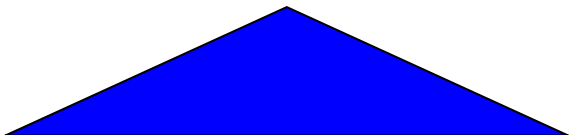
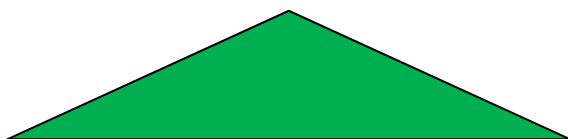


	Kapitel
<i>Grundlagen</i>	Prologe 1, 2
	A. Rohstoffbasis der chemischen Industrie
Prozesse	B. Struktur und Geometrie
	C. Konformation und Ringstrukturen
	D. Radikalische Reaktionen
	E. Nukleophile Substitution und Eliminierung
	F. Reaktionen der Alkene
	G. Alkine
	H. Aromaten
Materialien	I. Alkohole und Amine
Wirkstoffe	J. Aldehyde und Ketone
	K. Carbonsäurederivate
	L. Kohlensäurederivate
<i>Anwendungen</i>	M. Organometallreagenzien I

Grundlagen

Prozesse



Materialien

Wirkstoffe

Anwendungen

Kapitel

N. Enolate

O. Alkensynthese

P. Organometallreagenzien II

Q. Umlagerungen

R. Cycloadditionen

S. Aromaten II

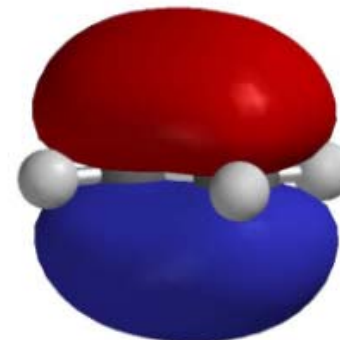
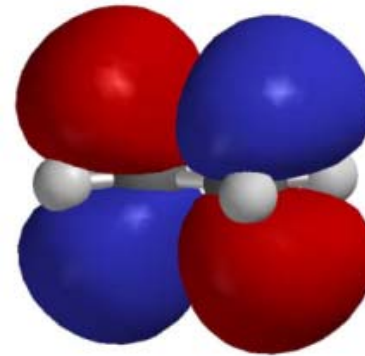
T. Oxidation und Reduktion

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

Tutorium: s. auch Stud.IP

Mi, 17 Uhr, HR 30.1
Lukas Milbrandt

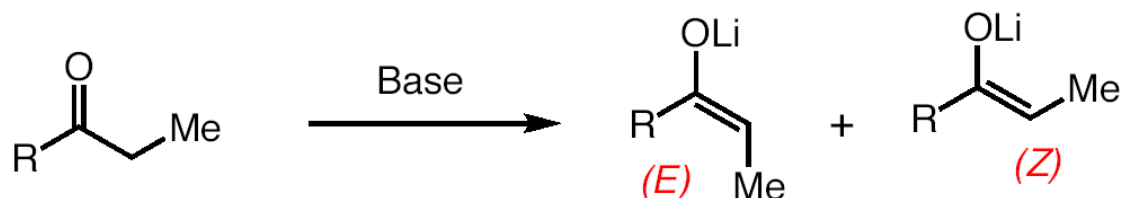
Beginn: 01.11.2023



N. Enolate

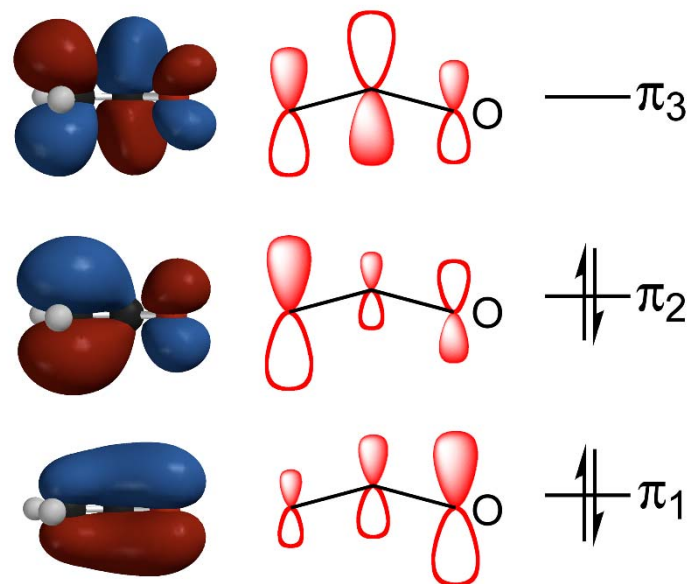
Ein Enolat ist die i. d. R. in α -Stellung deprotonierte Form einer Carbonylverbindung.

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

N. Enolate

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

Species ^b	$pK_a(\text{water})$	$pK_a(\text{DMSO})$
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).

N. Enolate

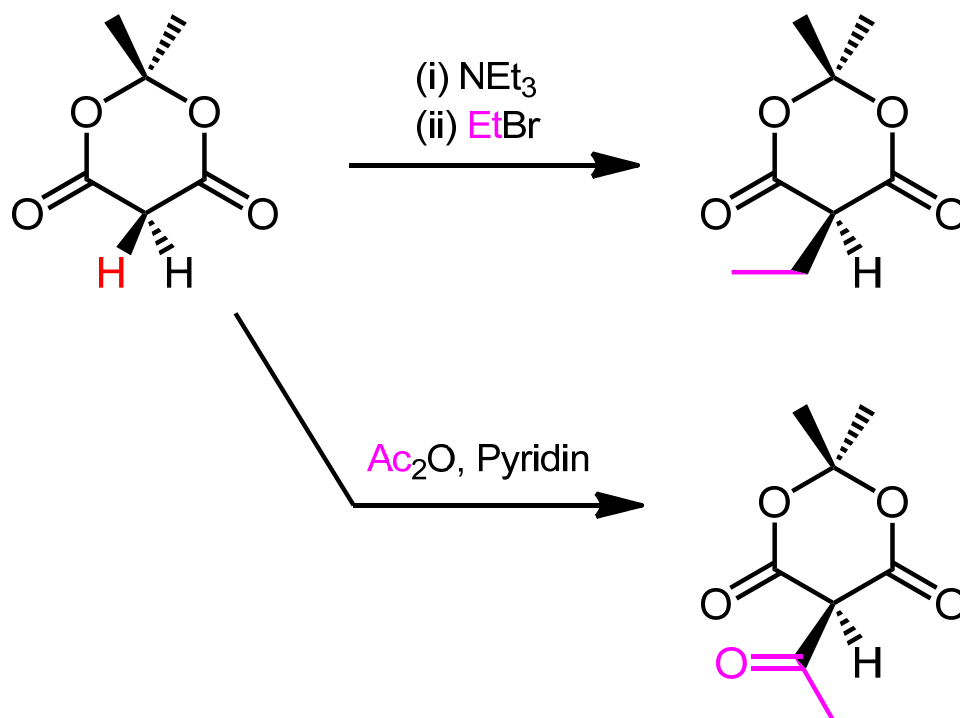
DMSO (pK_a 35.1) bei kleinen Aciditäten geeigneter als Wasser (pK_a 15.5)

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

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

Was ist LDA?

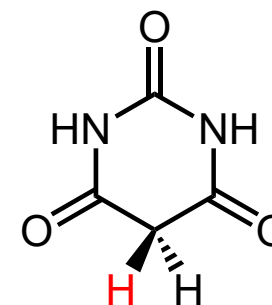
N. Enolate



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

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

Synthese durch Kondensation von Malonsäure und Aceton in Ac₂O/H₂SO₄



Barbitursäure: pK_a 4.0

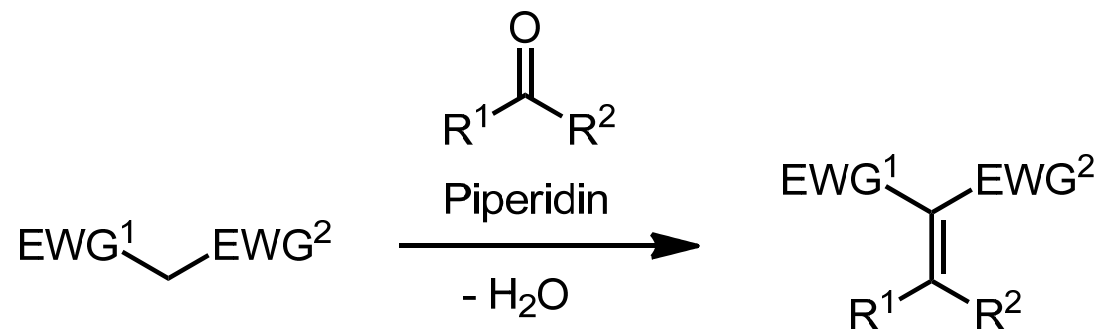
(A. v. Baeyer 1864)

Grund: weiträumig delokalisiertes Anion

Synthese aus Malonsäurediethylester und Harnstoff in Anwesenheit von NaOEt.

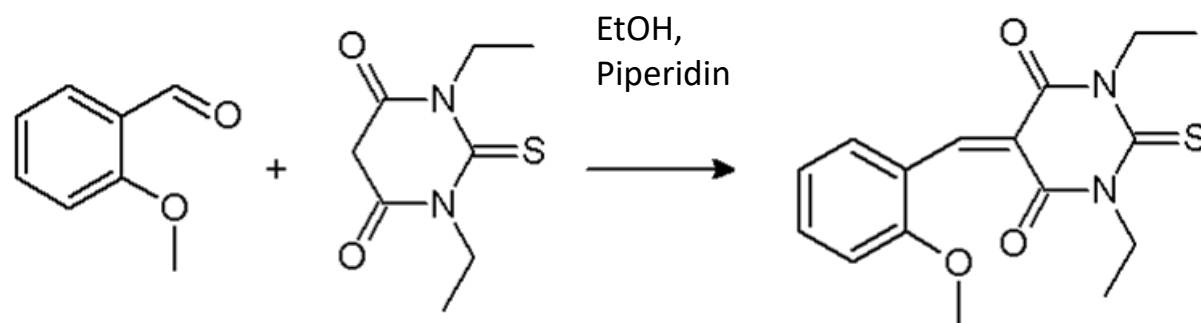
N. Enolate

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

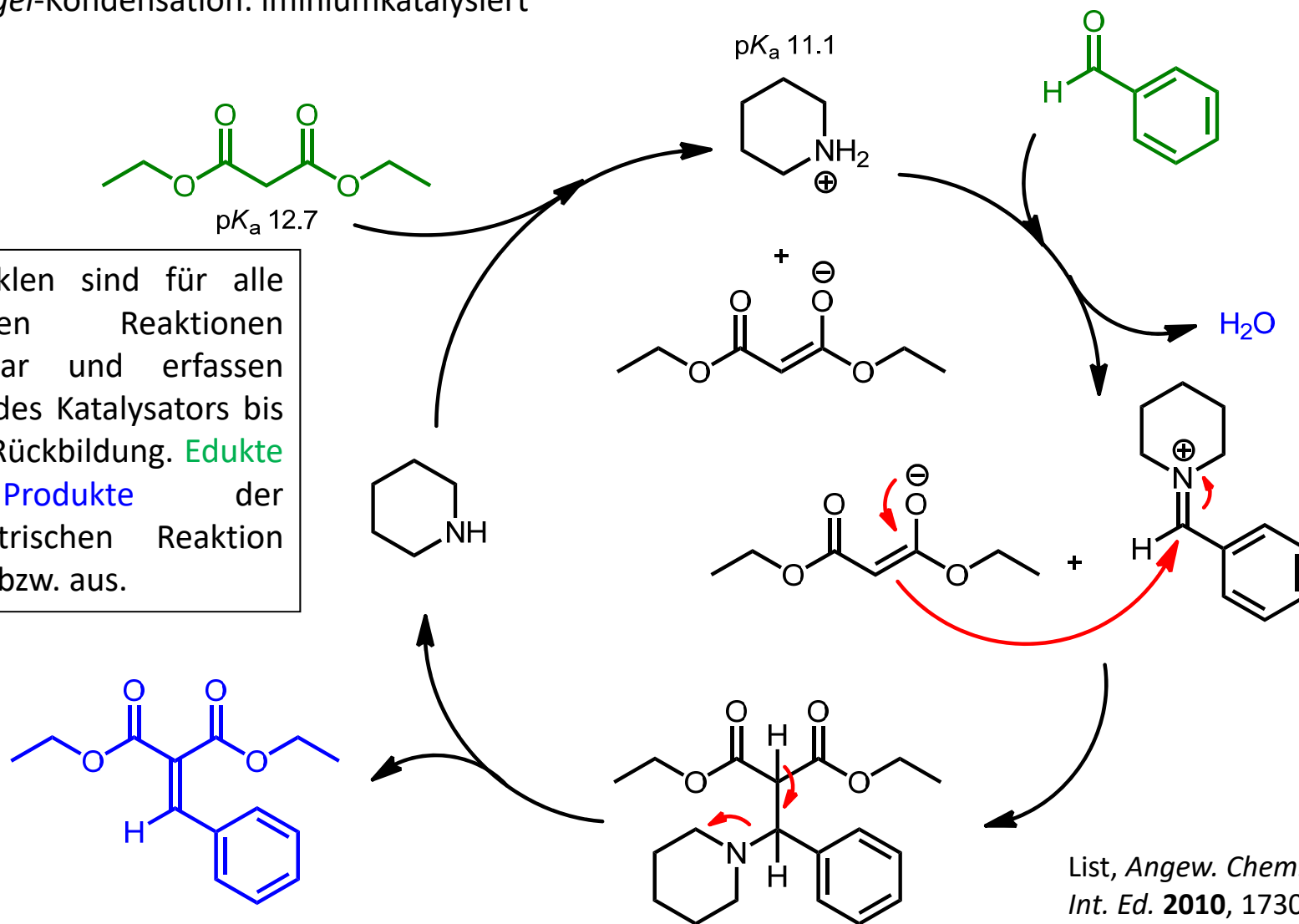


Emil Knoevenagel
(1865-1921)

N. Enolate

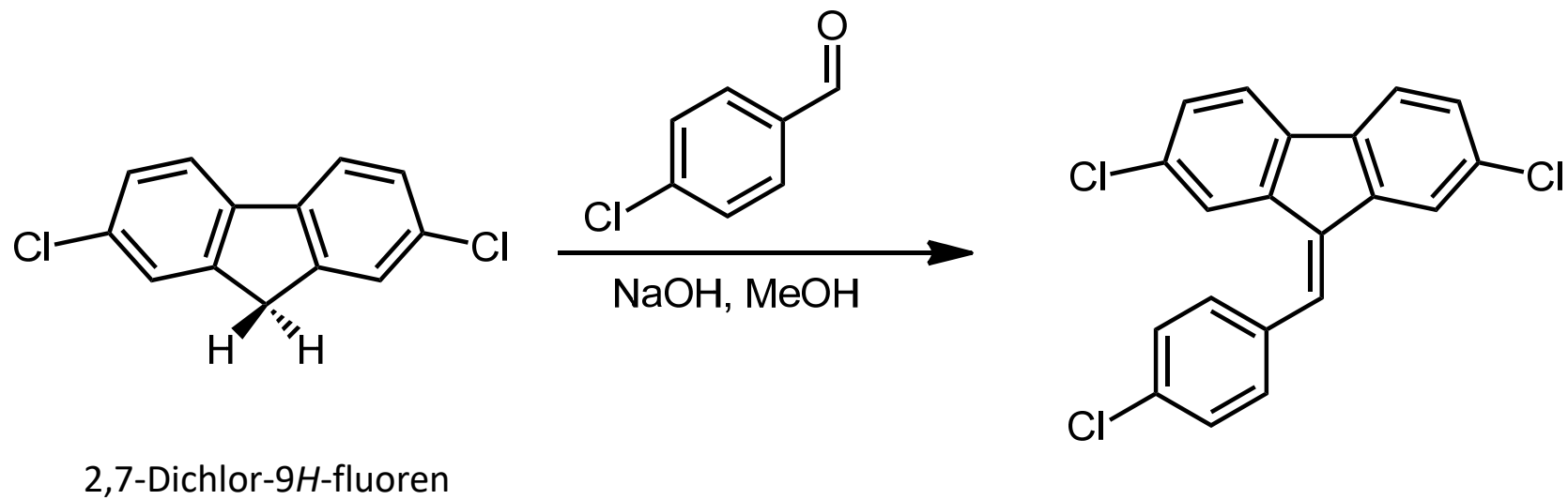
Knoevenagel-Kondensation: iminiumkatalysiert

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.



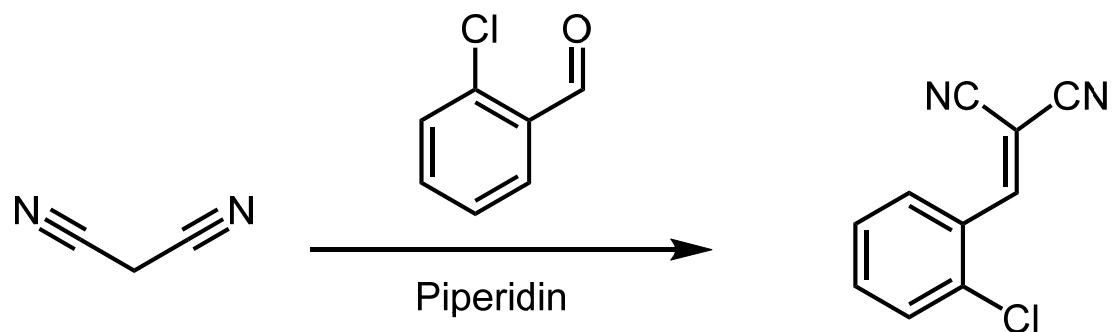
N. Enolate

Knoevenagel-Kondensation



N. Enolate

Knoevenagel-Kondensation

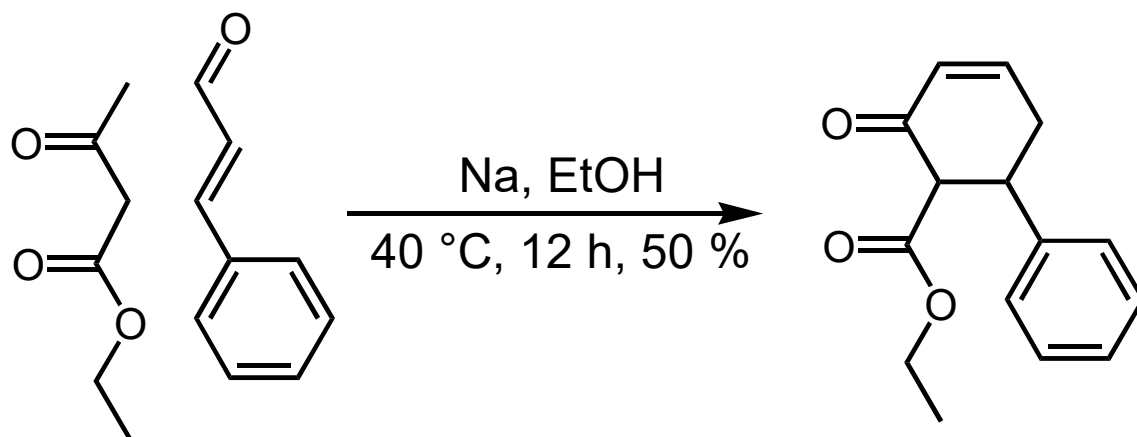


Malodinitril

Reizstoff CS (Schmp. 93 °C, im "Tränengas")
(Corson, Stoughton, 1928)



Knoevenagel-Michael-Kombination: möglicher Mechanismus?

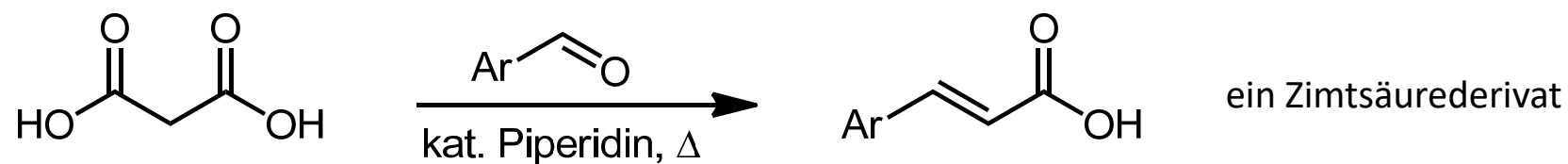


Trivialnamen der Edukte?

Warum nicht NaOH als Base?

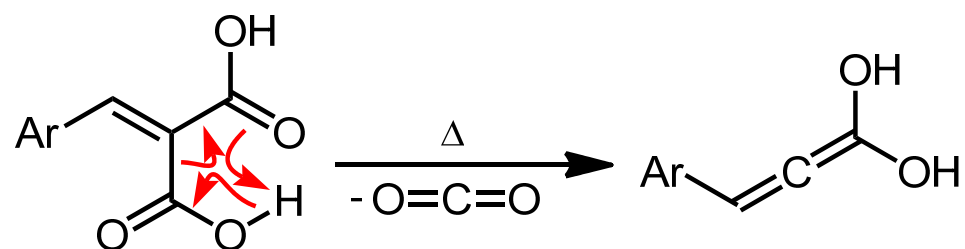
N. Enolate

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



Keto-Enol-Tautomerie

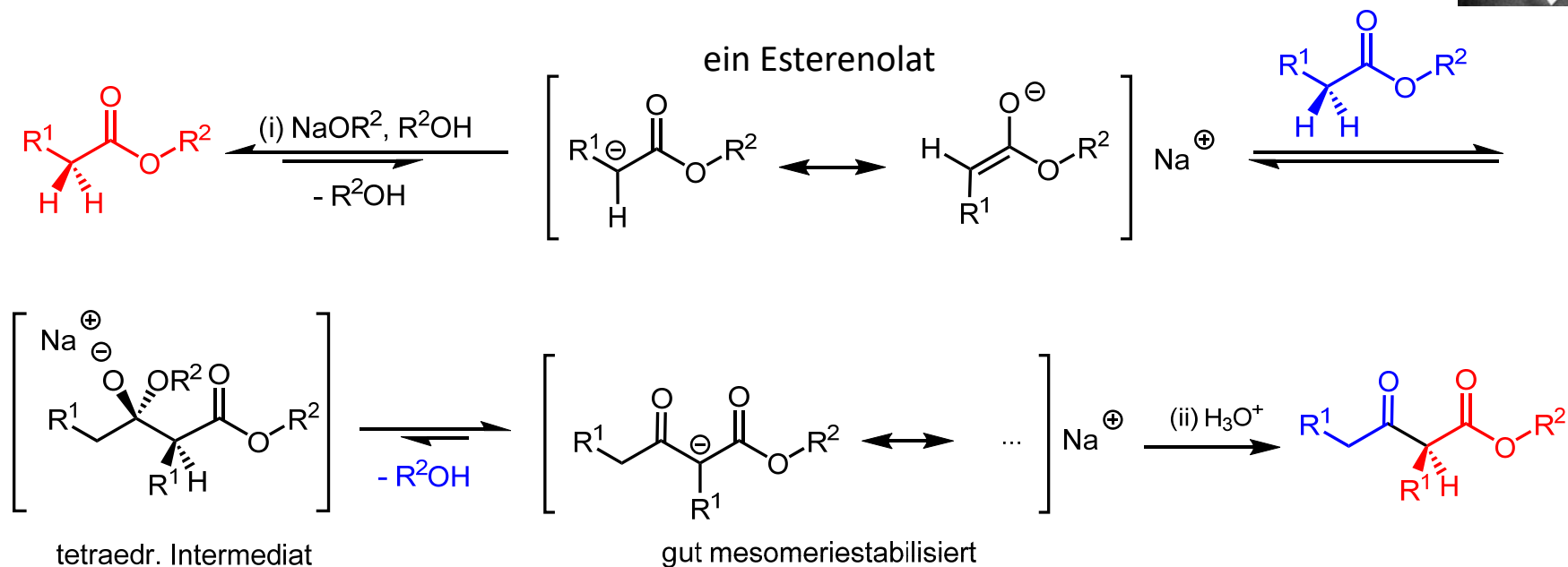
über:





N. Enolate

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



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

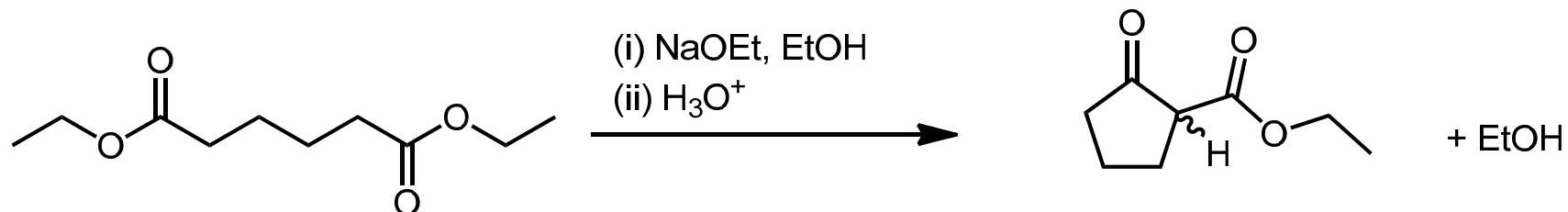
Bildung des Enolats Triebkraft der anderenfalls endergonischen Reaktion. Deshalb mind. 2 α -Wasserstoffe im Edukt nötig, da sonst kein Produkt-Enolat möglich.

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

N. Enolate

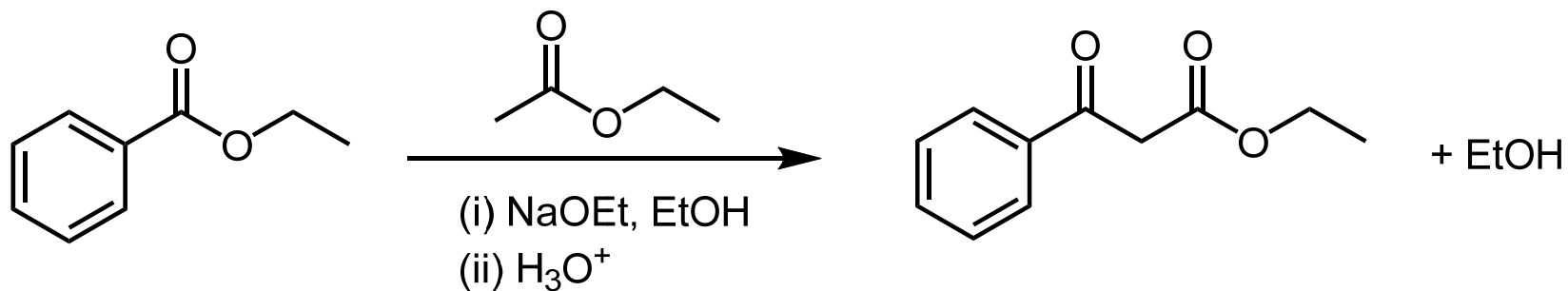
Dieckmann-Kondensation (1894):

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.

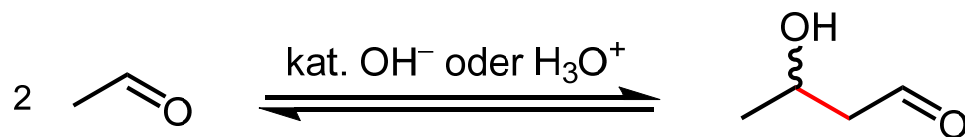


N. Enolate

Aldoladdition (1872, Wurtz, Borodin)

erstes Beispiel: Dimerisierung von Acetaldehyd

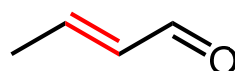
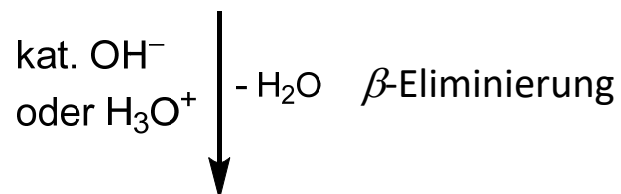
+ enantioselektive Varianten



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

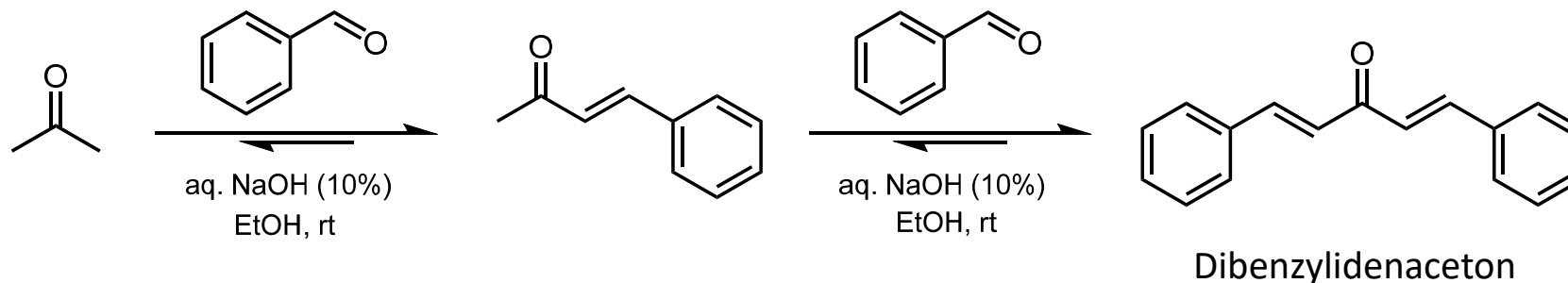
Name "Aldol": "Aldehyd + Alkohol"

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



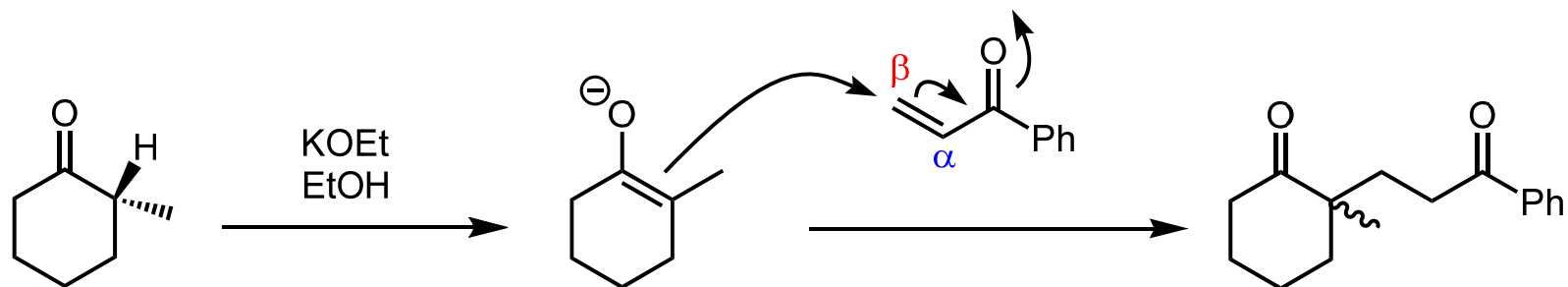
Produkt der *Aldolkondensation*, die
unter drastischeren Bedingungen
stattfindet.

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

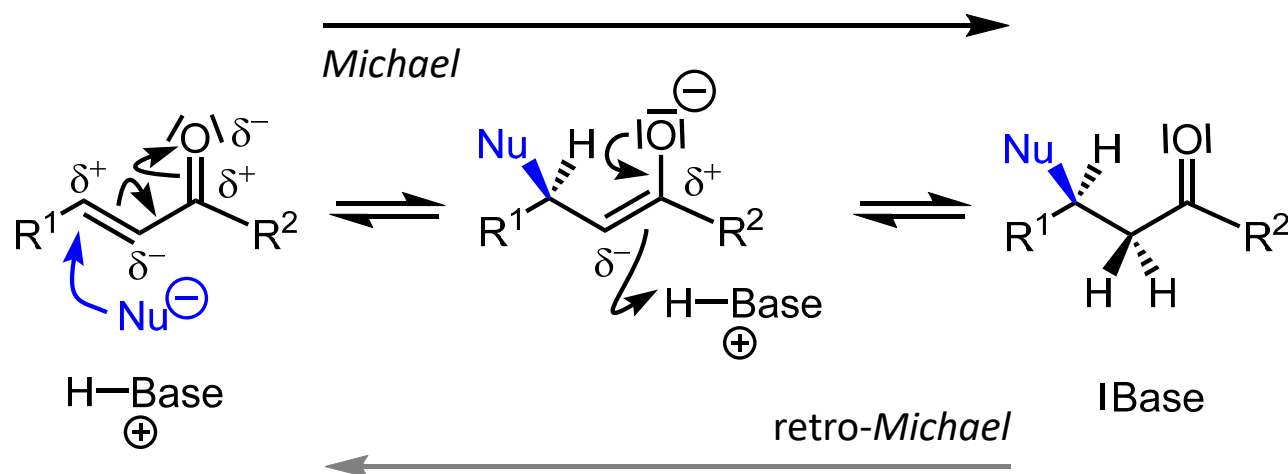


N. Enolate

Michael-Addition (1887, Arthur Michael, USA): urspr. mit Enolaten als Nukleophil

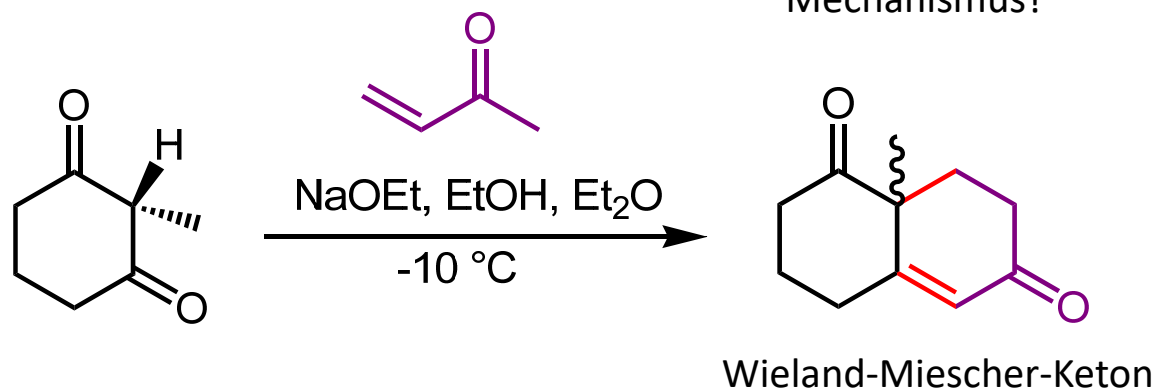


Formulieren Sie den Mechanismus über das thermodynamisch stabilere Enolat!
Warum verläuft die Reaktion nicht stereospezifisch?



N. Enolate

Robinson-Anellierung: Michael-Addition,
gefolgt von Aldolkondensation

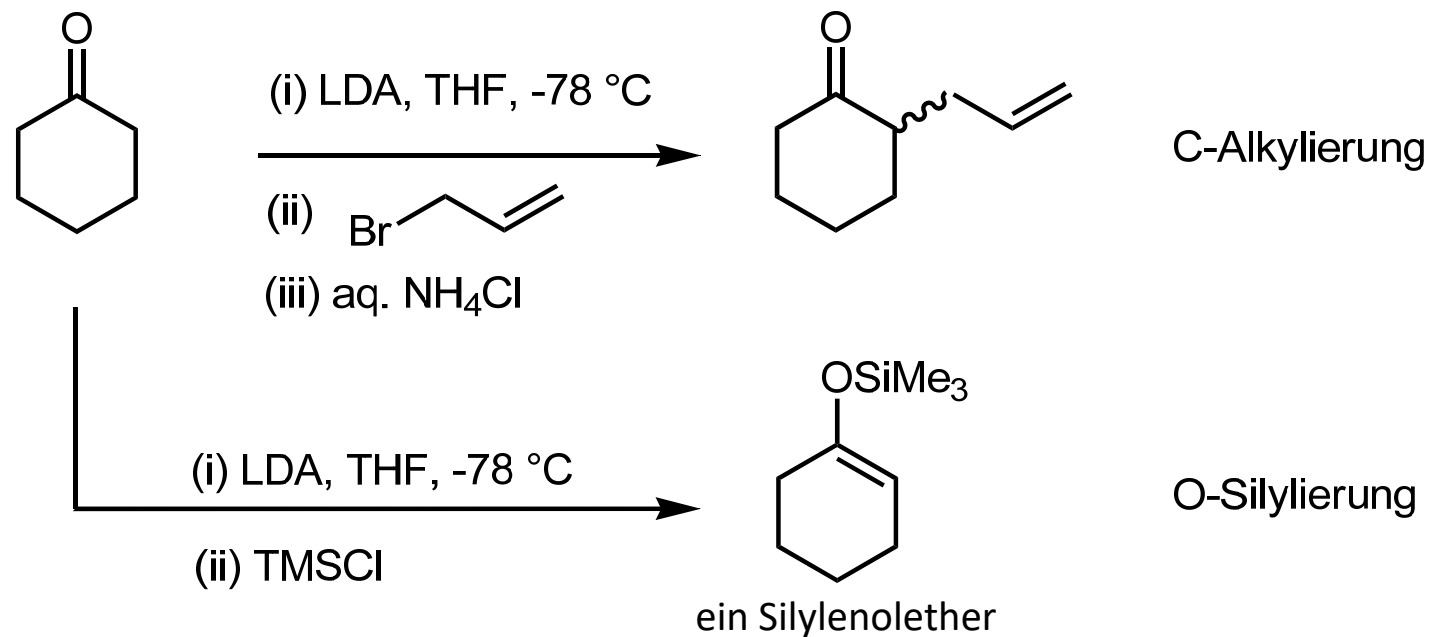


Sir Robert Robinson (1886-1975), NP 1947

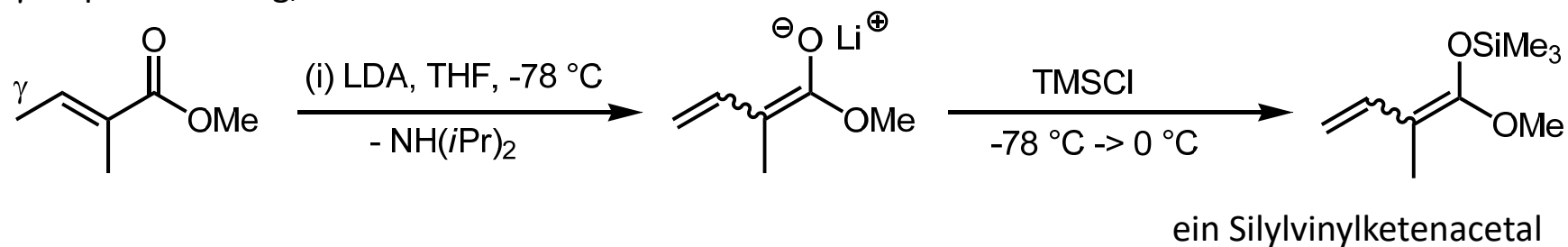
Check out the Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion.

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



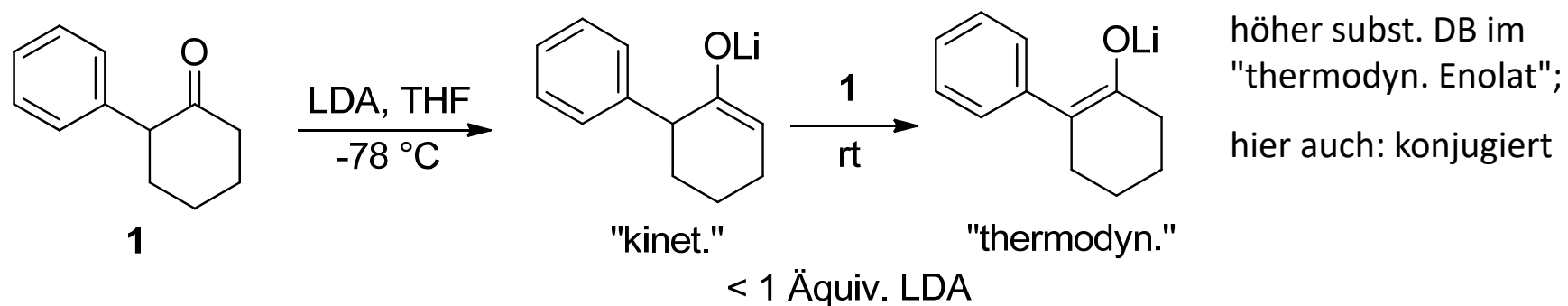
γ -Deprotonierung, wenn kein α -Proton:



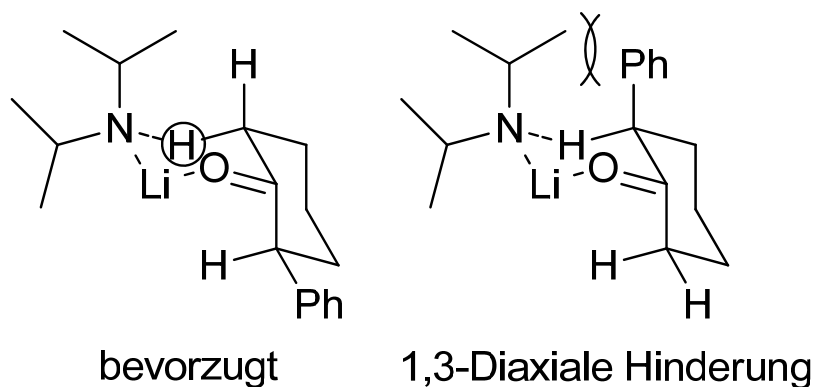
N. Enolate

Kinetische und thermodynamische Kontrolle

Regioselektivität der Deprotonierung mit LDA:



Zimmerman-Traxler-ÜZ (Sessel):



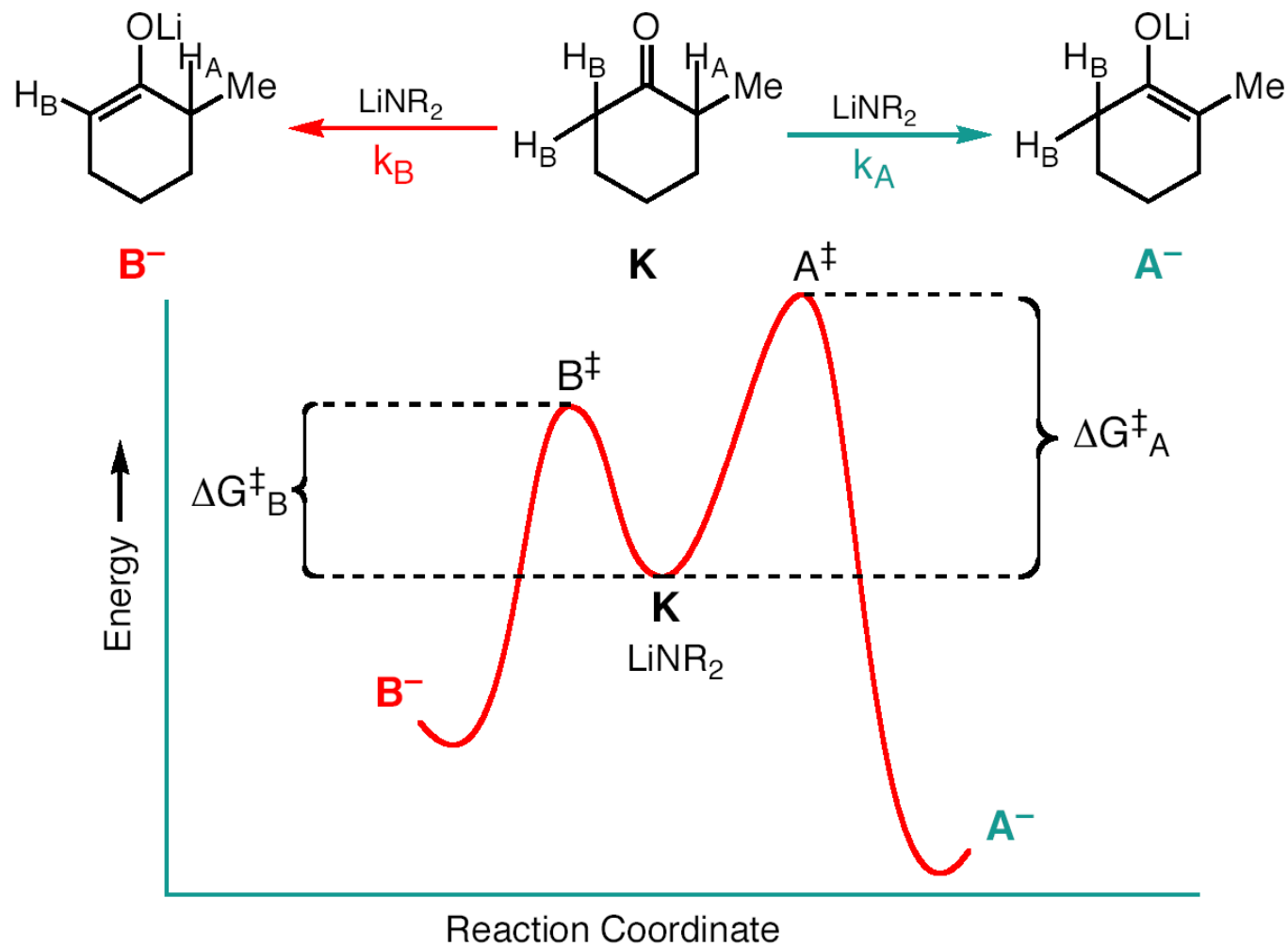
Ireland-Modell:

energieärmerer ÜZ zum "kinetischen Enolat"

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

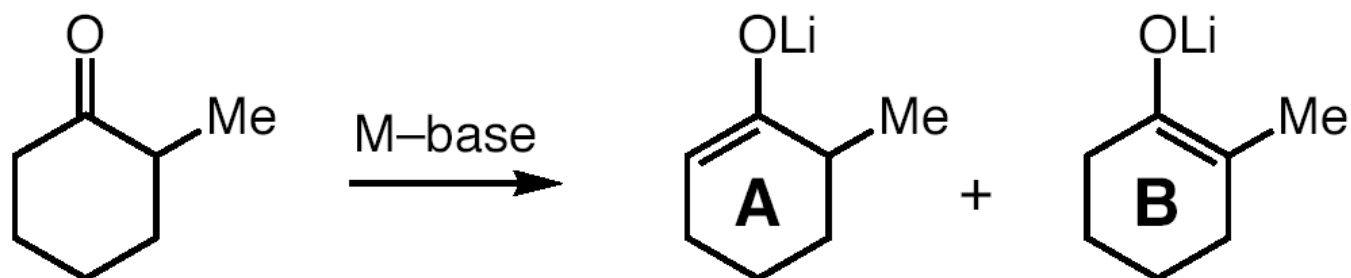
N. Enolate

Kinetische und thermodynamische Kontrolle: Beispiel Enolat-Bildung



N. Enolate

Kinetische und thermodynamische Kontrolle: Temperatur



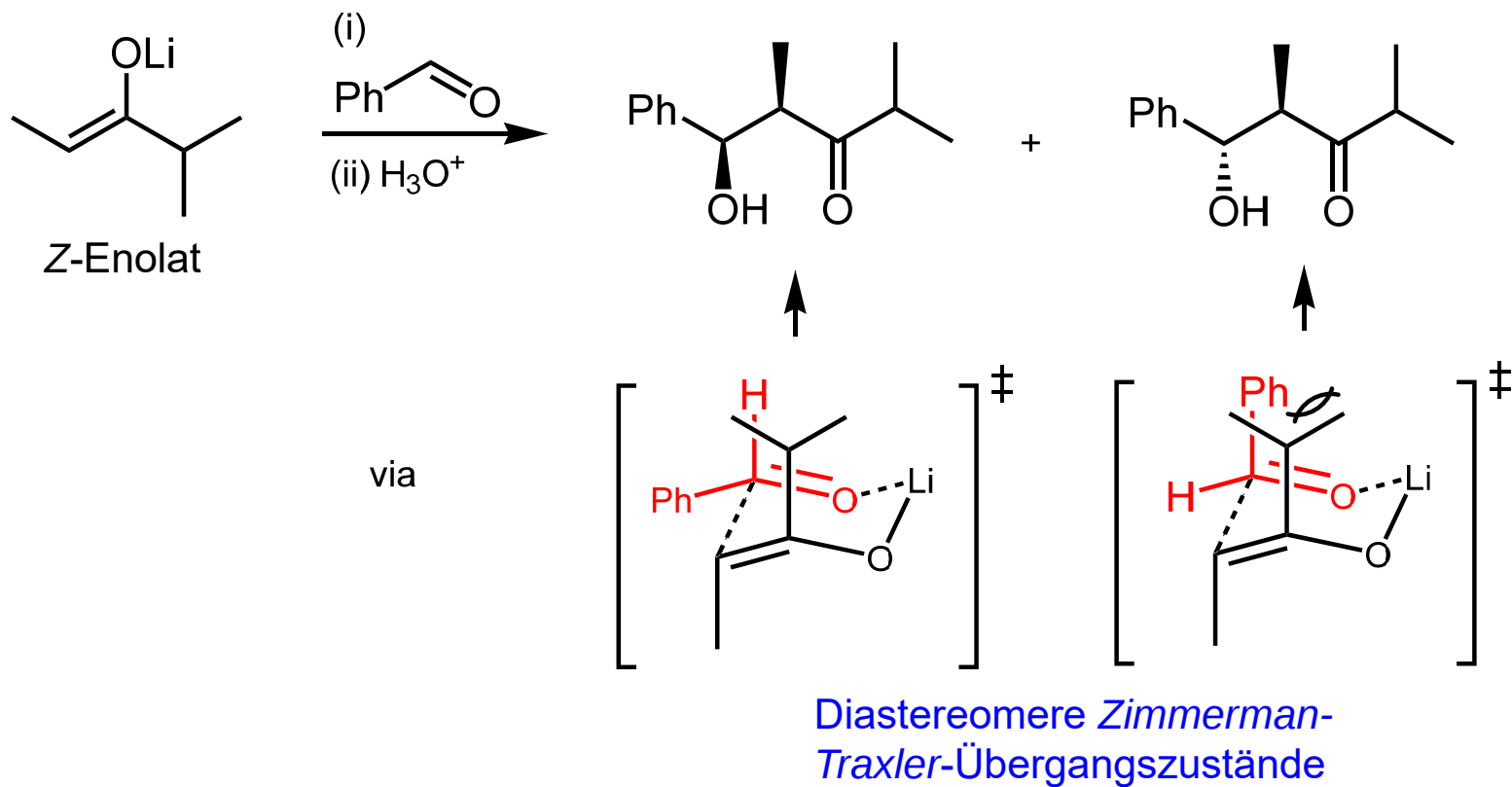
Base	temp	control	Ratio (A:B)
LiN(i-Pr) ₂	-78 °	kinetic	99:1
LiN(SiMe ₃) ₂	-78 °	kinetic	95:5
Ph ₃ C-Li	-78 °	kinetic	90:10
Ph ₃ C-Li	heat	thermo	10:90
Na-H	heat	thermo	26:74
K-H	heat	thermo	38:62

N. Enolate

Aldoladdition mit Enolaten

Hauptprodukt ("syn")

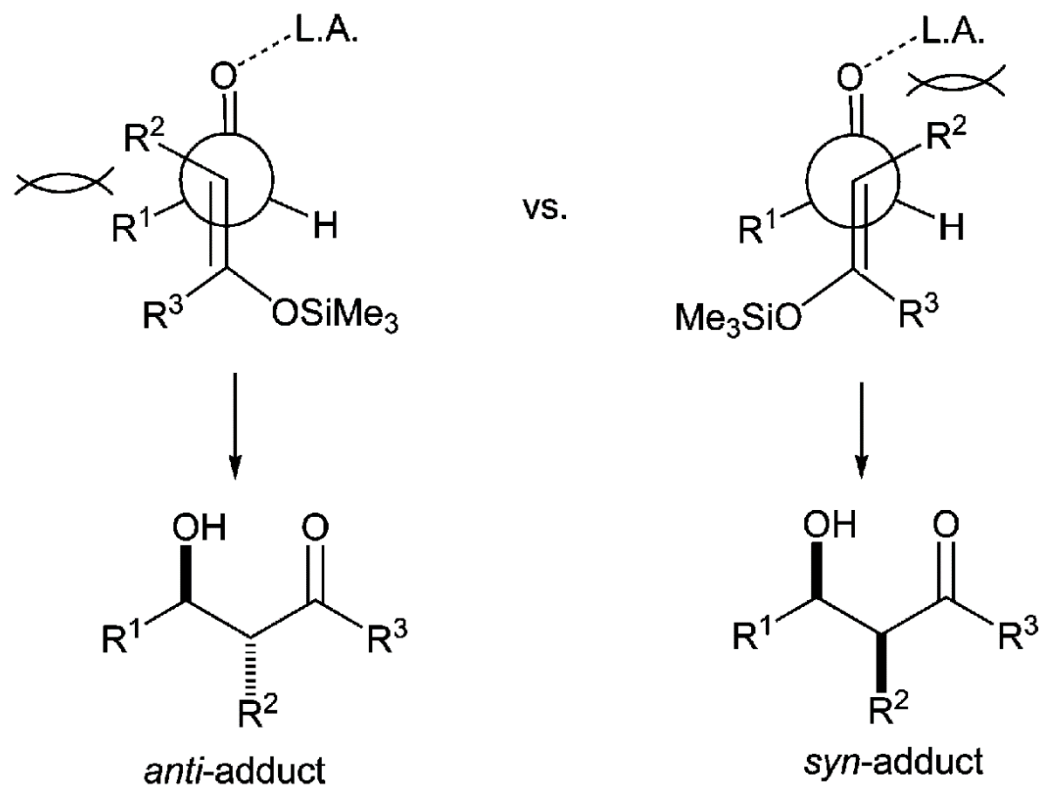
Nebenprodukt ("anti")



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

N. Enolate

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



Diastereoselektivität:

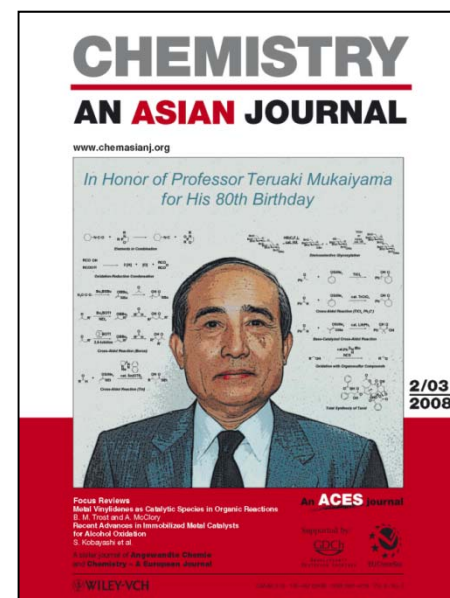
R^2 klein, R^3 groß $\Rightarrow$ *anti*-Addukt, unabh. v. Doppelbindungsgeom.

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

Lewis-Säure groß $\Rightarrow$ *anti*-Addukt

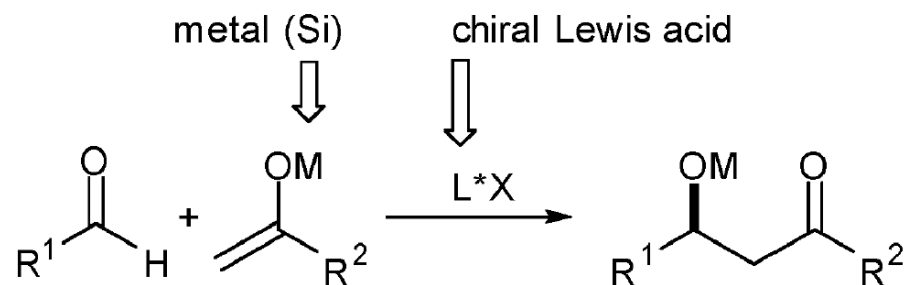
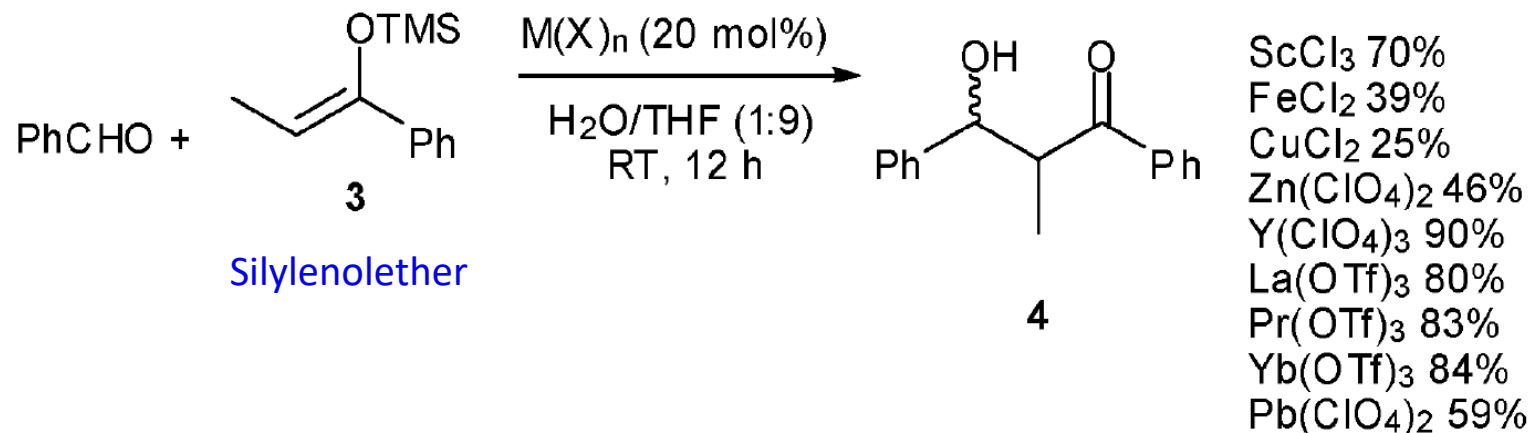
kein Zimmerman-Traxler-ÜZ

Silylenolether-Teilstruktur +
Aldehyd oder Keton +
Lewis-Säure



N. Enolate

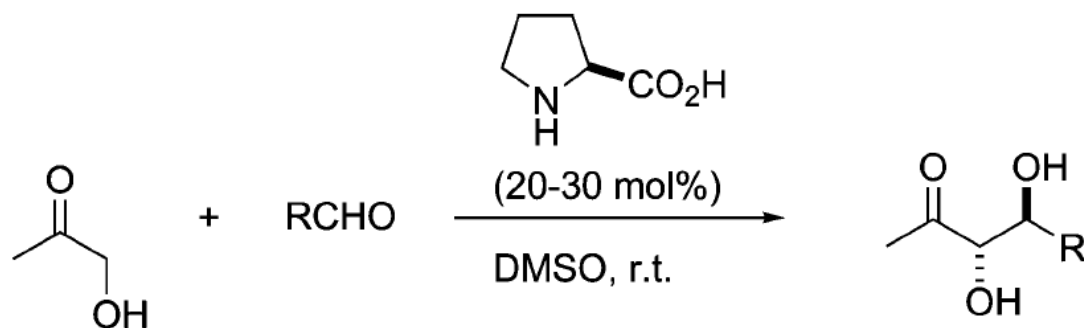
Mukaiyama-Aldoladdition auch in wässr. Lösung,
mit nicht hydrolysierbaren *Lewis*-Säuren:



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

N. Enolate

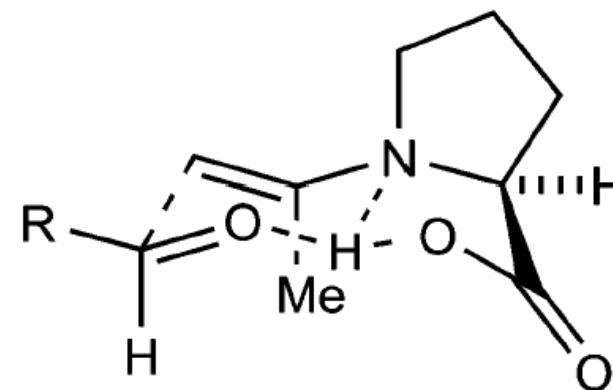
Organokatalyse mit Prolin (ok, it's via an enamine)



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.

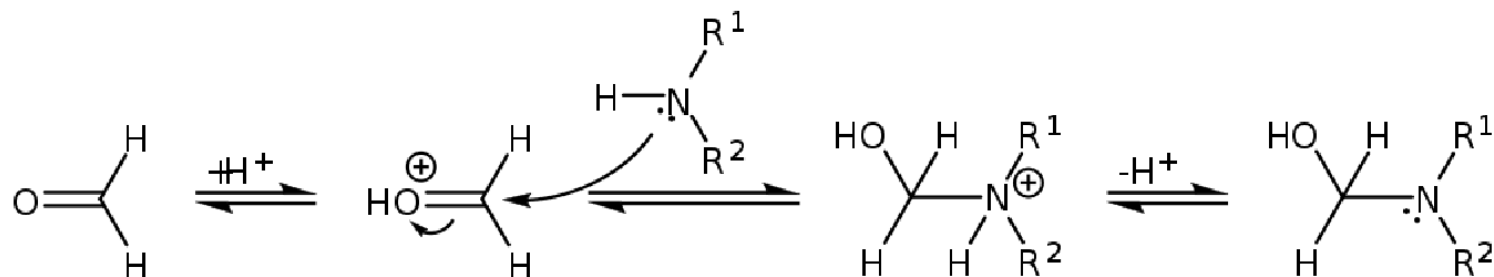
Üz:



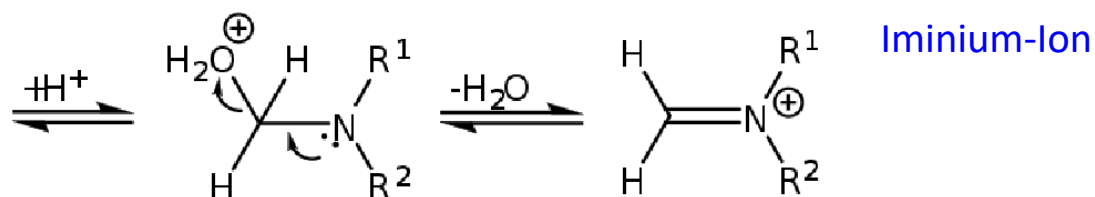
N. Enolate

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

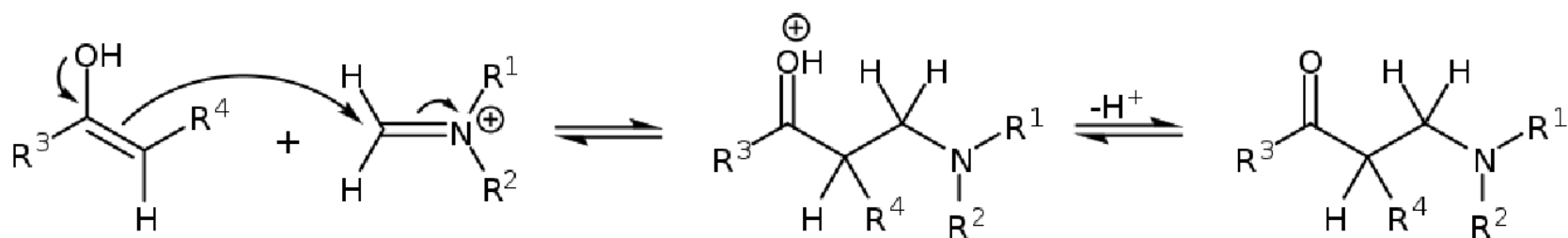
1. Schritt:



Aldehyd ohne $\alpha\text{-H}$
(nicht enolisierbar,
hier: Formaldehyd)



2. Schritt:



β -Aminocarbonylverbindung

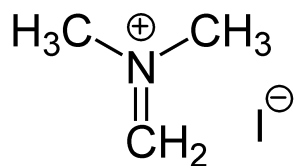
"Mannich-Base"

N. Enolate

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

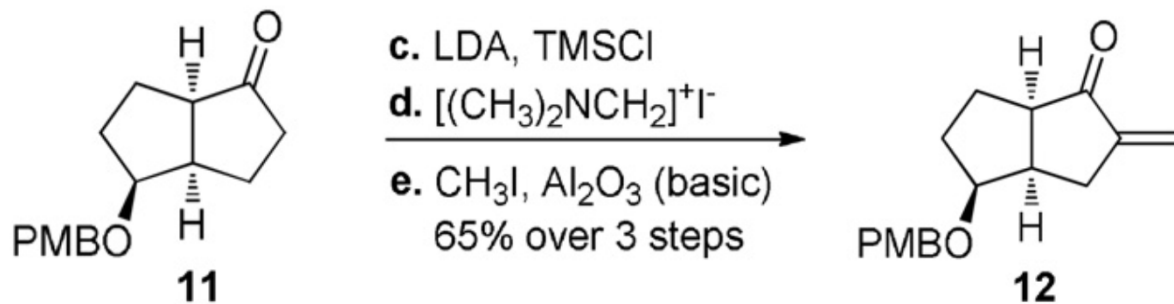


Albert Eschenmoser
(1925-2023)



Man synthetisiere Gramin.

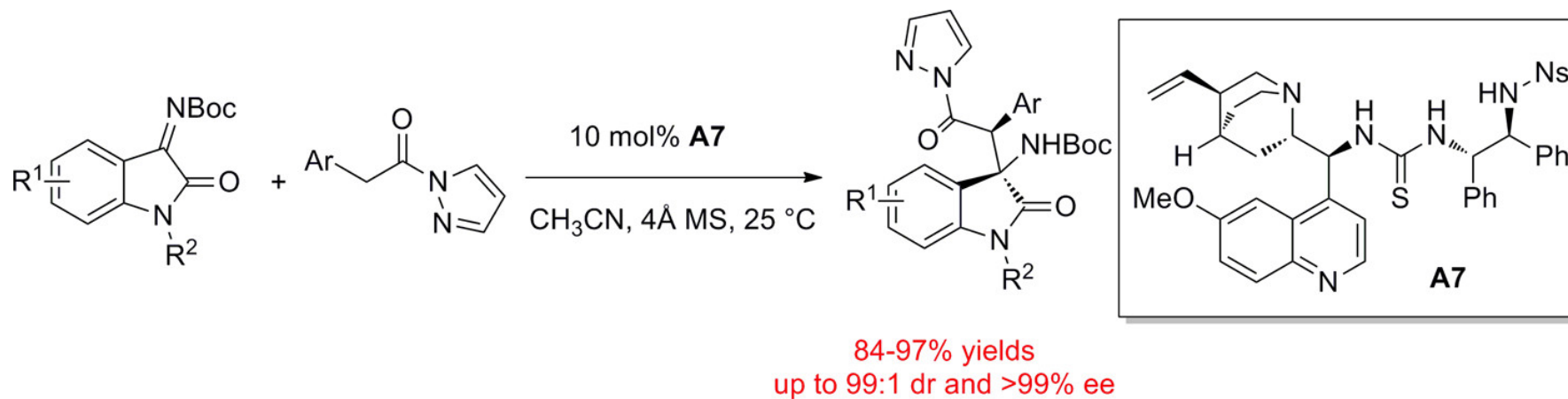
Man formuliere Schritte und Mechanismen!



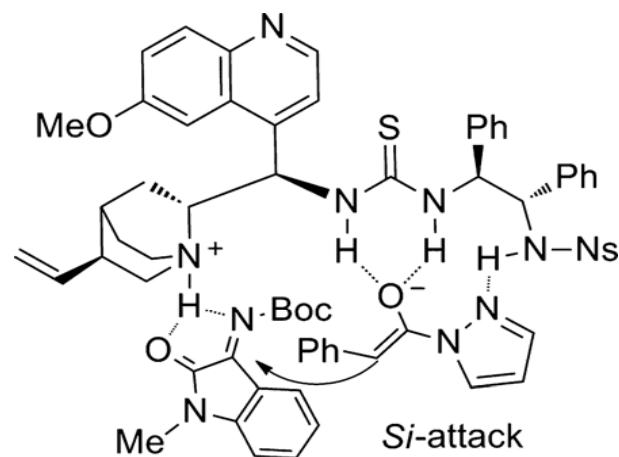
Angew. Chem. Int. Ed. **2020**, 59, 3966

N. Enolate

Mannich-Reaktion: enantioselektiv, organokatalysiert



Vorschlag zum Mech.:

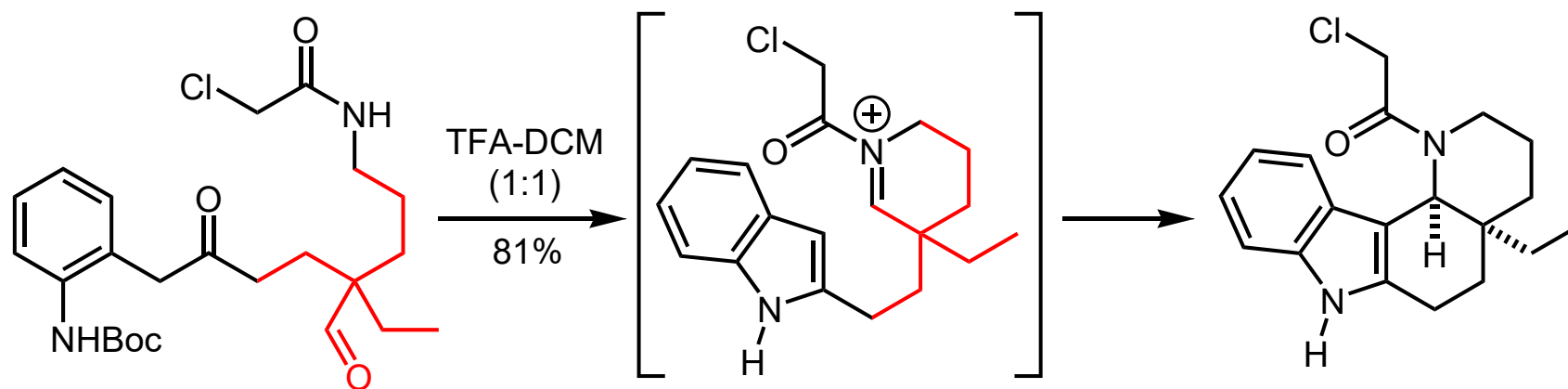


Sha, Wu, et al., *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4332-4339

N. Enolate

Mannich-Reaktion: auch Aromaten und Enamine als Nukleophil

auch intramolekular, z. B.



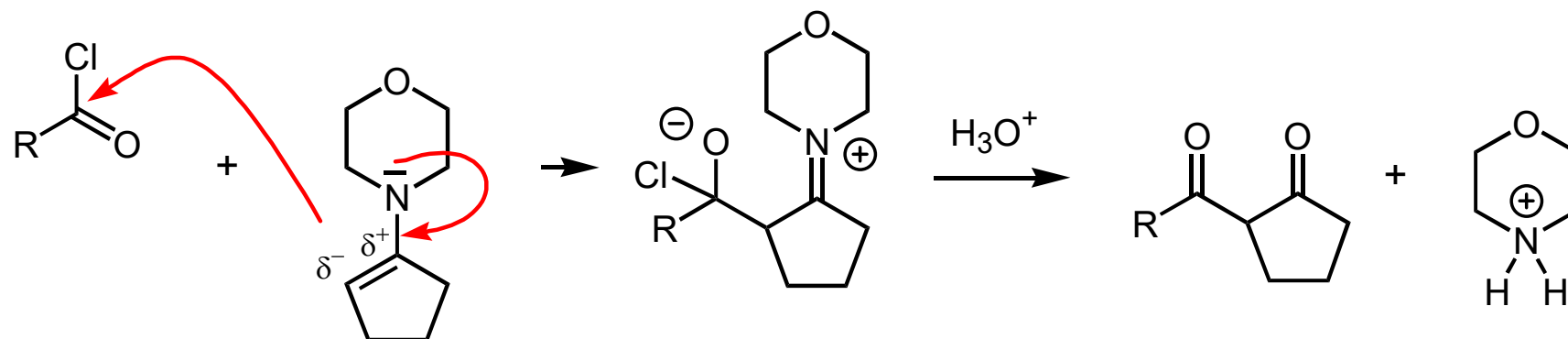
ein Acyliminiumion
Mechanismus?

Was ist Gramin?

Totalsynthese von *rac*-Aspidospermin: M. A. Toczko, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2642-2645.

N. Enolate

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



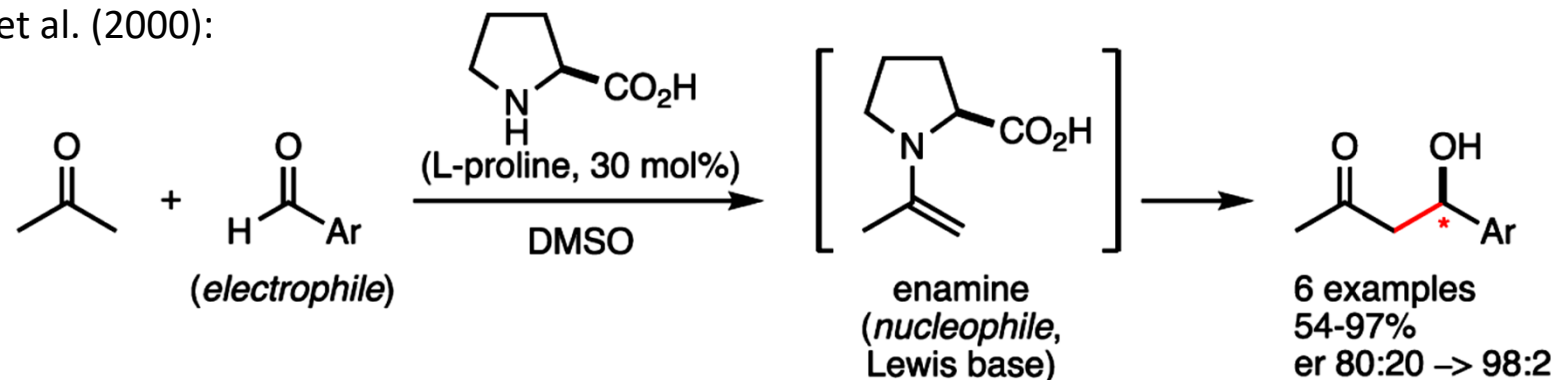
Wie stellt man eigentlich das Enamin her?

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

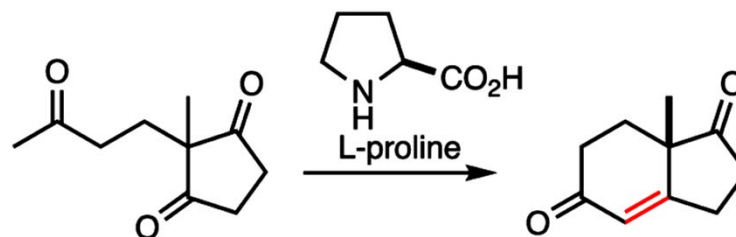
N. Enolate

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

List et al. (2000):



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



	Reaction conditions	Yield
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

N. Enolate

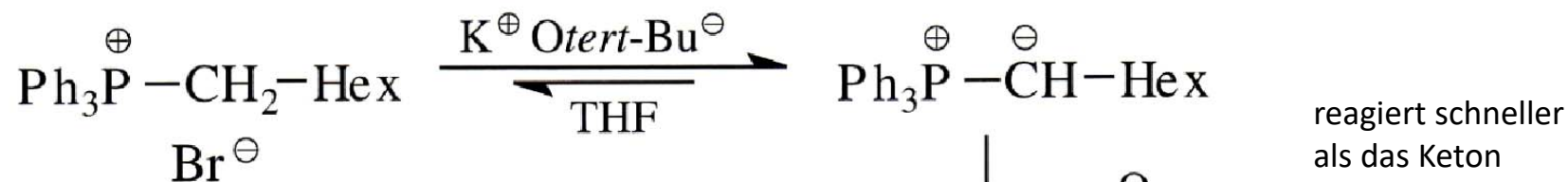
Enamin- und Iminium-vermittelte, asymmetrische Organokatalyse (NP für Chemie 2021)



www.rnd.de/wissen

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

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



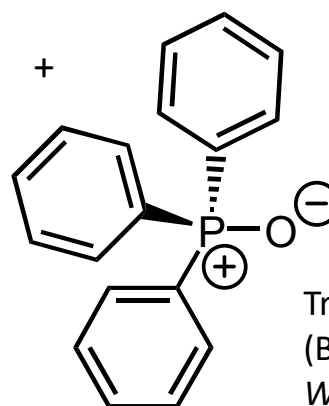
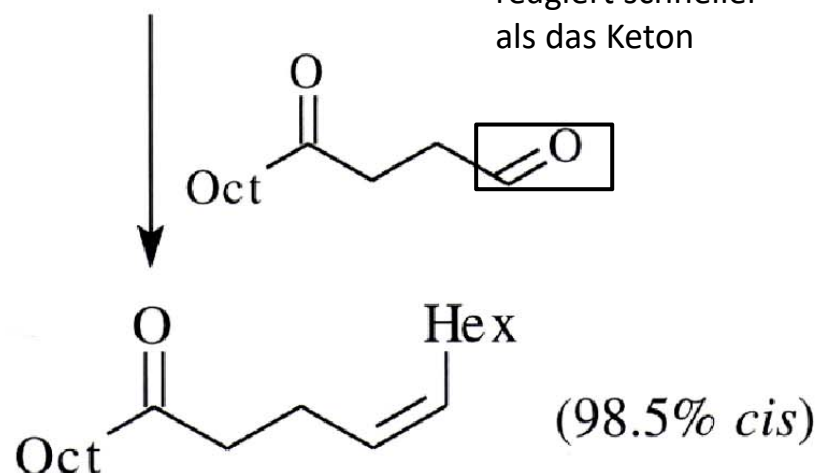
Georg Wittig (1897-1987)

1932-37

TH Braunschweig, danach U
Tübingen, U Heidelberg

Nobelpreis Chemie 1979

zusammen mit wem?

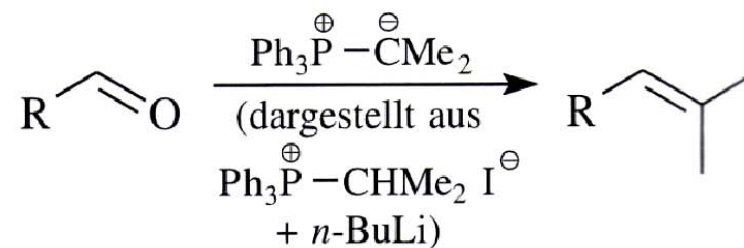
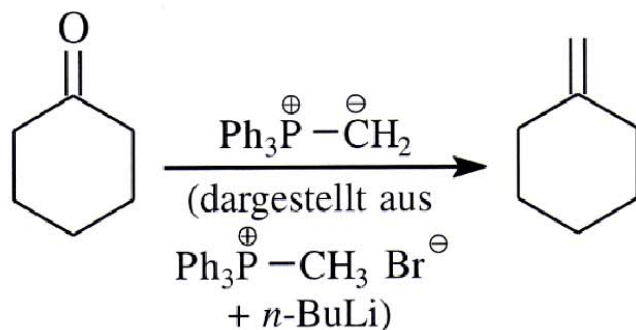


Triphenylphosphanoxid
(Bildung ist Triebkraft der
Wittig-Reaktion)

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

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

Wittig-Reaktion: Beispiele



Wie synthetisiert man das *Wittig*-Reagenz?

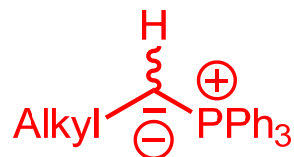
Synthetisieren Sie ein stabilisiertes *Wittig*-Reagenz aus α -Bromessigsäuremethylester und Triphenylphosphan!

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

Stereoselektive Bildung disubstituierter Alkene:

zur Darst. nötige Base (z. B.)

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



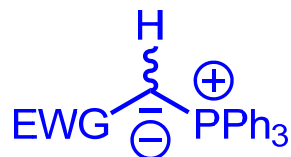
KHMDS, NaHMDS

E/Z-Gemisch,
wenn semistabilisiertes Ylid



KOtBu

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



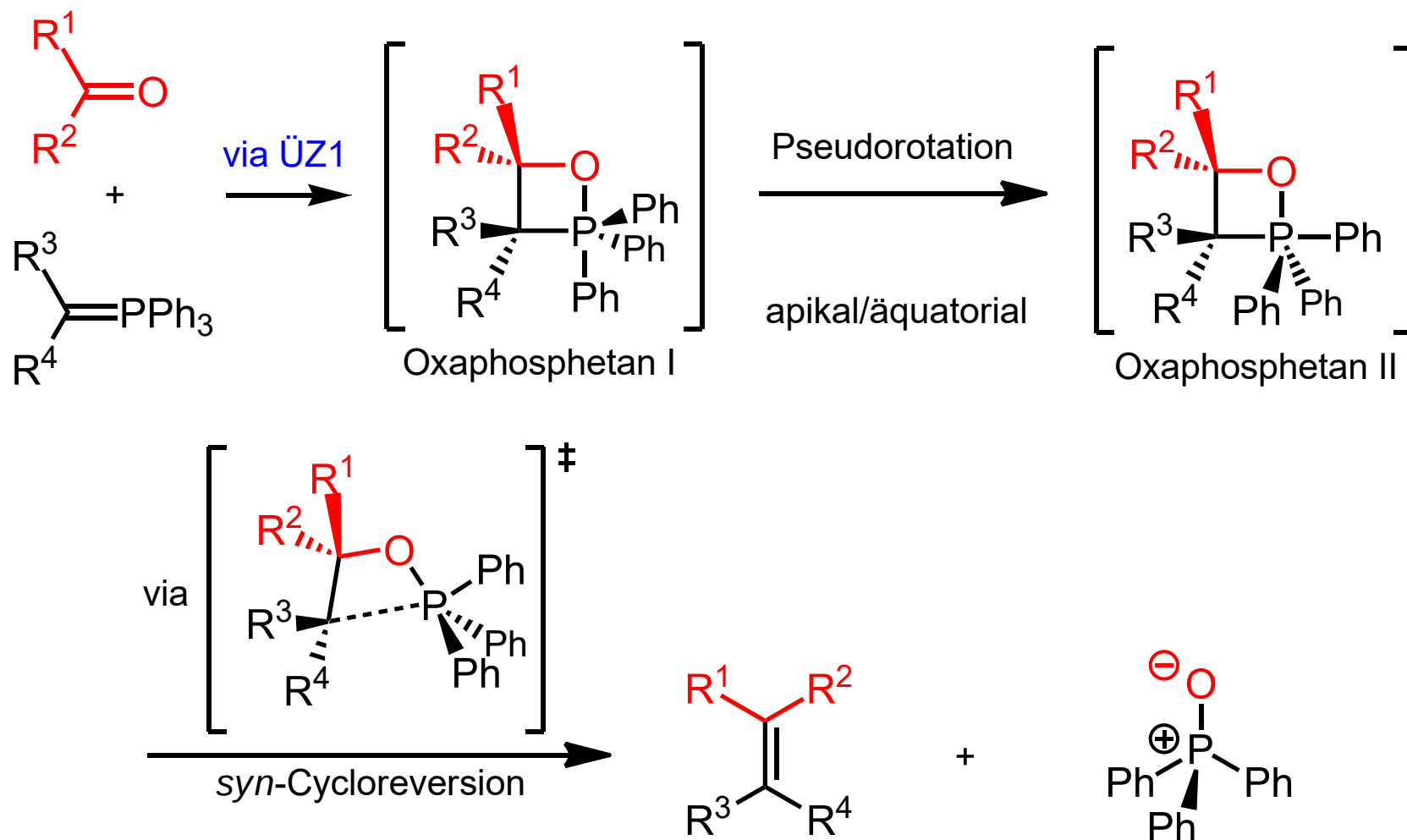
NaOH

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>

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

Allgemeiner Mechanismus der Li-Salz-freien Wittig-Reaktion



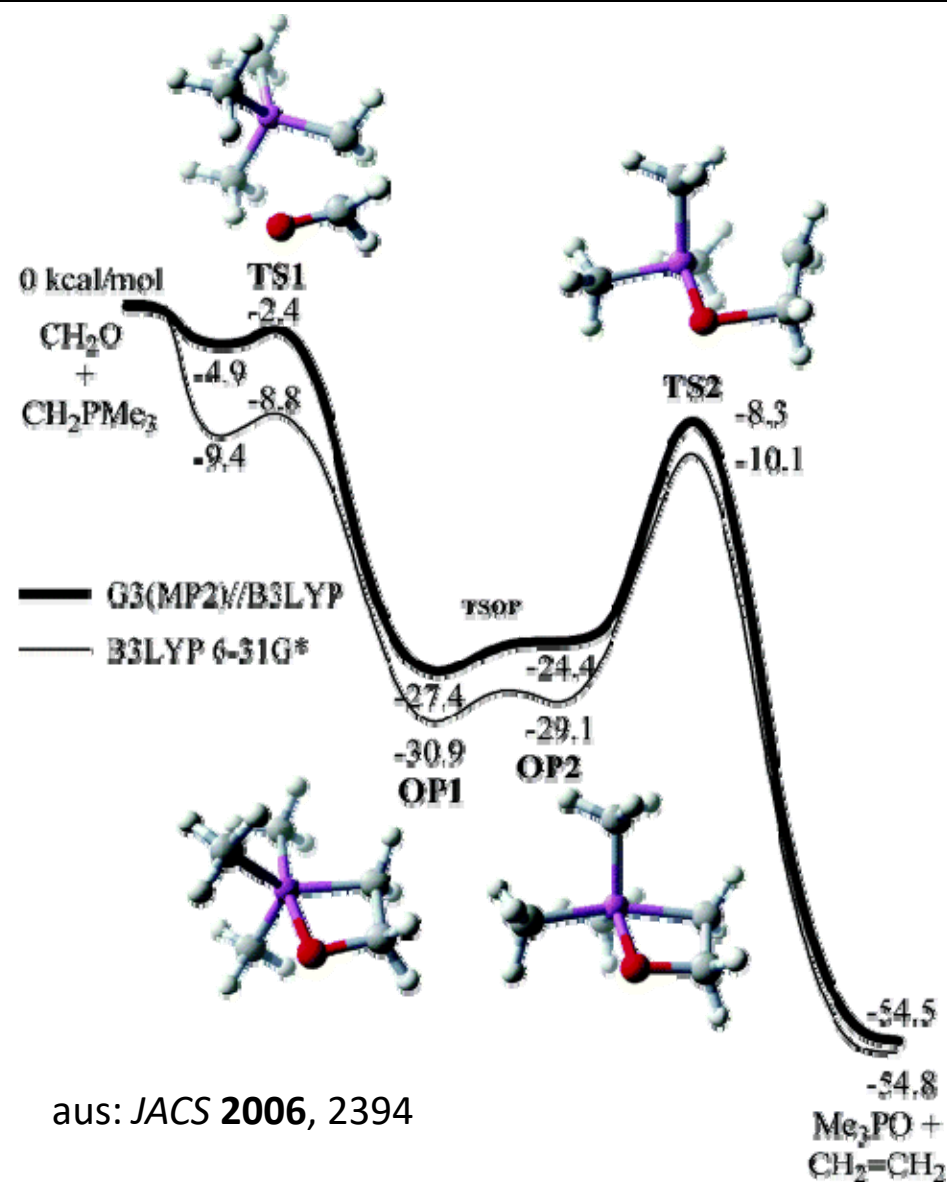
ÜZ1: entscheidend für die Stereoselektivität

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

Mechanismus der salzfreien *Wittig*-Reaktion

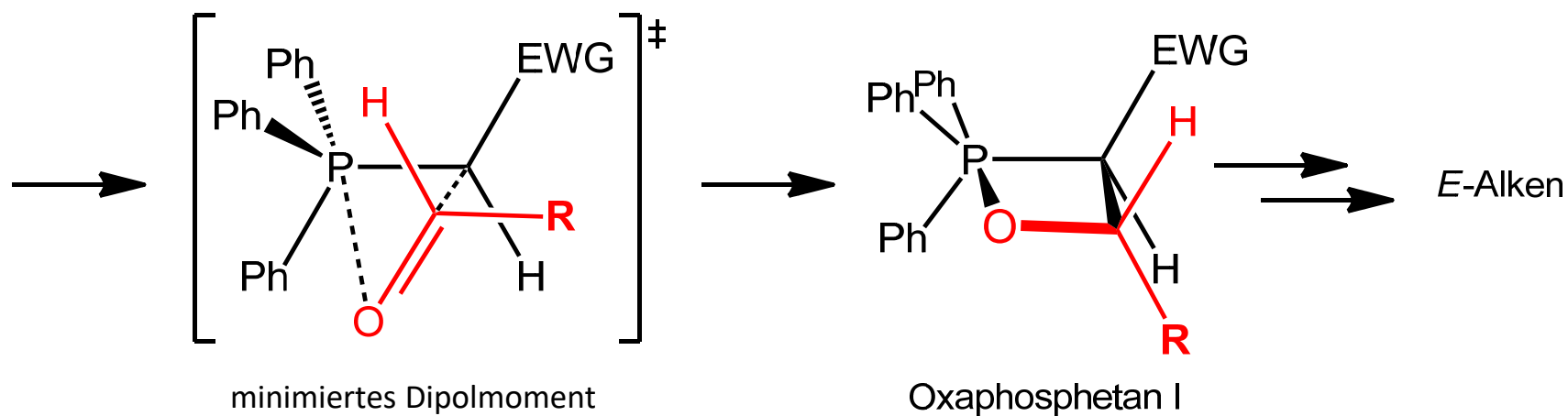
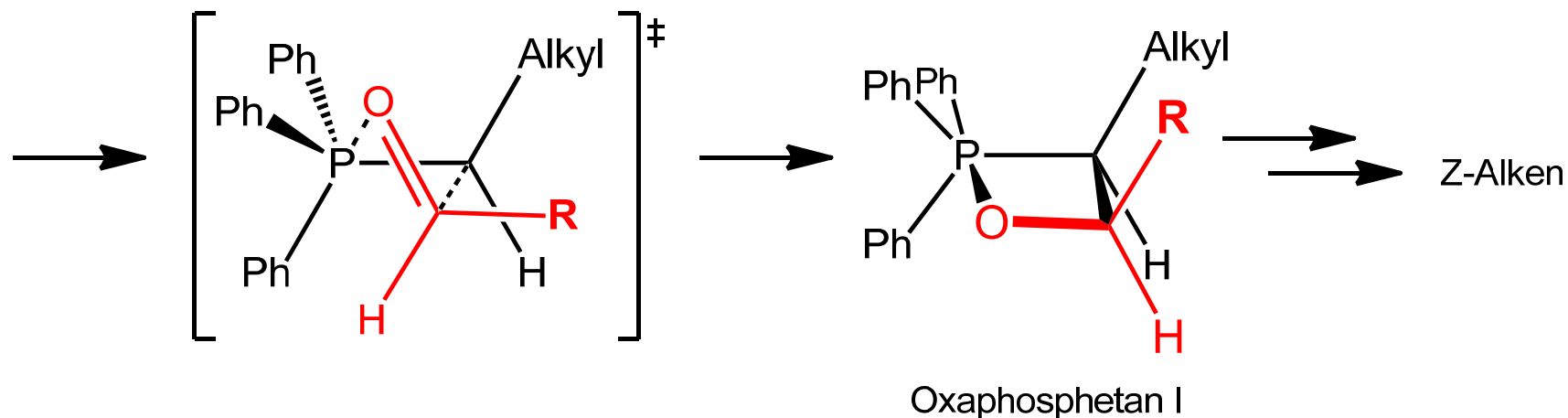
Quantenchemische Berechnung der Reaktion des Ylids Me_3PCH_2 mit Formaldehyd.

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.



O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

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

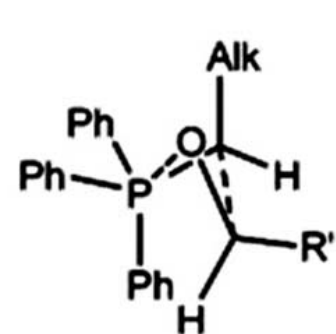


O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

Grund der *E/Z*-Selektivität:

Verschiedene ÜZ vor dem ersten Oxaphosphetan-Intermediat für Alkyl- und EWG-Substituenten.

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

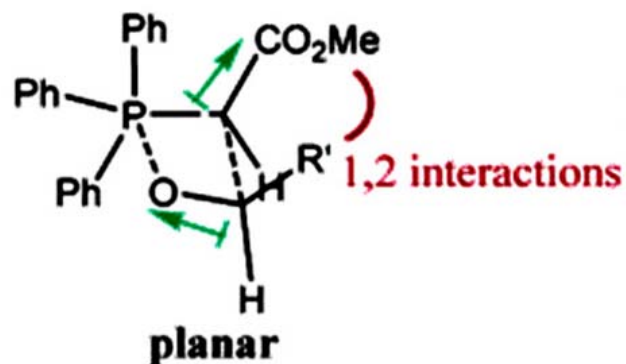


highly puckered

Favored

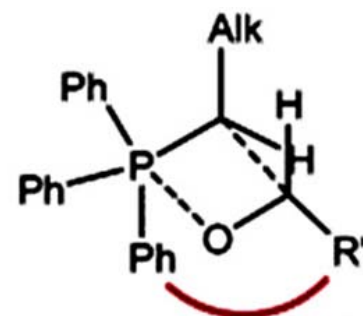
by 15 kJ/mol

to *Z*



1,2 interactions

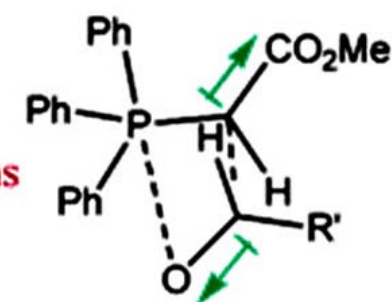
planar



1,3 interactions

planar

to *E*



semi-puckered
favorable dipole-dipole interaction

Favored

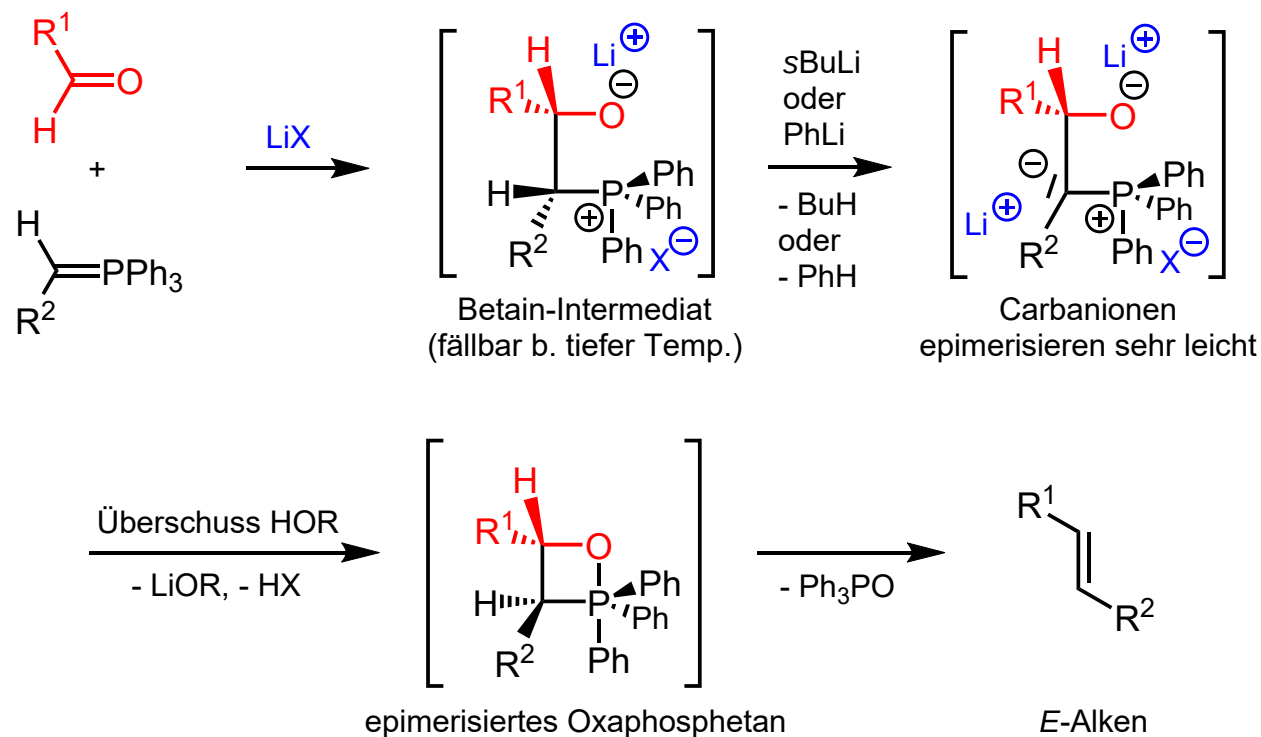
by 20 kJ/mol

aus: JACS 2006, 2394

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

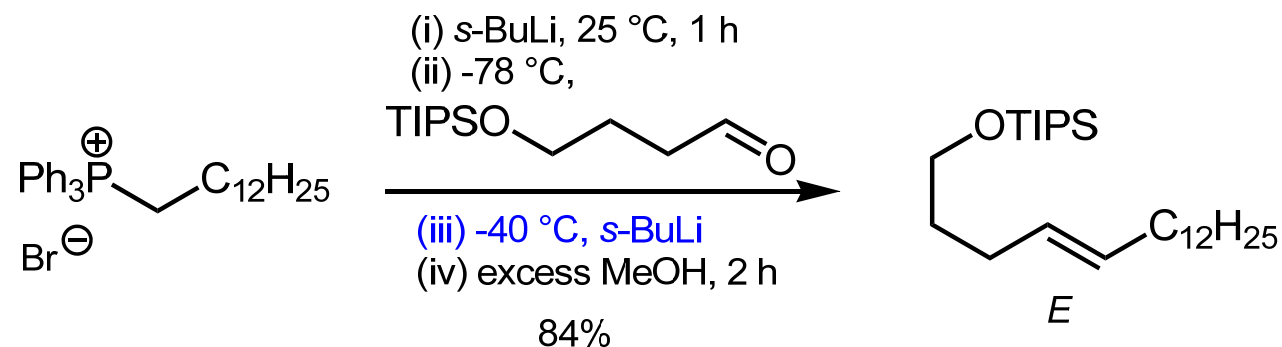
Schlosser-Variante zur Synthese von (*E*)-Alkenen ausgehend von nicht stabilisierten Yliden

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.

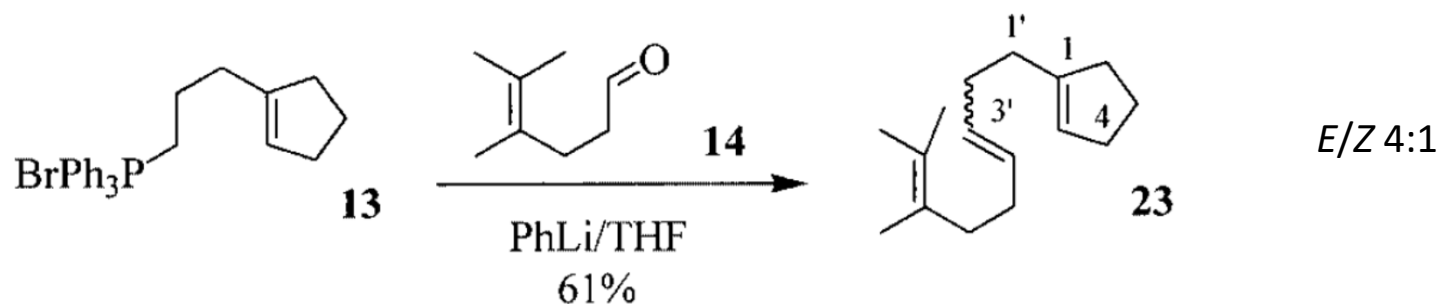


O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

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

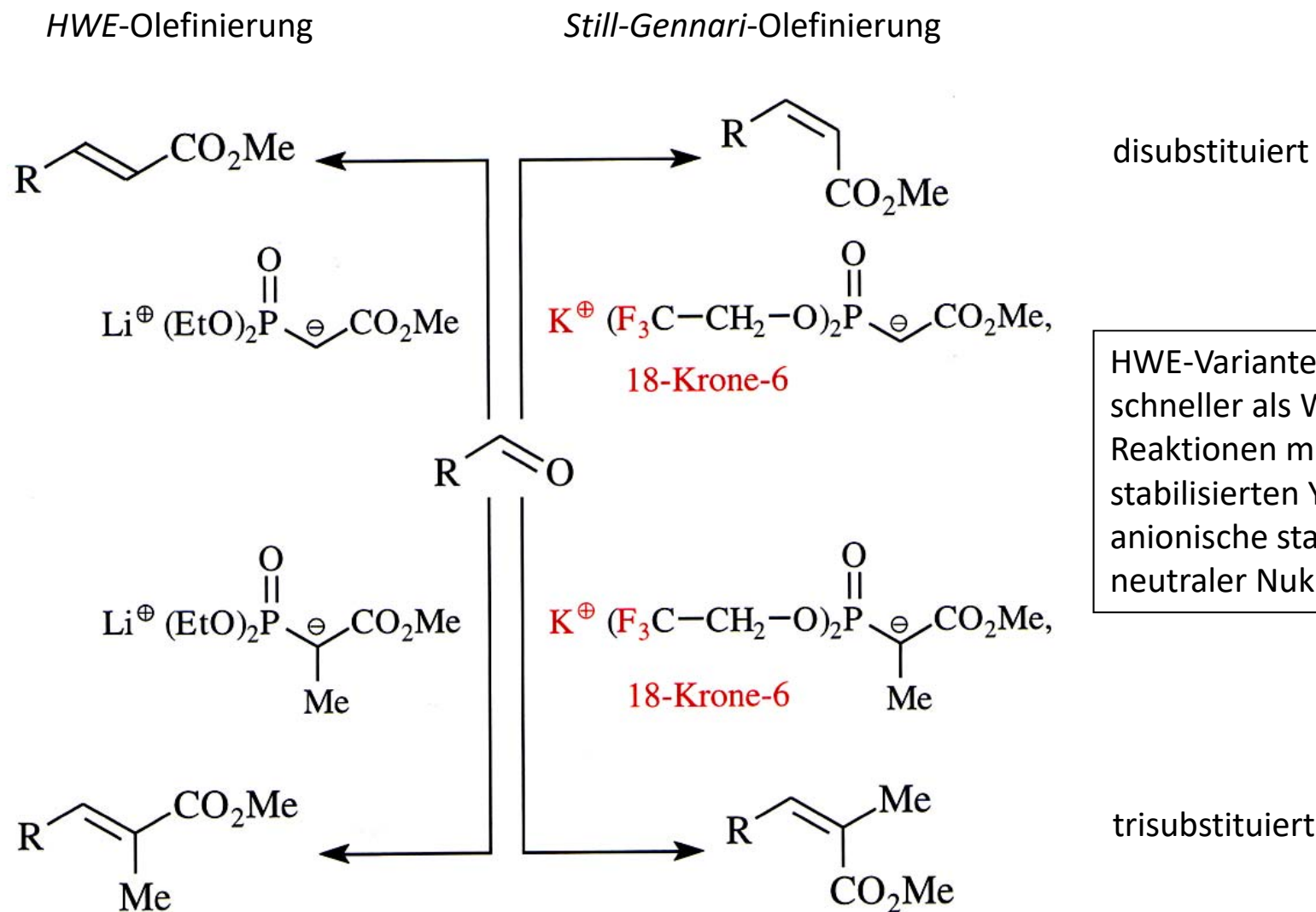


aus Kraft et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4995:



"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."

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

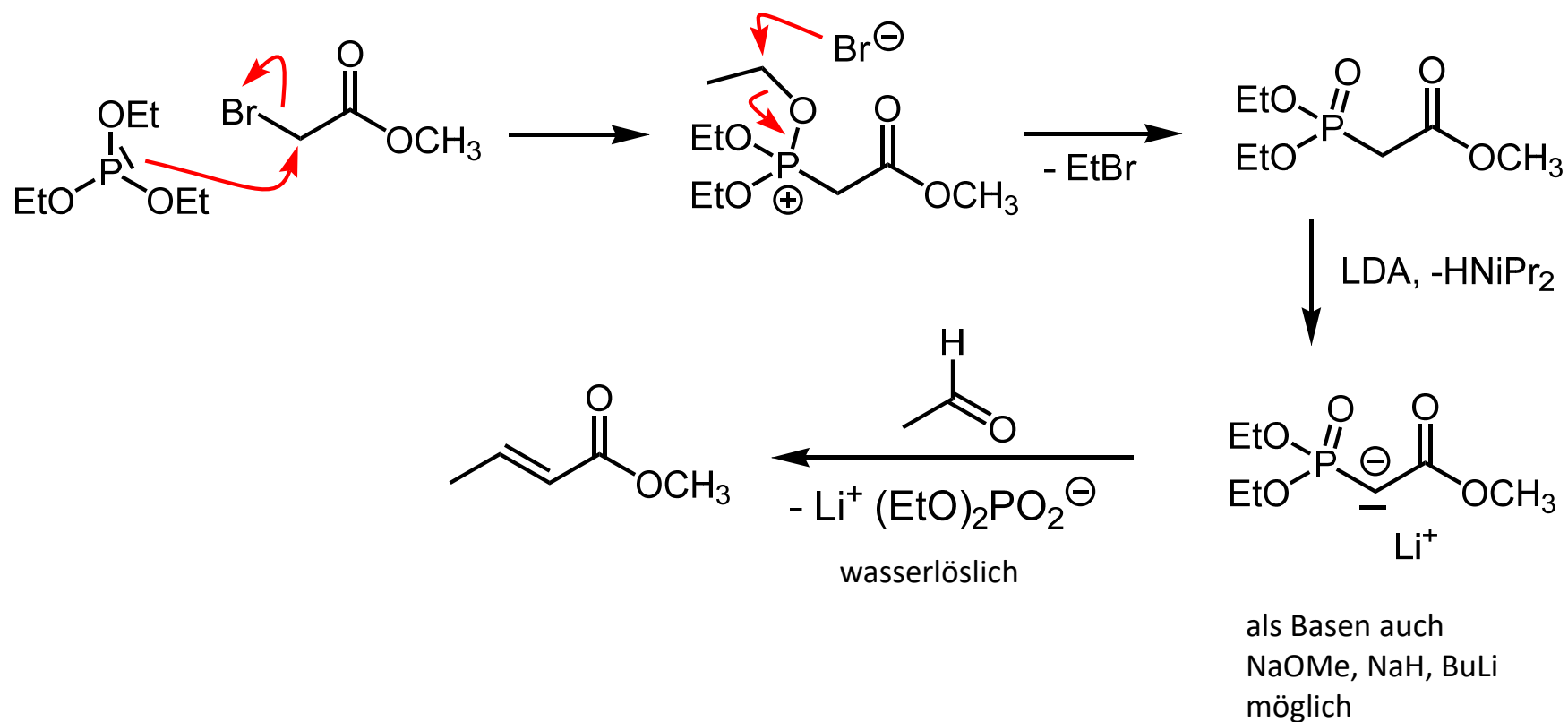


aus: Brückner,
Reaktionsmechanismen

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

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

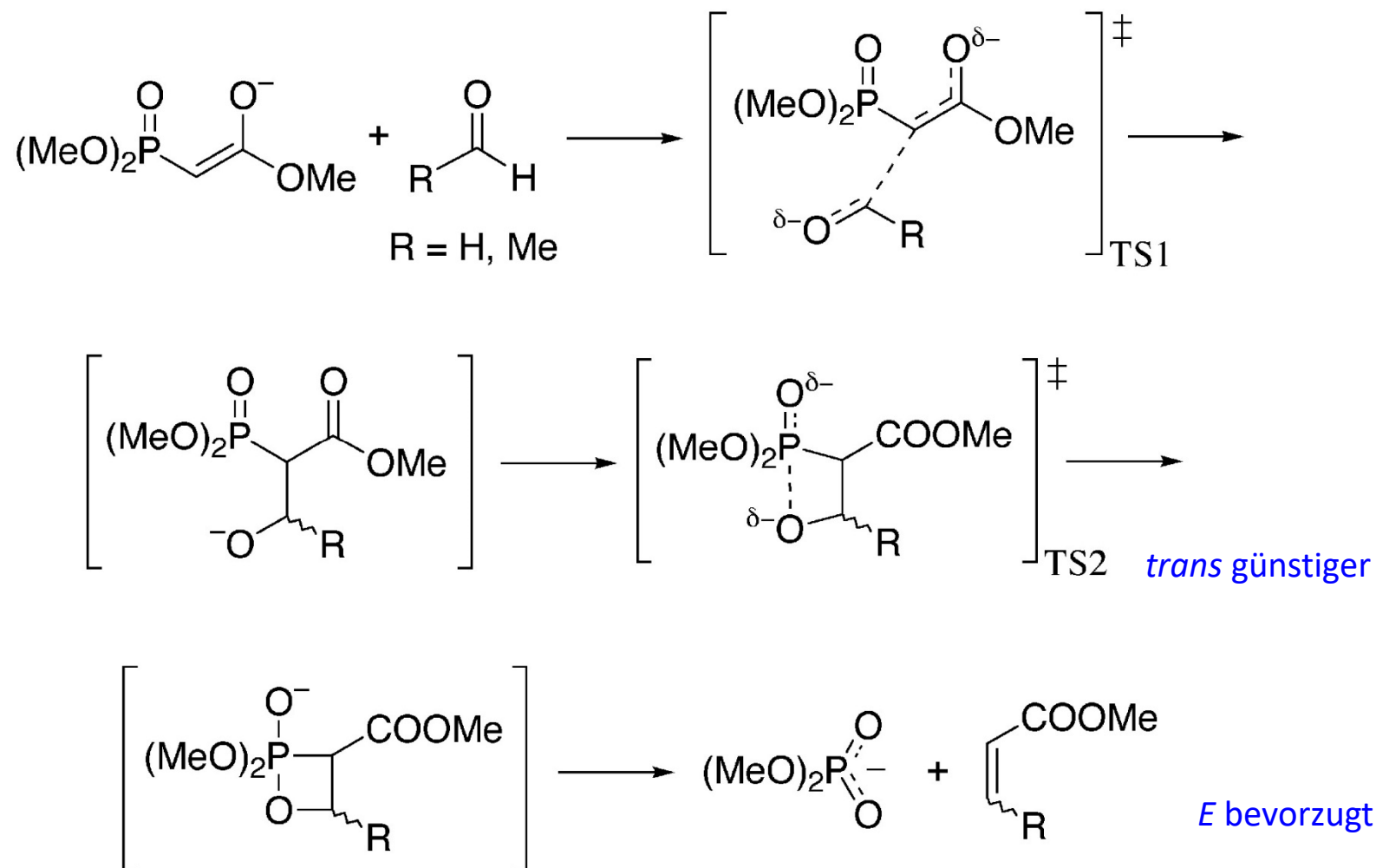
Zur Darstellung des α -Diethylphosphonoacetats: *Arbusov-Reaktion*



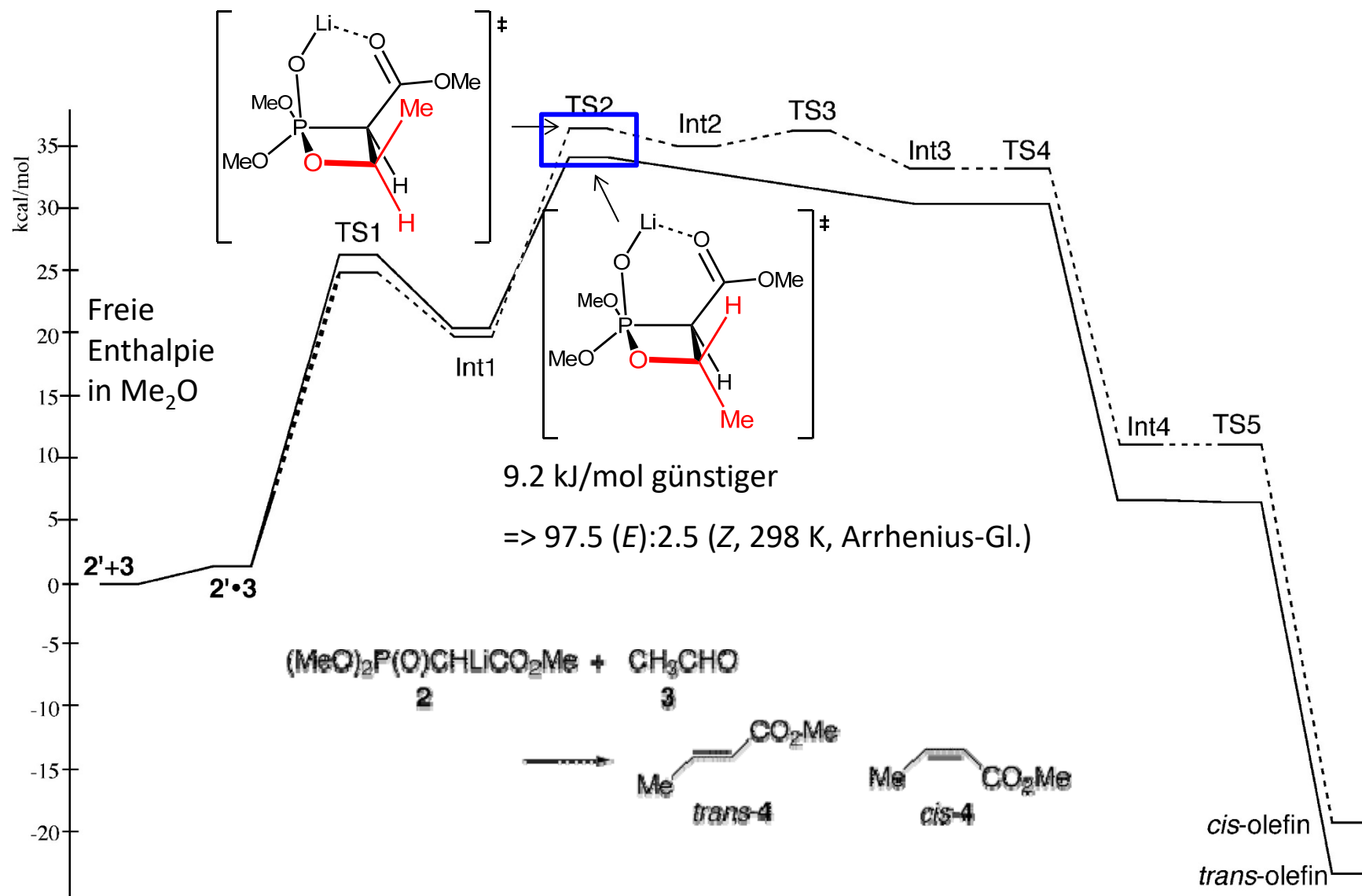
O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

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

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



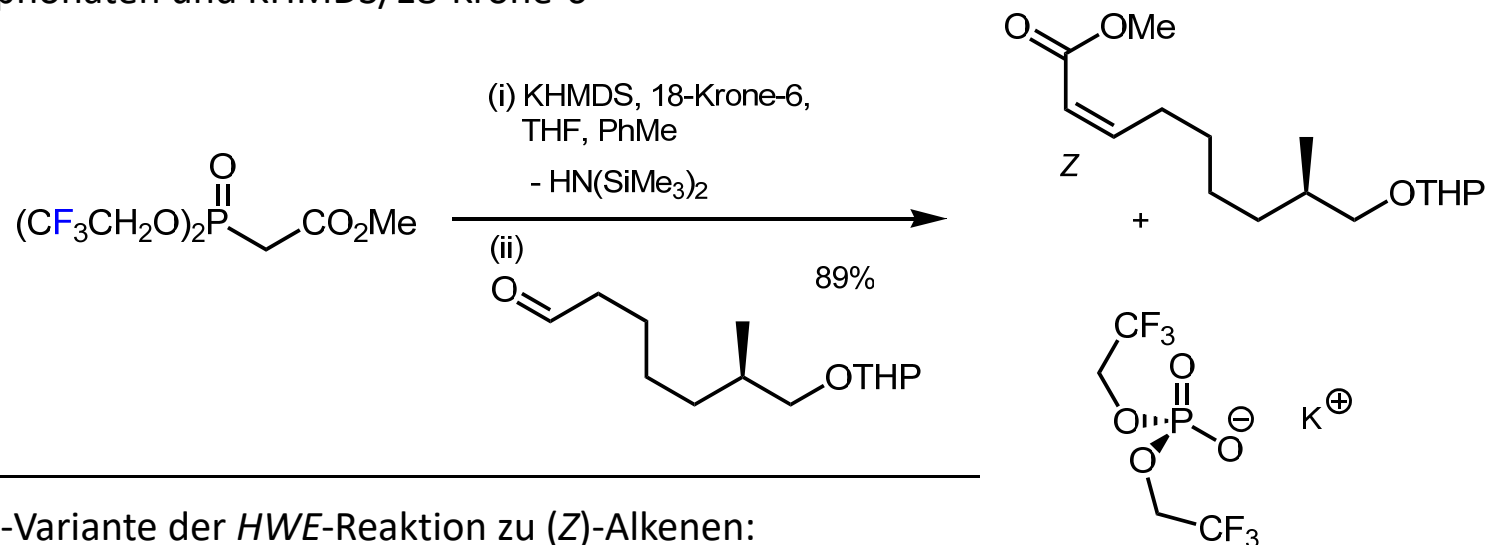
O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten



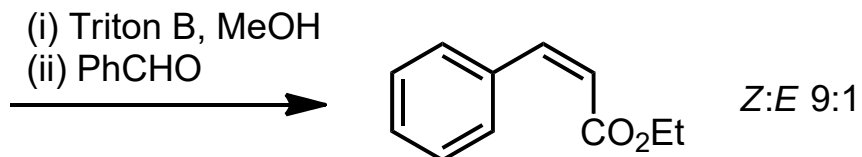
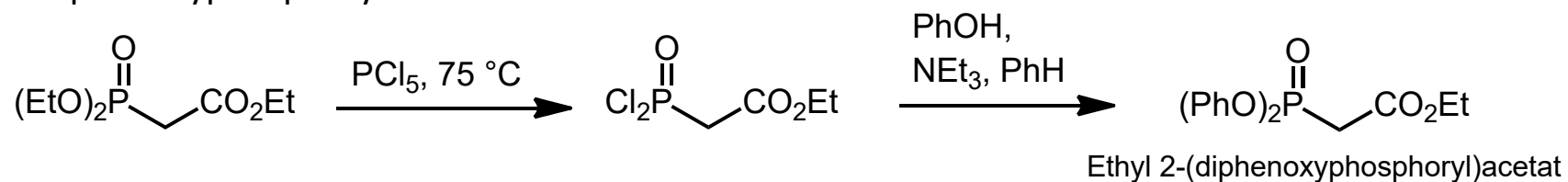
Mechanism der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (Ando, JOC **1999**, 6815)

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

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



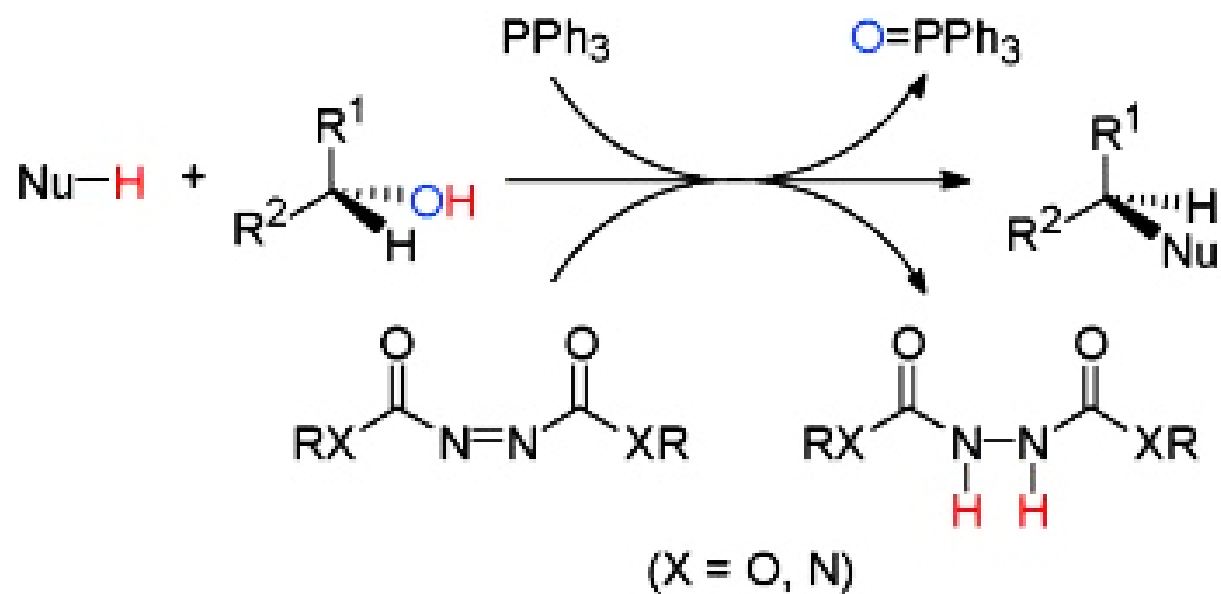
Ando-Variante der *HWE*-Reaktion zu (Z)-Alkenen:
 α -Diphenoxyphosphoryl-Substitution



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

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

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

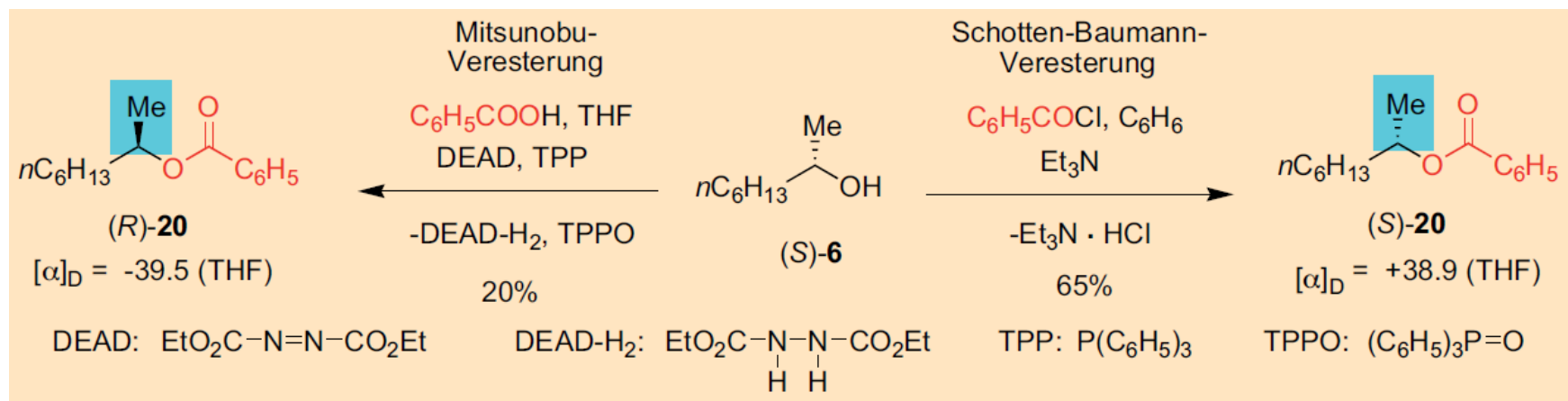


Aus: *Chem. Asian J.* **2007**, 1340

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

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

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



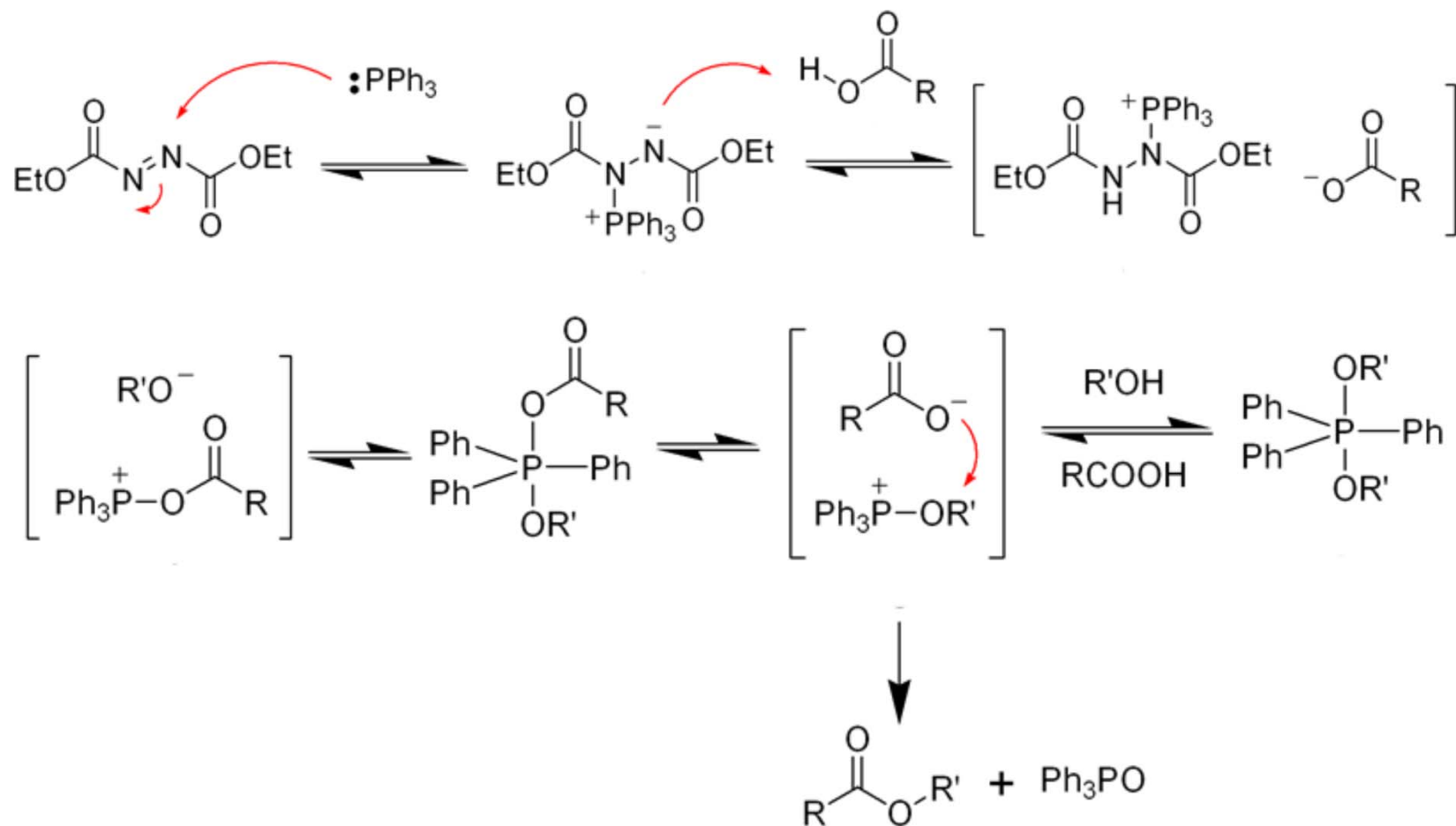
TPP: Triphenylphosphan

(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

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

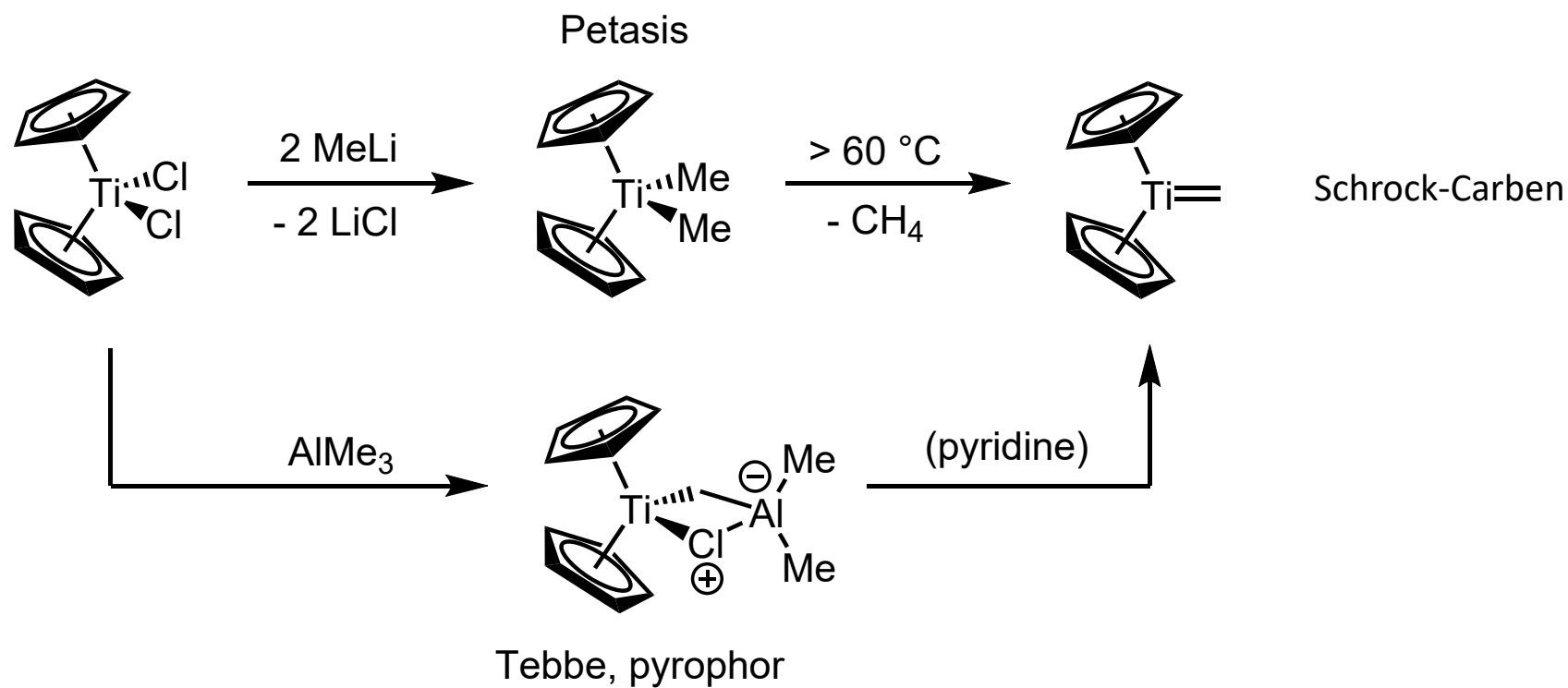
Einschub *Mitsunobu*-Reaktion (keine *Wittig*-Reaktion):
ebenfalls Triebkraft Ph_3PO -Bildung



O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

Petasis- und Tebbe-Reagenzien

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



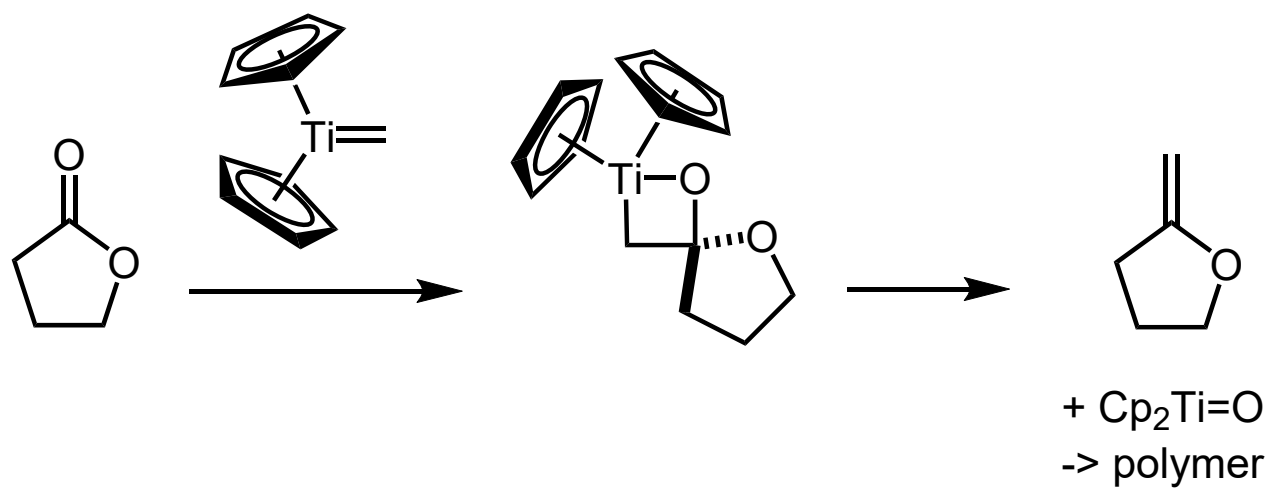
Tebbe et al., *JACS* **1978**, 3611

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

Petasis- und Tebbe-Reagenzien

Methenylierung von Estern oder Lactonen zu Enolethern

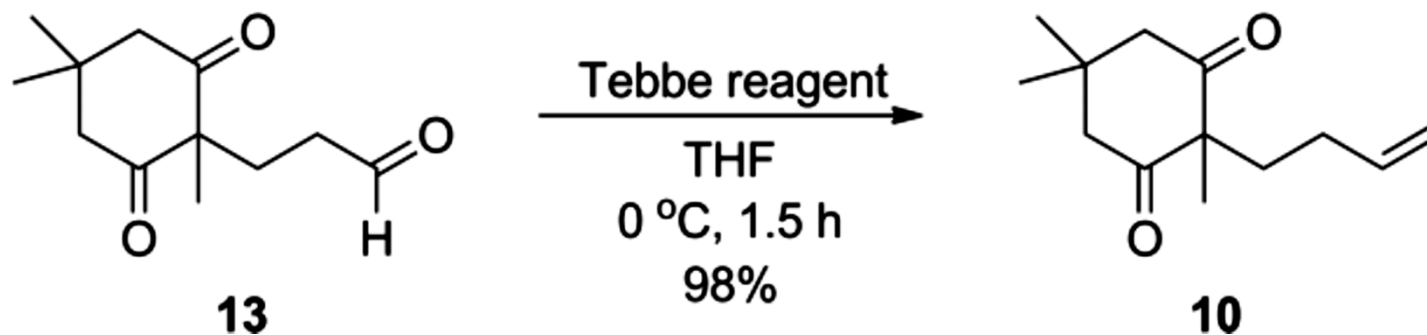
Cycloaddition des Schrock-Carbens an die Carbonylgruppe zum Oxatitanacyclobutan



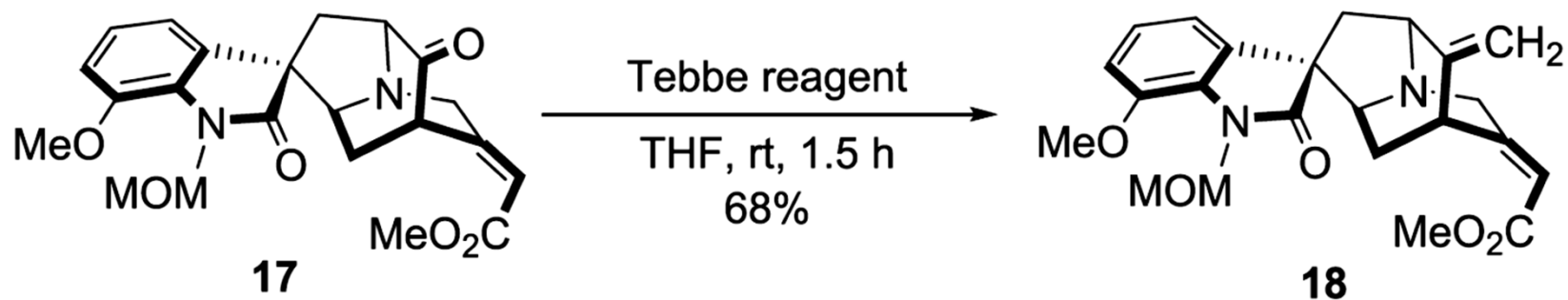
Hughes et al., *Organometallics* **1996**, 15, 663

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

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



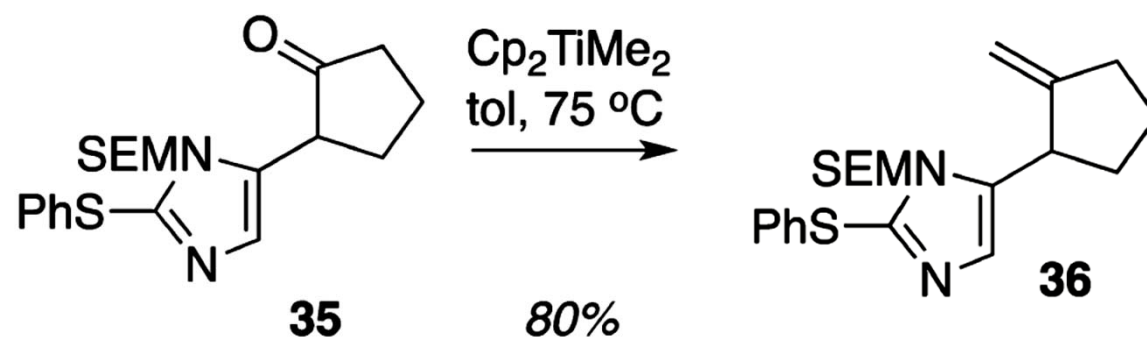
Ito et al., *EurJOC* **2017**, 6693



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

O. Alkensynthese – O.1 Wittig-Varianten

Where the Petasis reagent was superior to the Tebbe reagent:

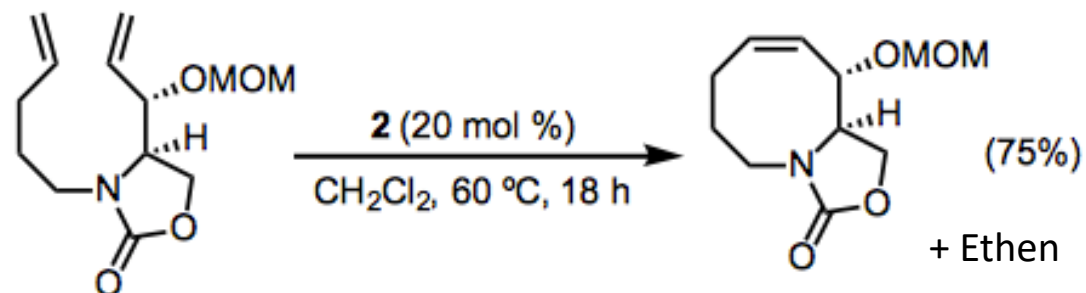


"Methylenation of the ketone within **35** was best accomplished with the Petasis reagent. Alternative methylenation approaches, such as the original Tebbe procedure (~5% of **36**) or Wittig chemistry (-> endocyclic alkene product) were not competitive."

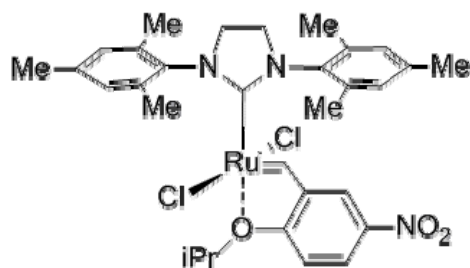
Feldman et al., *JOC* **2011**, 5042

O. Alkensynthese – O.2 Metathese

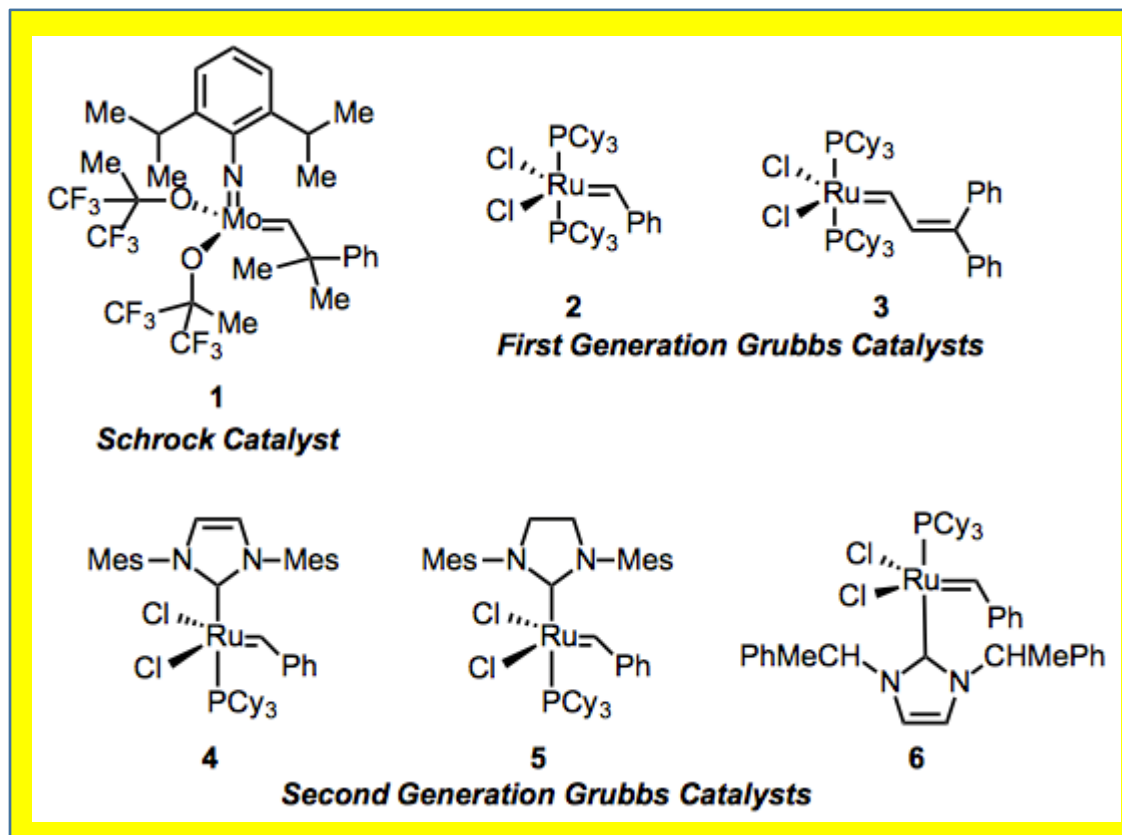
Ringschlussmetathese:



Katalysatoren:



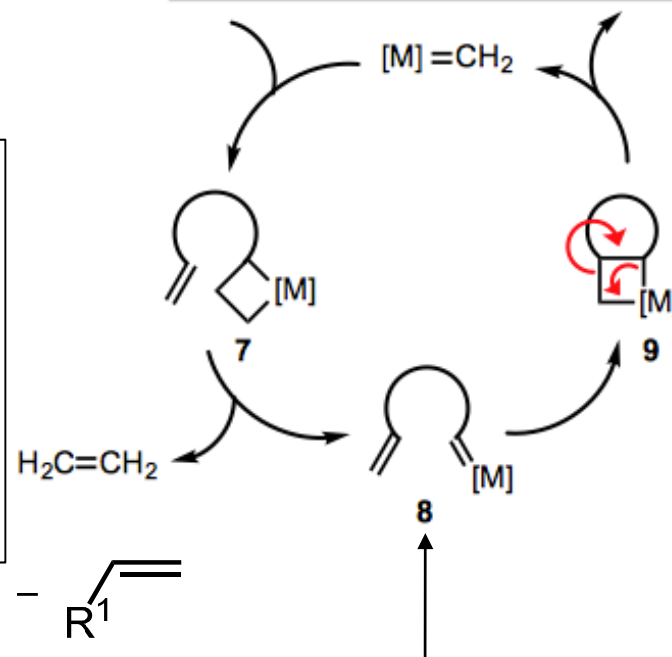
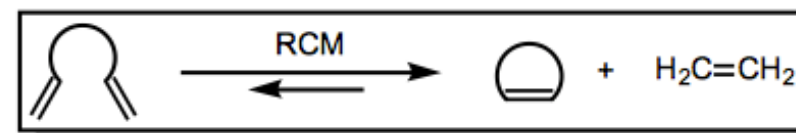
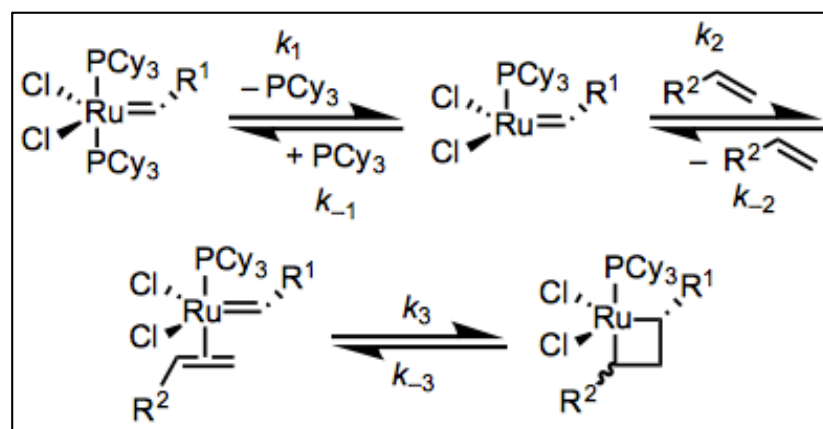
Grela-Kat. (nicht nitriert:
Grubbs-Hoveyda-Kat.)



O. Alkensynthese – O.2 Metathese

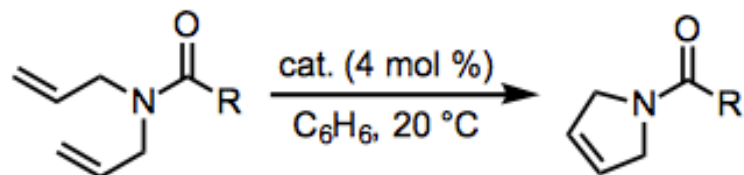
Mechanismus der Ringschlussmetathese:

Bildung des Ruthenacyclobutan-Intermediats:



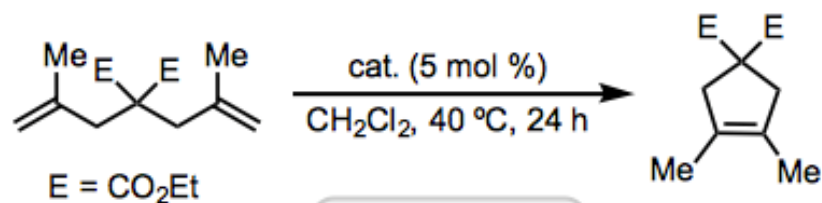
O. Alkensynthese – O.2 Metathese

RCM besonders geeignet zur Synthese von 5- und 6-gliedrigen Ringen:



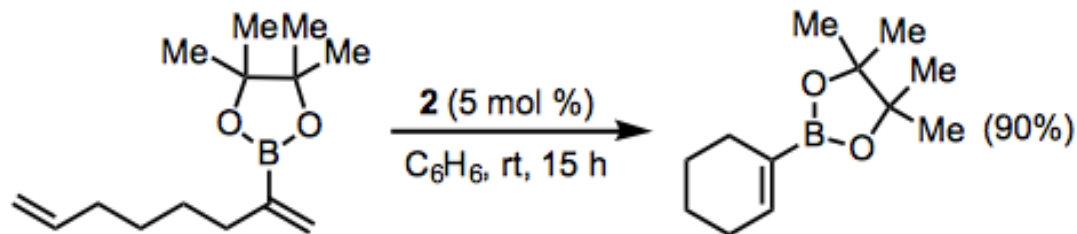
R	Cat.	Time	Yield (%)
CF_3	1	15 min	83
CF_3	3	1 h	93
$t\text{-BuO}$	3	1 h	91

Zur Synthese tetrasubstituierter Alkene kann der Schrock-Katalysator nötig werden:



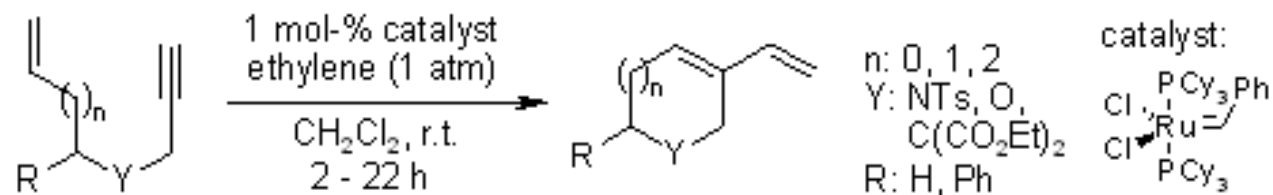
Cat.	Yield (%)
1	93
4	31
2	0

RCM gut kompatibel mit Boronsäureestern:

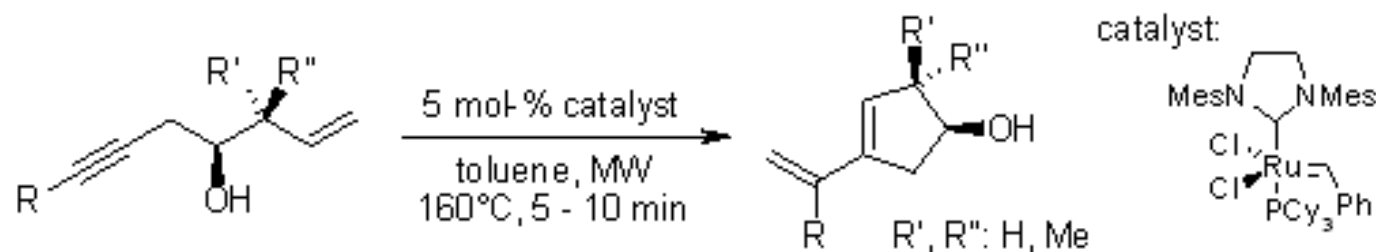


O. Alkensynthese – O.2 Metathese

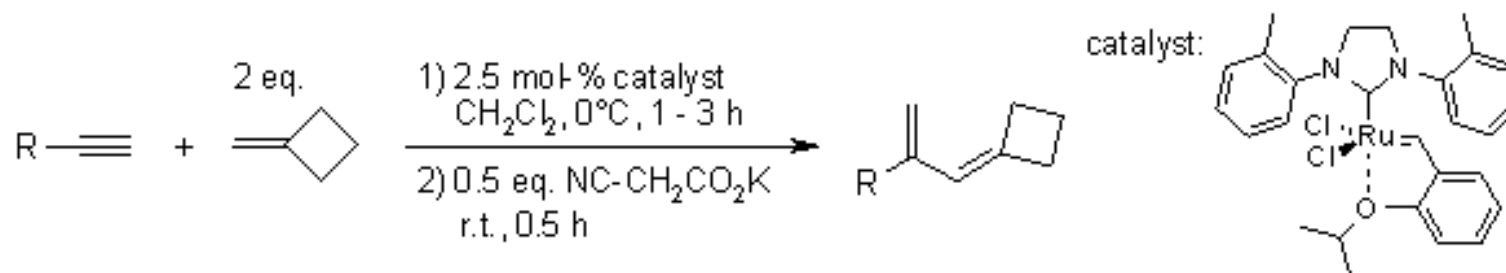
Enin-Metathese wird durch dieselben Katalysatoren wie die Alkenmetathese katalysiert.



M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, 6082



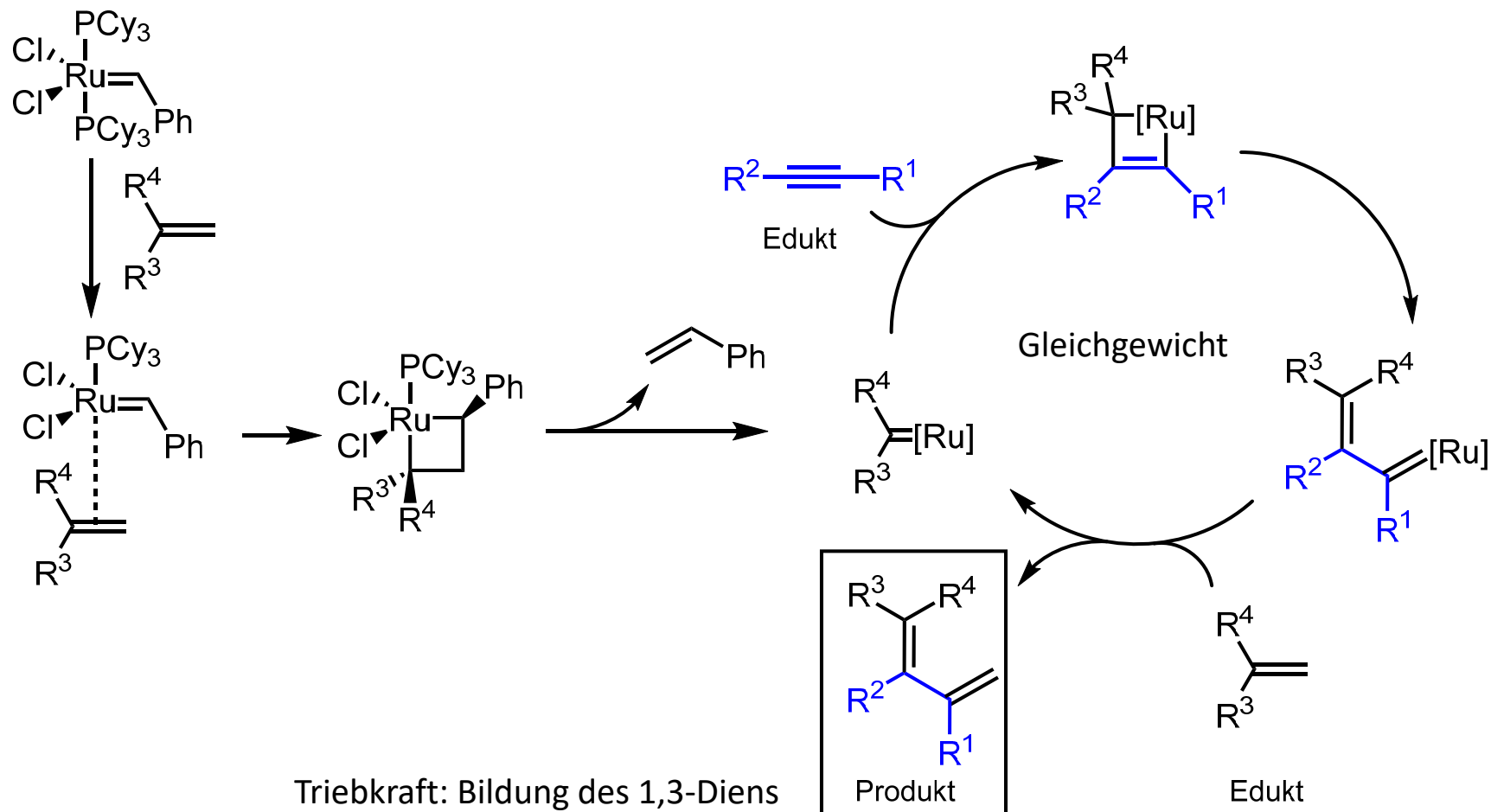
L. Wang, M. L. Maddess, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, 1822



D. A. Clark, B. S. Basile, W. S. Karnofel, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2008**, 4927

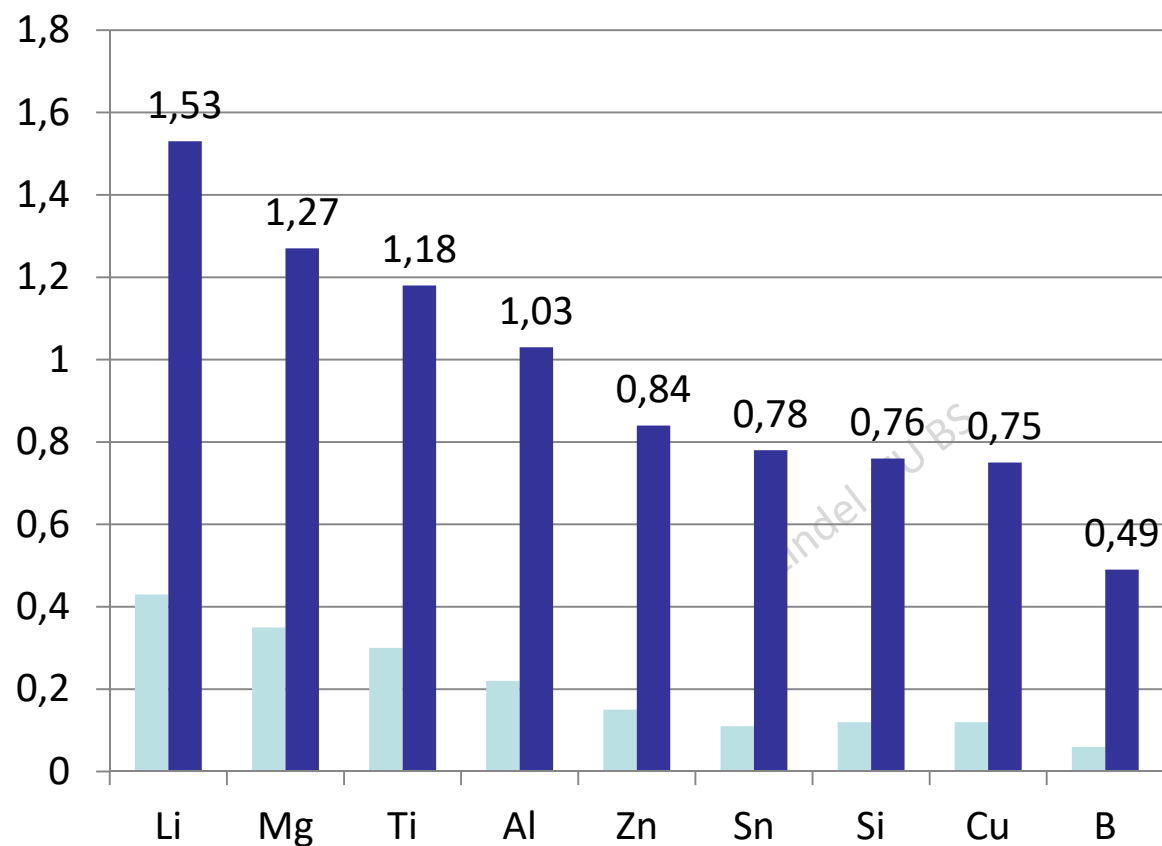
O. Alkensynthese – O.2 Metathese

Enin-Metathese: Mechanismus über Ruthenacyclobuten

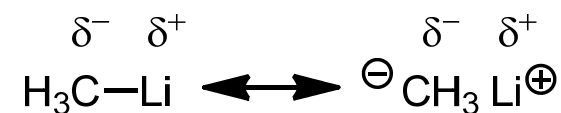


P. Organometallreagenzien II

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

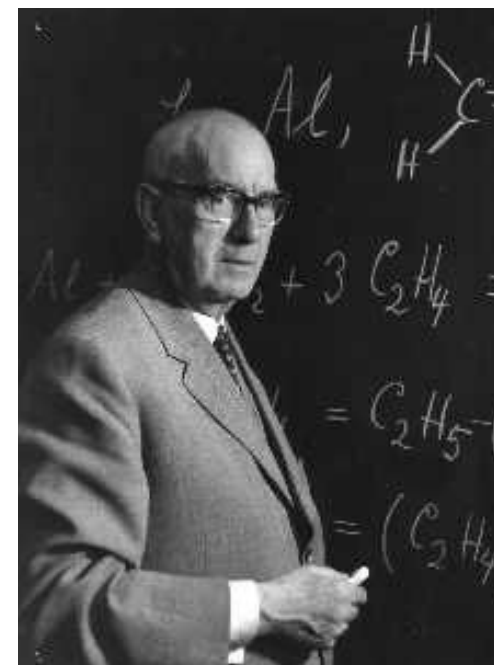
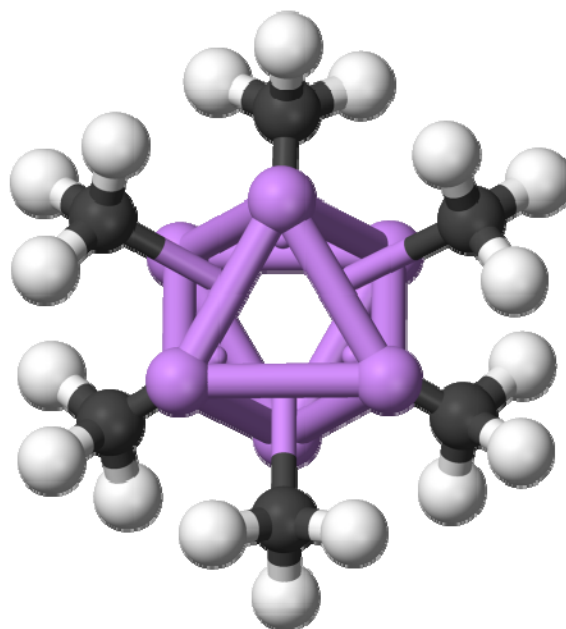
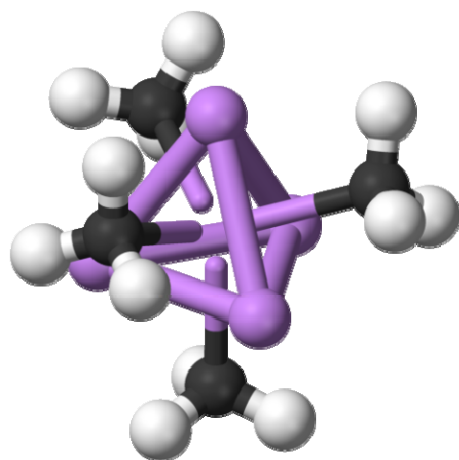
OC-1

P. Organometallreagenzien II

Methyl lithium " CH_3Li "; erste Darstellung durch Schlenk (1917).

in Diethylether: $[\text{CH}_3\text{Li}]_4$

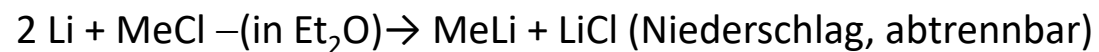
in Benzol: $[\text{CH}_3\text{Li}]_6$



Karl Ziegler (1898-1973)

Nobelpreis 1963

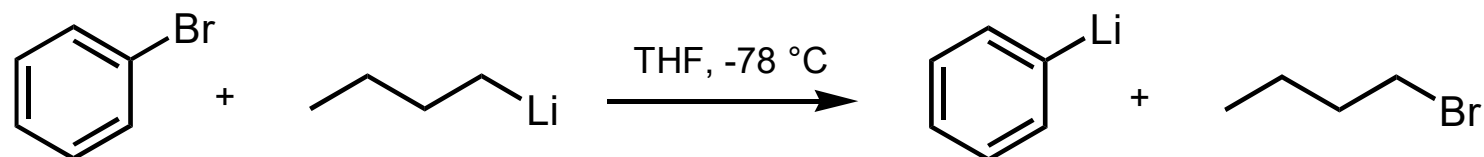
Synthese (Radikalische Reaktion, wie?):



OC-1

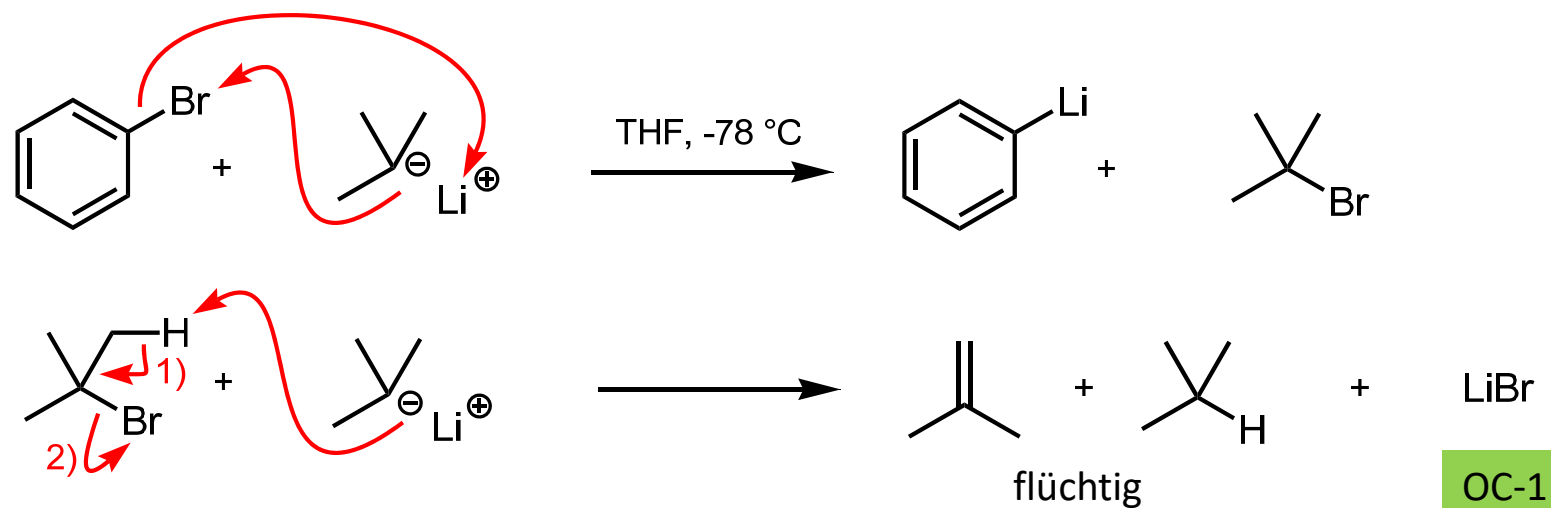
P. Organometallreagenzien II

Halogen/Metall-Austausch schneller als Deprotonierung



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

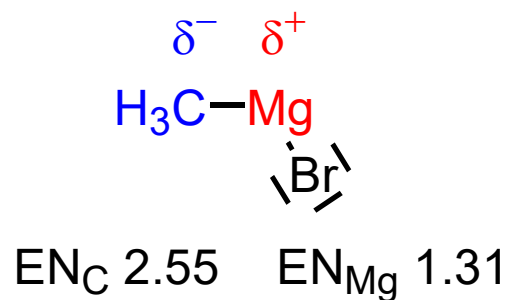
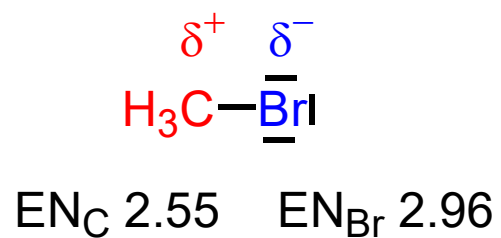
deshalb: oft Einsatz von *t*-BuLi (**2 Äquiv.**, VORSICHT, entzündet sich spontan an Luft!)



P. Organometallreagenzien II

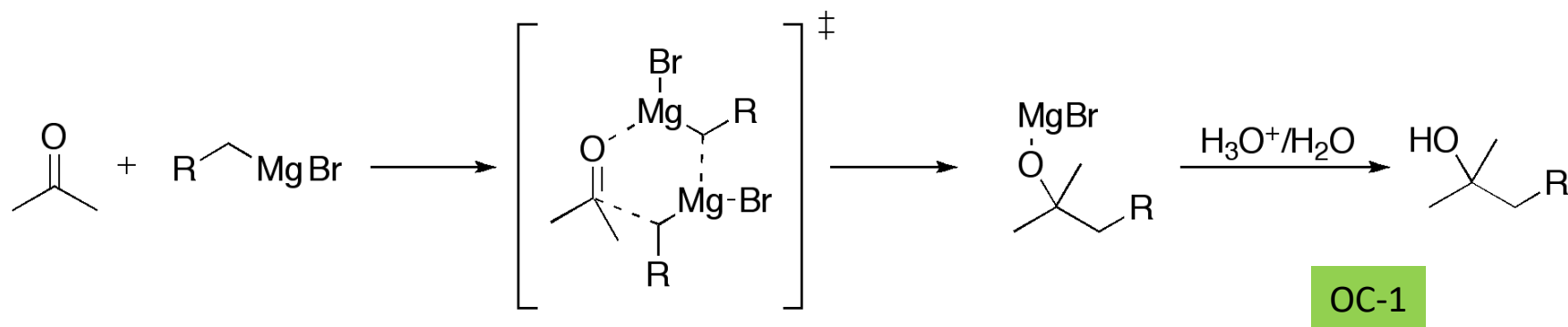


Mg-Späne



Victor Grignard
(1871-1935, Nobelpreis 1912)

Grignard-R.: s. OC-1



OC-1

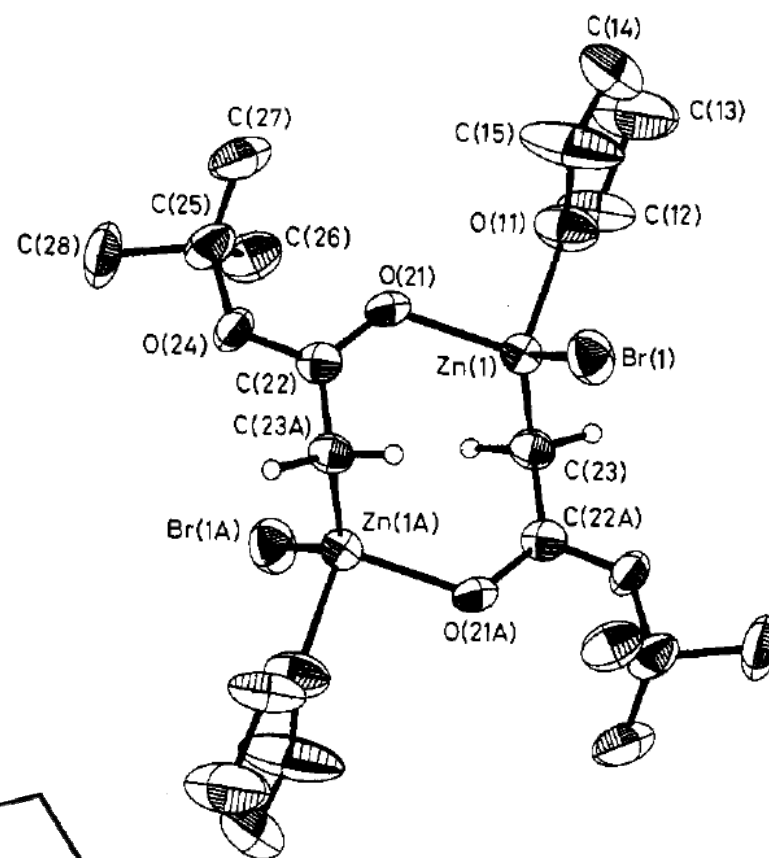
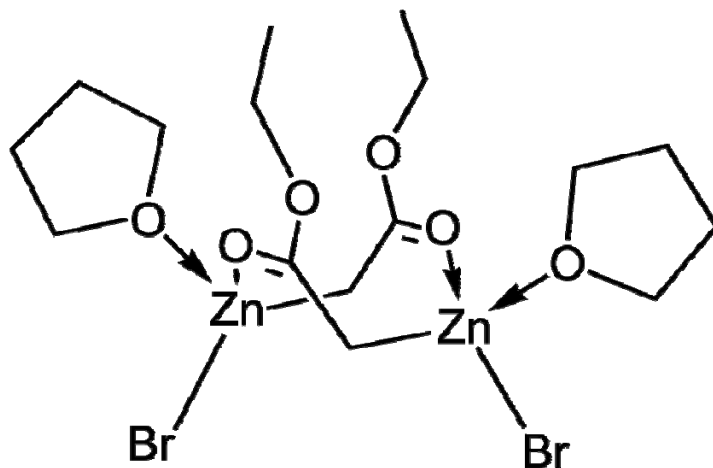
P. Organometallreagenzien II

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

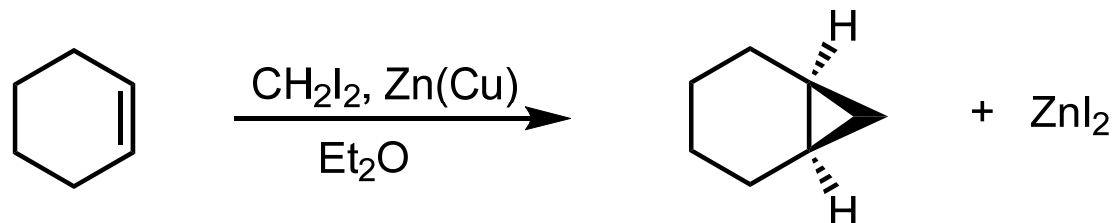
Aus α -Bromessigsäureethylester bzw. *tert.*-butylester gebildete Reformatsky-Reagenzien in THF: Dimere im Kristall



Organometallics **1984**, 3,1403

OC-1

Simmons-Smith-Cyclopropanierung (1958/9)

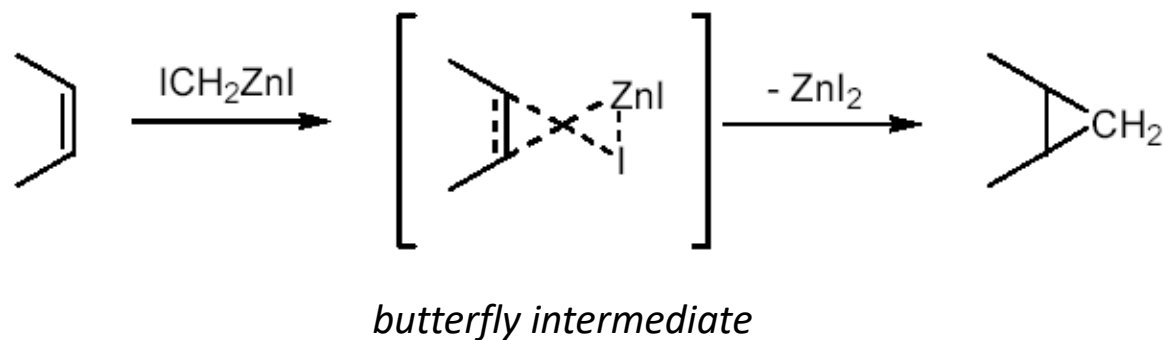


Zink-Kupfer-Paar $\text{Zn}(\text{Cu})$: > 90% Zink

Darstellung: $\text{Zink} + \text{HCl aq.} + \text{CuSO}_4$

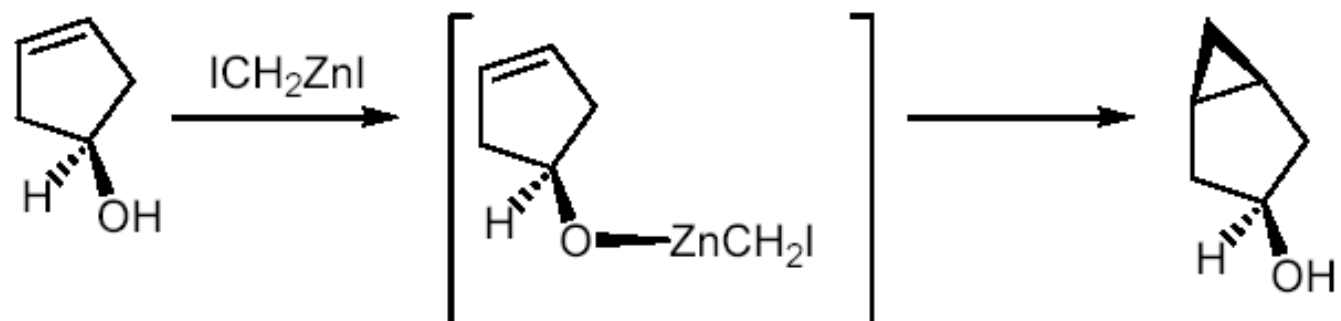
Kupfer erhöht die Reaktivität von Zn an der Oberfläche.

Was ist Messing?

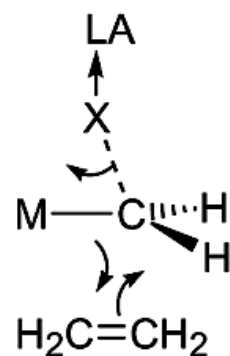


P. Organometallreagenzien II

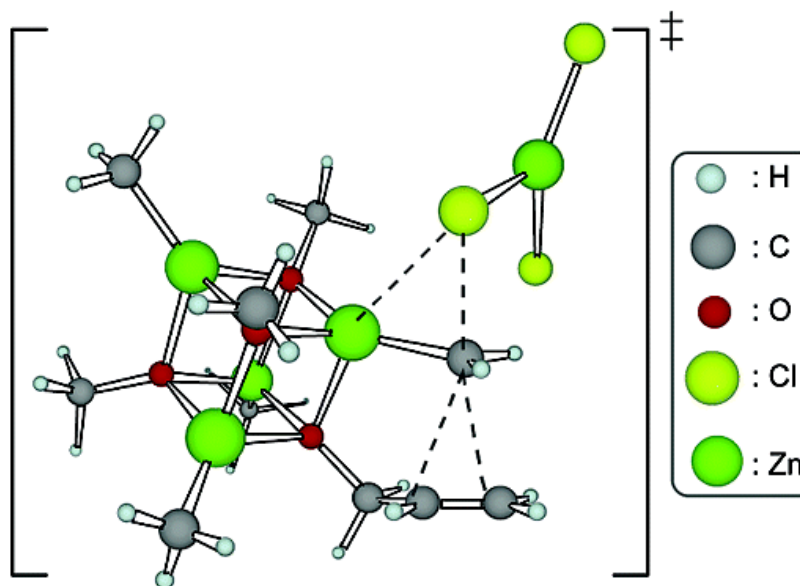
Simmons-Smith-Cyclopropanierung (1958/9)



•leaving group activation
by Lewis Acid



•nucleophilic attack
on carbenoid carbon



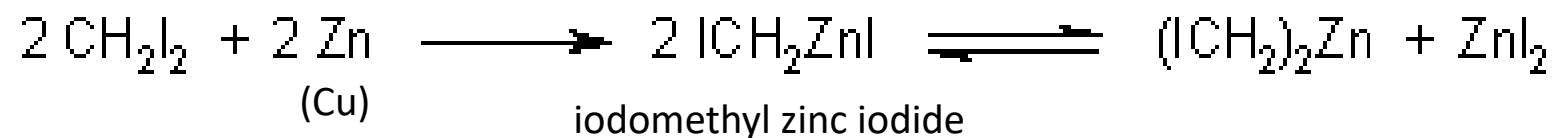
Nakamura et al., *JACS* **2003**, 2341

Cl statt I wg. erleichterter Rechnung

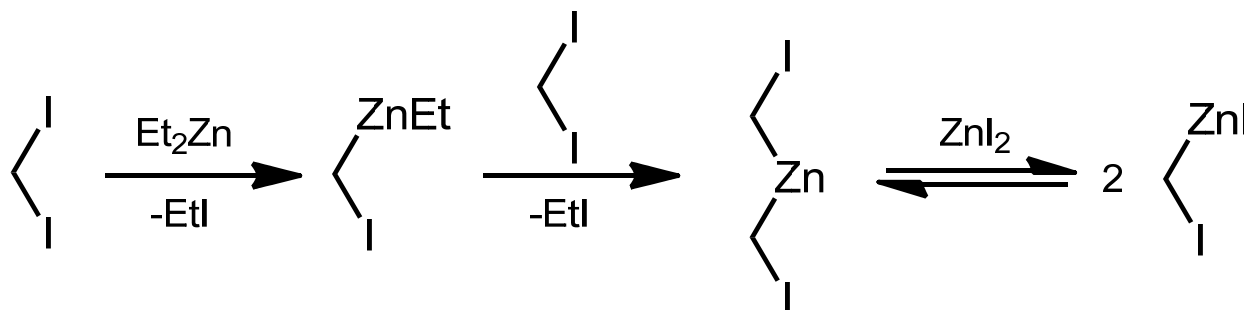
P. Organometallreagenzien II

Simmons-Smith-Cyclopropanierung (1958/9)

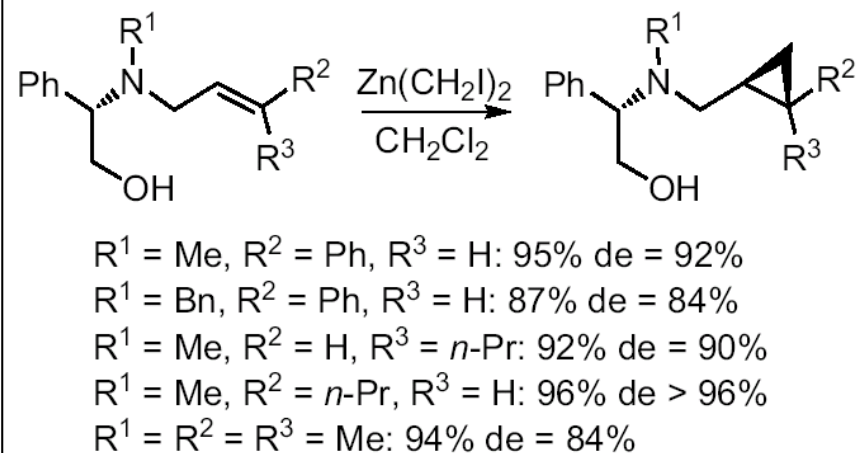
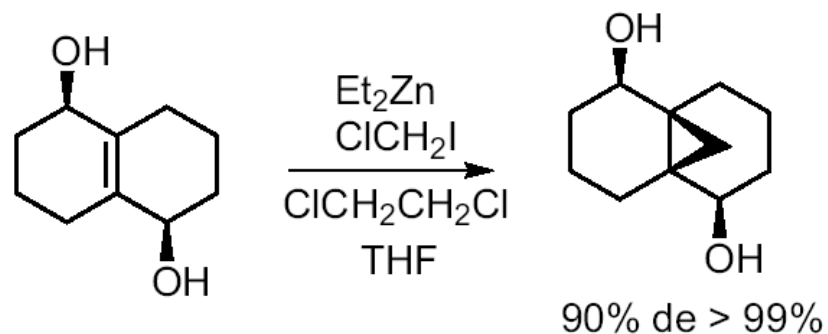
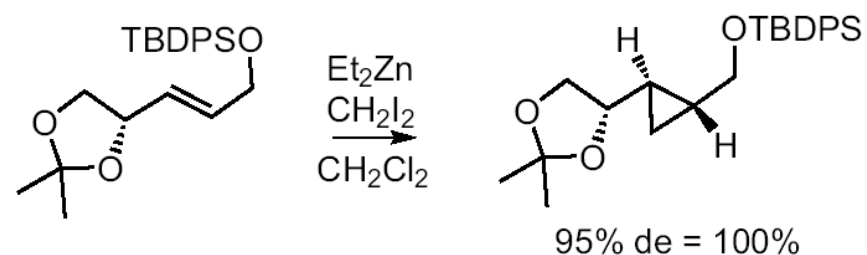
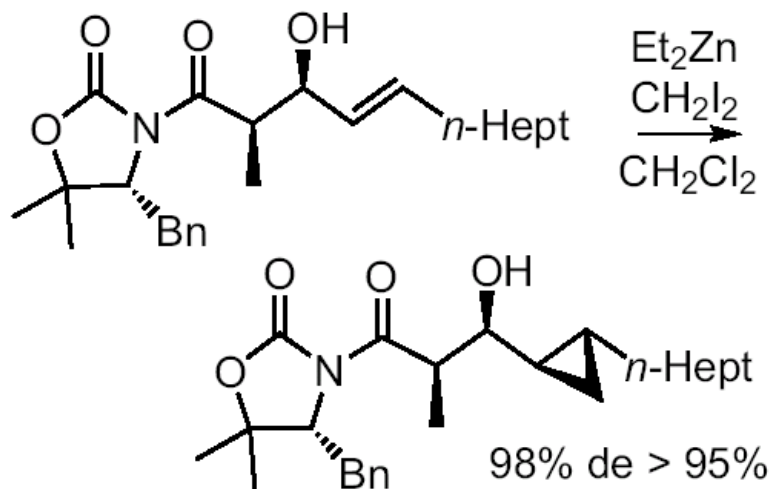
In situ-Bildung von Iodmethylzinkiodid aus dem Zn-Cu-Paar in und Diiodmethan



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



P. Organometallreagenzien II

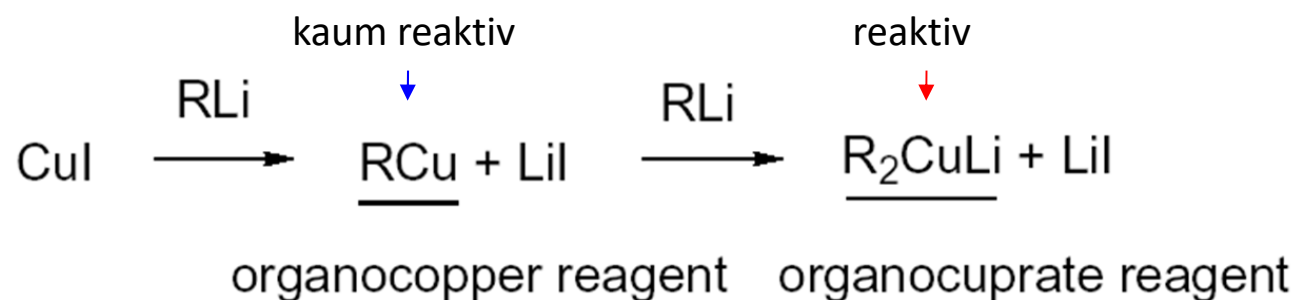


review: H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041

P. Organometallreagenzien II

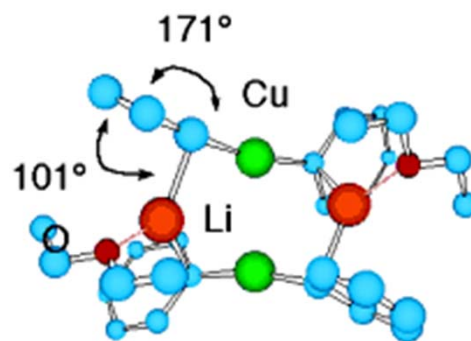
Henry Gilman 1952:

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

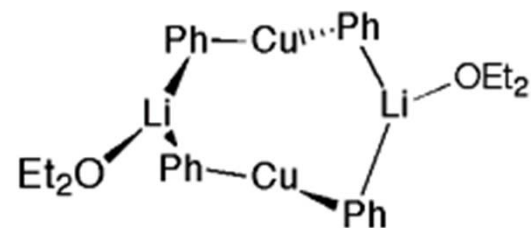


Costa 1966:
Ph₂CuLi dimer im Kristall

Cu fast coplanar mit Ph,
Li fast senkrecht zu Ph



[Li(OEt₂)CuPh₂]₂ ^[127]

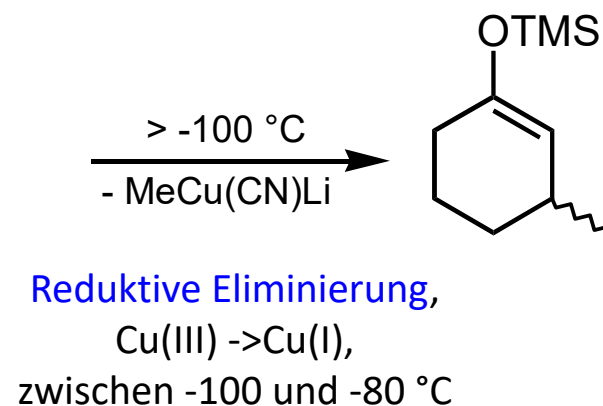
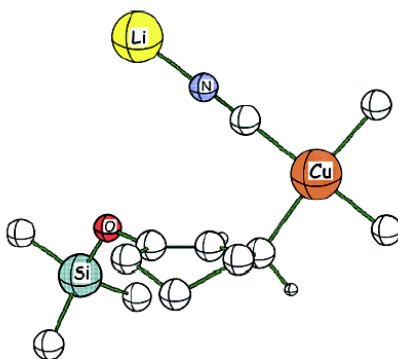
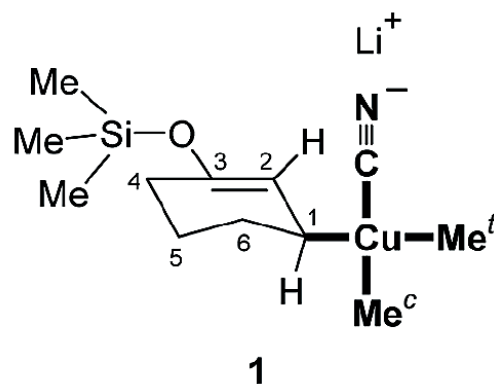
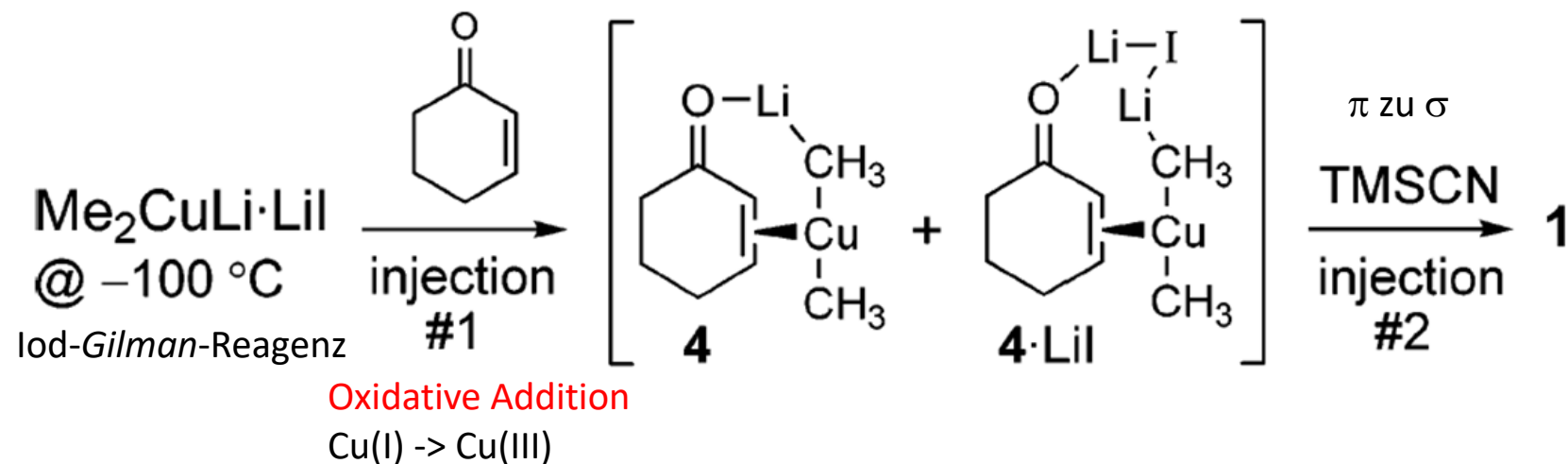


"Ph₂CuLi aus Et₂O"

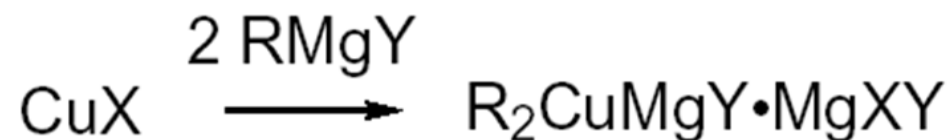
P. Organometallreagenzien II

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

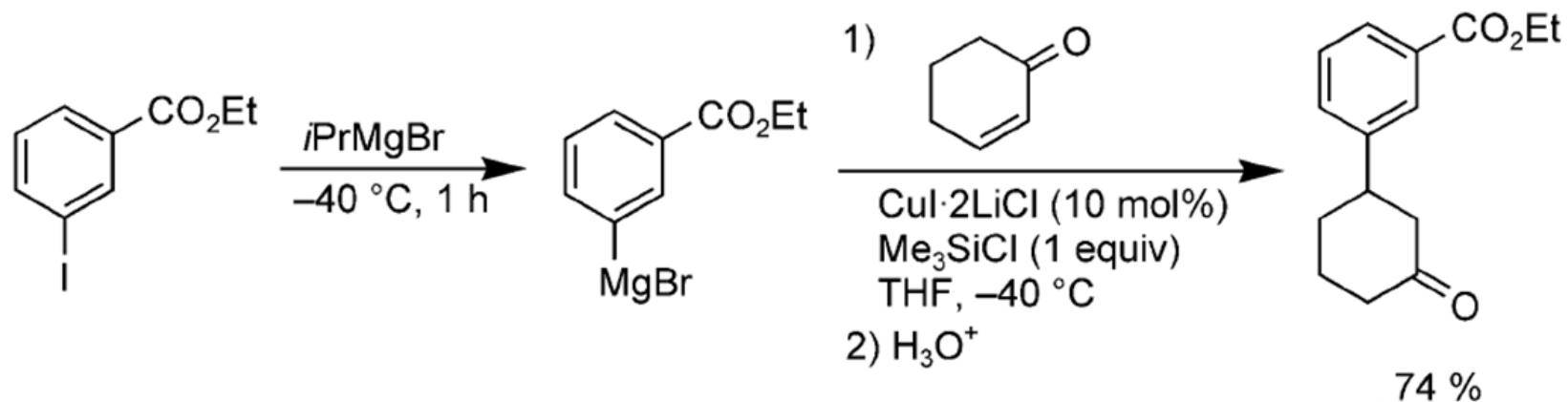
Bertz et al., *JACS* **2007**, 7208: Tieftemperatur-NMR-Experiment



Normant-Cuprat mit Mg:



Zusatz von 2 LiCl beschleunigt:

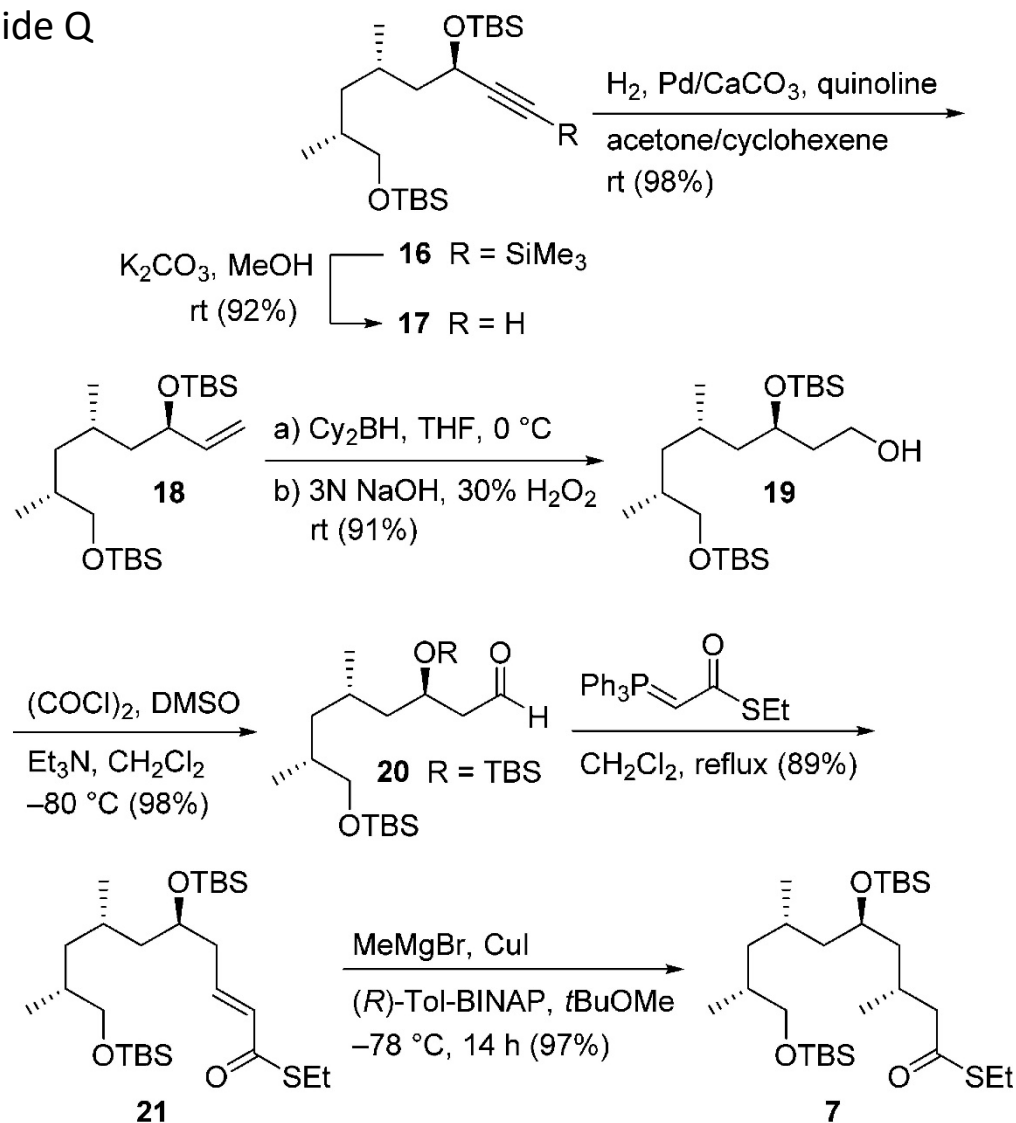


P. Organometallreagenzien II

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

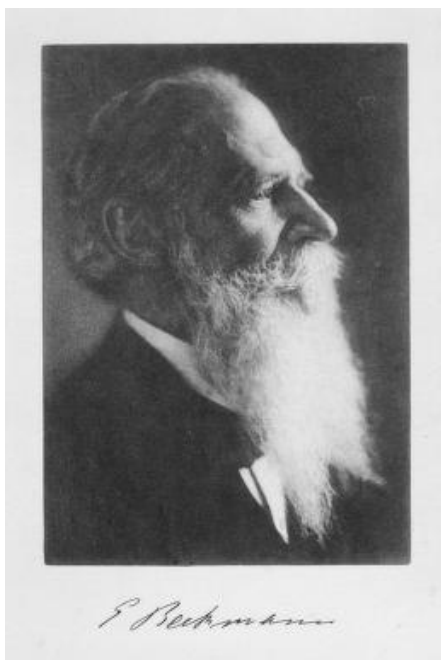
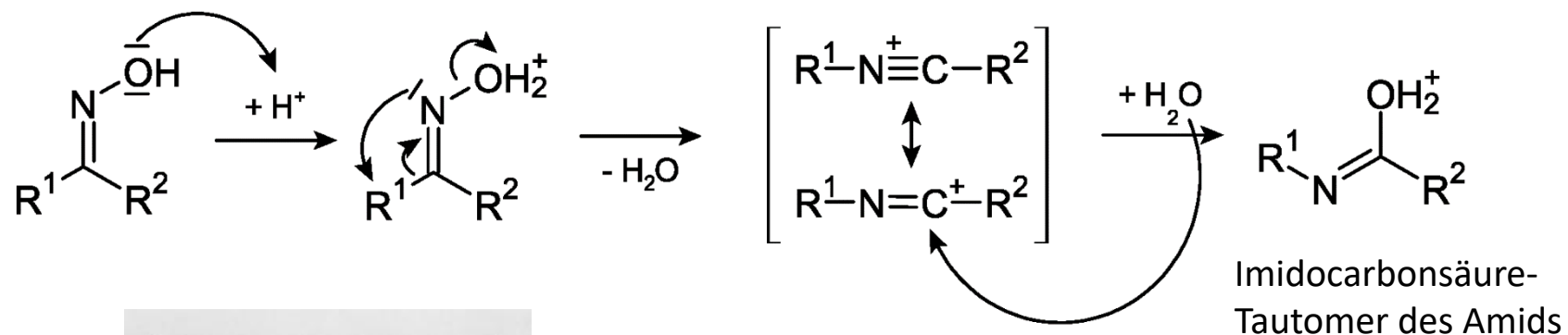
A real life example!

Mixed methods from
your repertoire



Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Beckmann-Umlagerung: Oxim zum Säureamid

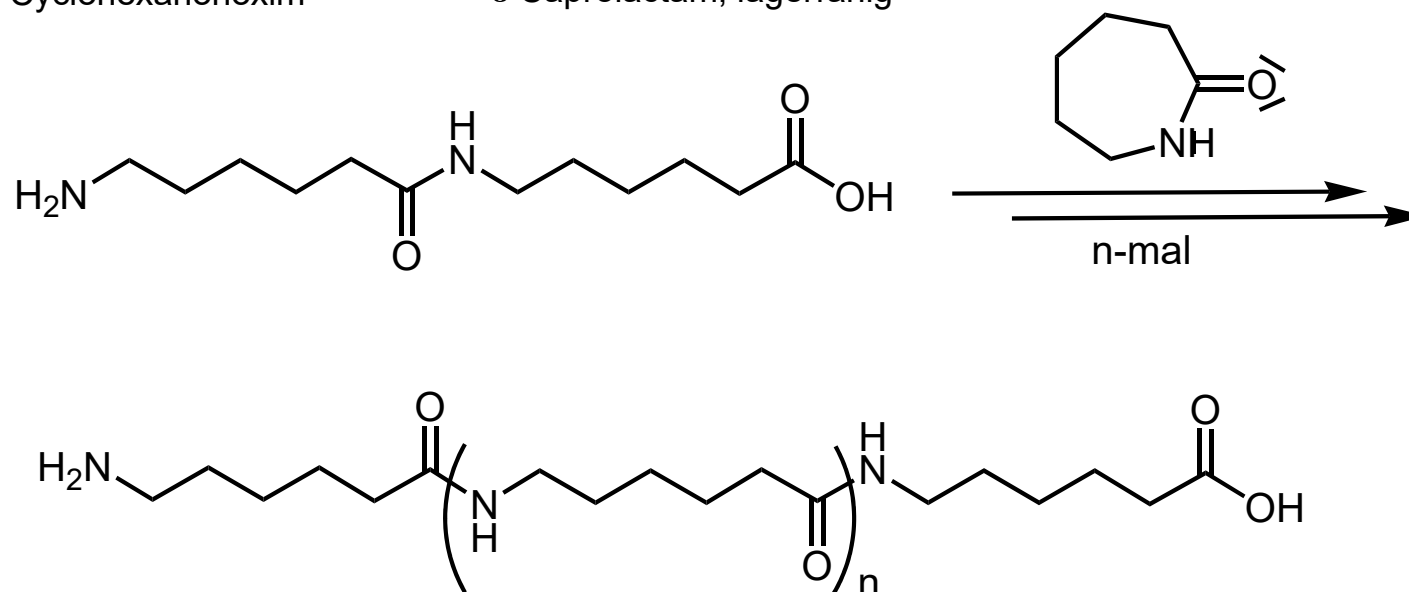
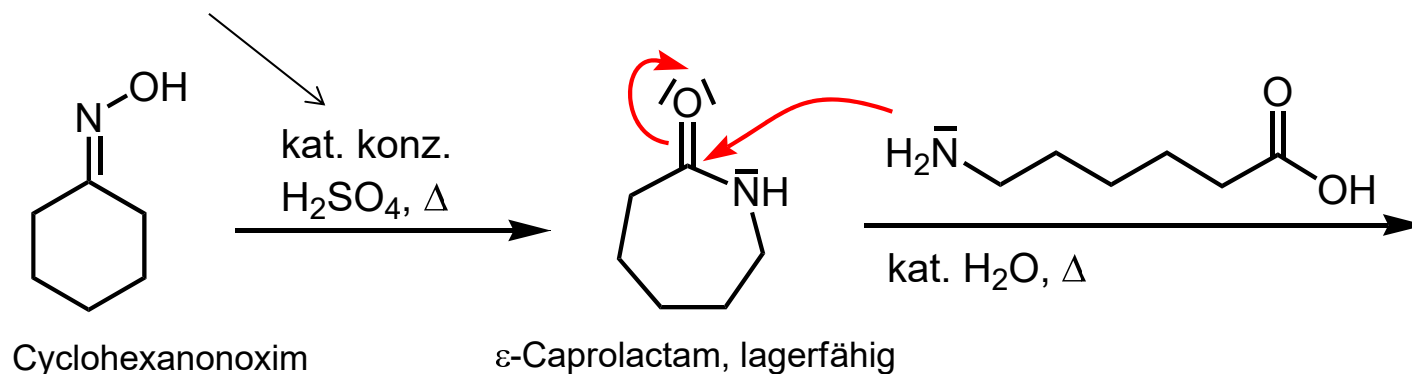


Ernst Otto Beckmann (1853-1923)

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

Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

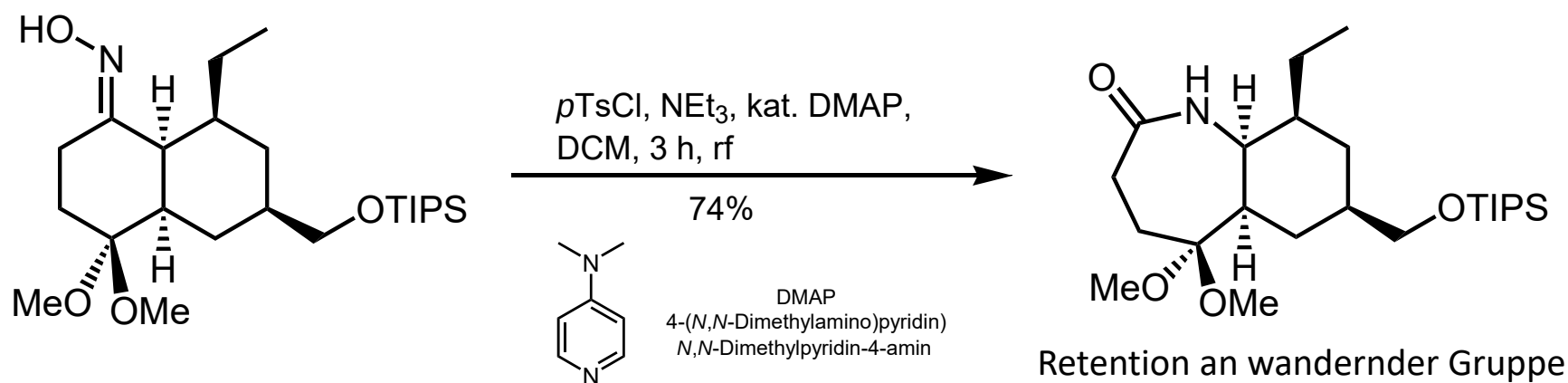
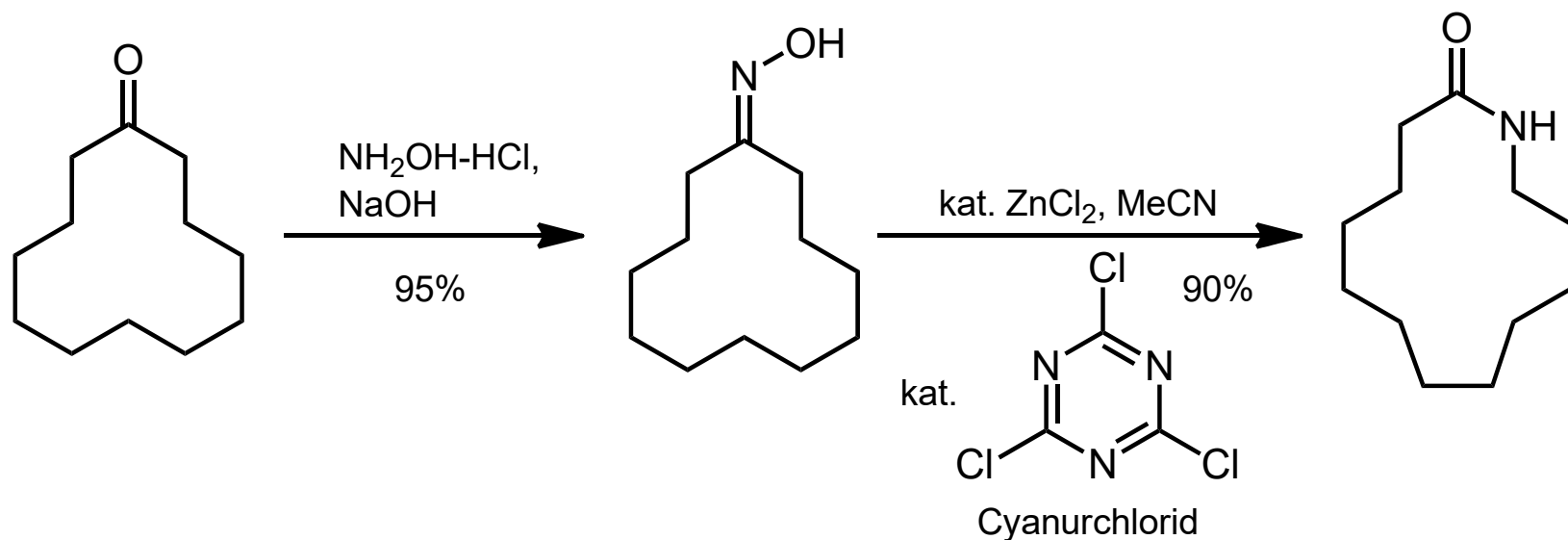
Beckmann-Umlagerung: Oxim zum Säureamid



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

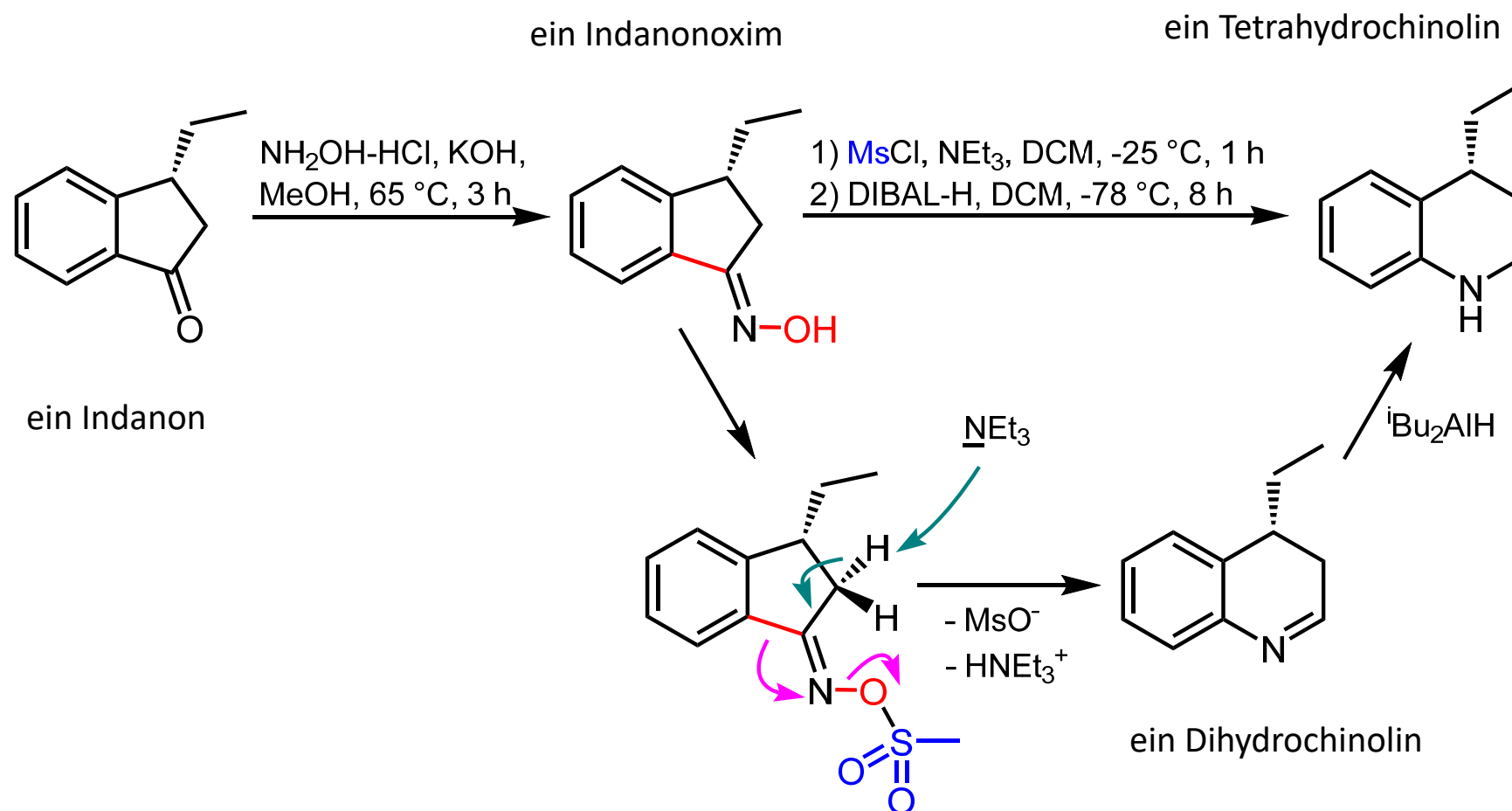
Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Beckmann-Umlagerung



Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Beckmann-Umlagerung: advanced case

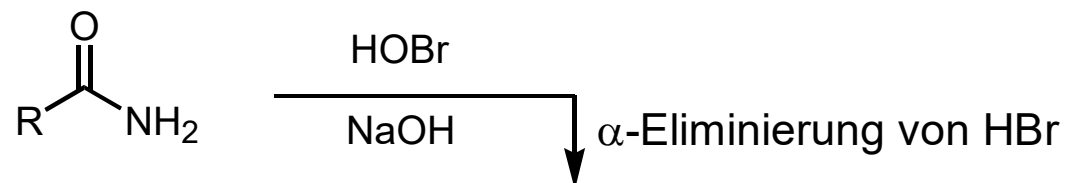


Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Wanderung einer Alkylgruppe vom Carbonyl-C zum elektronenarmen N

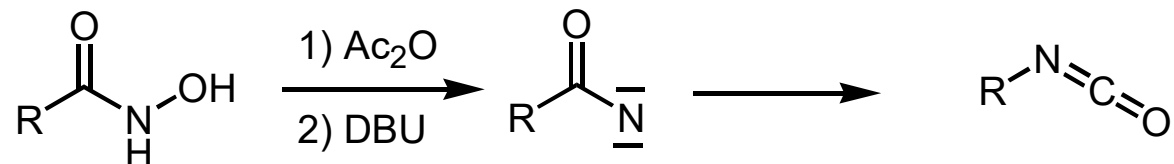
Hofmann-U.

(v. Säureamid)



Lossen-U.

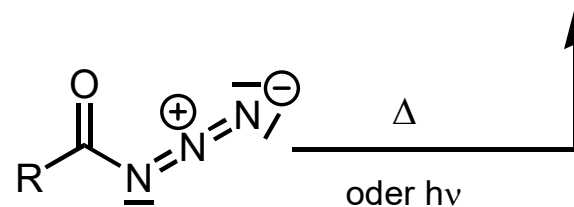
(v. Hydroxamsäure)



Isocyanat

Curtius-U.

(v. Säureazid)



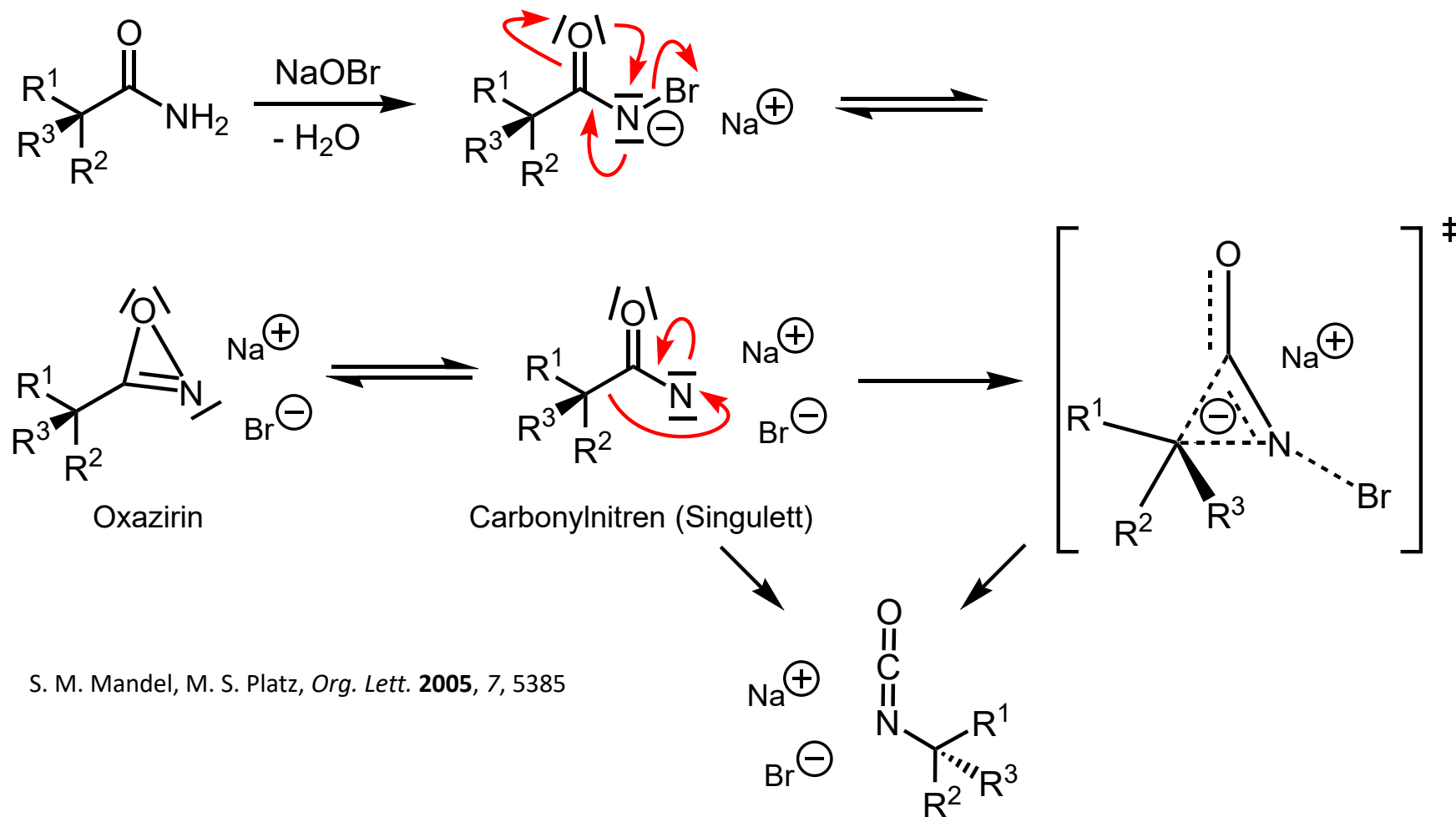
Retention der Konfiguration des wandernden Zentrums!

Wanderung desto schneller, je elektronenreicher die wandernde Gruppe.

Nitren-Intermediat nicht immer gesichert.

Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Genauerer Mechanismus der *Hofmann*-Umlagerung: anionisch

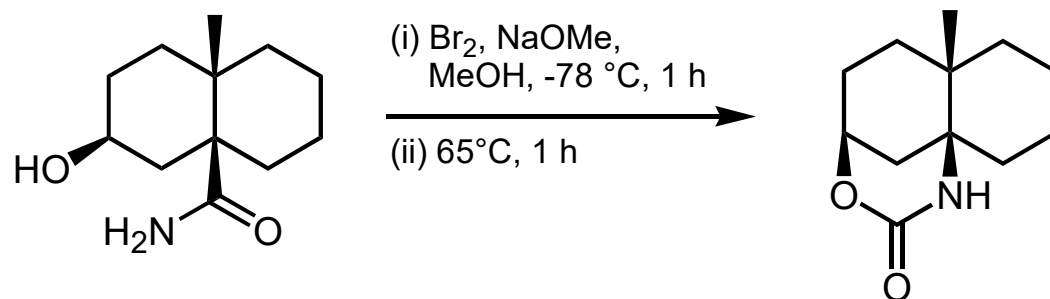


Lossen-Umlagerung analog mit Acetat statt Bromid

Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

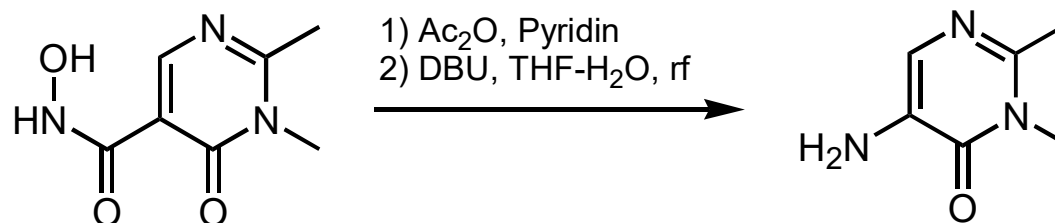
Hofmann-U.

(v. Säureamid)



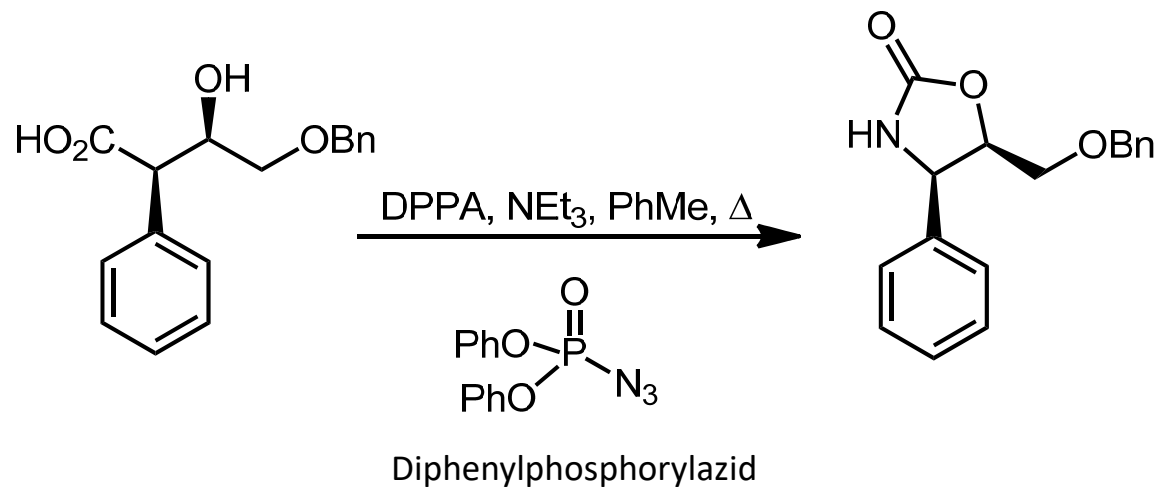
Lossen-U.

(v. Hydroxamsäure)



Curtius-U.

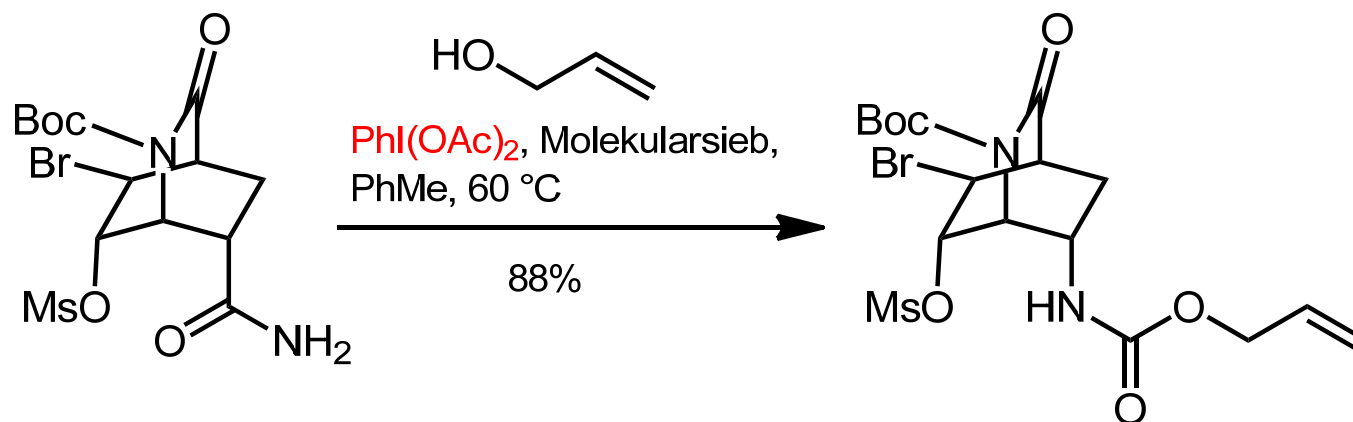
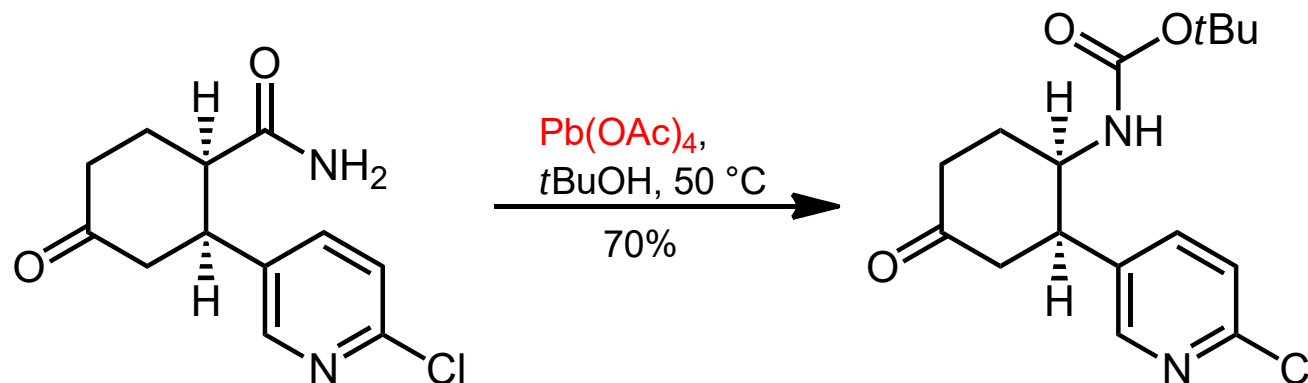
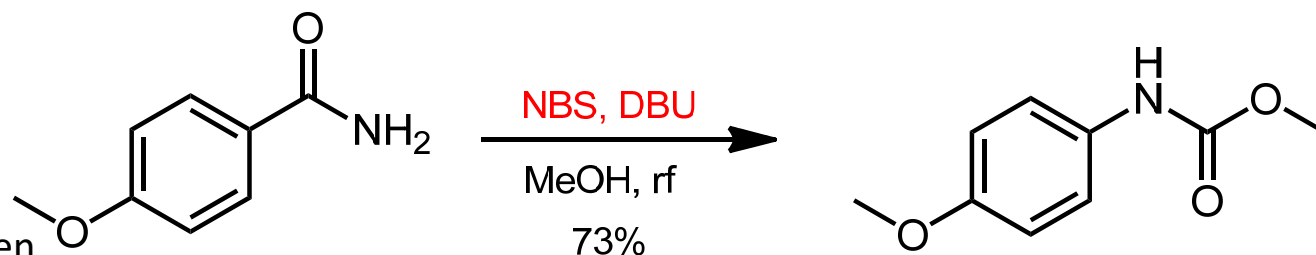
(v. Säureazid)



Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

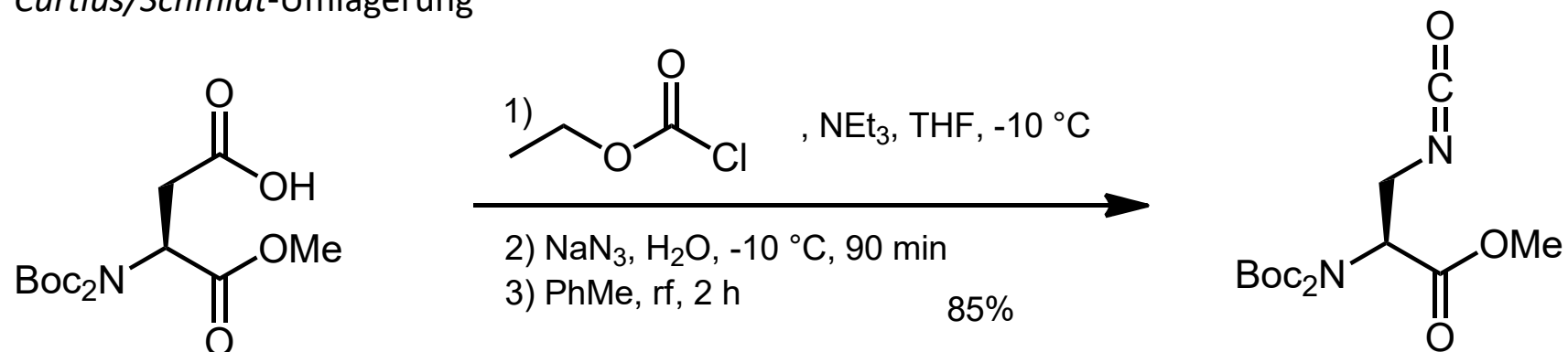
Hofmann-Umlagerung

initiiert durch
verschiedene Oxidanzien

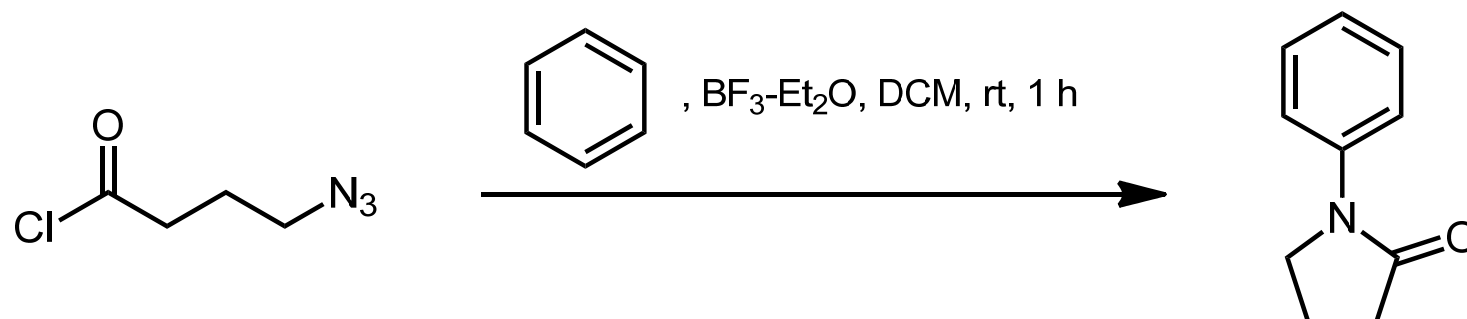


Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Curtius/Schmidt-Umlagerung



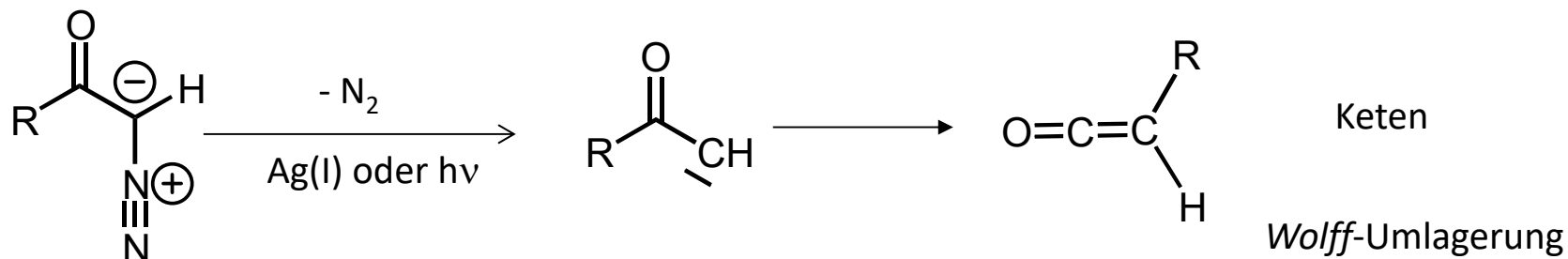
Org. Lett. **2004**, 6, 213



Synlett **2012**, 2627

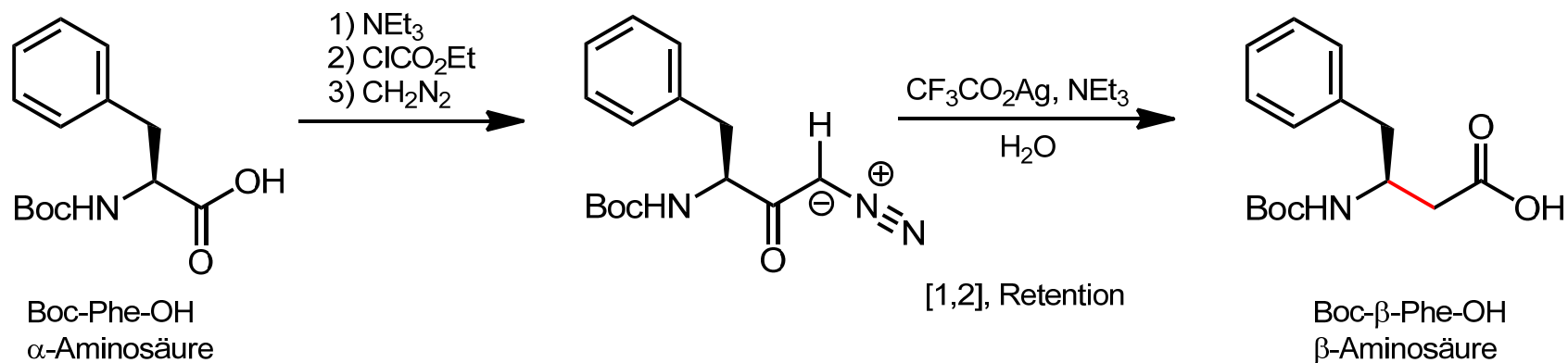
Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Wolff-Umlagerung: α -Diazocarbonylverbindung zum Keten



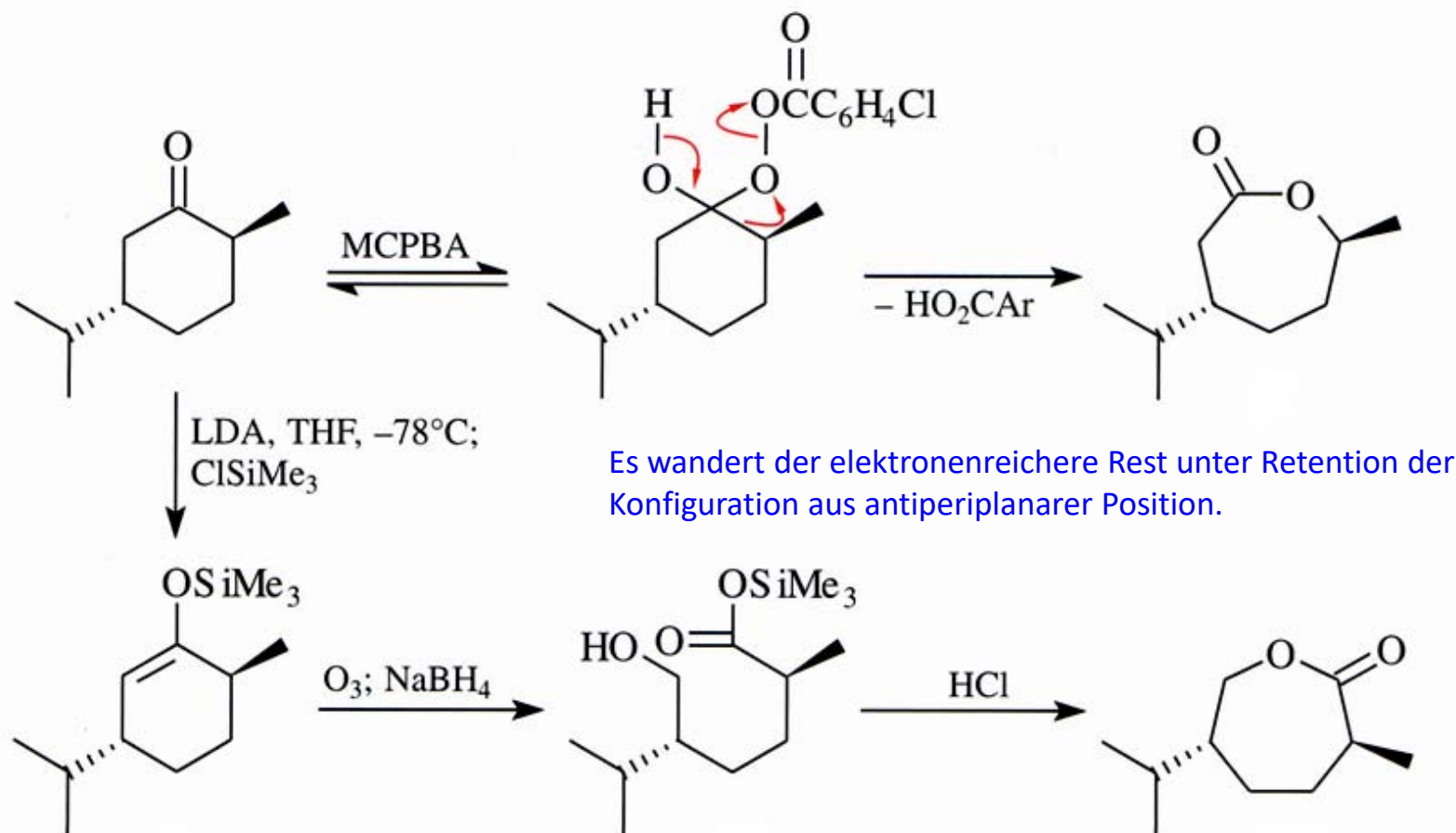
α -Diazoketon synthetisierbar z. B. aus dem Säureanhydrid mit TMSCHN_2 oder aus dem Keton z. B. durch i) Base, ii) TosN_3 unter Bildung von TosNH_2 .

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



Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

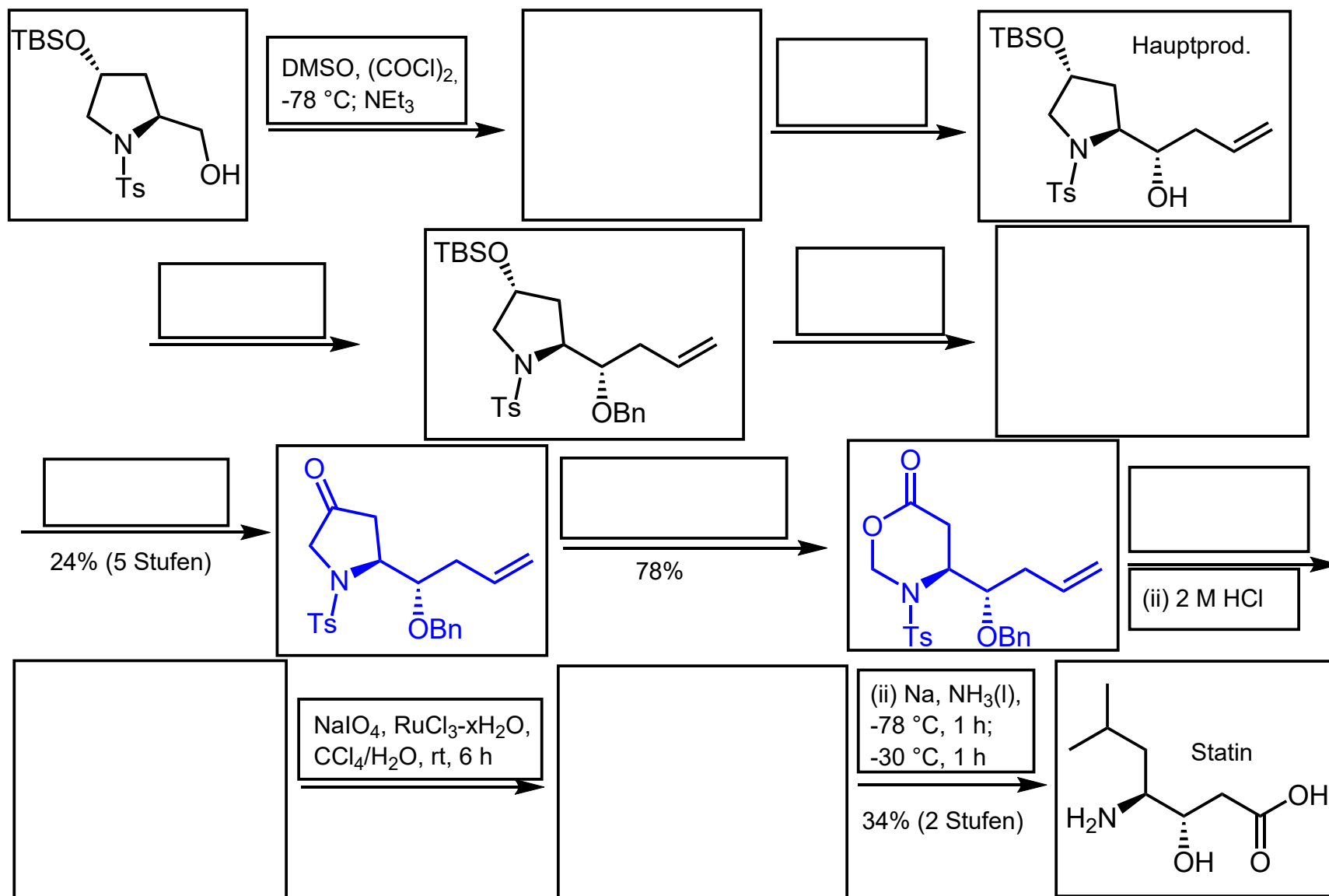
Baeyer-Villiger-Oxidation:



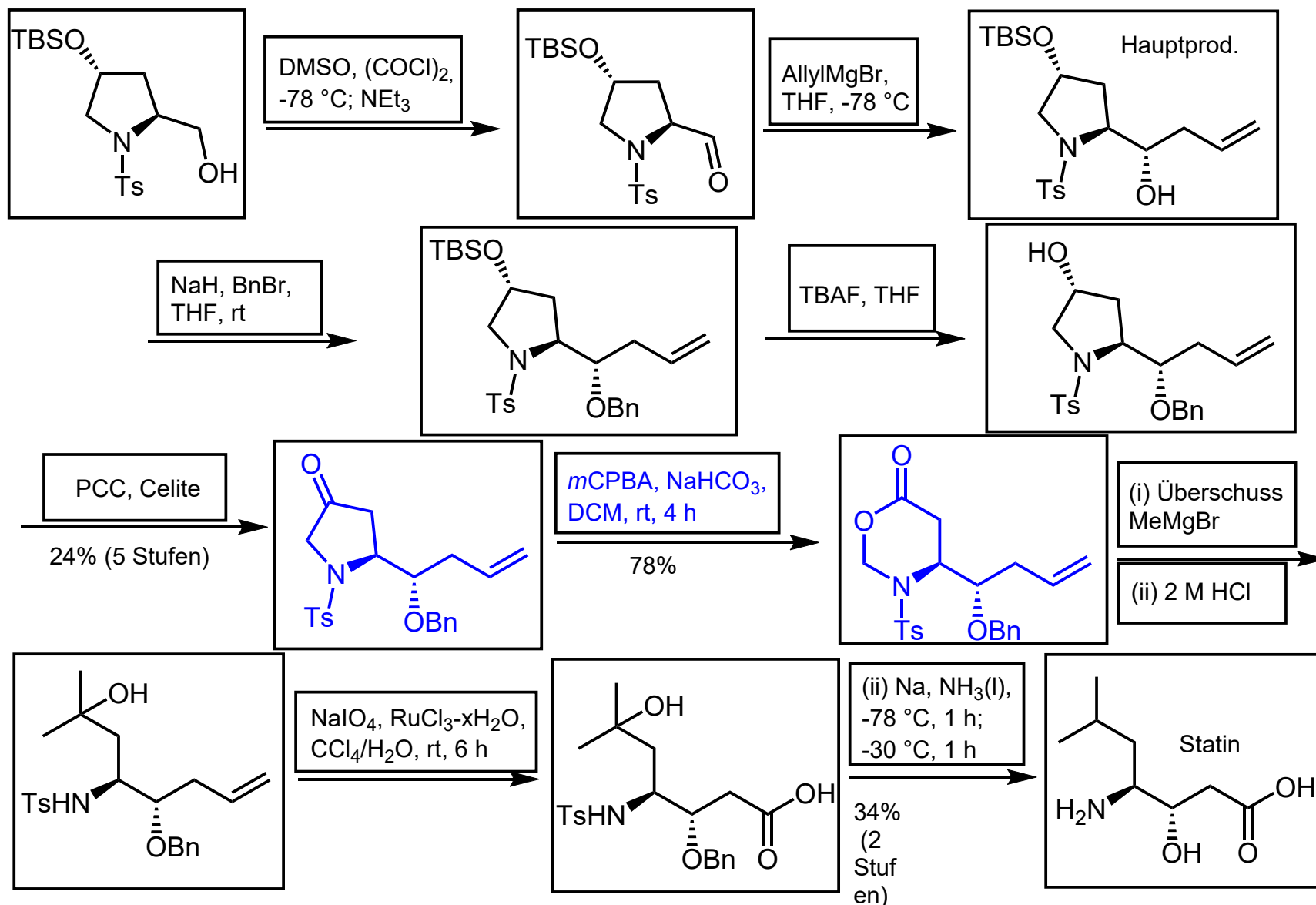
Ozonolyse/reduktive Aufarbeitung des Silylenolethers (unten) zum regioisomeren Lacton

aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

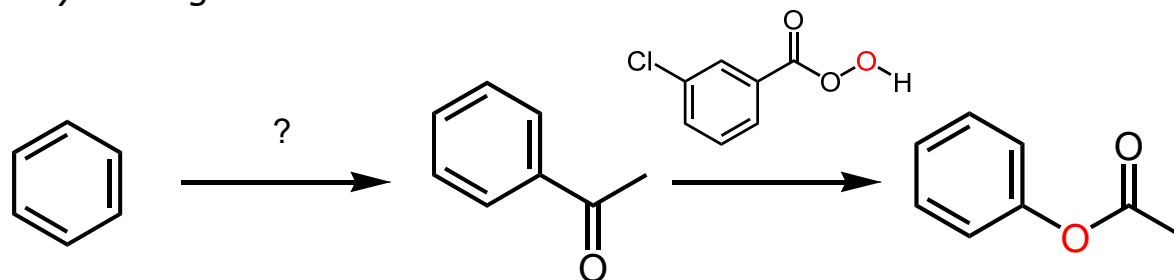


Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen



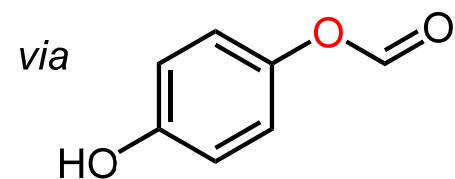
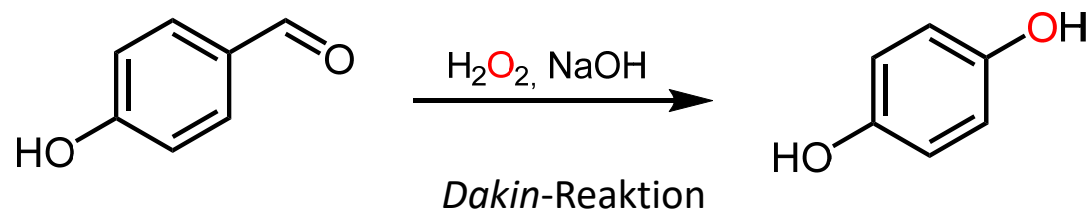
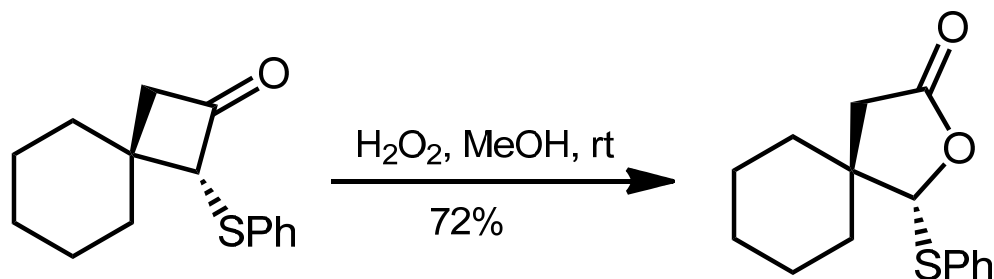
Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Baeyer-Villiger-Oxidation



Wanderungstendenz:

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



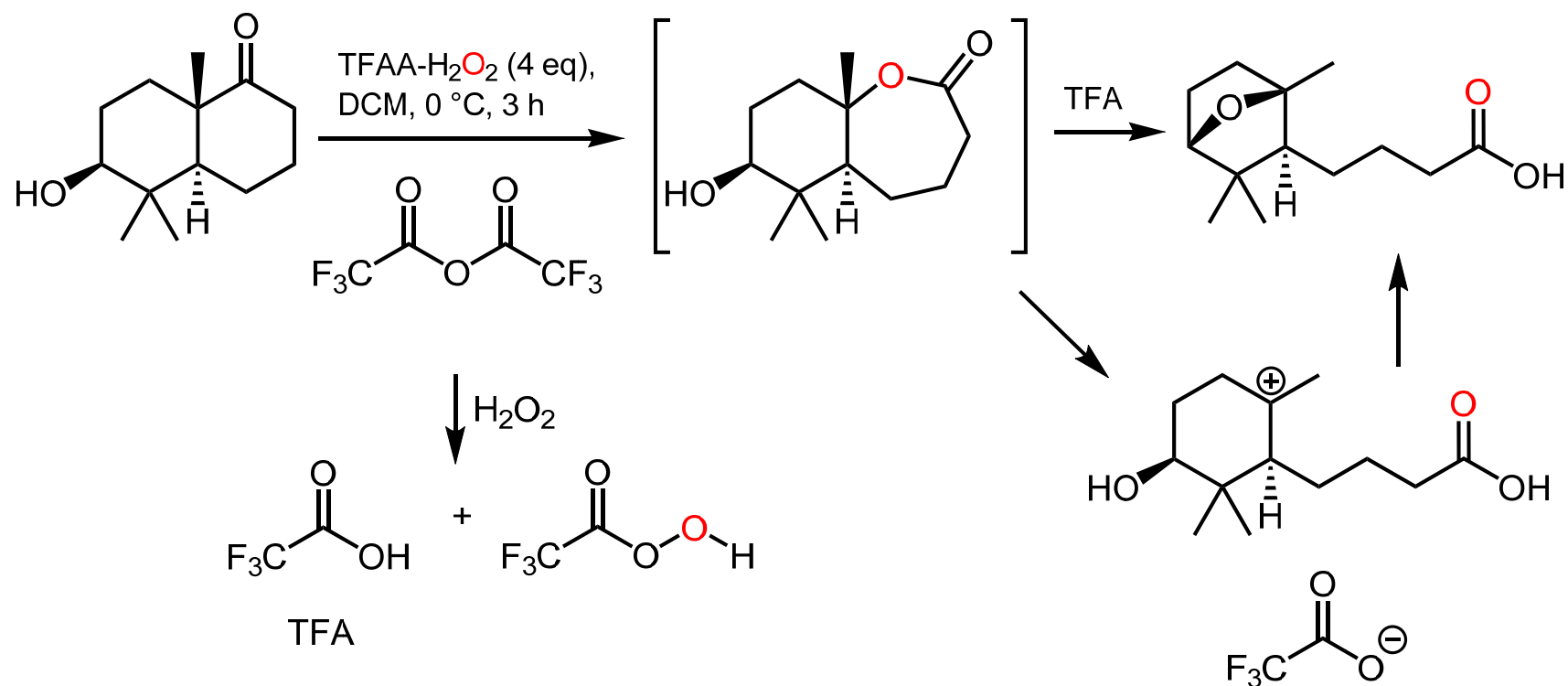
ein Ameisensäurearylester

Q. Umlagerungen - Q.1. Umlagerungen an Carbonylverbindungen

Baeyer-Villiger-Oxidation

Wanderungstendenz:

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

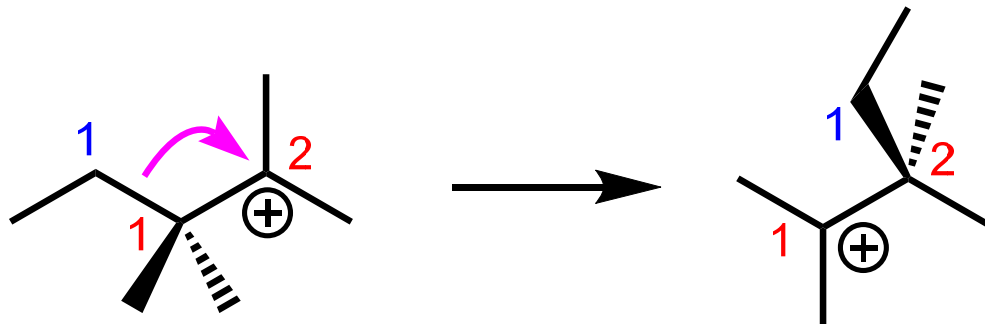


Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

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

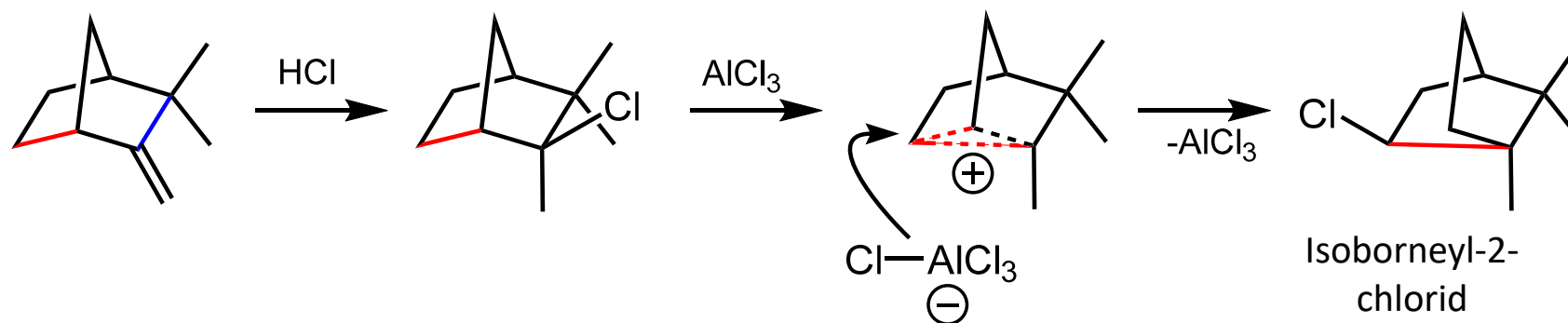
[n,m]-Nomenklatur: ausgehend von der gelösten Bindung (beidseitig Position 1) werden die Atome nach beiden Seiten fortlaufend nummeriert, wobei n und m angeben, zwischen welchen Atomen im Produkt die neue Bindung ausgebildet wird,

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



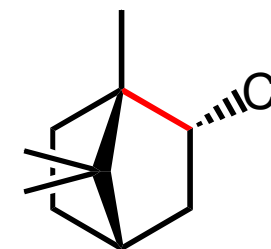
Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

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



Hans Meerwein (1879-1965)

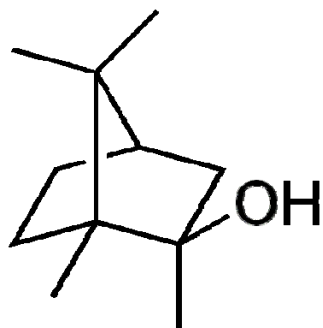
Nicht-klassisches Carbeniumion:
2-Elektronen-3-Zentrenbindung
postuliert durch *Winstein*, Beweis durch *Olah*



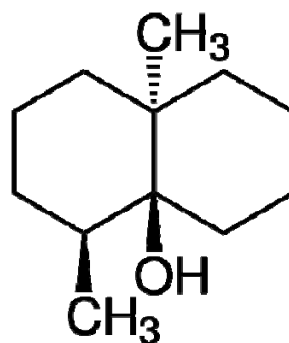
DFT-Berechnung: Smith, *JOC* **2004**, 4843.

Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

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



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



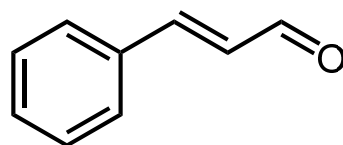
Geosmin aus Bodenbakterien
(Geruch bei Regen nach Trockenheit)

Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

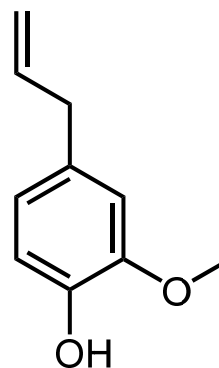
Chemie der Adventszeit



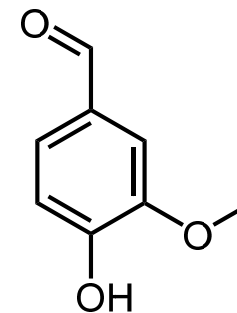
7 Düfte: welche?



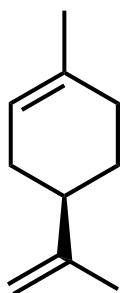
Zimtaldehyd



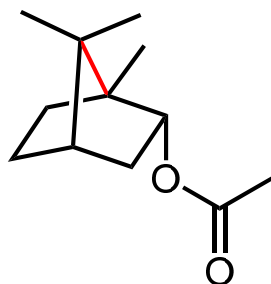
Eugenol



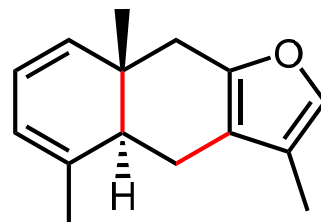
Vanillin



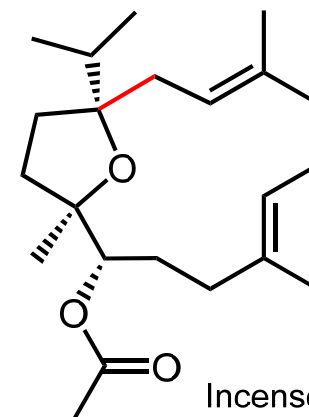
(R)-Limonen



Bornylacetat
(im Tannenharz)



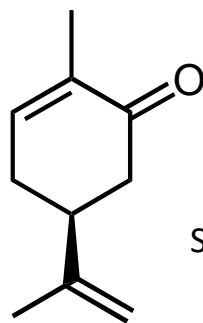
Furanoeudesma-1,3-dien
(im Harz der Myrrhe)



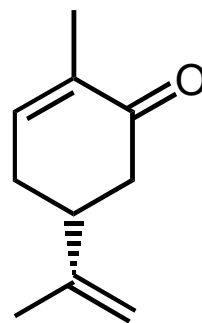
Incensolacetat
(in Weihrauchharz)

Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

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



Sdp. 230 °C

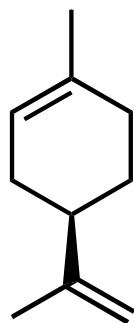


R(-)-Carvon,
Krauseminzeogeruch,
aus Krauseminzeöl (70 %).

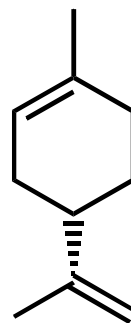


Wichtigster Nebenbestandteil in Kümmelöl: R-(+)-Limonen.

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



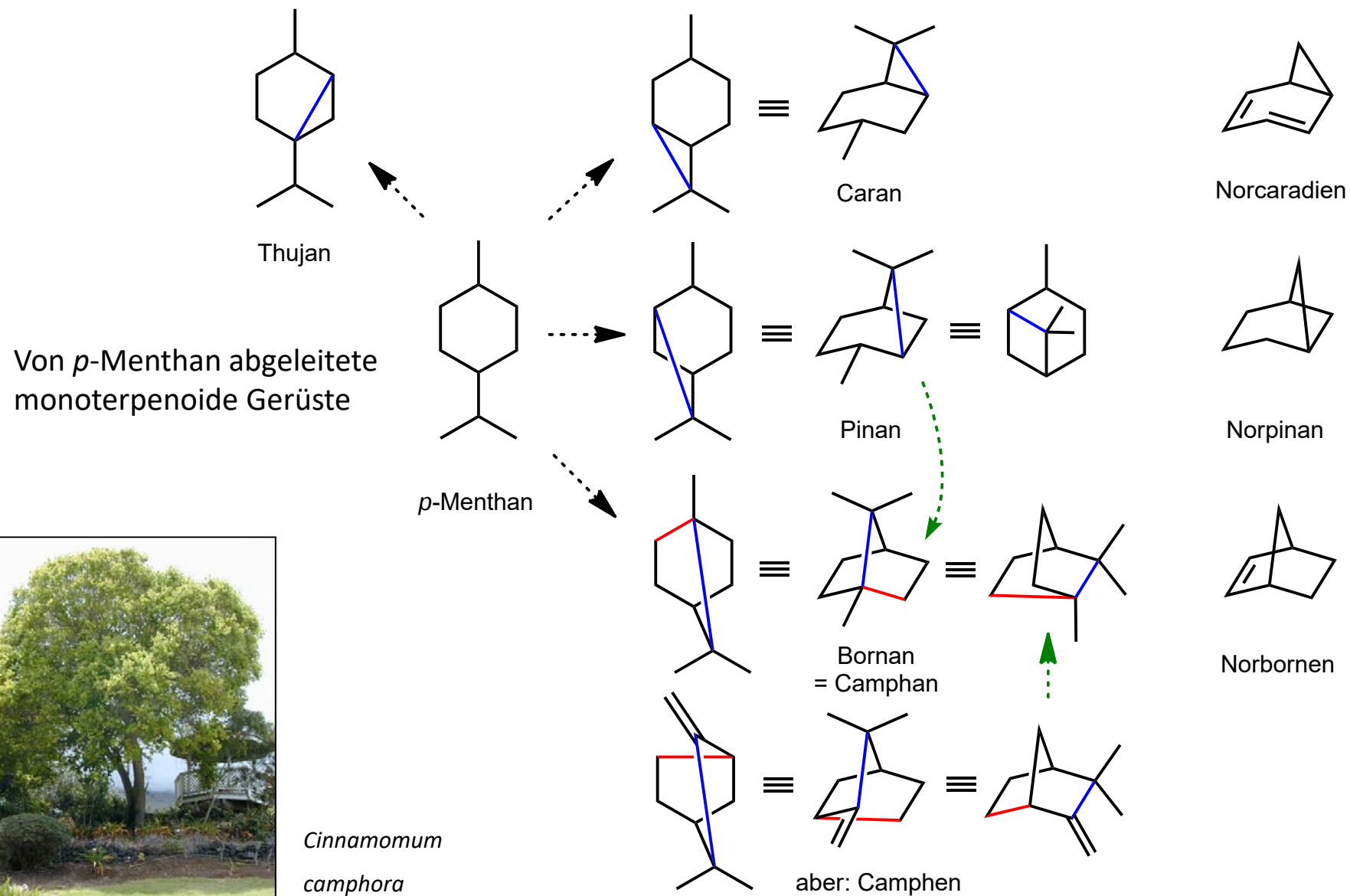
Sdp. 175 °C



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

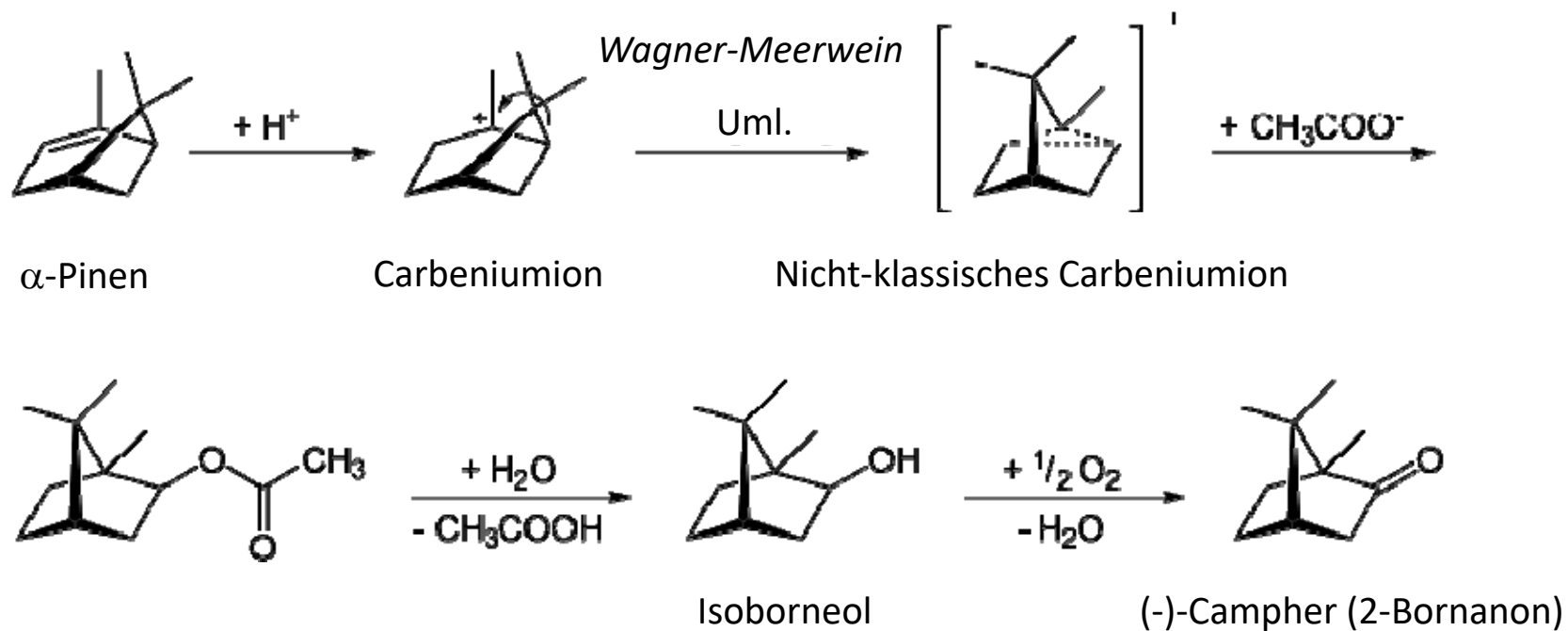
Racemat z. B. aus *Zanthoxylum piperitum*

Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen



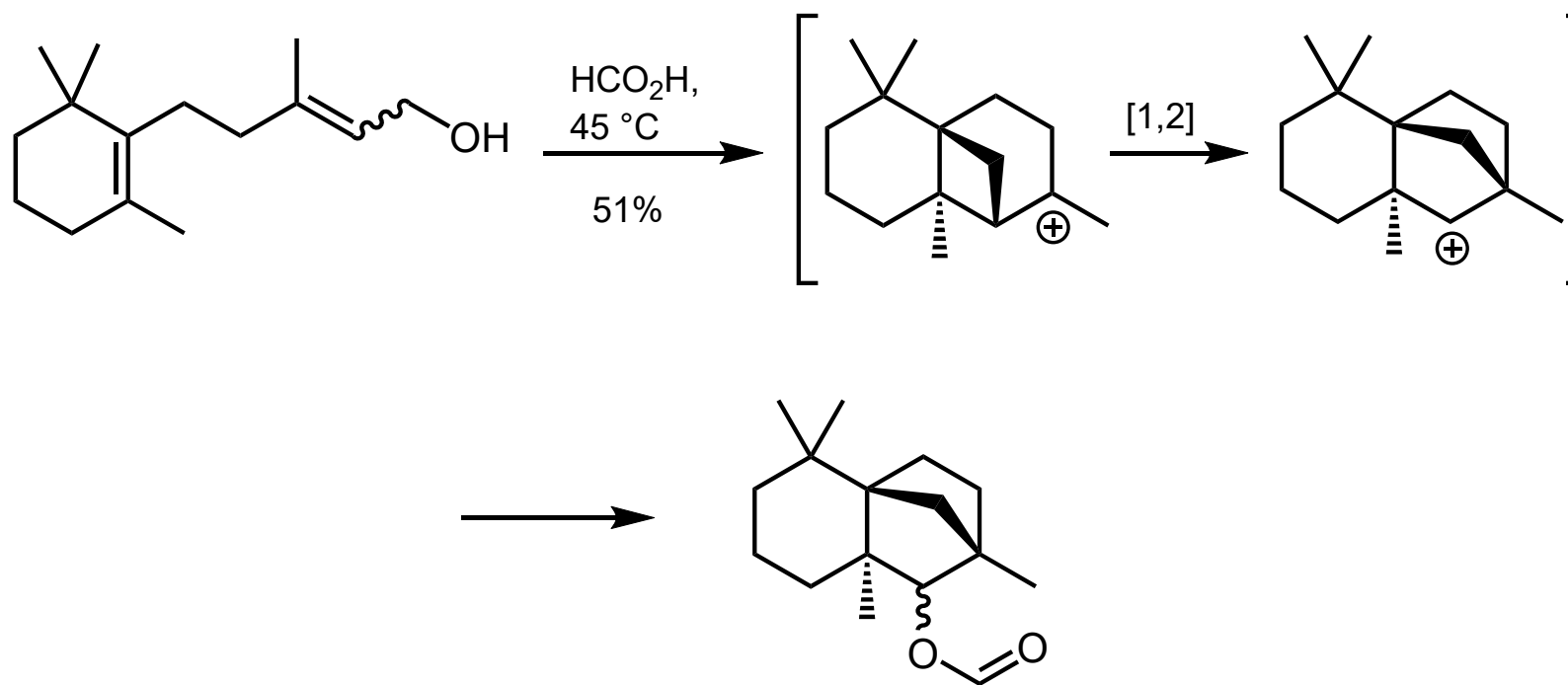
Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

Von α -Pinen zu Campher (2-Bornanon):



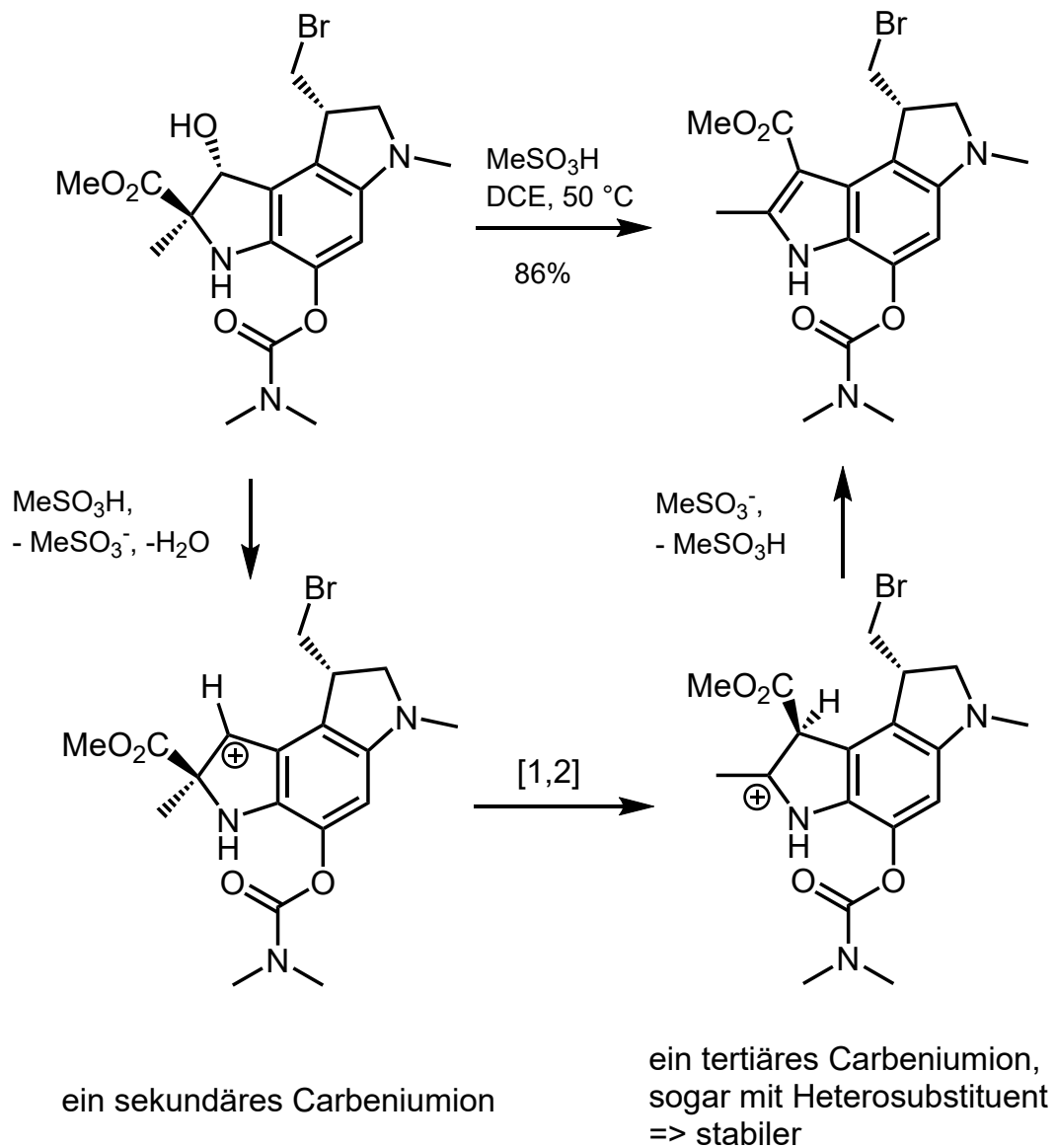
Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

Wagner-Meerwein-Umlagerungen



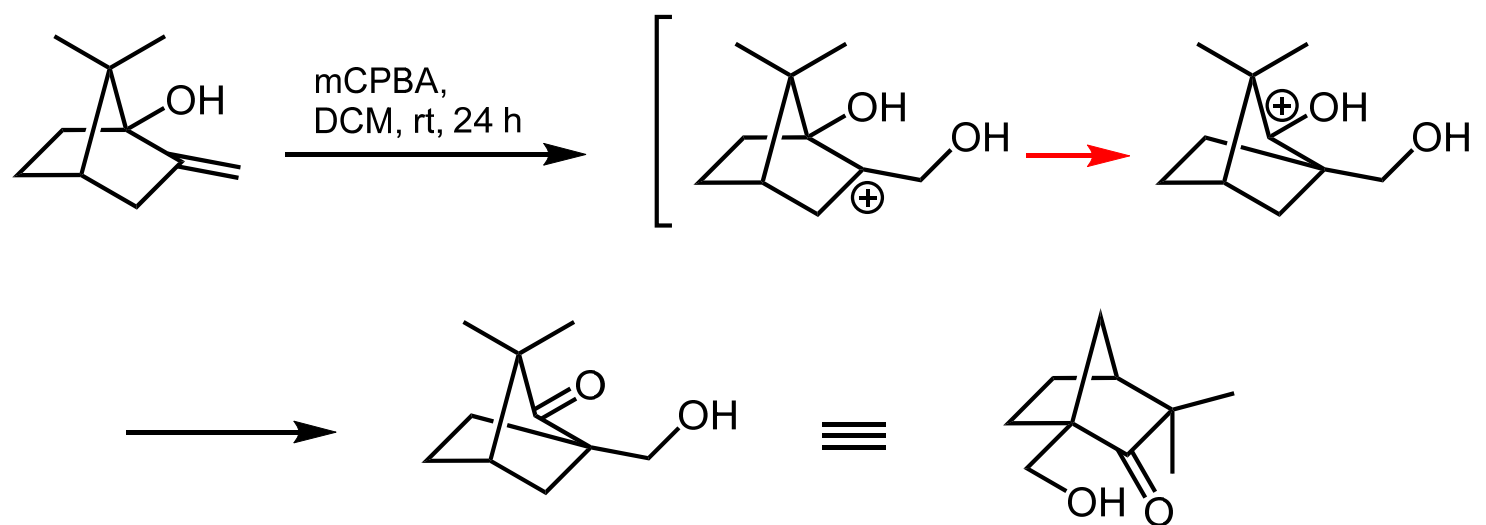
Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

Wagner-Meerwein-Umlagerungen



Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

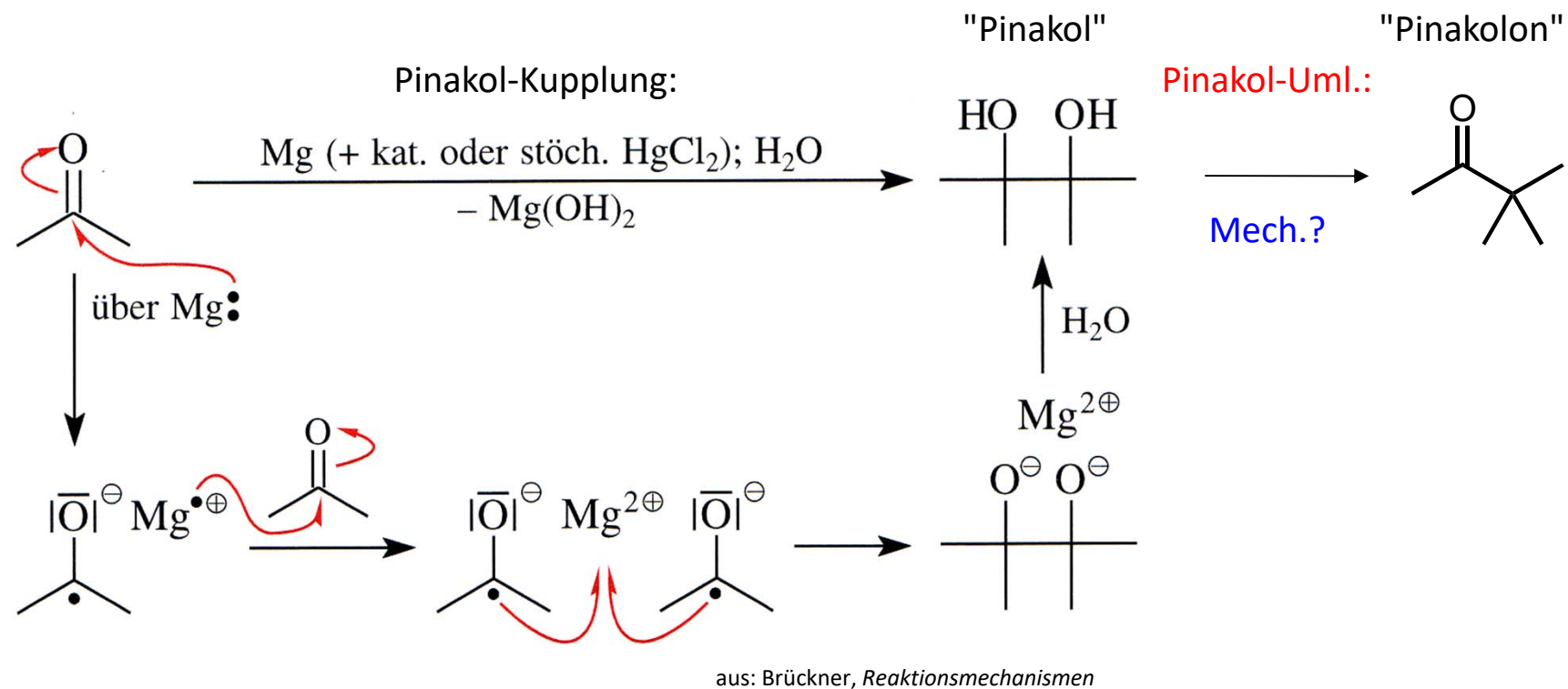
Wagner-Meerwein-Umlagerungen



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

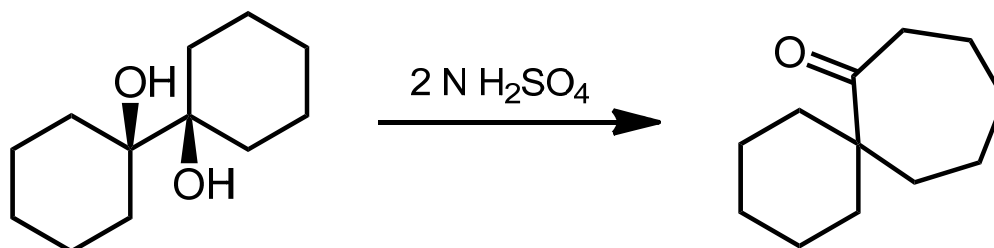
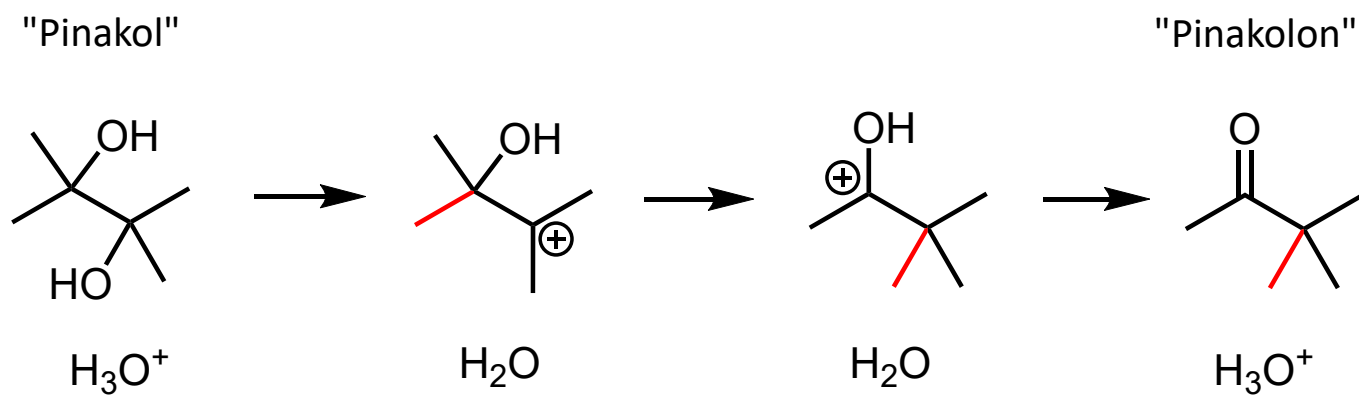
Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

Pinakol-Umlagerung



Q. Umlagerungen - Q.2. Umlagerungen an Carbokationen

Pinakol-Umlagerung



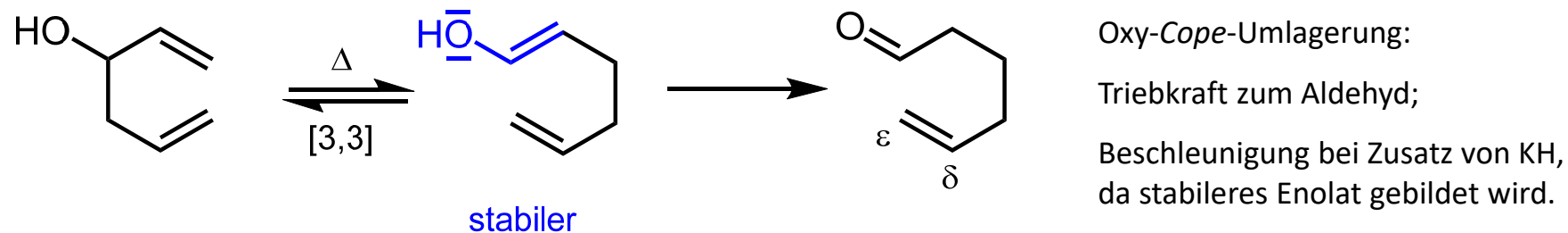
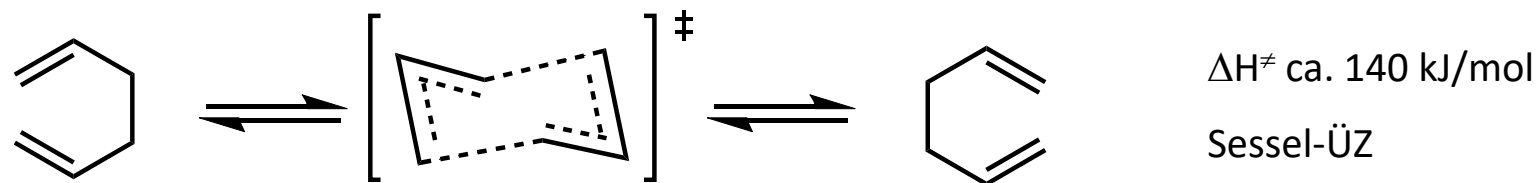
Q. Umlagerungen - Q.3. Cope- und Claisen-Umlagerungen

King Draw für Tablets

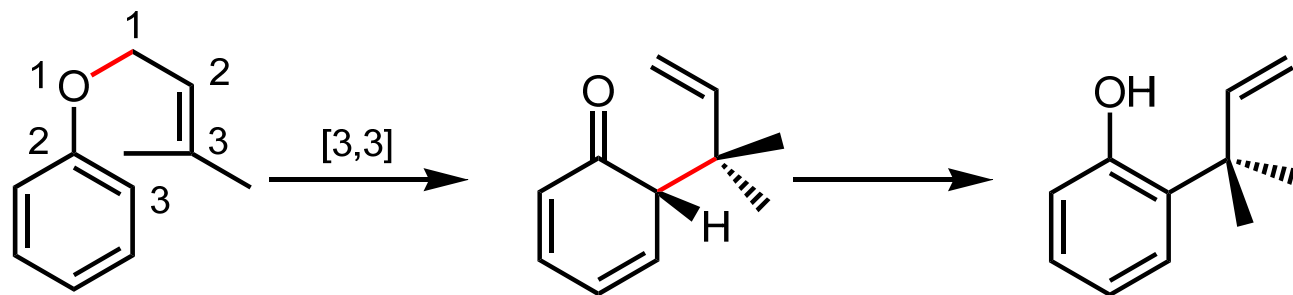
Chemaxon für Laptops

Q. Umlagerungen - Q.3. Cope- und Claisen-Umlagerungen

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

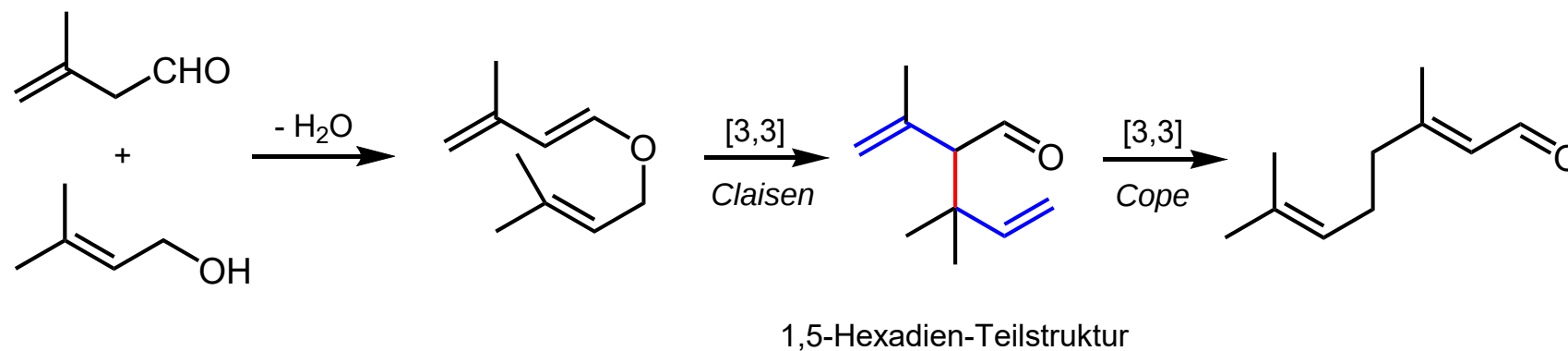


Claisen-Umlagerung (= Oxa-Cope-Umlagerung, 1912):

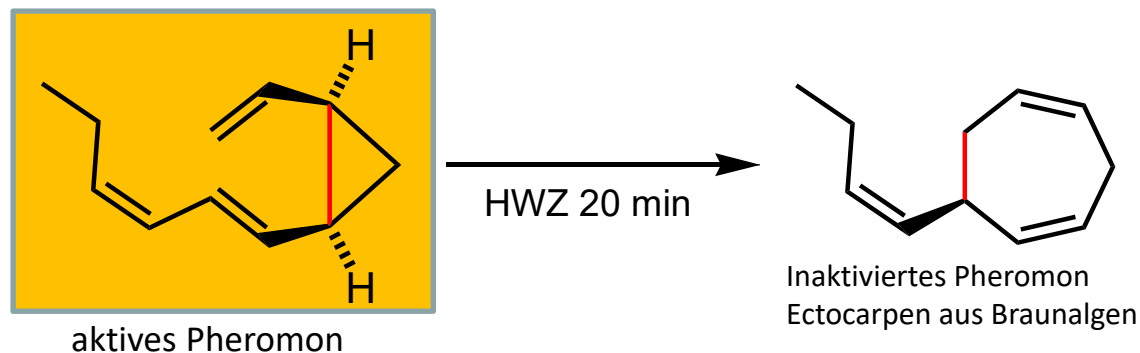


Q. Umlagerungen - Q.3. Cope- und Claisen-Umlagerungen

Industrielle Synthese von Citral (BASF):



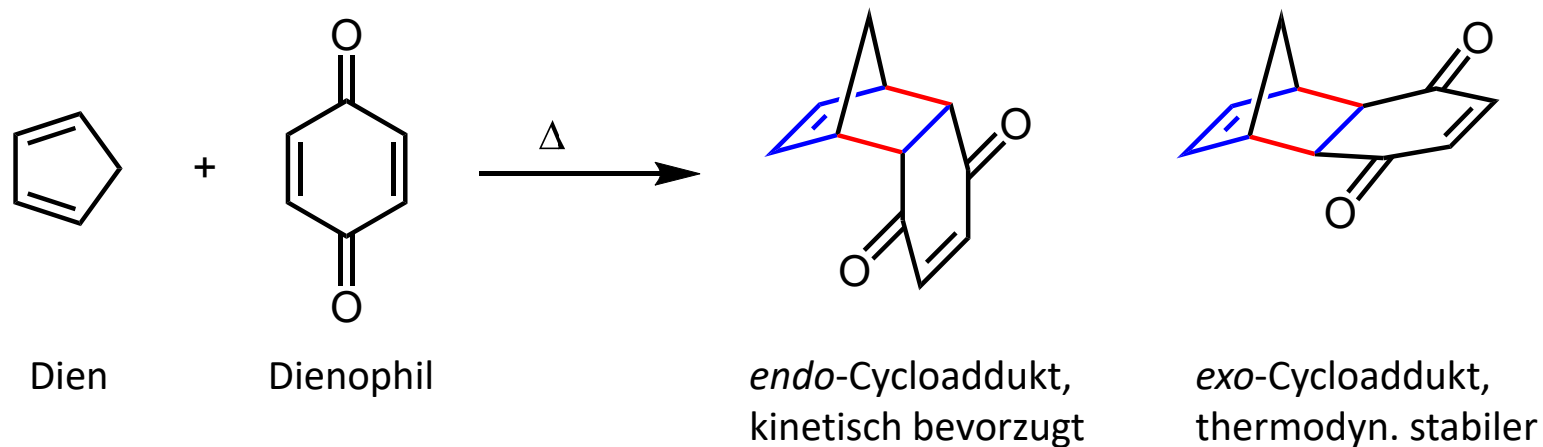
Ein Beispiel aus der Naturstoffchemie:



Boland et al.,
Angew. Chem. 1995

R. Cycloadditionen - R.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*).



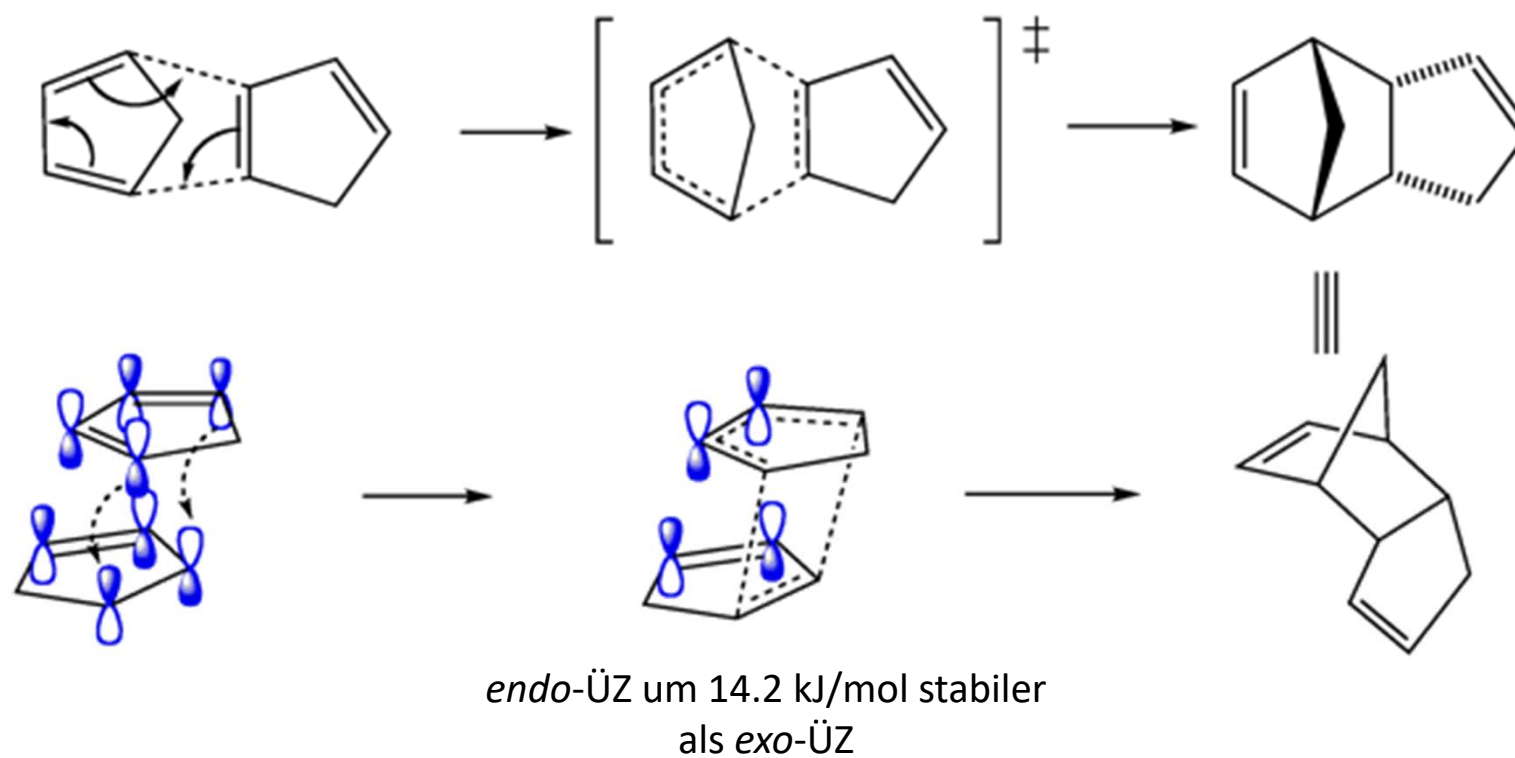
Otto Diels (1876-1954)

Kurt Alder (1902-1958)

Nobelpreis für Chemie 1950



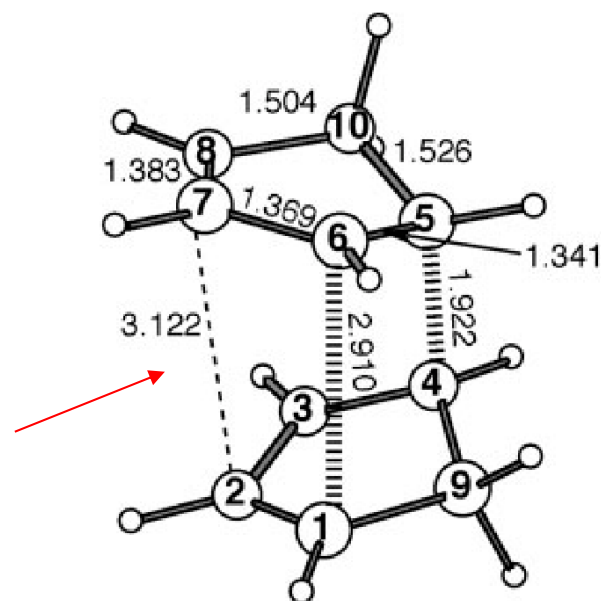
Dimerisierung von Cyclopentadien:



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

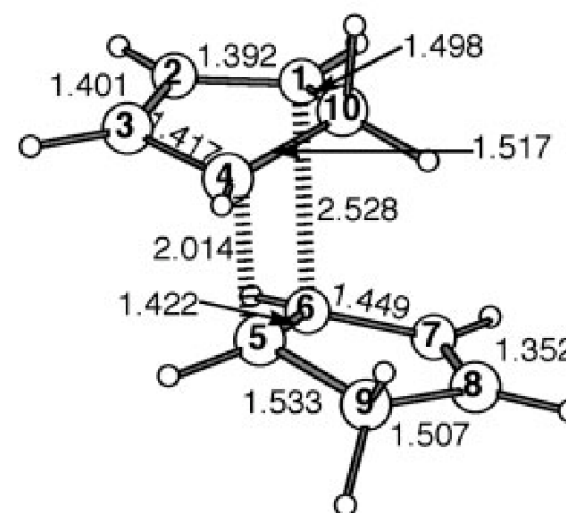
R. Cycloadditionen - R.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

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



TS(CPD₂)_{endo} (C₂)

um 14.2 kJ/mol
stabiler als:



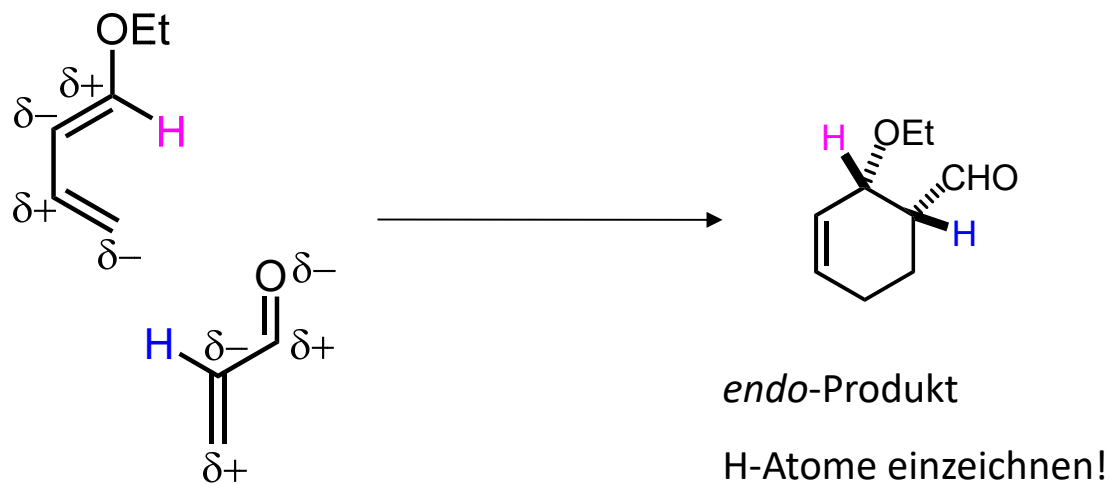
TS(CPD₂)_{exo} (C₁)

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

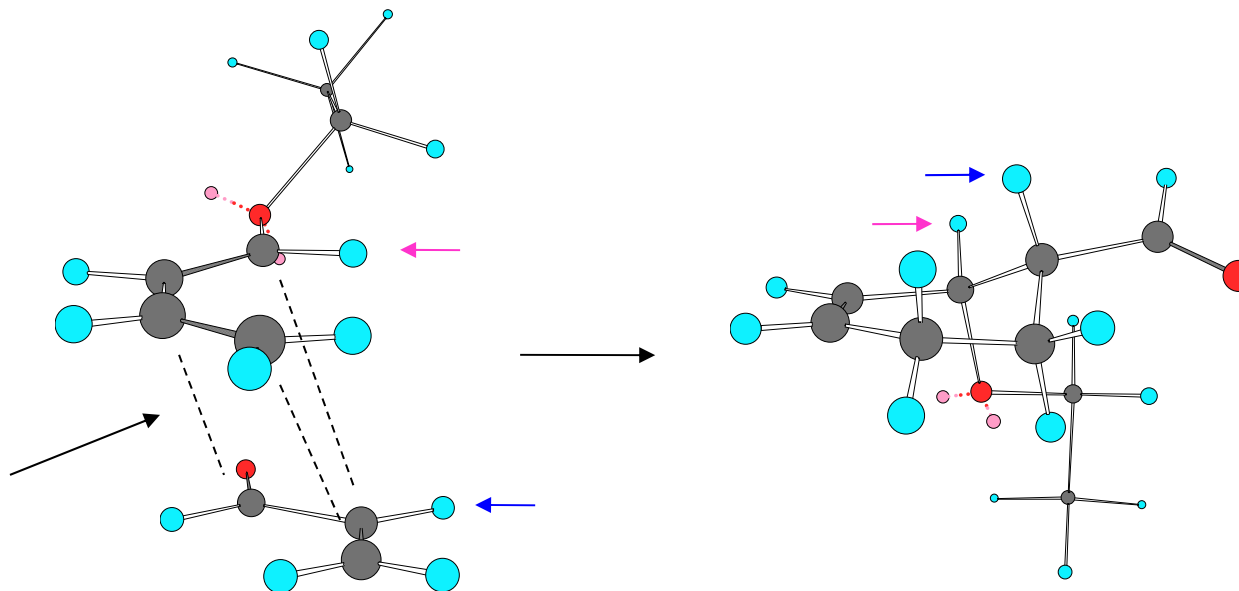
Schleyer, Houk, Herges, et al., *J. Comput. Chem.* **2007**, 28, 344-361.

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

Diels-Alder-Reaktionen:
endo-selektiv



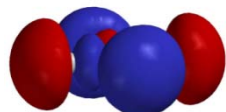
Ursache:
sekundäre MO-WW



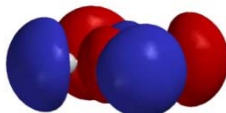
R. Cycloadditionen - R.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

MOe von Ethen (nur bis HOMO besetzt)

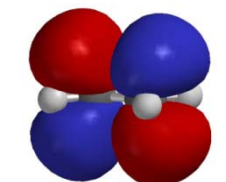
LUMO +4



LUMO +2



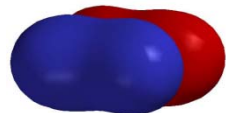
LUMO



HOMO -1



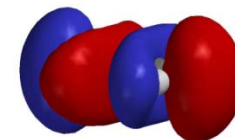
HOMO -3



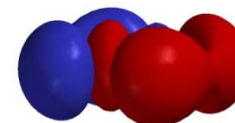
HOMO -5



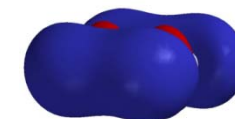
E



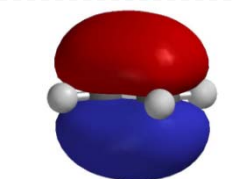
LUMO +5



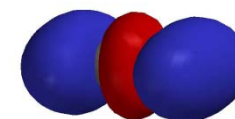
LUMO +3



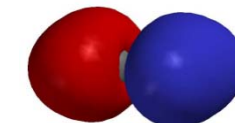
LUMO +1



HOMO



HOMO -2



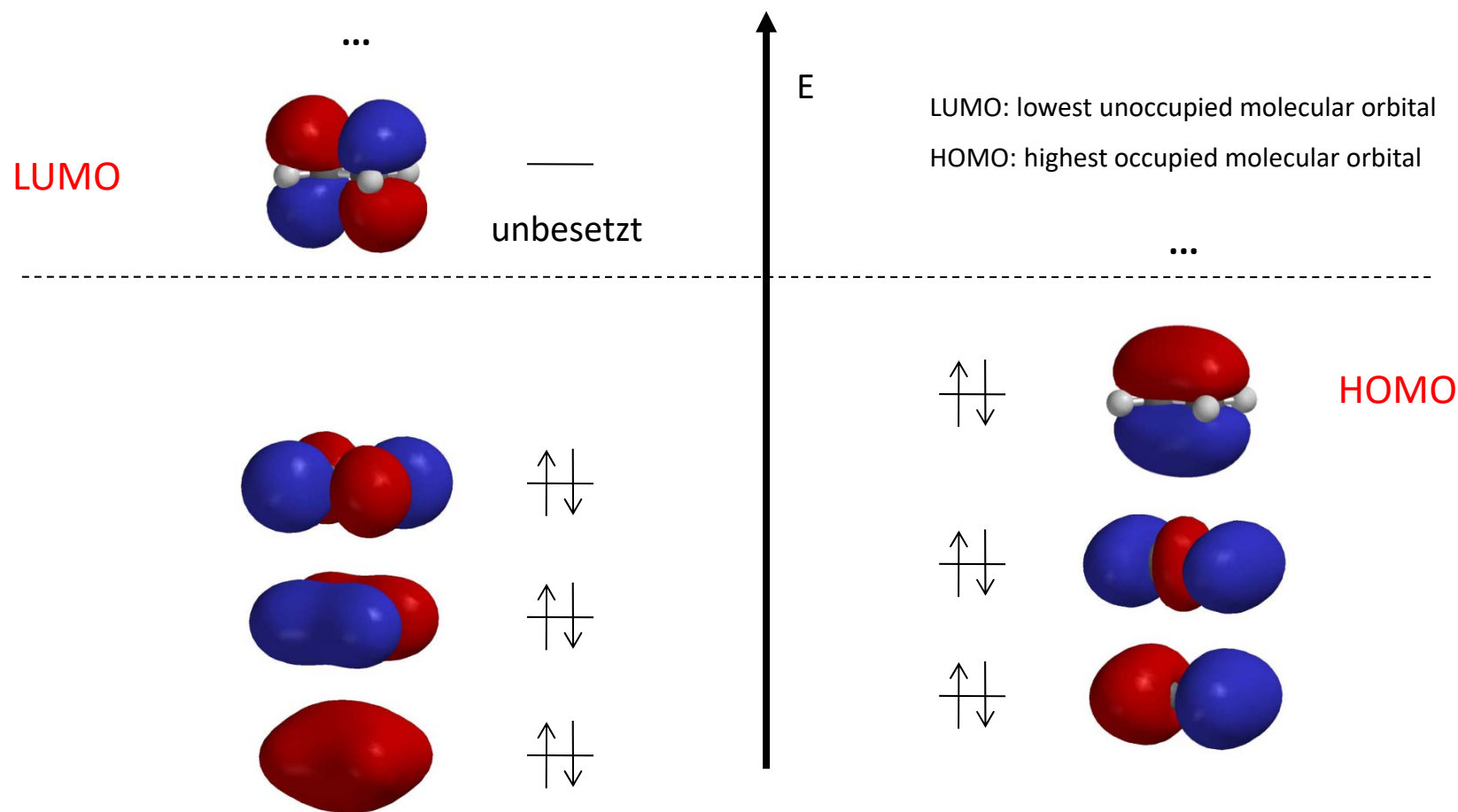
HOMO -4

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

R. Cycloadditionen - R.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.



R. Cycloadditionen - R.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 :

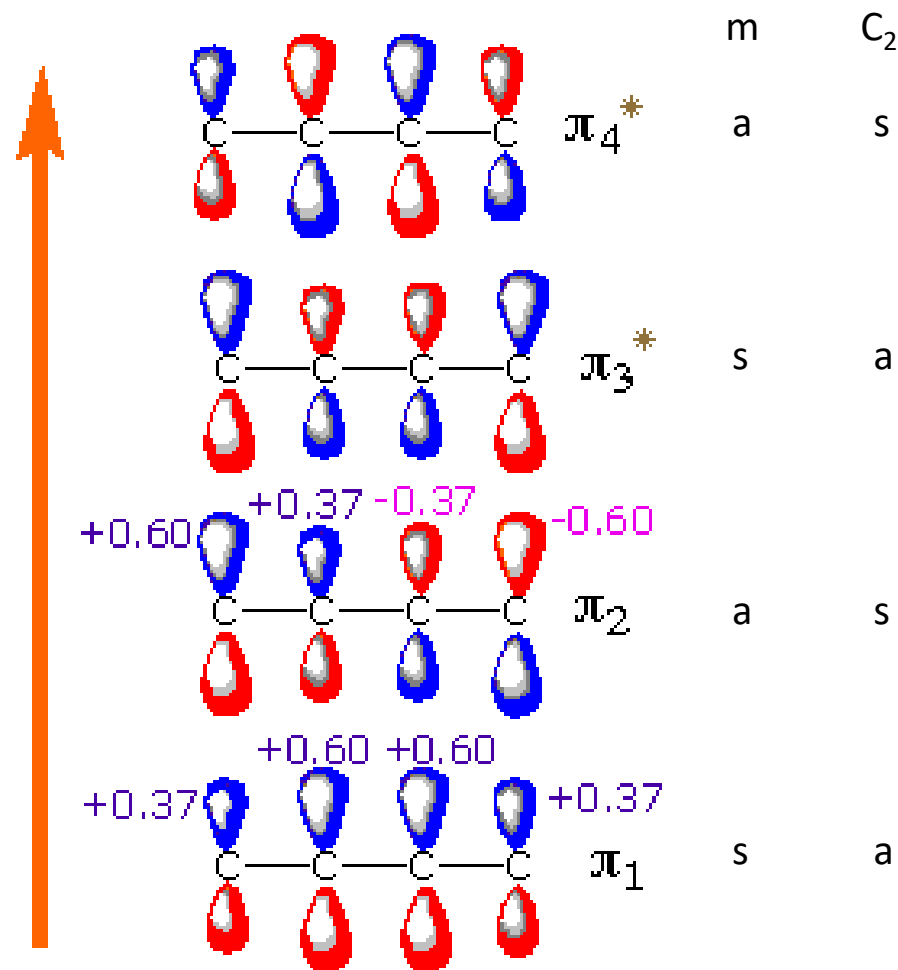
$$\pi_n = \sum_{i=1}^{i=\text{Atomzahl}} c_{i,n} \phi_i$$

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?

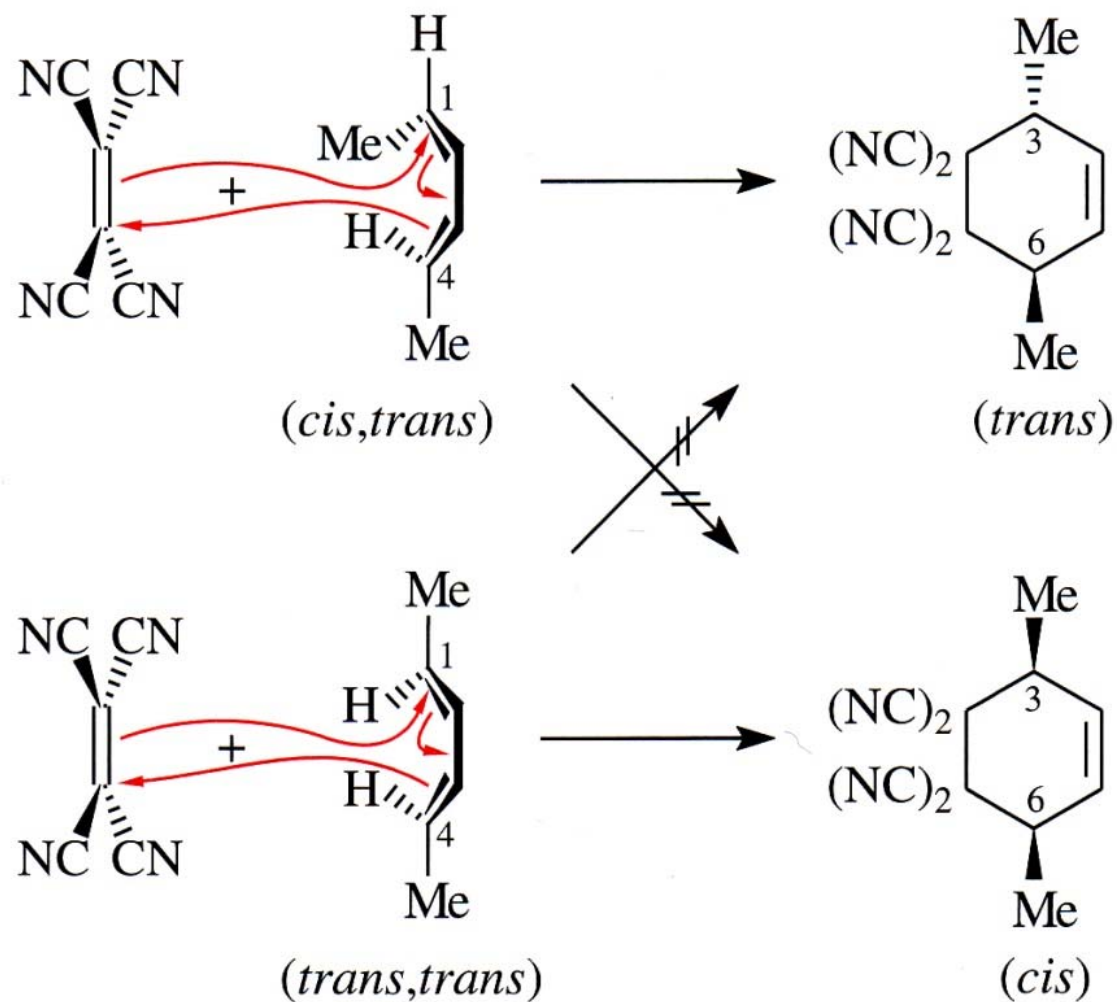


a: antisymmetrisch, s: symmetrisch bzgl. der Symmetrieelemente m (Spiegelebene) bzw. C₂ (Drehachse).

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

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

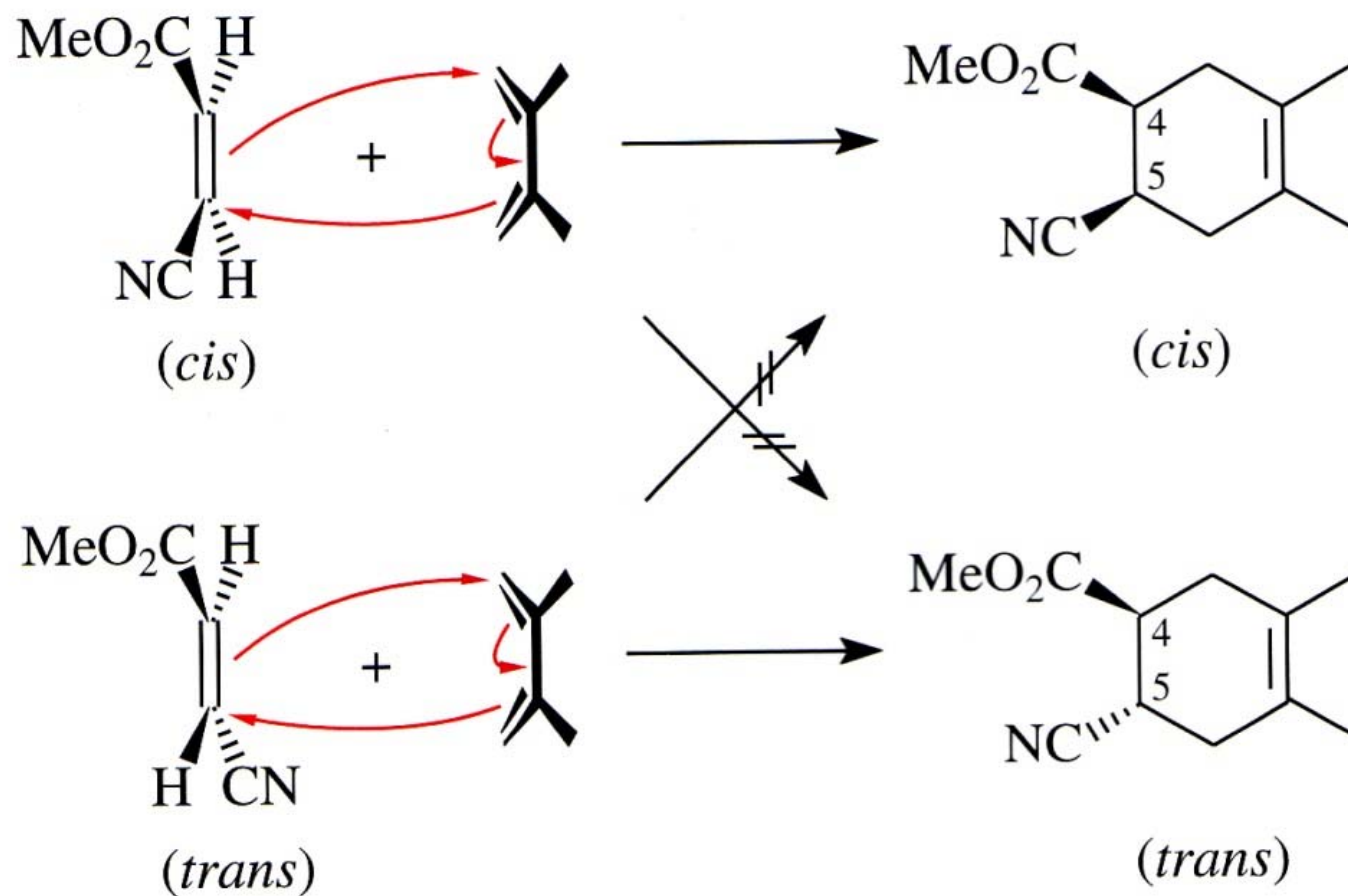
Diels-Alder-Reaktionen: stereospezifisch



aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

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

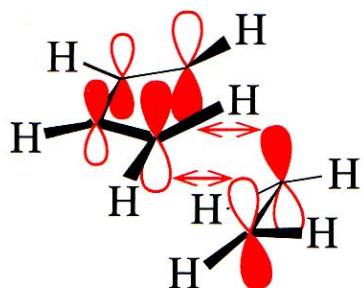
Diels-Alder-Reaktionen: stereospezifisch



aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

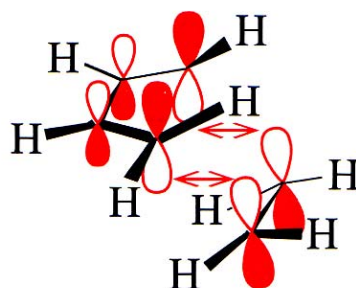
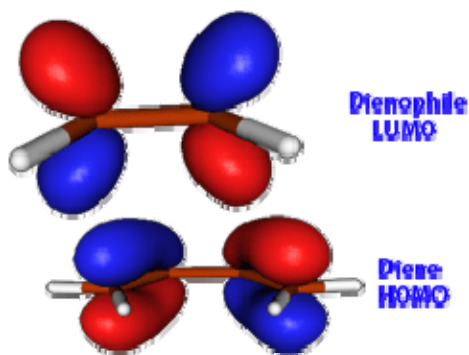
R. Cycloadditionen - R.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

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



$\text{HO}_{\text{Butadien}} / \text{LU}_{\text{Ethylen}}$

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



$\text{LU}_{\text{Butadien}} / \text{HO}_{\text{Ethylen}}$

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

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

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

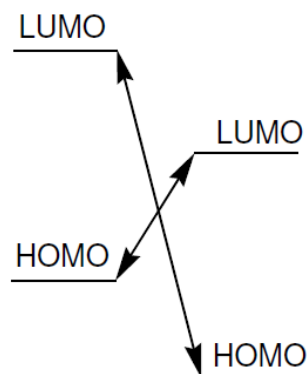
Diels-Alder-Reaktionen:

3 Grundtypen

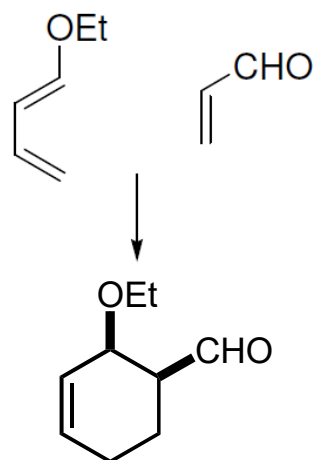
Die minimale LUMO/HOMO-Differenz liefert die größte Absenkung der ÜZ-Energie, also die schnellste Reaktion, und bestimmt somit Klassifizierung und Reaktionsverlauf.

Beide HOMO/LUMO-Überlappungen wirken beschleunigend.

Normaler Elektronenbedarf

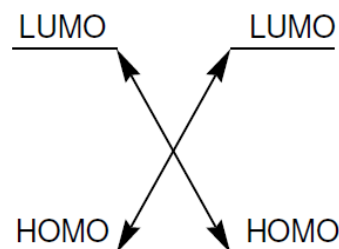


Dien Dienophil

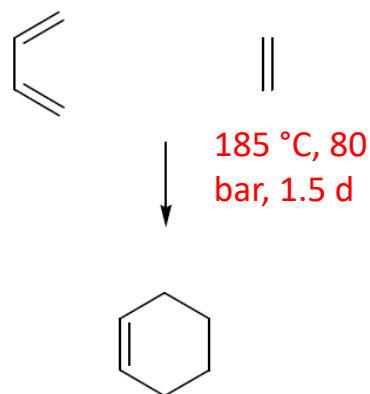


Neutraler Elektronenbedarf

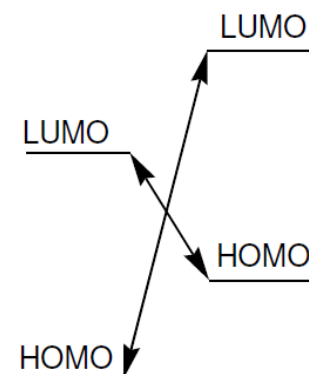
am ungünstigsten



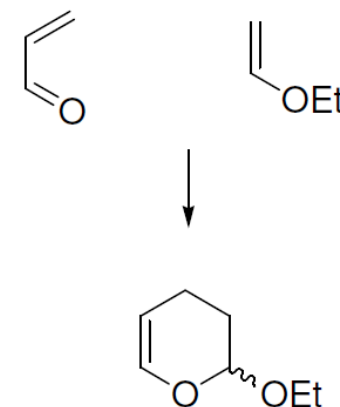
Dien Dienophil



Inverser Elektronenbedarf



Dien Dienophil



aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

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

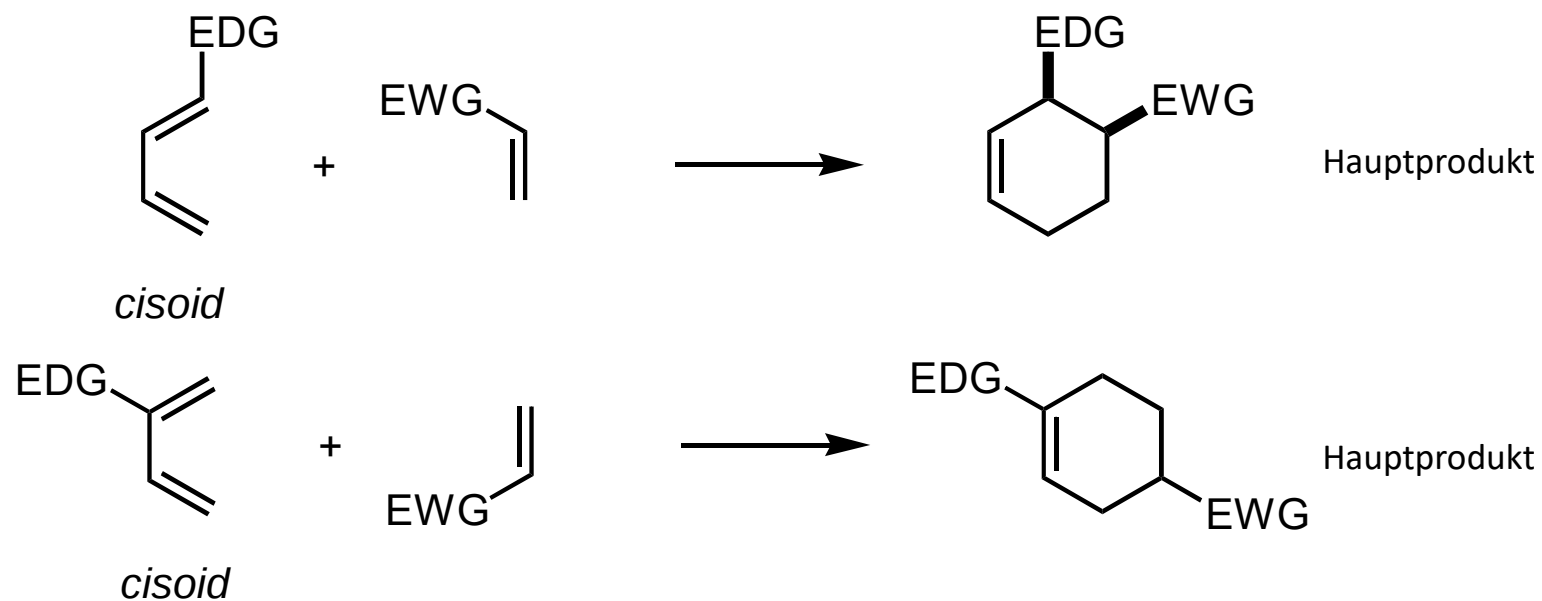
Regioselektivität der nicht-neutralen DAR: folgt meist „ $\delta+$ mit $\delta-$, $\delta-$ mit $\delta+$ “

Dien:

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

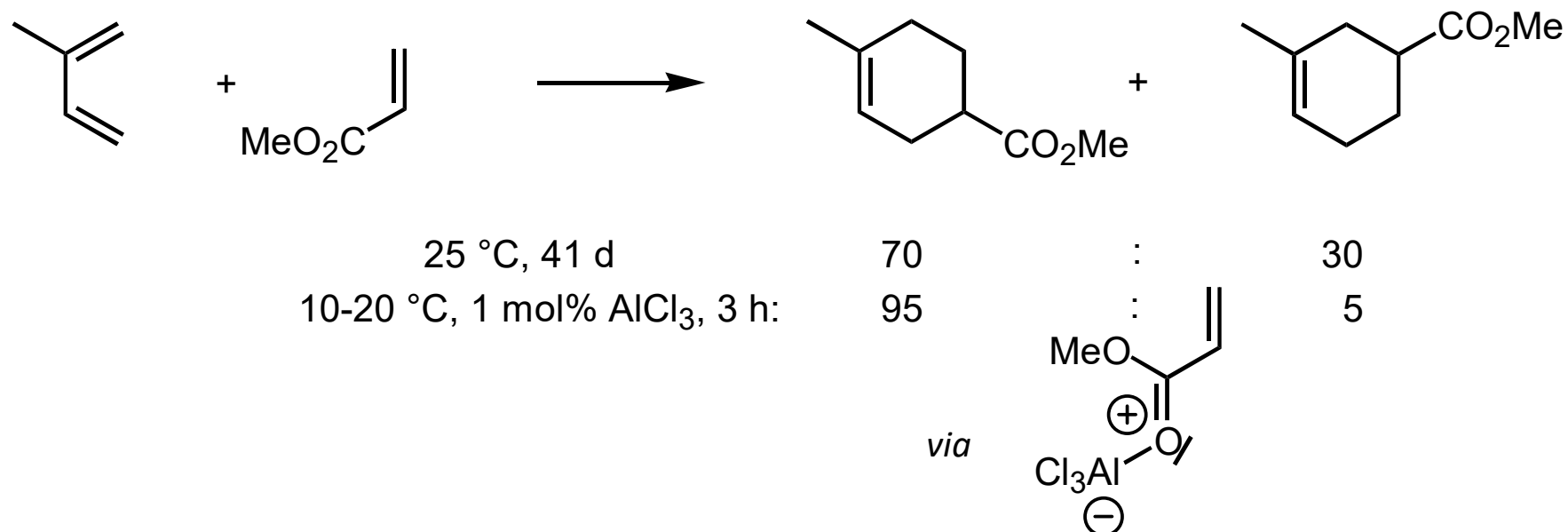
Elektronenschiebende Gruppe in 2-Stellung: größerer O.-k. in 1-Stellung

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



R. Cycloadditionen - R.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).

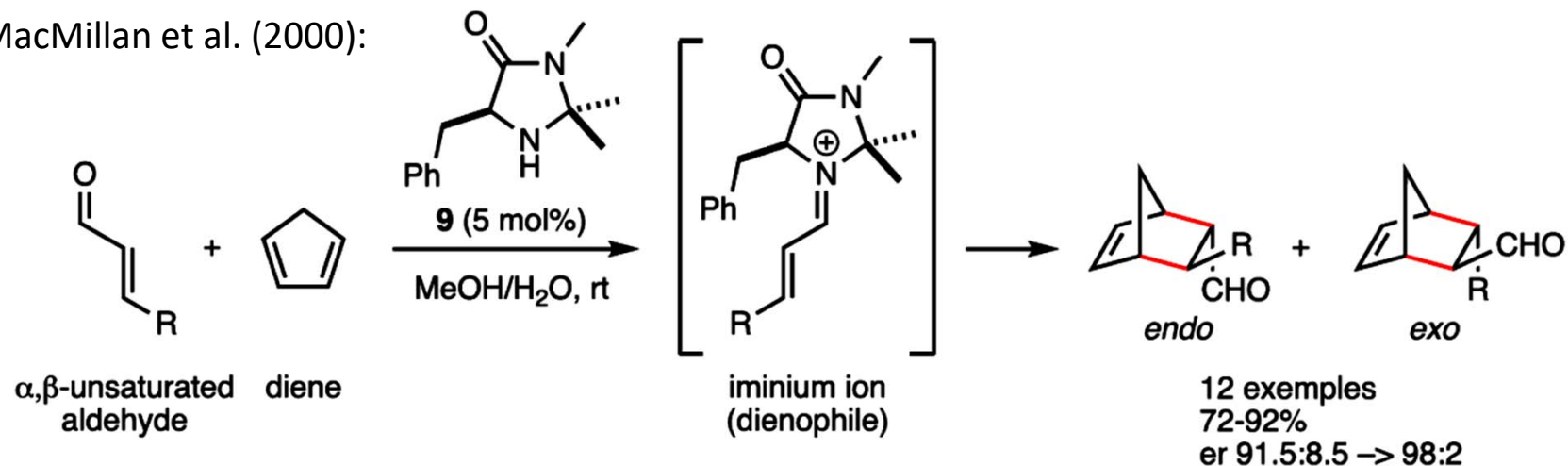
Regioselektivität: den Orbitalkoeffizienten der HOMOs und LUMOs folgend.

Endo-Addukte bevorzugt.

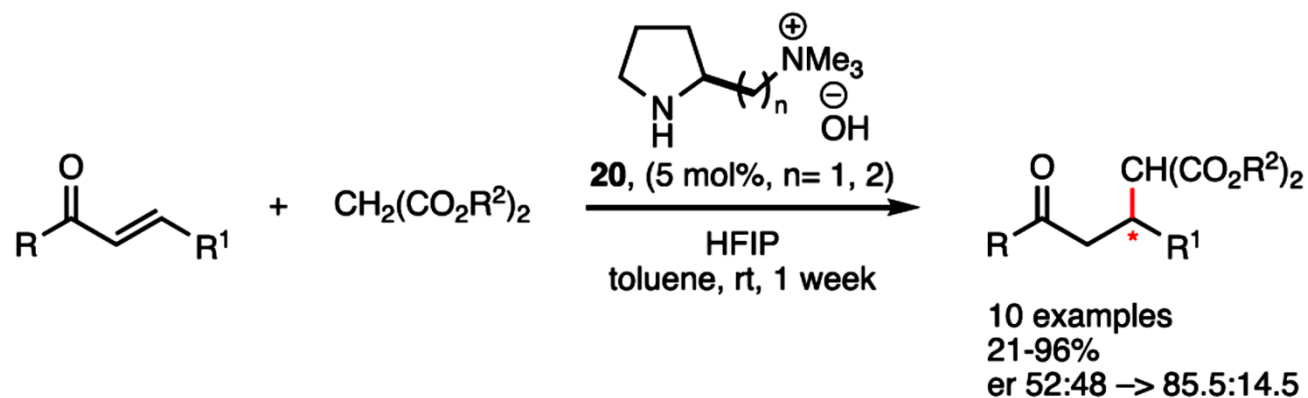
R. Cycloadditionen - R.1. [4+2]-Cycloaddition (*Diels-Alder-Reaktion*)

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

MacMillan et al. (2000):



Yamaguchi et al. (1993):



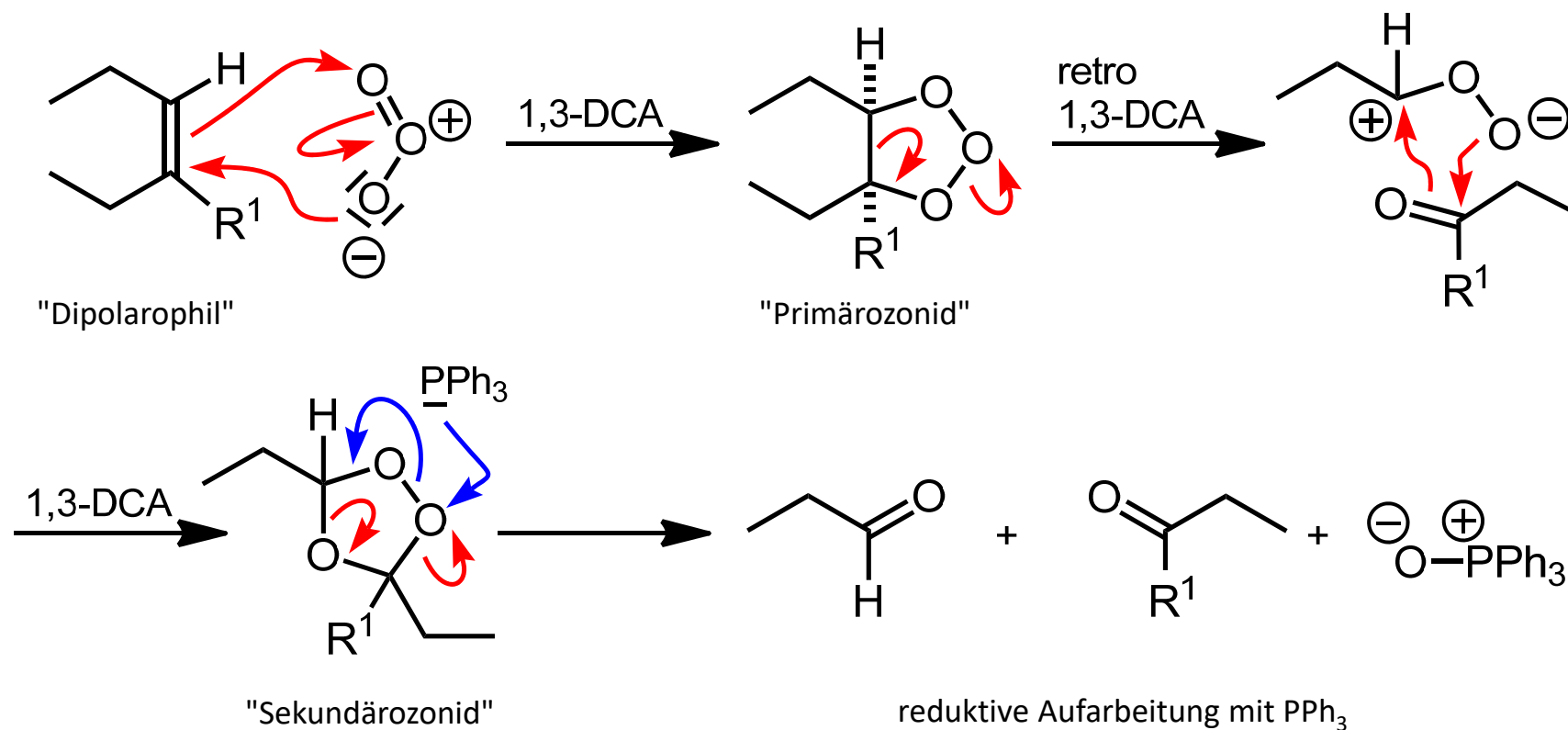
R. Cycloadditionen - R.2. 1,3-dipolare Cycloaddition

Ozonolyse

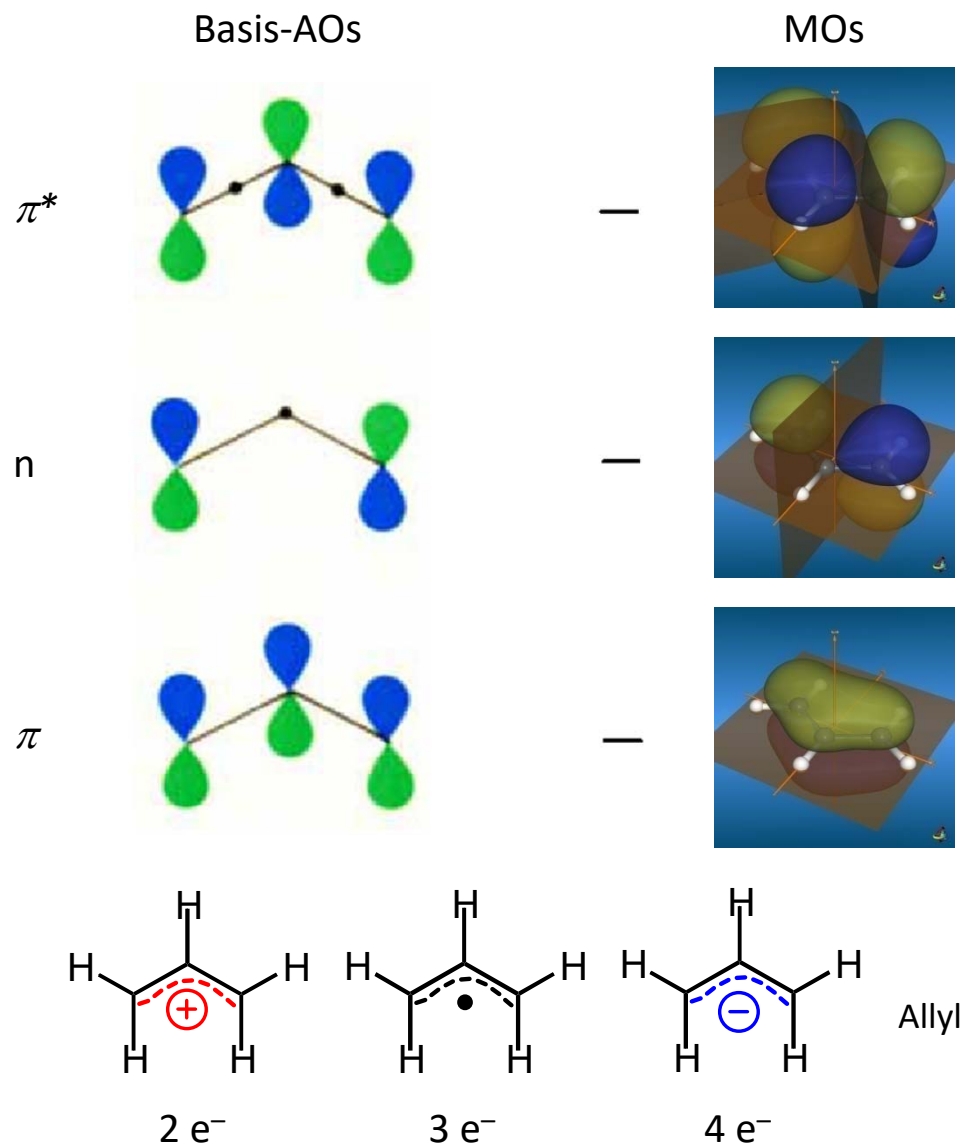
Elektronen: [4+2]

Atome: [3+2]

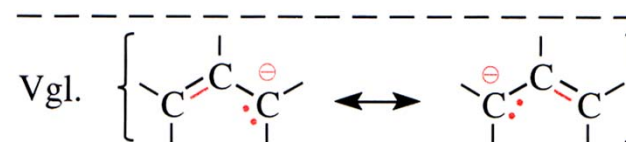
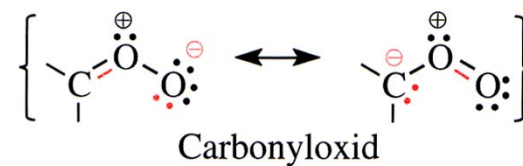
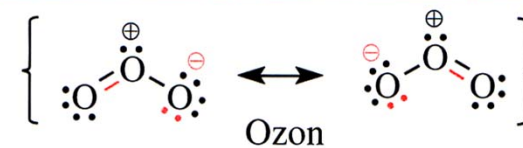
1,3-Dipol vom
Allyl-Anion-Typ,
gewinkelt



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

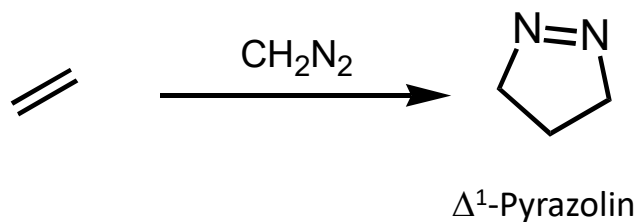


1,3-Dipole vom
Allyl-Anion-Typ

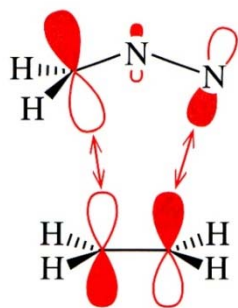


aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

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

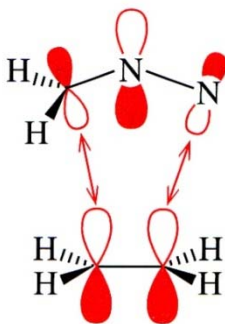


normale 1,3-dipolare CA



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

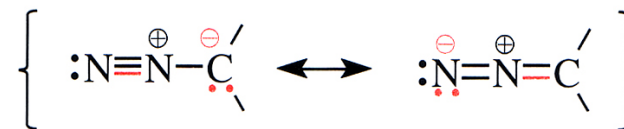
$$E_{\text{HO, CH}_2\text{N}_2} - E_{\text{LU, Ethylen}} = -229 \text{ kcal/mol}$$



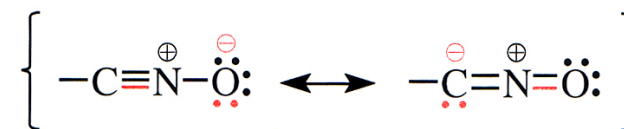
$\text{LU}_{\text{CH}_2\text{N}_2} / \text{HO}_{\text{Ethylen}}$

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

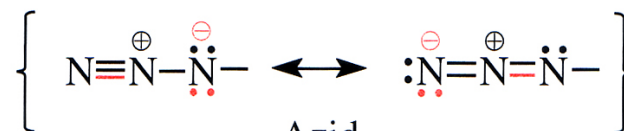
1,3-Dipole vom
Propargyl-/Allenyl-Anion-Typ



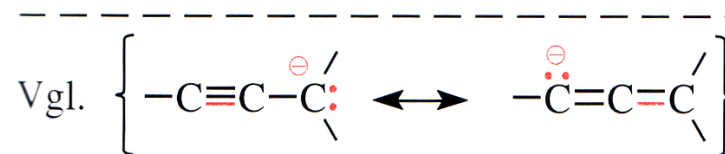
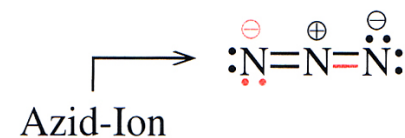
Diazoalkan



Nitriloxid

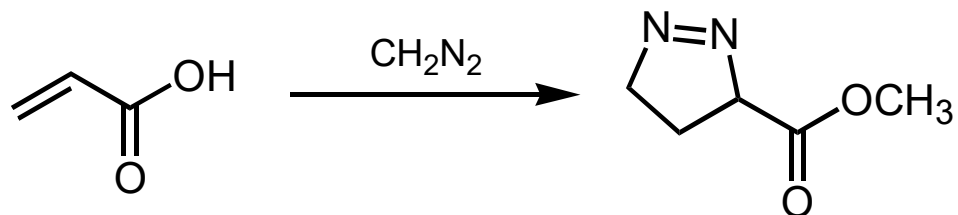


Azid



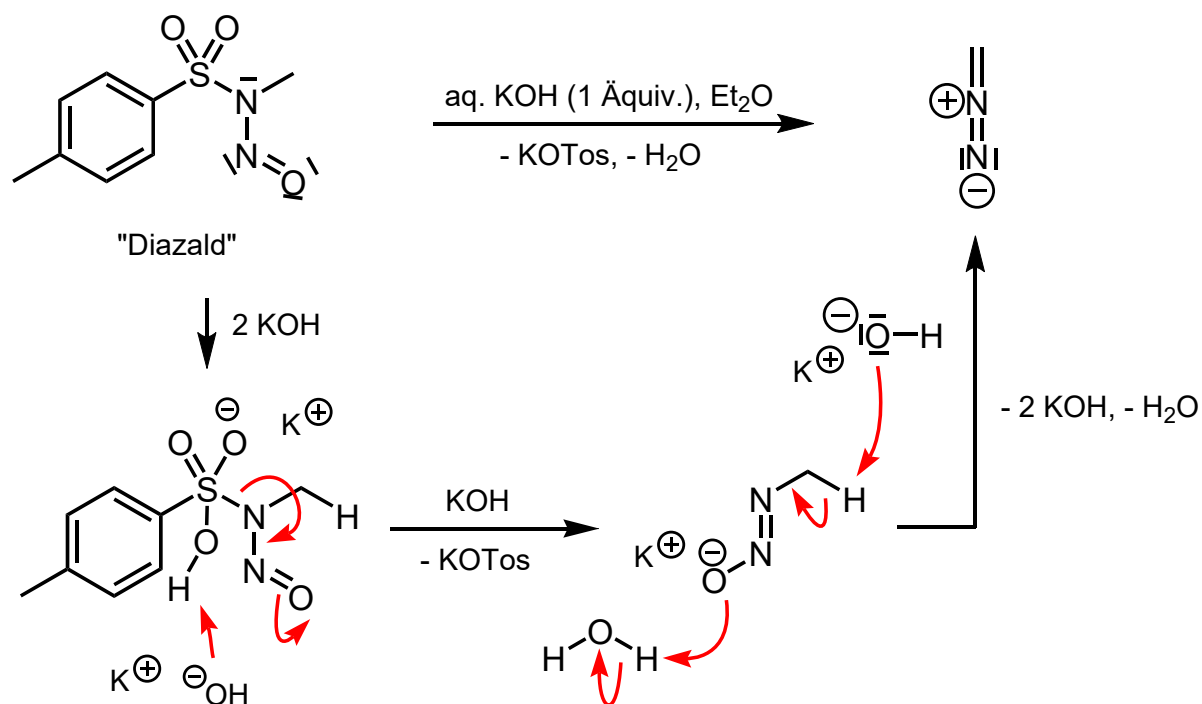
aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

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



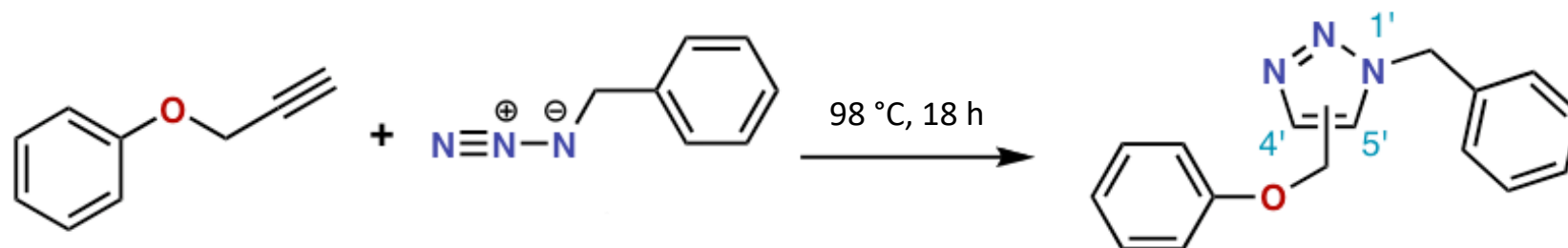
nicht nur Veresterung!

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



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

Huisgen-Reaktion



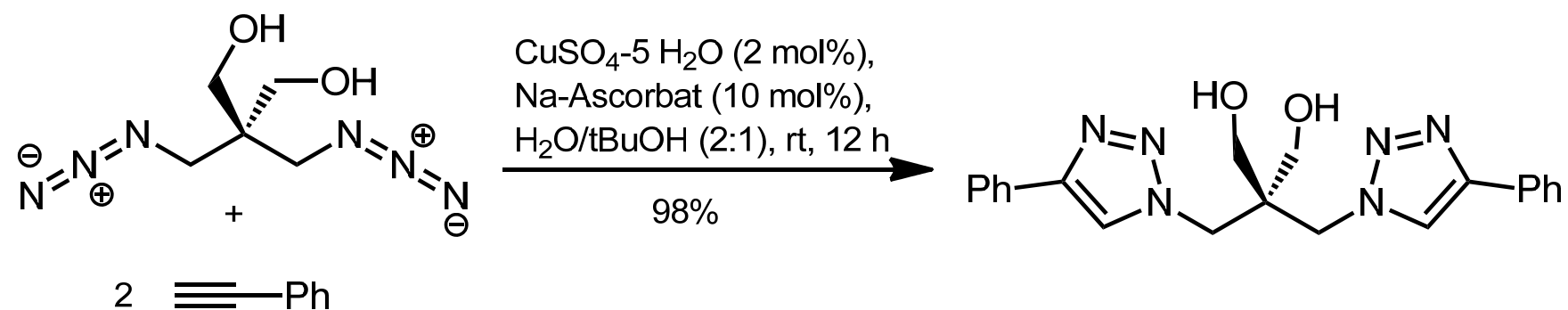
Rolf Huisgen
(geb. 1920)



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



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

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

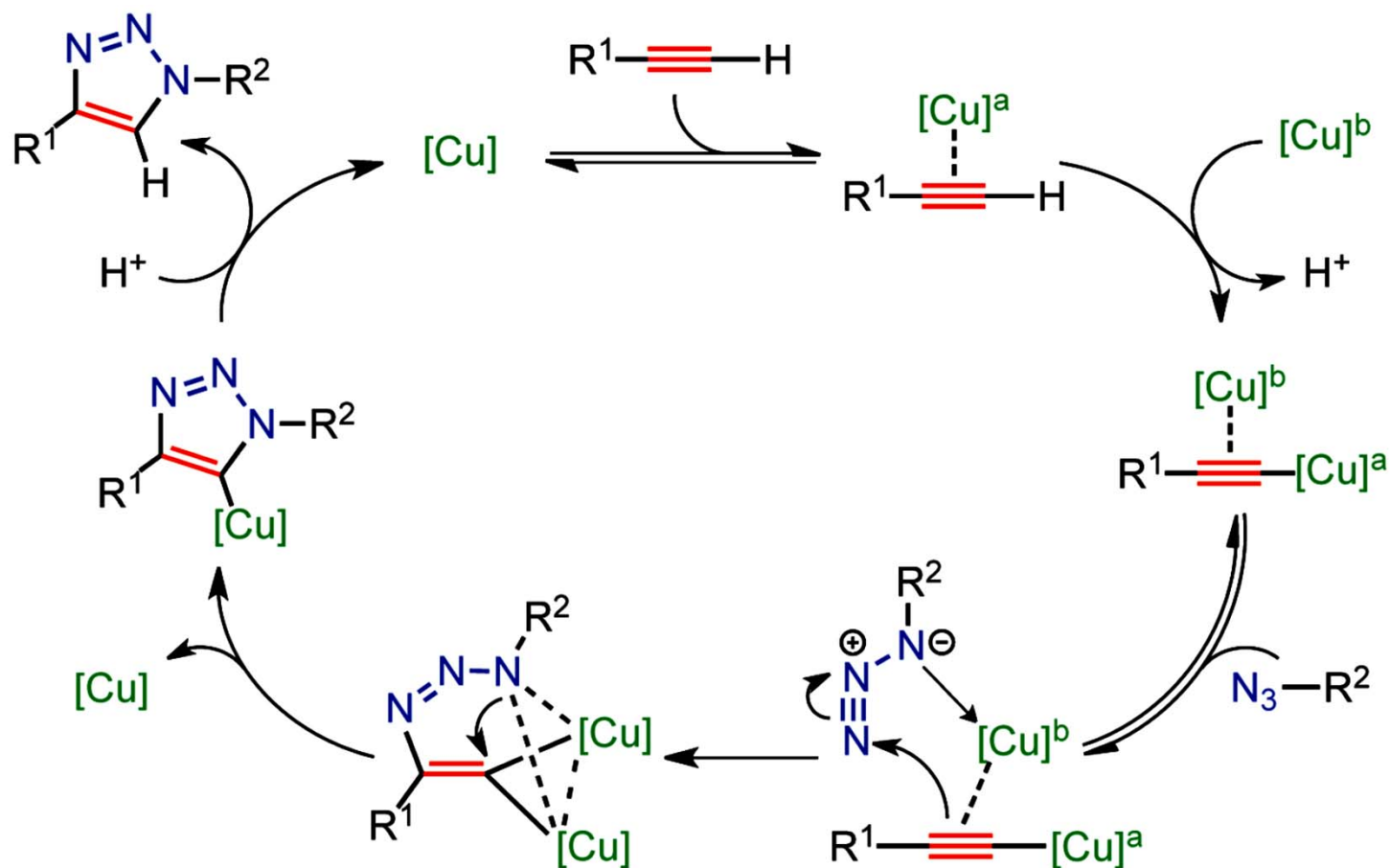


<https://cen.acs.org>

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

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."

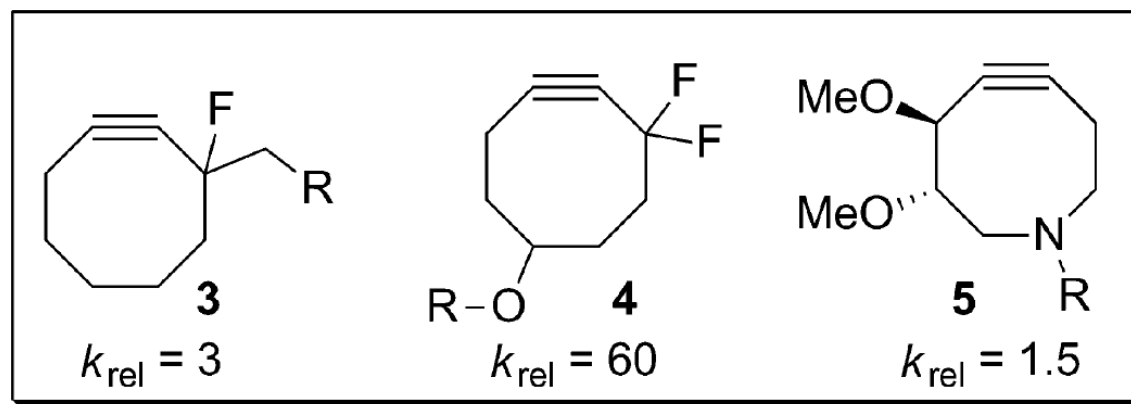
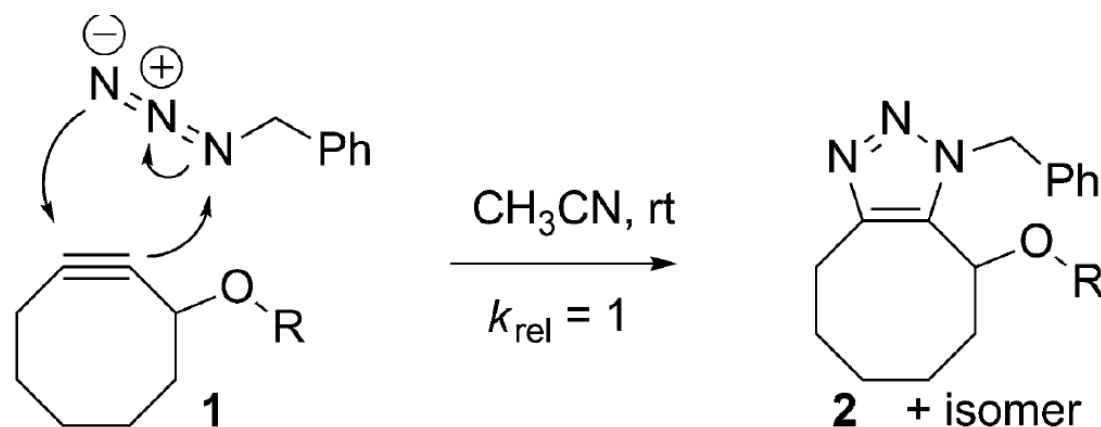


R. Cycloadditionen - R.2. 1,3-dipolare Cycloaddition

Cu-freie Click-Reaktion mit gespannten Alkinen

HOMO des Azids + LUMO des Alkins:

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

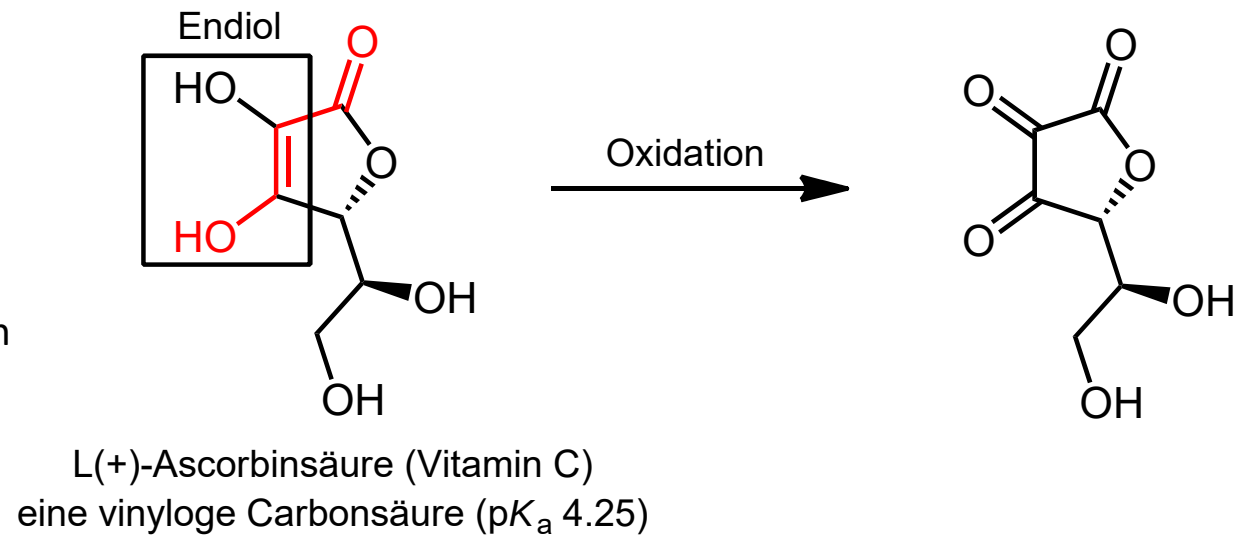


aus: Bertozzi et al., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 1272.

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

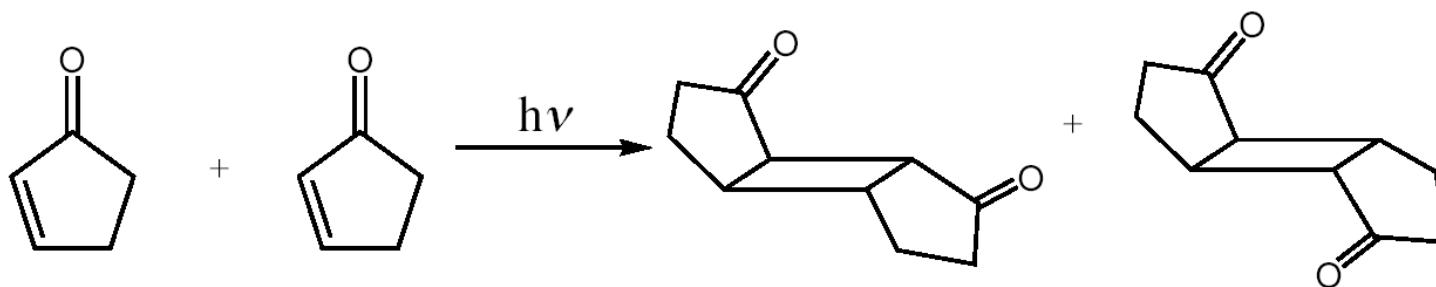
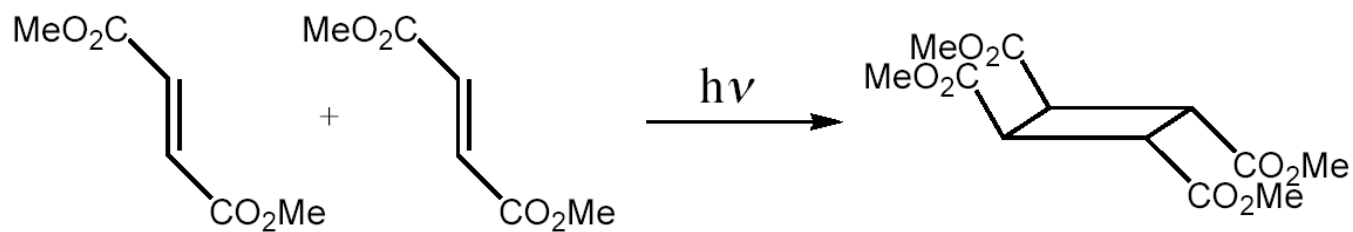
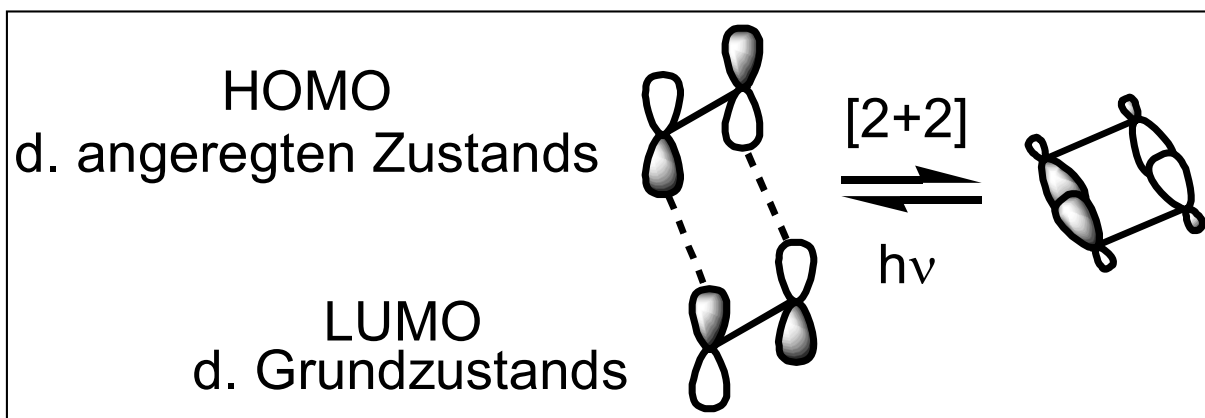
Ascorbinsäure

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



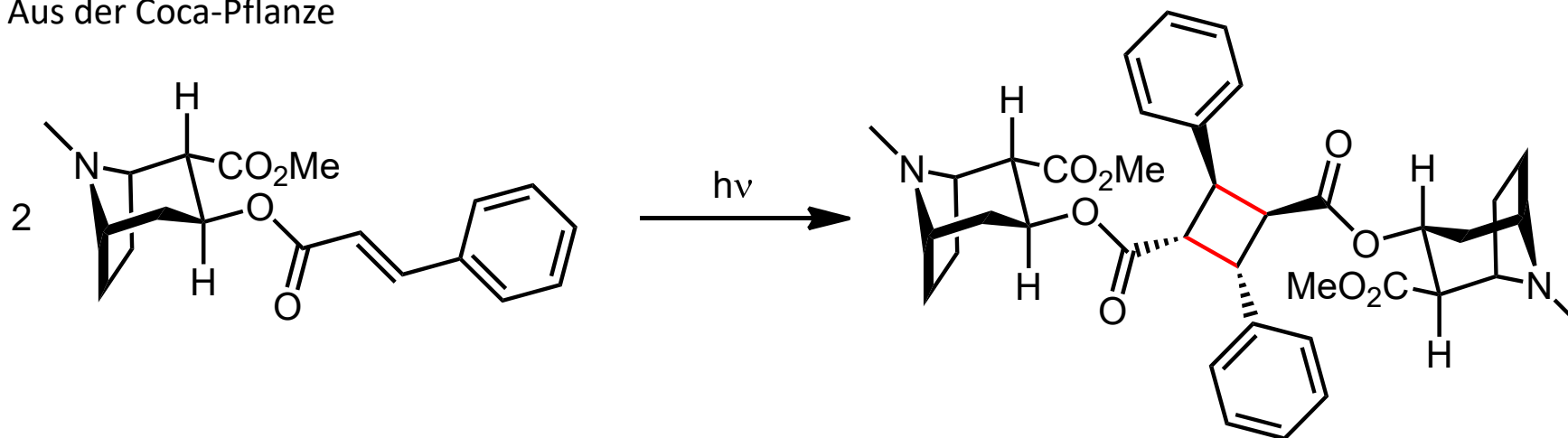
Sanddorn: 2-8 g Ascorbinsäure pro kg

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

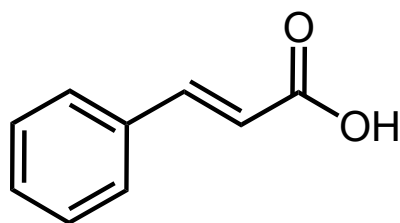


R. Cycloadditionen - R.3. [2+2]-Cycloaddition

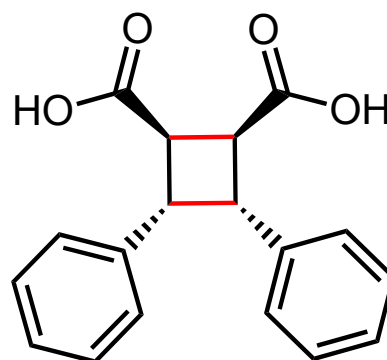
Aus der Coca-Pflanze



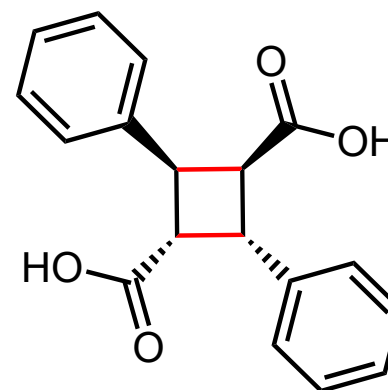
"Cinnamoylcocain"
Cocain: Benzoyl statt Cinnamoyl



Zimtsäure



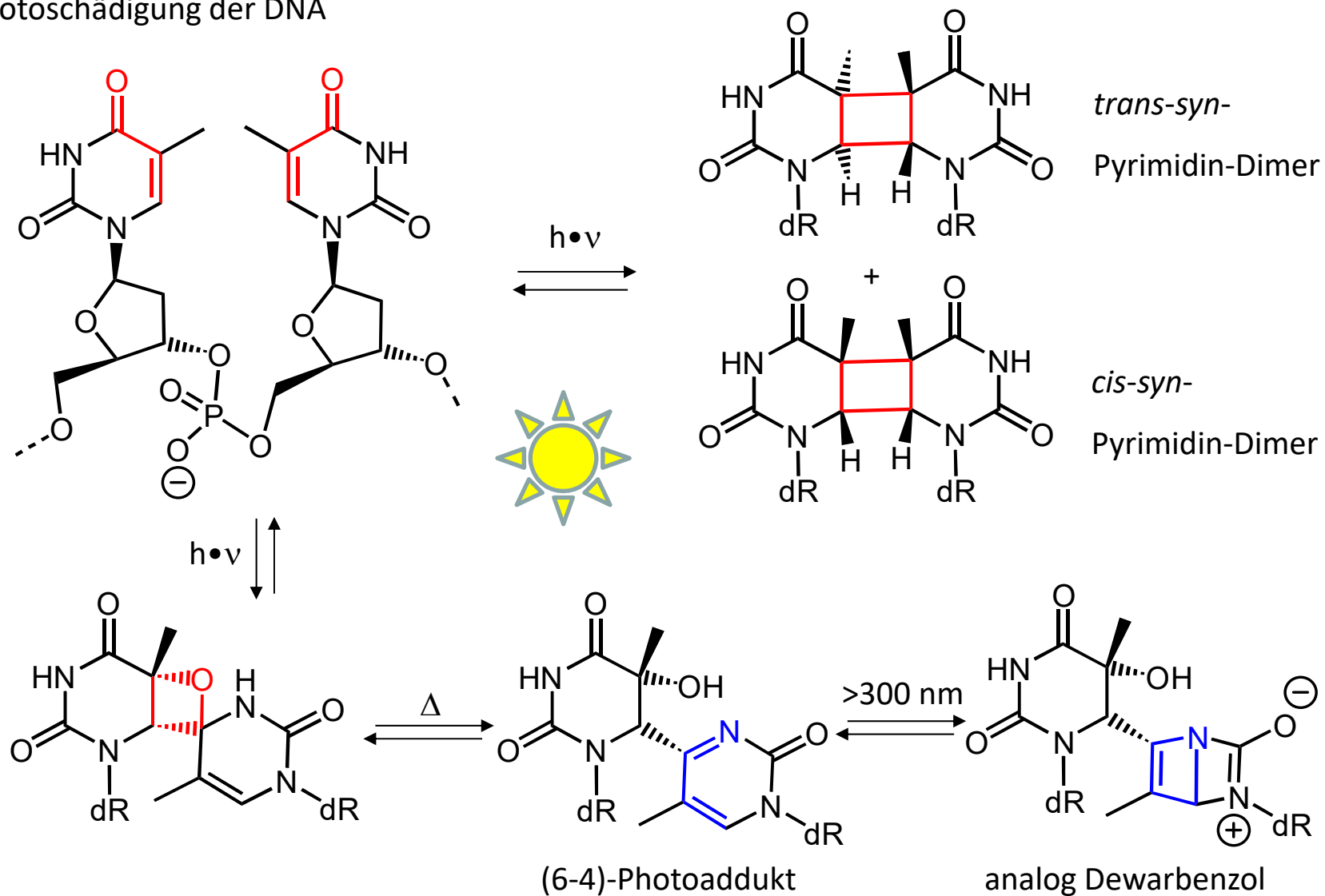
β -Truxinsäure



α -Truxillsäure

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

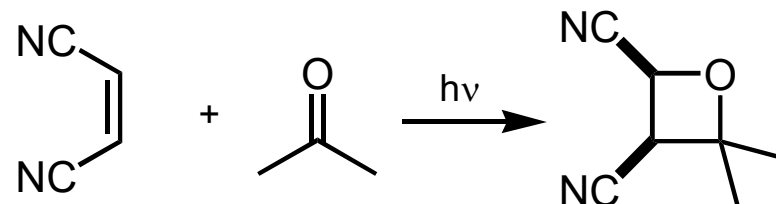
Photoschädigung der DNA



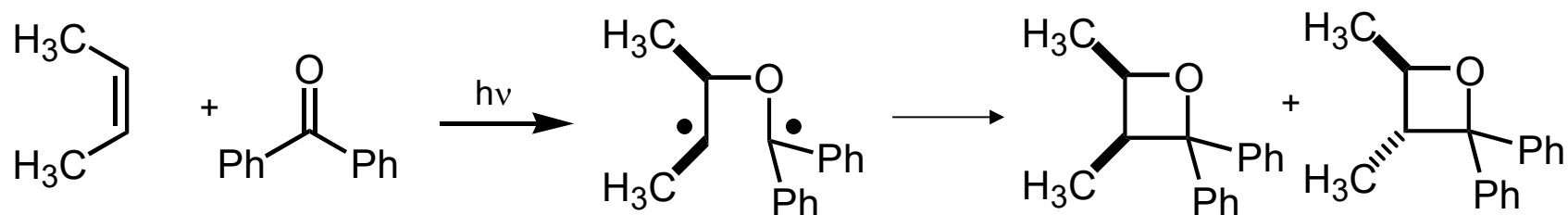
R. Cycloadditionen - R.3. [2+2]-Cycloaddition

Paterno-Büchi-Reaktion

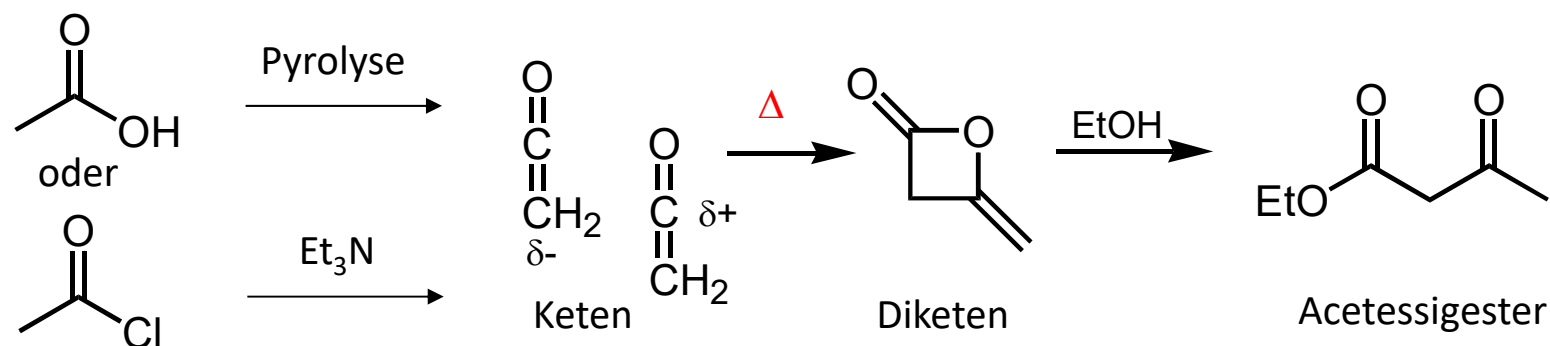
aliphatische Ketone: nahezu stereospezifisch



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

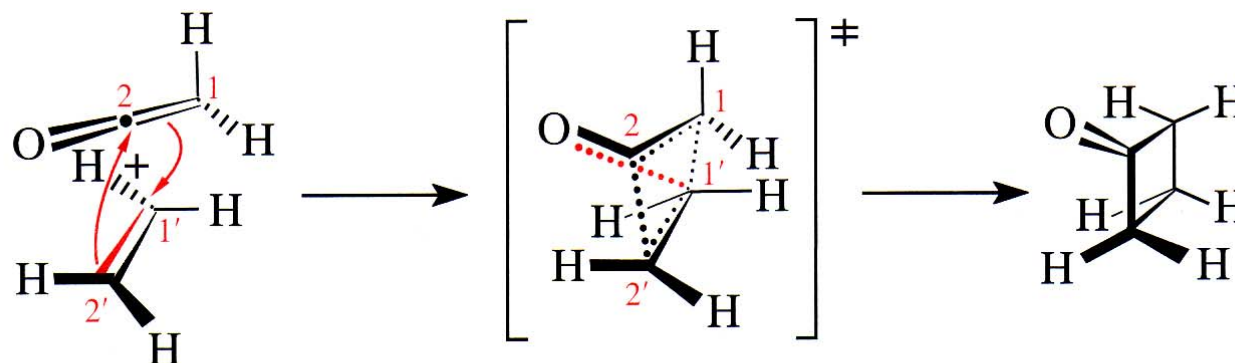


Sonderfall Keten: [2+2]-Cycloaddition auch thermisch

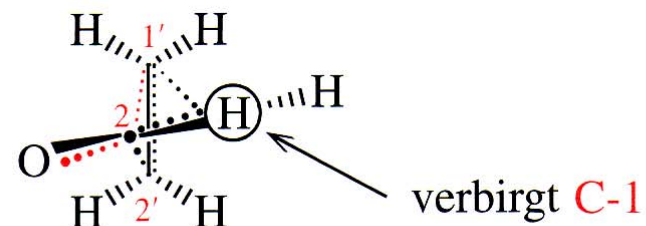


R. Cycloadditionen - R.3. [2+2]-Cycloaddition

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



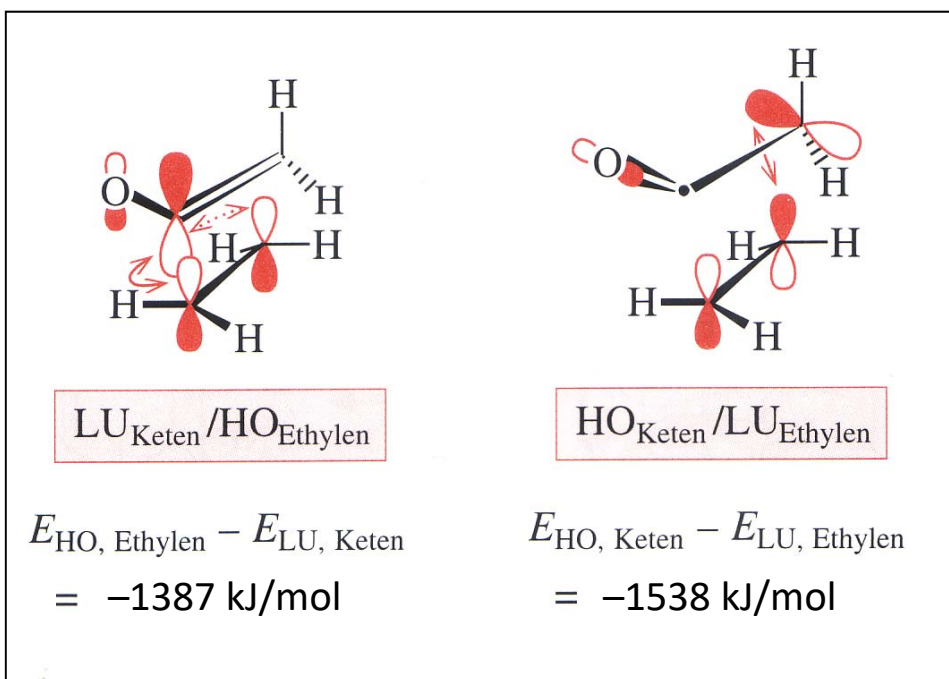
ist identisch mit



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

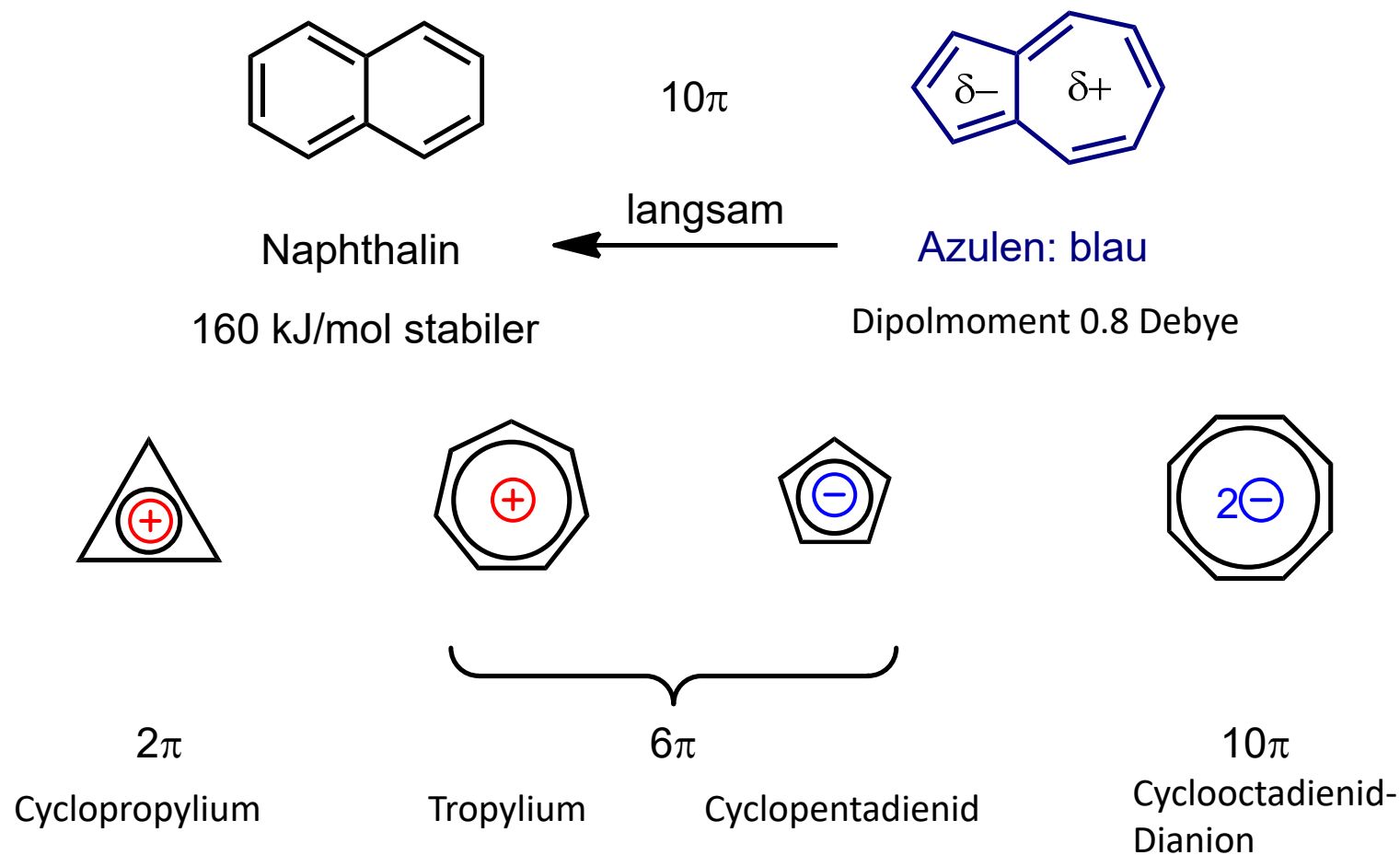
besonders leicht: elektronenarmes Keten+
elektronenreiches Alken ("Ketenophil")

aus: Brückner, Reaktionsmechanismen



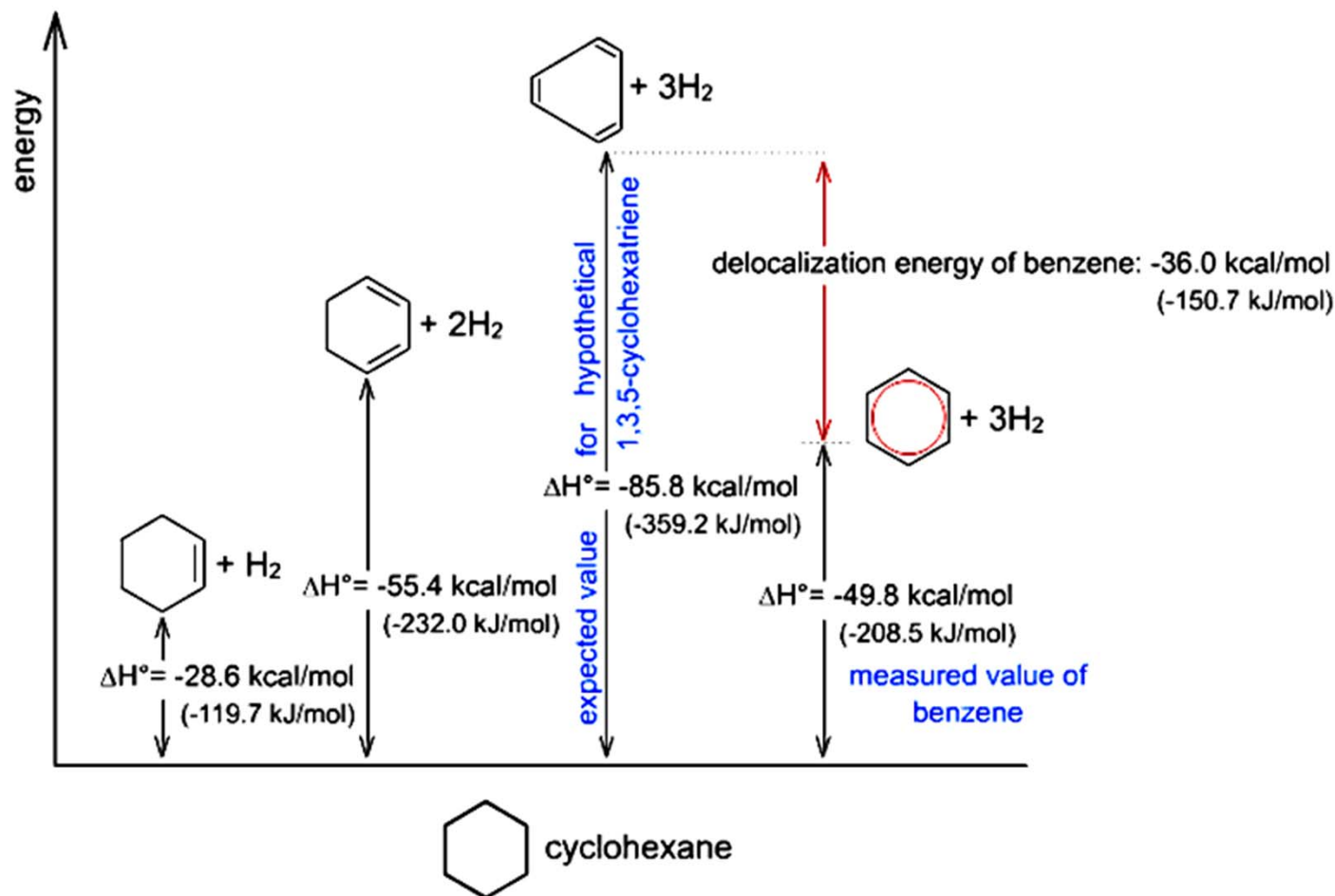
S. Aromaten II - S.1. Carbozyklen

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



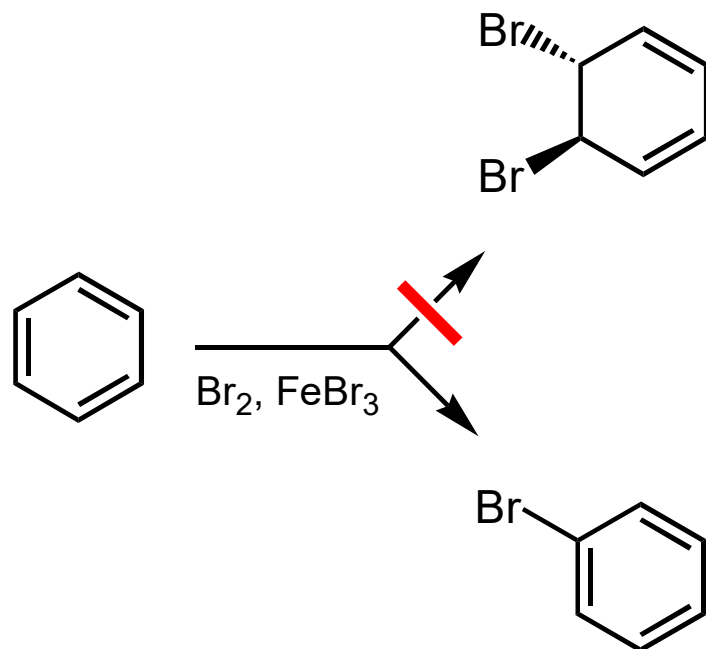
S. Aromaten II - S.1. Carbozyklen

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



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

S. Aromaten II - S.1. Carbozyklen

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

Elektronenschub



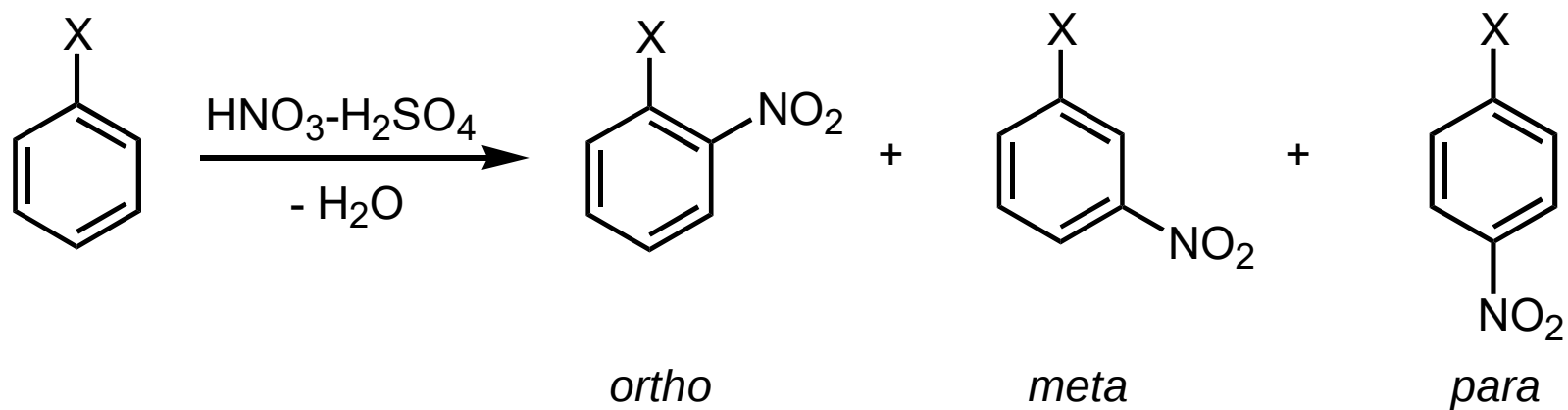
Elektronenzug

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

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

S. Aromaten II - S.1. Carbozyklen

Geschwindigkeit und Regioselektivität der Zweit-S_EAr

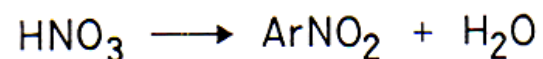


X =	Geschw.			
OH	1000	40%	2	58
CH ₃	25	58	4	38
H	1			
CH ₂ Cl	0.7	32	16	52
Propionyl	0.004	24	72	4
NO ₂	0.00000006	5	93	2

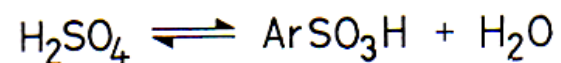
S. Aromaten II - S.1. Carbozyklen

Wichtige S_EAr-Reaktionen: Kurzübersicht

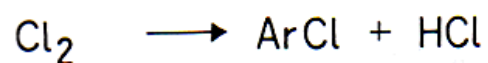
ArH +



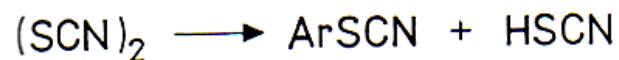
Nitrierung



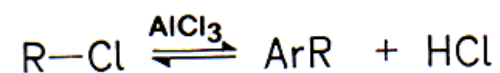
Sulfonierung



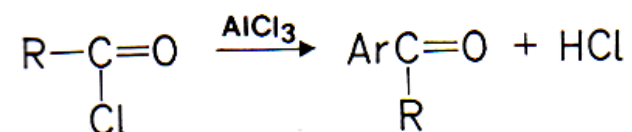
Halogenierung
(Chlorierung)



Rhodanierung



Friedel-Crafts-Alkylierung

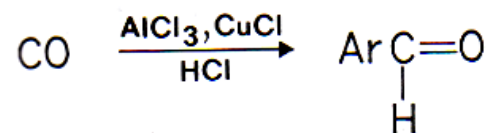


Friedel-Crafts-Acylierung

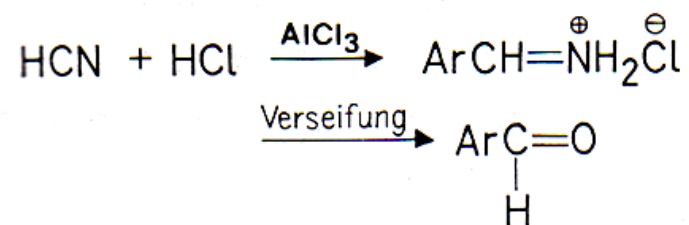
S. Aromaten II - S.1. Carbozyklen

Wichtige S_EAr-Reaktionen: Kurzübersicht

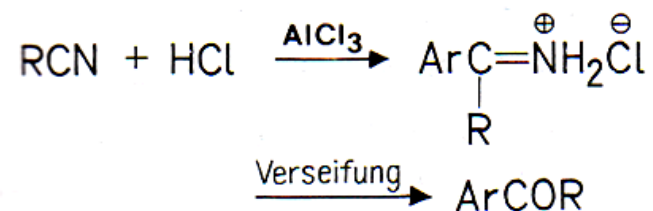
ArH +



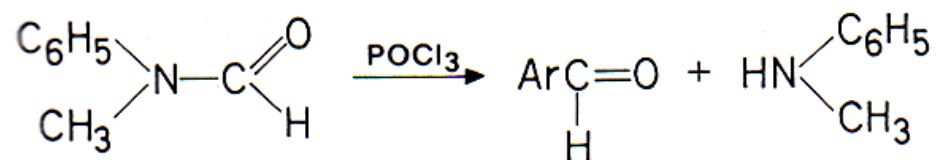
Gattermann-Koch-Synthese



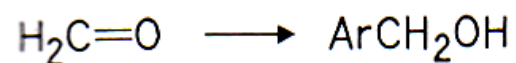
Gattermann-Synthese



Houben-Hoesch-Synthese

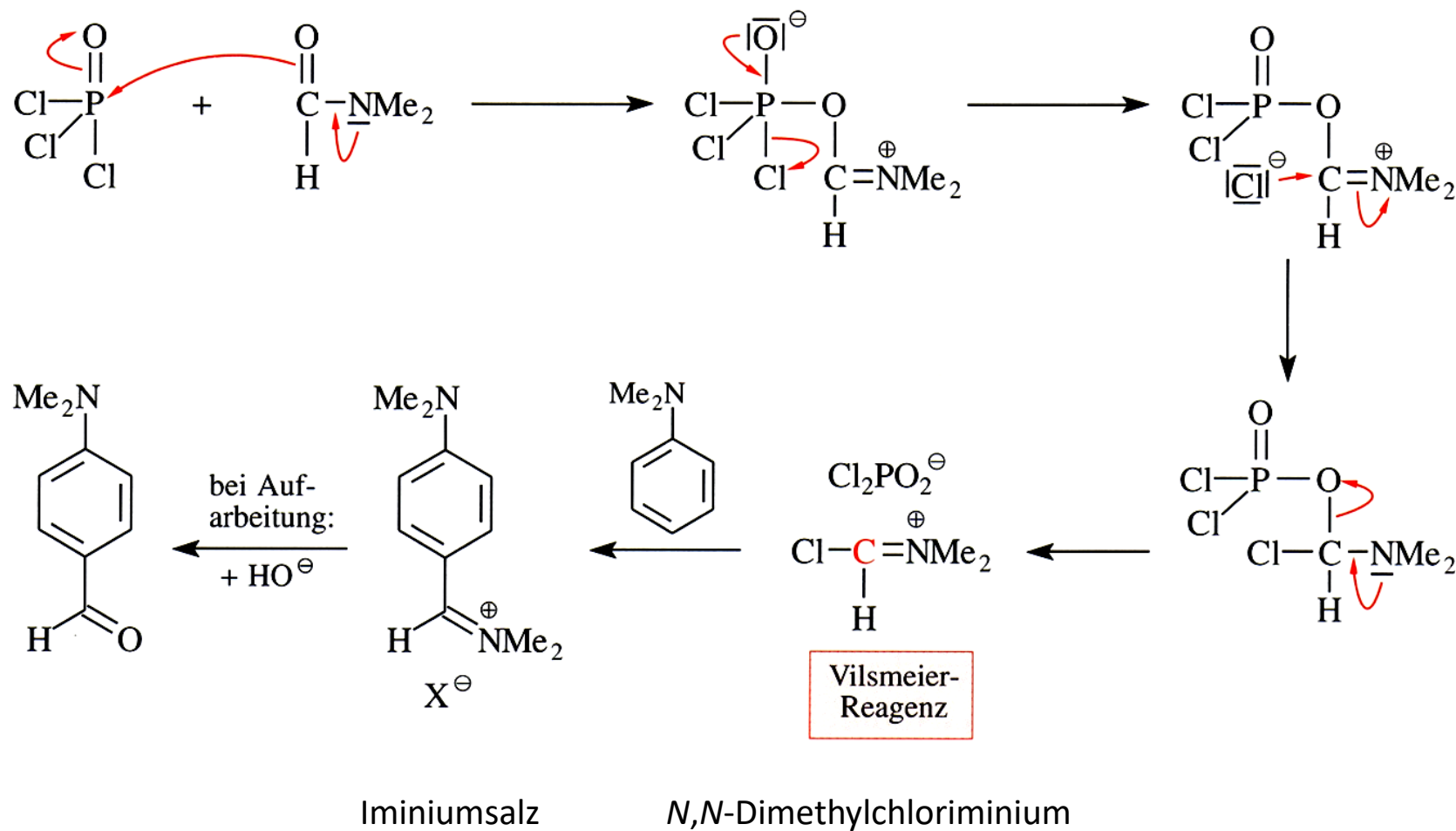


Vilsmeier-Synthese



Hydroxymethylierung

Vilsmeier-Haack-Formylierung (1925)



aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

S. Aromaten II - S.1. Carbozyklen

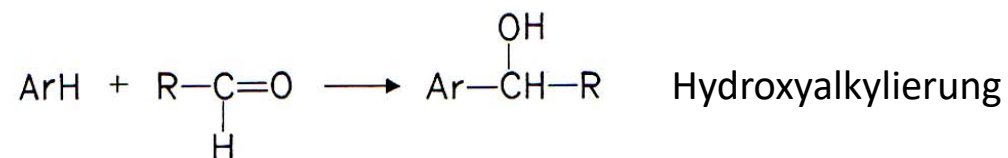
Wichtige S_EAr-Reaktionen: Kurzübersicht



Aminomethylierung
Mannich-Reaktion



Chlormethylierung
(Blanc-Reaktion)



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



Kolbe-Schmitt-Synthese



Nitrosierung



Azokupplung

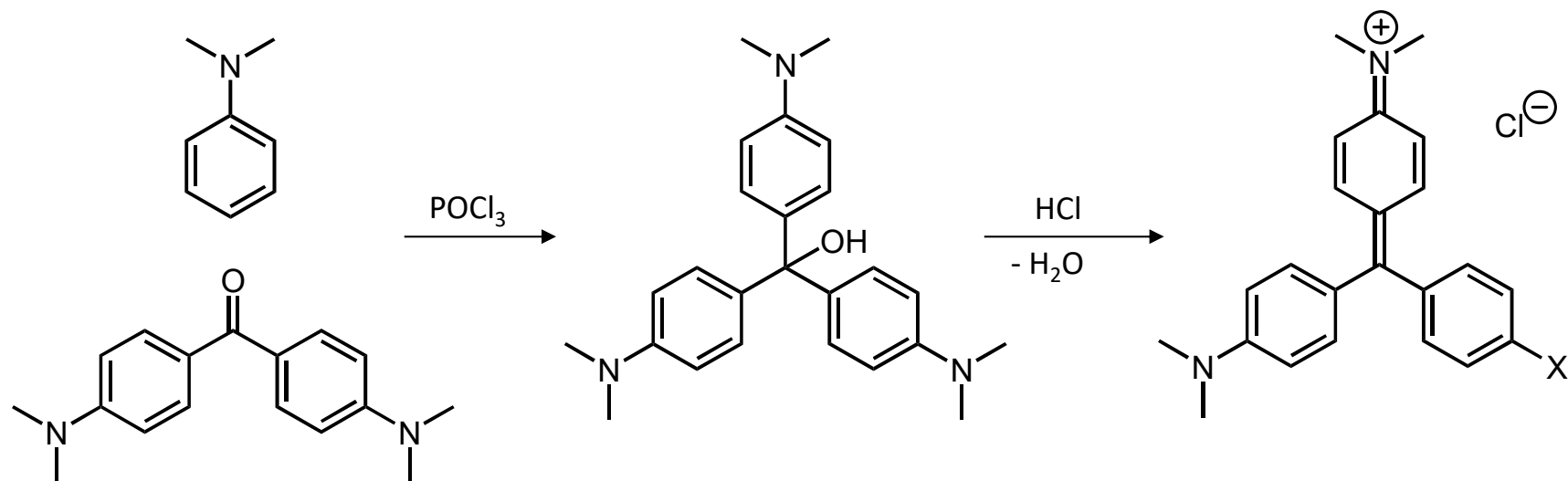


X = Säurerest einer organischen oder anorganischen Säure

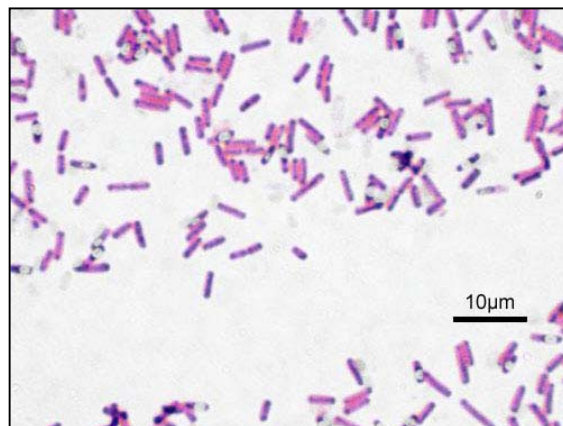
Metallierung
(Mercurierung)

S. Aromaten II - S.1. Carbozyklen

Hydroxyalkylierung von *N,N*-Dimethylanilin: Kristallviolett



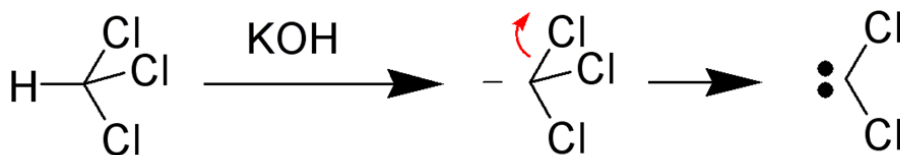
Gram-positiver *Bacillus subtilis* (1. Kristallviolett, 2. KI_3 -Lsg; charge transfer-Komplex, aus der Murein-Zellwand nicht mit EtOH eluierbar).



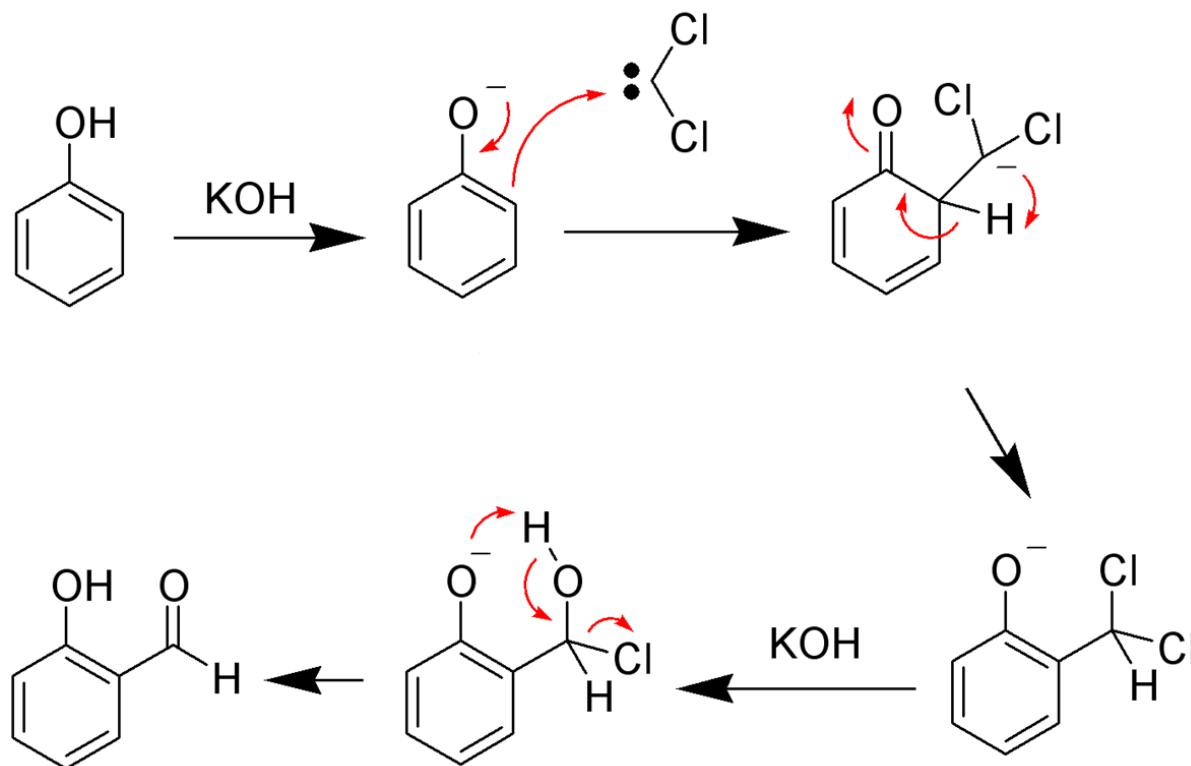
$\text{CPh}_3^+ \text{Cl}^-$

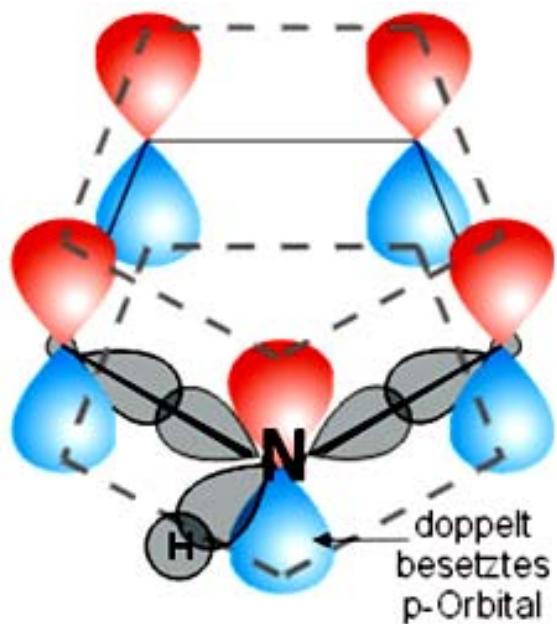
$\text{X} = \text{NMe}_2$
Kristallviolett

$\text{X} = \text{H}$
Malachitgrün

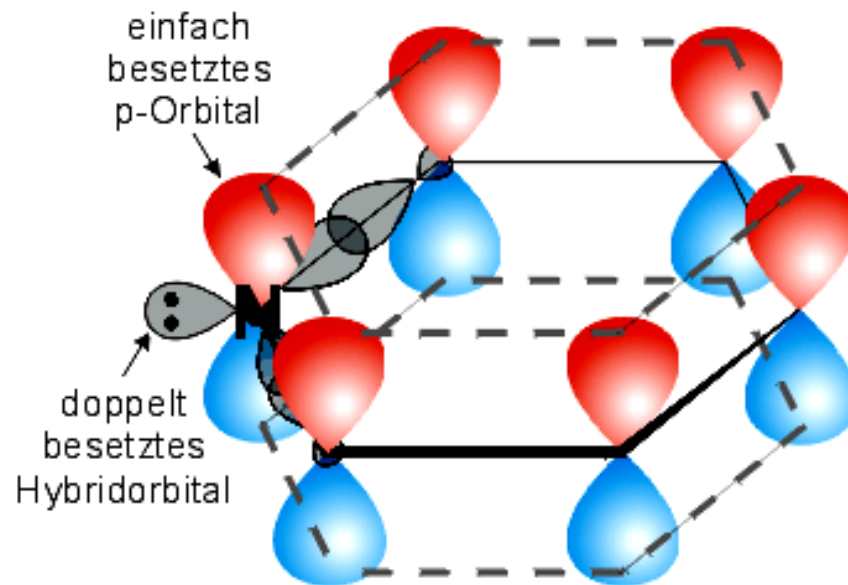
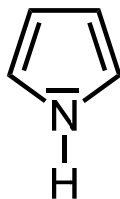


Mechanismus der normalen *Reimer-Tiemann*-Reaktion mit Dichlorcarben als Elektrophil

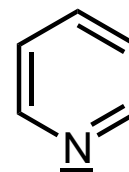




elektronenreicher 6 π -Aromat Pyrrol

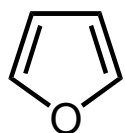


elektronenarmer 6 π -Aromat Pyridin

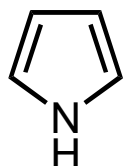


S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

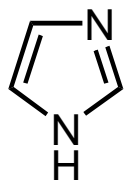
Resonanzstab. [kJ/mol] /
Bindungsl.-ausgleich [%]



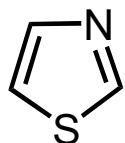
113 /
53



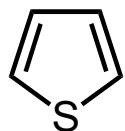
146 /
85



167 /
79

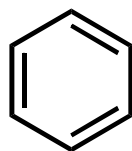


175 /
79



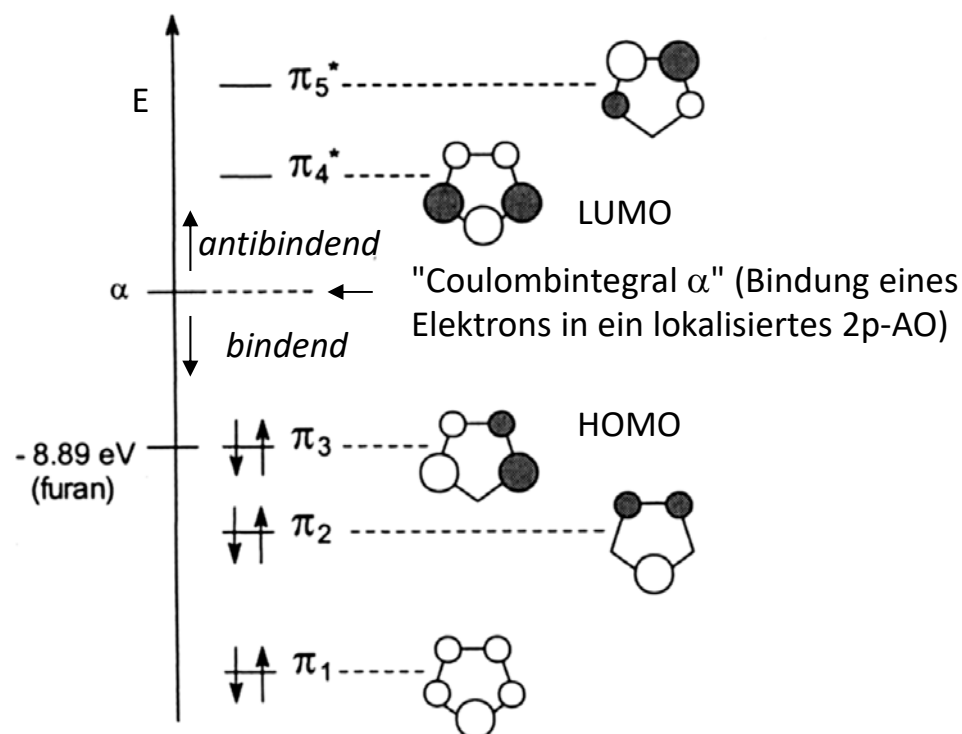
180 /
82

6 π -Überschuss-
Aromaten



193 /
100

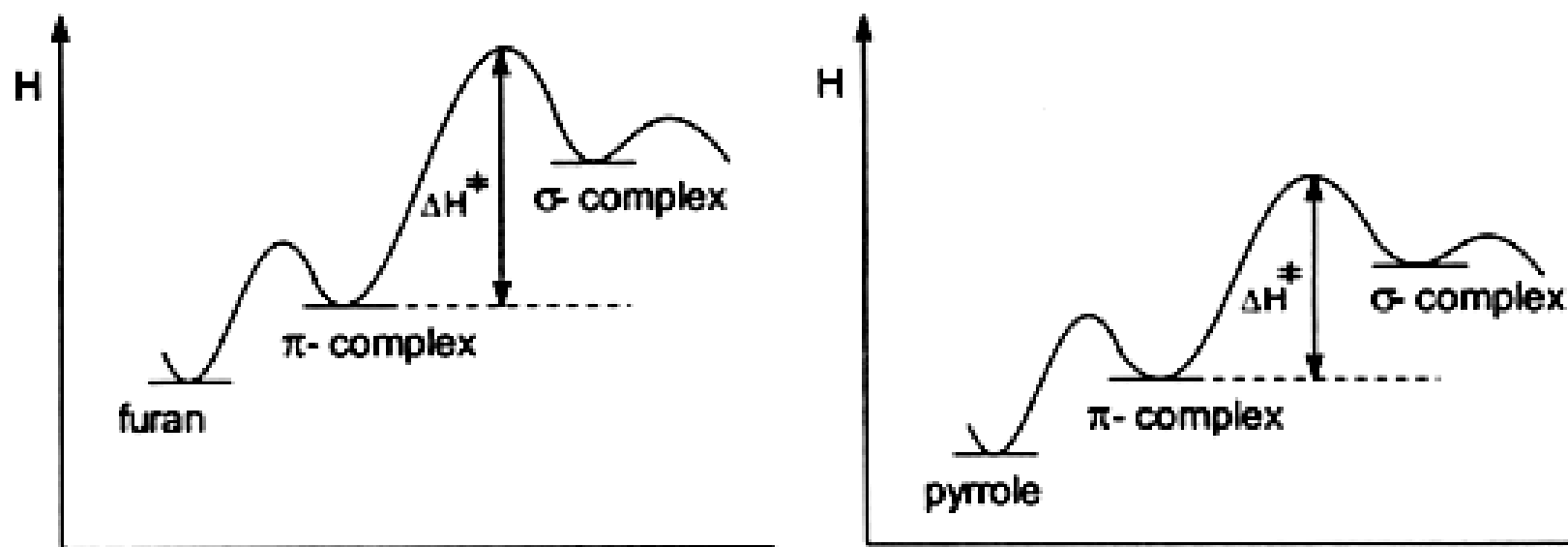
π -MO-Energieniveauschema von Furan



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

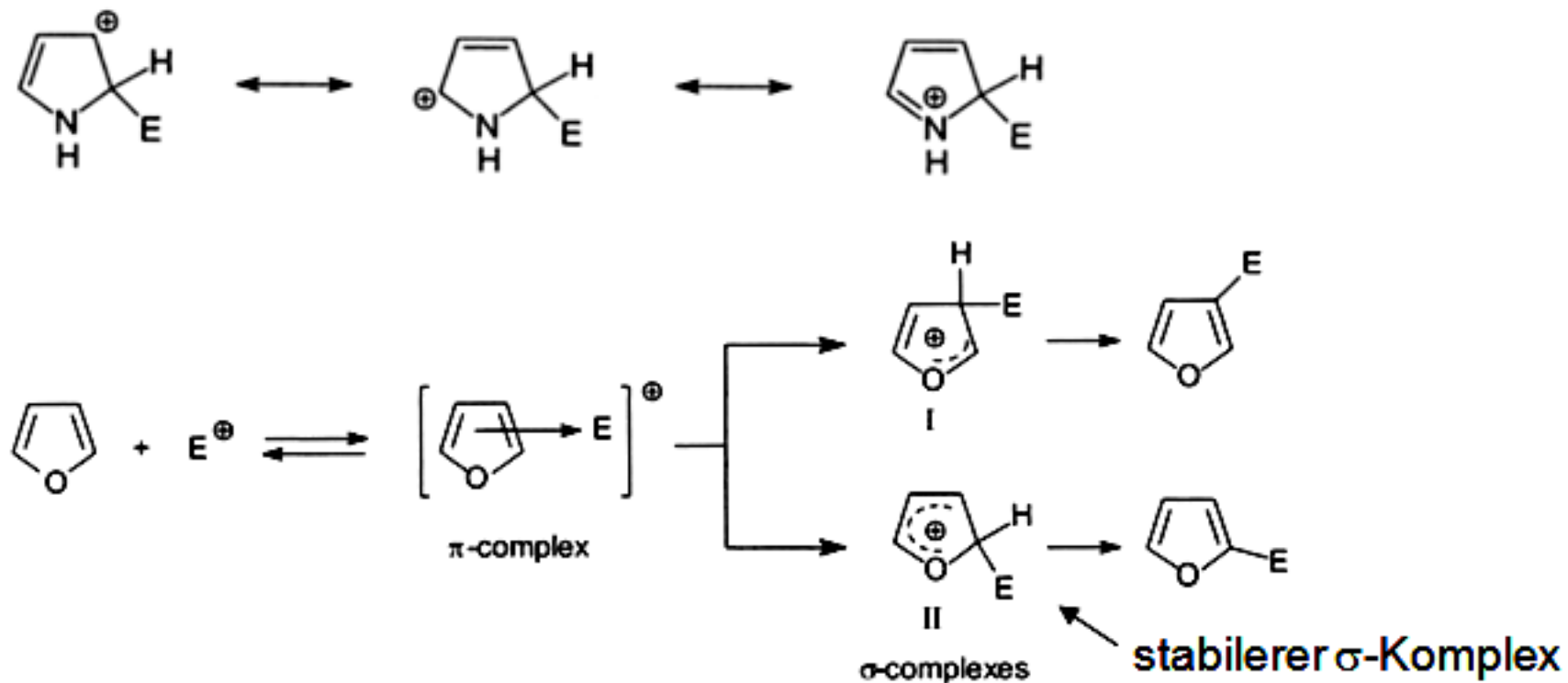


Furan reagiert 10^{11} -mal schneller als Benzol, Pyrrol 10^5 -mal schneller als Furan.

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

S. Aromaten II - S.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 ;

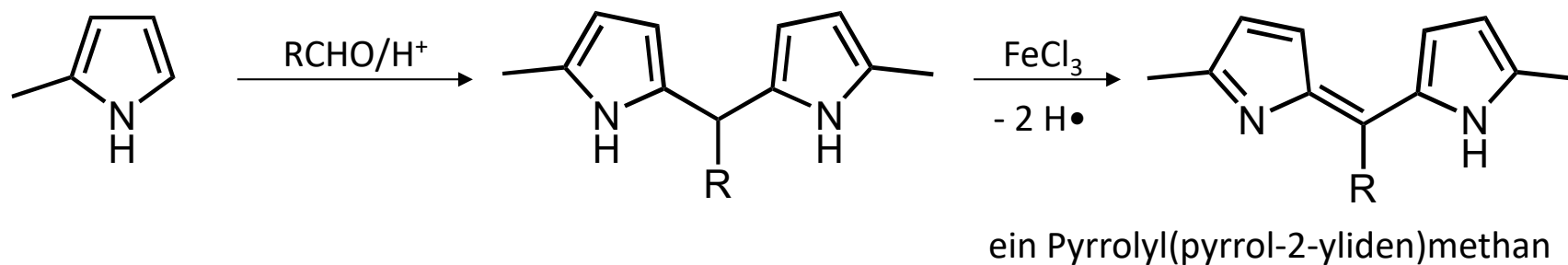
2-Nitropyrrol d. R. m. $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$; ebenso b. Diazotierung, Formylierung, Acylierung, Michael-R.;

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).

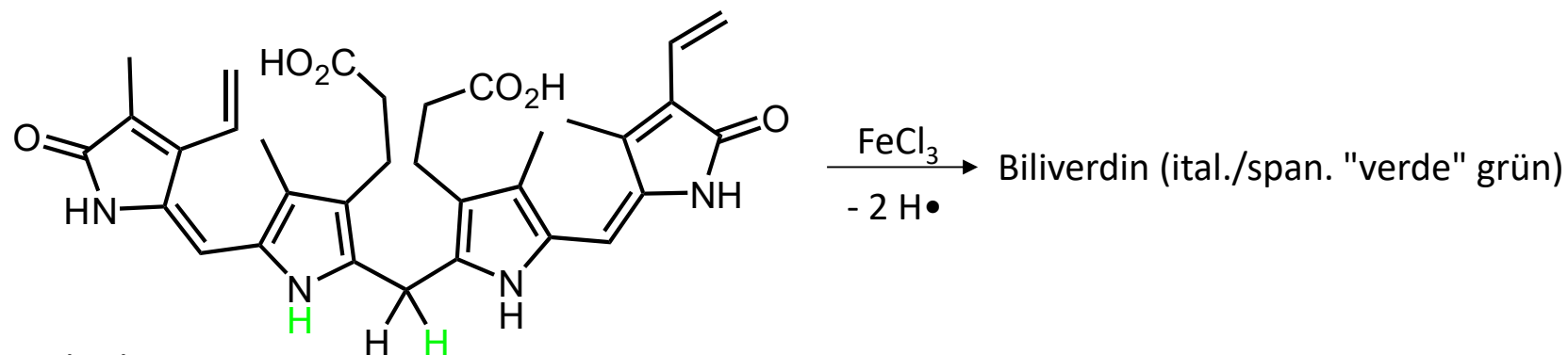
S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

Reaktion von Pyrrol mit Aldehyden



orange für R=Me

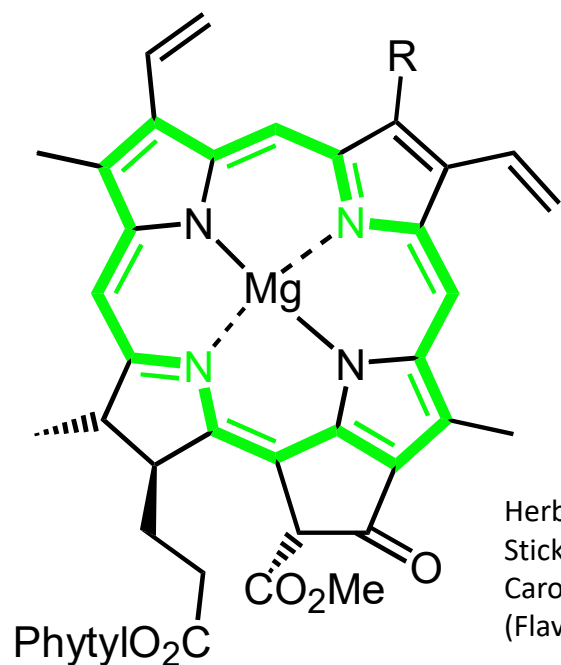
biologisch wichtig: Tetrapyrrole



Bilirubin:

Abbauprodukt des Blutfarbstoffs in der
Galle

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

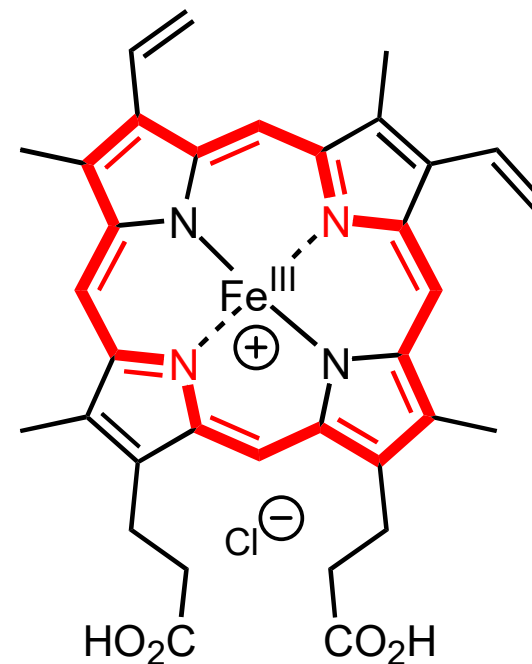
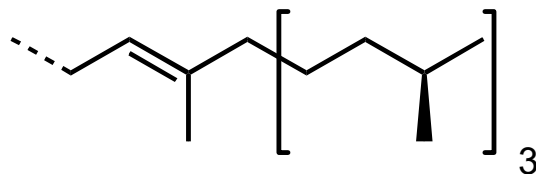


18π

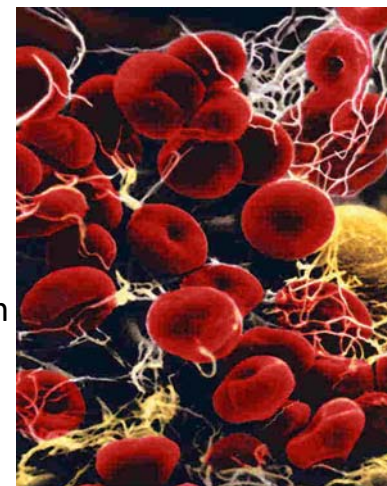
Herbst: Chlorophylle werden als Stickstoffquelle abgebaut, Carotinoide/Anthocyan-Farbstoffe (Flavylum) werden sichtbar.



Phytyl =



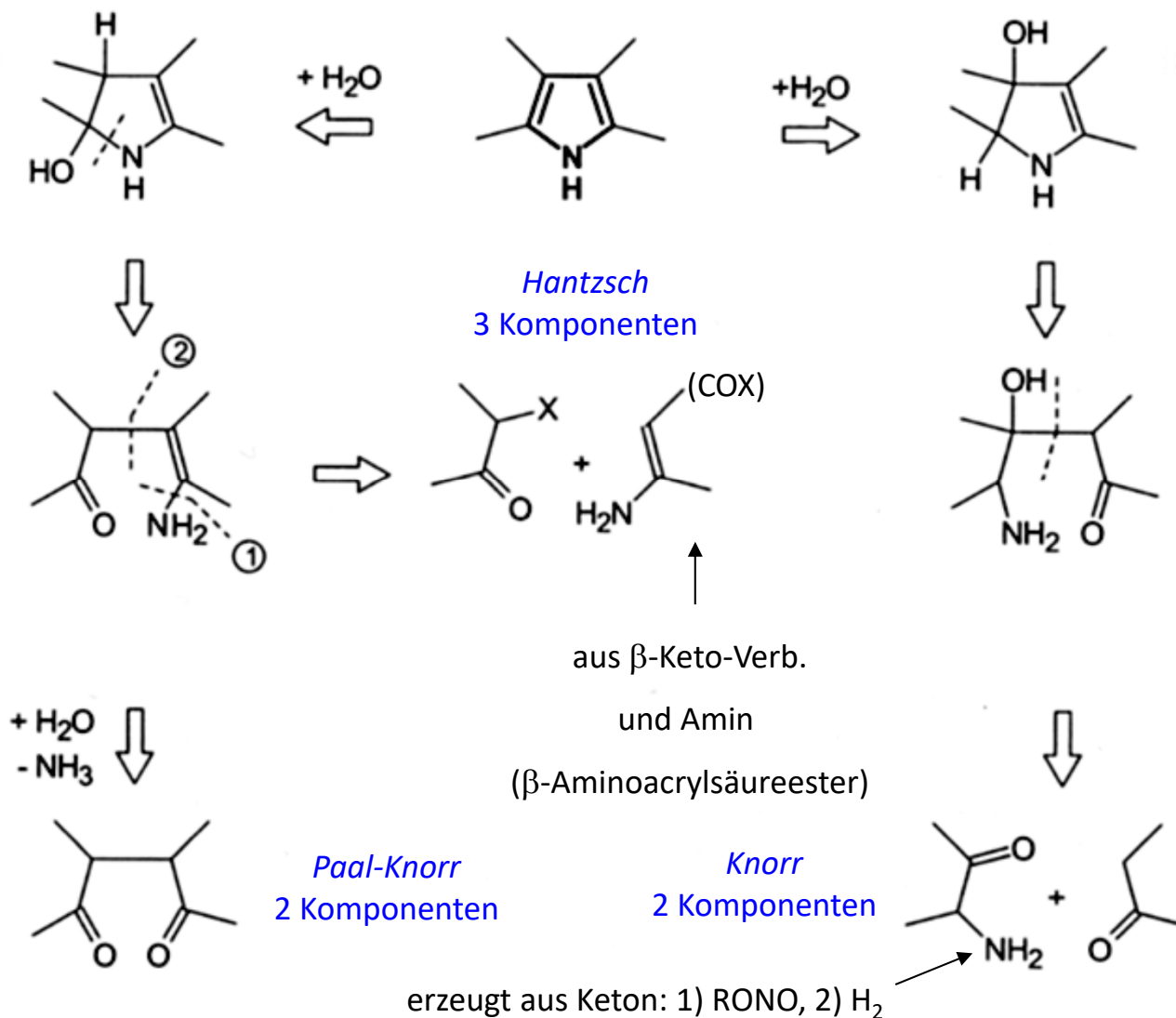
Hämin aus Hämoglobin, erhalten durch Abspaltung vom Proteinteil und Fällung mit NaCl.



S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

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

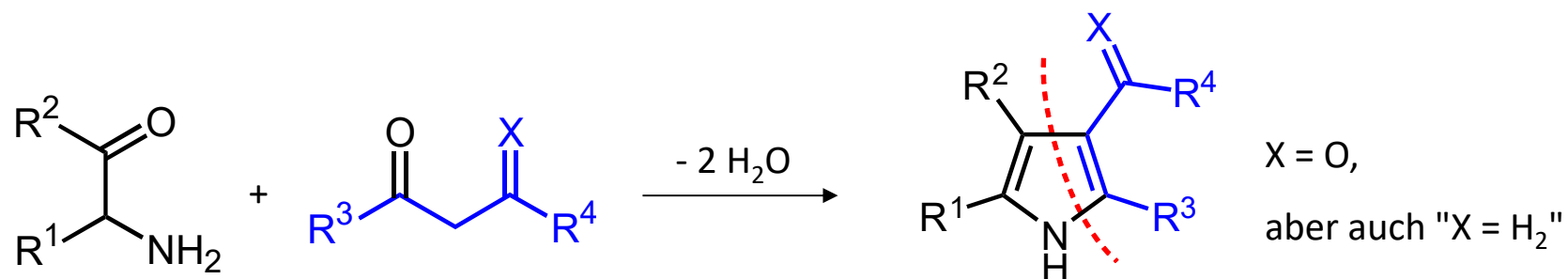
Retrosynthese



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.*

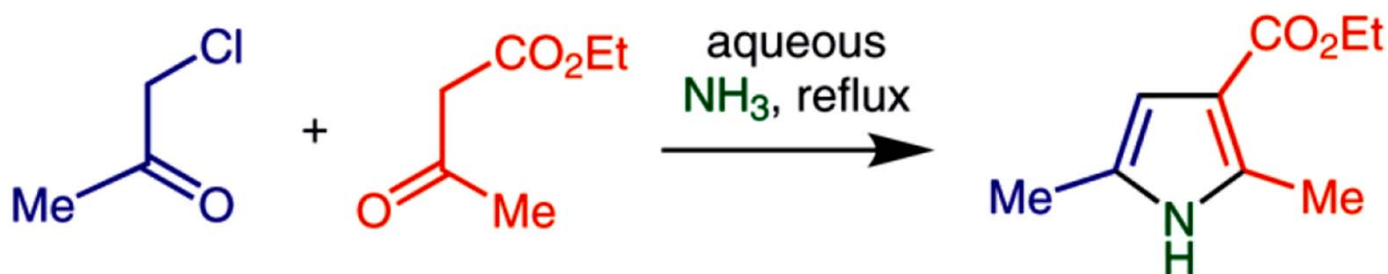
Knorr-Synthese



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



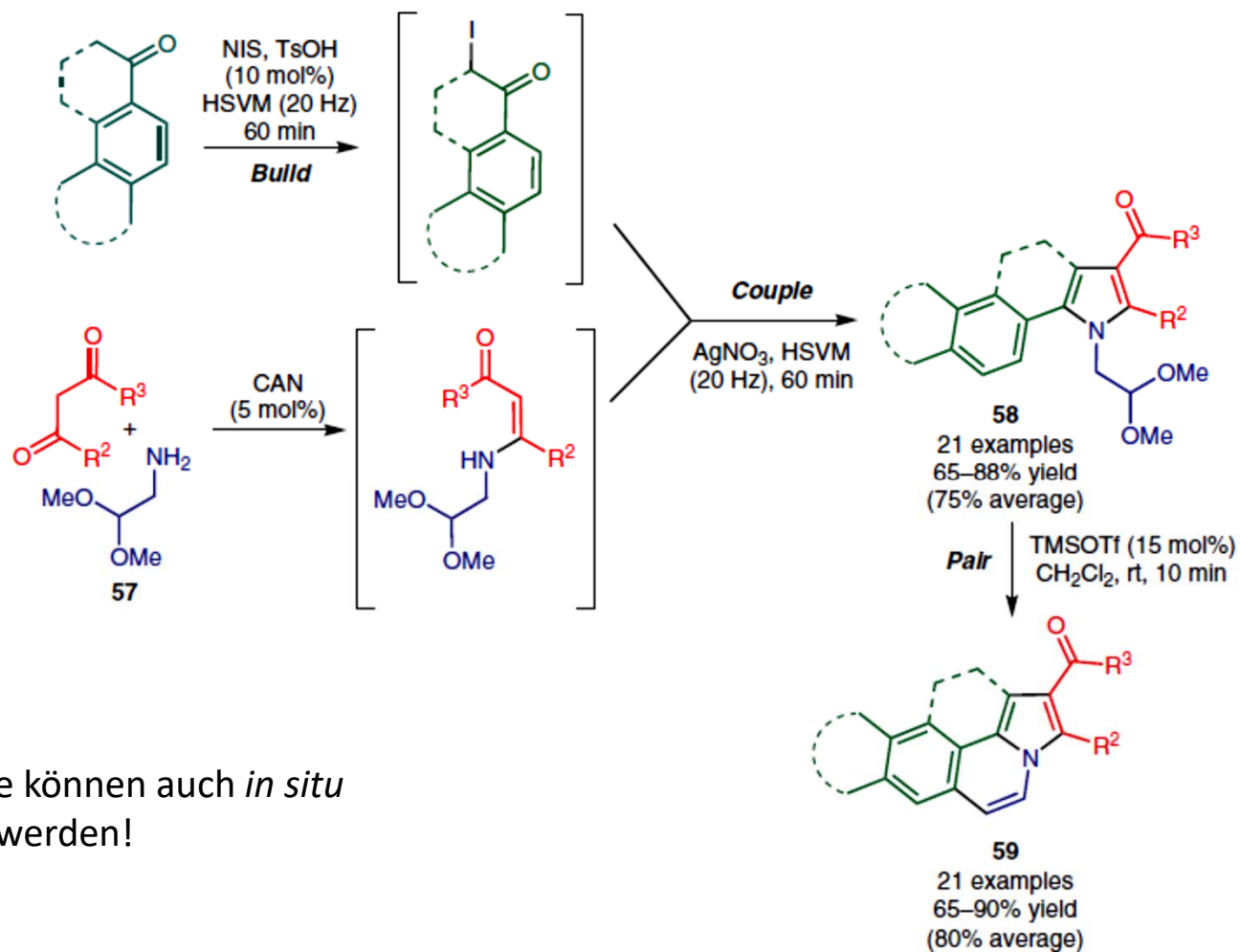
Arthur Rudolf Hantzsch



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

S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

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

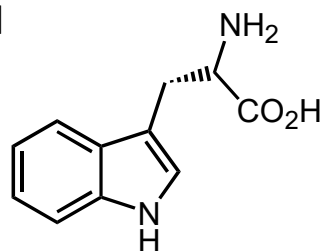


Bausteine können auch *in situ* gebildet werden!

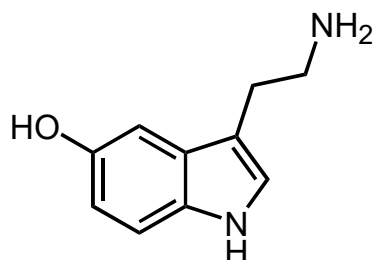
aus Review: Menéndez et al., *Synthesis* **2019**, 51, 816–828

S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

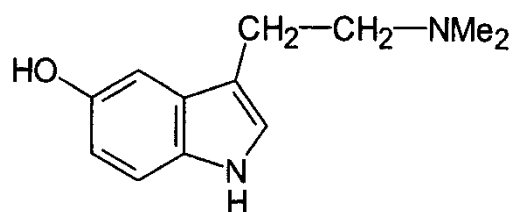
Indol



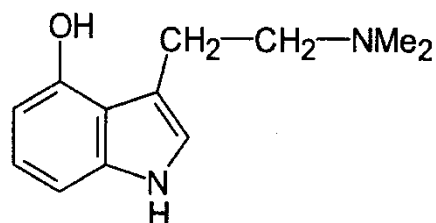
proteinogene Aminosäure
L-Tryptophan (Trp, W)



Neurotransmitter Serotonin



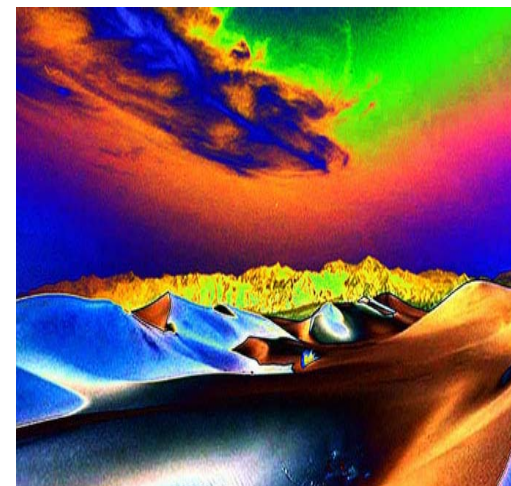
Bufotenin

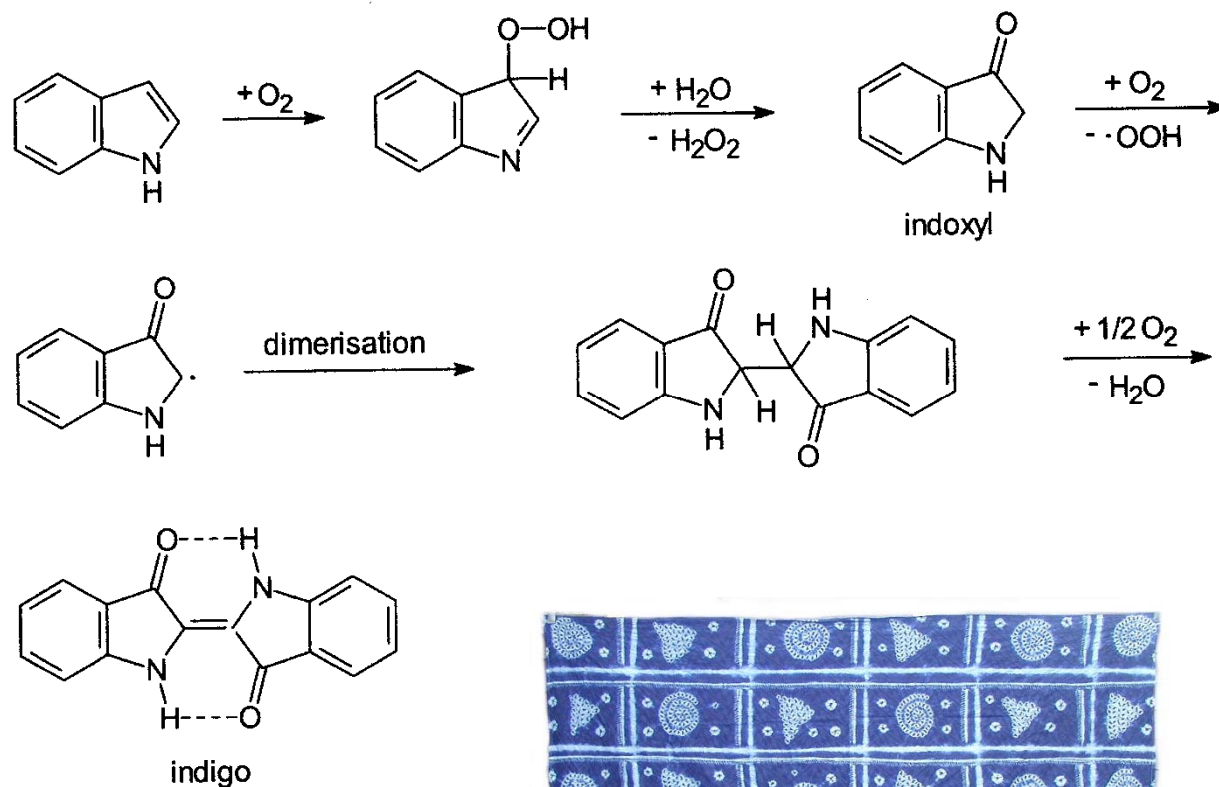


Psilocin

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).





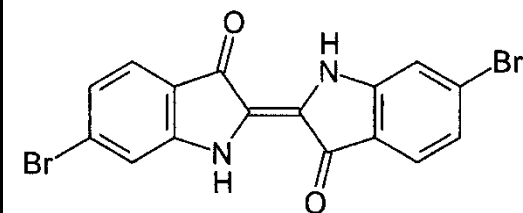
Oxidation von Indol mit Luftsauerstoff führt auch zu Indigo, bis Indoxyl allerdings synthetisch kaum nutzbar (jedoch danach)



Indigo-gefärbtes Tuch aus Westafrika

Aus der Purpurschnecke

Hexaplex trunculus



6,6'-Dibromindigo (tyrian purple)

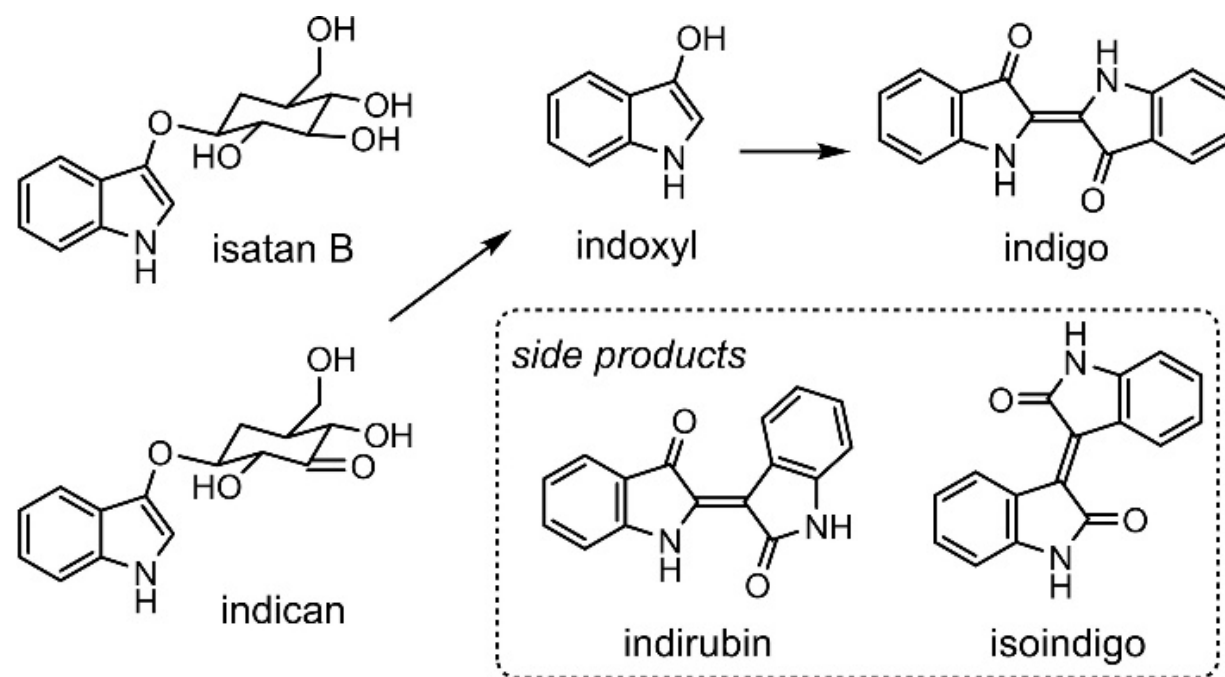


6-Bromindirubin-3'-oxim

(zur Konservierung von Stammzellen)

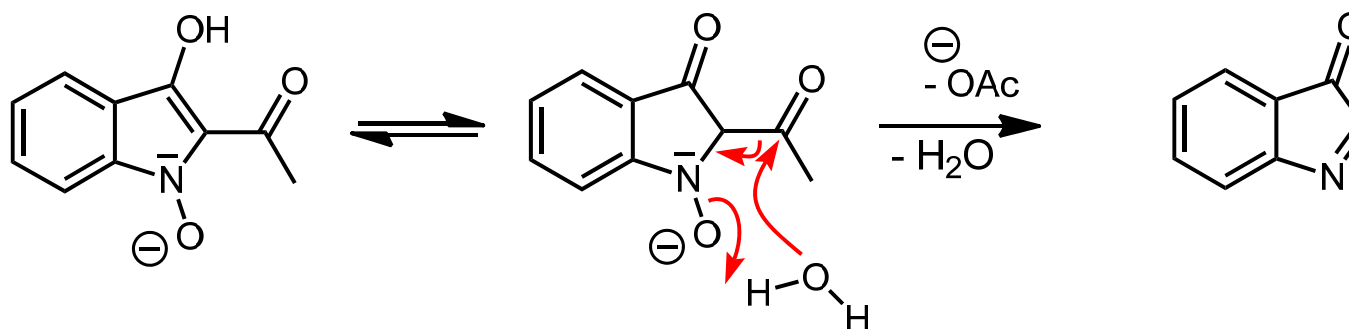
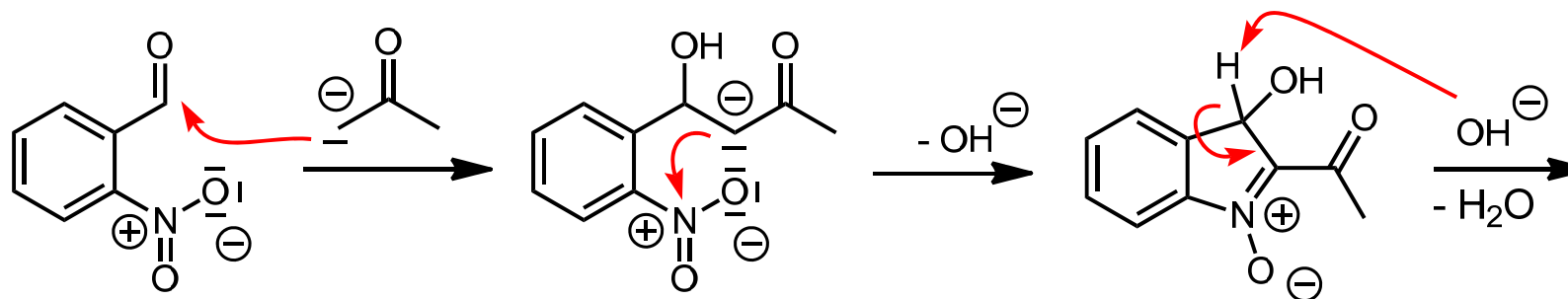
S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

Indigo-Vorstufen in Pflanzen, z. B. in Färberwaid (*Isatis tinctoria*)

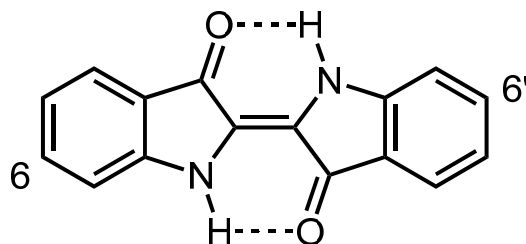


aus: Huang, Hecht, Eur. J. Org. Chem. **2023**, e202300981

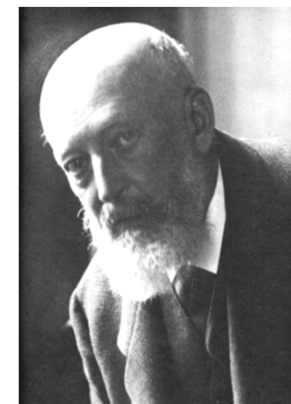
Indigo-Synthese nach Adolf von Baeyer (1882)



Dimerisierung



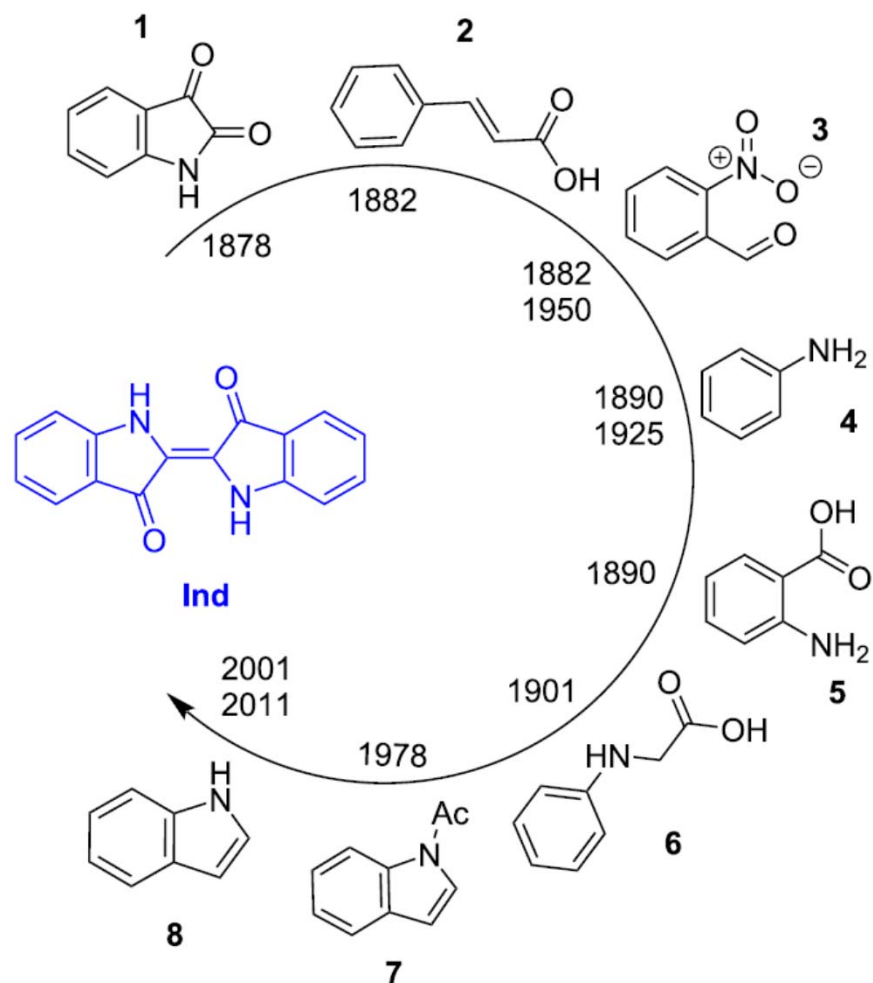
Indigo



Adolf von Baeyer (1835-1917, Nobelpreis 1905)

S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

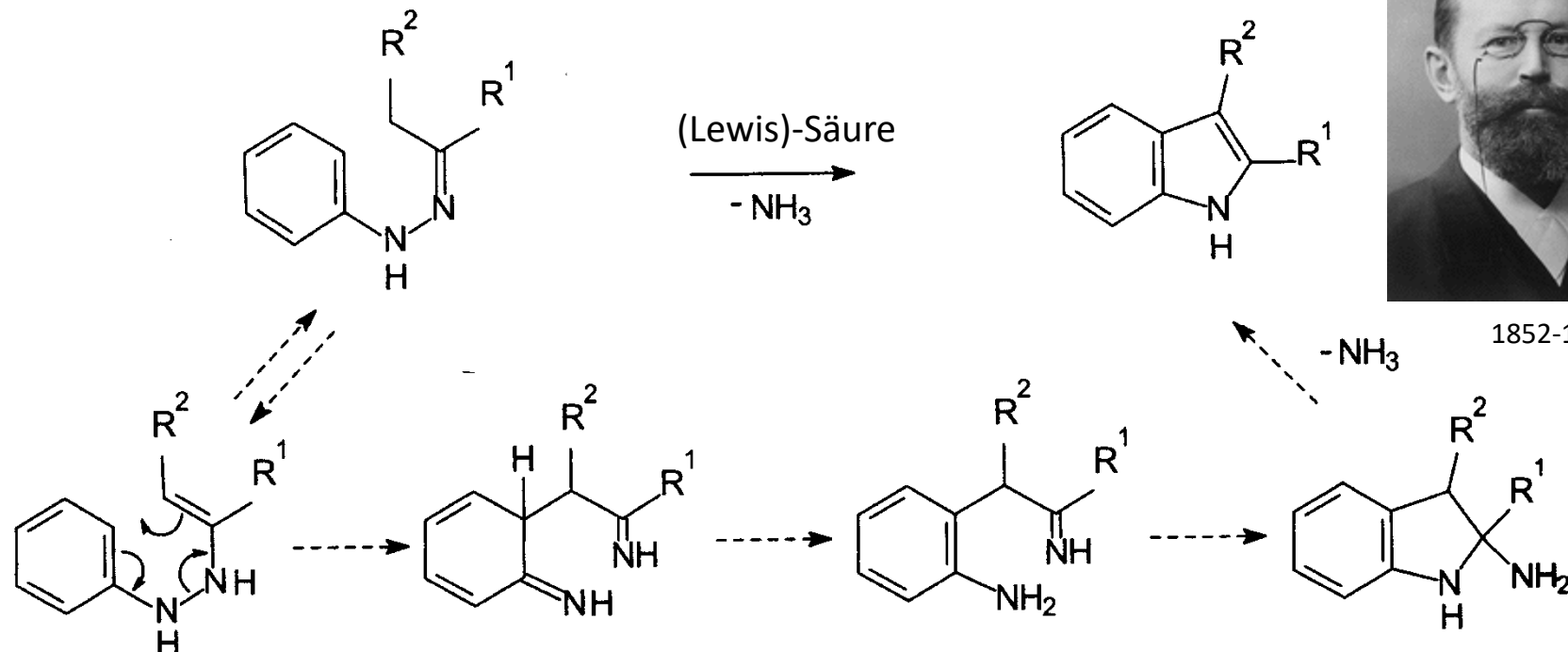
Indigo-Synthesen: Vorstufen



aus: Berdnikova et al., *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, 228

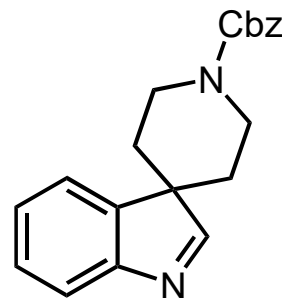
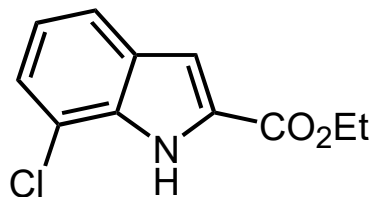
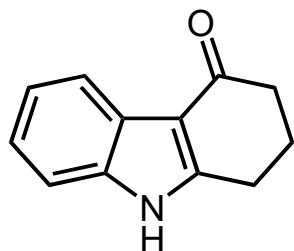
S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

Fischer-Indolsynthese (Emil Fischer, 1883/4)



1852-1919

Übungsbeispiele:



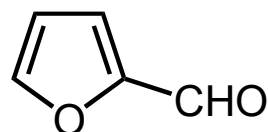
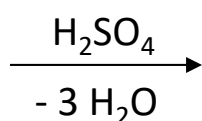
S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

Furan

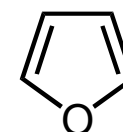
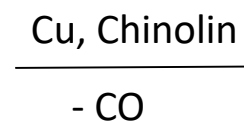
- Furan-2-carbonsäure aus C₆-Zucker-Disäuren (z. B. Galaktarsäure);
- 5-(Hydroxymethyl)-2-furaldehyd aus Saccharose (Molisch-Probe).

Pentosen

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

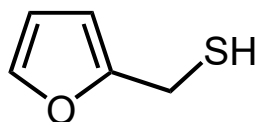


Furfural



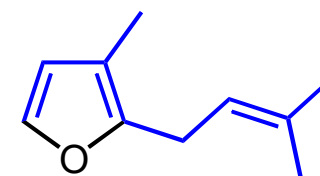
Sdp. 162 °C, "nachwachsender Rohstoff"

Furan-haltige Naturstoffe:



2-Furylmethanthiol

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



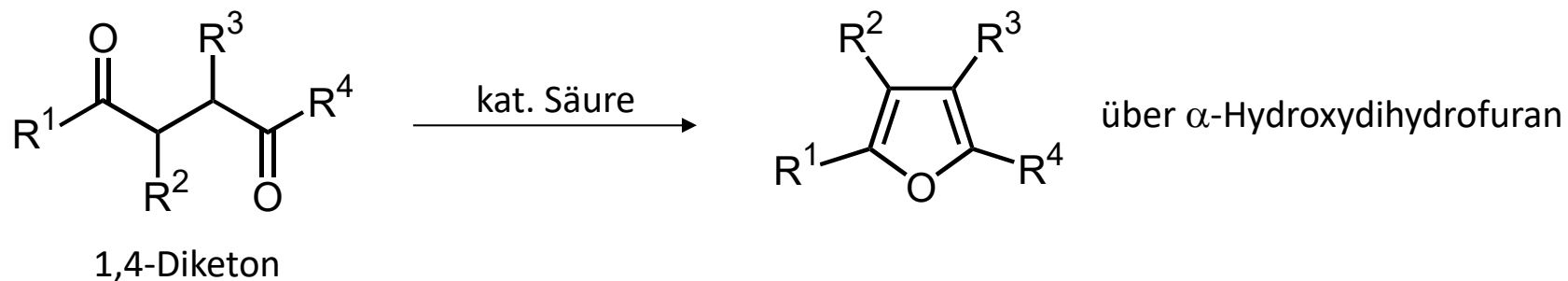
Rosenfuran

(Duftstoff des Rosenöls),
monoterpenoid

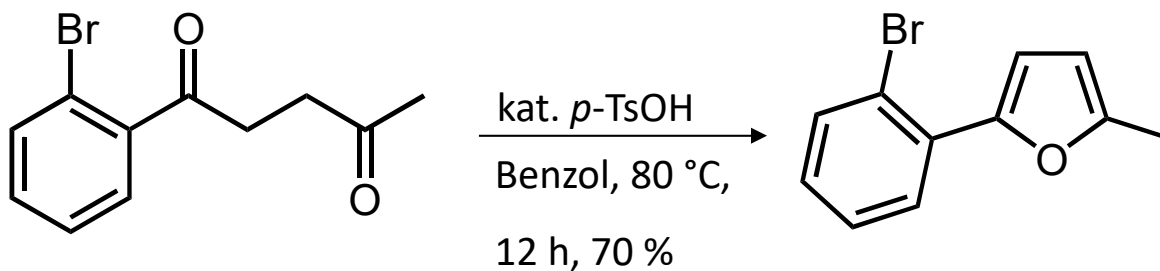
S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

Furan

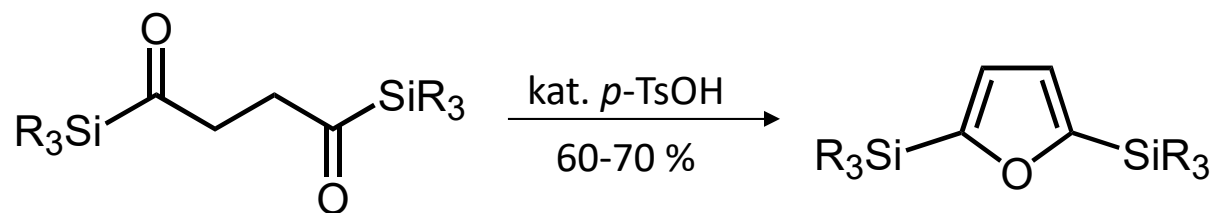
a) Paal-Knorr-Synthese



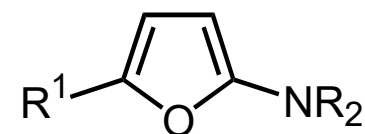
z. B.



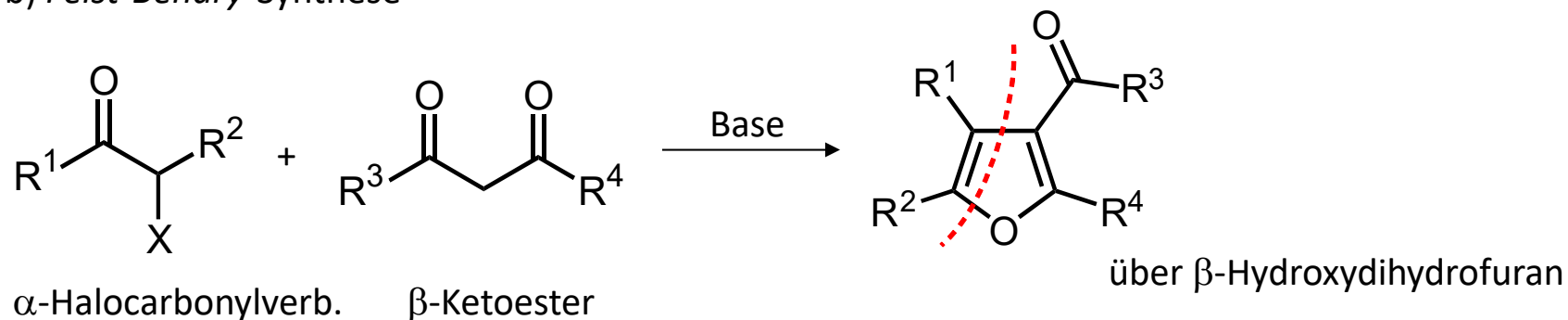
ebenso:



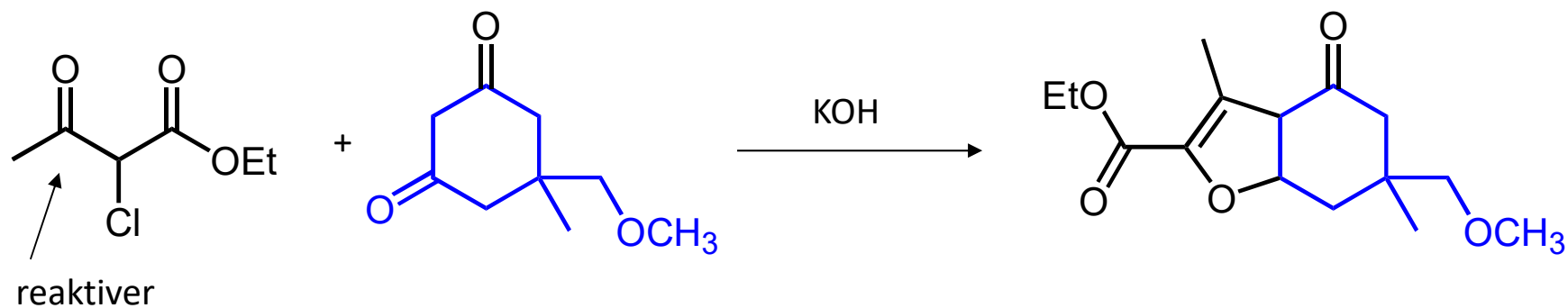
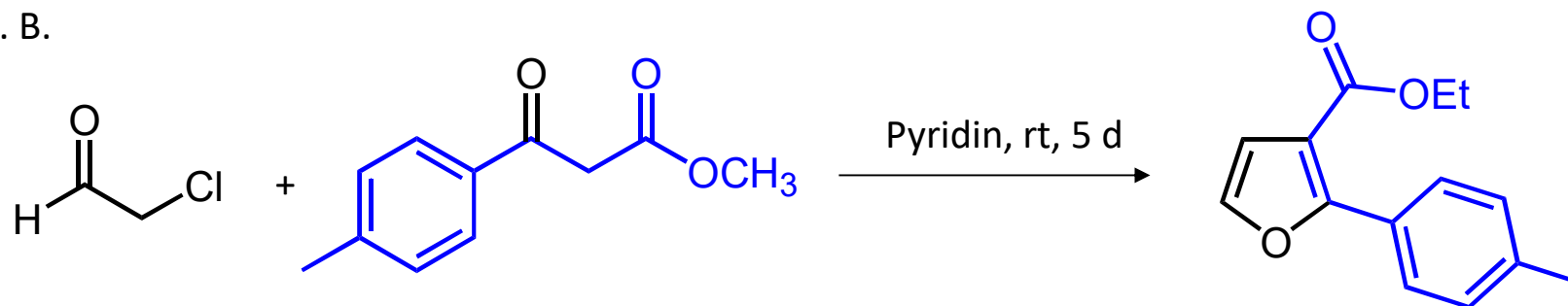
aus γ -Ketoamiden:



b) Feist-Bénary-Synthese

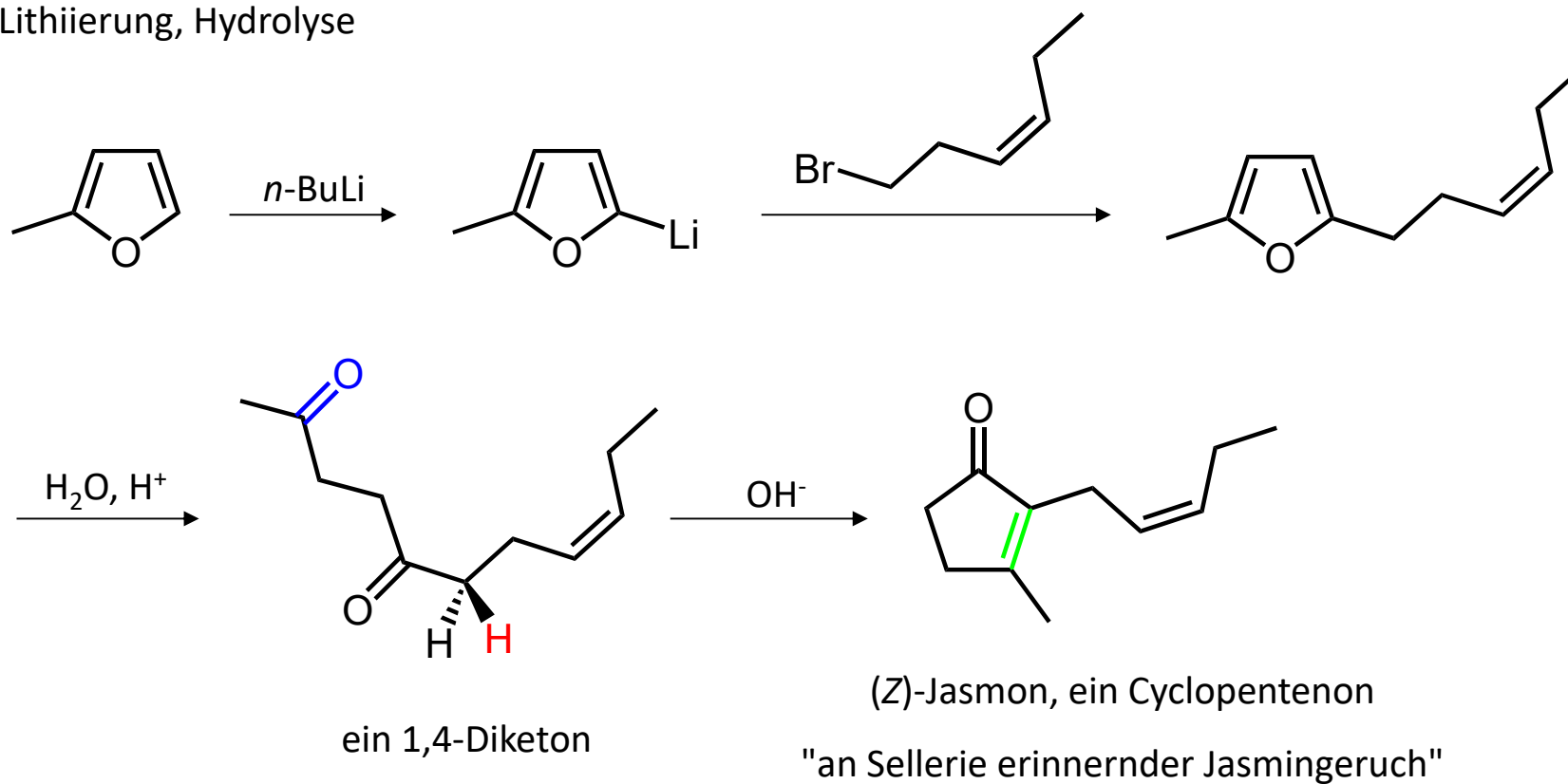


z. B.



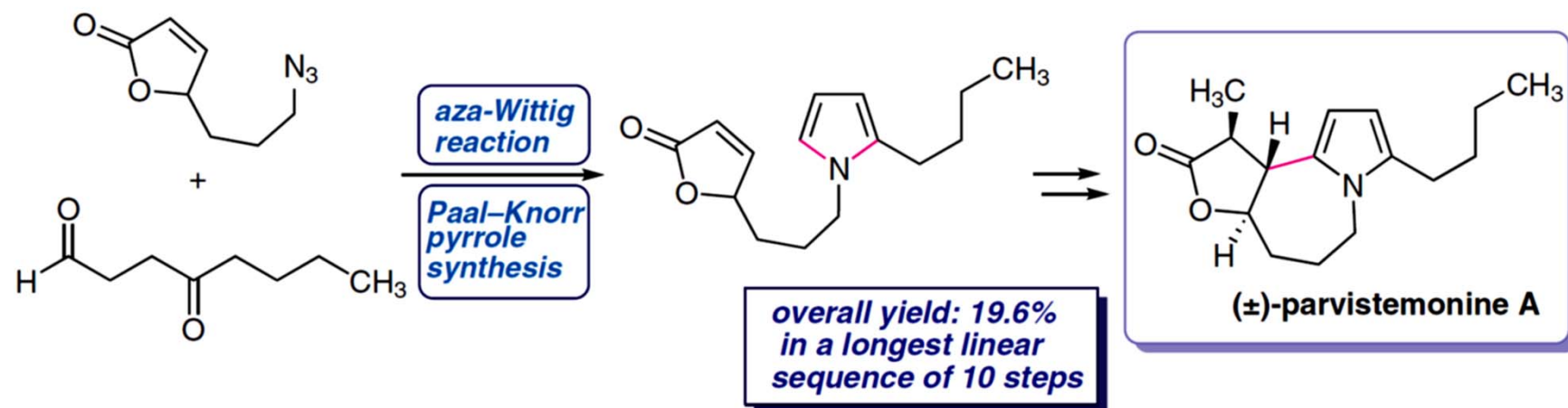
Furan

α -Lithiierung, Hydrolyse



S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

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



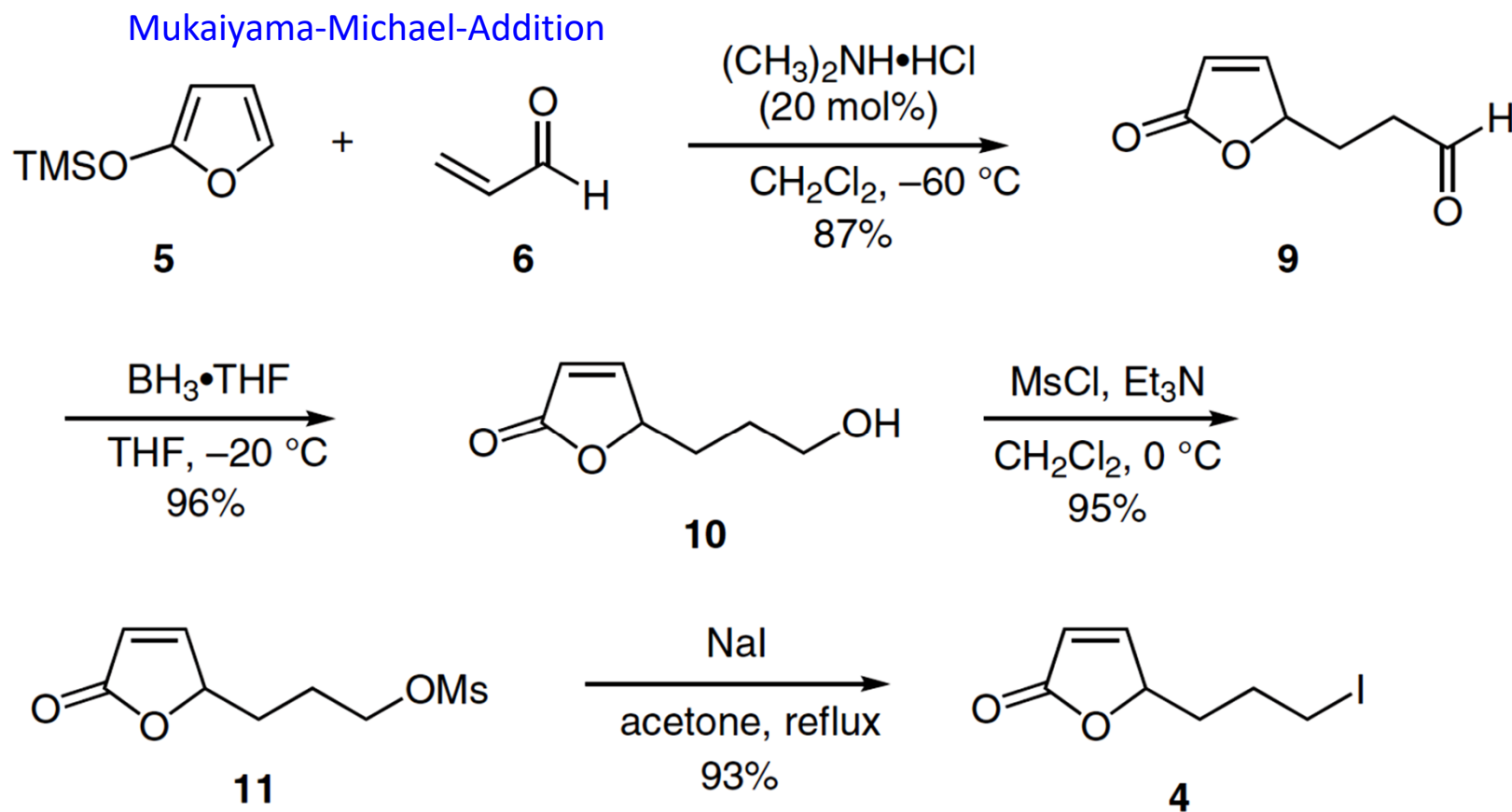
Fotos: *Phytochemistry Lett.* **2018**, 28, 168



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

S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

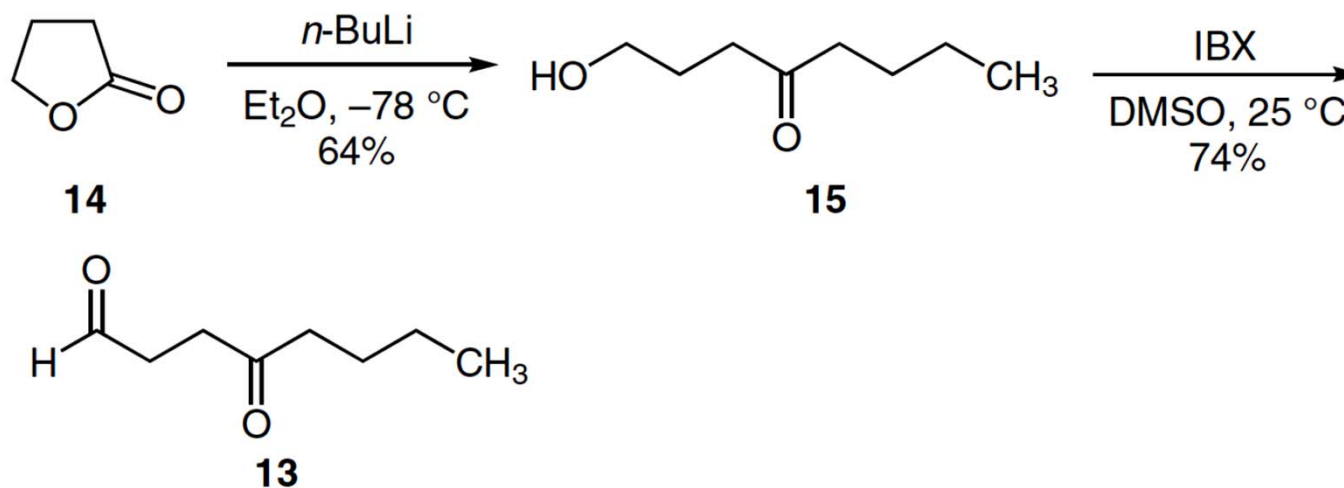
Von Furan zu Pyrrol: Totalsynthese von (±)-Parvistemonin A aus der Wurzel von *Stemona parviflora*



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

S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

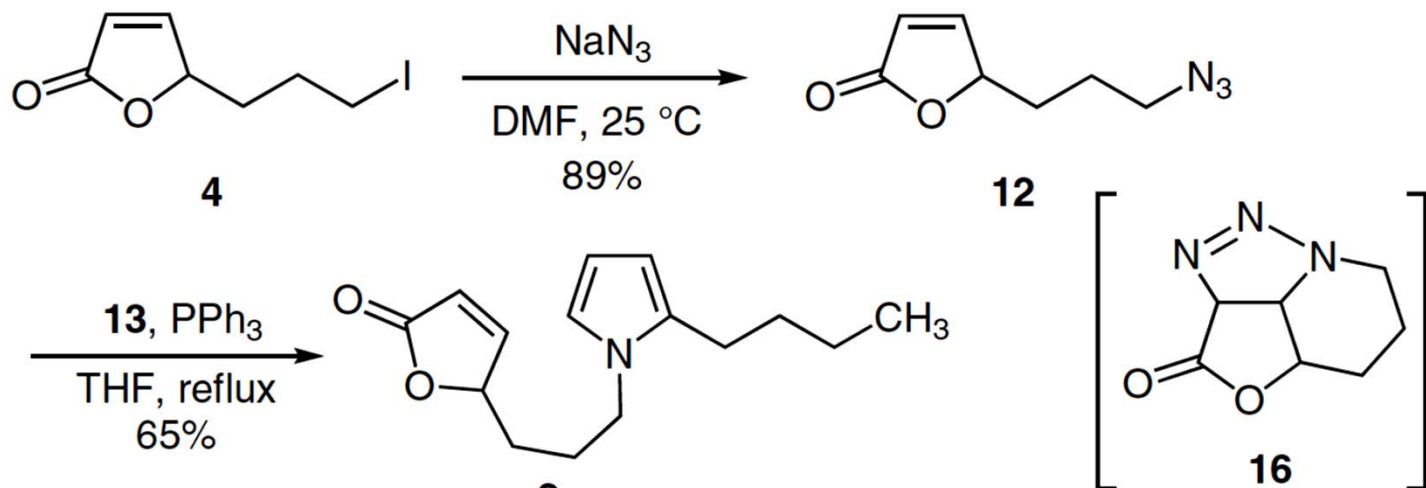
Von Furan zu Pyrrol: Totalsynthese von (±)-Parvistemonin A aus der Wurzel von *Stemona parviflora*



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

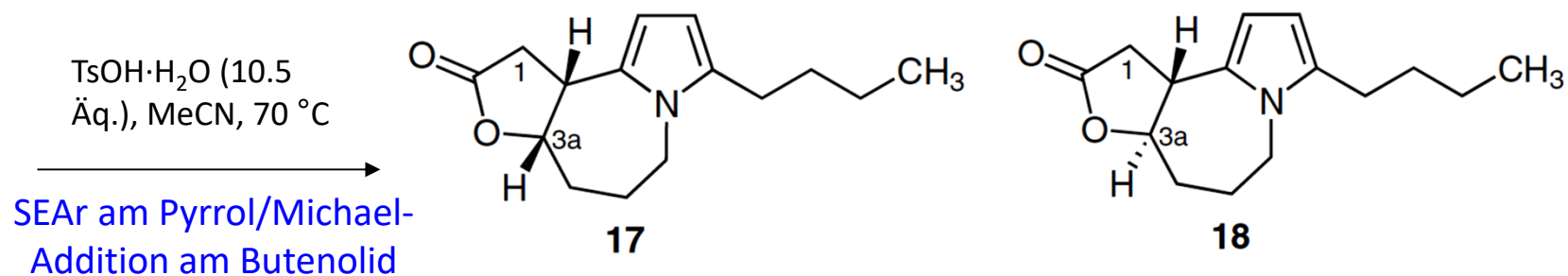
S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

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



Staudinger-Reduktion
Paal-Knorr-Pyrrolsynthese

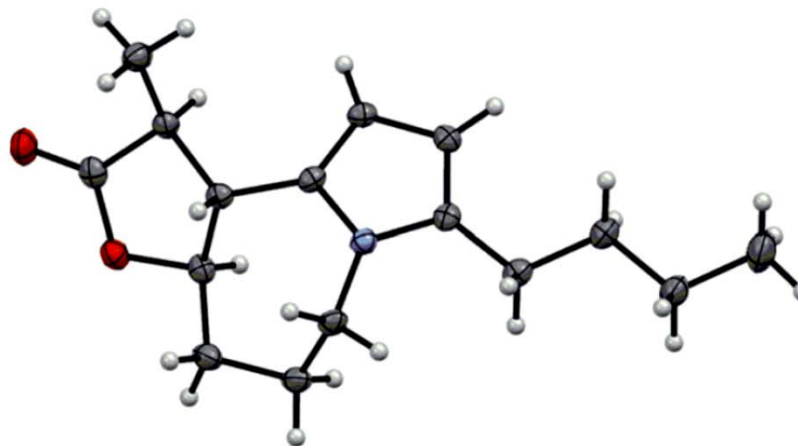
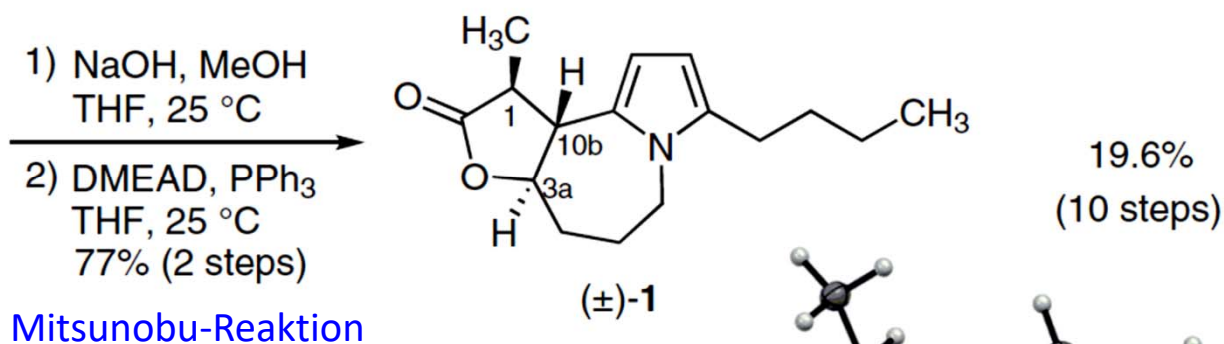
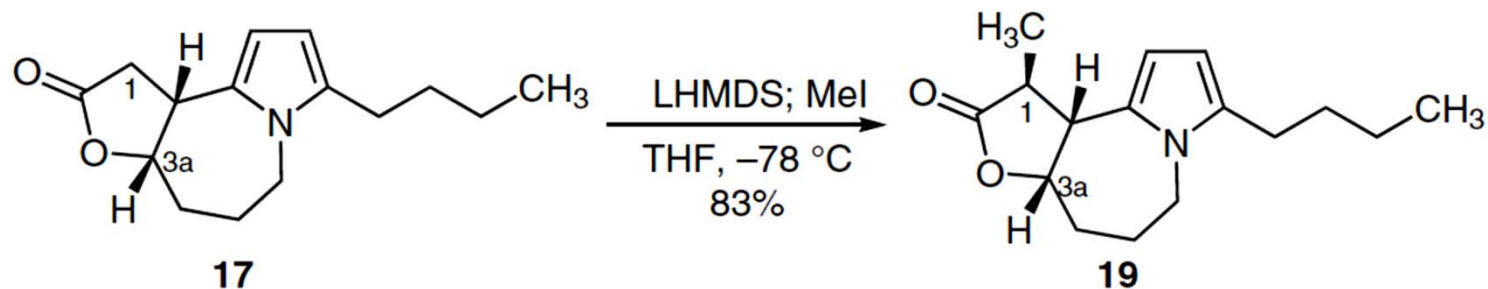
bei erhöhter Temp.:
1,3-dipolare Cycloaddition



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

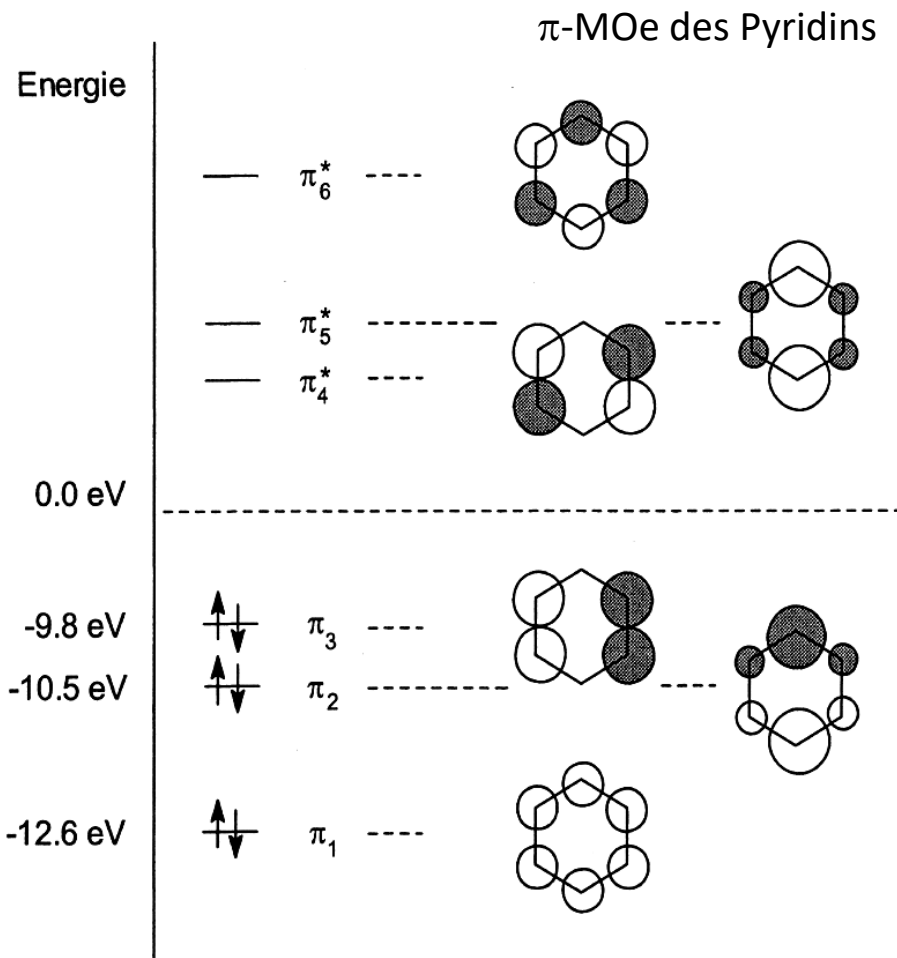
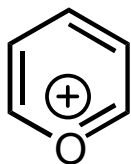
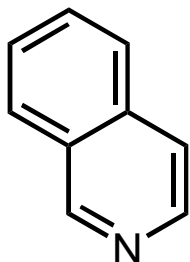
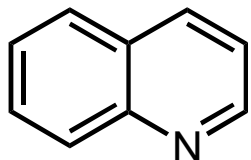
S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

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

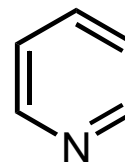


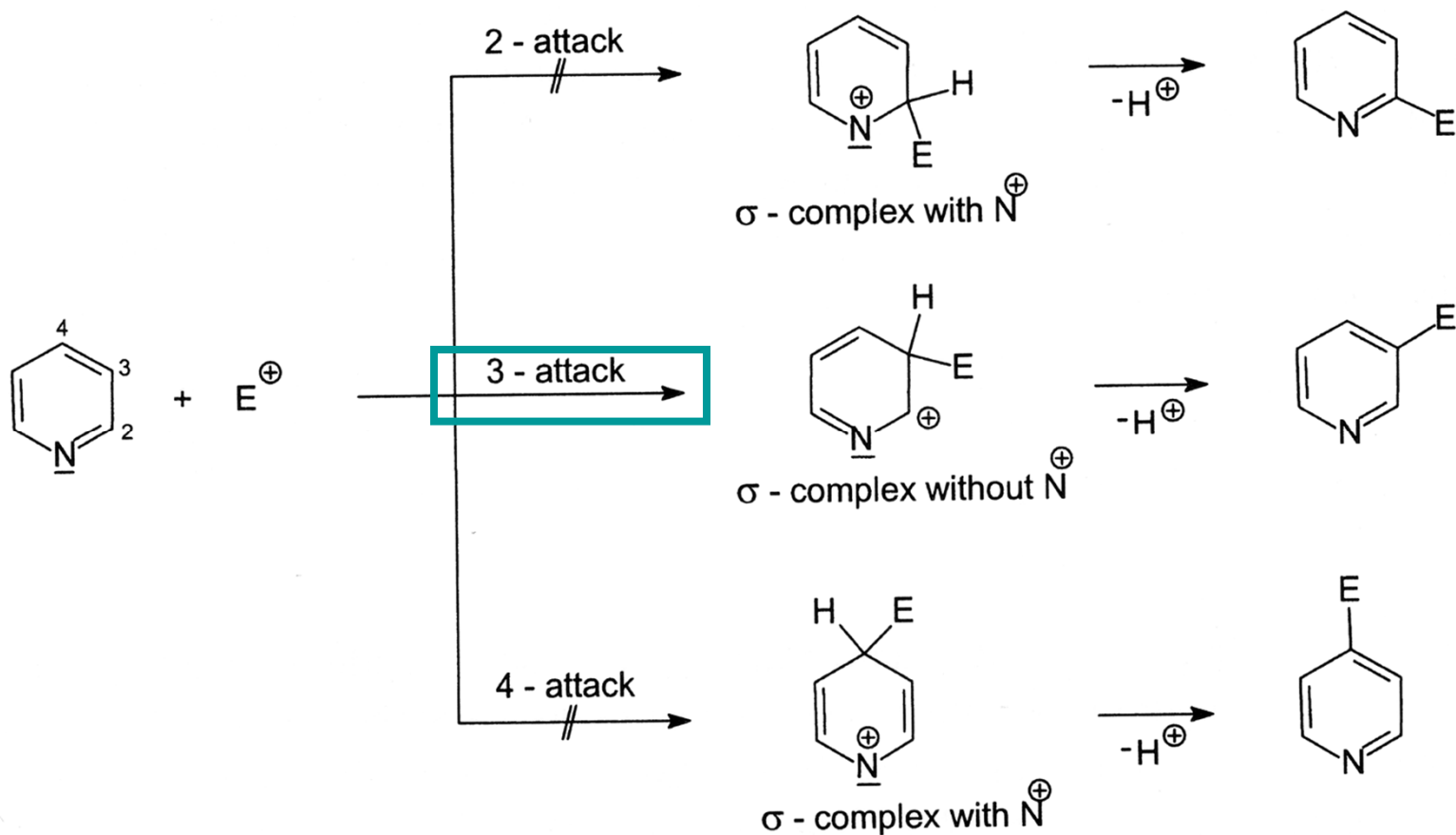
Sugita et al., *Synlett* **2020**, 31, 1800

Benennen Sie die Heterozyklen:



Entartung der π -MOe gegenüber Benzol aufgehoben, da keine C_6 -Achse





S_EAr schwierig;

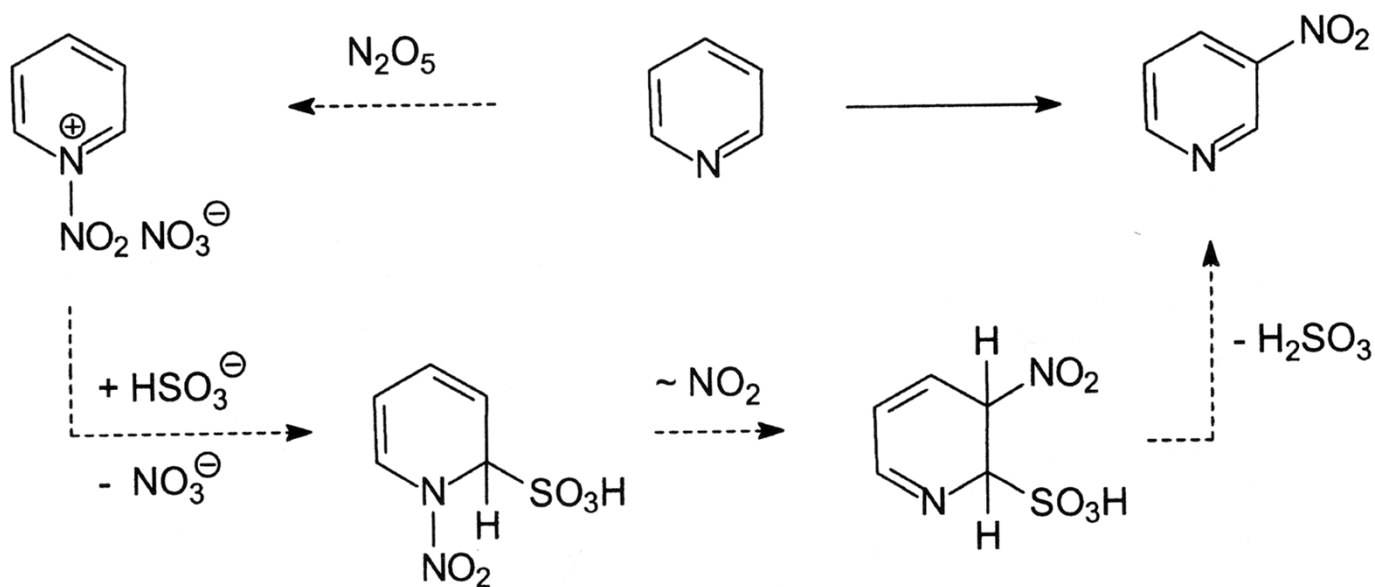
regioselektiv i. d. 3/5-Position; nur dann weist keine mesomere Grenzformel des kationischen σ -Komplexes eine Nitrenium-Teilstruktur auf.

S. Aromaten II - S.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.

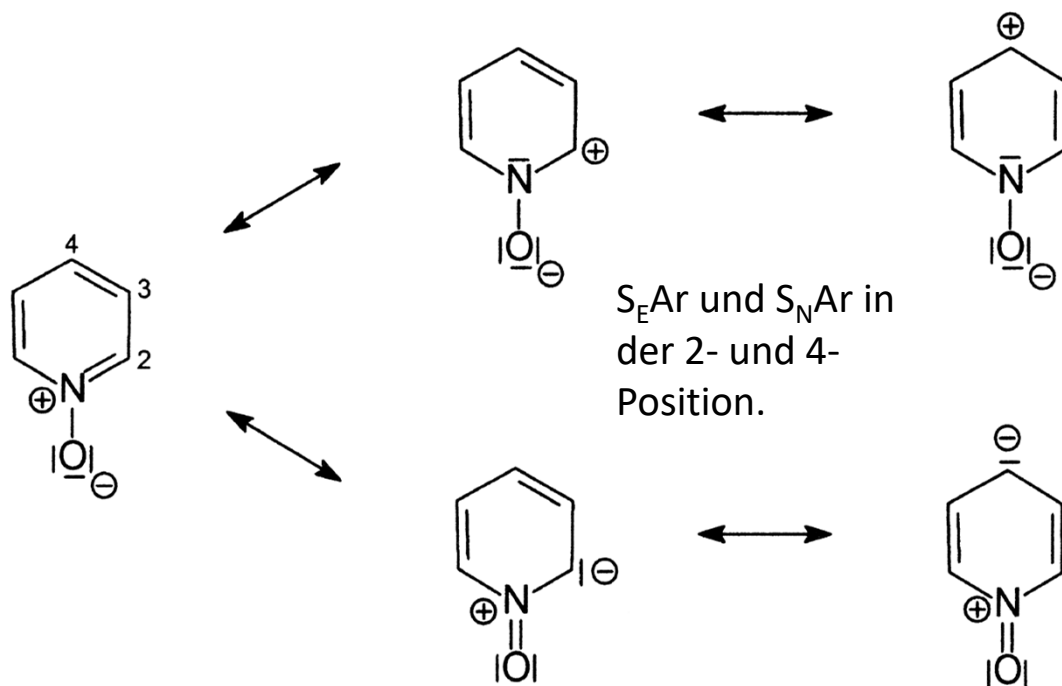


3-Sulfonierung in Oleum/kat. Hg(II) bei 250 °C (70 %).

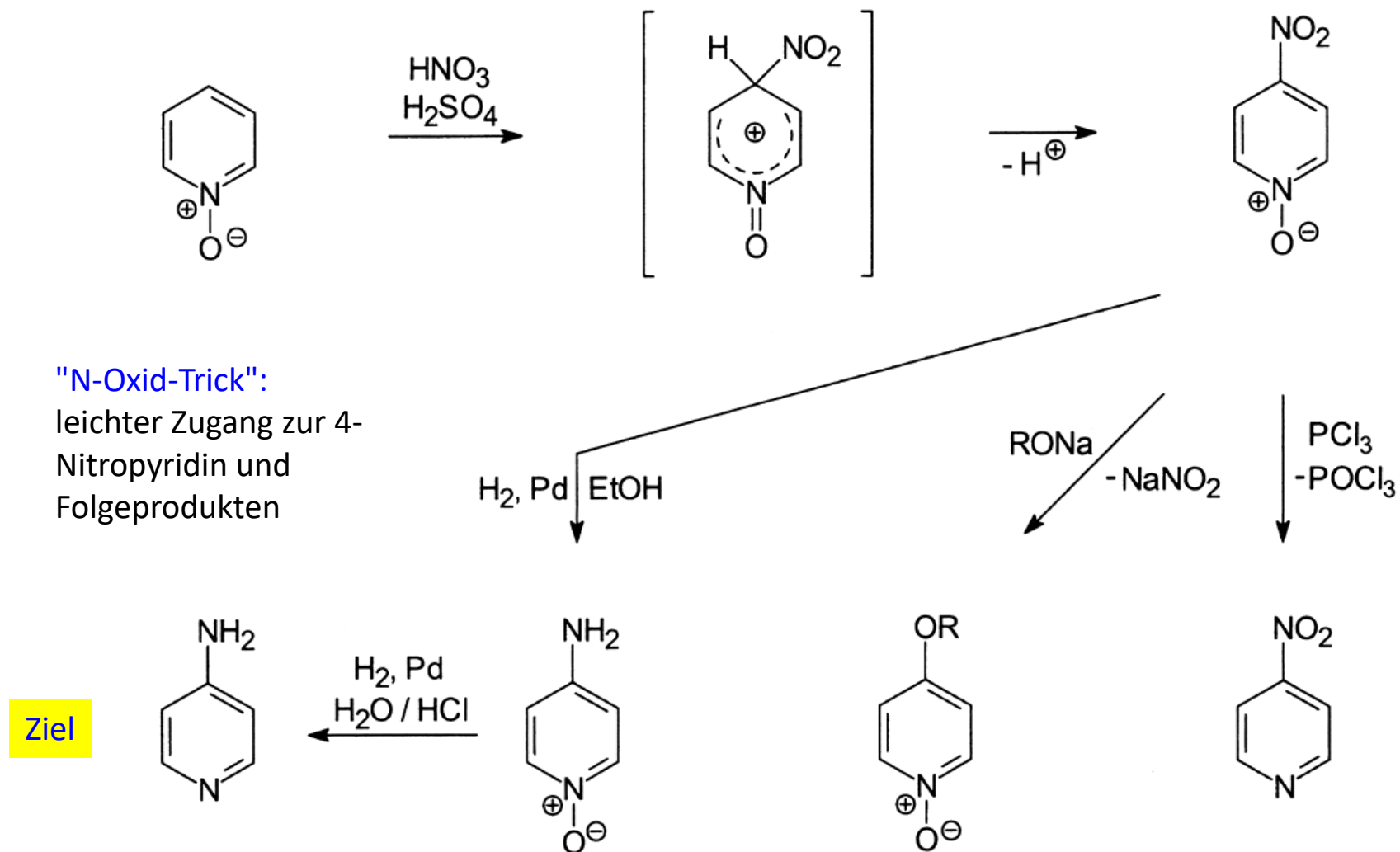
3-Halogenierung mit Cl₂ oder Br₂ ab 200 °C.

Pyridin-*N*-Oxid: andere Reaktivität

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



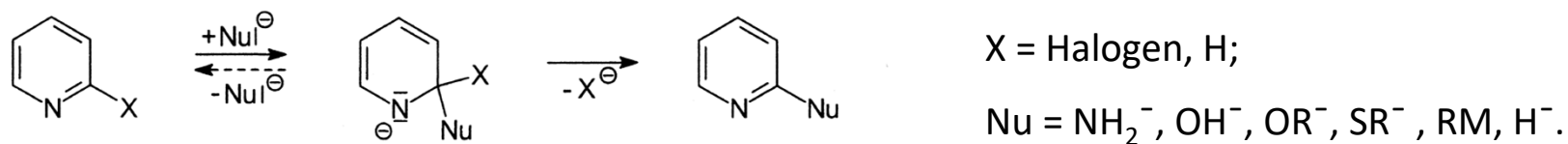
Pyridin-*N*-Oxid: andere Reaktivität



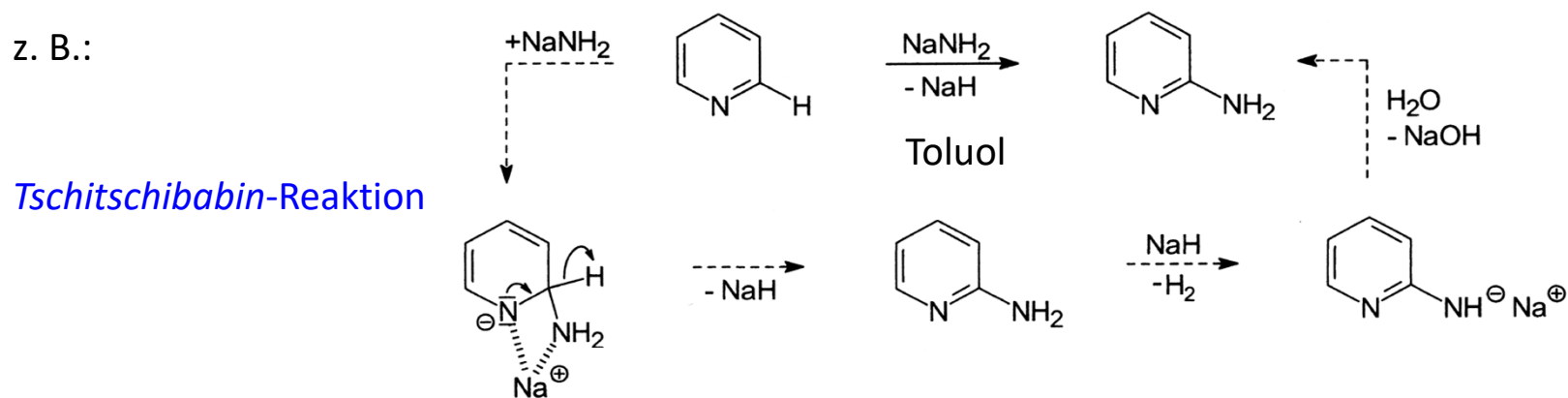
S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

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

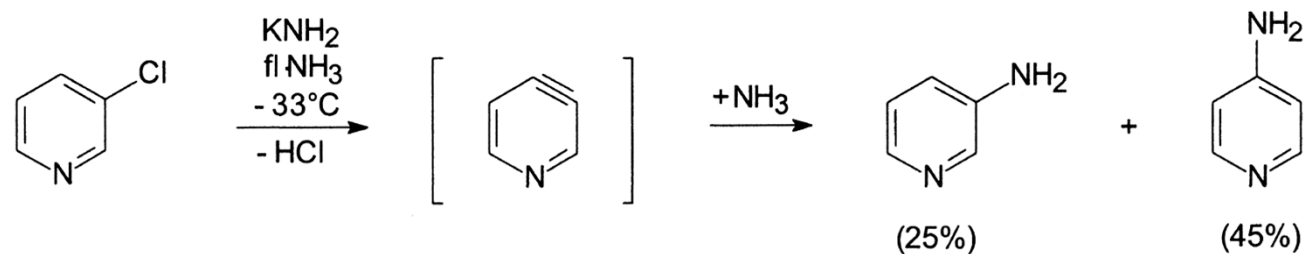
Additions/Eliminierungs-Mech. bei unsubst. Pyridinen:



z. B.:

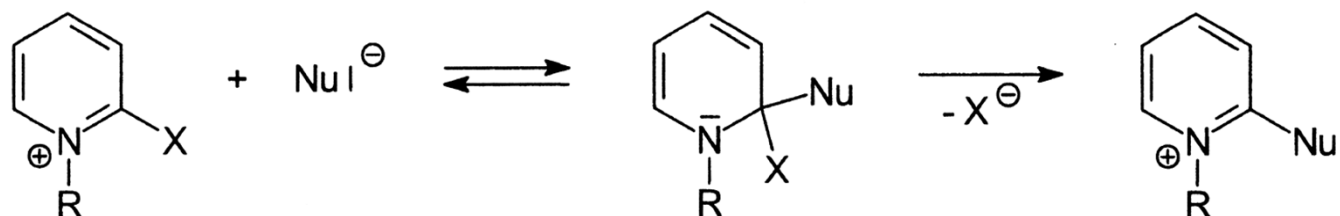


Eliminierungs/Additions-Mech. bei 3-Chlorpyridinen:

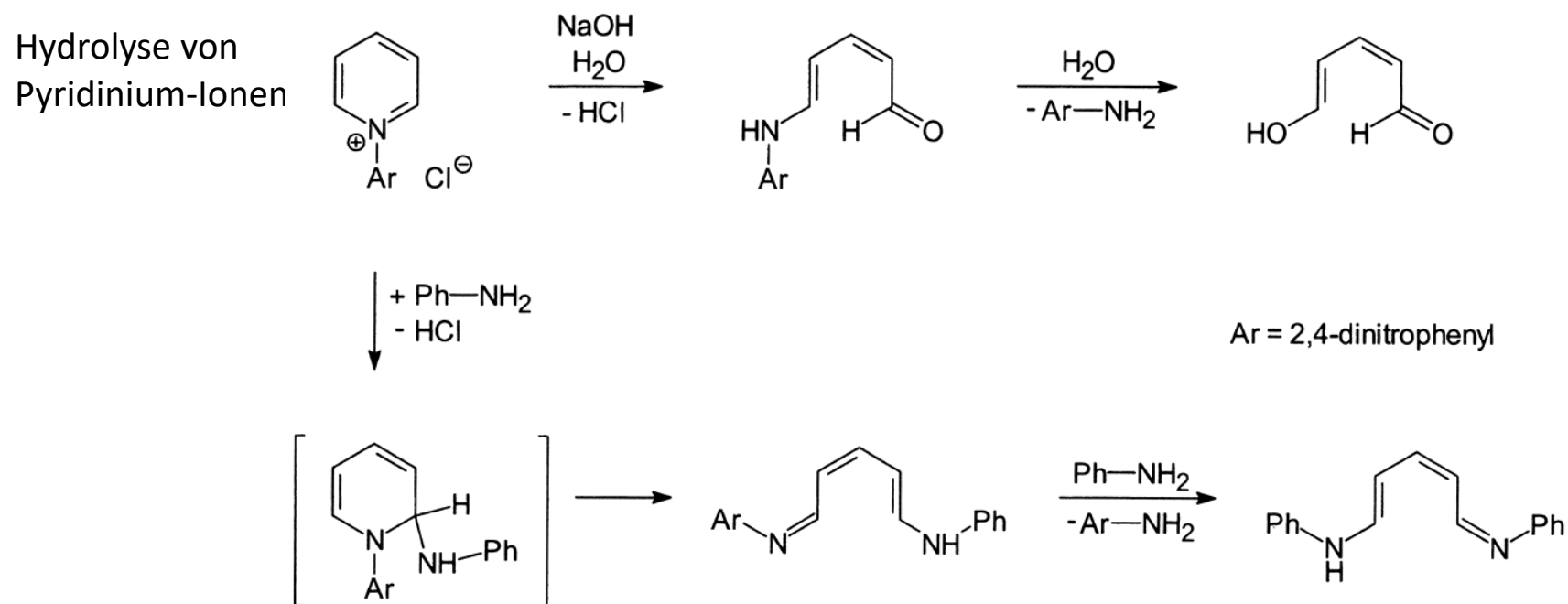


S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

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

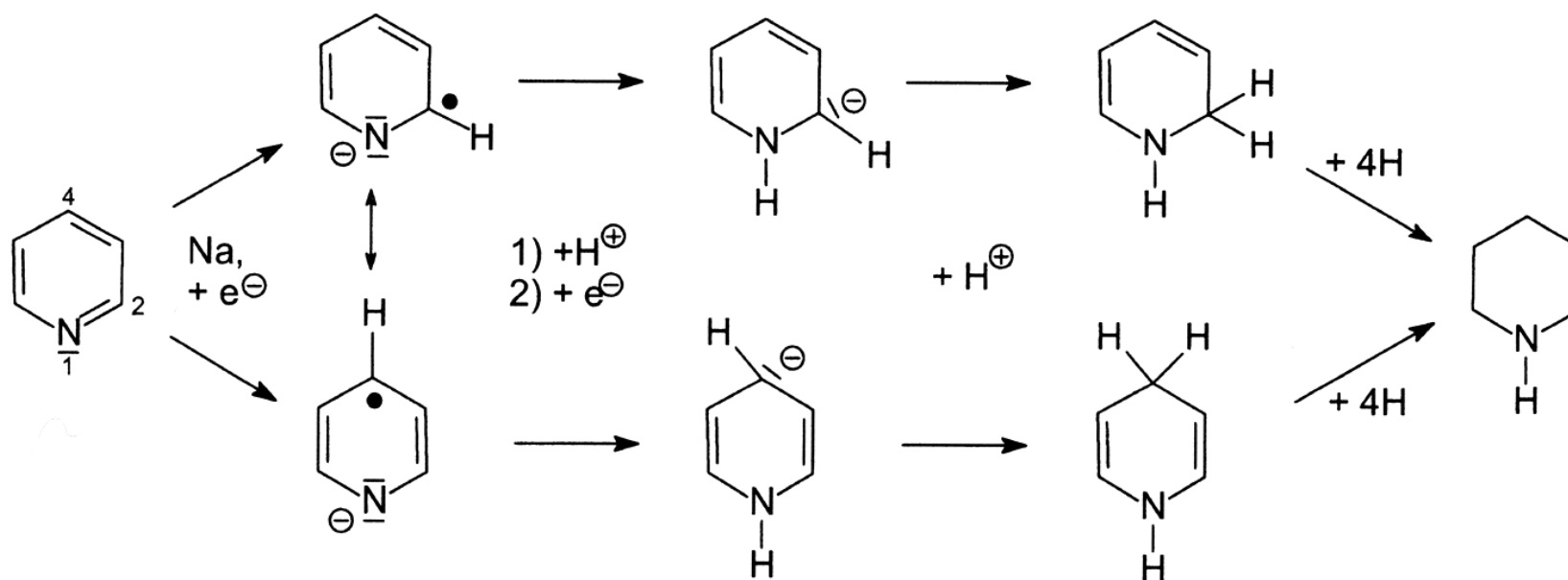


Reduktion v. *N*-Alkylpyridiniumsalzen zu *N*-Alkyldihydro- u. -tetrahydropyridinen mit NaBH_4 .



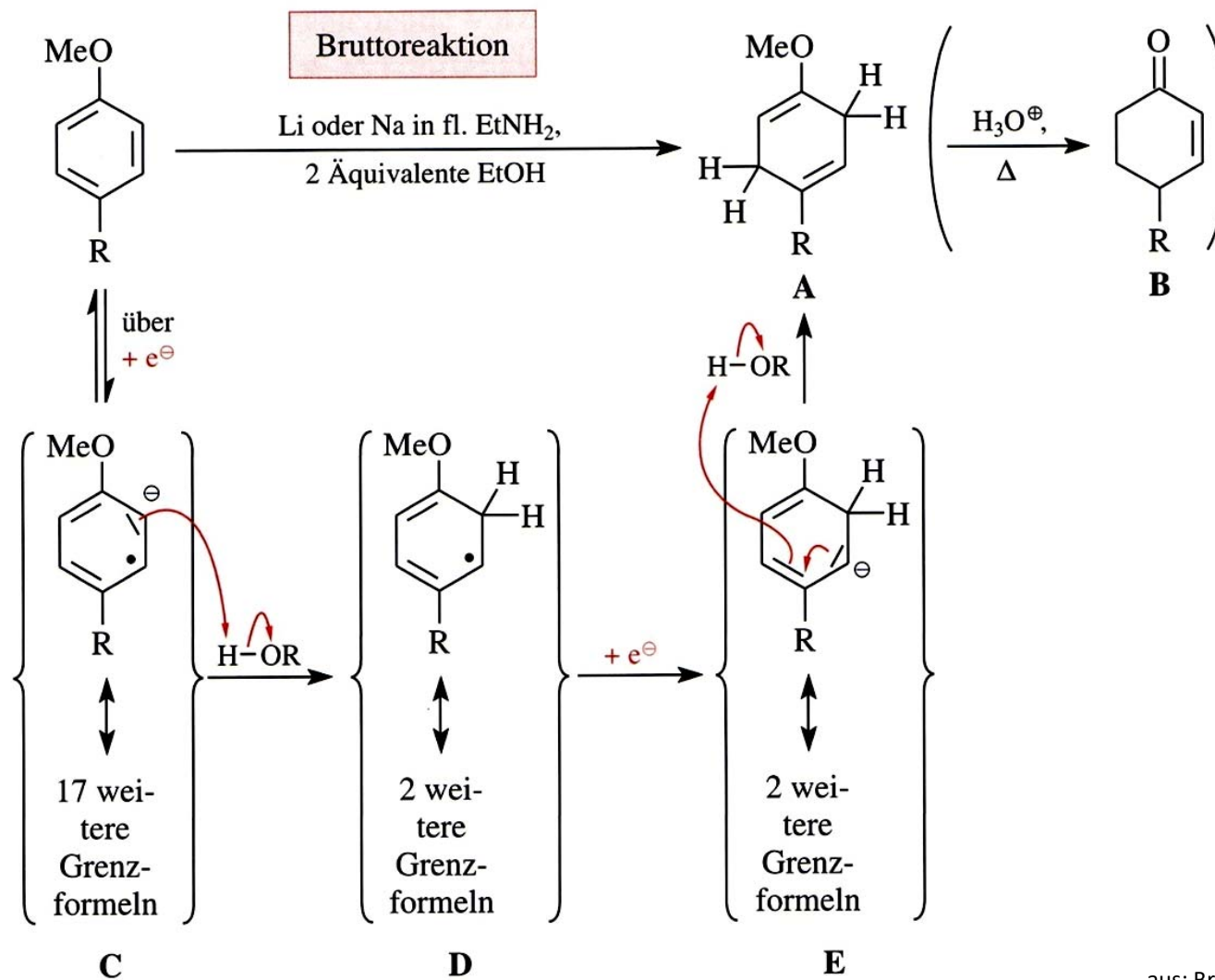
Birch-Reduktion von Pyridin mit Na in protischem Medium:

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



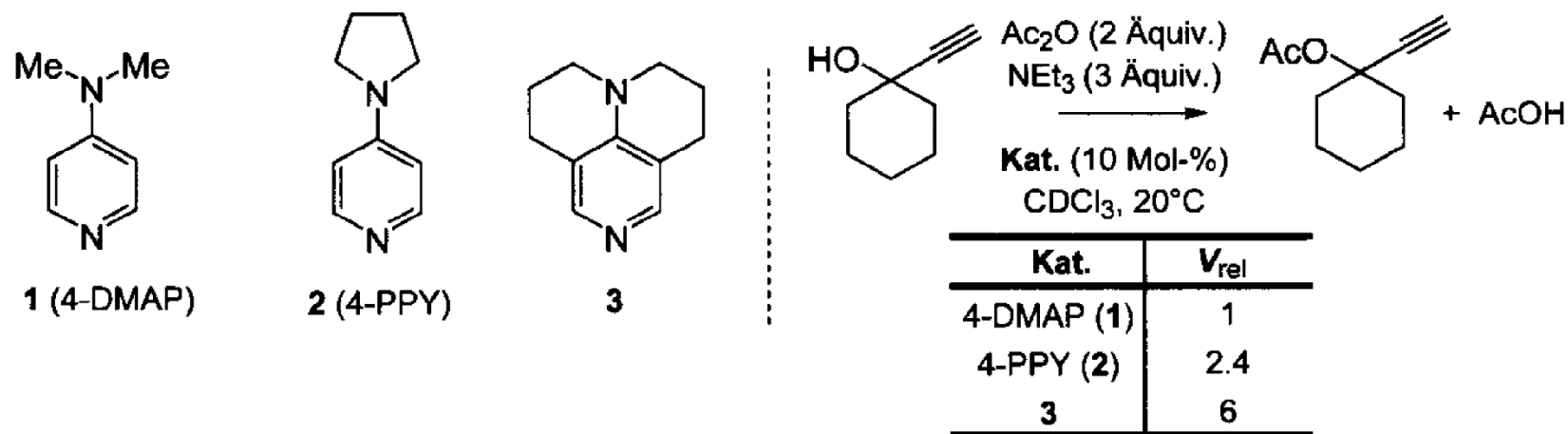
S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

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



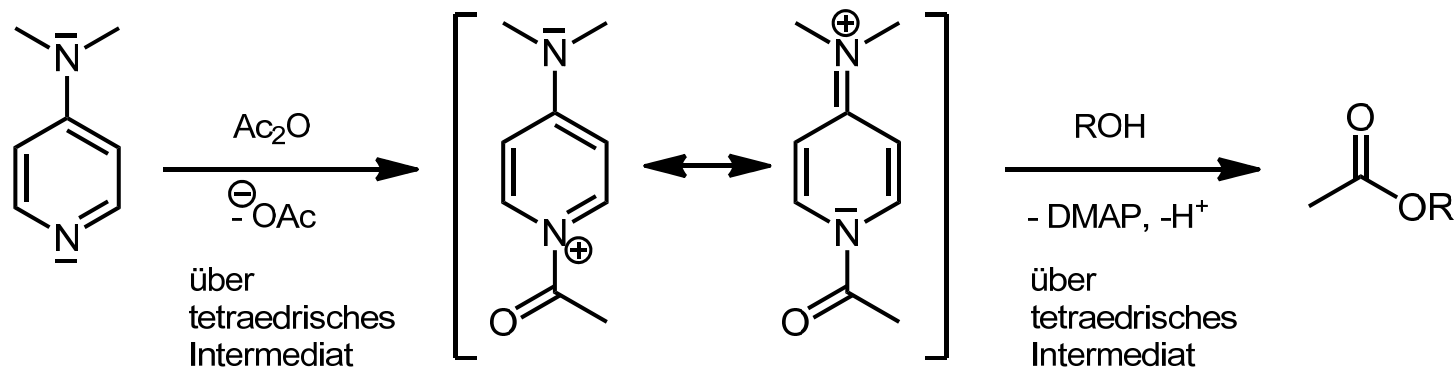
aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*

Nukleophiler Katalysator 4-Dimethylaminopyridin (Steglichs Reagenz)



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

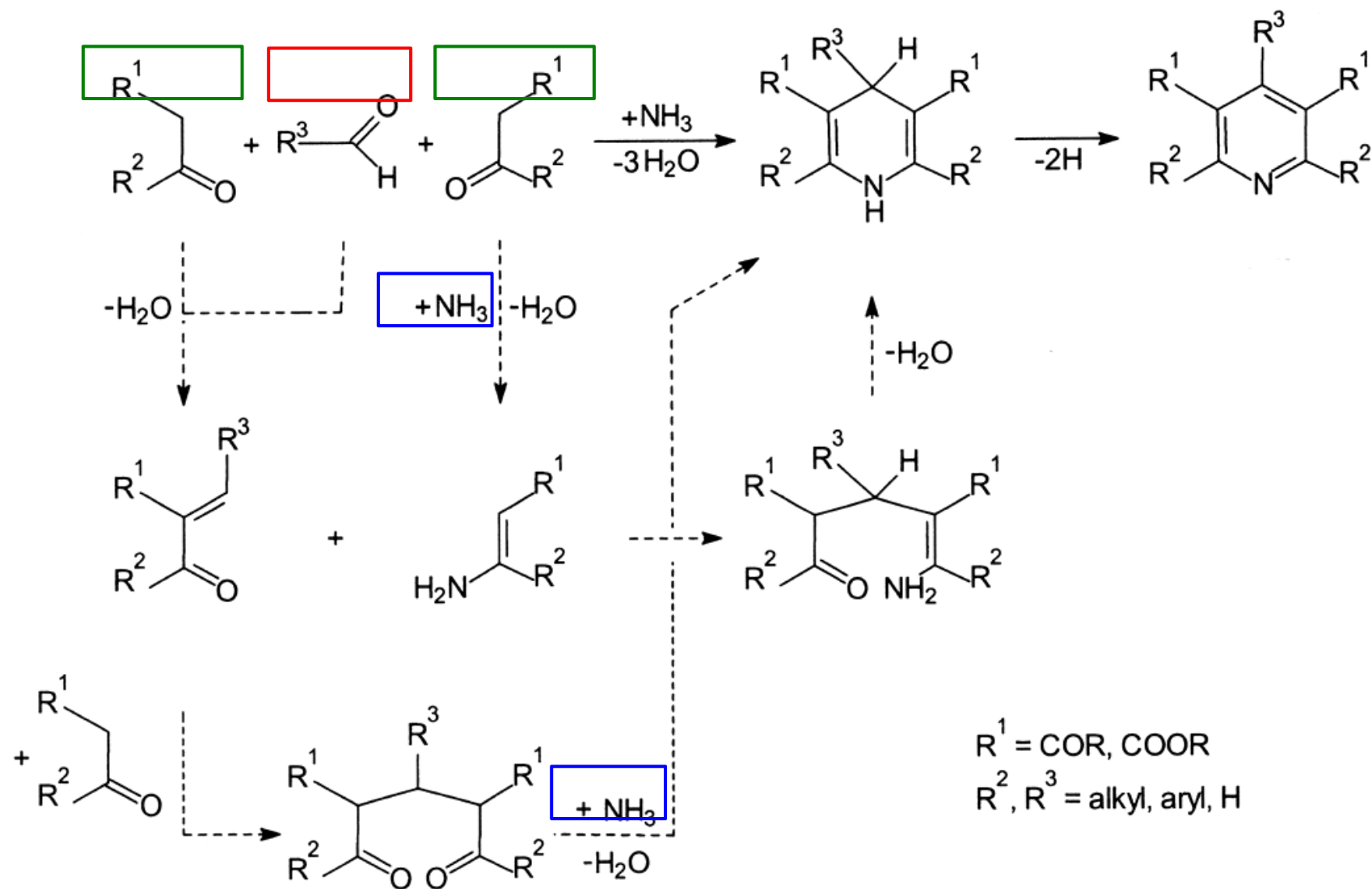
Verbindung **3**: M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem.* **2003**, 4975.



Formulieren Sie dies als Katalysezyklus!

S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

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

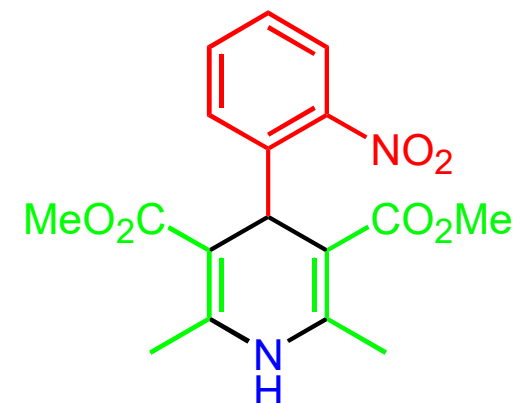


S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

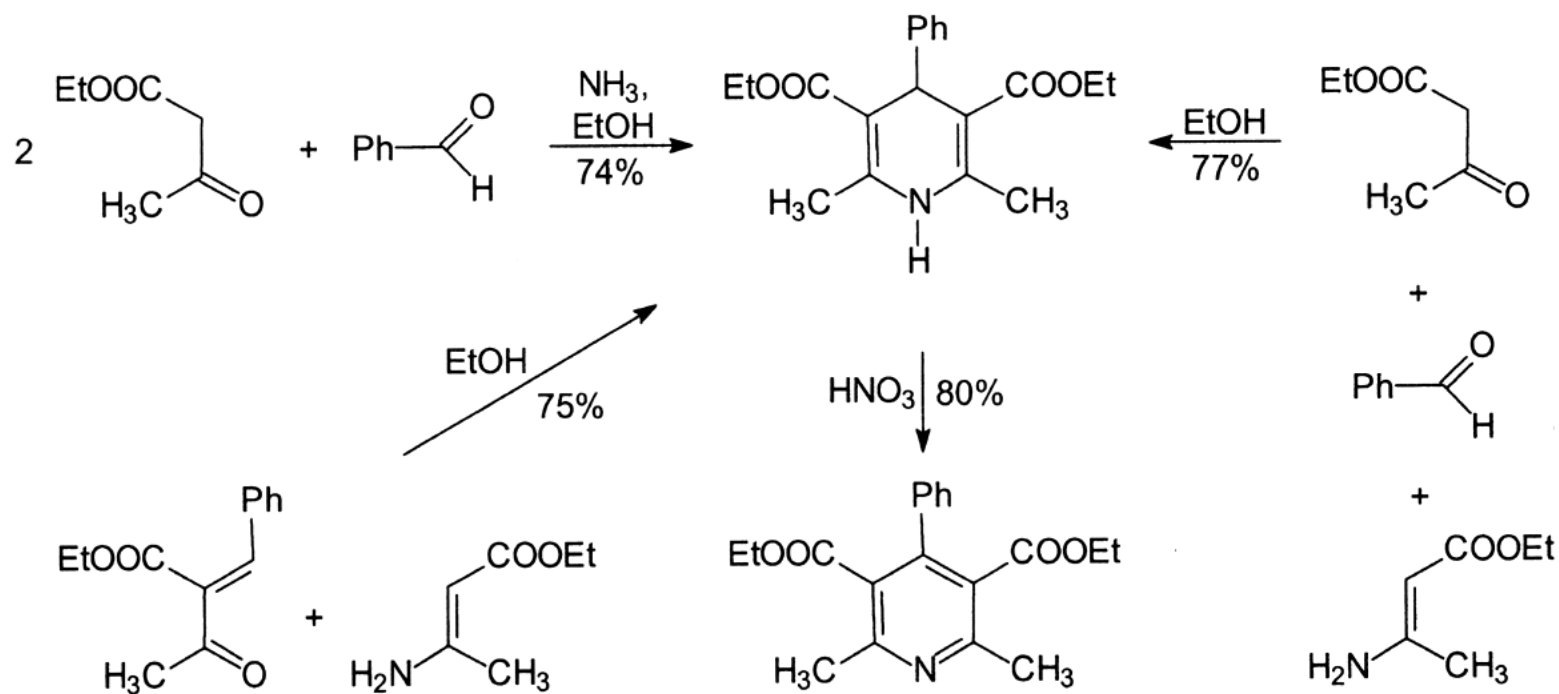
Hantzsch-Dihydropyridin-Synthese (1882): 4-Komponentenreaktion

Nifedipin: Ca^{2+} -Kanal-Antagonist

(gegen Bluthochdruck, Bayer AG)

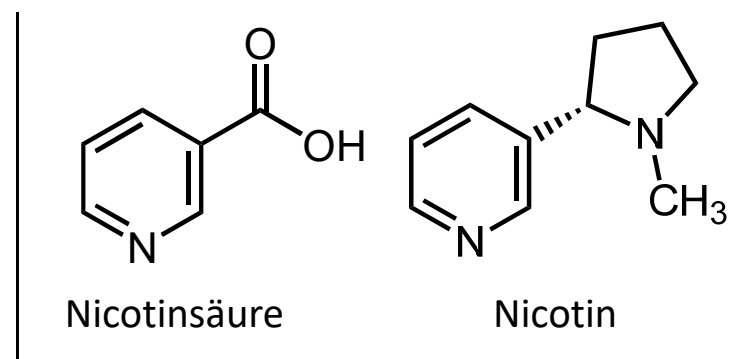
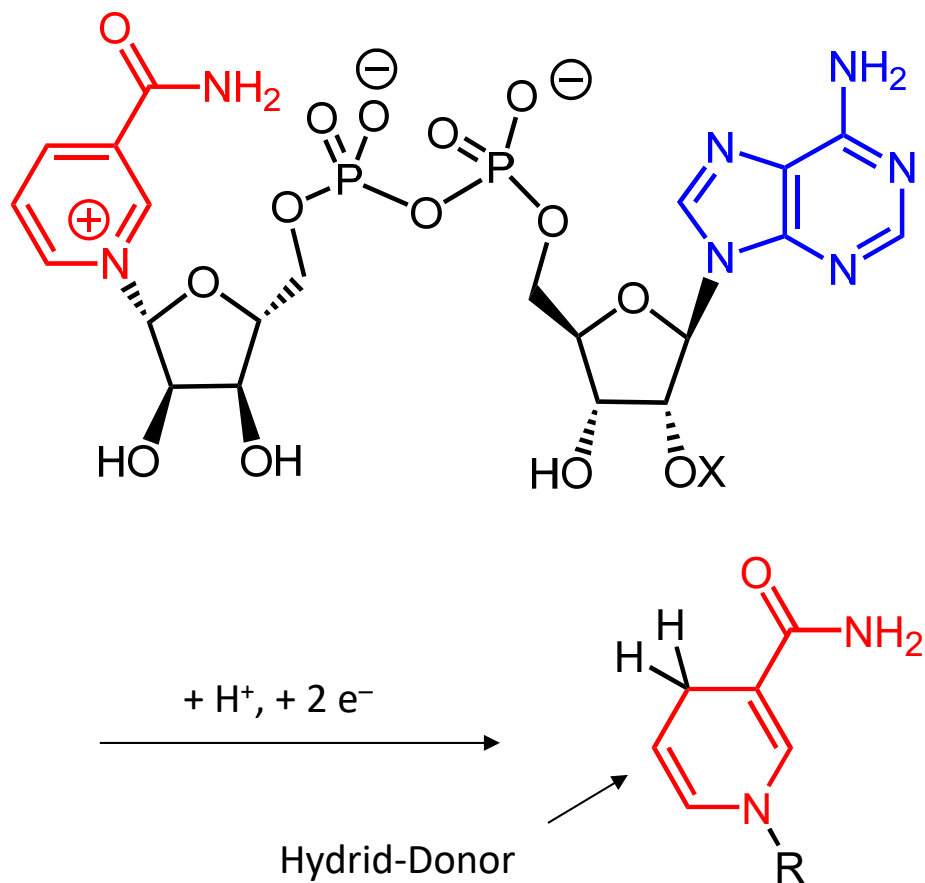


mehrere Synthesewege möglich !



S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

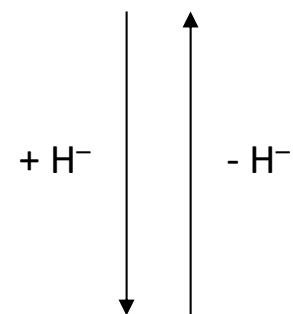
Oxidation mit "NAD⁺" (bzw. Reduktion mit "NADH/H⁺")



X = H:

Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid ("NAD⁺")

X = OPO₃H⁻: ("NADP⁺")

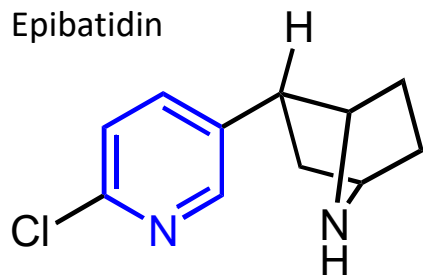


"NADH" bzw. "NADPH"

S. Aromaten II - S.2. Heterozyklen

Pyridin-Alkaloide, z. B.:

Epibatidin



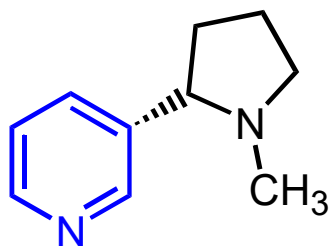
wird von südamerikanischen Pfeilgiftfröschen mit der Nahrung aufgenommen. 200-fach analgetische Wirkung von Morphin, allerdings als Acetylcholin-Agonist auf die Nicotin-Rezeptoren. Isolierung 1992 durch Daly et al., Synthese z. B. durch Corey et al. (1993).



Nicotin

Hauptalkaloid der Tabakpflanze

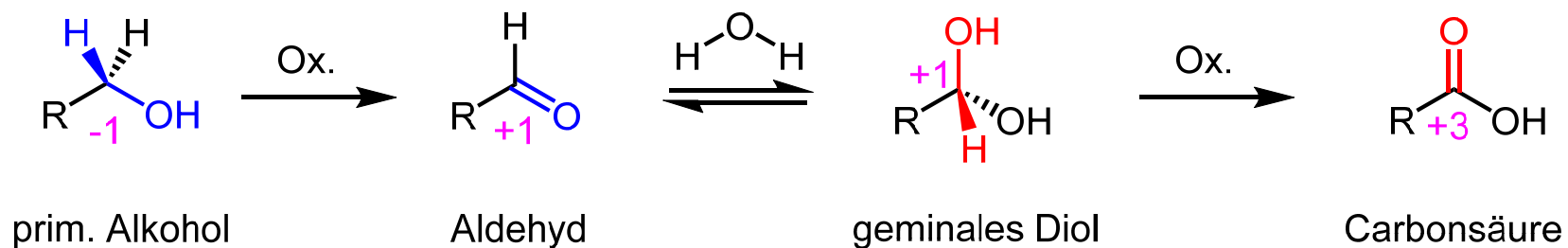
Nicotiana tabacum



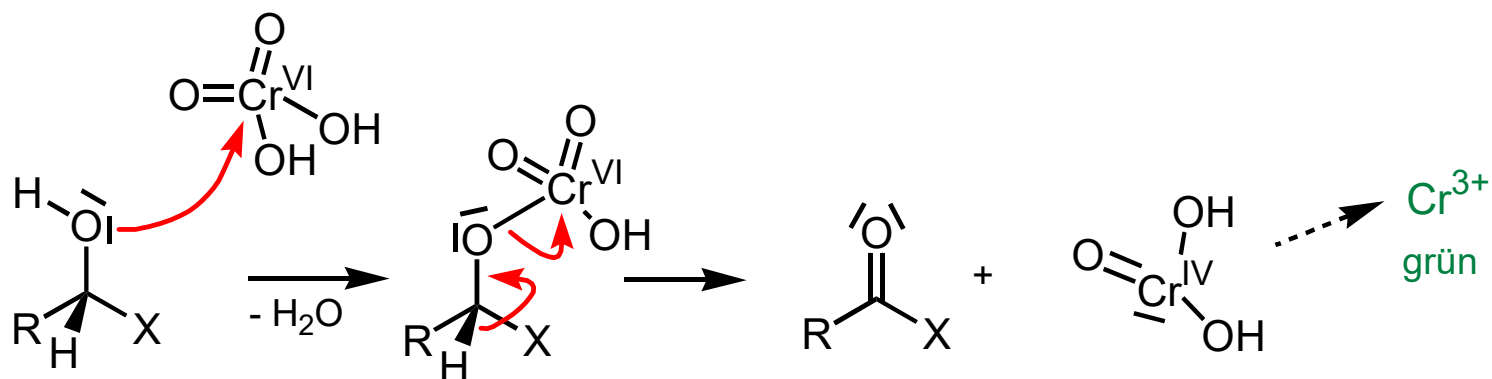
wirkt als Acetylcholin-Agonist, also als Neurotransmitter, auf die Nicotin-Rezeptoren. Tödliche Dosis: 100 mg für den Menschen.

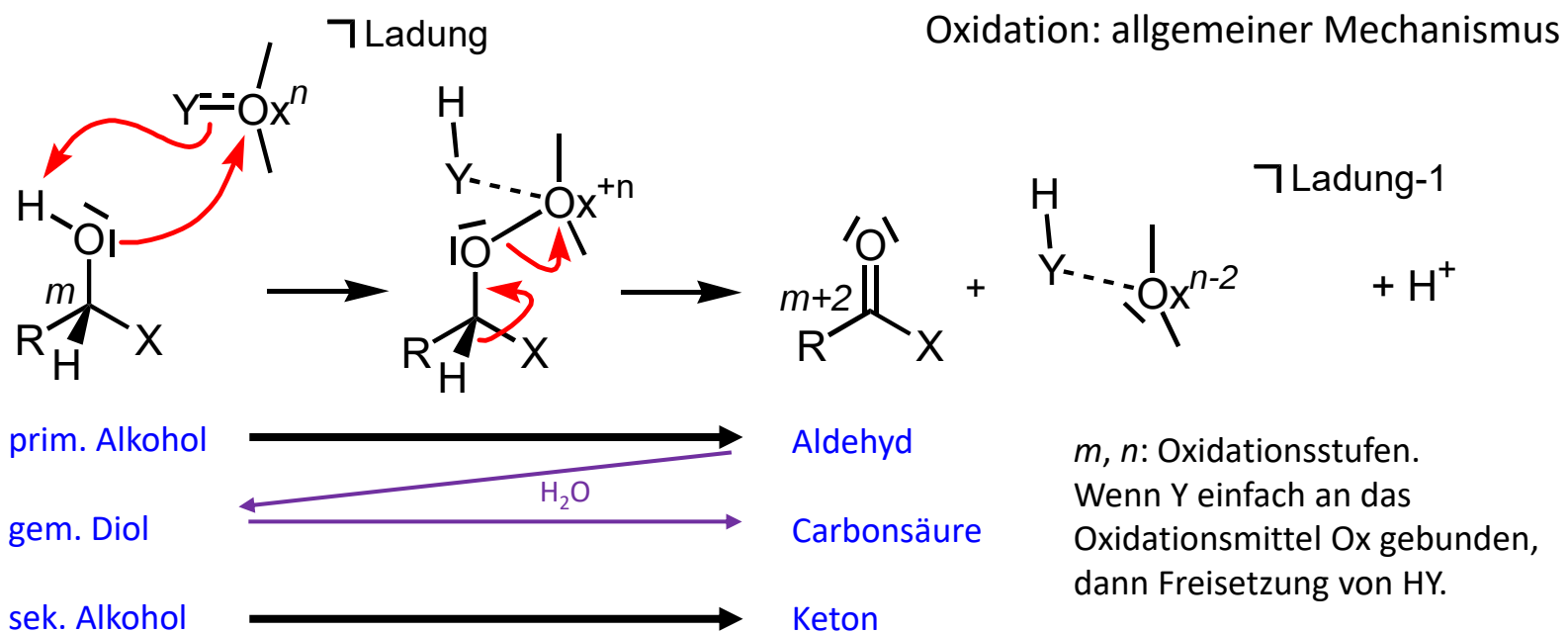


außerdem: Piperidin-Alk. Coniin aus dem Schierling (s. Sokrates)



Ausschluss von Wasser: Stopp auf der Aldehyd-Stufe



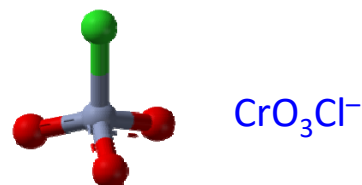


T. Oxidation und Reduktion - T.1. Oxidation

CrO_3 -verd. H_2SO_4 od. HOAc in Aceton (*Jones-Oxidation*, "sledge hammer method")

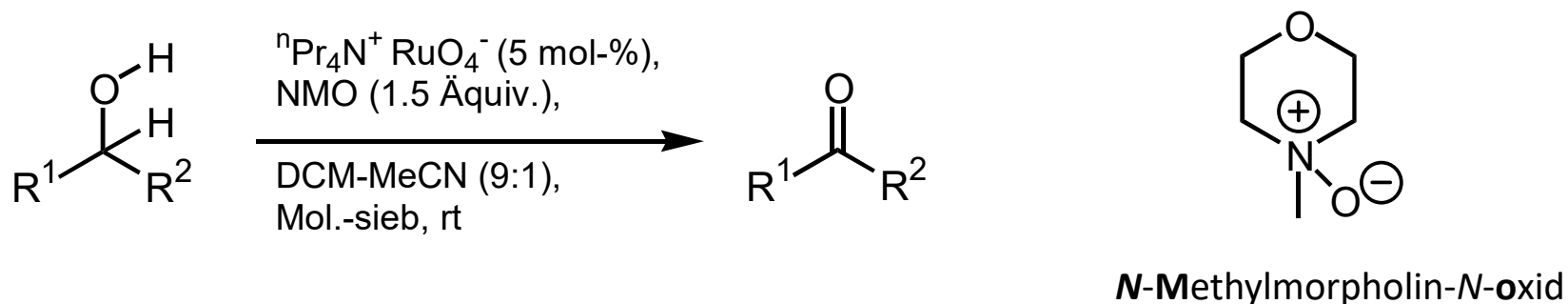
$\text{CrO}_3 \cdot 2 \text{ Pyr}$ in DCM (wasserfr. $\Rightarrow$ Ox. nur zum Aldehyd, "*Collins-Reag.*")

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



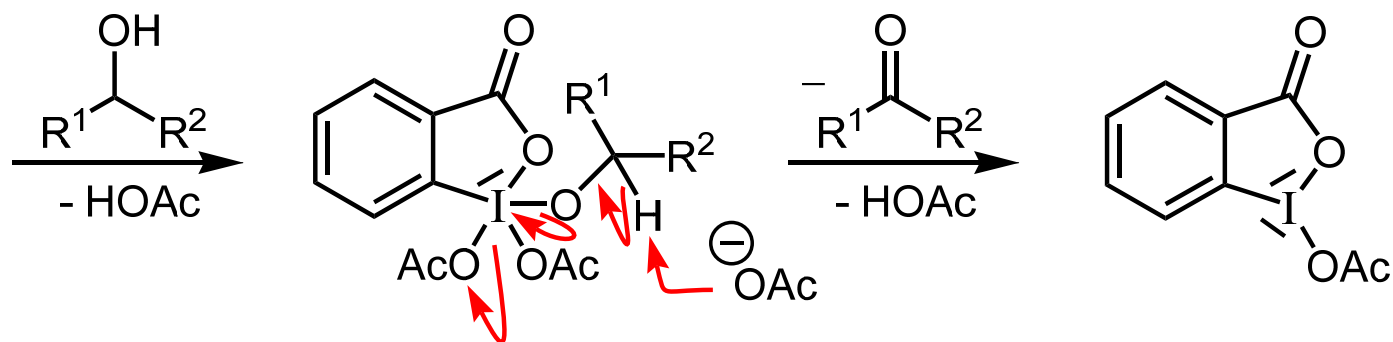
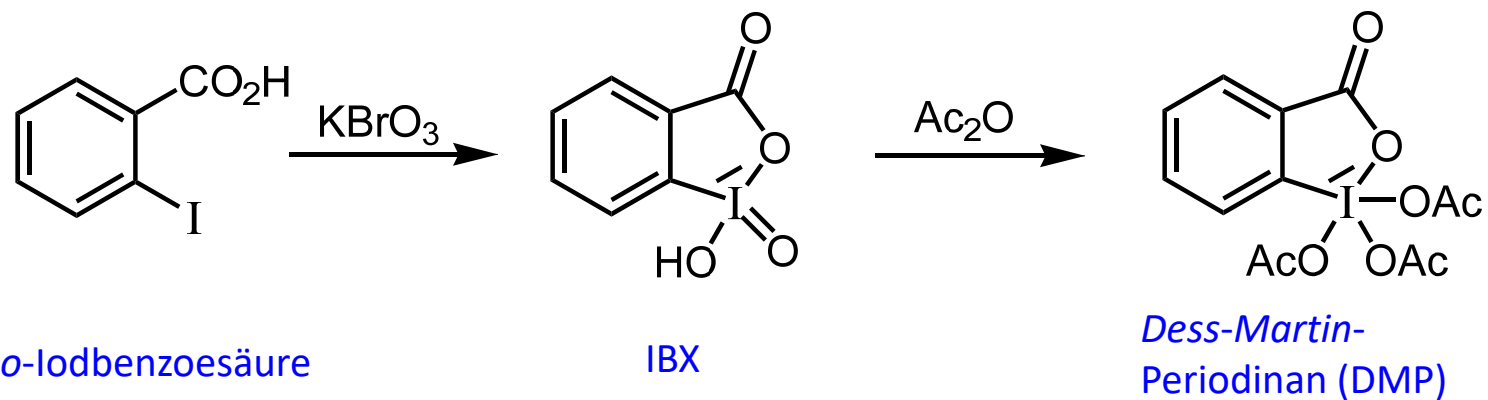
Ley-Oxidation:

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



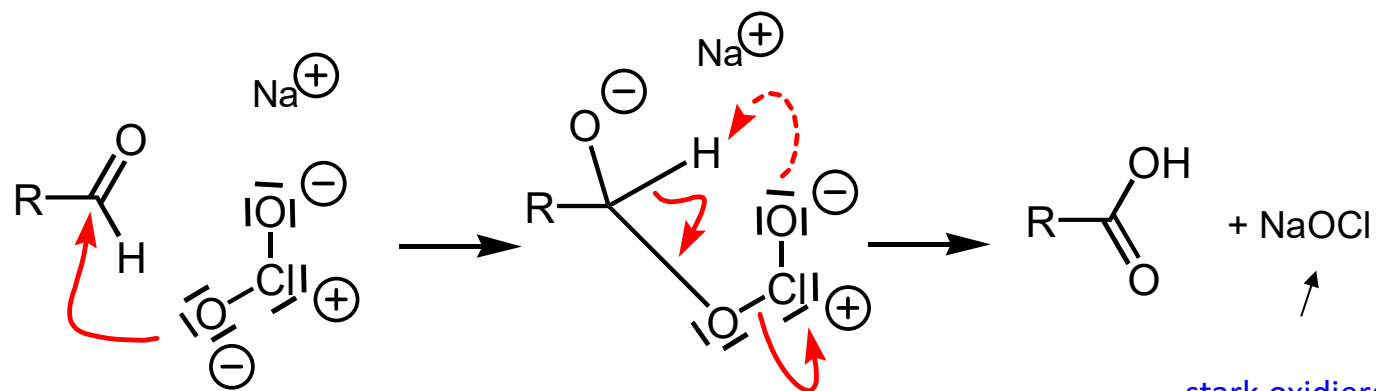
- f. prim. od. sek. Alkohole;
- milder als $\text{Ru}^{\text{VIII}}\text{O}_4$, löslich in org. LM;
- auch andere Oxidationsstufen von Ru sind beteiligt.

Dess-Martin-Oxidation



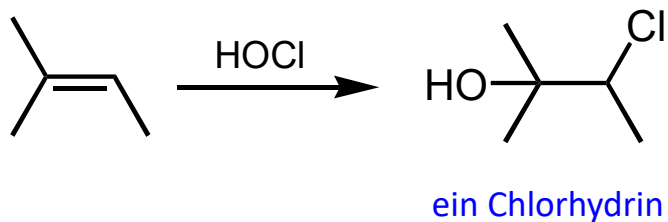
- gelingt auch mit IBX, was allerdings nur in DMSO löslich ist

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



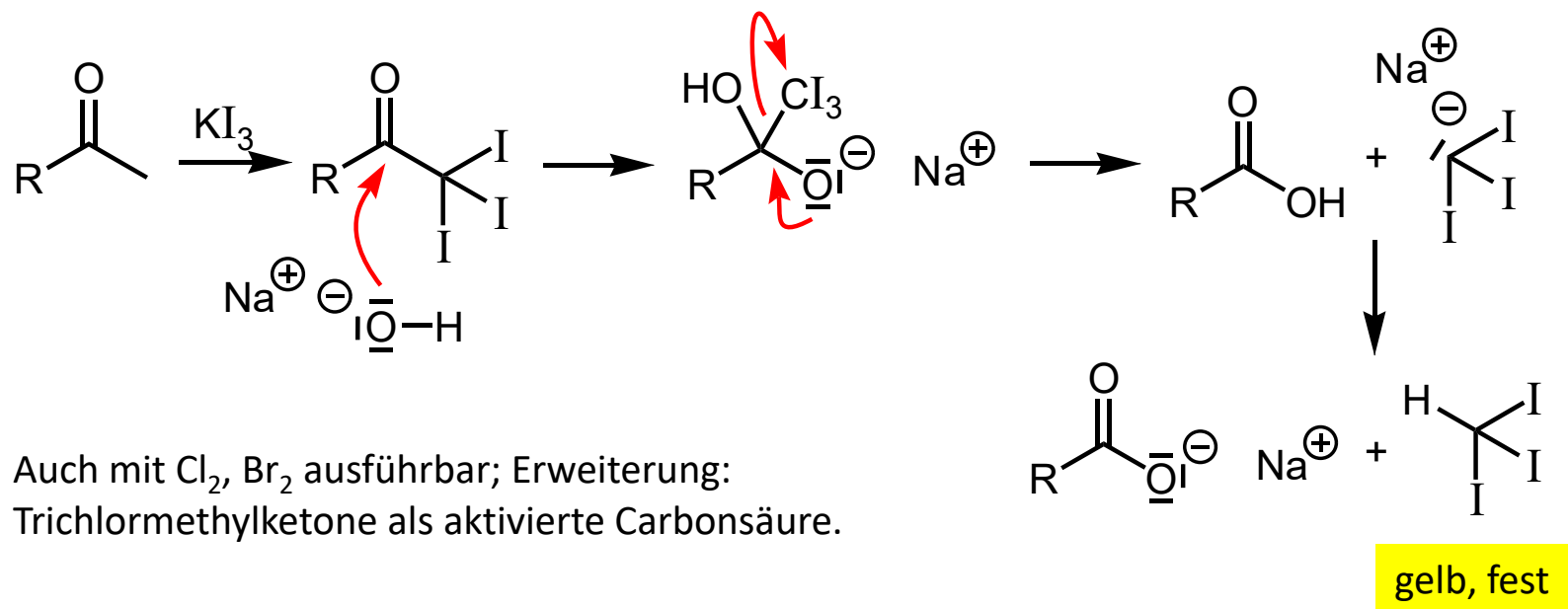
stark oxidierend, kann durch H₂O₂
zu Chlorit reoxidiert werden
(Reaktion?)

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



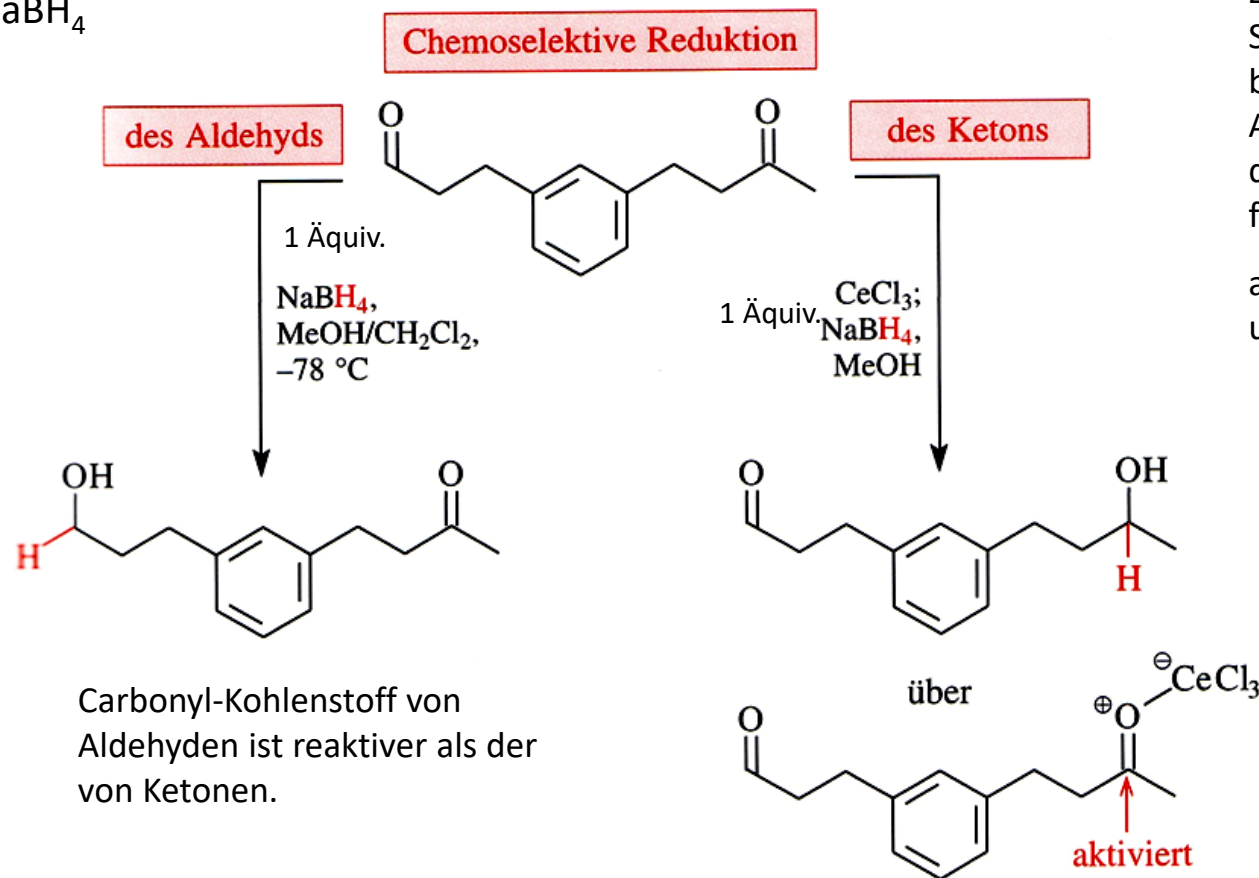
Carbonsäuren auch aus Methylketonen zugänglich:

Iodoformprobe auf Methylketone (Haloform-Reaktion)



T. Oxidation und Reduktion - T.2. Reduktion

NaBH_4



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.

NaBH_4 wird in Wasser nur langsam zersetzt und eignet sich für nur wasserlösliche Substrate.

$\text{NaB(OMe)}_3\text{H}$ bildet sich aus $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ und ist aktiver.

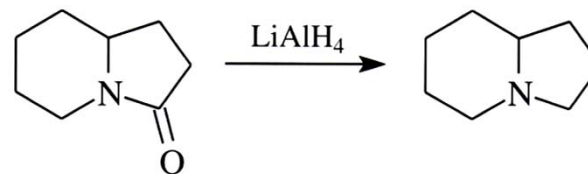
Informieren Sie sich über Superhydrid und L-Selectrid!

aus: Brückner, Reaktionsmechanismen

T. Oxidation und Reduktion - T.2. Reduktion

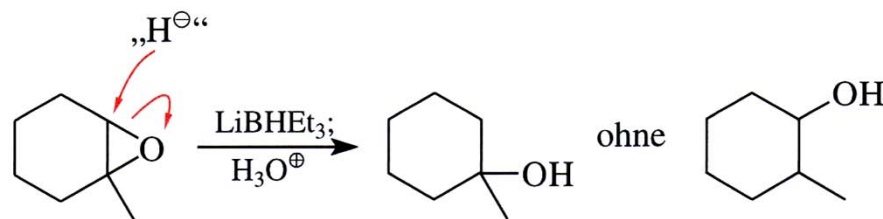
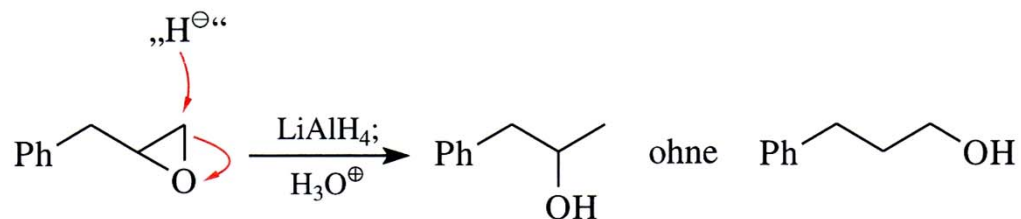
Alle Hydride von LiAlH_4 stehen zur Reduktion zur Verfügung.

Amid-Reduktion:

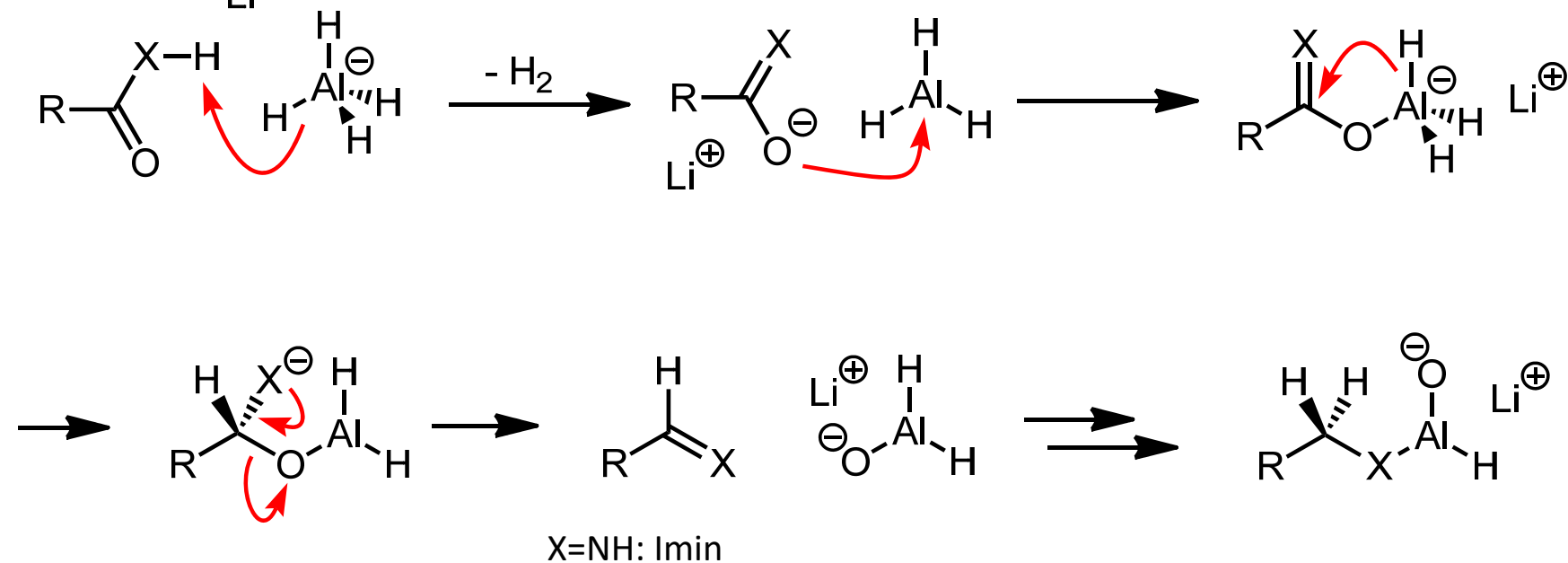


α,β -unges. Ester $\rightarrow$ Allylalkohole

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



T. Oxidation und Reduktion - T.2. Reduktion



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

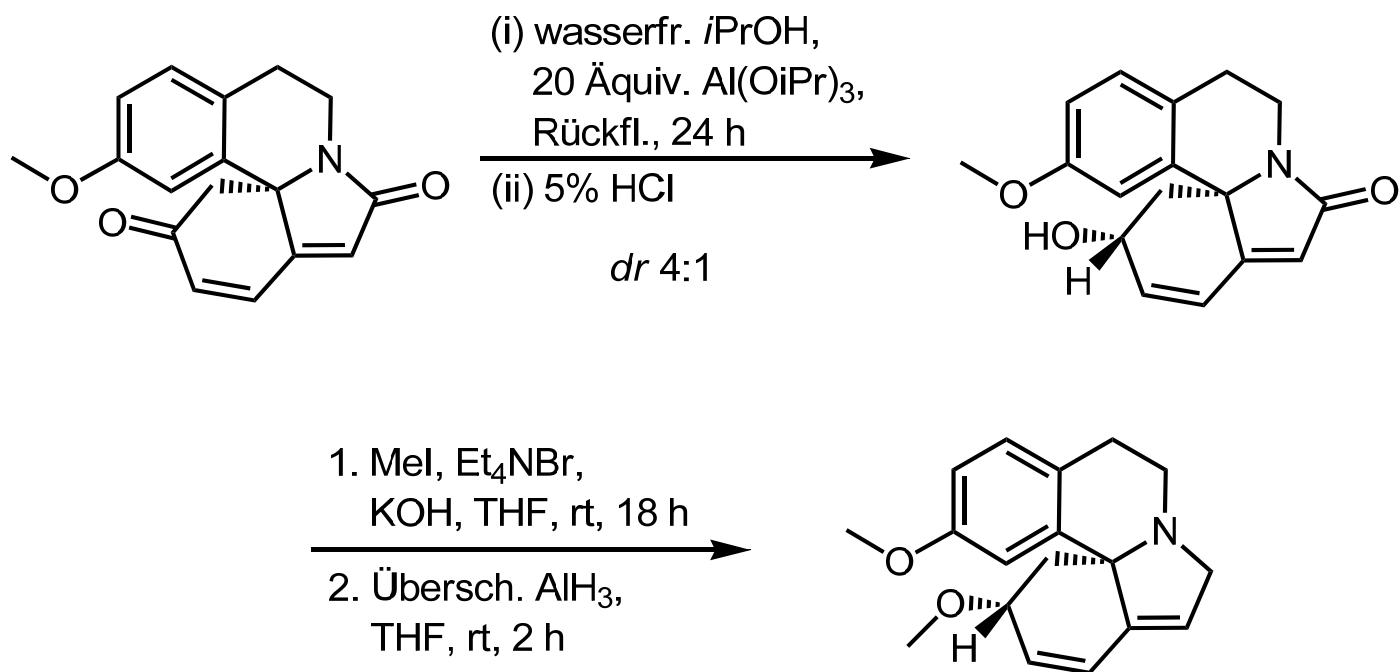
T. Oxidation und Reduktion - T.2. Reduktion

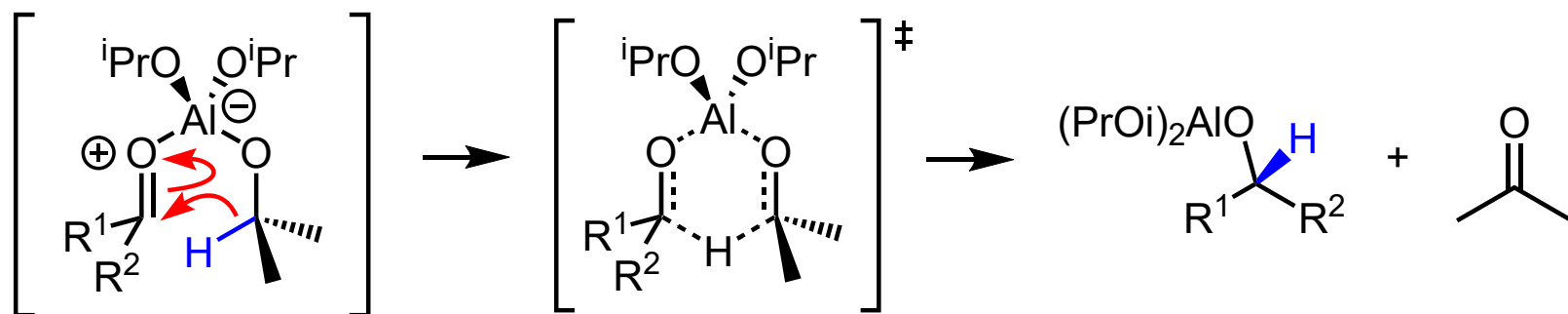
Transfer-Hydrierungen

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

(Rückreaktion der *Oppenauer-Oxidation*)

z. B.:

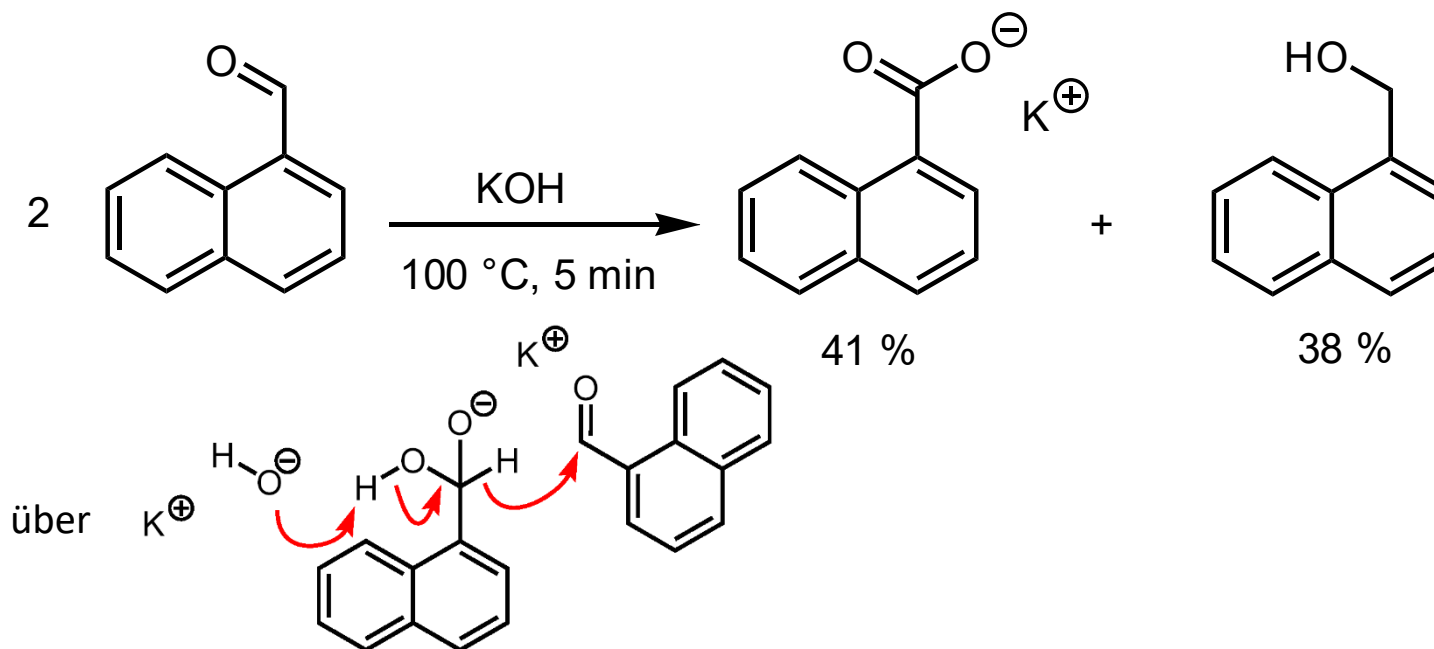




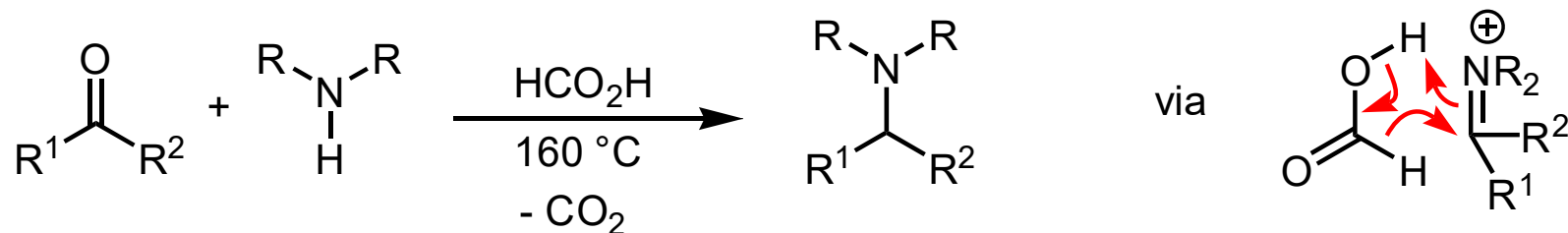
T. Oxidation und Reduktion - T.2. Reduktion

b) mit Aldehyden: *Cannizzaro*-Disproportionierung

z. B.:

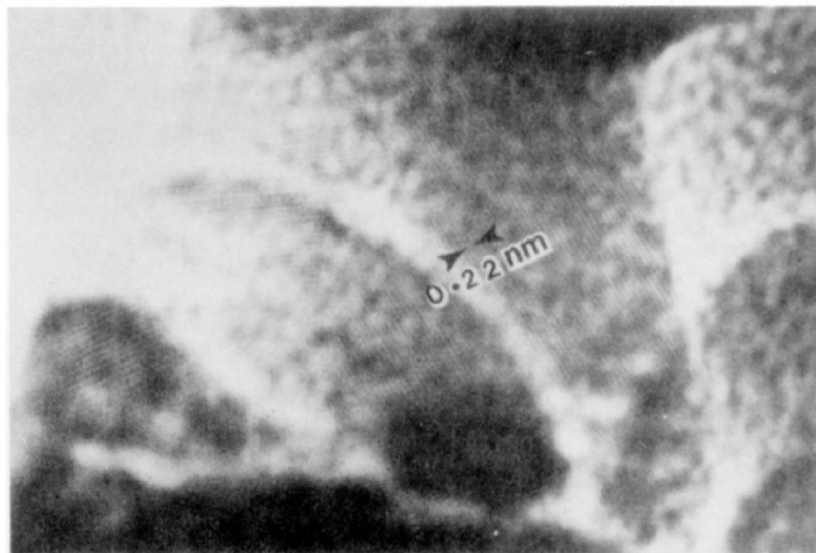
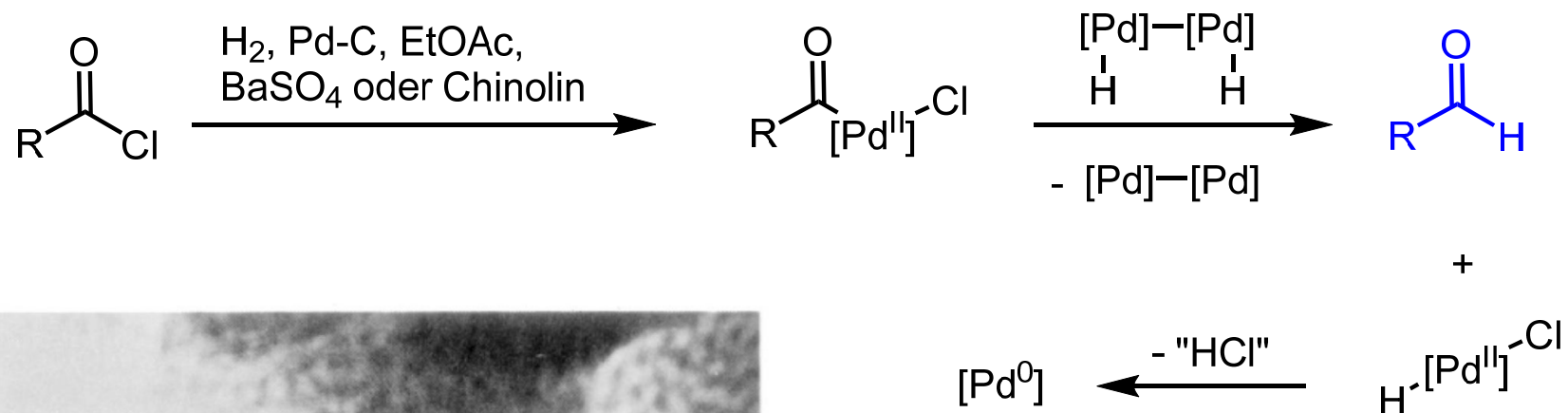


c) mit Ameisensäure: Reduktive Aminierung nach *Leuckart-Wallach*



Rosenmund-Reduktion (1918):

vom Carbonsäurechlorid zum Aldehyd in Gegenwart eines vergifteten Pd-Katalysators



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

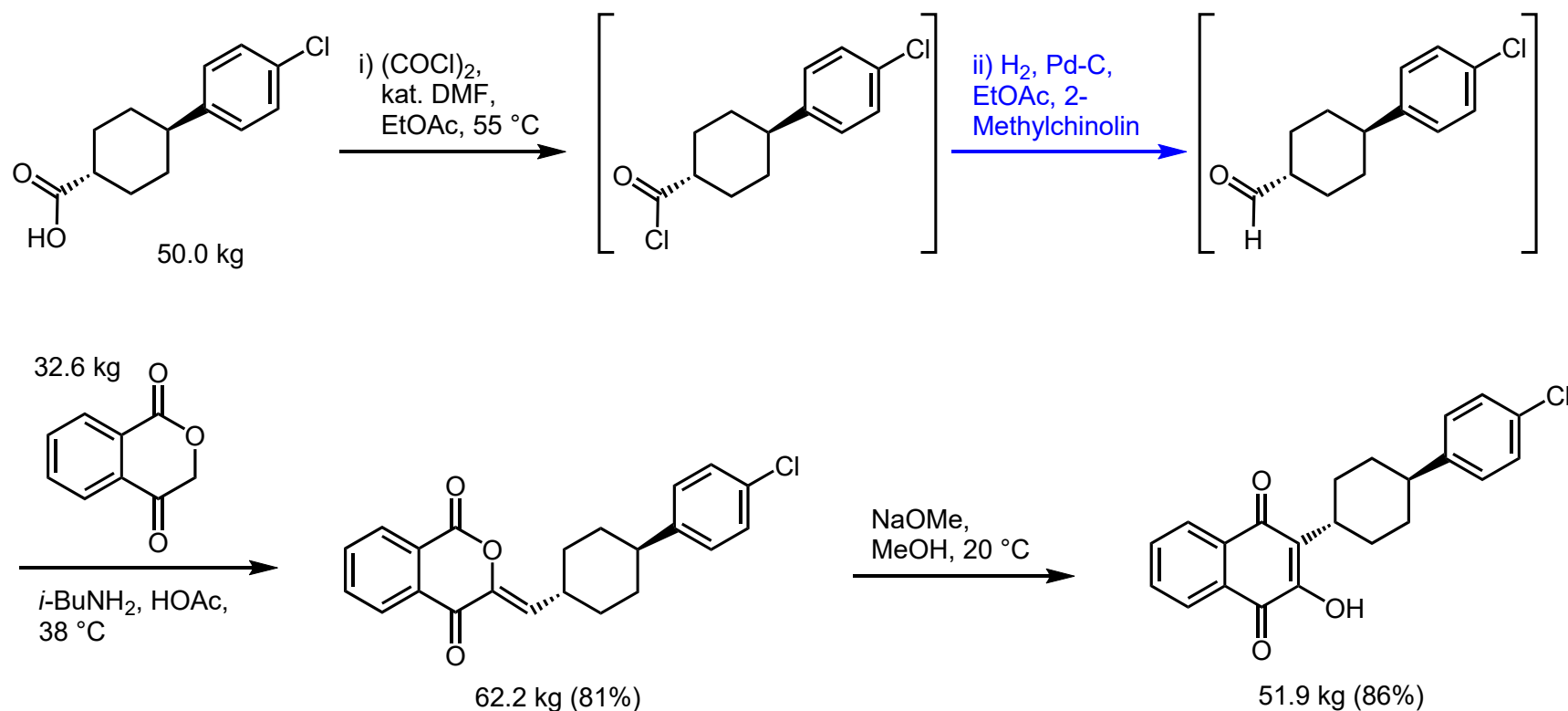
Reaktionsraten hängen von der Kristallstruktur des Pd-Katalysators ab.

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

T. Oxidation und Reduktion - T.2. Reduktion

Rosenmund-Reduktion:

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

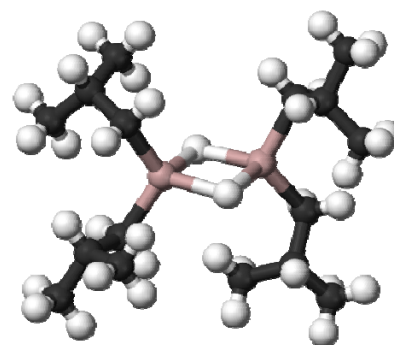


Therapie von *Pneumocystis*-Pneumonie und Malaria

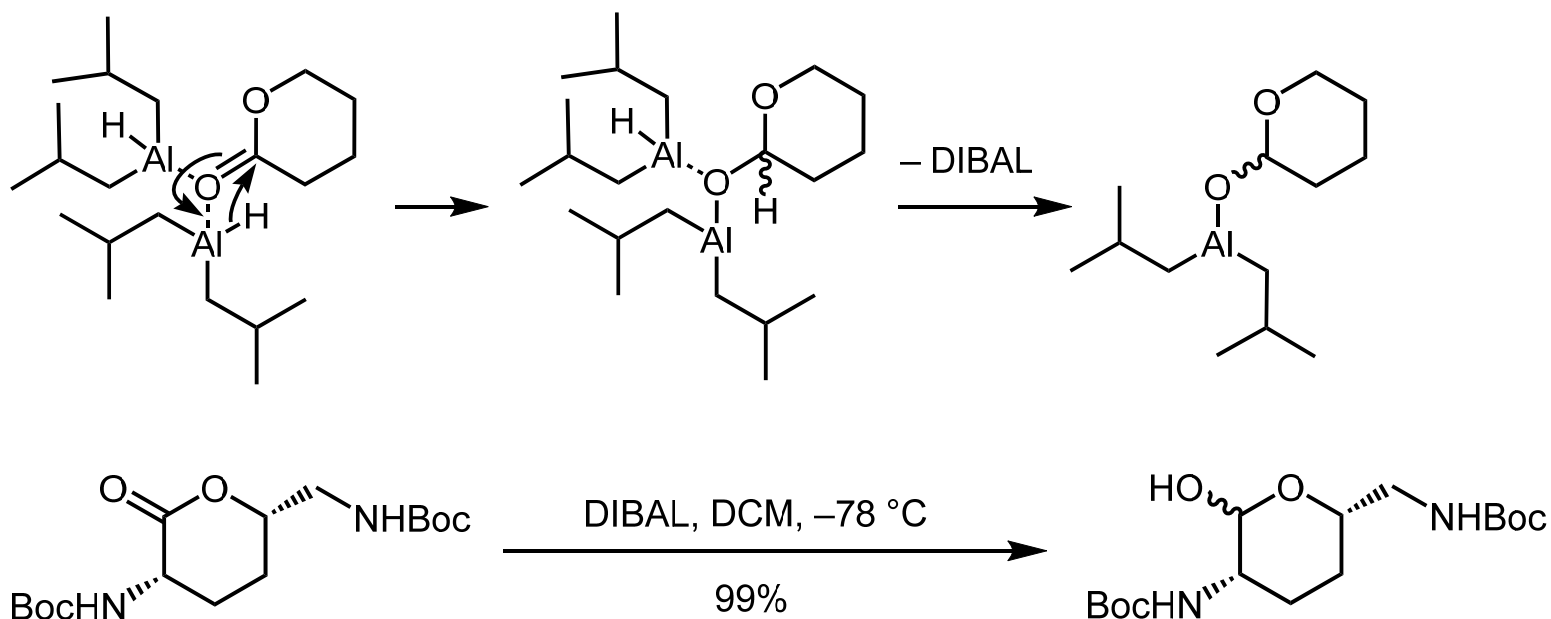
T. Oxidation und Reduktion - T.2. Reduktion

Reduktion mit DIBAL (Diisobutylaluminiumhydrid)

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



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

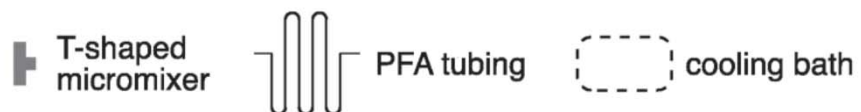
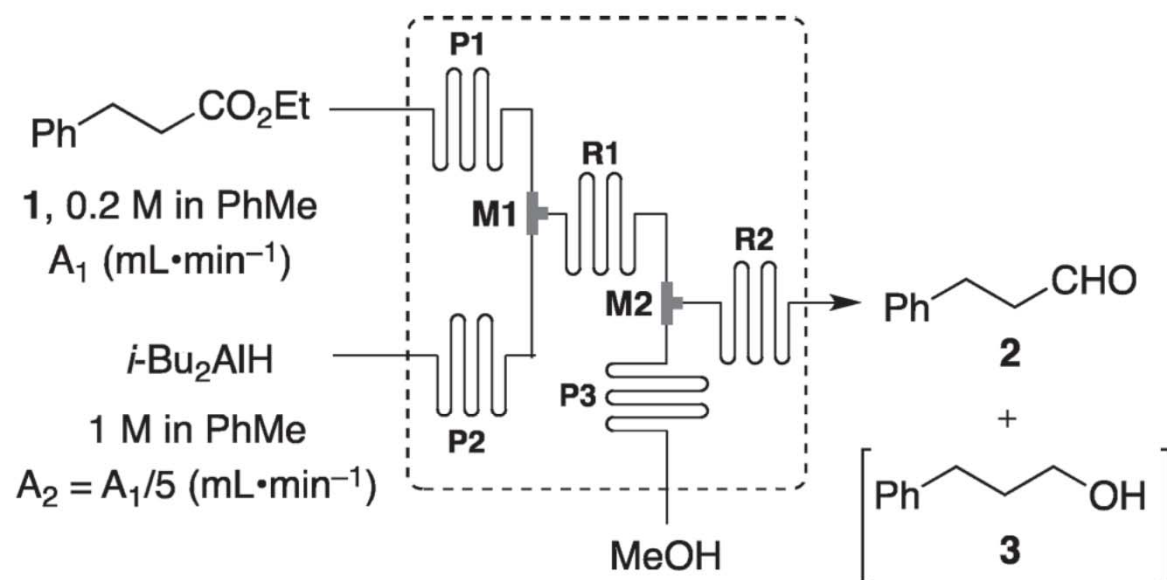


Y. Xu, D. S. Tan, *Org. Lett.* **2019**, 10.1021/acs.orglett.9b03348

T. Oxidation und Reduktion - T.2. Reduktion

Reduktion mit DIBAL (Diisobutylaluminiumhydrid)

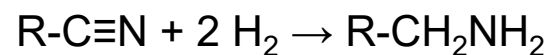
Überreduktion zum Alkohol zuweilen schwer vermeidbar => Entwicklung von kontinuierlichen Reaktoren ("flow chemistry"), + "inline quenching" mit MeOH



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

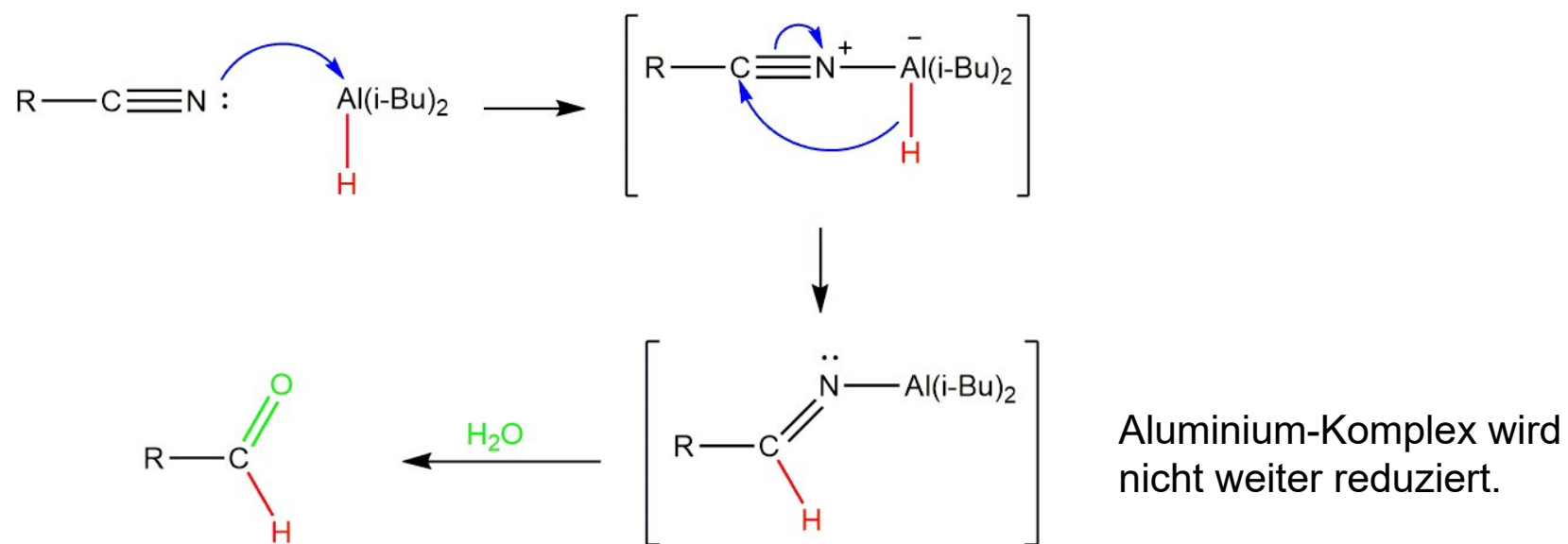
Reduktion von Nitrilen

Pt-katalysierte Reduktion zu Aminen:



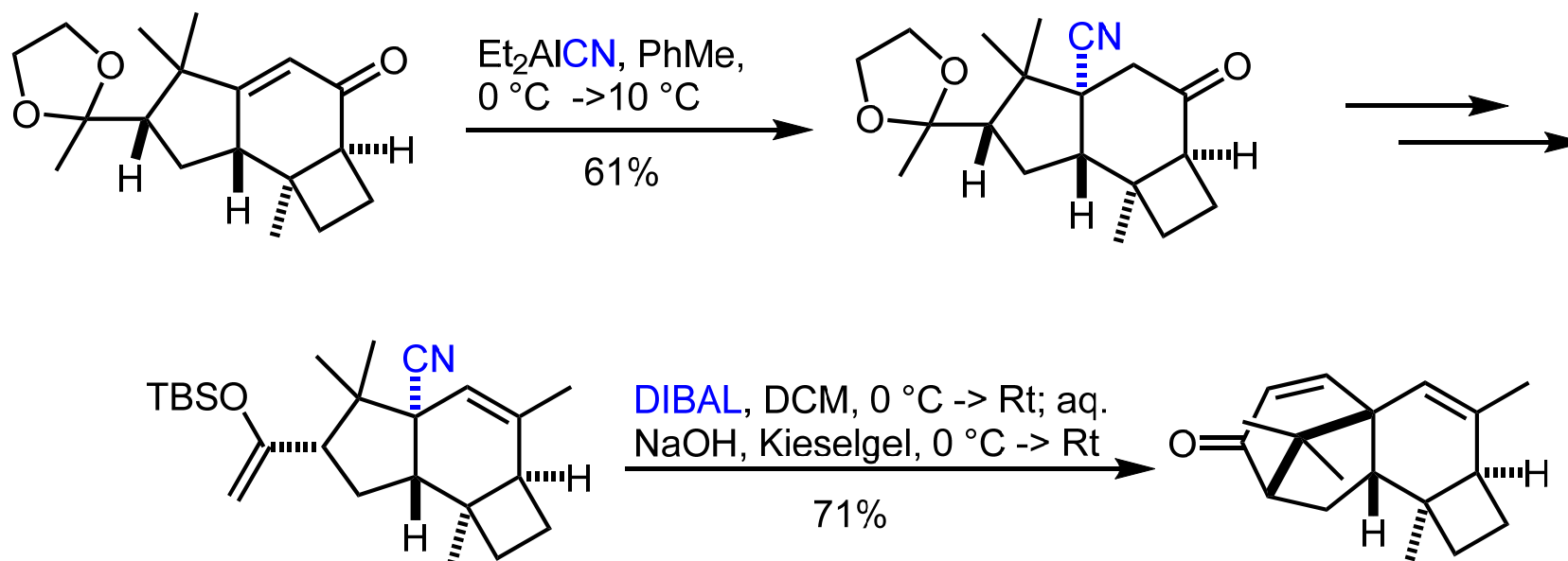
Ebenso möglich: LiAlH_4 , LiBH_4 , B_2H_6

aber: mit DIBAL zum Aldehyd:



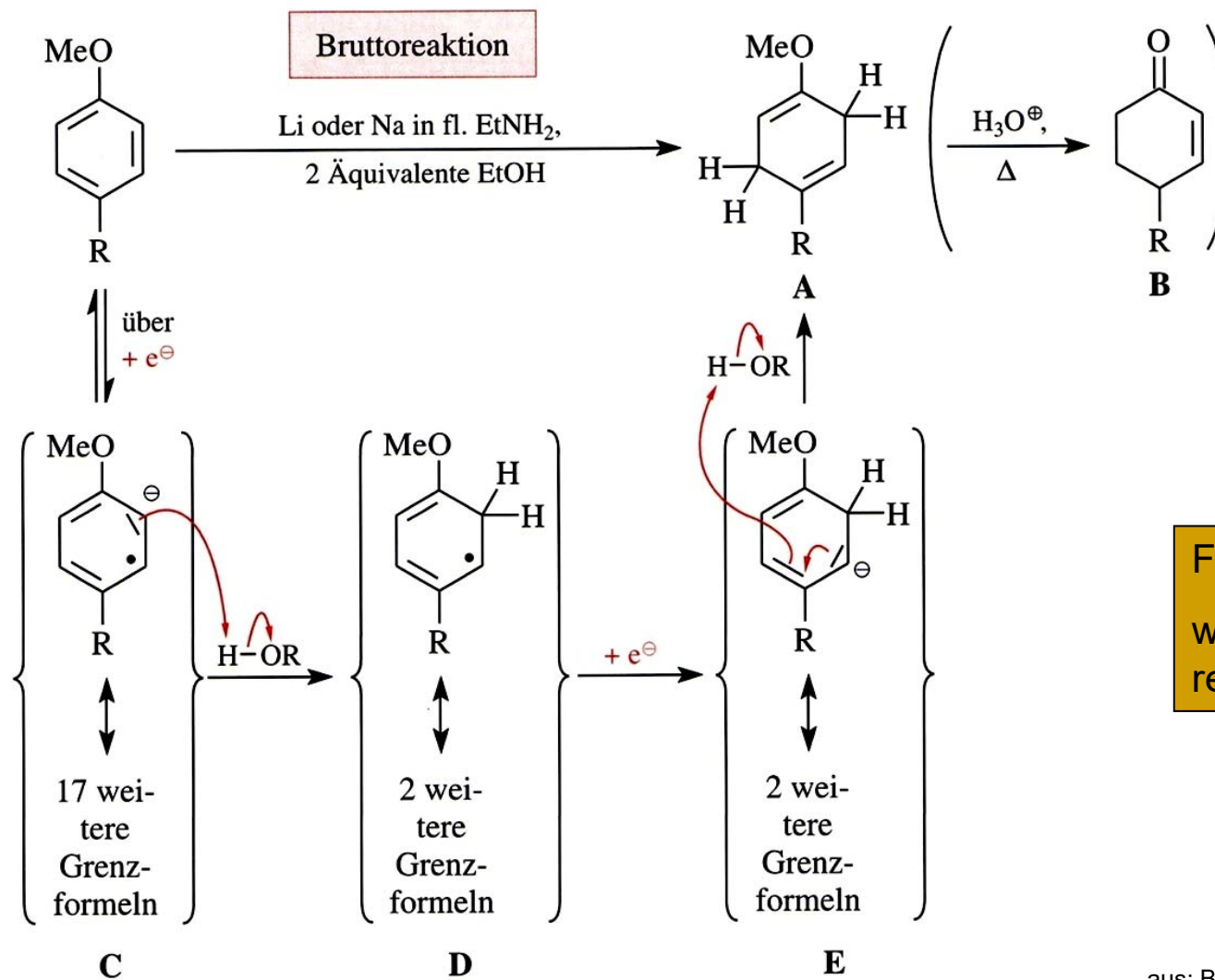
T. Oxidation und Reduktion - T.2. Reduktion

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

Birch-Reduktion zu 1,4-Cyclohexadienen:



Flashback OC-1:
wie würden Alkine reagieren?

aus: Brückner, *Reaktionsmechanismen*