Skript zur Vorlesung OCI

zum 2. Vorlesungsteil

Prof. Dr. Schwalbe Dr. Ferner

Version 06/2018

OC I Vorlesung - 2. Teil

Verantwortliche:

Prof. Dr. Harald Schwalbe Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt Max-von-Laue-Straße 7 N160, 313, 3. Stock D-60438 Frankfurt

E-Mail: <u>schwalbe@nmr.uni-frankfurt.de</u>

Telefon: +49 69 798 29737 Telefax: +49 69 798 29515

Homepage: http://schwalbe.org.chemie.uni-frankfurt.de/

Dr. Jan-Peter Ferner
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
Max-von-Laue-Straße 7
N160, 315, 3. Stock
D-60438 Frankfurt

E-Mail: <u>ferner@nmr.uni-frankfurt.de</u>

Telefon: +49 69 798 29137

Isam Elamri elamri@nmr.uni-frankfurt.de
Andreas Hegelein
Alix Tröster a.hegelein@nmr.uni-frankfurt.de
troester@nmr.uni-frankfurt.de
krishnathas@nmr.uni-frankfurt.de

Literaturvorschläge:

- -"Organic Chemistry" (bzw. "Organische Chemie") von Clayden, Greeves, Warren, and Wothers
- -"Aspekte der Organischen Chemie" von Quinkert, Egert und Griesinger

Wie sollten Sie dieses Skript verwenden?

Dieses Skript orientiert sich stark an der Vorlesung und ist in entsprechender Reihenfolge gehalten. Es soll zur Wiederholung und Vertiefung der Vorlesung dienen. Manchen Abschnitten sind Fragen und Aufgaben nachgestellt, die Sie nach Besuch der Vorlesung und Lesen des Skriptes beantworten sollen könnten. Außerdem sind Beispiele mit einem grünen Kasten versehen, wobei diese nicht auswendig gelernt, das Prinzip jedoch verinnerlicht werden sollte.

Dieses Skript orientiert sich vor allem an den oben genannten Lehrbüchern unter "Literaturvorschläge". Eine aktive Bearbeitung dieser beiden Bücher kann das Vorlesungsskript jedoch nicht ersetzen.

Trotz dieses Skriptes ist es ratsam, die Vorlesung zu besuchen und währenddessen mitzuschreiben. Zum einen verändert sich die Vorlesung; neue Dinge kommen hinzu und andere werden eventuell weniger intensiv besprochen. Zum anderen müssen Sie lernen, die Strukturen von Verbindungen zu zeichnen. Nur durch die Übung werden Sie in der Lage sein, dieses Werkzeug der Chemie sicher anwenden zu können. Durch die Kombination aus Vorlesung, Nacharbeiten der eigenen Mitschrift und Auseinandersetzung und Ergänzung mittels des Skriptes ergibt sich ein nachhaltiger Lerneffekt. Die Konzepte, die Sie in der OCI-Vorlesung erlernt haben, werden Sie in Ihrem Studium der Chemie, der Biologie, der Biochemie und der Physik benötigen.

Dank:

Die Vorlesung ist Teil des Lehrkonzepts der Organischen Chemie, dass von den Professoren Quinkert, Egert, Engels, Göbel, Griesinger, Rehm, Schwalbe und Kessler ausgearbeitet wurde. Das Vorlesungsskript wurde von Dr. Jan-Peter Ferner erarbeitet. Robbin Schnieders, Alix Tröster und Florian Lehner haben das Vorlesungsskript daraufhin aktualisiert.

H. Schwalbe

Inhaltsverzeichnis

1	D	ie Re	1	
	1.1 Waru		rum geschehen chemische Reaktionen?	1
	1.2	Glei	ichgewichtsreaktionen	6
	1	.2.1	Triebkraft chemischer Reaktionen	8
	1	.2.2	Ungleichgewichtsreaktionen	8
	1	.2.3	Theorie des Übergangszustands	10
	1.3	Auf	gaben	11
	1.4	Der	Einfluss von Ladungen	11
	1.5 Der Einfluss von Orbitalen		Einfluss von Orbitalen	12
	1.6	Das	Nukleophil-Elektrophil-Modell	14
	1.7	Die	Verwendung von gebogenen Pfeilen	16
	1.8	Auf	gaben und Regeln	20
2	N	lukle	ophile Substitution	21
	2.1	S _N 1	-Reaktionen	22
	2.1.1		Geschwindigkeitsgesetz der S _N 1-Reaktion	23
	2.1.2		Stereochemie der S _N 1-Reaktion	25
	2	.1.3	Regeln für die S _N 1-Reaktion	26
	2.2 Carb		bokationen	26
	2	.2.1	Struktur von Carbokationen	26
	2	.2.2	Strategien zur Stabilisierung von Carbokationen	27
	2	.2.3	Regeln zu Carbokationen	29
	2.3	S _N 2	-Reaktionen	30
	2	.3.1	Geschwindigkeitsgesetz der S _N 2-Reaktion	30
	2	.3.2	Stereochemie der S _N 2-Reaktion	32
	2	.3.3	Regeln für die S _N 2-Reaktion	33
	2.4 S _N 1 vs S _N 2		vs S _N 2	33
	2	.4.1	Die Struktur der Startmaterialien im Vergleich	33
	2	.4.2	Lösungsmitteleffekte	34
	2.5 Abgangsgruppen bei nukleophilen Su		gangsgruppen bei nukleophilen Substitutionen	35
3	C	arbo	nylchemie	37
	3.1 Nukleophile Angriffe an die Carbonylgruppe			39
	3	.1.1	O-Nukleophile	39
		3	3.1.1.1 O in H₂O als Nukleophil	40
		=	3.1.1.2 O in Alkohole (R-OH) als Nukleophile	42

3.1.2 Aufgaben	47
3.2 H-Nukleophile	47
3.2.1 Reaktivitäten unterschiedlicher Carbonylderivate	48
3.2.1.1 Reduktionen mit NaBH ₄	54
3.2.1.2 Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH ₄) als Reduktionsmittel	55
3.2.2 Aufgaben	56
3.3 Das Cyanidion als C-Nukleophil	57
3.4 Metallorganische Verbindungen als C-Nukleophile	58
3.4.1 Die <i>Grignard</i> -Reaktion	59
3.4.2 Organolithiumverbindungen	60
3.4.3 Lösungsmittel für Reaktionen mit metallorganischen Verbindunger	າ 61
3.4.4 Kommerziell erhältliche Organolithium- und <i>Grignard</i> -Reagenzien	61
3.4.5 Basizität der Organometallverbindungen	62
3.4.6 ortho-Lithiierung	63
3.4.7 Halogen-Metall-Austausch	63
3.4.8 Transmetallierung	64
3.4.9 Synthese organischer Verbindungen mittels Organometallverbindu	ingen 65
3.4.9.1 Synthese von Carbonsäuren	66
3.4.9.2 Synthese primärer Alkohole	67
3.4.9.3 Synthese sekundärer (tertiärer) Alkohole	68
3.4.9.4 Zusammenfassung	69
3.4.9.5 Mechanismus der Addition von Organometall- an Carbonyl-	Verbindungen 70
3.4.10 Aufgaben	72
3.5 Die Wittig-Reaktion	73
3.5.1 Einführung	73
3.5.2 Darstellung des Wittig-Reagenzes bzw. des Ylids	73
3.5.3 Mechanismus	74
3.5.4 Stereoselektivität	75
3.6 Bildung & Reaktion von Enolen und Enolaten	79
3.6.1 Keto-Enol-Tautomerie	79
3.6.1.1 Lage des Gleichgewichtes	80
3.6.2 Katalyse	80
3.6.3 Azidität	81
3.6.4 Struktur des Enolats	82
3.6.5 Aufgaben	83
3.7 Chemie des Enolatanions	84
3.7.1 <i>C</i> -Alkylierung	88
3.7.2 <i>O</i> -Alkylierung	88
3.7.3 Vergleich der C- und O-Alkylierung	89

	3.7.4	Regioselektivität der C-Alkylierung	91	
	3.8 End	olat-Analoga	93	
	3.8.1 Enamine		93	
	3.8.2	Enolester	94	
	3.8.3	Silylenolether	94	
	3.9 Au	fgaben	95	
	3.10	1,3-Dicarbonylverbindungen/β-Dicarbonylverbindungen	96	
	3.10.1	97		
	3.10.2	Doppelalkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen	100	
	3.11	α , β -ungesättigte Carbonylverbindungen	101	
	3.11.1	1,4-Addition	102	
		3.11.1.1 Synthesebeispiel: Prostaglandine	102	
	3.12	Die Aldolreaktion (Aldolddition + Aldolkondensation)	104	
	3.12.1	Basenkatalysierte Aldoladdition und –kondensation	104	
	3.12.2	Säurekatalysierte Aldoladdition und -kondensation	105	
	3.12.3	Vergleich der Katalysemechanismen	106	
	3.12.4	Aldolreaktion mit unsymmetrischen Ketonen	107	
	3.12.5	Gekreuzte Aldolreaktion	108	
	3.12.6	3.12.6 Aldolreaktion von Formaldehyd		
	3.12.7	Aufgaben	113	
	3.13	Mannich-Reaktion	113	
	3.14	Claisen-Esterkondensation	116	
	3.14.1	Dieckmann-Kondensation	117	
	3.15	Michael-Addition	119	
	3.16	Zusammenfassung der Enolat-Reaktionen	120	
	3.17	Aufgaben	120	
4	N-Nu	kleophile	121	
	4.1 Pri	märe Amine	121	
		cundäre Amine		
	4.2.1	Aufgaben		
5	Diels.	Alder-Reaktion (4 + 2-Cycloaddition)		
•		Is-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf		
		Is-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf		
		agerung der Reaktanden		
	5.3.1	CIS-Prinzip		
	5.3.2	ENDO-Präferenz		
6		itutionen am Aromaten		
	6.1 Ele	ktrophile aromatische Substitution (S _E Ar)	135	

6.1.1	Mechanismus	135
6.1.2	Reaktionsbedingungen	136
	6.1.2.1 Das Elektrophil	136
	6.1.2.2 Die Abgangsgruppe	137
	6.1.2.3 Die Substituenten	137
6.1.3	Reaktionskinetik	141
6.1.4	Friedel-Crafts-Alkylierung	141
6.1.5	Friedel-Crafts-Acylierung	142
6.2 Nu	ukleophile aromatische Substitution (S _N Ar)	143
6.2.1	Mechanismus	143
6.2.2	Reaktionsbedingungen	144
	6.2.2.1 Abgangsgruppen	144
	6.2.2.2 Elektronenziehende Substituenten	145

1 Die Reaktivität organischer Moleküle

Kapitel 5 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 5 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Während der erste Teil dieser Vorlesung die Klassifizierung chemischer Strukturen beinhaltet, beschäftigt sich dieser zweite Vorlesungsteil mit den Reaktionen, die Moleküle eingehen können. Hierbei soll zunächst auf die Frage eingegangen werden, warum Moleküle überhaupt miteinander reagieren. So befasst sich dieses Kapitel mit den Triebkräften, die eine Reaktion erst möglich machen. Dabei werden wichtige Konzepte vorgestellt, die für das Verständnis von Reaktionen unerlässlich sind. So werden beispielsweise Gleichgewichtsreaktionen, Nukleophile, Elektrophile und die Verwendung von gekrümmten Pfeilen zur Darstellung von Reaktionsmechanismen behandelt.

1.1 Warum geschehen chemische Reaktionen?

Die erste Voraussetzung dafür, dass chemische Reaktionen stattfinden können, ist die thermische Bewegung der Moleküle im Raum. In der Vorlesung "Physikalische Chemie I" wird die Maxwell-Boltzmann-Verteilung als Theorie für ideale Gase eingeführt. Moleküle in idealen Lösungen verhalten sich ebenfalls wie Gase und folgen daher der in Abbildung 1 dargestellten Geschwindigkeitsverteilung.

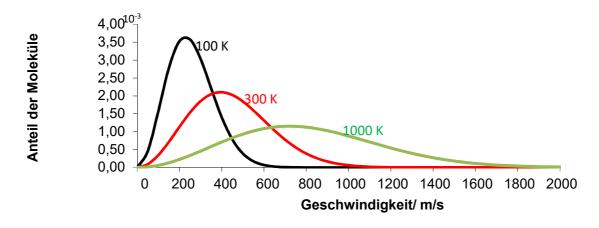


Abbildung 1 Maxwell-Boltzmann-Geschwindigkeitsverteilung für ideale Gase. Aufgetragen ist der Anteil der Moleküle gegen die Geschwindigkeit bei den konstanten Temperaturen 100 K, 300 K und 1000 K.

Weiterhin geht aus Abbildung 1 hervor, dass die Geschwindigkeitsverteilung der Moleküle von der Temperatur abhängt, weshalb auch chemische Reaktionen temperaturabhängig sind.

Sie haben bereits im ersten Teil der Vorlesung gelernt, dass Moleküle eine charakteristische Stereochemie aufweisen. Darüber hinaus haben Moleküle auch eine Reaktivität. Eine wichtige Grundlage zum Verständnis von Reaktivitäten ist die MO-Theorie, die ebenfalls im ersten Teil der Vorlesung behandelt wurde.

Betrachten wir nun die Reaktion zweier Moleküle, wobei es zur Knüpfung von neuen Bindungen und folglich zum Entstehen von Produkten kommt. Schematisch lässt sich dies wie folgt beschreiben:

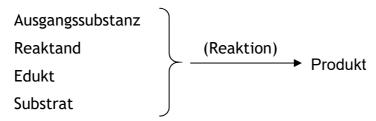


Abbildung 2 Allgemeines Schema zur Beschreibung einer Reaktion.

In diesem Kontext lassen sich in der organischen Chemie drei grundlegende Fragestellungen formulieren. Diese sollen im Folgenden zunächst beschrieben und dann in einem Schema verdeutlicht werden:

 Im einfachsten Fall gilt es, eine Vorhersage über die Produkte einer Reaktion treffen zu können. Die Edukte A reagieren hierbei unter bestimmten Reaktionsbedingungen x zu unbekannten Produkten.

$$A \xrightarrow{\times} ?$$

• Eine weitere Problemstellung ist die Frage nach den Reaktionsbedingungen, unter welchen die Umsetzung der Edukte A zu den Produkten B erfolgt.

$$A \xrightarrow{?} B$$

 Weiterhin existiert, zum Beispiel, wenn man einen komplexen Naturstoff isoliert hat, die Fragestellung, woraus dieses Molekül entstanden sein könnte und unter welchen Bedingungen dies möglicherweise geschah.

Diese Zielsetzung der organischen Chemie wird Retrosynthese bezeichnet und stellt unter den drei hier aufgeführten Punkten den anspruchsvollsten dar.

Dabei wird die Reaktion nun wie folgt beschrieben:

Der neue Pfeil repräsentiert den gedanklichen Schritt der Analyse, aus welchen Vorläufermolekülen eine komplexe organische Verbindung hergestellt werden könnte. Kommt es im Zuge einer Reaktion zu einer Bindungsspaltung, so kann diese homolytisch oder heterolytisch geschehen. Dabei entstehen, wie in Abbildung 3 gezeigt, Radikale oder Ionen.

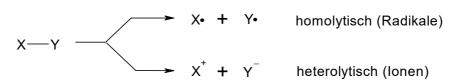


Abbildung 3 Übersicht zur Bindungsspaltung.

Im nachstehenden Absatz soll grundlegendend und allgemein behandelt werden, wie chemische Reaktionen passieren können.

Eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung chemischer Reaktionen stellt die thermische Bewegung der Moleküle (siehe Abbildung 1) und daraus folgend deren Zusammenstöße dar. Aber führt jeder Zusammenstoß zweier Moleküle zu einer Reaktion?

Alle Moleküle besitzen eine Hülle aus negativ geladenen Valenzelektronen, die die bindenden und nicht-bindenden Orbitale besetzen. Bei einer Reaktion kommen die Reaktionspartner in unmittelbare Nähe und müssen die Repulsion, die zwischen den negativen Hüllen entsteht, überwinden.

Reaktionen werden nur stattfinden, wenn die Moleküle genug Energie besitzen, um diese Energiebarriere zu überwinden. Verfügen sie bei einem Zusammenstoß nicht über diese notwendige Aktivierungsenergie, dann überwiegt die Repulsion, und es findet keine Reaktion statt. In einem solchen Fall kommt es zu einem elastischen Stoß, wobei die Impulserhaltung gilt, es aber zu keinerlei chemischer Reaktion kommt. Vergleichen lässt sich dies mit der Kollision zweier Billardkugeln, wobei sich nur der Impuls derselben verändert (siehe Abbildung 3). Es kommt demnach zu einem Energietransfer, die kinetische Energie bleibt erhalten.

Ist die kinetische Energie ausreichend, um die Aktivierungsenergie einer Reaktion zu überwinden, findet diese statt. Als anschauliches Modell wird in diesem Fall die

Kollision zweier Wackelpuddinge herangezogen. Ist die kinetische Energie hier ausreichend, bleiben die Puddinge aneinander haften und werden zu einem großen Ganzen (Abbildung 4). Es hat also eine Reaktion stattgefunden.

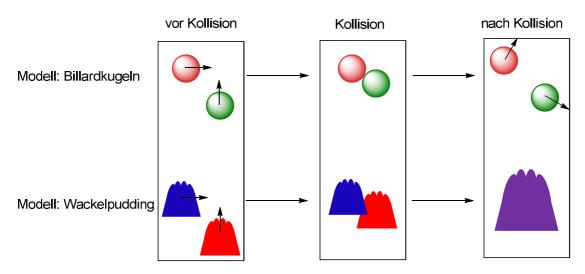


Abbildung 4 Übersicht über erfolgreiche und nicht erfolgreiche Kollisionen von Teilchen anhand der Modelle "Billardkugel" und "Wackelpuddinge". Dass bei letzterem eine Reaktion stattgefunden hat wird durch die Farbänderung von blau und rot nach lila symbolisiert.

Eine andere Darstellung dieses Phänomens ist die des energetischen Übergangszustandes, die am Beispiel der einfachsten möglichen Reaktion diskutiert wird.

Die Austauschreaktion eines ${}^{1}H$ im Wasserstoffmolekül gegen ein Deuterium $({}^{2}H = D)$ läuft beispielsweise wie folgt ab:

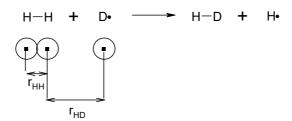


Abbildung 5 Gleichung der Reaktion eines Wasserstoffmoleküls mit einem Deuterium-Radikal.

Der erste Schritt der Reaktion $H_2 + D \cdot -> HD + H \cdot$ ist die Ausbildung eines höherenergetischen Übergangskomplexes HHD, der in Richtung der Edukte oder Produkte zerfallen kann. Während sich das Deuteriumradikal einem der Wasserstoffatome nähert (r_{HD} wird kleiner), vergrößert sich der Abstand der Atome im H_2 -Molekül (r_{HH} wird größer). Der Reaktionsverlauf wird auf einer Energiehyperfläche G(r_{HH} , r_{HD}) wiedergegeben (siehe Abbildung 6). Unter der Annahme, dass der HHD-Komplex linear ist, hängt diese Energiehyperfläche in guter Näherung nur vom Abstand r_{HH} und r_{HD} ab. Damit Atome und Moleküle reagieren können, müssen sie, wie oben beschrieben, eine Aktivierungsenergie besitzen, die zu einem "erfolgreichen" Stoß führt.

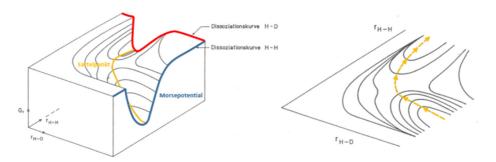


Abbildung 6 Verlauf der potentiellen Energie während der Reaktion H−H + D· → H· + H−D.

Der Übergangskomplex ist zunächst experimentell nicht erfassbar, wird aber als existent und als im Gleichgewicht befindlich mit Edukten und Produkten angenommen.

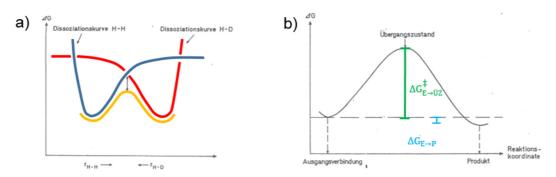


Abbildung 7 a) Zusammenhang zwischen Energieverlauf einer Reaktion und den Potentialen für Bindungsbruch und Bindungsbildung, b) Energiediagramm einer Einstufenreaktion.

Es gilt für den Übergangszustand (ÜZ):

- Sattelpunkt des Reaktionsverlaufs (siehe Abbildung 7 b)
- kein isolierbares Zwischenprodukt
- Lebensdauer τüz ~ 10⁻¹² s
- Energiedifferenz zwischen Edukten und ÜZ ightarrow Aktivierungsenthalpie $\Delta G_{E
 ightarrow \ddot{U}Z}^{\ddagger}$
- Energiedifferenz zwischen Edukt und Produkt \rightarrow Reaktionsenthalpie $\Delta G_{E\rightarrow P}$

Die **Reaktionskoordinate** ist definiert als diejenige Koordinatenänderung eines oder mehrerer Atome, die Edukt und Produkt auf dem Weg geringster schrittweiser Energieänderung verknüpft.

Im folgendem wird diskutiert, wie man ΔG^{\ddagger} und ΔG berechnen kann und was man mit diesen beiden Größen vorhersagen kann für Reaktionen.

1.2 Gleichgewichtsreaktionen

In chemischen Reaktionen stehen Edukte und Produkte miteinander im Gleichgewicht, Beispiel für eine Gleichgewichtsreaktion:

RCOOH + R'OH
$$\stackrel{\text{H}^{+}}{=}$$
 RCOOR' + H_2O

Abbildung 8 Veresterung als Beispiel einer Gleichgewichtsreaktion.

Kleine Mengen an Säure beschleunigen die Gleichgewichtseinstellung, nicht aber die Gleichgewichtslage. Es handelt sich bei der Zugabe von H⁺ demnach um einen Katalysator. Die Funktionsweise eines Katalysators bezüglich der Energie ist in nachstehender Abbildung gezeigt.

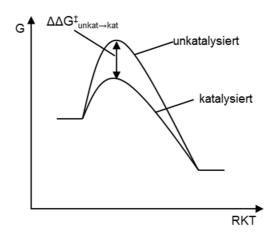


Abbildung 9 Energiediagramm einer katalysierten und einer unkatalysierten Reaktion.

Für Gleichgewichtsreaktionen lässt sich eine Gleichgewichtskonstante **K** berechnen:

Gleichgewichtskonstante:
$$K = \frac{[RCOOR'][H_2O]}{[RCOOH][R'OH]}$$

Die Gleichgewichtskonstante **K** ist unter anderem abhängig von Lösungsmittel, Temperatur, Druck sowie den Konzentrationen von Edukten und Produkten.

Beziehung von ΔG zu K:

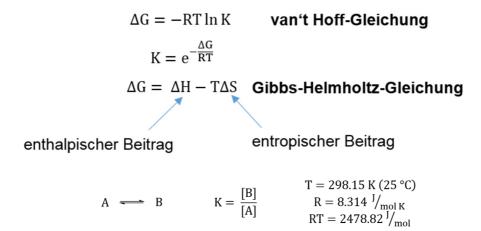


Tabelle 1 sind Beispielwerte für folgende Reaktion gezeigt.

A
$$\longrightarrow$$
 B $K = \frac{[B]}{[A]}$ $T = 298.15 \text{ K } (25 \text{ °C})$
 $R = 8.314 \text{ J/}_{\text{mol K}}$
 $RT = 2478.82 \text{ J/}_{\text{mol}}$

Tabelle 1 Zahlenwerte von ΔG und K einer reversiblen Reaktion, GG: Gleichgewicht.

ΔG (kcal mol⁻¹)		K	%-Anteil von A im GG
+ 5.0		2.14·10 ⁻⁴	99.98
	+ 3.0	6.29·10 ⁻³	99.38
+ 2.0 + 1.0 + 0.5		3.41·10 ⁻²	96.71
		1.85·10 ⁻¹	84.42
		4.3·10 ⁻¹	69.95
	0	1	50
- 5.0		$4.67 \cdot 10^3$	0.0214

Die Tabelle zeigt, dass eine Reaktion bei großen Beträgen von ΔG praktisch auf einer Seite der Reaktionsgleichung liegt.

1.2.1 Triebkraft chemischer Reaktionen

Typische Bindungsenergien [kcal mol⁻¹]:

C - C	81	0 – 0	33
C = C	148	N - N	38
$C \equiv C$	194	$N \equiv N$	226
C - O	84	$C \equiv O$	257
C = O	172	O = CO	128
C - H	100	H – H	104
O - H	110	Br – Br	46

Als Triebkraft einer chemischen Reaktion dient meist die Bildung sehr stabiler funktioneller Gruppen oder kleiner Fragmentmoleküle, z.B. CO, N₂, CO₂, Carbonylgruppe, R₃P=O. So ist eine C=C Doppelbindung weniger als doppelt so stabil wie eine C-C Einfachbindung, während eine C=O Doppelbindung mehr als doppelt so stabil ist wie C-O Einfachbindung.

Beispielsrechnung: Hydrierung von Ethen

Bindungsbruch: H - H; $C = C \rightarrow$ Energie wird für den Bindungsbruch benötigt **Bindungsbildung**: C - C; $C - H \rightarrow$ Energie wird freigesetzt

$$\Delta H = \Delta H(Bindungsbruch) + \Delta H(Bindungsbildung)$$

= 104 + 148 - 81 - 2·100 = -29 kcal/mol

Abbildung 10 Beispielsrechnung für die Nutzung von Bindungsenergien.

1.2.2 Ungleichgewichtsreaktionen

Für vom Betrag nach große Werte von ΔG oder für Reaktionen, in denen ein Reaktionspartner aus der Reaktion entweicht (Bsp. Gas) gilt: $\mathbf{A} \to \mathbf{B}$; da es sich nicht um Gleichgewichtsreaktionen handelt, sind im Prinzip 100 % Ausbeute möglich.

$$A \xrightarrow{\quad k \quad} B$$

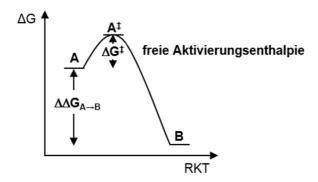


Abbildung 11 Energiediagramm einer irreversiblen Reaktion mit der freien Aktivierungsenergie ∆G[‡].

 ΔG^{\ddagger} ist die freie Aktivierungsenthalpie. Ohne Barriere ($\Delta G^{\ddagger} = 0$) würde die Reaktion mit diffusionskontrollierter Geschwindigkeitskonstante ablaufen.

Aber: Meist sind mehrere Produkte möglich!

$$B' \stackrel{k'}{\longleftarrow} A \stackrel{k}{\longrightarrow} B$$

Das Produktverhältnis wird durch k und k' gegeben.

⇒ Hier kann eine Reaktion kinetisch kontrolliert verlaufen!

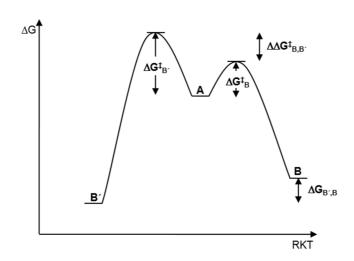


Abbildung 12 Energiediagramm zweier irreversibler Konkurrenzreaktionen.

In Abbildung 12 sind zwei mögliche Reaktionsprodukte für A aufgezeigt, B und B'. B' ist stabiler als B, sodass unter Gleichgewichtsbedingungen das Verhältnis [B]/[B'] aus der Stabilität von B und B' berechnet werden kann. Wählt man für die Durchführung einer Reaktion Bedingungen, bei denen A im Gleichgewicht mit B und B' steht, dann nennt man die Reaktion **thermodynamisch kontrolliert**.

Die freien Aktivierungsenthalpien ΔG^{\dagger}_{B} und $\Delta G^{\dagger}_{B'}$ unterscheiden sich. Das weniger stabile B ist über den Reaktionspfad mit einer geringeren freien Aktivierungsenergie mit A verknüpft als das stabilere B' ($\Delta G^{\dagger}_{B} < \Delta G^{\dagger}_{B'}$). Das heißt: Führt man einer Reaktion nur so viel Energie zu, dass die Barriere zu B, nicht aber zu B', überwunden werden kann (wieviel, ist eine Funktion der Temperatur, siehe unten), so kann man selektiv nur B erhalten oder zumindest B anreichern. Eine solche Reaktion nennt man kinetisch kontrolliert.

1.2.3 Theorie des Übergangszustands

Wir betrachten die Reaktion von **A** nach **B** mit der Geschwindigkeitskonstanten k_1 und dem Übergangszustand A^{\ddagger} .

Beispielwerte (T = 298 K):

Tabelle 2 Halbwertszeiten von Reaktionen mit der Aktivierungsenergie ∆**G**[‡].

ΔG [‡] [kcal mol ⁻¹]	t _{1/2}
10	~10 µs ~10 ms ~1 min
15	~10 ms
20	~1 min
25	~20 h ~10 Jahre
30	~10 Jahre

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Reduktion von ΔG^{\ddagger} um 5 kcal mol⁻¹ eine drastische Beschleunigung der Reaktion liefert.

Sie können nun $\Delta \Delta G^{\ddagger}$ für zwei mögliche Reaktionen in Reaktionsraten umrechnen.

1.3 Aufgaben

zu den Kapiteln 1.1und 1.2

Fragen:

- 1. Was versteht man unter homolytischer und heterolytischer Bindungsspaltung?
- 2. Was versteht man unter einer Reaktionskoordinate?
- 3. Stellen Sie zusammen, was Sie über den Übergangszustand einer Reaktion wissen.
- 4. Nehmen Sie an, die Produkte einer Reaktion sind 5 kcalmol⁻¹ stabiler als die Edukte. Wo liegt dann die Gleichgewichtskonstante?
- 5. Wie unterscheiden sich thermodynamisch kontrollierte und kinetisch kontrollierte Reaktionen?

1.4 Der Einfluss von Ladungen

Es gibt Ladungen sowohl in Ionen (Kationen, Anionen) als auch Partialladungen in kovalenten Bindungen. Die Reaktion zwischen einem Kation und einem Anion ist durch die Anziehung der Ladungen bestimmt und führt zu einer Gitterbildung (Salze). Das entstehende Gitter ist abwechselnd aus Kation und Anion aufgebaut. Diese Reaktion ist in der organischen Chemie allerdings selten zu finden. Stattdessen reagiert viel häufiger ein geladener (partiell) Partner mit einem organischen Dipol. Bei dem in der Organik am meisten vorkommenden Dipol handelt es sich um die Carbonylgruppe. Die Bindung zwischen C und O ist durch die unterschiedliche Elektronegativität von Sauerstoff und Kohlenstoff polarisiert. Generell ist ein Dipol ein Molekül, dessen Valenzelektronen nicht gleichmäßig auf der Moleküloberfläche verteilt sind. Stattdessen werden die Elektronen von den Atomen in Abhängigkeit von deren

Elektronegativitäten unterschiedlich stark angezogen (siehe Tabelle 3). Anionen werden von der positiven Partialladung des Carbonylkohlenstoffs (geringe Dichte der Valenzelektronen) elektrostatisch angezogen, sodass eine Reaktion stattfinden kann. Eine negative elektrische Ladung ist für eine solche Reaktion nicht notwendig. Auch Moleküle mit einem freien Elektronenpaar (z.B. NH₃) oder solche mit einer negativen Partialladung (z.B. der Carbonylsauerstoff) können reagieren. Während partial positiv geladene Bereiche valenzelektronenarm sind, weisen die partial negativ geladenen Reaktionspartner an den reaktiven Stellen eine hohe Elektronendichte auf.

$$\Delta \text{EN} \left(\text{EN}_{\text{O}} - \text{EN}_{\text{C}} \right) \\ = 3.44 - 2.55 = 0.89$$

$$H \\ : \text{N-H} \\ \text{H} \delta^{-}$$
Anion
$$\text{freies Elektronenpaar bzw.} \\ \text{negative Partialladung}$$

Abbildung 13 Beispielhafte Angriffe von Nukleophilen an einer Carbonylgruppe.

Ladungen resultieren also aus der ungleichmäßigen Verteilung von Elektronen der Moleküle, sodass bei einem Zusammenstoß zwischen Molekülen mit unterschiedlicher Ladung die notwendige Aktivierungsenergie geringer ist.

Um ein Gefühl dafür zu bekommen, wie groß die Elektronegativität ausgewählter Elemente ist, sind in nachstehender Tabelle einige Elektronegativitäten aufgeführt.

Tabelle 3 Werte der Elektronegativität ausgewählter Elemente (*Pauling-*Skala).

H						
2.2						
Li		В	С	N	0	F
0.94		2.04	2.55	3.04	3.44	3.98
	Mg	Al	Si	Р	S	CI
	Mg 1.31	1.61	1.9	2.19	2.58	3.16
						Br
						2.96
						I
						2.66

1.5 Der Einfluss von Orbitalen

Bei der Betrachtung von Ethen und Brom würde man unter Berücksichtigung des vorhergegangenen Absatzes keine Reaktion erwarten. Beide Moleküle weisen keine Differenzen in den Elektronegativitäten zwischen den Atomen auf und weisen somit keinen Dipolcharakter auf. Trotzdem verschwindet die braune Farbe des Broms, sobald Ethen hinzufügt wird, sodass eine Reaktion geschehen sein muss. Wenn diese allerdings nicht auf elektrostatische Attraktionen zurückzuführen ist, worauf dann?

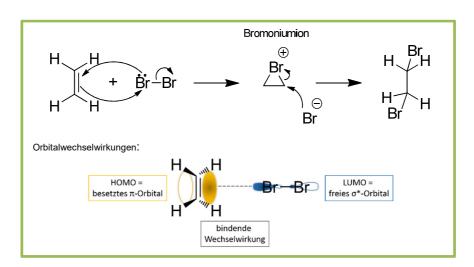


Abbildung 14 Reaktion von Ethen und Brom zu 1,2-Dibromethan.

Um dies zu beantworten, muss ein weiterer Aspekt hinzugezogen werden: Der Einfluss von Orbitalen. Von Brom ist bekannt, dass es ein leeres (elektronenarmes), antibindendes σ^* -Orbital besitzt, das als Elektronenakzeptor dient. Gleichzeitig besitzt Ethen das volle (elektronenreiche) π -Orbital der Doppelbindung. Bei einem Zusammenstoß kommt es schließlich zu einem Orbitalüberlapp des leeren Orbitals (*LUMO*) des Broms mit dem vollen Orbital (*HOMO*) des Ethens, sodass Elektronen von dem vollen in das leere Orbital übertragen werden und eine chemische Bindung entsteht. Ethen greift Br $_2$ an.

Abschließend kann also festgehalten werden, dass die Reaktivität in der organischen Chemie immer unter den Aspekten der beteiligten Ladungen und Orbitalen betrachtet werden muss. Diese Einflüsse schließen einander nicht aus. Viele Reaktionen benötigen die Interaktion zwischen freien und besetzten Orbitalen und zusätzlich die Anziehung durch die Ladung der Moleküle. Unabhängig davon welcher Aspekt maßgeblich ist, handelt es sich bei all diesen Phänomenen um Elektronen, die von einem elektronenreichen zu einem elektronenarmen Bereich fließen.

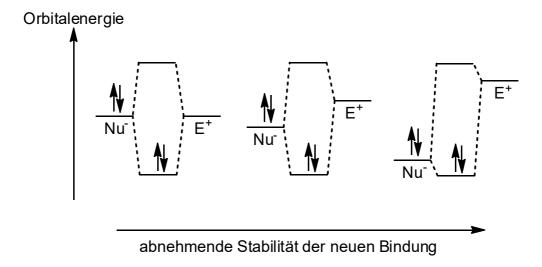


Abbildung 15 Energiediagramme von Reaktionen mit Nukleophil und Elektrophil.

Es kann nur das gefüllte Orbital höchster Energie des Elektronendonors (*HOMO*, *H*ighest Occupied *M*olecular Orbital) mit dem ungefüllten Orbital niedrigster Energie des Elektronenakzeptors (*LUMO*, *L*owest *U*noccupied *M*olecular Orbital) in Wechselwirkung treten. Der energetische Abstand zwischen anderen Orbitalen ist zu groß.

Moleküle stoßen sich aufgrund der äußeren Elektronenschale ab, ziehen sich aber an, wenn unterschiedliche Partialladungen vorliegen. Hierbei müssen sich das *HOMO* und das *LUMO* überlagern. Damit es zu einer solchen Interaktion kommen kann, müssen die Energieniveaus des *HOMOs* des Nukleophils und des *LUMOS* des Elektrophils zusammenpassen. Im optimalen Fall weisen beide Orbitale eine möglichst ähnliche energetische Lage auf, dies führt zu einem großen Energiegewinn bei der Bindungsbildung. Abbildung 15 beschreibt neben diesem Idealfall (links) auch noch Situationen, die auf Grund von unterschiedlichen Energieniveaus der Grenzorbitale zu geringeren Energiegewinnen führen (Mitte und rechts). Damit geht eine geringere Stabilität der neuen Bindung einher.

1.6 Das Nukleophil-Elektrophil-Modell

Die Mehrzahl organischer Reaktionen ist polar. Daher rückt das Prinzip, in dem Elektronen von einer Elektronenquelle eines Moleküls zu einem Elektronenabfluss eines zweiten Moleküls fließen, in den Vordergrund.

Bei diesem Modell existiert eine Elektronenquelle, also ein Atom, das Elektronen doniert und daher als **Nukleophil** bezeichnet wird. Das Atom des zweiten Edukts, das die Elektronen aufnimmt (akzeptiert), ist das **Elektrophil**.

In der Vorlesung sowie in der Übung fällt auf, wie häufig dieses Modell verwendet wird.
Für das grundlegende Verständnis organischer Reaktionen ist es absolut essentiell
diese Begriffe verstanden und verinnerlicht zu haben!

Abbildung 16 Angriff eines Nukleophils an ein Elektrophil.

In Abbildung 16 ist die allgemeine Reaktion eines Nukleophils mit einem Elektrophil gezeigt. Das Nukleophil greift hier mit seinem freien Elektronenpaar das leere Orbital des Elektrophils an.

Einige Beispiele für Moleküle, die als Nukleophile bzw. als Elektrophile dienen können, sind in der folgenden Abbildung aufgeführt.

Abbildung 17 Beispiele für Elektrophile und Nukleophile.

1.7 Die Verwendung von gebogenen Pfeilen

In den hier gezeigten Grafiken wurden ganz selbstverständlich gebogene Pfeile verwendet, um die Richtung anzuzeigen, in die die Elektronen von ihrer Elektronenquelle (Nukleophil) zum Elektronenakzeptor (Elektrophil) fließen.

Die gebogenen Pfeile werden in der Vorlesung zur Darstellung von Reaktionsmechanismen verwendet und sollten daher unbedingt verinnerlicht werden. Dabei gelten folgende Regeln:

- Die Pfeilspitze zeigt immer in die Richtung, in die die Elektronen fließen.
- Pro Bindung die neu ausgebildet wird, bzw. pro Bindung die aufgelöst wird, wird ein Pfeil verwendet.
- Bei einem Transfer von zwei Elektronen benutzt man einen Pfeil mit ganzer Pfeilspitze, wohingegen bei einem Übertrag von einem Elektron ein Pfeil mit halber Pfeilspitze zu Einsatz kommt.

Diese Punkte werden in nachstehender Abbildung verdeutlicht.

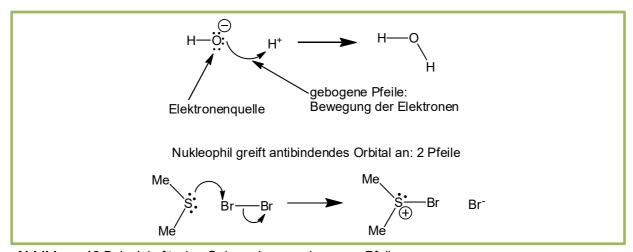


Abbildung 18 Beispiele für den Gebrauch von gebogenen Pfeilen.

Beachte: Ladung bleibt erhalten!!!

Abbildung 19 Beispiele für den Gebrauch von gebogenen Pfeilen und dem Erhalt der Ladung.

Elektronen können auch aus π-Bindungen doniert werden:

Abbildung 20 Doppelbindungen als Nukleophile.

Auch der Zerfall von Molekülen lässt sich durch die gebogenen Pfeile beschreiben:

$$H \xrightarrow{\longrightarrow} X \longrightarrow H^{+} + X^{-}$$

$$R \xrightarrow{\bigoplus} N \longrightarrow R^{+} + N \Longrightarrow N$$

$$OH \longrightarrow OH_{2} \longrightarrow + H_{2}O$$

Abbildung 21 Gebrauch der gebogenen Pfeile beim Zerfall von Molekülen.

Bewegung von nur einem Elektron:

Abbildung 22 Gebrauch von gebogenen Pfeilen mit halber Pfeilspitze bei Wanderung von einem einzelnen Elektron.

Zur Kennzeichnung, dass sich nur ein Elektron entlang des Pfeils bewegt, wird am Ende des Pfeils nur eine halbe Spitze verwendet.

Nukleophiler Angriff (weit) entfernt vom Atom mit Elektronenabfluss:

Abbildung 23 (a) Das Nukleophil kann am C-Atom der Doppelbindung angreifen anstatt am Carbonyl-kohlenstoffatom. Damit wird die Reaktivität durch Konjugation der Doppelbindung vom Carbonyl-kohlenstoffatom auf das ungesättigte C-Atom übertragen. Dieses Prinzip nennt man Vinylogieprinzip. (b) Nukleophiler Angriff auf konjugierte Systeme. Der Elektronenabfluss ist das Bromidanion, die Stelle höchster Elektrophilie ist am Ende des konjugierten Doppelbindungssystems.

Achtung: Bei der Konstruktion von Reaktionsmechanismen muss die Oktettregel bei den Elementen der 2. Periode (B, C, N, O) eingehalten werden. So darf niemals ein fünfbindiges Kohlenstoffatom entstehen!

Außerdem gilt, dass die Ladung bei chemischen Reaktionen immer erhalten bleibt!

Intramolekulare Reaktionen:

Nukleophile und elektrophile Gruppen, welche miteinander reagieren, müssen sich nicht zwingend an verschiedenen Molekülen befinden. Dies ist in folgender Abbildung gezeigt.

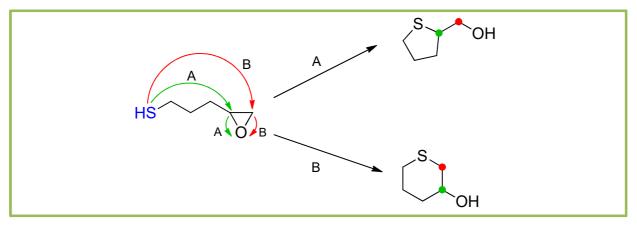


Abbildung 24 Verwendung gebogener Pfeile bei intramolekularen Reaktionen.

Dem Schwefelatom der Thiolgruppe (Nukleophil) stehen zwei elektrophile Stellen zur Verfügung mit denen es reagieren könnte (grüner oder roter Pfeil). Dieses Beispiel hebt sich durch zwei Unterschiede von den anderen, bis hierhin behandelten, Beispielen ab. In diesem Fall befinden sich Nukleophil und Elektrophil in einem Molekül und nicht in zwei separaten Reaktanden. Nukleophile und elektrophile Gruppen können also innerhalb eines Moleküls miteinander reagieren. Des Weiteren existieren hier zwei elektrophile Stellen, mit denen die Reaktion stattfinden kann. Es muss also die elektrophilere von beiden identifiziert werden und beurteilt werden, welche Reaktion zum stabileren Produkt führt. In Abbildung 24 können ein 5- oder ein 6-Rig gebildet werden. 6-Ringe sind thermodynamisch stabiler als 5-Ringe. Daher handelt es sich bei dem 6-Ring in diesem Fall um das bevorzugte Produkt.

1.8 Aufgaben und Regeln

zu Kapiteln 1.4- 1.7

Fragen:

- 1. Was versteht man unter Elektronenquelle und Elektronenabfluss?

 Zeichnen Sie Strukturen auf, die diesen Begriffen entsprechen.
- 2. Zeichnen Sie die gebogenen Pfeile und KONSEQUENT die resultierenden Produkte. Nehmen Sie zur Übung Beispiele aus dem Warren oder aus der Vorlesungsmitschrift.

Regeln:

- 1. Es sind immer Elektronen, die "wandern"!
- 2. Die Ladung bleibt immer erhalten.
- 3. Wo es eine Elektronenquelle gibt, muss auch ein Elektronenabfluss vorhanden sein, damit eine Reaktion stattfindet.
- 4. <u>Größter Prüfungsfehler</u>: Kohlenstoffe fünfbindig zeichnen. Daher immer überprüfen, dass der Kohlenstoff **NICHT** fünfbindig ist!!!

2 Nukleophile Substitution

Kapitel 15 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 17 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Unter einer Substitution versteht man den Austausch einer Gruppe durch eine andere. Substitutionsreaktionen werden in der Chemie häufig zur Modifikation von Molekülen eingesetzt. Eine zentrale Funktionalität der organischen Chemie ist die Carbonylgruppe, deren Reste sich relativ einfach durch Substitutionsreaktionen austauschen lassen. Wie in Abbildung 25 gezeigt, lässt sich beispielsweise das Säurechlorid in das entsprechende Amid umwandeln.

$$\begin{array}{c|c} O & \hline NH_3 & O \\ \hline Ph & -HCI & Ph & NH_2 \\ \hline \\ planar koordiniertes C-Atom \\ \end{array}$$

piariai koordiiliertes C-Atori

Abbildung 25 Substitution am Carbonyl-Kohlenstoffatom.

Bei dieser Reaktion wird das Chlor-Atom durch eine Amino-Gruppe ersetzt. Ammoniak wird hierbei als *Nukleophil* bezeichnet, das Chlorid-Ion als *Abgangsgruppe*. Substitutionen an Carbonylverbindungen finden hierbei immer am planar koordinierten sp²-Kohlenstoffatom statt.

Abbildung 26 Mechanismus der nukleophilen Substitution an einer Carbonylgruppe.

Mechanistisch greift bei dieser Reaktion zuerst das Nukleophil den Carbonyl-Kohlenstoff an. Als Intermediat entsteht hierbei eine tetraedrische sp³-hybridisierte Zwischenstufe, aus der es zur Abspaltung der Abgangsgruppe kommt.

2.1 S_N1-Reaktionen

Im Folgenden sollen Substitutionsreaktionen an tetraedrisch koordinierten Kohlenstoffen betrachtet werden. Diese Reaktionen werden im Allgemeinen als **nukleophile Substitutionen** bezeichnet, hierbei unterscheidet man zwischen S_N1-und S_N2-Reaktionen. Die Unterscheide dieser verschiedenen Reaktionstypen werden im Anschluss näher betrachtet.

tetraedrisch koordiniertes C-Atom

Abbildung 27 Substitution am tetraedrisch koordinierten sp³-Kohlenstoffatom.

Auf Grund der sp³-Hybridisierung des gesättigten Kohlenstoffs ist ein direkter Angriff des Nukleophils, wie es in Abbildung 26 an der C=O-Bindung der Fall war, nicht möglich. Dieser Angriff würde zu einem fünfbindigen Kohlenstoff führen.

Das Nukleophil kann erst addieren, wenn sich die Abgangsgruppe löst. Hierbei eröffnen sich zwei neue Möglichkeiten. Entweder löst sich die Abgangsgruppe unter Bildung eines Carbokations zuerst und das Nukleophil greift in einem zweiten Schritt an oder beides findet gleichzeitig statt. Beim ersten Fall handelt es sich um einen S_N1-Mechanismus, der zweite Fall wird als S_N2-Mechanismus bezeichnet. Das Schlüsselintermediat der S_N1-Reaktion ist das entstandene Carbokation, die Stabilität dieser Spezies ist entscheidend für das Ablaufen der Reaktion. In Kapitel 2.2 wird dieser Themenkomplex noch mal genauer betrachtet.

Mechanismus der S_N 1-Reaktion

Mechanismus der S_N2-Reaktion

Abbildung 28 Mögliche Mechanismen der nukleophilen Substitution (oben: S_N1 -Mechanismus; unten: S_N2 -Mechanismus).

2.1.1 Geschwindigkeitsgesetz der S_N1-Reaktion

Bei Betrachtung der Reaktion von *tert*-Butylbromid mit OH⁻ zeigt sich, dass diese Reaktion erster Ordnung ist. Ihre Geschwindigkeit hängt nur von der Konzentration des *tert*-Butylbromids [*t*-BuBr] ab.

$$\searrow_{\mathsf{Br}} \xrightarrow{\Theta} \searrow_{\mathsf{OH}}$$

Abbildung 29 Reaktion von *tert*-Butylbromid mit OH-.

Dementsprechend lässt sich die Reaktion mittels folgender Geschwindigkeitsgleichung beschreiben:

Geschwindigkeit =
$$k_1 \cdot [tBuBr]$$

Das bedeutet, dass die Reaktion in zwei Schritten erfolgt: Zuerst geht das Bromid-Ion unter Bildung eines Carbokations ab. Dann nähert sich das Hydroxidion und greift nukleophil an, so dass der Alkohol entsteht.

Abbildung 30 Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt einer S_N 1-Reaktion, sowie der nachfolgende Angriff des Nukleophils.

Beim S_N1-Mechanismus die Bildung Carbokations der ist des geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Ein Carbokation ist eine instabile Spezies und wird langsam aus einem stabilen, neutralen Molekül gebildet. Folgereaktionen des Carbokations laufen wegen seiner hohen Reaktivität schnell ab. Die Geschwindigkeit mit der t-BuBr verschwindet, ist identisch zum ersten, langsamen Reaktionsschritt. Das genutzte Nukleophil hat hierbei keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit des Carbokations. Um dies zu verdeutlichen, wollen wir jeweils die Konzentration eines Edukts variieren, während die Konzentration des zweiten Edukts konstant gehalten wird.

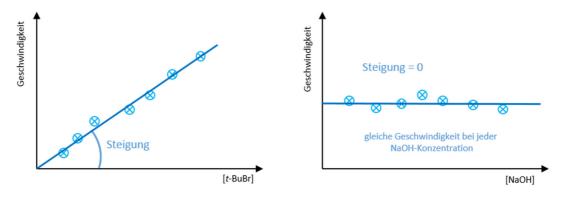


Abbildung 31 Graphische Darstellung der Reaktionsgeschwindigkeit einer S_N1-Reaktion.

Entsprechend der Geschwindigkeitsgleichung $k_1^*[t\text{-BuBr}]$ ist die Steigung des linken Diagramms die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung. Die Steigung im rechten Diagramm ist gleich null. Die Reaktion wird durch eine Zugabe von NaOH nicht beschleunigt, da das Nukleophil nicht am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt ist. Die S_N1-Reaktion zeigt eine Kinetik erster Ordnung, dementsprechend ist die Geschwindigkeit nur zu einer Konzentration proportional. Das bedeutet, dass die Konzentration sowie die Reaktivität des Nukleophils unerheblich ist. Die Abkürzung S_N1 fasst die zentralen Eigenschaften dieser Reaktion zusammen: Substitution, nukleophil, unimolekular.

Die S_N1-Reaktion lässt sich mit einem Energieprofildiagramm beschreiben. Die Bildung des Carbokations, als Zwischenstufe, verläuft langsam, folglich muss diese mit dem energiereichsten Übergangszustand verbunden sein. Die Gesamtgeschwindigkeit der Reaktion ist hierbei eng verknüpft mit der Energie des Übergangszustandes, der wiederum mit der Stabilität des Carbokations korreliert.

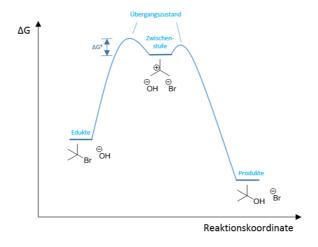


Abbildung 32 Energieprofildiagramm der S_N1-Reaktion.

Im Allgemeinen sind Eliminierungsreaktionen die Konkurrenzreaktionen der Substitutionen. Bei E1-Eliminierungen deprotoniert das Nukleophil das Carbokation unter Ausbildung einer neuen Doppelbindung. Dies geschieht bevorzugt, wenn das Nukleophil eine hohe Basizität aufweist. Folglich werden für S_N1 -Substitutionsreaktionen am besten schwächere, nichtbasische Nukleophile eingesetzt.

Abbildung 33 Vergleich zwischen Eliminierung und nukleophiler Substitution.

2.1.2 Stereochemie der S_N1-Reaktion

Die Stereochemie der S_N1 -Reaktion wollen wir anhand eines sekundären Alkohols betrachten.

Abbildung 34 Reaktion von (S)-sec-Butanol mit einem Nukleophil.

Ausgehend vom optisch aktiven *sec*-Butanol kann das sekundäre Butylkation entstehen. Behandeln wir dieses mit Wasser, wird wieder der Alkohol zurück erhalten, jedoch ohne optische Aktivität. Der Angriff von Wasser kann von beiden Seiten des trigonal-planaren Carbokations erfolgen. Im Falle des Butylkations kann das Nukleophil mit einer gleichen Wahrscheinlichkeit von beiden Seiten angreifen. Als Produkt erhält man eine 50:50 Mischung von (*S*)- und (*R*)-Butanol, folglich handelt es sich hierbei um ein racemisches Gemisch. Somit führt eine S_N1-Reaktion zum einen zum Erhalt der Konfiguration (Retention) und zum anderen wird die Konfiguration invertiert (Inversion).

$$H_2O$$
 H_2O
 H_2O

Abbildung 35 Angriff des Nukleophils (H₂O) auf das Carbokation von Butanol.

Bei S_N1 -Reaktionen kommen hauptsächlich polare, protische Lösungsmittel zum Einsatz. Dies lässt sich durch die Entstehung von ionischen Reaktionskomponenten (Carbokationen, ionische Abgangsgruppen wie z.B. Halogenide) erklären. Diese ionischen Spezies werden von polaren Lösungsmitteln solvatisiert und dadurch stabilisiert.

2.1.3 Regeln für die S_N1-Reaktion

- 1. Abgangsgruppe abspalten; 2. Angriff Nukleophil
- Stabilität des Carbokations ist entscheidend
- Reaktionsgeschwindigkeit ist nicht abhängig von der Konzentration oder Reaktivität des Nukleophils
- Inversion und Retention der Konfiguration
- Einsatz polarer, protischer Lösungsmittel

2.2 Carbokationen

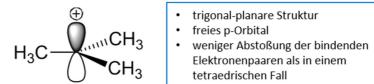
In Kapitel 2.1 wurde der Mechanismus der S_N1-Reaktion besprochen. Im Folgenden soll die Stabilität des Carbokations als Schlüsselintermediat dieser Reaktion näher betrachtet werden. Dies ist entscheidend, um eine Einschätzung der Reaktivität der Verbindung treffen zu können.

2.2.1 Struktur von Carbokationen

Das einfachste Carbokation ist das Methylkation, das exemplarisch zur Beschreibung der Struktur genutzt werden soll. Das zentrale Kohlenstoffatom des Methylkations geht

mit drei Wasserstoffatomen eine Bindung ein, hierbei wechselwirken drei sp²-Orbitale des Kohlenstoffs unter Ausbildung von σ-Bindungen mit den 1s-Orbitalen des Wasserstoffs. Das verbleibende freie p-Orbital des Kohlenstoffs ist nicht an der Ausbildung einer Bindung beteiligt. Carbokationen weisen stets eine trigonal-planare Struktur auf, hierbei befinden sich die drei Wasserstoffatome in einer Ebene, wohingegen das p-Orbital orthogonal dazu steht.

Das Methylkation ist ein äußerst instabiles Carbokation, das deshalb keine Rolle als Intermediat bei S_N1-Reaktionen spielt. Dahingegen weist das *tert*-Butylcarbokation auf Grund seiner Alkylsubstituenten eine deutlich höhere Stabilität auf.



- trigonal-planare Struktur

Abbildung 36 Struktur des tert-Butylkations.

2.2.2 Strategien zur Stabilisierung von Carbokationen

Um Carbokationen zu stabilisieren, stehen mehrere Strategien zur Verfügung. Ohne zusätzliche Stabilisierung kann es nicht zur Ausbildung des Kations kommen. Der Effekt, der im Falle des *tert-*Butylkations, also im Allgemeinen bei Alkylsubstituenten zum Tragen kommt, ist die sogenannte Hyperkonjugation. Hierbei wird Elektronendichte aus einem parallel orientierten, besetzten σ-Orbital in das freie p-Orbital doniert. Dies kann nicht nur aus C-H- sondern auch aus C-C-Bindungen erfolgen. Im Falle des Methylkations steht jedoch keine weitere σ-Bindung zur Verfügung, so dass keine Stabilisierung erfolgen kann (vgl. Abbildung 37). Im Allgemeinen lässt sich folgende Reihenfolge der Stabilität von alkylsubstituierten Carbokationen aufstellen: tertiär > sekundär > primär.

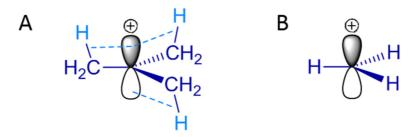


Abbildung 37 A: Stabilisierung des *tert*-Butylkations durch Hyperkonjugation; **B**: Keine Stabilisierung des Methylkations möglich, da keine Donierung von Elektronendichte aus der σ-Bindung möglich ist.

Konjugierte C=C-π-Systeme können auch eine Stabilisierung von Carbokationen bewirken. Allyle eignen sich gut als Edukte für S_N1-Reaktionen, da die korrespondierenden Kationen eine relativ hohe Stabilität aufweisen. Dies lässt sich auf die Mesomeriestabilisierung des Kations zurückführen. Diese Beobachtung lässt sich mit Hilfe des Orbitalbildes untermauern. Das Allylkation weist ein bindendes Orbital, das mit zwei Elektronen besetzt und über drei Atome delokalisiert ist, auf. Das *LUMO* ist dabei nur an den Enden des Allyls lokalisiert. Der Angriff des Nukleophils erfolgt in dieses Orbital. (Vergleich MO-Schema Abbildung 117).

$$\bigcirc \mathsf{OH} \xrightarrow{\mathsf{HBr}} \bigcirc \mathsf{OH}_2 \longrightarrow \bigcirc \mathsf{OH}_2 \longrightarrow \bigcirc \mathsf{Br}$$

Abbildung 38 Nukleophile Substitution (S_N1) von Bromid an Cyclohexenol, das entsprechende Allylkation als Intermediat ist delokalisiert.

Die nukleophile Substitution von Bromid an Cyclohexenol (siehe Abbildung 38) verläuft unter Ausbildung eines allylischen Carbokations. Der Angriff eines Nukleophils an symmetrische Intermediate führt zu einem definierten Produkt. Sofern die Reaktion über ein asymmetrisches Kation verläuft, kann es zur Entstehung von Produktgemischen kommen. Die Regioselektivität wird stark durch sterische Hinderung beeinflusst. Die sterisch weniger anspruchsvolle Position wird bevorzugt reagieren.

Das Prinzip der Delokalisierung bewirkt nicht nur die erhöhte Stabilität von Allylsondern auch von Benzylkationen. Im letzteren Fall wird die Ladung über das

aromatische System delokalisiert, jedoch findet die Substitutionsreaktion an der Alkylseitenkette statt, so dass das aromatische System erhalten bleibt.

Als letzte Strategie zur Stabilisierung von Carbokationen soll im Folgenden der Einfluss von benachbarten freien Elektronenpaaren besprochen werden. Dieser Fall tritt ein, wenn neben einer Abgangsgruppe im Molekül noch eine weitere elektronegative Gruppe vorhanden ist. Als primäres Alkylchlorid könnte man vermuten, dass (Chlormethyl)methylether (MOM-CI) nach einem S_N2-Mechanismus reagieren würde, dies ist jedoch nicht der Fall. Auf Grund der Stabilisierung durch die benachbarte Methoxygruppe verläuft eine nukleophile Substitution nach dem S_N1-Mechanismus. Wie in Abbildung 39 deutlich wird, lässt sich das Kation durch zwei verschiedene Grenzstrukturen beschreiben, als Carbokation oder als Oxoniumion. Die analoge Darstellung kann im Fall eines Aminsubstituenten gewählt werden, hierbei erfolgt die Stabilisierung über ein Iminiumion.

Abbildung 39 Nukleophile Substitution nach dem S_N1-Mechanismus an MOM-Cl.

2.2.3 Regeln zu Carbokationen

- Trigonal-planare Struktur des Carbokations
- sp²-Hybridisierung des Kohlenstoffs
- Stabilisierung durch:
 - Hyperkonjugation (tertiär>sekundär>primär)
 - Konjugation mit benachbarten C=C-π-Systemen (Allyl- und Benzylsysteme)
 - o Stabilisierung durch benachbarte freie Elektronenpaare

2.3 S_N2-Reaktionen

Im Gegensatz zu der in Kapitel 2.1 besprochenen S_N1-Reaktion verläuft eine nukleophile Substitution zweiter Ordnung (S_N2) konzertiert ab, d.h. der Angriff des Nukleophils und die Spaltung der Abgangsgruppe bzw. Bindungsbildung und –bruch, verlaufen zeitgleich. Hierbei reagiert das Startmaterial über einen Übergangszustand zum Substitutionsprodukt. Dabei hängt die Reaktionskinetik von der Konzentration beider Edukte ab. Plausibel wird dies, wenn man den mechanistischen Verlauf dieser Reaktion genauer betrachtet. Das S_N2-Produkt entsteht über einen fünfbindigen Übergangszustand, an dem das Nukleophil und die Abgangsgruppe gleichermaßen beteiligt sind. Auf Grund des konzertierten Reaktionsablaufs und dem damit verbundenen anspruchsvollen Übergangszustand können S_N2-Reaktionen nur an sterisch wenig beanspruchten Verbindungen (besonders an primären, aber auch sekundären Systemen) stattfinden. Im Gegensatz zur S_N1-Reaktion werden für S_N2-Reaktionen bevorzugt aprotische, weniger polare Lösungsmittel eingesetzt. Da diese im geringeren Maße mit den zumeist anionischen Nukleophilen wechselwirken können, wodurch deren Reaktivität erniedrigt werden kann.

Abbildung 40 Der Mechanismus der S_N 2-Reaktion mit dem charakteristischen bipyramidalen fünfbindigen Übergangszustand.

2.3.1 Geschwindigkeitsgesetz der S_N2-Reaktion

Die Untersuchung der S_N2-Reaktionskinetik ergab, dass die Produktbildungsgeschwindigkeit von der Konzentration beider Edukte abhängt. Demzufolge bezeichnet man die Reaktionen als bimolekulare Substitutionen. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von beiden Edukten wurde beispielsweise mit folgendem Experiment für die Darstellung von Dimethylsulfid nachgewiesen. Bei Methyliodid handelt es sich als primäres Reagenz um ein klassisches Edukt für eine S_N2-Reaktion. Bei der Untersuchung der Geschwindigkeitsgleichung dieser Reaktion wurde jeweils die Konzentration eines Eduktes variiert, während die zweite

Konzentration konstant gehalten wurde. Beide Fälle ergeben eine lineare Beziehung, so dass die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit sich proportional zu beiden Edukten verhält.

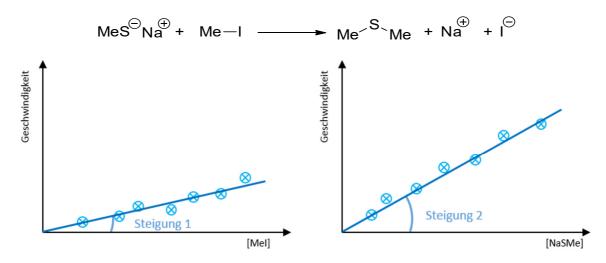


Abbildung 41 Betrachtung der Reaktionsgeschwindigkeit der Darstellung von Dimethylsulfid in Abhängigkeit der Edukte.

Auch in diesem Fall fasst die Abkürzung S_N2 die zentralen Eigenschaften dieser Reaktion zusammen: Substitution, nukleophil, bimolekular. Die Geschwindigkeitskonstante dieser Elementarreaktion hängt über die Eyring-Gleichung mit ihrer Aktivierungsenergie ΔG^{\ddagger} zusammen. Der höchste Punkt dieses Energieprofildiagramms gehört zum Übergangszustand der S_N2 -Reaktion, folglich stellt dieser den energiereichsten Punkt im Reaktionsverlauf dar. Da diese Reaktion konzertiert verläuft, ist sowohl die neue Bindung zum Nukleophil zum Teil geknüpft, als auch die alte Bindung zur Abgangsgruppe noch nicht komplett gebrochen.

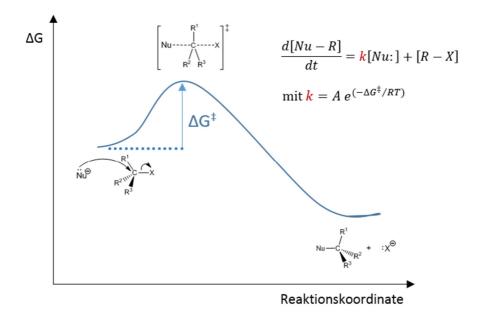


Abbildung 42 Energieprofil und Geschwindigkeitsgesetz der S_N2-Reaktion.

2.3.2 Stereochemie der S_N2-Reaktion

$$HO$$
 + $C-Br$ $HO-C$ $HO-C$

Abbildung 43 Stereochemischer Verlauf der S_N2-Reaktion nach dem "Regenschirmmechanismus".

Anderes als die S_N1- zeichnet sich die S_N2-Reaktion durch ihre hohe Stereoselektivität aus. Der Grund dafür ist, dass die S_N2-Reaktion ausschließlich mit einem Rückseitenangriff des Nukleophils ablaufen kann. Dies wird aus Abbildung 43 ersichtlich: Sterisch bedingt nähert sich das Nukleophil (hier OH-) dem anzugreifenden zentralen C-Atom von der gegenüberliegenden Seite der Abgangsgruppe (hier Br-). Wenn man die Geometrie des fünfbindigen bipyramidalen Übergangszustands betrachtet, stellt man fest, dass dieser einem gerade umklappenden Regenschirm ähnelt. Dieser "Regenschirmmechanismus" wird auch als Walden-Umkehr bezeichnet. Zeitgleich zum Angriff des Nukleophils und Aufbau der neuen Bindung kommt es zum Bindungsbruch der Abgangsgruppe. Hierbei befinden sich Nukleophil und Abgangsgruppe in einem 180° Winkel zueinander. Währenddessen liegen die drei

unbeteiligten Substituenten sowie das zentrale C-Atom selbst vorübergehend in einer Ebene. Im Falle eines Angriffs an einem stereogenen Zentrums, wie das Beispiel in Abbildung 43 zeigt, führt dies zu einer Inversion der Konfiguration.

2.3.3 Regeln für die S_N2-Reaktion

- Konzertierte Reaktion (gleichzeitige Bindungsbildung und –bruch)
- Reaktionsgeschwindigkeit ist abhängig von der Konzentration oder Reaktivität beider Edukte
- Inversion der Konfiguration
- Bevorzugter Einsatz von aprotischen, weniger polaren Lösungsmitteln

2.4 S_N1 vs S_N2

Die nukleophile Substitution ist einer der meist untersuchten Reaktionen. Anhand der Struktur und Eigenschaften der Startmaterialien, sowie der Reaktionsbedingungen kann eine Vorhersage getroffen werden, ob Reaktionen entsprechend des S_N1 - oder S_N2 -Mechanismus verlaufen können. Dies ist vor allem wichtig, wenn chirale Verbindungen substituiert werden müssen. Da im Fall einer S_N2 -Substitution ein einziges Produkt entsteht, wohingegen die S_N1 -Reaktion jedoch zu einer Racemisierung führt kann. Im Folgenden wird besprochen, bei welchen Bedingungen eine Reaktionsordnung bevorzugt wird.

2.4.1 Die Struktur der Startmaterialien im Vergleich

Die Struktur des Kohlenstoffskeletts ist ein entscheidender Ansatzpunkt für die Stabilität und damit verbunden die Bildung der Carbokationen. Allgemein gilt: Verbindungen, die nach der Bildung des Carbokations genug stabilisiert sind, werden in der Regel nach dem S_N1-Mechanismus substituiert. Dies erklärt, warum im Fall eines, durch Hyperkonjugation stabilisierten, tertiären Kohlenstoffatom eine S_N1-

Reaktion bevorzugt ist. Dahingegen begünstigt ein primäres Kohlenstoffatom die Substitution entsprechend eines S_N2-Meschanismus, da ein ungehinderter Angriff des Nukleophils an das zentrale Kohlenstoffatom möglich ist. Die nachfolgende vergleicht exemplarisch die Substitution an Methyliodid und *tert*-Butylbromid.

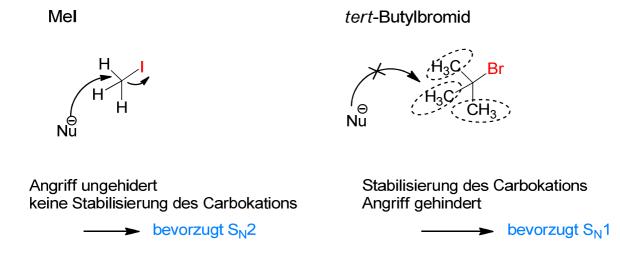


Abbildung 44 Einfluss der Struktur auf den Mechanismus der nukleophilen Substitution.

2.4.2 Lösungsmitteleffekte

Da beim geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der S_N1-Reaktionen Ionen gebildet geladenes Carbokation und werden (ein positiv eine negativ geladene Abgangsgruppe), werden diese Reaktionen meistens in polaren Lösungsmitteln durchgeführt. Der Grund dafür ist ihre Fähigkeit, die gebildeten Ionen zu solvatisieren. Dagegen sind unpolarere Lösungsmittel für S_N2-Reaktionen besser geeignet. Ein S_N2-Mechanismus kann durch aprotische Lösungsmittel begünstigt werden, da diese keine Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Nukleophil eingehen. Dies kann zu einer Erniedrigung der Reaktivität führen. Neben den bisher besprochenen Faktoren können auch die Güte der Abgangsgruppe sowie die Reaktionstemperatur einen Einfluss auf den Mechanismus haben. Die Reaktivitäten verschiedener Substrate von nukleophilen Substitutionen werden zusammenfassend der nachfolgenden Tabelle in gegenübergestellt.

Tabelle 4 Zusammenfassung der Reaktivität verschiedener Substrate für nukleophile Substitutionen.

Edukt	Me-X Methyl	Me X primär	R Me X sekundär	Me X tertiär
S _N 1- Mechanismus	schlecht	schlecht	dürftig	ausgezeichnet
S _N 2- Mechanismus	ausgezeichnet	gut	dürftig	schlecht

Edukt	allylisch	benzylisch	RO X α-Alkoxy
S _N 1- Mechanismus	gut	gut	gut
S _N 2- Mechanismus	gut	gut	okay, aber S _N 1 besser

2.5 Abgangsgruppen bei nukleophilen Substitutionen

Für S_N1- und S_N2-Reaktionen ist es entscheidend, eine Einschätzung über die Qualität von Abgangsgruppen treffen zu können. Bei beiden Mechanismen stellt die Abspaltung dieses Restes einen essentiellen Teilschritt der Reaktion dar, hierbei werden typischerweise Halogenide oder sauerstoffhaltige Reste abgespalten. Für die Quantifizierung der Qualität der Abgangsgruppen sollten zwei charakteristische Faktoren betrachtet werden. Zum einen die Bindungsstärke der C-X-Bindung und zum anderem der pK_a-Wert der korrespondierenden Säure. Letzterer gibt indirekt Auskunft über die Stabilität des entsprechenden Anions.

Tabelle 5 Einschätzung der Halogenid-Abgangsgruppen anhand der Bindungsstärke und des pK_a-Werts der korrespondierenden Säure.

Halogenid (X)	Stärke der C-X-Bindung	pKa – Wert von HX	
	(kJ/mol)		
Fluor	118	+3	
Chlor	81	-7	
Brom	67	-9	200
lod	54	-10	

Anhand Tabelle 5 wird deutlich, dass die C-I-Bindung die niedrigste Bindungsenergie aufweist und die korrespondierende Säure eine starke Säure ist. Dies bedeutet, dass zum einen die C-I-Bindung leicht zu brechen ist und zum anderen HI dissoziiert vorliegen wird. Beide Punkte legen nahe, dass lodid eine ausgezeichnete Abgangsgruppe darstellt. Analog dazu ist Fluorid eine schlechte Abgangsgruppe. Als Faustregel lässt sich hieraus ableiten, dass ein Rest eine gute Abgangsgruppe ist, wenn er selbst eine schwache Base bzw. die korrespondierende Säure eine starke Säure ist.

Neben den Halogeniden werden sauerstoffhaltige Abgangsgruppen häufig genutzt, jedoch ist niemals OH⁻ selbst als Abgangsgruppe anzutreffen (Ausnahme E1cb-Reaktion). Entsprechend unserer Faustregel lässt sich dieses Verhalten auf die hohe Basizität von OH⁻ zurückführen. Durch Protonierung der OH-Gruppe lässt sich jedoch relativ einfach eine gute Abgangsgruppe generieren. Aus der hierbei gebildeten Oxonium-Spezies kann nun Wasser als Abgangsgruppe abgespalten werden. Bei Wasser handelt es sich im Gegensatz zu OH⁻ um eine gute Abgangsgruppe.

Abbildung 45 S_N 1-Reaktion an *tert*-Butanol. Die OH-Gruppe wird durch Protonierung in eine gute Abgangsgruppe überführt.

Eine weitere Strategie um OH-Gruppen in gute Abgangsgruppen zu überführen, stellt die Umwandlung in einen Sulfonsäureester dar. Die korrespondierenden Sulfonsäuren sind hierbei jeweils starke Säuren. Sulfonsäureester werde aus Alkoholen mit Sulfonylchloriden unter basischen Bedingungen dargestellt. Die am häufigsten eingesetzten Vertreter sind hierbei Tosylate (*p*-Toluolsulfonsäureester) und Mesylate (Methansulfonsäureester).

Abbildung 46 Die guten Abgangsgruppen Tosylat und Mesylat als Vertreter der Sulfonsäureester.

3 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 besprochen 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 47. Beispiele für Carbonylfunktionen mit verschiedenen funktionellen Gruppen sowie Aceton als bekannter Repräsentant (von links nach rechts, oben: Aldehyd, Keton, Carbonsäure, Carbonsäure, Carbonsäureamid, Carbonsäurechlorid, Carbonsäureanhydrid, Lacton, Lactam).

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 48 dargestellt ist, verdeutlichen.

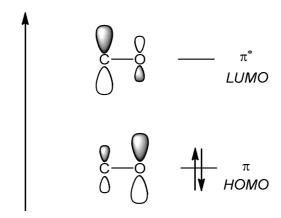


Abbildung 48 Energiediagramm einer Carbonylgruppe mit entsprechendem HOMO und LUMO.

Im besetzten π -Orbital, dem HOMO, ist die Elektronendichte am 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 Nukleophile sich hier anlagern. Diese beiden Fälle sind als Reaktion in Abbildung 49 dargestellt.

Abbildung 49 Nukleophile und elektrophile Reaktionen von Carbonylgruppen.

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

Der Angriff eines Nukleophils an die Carbonylfunktion kann hierbei entweder von der *re*-Seite oder von der *si*-Seite erfolgen (siehe Abbildung 50). Je nachdem, ob ein Angriff von der *si*- oder der *re*-Seite erfolgt, entstehen unterschiedliche Stereoisomere.

Diese Nomenklatur wurde bereits im ersten Teil der Vorlesung eingeführt und soll hier daher nicht näher erläutert werden.

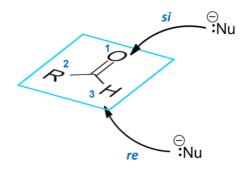


Abbildung 50 Angriff eines Nukleophils an eine Carbonylverbindungen (R ≠ H).

3.1 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, die 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 verstanden und sicher beherrscht werden.

3.1.1 O-Nukleophile

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

3.1.1.1 O in H₂O als Nukleophil

Abbildung 51 Nukleophiler Angriff eines Wassermoleküls an Formaldehyd zum Monohydrat.

Resultat: Addition von H₂O an eine Carbonylverbindung führt zum Hydrat

Allgemein:
$$R + H_2O = K + H_2O$$

Abbildung 52 Gleichgewichtsreaktion einer Addition von Wasser an eine Carbonylverbindung.

Aus Abbildung 52 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	5
Aceton		0.001	
Acetaldehyd	OH	1.06	
Chloral	Cl₃C H	2000	Betäubungsmittel Chloralhydrat ist als Kristall isolierbar.
Formaldehyd	ОН	2280	wasserfreies Formaldehyd? \rightarrow polymeres Paraformaldehyd \rightarrow CH ₂ O \rightarrow CH ₂ O
Hexafluor- aceton	F ₃ C CF ₃	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 CCI₃-Gruppe, wodurch die Elektrophilie am Carbonylkohlenstoffatom verstärkt ist. Beim Hexafluoraceton 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 sp²-hybridisierte Carbonylkohlenstoffatom einen Winkel von 120° anstrebt. In der hydratisierten Form liegt der bevorzugte Winkel bei 109°, wodurch eine Entspannung des Rings geschieht.

3.1.1.2 O in Alkohole (R-OH) als Nukleophile

1.Schritt:

Abbildung 53 Mechanismus der Bildung eines Halbacetals.

Bei der Reaktion von Alkoholen mit Aldehyden entstehen Halbacetale.

Die Protonierung bzw. Deprotonierung im Mechanismus (Abbildung 53) kann sowohl intra- als auch intermolekular beschrieben werden.

$$R^2$$
 O OH R^3

Abbildung 54 Struktur eines Halbketals, 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 55 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 56 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)

Aldehyd
$$\xrightarrow{R-OH}$$
 Acetal $\xrightarrow{H^+}$ Ketal

Abbildung 57 Übersicht der Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Alkoholen.

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

Beispiel 1: Glucose

Abbildung 58 Isomere der D-Glucose. Die zyklischen Isomere besitzen eine Halbacetal-Gruppe.

Beispiel 2: Synthese eines Ketals

Abbildung 59 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 60 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 61 Mechanismus zur Bildung eines Acetals aus Cyclohexanon und Ethylenglykol.

Weiterhin können auch Tetrahydropyranylether als Schutzgruppen für Alkohole dienen. Dies ist in Abbildung 62 gezeigt.

Abbildung 62 Bildung von Tetrahydropyranylethern als Schutzgruppe von Alkoholen.

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

Abbildung 63 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 NaBH₄ 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 LiAlH₄ benötigt, da Ester durch NaBH₄ nicht reduziert werden können. Ohne weiteres ist eine selektive Reduzierung mit LiAlH₄ 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 LiAlH₄ 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.

3.1.2 Aufgaben

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 H₂O an eine Carbonylverbindung für Aceton, Acetaldehyd, Formaldehyd, Chloral, Hexafluoraceton und Cyclopropanon.
- 3. Wie kommen Sie von einem Halbacetal zu einem Acetal? Benennen Sie wichtige Halbacetale.

3.2 H-Nukleophile

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

$$H^{\ominus}$$
 ist nicht nukleophil, sondern reagiert immer als Base:
$$H^{\ominus} + H - X - H_2 + X^{\ominus}$$

Abbildung 64 Eigenschaften von freiem H-, X bezeichnet ein beliebiges Atom.

Aufgrund der Orbitalüberlappung und der hohen Ladungsdichte ist die Reaktion eines freien H⁻-lons als Nukleophil eigentlicht unbekannt. Das 1s Orbital des freien Hydridions besitzt die ideale Größe, um mit dem σ^* -Orbital einer H-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.

3.2.1 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 65 Reihenfolge der Reaktivitäten von Carbonylfunktionalitäten enthaltenden organischen Verbindungen.

Mit der Reaktivität nimmt auch die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs ab. Mit NaBH₄ lassen sich noch Ketone reduzieren, nicht aber Ester und die unreaktiveren Verbindungen. LiAlH₄ 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 immer noch 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 65 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 nm – 1 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 66). 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.

$$\bigcirc$$
OH geschwächte π -Bindung \Longrightarrow C=O-Frequenz erniedrigt gestärkte π -Bindung \Longrightarrow C=O-Frequenz erhöht

Abbildung 66 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 7 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 7 C=O-Valenzschwingungen der Carbonsäurederivate, welche von oben nach unten nach sinkender Reaktivität geordnet sind.

Sinkerider Neaktivitat geordin	C=O-		C=O-
Carbonsäurederivat	Streckschwingun	Carbonsäurederivat	Streckschwingung/
	g/ cm ⁻¹		cm ⁻¹
R CI Säurechlorid	~1850	O R O R Ester	~1745
R O R' Säureanhydrid	~1790 und 1810	O H R O H freie Carbonsäure	~1710
- Caar Carriny arra		Tiele Carbonsaule	
R H Aldehyd	~1730	R NR ₂ Säureamid	~1650
R R R' Keton	~1715	Q R Q⊖ 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 67 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 68 Abstufung der Reaktivität von Aldehydverbindungen.

In Abbildung 68 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:

$$H_3$$
C CH_3 Ph CH_3 Ph Ph Aceton Acetophenon Benzophenon

Abbildung 69 Abstufung der Reaktivität von Ketonen.

Die Abnahme der Reaktivität in Abbildung 69 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.

3.2.1.1 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:

H H
$$\rightarrow$$
 Na $^{\oplus}$ H \rightarrow H \rightarrow

Abbildung 70 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 Borsäureester z.B. mittels Methanol im Überschuss hydrolysiert.

Abbildung 71 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 72 Reduktion eines Aldehyds zum primären Alkohol.

Beispiele für die Reduktion mit NaBH₄:

Abbildung 73 Reduktionen von Carbonylverbindungen zu Alkoholen mit NaBH4.

3.2.1.2 Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄) als Reduktionsmittel

Neben Natriumborhydrid existiert auch Lithiumaluminiumhydrid (Abbildung 74) als Quelle für Hydridionen. Lithiumaluminiumhydrid ist ein stärkeres Reduktionsmittel als Natriumborhydrid.

Abbildung 74 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 65).

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 75 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.

3.2.2 Aufgaben

zu Kapitel 2.2

Fragen:

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

3.3 Das Cyanidion als C-Nukleophil

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

Abbildung 76 Mechanismus der Synthese von Cyanhydrinen.

In dieser Reaktion greift also das Kohlenstoffatom des Cyanidions mit seinem freien Elektronenpaar an das Carbonylkohlenstoffatom an. Damit diese Reaktion stattfinden weiterhin Schwefelsäure benötigt. wird kann wird Dies aus dem Reaktionsmechanismus ersichtlich (Abbildung 76). 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

3.4 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 Nukleophilen" können auch metallorganische Verbindungen nukleophil reagieren. Die Metall-Kohlenstoff-Bindung ist sehr stark polarisiert, wodurch sie ionischen Charakter erhält (vgl. LiAlH₄). Beispiele für metallorganische Verbindungen sind Organolithium- oder *Grignard*-Verbindungen. Letztere Verbindungsklasse wird auch im organischen Praktikum häufig als C-Nukleophil 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 77 Vergleich der Elektronegativitäten von Organolithium- und Carbonylverbindungen und Aufzeigen der Polarisierung der C–M-Bindung.

In diesem Schaubild (Abbildung 77) 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.

3.4.1 Die Grignard-Reaktion

Abbildung 78 Addition der Grignard-Verbindung des Brombenzols an Butan-2-on.

In Abbildung 78 ist die Reaktion einer Phenylgrignardverbindung an But-2-on zum tertiären Alkohol gezeigt. Nachfolgende Abbildung 79 beschreibt die Präparation einer *Grignard*-Verbindung.

$$R \longrightarrow R + Mg^{+} + X^{-} \longrightarrow R \longrightarrow MgX$$

Abbildung 79 Mechanismus der Präparation von Grignard-Verbindungen.

Bei der Präparation des *Grignard*-Reagenzes handelt es sich um eine heftige Oberflächenreaktion. Zumeist aber startet sie nicht, da die Magnesiumoberfläche durch Oxidation deaktiviert ist. Durch Zugabe von 1,2-Dibromethan oder in einem

Ultraschallbad kann die Oberfläche aktiviert werden. Der in Abbildung 79 gezeigte Mechanismus verläuft radikalisch.

3.4.2 Organolithiumverbindungen

Abbildung 80 Addition von Butyllithium an Cyclohexanon.

In Abbildung 80 ist die Reaktion von *n*-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 *Grignard*-Verbindungen.

Die Präparation von Organolithiumverbindungen soll in nachstehender Abbildung gezeigt werden:

Abbildung 81 Darstellung von Organolithiumverbindungen mit elementarem Lithium und Diethylether als Lösungsmittel.

3.4.3 Lösungsmittel für Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen

Abbildung 82 Strukturen verwendeter Lösungsmittel in Grignard-Reaktionen 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 *Grignard*-Verbindungen eignet sich die Klasse der Ether (Abbildung 82), da diese unreaktiv sind und *Grignard*-Verbindungen darin gut löslich sind. Für Organolithiumverbindungen werden meist Hexan oder Pentan verwendet.

3.4.4 Kommerziell erhältliche Organolithium- und *Grignard*-Reagenzien

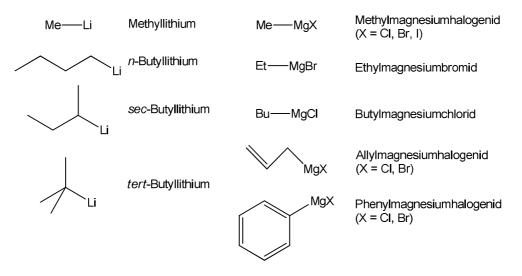


Abbildung 83 Auflistung einiger kommerziell erhältlicher organometallischer Verbindungen.

3.4.5 Basizität der Organometallverbindungen

Abbildung 84 Reaktion von Phenylmagnesiumbromid mit Säure.

Organometallverbindungen reagieren in protischen Lösungsmitteln mit einem Proton zur organischen Verbindung und dem Metallsalz (Abbildung 84). 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 NaNH₂) deprotoniert zu werden. Dadurch lassen sich die Organometallverbindungen der Alkine synthetisieren:

$$Me = \frac{\text{H}}{\text{Propin}} + \text{EtMgBr} \xrightarrow{THF} Me = \frac{\text{MgBr} + \text{Ethan}}{20 \, ^{\circ}\text{C}} + \text{H} = \frac{\text{MgBr} + \text{Ethan}}{\text{C}} + \text{NH}_{3}$$

$$Ethin = \frac{\text{BuLi}}{\text{THF}} Me = \frac{1.0}{2. \text{H}_{2}\text{O}} + \frac{1.$$

Abbildung 85 Deprotonierung einiger Alkine mit Organometallverbindungen.

Die Alkinmetallverbindungen spielen eine wichtige Rolle in der Synthese biologischrelevanter Verbindungen, z.B. Hormonen.

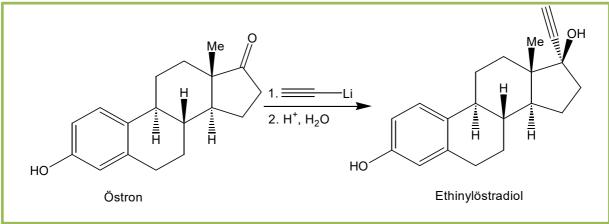


Abbildung 86 Addition von Ethinyllithium an die Carbonylgruppe des weiblichen Hormons Ostron zur Synthese der empfängnisverhütenden Verbindung Ethinylöstradiol.

3.4.6 ortho-Lithiierung

Bei der *ortho*-Lithiierung 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 87 Mechanismus der ortho-Lithiierung.

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.

3.4.7 Halogen-Metall-Austausch

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

Abbildung 88 Reaktion des Halogen-Metall-Austauschs.

Das Bromoniumkation wird durch Butyllithium abgespalten und durch das Lithiumkation ersetzt (Abbildung 88). 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 lodide verwendet werden. Die Reaktionen mit Bromid und lodid verlaufen jedoch am schnellsten.

3.4.8 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 89).

$$R$$
—MgBr + LiBr $\stackrel{MgBr_2}{\longleftarrow}$ R —Li $\stackrel{CeCl_3}{\longleftarrow}$ R —CeCl₂ + LiCl

Abbildung 89 Transmetallierung einer Organolithiumverbindung zu einer *Grignard*- oder einer Organocerverbindung.

Weitere Transmetallierungsprodukte können auch Organozinkverbindungen darstellen.

Im Folgenden sollen Beispiele für die unterschiedlichen Reaktivitäten gegeben werden:

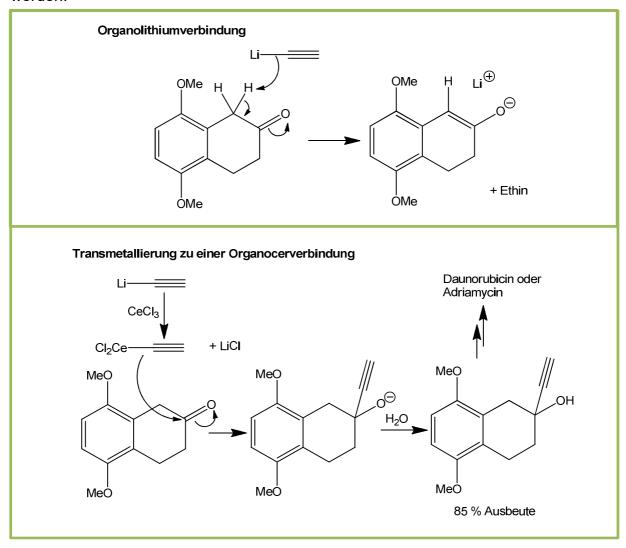


Abbildung 90 Während die Organolithiumverbindung das Edukt zum Enolat deprotoniert, addiert sich das weniger basische Cerreagenz an die Carbonylgruppe.

In Abbildung 90 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.

3.4.9 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.

3.4.9.1 Synthese von Carbonsäuren

Organometallverbindungen können leicht in Carbonsäuren überführt werden. Dafür wird festes Kohlenstoffdioxid zu einer Lösung einer Organolithium- oder *Grignard*-Verbindung in THF oder Ether gegeben. Dabei entsteht eine Carbonsäure mit einem Kohlenstoffatom zusätzlich zur organometallischen Ausgangsverbindung (Abbildung 91).

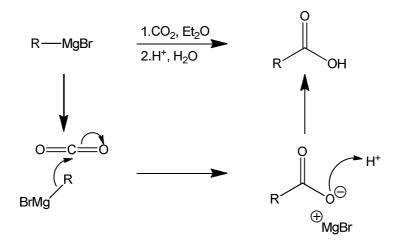


Abbildung 91 Reaktion einer *Grignard*-Verbindung mit Kohlenstoffdioxid in Ether unter Bildung einer Carbonsäure.

Die Carbonsäuresynthese mittels einer Organometallreaktion verläuft über drei Stufen. Zunächst wird die Organometallverbindung dargestellt gefolgt von der CO₂-Analgerung. 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 92 Synthese von Carbonsäuren über Organometallverbindungen.

Die *ortho*-Lithiierung (Abbildung 92) findet aus sterischen und stereoelektronischen Gründen in *para*-Stellung zur Methylgruppe statt.

3.4.9.2 Synthese primärer Alkohole

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

Abbildung 93 Synthese eines primären Alkohols mittels einer *Grignard*-Verbindung und Formaldehyd.

3.4.9.3 Synthese sekundärer (tertiärer) Alkohole

Aldehyde reagieren mit Organometallverbindungen zu sekundären Alkoholen.

$$\begin{array}{c} O \\ R^1 \\ H \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ A \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ A \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ R^2 \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ A \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ R^2 \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ H \\ \end{array}$$

Abbildung 94 Synthese sekundärer Alkohole bei der Umsetzung einer *Grignard*-Verbindung mit einem Aldehyd.

Analog zur Reaktion in Abbildung 94 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 *Grignard*-Verbindung und somit zum tertiären Alkohol. Im Falle des Esters geschieht letzteres, wobei, wie in Abbildung 95 gezeigt, zunächst das Keton entsteht.

Abbildung 95 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 *Grignard*-Verbindung

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

Es wird angenommen, dass 100 Moleküle *Grignard*-Verbindung und 100 Moleküle Ethylacetat vorliegen. Nachdem ein Molekül der *Grignard*-Verbindung mit dem Ester reagiert hat liegen 99 Moleküle Ester und ein Molekül Keton vor. Dies ist in folgender Abbildung 96 illustriert.

Abbildung 96 Gedankenexperiment für die Reaktion von einem Carbonsäureester mit einer *Grignard*-Verbindung, wobei zunächst 1 Molekül Keton entsteht.

Das nächste Molekül der *Grignard*-Verbindung 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 97 Reaktion des Esters mit der *Grignard*-Verbindung zu insgesamt 50 Molekülen des tertiären Alkohols. Es verbleiben außerdem 50 Moleküle des Ausgangsesters.

Dass die *Grignard*-Verbindung 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 3.2.1ausführlich erläutert.

3.4.9.4 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 8 Produkte der jeweiligen Carbonsäurederivate nach der Umsetzung mit R²-MgX.

Edukt	Produkt nach Addition von R²-MgX		
CO ₂ Kohlenstoffdioxid	O R ² OH Carbonsäure		
O	OH		
R O R ¹	R R ² R ²		
Ester	Tertiärer Alkohol		
O R R ¹ Keton	OH R R ¹ R ² R ¹ Tertiärer Alkohol		
O	OH		
R H	R R2H		
Aldehyd	Sekundärer Alkohol		
O	OH		
H H	H R ² H		
Formaldehyd	Primärer Alkohol		

3.4.9.5 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:

Abbildung 98 Mechanistische Betrachtung der *Grignard*-Reaktion mit einem 4-gliedrigen Übergangszustand. Im Übergangszustand werden gleichzeitig Bindungen gebrochen und neue aufgebaut.

4-gliedriger Ring (?)

Mechanistischer Vorschlag 2:

Abbildung 99 Alternative Betrachtung, wobei zwei Moleküle *Grignard*-Reagenz involviert sind. Der Übergangszustand ist ein 6-Ring.

3.4.10 Aufgaben

zu Kapitel 3.4

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 ortho-Lithiierung?
- 4. Was versteht man unter Transmetallierung?
- 5. Wie erhalten Sie primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole in einer Grignard-Reaktion? Wie erhalten Sie Carbonsäuren?

3.5 Die Wittig-Reaktion

Kapitel 11 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 31 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Eine weitere Reaktion, in der das Kohlenstoffatom als Nukleophil reagiert, ist die Wittig-Reaktion. Im folgenden Abschnitt wird diese Reaktion detailliert behandelt. Bei der Wittig-Reaktion wird eine Carbonylgruppe in eine C=C-Doppelbindung überführt. Somit können zwei organische Verbindungen durch eine Doppelbindung verknüpft werden.

3.5.1 Einführung

Abbildung 100 Grundschema der Wittig-Reaktion.

Das Ylid (siehe Abbildung 100) lagert sich an den elektrophilen Carbonylkohlenstoff an, während der Phosphor mit dem Carbonylsauerstoff eine Bindung eingeht. *In situ* bildet sich dadurch ein zyklisches **Oxaphosphetan** (Abbildung 100). Dieses zerfällt sofort zum thermodynamisch stark begünstigten tertiären **Phosphinoxid** und der neuen organischen Verbindung. Die Bildung des Phosphinoxids ist die treibende Kraft der *Wittig-*Reaktion.

3.5.2 Darstellung des Wittig-Reagenzes bzw. des Ylids

Entscheidend für die Reaktion ist das *Wittig*-Reagenz. Dieses wird aus einem Phosphan und einer Halogenkohlenwasserstoff-Verbindung gewonnen. Nach Deprotonierung an einem dem Phosphor benachbarten Kohlenstoffatom entsteht ein C-Nukleophil, genannt *Ylid*.

Abbildung 101 Synthese des *Wittig*-Reagenzes: Triphenylphosphin substituiert das Halogenatom eines Alkylhalogenids zum Phosphoniumsalz. Dies trägt in direkter Nachbarschaft ein azides Proton, welches durch eine starke Base abgespalten wird. Das so synthetisierte Ylid, kann auch als Ylen (Phosphoran) beschrieben werden.

Ylide können isoliert werden, aber zumeist werden sie gleich mit einem Aldehyd oder Keton umgesetzt.

3.5.3 Mechanismus

In folgender Abbildung ist der Mechanismus der *Wittig-*Reaktion mit gekrümmten Pfeilen dargestellt.

Abbildung 102 Mechanismus der Wittig-Reaktion.

Resultat: Knüpfung neuer C=C Bindung

3.5.4 Stereoselektivität

Bei der *Wittig*-Reaktion wird eine neue stereogene Einheit erzeugt; eine Doppelbindung. Die Reaktionen verlaufen mit einer ausgeprägten Stereoselektivität. Diese hängt vom Substituenten des Kohlenstoffatoms am Ylid ab (Abbildung 103).

Abbildung 103 Beispiele einer Z-selektiven und einer E-selektiven Wittig-Reaktion.

Es wird hierbei zwischen stabilisierten und nicht stabilisierten Yliden unterschieden.

- mit stabilisierten Yliden ist die Wittig-Reaktion E-selektiv
- mit nicht stabilisierten Yliden ist die Wittig-Reaktion Z-selektiv

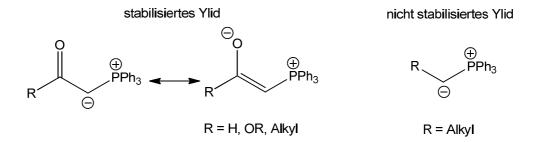


Abbildung 104 Strukturmerkmal eines stabilisierten und eines nicht stabilisierten Ylids.

Stabilisierte Ylide zeichnen sich durch eine Carbonylfunktion in direkter Nachbarschaft zum Ylid Kohlenstoffatom aus, wohingegen nicht stabilisierte Ylide Alkylsubstituenten aufweisen.

Die Stereochemie der *Wittig*-Reaktion soll in den nachstehenden Abschnitten und Schemata erklärt werden.

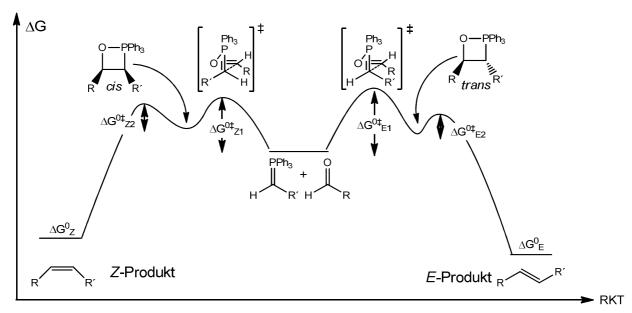


Abbildung 105 Energiediagramm der *Wittig*-Reaktion zu den Konstitutionsisomeren, dem *Z*- und dem *E*-Produkt.

Aus dem Vergleich der Energieniveaus in Abbildung 105 gehen folgende Beziehungen für die Stabilitäten hervor:

$$\Delta G e^{0} < \Delta G z^{0} \qquad \Rightarrow \qquad \textit{E-Produkt ist stabiler}$$

$$\Delta G z_{1}^{0\ddagger} < \Delta G e_{1}^{0\ddagger}$$
 - kinetische Reaktionskontrolle bevorzugt Z-Produkt - thermodynamische Reaktionskontrolle bevorzugt E-Produkt

Aus der thermodynamischen Reaktionskontrolle geht immer das stabilere Produkt hervor, da es hier zur Gleichgewichtseinstellung kommen kann. Die kinetische Reaktionskontrolle bevorzugt dagegen das Produkt, zu wessen Bildung eine niedrigere Aktivierungsenergie von Nöten ist. In diesem Fall ist die Reaktion irreversibel.

Beim nicht stabilisierten Ylid liegt ein irreversibler Schritt vor, sodass die Reaktion kinetisch-kontrolliert verläuft (Abbildung 106).

$$R^1 \oplus PPh_3 \xrightarrow{\mathbb{R}^2CHO} Ph_3P \longrightarrow \mathbb{R}^1$$

Abbildung 106 Für nicht stabilisierte Ylide verläuft die Reaktion irreversibel.

Die Bildung des Oxaphosphetans verläuft irreversibel, da das Ylid nicht stabilisiert wird. Der zweite Schritt, der Zerfall des Oxaphosphetans erfolgt stereospezifisch. Aus dem *cis*-Oxaphosphetan kann nur das *Z*-Produkt entstehen.

Der Angriff des Ylids erfolgt hierbei senkrecht an die Carbonylfunktion. Da dies für das grundlegende Verständnis des Mechanismus relevant ist, soll dies mithilfe folgender Abbildung 107 anhand der Orbitalüberlappungen erklärt werden.

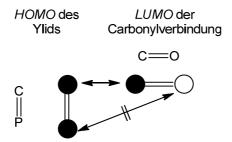


Abbildung 107 Darstellung der reagierenden Molekülorbitale während der Oxaphosphetan-Bildung. Orbitale gleichen Vorzeichens können in Wechselwirkung miteinander treten, während Orbitale mit entgegengesetztem Vorzeichen sich abstoßen.

Durch die rechtwinklige Annäherung des *HOMOs* vom Ylid an das *LUMO* der Carbonylgruppe wird die größtmögliche Überlappung erreicht.

Dass der Angriff senkrecht erfolgt, wird bei der detaillierteren Betrachtung des Mechanismus (Abbildung 108) deutlich und spielt eine entscheidende Rolle für die Erklärung der Stereochemie.

Abbildung 108 Mechanismen der Wittig-Reaktion mit stabilisierten und nicht stabilisierten Yliden.

Das Gleichgewicht zwischen den diastereomeren Oxaphosphetanen liegt aus sterischen Gründen auf Seiten der *trans*-Verbindung. Der Übergangszustand, welcher zur *cis*-Verbindung führt, ist jedoch sterisch bevorzugt. Stabilisierte Ylide ermöglichen die Gleichgewichtseinstellung zwischen den diastereomeren Oxaphosphetanen, da sie das intermediäre Carbanion stabilisieren (Abbildung 109). Verwendet man ein unstabilisiertes Ylid so bildet sich aus kinetischen Gründen das *cis*-Oxaphosphetan, welches zum *Z*-Produkt reagiert. Das Oxaphosphetan kann nicht zur *trans*-Verbindung isomerisieren, da die Zwischenstufe dieser Isomerisierung nicht stabilisiert wird.

Der Mechanismus der *cis/trans*-Isomerisierung ist in nachstehender Abbildung gezeigt:

stabilisiertes Ylid:

Abbildung 109 Mechanismus der Entstehung des *trans*-Oxaphosphetans bei stabilisierten Yliden ausgehend vom bereits geöffneten *cis*-Oxaphosphetan.

Bei der heterolytischen Spaltung der C–C-Bindung entsteht ein Carbanion, welches im Falle eines stabilisierten Ylids als Enolat stabilisiert wird. Durch Rotation um die C-P-Bindung wird das *trans*-Intermediat gebildet, das dann zum *trans*-Oxaphosphetan zyklisiert.

Wird die Reaktion unter reversiblen Bedingungen geführt, so kann sich das cis-Oxaphosphetan in sein trans-Isomer umwandeln und das thermodynamischbevorzugte E-Produkt entsteht.

3.6 Bildung & Reaktion von Enolen und Enolaten

Kapitel 20 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 21 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Enolate sind eine weitere Gruppe wichtiger C-Nukleophile, die vor allem eine Rolle in der Aldolchemie spielen. Es sollen zunächst deren säure- und basenkatalysierte Bildung, die Keto-Enol-Tautomerie und schließlich einige Eigenschaften behandelt werden.

3.6.1 Keto-Enol-Tautomerie

Im NMR-Spektrum von Dimedon findet man zwei Verbindungen:

Dimedon (5,5-Dimethoxycyclohexan-1,3-dion)

Abbildung 110 Tautomere des Dimedon im Verhältnis Keto: Enol 7:3.

Das Gleichgewicht zwischen einem Keton und dessen Enol-Form wird Keto-Enol-Tautomerie genannt. Dieses Gleichgewicht liegt in der Regel auf der Seite der Ketone. Dies soll im Folgenden diskutiert werden.

Abbildung 111 Tautomere von Aceton und von Cyclohexanon.

3.6.1.1 Lage des Gleichgewichtes

Aus dem Vergleich von Keto- und Enol-Form geht hervor, dass die Keto-Form um ca. 40 kJ/mol stabiler ist. Dies erklärt auch den Unterschied beim Aceton, bei dem die Enol-Form nur zu 0.001 % vorliegt. Die Berechnung der Energien erfolgt hier aus der Summation der Bindungsenergien der signifikanten Bindungen.

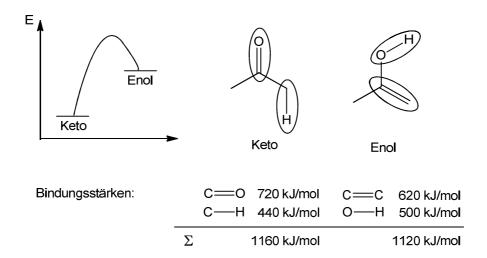


Abbildung 112 Energetischer Vergleich der Keto- und der Enol-Form von Aceton. Die Werte der Bindungsstärken sind aus *Warren et al.*

3.6.2 Katalyse

Die Enolisierung wird durch allgemeine Säure-Base-Katalyse beschleunigt!!!

a) Säurekatalyse

Abbildung 113 Mechanismus der säurekatalysierten Enolisierung.

Durch die Säure wird das Sauerstoffatom der Carbonylfunktion protoniert, wodurch die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffatoms gesteigert wird. Hierdurch kann in

α-Position zur Carbonylfunktion deprotoniert werden um die Ladungsneutralität wieder herzustellen.

b) Basenkatalyse

Abbildung 114 Mechanismus der basenkatalysierten Enolisierung.

Durch die Base wird das azideste Wasserstoffatom, welches in α -Position zur Carbonylgruppe liegt, abgespalten. Es entsteht ein Enolat, welches durch Wasser protoniert wird.

3.6.3 Azidität

Es stellt sich die Frage, welches der Tautomere (Keto oder Enol) saurer (azider) ist.

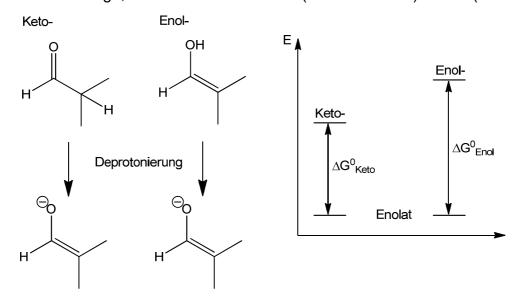


Abbildung 115 Vergleich der Azidität zwischen der Keto- und der Enol-Form.

Durch Deprotonierung beider Tautomere kommt man zum gemeinsamen Produkt, dem Enolat. Die Enol-Form ist energetisch ungünstiger, wodurch der Energiegewinn nach der Deprotonierung größer ist ($|\Delta G^0_{\text{Enol}}| > |\Delta G^0_{\text{Keto}}|$). Das erklärt die größere Azidität der Enol-Form.

Merke: Das Enol-Tautomer ist azider als das Keto-Tautomer einer Carbonylverbindung!

3.6.4 Struktur des Enolats

Es stellt sich die Frage, wie man ein Enolat mittels Lewisstrukturen beschreiben sollte.

Abbildung 116 Mesomere Grenzformeln des Enolats.

Lokalisiert man die negative Ladung am Sauerstoff so spricht man vom Oxianion bzw. am Kohlenstoff von einem Carbanion. Diese Beschreibung ist analog zum Allylsystem:

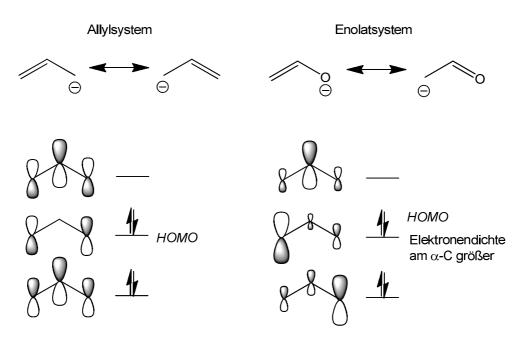


Abbildung 117 Orbital-Analogie zwischen einem Allylsystem und einem Enolatsystem.

Während im Allylsystem die Elektronendichte symmetrisch verteilt ist, liegt sie beim Enolat im niedrigen π -MO auf dem Sauerstoff und im HOMO auf dem α -Kohlenstoff.

3.6.5 Aufgaben

zu Kapiteln 3.5 und 3.6

Fragen:

- 1. Wie stellt man ein Wittig-Reagenz her?
- 2. Welche Regeln für die Stereoselektivität der Wittig-Reaktion kennen Sie?
- 3. Wie können Sie ein Enol erzeugen? Wie können Sie ein Enolat erzeugen?
- 4. Ist eine Keto-Verbindung oder eine Enol-Verbindung azider? Merken Sie sich das Prinzip der Erklärung, es lässt sich auf viele Fragestellungen anwenden!
- 5. Wie können Sie im MO-Modell das Enolat beschreiben?

3.7 Chemie des Enolatanions

Kapitel 25 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 26 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Es soll nun die Chemie des Enolat-Anions im Vordergrund stehen. Hierbei werden die kinetische und die thermodynamische Enolatbildung, sowie die Reaktionen von Enolat-Anionen, wie zum Beispiel die *C*- oder *O*-Alkylierung behandelt.

Bei Ketonen, welche Wasserstoffatome in der α-Position aufweisen, können im Zuge der Deprotonierung mehrere Produkte entstehen. Diese Problemstellung ist anhand der Enole des Methylethylketons gezeigt:

Säurekatalysiert:

Ζ

Abbildung 118 Produkte der säure- oder basenkatalysierten Enolisierung von Methylethylketon.

Da höher substituierte Doppelbindungen stabiler sind, spricht man hier von der thermodynamisch kontrollierten Enolatbildung. Dementsprechend handelt es sich bei niedriger substituierten Doppelbindungen um kinetische Enolate.

Mögliche Basen zur Deprotonierung sind:

- 1. NaOEt in EtOH und unter Rückfluss
 - ⇒ thermodynamisch-kontrollierte Enolatbildung
- 2. Lithiumdiisopropylamid (LDA) in etherischem Lösungsmittel (THF, Et₂O) bei -78 °C
 - ⇒ kinetisch-kontrollierte Enolatbildung

Abbildung 119 Struktur des Lithiumdiisopropylamids (LDA).

Das erhaltene Enolation ist sowohl von den Reaktionsbedingungen als auch von der eingesetzten Base abhängig. Aufgrund des großen sterischen Anspruchs bevorzugt LDA die kinetische Deprotonierung, während mit NaOEt das thermodynamische Produkt bevorzugt wird. Dies ist auch von der Temperatur abhängig. Hier verhält sich der Zusammenhang folgendermaßen:

hohe Temperatur ⇒ thermodynamische Kontrolle

niedrige Temperatur ⇒ kinetische Kontrolle

Anhand der Enolbildung des Methylethylketons sollen das thermodynamische und das kinetische Produkt zusammengefasst werden.

Thermodynamische Produkte:

Abbildung 120 Produkte der thermodynamisch kontrollierten Enolbildung des Methylethylketons.

Die Enole mit der höher-substituierten Doppelbindung sind die thermodynamischen Produkte.

Kinetisches Produkt:

Abbildung 121 Produkt der kinetisch kontrollierten Enolbildung des Methylethylketons.

Das Enol mit der niedriger-substituierten Doppelbindung ist das kinetische Produkt.

Zur Bestimmung der thermodynamischen Stabilität der Enole betrachtet man die Hydrierungsenthalpien der analogen Butene:

Abbildung 122 Hydrierung der drei isomeren Butene zum Butan unter Angabe der entsprechenden Hydrierungsenthalpien .

In Abbildung 122 ist Verbindung 16 stabiler als 17 und 17 ist stabiler als 15.

Beispiele:

Abbildung 123 Beispiele für eine kinetisch- und eine thermodynamisch-kontrollierte Enolatbildung.

Die Gründe für die kinetische Bevorzugung der Deprotonierung der Methyl-Protonen gegenüber der Methylen-Protonen sind folgende:

 Sterischer Effekt: Methyl-Protonen sind weniger stark abgeschirmt als die Methylen-Protonen 2. **Statistischer Effekt**: Es befinden sich 3 Protonen am Methyl-Kohlenstoff und nur 2 Protonen am Methylen-Kohlenstoff.

Gleichgewichtseinstellung mit Natriumethanolat in Ethanol:

EtO- Base

EtOH konjugierte Säure

⇒ thermodynamisches Gleichgewicht der stabilen Enolate

Zur Identifikation des azidesten Protons, ist es von entscheidender Bedeutung die pK_a-Werte einiger ausgewählter Verbindungen und somit deren reaktivste Stellen, zu kennen.

Abbildung 124 pK_a-Werte ausgewählter organischer Verbindungen.

3.7.1 C-Alkylierung

Durch Enolate können Carbonylfunktionen in α -Position alkyliert werden. Es können hierbei mehrere Produkte entstehen, wobei die Reaktion in der Regel mit einem Alkylhalogenid abläuft:

Abbildung 125 Produkte der C-Alkylierung der Enolate des Methylethylketons. (X = CI, Br, I oder Pseudohalogenid).

Der Mechanismus der Reaktion ist in der folgenden Abbildung gezeigt.

Abbildung 126 Mechanismus der C-Alkylierung von Enolaten unter kinetischer Kontrolle.

Neben der C-Alkylierung kann auch die O-Alkylierung stattfinden.

3.7.2 O-Alkylierung

Abbildung 127 Produkte der O-Alkylierung der Enolate des Methylethylketons.

Bei der *O*-Alkylierung erfolgt die Reaktion vom Enolat und dem Alkylhalogenid über das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe.

3.7.3 Vergleich der C- und O-Alkylierung

Aufgrund dieser Chemoselektivität gehören Enolate zu den ambiphilen Nukleophilen.

Abbildung 128 Mesomere Grenzformeln des Enolat-Anions.

Um das Nukleophil zu identifizieren, welches reagiert, wird das *HSAB*-Prinzip (*H*ard and *S*oft *A*cids and *B*ases) herangezogen.

Zur Erinnerung:

Harte Säuren sind klein, nicht polarisierbar und weisen hohe Ladungsdichten auf. Weiche Säuren sind dagegen größer, polarisierbar und haben eine geringere Elektronendichte.

Harte Basen sind analog dazu klein, nicht polarisierbar und weisen eine hohe Elektronendichte auf. Weiche Basen sind groß, leicht polarisierbar und haben eine niedrige Elektronendichte.

So ist es nun möglich den mesomeren Grenzformeln in Abbildung 128 harte und weiche Lewis-Basizitäten zuzuordnen:

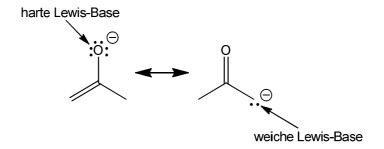


Abbildung 129 Lewis-basischen Eigenschaften der mesomeren Grenzformeln des Enolat-Anions.

O-Position: hartes Nukleophil, S_N1-Mechanismus C-Position: weiches Nukleophil, S_N2-Mechanismus Typische Elektrophile sind in folgender Abbildung gezeigt:

Abbildung 130 Beispiele typischer Elektrophile für *O*- oder *C*-Alkylierung eines Enolats.

⇒ hartes Nukleophil reagiert mit hartem Elektrophil weiches Nukleophil reagiert mit weichem Elektrophil

Nachfolgend ist eine Beispielreaktion für die *O*- und die *C*-Alkylierung in Abhängigkeit vom Lösungsmittel und eingesetztem Halogenid gezeigt.

Abbildung 131 Beispielreaktion zur Selektivität der Alkylierung eines Enolat-Anions.

Durch Wahl des Lösungsmittels (LM) und des Halogenids X lässt sich die Selektivität dirigieren (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Selektivität der Alkylierung bei verschiedenen Bedingungen.

LöMi	X	C-Alkylierung	O-Alkylierung
Dimethylformamid (DMF)	CI	54 %	46 %
DMF	I	99 %	1 %
Aceton	CI	90 %	10 %

Abbildung 132 Strukturformel des Dimethylformamids (DMF).

3.7.4 Regioselektivität der C-Alkylierung

Die *C*-Methylierung von 2-Methylcyclohexanon kann zu zwei verschiedenen Konstitutionsisomeren führen:

Abbildung 133 C-Methylierung von 2-Methylcyclohexanon.

Unter welchen Bedingungen welches Isomer entsteht soll im Folgenden diskutiert werden.

2,6-Dimethylcyclohexanon:

Abbildung 134 Synthese von 2,6-Dimethylcyclohexanon aus 2-Methylcyclohexanon und Methyliodid mit der Base Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei -78 °C.

Mit der sterisch anspruchsvollen Base LDA und der niedrigen Temperatur von -78 °C verläuft die Deprotonierung unter kinetischer Kontrolle. Es entsteht ein Regioisomer.

2,2-Dimethylcyclohexanon:

Abbildung 135 Synthese von 2,2-Dimethylcyclohexanon aus 2-Methylcyclohexanon und Methyliodid mit der Base Natriumethanolat in Ethanol unter Rückfluss.

Werden die Edukte unter reversiblen Bedingungen (NaOEt in EtOH unter Rückfluss) umgesetzt, erfolgt die Deprotonierung thermodynamisch kontrolliert. Problematisch ist bei dieser Umsetzung jedoch, dass häufig Mehrfachalkylierungen erfolgen.

⇒ Variation der Synthese notwendig!!!
 Die isomeren Enolate müssen als Vorform isoliert werden.

3.8 Enolat-Analoga

Kapitel 20 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 21 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

In diesem Kapitel sollen Enamine, Enolester und Silylenolether behandelt werden, welche als Enolat-Analoga gelten.

3.8.1 Enamine

Gilbert Stork entwickelte 1954 die Idee, zunächst aus Carbonylverbindungen die isomeren Enamine zu isolieren, welche voneinander getrennt werden können. Mit diesen Enaminen lassen sich dann die Alkylierungen zum selektiven Produkt durchführen. Die wässrige Aufarbeitung der Iminiumsalze führt dann zu den gewünschten Carbonylverbindungen.

Abbildung 136 Verwendung von Enaminen zur selektiven Alkylierung von unsymmetrischen Carbonylverbindungen.

3.8.2 Enolester

Auch können Enolester synthetisiert und die Isomeren voneinander getrennt werden.

Abbildung 137 Selektive Methylierung von 2-Methylcyclohexanon über die Zwischenstufe der Enolester.

Die konstitutionsisomeren Enolester (23 und 24) werden isoliert, voneinander getrennt und weiter umgesetzt (Weiterreaktion mit 23 entsprechend). Zur Spaltung der Ester-Bindung werden 2 Äquivalente Methyllithium benötigt, da das Nebenprodukt, Aceton, elektrophiler ist, als Verbindung 24. Erst nach der Rückgewinnung des Enolat-Anions wird das Elektrophil, Methyliodid, zugegeben.

3.8.3 Silylenolether

Zuletzt können die Enolate als Silylenolether abgefangen werden. Die Reaktion erfolgt hierbei am Sauerstoffatom des Enolats. Nach der Trennung der Konstitutionsisomere erfolgt die Abspaltung des Silylrests mit Methyllithium. Nach der Abspaltung des Silylrestes mit Methyllithium kann das Elektrophil zugegeben werden.

Abbildung 138 Bei der Reaktion von 2-Methylcyclohexanon mit Trimethylsilylchlorid (TMS-CI) und einer Base bilden sich die Silylenolether, die wieder aufgetrennt werden können.

3.9 Aufgaben

zu Kapiteln 3.7-3.8

Fragen:

- 1. Welche Basen nimmt man zur Herstellung von Enolaten? Wie unterscheiden sich die Basen?
- 2. Wie erklären Sie die Entstehung des kinetisch bevorzugten Enolats und wie erklären Sie die Entstehung des thermodynamisch bevorzugten Enolats?
- 3. Wie erklären Sie die C- bzw. O-Alkylierung des Enolats?
- 4. Wie können Sie die Regioselektivität der C-Alkylierung kontrollieren?

3.10 1,3-Dicarbonylverbindungen/β-Dicarbonylverbindungen

Kapitel 20 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 21 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Warum Dicarbonylverbindungen so hervorragende Nukleophile sind, wird in diesem Kapitel verdeutlicht. Es werden Aldolreaktionen mit unsymmetrischen Ketonen, gekreuzte Aldolreaktionen und die *Cannizzaro*-Reaktion mit 1,3-Dicarbonylverbindungen (auch β -Carbonylverbindungen) vorgestellt.

Abbildung 139 Methylierung einer 1,3-Dicarbonylverbindungen.

Die Azidität von Protonen zwischen zwei Carbonylfunktionen ist stark erhöht. Während Protonen in α-Position einer Carbonylfunktion einen pK_a von ca. 20 aufweisen, liegt dieser bei 1,3-Dicarbonylverbindungen bei ca. 10. Somit ist es bereits möglich, diese mit schwachen Basen, z.B. Kaliumcarbonat, zu deprotonieren. Die negative Ladung des Enolats wird über beide Carbonylgruppen delokalisiert (siehe Abbildung 139) und somit wird das Enolat stabilisiert. Zur Stabilisierung tragen auch Kationen bei, die durch die Carbonylsauerstoffatome chelatförmig komplexiert werden.

Typische 1,3-Dicarbonylverbindungen sind in folgender Abbildung dargestellt:

Abbildung 140 Häufig verwendete 1,3-Dicarbonylverbindungen.

3.10.1 Decarboxylierung

β-Carbonylverbindungen, welche eine Carbonsäuregruppe aufweisen, neigen zur Decarboxylierung. Liegt die freie Carbonsäure, z.B. nach einer Verseifung, vor, spaltet sich gleich im Anschluss das thermodynamisch äußerst stabile CO₂ ab und die negative Ladung kann als Enolat stabilisiert werden.

Abbildung 141 Mechanismus der Decarboxylierung einer β-Carbonylverbindung.

In Abbildung 141 wird zunächst der Ester zur Carbonsäure verseift. Gleich darauf wird CO₂ abgespalten, wobei die Ketoverbindung entsteht.

Ein weiteres Beispiel für eine Decarboxylierung ist in folgender Abbildung 142 gegeben. Hierbei handelt es sich um eine *Krapcho*-Decarboxylierung.

Abbildung 142 Synthese einer organischen Verbindung unter Verwendung einer 1,3-Dicarbonylverbindung und der Decarboxylierung unter *Krapcho*-Bedingungen.

Intramolekulare Reaktionen treten in Konkurrenz zur Decarboxylierung, was mit dem nachfolgenden Beispiel untermauert werden soll.

Abbildung 143 Synthese eines Cyclobutanderivates durch eine intramolekulare Reaktion.

Weiterhin geht aus obigem Beispiel hervor, dass die Alkylierung bei bifunktionellen Substraten zweifach geschehen kann.

Intramolekulare Reaktionen sind entropisch so begünstigt, dass sie mit einem Faktor von bis zu 10⁷ schneller verlaufen als intermolekulare Reaktionen. Aus diesem Grund ist es sogar möglich einen gespannten 4-Ring aufzubauen.

3.10.2 Doppelalkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen

Die Fragestellung, welche dieses Kapitel behandeln soll, geht aus Abbildung 144 hervor.

Wie führen wir an dieser weniger aziden Position einen organischen Rest R ein?

Abbildung 144 1,3-Dicarbonylverbindung mit zwei unterschiedlich aziden Positionen.

Damit eine solche Doppelalkylierung stattfinden kann, bei der zuerst ein Rest an der endständigen Position eingeführt wird, muss die 1,3-Dicarbonylverbindung zweifach deprotoniert werden. Hierzu werden zwei Äquivalente an Base benötigt, wobei diese stark genug sein muss, um auch die weniger azide Position deprotonieren zu können. In diesem Beispiel wird hierzu Buthyllithium (BuLi) verwendet:

Abbildung 145 Zweifache Alkylierung einer 1,3-Dicarbonylverbindung.

Nach der zweifachen Deprotonierung handelt es sich bei der zuletzt deprotonierten um die nukleophilere Position. Aufgrund dessen ist es möglich dort einen Rest R einzuführen. An der stark aziden Position zwischen den Carbonylgruppen kann eine andere Gruppe R' eingefügt werden.

3.11 α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Kapitel 22 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 29 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

 α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen werden auch als Enone bezeichnet, wobei sie zwei elektrophile Stellen aufweisen:

Abbildung 146 Die nukleophile Addition an eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung hängt von der Chemie des Nukleophils ab (*HSAB*-Prinzip).

Die nukleophile Addition an Enone (siehe Abbildung 146) kann an zwei Positionen geschehen. Es handelt sich somit entweder um eine 1,2- oder eine 1,4-Addition. Welche Reaktion geschieht, hängt in der Regel vom verwendeten Nukleophil ab, da sich die Elektrophile nach dem *HSAB*-Prinzip unterscheiden. So handelt es sich bei dem Carbonylkohlenstoffatom um ein hartes Elektrophil, wohingegen das Kohlenstoffatom in Position 4 den Charakter eines weichen Elektrophils aufweist. Aus diesem Grund reagiert ersteres bevorzugt mit harten und letzteres gewöhnlich mit weichen Nukleophilen. Die Elektrophilie des Kohlenstoffatoms in Position 4 lässt sich hierbei durch das vinyloge Prinzip erklären.

Vinyloge Prinzip: Die Elektrophilie der 2-Position, des Carbonylkohlenstoffs, wird durch das konjugierte System teils auf die Position 4 übertragen.

3.11.1 1,4-Addition

Für eine 1,4-Addition wird also ein weiches Nukleophil benötigt. Bei der Verwendung von Organometallverbindungen muss z.B. über eine Transmetallierung zunächst ein Cuprat hergestellt werden. Sowohl Methyllithium als auch *Grignard*-Verbindungen sind harte Reagenzien, die in einer 1,2-Addition mit α , β -ungesättigten Carbonylverbindungen reagieren. Ein Beispiel für eine 1,4-Addition mit einem Cuprat ist im nachstehenden Schema gegeben, wobei eine Methylgruppe des Cuprates übertragen wird:

Abbildung 147 Reaktion von Methylcuprat mit Cyclopent-2-enon unter 1,4-Addition.

Als Produkt der in Abbildung 147 gezeigten Reaktion geht ein Enolat hervor. Dieses kann wiederum durch ein Elektrophil alkyliert werden, was anhand der Synthese von Prostaglandinen gezeigt werden soll.

3.11.1.1 Synthesebeispiel: Prostaglandine

Prostaglandine sind wichtige Naturstoffe, die als Gewebshormone fungieren, sodass die Synthesewege dieser sehr gefragt sind. Bei ihnen ist die *trans-*Anordnung der organischen Reste R und R' wesentlich:

Abbildung 148 Grundstruktur der Prostaglandine.

Retrosynthetisch lassen sich Prostaglandine in die in Abbildung 148 gezeigt Vorstufe zerlegen. Diese Struktur lässt sich aus α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen aufbauen:

Abbildung 149 Teil der Prostaglandin-Synthese aus Cyclopent-2-enon durch 1,4-Addition eines Cuprats und anschließender nukleophiler Reaktion des Enolats.

Die *trans*-Anordnung ist aus sterischen Gründen bevorzugt, wobei jedoch ein Racemat entsteht.

3.12 Die Aldolreaktion (Aldolddition + Aldolkondensation)

Kapitel 26 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 27 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Die Aldolreaktion lässt sich in zwei Schritte unterteilen; die Aldoladdition und die Aldolkondensation. Die Reaktion kann sowohl durch Basen als auch durch Säuren katalysiert werden. Diese beiden Arten der Katalyse sollen im Folgenden beleuchtet werden.

3.12.1 Basenkatalysierte Aldoladdition und -kondensation

Der Mechanismus der basenkatalysierten Aldolreaktion ist in folgender Abbildung 150 aufgeführt.

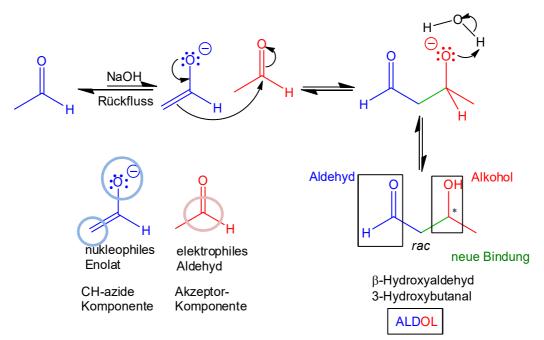


Abbildung 150 Synthese eines β-Hydroxyaldehyds aus Acetaldehyd im Basischen unter Rückfluss.

Der Acetaldehyd reagiert nach der Deprotonierung durch NaOH als nukleophiles Enolat mit einem zweiten Molekül des elektrophilen Acetaldehyds. Nach der Protonierung des Alkoholats durch Wasser bildet sich ein Aldol.

Als Base werden nur geringe Mengen eines Hydroxids eingesetzt. Das Produkt gibt der Reaktion den Namen, da in β -Position zum **Ald**ehyd eine Alkoh**ol**gruppe entsteht.

Abbildung 151 Auch mit dem in Aceton unlöslichen Bariumhydroxid lässt sich in Aceton das Aldol darstellen.

Treten in der Lösung höhere Konzentrationen an Base auf, kann das Aldol nicht isoliert werden und eine Aldolkondensation geschieht. Dabei wird H_2O abgespalten und als Produkt entsteht eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung:

Abbildung 152 Synthese der α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen Crotonaldehyd und Mesityloxid aus den Aldolen von Acetaldehyd (siehe **Abbildung 150**) und Aceton (siehe **Abbildung 151**).

3.12.2 Säurekatalysierte Aldoladdition und -kondensation

Die Aldolreaktion läuft auch unter Säurekatalyse ab, wobei der Angriff eines Enols an ein durch die Säure protoniertes Keton erfolgt, das in nachfolgender Abbildung gezeigt werden soll.

Aldoladdition:

Aldolkondensation:

Abbildung 153 Mechanismus der säurekatalysierten Aldolreaktion von Cyclopentanon.

3.12.3 Vergleich der Katalysemechanismen

In diesem Abschnitt sollen der basen- und der säurekatalysierte Mechanismus der Aldolreaktion miteinander verglichen werden.

Beim basenkatalysierten Mechanismus wird die Nukleophilie der einen Komponente erhöht, während bei der Katalyse mit einer Brønsted-Säure die andere Komponente elektrophiler gemacht wird. Es wird also bei der Basenkatalyse die Nukleophilie des Nukleophils und bei der Säurekatalyse die Elektrophilie des Elektrophils erhöht.

Außerdem kann man durch die geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen entweder das Produkt der Aldoladdition, das Aldol selbst, oder das Produkt der Aldolkondensation, die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung, synthetisieren.

Nachfolgende Tabelle zeigt, dass das bevorzugte Produkt der Aldolreaktion unter Basenkatalyse das Aldol ist, wobei die Reaktion unter Säurekatalyse in der Regel zum Enon führt.

Tabelle 10 Bevorzugtes Produkt der säure- oder basenkatalysierten Aldolreaktion.

Katalyse	Produkt		
	Addition	Kondensation	
OH-	Aldol	(Enon)	
H+	(Aldol)	Enon	

3.12.4 Aldolreaktion mit unsymmetrischen Ketonen

Ketone, deren Reste sich unterscheiden, nennt man unsymmetrische Ketone.

$$R^1 \neq R^2$$
 unsymmetr. Keton $R^1 = R^2$ symmetr. Keton

Abbildung 154 Prinzipieller Aufbau symmetrischer und unsymmetrischer Ketone.

Problem: Regioselektivität

Richtung der Enolatbildung

Das Enolat kann sich bei unsymmetrisch substituierten Ketonen in Richtung R¹ oder in Richtung R² ausbilden. Dies ist besonders bei der Aldolreaktion dramatisch, da immer Gleichgewichtsbedingungen vorliegen.

Lösung: nicht enolisierbare Substituenten

Abbildung 155 Aldolreaktionen unsymmetrischer Ketone, bei denen ein Substituent nicht enolisierbar ist.

Nicht enolisierbare Substiuenten zeichnen sich dadurch aus, dass sie keine Wasserstoffatome in α -Position zur Carbonylfunktion aufweisen. Weist ein unsymmetrisches Keton einen enolisierbaren und einen nicht enolisierbaren Substituenten auf, kann sich demnach nur ein Enolat bilden (siehe Abbildung 155).

3.12.5 Gekreuzte Aldolreaktion

Die gekreuzte Aldolreaktion findet zwischen zwei verschiedenen Carbonylverbindungen statt. Hierbei kommt es zu folgendem Problem:

Problem: Konkurrenz zwischen Selbstkondensation (A + A \rightarrow A₂ + H₂O) und

Kreuzkondensation (A + B \rightarrow AB + H₂O)

Lösung: Es darf nur eine der beiden Komponenten ein Enolat bilden können

(Abbildung 156)

Abbildung 156 Eine gekreuzte Aldolreaktion von Acetophenon mit *para*-Nitrobenzaldehyd, welches nicht enolisiert werden kann.

Experimentelle Umsetzung:

Zu einer Vorlage der nicht enolisierbaren Komponente in basischem Milieu wird die enolisierbare Komponente zugetropft. Somit liegt die erste Komponente im Überschuss vor und die zweite reagiert gleich nach der Enolisierung mit dieser. Die Konzentration der zweiten enolisierbaren Komponente ist durch das langsame Zutropfen so niedrig, dass die Selbstkondensation minimiert wird.

Ein weiteres Beispiel:

In folgender Abbildung 157 ist ein Beispiel für eine gekreutze Aldolreaktion dargestellt. Hierbei reagiert Aceton unter basischen Bedingungen mit zwei Äquivalenten Benzaldehyd. Diese Reaktion befindet sich auch unter den Versuchen im organischen Praktikum.

Abbildung 157 Beispiel einer Aldolreaktion von Aceton mit zwei Äquivalenten Benzaldehyd.

Einige nicht enolisierbare Aldolakzeptoren sind in folgender Tabelle gezeigt:

Tabelle 11 Tabelle von blockierten Aldolakzeptoren. Die Reaktivität als Akzeptor nimmt von oben nach unten ab.

O H	Substituent R	Beispiel	
	Н	O	Formaldehyd
	CF₃	F ₃ C H	
	^t Alkyl-Rest	T T	Pivalinaldehyd
	Aryl		Benzaldehyd
	NR′2	Me_2N H	Dimethylformamid
	OR'	O H H nicht azide genug für NaOH	Lacton

3.12.6 Aldolreaktion von Formaldehyd

Problem: Formaldehyd ist zu reaktiv

Die Reaktivität des Aldolakzeptors ist hierbei so groß, dass die Reaktion erst nach dreifachem Umsatz abbricht, was in Abbildung 158 dargestellt ist.

Abbildung 158 Aldoladdition von Formaldehyd an Acetaldehyd.

Die Reaktivität des Formaldehyds führt beim Versuch, Formaldehyd zu isolieren, zu einer Disproportionierung, genannt *Cannizzaro*-Reaktion. Hierbei entstehen Ameisensäure und Methanol.

Abbildung 159 Disproportionierung von Formaldehyd zu Ameisensäure und Methanol.

Der Mechanismus dieser Disproportionierungsreaktion ist in folgendem Schema gezeigt.

Abbildung 160 Mechanismus der Disproportionierung von Aldehyden (Cannizzaro-Reaktion).

Bei allgemeinen Aldehyden (R = C-Rest) disproportioniert der Carbonylkohlenstoff von der Oxidationszahl +I zu den Oxidationszahlen +III (im Carboxylat) und –I (im Alkoholat).

Das bei der Aldolreaktion von Formaldehyd (siehe Abbildung 158) entstandene Aldol kann so in einer *Cannizzaro*-Reaktion zu Pentaerythritol reagieren:

Abbildung 161 Folgereaktion aus der dreifachen Aldoladdition von Formaldehyd an Acetaldehyd zum hochsymmetrischen Pentaerythritol.

Je nach Base können für obige Reaktion unterschiedliche Ausbeuten erzielt werden. Mit der Base NaOH kann eine Ausbeute von 80 % und mit Mg(OH)₂ sogar eine Ausbeute von 90 % erzielt werden.

3.12.7 Aufgaben

Fragen:

- 1. Formulieren Sie den Mechanismus der Decarboxylierung.
- 2. Mit welcher Organometallverbindung erreichen Sie eine 1,4-Addition an ein Enon? Wie erhalten Sie 1,2-Addukte?
- 3. Beschreiben Sie den Mechanismus der Aldoladdition und Aldolkondensation.
- 4. Was versteht man unter einem blockierten Aldolakzeptor?
- 5. Wie reagiert Formaldehyd mit Acetaldehyd?

3.13 Mannich-Reaktion

Kapitel 26 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 27 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Die Umsetzung von einem Enolat mit Formaldehyd führt meist zu mehrfach Aldoladditionen. Nach drei Aldoladditionen kann das Molekül eine *Cannizzaro*-Reaktion unterlaufen (siehe Abbildung 161). Daher eignet sich Formaldehyd nicht als Aldolakzeptor. Als Alternative hierfür bietet sich die *Mannich*-Reaktion an.

$$\frac{\text{Me}_2\text{NH}, \text{H}_2\text{CO}}{\text{kat. HCI}}$$

Abbildung 162 Mannich-Reaktion von Cyclohexanon mit Dimethylamin und Formaldehyd.

Der Mechanismus der *Mannich*-Reaktion soll in folgender Abbildung gezeigt werden.

Abbildung 163 Darstellung des Iminiumkations aus Formaldehyd und Dimethylamin unter saurer Katalyse.

Bei der *Mannich*-Reaktion kommt es zunächst unter Säurekatalyse und der Eliminierung von Wasser zur Ausbildung eines Imminiumkations. Beim Imminiumkation handelt es sich um ein Elektrophil, welches mit einem Enol zu einer *Mannich*-Base reagiert:

Abbildung 164 Reaktion des Iminiumkations mit Cyclohexanon zur Mannich-Base.

Die in Abbildung 164 entstandene *Mannich*-Base ist isolierbar, lässt sich aber mit Methyliodid, einem Methylierungsreagenz, weiter umsetzen, was in nachstehender Abbildung gezeigt ist.

Abbildung 165 Weiterreaktion der *Mannich*-Base aus Abbildung 164 zur exozyklischen Methylengruppe.

Der erste Reaktionsschritt in Abbildung 165 ist eine *N*-Alkylierung mit Methyliodid. Daraufhin wird Base zugesetzt, wobei das durch Deprotonierung entstandene Enolat unter Eliminierung von NMe₃ zum obigen Produkt mit exozyklischer Doppelbindung umgesetzt wird.

Insgesamt handelt es sich formal um eine Reaktion mit Formaldehyd, wobei diese durch die Bildung des Iminium-Ions ermöglicht wird.

Resultat: Bildung einer α,β-ungesättigten Carbonylverbindung

3.14 Claisen-Esterkondensation

Kapitel 26 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 28 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Die *Claisen*-Esterkondensation ist eine Variante der Aldolreaktion. Während bei der Aldolreaktion Ketone bzw. Aldehyde als Carbonylfunktionen eingesetzt werden, können auch Estergruppen verwendet werden.

Die Enolatbildung von Aldehyden und Estern verläuft hierbei nach dem gleichen Mechanismus:

Abbildung 166 Gegenüberstellung der Mechanismen zur Enolatbildung bei Aldehyden und Estern.

Aus Abbildung 166 geht hervor, dass für die Enolatbildung von Estern eine stärkere Base benötigt wird, als für die Enolatbildung von Aldehyden. Dies ergibt sich aus dem höheren p K_A -Wert für das α -H-Atom von Carbonsäureestern (p K_A = 25) im Gegensatz zu Aldehyden (p K_A = 13.5).

Die Mechanismen von der Aldoladdition und der *Claisen*-Esterkondensation sollen im Schema auf der nachfolgenden Seite miteinander verglichen werden.

Abbildung 167 Vergleich der Mechanismen der Aldoladdition und der *Claisen*-Esterkondensation zum Enolatanion **26.**

Triebkraft der Reaktion ist die Bildung des Enolatanions **26**. Die *Claisen*-Esterkondensation wird auch als *Claisen-Schmidt*-Reaktion bezeichnet. Sie ist eine intermolekulare Reaktion.

3.14.1 Dieckmann-Kondensation

Verläuft die *Claisen*-Esterkondensation intramolekular, so wird sie *Dieckmann*-Kondensation genannt. Bei den hierfür geeigneten Reagenzien handelt es sich um Diesterverbindungen:

Abbildung 168 Adipinsäurediethylester ist das typische Reagenz einer *Dieckmann*-Kondensation.

Der Mechanismus einer *Dieckmann*-Kondensation von Adipinsäurediethylester ist in nachstehender Abbildung gezeigt. Hierbei handelt es sich um einen Praktikumsversuch im Praktikum der Organischen Chemie.

Abbildung 169 Mechanismus der *Dieckmann*-Kondensation von Adipinsäurediethylester mit der Base Natriumethanolat.

Die Bildung des Enolatanions ist auch hier die Triebkraft der Reaktion. Mit den so erhaltenen Produkten sind noch weitere Reaktionen möglich.

Folgechemie:

Das Produkt der *Dieckmann*-Kondensation ist eine 1,3-Dicarbonylverbindung mit einem aziden Proton, sodass nach der Deprotonierung beispielsweise eine Alkylierung mit Methyliodid möglich ist.

Abbildung 170 Methylierung des Dieckmann-Produktes.

3.15 Michael-Addition

Kapitel 26 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 29 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Eine konjugierte Addition eines Enolats an ein Enon führt zu einer 1,5-Dicarbonylverbindung und wird als *Michael*-Addition bezeichnet.

Abbildung 171 Mechanismus der Michael-Addition zum Produkt, einer 1,5-Dicarbonylverbindung.

Die *Michael*-Addition wird durch Base katalysiert. Da die Keto-Form gegenüber der Enol-Form stabiler ist (siehe Kapitel 3.6.1), findet die Protonierung im letzten Schritt in α-Position und nicht am Sauerstoffatom statt.

3.16 Zusammenfassung der Enolat-Reaktionen

Die Enolat-Reaktionen lassen sich retrosynthetisch wie folgt zerlegen:

Abbildung 172 Retrosynthetische Betrachtung von Carbonylverbindungen.

3.17 Aufgaben

Fragen:

- 1. Wie verläuft die Mannich-Reaktion?
- 2. Was ist die Triebkraft der Claisen-Reaktion?
- 3. Wie können sie 1,3-Dicarbonylverbindungen retrosynthetisch zerlegen.

4 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.

4.1 Primäre Amine

In Abbildung 173 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 173 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 173 in die folgenden Schritte einteilen:

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

Weiterhin geht aus Abbildung 173 hervor, dass der Mechanismus zur Iminbildung dem der bereits in diesem Skript diskutierten Acetalbildung ähnelt. Die beiden Mechanismen sind zur Beurteilung dessen in Abbildung 174 gegenübergestellt.

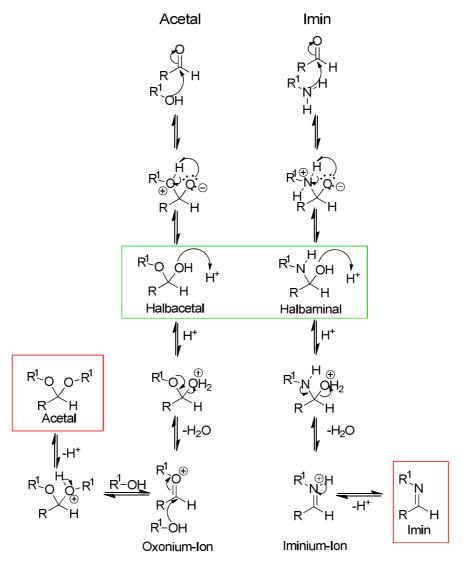


Abbildung 174 Gegenüberstellung der Mechanismen zur Acetal- (links) und zur Iminbildung.

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 Elektrophil, während das entstandene Iminium-Ion als Säure reagiert, also ein Proton abspaltet und zum Imin reagiert.

Für R¹=H kann man die C=NH-Gruppe als Stickstoff-Analogon zur Carbonylgruppe betrachten. Entspricht R¹ 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 175). Außerdem kann das Gleichgewicht der Reaktion auf die Iminseite verschoben werden, wenn das gebildete H₂O von der Reaktionslösung entfernt wird, z.B. mit einem Wasserabscheider.

$$CHO +$$
 NH_2
 $CHO +$
 CHO

Abbildung 175 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 176 Beispiele weiterer N-Nukleophile und ihrer Produkte aus der Reaktion mit Carbonylverbindungen.

4.2 Sekundäre Amine

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

Abbildung 177 Struktur eines Enols und eines Enamins.

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

Abbildung 178 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.

$$\begin{array}{c} \bigoplus_{+ \text{ H}^{+}} \bigoplus_{+ \text{ H}_{2} \text{ NH}} \bigoplus_{+ \text{ H}_{2} \text{ NH}} \bigoplus_{+ \text{ H}_{2} \text{ O}} \bigoplus_{+ \text{ NR}_{2}} \bigoplus_{+ \text{ NR}_{2}} \bigoplus_{+ \text{ H}_{2} \text{ O}} \bigoplus_{+ \text{ NR}_{2}} \bigoplus_{+ \text{ H}_{2} \text{ O}} \bigoplus_{+ \text{ NR}_{2}} \bigoplus_{+ \text{ H}_{2} \text{ O}} \bigoplus_{+$$

Abbildung 179 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!

4.2.1 Aufgaben

Zum Kapitel 4

Aufgaben:

1. Wie unterscheiden sich die Produkte der Umsetzung von Carbonylverbindungen mit primären, sekundären und tertiären Aminen?

5 Diels-Alder-Reaktion (4 + 2-Cycloaddition)

Kapitel 34 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 35 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Die Diels-Alder-Reaktion ist eine der wichtigsten Reaktionen zum Aufbau eines carbocyclischen 6-Rings. Hierbei reagieren ein Dien und ein Dienophil miteinander:

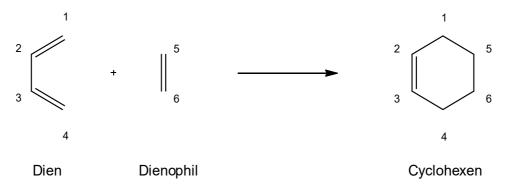


Abbildung 180 Diels-Alder-Reaktion von Buta-1,3-dien und Ethen zum Produkt Cyclohexen.

Bei der *Diels-Alder*-Reaktion tritt ein Derivat eines Buta-1,3-diens (Dien genannt) mit einem Ethenderivat (Dienophil genannt) in Wechselwirkung, wodurch ein carbozyklischer Sechsring mit einer Doppelbindung entsteht.

Die Bedeutung der *Diels-Alder*-Reaktion besteht unter Anderem in der hohen Chemo-, Regio- und Stereoselektivität.

Meist handelt es sich hierbei um eine Reaktion zwischen einem elektronenreichen Dien und einem elektronenarmen Dienophil. Diese wird *Diels-Alder*-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf genannt.

5.1 Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf

Bei der *Diels-Alder*-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf kommt es zur Wechselwirkung zwischen dem *HOMO* des Diens mit dem *LUMO* des Dienophils.

elektronenreiches Dien

elektronenarmes Dienophil

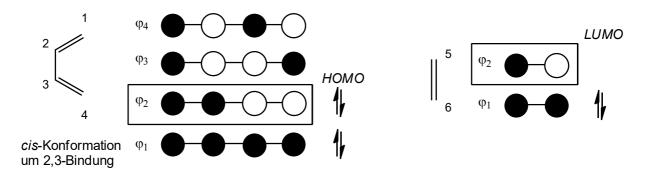


Abbildung 181 MO-Diagramme der Edukte mit ihrer Elektronenbesetzung bei normalem Elektronenbedarf.

Die Reaktion kann jedoch auch mit einem elektronenarmen Dien und einem elektronenreichen Dienophil ablaufen. Dies wird als *Diels-Alder-*Reaktion mit inversem Elektronenbedarf bezeichnet.

5.2 Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

Bei der *Diels-Alder-*Reaktion mit inversem Elektronenbedarf reagiert das *LUMO* des Diens mit dem *HOMO* des Dienophils, was in folgender Abbildung gezeigt ist.

elektronenarmes Dien

elektronenreiches Dienophil

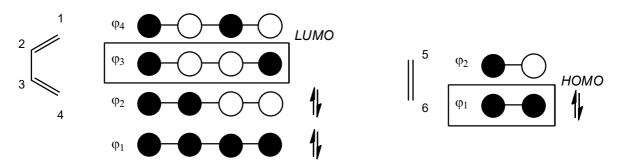


Abbildung 182 MO-Diagramme der Edukte mit ihrer Elektronenbesetzung bei inversem Elektronenbedarf.

5.3 Anlagerung der Reaktanden

Die Edukte werden durch primäre Orbitalwechselwirkungen in zueinander parallelen Ebenen ausgerichtet.

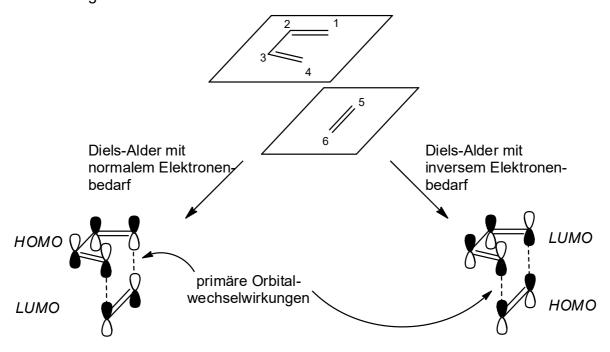


Abbildung 183 Anlagerung der Reaktanden in der Diels-Alder-Reaktion.

Zwei neue Bindungen zwischen den Atomen 1 und 5 bzw. 4 und 6 werden konzertiert geknüpft.

Die Stereochemie der *Diels-Alder*-Reaktion wird durch das CIS-Prinzip und die ENDO-Präferenz bestimmt.

5.3.1 CIS-Prinzip

Die relative Konfiguration der Substituenten in den Komponenten des Edukts findet sich im Addukt wieder.

Abbildung 184 Vier *Diels-Alder*-Reaktionen, die zeigen, dass die relative Konfiguration während der Reaktion beibehalten wird.

5.3.2 ENDO-Präferenz

Bei der *Diels-Alder*-Reaktion können zwei verschiedene Produkte, das *endo-* und das *exo-*Produkt entstehen. Diese sind in Abbildung 185 gezeigt.

Abbildung 185 Konstitution und Konfigurationen des bizyklischen Adduktes der *Diels-Alder*-Reaktion zwischen Cyclopentadien und Maleinsäureanhydrid.

Es stellt sich die Frage, welches dieser Addukte stabiler ist. Dazu soll zunächst die sterische Repulsion des *endo-* und des *exo-*Adduktes bewertet werden.

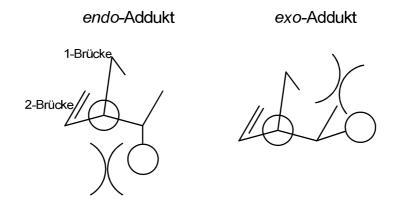


Abbildung 186 Schematische Darstellung der beiden Addukte mit möglichen sterischen Behinderungen.

Aus Abbildung 186 geht hervor, dass es beim *endo*-Addukt mit der 2-Brücke und beim *exo*-Addukt mit der 1-Brücke zur sterischen Behinderung kommt.

⇒ endo-Addukt sterisch anspruchsvoller als exo-Addukt

Allgemein: Es entsteht dasjenige Produkt bevorzugt, das im Übergangszustand mit einer Sandwich-artigen Vororientierung der Komponenten korrespondiert, sodass eine maximale Häufung der Doppelbindungen eintritt.

Die endo-Präferenz soll anhand des Dienophils Maleinsäureanhydrid erklärt werden.

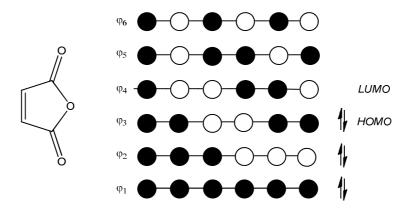


Abbildung 187 MO des Dienophils Maleinsäureanhydrid.

Maleinsäureanhydrid ist ein elektronenarmes Dienophil und reagiert mit seinem *LUMO* in einer *Diels-Alder*-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf.

Atome 2,3 zeigen weg vom Dienophil - exo

Atome 2,3 zeigen hin zum Dienophil - endo

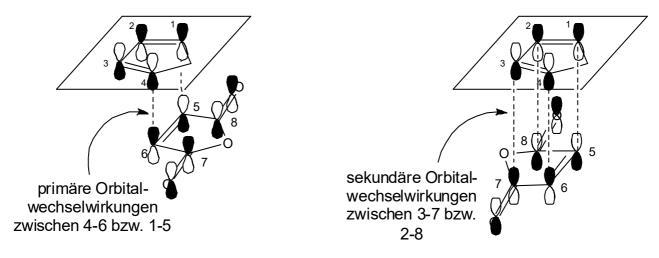


Abbildung 188 Anlagerung der Reaktanden im *exo-* (links) und im *endo-*Fall (rechts) mit deren Orbitalwechselwirkungen.

Aus Abbildung 188 geht hervor, dass bei einer *exo*-Anlagerung nur primäre Orbitalwechselwirkungen zwischen den π -Orbitalen der Atome 1 und 5 bzw. 4 und 6 den Übergangszustand stabilisieren. Im Gegensatz dazu bewirken sekundäre Orbitalwechselwirkungen zwischen den π -Orbitalen der Atome 2 und dem Carbonylkohlenstoff 8 bzw. 3 und dem Carbonylkohlenstoff 7 einen energetischen Vorteil und stabilisieren so den Übergangszustand zusätzlich. Aus diesem Grund hat die Reaktion zum *endo*-Addukt eine geringere Aktivierungsenergie (siehe Abbildung 190).

Die *endo*- und die *exo*-Anlagerung und die daraus entstehenden Produkte sollen in der folgenden Abbildung gezeigt werden.

Abbildung 189 Reaktionsverlauf, Übergangszustand und Stereochemie des Produkts der *Diels-Alder*-Reaktion mit *endo-* und *exo-*Anlagerung.

Ein Energiediagramm der Diels-Alder-Reaktion ist im nachstehenden Schema gezeigt:

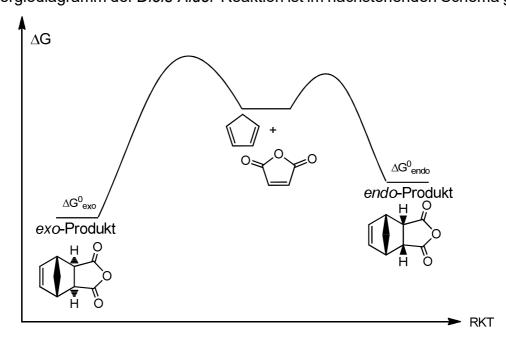


Abbildung 190 Energiediagramm der *Diels-Alder*-Reaktionen von Cyclopenta-1,3-dien mit Maleinsäureanhydrid zum *exo-* und *endo-*Addukt.

Das *exo*-Addukt der *Diels-Alder*-Reaktion ist das thermodynamisch stabilere Produkt, da es weniger sterische Hinderungen aufweist. Jedoch entsteht bei der *Diels-Alder*-Reaktion meist das *endo*-Addukt, da der Übergangszustand durch die sekundären Orbitalwechselwirkungen eine niedrigere Aktivierungsenergie, im Vergleich zu dem Übergangszustand, der zum *exo*-Addukt führt, benötigt.

⇒ endo-Addukt ist das kinetische Produkt

Zusätzliches Material

Dieser Teil des Skripts enthält zusätzliches Material, welches nicht bzw. nur bei ausreichend Zeit in der Vorlesung besprochen wird.

Inhalt:

- 6 Substitutionen am Aromaten
 - 6.1 Elektrophile aromatische Substitution (S_EAr)
 - 6.2 Nukleophile aromatische Substitution (S_NAr)

6 Substitutionen am Aromaten

Substitutionsreaktionen am Aromaten können entweder nukleophil oder elektrophil ablaufen und stellen eine wichtige Reaktionsklasse in der organischen Chemie dar. Die elektrophile Substitution ist hierbei häufiger, als die nukleophile Substitution, da es sich bei Aromaten meist um sehr elektronenreiche Verbindungen handelt. Im Zuge dieses Kapitels sollen sowohl die elektrophile als auch die nukleophile aromatische Substitution vorgestellt werden.

6.1 Elektrophile aromatische Substitution (S_EAr)

Kapitel 21 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 22 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Bei den meisten aromatischen Verbindungen handelt es sich um elektronenreiche Verbindungen, welche aufgrund dessen elektrophil angegriffen werden können. Allgemein wird dabei ein aromatisches Wasserstoffatom durch das Elektrophil ersetzt:

Abbildung 191 Allgemeines Schema der elektrophilen aromatischen Substitution.

Im Folgenden soll näher auf den Mechanismus eingegangen werden.

6.1.1 Mechanismus

Allgemein lässt sich die elektrophile aromatische Substitution in zwei Schritte unterteilen.

Zunächst erfolgt der Angriff des Aromaten an das Elektrophil, wobei ein Carbokation entsteht. Unter Abgabe eines Protons erfolgt im Anschluss die Rearomatisierung.

+ E
$$\rightarrow$$
 E \rightarrow Complex σ -Komplex

Abbildung 192 Mechanismus der elektrophilen aromatischen Substitution.

Das Elektrophil lagert sich zunächst am Aromaten an, wobei es sich um den π -Komplex handelt. Daraufhin wird das Elektrophil vom Aromaten nukleophil angegriffen. Es bildet sich der σ -Komplex, dessen positive Ladung über das aromatische System delokalisiert ist (siehe Abbildung 193). Durch die Delokalisierung wird der σ -Komplex stabilisiert. Das hier entstehende Kation wird auch Arenium-Ion oder Wheland-Komplex genannt. Durch Deprotonierung an dem sp²-hybridisierten C-Atom wird das aromatische und sehr stabile System wieder hergestellt. Die Stabilisierung der positiven Ladung über das aromatische System lässt sich wie folgt darstellen:

$$\begin{bmatrix} \oplus & \mathsf{H} & & \mathsf{H} \\ \bullet & \mathsf{H} & & \mathsf{H} \end{bmatrix}$$

Abbildung 193 Delokalisierung der positiven Ladung im σ-Komplex.

6.1.2 Reaktionsbedingungen

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Natur des Elektrophils, der Abgangsgruppe und mit dem Einfluss verschiedener Substituenten am Aromaten auf die Reaktion.

6.1.2.1 Das Elektrophil

Damit die Reaktion stattfinden kann, muss das Elektrophil eine gewisse Stärke aufweisen. So läuft die Reaktion zwischen Brom und Benzol nur mit AlCl₃ als Katalysator ab (siehe Abbildung 194).

Abbildung 194 Substitution von Brom am Benzol mit AlCl₃.

Durch Zugabe der Lewis-Säure AlCl₃ ist die Reaktion erst möglich, da diese durch Koordination an das Brommolekül eine erhöhte Polarisation erzeugt (Abbildung 195). Dadurch wird Brom zu einem so starken Elektrophil, dass es zur Reaktion mit Benzol kommt.

Abbildung 195 Mechanismus der elektrophilen aromatischen Substitution von Brom am Benzol mit AlCl₃.

Allgemein müssen Elektrophile für die elektrophile aromatische Substitution am Benzol also positiv geladen oder wenigstens stark polarisiert sein.

Weitere gute Elektrophile für elektrophile aromatische Substitutionen sind Carbokatione, lodchlorid, andere polarisierte Halogene (z.B. lod) oder der Carbonylkohlenstoff der Carbonylgruppe.

6.1.2.2 Die Abgangsgruppe

In der Regel handelt es sich bei der Abgangsgruppe um ein Proton, welches eine sehr gute Abgangsgruppe darstellt.

6.1.2.3 Die Substituenten

Bei dem aromatischen Edukt muss es sich nicht zwingend um Benzol handeln. Im Gegenteil können substituierte Benzolderivate reaktiver sein, da elektronenschiebende Substituenten die Reaktivität des aromatischen Systems erhöhen. Gleichzeitig nehmen unterschiedliche Substituenten Einfluss auf die Position

an der die Substitution stattfinden wird. Bei der Wahl der Substituenten sind deren Eigenschaften demnach von großer Bedeutung.

Es sollen im Folgenden unterschiedlich substituierte Aromaten behandelt werden.

(a) σ-Donor Substituenten

Diese Klasse der Substiuenten dirigiert die Substitution an *ortho*- und *para*-Position. Beispiele für σ -Donor Substituenten sind folgende:

Abbildung 196 σ-Donor Substituenten Toluol und Phenol.

Wird Toluol (Methylbenzol) oder Phenol (Hydroxybenzol) in einer elektrophilen aromatischen Substituion verwendet, findet diese bevorzugt an *ortho*- oder *para*-Position zu der Methyl- bzw. Hydroxygruppe statt.

Die Reaktivitäten für Phenol und Toluol sollen in den folgenden Abschnitten ergründet werden.

Das Sauerstoffatom im Phenol besitzt einen +M-Effekt, da es freie Elektronenpaare aufweist, welche mit dem π -System des Aromaten konjugieren können (siehe Abbildung 197). Doniert das Sauerstoffatom eines der freien Elektronenpaare in das aromatische System, kommt es zu einer Verschiebung der Elektronendichte. Bei der Betrachtung der mesomeren Grenzstrukturen wird deutlich, dass die Elektronendichte nur an den Kohlenstoffatomen in *ortho*- oder *para*-Position erhöht wird und diese nukleophil reagieren können.

Abbildung 197 Mesomere Grenzstrukturen für Phenol.

Die Methylgruppe in Toluol besitzt allerdings kein freies Elektronenpaar, welches es in den Aromaten donieren kann. Auch der positive, induktive Effekt, der zwischen dem sp³-hybridisierten Kohlenstoff der Methylgruppe und dem sp²-hybridisierten Kohlenstoff in *ipso*-Position entsteht, kann nicht die Ursache sein. Dies würde schließlich bedeuten, dass die Elektronendichte in *ipso*-Position am höchsten ist, sodass die Substitution bevorzugt dort stattfinden würde.

Auch hier kommt es allerdings zur bevorzugten Substitution in *ortho-* oder *para-* Position.

Tatsächlich kann die Methylgruppe ähnlich wie die Hydroxygruppe in das π -System des Aromaten konjugieren. Während es sich bei der Hydroxygruppe dabei um das freie Elektronenpaar des Sauerstoffs handelt, interagiert bei der Methylgruppe eine C-H σ -Bindung mit dem Aromaten. Diese σ -Konjugation ist ähnlich zu der oben gezeigten Konjugation des Toluols, jedoch weniger stark.

Anzumerken bleibt weiterhin, dass beispielsweise das Sauerstoffatom im Phenol neben dem +M-Effekt auch einen –I-Effekt aufweist. Dieser ist jedoch im Gegensatz zum +M-Effekt vernachlässigbar.

Zusammenfassend dirigieren Substituenten mit einem +M- oder +I-Effekt die Substitution an *ortho*- oder *para*-Position.

(b) Elektronenziehende Substituenten

Diese Substituenten dirigieren die Substitution an *meta-*Position.

Im Gegenteil zu elektronenschiebenden Gruppen, werden Elektronenakzeptoren auch als deaktivierende Gruppen bezeichnet. Im Folgenden sind die wirkungsvollsten und bekanntesten aufgezeigt:

Abbildung 198 Beispiele für Aromaten mit elektronenziehenden Substituenten.

Trifluormethyl besitzt zwar keine positive Ladung, da Fluor allerdings die höchste Elektronegativität aller Elemente besitzt und da es sich um insgesamt drei Fluoratome handelt, ist die positive Partialladung mit einer tatsächlich positiven Ladung gleichzusetzen. Betrachtet man die mesomeren Grenzstrukturen, lässt sich erklären,

warum diese elektronenziehenden Reste zu einer Substitution in *meta*-Position führen. Dies soll am Beispiel des Nitrobenzols gezeigt werden:

Abbildung 199 Mesomere Grenzstrukturen des Nitrobenzols.

Prinzipiell entziehen deaktivierende Substituenten dem aromatischen System Elektronen. Sie besitzen also einen -M-Effekt und der Aromat wird weniger reaktiv für die elektrophile aromatische Substitution. Die mesomeren Grenzstrukturen in Abbildung 199 zeigen, dass eine Substitution in *ortho*- oder *para*-Position unwahrscheinlich ist, da die positive Ladung in den Grenzstrukturen an diesen Stellen lokalisiert ist. Die einzigen Positionen, an denen die Elektronendichte nicht verändert wird, sind die *meta*-Positionen und die *ipso*-Position. Letztere Position ist allerdings aus sterischen Gründen von möglichen Substitutionen auszuschließen. Demnach bleibt die *meta*-Position die einzige Stelle, an der die elektrophile aromatische Substitution stattfinden kann.

(c) Halogen-Substituenten

Halogen-Substituenten reduzieren die Nukleophilie des Aromaten, dirigieren jedoch in *ortho-* und *para-*Position.

Dies ist möglich, weil die Effekte der Mesomerie und der Induktion gegeneinander gerichtet sind. Halogene besitzen einen +M- und einen –I-Effekt. Sie weisen drei freie Elektronenpaare auf, mit denen sie Elektronendichte in den Ring schieben können. Allerdings ist die Überlappung der 2p-Orbitale der aromatischen Kohlenstoffatome mit den p-Orbitalen von Chlor, Brom und lod aufgrund deren Größe und Energie gering. Die Orbitalüberlappung mit Fluor ist wesentlich ausgeprägter, jedoch ist die Elektronegativität von Fluor so hoch, dass kaum Elektronendichte übertragen wird. Aus diesen Gründen ist die Reaktionsgeschwindigkeit für die elektrophile aromatische Substitution mit Halogensubstituenten im Gegensatz zu Substituenten mit +M-Effekt stark herabgesetzt.

Durch den Induktiven Effekt wird der *para-*Position am wenigsten Elektronendichte entzogen. Aufgrund des mesomeren Effektes wird die Elektronendichte in *ortho-* und *para-*Position erhöht.

Kombiniert man diese Effekte, so ist die Substitution an *para-*Position am wahrscheinlichsten. Die Substitution an *ortho-*Position ist aufgrund des mesomeren Effekts ebenfalls wahrscheinlich, wohingegen die Substitution an der *meta-*Position kaum beobachtet werden sollte.

6.1.3 Reaktionskinetik

Die elektrophile aromatische Substitution kann in zwei Teilschritte aufgeteilt werden. Dabei handelt es sich einmal um den Schritt, in dem die Aromatizität verloren geht und um den weiteren Schritt der Rearomatisierung. Da ein aromatisches System energetisch sehr günstig ist, müssen sich diese beiden Schritte in ihrer Kinetik unterscheiden.

Der erste Schritt, bei dem die Aromatizität verloren geht, führt zu einem instabileren Produkt, ist also ungünstiger und muss demnach langsam ablaufen.

Der zweite Schritt, vom Kation zum Endprodukt, wird durch die Bildung des stabilen Aromaten getrieben und läuft daher sehr schnell ab. Die Bildung des kationischen Intermediats ist demnach geschwindigkeitsbestimmend.

6.1.4 Friedel-Crafts-Alkylierung

Bei der *Friedel-Crafts* Alkylierung reagiert ein Carbokation als Elektrophil welches für die nukleophile Substitution am Aromaten verwendet wird. Die aliphatischen Reste am Halogenid verknüfpten zentralen C-Atoms sind für die Stabilität des Carbokations und somit für den Erfolg der Reaktion von großer Bedeutung. Chlormethan oder Chlorethan sind beispielsweise nicht in der Lage ein stabiles Carbokation zu bilden. Das Kations des *tert*-Butylchlorids ist durch die +I-Effekte der Methylgruppen stabilisiert und eignet sich daher gut als Reagenz. Für diese Reaktion ist ebenfalls eine Lewis-Säure notwendig, um die Bindung zwischen Halogenid und zentralem C-Atom zu polarisieren. In folgender Abbildung ist die Reaktion von Benzol mit *tert*-Butylchlorid zu *tert*-Butylbenzol gezeigt.

$$\begin{array}{c|c} & AlCl_3 \\ \hline & Cl \\ \hline & AlCl_3 \\ \hline & AlCl_4 \\ \hline \end{array}$$

Abbildung 200 Friedel-Crafts-Alkylierung am Benzol mit tert-Butylchlorid und AlCl₃.

6.1.5 Friedel-Crafts-Acylierung

Neben der *Friedel-Crafts-*Alkylierung ist auch die *Friedel-Crafts-*Acylierung von großer Bedeutung. Hierbei entsteht ein Aryl-Keton. Das entstehende Kation ist hier über die Carbonylkomponente mesomerie-stabilisiert. Zur Aktivierung der Acyl-Komponente wird ebenfalls eine Lewis-Säure benötigt.

Abbildung 201 Friedel-Crafts-Acylierung von Benzol und Acetylchlorid zu Acetophenon.

6.2 Nukleophile aromatische Substitution (S_NAr)

Kapitel 22 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie* **2013**, 2. Auflage, Springer Verlag Chapter 23 in J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry* **2001**, 1. Auflage, Oxford

Die nukleophile aromatische Substitution ist wesentlich seltener als die elektrophile aromatische Substitution, da der Aromat hier als Elektrophil reagiert. Aromaten weisen jedoch meist eine hohe Elektronendichte auf.

Im Folgenden sollen zwei Modelle für den Mechanismus der Reaktion vorgestellt werden.

6.2.1 Mechanismus

(a) S_N1 und S_N2

Ein Aromat ist ein sp^2 -hybridisiertes System, dessen Substituenten planar zu den sp^2 -Orbitalen des konjugierten Systems außerhalb des Rings liegen. Ein Mechanismus, nach der Vorstellung des S_N2 -Mechanismus ist also nicht möglich, da sich das Nukleophil hierfür innerhalb des Rings annähern und der Angriff von dieser Seite erfolgen müsste. Zusätzlich würde die Inversion des betroffenen Kohlenstoffatoms zu einer sterisch stark ungünstigen Konformation des Ringes führen (siehe Abbildung 202). Der Mechanismus kann also nicht S_N2 -artig sein.

Abbildung 202 S_N2 Mechanismus bei der nukleophilen Substitution oben am Bromcyclohexan und unten am Brombenzol.

Auch verläuft die Reaktion **nicht** nach dem S_N1-Mechanismus. Ein Mechanismus nach S_N1 benötigt zunächst eine gute Abgangsgruppe, die ein Kation zurücklässt. Das aus dem Aromaten gebildete Aryl-Kation ist jedoch sehr ungünstig, da es sich bei dem leeren Orbital nicht um ein vom Ring stabilisiertes p-Orbital handelt, sondern um ein

sp²-hybridisiertes Orbital. Die Ladung kann daher nicht über den Ring delokalisiert werden, weshalb dieser Mechanismus nur in Ausnahmefällen geschieht.

b) Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Beim Additions-Eliminierungs-Mechanismus greift das Nukleophil zunächst ein substituiertes Kohlenstoffatom des Aromaten an.

Durch den Angriff wird dieser Kohlenstoff sp³-hybridisiert und es entsteht eine negative Ladung am Aromaten. Diese ist durch eine elektronenziehende Gruppe stabilisiert. Indem das begünstigte, aromatische System wieder hergestellt wird (alle C-Atome sp²-hybridisiert), tritt die Abgangsgruppe mit den ehemaligen Bindungselektronen aus dem Molekül. Ein Beispiel für den Additions-Elimierungs-Mechanismus ist in folgender Abbildung gezeigt:

Abbildung 203 Nukleophile aromatische Substitution nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus.

6.2.2 Reaktionsbedingungen

Für die nukleophile aromatische Substitution werden eine geeignete Abgangsgruppe und elektronenziehende Reste am Aromaten benötigt. Auf diese zwei Faktoren soll im Folgenden eingegangen werden.

6.2.2.1 Abgangsgruppen

Für die Reaktion sind gute Abgangsgruppen notwendig. An einem Kohlenstoffatom mit einem Wasserstoffatom wird die Reaktion nicht stattfinden, da ein H⁻-lon eine schlechte Abgangsgruppe ist. Gute Abgangsgruppen müssen nicht zwangsläufig elektronenziehende Gruppen sein. Sie sind oftmals Halogenide und besitzen einen -I-Effekt, dürfen allerdings nicht zu basisch sein.

6.2.2.2 Elektronenziehende Substituenten

Damit die Addition an das Ringsystem geschehen kann, muss dieses weiterhin einen Substituenten mit –M- Effekt aufweisen, um die negative Ladung zu stabilisieren. Carbonyl-, Nitro oder Cyanidgruppen eignen sich dafür besonders gut. Allerdings ist der mesomere Effekt nicht die einzige Bedingung an den Substituenten. Auch dessen Stellung zur Abgangsgruppe ist entscheidend. Der Einfluss der Stellung zur Abgangsgruppe soll im Folgenden behandelt werden.

a) ortho-Stellung zur Abgangsgruppe

Dieser Fall wurde in Abbildung 203 bereits behandelt. Hierbei befindet sich die elektronenziehende Carbonylgruppe in der *ortho-*Position zur Abgangsgruppe und kann die Elektronen, welche durch den Angriff des Amins verschoben werden, mesomeriestabilisieren.

b) meta-Stellung zur Abgangsgruppe

Ein Beispiel hierfür ist in folgender Abbildung gezeigt.

Abbildung 204 Nukleophile aromatische Substitution mit elektronenziehender Gruppe in *meta*-Stellung zur Abgangsgruppe.

In der *meta*-Stellung ist die Carbonylgruppe nicht mit dem Ring konjugiert. Daher kann eine nukleophile aromatische Substitution mit elektronenziehender Gruppe in *meta*-Position zur Abgangsgruppe **nicht** stattfinden.

c) para-Stellung zur Abgangsgruppe

Zuletzt kann sich die Abgangsgruppe in *para-*Position zum elektronenziehenden Substituenten befinden, was in nachstehender Abbildung gezeigt ist.

Abbildung 205 Nukleophile aromatische Substitution mit elektronenziehender Gruppe in *para-*Stellung zur Abgangsgruppe.

Aus Abbildung 205 geht hervor, dass ein Substituent in *para-*Stellung die Substitution ebenfalls begünstigt.

Insgesamt lässt sich sagen, dass Substituenten mit –M-Effekt in *ortho-* oder *para*-Stellung zur Abgangsgruppe die nukleophile aromatische Substitution begünstigen, da sie den Übergangszustand stabilisieren, während Substituenten in *meta*-Stellung dies nicht ermöglichen.