

2. Carbonylchemie

Kapitel 6 in J. Clayden, N.Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag

Chapter 6 in J. Clayden, N.Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

In diesem Kapitel steht die Carbonylgruppe im Mittelpunkt der Vorlesung, wobei deren Reaktivität in Abhängigkeit verschiedener Substituenten beleuchtet werden soll. Weiterhin werden Reaktionen, in denen die Carbonylgruppe als Elektrophil oder als Nukleophil reagiert, behandelt. Es kommt hierbei zur Untersuchung der Reaktionen von Carbonylfunktionen mit verschiedenen Nukleophilen, wie den H-, O-, S- und N-Nukleophilen. Neben diesen organischen Verbindungen sollen auch Reaktionen mit Metallorganischen Verbindungen (Grignard- oder Organolithiumverbindungen) behandelt werden. Fundiertes Wissen über die Reaktivität der Carbonylgruppe ist von großer Wichtigkeit und steht daher in diesem Vorlesungsteil im Mittelpunkt.

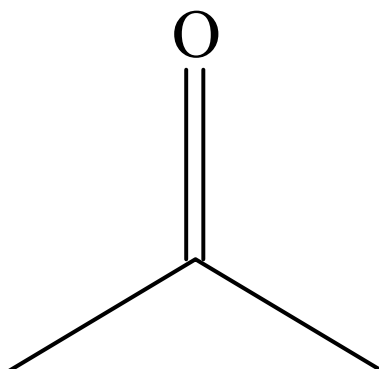


Abbildung 24 Aceton als Beispiel für eine Verbindung mit Carbonylfunktion

Die Carbonylgruppe ist durch ihre starke Polarisierung ein gutes Beispiel für Reaktionen mit Elektrophilen und Nukleophilen. Während die Nukleophilie des Carbonylsauerstoffs durch seine hohe Elektronegativität gering ist, prägt die starke Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffatoms die Reaktivität dieser funktionellen Gruppe. Dies lässt sich anhand eines Energiediagramms von LUMO und HOMO einer Carbonylverbindung, wie sie in Abbildung 25 dargestellt ist, verdeutlichen.

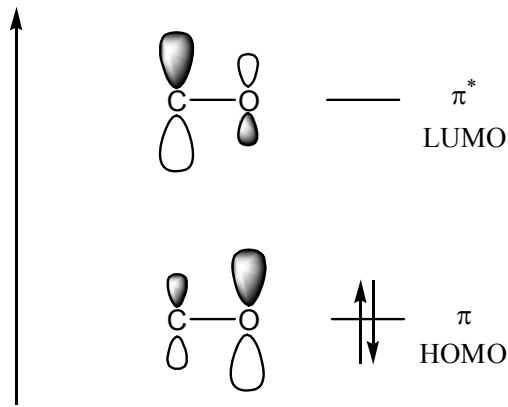


Abbildung 25 Energiediagramm einer Carbonylgruppe mit entsprechendem HOMO und LUMO

Im besetzten π -Orbital, dem *HOMO*, ist die Elektronendichte auf dem Sauerstoff gegenüber dem Kohlenstoff stark vergrößert. Daher erfolgen nukleophile Angriffe der Carbonylgruppe immer über den Sauerstoff.

Dagegen ist der Orbitallappen im unbesetzten π^* -Orbital, dem *LUMO*, am Kohlenstoff größer, sodass Nucleophile sich hier anlagern. Diese beiden Fälle sind als Reaktion in Abbildung 26 dargestellt.

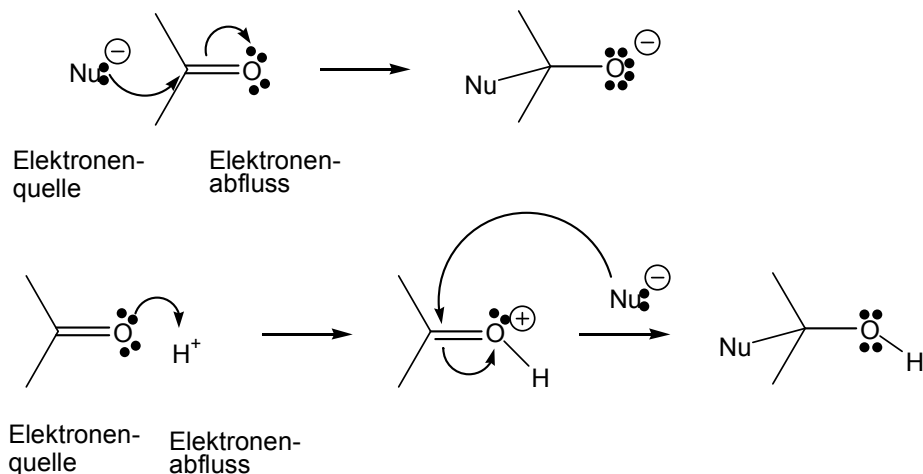


Abbildung 26 Nucleophile und elektrophile Reaktionen von Carbonylgruppen.

Es ist illustriert, wie die Carbonylgruppe als Elektrophil (obere Reaktion) oder als Nucleophil und dann in einem weiteren Schritt abermals als Elektrophil (untere Reaktion) reagieren kann.

Der Angriff eines Nucleophils an die Carbonylfunktion kann hierbei entweder von oben oder von unten erfolgen. Je nachdem, welches Enantiomer entsteht, handelt es sich um einen Angriff von der *si*- oder der *re*-Seite. Ersterer führt zu dem *S*- und

letzterer zu dem R-Enantiomer. Diese Nomenklatur wurde bereits im ersten Teil der Vorlesung eingeführt und soll hier daher nicht näher erläutert werden.

Die Carbonylgruppe kann neben zwei Methylgruppen jedoch auch andere Substituenten aufweisen. In der folgenden Abbildung sind dazu einige Beispiele gezeigt:

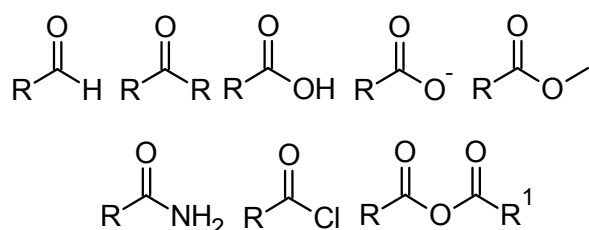


Abbildung 27 Beispiele für Carbonylfunktionen mit verschiedenen funktionellen Gruppen (von links nach rechts), oben: Aldehyd, Keton, Carbonsäure, Carboxylat, Carbonsäureester, unten: Carbonsäureamid, Carbonsäurechlorid, Carbonsäureanhydrid)

Die Unterschiede in den Reaktivitäten dieser Carbonylfunktionen werden in Kapitel 2.1.2.1 ausführlicher diskutiert.

2.1 Nukleophile Angriffe an die Carbonylgruppe

Kapitel 6 in J. Clayden, N.Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag
Chapter 6 in J. Clayden, N.Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Bei der Carbonylgruppe handelt es sich um eines der wichtigsten Elektrophile in der organischen Chemie. Es sind Angriffe von verschiedensten Nukleophilen, wie C-, N-, O- oder S-Nukleophilen möglich. Im Folgenden sollen unterschiedliche Nukleophile vorgestellt werden, welche mit der Carbonylfunktion reagieren. Außerdem soll in diesem Kapitel auch die retrosynthetische Zerlegung der Produkte stattfinden. Es ist daher essentiell, dass die Verwendung der gekrümmten Pfeile sowie die Begriffe Nukleophil und Elektrophil ausnahmslos verstanden wurden.

2.1.1 Das Cyanidion als C-Nukleophil

Das Cyanidion (CN^-) ist ein bekanntes Beispiel für ein C-Nukleophil.

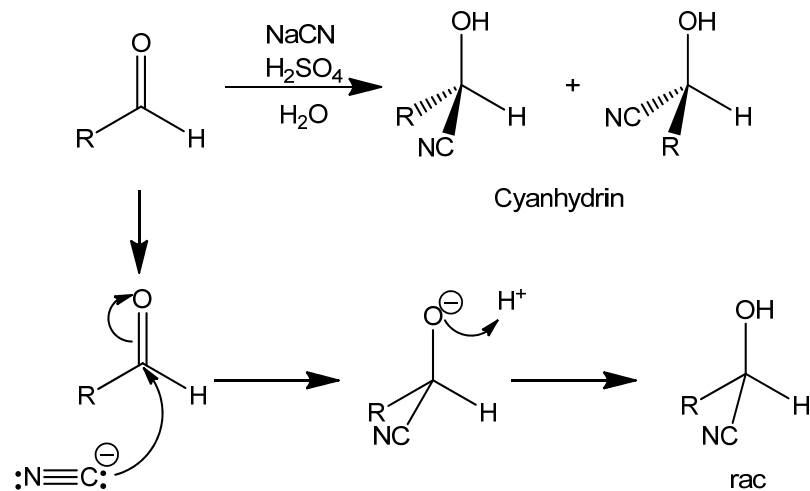


Abbildung 28 Synthese von Cyanhydrinen und der Mechanismus

In dieser Reaktion greift also das Kohlenstoffatom des Cyanidions mit seinem freien Elektronenpaar an das Carbonylkohlenstoffatom an. Damit diese Reaktion stattfinden kann wird weiterhin Schwefelsäure benötigt. Dies wird aus dem Reaktionsmechanismus ersichtlich (Abbildung 28). Nach dem nukleophilen Angriff des Cyanidions fließen die Elektronen in das leere Orbital des Sauerstoffatoms (Elektronenabfluss). Daraus resultiert eine negative Ladung am Sauerstoffatom. Durch die Anwesenheit von Säure kann das Sauerstoffatom protoniert werden, wodurch ein stabiles Produkt, das Cyanhydrin, entstehen kann. Die Schwefelsäure verhindert so die Rückreaktion zum Aldehyd.

Allgemein lassen sich solche Reaktionen wie folgt zusammenfassen:

Die Addition an eine Carbonylverbindungen beinhaltet:

- 1.) nukleophiler Angriff eines gewählten Nukleophils
- 2.) Protonierung des resultierenden Anions durch beispielsweise Säure

Resultat: Knüpfung neuer C-C Bindung

2.1.2 H-Nukleophile

Auch Wasserstoffatome können nukleophilen Charakter aufweisen. In nachstehender Abbildung ist jedoch gezeigt, dass freie H^- -Ionen nahezu immer als Base reagieren.

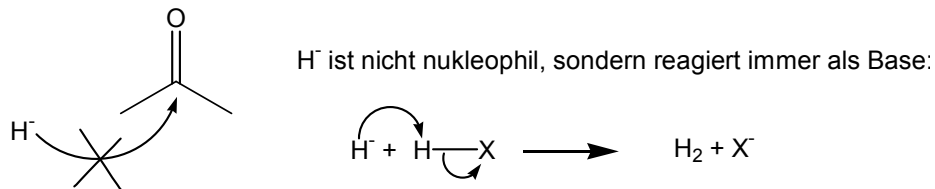


Abbildung 29 Eigenschaften von freiem H^- , X bezeichnet ein beliebiges Atom

Aufgrund der Orbitalüberlappung und der hohen Ladungsdichte ist die Reaktion eines freien H^- -Ions als Nukleophil eigentlich unbekannt. Das $1s$ Orbital des freien Hydridions besitzt die ideale Größe, um mit dem σ^* -Orbital einer $\text{H}-\text{X}$ -Bindung wechselzuwirken. Die Überlappung mit dem diffuseren $2\pi^*$ -LUMO der Carbonylgruppe ist durch den Größenunterschied nur partiell gegeben. Entsprechend kann kein Elektronenfluss stattfinden.

Zur Hydrierung von Carbonylverbindungen werden aufgrund dessen verschiedene Reduktionsmittel benötigt, wobei deren benötigte Stärke von der Reaktivität der Carbonylfunktionen abhängt. Aus diesem Grund sollen zunächst die Reaktivitäten einiger Carbonylverbindungen aufgezeigt werden, bevor zwei wichtige Reduktionsmittel vorgestellt werden.

2.1.2.1 Reaktivitäten unterschiedlicher Carbonylderivate

Kapitel 10 in J. Clayden, N.Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag
 Chapter 10 in J. Clayden, N.Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

In folgender Tabelle sind die Reaktivitäten unterschiedlicher Carbonylderivate zusammengefasst:

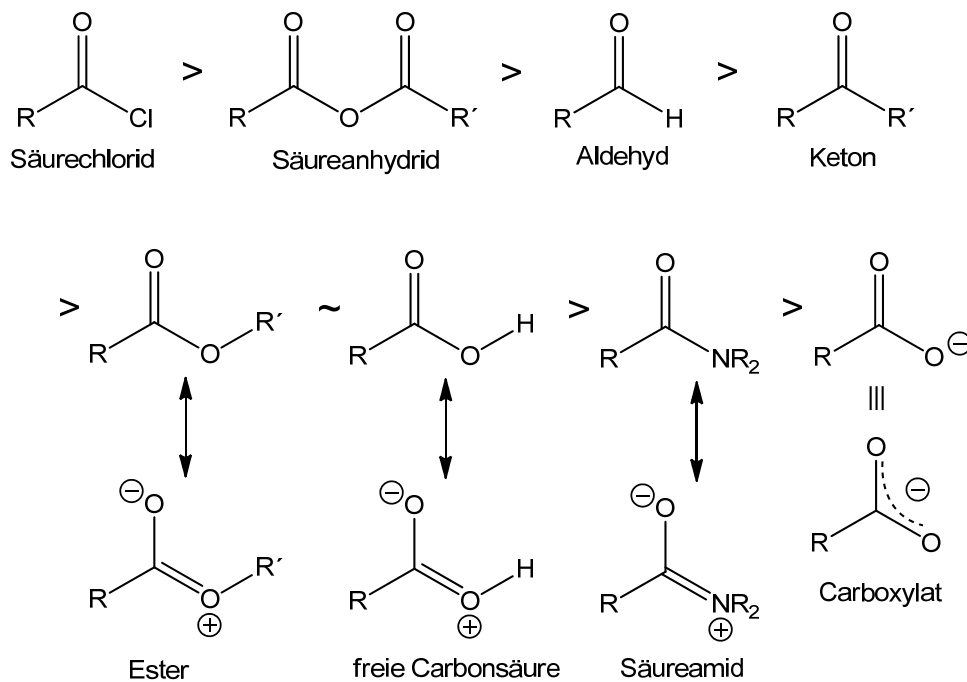


Abbildung 30 Reihenfolge der Reaktivitäten von Carbonylfunktionalitäten enthaltenden organischen Verbindungen.

Mit der Reaktivität nimmt auch die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs ab. Mit NaBH_4 lassen sich noch Ketone reduzieren, nicht aber Ester und die unreaktiveren Verbindungen. LiAlH_4 ist so reaktiv, dass alle Verbindungen zum Alkohol reduziert werden können

Da es von enormer Wichtigkeit ist die relativen Reaktivitäten dieser funktionellen Gruppen zu kennen und zu verstehen, wird diese Abstufung im Folgenden erklärt.

Da die Reaktivität von der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffatoms und somit von der Elektronendichte an diesem abhängt, müssen sowohl die Induktiven als auch die Mesomerie-Effekte der Substituenten für diese Erklärung herangezogen werden. Hierbei erhöhen $-M$ - und $-I$ -Effekte die Elektrophilie, während $+M$ - und $+I$ -Effekte sie senken.

Da ein Chloratom einen sehr starken $-I$ -Effekt aufweist, ist das Säurechlorid das reaktivste der aufgeführten Elektrophile. Der $+M$ -Effekt ist aufgrund der Größe des $3p$ Orbitals, in dem sich das freie Elektronenpaar befindet, sehr schwach da dieses Orbital schlecht mit dem $2p$ Orbital des Kohlenstoffatoms überlappt. Das nächststärkere Elektrophil ist das Säureanhydrid. Auch Sauerstoff weist einen starken $-I$ -Effekt auf, besitzt jedoch auch einen ausgeprägten $+M$ -Effekt. Dieser $+M$ -Effekt verteilt sich jedoch auf zwei Carbonylfunktionen, weshalb es sich bei einem Säureanhydrid immernoch um ein starkes Elektrophil handelt.

Die Elektrophilie eines Aldehydes ist größer, als die eines Ketons, da ein Alkylrest einen $+I$ -Effekt aufweist und demnach die Elektronendichte am Carbonylkohlenstoffatom vergrößert.

Die letzten vier Verbindungen sind alle aufgrund ihres $+M$ -Effektes unreaktiver. So liegen die Reaktivitäten von Carbonsäure und Ester aufgrund ihres $+M$ -Effektes etwa auf gleicher Höhe. Hier entscheiden oft die Reste über die Reaktivität der Verbindung. Das Säureamid seinerseits weist einen starken $+M$ -Effekt auf und der $-I$ -Effekt ist im Vergleich zum jenem des Sauerstoffs der freien Carbonsäure oder des Esters wesentlich geringer.

Beim Carboxylat-Anion ist die negative Ladung, wie durch die gestrichelte Linie in Abbildung 30 gezeigt, über die drei Atome $O-C-O$ delokalisiert. Aus diesem Grund ist dies die unreaktivste der hier aufgezeigten Verbindungen.

Die Reaktivität der verschiedenen Carbonylfunktionalitäten spiegelt sich auch in den IR-Banden der $C=O$ Streckschwingung wieder. Um dies zu verstehen, ist es zunächst notwendig sich mit den Grundlagen der IR Spektroskopie auseinanderzusetzen. Hier werden Molekülschwingungen durch infrarote Strahlung (Wellenlänge $800\text{ nm} - 1\text{ mm}$) angeregt. Diese Schwingungen geben Auskünfte über die Bindungsstärke. So bewegen sich die $C-O$ -Streckschwingungen bei einer Frequenz von etwa 1100 cm^{-1} , wohingegen sich die von $C=O$ zwischen 1850 und 1650 cm^{-1} bewegt. Daraus lässt sich schließen, dass die Frequenz der Schwingung umso höher wird je stabiler und kürzer die Bindung ist.

Betrachtet man die Stabilitäten der C=O-Bindung der verschiedenen Carbonsäurederivate, dann lassen sich folgende Fälle unterscheiden:

a) +M-Effekt:

Bei der Konjugation wird Elektronendichte in das π^* -Orbital der C=O-Bindung geschoben. Da es sich hierbei um das antibindende Orbital handelt wird dadurch die C=O-Bindung verlängert und geschwächt. Hierdurch verringert sich der Wert der C=O-Streckschwingung.

→ Je ausgeprägter der +M-Effekt desto schwächer die C=O-Bindung und desto niedriger die C=O-Schwingungsfrequenz!

b) –I-Effekt:

Durch elektronenziehende Substituenten (z. B. Halogenide) wird die Elektronendichte am Carbonyl-Kohlenstoffatom erniedrigt, wodurch die C=O-Bindung, um dies auszugleichen, verkürzt wird (siehe Abbildung 31). Sie liegt von der Bindungsstärke dadurch zwischen Doppel- und Dreifachbindung.

→ Je ausgeprägter der –I-Effekt desto stärker die C=O-Bindung und desto höher die Schwingungsfrequenz!

Diese zwei Fälle sollen in folgender Abbildung nochmals verdeutlicht werden.

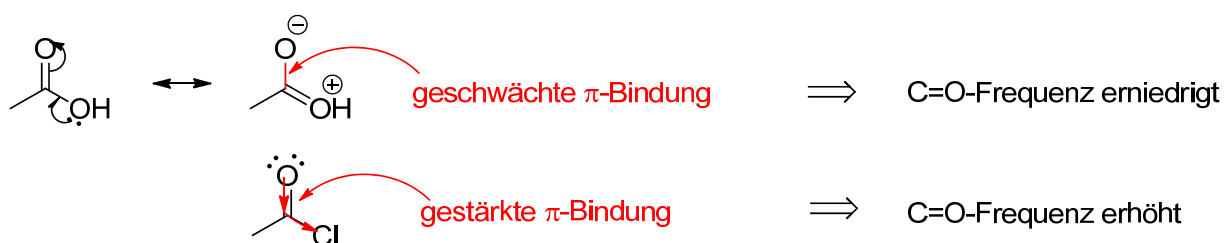


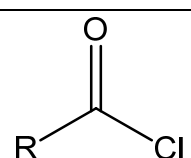
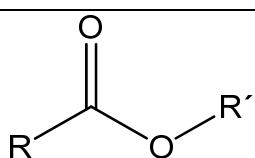
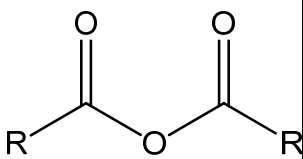
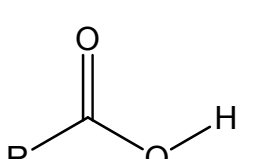
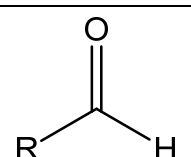
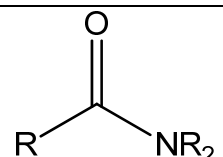
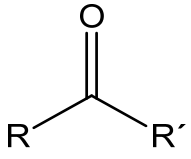
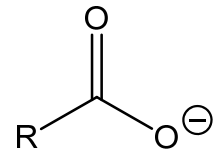
Abbildung 31 Vergleich der Effekte durch Mesomerie (oben) und Induktion (unten) auf die Stabilität der C=O-Bindung und deren Frequenzen der IR Banden. Die roten Pfeile in der unteren Abbildung symbolisieren den Elektronenzug.

Mit dem Wissen, dass der +M-Effekt die Reaktivität der Carbonylfunktion schwächt, dadurch die Schwingungsfrequenz erniedrigt wird und dass der –I-Effekt die Bindung stärkt, wodurch die Schwingungsfrequenz erhöht wird, lassen sich die

Carbonsäurederivate anhand ihrer C=O-Streckschwingungen nach der Reaktivität sortieren.

Aus Tabelle 5 geht hervor, dass die Reaktivität der Carbonylfunktion mit steigender C=O-Streckschwingung wie erwartet zunimmt. Es bleibt anzumerken, dass die angegebenen Werte lediglich ungefähre Schwingungsfrequenzen für die jeweilige Gruppe darstellen. Die exakten Frequenzen sind von den Resten R und R' abhängig.

Tabelle 5 C=O-Valenzschwingungen der Carbonsäurederivate, welche von oben nach unten nach steigender Reaktivität geordnet sind.

Carbonsäurederivat	C=O- Streckschwingung/ cm ⁻¹	Carbonsäurederivat	C=O- Streckschwingung/ cm ⁻¹
 Säurechlorid	~1850	 Ester	~1745
 Säureanhydrid	~1790 und 1810	 freie Carbonsäure	~1710
 Aldehyd	~1730	 Säureamid	~1650
 Keton	~1715	 Carboxylat	~1530

Aus obiger Tabelle geht weiterhin hervor, dass zwei Signale für die Schwingung der Säureanhydride auftreten. Dem liegt zugrunde, dass die zwei Carbonylfunktionen symmetrisch und antisymmetrisch schwingen können. Hierauf soll in diesem Rahmen nicht weiter eingegangen werden. Der hohe Wert für die C=O-Schwingung

des Esters lässt sich dadurch erklären, dass hier der $-I$ -Effekt im Gegensatz zum $+M$ -Effekt leicht dominiert.

Zu den Reaktivitäten der Carbonsäurederivate sollen im Folgenden Beispiele aufgeführt werden, wobei mit dem Vergleich der Reaktivitäten von Benzaldehyd und Acetophenon gestartet wird.

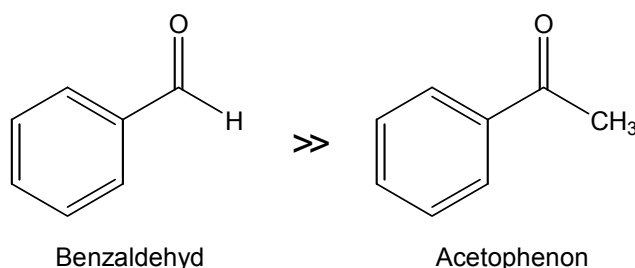


Abbildung 32 Vergleich der Reaktivität von einem Aldehyden und einem Keton

Benzaldehyd reagiert **400-fach schneller** als Acetophenon. Die Substitution eines Wasserstoffatoms durch eine Methyl-Gruppe hat demzufolge eine starke Auswirkung auf die Elektrophilie dieser Carbonylderivate.

Reaktivität von Aldehyden:

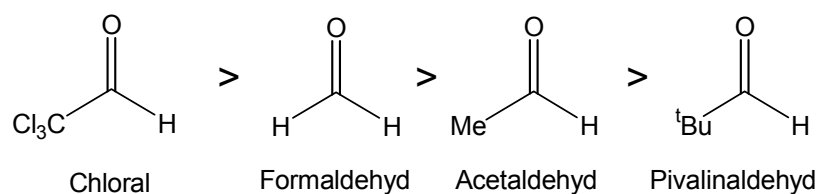


Abbildung 33 Abstufung der Reaktivität von Aldehydverbindungen

In Abbildung 33 sind die Reaktivitäten von Aldehydverbindungen in Abhängigkeit verschiedener Reste gezeigt. Das unreaktive Verhalten von Pivalinaldehyd (Trimethylacetaldehyd) erklärt sich vorwiegend durch die sterische Abschirmung des elektrophilen Carbonylkohlenstoffs durch die tert-Butyl-Gruppe.

Reaktivität von Ketonen:

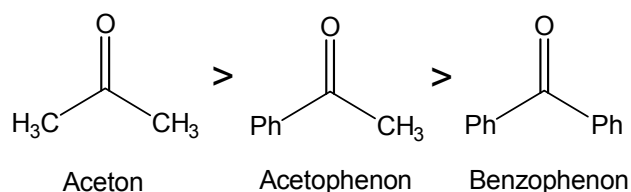


Abbildung 34 Abstufung der Reaktivität von Ketonen

Die Abnahme der Reaktivität in Abbildung 34 lässt sich durch die Einbindung der Carbonylgruppe in die Konjugation mit den Aromaten erklären. Außerdem sind die Phenylgruppen sterisch anspruchsvoll, wodurch die Reaktivität zusätzlich herabgesetzt ist.

2.1.2.2 Reduktionen mit NaBH₄

Es gibt jedoch Alternativen, sogenannte synthetische Äquivalente, zu dem freien H⁻-Nukleophil, mit denen es möglich ist Carbonylderivate zu reduzieren. Ein Beispiel hierfür stellt Natriumborhydrid NaBH₄ dar:

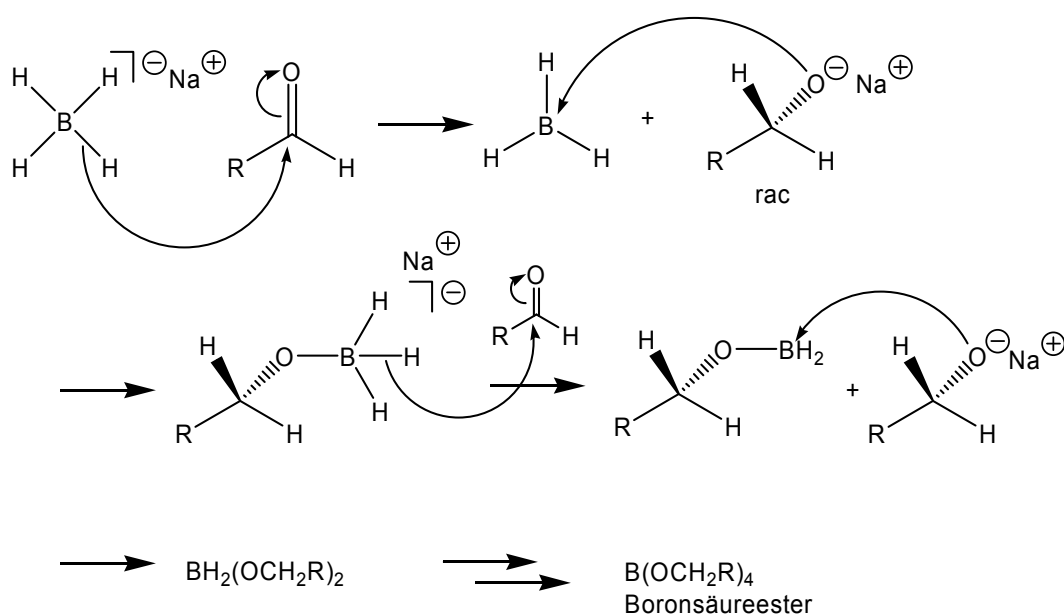


Abbildung 35 Reaktion von Natriumborhydrid als synthetisches Äquivalent eines H⁻-Nukleophils mit einem Aldehyden

Bei der Bindung zwischen Bor und Wasserstoff handelt es sich um eine σ -Bindung. Da diese stark polarisiert ist, kann das Hydridion mit den Bindungselektronen übertragen werden. Die Überlappung des σ -Orbitals mit dem $2\pi^*$ -LUMO der Carbonylgruppe ist ausreichend. Bor fungiert also als Hydridionen-Donor.

Zur Isolierung des Reduktionsprodukts wird der Boronsäureester z.B. mittels Methanol im Überschuss hydrolysiert.

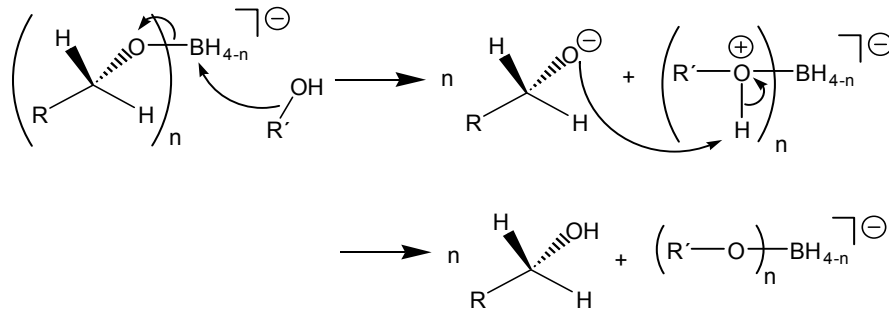


Abbildung 36 Hydrolyse des Borsäureester-Zwischenprodukts mittels eines Alkohols im Überschuss zum reduzierten Produkt.

Resultat: Aldehyde werden zu primären Alkoholen reduziert
Ketone werden zu sekundären Alkoholen reduziert

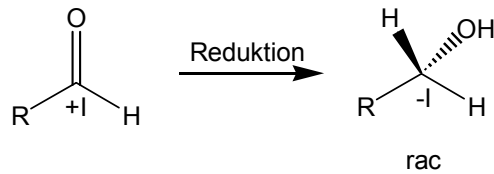


Abbildung 37 Reduktion eines Aldehyds zum primären Alkohol

Beispiele für die Reduktion mit NaBH_4 :

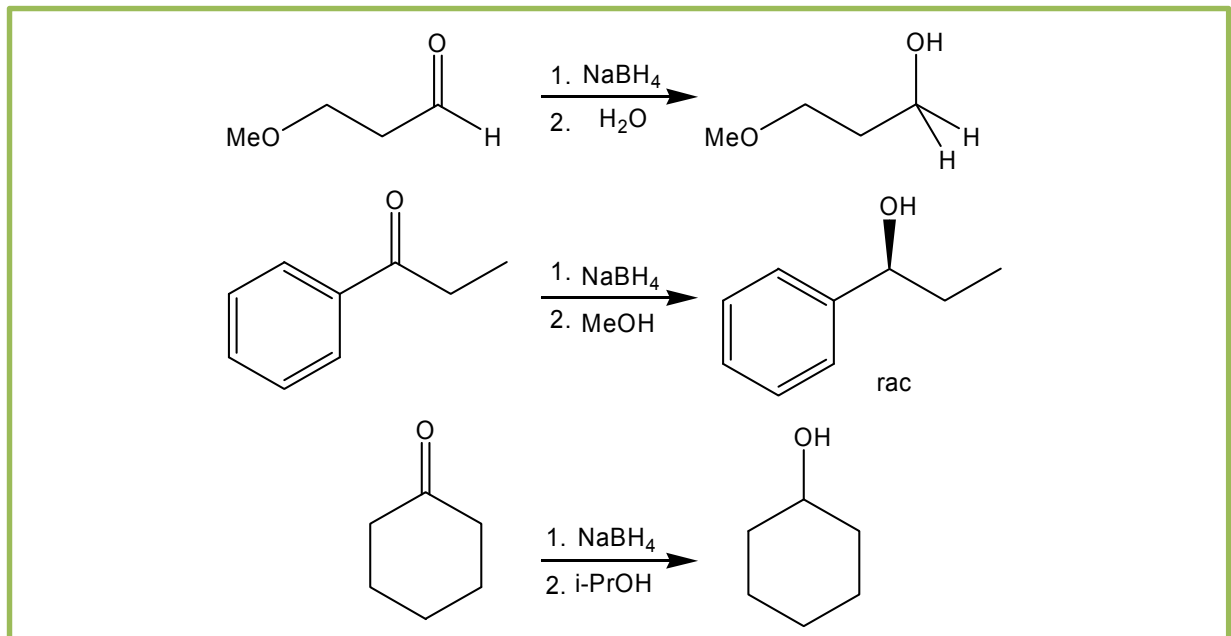


Abbildung 38 Reduktionen von Carbonylverbindungen zu Alkoholen mit NaBH_4

2.1.2.2 Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄) als Reduktionsmittel

Neben Natriumborhydrid existiert auch Lithiumaluminiumhydrid (Abbildung 39) als Quelle für Hydridionen. Lithiumaluminiumhydrid ist ein stärkeres Reduktionsmittel als Natriumborhydrid.

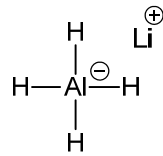


Abbildung 39 Lewisformel von LiAlH₄

NaBH₄ ist in der Lage Hydridionen auf Aldehyde und Ketone zu übertragen. Zur Hydrierung von Estern oder Carbonsäuren ist NaBH₄ allerdings nicht reaktiv genug und es wird das stärkere Reduktionsmittel LiAlH₄ benötigt (siehe Abbildung 30).

Die Aluminium-Wasserstoff-Bindung weist eine größere Polarisierung als die Bor-Wasserstoff-Bindung auf. Aufgrund der höheren Elektronendichte ist das Wasserstoffatom in LiAlH₄ ein stärkeres Nukleophil als in NaBH₄. So können durch LiAlH₄ auch Carbonsäuren und Ester reduziert werden.

Abstufung der Reaktivität des Hydridreagenzes:

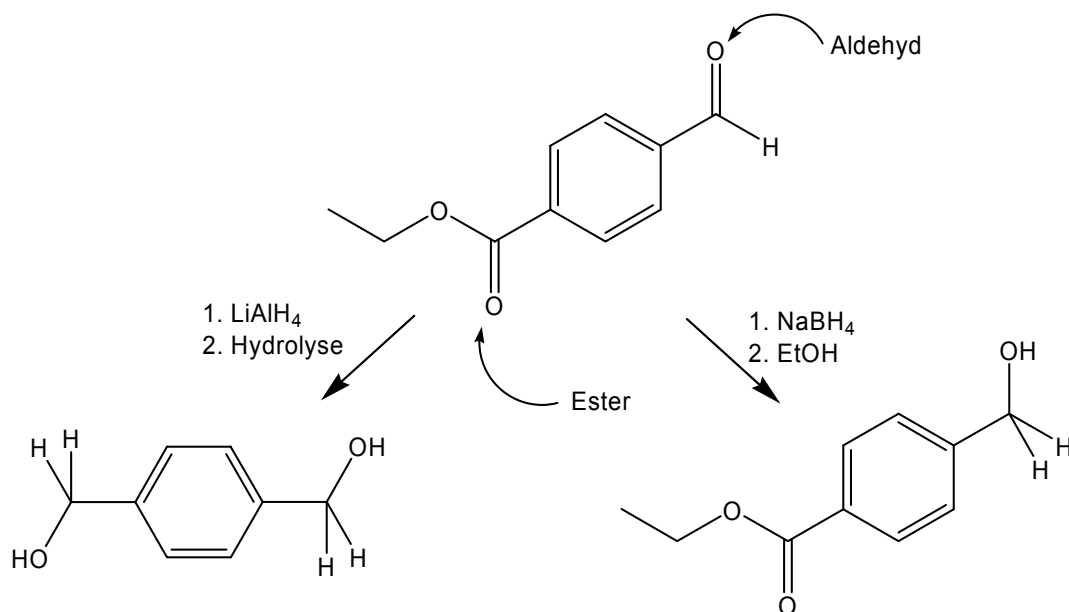


Abbildung 40 Selektive Reduktion eines Aldehyden in Anwesenheit einer Estergruppe

Wegen der Abstufung der Reaktivität ist es möglich, bei Wahl eines geeigneten Hydridreagenzes selektiv eine funktionelle Gruppe zu reduzieren, während weitere nicht angegriffen werden.

2.1.3 Aufgaben

zu Kapitel 2.1.2

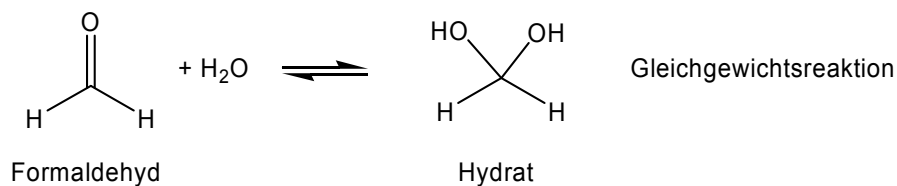
Fragen:

1. Zeichnen Sie den Mechanismus nach dem Hydrid-Ionen als Nukleophile reagieren können.
2. Wie wird ein freies H⁺ reagieren? Und warum?

2.1.4 O-Nukleophile

Sauerstoff ist stark elektronegativer und besitzt zwei freie Elektronenpaare, wodurch es als Nukleophil reagieren kann. In diesem Kapitel sollen daher sauerstoffbasierte Nukleophile behandelt werden.

2.1.4.1 H₂O



Mechanismus:

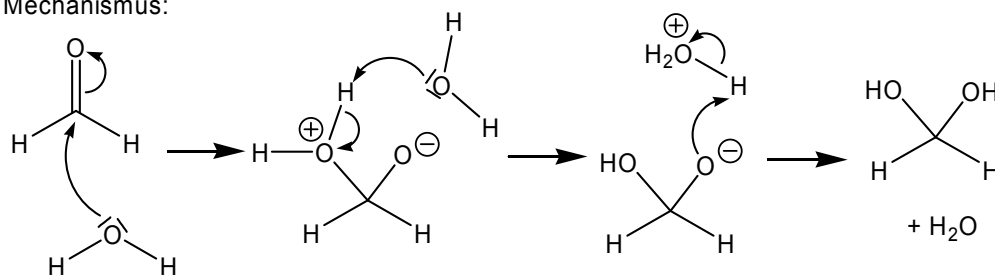


Abbildung 41 Nukleophiler Angriff eines Wassermoleküls an Formaldehyd zum Monohydrat

Resultat: Addition von H₂O an eine Carbonylverbindung zum Hydrat

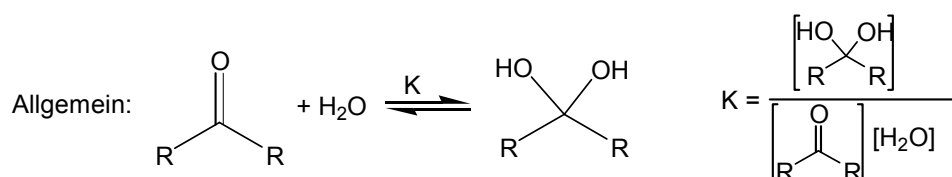
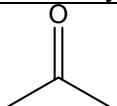
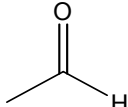
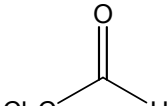
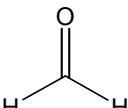
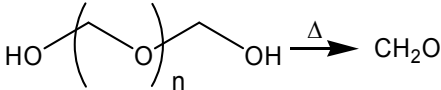
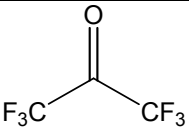



Abbildung 42 Gleichgewichtsreaktion einer Addition von Wasser an eine Carbonylverbindung

Aus Abbildung 42 geht hervor, dass es sich bei der Addition von Wasser an eine Carbonylverbindung um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, für die sich eine Gleichgewichtskonstante formulieren lässt. Diese hängt von den Substituenten an der Carbonylfunktion ab, dass in nachstehender Tabelle anhand einiger Beispiele gezeigt werden soll.

Tabelle 6 Verhältnis einiger Carbonylverbindungen zu ihren Hydraten. Die Gleichgewichtskonstante **K** gibt an, wie sehr das Gleichgewicht auf der Seite des Hydrats liegt.

Name	Struktur der Carbonylverbindung	K	
Aceton		0.001	
Acetaldehyd		1.06	
Chloral		2000	Betäubungsmittel Chloralhydrat ist als Kristall isolierbar.
Formaldehyd		2280	wasserfreies Formaldehyd? → polymeres Paraformaldehyd 
Hexafluoroaceton		1200000	
Cyclopropanon		>> 1	

Formaldehyd liegt vorwiegend als Hydrat vor, da hier keine sterische Hinderung vorhanden ist, wenn die Bindungswinkel von 120° zu 109° verkleinert werden.

Bei Chloral erklärt sich der hohe Wert für die Gleichgewichtskonstante **K** durch den Elektronenzug (-I – Effekt) der CCl_3 -Gruppe, wodurch die Elektrophilie am Carbonylkohlenstoffatom verstärkt ist. Beim Hexafluoroaceton ist dieser Effekt noch größer.

Kleine zyklische Ketone, z.B. Cyclopropanon, bevorzugen die hydratisierte Form, da sich hierbei die Ringspannung vermindert. Bei Cyclopropanon sind die innerzyklischen Bindungswinkel auf 60° begrenzt, während das sp^2 -hybridisierte

Carbonylkohlenstoffatom einen Winkel von 120° anstrebt. In der hydratisierten Form liegt der bevorzugte Winkel bei 109° , wodurch eine Entspannung des Rings geschieht.

2.1.4.2 Alkohole R-OH

1.Schritt:

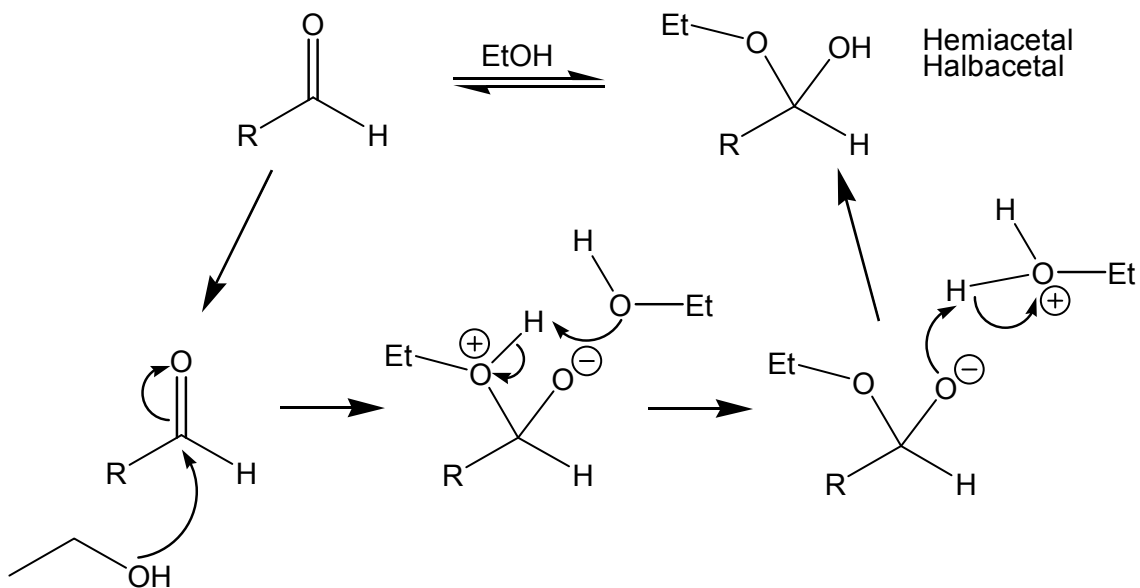


Abbildung 43 Mechanismus der Bildung eines Halbacetals

Bei der Reaktion von Alkoholen mit Aldehyden entstehen Halbacetale.

Die Protonierung bzw. Deprotonierung im Mechanismus (Abbildung 43) kann sowohl intra- als auch intermolekular beschrieben werden.

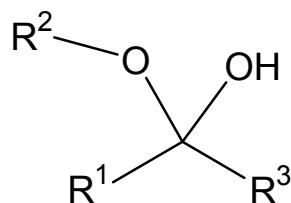


Abbildung 44 Struktur eines Halbketal, welches bei der Addition eines Alkohols an ein Keton gebildet wird.

Bei der Reaktion von Ketonen mit Alkoholen entstehen Halbketale.

2.Schritt: (nur im Sauren!!!)

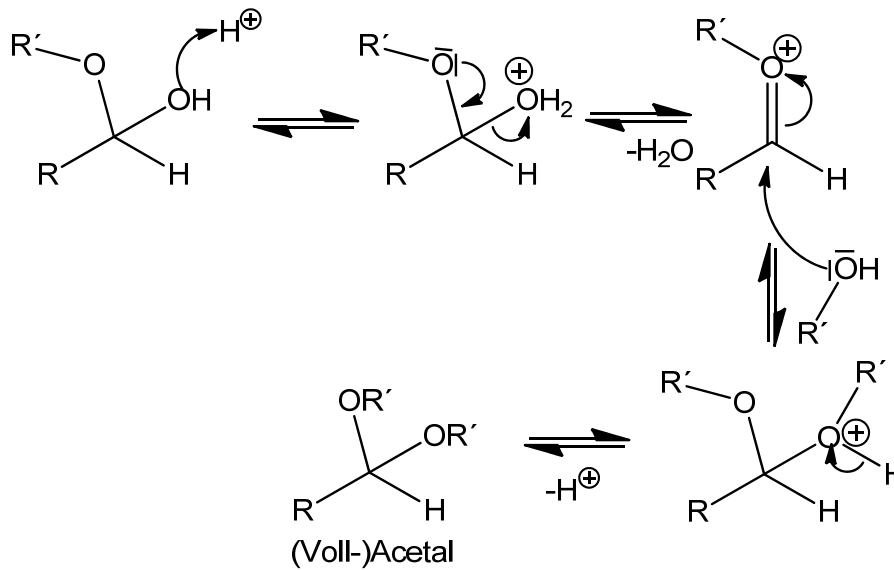


Abbildung 45 Weiterreaktion von Halbacetalen in saurem Milieu zum Vollacetal

Halbacetale sind säurelabil, weshalb sie bei sauren Bedingungen zum Vollacetal reagieren. Dies gilt analog für Halbketale:

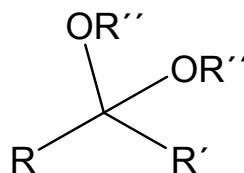


Abbildung 46 Struktur eines Ketals, welches in saurem Milieu in der Folgereaktion der Halbketalbildung entsteht

Resultat: Addition eines Äquivalents Alkohol zum Halbacetal (Halbketal) und im sauren Addition eines weiteren Äquivalentes zum Acetal (Ketal)

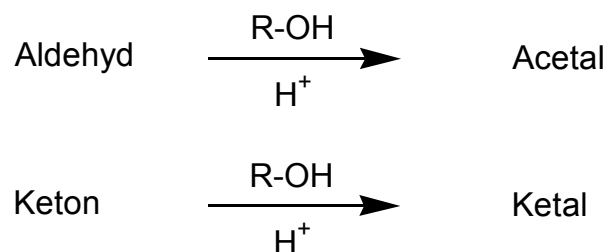


Abbildung 47 Übersicht der Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Alkoholen

Zur Bildung von Halbacetalen oder Ketalen sollen im Folgenden Beispiele aufgeführt werden.

Beispiel 1: Glucose

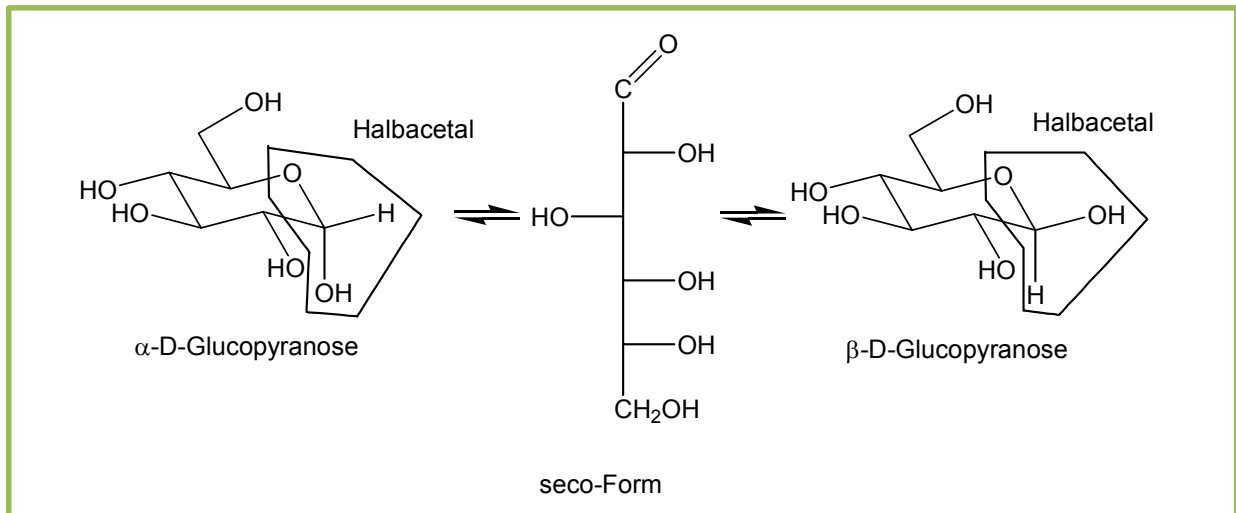


Abbildung 48 Isomere der D-Glucose. Die zyklischen Isomere besitzen eine Halbacetal-Gruppe

Beispiel 2: Synthese eines Ketals

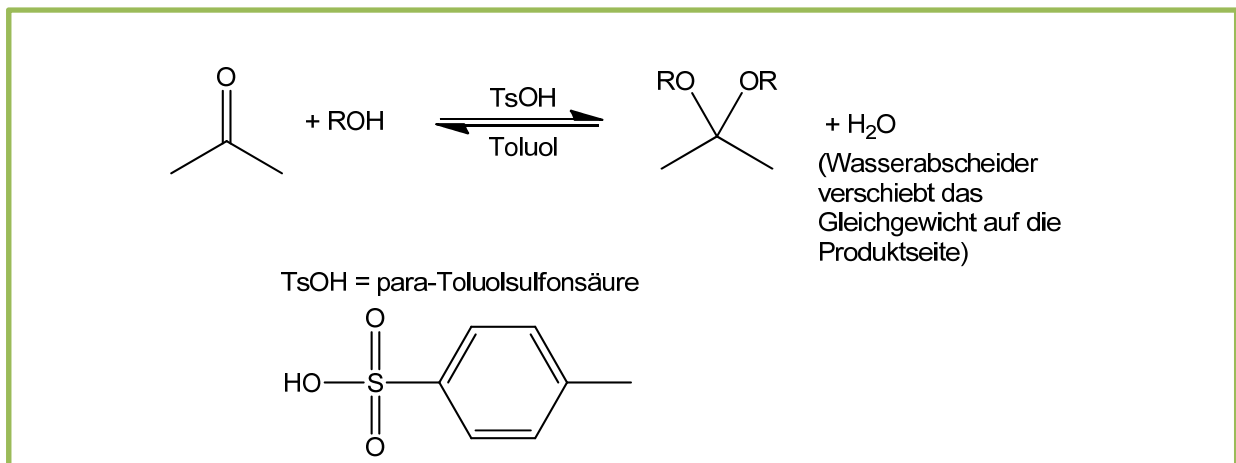


Abbildung 49 Synthese eines Ketals mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator

Beispiel 3: Acetale als Schutzgruppen

Schutzgruppen sind vor allem in langen Synthesen, in denen mehrere unterschiedliche Reaktionen aufeinander folgen, wichtig. Beispielhaft ist in der folgenden Abbildung die „Anbringung“ einer Acetalschutzgruppe an ein Keton gezeigt.

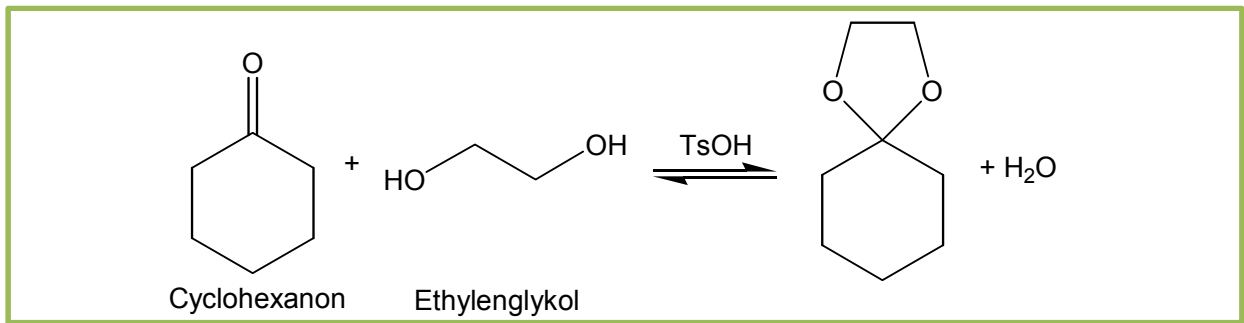


Abbildung 50 Acetalbildung ist entropisch begünstigt.

Das hieraus entstehende Acetal ist basenstabil, wodurch die Carbonylgruppe geschützt wird. Der Mechanismus dieser Reaktion sieht dabei wie folgt aus:

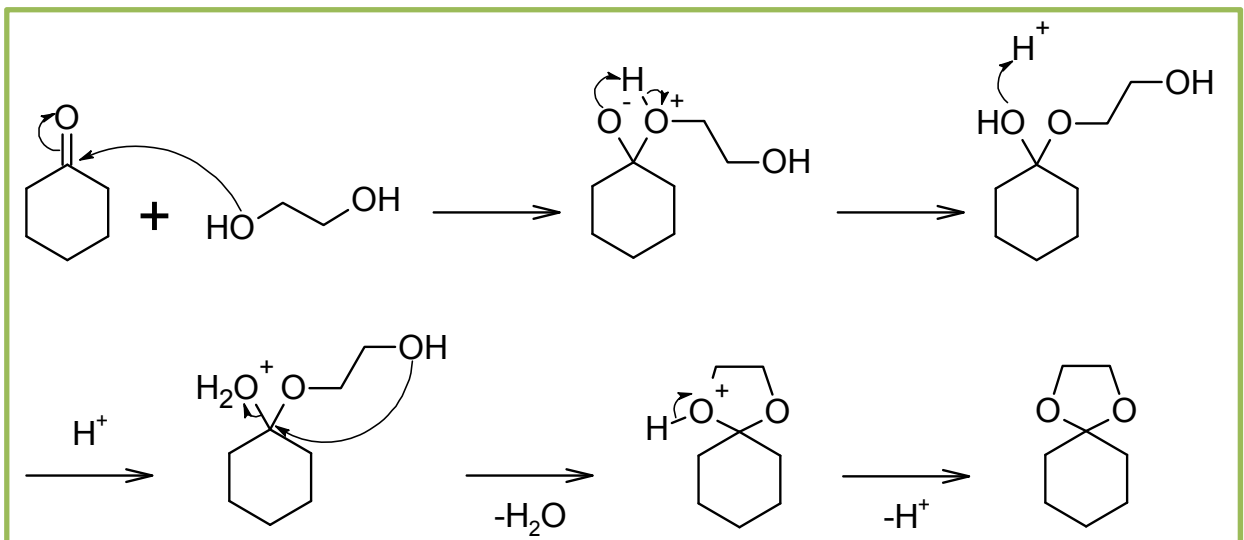


Abbildung 51 Mechanismus zur Bildung eines Acetals aus Cyclohexanon und Ethylenglykol

Weiterhin können auch Tetrahydropyranylether als Schutzgruppen für Alkohole dienen. Dies ist in Abbildung 52 gezeigt.

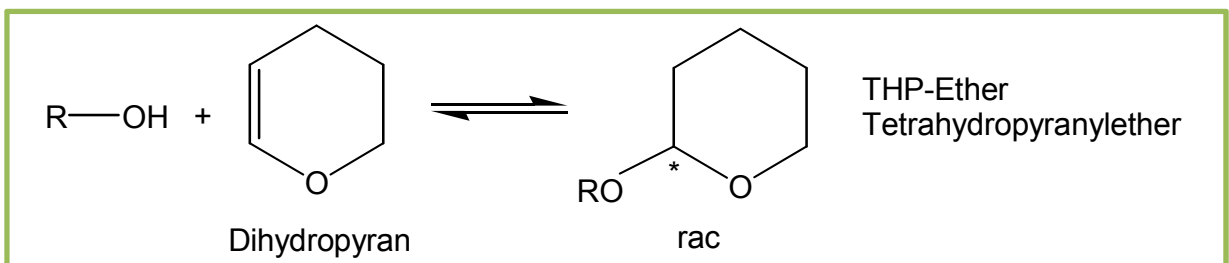


Abbildung 52 Bildung von Tetrahydropyranylethern als Schutzgruppe von Alkoholen

Ein Anwendungsbeispiel für die selektive Hydrierung mittels geschützter Aldehyde ist in nachstehender Abbildung gegeben.

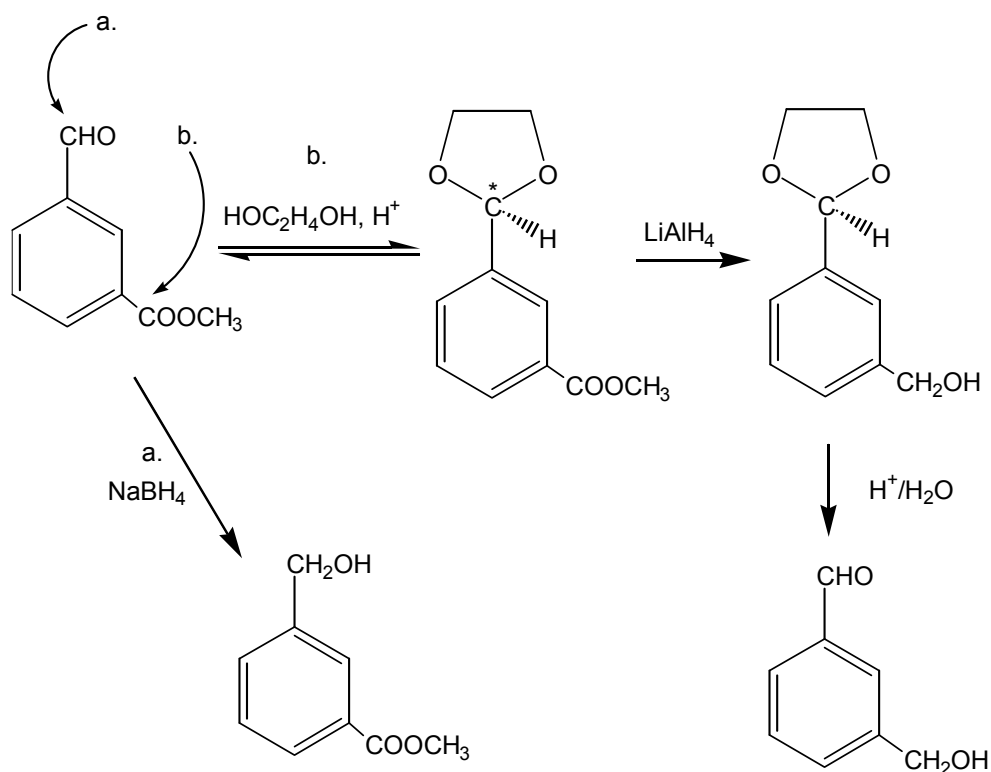


Abbildung 53 Reaktionswege zur selektiven Reduzierung einer Verbindung mit zwei funktionellen Gruppen. a.) Mit Natriumborhydrid ohne Einführung einer Schutzgruppe b.) Nach der Einführung einer acetalischen Schutzgruppe Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließender Entschützung.

In obiger Abbildung werden zwei Synthesewege zu unterschiedlich selektiv reduzierten Produkten gezeigt. Bei Weg a.) wird NaBH_4 eingesetzt. Dieses Reagenz reduziert die Aldehydgruppe, wohingegen die Estergruppe erhalten bleibt.

Wenn jedoch die Estergruppe reduziert und die Aldehydgruppe erhalten werden soll, muss eine alternative Strategie gewählt werden. Zunächst wird dafür LiAlH_4 benötigt, da Ester durch NaBH_4 nicht reduziert werden können. Ohne weiteres ist eine selektive Reduzierung mit LiAlH_4 jedoch nicht möglich, da sowohl die Aldehyd- als auch die Estergruppe zum primären Alkohol reduziert werden würden. Daher wird in Weg b.) die Aldehydgruppe acetalisch geschützt. Hierbei reagiert die Aldehydgruppe mit einem Diol zu einem Acetal, welches nicht durch LiAlH_4 reduziert werden kann. Nach der durchgeführten Reduktion kann diese Schutzgruppe durch wässrige Säure wieder in die Aldehydgruppe umgewandelt werden.

Eine solche acetalische Schutzgruppe wird also verwendet um reaktive Gruppen zu schützen, sodass selektiv weniger reaktive Gruppen chemisch modifiziert werden können, während die reaktive Gruppe danach wieder hergestellt wird.

2.1.5 S-Nukleophile

In Analogie zu Sauerstoff, weist auch der Schwefel nukleophilen Charakter auf. Reaktionen mit S-Nukleophilen sind besonders in der Biochemie von großer Bedeutung. Im Folgenden sollen einige Reaktionen, in denen der Schwefel als Nukleophil reagiert, beleuchtet werden.

2.1.5.1 Thioalkohole

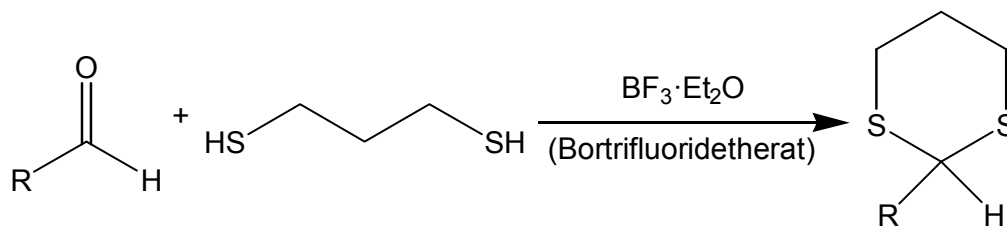


Abbildung 54 Reaktion eines Aldehyden mit Propan-1,3-dithiol zu einem Dithioacetal.

Dithioacetale sind im Gegensatz zu Acetalen säurestabil und können daher als alternative Schutzgruppen verwendet werden.

Spaltung von Dithioacetalen:

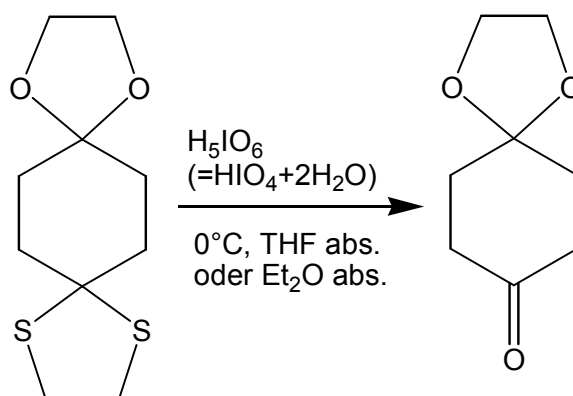


Abbildung 55 Selektive Spaltung einer Dithioacetalgruppe mit Periodatsäure

In Abbildung 55 wird eine Dithioacetalgruppe mit Periodatsäure in Anwesenheit von einem Acetal selektiv gespalten. Die Reaktion verläuft mit hoher Chemoselektivität und guten Ausbeuten. (X.Shi et al., THL 37, 4331-4334 (1996)).

Folgereaktionen von Thioacetalen:

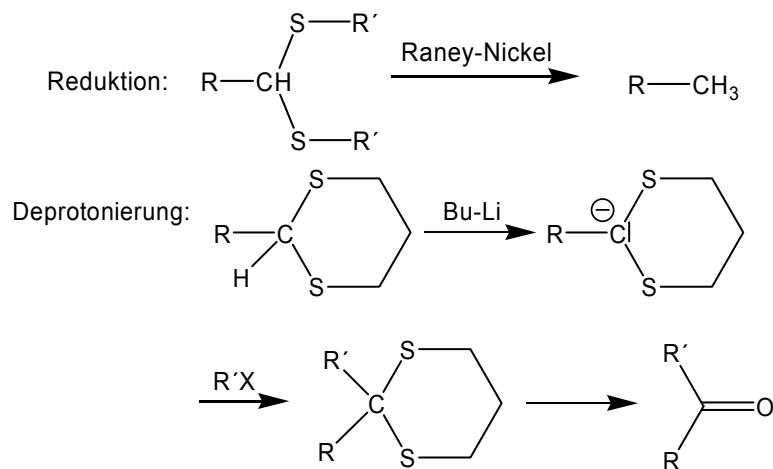


Abbildung 56 Verwendung von Thioacetalen in verschiedenen Synthesen. Bei der Reduktion wird eine Carbonylgruppe über ein Thioacetal als Zwischenprodukt zum Alkyl reduziert. Die Reaktion über die Deprotonierung des Thioacetals entspricht der Umpolung einer Carbonylgruppe.

2.1.5.2 Natriumhydrogensulfit

Bei der Reaktion von Carbonylgruppen mit Natriumhydrogensulfit entsteht ein kristallisierbares Produkt, welches daher leicht isoliert werden kann. In den folgenden Abbildungen 57-60 finden sich beispielhafte Reaktionen.

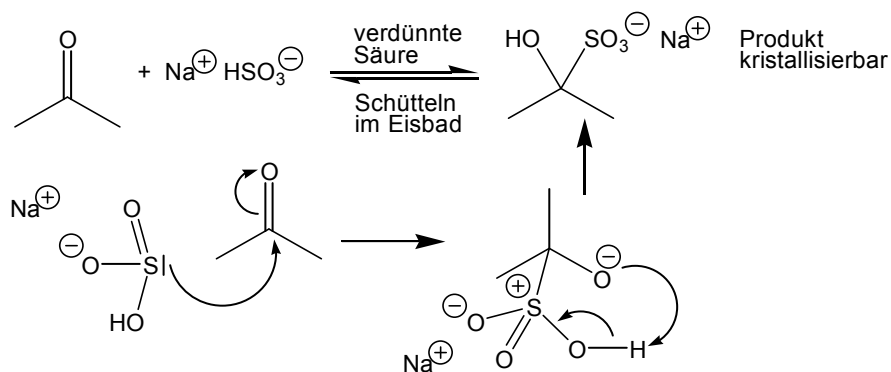


Abbildung 57 Bei der Reaktion einer Carbonylverbindung mit Hydrogensulfit entsteht ein kristallisierbares Produkt

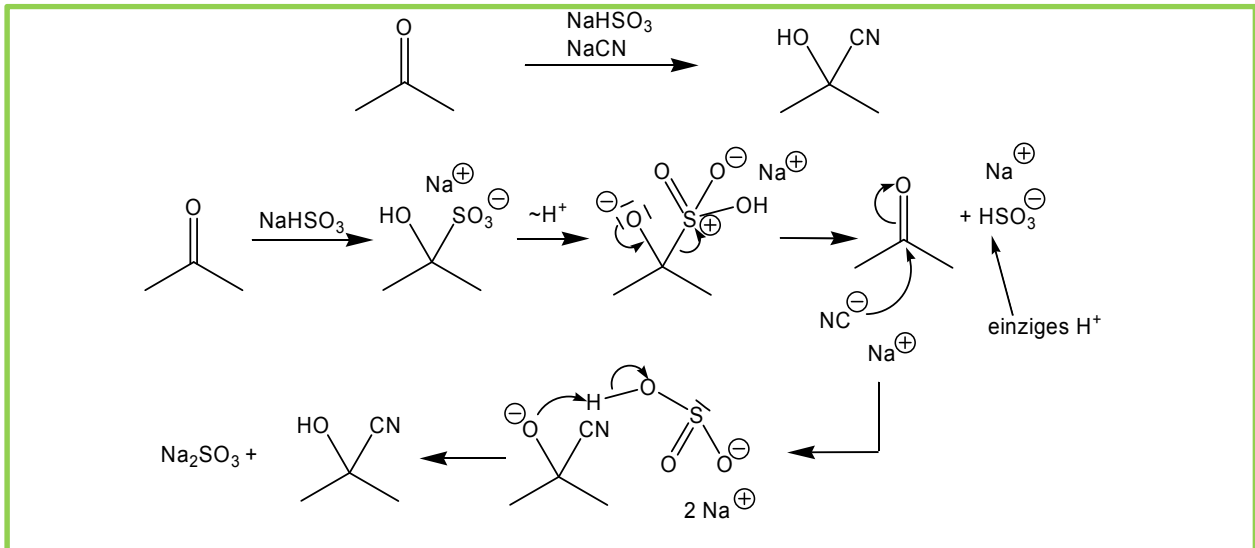


Abbildung 58 Es ist der Mechanismus der Reaktion von Aceton mit Natriumhydrogensulfit und Natriumcyanid zu Cyanhydrin gezeigt.

Bei der Darstellung von Cyanhydrin wird zunächst die Bisulfitverbindung synthetisiert und getrocknet, bevor das Cyanid zugegeben wird. Der zweite Reaktionsschritt kann gänzlich in aprotischem Lösungsmittel stattfinden, um zu vermeiden, dass Blausäure entsteht. Das benötigte Proton liefert das Sulfit.

Industrielle Verwendung:

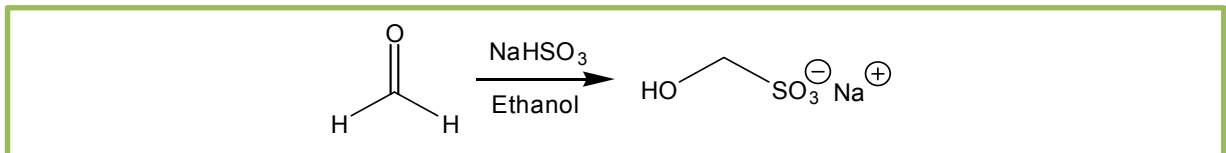


Abbildung 59 Die Umsetzung von Natriumhydrogensulfit mit Formaldehyd liefert ein kristallines Produkt.

Das Zn-Salz der in Abbildung 59 entstandenen Verbindung wird in der Textilindustrie als Reduktionsmittel verwendet. Das Produkt weist außerdem auch medizinische Relevanz auf:

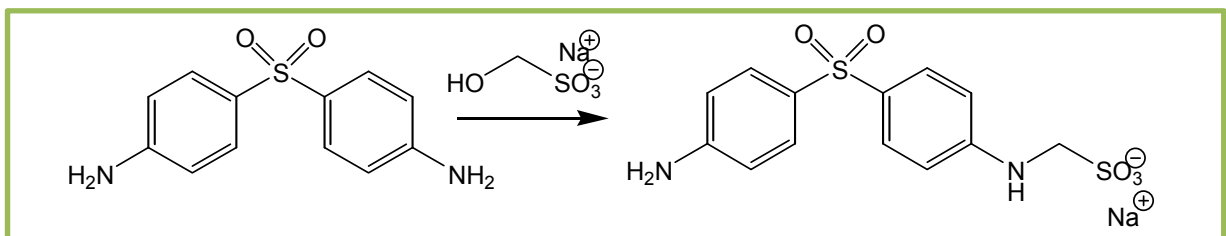


Abbildung 60 Reaktion von Dapsone mit Bisulfit

Bei der Ausgangsverbindung in Abbildung 60 handelt es sich um das Antiepileptikum Dapsone, welches wasserunlöslich ist. Durch Anlagerung der Bisulfitverbindung

entsteht ein wasserlöslicher Prodrug, der dem Patienten verabreicht werden kann und im Körper das Dapson freisetzt.

2.1.6 N-Nukleophile

In diesem Kapitel sollen Stickstoffnukleophile behandelt werden. Eine wichtige Gruppe dieser sind die Amine, die Analog zu Alkoholen primär, sekundär oder tertiär vorliegen können. Ihre Verwendung in der Synthese führt zu unterschiedlichen Produkten. In diesem Zusammenhang wird die sogenannte Imin-Enamin-Tautomerie behandelt.

2.1.6.1 Primäre Amine

In Abbildung 61 ist der allgemeine Mechanismus der säurekatalysierten Imin-Bildung, ausgehend vom nukleophilen primären Amin und dem Elektrophil Aceton gezeigt. Zunächst wird bei der Reaktion ein Halbaminal gebildet, welches durch Protonierung mit einer Säure unter Abspaltung von Wasser zum Imin reagiert. Insgesamt handelt es sich um Gleichgewichtsreaktionen, die über die Reaktionsbedingungen beeinflusst werden können.

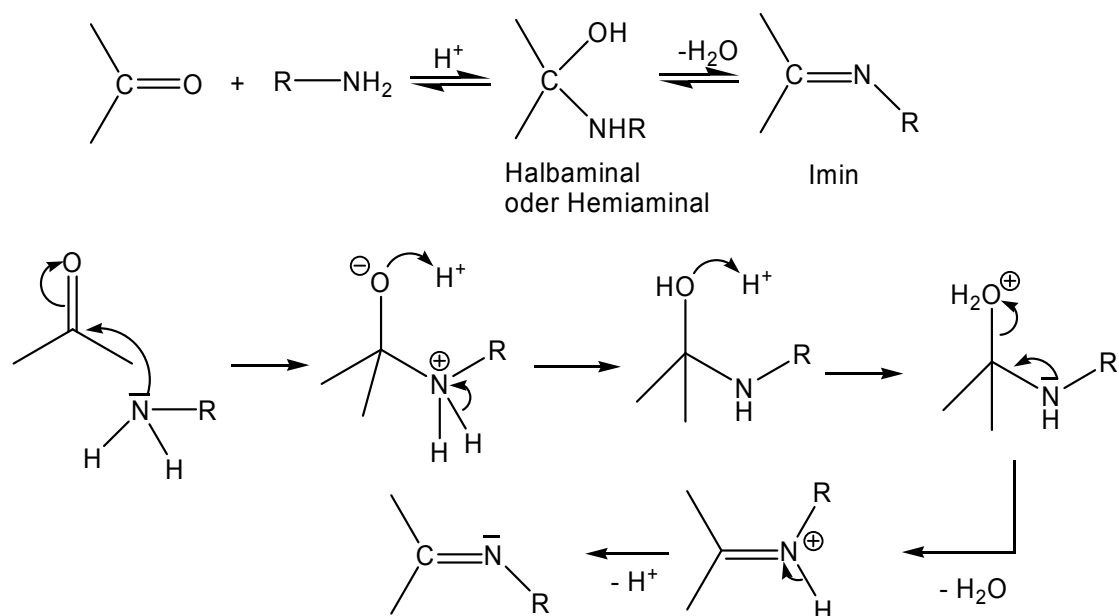


Abbildung 61 Allgemeine säurekatalysierte Reaktion einer Carbonylverbindung mit einem primären Amin über das Zwischenprodukt des Halbaminals (vgl. Halbacetal) zum Produkt Imin mit Mechanismus

Zusammenfassend lässt sich die Reaktion aus Abbildung 61 in die folgenden Schritte einteilen:

1. Addition desamins
2. Protonierung von CO
3. Deprotonierung desamins
4. säurekatalysierte H₂O-Abspaltung

Weiterhin geht aus Abbildung 61 hervor, dass der Mechanismus zur Iminbildung dem der bereits in diesem Skript diskutierten Acetalbildung ähnelt. Die beiden Mechanismen sind zur Beurteilung dessen in Abbildung 62 gegenübergestellt.

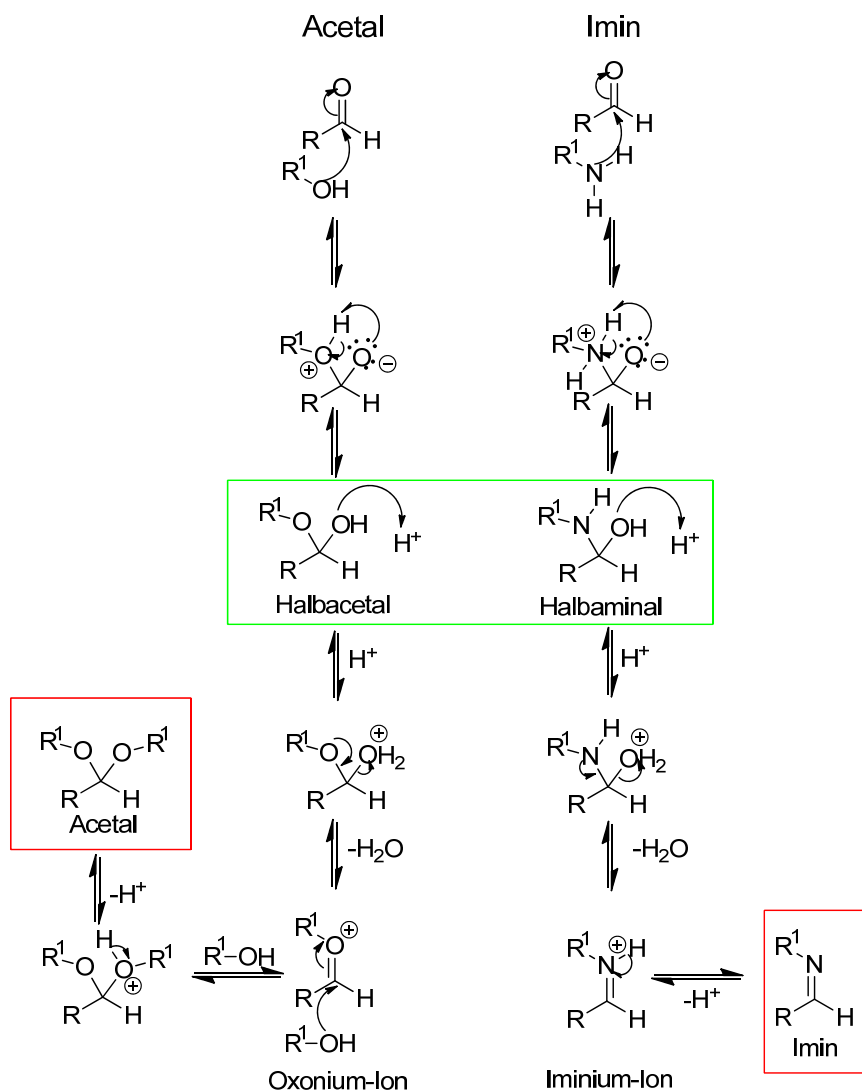


Abbildung 62 Gegenüberstellung der Mechanismen zur Acetal- (links) und zur Iminbildung.

Die säurekatalysierten Mechanismen zur Acetal- und zur Iminbildung verlaufen zunächst parallel. Zu Beginn werden das Halbaminal und analog das Halbacetal gebildet. Nach der Abspaltung von Wasser zum Iminium- und Oxonium-Ion, kommt es bei der Acetalbildung zu einer erneuten Addition eines Alkohols. Das Oxonium-Ion reagiert als Nukleophil, während das entstandene Iminium-Ion als Säure reagiert, also ein Proton abspaltet und zum Imin reagiert.

Für $R^1=H$ kann man die $C=NH$ -Gruppe als Stickstoff-Analogon zur Carbonylgruppe betrachten. Entspricht R^1 einem organischen Rest, dann wird dieser als substituiertes Imin bzw. als Schiff'sche Base bezeichnet.

Die meisten Imine, vor allem aber unsubstituierte, sind sehr unbeständig und hydrolysieren leicht zurück zum Amin und der Carbonylverbindung. Stabile Imine können gebildet werden, wenn das Kohlenstoff- oder das Stickstoffatom mit einer Phenylgruppe substituiert ist, da somit ein konjugiertes System entsteht (Abbildung 63). Außerdem kann das Gleichgewicht der Reaktion auf die Iminseite verschoben werden, wenn das gebildete H_2O von der Reaktionslösung entfernt wird, z.B. mit einem Wasserabscheider.

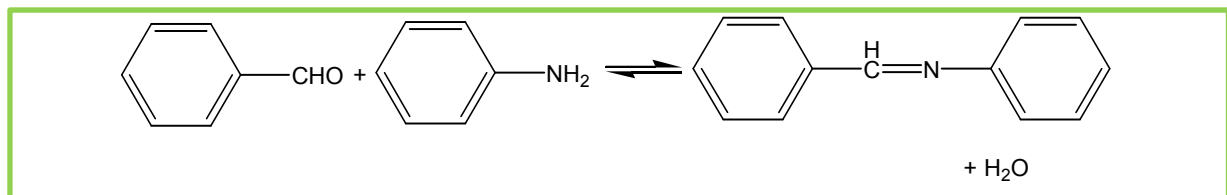


Abbildung 63 Durch Konjugation wird das gebildete Imin stabilisiert.

Anstelle von primären Aminen können auch folgende Edukte verwendet werden, wobei die Reaktion hier jeweils mit Aceton geschieht:

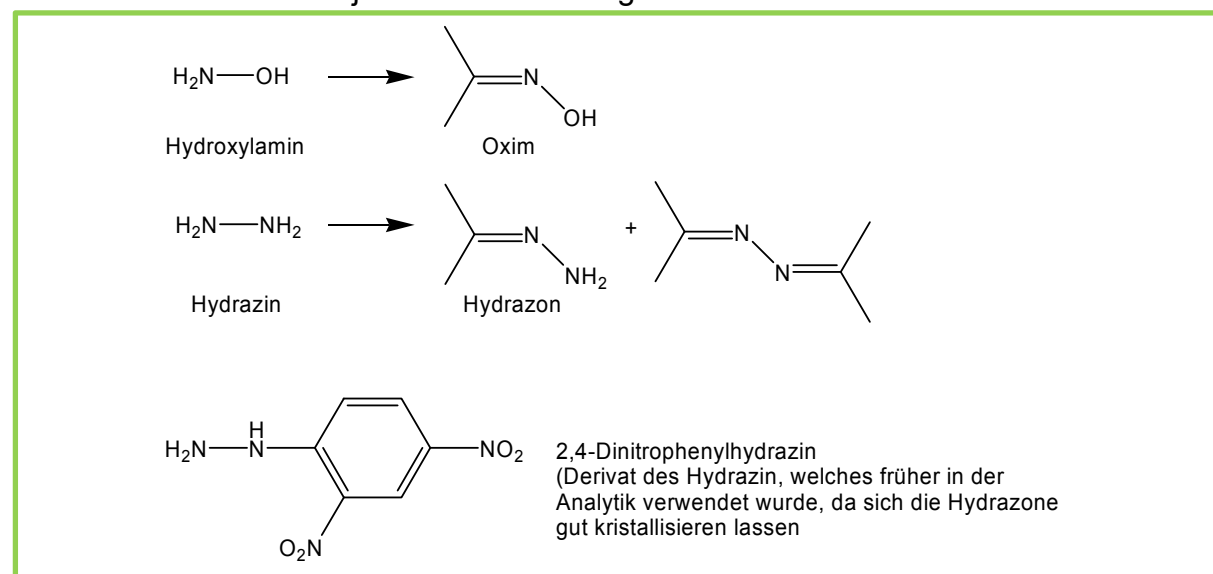


Abbildung 64 Beispiele weiterer N-Nukleophile und ihrer Produkte aus der Reaktion mit Carbonylverbindungen

2.1.6.2 Sekundäre Amine

Bei der Reaktion von Carbonylverbindungen mit sekundären Aminen können sich Immonium-Ionen und Enamine bilden. Enamine sind die Stickstoffanalogen der Enole.

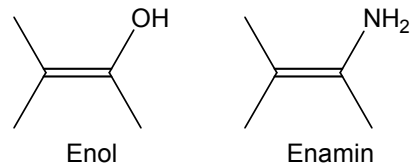


Abbildung 65 Struktur eines Enols und eines Enamins

Enamine sind im Allgemeinen wie die Enole instabil und wandeln sich daher in das tautomere Imin um:

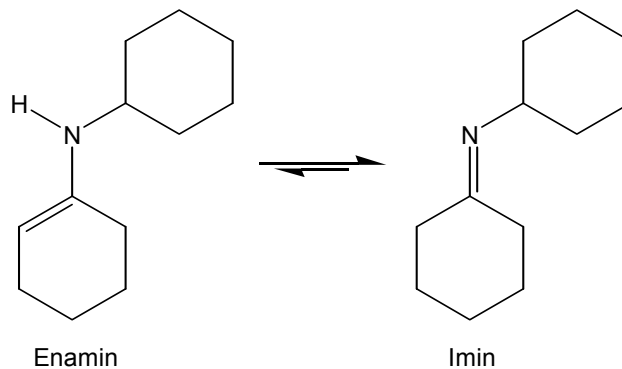


Abbildung 66 Imin-Enamin-Tautomerie

Ist der Stickstoff eines Enamins tertiär kann diese Tautomerie nicht auftreten und das Enamin lässt sich isolieren. Dies ist in folgender Abbildung gezeigt.

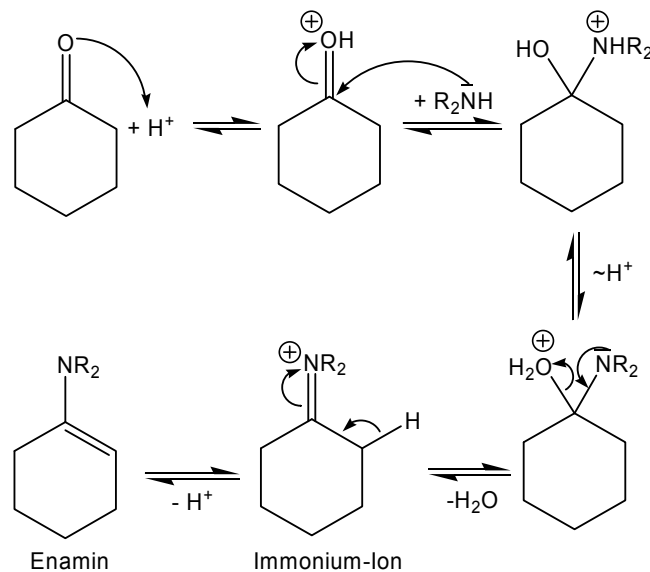


Abbildung 67 Mechanismus der säurekatalysierten Enaminsynthese

Als Zwischenprodukt entsteht ein Immonium-Ion, welches bei fehlendem β -H-Atom als Endstufe der Reaktion entsteht.

Beachte: Das β -C-Atom eines Enamins entspricht dem α -C-Atom einer Carbonylverbindung!

2.1.7 Aufgaben

zu Kapiteln 2.1.4 - 2.1.6

Aufgaben:

1. *Erklären Sie die Reaktivität von Carbonylgruppen enthaltenden funktionellen Gruppen und deren relative Elektrophilie.*
2. *Erklären Sie die Lage des Gleichgewichts der Addition von H_2O an eine Carbonylverbindung für Aceton, Acetaldehyd, Formaldehyd, Chloral, Hexafluoroaceton und Cyclopropanon.*
3. *Wie kommen Sie von einem Halbacetal zu einem Acetal? Benennen Sie wichtige Halbacetale.*
4. *Wie unterscheiden sich die Produkte der Umsetzung von Carbonylverbindungen mit primären, sekundären und tertiären Aminen?*

2.2 Metallorganische Verbindungen als C-Nukleophile

Kapitel 9 in J. Clayden, N.Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag
Chapter 9 in J. Clayden, N.Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Neben den im letzten Kapitel behandelten „klassischen Nucleophilen“ können auch metallorganische Verbindungen nucleophil reagieren. Die Metall-Kohlenstoff-Bindung ist sehr stark polarisiert, wodurch sie ionischen Charakter erhält (vgl. LiAlH_4). Beispiele für metallorganische Verbindungen sind Organolithium- oder Grignardverbindungen. Letztere Verbindungsklasse wird auch im organischen Praktikum häufig als C-Nucleophil eingesetzt.

Allgemein haben metallorganische Verbindungen eine große Bedeutung bei der Bildung von C-C-Bindungen.

Zunächst soll die polare C-M-Bindung (M = Metall) organometallischer Verbindungen im Vergleich zur C=O-Bindung beleuchtet werden.

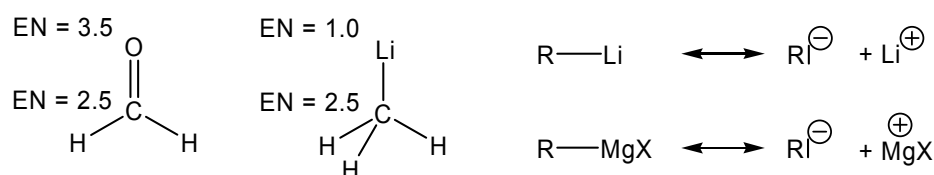


Abbildung 68 Vergleich der Elektronegativitäten bei Organometall- und Carbonylverbindungen und Aufzeigen der Polarisierung der C–M-Bindung

In diesem Schaubild (Abbildung 68) werden die Polarisierungen der C=O-Doppelbindung und der Li-C-Bindung verdeutlicht. Während Lithium eine EN (Elektronegativität) von 1 aufweist und Sauerstoff eine EN von 3,5, besitzt Kohlenstoff eine EN von 2,5. Die Bindungselektronen liegen also nicht gleichmäßig zwischen den Bindungspartnern verteilt, sondern stark zum Kohlenstoffatom verschoben, vor. Die Metall-C-Bindung hat demnach ionischen Charakter, weshalb das Kohlenstoffatom eine negative Partialladung trägt. Der Kohlenstoff der Carbonylgruppe (hier Formaldehyd) trägt hingegen eine positive Partialladung.

2.2.1 Die Grignardreaktion

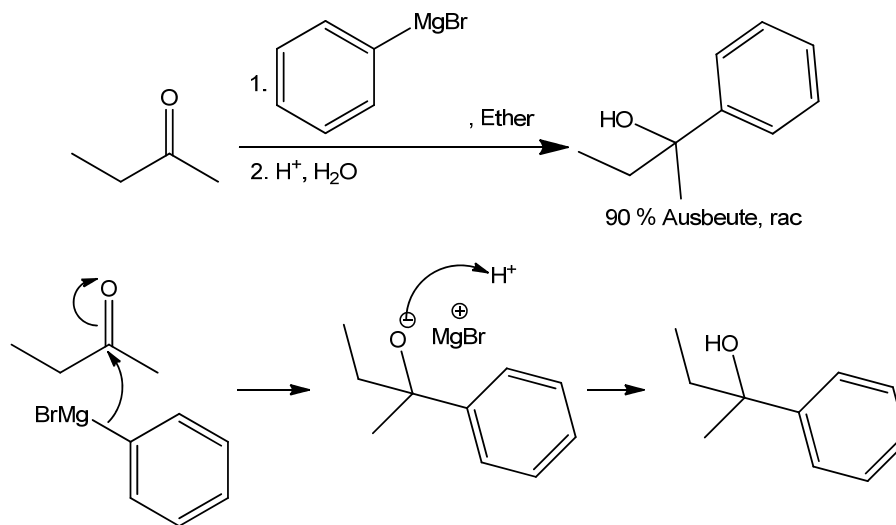


Abbildung 69 Addition der Grignardverbindung des Brombenzol an Butan-2-on

In Abbildung 69 ist die Reaktion einer Phenylgrignardverbindung an But-2-on zum tertiären Alkohol gezeigt. Nachfolgende Abbildung 70 beschreibt die Präparation einer Grignardverbindung.

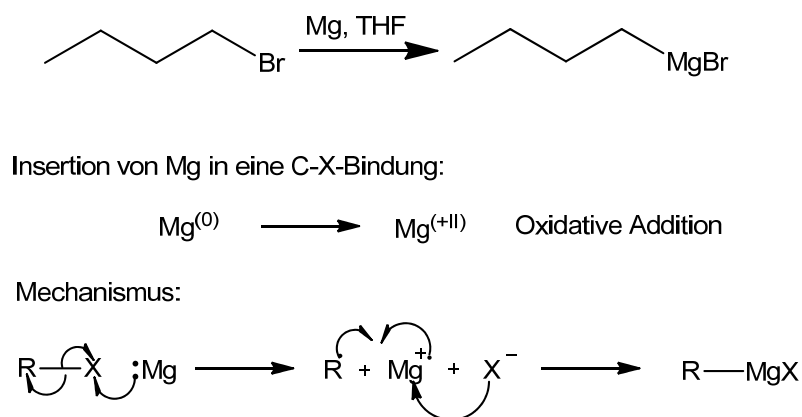


Abbildung 70 Mechanismus der Präparation von Grignardverbindungen

Bei der Präparation des Grignardreagenzes handelt es sich um eine heftige Oberflächenreaktion. Zumeist aber startet sie nicht, da die Magnesiumoberfläche durch Oxidation deaktiviert ist. Durch Zugabe von 1,2-Diodethan oder in einem Ultraschallbad kann die Oberfläche aktiviert werden. Der in Abbildung 70 gezeigte Mechanismus verläuft radikalisch.

2.2.2 Organolithiumverbindungen

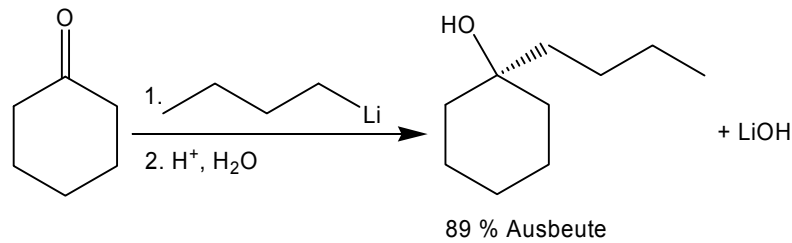


Abbildung 71 Addition von Butyllithium an Cyclohexanon

In Abbildung 71 ist die Reaktion von $n\text{-BuLi}$ mit Cyclohexanon zum tertiären Alkohol gezeigt. Beim Umgang mit Organolithiumverbindungen ist darauf zu achten, dass diese sehr heftig mit Luft-Sauerstoff reagieren und sich spontan entzünden. Sie sind im Allgemeinen reaktiver als Grignardverbindungen.

Die Präparation von Organolithiumverbindungen soll in nachstehender Abbildung gezeigt werden:

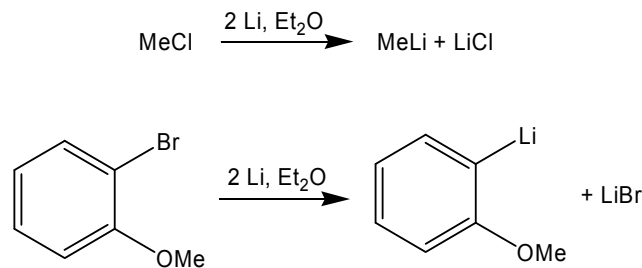
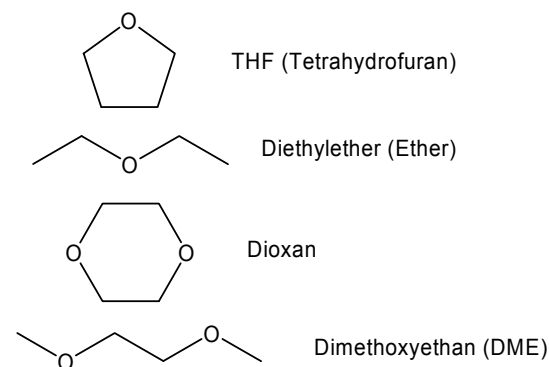


Abbildung 72 Darstellung von Organolithiumverbindungen mit elementarem Lithium und Diethylether als Lösungsmittel

2.2.3 Lösungsmittel für Reaktionen mit metalloganischen Verbindungen



1. Ether sind unreaktiv
2. Grignardverbindungen lösen sich in Ether

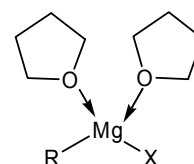


Abbildung 73 Strukturen verwendeter Lösungsmittel in Grignardreaktionen und ihre Eigenschaften

Da es sich bei metallorganischen Verbindungen um eine sehr instabile Verbindungsklasse handelt, ist es wichtig, dass unreaktive (inerte) Lösungsmittel eingesetzt werden. Für Grignardverbindungen eignet sich die Klasse der Ether (Abbildung 73), da diese unreaktiv sind und Grignardverbindungen darin gut löslich sind.

Für Organolithiumverbindungen werden meist Hexan oder Pentan verwendet.

2.2.4 Kommerziell erhältliche Organolithium- und Grignardreagenzien

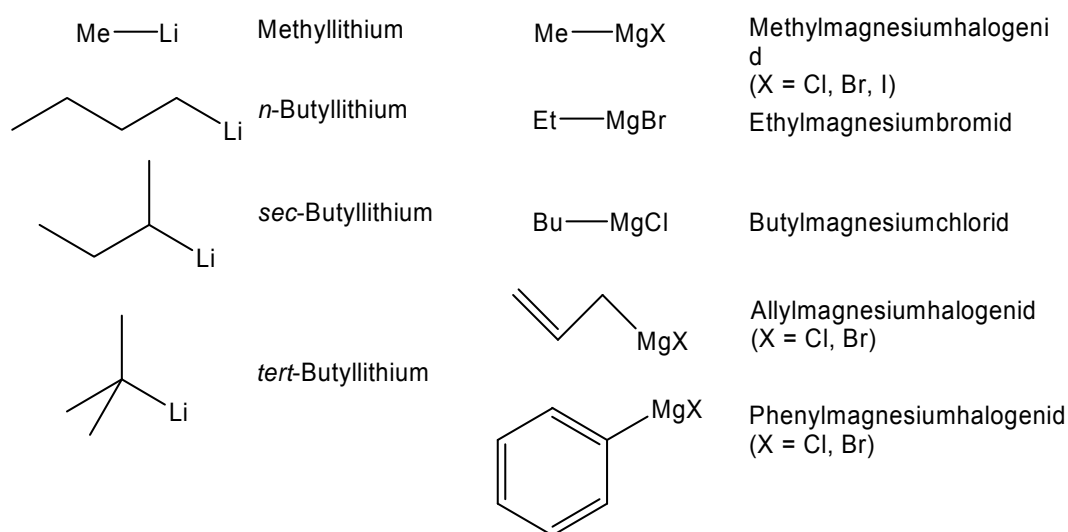


Abbildung 74 Auflistung einiger kommerziell erhältlicher organometallischer Verbindungen

2.2.5 Basizität der Organometallverbindungen

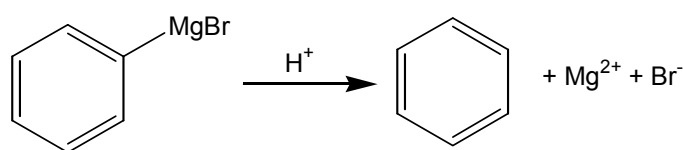


Abbildung 75 Reaktion von Phenylgrignard mit Säure

Organometallverbindungen reagieren in protischen Lösungsmitteln mit einem Proton zur organischen Verbindung und dem Metallsalz (Abbildung 75). Daher müssen diese Reaktionen unter Ausschluss von Wasser durchgeführt werden. Im Praktikum werden deshalb die verwendeten Lösungsmittel absolutiert und die Apparatur sorgfältig durch Erhitzen getrocknet.

Alkine sind azide genug (pK_s ca. 25), um durch Organometallverbindungen (oder durch Natriumamid NaNH_2) deprotoniert zu werden. Dadurch lassen sich die Organometallverbindungen der Alkine synthetisieren:

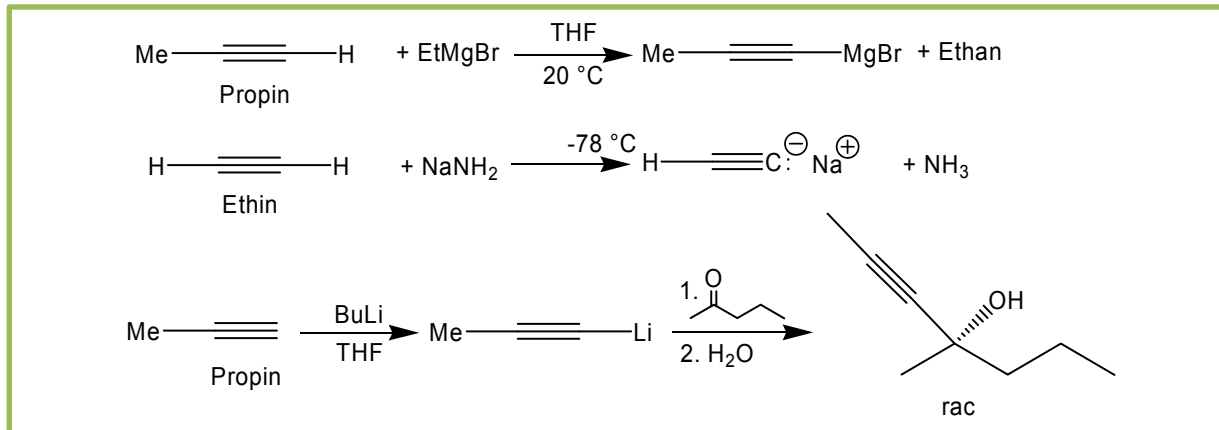


Abbildung 76 Deprotonierung einiger Alkine mit Organometallverbindungen

Die Alkinmetallverbindungen spielen eine wichtige Rolle in der Synthese biologisch-relevanter Verbindungen, z.B. Hormonen.

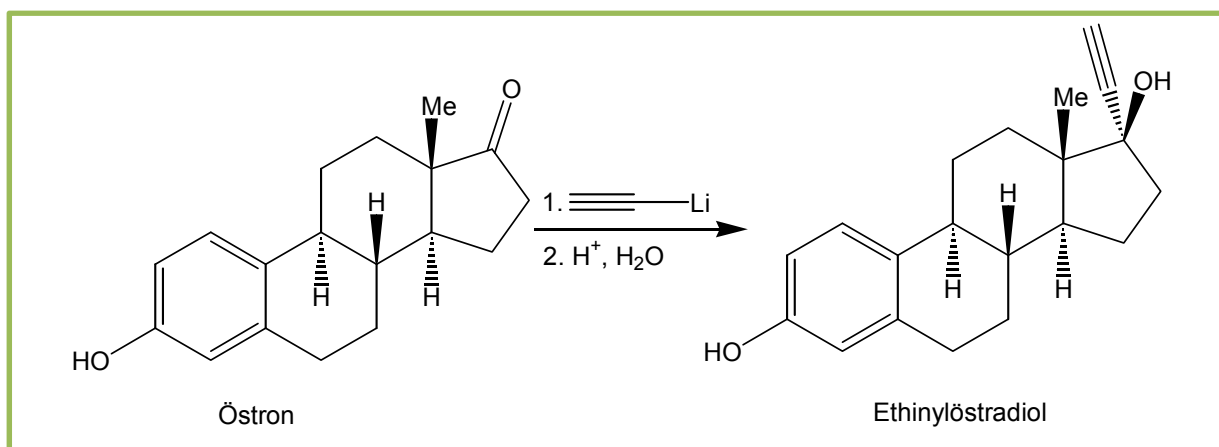


Abbildung 77 Addition von Ethynyllithium an die Carbonylgruppe des weiblichen Hormons Östron zur Synthese der empfängnisverhütenden Verbindung Ethinylöstradiol

2.2.6 Ortholithierung

Bei der Ortholithierung wird an einem Aromaten in *ortho*-Position zu einer funktionellen Gruppe, die ein Sauerstoffatom (manchmal auch ein Stickstoffatom) beinhaltet, das Proton durch ein Lithiumatom substituiert.

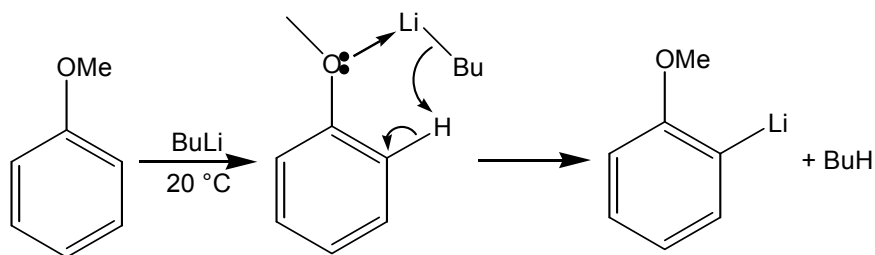


Abbildung 78 Mechanismus der Ortholithiierung

Das Sauerstoffatom der funktionellen Gruppe komplexiert das Lewis-azide Lithiumatom und bewirkt dadurch die Deprotonierung in *ortho*-Position. Dadurch erzielt man in *ortho*-Stellung zur funktionellen Gruppe ein Kohlenstoffatom mit carbanionischem Charakter, welches als Nukleophil reagieren kann.

2.2.7 Halogen-Metall-Austausch

Beim Halogen-Metall-Austausch wird an einer alkyliischen oder arylischen Halogenverbindung das Halogenatom durch ein Lithiumatom aus einer Organolithiumverbindung ausgetauscht.

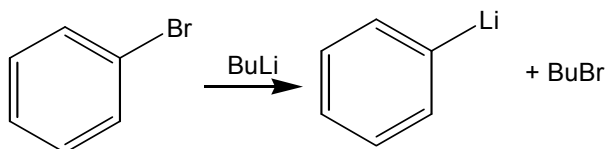


Abbildung 79 Reaktion des Halogen-Metall-Austauschs

Das Bromoniumkation wird durch Butyllithium abgespalten und durch das Lithiumkation ersetzt (Abbildung 79). Das gebildete metallorganische Produkt ist weniger basisch als die Ausgangsverbindung. Erneut entsteht ein Kohlenstoffatom mit carbanionischem Charakter.

Als Halogenide können sowohl Chloride, Bromide als auch Iodide verwendet werden. Die Reaktionen mit Bromid und Iodid verlaufen jedoch am schnellsten.

2.2.8 Transmetallierung

Da Organolithiumverbindungen zumeist sehr reaktiv und stark basisch sind, können sie unerwünschte Nebenreaktionen verursachen. Daher ist es hilfreich, durch Transmetallierung weniger reaktive Organometallverbindungen darzustellen (Abbildung 80).

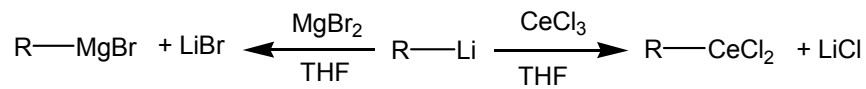


Abbildung 80 Transmetallierung einer Organolithiumverbindung zu einer Grignard- oder einer Organocerberbindung

Weitere Transmetallierungsprodukte können auch Organozinkverbindungen darstellen.

Im Folgenden sollen Beispiele für die unterschiedlichen Reaktivitäten gegeben werden:

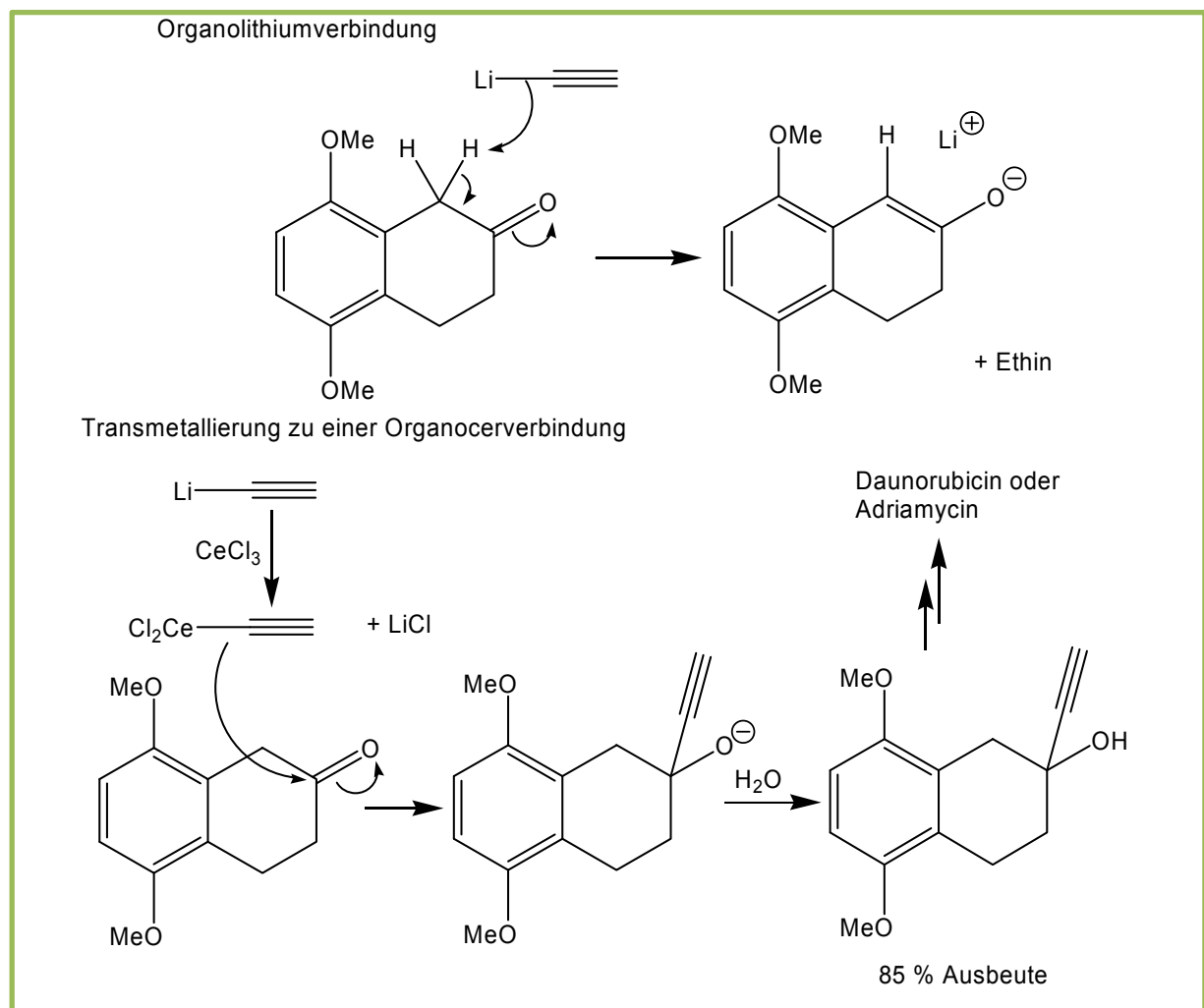


Abbildung 81 Während die Organolithiumverbindung das Edukt zum Enolat deprotoniert, addiert sich das weniger basische Cerreagenz an die Carbonylgruppe.

In Abbildung 81 sind Syntheseschritte der Darstellung der Naturstoffe Daunorubicin und Adriamycin gezeigt. Bei Daunorubicin handelt es sich um einen wichtigen Wirkstoff (Zytostatikum) in der Therapie von akuter Leukämie. Auch Adriamycin stellt ein Zytostatikum dar und wird in der Chemotherapie eingesetzt.

2.2.9 Synthese organischer Verbindungen mittels Organometallverbindungen

In diesem Abschnitt wird erläutert, wie mit Organometallverbindungen sowohl Carbonsäuren als auch primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole ausgehend von der Carbonylgruppe synthetisiert werden können.

2.2.9.1 Synthese von Carbonsäuren

Organometallverbindungen können leicht in Carbonsäuren überführt werden. Dafür wird festes Kohlenstoffdioxid zu einer Lösung einer Organolithium- oder Grignardverbindung in THF oder Ether gegeben. Dabei entsteht eine Carbonsäure mit einem Kohlenstoffatom zusätzlich zur organometallischen Ausgangsverbindung (Abbildung 82).

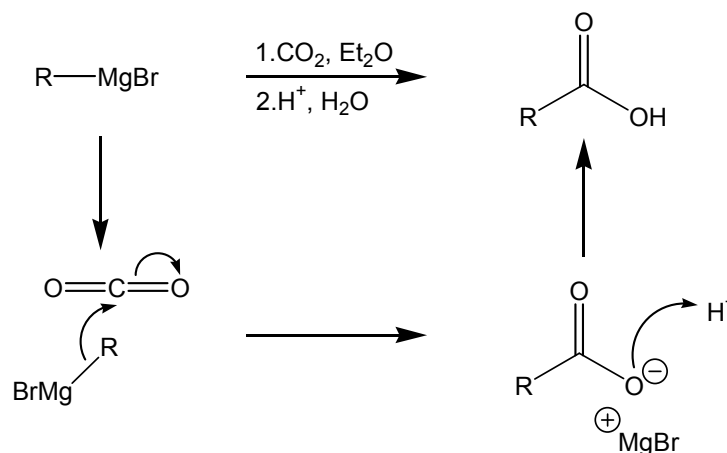


Abbildung 82 Reaktion einer Grignardverbindung mit Kohlenstoffdioxid in Ether unter Bildung einer Carbonsäure

Die Carbonsäuresynthese mittels einer Organometallreaktion verläuft über 3 Stufen. Zunächst wird die Organometallverbindung dargestellt gefolgt von der CO_2 -Anlagerung. Durch die wässrige Aufarbeitung wird das Carboxylat protoniert. Jede

der Stufen muss erst beendet werden, bevor die nächste beginnen kann. Bei den ersten beiden Schritten muss vollständig auf Wasserausschluss geachtet werden.

Weitere Beispielreaktion:

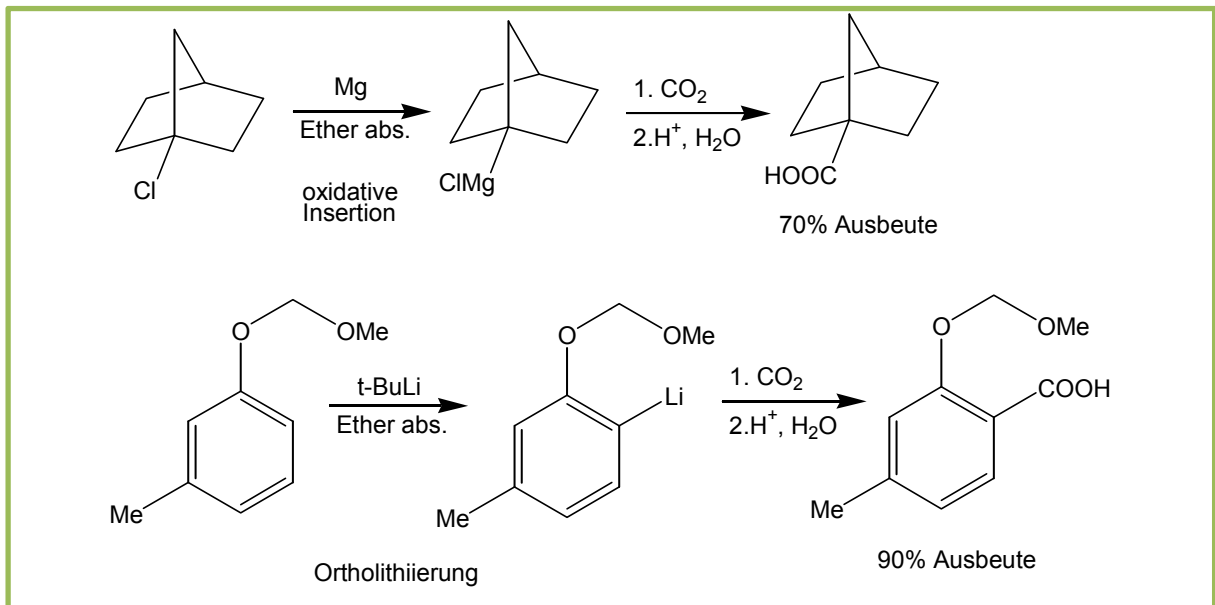


Abbildung 83 Synthese von Carbonsäuren über Organometallverbindungen

Die Ortholithierung (Abbildung 83) findet aus sterischen und stereoelektronischen Gründen in *para*-Stellung zur Methylgruppe statt.

2.2.9.2 Synthese primärer Alkohole

Durch die Reaktion von Organometallverbindungen mit Formaldehyd erhält man primäre Alkohole. Dies wird anhand der folgenden Darstellung gezeigt.

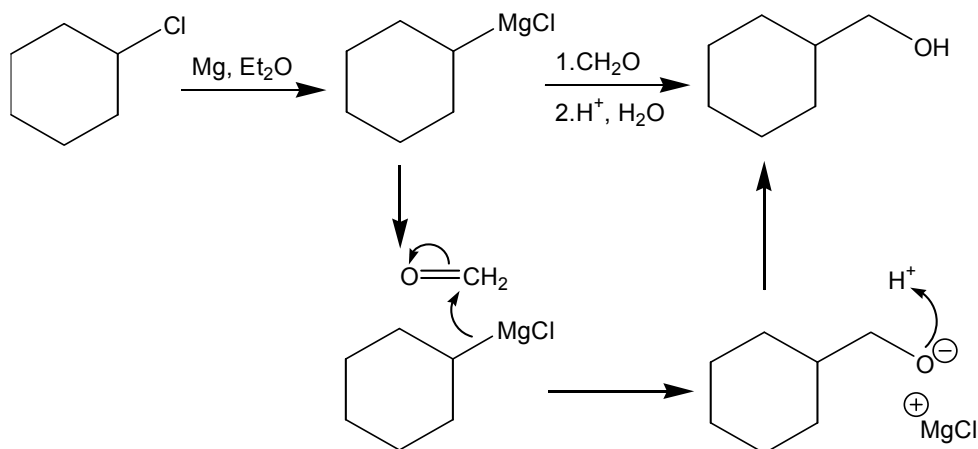


Abbildung 84 Synthese primärer Alkohol mittels einer Grignardverbindung und Formaldehyd

2.2.9.3 Synthese sekundärer (tertiärer) Alkohole

Aldehyde reagieren mit Organometallverbindungen zu sekundären Alkoholen.

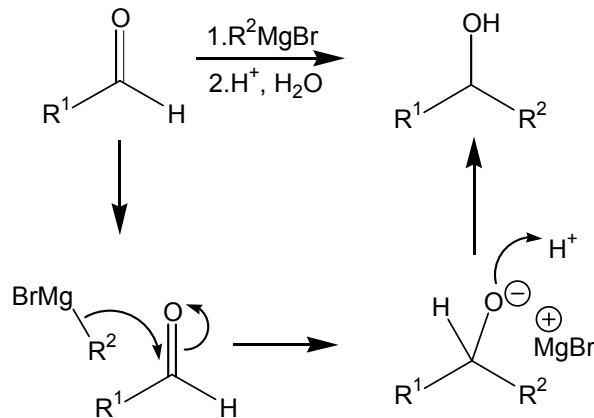


Abbildung 85 Synthese sekundärer Alkohole bei der Umsetzung einer Grignardverbindung mit einem Aldehyd

Analog zur Reaktion in Abbildung 85 können mit Ketonen als Edukt tertiäre Alkohole dargestellt werden.

Spezialfall Ester:

Ester weisen im Gegensatz zu Aldehyden oder Ketonen eine Alkoxy-Gruppe auf, welche eine relativ gute Abgangsgruppe darstellt. So kann nach der Addition entweder das Halbacetal bestehen bleiben oder aber es kommt zur Addition eines weiteren Äquivalents der Grignarverbindung und somit zum tertiären Alkohol. Im Falle des Esters geschieht letzteres, wobei, wie in Abbildung 86 gezeigt, zunächst das Keton entsteht.

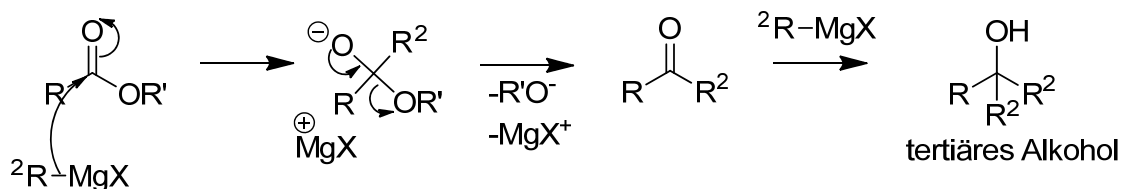


Abbildung 86 Mechanismus der Grignard-Reaktion an einem Carbonsäureester unter Entstehung des Ketons und darauffolgend die erneute Addition zum tertiären Alkohol.

Es stellt sich bei der Betrachtung des Mechanismus die Frage, ob man die Reaktion auf der Stufe des Ketons stoppen kann. Dies könnte theoretisch dadurch realisiert werden, dass (im Bezug auf den Ester) nur ein Äquivalent der Grignardverbindung

hinzugegeben wird. Zur Erklärung dessen führen wir folgendes Gedankenexperiment durch.

Es wird angenommen, dass 100 Moleküle Grignardverbindung und 100 Moleküle Ethylacetat vorliegen. Nachdem ein Molekül der Grignardverbindung mit dem Ester reagiert hat liegen 99 Moleküle Ester und ein Molekül Keton vor. Dies ist in folgender Abbildung 87 illustriert.

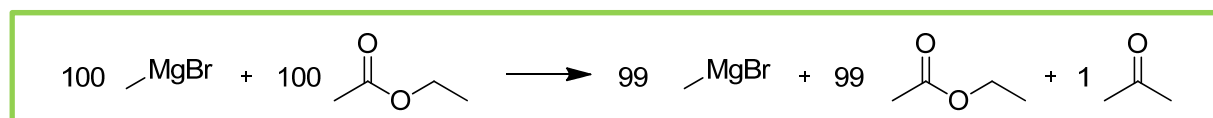


Abbildung 87 Gedankenexperiment für die Reaktion von einem Carbonsäureester mit einer Grignardverbindung, wobei zunächst 1 Molekül Keton entsteht.

Das nächste Molekül der Grignardverbindung hat nun die Wahl mit dem einzigen Molekül des Ketons oder einem der 99 Moleküle des Ethylacetats zu reagieren. Rein statistisch ist die Reaktion mit dem Ester wahrscheinlicher, da hiervon 99 Moleküle vorliegen. Was jedoch beobachtet wird, ist die Reaktion mit dem Keton zum tertiären Alkohol.

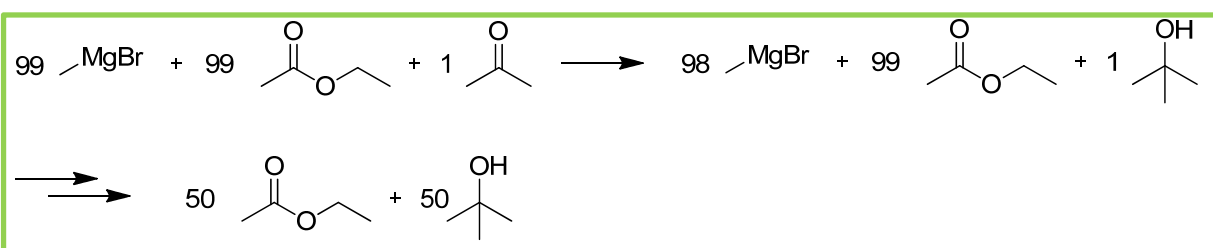


Abbildung 88 Reaktion des Esters mit der Grignardverbindung zu insgesamt 50 Molekülen des tertiären Alkohols. Es verbleiben außerdem 50 Moleküle des Ausgangsesters.

Dass die Grignardverbindung mit dem Keton reagiert, lässt sich durch die wesentlich höhere Elektrophilie von Ketonen im Gegensatz zu Estern erklären. Die Reaktivitäten-Reihenfolge der Carbonsäurederivate wurde in Kapitel 2.1.2.1 ausführlich erläutert.

2.2.9.4 Zusammenfassung

Bei der Addition von Organometallverbindungen an Carbonyle wird die Oxidationsstufe um eins erniedrigt. In nachstehender Tabelle sind die aus den jeweiligen Carbonsäurederivaten entstehenden Produkte zusammengestellt.

Tabelle 7 Produkte der jeweiligen Carbonsäurederivate nach der Umsetzung mit $R^2\text{-MgX}$

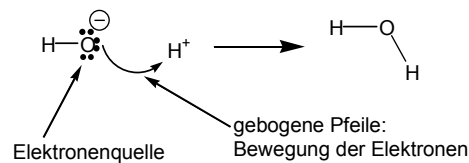
Edukt	Produkt nach Addition von $R^2\text{-MgX}$
CO_2 Kohlenstoffdioxid	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ {}^2\text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ Carbonsäure
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{R}^1 \end{array}$ Ester	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}^2 \\ \\ \text{R}^2 \end{array}$ Tertiärer Alkohol
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}^1 \end{array}$ Keton	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2 \end{array}$ Tertiärer Alkohol
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ Aldehyd	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{R}^2 \end{array}$ Sekundärer Alkohol
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ Formaldehyd	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{R}^2 \end{array}$ Primärer Alkohol

2.2.9.5 Mechanismus der Addition von Organometall- an Carbonyl-Verbindungen

Der Mechanismus dieser Reaktionen ist bislang unbekannt. Nach der heterolytischen Spaltung der C–M-Bindung wird das Metallkation an den anionischen Sauerstoff koordiniert. Dieses wird dann bei der Aufarbeitung durch ein Proton ersetzt und als Metallsalz abgetrennt. Wahrscheinlich trägt das Metallatom in der metallorganischen Verbindung die Rolle einer Lewis-Säure, die die Carbonylgruppe aktiviert bzw. die Reaktion katalysiert.

Verschiedene Mechanismen werden diskutiert:

Mechanistischer Vorschlag 1:



Nukleophil greift antibindendes Orbital an: 2 Pfeile

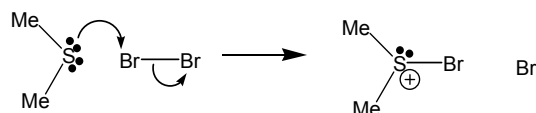


Abbildung 89 Mechanistische Betrachtung der Grignard-Reaktion mit einem 4-gliedrigen Übergangszustand. Im Übergangszustand werden gleichzeitig Bindungen gebrochen und neue aufgebaut.

Mechanistischer Vorschlag 2:

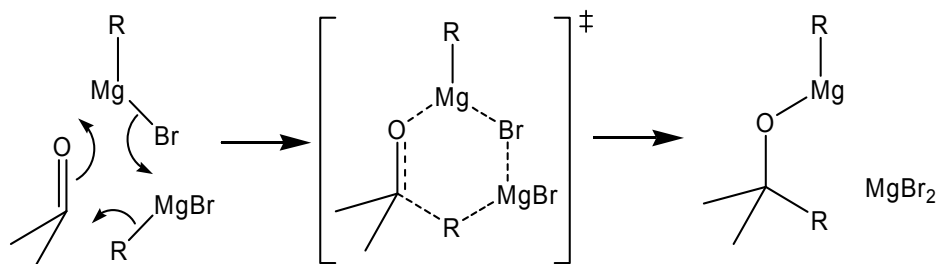


Abbildung 90 Alternative Betrachtung, wobei zwei Moleküle Grignard-Reagenz involviert sind. Der Übergangszustand ist ein 6-Ring

2.2.10 Aufgaben

zu Kapitel 2.2

Aufgaben:

1. *Wie stellen Sie Grignard-Verbindungen her? Wie stellen Sie Organolithium-Verbindungen her?*
2. *Welche Lösungsmittel verwenden Sie und weshalb?*
3. *Was versteht man unter Ortholithiierung?*
4. *Was versteht man unter Transmetallierung?*
5. *Wie erhalten Sie primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole in einer Grignard-Reaktion? Wie erhalten Sie Carbonsäuren?*