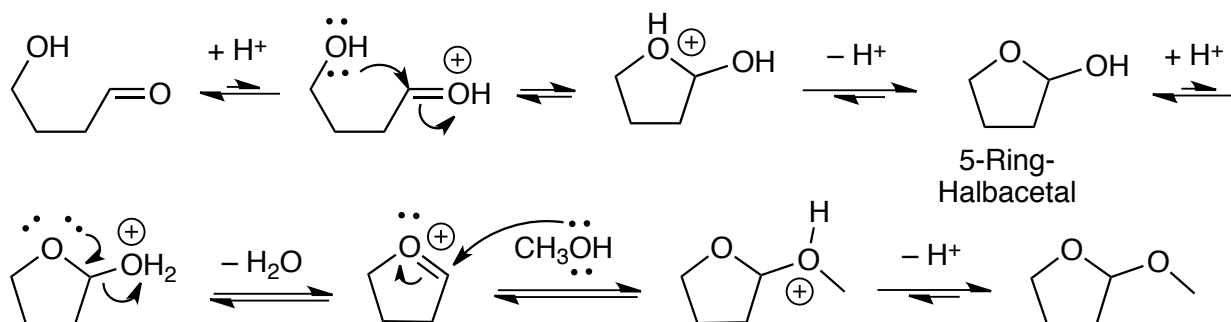


Übungen Organische Chemie II (10)

Lösungszettel

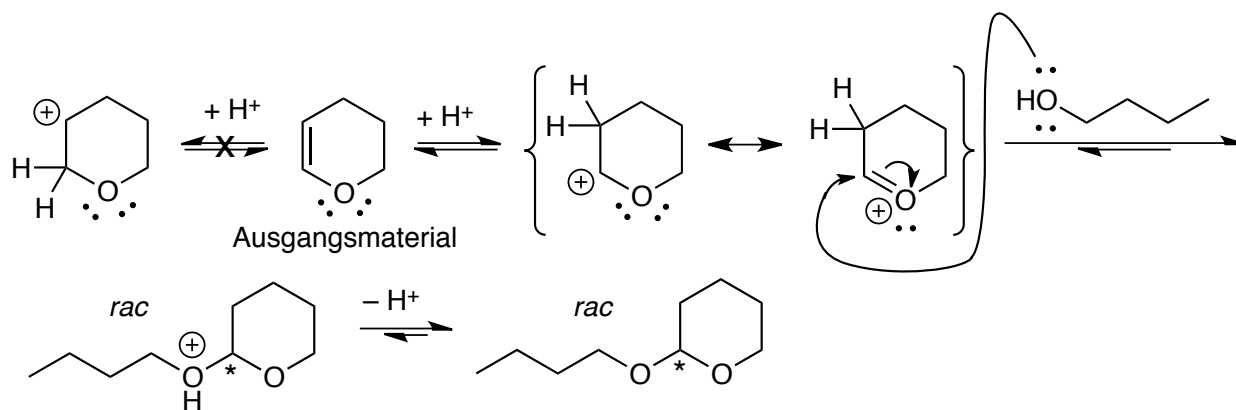
Aufgabe 10.1

Zunächst erfolgt eine intramolekulare Halbacetalbildung, deren Gleichgewicht bei der Erzeugung von 5- und 6-Ringen i. d. R. auf der Produktseite liegt (vgl. Zucker!). Aus dem Halbacetal wird in einem 2. Schritt mit einem externen Alkohol nach dem üblichen Mechanismus ein Vollacetal gebildet (vgl. Glykosidierung von Zuckern!).

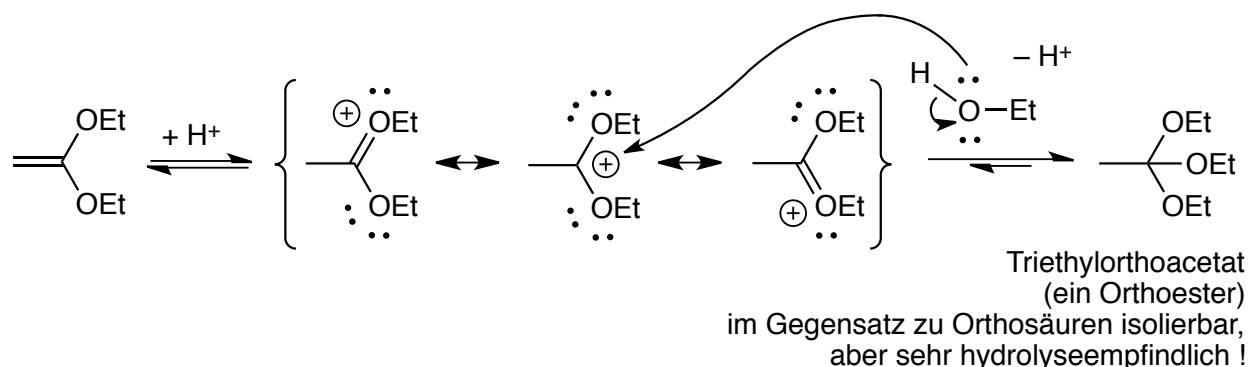


Aufgabe 10.2

- Reaktionstyp: sauer katalysierte elektrophile Addition eines Alkohols an einen Enol-ether.
- Mechanismus:

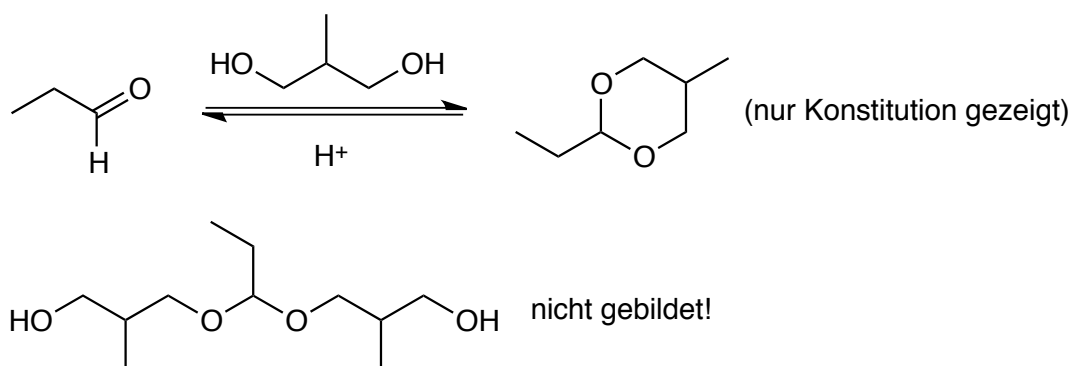


- Die anfängliche Protonierung erfolgt nach *Markownikow* unter Bildung des stabilstmöglichen Carbeniumions. Die Bildung von 3-Butoxytetrahydropyran müsste hingegen über das energiereichere, nicht resonanzstabilisierte Carbeniumion verlaufen (→ viel höhere Aktivierungsbarriere!).
- Auch im Ketenacetal (1,1-Dialkoxyalk-1-en) ist das Enolether-Motiv enthalten, und die Addition von Alkohol folgt dem gleichen Schema. Das Endprodukt enthält drei geminale Alkoxygruppen und stellt einen Orthoester dar. Zur Erinnerung: dieser reagiert irreversibel mit Wasser unter Bildung eines normalen Esters – eine Reaktion, die benutzt werden kann, um das bei Acetalisierungen gebildete Wasser zu entfernen und dadurch das Acetalbildungsgleichgewicht auf die Seite des Produkts zu verschieben.

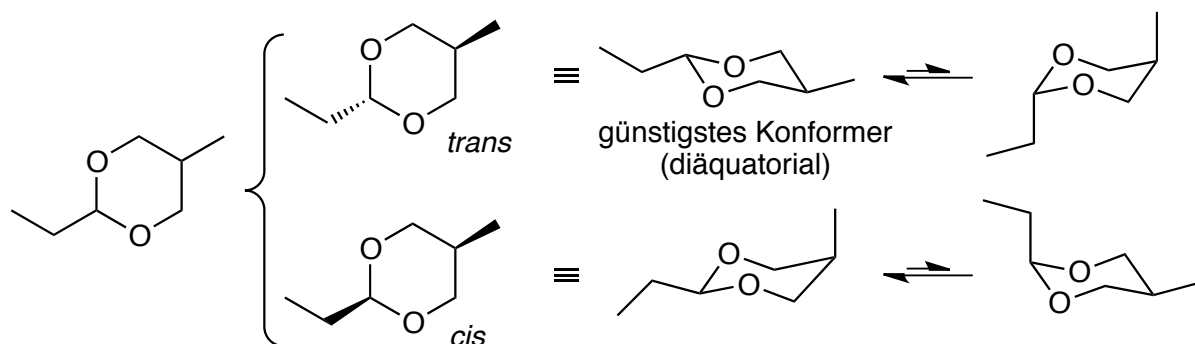


Aufgabe 10.3

Aldehyde und Ketone bilden mit 1,2- und 1,3-Diolen – entropisch begünstigt – bevorzugt ungespannte cyclische Fünf- bzw. Sechsring-Acetale.

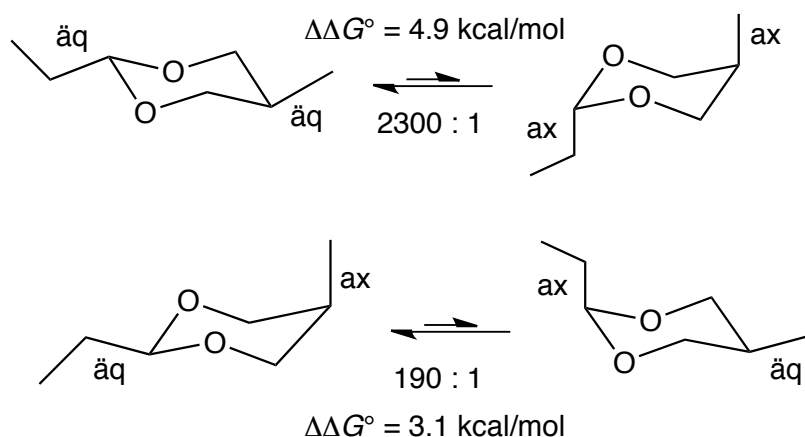


Im vorliegenden Fall können 2 diastereomere Sechsring-Acetale entstehen, eine *cis*- und eine *trans*-Verbindung, von denen jede in Form zweier miteinander im Gleichgewicht stehender Konformere auftritt:



Während der Acetalbildung (Gleichgewichtsreaktion!) stehen alle Isomere (hier: Konfigurations- und Konformationsisomere) miteinander im thermodynamischen Gleichgewicht, und es überwiegt das energieärmste, nämlich das diäquatoriale *trans*-Isomer. Nach Aufarbeitung der Reaktion wandeln sich *cis*- und *trans*-Isomer nicht mehr ineinander um: nun fehlt die Säure, die eine ringöffnende Rückreaktion zum Halbacetal katalysieren könnte.

Zur Lage der Sesselkonformerengleichgewichte (Wiederholung von OC1-Stoff):



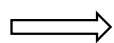
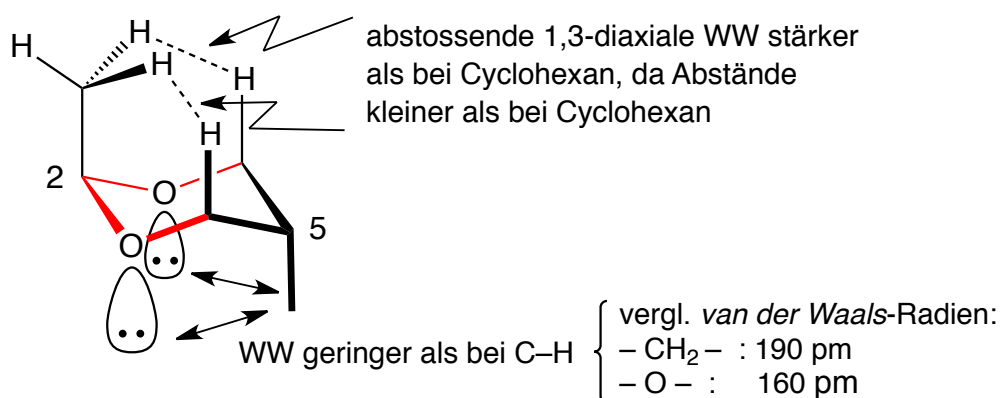
Die Lage der Sesselkonformerengleichgewichte kann man mit Hilfe der A-Werte für die Substituenten quantitativ abschätzen (der A-Wert drückt die energetische Bevorzugung eines Substituenten für die äquatoriale gegenüber der axialen Lage am Cyclohexansessel aus).

Weiterführende Betrachtungen für Interessierte (≠ Aufgabenstellung):

Zur Konformationsanalyse von 1,3-Dioxanen und 1,3-Dithianen

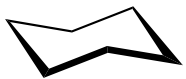
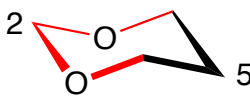
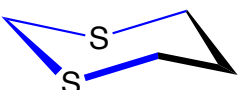
In 1,3-Dioxanen (= 1,3-Dioxacyclohexanen) sind 1,3-diaxiale WW für einen axialen Substituenten an C(2) stärker als im Cyclohexan, weil C–O Bindungen (142 pm) kürzer als C–C-Bindungen (154 pm) sind, und der Ring dadurch in diesem Bereich eine Kontraktion erfährt. Dies bringt die betroffenen axialen Substituenten einander näher und führt zu stärkeren abstossenden WW.

Andererseits fallen die 1,3-diaxialen WW für einen axialen Substituenten an C(2), d. h. die WW mit den freien e^- -Paaren am O geringer aus als mit entspr. CH-Gruppen im Cyclohexan, denn der *van-der-Waals*-Radius des O-Atoms (160 pm) ist deutlich kleiner als der der einer CH_2 -Gruppe (190 pm).



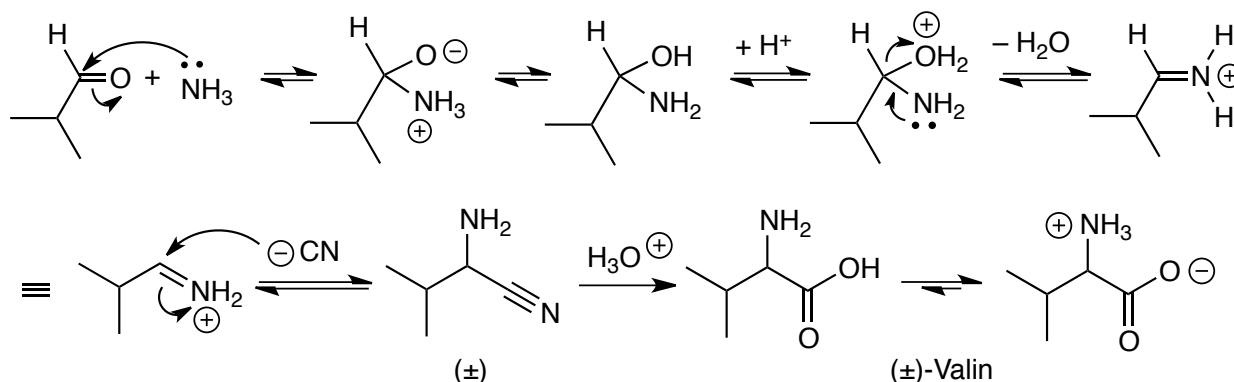
A-Werte in Stellung 2 sind grösser als bei Cyclohexan
A-Werte in Stellung 5 sind kleiner als bei Cyclohexan

Aus diesen Betrachtungen ergeben sich für gesättigte Sechsringe mit Heteroatomen andere A-Werte:

A-Werte für Methylgruppen: [kcal/mol]		C(2)	C(5)	Bindungslänge
Cyclohexan		1.7	1.7	C–C: 154 pm
1,3-Dioxan		4.0	0.9	C–O: 142 pm
1,3-Dithian		1.5	1.1	C–S: 181 pm

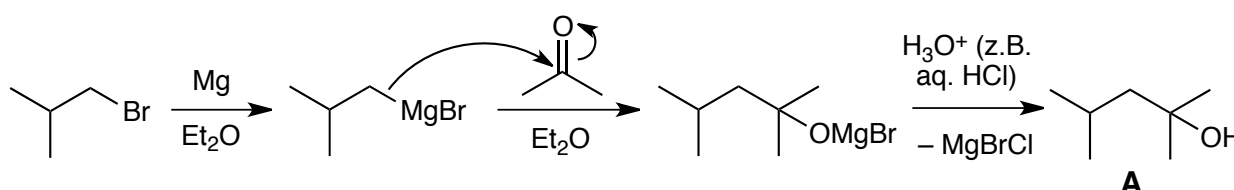
Aufgabe 10.4

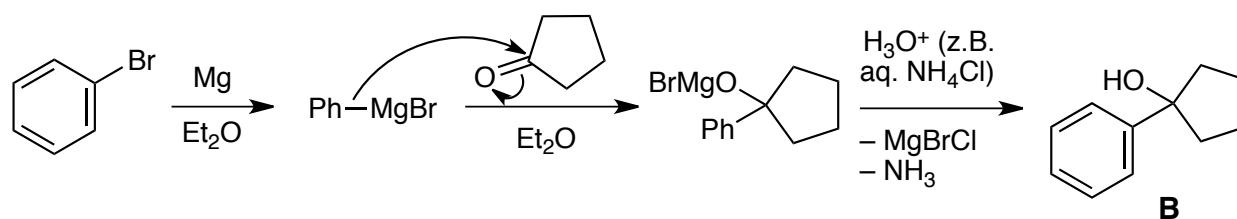
Der Aldehyd bildet unter den gepufferten Reaktionsbedingungen [$pK_a(\text{NH}_4^+/\text{NH}_3) = 9.2 = pK_a(\text{HCN}/\text{CN}^-)$] mit Ammoniumchlorid (NH_3 im Gleichgewicht vorhanden!) zunächst ein Iminiumchlorid, das mit ungeladenem Imin und auch etwas Enamin im Gleichgewicht steht. Im zweiten Schritt reagiert das gute Iminium-Elektrophil mit dem guten Nukleophil Cyanid unter Bildung eines α -Aminonitrils. Wie wir im Rahmen der Carbonsäurechemie noch sehen werden, lässt sich die Nitril-Funktion anschliessend in einer separaten Reaktion entweder sauer oder basisch zur Carboxy-Gruppe hydrolysieren, was bei α -Aminonitrilen zu α -Aminosäuren führt. Es handelt sich bei dieser Sequenz um die *Strecker'sche Aminosäuresynthese*. Sofern keine chiralen Ausgangsmaterialien oder Hilfsmittel bei der Reaktion verwendet werden, fallen α -Aminonitril und α -Aminosäure racemisch an (Spezialfall: Formaldehyd führt zu achiralem Glycin = Aminoessigsäure).



Aufgabe 10.5

Zunächst bildet sich aus dem Halogenid und elementarem Mg in trockenem Ether die *Grignard*-Verbindung. Obwohl in Lösungen solcher metallorganischer Verbindungen komplexe Gleichgewichte von Assoziaten verschiedenen Grades bestehen (z. B. Dimere), kann man die Reaktion mit einem Elektrophil (hier: Addition an eine Carbonylgruppe) einfach anhand der monomeren Spezies formulieren:





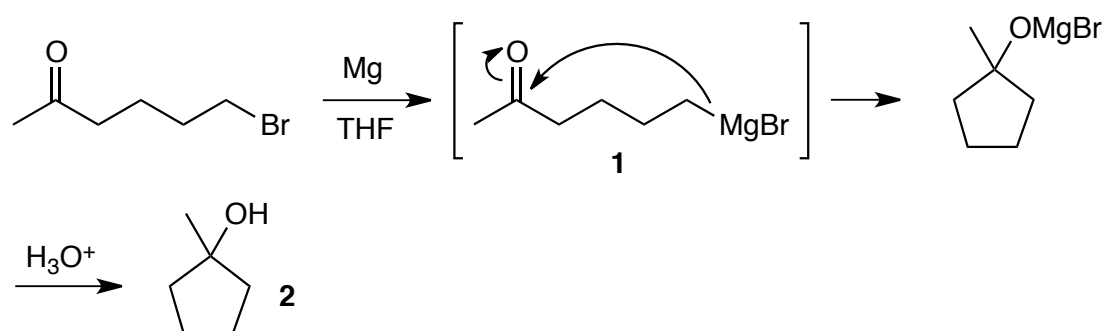
Sind die Endprodukte säureempfindlich (hier: 3° Alkohole, die leicht H_2O nach E_1 eliminieren), muss vorsichtig hydrolysiert werden. Man verwendet in solchen Fällen oft eine wässrige $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ -Pufferlösung.

Unter Umständen kann man aber auch daran interessiert sein, aus dem zunächst gebildeten Alkohol sofort H_2O unter Ausbildung einer Doppelbindung zu eliminieren.

In der *Grignard*-Verbindung hat die Bindung zwischen Kohlenstoff und Magnesium einen hohen ionischen Charakter mit geringem kovalentem Anteil. Sie können dafür wahlweise die Schreibweise R-MgBr oder $\text{R}^- \text{Mg}^{2+} \text{Br}^-$ verwenden. Das Gleiche gilt für Organolithiumverbindungen (R-Li oder $\text{R}^- \text{Li}^+$).

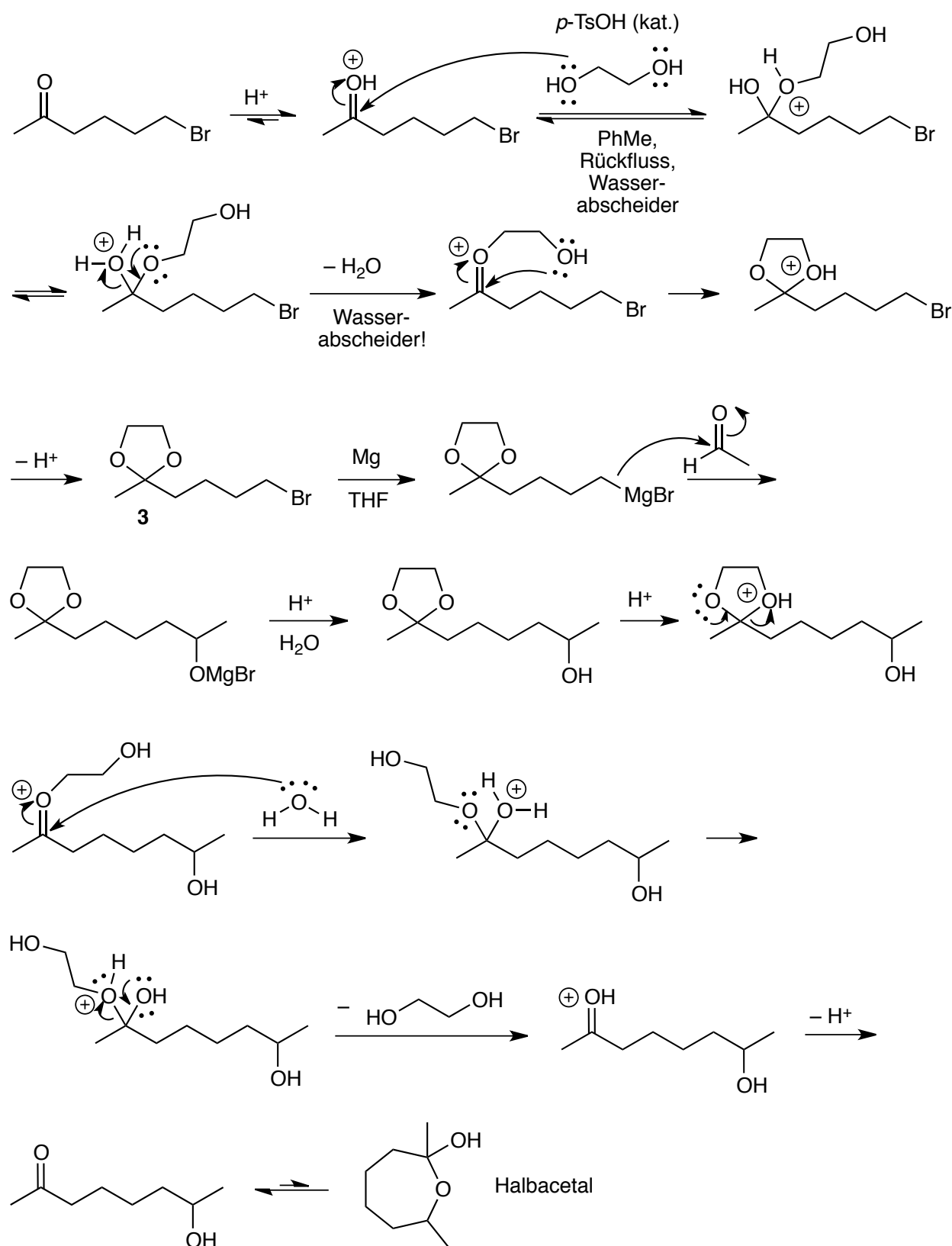
Aufgabe 10.6

Ein carbanionisches Zentrum (*Grignard*-Funktionalität) ist neben einer Carbonylgruppe im gleichen Molekül (**1**) nicht beständig – es erfolgt sofortige nukleophile Addition des ersteren an letztere. Unter Umständen läuft in einem derartigen Reaktionsgemisch überhaupt keine wohldefinierte Reaktion ab, da die Carbonylgruppe auch direkt mit Mg reagieren kann (e^- -Transfer vom Mg auf die C=O -Gr.), woran sich Folgereaktionen anschliessen. Im vorliegenden Fall wurde ausgehend von 6-Bromhexan-2-on aber tatsächlich das Produkt **2** einer intramolekularen *Grignard*-Addition erhalten: *C. R. Acad. Sci., Série C: Sci. Chim.* **1967**, 265, 1472.



Soll aber eine beständige *Grignard*-Verbindung hergestellt werden, so muss die Carbonylgruppe vorübergehend geschützt werden, und zwar vorzugsweise als Acetal (Standard-Schutzgruppe für Aldehyde und Ketone). Als Alkoholkomponente verwendet man in solchen Fällen gern Ethylenglykol (Ethan-1,2-diol), weil dann die 2. Stufe der Acetalisierung (Halbacetal \rightarrow Vollacetal) intramolekular erfolgt, was zusammen mit der Tatsache, dass ein ungespannter Fünfring entsteht, solche cyclischen Acetale etwas stabiler macht als acyclische (Gleichgewicht der thermodynamisch kontrollierten Reaktion liegt entsprechend weiter rechts; Analogie zur stärkeren Bindung von Chelatliganden an ein Metallion). Trotzdem muss man die üblichen Kniffe anwenden, um das Gleichgewicht ganz auf die Acetalseite zu verschieben (Entfernen des Reaktionswassers mit einem Wasserabscheider (physikalische Methode), durch Zugabe von Molekularsieb (physikalische Me-

thode) oder durch eine nachgeschaltete Reaktion, etwa mit einem Orthoester, der unter Wasseraufnahme in einen „normalen“ Ester übergeht (chemische Methode)). Für Details, s. Vorlesung. Herstellung von **3**: cf. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9944, Support. Inform.



Ist die Keto-Funktion als Acetal geschützt, kann man am anderen Molekülende „grignardisieren“. Da Acetale im Basischen stabil sind und keinen elektrophilen Charakter auf-

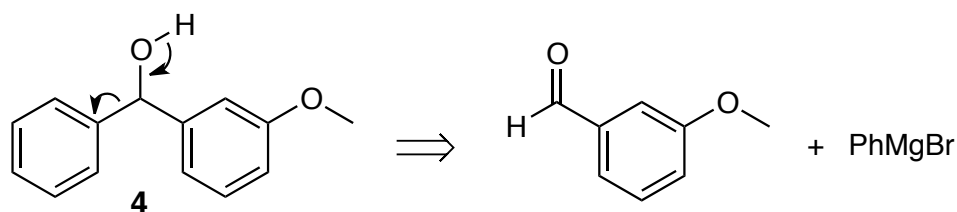
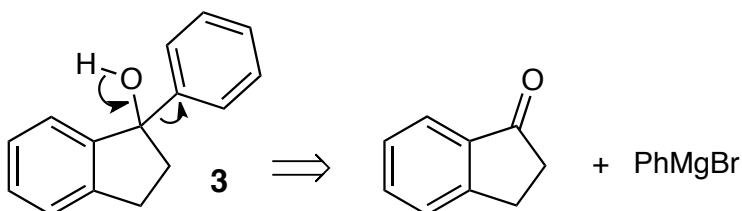
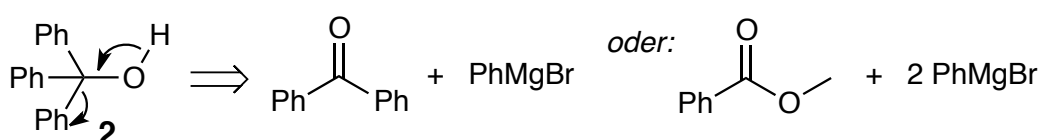
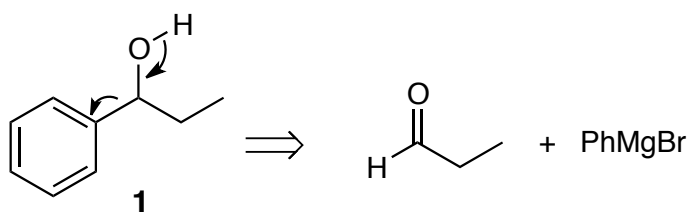
weisen, können die Acetal-Funktion und das stark basische und stark nukleophile Carbanion „friedlich“ nebeneinander koexistieren bzw. kann die *Grignard*-Verbindung nun mit einem zugegebenen Elektrophil (hier: Acetaldehyd) umgesetzt werden. Bei der üblichen wässrig-sauren Aufarbeitung wird das Acetal gleich mithydrolysiert (entspricht Schritt für Schritt der Rückreaktion seiner Bildung).

Endprodukt ist somit 7-Hydroxyoctan-2-on. Da in diesem Molekül sowohl eine Carbonyl- als auch eine Hydroxygruppe vorhanden sind, besteht prinzipiell die Möglichkeit zur spontanen intramolekularen Halbacetal-Bildung. Obwohl 7-Ring-Halbacetale thermodynamisch nicht mehr so stabil sind wie die praktisch ungespannten 5- und 6-Ring-Halbacetale (s. Zucker!), dürften in Lösung doch einige Prozent der Verbindung in dieser Form vorliegen.

N. b. Im obigen Reaktionsschema werden ab der Aufarbeitung einfachheitshalber nur noch Vorwärtspfeile verwendet, obwohl streng genommen auch hier viele Schritte Gleichgewichtsreaktionen darstellen. Aufgrund des Überschusses an Wasser liegt das Globalgleichgewicht aber völlig auf der Seite des Endprodukts (Hydroxyketon bzw. cyclisches Halbacetal).

Aufgabe 10.7

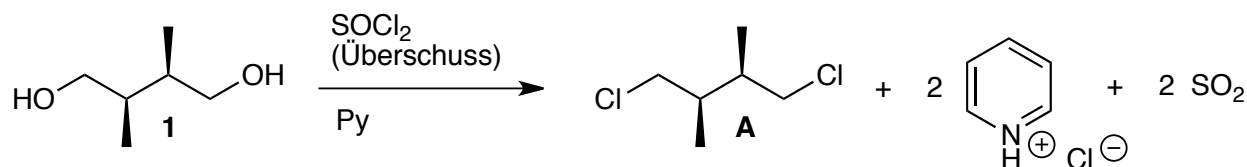
In einer „Rückwärtssynthese“ – man spricht von *Retrosynthese* – lassen sich die vorgegebenen Alkohole folgendermassen in eine Carbonylkomponente und eine Phenylanion-Komponente (\equiv *Grignard*-Verbindung) zerlegen:



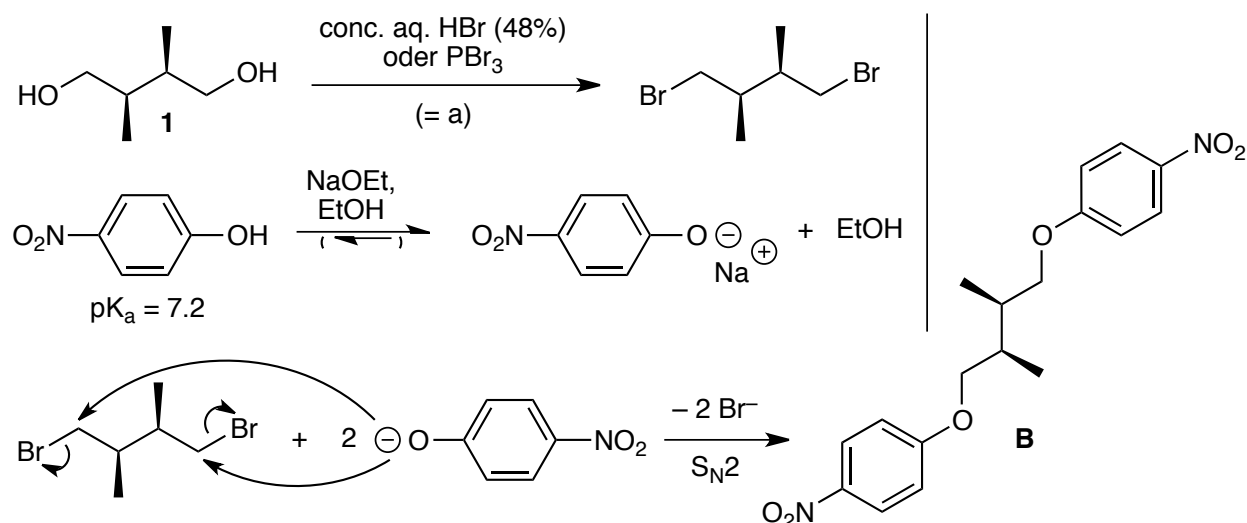
Zur Kennzeichnung einer retrosynthetischen Zerlegung verwendet man statt des üblichen Synthesepfeils (\rightarrow) das Symbol \Rightarrow .

Aufgabe 10.8

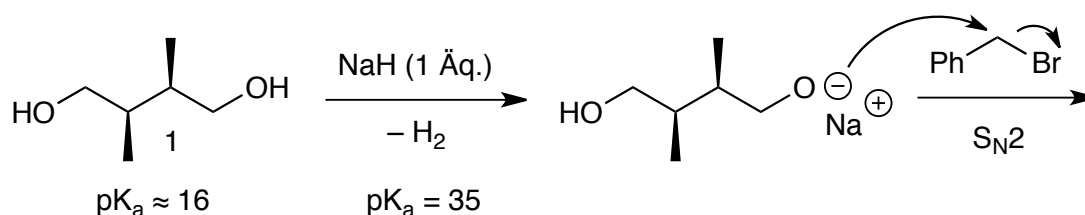
Eine gängige Methode, OH-Gruppen durch Cl zu substituieren, besteht in der Behandlung der Ausgangsverbindung mit HCl (S_N -Reaktion, analog zu (b)) oder Thionylchlorid (SOCl_2 = Chlorid der schwefligen Säure).

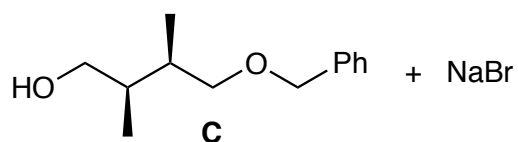


Für Details, s. Vorlesungspräsentation „Alkylhalogenide und nukleophile Substitution“; ferner: „Herstellung von Carbonsäurechloriden“ (Vorlesung zu Carbonsäuren und ihren Derivaten). Statt mit Thionylchlorid (SOCl_2) kann man das Diol **1** auch mit CCl_4 und PPh_3 umsetzen, wobei neben **A** die Umsetzungsprodukte CHCl_3 und $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ entstehen (Details: s. ebenda). Diese Methode ist besonders schonend, da säurefrei.

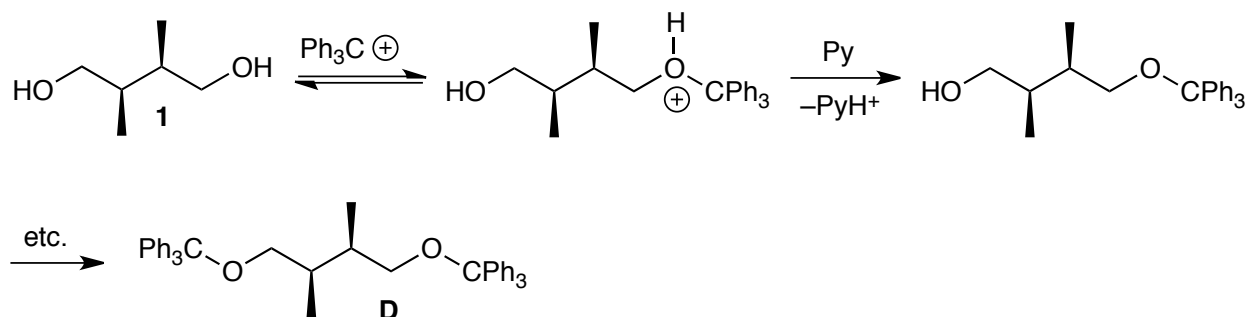


Die Umsetzung von **1** mit HBr führt zunächst zu einer Protonierung der OH-Gruppe (\rightarrow gute Abgangsgruppe), worauf eine S_N2 -Reaktion mit Br^- (gutes, weiches Nukleophil) erfolgt. Auch die beliebte Umsetzung mit PBr_3 beinhaltet einen S_N2 -Schritt mit Br^- (Details: s. oben genannte Vorlesungspräsentation). Die 2. Stufe ist eine *Williamsonsche Ethersynthese* (S_N2 -Reaktion). Nukleophil ist hier das 4-Nitrophenolat-Ion, das aus dem recht sauren 4-Nitrophenol (gegenüber Phenol durch den starken σ - und π -Akzeptor $-\text{NO}_2$ in *para*-Stellung acidifiziert: $\text{pK}_a^{\text{4-Nitrophenol}} = 7.2$ vs. $\text{pK}_a^{\text{Phenol}} = 10$) mit der verhältnismässig starken Base Ethanolat leicht und vollständig erzeugt wird.

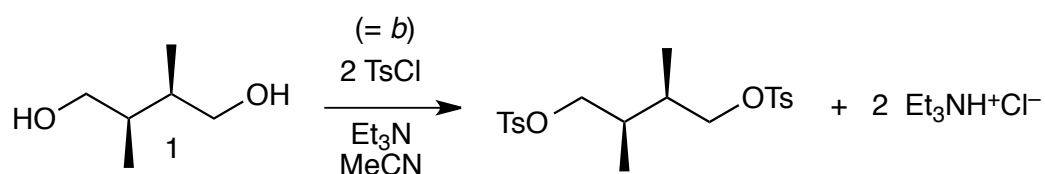




Mit 1 Äq. der starken Base Natriumhydrid kann man *eine* OH-Gruppe von **1** deprotonieren (der pK_a von **1** entspricht aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit etwa dem von Ethanol), und zwar irreversibel, weil Wasserstoffgas als konjugierte Säure von H^- aus dem System entweicht. Das erzeugte Alkoholat wird anschliessend in einer *Williamsonschen* Ethersynthese (S_N2 -Reaktion) mit Benzylbromid zum Monobenzylether von **1** umgesetzt.

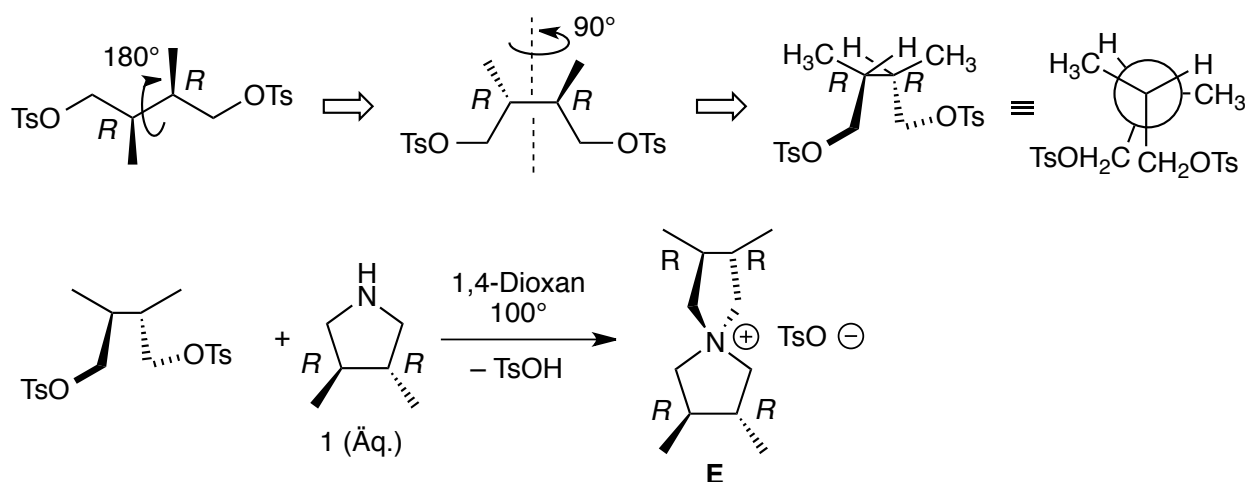


Triphenylmethylchlorid (Trivialname *Tritylchlorid*) ist in protischer Umgebung (unabhängig vom Lösungsmittel ist **1** als Alkohol selbst schon protisch) teilweise in Chlorid und das hervorragend resonanzstabilisierte Triphenylmethyl-Kation (Trivialname: *Trityl-Kation*) dissoziiert. An diesem kann die OH-Gruppe von **1** nukleophil angreifen, worauf die zugesetzte Base Pyridin das sehr saure Oxonium-Proton abstrahiert. Auch diese Umsetzung, die als S_N1 -Reaktion am Tritylchlorid betrachtet werden kann, liefert als Produkt einen Ether.



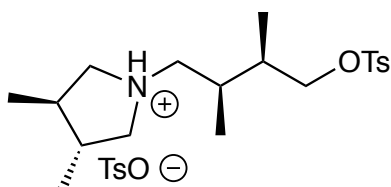
Den zweifachen *para*-Toluolsulfonsäureester (*para*-Toluolsulfonat) von **1** erhält man ganz klassisch durch Umsetzung des Diols mit Tosylchlorid in Gegenwart einer wenig nukleophilen Hilfsbase, die die bei dieser Reaktion gebildete HCl abfängt.

Das so erhaltene Ditosylat (enthält zwei hervorragende Abgangsgruppen) reagiert mit *einem* Äquivalent (*R,R*)-2,3-Dimethylpyrrolidin unter Bildung des Ammoniumsalzes **E**. Da quartäre Ammoniumionen den Endpunkt der Alkylierung von 1°, 2° oder 3° Aminen darstellen, besteht im Gegensatz zur Herstellung von (ungeladenen) Aminen durch N-Alkylierung hier kein Problem der Überalkylierung. Die zweite S_N2 -Reaktion (Ringschluss unter Bildung des Ammoniumions) wird im vorliegenden Fall dadurch begünstigt, dass sie intramolekular verläuft und zu einem ungespannten Fünfring führt. Nebenbei bemerkt: Systeme aus Ringen, die über einzelne Atome miteinander verbunden sind, bezeichnet man als *Spiro-Verbindungen*.



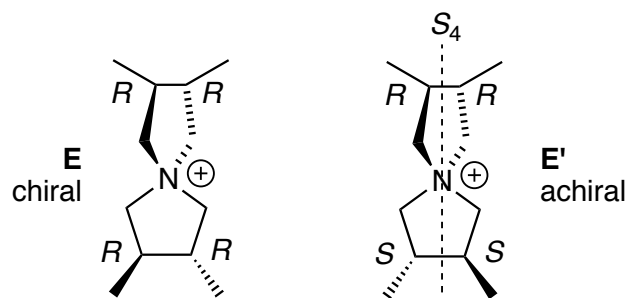
Zur korrekten Wiedergabe der räumlichen Verhältnisse orientiert man das Ditosylat man besten so vor, dass sein C-Gerüst wie im Endprodukt ausgerichtet ist. Dies erreicht man durch eine 180°-Drehung um die zentrale Bindung sowie eine Drehung des gesamten Moleküls im Raum. Dabei ist darauf zu achten, dass sich die Konfiguration der stereogenen Zentren nicht ändert.

N. b. *De facto* wurde bei der Bildung des quartären Ammoniumions ein Überschuss an (R,R)-2,3-Dimethylpyrrolidin eingesetzt. Der Überschuss diente als Hilfsbase, da bei der Reaktion auch 1 Äquivalent *p*-Toluolsulfonsäure abgefangen werden muss, die bei der Reaktion gebildet wird. Ohne Hilfsbase entstünde nach dem 1. Schritt (R,R)-2,3-Dimethylpyrrolidiniumtosylat, das mangels freien e^- -Paares am N keine weitere S_N -Reaktion mehr eingehen könnte:



Betrachtungen zur Chiralität von **E** (etwas anspruchsvoller): Das Amoniumion **E** besteht aus zwei identischen Hälften, die unterschiedlich im Raum ausgerichtet sind (die beiden Fünfringe stehen senkrecht aufeinander). Es enthält kein Symmetrieelement zweiter Art (Spiegelung oder Drehspiegelung) und ist somit chiral. Dies ergibt sich auch aus der Tatsache, dass das Molekül vier stereogene Zentren gleicher Konfiguration (*R*) enthält. Jede Spiegelung oder Drehspiegelung würde sie in (*S*)-konfigurierte Zentren überführen, ergäbe also kein deckungsgleiches Molekül. Anders die Situation im unten gezeigten Molekül **E'** (entsteht nicht bei obiger Synthese): dieses enthält eine vierzählige Drehspiegelachse (S_4) und ist achiral. **E** und **E'** sind Diastereoisomere. **E'** ist ein komplexeres Beispiel einer *meso*-Verbindung.

G. E. McCasland, S. Proskow, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5646.



Übertragung von **1** in die *Fischer*-Projektion:

