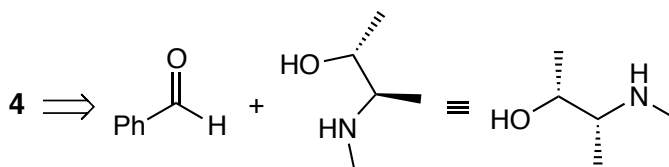
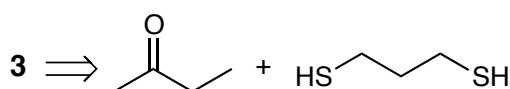
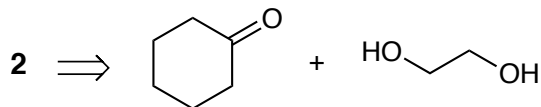
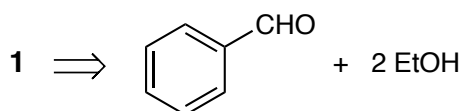


Übungen Organische Chemie II (11)

Lösungszettel

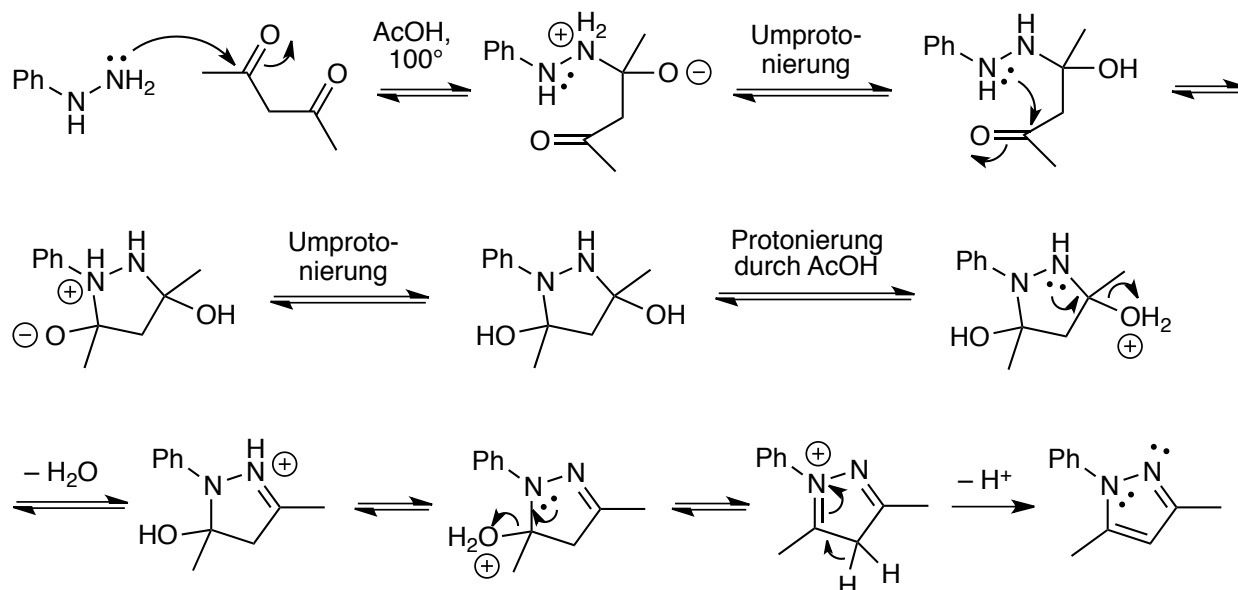
Aufgabe 11.1

Das an zwei Heteroatome gebundene C-Atom des Acetals entspricht dem vormaligen Carbonyl-C-Atom. Zusammen mit den Heteroatomen entstammen die verbleibenden Reste der Alkohol- bzw. Thiol- oder Amin Komponente.



Aufgabe 11.2

Wichtige Schritte bei derartigen Heterocyclisierungen sind die Angriffe der Nukleophile (N-Atome mit freien e^- -Paaren) auf die Carbonylgruppe, Umprotonierungen (wenn zunächst deutlich saure neben deutlich basischen Gruppen im gleichen Molekül entstehen), Eliminierungen von Wasser unter Ausbildung von Doppelbindungen (dabei müssen OH-Gruppen vorher protoniert werden, damit sie in gute Abgangsgruppen umgewandelt werden; falls OH-Gruppen benachbart zu einem Amino-N eliminiert werden, erfolgt die Eliminierung i. d. R. mit Unterstützung des freien e^- -Paares am N (e^- -Schub) unter Ausbildung eines Iminium-Ions). Viele Heterocyclen können in tautomeren Formen auftreten, die im Prinzip miteinander im Gleichgewicht stehen; in solchen Fällen formuliert man das stabilste Tautomer als Endprodukt. Oft führt der letzte Reaktionsschritt zu einem aromatischen System und ist damit im Gegensatz zu den vorausgehenden Schritten irreversibel.

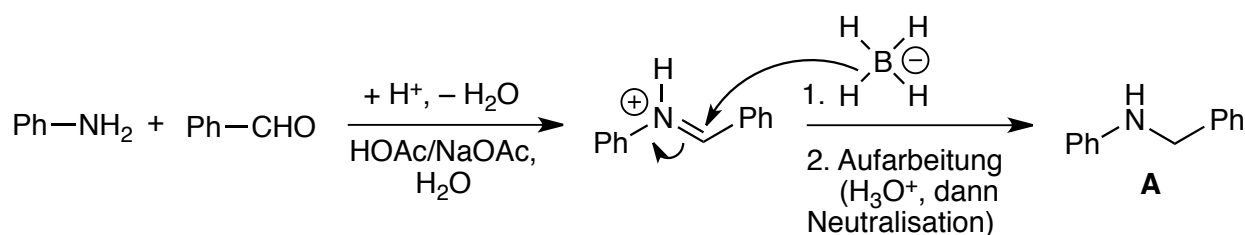


N. b. Der Initialangriff von Phenylhydrazin erfolgt mit dem terminalen N-Atom, das nukleophiler ist als das Nachbaratom, dessen freies e⁻-Paar in Resonanz mit dem Phenylring steht (vgl. Alkylamin und Anilin).

Aufgabe 11.3

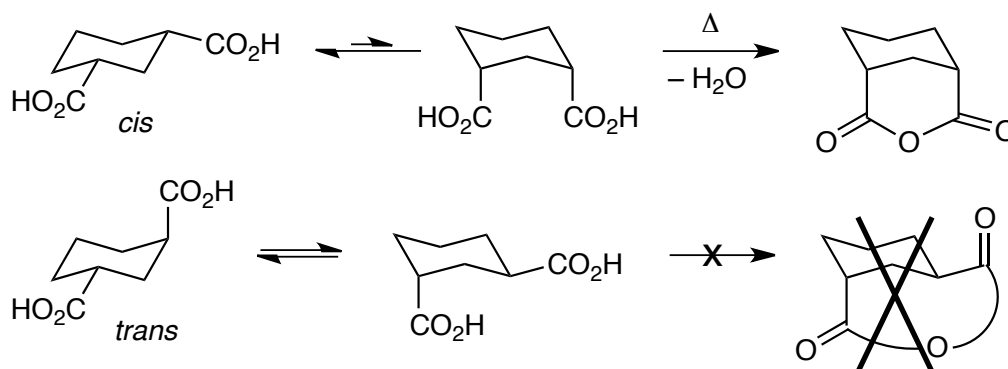
Reduktive Aminierung von Anilin (1° Amin) mit Benzaldehyd führt gezielt zu *N*-Benzyl-*N*-phenylamin (**A**): im Gegensatz zur S_N2-Alkylierung von Anilin, etwa mit Benzylbromid, gibt es keine Mehrfachalkylierung → Bedeutung der reduktiven Aminierung als selektive Monoalkylierungsmethode für 1° und 2° Amine! Im vorliegenden Fall wurde Natriumborhydrid (NaBH₄) und nicht das bei dieser Reaktion gebräuchlichere, bei etwas tieferen pH-Werten noch beständige NaBH₃CN (*Borch-Reagenz*) als Reduktionsmittel eingesetzt. Alternativ käme auch Ameisensäure als Reduktionsmittel in Frage.

Aus Anilin und Benzaldehyd entsteht unter den Reaktionsbedingungen (leicht saurer Acetatpuffer) zunächst das Imin, das über eine Protonierung mit der Iminiumform im Gleichgewicht steht (hier kein Enamin im Gleichgewicht, da Benzaldehyd in α-Stellung zur Carbonylgruppe keine H-Atome trägt [quartäres C-Atom]). Auf das stark elektrophile Zentrum des Iminium-Ions wird im nächsten Schritt ein "Hydrid-Ion" aus dem Borhydrid übertragen. Dieser Reduktionsschritt führt zum Amin als Endprodukt. Unter dem Strich wurde also Anilin am Amino-N benzyliert. Andersherum betrachtet kann man auch sagen, dass die vormalige Carbonylkomponente "aminiert" wurde (im ersten Schritt "iminiert", im zweiten reduziert → macht zusammen eine "reduktive Aminierung").



Aufgabe 11.4

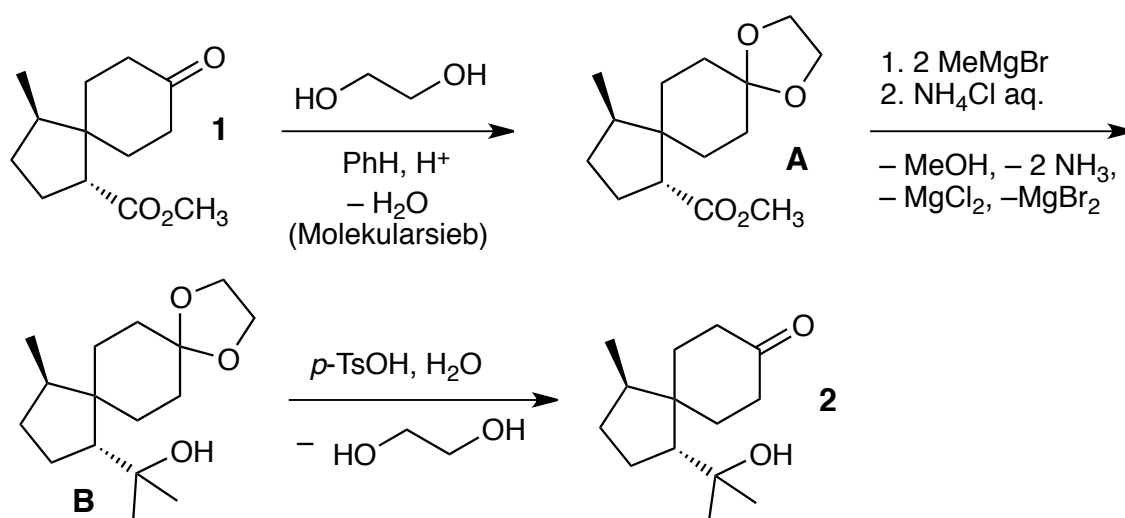
Während *cis*-Cyclohexan-1,3-dicarbonsäure ein cyclisches Anhydrid bildet, kann die *trans*-Verbindung dies aus geometrischen Gründen nicht tun, da ihre beiden Carboxygruppen zu weit voneinander entfernt sind und zudem voneinander weg weisen, so dass der Ringschluss zu einem sechsgliedrigen Ring unmöglich ist.



Die hier gezeigte Umwandlung einer Carbonsäure in ihr Anhydrid durch Wasserabspaltung unter starkem Erhitzen funktioniert i. d. R. nur intramolekular bei Dicarbonsäuren, deren Carboxygruppen so angeordnet sind, dass ein ungespanntes cyclisches Anhydrid entsteht. Zudem darf das Molekül keine anderen empfindlichen funktionellen Gruppen enthalten, die hohen Temperaturen nicht standhalten würden. Typisches Beispiel: Benzol-1,2-dicarbonsäure (Trivialname *Phthalsäure*) → Phthalsäureanhydrid + H₂O.

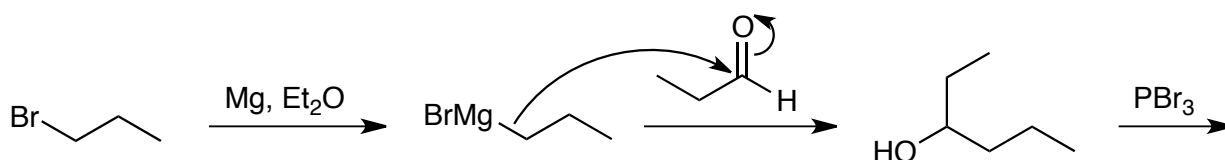
Alternativ könnte man *cis*-Cyclohexan-1,3-dicarbonsäure auch mit Acetanhydrid behandeln, und das sich zwischen beiden Säuren und Anhydriden einstellende Gleichgewicht durch Abdestillieren von Essigsäure (flüchtigste Komponente) auf die gewünschte Seite verschieben.

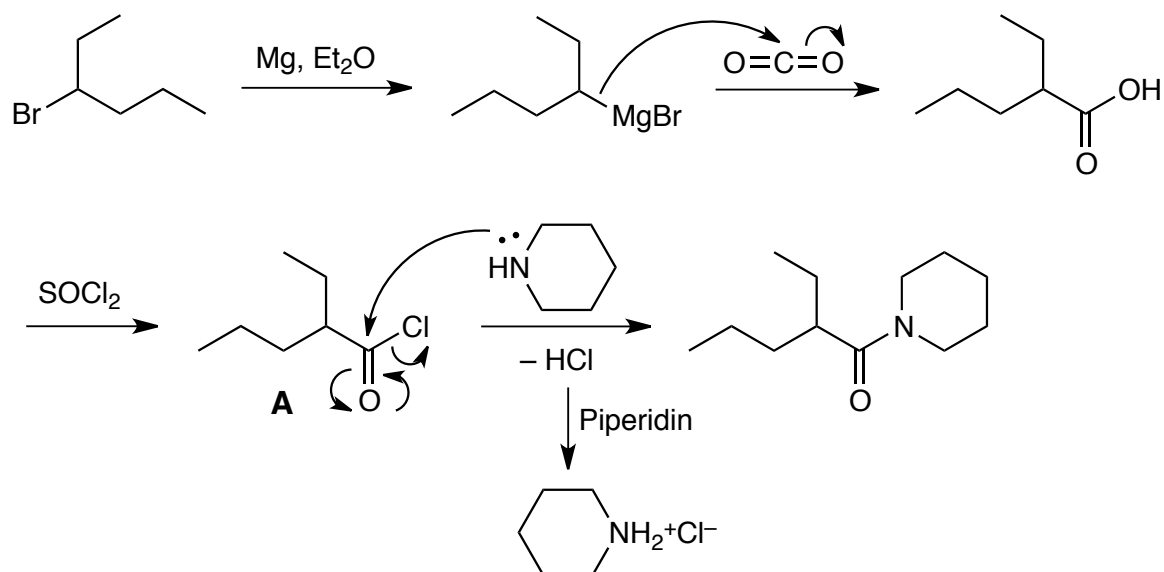
Aufgabe 11.5



Alkohol **2** kann durch Addition von 2 Äquivalenten einer *Grignard*- oder Organolithium-Verbindung an die Estergruppe von **1** hergestellt werden (typisches Transformationsmuster: Ester → 3° Alkohol mit zwei identischen organischen Resten). Wichtig ist dabei, dass die Ketofunktion von **1** intermediär geschützt wird, da sie gegenüber den nukleophilen metallorganischen Verbindungen reaktiver (elektrophiler!) als die Esterfunktion ist. Beim Einführen der Acetal-Schutzgruppe müssen die Reaktionsbedingungen mild genug gewählt werden, damit keine Umesterung an der Methylester-Einheit stattfindet (der Alkohol Ethan-1,2-diol [Trivialname *Ethylenglykol*] kann im Prinzip an beiden Reaktionen teilnehmen!). Die Aufarbeitung der *Grignard*-Reaktion erfolgt sehr schnell und mild, in gepufferter Umgebung, damit der gebildete tertiäre Alkohol kein Wasser in einer E1-Reaktion eliminiert. Unter diesen Bedingungen bleibt die Acetal-Schutzgruppe zunächst erhalten. Das Entfernen derselben (saure Acetal-Hydrolyse) muss wiederum unter milden Bedingungen erfolgen, damit der Alkohol kein Wasser eliminiert.

Aufgabe 11.6





Ad a: bei dieser Reaktion wird ein C₃-Rest eingeführt, und das Endprodukt ist ein 2° Alkohol. Diese Transformation passt gut in ein *Grignard*-Schema, bei dem das Hydroxy-O-Atom einem Aldehyd oder Keton entstammt, d. h. der neue C₃-Rest wird als Elektrophil eingeführt. In einer genaueren Analyse wird Propanal als einzusetzender Reaktant identifiziert. Der Gegenpart (nukleophile Komponente = *Grignard*-Reagenz) lässt sich leicht mit Mg aus dem vorgegebenen 1-Brompropan herstellen.

Ad b: bei diesem Schritt bleibt das Kohlenstoffgerüst des Ausgangsmaterials erhalten, es findet einzig die Umwandlung einer funktionellen Gruppe statt (OH → Br). Diese erreicht man durch Behandlung des Alkohols mit HBr (nukleophile Substitution; Achtung: milde Bedingungen wählen, um eine konkurrierende Eliminierung zu vermeiden) oder – unter Umgehung der Eliminierungsgefahr – durch Umsetzung mit PBr₃.

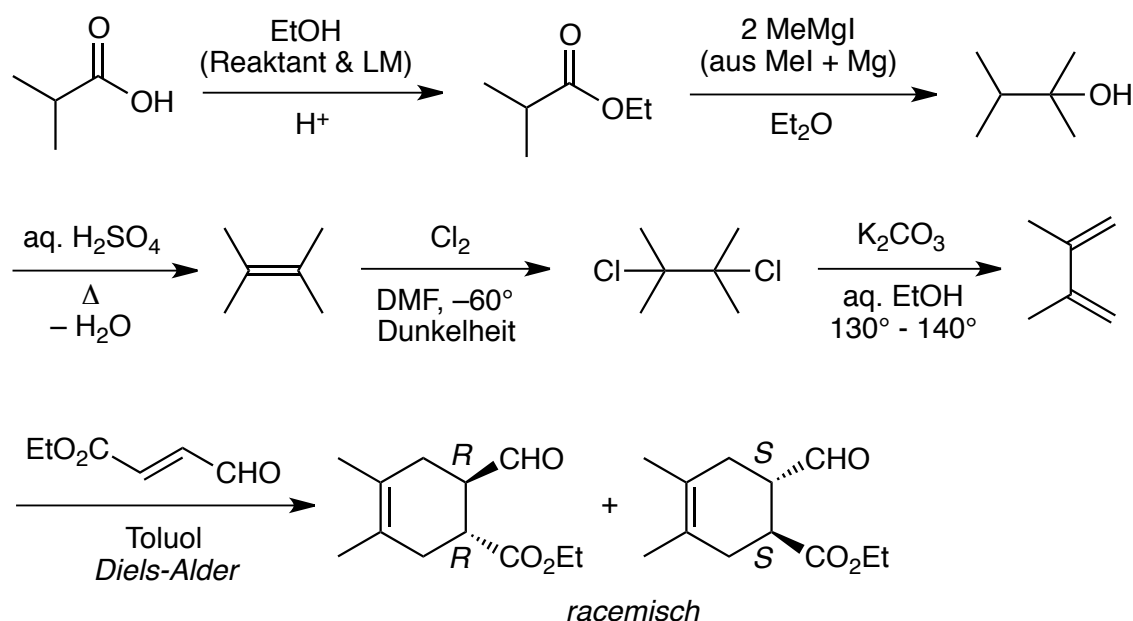
Ad c und d: hier wird ein einzelnes C-Atom eingeführt. Zu den typischen C₁-Reagenzien gehören die elektrophilen Kohlensäurederivate (darunter CO₂), Ameisensäurederivate, Formaldehyd und Halogenmethane sowie die nukleophilen Spezies Cyanid (CN⁻) und Methyl-Carbanionen (MeMgX und MeLi). Im vorliegenden Fall kommen 2-3 vernünftige Kombinationen in Frage:

1. man könnte das vorgegebene 3-Bromhexan (elektrophil) in einer S_N2-Reaktion mit dem Nukleophil Cyanid umsetzen, und das dabei erhaltene Nitril sauer oder basisch zur Carbonsäure hydrolysieren.
2. Alternativ könnte man unter umgekehrten Polaritätsvorzeichen 3-Bromhexan zunächst mit Mg in die nukleophile *Grignard*-Verbindung überführen und diese mit dem elektrophilen C₁-Baustein CO₂ umsetzen, was direkt zum entspr. Carboxylat führt.
3. Würde man die *Grignard*-Verbindung Hex-3-ylmagnesiumbromid hingegen mit Formaldehyd umsetzen, so erhielte man zunächst einen 1° Alkohol (2-Ethylpentanol), der in einem weiteren Schritt zur gewünschten Carbonsäure oxidiert werden könnte (z. B. mit CrO₃ oder Kaliumdichromat, K₂Cr₂O₇. Achtung: *Kaliumdichromat* oxidiert 1° Alkohole zu Carbonsäuren, während *Pyridiniumdichromat* PDC oder *Pyridiniumchlorochromat* PCC sie nur zu Aldehyden oxidieren!). Von diesen drei Syntheserouten ist die Erzeugung von Hex-3-ylmagnesiumbromid

und dessen Umsetzung mit Kohlendioxid am einfachsten, da die beiden Schritte als Eintopfreaktion durchgeführt werden können.

Ad e, f und **A**: hier findet keine C–C-Verknüpfungsreaktion statt! Die direkte Umwandlung einer Carbonsäure in ein Amid ist i. d. R. nicht möglich, da zwischen Carbonsäure und Amin nur eine Säure/Base-Reaktion (Protonentransfer) unter Bildung eines Ammoniumcarboxylats stattfindet. Um zum Säureamid zu gelangen, muss die Carbonsäure zunächst in ein Acylderivat mit höherem Gruppenübertragungspotential (reaktiveres Carbonsäurederivat) überführt werden. Ein gewöhnlicher Ester wäre im Prinzip denkbar, aber sein Gruppenübertragungspotential liegt nicht sehr weit über dem des Amids, so dass er u. U. etwas reaktionsträge bei dieser Umsetzung wäre. Auf jeden Fall wäre ein sog. *Aktivester* einem einfachen Alkylester vorzuziehen (s. Vorlesungspräsentation). Ein Anhydrid wäre von der Reaktivität her sicher eine gute Wahl, aber vom symmetrischen 2-Ethylpentansäureanhydrid ginge bei der Amidherstellung die Hälfte der Acylreste verloren (das bei der N-Acylierung als Abgangsgruppe austretende 2-Ethylpentanoat ist nicht mehr reaktiv), und die Herstellung eines gemischten Anhydrids (etwa aus Essigsäure und 2-Ethylpentansäure) erforderte zunächst die Umwandlung der Carbonsäure in ein wasserfreies Salz. Einfacher ist die Umsetzung der Carbonsäure mit Thionylchlorid zum sehr reaktiven Säurechlorid **A**, das im nächsten Schritt mit dem 2° Amin *Piperidin* (Azacyclohexan) das gewünschte Amid bildet. Dabei muss man (mindestens) 2 Äquivalente Piperidin einsetzen, weil eines davon als Base die gleichzeitig gebildete HCl abfängt (\rightarrow Piperidiniumchlorid, PipH^+Cl^-), während das andere natürlich als Nukleophil mit dem sehr elektrophilen Säurechlorid reagiert. Ist das zum Amid umzuwandelnde Amin wertvoll, so kann man auch ein billiges 3° Amin als Hilfsbase zusetzen. Dieses (z. B. Pyridin oder Triethylamin) wird nicht acyliert, verbraucht also kein Säurechlorid und dient allein dem Abfangen der freigesetzten Salzsäure.

Aufgabe 11.7



Ad a: Isobuttersäure enthält keine säureempfindlichen funktionellen Gruppen und kann ohne Weiteres nach *Fischer* verestert werden. Durch Verwendung eines Überschusses des Alkohols Ethanol, der hier gleichzeitig als Lösungsmittel dient, verschiebt man das Ver-

esterungsgleichgewicht auf die Produktseite. Um eine vernünftige Reaktionsgeschwindigkeit zu erzielen, setzt man eine katalytische Menge starker, wasserfreier Säure zu (z. B. konz. H_2SO_4). Diese protoniert einen kleinen Anteil der Isobuttersäure, wodurch die Elektrophilie ihres Carboxy-C-Atoms stark erhöht wird, und das eher schwache Nukleophil Ethanol angreifen kann.

Ad b: in diesem Schritt wird das Carboxy-C-Atom mit zwei Methylgruppen verknüpft; gleichzeitig entsteht aus der Ester-Funktion ein 3° Alkohol. Da das Carboxy-C-Atom elektrophilen Charakter hat, werden die Methylgruppen als Nukleophile eingeführt. Reagenz der Wahl für diese C–C-Verknüpfungsreaktionen ist entweder die *Grignard*-verbindung MeMgI (auch MeMgBr oder MeMgCl) oder Methyllithium (MeLi). Beide Reagenzien kann man durch Umsetzung von Iodmethan mit elementarem Metall herstellen. Bei dieser Herstellung sowie der weiteren Umsetzung (hier mit dem Ester) wird fast immer Diethylether (Et_2O) oder Tetrahydrofuran (THF = Oxacyclopentan; ebenfalls ein Ether) eingesetzt. Soll – wie hier vorgegeben – der 3° Alkohol als Produkt isoliert werden, darf nur leicht sauer aufgearbeitet werden (am besten mit aq. NH_4Cl -Lsg $\rightarrow \text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Puffer), ansonsten riskiert man eine durch Protonierung der OH-Gruppe eingeleitete E_1 -Eliminierung. Eine im Zuge der Aufarbeitung stattfindende E_1 -Eliminierung von Wasser könnte im vorliegenden Fall aber durchaus von Vorteil sein, weil man dadurch sofort zu **A** gelangen würde.

Synthese von **A**: gemäss Vorgabe wird die E_1 -Eliminierung von H_2O aus dem 3° Alkohol in einer separaten Stufe durch Erhitzen in schwefelsaurer Lösung erreicht. Erhitzen begünstigt die Eliminierung, weil die Reaktionsentropie positiv ist. Obwohl bei dieser Eliminierung zwei isomere Alkene gebildet werden können, von denen das unerwünschte (zwei Substituenten an der DB) statistisch um den Faktor 2 bevorzugt ist, erhält man praktisch ausschliesslich das kinetische bevorzugte, d. h. schneller gebildete *Saytzev*-Produkt (vier Alkylsubstituenten an der DB).

Ad c: dieser Schritt entspricht einer elektrophilen Addition von Chlorgas an das Alken. Sie verläuft über ein Chloroniumion und stellt unter dem Strich eine *anti*-Addition der beiden Chloratome dar. Dies ist aber aus Symmetriegründen im vorliegenden Produkt nicht erkennbar, da es keine stereogenen Zentren enthält. Wichtig ist, dass man die Addition im Dunkeln durchführt, um die lichtinduzierte Bildung von Chlorradikalen und entsprechende Nebenreaktionen zu unterdrücken. Beachten Sie auch die Verwendung eines polaren [aprotischen] Lösungsmittels (*N,N*-Dimethylformamid, DMF), das ionische Reaktionen gegenüber radikalischen begünstigt.

Ad d: hier erfolgt eine zweifache Eliminierung von HCl unter Bildung eines konjugierten Diens. Die beiden Abgangsgruppen sind an 3° Zentren gebunden, was zusammen mit dem polaren und protischen Lösungsmittel eine E_1 -Eliminierung begünstigt. Dazu passt die relativ schwache, nicht nukleophile Base ($\text{p}K_{\text{a}}[\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}] \approx 10.3$) die bei der E_1 -Eliminierung nicht am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt ist (Unterschied zu E_2 !) und die ausreicht, um die sehr sauren Carbeniumion-Intermediate ($\text{p}K_{\text{a}}[\text{Alkyl-carbeniumion}] \approx -5$) zu deprotonieren. Wiederum wird bei relativ hoher Temperatur gearbeitet (geschlossene Apparatur unter Druck [Vorsicht!], da beide LM bereits unterhalb von 130 °C siedend), was die Eliminierung gegenüber einer konkurrierenden Substitution ($\text{S}_{\text{N}}1$) begünstigt.

Synthese von **B**: dabei handelt es sich um eine typische *Diels-Alder*-[4 + 2]-Cycloaddition zwischen einem 1,3-Dien (kann wegen des zu durchlaufenden cyclischen Übergangszustands nur aus der *s-cis*-Konformation heraus reagieren) und einem e⁻-armen Dienophil. Die zentrale Bindung des Diens hat zwar partiellen Doppelbindungscharakter, aber die Rotationsbarriere ist so niedrig, dass bei Raumtemperatur eine schnelle Umwandlung zwischen *s-cis*- und *s-trans*-Konformation stattfindet (Rotationsbarriere von unsubstituiertem Buta-1,3-dien: ≈ 25 kJ/mol ≈ 6 kcal/mol). Während bei unsubstituiertem Buta-1,3-dien die *s-cis*-Konformation hauptsächlich aufgrund sterischer Wechselwirkungen ($=CH_2/=CH_2$) rund 13 kJ/mol (3 kcal/mol) energiereicher ist als die *s-trans*-Konformation ($\rightarrow K = [s-trans]/[s-cis] = 10 \exp(-\Delta G[kcal]/1.4) \approx 140$, ist dieser Unterschied im 2,3-Dimethylbuta-1,3-dien viel geringer (in beiden Konformationen gibt es sterische WW zwischen $-CH_3$ und/oder $=CH_2$), so dass beide Konformationen ähnlich stark populiert sind. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass *s-cis*-Konformer nachgebildet wird, sobald ein Teil davon in der Cycloaddition abreagiert und somit dem Gleichgewicht entzogen wird. Damit dies passieren kann, ist es wichtig, dass die Rotationsbarriere bei der herrschenden Temperatur leicht überwunden wird, d. h. dass das Gleichgewicht sich schnell einstellen kann.

Die *trans*-Konfiguration der Doppelbindung des Dienophils führt zur *trans*-Anordnung der entsprechenden Substituenten am gebildeten Cyclohexenring. Da beide Komponenten achiral sind, nähert sich das Dienophil dem Dien mit gleicher Wahrscheinlichkeit von „oben“ oder von „unten“ (die entsprechenden ÜZ sind spiegelbildlich und somit isoenergetisch), so dass das Produkt als racemisches Gemisch anfällt.

Die gleiche *Diels-Alder*-Reaktion wurde auch in Gegenwart chiraler, enantiomerenreiner Katalysatoren durchgeführt. Unter deren Beteiligung sind die beiden ÜZ nicht mehr spiegelsymmetrisch, *ergo* nicht mehr isoenergetisch, und *ein* Produkt-Enantiomer wurde jeweils bevorzugt gebildet (enantioselektive Synthese): S. Jin, C. Li, Q. Li, Y. Ma, W. Zhang, Y. J. Zhang, J. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7388; H. Gotoh, Y. Hayashi, H. Ishikawa, S. Samanta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6634; H. Gotoh, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2859.

IUPAC-Nomenklatur (in der Reihenfolge des Auftretens im Schema):

- 2-Methylpropansäure (Trivialname: Isobuttersäure)
- 2-Methylpropansäureethylester (Trivialname: Isobuttersäureethylester)
- 2,3-Dimethylbutan-2-ol
- 2,3-Dimethylbut-2-en
- 2,3-Dichlor-2,3-dimethylbutan
- 2,3-Dimethylbuta-1,3-dien
- 4-Oxobut-2-ensäureethylester
- (1*R*,6*R*)-6-Formyl-3,4-dimethylcyclohex-3-encarbonsäureethylester und (1*S*,6*S*)-6-Formyl-3,4-dimethylcyclohex-3-encarbonsäureethylester