Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-04-07

Prof. Dr. Christoph Schneider

Vorlesungsinhalte Sommersemester 2014

Inhalte werden sein:

- Radikalische Substitution und Addition
- Nucleophile Substitution (S_N1, S_N2)
- Eliminierung (E1, E2, E1cB)
- Konkurrenz zwischen Substitution und Eliminierung
- Elektrophile Addition an C=C-Bindungen
- Pericyclische Reaktionen an konjugierten C=C-Bindungen
- Elektrophile aromatische Substitution (S_EAr)
- Nucleophile aromatische Substitution (S_NAr)
- Übergangsmetallkatalysierte Arylkupplungen
- Nucleophile Addition an Carbonylverbindungen
- Enole: Enolate als Nucleophile
- Konjugierte Additionen an α , β -ungesättigte Carbonyle
- Nucleophile Substitutionsreaktionen von Carbonsäurederivaten
- Oxidation und Reduktion
- Metallorganische Reagenzien

Buchempfehlung:

Reinhard Brückner: Reaktionsmechanismen.

1 Radikale

Wir sprechen im Rahmen der Vorlesung hauptsächlich über C-zentrierte Radikale. Diese sind trigonal planar sp^2 -hybridisiert.



1

1.1 Erzeugung von Radikalen

Radikale werden durch homolytische Bindungsspaltung erzeugt.

Die Dissoziationsenergie (DE) ist umso größer, je instabiler die Produktradikale sind (umso kleiner je stabiler die Produktradikale). Starke Bindungen sind stärker als 350 kJ mol⁻¹, schwache Bindungen schwächer als 200 kJ mol⁻¹. Damit ist die Dissoziationsenergie ein sehr gutes Maß für die Radikalstabilität.

Es werden bevorzugt stabile Radikale gebildet, da hierfür auch die Aktivierungsenergie viel niedriger ist und ihre Bildung demzufolge kinetisch bevorzugt ist:

1.2 Stabilisierende Effekte

Als stabilisierende Effekte für Radikale wirken hauptsächlich Konjugation ($\pi \to p_z$) und Hyperkonjugation ($\sigma_{C-H} \to p_z$):

$$\frac{1}{1} = \frac{1}{2}$$

$$\frac{1}{2}$$

Hyperkonjugation wirkt über den Raum hinweg und wird zusätzlich von der aktuellen Stellung der Gruppen zueinander beinflusst, sodass sie in der Regel wesentlich

2

schwächer ist als Konjugation.

1.3 Reaktionen von Radikalen

1.3.1 Kettenreaktion

Da Radikale sehr instabil sind, sind die lokalen Radikalkonzentrationen in der Regel sehr niedrig. Demzufolge reagieren Radikale hauptsächlich in Kettenreaktionen mit Nichtradikalen.

1.3.2 Rekombination

In der Rekombination reagieren zwei Radikale miteinander. Beispielsweise:

$$2R \rightarrow R-R$$

Dieser Prozess ist nahezu frei von Aktivierungsenergie und folglich rein diffusionskontrolliert. Die Geschwindigkeitskonstante liegt am Diffusionslimit von

$$k \approx 10^9 \, \text{Lmol}^{-1} \, \text{s}^{-1}$$

1.4 Radikalkettenmechanismus

1.4.1 Start-Radikale

Ein typischer Radikalkettenmechanismus verläuft so, dass zunächst Start-Radikale gebildet werden. Hierfür kommen AIBN (Azobisisobutyronitril, Dissoziationsenergie: 150 kJ mol⁻¹) und DBPO (Dibenzoylperoxid, 130 kJ mol⁻¹) infrage:

$$NC = N$$

$$CN =$$

1.4.2 Kettenfortpflanzung

In der Kettenfortpflanzung wird aus dem Initiatorradikal zunächst ein kettentragendes Radikal (hier Cl⁻) gebildet:

$$ln + Cl_2 \rightarrow lnCl_2 + Cl$$

Dieses wird im Laufe der Weiterreaktion immer wieder neu gebildet:

$$CI + CH_4 \rightarrow HCI + CH_3$$

 $CH_3 + CI_2 \rightarrow CH_3CI + CI$

In der Reaktion des Cl⁻ mit dem CH₄ wird eine C–H-Bindung (440 kJ mol⁻¹) gespalten und eine H–Cl-Bindung (430 kJ mol⁻¹) gebildet ($\Delta H^{*}=+10$ kJ mol⁻¹). Im zweiten Schritt wird eine Cl–Cl-Bindung (240 kJ mol⁻¹) gespalten und eine C–Cl-Bindung (340 kJ mol⁻¹) gebildet ($\Delta H^{*}=-100$ kJ mol⁻¹). Insgesamt ist die Reaktion mit -90 kJ mol⁻¹ exotherm.

Ersetzt man Methan mit Ethan, so ist die C-H-Bindung aufgrund der (im Produkt möglichen) Hyperkonjugation schwächer ($410\,\mathrm{kJ}\,\mathrm{mol}^{-1}$), sodass bereits der erste Schritt exotherm ($-20\,\mathrm{kJ}\,\mathrm{mol}^{-1}$) wird und die Reaktion mit $-120\,\mathrm{kJ}\,\mathrm{mol}^{-1}$ insgesamt exothermer.

Bromierung von Ethylbenzol

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-04-14

Prof. Dr. Christoph Schneider

1.5 Spezielle Reagenzien zur Kohlenwasserstoff-Halogenierung

1.5.1 SO₂Cl₂

Sulfurylchlorid SO₂Cl₂ kann zur Chlorierung eingesetzt werden. SO₂Cl₂ reagiert zunächst mit einem Initiatorradikal In:

$$SO_2Cl_2 + In \rightarrow InCl + SO_2Cl$$

Das gebildete Radikal kann weiter zerfallen (abhängig von den genauen Reaktionsbedingungen):

$$SO_2CI \rightarrow SO_2 + CI$$

Beide Radikale reagieren analog in der Fortpflanzung:

$$RH + SO_2CI \rightarrow HCI + SO_2 + R$$

 $R' + SO_2CI_2 \rightarrow RCI + SO_2CI$

1.5.2 NBS

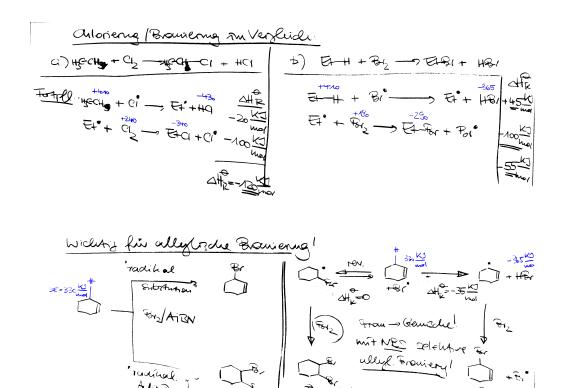
N-Bromsuccinimid kann bei Anwesenheit eines Radikalstarters zur Bromierung (hier von Toluol) eingesetzt werden.

$$\begin{array}{c} O \\ NBr \\ + \\ N \\ \end{array} \begin{array}{c} O \\ + \\ N \\ \end{array} \begin{array}{c}$$

NBS ist in diesem Mechanismus eine Quelle konstanter geringer Br_2 -Konzentration. Dies ist wichtig für die allylische Bromierung:

(Handschriften \handm und \handn sind leer??)

Bei niedriger Br_2 -Konzentration wird die substitutive allylische Bromierung gegenüber der radikalischen Brom-Addition bevorzugt, da durch die niedrige Br_2 -Konzentration das thermoneutral gebildete 2-Bromcyclohexylradikal keinen Br_2 zum Weiterreagieren findet und somit wieder zum Cyclohexen und Bromradikal zerfällt.



1.6 Chlorierung und Bromierung im Vergleich

Wir betrachten die Reaktion

$$CH_3CH_3 + Hal_2 \rightarrow CH_3CH_2Hal + HHal$$

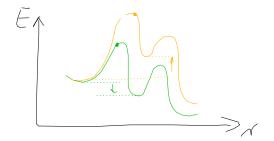
Von Interesse für die energetische Betrachtung sind vor allem die Fortpflanzungsreaktionen:

EtH + CI
$$\rightarrow$$
 Et + HCI $\Delta H^{\circ} = -20 \text{ kJ mol}^{-1}$
Et + Cl₂ \rightarrow EtCl + Cl $\Delta H^{\circ} = -100 \text{ kJ mol}^{-1}$

Bei der radikalischen Chlorierung werden $-120 \, \text{kJ} \, \text{mol}^{-1}$ frei.

Bei der Bromierung dagegen:

EtH + Br
$$\rightarrow$$
 Et + HBr $\Delta H^{\circ} = +45 \text{ kJ mol}^{-1}$
Et + Br₂ \rightarrow EtBr + Br $\Delta H^{\circ} = -100 \text{ kJ mol}^{-1}$



Die Bromierung besitzt ein deutlich anderes Energieprofil, da der Übergangszustand sowohl energetisch als auch bezogen auf die Reaktionskoordinate produktnäher ist. Er wird folglich stärker durch die Effekte stabilisiert, durch die auch das Intermediat stabilisiert wird.

1.7 Selektivität der Halogenierung

Die Chlorierung von 2-Methylbutan liefert:

Die Reaktionsgeschwindigkeiten für primäre, sekundäre und tertiäre Kohlenstoffatome (bereits korrigiert um den statistischen Effekt) ist folglich 1:3,3:4,4. Bei der Bromierung ist die Präferenz mit 1:80:2000 wesentlich höher:

Verantwortlich hierfür ist das Energieprofil der Reaktionen: Bei der Chlorierung ist der Übergangzustand näher am Edukt und relativ produktfern. Er wird durch die Effekte, die das Intermediat stabilisieren, noch nicht so sehr beeinflusst. Der Übergangszustand der Bromierung ist produktnäher und wird von der Hyperkonjugation, die auch das Intermediat stabilisieren, bereits stark beeinflusst.

1.8 Defunktionalisierung von Halogenalkanen

Geeignete H-Donoren zur Defunktionalisierung von Halogenalkanen (Reduktion zu den Alkanen) sind beispielsweise Tributylzinnhydrid Bu_3SnH (310 kJ mol⁻¹) und Tris(trimethylsilyl)silan (335 kJ mol⁻¹).

 ${
m Bu_3SnH}$ ist vielfältig einsetzbar, allerdings hochtoxisch und darf deshalb beispielsweise bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte nicht eingesetzt werden. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung

$$R-Hal + Bu_3Sn-H \xrightarrow{AlBN} R-H + Bu_3Sn-Hal$$

Der Mechanismus besteht aus der bekannten Initiationsreaktion

AIBN
$$\xrightarrow{\Delta T}$$
 2 In

der Startreaktion

$$ln + Bu_3SnH \rightarrow lnH + Bu_3Sn$$

und den Fortpflanzungsreaktionen

$$Bu_3Sn + RCI \rightarrow Bu_3SnCI + R$$

 $R + Bu_3SnH \rightarrow RH + Bu_3Sn$

Der Abbruch findet durch Rekombination statt.

1.9 Barton-McCombe-Deoxygenierung von Alkoholen

Analog zur Defunktionalisierung von Halogenalkanen soll hier ein Alkohol mithilfe eines H-Donors in einen Kohlenwasserstoff überführt werden. Aufgrund der schlechten Abgangsgruppenqualität von OH⁻ wird hierzu zunächst der Alkohol derivatisiert:

ROH + NaH
$$\longrightarrow$$
 RONa + H₂
RONa + CS₂ \longrightarrow ROC(=S)SNa
ROC(=S)SNa \longrightarrow ROC(=S)SMe

Die entstehende Verbindung wird als Xantogenat bezeichnet und dann mit Bu_3SnH unter Rückfluss erhitzt:

Das entstehende Alkylradikal reagiert dann wie bei der Dehalogenierung mit den Bu₃SnH unter Rückbildung des H⁻-Radikals weiter.

Die Reaktion wird als Barton-McCombe-Deoxygenierung bezeichnet.

1.10 Barton-Decarboxylierung von Carbonsäuren

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-04-15 Prof. Dr. Christoph Schneider

2 Nucleophile Substitutionsreaktionen S_N

In einer nucleophilen Substitution reagiert ein Nucleophil Nu (freies Elektronenpaar) mit einem Elektrophil R–X (polarisierte R–X-Bindung zur nucleofugen Abgangsgruppe X⁻):

$$Nu-H + R-X \xrightarrow{S_N} Nu-R + X-H$$

2.1 Typische Nucleophile

2.1.1 Halogenalkane

R-Cl 178 pm

R-Br 193 pm

R-I 214 pm

Es gibt eine direkte Korrelation zwischen der Bindungslänge und der Abgangsgruppenqualität einer nucleofugen Abgangsgruppe. C–F-Bindungen sind so kurz und stark, dass sie sich in einer S_N -Reaktion in der Regel nicht spalten lassen.

9

2.1.2 Sulfonate

Die Sulfonierung ist eine gute Möglichkeit, einen Alkohol in eine gute Abgangsgruppe zu überführen. Bekanntestes Sulfonierungsreagenz ist p-Tosylchlorid (\rightarrow Tosylate), häufig verwendet werden auch Methylsulfonylchlorid (Mesylchlorid, \rightarrow Mesylate) und Trifluormethylsulfonylchlorid (\rightarrow Triflate):

2.1.3 Epoxide (Oxirane) und Aziridine

2.1.4 Protonierte Hydroxygruppen

$$R - \overline{0} - H$$

$$= R - 0$$

$$= R - 0$$

2.1.5 Nucleophile

Je leichter ein Teilchen sein freies Elektronenpaar für eine Bindungsbildung mit einem positiv polarisierten C-Atom zur Verfügung stellt, desto nucleophiler ist es. Nucleophile korreliert häufig mit Basizität. Dies ist aber nicht immer der Fall, denn Nucleophile ist eine kinetische Größe, die sich auf den Angriff an C-Atome bezieht, während Basizität eine thermodynamische Größe ist, die sich auf den Angriff an H⁺ bezieht.

Innerhalb einer Gruppe des Periodensystems nimmt die Nucleophile zu den schwereren Homologen hin zu, da diese größere und somit leichter polarisierbare Orbitale aufweisen.

Negativ geladene Teilchen sind stärkere Nucleophile als entsprechende Neutralteilchen.

 α -Effekt: Benachbarte freie Elektronenpaare erhöhen die Nucleophile. So sind beispielsweise H_2N-OH und H_2N-NH_2 nucleophiler als NH_3 und ^-O-OH nucleophiler als OH^- .

2.2 S_N2-Reaktion

Konzertiert und synchron In einer konzertierten Reaktion gibt es nur einen Übergangszustand, in dem Bindungsbildung und Bindungsbruch stattfinden. Beide Vorgänge müssen nicht unbedingt synchron ablaufen. Synchrone Reaktionen sind ein Sonderfall konzertierter Reaktionen.

Der Angriff in der S_N 2-Reaktion verläuft mit dem antibindenden Orbital der Bindung zwischen dem elektrophilen C-Atom und der Abgangsgruppe. Dies hat den Effekt, dass diese Bindung geschwächt wird. Im Übergangszustand liegt ein fünffach koordiniertes C-Atom mit einer Dreizentren-Vierelektronen-Bindung vor. Das zentrale C-Atom ist nun nicht mehr sp^3 , sondern sp^2 -hybridisiert. Mit fortschreitender Reaktion entsteht wieder ein sp^3 -hybridisiertes C-Atom. Aufgrund des Mechanismus wird die Konfiguration am C-Atom invertiert (Regenschirmmechanismus, Walden-Umkehr).

Die S_N 2-Reaktion ist bimolekular (2 Teilchen am Übergangszustand des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes beteiligt). Die Kinetik ist 2. Ordnung:

$$\frac{\mathrm{d}c_{\mathrm{RHal}}}{\mathrm{d}t} = -k \cdot c_{\mathrm{RHal}} \cdot c_{\mathrm{Nu}^{-}}$$

Der Rückseitenangriff lässt sich über das Eschenmoser-Experiment (1970) beweisen.

Die Reaktion

kann im angegebenen intramolekularen Mechanismus nicht als $S_N 2$ -Reaktion ablaufen, da aus sterischen Gründen der Rückseitenangriff nicht möglich ist. Tatsächlich läuft die Reaktion intermolekular ab, wie durch Markierungsexperimente von Eschenmoser gezeigt wurde. Es entstehen beispielsweise bei folgender Reaktion vier Produkte:

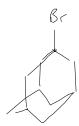
Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-04-22 Dr. Michael Boomhoff

2.2.1 Stereochemie der S_N2-Reaktion

Bei der S_N 2-Reaktion tritt eine vollständige Inversion der Konfiguration am reagierenden C-Atom auf. Der Inversionsmechanismus wird auch als Walden-Umkehr bezeichnet. Der Mechanismus ist stereospezifisch.

Stereospezifisch und stereoselektiv Bei einer stereospezifischen Reaktion tritt als Produkt nur ein Stereoisomer auf. Bei einer stereoselektiven Reaktion treten beide Isomere auf, jedoch eines bevorzugt.

Zu sehen ist dies auch beim 1-Bromadamantan



welches keinerlei S_N2-Reaktivität aufweist.

2.2.2 Faktoren, die die S_N2-Reaktivität beeinflussen

1. Substrat:

(a) Sterische Hinderung am α -C-Atom $\frac{\text{MeX EtX}}{k_{rel}} \stackrel{\text{iPrX}}{\text{30}} \stackrel{\text{tBuX}}{\text{0.025}} 0$

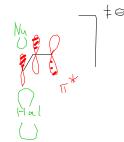
Die S_N 2-Reaktivität ist umso niedriger, je höher das angegriffene C-Atom substituiert ist, denn bei höherer Substitution wird der Übergangszustand

immer ungünstiger.

(b) Sterische Hinderung am β -C-Atom

Es ist zu sehen: auch neo-Pentylreste reagieren aufgrund ihres hohen sterischen Anspruchs praktisch nicht in S_N2 -Reaktionen.

(c) Allyl- und Benzylposition: Allyl- und Benzylhalogenide sind besonders reaktiv, da hier der Übergangszustand durch ρ_z - π_{C-C}^{\star} -Überlagerung stabilisiert wird:



Allyl- und Benzylbromid reagieren im Vergleich zu Ethylbromid etwa 120mal so schnell mit NaN_3 in DMF. Noch schneller reagieren α -Carbonylverbindungen:

mit $k_{rel} = 1200$

2. Nucleophile reagieren umso schneller, je leichter sie polarisierbar sind und je höher sie geladen sind:

$$I^- > Br^- > CI^-$$

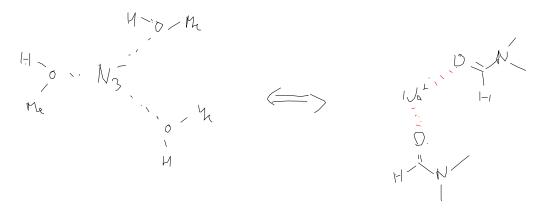
 $EtS^- > MeO^-$
 $PBr_3 > NEt_3$

- 3. Abgangsgruppenqualität: R-I > R-Br > R-OTs >> R-CI
- 4. Lösungsmittel

$$CH_3I + NaN_3 \xrightarrow{k_rel = 1} CH_3N_3$$
 $CH_3I + NaN_3 \xrightarrow{DMF} CH_3N_3$

Dieser starke Einfluss erklärt sich dadurch, dass das polar protische MeOH das N_3^- -Nucleophil durch H-Brücken solvatisiert und somit die Nucleophilie des N^- herabsetzt. Im dipolar aprotischen DMF dagegen wird das N_3^+ -Gegenion des N_3^- durch die basische Carbonsäureamidfunktion solvatisiert, während das N^- -lon nackt (ohne Solvathülle) bleibt, was seine Nucleophile steigert.

Weitere dipolar aprotische Lösungsmittel sind Aceton und DMSO.



 $S_N 2$ -Reaktionen sollten deshalb in dipolar aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt werden.

2.3 S_N1-Reaktionen

Betrachtet man die Reaktion

$$R-Br + H_2O \rightarrow R-OH + HBr$$

so beobachtet man folgende Reaktivitätsabstufung:

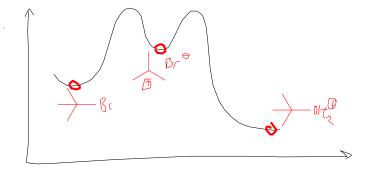
2.3.1 Mechanismus

Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Mechanismus anders abläuft. Hier spaltet sich zunächst das Substrat zum Ionenpaar. Das Kation reagiert dann mit dem Nucleophil.

$$R-Br \rightarrow R^{+} + Br^{-}$$

$$R^{+} + Br^{-} + H_{2}O \rightarrow R-OH_{2}^{+} + Br^{-}$$

$$R-OH_{2}^{+} + Br^{-} \rightarrow R-OH + H^{+} + Br^{-}$$



2.3.2 Kinetik

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt verläuft unimolekular. An ihm ist nur das Substrat beteiligt. Das Nucleophil greift erst nach diesem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt an:

$$\frac{\mathrm{d}c_{\mathrm{R-Br}}}{\mathrm{d}t} = -k \cdot c_{\mathrm{R-Br}}$$

Die Reaktion ist 1. Ordnung.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie
Praktikumseinführung
2014-04-28
Prof. Dr. Christoph Schneider

2.3.3 Besonderheiten der S_N1-Reaktion

$$CH_3$$
 H_2
 CH_3
 CH_3

 $S_N 1$ -Reaktion können einen Überschuss an Inversionsprodukt liefern, wenn das intermediäre Carbokation schlecht stabilisiert ist. Dann entsteht ein assoziiertes Ionenpaar, welches den Angriff von der Seite verhindert, die zum Retentionsprodukt führen würde. Ist das Carbokation dagegen gut stabilisiert, ist es langlebiger und die Bildung eines solvens-separierten Ionenpaares ist möglich. Bis zum Angriff des Nucleophils ist dann die stereochemische Information vollständig verloren gegangen und es kommt zur Bildung eines 50:50-Gemisches.

2.4 Konkurrenz S_N1 / S_N2

S _N 1	S _N 2	
tertiäre R–X	primäre R−X	
sekundäre R–X mit schlechten Nu-	sekundäre R–X mit guten Nu [–]	
in polar-protischen Lösungsmitteln	in dipolar-aprotischen Lösungsmitteln	

2.5 Bildung des Carbokations in S_N1-Reaktionen

Der Grund, dass das Lösungsmittel einen Einfluss darauf hat, ob $S_N 1$ oder $S_N 2$ auftritt, liegt hauptsächlich darin, dass in protischen Lösungsmitteln Solvolyse-Reaktionen auftreten, die die Nucleophilie des angreifenden Teilchens herabsetzen.

Der Grund, dass der Cyclohexylrest die Inversion bevorzugt, ist, dass die Stabilisierung des Carbokations relativ gering ist. Der Phenylrest dagegen stabilisiert das Carbokation so sehr, dass es langsamer reagiert. Durch die verlängerte Lebenszeit hat hier das Anion die Möglichkeit, vollständig abzudissoziieren:

$$H_3C$$
 CI
 H_2D
 $H_$

2.6 Innere nucleophile Substitution S_Ni

2.7 Nachbargruppeneffekte

2.7 Nachbargruppeneffekte

$$CI \longrightarrow CI \longrightarrow CI \longrightarrow H_2 \longrightarrow H_3 C - OH$$

$$H_3 C - CI \longrightarrow H_2 \longrightarrow H_3 C - OH$$

$$CI \longrightarrow CI \longrightarrow CI \longrightarrow CI$$

$$CI \longrightarrow CI \longrightarrow CI \longrightarrow CI$$

$$CI \longrightarrow CI \longrightarrow CI \longrightarrow CI$$

$$CI \longrightarrow C$$

2.7.1 Einfluss auf die Stereochemie

Nützlich ist dies beispielsweise im folgenden Fall (Kohlenhydratchemie), wo durch intramolekulare $S_N 2$ -Reaktionen zunächst ein Carbanium-Oxoniumion gebildet wird. Dieses wird dann mit dem eigentlichen Nucleophil umgesetzt und bildet in einer intermolekularen $S_N 2$ -Reaktion das Produkt mit $100\,\%$ Retention.

2.8 Präparativ nützliche S_N2-Reaktion

• Bildung eines Phosphoniumsalzes:

$$BnBr + PPh_3 \rightarrow [BnPPh_3]Br$$

Die Phosphoniumsalze werden in der Wittig-Reaktion gebraucht.

• Williamson-Ethersynthese

$$RX + NaOR' \xrightarrow{-NaBr} R-O-R'$$

Gegenüber der Darstellung mit $\rm H_2SO_4$ hat diese Synthese den Vorteil, dass auch unsymmetrische Ether zugänglich sind. Sollen Arylether hergestellt werden, muss immer vom Phenolat ausgegangen werden, da der $\rm S_N2$ -Angriff nur an $\rm sp^3$ -C-Atomen möglich ist.

Gabriel-Synthese

$$CH_3I + KPhthalimid \rightarrow CH_3NH_2$$

Kolbe-Nitrilsynthese

$$RX + NaCN \xrightarrow{DMF/DMSO} RCN \xrightarrow{H^+/H_2O} RCOOH$$

• Finkelstein-Reaktion

$$RX + Nal \xrightarrow{Aceton!} RI + NaX \downarrow$$

• Azid-Synthese

$$RX + NaN_3 \xrightarrow{DMF/DMSO} RN_3 \rightarrow RNH_2$$

Durch die Möglichkeit, das Azid in ein Amin zu überführen, ist dies eine gute Alternative zur Gabriel-Synthese

2.9 Ambidente Nucleophile

Ein Beispiel für ein ambidentes Nucleophil ist das CN⁻-lon, welches prinzipiell auch mit dem N-Atom nucleophil angreifen kann:

$$RX + CN^{-} \rightarrow RCN$$

 $RX + CN^{-} \rightarrow RNC$

Ebenfalls ambident sind NO₂ und Enolate:

$$RX + NO_2^- \rightarrow RNO_2$$

 $RX + NO_2^- \rightarrow RONO$

Um eine Erklärung dafür zu finden, welches Atom angreift, wurde vielfach das HSAB-Konzept konsultiert. In den letzten Jahren ist dieses Konzept jedoch an seine Grenzen gestoßen.

2.9.1 Experiment

Empirisch ist bekannt:

2.9.2 Erklärung

Nach dem HSAB-Konzept ist im CN⁻ das C-Atom weich, das N-Atom weich. Die gängige Erklärung ist, dass im zweiten Schritt das Ag⁺ zunächst das Br⁻ abstrahiert, damit ein *iso*-Propylkation erzeugt, welches hart genug ist, um mit dem N-Ende zu reagieren.

Interessant ist folgender Artikel: H. Mayr: Angewandte Chemie 2005, 145 (http://dx.doi.org/10.1002/ang).

Darin wird gezeigt, dass es nicht zu einem Mechanismuswechsel kommt. Stattdessen liegt es anscheinend hauptsächlich an der hohen Affinität des Ag⁺ zum CN⁻ (die ebenfalls mit dem HSAB-Konzept erklärt werden könnte). Die Frage ist an dieser Stelle, ob das HSAB-Konzept auf die Reaktion anwendbar ist und wie es gegebenenfalls angewandt werden muss.

3 Eliminierungsreaktionen

Eliminierungsreaktionen sind Reaktionen, in denen zwei Atome/Atomgruppen aus einem Molekül austreten. Je nachdem, wie die Eliminierung staffindet, wird in drei verschiedene Arten unterschieden:

• 1,1-Eliminierung (α -Eliminierung)

etwa:
$$CH_{3}CI \qquad NaOH$$

$$CCI_{2}$$
• 1,2-Eliminierung (β -Eliminierung)

$$X \qquad B$$

$$X \qquad B$$

$$X \qquad B$$
• 1,3-Eliminierung (γ -Eliminierung)

Im Rahmen der Vorlesung werden nur β -Eliminierungen besprochen. Diese können weiter unterteilt werden in 1,2-syn- und 1,2-anti-Eliminierungen. Nur diese beiden können als konzertierte Reaktionen auftreten:

3.1 Stereospezifische syn-Eliminierungen

3.1.1 Selenoxid-Eliminierung

3.1.2 Sulfoxid-Eliminierung

3.2 Antiperiplanare Eliminierung

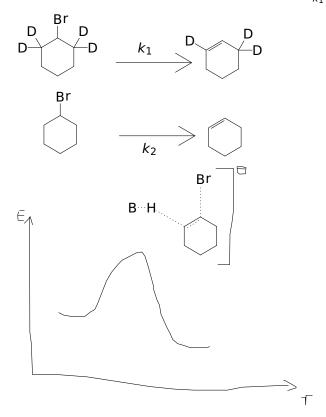
Die häufigste 1,2-Eliminierung ist eine antiperiplanare Eliminierung.

$$\begin{array}{c|cccc}
Br & & & \\
& + & KO^tBu & & \\
& - & KBr & \\
& - & ^tBuOH
\end{array}$$

Die Kinetik ist 2. Ordnung:

$$\frac{\mathrm{d}c_{\mathrm{R-Br}}}{\mathrm{d}t} = -k \cdot c_{\mathrm{R-Br}} \cdot c_{\mathrm{KO}^t\mathrm{Bu}}$$

Wird die Reaktion mit einem vierfach in β -Stellung deuterierten Cyclohexan verglichen, stellt man fest, dass die Reaktion mit dem nicht-deuterierten Substrat 7mal so schnell verläuft (kinetischer Isotopeneffekt: $\frac{k_2}{k_1} = 7$):

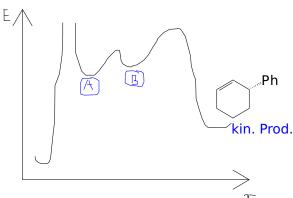


3.3 E2-Eliminierung

Bei der E2-Eliminierung handelt es sich um eine bimolekulare, konzertierte Reaktion mit Kinetik 2. Ordnung.

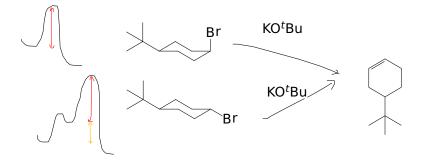
Beweisen lässt sich dieser Mechanismus mit einem Substrat mit noch höherem A-Wert.

Das Energieprofil



entspricht dem Curtin-Hammett-Prinzip: Ein schnelles Vorgleichgewicht ist irrelevant, solange ihre Aktivierungsenergie klein ist gegenüber der Aktivierungsenergie der nachfolgenden Reaktion. Es wird trotzdem das kinetische Produkt gebildet.

Die E2-Eliminierung kann an Stereoisomeren verschieden schnell ablaufen. Im Beispiel



sind die Geschwindigkeitskonstanten durch

$$k_{cis} = 4 \cdot 10^{-3} \,\mathrm{L}\,\mathrm{mol}^{-1}\,\mathrm{s}^{-1}$$

 $k_{trans} = 8 \cdot 10^{-6} \,\mathrm{L}\,\mathrm{mol}^{-1}\,\mathrm{s}^{-1}$

gegeben. Das cis-Isomer reagiert also 500mal so schnell.

3.4 Konkurrenz $S_N 2 \leftrightarrow E2$

Bei einer E2 wird durch eine starke Base ein H^+ am benachbarten C-Atom abstrahiert. Bei der S_N2 greift ein Nucleophil direkt am C-Atom mit der Abgangsgruppe an.

1. Rolle des Nucleophils / der Base

Je polarisierbarer und je kleiner das Nucleophil, desto eher findet eine S_N 2-Reaktion statt (N_3^- , CN^- , PhS^- , I^-). Je härter, sperriger und größer die Base, desto eher findet eine E2-Reaktion statt ($^tBuO^-$, (iPr) $_2N^-$, mit Einschränkung OH $^-$ und OMe $^-$).

2. Sterische Hinderung des Substrats

Primäre Halogenalkane reagieren sehr gern nach S_N2 . Sekundäre und tertiäre Halogenalkane reagieren häufiger nach E2 (besonders mit nicht-nucleophiler Base).

3. Temperatur

Wegen der Gibbs-Helmholtz-Gleichung

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

wird bei hoher Temperatur die Eliminierung gegenüber der Substitution bevorzugt.

4. Cyclische Substrate können nur dann nach E2 reagieren, wenn die beiden austretenden Gruppen (H⁺ und X⁻) transdiaxal zueinander stehen.

3.5 E1

Neben der E2-Eliminierung, die sehr häufig auftritt, gibt es noch die E1- und die E1cB-Eliminierung. Beide sind zweistufige unimolekulare Reaktionen.

Bei der E1-Eliminierung ist der erste Schritt geschwindigkeitsbestimmend. Es gilt

$$\frac{\mathrm{d}c_{\mathrm{RX}}}{\mathrm{d}t} = -k \cdot c_{\mathrm{R-X}}$$

Die Bildung des Carbokations ist geschwindigkeitsbestimmend. Bis zu diesem Schritt ist der Mechanismus identisch dem S_N1 -Mechanismus. Anders als bei S_N1 wird dann das H^+ abstrahiert. Wie auch die S_N1 -Reaktion ist auch die E1-Reaktion (im Unterschied zu S_N2 und E2) nicht stereospezifisch.

Bei unimolekularen Reaktionsmechanismen treten fast immer Substitutions- und Eliminierungsprodukt vergesellschaftet auf.

Saubere E1-Reaktionen treten auf, wenn beispielsweise ein tertiärer Alkohol (unter den richtigen Reaktionsbedingungen) mit katalytischen Mengen an Mineralsäure (H_3PO_4 , H_2SO_4 oder auch CF_3CO_2H) umgesetzt werden:

Analog können auch Ether durch katalytische Mengen Säure gespalten werden.

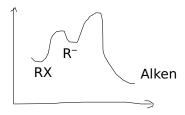
In allen anderen Fällen treten Gemische mit S_N1-Produkten auf.

Für saubere Eliminierungsreaktionen sind E2-Reaktionen mit starken sperrigen Basen vorzuziehen.

3.6 E1cB

Am Beispiel der Aldolkondensation

lassen sich die Bedingungen für eine E1cB-Reaktion finden: Es muss ein acides H⁺ vorhanden sein, welches zuerst abgespalten wird. Das Carbanion muss stabilisiert und die Abgangsgruppe muss schlecht sein, damit die Eliminierung erst spät erfolgt.



Das Geschwindigkeitsgesetz ist 2. Ordnung:

$$\frac{\mathrm{d}c_{\mathrm{RX}}}{\mathrm{d}t} = -k \cdot c_{\mathrm{RX}} \cdot c_{\mathrm{Base}}$$

An diesem Beispiel ist auch zu sehen, dass Molekularität und Reaktionsordnung nicht immer miteinander einhergehen müssen. Diese unimolekulare Reaktion ist 2. Ordnung!

3.7 Konkurrenz E1, E1cB, E2

- E1:
 - gute Abgangsgruppe
 - schlechte Base
- E1cB:
 - schlechte Abgangsgruppe
 - sehr gute Base
 - resonanzstabilisiertes Carbanion
- E2:

- gute Abgangsgruppe
- gute Base

3.8 Beispielreaktionen

Methylhalogenide reagieren auch mit gehinderten starken Basen nur nach S_N2:

$$\begin{array}{ccc} \text{MeBr} & \xrightarrow{\text{NaCN}} & \text{MeCN} \\ \hline \text{MeBr} & \xrightarrow{\text{NaN}_3} & \text{MeBr} \\ \hline \text{MeBr} & \xrightarrow{\text{NaI}} & \text{MeI} \\ \hline \text{MeBr} & \xrightarrow{\text{NaOEt}} & \text{MeOEt} \\ \hline \text{MeBr} & \xrightarrow{\text{NaOtBu}} & \text{MeOtBu} \\ \hline \end{array}$$

Dies ist in diesem Falle auch gar nicht anders möglich, denn es fehlt das β -H-Atom, das für eine Eliminierung erforderlich ist.

Primäre Halogenalkane reagieren in der Regel nach S_N2 , aber mit stark gehinderten Basen bevorzugt nach E2:

BuBr
$$\xrightarrow{\text{NaCN}}$$
 BuCN

BuBr $\xrightarrow{\text{NaN}_3}$ BuBr

BuBr $\xrightarrow{\text{Nal}}$ BuI

BuBr $\xrightarrow{\text{NaOEt}}$ BuI

BuBr $\xrightarrow{\text{EtOH}}$ BuOEt(91%) + CH₃CH₂CH=CH₂(9%)

BuBr $\xrightarrow{\text{NaO}^{\text{t}}\text{Bu}}$ BuO $^{\text{t}}$ BuOtBu(15%) + CH₃CH₂CH=CH₂(85%)

Sekundäre Halogenalkane reagieren mit guten Nucleophilen und schlechten Basen bevorzugt nach S_N2 , mit starken Basen jedoch bevorzugt nach E_2 :

$$\begin{tabular}{lll} $^{i}PrBr & \xrightarrow{NaCN} & ^{i}PrCN \\ $^{i}PrBr & \xrightarrow{NaN_3} & ^{i}PrBr \\ $^{i}PrBr & \xrightarrow{Nal} & ^{i}PrI \\ $^{i}PrBr & \xrightarrow{NaOEt} & ^{i}PrOEt(13\%) + CH_3CH_2CH=CH_2(87\%) \\ $^{i}PrBr & \xrightarrow{NaO^tBu} & CH_3CH=CH_2 \\ \end{tabular}$$

Tertiäre Halogenalkane reagieren nicht nach S_N2 und lassen sich auch mit ungehinderten starken Basen nach E2 umsetzen:

^tBuBr
$$\xrightarrow{\text{NaOH}}$$
 CH₂=C(CH₃)₂
^tBuBr $\xrightarrow{\text{NaOEt}}$ CH₂=C(CH₃)₂
^tBuBr $\xrightarrow{\text{NaOtBu}}$ CH₂=C(CH₃)₂

3.9 Regioselektivität

Bei der Umsetzung

ist nicht nur zwischen S_N2 und E2 zu unterscheiden. Zusätzlich können auch noch verschiedene Eliminierungsprodukte auftreten: E-2-Buten, Z-2-Buten und 1-Buten. Die höhersubstituierten 2-Butene werden als Saitzeff-Produkt bezeichnet, das terminale (weniger substituierte) 1-Buten als Hofmann-Produkt. Das Verhältnis der Produkte hängt von der sterischen Hinderung der Base ab. Mit zunehmender sterischer Hinderung steigt der Anteil des Hofmann-Produktes:

Base	Saitzeff	Hofmann
NaOEt	70%	30 %
KO ^t Bu	30%	70 %
KOCEt ₃	10%	90 %

Das Verhältnis ist jedoch auch von der Abgangsgruppe abhängig. Der Anteil des Saitzeff-Produktes steigt mit der Abgangsgruppenqualität:

Abgangsgruppe	Saitzeff	Hofmann		
T	80%	20%		
Br	70%	30 %		
OTs	50%	50%		
NMe ₃	2 %	98%		

Bei allen Reaktionen handelt es sich um E2-Eliminierungen. Je schlechter die Abgangsgruppe, desto stärker ist jedoch der anteilige E1cB-Charakter des Übergangszustandes. Im Übergangszustand wird eine negative Partialladung an den C-Atomen erzeugt, an denen die H⁺ abstrahiert werden können. Diese macht sich umso stärker bemerkbar, je schlechter die Abgangsgruppe ist. Der Mechanismus ist immer noch konzertiert, aber immer asynchroner. Die negative Ladung entsteht dann hauptsächlich da, wo sie stärker stabilisiert (beziehungsweise weniger durch +I-Effekte destabilisiert) ist und das H⁺ wird bevorzugt dort eliminiert.

Im Vergleich dazu wird bei der sauer katalysierten E1-Eliminierung aus tertiären Alkoholen nur das Saitzeff-Produkt gebildet. Dies hängt damit zusammen, dass diese Eliminierung thermodynamisch kontrolliert ist und damit das stabilere Produkt entsteht. Demgegenüber ist die basische E2-Eliminierung nicht reversibel, sodass das kinetische Produkt entsteht.

3.10 Experimentelle Unterscheidung zwischen E2, E1 und E1cB

Bei der Reaktion

kann der E1-Mechanismus dadurch experimentell bestätigt werden, dass das Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung ist. Ein weiterer Hinweis ist der Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten zwischen dem normalen und dem vollständig deuterierten Substrat. Diese sind in diesem Fall sehr ähnlich (kein kinetischer Isotopeneffekt), was daran liegt, dass die C-H-Bindung nicht im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt gebrochen wird. Folglich kann es sich nicht um eine E2-Eliminierung handeln.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-05-12 Dr. Michael Boomhoff

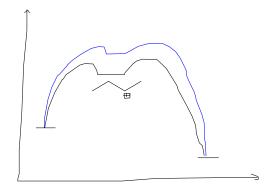
4 Addition an olefinische Doppelbindungen

Triebkraft für Additionen an C=C-Bindungen ist die Bildung einer stärkeren σ -Bindung (statt der vorher vorhandenen π -Bindung).

4.1 Reaktionen über Carbeniumionen

Reaktionen über Carbeniumionen sind nicht stereospezifisch:

Die Reaktion verläuft regioselektiv entsprechend der Markownikoff-Regel. Der Grund ist rein kinetisch: Die Bildung des stabileren Carbeniumions im ersten Schritt ($\Delta H^{\ddagger}_{Markownikoff}$) $\Delta H^{\ddagger}_{anti-Markownikoff}$) führt dazu, dass im zweiten Schritt das Nucleophil am höher substituierten C-Atom angreift.



4.1.1 Hydrid-Wanderung und Wagner-Meerwein-Umlagerung

In beiden Fällen ist die Triebkraft, dass das in der Umlagerung gebildete Carbeniumion stabiler ist.

4.1.2 Stereounspezifisch

4.2 Stereospezifische Addition

Die Addition

Br
Br

$$H$$
 CO_2H HO_2C CO_2H HO_2C HO_2C

ist dagegen stereospezifisch, da zuerst in einer syn-Addition ein Bromoniumion gebildet wird, welches dann in einer trans-Ringöffnung zum $S_N 2$ -Produkt umgesetzt wird. Geschwindigkeitsbestimmend ist die Bildung des Bromoniumions. Die Kinetik der Reaktion ist gegeben durch

$$\frac{\mathrm{d}c_{\mathrm{Alken}}}{\mathrm{d}t} = -k \cdot c_{\mathrm{Alken}} \cdot c_{\mathrm{Br}_2}$$

Anders als bei der Halogenierung von Fumarsäure, bei der meso-Dibrombernsteinsäure entsteht, entstehen bei der Halogenierung von Malëinsäure die Enantiomeren Dibrombernsteinsäuren.

Auch in Gegenwart von anderen Nucleophilen (H_2O , MeOH, ...) kann bromiert werden. Sind diese nucleophiler als Br-, so greifen sie im zweiten Schritt an. Auch eine elektrophile Bromierung mit NBS ist möglich:

$$\begin{array}{c}
Br_2 \\
Br^+
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
Br \\
OH
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
Br \\
OH
\end{array}$$

4.3 Regioselektivität

Die lodierung ist thermodynamisch ungünstig:

Synthetisch nützlich ist dagegen die Iodlactonisierung:

4.4 syn-stereospezifische Addition

syn-stereospezifische Additionen an Doppelbindungen laufen einstufig konzertiert ab.

4.4.1 Dihydroxylierung

Beispiel ist die Dihydroxylierung Cyclohexen mit OsO_4 , wobei es sich um eine [4+2]-Cycloaddition (ein π -System mit 4, eines mit 2 Elektronen). Es wird aber auch von einer [3+2]-Cycloaddition gesprochen (bezogen auf die Anzahl der beteiligten Atome).

Da OsO_4 sehr teuer und zudem toxisch ist, wird es häufig nur katalytisch eingesetzt. Als stöchiometrische Oxidationsmittel für die Reoxidation des gebildeten $OsO_2(OH)_2$ dienen dann $K_3[Fe(CN)_6]$ oder NMO (*N*-Methylmorpholiniumoxid).

Die Reaktion funktioniert analog mit $KMnO_4$. $KMnO_4$ ist billiger und weniger giftig. Es stellt gibt jedoch das Problem der Überoxidation zum 1,2-Diketon.

4.4.2 Epoxidierung

Als Oxidationsmittel wird häufig mCPBA (meta-Chlorperbenzoesäure) verwendet, oft auch H_2O_2 .

Epoxide können dann leicht geöffnet werden mit OH $^-$, N $_3$, Br $^-$, PhS $^-$, . . . in S $_N$ 2-Reaktionen. Auf diese Weise können beispielsweise trans-1,2-Diole selektiv hergestellt werden.

4.4.3 Hydroborierung

Für diese Reaktion gab es 1979 den Nobelpreis. BH_3 reagiert in einer (konzertierten einstufigen) [2+2]-Cycloaddition mit dem Alken:

Das gebildete Boran kann dann noch einmal weiterreagieren (die dritte Stufe läuft in der Regel nicht ab, da sie viel langsamer verläuft). Nachfolgende Hydrolyse in alkalischer $\rm H_2O_2$ -Lösung liefert dann den Alkohol. Die Umlagerung verläuft unter vollständiger Retention der Konfiguration.

Die Reaktion ist analog zur Fleming-Tamao-Oxidation:

(siehe https://en.wikipedia.org/wiki/Fleming%E2%80%93Tamao_oxidation#Fleming_oxidation)

Stereoselektivität bevorzugte Bildung eines Stereoisomers Regioselektivität bevorzugte Bildung eines Regioisomers

Chemoselektivität bevorzugte Reaktion einer funktionellen Gruppe

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie

Vorlesung

2014-05-13

Dr. Michael Boomhoff

Häufig verwendete Borane sind $\mathrm{BH_3}$ THF und $\mathrm{BH_3}$ SMe₂, 9-BBN

$$+$$
 BH3 \longrightarrow BH $\equiv \mu \downarrow j$

und Disiamylboran

anti-Markownikoff-Regioselektivität

Für die Reaktion

$$\begin{array}{c|c} & \text{OH} \\ \hline \hline 2. \ \text{NaOH/H}_2\text{O}_2 \end{array} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{OH} \\ + \end{array}$$

ist die Regioselektivität mit $BH_3 \cdot SMe_2$ nicht sehr ausgeprägt (20 % Markownikoff), mit 9-BBN wird dagegen nur 1,5 % des Markownikoff-Produkts gebildet. Allgemein ist die Regioselektivität für monosubstituierte Alkene mit ungehinderten Boranen eher schlecht, für 1,1-disubstituierte und trisubstituierte Alkene ist sie so gut, dass gehinderte Borane in der Regel nicht eingesetzt werden müssen.

Vorteile der Hydroborierung gegenüber der sauren Hydratisierung

Die Reaktion

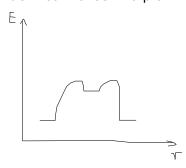
- ist syn-stereospezifisch (saure Hydratisierung ist nicht stereoselektiv)
- hat eine veränderte Regioselektivität
- keine ausgeprägte Gleichgewichtsreaktion (saure Hydratisierung erfordert Wasserabscheidung)

Stereoselektivität

Die Reaktion ist nicht stereoselektiv

$$BR_2$$
 BR_2 BR_2 Enantiomere

Auch im Energiediagramm zeigt sich dies durch die Symmetrie der Aktivierungs- und der Reaktionsenthalpien.

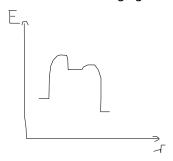


Eine Stereoselektivität lässt sich erzeugen, indem entweder das Alken oder das Boran chiral ist. Im Falle diastereotoper Alkenseiten (chirales Alken)

36

$$BR_2$$
Diastereomere

sind die Produkte und Übergangszustände energetisch verschieden, sodass das rechts Produkt bevorzugt gebildet wird.



Auch möglich ist die enantioselektive Hydroborierung von nichtchiralen Alkenen, zum Beispiel mit DIP-BH

$$\alpha$$
-Pinen $BH_3 \cdot SMe_2$ $BH_3 \cdot SMe_2$ $BH_3 \cdot SMe_2$

Das Energiediagramm ist analog zum Fall des chiralen Alkens.

4.5 Hydrierung

Die Hydrierung einer Doppelbindung lässt sich heterogen katalysiert durchführen, etwa mit Pd/C, Pt, Raney-Ni:

Hier bricht der Katalysator die H-H-Bindung im H $_2$ unter Bildung eines M-H-Komplexes. Dann kommt es zur Addition der M-H-Komplexe an das Alken, welches zuletzt reduktiv eliminiert wird.

Alternativ kommt die homogene Katalyse mit ein Wilkinson-Katalysator $RhCl(PPh_3)_2$ infrage. Aktiv ist davon die $RhCl(PPh_3)_2H_2$ -Form:

4.6 Oxymercurierung

5 Pericyclische Reaktionen an konjugierten C=C-Bindungen

5.1 Diels-Alder-Reaktion

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie
Vorlesung
2014-05-19
Prof. Dr. Christoph Schneider

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-05-20 Prof. Dr. Christoph Schneider

Die Diels-Alder-Reaktion ist eine orbitalsymmetrisch erlaubte [4+2]-Cycloaddition, bei der (in der Regel) das HOMO des Diens mit dem LUMO des Dienophils reagiert. Sie ist thermisch erlaubt, da die wechselwirkenden HOMO und LUMO gleiche Orbitalsymmetrie aufweisen. [2+2]-Cycloadditionen sind thermisch nicht möglich, können aber photochemisch durchgeführt werden.

Die Diels-Alder-Reaktion ist aufgrund des konzertierten Verlaufs stereospezifisch. Die relative Konfiguration des Produkts wird durch die Edukte determiniert. Nicht determiniert ist die relative Annäherung von Dien und Dienophil. Hier gibt es endo- und exo-Form. Im endo-Übergangszustand nähert sich das Dienophil mit dem zur Konjugation befähigten Rest voran dem π -System des Diens, sodass dieser Substituent im Übergangszustand unter dem Dien liegt. Dieser Übergangszustand liegt energetisch

niedriger als der exo-Übergangszustand, in dem der zur Konjugation befähigte Rest am Dienophil vom π -System des Diens weg ausgerichtet ist. Diels-Alder-Reaktionen sind deshalb (bei kinetischer Kontrolle) in aller Regel endo-selektiv.

In Diels-Alder-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf reagieren elektronenreiche Diene mit elektronenarmen Dienophilen. (Elektronenschiebende Substituenten sorgen dafür, dass alle π -Orbitale abgesenkt werden, elektronenziehende Substituenten dafür, dass alle π -Orbitale angehoben werden. Da die Orbitale des Diens ohnehin schon energetisch höher liegen als die des Dienophils, ist dies der einfachste Weg, die Orbitale energetisch anzunähern, die Dienorbitale weiter anzuheben und/oder die Dienophilorbitale abzusenken.) Entsprechend können auch Lewis-Säuren die Diels-Alder-Reaktion noch weiter beschleunigen, da sie sich an der elektronenziehenden Gruppe am Dienophil anlagern und so ihren Elektronenzug noch weiter verstärken.

Bezüglich der Regioselektivität der Diels-Alder-Reaktion gibt es die ortho-Regel:

$$CO_2Et$$
 CO_2Et
 CO_2Et

Hier sind die Atomorbitalkoeffizienten größer, da am terminalen C5-Atom des Diens die Elektronendichte größer ist als am internen C2-Atom. Im Dienophil ist ebenfalls am terminalen C-Atom die Elektronendichte höher als am internen. Veranschaulichen lässt sich dies auch im VB-Modell:

Dass im Dienophil der Atomorbitalkoeffizient am terminalen C-Atom groß ist, scheint ein Widerspruch zum VB-theoretischen Ansatz. Grund hierfür ist, dass wir bei der Betrachtung der AO-Koeffizienten das LUMO und nicht das HOMO betrachten. Im HOMO würde man tatsächlich die Elektronendichteverteilung vorfinden, die auch von der VB-Theorie vorhergesagt wird.

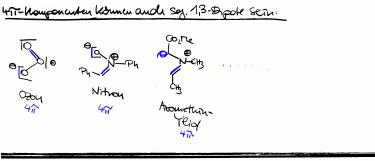
5.1.1 Typische Diels-Alder-Reaktionen

Grundsätzlich reagieren elektronenreiche Diene und elektronenarme Dienophile und liefern das *ortho*-Regio- und *endo*-Stereoisomer. Cyclopentadien ist vor allem deshalb ein gutes Dien für Diels-Alder-Reaktionen, da hier die *s-cis*-Konformation (*single bond-cis*-Konformation um eine drehbare Einfachbindung; auch *cisoide* Konformation) sterisch erzwungen ist, während in offenkettigen Dienen die *s-trans*-Konformation bevorzugt wird und somit die Reaktion langsamer abläuft.

5.1.2 Andere 4π -Komponenten

 4π -Komponenten können auch 1,3-Dipole sein:

Auch die Ozonolyse ist damit eine [4+2]-Cycloaddition.



Auf welcher Seite das Carbonyloxid und auf welcher die Carbonylverbindung entsteht, ist beliebig. Tendentiell entsteht eher das besser stabilisierte Carbonyloxid, da aber die Ausgangsverbindung sehr energiereich ist, ist die Aktivierungsenergie relativ gering und beide Varianten sind denkbar.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-05-26

Prof. Dr. Christoph Schneider

SekundÃ
$$\alpha$$
rozonid =Peroxyacetal $\stackrel{H^+}{PPh_3}$ $\stackrel{O}{O}$ $\stackrel{H^+}{R'}$ $\stackrel{H}{H}$ $\stackrel{H_2O_2}{PPh_3}$ $\stackrel{O}{O}$ $\stackrel{H^+}{R'}$ $\stackrel{H}{H}$ $\stackrel{H_2O_2}{PPh_3}$ $\stackrel{O}{O}$ $\stackrel{Me_2S}{PPh_3}$ $\stackrel{O}{O}$ $\stackrel{Me_2S=O}{PPh_3}$ $\stackrel{D}{O}$ $\stackrel{Me_2S=O}{PPh_3}$ $\stackrel{D}{O}$ $\stackrel{NaBH_4}{PP=O}$ $\stackrel{H^+}{NeOH}$ $\stackrel{H^+}{R'}$ $\stackrel{O}{O}$ $\stackrel{O}{H_2SO_4}$ $\stackrel{O}{NeOH}$ $\stackrel{O}{R'}$ $\stackrel{O}{NeOH}$ $\stackrel{O}{R'}$ $\stackrel{O}{NeOH}$ $\stackrel{O}{R'}$ $\stackrel{O}{NeOH}$ $\stackrel{O}{R'}$ $\stackrel{O}{NeOH}$

können also aus Alkenen alle bekannten Carbonylverbindungen und Alkohole dargestellt werden. Später werden wir die Umkehrung dieser Umwandlung (Wittig-Reaktion) kennenlernen.

In Gegenwart von Nucleophilen entsteht kein Sekundärozonid, sondern das Carbonyloxid stabilisiert sich durch Bildung eines Peroxyhalbacetals. Mit Dimethylsulfid kann es dann wie gehabt reduziert werden.

6 Aromaten

6.1 Kriterien

Bekannt sind die vier Kriterien für Aromatizität:

- planar
- cyclisch
- durchkonjugiert (alle Atome sp²-hybridisiert)
- $[4n+2]\pi$ -Elektronen

Im Benzol sind alle Bindungen gleich lang (139 pm).

6.2 Reaktivität

Im letzten Semester haben wir uns angesehen, wie der Aromat stabilisiert ist. Gegenüber einem hypothetischen nicht-aromatischen Cyclohexatrien weist Benzol eine aromatische Stabiliserungsenergie von $124\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ auf. Die Konsequenzen für die Reaktivität sind vielfältig.

Anders als Cyclohexen, welches nach

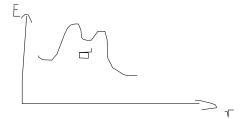
spontan unter Abgabe von $90 \, \text{kJ} \, \text{mol}^{-1}$ Reaktionsenthalpie reagiert, wäre die Reaktion des Benzols endotherm und läuft nicht ab.

Mit Elektrophilen reagiert Benzol bevorzugt in Substitutionsreaktionen.

6.3 Elektrophile aromatische Substitution S_EAr

Der allgemeine Reaktionsmechanismus sieht wie folgt aus:

Der σ -Komplex, von dem in der Regel mindestens drei mesomere Grenzformeln existieren, ist aufgrund der Tatsache, dass die endotherme Reaktion über einen späten Übergangszustand verläuft, ein gutes Modell für den Übergangszustand, der zu seiner Bildung führt.



Die Reaktionskinetik ist 2. Ordnung, bei Verwendung einer Lewis-Säure 3. Ordnung.

$$\frac{dc_{Ar}}{dt} = -k \cdot c_{Ar} \cdot c_{E^+}$$

Wir kennen bereits folgende Reaktionen am Aromaten

• Nitrierung mit HNO₃/H₂SO₄ (Nitriersäure).

$$\begin{array}{c}
 & NO_2^+ \\
 & \end{array}$$

• Sulfonierung mit SO₃/H₂SO₄

$$\begin{array}{c} & & \\ & \longrightarrow \end{array} \begin{array}{c} & & \\ & & \\ & & \end{array}$$

Manchmal ist auch SO₃ das aktive Reagenz.

• Halogenierung mit Cl₂/AlCl₃ oder Br₂/FeBr₃

Die Lewis-Säure ist nötig, um die Hal-Hal-Bindung zu polarisieren und ein elektrophileres Teilchen zu erzeugen

• Friedel-Crafts-Alkylierung

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

Problematisch an dieser Reaktion ist, dass das Reaktionsprodukt elektronenreicher ist als das Edukt. Die Reaktion birgt also die Gefahr der Polyalkylierung und ist nur eingeschränkt synthetisch nutzbar. Im technischen Maßstab kann sie bei anschließender Trennung der Reaktionsprodukte jedoch verwendet werden.

• Friedel-Crafts-Acylierung

Hier entsteht kein Polyacylierungsprodukt, da das Produkt desaktiviert ist.

Beide Friedel-Crafts-Reaktionen verlaufen nur gut mit aktivierten Aromaten.

6.3.1 Aktivierte Aromaten

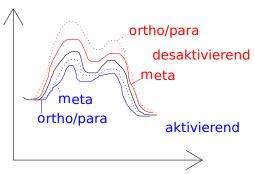
Aktivierte Aromaten haben Substituenten mit +M- ($-NH_2$, $-NR_2$, -OH, -OR, SR) oder +I-Effekt ($-CH_3$).

Aktivierende Gruppen lenken die Zweitsubstitution in *ortho*- und *para*-Stellung. *meta*-Produkte werden kaum erhalten. Dies lässt sich durch Betrachtung des σ -Komplexes verstehen. Durch den elektronenschiebenden Effekt des Erstsubstituenten wird der σ -Komplex und (um einen etwas geringeren Energiebetrag) als der Übergangszustand der *ortholpara*-Substitution stabilisiert:

6.3.2 Desaktivierte Aromaten

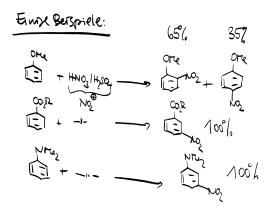
Desaktivierte Aromaten weisen -M- ($-NO_2$, -CN, $-CO_2R$, -COR, -CHO, $-SO_3R$) oder -I-Substituenten auf.

An desaktivierten Aromaten laufen Reaktionen allgemein langsamer ab. Jedoch werden die Übergangszustände für die Substitution in *ortho/para*-Position besonders stark angehoben, sodass hauptsächlich *meta*-Produkte erhalten werden.



Hal-Substituenten weisen einen starken -I-Effekt auf, der desaktivierend wirkt. Der schwache +M-Effekt wirkt jedoch stärker dirigierend, sodass trotzdem ortho/para-Substitution bevorzugt wird.

6.3.3 Einige Beispiele



Im letzteren Fall wird zunächst die Aminogruppe protoniert und das Ammoniumsalz gebildet. Der $-NH_3^+$ -Substituent wirkt nun über einen -I-Effekt meta-dirigierend. Die hohe Selektivität ist aufgrund des eher schwachen Effekts überraschend.

6.3.4 Reaktionsbedingungen für elektrophile Substitution am Aromaten

Je stärker ein Aromat desaktiviert ist, desto stärker muss erhitzt werden, um trotzdem eine elektrophile Substitution durchführen zu können.

Umgekehrt werden aktivierte Aromaten sehr viel leichter substituiert:

Anders als die Chlorierung und Bromierung ist die Iodierung (wie dies für Iodierungen schon vielfach beobachtet wurde ist) reversibel. Außerdem ist hier nicht mehr

die Bildung des σ -Komplexes geschwindigkeitsbestimmend, sondern die Abspaltung von H⁺ (nachzuweisen über kinetischen Isotopeneffekt, der in anderen elektrophilen Substitutionen am Aromaten keine Rolle spielt).

6.3.5 Friedel-Crafts-Reaktionen

Friedel-Crafts-Alkylierungen können synthetisch sinnvoll sein, wenn sie intramolekular ablaufen. Ein Beispiel hierfür ist

In diesem Fall hilft die Tatsache, dass intramolekulare Prozesse wesentlich schneller ablaufen als intermolekulare. Die Reaktion funktioniert auch mit katalytischen Mengen konzentrierter $\rm H_2SO_4$ ausgehend vom Alkohol oder Alken.

Friedel-Crafts-Acylierungen funktionieren nur mit aktivierten Aromaten (unter strengen Bedingungen auch mit C_6H_6).

Bei der Reaktion

Tetraederzwischenstufe

entsteht bevorzugt das para-Produkt (aber auch ortho). Es werden stöchiometrische Mengen an $AlCl_3$ benötigt, da das $AlCl_3$ nach beendeter Reaktion am Produkt koordiniert bleibt (Produktinhibierung: Produkt inhibiert katalytischen Zyklus, da es den Katalysator bindet). Die Kinetik ist 3. Ordnung:

$$\frac{dc_{Ar}}{dt} = -k \cdot c_{Ar} \cdot c_{RCOCI} \cdot c_{AICI_3}$$

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung Friedel-Crafts-Acylierungen können als Alternative zu Friedel-Crafts-Alkylierungen genutzt werden:

Die Reaktion kann aber nicht zur Methylierung von Aromaten genutzt werden, denn Ameisensäurechlorid HCOCl gibt es nicht. Hierzu wird die Vilsmeyer-Haack-Formylierung eingesetzt (die ebenfalls nur mit aktivierten Aromaten funktioniert):

Da Friedel-Crafts-Acylierungen nicht mit desaktivierten Aromaten funktionieren, muss für die Umsetzung

zunächst acyliert ($AcCl/AlCl_3$) werden, erst anschließend sulfoniert (SO_3/H_2SO_4).

Für

muss zunächst zweifach nitriert werden (HNO_3/H_2SO_4) und dann bromiert ($Br_2/FeBr_3$), um die *meta*-dirigierende Wirkung zu erhalten. PhBr würde nach *ortho/para* dirigieren.

Für

wird zunächst nitriert (HNO_3/H_2SO_4), anschließend mit $NaNO_2/HBr$ diazotiert und unter CuBr-Katalyse bromiert. Alternativ kann sulfoniert (SO_3/H_2SO_4) werden, zweifach bromiert ($Br_2/FeBr_3$) und anschließend desulfoniert (H_2O/H_2SO_4).

6.3.6 Sterische Effekte auf das ortho/para-Verhältnis

Statistisch wird ein Verhältnis *ortho/para* von 2:1 erwartet. Häufig wird aufgrund sterischer Hinderung der *ortho-*Position mehr als 33 % *para-*Produkt beobachtet.

Bei den Umsetzungen mit verschiedenen Substraten

wird folgendes ortho/para-Verhältnis beobachtet:

Alkyl	ortho/para	
Me	3:2	
Et	1:1	
ⁱ Pr	1:2	
^t Bu	1:5	

Aber auch der sterische Anspruch des Reagenz spielt eine Rolle. Für

$$\begin{array}{c|c} CI & CI \\ \hline & E^{\oplus} \\ \hline \end{array} \qquad \begin{array}{c|c} E \\ \hline & E \\ \hline \end{array}$$

werden folgende Verhältnisse beobachtet:

Reaktion	ortho/para
Chlorierung	2:3
Nitrierung	1:2
Bromierung	1:7
Sulfonierung	1:100

6.3.7 Reversible Sulfonierung

Sulfonsäuregruppen können temporär eingeführt werden. Dies ist beispielsweise bei der Umsetzung

erforderlich, bei der die *ortho-*Selektivität bei direkter Nitrierung vermutlich nur bei etwa 10 % liegt.

Die Möglichkeit, die Sulfonsäuregruppen in verdünnter Säure wieder zu entfernen, ist darauf zurückzuführen, dass Sulfonierungen prinzipiell reversibel sind:

Triebkraft für die Rückreaktion ist die hohe Reaktionsenthalpie der Reaktion von SO_3 mit H_2O .

6.3.8 Bedeutung der Nitrierung

Die Nitrierung ist ein guter Einstieg in die Synthese mehrfach substituierter Aromaten.

$$\begin{array}{c|c}
NO_2 & NO_2 \\
\hline
 & MNO_3/H_2SO_4 \\
\hline
 & & NO_2 \\
\hline
 & & & NO_2 \\
\hline
 & & & & & \\
 & & & & & \\
\hline
 & & & & & \\
 & & & & & \\
\hline
 & & & & & \\
 & & & & & \\
\hline
 & & & & & \\
 & & & & & \\
\hline
 & & & & & \\
 & & & & & \\
\hline
 & & & & & \\
 & & & & & \\
\hline
 & & & & & \\
 & & & & & \\
\hline
 & & & & & \\
 & & & & & \\
\hline
 & & & & \\
\hline
 & & & &$$

6.3.9 Umwandlung der NO₂-Gruppe

Die NO₂-Gruppe lässt sich nach der Substitution gut umwandeln:

Arendiazoniumsalze werden in der Sandmeyer-Reaktionen eingesetzt. Dort werden sie mit einem Cu⁺-Katalysator umgesetzt, der mit einem Einelektronentransfer (*single electron transfer*, SET) eine radikalische Reaktion initiiert:

$$\begin{array}{c}
\overline{N} \\
\overline$$

Wie genau die Rekombination abläuft, ist noch nicht geklärt. Sie könnte über einen SET vom Arylradikal auf das Cu^{2+} erfolgen, wonach Arylkation und Cl^- rekombinieren.

6.3.10 Diazoniumsalze als Vorläufer von Halogenaromaten

$$\begin{array}{c|c}
NH_2 & CI \\
\hline
NaNO_2/HCI \\
\hline
CuCI
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
NH_2 & Br \\
\hline
NaNO_2/HBr \\
\hline
CuBr
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
NH_2 & I \\
\hline
NaNO_2/NaI/H_2SO_4 \\
\hline
(ohne CuI)
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
N_2CI & N_2BF_4 & F \\
\hline
HBF_4 & 120°C
\end{array}$$

Die ersten beiden Reaktionen sind als Sandmeyer-Reaktion bekannt, die dritte als Sandmeyer-ähnliche Reaktion und die vierte als Schiemann-Reaktion.

Die Sandmeyer-Reaktion ist auch geeignet für Pseudohalogenide (etwa CN⁻ zur Herstellung von Arylnitrilen über Diazoniumcyanide).

6.3.11 Sulfonierung von Naphthalin

Bei der Sulfonierung von Napthalin wird bei 80°C praktisch ausschließlich die 1-Naphthalinsulfonsäure gebildet, bei 160°C praktisch nur die 2-Naphthalinsulfonsäure.

Immer wenn solche Beobachtungen gemacht werden, sollte überlegt werden, ob das bei niedrigerer Temperatur gebildete Produkt kinetisch bevorzugt ist (niedrigere Aktivierungsenergie) und das bei höherer Temperatur gebildete Produkt thermodynamisch bevorzugt ist (niedrigere Enthalpie des Produkts).

Grund für die thermodynamische Bevorzugung der 2-Naphthalinsulfonsäure ist, dass

in der 1-Naphthalinsulfonsäure die 1,3-Wechselwirkung des SO₃H-Substituenten in 1-Position und des H-Substituenten (blau) in 8-Position ungünstiger ist.

Für die kinetische Bevorzugung der 1-Naphthalinsulfonsäure ist die Betrachtung des σ -Komplexes (entsprechend dem Hammond-Postulat als Modell für den Übergangszustand) hilfreich. Während es im Fall der 1-Naphthalinsulfonsäure zwei Resonanzformeln für den σ -Komplex gibt, in denen das linke aromatische System nicht aufgebrochen wird, gibt es für die 2-Naphthalinsulfonsäure nur eine Formel, die das linke aromatische System erhält.

6.4 Nucleophile aromatische Substitution

Komplementär zur elektrophilen aromatischen Substitution gibt es auch die nucleophile aromatische Substitution S_N Ar. Sie funktioniert umso besser, je elektronenärmer der Aromat ist.

Es handelt sich um einen zweistufigen Mechanismus (Additionseliminierung). Geschwindigkeitsbestimmend ist die Bildung des Meisenheimer-Komplexes. Die Kinetik ist 2. Ordnung:

$$\frac{\mathrm{d}c_{\mathsf{ArCl}}}{\mathrm{d}t} = -k \cdot c_{\mathsf{ArCl}} \cdot c_{\mathsf{OH}^-}$$

Besonders wirksam ist der S_N Ar-aktivierende Effekt der -M-Substituenten, wenn diese in ortho/para-Stellung gebunden sind. Aktivierende Substituenten sind beispielsweise: $-CO_2$ Me < -CHO < $-NO_2$

Eine wichtige Rolle spielt auch die Qualität der Abgangsgruppen. Hierbei sollte es sich um stabile Anionen (F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, TsO⁻, N₂) oder Neutralteilchen handeln.

Gängige Nucleophile sind OH-, RO-, NHR₂/NR₂H.

6.4.1 Beispiele aus der medizinischen Chemie

S_NAr-Reaktionen werden gern eingesetzt, um N-haltige System aufzubauen.

Es fällt auf, dass immer F⁻ abgespalten wird. Dies geht besonders gut, weil F⁻ durch den elektronenziehenden Effekt die Bildung des Meisenheimer-Komplexes beschleunigt. Die F⁻-Abspaltung findet dann erst im zweiten, nicht mehr geschwindigkeitsbestimmenden Schritt statt. Die Tatsache, dass Fluoraromaten in solchen nucleophilen Substitutionen besonders reaktiv sind, hat großen Einfluss auf die medizinische Chemie.

6.4.2 Neue Methoden zur Synthese von Arylaminen

$$MeO_2C$$

*: $PdCl_2/P(o-Tol)_3$
 NaO^tBu , $Toluol$, $(60...80) \hat{A}^{\circ}C$

Bei dem Mechanismus handelt es sich um einen Katalysezyklus (Buchwald-Hartwig-Reaktion).

7 Carbonylverbindungen

Carbonylverbindungen enthalten die sehr polare und stabile C=O-Gruppe. Demzufolge sind Additionsreaktionen an Carbonylverbindungen in der Regel Gleichgewichtsreaktionen. Viele Reaktionen nutzen die positive Polarisierung am Carbonyl-C-Atom aus.

7.1 Bildung von Acetalen

7.1.1 im Sauren

Zu beachten ist, dass alle Reaktionen Gleichgewichtsreaktionen sind. In diese Richtung läuft die Reaktion dann gut ab, wenn ein Überschuss an Alkohol eingesetzt wird und dafür $\rm H_2O$ entfernt wird (durch wasserbindende Verbindungen oder Wasserabscheider).

7.1.2 im Basischen

Im Basischen lässt sich nur das Halbacetal erzeugen. Aufgrund der schlechten Abgangsgruppenqualität von OH⁻ und des fehlenden H⁺-Donators kann dieses nicht weiter vom Alkohol angegriffen werden.

7.1.3 mit der Orthoester-Methode

In der Reaktion

werden genau zwei Äquivalente Alkohol freigesetzt und ein Äquivalent H_2O gebunden. Der Orthoester liefert somit alles, was für eine saure Acetalisierung benötigt wird. Da der entstehende Ameisensäureester stabiler ist, wird somit das Gleichgewicht auf die Seite des Acetals verschoben.

7.1.4 Acetale sind gute Schutzgruppen für Carbonylverbindungen

7.2 Addition von Aminen

7.2.1 im Neutralen bis schwach Basischen

Die Addition von primären Aminen an Aldehyde stellen spontane Reaktionen dar, die im schwach Basischen ablaufen.

Geschwindigkeitsbestimmend ist hier die Protonierung des Halbaminals.

7.2.2 im Sauren

Sollen Ketone oder gehinderte Amine umgesetzt werden, so muss die Reaktion sauer katalysiert durchgeführt werden. Hierbei wird allerdings nicht nur das Keton partiell, sondern auch das Amin praktisch quantitativ protoniert. Dadurch liegen im Gleichgewicht nur sehr kleine Konzentrationen der aktiven Komponenten vor. Die Anlagerung des Amins an die aktivierte Carbonylverbindung ist somit geschwindigkeitsbestimmend. Alle weiteren Schritte laufen dann sehr schnell ab.

7.2.3 mit sekundären Aminen

Mit sekundären Aminen kann kein Imin entstehen. Es entsteht ein Enamin:

Auch im Falle primärer Amine können Enamine entstehen, diese stehen jedoch über Imin-Enamin-Tautomerie im Gleichgewicht mit dem Imin, welches thermodynamisch stabiler ist und deshalb bevorzugt gebildet wird.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-06-10 Prof. Dr. Christoph Schneider

Die Reaktionen zur Bildung von Iminen und Enaminen können als Gleichgewichtsreaktionen im Sauren unter $\rm H_2O$ -Überschuss umgekehrt werden.

7.3 Addition von C-Nucleophilen

7.3.1 Cyanid

Klassisch wird die Addition von Cyanid im leicht basischen Milieu durchgeführt. Moderner ist die Darstellung des silylierten Cyanhydrins unter Lewis-sauren Bedingungen mit Trialkylsilylcyanid:

7.3.2 Grignard-Addition an Carbonylen

Bei der eigentlichen Grignard-Addition sind im Übergangszustand zwei Äquivalente Grignard-Reagenz beteiligt, eines welches das O-Atom koordiniert/aktiviert und eines, das die Alkylgruppe überträgt:

7.3.3 Grignard-Addition an Iminen

$$\begin{array}{c|c}
N \\
\hline
H \\
\hline
1. MeMgI \\
\hline
2. H^+/H_2O
\end{array}$$

7.3.4 Mögliche Nebenreaktionen

• β -Hydrid-Eliminierung bei sperrigen, β -verzweigten Grignard-Reagenzien:

• Bildung von Mg-Enolaten bei voluminösen Carbonylverbindungen:

$$\begin{array}{c|c} O & & O \\ \hline & H & \\ \end{array} + H_3C - MgBr & \longrightarrow \end{array}$$

7.4 Addition von H-Nucleophilen

7.4.1 Reduktion mit NaBH₄

 ${
m NaBH_4}$ ist weniger reaktiv als ${
m LiAlH_4}$, sodass die Reaktion in protischen Lösungsmitteln wie MeOH möglich ist. ${
m LiAlH_4}$ kann dagegen nur in aprotischen Lösungsmitteln (Et₂O, THF) gehandhabt werden.

NaBH₄ reduziert chemoselektiv Aldehyde zu Alkoholen. Carbonsäuren reagieren nicht.

Auch möglich ist die Reduktion von Ketonen zu sekundären Alkohlen und Aldiminen/Ketiminen zu gesättigten sekundären Aminen.

7.5 Reduktive Aminierung

Bei der Synthese von Alkaloiden stellt sich oft das Problem, eine Umsetzung der Art

$$R^{N}R \longrightarrow R^{N}R$$

durchzuführen. Die direkte Umsetzung mit Mel würde Gemische mit dem tertiären Ammoniumsalz liefern. Es wird deshalb der Umweg über das Iminiumsalz beschritten:

 ${
m NaCNBH_3}$ wird gewählt, um die Reaktivität von ${
m NaBH_4}$ herabzusetzen, um die Reaktion mit HCHO zu vermeiden. Ist der pH zu niedrig, wird auch der Aldehyd protoniert und reagiert dann bevorzugt mit dem ${
m NaCNBH_3}$.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie
Vorlesung
2014-06-16
Prof. Dr. Christoph Schneider

Unter stärker sauren Bedingungen würde auch das Aldehyd protoniert werden. Dieses würde dann viel leichter mit dem Natriumcyanborhydrid reagieren. (Leuckart-Wallach-Reaktion??)

7.6 Dithioacetale

Wie Acetale können auch Dithioacetale gebildet werden. Diese werden nicht zur Schützung von Carbonylen genutzt, sondern um diese umzupolen (engl. *umpolung*):

Analog ist auch folgendes Reagenz umgepolt:

$$\begin{array}{c|c} \text{Me}_3 \text{SiO} & \text{SiOMe}_3 \\ \text{Me} & \text{H} & \\ \text{NC} & \\ \end{array}$$

7.7 Organometallverbindungen

Wir kennen bereits Li-organische Verbindungen (R-Li) und Grignard-Verbindungen (R-MgBr). Noch behandelt werden R-Ti X_3 , R_2 CuLi, R_2 Zn.

Die Reaktivitätsabstufung ist:

$$R-Li > R-MgBr > R-TiX_3 > R_2CuLi > R_2Zn$$

In der Reihe nimmt von rechts nach links die Elektropositivität der M-Atome zu. Damit nimmt entsprechend auch die Polarisierung der Verbindungen zu.

7.7.1 Chemoselektivität in metallorganischen Additionen

Wird bei der Umsetzung

als metallorganisches Reagenz MeMgBr verwendet, so werden 40 % sekundärer und 60 % tertiärer Alkohol gebildet. Wird MeTi(OⁱPr)₃ (abgeschwächt in Lewis-Acidität und Polarisierung durch elektronenschiebende OⁱPr-Substituenten) verwendet, so werden 99 % sekundärer und 1 % tertiärer Alkohol gebildet. Mit MeCeCl (genauer: Mischung aus MeMgCl und CeCO₃) bildet 10 % sekundären und 90 % tertiären Alkohol.

	MeMgBr	40 %	60 %
Aldehydselektivität	MeTi(O ⁱ Pr) ₃	99%	1%
Ketonselektivität	MeMgCl/CeCO ₃	10%	90%

Die hohe Ketonselektivität von $MeMgCl/CeCO_3$ kommt durch die starke Lewis-Acidität des Reagenzes zustande. Dadurch lagert es sich bevorzugt an der stärkeren Lewis-Base (dem Keton) an und reagiert bevorzugt mit diesem.

7.8 Wittig-Reaktion: Carbonyl-Olefinierung

In der Carbonyl-Olefinierung werden Alkene aus Carbonylverbindungen hergestellt. Sie ist damit die Umkehrung der Ozonolyse. Carbonyl-Olefinierungen werden deshalb eingesetzt, weil der alternative Weg der Eliminierung aus dem Halogenalkan einerseits bei drastischen Bedingungen durchgeführt werden muss und andererseits nicht regiospezifisch ist.

Die Reaktion wird als Wittig-Reaktion (Nobelpreis 1979) bezeichnet:

Triebkraft für die Reaktion ist die Bildung des Triphenylphosphanoxides mit der sehr stabilen P=O-Bindung.

Vorteil der Wittig-Reaktion ist die Regiospezifizität. Die Reaktion ist zwar nicht stereospezifisch, unter den meisten Bedingungen entsteht jedoch selektiv das Z-Isomer.

7.8.1 Synthese der Edukte

7.8.2 Stereogene Wittig-Reaktionen

Aus den Beispielen

lässt sich erkennen, dass nicht-stabilisierte Ylene bevorzugt Z-Alkene, stabilisierte Ylene (elektronenziehende Substituenten) bevorzugt E-Alkene bilden.

Außerdem werden unter Li-Salz-freien Bedingungen bevorzugt Z-Alkene gebildet.

Sollen Z-Alkene gebildet werden, muss also ein nicht-stabilisiertes Phosphoniumsalz mit einer Li-freien Base deprotoniert werden. Li⁺-lonen sind starke Lewis-Säuren und beeinflussen auf diese Weise den Mechanismus.

Thermodynamisch stabiler ist aus sterischen Gründen das *trans*-Oxaphosphetan. Die Bildung des *cis*-Oxaphosphetans ist kinetisch bevorzugt, denn der Übergangszustand der Bildung des Oxaphosphetans ist vermutlich nicht planar, sondern gefaltet. Hierdurch werden die ekliptischen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten im sich bildenden Vierring vermieden.

Der Übergangszustand, der zur Bildung des trans-Produktes führt, hat einen ungünstigeren Übergangszustand, da er Wechselwirkungen zwischen der Ph-Gruppe des PPh_3 und dem Substituenten an der Carbonylverbindung aufweist. (Würden stattdessen die Substituenten equatoriale Positionen einnehmen, würden die sterischen Wechselwirkungen zwischen diesen Substituenten zu einer noch höhere energetische Lage des Übergangszustandes führen.)

Die Wittig-Reaktion geht nur mit Aldehyden gut. Für die Reaktion mit Ketonen werden in der Regel andere Reaktionen genutzt.

7.8.3 Wittig-Horner- oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Als Base kann KO^tBu, NaHMDS oder LiCl/EtN(ⁱPr)₂ (Hünig-Base) eingesetzt werden.

Die Reaktion ist hoch stereoselektiv. Aufgrund der Tatsache, dass die Reaktion bis zur Cycloreversion eine Gleichgewichtsreaktion ist, ist sie hoch E-selektiv (E/Z > 20:1).

Die HWE-Reaktion läuft also nach einem völlig anderen Mechanismus ab. Statt der initialen Cycloaddition beginnt die Reaktion mit einer Aldol-Addition.

7.8.4 Still-Gennari-Variante der HWE-Reaktion

Bei dieser Variante werden statt EtO-Substituenten am P CF_3CH_2O -Substituenten verwendet. Dies führt zu einer stark erhöhten Elektrophile am P und damit zu einer starken Beschleunigung der Bildung und des Oxaphosphetans und der darauf folgenden Cycloreversion. Auf diese Weise wird die Einstellung des Gleichgewichts verhindert und somit das kinetische Z-Produkt erhalten.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-06-17 Prof. Dr. Christoph Schneider

8 Carbonsäurederivate

8.1 Reaktivität

In Carbonsäurederivaten

63

hat der Heterosubstituent großen Einfluss auf die Reaktivität des Carbonylzentrums:

Die Stabilisierung der unterschiedlichen Formen beträgt

Ester -14 kcal/mol -59 kJ mol^{-1} Amid -22 kcal/mol -92 kJ mol^{-1} Carboxylat -30 kcal/mol -126 kJ mol^{-1}

8.2 Genereller Reaktionsmechanismus

Tetraederzwischenstufe

Die Lage des Gleichgewichts hängt vom verwendeten Carbonsäurederivat und vom Nucleophil ab. Besondere Bedeutung kommt dabei dem Carbonsäurederivat zu. Es ist deshalb wichtig, aus (in der Regel kommerziell erhältlichen) Carbonsäuren reaktive Carbonsäurederivate herzustellen.

8.3 Darstellung reaktiver Carbonsäurederivate

8.3.1 Carbonsäurechloride mit SOCl₂ oder (COCl)₂

Als Katalysator dient bei der Reaktion DMF (wenngleich die Reaktion auch ohne abläuft). DMF bildet dabei intermediär (wie bei der Vilsmeyer-Haack-Reaktion) ein hochreaktives Iminoylchlorid. An dieses greift die Säure an und bildet unter Abspaltung

von HCl einen N-analoges Anhydrid. Das abgespaltene Cl⁻ greift dieses wieder an, woraufhin unter Regenerierung von DMF das Säurechlorid entsteht.

8.3.2 Bildung von Carbonsäureanhydriden

Billige Carbonsäuren können einfach mit P_4O_{10} umgesetzt werden, welches das bei der Kondensation entstehende H_2O unter Bildung von HPO_3/H_3PO_4 abfängt.

Teure Carbonsäuren werden stattdessen mit Pivalinsäurechlorid umgesetzt. Dabei wird ein gemischtes Carbonsäureanhydrid gebildet. Der Pivaloylrest ist dabei aufgrund seiner sterischen Hinderung sehr unreaktiv, sodass tatsächlich die Carbonsäure aktiviert wird:

8.3.3 Bildung von Carbonsäureimidazoliden

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-06-23 Prof. Dr. Christoph Schneider

8.4 in situ-Aktivierung von Carbonsäure

8.4.1 DCC/DMAP-Aktivierung

Hier wird die Carbonsäure mit dem DCC (N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid) umgesetzt, wobei ein heteroanaloges Anhydrid gebildet wird. Dabei ist die C=O-Gruppe wesentlich reaktiver als die C=N-Gruppe, weil =O stärker zieht und die C=N-Gruppe durch Resonanz stabilisiert wird. Das intermediäre Addukt bildet dann das Carbonsäurederivat und ein Harnstoffderivat, welches sich gegenüber dem DCC um H_2O unterscheidet (DCC bindet Wasser und verschiebt damit das Gleichgewicht).

Die Reaktion wird katalysiert durch (N,N'-Dimethylamino)pydrin (DMAP), wobei sich intermediär nach

ein noch reaktiveres Acylpyridiniumsalz bildet. Nach Angriff des Nucleophils wird das DMAP zurückgebildet. Es wird also nur katalytisch benötigt.

8.4.2 Mukaiyama-Veresterung

Hier wird zuerst in einer S_N Ar-Reaktion ein Pyridiniumsalz angegriffen, wobei sich auch hier ein heteroanaloges Anhydrid bildet. Dieses reagiert dann mit dem Alkohol und bildet zur Tetraederzwischenstufe. Diese stabilisiert sich durch Abspaltung eines Methylpyridons.

- Säure-katalysiert
- Säurechlorid/Anhydrid und Alkohol mit Base
- DCC/DMAP-Aktivierung einer Säure, Zugabe von Alkohol
- Mukaiyama-Veresterung

8.4.3 Intramolekulare Versterung

8.5 Esterspaltung

Für Esterspaltungen gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten: Acyl-O-Spaltung

8.5.1 Sauer katalysierte Esterhydrolyse

Dies ist die Umkehrung der sauer katalysierten Veresterung.

Bei der Reaktion handelt es sich um eine sauer katalysierte Hydrolyse mit Kinetik 2. Ordnung (A_{Ac} 2-Mechanismus; A für *acid* und A_{C} für Acyl-O-Spaltung; 2 für Kinetik 2. Ordnung).

Ein Spezialfall ist die sauer katalysierte Hydrolyse von *tert*-Butylestern. Hier wird zunächst auch wieder Ester protoniert. Das gebildete Kation stabilisiert sich jedoch durch Abspaltung eines *tert*-Butylkations:

Die Reaktion verläuft nach einem A_{Al} 1-Mechanismus. Die Reaktion ist vollständig reversibel (Herstellung von *tert*-Butylestern aus Isobuten unter Wasserabspaltung möglich).

8.5.2 Alkalische Esterhydrolyse

Auch eine alkalische Esterhydrolyse ist möglich:

Aufgrund der hohen Acidität der Säure ($pK_a = 4,7$) gegenüber dem Alkohol ($pK_a = 16$) ist der letzte Schritt der Reaktion irreversibel. Außerdem wird OH⁻ nicht regeneriert, also in stöchiometrischen Mengen benötigt. Der Mechanismus wird als B_{Ac}2-Mechanismus bezeichnet.

8.6 Reduktion von Estern

Für die Reduktion von $NaBH_4$ sind die meisten Ester nicht reaktiv genug. Möglich ist jedoch eine Reduktion mit $LiAlH_4$ oder DIBAH (Diiso-Butylaluminiumhydrid). Dabei wird zunächst in situ ein Aldehyd gebildet, welcher reaktiver ist als der Ester, sodass die Reaktion zum primären Alkohol führt:

Die Reaktion funktioniert analog mit Grignard-Verbindungen, wobei die Dialkylierungsprodukte erhalten werden:

Um die Reaktionen auf der Stufe des Aldehyds aufzuhalten, wird ein Weinreb-Amid umgesetzt. Dieses wird zunächst mit DIBAH (es braucht ein Lewis-acides Al-Zentrum, sodass LiAlH₄ nicht infrage kommt) reduziert, wobei ein stabiler Aluminiumkomplex entsteht, der erst bei saurer Aufarbeitung zerfällt.

O OMe
$$+$$
 H-Al $+$ H

Analog können aus Weinreb-Amiden mit Grignard-Reagenzien Ketone hergestellt werden:

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-06-24 Prof. Dr. Christoph Schneider

8.7 Reaktionen von Carbonsäureamiden

Hydrolyse von Carbonsäureamiden ist nur unter relativ drastischen Bedingungen möglich. Wie bei der Esterhydrolyse verläuft die saure Hydrolyse katalytisch, die basische mit stöchiometrischen Mengen Base.

8.7.1 Saure Hydrolyse

8.7.2 Basische Hydrolyse

8.7.3 Reduktion mit LiAlH₄

Die Reduktion mit LiAlH₄ verläuft analog der der Ester. Hier wird allerdings in der Tetraederzwischenstufe nicht das Amid abgespalten, sondern das Aluminiumoxid.

Dass die Tetraederzwischenstufe entscheidend ist, zeigt sich bei der Reduktion von Carbonsäureaniliden:

Hier ist der +M-Effekt des N-Atoms durch Konjugation mit dem aromatischen System abgeschwächt. Dies führt dazu, dass die Spaltung des Aluminiumamids gegenüber der des Aluminiumoxids begünstigt ist.

Für die Reduktion des tertiären Amides werden mindestens 0,5 eq LiAlH $_4$ benötigt. Bei sekundären und primären Amiden kommt es zunächst zu einer Protolyse, sodass bei sekundären 0,75 eq LiAlH $_4$ und bei primären 1 eq LiAlH $_4$ benötigt werden.

8.7.4 Darstellung

Die Darstellung von Carbonsäureamiden kann durch Reaktion von Carbonsäurechlorid/-anhydrid/-imidazolid und zwei Äquivalenten Amin (eines um HCl aufzufangen) erfolgen. Auch möglich sind Reaktionen von Säure und Amin nach DCC/DMAP-Aktivierung oder mittels Mukaiyama-Reaktion. Nur bei hohen Temperaturen und Drücken ist die direkte Kondensation von Säure und Amin durchführbar (technisch).

8.8 Carbonsäurenitrile

8.8.1 Synthese

Die Synthese erfolgt mittels Kolbe-Nitrilsynthese unter C₁-Verlängerung:

RHal + NaCN
$$\xrightarrow{S_N2}$$
 R-C=N

8.8.2 Saure Hydrolyse

Die saure Hydrolyse

braucht noch drastischere Bedingungen als die Amidhydrolyse, sodass die Reaktion nicht auf der Stufe des Amides anhält, sondern die Säure liefert.

8.8.3 Basische Hydrolyse

Analog ist eine basische Hydrolyse möglich:

$$\longrightarrow$$
 $N \Leftrightarrow O \longrightarrow NH_2 \longrightarrow O \longrightarrow OM$

Eine Alternative für die Herstellung einer C_1 -verlängerten Carbonsäure aus einem Halogenid ist durch Umwandlung in das Grignard-Reagenz und nachfolgende Addition von CO_2 möglich.

8.8.4 Reduktion von Nitrilen

Nitrile können mit LiAlH₄ reduziert werden.

Mit DIBAH geht die Reaktion nur bis zur Stufe des Imides.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-06-30

Prof. Dr. Christoph Schneider

9 Enole und Enolate

Carbonylverbindungen, insbesondere β -Dicarbonylverbindungen enthalten immer einen gewissen Enol-Anteil. Die Umwandlung der Formen ineinander (Keto-Enol-Tautomerie) kann durch Säuren und Basen katalysiert werden.

9.1 Keto-Enol-Tautomerie von Carbonylverbindungen

• sauer katalysiert

• basisch katalysiert

Die Lage des Gleichgewichts ist abhängig von der C–H-Acidität der Carbonylverbindung.

$$\begin{array}{c|c}
O & O \\
\hline
O & O
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
\rho K_a = 9 \text{ in } H_2O \\
\hline
O & O \\
\hline
O & O
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
\rho K_a = 11 \text{ in } H_2O \\
\hline
O & O \\
\hline
EtO & OEt
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
\rho K_a = 13 \text{ in } H_2O
\end{array}$$

$$pK_a = 20 \text{ in H}_2O$$

$$pK_a = 24 \text{ in H}_2O$$

$$pK_a = 28 \text{ in H}_2O$$

Die schwächere C-H-Acidität der Ester (und noch mehr der Amide) hängt mit der Ester-Resonanz (Amid-Resonanz) zusammen. Da diese Resonanz bei der Enolat-Bildung wegfällt, muss die entsprechende Energie bei der Deprotonierung zusätzlich aufgebracht werden.

Für die Deprotonierung der β -Dicarbonylverbindungen reichen NaOH und NaOEt aus. Bei den Estern wird in der Regel NaOEt genutzt, um die alkalische Hydrolyse zu vermeiden. Für die Monocarbonylverbindungen werden Basen wie LDA und NaHDMS benötigt.

Li—N SiMe₃
Na—N SiMe₃

LDA NaHDMS
$$pK_a = 36$$
 $pK_a = 37$

9.2 Enolat-Bildung

9.2.1 Klassisch unter Gleichgewichtsbedingungen

9.2.2 Modern quantitativ durch irreversible Deprotonierung

Die quantitative Umsetzung zum Enolat hat den Vorteil, dass die nachfolgende Reaktion schneller abläuft, da der Enol-Anteil wesentlich höher ist.

9.3 Reaktionen von Enolaten

9.3.1 Aldoladditionen

Um zu verhindern, dass das Keton angegriffen wird, wird LDA vorgelegt. Dieses kann in situ aus BuLi und ${\rm HN^iPr_2}$ dargestellt werden. Erst anschließend wird der Aldehyd zugegeben.

Bei der Reaktion entstehen beide Enantiomerenpaare.

9.3.2 Alkylierung von Enolaten

Alkylierungen funktionieren besonders gut mit Substituenten mit +M-Effekt. Die Wiederherstellung der Ester/Amid-Resonanz im Produkt liefert eine zusätzliche Triebkraft für die Alkylierung.

Alkylierung von Ketonen

Problematisch ist dagegen die Alkylierung eines Ketonenolates:

Das Problem ist hier, dass das Produkt sehr langsam entsteht. Dabei kann das Edukt-Enolat das entstandene Produkt deprotonieren:

Um das Problem der geringen Reaktivität des Keton-Enolates zu umgehen, wird in der Regel das Keton zunächst zum Imin umgesetzt. Das deprotonierte Imin, das Azaenolat, ist aufgrund der starken +M-Effekts, der aus der negativen (Partial-)Ladung folgt, hochreaktiv:

9.3.3 Bromierung

Das α -Bromketon ist ein sehr S_N2 -aktives Elektrophil, da die Carbonylgruppe durch ihren -M-Effekt den Übergangszustand des negativ geladenen S_N2 -Übergangszustandes stabilisiert. (Etwas weniger reaktiv sind Allyl- und Benzylbromide, da sie den Zustand nur durch allgemeine Konjugation stabilisieren.)

9.3.4 Mannich-Reaktion

Die Mannich-Reaktion ist die Stickstoff-Variante der Aldolreaktion.

Modern

$$\begin{array}{c} O \\ + \text{ LDA} \end{array} \xrightarrow{\text{THF}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ + \\ \hline \\ -78 \hat{A}^{\circ}\text{C} \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ + \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ + \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \hline \\ R \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{Li} \\ - \\ - \\ \end{array} \xrightarrow{\text{P}} \begin{array}{c} O\text{L$$

Klassisch

Auch die klassische Reaktion (3-Komponenten-Kupplung) hat heute noch Bedeutung:

O + HCHO + H-N
$$\stackrel{\text{H}^+}{\rightleftharpoons}$$
 O $\stackrel{\text{P}}{\rightleftharpoons}$ $\stackrel{\text{N}}{\rightleftharpoons}$ $\stackrel{\text{N}}{\rightleftharpoons}$ $\stackrel{\text{N}}{\rightleftharpoons}$ $\stackrel{\text{N}}{\rightleftharpoons}$ $\stackrel{\text{N}}{\rightleftharpoons}$ $\stackrel{\text{N}}{\rightleftharpoons}$

Formaldehyd hat zwei Vorteile: Einerseits ist es stark elektrophil und bildet so schnell das Iminiumsalz, andererseits kann es kein Enol bilden und tritt somit nicht in Konkurrenz mit der enolisierbaren Carbonylverbindung, die reagieren soll.

Beispiel: Tropinon-Synthese nach Robinson (1917)

Nebenreaktionen

• Bei Einsatz von primären Aminen kann das Mannich-Produkt erneut durch Formaldehyd aktiviert werden und dann in einer zweiten Mannich-Reaktion reagieren.

• Die gebildete Mannich-Base kann ihrerseits noch einmal ein Enol bilden und mit dem Iminiumsalz eine Bis-Mannich-Base bilden.

Dies lässt sich verhindern, indem ein großer Überschuss an Keton eingesetzt wird. Die Reaktion zwischen Mannich-Base und Iminiumsalz ist dann unwahrscheinlich.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-07-01 Prof. Dr. Christoph Schneider

Enolate sind ambidente Nucleophile. Sie können einerseits wie oben beschrieben als C-Nucleophile fungieren, aber auch eine Reaktion als O-Nucleophil ist möglich. Nach dem HSAB-Konzept (Konzept harter und weicher Säuren und Basen nach Pearson) ist das O-Ende hart, das C-Ende weich.

Die Erklärung mit dem HSAB-Konzept ist jedoch in den letzten Jahren an ihre Grenzen gestoßen. Eine alternative Erklärung ist, dass Reaktionen mit harten Elektrophilen ladungskontrollierte Reaktionen sind. Der Angriff erfolgt an der Stelle höchster Ladungsdichte. Dagegen sind die Reaktionen mit den C-Elektrophilen orbitalkontrollierte Reaktionen.

Entscheidend für den elektrophilen Angriff ist das HOMO des Enolates, in dem die Elektronendichte am C-Atom höher ist.

9.3.5 Dehydratisierung von Aldolen

Aldole lassen sich leicht in die α , β -ungesättigten Ketone überführen. Im sauren Milieu verläuft die Reaktion als E1-Eliminierung.

Die Dehydratisierung ist auch im basischen möglich und verläuft dann über einen E1cB-Mechanismus (typisch: stabilisiertes Carbanion, schlechte Abgangsgruppe):

Die Dehydratisierung lässt sich (besonders bei intramolekularen Aldolkondensationen) oft nicht verhindern:

9.3.6 Enolate als Enamin-Äquivalente

Enolate lassen sich als Analoga der hochnucleophilen Enamine verstehen. Aufgrund der negativen Ladung am O-Atom sind Enolate (trotz geringerem +*M*-Effekt des O) nucleophiler als Enamine, noch nucleophiler sind Azaenolate. (Nicht deprotonierte) Enole sind dagegen weniger nucleophil als Enamine

$$\begin{bmatrix} \mathbf{N} & \mathbf{N} \\ \mathbf{N} & \mathbf{N} \\ \mathbf{N} \end{bmatrix}$$

9.3.7 Knoevenagel-Kondensation

Mit β -Dicarbonylverbindungen läuft statt einer Mannich-Reaktion eine Knoevenagel-Kondensation ab:

Triebkraft der Reaktion ist die finale Eliminierung von OH-.

Die dabei gebildeten Alkene sind sehr elektronenarm und können als Elektrophile fungieren.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-07-07 Dr. Marcel Sickert

9.3.8 Claisen-Esterkondensation

Diekmann-Kondensation

Bei der Diekmann-Kondensation handelt es sich um eine intramolekulare Claisen-Esterkondenstation:

NaOEt
$$CO_2Et$$

$$H$$

$$CO_2Et$$

$$CO_2Et$$

$$CO_2Et$$

$$CO_2Et$$

$$CO_2Et$$

Dieses Molekül unterliegt Keto-Enol-Tautomerie. Dies passiert auch in $CDCl_3$, da sich $CDCl_3$ an Luft und unter Bestrahlung (Sonne) zu DCl und $COCl_2$ zersetzt; DCl steht dann für die säure-katalysierte Tautomerisierung zur Verfügung.

10 Konjugierte nucleophile Addition

Mit Knoevenagel-Produkten lassen sich sehr schön Doppelbindungssysteme aufbauen. Die hohe Polarisierung der Doppelbindung durch die geminalen -M-CO $_2$ Et-Substituenten erlaubt einen nucleophilen Angriff. Ein elektrophiler Angriff ist nicht möglich, da die Alkene dafür nicht elektronenreich genug sind. Analog reagieren auch α , β -ungesättigte Ester, Ketone, Aldehyde, Nitrile und Sulfone sowie Nitroalkene.

Der Effekt der Übertragung elektronischer Effekte über Doppelbindungen hinweg wird als Vinylogie (Claisen 1926) bezeichnet.

10.1 Reaktionen an der β -Position

Nucleophile sind neben Aminen auch Thiole. Alkohole sind nicht nucleophil genug, aber Alkohalte (in THF) können verwendet werden:

Auch die Deprotonierung von α , β -ungesättigten Carbonylen in γ -Position hat für viele Synthesen eine Bedeutung. Sie lässt sich beispielsweise mit LDA durchführen. Es gibt aber Fälle, in denen LDA statt als Base zu deprotonieren als Nucleophil angreift:

10.2 Reaktivität

Die Reaktivität ist wie bei den Carbonsäurederivaten: je stärker die Substituenten e⁻-ziehend wirken, desto reaktiver ist die konjugierte C=C-Bindung. Nitroalkene und Knoevenagel-Produkte sind ähnlich reaktiv, dann folgen Vinylaldehyde, Vinylsulfone, Vinylketone, Vinylester und Vinylamide.

10.3 Selektivität

Problem ist, dass neben der 1,4- auch die 1,2-Addition auftreten kann. Die beiden Reaktionen treten als Konkurrenzreaktionen auf, es gibt aber viele Fälle, in denen die Reaktion sehr selektiv ist. Generell gilt folgendes Schema:

Die 1,2-Addition verläuft schneller, weil die C=O-Doppelbindung wesentlich stärker polarisiert ist und somit das C-Atom stärker elektrophil ist. Während die 1,2-Addition reversibel ist, verläuft die 1,4-Addition irreversibel und liefert das thermodynamische Produkt (konjugationsstabilisiertes Anion und höhere Stabilität der C=O-Bindung).

Die Reaktion verläuft nicht nur unter basischen Bedingungen, sondern auch unter sauren (wobei auch dort das 1,2-Addukt kinetisch und das 1,4-Addukt thermodynamisch bevorzugt ist).

Stabilität und Reaktivität Stabile Verbindungen haben einen niedrigen Energieinhalt, instabile einen hohen (thermodynamische Eigenschaft). Reaktive Verbindungen eine niedrige Aktivierungsenergie, unreaktive eine hohe (kinetische Eigenschaft).

Grundsätzlich kann man sich zur Reaktivität merken:

- Dicarbonylalkene, Nitroalkene, Vinylsulfone und Vinylnitrile bilden fast ausschließlich 1,4-Addukte.
- Vinylketone liefern meist eine Mischung aus 1,4- und 1,2-Addukt.
- Vinylaldehyde liefern fast ausschließlich 1,2-Addukte.

10.4 Michael-Addition

In der Michael-Addition addieren Enolate als Nucleophile an α , β -ungesättigte Carbonylverbindungen (Michael-Systeme):

Die Reaktion ist sehr flexibel, was das Enolat angeht. Es können beispielsweise auch einfache Ketone eingesetzt werden:

Triebkraft der Reaktion ist die Bildung einer C-C-Bindung auf Kosten einer C=C-Bindung (schwache π -Bindung).

10.5 Probleme

- Gefahr der Polymerisation/Oligomerisation, da das Produkt seinerseits Enolate bilden kann.
- Michael-Akzeptor enthält ebenfalls acide Protonen.
- Das Intermediat kann ebenfalls an das Michael-System addieren.

10.6 Ausweg

Um diese Probleme zu vermeiden, wird zunächst das Enolat gebildet, wobei LDA vorgelegt wird. Erst anschließend wird der Michael-Akzeptor zugegeben:

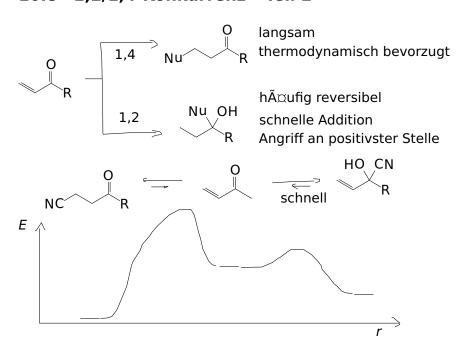
Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-07-08 Dr. Marcel Sickert

10.7 Robinson-Anellierung

Bei der Robinson-Anellierung handelt es sich um eine Sequenz aus Michael-Addition und Aldol-Kondensation.

Die Robinson-Anellierung ist in der Synthese von Steroiden von Bedeutung:

10.8 1,2/1,4-Konkurrenz - Teil 2



10.9 1,2/1,4-Bevorzugung durch Orbitalwechselwirkungen

Der bevorzugte Ort der Substitution hängt auch von der Härte/Weichheit des Nucleophils ab. Weiche Basen (etwa RS⁻) bevorzugen beim Angriff den Ort des größten Orbitalkoeffizienten, harte den der größten Ladung.

$$H = 0$$
 $= 0$
 -0.48
 $+0.59$

10.10 Steuerung der 1,2/1,4-Regioselektivität durch das Gegenion

Die Reaktion

läuft mit unterschiedlichen metallorganischen Reagenzien unterschiedlich ab:

- * vermutlich aktives Reagenz, das in situ aus BuMgBr und CeCl₃ hergestellt wird.
- * in situ aus Cul und 2 BuLi.

Ce³⁺ ist ein sehr elektronenarmes Metall, welches hart und oxophil ist und durch Koordination an das Carbonyl-O den Elektronenmangel am Carbonyl-C erhöht.

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-07-14

Prof. Dr. Christoph Schneider

Für die Klausur bevorzugt ansehen:

- Radikalchemie
- Nucleophile Substitution (S_N2), Gabriel-Synthese
- Pericyclische Reaktionen (Diels-Alder-Reaktion)
- Aromatenchemie (auch Heteroaromaten); Fünfringaromaten (Furane, Indole, . . .) besonders elektronenreich

- Acetalisierung
- Veresterung mit verschiedenen Methoden (Derivatisierung als Chloride, Anhydride, Imidazolide; Aktivierung mit DCC/DMAP, Mukaiyama)
- Wittig-Reaktionen (auch HWE-Reaktion und Still-Gennari-Reaktion)
- Aldolreaktionen, Mannichreaktionen, andere Reaktionen von Enolaten
- Umpolung
- selektive Reduktion, Anzahl der benötigten Äquivalente für verschiedene Substrate

Ce-organische Reagenzien sind 1,2-selektiv, während Cu-organische Reagenzien 1,4-selektiv sind. Ce³⁺ ist ein frühes, hochoxidiertes und damit hartes und oxophiles Ion. Wegen der bevorzugten Koordination an das Carbonyl-O erfolgt der Angriff bevorzugt am harten Carbonyl-C-Atom.

Das Cu-organische Reagenz ist 1,4-selektiv, da es zunächst einen π -Komplex mit der C=C-Bindung eingeht:

11 Oxidationen und Reduktionen

11.1 Einführung

Die wichtigsten Reduktionsmittel in der organischen Chemie sind komplexe Hydride:

- LiAlH₄ als sehr reaktives Reduktionsmittel zur Reduktion aller Carbonylverbindungen sowie diverser weiterer reduzierbarer Stoffe
- NaBH₄ zur Reduktion von Ketonen und Aldehyden (nicht jedoch Carbonsäurederivaten)
- DIBAH (ⁱBu)₂AlH zur Reduktion von Aldehyden, Ketonen, Estern und Weinreb-Amiden (Amide mit Alkoxygruppe am N).

DIBAH ermöglicht sowohl die selektive Reduktion zum Aldehyd (in nicht-koordinierenden Lösungsmitteln wie $\mathrm{CH_2Cl_2}$ oder Toluol) als auch zum Alkohol (in koordinierenden Lösungsmitteln).

Als Intermediat entsteht ein Al-Chelat-Komplex, der in THF aufgebrochen wird, sodass *in situ* der Aldehyd entsteht, der dann zum Alkohol weiterreagiert.

$$\begin{array}{c}
O \\
Al(^{i}Bu)_{2}
\end{array}$$

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

$$O \\
H$$

In nicht-koordinierenden Lösungsmitteln ist der Komplex so stabil, dass die Abspaltung des Alkoholats verhindert wird und somit die Reduktion auf der Stufe des Aldehydes stehenbleibt. Bei wässriger Aufarbeitung wird dann zunächst überschüssiges DIBAH vernichtet bevor der Komplex hydrolysiert wird und schließlich den Aldehyd bildet.

11.2 Chemoselektivität von Reduktion und Hydrierung

NaBH₄ allein würde auch teilweise die konjugierte C=C-Bindung reduzieren, bevor die Ketogruppe reduziert wird.

Primäre Carbonsäureamide brauchen insgesamt 4 H⁻-Äquivalente, sekundäre Carbonsäureamide und Carbonsäuren 3 H⁻-Äquivalente, da LiAlH₄ stark basisch ist und vorher in einer Säure-Base-Reaktion reagiert.

11.3 Reduktion von Halogenalkanen und Tosylaten mit LiAlH₄

Chlor- Brom- und Iodalkane sowie Tosylate lassen sich mit $LiAlH_4$ in einer S_N2 -artigen Reaktion reduzieren:

Noch besser geht die Reaktion mit LiBHEt₃, welches durch den +I-Effekt der Et-Gruppen ein besonders nucleophiles H-Atom aufweist.

11.4 Elektronentransfer-Reduktionen

11.4.1 Bouveault-Blanc-Reduktion

Mit der Bouveault-Blanc-Reduktion lassen sich Ester zu Alkoholen reduzieren. Dazu wird eine Suspension von Na in Xyxlol eingesetzt, die Elektronen an den Ester abgibt, der zugetropft wird:

11.4.2 Acyloin-Kondensation

Wird die Bouveault-Blanc-Reduktion als intramolekulare Reaktion durchgeführt, bilden sich 2-Hydroxyketone (Acyloine):

11.4.3 Birch-Reduktion

Die Birch-Reduktion dient der Reduktion von Aromaten zu 1,4-Dienen:

$$\begin{array}{c} O \\ & e^{-} \\ & \downarrow \\ & \downarrow$$

Der 1. Schritt der Reaktion ist die Oxidation des Alkalimetalls durch NH_3 , wobei relativ beständige solvatisierte e^- entstehen. Im 2. Schritt wird ein e^- auf den Aromaten transferiert, der im daraufhin protoniert wird (ausschließlich in *ortho-*Position). Dann wird wieder ein Elektron transferiert. Das entstehende Pentadienid-Anion hat den Ort der höchsten Elektronendichte am zentralen C-Atom, sodass dieses protoniert wird.

Der Substituent bestimmt dabei über die Lage der Doppelbindungen. Eine Birch-Reduktion von Benzoesäure liefert analog (nur mit entgegengesetztem M-Effekt):

Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie Vorlesung 2014-07-15 Prof. Dr. Christoph Schneider

11.5 Selektive Alkoholoxidation

Von den Stufen

sind die schwierigsten diejenigen, die auf der Stufe des Aldehydes stehenbleiben.

11.5.1 Jones-Oxidation

Die Jones-Oxidation oxidiert primäre Alkohole zu den Carbonsäuren durch. Hier wird in situ zunächst CrO₃ hergestellt:

$$K_{2}Cr_{2}O_{7} + H_{2}SO_{4}(aq) \Longrightarrow K_{2}SO_{4} + 2 CrO_{3} + H_{2}O$$

$$OH + CrO_{3} \longrightarrow H_{1}O_{0}O \qquad O$$

$$Chrom(VI)- \qquad Halbs \tilde{A} \bowtie ure ester$$

$$OH \longrightarrow OH \longrightarrow OH$$

$$OH \longrightarrow OH$$

$$OH \longrightarrow OH$$

$$OH \longrightarrow OH$$

Die Jones-Oxidation wird heutzutage kaum noch angewendet, zeigt aber, welches Problem bei der Oxidation von Aldehyden im wässrigen Medium auftritt: Der Aldehyd bildet *in situ* ein Aldehydhydrat, welches dann wieder mit CrO₃ reagiert und dabei die Säure bildet.

11.5.2 Selektive Oxidation zum Aldehyd

Als Reagenz zur selektiven Alkohol-Oxidation zum Aldehyd wird wasserfreies Pyridiniumchlorochromat eingesetzt, welches *in situ* CrO₃ bildet:

11.5.3 Swern-Oxidation

Bei der Swern-Oxidation wird DMSO als Oxidationsmittel eingesetzt. Es wird dazu mit Oxalylchlorid (Oxalsäuredichlorid) aktiviert:

In Summe wird je 1 eq DMSO, (COCI)₂ und NEt₃ benötigt.

11.5.4 Dess-Martin-Oxidation

In der Dess-Martin-Oxidation wird ein hypervalentes lodatom (Triessigsäureester des IBX) eingesetzt:

Analog kann die Reaktion auch mit IBX

selbst durchgeführt werden. IBX hat den Vorteil, dass es einfacher herzustellen ist und stabiler ist. Nachteilig ist seine sehr schlechte Löslichkeit in den meisten Lösungsmitteln.

11.5.5 Oxidative C=C-Spaltung: Glycolspaltung

Alternative: Ozonolyse

Bei der Glycolspaltung wird ein 1,2-Diol (Glycol, zugänglich aus den Alkenen durch 1,2-Dihydroxylierung) verwendet:

11.5.6 Baeyer-Villiger-Oxidation

In der Baeyer-Villiger-Oxidation wird ein Keton mit mCPBA gespalten:

Die Baeyer-Villiger-Oxidation ist hoch regioselektiv. Es wandert unter Retention der Konfiguration desjenigen Restes, der positive Ladungen im Übergangszustand besser stabilisieren kann.

mCPBA wird auch in der Epoxidierung eingesetzt, die Baeyer-Villiger-Oxidation ist aber in der Regel sehr viel schneller als die Epoxidierung, sodass sie auch bei Substraten eingesetzt werden kann, die C=C-Doppelbindungen enthalten.