

Organische Chemie II

Für Studierende der Biologie,
der Pharmazeutischen Wissenschaften
sowie der Gesundheitswissenschaften und Technologie

2. Semester, FS 2017

Prof. Dr. Carlo Thilgen

Enolate von Carbonylverbindungen



Alkylierung von Enolaten, Aldolreaktion

C. Thilgen, OC II, 6.5.17

Diese Unterlagen sind nur für den ETH-internen Gebrauch durch die Studierenden der Vorlesung OC II gedacht. Sie dürfen ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung des Dozenten nicht an Aussenstehende weitergegeben werden.

© Carlo Thilgen, ETH Zürich.

Lernziele

- Die **Carbonylgruppe** übt als σ - und vor allem als π -**Akzeptor** einen stark **acidifizierenden Effekt auf die H-Atome in α -Stellung** (= Nachbarstellung) aus (**$pK_a \approx 20-25$** vs. $pK_a^{\text{Ethan}} \approx 50$).
- **Carbonylverbindungen stehen im Gleichgewicht** mit einer konstitutionsisomeren, **tautomerer Form, dem Enol**. Dieses Gleichgewicht liegt je nach molekularer Umgebung eher rechts oder eher links.
- **Oxo-Form** (z.B. Keton) und **Enol** haben eine **gemeinsame konjugierte Base, das resonanzstabilisierte Enolat-Anion mit delokalisierte negativer Ladung**.

Acidifizierender Effekt von Akzeptor-Gruppen auf α -CH-Atome

Der σ - und π -Akzeptor-Effekt von Carbonylgruppen acidifiziert

H-Atome in α -Stellung!

(s. pK_a -Tabellen im Anhang des OC1-Skripts)

EWG	$pK_a(\text{R}-\text{CH}_2-\text{EWG})$	$pK_a(\text{EWG}-\text{CH}_2-\text{EWG})$
CO_2Me	25	13
CN	25	11
COMe	19-20	9
NO_2	10	3.5

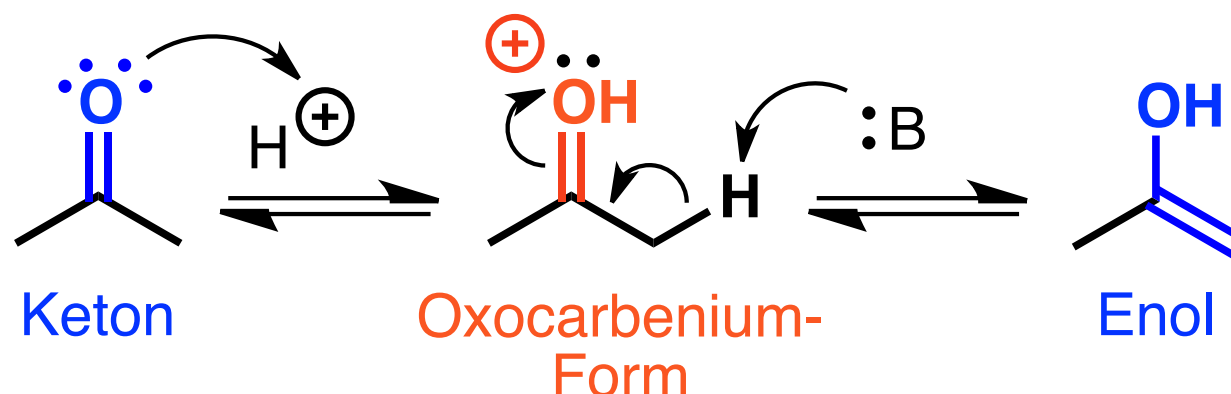
EWG = Electron-Withdrawing Group

Diese Werte sollten Sie kennen !

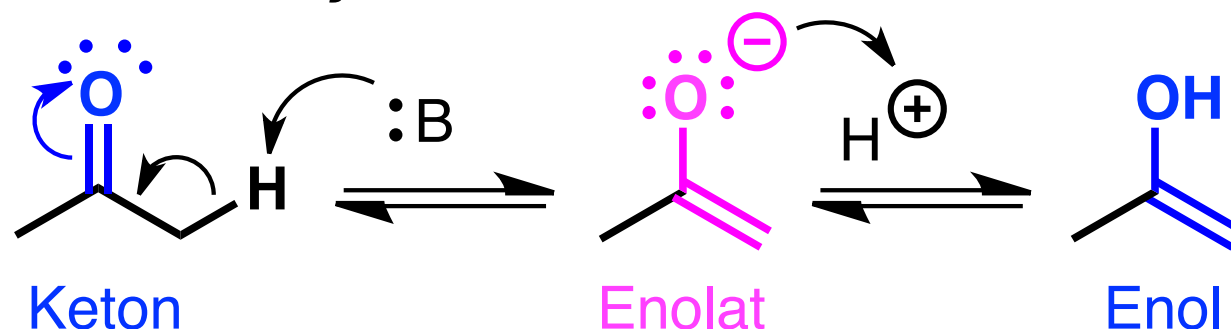
Keto/Enol-Tautomerie

Die Einstellung des Keto/Enol-Gleichgewichts (**Tautomerie**) wird durch Säuren oder Basen katalysiert (Gleichgewichtslage bleibt unverändert) !

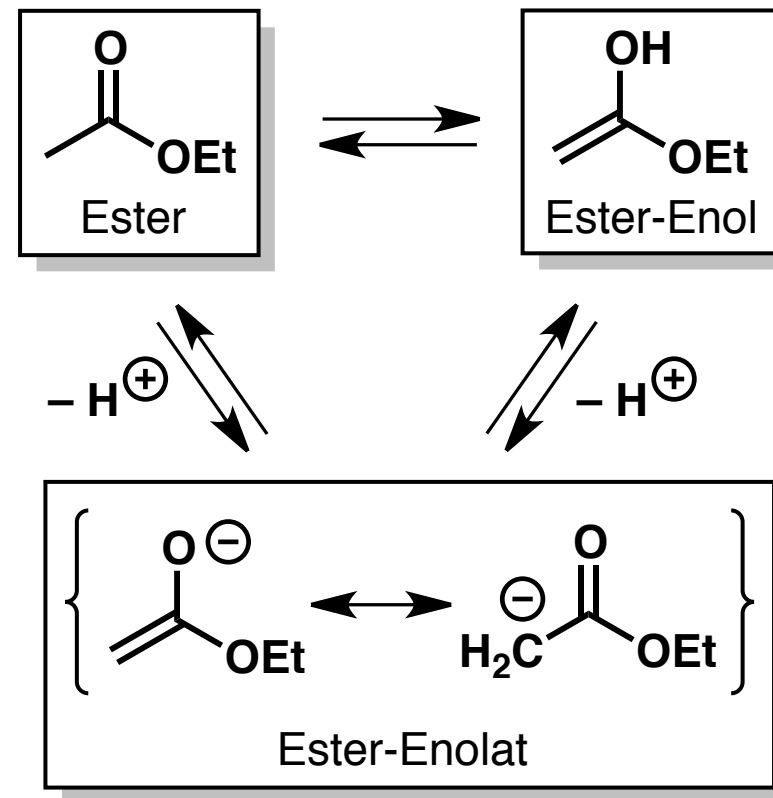
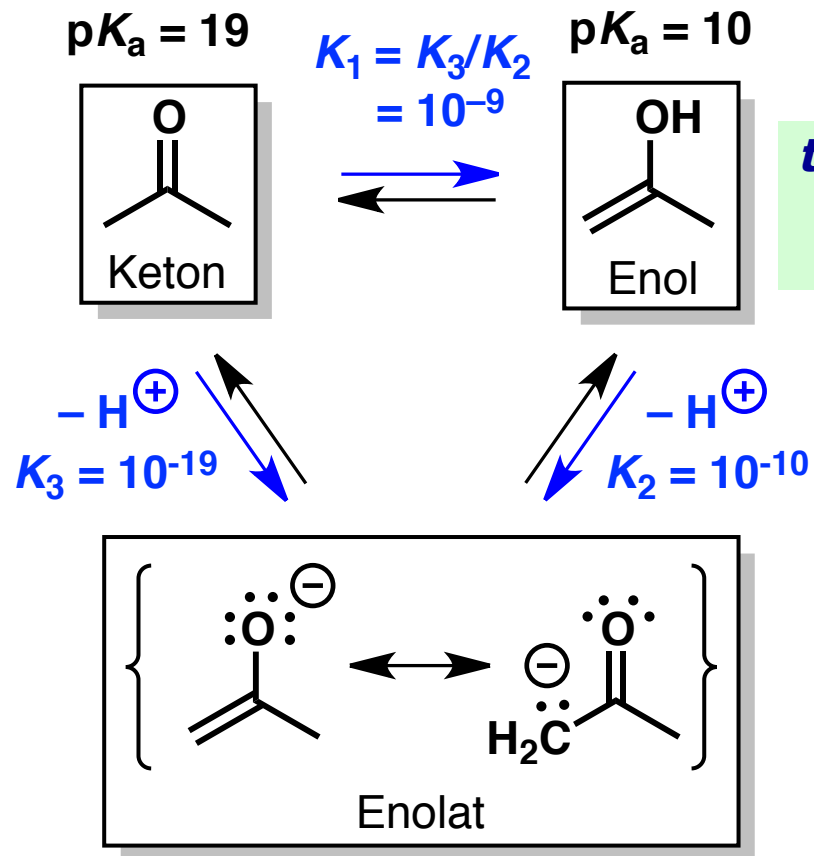
Säurekatalysiert



Basenkatalysiert

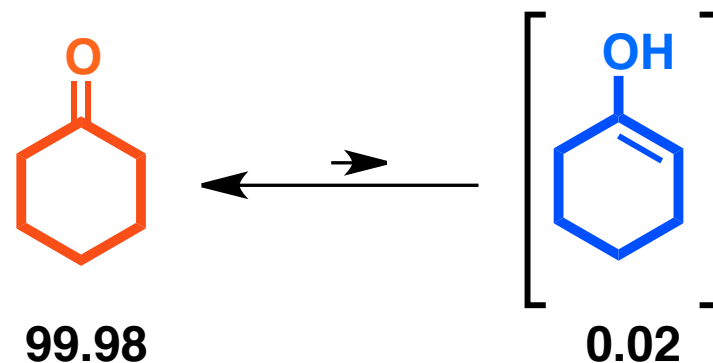
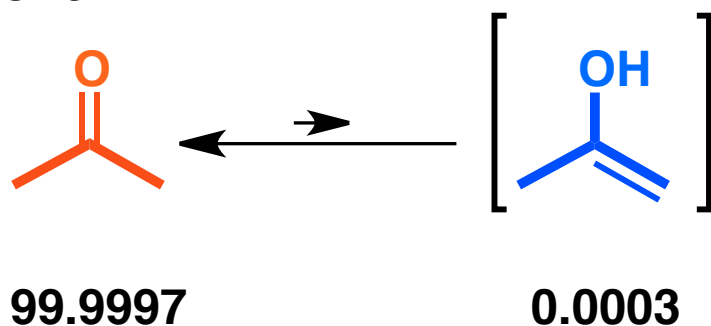


Carbonylverbindungen, Enole und Enolate

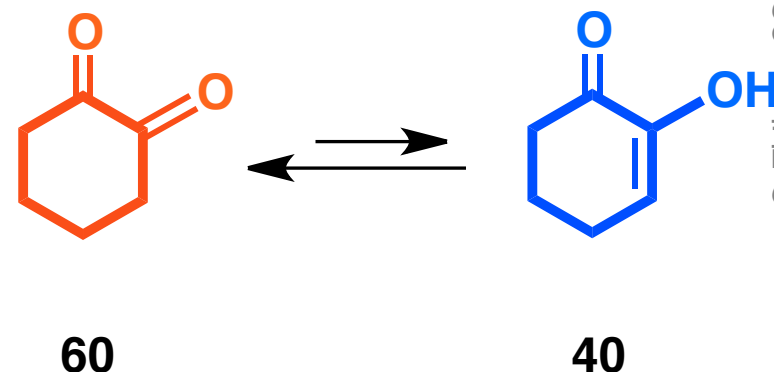
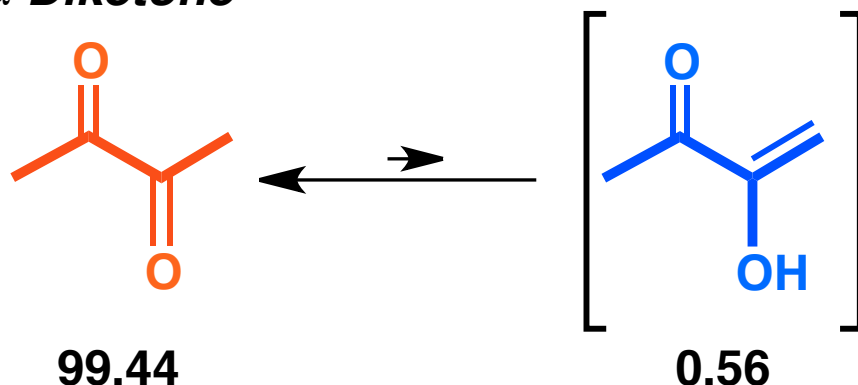


Enolisierung – Tautomeriegleichgewichte

Ketone

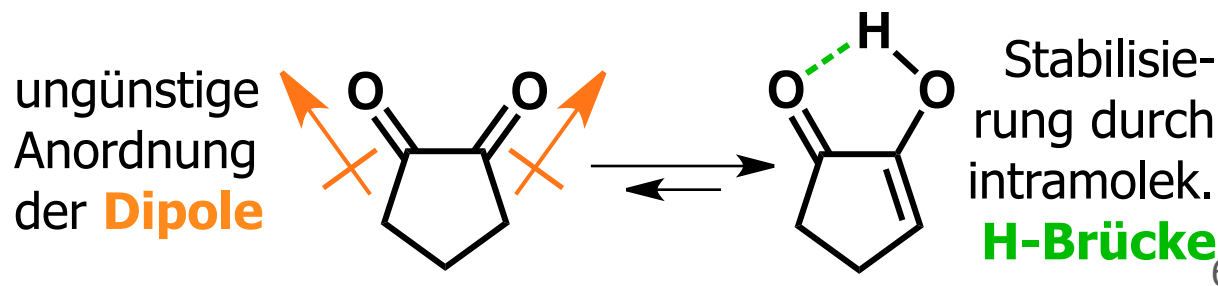


α -Diketone



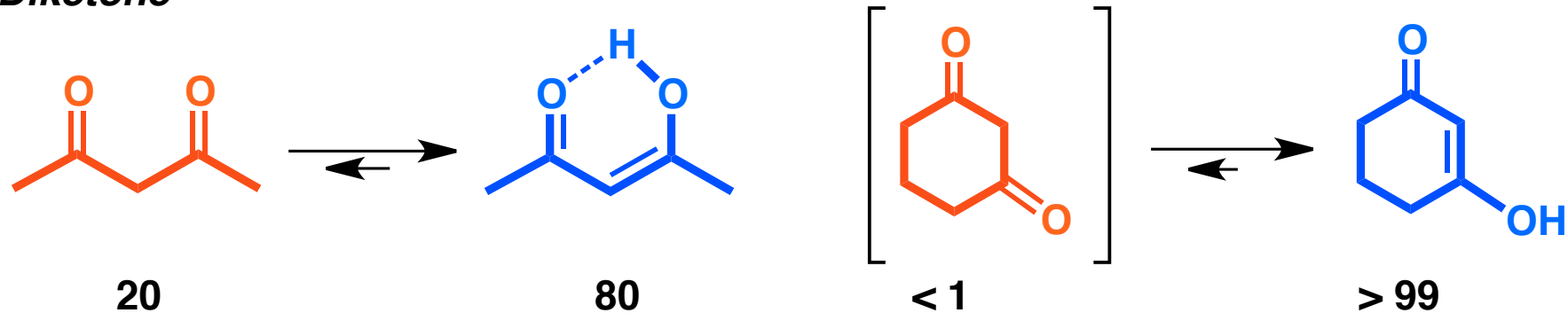
C. Thilgen, OC II, 6.5.17

Cyclische 1,2-Diketone sind stark enolisiert: u.a. entrop. Begünstigung gegenüber den offenkettigen Analoga.

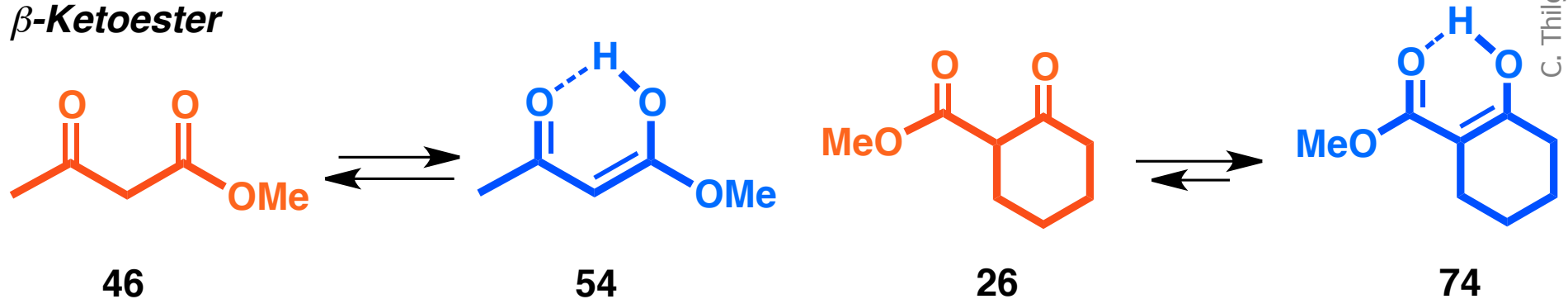


Enolisierung – Tautomeriegleichgewichte

β -Diketone



β -Ketoester



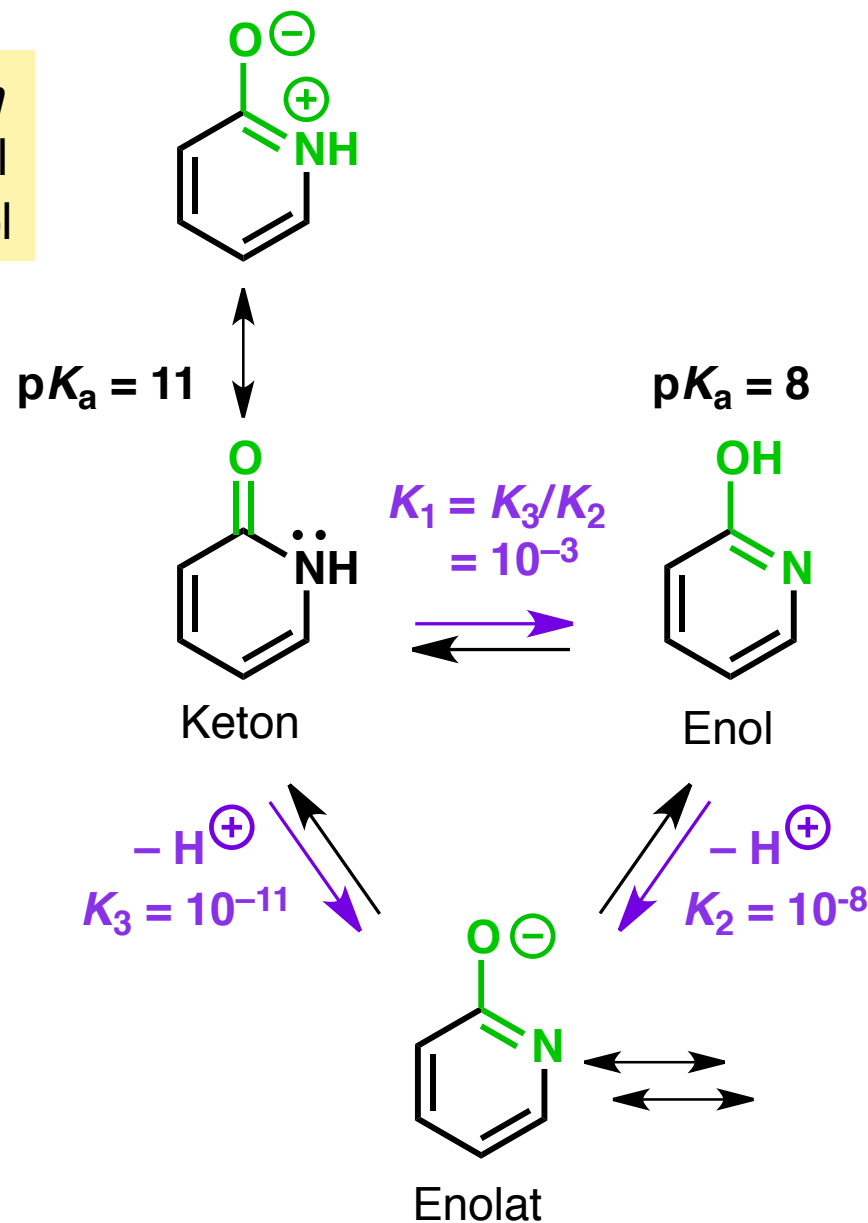
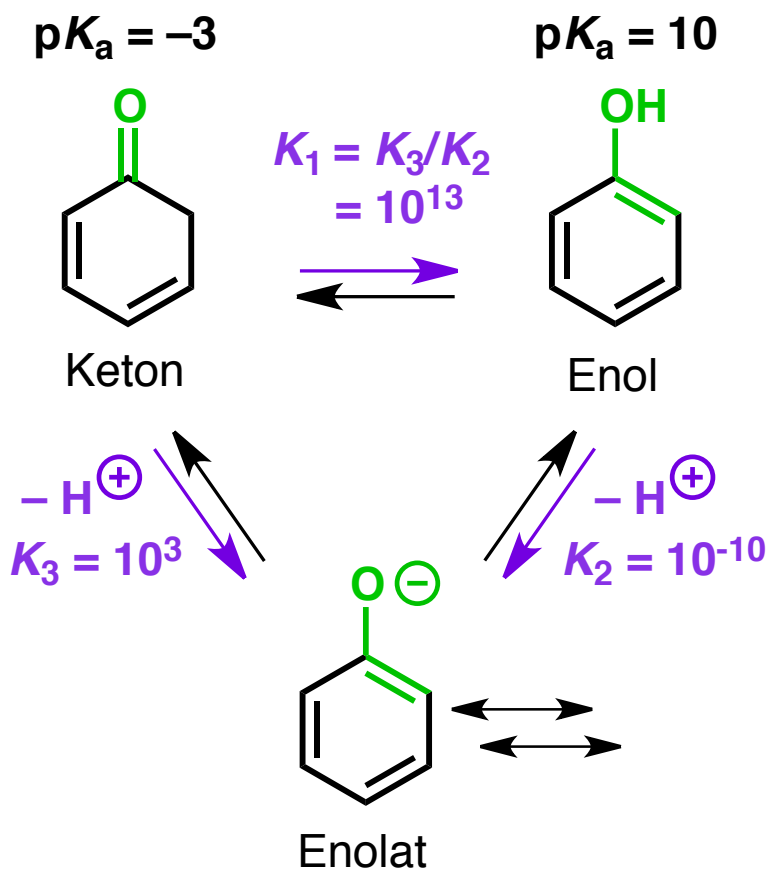
1,3-Diketone – auch acyclische – sind i.d.R. **stark enolisiert**
(Konjugation und 6-Ring-H-Brücke !)

Carbonylverbindungen, Enole und Enolate

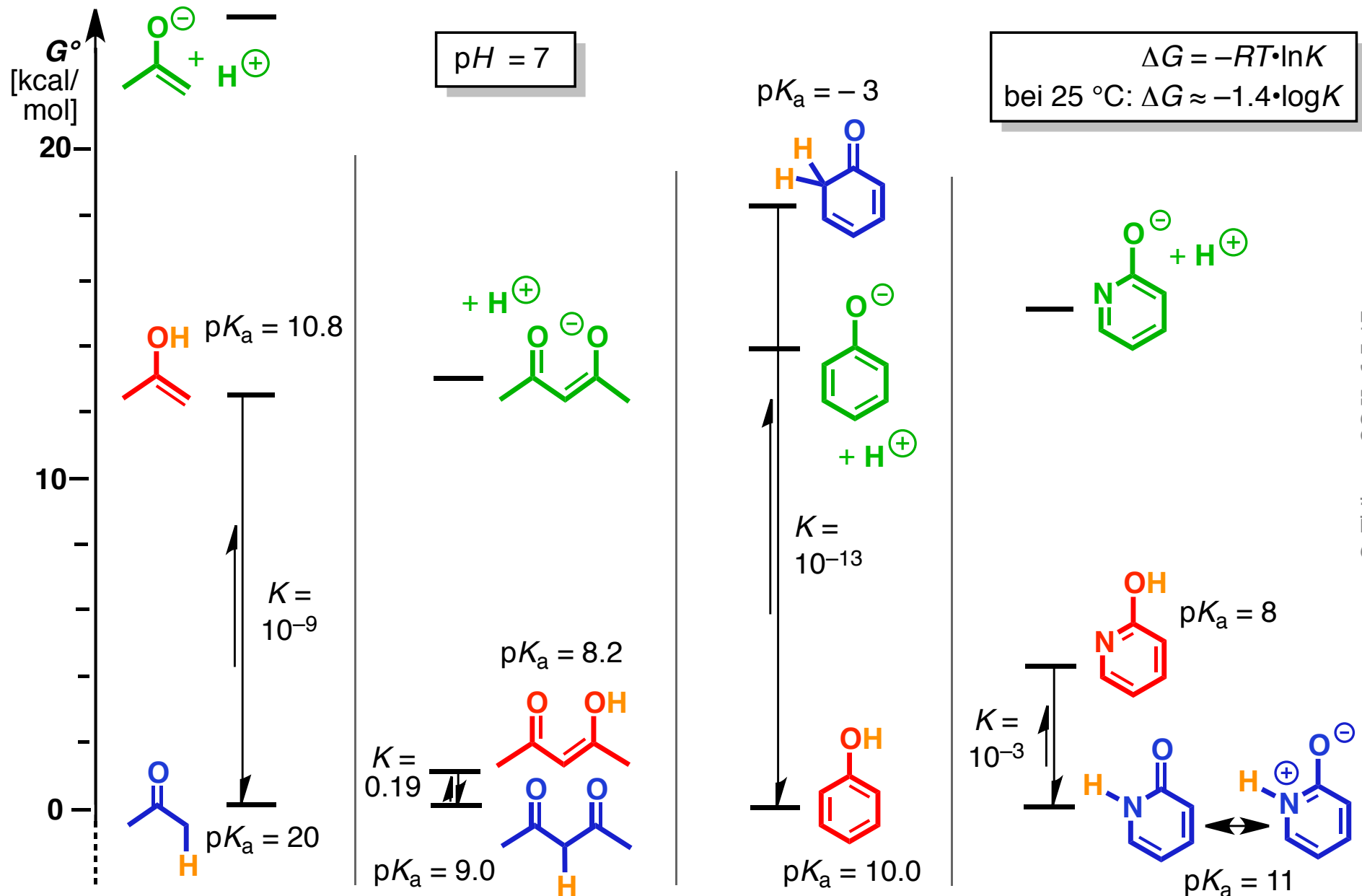
Resonanzenergien

Benzol: ≈ 36 kcal/mol

Pyridin: ≈ 20 kcal/mol

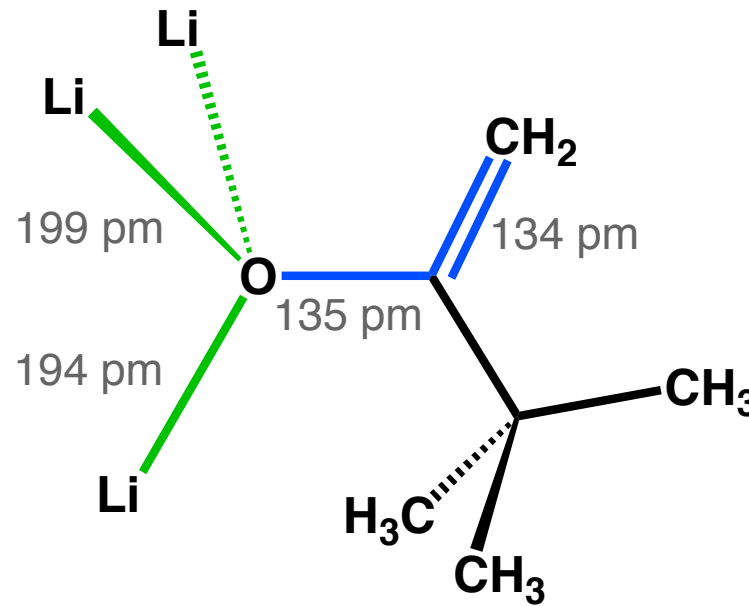
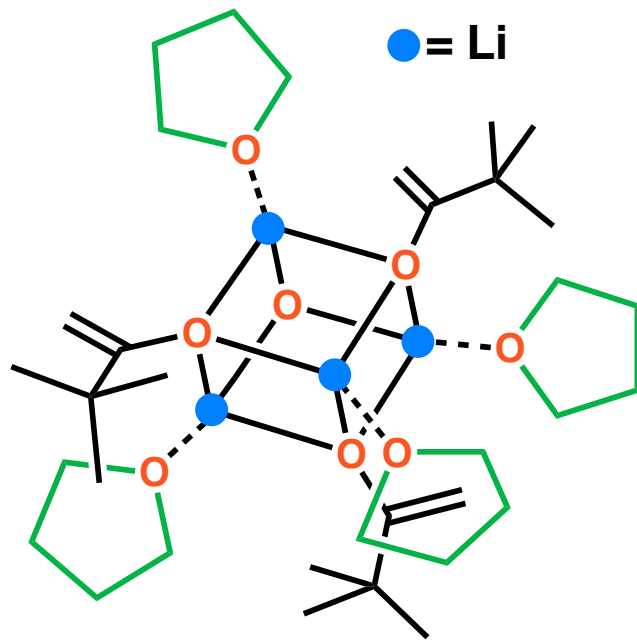


Enolisierung – Tautomeriegleichgewichte



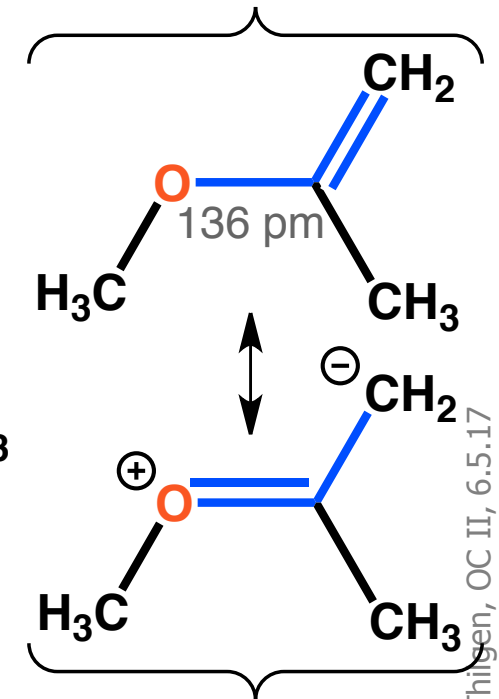
N.B. Die G° -Werte der stabilsten Tautomeren sind hier willkürlich auf das gleiche Niveau (0 kcal/mol) gesetzt.

Struktur der Enolate (Seebach, Dunitz, ETHZ)



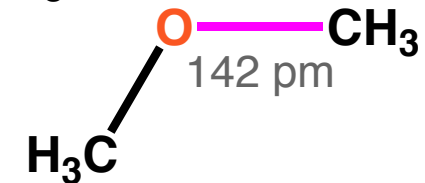
Röntgen-Kristallstruktur des Li-Enolats von *tert*-Butylmethylketon

- **Kristall:** Oligomere, Einbau von LM
→ Koordinationszahl des Metalls = 4-6.
- **Lösung:** in wenig polaren, aprotischen LM (THF, Et₂O, DME, PhH) → Assoziat, v.a. Di- und Tetramere.
- **Desoligomerisierung** durch Zugabe von guten Kationen-(Chelat-)Liganden, z.B. TMEDA (*N,N'*-Tetramethylethyldiamin), Kronenethern, HMPT (HMPA)
→ Nukleophilie des nackten monomeren Enolats ↑.

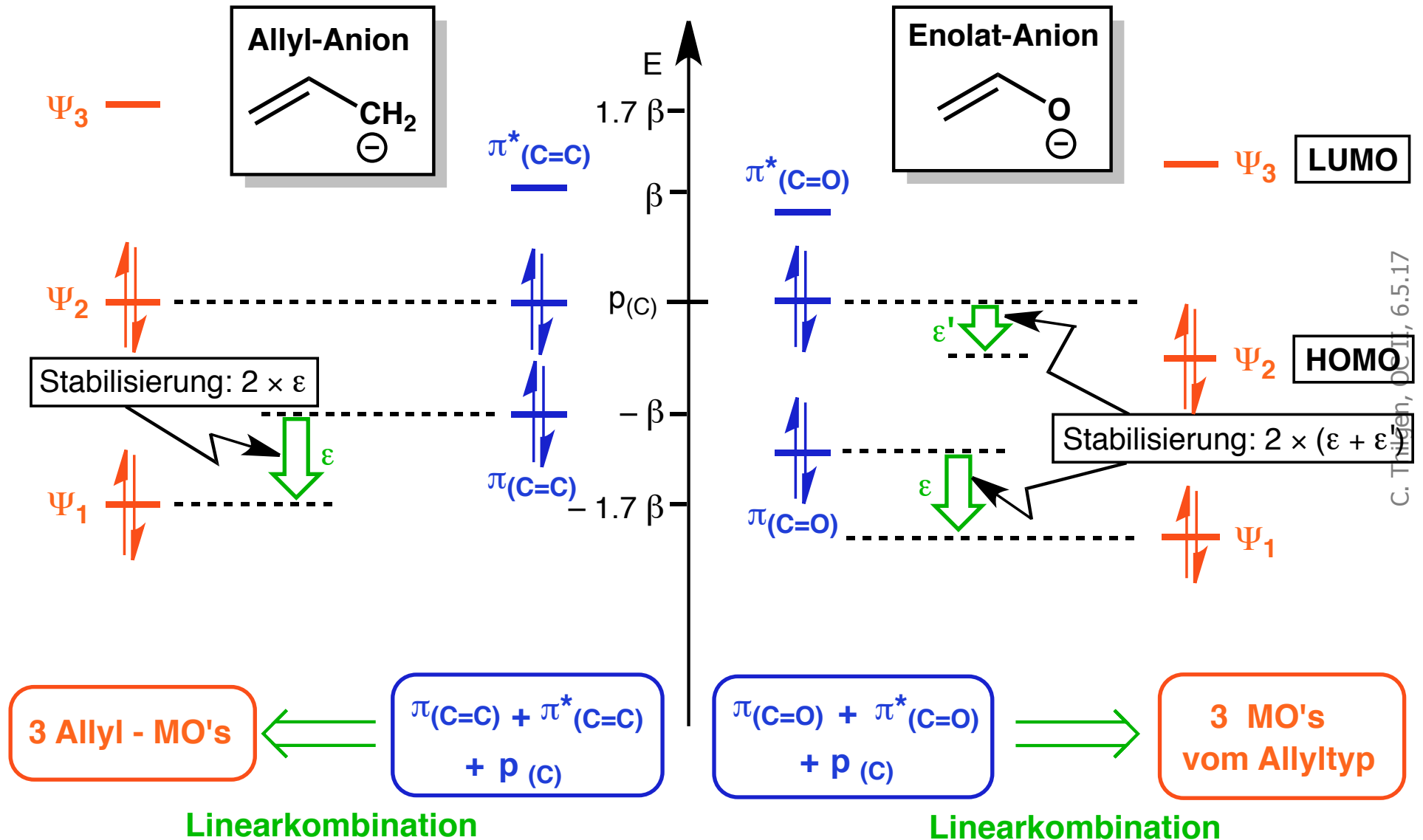


C. Thilgen, OC II, 6.5.17

vgl.:

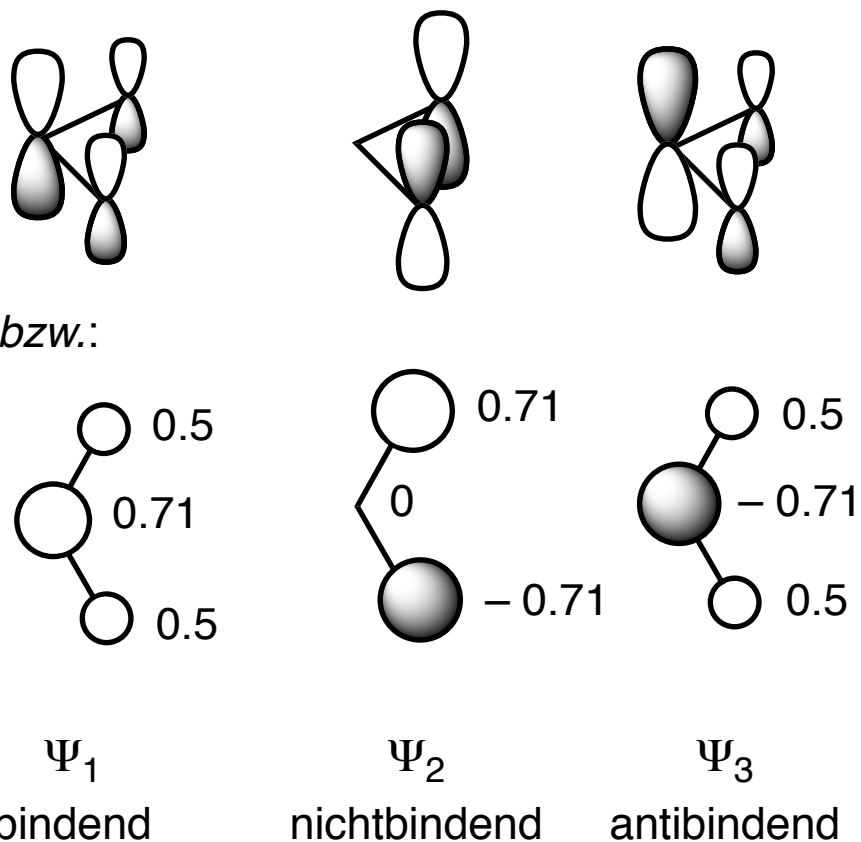


Hückel-Molekül-Orbital-Bild des Enolat-Ions

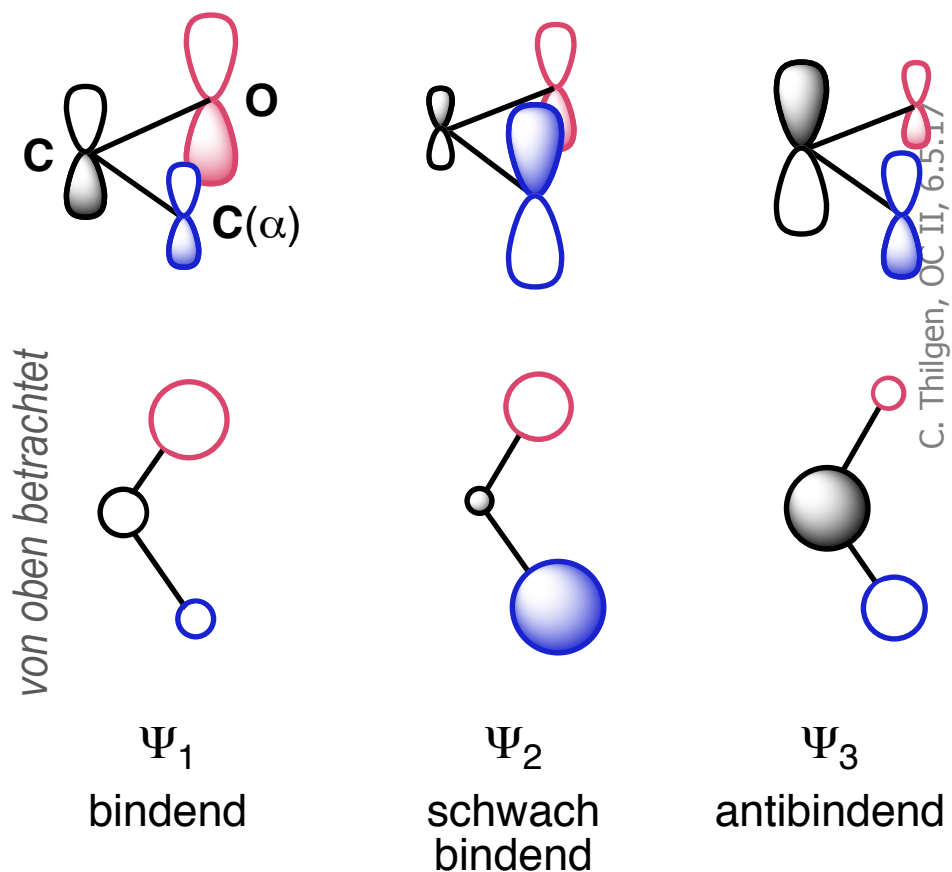


Hückel-Molekül-Orbital-Bild des Enolat-Ions

Die 3 MO's des Allyl-Anions



Die 3 MO's des Enolat-Anions

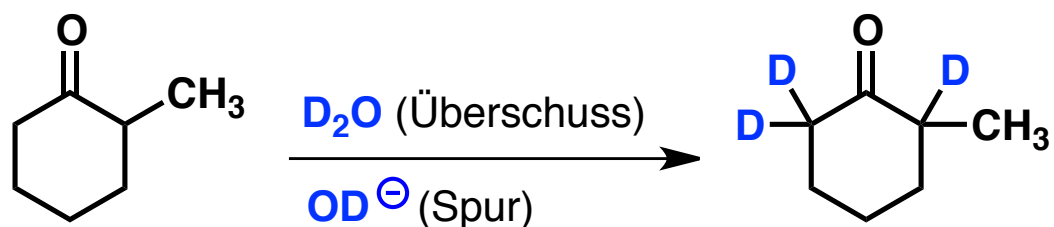


Lernziele

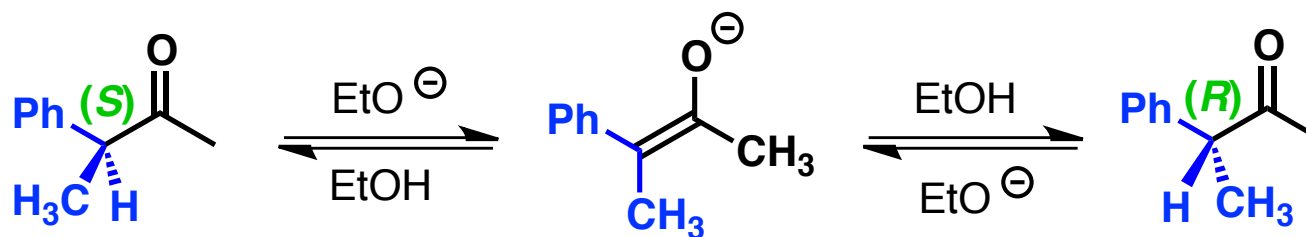
- **Einfachste Reaktionen**, beruhend auf der **De- und Reprotonierung am α -C-Atom** von Aldehyden, Ketonen, Estern usw. mit Enolat als Intermediat: **H/D-Austausch** und **Isomerisierung stereogener α -Zentren**.
- Aufgrund der **delokalisierten Ladung** stellen **Enolat-Ionen ambidente Nukleophile** dar, die von Elektrophilen **am C oder am O** angegriffen werden können. HSAB-Prinzip: C weicher als O → **Alkylierung erfolgt meist am C** (C–C-Verknüpfung!).
- Zur **quantitativen Enolat-Bildung** benutzt man sehr **starke, nicht nukleophile Basen**, die **oft irreversibel** deprotonieren: **NaH**, **LiNH₂**, **LiN(*i*-Pr)₂ (= LDA)**, Anion von DMSO („**Dimsyl**“-**Anion** = intermediär erzeugte Base bei Verwendung von DMSO als LM). Vorsicht bei MeLi und BuLi: sie sind auch starke Nu! → reagieren oft unter [hier unerwünschter] Addition an die C=O-Gruppe.

De-/Reprotonierung bzw. Deuterierung von Carbonylverbindungen

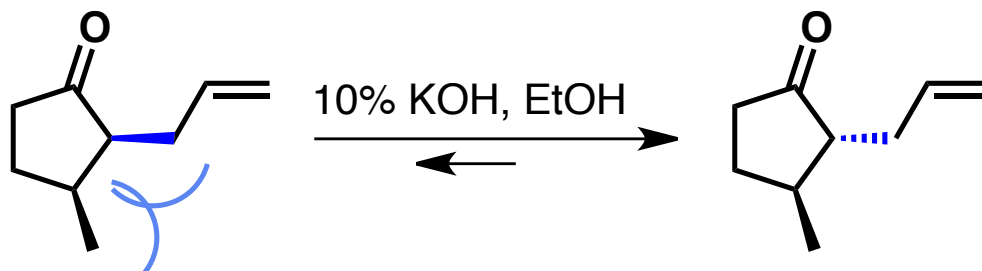
Deuteriumaustausch, Nachweis acider H-Atome: nur an Positionen, die zu einem [resonanzstabilisierten] Enolat führen.



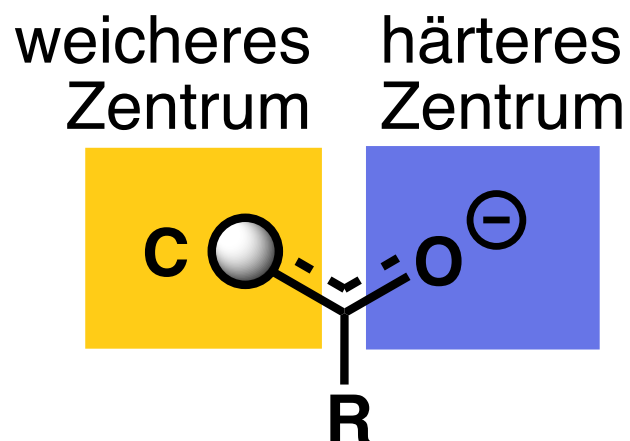
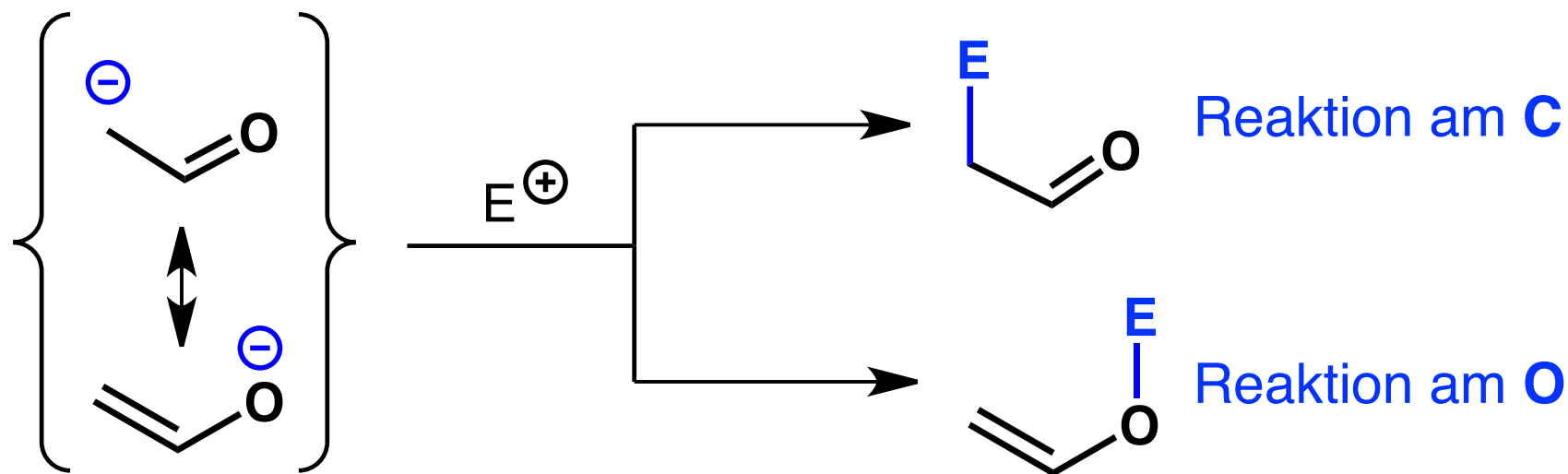
Stereogene Zentren in α -Pos.: Racemisierung über Enolat-Zwischenstufe.



Stereogene Zentren in α -Pos.: Epimerisierung über Enolat-Zwischenstufe. Hier: *trans*-Verbindung aus sterischen Gründen bevorzugt.



Enolate als ambidente Nukleophile

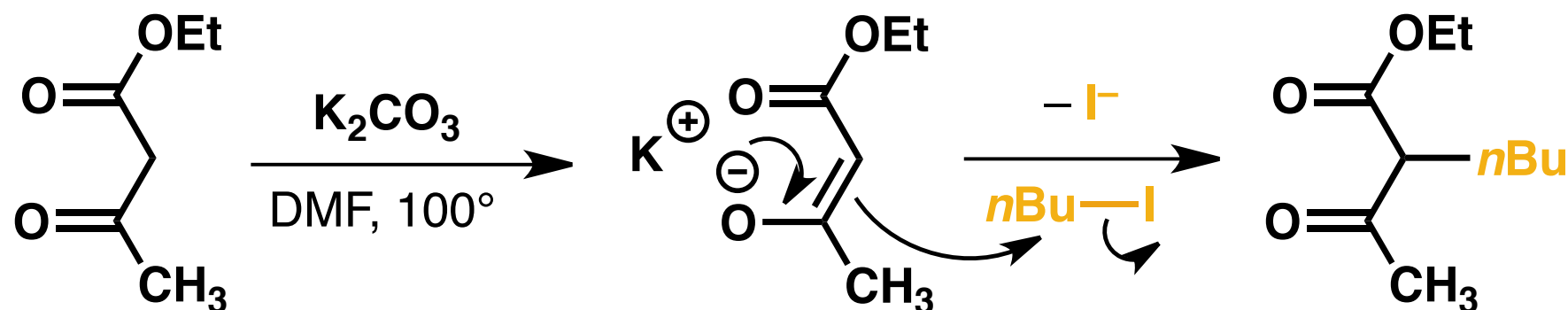


Je **weicher** das Elektrophil (HSAB-Prinzip), desto eher reagiert es am **C** → Grenzorbitalkontrolle !

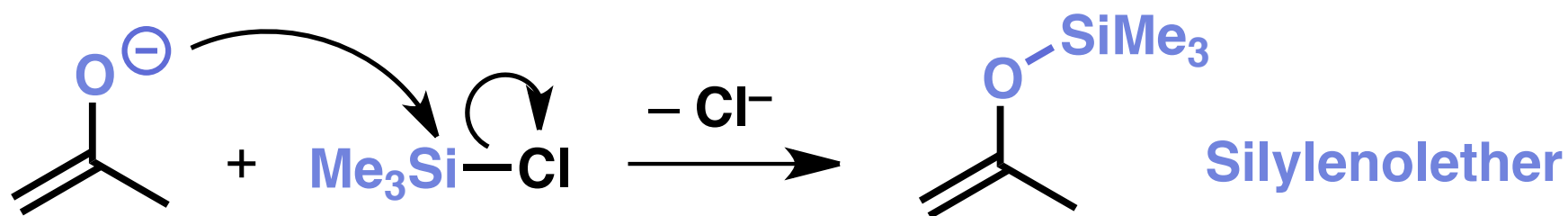
Harte Elektrophile reagieren dagegen eher mit dem harten **O⁻-Ende** → Ladungsdichtekontrolle !

Enolate als ambidente Nukleophile

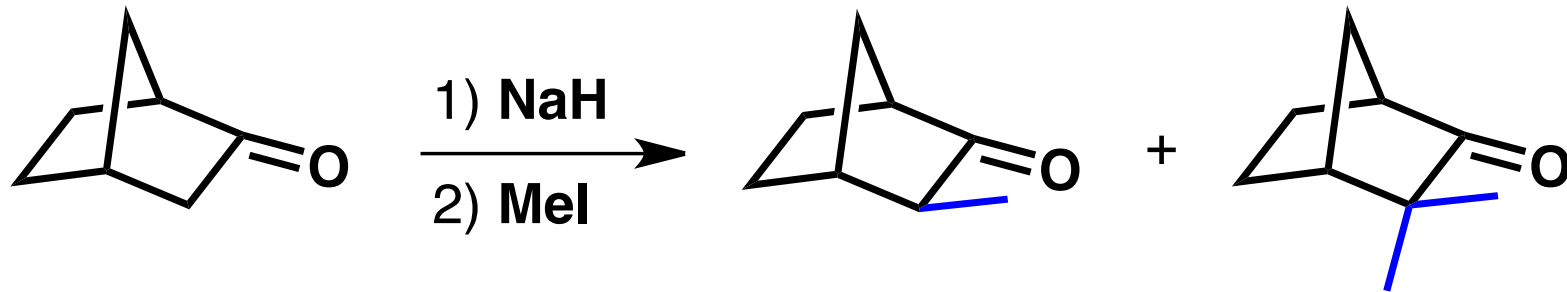
Die meisten Elektrophile greifen am C-Atom an:



Die Silylierung von Enolaten erfolgt hingegen bevorzugt am O
(Si-Cl-Bdg stärker polarisiert, Reaktion eher ladungsdichtekontrolliert):



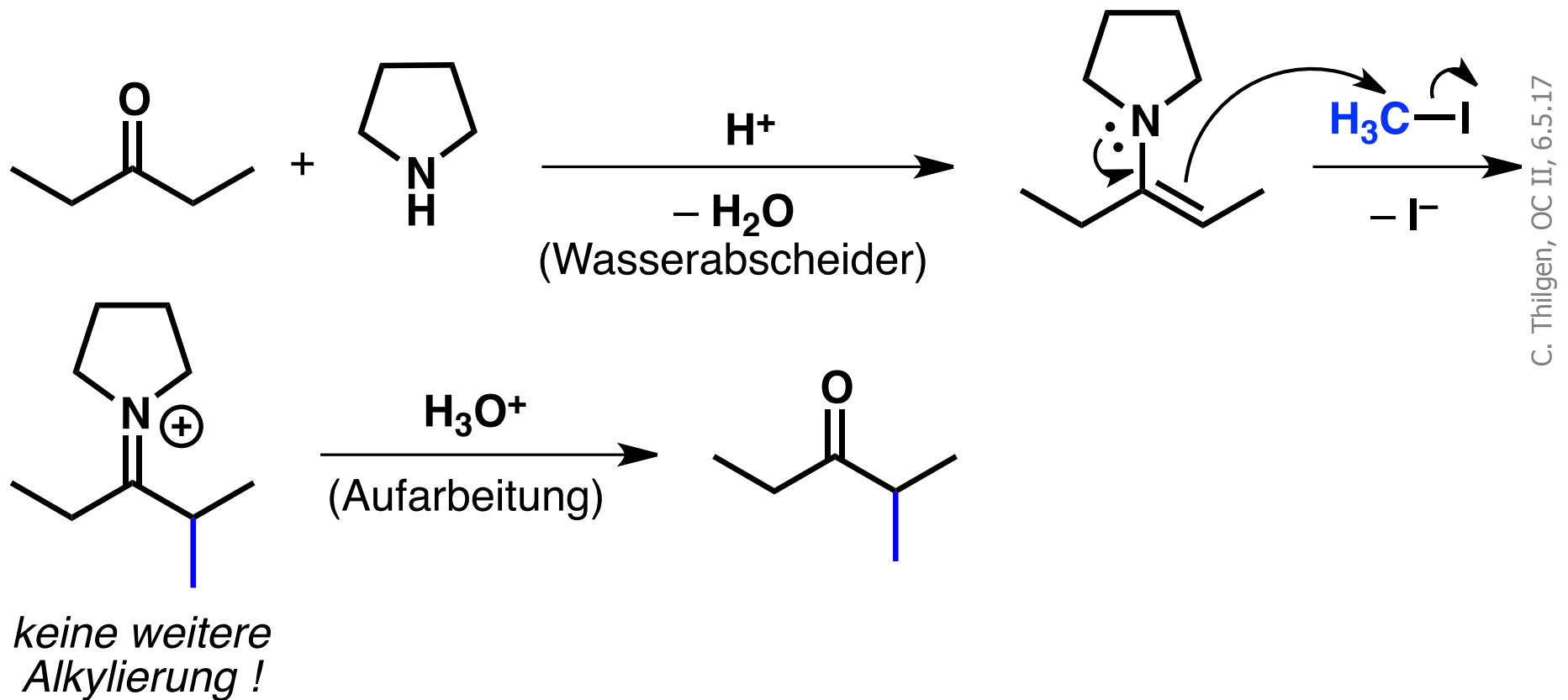
Alkylierung von bicycl. Ketonen



- Brückenkopf wird nicht deprotoniert bzw. alkyliert (*Bredtsche Regel*, angewandt auf Enolat) !
- Problem der Doppelalkylierung, selbst wenn nur 1 Äq. MeI zugegeben wird.
- Verhinderung doppelter Alkylierung durch Einsatz von Enaminen statt Enolaten (s. nächste Folie) !

Alkylierung von Enaminen

Verhinderung doppelter Alkylierung durch Einsatz von Enaminen
statt Enolaten !



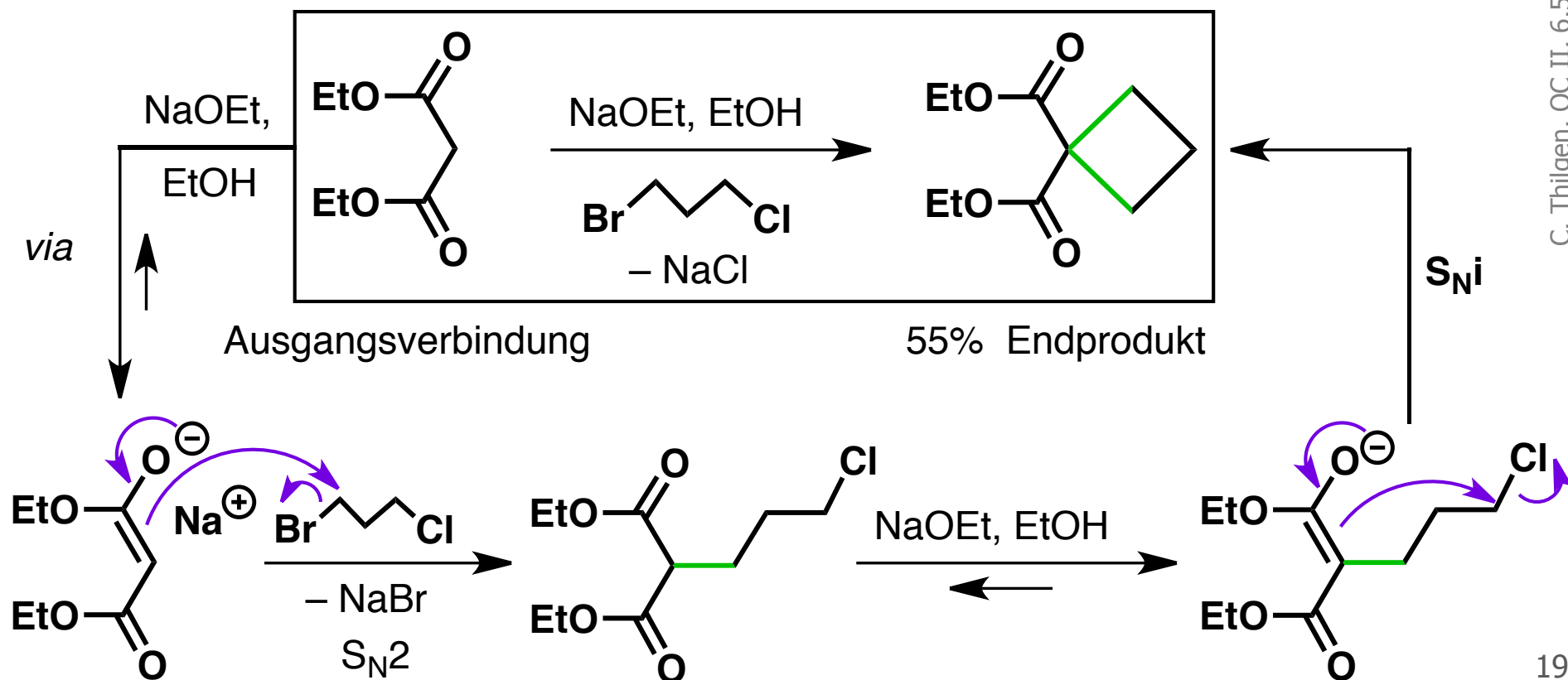
Darstellung von Enolaten

Verwendung einer geeigneten Base zur Deprotonierung: → s. pK_a -Tabellen !

Acidifizierender Effekt von Substituenten auf ein α -CH:

$\text{NO}_2 > \text{CHO} > \text{COR} > \text{CN} \geq \text{CO}_2\text{R} > \text{SO}_2\text{R} > \text{SOR} > \text{Ph} \geq \text{SR} > \text{H} (> \text{R})$

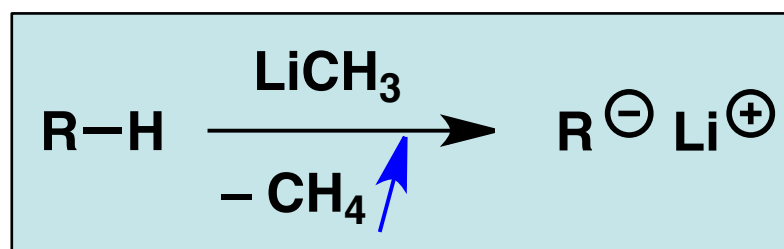
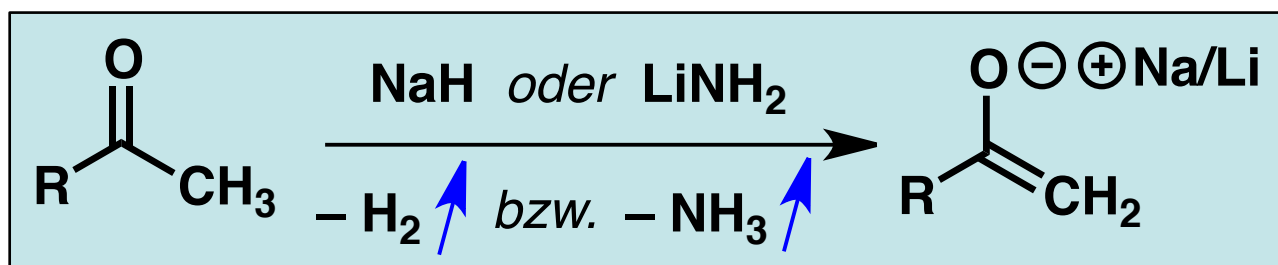
Reversible Deprotonierungen (protisches Milieu: $\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$, RO^-/ROH , $\text{R}_3\text{N}/\text{ROH}$) führen nur zu einem einheitlichen Produkt, falls dieses nicht mehr weiterreagieren kann:



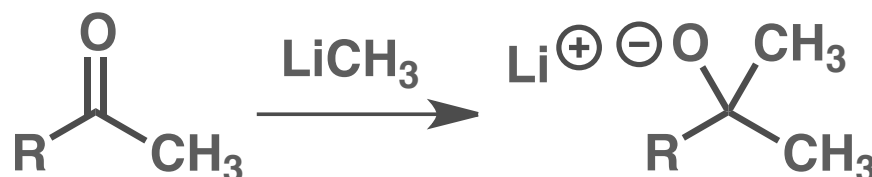
Darstellung von Enolaten

Vollständige Enolat-Bildung **vor** Zugabe des Elektrophils ist oft von Vorteil !

➡ **Irreversible Deprotonierung.** Aber **Vorsicht:** BuLi und MeLi sind auch gute Nukleophile und können an die Carbonylgruppe addieren !



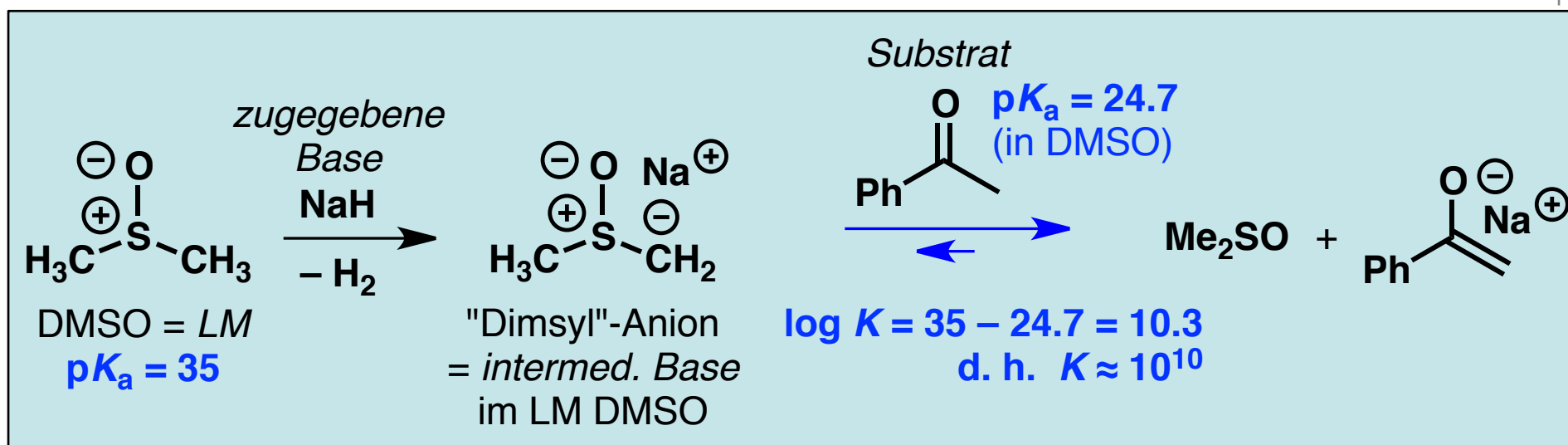
Bei Verbindungen mit
elektrophiler Gruppe
unerwünschte
Begleitreaktion:



Darstellung von Enolaten

Vollständige Enolat-Bildung **vor** Zugabe des Elektrophils ist oft von Vorteil !

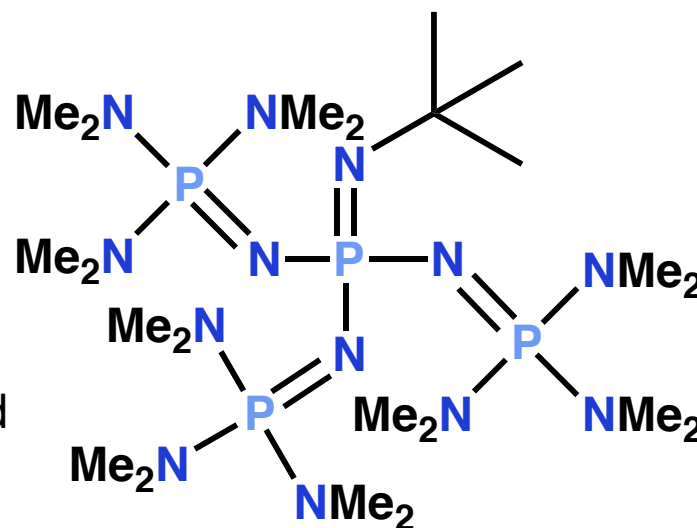
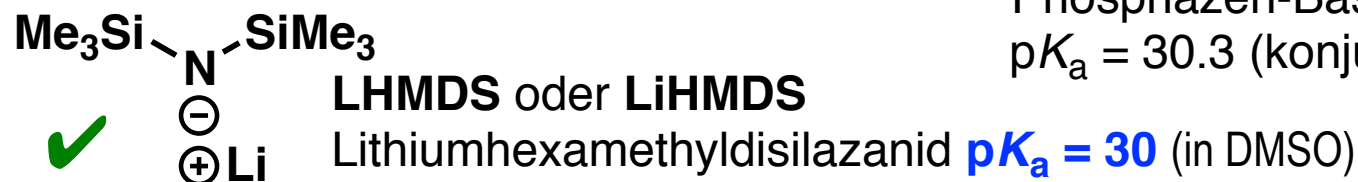
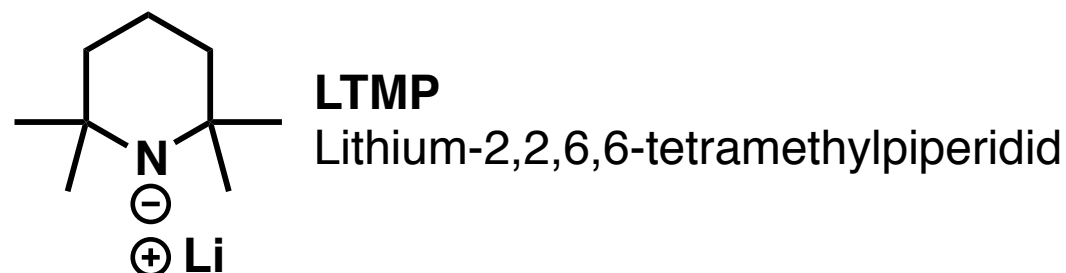
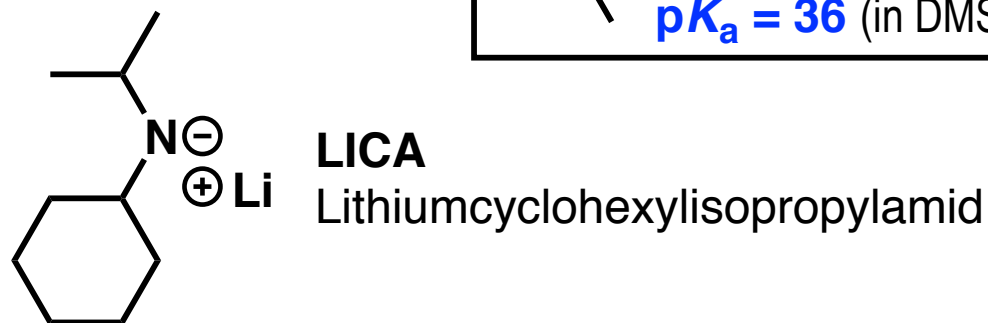
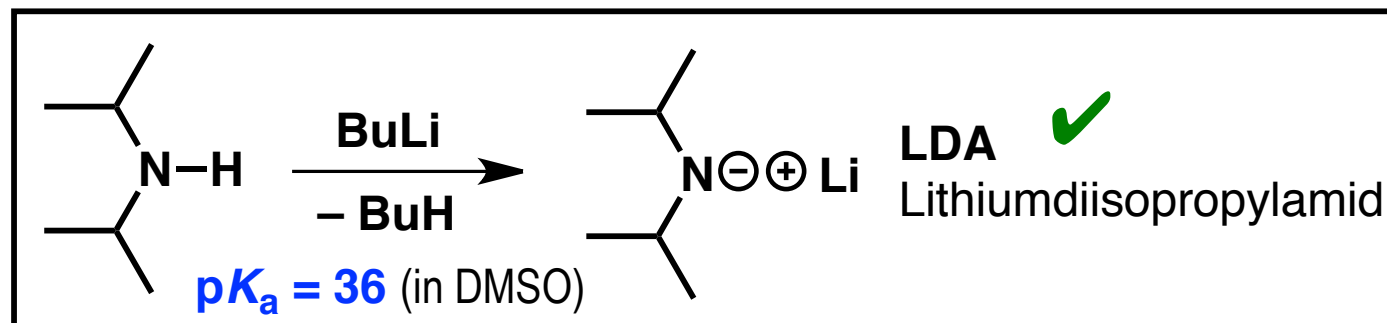
Bei Verwendung von DMSO als LM kann man folgendermassen vorgehen:



Darstellung von Enolaten

Sehr starke Amid-Basen werden häufig *in situ* hergestellt:

LDA: sterisch stark
gehinderte Base;
kaum nukleophil
gegenüber C=O !



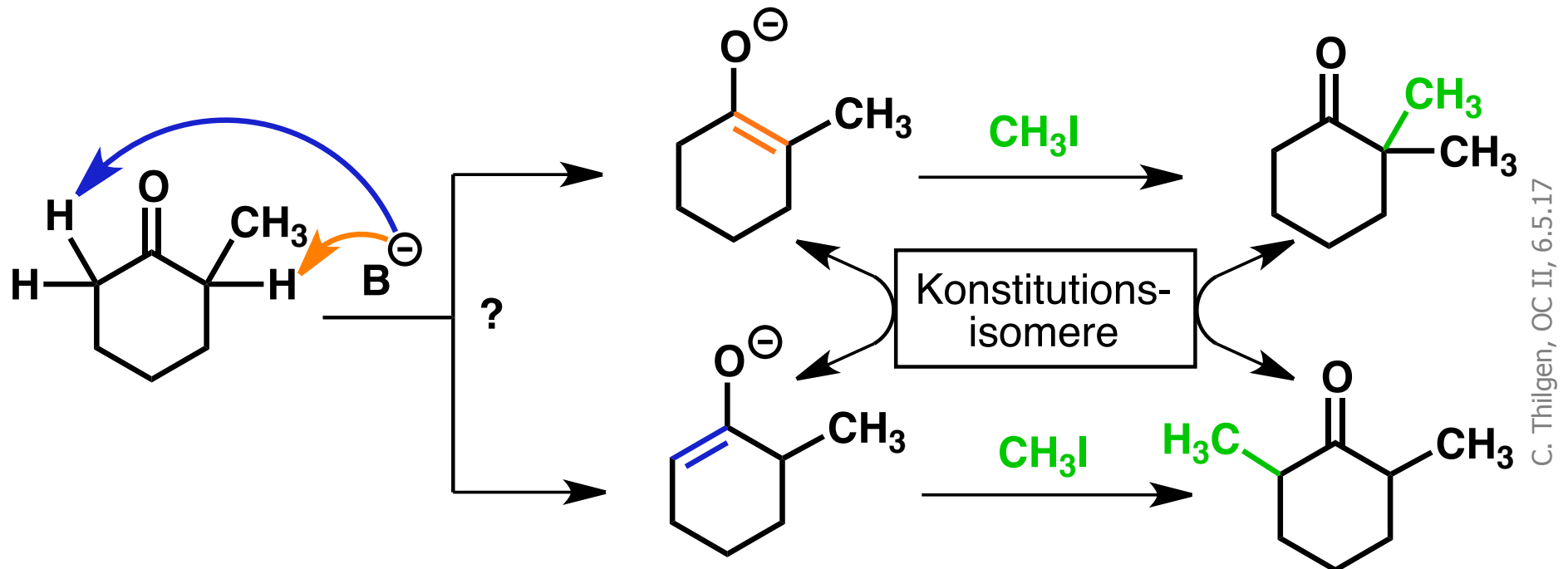
"Phosphazenen-Base P_4-tBu " (Schwesinger)
 $pK_a = 30.3$ (konjugierte Säure, in DMSO)

Lernziele

- Bei **unsymmetrischen Ketonen** erreicht man oft eine **regioselektive Deprotonierung** (α - vs. α' -Position) durch **thermodynamisch** bzw. **kinetisch kontrollierte Enolat-Bildung**.
 - **thermodyn. Kontrolle** durch $T \uparrow$: Gleichgewichtseinstellung, wobei das Enolat mit höher substituierter DB überwiegt;
 - **kinet. Kontrolle** durch $T \downarrow$: irreversible Deprotonierung der sterisch weniger gehinderten Position \rightarrow Enolat mit weniger hoch substituierter DB!
- **1,3-Dicarbonylverbindungen** sind **viel acider** als Monocarbonylverb. \rightarrow die Enolatbildung erfolgt wesentlich leichter (**schwächere Basen** und **ggf. protische LM** möglich, **regioselektive Deprotonierung** aufgrund der pK_a -Unterschiede von α -, α' - und α'' -CH_x, Enolate sind stabiler, ...)
 - \rightarrow Methode der **Malonester- und Acetessigester-Synthese**:
Die aktivierende 2. C=O-Gruppe kann am Ende leicht durch Decarboxylierung aus dem Molkül entfernt werden.

Regioselektivität der Enol(at)bildung

Unsymmetrische Ketone → Wie erreicht man eine **regioselektive** Deprotonierung?

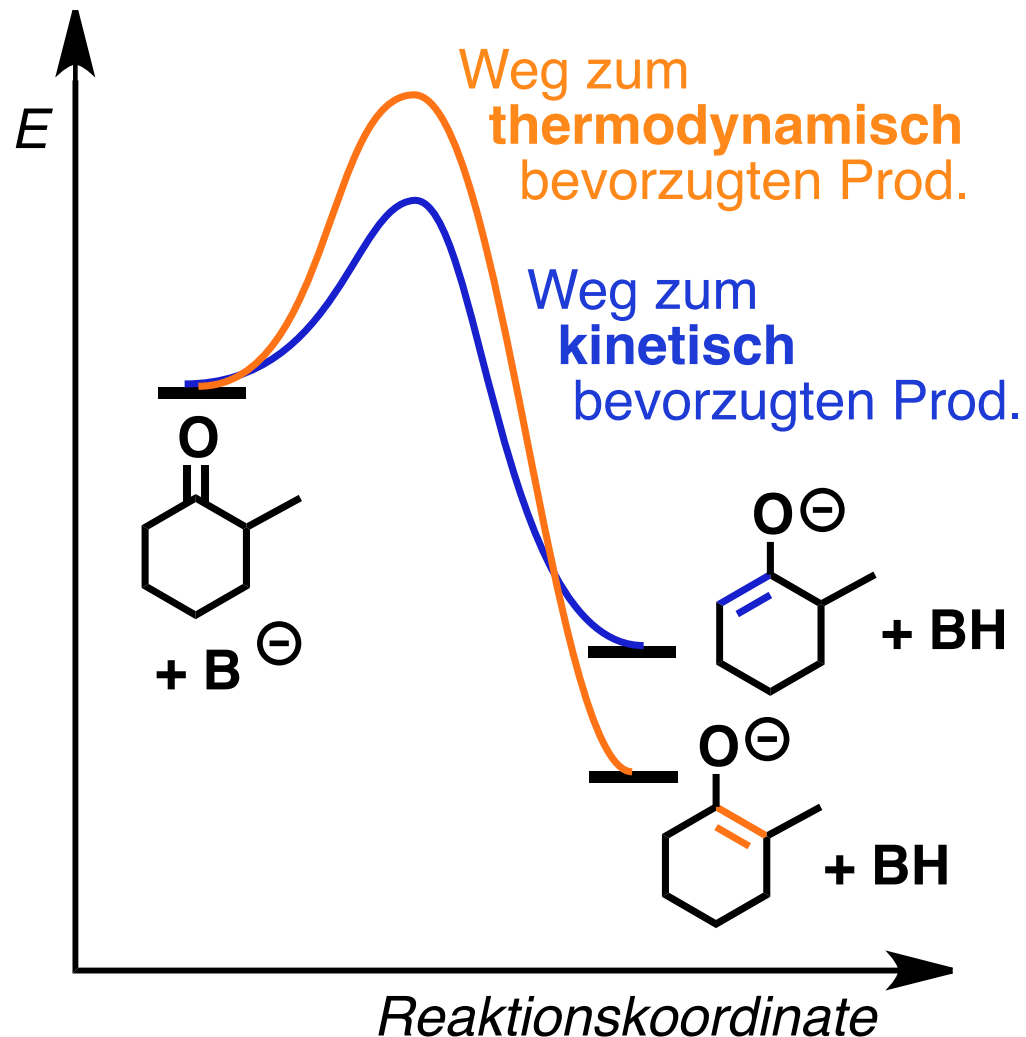


Regioselektivität hängt ab von:

- Temperatur
- Base
- Lösungsmittel
- Reihenfolge der Zugabe (Base, Keton)

Thermodynamische vs. kinetische Kontrolle

Energetische Betrachtung der Deprotonierungsreaktion



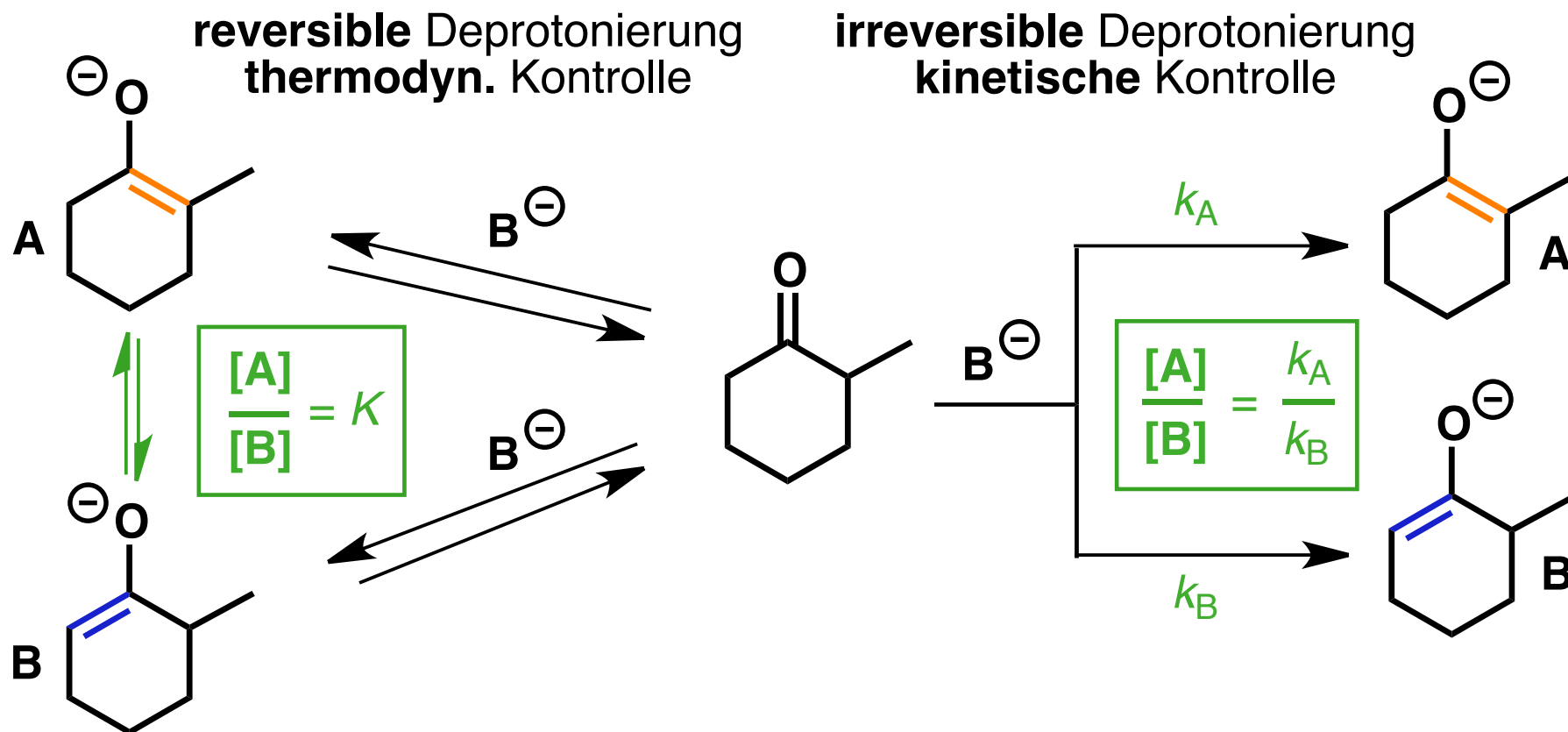
Thermodynamisches Produkt

- ➡ Enthält die höher substituierte Doppelbindung (s. *Saytzev-Regel*).
- ➡ Bei höherer T bevorzugt im Gleichgewicht.

Kinetisches Produkt

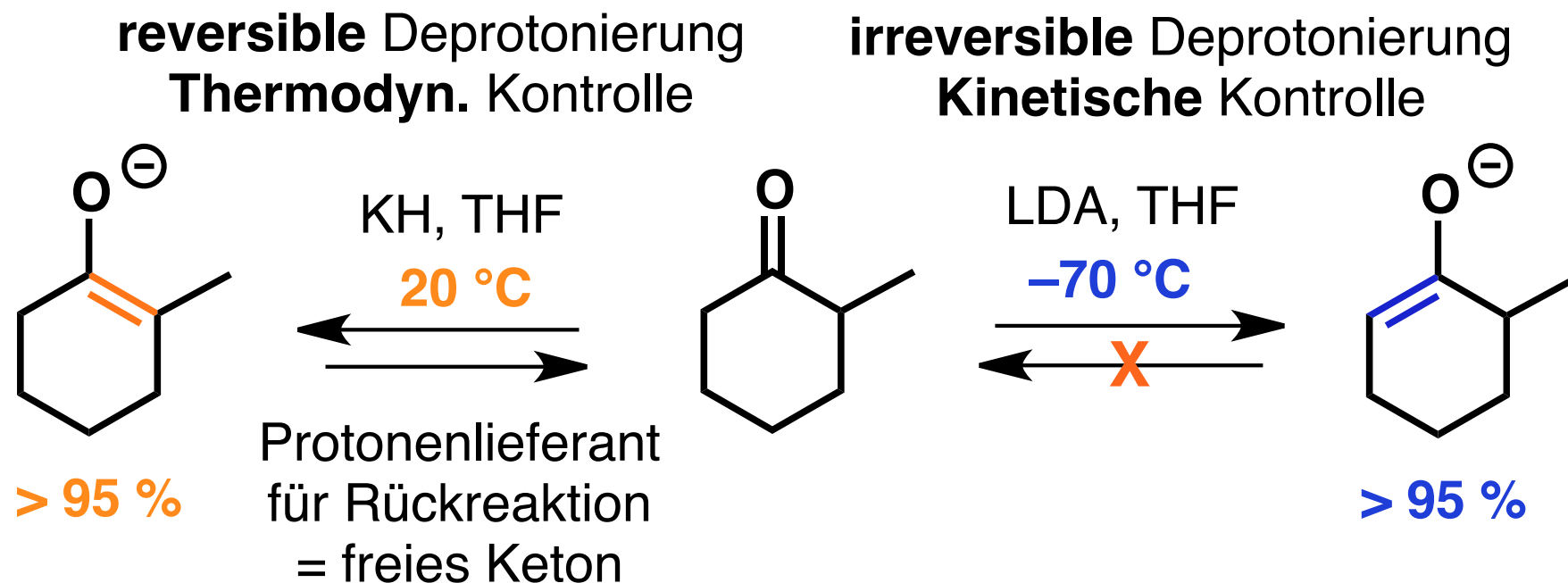
- ➡ Entsteht durch **Abstraktion des leichter zugänglichen H-Atoms**.
- ➡ Bei tieferer T bevorzugt gebildet (Aktivierungsbarriere vermeidet Rückreaktion und Gleichgewichtseinstellung).

Thermodynamische vs. kinetische Kontrolle



Thermodynamische Kontrolle: $\Delta G = -RT \cdot \ln K \approx -1.4 \cdot \log K$ (bei 25 °C)
 Obiges Bsp. (25 °C, Et₃N, DMF) → A:B = 78:22 ⇒ $\Delta G = 0.77$ kcal/mol

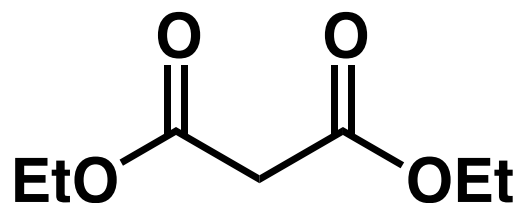
Thermodynamische vs. kinetische Kontrolle



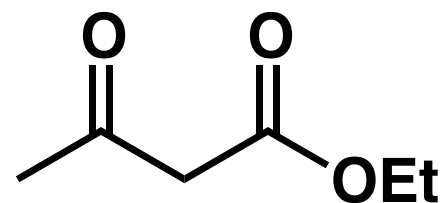
Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen

Synthetische Vorteile der **1,3-Dicarbonylverbindungen**:

- H-Atome an C(2) wesentlich **saurer** ($pK_a \approx 11-13$) als bei Monocarbonylverb.
→ Einsatz von rel. **schwachen**, billigen **Basen** (NaOH, NaOEt, ...) in **protischen LM** (H₂O, EtOH, ...) möglich.
- Grosser Aciditätsunterschied zwischen C(2) und C(2') [$\Delta(pK_a) \approx 8-12$]
→ **kein Regioselektivitäts-Problem** bei der Enolatbildung.
- Grössere **Stabilität der intermediären Enolate** → geringere Reaktivität gegenüber H₂O, O₂, CO₂; Lösungen stabiler bei RT.
- Ausgangsverbindungen oft zu geringem Preis **kommerziell erhältlich**.
- **Aktivierende 2. C=O-Gruppe** leicht aus Endprodukt **entfernbar**.

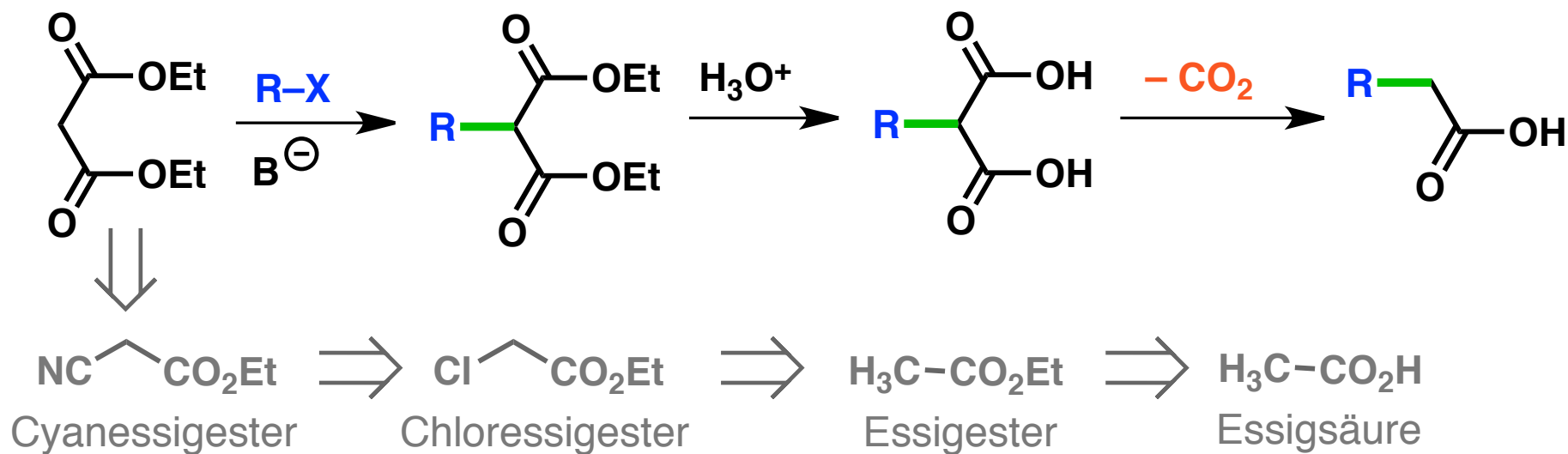


Malonsäurediethylester, Diethylmalonat
Propandicarbonsäurediethylester
 $pK_a = 12.7$
→ „**Malonestersynthese**“



Acetessigsäureethylester, Acetessigester
3-Oxobutansäureethylester
 $pK_a = 11$
→ „**Acetessigestersynthese**“

Malonester-Synthese

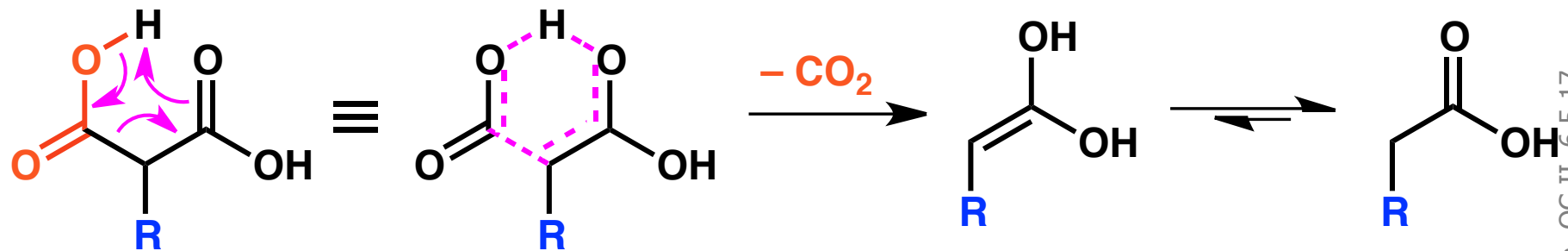


Malonester-
synthese
entspricht im
Endergebnis:



Malonester-Synthese

Decarboxylierung der nach Esterhydrolyse erhaltenen β -Dicarbonsäure:

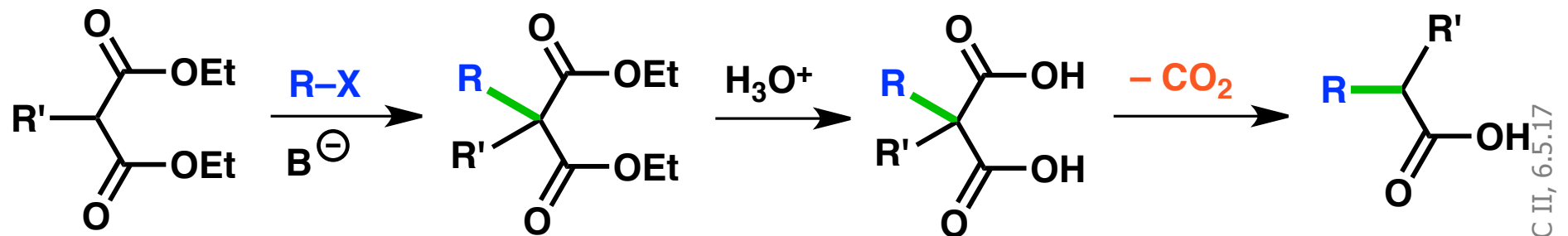


C. Thilgen, OC II, 6.5.17

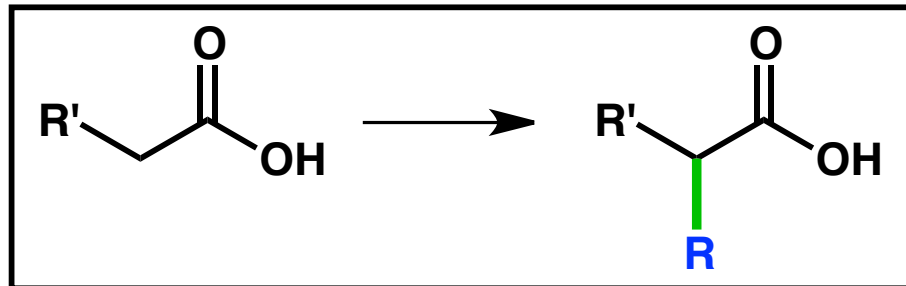
Decarboxylierung = therm. induz. *syn*- β -E (retro-En-Reaktion) verläuft über planaren, cyclischen ÜZ mit 6 e⁻ \Rightarrow aromatisch (s. Kap. *Eliminierungen*) !

Malonester-Synthese

Hier: **Einführung eines zweiten Restes (R)**

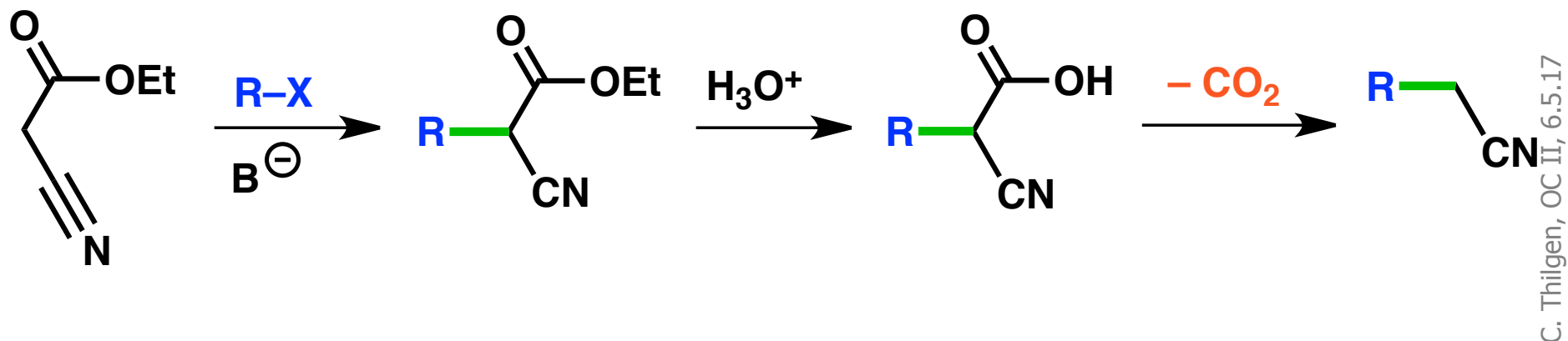


Malonester-synthese entspricht im Endergebnis:

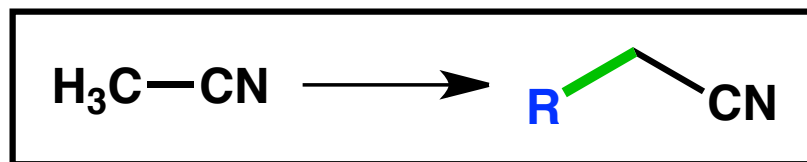


Variante der Malonester-Synthese

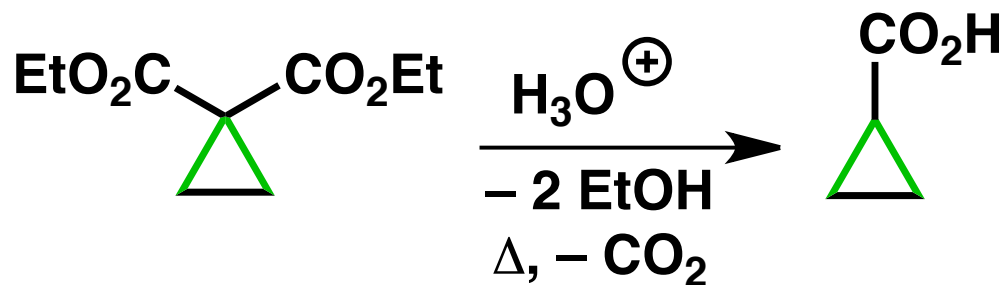
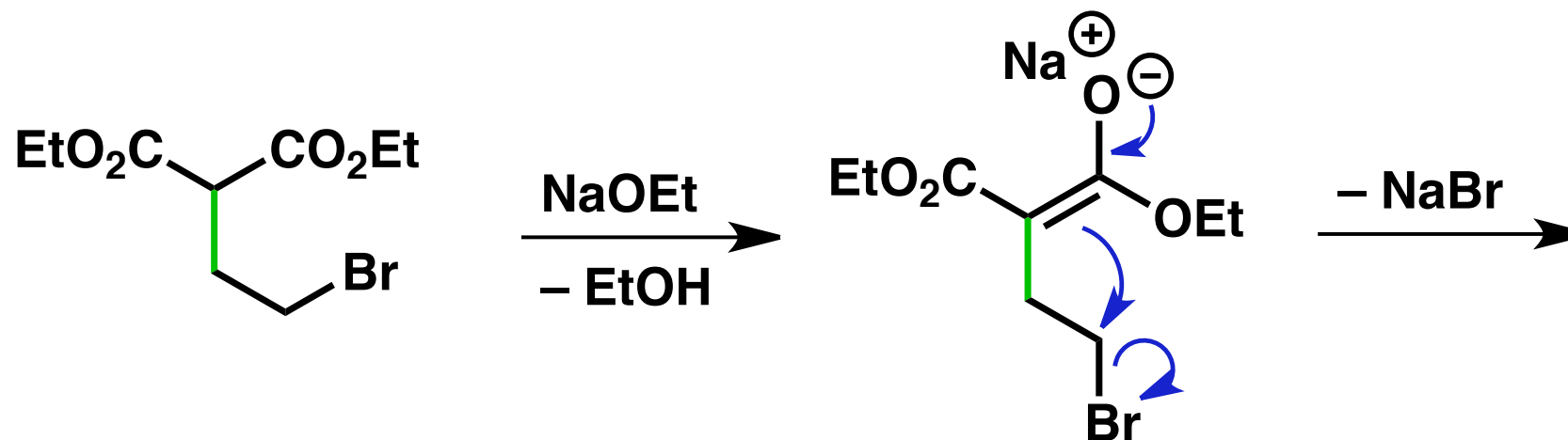
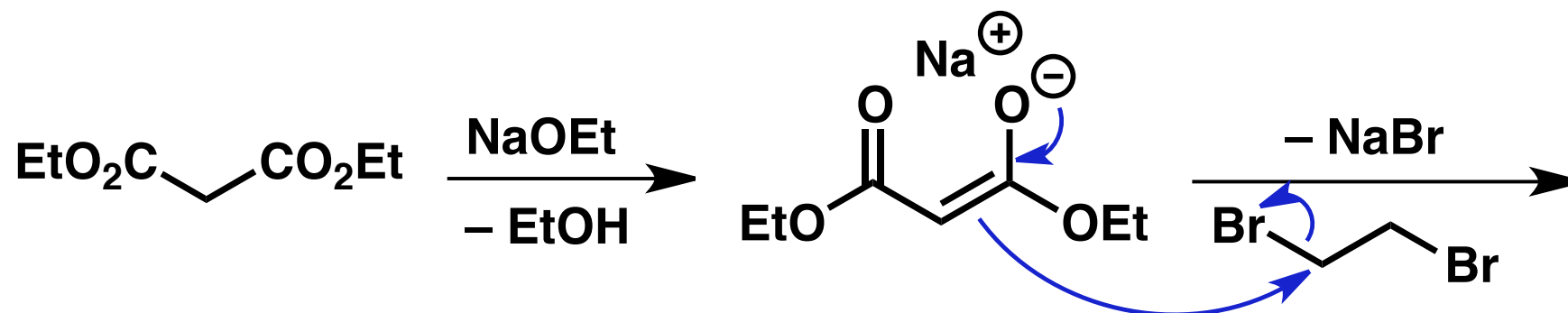
Cyanessigester ist ebenfalls doppelt aktiviert und kann analog verwendet werden:



Cyanessig-
estersynthese
entspricht im
Endergebnis:

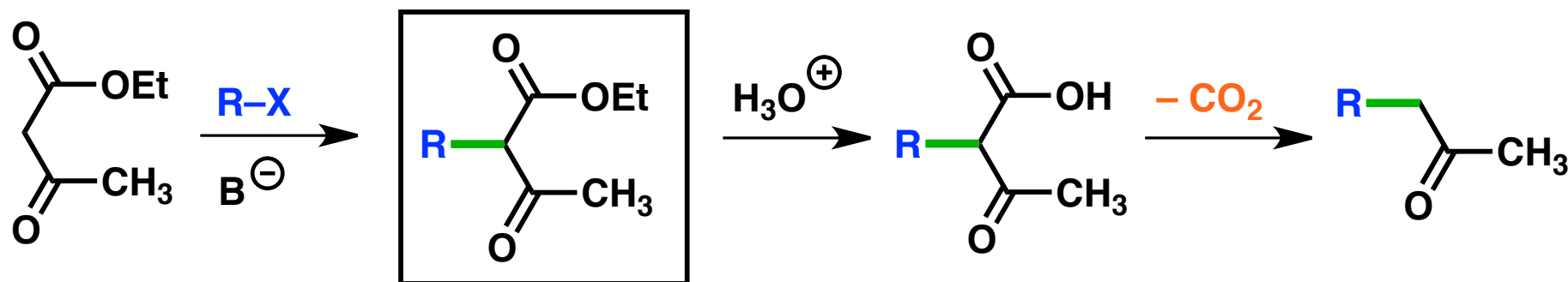


Malonester-Synthese: Beispiel



Acetessigester-Synthese

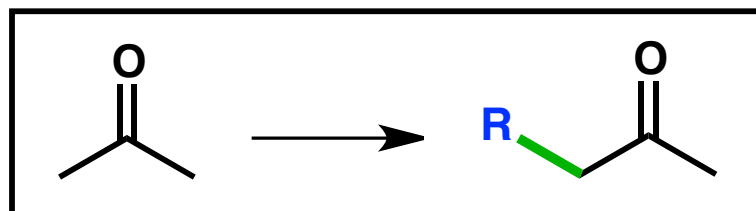
1) Mit Ketonspaltung



"Ketonspaltung" (\neq Spaltung eines Ketons, sondern Spaltung ZUM Keton)

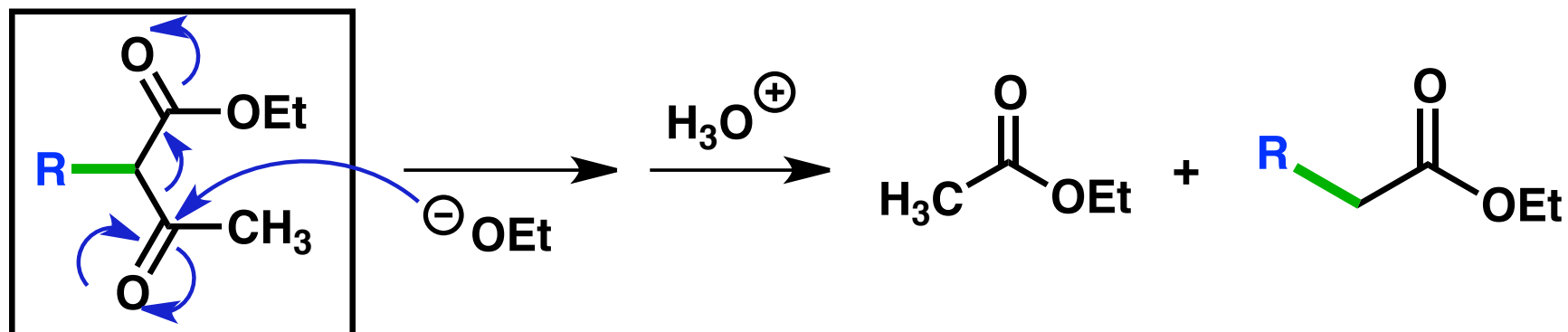
C. Thilgen, OC II, 6.5.17

Ketonspaltung entspricht im Endergebnis:



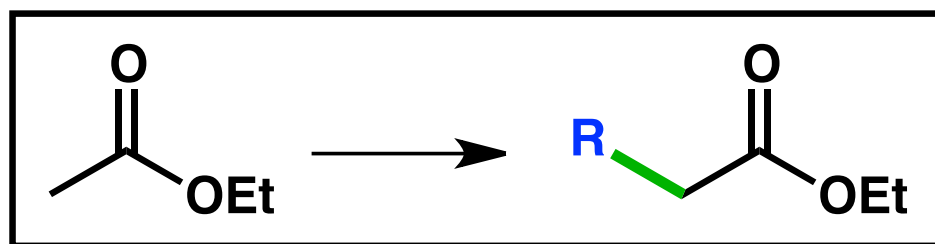
Acetessigester-Synthese

2) Mit Esterspaltung



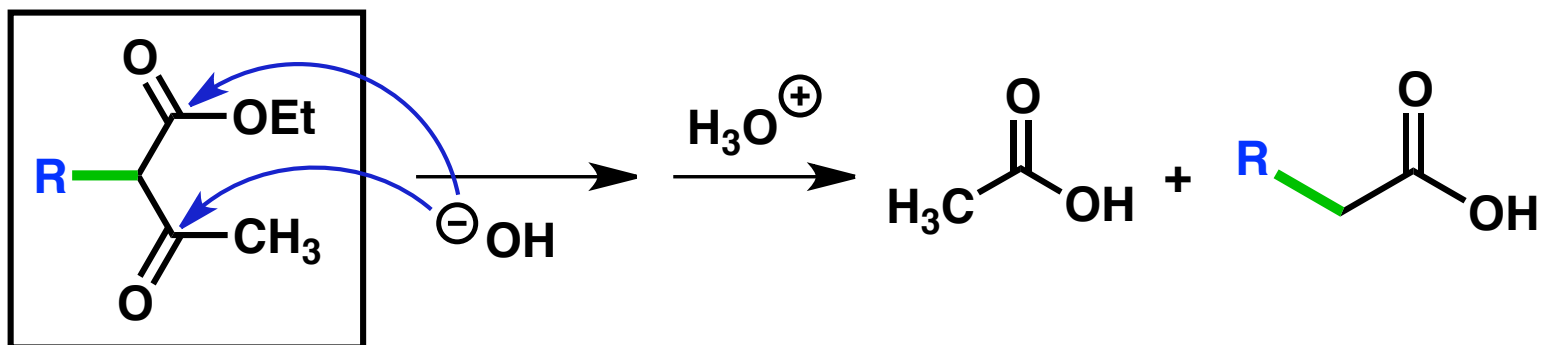
"**Esterspaltung**" entspricht *retro-Claisen-Reaktion* (zur *Claisen-R.*, s. späteres Kap.)

Esterspaltung
entspricht im
Endergebnis:



Acetessigester-Synthese

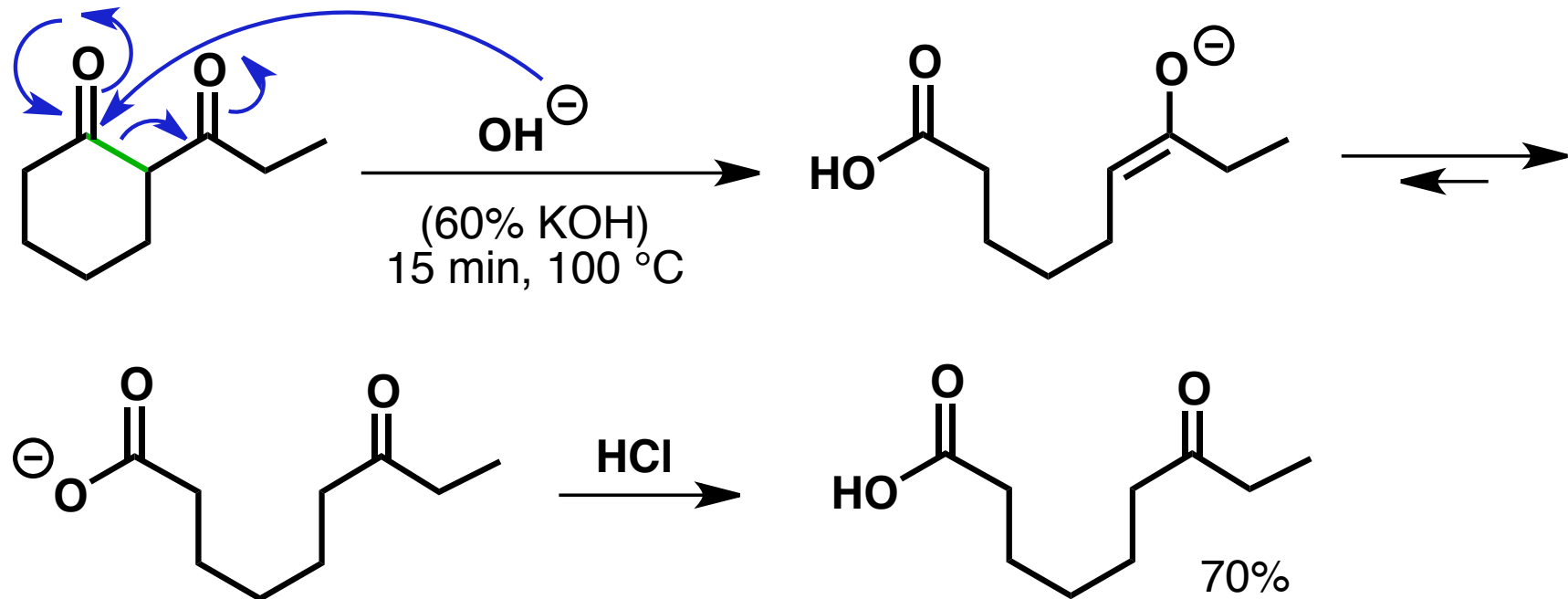
3) Mit Säurespaltung



Säurespaltung
entspricht im
Endergebnis:

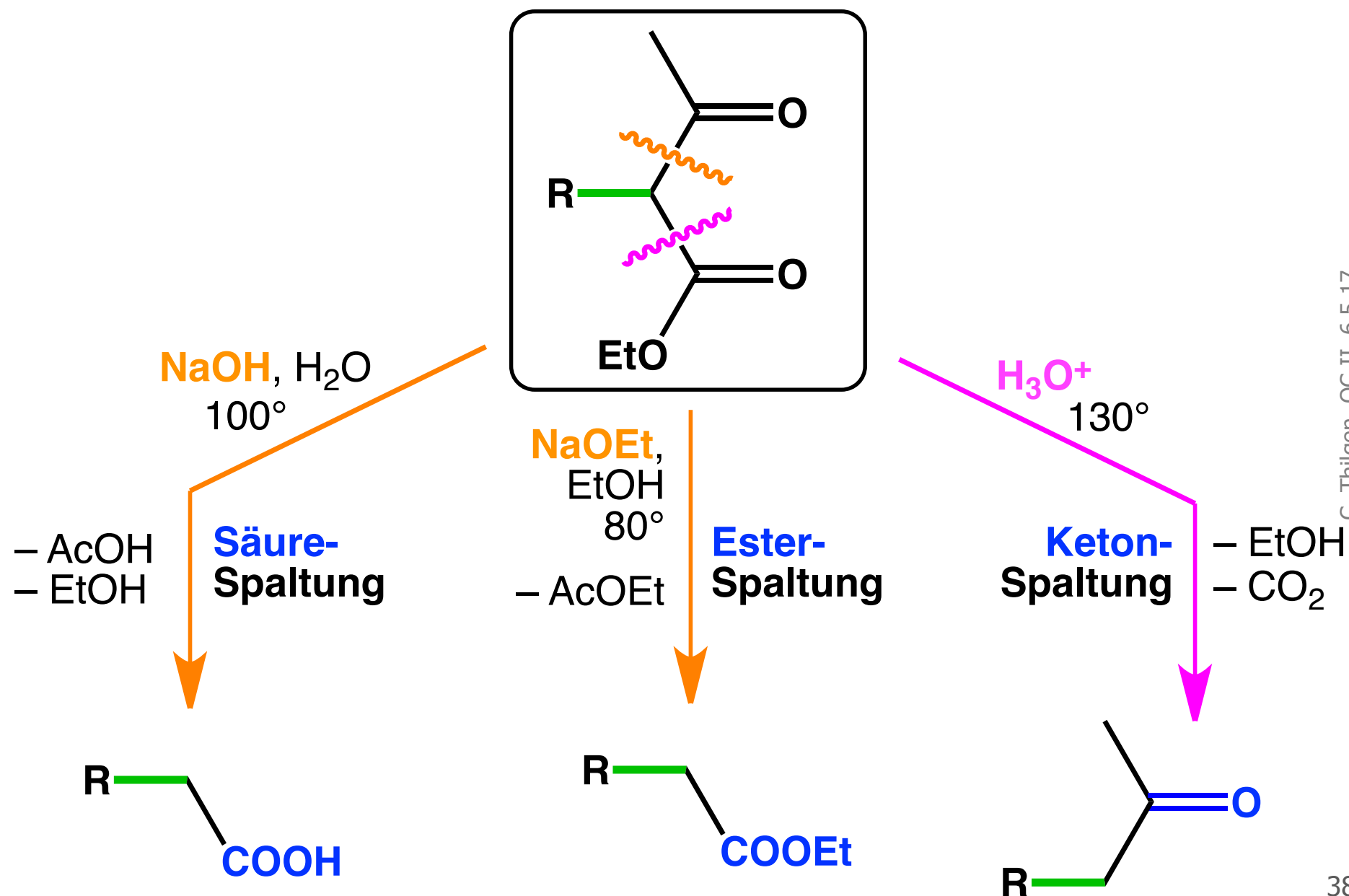


Säurespaltung eines β -Diketons

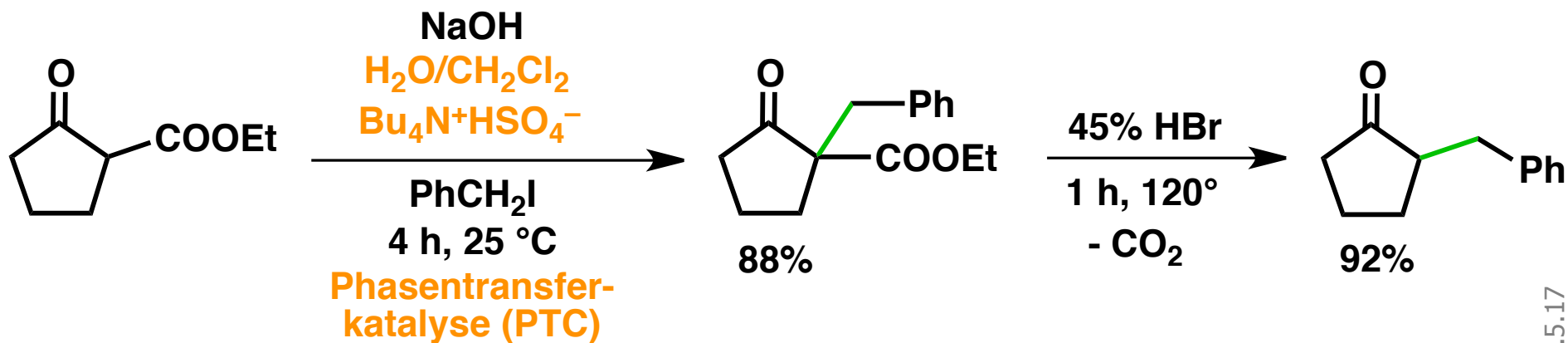


C. Thilgen, OC II, 6.5.17

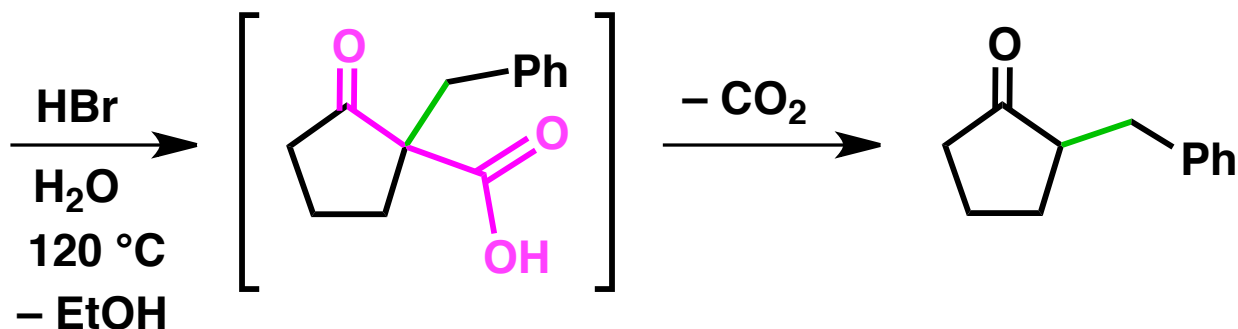
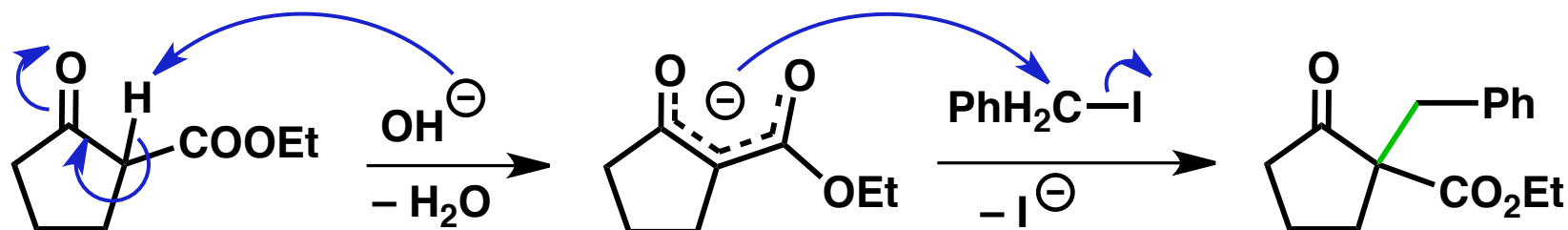
Acetessigester-Synthese: Übersicht Spaltungen

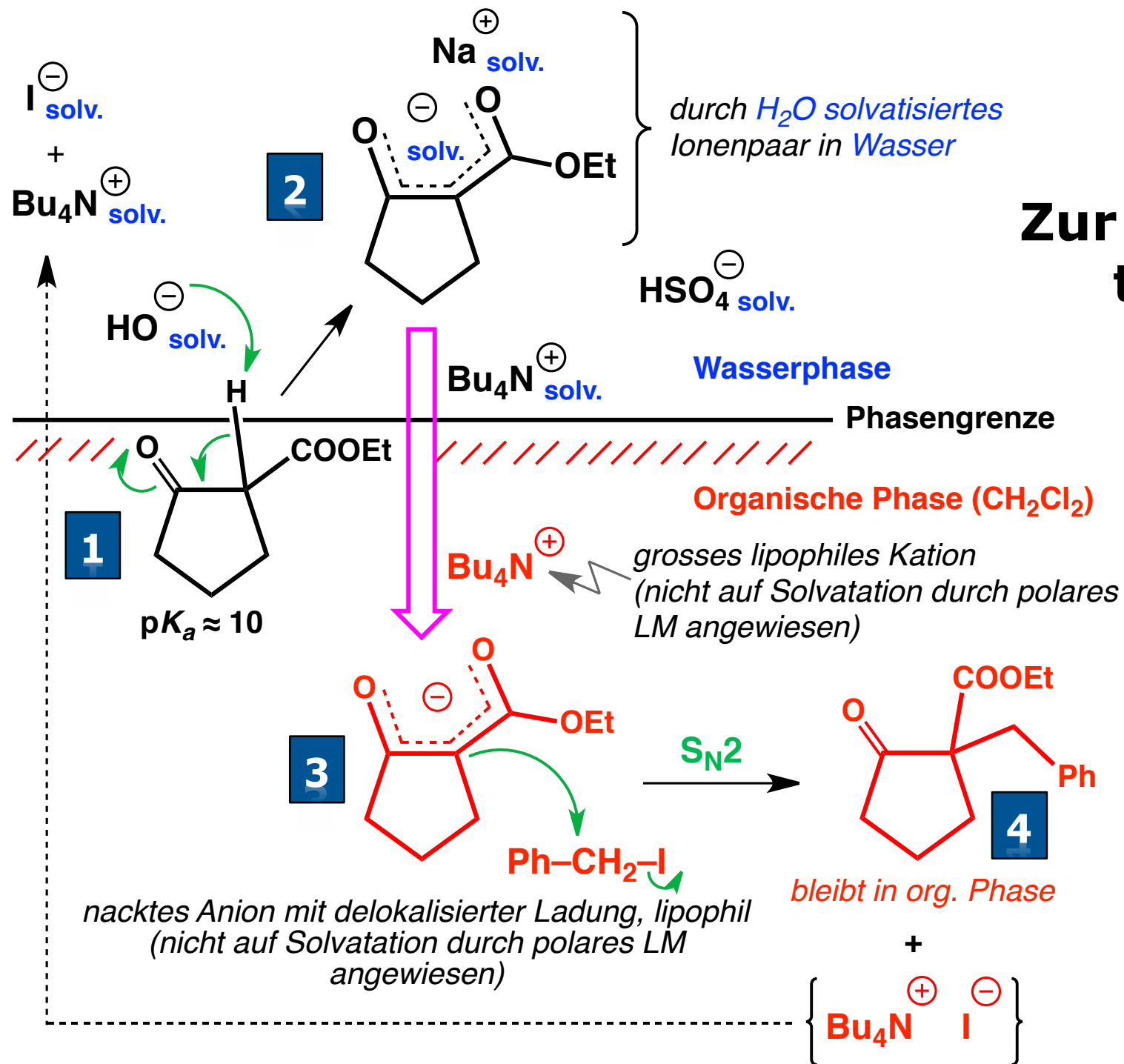


Acetessigester-Synthese: Bsp. mit Ketonspalt.



Mechanismus





Zur Phasentransferkatalyse

Bu_4N^+ als lipophiles Gegenion kann im Ggs. zu Na^+ zusammen mit dem Enolat-Ion in die org. Phase übertreten.

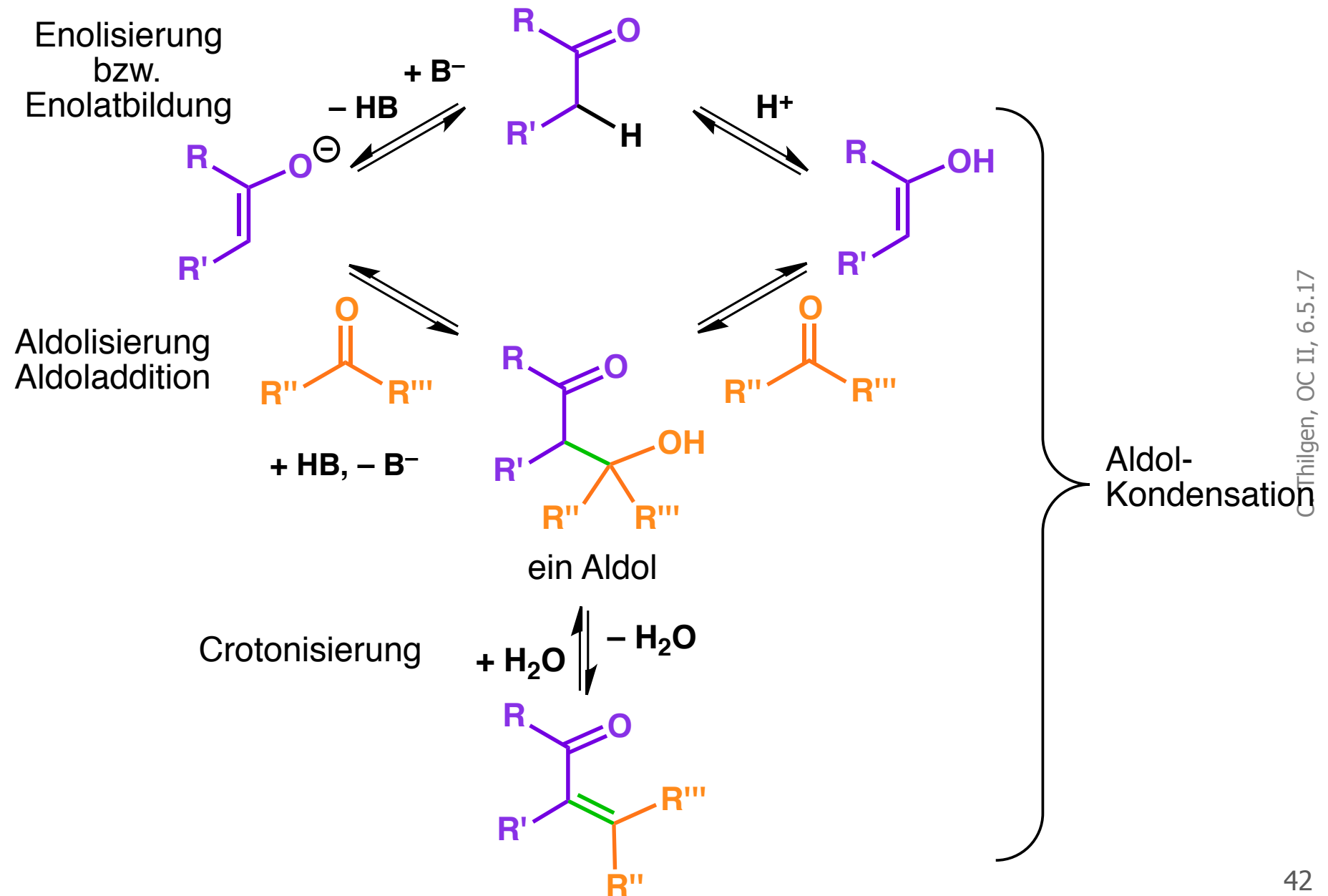
Dort findet die $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion statt.

C. Thilgen, OC II, 6.5.17

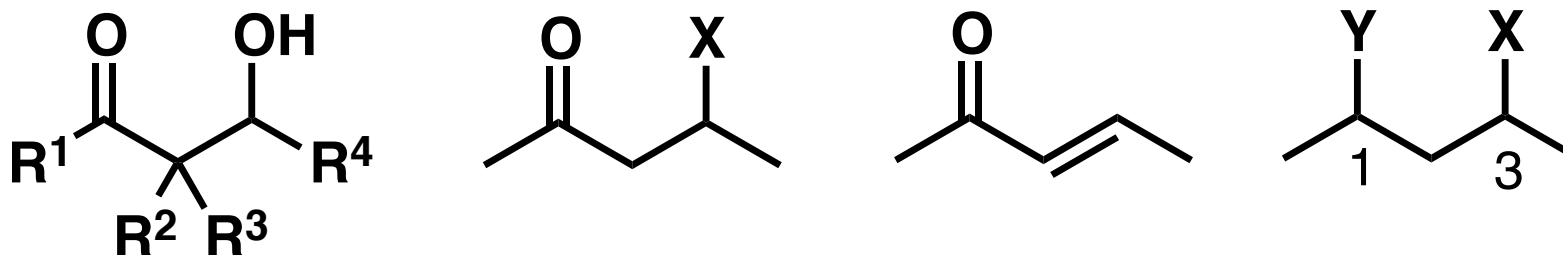
Lernziele

- **Aldolreaktion** = **Addition des Enols oder Enolats** [auch eines Enamins] einer Carbonylverb. als **Nu (Donorkomponente)** an die **elektrophile C=O-Gr.** einer [anderen] Carbonylverb. (**Akzeptorkomponente**) unter Bildung einer **3-Hydroxycarbonylverbindung** (= **Aldol**).
- Daran kann sich eine **Eliminierung von H₂O** unter Bildung einer **α,β-ungesättigten Carbonylverb.** „C=C–C=O“ anschliessen. Man spricht dann insgesamt von einer **Aldolkondensation**.
- Die Aldolreaktion oder -kondensation ist eine der **wichtigsten klassischen C–C-Verknüpfungsreaktionen**.
- Die Eigenschaften von α,β-ungesättigten Carbonylverb. „C=C–C=O“ führen uns zum **Vinylogieprinzip**: aufgrund der Resonanz führt der **Einschub einer Vinylgruppe** zu **ähnlichen Eigenschaften** (Polarität, Acidität, ..., Reaktivität) am **übernächsten Atom** des π-Systems. Der Effekt wird ersichtlich anhand der wichtigen Grenzstrukturen!

Aldolreaktion und Aldolkondensation



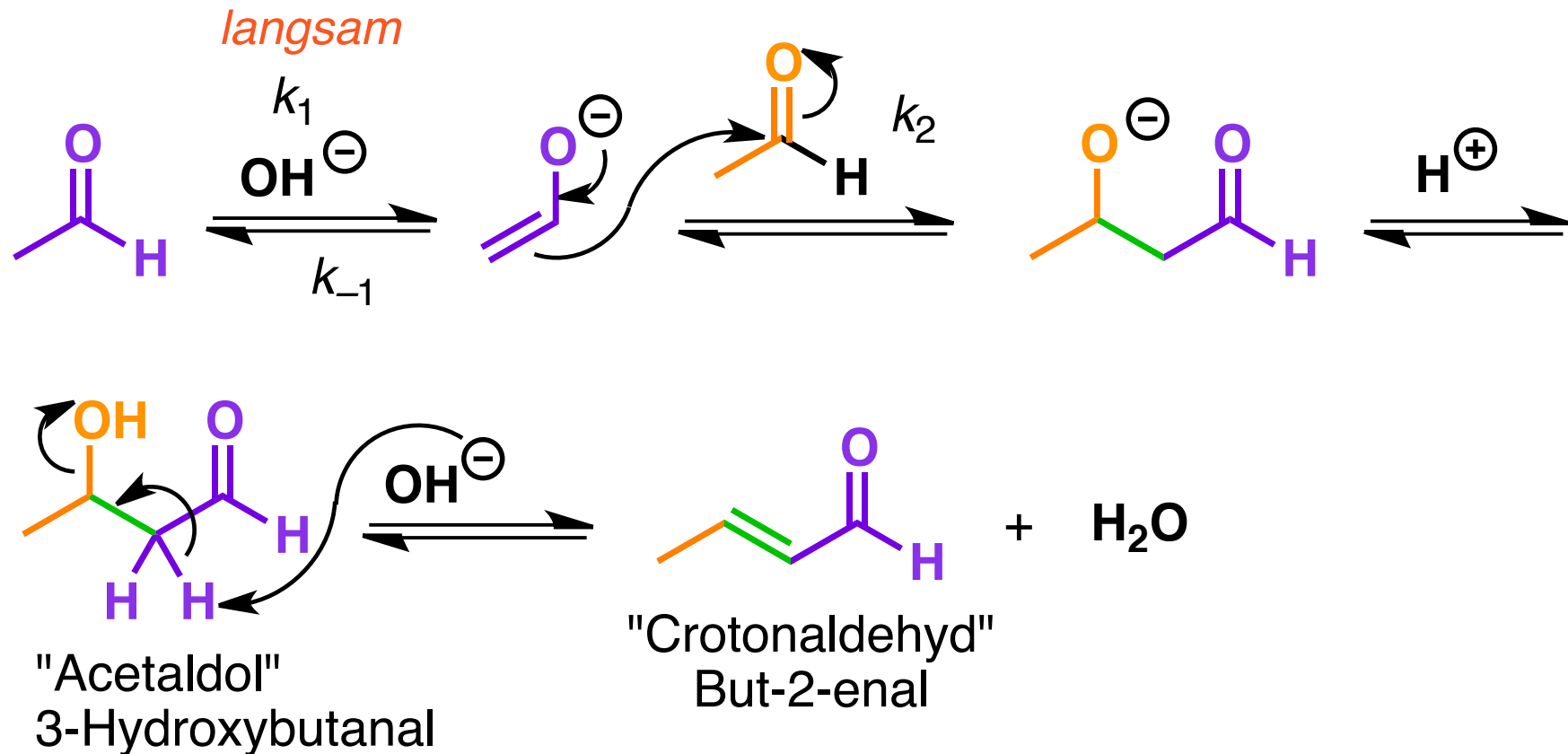
Aldole und verwandte Verbindungen



- **Aldol** (Kofferwort) = "**Alde**hyd-**Alkohol**"; systematischer: β -Hydroxycarbonylverbindung.
- Aldolreaktion = Selbstkondensation von Aldehyden und Ketonen; **sauer** (über **Enol**) oder **basisch** (über **Enolat**) katalysiert.
- Oft können **1,3-bifunktionelle** Verbindungen (s.o.) über eine Aldolreaktion (+ Folgereaktionen) hergestellt werden.
- **Akzeptorkomponenten** (reagieren als Elektrophile): → i.d.R. **Aldehyde** und **Ketone**.
- **Donorkomponenten** (reagieren als Nukleophile) – Beispiele:



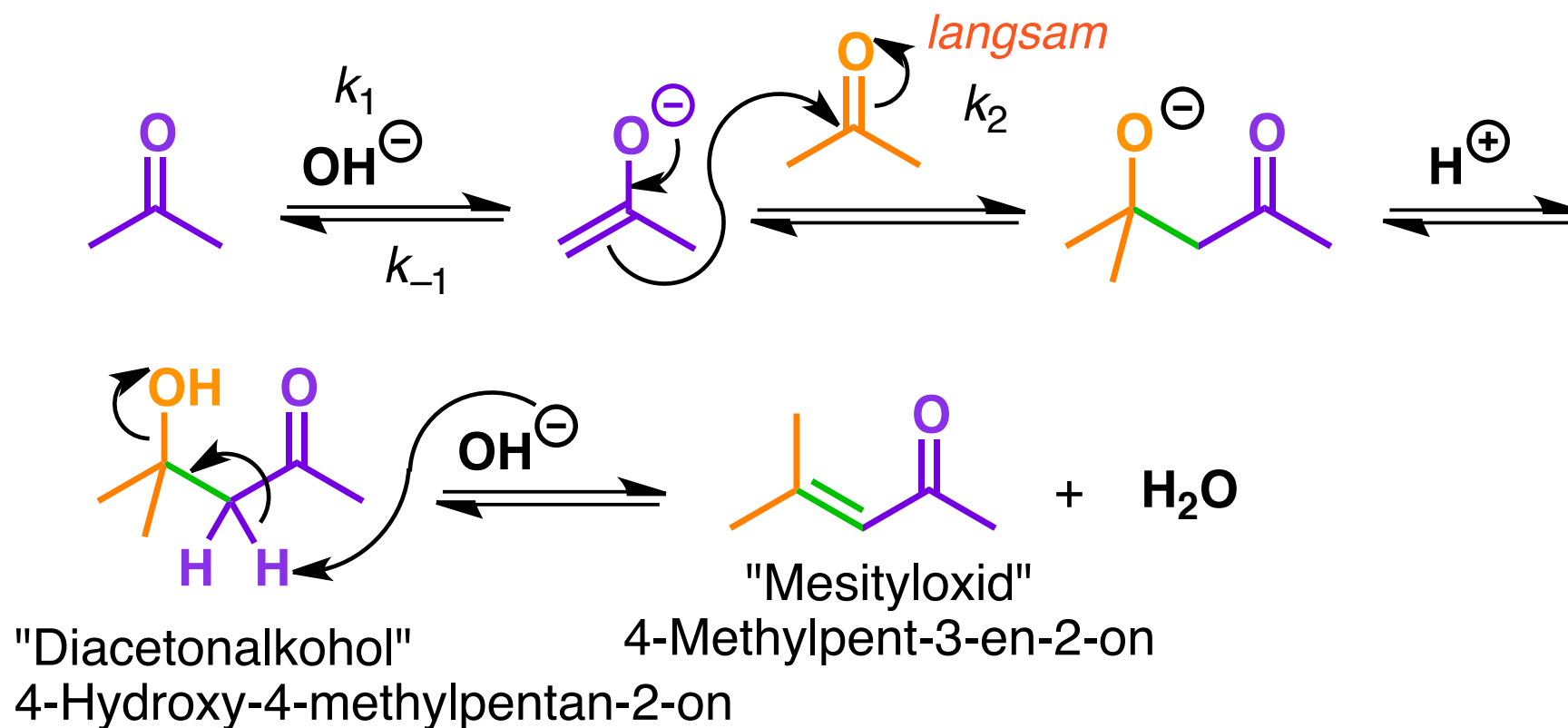
Selbstkondensation von Acetaldehyd



$$\frac{d[\text{Aldol}]}{dt} = k_1[\text{Aldehyd}][\text{OH}^-] \text{ und } k_2 \gg k_1 \text{ (generell bei Aldehyden)}$$

Crotonaldehyd = carcinogen; Dämpfe lösen Erstickungsgefühle aus.
Entsteht z.B. bei der unvollständigen Verbrennung von Benzin, Holz u. Zigaretten.

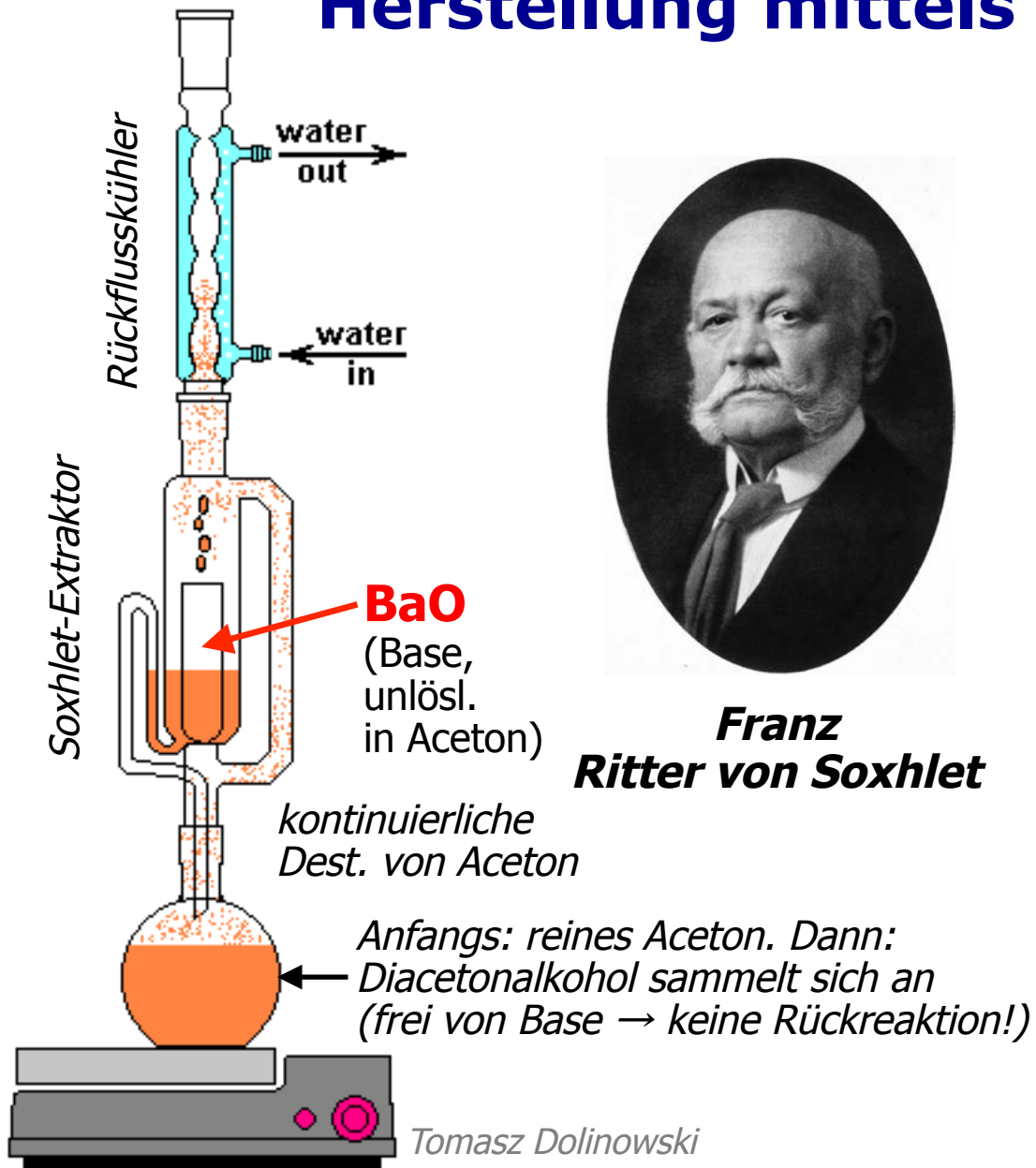
Selbstkondensation von Aceton



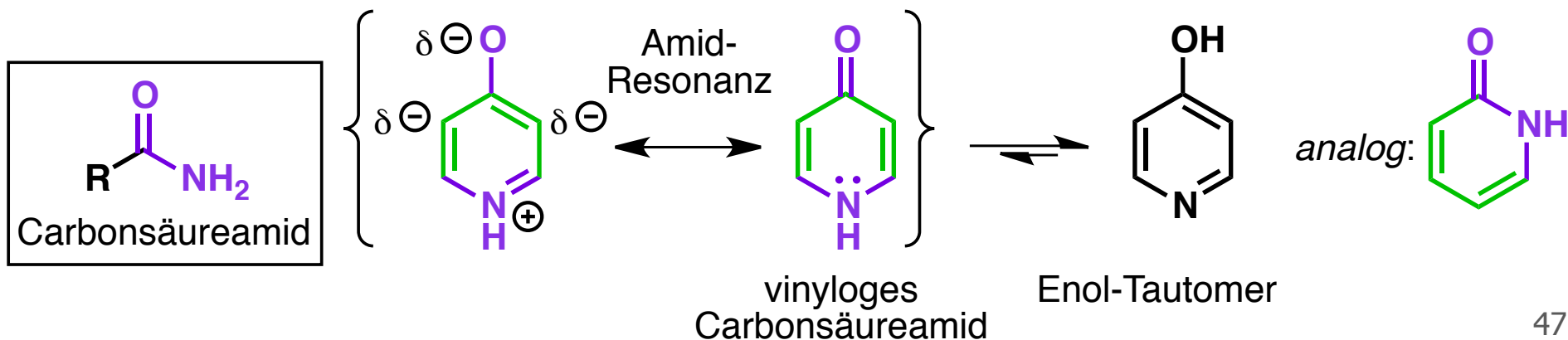
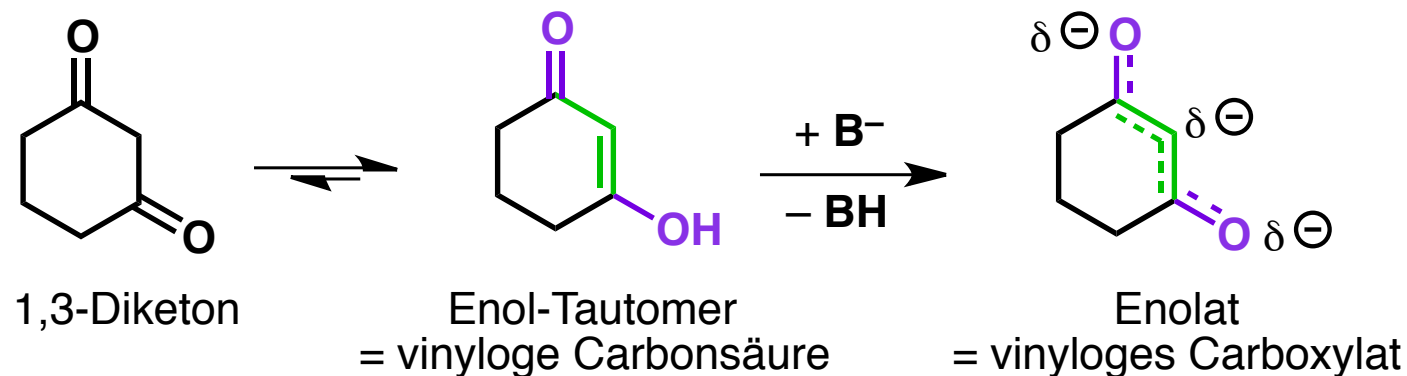
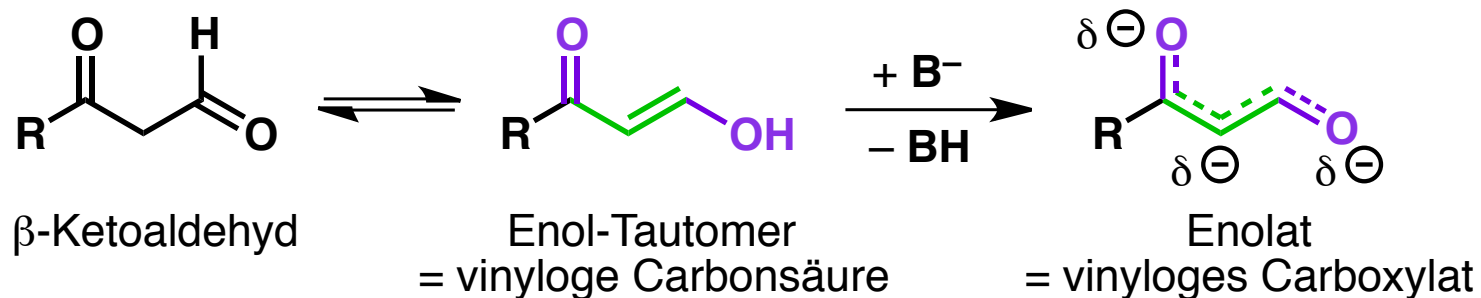
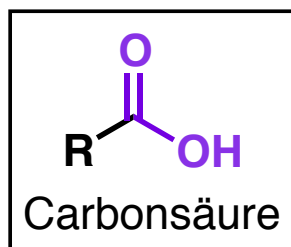
$$\frac{d[\text{Aldol}]}{dt} = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [\text{Aceton}]^2 [\text{OH}^-] \quad \text{mit } k_2 \ll k_1 \quad (\text{generell bei Ketonen})$$

Ketone: langsamere Reaktion als Aldehyde infolge sterischer Hinderung; ferner: C=O **weniger elektrophil** als in Aldehyden; Globalgleichgewicht ungünstig („auf der linken Seite“); Ketone werden überwiegend als **Donor**komponenten eingesetzt.

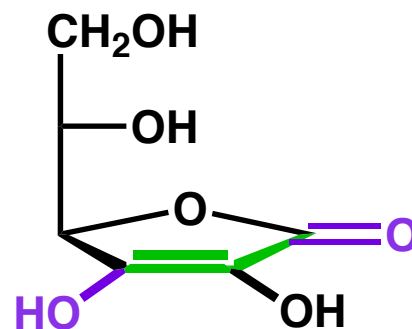
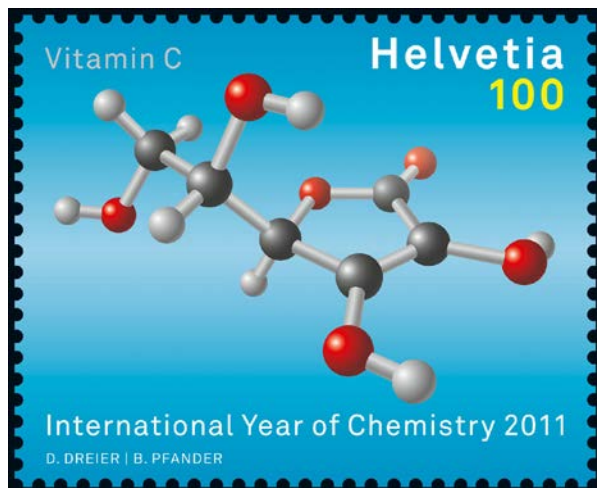
Diacetonalkohol: Herstellung mittels Soxhlet-Extraktion



Das Vinylogieprinzip



Das Vinylogieprinzip: Ascorbinsäure

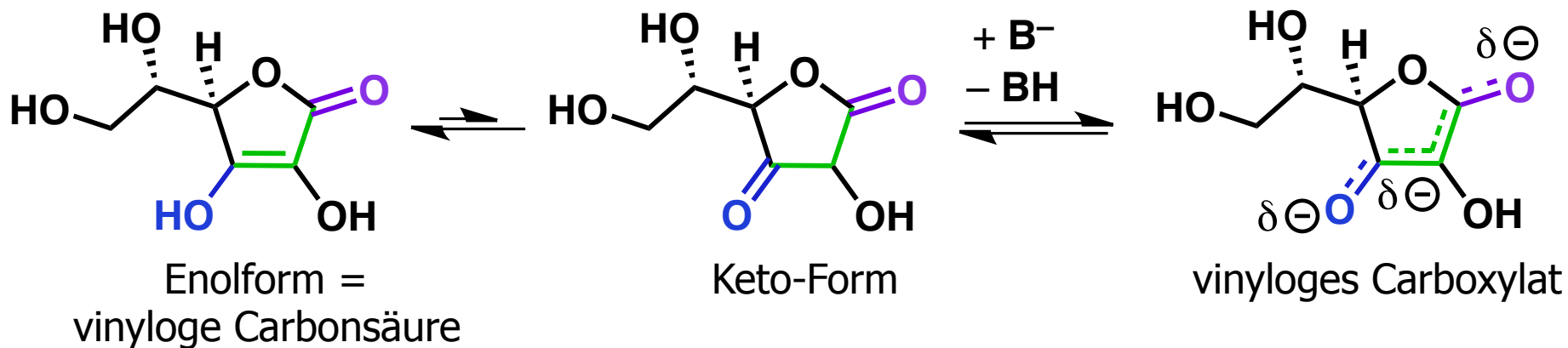


Zum Vergleich:

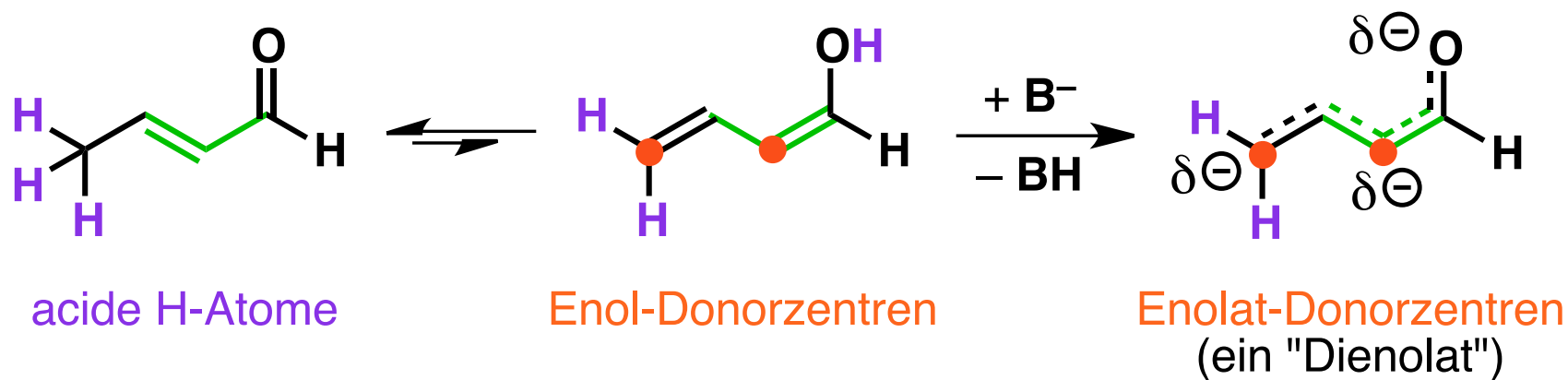
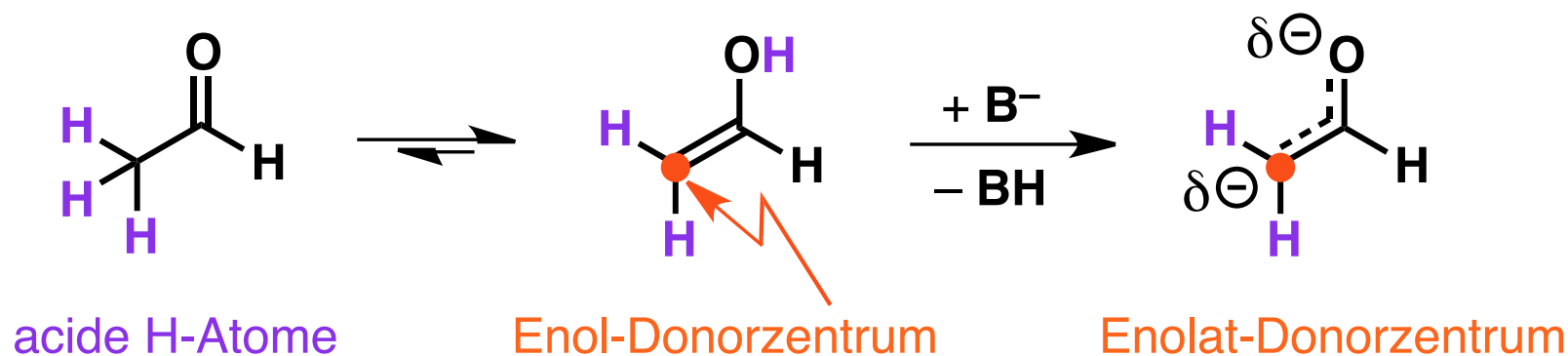
- pK_a (Aceton) = 20
- pK_a (Phenol) = 10
- pK_a (Pentan-2,4-dion) = 9
- pK_a (Essigsäure) = 4.75

Vitamin C (Ascorbinsäure)

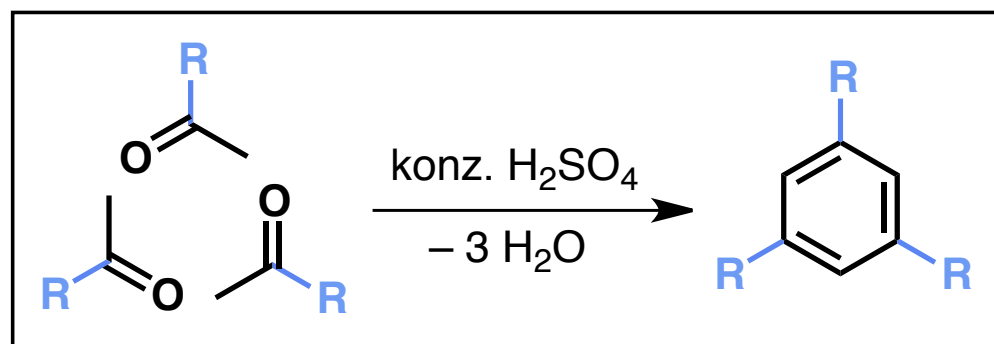
$pK_a = 4.17$



Das Vinylogieprinzip

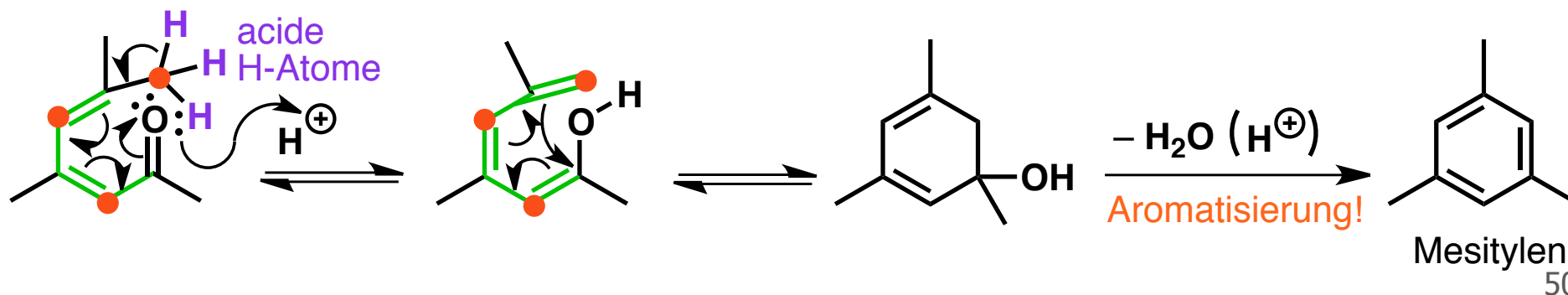
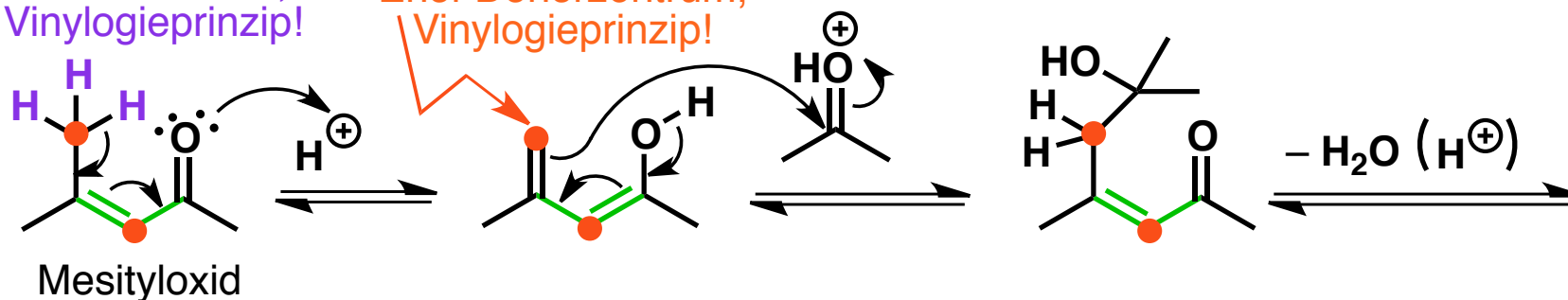


Kondensation von Aceton zu Mesitylen



acide H-Atome,
Vinylogieprinzip!

Enol-Donorzentrum,
Vinylogieprinzip!



Lernziele

➤ **Gekreuzte Aldolreaktionen**: bei einer Aldoladdition mit **2 verschiedenen Carbonylkomponenten** kann **jede davon als Donor und als Akzeptor** fungieren → im Prinzip **4 mögliche Produkte**. Gebräuchliche Ansätze für eine **selektive Aldolisierung**:

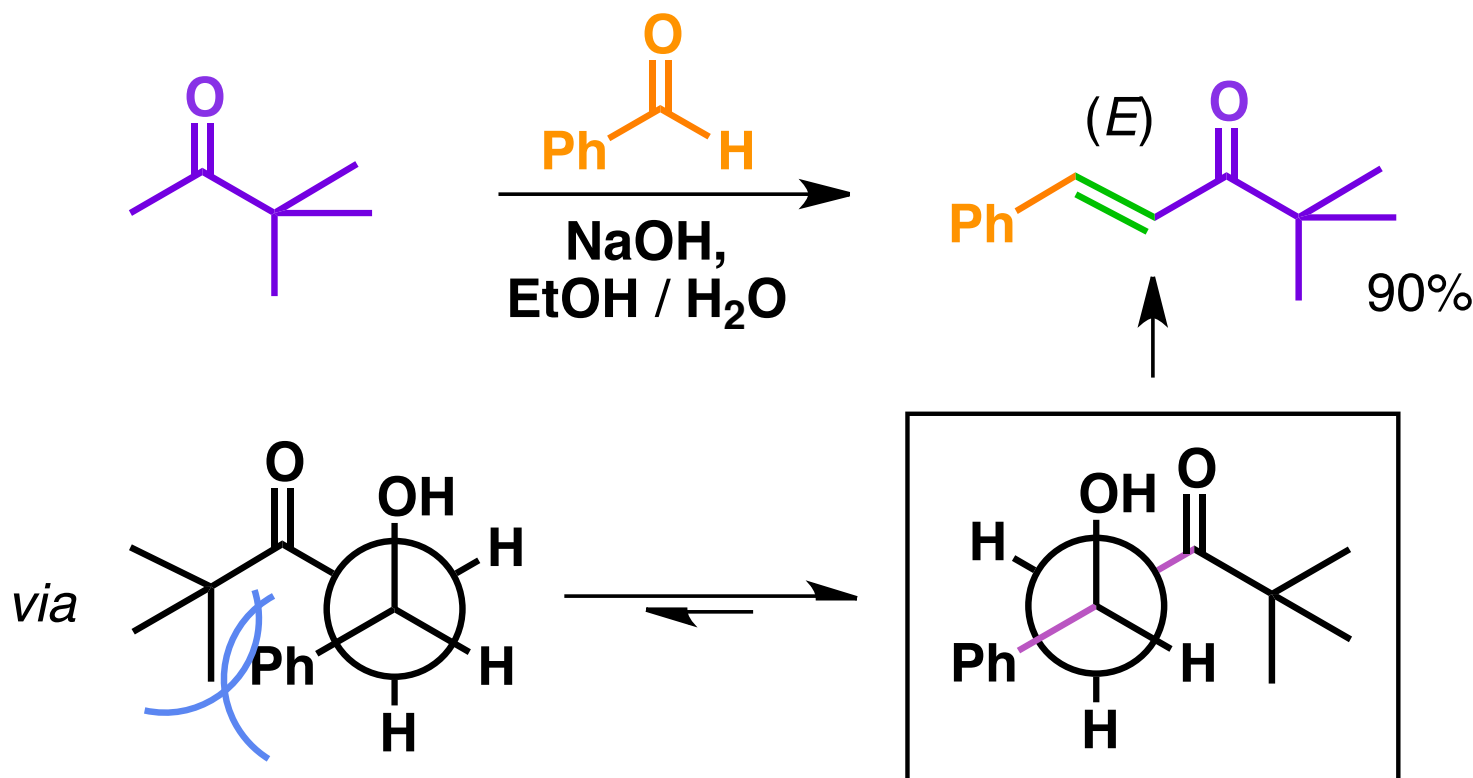
- **Generelles Verfahren**: unter kinetisch kontrollierten Bedingungen wird zunächst quantitativ das Enolat *einer* Komponente erzeugt (→ Donor), dann wird die Akzeptor-Komponente zugegeben → eindeutige Rollenzuweisung!
- Aufgrund ihrer Struktur ist **eine Komponente nicht enolisierbar** (→ ausschliesslich Akzeptor!).
- Aufgrund ihrer Struktur ist eine **Komponente acider** (→ Donor!).
- Aufgrund der Reaktionsführung wird **eine Komponente elektrophiler** gemacht (→ ausschliesslich Akzeptor!).

1. Mannich-Reaktion: Aldehyd/Keton + 2° Amin → **Iminiumion**
(elektrophiler als Aldehyd/Keton, → Akzeptor!).

2. Strecker-Aminosäuresynthese: Aldehyd + Ammoniak → **Iminiumion**
(elektrophiler als Aldehyd, → Akzeptor!); Nu = **CN⁻** (→ nur **Donor**!).

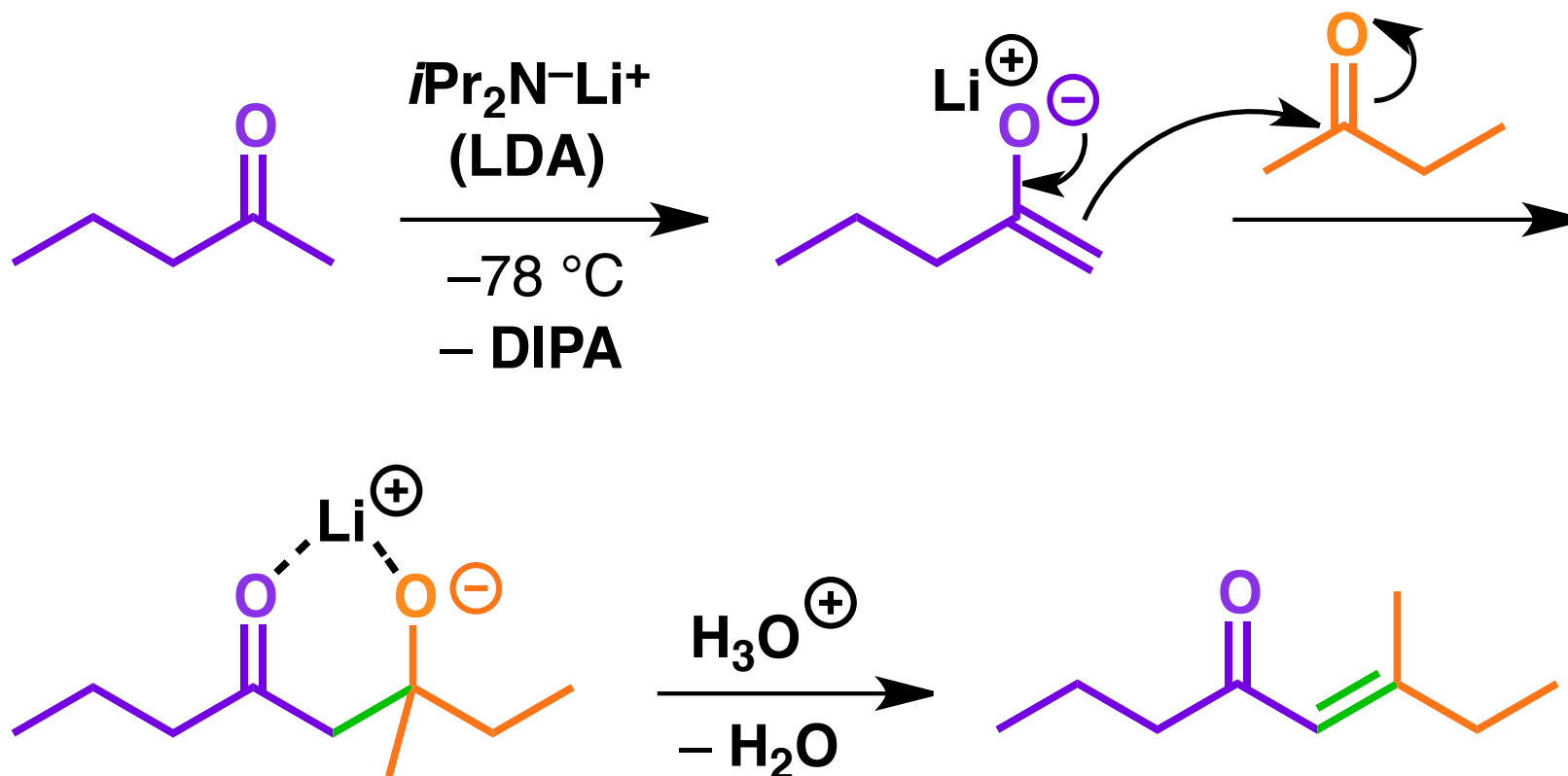
Gekreuzte Aldolreaktionen

- **Problematik:** i.d.R. können **beide Komponenten** als **Donoren** und **Akzeptoren** reagieren → komplexe Produktgemische!
- Es folgen mögliche Lösungen für **selektive Kreuz-Aldolisierungen**:
- ✦ **Claisen-Schmidt-Reaktion:** nur 1 der beiden Komponenten ist enolisierbar (→ Donor), die andere kann nur als Akzeptor fungieren.



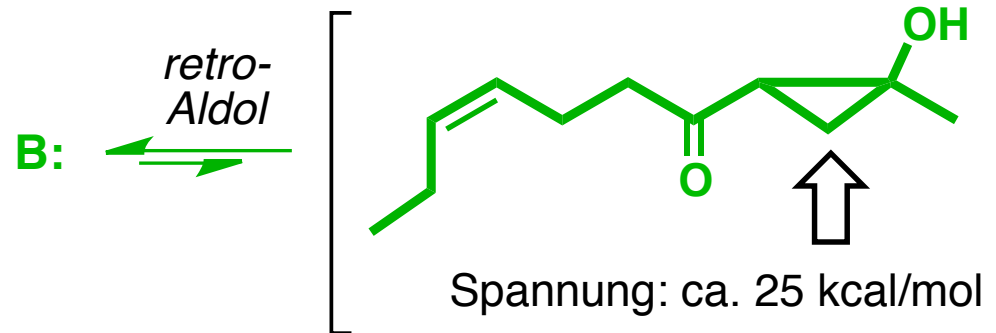
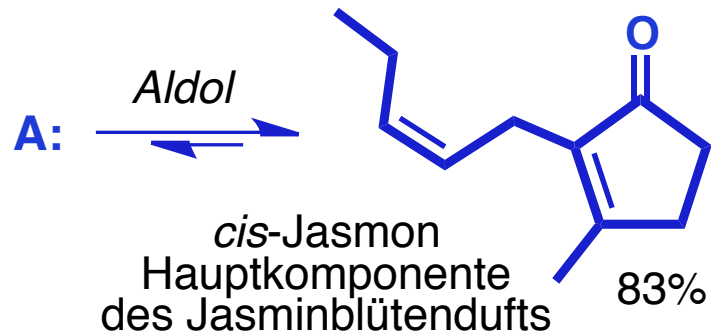
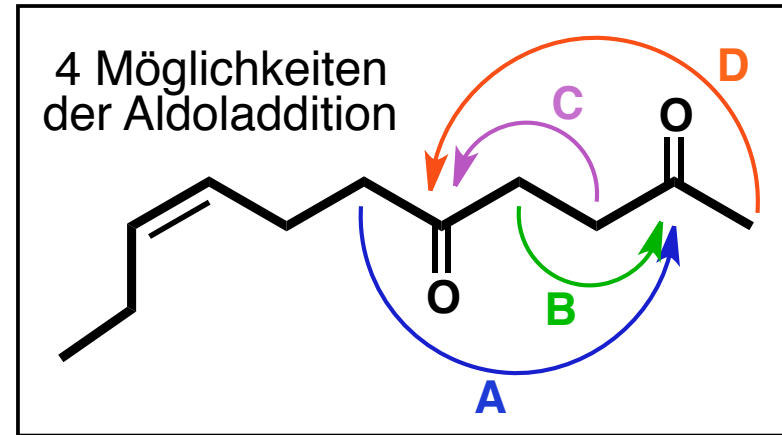
Gekreuzte Aldolreaktionen

- ★ **Allgemein anwendbares Verfahren:** Unter kinetisch kontrollierten Bedingungen [keine Gleichgewichtseinstellung!] wird **zunächst quantitativ das Enolat einer Komponente** erzeugt (**Donor**-Komponente), **anschl. wird die Akzeptor-Komponente zugegeben**, und nach der erforderlichen Reaktionszeit wird sauer aufgearbeitet.

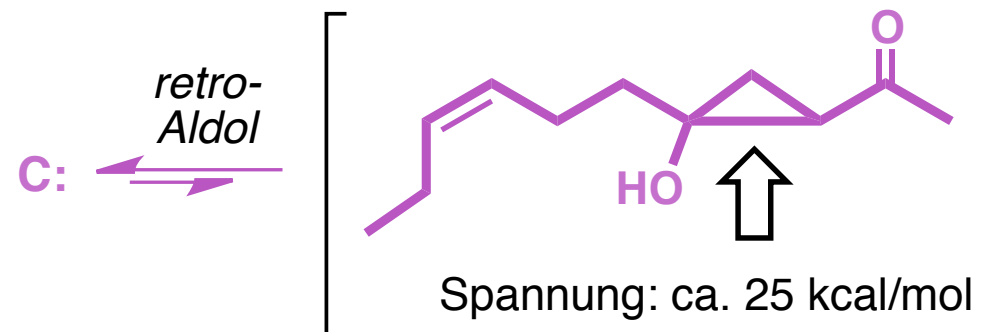
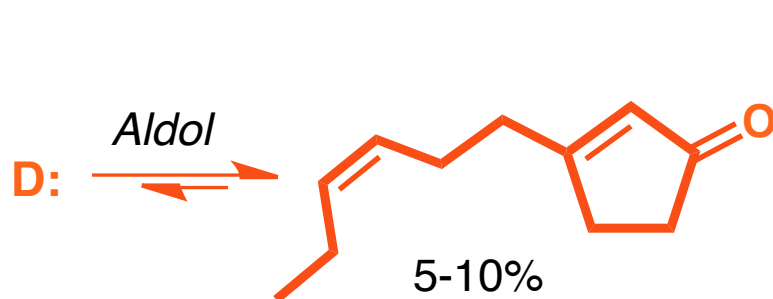


Gekreuzte Aldolreaktionen

- ✦ Intramolekulare gekreuzte Aldolreaktionen verlaufen oft spontan selektiv: thermodynamisch stabilstes Produkt dominiert.

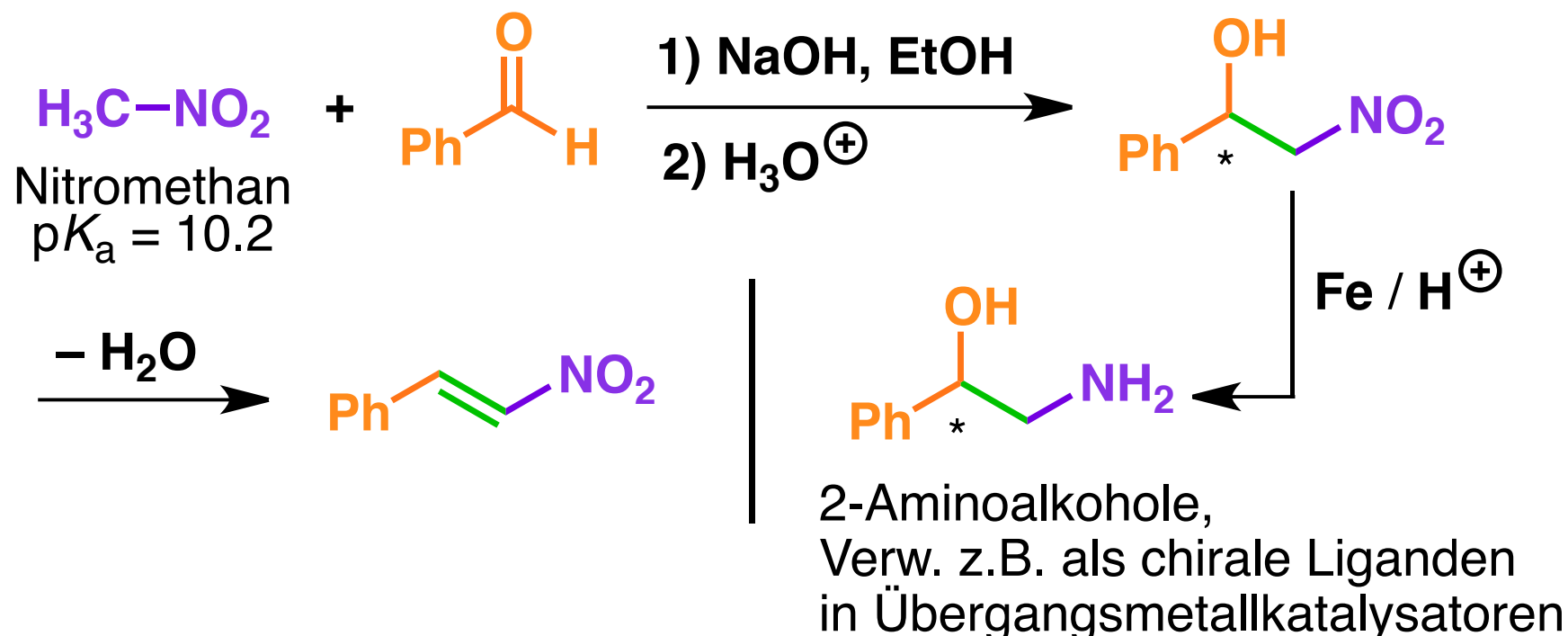


C. Thilgen, OC II, 6.5.17



Gekreuzte Aldolreaktionen

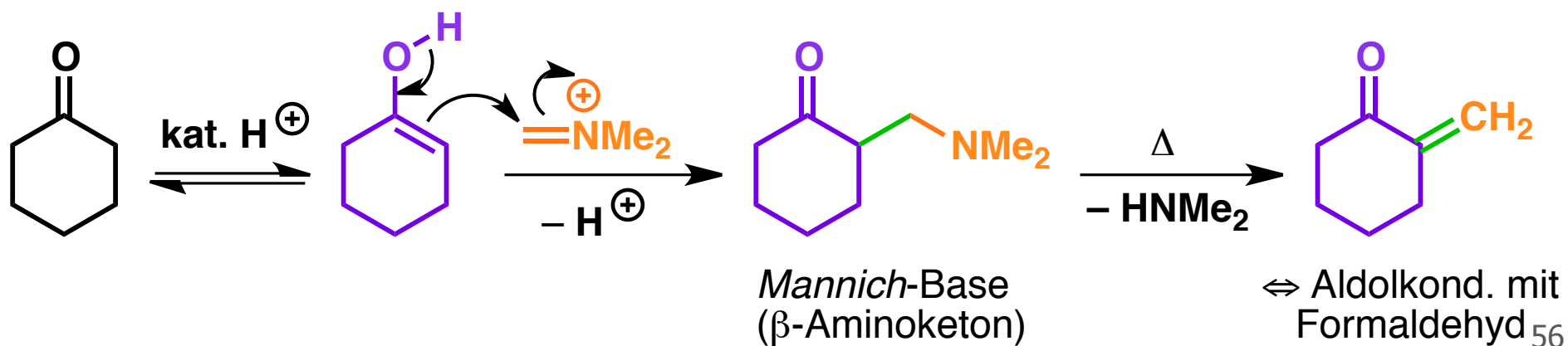
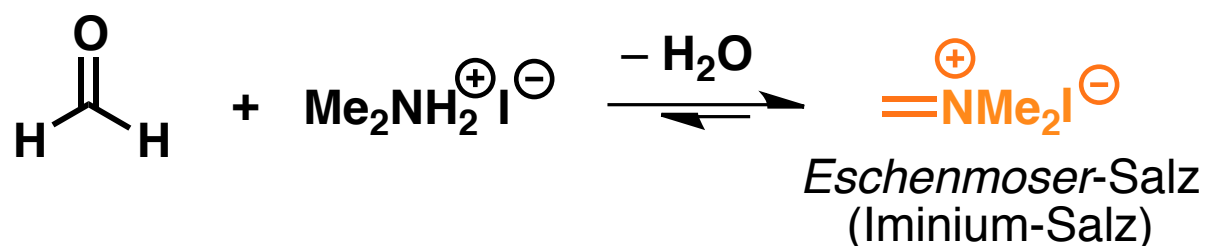
- ✦ **Nitroaldol-Reaktion (*Henry-Reaktion*)**. Die Nitroverbindung ist i.d.R. die **sauerste Komponente** und kann **nur als Donor** reagieren.



Mannich-Reaktion

- **Carl Mannich**, 8.3.1877 (Breslau [Wrocław]) - 5.3.1947.
- Leitung des Pharmazeut. Instit. in Berlin-Dahlem von 1902 (Gründung) - 1943.
- **Mannich-Reaktion**: C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.

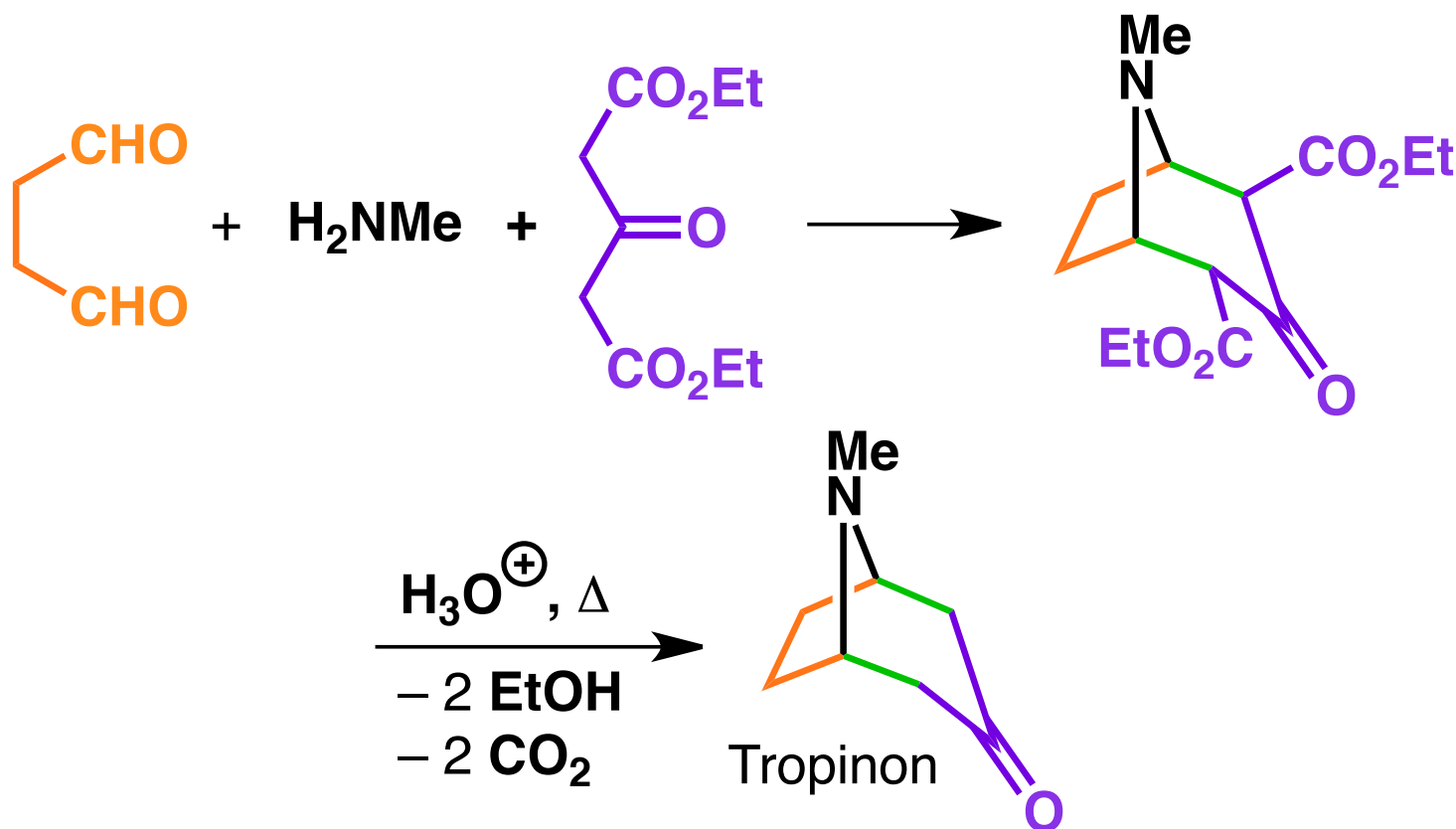
Akzeptor-Komponente = **Iminium**-Ion (besseres Elektrophil als Aldehyd);
dieses wird oft aus **2° Amin + Formaldehyd** *in situ* hergestellt,
oder es wird das käufliche **Eschenmoser-Salz** eingesetzt.



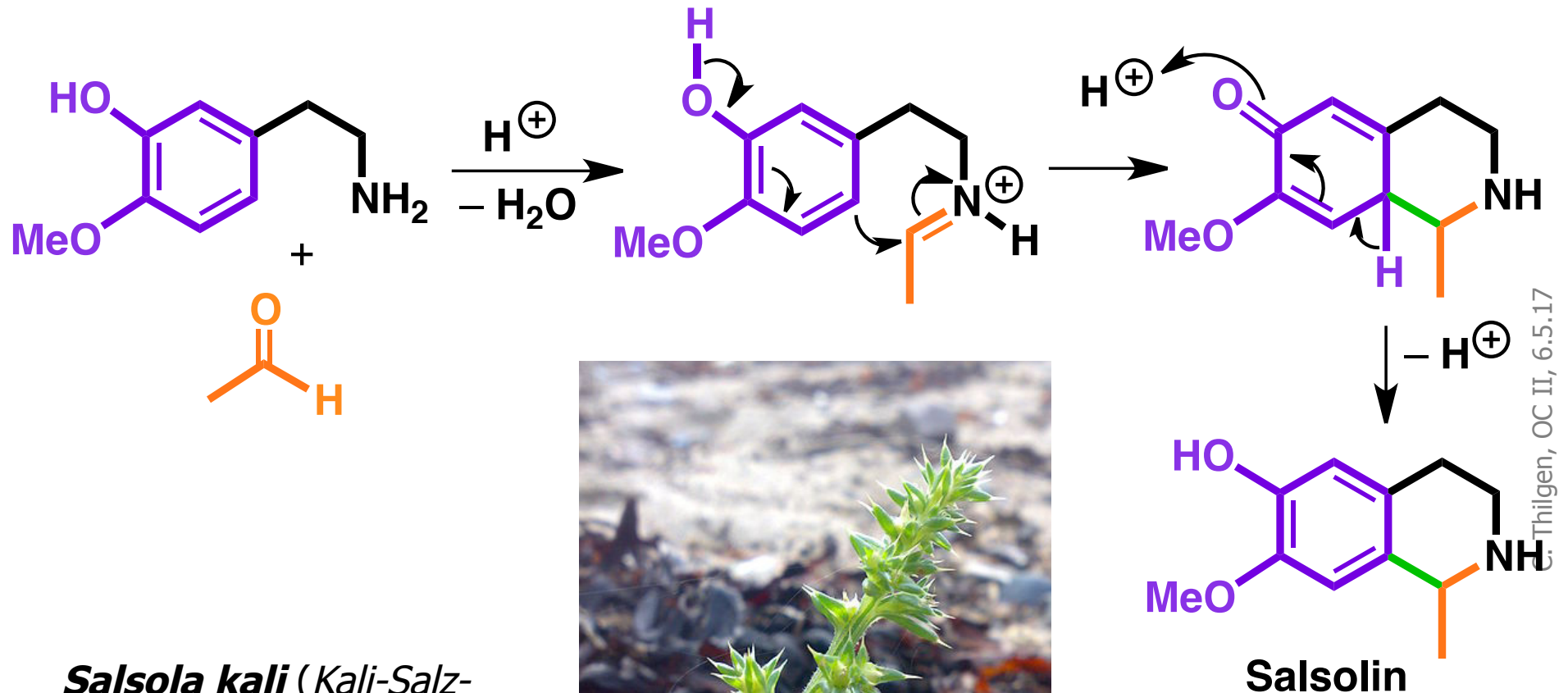
Mannich-Reaktion

Weitere Donorkomponenten (neben Enolen): **Enamine**, **Silylenolether**, **Phenole** [$\hat{=}$ Enole !], weitere **elektronenreiche Aromaten** (\rightarrow „Aminoalkylierung“ des Aromaten $\hat{=}$ S_EAr , z.B. mit Indolen [$\hat{=}$ Enamine !]).

Tropinon-Synthese (*Robinson & Schöpf*, 1917) $\hat{=}$ doppelte Mannich-Reakt.



Mannich-Reaktion in der Alkaloid-Biogenese



Salsola kali (Kali-Salzkraut, Salz-Strandkraut: hoher Salzgehalt).

Salsolin: gefässerweiternd, blutdrucksenkend.



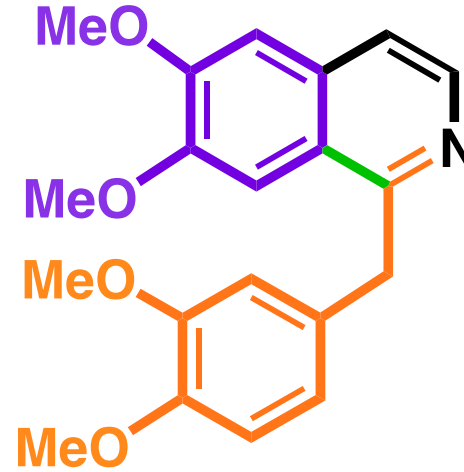
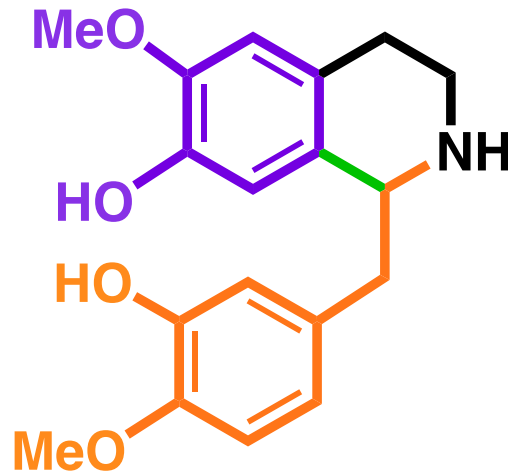
Bjoertvedt

\Leftrightarrow Pictet-Spengler-Synthese ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) !

Mannich-Reaktion in der Alkaloid-Biogenese

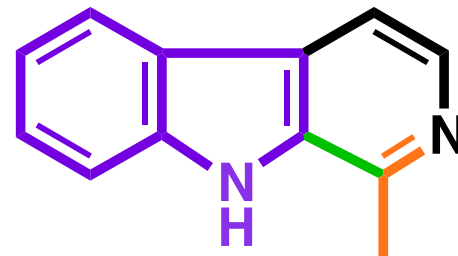
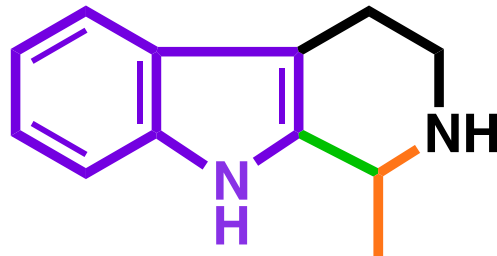
Weitere „Mannich“-Alkaloide:

Reticulin



Papaverin
(krampflösende
Wirkung auf
glatte Muskulatur)

Eleagnin

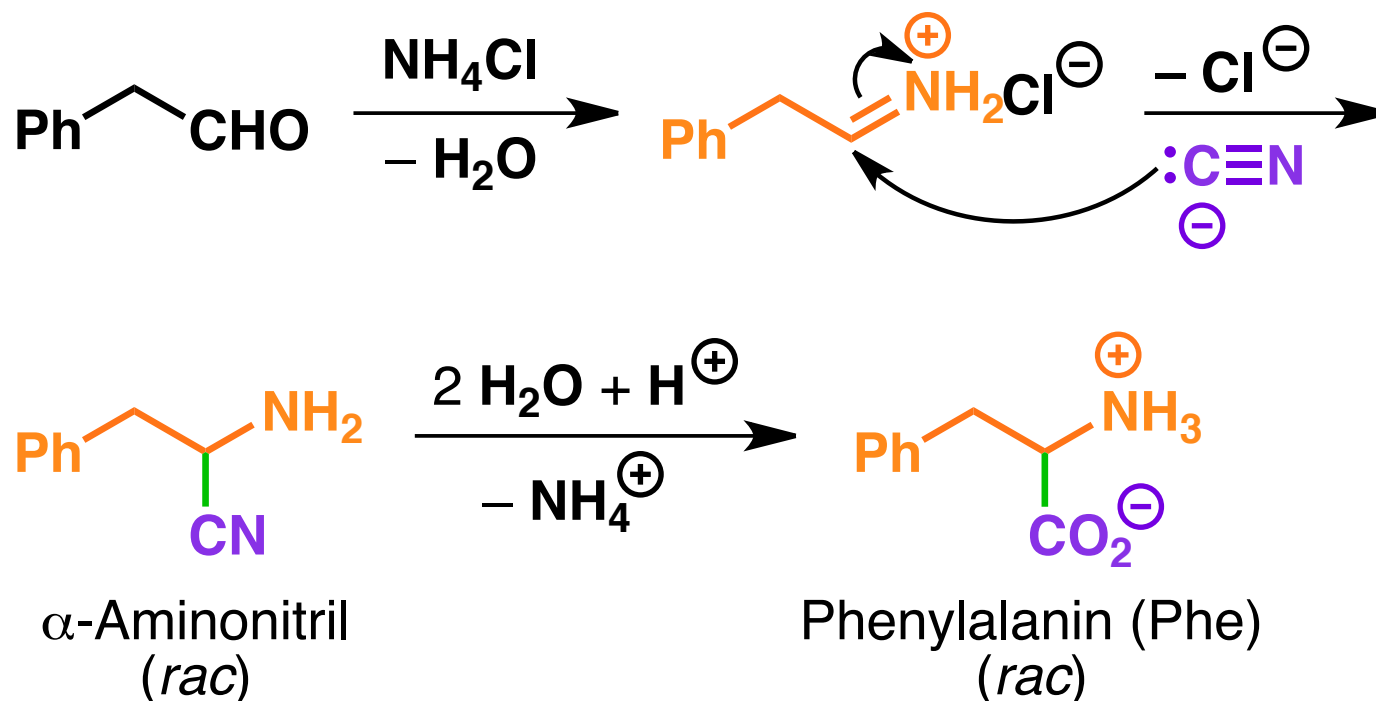


Harman

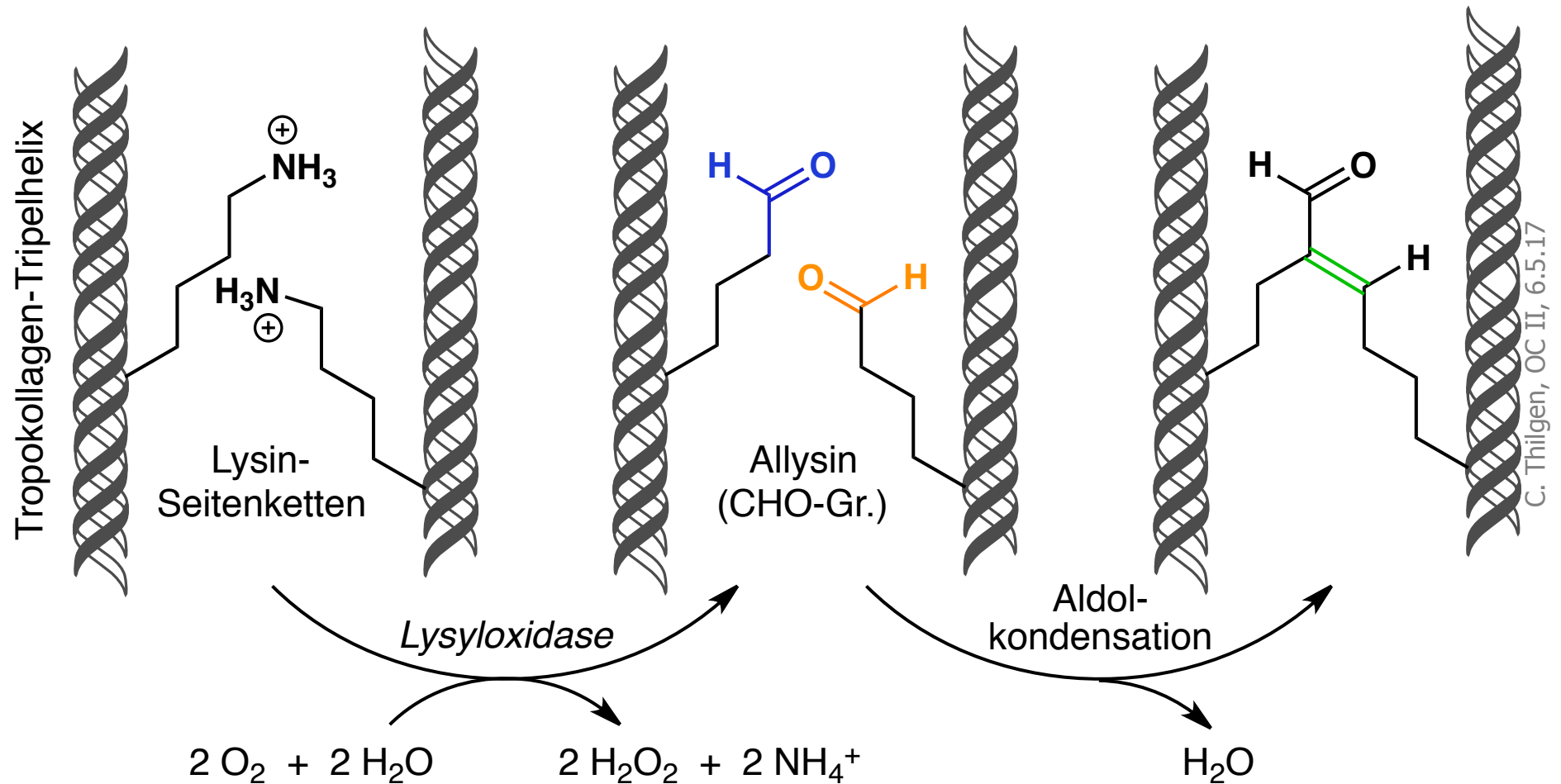
Strecker-Synthese

- **Adolf Friedrich Ludwig Strecker**, 21.10.1822 (Darmstadt) - 7.11.1871.
- **Justus-von-Liebig**-Schüler (Gießen). Er synthetisierte Alanin ausgehend von Acetaldehyd, NH_3 und HCN . 25 J. später entwickelte **Emil Erlenmeyer** diese Reaktion zu einer allgemeinen Darstellungsmethode für α -Aminosäuren.
- **Strecker-Synthese**: A. Strecker, *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

- **Akzeptor** = **Iminiumsalz** (aus Aldehyd + NH_3 bzw. NH_4Cl)
- **Donor** = CN^-
- **Produkt** = racemische α -Aminosäure (nach Nitril-Hydrolyse)

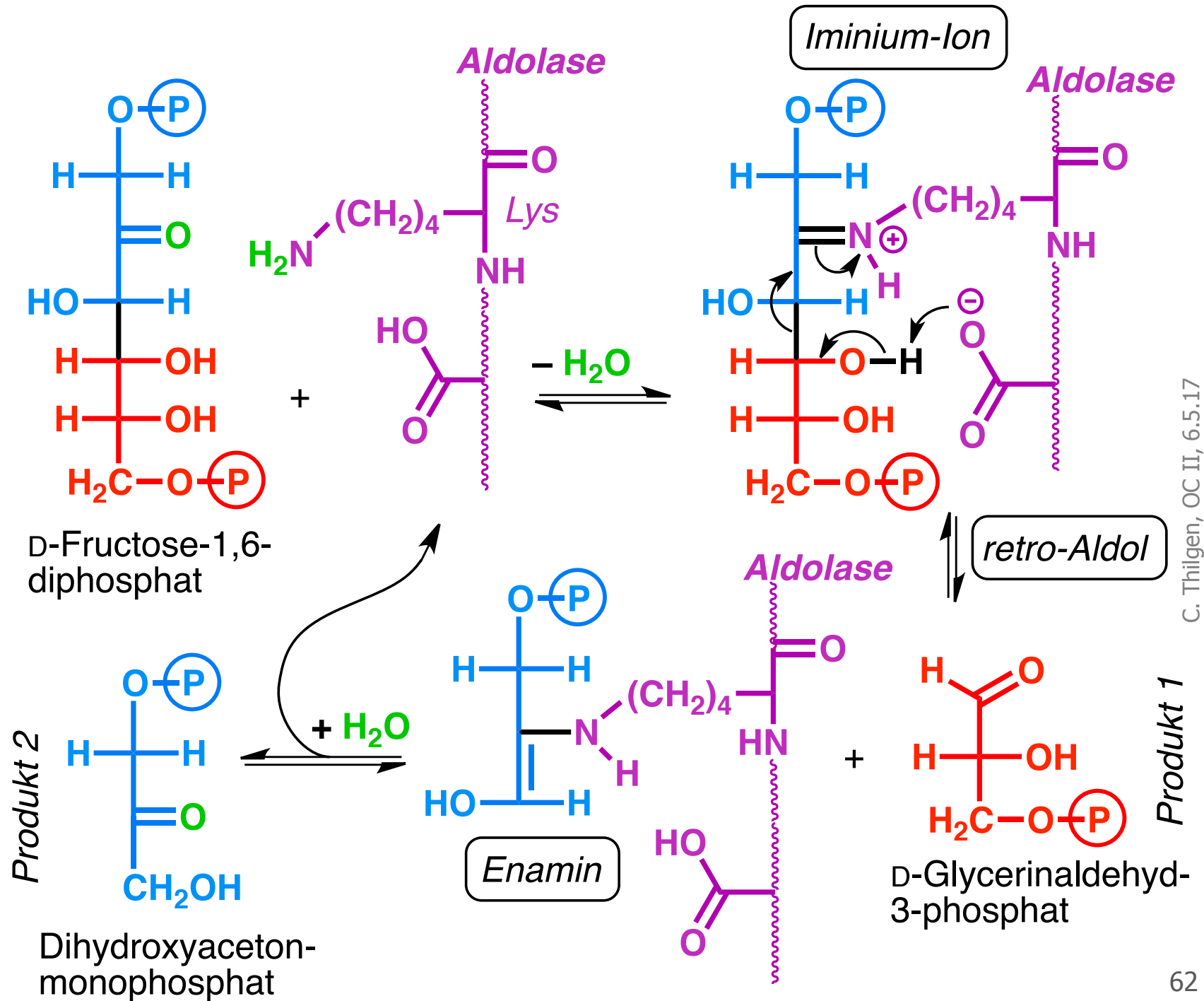


Quervernetzung von Kollagensträngen durch Aldolkondensation



Aldolase-Reaktion

(Glykolyse: Kohlenhydratabbau)



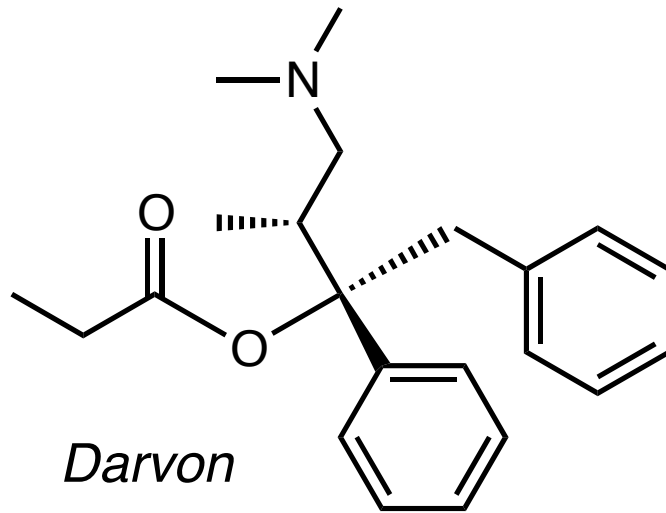
C. Thilgen, OC II, 6.5.17

Knacknuss

(1*S*,2*R*)-Propansäure-[1-benzyl-3-(dimethylamino)-2-methyl-1-phenylpropyl]ester (**Darvon**) ist ein Analgetikum aus der Klasse der Opiode. Es lindert Schmerzen und hat darüber hinaus eine antitussive und lokalanästhetische Wirkung. Patentiert im Jahr 1955, wurde es inzwischen wegen der Gefahr von Herzrhythmusstörungen und tödlichen Überdosierungen vom Markt genommen.

Wie würden Sie die Verbindung (als Stereoisomerengemisch) herstellen?

Tipp: bei einer veröffentlichten Synthese kommt zweimal ein Propansäurederivat zum Einsatz.

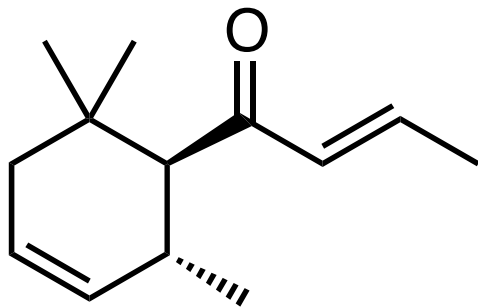


Knacknuss

Die **Damascone** gehören zu den sog. Rosen-Ketonen, einer Familie chemisch verwandter Verbindungen, zu denen auch die *Damascenone* und *Ionone* gehören. Mit ihren rosig-fruchtigen Nuancen sind sie von grossem Interesse in der Parfümerie. In der Natur entstehen sie durch den Abbau von Carotinoiden.

Wie würden Sie racemisches δ -**Damascon** herstellen?

Hinweise. 1) Zur Stereochemie am Sechsring: im Verlauf einer publizierten Synthese entstand zunächst ein (isolierbares) Zwischenprodukt als *cis/trans*-Isomerengemisch, das auf einfache Weise in die *trans*-Verbindung überführt wurde.
2) Der grösste bei der Synthese eingesetzte Baustein war ein C₅-Kohlenwasserstoff.



δ -Damascon

Gerald Wiley



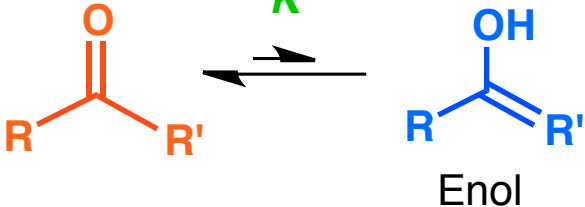
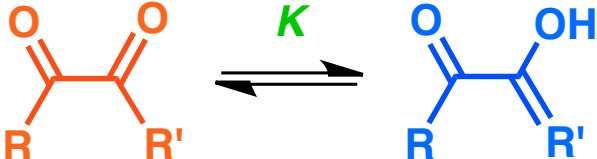
C. Thilgen, OC II, 6.5.17

Anhang

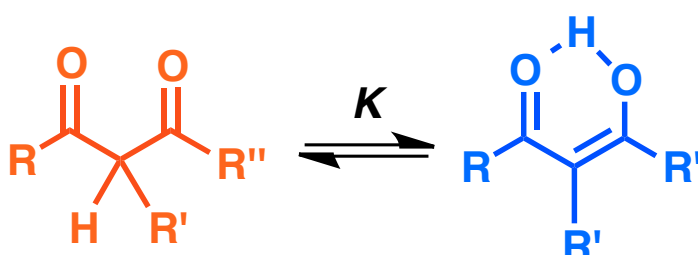
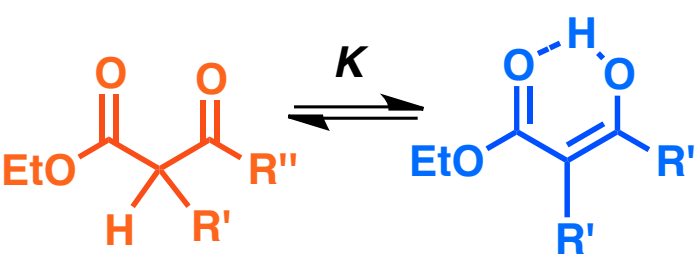
Keto-/Enol-Tautomeriegleichgewichte

**Shikimisäure-Weg
(Biogenese von Aromaten)**

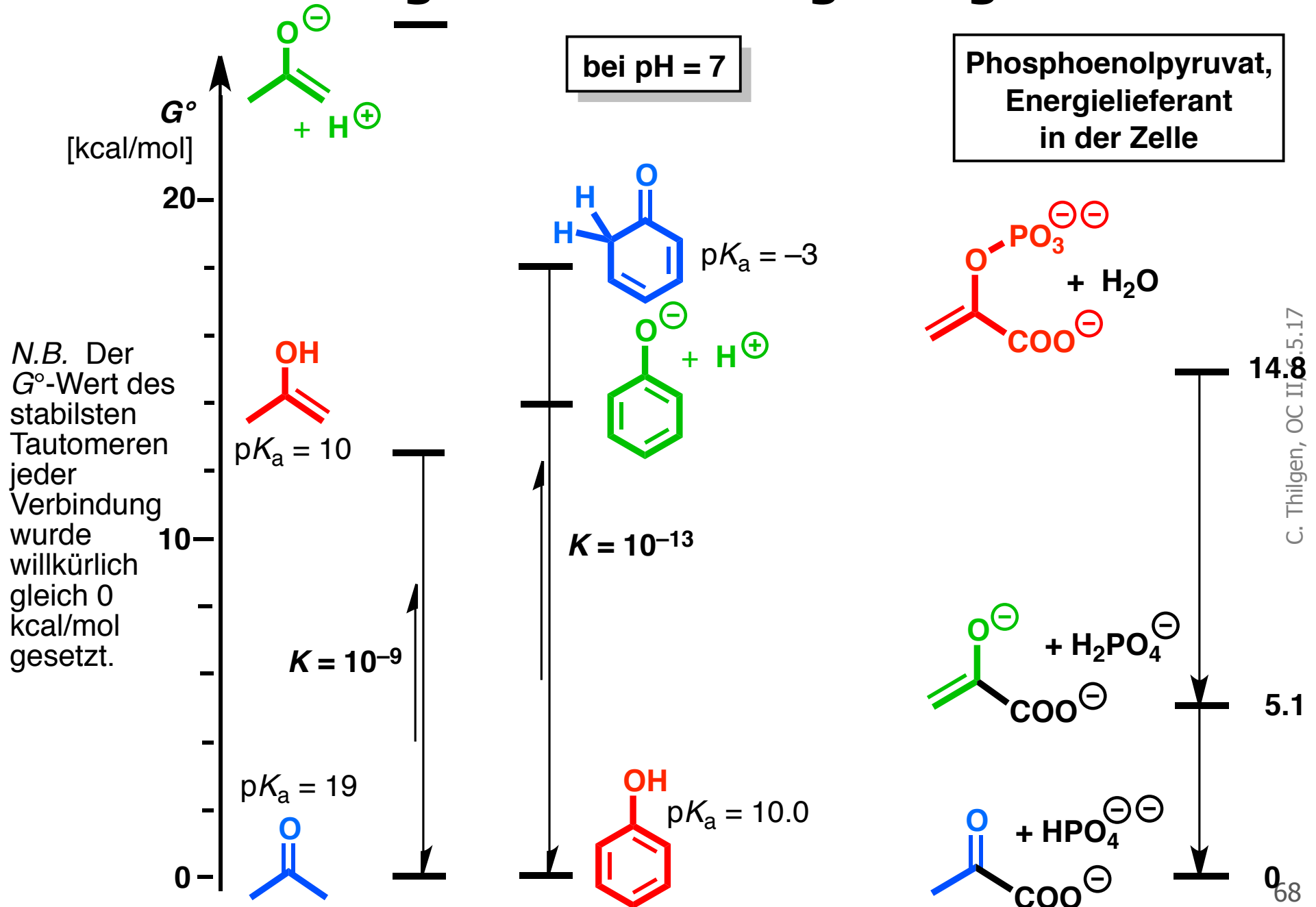
Enolisierung – Tautomeriegleichgewichte

	R	R'	LM	% Enol	<i>K</i>	ΔG° [kcal/mol]
Ketone 	CH ₃	CH ₃	---	0.00025	2.5×10^{-6}	7.6
	CH ₃	CH ₂ CH ₃	---	0.012	1.2×10^{-4}	5.3
	CH ₃	n-Bu	---	0.11	1.1×10^{-3}	4.0
	Phenyl	CH ₃	---	0.035	3.5×10^{-4}	4.7
	-(CH ₂) ₄ -		---	0.0048	4.8×10^{-5}	5.9
	-(CH ₂) ₅ -		---	0.02	2.0×10^{-4}	5.0
α-Diketone 	CH ₃	CH ₃	---	0.56	5.6×10^{-3}	3.1
	CH ₃	PhCH ₂	---	60	1.5	-0.24
	-(CH ₂) ₃ -		H ₂ O	100	$> 10^2$	< -2.7
	-(CH ₂) ₄ -		"	40	0.67	0.24

Enolisierung – Tautomeriegleichgewichte

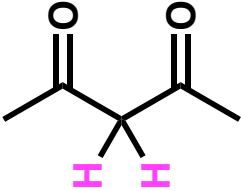
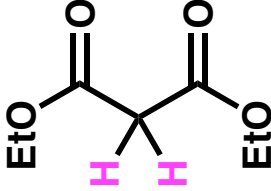
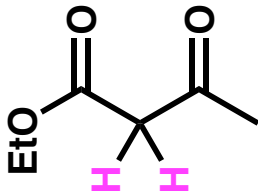
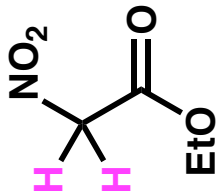
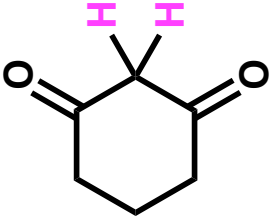
	R	R'	R''	Reinsubst.	% Enol in:		
					H ₂ O	Hexan	DMSO
β-Diketone 	CH ₃	H	CH ₃	80	12	92	
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	31	3	59	
	-(CH ₂) ₃ -		H		41		98
	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃		15		
	-(CH ₂) ₄ -		H	100	48		98
	-(CH ₂) ₄ -		CH ₃		29		100
β-Ketoester 		H	CH ₃	54	8	49	
		CH ₃	CH ₃	14	4	12	
		CHMe ₂	CH ₃	6	5	6	
		Ph	CH ₃	80	31	67	
		H	Ph		18		
		H	COOEt	94			
		CH ₃	COOEt	69			
		-(CH ₂) ₃ -		5			0
		-(CH ₂) ₄ -		74			100
		-(CH ₂) ₅ -		18			

Enolisierung – Tautomeriegleichgewichte



Relativ starke C–H-Säuren

pK_a-Werte einiger Basen

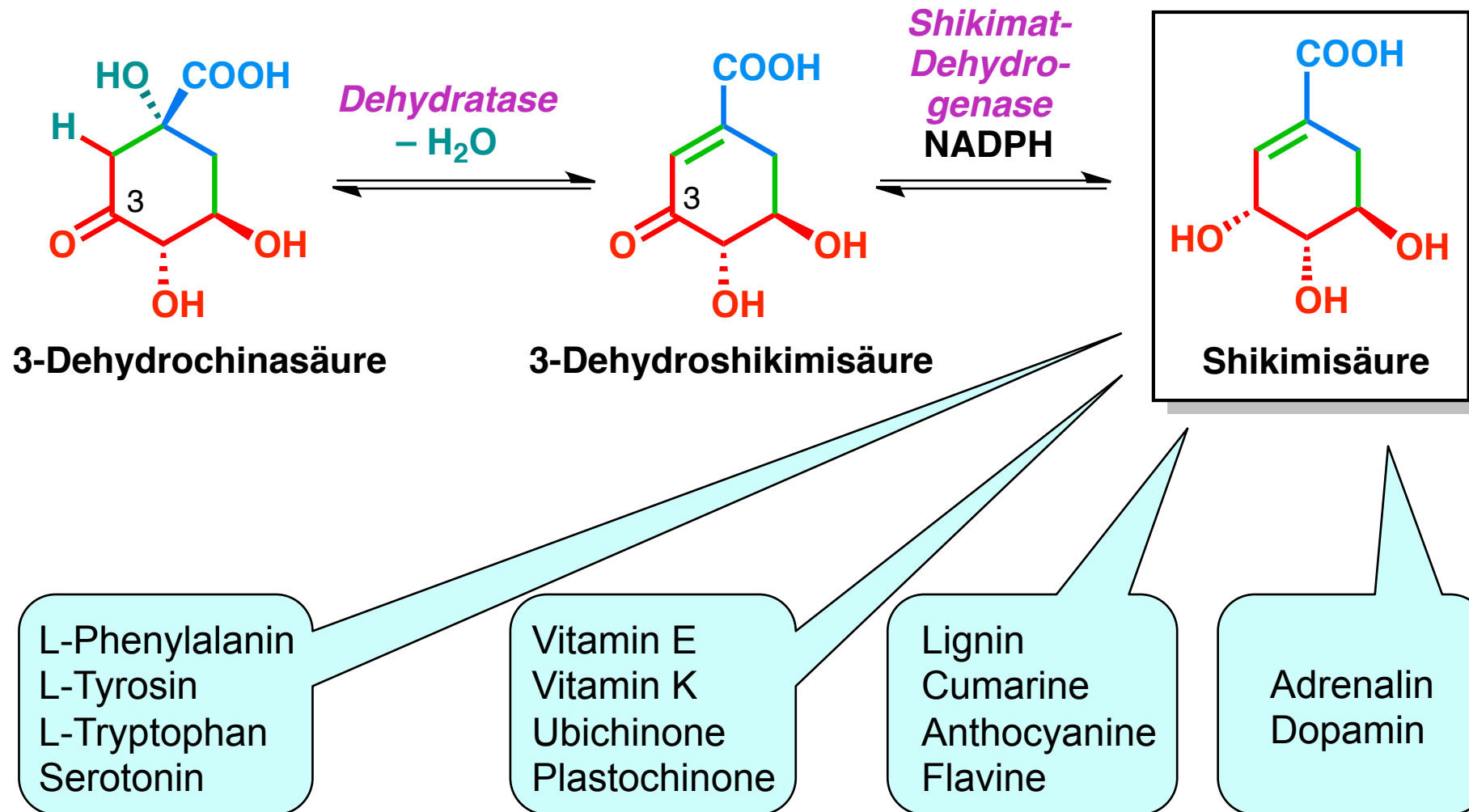
Säure	pK _a [H ₂ O]	Base	pK _a (korresp. Säure) [H ₂ O]
	9.0	Ph ₃ P	2.7
	13.0	AcO ⁻	4.2
	10.7	Ph-NH ₂	4.6
	5.8	N ₃ ⁻	4.7
	5.2	Pyridin	5.2
		HO-NH ₂	5.9
		Imidazol	6.9
		HS ⁻	7.5
		H ₂ N-NH ₂	8
		PhS ⁻	8
		Me ₃ P	8.7
		NH ₃	9.2
		PhO ⁻	9.9
		EtS ⁻	10.5
		Et₃N	10.7
		Guanidin	13.4
		S ²⁻	14
		MeO ⁻	15.5
		HO⁻	15.7
		<i>t</i> BuO ⁻	(19)
		CH ₃ -SO-CH ₂ ⁻	(35)
		NH ₂ ⁻	(35)

Shikimisäure-Weg



Shikimisäure-Weg

(Pflanzen & viele Mikroorganismen)



C. Thilgen, OC II, 6.5.17

aromatische Aminosäuren und aromat. Sekundärmetaboliten

Shikimisäure ist ein zentraler Metabolit beim Aufbau der aromatischen Kerne.

Tadeus Reichstein: Erste Synthese von Vitamin C



Tadeus Reichstein, 1950 Nobel Laureate in Medicine for his “discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects.”

Prof. Dr. Tadeus Reichstein (1897–1996)

Tadeus Reichstein was born in Wloclawek (former Russian-Polish territory). He moved with his family to Zürich in 1906 and started his studies in chemistry at the ETH Zürich. He graduated in 1922 under the supervision of Hermann Staudinger (Nobel Laureate, 1953) and later conducted his habilitation under the supervision of Leopold Ruzicka (Nobel Laureate, 1939). After an offer from the University of Basel, he continued his research on the synthesis of furanes and pyrroles. Besides chemistry, he was critically involved in the development of the new chemistry

department building. Scientifically, his main achievements were **the first synthesis of vitamin C** and the isolation of corticosteroids from the adrenal cortex. In 1950, Prof. Reichstein, E. C. Kendall and P. S. Hench were awarded the Nobel Prize in Medicine “for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects”. After his retirement he shifted his research interests more and more towards botany, becoming a worldwide-recognized expert on the cytotaxonomy of ferns.

Chimia 2015, 69 (1), 63-64.

<http://dx.doi.org/10.2533/chimia.2015.63>

C. Thilgen, OC II, 6.5.17