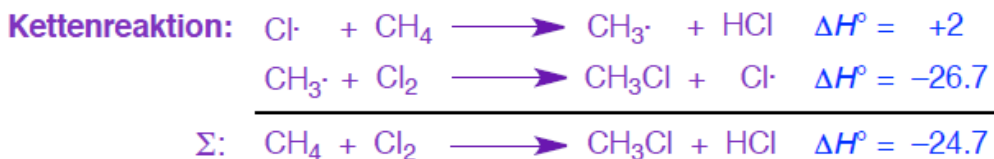
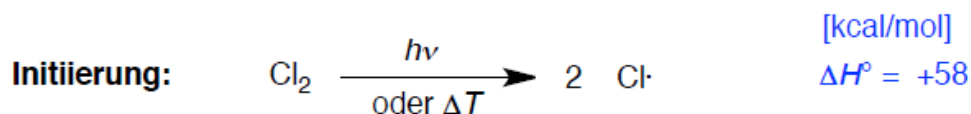


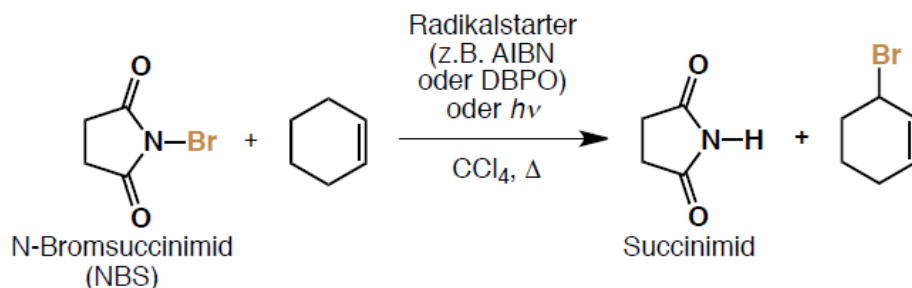
## Organic Chemistry 2 – Reaction Mechanisms schematically

### Radical chain reaction



**Kettenabbruch:** durch Rekombination von 2 Radikalen  
(Wahrscheinlichkeit  $\approx 1:10^4$ )

### Wohl-Ziegler reaction (NBS Bromierung)

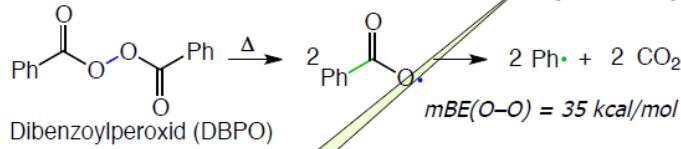
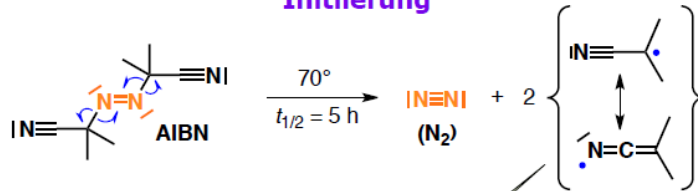


#### Vorteile:

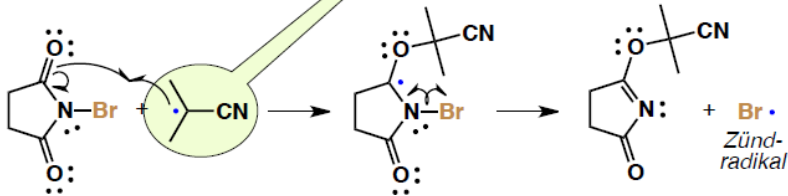
- Erfordert **keinen Einsatz von elementarem Brom** (flüssig, leicht flüchtig, stark ätzend): dieses wird im Verlauf der *Wohl-Ziegler*-Reaktion kontinuierlich in geringer Konz. aus NBS gebildet.
- Mit der Substitution konkurrierende **Addition von  $\text{Br}_2$  an** evtl. vorhandene **DB** (Skript, Kap. 5.1.4) wird **zurückgedrängt**.
- Es wird unter dem Strich **kein HBr** freigesetzt.
- Verwendung eines **apolaren LM** (Tetrachlorkohlenstoff,  $\text{CCl}_4$ ) für die radikalische Reaktion → Umsetzungsprodukt **Succinimid kristallisiert** aus  $\text{CCl}_4$  aus und kann einfach durch Filtration abgetrennt werden.

Erzeugung von Startradikalen  
aus AIBN oder DBPO

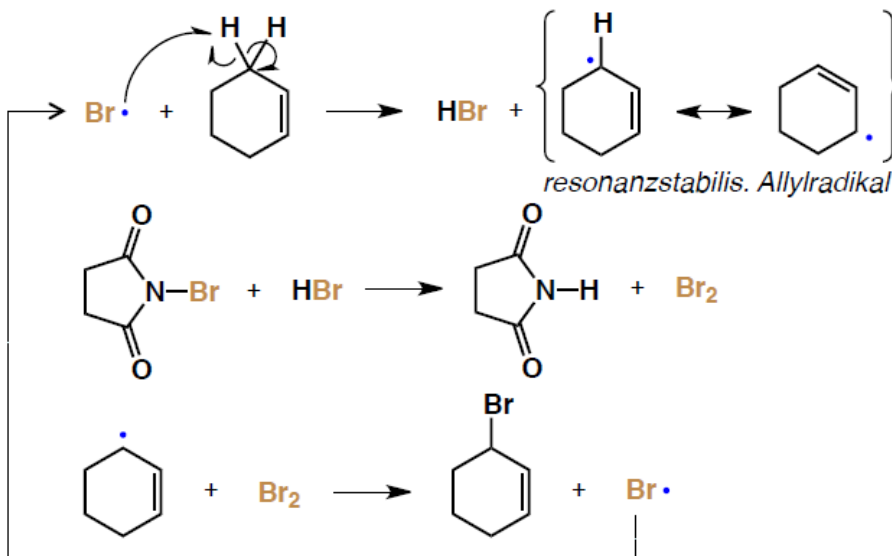
### Initiierung

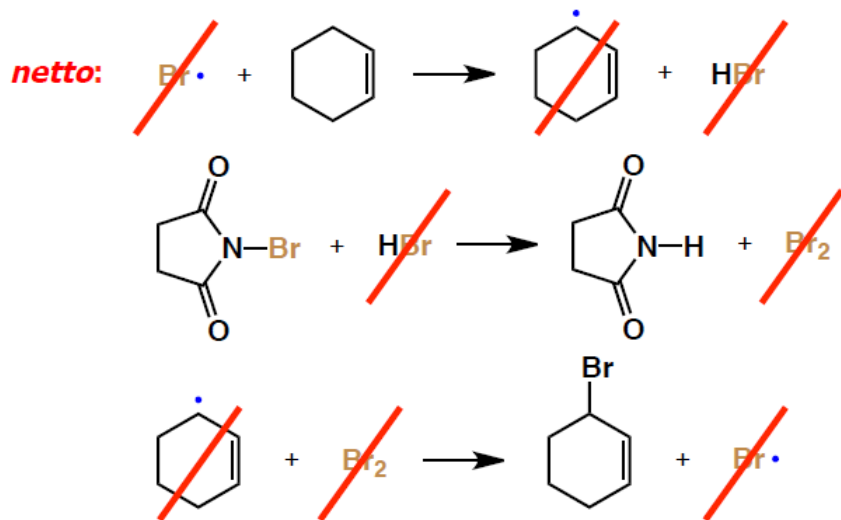


Erzeugung von Br·  
Zündradikalen

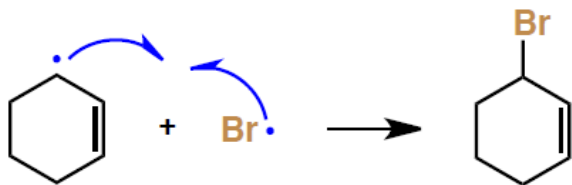


### Kettenreaktion (Fortpflanzung, Propagierung)



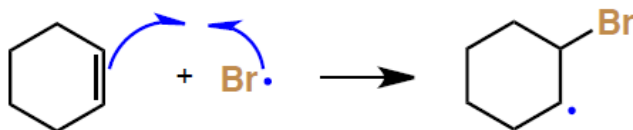


### Kettenabbruch (Terminierung)



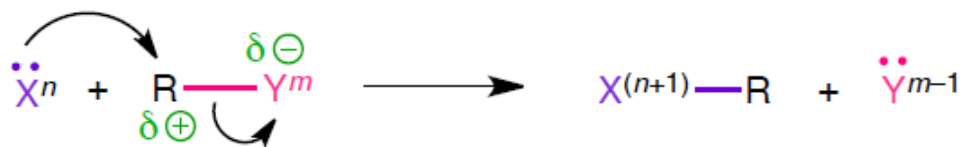
*Rekombination von Radikalen*

### Konkurrenzreaktion



*radikalische Addition an eine Doppelbindung*

Nucleophile substitution – general scheme



$X^n$  = Nukleophil mit Ladung  $n \leq 0$ ;  $Y^m$  = Abgangsgruppe mit Ladung  $m \geq 0$

- **Abgangsgruppe** wird **mit Bindungs- $e^-$ -Paar** aus Substrat verdrängt.
- Abgangsgruppe verlässt Substrat **umso leichter, je weniger basisch  $Y^{m-1}$  ist.**

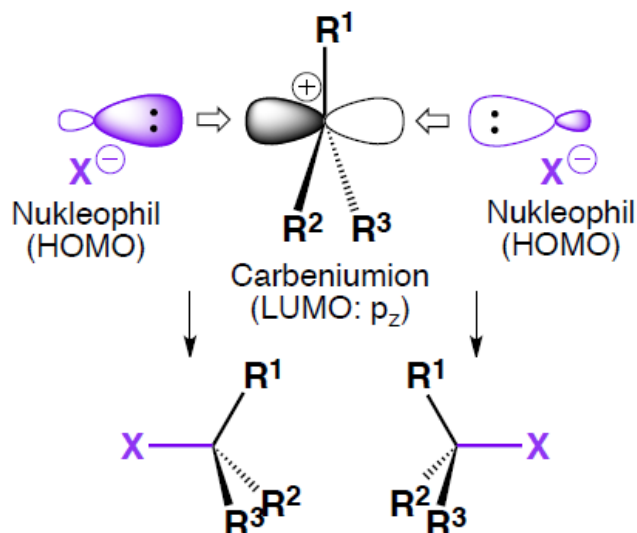
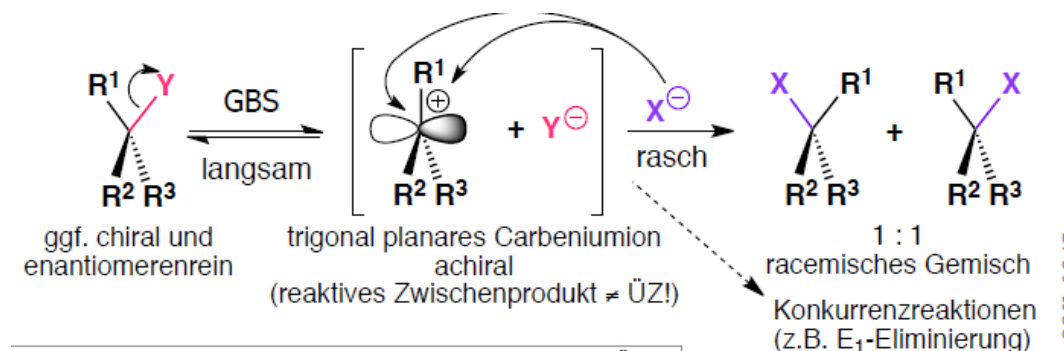
Zur Erinnerung: **Nukleophilie** ist nicht identisch mit **Basizität**.

- **Nukleophilie** = **kinetischer Begriff** („das **bessere Nukleophil** reagiert in einem standardisierten Vergleich **schneller** mit einem bestimmten **Elektrophil**“ → Vergleich von  $k_{\text{rel.}}$ ).
- **Basizität** (Brønsted-Basizität) = **thermodynamischer Begriff** („**Gleichgewichtslage** der Reaktion mit  $\text{H}^+$ “).

## 2 Grundmechanismen:

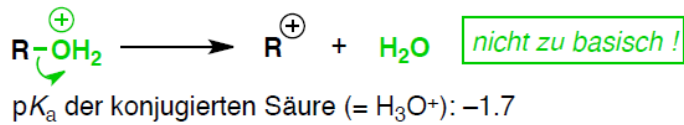
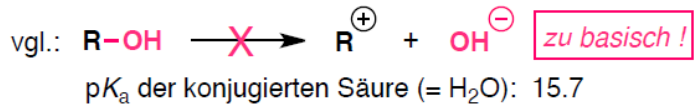
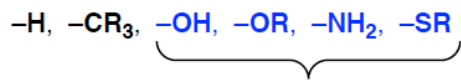
- **$\text{S}_{\text{N}}1$**  – unimolekulare Reaktion, Kinetik 1. Ordnung:  
→ Reaktionsgeschwindigkeit (exp.):  $v = k \cdot [\text{Substrat}]$   
Das **Nukleophil ist nicht am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt**.
- **$\text{S}_{\text{N}}2$**  – bimolekulare Reaktion, Kinetik 2. Ordnung:  
→ Reaktionsgeschwindigkeit (exp.):  $v = k \cdot [\text{Substrat}] \cdot [\text{Nukleophil}]$   
Das **Nukleophil ist am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt**.

## $\text{S}_{\text{N}}1$ – mechanism

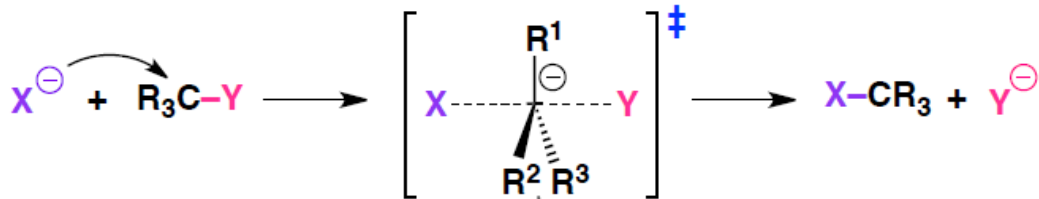


## S<sub>N</sub>1 – Einfluss der Abgangsgruppe

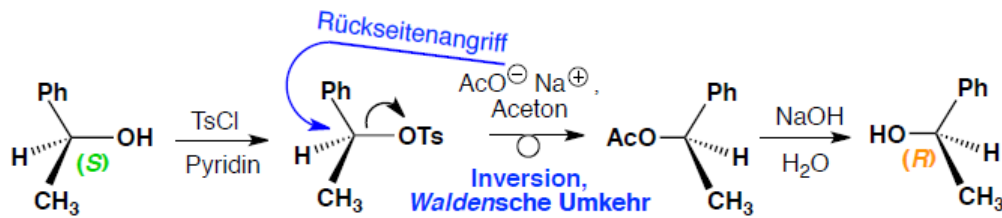
Folgende Gruppen sind als solche keine Abgangsgruppen:



## S<sub>N</sub>2 – mechanism

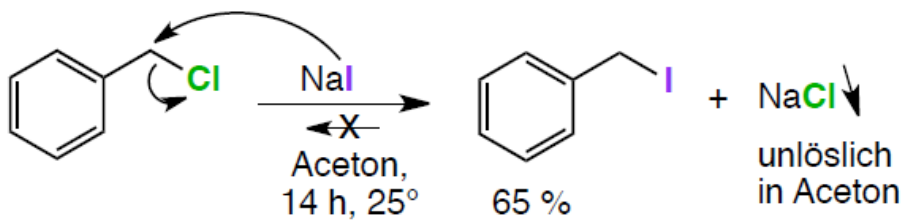


## Waldensche Umkehr



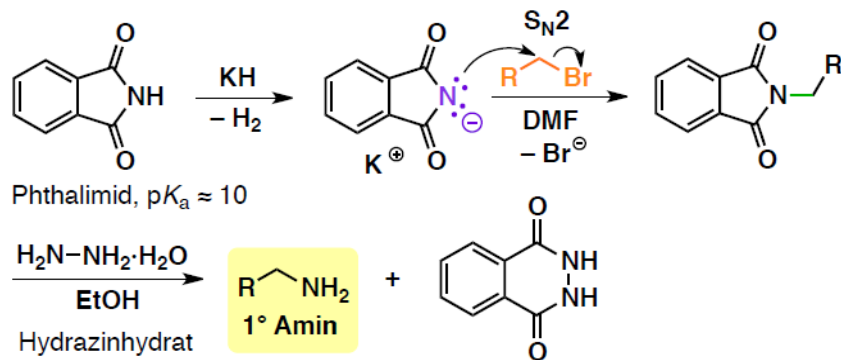
## Finkelstein Reaktion

**(S<sub>N</sub>2: Chlorid → Iodid)**



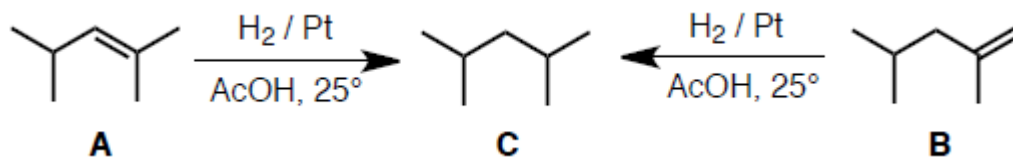
## Gabriel-Synthesis

**Gabriel-Synthese** (selektive Herstellung primärer Amine)

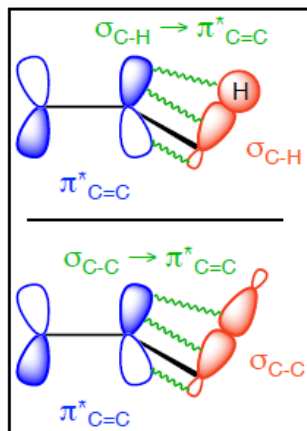


## Hyperconjugation

**Def. Hyperconjugation:** The interaction of the electrons in a sigma bond (usually C-H or C-C) with an adjacent empty (or partially filled) non-bonding p-orbital, antibonding  $\sigma$  or  $\pi$  orbital, or filled  $\pi$  orbital, to give an extended molecular orbital that increases the stability of the system.



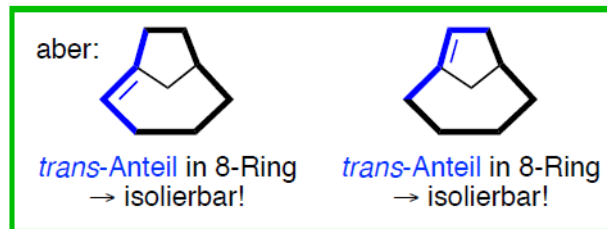
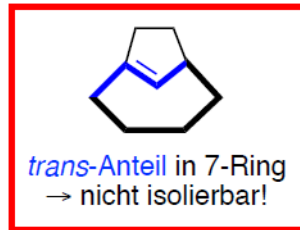
## Hyperkonjugation



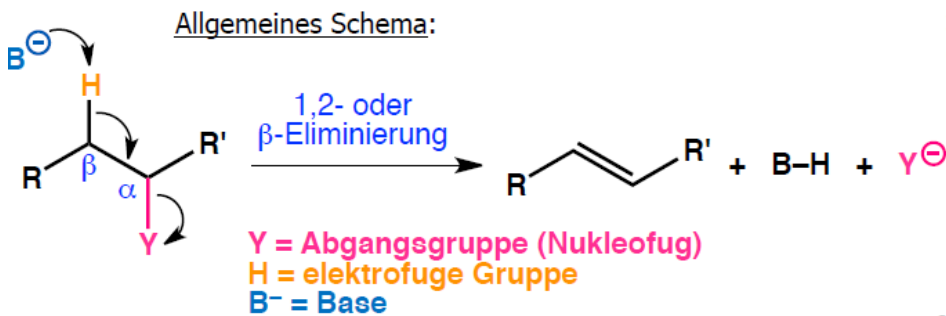
## Bredt's rule

In polycyclischen Systemen sind DB zum Brückenkopf nur dann möglich, wenn sich der *trans*-Anteil der DB in einem mindestens 8-gliedrigen Ring befindet.

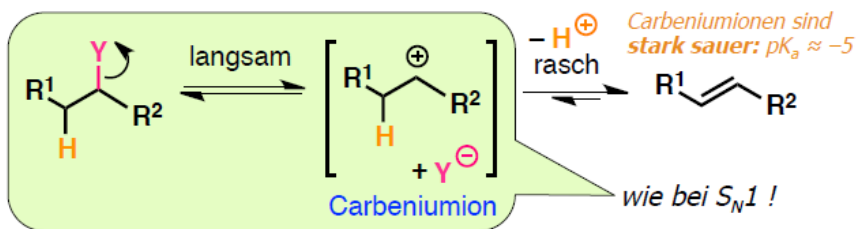
N.b. Cycloalkine und (*E*)-Cycloalkene sind ebenfalls erst ab Ringgröße 8 bei Raumtemperatur isolierbar!



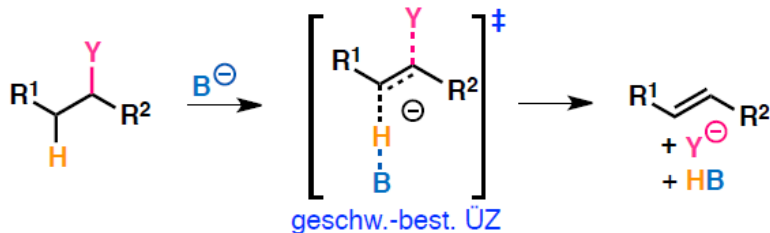
## Beta-elimination (also known as 1,2-elimination)



## E1-Mechanismus (mit Carbeniumion als Zwischenstufe):



## E2-Mechanismus (Synchronreaktion):



### Some characteristics of E1-elimination

**Kinetik:** E1 zeigt Kinetik erster Ordnung:  $v = k \cdot [\text{Substrat}]$  (analog  $S_N1$ ). Reaktionsgeschwindigkeit **unabhängig von [Base]** !

**Lösungsmittel:** **polare & protische** LM ideal  $\rightarrow$  solvatisieren, d.h. stabilisieren sowohl Carbeniumion als auch Abgangsgruppe  $Y^-$  (analog  $S_N1$ ).

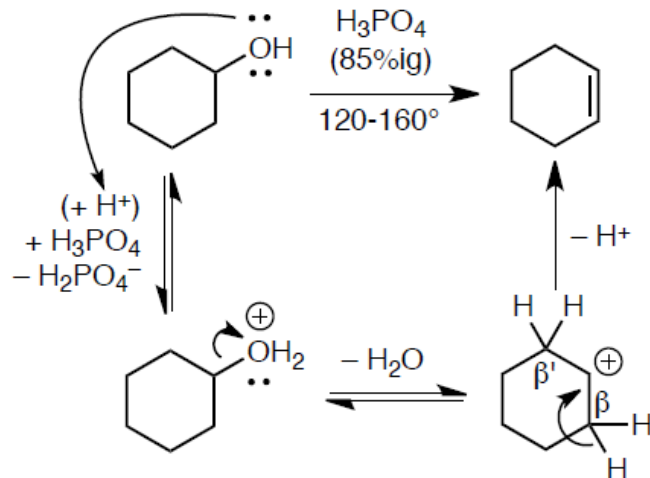
**Brückenköpfe:** keine E1 falls Abgangsgruppe sich am Brückenkopf eines kleinen Polyzyklus befindet (kein trig. planares Carbeniumion möglich, s. auch **Bredtsche Regel**).

**Temperatur:**  $T \uparrow$  **begünstigt E1** gegenüber  $S_N1$ : Teilchenzahl  $\uparrow$  bei E1, d.h.  $\Delta S > 0 \rightarrow$  energetisch günstig ! Schlägt besonders bei **erhöhter Temperatur** zu Buche ( $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ).

**Regioselektivität:** **Regel von Saytzev**  $\rightarrow$  bei E1 entsteht bevorzugt das thermodynamisch stabilere, d.h. das **höher substituierte Alken**.

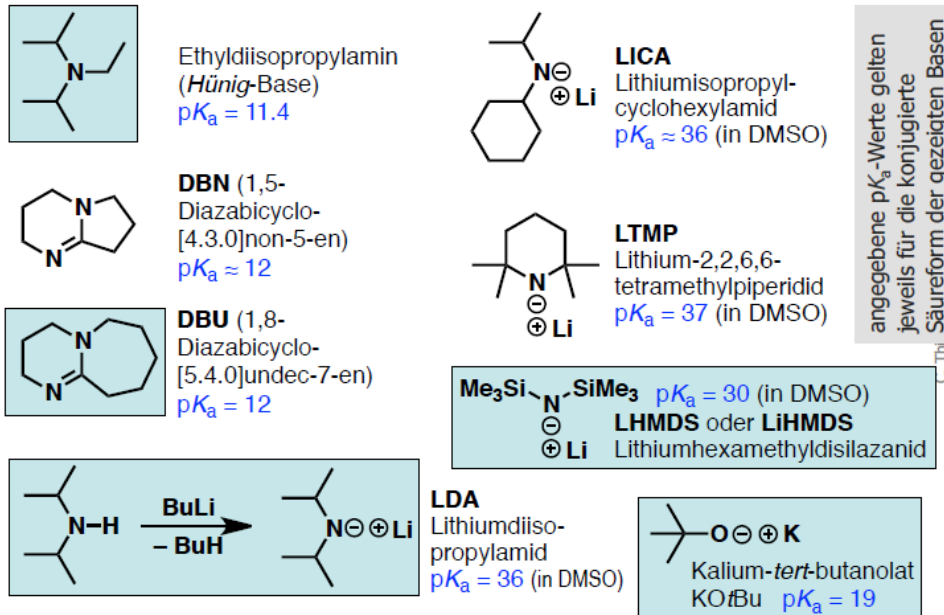
Erklärung: produktbestimmender ÜZ (2. ÜZ) weist bereits einen gewissen Doppelbindungscharakter auf; s. dazu auch nächste Folie.

### Acidically catalysed elimination of H<sub>2</sub>O in alcohols





## Bei Eliminierungen häufig verwendete Basen



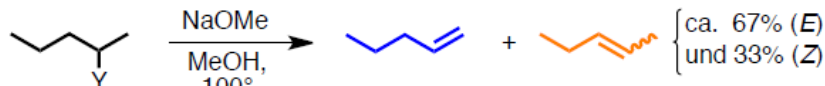
## Regioselektivität der E2-Eliminierung

**E1** → Es gilt die **Saytzev-Regel** !

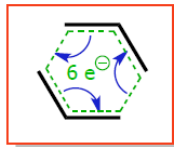
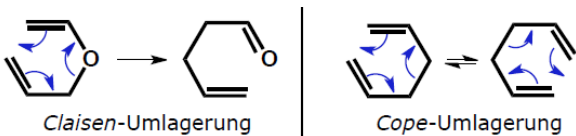
**E2** → kompliziertere Verhältnisse. **Hofmann-Regel**:

Weist die **Abgangsgruppe** einen **sehr starken  $\sigma$ -Akzeptor-Effekt** auf, d.h.

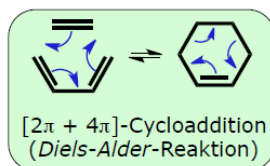
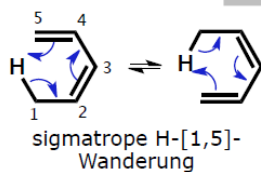
**Y** =  $-\text{F}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{S}^+\text{Me}_2$ ,  $-\text{N}^+\text{Me}_3$ , dann entsteht bevorzugt das **weniger hoch substituierte, thermodynamisch weniger stabile Olefin** (= **Hofmann-Prod.**).



## Claisen and Cope rearrangement

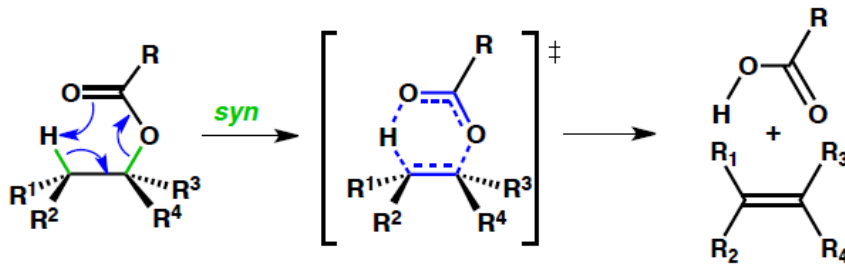


Gemeinsames Merkmal des ÜZ

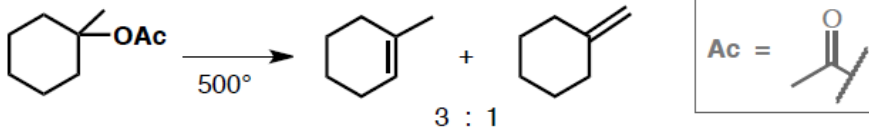


späteres Kap. der OC II

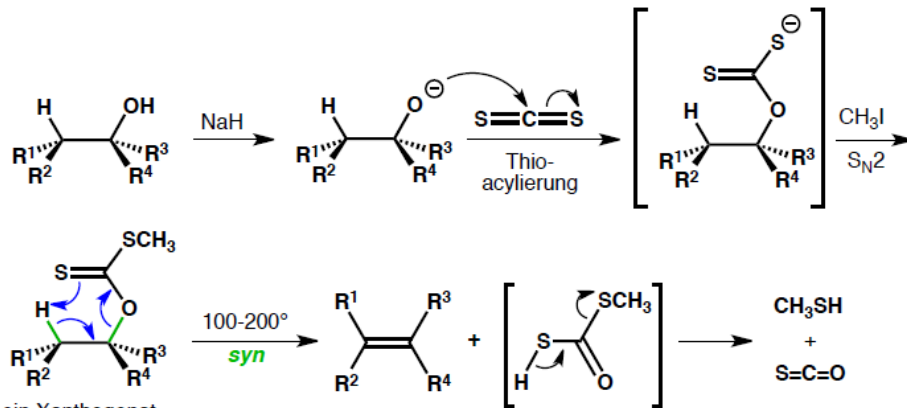
## Ester pyrolysis



Bsp.:



## Tschugaeff-elimination (xanthogenate pyrolysis)

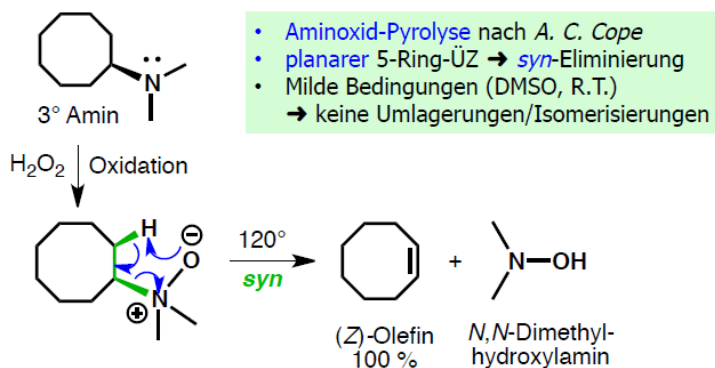


ein Xanthogenat =  
Ester der Dithiokohlensäure

- *Xanthos* (gr.) [ $\xi\alpha\nu\theta\omicron\varsigma$ ] = gelb
- Intramolekulare,  $\pm$  synchrone  $e^-$ -Verschiebung (6 Zentren, 3  $e^-$ -Paare)
- *syn*-Eliminierung
- Deutlich **niedrigere Aktivierungsenergie** als bei Esterpyrolyse.

64

## Cope-elimination

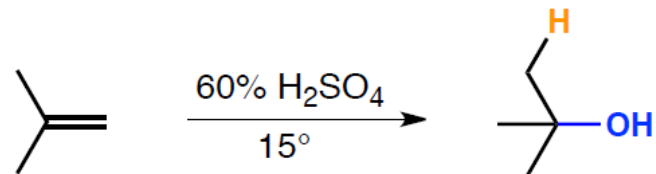
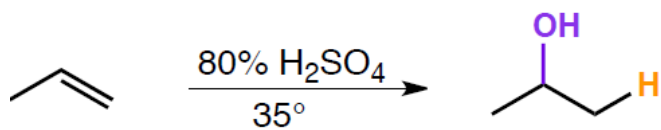
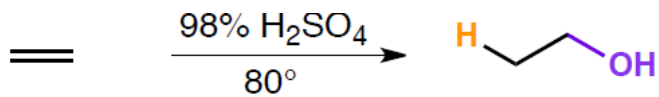


## Electrophile addition (AE) on alkenes

### Formales Pinzip:

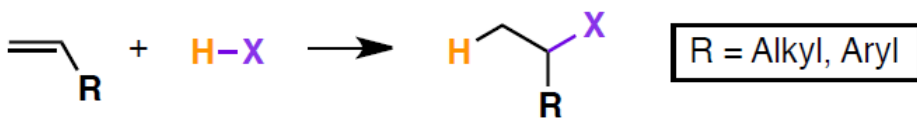


### Some examples

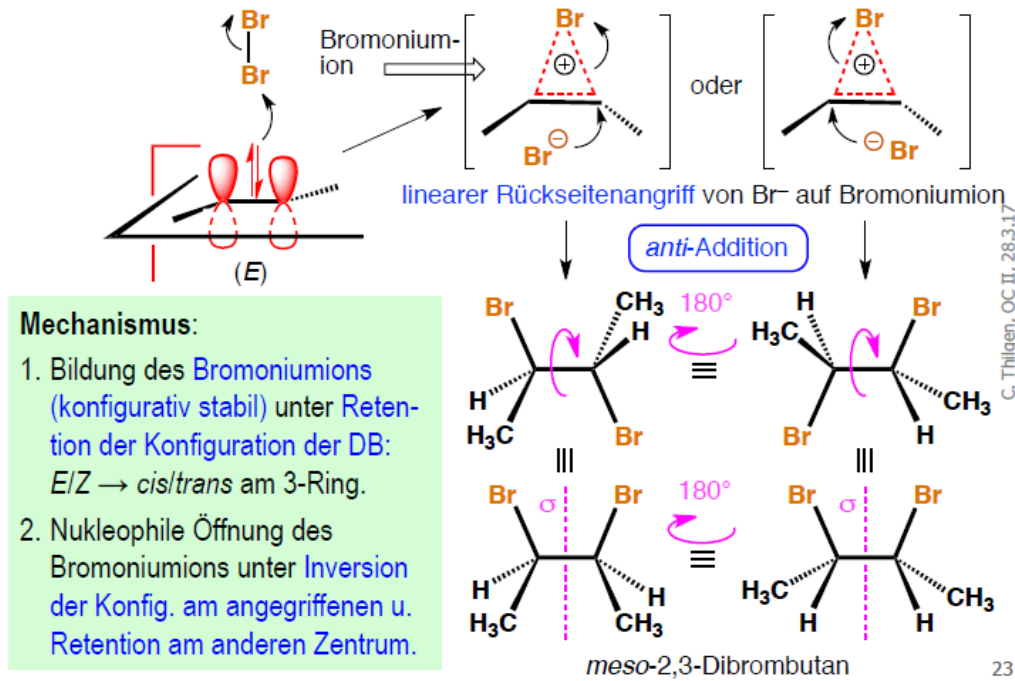


### Related electrophile additions

Allg. Schema:

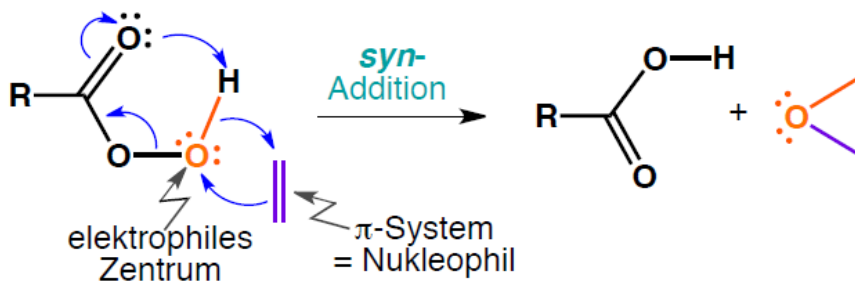


## Mechanismus der A<sub>E</sub> von Br<sub>2</sub> an Alkene



## Epoxidation

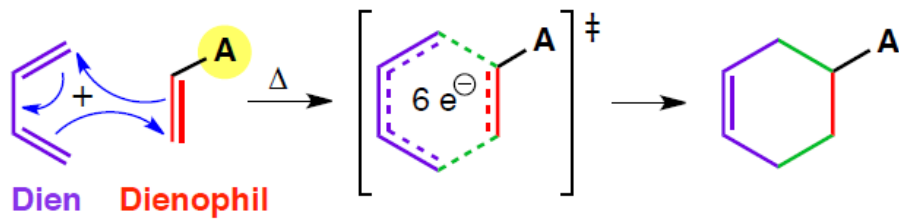
Persäuren wirken oxidierend und fungieren formal als HO<sup>+</sup>-Lieferanten.



Die Wirkung aller Substituenten an der Doppelbindung ist additiv (wie bei der Bromierung).

## Diels-Alder mechanism

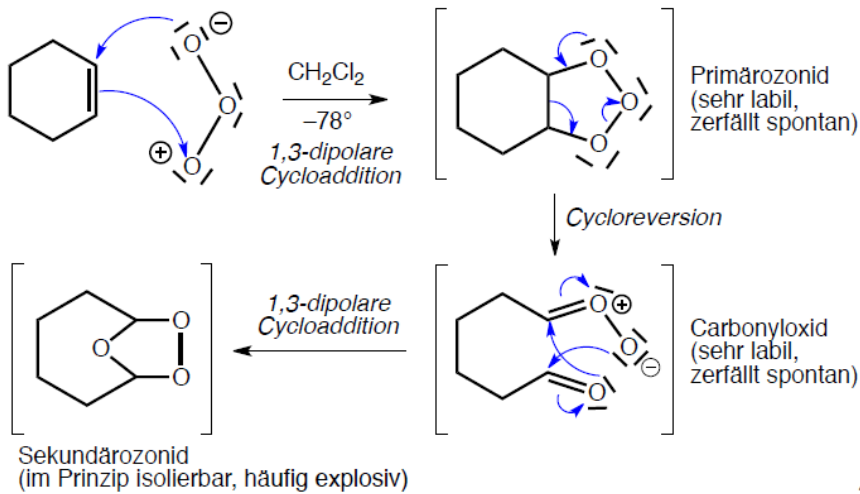
Allg. Reaktionsschema:



**A** =  $\pi$ -Akzeptor  $\rightarrow$  erhöht die Reaktivität des Dienophils bei 'normalen' DA-Reaktionen.

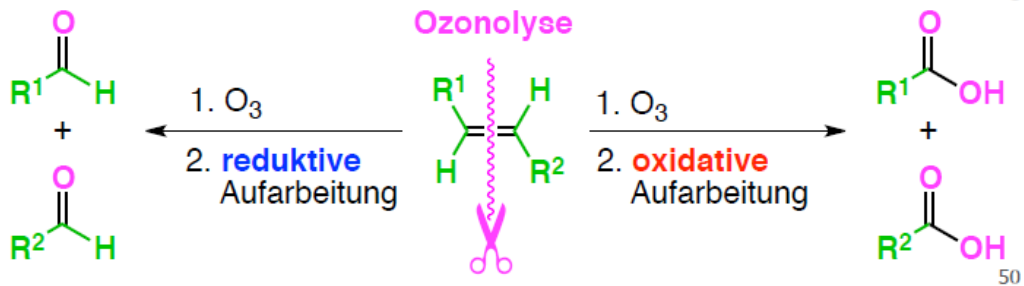
## Ozonolysis

Das elektrophile  $O_3$  ist ein starkes Oxidationsmittel und spaltet Alkene oxidativ in einer Reaktionsfolge, die mit einer 1,3-dipolaren Cycloaddition beginnt.



4

In summa:

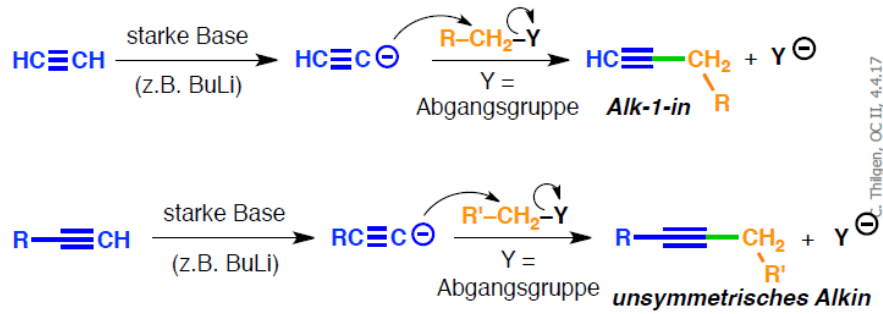


50

## 1,3-cycloaddition with aziden

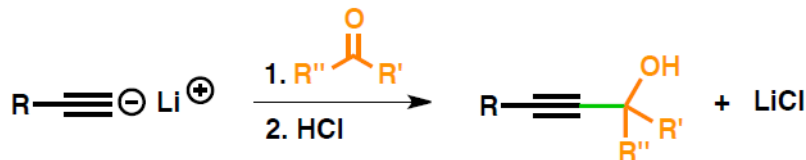


## Herstellung substituierter Alkine durch Alkylierung von Acetylen:



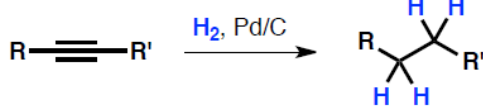
C. Thilgen, OC II, 4.4.17

## Umsetzung des Acetylid-Ions mit einem Alkylierungsmittel = S<sub>N</sub>2-Reaktion !

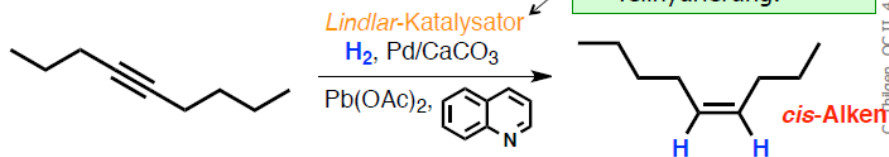


Further reactions:

### Katalytische Hydrierung:

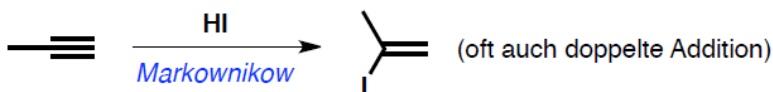


**Lindlar-Katalysator** =  
mit gewissen Stoffen  
partiell deaktivierter  
(‘vergifteter’) Katalysator  
→ Teilhydrierung.

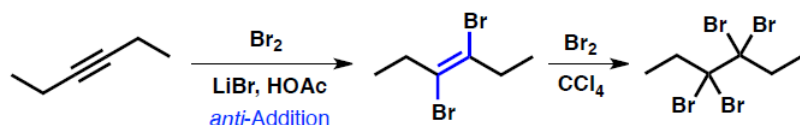


C. Thilgen, OC II, 4.4.17

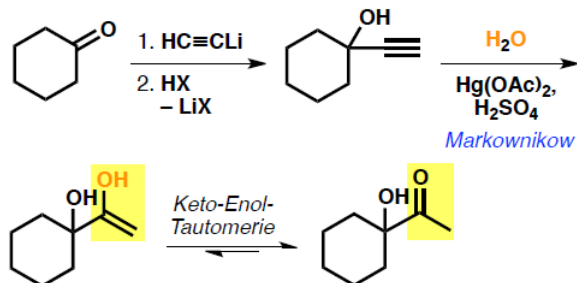
### Addition von Hydrogenhalogenid (HX):



## Addition von Halogen ( $X_2$ ):

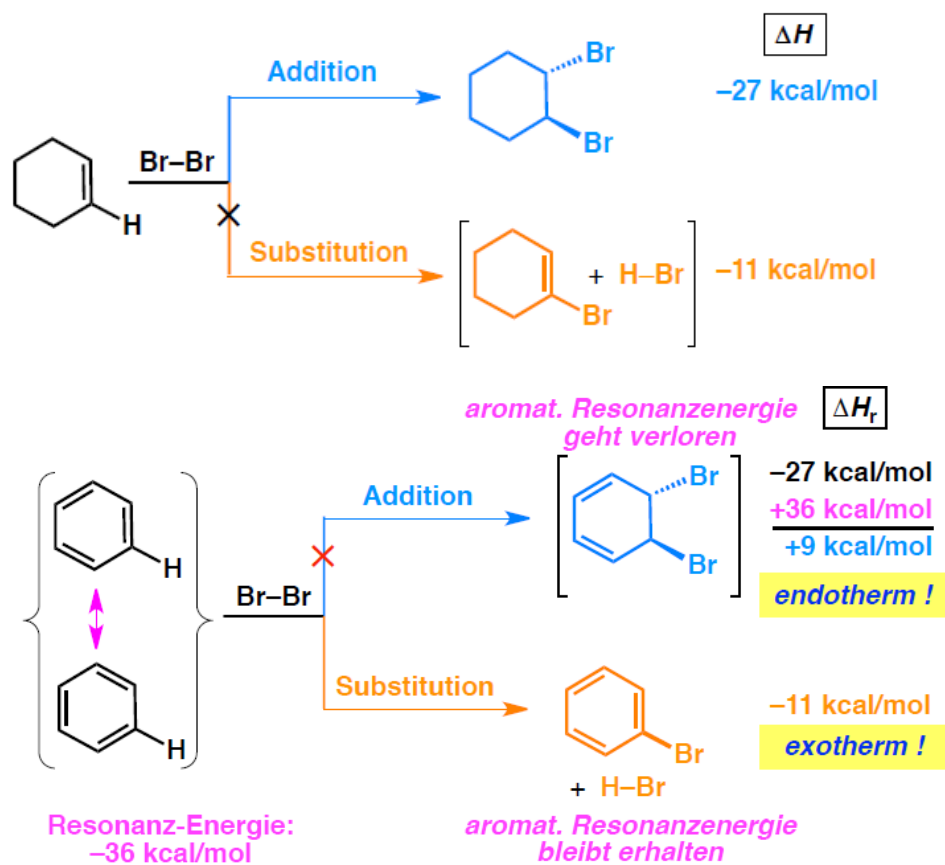


## Addition von $\text{H}_2\text{O}$ (durch $\text{Hg}^{2+}$ katalysiert):



## Electrophile substitution at aromates

Addition and substitution in aromates and taking the resonance energy into account:



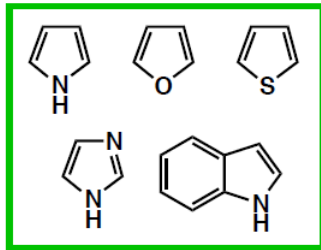
**Aromat**



Substitution  
gegenüber Addition  
bevorzugt !

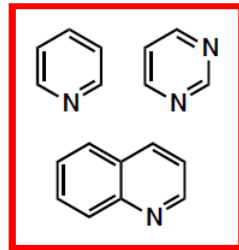
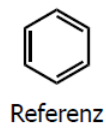


**$\pi$ -e<sup>-</sup>-Überschuss-Aromaten**  
5-Ringe mit O, N oder S



**nukleophiler**  
(HOMO liegt höher)  
**reaktiver bei S<sub>E</sub>Ar**

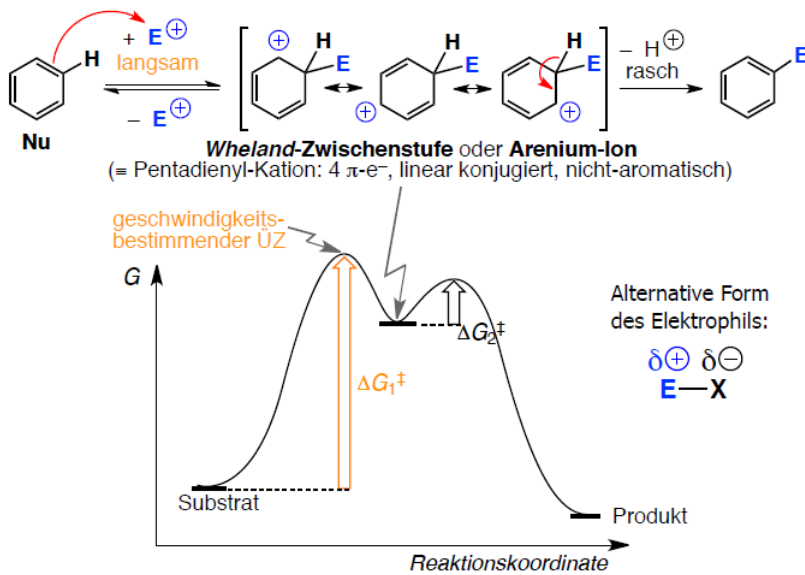
**$\pi$ -e<sup>-</sup>-Mangel-Aromaten**  
6-Ringe mit N



**weniger nukleophil**  
(HOMO liegt tiefer)  
**weniger reaktiv bei S<sub>E</sub>Ar**

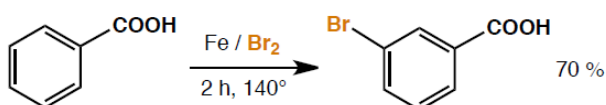
**S<sub>E</sub>Ar reaction mechanism**

**S<sub>E</sub>Ar – Reaktionsmechanismus**



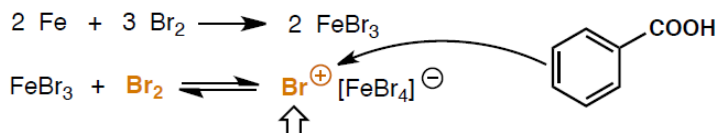
Elektrophil	Reaktionsbezeichnung	Produkt
$\text{Br}^+$	elektrophile Bromierung	$\text{Ph}-\text{Br}$
$\text{Cl}^+$	elektrophile Chlorierung	$\text{Ph}-\text{Cl}$
$^+\text{NO}_2$	Nitrierung	$\text{Ph}-\text{NO}_2$
$\text{SO}_3, ^+\text{SO}_3\text{H}$	Sulfonierung	$\text{Ph}-\text{SO}_3\text{H}$
$\text{R}^+$	<i>Friedel-Crafts</i> -Alkylierung	$\text{Ph}-\text{R}$
$^+\text{CH}_2\text{OH}$	Hydroxymethylierung	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{OH}$
	+ $\text{HCl} \hookrightarrow$ Chlormethylierung	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{Cl}$
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{O}^+$	<i>Friedel-Crafts</i> -Acylierung	$\text{Ph}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{O}^+$	<i>Gattermann-Koch</i> -Synthese	$\text{Ph}-\text{CHO}$
$\text{Ar}-\text{N}^+\equiv\text{N}$	Diazokupplung	$\text{Ph}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$

## Halogenierung



Reines  $\text{Br}_2$  ist für desaktivierte Aromaten zu wenig elektrophil

→ Aktivierung mit *Lewis-Säure*, z.B.  $\text{Fe}^{3+}$ .



viel elektrophiler als  $\text{Br}_2$  !

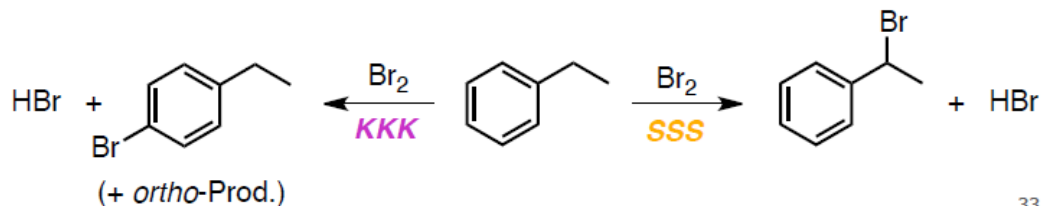
Analog:

- Chlorierung mit  $\text{Cl}_2$  bzw.  $\text{Cl}_2/\text{Fe}$ .
- Fluorierungen mit  $\text{F}_2$  sind i. d. R. nicht möglich ( $\text{F}_2$  zu reaktiv).
- **Iodierungen** benötigen oft einen **Promotor** ( $\text{I}_2$  weniger elektrophil als  $\text{Cl}_2$  oder  $\text{Br}_2$ ); alternatives Reagenz zu  $\text{I}_2$ :  $\text{I}-\text{Cl} = \text{I}^{\delta+}-\text{Cl}^{\delta-}$ .

**Eselsbrücke:** **KKK** ☞ **K**älte, **K**atalysator, **K**ern-Halogenierung

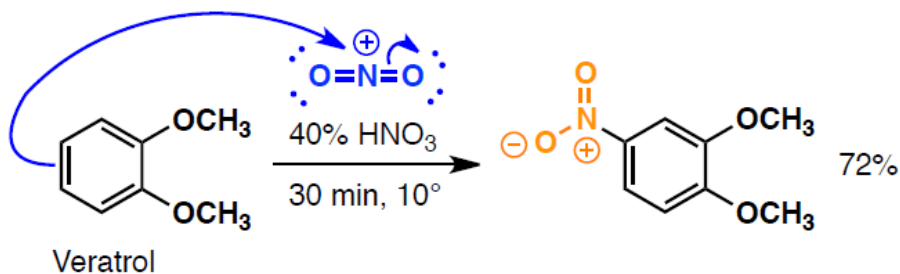
CF

**SSS** ☞ **S**iedehitze, **S**onne ( $h\nu$ ), **S**eitenketten-Halogenier.



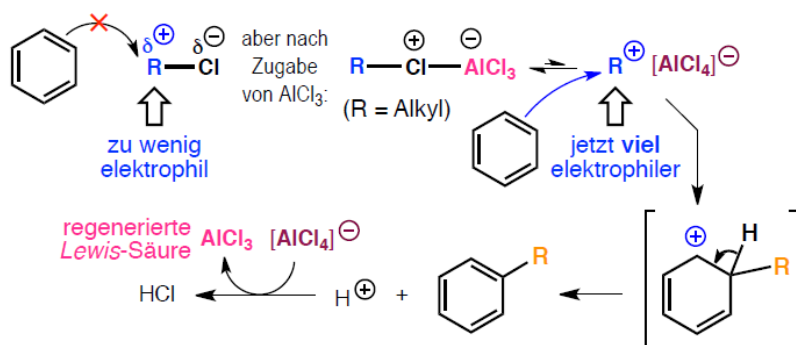
## Nitrierung

Angreifendes Elektrophil ist das **Nitronium-Ion** ( $\text{NO}_2^+$ ) [alte Bez.: Nitryl-Ion].



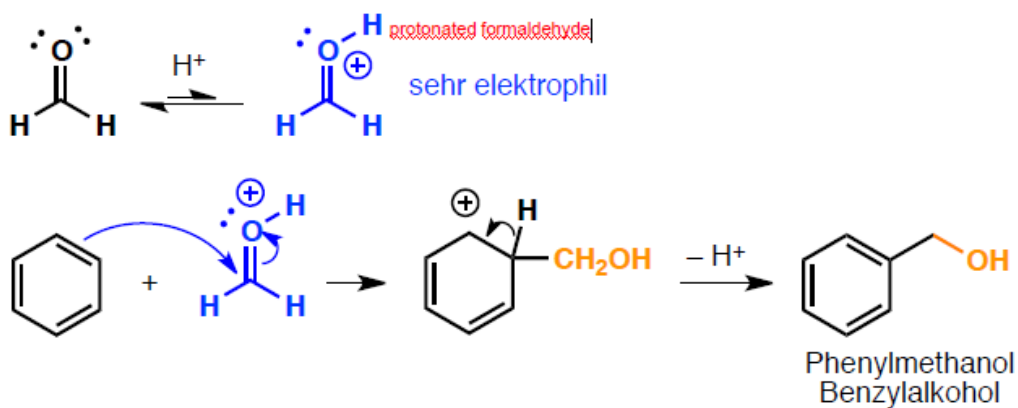
## Friedels-Craft alkylation

**Alkylhalogenide** sind für direkte  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  zu wenig elektrophil →  
 Aktivierung durch Zugabe von **Lewis-Säure** [kat. Menge], z.B.  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  
 $\text{BF}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ .



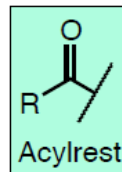
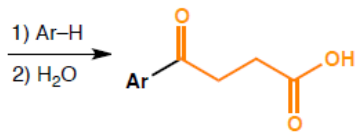
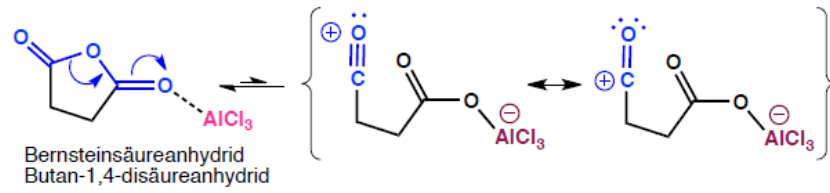
Problem: **Produkt Ph-R ist nukleophiler** als Ausgangsmaterial PhH  
 → **Weiterreaktion von Ph-R** → Produktgemische !

## Hydroxymethylation

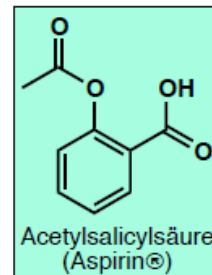
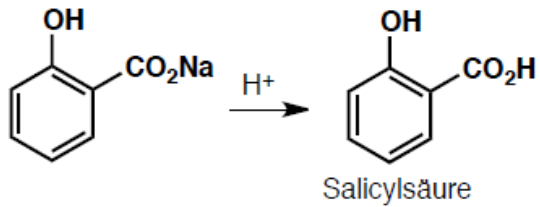
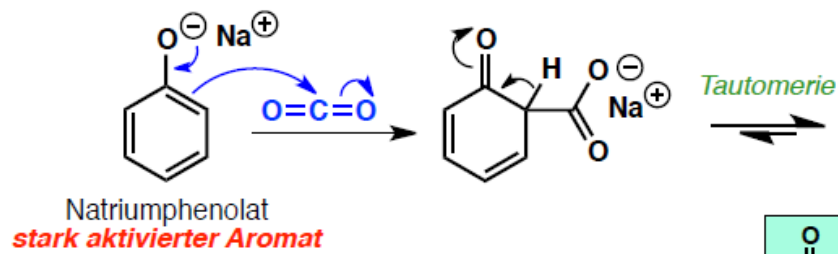


## Friedel-Craft acylation

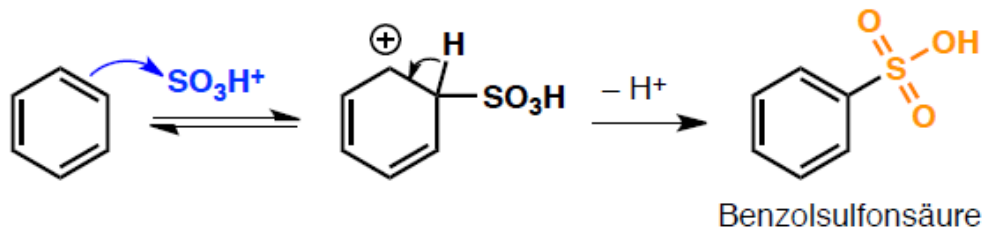
Als Elektrophile werden statt Säurechloride häufig auch  
Säureanhydride eingesetzt:



## Kolbe-Schmitt synthesis

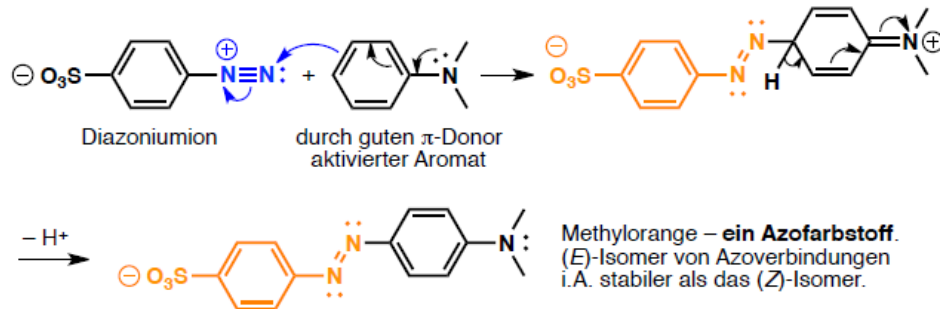


## Sulfonation



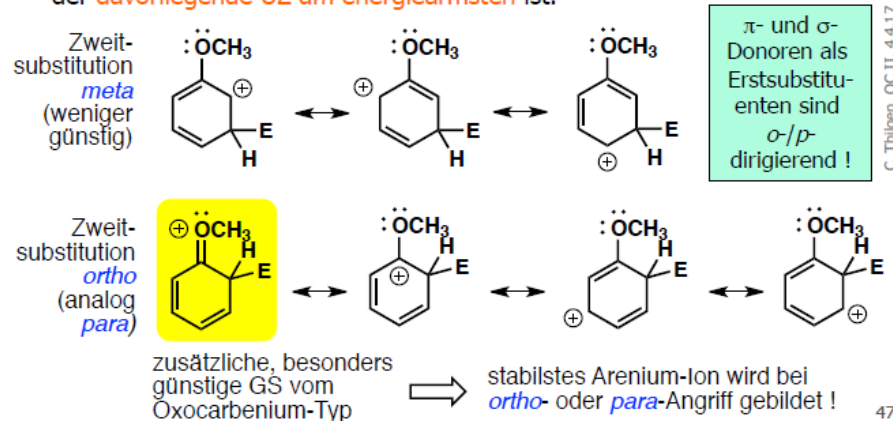
## Azokupplung mit Aryldiazoniumionen

Aryldiazoniumionen reagieren als **schwache Elektrophile** mit stark aktivierten Aromaten zu Azoverbindungen (Entd.: A. Kekulé).

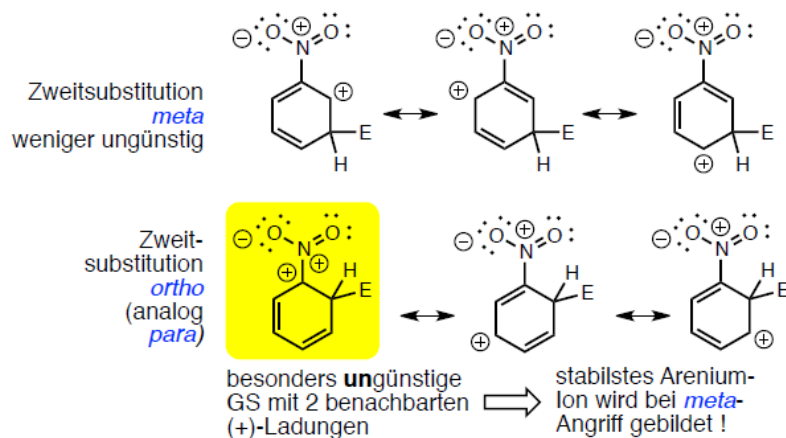


### Zweitsubstitution am Aromaten

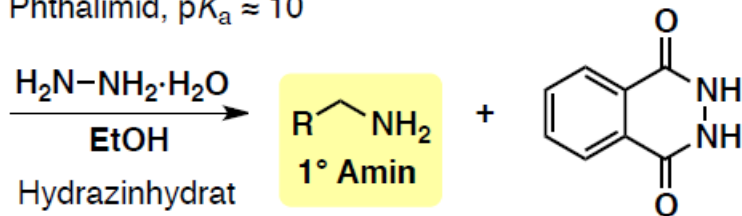
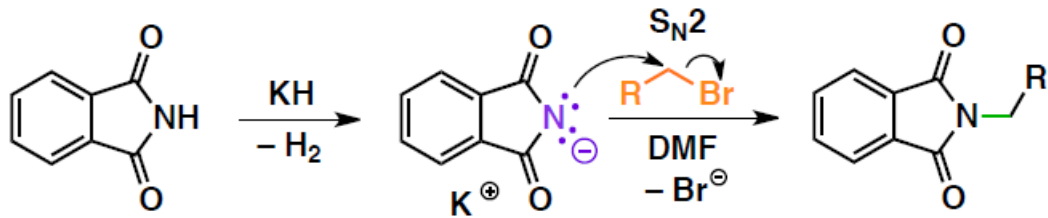
- Einführung eines 2. Substituenten in den Benzolkern:** Bildung des Areniumions ist nicht nur geschw.-best., sondern auch produktbest.  $\rightarrow$  bestimmt die Regioselektivität (**ortho**, **meta**, **para**).
- Angriff des Elektrophils** erfolgt bevorzugt (= am schnellsten) so, dass das **stabilste Arenium-ZP** gebildet wird, weil dann nach Hammond auch der davorliegende ÜZ am energieärmsten ist.



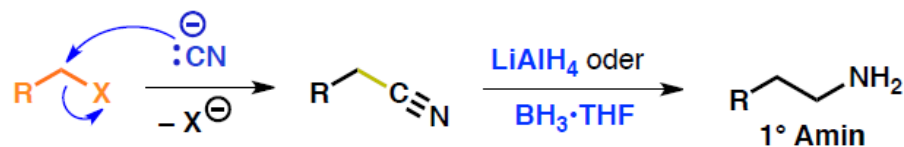
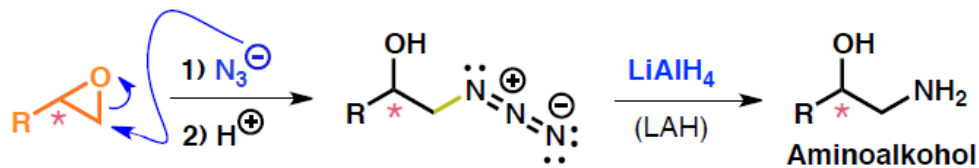
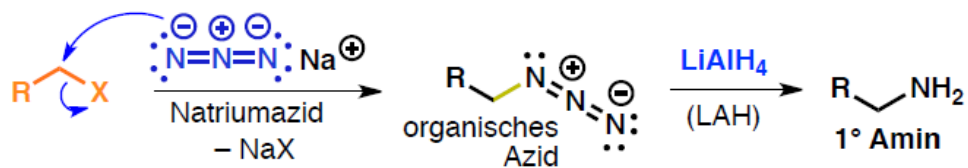
- $\pi$ -Akzeptor-Effekt** ist generell desaktivierend bei Zweitsubstitution. Er wirkt sich aber **am wenigsten ungünstig** aus, falls in **meta-Stellung** angegriffen wird ( $\rightarrow$  keine GS mit 2 direkt benachbarten (+)-Ladungen)
- $\pi$ - und  $\sigma$ -Akzeptoren als Erstsubstituenten sind **meta-dirigierend**!



## Gabriel-Synthese (selektive Herstellung primärer Amine)

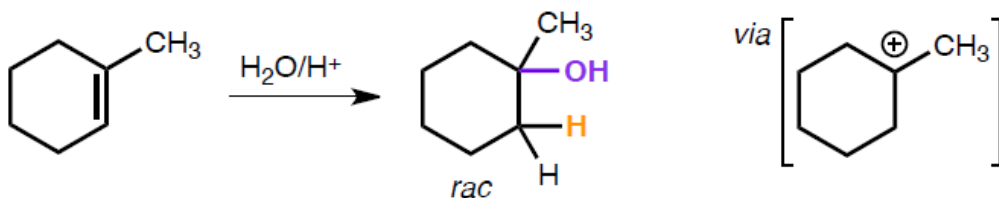


Further syntheses:



Alcohol synthesis

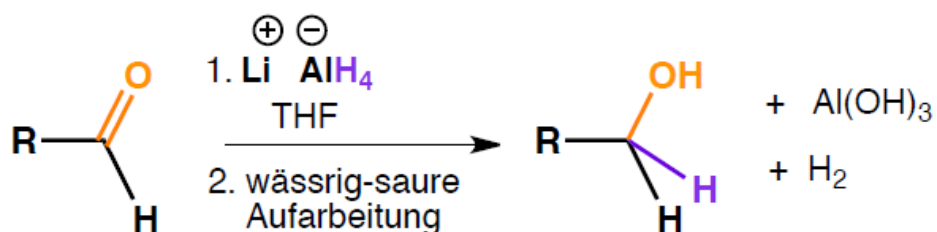
- Elektrophile, sauer katalysierte Addition von Wasser an Alkene (Kap. 4.3) nach *Markownikow*. Nur brauchbar für 2° und 3° Alkohole.



## Reduktion von Aldehyden/Ketonen und von Carbonsäurederivaten.

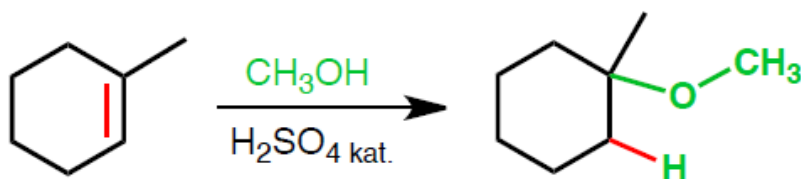
Nur zur Herstellung von 1° und 2° Alkoholen.

Mechanismus: s. weiter unten.

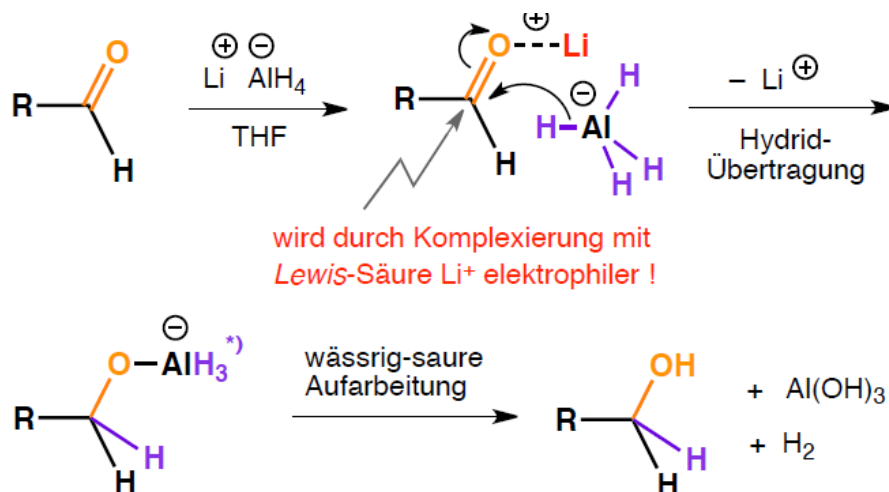


## Ether synthesis

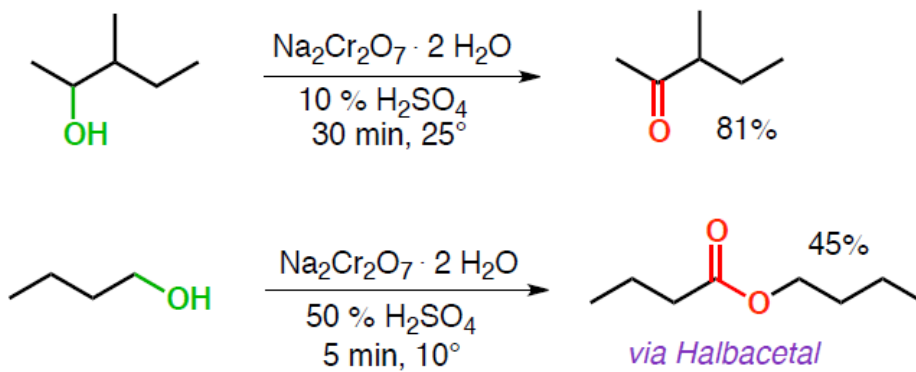
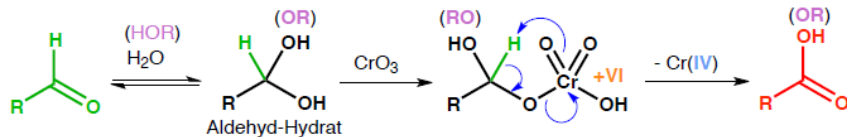
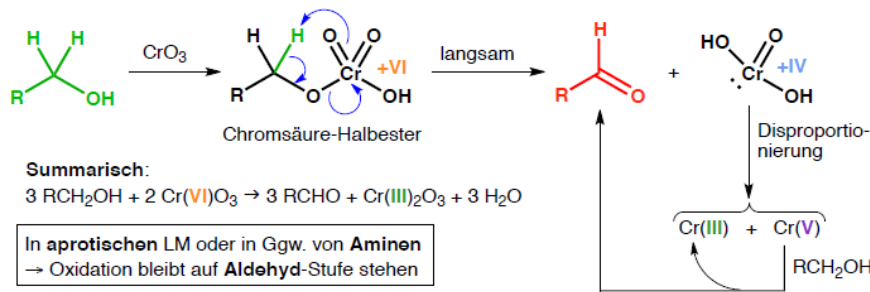
Säurekatalysierte elektrophile Addition von ROH an Alkene nach Markownikow.



## Hydrid transfer – mechanism

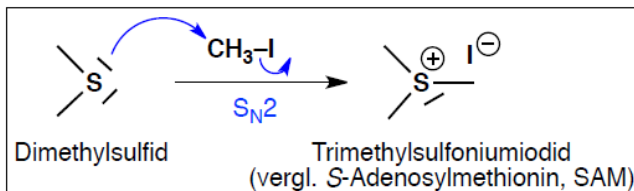


## Mechanismus der Ox. von Alkoholen mit Cr(VI)

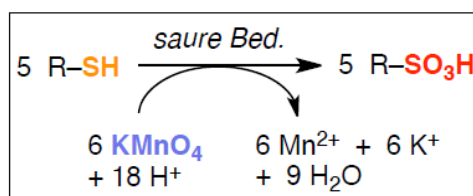


## Thioles and sulfides

**Thiole** (bes. in Form ihrer konjug. Basen (= **Thiolate**)) und **Sulfide** sind gute + weiche Nukleophile (3p-Orbitale → leicht polarisierbare  $e^-$ ).

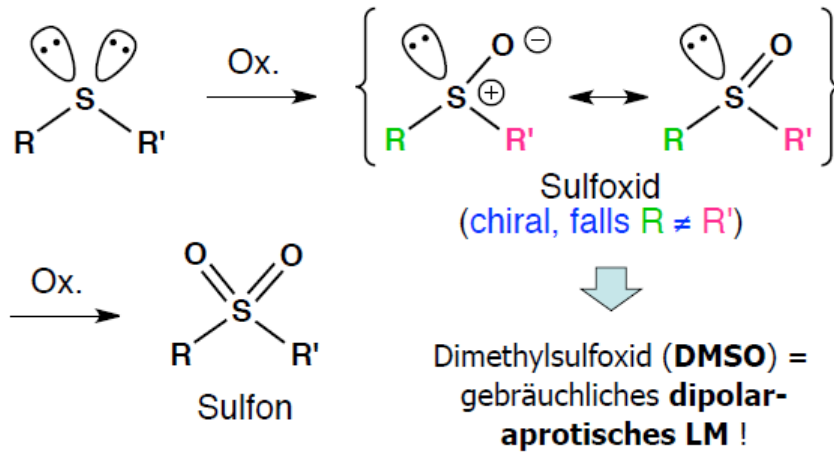


**Thiole** werden durch stärkere Ox.-Mittel ( $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ) stufenweise zu **Sulfonsäuren** oxidiert.





**Sulfide** lassen sich leicht [stufenweise] über **Sulfoxide** zu **Sulfonen** oxidieren.



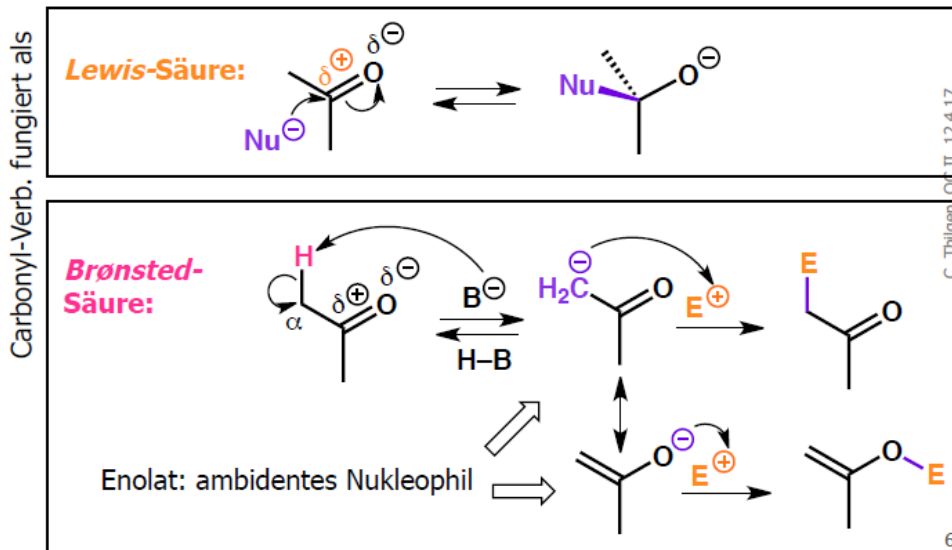
Aldehydes and ketones

## Carbonylverbindungen: Reaktivitätsmuster

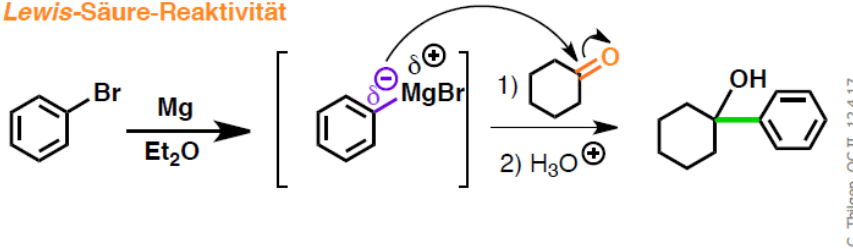
Polarisierung der C=O-Bindung:

→ Regioselektive Addition eines **Nukleophils** an das **positiv polarisierte C** → C-O-Bdg.

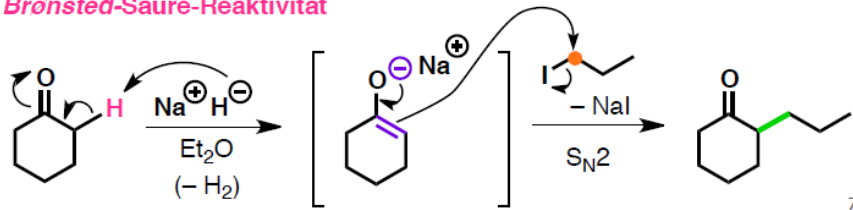
→ Deprotonierung in  $\alpha$ -Stellung → **Enolat-Anion**, wird von **Elektrophil** abgefangen.



### Lewis-Säure-Reaktivität

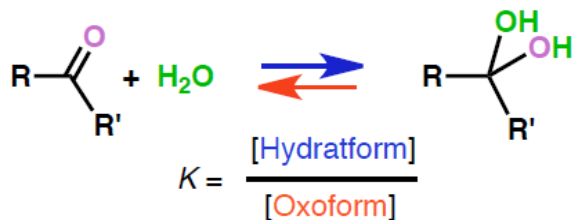


### Bronsted-Säure-Reaktivität



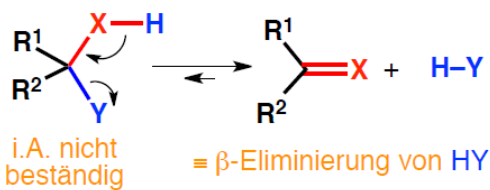
## Hydratisierung von Carbonylverbindungen

- Nukleophile Addition von Wasser an C=O-Bindung
- Gleichgewichtsreaktion:  $K = f(R, R')$



<p>R, R' = <math>\sigma</math>-Donor R, R' = <math>\pi</math>-Donor</p> <p>Stabilisierung der Oxo-Form</p> <p style="text-align: center; color: red; font-size: 2em;">←</p>	<p>R, R' = <math>\sigma</math>-Akzeptor R, R' = <math>\pi</math>-Akzeptor</p> <p>Destabilisierung der Oxo-Form</p> <p style="text-align: center; color: blue; font-size: 2em;">→</p>
---	--

### Erlenmeyer-Regel

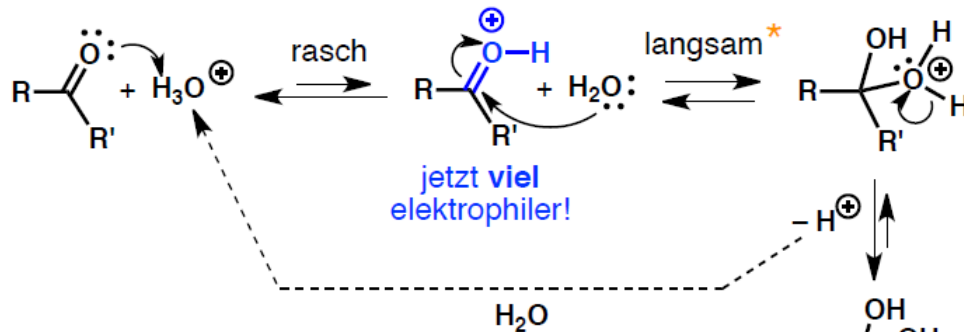


$R^1/R^2$  = H, Alkyl, Aryl, Heteroatom

$X$  = O, N, S

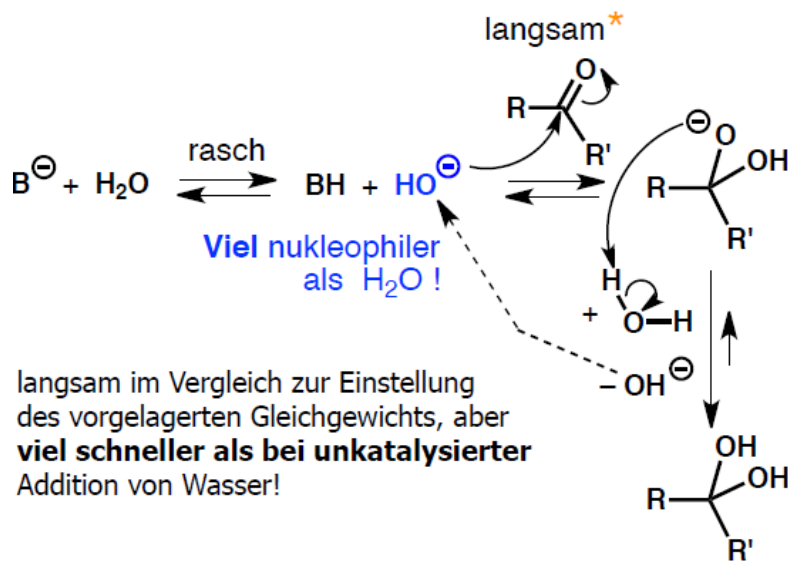
$Y$  = OR, NR<sub>2</sub>, SR, Hal, CN

## Säurekatalysierte Hydratisierung: Mechanismus



\* langsam im Vergleich zur Einstellung des vorgelagerten Gleichgewichts, aber **viel schneller als bei unkatalysierter** Addition von Wasser!

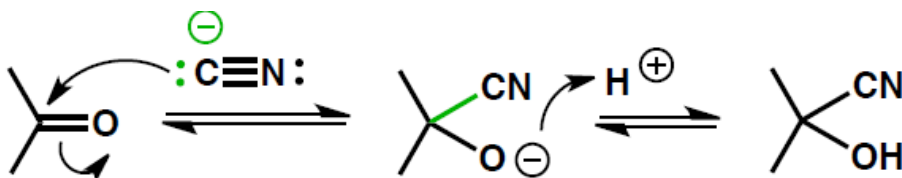
## Basenkatalysierte Hydratisierung: Mechanismus



langsam im Vergleich zur Einstellung des vorgelagerten Gleichgewichts, aber **viel schneller als bei unkatalysierter** Addition von Wasser!

Rückreaktion  $\rightleftharpoons$   $\beta$ -Eliminierung von H<sub>2</sub>O

## Cyanhydrine



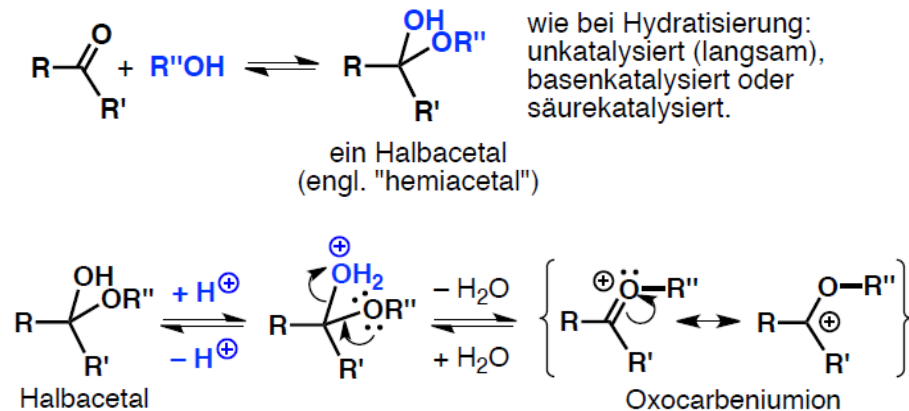
## Acetylation of aldehydes and ketones

### WICHTIGER MECHANISMUS

Umsetzung von Aldehyden oder Ketonen mit Alkoholen (analog mit Thiolen, R-SH).

**Analog zur reversiblen Hydratisierung** von Aldehyden und Ketonen.  
Es werden **mehrere Zwischenstufen durchlaufen**.

#### 1. Stufe



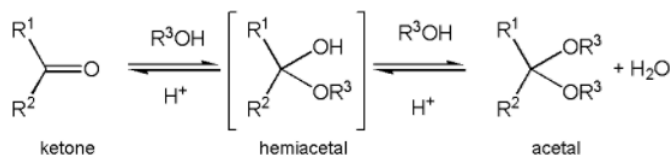
**Acetale sind in neutralem sowie basischem wässrigem Medium stabil:**

→ Verwendung als **Schutzgruppe für Aldehyde und Ketone** !  
(Ggf. auch für den verwendeten Alkohol).

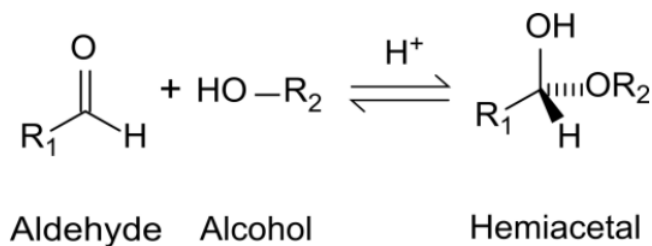
## More on acetals and hemiacetals

### Formation:

**Acetal:** The mechanism for the formation of acetals can be explained as follows.

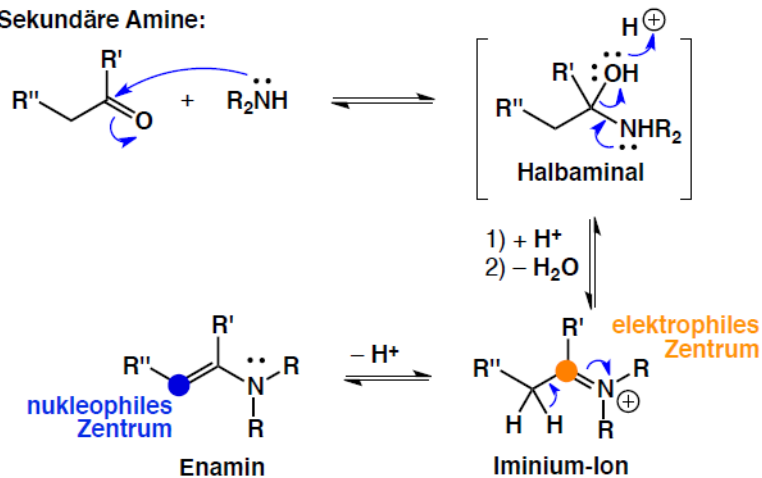


**Hemiacetal:** The formation of a hemiacetal can be explained using the following mechanism.



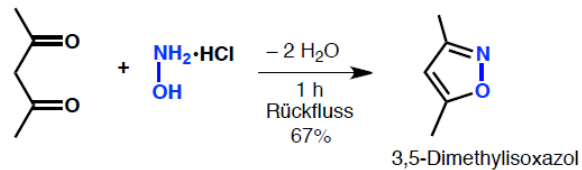
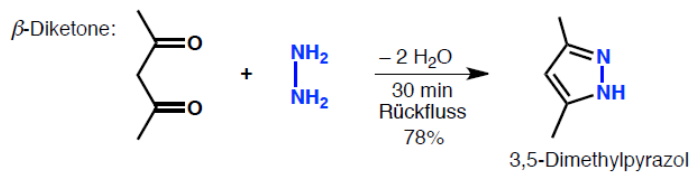
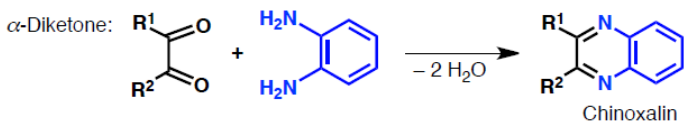
## RRC=O reactions with amines

Sekundäre Amine:

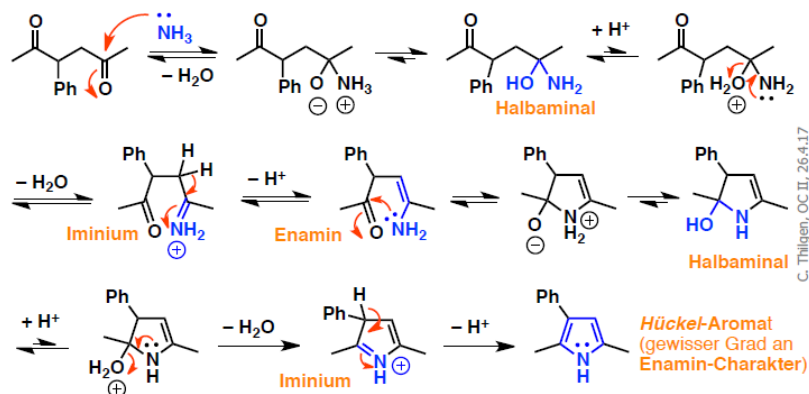


Heterocycles

## Synthese N-haltiger Heterocyclen



Paal-Knorr synthesis

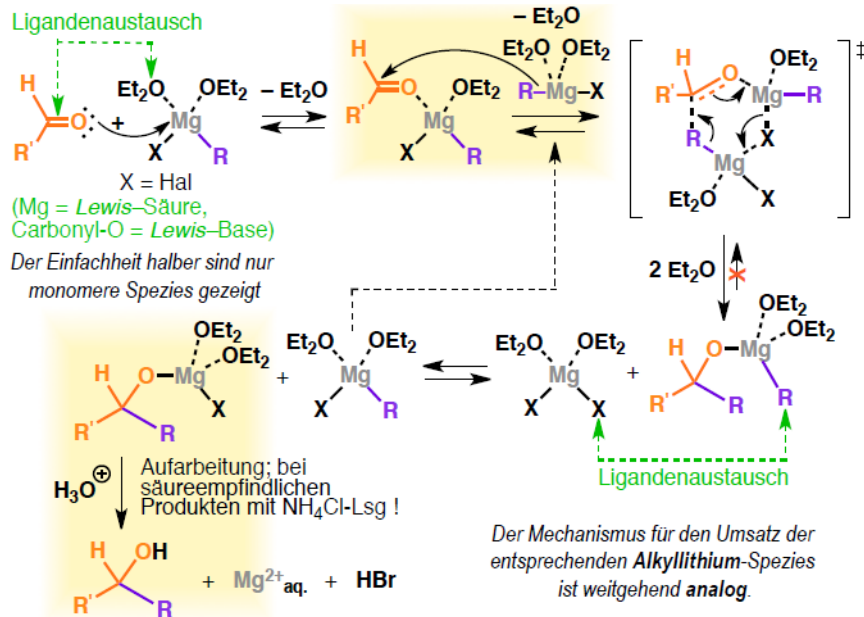


Grignard-compounds

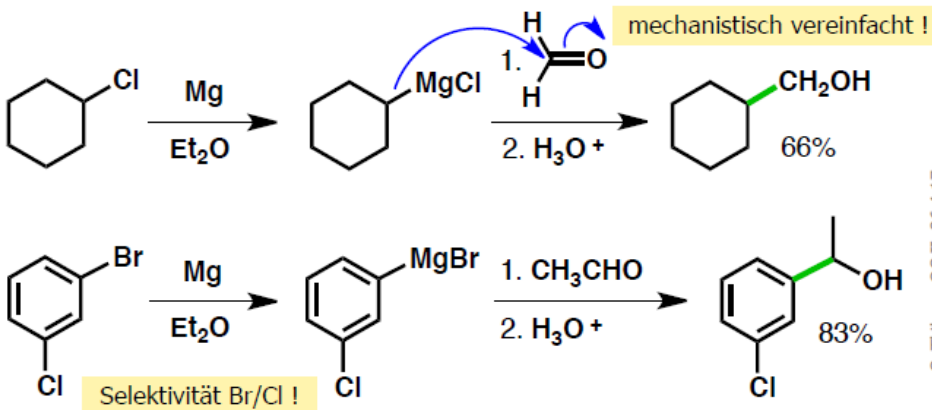
Herstellung: Umsetzung von **Mg mit einem Alkyl- oder Arylhalogenid** in einem etherischen LM (meist **Et<sub>2</sub>O**, THF).

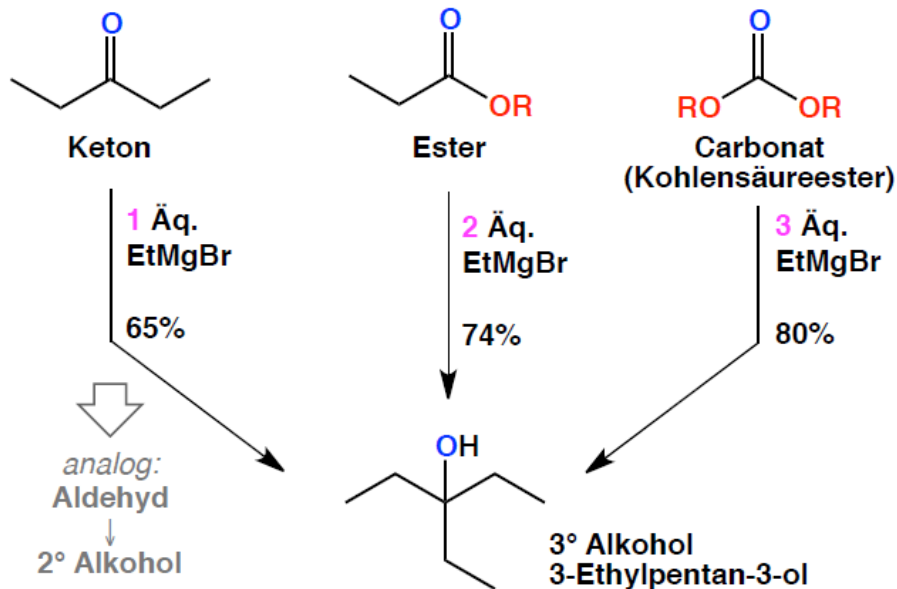
Reaktivität der Alkylhalogenide gegenüber Mg: **R-I > R-Br > R-Cl >> R-F**;  
Fluoride reagieren nur mit superaktivem *Rieke*-Magnesium.

Metallorganische Verbindungen zeigen i.a. eine **hohe Reaktivität gegenüber O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, R-XH (Brønsted-Säuren)** → trocken und unter Schutzgas (N<sub>2</sub> oder Ar) arbeiten!

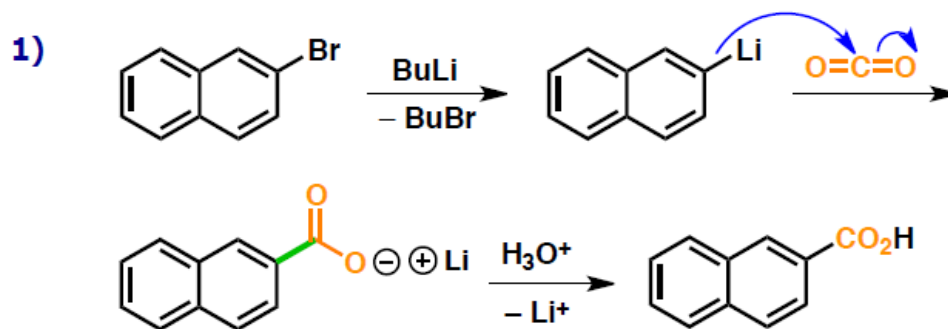


## Examples

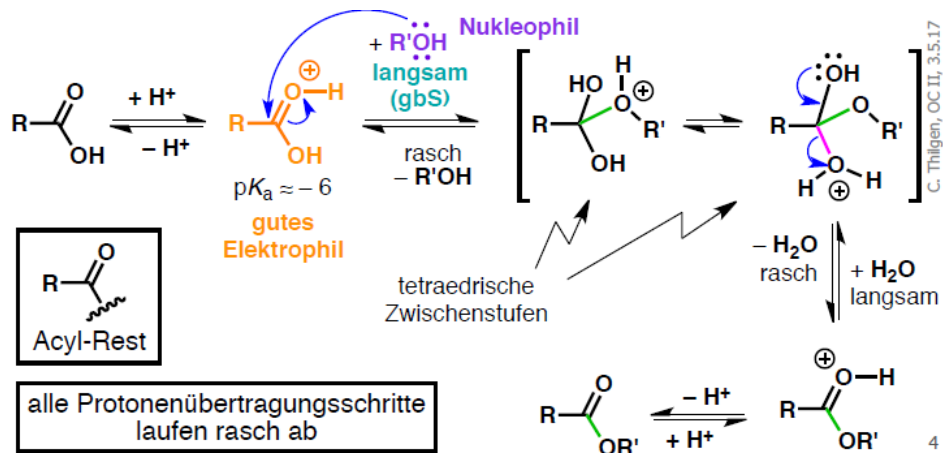




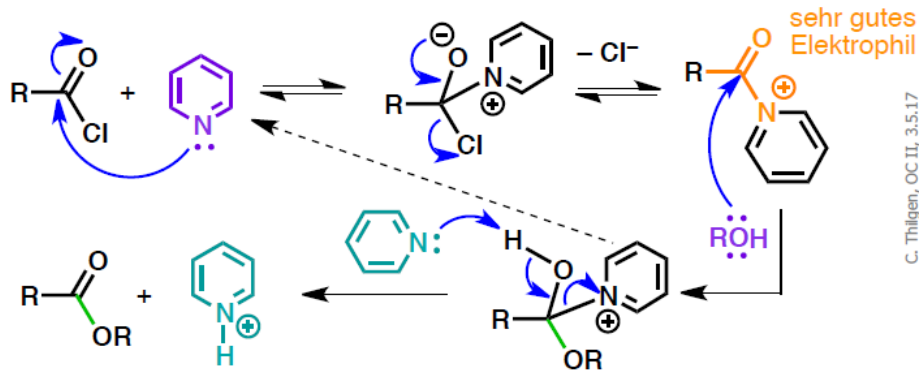
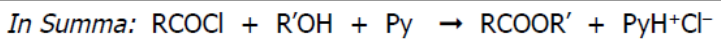
Umsetzung mit  $\text{CO}_2 \rightarrow$  Darstellung von **Carbonsäuren** unter Einführung **eines zusätzlichen C-Atoms** ( $\text{CO}_2 = \text{C}_1$ -Elektrophil).



### AAC2 Veresterung von Carbonsäuren

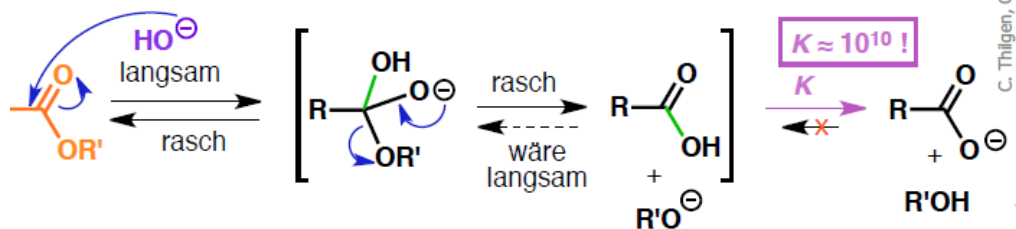


## Alkoholyse von R-COCl in Ggw. von Pyridin



## Basenvermittelte Verseifung von Carbonsäurederivaten ( $\text{B}_{\text{Ac}2}$ -Mechanismus)

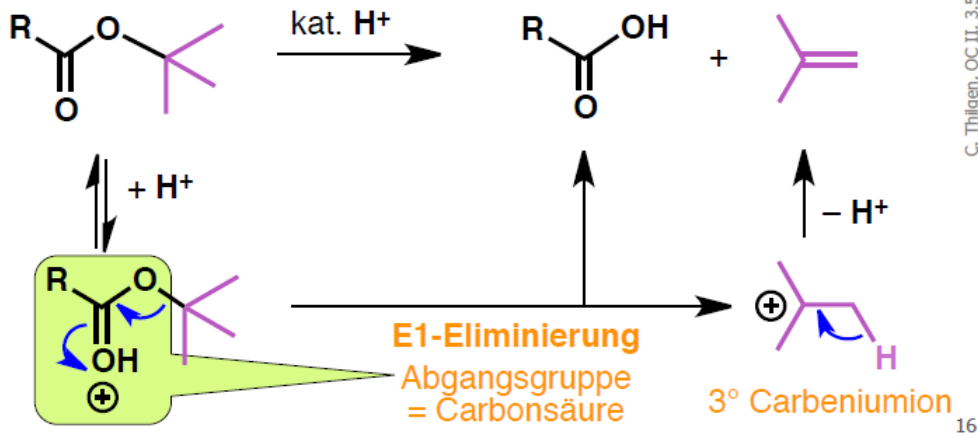
- **Verseifung** von **Estern**, **Amiden** und **Nitrilen** nicht nur **sauer**, sondern auch **basisch** (durch  $\text{OH}^- \rightarrow \text{B}_{\text{Ac}2}$ -Mechanismus: B = basenvermittelt).
  - Hohe thermodynamische Triebkraft:  $\text{p}K_{\text{a}}(\text{Alkohol}) - \text{p}K_{\text{a}}(\text{Säure}) \approx 10$  !
  - Entstehendes **Carboxylat** ist ein **sehr schwaches Elektrophil**.
- **Basenvermittelte Verseifung** ist im Gegensatz zur säurekatalysierten Variante **irreversibel** !





## A<sub>Al</sub>1-Spaltung von Estern 3°er Alkohole

- **Sperrige tBu-Gruppe** verhindert Angriff eines Nukleophils auf C=O-Gr. von tBu-Estern → **Schutzgruppe** für Carboxy-Funktion !
- A<sub>Al</sub>1 = säurekatalysierte Alkyl-O-Spaltung (1. Ordnung) = **sauer kat.**  
**E1-Eliminierung** von RCO<sub>2</sub>H aus Alkohol-Rest von Estern 3°er Alkohole.
- **Spaltung ≠ Hydrolyse**; kein H<sub>2</sub>O erforderlich !

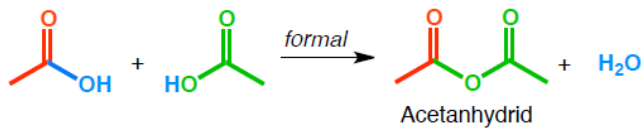


## Darstellung von Anhydriden

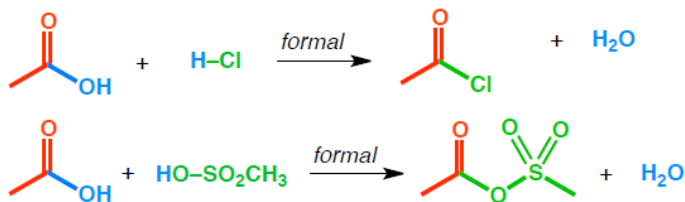
Anhydride sind **formal** Produkte der Kondensation von 2 Säuremolekülen unter Abspaltung von Wasser.

Anhydride sind **sehr elektrophil** (hohes Gruppenübertragungspotential).

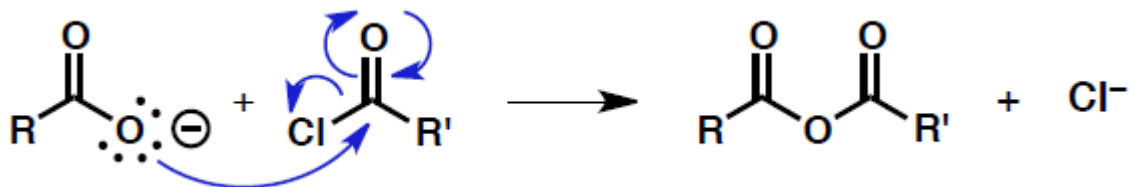
- *Gewöhnliche Anhydride (identische Acylreste):*



- *Gemischte Anhydride:*

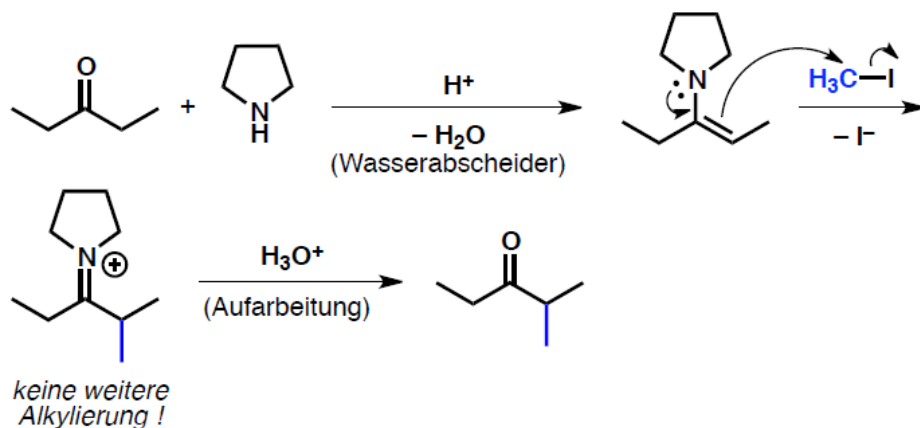


Es gibt auch gemischte Carbonsäureanhydride (s. nächste Folie).

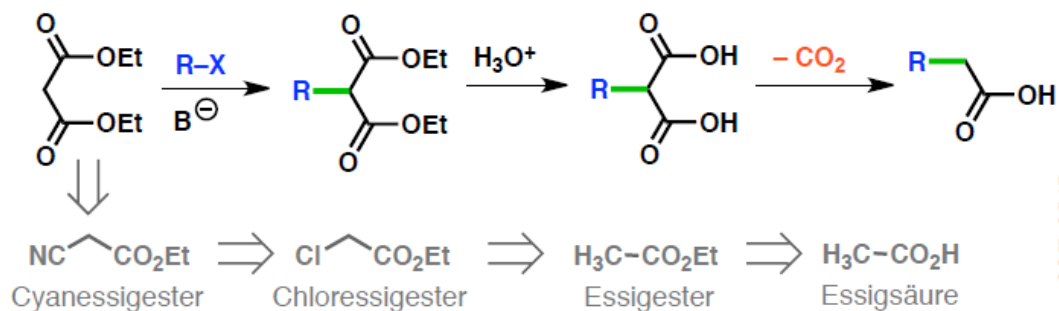


## Alkylierung von Enaminen

Verhinderung doppelter Alkylierung durch Einsatz von Enaminen  
statt Enolaten !

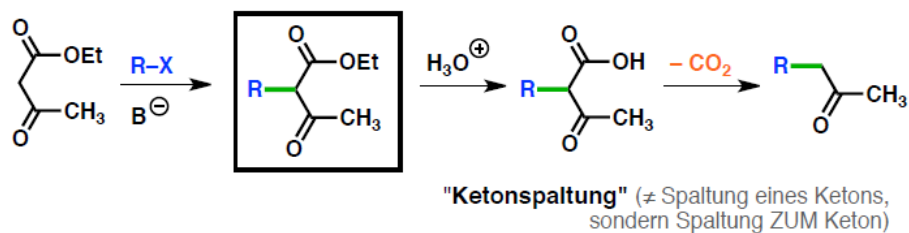


## Malonester synthesis

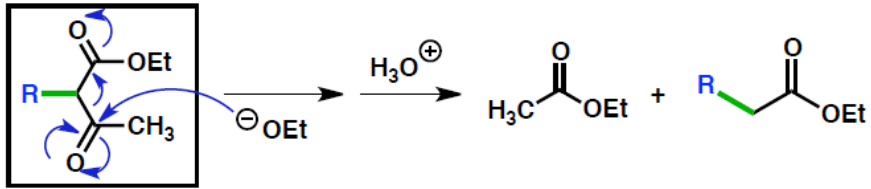


## Acetessigester synthesis

### 1) Mit Ketonspaltung

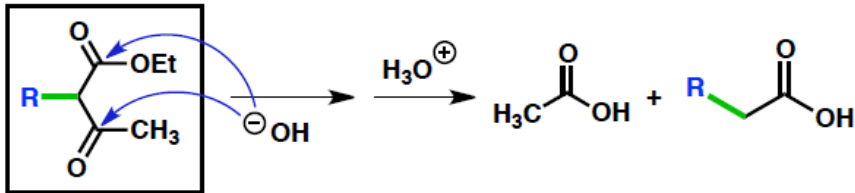


## 2) Mit Esterspaltung

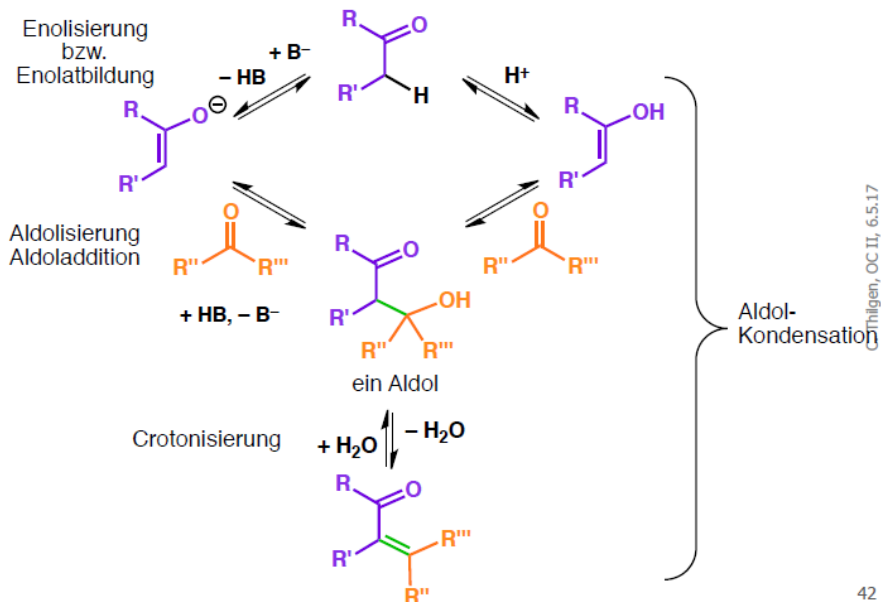


"Esterspaltung" entspricht *retro-Claisen*-Reaktion  
(zur *Claisen*-R., s. späteres Kap.)

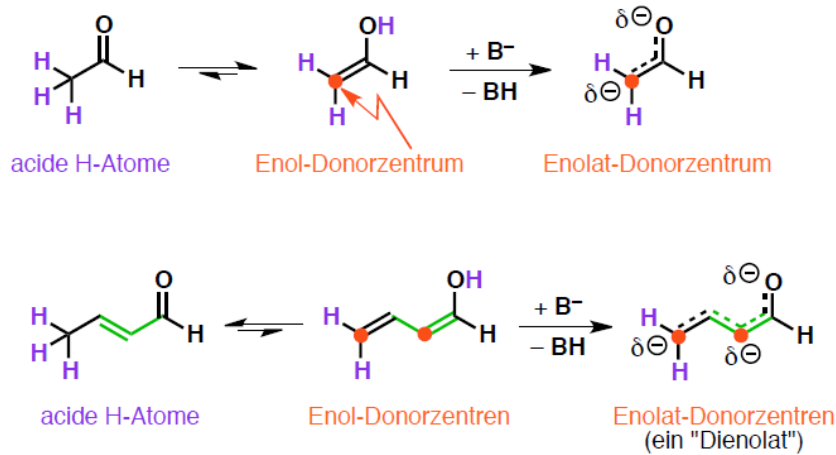
## 3) Mit Säurespaltung



## Aldol chemistry

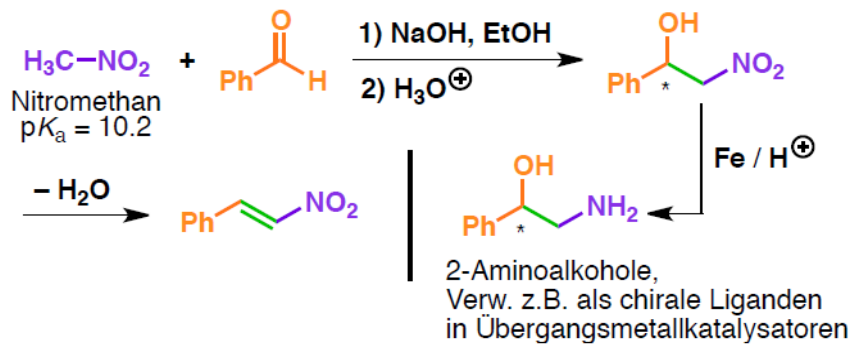


## Das Vinylogieprinzip



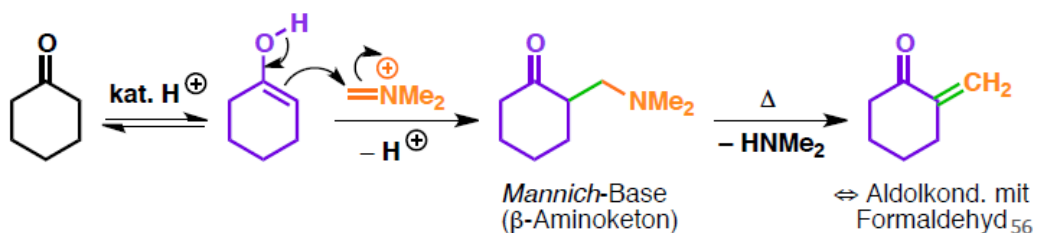
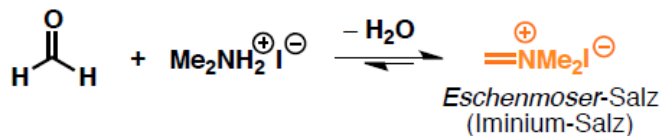
## Henry reaction

+ **Nitroaldol-Reaktion (Henry-Reaktion)**. Die Nitroverbindung ist i.d.R. die **sauerste Komponente** und kann **nur als Donor** reagieren.



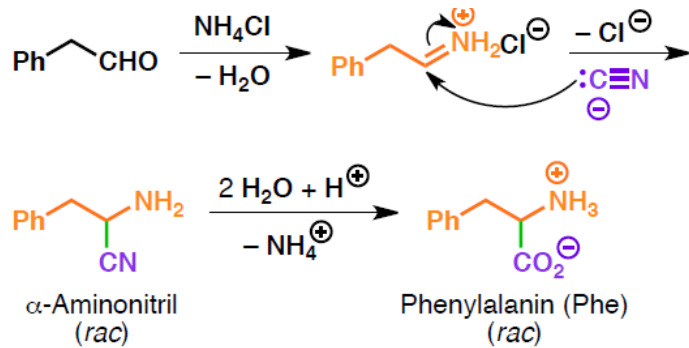
## Mannich reaction

**Akzeptor**-Komponente = **Iminium**-Ion (besseres Elektrophil als Aldehyd); dieses wird oft aus **2° Amin + Formaldehyd** *in situ* hergestellt, oder es wird das käufliche **Eschenmoser-Salz** eingesetzt.

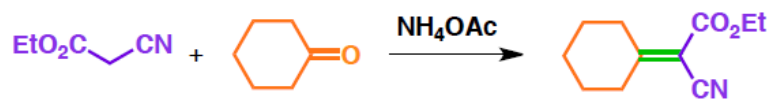


## Strecker synthesis

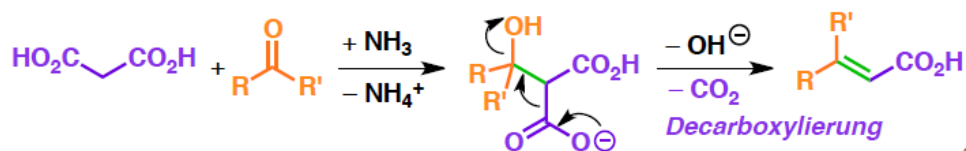
- **Akzeptor** = **Iminiumsalz** (aus Aldehyd +  $\text{NH}_3$  bzw.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ )
- **Donor** =  $\text{CN}^-$
- **Produkt** = racemische  $\alpha$ -Aminosäure (nach Nitril-Hydrolyse)



## Knoevenangel condensation

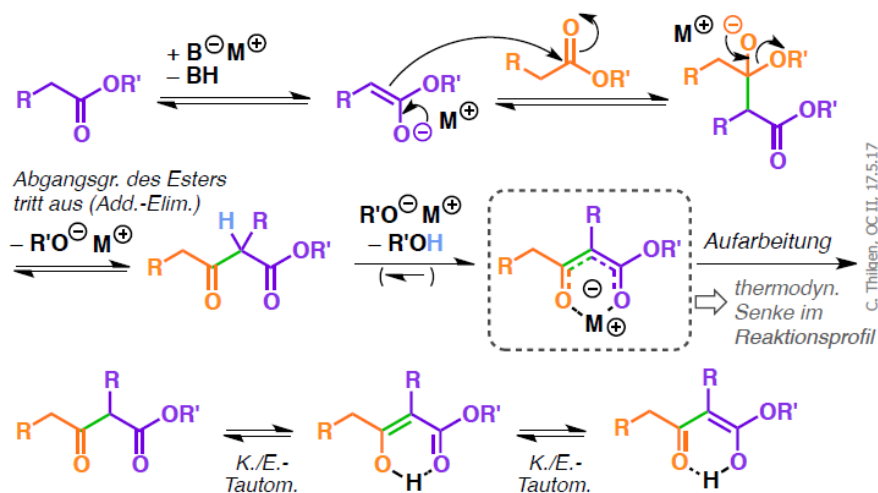


C. Thil

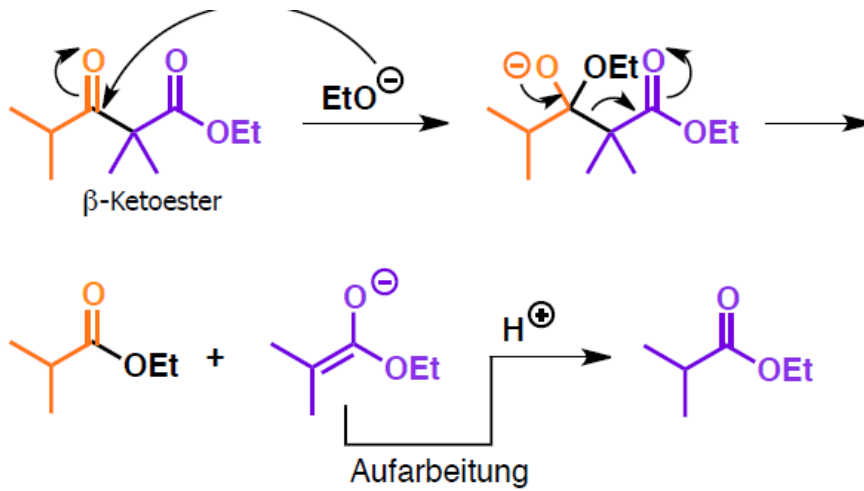


6

## Claisen-Esterkondensation – Mechanismus

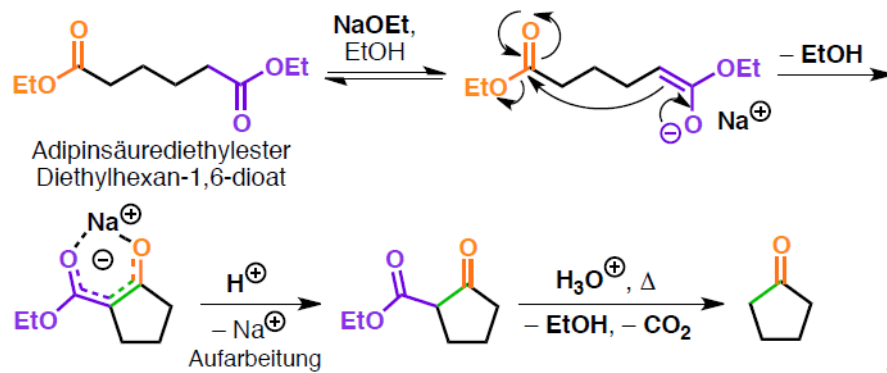


## Retro-Claisen condensation



## Dieckmann condensation

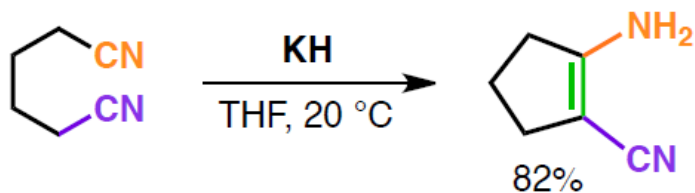
- **Intramolekulare** Variante der *Claisen*-Esterkondensation.
- Ausgangsmaterialien = **Diester**.
- Produkte = **cyclische  $\beta$ -Ketoester**;  
können durch Hydrolyse + Decarboxylierung in cyclische Ketone  
umgewandelt werden → wichtiger **Zugang zu Cycloalkanonen** !



21

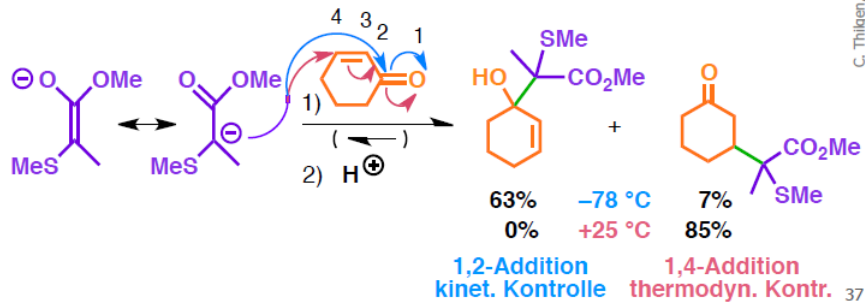
## Thorpe-Ziegler reaction

That's the nitrile analogue to the Dieckmann condensation



## Michael-addition

- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverb. als Akzeptorkomponenten (elektrophiles  $\beta$ -C-Atom  $\leftrightarrow$  **Vinylogie-Prinzip!**)  $\rightarrow$  oft kommt es zur  **$\beta$ -Addition eines Nukleophils** (1,4-Addition, 'conjugate addition').
- 1,4-Addition vorzugsweise mit **weichen Nukleophilen**, z.B. Enolaten.
- 1,4-Addition von **C-Nukleophilen** = **Michael-Addition**.
- **1,4-Addukt** = **thermodynamisch** stabileres Produkt (Vgl. mit 1,2-Addukt); überwiegt unter Gleichgewichtsbedingungen; häufig entsteht zunächst aber **1,2-Addukt** unter **kinetischer** Kontrolle.



C. Thilgen, OC II, 17.5.17

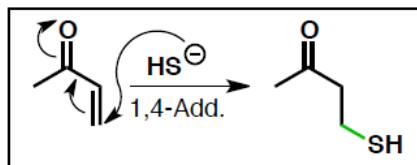
37

**Selektivität 1,2- vs. 1,4-Addition:** gibt es eine Faustregel?

$\rightarrow$  **HSAB-Prinzip:**

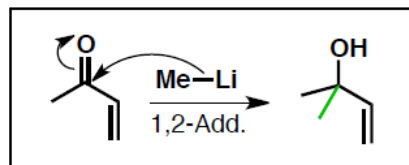
- **C=C weich**  $\rightarrow$  **weiche** Nukleophile neigen zur **1,4-Addition**: z.B. Enolate, **Cuprate**  $[\text{Me}_2\text{CuLi}]$ ,  $\text{HS}^-$ ,  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{OH}^-$  [Ausnahme, da  $\text{OH}^-$  eher hart ist]).
- Cupratherstellung:  $2\text{ MeLi} + \text{CuI} \rightarrow \text{Me}_2\text{CuLi} + \text{LiI}$  (*Gilman*).
- **C=O hart**  $\rightarrow$  **harte** Nukleophile neigen zur **1,2-Addition** (z.B.  $\text{RLi}$ ).
- *Grignard*-Verbindungen  $\text{RMgX}$  (mittlere Härte) liefern oft ein Gemisch aus 1,2- und 1,4-Addition.

C. Thilgen, OC II, 17.5.17



**weich-weich**

vs.

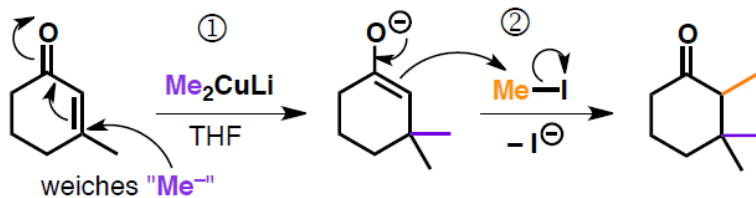


**hart-hart**

40

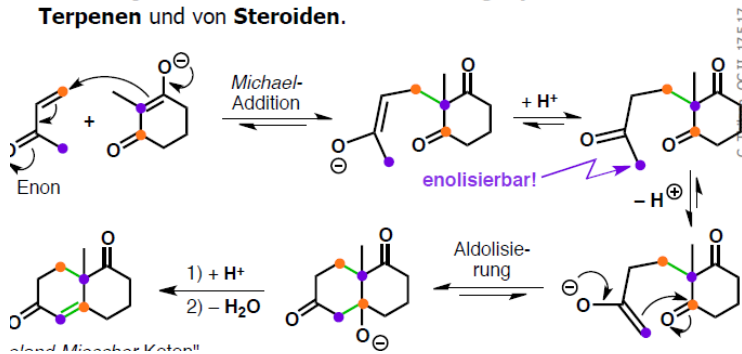
## Tandem reaction: Michael-addition with acylation

1. *Michael*-Addition eines weichen Nukleophils an die C=C-Bindung einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung;
2. Abfangen des dabei primär gebildeten Enolats mit einem Elektrophil.
  - Häufig eingesetzte Kombination:
    - ① Addition eines *Gilman*-Cuprats ( $R_2CuLi$ );
    - ② Abfangen des Enolats mit einem Alkylhalogenid/-tosylat.
  - Summarisch: vicinale Dialkylierung der C=C-Einheit eines Enons.



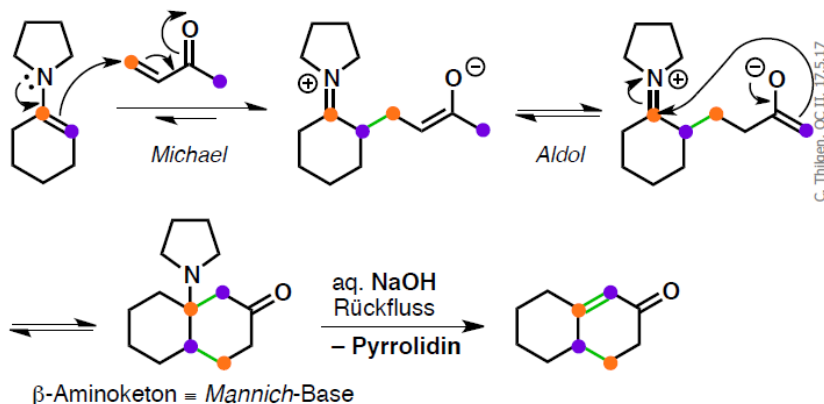
## Robinson-Anellierung

- Kann ein **Enon** auf der gesättigten Seite der C=O-Gr. enolisieren, dann folgt auf die *Michael*-Addition oft eine intramolekulare gekreuzte Aldolreaktion bzw. -kondensation (*Tandem-Michael-Aldol-Reaktion*).
- Gesamtsequenz = *Robinson-Anellierung*.
- Bedeutung für den Aufbau **anellierter 6-Ring-Systeme**, z.B. von **Terpenen** und von **Steroiden**.

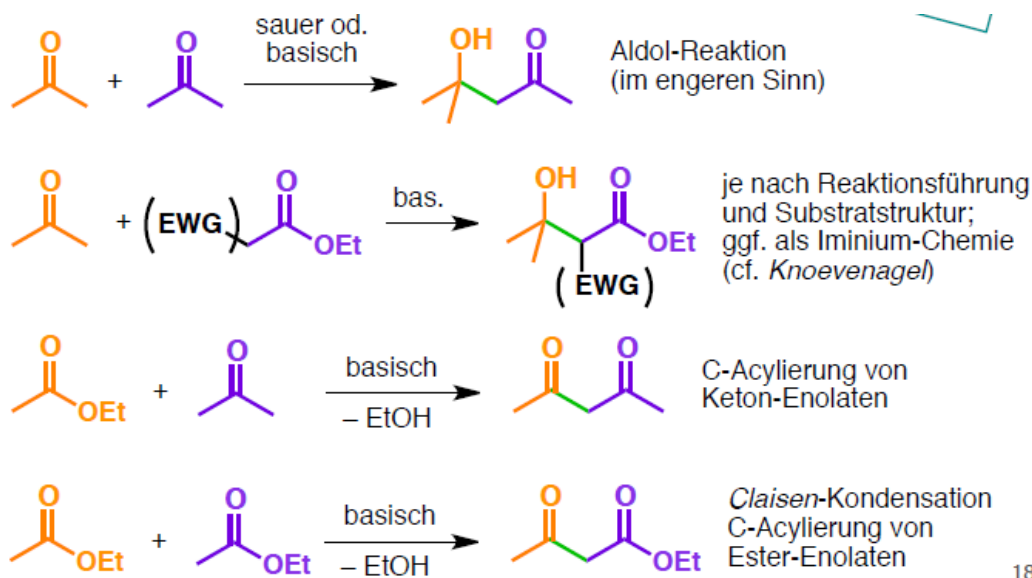


## An example with enamines

Anstelle von Enolaten können bei der *Robinson*-Anellierung [wie generell bei Aldolreaktionen!] **auch Enamine** als **Donor-Komponenten** eingesetzt werden.







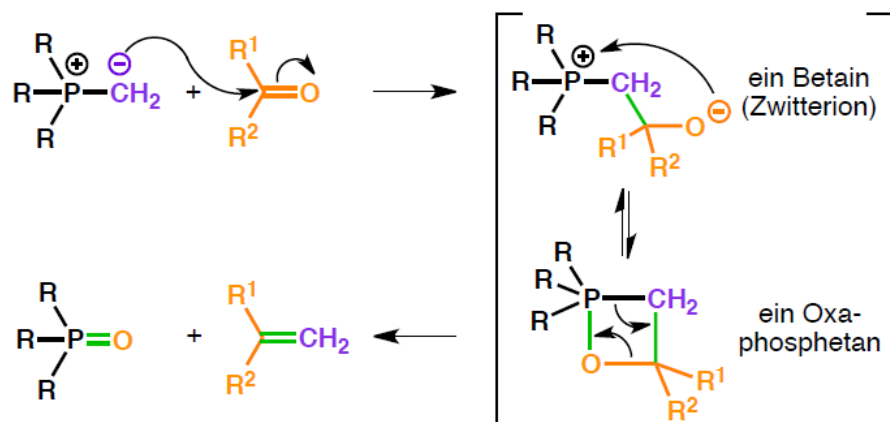
18

## Ylides

Ylid = Verbindung, für die sich eine Grenzstruktur schreiben lässt, bei der 2 benachbarte Atome mit vollem Oktett entgegengesetzte Ladungen aufweisen.

Ylide sind relativ stabil, falls man das Oktett aufweiten und eine entsprechende Ylen-Form formulieren kann (also ab der 3. Periode, z.B. P- und S-Ylide, nicht aber N-Ylide!).

## Wittig-reaction



## Wittig-Horner synthesis (Emmons-Wadworth)

- Stabilisierte Ylide  $\rightarrow$  schwächere Base ( $\text{OH}^-$ ,  $\text{RO}^-$ ) reicht aus zur Deprotonierung des malonesterartigen Dialkoxypyrophosphorylacetats  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{--CH}_2\text{--CO}_2\text{R}$  [ $\alpha$ -phosphorylierter Essigsäureester].
- Umsetzungsprodukt = wasserlösliches Phosphat (statt  $\text{Ph}_3\text{P=O}$ )  
 $\rightarrow$  leichte Abtrennung vom Produkt (im Gegensatz zu  $\text{Ph}_3\text{P=O}$ ) !
- *trans*-Produkt überwiegt !

