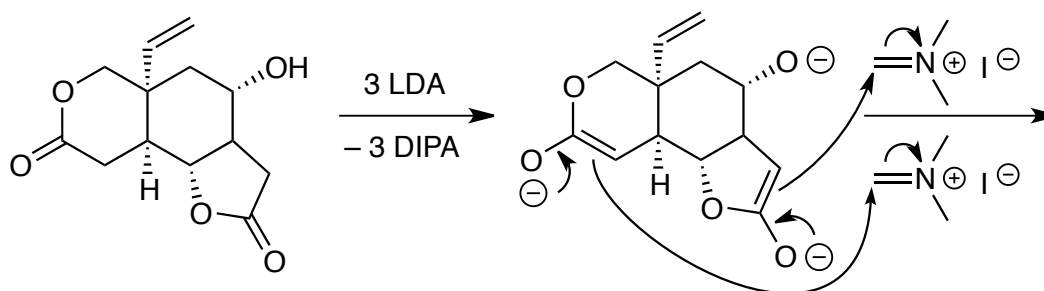
**Aufgabe 13.7**

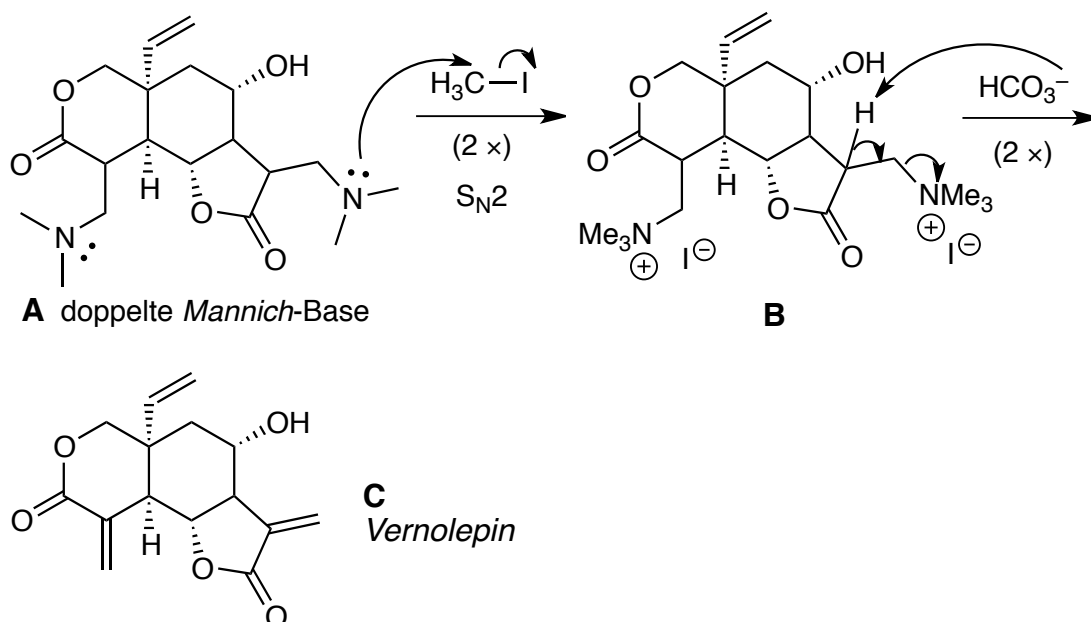
Bei der Umsetzung zu **A** handelt es sich um eine doppelte *Mannich*-Reaktion, bei der die Ester-Enolate (Lacton-Enolate) als Donoren fungieren. Zunächst erfolgt unter Einwirkung der starken Base LDA (Lithiumdiisopropylamid;  $pK_a^{\text{iPr}_2\text{NH}} = 36$ ) Deprotonierung der beiden Lactone ( $\rightarrow$  Enolatbildung) sowie der [eigentlich sauersten] Alkoholfunktion ( $pK_a^{\text{Ester}} \approx 24-25$  vs.  $pK_a^{\text{Alkohol}} \approx 15.5-17$ ). Das Alkoholat beteiligt sich nicht am nachfolgenden Schritt und wird bei der Aufarbeitung der Reaktion einfach wieder protoniert. Addition der nukleophilen Lacton-Enolate an das elektrophile Iminium-Ion (hier: käufliches *Eschenmoser*-Salz) führt zur [doppelten] *Mannich*-Base **A**.

Diese wird mit Methyljodid in einer  $S_N2$ -Reaktion [doppelt] quaternisiert. Das resultierende [doppelte] Ammoniumsalz **B** wird schliesslich einer [doppelten] *Hofmann*-Eliminierung unterworfen, wobei zwei  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton-Einheiten mit exocyclischer Doppelbindung entstehen (**C**). Die dabei abstrahierten H-Atom sind recht acide, da sie sich in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe ( $\sigma$ - und  $\pi$ -Akzeptor) befinden, und ausserdem den  $\sigma$ -Akzeptoreffekt der Ammoniumgruppe spüren, wenn auch in abgeschwächter Form (über zwei  $\sigma$ -Bindungen hinweg). Die Leichtigkeit dieser Eliminierung hat auch damit zu tun, dass  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lactone mit einem durchkonjugierten  $\pi$ -System entstehen. Aus diesen Gründen reicht die schwache Base Hydrogencarbonat aus, um hier die doppelte *Hofmann*-Eliminierung zu bewirken (n. b.: die Protonierung der Base zur konjug. Säure  $\text{H}_2\text{CO}_3$  ist praktisch irreversibel, da letztere sich zu  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CO}_2$  zersetzt). Wie wir in der Vorlesung gesehen haben, kann man oft auch direkt Amine aus den unmodifizierten *Mannich*-Basen eliminieren, ohne dabei den Umweg über eine Quaternisierung und eine *Hofmann*-Eliminierung zu beschreiten. Dabei muss das Substrat aber meist erhitzt werden, was man nur mit unempfindlichen *Mannich*-Basen machen kann. Im vorliegenden Fall hat man den Umweg vermutlich beschritten, weil die doppelte *Mannich*-Base stärkeres Erhitzen nicht unbeschadet überstanden hätte (mögliche Isomerisierung von Doppelbindungen, Racemisierung stereogener Zentren usw.).

N. b. Da die Ammonium-Gruppierungen terminal am C-Gerüst sitzen, erfolgen die Eliminierungen regioselektiv (die Frage *Hofmann*- vs. *Saytzev*-Produkt stellt sich hier nicht). Sind bei einer derartigen Eliminierung trotzdem regioisomere Alkene möglich, erfolgt die Reaktion i. d. R. so, dass das ausgedehntere konjugierte  $\pi$ -System entsteht (hier:  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung; vgl.  $\text{H}_2\text{O}$ -Eliminierung bei Aldolkondensationen). Die Resonanzstabilisierung wiegt in solchen Fällen schwerer als etwa der Substitutionsgrad einer Doppelbindung.

J. A. Marshall, G. A. Flynn, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1391.





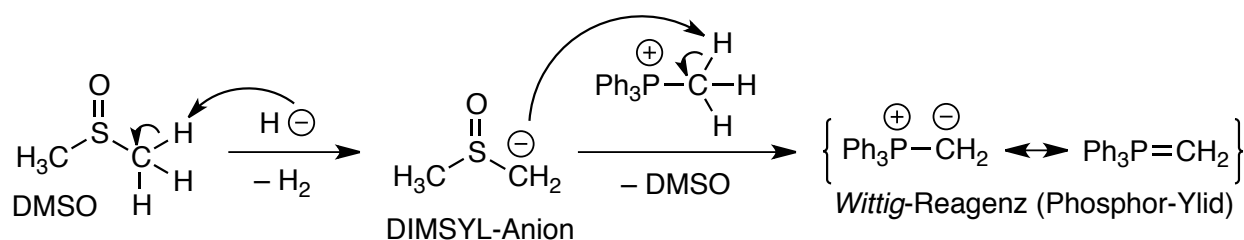
### Aufgabe 13.8

*Ad a:* Der Ausgangs-Alkohol (*S*)-2-((*R*)-4-Methylcyclohex-3-en-1-yl)propanol wird unter neutralen, d. h. sehr schonenden Bedingungen mit  $\text{CCl}_4/\text{PPh}_3$  in das Chlorid umgewandelt (analog zur säurefreien Herstellung von Carbonsäurechloriden, s. Vorlesungspräsentation).

*Ad A und b:* Nach katalytischer Hydrierung der Doppelbindung wird mit einer starken, kaum nukleophilen Base (hier *tert*-Butanolat)  $\text{HCl}$  eliminiert. Dabei handelt es sich um eine  $\text{E}_2$ -Eliminierung, bei der die Abgangsgruppe  $-\text{Cl}$  an einem terminalen, also primären C-Atom sitzt, und die spezifisch nur ein Alken liefert (die Frage Saytzev- vs. Hofmann-Produkt erübrigt sich). Um dabei baseninduzierte Nebenreaktionen zu verhindern (etwa Enolatbildung an der Ketofunktion und Folgereaktionen), wird die Carbonylgruppe vorübergehend als cyclisches Acetal (basenstabil!) geschützt. Dieses wird nach erfolgter Eliminierung unter wässrig-sauren Bedingungen gespalten, wodurch die Keto-Funktion wieder freigesetzt wird.

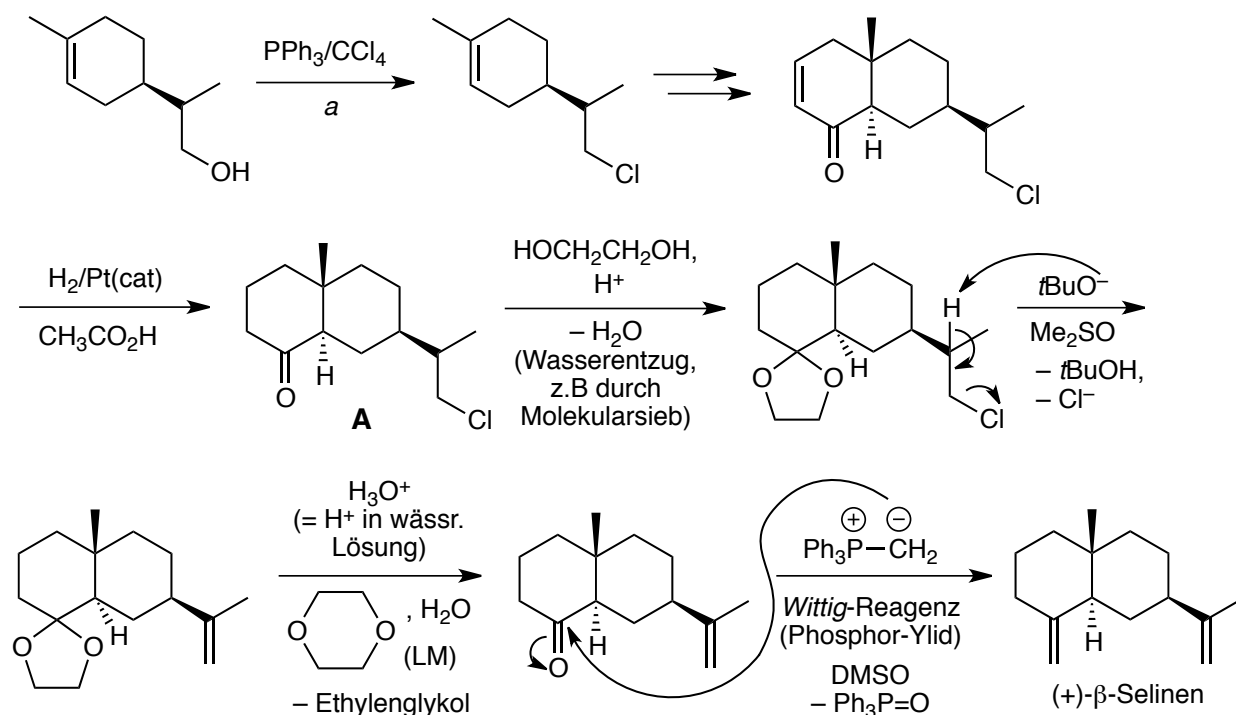
*Ad c:* Im letzten Schritt erfolgt eine „Olefinierung“ der Carbonylgruppe mit einem  $\text{C}_1$ -Rest (Wittig-Reaktion; zur Herstellung des DIMSYL-Anions [= konjugierte Base des Lösungsmittels DMSO (Dimethylsulfoxid)] aus  $\text{DMSO} + \text{NaH}$ , s. Vorlesungspräsentation).

Das DIMSYL-Anion ist die eigentliche Base bei der Herstellung des Wittig-Reagenzes aus Methyltriphenylphosphoniumchlorid:



Im Detail geht man bei der Herstellung des Wittig-Reagenzes folgendermassen vor: in einem Kolben legt man trockenes DMSO als LM vor. Dazu gibt man  $\text{NaH}$  ( $\text{p}K_{\text{a}}^{\text{H}_2} \approx 35$ ),

und zwar so viele Äquivalente, wie nachher zur Deprotonierung des Substrats (hier: Phosphoniumsalz) benötigt werden. NaH ist als Base zwar nur so stark wie die konjugierte Base (DIMSYL-Anion) des Lösungsmittels DMSO ( $pK_a^{\text{DMSO}} \approx 35$ ), da aber die konjugierte Säure des Hydrids als Wasserstoffgas ( $\text{H}_2$ ) entweicht und damit dem sich in Lösung einstellenden Säure/Base-Gleichgewicht entzogen wird, hat man nun eine Lösung der Base „DIMSYL-Anion“ in ihrer konjugierten Säure (DMSO) vorliegen. Dazu gibt man im nächsten Schritt das Phosphonoimsalz ( $pK_a^{[\text{Ph}_3\text{PMe}]^+} \approx 22$ ), das aufgrund der  $pK_a$ -Differenz vollständig durch das DIMSYL-Anion deprotoniert wird. Produkte dieser letzten Säure/Base-Reaktion sind das Phosphor-Ylid und DMSO.



B. D. MacKenzie, M. M. Angelo, J. Wolinsky, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4042-4045. S. auch: E. Breitmaier, "Terpenes - Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones", Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 129-130.

### Aufgabe 13.9

*Ad a* und *A*: Aus dem Vergleich der vorgegebenen Moleküle beiderseits von *a* und *A* erkennt man, dass der Aromat offenbar dem eingesetzten Benzol entstammt, und die  $\text{CO}_2\text{Et}$ -Gruppierung dem Kohlensäurediethylester. Was fehlt und somit bei Schritt *a* eingeführt werden muss, ist das  $\text{C}_2$ -Fragment mit der Carbonylgruppe. Das Reagenz  $\text{AlCl}_3$  deutet zusammen mit dem Aromaten auf eine  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ -Reaktion vom *Friedel-Crafts*-Typ hin. Da eine Carbonylgruppe direkt mit dem Aromaten verknüpft wird, muss es sich um eine *Friedel-Crafts*-Acylierung handeln. Ein ideales Reagenz für den erforderlichen  $\text{C}_2$ -Baustein ist Acetylchlorid, und das Produkt *A* heisst 1-Phenylethanon (Trivialname *Acetophenon*).

Im nächsten Schritt wird Acetophenon ( $pK_a \approx 16$ ) durch die starke, wenig nukleophile Base Natriumhydrid ( $pK_a \approx 35$ ) irreversibel zum Enolat deprotoniert (kein Regioselektivitätsproblem, da nur *eine*  $\alpha$ -Position des Ketons H-Atome trägt). Das Enolat greift dann als Nukleophil am elektrophilen Carbonyl-C-Atom des (nicht enolisierbaren!) Kohlensäureesters an. Als Ester enthält dieser eine Abgangsgruppe, und es kommt in einem Additi-

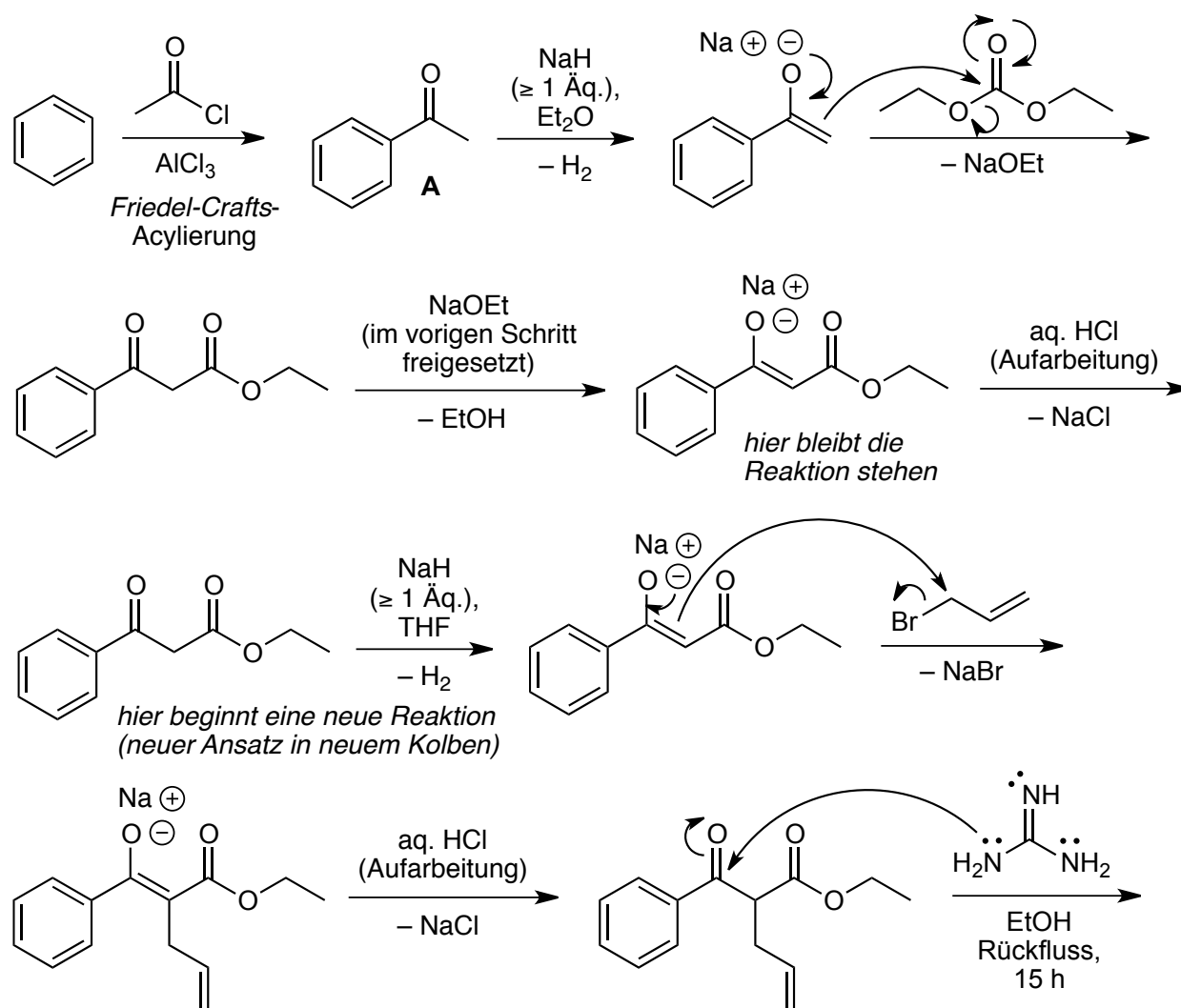


on-Eliminierungsschritt zu einer *Claisen*-artigen Acylierung des Ketons unter Bildung eines  $\beta$ -Ketoesters. Als sauerste Komponente im Reaktionsgemisch wird dieser vollständig von der vorhandenen Base deprotoniert (deswegen muss zu Beginn mindestens 1 Äq. der Base NaH eingesetzt werden), und an dieser Stelle kommt die Reaktion zum Erliegen, bevor im Zuge der Aufarbeitung reprotoniert wird.

L. Crombie, R. C. F. Raymond, C. J. Palmer, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I* **1987**, 317-332.

*Ad b*: der verhältnismässig saure  $\beta$ -Ketoester ( $pK_a \approx 11$ ) wird wiederum vollständig und irreversibel durch die starke, wenig nukleophile Base Natriumhydrid ( $pK_a \approx 35$ ) zum entsprechenden Enolat deprotoniert, worauf dieses als Nukleophil durch das Elektrophil Allylbromid alkyliert wird ( $S_N2$ -Reaktion). Nach Aufarbeitung könnte das Produkt im Prinzip durch Verseifung und Decarboxylierung einer sog. „Ketonspaltung“ unterworfen werden – eine typische Reaktion für  $\beta$ -Ketoester.

S. Hok, N. E. Shore, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1736-1738.



*Ad B*: im vorliegenden Fall wurde der  $\beta$ -Ketoester aber zum Aufbau eines Heterocyclus durch Kondensation mit Guanidin benutzt. Dabei leitet zum einen ein nukleophiler Angriff einer  $\text{NH}_2$ -Gruppe des Guanidins auf die elektrophile Keto-Carbonylgruppe eine Iminbildung ein (im untenstehenden Schema später durch  $\text{H}_2\text{O}$ -Eliminierung vollendet). Zum anderen führt der nukleophile Angriff der zweiten  $\text{NH}_2$ -Gruppe des Guanidins auf

die Ester-Carbonylgruppe in einem Addition-Eliminierungsschritt zu einer Substitution der Ethoxygruppe, was einer Amidbildung entspricht und im Einklang mit den Gruppenübertragungspotentialen (Ester > Amid) steht.

Zu guter Letzt findet eine Tautomerisierung zum aromatischen Heterocyclus statt (Gleichgewicht liegt auf der rechten Seite). Dieser kann wiederum in zwei tautomeren Formen (**B** und **B'**) auftreten.

Searle and Co., US Patent 2 723 978. W. Wierenga, H. I. Skulnick, D. A. Stringfellow, S. D. Weed, H. E. Renis, E. E. Eidson *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 237-239.

