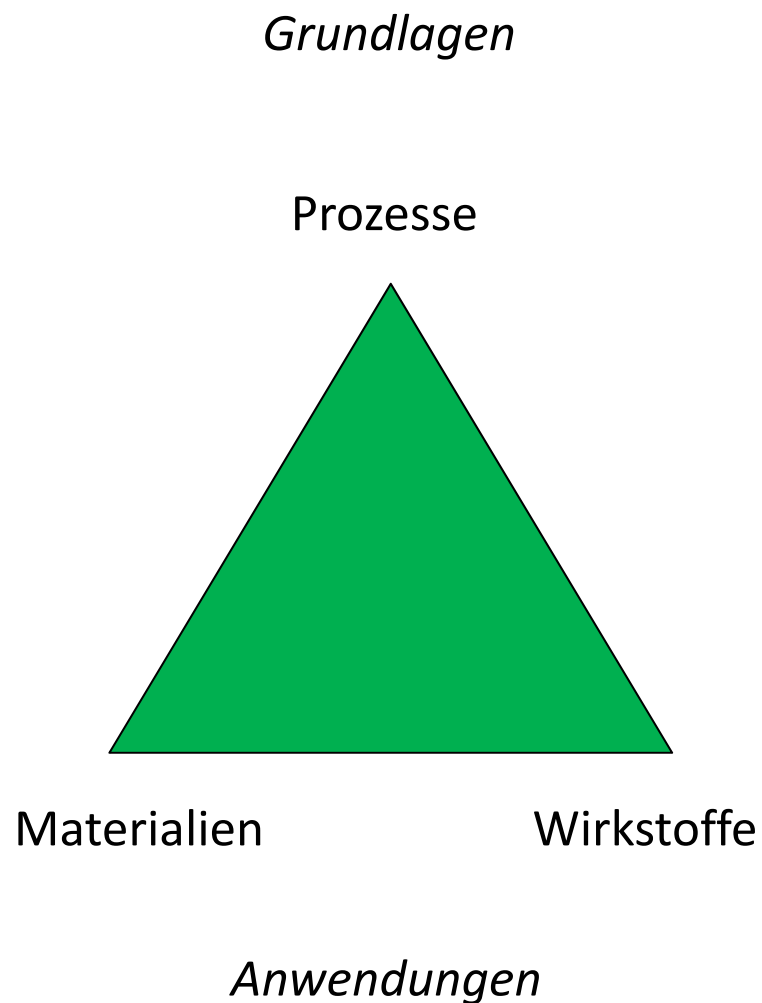


Kapitel

- A. Struktur und Geometrie
- B. Stereochemie und Nomenklatur
- C. Erdöl und Kohlenwasserstoffe
- D. Nukleophile Substitution und Eliminierung
- E. Reaktionen der Alkene
- F. Alkine
- G. Aromaten I
- H. Alkohole
- I. Aldehyde und Ketone
- J. Carbonsäurederivate
- K. Kohlensäurederivate
- L. Organometallreagenzien I



Kapitel

M. Enolate

N. Carbonylolefinierung

O. Organometallreagenzien II

P. Umlagerungen

Q. Cycloadditionen

R. Aromaten II

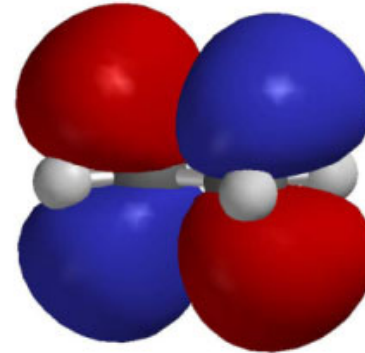
S. Oxidation und Reduktion

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

Tutorien: s. Stud.IP

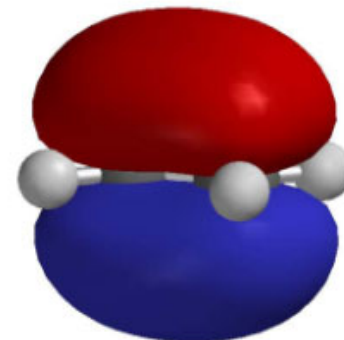
Di, 08.00-09.30 Uhr: Milena Vermeer

Beginn: 01.11.2022



Do, 13.15-14.45 Uhr: Milena Vermeer

Beginn: 03.11.2022



Nobelpreis für Chemie 2022 an Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, K. Barry Sharpless

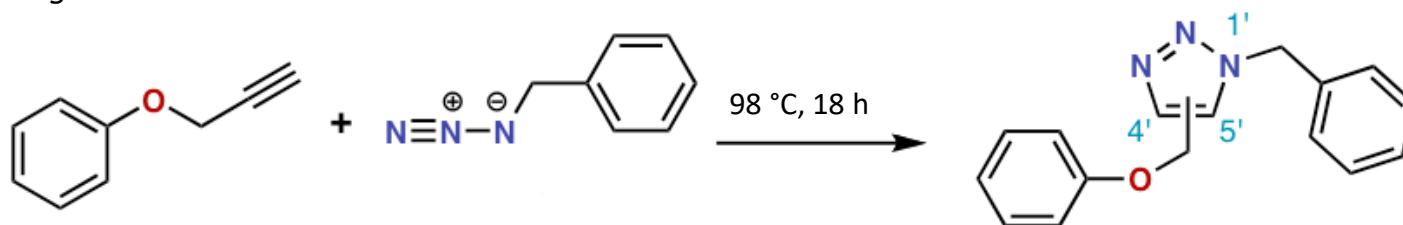
"It just says click – and the molecules are coupled together"



<https://cen.acs.org>

Nobelpreis für Chemie 2022 an Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, K. Barry Sharpless

Huisgen-Reaktion

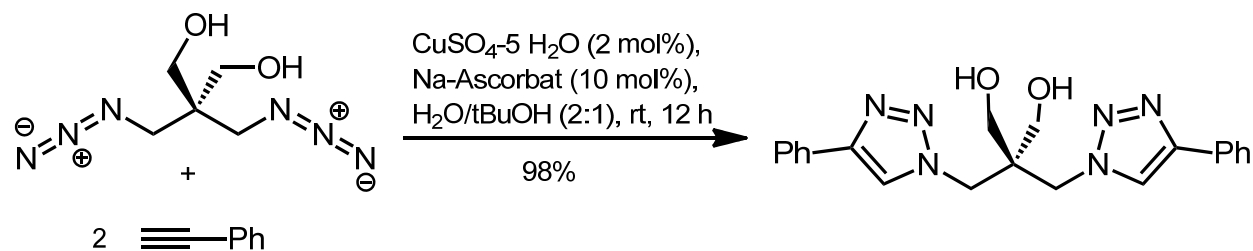


Cu(I)-Katalyse (Meldal, Sharpless, 2002):
schneller, regioselektiv zum 1,4-disubst. Triazol,
bioorthogonale "Click-Chemie"

Cu(I) in situ aus Cu(II) und Ascorbat



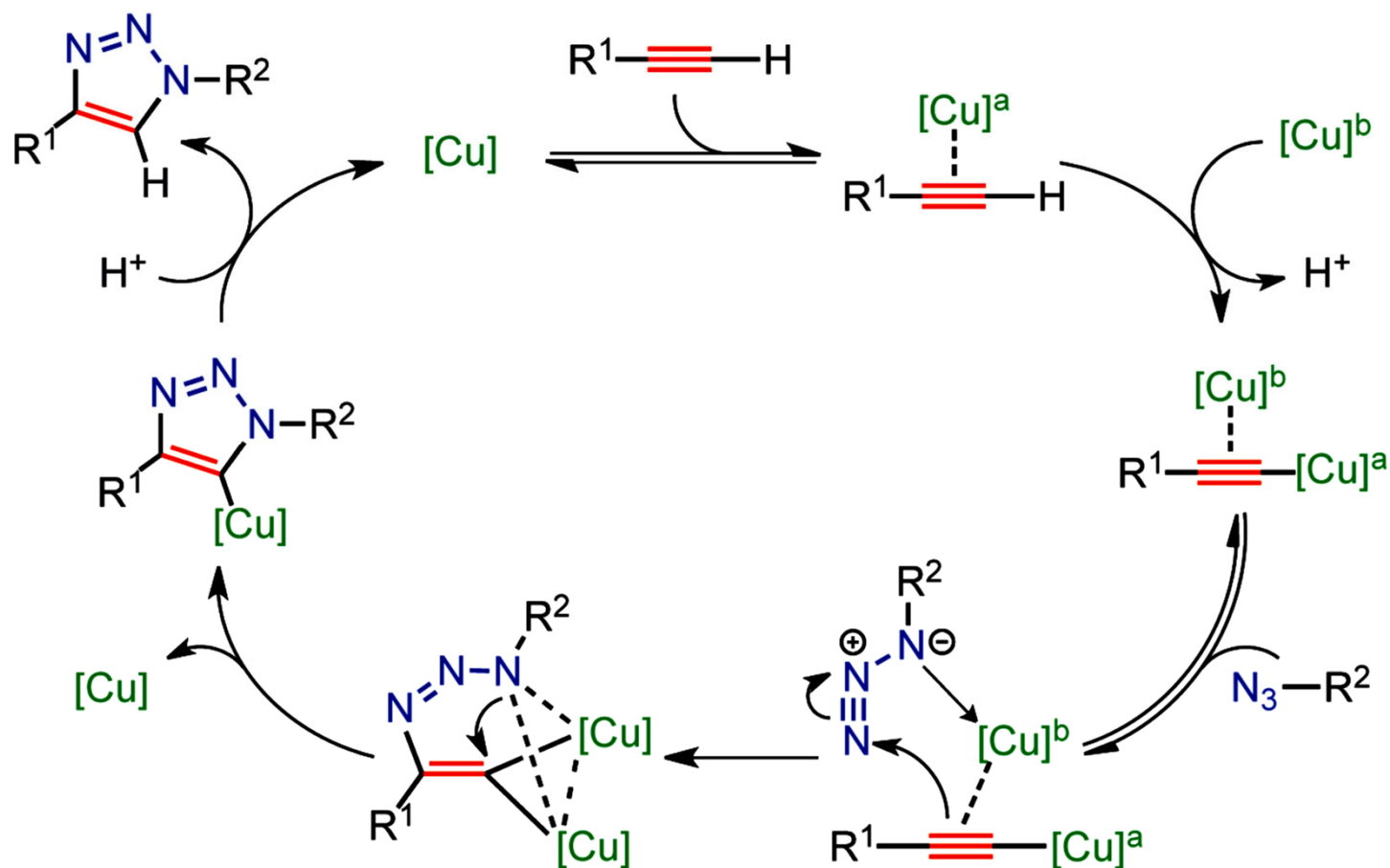
Rolf Huisgen (1920-2020)



Nobelpreis für Chemie 2022 an Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, K. Barry Sharpless

Aus: Fokin et al., *Science* **2013**, 340, 457; doi.org/10.1126/science.1229506:

"... monomeric copper acetylide complexes are not reactive toward organic azides unless an exogenous copper catalyst is added."

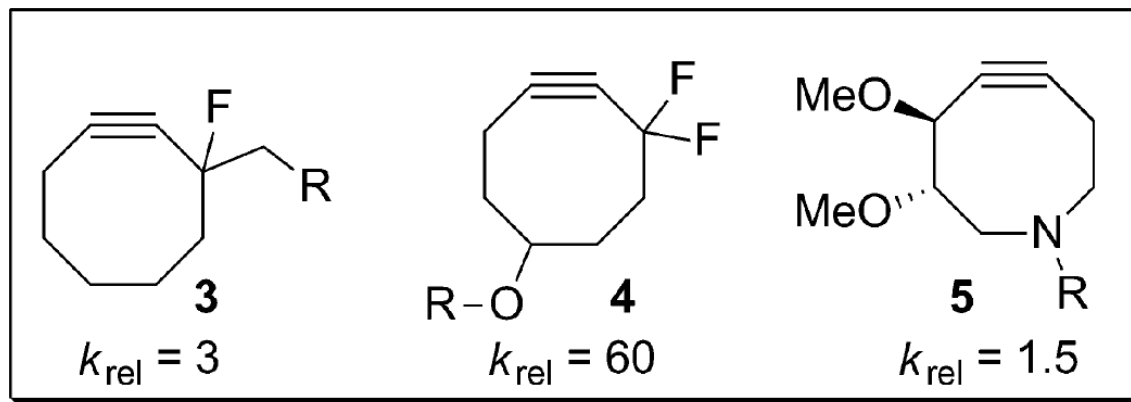
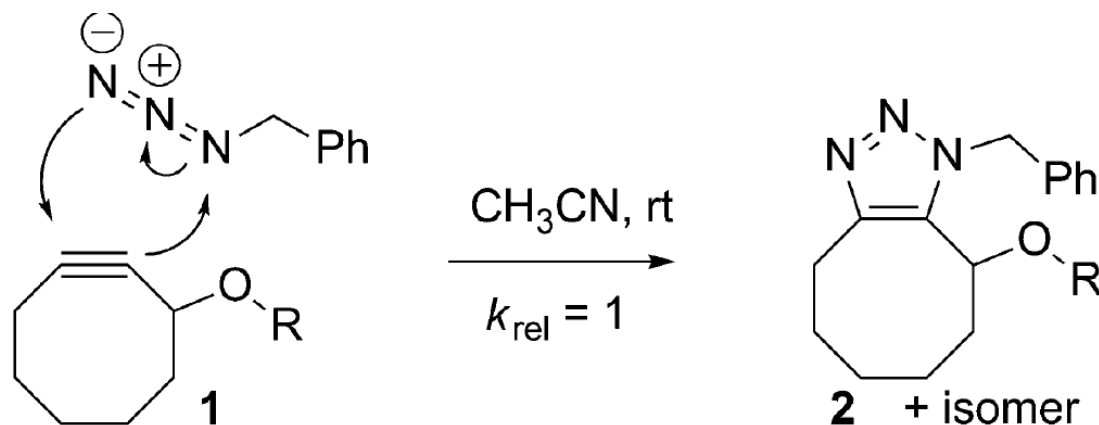


Nobelpreis für Chemie 2022 an Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, K. Barry Sharpless

Cu-freie Click-Reaktion mit gespannten Alkinen

HOMO des Azids + LUMO des Alkins:

elektronenziehende Substituenten erniedrigen LUMO (k : Geschw.-Konst. 2. Ordnung)



aus: Bertozzi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 1272.

M. Enolate

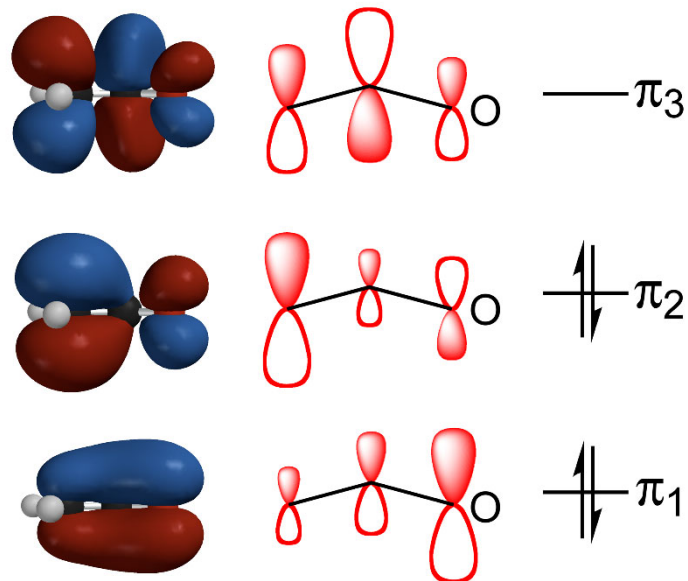
Ein Enolat ist die i. d. R. in α -Stellung deprotonierte Form einer Carbonylverbindung.

z. B. Ketonenolate, Esterenolate



pK_a -Werte in DMSO:

Ketone ca. 20, Ester ca. 25, Amide ca. 28,
1,3-Dicarbonylverb. 10-16



π -MOs des Enolats von Acetaldehyd

Base (solvent)	R-Substituent	Ratio, (E):(Z)
LDA (THF)	-OMe, O-t-Bu	95 : 5
LDA (THF)	-S-t-Bu	95 : 5
LDA (THF)	-Et	77 : 23
LDA (THF)	-CHMe ₂	40 : 60
LDA (THF)	-CMe ₃	0 : 100
LDA (THF)	-C ₆ H ₅	0 : 100
LDA (THF)	-NEt ₂	0 : 100
s-BuLi (THF)	-NEt ₂	25 : 75
LDA (THF)	-OMe	95 : 5
LDA (THF, HMPA)	-OMe	16 : 84

M. Enolate

pK_a -Werte in Wasser kleiner als in Standard-Lösungsmittel DMSO

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

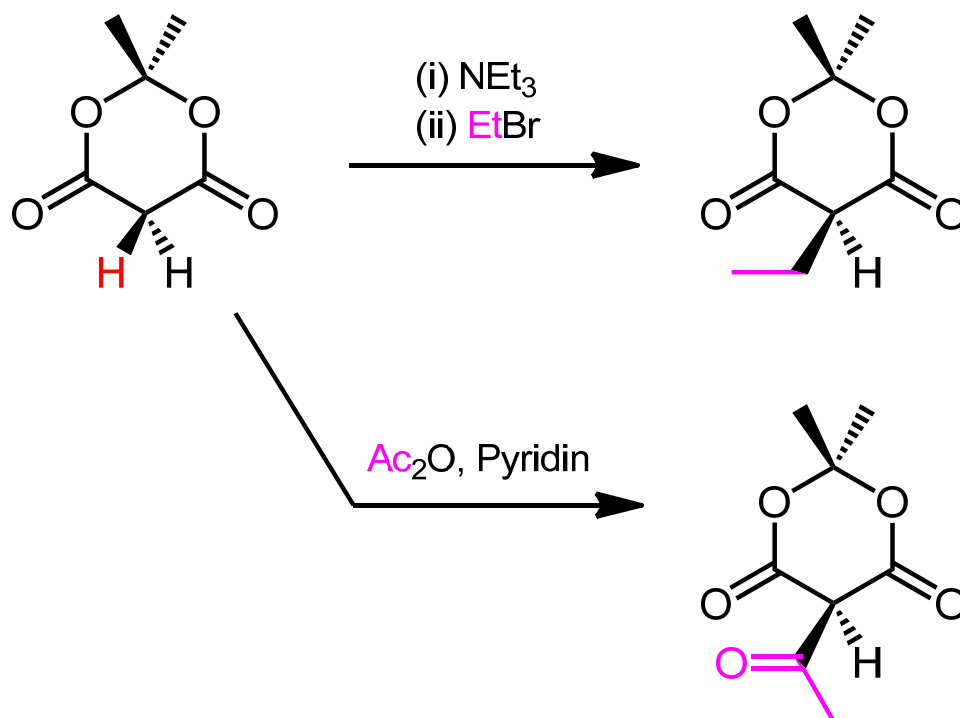
Anionen in Wasser besser stabilisiert als im unpolareren DMSO (ϵ_{Wasser} 78.5 vs. ϵ_{DMSO} 46.7), besonders wenn durch H-Brücken stabilisierbar ($\Rightarrow pK_a$ -Werte in DMSO größer).

M. Enolate

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

Species ^b	pK_a in DMSO	
CH₃NO₂	17.2	
CH₃C(O)CH₃	26.5	
CH₃C(O)OEt^c	27.4	
CH₃SO₂CH₃	31.1	
CH₃C≡N	31.3	
CH₃S(O)CH₃	35.1	
Cyclopentadiene	18.0	
Indene ^d	20.1	
Fluorene ^d	22.6	
PhC≡CH	28.7	
Ph₃CH	30.6	pK_a von <i>i</i> Pr ₂ NH in DMSO: 35
Ph₂CH₂	32.2	
PhCH₃	43 ^e	Was ist LDA?

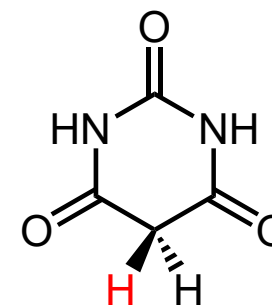
M. Enolate



Meldrum-Säure: $\text{p}K_a$ 4.97 (H_2O , vgl. Dimethylmalonat $\text{p}K_a$ 13)

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

Synthese durch Kondensation von Malonsäure und Aceton in $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$



Barbitursäure: $\text{p}K_a$ 4.0

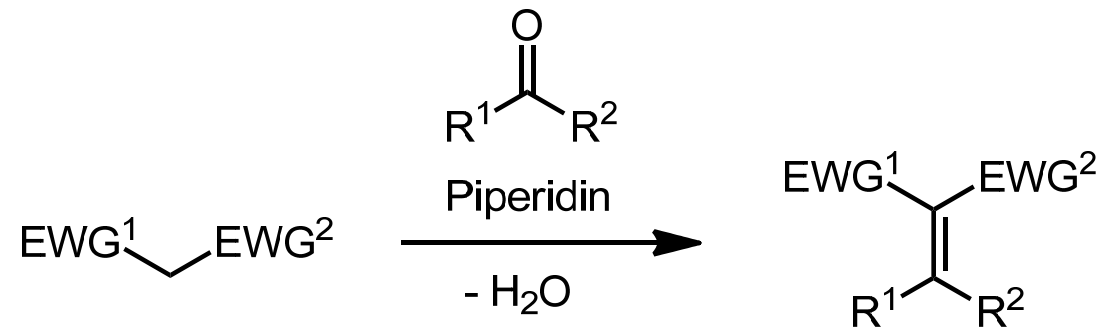
(A. v. Baeyer 1864)

Grund: weiträumig delokalisiertes Anion

Synthese aus Malonsäurediethylester und Harnstoff in Anwesenheit von NaOEt .

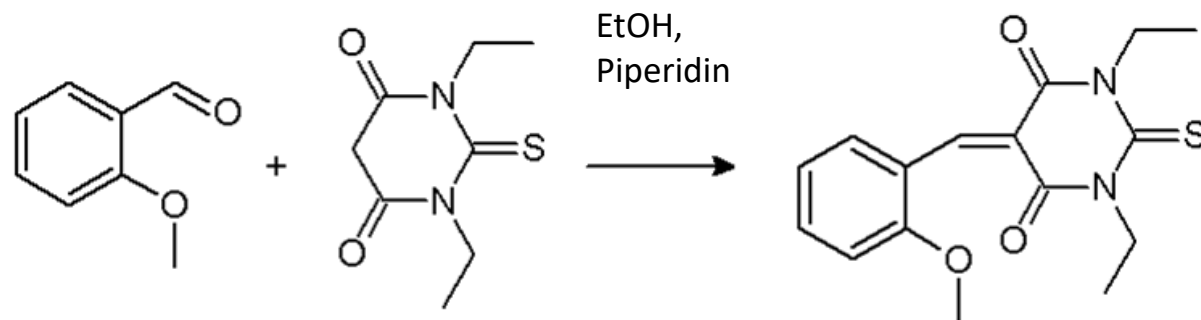
M. Enolate

Knoevenagel-Kondensation von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Aldehyden oder Ketonen

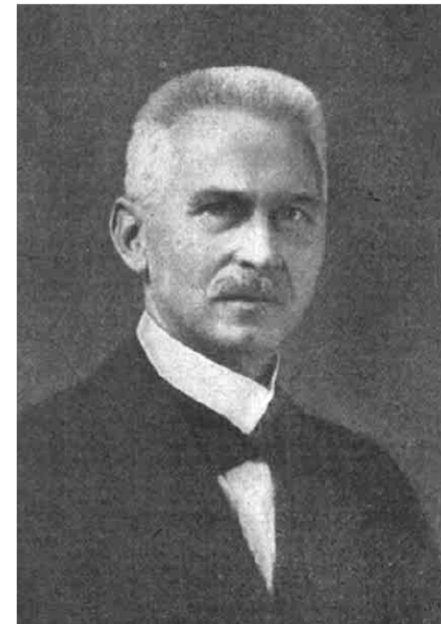


EWG: "electron withdrawing group"

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



eine Thiobarbitursäure

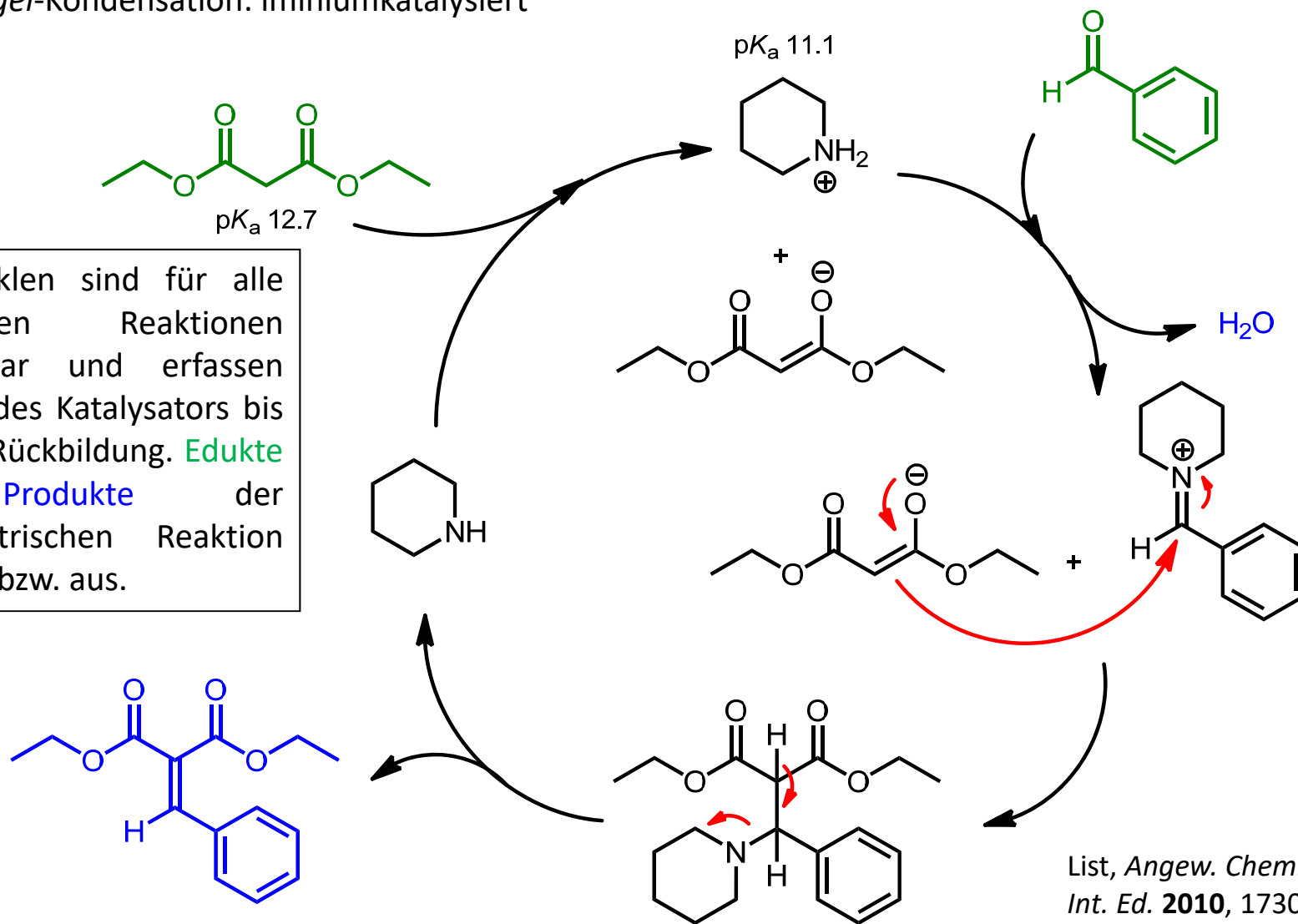


Emil Knoevenagel
(1865-1921)

M. Enolate

Knoevenagel-Kondensation: iminiumkatalysiert

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.



M. Enolate

Einschub Enamin- und Iminium-vermittelte, asymmetrische Organokatalyse (NP für Chemie 2021)



Photo: Max-Planck-Institut für Kohlenforschung

Benjamin List, Germany



Photo: Princeton University

David MacMillan, USA

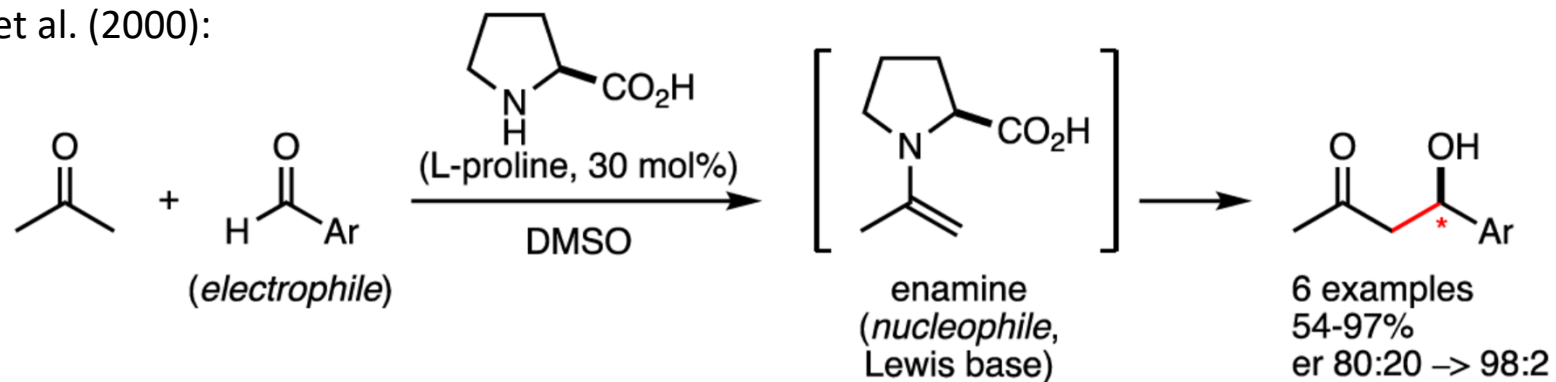
"för utveckling av asymmetrisk organokatalys"

www.rnd.de/wissen

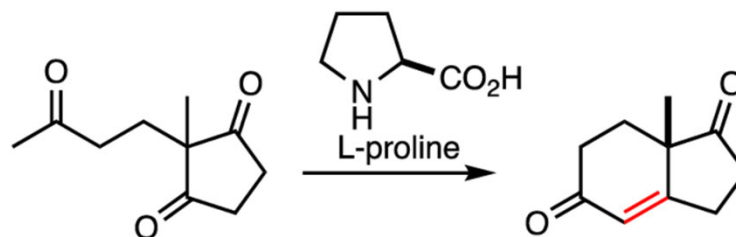
M. Enolate

Einschub Enamin- und Iminium-vermittelte, asymmetrische Organokatalyse (NP für Chemie 2021)

List et al. (2000):



Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion (1971):

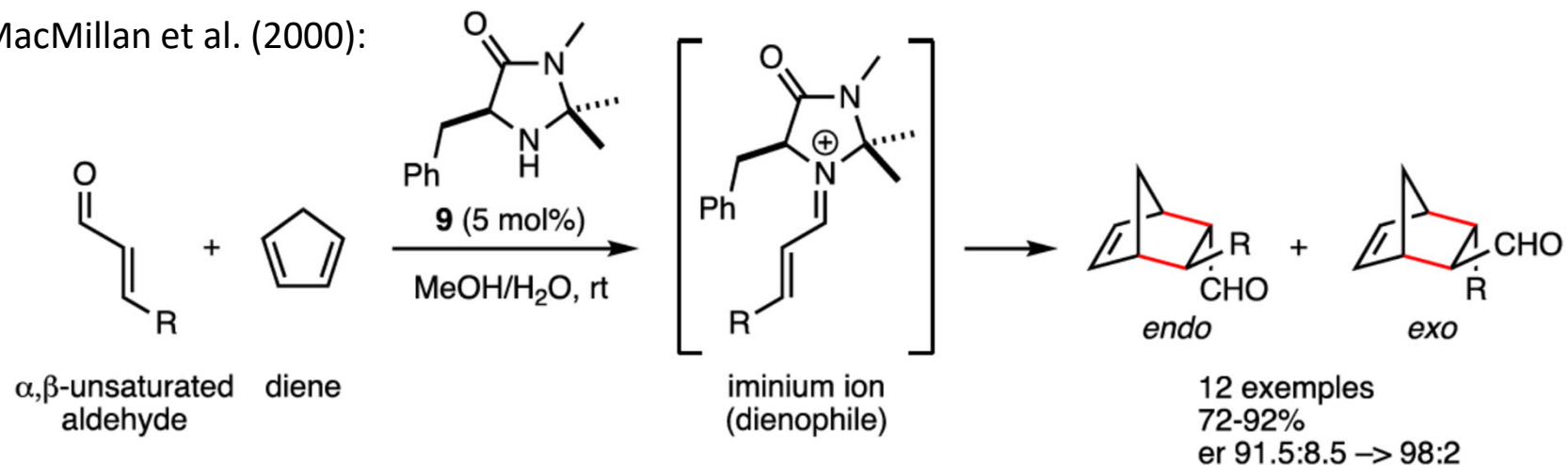


	<u>Reaction conditions</u>	<u>Yield</u>
Hajos:	0.3 mol% L-proline, DMF, 20 h; p-TsOH, PhH	87%, er 97.4:2.6
Wiechert:	48 mol% L-proline, HClO ₄ (1M), Δ, 22 h	86.7%, er 91.8: 8.2

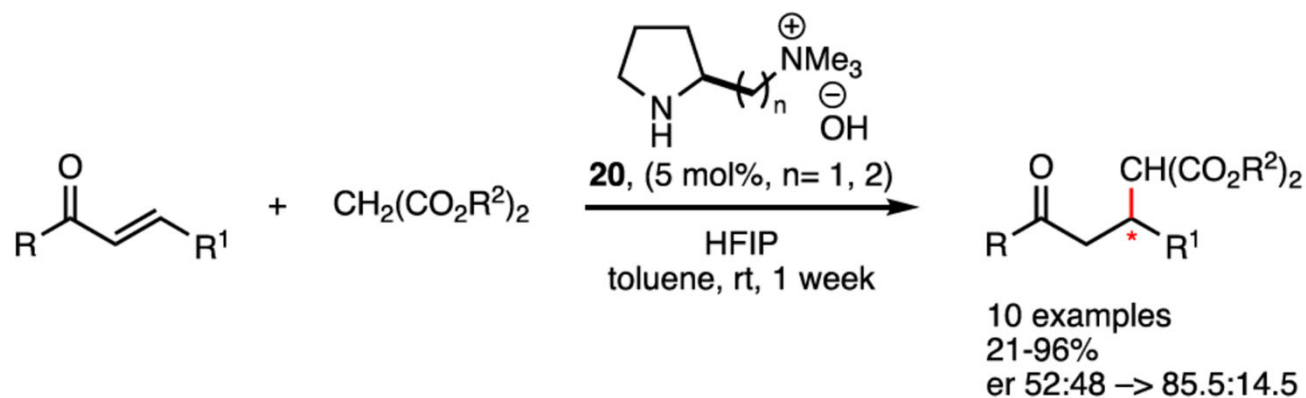
M. Enolate

Einschub Enamin- und Iminium-vermittelte, asymmetrische Organokatalyse (NP für Chemie 2021)

MacMillan et al. (2000):

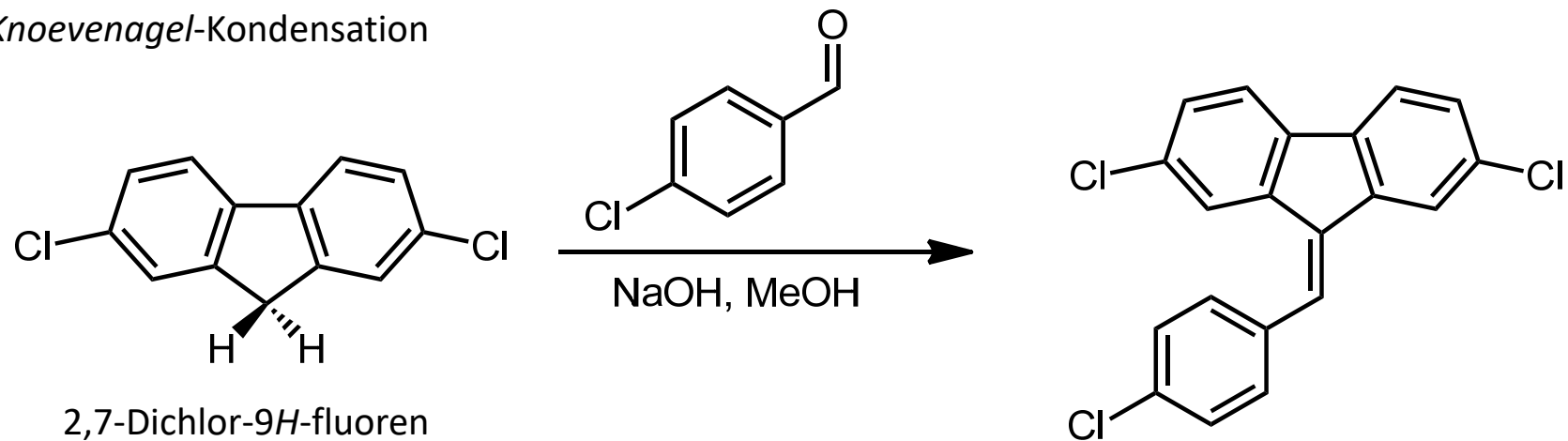


Yamaguchi et al. (1993):

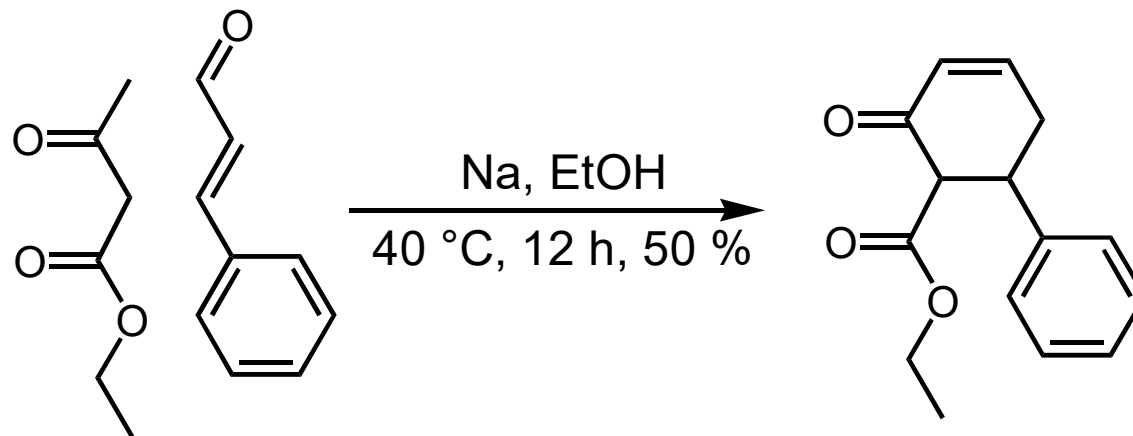


M. Enolate

Knoevenagel-Kondensation



Knoevenagel-Michael-Kombination: möglicher Mechanismus?

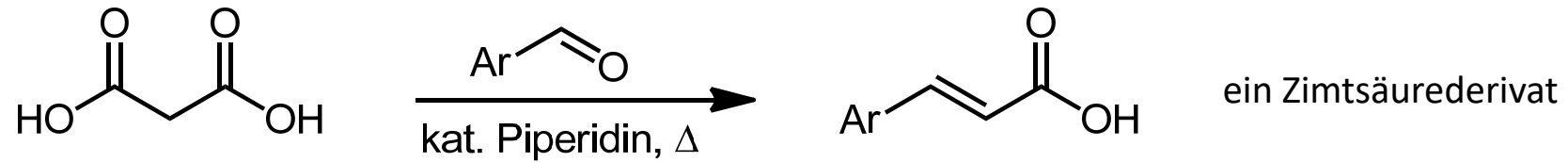


Trivialnamen der Edukte?

Warum nicht NaOH als Base?

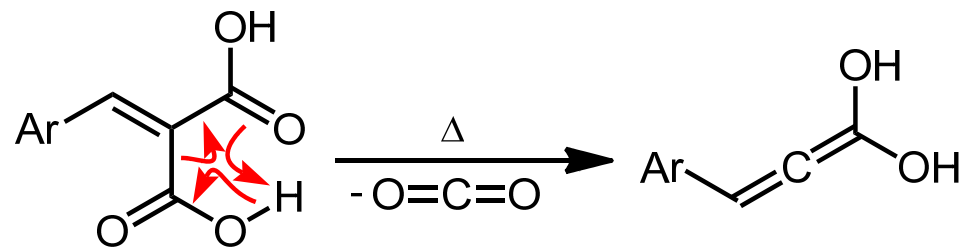
M. Enolate

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



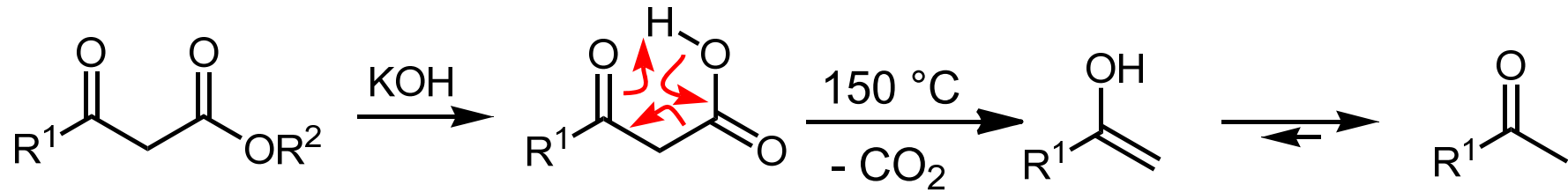
Keto-Enol-Tautomerie

über:



M. Enolate

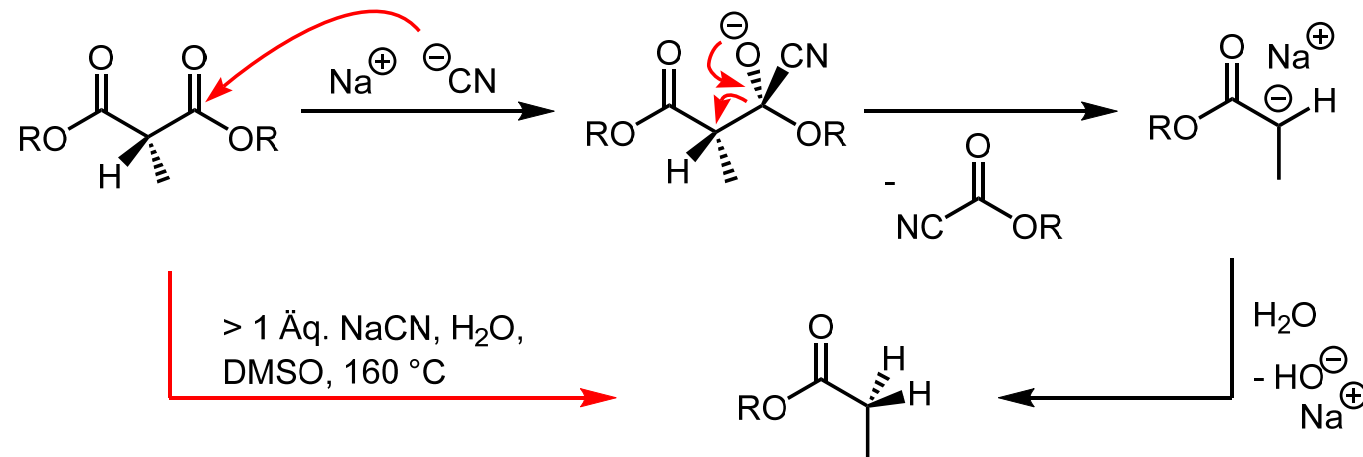
Verseifung von β -Oxocarbonsäureestern: Decarboxylierung



$R^1 = OR$: Malonsäureester

Decarboxylierung Keto-Enol-Tautomerie
($R^1 = \text{Alk}$: "Ketonspaltung")

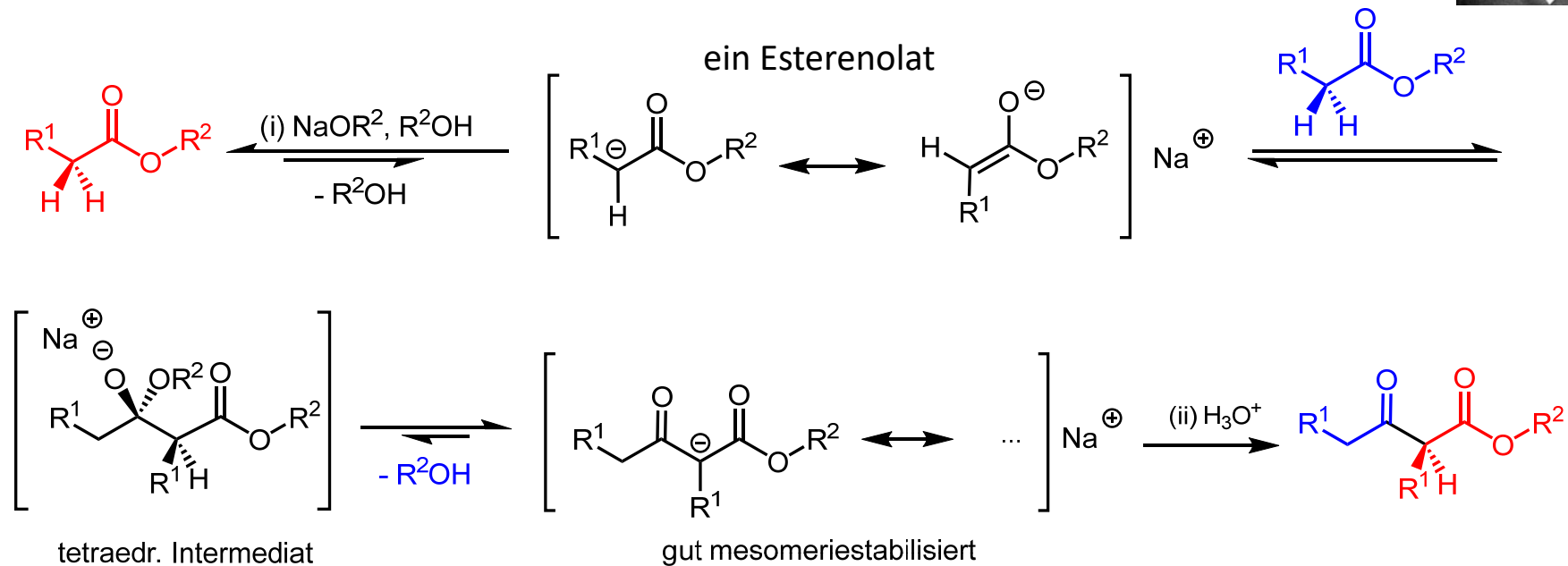
Ohne vorherige Verseifung: Krapcho-Decarboxylierung (1967)





M. Enolate

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



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

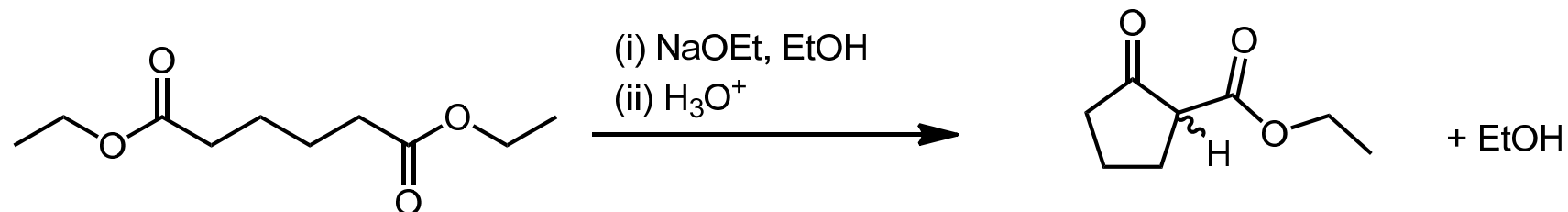
Bildung des Enolats Triebkraft der anderenfalls endergonischen Reaktion. Deshalb mind. 2 α -Wasserstoffe im Edukt nötig, da sonst kein Produkt-Enolat möglich.

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

M. Enolate

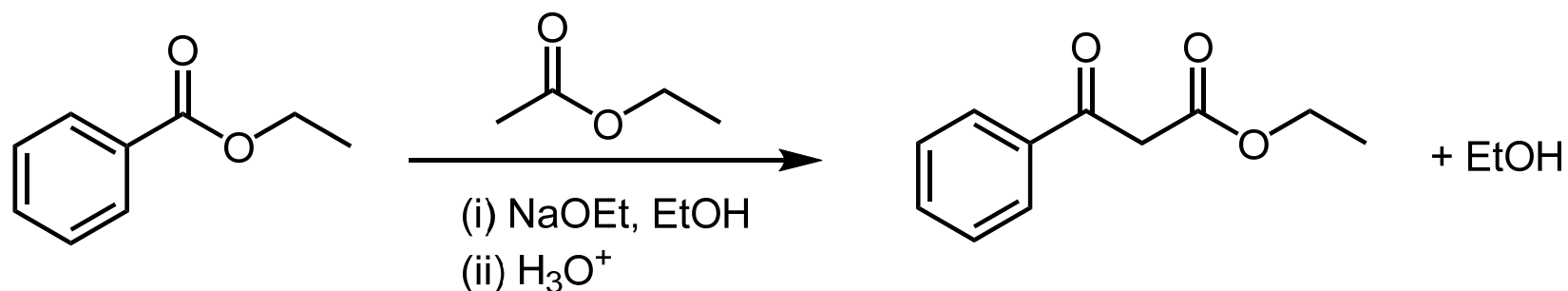
Dieckmann-Kondensation (1894):

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.

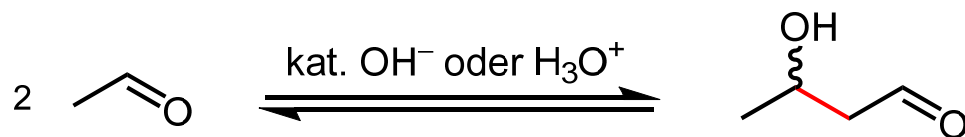


M. Enolate

Aldoladdition (1872, Wurtz, Borodin)

+ enantioselektive Varianten

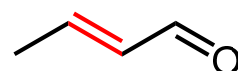
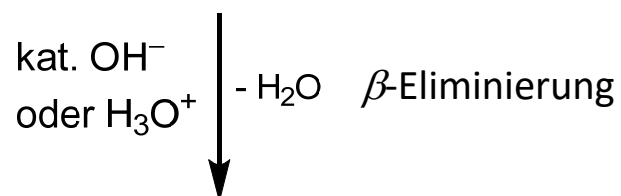
erstes Beispiel: Dimerisierung von Acetaldehyd



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

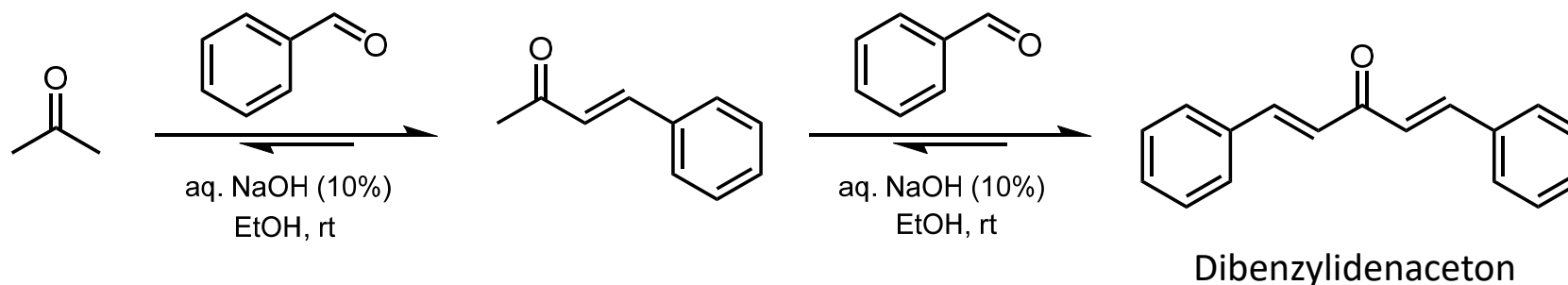
Name "Aldol": "Aldehyd + Alkohol"

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



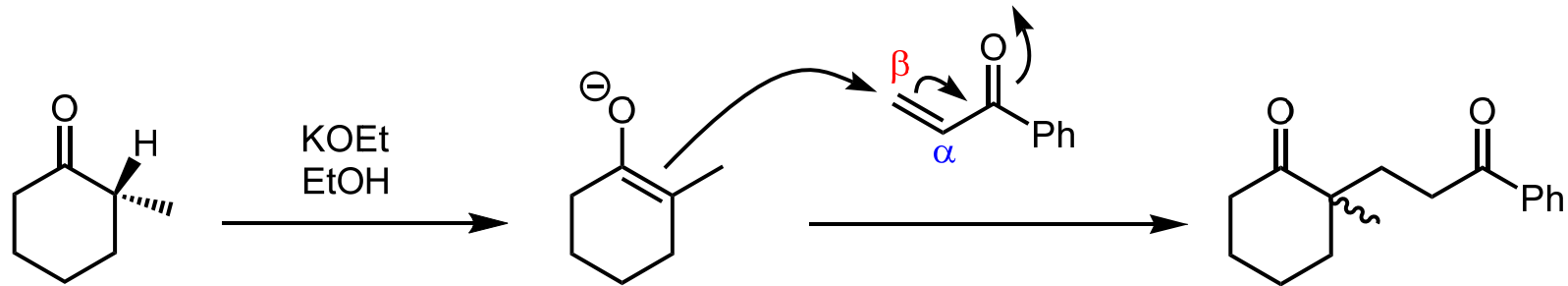
Produkt der *Aldolkondensation*, die
unter drastischeren Bedingungen
stattfindet.

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

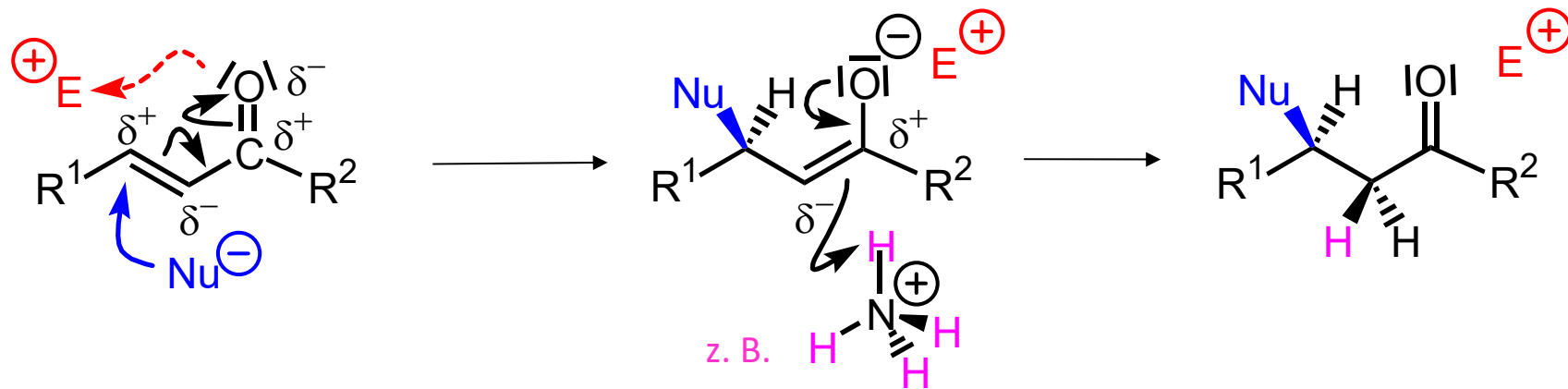


M. Enolate

Michael-Addition:

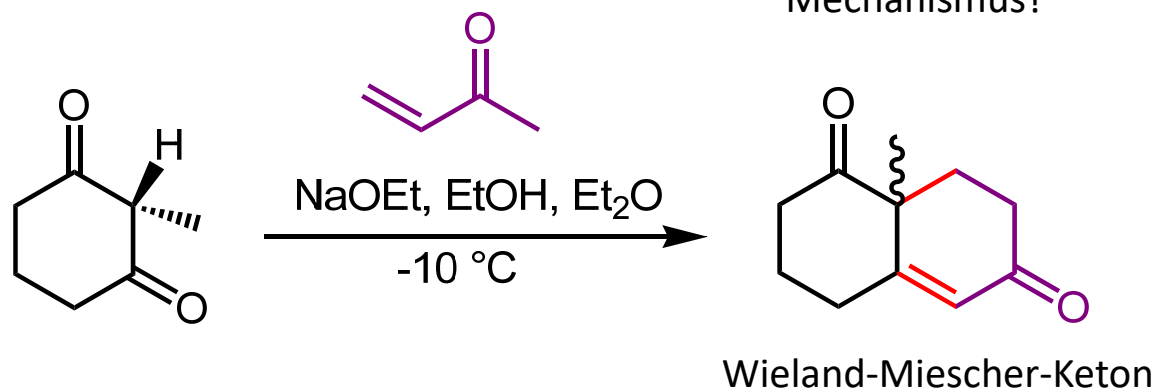


Formulieren Sie den Mechanismus über das thermodynamisch stabilere Enolat!
Warum verläuft die Reaktion nicht stereospezifisch?



M. Enolate

Robinson-Anellierung: Michael-Addition,
gefolgt von Aldolkondensation

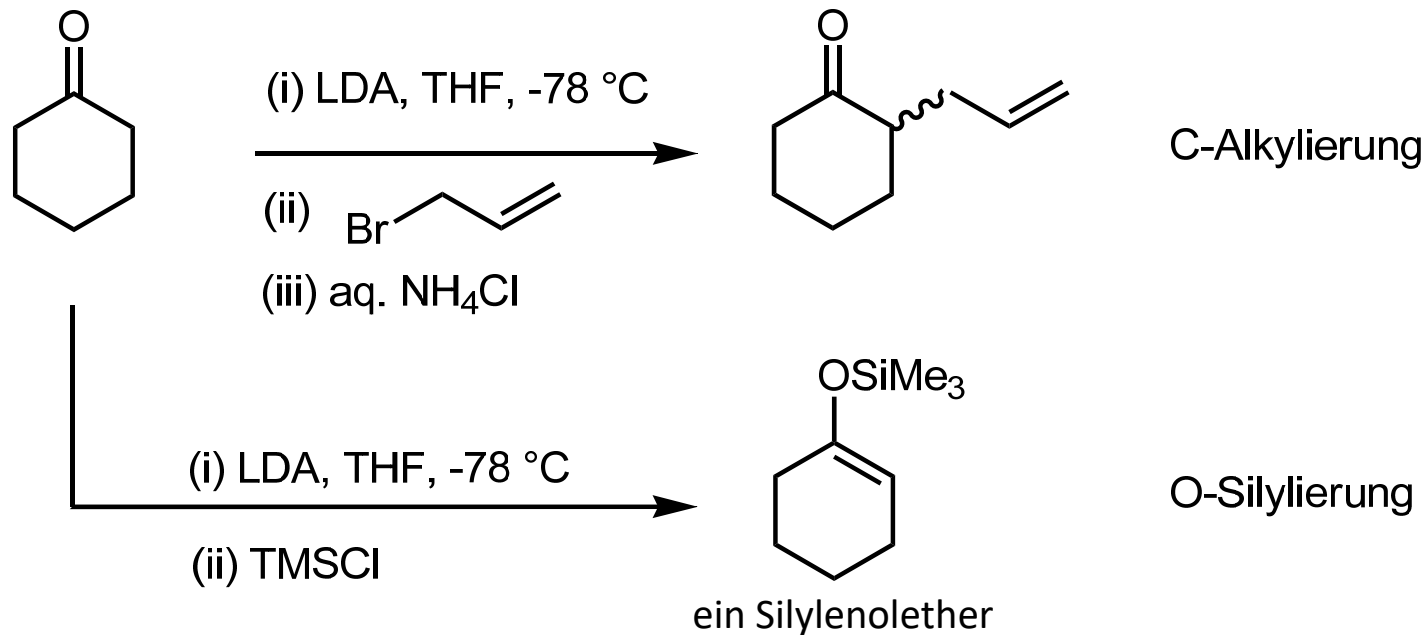


Sir Robert Robinson (1886-
1975), NP 1947

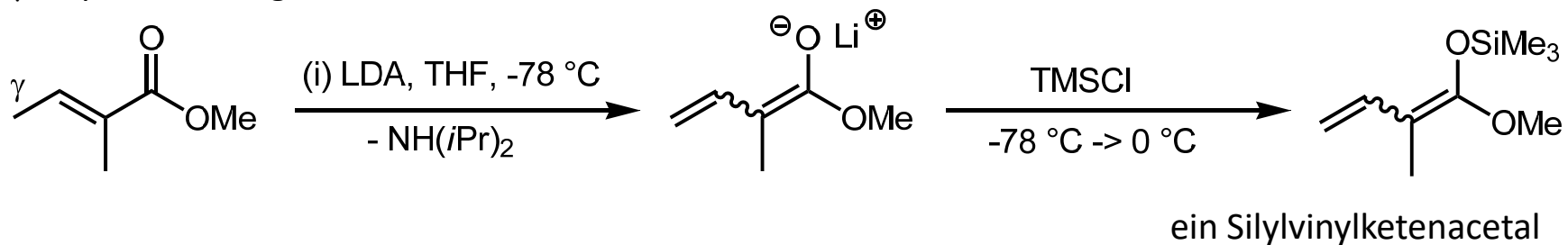
Check out the Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.

M. 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 $n\text{BuLi}$ ($pK_a > 40$)]:



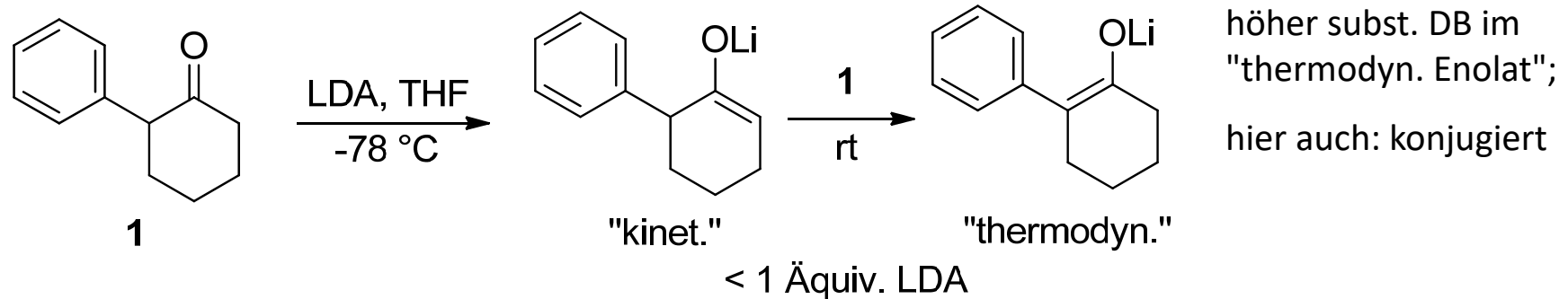
γ -Deprotonierung, wenn kein α -Proton:



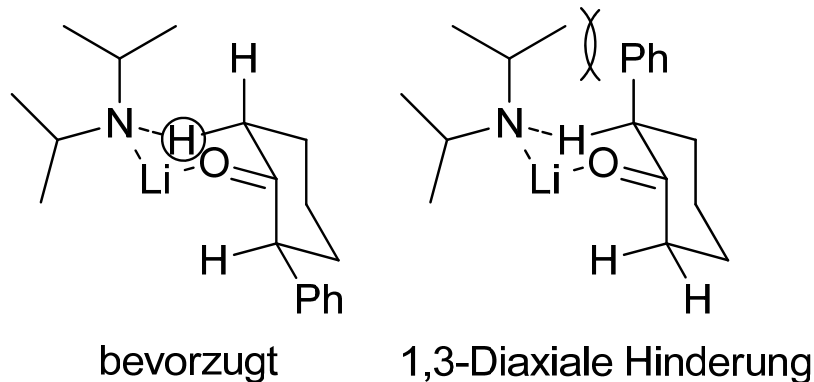
M. Enolate

Kinetische und thermodynamische Kontrolle

Regioselektivität der Deprotonierung mit LDA:



Zimmerman-Traxler-ÜZ (Sessel):



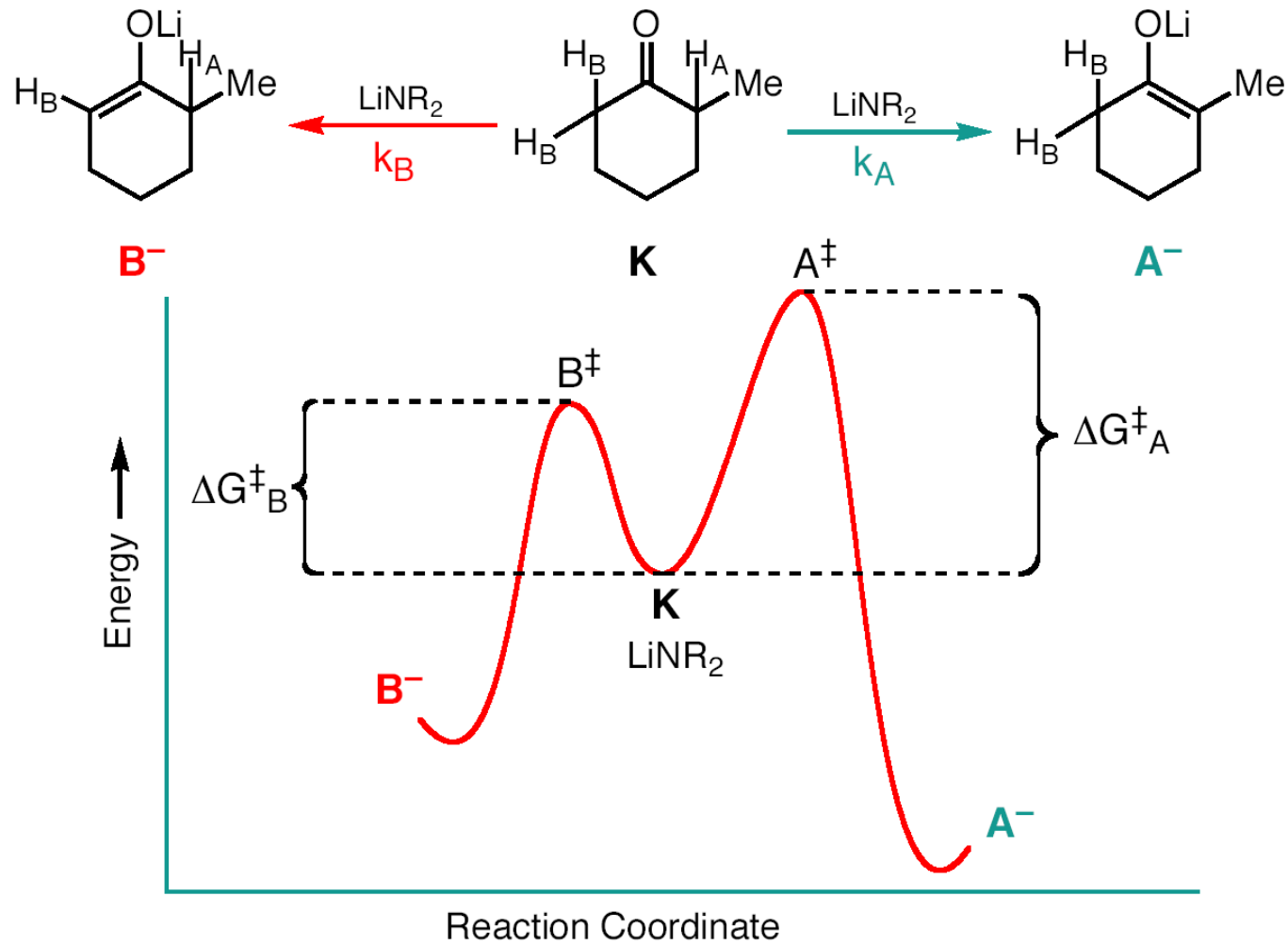
Ireland-Modell:

energieärmerer ÜZ zum "kinetischen Enolat"

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

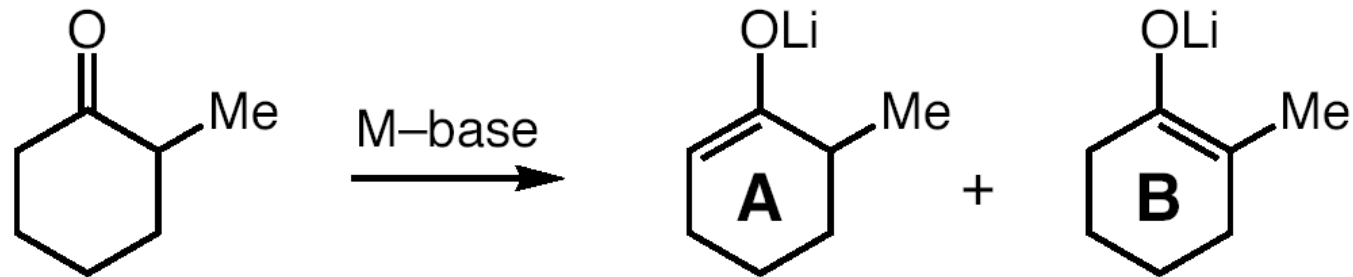
M. Enolate

Kinetische und thermodynamische Kontrolle: Beispiel Enolat-Bildung



M. Enolate

Kinetische und thermodynamische Kontrolle: Temperatur



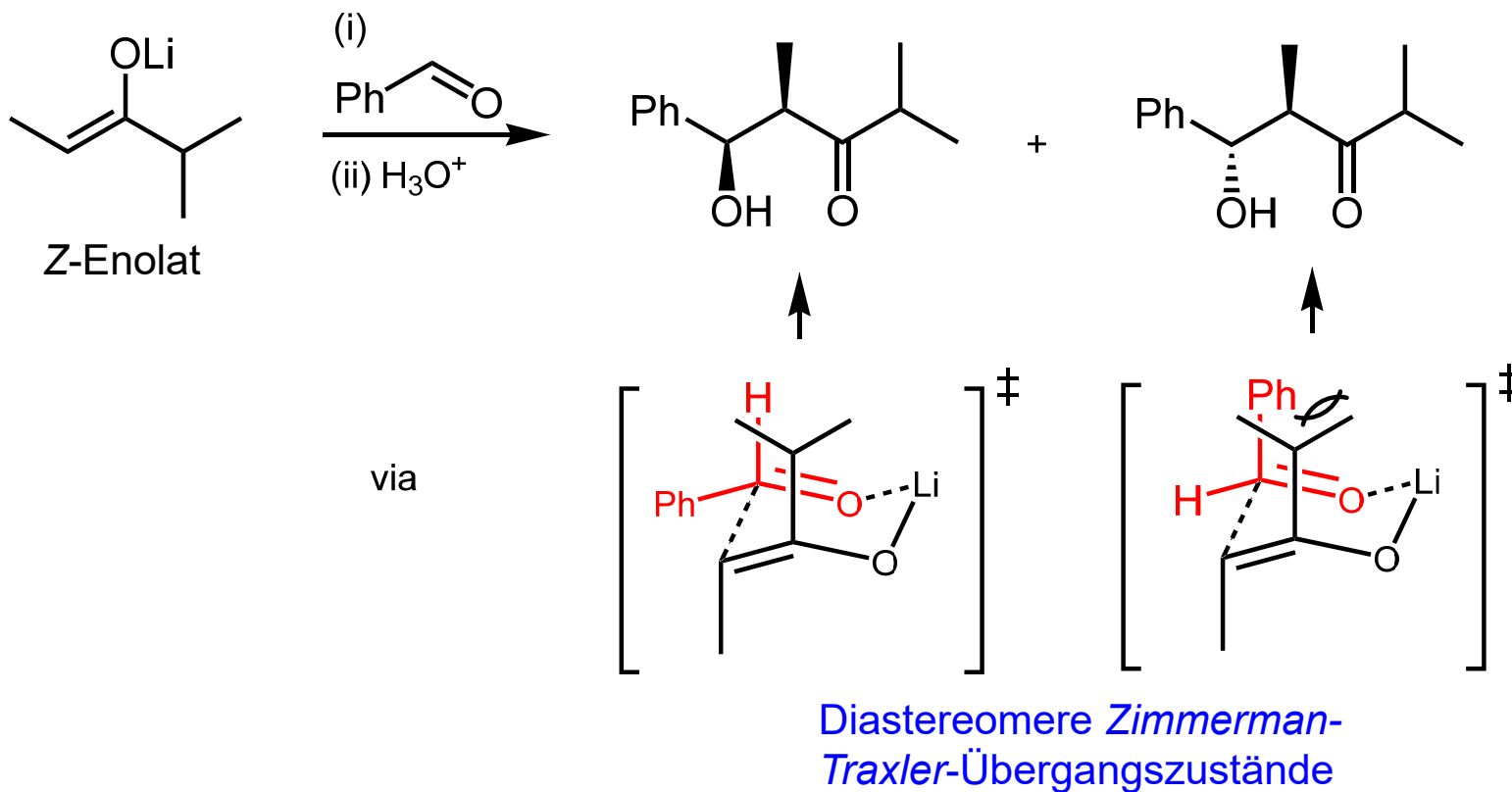
Base	temp	control	Ratio (A:B)
LiN(i-Pr) ₂	-78 °	kinetic	99:1
LiN(SiMe ₃) ₂	-78 °	kinetic	95:5
Ph ₃ C-Li	-78 °	kinetic	90:10
Ph ₃ C-Li	heat	thermo	10:90
Na-H	heat	thermo	26:74
K-H	heat	thermo	38:62

M. Enolate

Aldoladdition mit Enolaten

Hauptprodukt ("syn")

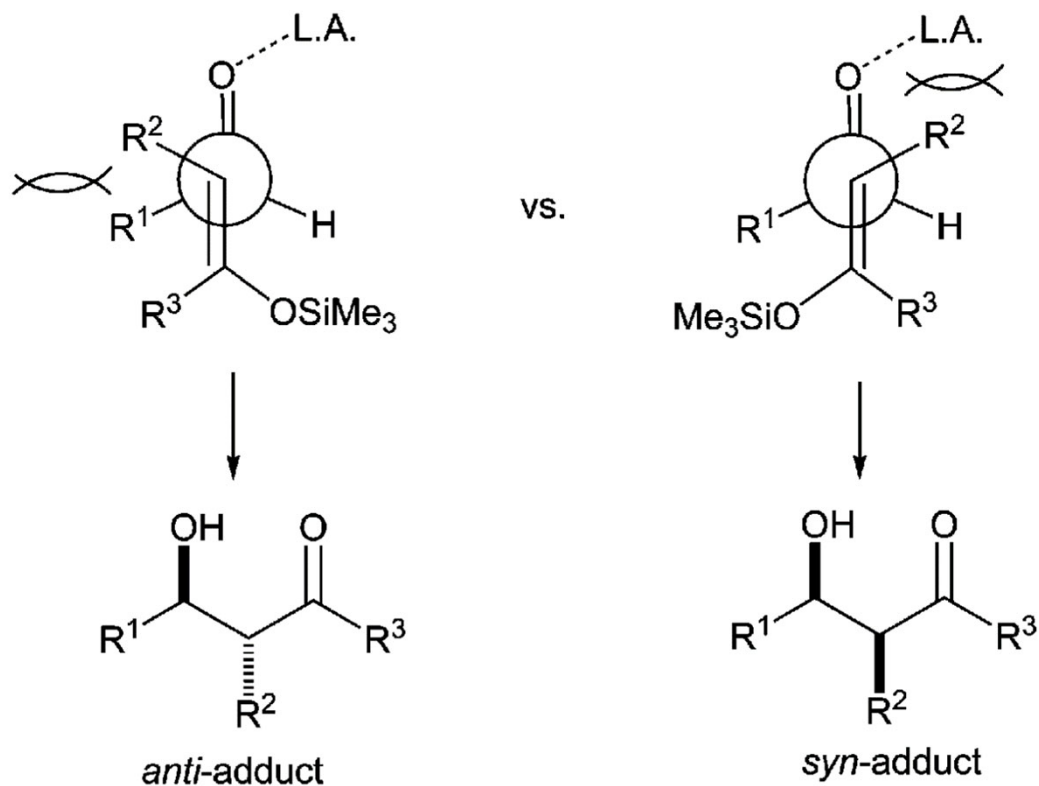
Nebenprodukt ("anti")



syn: Subst. auf derselben Seite einer "Zick-zack-Kette". *anti*: sonst.

M. Enolate

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



Diastereoselektivität:

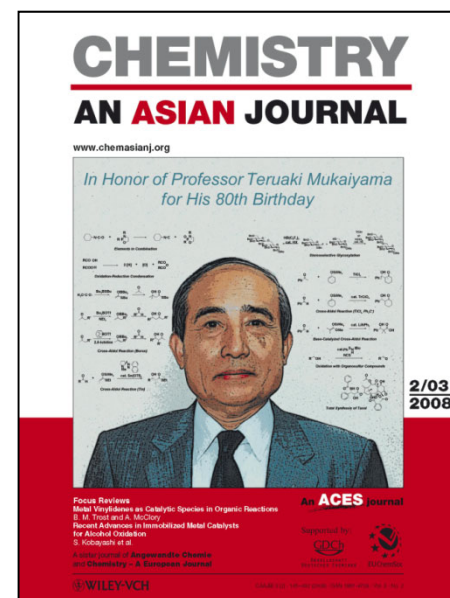
R^2 klein, R^3 groß \Rightarrow *anti*-Addukt, unabh. v. Doppelbindungsgeom.

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

Lewis-Säure groß \Rightarrow *anti*-Addukt

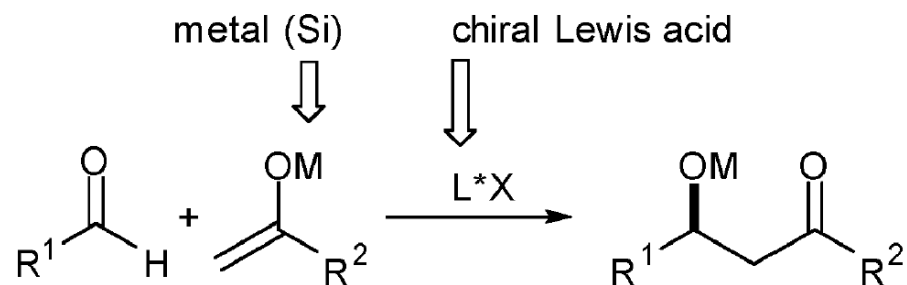
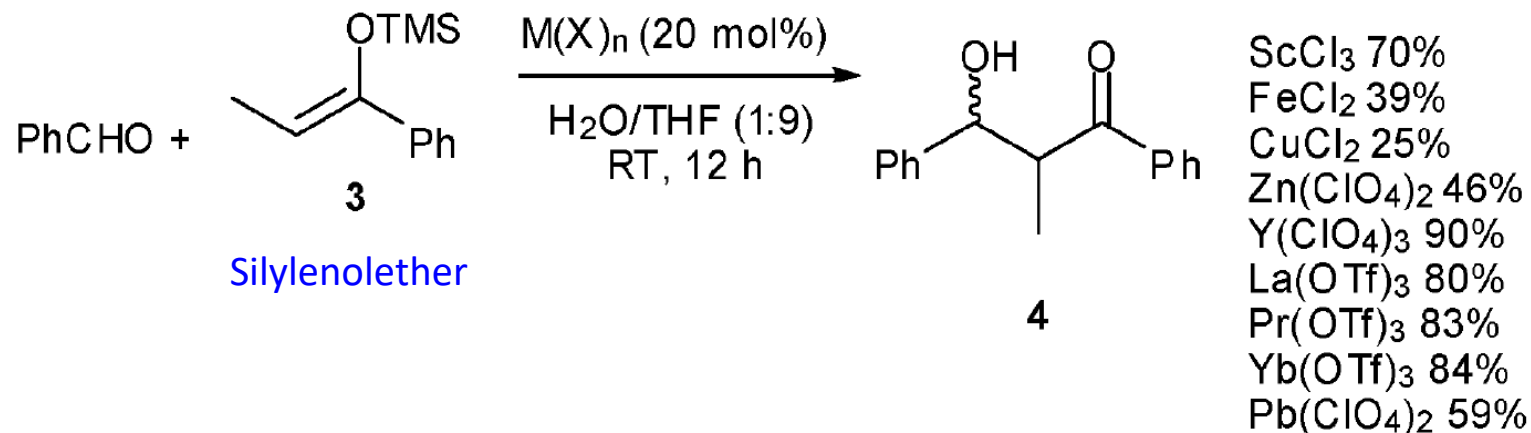
kein Zimmerman-Traxler-ÜZ

Silylenolether-Teilstruktur +
Aldehyd oder Keton +
Lewis-Säure



M. Enolate

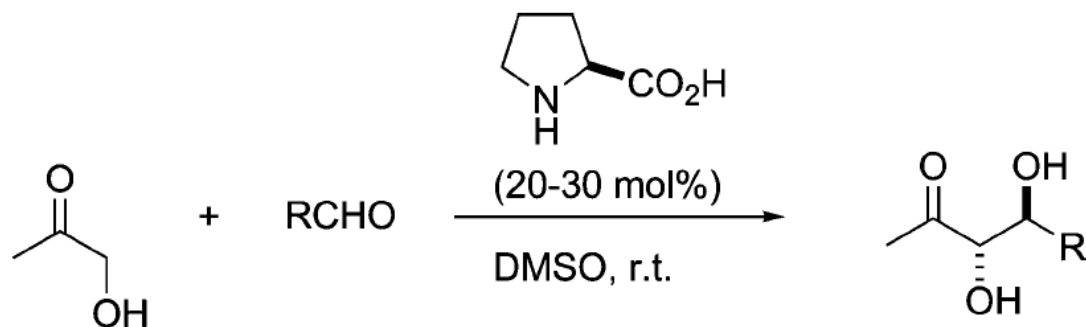
Mukaiyama-Aldoladdition auch in wässr. Lösung,
mit nicht hydrolysierbaren *Lewis*-Säuren:



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

M. Enolate

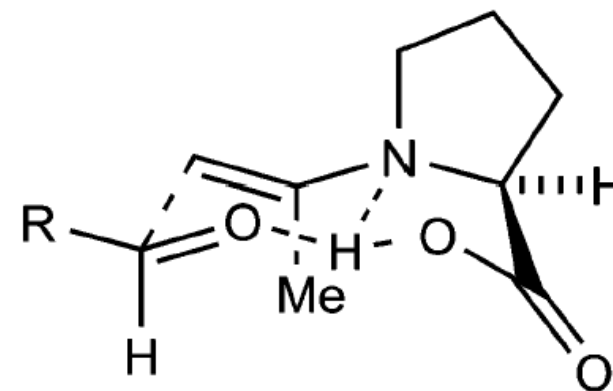
Organokatalyse mit Prolin (ok, it's via an enamine)



aldehyde	yield, % ^a	d.r.	ee, %
cC ₆ H ₁₁ CHO	60	>20:1	>99
(CH ₃) ₂ CHCHO	62	>20:1	>99
Ph(Me)CHCHO	51	>20:1	>95
2-Cl-PhCHO	95	1.5:1	67
(CH ₃) ₃ CCH ₂ CHO	38	1.7:1	>97

^aIsolated yield after column chromatography.

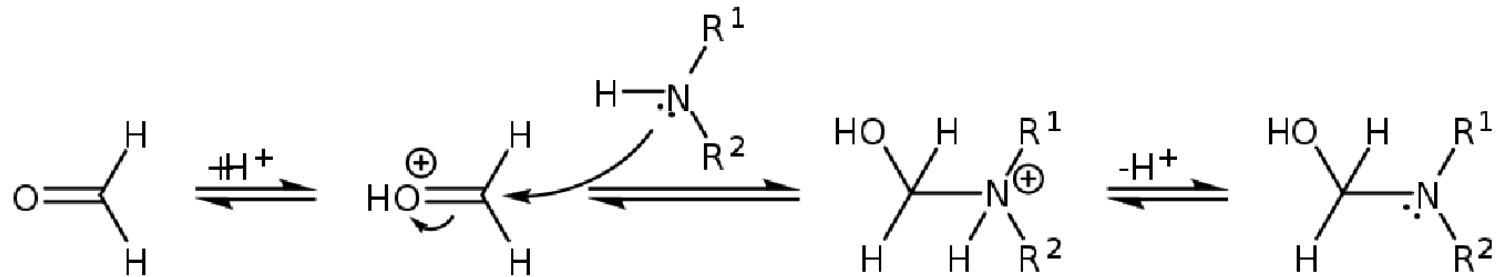
Üz:



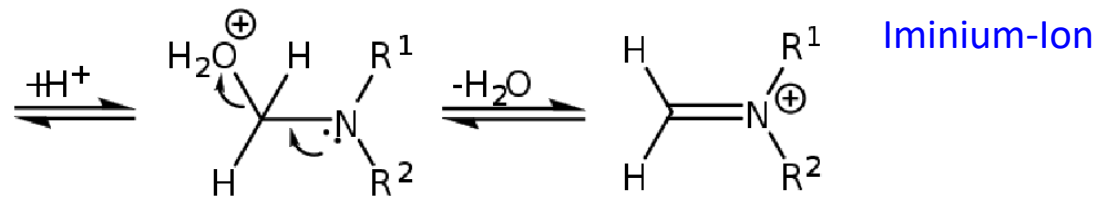
M. Enolate

Mannich-Reaktion: Iminiumion statt Aldehyd, Enol statt Enolat (Säurekatalyse)

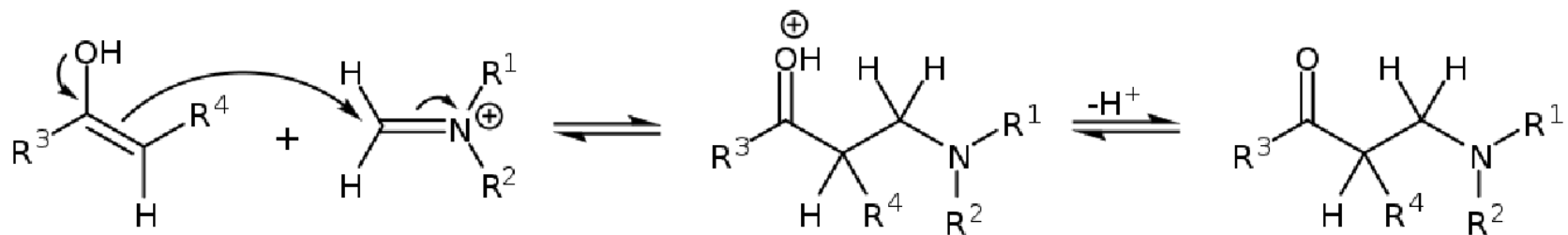
1. Schritt:



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



2. Schritt:



β-Aminocarbonylverbindung

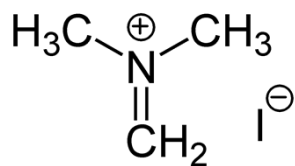
"Mannich-Base"

M. Enolate

Mannich-Reaktion: Eschenmoser-Salz (1971, (*N,N*-Dimethyl)methylenammoniumiodid)

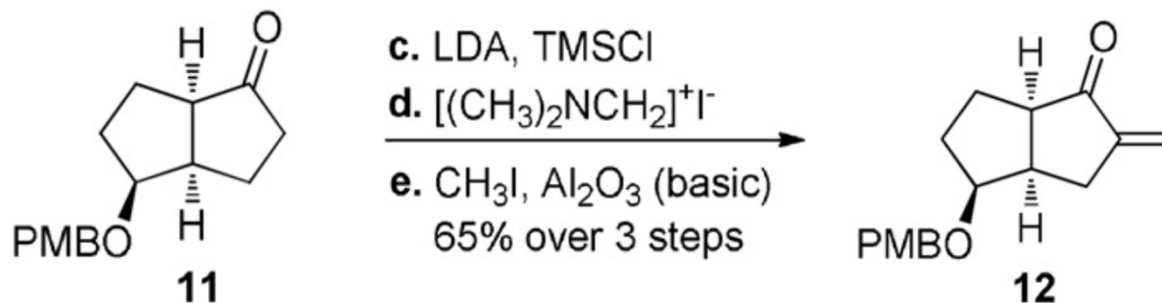


Albert Eschenmoser
(geb. 1925)



Man synthetisiere Gramin.

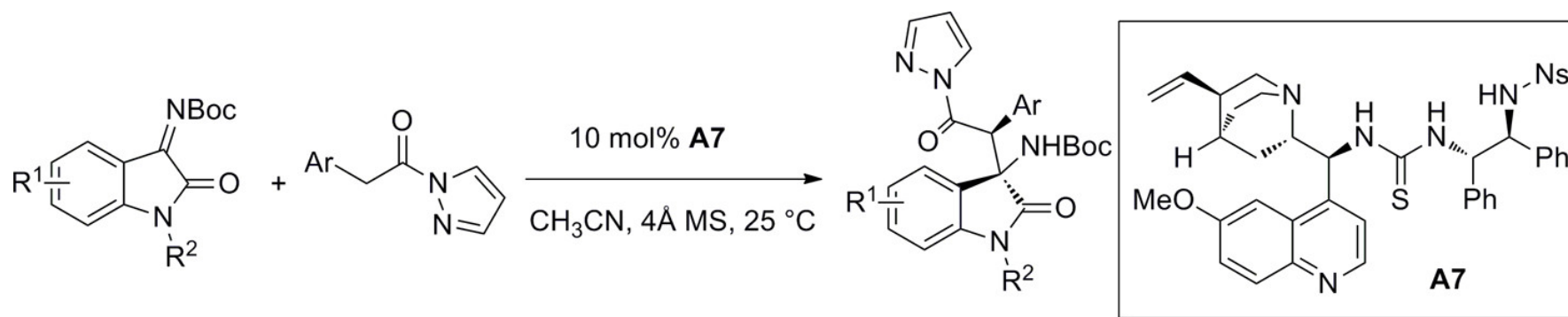
Man formuliere Schritte und Mechanismen!



Angew. Chem. Int. Ed. **2020**, *59*, 3966

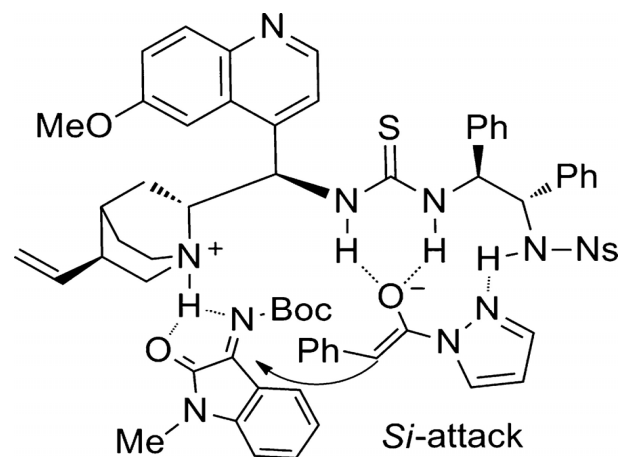
M. Enolate

Mannich-Reaktion: enantioselektiv, organokatalysiert



84-97% yields
up to 99:1 dr and >99% ee

Vorschlag zum Mech.:

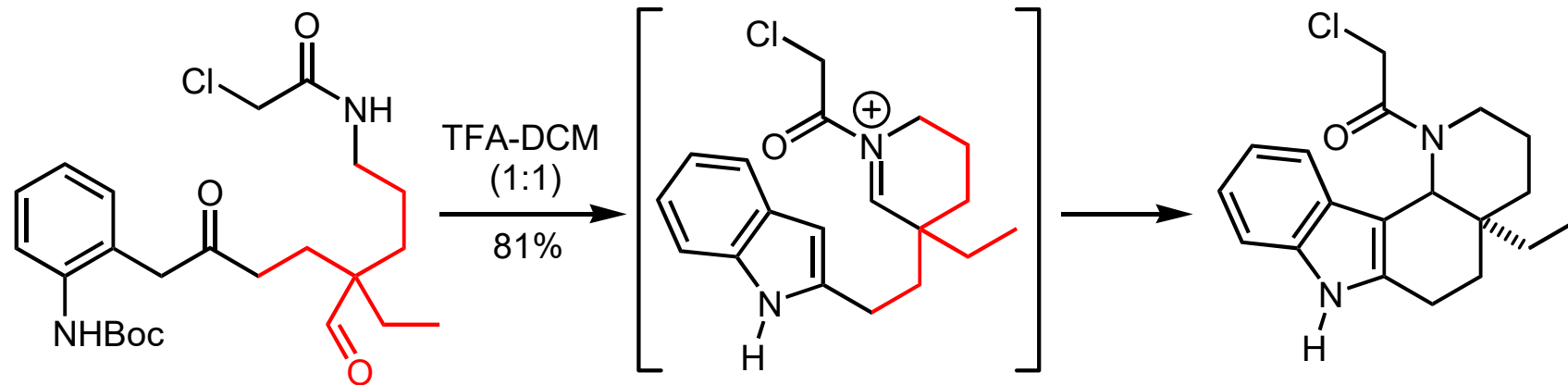


Sha, Wu, et al., *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4332-4339

M. Enolate

Mannich-Reaktion: auch Aromaten und Enamine als Nukleophil

auch intramolekular, z. B.



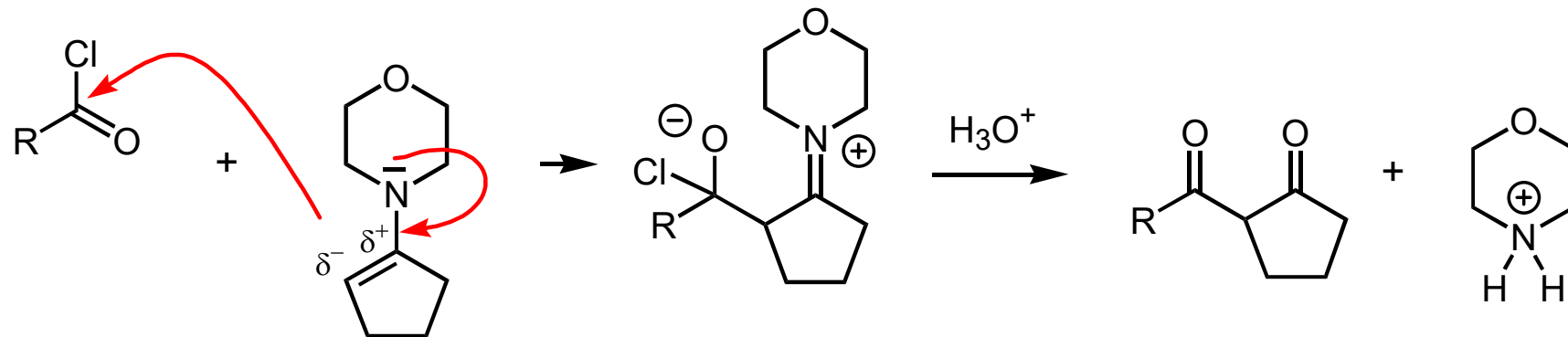
Mechanismus?

Was ist Gramin?

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

M. Enolate

Anwendung von Enaminen als C-Nukleophile (Stork-Enamin-Reaktion):

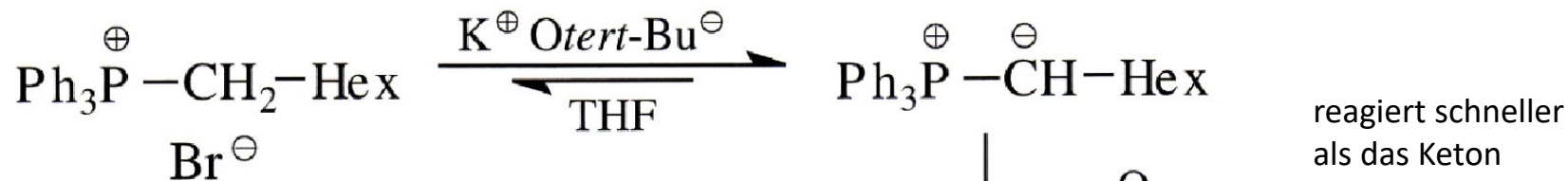


Wie stellt man eigentlich das Enamin her?

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

N. Carbonylolefinierung

Carbonylolefinierung mit Phosphonium-Yliden (*Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44)



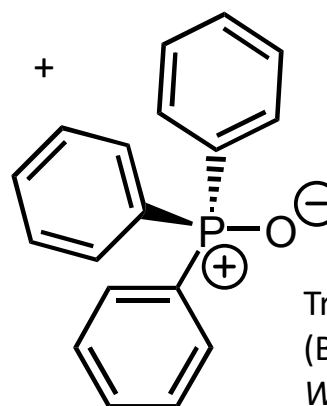
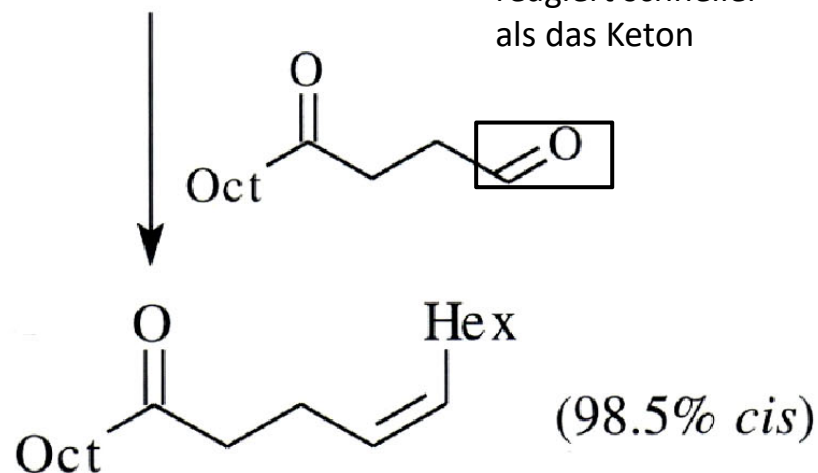
Georg Wittig (1897-1987)

1932-37

TH Braunschweig, danach U
Tübingen, U Heidelberg

Nobelpreis Chemie 1979

zusammen mit wem?

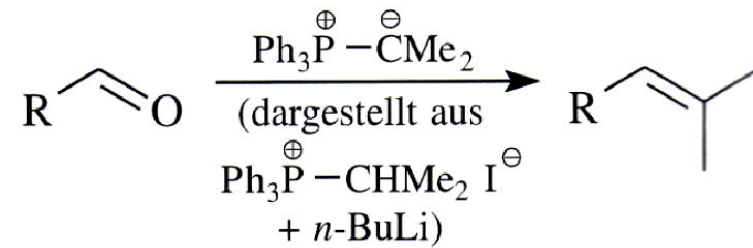
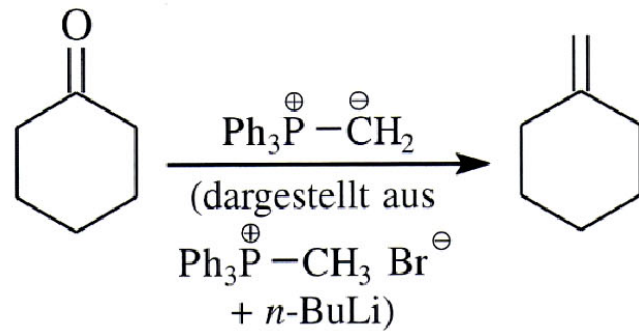


Triphenylphosphanoxid
(Bildung ist Triebkraft der
Wittig-Reaktion)

Ylid: Zwitterion mit anionischem Kohlenstoff,
direkt benachbart durch ein kationisches
Heteroatom; kovalenter ("-yl") und ionischer ("-
id") Charakter

N. Carbonylolefinierung

Wittig-Reaktion: Beispiele



Wie synthetisiert man das *Wittig*-Reagenz?

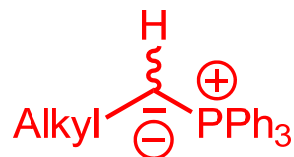
Synthetisieren Sie ein stabilisiertes *Wittig*-Reagenz aus α -Bromessigsäuremethylester und Triphenylphosphan!

N. Carbonylolefinierung

Stereoselektive Bildung disubstituierter Alkene:

zur Darst. nötige Base (z. B.)

Z-Konfiguration (>90%),
wenn nicht stabilisiertes Ylid



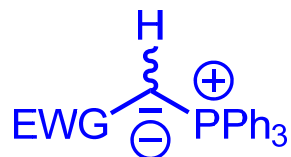
KHMDS, NaHMDS

E/Z-Gemisch,
wenn semistabilisiertes Ylid



KOtBu

E-Konfiguration (>90%),
wenn stabilisiertes Ylid



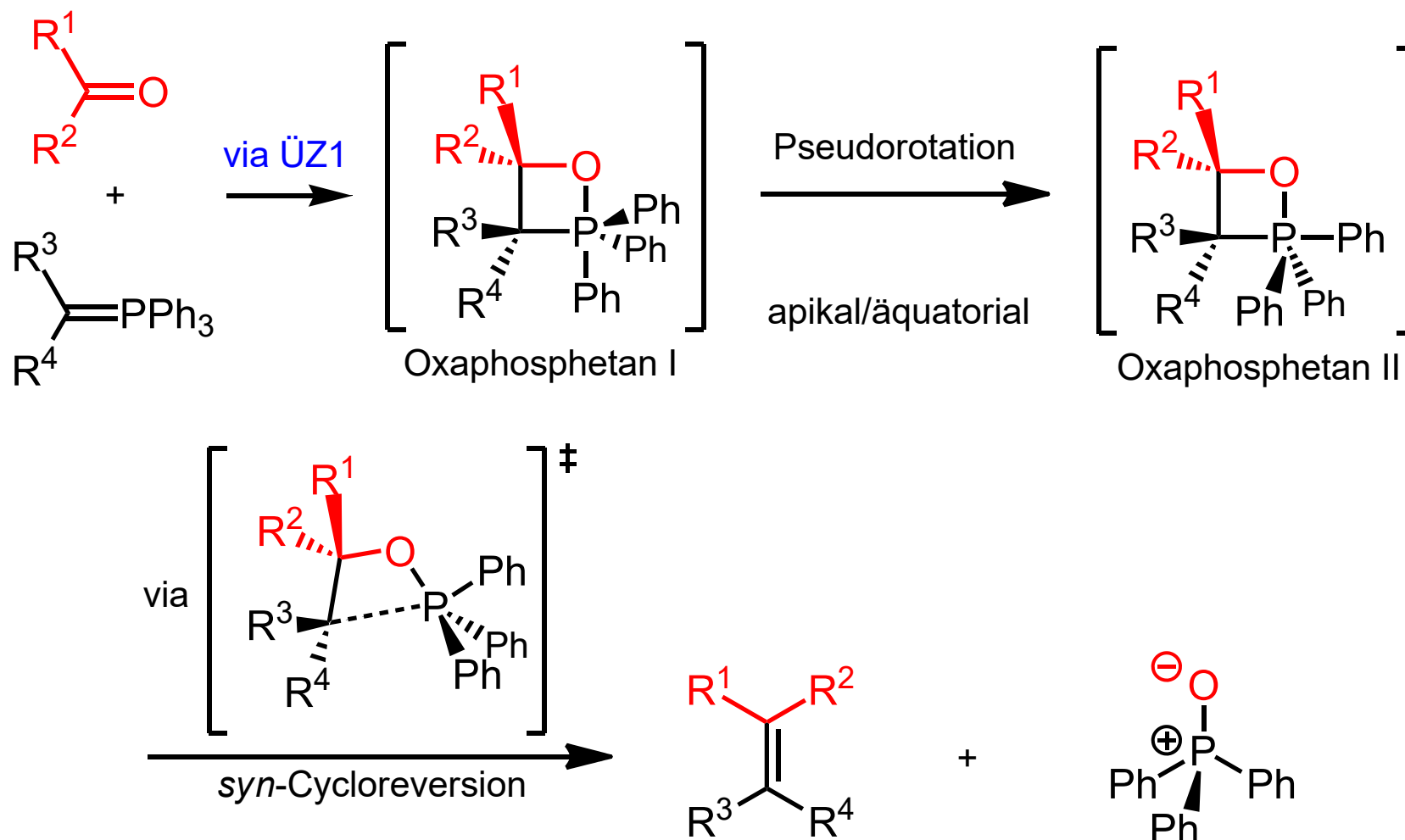
NaOH

Bei Einbezug der Horner-Varianten (s.u., Einsatz deprotonierter Alkylphosphonate) alle Kombinationen möglich:

	zum E-Alken	zum Z-Alken
stabilisiertes Ylid	<i>Horner-Wadsworth-Emmons, Wittig</i>	<i>Still-Gennari, Ando</i>
n. stabilisiertes Ylid	<i>Schlosser-Wittig</i>	<i>Wittig</i>

N. Carbonylolefinierung

Allgemeiner Mechanismus der Li-Salz-freien Wittig-Reaktion



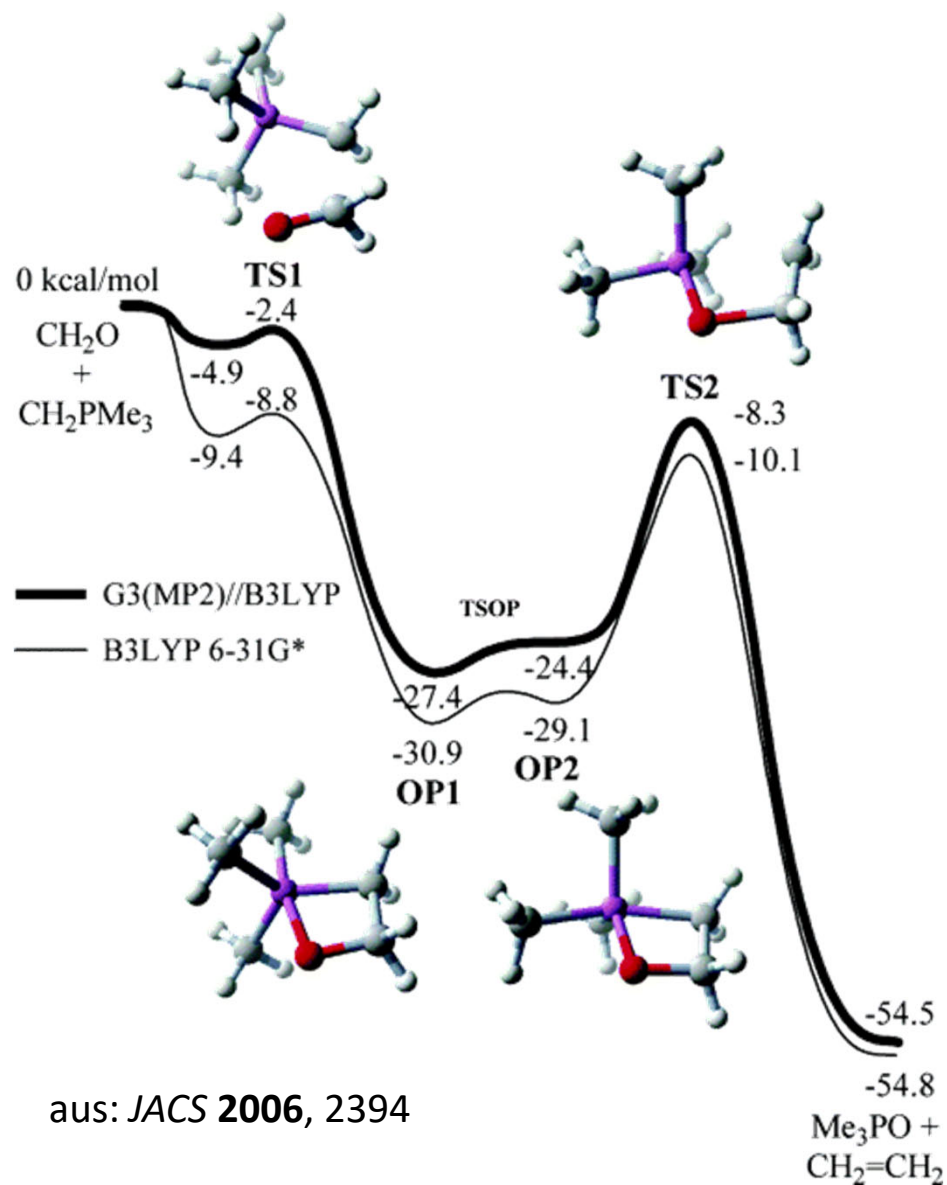
$\ddot{U}Z1$: entscheidend für die Stereoselektivität

N. Carbonylolefinierung

Mechanismus der salzfreien *Wittig*-
Reaktion

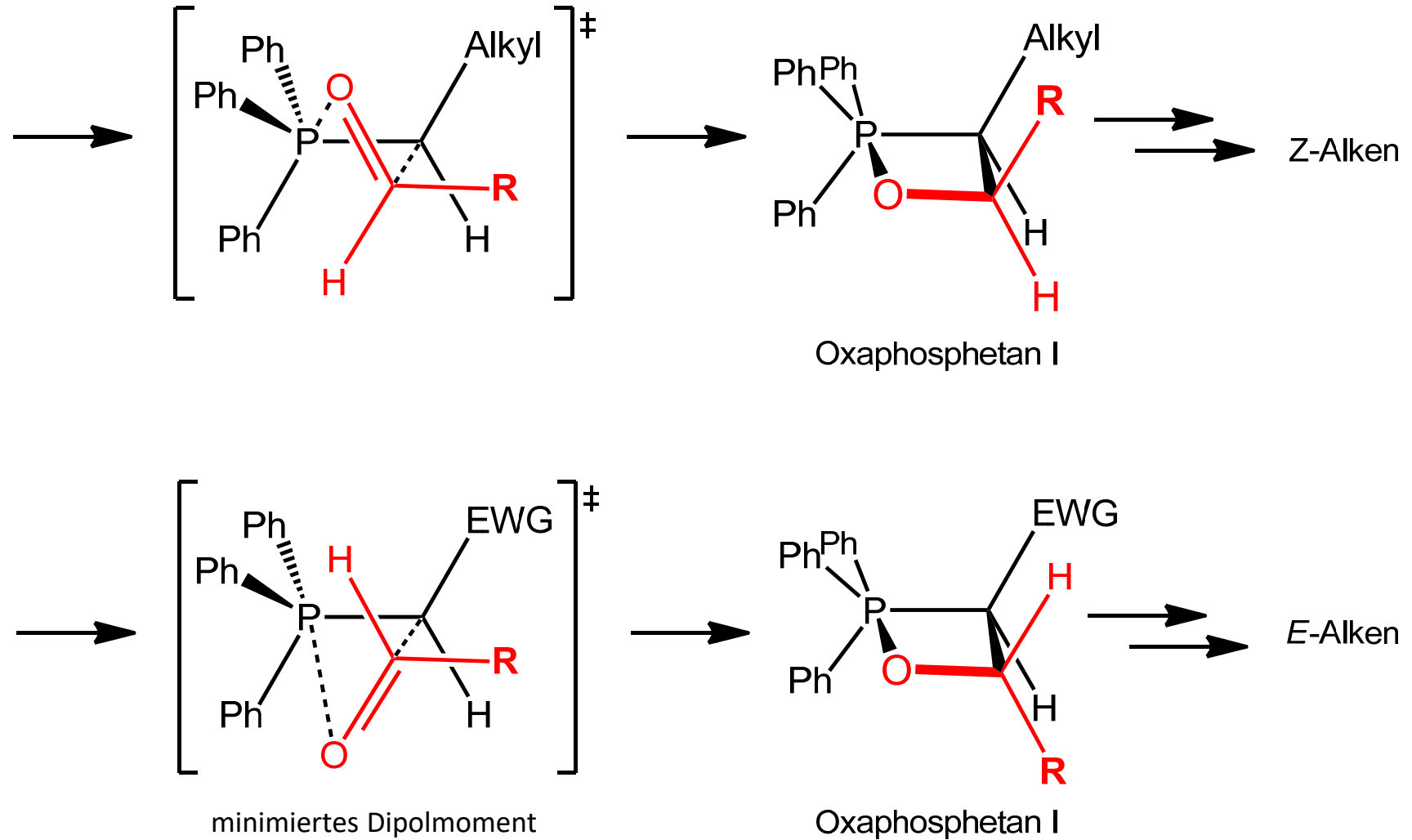
Quantenchemische Berechnung der
Reaktion des Ylids Me_3PCH_2 mit
Formaldehyd.

Über den Kontaktkomplex TS1 bildet sich in
einer konzertierten Reaktion das
intermediäre Oxaphosphetan OP1 mit
trigonal-bipyramidal koordiniertem
Phosphor, dem Sauerstoff in der apikalen
und dem Ylid-Kohlenstoff in äquatorialer
Position. Es folgt Pseudorotation zum
intermediären Oxaphosphetan OP2 mit
dem Sauerstoff nun in äquatorialer und
dem Ylid-Kohlenstoff in apikaler Position.
Oxaphosphetan OP2 fragmentiert zunächst
an der C-P-Bindung (TS2) zu Me_3PO und
Ethen.



N. Carbonylolefinierung

Günstigste **Übergangszustände** der Oxaphosphetan-Bildung für nicht stabilisierte Ylide (oben) und stabilisierte (unten)

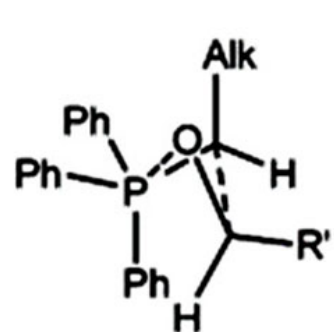


N. Carbonylreduktion

Grund der *E/Z*-Selektivität:

Verschiedene \ddot{O} Z vor dem ersten Oxaphosphetan-Intermediat für Alkyl- und EWG-Substituenten.

Im Fall eines nicht-stabilisierten Ylids ist ein stark gewinkelter \ddot{O} Z am günstigsten, der zum *cis*-substituierten Oxaphosphetan führt, im Fall eines stabilisierten Ylids ein weniger und in der entgegengesetzten Richtung gewinkelter \ddot{O} Z zum *trans*-substituierten Oxaphosphetan.

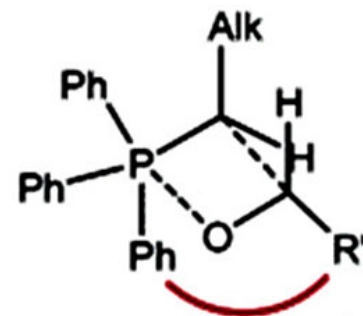


highly puckered

Favored

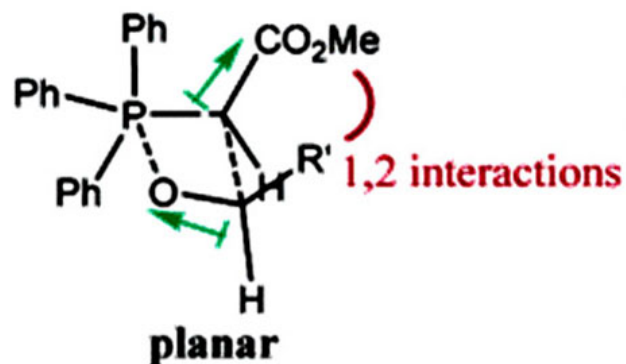
by 15 kJ/mol

to *Z*

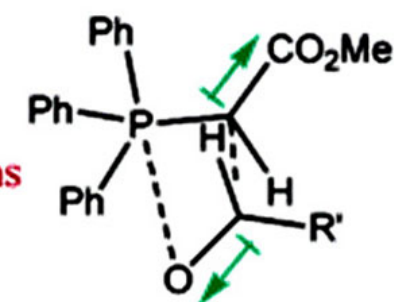


1,3 interactions
planar

to *E*



planar



semi-puckered

favorable dipole-
dipole interaction

Favored

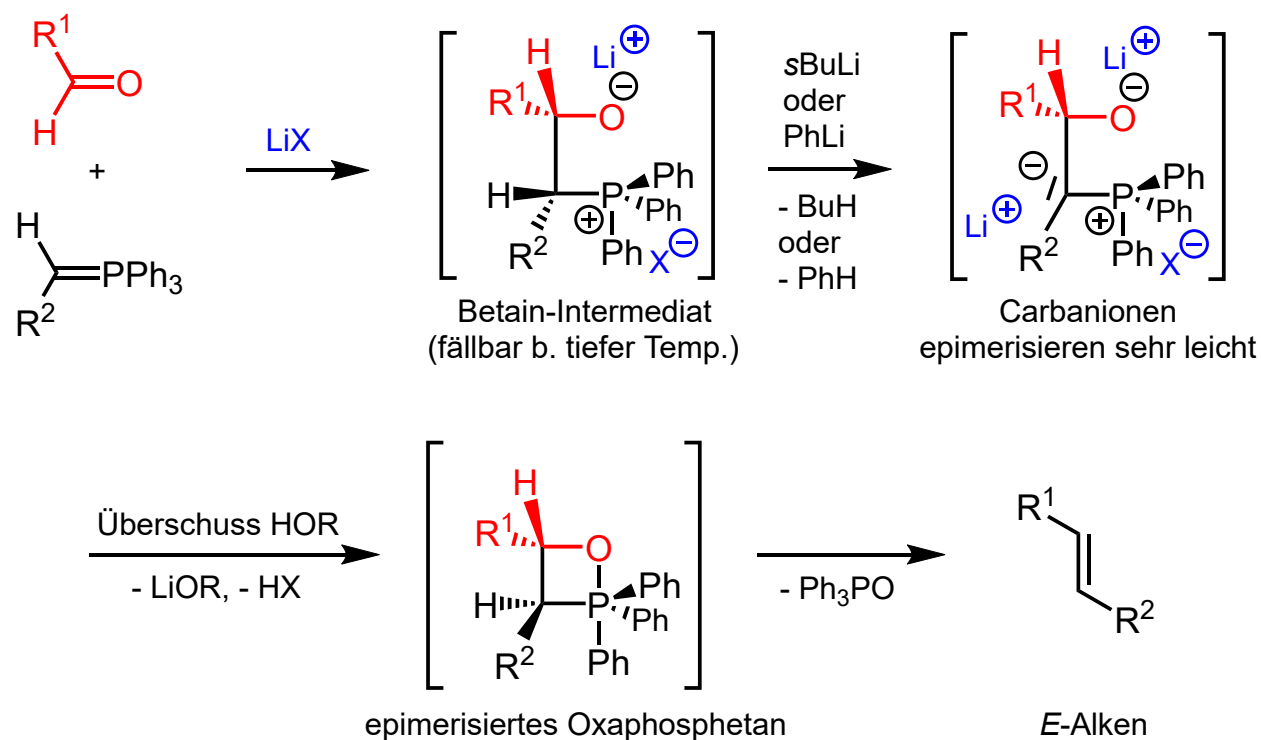
by 20 kJ/mol

aus: *JACS* 2006, 2394

N. Carbonylolefinierung

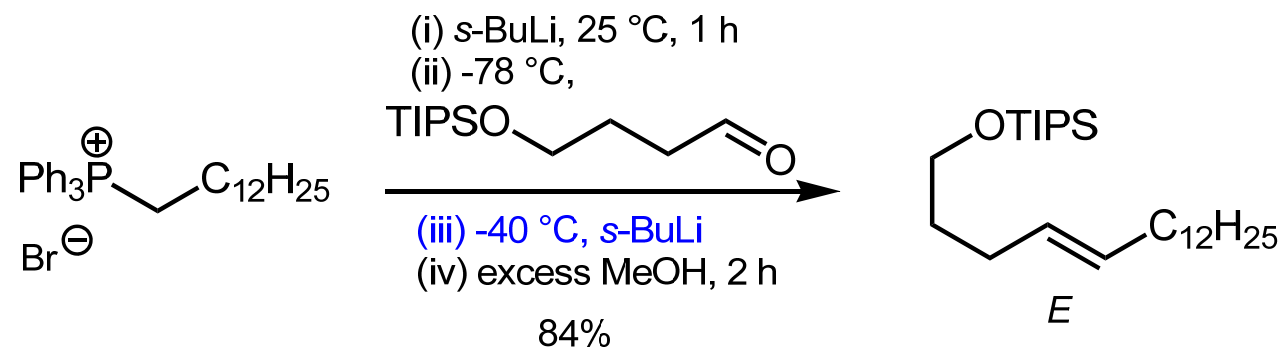
Schlosser-Variante zur Synthese von (*E*)-Alkenen ausgehend von nicht stabilisierten Yliden

Verwendung von BuLi zur Darstellung des Ylids oder Zusatz von LiX führen nicht zum Oxaphosphetan, sondern zum Oxidophosphoniumsalz (ein Betain). Neu zugesetztes sBuLi oder PhLi deprotonieren weiter zum Oxidoylid mit konfigurationslabilem Carbanion, welches durch einen danach zugegebenen Überschuss Alkohol von der Gegenseite zum thermodynamisch günstigeren Betain protoniert wird. Der Überschuss ROH führt zum Abfangen des Li⁺ als LiOR und zur Bildung des Oxaphosphetans, aus dem sich das (*E*)-Alken bildet.

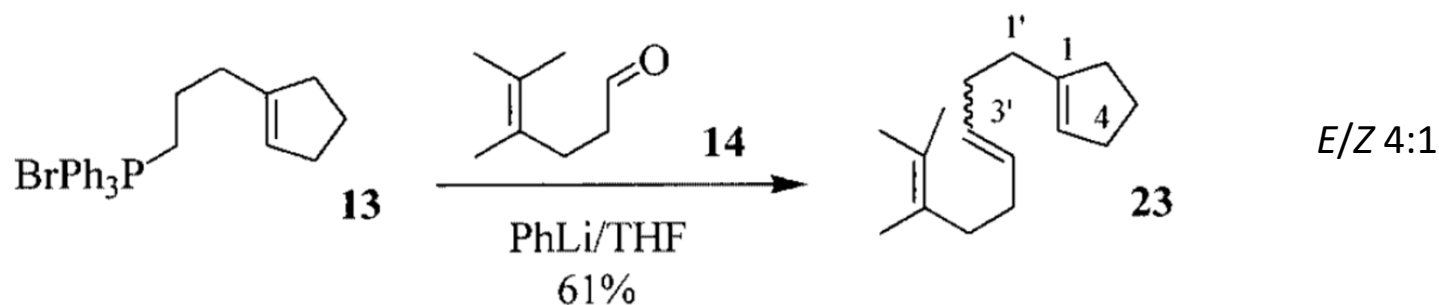


N. Carbonyl-olefinierung

Schlosser-Variante zur Synthese von (*E*)-Alkenen ausgehend von nicht stabilisierten Yliden

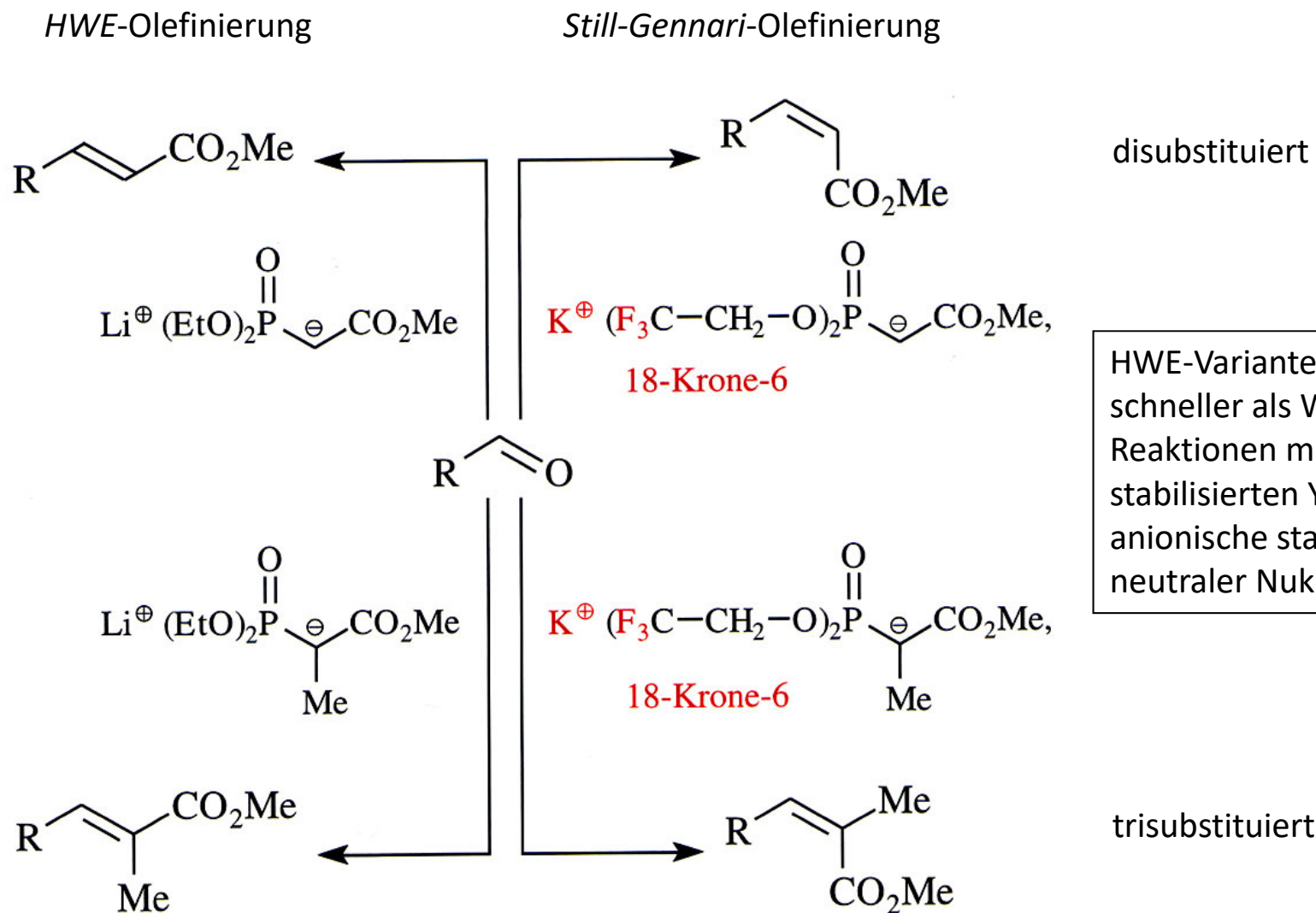


aus Kraft et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4995:



"A phenyllithium solution in cyclohexane (2 M, 73.5 mL, 147 mmol) was added dropwise over 20 min to a suspension of **13** (63.2 g, 140 mmol) in dry THF (600 mL). The resulting deep red solution was cooled to -80 °C, and a solution of **14** (17.7 g, 140 mmol) in dry Et₂O (200 mL) was added over a period of 20 min. After 15 min of stirring at -80 °C, the reaction mixture was warmed up to -30 °C and treated dropwise with additional phenyllithium solution (2 M, 73.5 mL, 147 mol). After 10 min of stirring at -30 °C, MeOH (21 mL) was added carefully, upon which a precipitate of triphenylphosphane oxide was formed."

N. Carbonylolefinierung



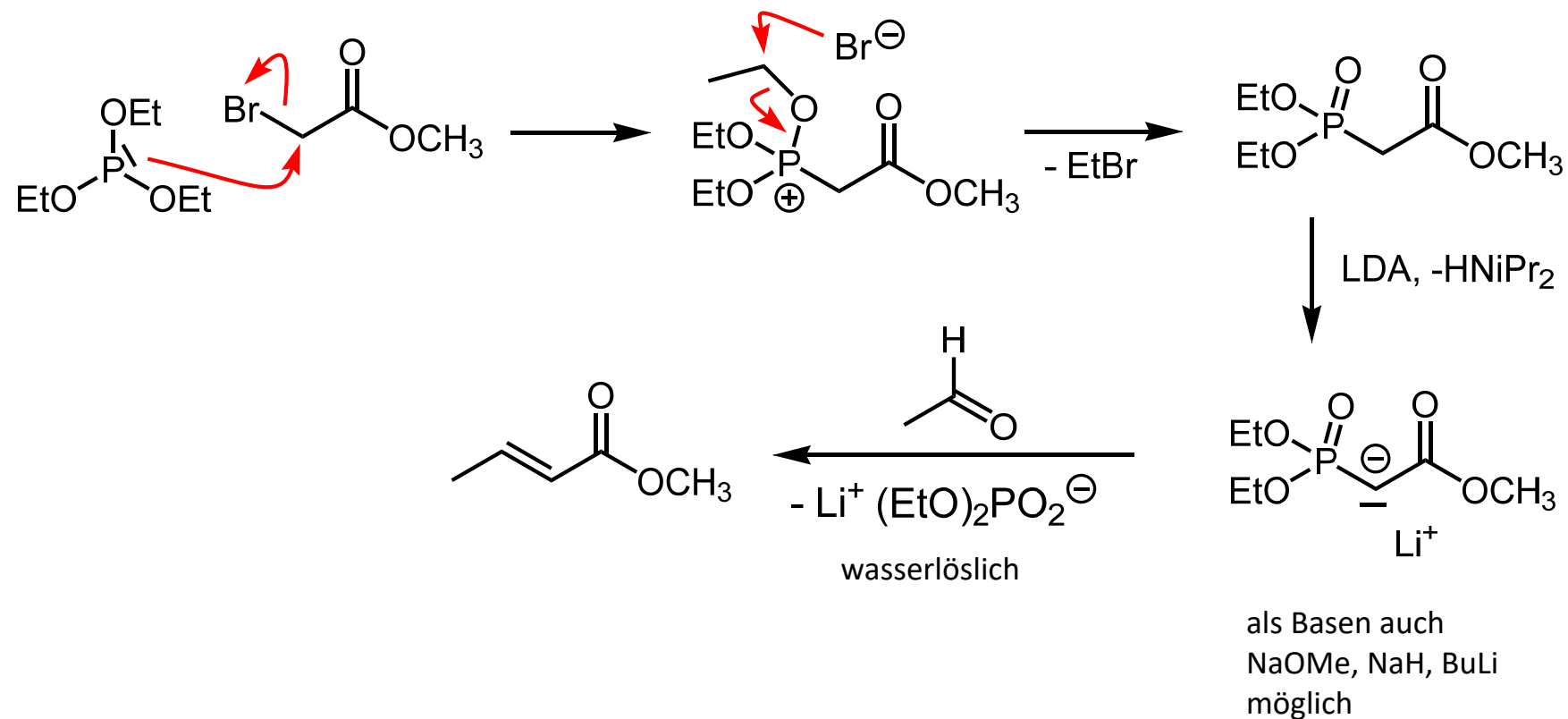
HWE-Varianten schneller als Wittig-Reaktionen mit stabilisierten Yliden, da anionische statt neutraler Nukleophile

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

N. Carbonylolefinierung

Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zu *E*-Alkenen mit α -Phosphonoacetaten

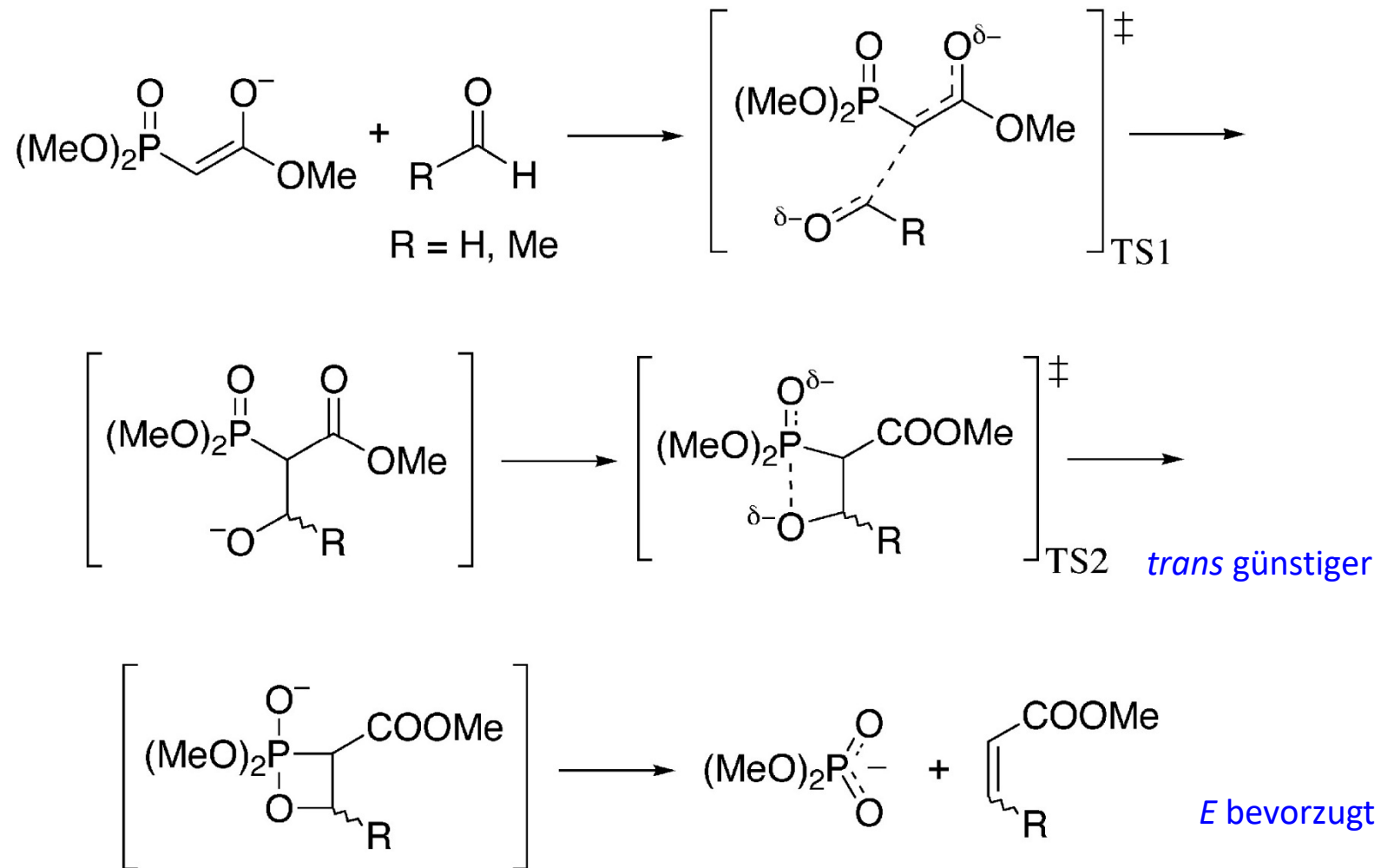
Zur Darstellung des α -Diethylphosphonoacetats: *Arbusov*-Reaktion



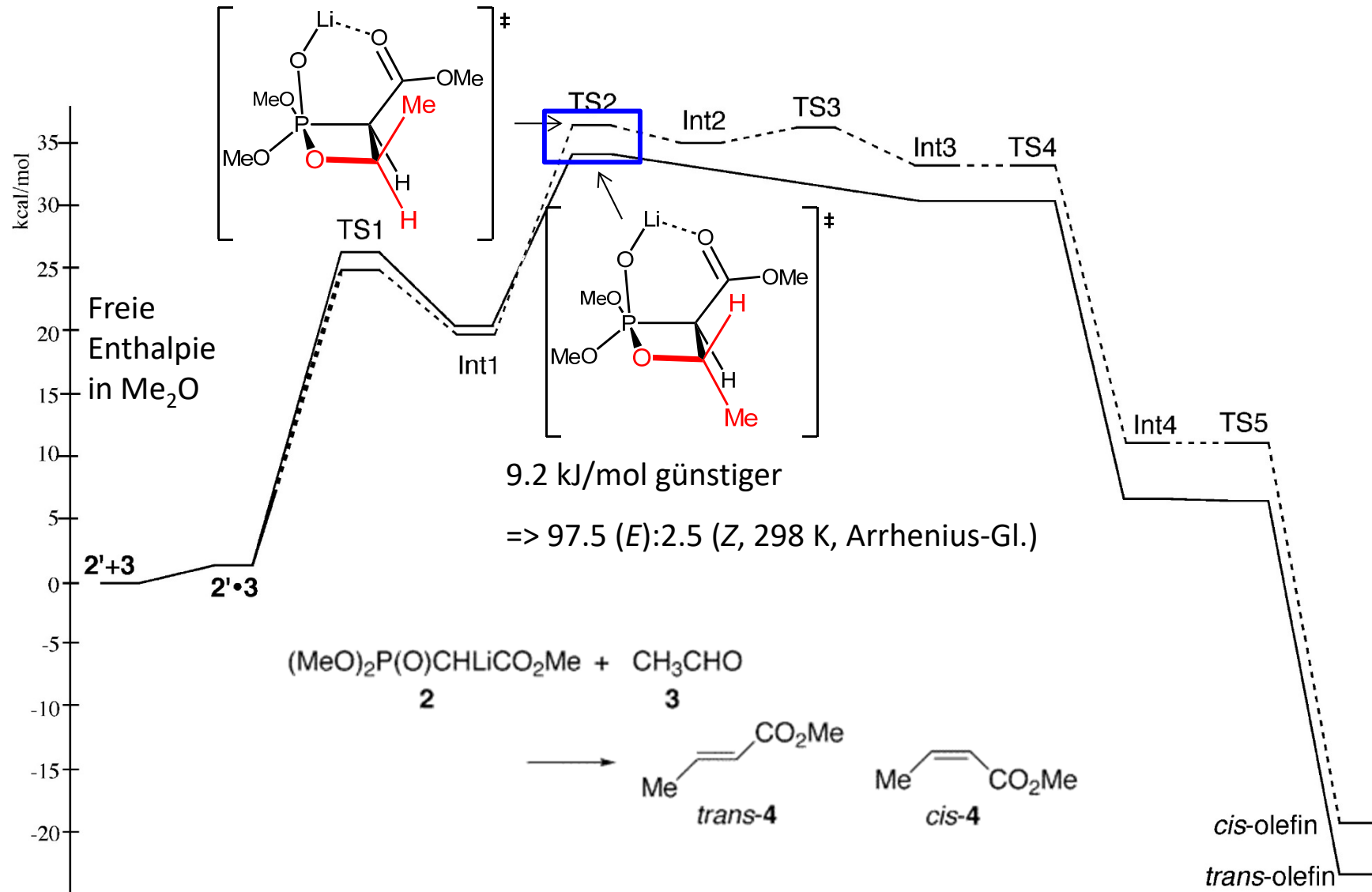
N. Carbonylolefinierung

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

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



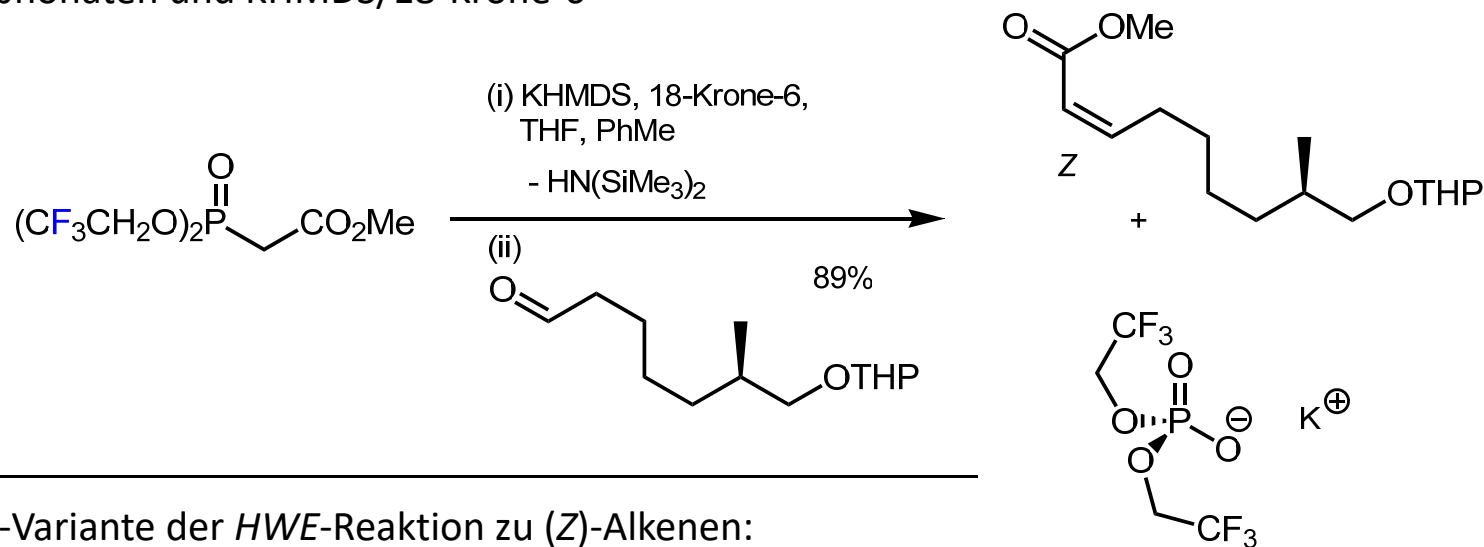
N. Carbonylolefinierung



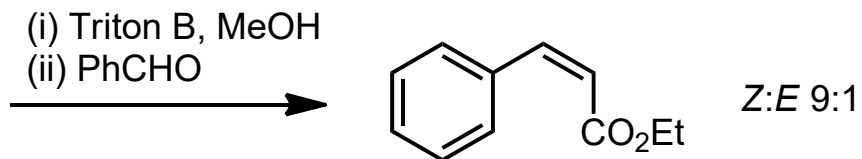
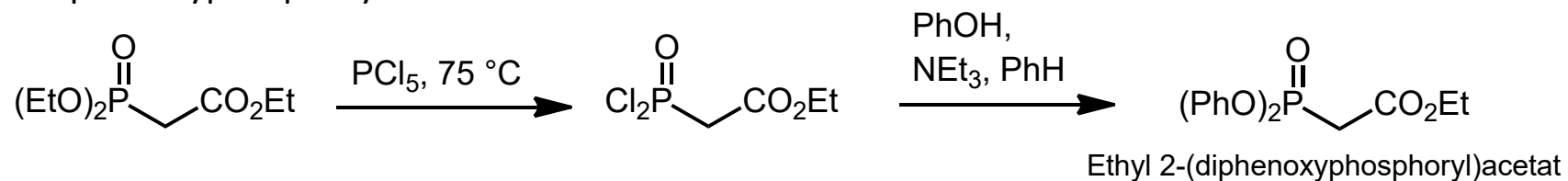
Mechanismus der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (Ando, JOC 1999, 6815)

N. Carbonylolefinierung

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

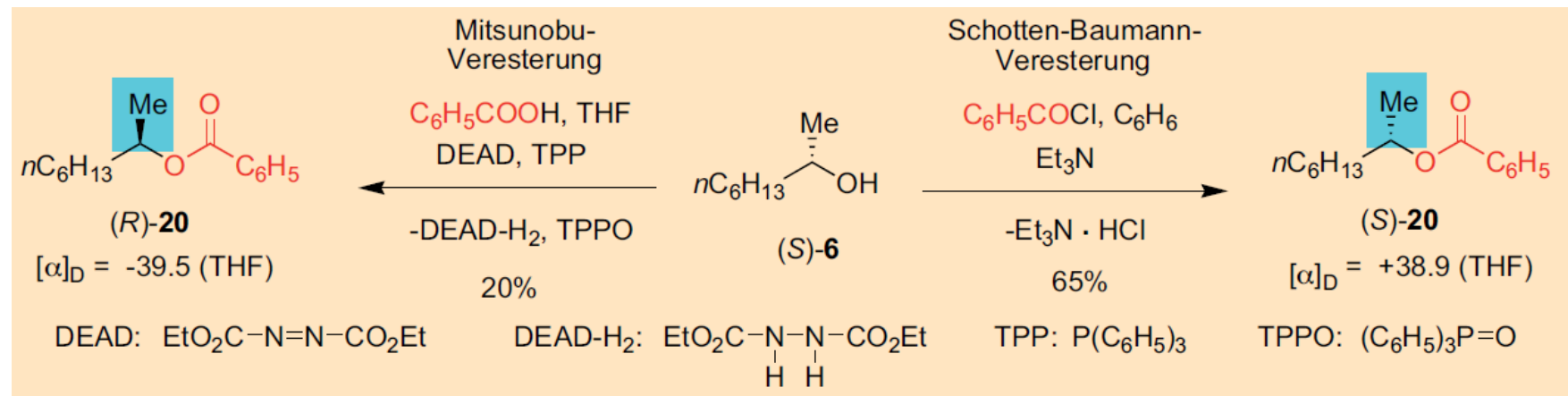


Triton B = BnNMe₃⁺ OH⁻
NaH auch möglich

N. Carbonylolefinierung

Einschub *Mitsunobu*-Reaktion (keine *Wittig*-Reaktion):
ebenfalls Triebkraft Ph_3PO -Bildung

$\text{S}_{\text{N}}2$ -Inversion



TPP: Triphenylphosphan

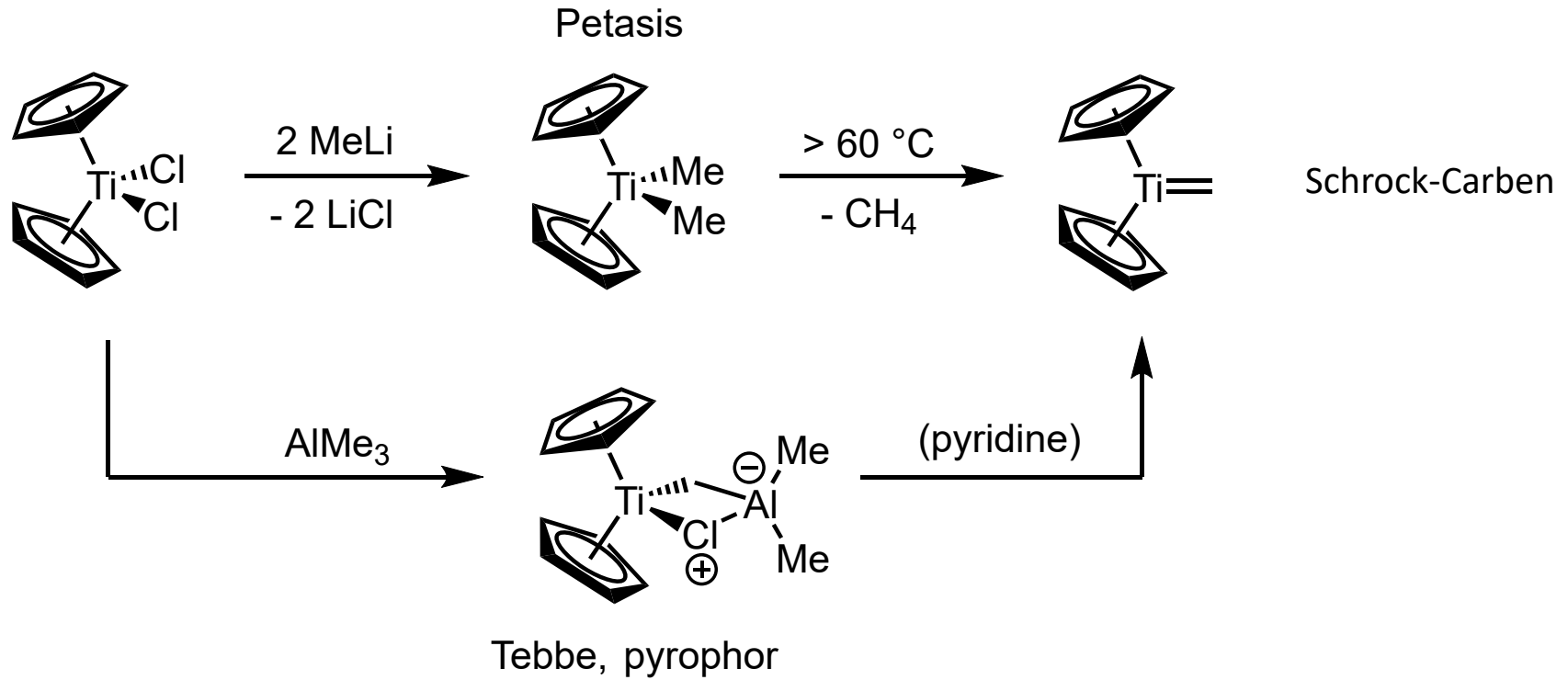
(a) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382; (b) O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3427–3430.

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

N. Carbonylolefinierung

Petasis- und Tebbe-Reagenzien

Petasis, Bzowej, *JACS* **1990**, 6392



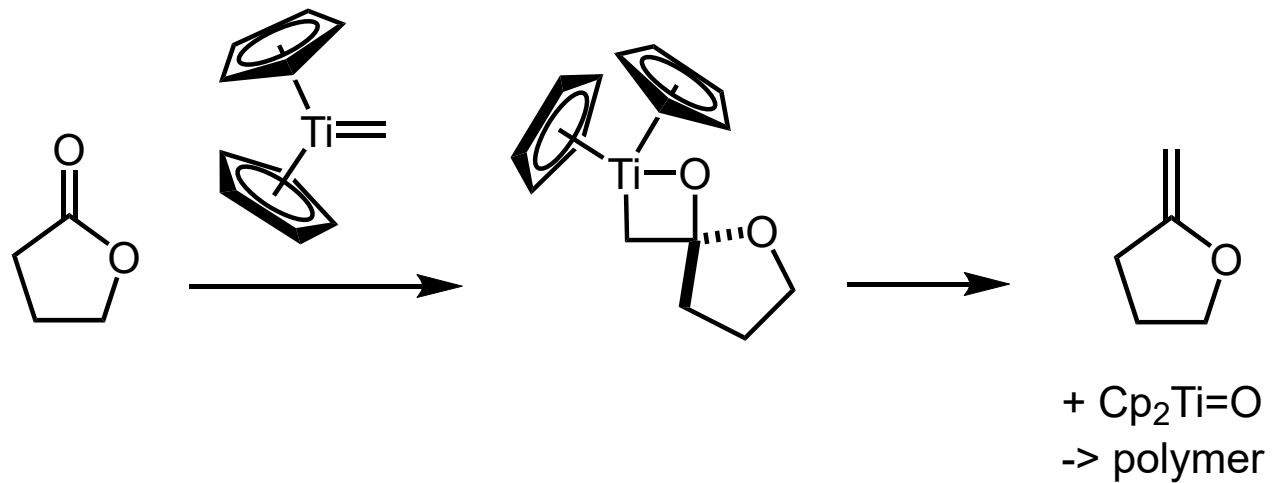
Tebbe et al., *JACS* **1978**, 3611

N. Carbonylolefinierung

Petasis- und Tebbe-Reagenzien

Methenylierung von Estern oder Lactonen zu Enolethern

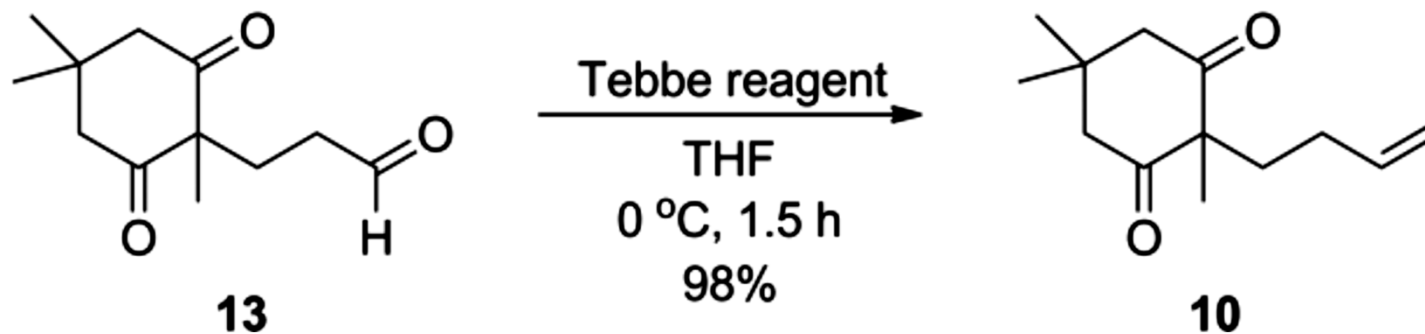
Cycloaddition des Schrock-Carbens an die Carbonylgruppe zum Oxatitanacyclobutan



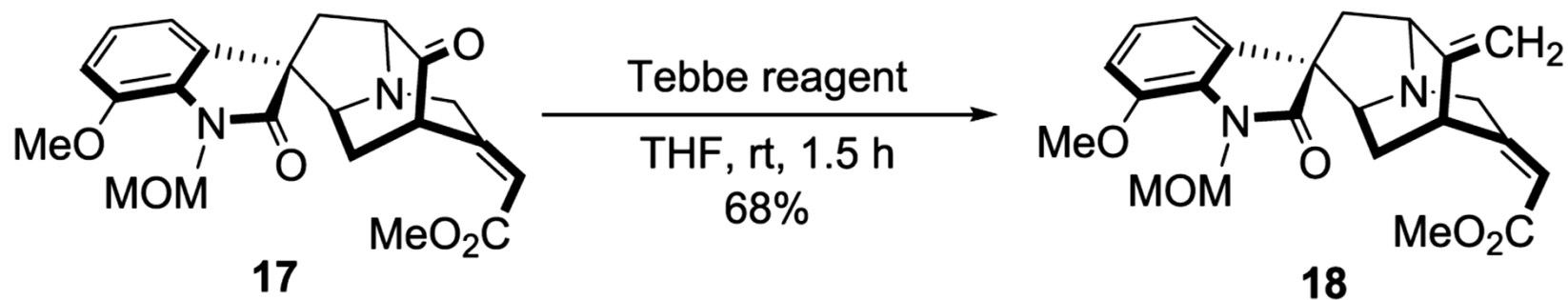
Hughes et al., *Organometallics* **1996**, 15, 663

N. Carbonylolefinierung

Tebbe-Olefinierung: nicht nur für Ester; Aldehyd reagiert schneller als das Keton.



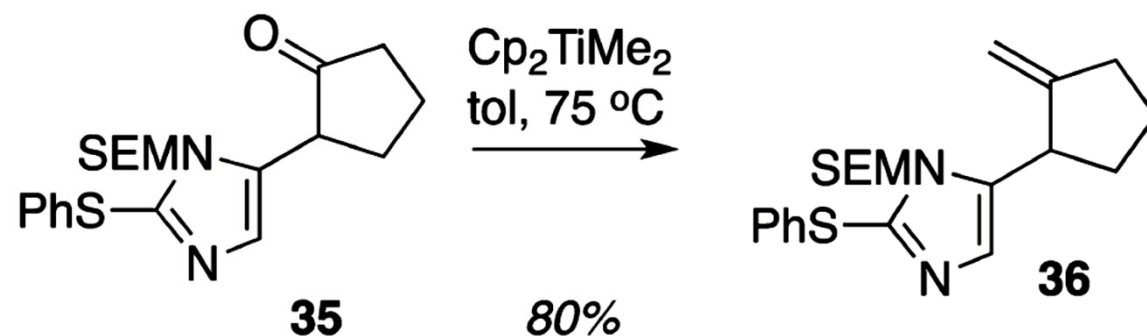
Ito et al., *EurJOC* **2017**, 6693



She et al., *Org. Lett.* **2020**, 22, 2022

N. Carbonylolefinierung

Where the Petasis reagent was superior to the Tebbe reagent:

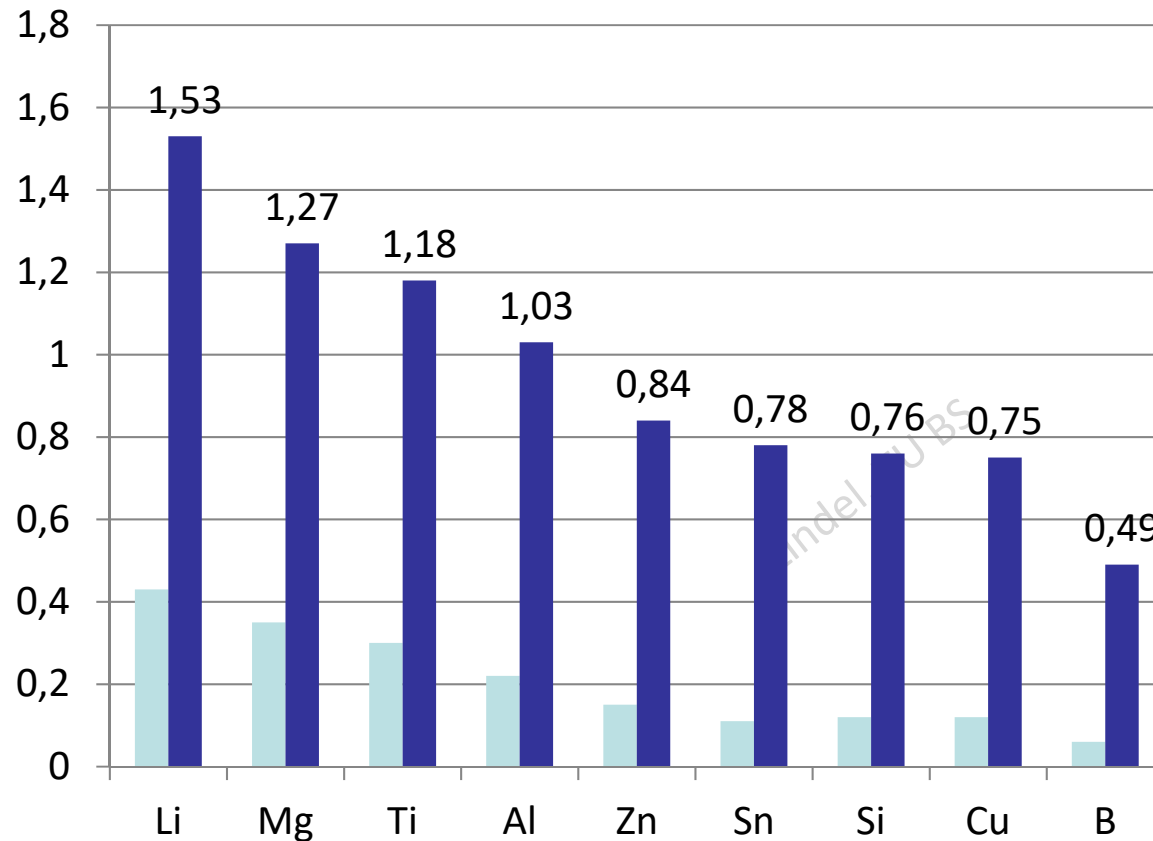


"Methylenation of the ketone within **35** was best accomplished with the Petasis reagent. Alternative methylenation approaches, such as the original Tebbe procedure ($\sim 5\%$ of **36**) or Wittig chemistry (\rightarrow endocyclic alkene product) were not competitive."

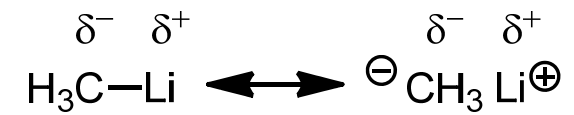
Feldman et al., *JOC* **2011**, 5042

O. Organometallreagenzien II

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



z. B.



■ ionic char.

■ Diff EN (C)

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

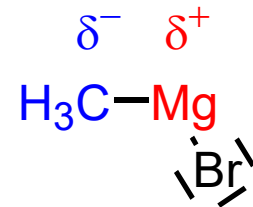
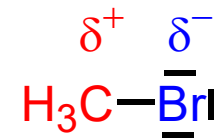


steigende Reaktivität

O. Organometallreagenzien II

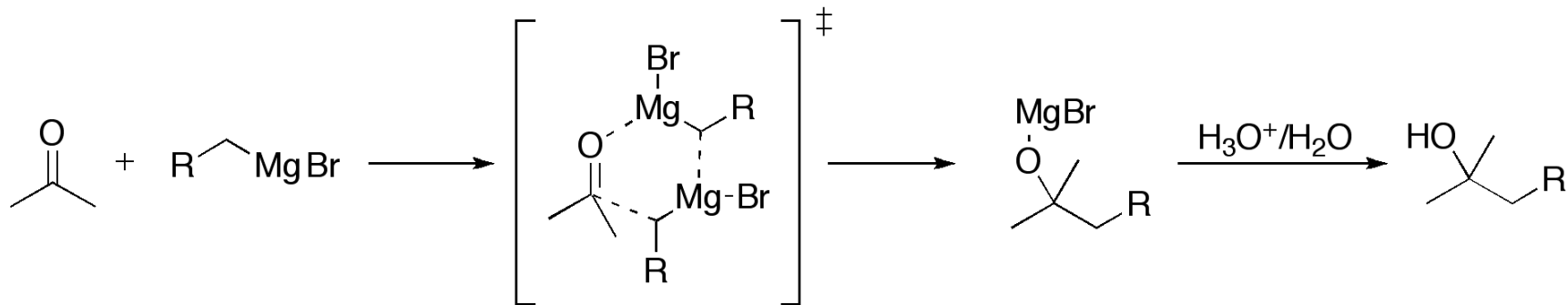


Mg-Späne



Victor Grignard
(1871-1935, Nobelpreis 1912)

Grignard-R.: s. OC-1



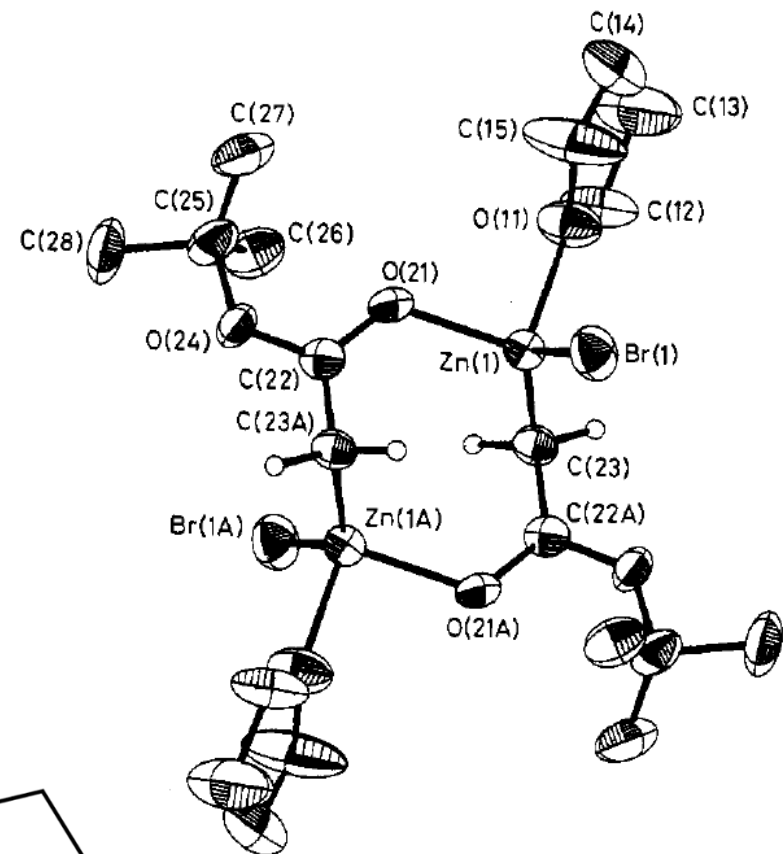
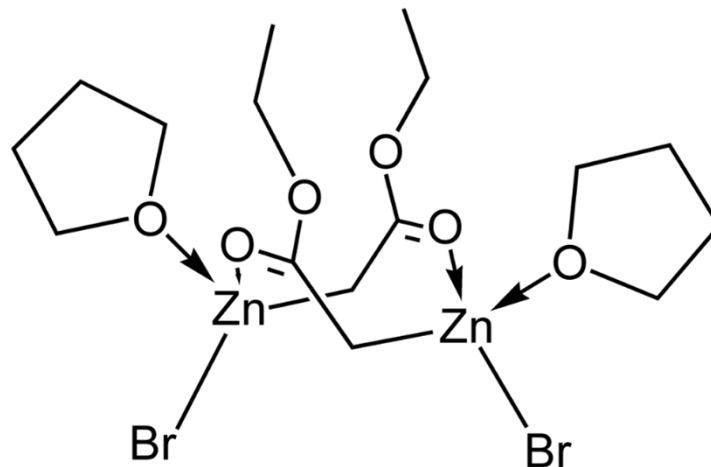
O. Organometallreagenzien II

Reformatsky-Reaktion: analog zur Grignard-Reaktion mit Zn statt Mg

Unterschied: Ester reagieren mit Organozink-Verbindungen auch bei Raumtemperatur nicht.

=> Hydroxyalkylierung von Estern mit Aldehyden bei Raumtemp. möglich

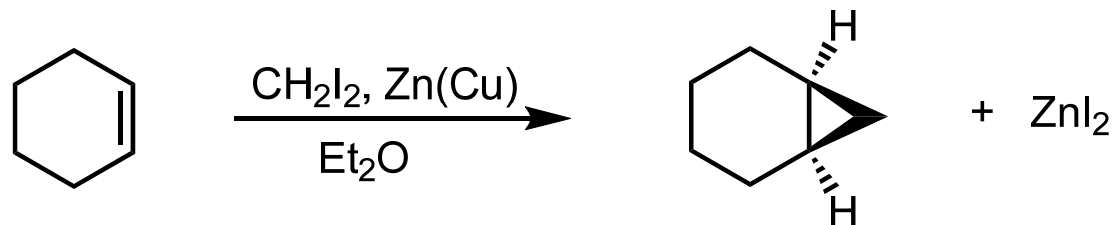
Aus α -Bromessigsäureethylester bzw. *tert.*-butylester gebildete *Reformatsky*-Reagenzien in THF: Dimere im Kristall



Organometallics **1984**, 3,1403

O. Organometallreagenzien II

Simmons-Smith-Cyclopropanierung (1958/9)

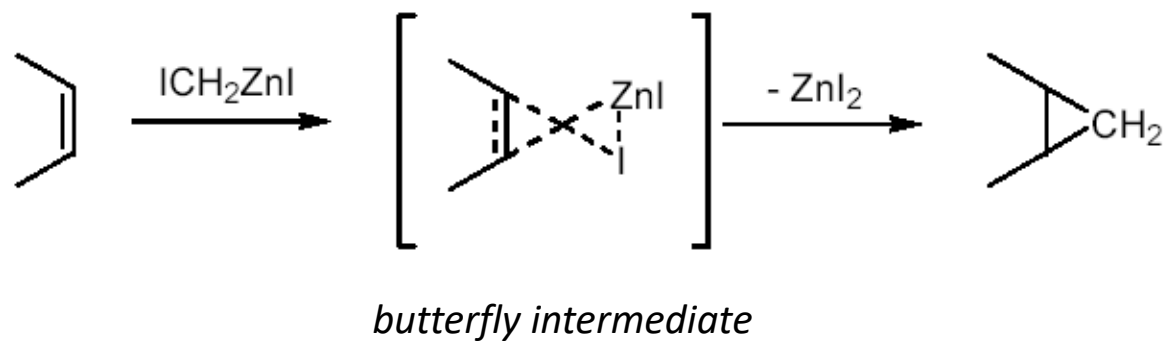


Zink-Kupfer-Paar $\text{Zn}(\text{Cu})$: > 90% Zink

Darstellung: Zink + HCl aq. + CuSO_4

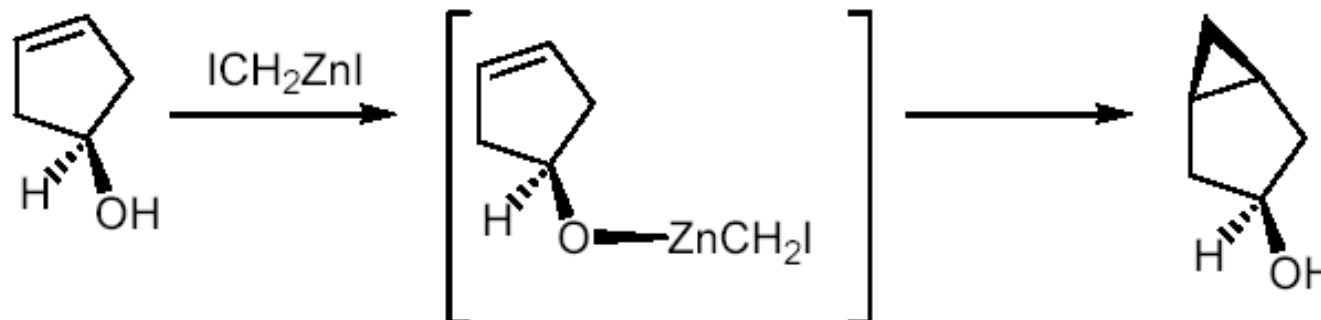
Kupfer erhöht die Reaktivität von Zn an der Oberfläche.

Was ist Messing?

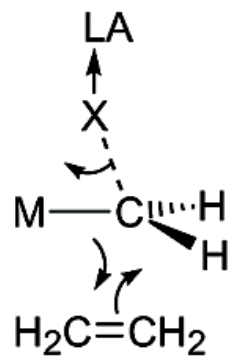


O. Organometallreagenzien II

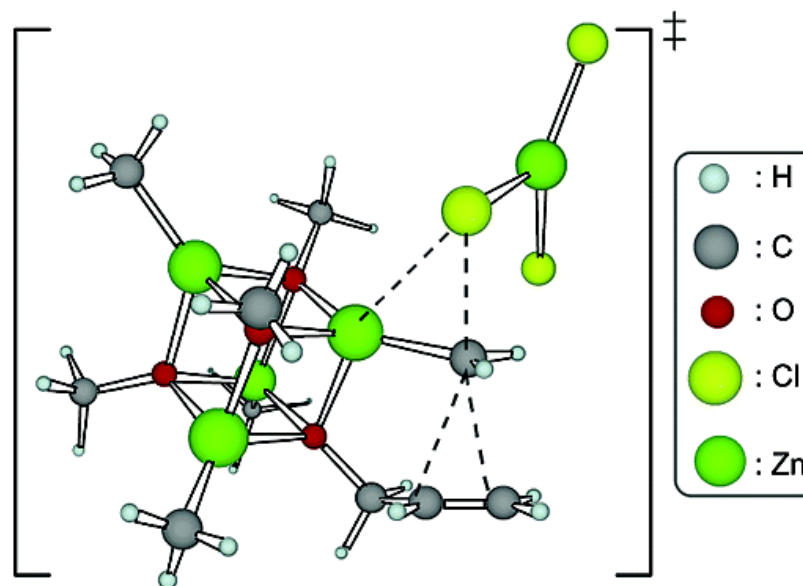
Simmons-Smith-Cyclopropanierung (1958/9)



•leaving group activation
by Lewis Acid



•nucleophilic attack
on carbenoid carbon



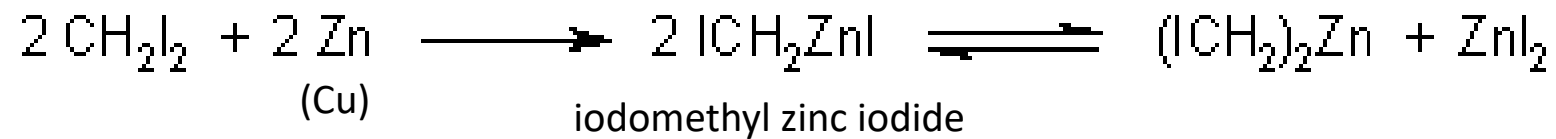
Nakamura et al., *JACS* **2003**, 2341

Cl statt I wg. erleichterter Rechnung

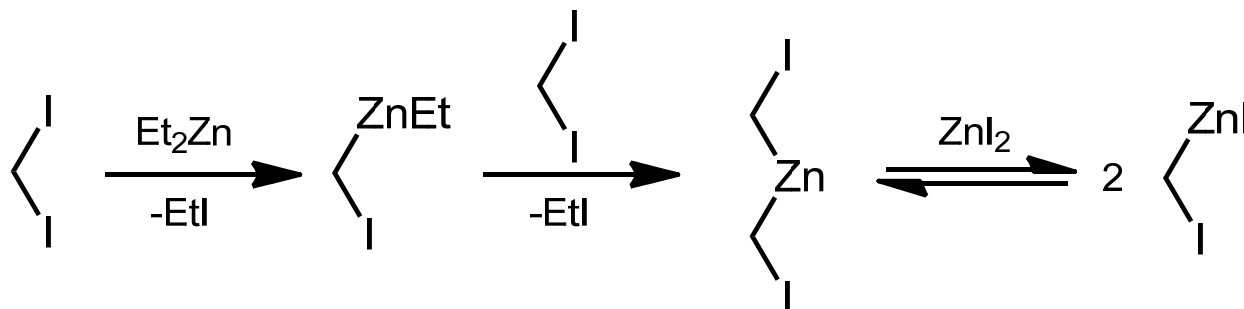
O. Organometallreagenzien II

Simmons-Smith-Cyclopropanierung (1958/9)

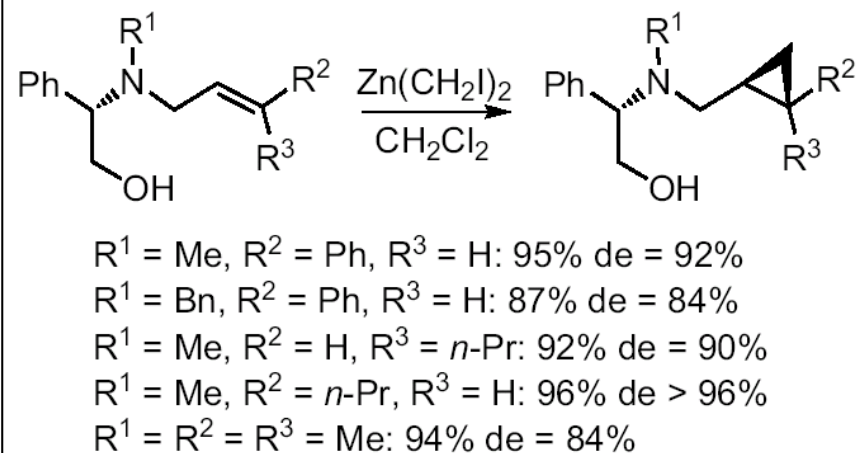
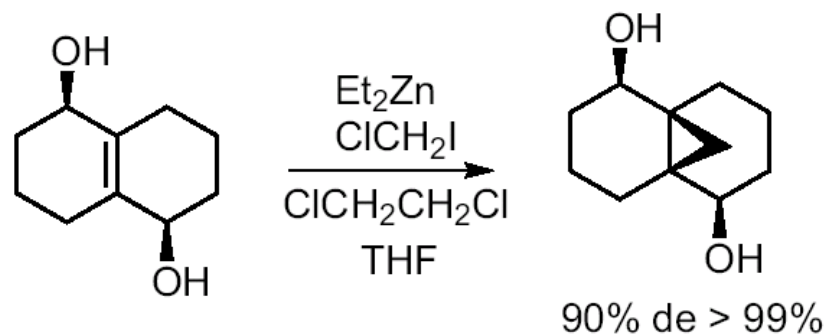
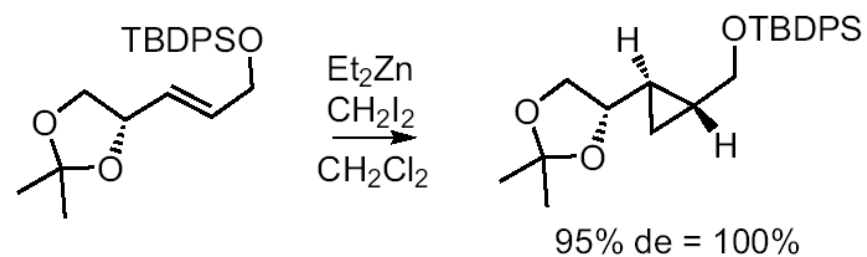
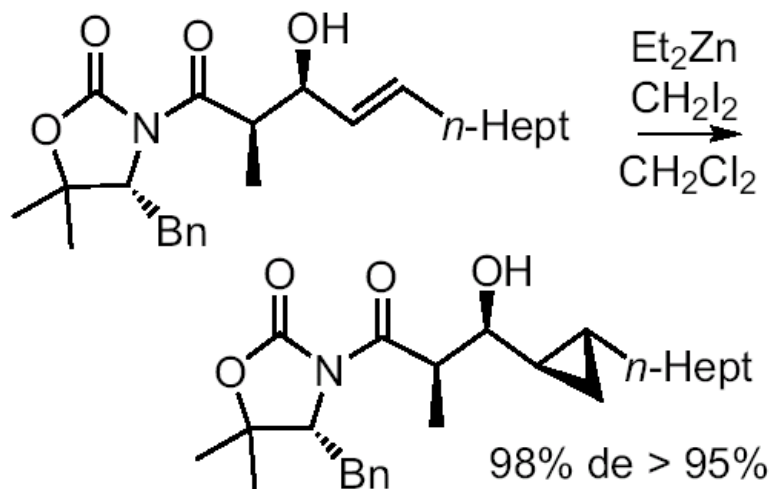
In situ-Bildung von Iodmethylzinkiodid aus dem Zn-Cu-Paar in und Diiodmethan



oder aus Et_2Zn und Diiodmethan (Furukawa), erlaubt größere Variation der Lösungsmittel



O. Organometallreagenzien II



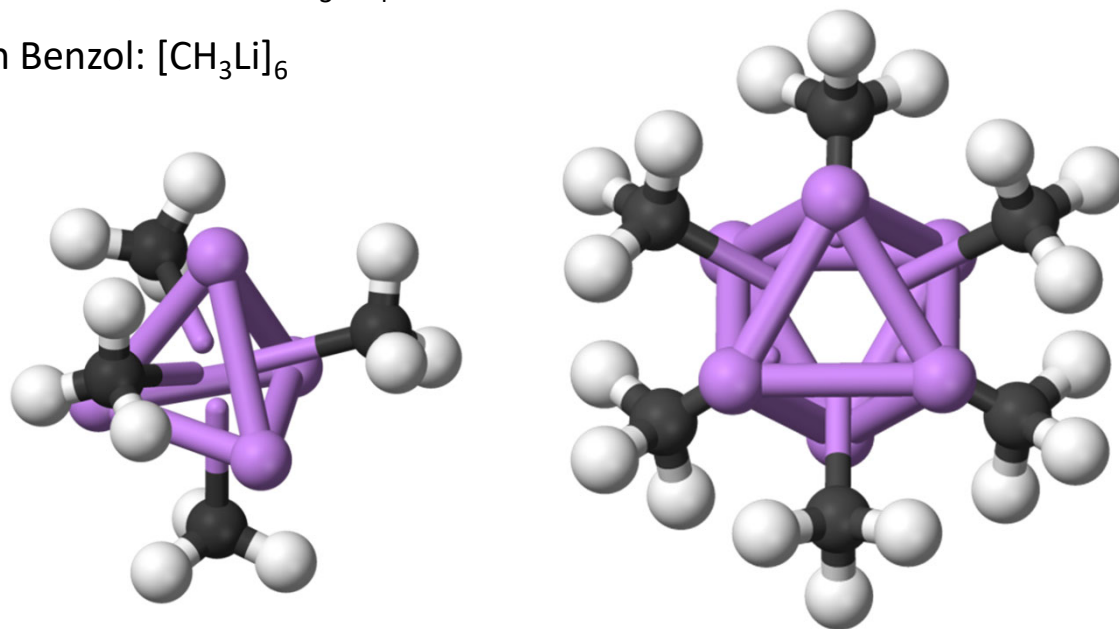
review: H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041

O. Organometallreagenzien II

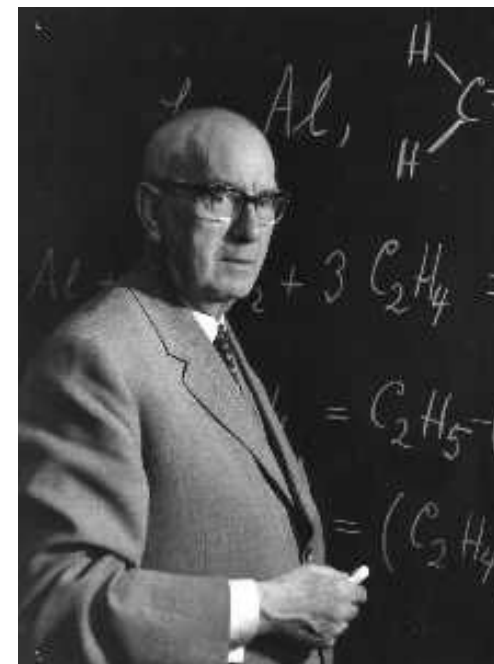
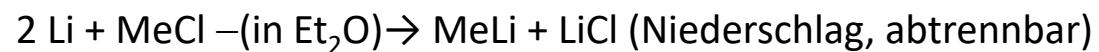
Methyl lithium "CH₃Li"; erste Darstellung durch Schlenk (1917).

in Diethylether: [CH₃Li]₄

in Benzol: [CH₃Li]₆



Synthese (Radikalische Reaktion, wie?):



Karl Ziegler (1898-1973)

Nobelpreis 1963

O. Organometallreagenzien II

n-Butyllithium ist das wichtigste Organolithium-Reagenz (> 1000 t/a)

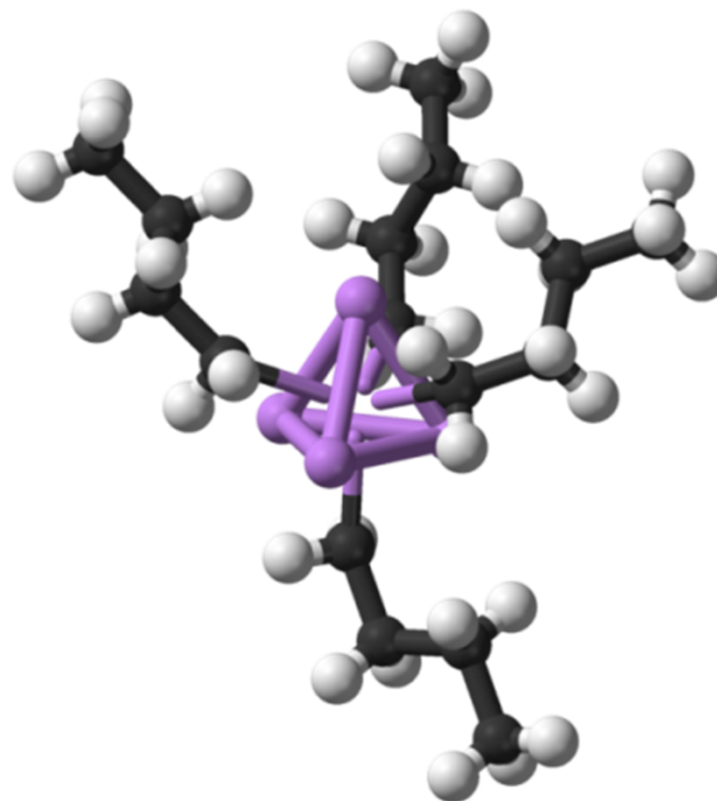


Lösungen von *n*-BuLi in Hexan

Umsetzung mit Diisopropylamin zu LDA

pK_a -Werte in THF:

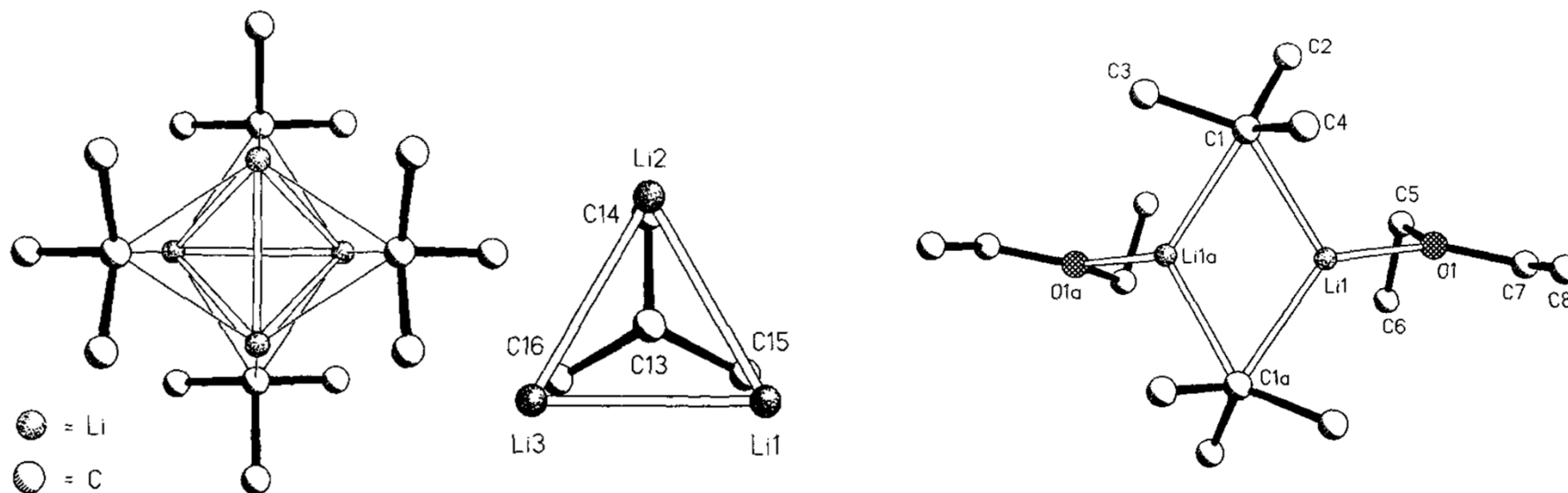
45 (Alkane), 35 (Diisopropylamin), 26 (Hexamethyldisilazan), 19 (HO*t*Bu).



in Ethern: $[n\text{BuLi}]_4$

O. Organometallreagenzien II

t-Butyllithium



Stalke et al., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 619:

[*t*BuLi-OEt₂]₂

"Bei allen drei Verbindungen wurden zunächst aus den handelsüblichen Lösungen (in Hexan oder Pentan) das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. *n*BuLi: 2.9 g (46 mmol) *n*BuLi wurden bei -80 °C unter ständigem Rühren tropfenweise mit vorgekühltem Pentan versetzt, bis eine homogene Lösung entstand (ca. 20 mL). Aus der Probe kristallisierten bei -90 °C nach einer Woche farblose Kristallblöcke mit einem Schmelzpunkt von -34(2) °C. *t*BuLi: 2.2 g (34 mmol) *t*BuLi wurden, wie für *n*BuLi beschrieben, mit Pentan versetzt (ca. 18 mL). Kristallisation über eine Woche bei -90 °C ergab farblose längliche Blöcke."

O. Organometallreagenzien II

i-Propyllithium at -108 °C: equilibrium between two species

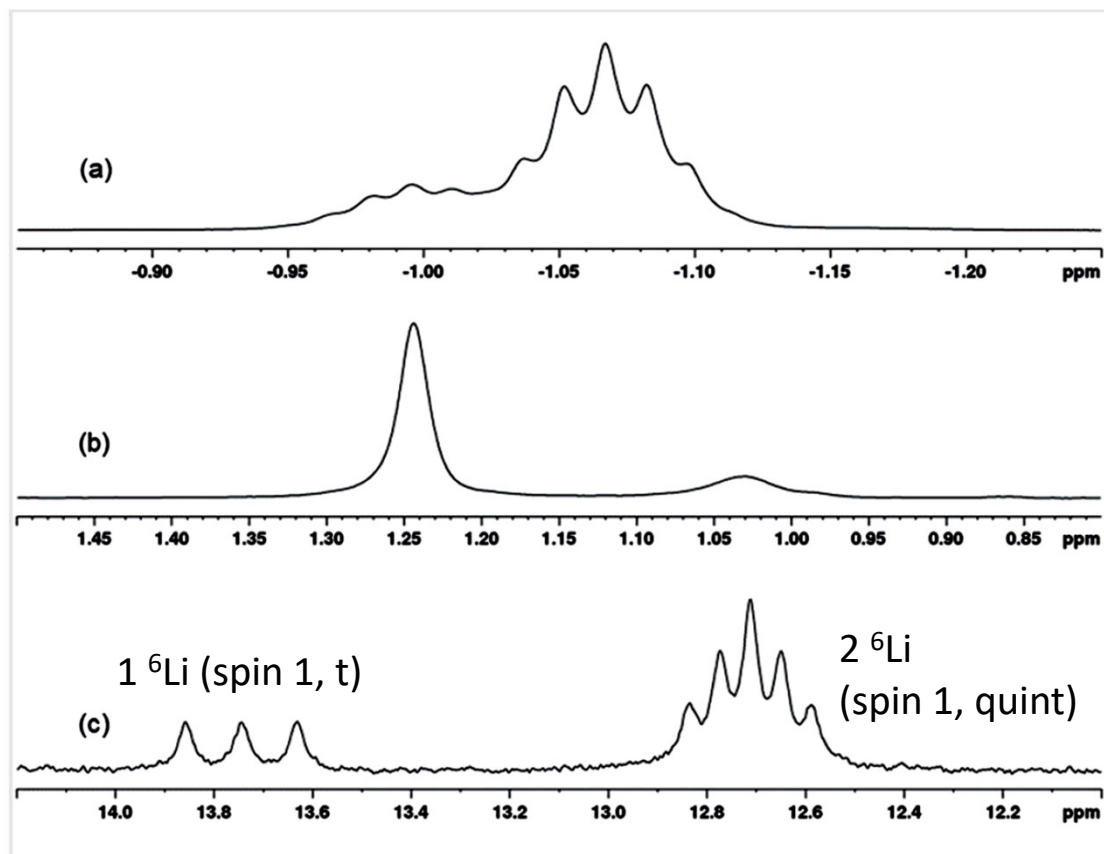
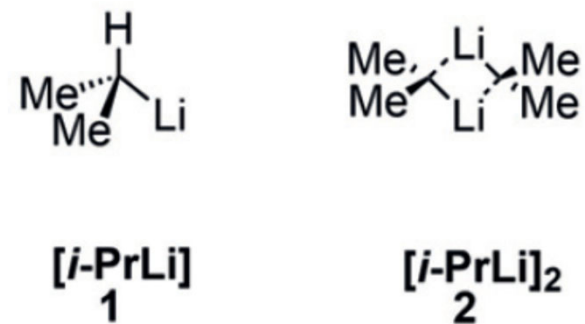


Figure 14 (a) ^1H NMR, (b) ^6Li NMR, and (c) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of *i*-Pr ^6Li in THF- d_8 at 165 K. The ^1H NMR and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra are restricted to the CH–Li signals zone. Reprinted with permission from ref. 38. Copyright 2017 Wiley.

determined by ^6Li -DOSY
(diffusion-ordered
spectroscopy) experiments

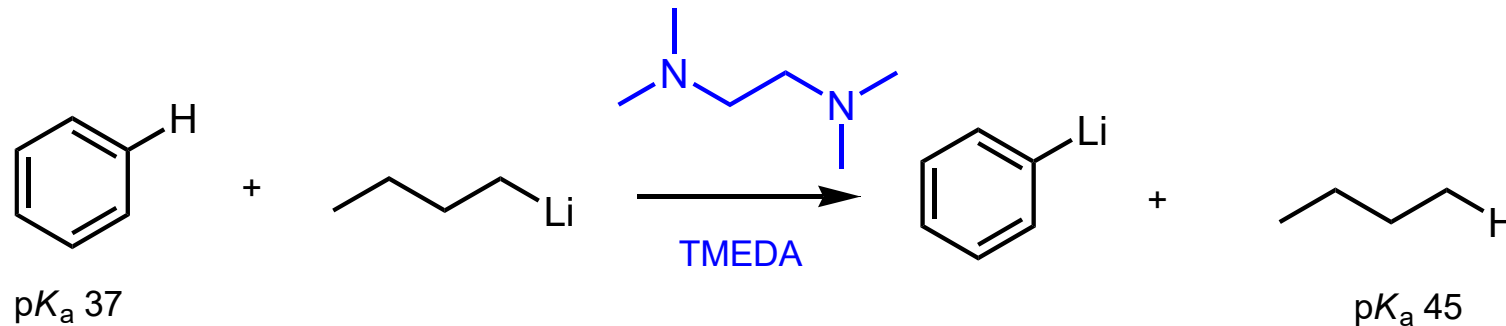


from (review): H. Ouliyadi,
Synthesis **2018**, 50, 3603

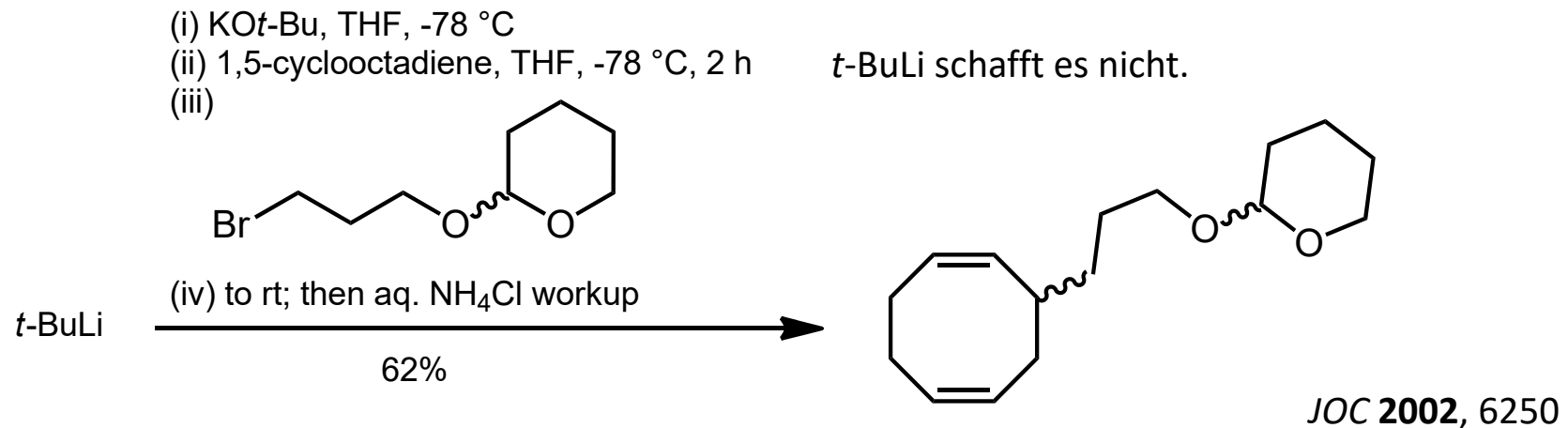
O. Organometallreagenzien II

Deprotonierung von Benzol mit *n*-BuLi ist kinetisch gehemmt.

Zusatz von TMEDA beschleunigt, da der $[n\text{-BuLi}]_4$ -Cluster aufgebrochen wird.

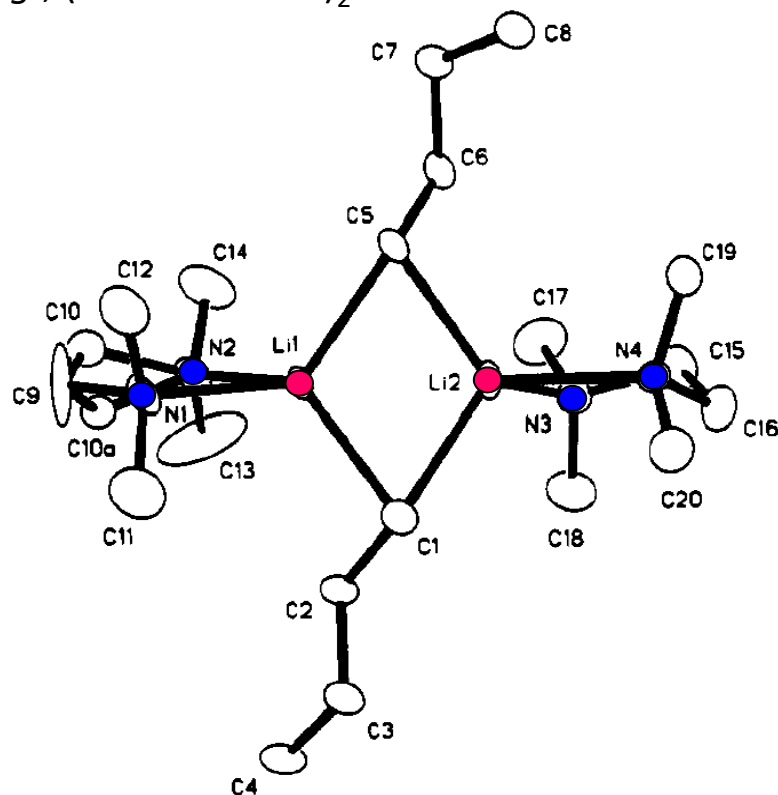


Zusatz 1 Äq. KO*t*-Bu (führend zur Schlosser-Base ("LICKOR"), 1967) bricht die *t*-BuLi-Cluster unter Bildung des noch stärker basischen *t*-BuK (LiOtBu stabiler als KO*t*Bu):



O. Organometallreagenzien II

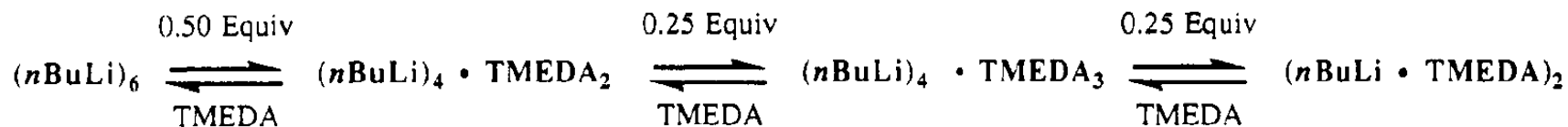
E. g., $(n\text{-BuLi}\cdot\text{TMEDA})_2$



Four milliliters of a 2.5 M *n*-BuLi-hexanes solution was added to a septum-capped test tube and cooled to 0 or -78 °C.

The $(n\text{-BuLi-TMEDA})_2$ complex ... was prepared ... with 1.5 equiv (1.65 mL) of pure TMEDA added via syringe. The solution was frozen by immersing in liquid nitrogen, and the frozen solution was placed into a refrigerated bath at -92 °C overnight. Colorless, square crystals were isolated and mounted on the X-ray diffractometer at -110 °C.

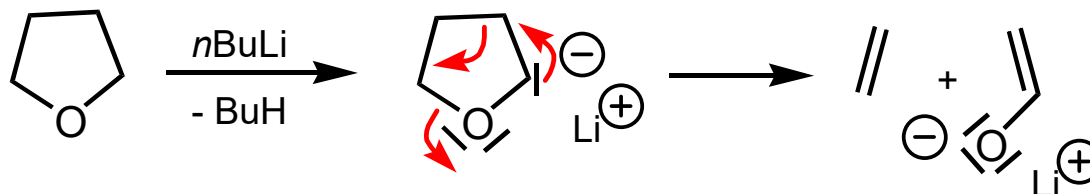
These crystals are extremely air- and temperature-sensitive.



from: Nichols, Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 1568

O. Organometallreagenzien II

Deprotonierung von Ethern in α -Position, deshalb $n\text{BuLi}$ in THF meist bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$:

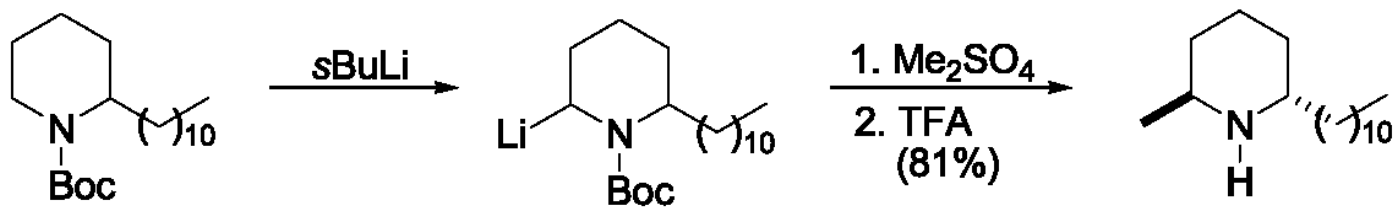
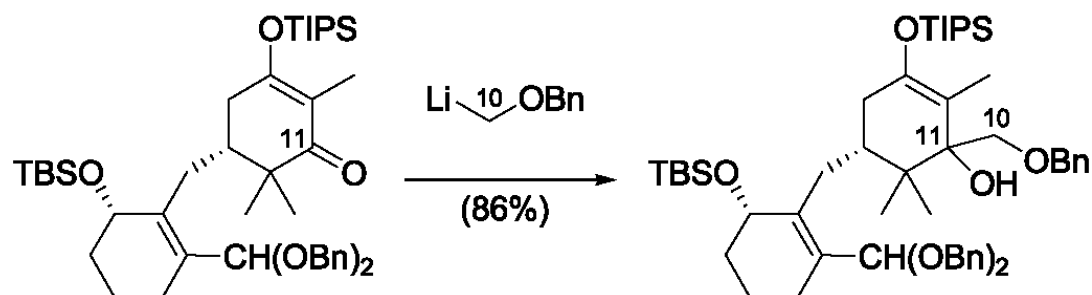
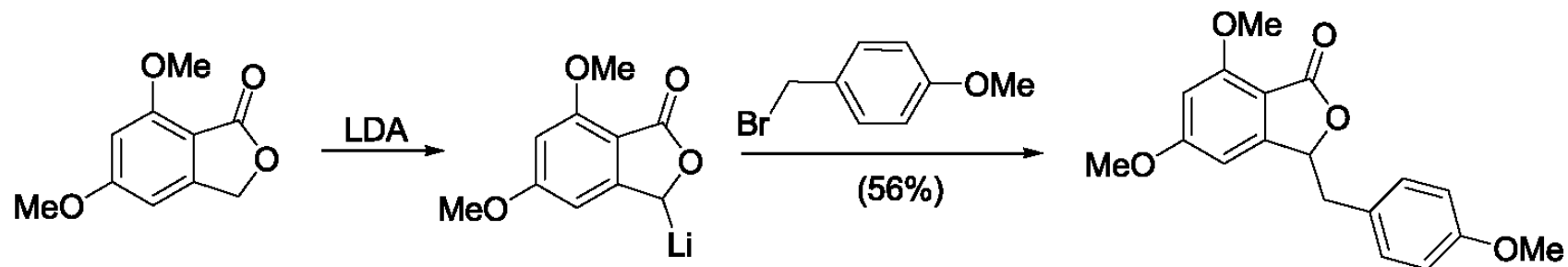


Temp./Ether-Kombinationen mit HWZ der Organolithium-Spezies $> 100\text{ h}$.

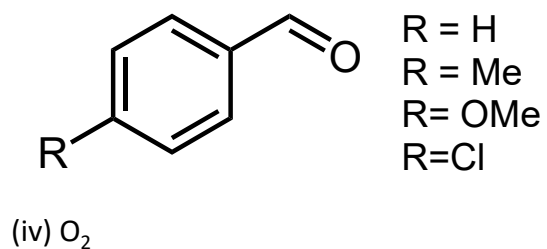
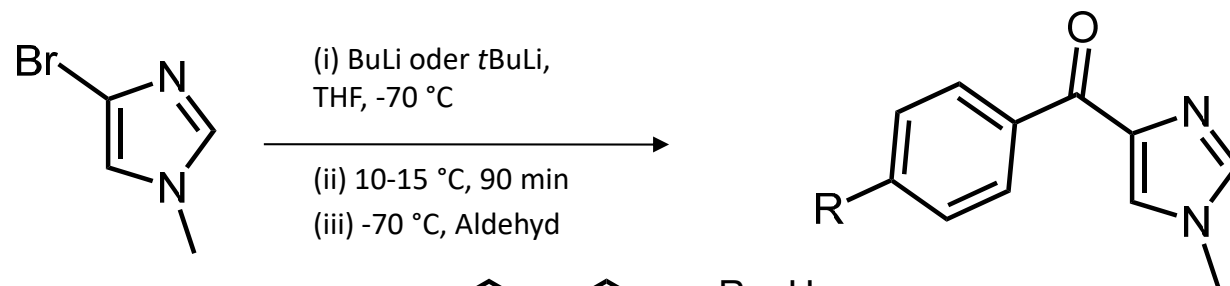
in $^\circ\text{C}$	Et_2O	THF	DME
MeLi	50	0	-50
PhLi	25	-25	
$n\text{BuLi}$	0	-50	-100
$s\text{BuLi}$	-25	-75	-125
$t\text{BuLi}$	-50	-100	-150

kommerzielle $n\text{BuLi}$ -Lösungen in Hexan-Gemischen oder Toluol, nicht in THF.

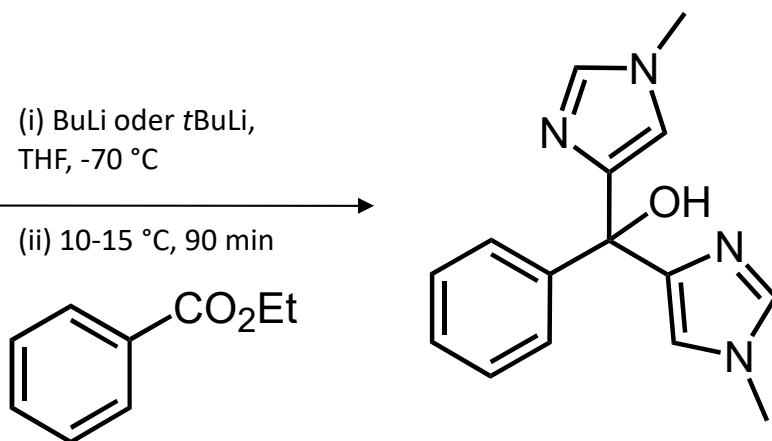
O. Organometallreagenzien II



O. Organometallreagenzien II

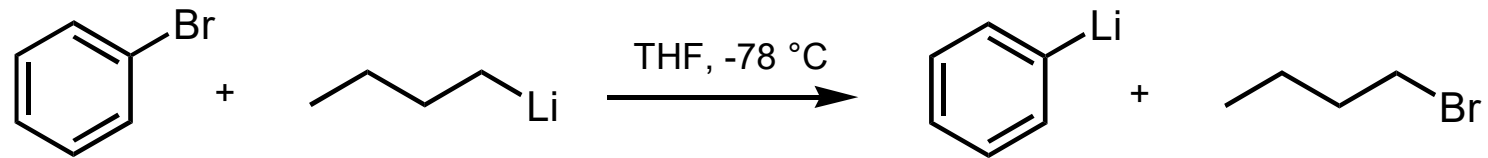


Halogen/Metall-Austausch schneller als Deprotonierung



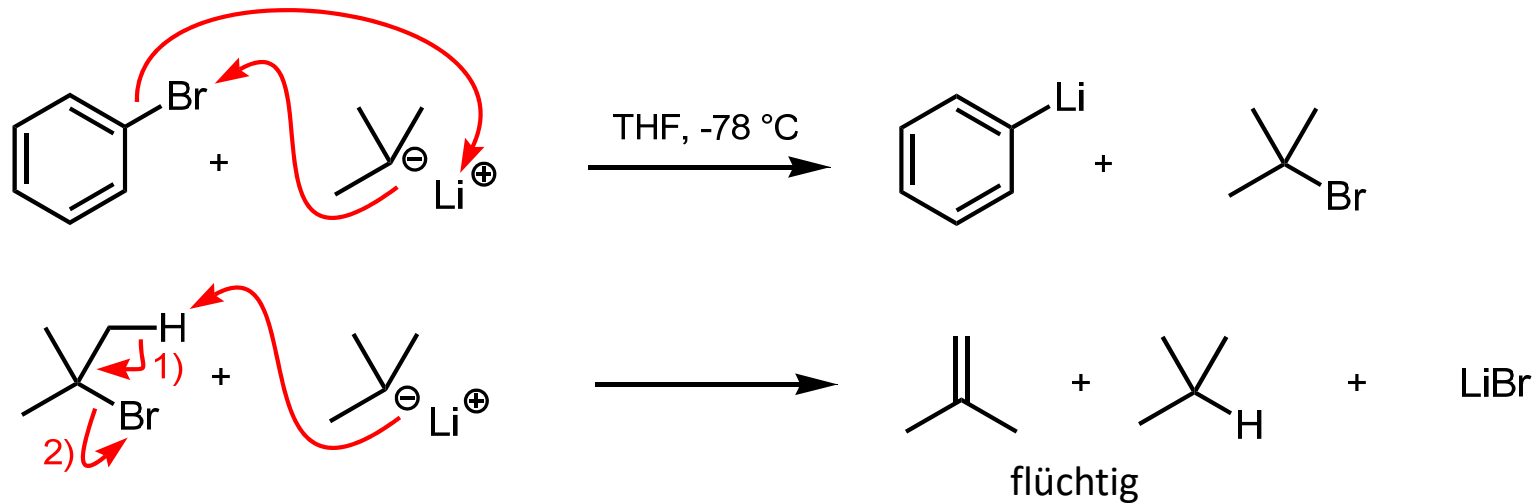
O. Organometallreagenzien II

Halogen/Metall-Austausch schneller als Deprotonierung



Problem: *n*-BuLi reagiert mit *n*-BuBr

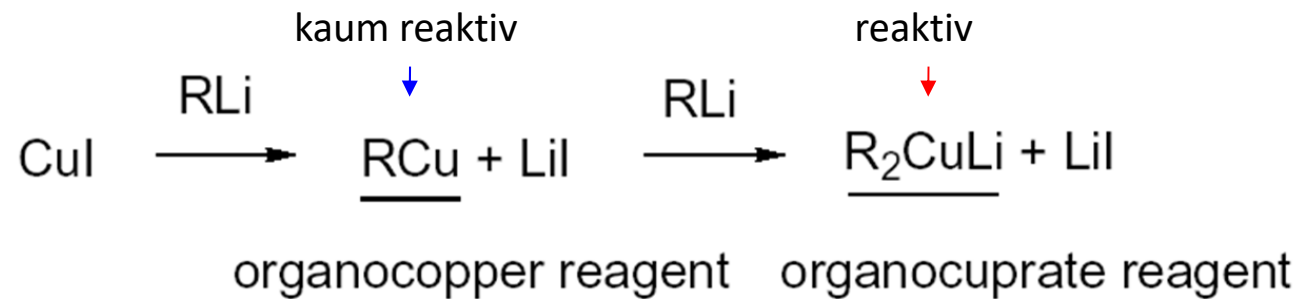
deshalb: oft Einsatz von *t*-BuLi (**2 Äquiv.**, VORSICHT, entzündet sich spontan an Luft!)



O. Organometallreagenzien II

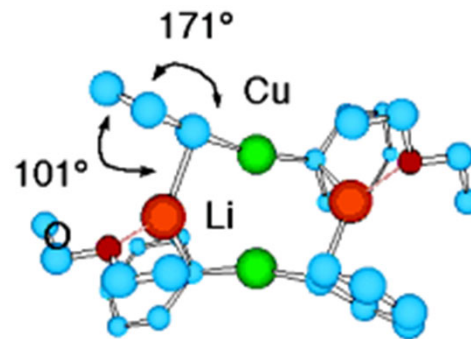
Henry Gilman 1952:

Cu(I)-Salz -(1 MeLi)-> gelber Niederschlag -(1 MeLi)-> farblose Lösung

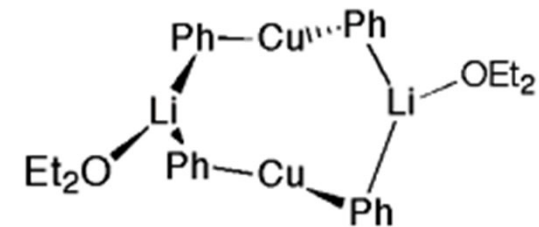


Costa 1966:
Ph₂CuLi dimer im Kristall

Cu fast coplanar mit Ph,
Li fast senkrecht zu Ph



[Li(OEt₂)CuPh₂]₂^[127]

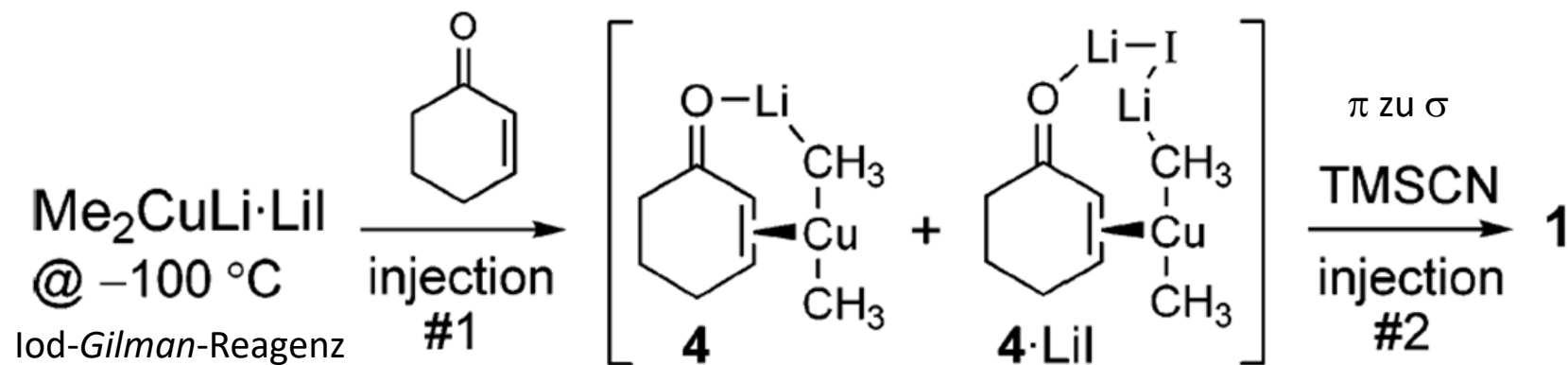


"Ph₂CuLi aus Et₂O"

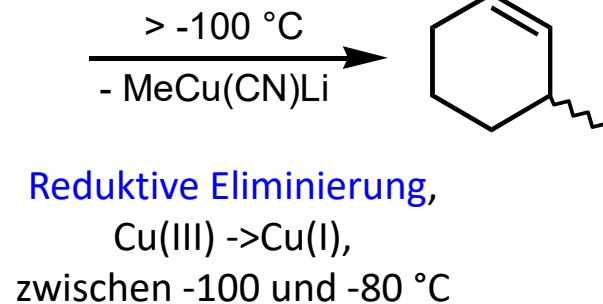
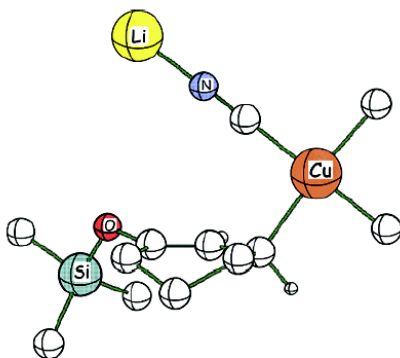
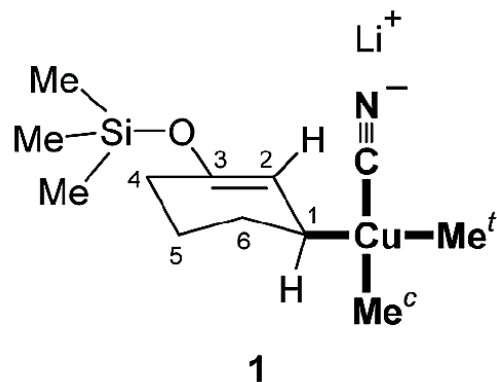
O. Organometallreagenzien II

1,4-Addition an Ester und Ketone: wichtigste Reaktion von Organokupfer-Verbindungen

Bertz et al., *JACS* **2007**, 7208: Tieftemperatur-NMR-Experiment

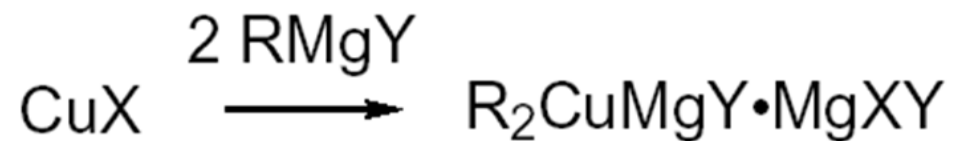


Oxidative Addition
 $\text{Cu(I)} \rightarrow \text{Cu(III)}$

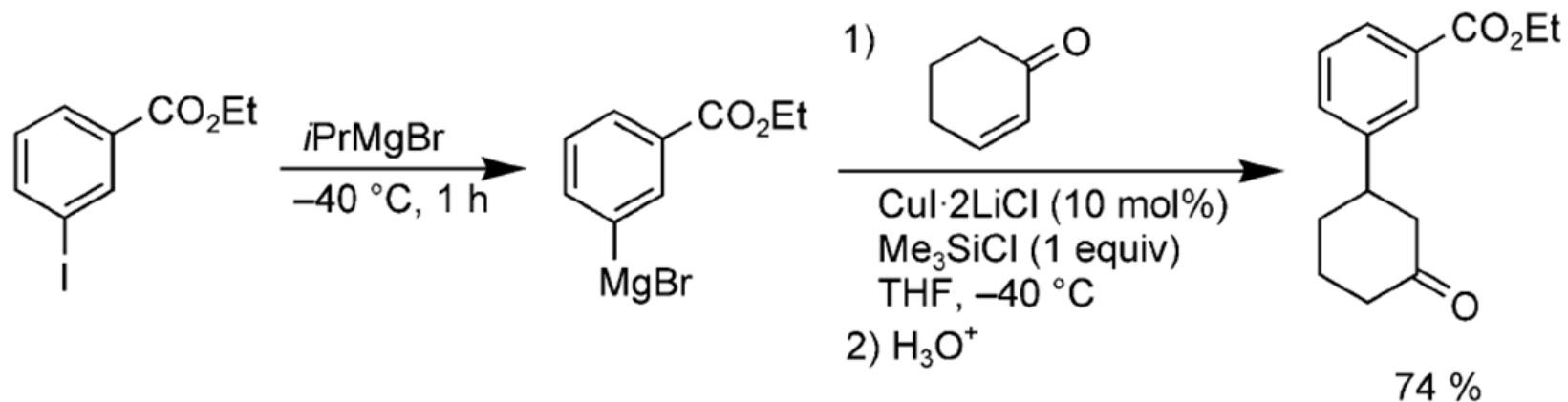


O. Organometallreagenzien II

Normant-Cuprat mit Mg:

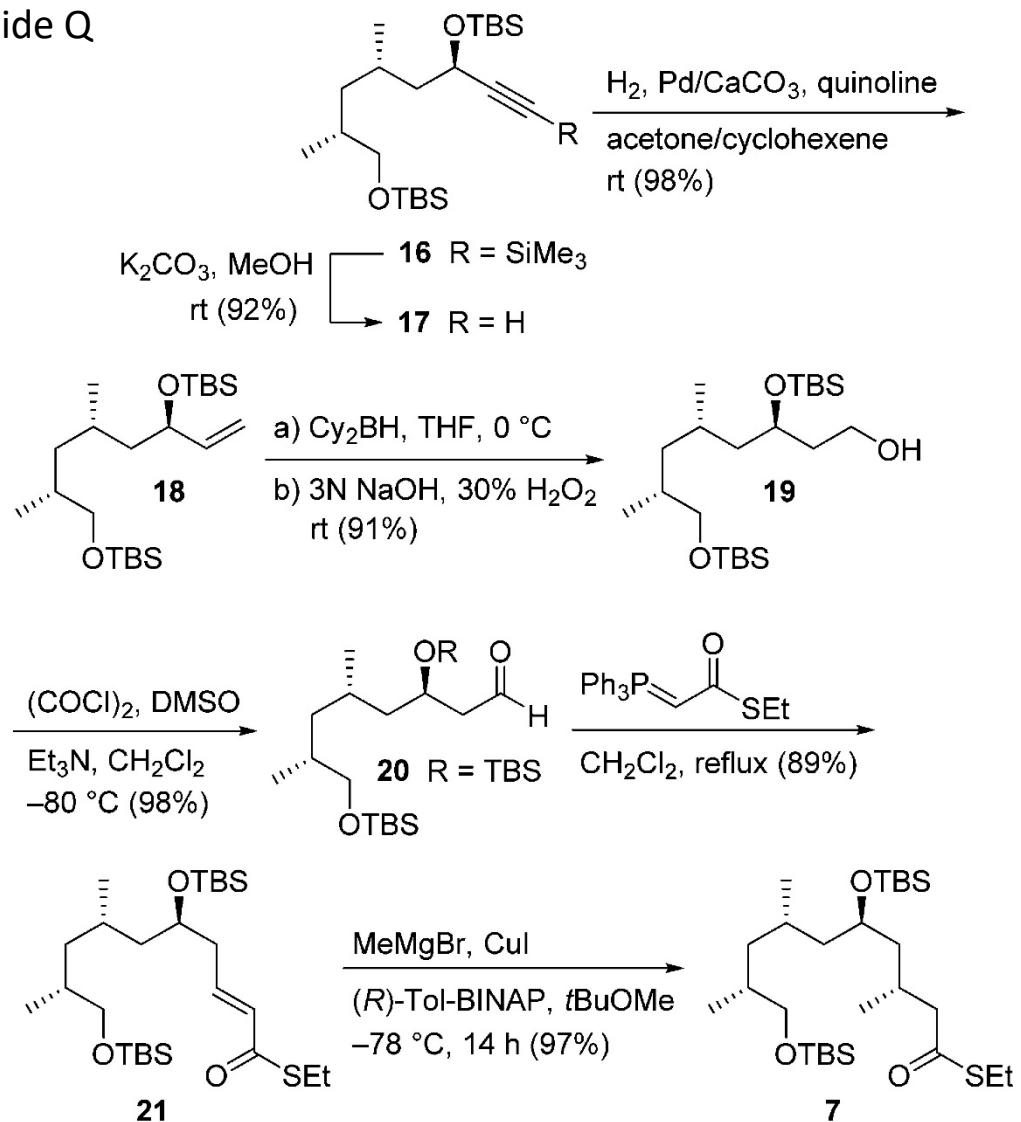


Zusatz von 2 LiCl beschleunigt:



O. Organometallreagenzien II

aus: Formal Total Synthesis of Amphidinolide Q
(Maier et al., *JOC* **2016**, 9728)

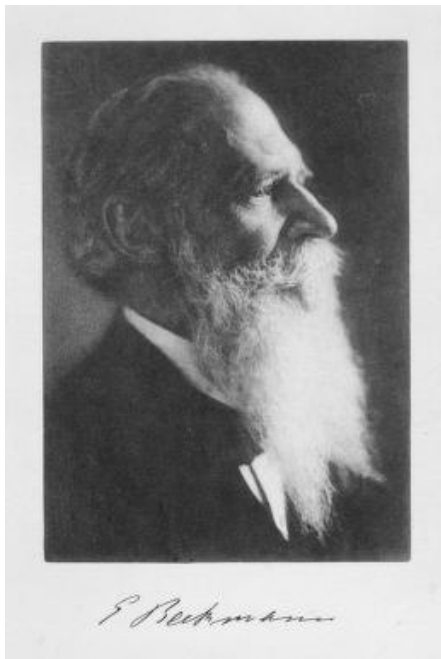
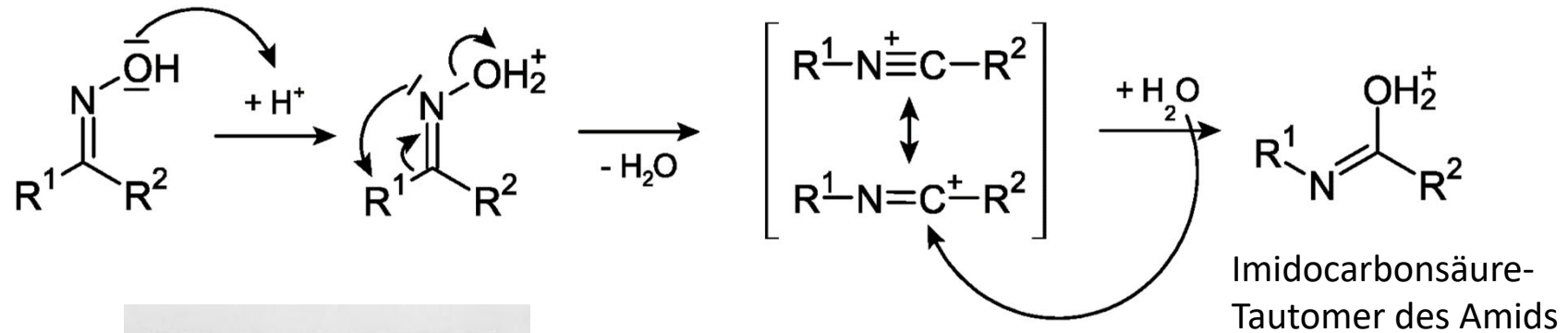


A real life example!

Mixed methods from
your repertoire

P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Beckmann-Umlagerung: Oxim zum Säureamid

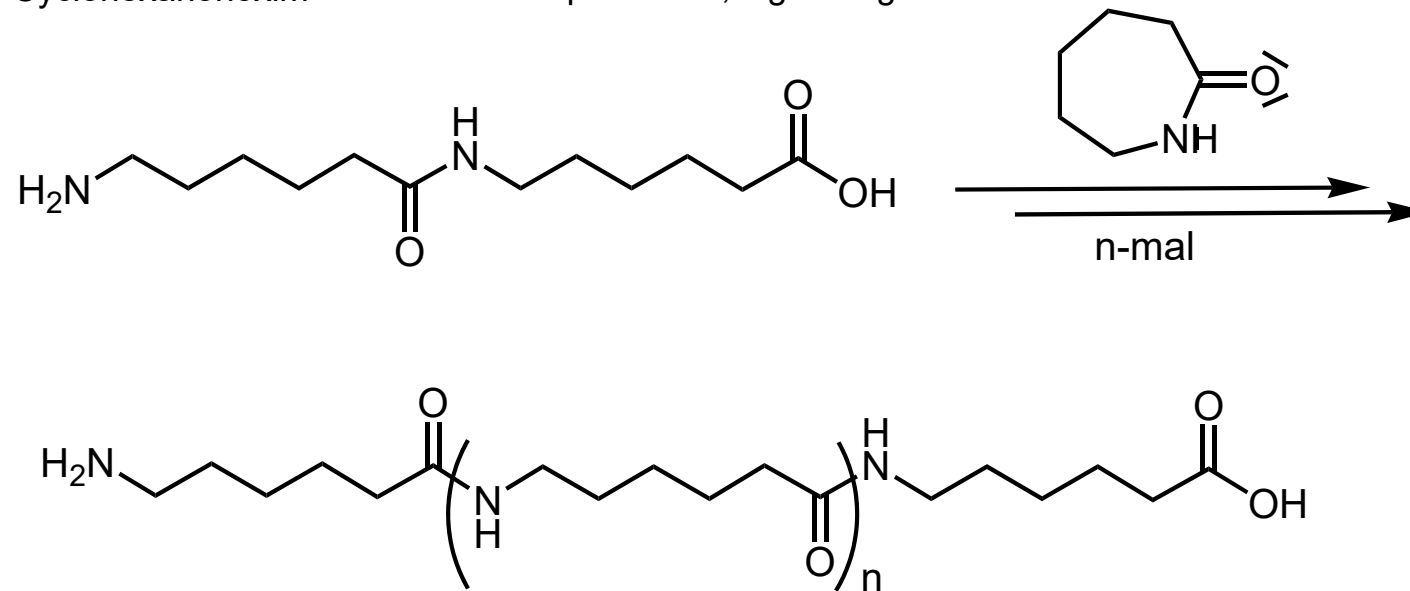
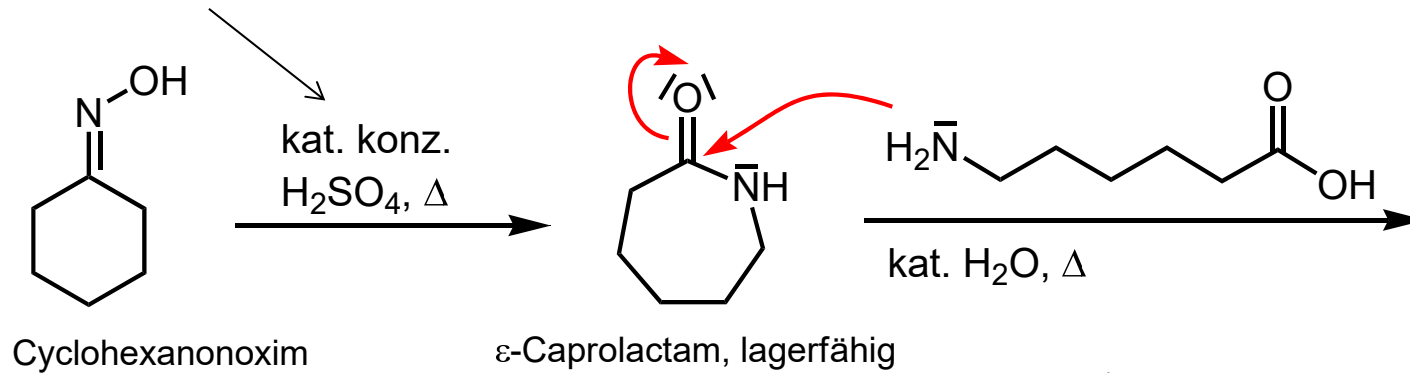


Ernst Otto Beckmann (1853-1923)

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

P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

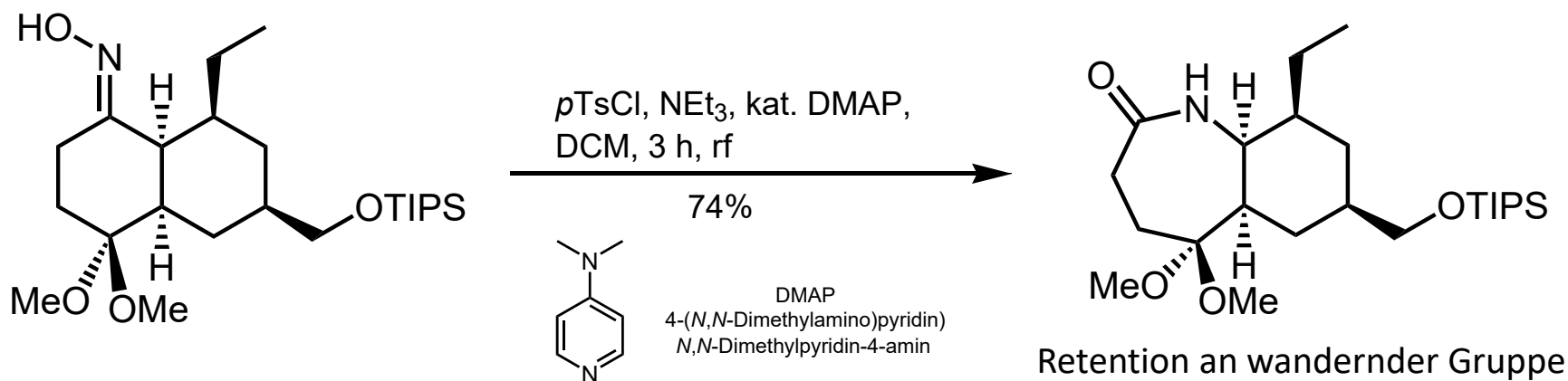
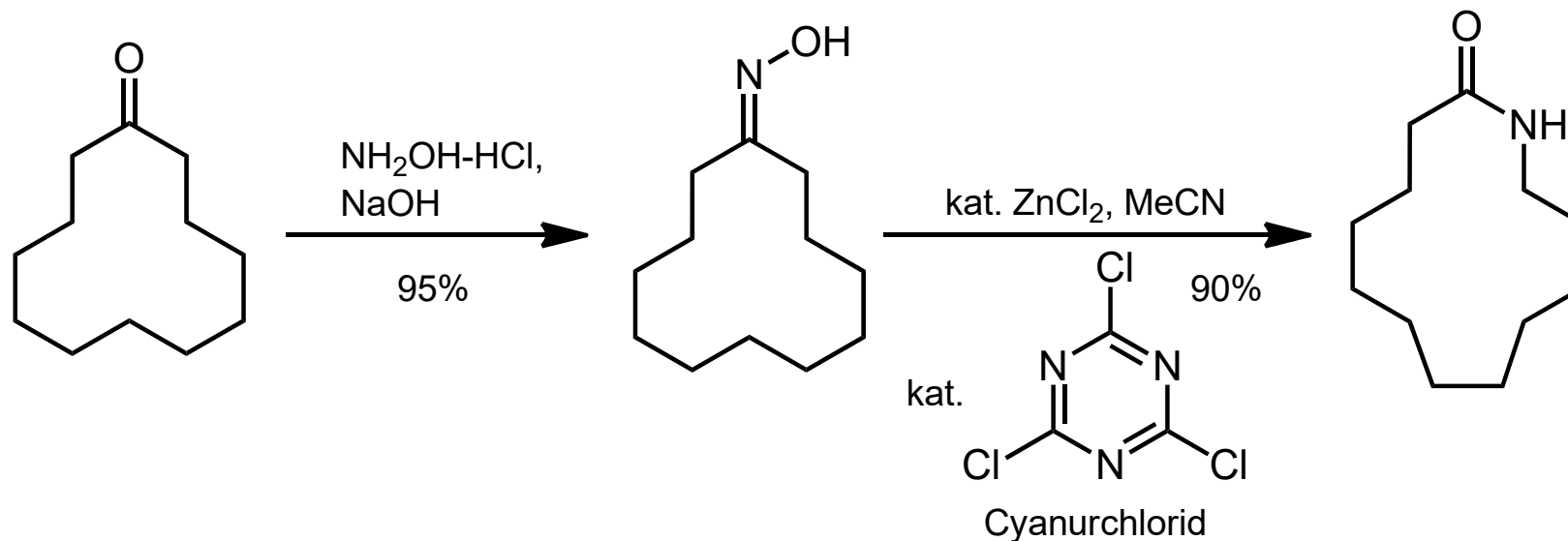
Beckmann-Umlagerung: Oxim zum Säureamid



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

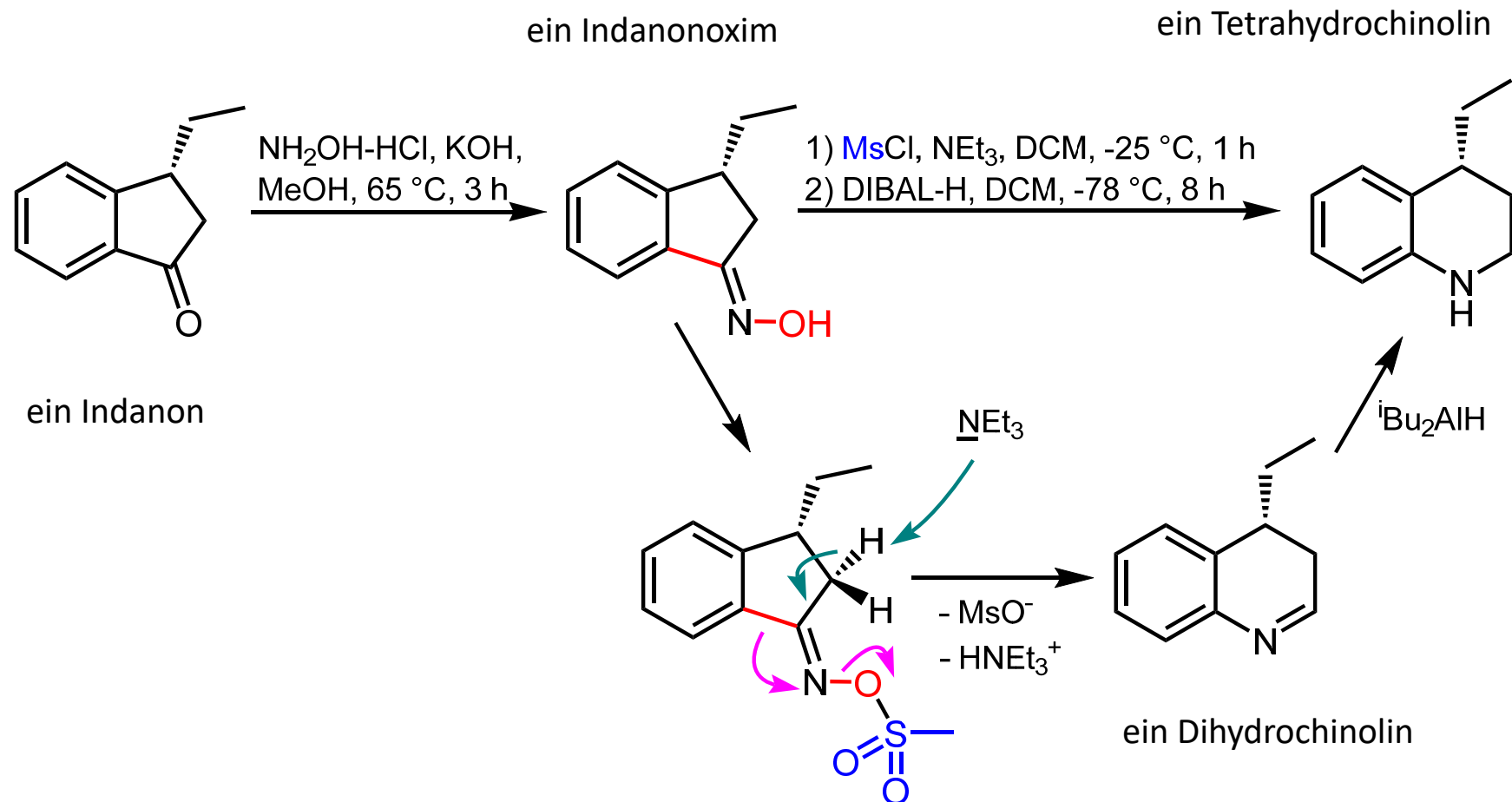
P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Beckmann-Umlagerung



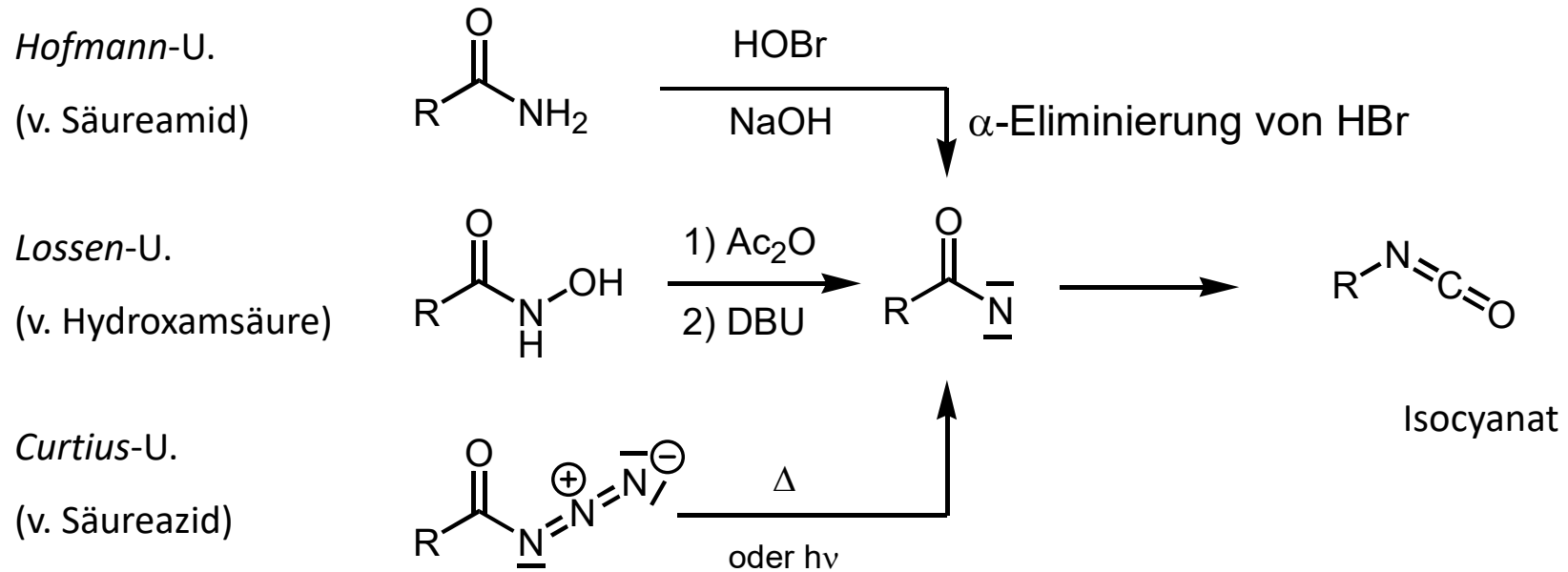
P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Beckmann-Umlagerung: advanced case



P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Wanderung einer Alkylgruppe vom Carbonyl-C zum elektronenarmen N



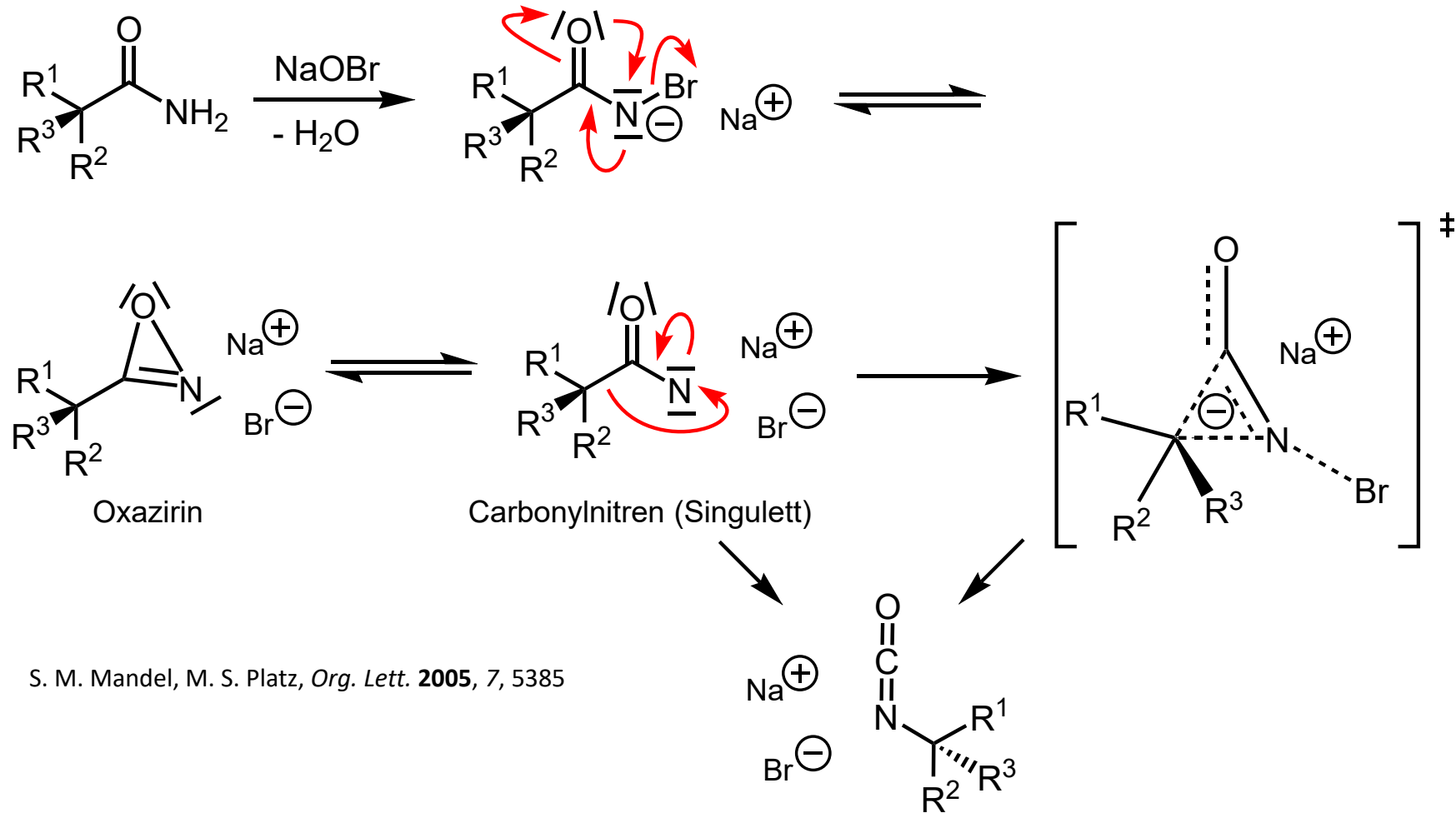
Retention der Konfiguration des wandernden Zentrums!

Wanderung desto schneller, je elektronenreicher die wandernde Gruppe.

Nitren-Intermediat nicht immer gesichert.

P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Genauerer Mechanismus der *Hofmann*-Umlagerung: anionisch

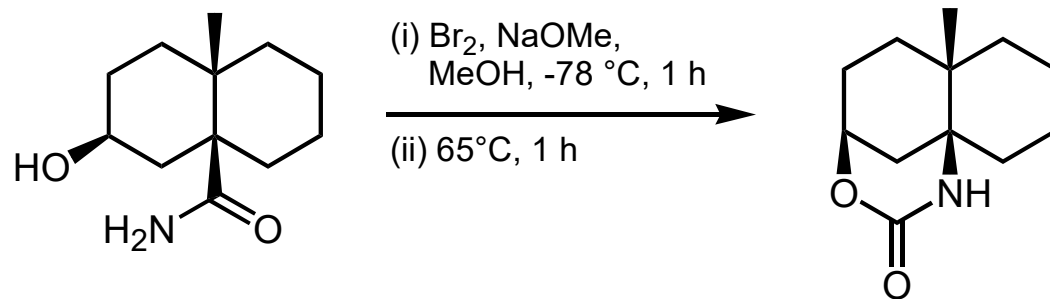


S. M. Mandel, M. S. Platz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5385

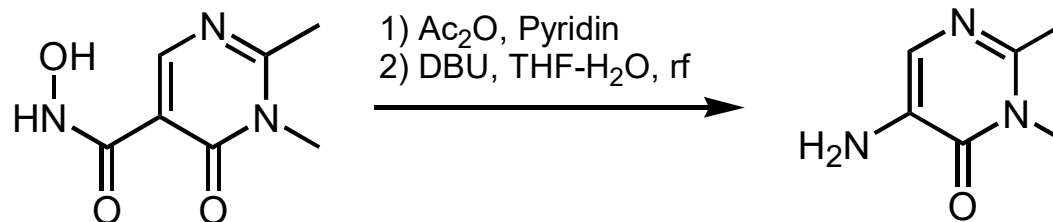
Lossen-Umlagerung analog mit Acetat statt Bromid

P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

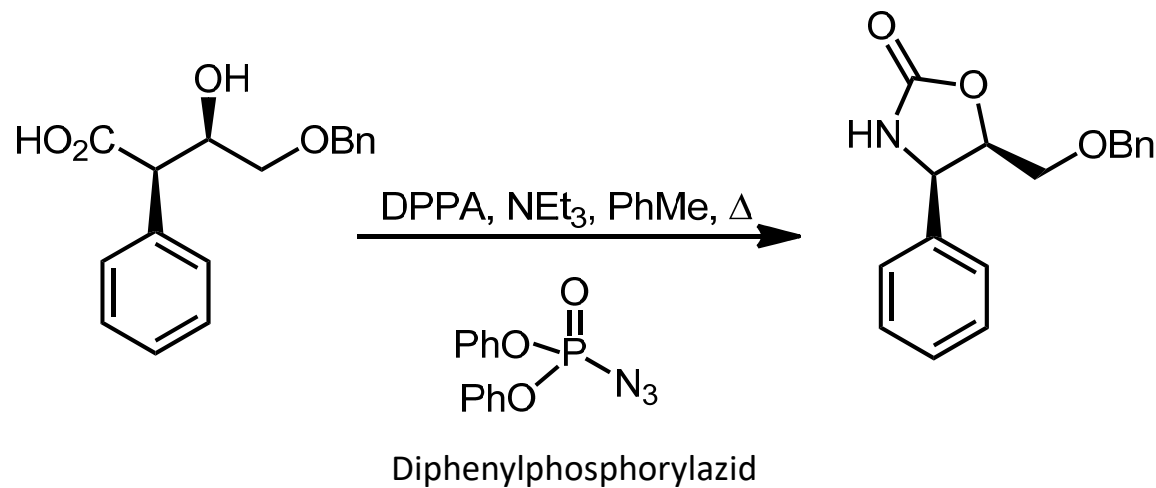
Hofmann-U.
(v. Säureamid)



Lossen-U.
(v. Hydroxamsäure)



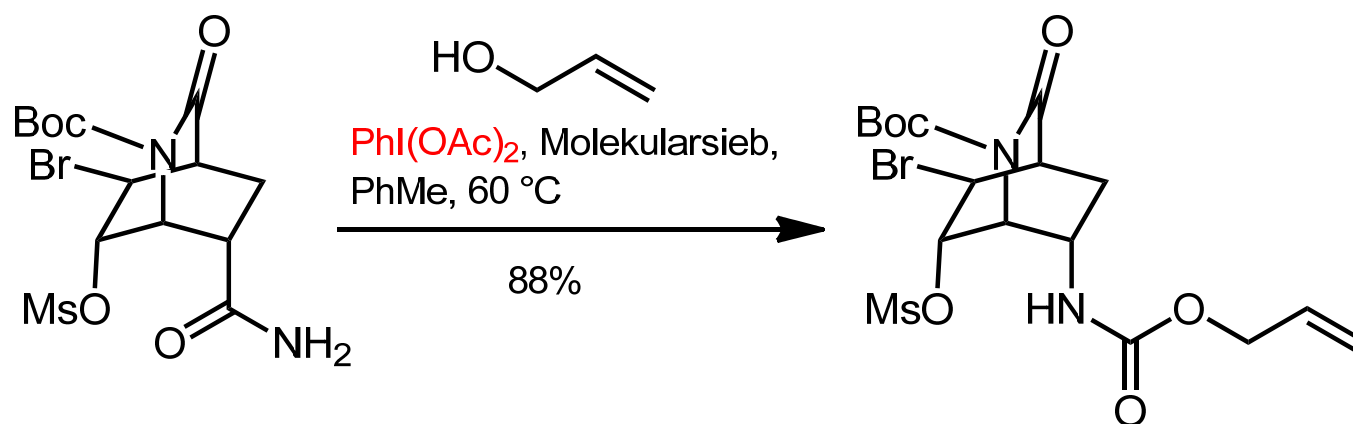
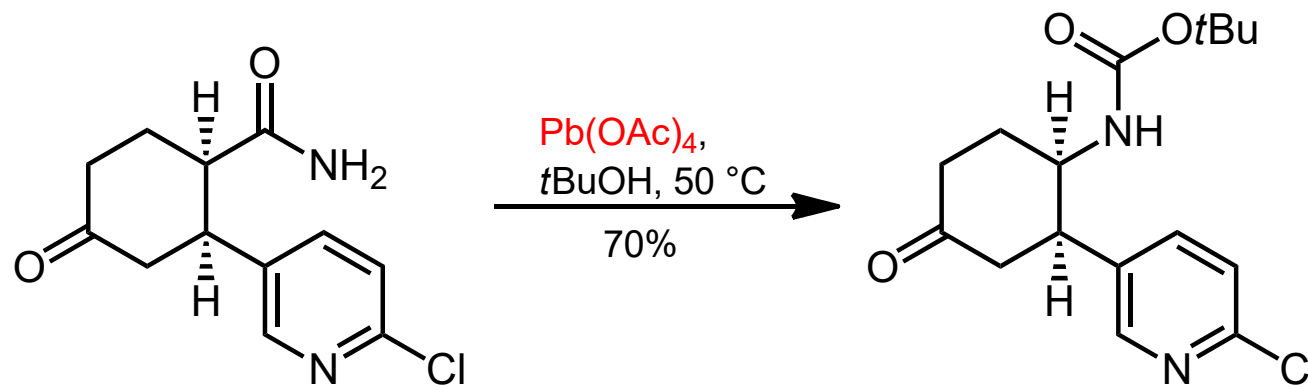
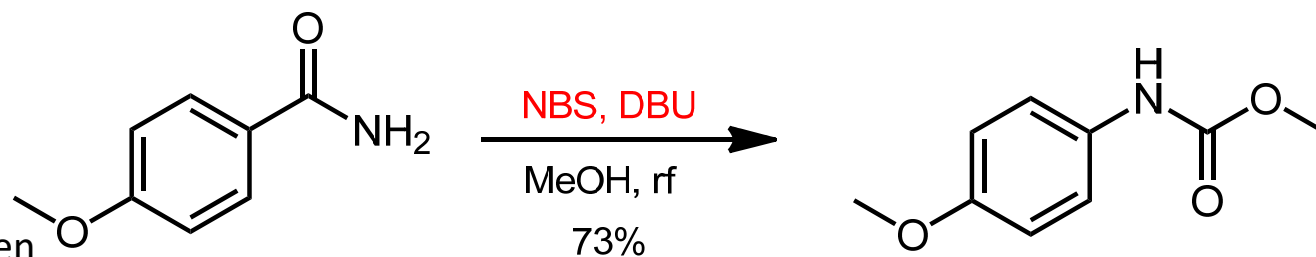
Curtius-U.
(v. Säureazid)



P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

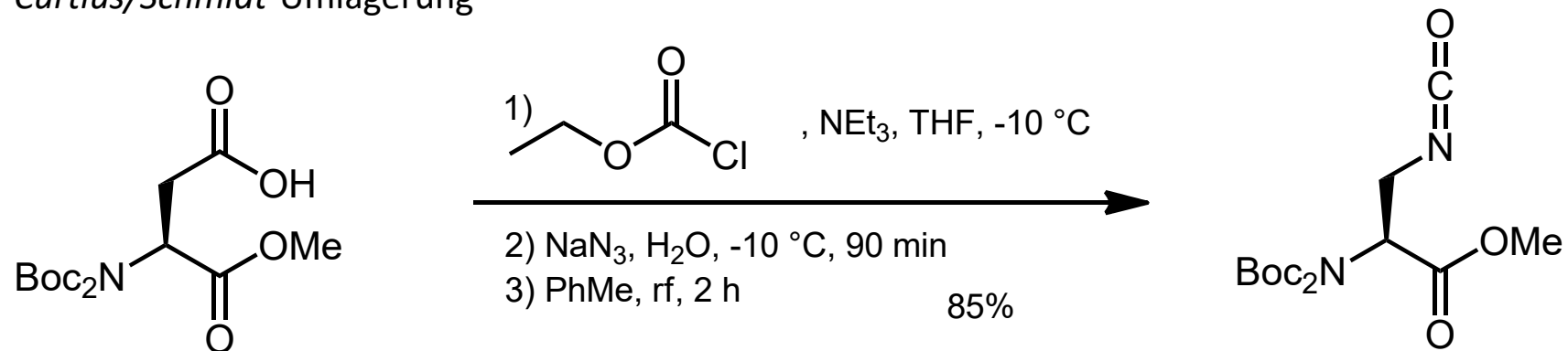
Hofmann-Umlagerung

initiiert durch
verschiedene Oxidanzien

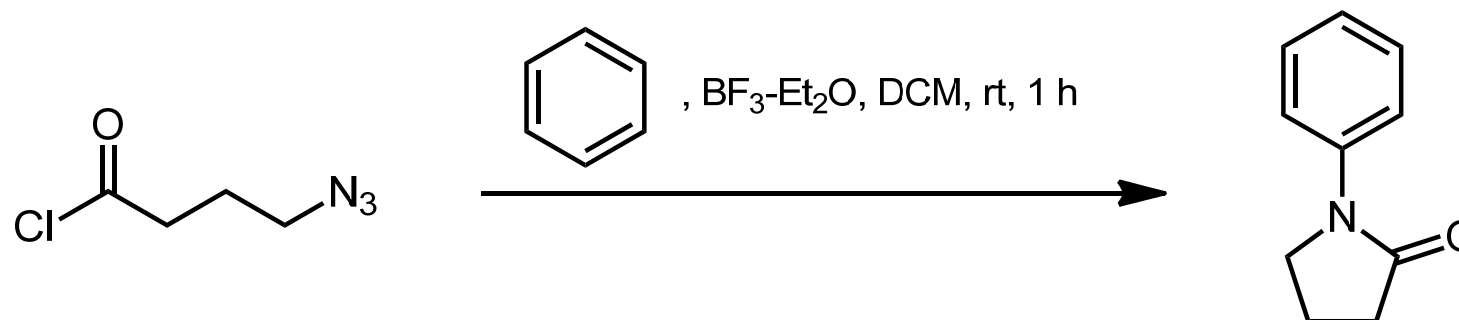


P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Curtius/Schmidt-Umlagerung



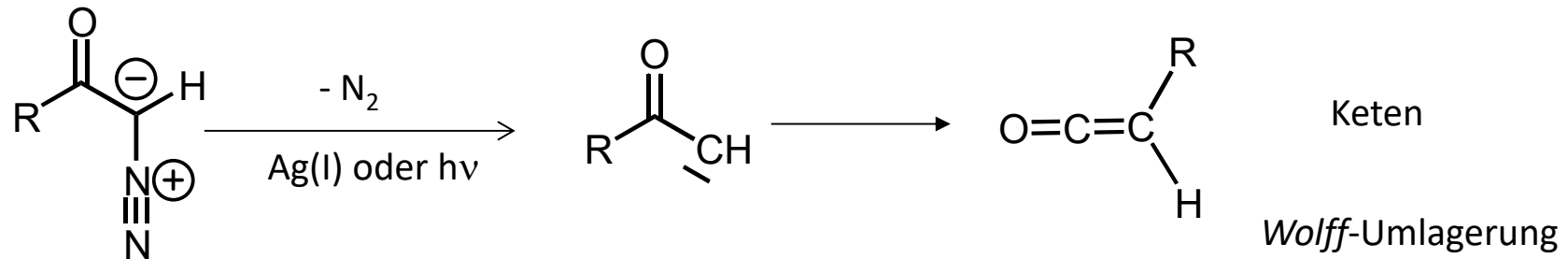
Org. Lett. **2004**, 6, 213



Synlett **2012**, 2627

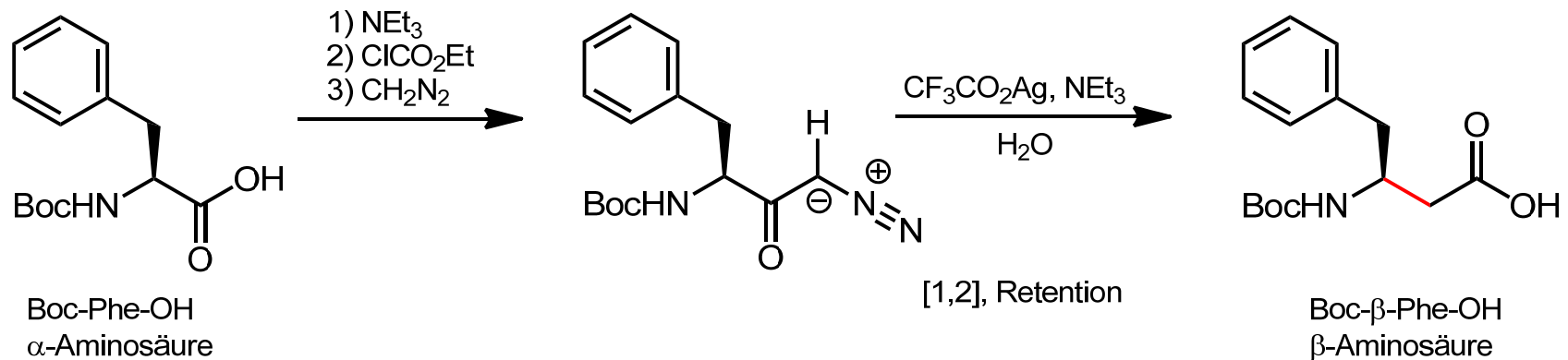
P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Wolff-Umlagerung: α -Diazocarbonylverbindung zum Keten



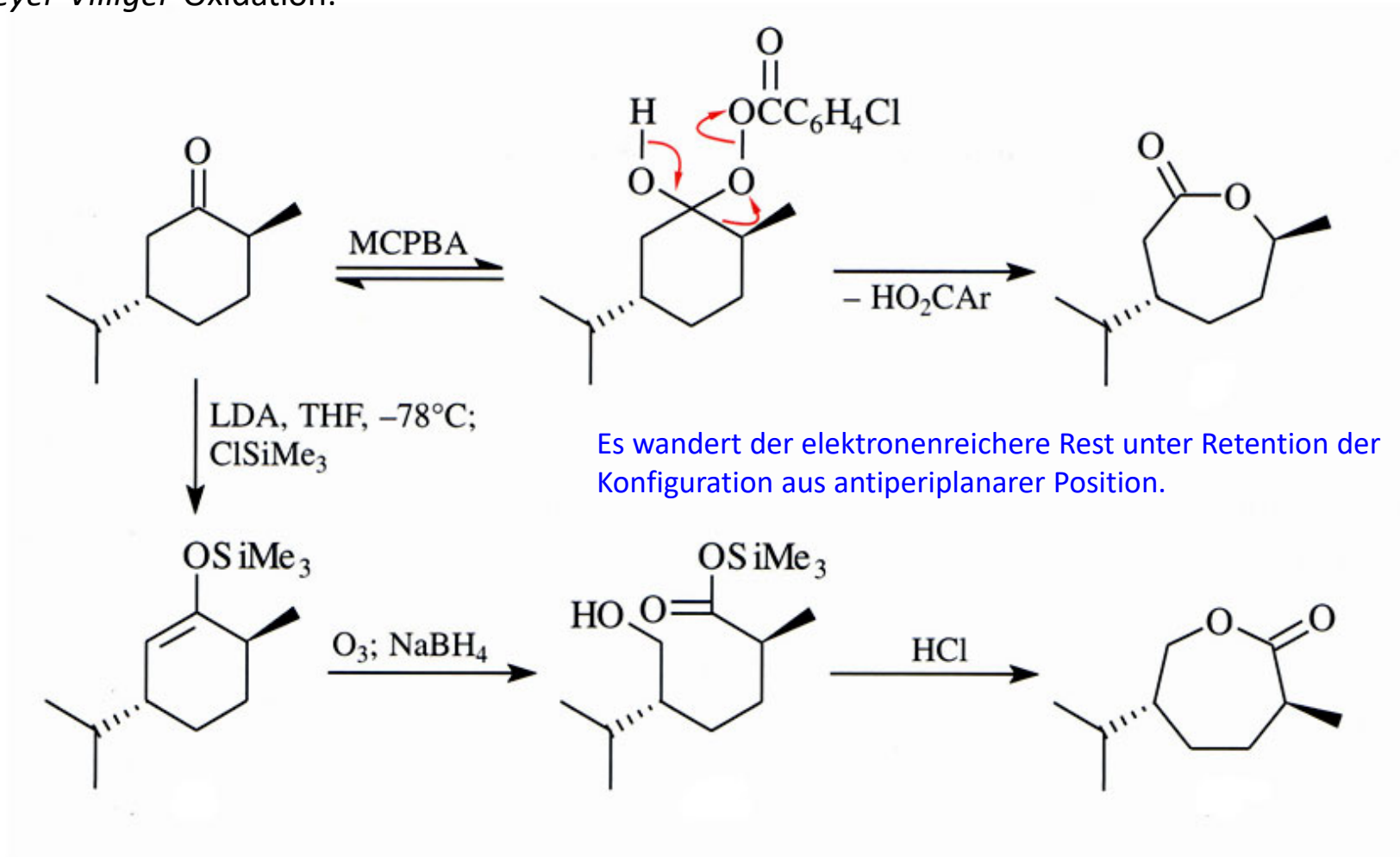
α -Diazoketon synthetisierbar z. B. aus dem Säureanhydrid mit TMSCHN_2 oder aus dem Keton z. B. durch i) Base, ii) TosN_3 unter Bildung von TosNH_2 .

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



P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

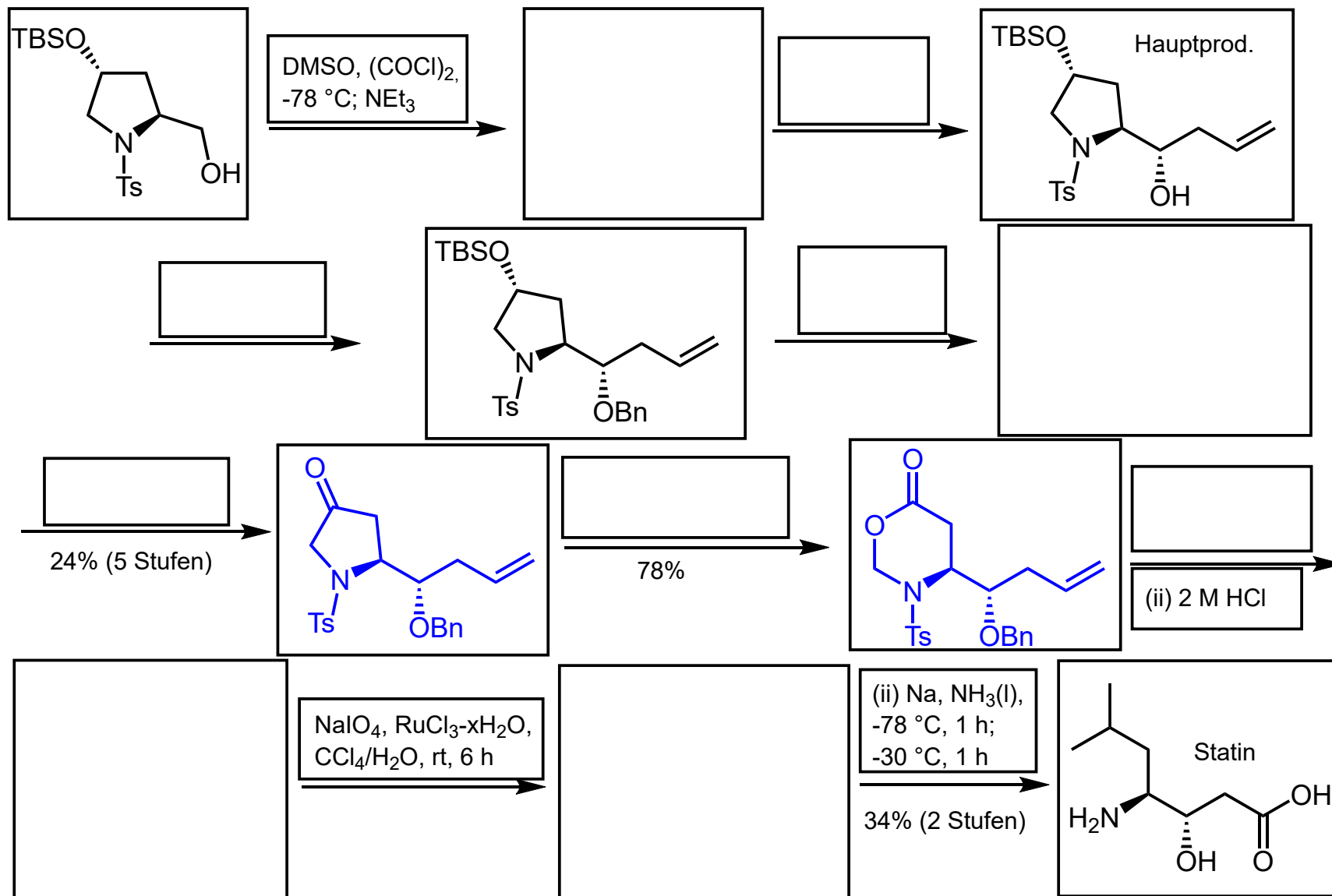
Baeyer-Villiger-Oxidation:



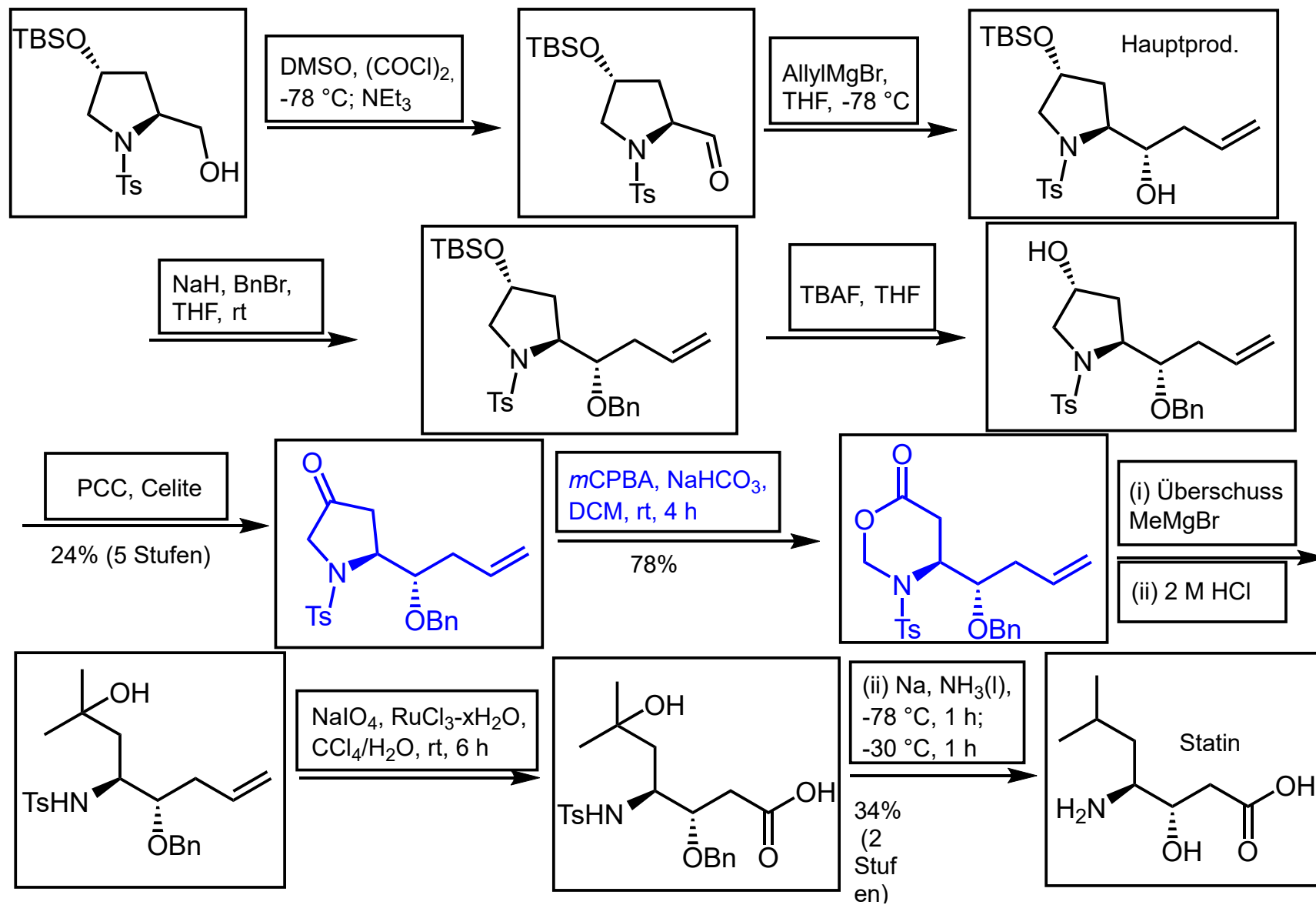
Ozonolyse/reduktive Aufarbeitung des Silylenolethers (unten) zum regioisomeren Lacton

aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

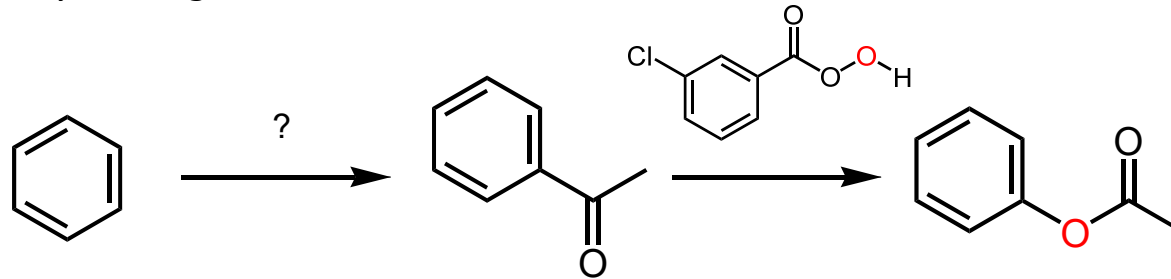


P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

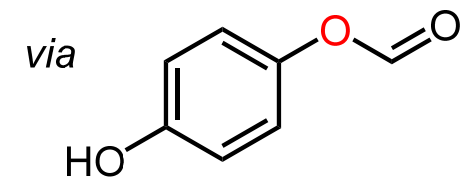
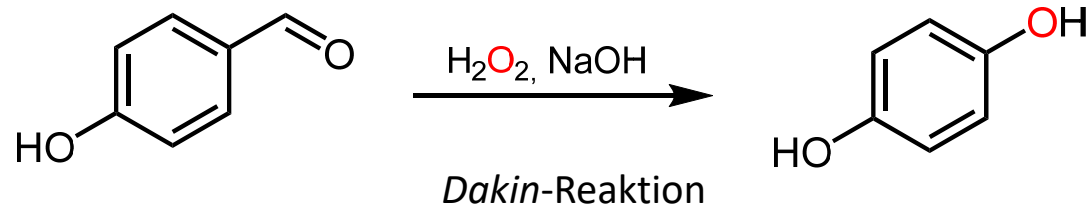
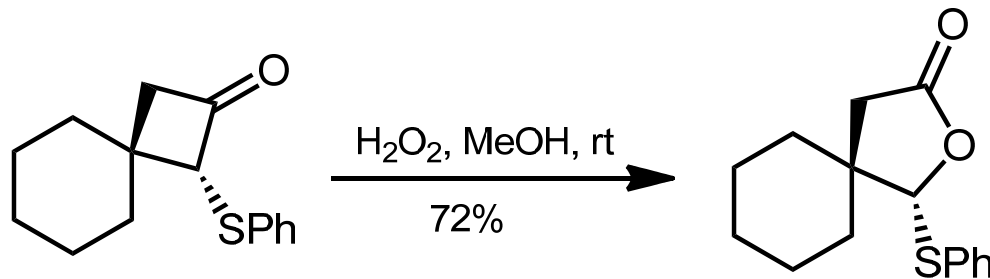


P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Baeyer-Villiger-Oxidation



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

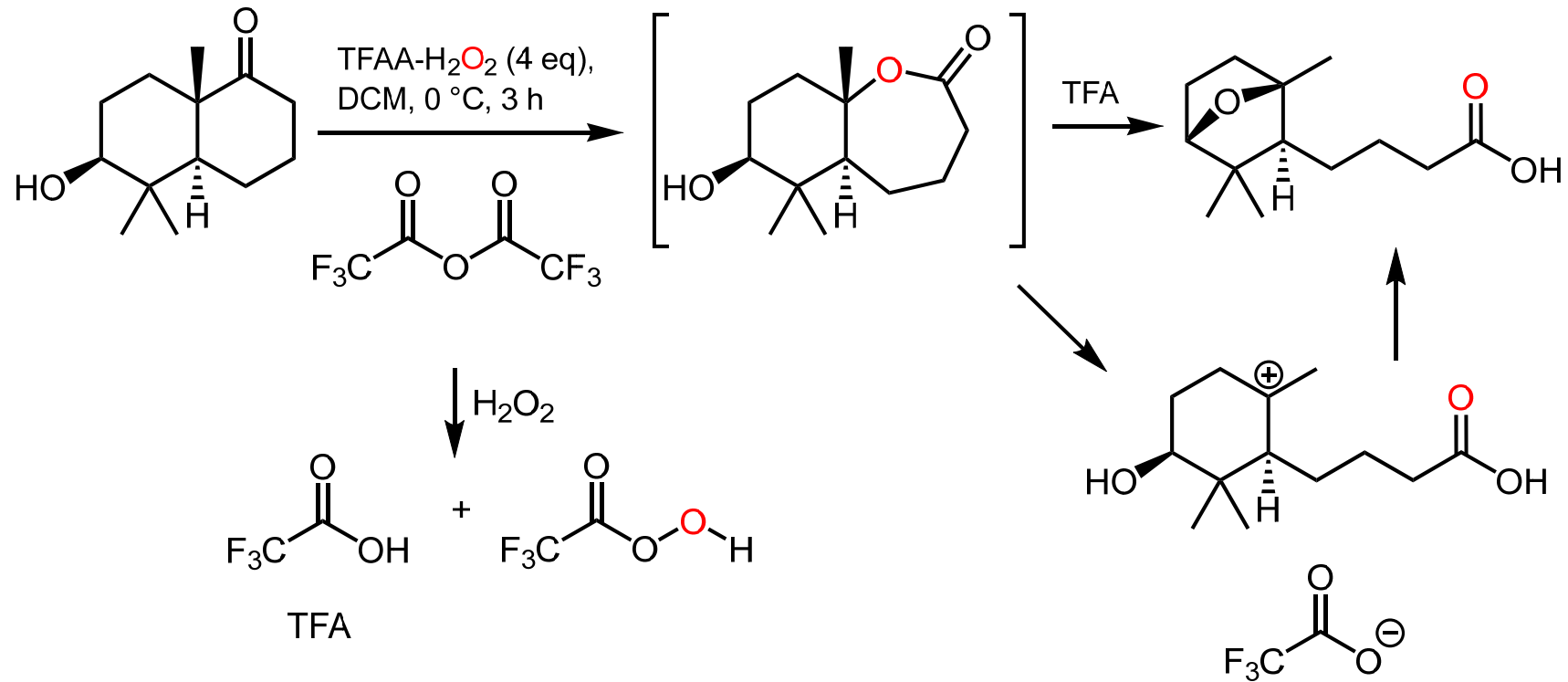


via ein Ameisensäurearylester

P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Baeyer-Villiger-Oxidation

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

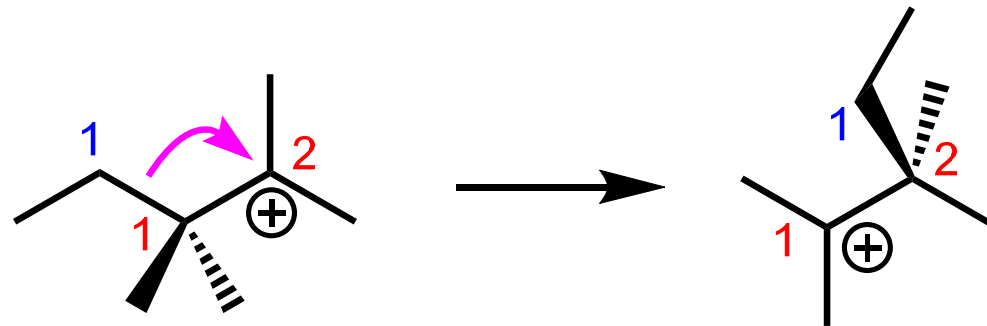


P. Umlagerungen - P.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

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

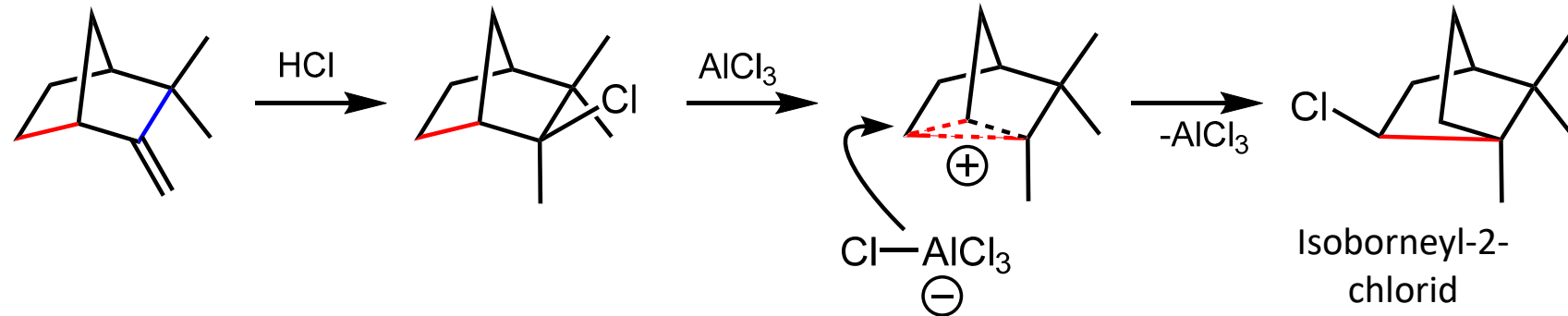
[n,m]-Nomenklatur: ausgehend von der gelösten Bindung (beidseitig Position 1) werden die Atome nach beiden Seiten fortlaufend nummeriert, wobei n und m angeben, zwischen welchen Atomen im Produkt die neue Bindung ausgebildet wird,

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



P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

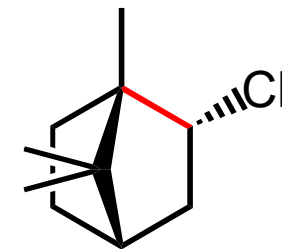
Wagner-Meerwein-1,2-Umlagerung von "Camphenhydrochlorid" zu Isoborneyl-2-chlorid



Hans Meerwein (1879-1965)

Nicht-klassisches Carbeniumion:
2-Elektronen-3-Zentrenbindung

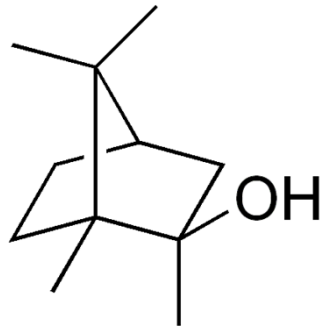
postuliert durch *Winstein*, Beweis durch *Olah*



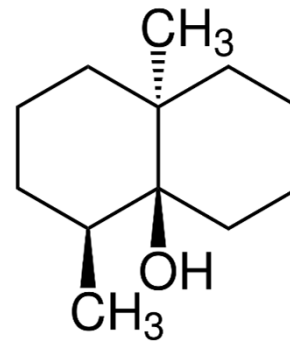
DFT-Berechnung: Smith, *JOC* **2004**, 4843.

P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

Terpene aus Bakterien (subnanomolare Geruchsschwelle, z. B. bei Trinkwasserbefall)



2-Methylisoborneol
(fauliger Geruch, wo ist
die 2-Position?)



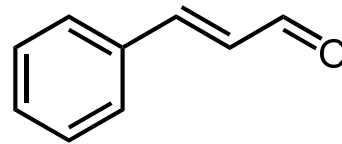
Geosmin aus Bodenbakterien
(Geruch bei Regen nach Trockenheit)

P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

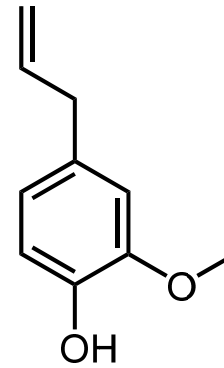
Chemie der Adventszeit



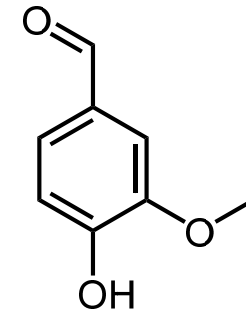
7 Düfte: welche?



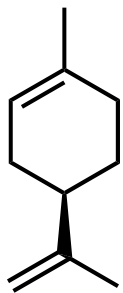
Zimtaldehyd



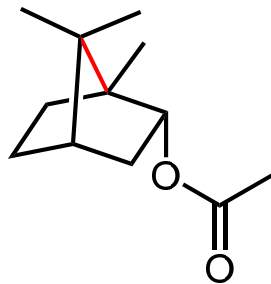
Eugenol



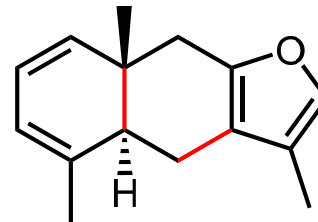
Vanillin



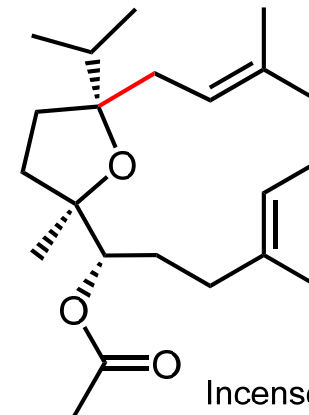
(*R*)-Limonen



Bornylacetat
(im Tannenharz)



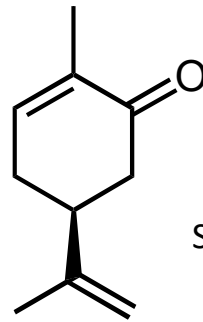
Furanoeudesma-1,3-dien
(im Harz der Myrrhe)



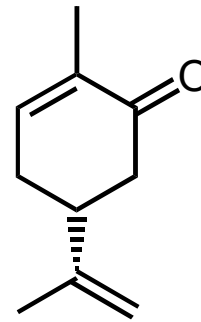
Incensolacetat
(in Weihrauchharz)

P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

S-(+)-Carvon,
Kümmelgeruch,
aus Kümmelöl (85 %),
Dillöl (60 %).



Sdp. 230 °C

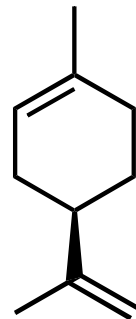


R(-)-Carvon,
Krauseminzeogeruch,
aus Krauseminzeöl (70 %).

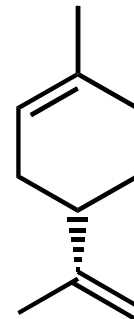


Wichtigster Nebenbestandteil in Kümmelöl: R-(+)-Limonen.

R-(+)-Limonen,
Orangengeruch,
aus Öl von Citrusfrüchten,
industriell wichtigstes
Monoterpen.



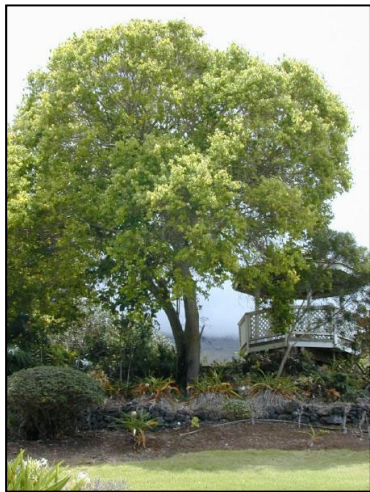
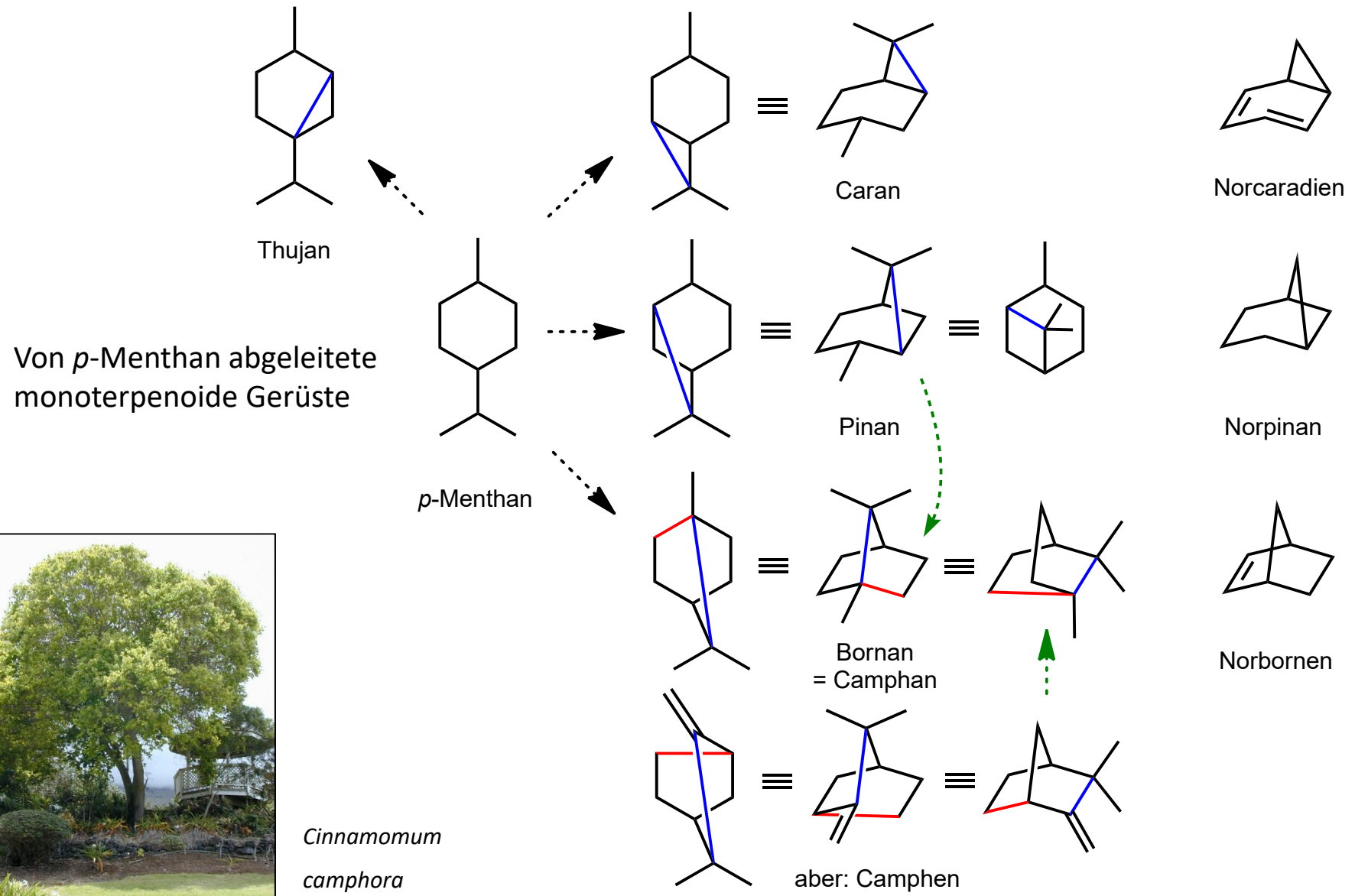
Sdp. 175 °C



S(-)-Limonen,
Terpentingeruch,
aus Tannenöl.

Racemat z. B. aus *Zanthoxylum piperitum*

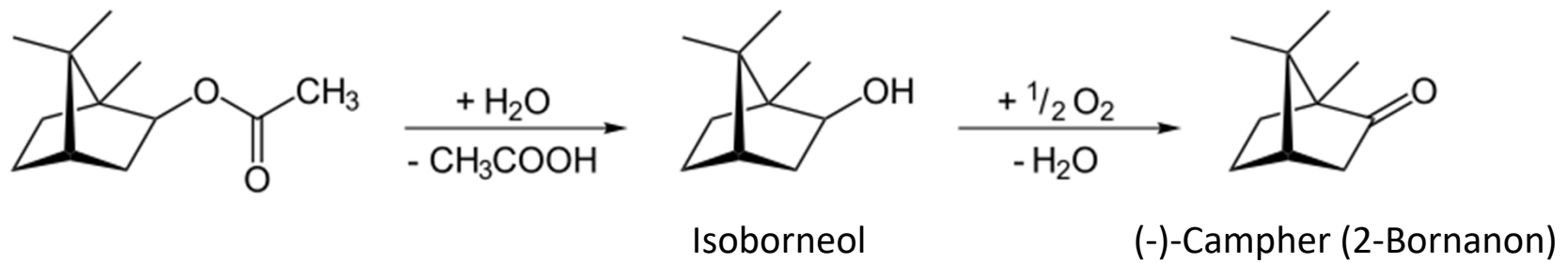
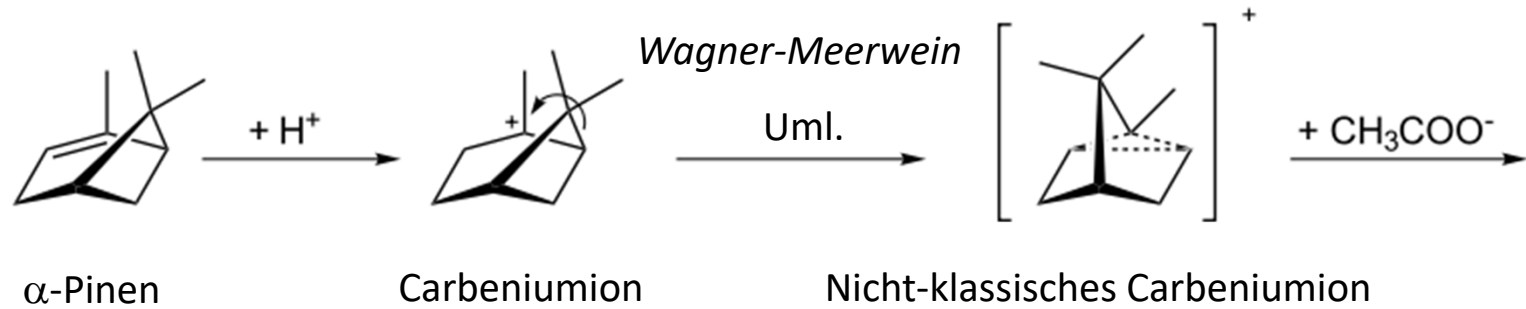
P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen



Cinnamomum camphora

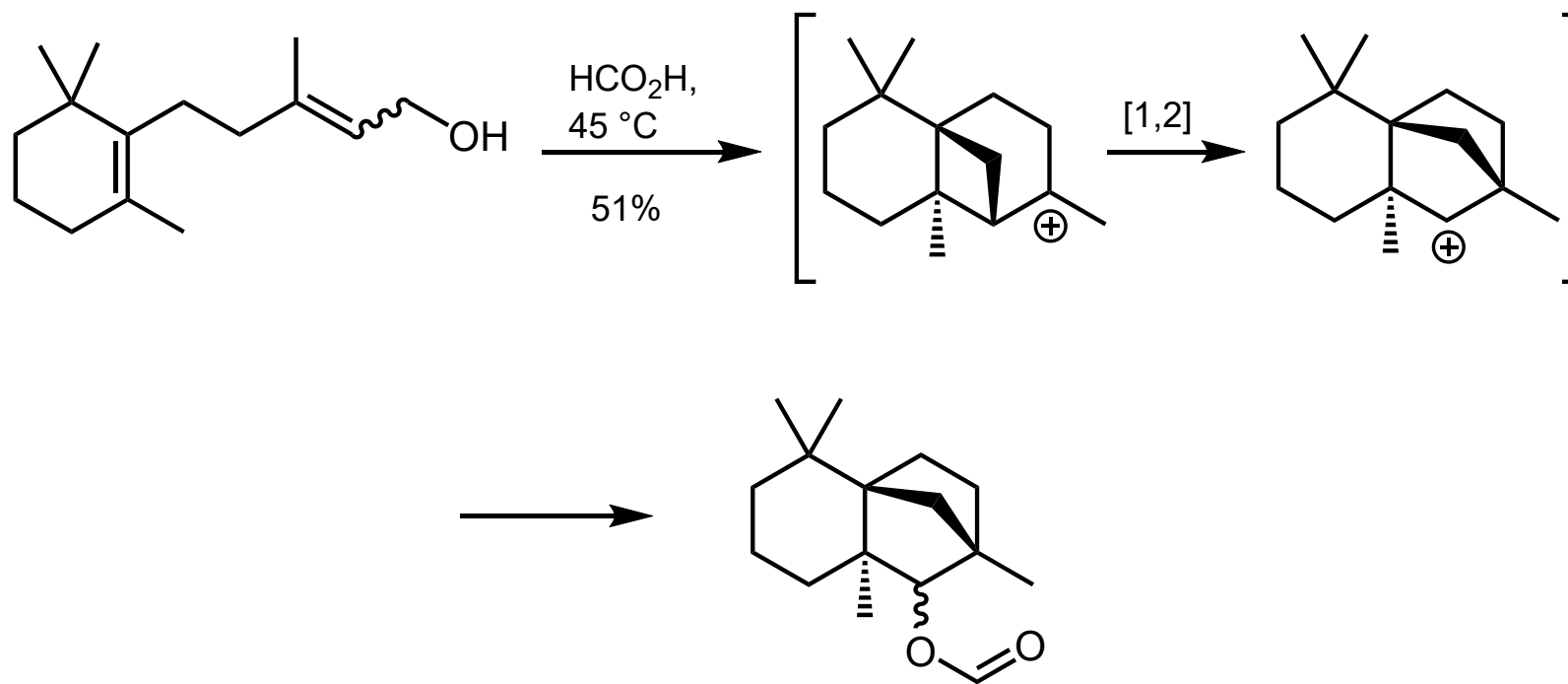
P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

Von α -Pinen zu Campher (2-Bornanon):



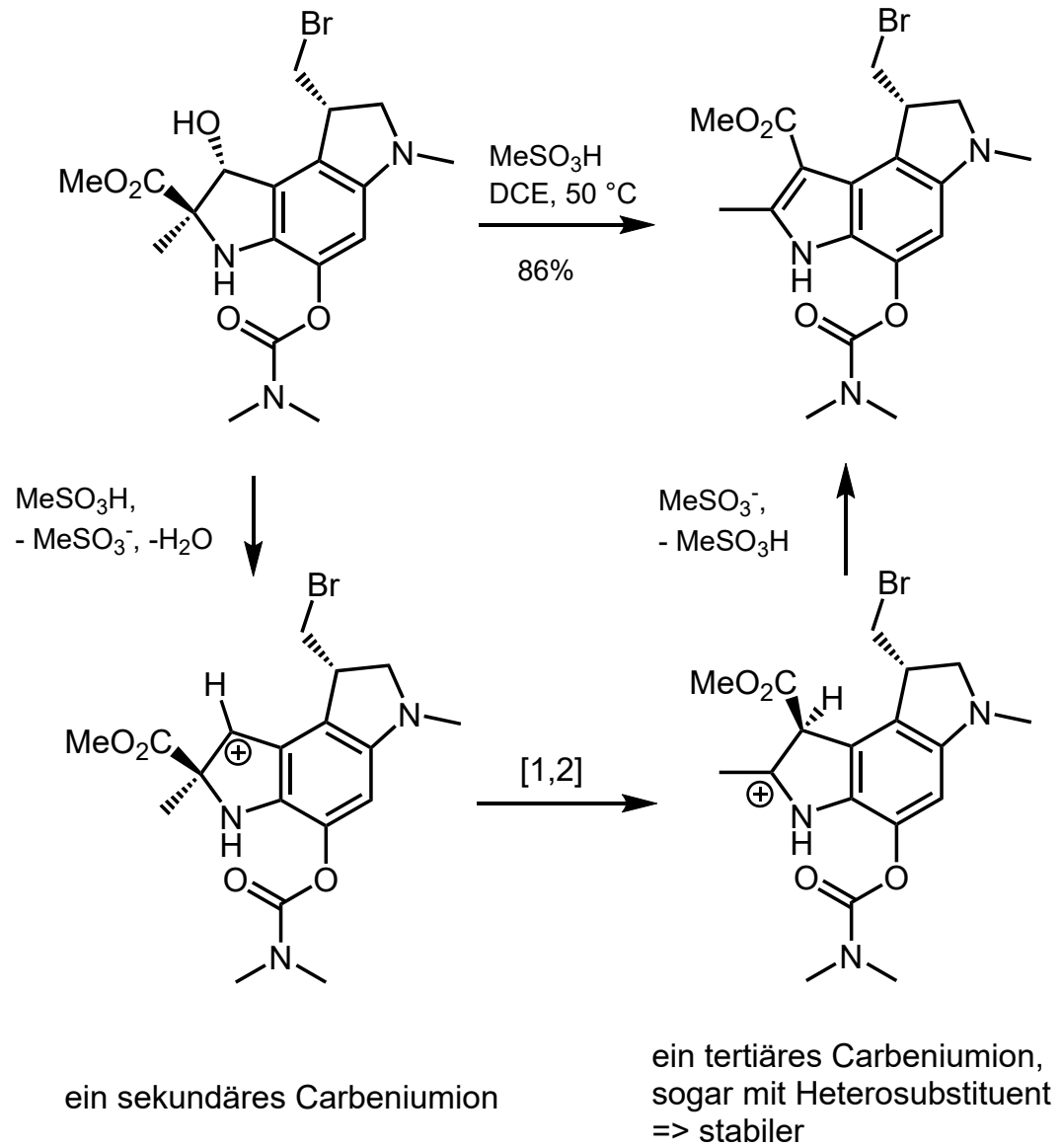
P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

Wagner-Meerwein-Umlagerungen



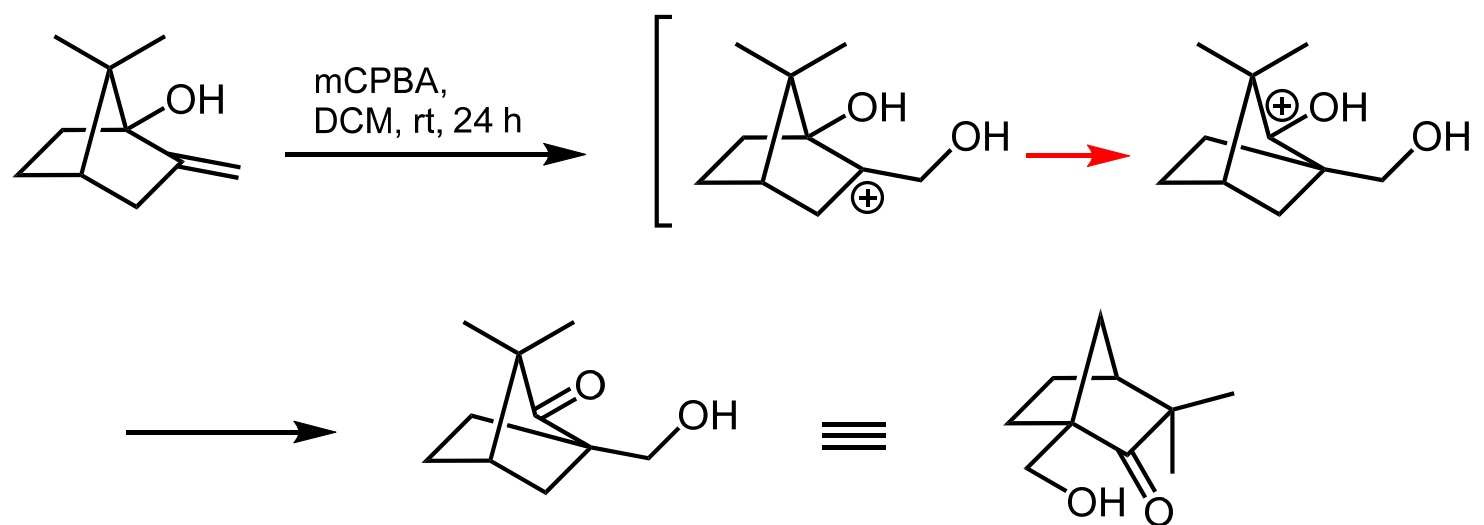
P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

Wagner-Meerwein-Umlagerungen



P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

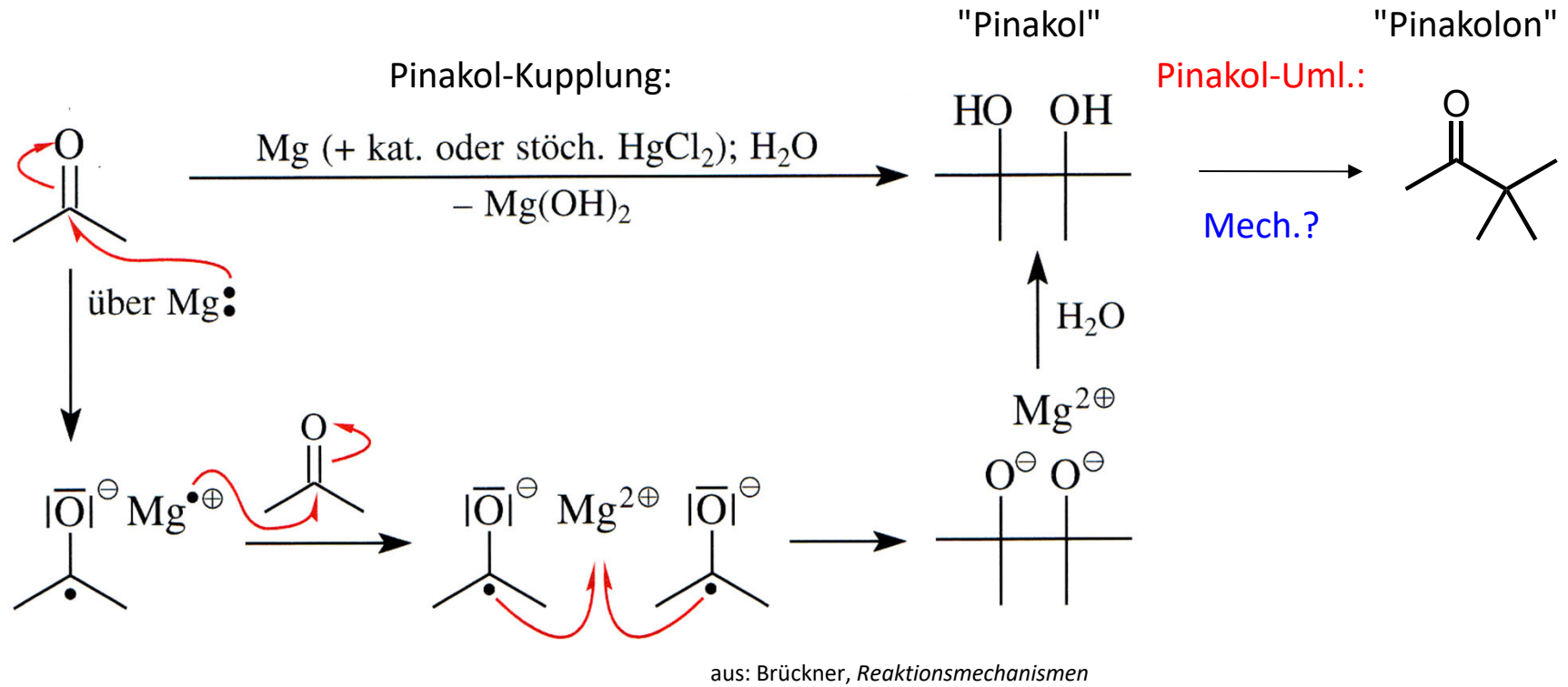
Wagner-Meerwein-Umlagerungen



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

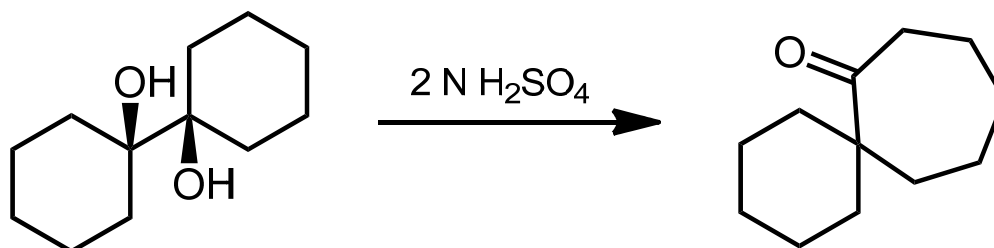
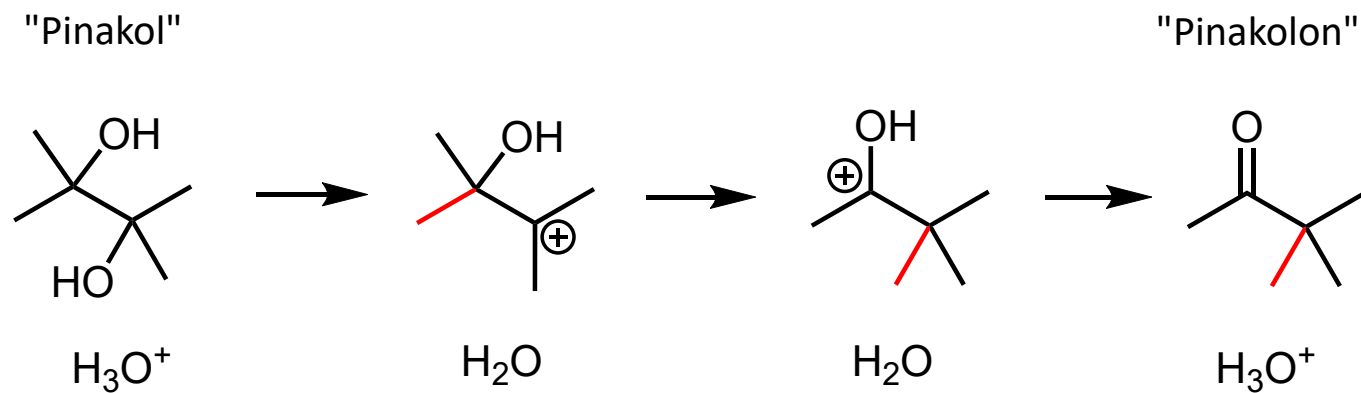
P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

Pinakol-Umlagerung



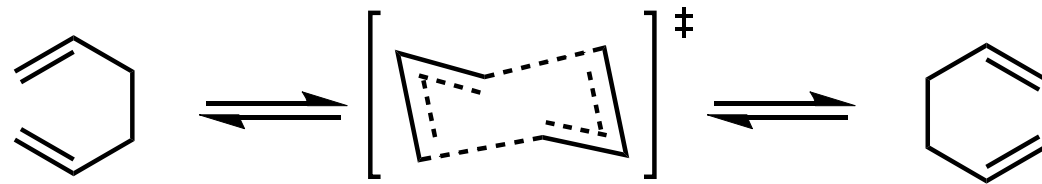
P. Umlagerungen - P.2. Umlagerungen an Carbokationen

Pinakol-Umlagerung



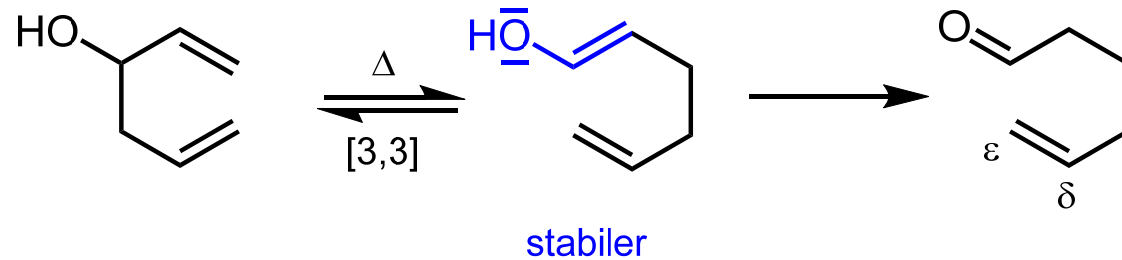
P. Umlagerungen - P.3. Cope- und Claisen-Umlagerungen

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



ΔH^\ddagger ca. 140 kJ/mol

Sessel-ÜZ

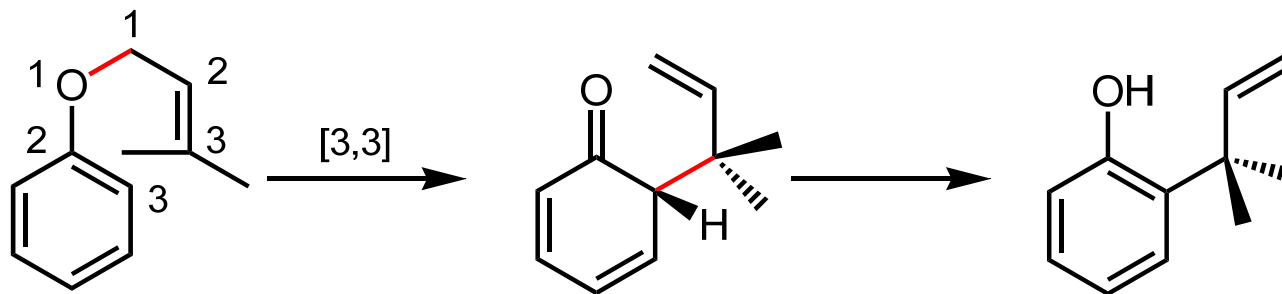


Oxy-Cope-Umlagerung:

Triebkraft zum Aldehyd;

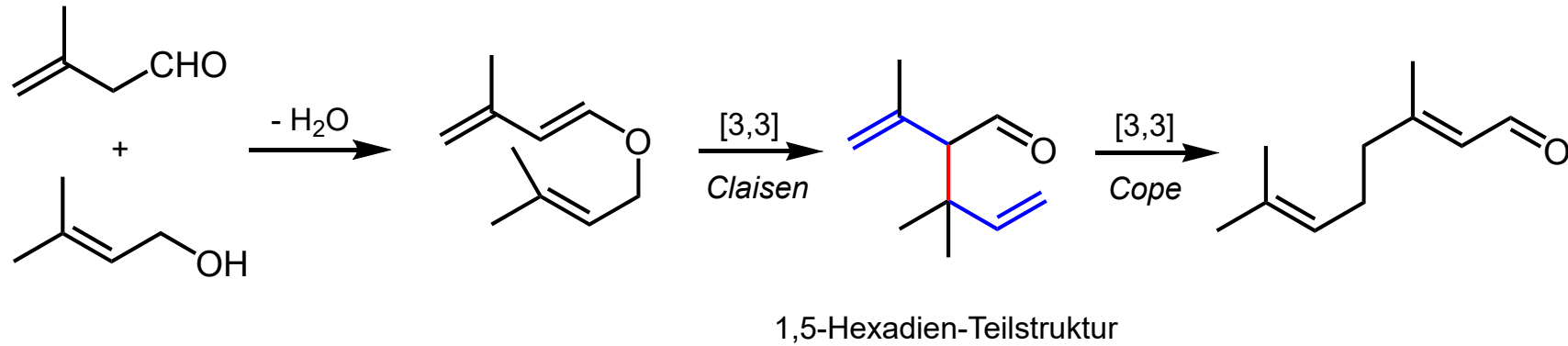
Beschleunigung bei Zusatz von KH,
da stabileres Enolat gebildet wird.

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

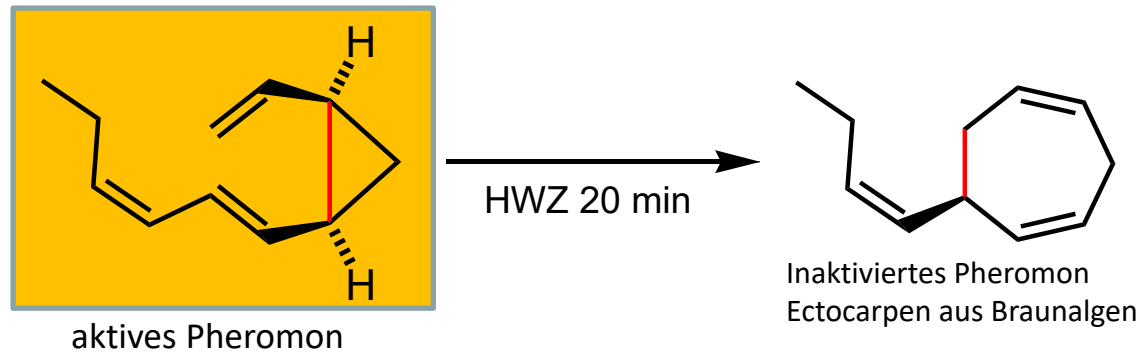


P. Umlagerungen - P.3. Cope- und Claisen-Umlagerungen

Industrielle Synthese von Citral (BASF):



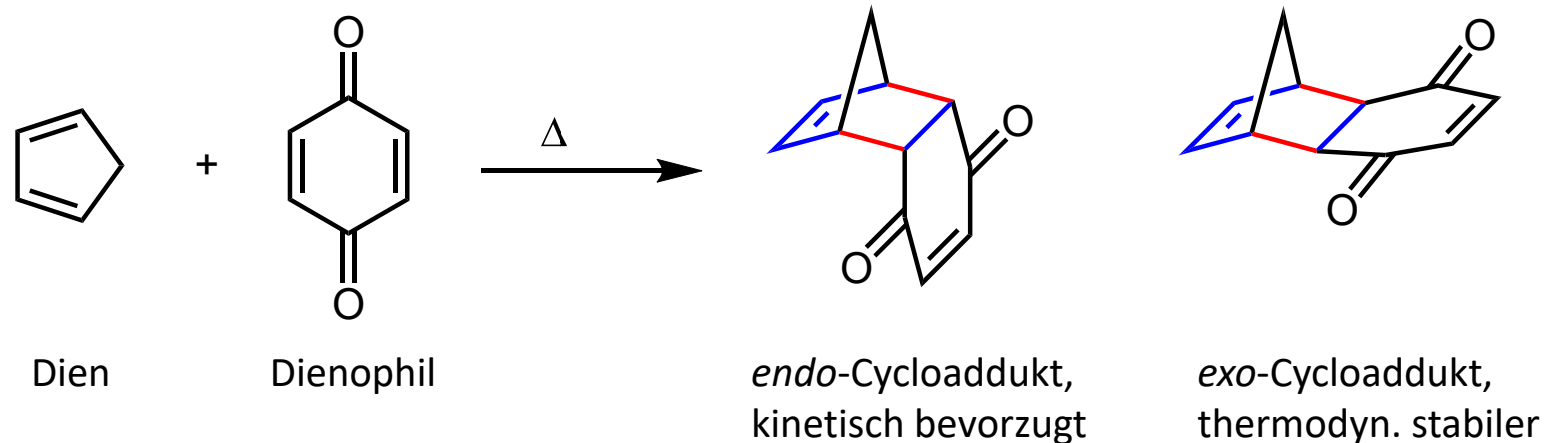
Ein Beispiel aus der Naturstoffchemie:



Boland et al.,
Angew. Chem. 1995

Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

[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)

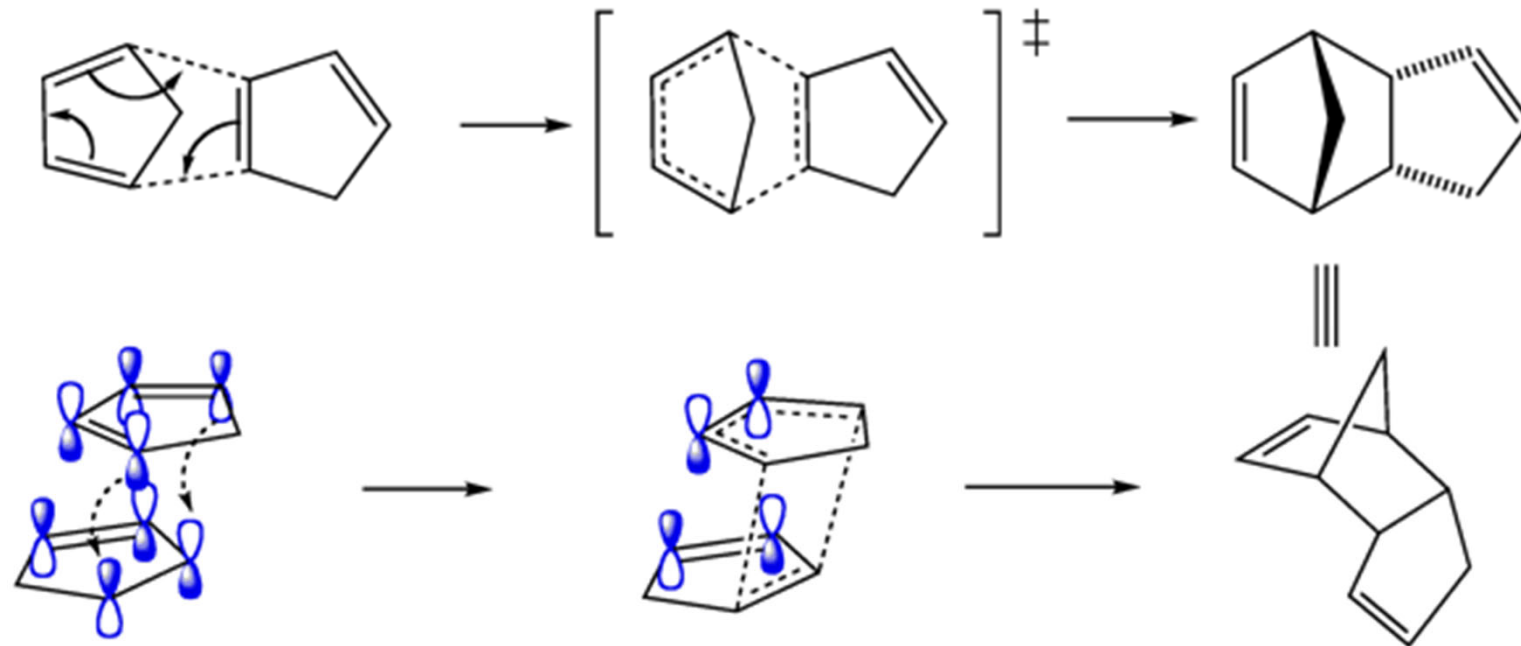
Kurt Alder (1902-1958)

Nobelpreis für Chemie 1950



Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

Dimerisierung von Cyclopentadien:

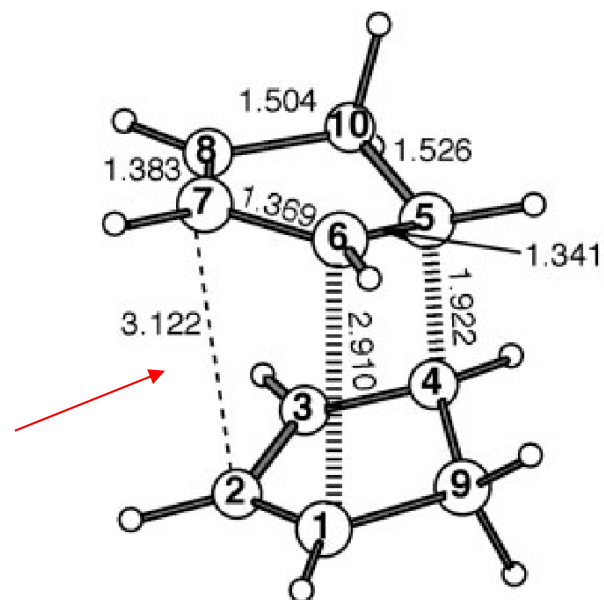


endo-ÜZ um 14.2 kJ/mol stabiler
als *exo*-ÜZ

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

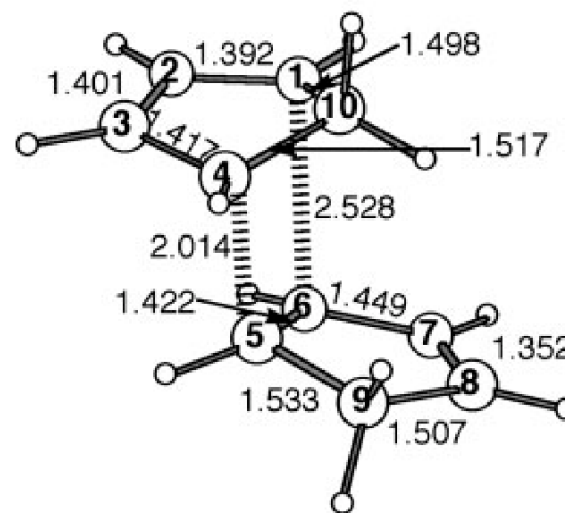
Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

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



TS(CPD₂)_{endo} (C₂)

um 14.2 kJ/mol
stabiler als:



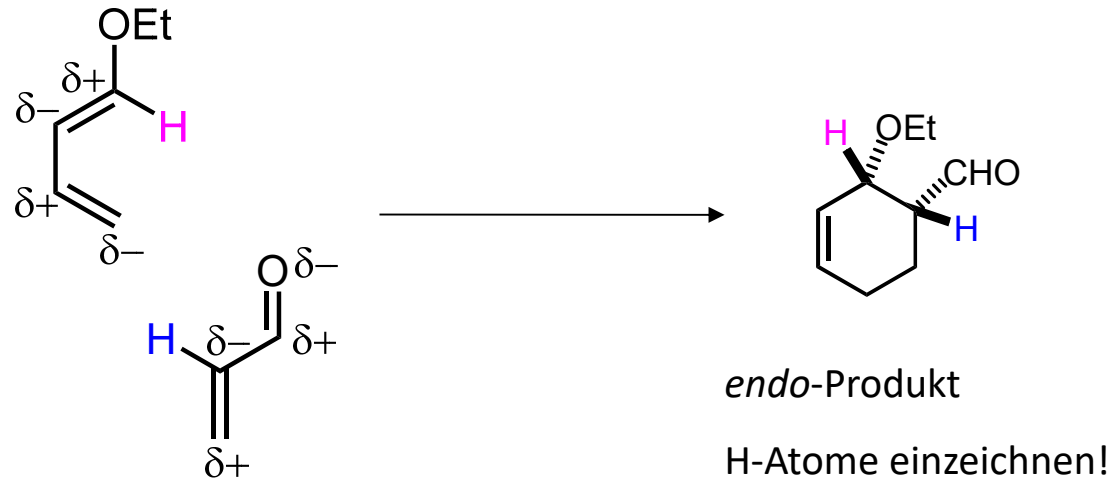
TS(CPD₂)_{exo} (C₁)

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

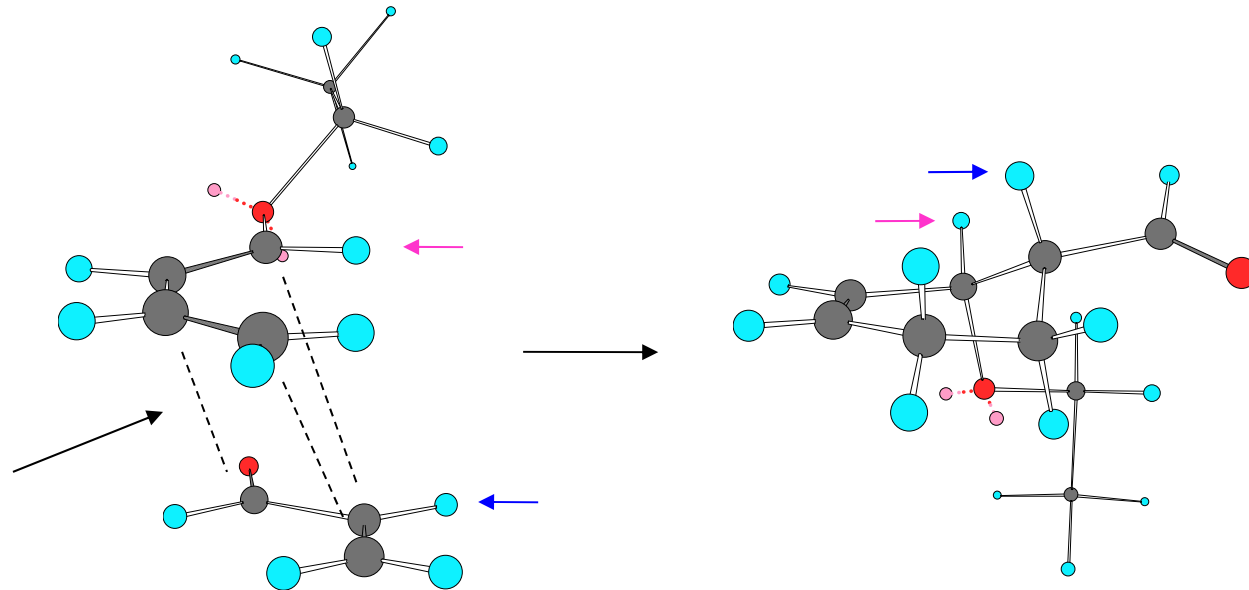
Schleyer, Houk, Herges, et al., *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 344-361.

Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

Diels-Alder-Reaktionen:
endo-selektiv



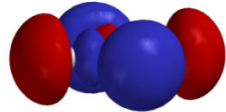
Ursache:
sekundäre MO-WW



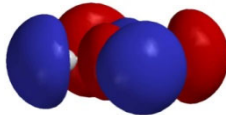
Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

MOe von Ethen (nur bis HOMO besetzt)

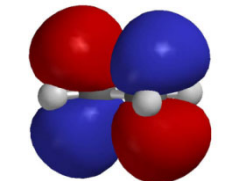
LUMO +4



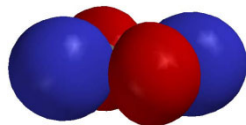
LUMO +2



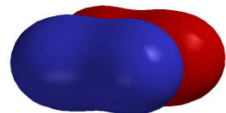
LUMO



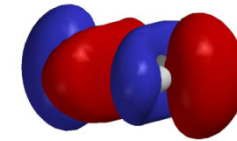
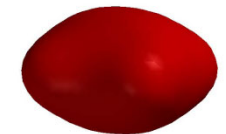
HOMO -1



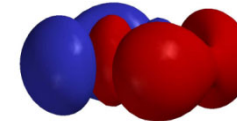
HOMO -3



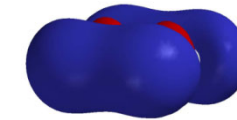
HOMO -5



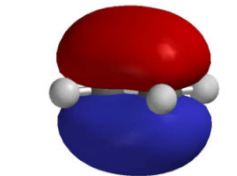
LUMO +5



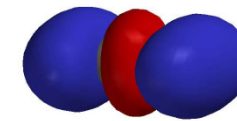
LUMO +3



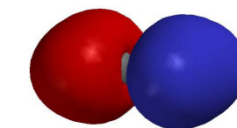
LUMO +1



HOMO



HOMO -2



HOMO -4

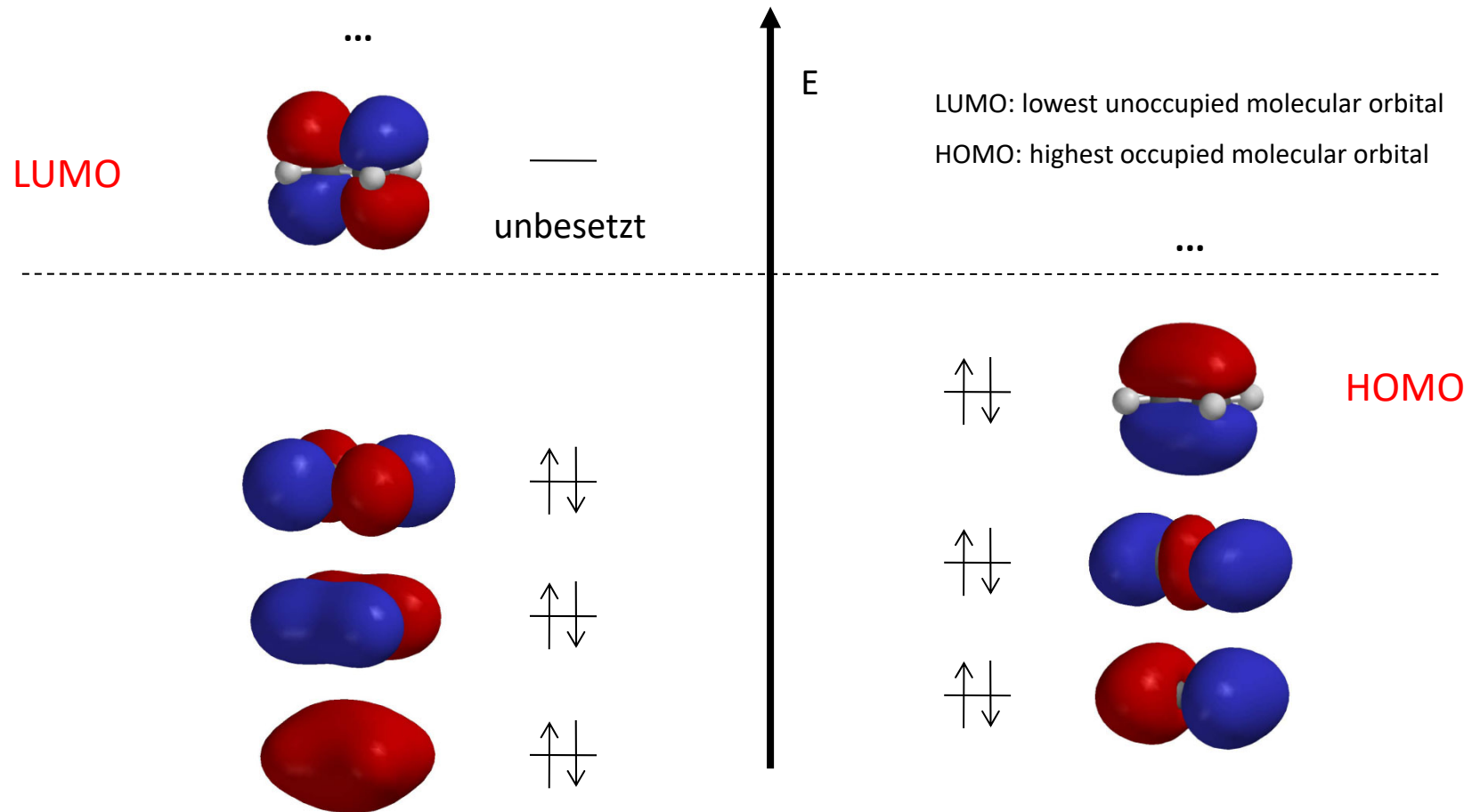
quantenmechanische Rechnung: 6-31G** (Spartan-Programm)

(niedriger liegende 1s Kohlenstoff-Rumpforbitale weggelassen)

Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

Ethen: 2x 2s(C), 6x 2p(C), 4x 1s(H) => 12 Valenz-AOe => 12 MOe (7 davon gezeigt);

2x4 + 4x1 = 12 Valenzelektronen zu verteilen, idealerweise in 6 MOen.



quantenmechanische Rechnung: 6-31G** (Spartan-Programm)

(niedriger liegende 1s Kohlenstoff-Rumpforbitale weggelassen)

Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

Meist werden nur die den π -Grenzorbitalen zugrundeliegenden p-AOe angegeben.

Orbitalkoeffizienten $c_{i,n}$ der AOe ϕ_i :

Anteil der Beteiligung am MO π_n :

$$\pi_n = \sum_{i=1}^{i \leq \text{Atomzahl}} c_{i,n} \phi_i$$

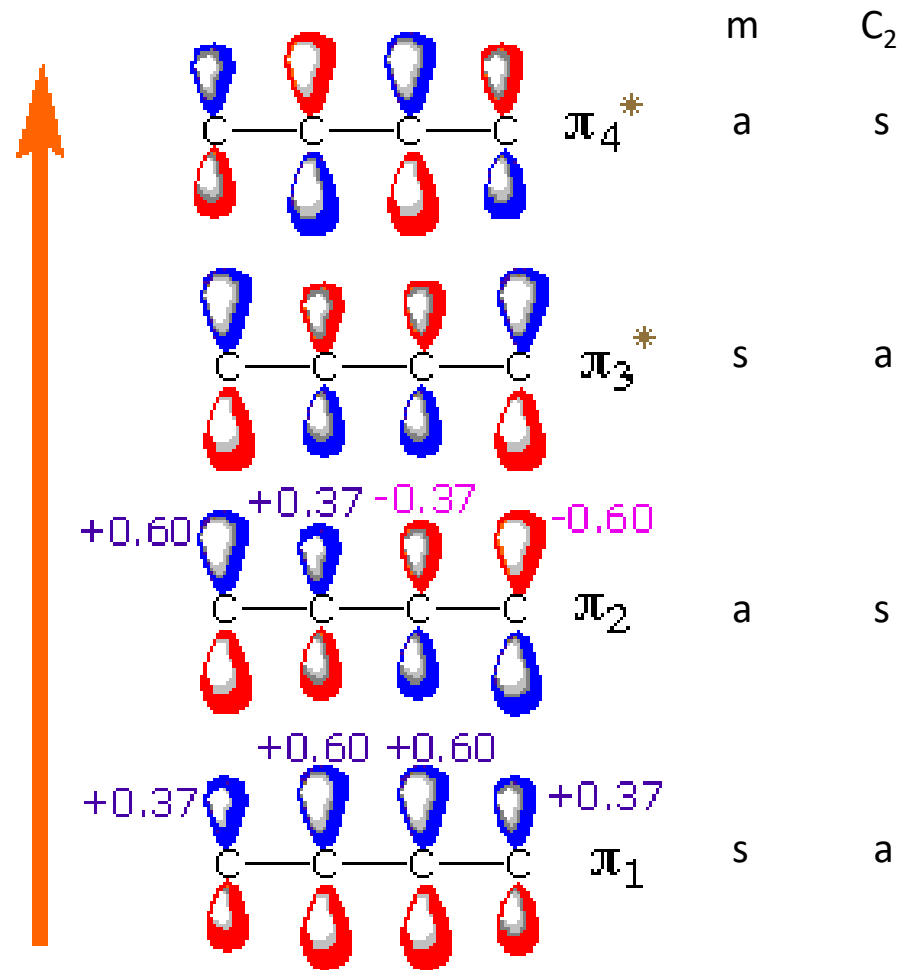
LUMO

$c_{i,n}^2$: relative Elektronendichte (wenn besetzt) am Kern i im MO π_n .

HOMO

Die Summen der Quadrate der O.-k. sind in "waagerechter und in senkrechter Richtung" = 1.

Q: bei Ethen?

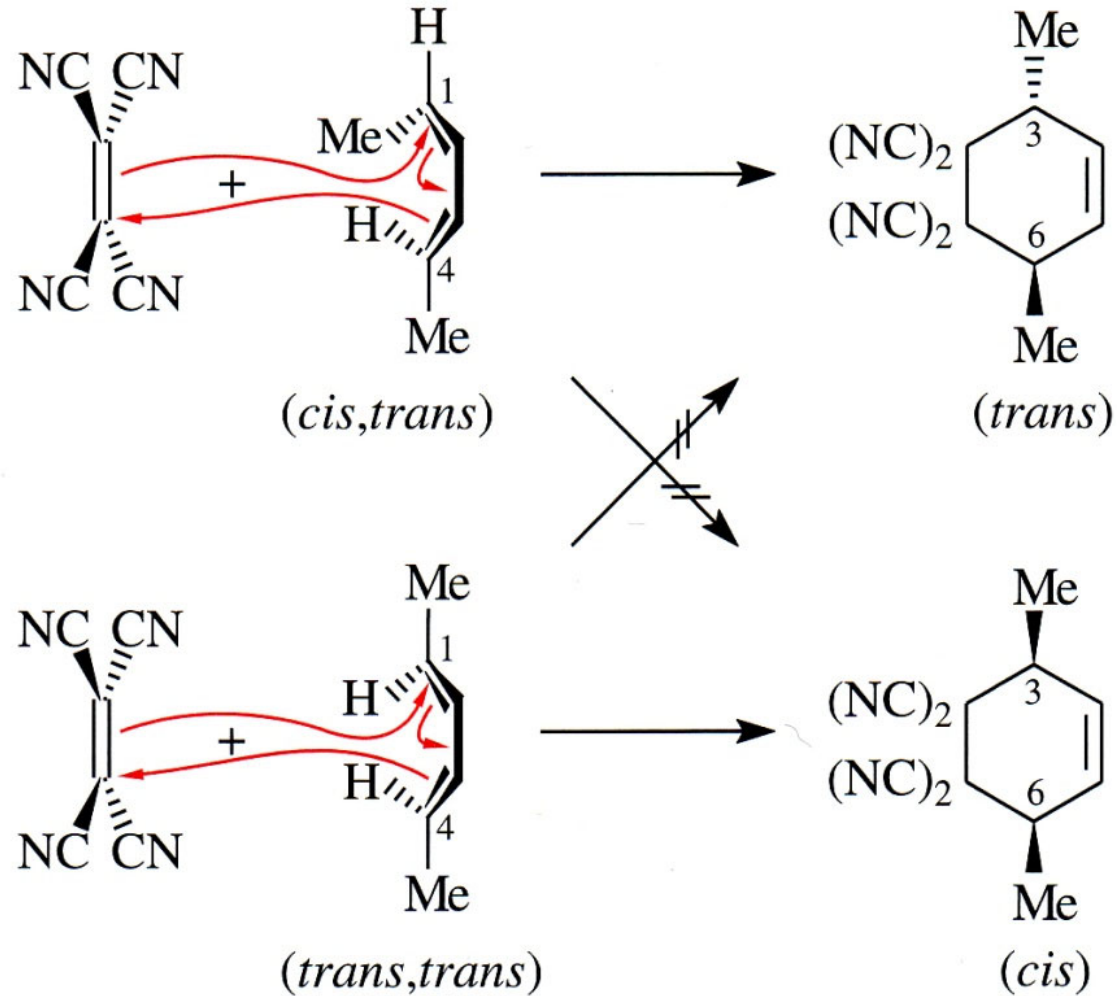


a: antisymmetrisch, s: symmetrisch bzgl. der Symmetrieelemente m (Spiegelebene) bzw. C₂ (Drehachse).

Woodward, Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 797.

Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

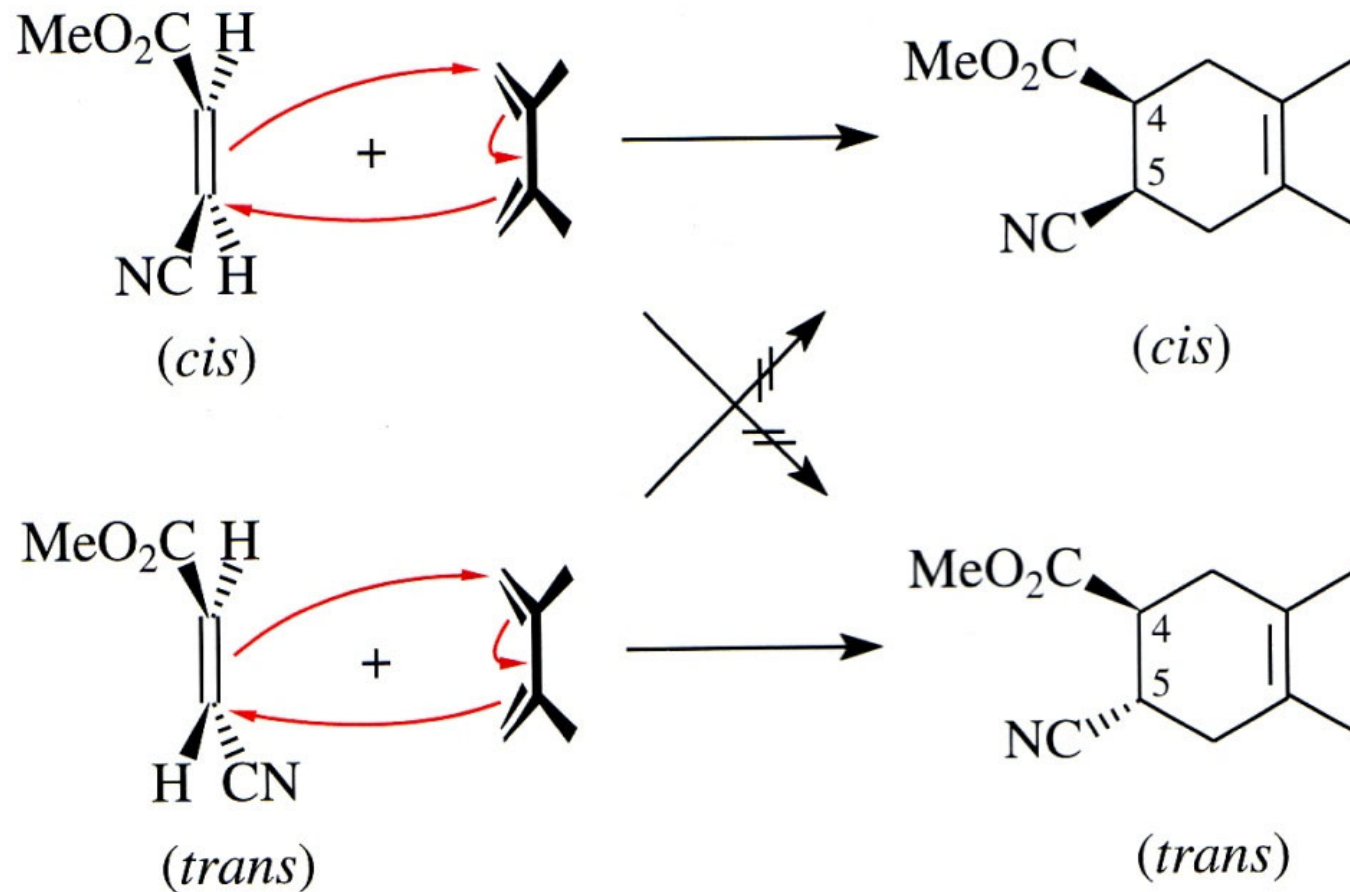
Diels-Alder-Reaktionen: stereospezifisch



aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

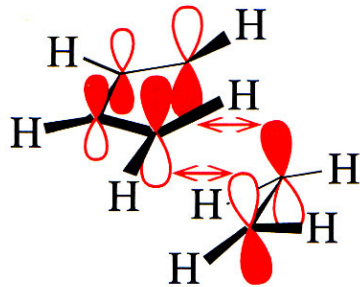
Diels-Alder-Reaktionen: stereospezifisch



aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

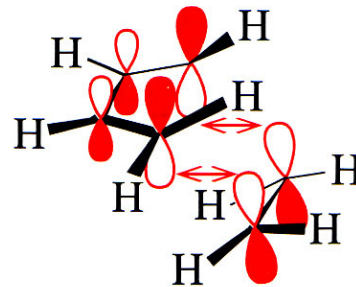
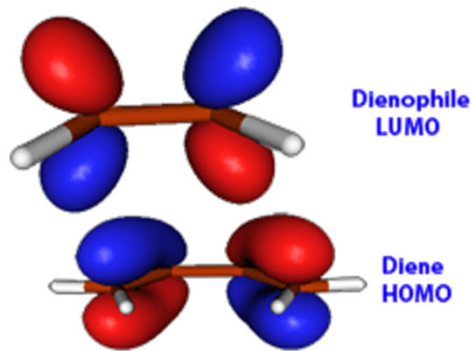
Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

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

aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

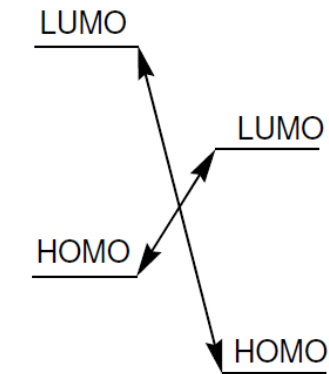
Diels-Alder-Reaktionen:

3 Grundtypen

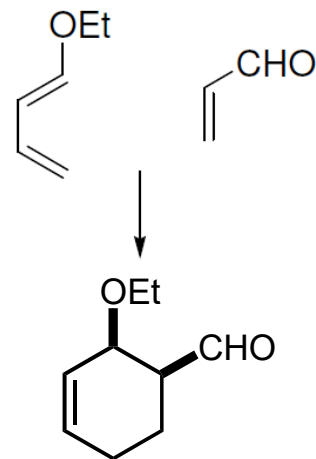
Die minimale LUMO/HOMO-Differenz liefert die größte Absenkung der ÜZ-Energie, also die schnellste Reaktion, und bestimmt somit Klassifizierung und Reaktionsverlauf.

Beide HOMO/LUMO-Überlappungen wirken beschleunigend.

Normaler Elektronenbedarf

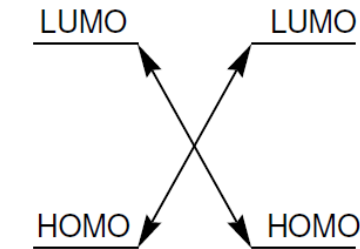


Dien Dienophil

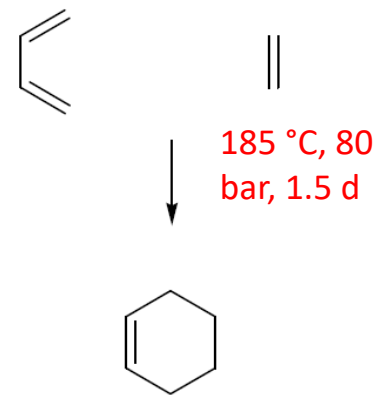


Neutraler Elektronenbedarf

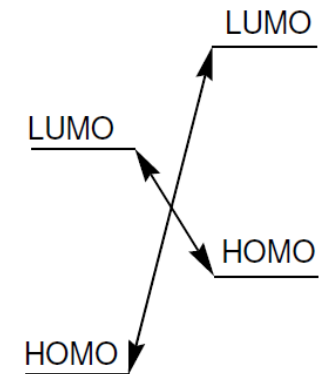
am ungünstigsten



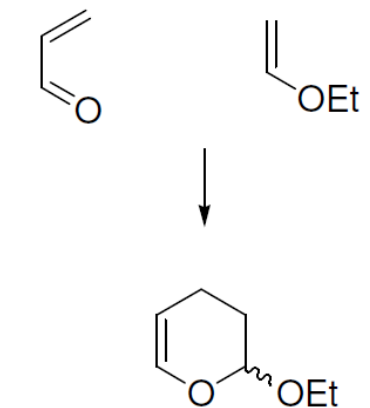
Dien Dienophil



Inverser Elektronenbedarf



Dien Dienophil



aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

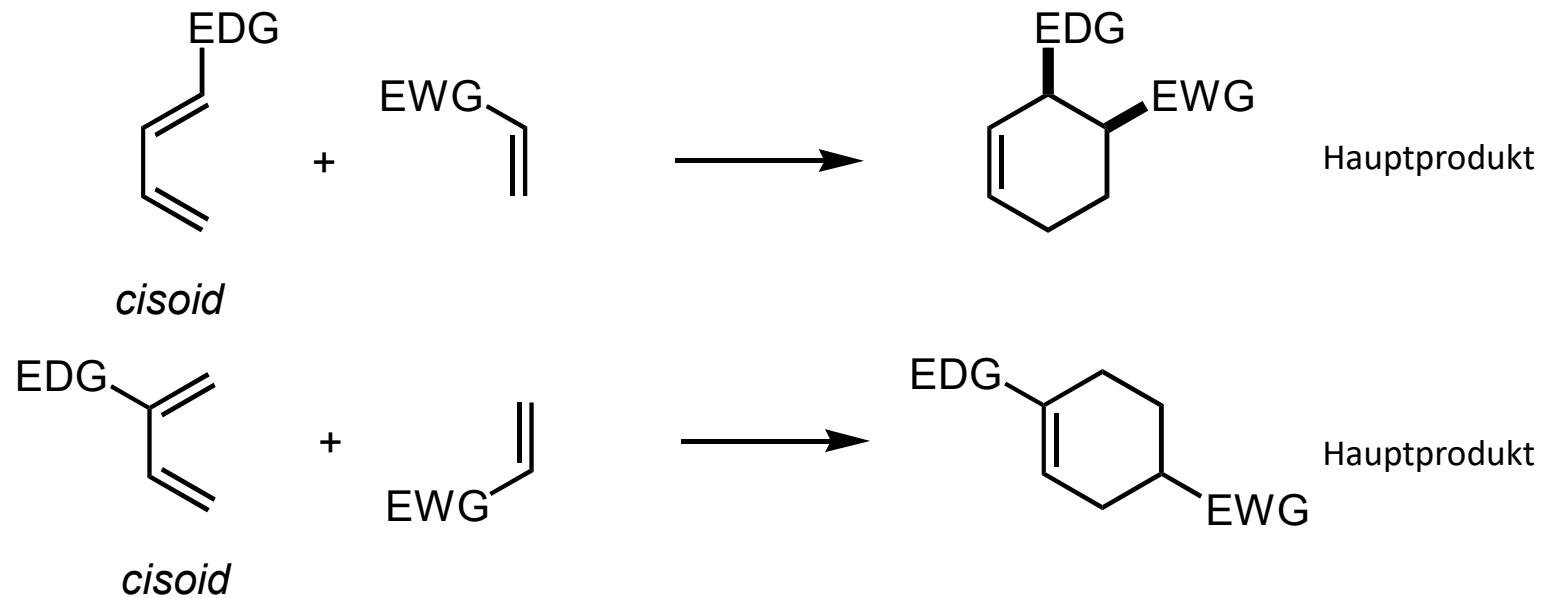
Regioselektivität der nicht-neutralen DAR: folgt meist „ $\delta+$ mit $\delta-$, $\delta-$ mit $\delta+$ “

Dien:

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

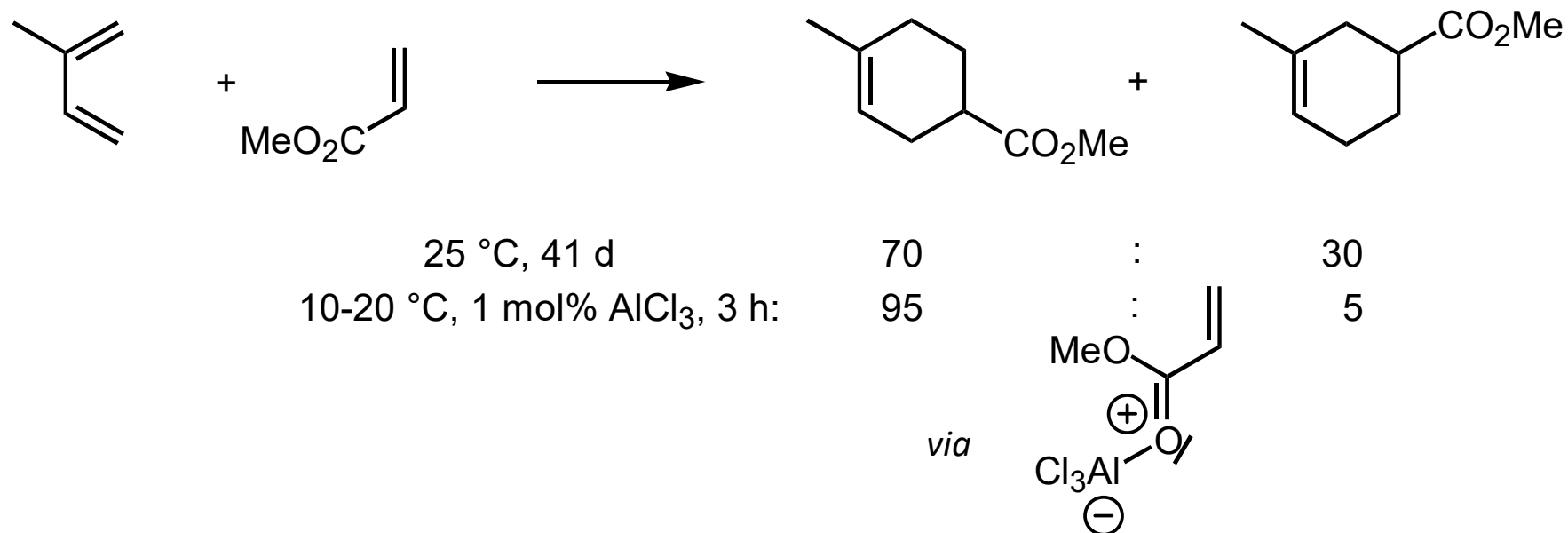
Elektronenschiebende Gruppe in 2-Stellung: größerer O.-k. in 1-Stellung

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



Q. Cycloadditionen - Q.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

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.

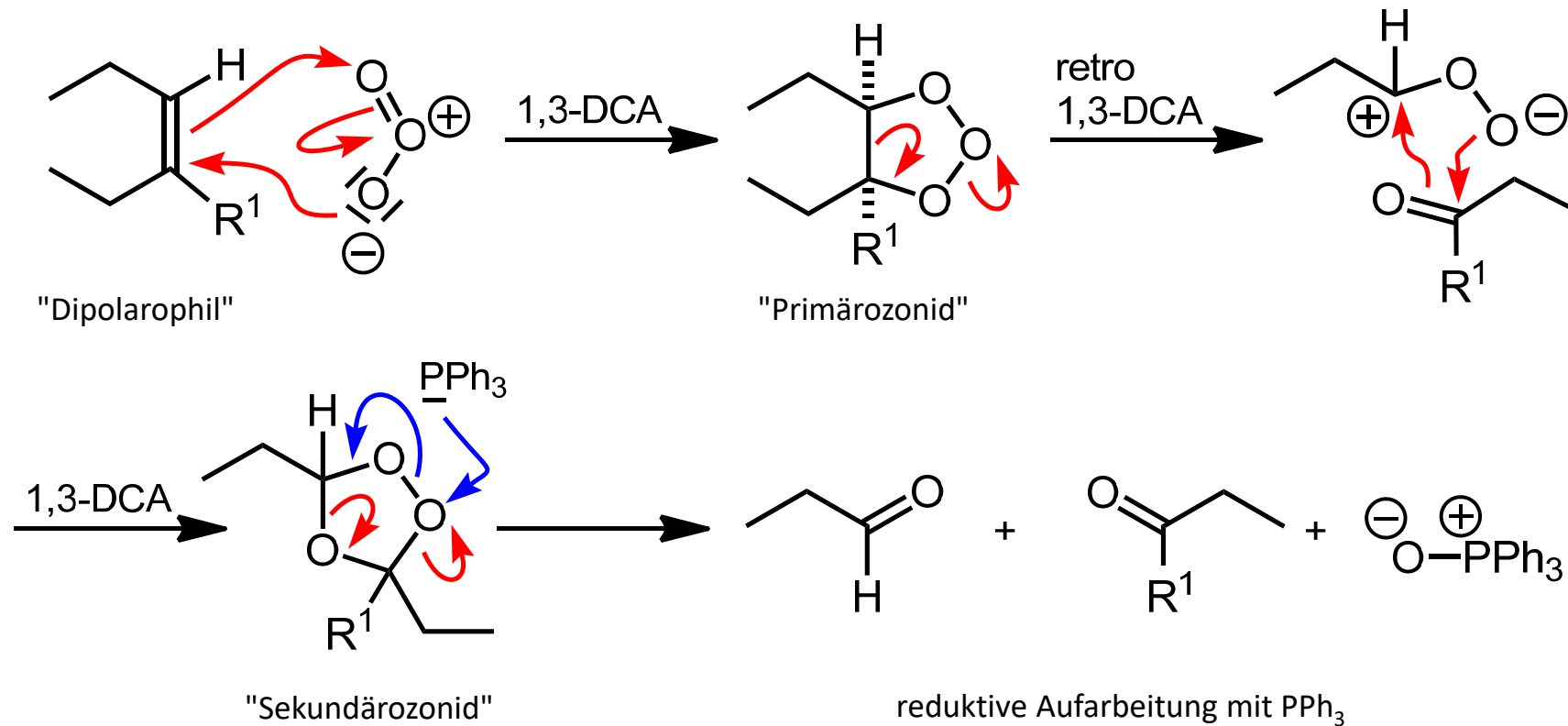
Q. Cycloadditionen - Q.2. 1,3-dipolare Cycloaddition

Ozonolyse

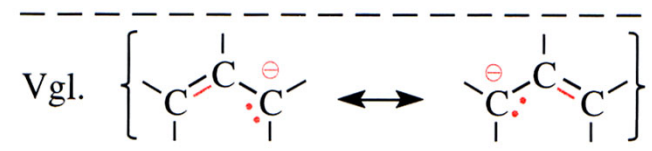
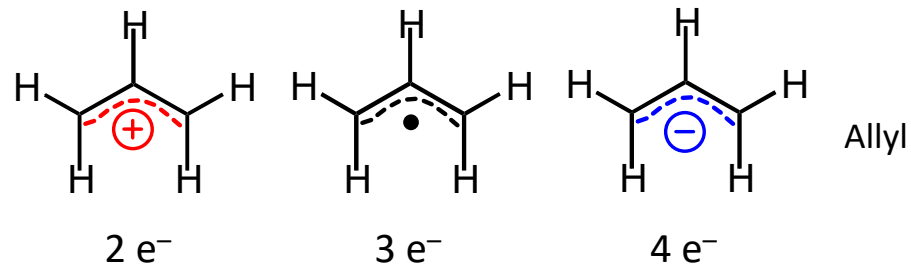
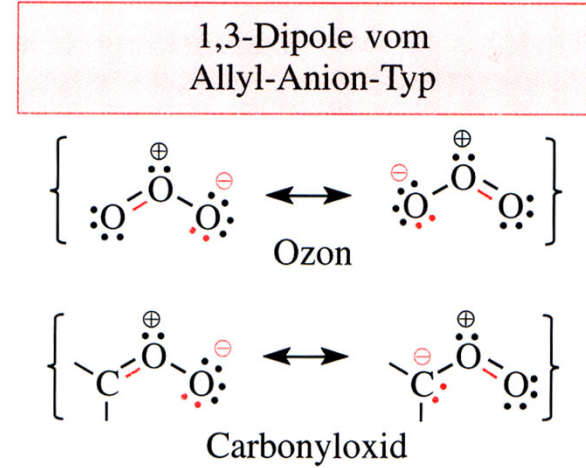
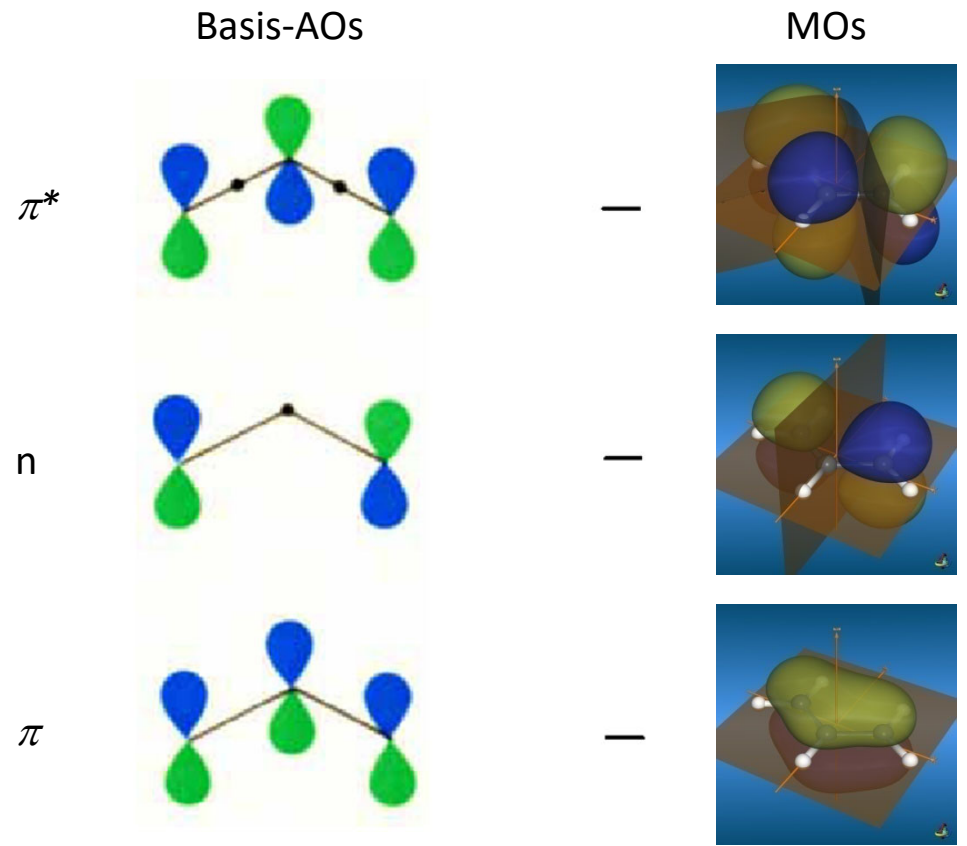
Elektronen: [4+2]

Atome: [3+2]

1,3-Dipol vom
Allyl-Anion-Typ,
gewinkelt

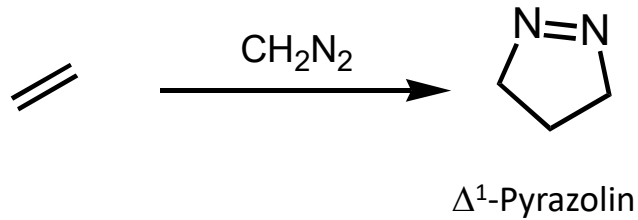


Q. Cycloadditionen - Q.2. 1,3-dipolare Cycloaddition

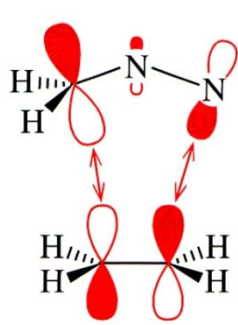


aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

Q. Cycloadditionen - Q.2. 1,3-dipolare Cycloaddition

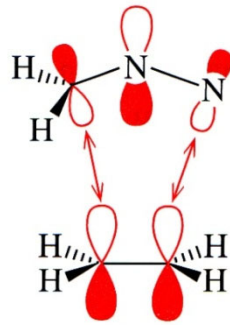


normale 1,3-dipolare CA



$\text{HO}_{\text{CH}_2\text{N}_2} / \text{LU}_{\text{Ethylen}}$

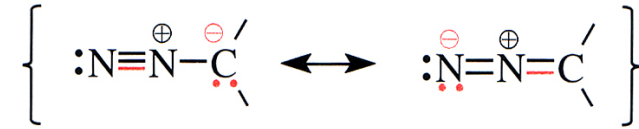
$$E_{\text{HO, CH}_2\text{N}_2} - E_{\text{LU, Ethylen}} = -229 \text{ kcal/mol}$$



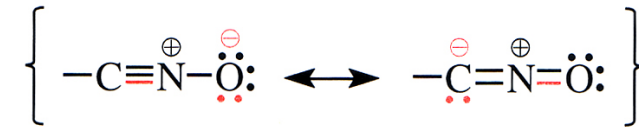
$\text{LU}_{\text{CH}_2\text{N}_2} / \text{HO}_{\text{Ethylen}}$

$$E_{\text{HO, Ethylen}} - E_{\text{LU, CH}_2\text{N}_2} = -273 \text{ kcal/mol}$$

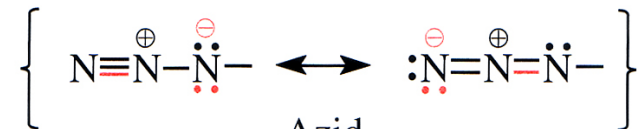
1,3-Dipole vom Propargyl-/Allenyl-Anion-Typ



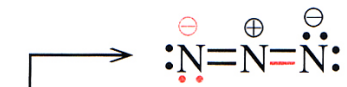
Diazoalkan



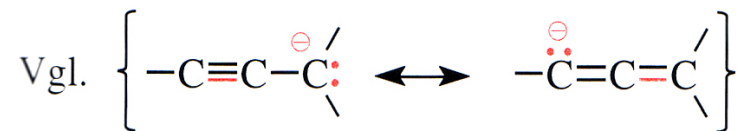
Nitriloxid



Azid

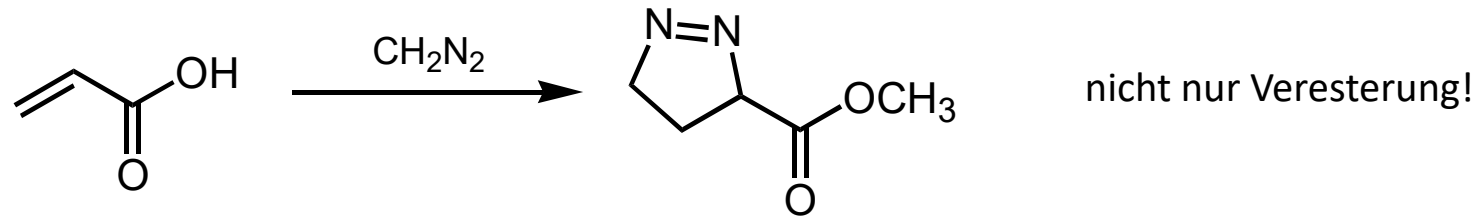


Azid-Ion

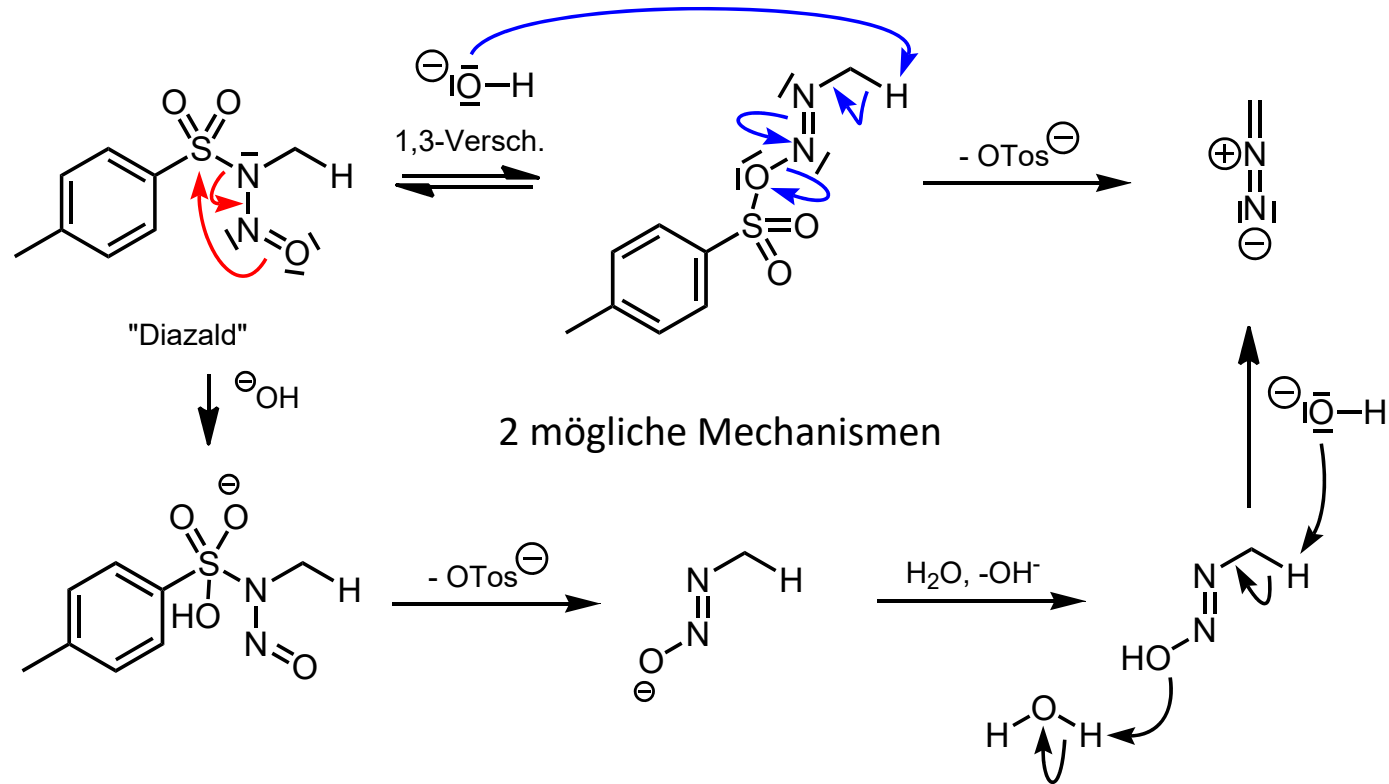


aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

Q. Cycloadditionen - Q.2. 1,3-dipolare Cycloaddition

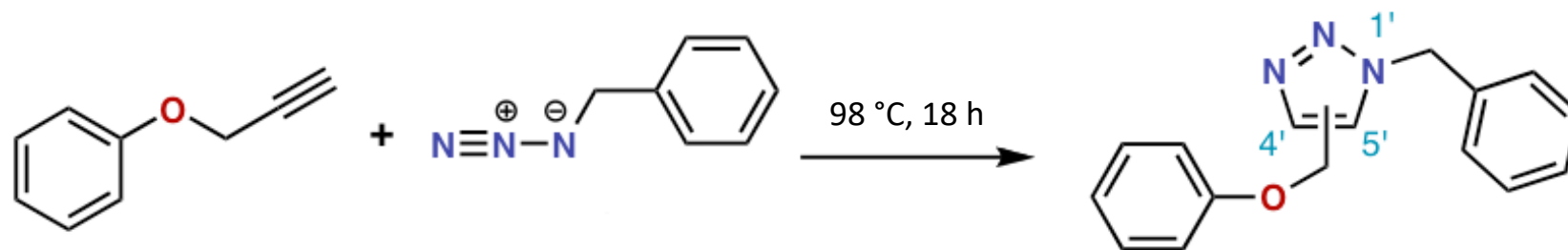


Sichere Darstellung von Diazomethan (niemals aufkonzentrieren, explosiv!):



Q. Cycloadditionen - Q.2. 1,3-dipolare Cycloaddition

Huisgen-Reaktion

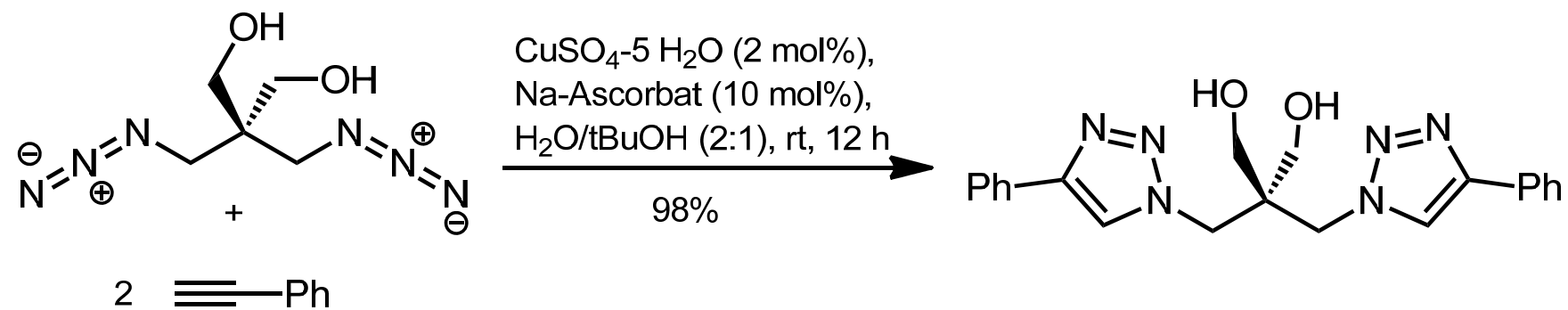


Cu(I)-Katalyse (Meldal, Sharpless, 2002):

schneller, regioselektiv zum 1,4-disubst. Triazol,
bioorthogonale "Click-Chemie"

Cu(I) in situ aus Cu(II) und Ascorbat

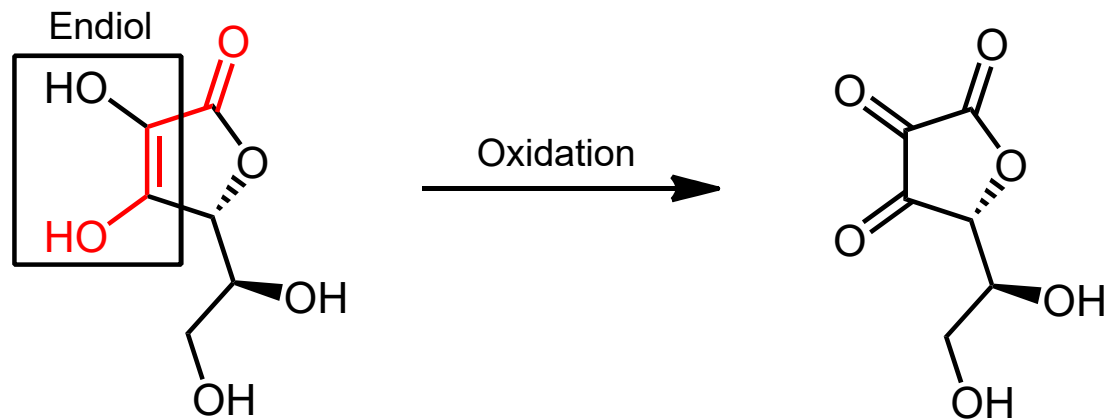
Rolf Huisgen
(geb. 1920)



Q. Cycloadditionen - Q.2. 1,3-dipolare Cycloaddition

Ascorbinsäure

Mangel führt zu Skorbut als Folge von Kollagenschäden, da Vitamin C Cofaktor bei der Hydroxylierung von Lysin und Prolin.



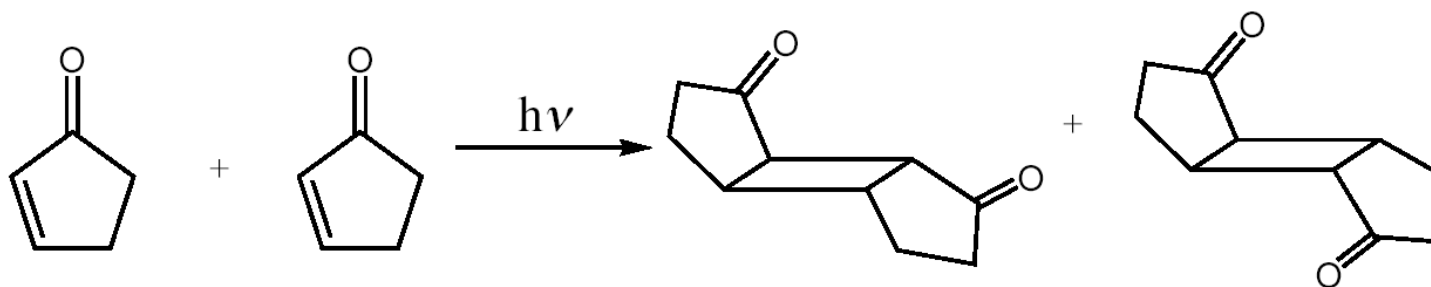
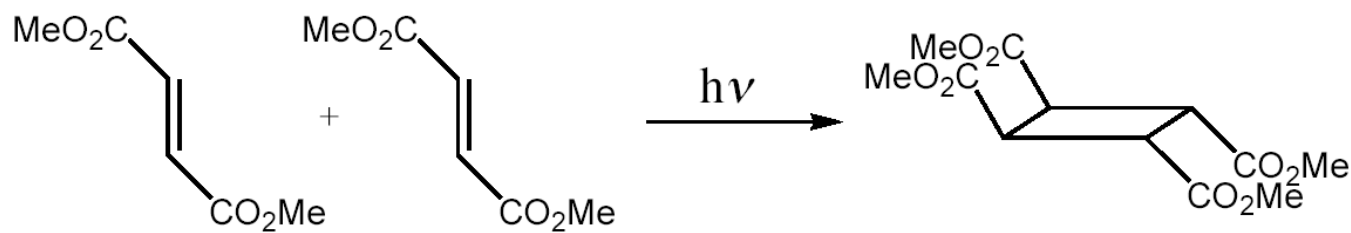
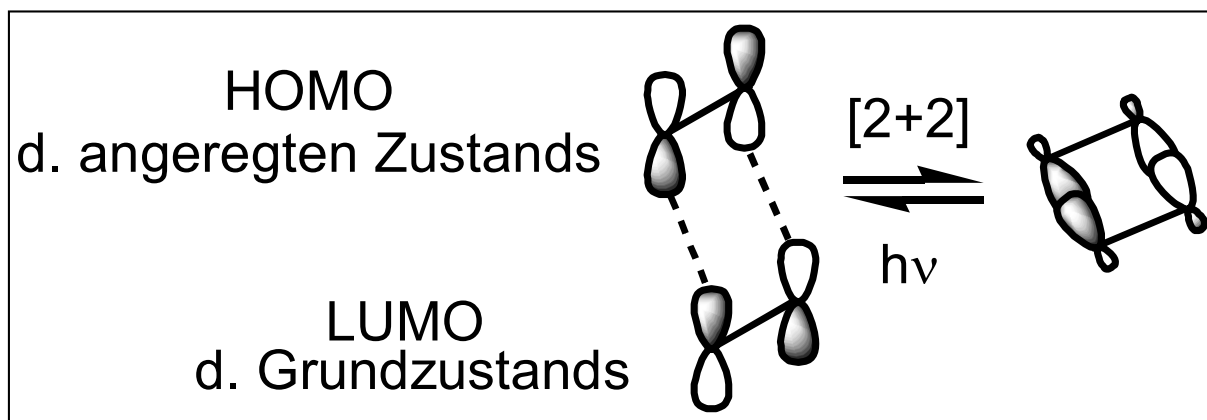
L(+)-Ascorbinsäure (Vitamin C)
eine vinyloge Carbonsäure (pK_a 4.25)



Sanddorn: 2-8 g Ascorbinsäure pro kg

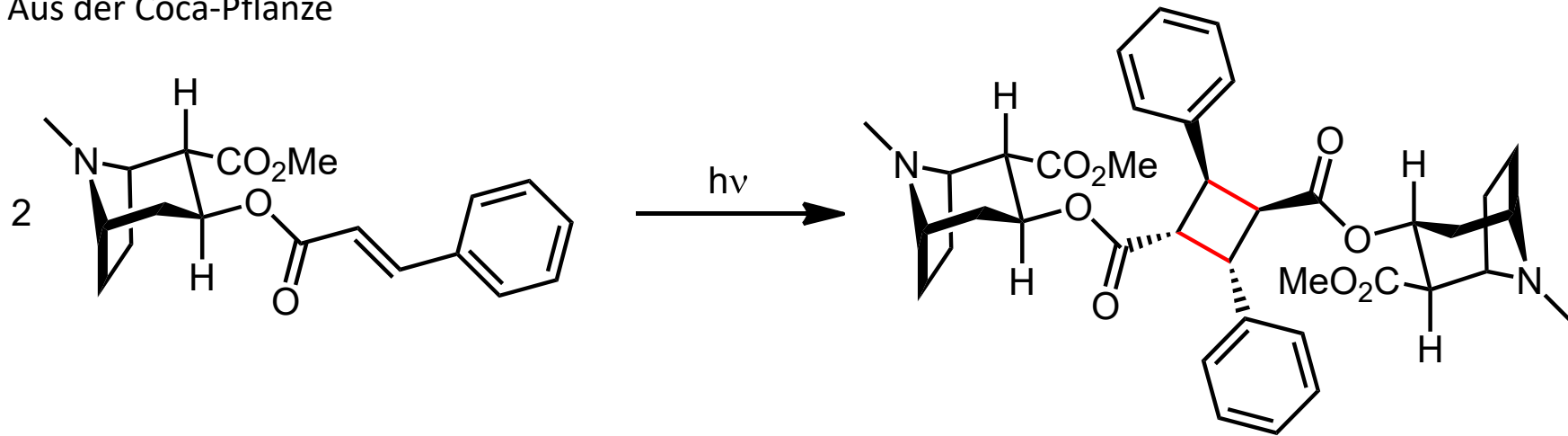
Vogelbeere 1 g/kg, Orange 500 mg/kg, Apfel
100 mg/kg

Q. Cycloadditionen - Q.3. [2+2]-Cycloaddition



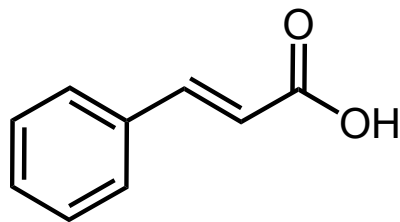
Q. Cycloadditionen - Q.3. [2+2]-Cycloaddition

Aus der Coca-Pflanze

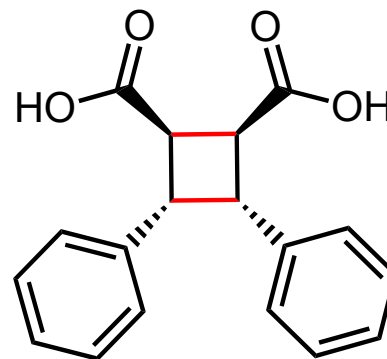


"Cinnamoylcocain"
Cocain: Benzoyl statt Cinnamoyl

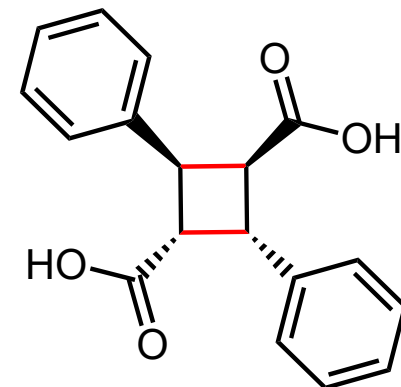
α -Truxillin



Zimtsäure



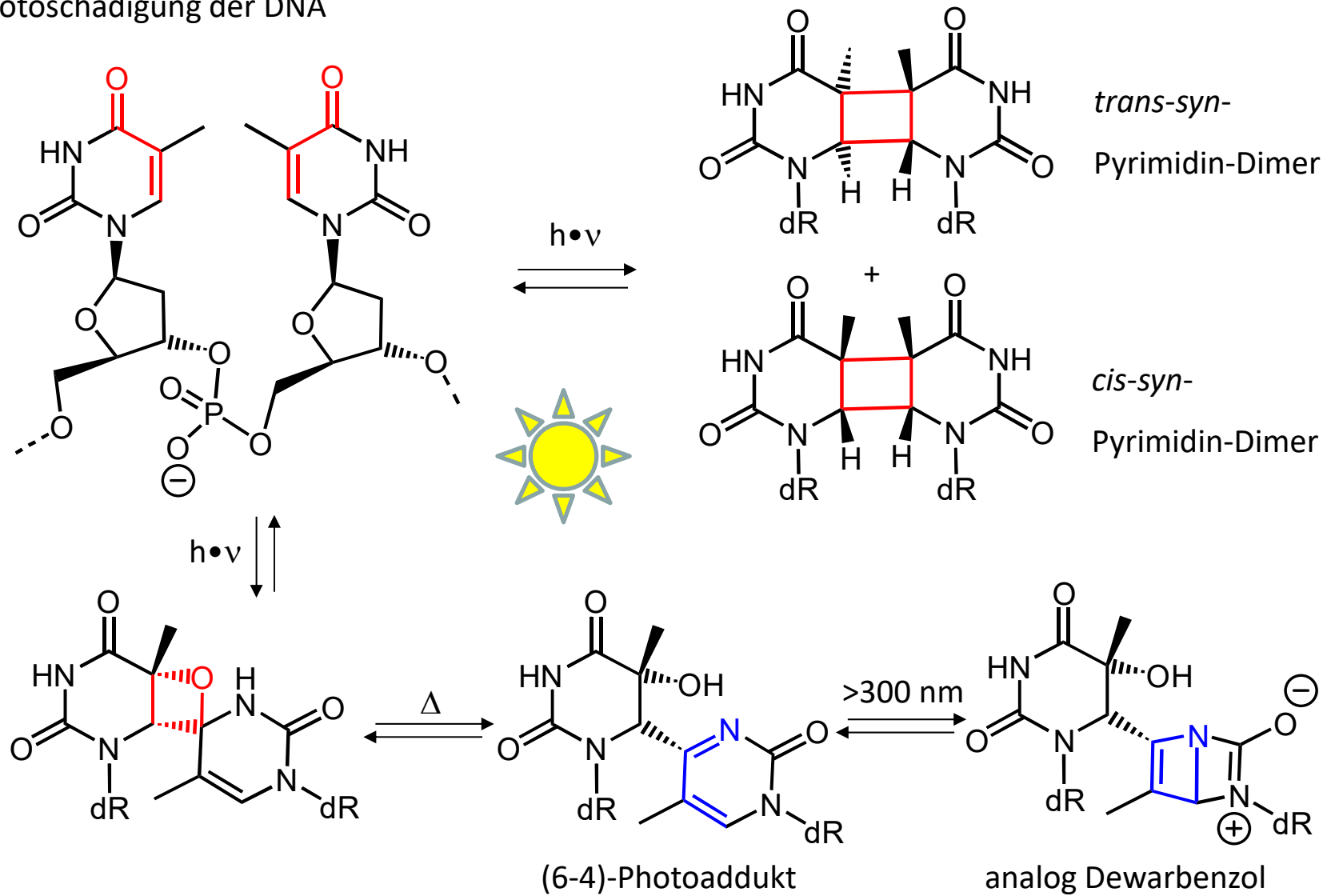
β -Truxinsäure



α -Truxillsäure

Q. Cycloadditionen - Q.3. [2+2]-Cycloaddition

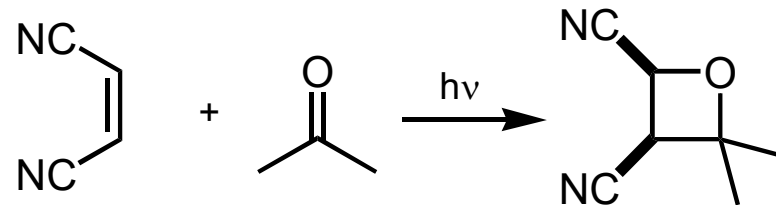
Photoschädigung der DNA



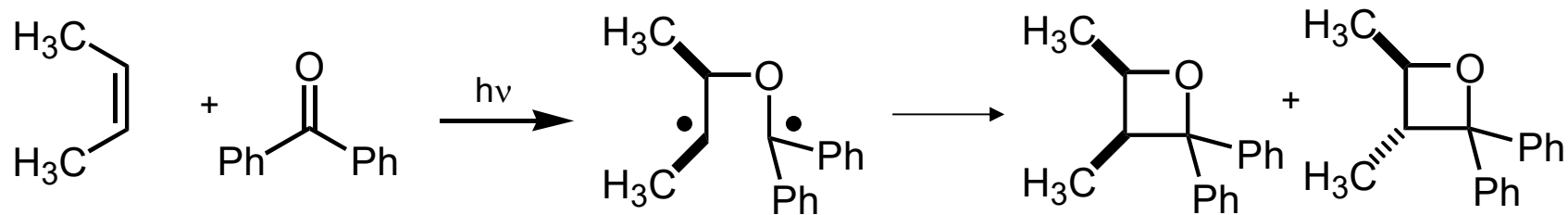
Q. Cycloadditionen - Q.3. [2+2]-Cycloaddition

Paterno-Büchi-Reaktion

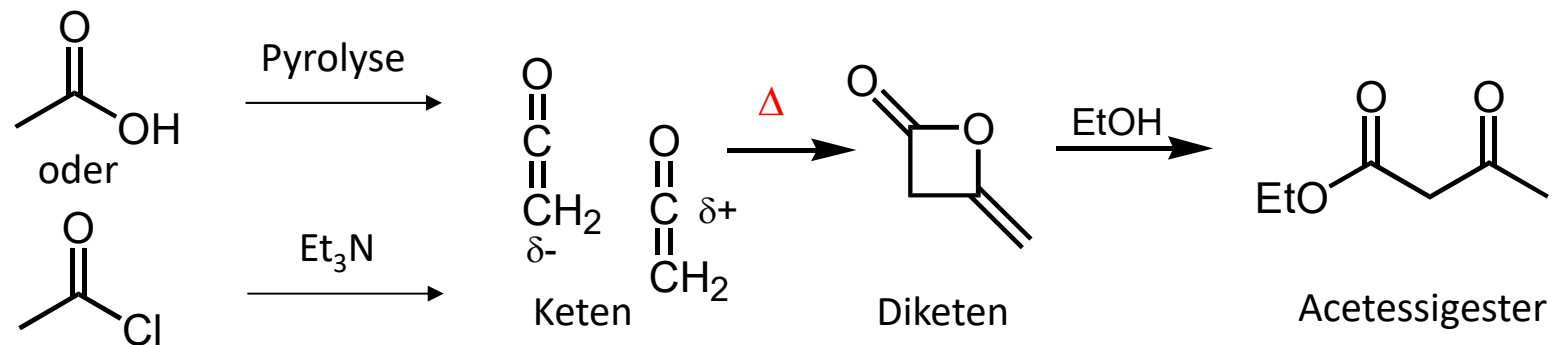
aliphatische Ketone: nahezu stereospezifisch



aromatische Ketone: diastereomere Produkte über 1,4-Diradikal-Intermediate, deren relative Stabilität auch die Regioselektivität bestimmt.

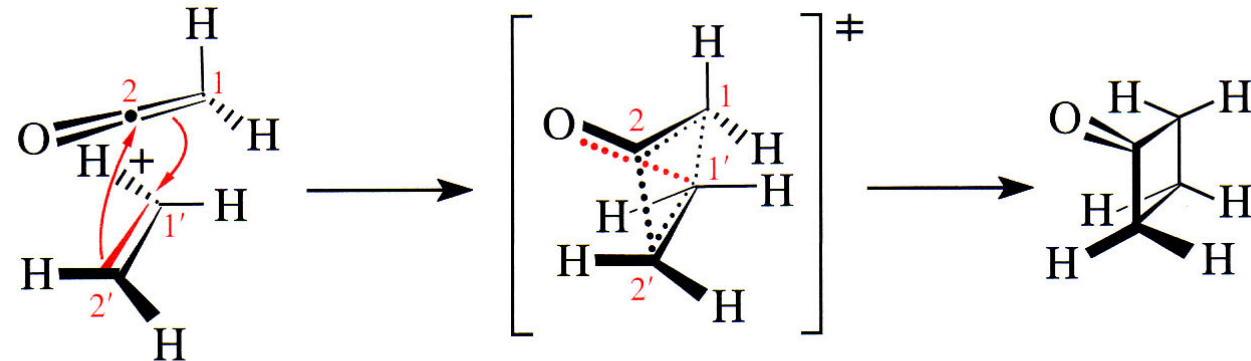


Sonderfall Keten: [2+2]-Cycloaddition auch thermisch

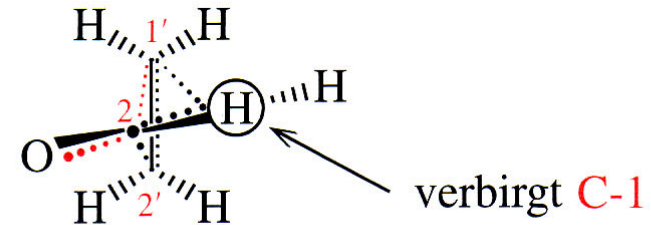


Q. Cycloadditionen - Q.3. [2+2]-Cycloaddition

Keten reagiert schnell,
anders als normale Olefine,
unter therm. Bed.



ist identisch mit



Grund: **Beide** HOMO/LUMO-WW sind stabilisierend

besonders leicht: elektronenarmes Keten+
elektronenreiches Alken ("Ketenophil")

aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

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

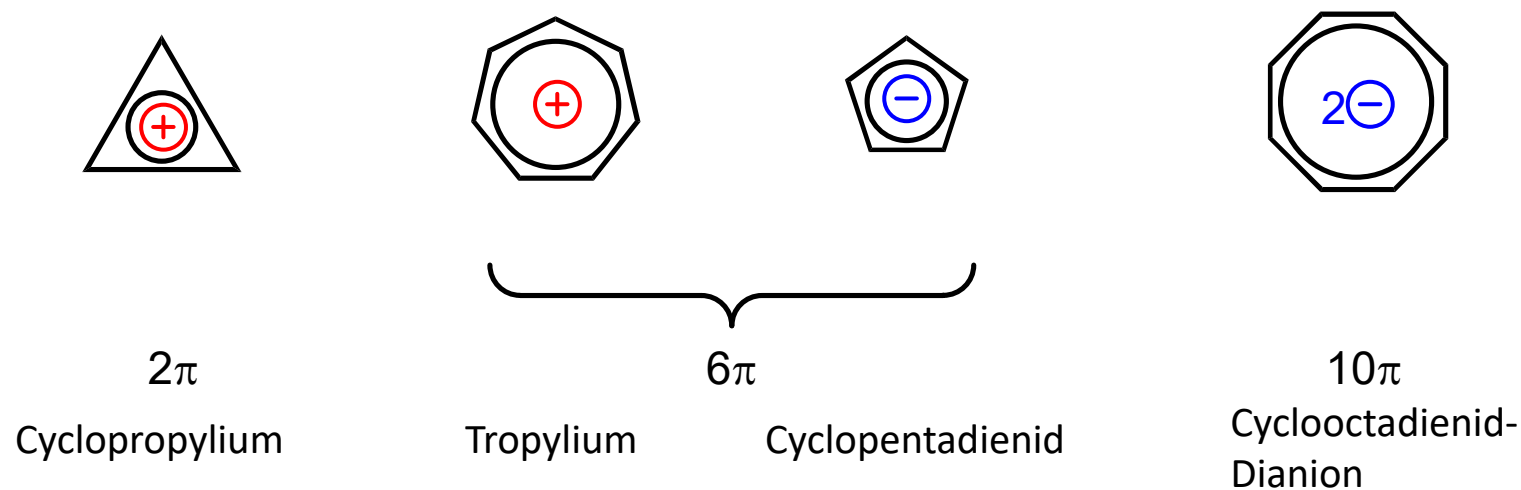
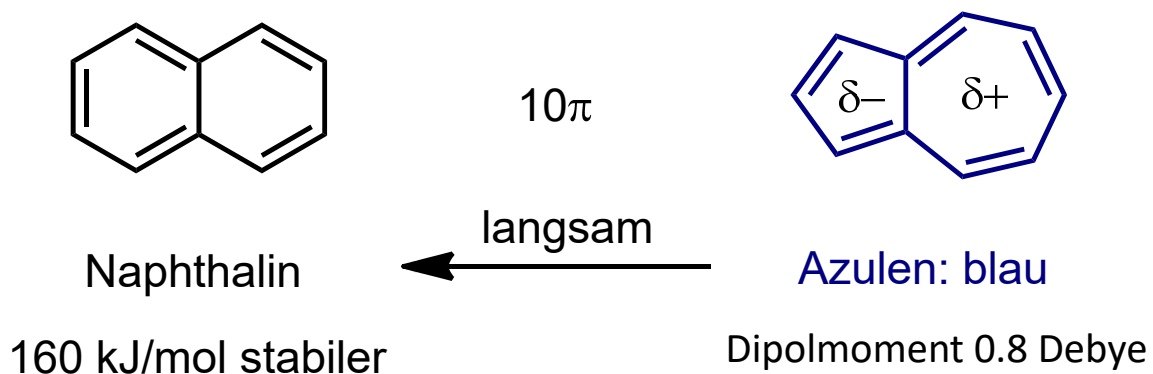
$E_{HO, \text{Ethylen}} - E_{LU, \text{Keten}}$
= -1387 kJ/mol

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

$E_{HO, \text{Keten}} - E_{LU, \text{Ethylen}}$
= -1538 kJ/mol

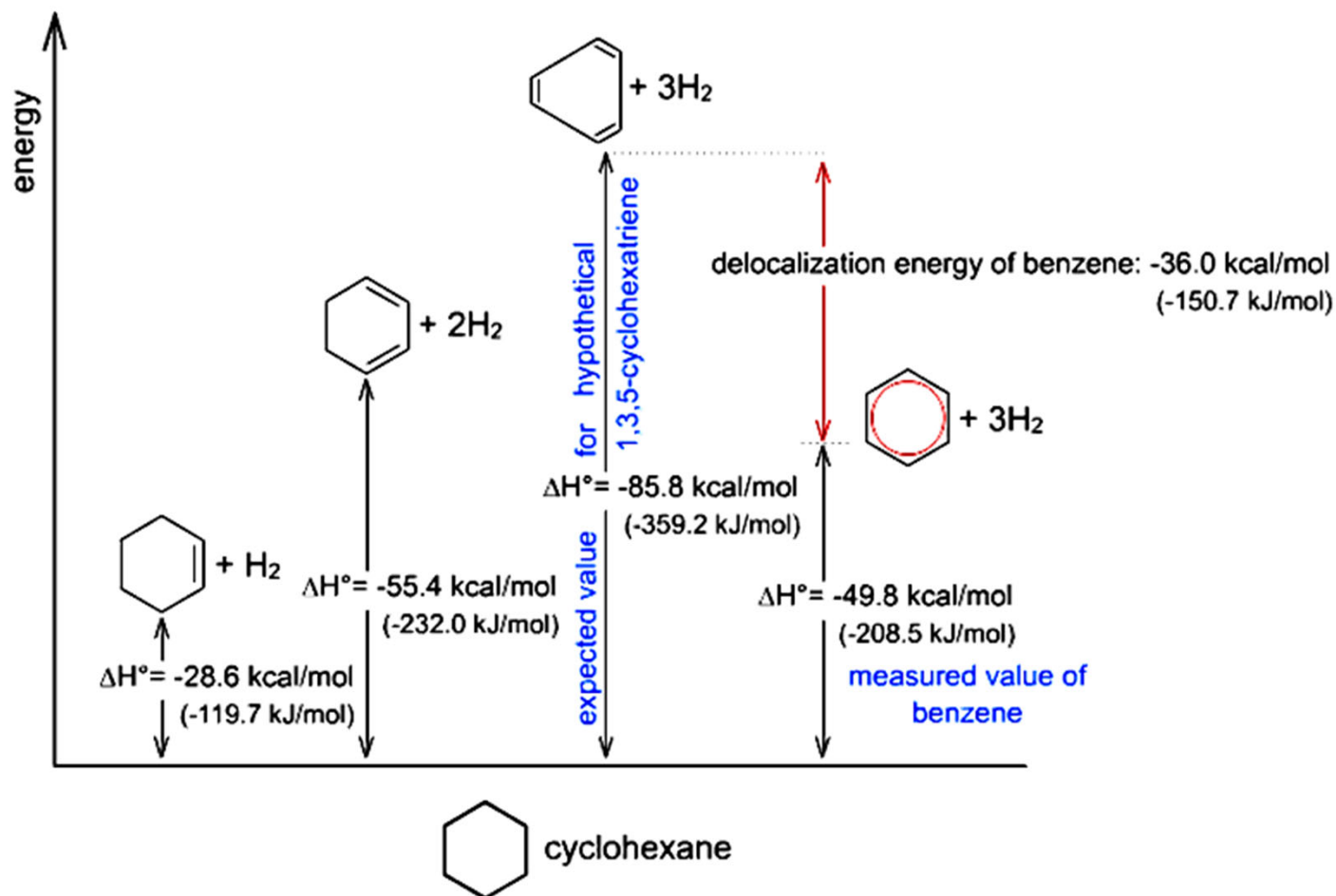
R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

Hückel-Regel (1931): Planare Verbindungen mit zyklisch konjugierten Doppelbindungs-systemen und $(4n+2) \pi$ -Elektronen ("Aromaten", $n \geq 0$) sind besonders stabil, z. B.:



R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

Experiment zur Quantifizierung der Mesomeriestabilisierung von Benzol: Hydrierung!
 Wäre Benzol ein nicht-aromatisches 1,3,5-Cyclohexatrien, würde mehr Energie frei.

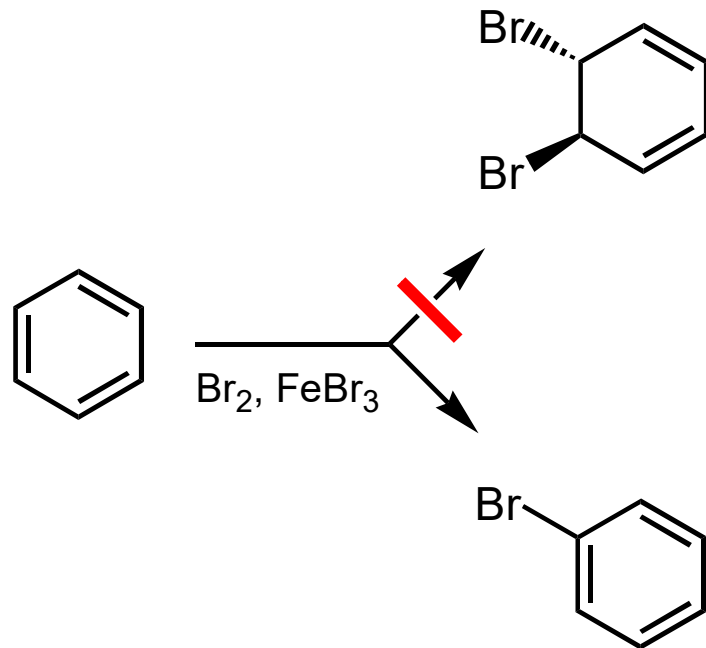


www.chemgapedia.de

R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

Wiederholung aus OC-1:

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 ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$)

Formulieren Sie den über den Wheland-Komplex verlaufenden Mechanismus!

und: z. B. keine Epoxidierung von Benzol mit *m*CPBA

R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

Mesomere (M) und induktive (I) Effekte dirigieren die Zweitsubstitution (s. Vorl. OC-1).

Elektronenschub



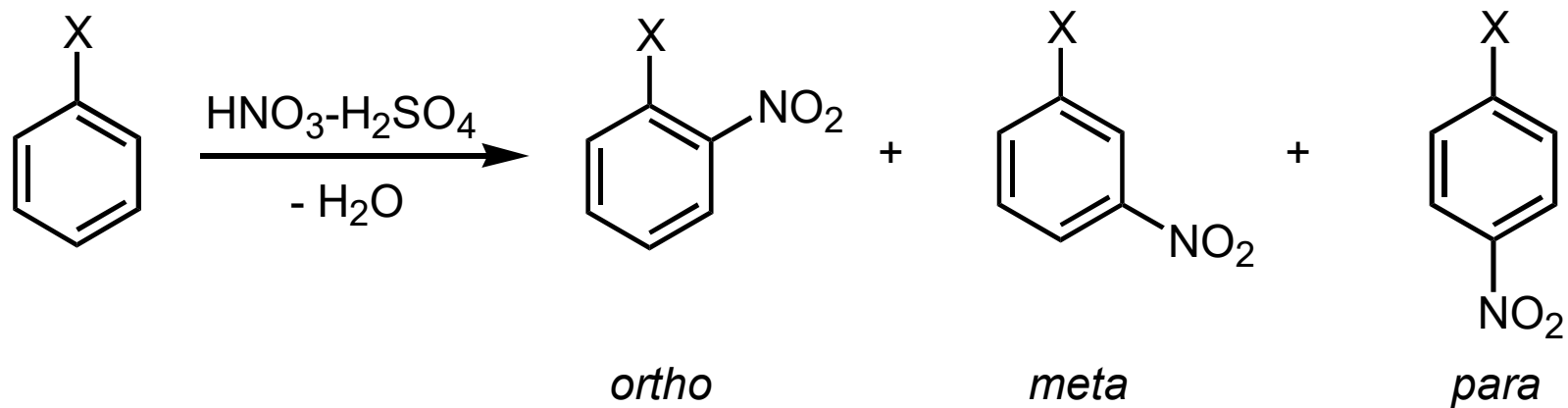
Elektronenzug

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 → +I
	$-\text{Cl}, -\text{Br}$	-I → +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*

R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

Geschwindigkeit und Regioselektivität der Zweit-S_EAr

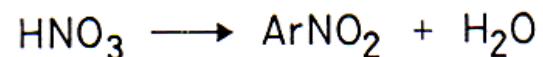


X =	Geschw.	<i>ortho</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
OH	1000	40%	2	58
CH ₃	25	58	4	38
H	1			
CH ₂ Cl	0.7	32	16	52
Propionyl	0.004	24	72	4
NO ₂	0.00000006	5	93	2

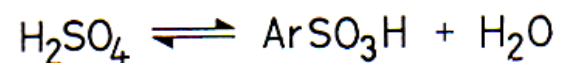
R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

Wichtige S_EAr-Reaktionen: Kurzübersicht

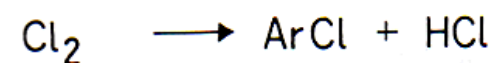
ArH +



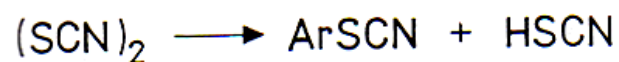
Nitrierung



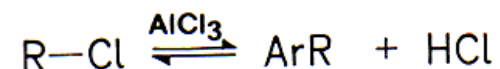
Sulfonierung



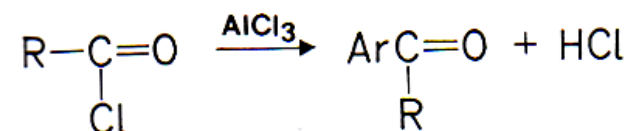
Halogenierung
(Chlorierung)



Rhodanierung



Friedel-Crafts-Alkylierung

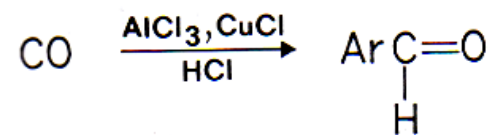


Friedel-Crafts-Acylierung

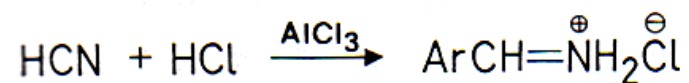
R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

Wichtige S_EAr-Reaktionen: Kurzübersicht

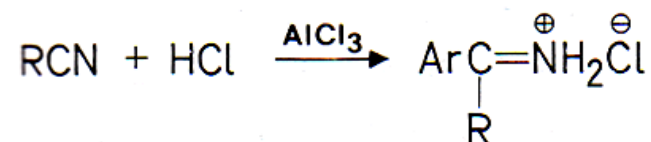
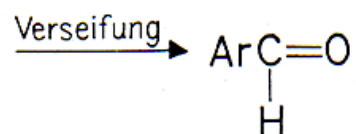
ArH +



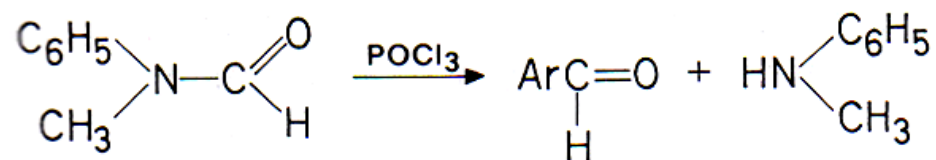
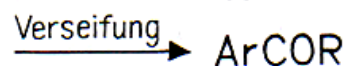
Gattermann-Koch-Synthese



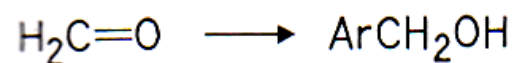
Gattermann-Synthese



Houben-Hoesch-Synthese

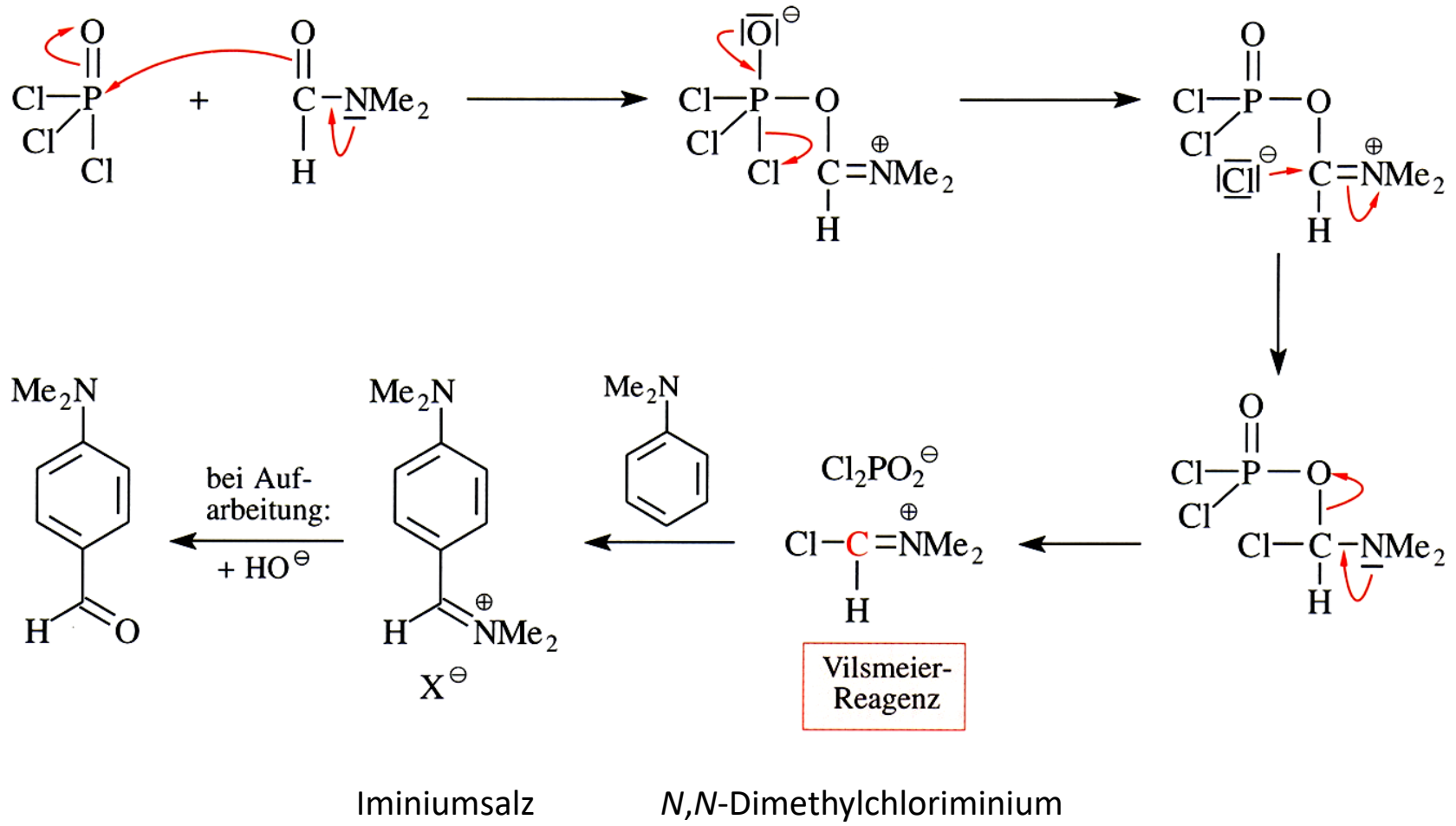


Vilsmeier-Synthese



Hydroxymethylierung

Vilsmeier-Haack-Formylierung (1925)



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

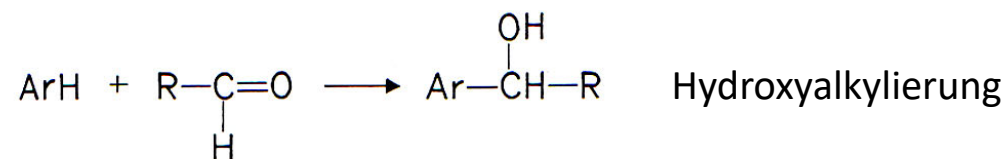
Wichtige S_EAr-Reaktionen: Kurzübersicht



Aminomethylierung
Mannich-Reaktion



Chlormethylierung
(Blanc-Reaktion)



Reaktionen mit Aldehyden oder
Ketonen (z. B. Darstellung von Tri-
phenylmethanfarbstoffen)



Kolbe-Schmitt-Synthese



Nitrosierung



Azokupplung

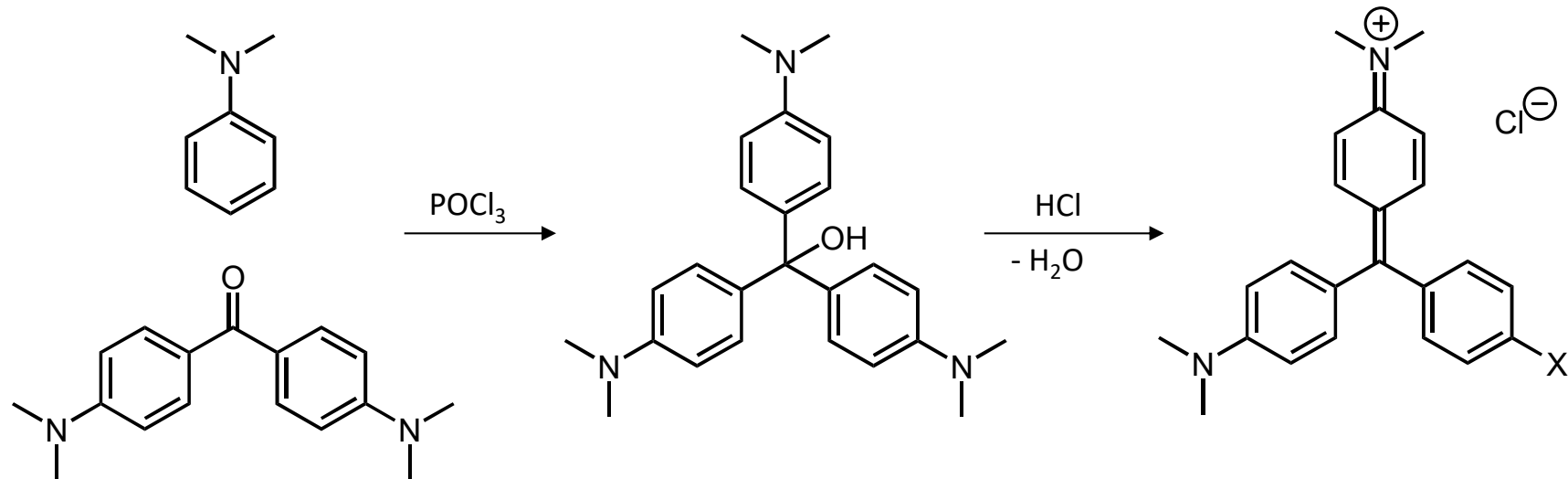


X = Säurerest einer organischen oder anorganischen Säure

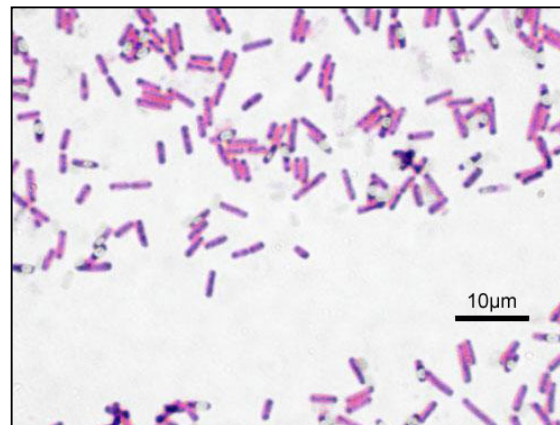
Metallierung
(Mercurierung)

R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

Hydroxyalkylierung von *N,N*-Dimethylanilin: Kristallviolett



Gram-positiver *Bacillus subtilis* (1. Kristallviolett, 2. KI_3 -Lsg; charge transfer-Komplex, aus der Murein-Zellwand nicht mit EtOH eluierbar).

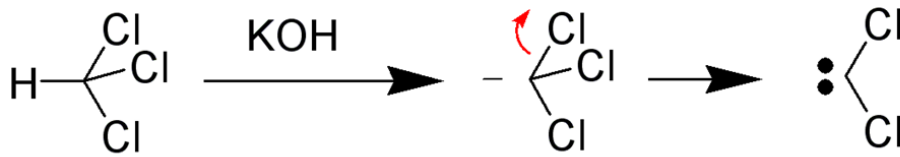


$\text{CPh}_3^+ \text{Cl}^-$

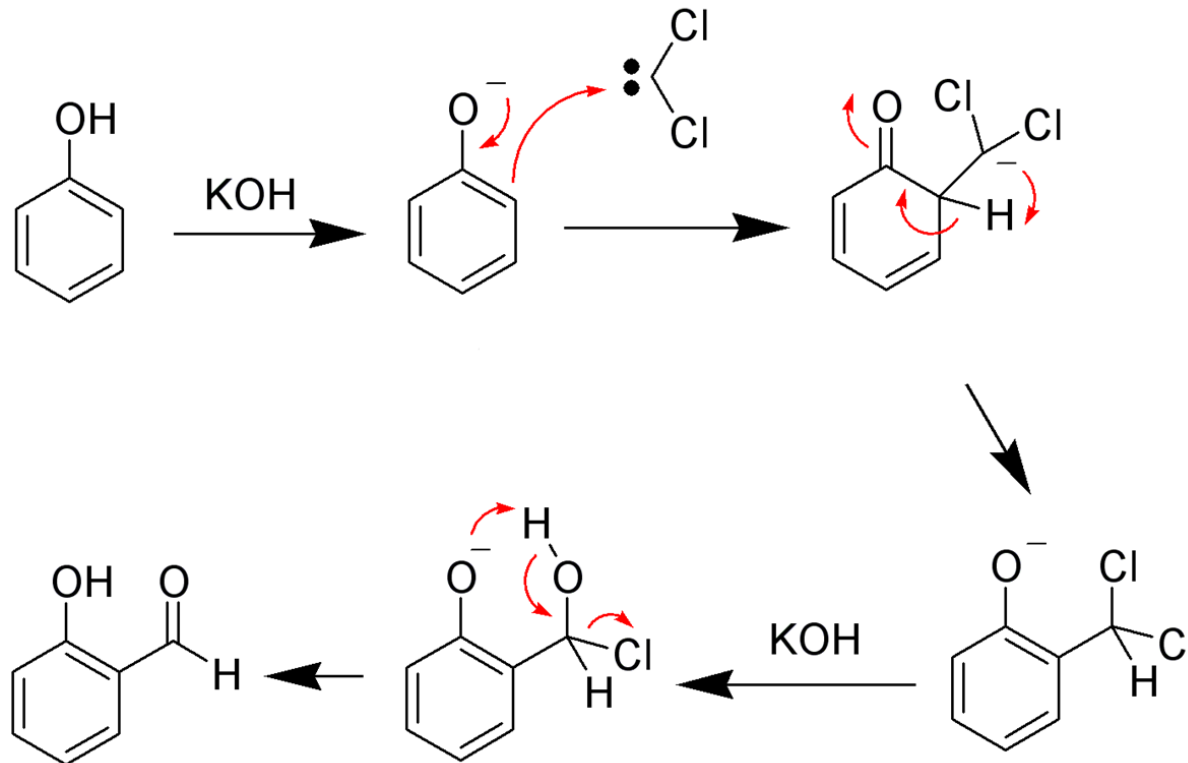
$\text{X}=\text{NMe}_2$
Kristallviolett

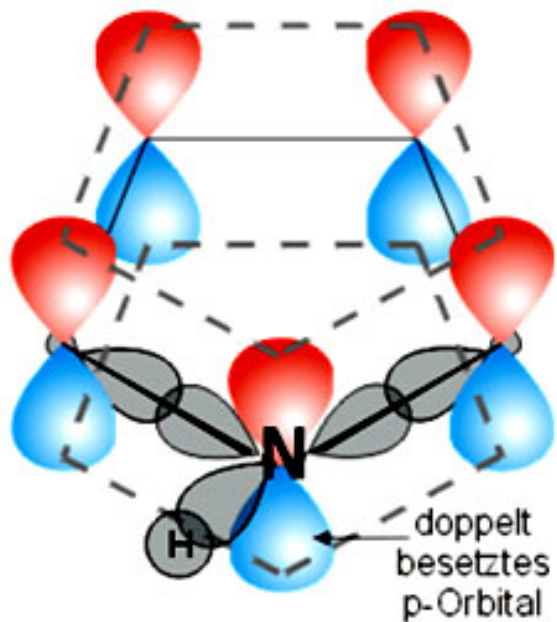
$\text{X}=\text{H}$
Malachitgrün

R. Aromaten II - R.1. Carbozyklen

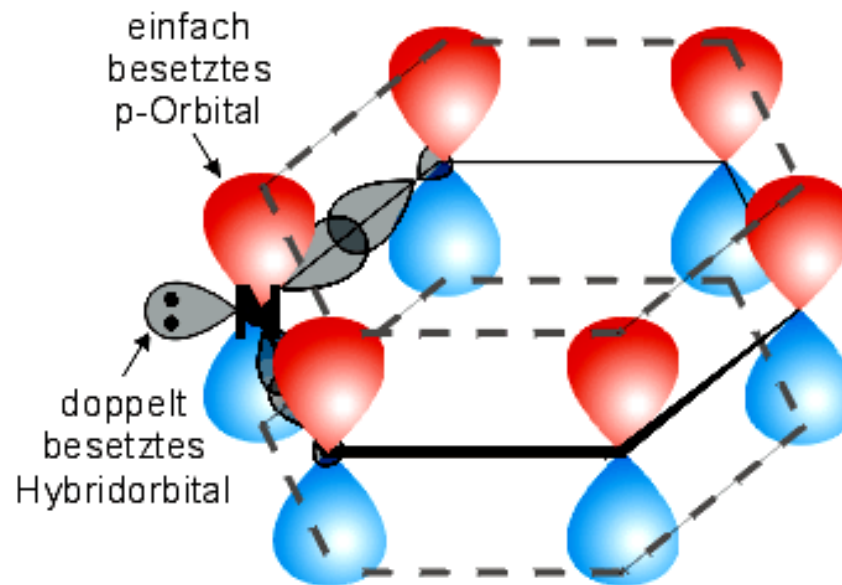
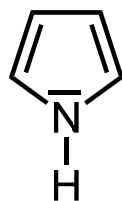


Mechanismus der normalen *Reimer-Tiemann*-Reaktion mit Dichlorcarben als Elektrophil

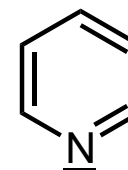




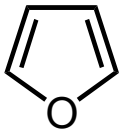
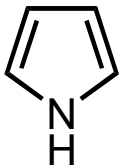
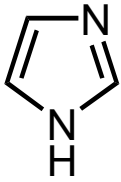
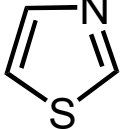
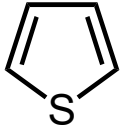
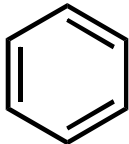
elektronenreicher 6π -Aromat Pyrrol

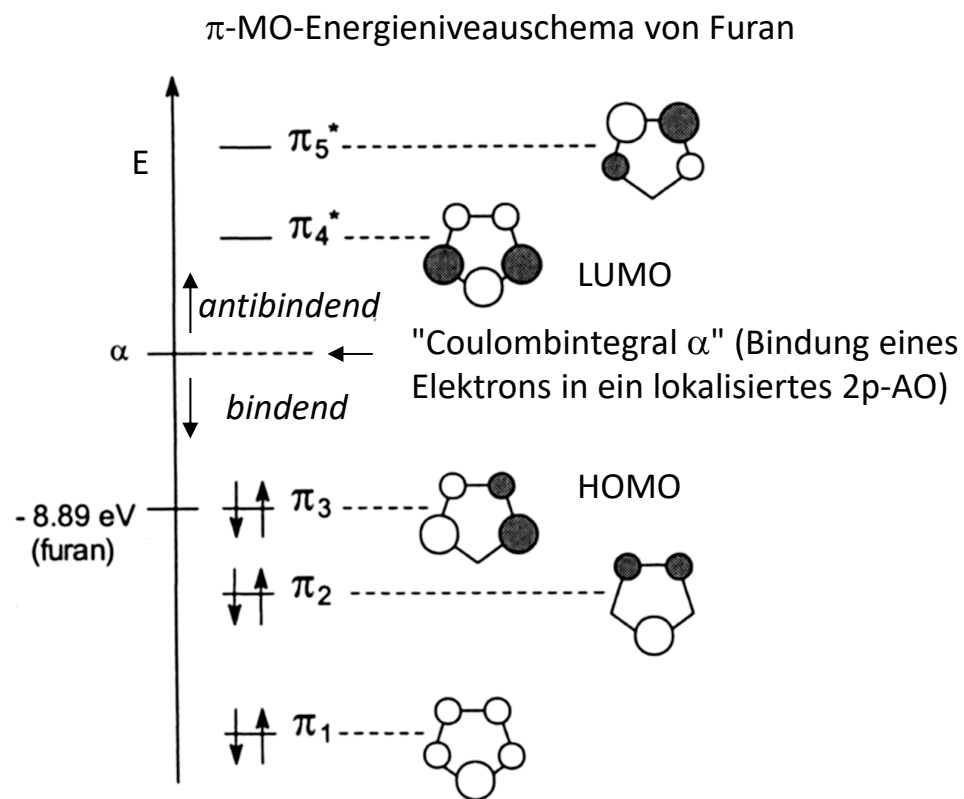


elektronenarmer 6π -Aromat Pyridin



R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

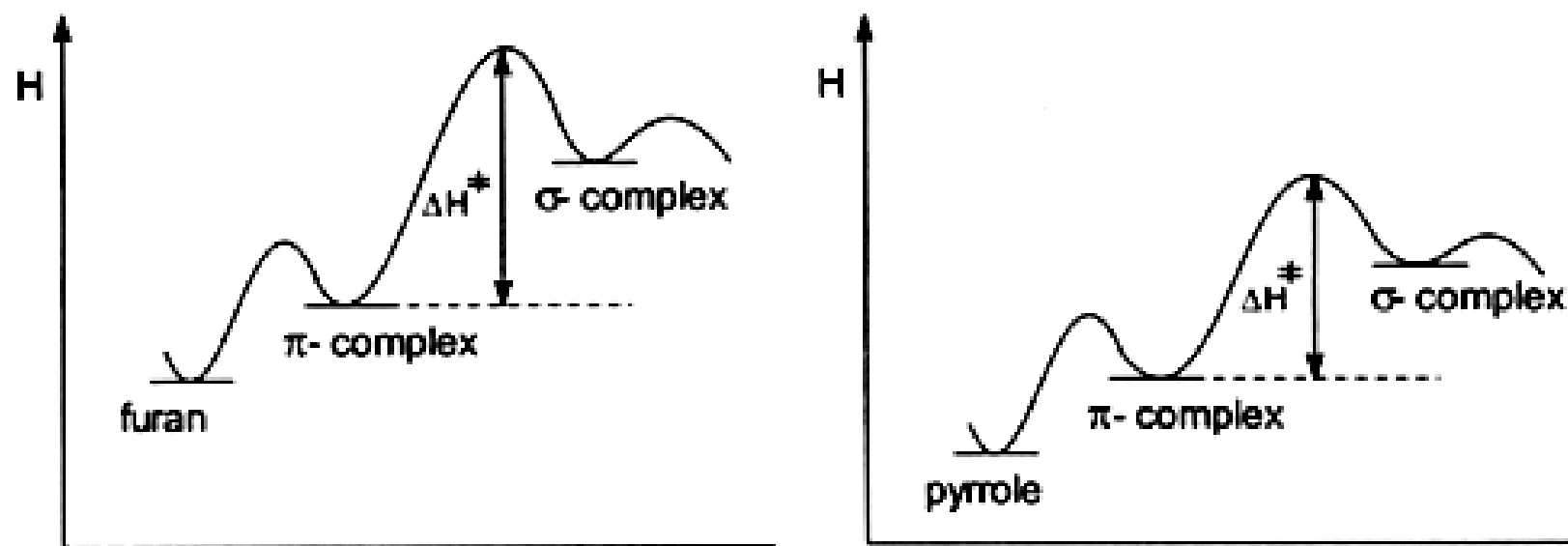
	Resonanzstab. [kJ/mol] / Bindungsl.-ausgleich [%]
	113 / 53
	146 / 85
	167 / 79
	175 / 79
	180 / 82
6π-Überschuss-Aromaten	 193 / 100



Entartung der π -MOe gegenüber Cyclopentadienid aufgehoben, da keine C_5 -Achse;

Kreise geben Größe und Vorzeichen der Orbitalkoeffizienten der in die Linearkombination eingehenden Atomorbitale an; kein Kreis: Orbitalkoeffizient 0.

Elektrophile aromatische Substitution an Furan und Pyrrol

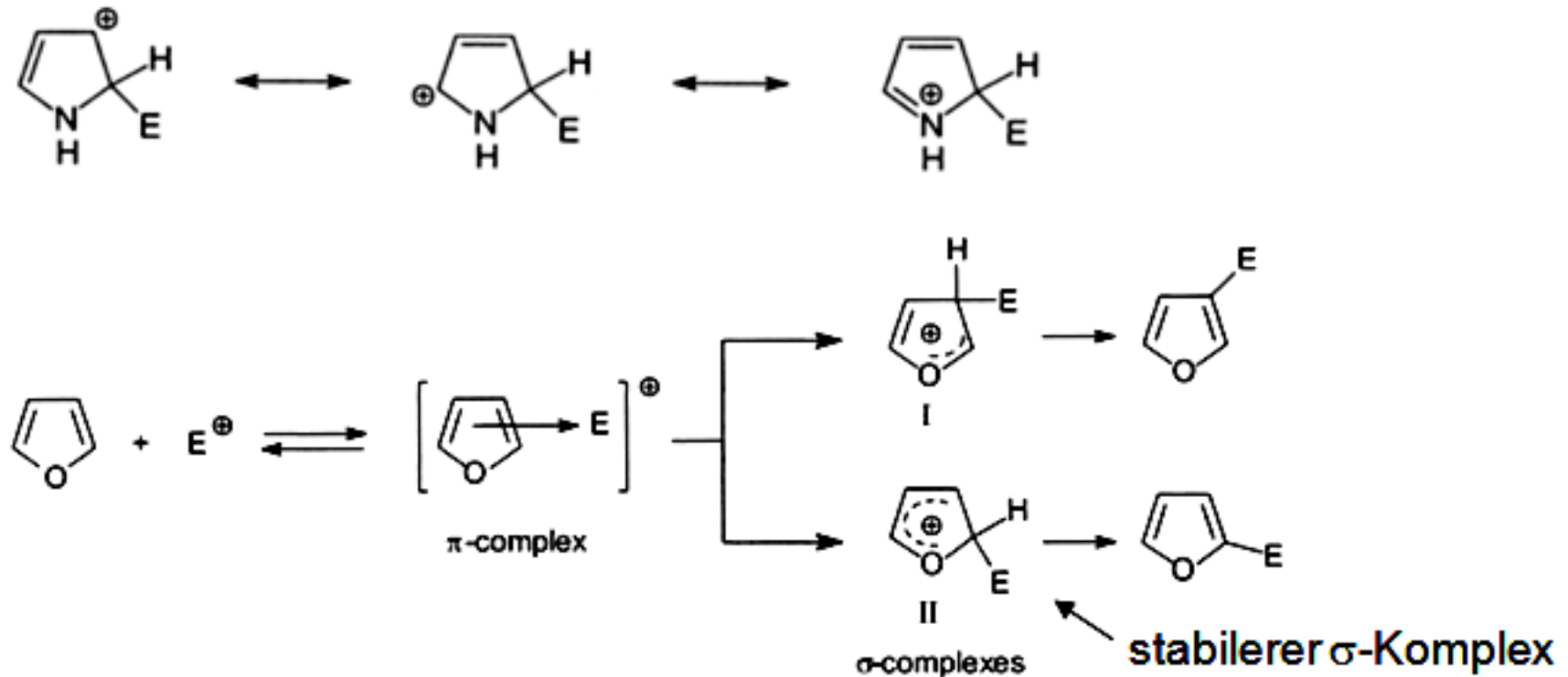


Furan reagiert 10^{11} -mal schneller als Benzol, Pyrrol 10^5 -mal schneller als Furan.

Grund: σ -Komplex bei Pyrrol durch Carbenium-Iminium-Mesomerie stabilisierter als bei Furan, resultierend auch in kleinerer Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger seiner Bildung ausgehend vom π -Komplex.

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Elektrophile aromatische Substitution an Furan und Pyrrol



Regioselektivität d. S_EAr zugunsten der 2-Position, da

a) HOMO-Koeffizient (Nukleophilie) in der 2- größer als in der 3-Position

b) σ-Komplex stabiler ("eine mesomere Grenzform mehr")

Elektrophile Substitution an Pyrrol

2-Halopyrrol durch Reaktion m. NCS bzw. NBS;

2,3,4,5-Tetrahalopyrrol d. R. m. SO_2Cl_2 , NaOCl bzw. Br_2 ;

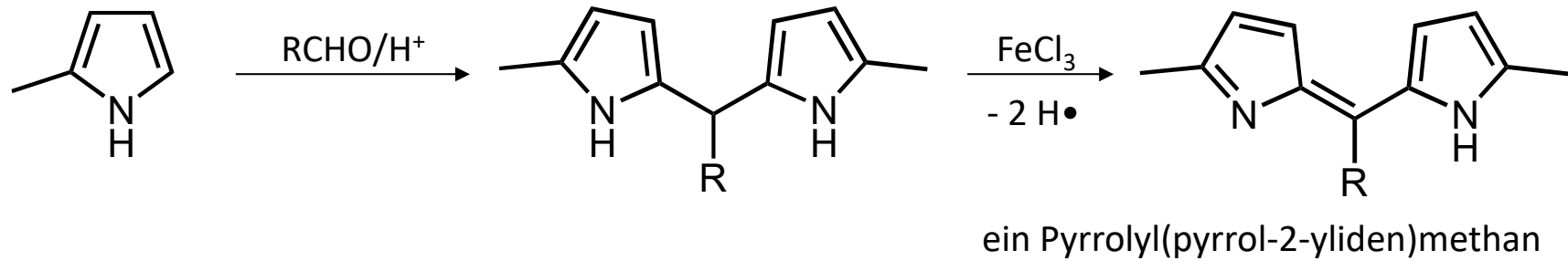
2-Nitropyrrol d. R. m. $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$; ebenso b. Diazotierung, Formylierung, Acylierung, Michael-R.;

Acylierung der 3-Position: vorher N-sulfonylieren (1. NaH, 2. PhSO_2Cl , 3. $\text{RCOCl}/(\text{AlCl}_3)$, 4. NaOH);

Lithiierung der 2-Position: vorher N-methylieren (1. NaH, 2. MeI, 3. BuLi, 4. z. B. CO_2 zum Li-Salz).

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

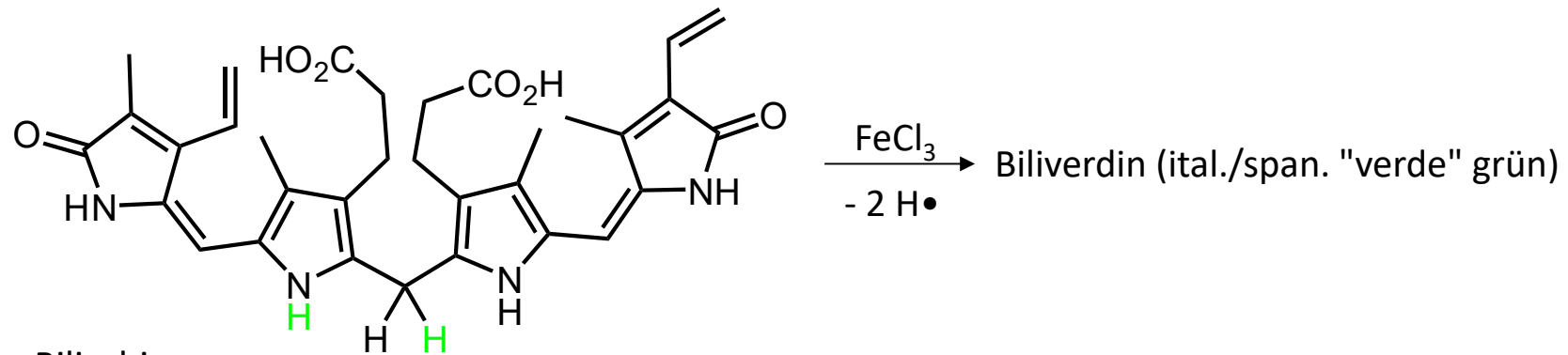
Reaktion von Pyrrol mit Aldehyden



ein Pyrrolyl(pyrrol-2-yliden)methan

orange für R=Me

biologisch wichtig: Tetrapyrrole

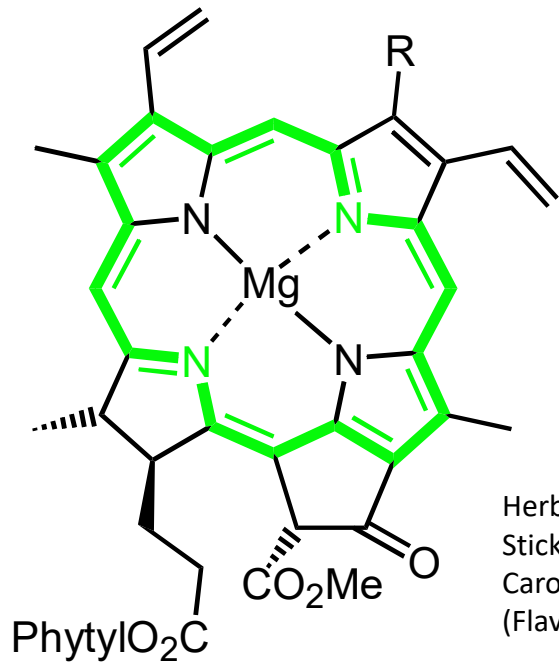


Bilirubin:

Abbauprodukt des Blutfarbstoffs in der Galle

(lat. "bilis" Galle; "ruber" rot)

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

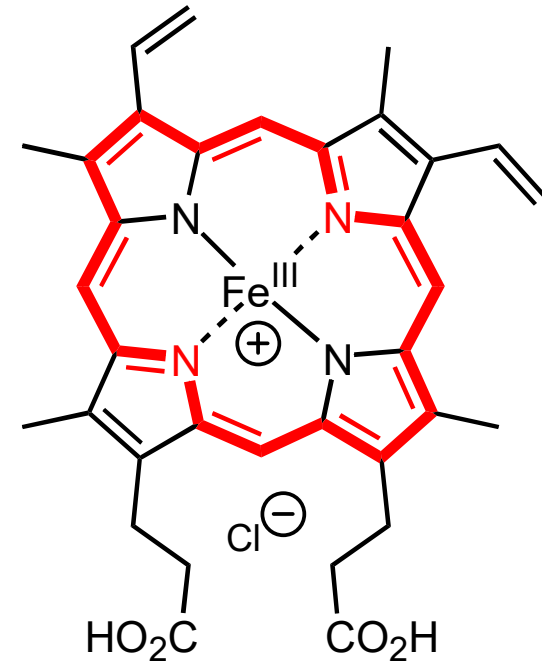
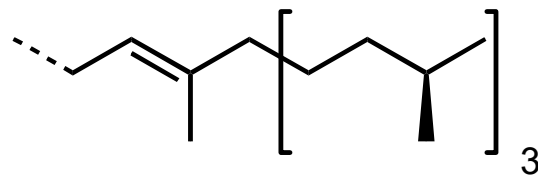


18 π

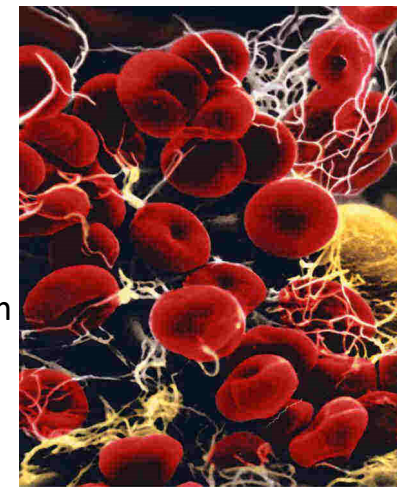
Herbst: Chlorophylle werden als Stickstoffquelle abgebaut, Carotinoide/Anthocyan-Farbstoffe (Flavylum) werden sichtbar.



Phytyl =



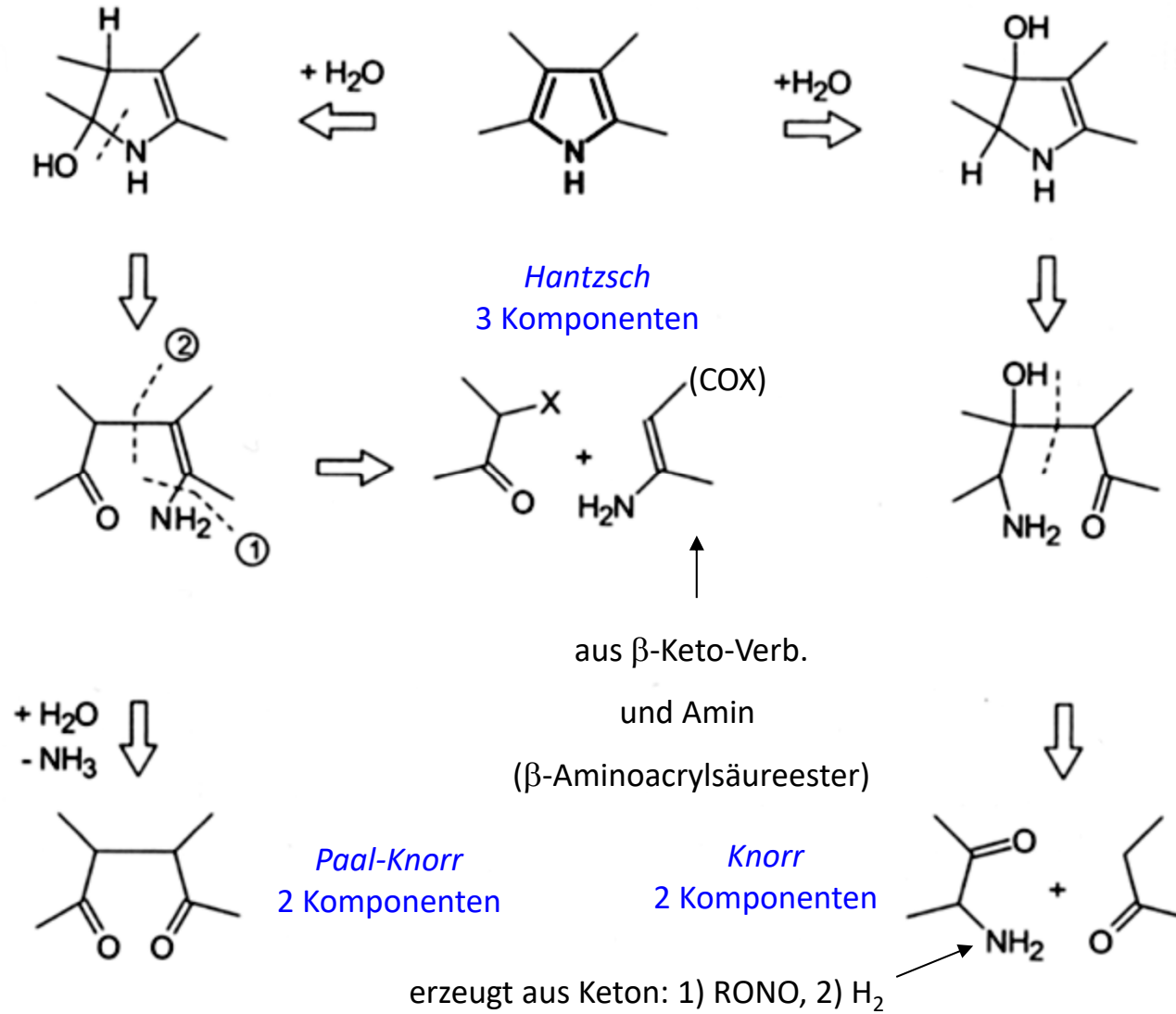
Hämin aus Hämoglobin, erhalten durch Abspaltung vom Proteinteil und Fällung mit NaCl.



R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Pyrrrol: 3 der wichtigen Synthesestrategien (es gibt noch mehr)

Retrosynthese

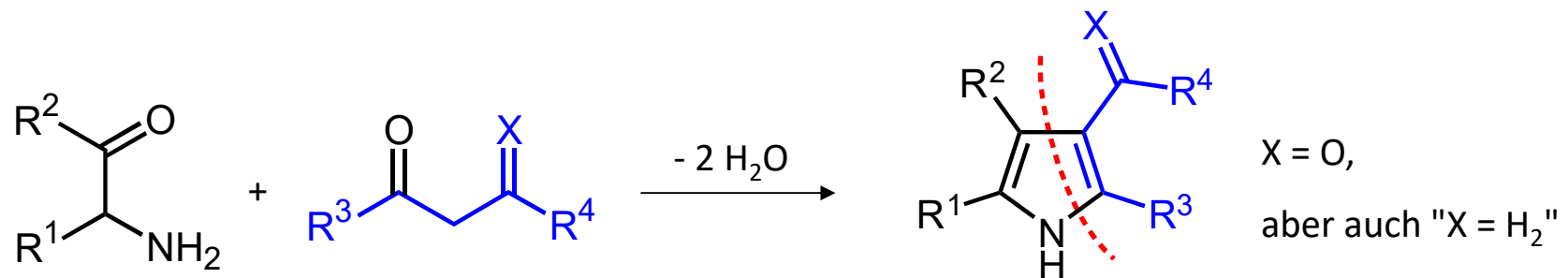


R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Paal-Knorr-Synthese: 1,4-Diketon + (RNH₂ oder NH₃), s. auch *Paal-Knorr-Furan-Synthese*

Hantzsch-Synthese: α -Halocarbonylverb. + β -Dicarbonylverb. + (RNH₂ oder NH₃),
s. auch *Feist-Bénary-Furan-S.*

Knorr-Synthese

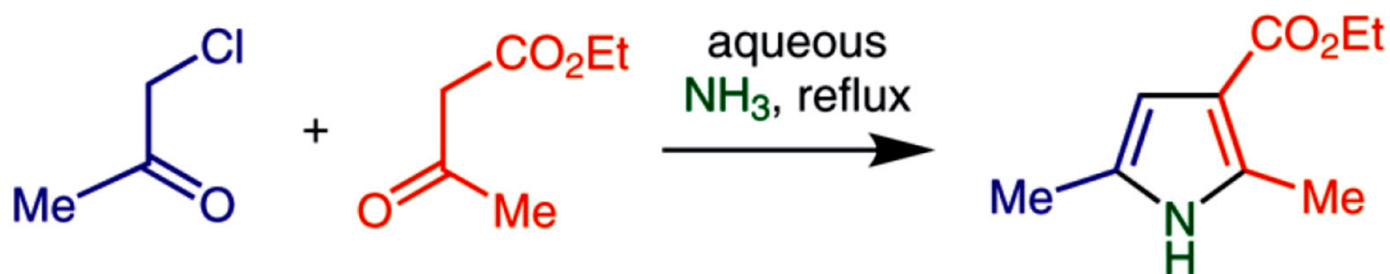


R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Hantzschsche Pyrrolsynthese: α -Halocarbonylverb. + β -Dicarbonylverb. + RNH_2 (oder NH_3)



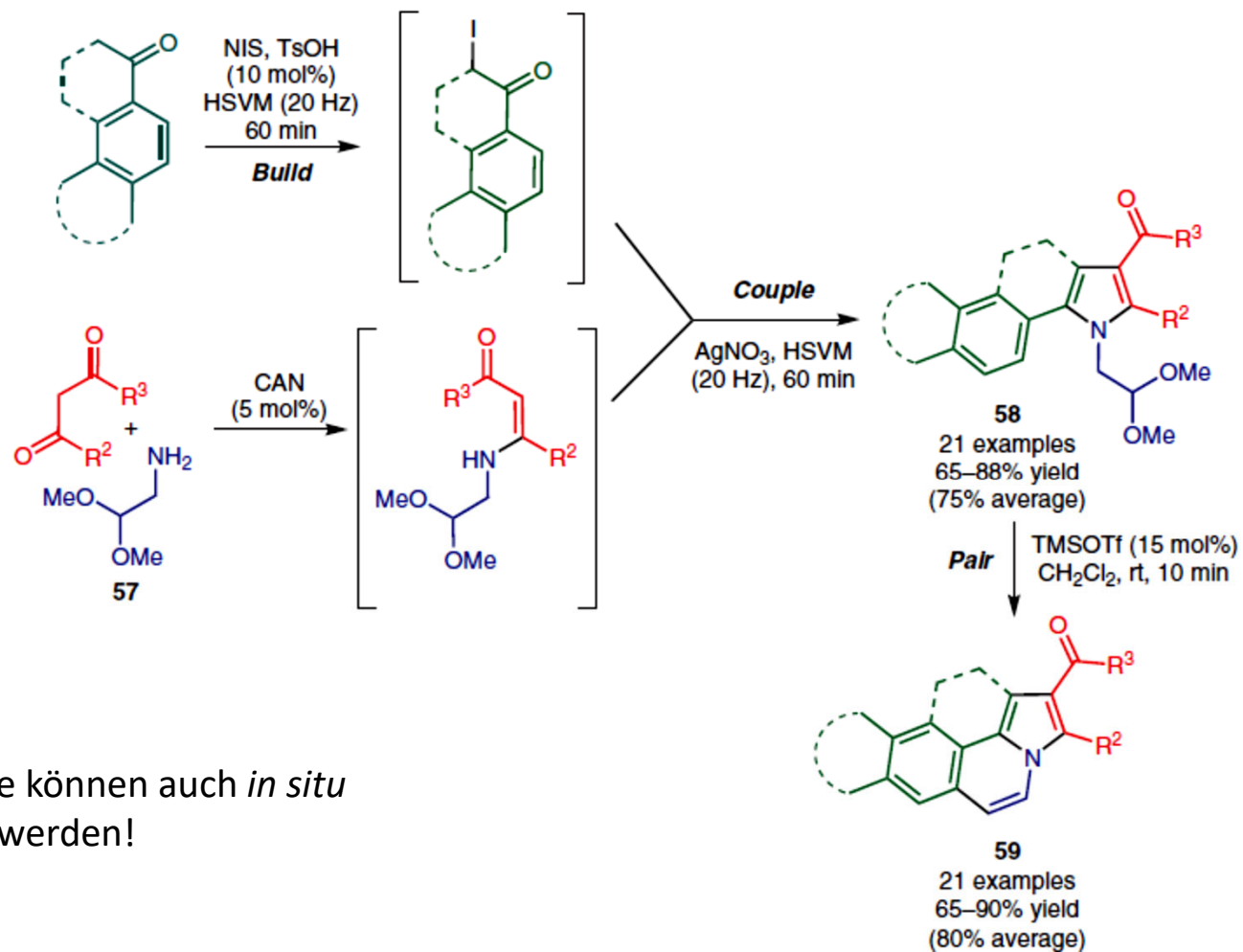
Arthur Rudolf Hantzsch



aus Review: Menéndez et al., *Synthesis* **2019**, 51, 816–828

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Hantzschsche Pyrrolsynthese: α -Halocarbonylverb. + β -Dicarbonylverb. + RNH₂ (oder NH₃)

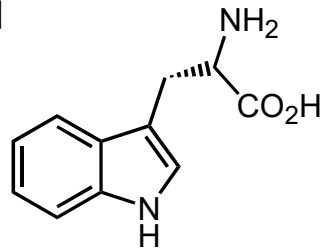


Bausteine können auch *in situ* gebildet werden!

aus Review: Menéndez et al., *Synthesis* **2019**, 51, 816–828

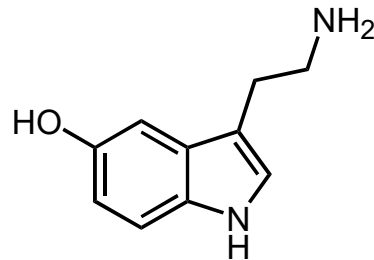
R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Indol

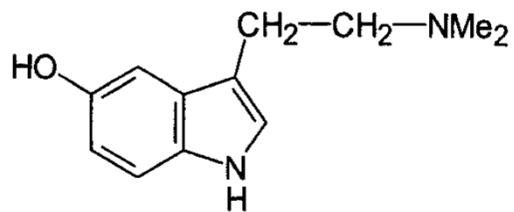


proteinogene Aminosäure

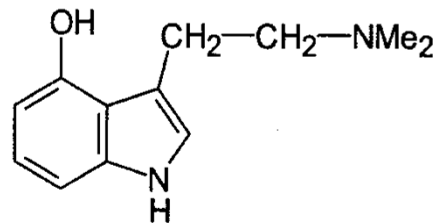
L-Tryptophan (Trp, W)



Neurotransmitter Serotonin



Bufotenin



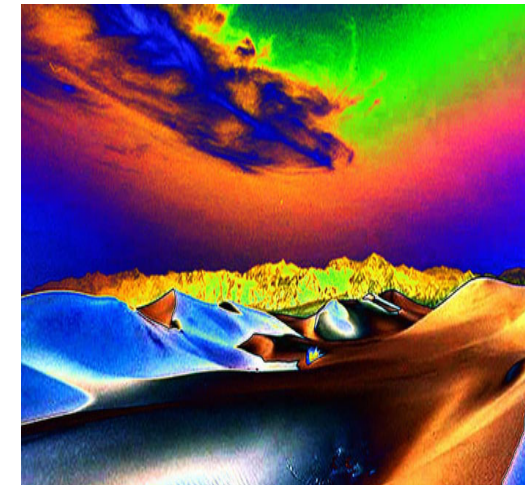
Psilocin

Phosphors.-ester: Psilocybin

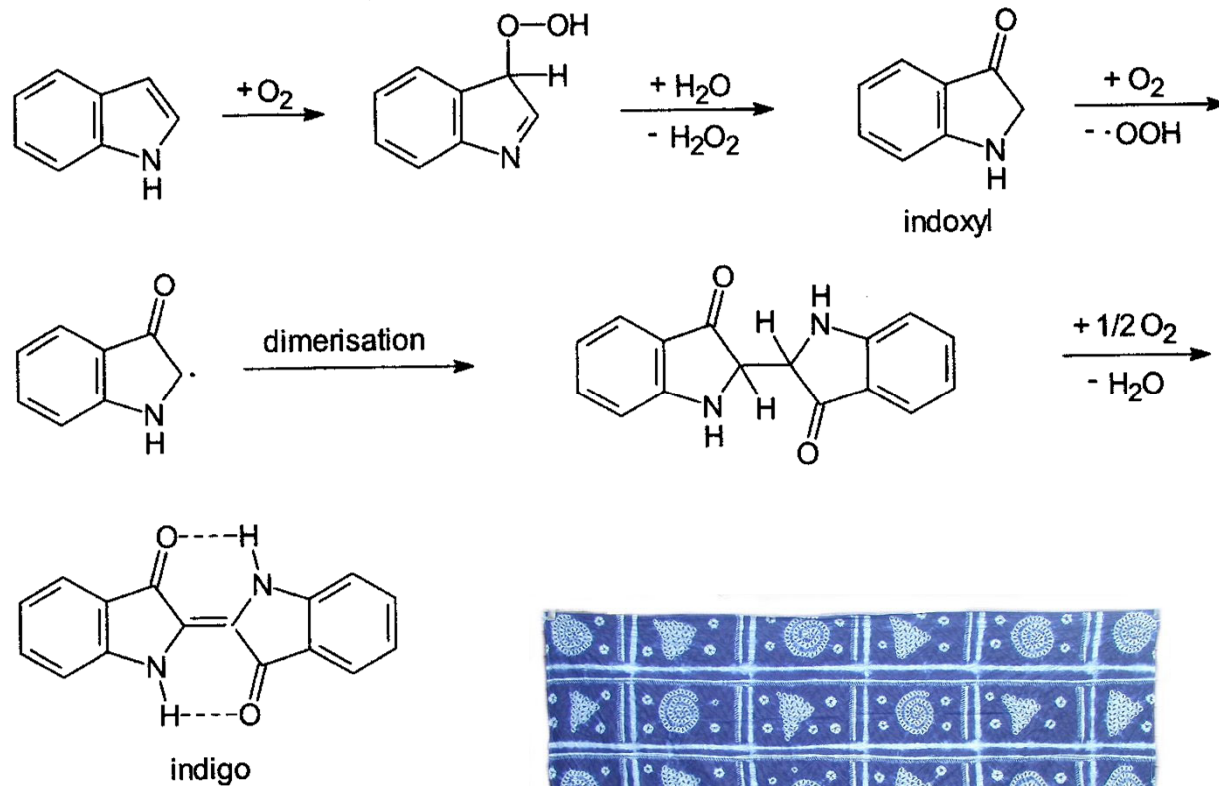
Psilocybin, Psilocin: Indol-Alkaloide aus dem mexikan. Rauschpilz "Teonanácatl" ("Gottesfleisch"), halluzinogen; die orale Aufnahme ruft Farbvisionen, ein Gefühl der Bewußtseinsweiterung, auch der Persönlichkeitsspaltung und eine stark erhöhte Lichtempfindlichkeit hervor. Ca. 1 % der Wirkung von LSD. Mechanismus: 5-Hydroxytryptamin(=Serotonin)-Rezeptor-Agonisten (Drug and Alcohol Dependence **1998**, 189).



Psilocybe mexicana



R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen



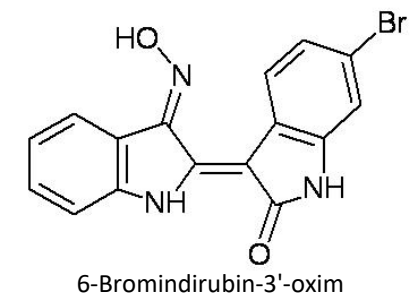
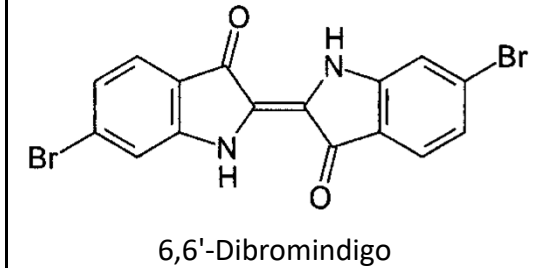
Oxidation von Indol mit Luftsauerstoff führt auch zu Indigo, bis Indoxyl allerdings synthetisch kaum nutzbar (jedoch danach)



Indigo-gefärbtes Tuch aus Westafrika

Aus der Purpurschnecke

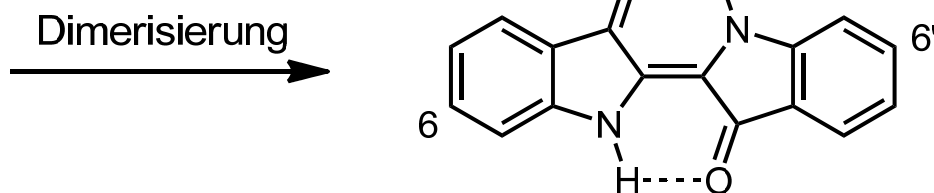
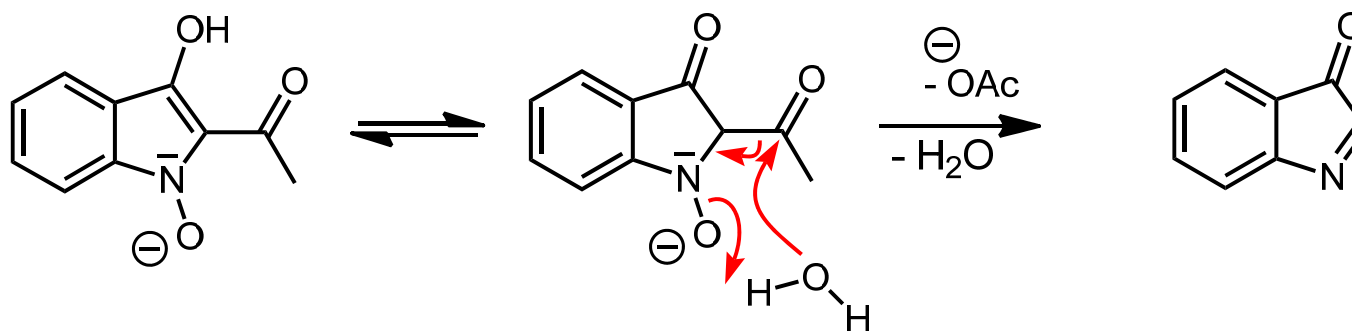
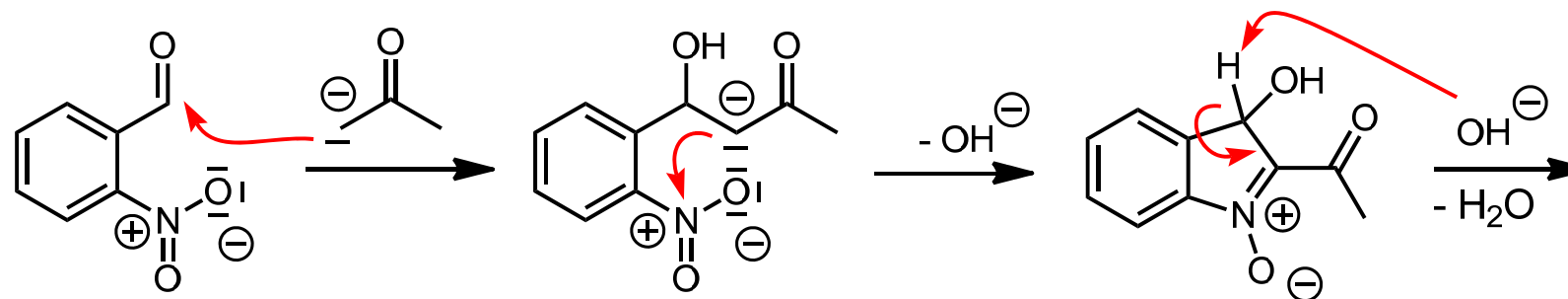
Hexaplex trunculus



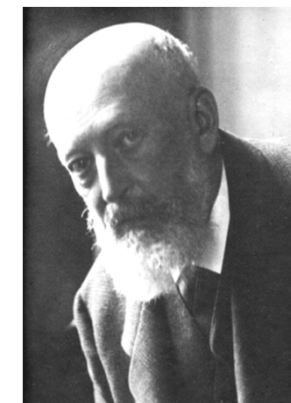
(zur Konservierung von Stammzellen)

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Indigo-Synthese nach Adolf von Baeyer



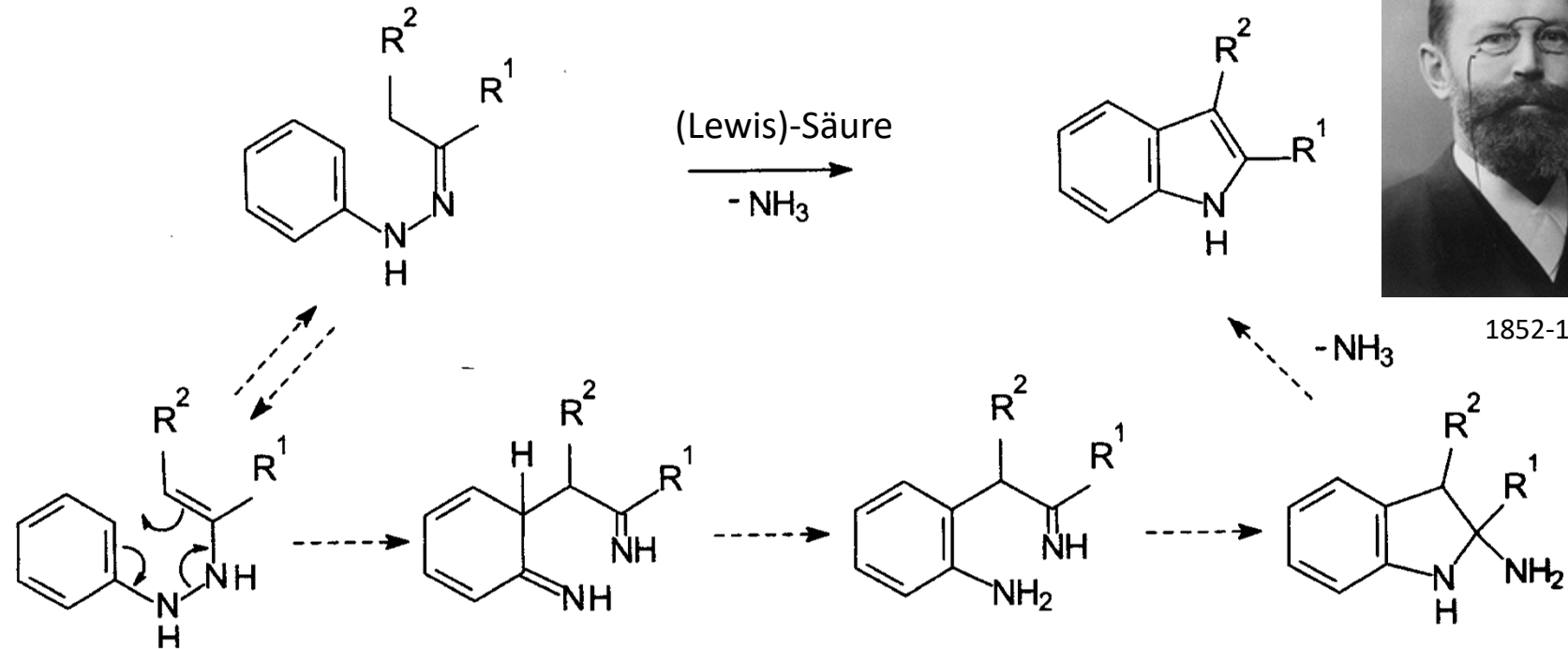
Indigo



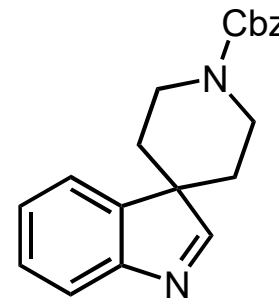
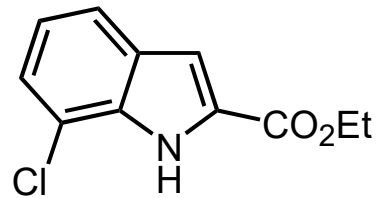
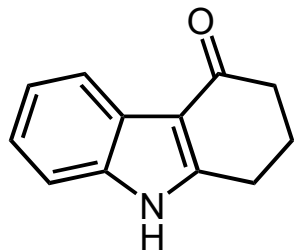
Adolf von Baeyer (1835-1917)

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Fischer-Indolsynthese (Emil Fischer, 1883/4)



Übungsbeispiele:



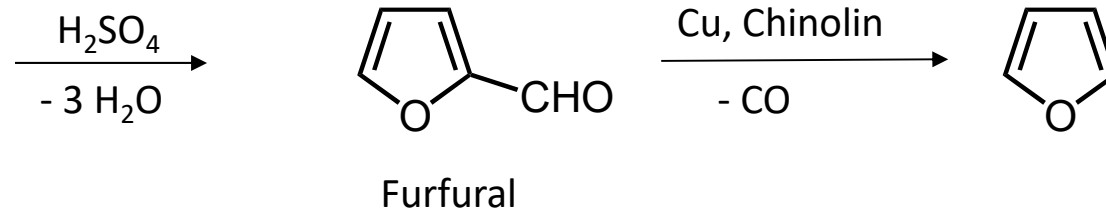
R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Furan

- Furan-2-carbonsäure aus C₆-Zucker-Disäuren (z. B. Galaktarsäure);
- 5-(Hydroxymethyl)-2-furaldehyd aus Saccharose (Molisch-Probe).

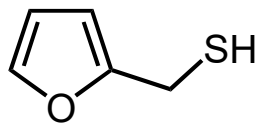
Pentosen

(z. B. aus Kleie, lat. "furfur")



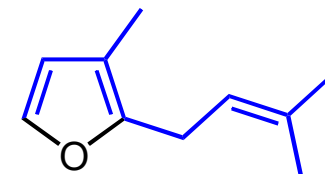
Sdp. 162 °C, "nachwachsender Rohstoff"

Furan-haltige Naturstoffe:



2-Furylmethanthiol

(im Kaffee-Aroma (neben anderen Furanen),
Geruchsschwelle 5 ppb)



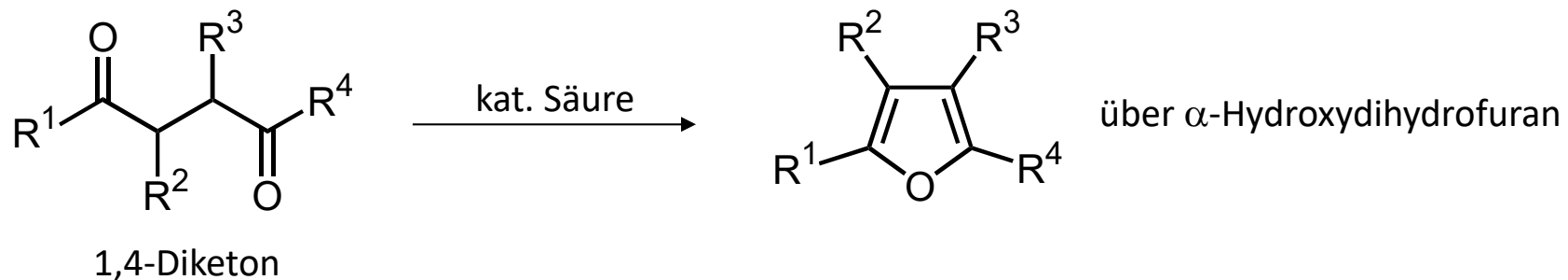
Rosenfuran

(Duftstoff des Rosenöls),
monoterpenoid

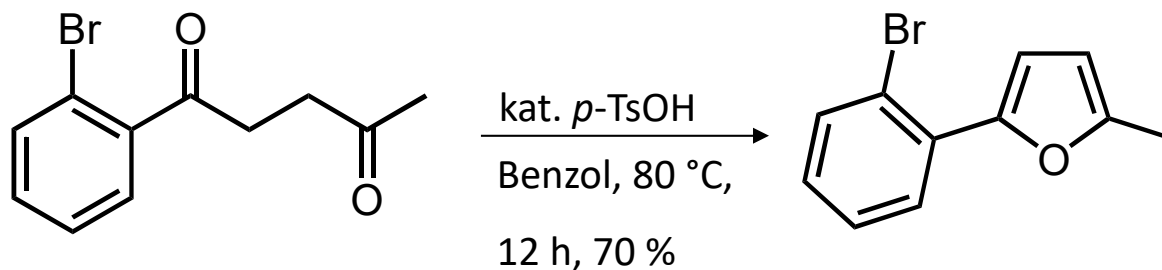
R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Furan

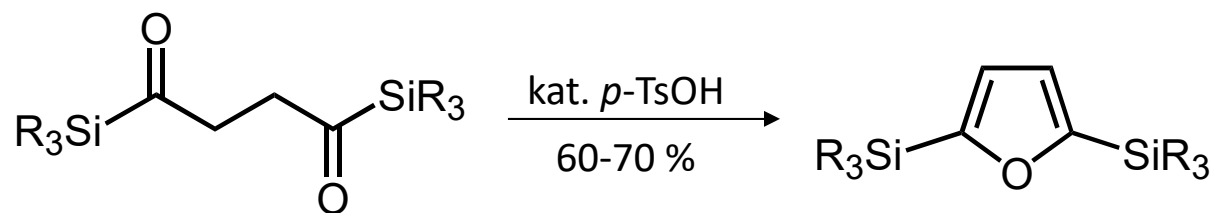
a) Paal-Knorr-Synthese



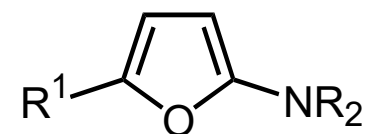
z. B.



ebenso:

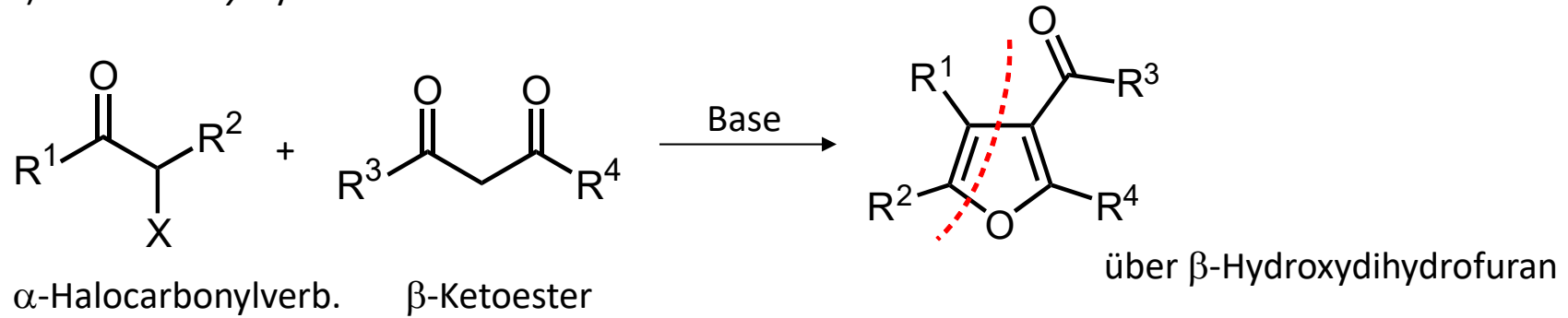


aus γ -Ketoamiden:

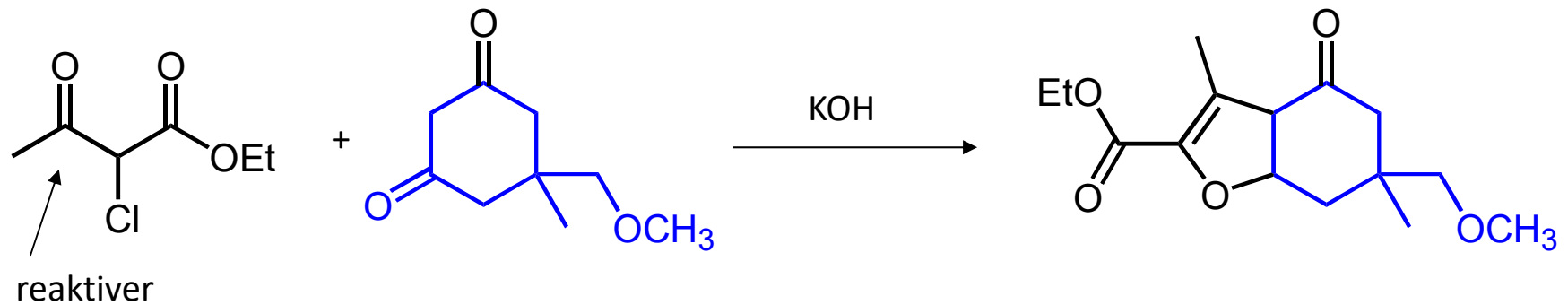
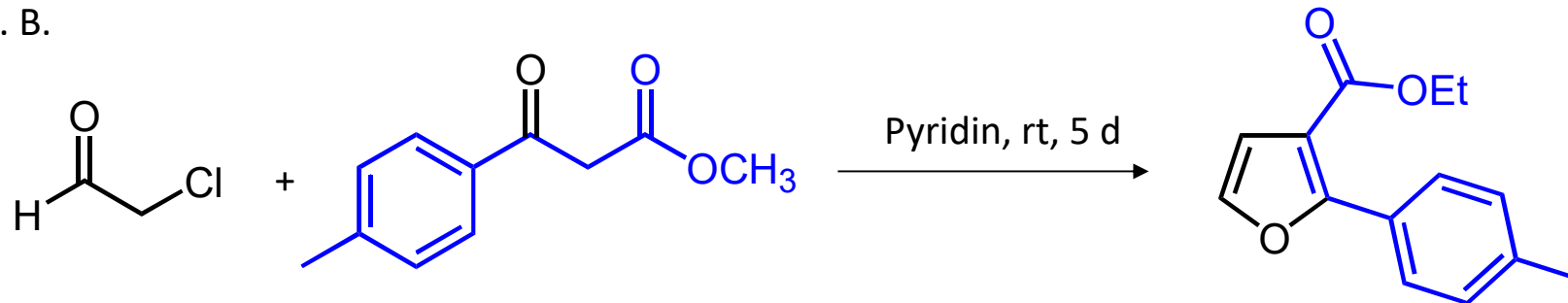


R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

b) Feist-Bénary-Synthese



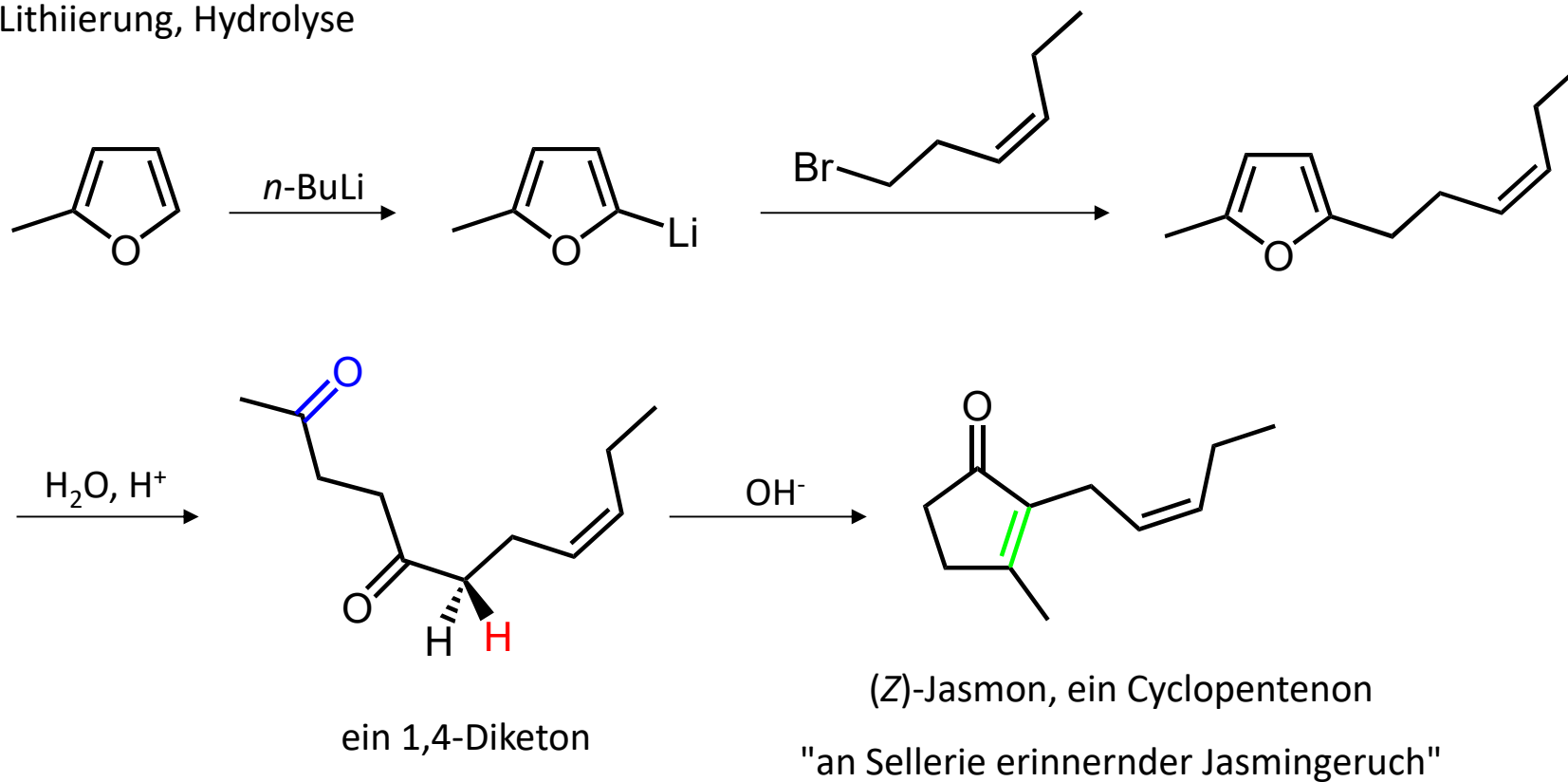
z. B.



R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

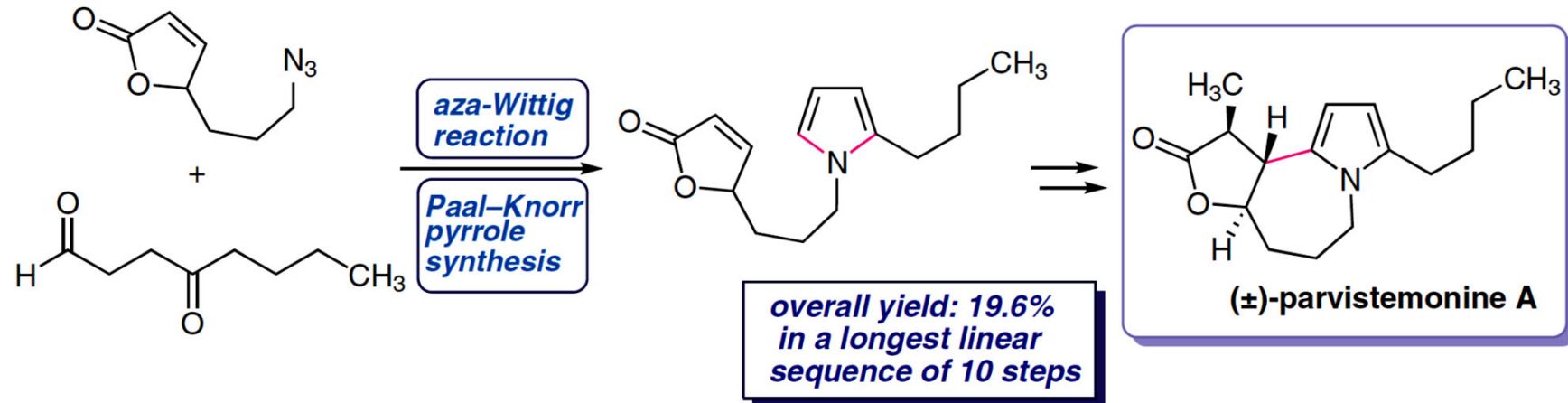
Furan

α -Lithiierung, Hydrolyse



R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Von Furan zu Pyrrol: Totalsynthese von (\pm)-Parvistemonin A aus der Wurzel von *Stemona parviflora*



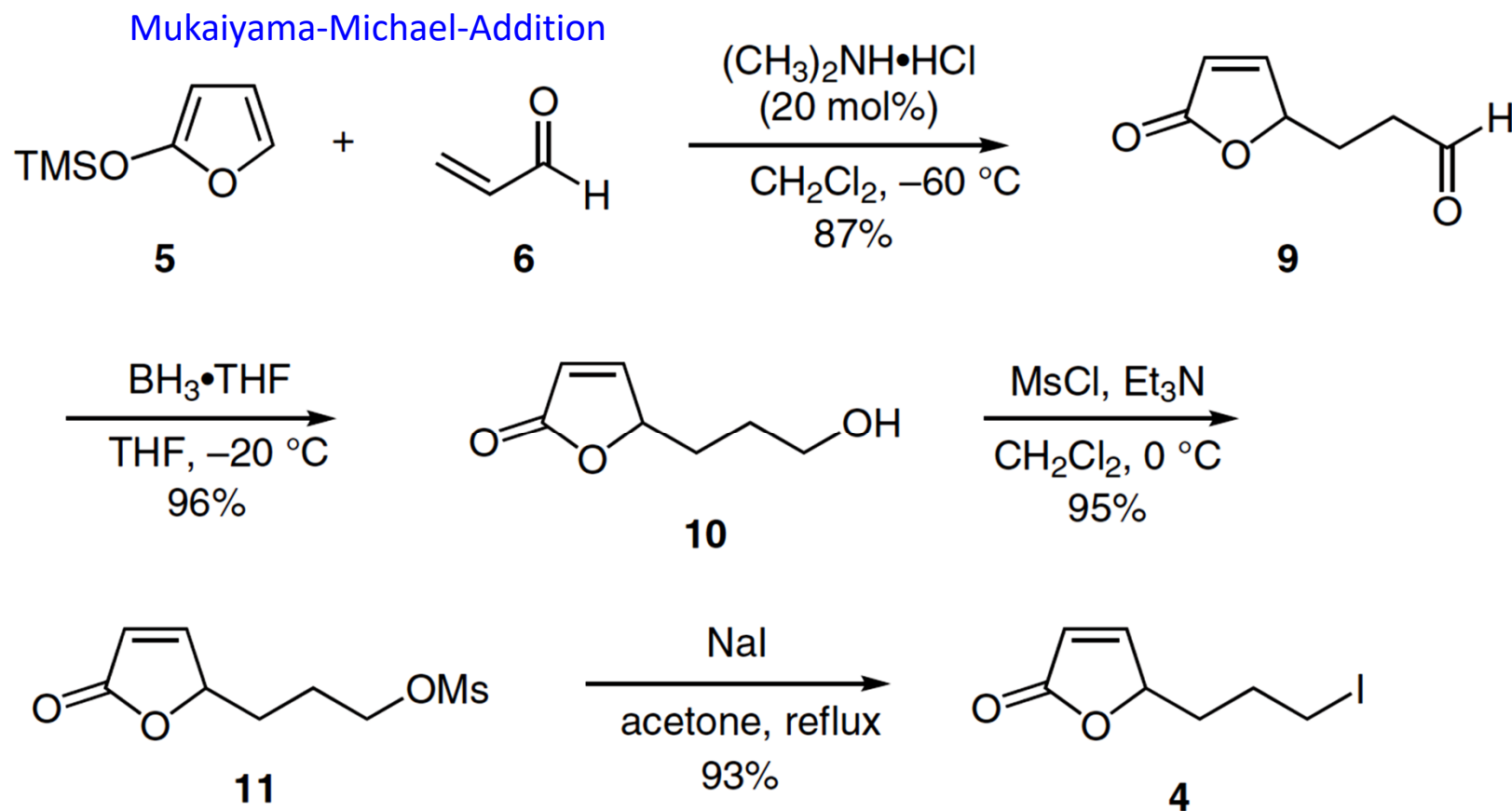
Fotos: *Phytochemistry Lett.* **2018**, 28, 168



Sugita et al., *Synlett* **2020**, 31, 1800

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

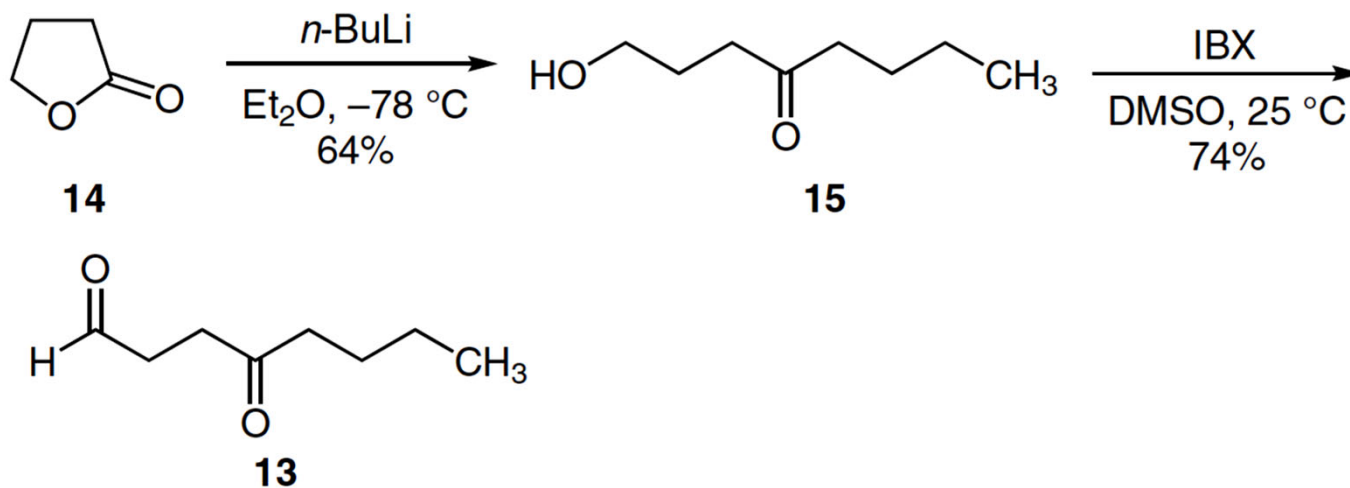
Von Furan zu Pyrrol: Totalsynthese von (\pm)-Parvistemonin A aus der Wurzel von *Stemona parviflora*



Sugita et al., *Synlett* **2020**, 31, 1800

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

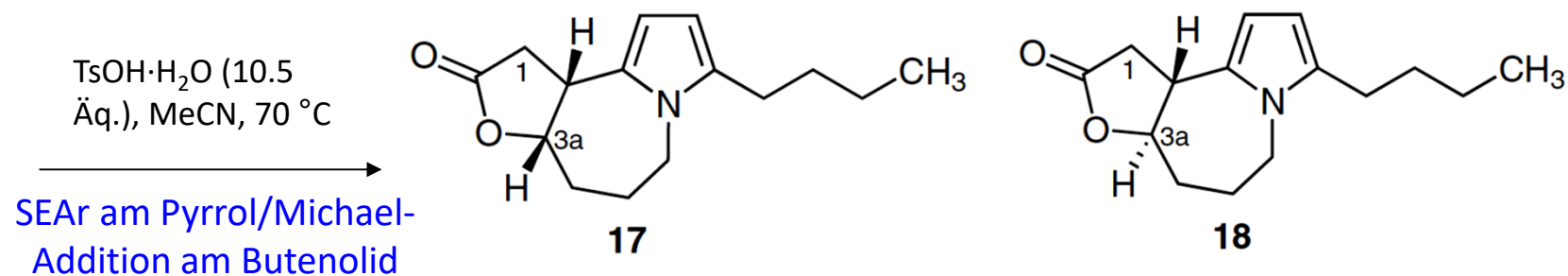
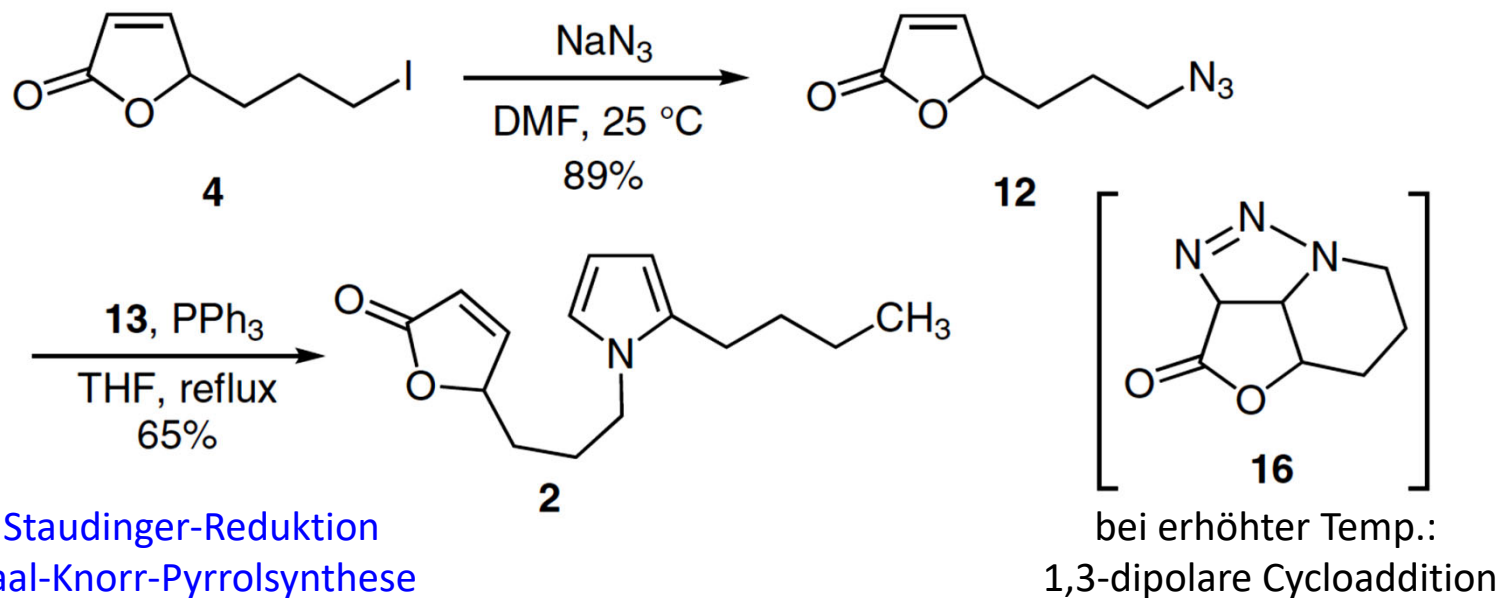
Von Furan zu Pyrrol: Totalsynthese von (±)-Parvistemonin A aus der Wurzel von *Stemona parviflora*



Sugita et al., *Synlett* **2020**, 31, 1800

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

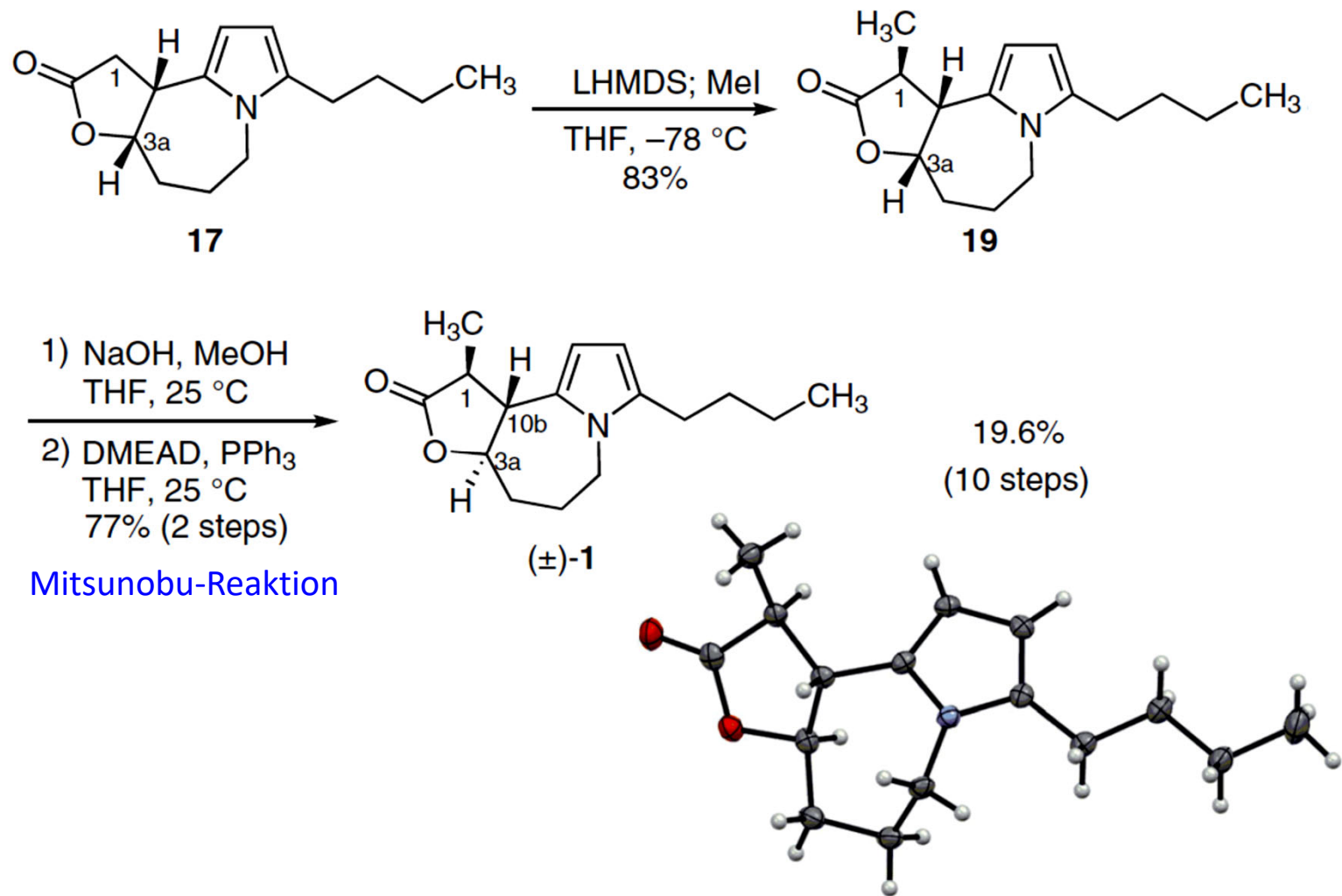
Von Furan zu Pyrrol: Totalsynthese von (\pm)-Parvistemonin A aus der Wurzel von *Stemona parviflora*



Sugita et al., *Synlett* **2020**, 31, 1800

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

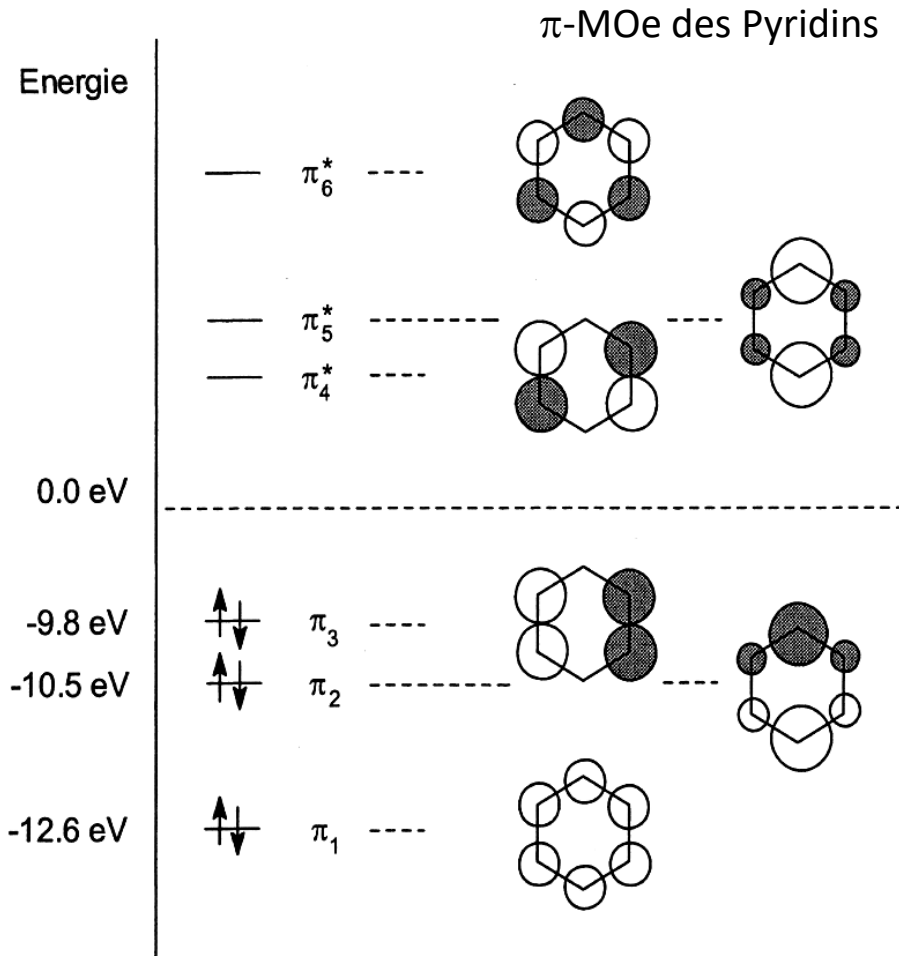
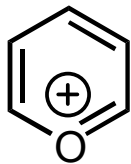
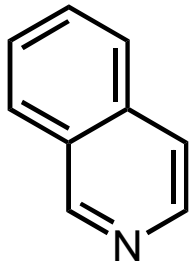
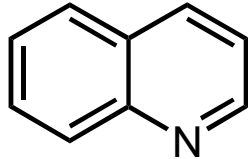
Von Furan zu Pyrrol: Totalsynthese von (\pm)-Parvistemonin A aus der Wurzel von *Stemona parviflora*



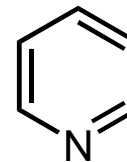
Sugita et al., *Synlett* **2020**, 31, 1800

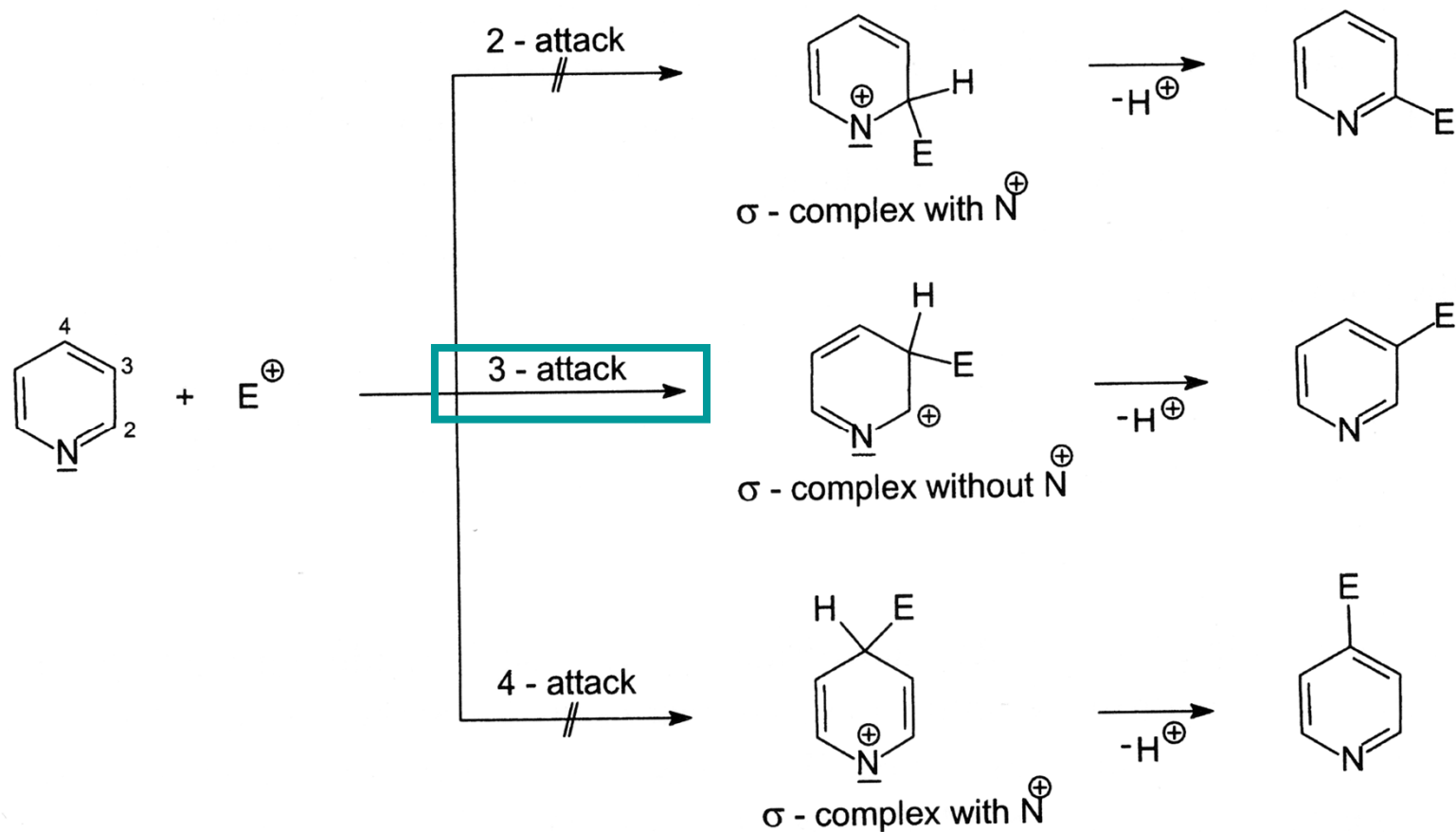
R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Benennen Sie die Heterozyklen:



Entartung der π-MOe gegenüber Benzol aufgehoben, da keine C₆-Achse





S_EAr schwierig;

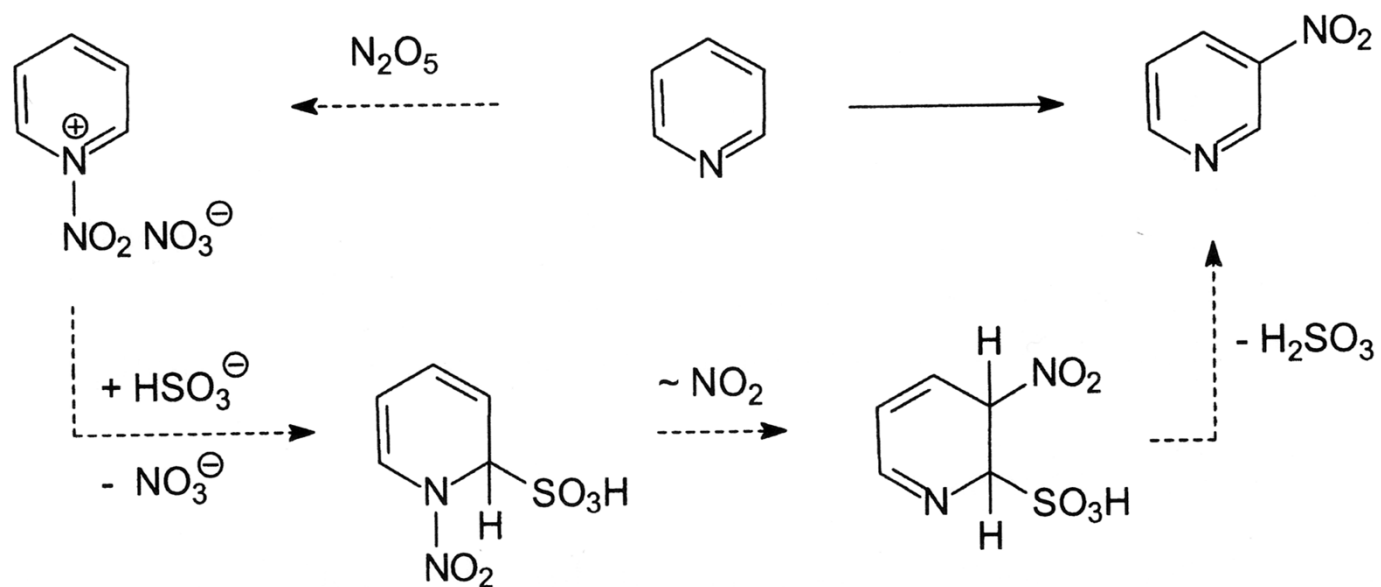
regioselektiv i. d. 3/5-Position; nur dann weist keine mesomere Grenzformel des kationischen σ -Komplexes eine Nitrenium-Teilstruktur auf.

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

S_EAr unter drastischen Bedingungen:

Nitrierung in HNO₃/H₂SO₄ bei 300 °C mit 15 % Ausb. an 3-Nitropyridin;

aber: 70 % mit N₂O₅ in SO₂.

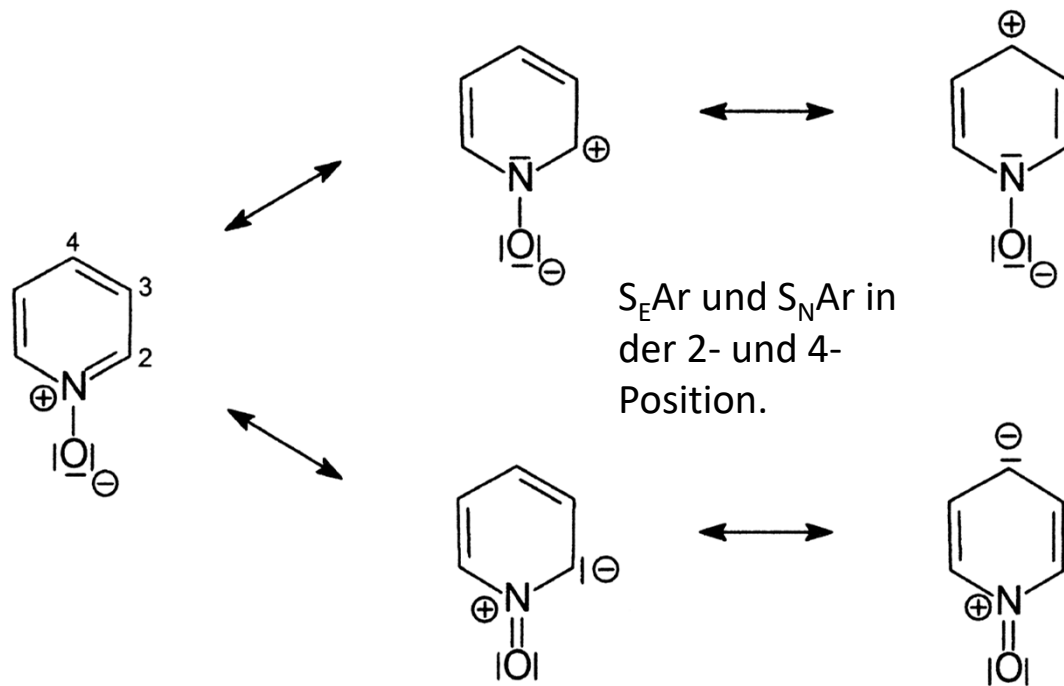


3-Sulfonierung in Oleum/kat. Hg(II) bei 250 °C (70 %).

3-Halogenierung mit Cl₂ oder Br₂ ab 200 °C.

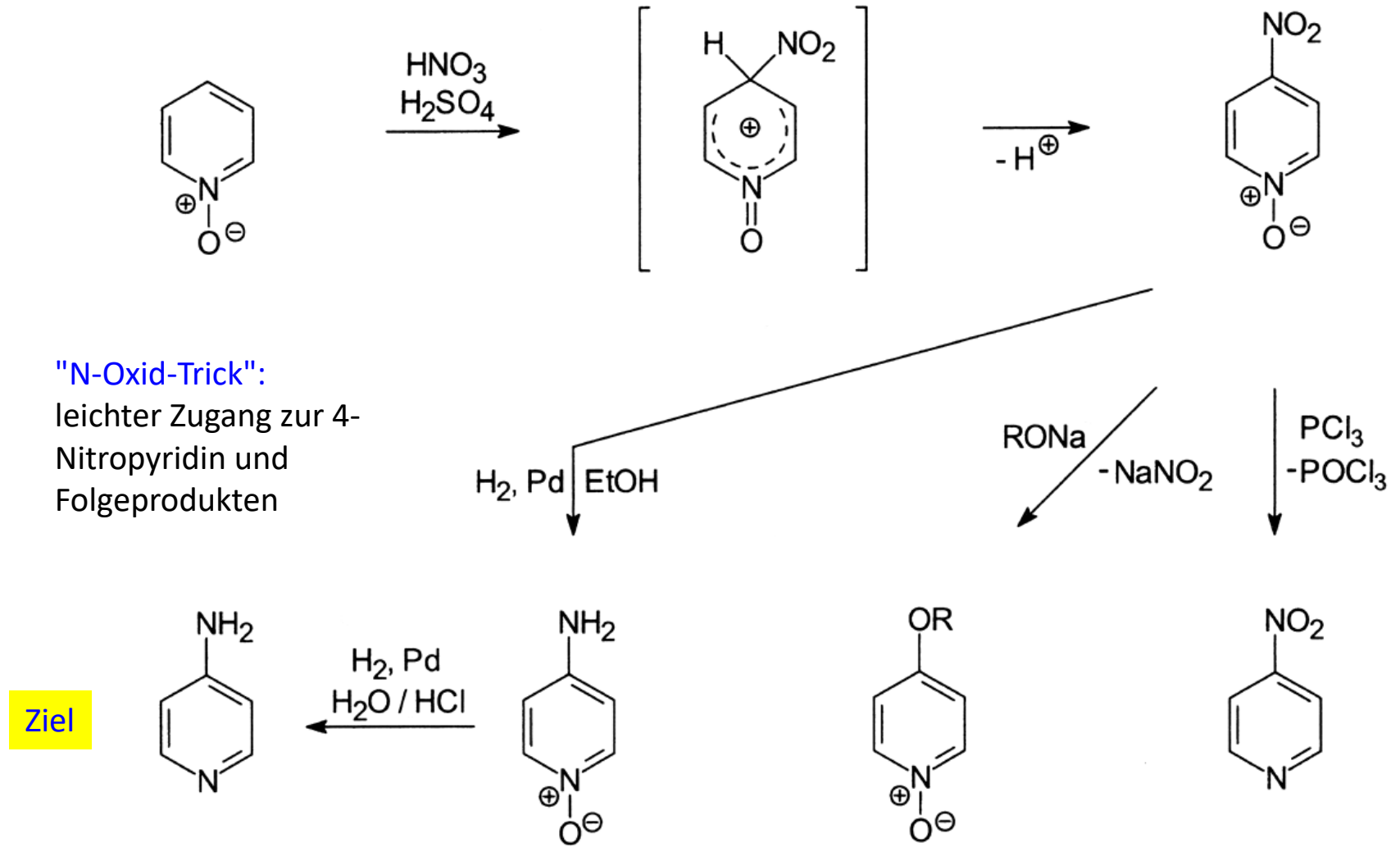
Pyridin-*N*-Oxid: andere Reaktivität

Zugang durch Oxidation von Pyridin mit Persäuren, Deoxygenierung mit Phosphanen.



R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

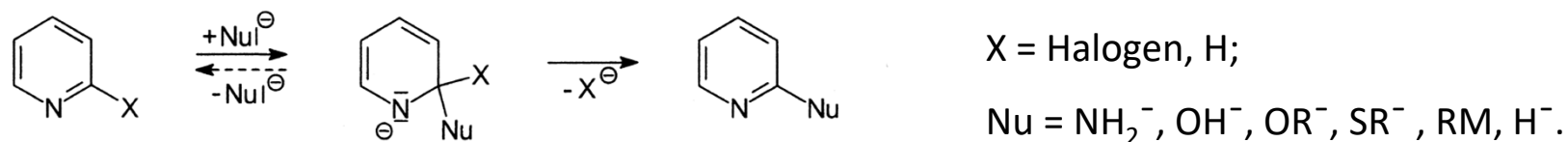
Pyridin-*N*-Oxid: andere Reaktivität



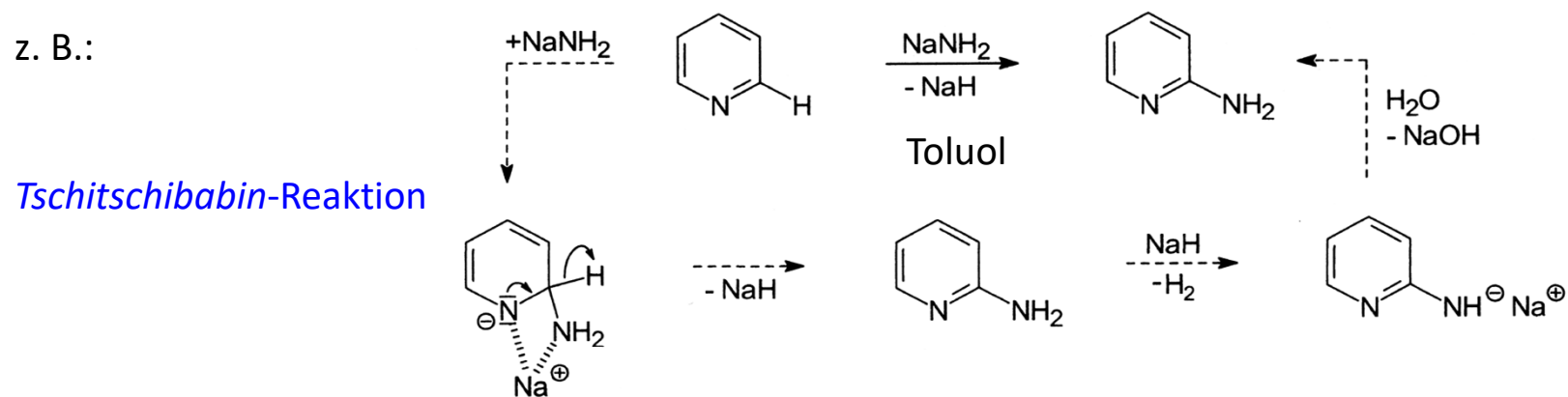
R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

S_NAr : bevorzugt i. d. 2/4-Position.

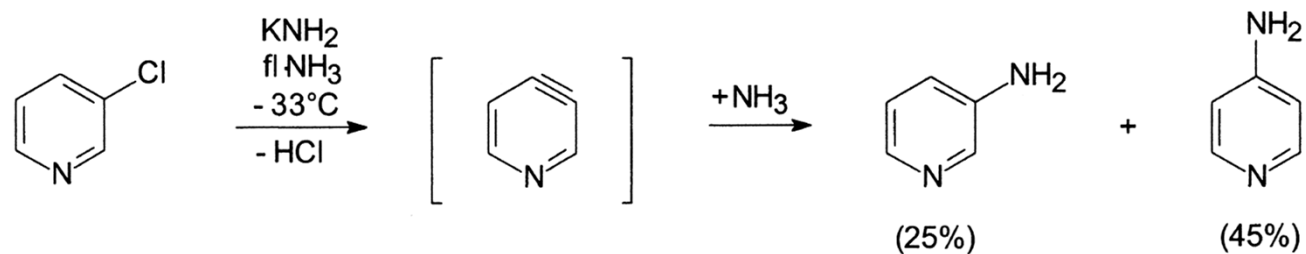
Additions/Eliminierungs-Mech. bei unsubst. Pyridinen:



z. B.:

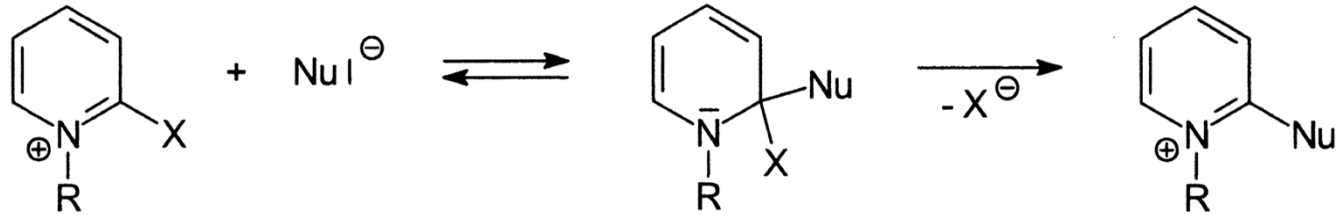


Eliminierungs/Additions-Mech. bei 3-Chlorpyridinen:

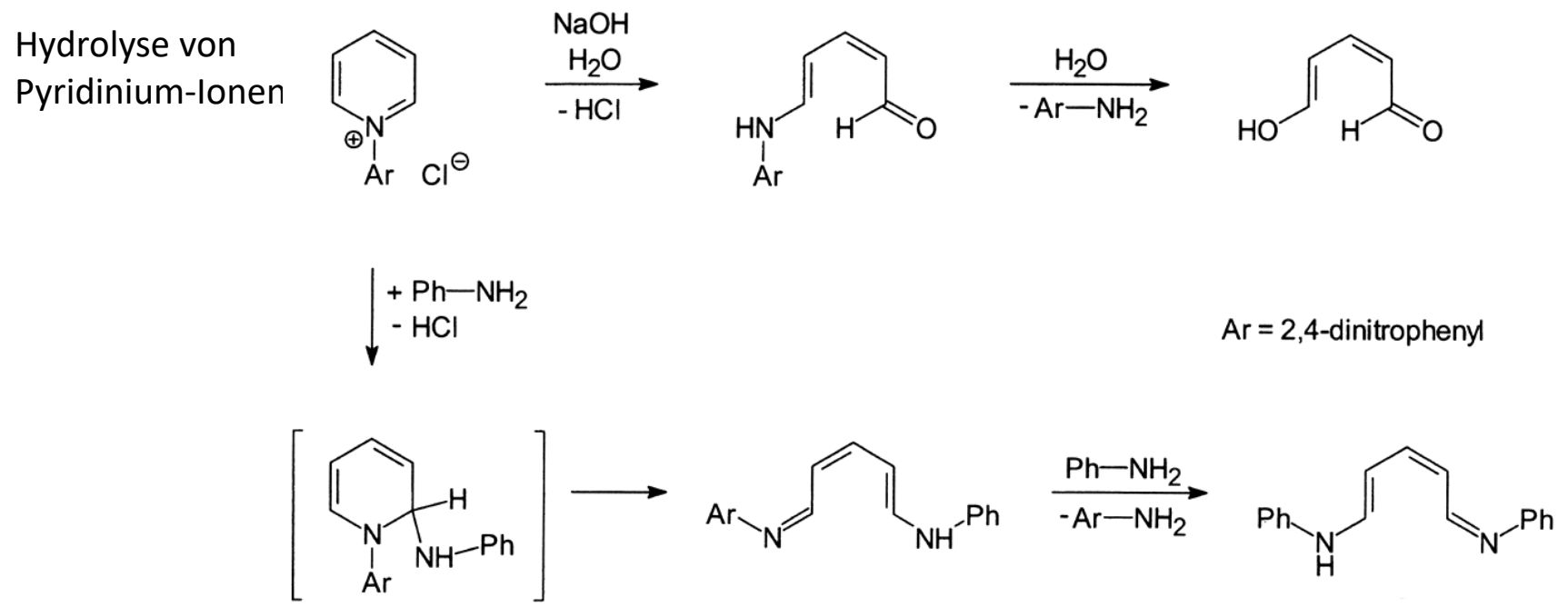


R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

S_NAr ca. 10^6 -fach schneller bei Pyridinium-Salzen: warum?



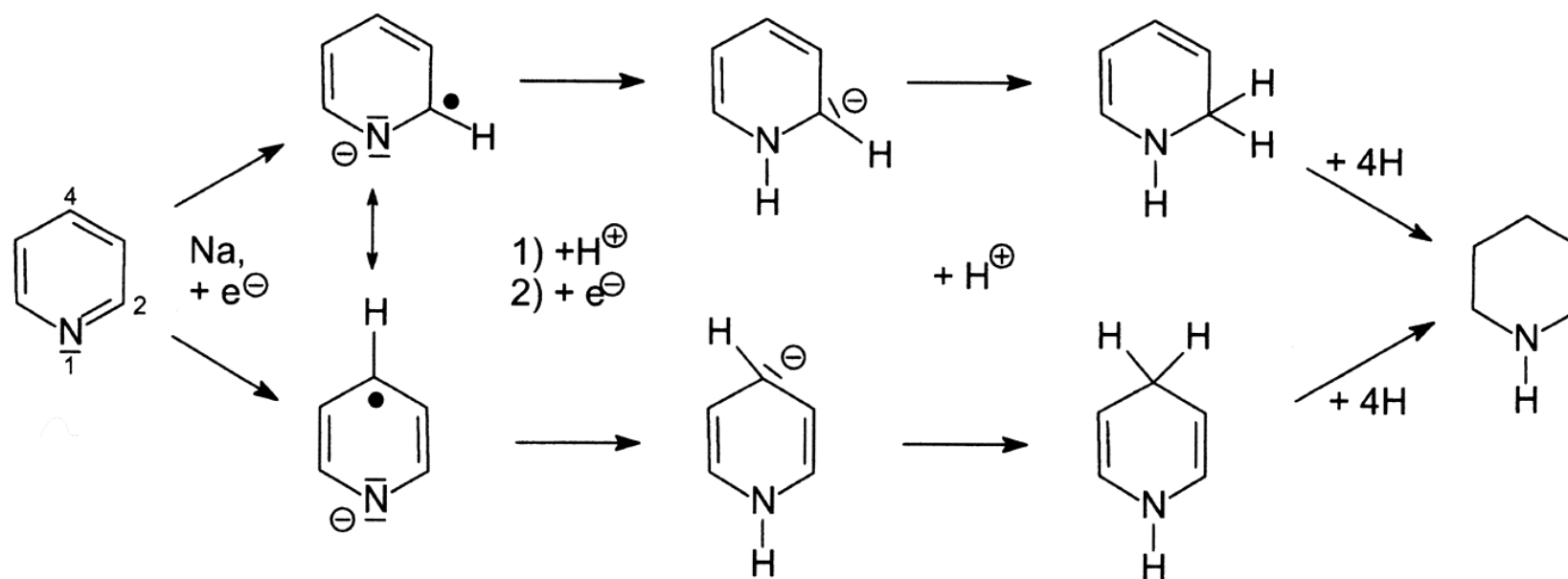
Reduktion v. *N*-Alkylpyridiniumsalzen zu *N*-Alkyldihydro- u. -tetrahydropyridinen mit $NaBH_4$.



R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

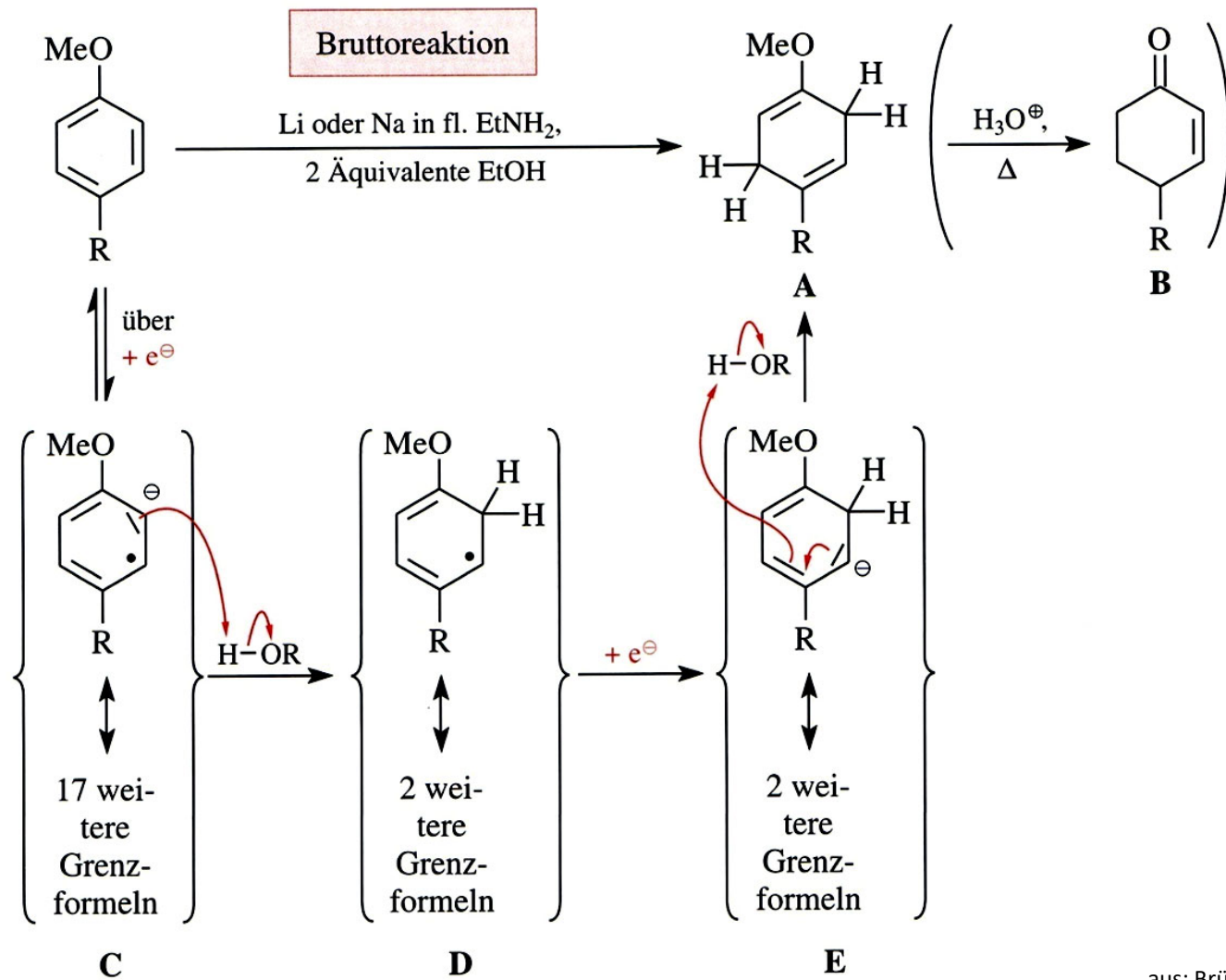
Birch-Reduktion von Pyridin mit Na in protischem Medium:

Einzel-Elektronen-Transfer über das Radikal-Anion, gefolgt von 1,2- oder 1,4-Addition eines Protons und folgend eines Elektrons.



R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

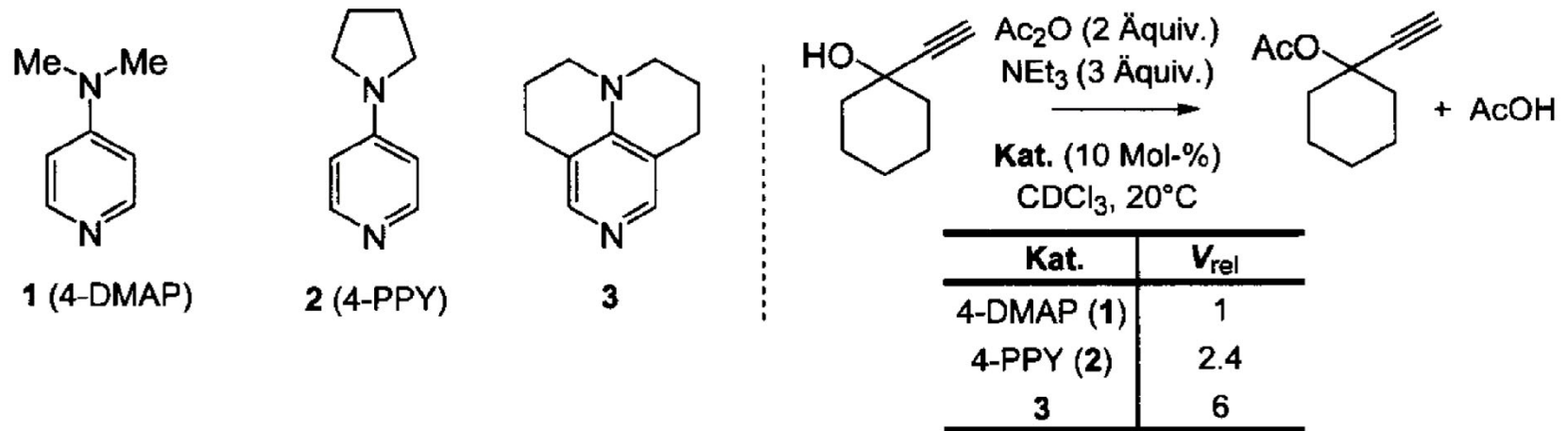
vgl. Birch-Reduktion zu 1,4-Cyclohexadienen:



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

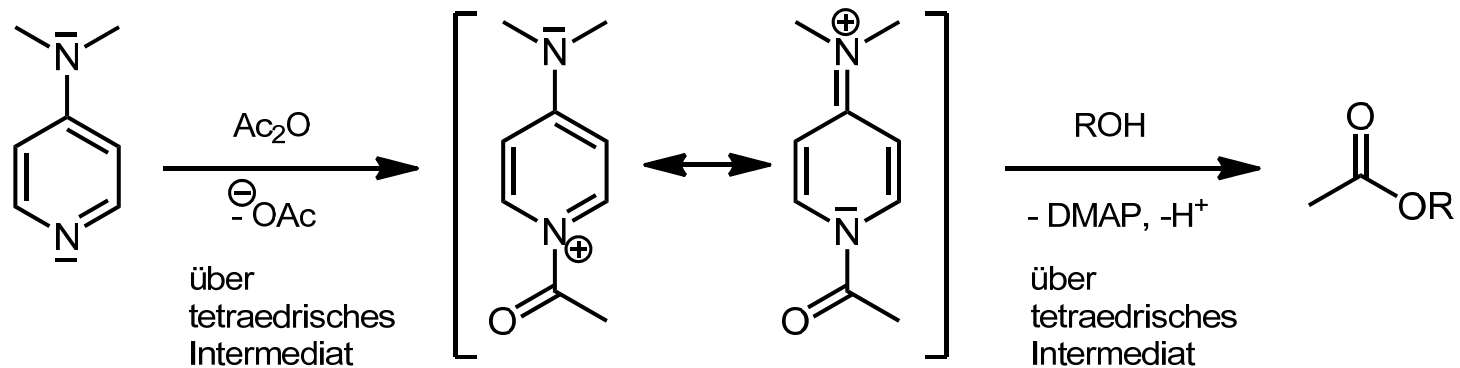
R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Nukleophiler Katalysator 4-Dimethylaminopyridin (Steglichs Reagenz)



DMAP: W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* **1969**, 1001.

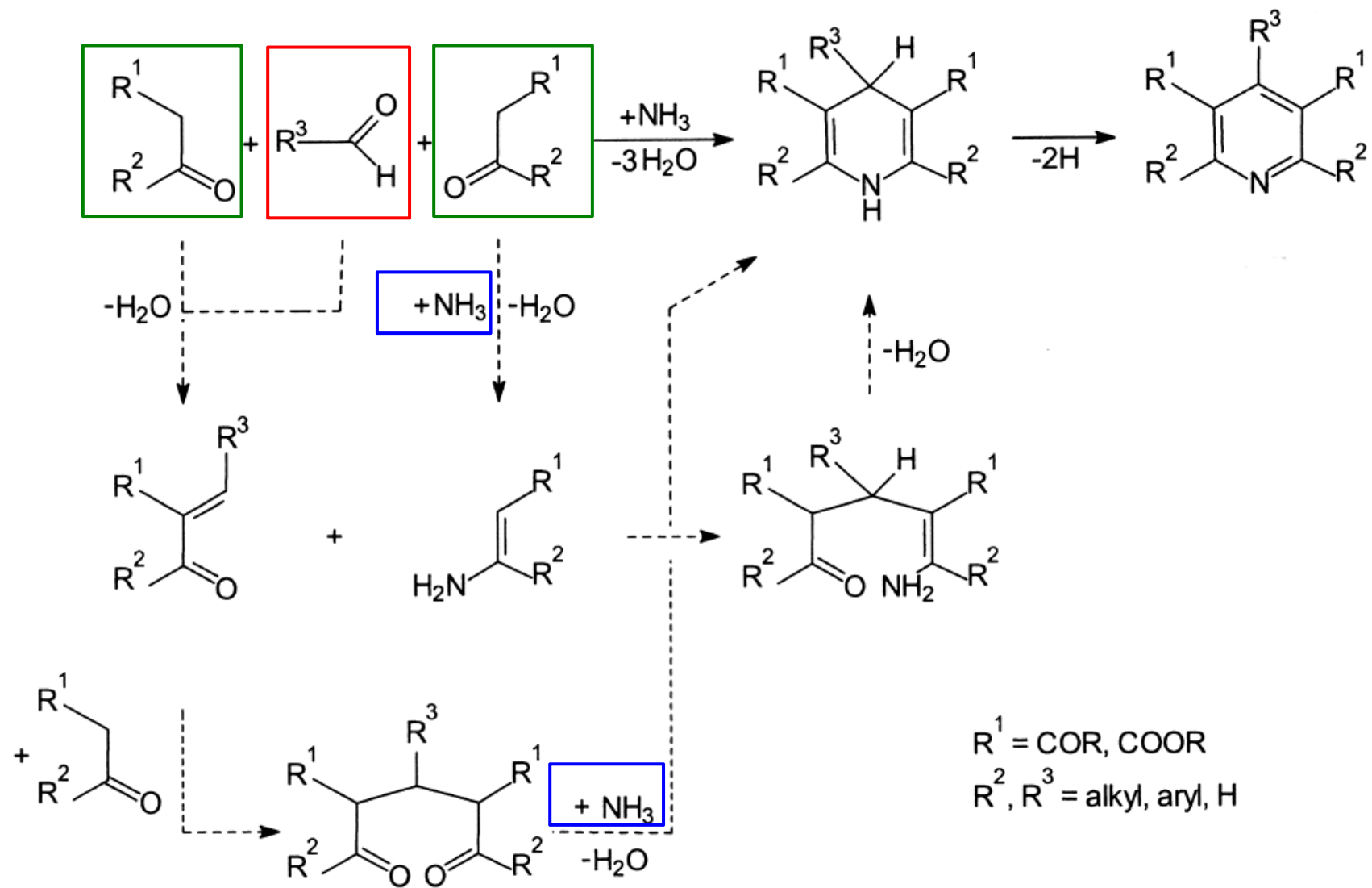
Verbindung **3**: M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem.* **2003**, 4975.



Formulieren Sie dies als Katalysezyklus!

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

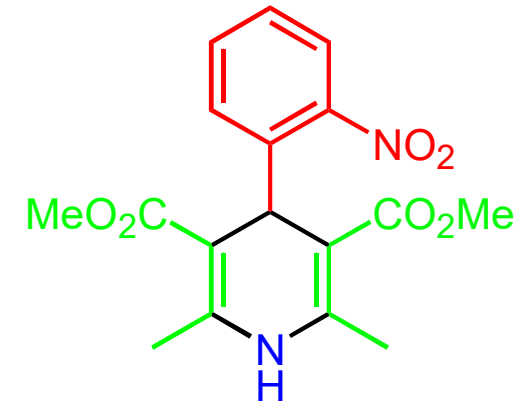
Hantzsch-(Dihydro)pyridin-Synthese (1882): 4-Komponentenreaktion



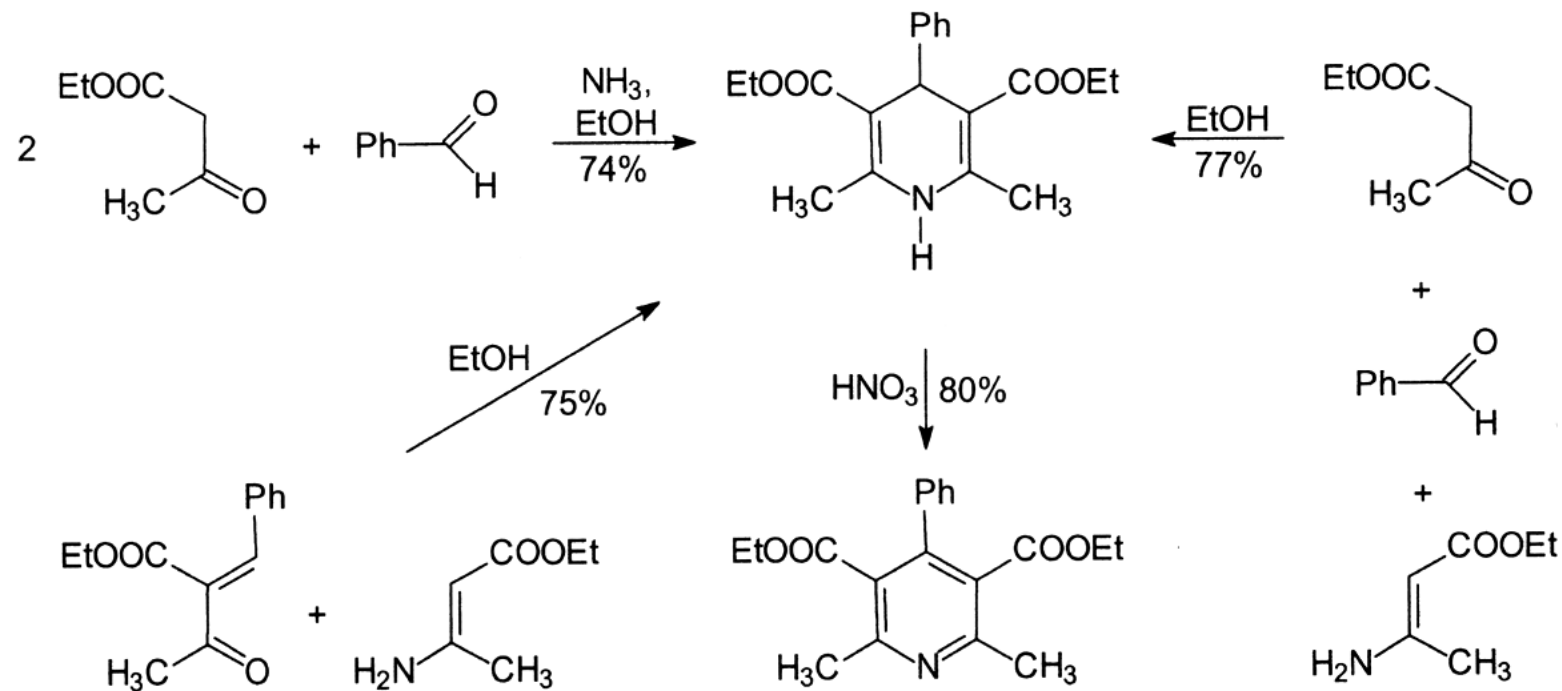
R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Hantzsch-Dihydropyridin-Synthese (1882): 4-Komponentenreaktion

Nifedipin: Ca^{2+} -Kanal-Antagonist
(gegen Bluthochdruck, Bayer AG)

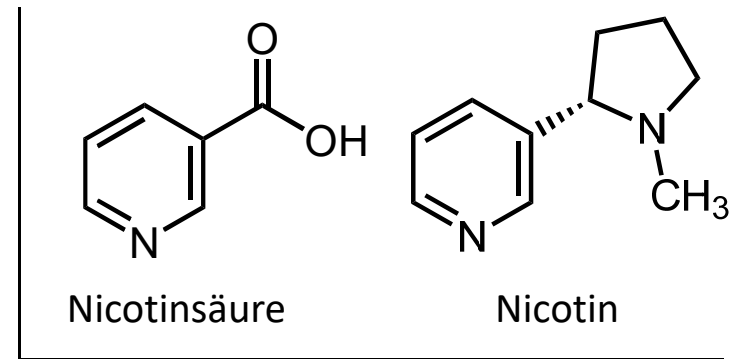
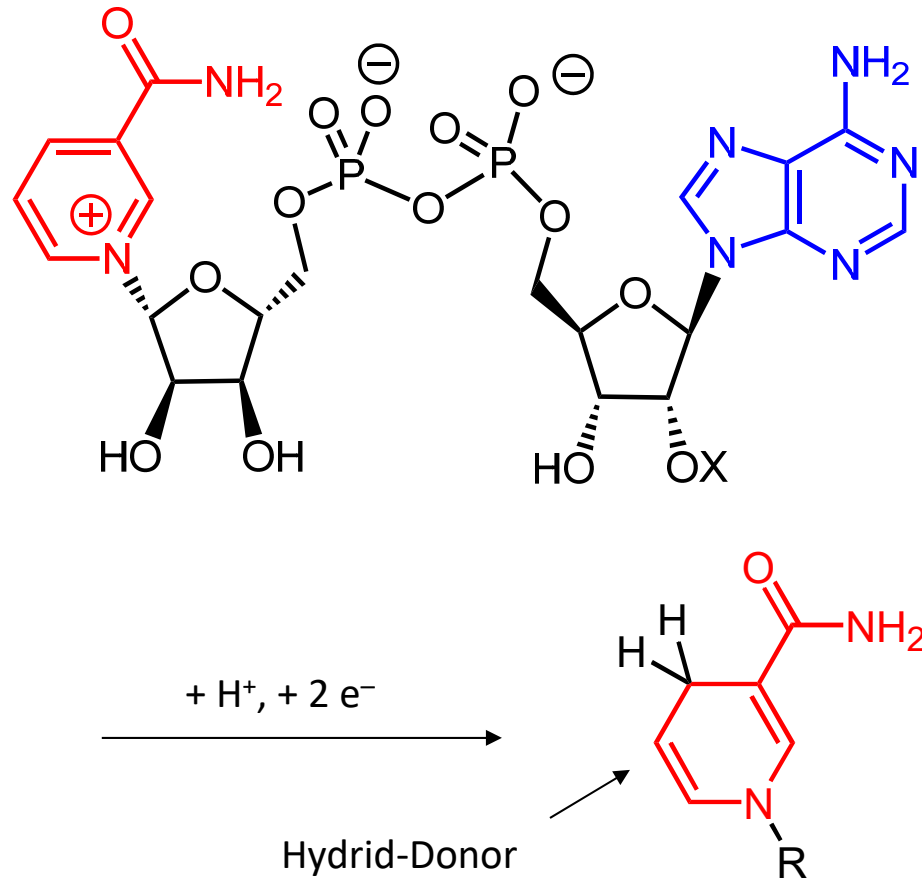


mehrere Synthesewege möglich !



R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Oxidation mit "NAD⁺" (bzw. Reduktion mit "NADH/H⁺")



X = H:

Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid ("NAD⁺")

X = OPO₃H⁻: ("NADP⁺")

+ H⁻

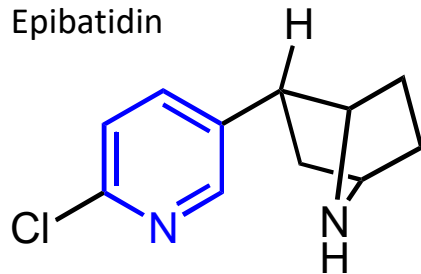
- H⁻

"NADH" bzw. "NADPH"

R. Aromaten II - R.2. Heterozyklen

Pyridin-Alkaloide, z. B.:

Epibatidin



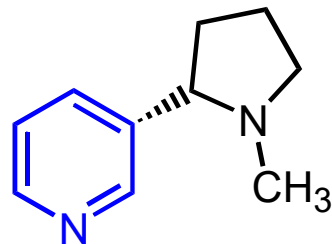
wird von südamerikanischen Pfeilgiftfröschen mit der Nahrung aufgenommen. 200-fach analgetische Wirkung von Morphin, allerdings als Acetylcholin-Agonist auf die Nicotin-Rezeptoren. Isolierung 1992 durch Daly et al., Synthese z. B. durch Corey et al. (1993).



Nicotin

Hauptalkaloid der Tabakpflanze

Nicotiana tabacum

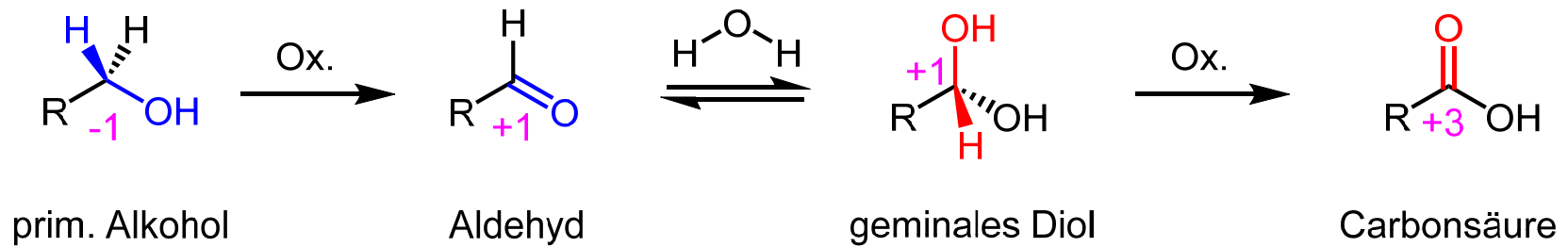


wirkt als Acetylcholin-Agonist, also als Neurotransmitter, auf die Nicotin-Rezeptoren. Tödliche Dosis: 100 mg für den Menschen.

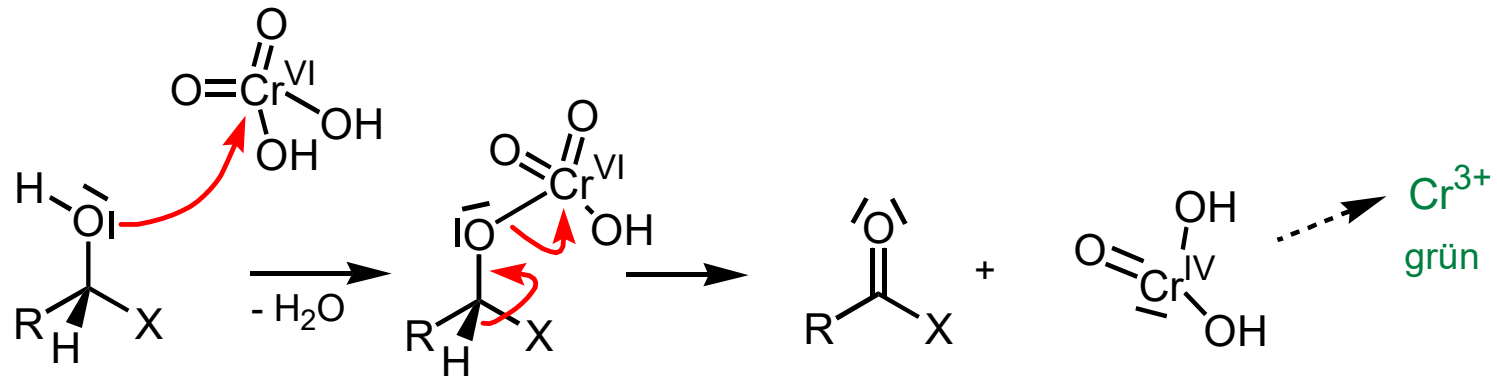
außerdem: Piperidin-Alk. Coniin aus dem Schierling (s. Sokrates)



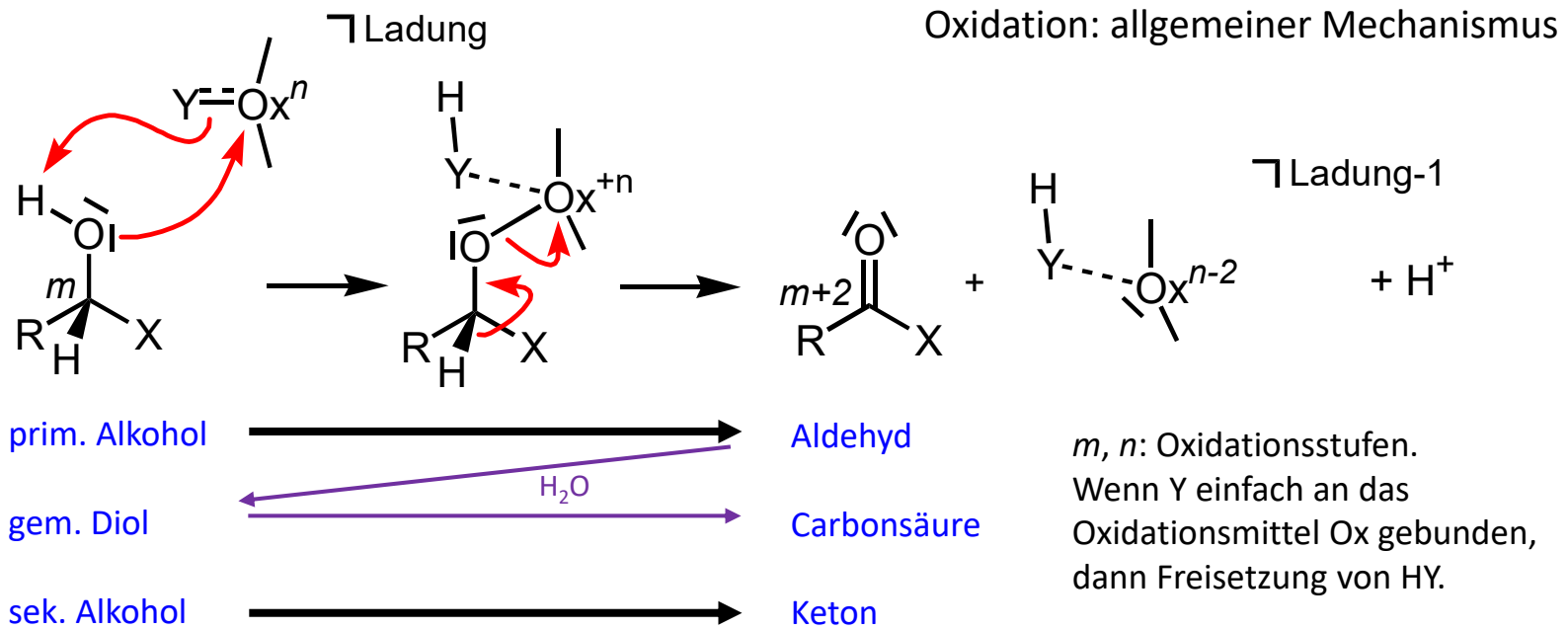
S. Oxidation und Reduktion - S.1. Oxidation



Ausschluss von Wasser: Stopp auf der Aldehyd-Stufe



S. Oxidation und Reduktion - S.1. Oxidation

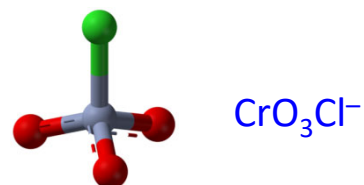


S. Oxidation und Reduktion - S.1. Oxidation

CrO₃-verd. H₂SO₄ od. HOAc in Aceton (*Jones-Oxidation*, "sledge hammer method")

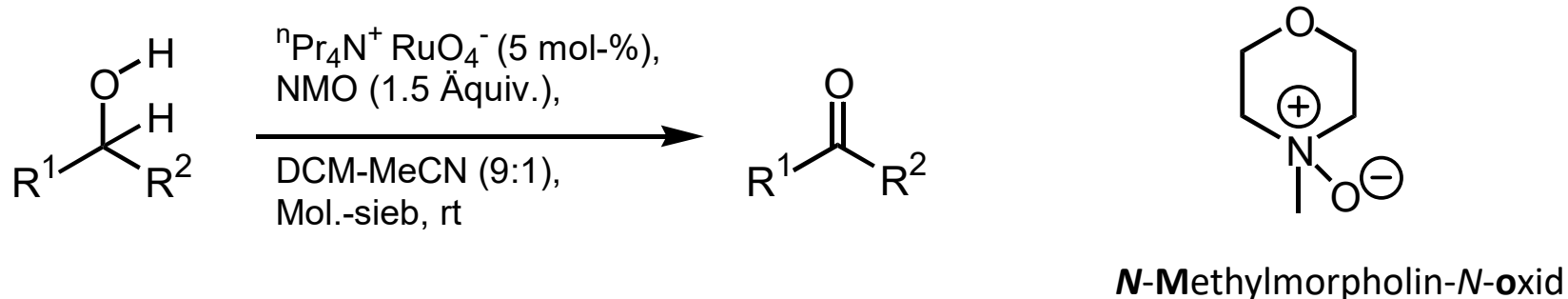
CrO₃·2 Pyr in DCM (wasserfr. => Ox. nur zum Aldehyd, "*Collins-Reag.*")

Pyridiniumchlorochromat (PCC, schwach sauer),
Pyridiniumdichromat (PDC, neutral)



Ley-Oxidation:

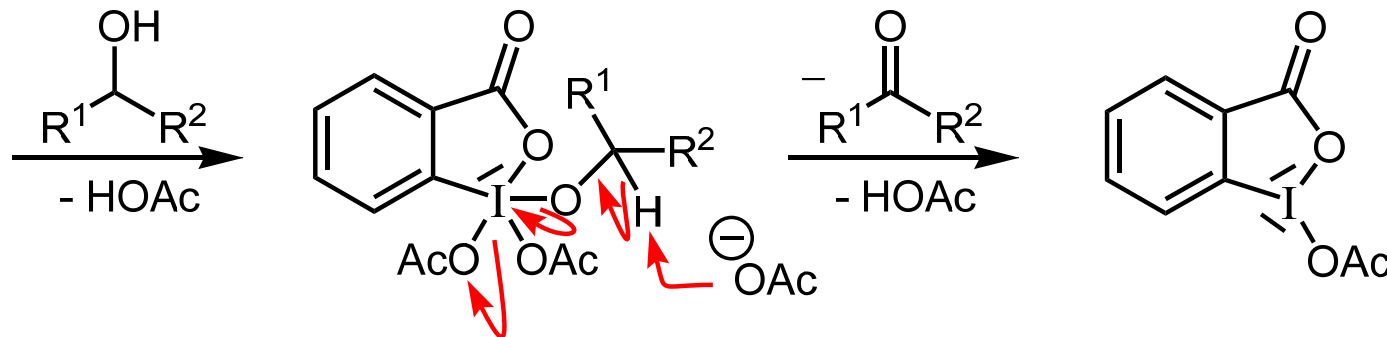
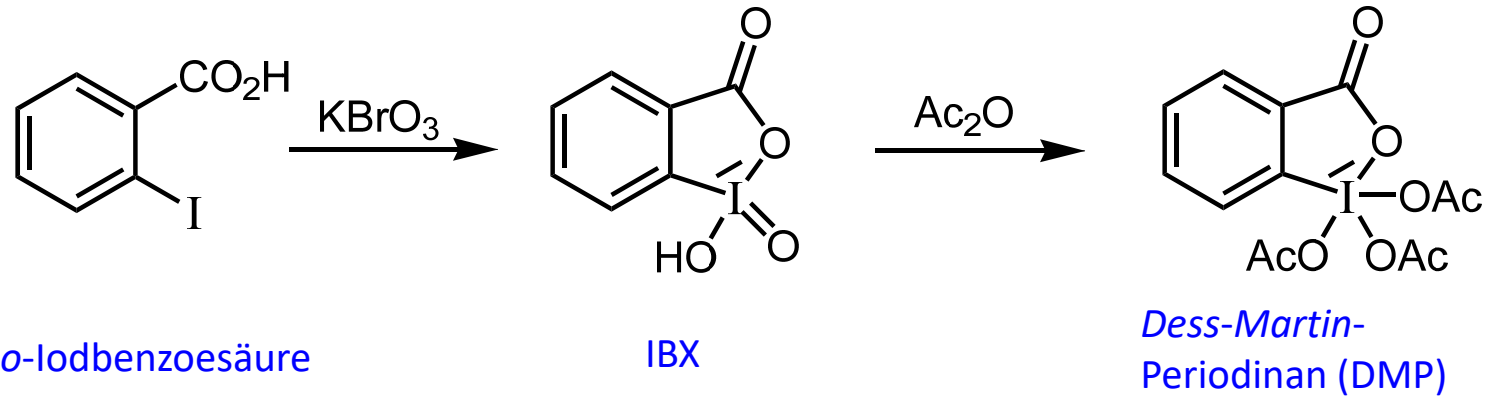
kat. ⁿPr₄N Ru^{VII}O₄ (**Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat, TPAP**), stöch. NMO.



- f. prim. od. sek. Alkohole;
- milder als Ru^{VIII}O₄, löslich in org. LM;
- auch andere Oxidationsstufen von Ru sind beteiligt.

S. Oxidation und Reduktion - S.1. Oxidation

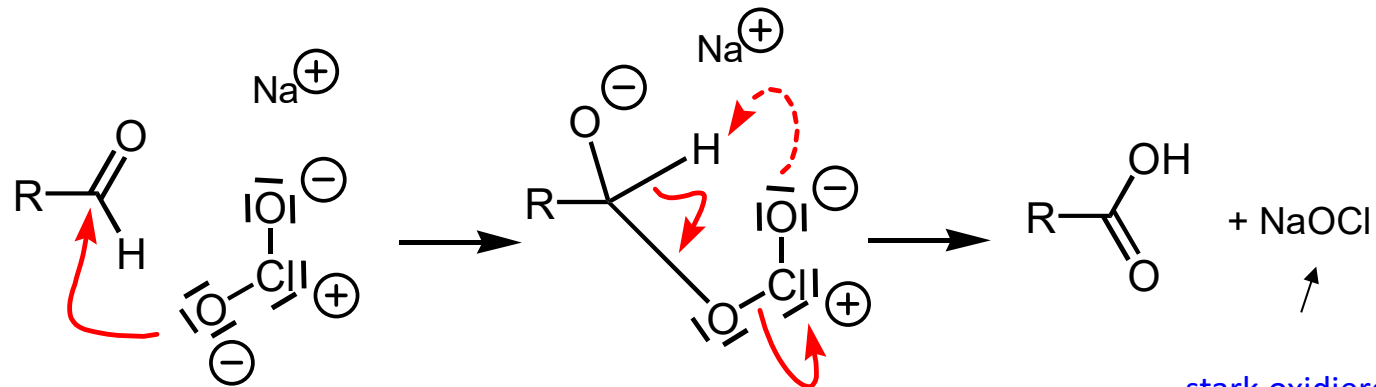
Dess-Martin-Oxidation



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

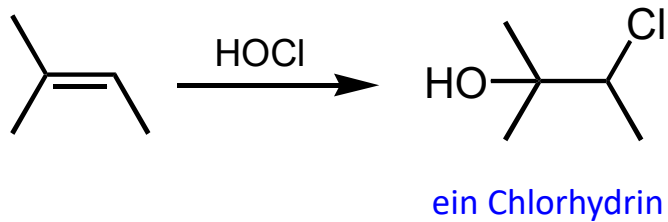
S. Oxidation und Reduktion - S.1. Oxidation

Lindgren-Pinnick-Oxidation: Aldehyd zur Carbonsäure mit Natriumchlorit (NaClO₂):



stark oxidierend, kann durch H₂O₂ zu Chlorit reoxidiert werden (Reaktion?)

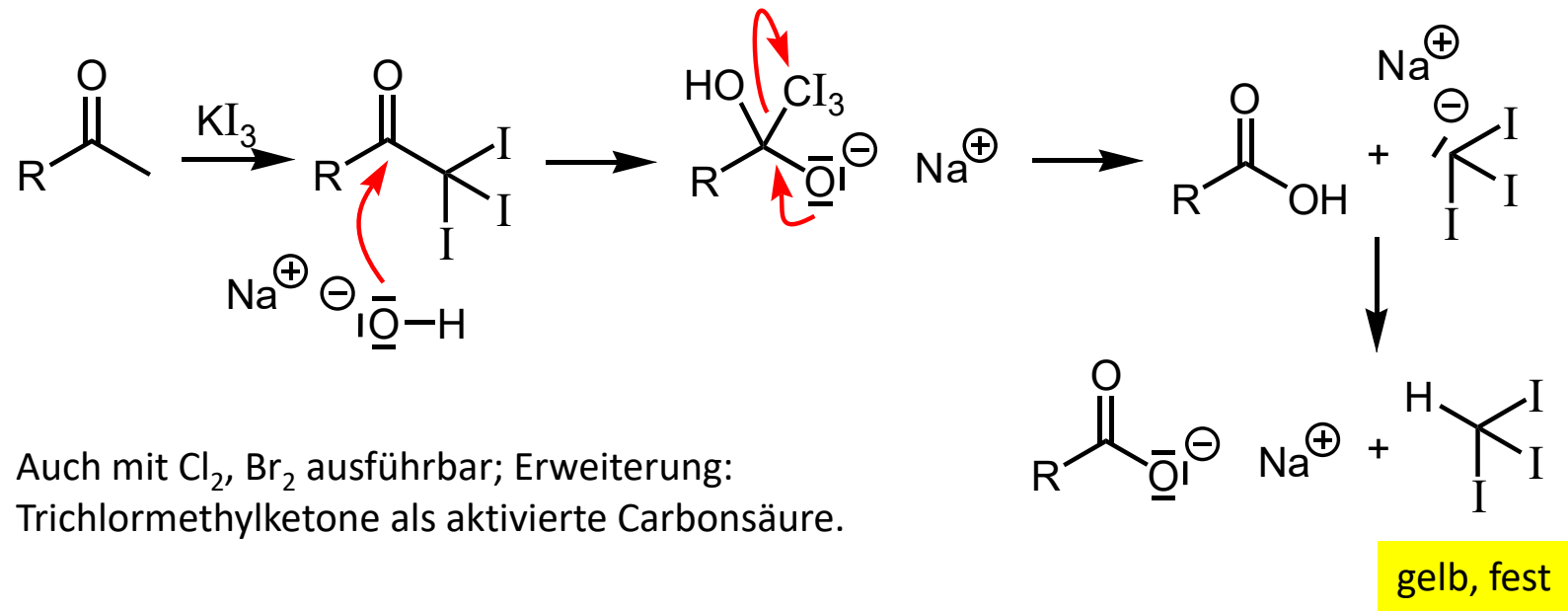
alternativer HOCl-Fänger (Zusatz v. z. B. 10 Äquiv.):



S. Oxidation und Reduktion - S.1. Oxidation

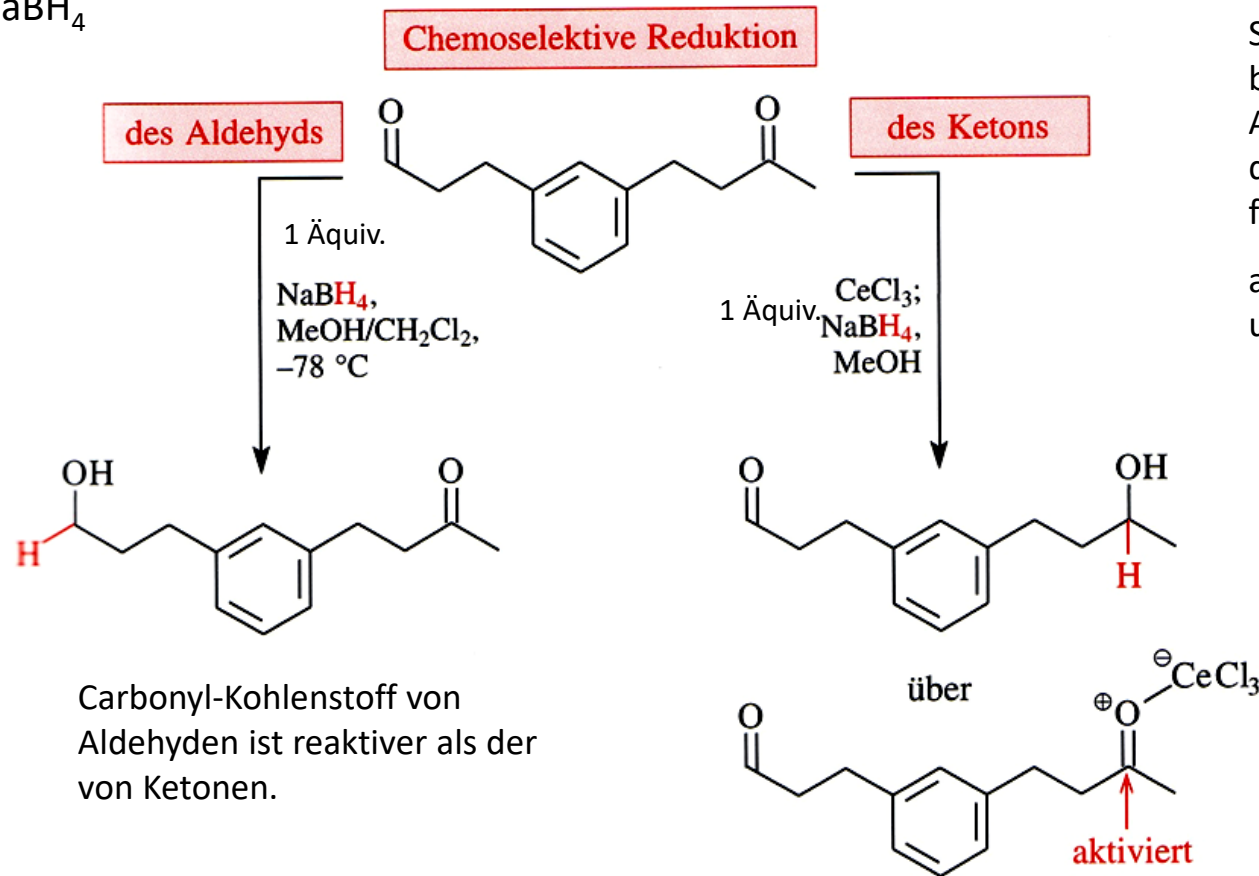
Carbonsäuren auch aus Methyketonen zugänglich:

Iodoformprobe auf Methyketone (Haloform-Reaktion)



S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

NaBH₄



Luche-Reduktion: Carbonyl-Sauerstoff von Ketonen basischer als der von Aldehyden (wg. des doppelten +I-Effekts der flankierenden Alkylgruppen).
auch: 1,2-Reduktion von α,β -unges. Ketonen.

NaBH₄ wird in Wasser nur langsam zersetzt und eignet sich für nur wasserlösliche Substrate.

NaB(OMe)₃H bildet sich aus NaBH₄/MeOH und ist aktiver.

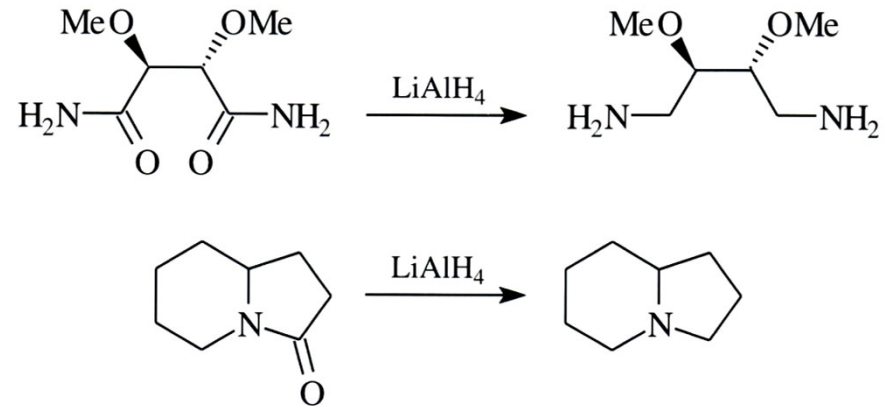
Informieren Sie sich über Superhydrid und L-Selectrid!

aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

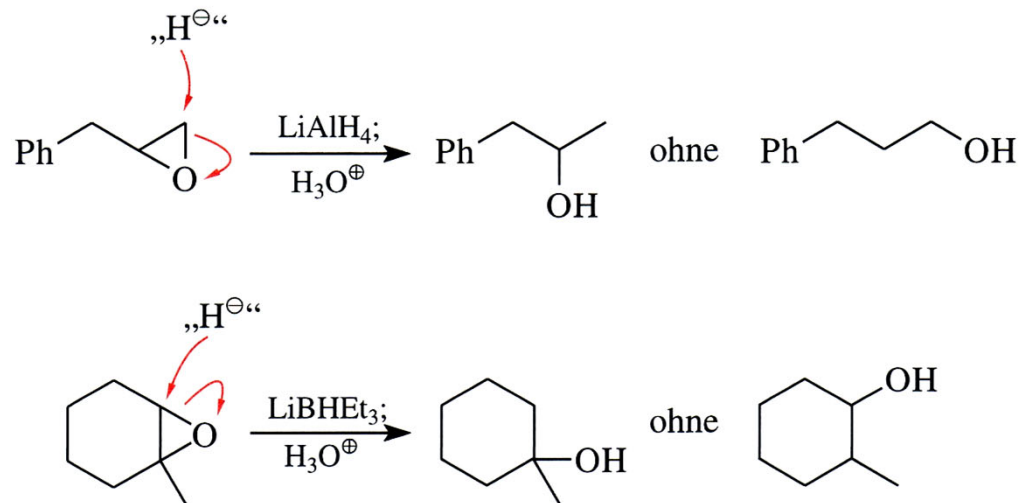
Alle Hydride von LiAlH_4 stehen zur Reduktion zur Verfügung.

Amid-Reduktion:

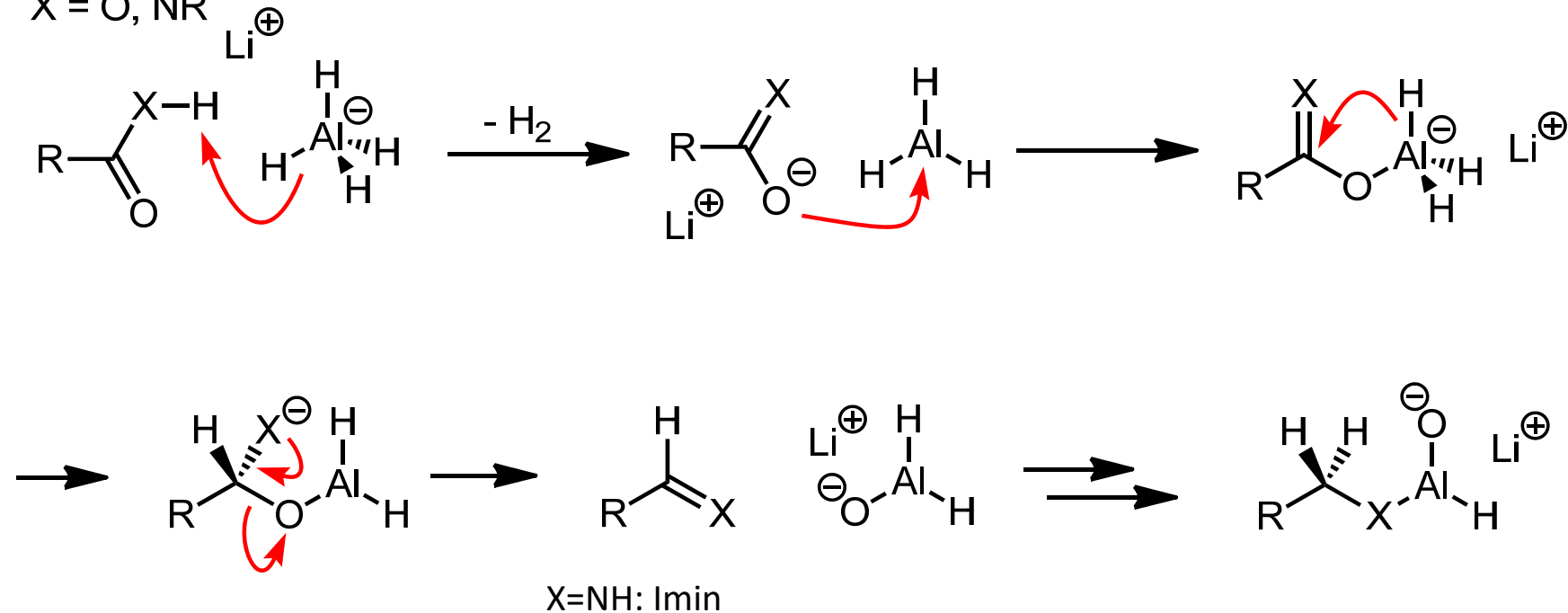


α,β -unges. Ester \rightarrow Allylalkohole

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



S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion



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

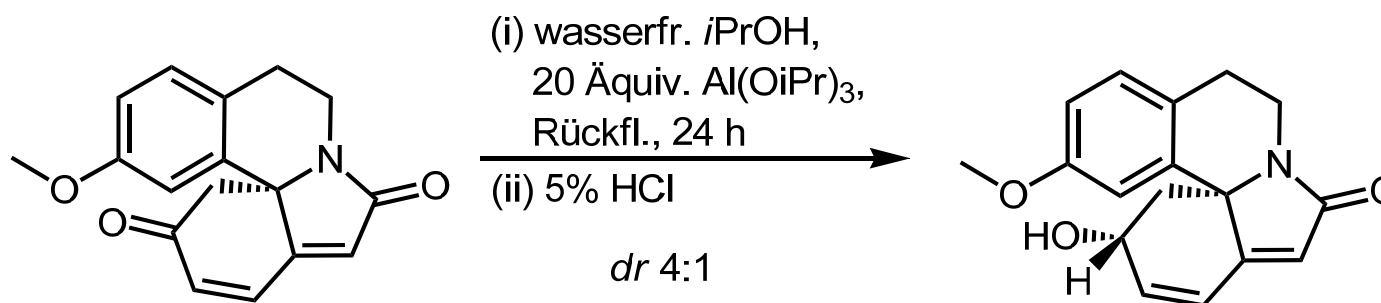
S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

Transfer-Hydrierungen

a) mit Alkoholen: *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion*

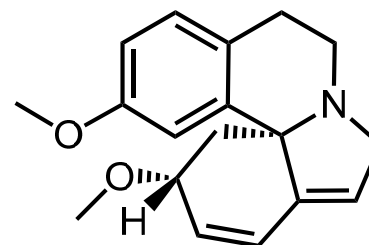
(Rückreaktion der *Oppenauer-Oxidation*)

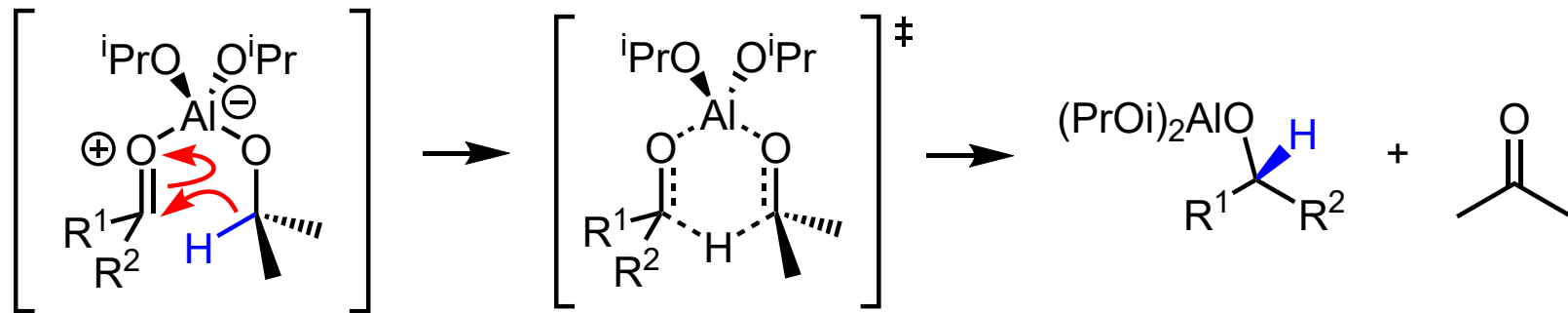
z. B.:



1. MeI, Et₄NBr,
KOH, THF, rt, 18 h

2. Übersch. AlH₃,
THF, rt, 2 h

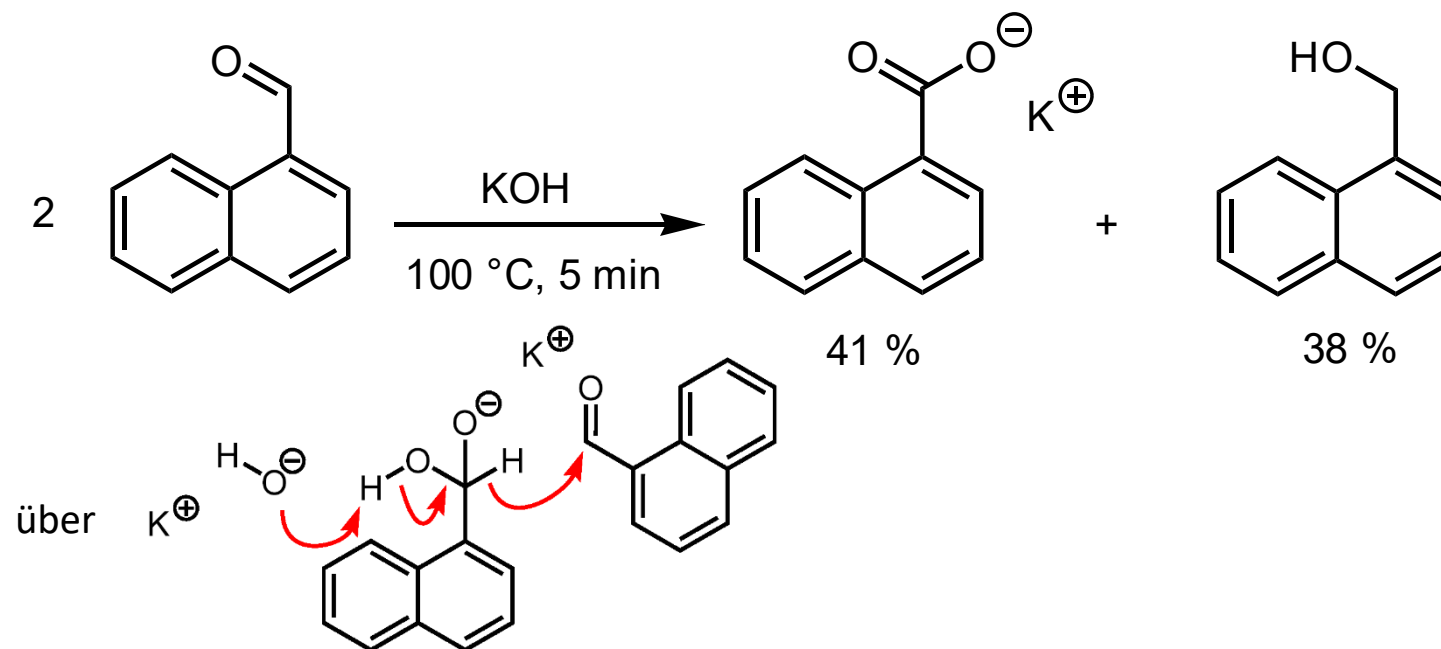




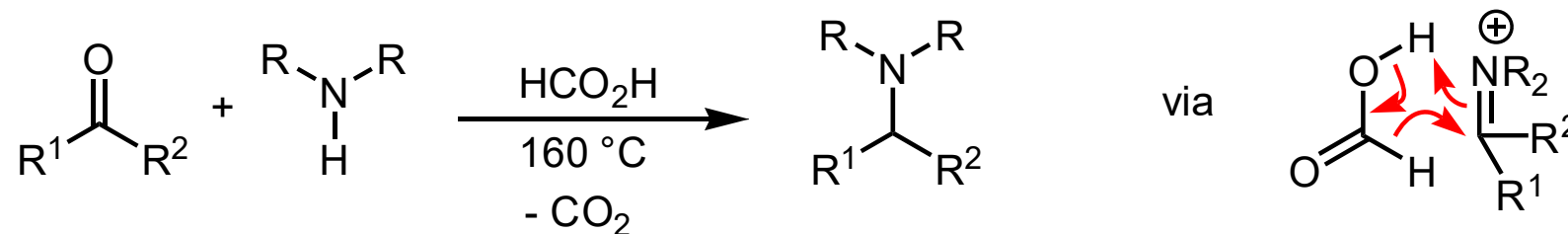
S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

b) mit Aldehyden: *Cannizzaro*-Disproportionierung

z. B.:



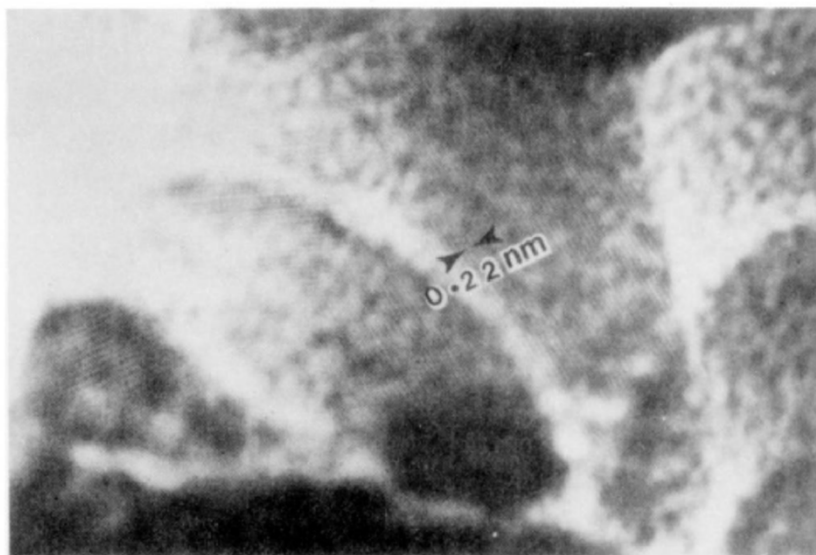
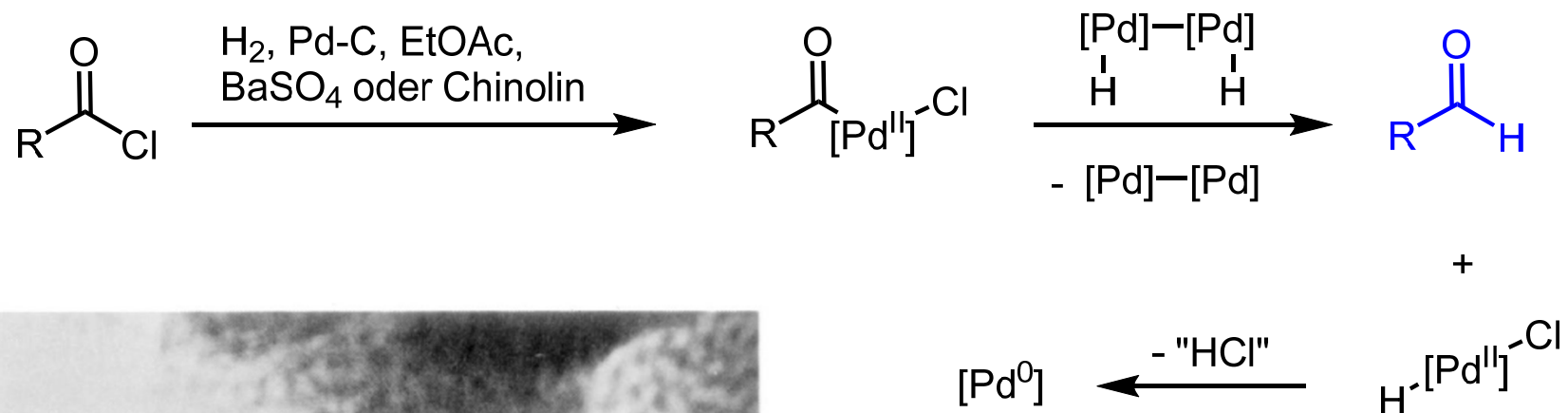
c) mit Ameisensäure: Reduktive Aminierung nach *Leuckart-Wallach*



S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

Rosenmund-Reduktion (1918):

vom Carbonsäurechlorid zum Aldehyd in Gegenwart eines vergifteten Pd-Katalysators



Pd-Kat nach Rückfluss in Xylol (*JACS* **1986**, *108*, 2608)

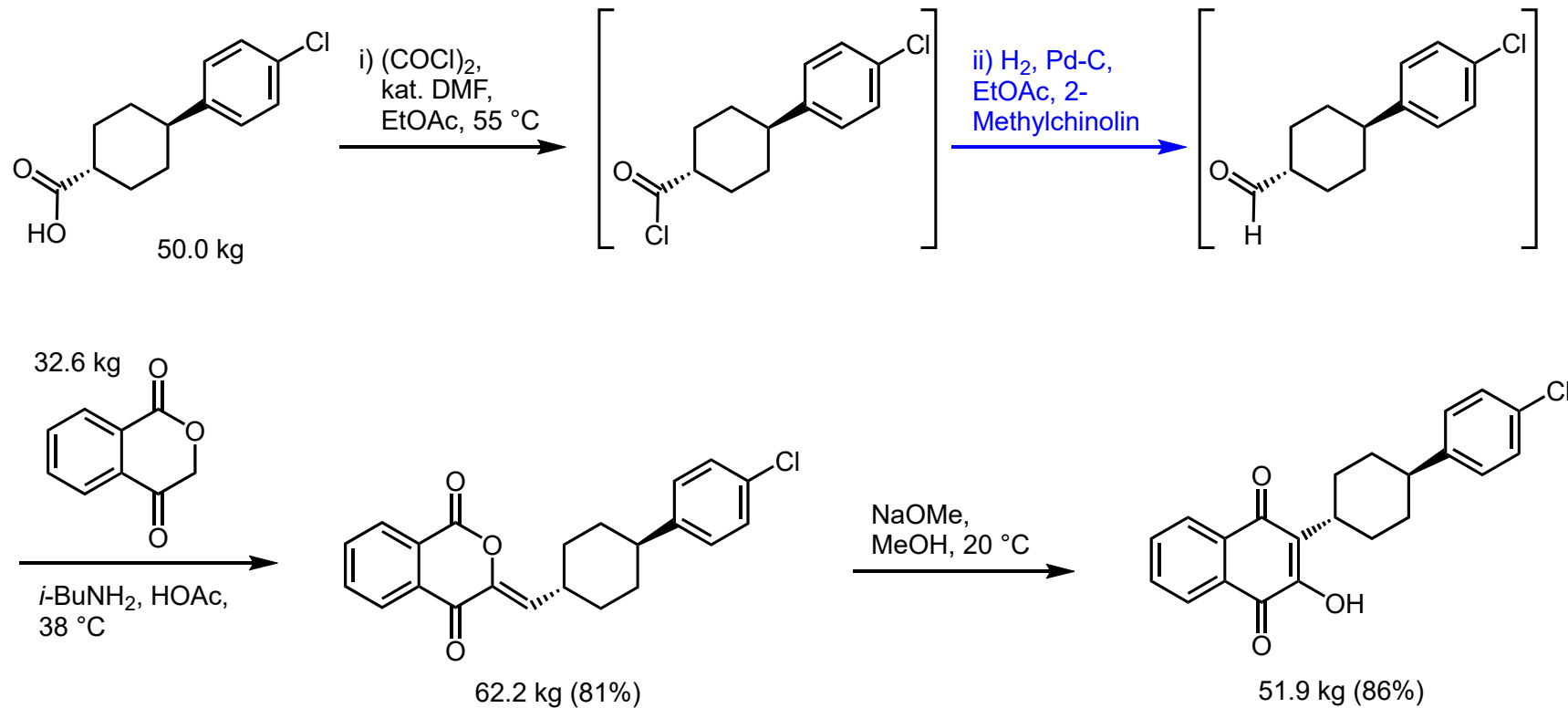
Überreduktion zum Alkohol wird durch "Vergiftung" des Pd-Katalysators verhindert (ähnlich wie beim Lindlar-Kat.).

Reaktionsraten hängen von der Kristallstruktur des Pd-Katalysators ab.

S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

Rosenmund-Reduktion:

kg-Synthese des Antiinfektivums Atovaquon (*Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1607)

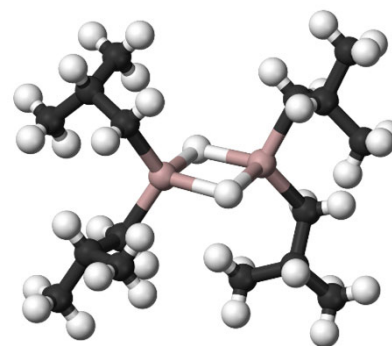


Therapie von *Pneumocystis*-Pneumonie und Malaria

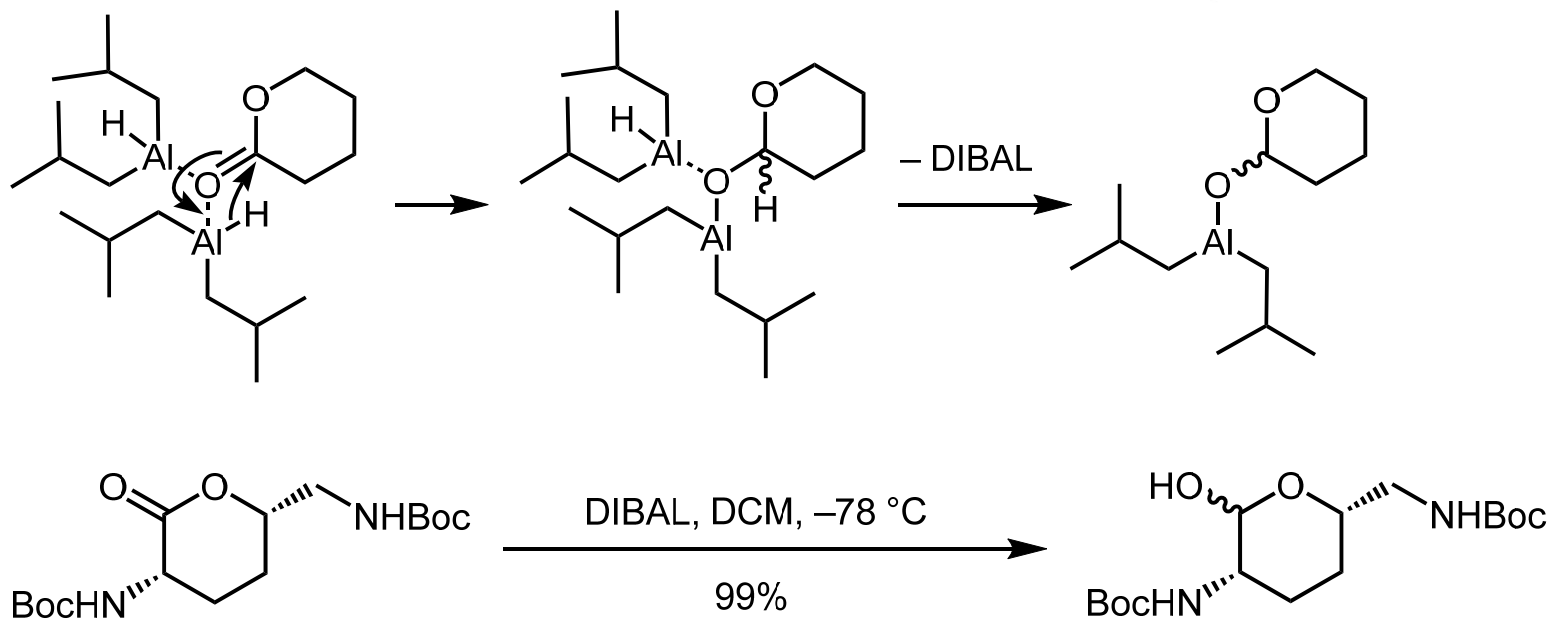
S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

Reduktion mit DIBAL (Diisobutylaluminiumhydrid)

Lactone zu Lactolen **bei tiefen Temperaturen**,
ebenso Ester zu Aldehyden



DIBAL-Dimer:
elektrophiles
Reduktionsmittel
(im Unterschied
zu LiAlH_4)

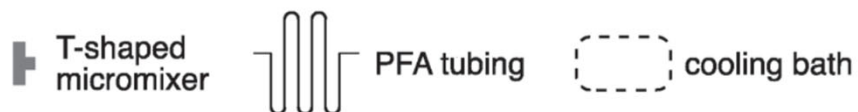
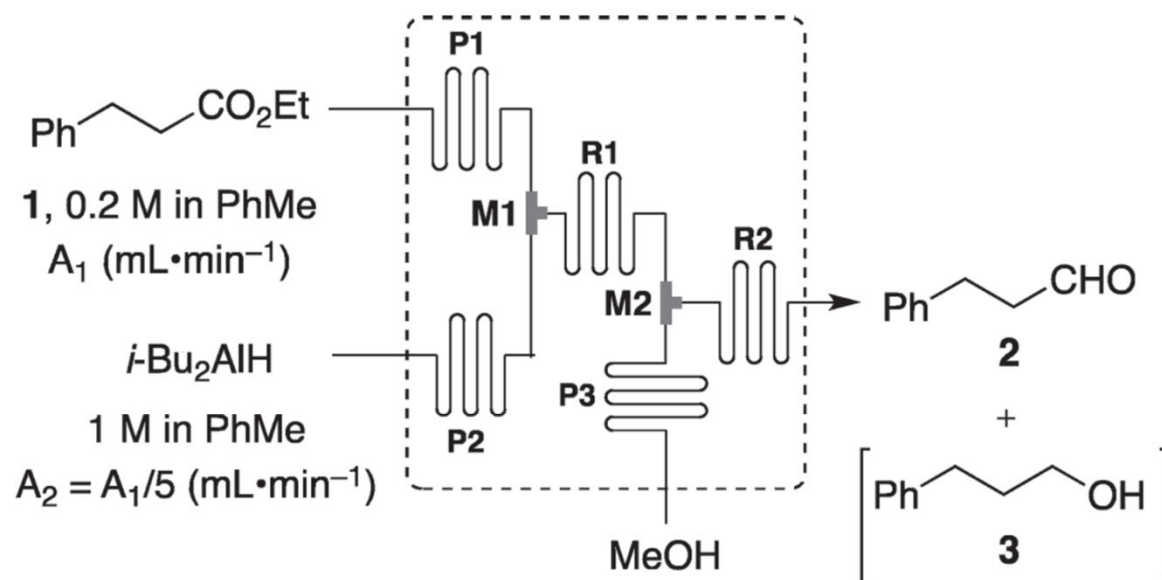


Y. Xu, D. S. Tan, *Org. Lett.* **2019**, 10.1021/acs.orglett.9b03348

S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

Reduktion mit DIBAL (Diisobutylaluminiumhydrid)

Überreduktion zum Alkohol zuweilen schwer vermeidbar => Entwicklung von kontinuierlichen Reaktoren ("flow chemistry"), + "inline quenching" mit MeOH

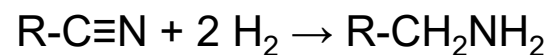


Jamison et al., *Org. Lett.* **2012**, 568

S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

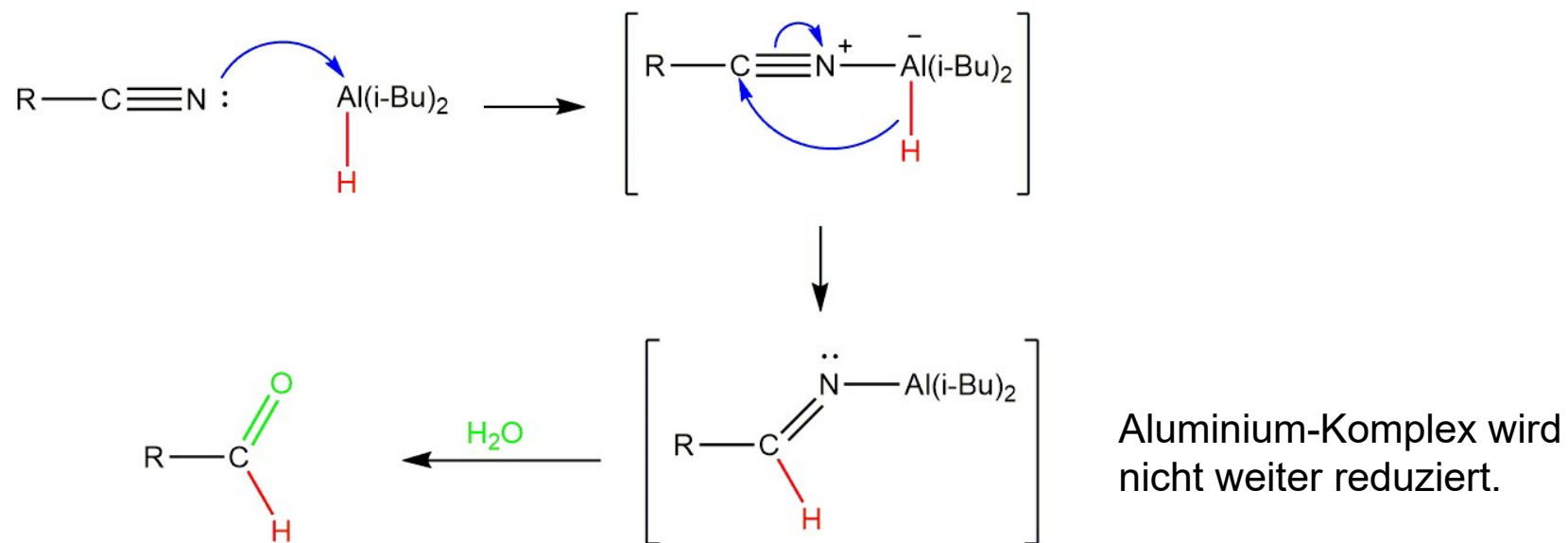
Reduktion von Nitrilen

Pt-katalysierte Reduktion zu Aminen:



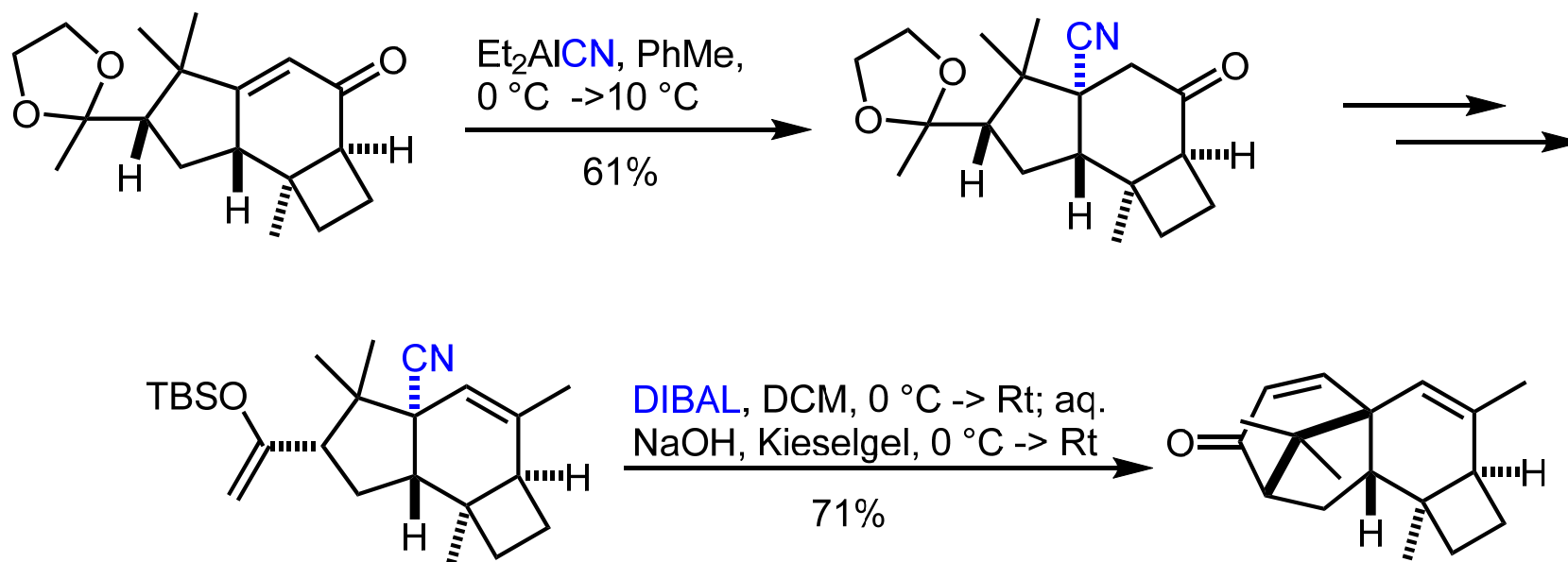
Ebenso möglich: LiAlH_4 , LiBH_4 , B_2H_6

aber: mit DIBAL zum Aldehyd:



S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

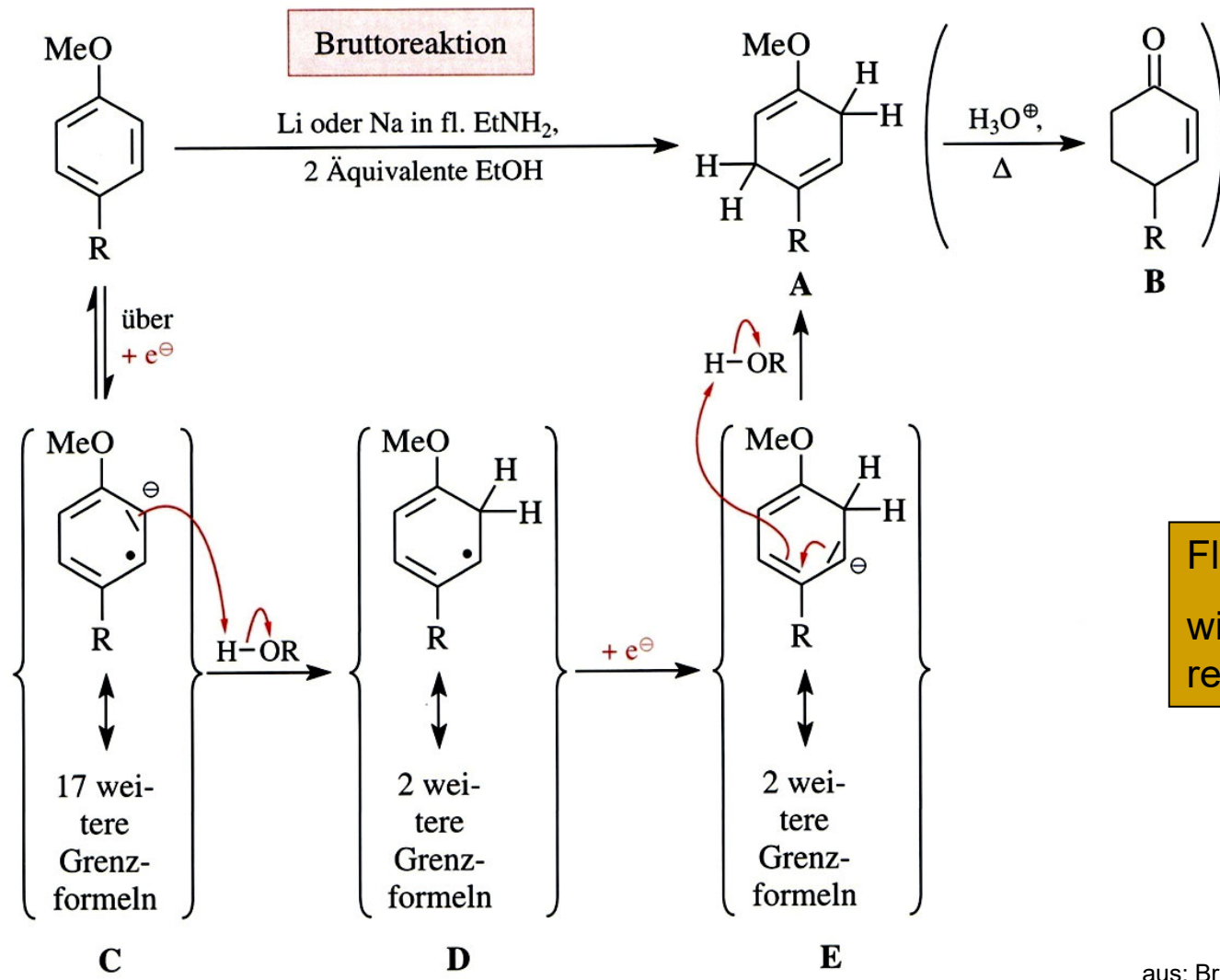
Beispiel: Synthese und Reduktion eines Nitrils als Teil der Totalsynthese eines Diterpenes aus dem Pilz *Trichoderma harzianum*



Hönig und Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 1192

S. Oxidation und Reduktion - S.2. Reduktion

Birch-Reduktion zu 1,4-Cyclohexadienen:



Flashback OC-1:
wie würden Alkine reagieren?

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*