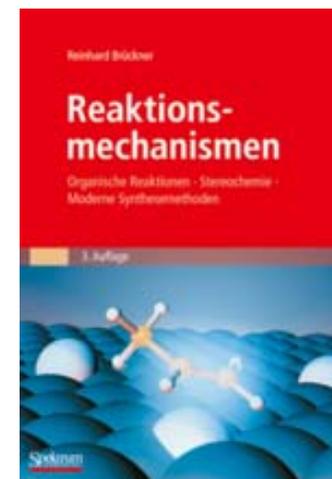
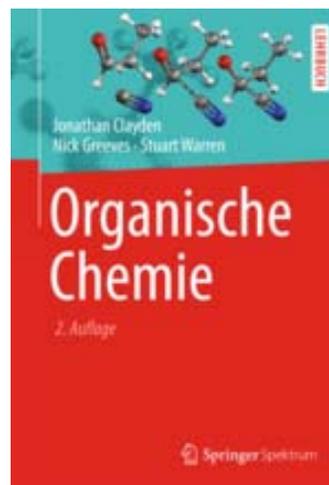


Seminar zum Grundpraktikum Organische Chemie

Prof. Dr. Thomas Lindel, www.oc.tu-bs.de/lindel
TU Braunschweig



Literatur:

J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, "Organische Chemie", Springer Spektrum, 2. Aufl., 2013; ISBN: 978-3-642-34715-3

R. Brückner, "Reaktionsmechanismen", Springer Verlag, 3. Aufl., korr. Nachdruck, Heidelberg 2007; ISBN: 978-3-8274-1579-0

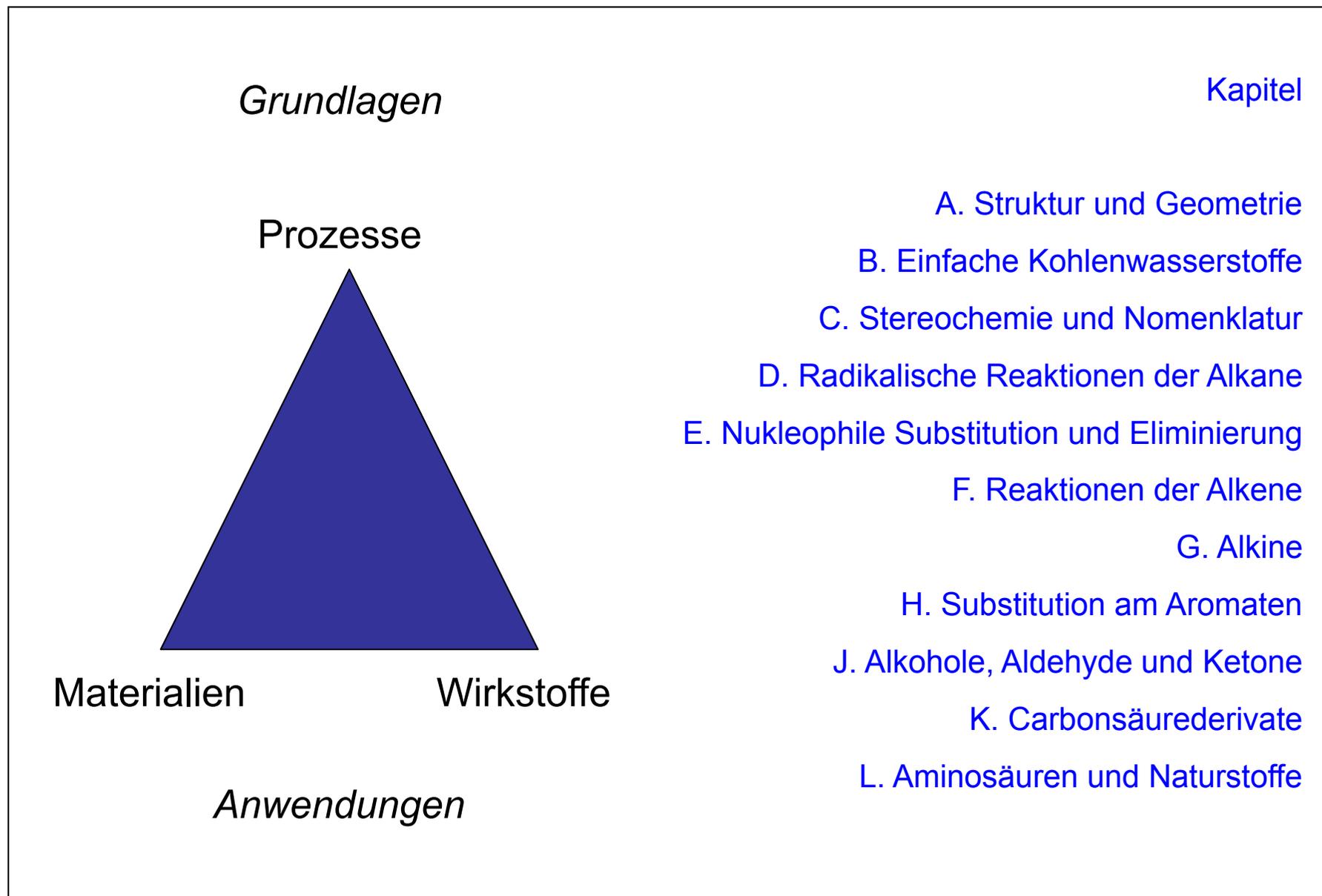


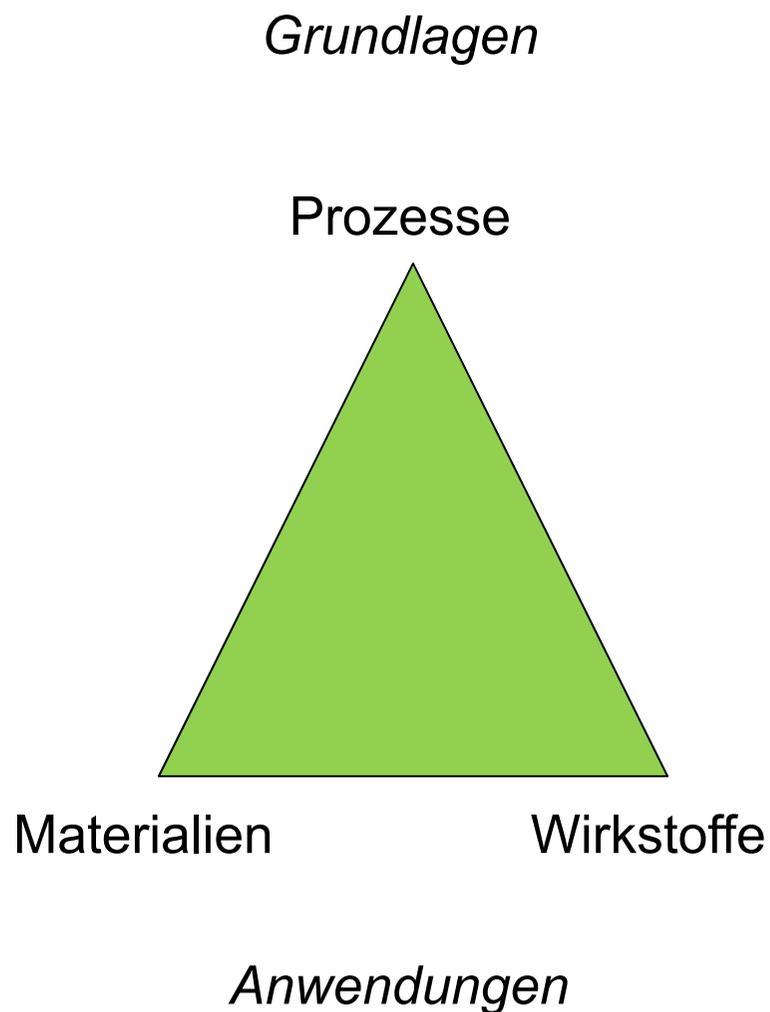
Sicherheit hat Vorrang!

Im Laboratorium sind Schutzbrille, sauberer Kittel und ggf. Handschuhe zu tragen!



Keine Kontaktlinsen!





Kapitel

M. Nukleophiler Kohlenstoff

N. Umlagerungen

P. Cycloadditionen

Q. Aromaten II

R. Oxidation und Reduktion

Die Fähigkeit zur gezielten
Veränderung von Molekülen ist die
Domäne der Organischen Chemie
und liefert den Schlüssel zur Welt
der Wirkstoffe und Materialien.

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

im Praktikum:

Haloalkane aus Alkoholen

Primärer Alkohol + 1.5 Äq. 48proz. wässr. HBr + 0.5 Äq. H₂SO₄: 1-Brompropan, 1-Brom-2-methylbutan;

kein Zusatz von H₂SO₄: 2-Brompropan, *rac*-2-Brombutan, 1-Brom-1,1-dimethylethan, 3-Brompro-1-en, 1-Chlor-1,1-dimethylethan (m. 36proz. wässr. HCl),

Alkylphenylether aus Phenol und Haloalkanen (Williamson-Synthese)

Ethoxybenzol, Propoxybenzol, Butoxybenzol, Benzylphenylether

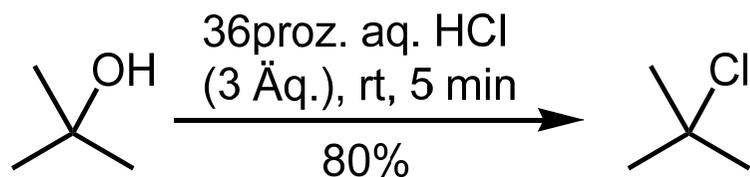
Silylether und -amine aus Chlortrimethylsilan

N-Trimethylsilyl-diethylamin, *N*-Trimethylsilyl-piperidin (Zus. v. stöch. NEt₃);
Butoxytrimethylsilan, Cyclohexyloxytrimethylsilan (Zus. v. stöch. Pyridin)

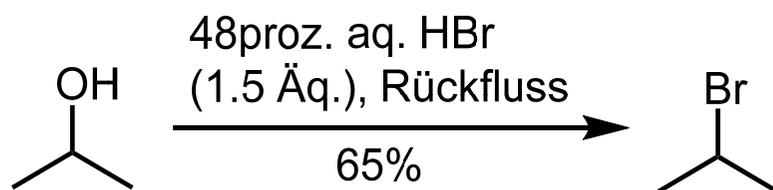
Benzylphosphonsäurediethylester aus Triethylphosphit (Arbusov-Reaktion)

Alkene durch Dehydratisierung von Alkoholen

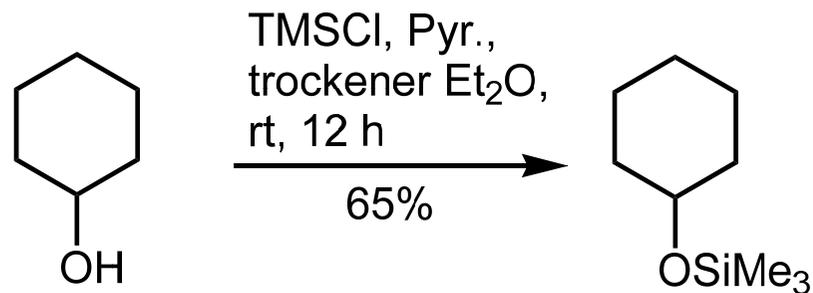
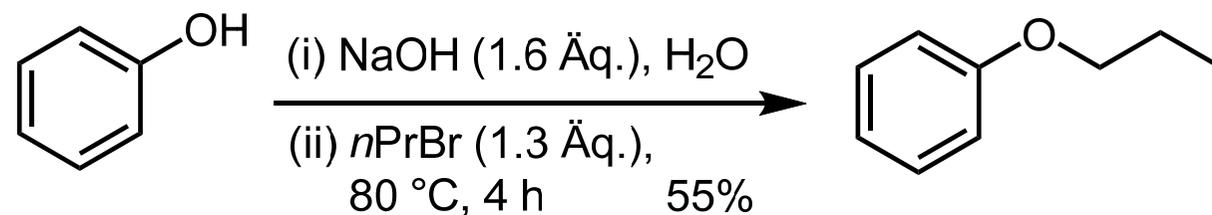
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung



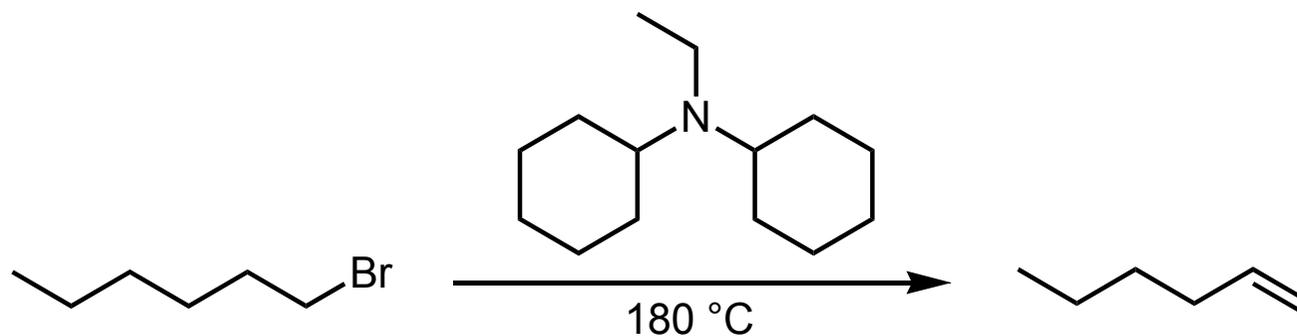
Primäre Alkohole: + 1.5 Äq. 48proz. wässr. HBr + 0.5 Äq. H₂SO₄



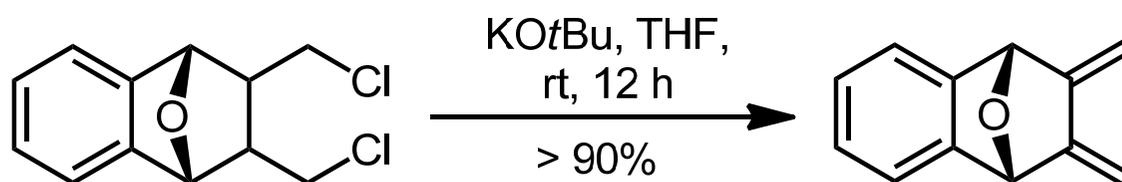
Andere Alkohole: kein Zusatz von H₂SO₄ zur Minimierung der konkurrierenden Eliminierung



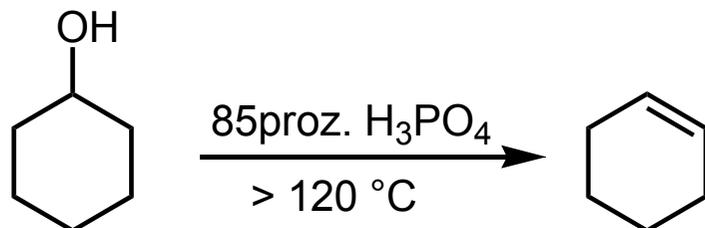
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung



im Praktikum ebenso Methylbuten, 1-Hepten, 1-Octen



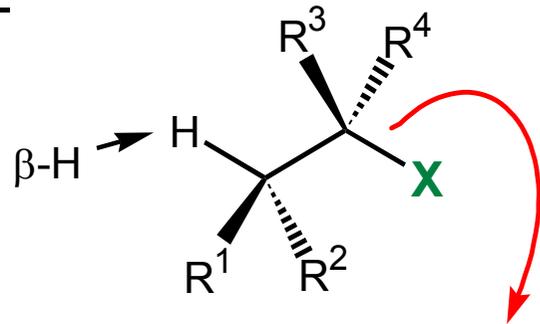
J. Luo, H. Hart, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1762-1764



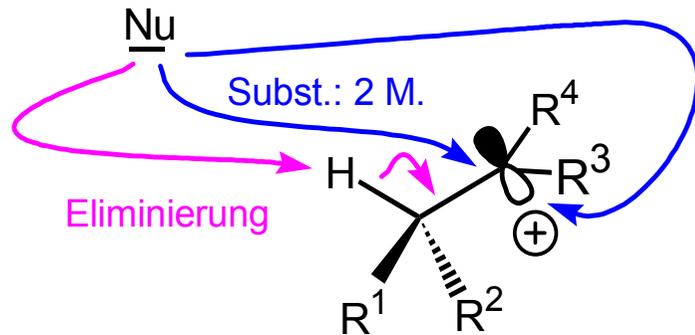
E1-Mech., direkte Abdestillation des Alkens;
im Praktikum ebenso Pent-2-en, Cyclopenten

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Nu^-



Dissoziation



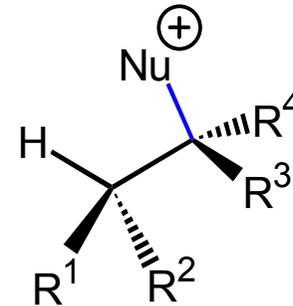
intermediäres Carbeniumion (sp^2)

nukleophiler Angriff von beiden Seiten möglich.

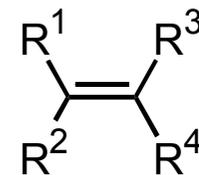
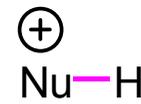
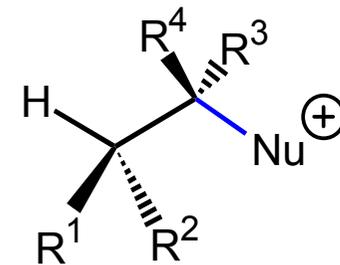
Substitution und Eliminierung konkurrieren.

$\text{S}_{\text{N}}1$ und $\text{E}1$:

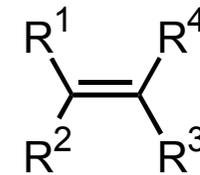
zunächst **Abspaltung des Nucleofugs X**



+

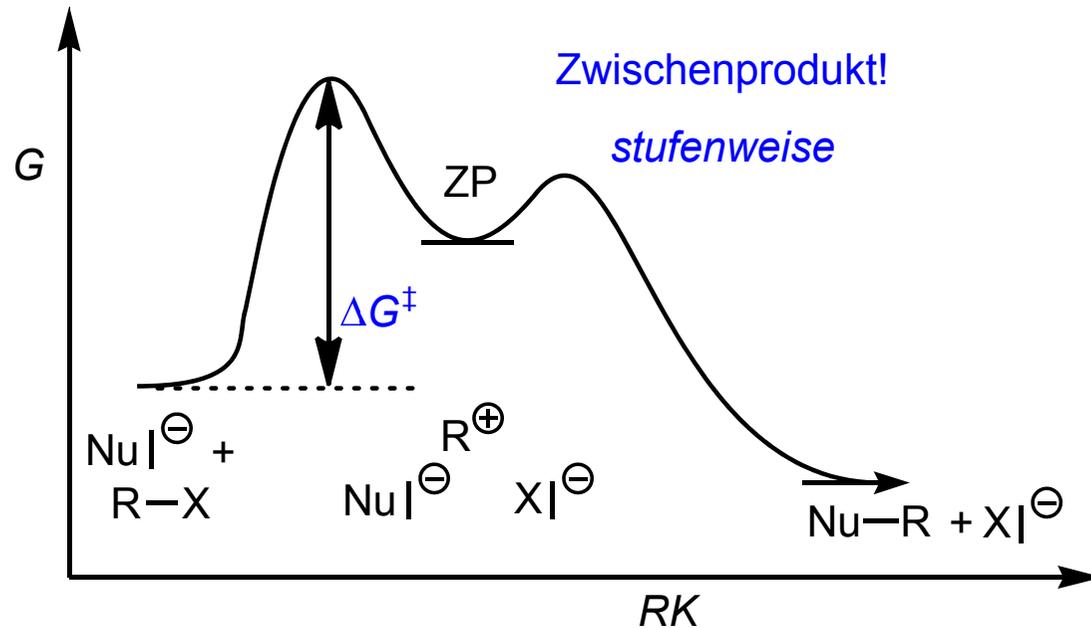


+



S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

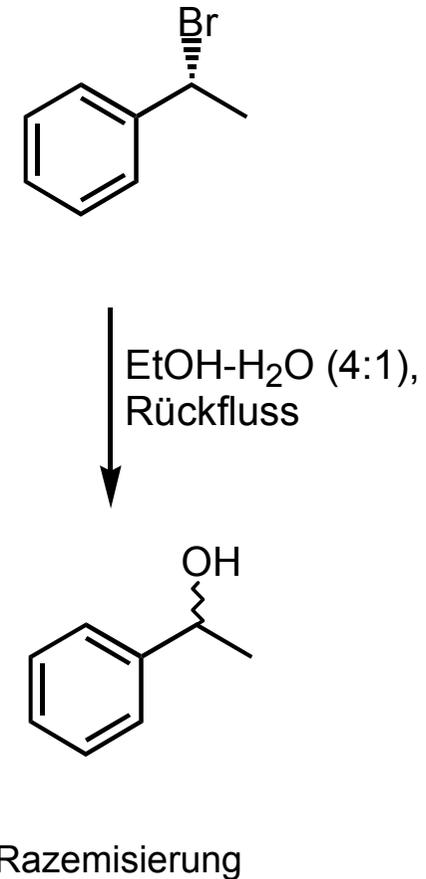
S_N1-Reaktion: unimolekular
 (Molekularität: Summe der Exponenten im Geschwindigkeitsgesetz)



Geschw.-Gesetz $\frac{d[RX]}{dt} = -k_1 [RX]$

$$k_1 = A e^{-\Delta G^\ddagger/RT}$$

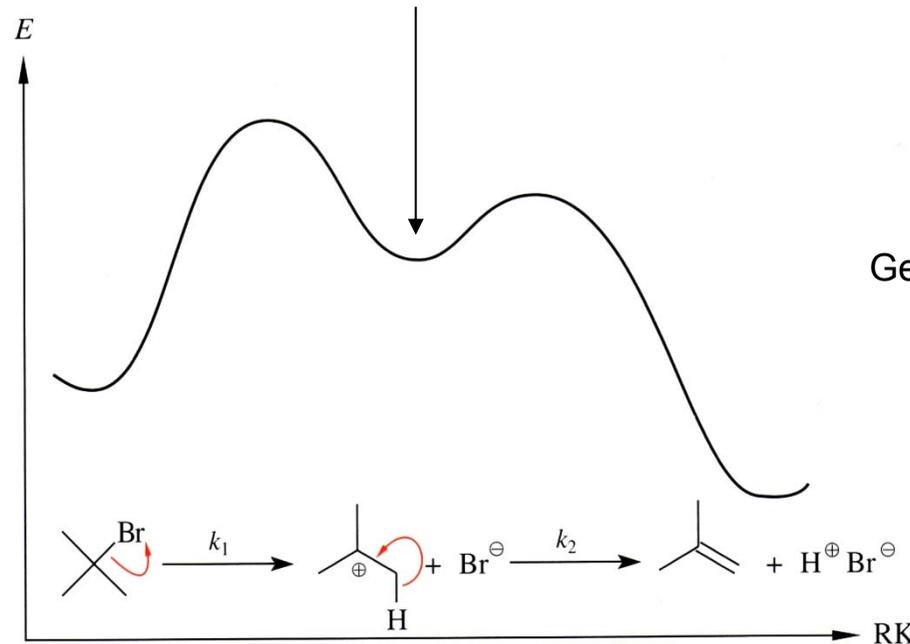
ΔG^\ddagger : Freie Aktivierungsenthalpie der Heterolyse



S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

E1-β-Eliminierung: unimolekular

E1-Eliminierung: intermediäres Carbenium-Ion



Geschw.-Gesetz $\frac{d[\text{Isobuten}]}{dt} = k_1 [\text{RBr}]$

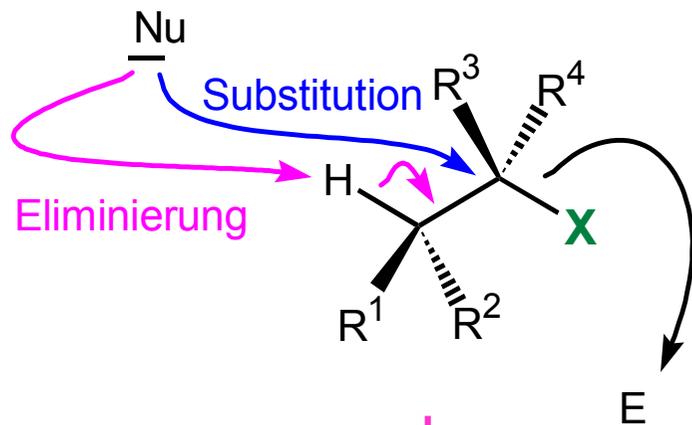
unimolekular

Je höher die Temp., desto eher E1 statt S_N1, da die Reaktionsentropie nur bei der Eliminierung zunimmt und damit die Freie Reaktionsenthalpie stärker abnimmt (*Gibbs-Helmholtz-Gleichung*).

Erster Teil der Kurve identisch mit dem bei S_N1-Reaktion.

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

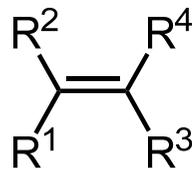
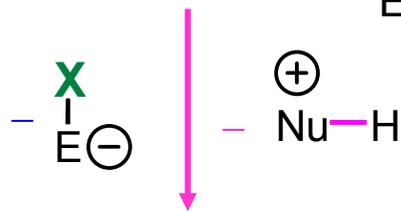
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung



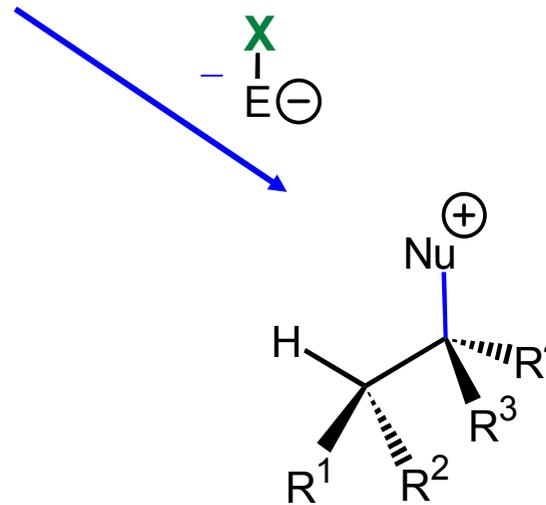
Substitution und Eliminierung konkurrieren.

S_N2 und $E2$:

konzertierte Abspaltung des Nucleofugs X und Angriff des Nucleophils



anti-Eliminierung



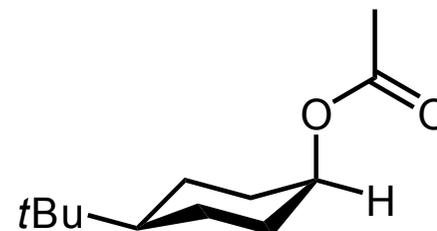
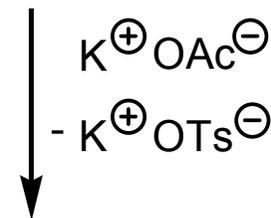
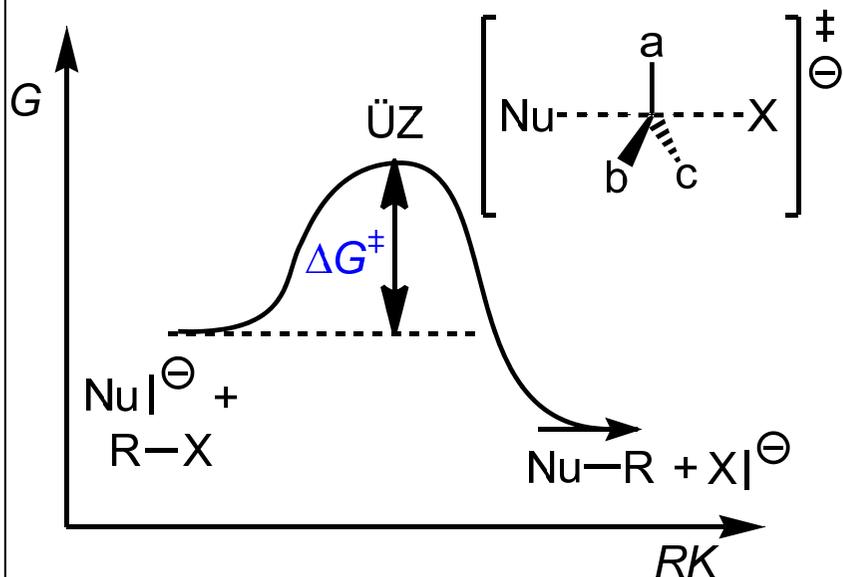
Walden-Inversion

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

S_N2-Reaktion: bimolekular

kein Zwischenprodukt, sondern Übergangszustand!

konzentriert



Walden-Inversion des stereogenen Zentrums

Geschw.-Gesetz $\frac{d[\text{RX}]}{dt} = -k_2 [\text{Nu}^-][\text{RX}]$

mit $k_2 = A e^{-\Delta G^{\ddagger}/RT}$

ΔG^{\ddagger} : Freie Aktivierungsenthalpie zum ÜZ

S1. Nucleophile Substitution und Eliminierung

	schlechtes Nucleophil (H ₂ O, ROH)	schwach basisches Nucleophil (I ⁻ , RS ⁻)	stark basisches, sterisch ungehindertes Nucleophil (RO ⁻)	stark basisches, sterisch gehindertes Nucleophil (^t BuO ⁻ , DBN)
<chem>CBr</chem>	keine R.	S _N 2	S _N 2	S _N 2
<chem>CCBr</chem>	keine R.	S _N 2	S _N 2	E2
<chem>CC(C)CCBr</chem>	keine R.	S _N 2	E2	E2
<chem>CC(C)Br</chem>	S _N 1 > E1	S _N 2	E2	E2
<chem>CC(C)(C)Br</chem>	E1 < S _N 1	S _N 1, E1	E2	E2
<chem>CC(=O)CC(Br)C</chem>	E1cB	E1cB	E1cB	E1cB

cB: "conjugate base"; intermediäres Enolat

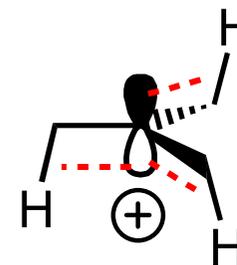
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Einfluss d. Substituenten am Reaktionszentrum

S_N1: an R_{tert}-X, Aryl₂CR-X, Allyl- und Benzyltriflaten

S_N2: an Me-X und R_{prim}-X

S_N1 oder S_N2: an R_{sek}-X



stabilisierende Hyperkonjugation
(σ_{C-H} mit leerem p_z -orbital)

weiteres Produkt: HBr

Wie locker sitzt das Bromid?

z. B. Solvolyse v. Alkylbromiden in 80proz. EtOH, 55 °C

Mech.	Geschw.-Konst.	MeBr	EtBr	iPrBr	tBuBr
S _N 1	10 ⁵ k ₁ /s ⁻¹	0.350	0.140	0.24	1010
S _N 2	10 ⁵ k ₂ /l·mol ⁻¹ ·s ⁻¹	2040	171.0	5.00	sehr klein
	k ₂ /k ₁	5840	1230	21.0	≈0

S_N2

S_N2

S_N2>S_N1

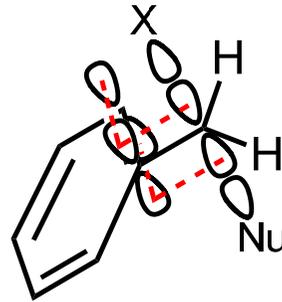
S_N1

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

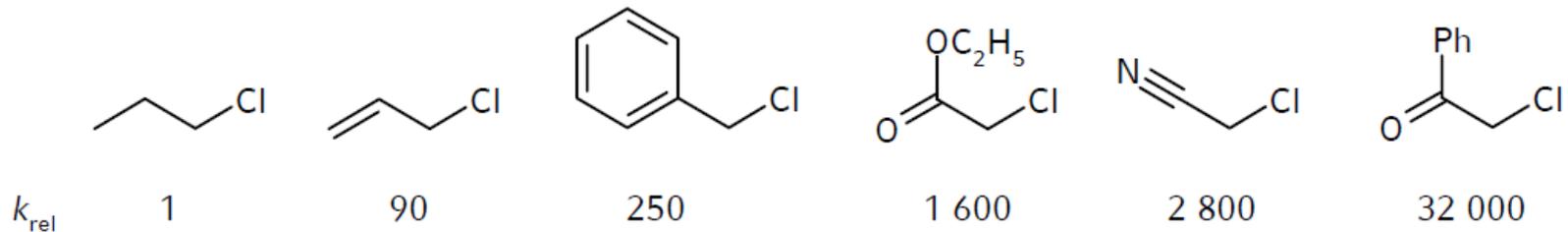
Einfluss d. Substituenten am Reaktionszentrum

S_N2: Schnell reagieren Allyl- und Benzylhalogenide, α -Halocarbonylverbindungen.

Der sp²-hybridisierte ÜZ wird durch Konjugation des p-Orbitals mit dem bindenden π -MO stabilisiert.



Reaktion mit KI in Aceton, 60 °C:



S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Einfluss d. Substituenten am Reaktionszentrum

Je zahlreicher und größer die Substituenten am sp^3 -C-Atom des Substrats, desto langsamer die S_N2 -Reaktion.

k_{rel} mit NaI in Aceton

Analysieren Sie die Newman-Projektionen der Übergangszustände!



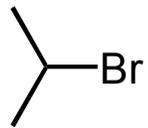
<chem>H3C-Br</chem>	145		
<chem>CCBr</chem>	1		
<chem>CC(C)Br</chem>	0.008		
<chem>CC(C)(C)Br</chem> <i>tert.</i> -Butylbromid	nicht messbar		
		<chem>CCBr</chem>	1
		<chem>CC(C)Br</chem>	0.8
		<chem>CC(C)CBr</chem>	0.03
		<chem>CC(C)(C)CBr</chem> Neopentylbromid	0.00001

Auch Alkylsubstituenten in β -Position verlangsamen!

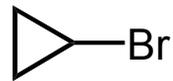
S1. Nucleophile Substitution und Eliminierung

Einfluss d. Substituenten am Reaktionszentrum

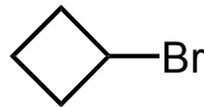
S_N2 : Unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten bei Cycloalkanen



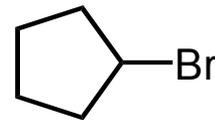
1



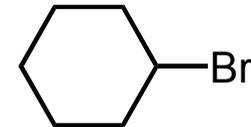
<0.0001



0.008



1.6



0.01

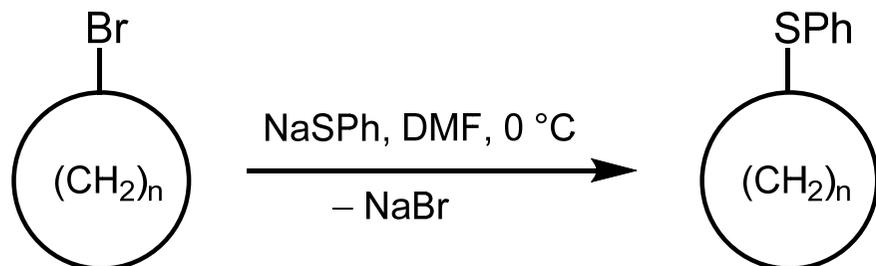
Fast so schnell wie offenkettige sek. Haloalkane reagieren sek. Halocyclopentane.

Bei kleineren Ringen ist der ÜZ ungünstig, da kleine Bindungswinkel erzwungen.

Bei Halocyclohexanen sind der Angriff des Nucleophils aus axialer Richtung und der Austritt des Nucleofugs sterisch gehindert.

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

S_N2 an Bromcycloalkanen



$$\frac{d[\text{RX}]}{dt} = -k'_2 [\text{Nu}^-][\text{RX}]$$

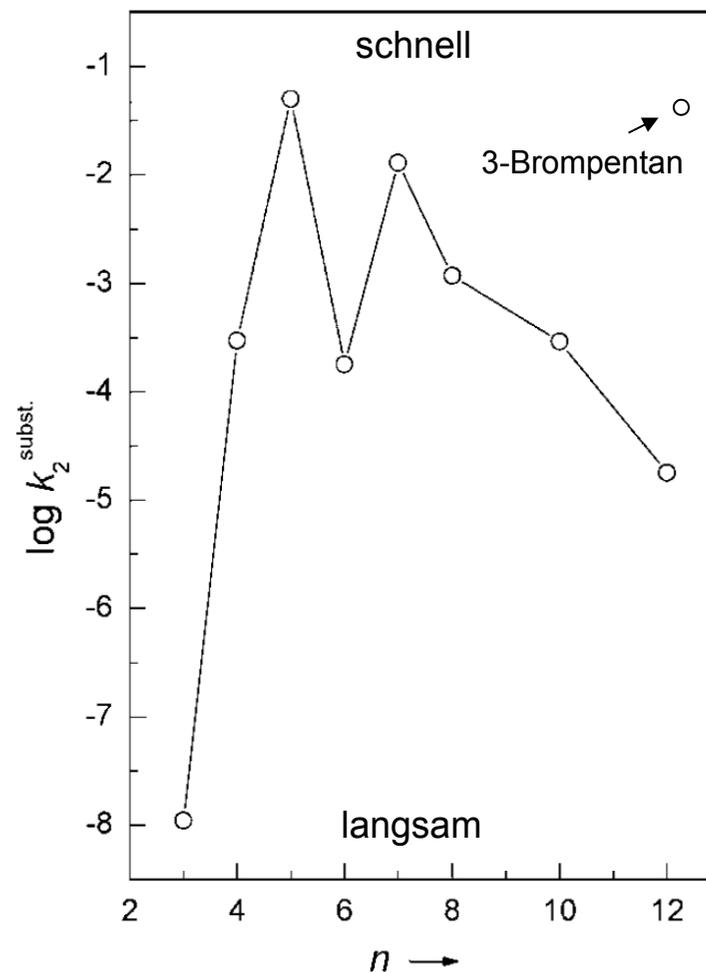
$$= -k_2 [\text{RX}], \text{ wenn } [\text{Nu}^-] \text{ (nahezu) konst.}$$

ideal für energetisch günstigen ÜZ wären:

Koplanarität am C im ÜZ

Kollinearität $[\text{Nu} \cdots \text{C} \cdots \text{X}]$

keine transannularen Wechselwirkungen

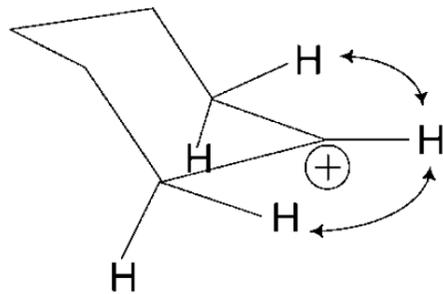


k_2 : Geschw.-Konst. d. Reakt. pseudo-1. Ordnung (= Reakt. 2. Ordnung, gemessen bei deutlich größerer Konz. eines der Edukte; hier 200 mM PhSNa, 10 mM Bromalkan)

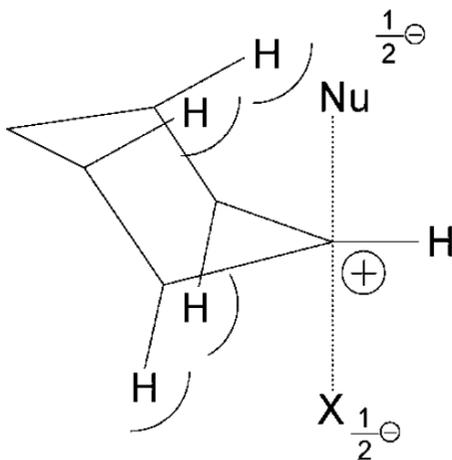
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

S_N an Bromcycloalkanen

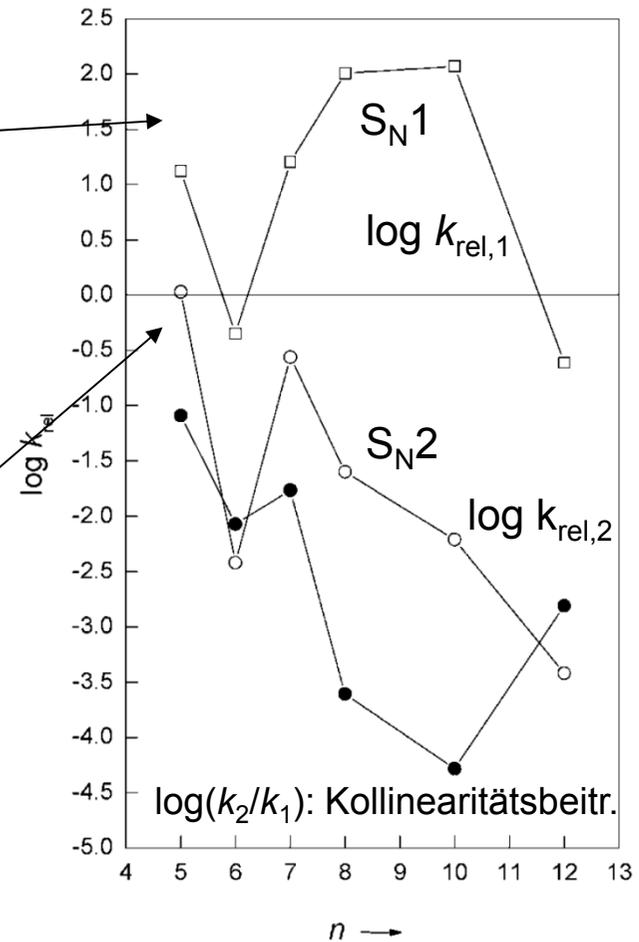
S_N1 - und S_N2 -R. bei Bromcyclohexan langsamer als bei C_5 - und C_7 -Analoga!



S_N1 -Intermediat
[Solvolyse in Wasser/Dioxan (2:3) zum Alkohol]



S_N2 -ÜZ
(Reaktion mit PhSNa in DMF)

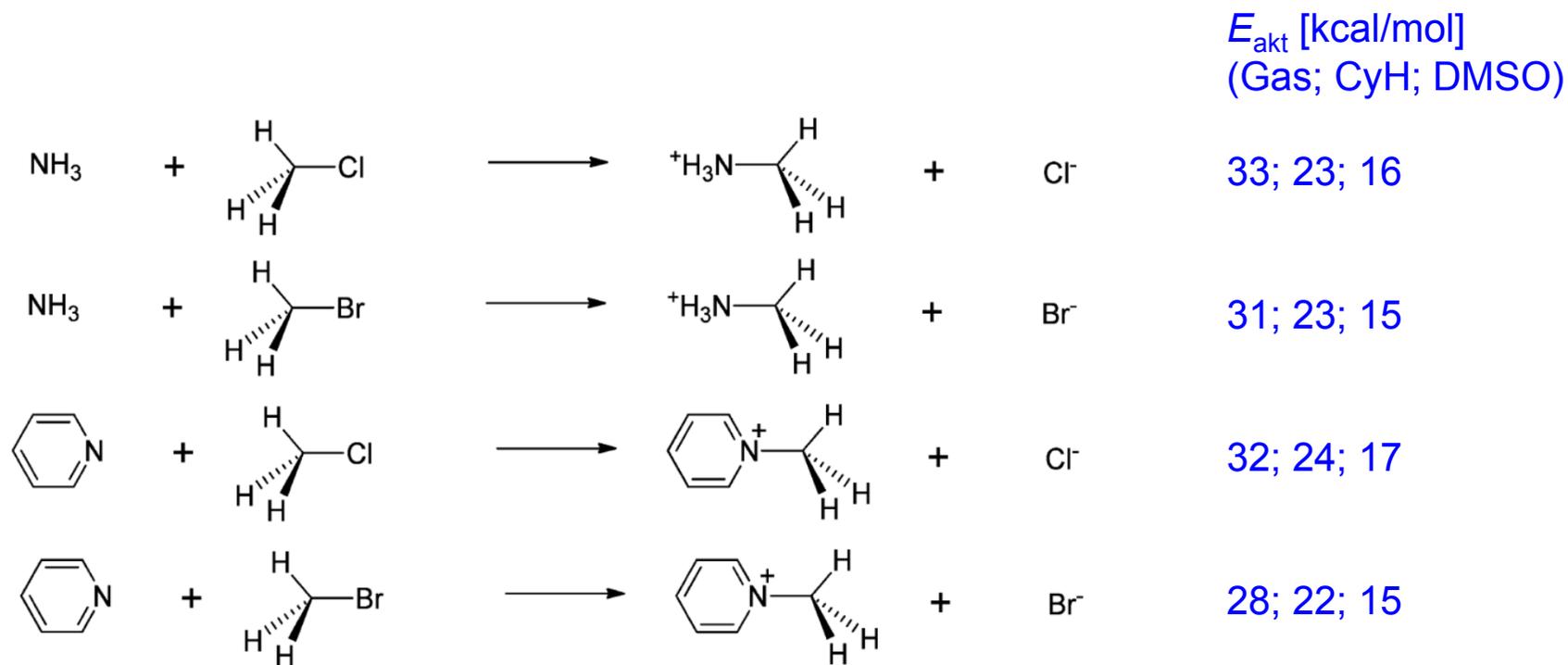


Normierung $k_{rel,2}(3\text{-Brompentan}) = 0$

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Einfluss des Lösungsmittels: **Vergleich "unpolar" mit "polar-aprotisch"**

Methylierung von Ammoniak und Pyridin (S_N2):



Energien der Reaktanden, des Übergangszustands und der Produkte wurden für alle vier Reaktionen für zwei Lösungsmittel (Cyclohexan, DMSO) und für die Gasphase berechnet.

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Einfluss des Lösungsmittels:

Vergleich "polar-aprotisch" mit "polar-protisch"

Anionische Nukleophile reagieren in S_N2 -Reaktionen schneller in polar-aprotischen LM als in polar-protischen, wenn also keine H-Brücken zum LM möglich sind.

z. B.: $\text{MeI} + \text{Chlorid} \rightarrow \text{MeCl} + \text{Iodid}$

relative Geschwindigkeiten in:

MeOH (polar-protisch, 1.0),

Formamid (polar-protisch, 12.5),

DMF (polar aprot., 120000),

DMA (polar aprot., 7400000).

3 Gruppen von Lösungsmitteln:

a) unpolar (kein Heteroatom)

b) polar-aprotisch

c) polar-protisch (Heteroatom-H-Bindung vorhanden)

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Einfluss des Lösungsmittels:

Vergleich "polar-aprotisch" mit "polar-protisch"

In polar-aprotischen Lösemitteln sind weniger delokalisierte Anionen nukleophiler:

Fluorid > Chlorid > Bromid > Iodid

aber:

umgekehrt in polar-protischem Solvens, da stabilere Solvatationshülle um kleinere Anionen:

Fluorid < Chlorid < Bromid < Iodid

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

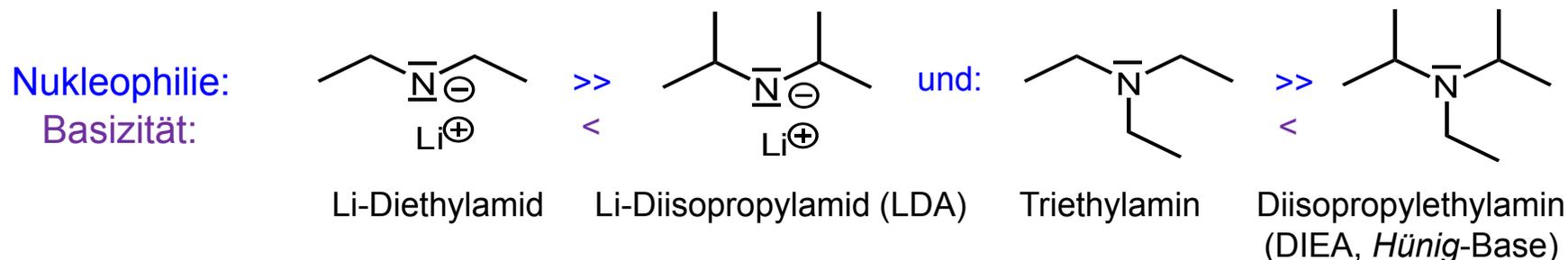
Einfluss des Nukleophils

Bei geringer sterischer Hinderung: kinetische Eigenschaft **Nukleophilie** verhält sich etwa parallel zur **Basizität** (= thermodynamische Affinität zu einem Proton, vgl. Def. des K_b -Werts).

Alkoholat (prim.>sek.>tert.) > Hydroxid > Phenolat > Carboxylat

>> Alkohol (prim.>sek.>tert.), Wasser.

Bei starker sterischer Hinderung: Umkehrung der Reihenfolge möglich, z. B.



S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Einfluss der Austrittsgruppe:

S_N2 -Reaktion desto schneller, je weniger basisch die ausgetretene Gruppe.

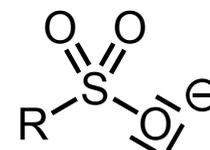
"Gute Austrittsgruppen":

Iodid > Bromid > Chlorid > H_2O >> Fluorid

und

Triflat > Tosylat > Mesylat

"Schlechte Austrittsgruppen": F^- , OAc^- , CN^- , SMe^- , OMe^- , OH^- , NH_2^-

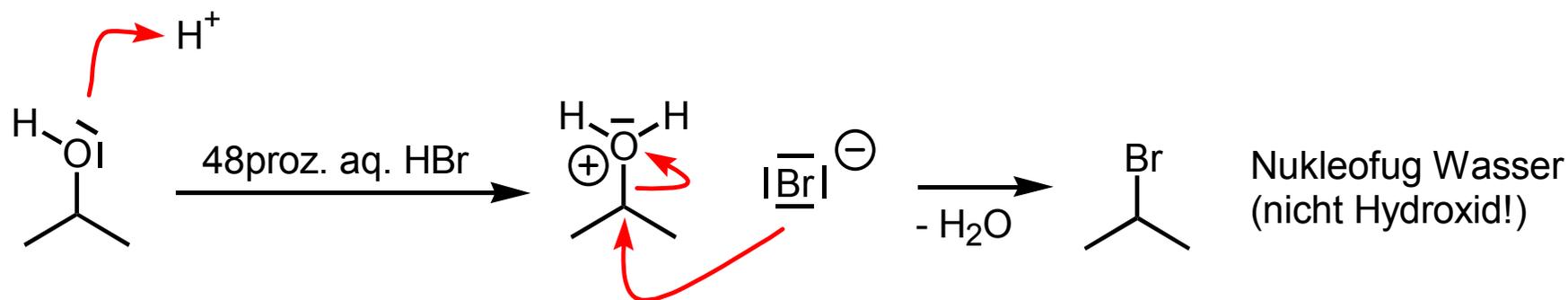


R = CF_3 (Triflat, "OTf")

R = *p*-MeC₆H₄ (Tosylat, "OTos" oder "OTs")

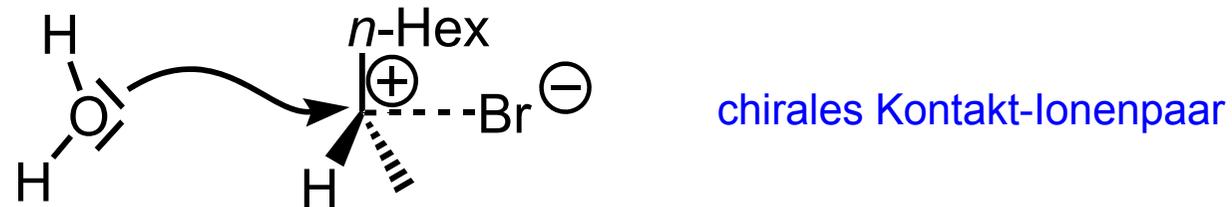
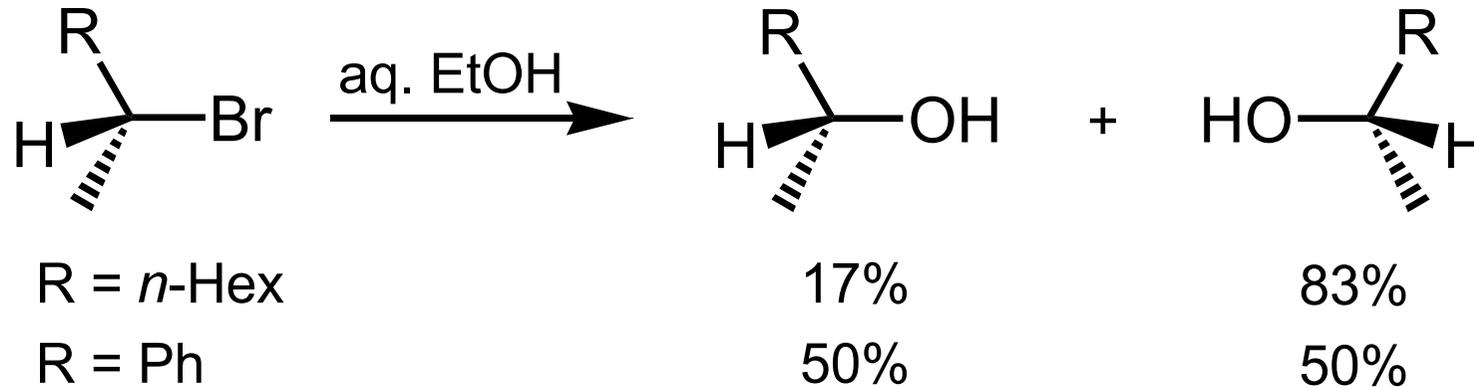
R = CH_3 (Mesylat, "OMs")

Protonierung hilft:



S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

S_N1 : Wie ist folgendes zu erklären?



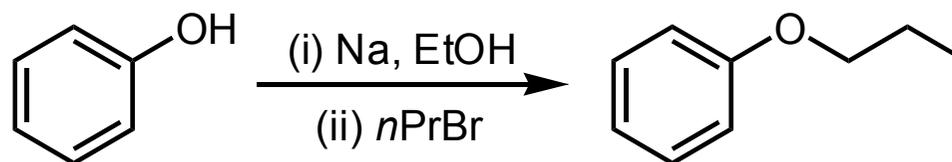
$R = n\text{-Hex}$: Reaktion unter Inversion so schnell wie Dissoziation **des chiralen Kontaktionenspaars**; $R = \text{Ph}$: Carbeniumion stabilisiert und Zeit zur Bildung eines solvensgetrennten Ionenpaars, welches von beiden Seiten gleich schnell angegriffen wird.

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

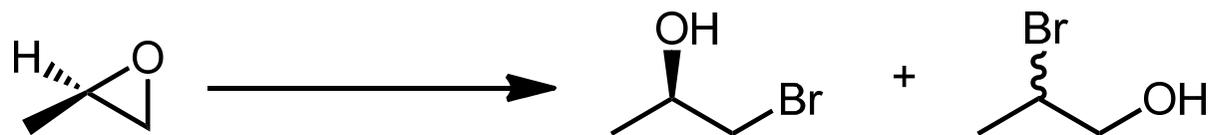
Finkelstein-Synthese, z. B. von Alkyljodiden aus -tosylaten, -chloriden, -bromiden (NaBr, NaCl präzipitieren aus Aceton)



Williamson-Synthese von Ethern aus Alkylhalogeniden und Alkoholaten



Oxiran-Öffnung (z. B. mit 1/3 Äquiv. NH_3 zu Triethanolamin), oder:



HBr, H₂O, 15 °C
NaBr, H₂O, 22 °C

76%
95%

24%
5%

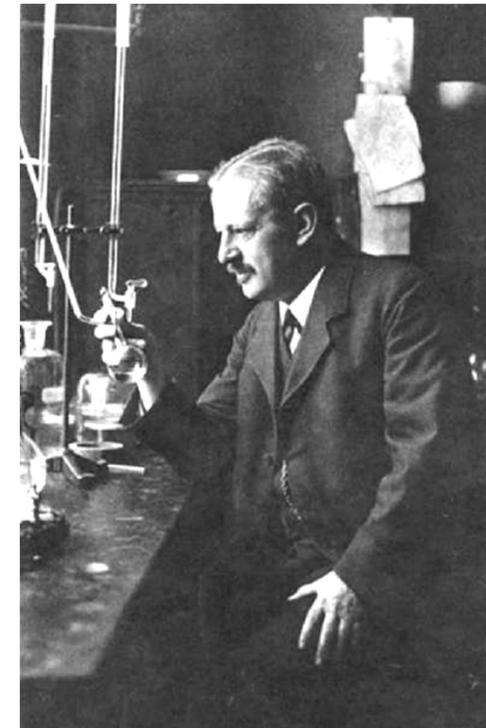
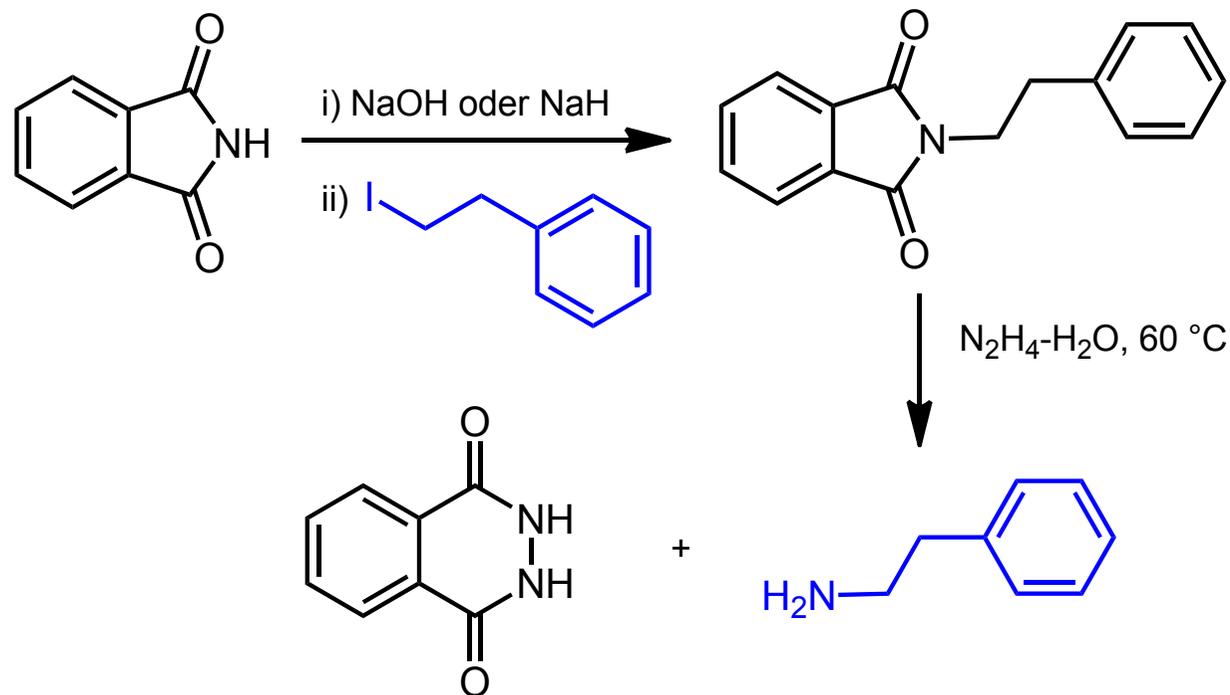
Grund?

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Gabriel-Synthese primärer Amine aus Alkylhalogeniden

ausgehend von Phthalimid, KOH und R-X (X=Cl, Br, I); Freisetzung mit Hydrazin-Hydrat; keine techn. Bedeutung, da nicht atomökonomisch.

Mehrfache N-Alkylierung (wie bei Verwendung von NH₃) wird vermieden.

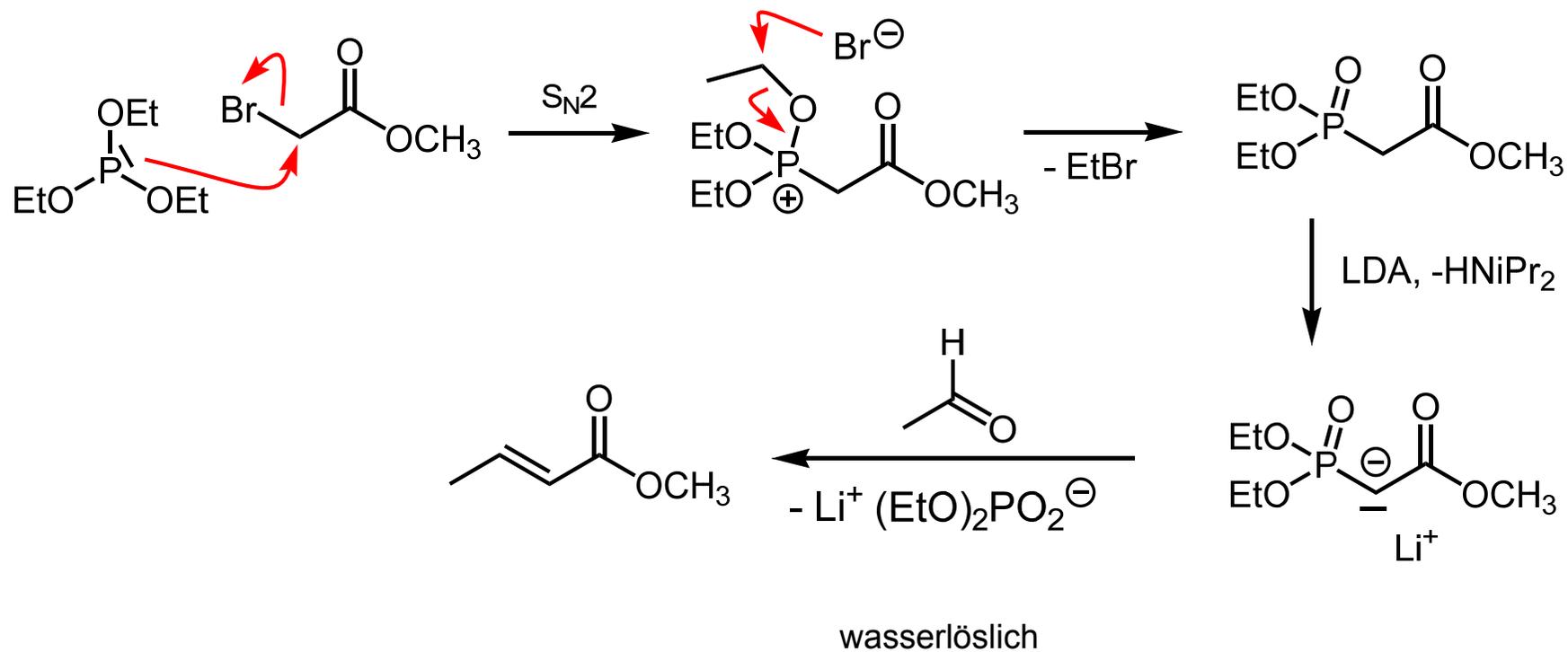


besser: Tetrachlorphthalimid und Ethylendiamin, Raumtemp.

Siegmund Gabriel (1851-1924)

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Zur Darstellung eines α -Diethylphosphonoacetats für die Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung: **Arbusov-Reaktion**

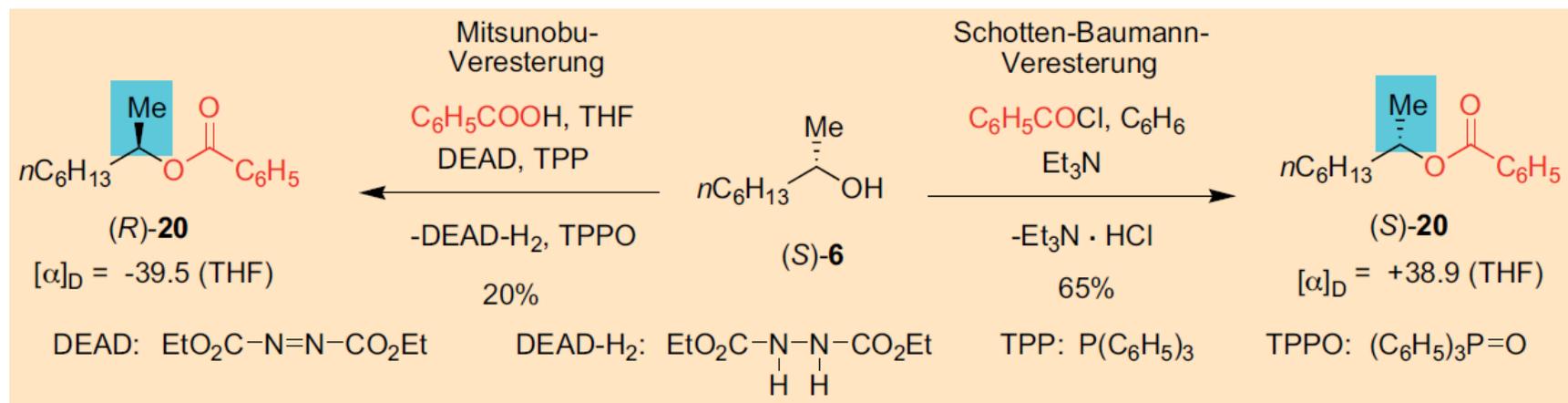


als Basen auch
NaOMe, NaH, BuLi
möglich

Man synthetisiere Benzylphosphonsäurediethylester (im Praktikum):
 $\text{P}(\text{OEt})_3 + \text{BnBr}$, 150 °C, 5 h, 90%.

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Mitsunobu-Reaktion: Triebkraft Ph₃PO-Bildung, S_N2-Inversion



TPP: Triphenylphosphan

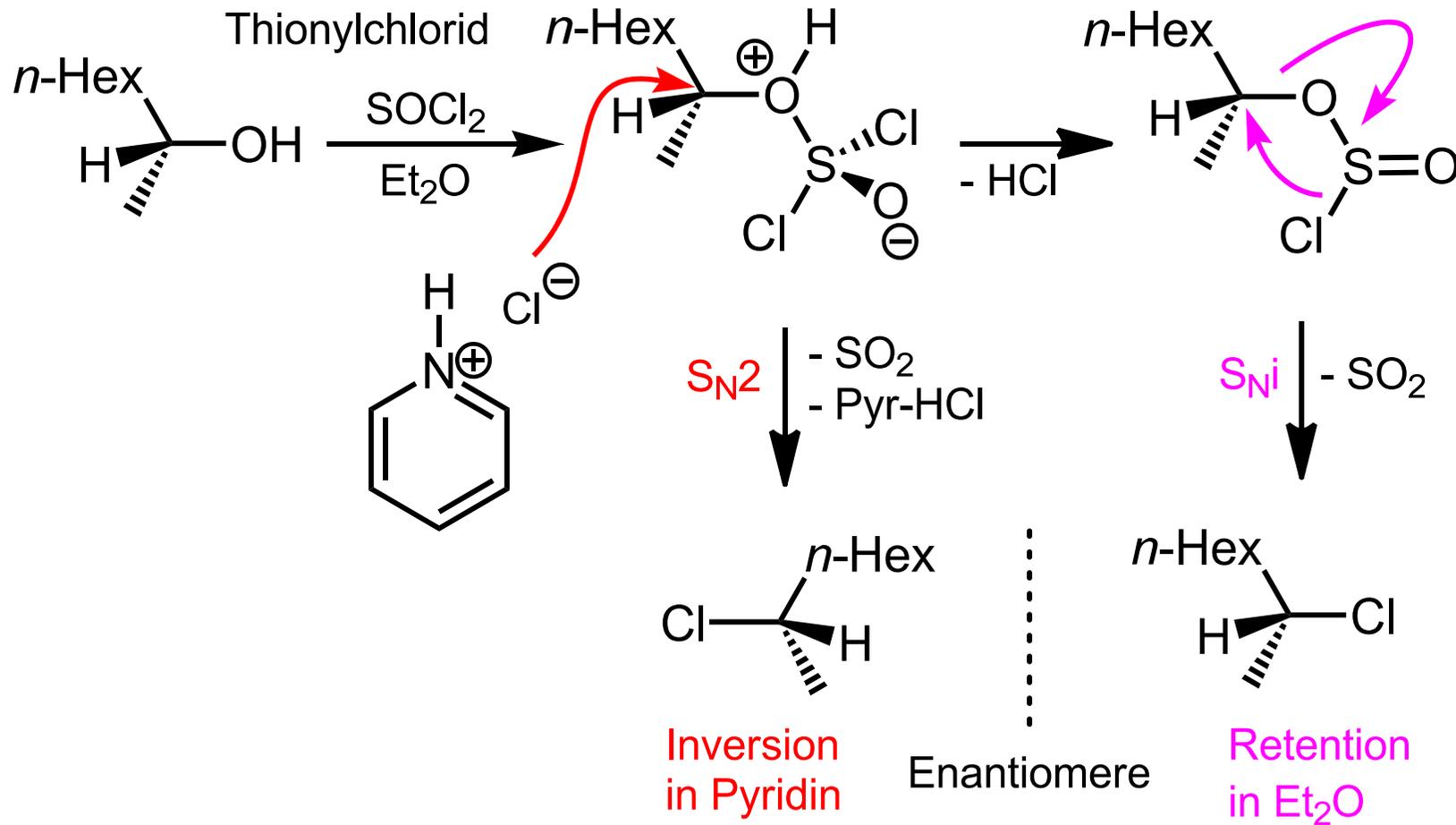
Nicht in Neopentyl-Positionen!

(a) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382; (b) O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3427–3430.

aus: *Chem. Unserer Zeit* **2010**, *44*, 40-48

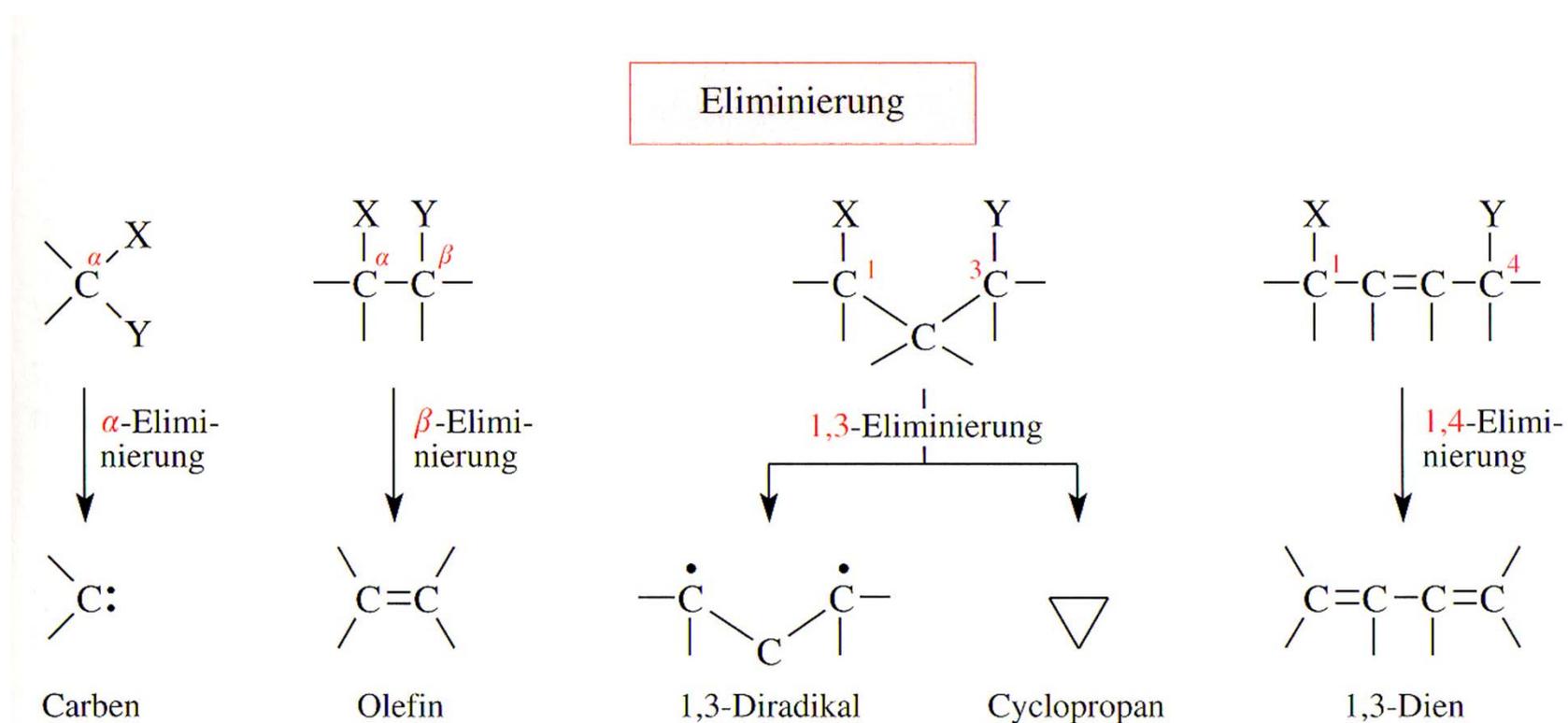
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

S_Ni -Reaktion ("innere nukleophile Substitution")



S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

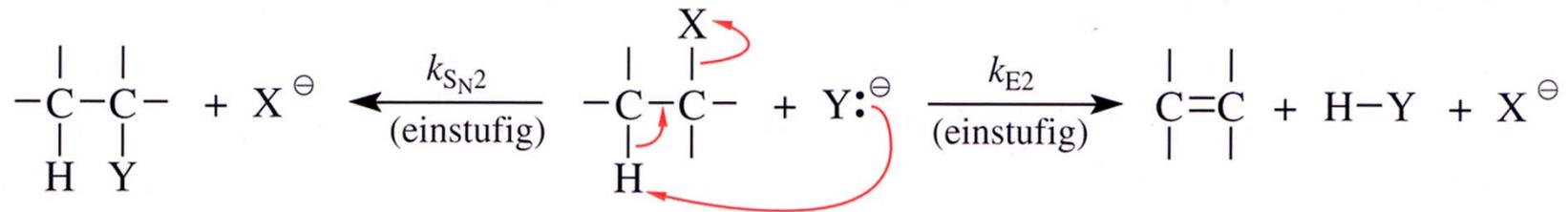
Die durch α -Eliminierung abspaltbaren Atome oder Atomgruppen sind *geminale*, die durch β -Eliminierung *vicinale* Substituenten.



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

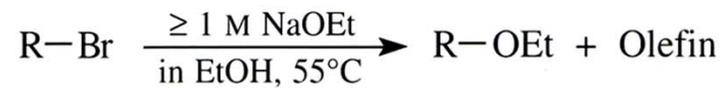
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

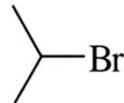
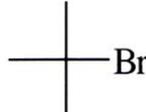
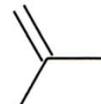
Bei Zusatz von Base: zu S_N2 konkurrierende E2-β-Eliminierung



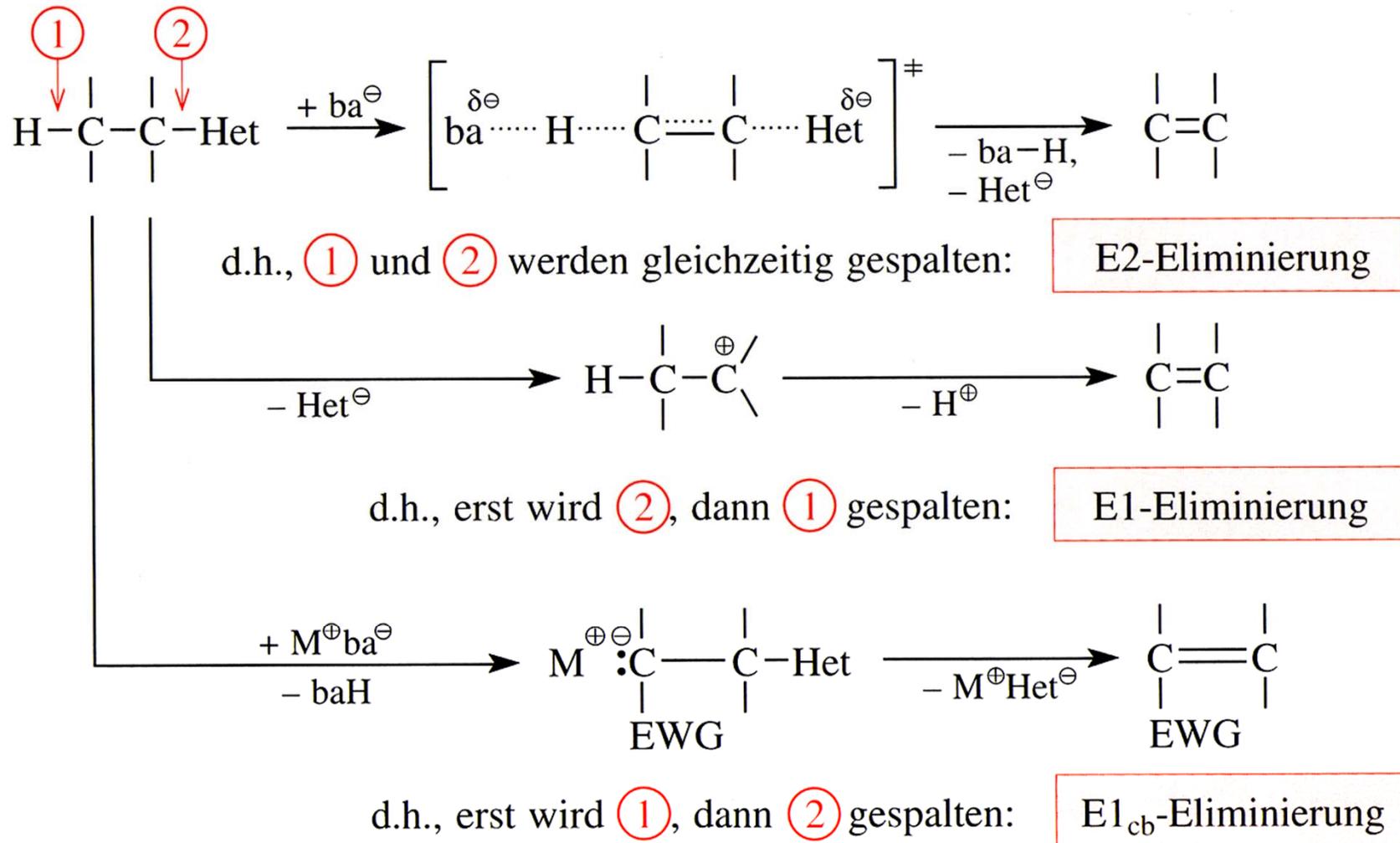
Ethanolat: Nukleophil und Base

Beispiel:



Substrat	$k_{\text{S}_{\text{N}2}}$ [10 ⁻⁵ l mol ⁻¹ s ⁻¹]	$k_{\text{E}2}$ [10 ⁻⁵ l mol ⁻¹ s ⁻¹]	$k_{\text{E}2}$ (pro β-H) [10 ⁻⁵ l mol ⁻¹ s ⁻¹]	gebildetes Olefin	Olefinanteil
	118	1.2	0.4		1%
	2.1	7.6	1.3		79%
	≪ 2.1	79	8.8		100%

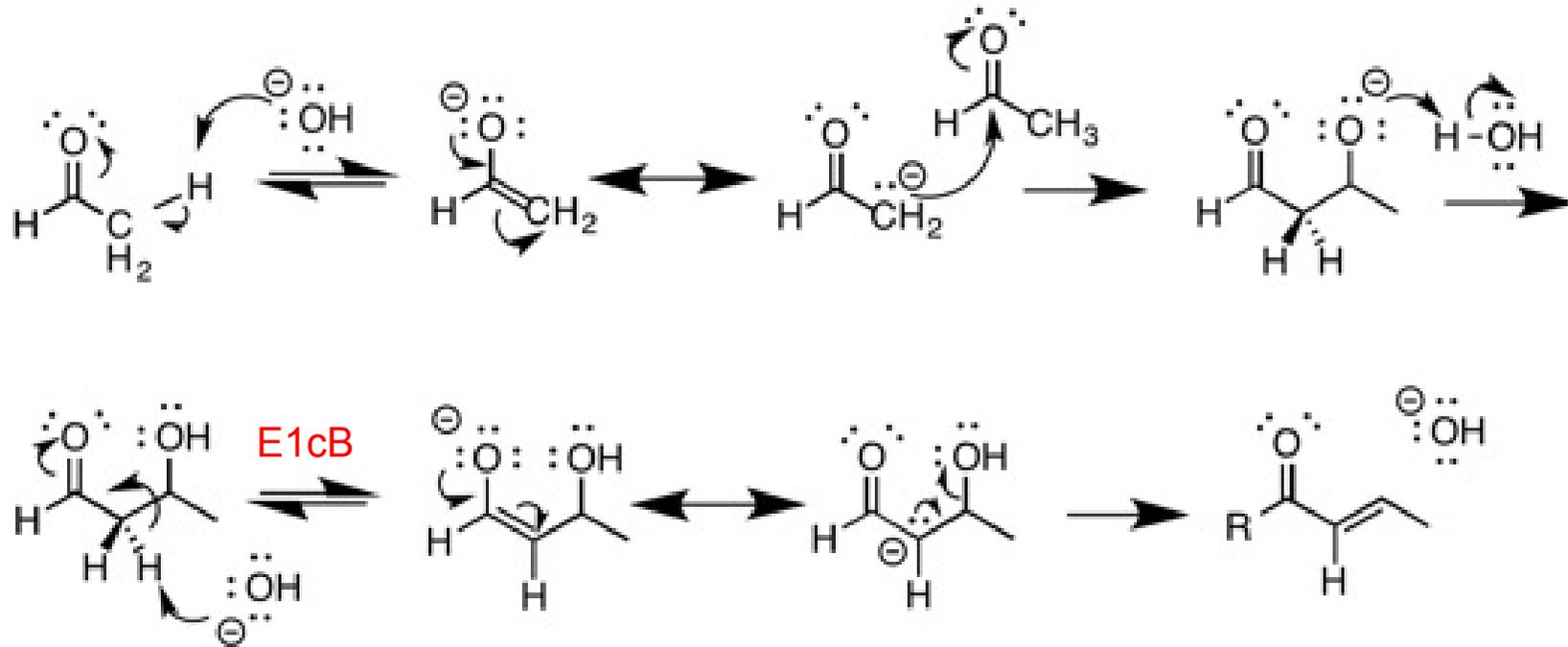
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

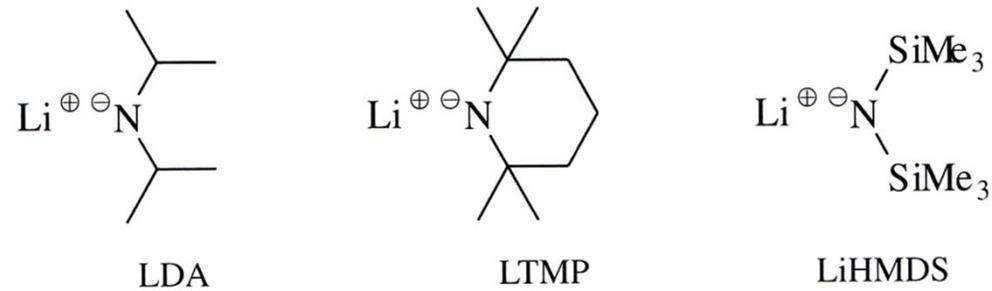
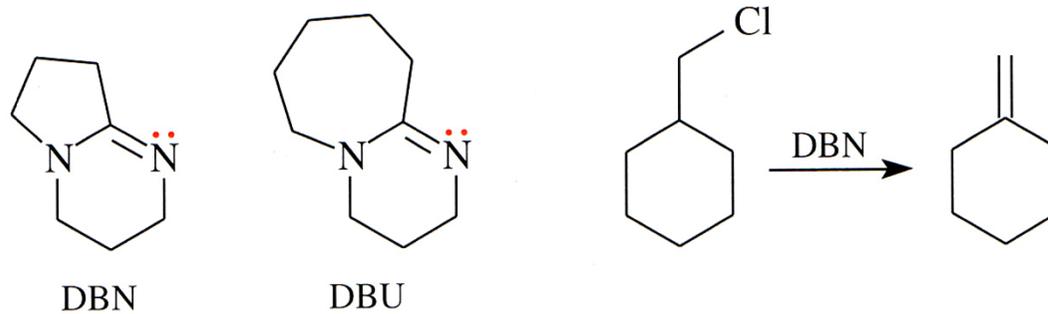
E1cB-Mechanismus (Eliminierung über die **conjugierte Base**), z. B. bei der Aldolkondensation:



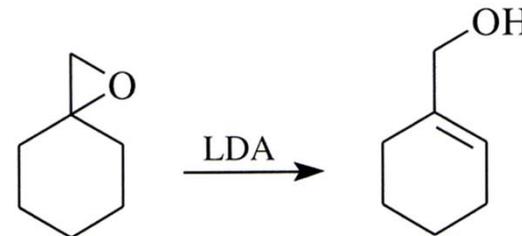
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

E2-β-Eliminierung: S_N2/E2-Konkurrenz

Bevorzugung der E2-Eliminierung bei Verwendung nicht-nukleophiler Basen!

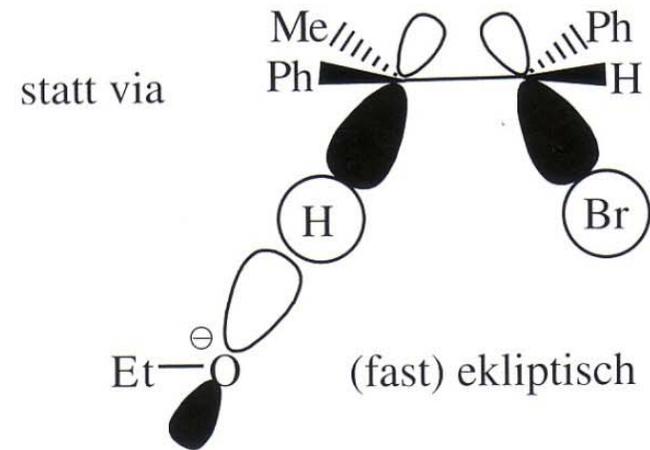
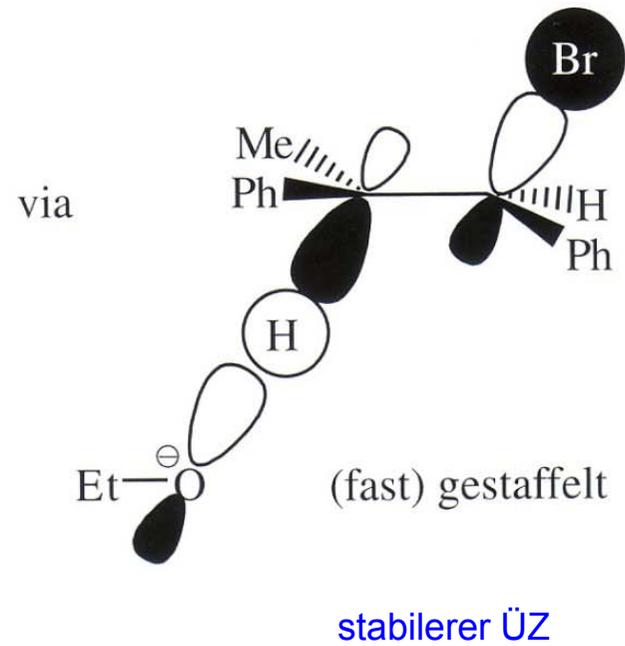
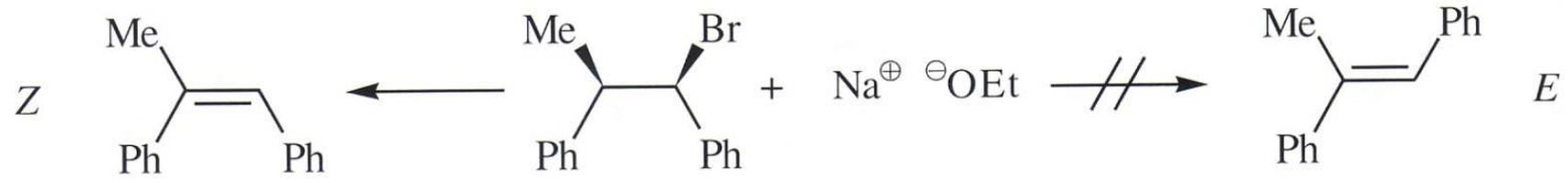


Stereoselektivität:
welches Proton wird eliminiert?



S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Stereoselektivität: entsteht das *E*- oder das *Z*-Olefin?

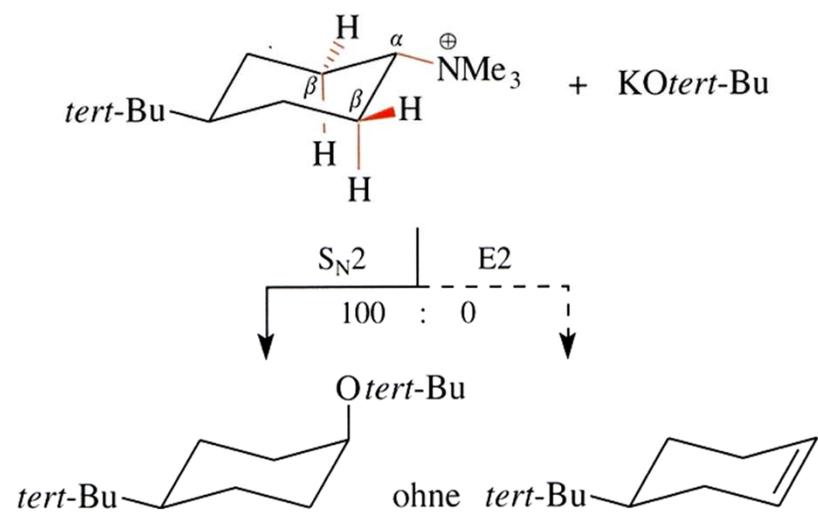
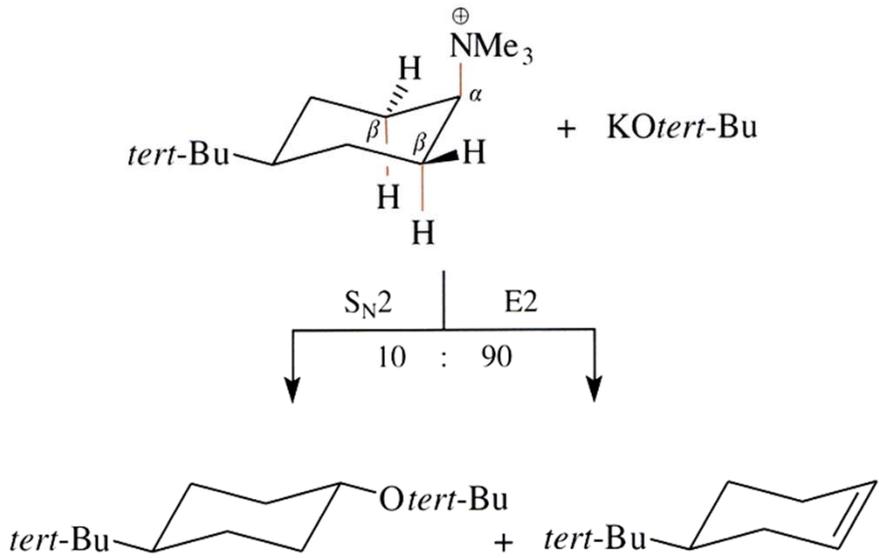


S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Anti-Präferenz kann die Konkurrenz zwischen S_N2 und E2 steuern:

E2-Eliminierung leicht möglich für diejenigen β-H, für die der Diederwinkel C^β-H/C^α-Abgangsgruppe 180° beträgt

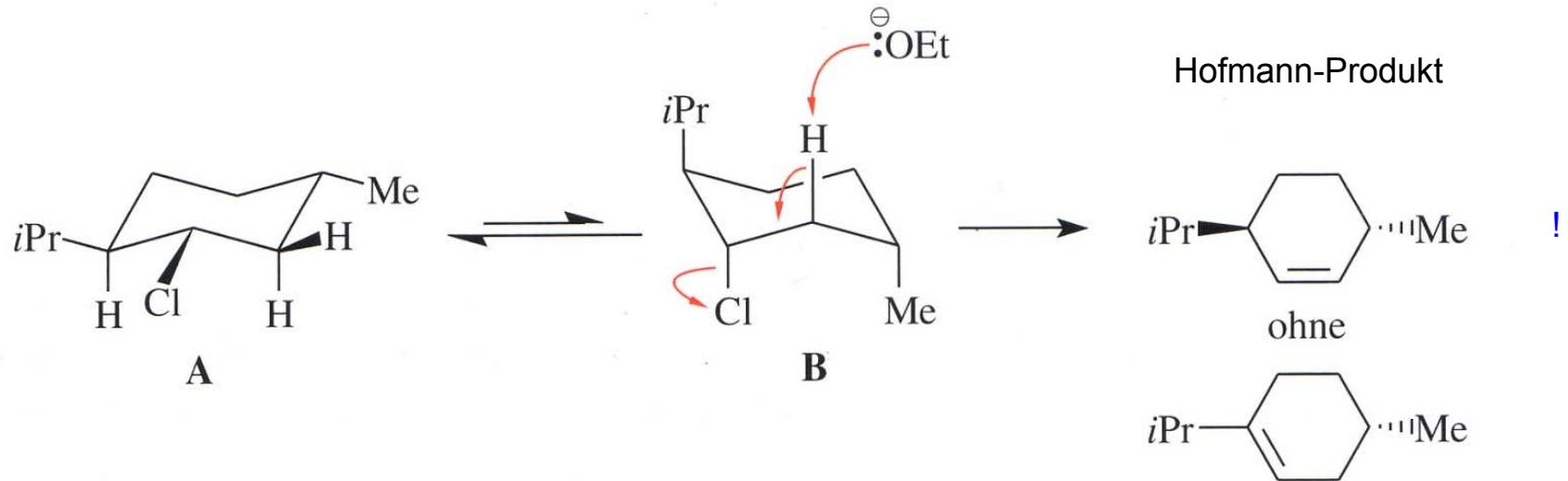
Keine E2-Eliminierung möglich, da alle Diederwinkel C^β-H/C^α-Abgangsgruppe 60° betragen



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

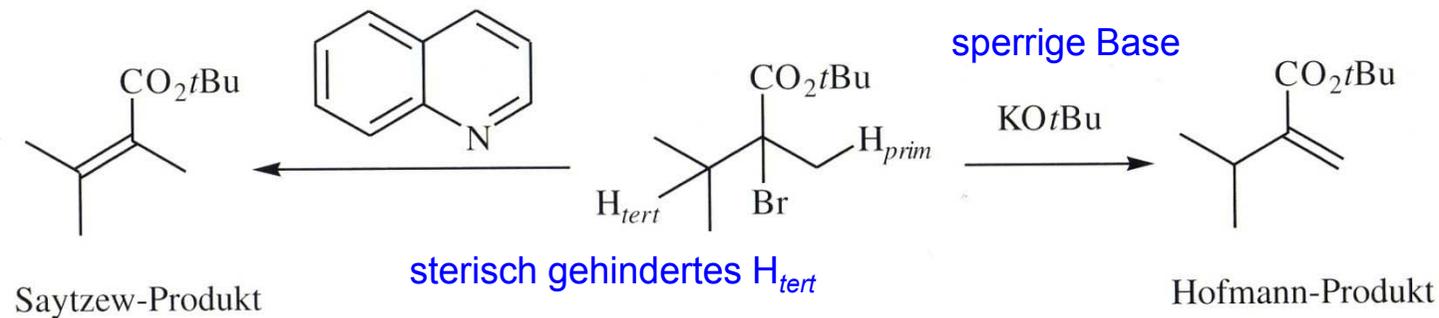
Regioselektivität durch bevorzugte *anti*-Eliminierung: in welcher Richtung entsteht die Doppelbindung?



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Regioselektivität: thermodynamische gegenüber kinetischer Kontrolle



Regel von Saytzev: Bei Eliminierungen unter thermodynamischer Kontrolle entsteht bevorzugt das Produkt mit der höher substituierten Doppelbindung.

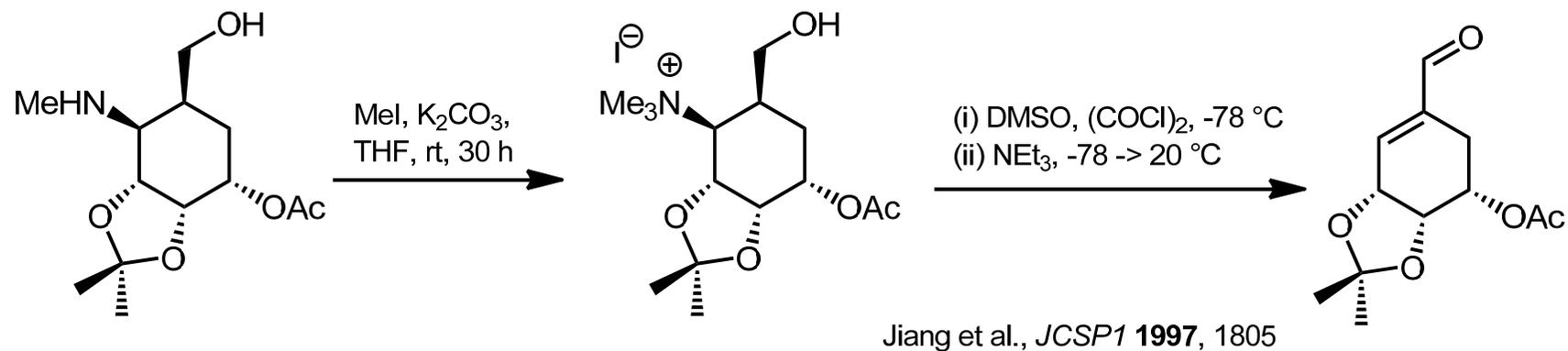
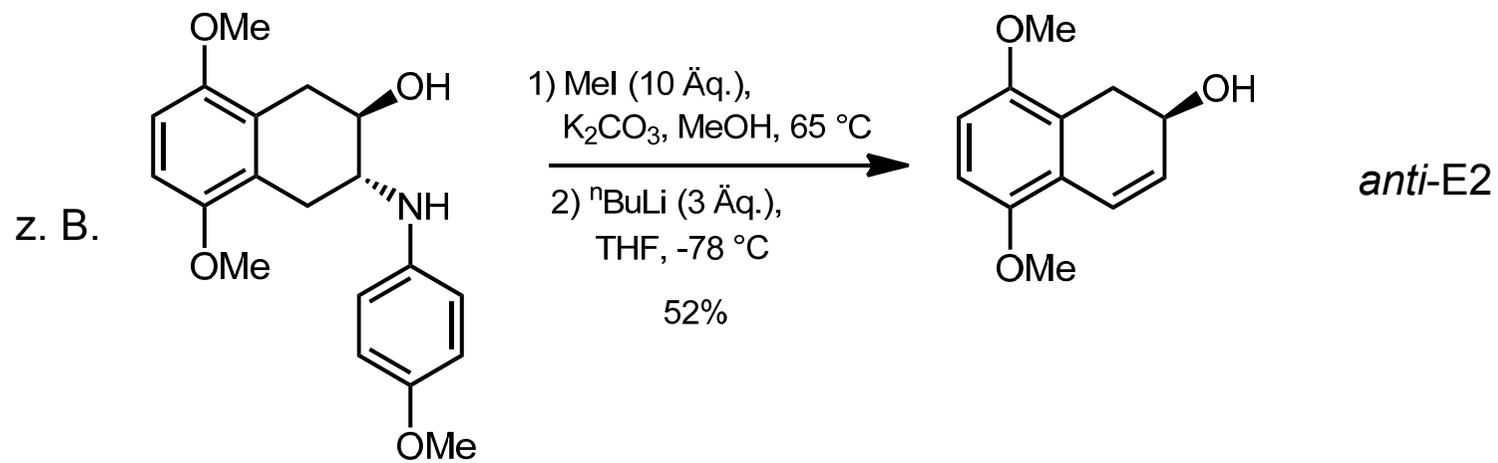
Regel gilt für E1- und, eingeschränkter, E2-Eliminierungen

Höher substituierte Alkene sind thermodynamisch stabiler. In welchem Fall wäre die Hydrierungsenthalpie größer?

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

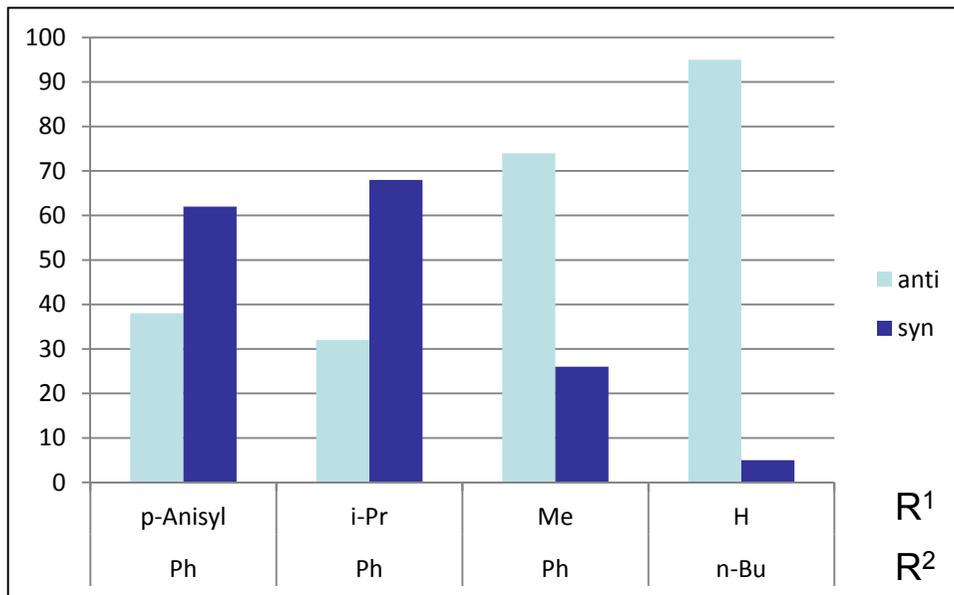
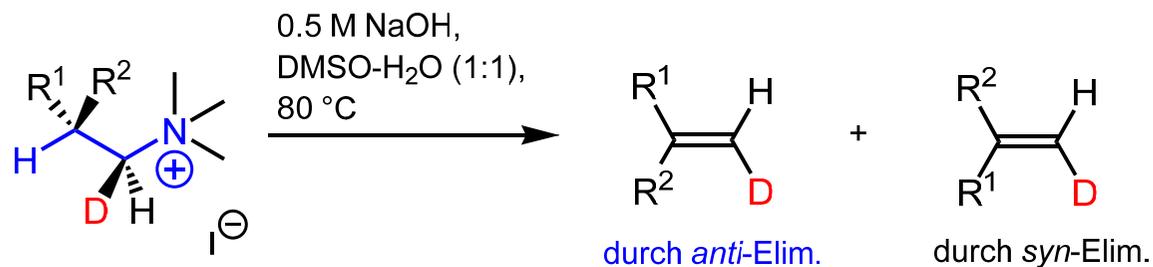
Hofmann-Eliminierung



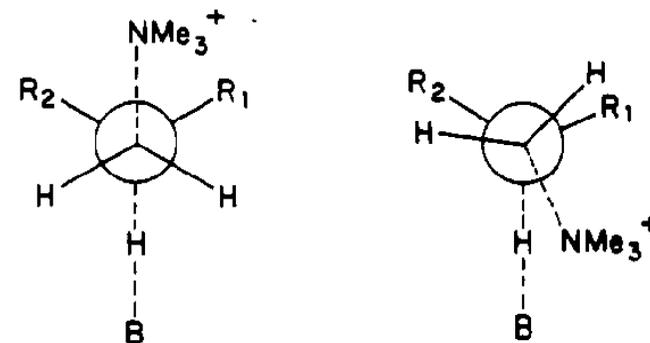
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

syn- und anti-E2-β-Eliminierung

Edukt: ausgehend Bromalken
 (1) *t*BuLi; D₂O; 2) BH₃-THF;
 H₂O₂, NaOH; 3) TsCl, Pyr; 4)
 HNMe₂; 5) MeBr



syn überwiegt %-Verhältnisse anti überwiegt

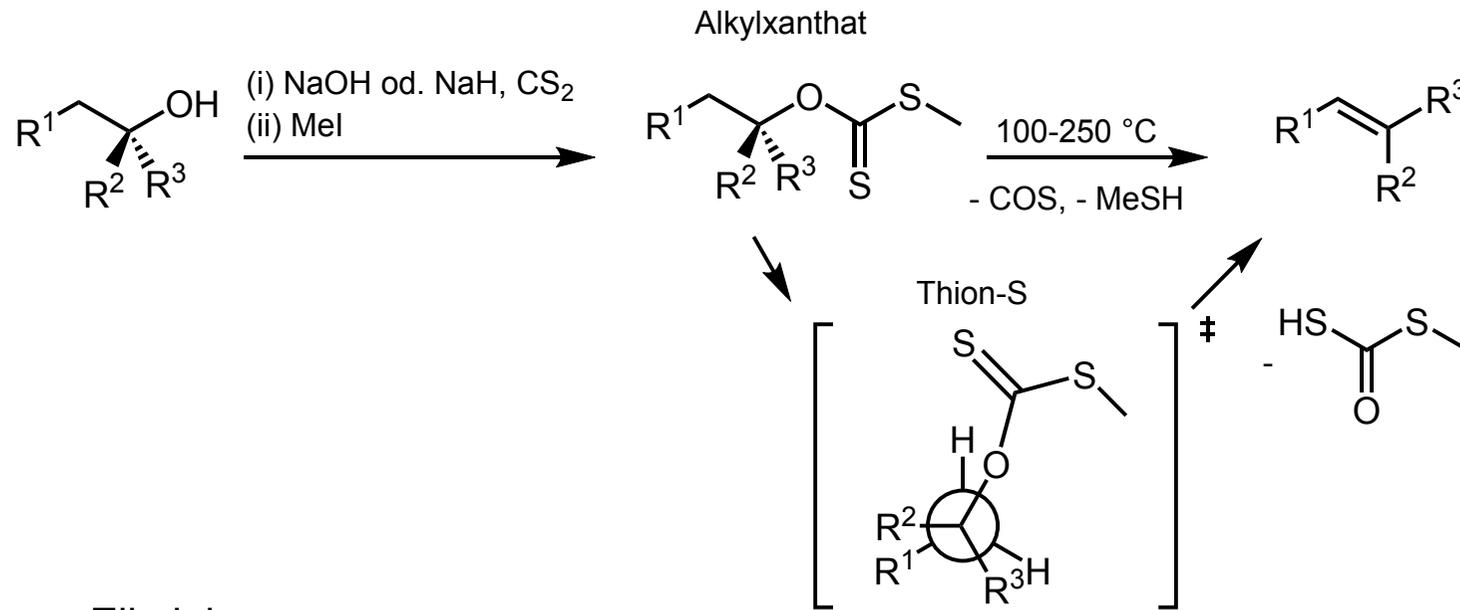


Syn-EI. nur bei sterisch anspruchsvollen R¹, R² bevorzugt, wenn auch die Austrittsgruppe sterisch anspruchsvoll ist (NMe₃⁺).

Lit.: Tao und Saunders, *JACS* **1983**, 3183.

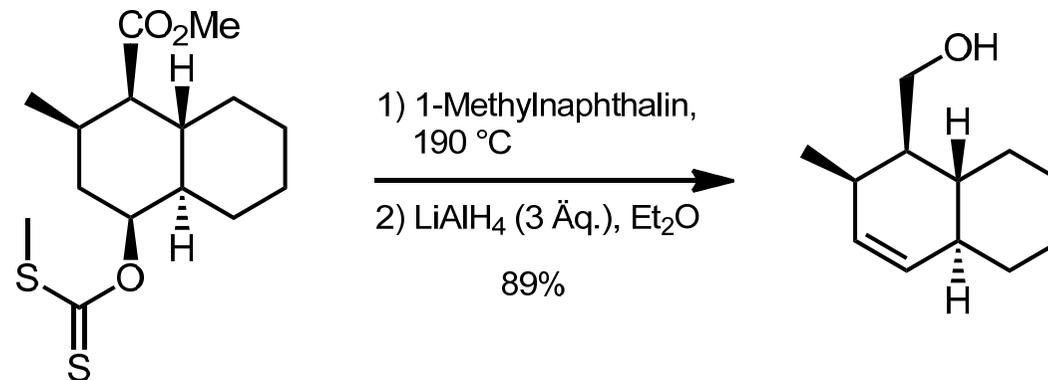
S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Tschugajew-Eliminierung (engl. Chugaev elimination)



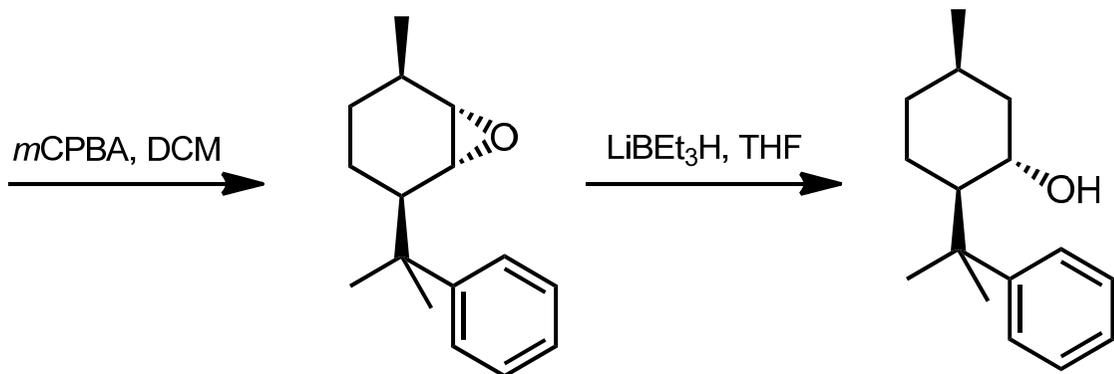
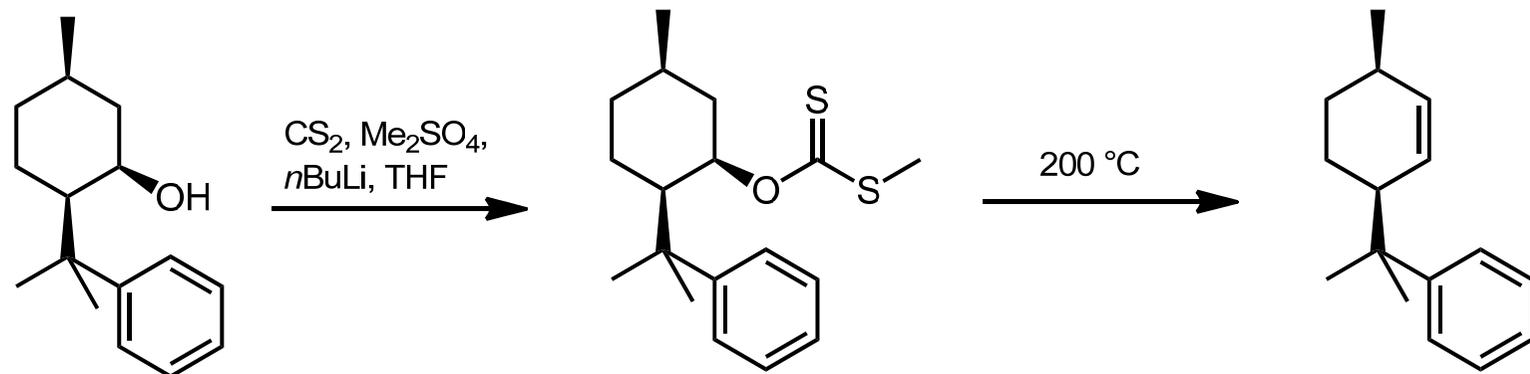
syn-Eliminierung

z. B.



S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Tschugajew-Eliminierung



García-Mera et al.,
Tetrahedron Lett. **2001**, 5239

S2. Reaktionen der Alkene

Versuche im Praktikum:

Addition von Brom an olefinische Doppelbindungen

rac-Dibrombernsteinsäure, 1,2-Dibromhexan, 1,2-Dibromheptan, 1,2-Dibromoctan, *trans*-1,2-Dibromcyclohexan, *meso*-Dibrombernsteinsäure

Darstellung von Cyclohexandiol

cis-Cyclohexan-1,2-diol, *trans*-Cyclohexan-1,2-diol, Phenylethan-1,2-diol

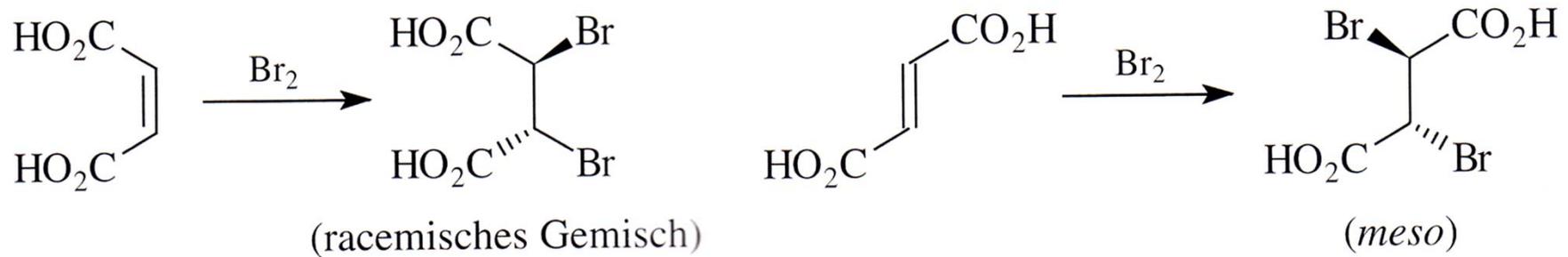
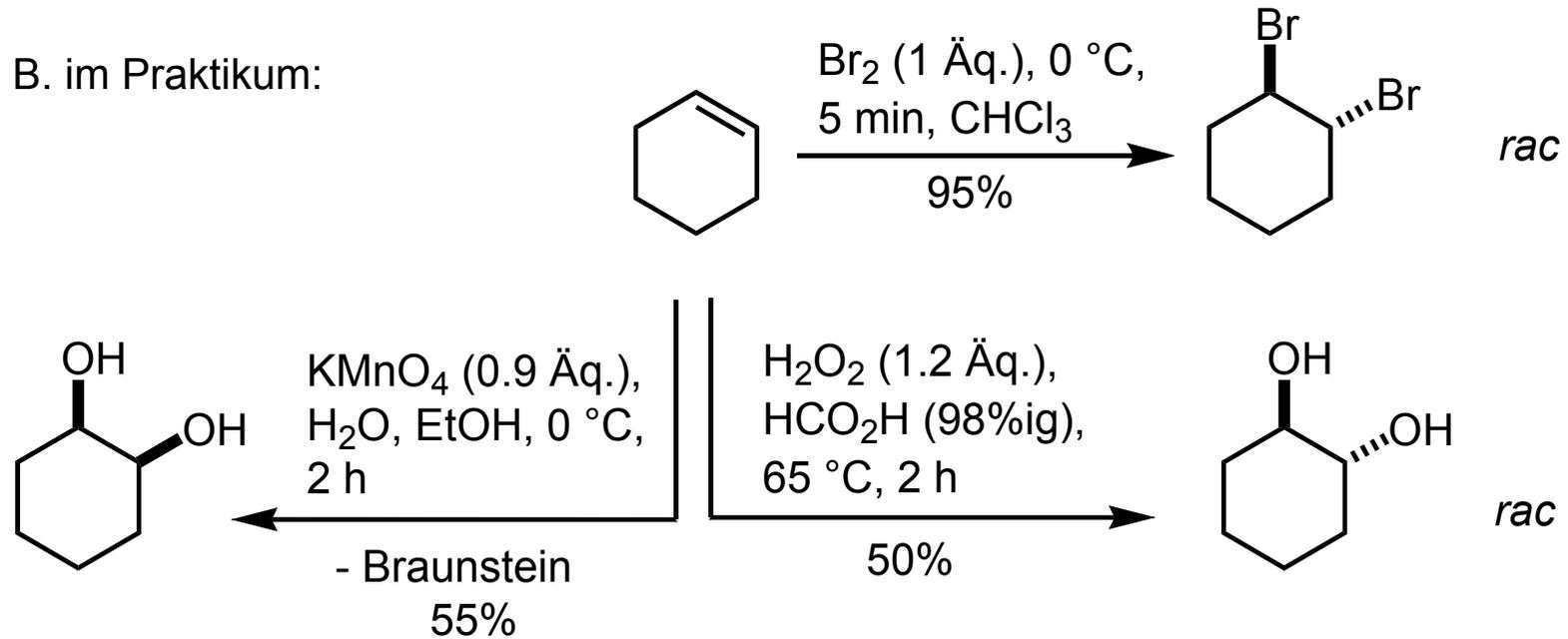
***Diels-Alder*-Reaktion**

Cyclopentadien und Maleinsäureanhydrid, Cyclopentadien und *p*-Benzochinon

S2. Reaktionen der Alkene

Elektrophile Addition: Alken ist das Nukleophil

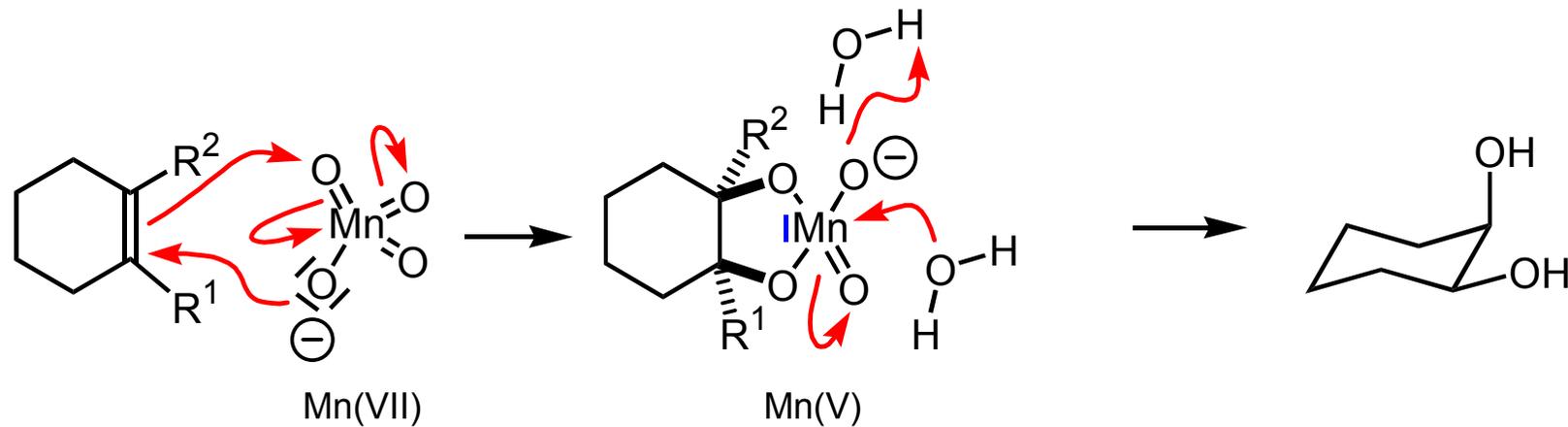
z. B. im Praktikum:



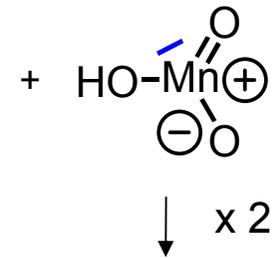
S2. Reaktionen der Alkene

cis-Dihydroxylierung: Hydroxygruppen werden auf derselben Seite einer Doppelbindung eingeführt. Bei Norbornen: *exo*-Produkt.

mit KMnO_4 :



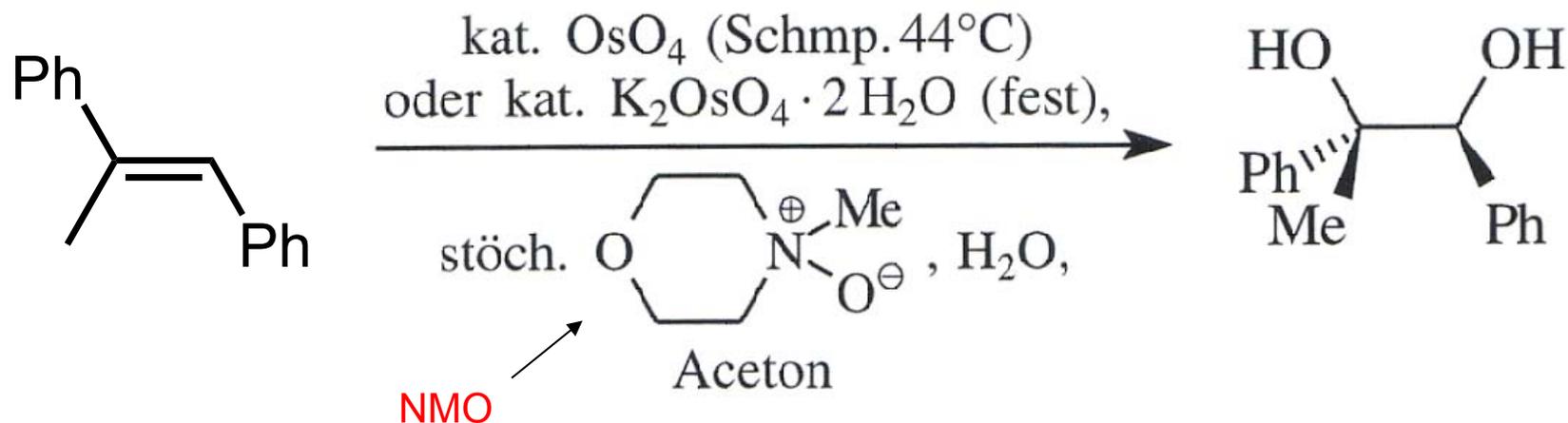
zykl. Hypomangansäureester



analoge Formulierung m.
 $\text{Os}^{\text{VIII}}\text{O}_4$ (Red. zu $\text{H}_2\text{Os}^{\text{VI}}\text{O}_4$).

S2. Reaktionen der Alkene

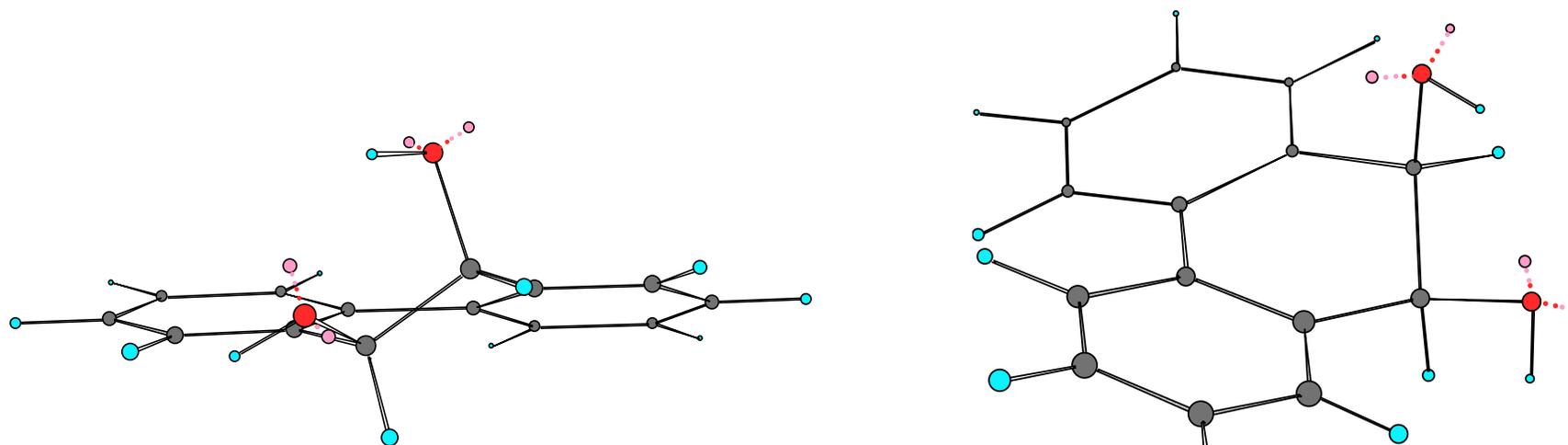
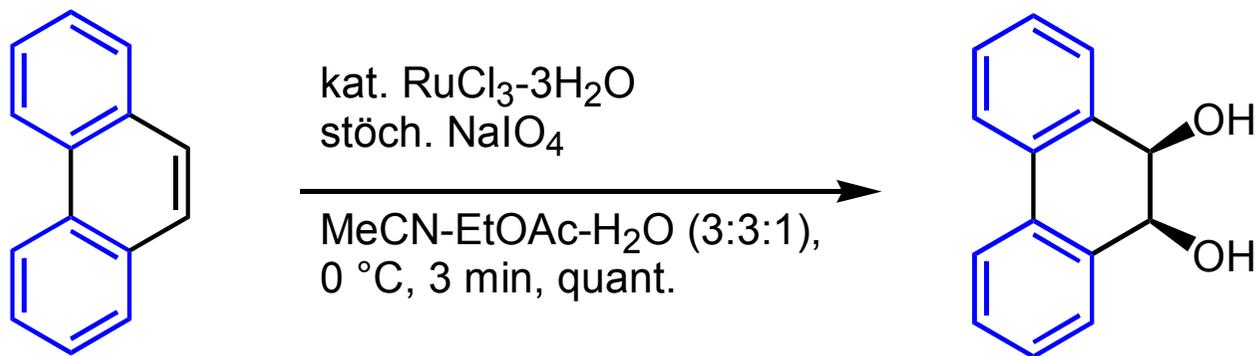
cis-Dihydroxylierung: Hydroxygruppen werden auf derselben Seite einer Doppelbindung eingeführt.



Osmiumtetroxid [giftig, flüchtig (Schmp. 42°C), teuer] muss nur in katalytischen Mengen eingesetzt werden, da $\text{Os}^{\text{VI}}\text{O}_4^{2-}$ durch **N-Methylmorpholinoxid** reoxidiert wird!

S2. Reaktionen der Alkene

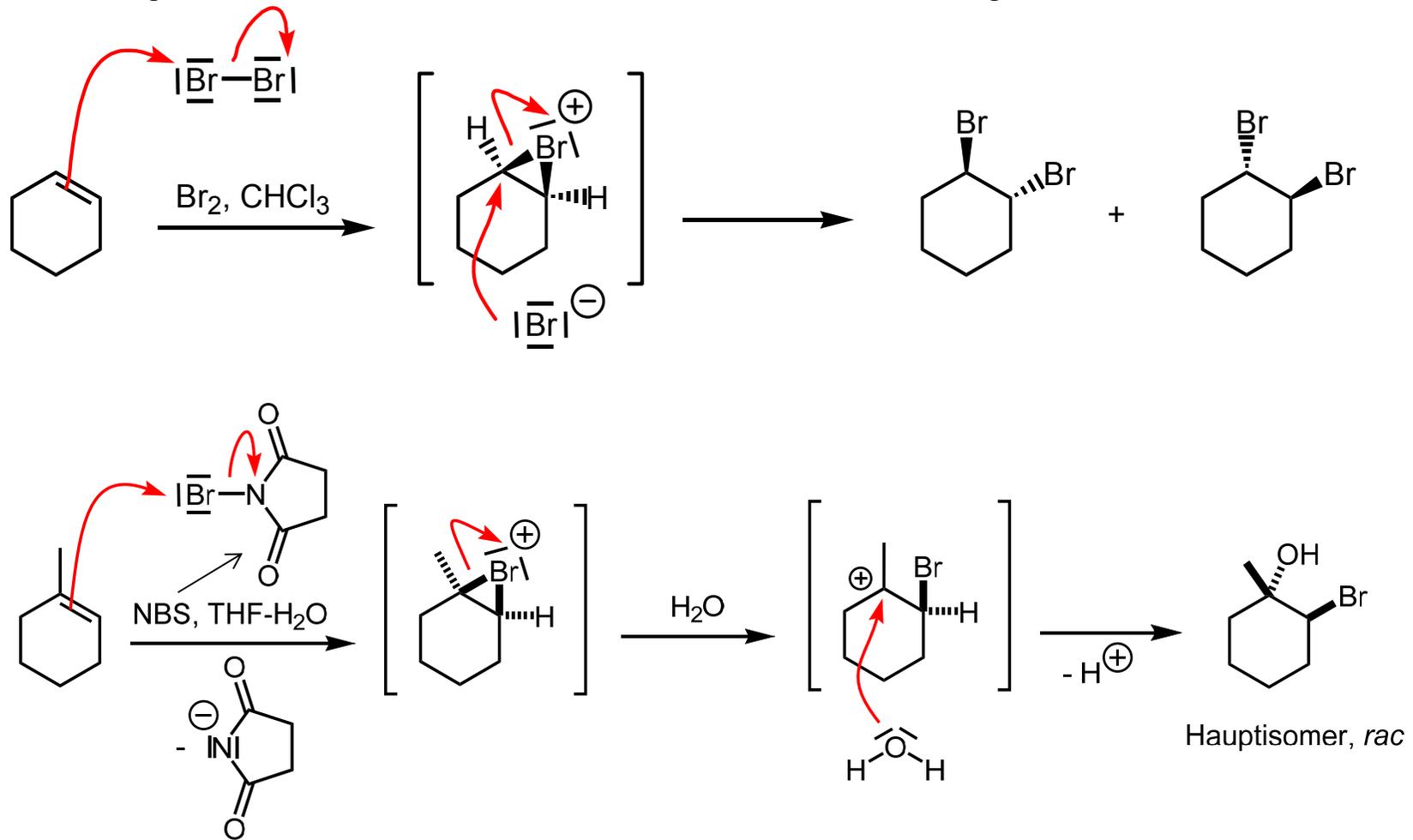
cis-Dihydroxylierung: Hydroxygruppen werden auf derselben Seite einer Doppelbindung eingeführt.



S2. Reaktionen der Alkene

Elektrophile Addition: Alken ist das Nukleophil

Bromierung zum intermediären Bromonium-Ion, danach Rückseitenangriff durch Bromid.

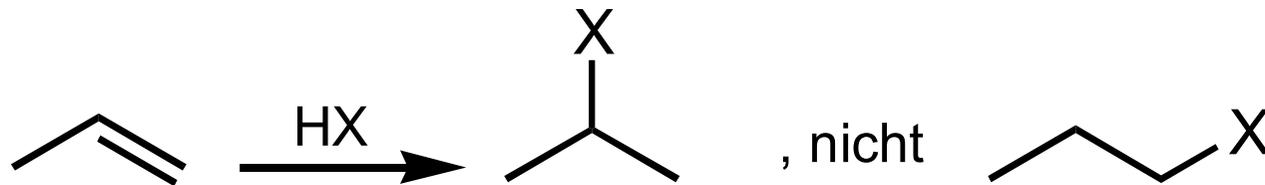


S2. Reaktionen der Alkene

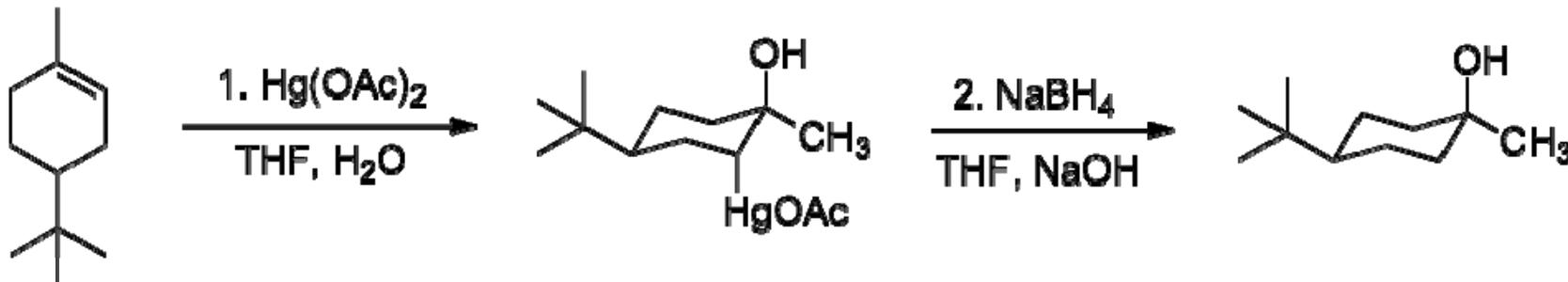
Regel von *Markovnikov*:

"Bei der *elektrophilen Addition* von Protonensäuren an unsymmetrisch substituierte Alkene tritt das Wasserstoffatom an das wasserstoffreichere Kohlenstoffatom der Doppelbindung."

Als Intermediat wird im ersten Schritt das stabilere, höher substituierte Kation gebildet.

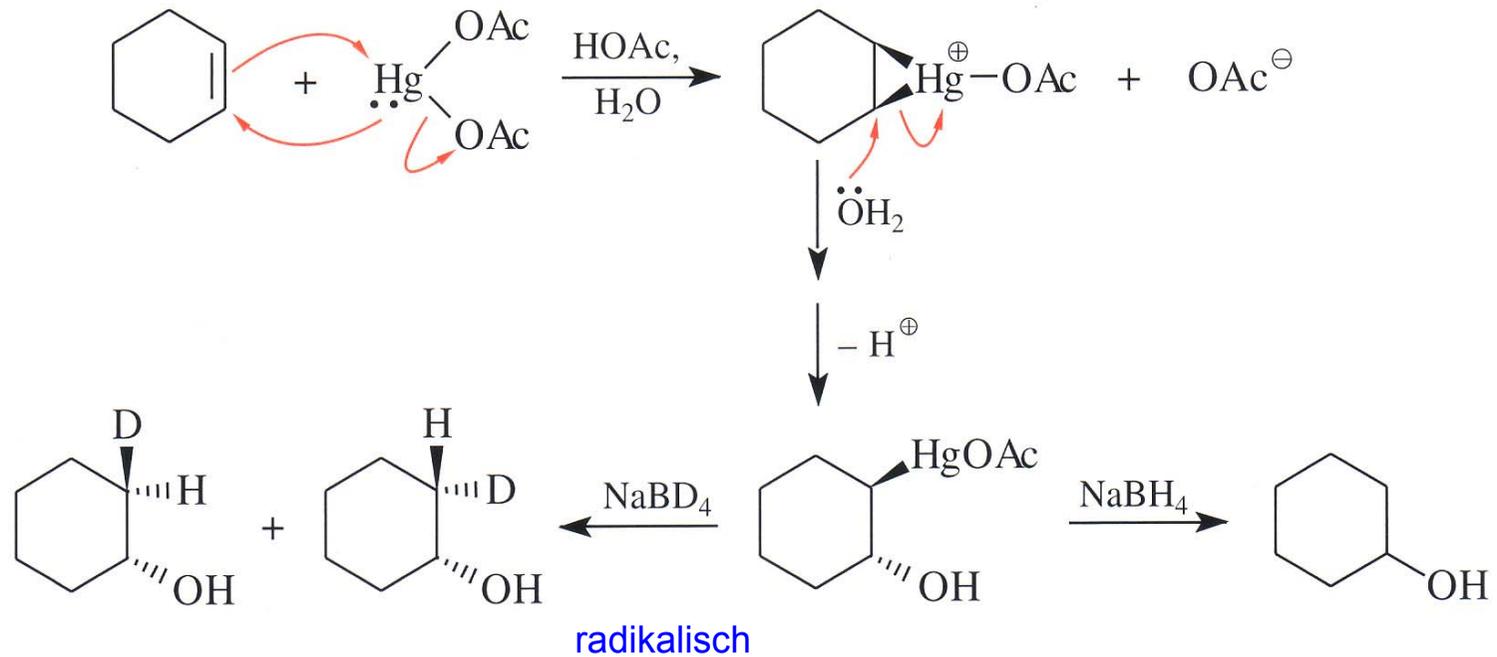


Hydroxymercurierung liefert regioselektiv Markovnikov-Produkte, erfordert allerdings stöchiometrisch $\text{Hg}(\text{OAc})_2$.



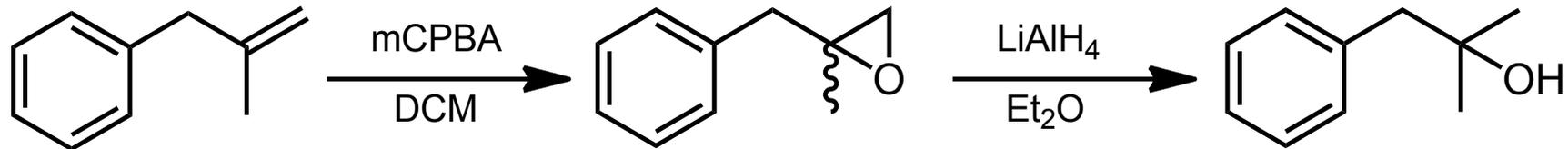
S2. Reaktionen der Alkene

Hydroxymercurierung



S2. Reaktionen der Alkene

Gezielte Synthese eines Markovnikov-Alkohols: don't try to add water directly



Angriff von komplex gebundenem Hydrid auf der elektropositiveren und sterisch weniger gehinderten Seite des Epoxids

Formulieren Sie die Umsetzung mit 9-BBN und oxidativer Aufarbeitung!

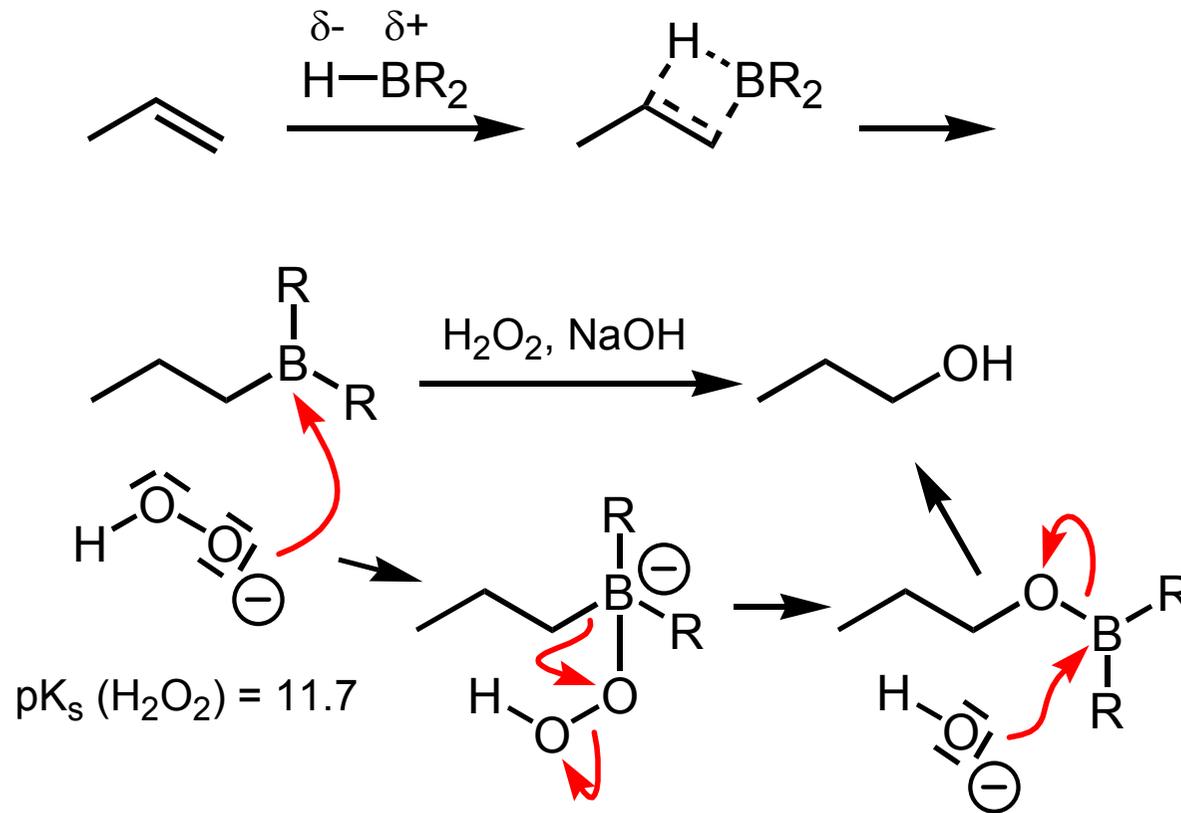
Was entsteht aus dem (dann ehemaligen) 9-BBN?

S2. Reaktionen der Alkene

Es sind auch *anti-Markovnikov-Produkte* synthetisierbar.

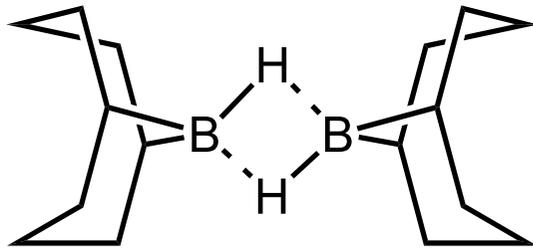
H am höher substituierten C-Atom

Hydroborierung, verlaufend über 4-gliedrigen ÜZ:



S2. Reaktionen der Alkene

Häufig zur Hydroborierung eingesetzte Borane:

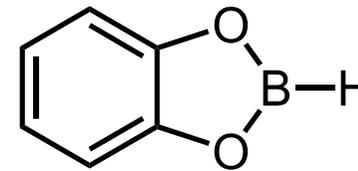


9-BBN: 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
(dimer)

Schmp. 153 °C

sterisch gehinderter als z. B. B_2H_6
=> regioselektiver

Synthese aus 1,5-Cyclooctadien



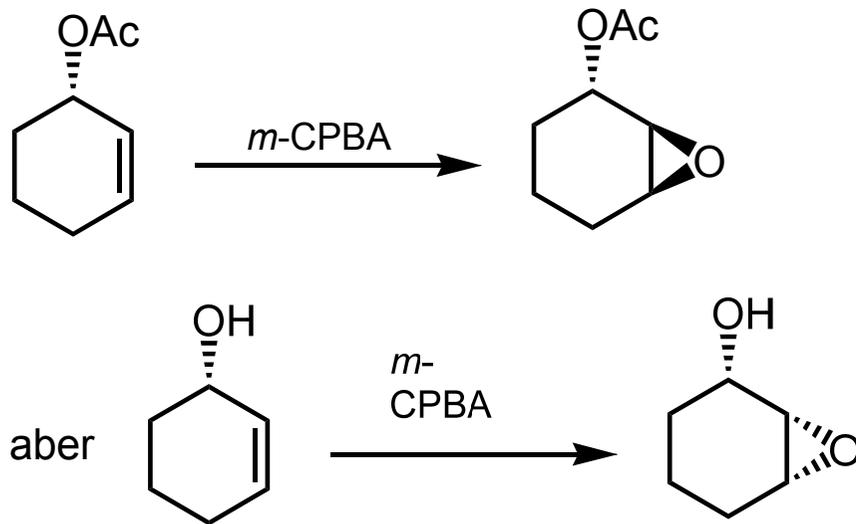
Catecholboran (monomer)

Schmp. 12 °C

Sdp. 50 °C (67 mbar)

Synthese möglich ausgehend von
 BH_3 -THF und 1,2-Dihydroxybenzol
(Brenzcatechin, engl. catechol)

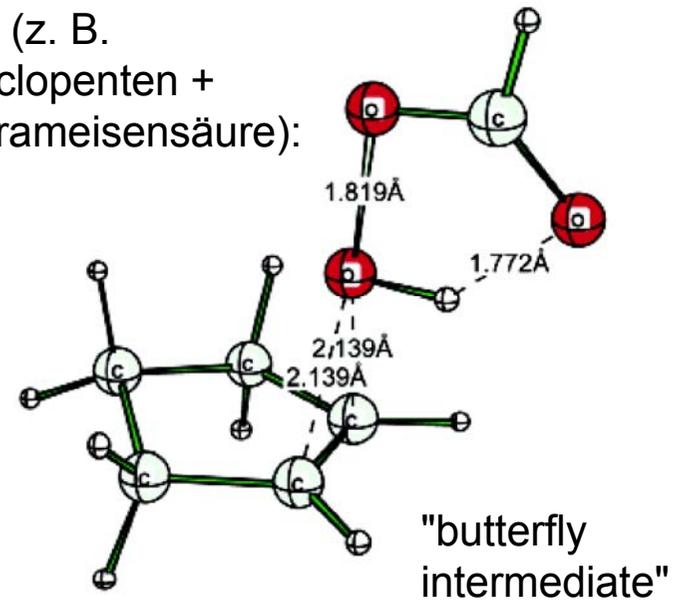
S2. Reaktionen der Alkene



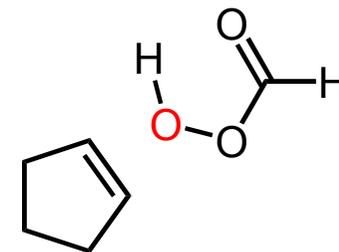
Hydrolyse zu *trans*-Dienen.

Elektronenreiche Alkene reagieren schneller.

ÜZ (z. B.
Cyclopenten +
Perameisensäure):

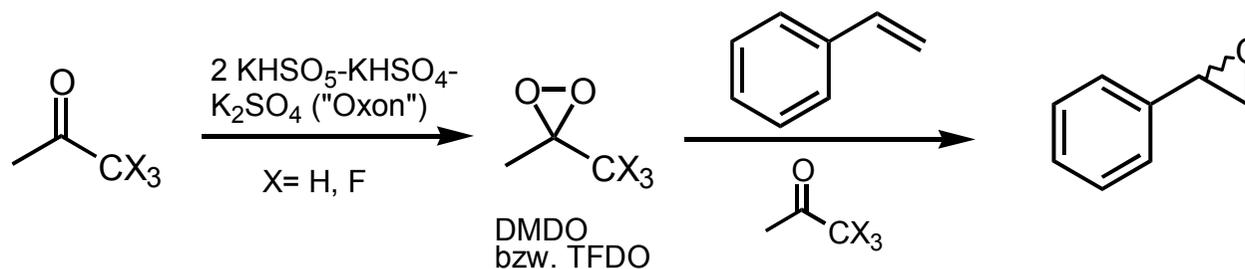


JACS 2003, 924.



S2. Reaktionen der Alkene

Dimethyldioxiran: Murray et al., *JACS* **1984**, 2462, *JOC* **1985**, 2847. Adam et al., *JOC* **1987**, 2800.
 Trifluordimethyldioxiran: Curci et al., *JOC* **1988**, 3890.



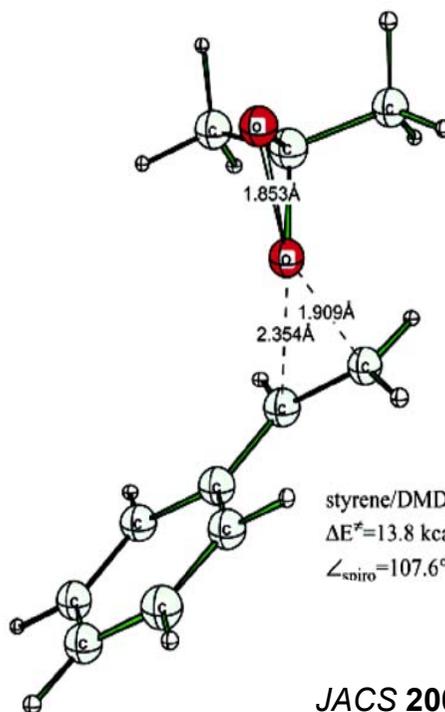
Reaktivität gegenüber Alkenen:

TFDO (100000) > DMDO (100) > Peroxybenzoesäure (1).

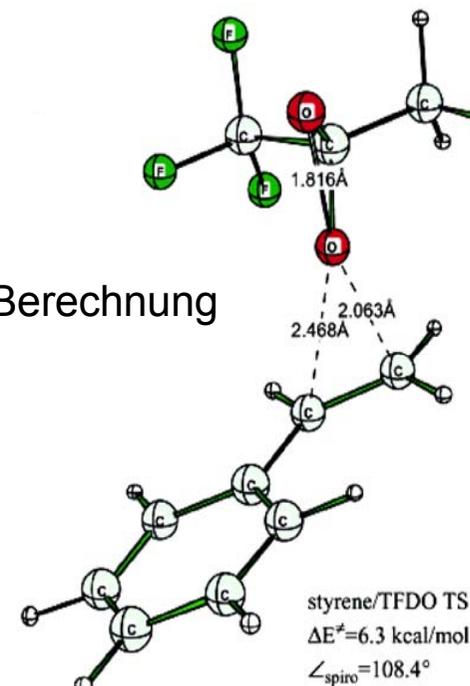
Ringspannung:

DMDO: ca. 75 kJ/mol
 Dioxiran: ca. 105 kJ/mol
 TFDO: ca. 110 kJ/mol
 Oxiran: ca. 115 kJ/mol

- Triebkraft Bruch der O-O-Bindung.
- O-Elektrophilie entscheidend für Reaktionsgeschwindigkeit.
- Ringspannung spielt keine Rolle.

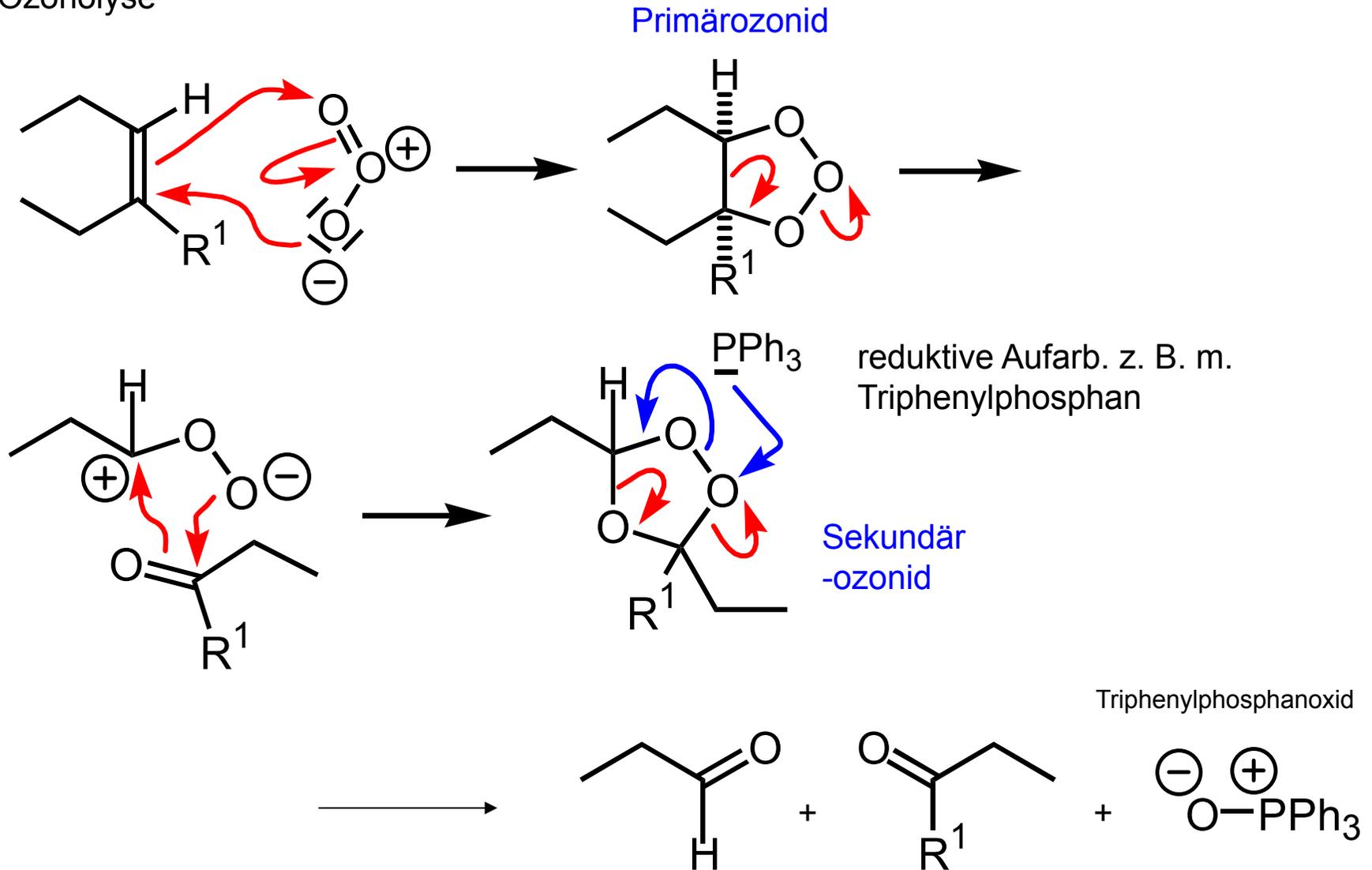


DFT-Berechnung



S2. Reaktionen der Alkene

Ozonolyse

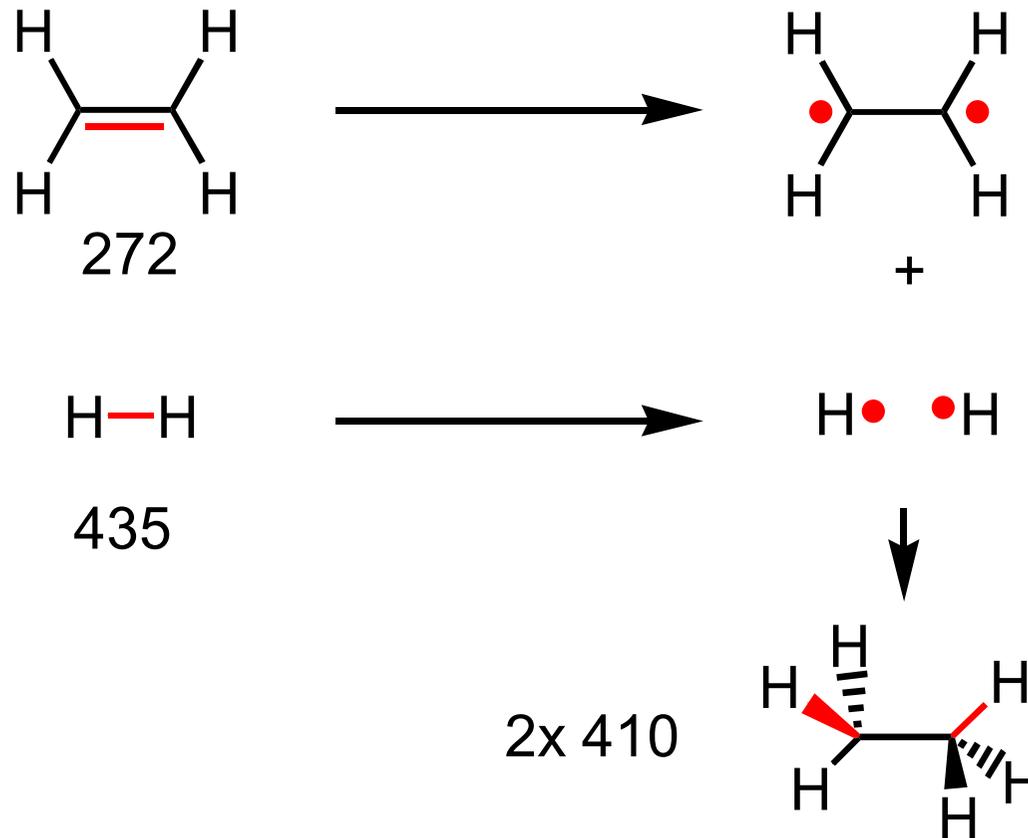


S2. Reaktionen der Alkene

Abschätzung der Energiebilanz der Hydrierung von Ethen

(Modellbetrachtung, kein Mechanismus!):

ΔH_R ca. -113 kJ/mol

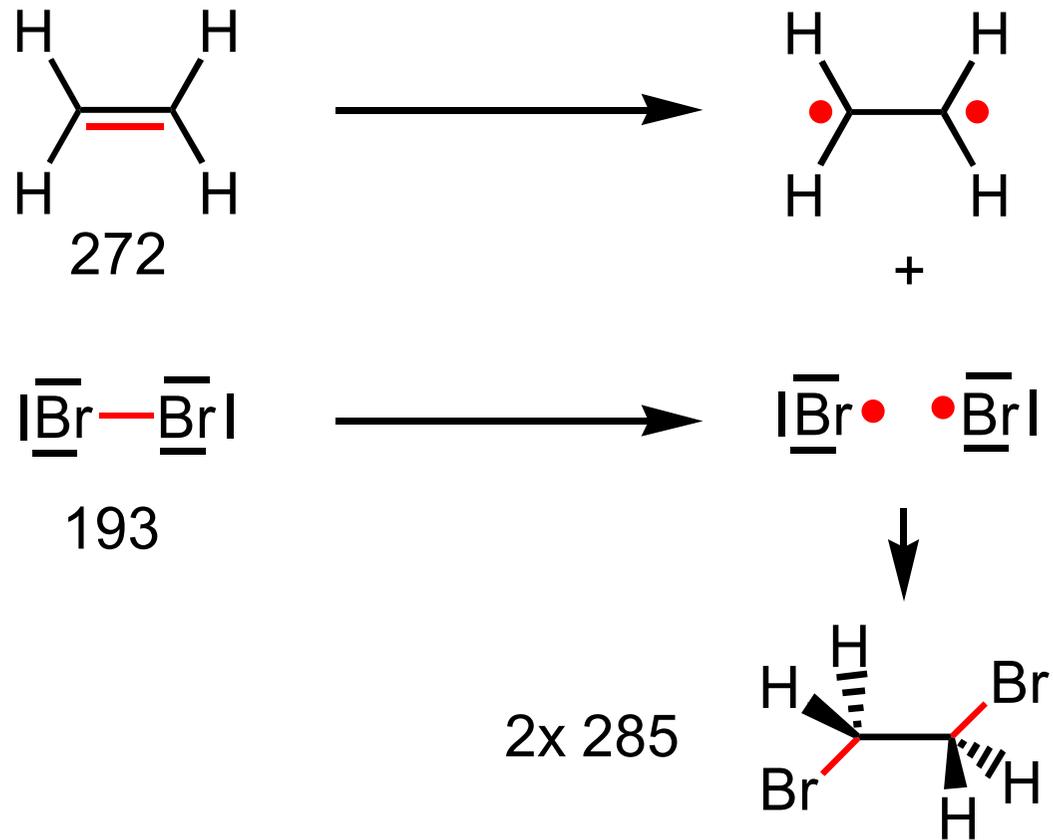


S2. Reaktionen der Alkene

Abschätzung der Energiebilanz der Brom-Addition an Ethen

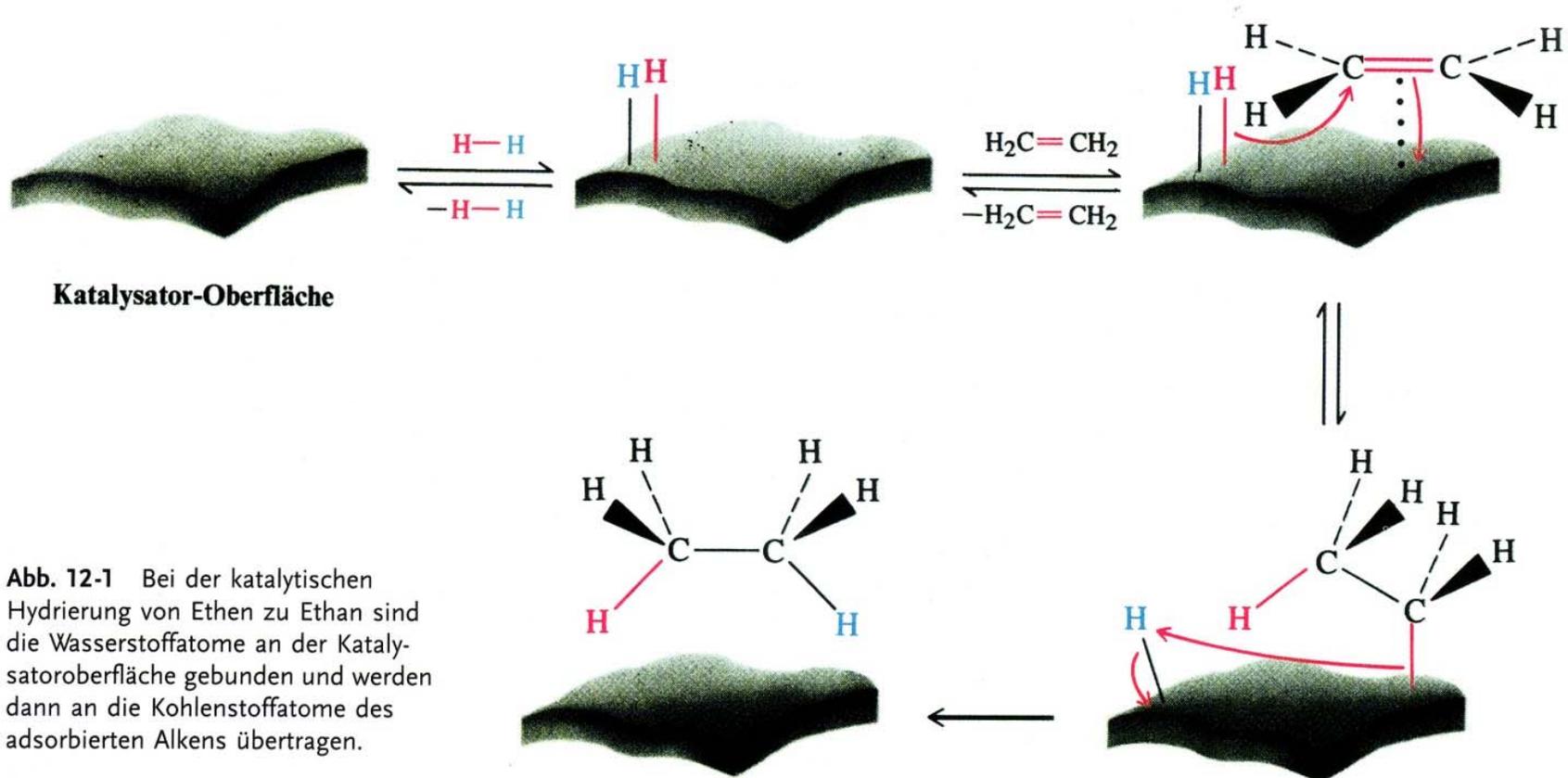
(Modellbetrachtung, kein Mechanismus!):

ΔH_R ca. -105 kJ/mol



S2. Reaktionen der Alkene

Heterogene Hydrierung: *cis*

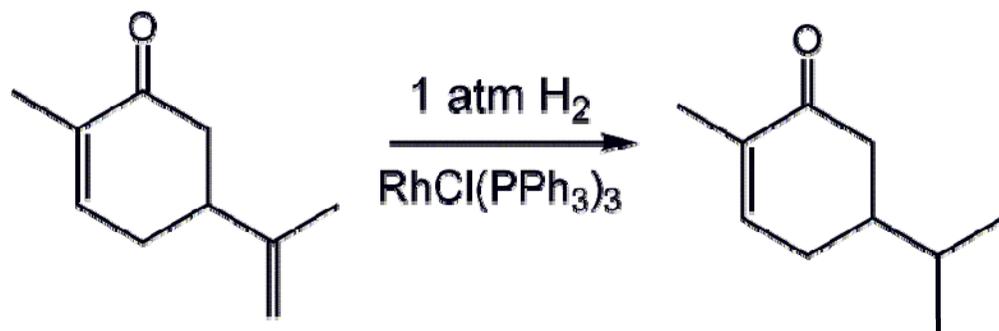


S2. Reaktionen der Alkene

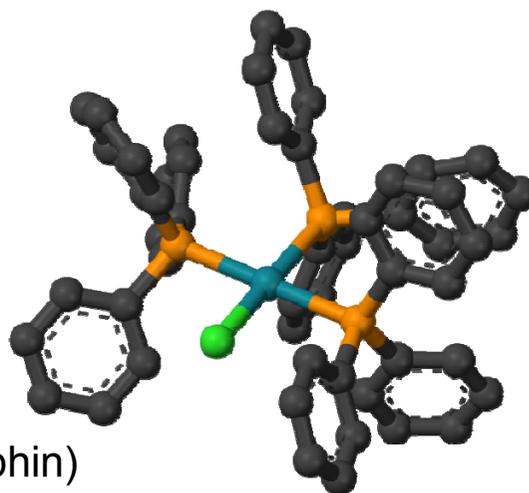
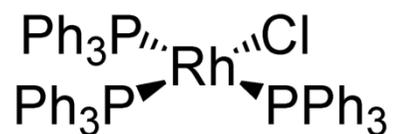
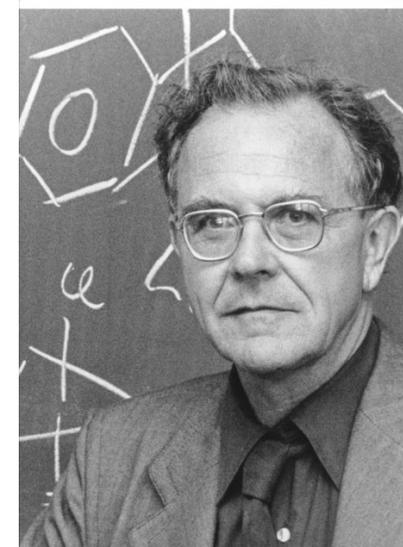
Wilkinson-Hydrierung: Homogene Katalyse

Sir Geoffrey Wilkinson

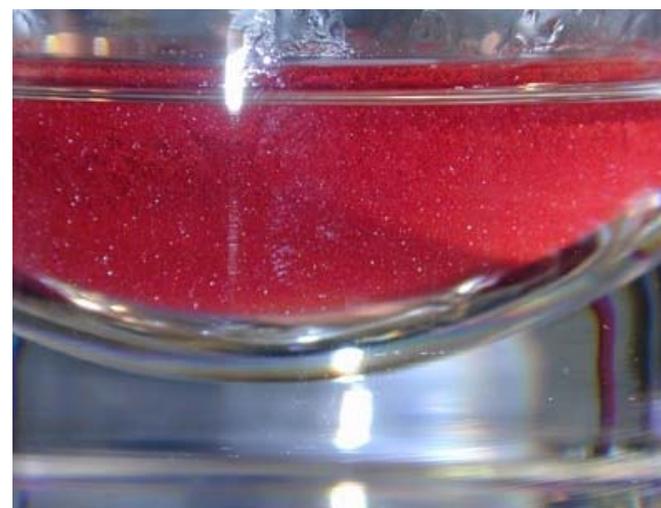
(Nobelpreis 1973)



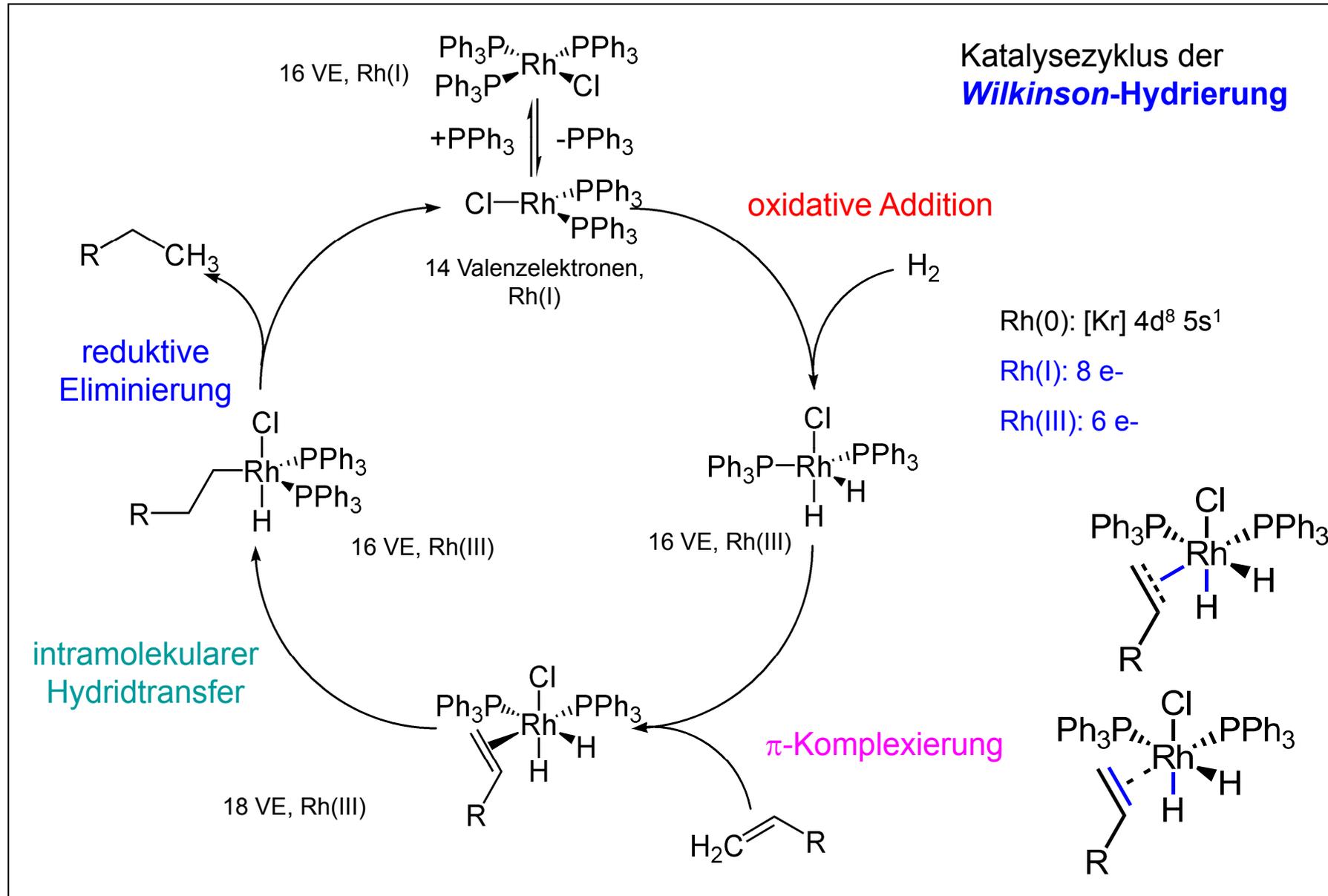
Elektronenreichere Doppelbindung reagiert schneller.



Chlorotris(triphenylphosphin)
rhodium(I)

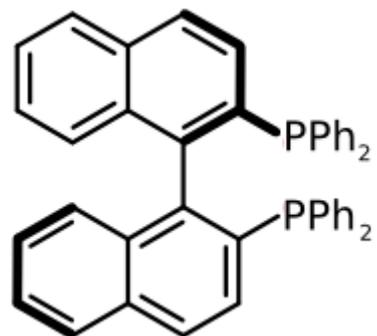


S2. Reaktionen der Alkene



S2. Reaktionen der Alkene

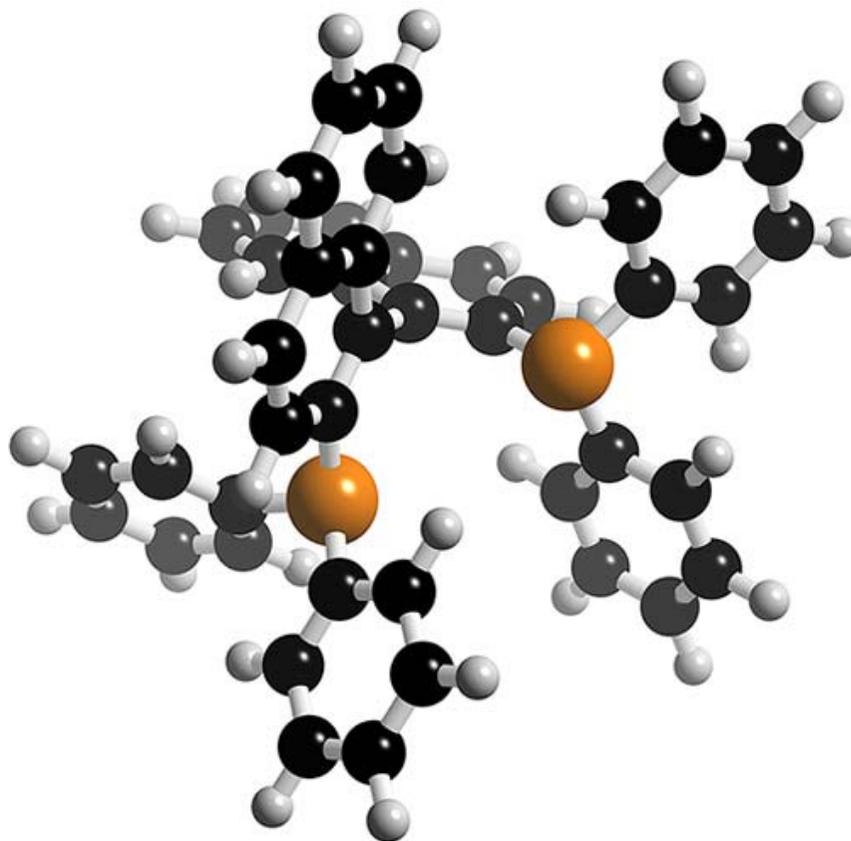
Wilkinson-Hydrierung: Homogene Katalyse, asymmetrisch



aR-BINAP, eine chirale Variation von PPh_3



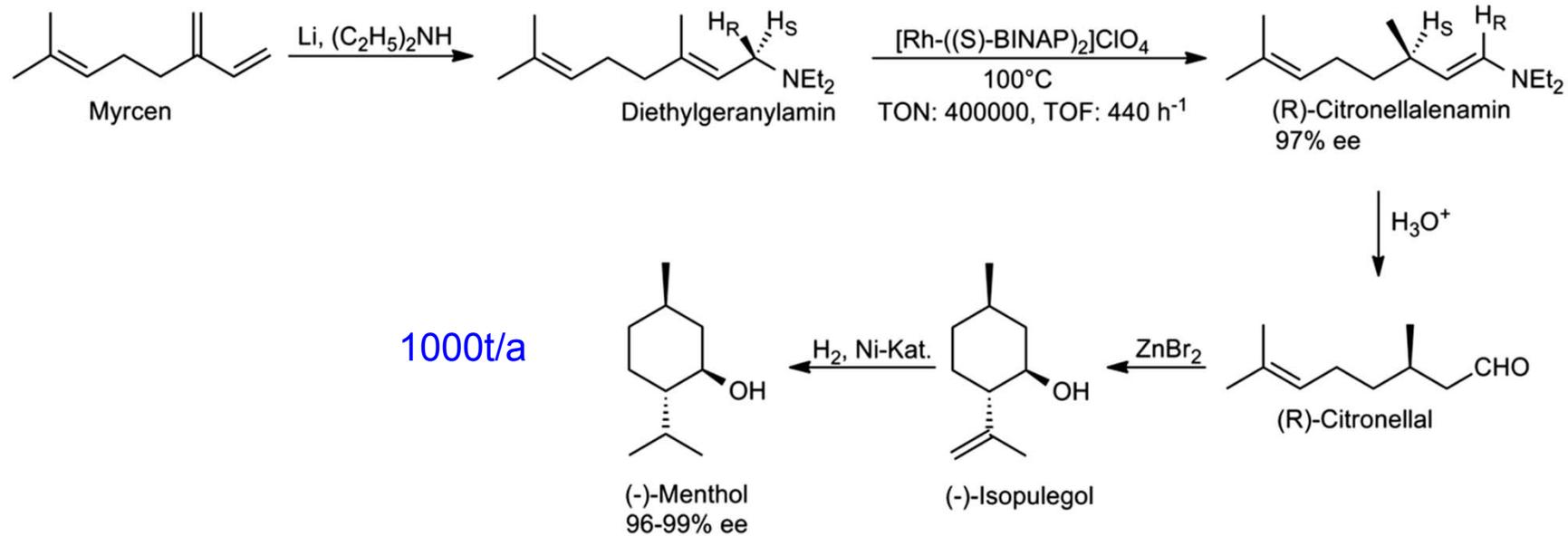
Ryoji Noyori (geb. 1938),
Nobelpreis 2001 (1/4)



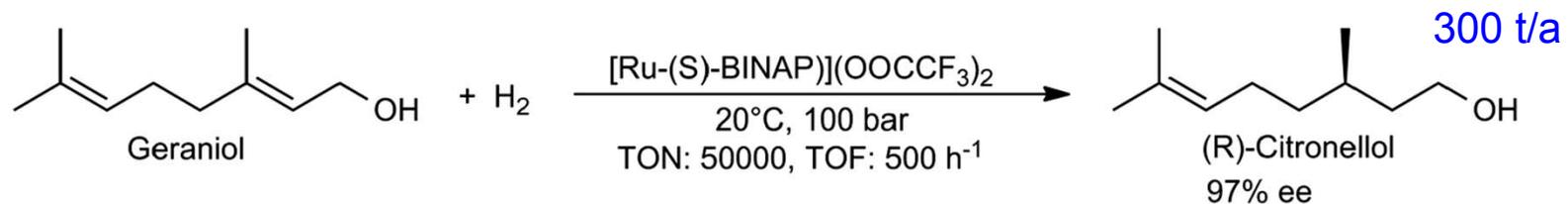
S2. Reaktionen der Alkene

Wilkinson-Hydrierung: Homogene Katalyse, asymmetrisch, industriell (*Takasago-Prozesse*)

Rh-Katalysator:

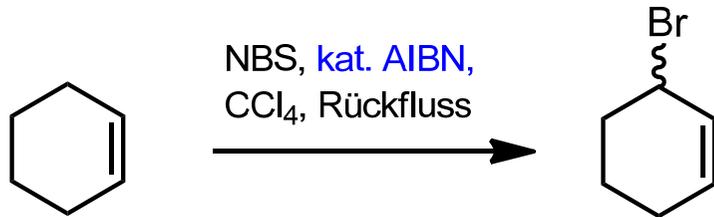


Ru-Katalysator:



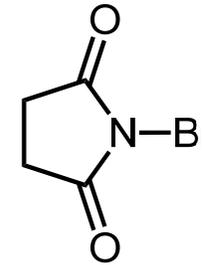
S2. Reaktionen der Alkene

Bromierung in Allylstellung

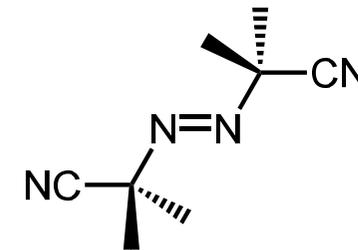


radikalisch!
Wohl-Ziegler-Bromierung

N-Bromsuccinimid (NBS):

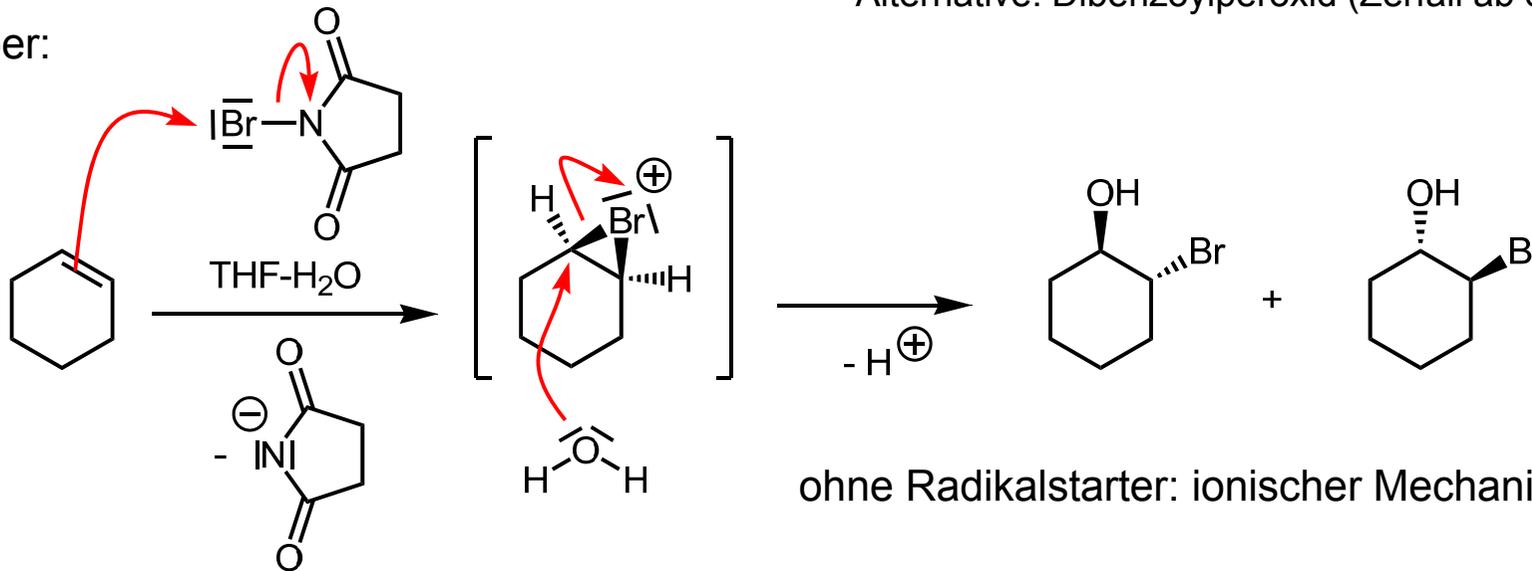


Azobisisobutyronitril (AIBN) zerfällt in siedendem CCl_4 (76°C) zu N_2 und 2 Isobutyryl-Radikalen:

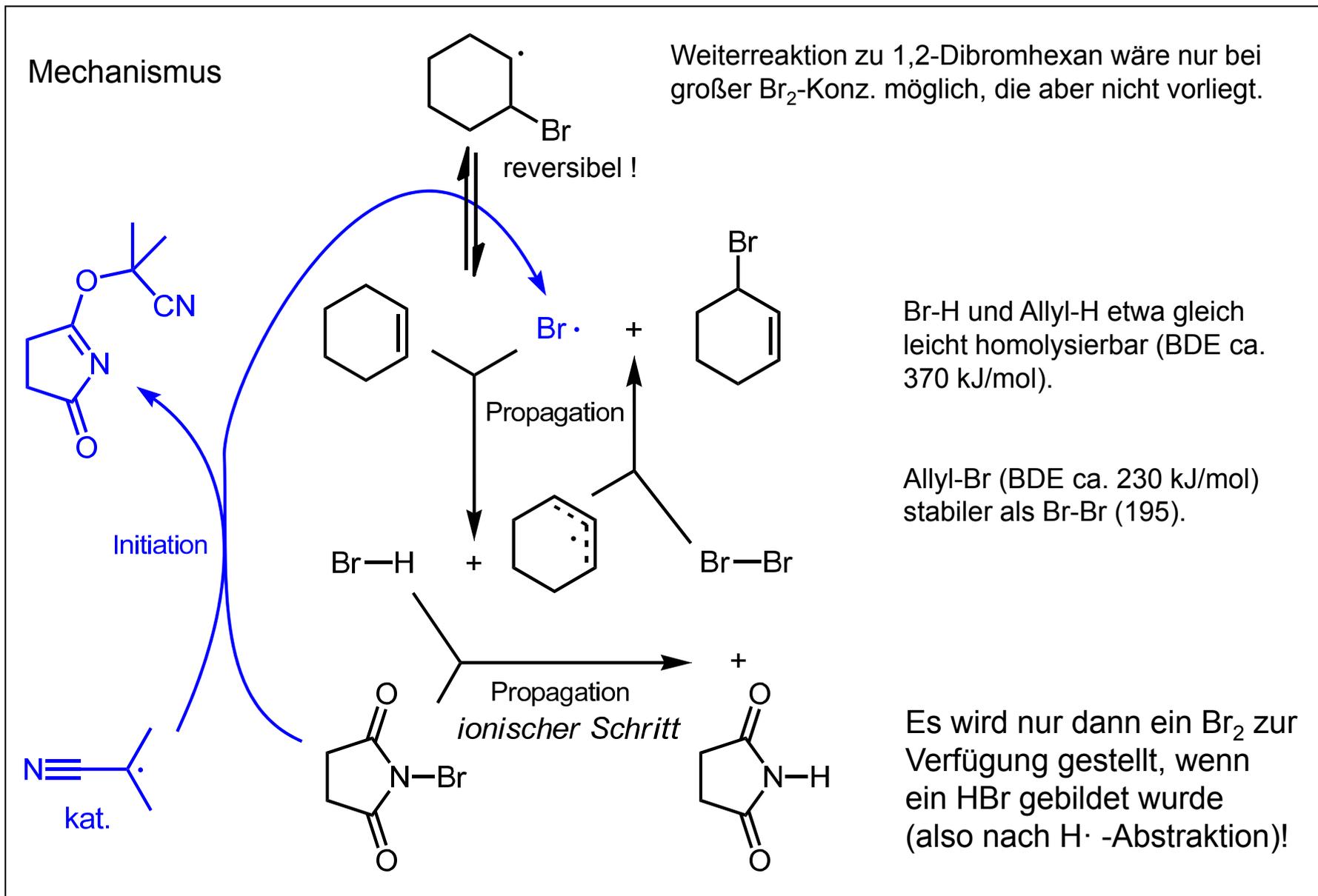


Alternative: Dibenzoylperoxid (Zerfall ab ca. 90°C)

aber:

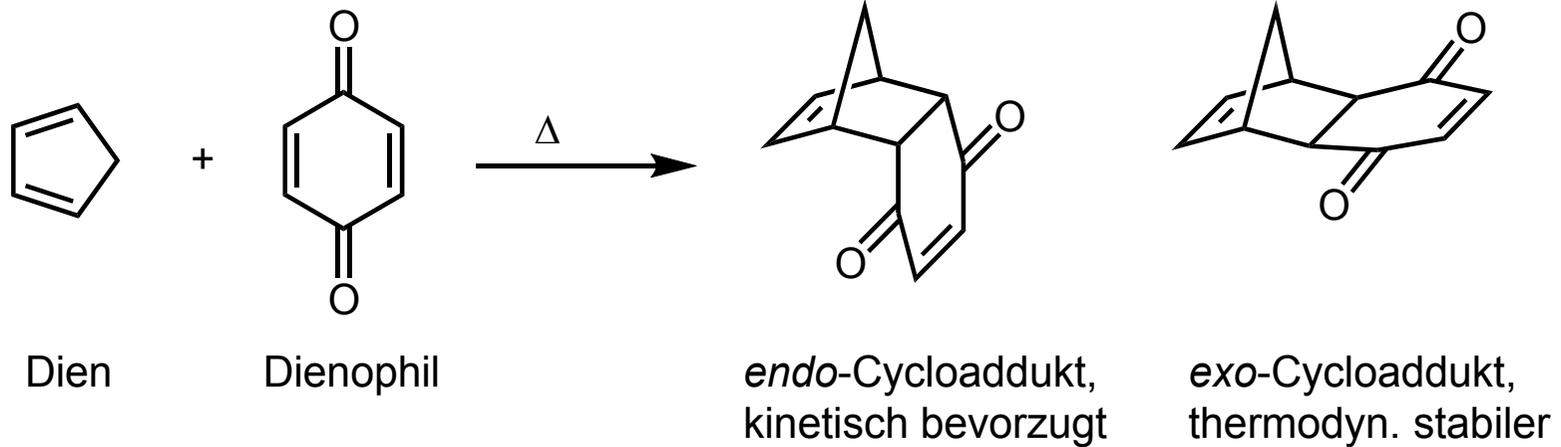


S2. Reaktionen der Alkene



S2. Reaktionen der Alkene

[4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)



Als Folge der Stabilisierung d. *endo*-ÜZ durch Orbital-WW entsteht bevorzugt das *endo*-Produkt (*Alder-Regel*).



Otto *Diels* (1876-1954)

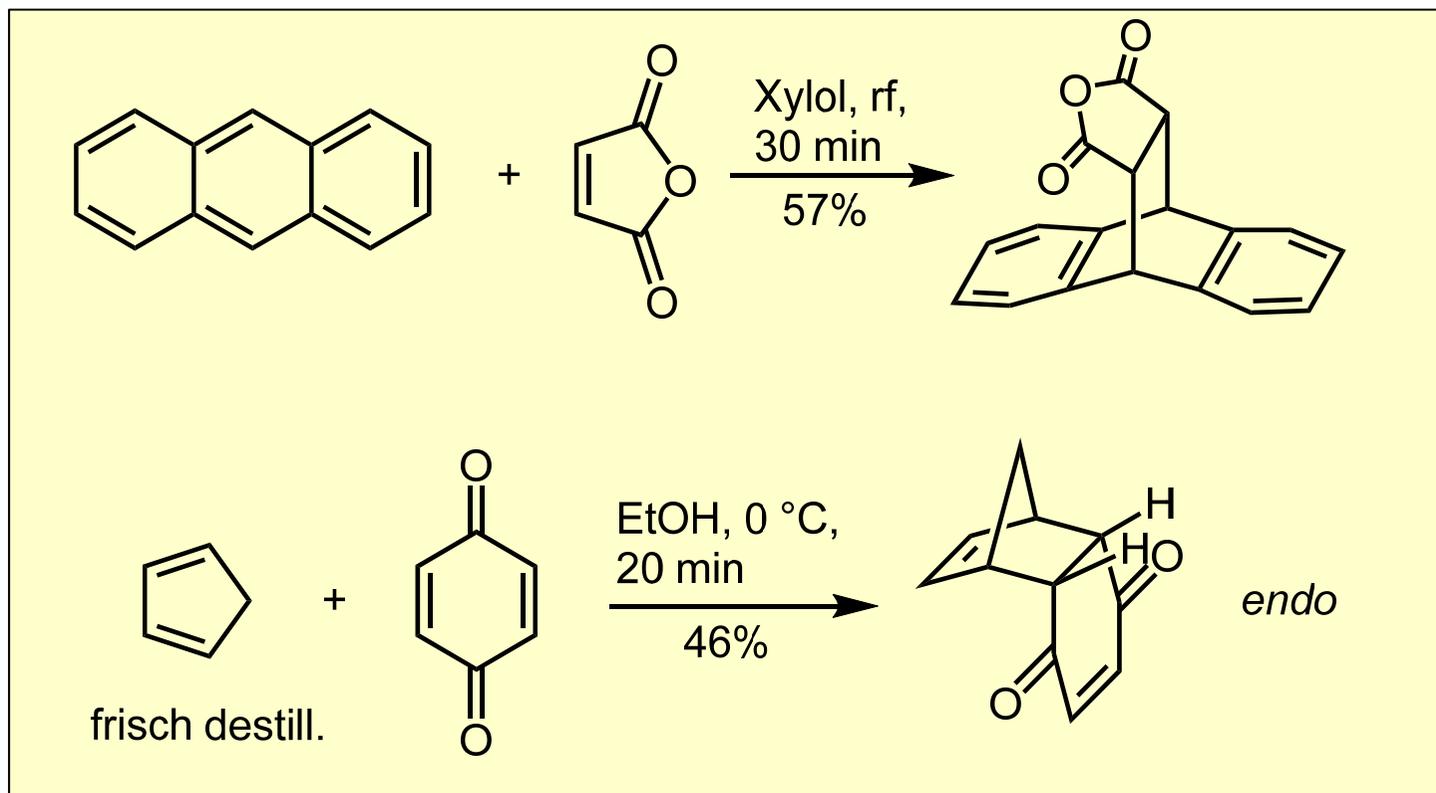
Kurt *Alder* (1902-1958)

Nobelpreis für Chemie 1950



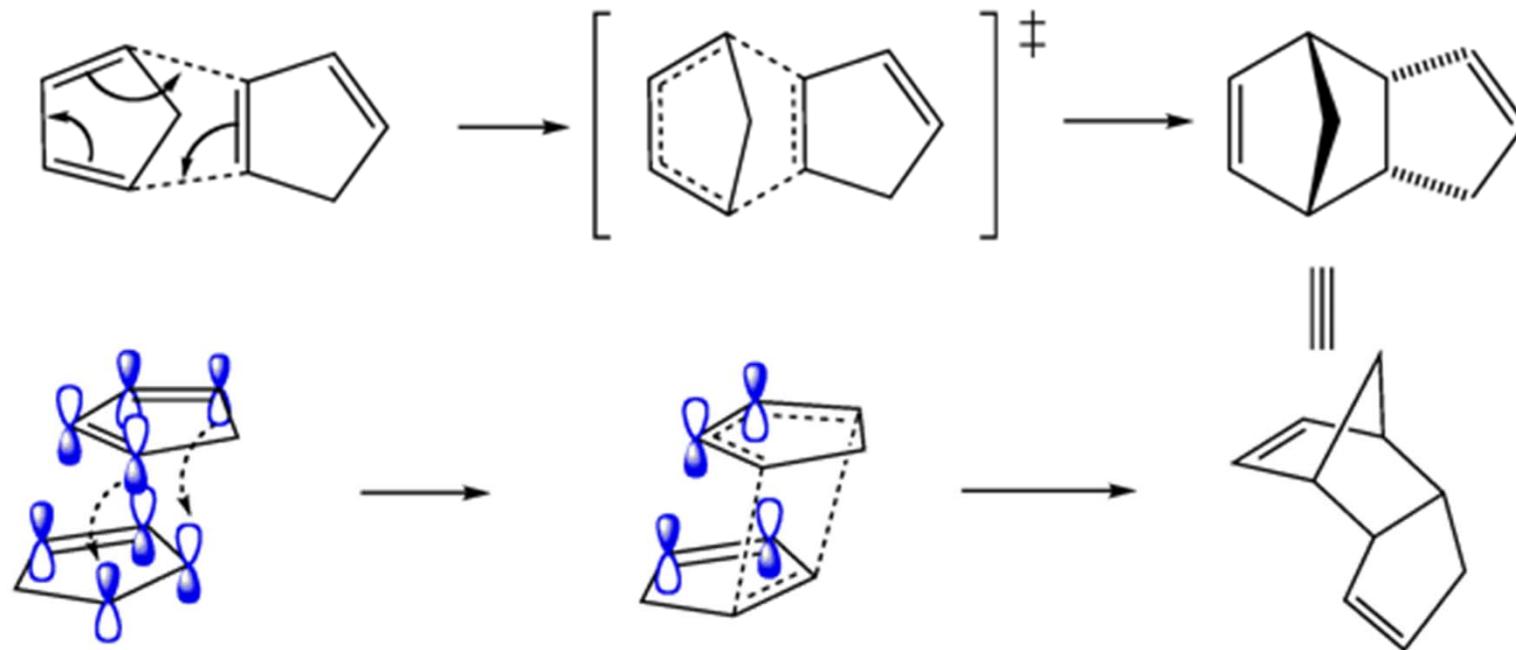
S2. Reaktionen der Alkene

Diels-Alder-Reaktionen im Praktikum, z. B.:



S2. Reaktionen der Alkene

Dimerisierung von Cyclopentadien:

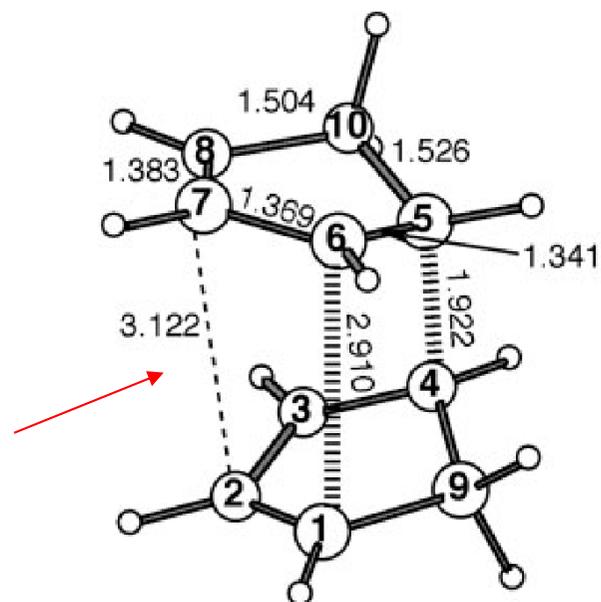


endo-ÜZ um 14.2 kJ/mol
stabiler als *exo*-ÜZ

Als Folge der Stabilisierung d. aromatischen *endo*-ÜZ durch sekundäre Orbital-WW entsteht bevorzugt das *endo*-Produkt.

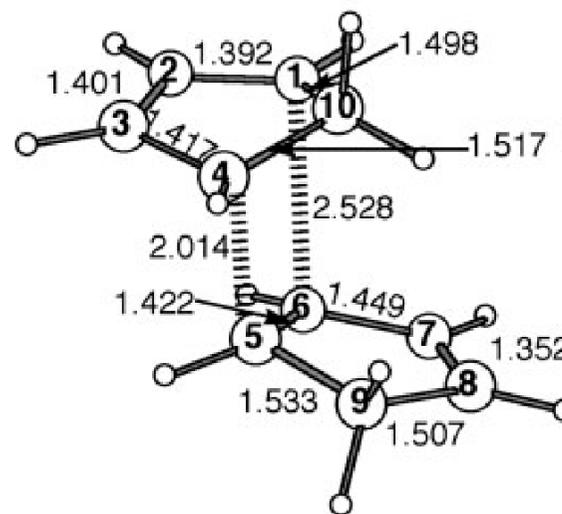
S2. Reaktionen der Alkene

endo- und *exo*-ÜZ bei der Dimerisierung von Cyclopentadien:



TS(CPD₂)_{endo} (C₂)

um 14.2 kJ/mol
stabiler als:



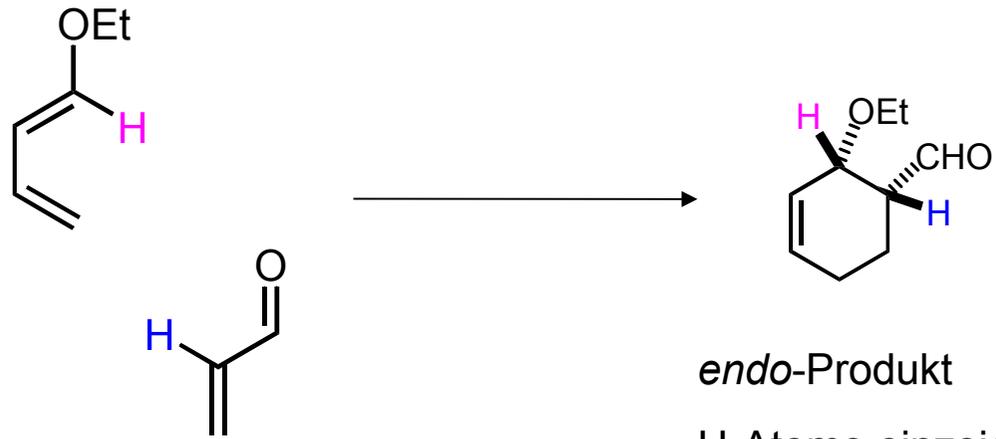
TS(CPD₂)_{exo} (C₁)

Als Folge der Stabilisierung d. *endo*-ÜZ durch **sekundäre Orbital-WW** entsteht bevorzugt das *endo*-Produkt.

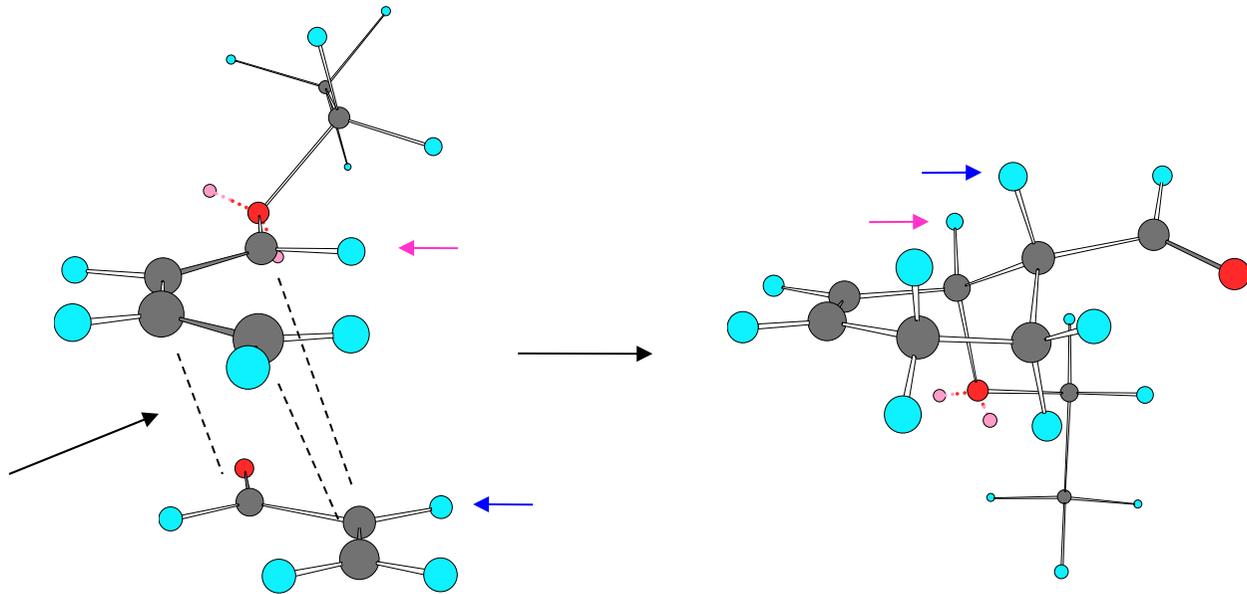
Schleyer, Houk, Herges, et al., *J. Comput. Chem.* **2007**, 28, 344-361.

S2. Reaktionen der Alkene

Diels-Alder-Reaktionen:
endo-selektiv

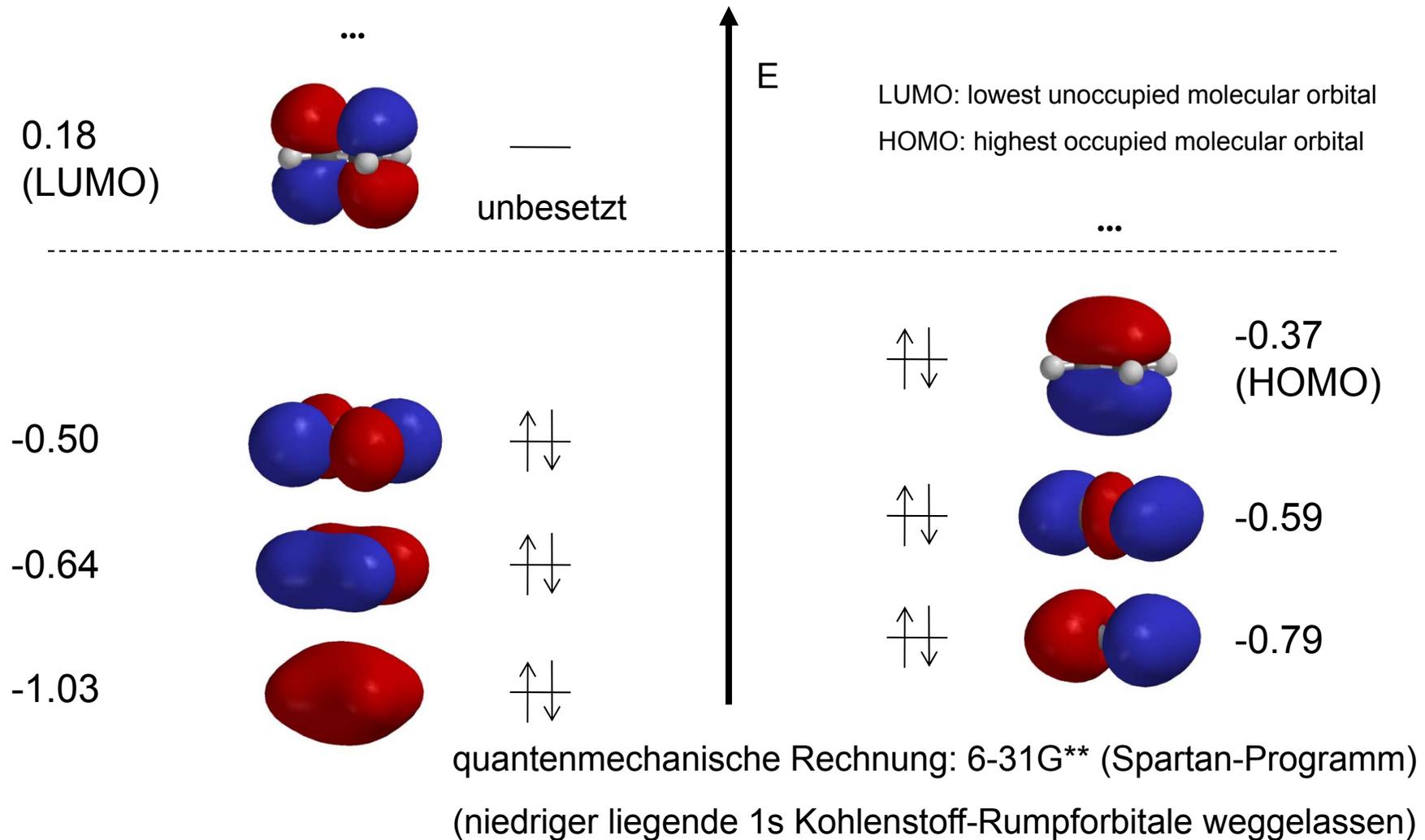


Ursache:
sekundäre MO-WW



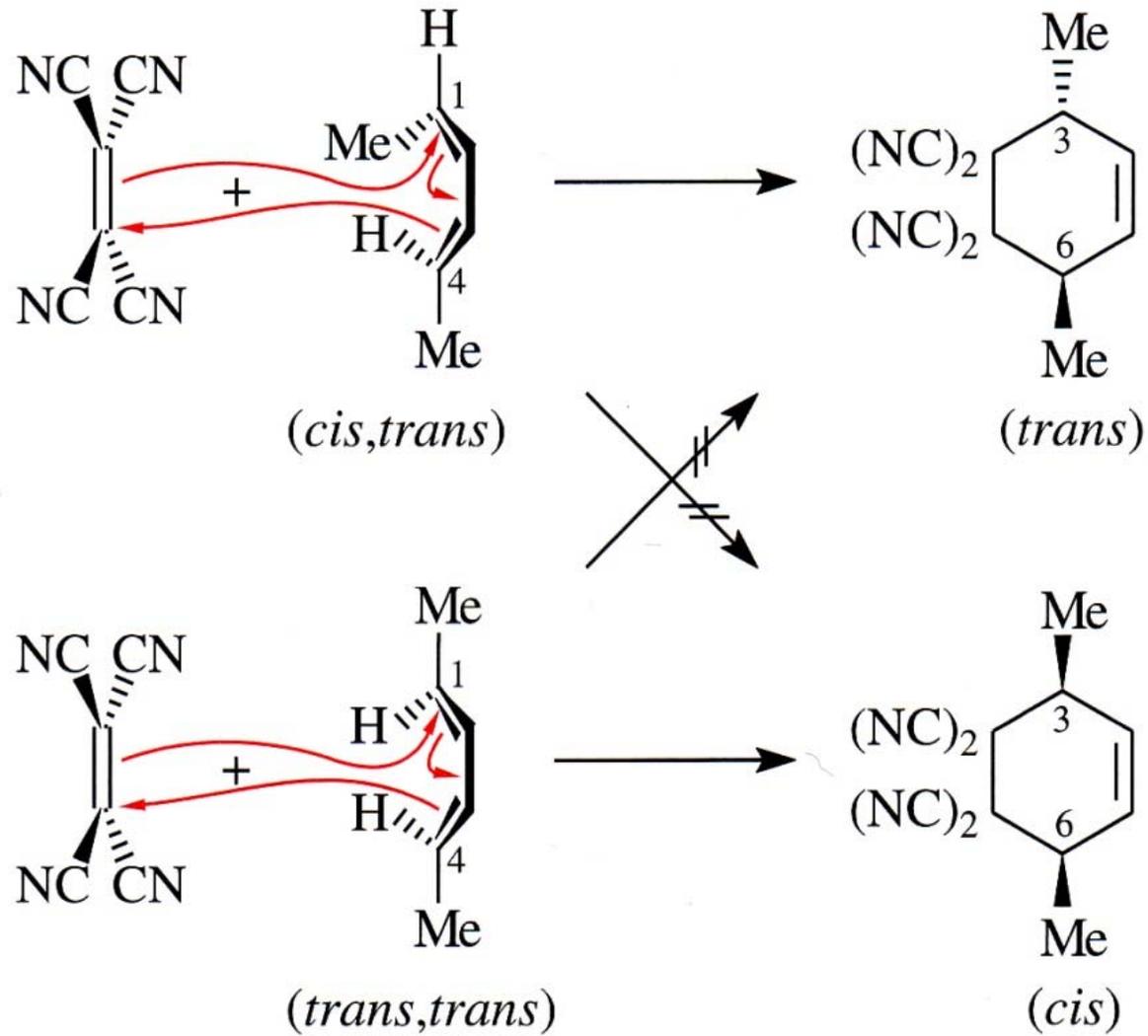
S2. Reaktionen der Alkene

Ethen: $2 \times 2s(\text{C}), 6 \times 2p(\text{C}), 4 \times 1s(\text{H}) \Rightarrow 12$ Valenz-AOe $\Rightarrow 12$ MOe (7 davon gezeigt);
 $2 \times 4 + 4 \times 1 = 12$ Valenzelektronen zu verteilen, idealerweise in 6 MOen.



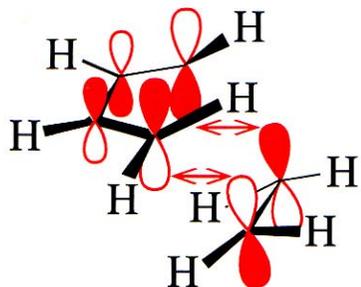
S2. Reaktionen der Alkene

Diels-Alder-Reaktionen: stereospezifisch



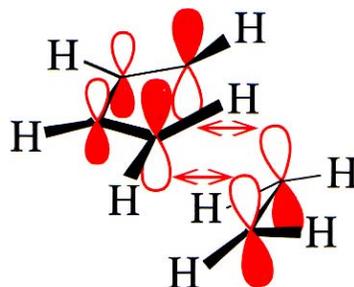
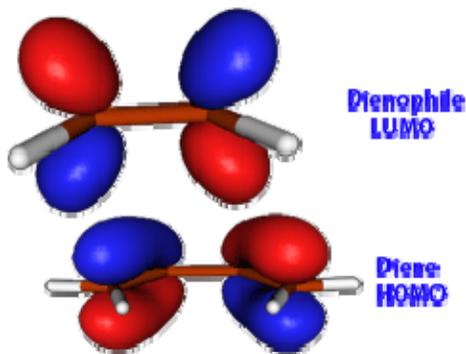
S2. Reaktionen der Alkene

Reagierende HOMOs (highest occupied molecular orbitals) und LUMOs (lowest unoccupied molecular orbitals) haben dieselbe Symmetrie.



$HO_{\text{Butadien}} / LU_{\text{Ethylen}}$

$$E_{HO, \text{ Butadien}} - E_{LU, \text{ Ethylen}} = -1306 \text{ kJ/mol}$$



$LU_{\text{Butadien}} / HO_{\text{Ethylen}}$

$$E_{HO, \text{ Ethylen}} - E_{LU, \text{ Butadien}} = -1327 \text{ kJ/mol}$$

dargestellt:

Atomorbitale, aus denen durch Linearkombination die Molekülorbitale erhalten werden.

Beide Überlappungen wirken beschleunigend, da im ÜZ für beide Paare jeweils bindende und antibindende MOs resultieren, von denen nur die energetisch minimalen bindenden besetzt sind.

berechnete **Molekülorbitale** (hier HOMO und LUMO)

Phasen beider Enden entsprechen jeweils der zugrundeliegenden Atomorbitale

S2. Reaktionen der Alkene

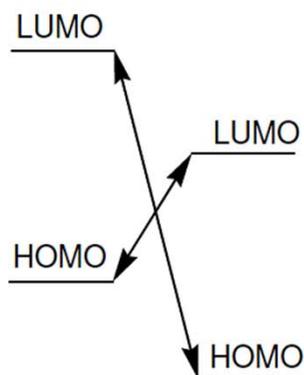
Diels-Alder-
Reaktionen:

3 Grundtypen

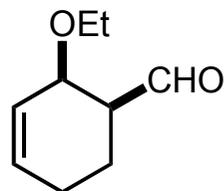
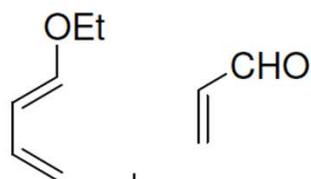
Die minimale LUMO/HOMO-Differenz liefert die größte Absenkung der ÜZ-Energie, also die schnellste Reaktion, und bestimmt somit Klassifizierung und Reaktionsverlauf.

Beide HOMO/LUMO-Überlappungen wirken beschleunigend.

Normaler
Elektronenbedarf

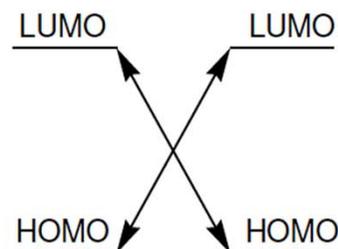


Dien Dienophil



Neutraler
Elektronenbedarf

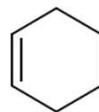
am ungünstigsten



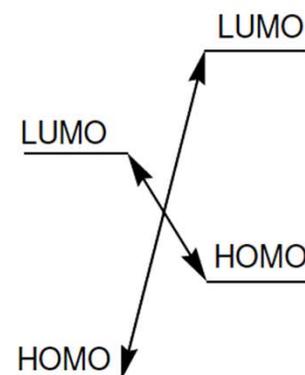
Dien Dienophil



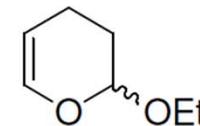
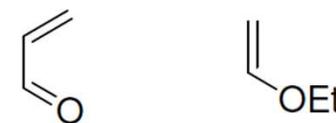
185 °C, 80
bar, 1.5 d



Inverser
Elektronenbedarf



Dien Dienophil



S2. Reaktionen der Alkene

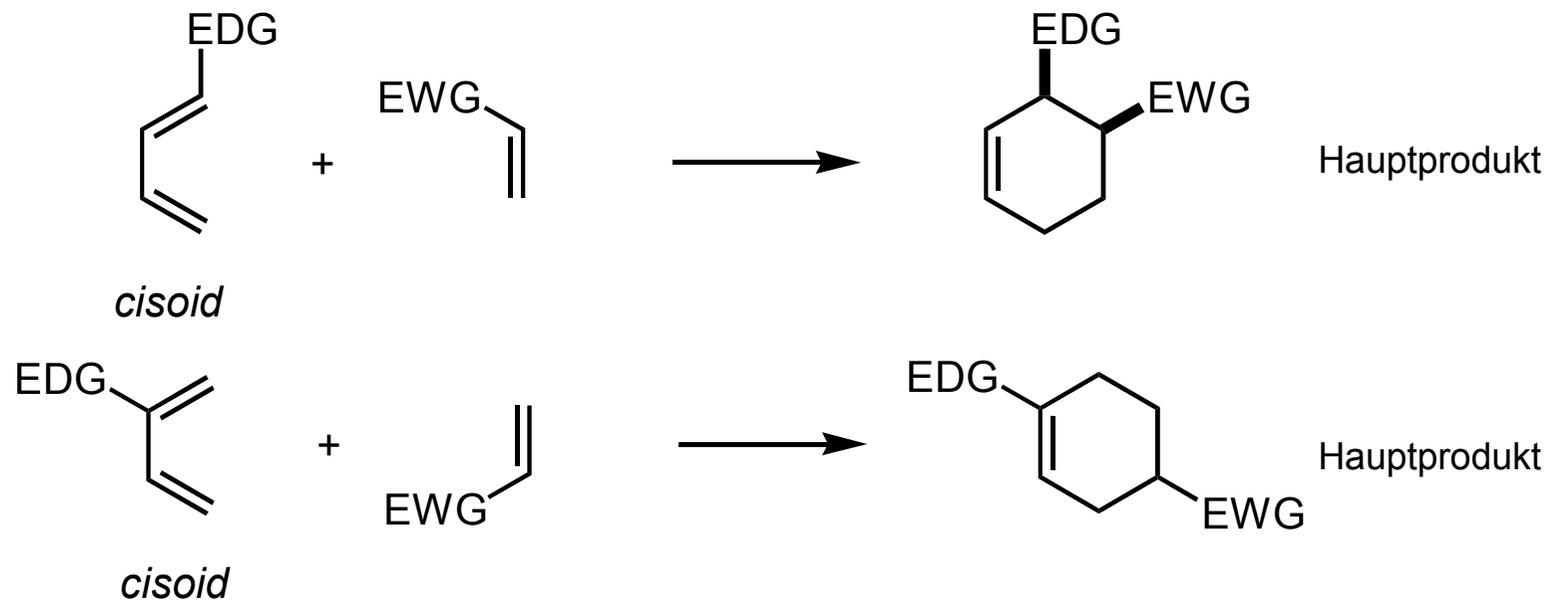
Regioselektivität der nicht-neutralen DAR: folgt meist „ $\delta+$ mit $\delta-$, $\delta-$ mit $\delta+$ “

Dien:

Elektronenschiebende Gruppe in 1-Stellung: größerer O.-k. in 4-Stellung

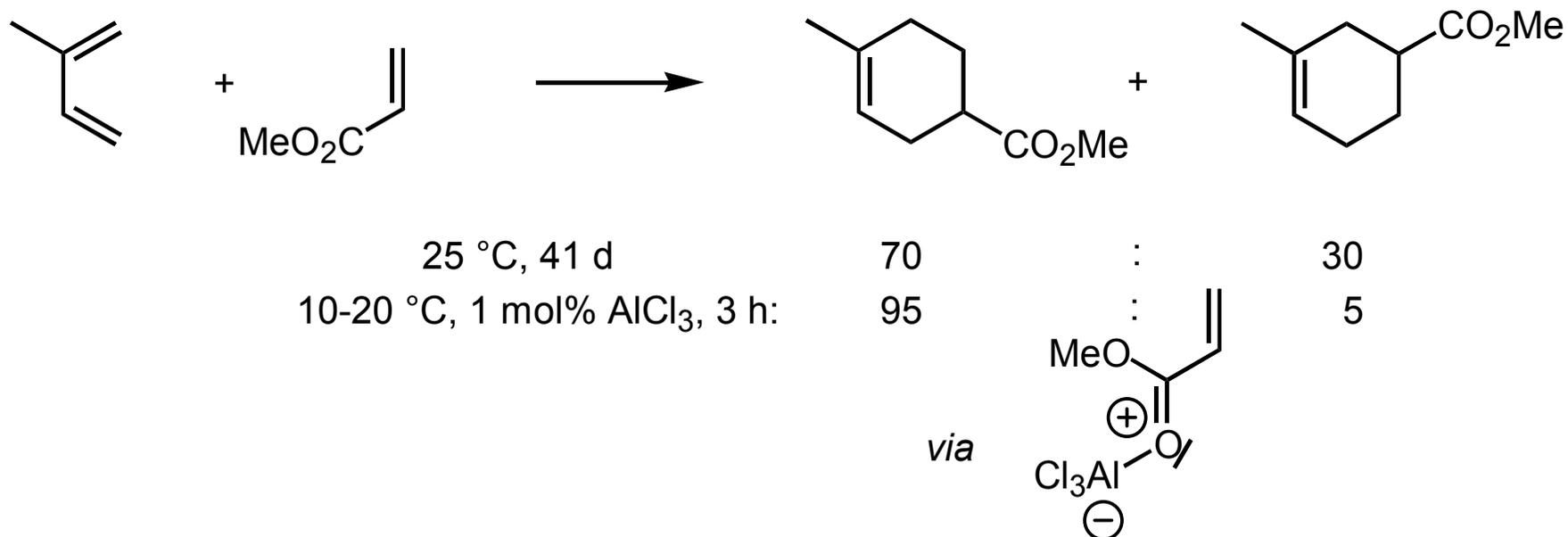
Elektronenschiebende Gruppe in 2-Stellung: größerer O.-k. in 1-Stellung

Dienophil: kleinerer O.-k. in Nachbarschaft der elektronenziehenden Gruppe



S2. Reaktionen der Alkene

Lewis-Säuren katalysieren die DAR durch **Absenkung des LUMOs** des Dienophils:



Regeln zur Diels-Alder-Reaktion

DARen desto leichter, je elektronisch unterschiedlicher Dien und Dienophil.

DARen sind stereospezifisch (Geometrie der Doppelbindungen wird ins Produkt übertragen).

Regioselektivität: den Orbitalkoeffizienten der HOMOs und LUMOs folgend.

Endo-Addukte bevorzugt.

S3. Substitution am Aromaten

Versuche im Praktikum (S_EAr), Teil 1:

Bromierung von Arenen

4-Brom-*tert.*-butylbenzol, Brommesitylen, 1-Brom-2-methylnaphthalen

Nitrierung von unterschiedlichen aktivierten Arenen

(4-Nitrophenyl)acetonitril, 3-Nitrobenzoesäuremethylester, 4-Bromnitrobenzol, 4-Nitroveratrol

Vilsmeier-Formylierung

Thiophen-2-carbaldehyd, Zimtaldehyd, 4-Dimethylaminobenzaldehyd, 4-Diethylaminobenzaldehyd, 3,4-Dimethoxybenzaldehyd

Friedel-Crafts-Alkylierung

4-*iso*-Propyltoluol, 4-*tert.*-Butyltoluol, 4-Propyltoluol

Friedel-Crafts-Acylierung

4-Methylacetophenon, Methyl- α -naphthylketon, 3,4-Dimethoxyacetophenon, 4-Chloracetophenon, 4-Bromacetophenon, 2,4-Dimethylacetophenon

Acylierung aromatischer Kohlenwasserstoffe mit Anhydriden

4-Methoxyacetophenon, β -(4-Methylbenzoyl)-propionsäure

Acylierung aromatischer Kohlenwasserstoffen mit Phthalsäureanhydrid

4-Ethyl-benzoylbenzoesäure, Methyl-benzoylbenzoesäure, Phenyl-benzoylbenzoesäure

S3. Substitution am Aromaten

Versuche im Praktikum (S_EAr), Teil 2:

Diazotierung und anschließende *Sandmeyer*-Reaktion

2-Iodbenzoesäure, 2-Chlortoluol, 3-Bromtoluol, 2-Chlornitrobenzol, 3-Chlornitrobenzol, 2-Bromnitrobenzol, 3-Bromnitrobenzol

Azokupplung

1-(Phenylazo)-2-naphthol, β -Naphtholorange, Pararot, 4-Hydroxy-4'-nitro-azobenzol-3-carbonsäure, Methylorange, Methylrot, 1-Benzolazo-2-naphthol (Sudangelb), 4-Benzolazo-1-naphthol

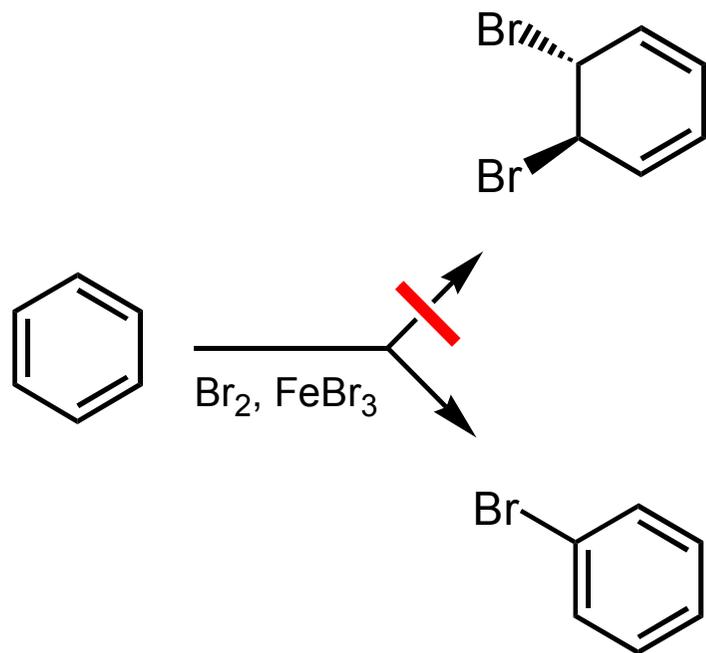
Indigo

Triphenylmethanfarbstoffe: Fluorescein, Eosin

Kupferphthalocyanin

S3. Substitution am Aromaten

Was passiert bei der Reaktion von Benzol und Brom?



Wäre Benzol ein normales Alken, so fände elektrophile Addition statt. Benzol ist aber kein normales Alken.

stattdessen:

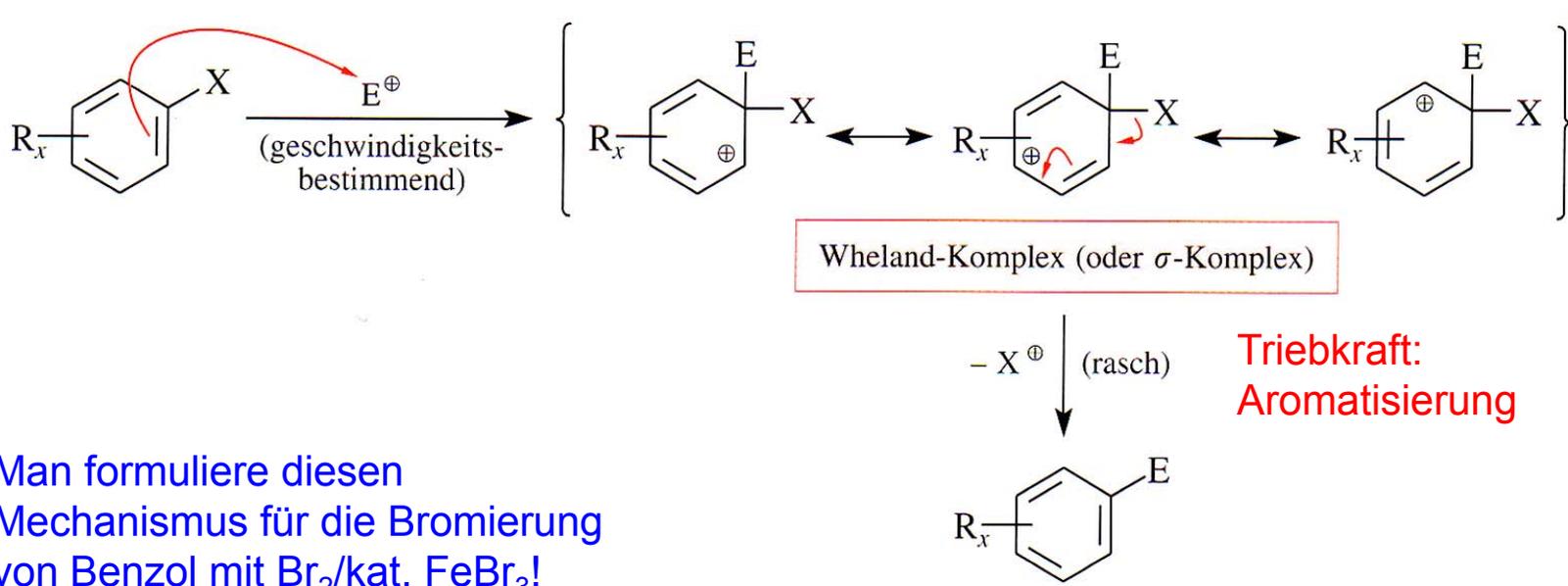
Elektrophile aromatische Substitution ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$)

Keine Epoxidierung von Benzol mit *m*CPBA

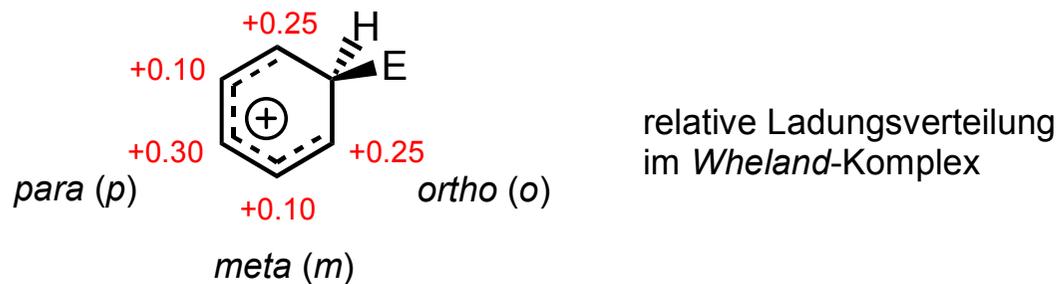
S3. Substitution am Aromaten

S_{EAr} : **Elektrophile** aromatische Substitution

Gemeinsamer Reaktionsmechanismus ($X=H, tert.-Bu, SO_3H$):

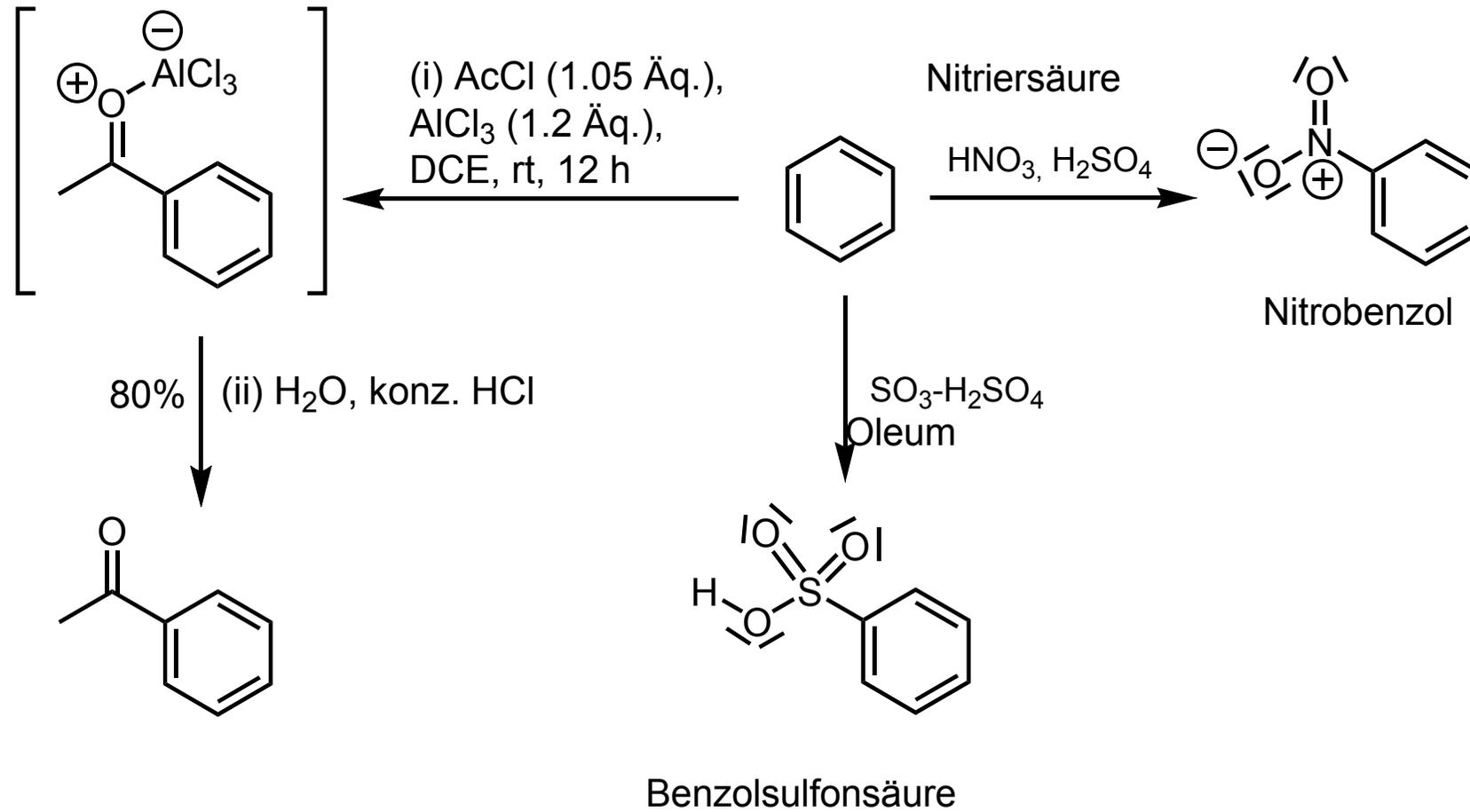


Man formuliere diesen Mechanismus für die Bromierung von Benzol mit $Br_2/kat. FeBr_3$!



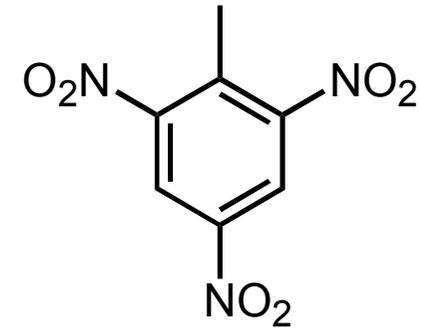
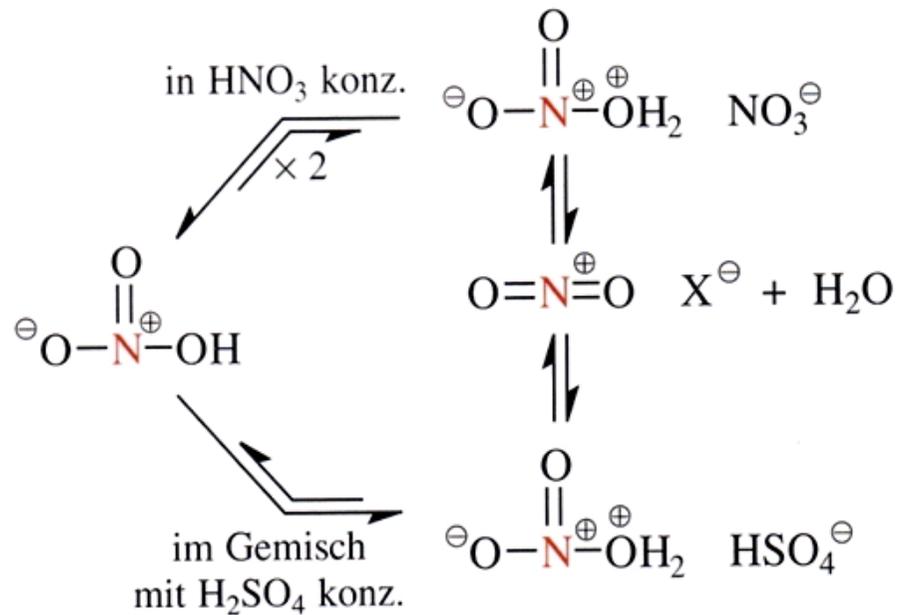
S3. Substitution am Aromaten

S_E Ar an Benzol



S3. Substitution am Aromaten

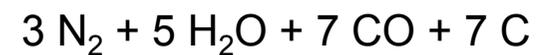
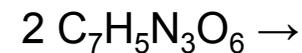
Erzeugung des Nitronium-Ions aus Salpeter- und Schwefelsäure



Sprengstoff TNT:

2,4,6-Trinitrotoluol

kann nur durch
Initialsprengung zur
Explosion gebracht
werden.



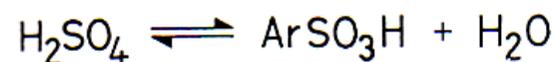
S3. Substitution am Aromaten

Wichtige S_EAr-Reaktionen: Kurzübersicht

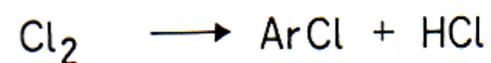
ArH +



Nitrierung



Sulfonierung



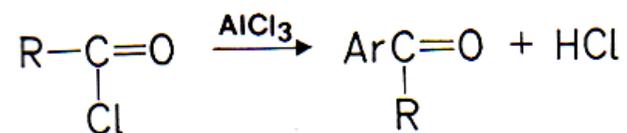
Halogenierung
(Chlorierung)



Rhodanierung



Friedel-Crafts-Alkylierung

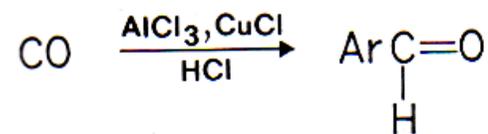


Friedel-Crafts-Acylierung

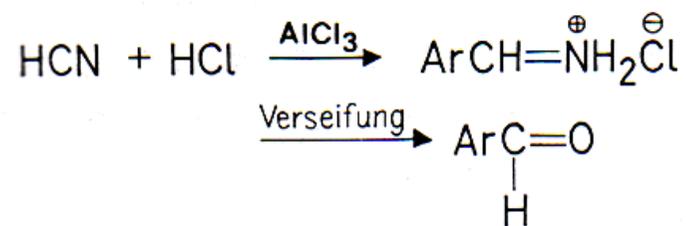
S3. Substitution am Aromaten

Wichtige S_EAr-Reaktionen: Kurzübersicht

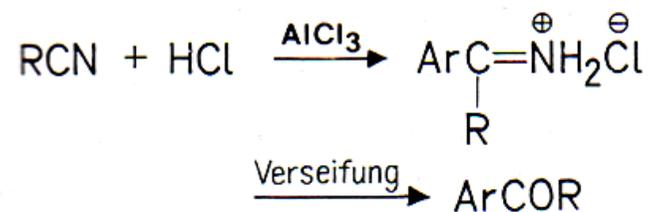
ArH +



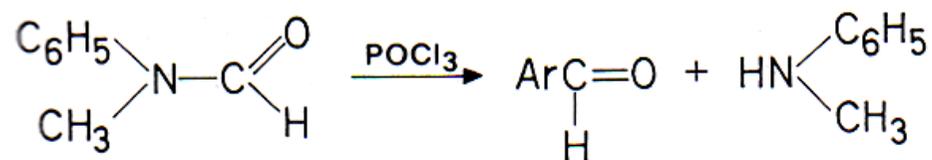
Gattermann-Koch-Synthese



Gattermann-Synthese



Houben-Hoesch-Synthese



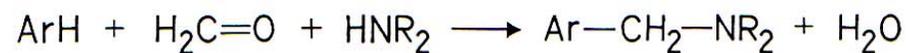
Vilsmeier-Synthese



Hydroxymethylierung

S3. Substitution am Aromaten

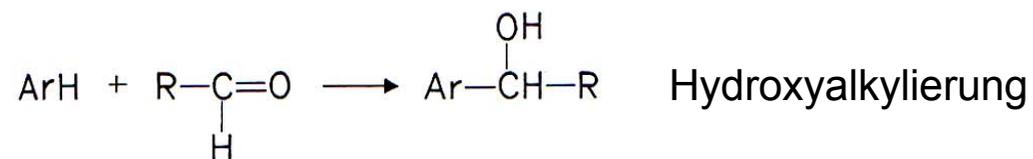
Wichtige S_EAr-Reaktionen: Kurzübersicht



Aminomethylierung
Mannich-Reaktion



Chlormethylierung
(Blanc-Reaktion)



Reaktionen mit Aldehyden oder Ketonen (z. B. Darstellung von Triphenylmethanfarbstoffen)



Kolbe-Schmitt-Synthese



Nitrosierung



Azokupplung



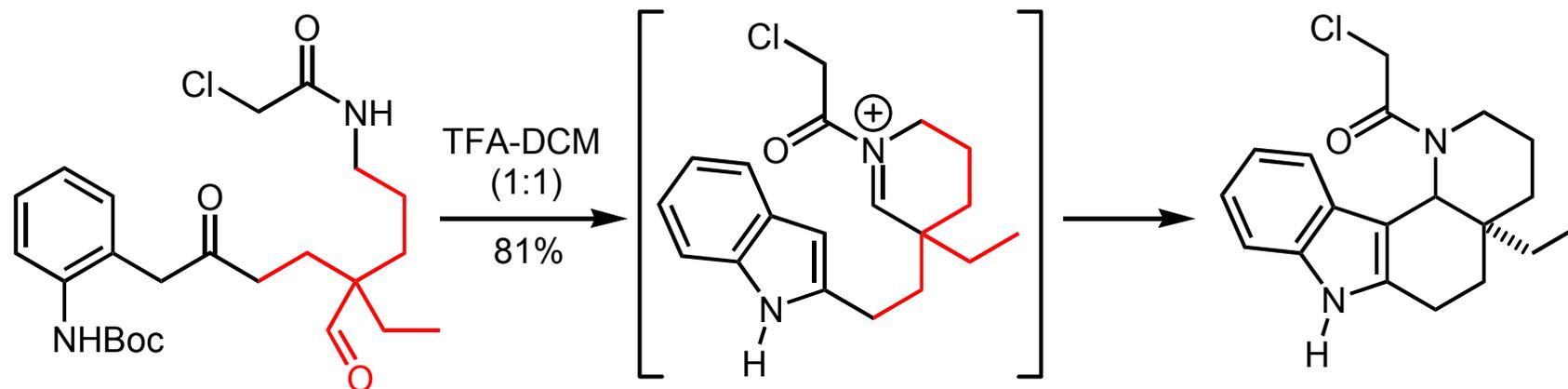
Metallierung
(Mercurierung)

X = Säurerest einer organischen oder anorganischen Säure

S3. Substitution am Aromaten

Mannich-Reaktion

auch intramolekular, z. B.



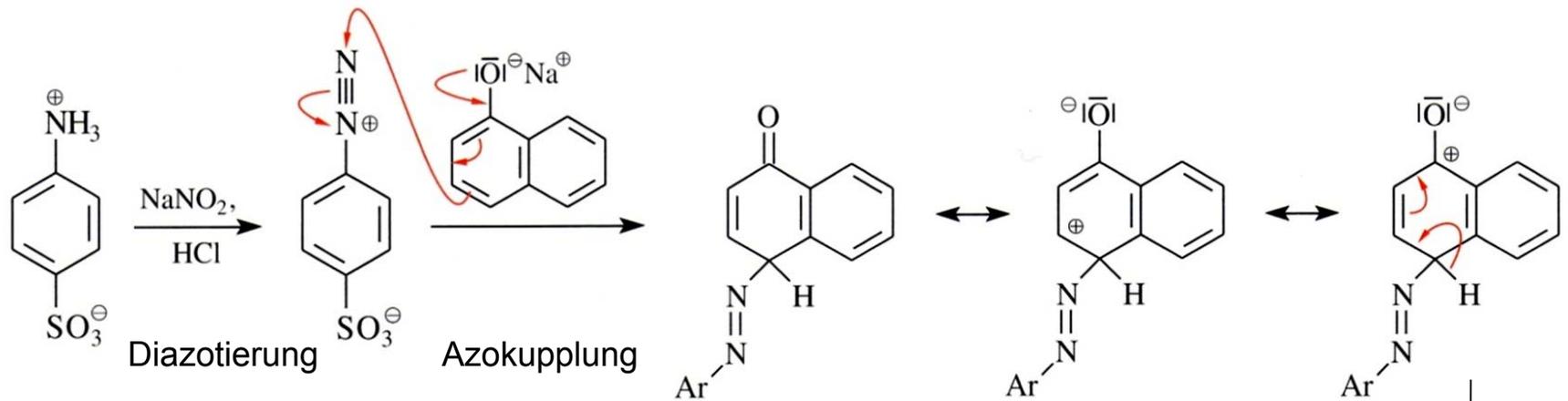
Mechanism?

Was ist Gramin?

M. A. Toczko, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2642-2645.

S3. Substitution am Aromaten

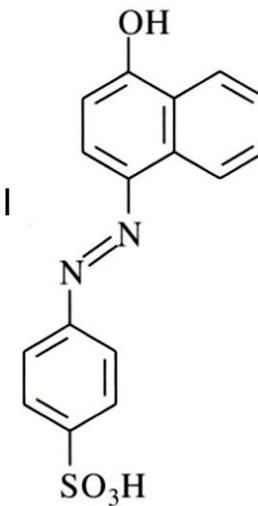
Farbstoffsynthese durch Diazotierung, gefolgt von Azokupplung



Methylorange (Edukt: *N,N'*-Dimethylanilin statt α -Naphthol)

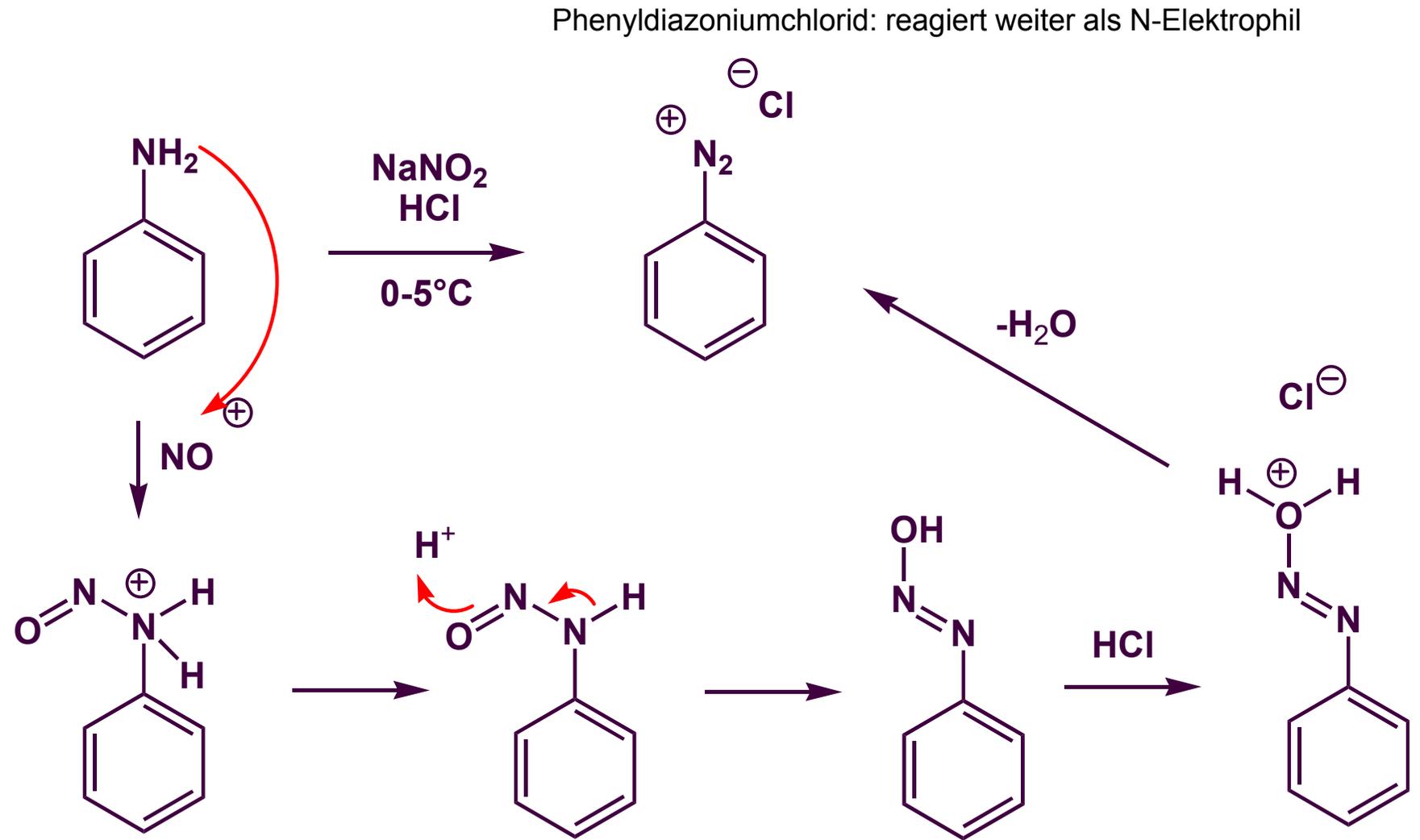


Azofarbstoff Orange I



S3. Substitution am Aromaten

Mechanismus der Diazotierung



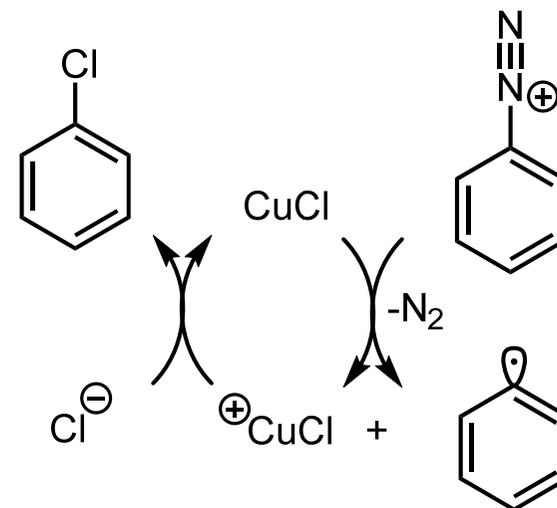
S3. Substitution am Aromaten

Sandmeyer-Reaktion

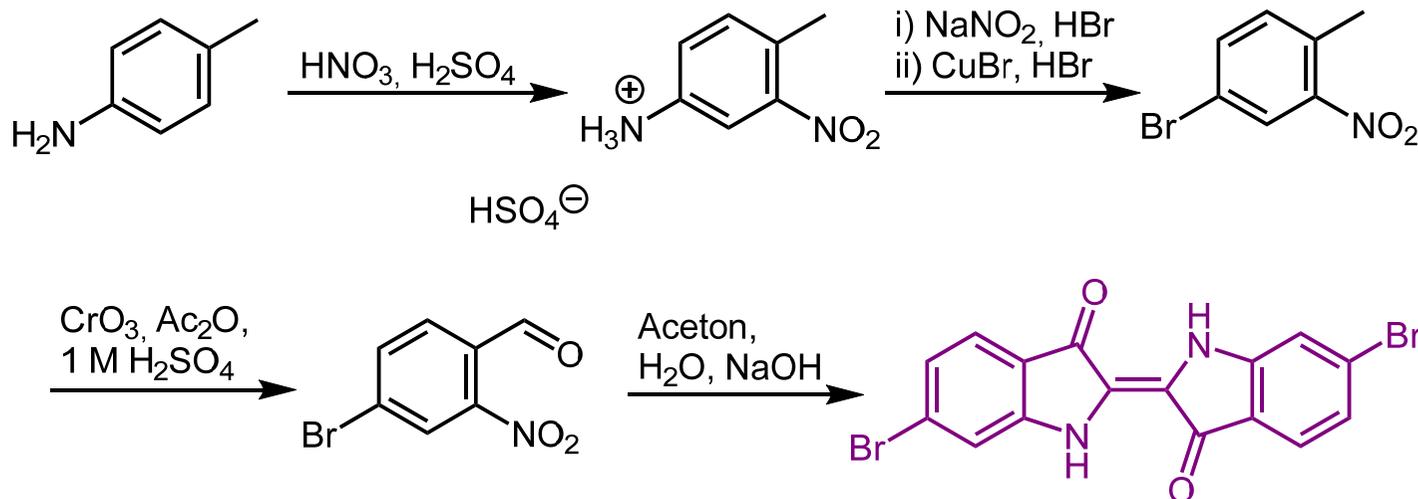
verwandt: **Schiemann-Reaktion** zu Fluorarenen: Zusatz von HBF_4 ($-\text{BF}_3$), nicht radikalisch.

SET (single electron transfer)-Mechanismus
Bei $\text{X}=\text{I}$ muss kein CuI zugesetzt werden.
Warum?

CuCl aus $\text{CuSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_3$ in aq. NaCl



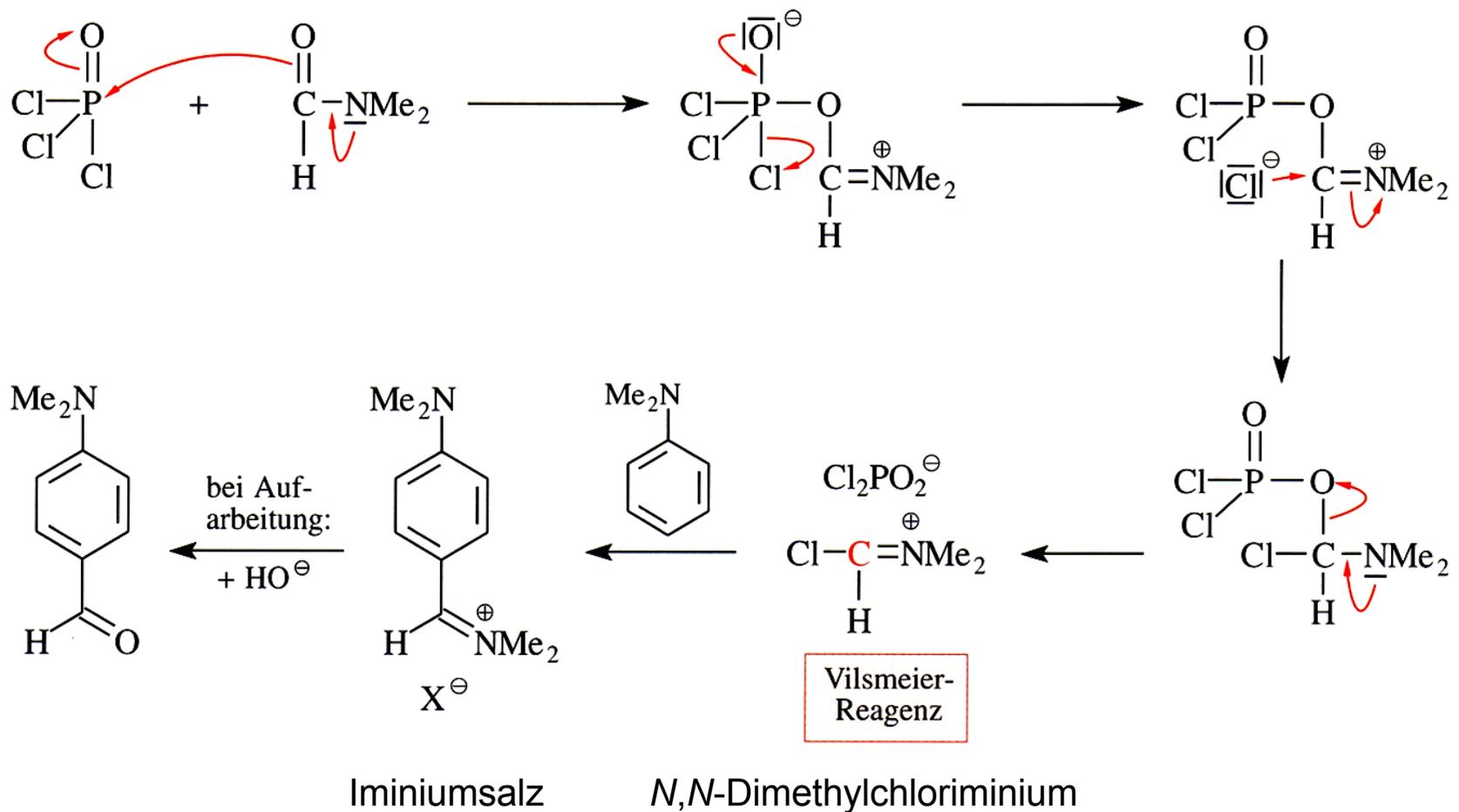
z. B. Synthese von **Königspurpur** (6,6'-Dibromindigo)



S3. Substitution am Aromaten

Vilsmeier-Haack-Formylierung

(1925, im Praktikum: Thiophen-2-carbaldehyd bei 20 °C, 75%)

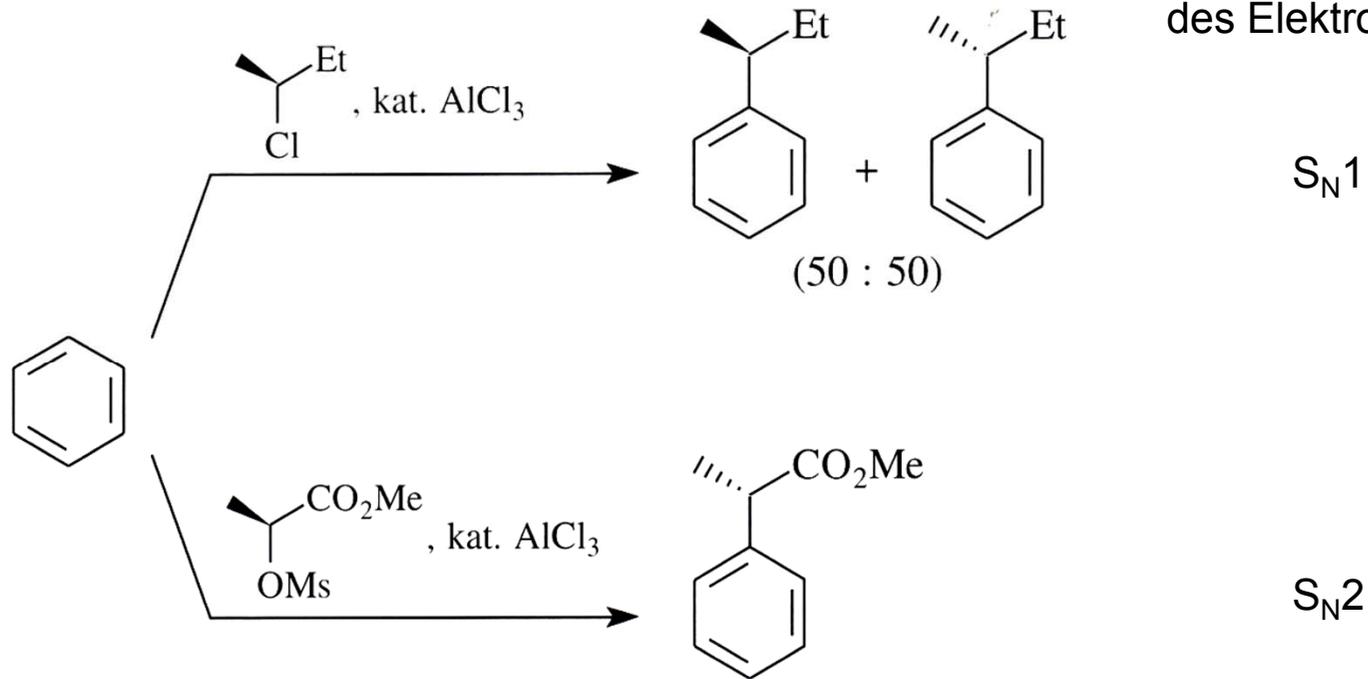


aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

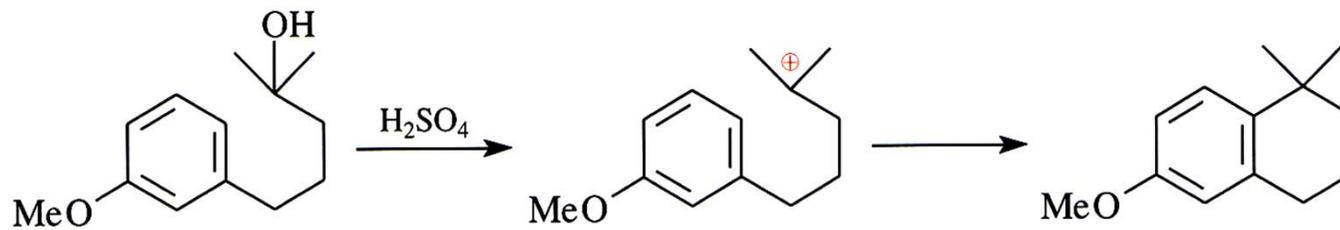
S3. Substitution am Aromaten

Friedel-Crafts-Alkylierung: S_EAr

aus Sicht
des Elektrophils:

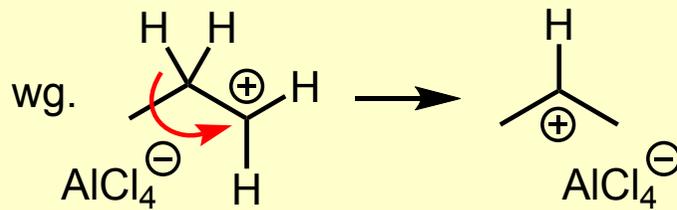
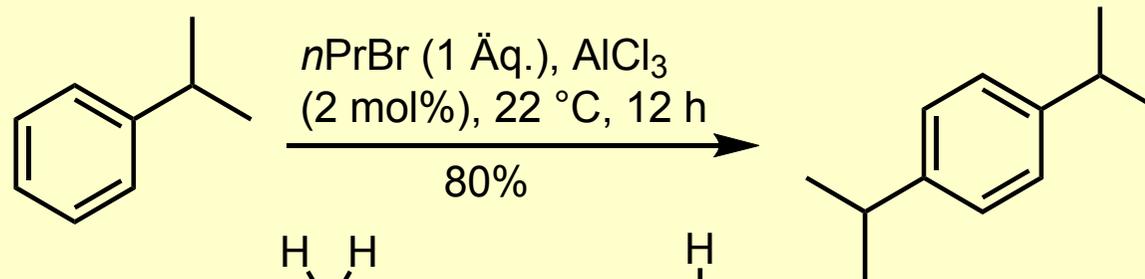
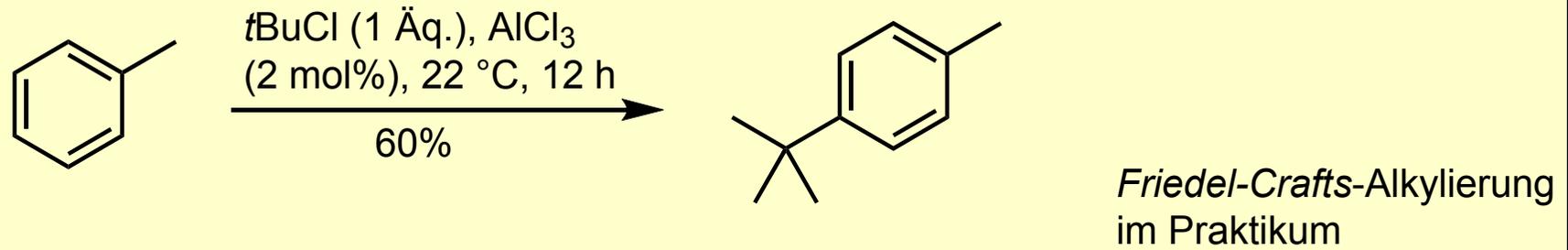
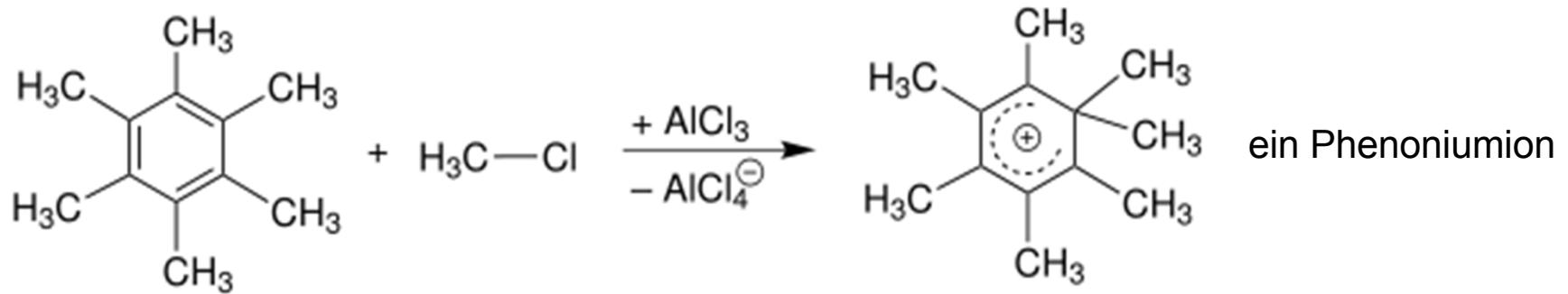


Alkylierung nach Bildung des Carbeniumions aus einem tertiären Alkohol:



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

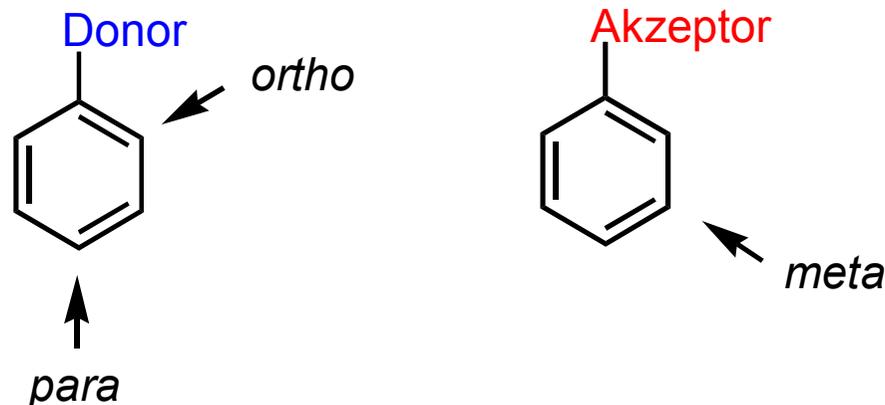
S3. Substitution am Aromaten



Wagner-Meerwein-Uml.

S3. Substitution am Aromaten

S_E Ar-Reaktionen: Zweitsubstitution



Donorsubstituenten erhöhen die Nukleophilie von Benzol, erleichtern also die Bildung von σ -Komplexen (in allen Positionen) und damit die Reaktivität in S_E Ar-Reaktionen.

Akzeptorsubstituenten: umgekehrt.

Ein +M-Effekt des Erstsubstituenten führt am Benzol zur Zweitsubstitution in *o*- und *p*-Position, ein -M-Effekt zur Zw.-subst. in *m*-Position.

Ein negativer kombinierter I/M-Effekt verlangsamt die Zweitsubstitution, ein positiver beschleunigt sie.

S3. Substitution am Aromaten

Mesomere (M) und induktive (I) Effekte dirigieren die Zweitsubstitution.

Elektronenschub



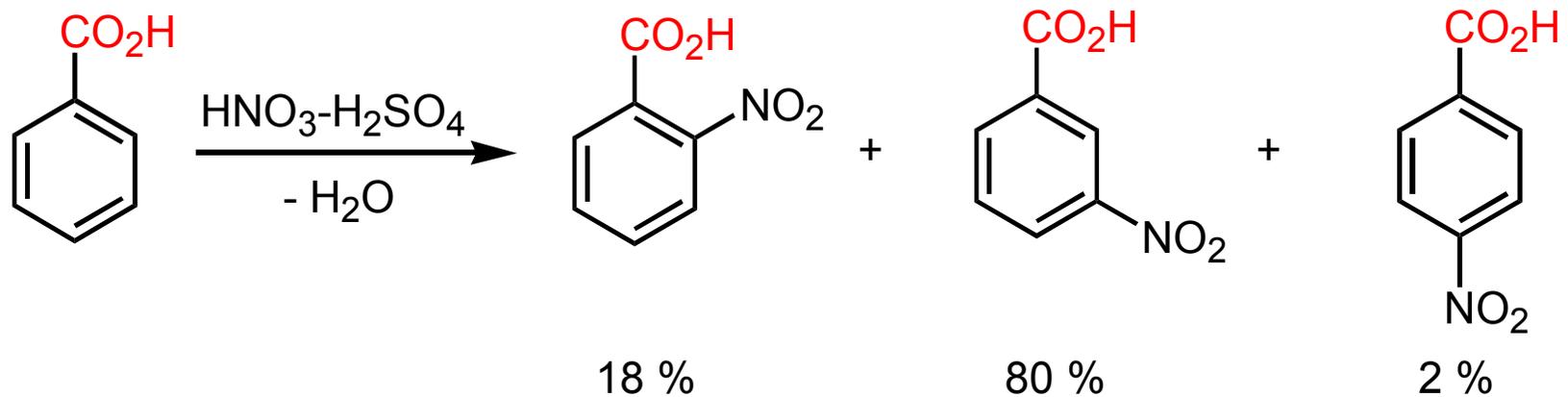
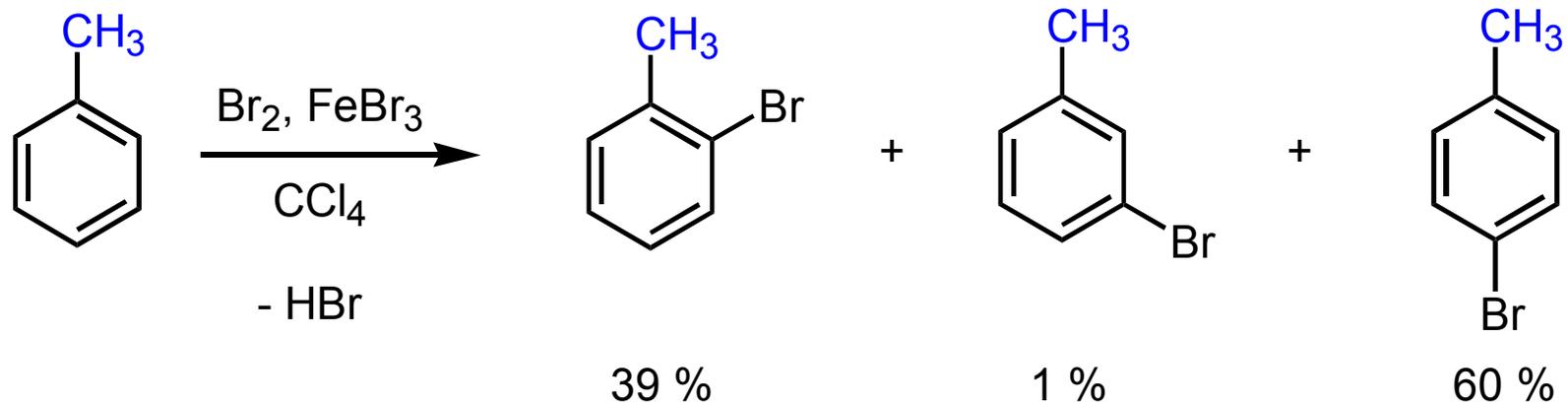
Donor:	$-\bar{\text{O}}\text{I}^{\ominus}$	$+M, +I$
	$-\text{NR}_2, -\text{NH}_2$	}
	$-\text{OR}, -\text{OH}, -\text{NHC}(=\text{O})\text{R}$	
	$-\text{OC}(=\text{O})\text{R}, -\text{SR}$	
	$-\text{Ph}$	
	$-\text{Alkyl}, -\text{CO}_2^{\ominus}$	$+I$
Standard:	$-\text{H}$	—
„chamäleonartiger Substituent“:	$-\text{CH}_2\text{Cl}$	$-I \rightarrow +I$
	$-\text{Cl}, -\text{Br}$	$-I \rightarrow +M$
EWG:	$-\text{NR}_3^{\oplus}, -\text{NH}_3^{\oplus}$	$-I$
	$-\text{C}(=\text{O})\text{R}, -\text{C}(=\text{O})\text{Het}$	}
	$-\text{C}\equiv\text{N}, -\text{SO}_3\text{H}$	
	$-\text{NO}_2$	

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

S3. Substitution am Aromaten

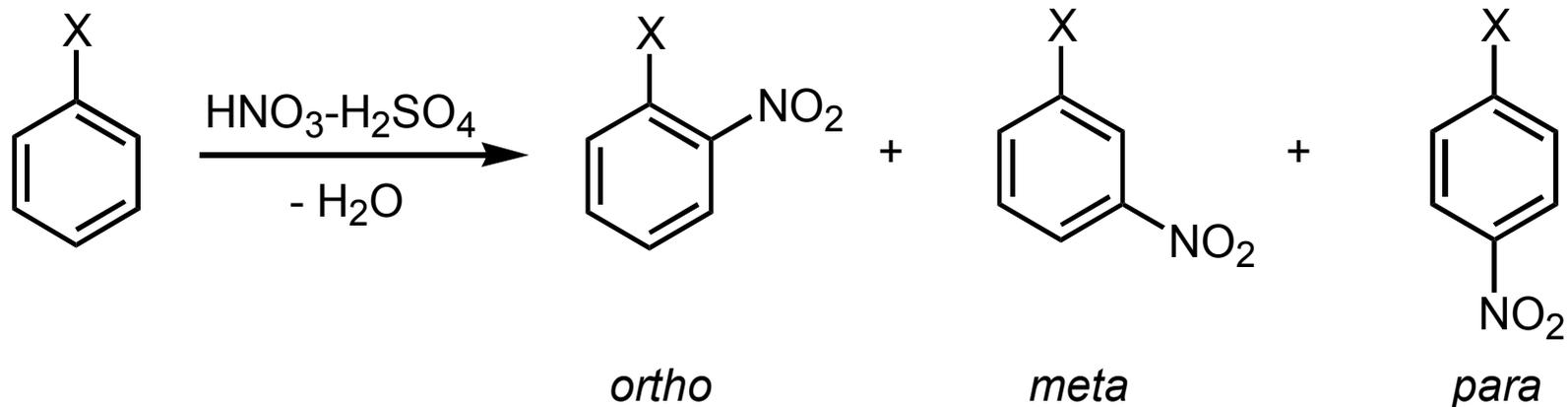
Regioselektivität der Zweit- S_EAr

(formulieren Sie alle mesomeren Grenzstrukturen der σ -Komplexe!)



S3. Substitution am Aromaten

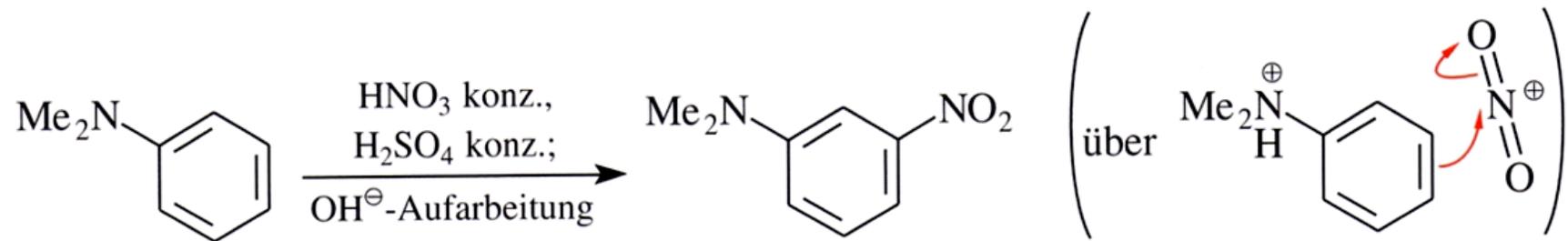
Geschwindigkeit und Regioselektivität der Zweit-S_EAr



X =	Geschw.	<i>ortho</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
OH	1000	40%	2	58
CH ₃	25	58	4	38
H	1			
CH ₂ Cl	0.7	32	16	52
Propionyl	0.004	24	72	4
NO ₂	0.00000006	5	93	2

S3. Substitution am Aromaten

S_E Ar-Reaktionen: Zweitsubstitution



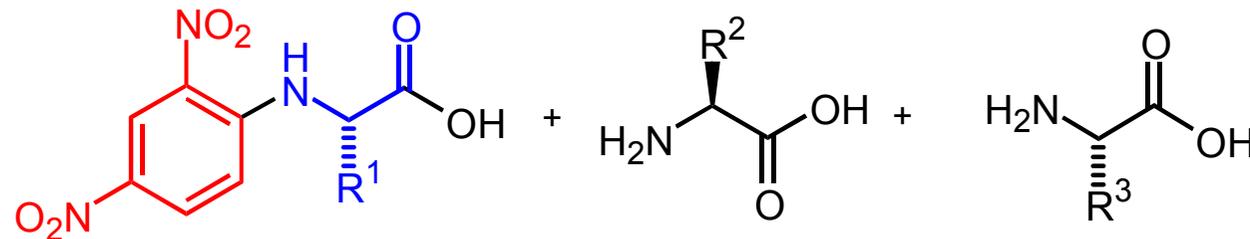
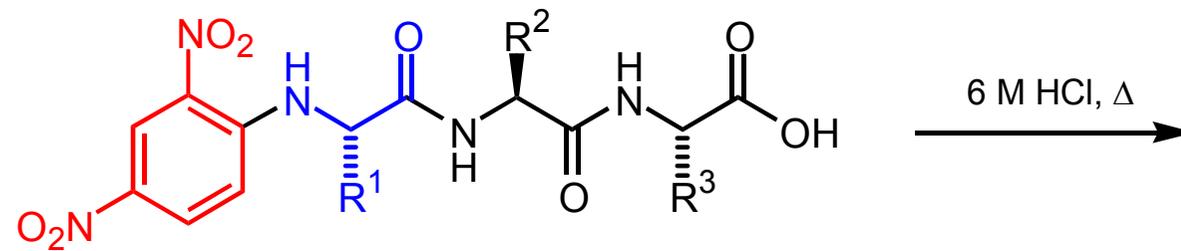
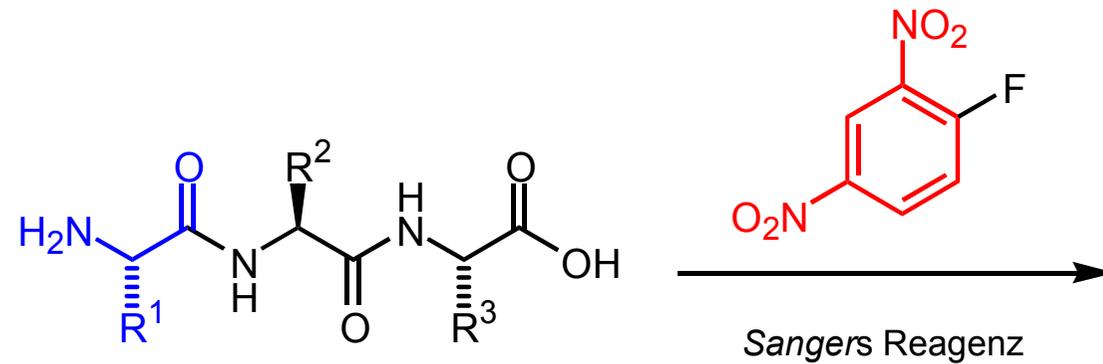
Protonierung wandelt donor- in akzeptorsubstituierten Aromaten!

N,N-Dimethylanilin ist basischer als Anilin und wird unter den Reaktionsbedingungen vollständig protoniert.

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

S3. Substitution am Aromaten

Best. d. N-terminalen A.-s. mit *Sangers* Reagenz



zur Vergleichsanalyse

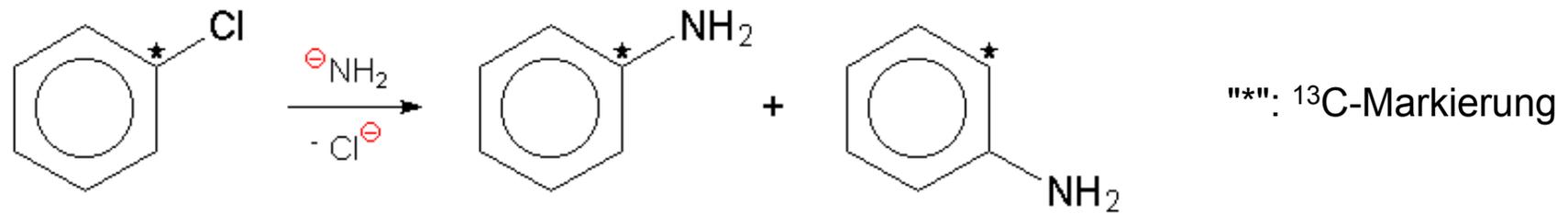


Sir Frederick Sanger
(*1918)

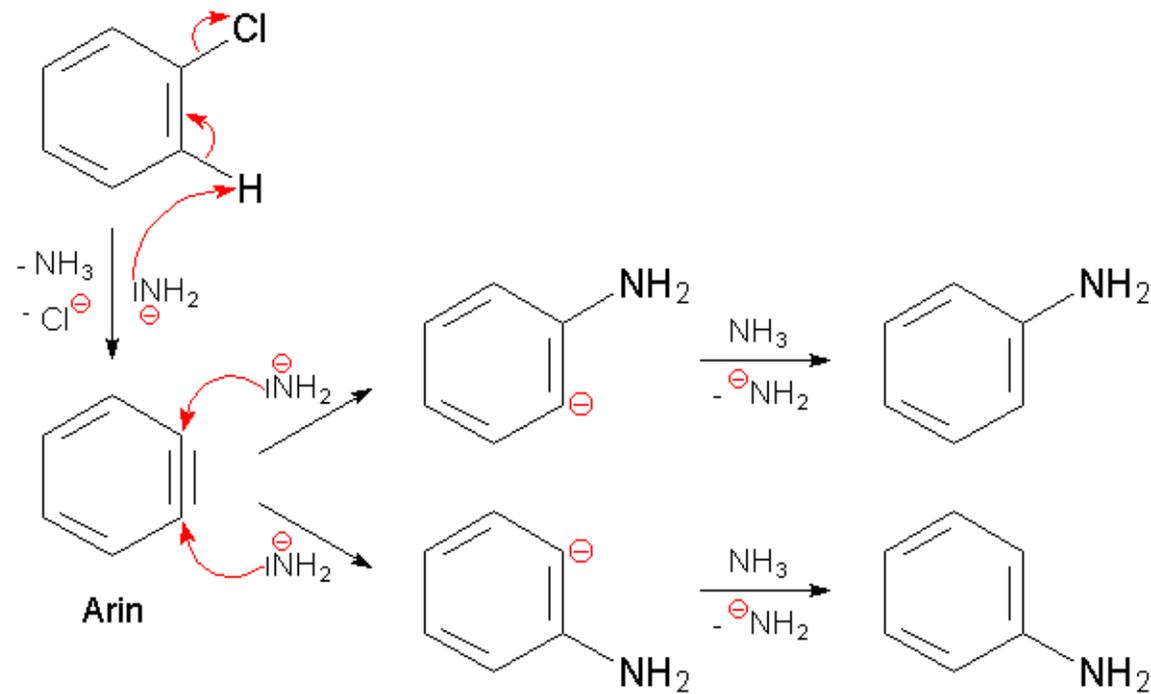
2 Nobelpreise für
Chemie 1958 und 1980!

S3. Substitution am Aromaten

Eliminierungs-Additions-Mechanismus



im Detail:



S4. Aldehyde und Ketone

Versuche im Praktikum:

Darstellung von Ethylenacetalen (Dioxolanen)

Cyclopentanon-ethylenacetal, Acetessigsäureethylester-ethylenacetal, Ethylmethylketon-ethylenacetal

Darstellung von Schiffschen Basen

Benzylidenmethylamin

Darstellung von Enaminen

1-Pyrrolidino-cyclopent-1-en, 1-Morpholinocyclopent-1-en, 1-Morpholino-cyclohex-1-en, α -Methylamino-crotonsäureethylester, α -Dimethylamino-crotonsäureethylester, α -Benzylamino-crotonsäureethylester

Acyloinkondensation von aromatischen Aldehyden

Benzoin, 4,4'-Dimethylbenzoin, 4-Anisoin

Wittig-Reaktion

1,4-Diphenyl-1,3-butadien, α -Phenylstyren

Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

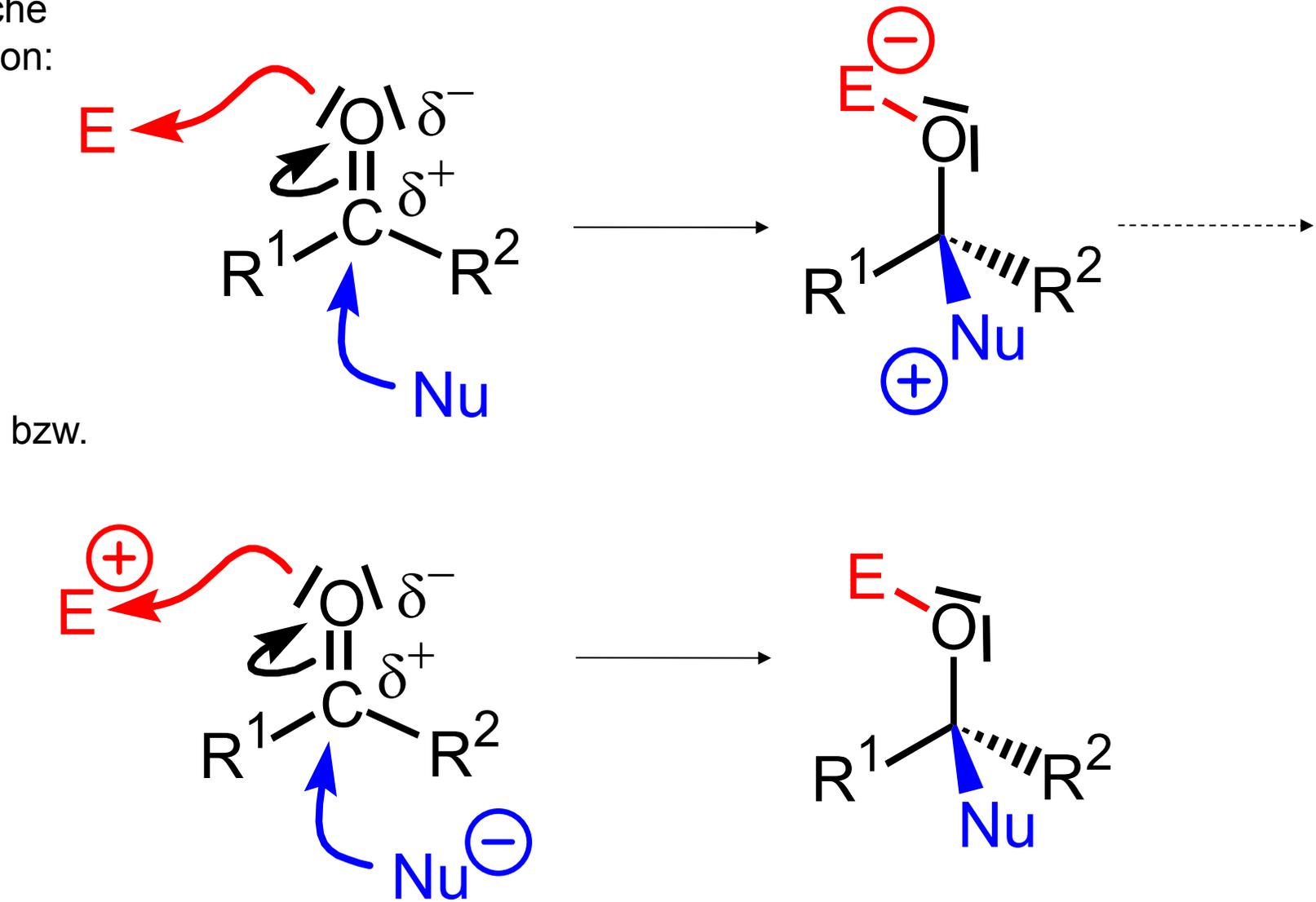
1,4-Diphenyl-1,3-butadien, Stilben, 4-Methylstilben, 4-Chlorstilben, 4-Methoxystilben

Alkohole durch gekreuzte Cannizzaro-Reaktion

Benzylalkohol

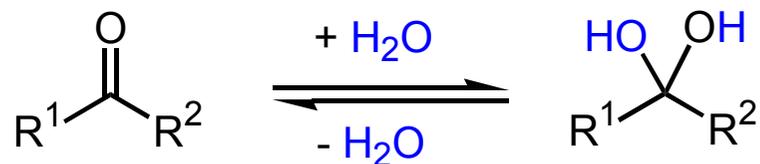
S4. Aldehyde und Ketone

Ionische
Addition:



S4. Aldehyde und Ketone

Hydratisierung



K in Wasser

Trichloracetaldehyd: $> 10^4$

Formaldehyd: $> 10^3$

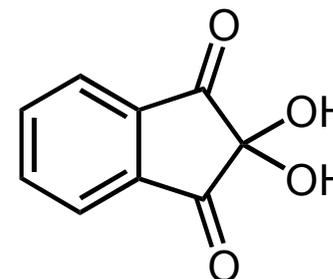
Acetaldehyd: 1

Aceton: 10^{-2}

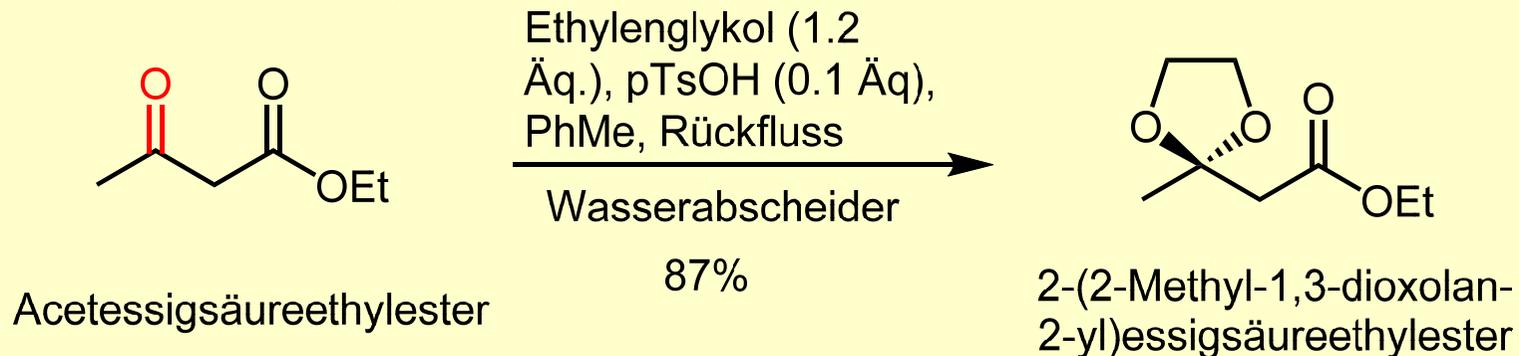
Je elektronenärmer die Carbonylgruppe, desto stabiler das **geminale Diol (1,1-Diol)**.

Ketone sind normalerweise gegenüber 1,1-Diolen bevorzugt (z. B. Aceton), aber:

Ninhydrin

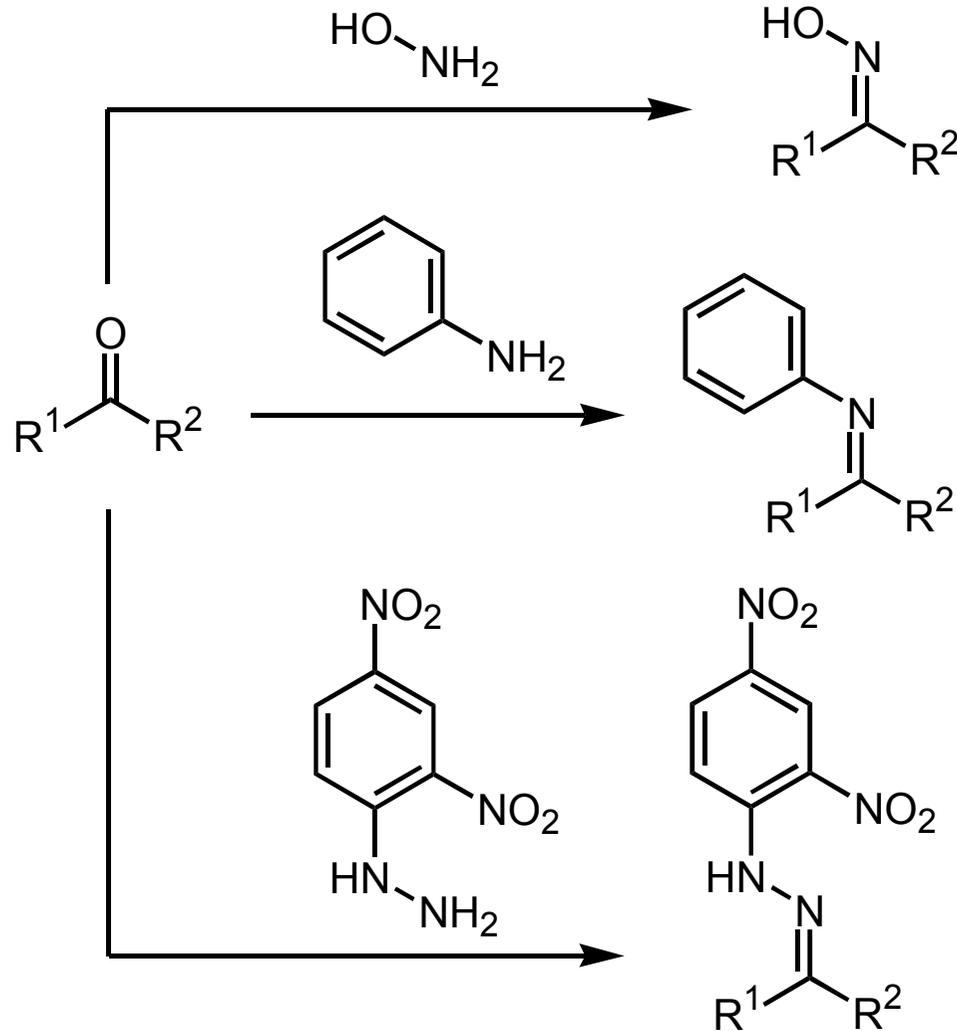


im Praktikum: Ketalbildung



S4. Aldehyde und Ketone

Stickstoff-haltige Derivate



jeweils Abspaltung von Wasser
(Kondensationsreaktion)

Reaktionsmechanismen?

ein Oxim

ein Imin

("Azomethin", "Schiffsche Base");

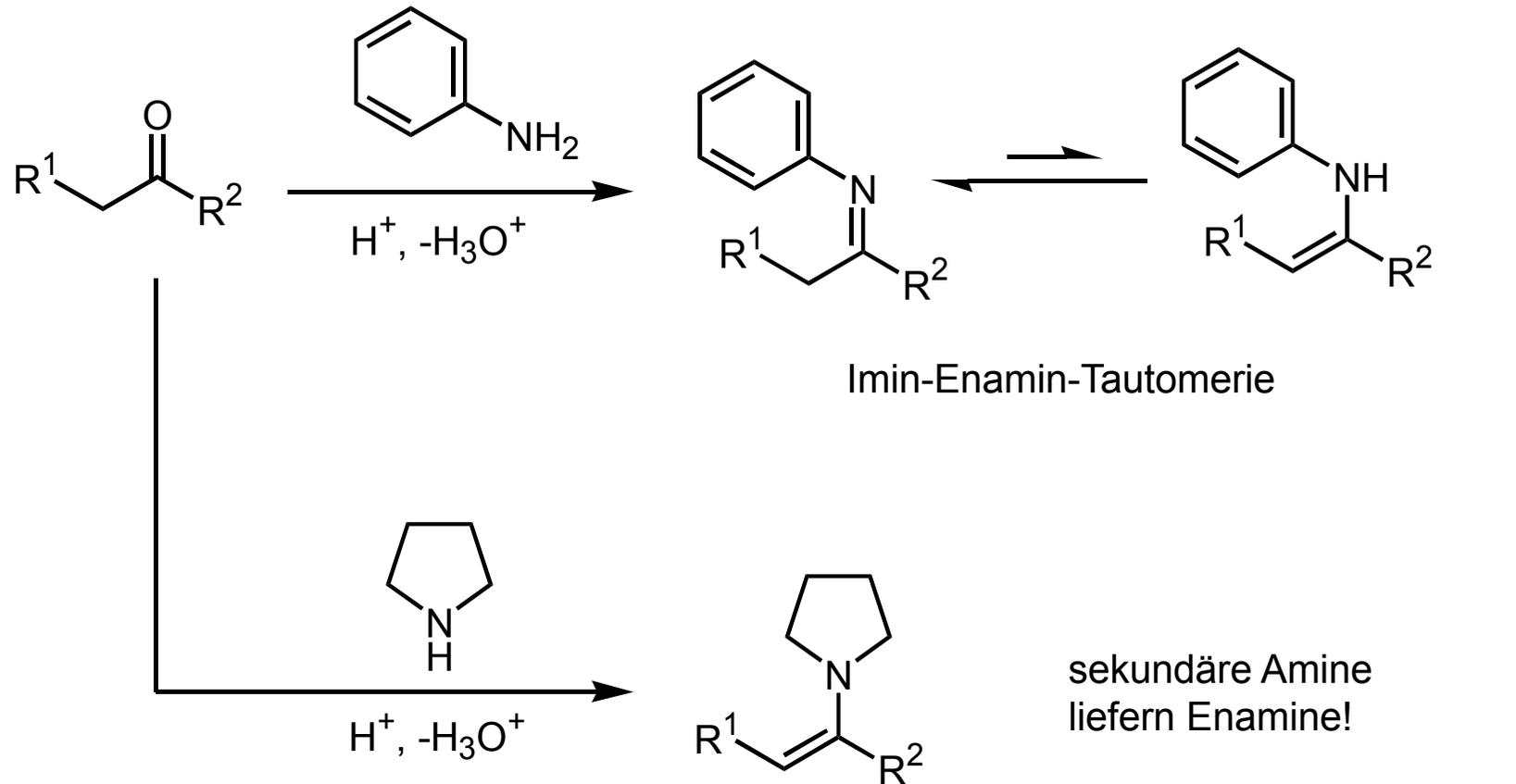
im Praktikum -> Benzalanilin (81%)



ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon

S4. Aldehyde und Ketone

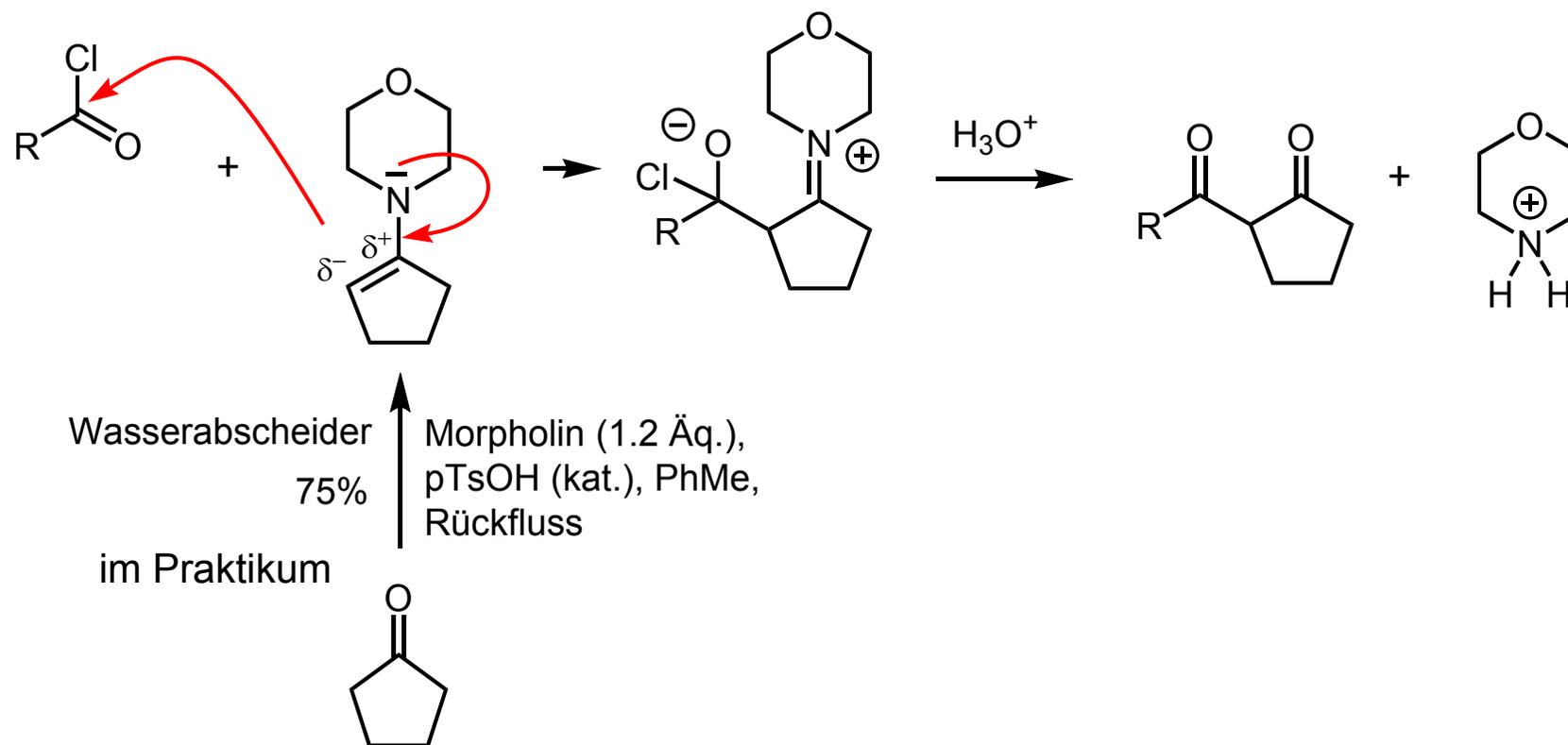
Stickstoff-haltige Derivate



Def. prim., sek., tert. Amin gegenüber prim., sek., tert. Alkohol?

S4. Aldehyde und Ketone

Anwendung von Enaminen als C-Nukleophile:



Enamin-Tautomer auch bevorzugt nach der Umsetzung β -Ketocarbonylverbindungen.

S4. Aldehyde und Ketone

Versuche im Praktikum:

Reduktion von Ketonen zu Alkoholen mit NaBH_4

5-Nonanol, 3-Octanol, 2-Octanol, 4-*tert.*-Butylcyclohexanol

Reduktion einer Ketocarbonsäure zur Hydroxysäure mit NaBH_4

4-(*p*-Tolyl)-4-hydroxybutansäure

Reduktion mit LiAlH_4

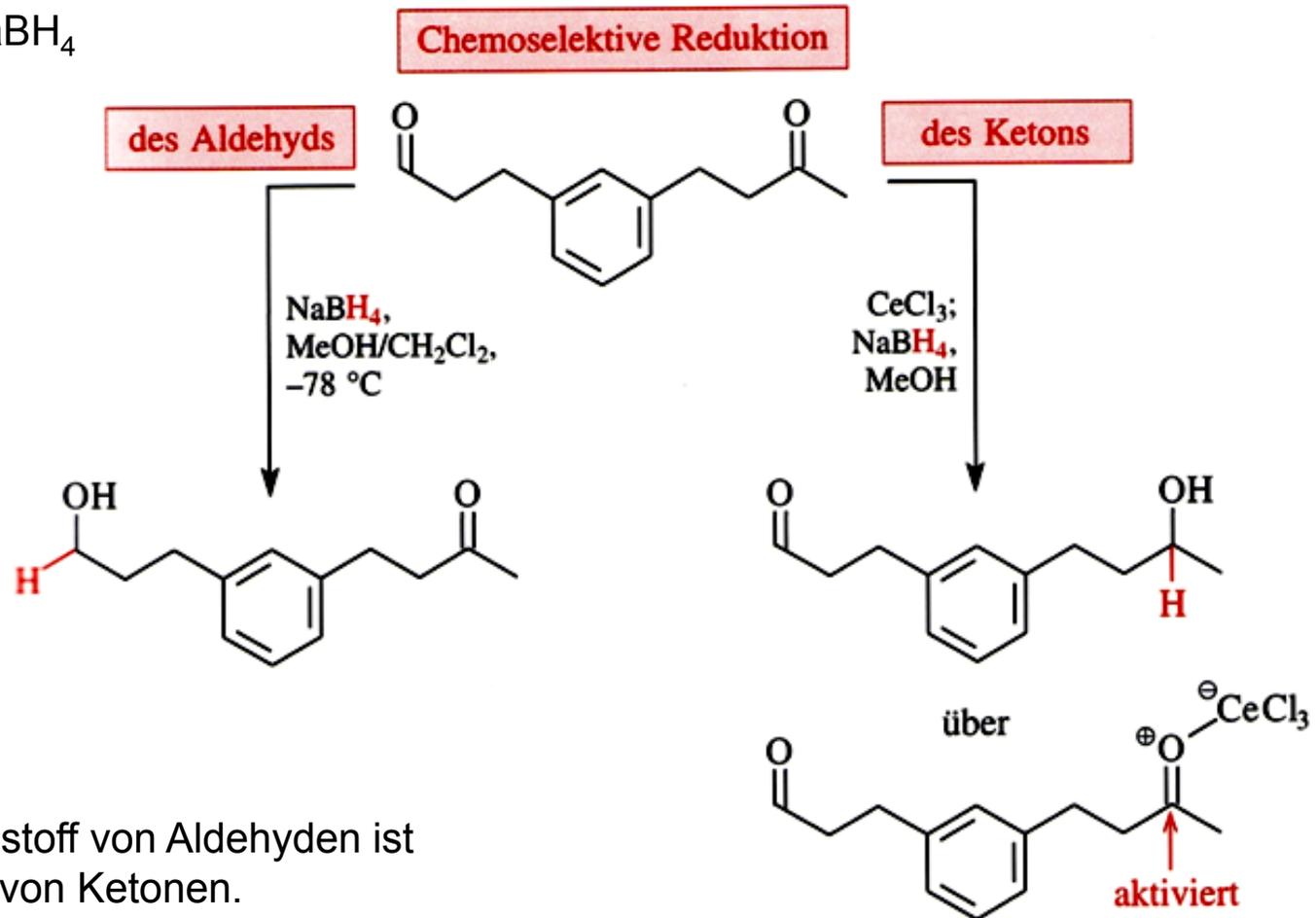
1-(*p*-Tolyl)-butan-1,4-diol, 4-*tert.*-Butylcyclohexanol, 2-Hydroxybenzylalkohol, *rac*- α -Phenylethanol

Reduktion aromatischer Nitroverbindungen

3,4-Dimethoxyanilin, Anilin, 4-Bromanilin

S4. Aldehyde und Ketone

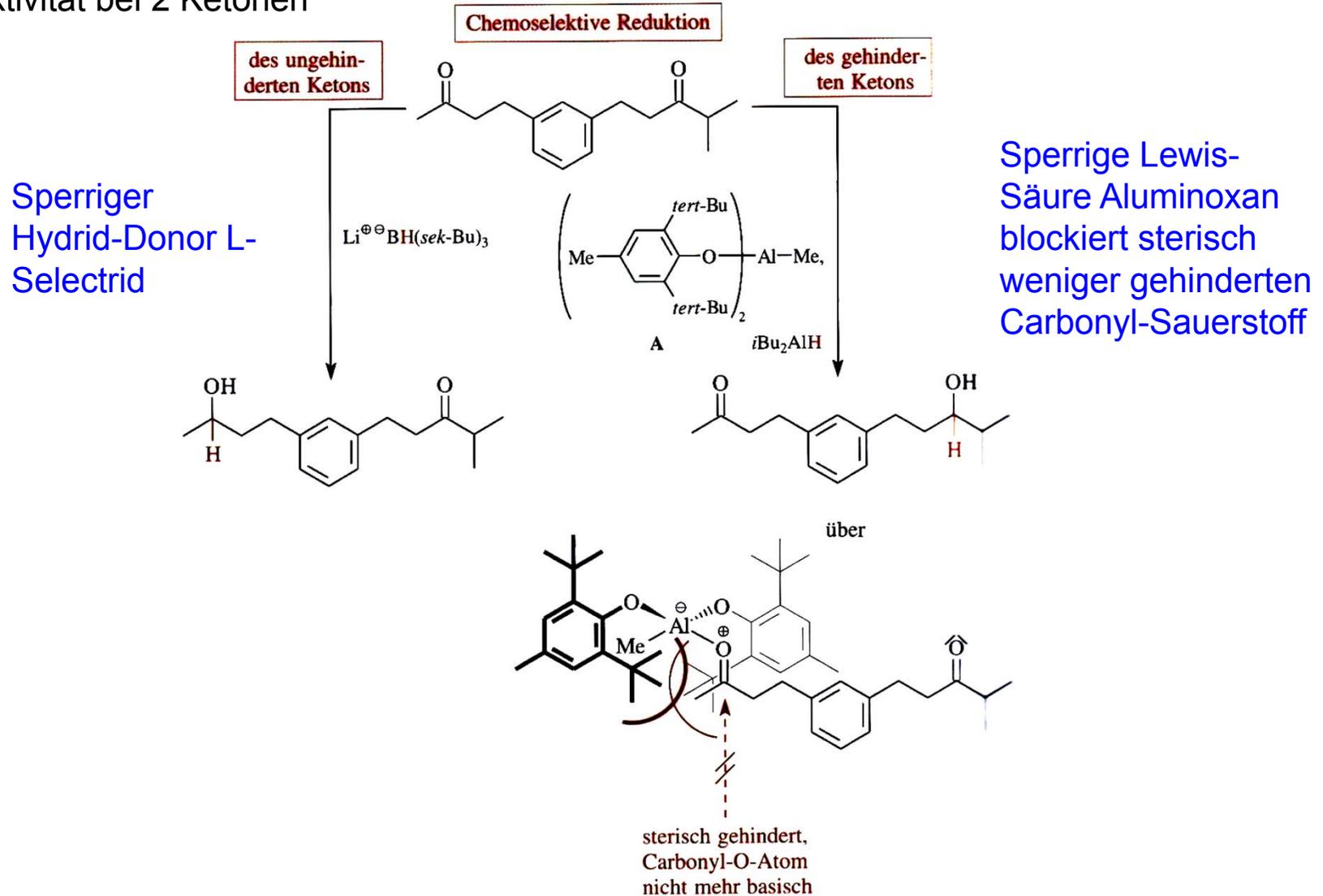
Reduktion mit NaBH_4



NaBH_4 wird in Wasser nur langsam zersetzt und eignet sich für nur wasserlösliche Substrate. $\text{NaB}(\text{OMe})_3\text{H}$ bildet sich aus $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ und ist aktiver.

S4. Aldehyde und Ketone

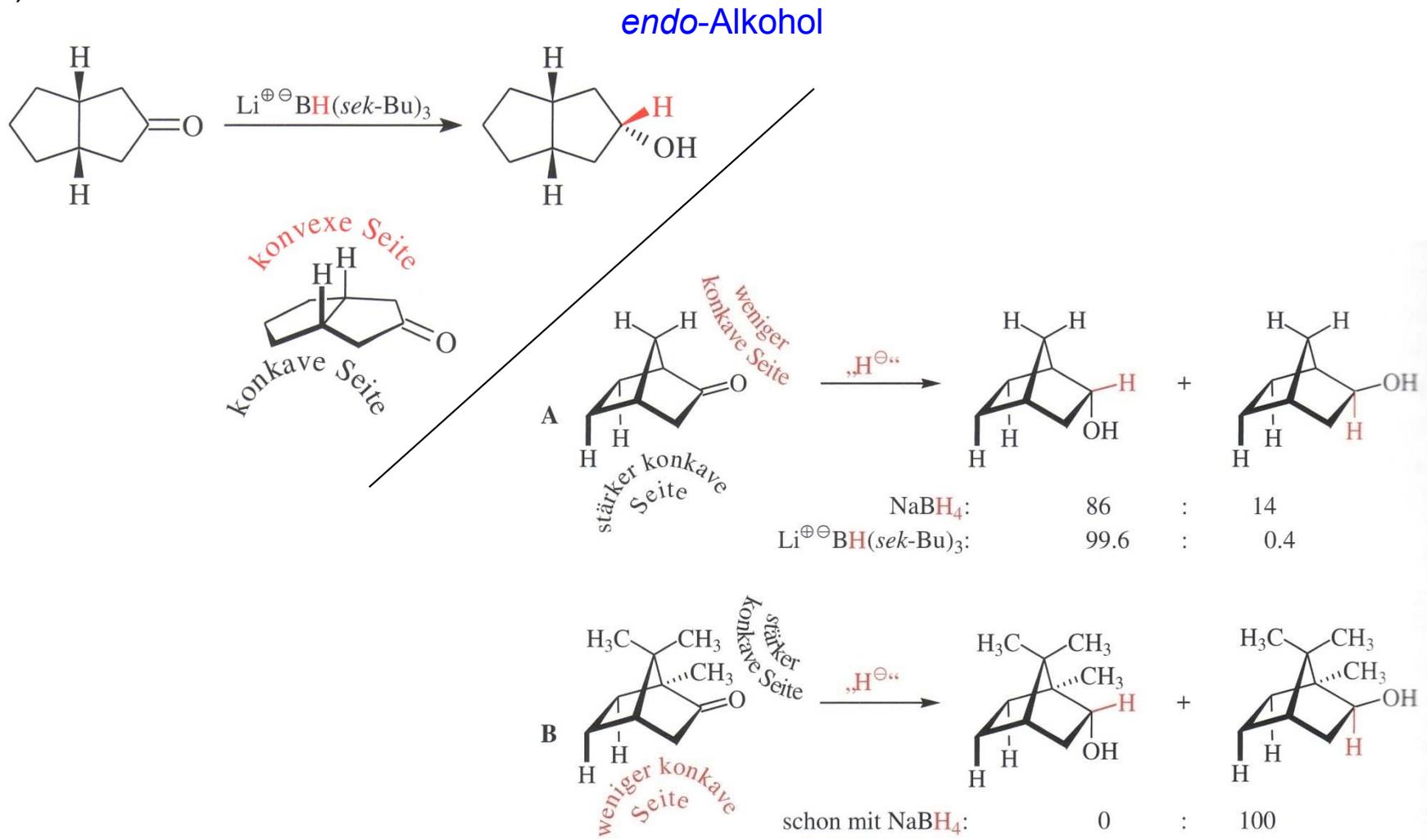
Selektivität bei 2 Ketonen



S4. Aldehyde und Ketone

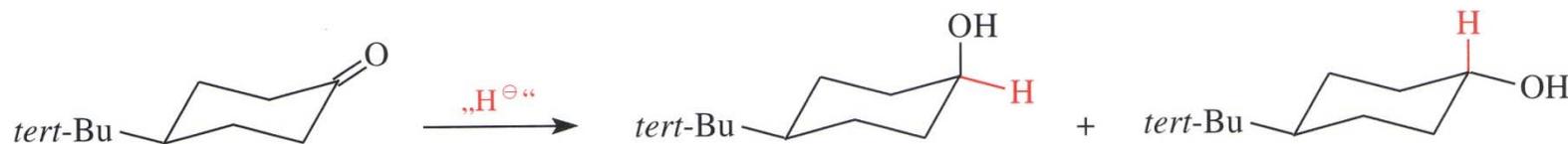
Diastereoselektivität

a) konvex > konkav

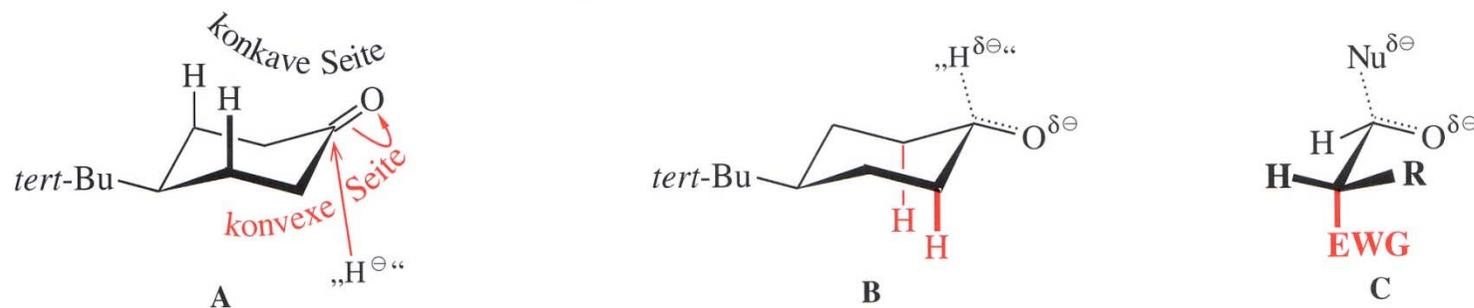


S4. Aldehyde und Ketone

Nur L-Selectrid führt, aus sterischem Grund, zur Bildung des axialen Alkohols:



$\text{Li}^{\oplus}\ominus\text{BH}(\text{sek-Bu})_3$:	93	:	7
NaBH_4 :	20	:	80
LiAlH_4 :	8	:	92
$\text{Li}^{\oplus}\ominus\text{BH}_3(\text{NPr}_2)$:	1	:	99

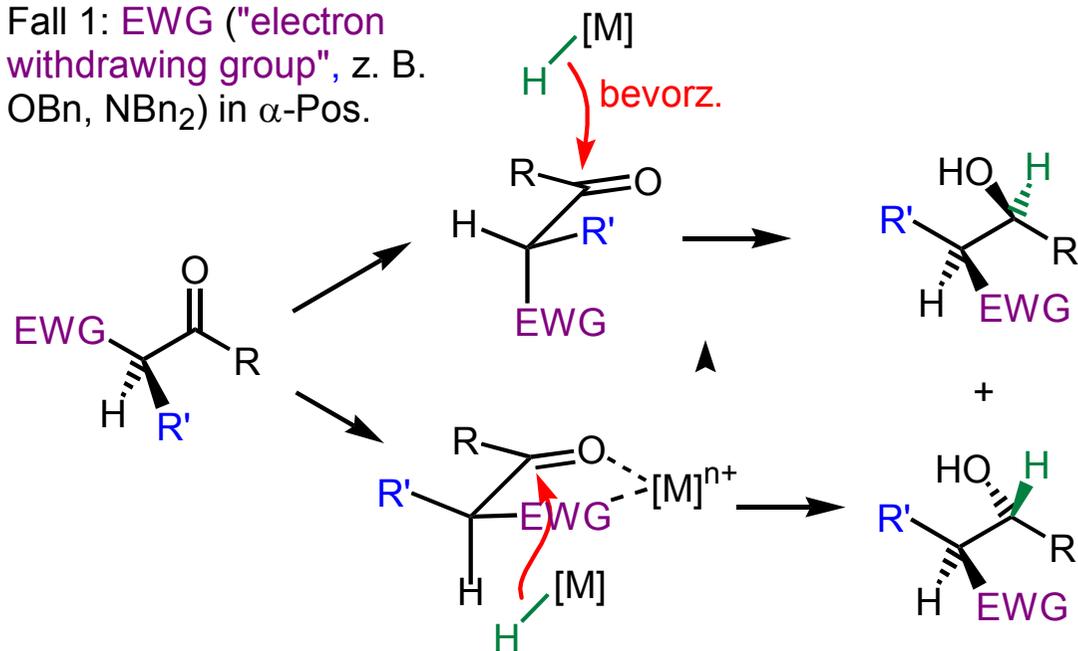


Bei sterisch anspruchslosen Reagenzien Angriff von Hydrid aus axialer Richtung:
Überlappung des entstehenden σ -MOs der C-H-Bindung mit dem σ^* -MO der *trans*-ständigen C-H-Bindung(en) in α -Stellung (analog *Felkin-Anh*).

Im Praktikum: NaBH_4 (Ausb. 60% Diastereomergemisch)

S4. Aldehyde und Ketone

Fall 1: EWG ("electron withdrawing group", z. B. OBn, NBN₂) in α-Pos.

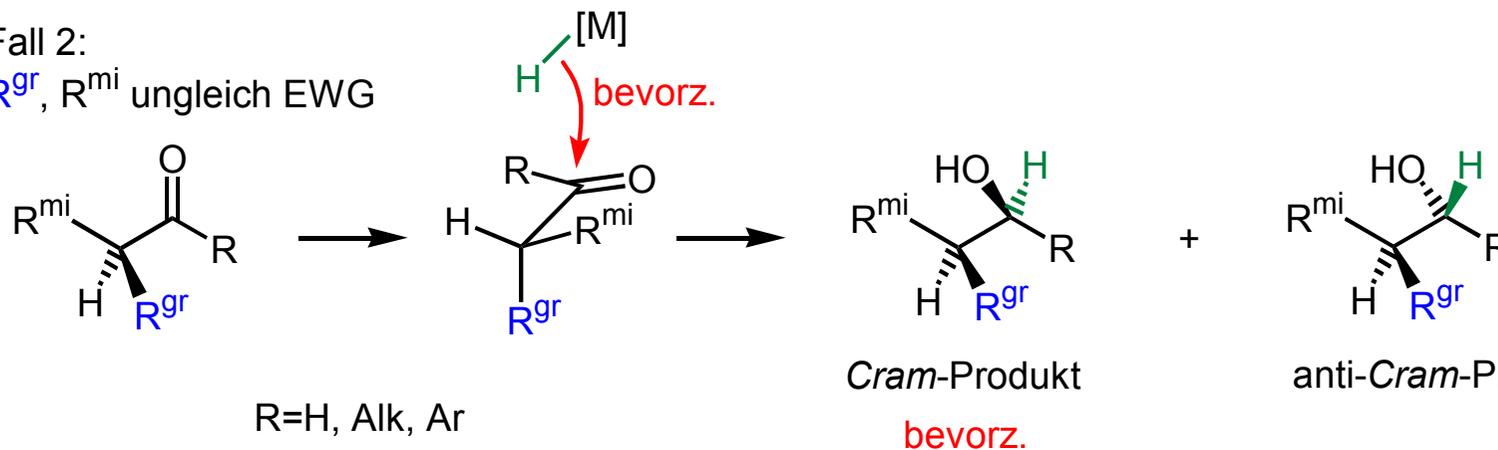


Cram- und Felkin-Anh-Modelle

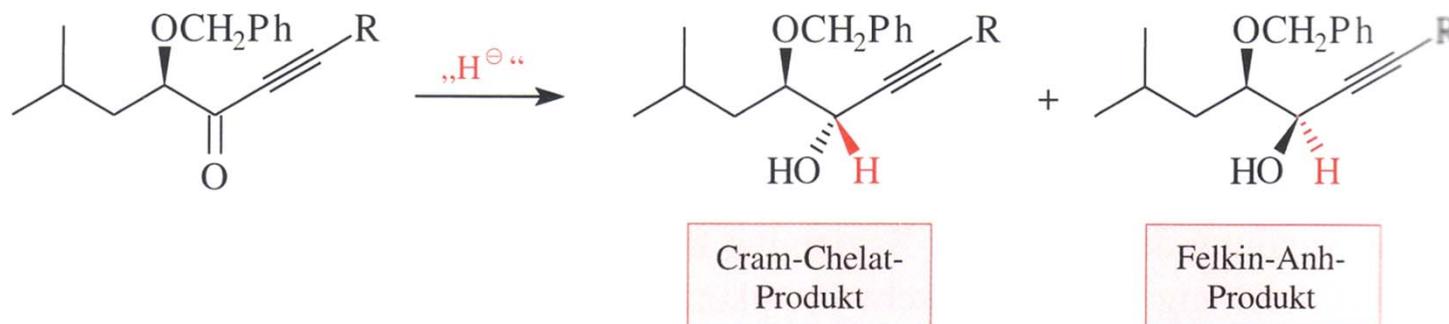
Felkin-Anh-Produkt
 Überlappung
 $\sigma_{C-Nu}-MO$
 bevorzugt, wenn kein chelatisierbares Gegenion mit
 $\sigma^*_{C-EWG}-MO$

Cram-Chelat-P.
 bevorzugt bei chelatisierbarem Gegenion

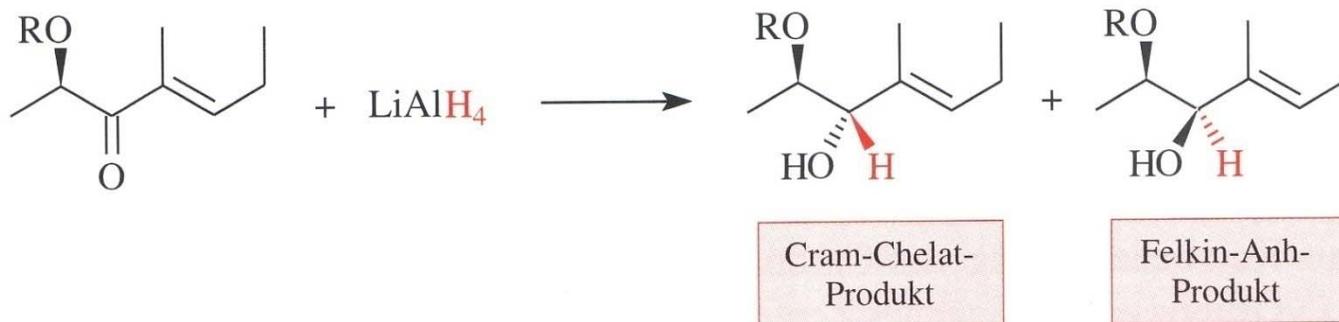
Fall 2:
 R^{gr} , R^{mi} ungleich EWG



S4. Aldehyde und Ketone



$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$:	95	:	5
$\text{K}^{\oplus} \text{BH}(\text{sek-Bu})_3$:	10	:	90



$\text{R} = \text{PhCH}_2$:	98	:	2
$\text{R} = \text{Me}_2\text{tert-BuSi}$:	5	:	95

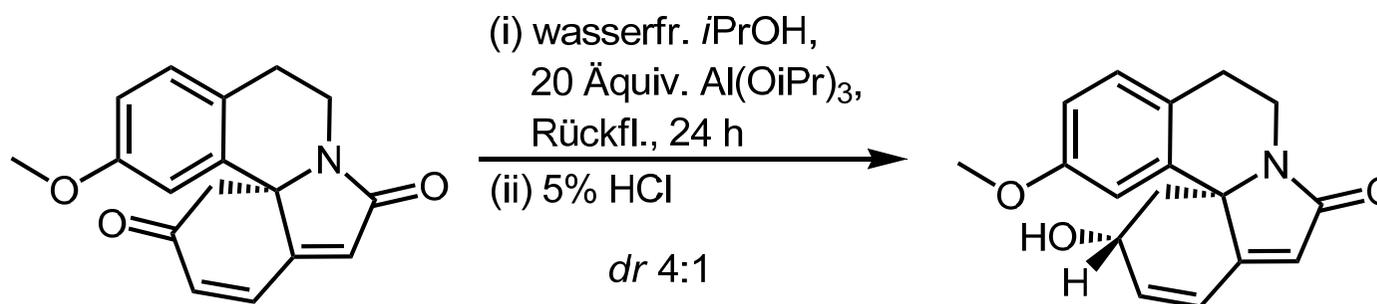
S4. Aldehyde und Ketone

Transfer-Hydrierungen

Hydridquelle Alkohol: *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion*

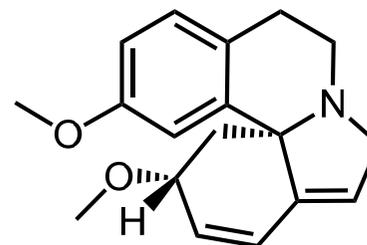
(Rückreaktion der *Oppenauer-Oxidation*)

z. B.:



1. MeI, Et₄NBr,
KOH, THF, rt, 18 h

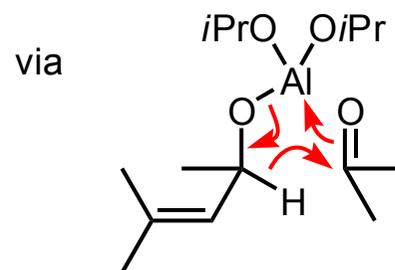
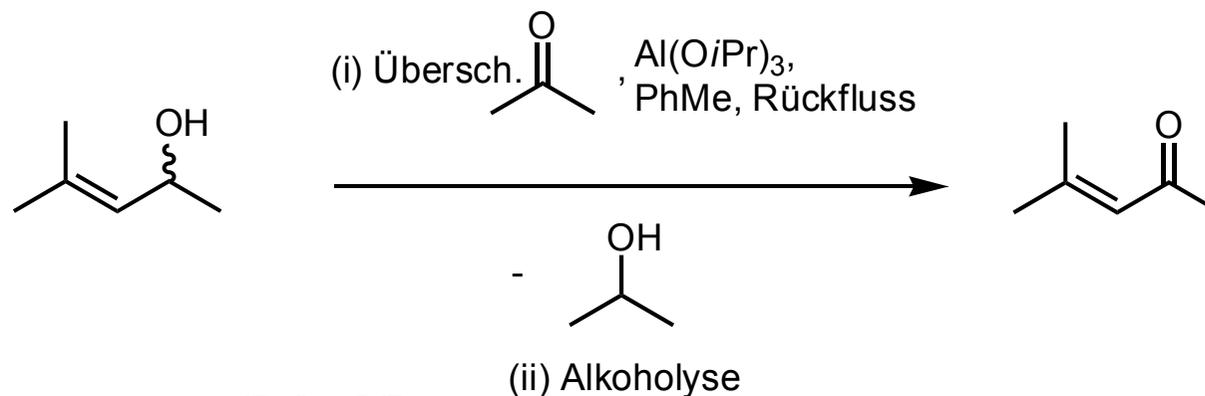
2. Übersch. AlH₃,
THF, rt, 2 h



S4. Aldehyde und Ketone

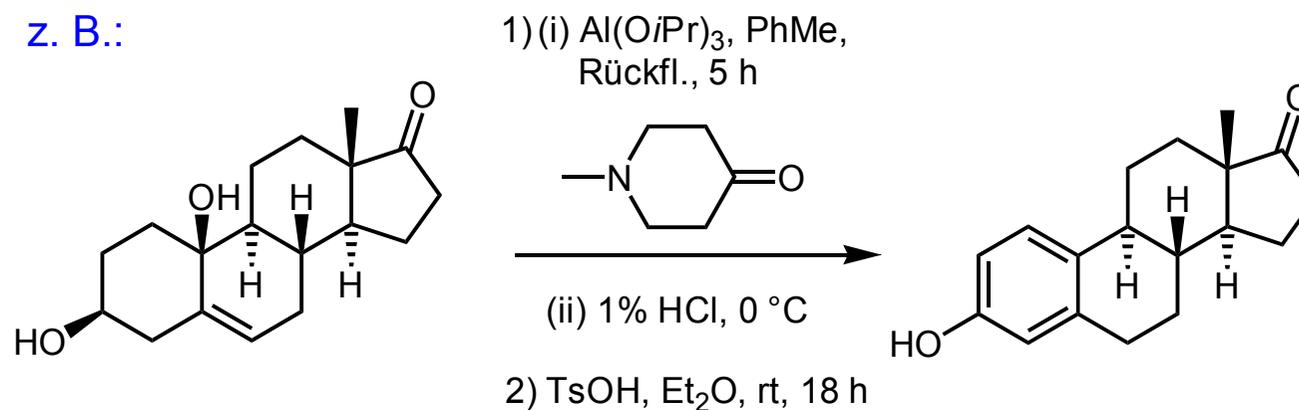
Transfer-Dehydrierung

Oppenauer-Oxidation



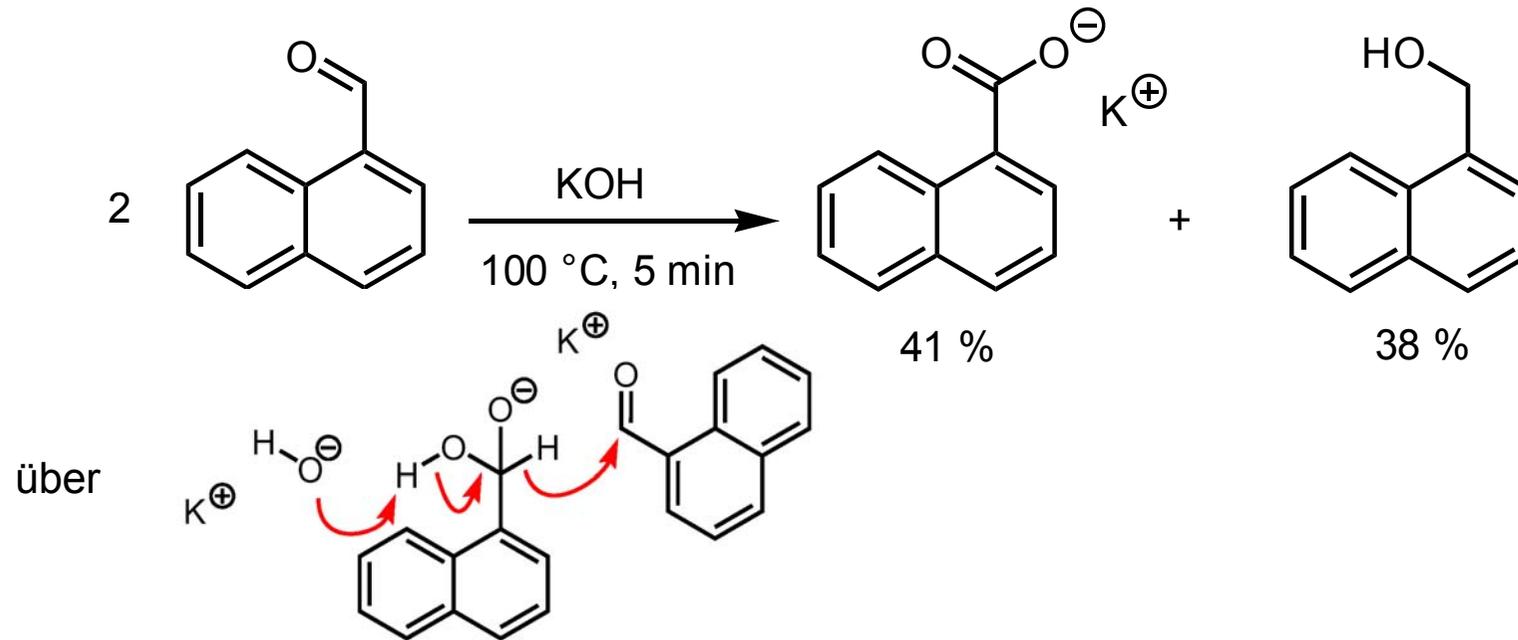
- häufig stöchiom. Mengen Al(O*i*Pr)₃

z. B.:

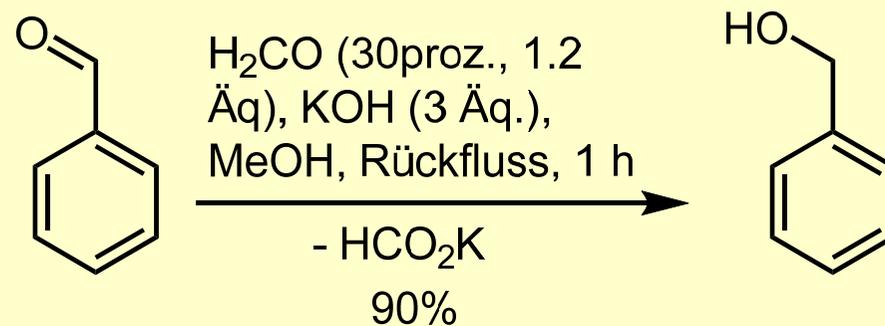


S4. Aldehyde und Ketone

Hydridquelle Aldehyd: *Cannizzaro*-Disproportionierung

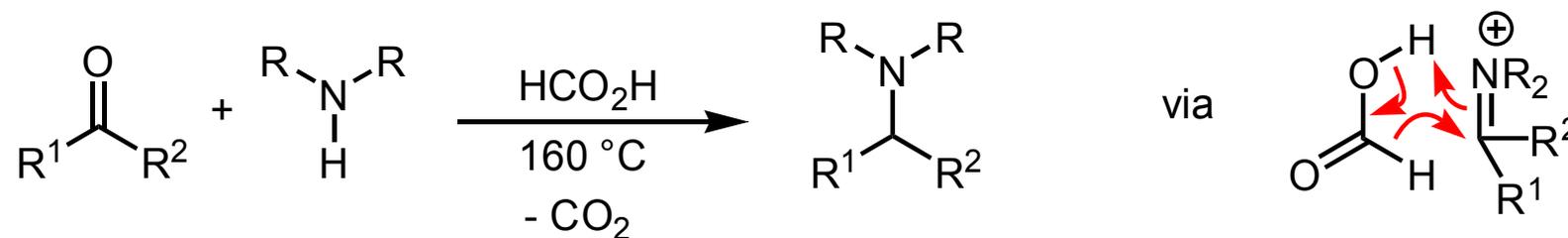


Im Praktikum: **gekreuzte** *Cannizzaro*-Disproportionierung

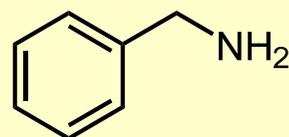


S4. Aldehyde und Ketone

Hydridquelle Ameisensäure: Reduktive Aminierung nach *Leuckart-Wallach*

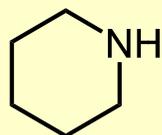
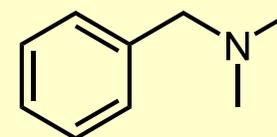


im Praktikum:



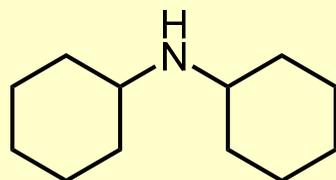
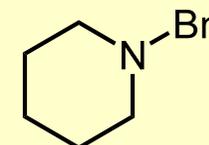
HCO₂H aq. (85proz., 5 Äq.),
(CH₂O)_n (2.4 Äq.), Δ, 10 h

80%



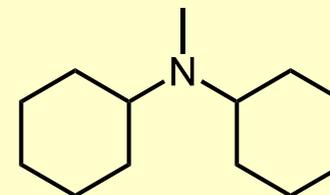
HCO₂H (99proz., 5 Äq.),
PhCHO (1.2 Äq.), Δ, 10 h

40%



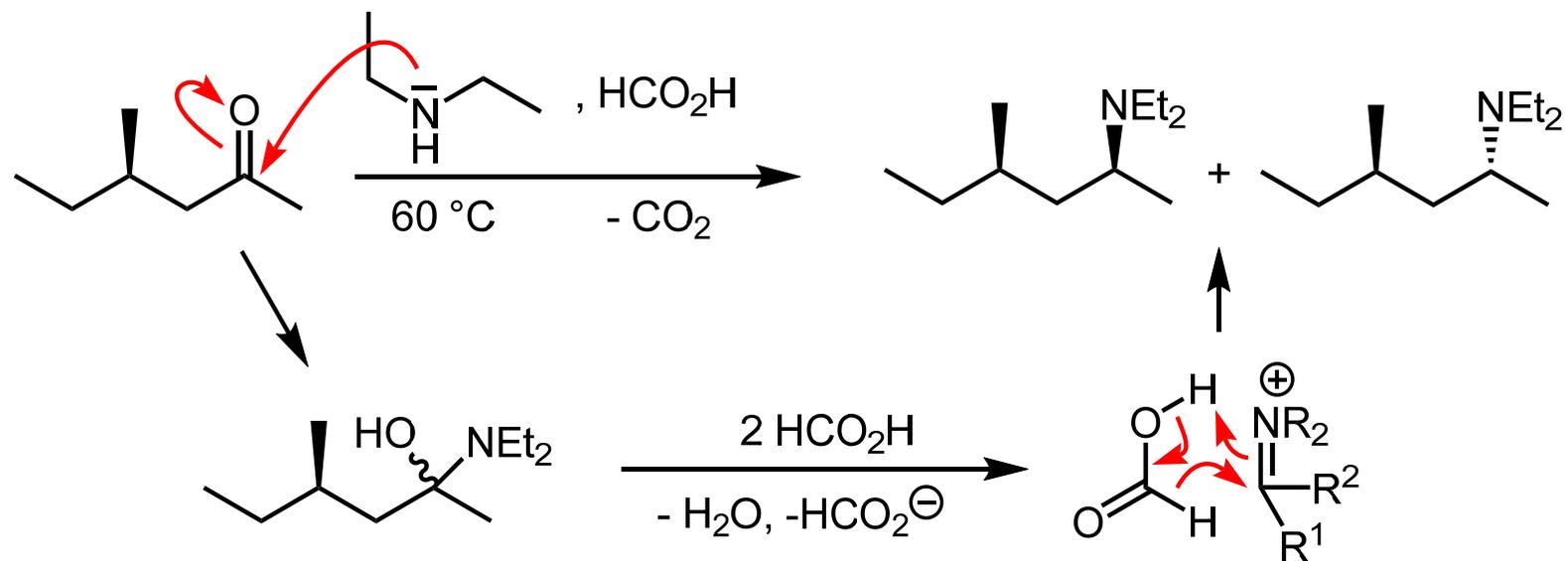
HCO₂H aq. (85proz., 5 Äq.),
(CH₂O)_n (2.4 Äq.), Δ, 10 h

65%

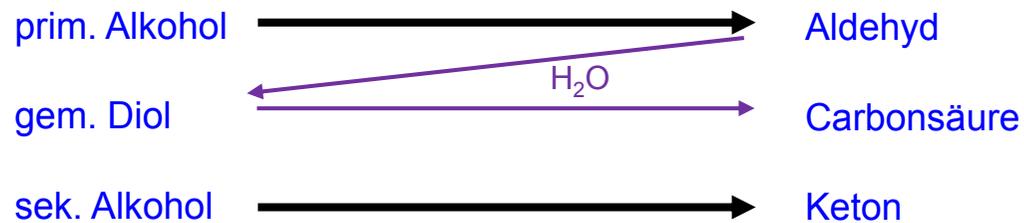
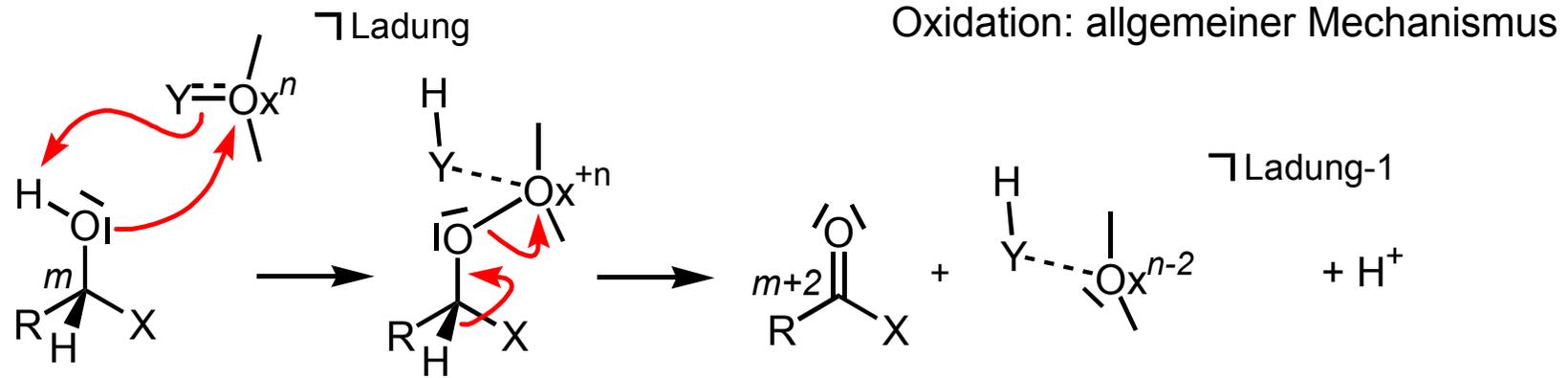


S4. Aldehyde und Ketone

Hydridquelle Ameisensäure: Reduktive Aminierung nach *Leuckart-Wallach*



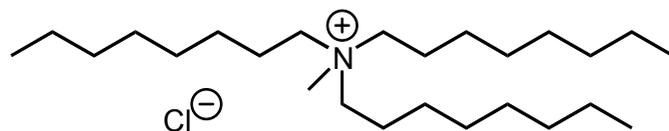
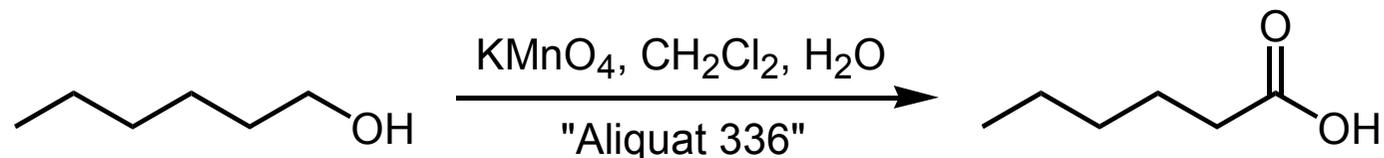
S4. Aldehyde und Ketone



m, n: Oxidationsstufen.
 Wenn Y einfach an das Oxidationsmittel Ox gebunden, dann Freisetzung von HY.

S4. Aldehyde und Ketone

Oxidation KMnO_4 : ein Praktikumsversuch



Hauptbest. v. "Aliquat 336"

Phasentransferkatalysator: in DCM (aber n. in Wasser) lösl. Tetraalkylammonium-Ion schleppt MnO_4^- in die org. Phase.

Mechanismus: zuerst Oxidation zum Aldehyd, dann Hydratisierung zum Acetal, dann erneute Oxidation zur Carbonsäure.

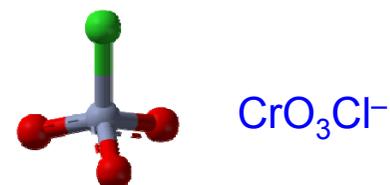
S4. Aldehyde und Ketone

Oxidation mit Chrom(VI)-Reagenzien (nur noch selten verwendet):

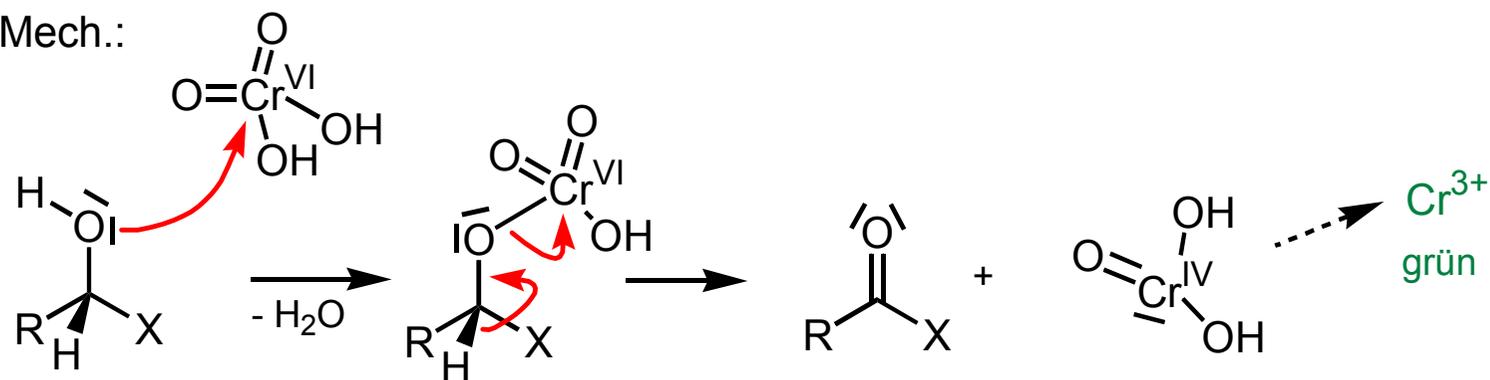
CrO₃-verd. H₂SO₄ od. HOAc in Aceton

(*Jones-Oxidation*, ungeeignet, wenn Selektivität nötig, "sledge hammer method")

Pyridiniumchlorochromat (PCC, schwach sauer)



Mech.:

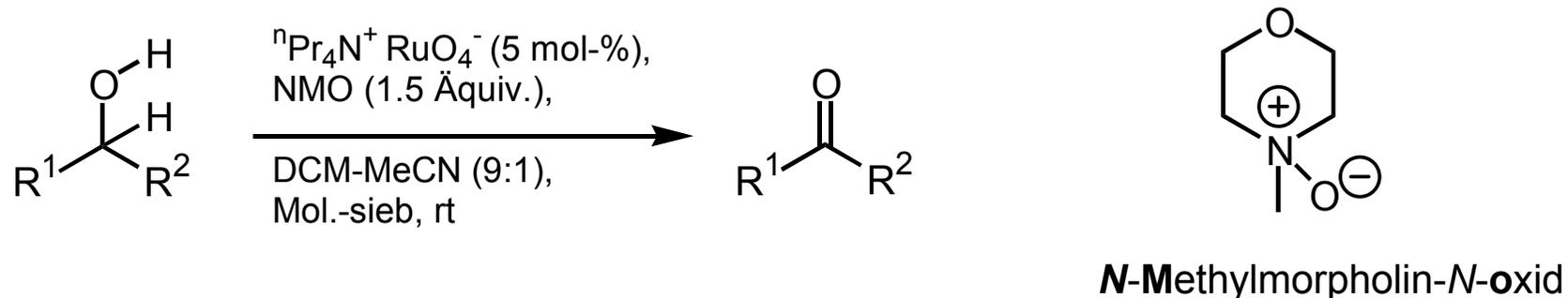


nur zum Aldehyd: CrO₃·2 Pyr in DCM (**wasserfr.** => Ox. nur zum Aldehyd, "*Collins-Reag.*")

S4. Aldehyde und Ketone

Ley-Oxidation:

kat. $n\text{Pr}_4\text{N}^+ \text{Ru}^{\text{VII}}\text{O}_4^-$ (**Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat, TPAP**), stöch. NMO.

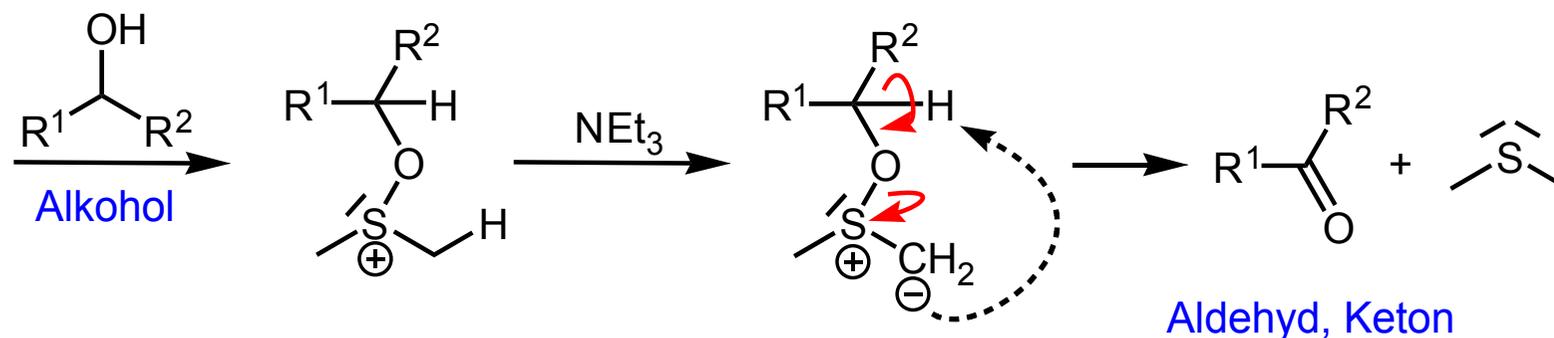
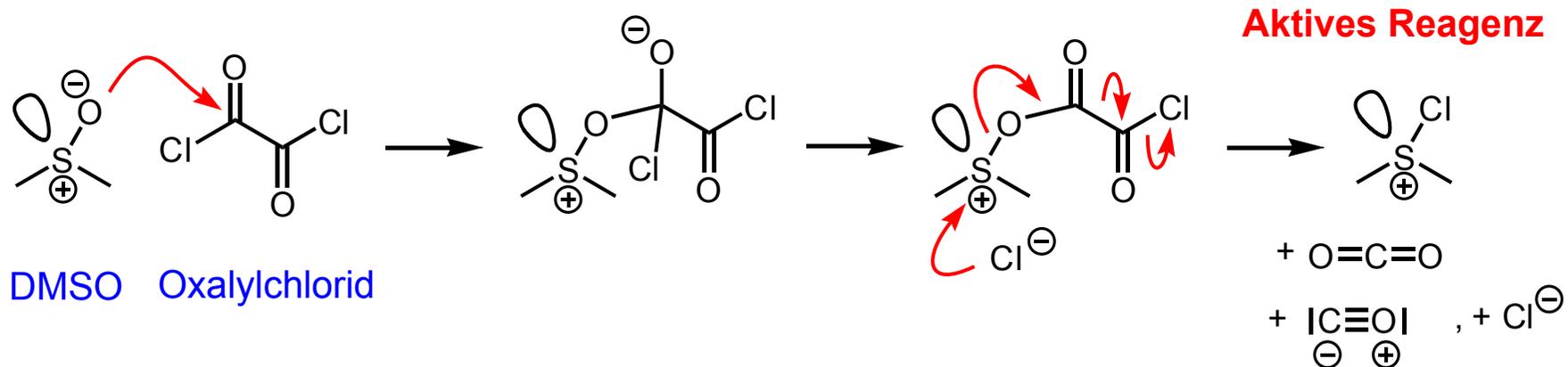


- f. prim. od. sek. Alkohole
- milder als $\text{Ru}^{\text{VIII}}\text{O}_4$, l\u00f6slich in org. LM
- auch andere Oxidationstufen von Ru beteiligt

Zusatz von Wasser f\u00fchrt, wie auch bei Chroms\u00e4ure, aufgrund von 1,1-Diol-Bildung zur Weiteroxidation des Aldehyds zur Carbons\u00e4ure (Stark-Variante)!

S4. Aldehyde und Ketone

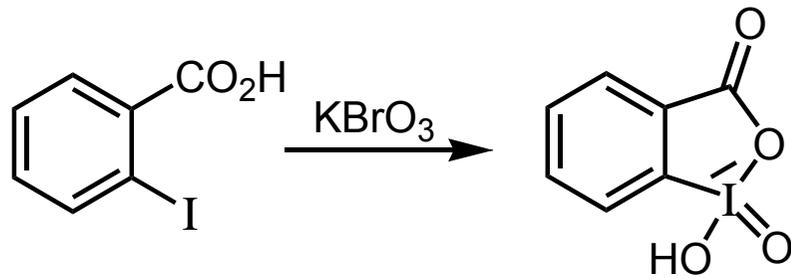
Häufige Variante: Swern-Oxidation; Agens "aktiviertes DMSO":



Reaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; zuerst Bildung von CO_2 und CO abwarten, dann Zugabe des Edukts und nach ca. 30 min Zugabe von NEt_3 .

S4. Aldehyde und Ketone

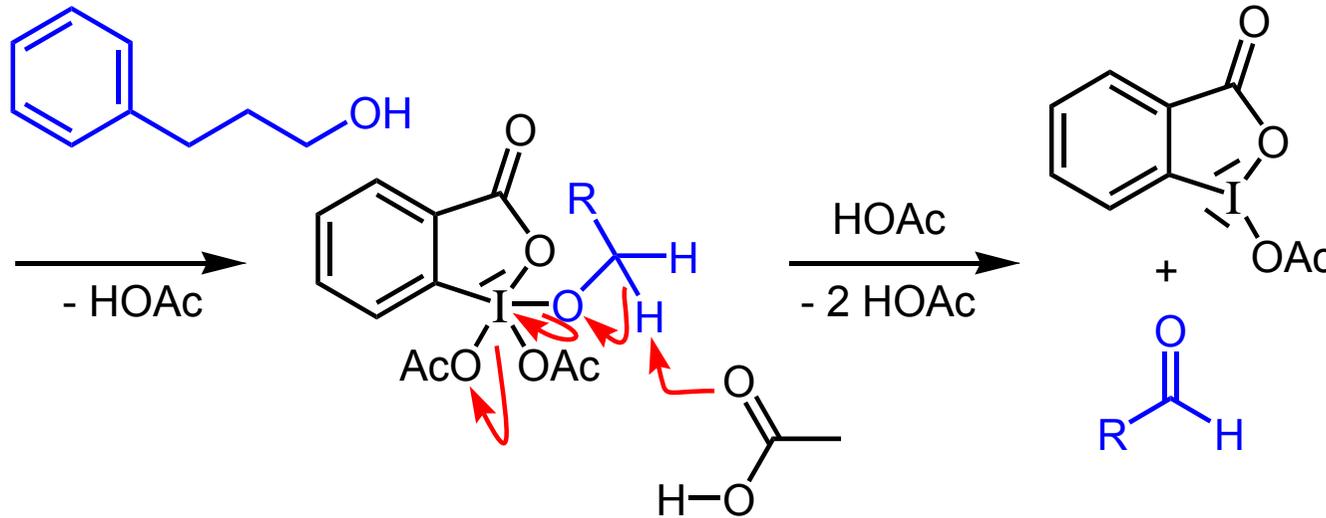
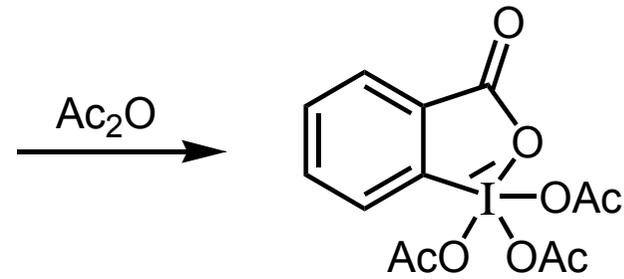
Dess-Martin-Oxidation



o-Iodbenzoesäure

IBX

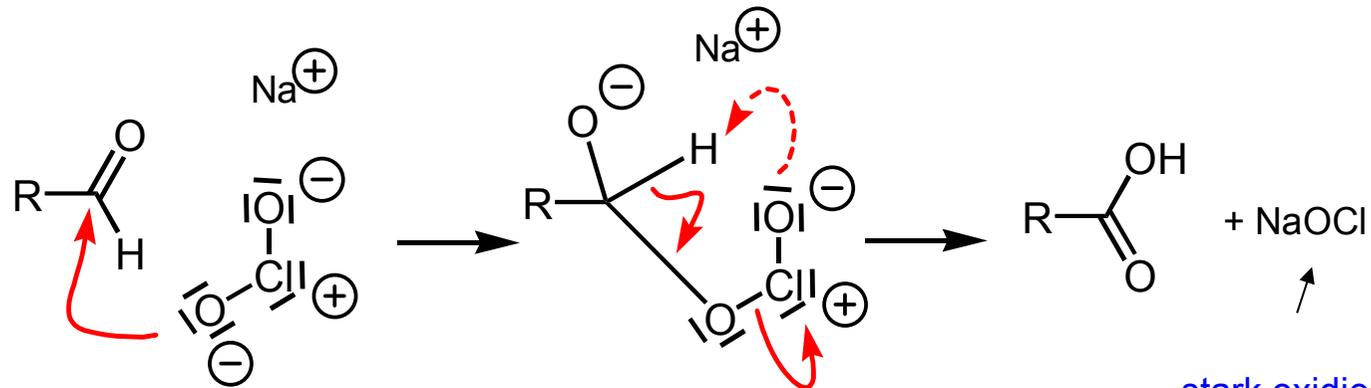
Dess-Martin-Periodinan (DMP)



- gelingt auch mit IBX, was allerdings nur in DMSO löslich ist

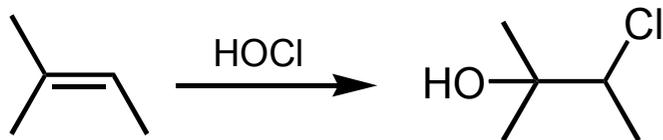
S4. Aldehyde und Ketone

Lindgren-Pinnick-Oxidation: Aldehyd zur Carbonsäure mit Natriumchlorit (NaClO_2):



stark oxidierend, kann durch H_2O_2 zu Chlorit reoxidiert werden (Reaktion?)

alternativer HOCl-Fänger (Zusatz v. z. B. 10 Äquiv.):



S5. Carbonsäurederivate

Versuche im Praktikum:

Oxidation von Alkylaromaten zu aromatischen Carbonsäuren mit KMnO_4

Benzoessäure, Phthalsäure, Terephthalsäure

Oxidation von prim. Alkoholen und Olefinen unter Phasentransferkatalyse

Hexansäure, Oktansäure, Heptansäure

Carbonsäuren aus Methylketonen durch Haloformreaktion

Benzoessäure, Veratrumsäure, 4-Chlorbenzoessäure, 4-Brombenzoessäure, α -Naphthoesäure

S5. Carbonsäurederivate

Versuche im Praktikum:

Hydrolyse von Nitrilen zur Carbonsäure

(4-Nitrophenyl)-essigsäure, Bernsteinsäure, Phenyllessigsäure

Veresterung von Carbonsäuren

(4-Nitrophenyl)-essigsäuremethylester, Diethylsuccinat, Diethylphthalat, Ethyloctanoat, Methylbenzoat, Ethylbenzoat

Darstellung von Essigsäureestern aus Acetanhydrid

Acetylsalicylsäure, Essigsäureheptylester, L-Menthylacetat, Essigsäurebutylester, Essigsäurehexylester

Darstellung von Carbonsäureestern durch Alkoholyse von Säurechloriden

Ethyl-3,5-dinitrobenzoat, Isopropyl-3,5-dinitrobenzoat

Darstellung von Carbonsäurechloriden und Aminolyse zum Carbonsäureamid

4-Chlorbenzamid, Essigsäureamid, Acetylsalicylsäureamid, Bernsteinsäureamid, Phthalsäureamid, Terephthalsäureamid

S5. Carbonsäurederivate

Versuche im Praktikum:

Hydrolyse von *N*-Alkylformaniliden

N-Ethyl-3-toluidin

Darstellung von Harnstoffderivaten

N-(4-Ethoxyphenyl)-harnstoff

Darstellung von *p*-Toluolsulfonsäurealkylestern

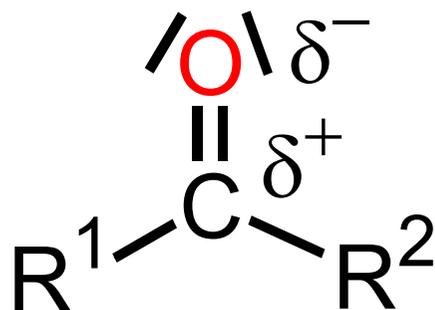
Methyltosylat, Ethyltosylat, Propyltosylat

Darstellung von Sulfonsäureamiden

Benzolsulfonamid- oder Toluolsulfonamid von Benzylamin, Benzolsulfonamid- oder Toluolsulfonamid von Anilin, Benzolsulfonamid- oder Toluolsulfonamid von *N*-Methylanilin, Benzolsulfonamid- oder Toluolsulfonamid von 4-Chloranilin, Benzolsulfonamid- oder Toluolsulfonamid von 4-Bromanilin

S5. Carbonsäurederivate

polarisiert:



R¹

R²

Halogenid

Alkyl, Aryl

Carbonsäurehalogenid

OAcyl

Alkyl, Aryl

Carbonsäureanhydrid

H

Alkyl, Aryl

Aldehyd

Alkyl, Aryl

Alkyl, Aryl

Keton

OH

Alkyl, Aryl

Carbonsäure

OAlkyl, OAryl

Alkyl, Aryl

Carbonsäureester

NH_{2,1,0}(Alkyl,Aryl)_{0,1,2}

Alkyl, Aryl

Carbonsäureamid

O⁻

Alkyl, Aryl

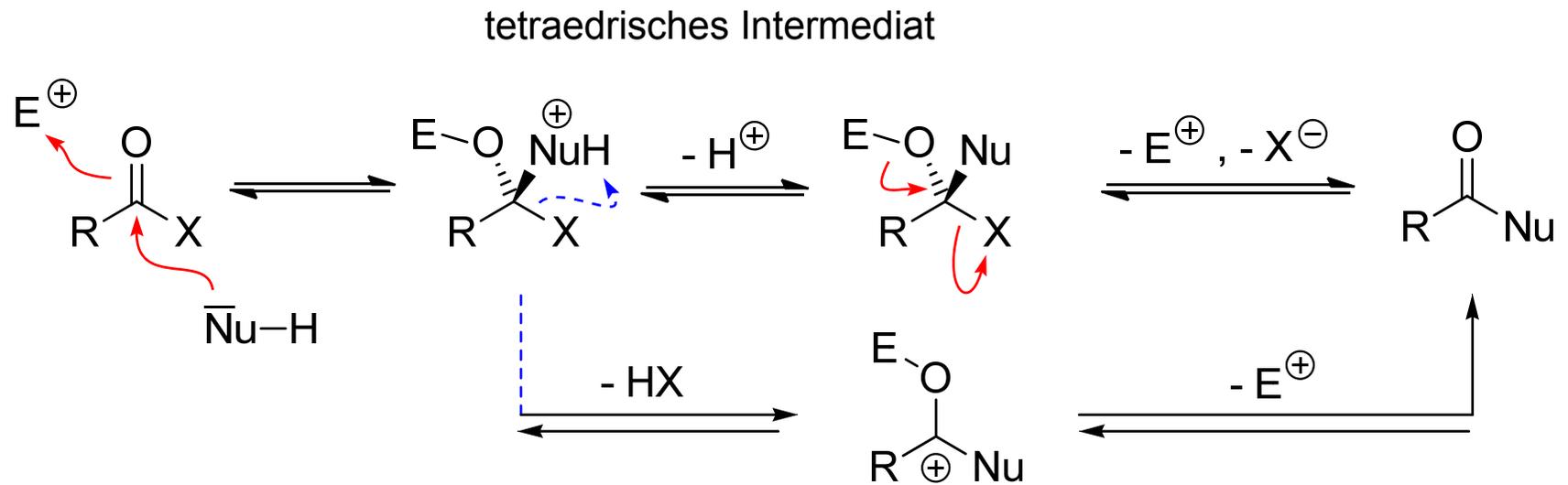
Carboxylat

↑
Elektrophilie
 (=>
Reaktivität
gegenüber
Angriff durch
Nukleophile)

Ordnen Sie R¹ und R² nach I- und M-Effekten! Et voilà ...

S5. Carbonsäurederivate

Carbonsäure-Derivate reagieren nach einem Additions-Eliminierungsmechanismus, im Unterschied zu Aldehyden (Hydrid keine Austrittsgruppe!) und den meisten Ketonen.

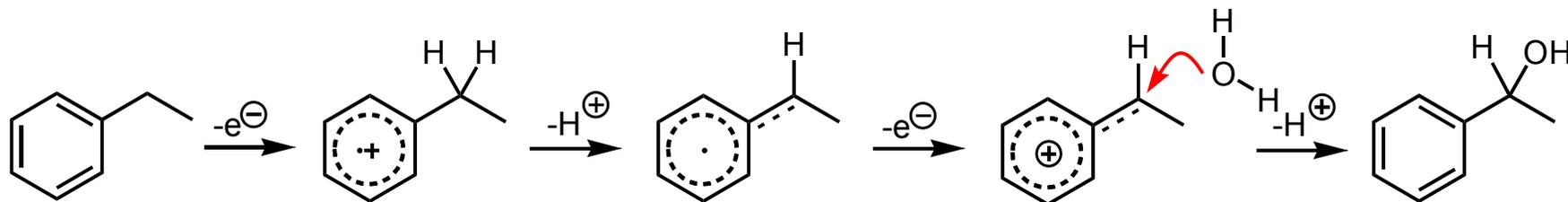


Säurekatalyse: Je stärker basisch X, desto eher der untere Weg.

Gleichgewichtsreaktion => das stabilere beider Carbonsäurederivate wird gebildet.

S5. Carbonsäurederivate

Oxidation zu Arylcarbonsäuren gut mögl., da im Produkt kein α -H mehr.

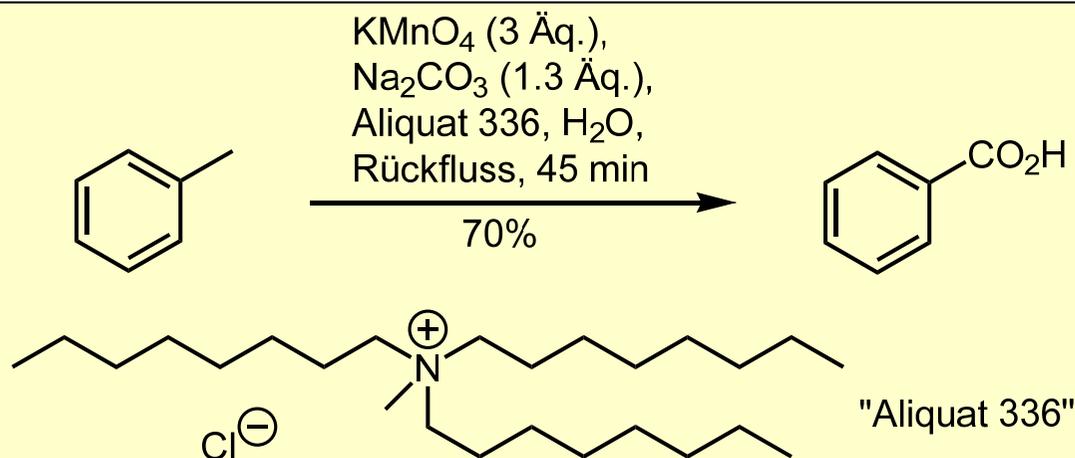


Elektronenakzeptor: Oxidationsmittel $KMnO_4$.

Weiteroxidation des Benzylalkohols zur Dihydroxyverbindung, dann oxidative Spaltung des Enols zu Benzoesäure.

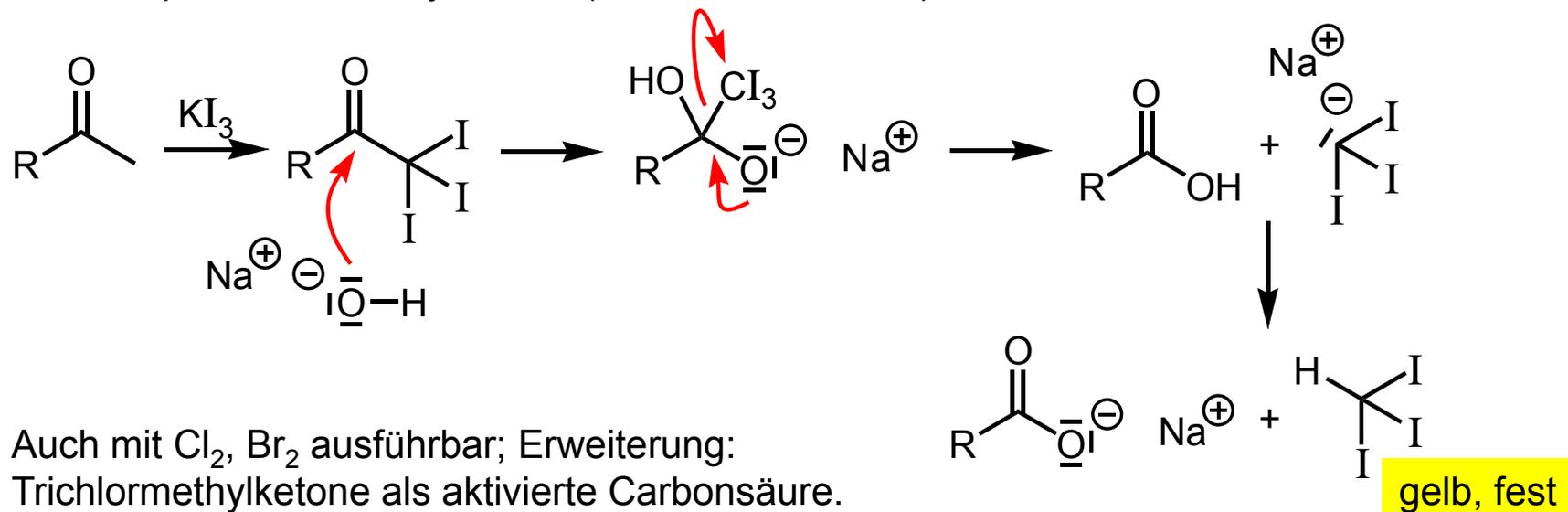
im Praktikum:

Phasentransferkatalysator
schleppt MnO_4^- in die org.
Phase.

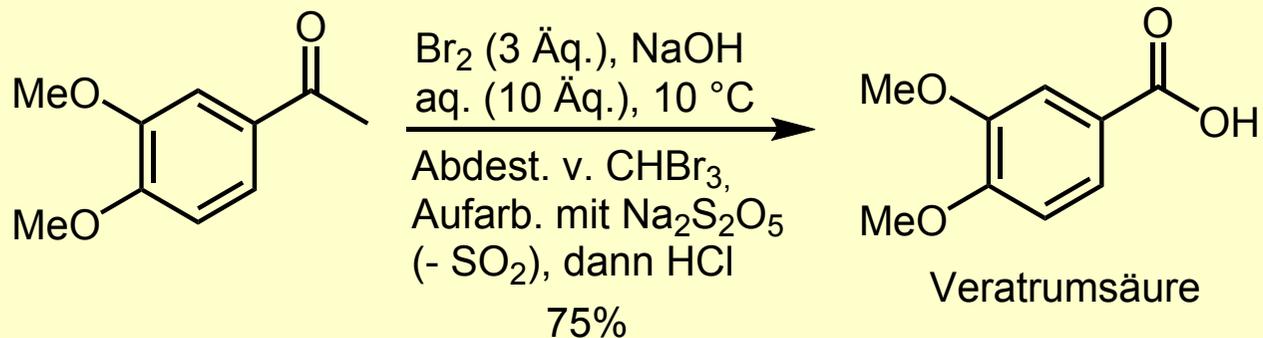


S5. Carbonsäurederivate

Iodoformprobe auf Methylketone (Haloform-Reaktion)

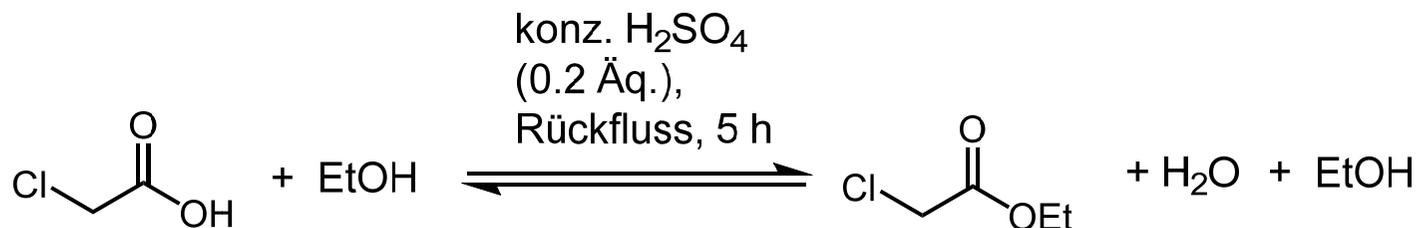


im Praktikum, z. B.:



S5. Carbonsäurederivate

Veresterung von Carbonsäuren



häufig: Verwendung von Wasserabscheidern (azeotrope Veresterung)

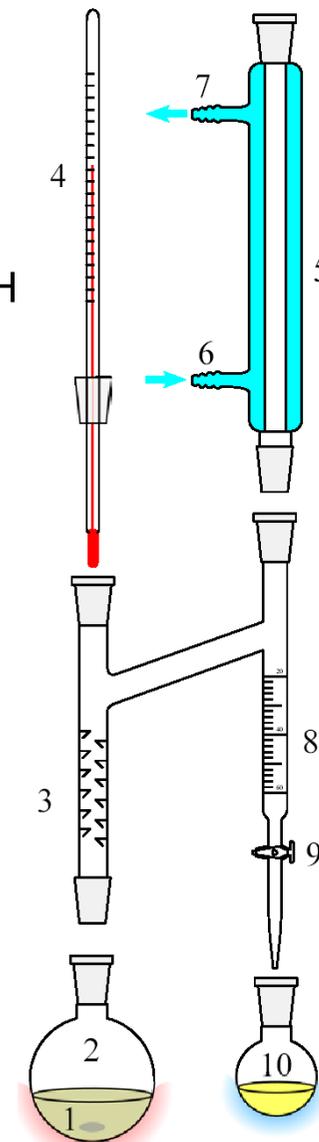
Azeotrop trennt sich bei Kondensation am Kühler;

dichteres Wasser wird abgetrennt, organische Phase wird zurückgeleitet.

Warum kann man im Basischen nicht verestern?

im Praktikum:

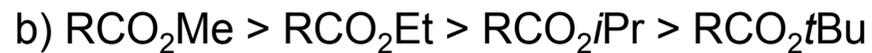
Fruchtester (Obst) z. B. von Butter-, Valerian-, Capronsäure



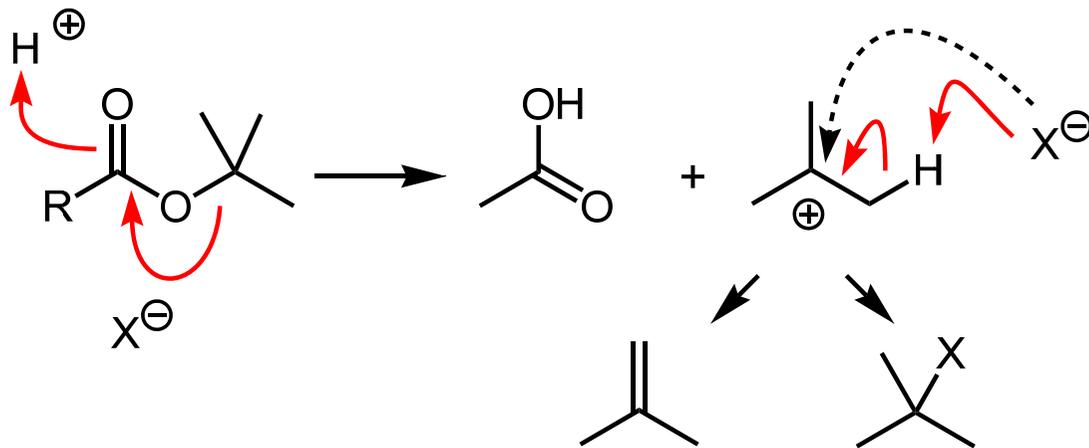
S5. Carbonsäurederivate

Verseifung von Estern: weit überwiegend unter "alkalischen Bedingungen" durch nukleophilen Angriff am Carbonyl-C-Atom durch Hydroxid oder Wasser

Reaktivität:

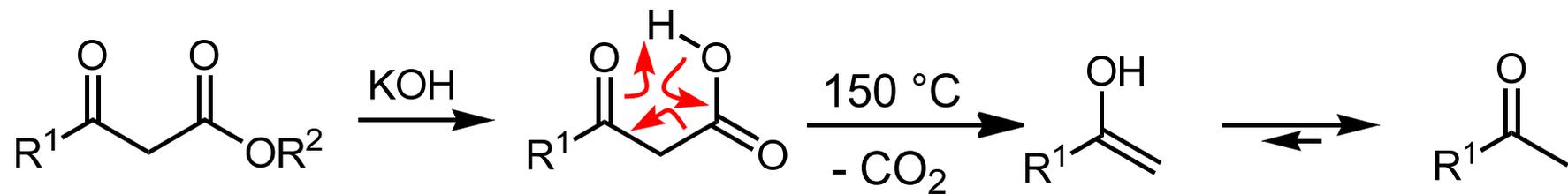


Sonderfall saure Verseifung von *tert*-Bu-Estern: Spaltung der C_{quart} -O-Bindung



S5. Carbonsäurederivate

Verseifung von β -Oxocarbonsäureestern: Decarboxylierung



$\text{R}^1 = \text{OR}$: Malonsäureester

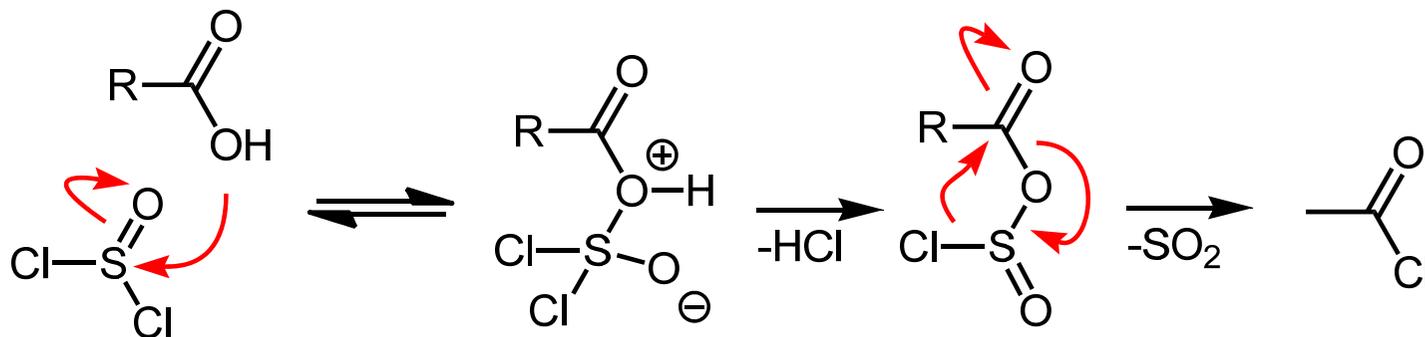
Decarboxylierung

Keto-Enol-Tautomerie

($\text{R}^1 = \text{Alk}$: "Ketonspaltung")

S5. Carbonsäurederivate

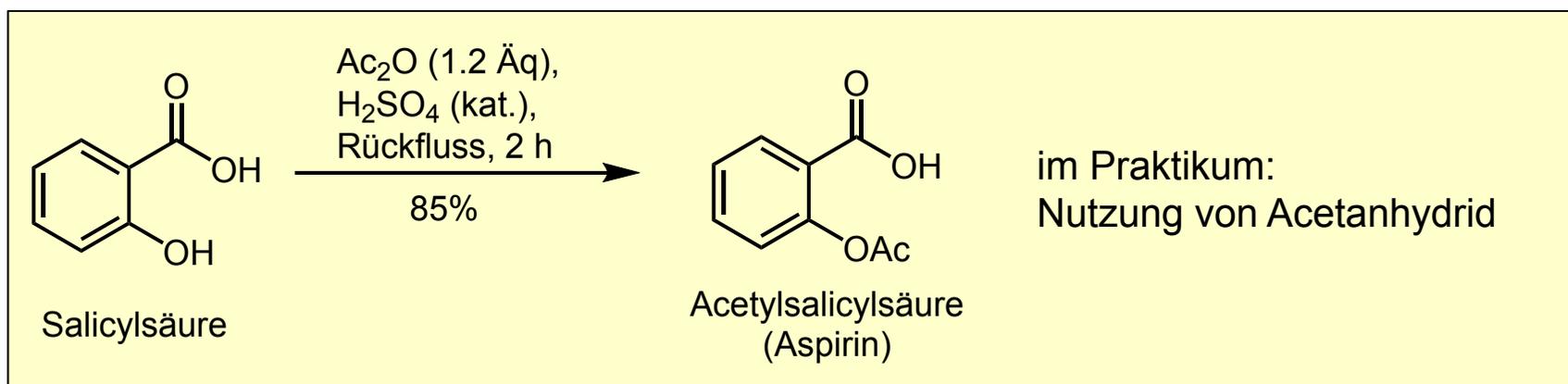
Synthese von Carbonsäurechloriden



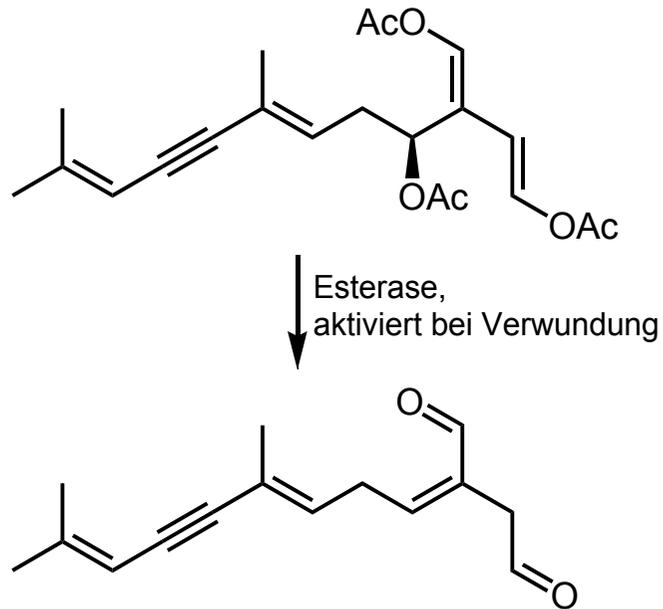
auch mit 1 PCl₅ (-> POCl₃ + HCl) und 1/3 PCl₃ (-> H₃PO₃).

Unreaktivere Carbonsäurederivate lassen sich aus den reaktiveren synthetisieren.

Carbonsäuranhydride aus Carbonsäurechloriden: Mechanismus?



S5. Carbonsäurederivate



Mechanismus?

Caulerpenin

aus der invasiven Grünalge *Caulerpa taxifolia*

Verwundungs-aktivierte Esterverseifung, gefolgt von Polymerisation des Aldehyds

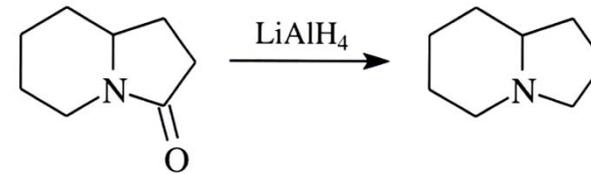
(Pohnert et al., *J. Chem. Ecol.* **2002**, 2091)



S5. Carbonsäurederivate

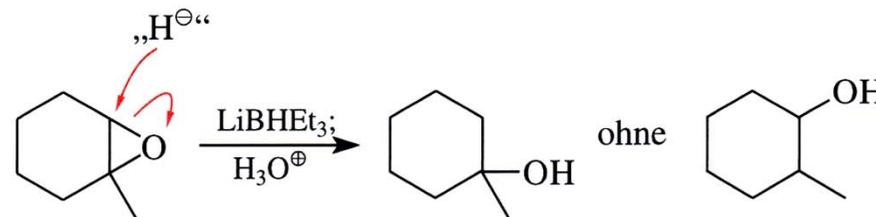
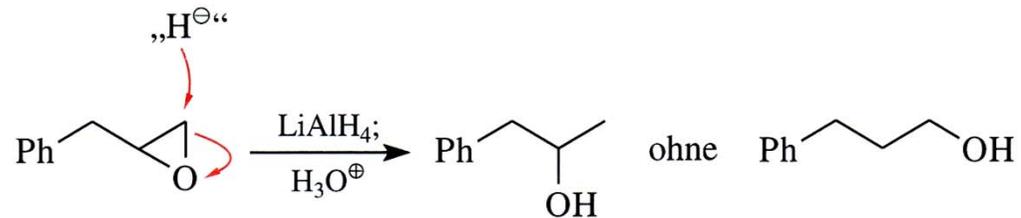
Alle Hydride von LiAlH_4 stehen zur Reduktion zur Verfügung.

Amid-Reduktion:



α,β -unges. Ester \rightarrow Allylalkohole

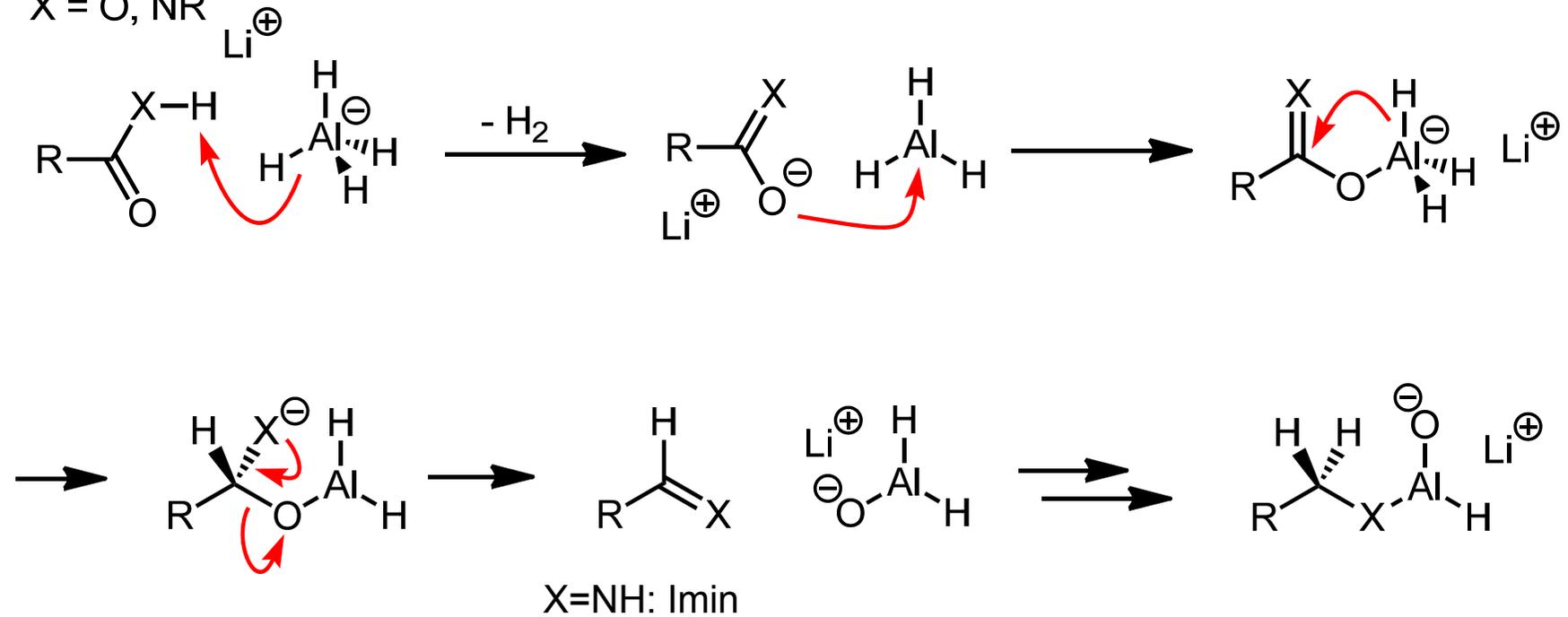
regioselektiver Angriff von Hydrid an der sterisch weniger gehinderten Epoxid-Seite



S5. Carbonsäurederivate

LiAlH_4

$\text{X} = \text{O}, \text{NR}$



Bei Amiden greift der Sauerstoff am Aluminium an, resultierend in der Reduktion zum Amin und nicht zum Alkohol.

S6. Enolate

Versuche im Praktikum:

Aldol-Reaktion

Benzalaceton, 3-Hydroxy-2-methylpentanal, 2-Ethyl-3-hydroxyhexanal, 4-Methoxybenzylidenaceton, Dibenzylidenaceton

Variante nach Cope

Butyliden-malonsäurediethylester, Isobutyliden-malonsäurediethylester, Benzyliden-malonsäurediethylester

Variante nach Knoevenagel und Doebner: Zimtsäure, 4-Methoxyzimtsäure

Nitroaldol-Reaktion: 3,4-Dimethoxy- ω -nitrostyrol

Claisen-Kondensation: Acetessigsäureethylester

Orthoessigsäurekondensation: α -Ethoxymethylen-acetessigsäureethylester

Acylierung von β -Dicarbonylverbindungen

2-Benzoyl-3-oxo-butansäureethylester, Benzoylmalonsäurediethylester

Alkylierung von β -Dicarbonylverbindungen

Propylmalonsäurediethylester, Isobutylmalonsäurediethylester, Butylmalonsäurediethylester, 2-Acetyl-hexansäureethylester, 2-Acetyl-4-methyl-pentansäureethylester

S6. Enolate

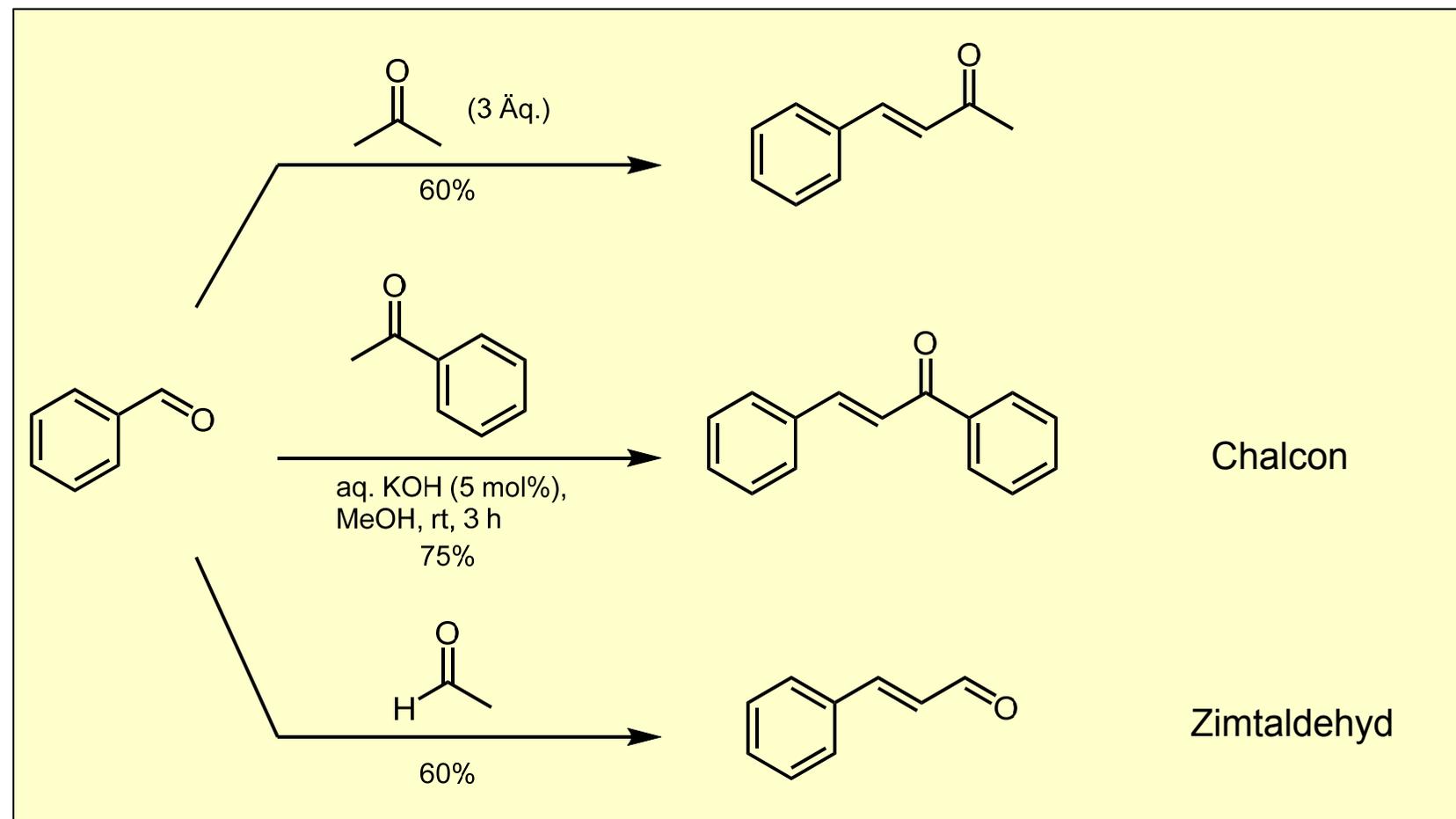
Versuche im Praktikum:

Michael-Addition: 2-Oxo-6-phenylcyclohex-3-en-1-carbonsäureethylester

Mannich-Reaktion: 1-Phenyl-3-piperidino-propan-1-on, 3-Dimethylamino-1-phenyl-propan-1-on, 3-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on, 3-Dimethylamino-2-methyl-1-phenyl-propan-1-on, 1-Phenyl-5-piperidino-pent-1-en-3-on

S6. Enolate

Aldolkondensation im Praktikum, z. B:



S6. Enolate

Aldoladdition (1872, Wurtz, Borodin)

erstes Beispiel: Dimerisierung von Acetaldehyd

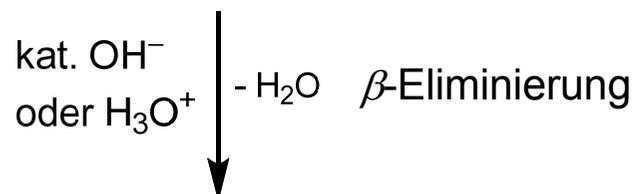


Wichtig: enantioselektive Varianten

β -Hydroxy-*n*-butyraldehyd,
"Acetaldol", Sdp. 83 °C (26 mbar)

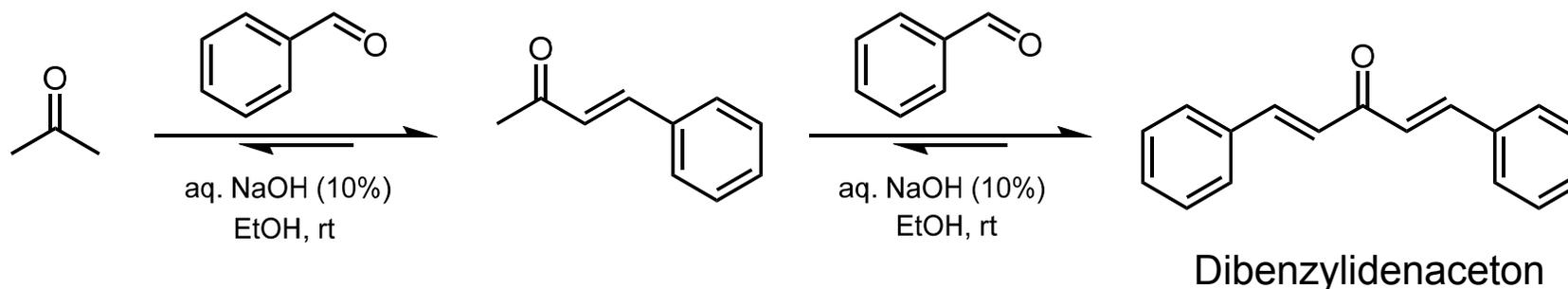
Name "Aldol": "Aldehyd + Alkohol"

Formulieren Sie für beide Schritte die Mechanismen unter basischer und saurer Katalyse (Enolat- und Enol-Mechanismen)!



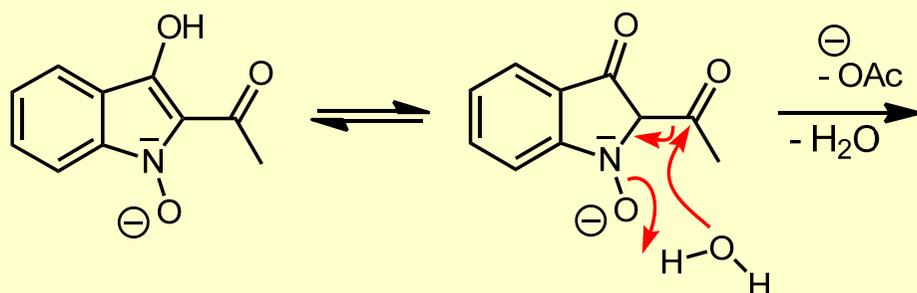
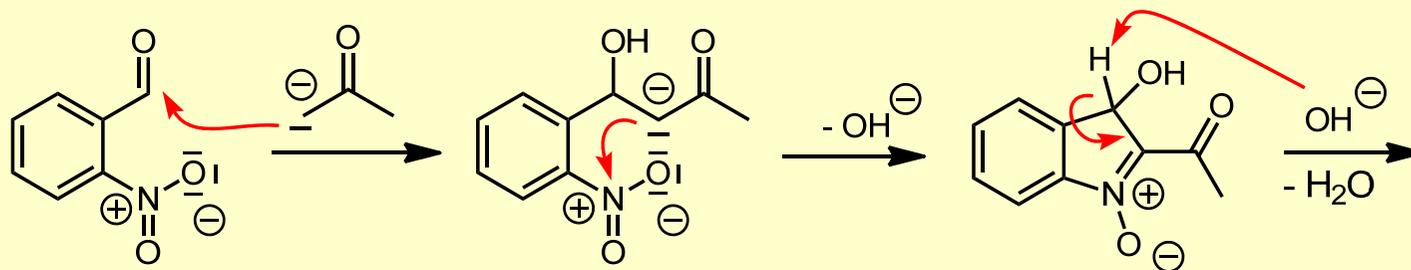
Produkt der *Aldolkondensation*, die unter drastischeren Bedingungen stattfindet.

Gekreuzte Aldolkondensation mit Keton als Enolat-Komponente, z. B.:

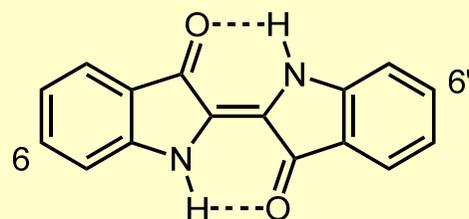


S6. Enolate

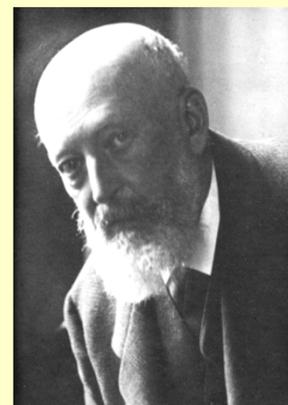
Indigo-Synthese nach Adolf von Baeyer



Dimerisierung



Indigo



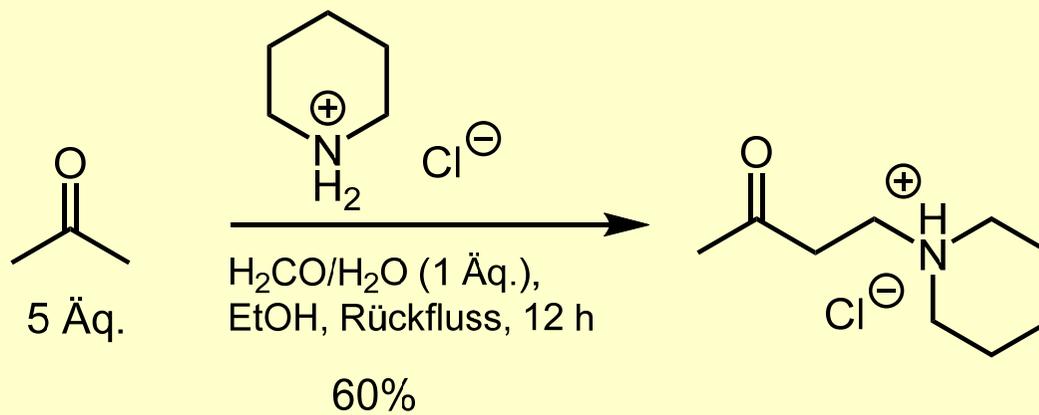
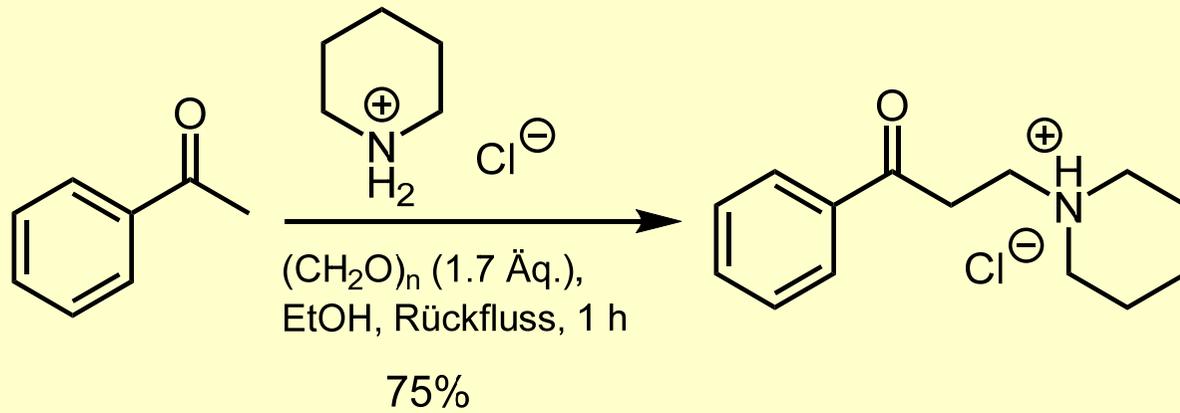
Adolf von Baeyer
(1835-1917)

Im Praktikum:

o-Nitrobenzaldehyd (1 g) in Aceton (3 mL), + Wasser (6 mL), + 1M NaOH, fertig!

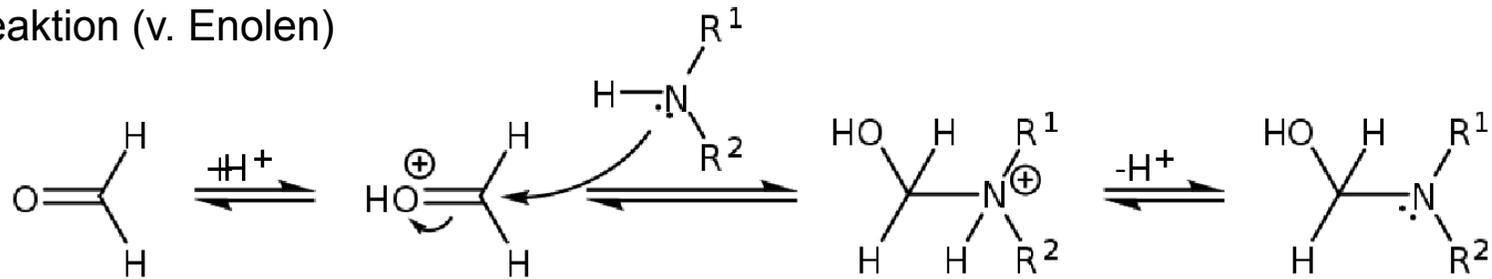
S6. Enolate

Mannich-Reaktion im Praktikum, z. B.

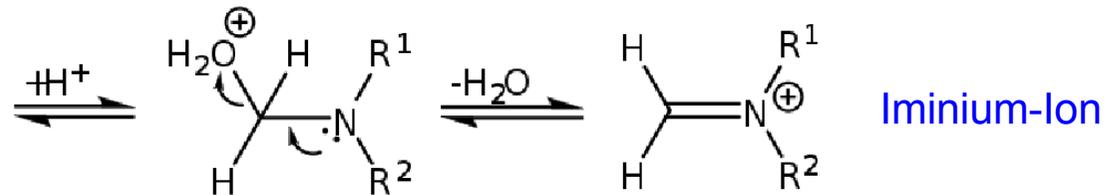


S6. Enolate

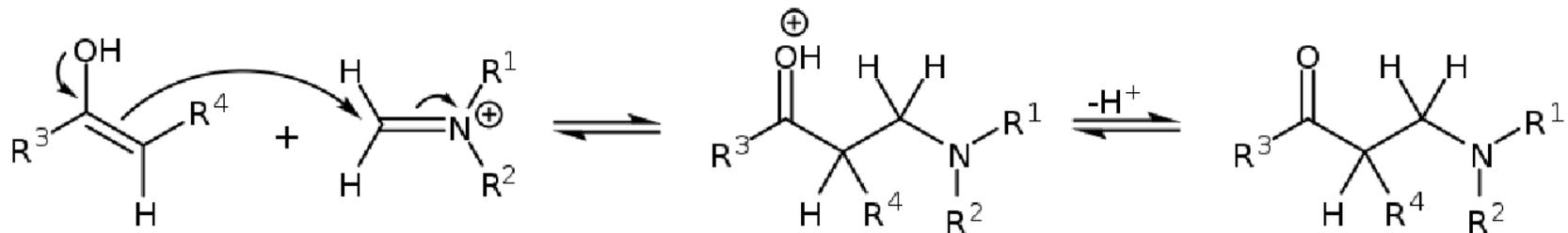
Mannich-Reaktion (v. Enolen)



Aldehyd ohne α -H
(nicht enolisierbar,
hier: Formaldehyd)



2. Schritt:

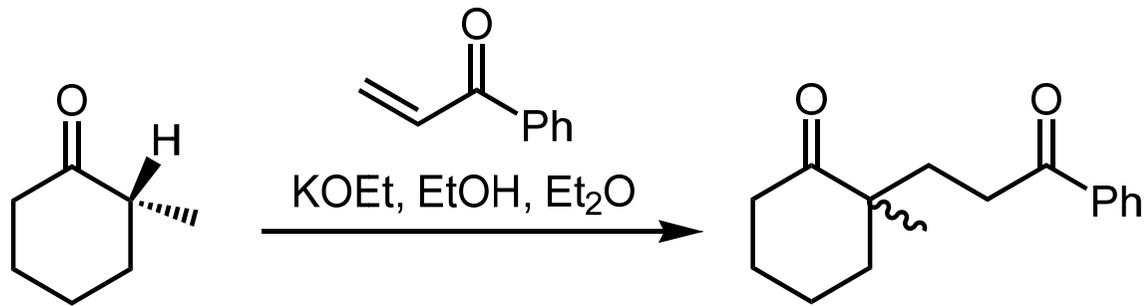


β -Aminocarbonylverbindung

"Mannich-Base"

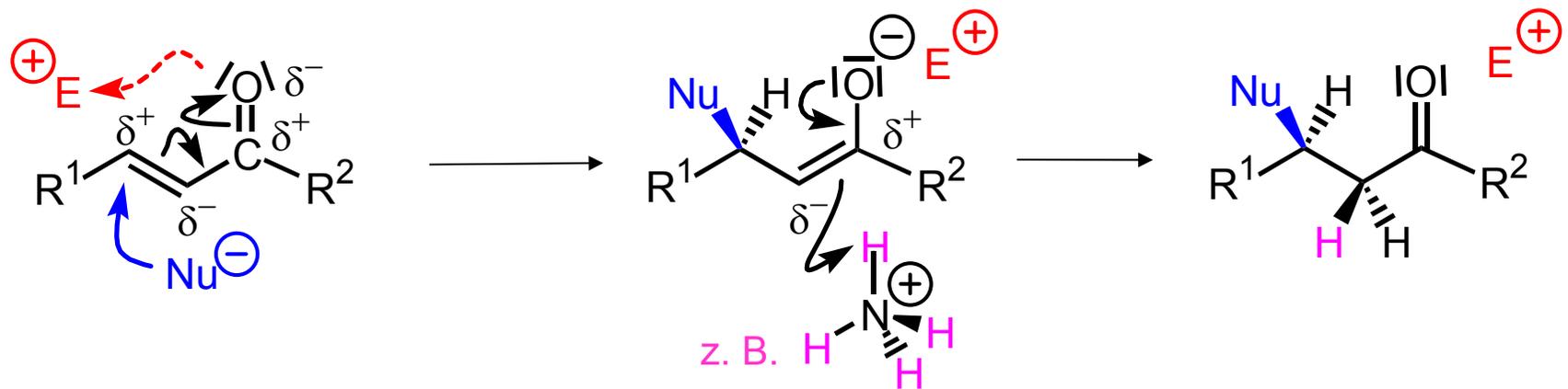
S6. Enolate

Michael-Addition:



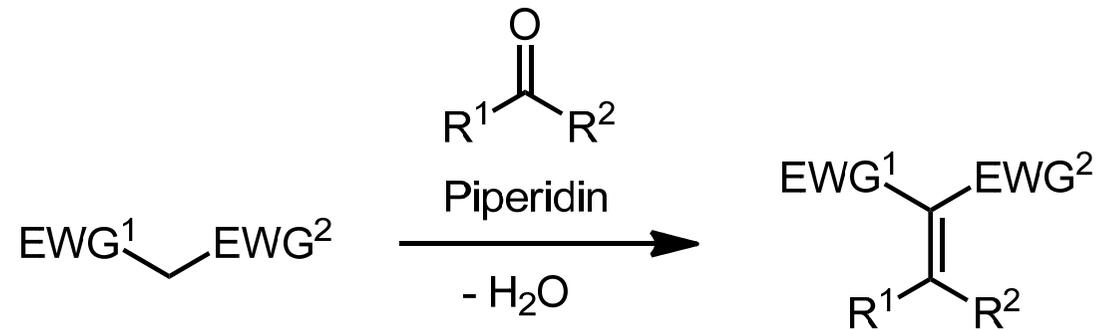
Formulieren Sie den Mechanismus über das thermodynamisch stabilere Enolat!

Warum verläuft die Reaktion nicht stereospezifisch?



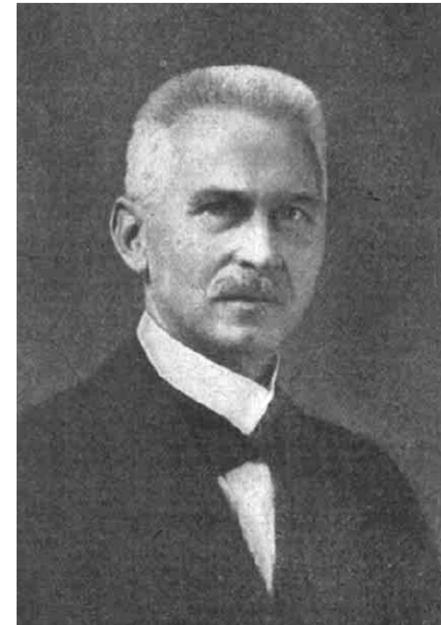
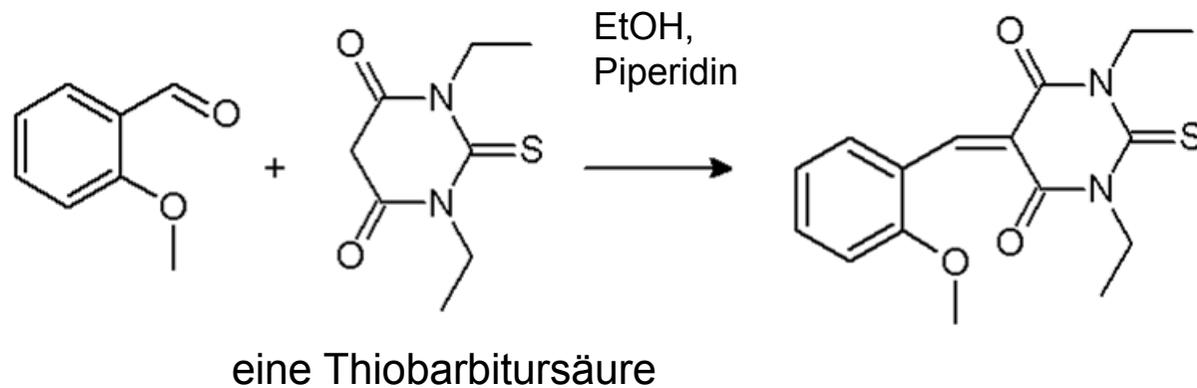
S6. Enolate

Knoevenagel-Kondensation stark CH-acider Verbindungen mit Aldehyden oder Ketonen



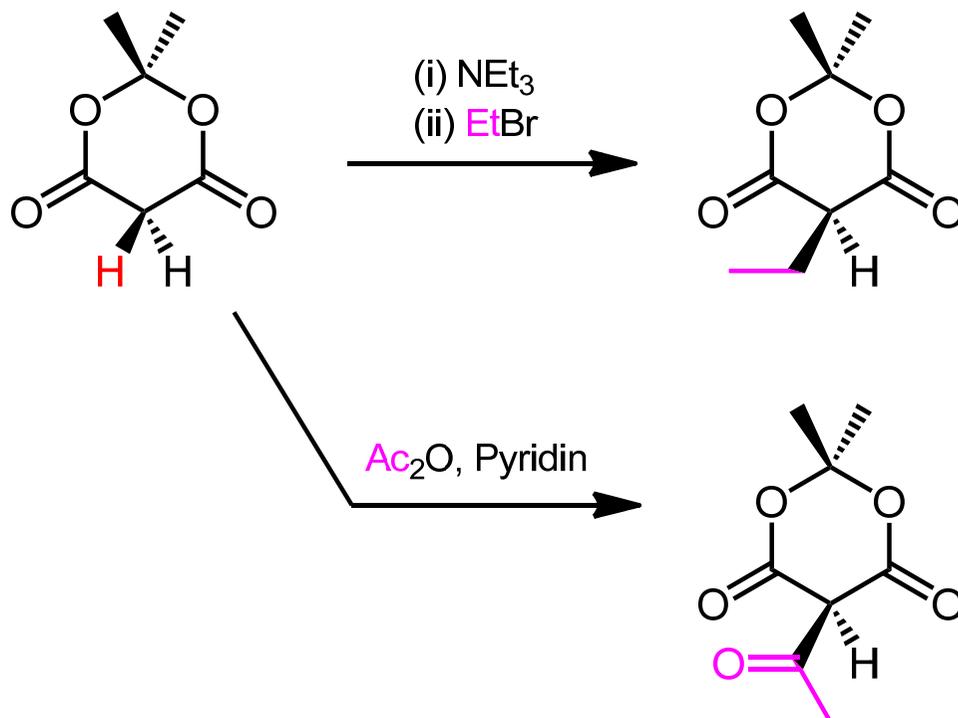
EWG: "electron withdrawing group"

Piperidin (oder auch Pyridin, Prolin) wirkt als **nukleophiler Katalysator**.



Emil *Knoevenagel*
(1865-1921)

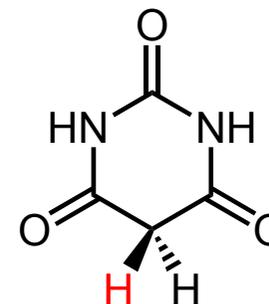
S6. Enolate



Meldrum-Säure: pK_a 4.97 (H₂O, vgl. Dimethylmalonat pK_a 13)

Grund: σ_{CH} -Orbital der α -CH-Bindung hyperkonjugiert mit π^*_{CO} -Orbital

Synthese durch Kondensation von Malonsäure und Aceton in Ac₂O/H₂SO₄



Barbitursäure: pK_a 4.0

(A. v. Baeyer 1864)

Grund: weiträumig delokalisiertes Anion

Synthese aus Malonsäurediethylester und Harnstoff in Anwesenheit von NaOEt.

S6. Enolate

pK_a -Werte, auch CH-acider Verbindungen

Species ^b	pK_a (water)	pK_a (DMSO)
HCl	-8.0	1.8
MeSO₃H	-0.6	1.6
MeCO₂H	4.8	12.3
MeC(O)CH₂C(O)Me	8.9	13.3
H₂C(C≡N)₂	11.0	11.0
MeOH	15.5	29.0

Anionen in Wasser besser stabilisiert als im unpolarereren DMSO (ϵ_{Wasser} 78.5 vs. ϵ_{DMSO} 46.7), besonders wenn durch H-Brücken stabilisierbar ($\Rightarrow pK_a$ -Werte in DMSO größer); CH-Aciditäten in Wasser und DMSO ähnlicher.

S6. Enolate

DMSO (pK_a 35.1) bei kleinen Aciditäten geeigneter als Wasser (pK_a 15.5)

Species ^b	pK_a in DMSO
CH_3NO_2	17.2
$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	26.5
$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OEt}^c$	27.4
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$	31.1
$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$	31.3
$\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$	35.1
Cyclopentadiene	18.0
Indene ^d	20.1
Fluorene ^d	22.6
$\text{PhC}\equiv\text{CH}$	28.7
Ph_3CH	30.6
Ph_2CH_2	32.2
PhCH_3	43 ^e

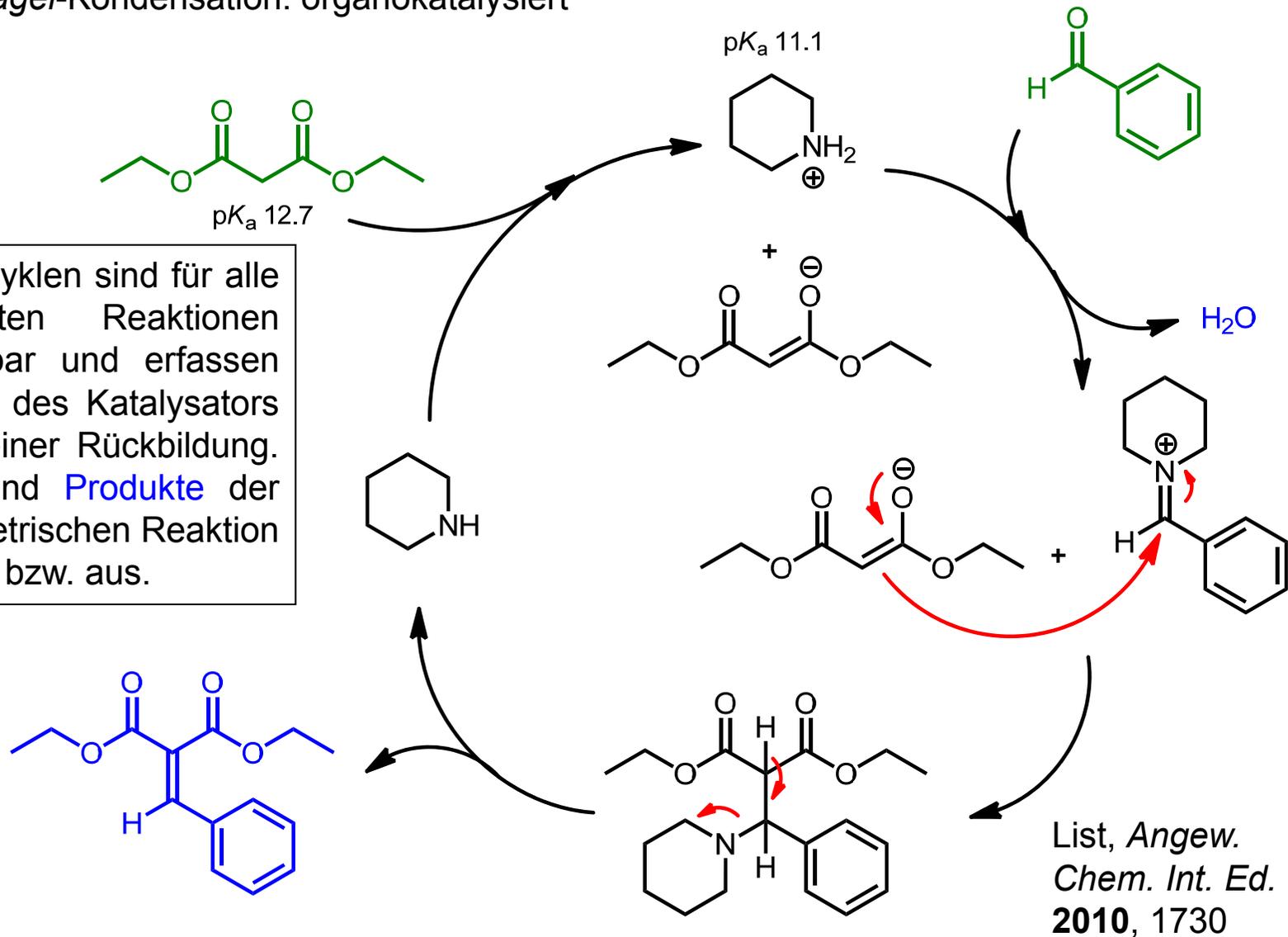
pK_a von $i\text{Pr}_2\text{NH}$
in DMSO: 35

Was ist LDA?

S6. Enolate

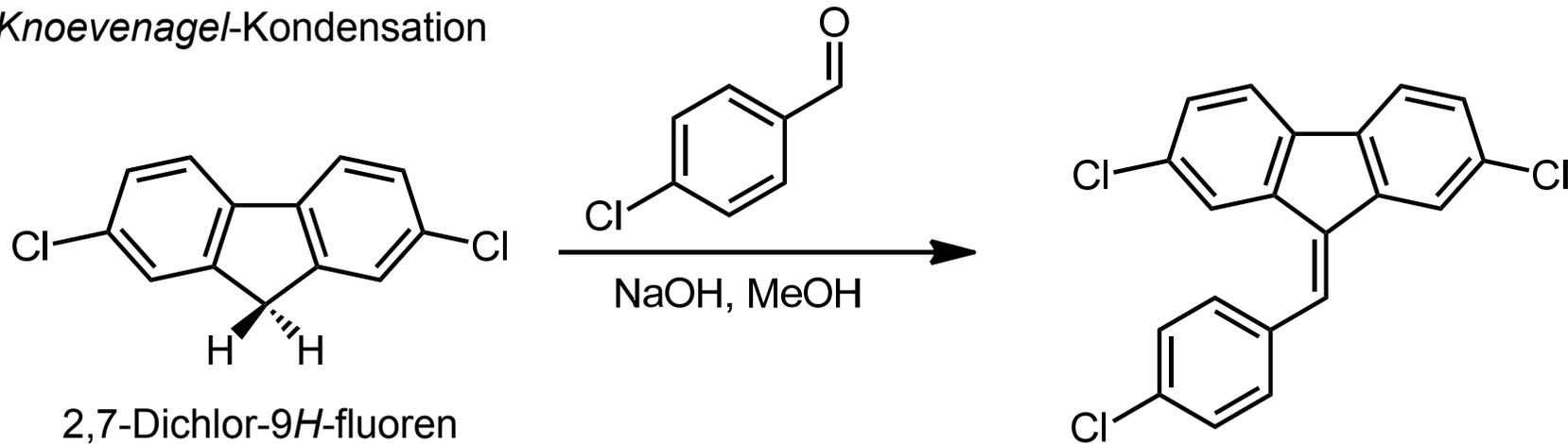
Knoevenagel-Kondensation: organokatalysiert

Katalysezyklen sind für alle katalysierten Reaktionen formulierbar und erfassen den Weg des Katalysators bis zu seiner Rückbildung. Edukte und Produkte der stöchiometrischen Reaktion treten ein bzw. aus.



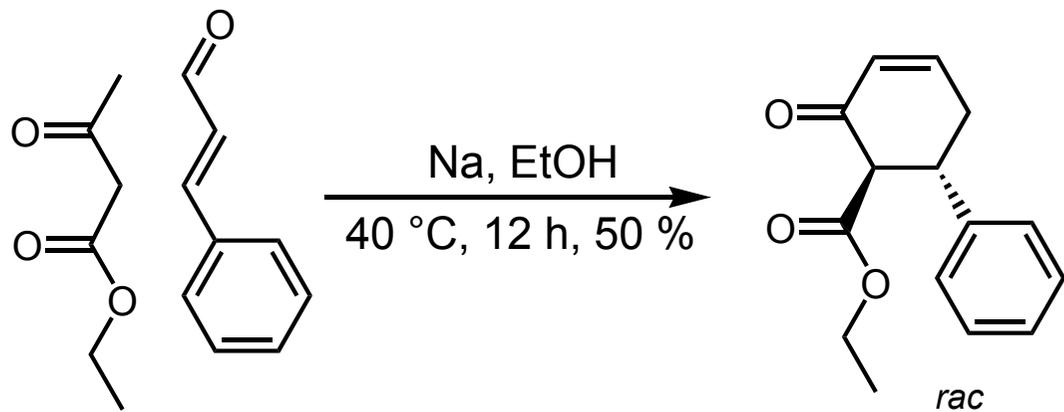
S6. Enolate

Knoevenagel-Kondensation



Im Praktikum: ausgehend von Malonsäurediethylester

Knoevenagel-Michael-Kombination: möglicher Mechanismus?

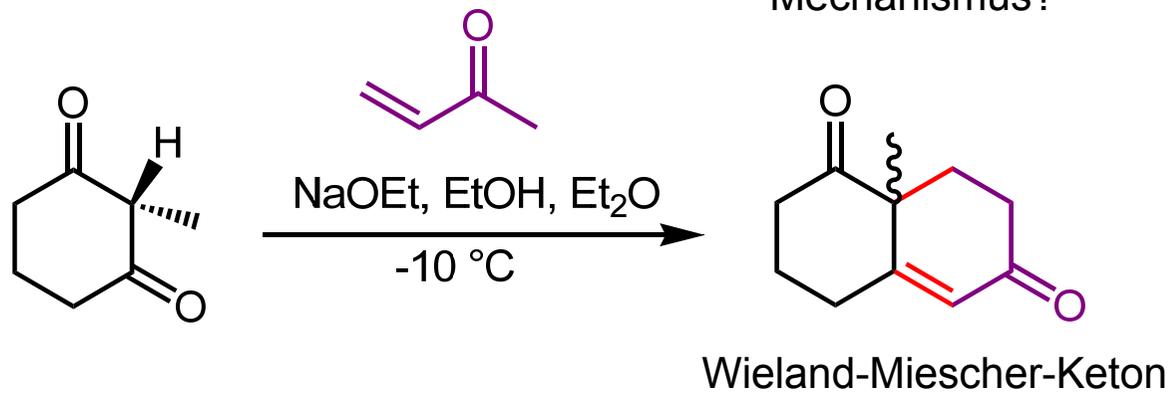


Trivialnamen der Edukte?

Warum nicht NaOH als Base?

S6. Enolate

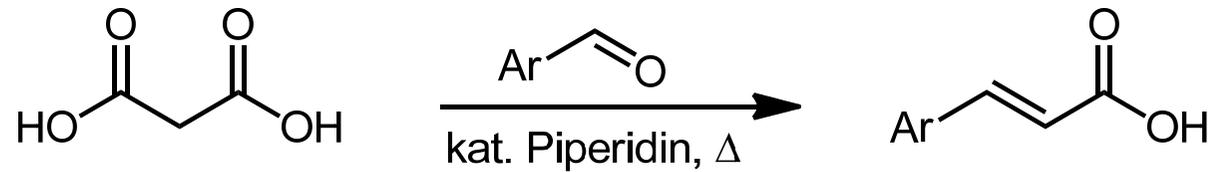
Robinson-Anellierung: Michael-Addition,
gefolgt von Aldolkondensation



Sir Robert Robinson
(1886-1975), NP 1947

S6. Enolate

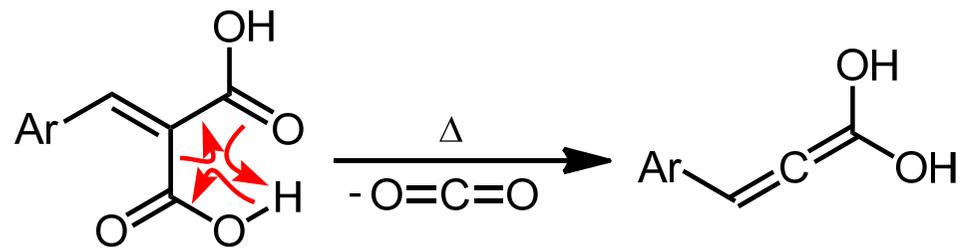
Knoevenagel-Doebner-Kondensation: Malonsäure statt Malonester => Decarboxylierung



ein Zimtsäurederivat
(im Prakt.: Zimtsäure)

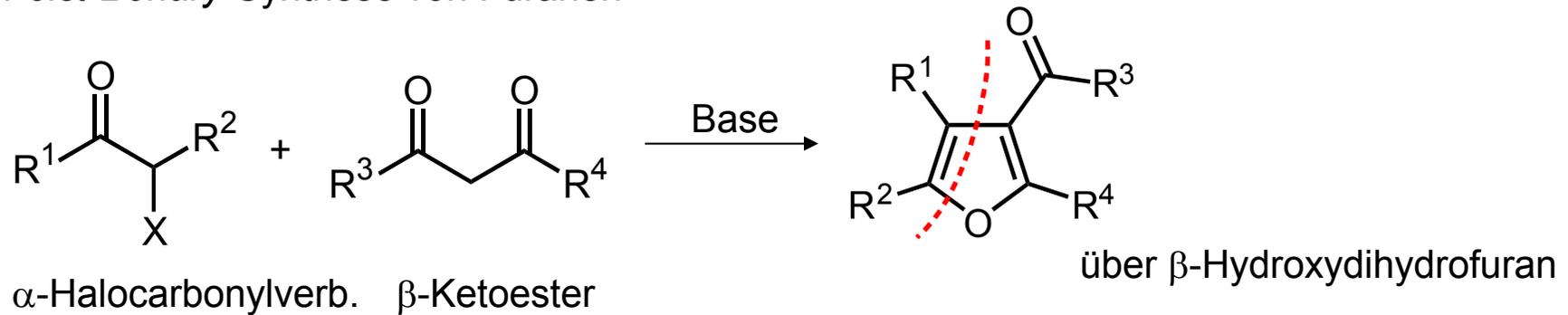
Keto-Enol-Tautomerie

über:

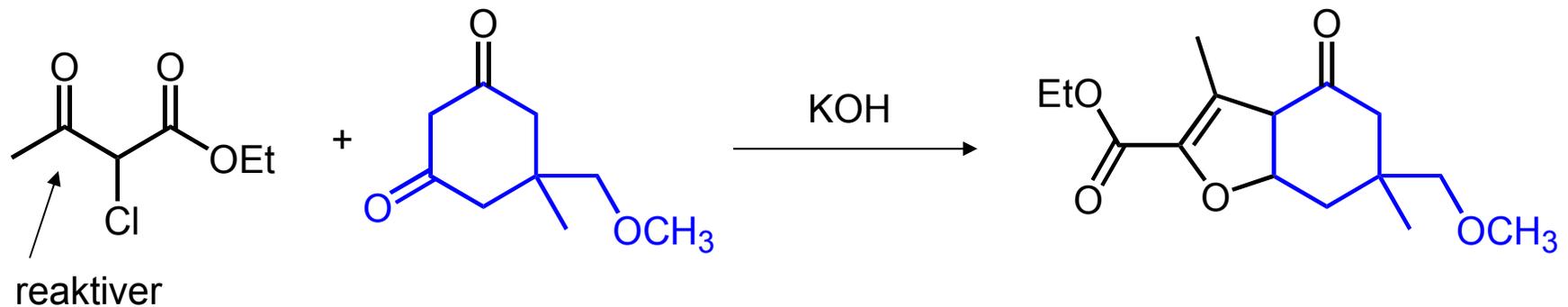
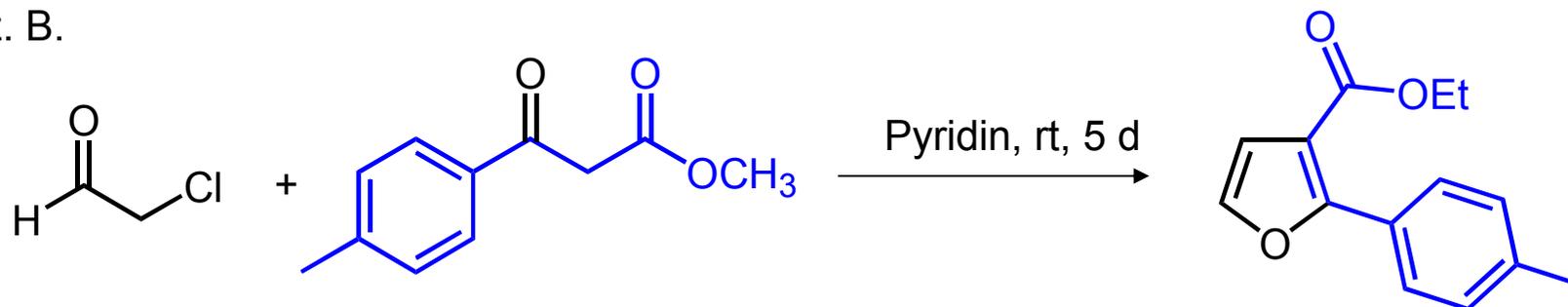


S6. Enolate

Feist-Bénary-Synthese von Furanen



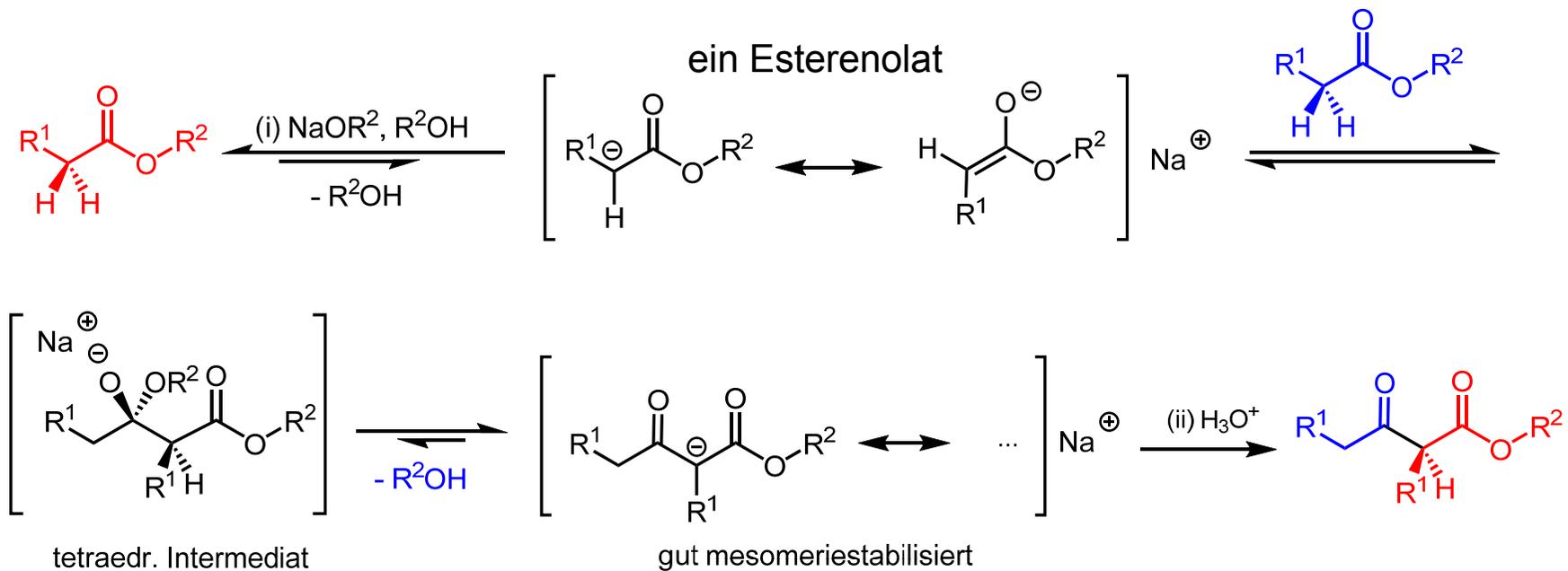
z. B.





S6. Enolate

Claisen-Kondensation (Ludwig Claisen, 1887) zweier enolisierbarer Ester:



Stöchiometrische Mengen Alkoholat nötig, da das Produkt azider ist als die Edukt-Ester;

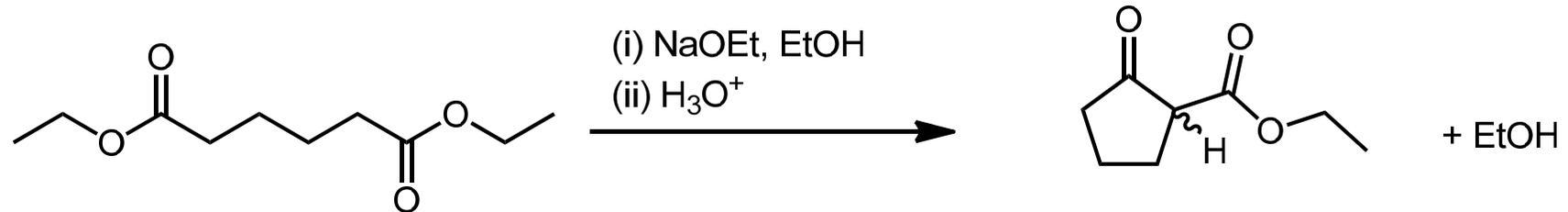
Bildung des Enolats Triebkraft der anderenfalls endergonischen Reaktion. Deshalb mind. 2 α -Wasserstoffe im Edukt nötig, da sonst kein Produkt-Enolat möglich.

Die alkoholische Base muss der Alkoholkomponente des Esters entsprechen. Warum?

S6. Enolate

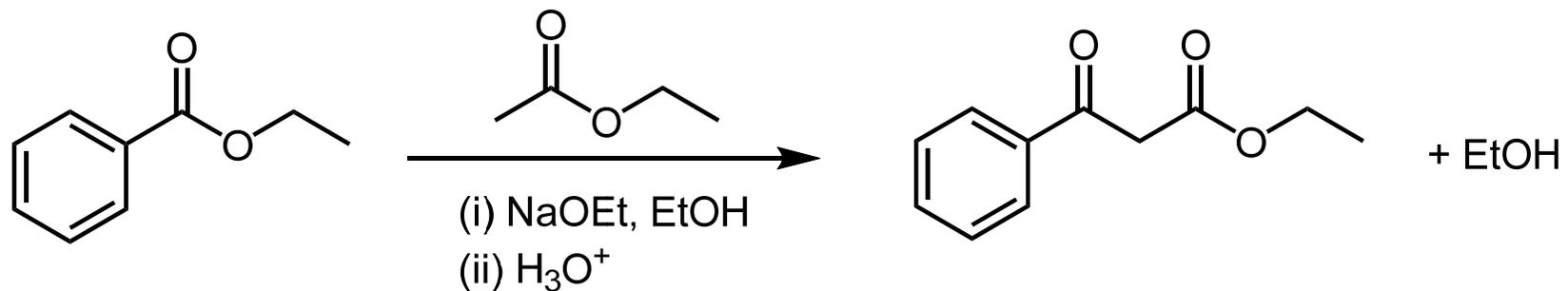
Dieckmann-Kondensation (1894):

intramolekulare *Claisen-Kondensation* zu Ringen, wenn jene nahezu ungespannt (5, 6)



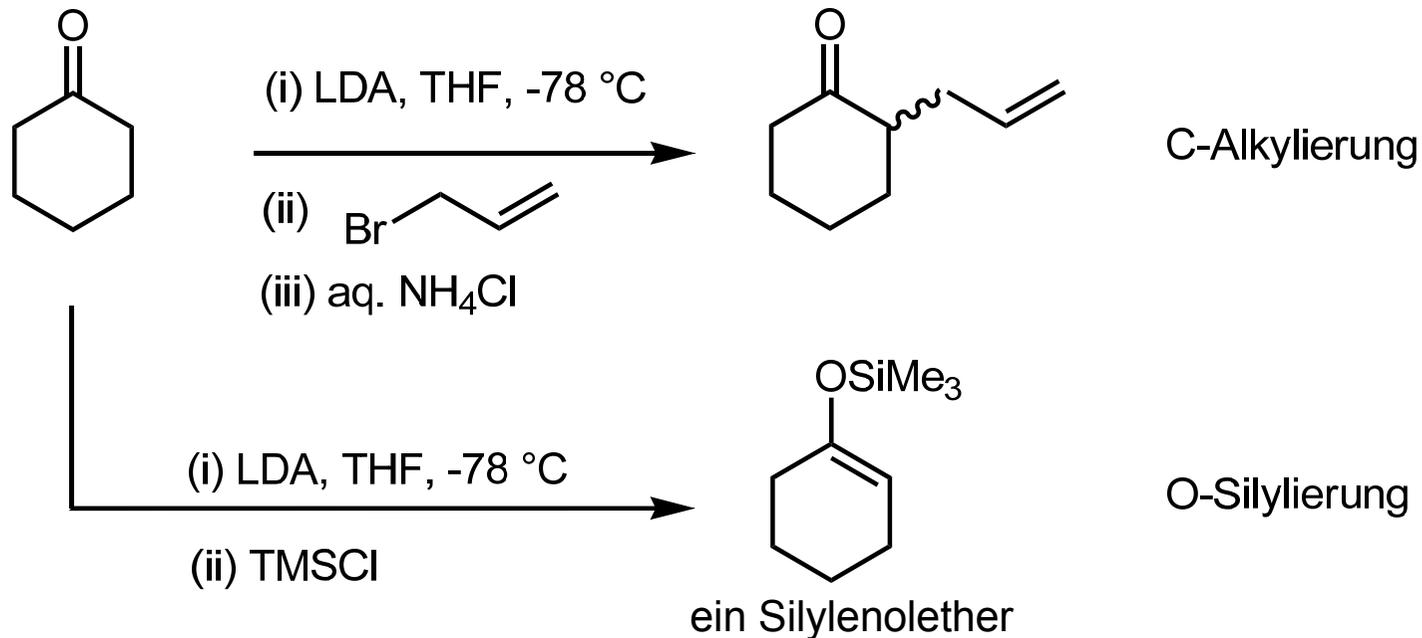
Strukturen von Adipin- und Pimelinsäure?

Gekreuzte *Claisen-Kondensation*: nur 1 Produkt (statt 4), wenn ein nicht-enolisierbarer (**kein α -Proton**) und ein sterisch wenig gehinderter Ester umgesetzt werden.

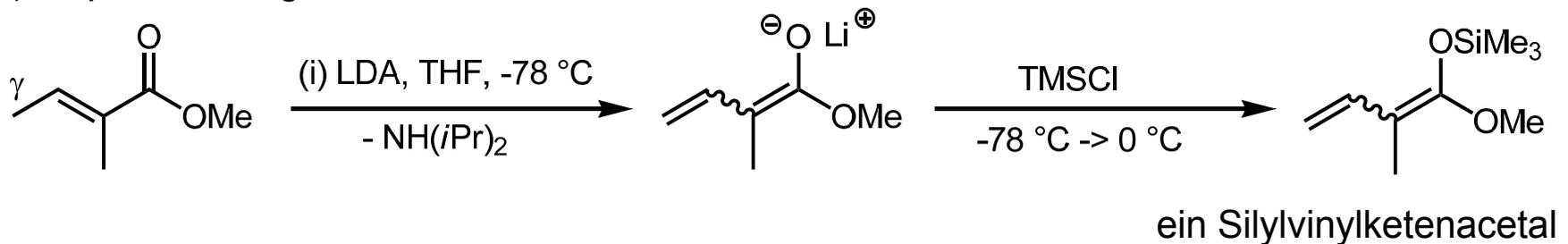


S6. Enolate

α -Deprotonierung, wenn keine β -Ketogruppe (o. ä.): z. B. mit LDA [pK_a von $\text{HN}(i\text{Pr})_2$ ca. 35; in situ-Deprotonierung mit $n\text{BuLi}$ ($pK_a > 40$):



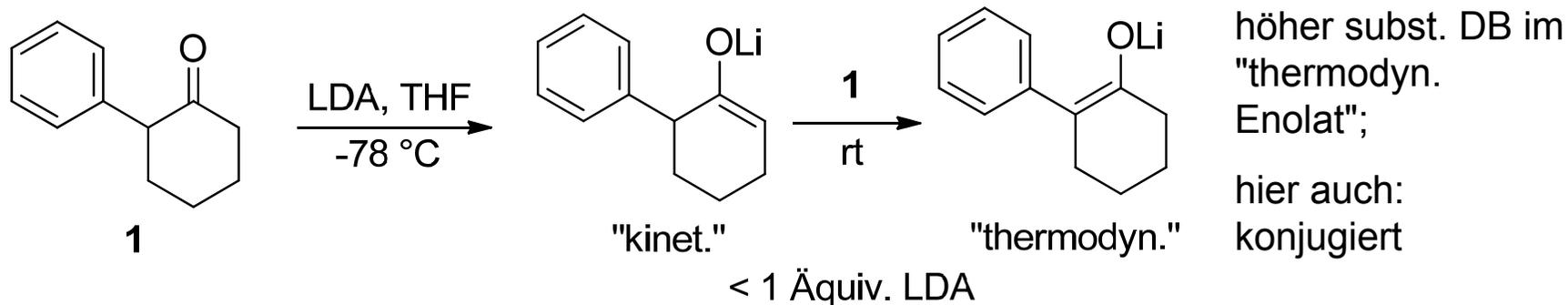
γ -Deprotonierung, wenn kein α -Proton:



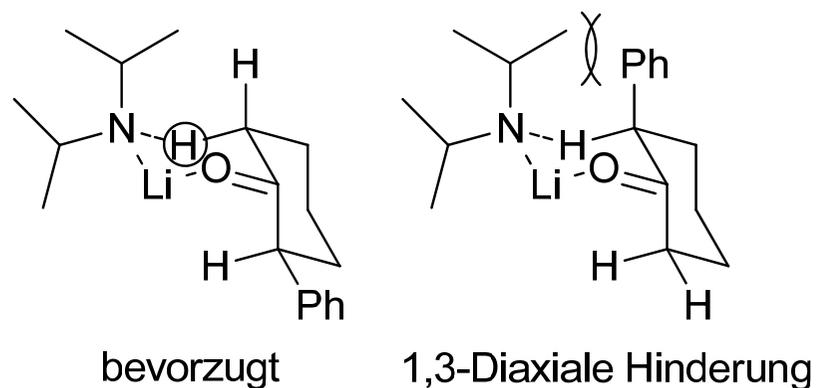
S6. Enolate

Kinetische und thermodynamische Kontrolle

Regioselektivität der Deprotonierung mit LDA:



Zimmerman-Traxler-ÜZ (Sessel):



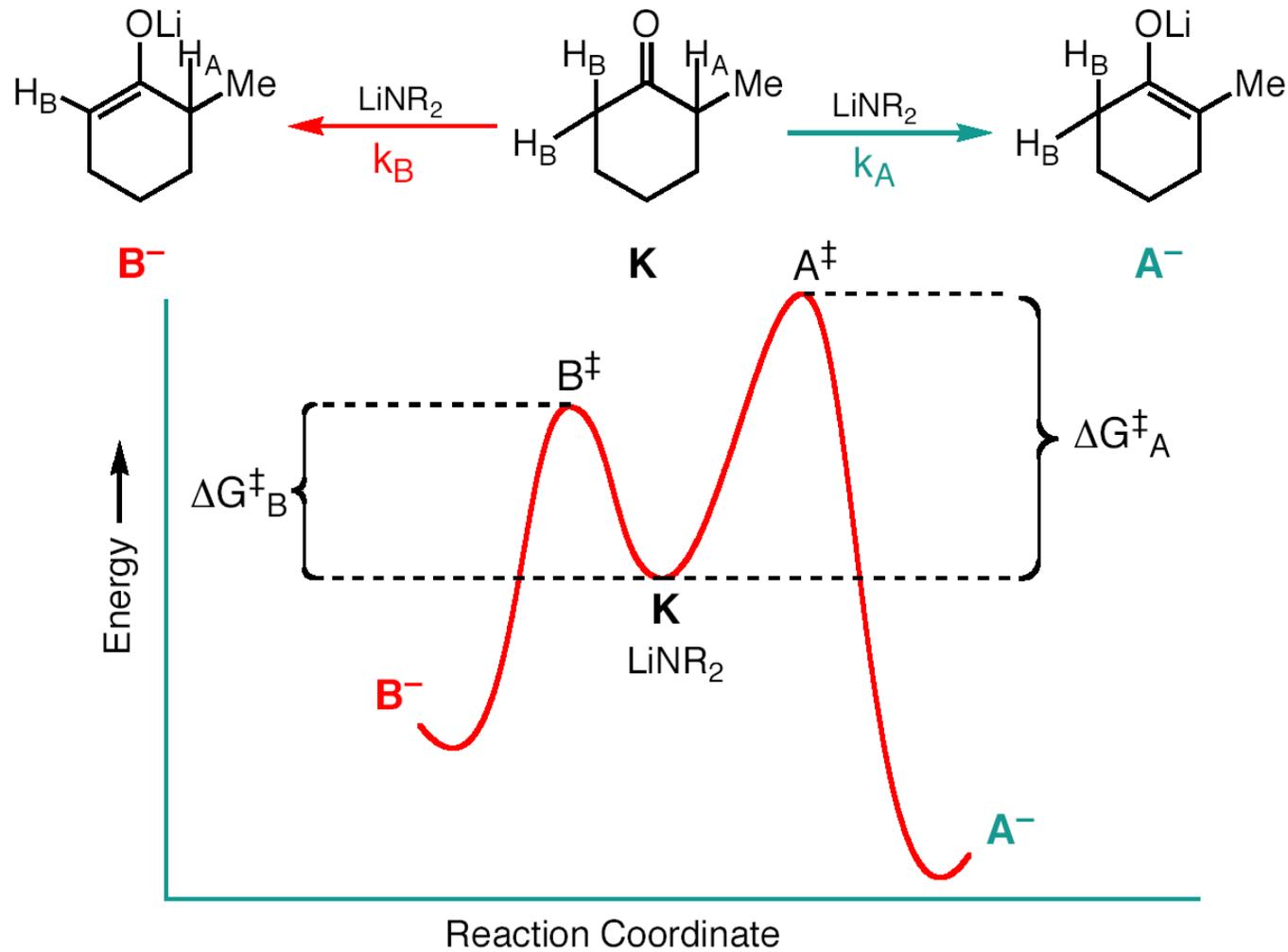
Ireland-Modell:

energieärmerer ÜZ zum "kinetischen Enolat"

Diastereoselektive Deprotonierung
 "trans" zur äquatorial positionierten
 Phenylgruppe wg. günstigerer
 $\sigma_{\text{C-H}}/\pi^*_{\text{C=O}}$ -Überlappung

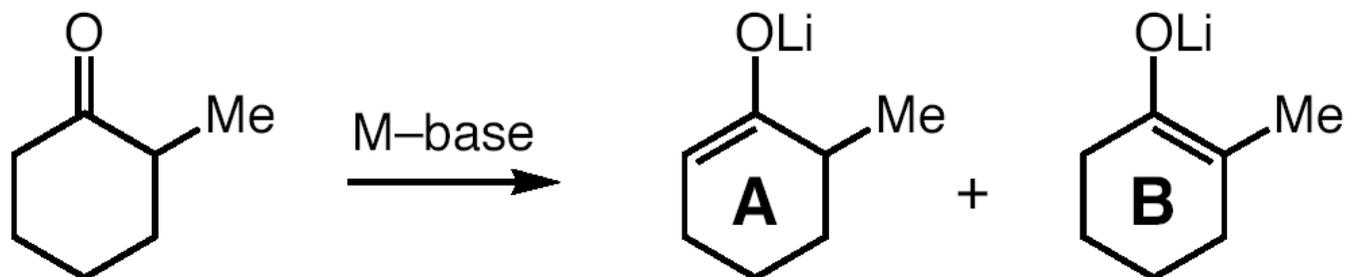
S6. Enolate

Kinetische und thermodynamische Kontrolle: Beispiel Enolat-Bildung



S6. Enolate

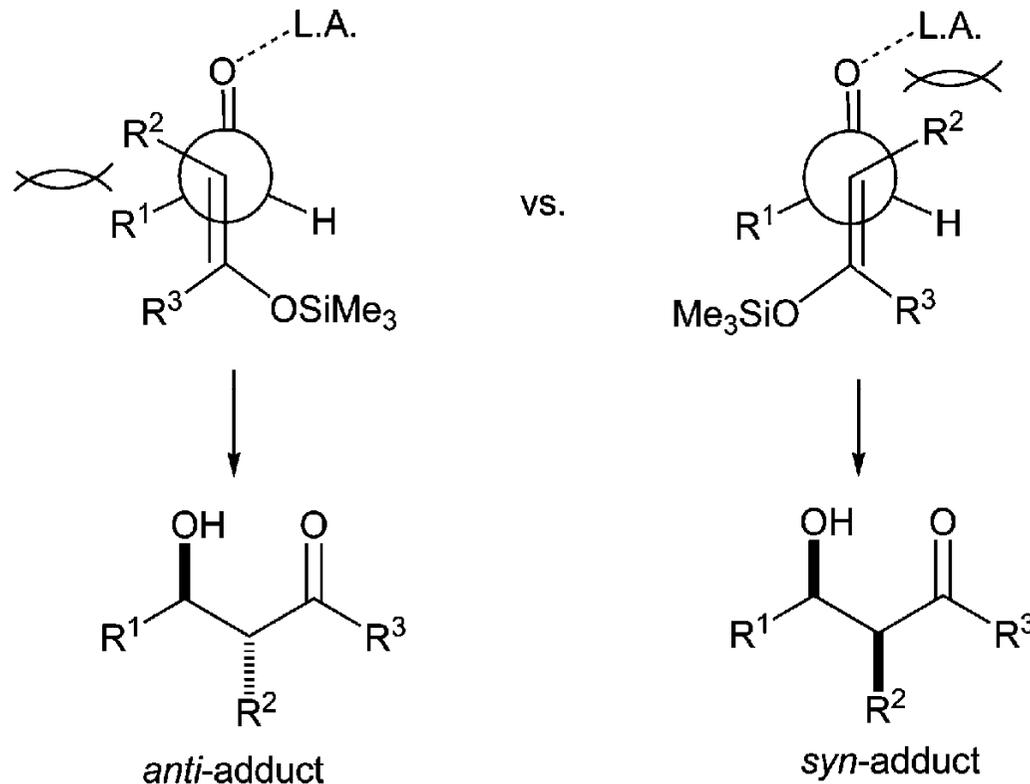
Kinetische und thermodynamische Kontrolle: Temperatur



Base	temp	control	Ratio (A:B)
LiN(i-Pr) ₂	-78 °	kinetic	99:1
LiN(SiMe ₃) ₂	-78 °	kinetic	95:5
Ph ₃ C-Li	-78 °	kinetic	90:10
Ph ₃ C-Li	heat	thermo	10:90
Na-H	heat	thermo	26:74
K-H	heat	thermo	38:62

S6. Enolate

Mukaiyama-Aldoladdition: urspr. Lewis-Säure TiCl_4 , stöchiometrisch



Diastereoselektivität:

R^2 klein, R^3 groß \Rightarrow *anti*-Addukt, unabh. v. Doppelbindungsgeom.

R^2 groß \Rightarrow *syn*-Addukt, unabh. v. Doppelbindungsgeom.

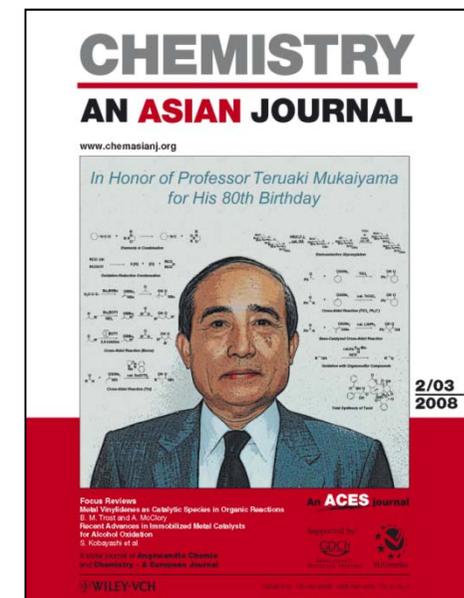
Lewis-Säure groß \Rightarrow *anti*-Addukt

kein Zimmerman-Traxler-ÜZ

Silylenolether-Teilstruktur +

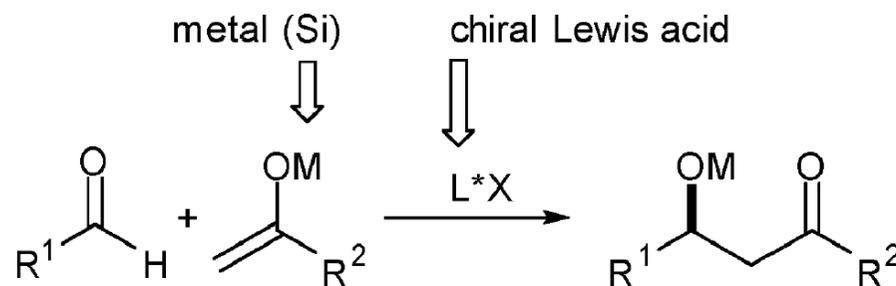
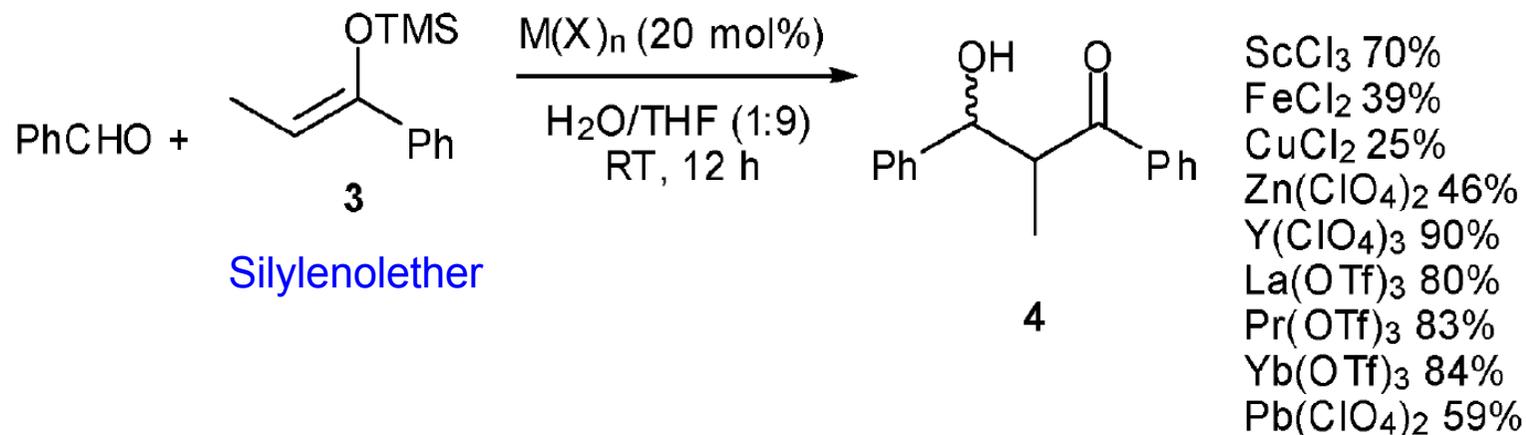
Aldehyd oder Keton +

Lewis-Säure



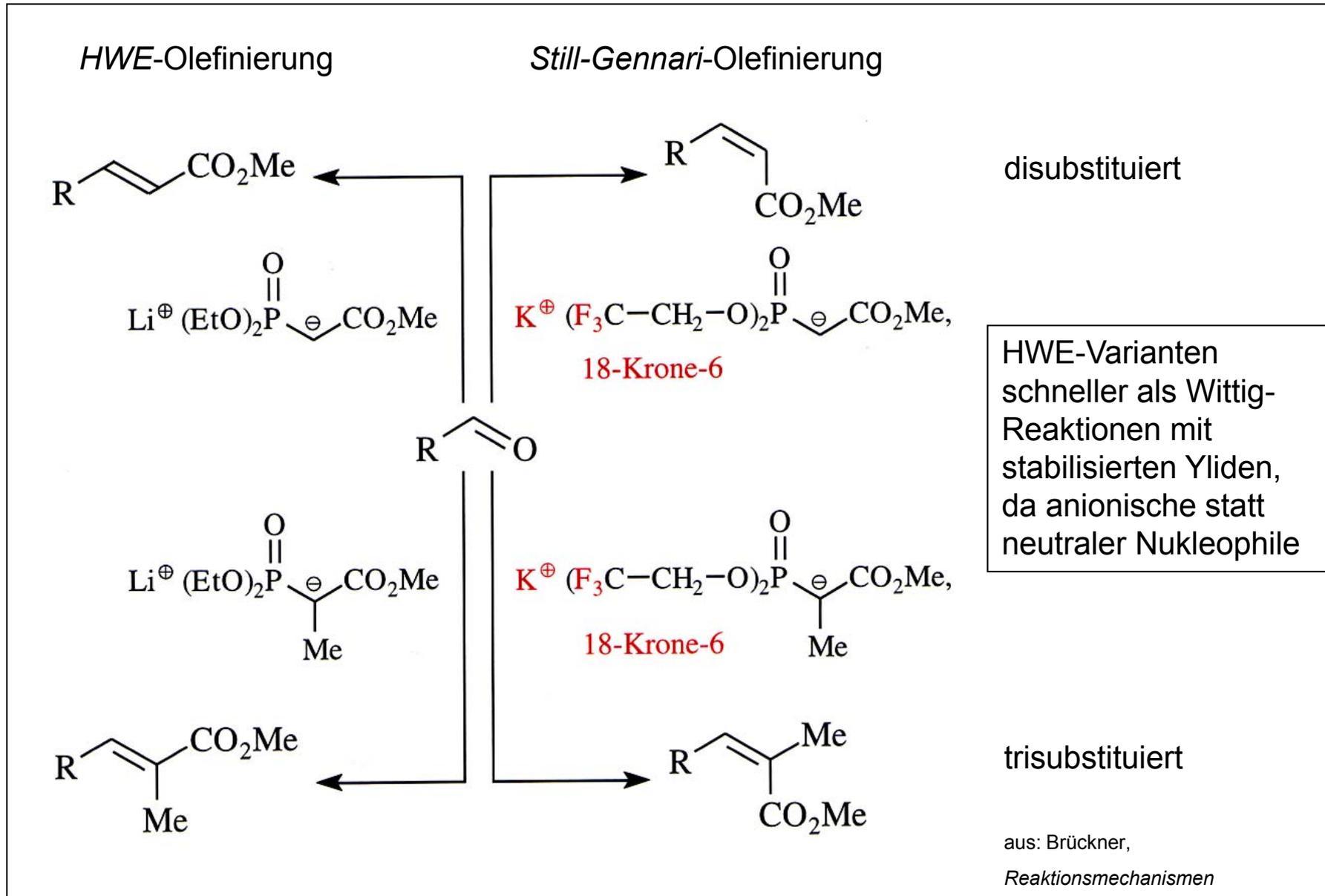
S6. Enolate

Mukaiyama-Aldoladdition auch in wässr. Lösung,
mit nicht hydrolysierbaren *Lewis*-Säuren:



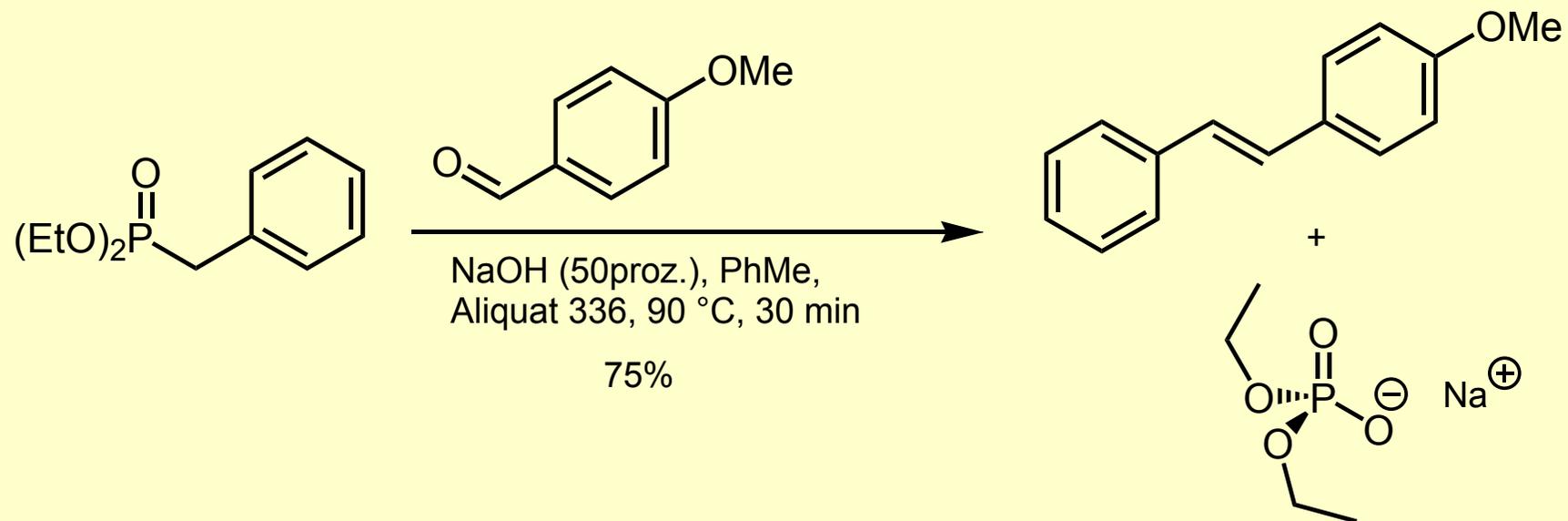
Chem. Soc. Rev. **2008**, 1502.

S6. Enolate



S6. Enolate

HWE-Olefinierung im Praktikum:

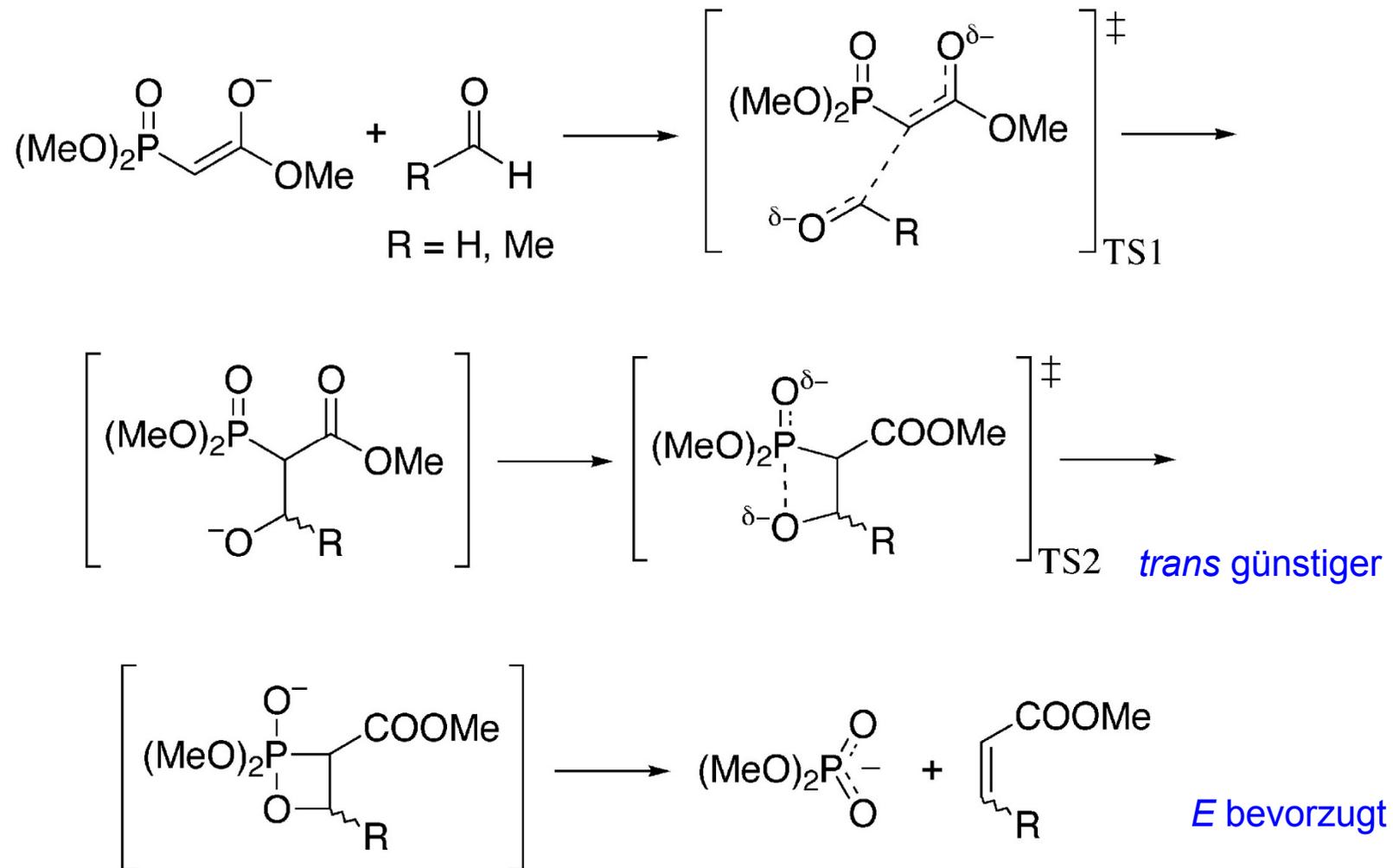


In Abwesenheit elektronenziehender Gruppen bleibt die "normale" Wittig-Reaktion Standard.

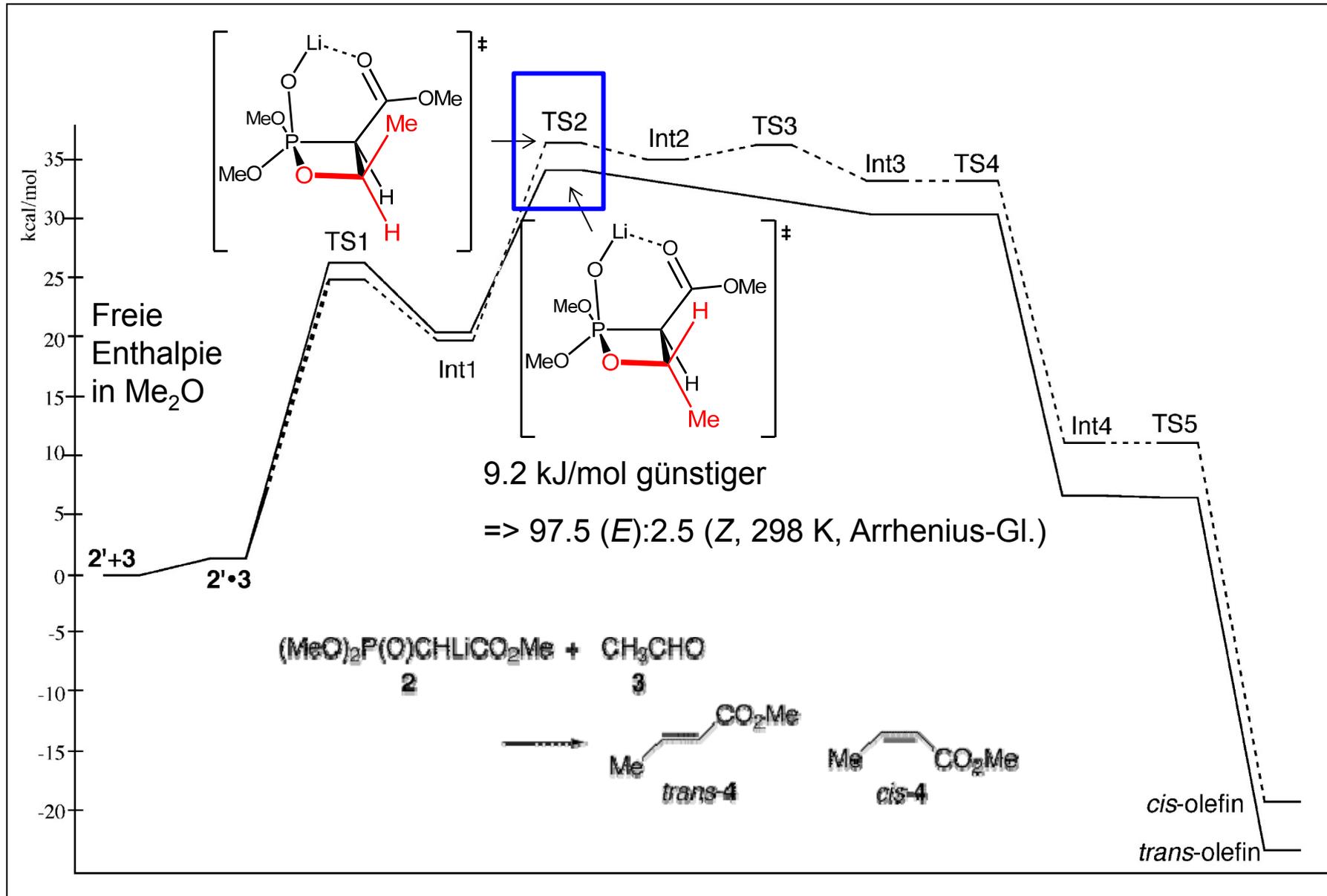
S6. Enolate

Allgemeiner Mechanismus der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion

(aus: *J. Org. Chem.* **1999**, 5845)



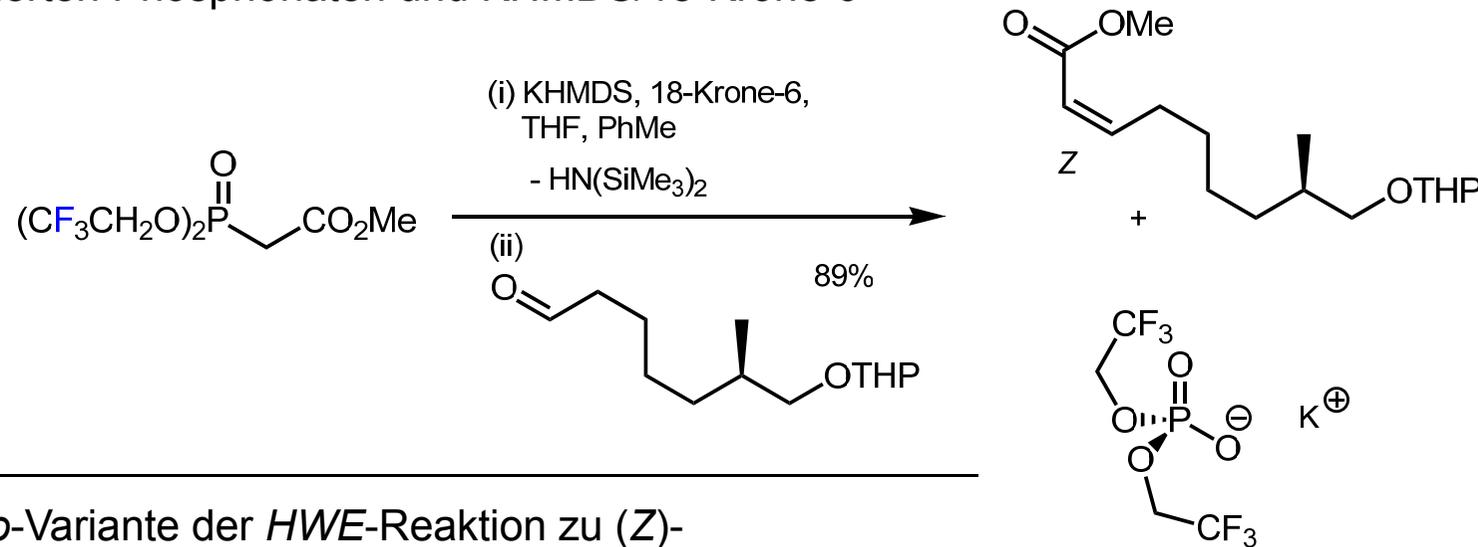
S6. Enolate



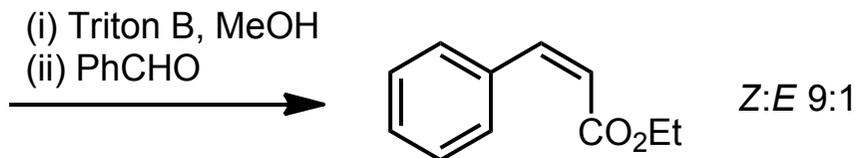
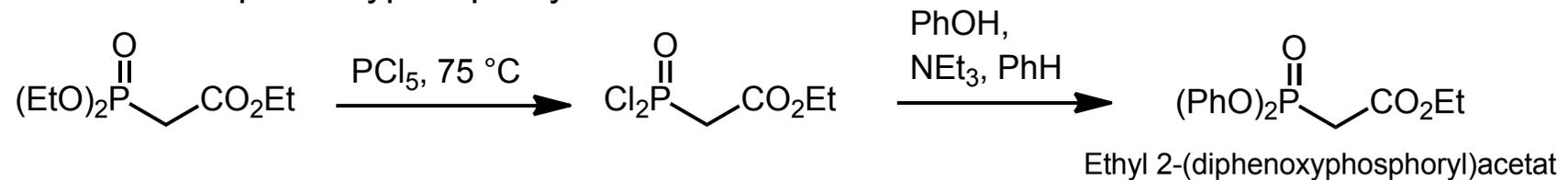
Mechanismus der *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion (Ando, *JOC* **1999**, 6815)

S6. Enolate

Still-Gennari-Variante (1983) der *HWE-Reaktion* zu (*Z*)-Alkenen ausgehend von partiell fluorierten Phosphonaten und KHMDS/18-Krone-6



Ando-Variante der *HWE-Reaktion* zu (*Z*)-Alkenen: α -Diphenoxyphosphoryl-Substitution



Triton B = $\text{BnNMe}_3^+ \text{OH}^-$
NaH auch möglich

S7. Organomagnesiumverbindungen

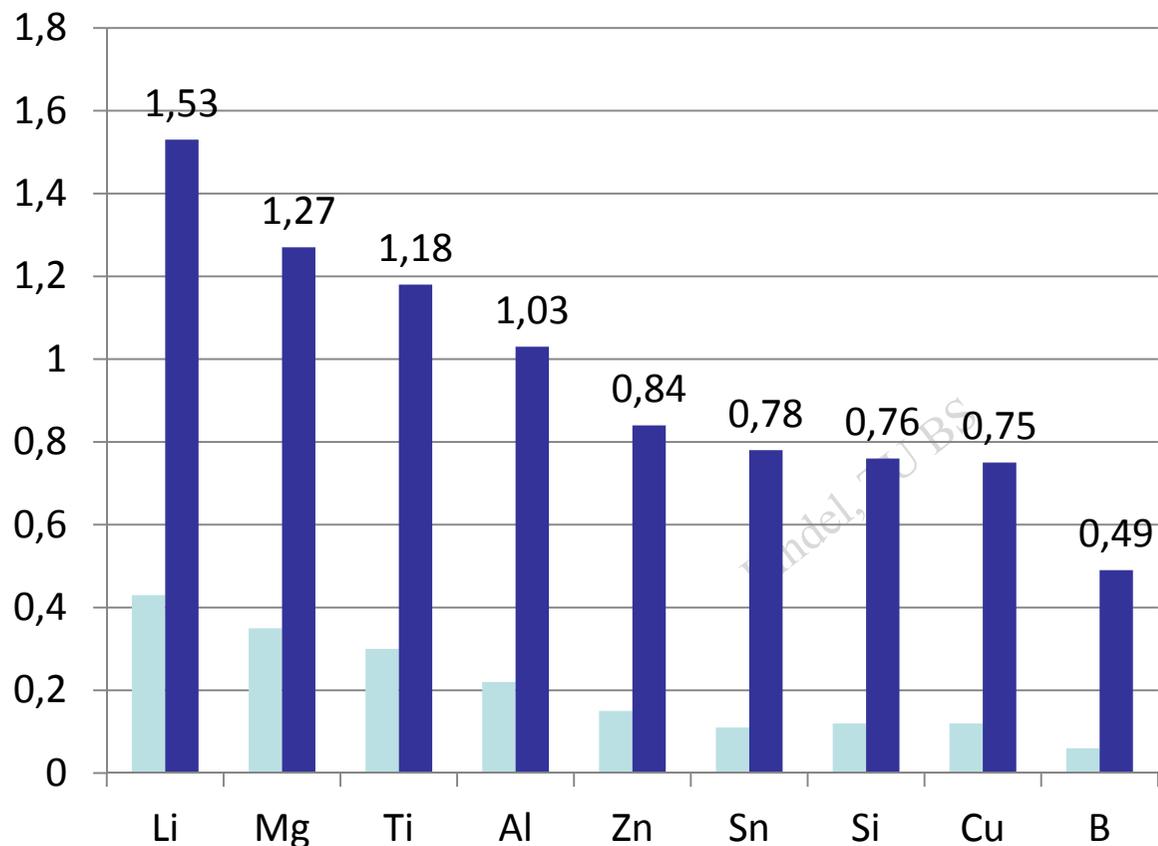
Versuche im Praktikum:

Addition von Grignard-Verbindungen an Aldehyde, Ketone und Ester

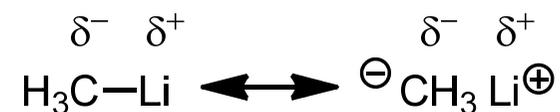
2-Methylpentan-3-ol, 3-Methyl-1-phenylbutan-2-ol, 2-Methylbutan-2-ol, 2,3-Dimethylbutan-2-ol, 3-Ethylpentan-3-ol, 3-Methylpentan-3-ol, Triphenylmethanol

S7. Organomagnesiumverbindungen

Je größer die Differenz der Elektronegativitäten, desto reaktiver die Organometallverbindung.



z. B.



■ ionic char.

■ Diff EN (C)

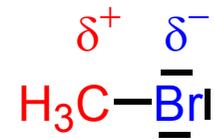
Kohlenstoff ist partial negativ geladen (Allred-Rochow-Elektronegativität 2.5).

← steigende Reaktivität

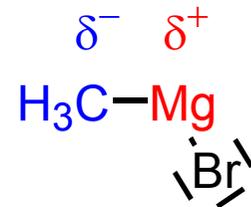
S7. Organomagnesiumverbindungen



Mg-Späne



EN_C 2.55 EN_{Br} 2.96

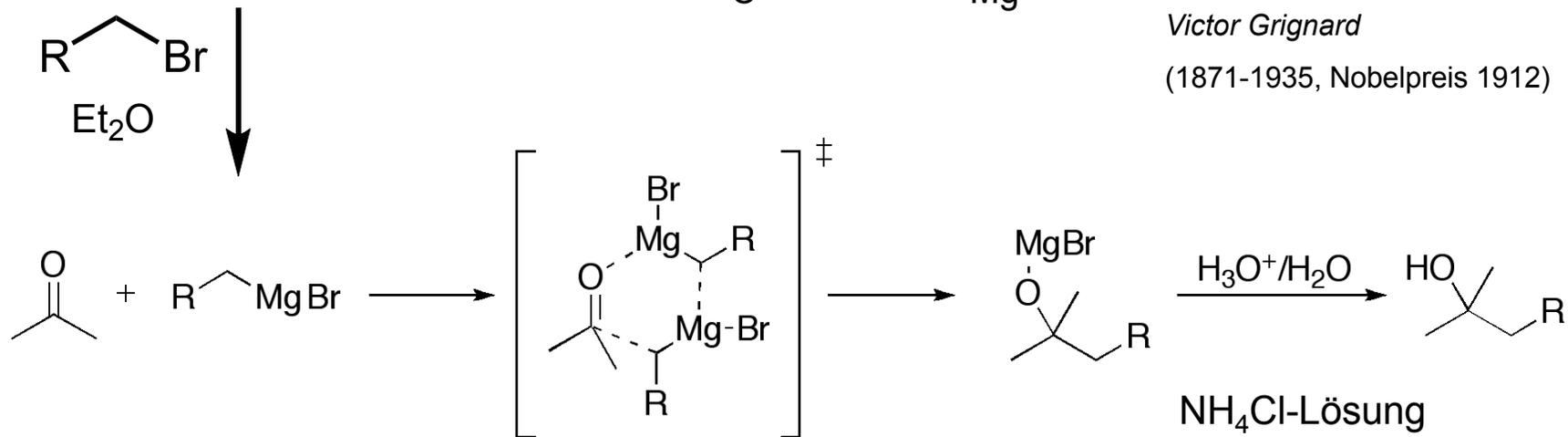


EN_C 2.55 EN_{Mg} 1.31



Victor Grignard

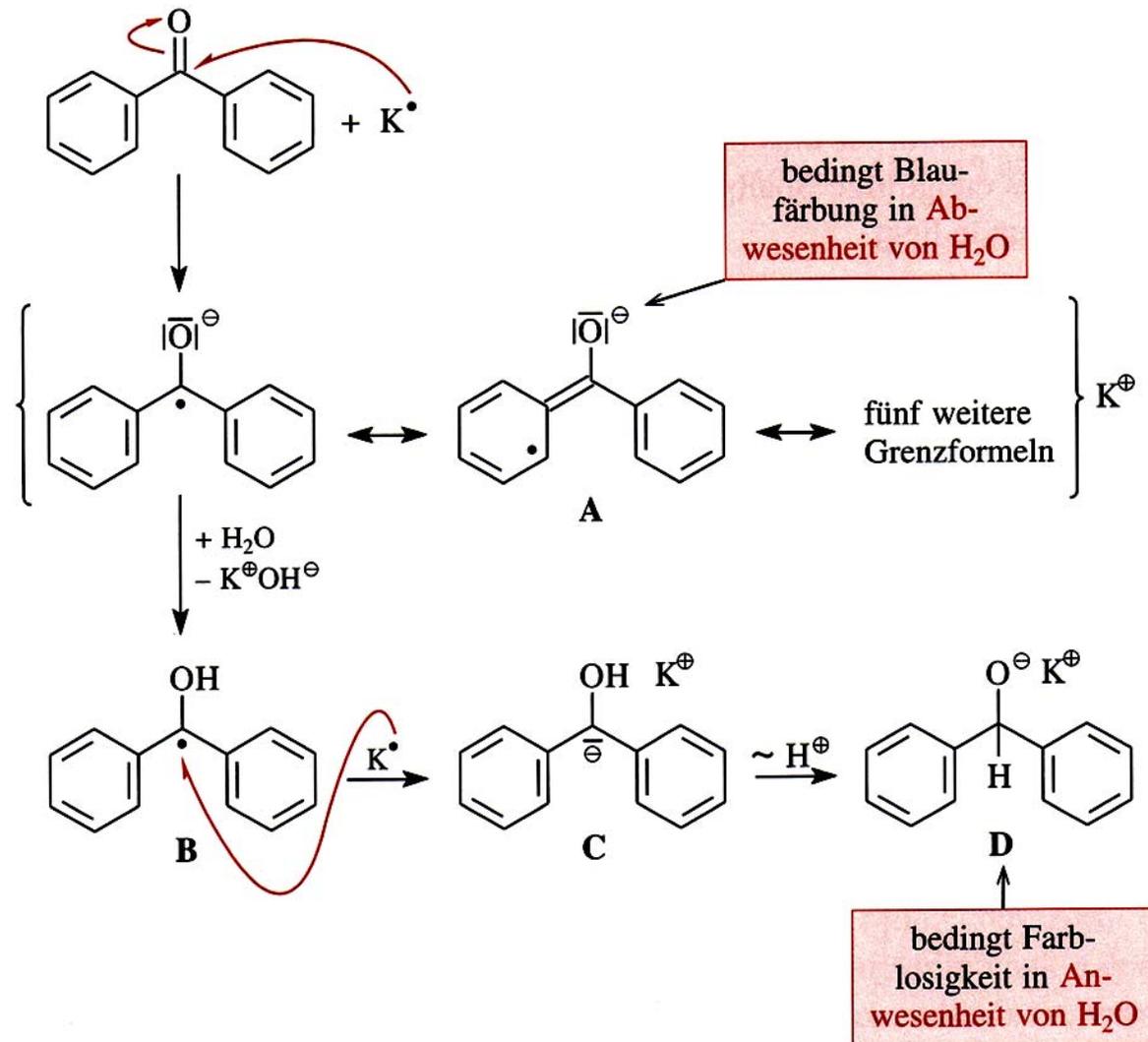
(1871-1935, Nobelpreis 1912)



Aus Estern werden mit 2 Äq. Grignard-Reagenz tertiäre Alkohole.

S7. Organomagnesiumverbindungen

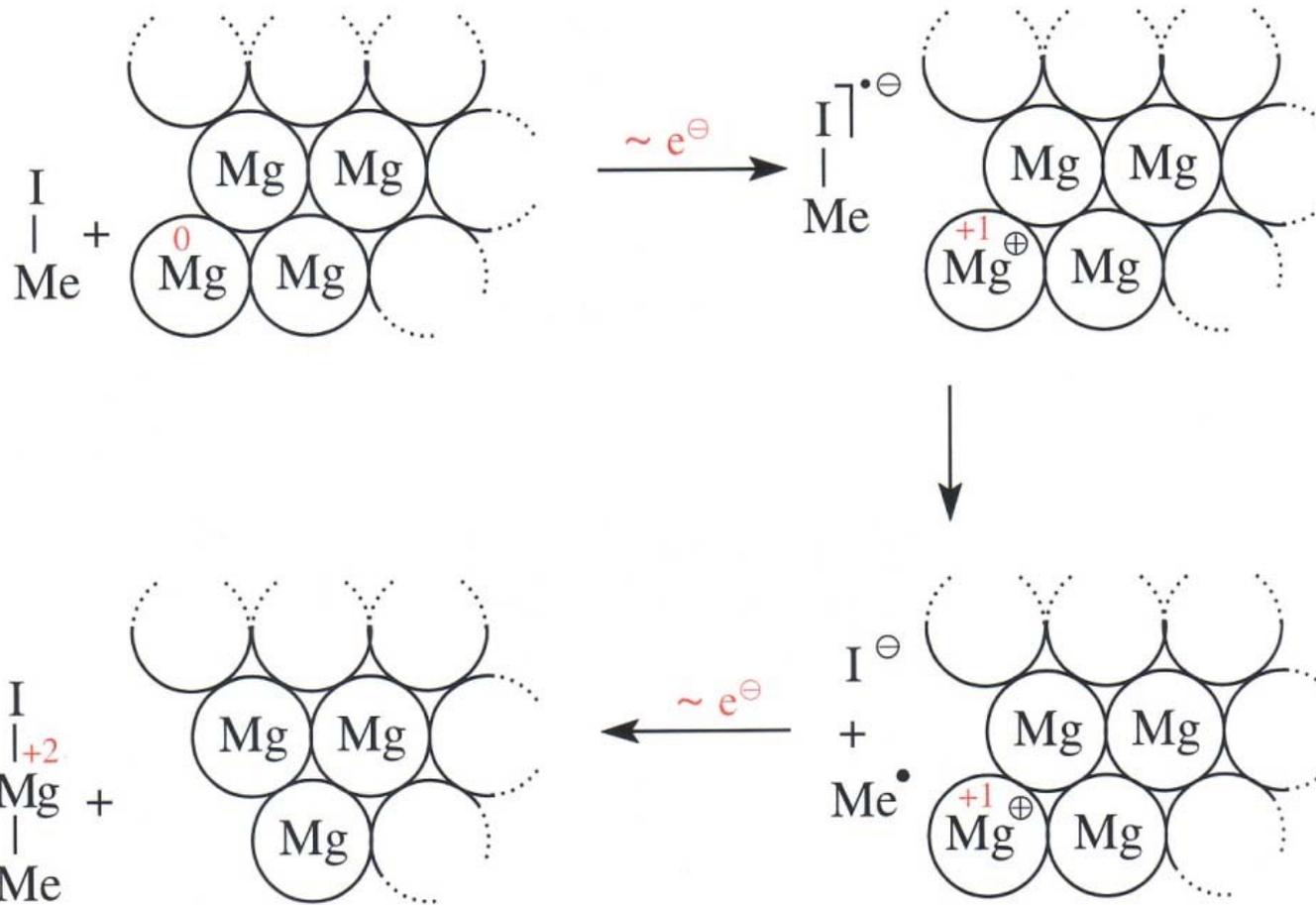
Test des Standardlösungsmittels THF auf Trockenheit:



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

S7. Organomagnesiumverbindungen

Bildungsmechanismus einer *Grignard*-
Verbindung (Oxidationsstufe des
Kohlenstoffs in MeMgI?):



S7. Organomagnesiumverbindungen

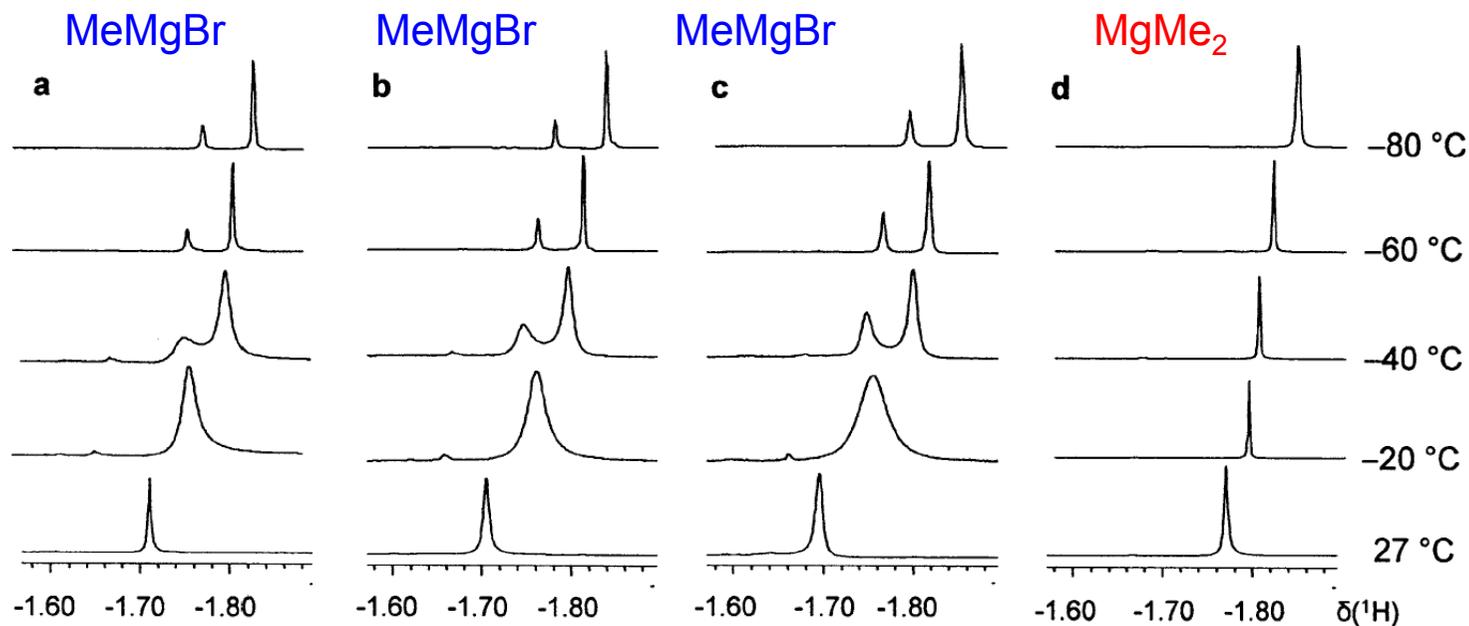
Schlenk-Gleichgewicht in Lösung:



←
Temperatur

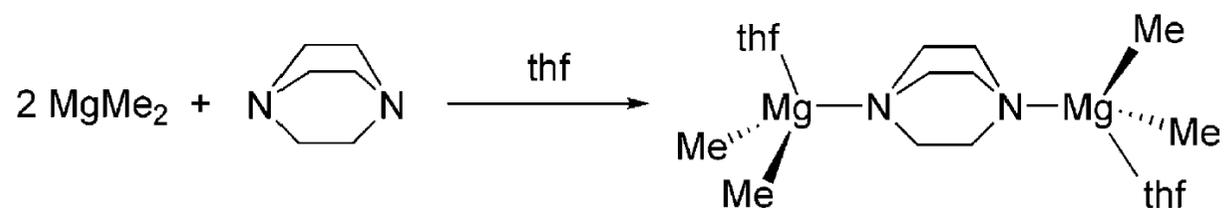
Tieftemperatur- ^1H -NMR-Spektrum der Methylwasserstoffe von (a) MgMeBr (diglyme), (b) $\text{MgMeBr}(\text{NEt}_3)$, (c) $\text{MgMeBr}(\text{thf})$, (d) MgMe_2 in $\text{THF-}d_8$ (0.04 M).

Synthese von MgMe_2 : Fällung aus Lösung von MeMgBr in Et_2O durch Zugabe von Dioxan bei -40°C , 1 d

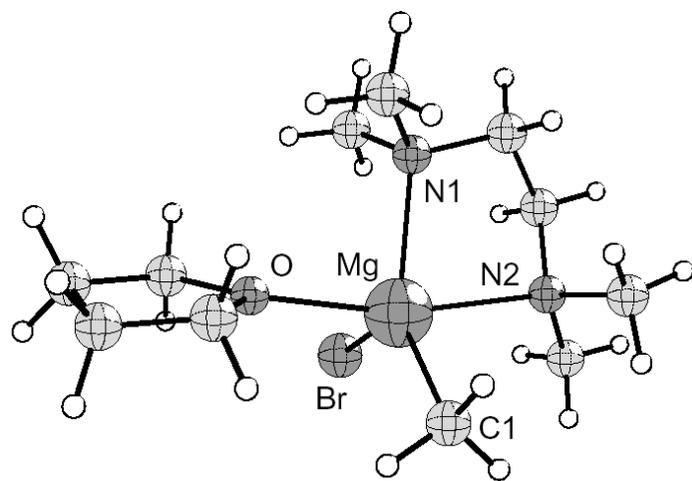


S7. Organomagnesiumverbindungen

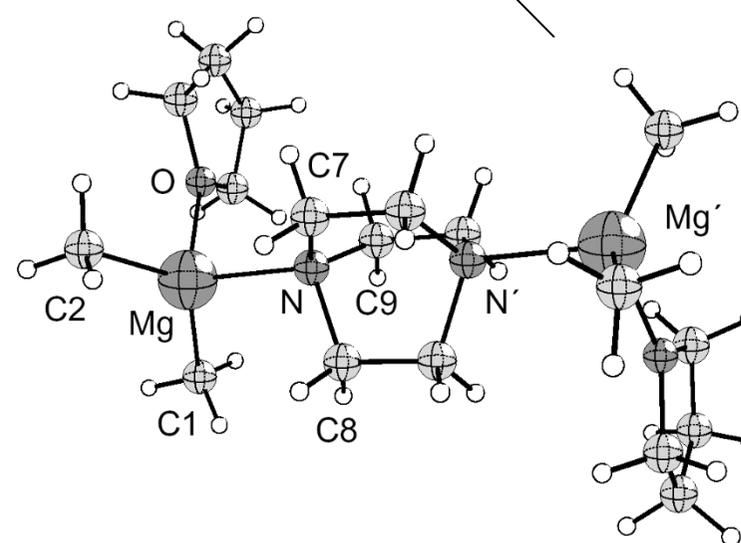
Einige Mg-organische Verbindungen wurden kristallisiert (Bsp.)



Synthesis of $[\{\text{MgMe}_2(\text{thf})\}_2(\mu\text{-dabco})]$



Kristallstruktur von $[\text{MgMeBr}(\text{thf})(\text{tmeda})]$

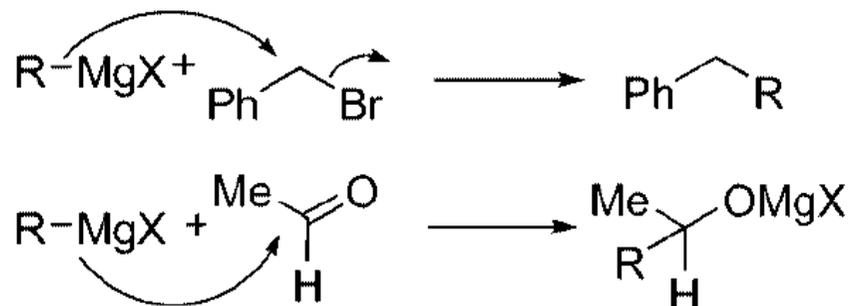


J. Organomet. Chem. **2005**, 1178.

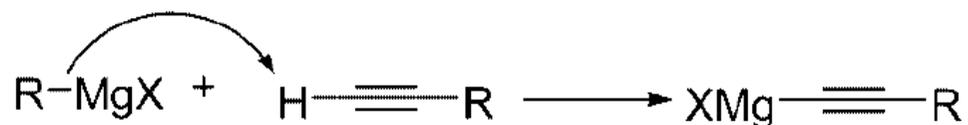
S7. Organomagnesiumverbindungen

Wichtige Reaktionen von Grignard-Verbindungen

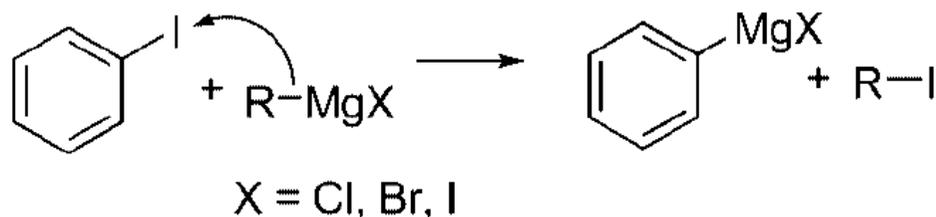
(1) Nucleophilic Addition and Substitution



(2) Base



(3) Magnesium-Halogen Exchange



RMgX weniger basisch als RLi

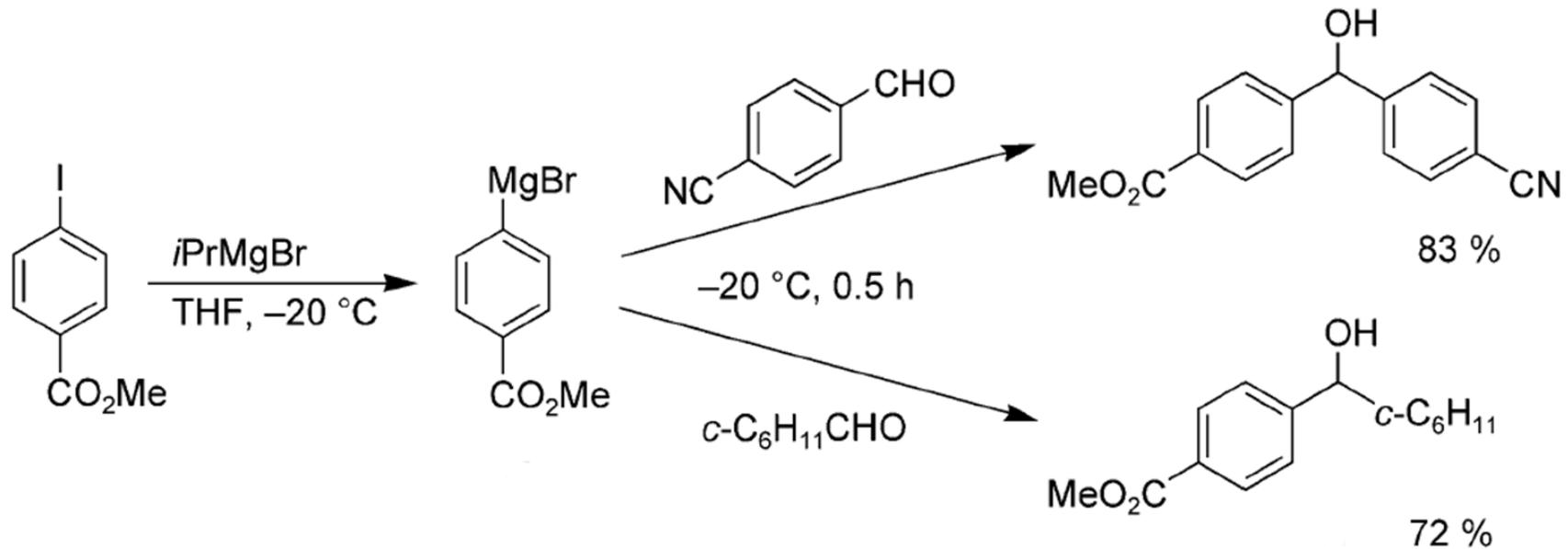
=>

Bildung von Grignard-Reagenzien durch Deprotonierung nur bei aciden Verbindungen möglich, z. B. terminalen Alkinen.

Standard: Halogen/Mg-Austausch!

Reaktion und Bildung

S7. Organomagnesiumverbindungen



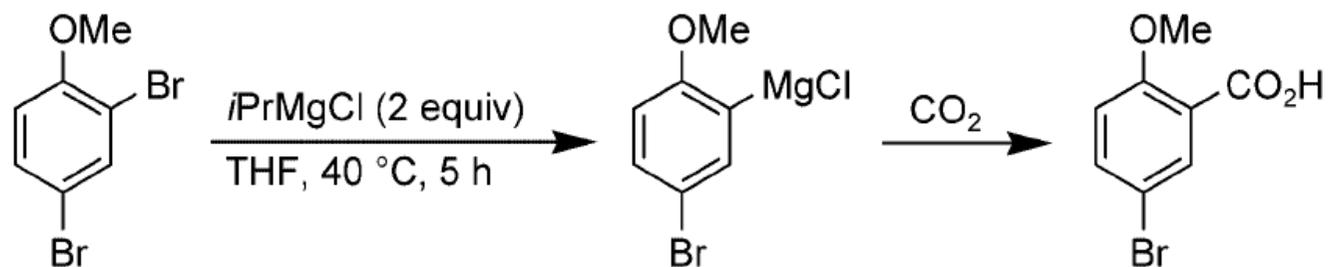
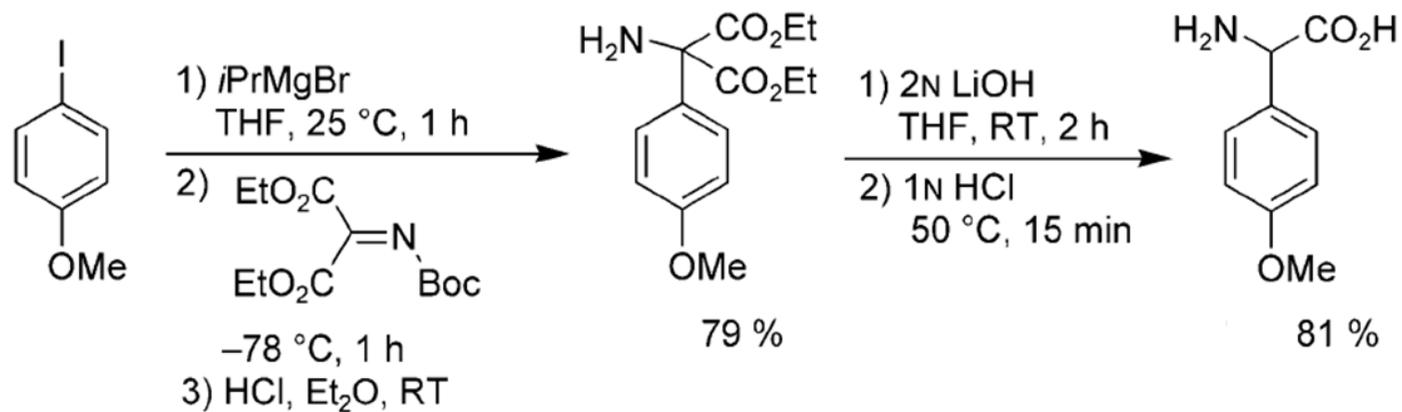
Unter $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ reagieren nur Aldehyde und einige Ketone mit *Grignard*-Reagenzien.

=> Ester-, Nitril- oder Amid-funktionalisierte *Grignard*-Reagenzien stabil bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

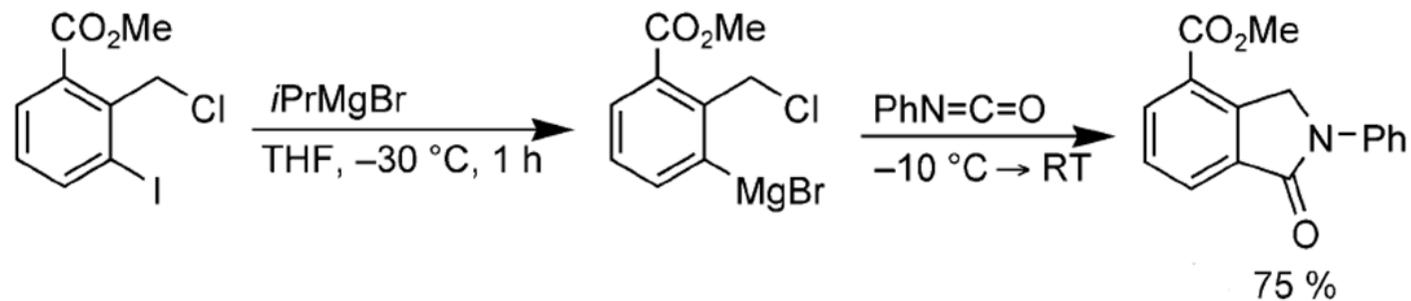
$i\text{PrMgBr}$ wird zur Synthese $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Mg}$ -Verbindungen gegenüber Mg bevorzugt.

aus: Knochel et al., *ACIE* **2003**, 4302.

S7. Organomagnesiumverbindungen

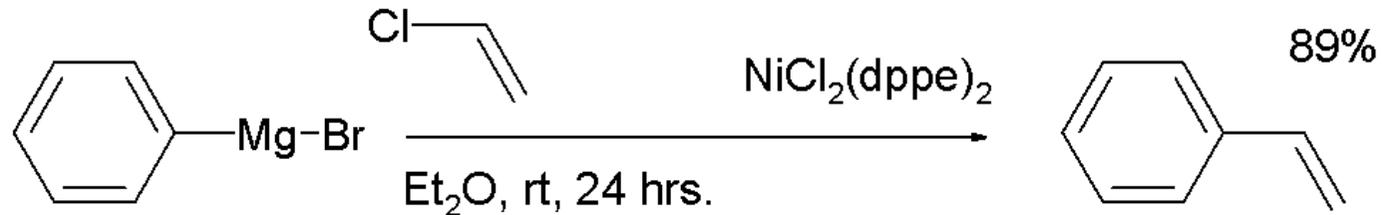


ACIE 2003, 4302.



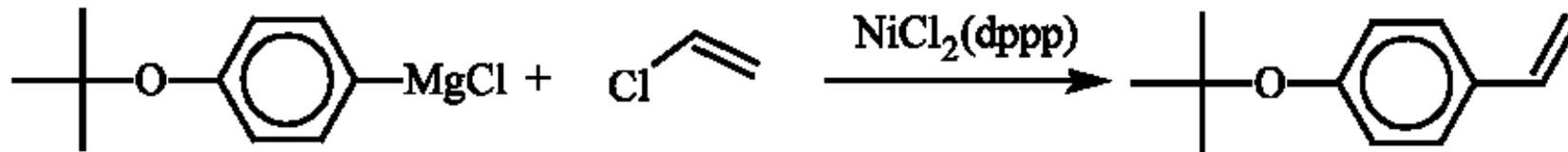
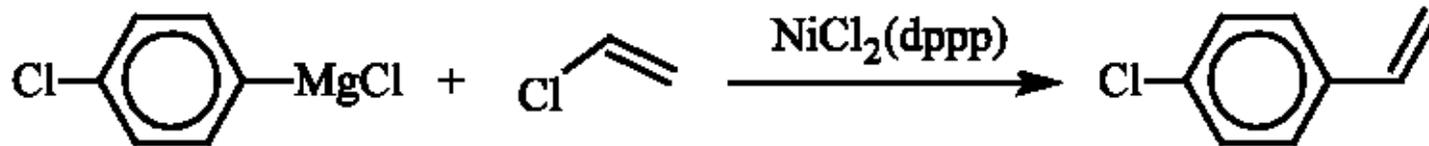
S7. Organomagnesiumverbindungen

Reaktionen von Grignard-Verbindungen durch Übergangsmetalle katalysierbar,
z. B. *Corriu-Kumada*-Kreuzkupplung (1972)



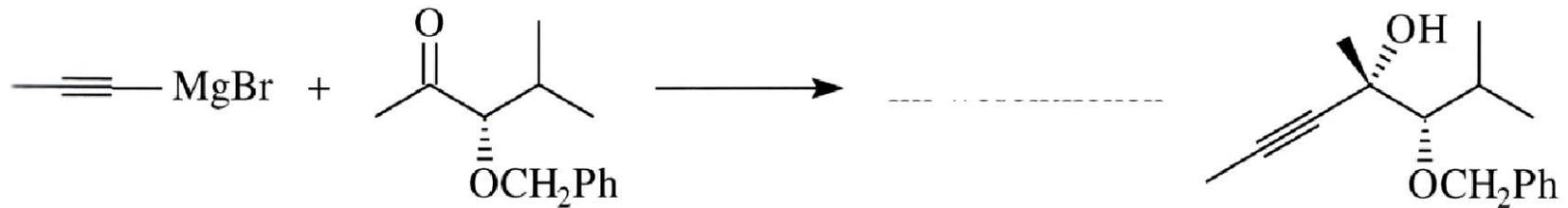
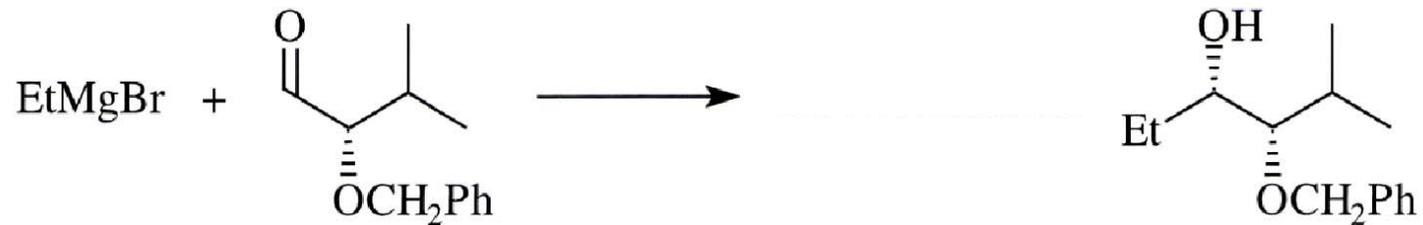
dppe: 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan

Industrie:



S7. Organomagnesiumverbindungen

Grignard-Reaktionen mit Aldehyden und Ketonen (selektiv bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$)



Grignard-Reagenzien können auch Epoxide öffnen, auf der sterisch ungehinderteren Seite.

S8. Umlagerungen

Versuche im Praktikum:

Hofmann-Abbau von Carbonsäureamiden

Benzylamin, Anthranilsäure

N-Alkylformanilide über Chapman-Umlagerung

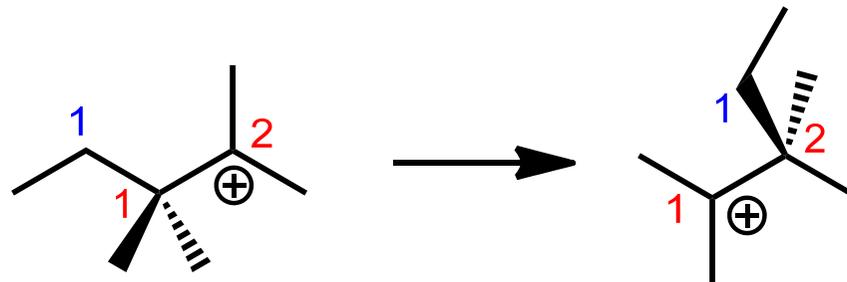
N-Ethyl-3-methylformanilid

S8. Umlagerungen

Umlagerungen: Reaktionen, bei denen ein Substituent an ein anderes Atom wandert

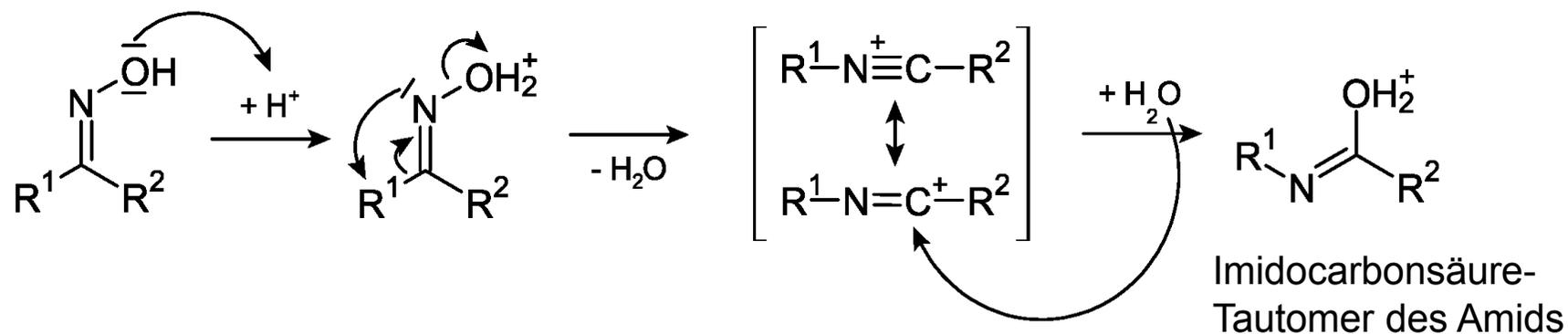
[n,m]-Nomenklatur: ausgehend von der gelösten Bindung (beidseitig Position 1) werden die Atome nach beiden Seiten fortlaufend nummeriert, wobei n und m angeben, zwischen welchen Atomen im Produkt die neue Bindung ausgebildet wird,

z. B. [1,2]-Umlagerung (Shift):

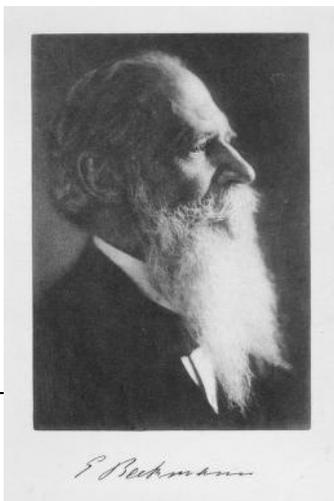
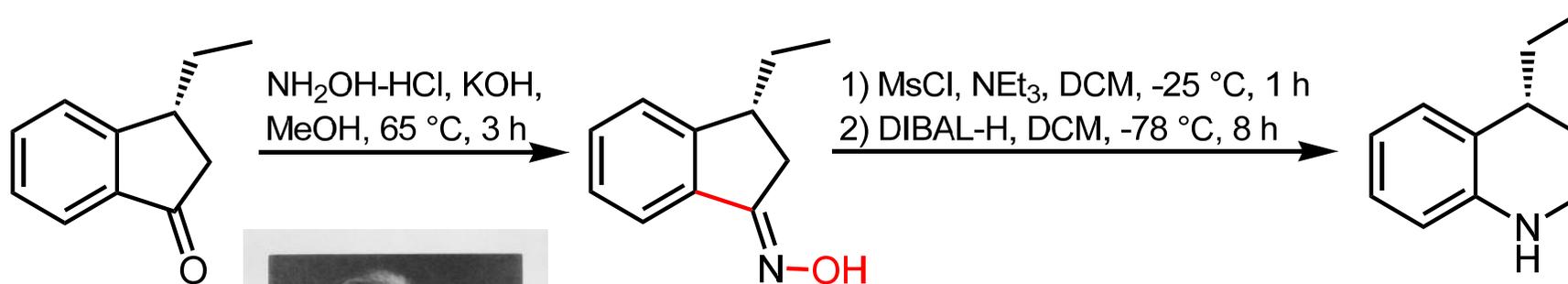


S8. Umlagerungen

Beckmann-Umlagerung: Oxim zum Säureamid



z. B.

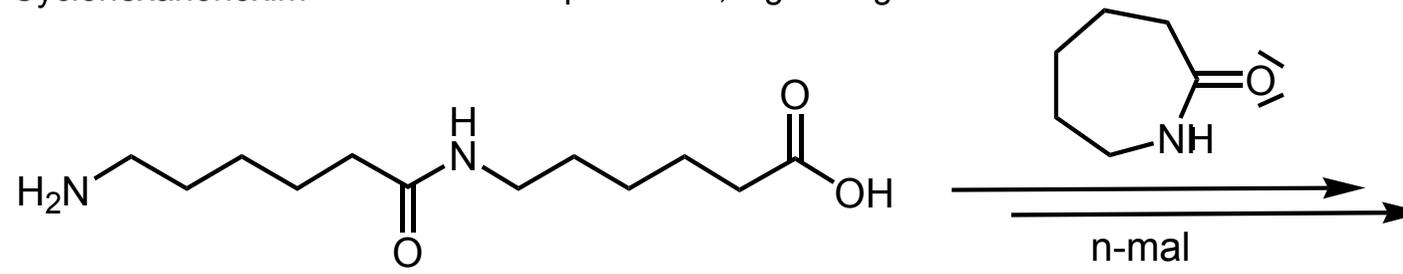
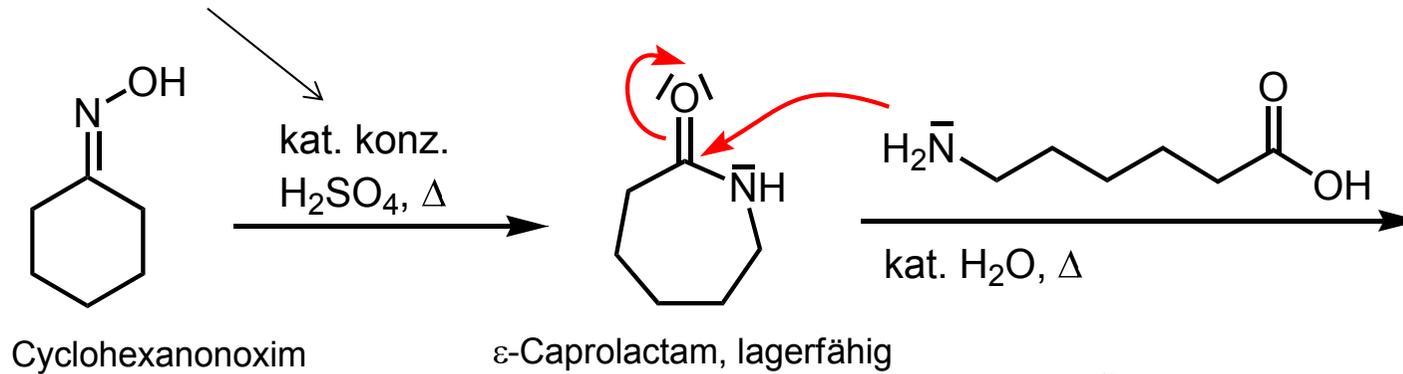


Ernst Otto Beckmann
(1853-1923)

Es wandert der zur OX-
Abgangsgruppe *anti*-ständige Rest.
Wasserstoffe wandern nie.

S8. Umlagerungen

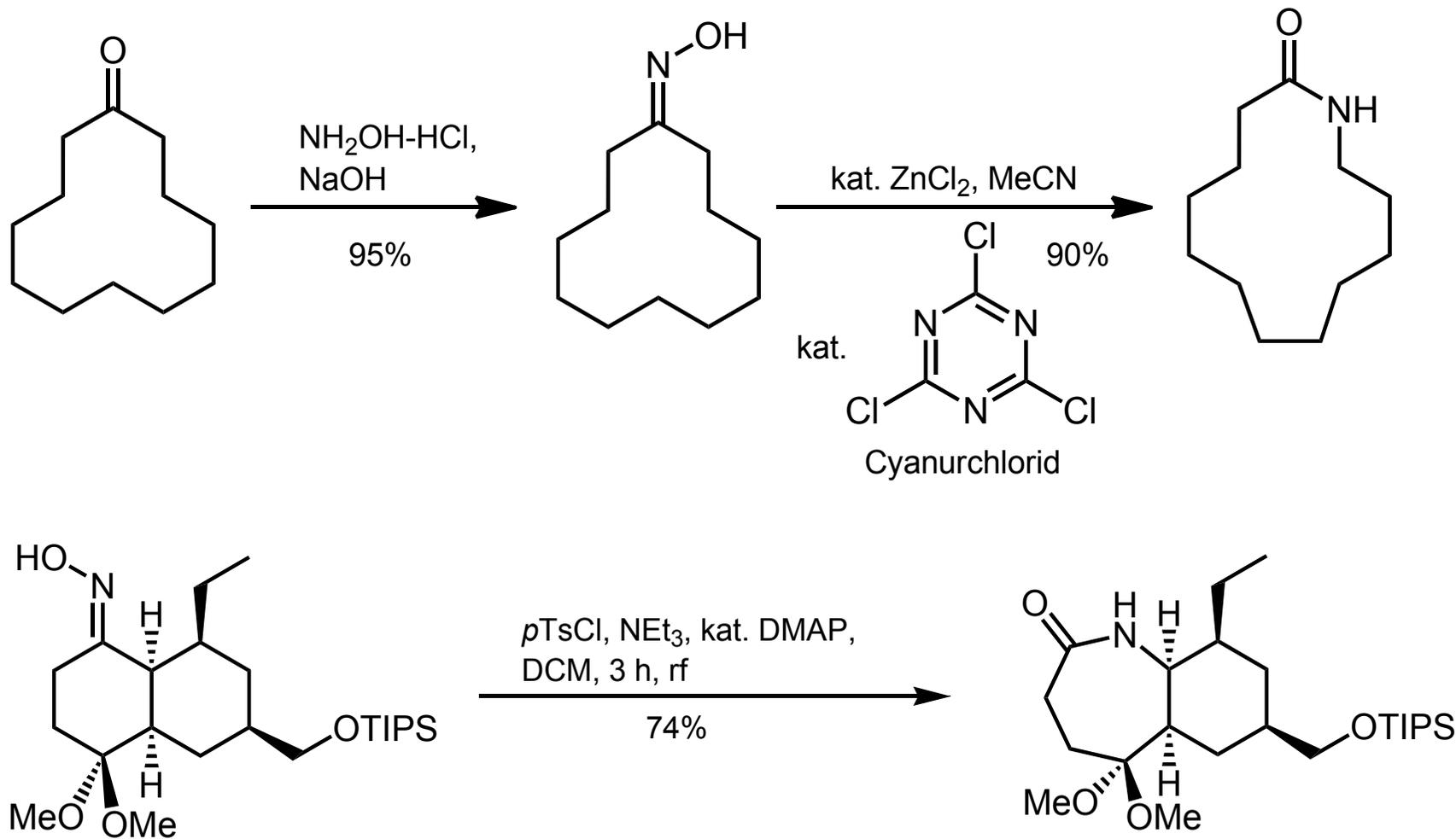
Beckmann-Umlagerung: Oxim zum Säureamid



Polyamid 6 ("Nylon 6", "Perlon", "Dederon"); Struktur von Nylon 6,6?

S8. Umlagerungen

Beckmann-Umlagerung

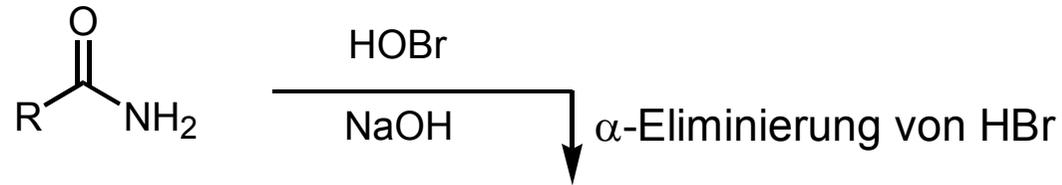


S8. Umlagerungen

Wanderung einer Alkylgruppe vom Carbonyl-C zum elektronenarmen N

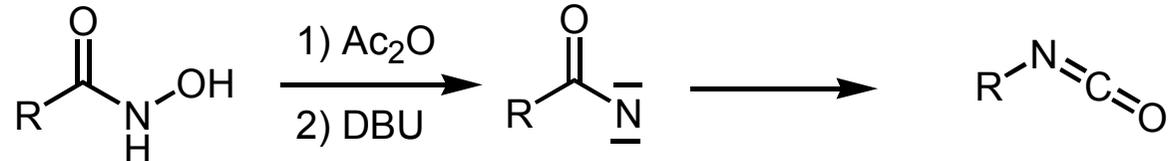
Hofmann-U.

(v. Säureamid)



Lossen-U.

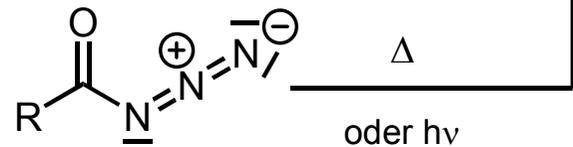
(v. Hydroxamsäure)



Isocyanat

Curtius-U.

(v. Säureazid)



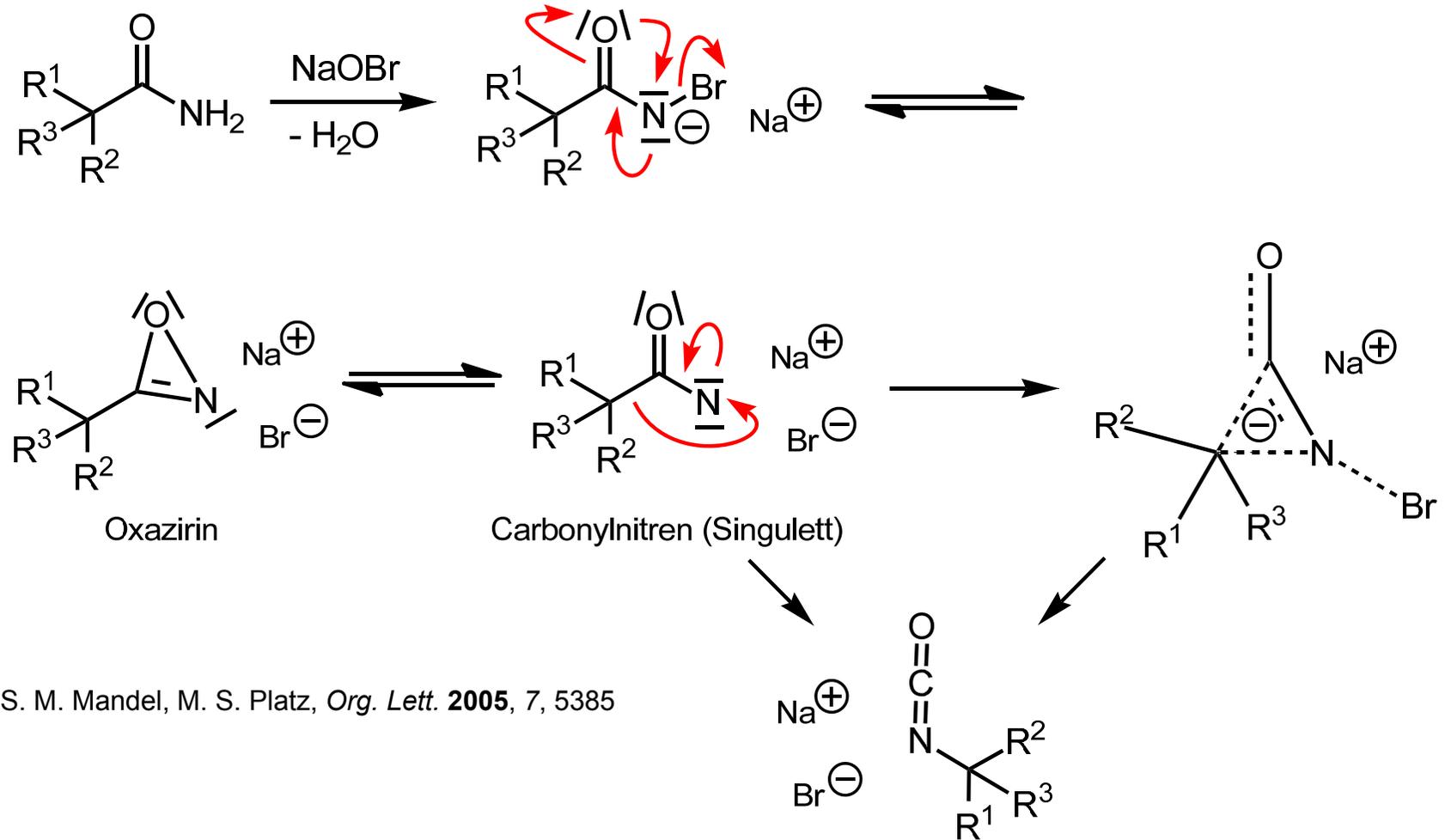
Retention der Konfiguration des wandernden Zentrums!

Wanderung desto schneller, je elektronenreicher die wandernde Gruppe.

Nitren-Intermediat nicht immer gesichert.

S8. Umlagerungen

Genauerer Mechanismus der *Hofmann*-Umlagerung: anionisch



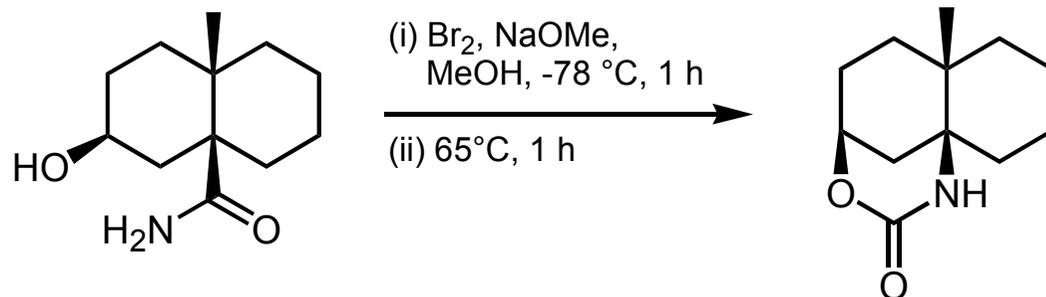
S. M. Mandel, M. S. Platz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5385

Lossen-Umlagerung analog mit Acetat statt Bromid

S8. Umlagerungen

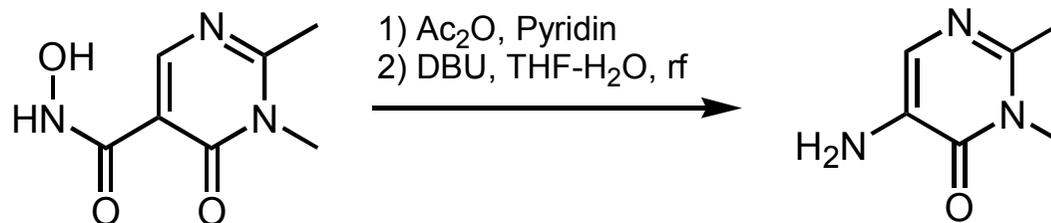
Hofmann-U.

(v. Säureamid)



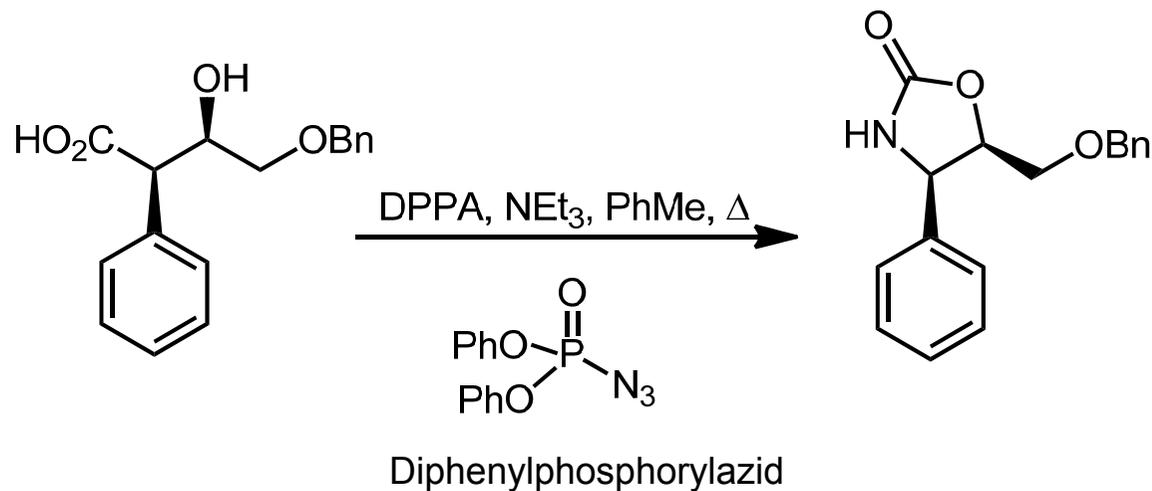
Lossen-U.

(v. Hydroxamsäure)



Curtius-U.

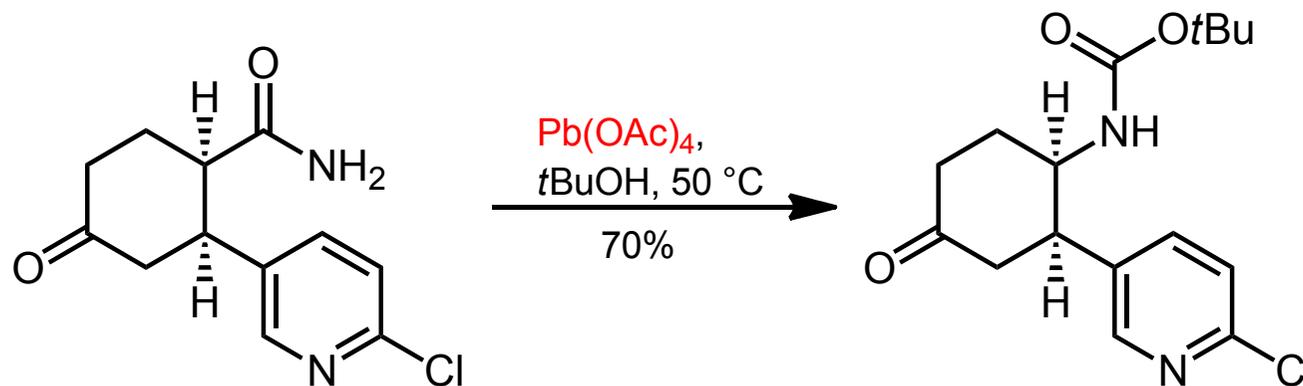
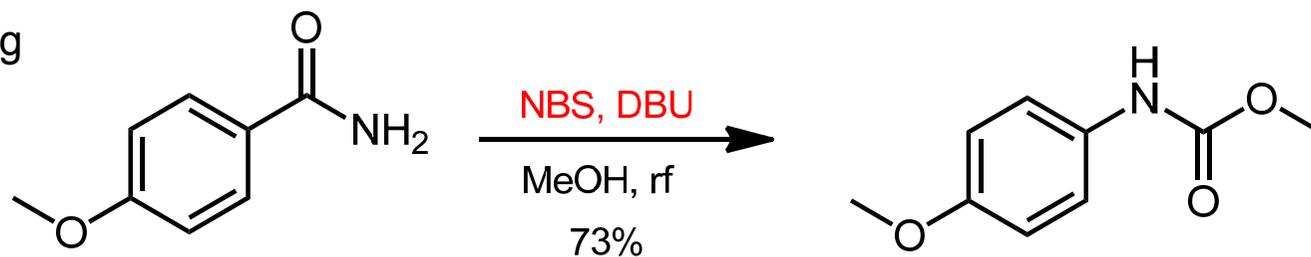
(v. Säureazid)



S8. Umlagerungen

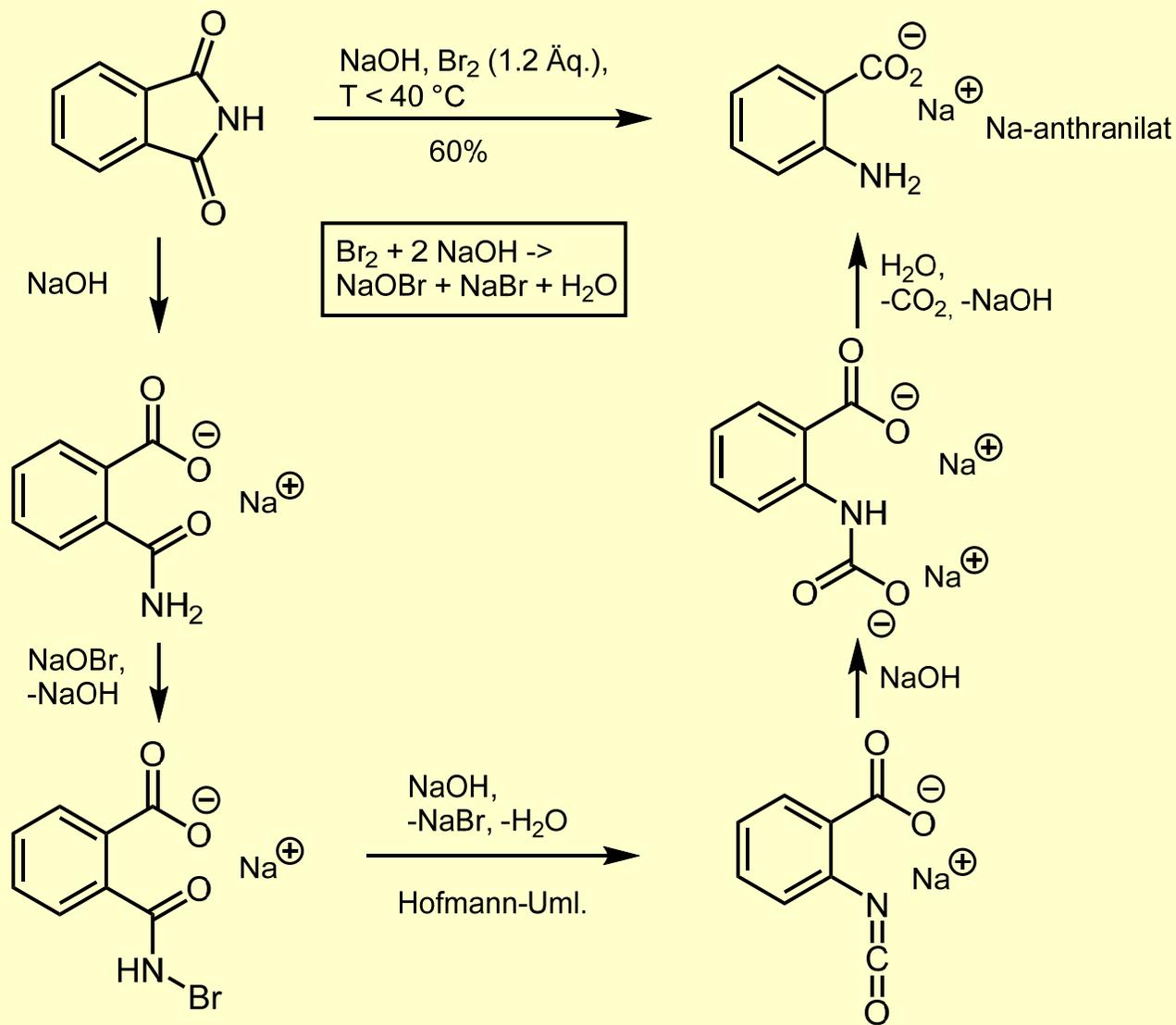
Hofmann-Umlagerung

initiiert durch
verschiedene
Oxidanzien



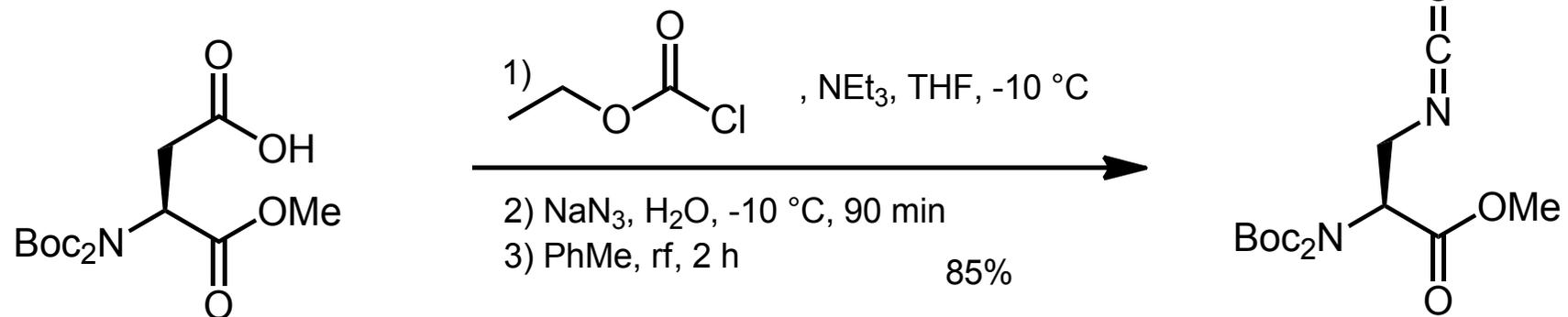
S8. Umlagerungen

Im Praktikum:

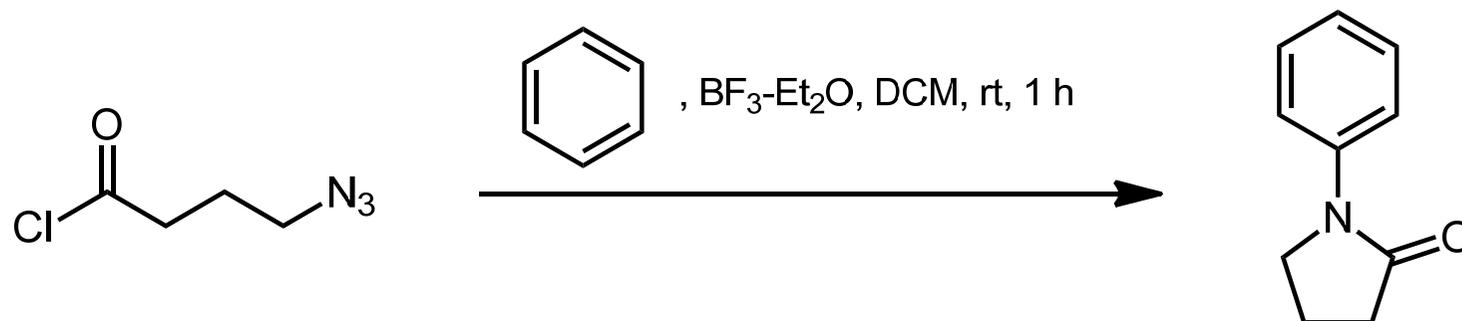


S8. Umlagerungen

Curtius/Schmidt-Umlagerung



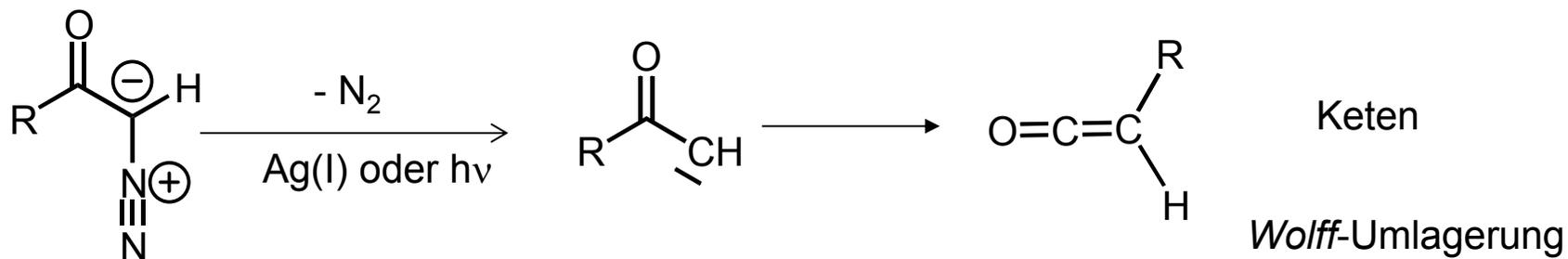
Org. Lett. **2004**, 6, 213



Synlett **2012**, 2627

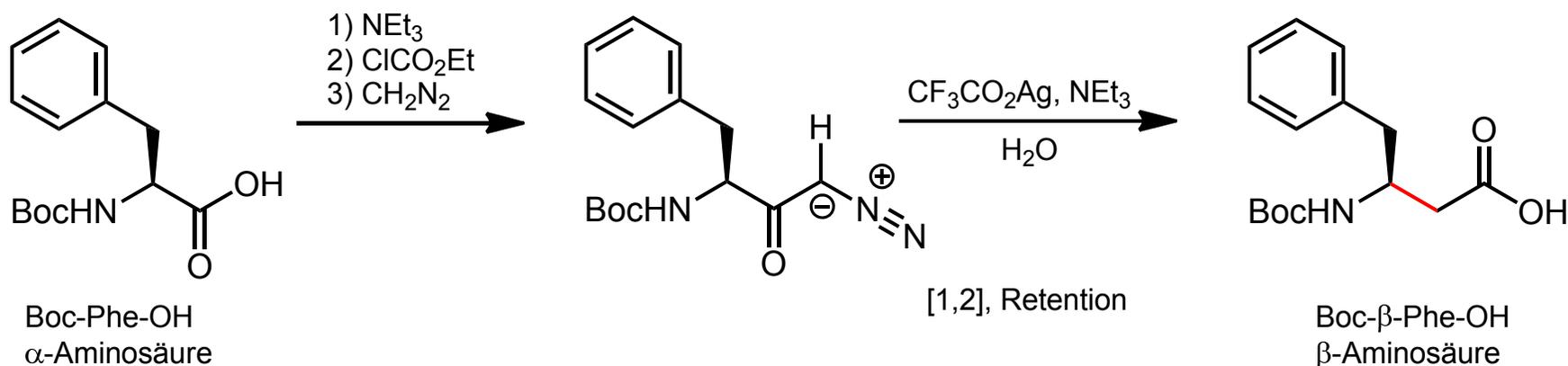
S8. Umlagerungen

Wolff-Umlagerung: α -Diazocarbonylverbindung zum Keten



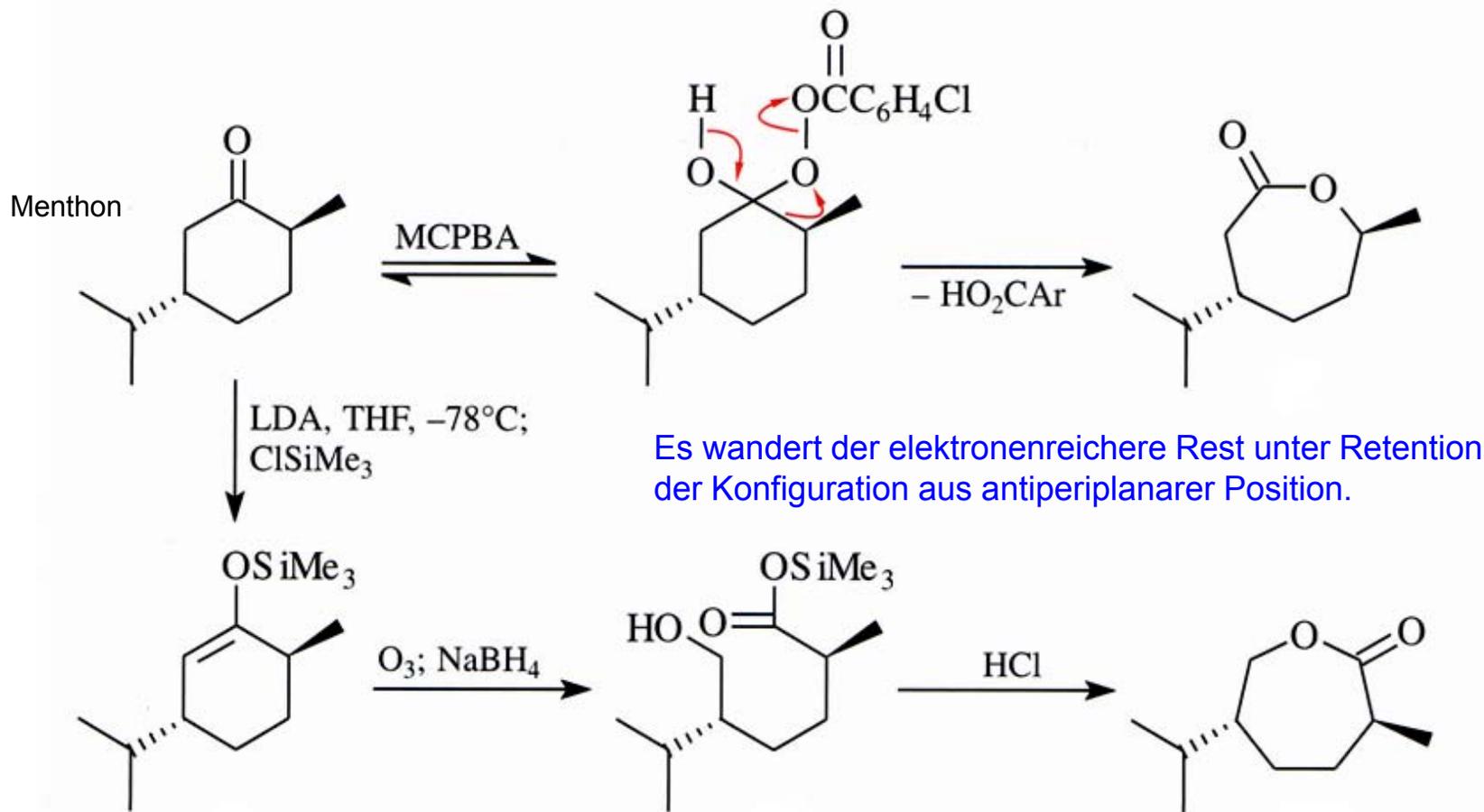
α -Diazoketon synthetisierbar z. B. aus dem Säureanhydrid mit TMSCHN₂ oder aus dem Keton z. B. durch i) Base, ii) TosN₃ unter Bildung von TosNH₂.

Schlüsselschritt der *Arndt-Eistert*-Homologisierung von Carbonsäuren, z. B.:



S8. Umlagerungen

Baeyer-Villiger-Oxidation:

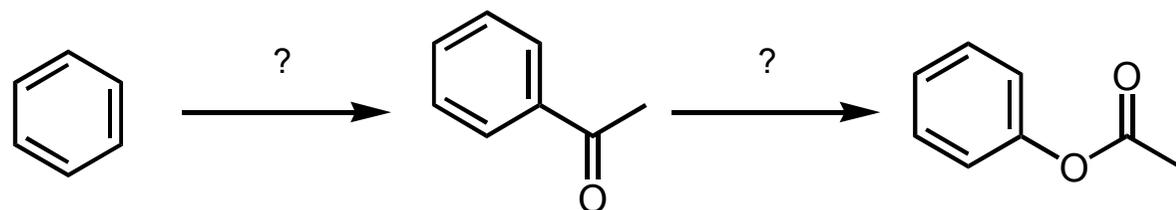


Ozonolyse/reduktive Aufarbeitung des Silylenoethers (unten) zum regioisomeren Lacton

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

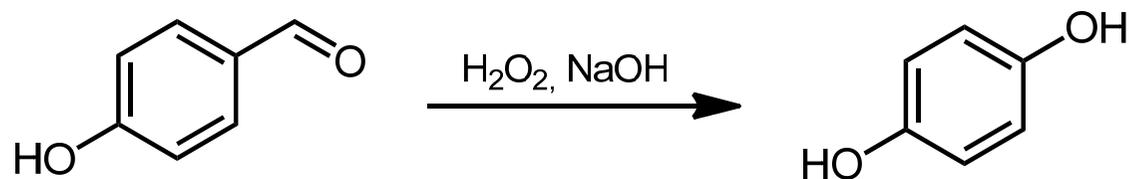
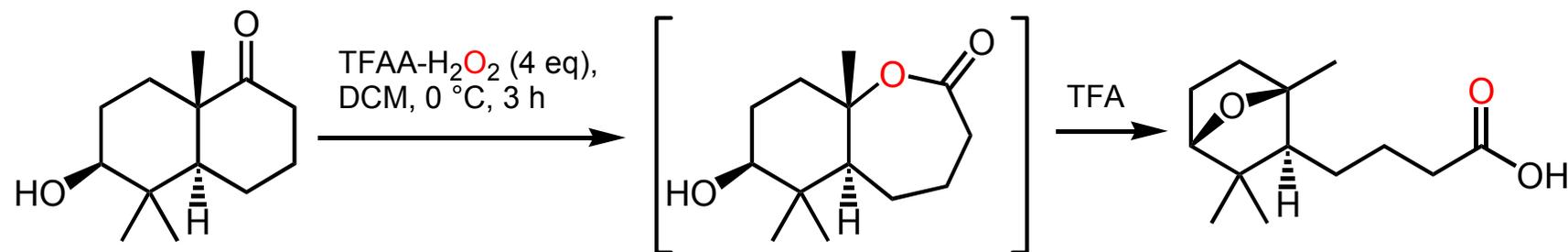
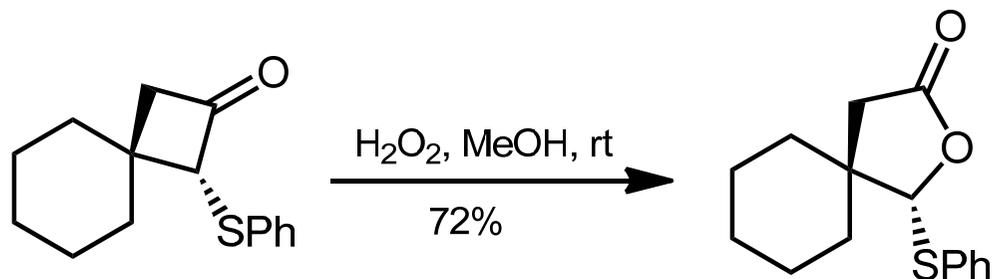
S8. Umlagerungen

Baeyer-Villiger-Oxidation



Wanderungstendenz:

tert. Alkyl > *sec.* Alkyl
> Ph, Bn > *prim.* Alkyl
> Methyl



Dakin-Reaktion

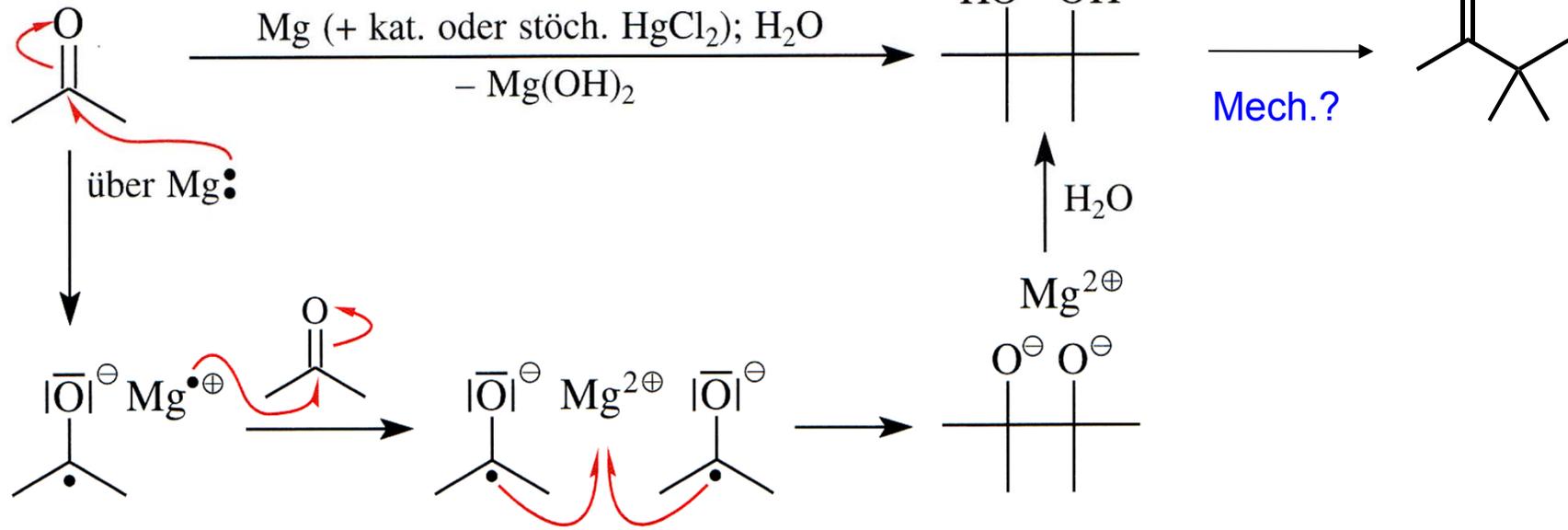
S8. Umlagerungen

Pinakol-Umlagerung

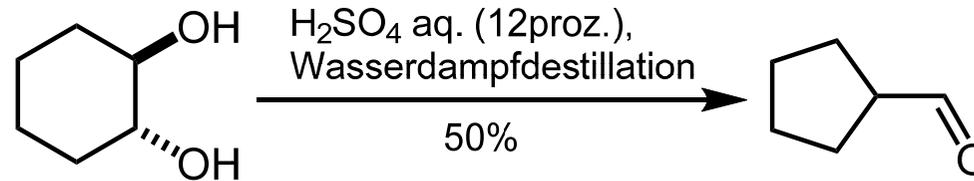
"Pinakol"

"Pinakolon"

Pinakol-Kupplung:

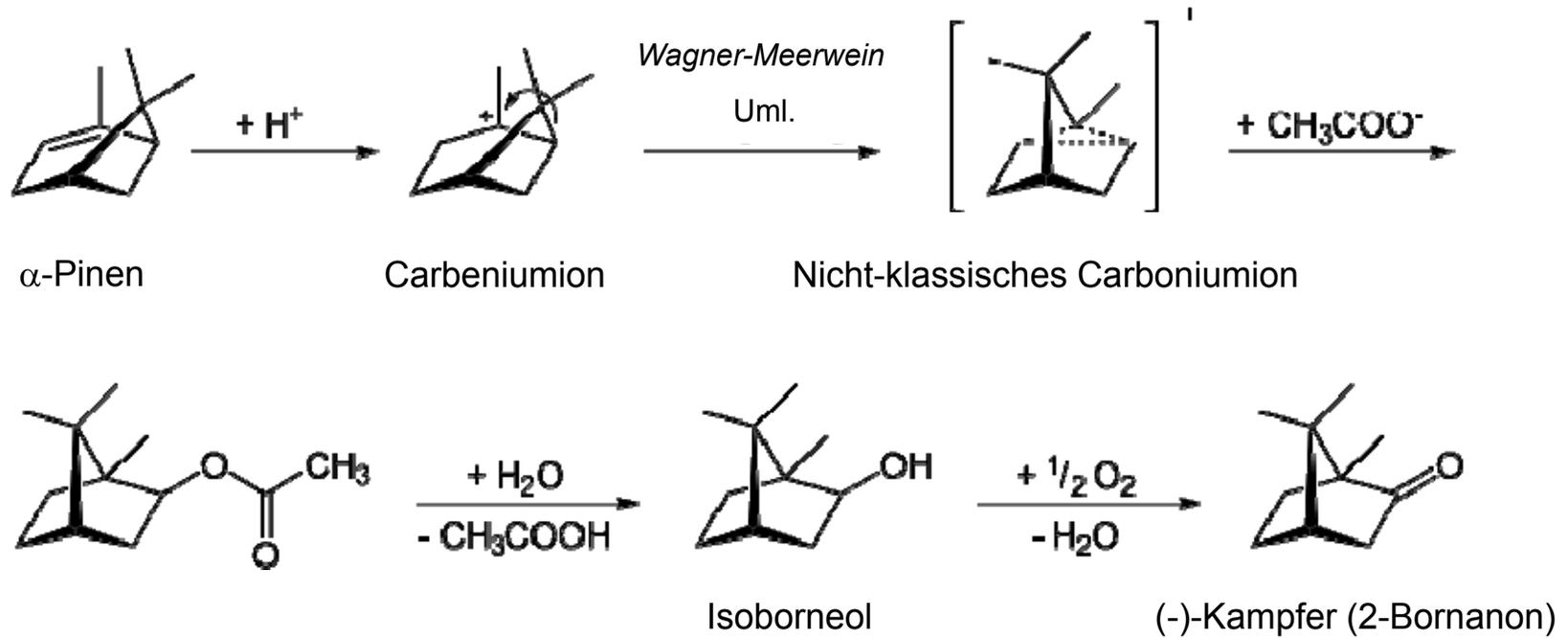


Im Praktikum:



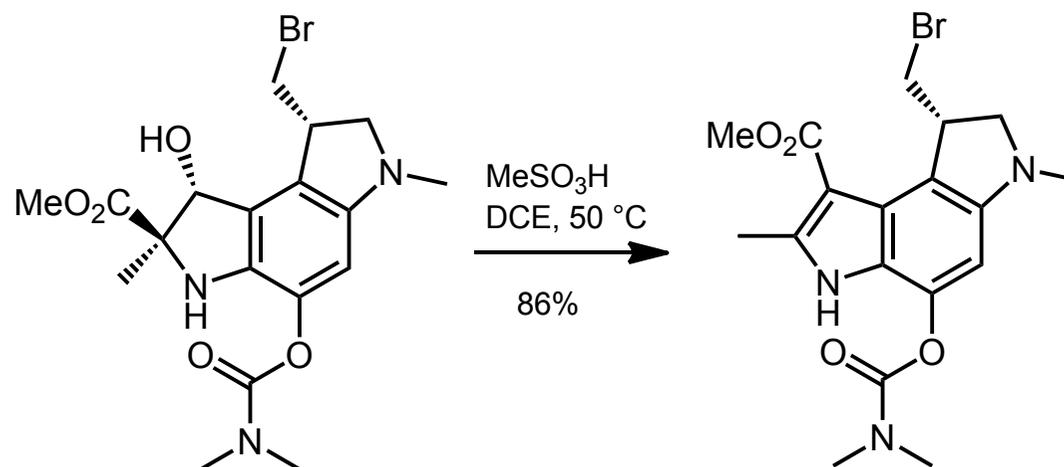
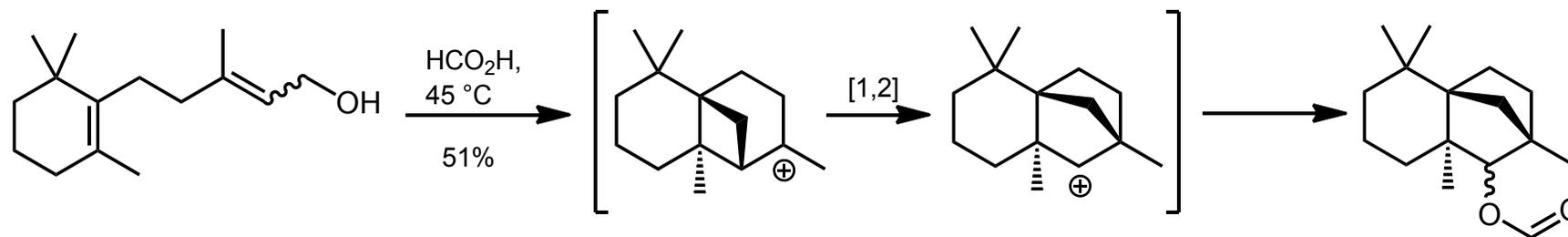
S8. Umlagerungen

Von α -Pinen zu Kampher (2-Bornanon):



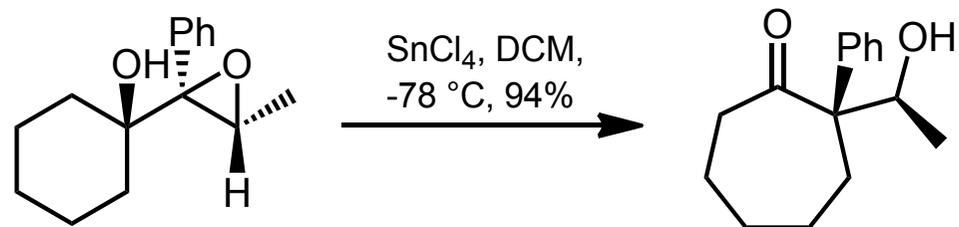
S8. Umlagerungen

Wagner-Meerwein-Umlagerungen:

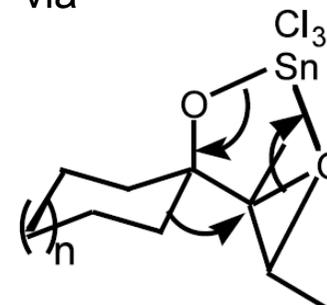


S8. Umlagerungen

Wagner-Meerwein-Umlagerungen:

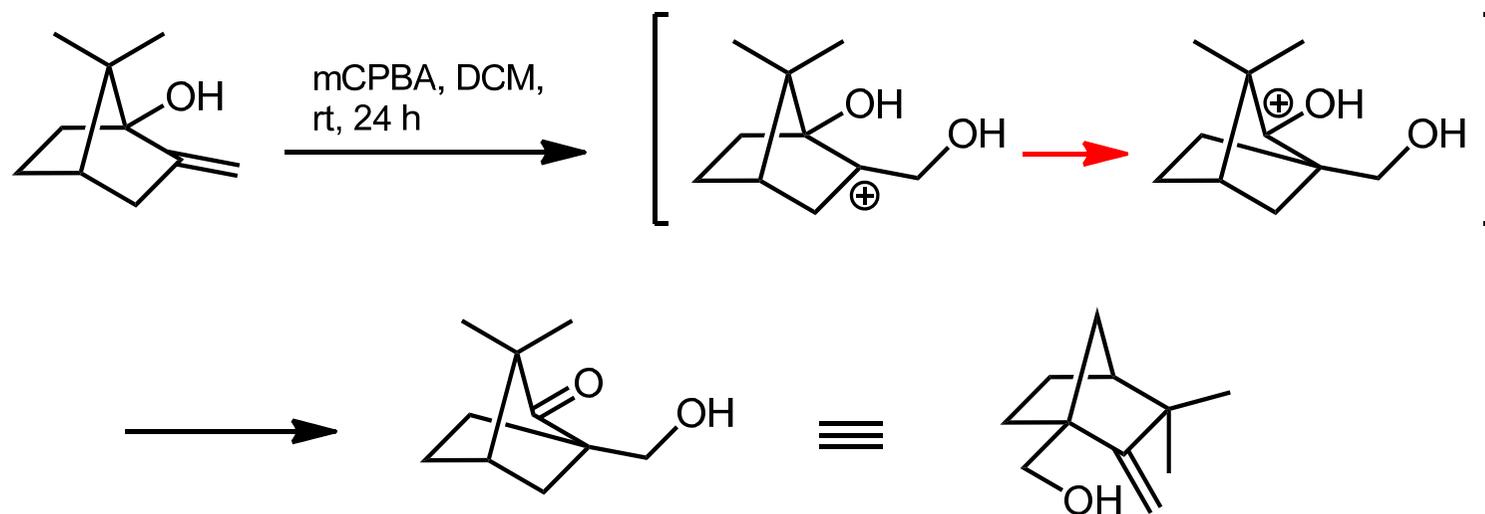


via



oder ionisch

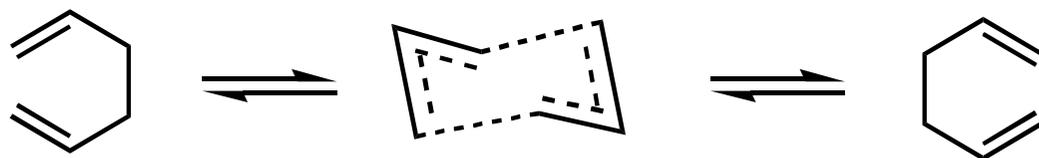
Marson et al., *TETL* **2002**, 43, 6637



Martinez et al., *TETAsymm* **2002**, 12, 3325

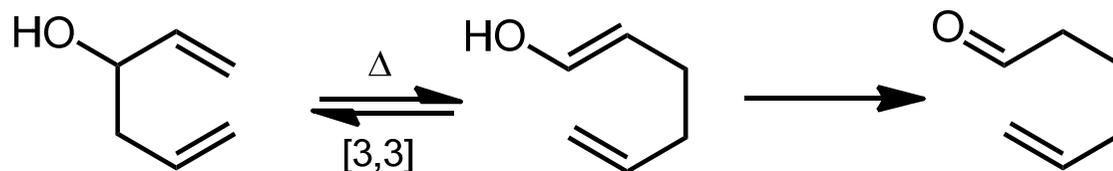
S8. Umlagerungen

Cope-Umlagerung (nur C in den π -Systemen)



ΔH^\ddagger ca. 140 kJ/mol

Sessel-ÜZ

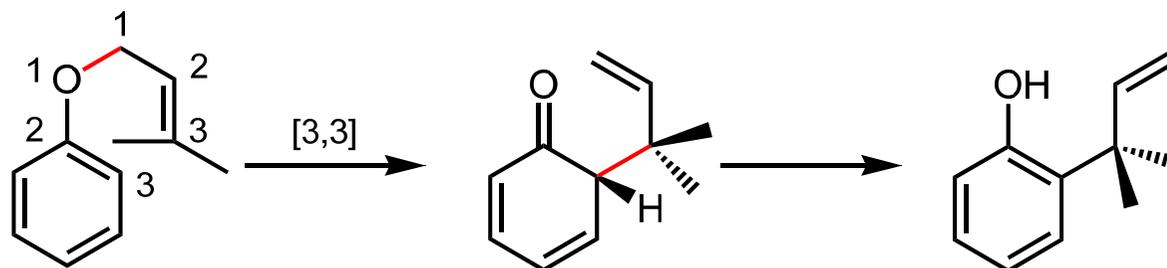


Oxy-Cope-Umlagerung:

Triebkraft zum Aldehyd;

Beschleunigung bei Zusatz von KH, da stabileres Enolat gebildet wird.

Claisen-Umlagerung (= Oxa-Cope-Umlagerung, 1912):

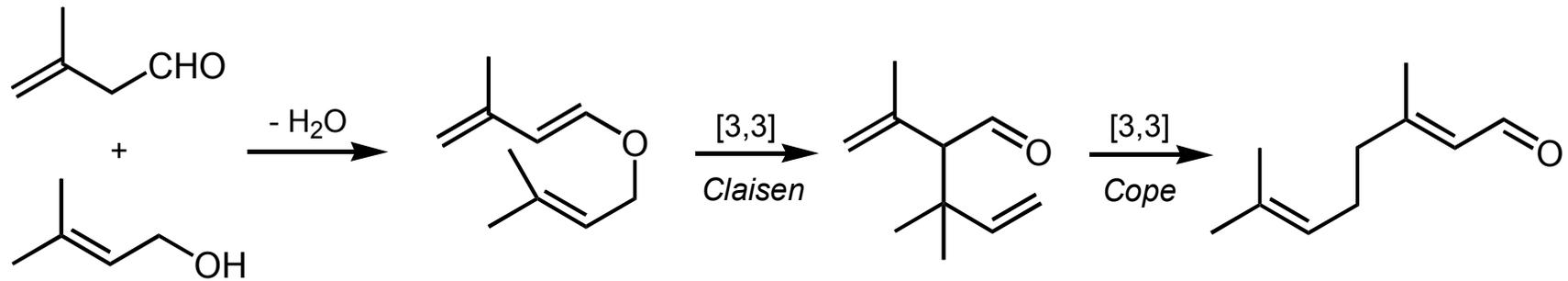


Im Praktikum: Erhitzen von Allylphenylether unter Rückfluss (192 °C, 65%),

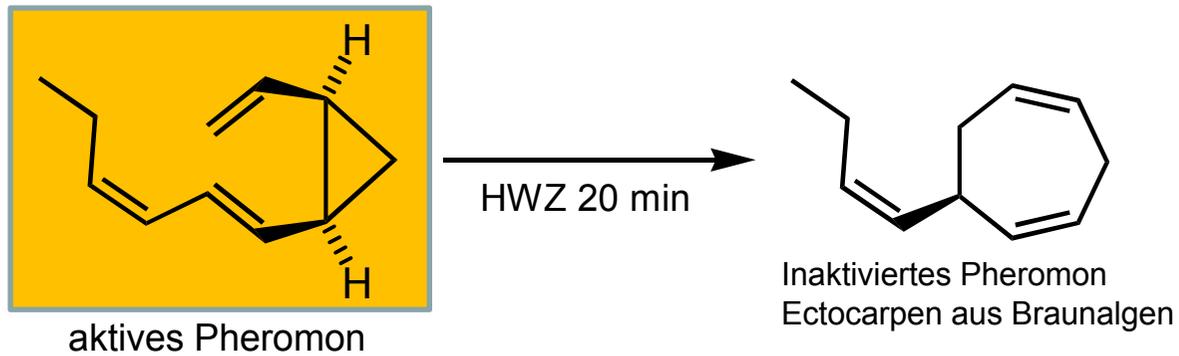
Np. 2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran

S8. Umlagerungen

Industrielle Synthese von Citral (BASF):



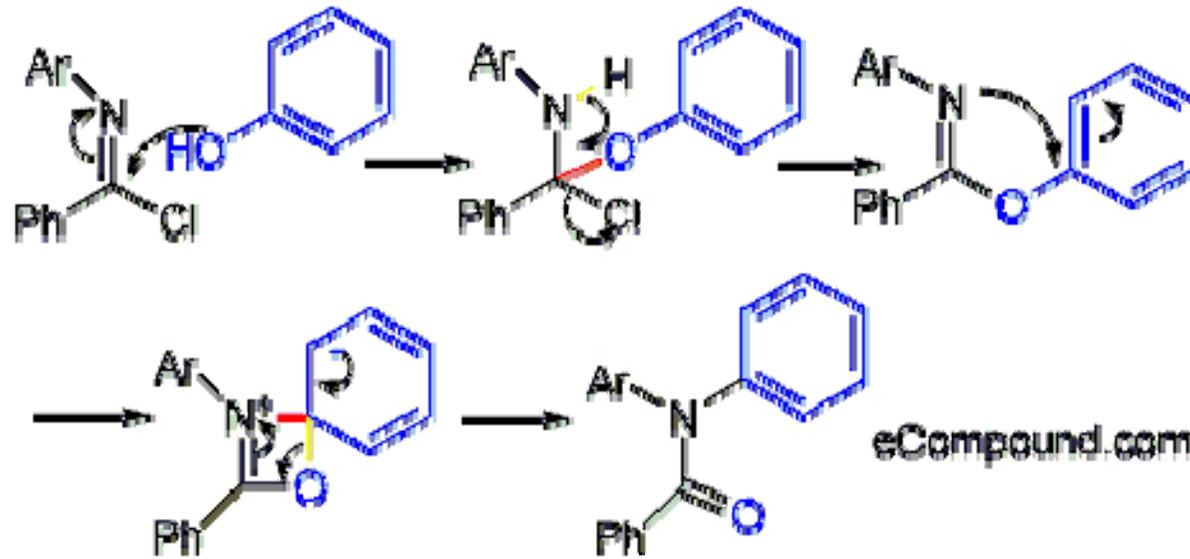
Ein Beispiel aus der Naturstoffchemie:



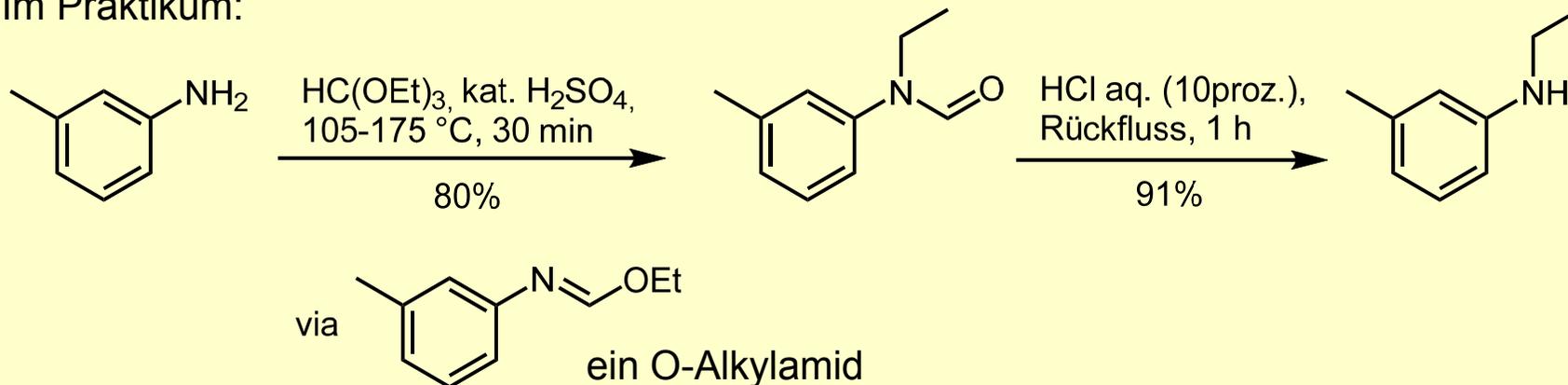
Boland et al.,
Angew. Chem. 1995

S8. Umlagerungen

Chapman-Umlagerung von O-Aryl- oder -alkylamiden in N-Aryl- oder -alkylamide

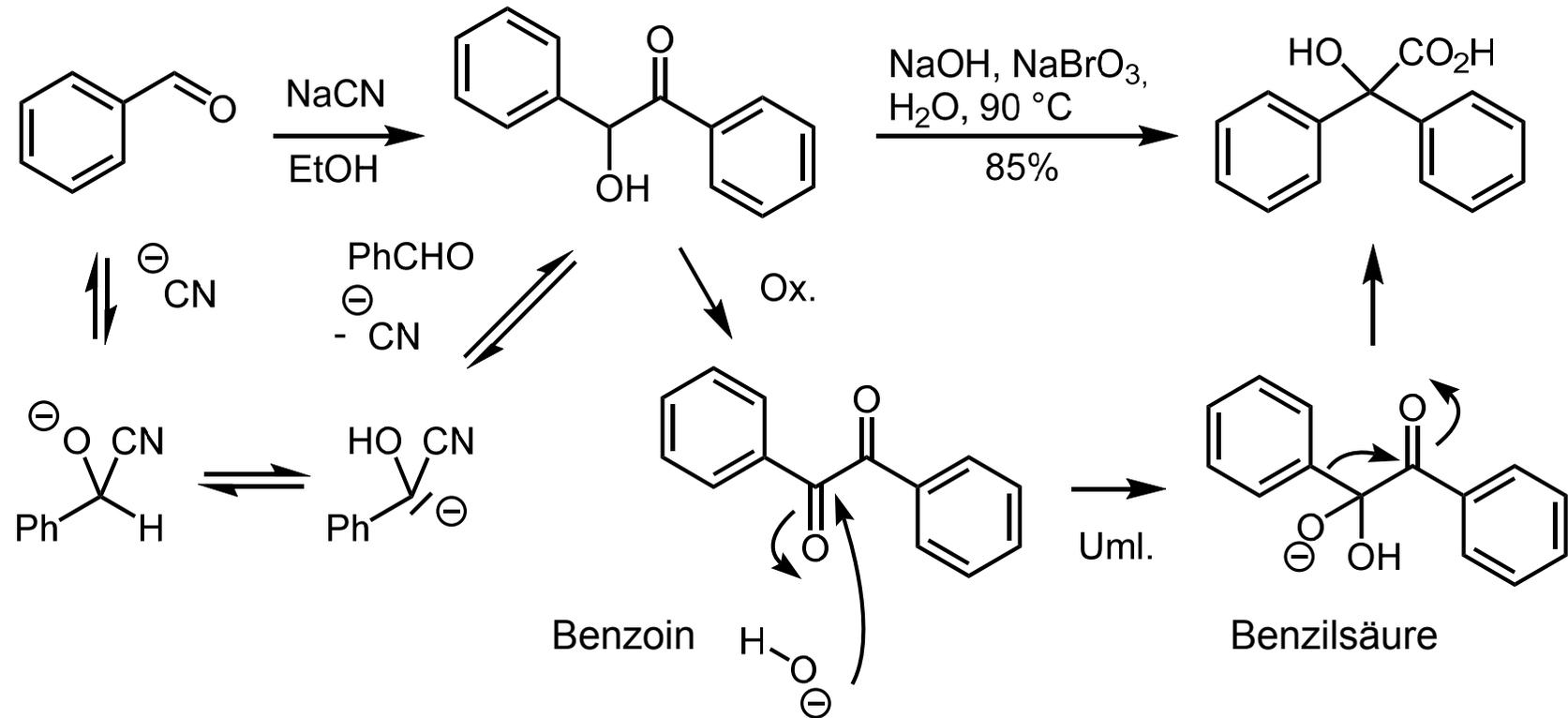


Im Praktikum:



S8. Umlagerungen

Benzilsäure-Umlagerung, im Praktikum:



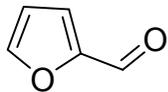
Acyloinkondensation: Cyanid-katalysiert ("Organokatalyse"), Umpolungsreaktion

Z. Anhang - Z.1. Naturstoff-Isolierung

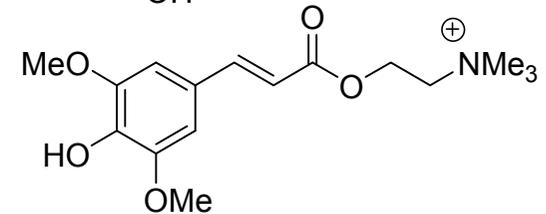
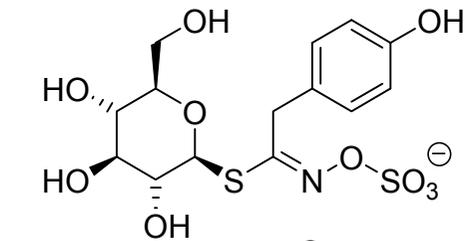
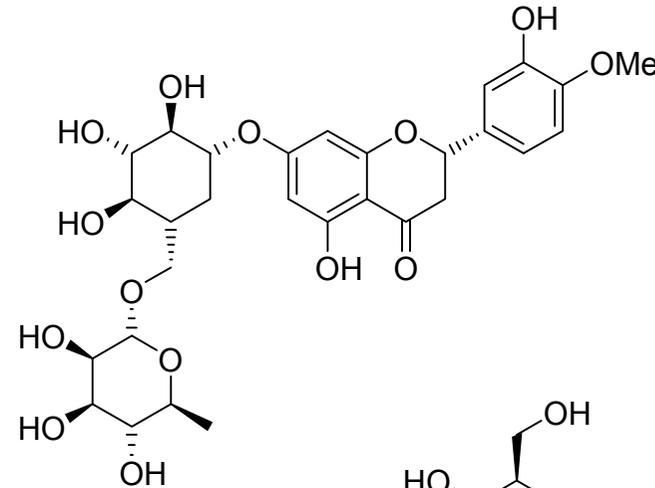
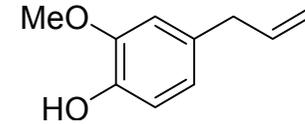
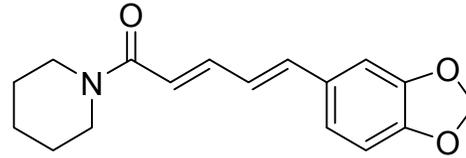
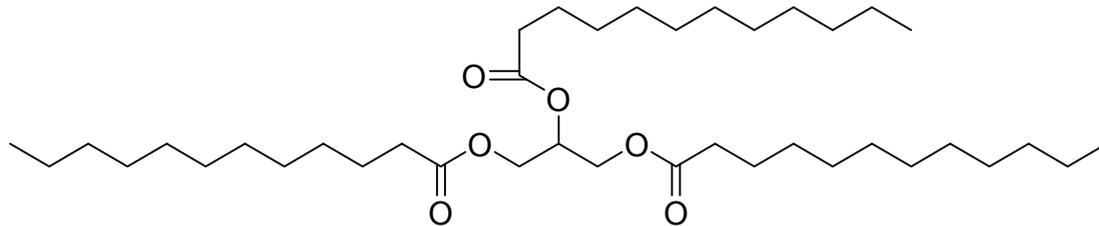
Versuche im Praktikum:

Naturstoffisolierung

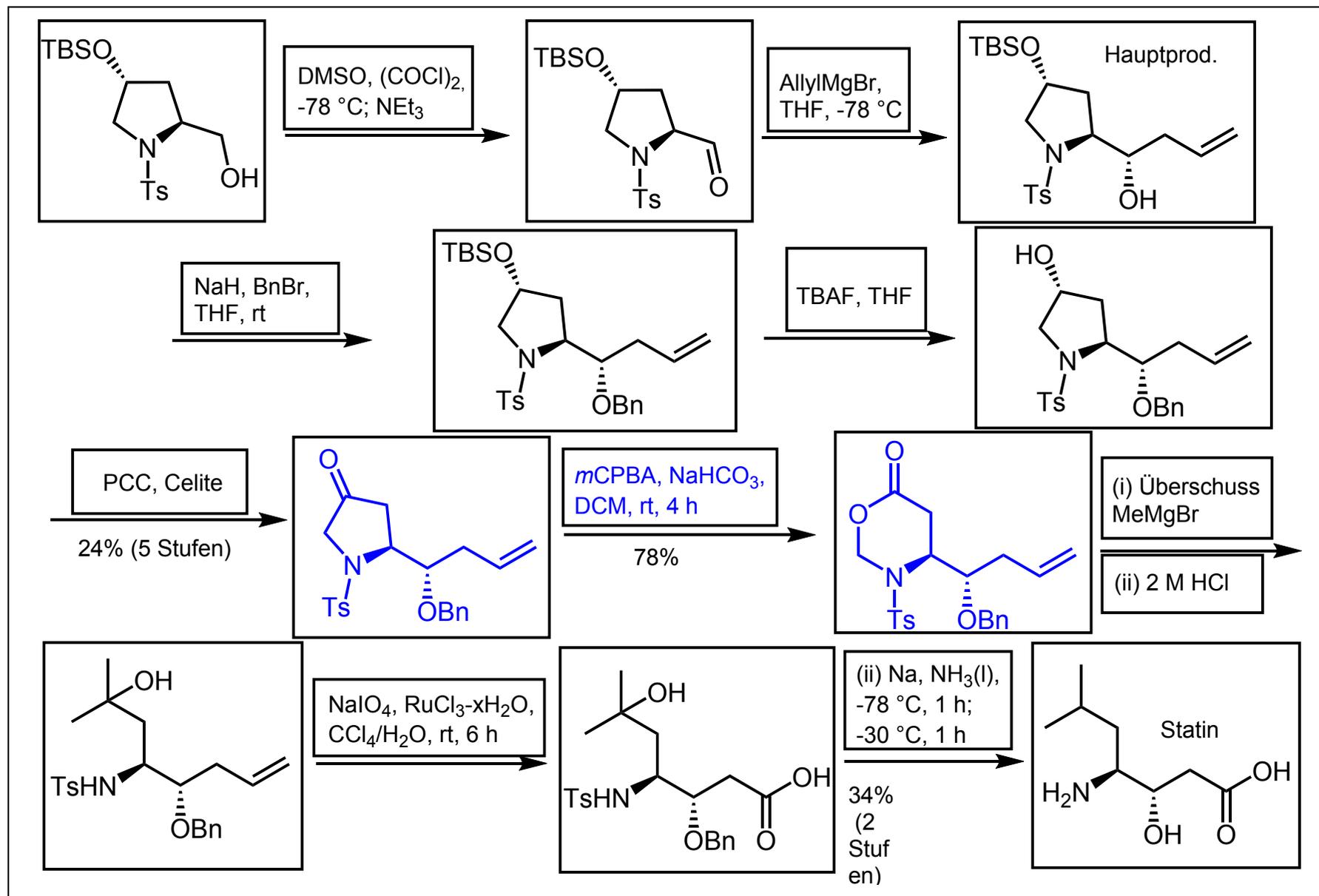
- Furfural (aus Kleie oder Leinsamen)
- Trimyristin (aus Muskatnuß)
- Piperin (schwarzem Pfeffer)
- Eugenol (aus Gewürznelken)
- Hesperidin (aus Orangenschalen)
- Sinalbin (aus weißem Senf)



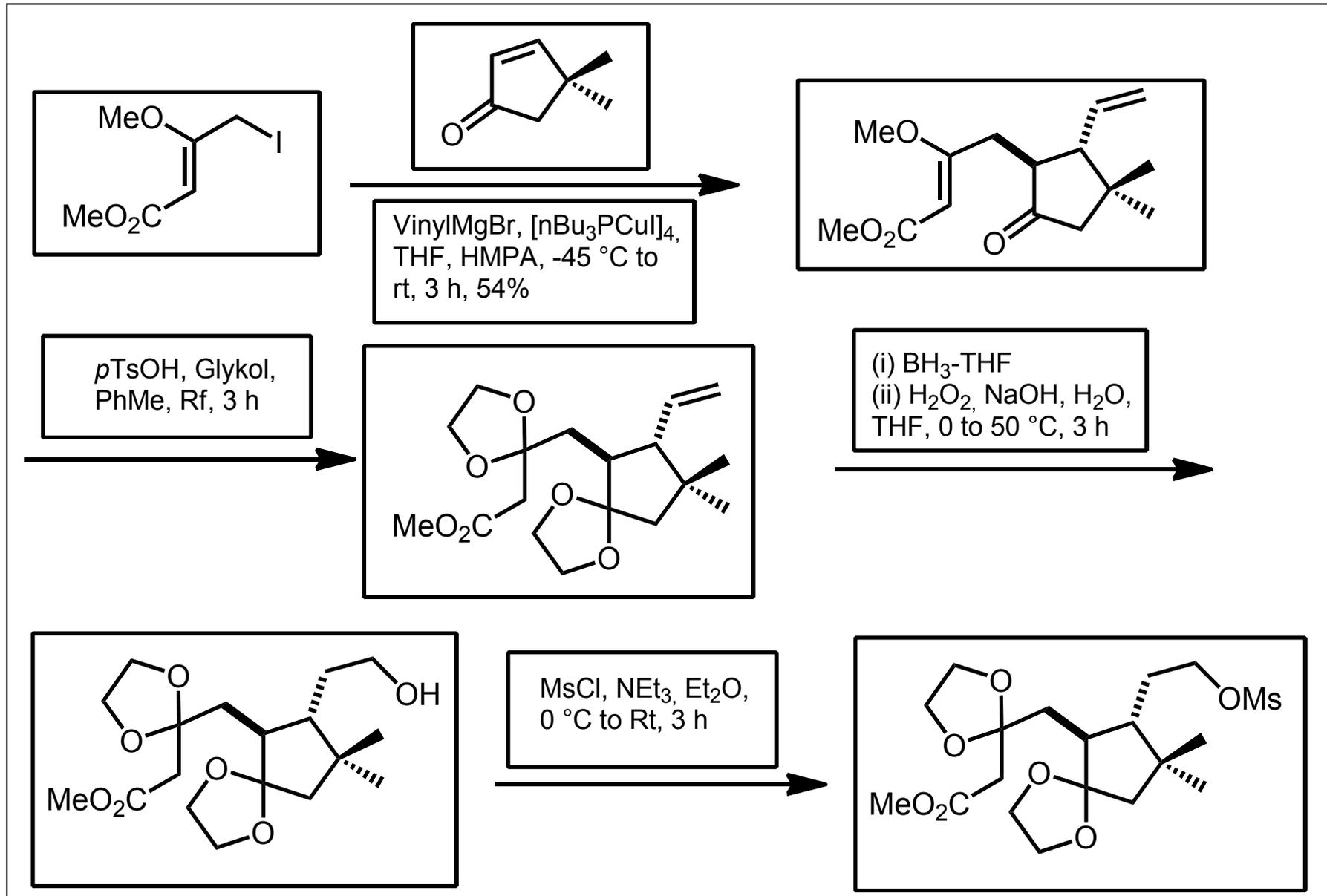
Welcher
Naturstoff ist
welcher?



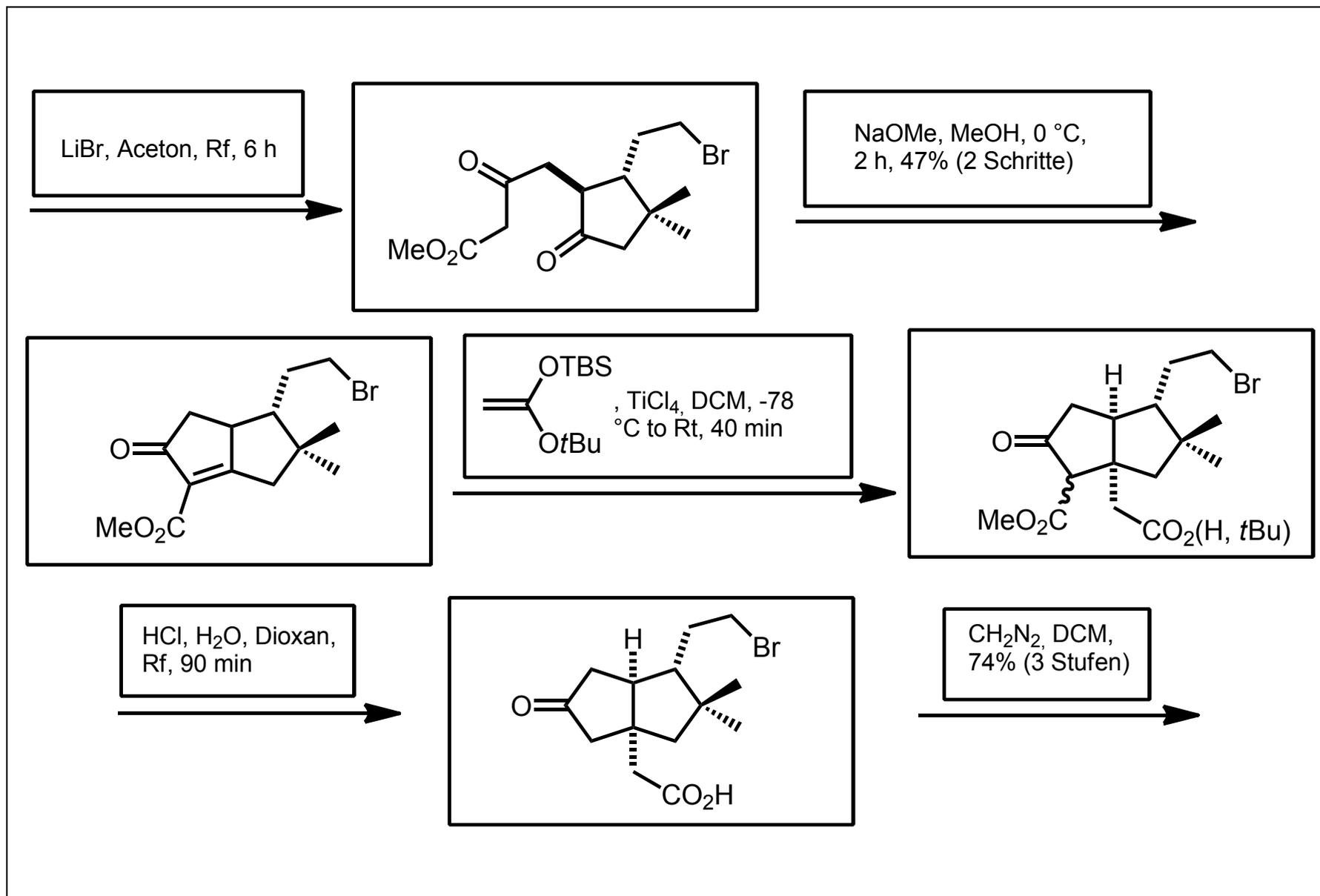
Übungsaufgaben



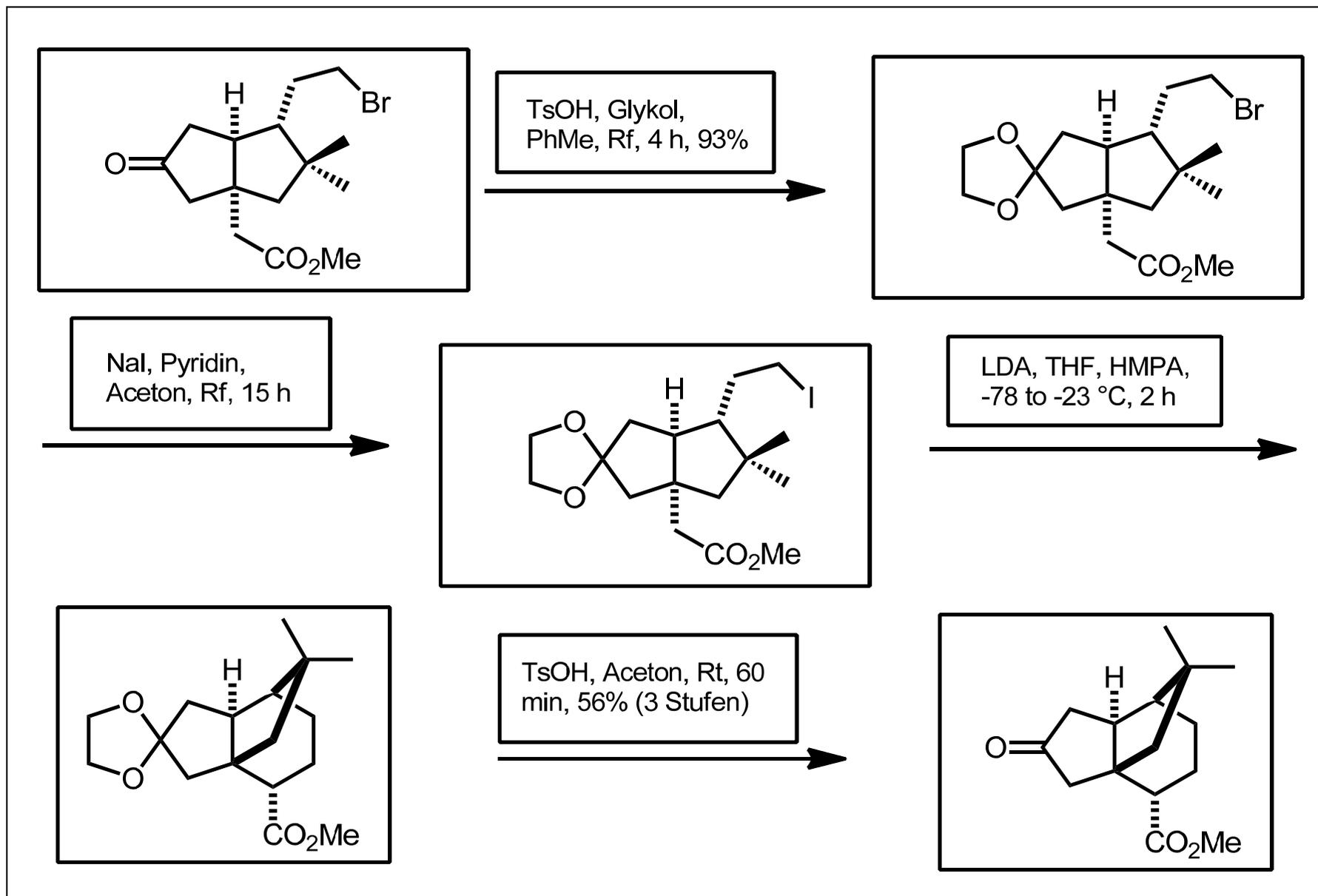
Übungsaufgaben



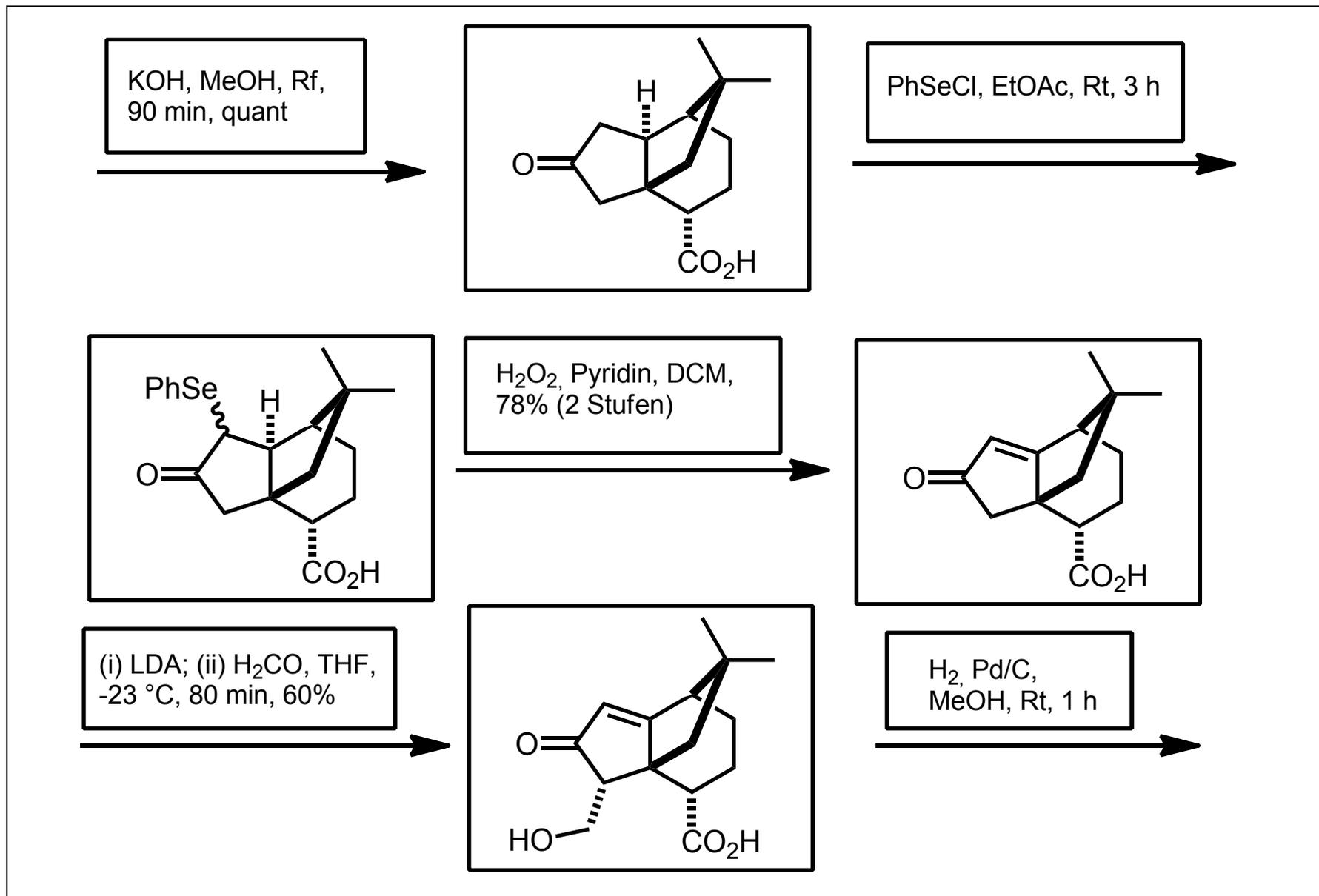
Übungsaufgaben



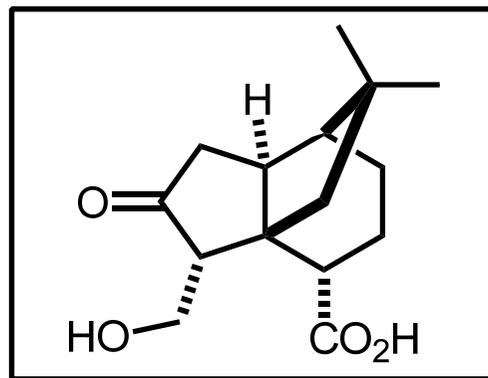
Übungsaufgaben



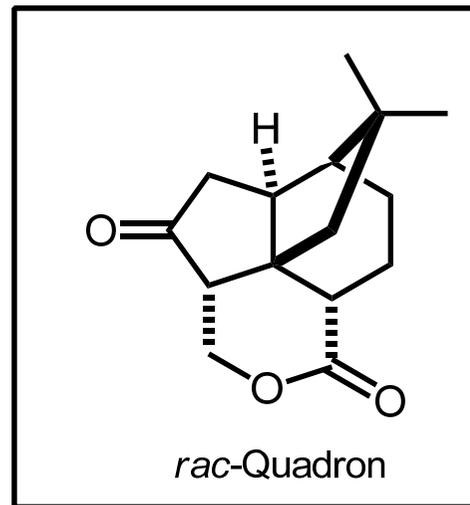
Übungsaufgaben



Übungsaufgaben



190 °C, 6 min,
51% (2 Stufen)



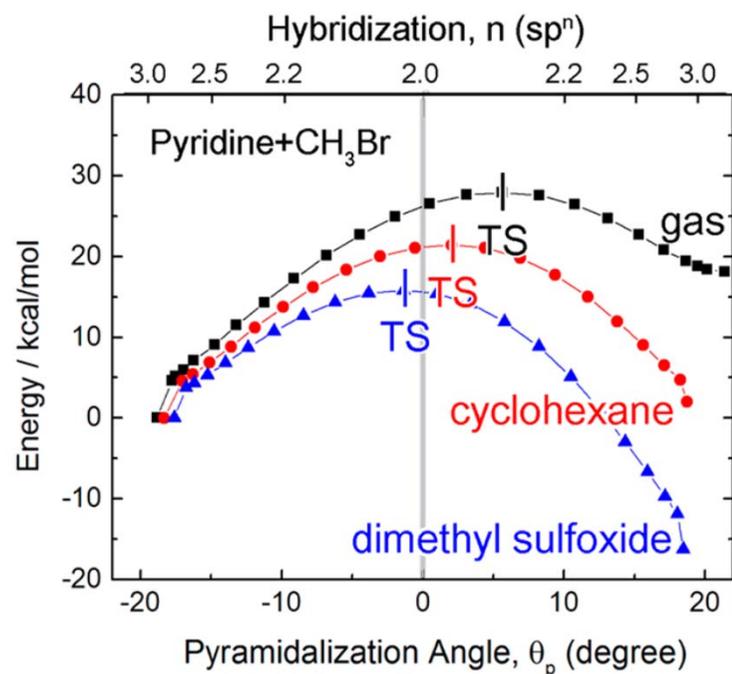
ein Sesquiterpenoid

Man verfasse eine Tabelle, aus der hervorgeht, welche funktionellen Gruppen mit den Reagenzien nicht reagieren.

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

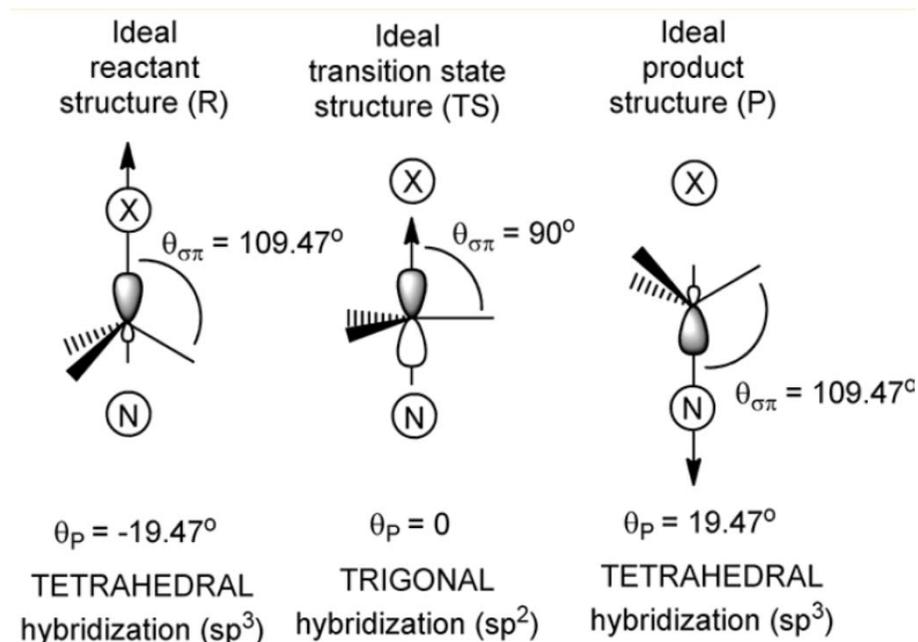
Die Lösungsmittelabhängigkeit von S_N2-Reaktionen ist noch immer Gegenstand der Forschung:

SMD solvent model at the M06/6-311+G(d,p) level of theory



Man zeichne die Profile als Kurve.

Was besagt das Hammond-Postulat?



Pyramidalisierungswinkel θ als Reaktionskoordinate!

S1. Nukleophile Substitution und Eliminierung

Kinetik: Höhe der Barriere (ÜZ)

Eyringsche Gleichung:

$$k(T) = \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger(T)/RT}$$

Reaktionsrate $k(T)$ [s^{-1}], Freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger(T)$ [$J \text{ mol}^{-1}$]

Temperatur T in K; $h = 6.626 \cdot 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$ (Planck-Konstante), $k_B = 1.381 \cdot 10^{-23} \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$ (Boltzmann-Konstante), $R = 8.314 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Universelle Gaskonstante), κ : Transmissionskoeffizient (normalerweise = 1).

Grobe Regel: Bei $T = 300 \text{ K}$ führt eine um 1 kJ/mol höhere Gibbs-Aktivierungsenergie zu einer Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit um 30%.

Programmieren Sie Ihre eigene Excel-Tabelle und spielen Sie mit den Parametern!