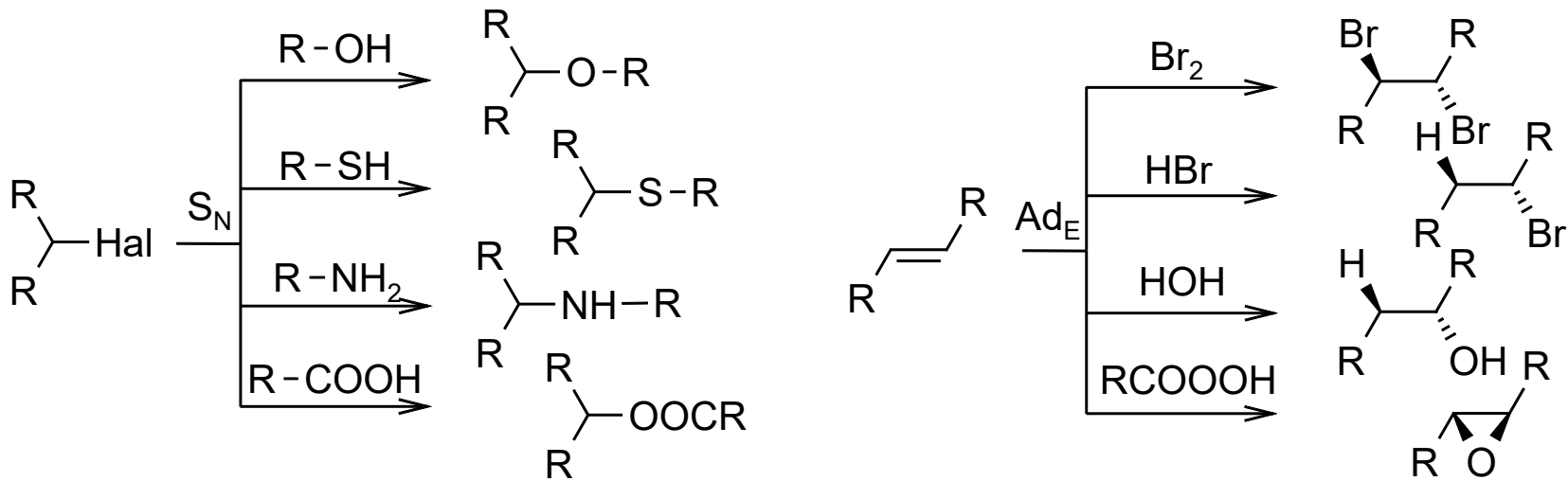


Synthese und Umwandlung von Funktionellen Gruppen I (OC 04a)

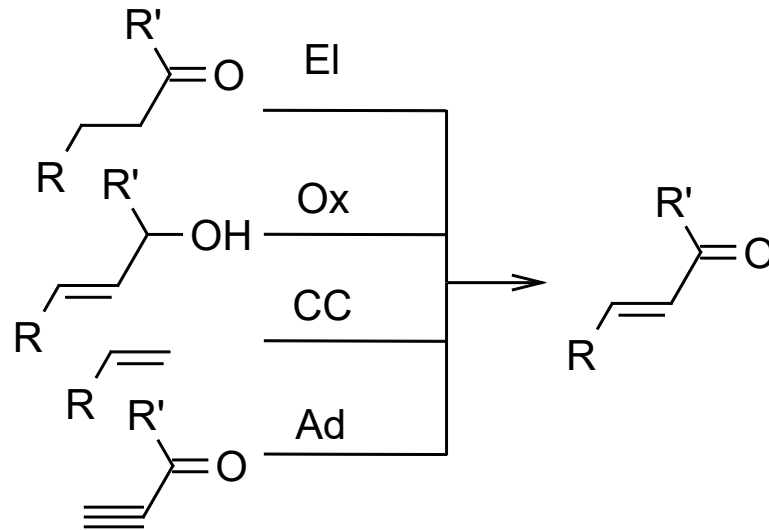
Bisherige Vorlesungen in OC

- OC1: Einführung in OC, Bindungsverhältnisse, elementare Stereochemie, Substanzklassen in der OC, elementare Reaktionen dieser Substanzklassen, einfache Reaktionsmechanismen
- OC2: detaillierte systematische Betrachtung aller Reaktionsmechanismen in der OC. OC2 geht der Frage nach: welche Produkte entstehen, wenn man mit einer bestimmten Ausgangssubstanz eine S_N -Reaktion, eine Eliminierung, eine Oxidation usw. macht?



Hier in der OC4

- behandeln wir die Frage: mit welchen Reaktionen kann man ein vorgegebenes Strukturelement aufbauen?
- OC4 orientiert sich an der täglichen Praxis des synthetisch arbeitenden Chemikers.







- Voraussetzung für diese Vorgehensweise: beherrschen aller Reaktionsmechanismen, kennen von Reaktivitäten, Kompatibilitäten
- Je mehr Reaktionen man kennt, um so besser!!! Diese Reaktionen sollen Sie in der OC4 lernen. Reaktionen, die Sie schon aus der OC2 kennen, werden unter Verweis auf das OC2-Skript nur kurz erwähnt (sind aber trotzdem klausurrelevant).

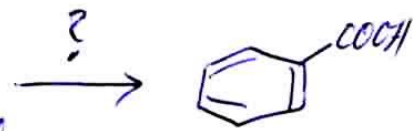
Übungsaufgabe 1

im online-Skript werden immer wieder handschriftliche Übungsaufgaben eingepostet, die ich sonst als Frage an's Auditorium gestellt habe und die wir dann gemeinsam besprochen haben. Ihre Lösungsvorschläge können Sie gerne bei Moodle posten, ich werde dann auch die Lösungen präsentieren, sobald einige Lösungsvorschläge eingegangen sind.

Wie können Sie Benzoesäure herstellen? Wählen Sie dazu aus den angegebenen Chemikalien die geeigneten aus und beschreiben Sie Ihren Syntheseweg

vorhandene Chemikalien im Labor

Et_2O , THF, DMF, EtOH, , Emulgator, MeOH, iPrOH, H_2O
 NaOH , KOH , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH , $n\text{BuLi}$, Br_2 , I_2 , KBr
 KI , MgSO_4 , Na_2SO_4 , ZnBr_2 , AlCl_3 , Fe , Zn , Mg , Li , Na , CrO_3 , KMnO_4 ,
, , , $\text{MeO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OMe}$, N_2 , Ar , He , CO_2 , CO , $\text{NH}_3(\text{g})$, $\text{HCl}(\text{aq})$.



Inhalt

Übersicht über funktionelle Gruppen

Halogene

- aus Alkanen durch radikalische Halogenierung
- aus Alkenen durch Wohl-Ziegler-Bromierung
- aus Alkenen durch Halolactonisierung
- aus Alkenen durch Addition von HX
- aus Alkenen durch Addition von X₂
- aus Alkenen und Alkinen durch Hydroborierung/Halogenierung
- aus Alkoholen durch S_Ni
- aus Alkoholen durch Appel-Reaktion und Mitsunobu-Reaktion
- aus Halogenen und Tosylaten durch Finkelsteijn-Reaktion
- aus Carbonsäuren durch Hunsdiecker-Reaktion
- aus Carbonylverbindungen durch α-Halogenierung
- aus Aromaten durch Kernhalogenierung
- aus Aromaten durch Chloralkylierung
- aus Diazoverbindungen durch Sandmeyer-Reaktion und durch Schiemann-Reaktion

Alkene

- aus Dreifachbindungen durch Lindlar-Hydrierung
- aus Propargylalkoholen durch LAH-Reduktion
- aus Dreifachbindungen durch Hydroborierung, Hydrostannylierung
- aus Doppelbindungen durch Isomerisierung
- aus Aldehyden/Ketonen durch Wittig-Reaktion
- aus Aldehyden/Ketonen durch Horner-Emmons-Reaktion

Alkene

aus Aldehyden/Ketonen durch Still-Gennari-Reaktion
aus Aldehyden/Ketonen durch Julia-Olefinierung und Julia-Lythgoe-Olefinierung
aus Aldehyden/Ketonen durch Stevens-Reaktion
aus Aldehyden/Ketonen durch Shapiro-Reaktion
aus Aldehyden/Ketonen durch Tebbe-Reaktion
aus Aldehyden/Ketonen durch McMurry-Reaktion
aus Bis-Alkenen durch Olefin-Metathese
aus Aldehyden/Ketonen durch Silylenoletherbildung
aus Alkoholen durch Eliminierung
aus Halogeniden durch Eliminierung
aus Epoxiden durch Eliminierung/Reduktion
aus Aromaten durch Birch-Hückel-Reduktion
aus Alkenen und Dienen durch Diels-Alder-Reaktion

Alkine

aus Olefinen durch Eliminierung
aus Aldehyden/Ketonen durch Seyferth-Reaktion bzw. Bestmann-Variante
aus Aldehyden durch Corey-Fuchs-Reaktion
aus Aldehyden/Ketonen durch Addition von $\text{Li-CH}_2\text{X}$
aus Halogeniden/Tosylaten und Acetylidene durch $\text{S}_\text{N}2$
aus Alkenen durch Eschenmoser-Fragmentierung
aus Aldehyden/Ketonen durch Reppe-Reaktion
aus Acetylidene durch Isomerisierung
aus Halogeniden durch Glaser-Kupplung

Alkohole

- aus Halogeniden durch Hydrolyse
- aus Estern durch Hydrolyse
- aus Epoxiden durch Reduktion
- aus Olefinen durch Addition von Wasser
- aus Olefinen durch Hydroborierung/Oxidation
- aus Aldehyden/Ketonen durch Reduktion
- aus Aldehyden/Ketonen/Carbonsäurederivaten durch AdNC=O
- aus Epoxiden durch nucleophile Substitution
- aus Carbonsäurederivaten durch Reduktion
- aus Ethern durch Etherspaltung
- aus Aminen durch Diazotierung/Verkochung
- aus Alkoholen durch Mitsunobu-Reaktion

1,2-Diol

- aus Olefinen durch cis-Hydroxylierung
- aus Olefinen durch Epoxidierung/Hydrolyse
- aus Epoxiden durch Hydrolyse
- aus 1,2-Diketon/2-Ketoaldehyd/2-Ketocarbonsäurederivat durch Reduktion
- aus α -Hydroxyketon/ α -Hydroxyaldehyd/ α -Hydroxycarbonsäurederivat durch Reduktion
- aus Aldehyden/Ketonen durch Pinacol-Kupplung

1,3-Diol

- aus 1,3-Diketonen durch Reduktion
- aus Aldolen durch Reduktion
- aus α,β -Epoxyketonen durch Reduktion
- aus α,β -ungesättigten Ketonen durch Oxa-Michael-Addition/Reduktion

Ether/Epoxid/Oxetan

- aus Alkohol und Halogenid (Williamson-Ether-Synthese)
- aus Ester durch Reduktion
- aus Acetal durch Eliminierung von Alkohol
- aus Olefin durch Prileschaev-Reaktion
- aus α,β -ungesättigtem Keton durch Scheffer-Weitz-Reaktion
- aus Aldehyd/Keton durch Darzens-Glycidester-Synthese
- aus Aldehyden/Ketonen und Schwefel-Yliden

Aldehyd

- aus prim. Alkohol durch Oxidation
- aus prim. Halogenid durch Oxidation
- aus Carbonsäurederivat durch Reduktion
- aus Acetal/Halbacetal durch Hydrolyse
- aus Dithioacetal durch Hydrolyse
- aus gem. Dihalogenid durch Hydrolyse
- aus Aromat durch Formylierungs-Reaktion
- aus Olefin durch Ozonolyse
- aus Vinyl-Allyl-Ether durch Claisen-Umlagerung
- aus 1,2-Diol durch Glycolspaltung
- aus Imin/Oxim/Hydraxon/Semicarbazon durch Hydrolyse
- aus prim. Nitroverbindung durch Nef-Reaktion

Halbacetal/Acetal/Dithioacetal

- aus Aldehyd/Keton und Alkohol
- aus Lacton durch Reduktion
- aus Aldehyd/Keton durch Ethandithiol/1,1-Propandithiol

Keton

aus sec. Alkohol durch Oxidation

aus Imin/Oxim/Hydrazon/Semicarbazon durch Hydrolyse

aus sec. Nitroverbindung durch Nef-Reaktion

aus Vinyl-Allyl-Ether durch Claisen-Umlagerung

aus gem. Dihalogenid durch Hydrolyse

aus Halbacetal/Acetal/Dithioacetal durch Hydrolyse

aus Imin/Oxim/Hydrazon/Semicarbazon durch Hydrolyse

aus Carbonsäurederivat durch Nucleophile Substitution

aus Aromat durch Acylierung

α,β -ungesättigtes Keton/Aldehyd

aus α -Halogenketon/Aldehyd durch Eliminierung

aus β -Halogenketon/Aldehyd durch Eliminierung

aus Aldehyden/Ketonen durch Aldol-Kondensation

aus α -Phenylseleno-Aldehyden/Ketonen durch Eliminierung

aus Alkenen durch Oxidation in Allylstellung

2-Hydroxy-Aldehyd/Keton

aus Aldehyden/Ketonen durch Corey-Seebach-Reaktion

aus α -Halogen-Aldehyden/Ketonen durch Hydrolyse

aus α,β -Epoxy-Aldehyden/Ketonen durch nucleophile Substitution

aus Aldehyden durch Benzoinkondensation

aus Estern durch Acyloinkondensation

aus Enolaten durch Davis-Oxidation

aus Enolaten durch Oxidation mit MoOPH

aus Silylenolethern durch Hassner-Rubottom-Oxidation

3-Hydroxy-Aldehyd/Keton

aus Aldehyden/Ketonen durch Aldol-Reaktion

aus α,β -Epoxy-Aldehyden/Ketonen durch Reduktion

Carbonsäure

aus Carbonsäurederivaten durch Hydrolyse

aus prim. Alkohol durch Oxidation

aus Keton durch Baeyer-Villiger-Oxidation/Hydrolyse

aus metallogenischer Verbindung und CO₂

Carbonsäurehalogenid

aus Carbonsäure und Thionylchlorid/Oxalylchlorid/Phosphortribromid/...

Carbonsäureanhydrid

aus Carbonsäure und P₄O₁₀

aus Carbonsäuresalz und Carbonsäurehalogenid

aus Carbonsäure und Carbonsäureanhydrid

Ester/Lacton

aus Carbonsäure und Alkohol durch Veresterung

aus Estern durch Umesterung

aus Keton durch Baeyer-Villiger-Oxidation

aus aromatischem Keton durch Dakin-Reaktion

aus ω -Hydroxycarbonsäure durch Macrolactonisierung

Amid/Lactam

- aus Carbonsäure und Amin
- aus Carbonsäurehalogenid und Amin
- aus Oxim durch Beckmann-Umlagerung
- aus ω -Aminocarbonsäure durch Macrolactamisierung
- aus Carbonsäurehalogenid und Methoxymethylamin (\rightarrow Weinreb-Amid)
- aus Carbonsäuren und Isonitrilen durch Ugi-Reaktion

α -Halogencarbonsäure/carbonsäureester

- aus Carbonsäuren durch Hell-Vollhard-Zelinski-Reaktion
- aus α -Aminosäuren durch Diazotierung/Halogenierung
- aus Carbonsäureesterenolat durch Halogenierung

α -Hydroxycarbonsäuren

- aus α -Halogencarbonsäuren durch Hydrolyse
- aus α -Aminosäuren durch Diazotierung/Hydrolyse
- aus Cyanhydrinen durch Hydrolyse
- aus Carbonsäureesterenolat durch Davis-Oxidation
- aus Carbonsäureesterenolat durch Oxidation mit MoOPH
- aus Silylketenacetal durch Rubottom-Oxidation

α -Aminocarbonsäure

- aus α -Halogencarbonsäure durch Aminolyse
- aus Aldehyden, KCN und NH₃ durch Strecker-Synthese
- aus Aldehyden durch Erlenmeyer-Azlacton-Synthese
- aus Bislactimethern durch Schöllkopf-Reaktion

α,β -ungesättigte Carbonsäure

- aus α -Halogencarbonsäure durch Michaelis-Arbuzov-Reaktion/Horner-Emmons-Reaktion

Nitril

- aus Halogenid durch SN-Reaktion
- aus Carbonsäureamid durch Wasserabspaltung
- aus Oxim durch Wasserabspaltung

Isonitril

- aus Formamid durch Wasserabspaltung (Ugi-Isonitril-Synthese)
- aus Halogenid und AgCN

Amin

- aus Ammoniak und Halogenid durch Alkylierung
- aus Carbonsäureamid durch Reduktion
- aus Imin durch Reduktion
- aus Nitril durch Reduktion
- aus Aldehyd/Keton, Formaldehyd, Amin durch Mannich-Reaktion
- aus Halogenid durch Gabriel-Synthese
- aus Aldehyd und Amin durch reduktive Aminierung (Eschweiler-Clark-Reaktion)

Hydroxylamin

- aus Aminen durch Oxidation
- aus Hydroxylamin durch Alkylierung

Imin/Schiffsche Base

- aus Aldehyd/Keton und Amin

Oxim

- aus Aldehyd/keton und Hydroxylamin
- aus Alkanen durch radikalische Nitrosierung
- aus CH-aziden Verbindungen durch Nitrosierung/Tautomerie

Hydrazon

aus Aldehyd/Keton und Hydrazin

Diazoniumionen

aus aromatischen Aminen durch Diazotierung

Diazoverbindungen

aus α -Aminocarbonylverbindungen durch Diazotierung

aus N-Alkyl-N-Nitroso-Harnstoff durch Umlagerung/Eliminierung

Azoverbindungen

aus Diazoniumionen durch Azokupplung

Thiol/Thioether

aus Halogenid durch SN

Sulfoxid/Sulfon

aus Thioether durch Oxidation

aus Sulfoxid durch Alkylierung

aus Sulfon durch Alkylierung

aus Sulfonylchlorid durch Alkylierung

Sulfonsäure

aus Thiol durch Oxidation

aus Aromaten durch Sulfonierung

aus Aromaten durch Sulfochlorierung/Hydrolyse

Phosphonat

aus Halogenid und Michaelis-Arbuzov-Reaktion

Phosphat

aus Halogenid und Phosphorsäuresalz

Literatur

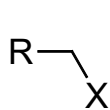
- „Reaktionsmechanismen“, R. Brückner, Spektrum-Verlag, 3. Aufl. 2004, 70 €, das Lehrbuch zu Reaktionen in der Organischen Chemie
- „Advanced Organic Chemistry“ Teil A + Teil B , F. A. Carey/ R. J. Sundberg, Springer-Verlag, 5. Aufl. 2007, ≈ 100 €
sehr gutes Lehrbuch für Organische Chemie, auch noch für's Master-Studium (keine Stoffchemie)
- „Organic Chemistry“, J. Clayden/ N. Greeves/ S. Warren, Oxford University Press, 2. Aufl. 2012, ≈ 80 €, sehr gutes Lehrbuch für Organische Chemie; gibt es auch auf deutsch.
- „Advanced Organic Chemistry“, J. March/ M. B. Smith, Wiley, 7. Aufl. 2013, ≈ 95 €, hervorragend für Fortgeschrittene und als Nachschlagewerk
- „Classics in Total Synthesis I“, K. C. Nicolaou, E. J. Soerensen, Wiley-VCH, 1996, ≈ 60 €, hervorragendes weiterführendes Werk zur Naturstoffsynthese
- „Classics in Total Synthesis II“, K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, Wiley-VCH, 2003, ≈ 60 €, hervorragendes weiterführendes Werk zur Naturstoffsynthese

- „Classics in Total Synthesis III“, K. C. Nicolaou, J. S. Chen, Wiley-VCH, 2011, ≈ 60 €, hervorragendes weiterführendes Werk zur Naturstoffsynthese
- „Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis“, L. Kürti, B. Czacko, Elsevier-Verlag, 84 €, didaktisch hervorragendes Buch zu Namensreaktionen
- „Organic Synthesis“, M. B. Smith, 4. Aufl. 2016, Elsevier Verlag, 115 €, hervorragendes Buch über Organische Synthese, auch noch für´s Master-Studium
- „Comprehensive Organic Transformations“, R. C. Larock, Wiley-VCH, 3. Aufl. 2018, ≈ 1000 €, Nachschlagewerk („Chemical Abstracts“ für den Schreibtisch mit 60.000 Reaktionen und mit 150.000 Literaturstellen)
- „Protective Groups in Organic Synthesis“, T. W. Greene, P. Wuts, Wiley-VCH, 5. Aufl. 2014, ≈ 75 €, Nachschlagewerk zu Schutzgruppen
- „Protecting Groups in Organic Chemistry“, P. Kochinsky, Thieme-Verlag, 3. Aufl. 2006, ≈ 70 €, Nachschlagewerk zu Schutzgruppen
- „Lehrbuch der Organischen Chemie“, H. Beyer, W. Walter, W. Francke, Hirzel-Verlag, 25. Aufl. 2015, ≈ 75 €, d a s Lehrbuch zu Stoffchemie 15

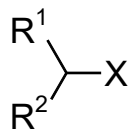
1. Grundlagen der Organischen Synthese

1.1. Übersicht über funktionelle Gruppen

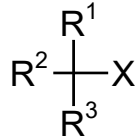
• Halogenide



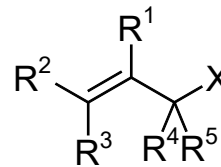
primäres
Phenylhalogenid
Halogenid



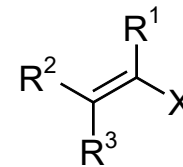
secundäres
Halogenid



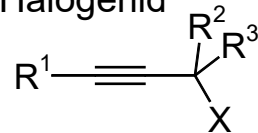
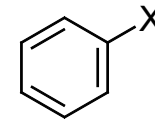
tertiäres
Halogenid



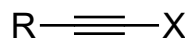
Allylhalogenid



Vinylhalogenid



Propargylhalogenid

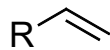


Alkinylhalogenid

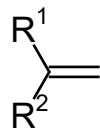
X = F, Cl, Br, I

R, R¹ – R⁵ = H, Alkyl, Aryl, ...

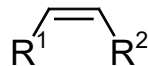
• Alkene, Diene, Allene



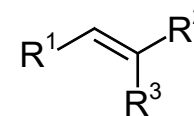
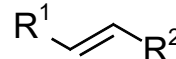
endständige Alkene



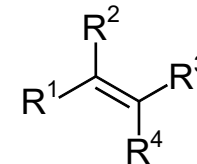
vierfach subst.



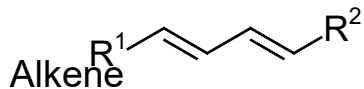
zweifach substituierte Alkene



dreifach subst.

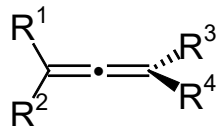


Alkene



E,E-Dien

allg.: *konjugierte* Diene usw.



Allen

kumulierte Diene usw.

R¹ – R⁴ = Alkyl, Aryl, ...

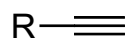
Übungsaufgabe 2

- Welche Reaktionstypen funktionieren bei primären und sekundären Halogeniden, die bei tertiären Halogeniden nicht funktionieren?
- Warum ist es sinnvoll zwischen prim., sec. u. tert. Halogeniden und Allylhalogeniden zu unterscheiden?
- Kann man mit Vinylhalogeniden und Phenylhalogeniden S_N2 -Reaktionen durchführen? Begründung?

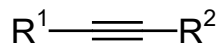
Übungsaufgabe 3

Welche Faktoren beeinflussen die Stabilität der angegebenen Alkene?

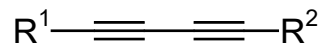
• Alkine, Diene



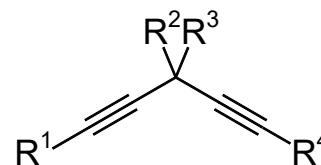
terminales Alkin



internes Alkin



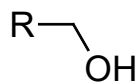
konjugiertes Diin
1,3-Diin



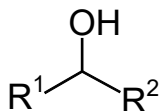
skipped Diin
1,4-Diin

$R^1 - R^4 = H, \text{ Alkyl, Aryl, ...}$

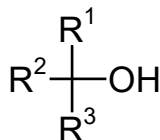
• Alkohole, Dirole, Triole



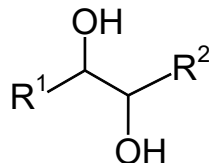
primärer
Phenol
Alkohol



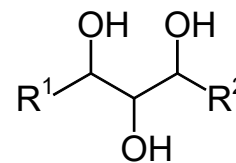
secundärer
Alkohol



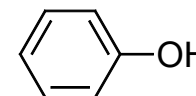
tertiärer
Alkohol



1,2-Diol



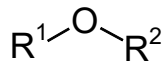
1,2,3-Triol



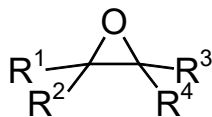
Phenol

$R^1, R^2 = \text{Alkyl, Aryl, ...}$

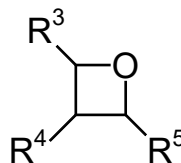
• Ether, Epoxide, Oxetane



Ether



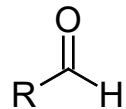
Epoxid (Oxiran)



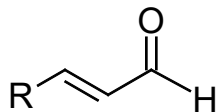
Oxetan

$R^1 - R^4 = H, \text{ Alkyl, Aryl, ...}$

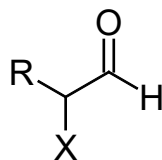
- Aldehyde, Ketone, α,β -ungesättigter Aldehyd/Keton, α -subst. Aldehyd/Keton, β -subst. Aldehyd/Keton



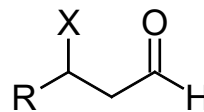
der Aldehyd



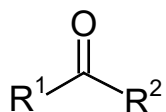
α,β -ungesättigter Aldehyd



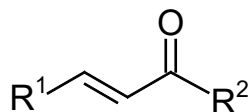
α -substituierter Aldehyd



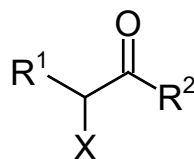
β -substituierter Aldehyd



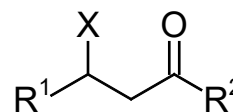
das Keton



α,β -ungesättigtes Keton



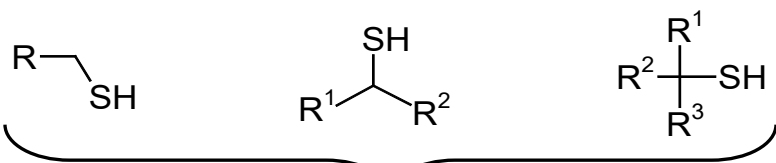
α -substituiertes Keton



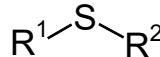
β -substituiertes Keton

R, R¹, R² = Alkyl, Aryl X = F, Cl, Br, I, OH, OR³, SH, SR⁴, NH₂, NHR⁵, NR⁶R⁷, Alkyl, Aryl, ...

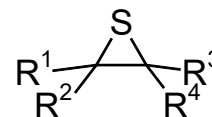
- Thioalkohole, Thioether, Thiirane, Thietane, Thioaldehyde, Thioketone



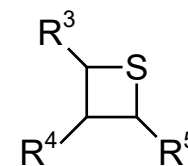
Thioalkohole



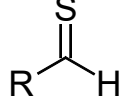
Thioether



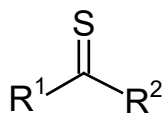
Thiiran



Thietan



Thioaldehyde



Thioketone

Übungsaufgabe 4

- a) Was sind die wesentlichen strukturellen Unterschiede zwischen einem Alkohol und Phenol?
- b) Wie wirken sich diese Unterschiede auf chemische Eigenschaften dieser Verbindungen aus?

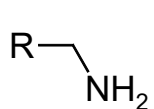
Übungsaufgabe 5

Warum sind Epoxide (= Oxirane) bei S_N -Reaktionen reaktiver als acyclische Ether?

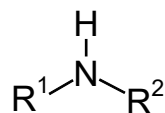
Übungsaufgabe 6

Ketone mit α -CH- oder CH_2 -Gruppen kann man mit LDA bei tiefen Temperaturen (-78°C /THF) zum Enolat deprotonieren. Formulieren Sie diese Reaktion. Kann man die entsprechende Reaktion auch mit einem β -Halogenketon mit α - CH_2 -Gruppe durchführen? Begründung?

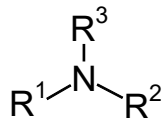
- Amine, Hydroxylamine, Hydrazine, Azide**



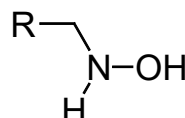
primäres



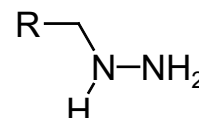
secundäres



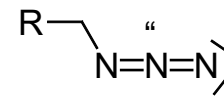
tertiäres



Hydroxylamin



Hydrazin



Azid

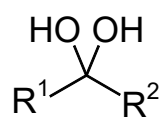
Amin

Amin

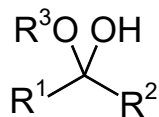
Amin

R, R¹ – R³ = Alkyl, Aryl, ...

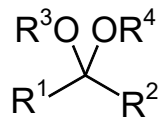
- Hydrat, Halbacetal, Acetal, Dithioacetal, N,O-Acetal, Enolether, Enolester, Enamine, Enamide**



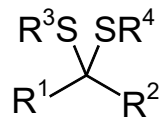
Hydrat



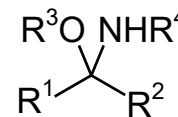
Halbacetal



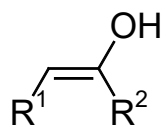
Acetal



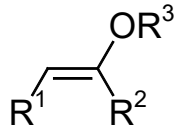
Thioacetal



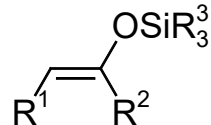
N,O-Acetal (Aminal)



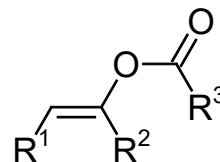
Enol



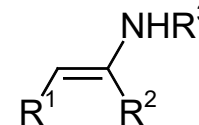
Enolether



Silylenolether



Enolester



Enamin

R¹, R² = H, Alkyl, Aryl, ...

R³ = Alkyl, Aryl, ...

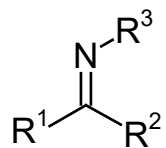
Übungsaufgabe 7

Wie und warum unterscheidet sich die Nucleophilie von Et-NH_2 , Et-NH-Et und Et_3N ?

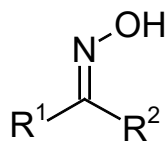
Übungsaufgabe 8

- Warum kann man ein Hydrat nicht einfach als 1,1-Diol ansehen?
- Warum kann man ein Halbacetal nicht einfach als 1-Hydroxyether ansehen?
- Geben Sie drei Beispiele für stabile Hydrate an.
- Nennen Sie ein Beispiel für ein stabiles Halbacetal.

- Imine, Oxime, Oximether, Hydrazone, Semicarbazone**



Imin



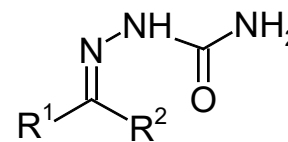
Oxim



Oximether



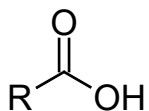
Hydrazon



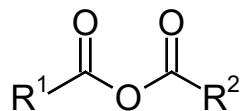
Semicarbazon

R1, R2 = H, Alkyl, Aryl, ... R3 = Alkyl, Aryl, ...

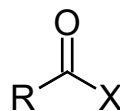
- Carbonsäuren, Carbonsäurederivate**



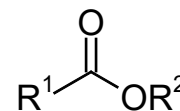
Carbonsäure



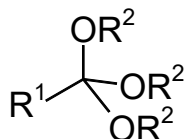
Carbonsäureanhydrid



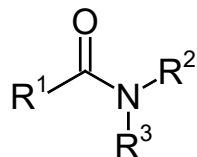
Carbonsäurechlorid



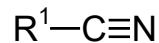
Carbonsäureester



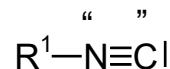
Orthoester
Isonitril



Carbonsäureamid

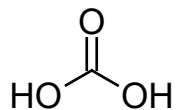


Nitril

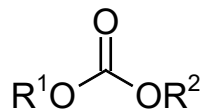


R¹ – R³ = Alkyl, Aryl, ...

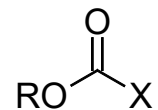
- Kohlensäurederivate**



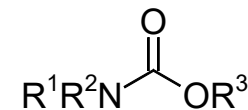
Kohlensäure
Carbaminsäurederivat



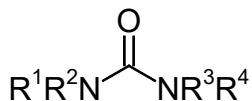
Kohlensäurediester



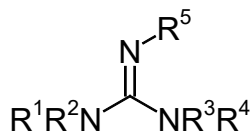
Halogenameisensäureester



(Halogenformiat)
(X = CN Cyanoformiat)



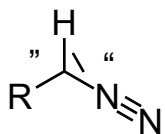
Harnstoffderivat



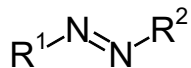
Guanidinderivat

R, R¹ – R⁴ = Alkyl, Aryl,... X = Cl, Br, CN

- Diazoverbindungen, Azoverbindungen, Diazoniumsalze**



Diazoverbindung



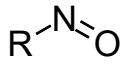
Azoverbindung



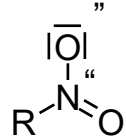
Diazoniumsalz

R = H, Alkyl, Aryl,...

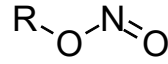
- Nitroso-Verbindungen, Nitroverbindungen, Nitrite, Nitrate**



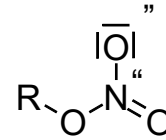
Nitrosoverbindung



Nitroverbindung



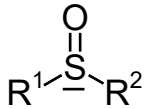
Nitrit



Nitrat

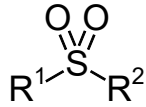
R = Alkyl, Aryl,...

- Sulfoxide, Sulfone, Sulfensäuren, Sulfinsäuren, Sulfonsäuren**

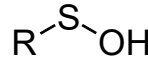


Sulfoxid

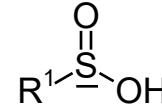
Sulfonsäure



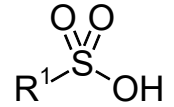
Sulfon



Sulfensäure

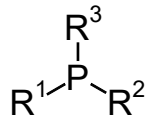


Sulfinsäure

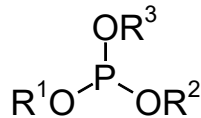


R, R¹, R² = H, Alkyl, Aryl,...

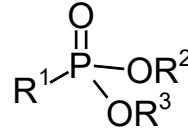
- Phosphine, Phosphite, Phosphonate, Phosphate**



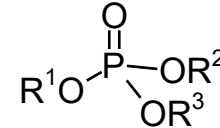
Phosphin
(Phosphan)



Phosphit



Phosphonat



Phosphat

R, R¹ – R³ = Alkyl, Aryl,...

Übungsaufgabe 9

- a) Geben Sie ein Beispiel an für die Verwendung von Phosphoniumsalzen in der organischen Synthese?
- b) Wozu verwendet man in der OC Phosphonate? Wie kann man sie herstellen?
- c) Was kann man in der OC mit Phosphaten machen?

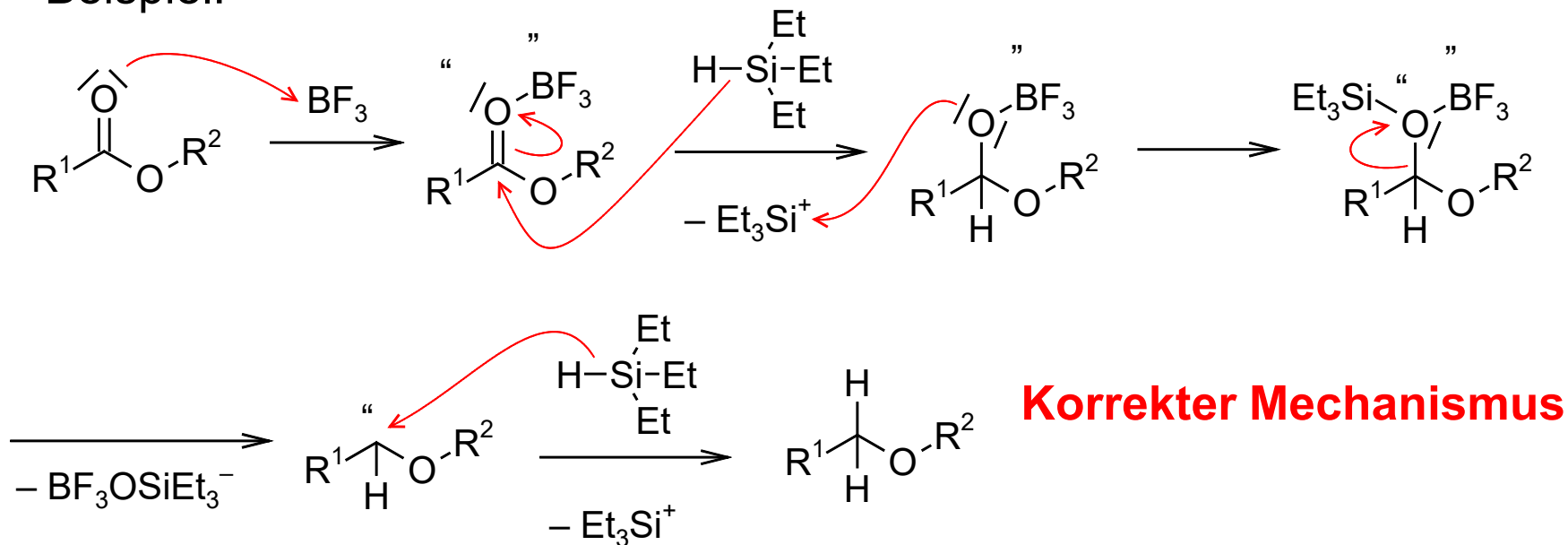
1.2. Was ist ein Reaktionsmechanismus?

- Reaktionen organischer Verbindungen verlaufen üblicherweise in mehreren definierten Schritten (Sonderfall: ein einziger Schritt). Dabei werden *isolierbare*, *nachweisbare*, *berechenbare* oder *postulierte Zwischenstufen* durchlaufen.
- Ein Reaktionsmechanismus ist die *vollständige* Angabe *aller* durchlaufenen Zwischenstufen vom Edukt bis zum Produkt.
- Allgemein: E = Edukt, Z = Zwischenstufe P = Produkt

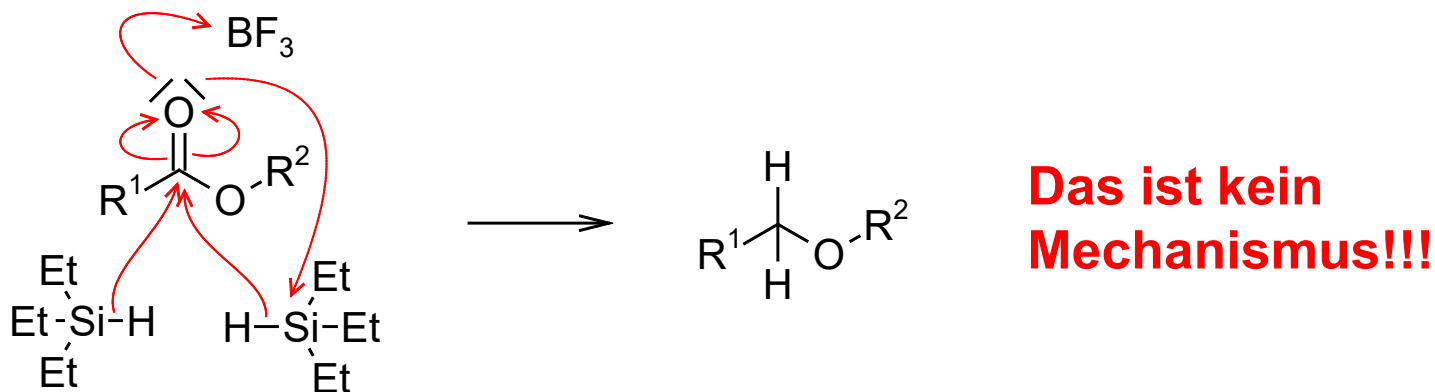


- Wichtig: Die Edukte wandeln sich nach den Prinzipien der Reaktivität in die erste Zwischenstufe um, die sich nach denselben Prinzipien in die nächste Zwischenstufe umwandelt usw., bis schließlich das Produkt der Reaktion entsteht.
- Die einzelnen Schritte können reversibel oder irreversibel sein. Dies hängt von der Bildungsenergie der am jeweiligen Schritt beteiligten Zwischenstufen und der Aktivierungsenergie für diesen Schritt ab.

- Beispiel:



- Dreierstöße, die zu Zwischenstufen oder Produkten führen, treten nicht auf! **Reaktionsmechanismen sind keine Massenschlägerei!!!**



- Für jedes Molekül existiert eine *Energiehyperfläche*, auf der Edukte, Zwischenstufen und Produkte Energieminima besetzen, während Übergangszustände Maxima (genauer: Sattelpunkte) besetzen.

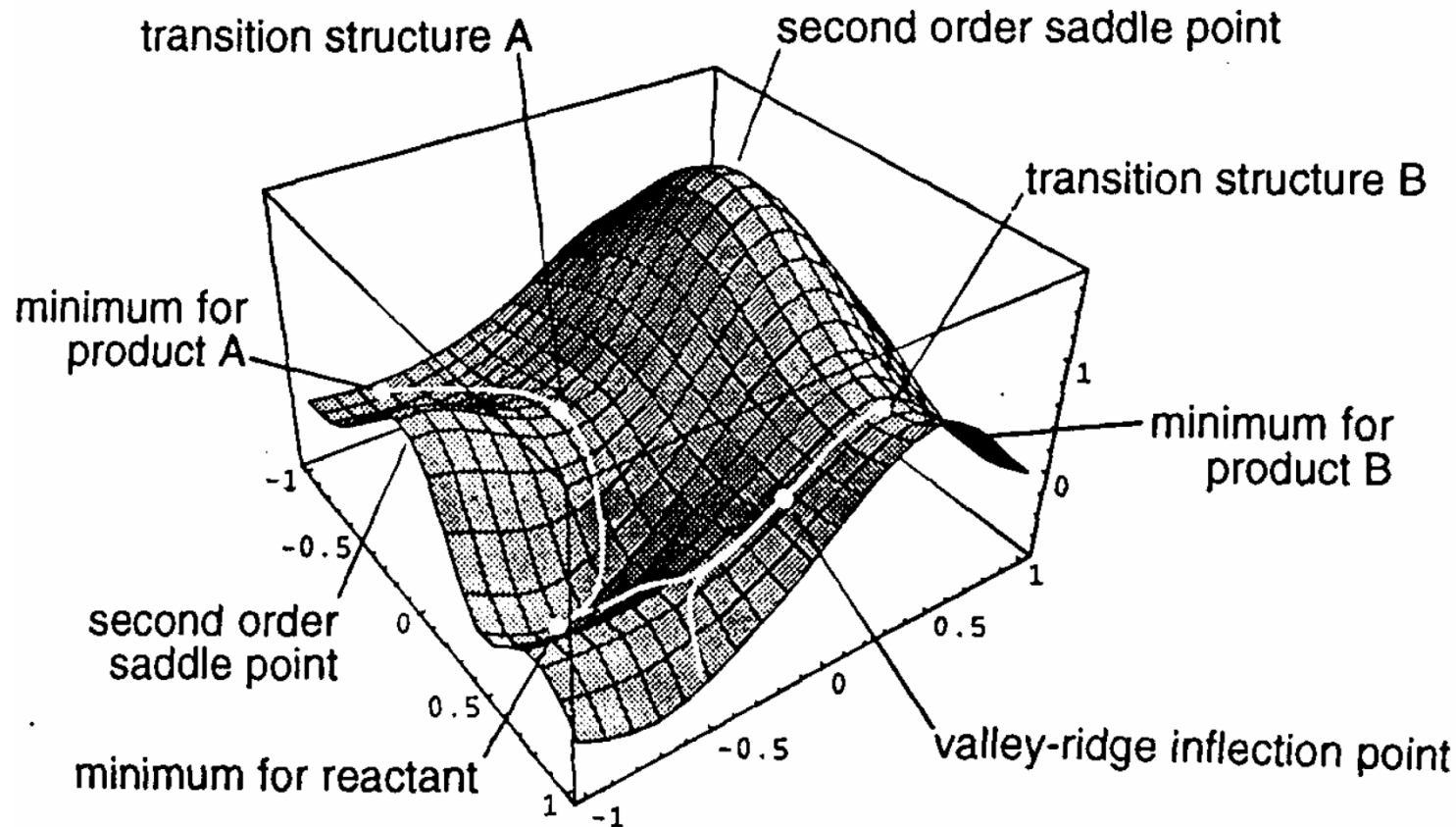
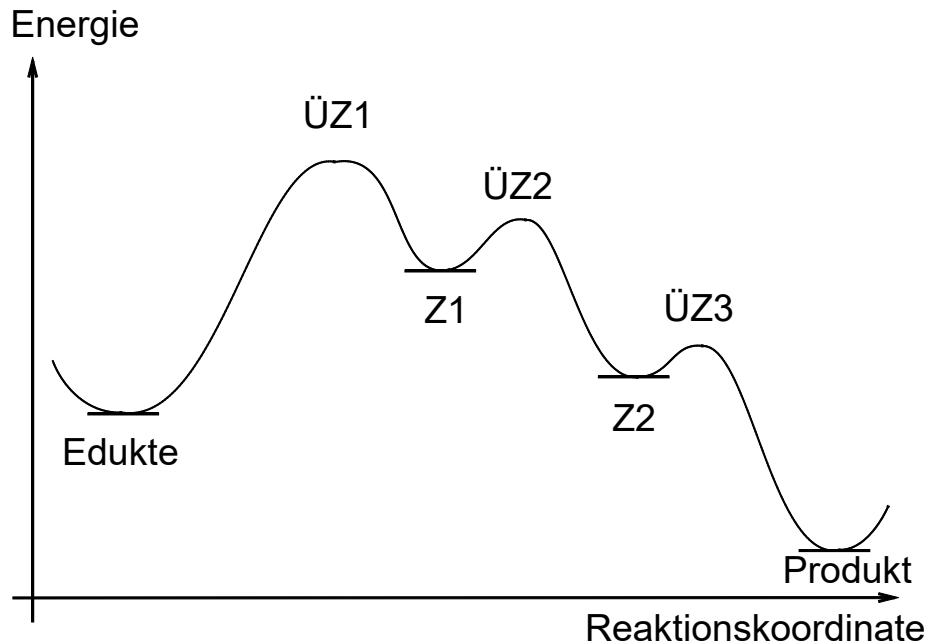


Abbildung aus der Vorlesung „Computational Chemistry“ von Michael Hutter, Bioinformatik, UdS

- Ein Schnitt durch die Energiehyperfläche entlang einer weißen Linie in der Abbildung liefert das *Reaktionsprofil* der jeweiligen Reaktion.

- Ein Reaktionsmechanismus muss daher *alle* Teilchen, die auf der Energiehyperfläche ein Minimum besetzen, enthalten. Die Angabe von Teilchen, die auf Sattelpunkten liegen (= Übergangszustände), ist optional, aber durchaus hilfreich, um z.B. sterische Hinderung oder die Bildung bestimmter Isomere zu verdeutlichen.



Schnitt durch die Energiehyperfläche = Reaktionsprofil

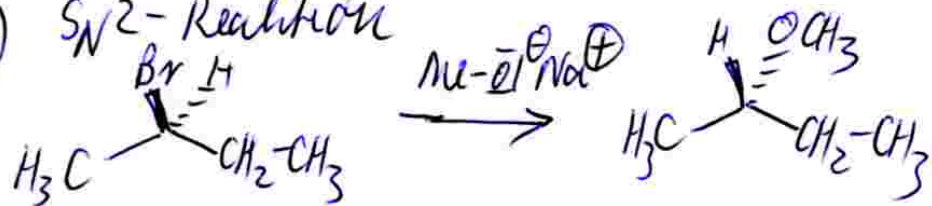
Mechanismus: $E \rightarrow Z1 \rightarrow Z1 \rightarrow Z2 \rightarrow P$

- Hammond-Postulat
Frühe Übergangszustände sind dem Edukt ähnlich. Späte Übergangszustände sind dem Produkt ähnlich.
- ÜZ1 ist ein später Übergangszustand und hat eine ähnliche Struktur und Energie wie Z1.
- ÜZ2 ist ein früher Übergangszustand und hat ebenfalls eine ähnliche Struktur und Energie wie Z1.

Übungsaufgabe 10

geben Sie die Übergangszustände für folgende Reaktionen an.

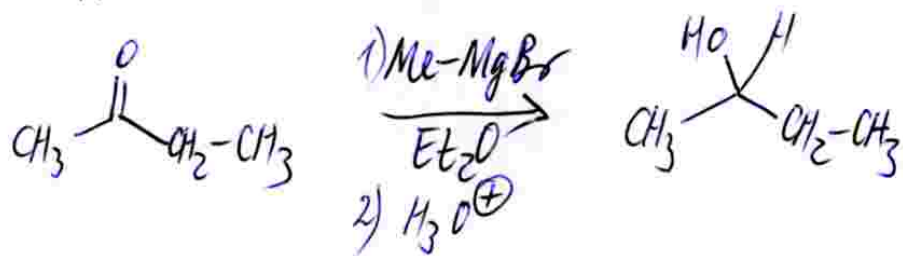
a) S_N2 -Reaktion



b) E2-Eliminierung



c) $Ad_N C=O$



1.3. Elektronenschieben **EXTREM WICHTIG!!!**

- Bei Reaktionen in der Organischen Chemie werden *neue* Bindungen zwischen Reaktionspartnern geknüpft und *alte* Bindungen gebrochen.
- Die Art und Weise, wie sich Elektronen bei Reaktionen umordnen, ist extrem wichtig für Reaktionsmechanismen.
- Deshalb beschreibt man in der Organischen Chemie Reaktionsmechanismen mit Hilfe von **Elektronenschiebepfeilen**.
- **Wichtig:** *Ein Elektronenschiebepfeil beginnt immer an einem Elektronenpaar oder an einem einzelnen Elektron und endet immer an einem Atom. Der Elektronenschiebepfeil beschreibt also immer den Elektronenfluss von Stellen hoher Elektronendichte hin zu Stellen niedriger Elektronendichte.*
- Elektronenschiebepfeile für Elektronenpaare haben eine *normale* Spitze, Elektronenschiebepfeile für *einzelne* Elektronen haben eine *halbe* Spitze (Fishhook).



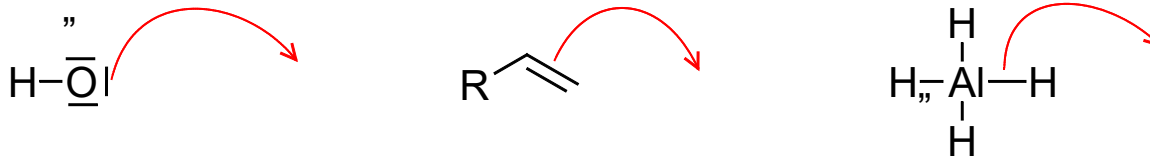
Elektronenschiebepfeil für **ein Elektronenpaar**



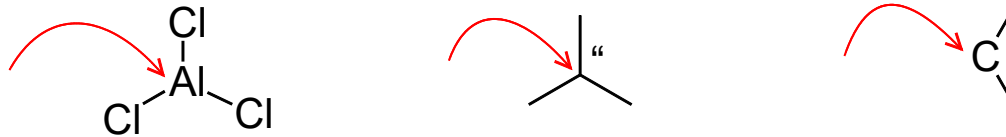
für **ein einzelnes Elektron**

- **Wichtige Regeln für's Elektronenschieben**

1) Elektronenschiebepfeile beginnen immer an einem freien Elektronenpaar, an einer elektronenreichen π -Bindung oder an einer elektronenreichen σ -Bindung.



2) Elektronenschiebepfeile enden immer an einem elektronenarmen Atom...

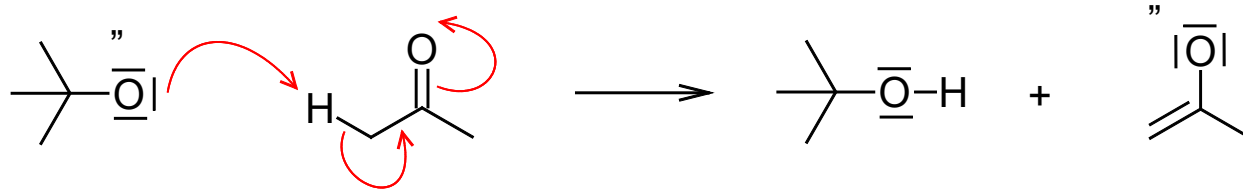


...oder an einem Atom mit hoher Elektronegativität (das eine negative Ladung gut stabilisieren kann). Dies erfordert immer (mindestens) einen zweiten Elektronenschiebepfeil.

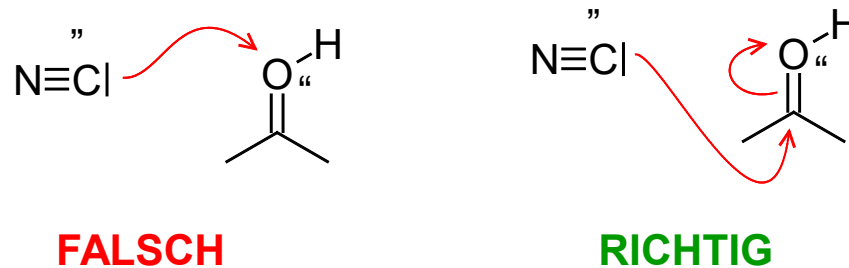
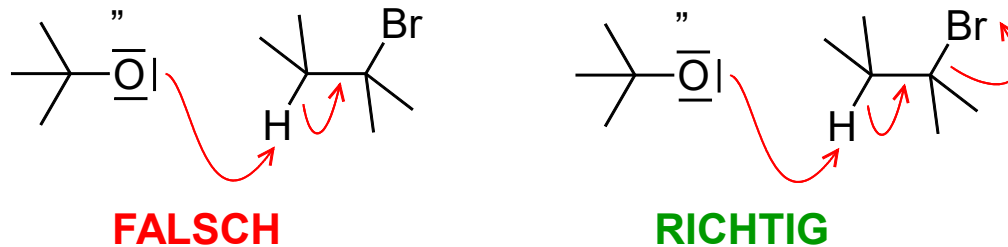


Der zweite (oder dritte oder n-te) Elektronenschiebepfeil ist *essentiell*, um 5-bindige Atome (Oktettregel!!!) zu vermeiden.

3) Die Gesamtladung bleibt beim Elektronenschieben immer erhalten.



4) Beim Elektronenschieben dürfen keine 5-bindigen Atome entstehen.



Wermutstropfen: Elektronenpaare fließen nicht wirklich zwischen Molekülen hin und her. Elektronenschieben ist „nur“ ein Formalismus, aber...

- **Quantenmechanische Grundlage für das Elektronenschieben**

Elektronen hüpfen nicht zwischen Atomen hin und her. Wie kommen dann neue Bindungen zustande? Durch Überlappung von Orbitalen!

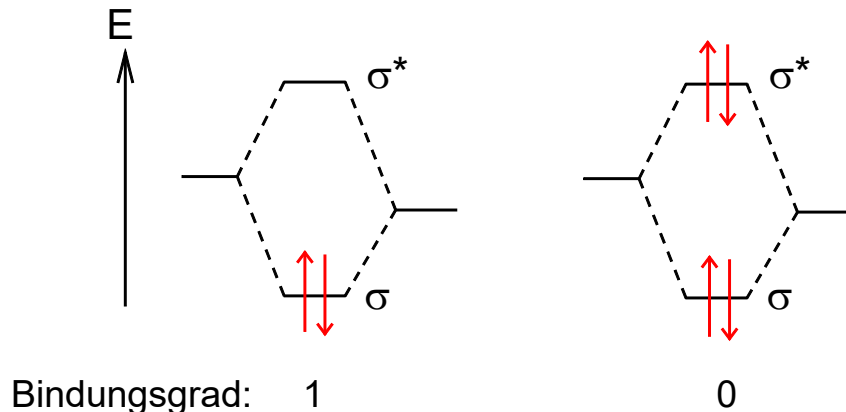
Die Überlappung zweier voller Orbitale führt zu einer *Destabilisierung* (\Rightarrow wird generell vermieden so gut es geht; vgl. OC15)

Die Überlappung zweier leerer Orbitale bringt nichts.

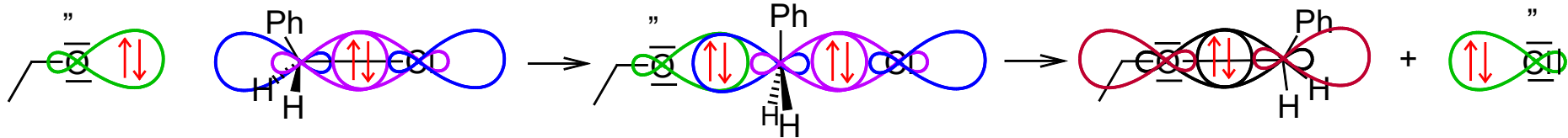
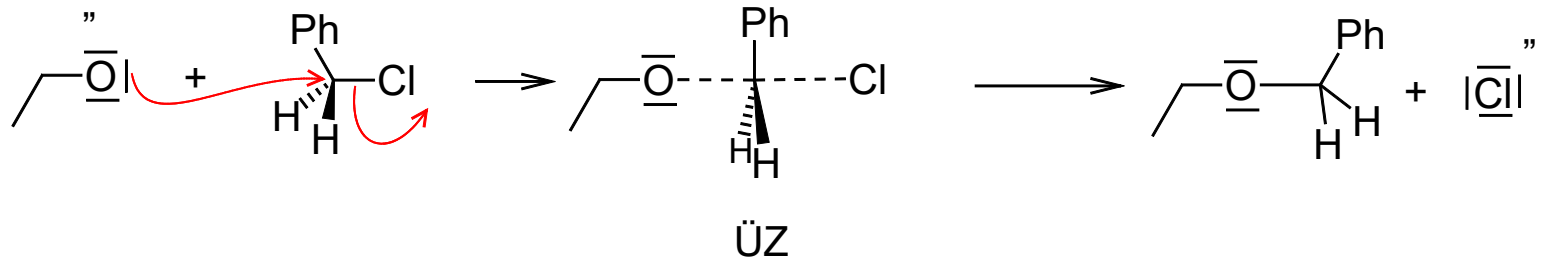
Die Überlappung eines vollen Orbitals mit einem leeren Orbital *führt zu einer neuen Bindung* (\Rightarrow ist *produktiv* im Sinne einer Reaktion).

Fazit: Elektronenschieben ist doch „real“, wenn man es als *Orbitalüberlappung* interpretiert.

Die Überlappung von zwei Orbitalen kann man durch ein MO-Schema veranschaulichen.



Beispiel: Williamson-Ether-Synthese



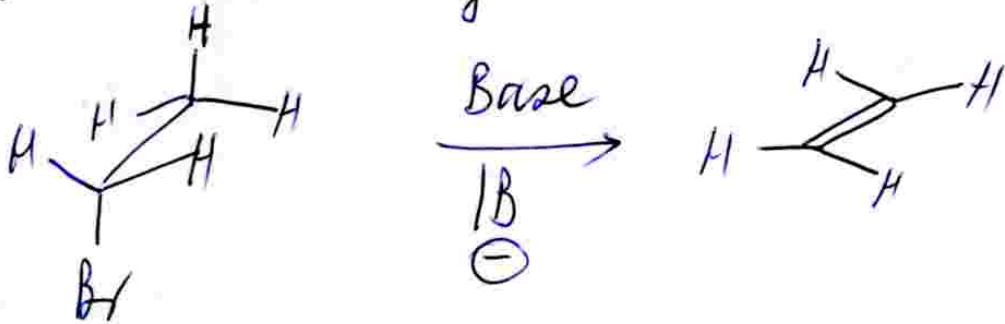
grün = nichtbindendes Orbital
pink = σ -MO der C-Cl-Bindung
schwarz = σ -MO der O-C-Bindung

blau = σ^* -MO der C-Cl-Bindung
dunkelrot = σ^* -MO der O-C-Bindung

Im Übergangszustand ist sowohl das σ -MO der C-Cl-Bindung als auch das σ^* -MO der C-Cl-Bindung doppelt besetzt \Rightarrow Bindungsgrad der C-Cl-Bindung ist Null \Rightarrow Cl ist nicht gebunden und kann als Chlorid-Ion den ÜZ verlassen. Genau das wird auch durch Elektronenschieben beschrieben.

Übungsaufgabe 11

Formulieren Sie die Orbitalverhältnisse bei einer E2-Eliminierung



Können Sie damit erklären, warum das zu eliminierende H und die Abgangsgruppe Br antiperiplanar stehen müssen?

- **Elektronenschieben und Mesomerie**

Funktionelle Gruppen können Elektronen in den Rest des Moleküls hinein schieben oder aus ihm heraus ziehen. Dies kann über σ -Bindungen (induktiver Effekt) oder über π -Bindungen unter Einbeziehung von nichtbindenden (freien) Elektronenpaaren (mesomerer Effekt) geschehen.

+I-Effekt Eine funktionelle Gruppe schiebt Elektronen über σ -Bindungen zum Rest des Moleküls hin und erhält dadurch eine positive Partialladung.

-I-Effekt Eine funktionelle Gruppe zieht Elektronen über σ -Bindungen aus dem Rest des Moleküls heraus und erhält dadurch eine negative Partialladung.

+M-Effekt Eine funktionelle Gruppe schiebt Elektronen über π -Bindungen zum Rest des Moleküls hin und erhält dadurch eine positive Partialladung.

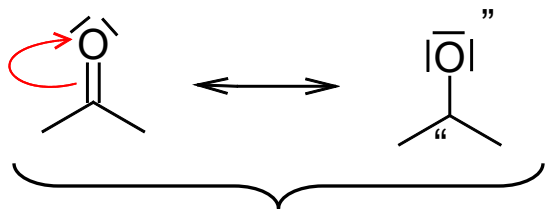
-M-Effekt Eine funktionelle Gruppe zieht Elektronen über π -Bindungen aus dem Rest des Moleküls heraus und erhält dadurch eine negative Partialladung.

Induktive und mesomere Effekte können von einer funktionellen Gruppe gleichzeitig ausgeübt werden. Ein Ether-Sauerstoff übt einen $-I$ -Effekt über seine σ -Bindungen aus und *gleichzeitig* einen $+M$ -Effekt über seine freien Elektronenpaare aus (aber nur, wenn er an sp^2 - oder sp -hybridisierte Atome gebunden ist).

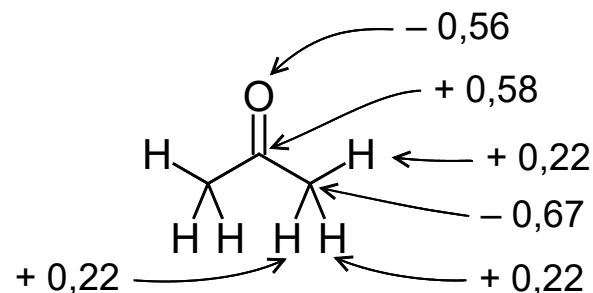
Induktive und mesomere Effekte bewirken, dass man die reale Elektronenverteilung vieler organischer Verbindungen nicht mit einer einzigen Valenzstrichformel beschreiben kann. Vielmehr verwendet man sogenannte *mesomere Grenzformeln*. Einzelne mesomere Grenzformeln beschreiben keine reale Elektronenverteilung, nur die entsprechend *ihrer Stabilität gewichtete Überlagerung aller mesomerer Grenzformeln eines Moleküls* beschreibt die *reale Elektronenverteilung*.

Aus einer bekannten Strukturformel kann man durch *Elektronenschieben* weitere mesomere Grenzformeln erzeugen.

Beispiel: Aceton



mesomere Grenzformeln



reale Ladungsverteilung

entspricht ungefähr einer 1:1-Überlagerung der mesomeren Grenzformeln

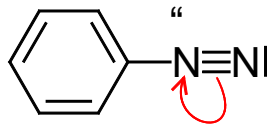
Regeln zum Erzeugen von mesomeren Grenzformeln

- 1) Alle Formeln müssen korrekte Valenzstrichformeln sein (keine 5-bindigen Atome).
- 2) In allen mesomeren Grenzformeln müssen die Atome am selben Platz sein. Es werden nur Bindungen verschoben.
- 3) In allen mesomeren Grenzformeln müssen die an der Mesomerie beteiligten Atome in einer Ebene liegen.
- 4) Alle mesomeren Grenzformeln müssen die gleiche Zahl gepaarter Elektronen besitzen.
- 5) Mesomere Grenzformeln tragen entsprechend ihrer Stabilität zur Gesamtstruktur bei.

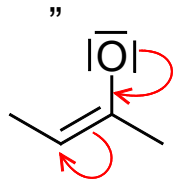
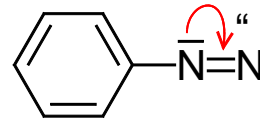
Die Stabilität von mesomeren Grenzformeln kann man mit folgenden Regeln abschätzen.

- 1) Eine stabile mesomere Grenzformeln besitzt die maximale Anzahl kovalenter Bindungen.
- 2) In einer stabilen mesomeren Grenzformel haben möglichst viele Atome ein vollständiges Elektronenoktett.
- 3) In einer stabilen mesomeren Grenzformel sind negative Ladungen immer auf stark elektronegativen Atomen lokalisiert.
- 4) Stabile mesomere Grenzformeln haben möglichst wenige Ladungen.

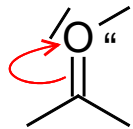
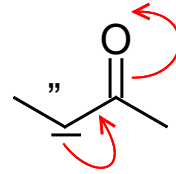
Besipiele:



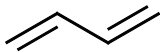
ist stabiler als



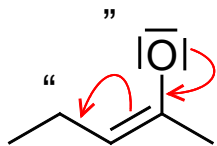
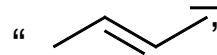
ist stabiler als



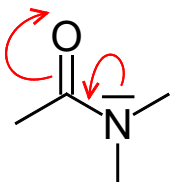
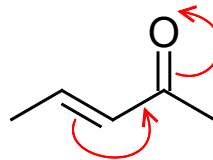
ist ähnlich stabil wie



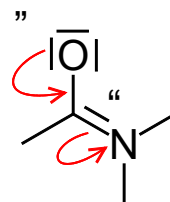
ist stabiler als



ist ähnlich stabil wie

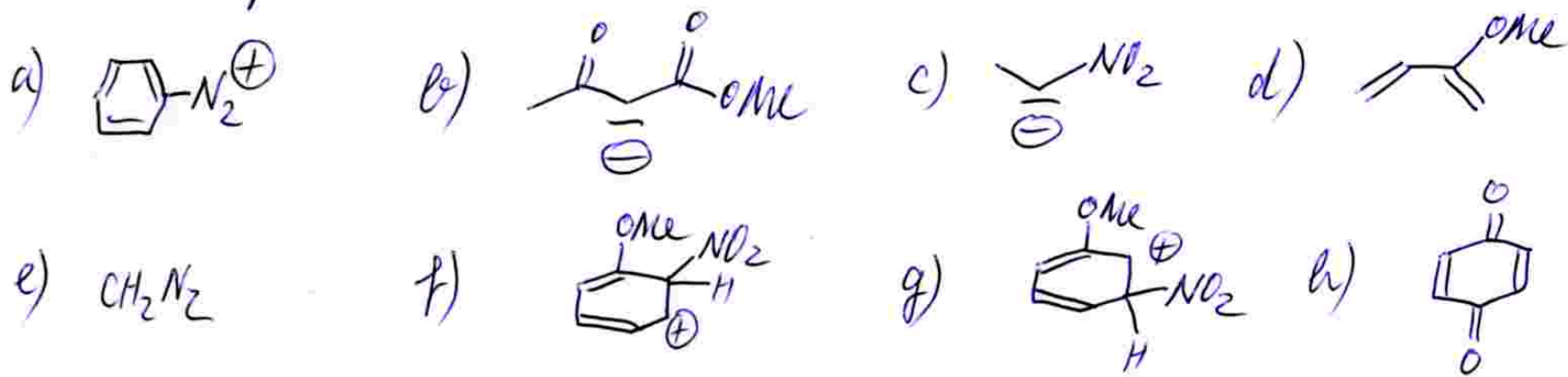


ist ähnlich stabil wie



Übungsaufgabe 12

Geben Sie alle mesomeren Grenzformeln zu folgenden Strukturen an. Geben Sie zusätzlich eine Formel zu jeder Struktur an, in der Sie die reale Ladungsverteilung mit δ^+ und δ^- symbolisieren.



Wie heißen die Verbindungen a), d), e) und h)?

Bei welcher Reaktion treten die Verbindungen f) und g) als Zwischenstufe auf?

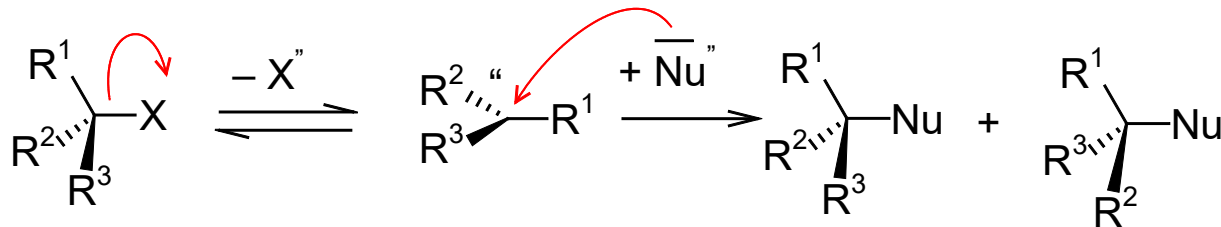
1.4. Grundlegende Reaktionsmechanismen

- Komplexe Reaktionen, wie sie z.B. bei der Synthese von Naturstoffen und Wirkstoffen (Pharmaka) auftreten, sind aus einzelnen grundlegenden Reaktionsmechanismen zusammengesetzt.

1.4.1. Nucleophile aliphatische Substitution S_N

- Für nucleophile aliphatische Substitutionen gibt es vier verschiedene Mechanismen: S_N1 , S_N2 , S_N1' , S_N2'
- **Nucleophile Substitution 1. Ordnung S_N1**

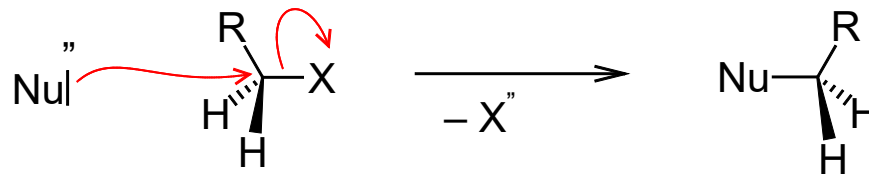
S_N1 -Reaktionen verlaufen in 2 Schritten: 1) Abspalten der Abgangsgruppe und 2) Anlagerung eines Nucleophils.



S_N1 bevorzugt bei tert. Alkyl, gut bei Allyl, Benzyl, Alkoxyethyl; je besser die Abgangsgruppe, um so leichter geht S_N1 ; S_N1 bevorzugt in polar aprotischen oder polar protischen Lösungsmitteln.

- **Nucleophile Substitution 2. Ordnung S_N2**

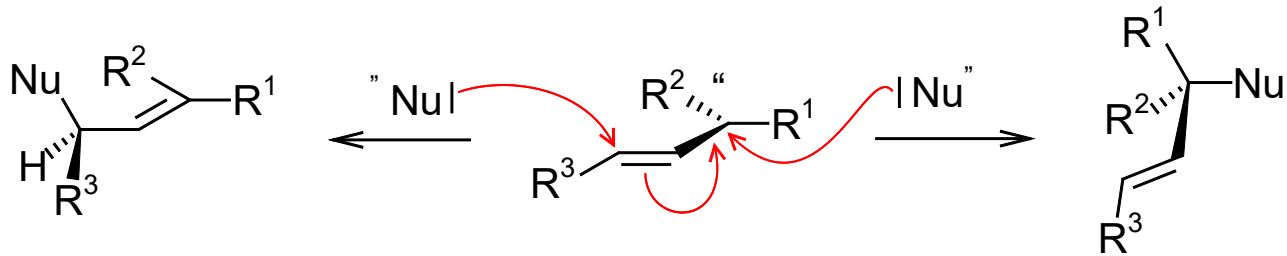
S_N2 -Reaktionen verlaufen in einem Schritt. Der Angriff des Nucleophils und der Austritt der Abgangsgruppe verlaufen gleichzeitig (*konzertiert*).



S_N2 bevorzugt bei prim. Alkyl, α -Carbonylalkyl, gut bei Allyl, Benzyl, sec. Alkyl; je besser die Abgangsgruppe, um so leichter geht S_N2 ; S_N2 bevorzugt in polar aprotischen Lösungsmitteln.

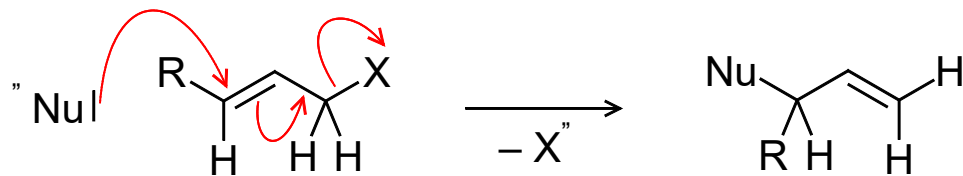
- **Nucleophile Substitution 1. Ordnung mit Allylverschiebung S_N1'**

S_N1' -Reaktionen sind S_N1 -Reaktionen mit der Abgangsgruppe in Allylposition. Weil das entstehende Allyl-Kation zwei elektrophile Zentren besitzt, kann ein Nucleophil entweder mit Allylverschiebung (S_N1') oder ohne (S_N1) reagieren. Substrate, bei denen sowohl S_N1 - als auch S_N1' -Reaktionen möglich sind, liefern oft Produktmischungen und spielen präparativ eine geringe Rolle.



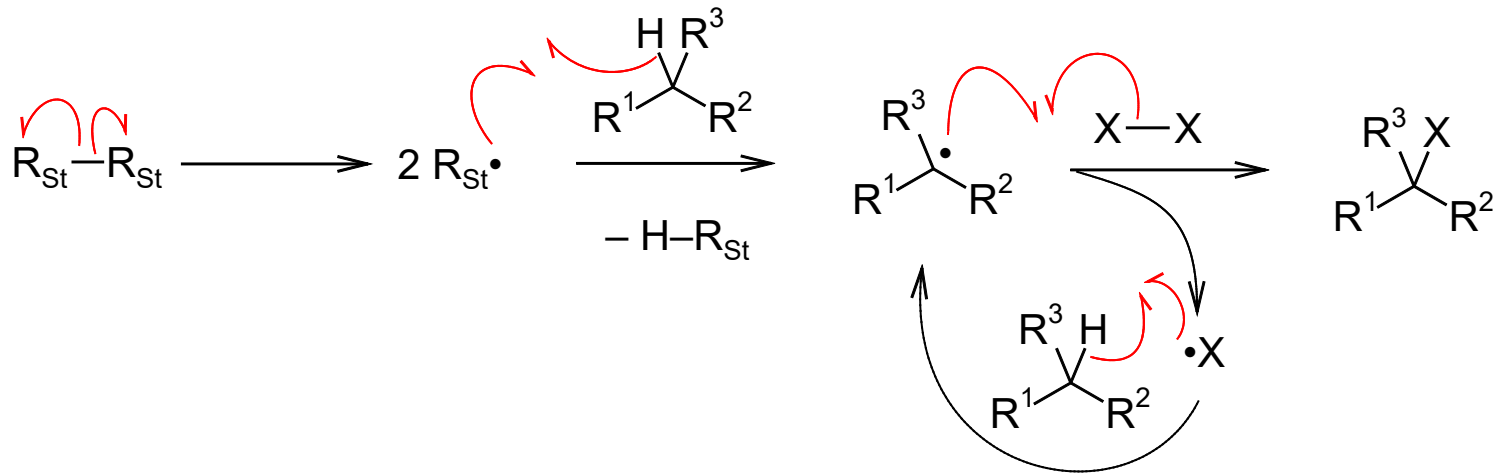
- **Nucleophile Substitution 2. Ordnung mit Allylverschiebung S_N2'**

S_N2' -Reaktionen sind S_N2 -Reaktionen mit der Abgangsgruppe in Allylposition. Weil das entstehende Allyl-Kation zwei elektrophile Zentren besitzt, kann ein Nucleophil entweder mit Allylverschiebung (S_N2') oder ohne (S_N2) reagieren. Substrate, bei denen sowohl S_N2 - als auch S_N2' -Reaktionen möglich sind, liefern oft Produktmischungen. Man führt solche Reaktionen seit einigen Jahren Übergangsmetall-katalysiert durch und konnte dadurch die Anwendungsbreite extrem erweitern. (Vgl. OC06 und OC07; ÜM-katalysierte allylische Alkylierung mit ÜM = Pd, Rh, Cu,...).



1.4.2. Radikalische aliphatische Substitution S_R

- Radikalische aliphatische Substitutionen verlaufen über einen Radikalkettenmechanismus, bei dem ein H im Edukt durch ein Heteroatom (meist Halogen) oder ein Halogen im Edukt durch ein H ersetzt wird.

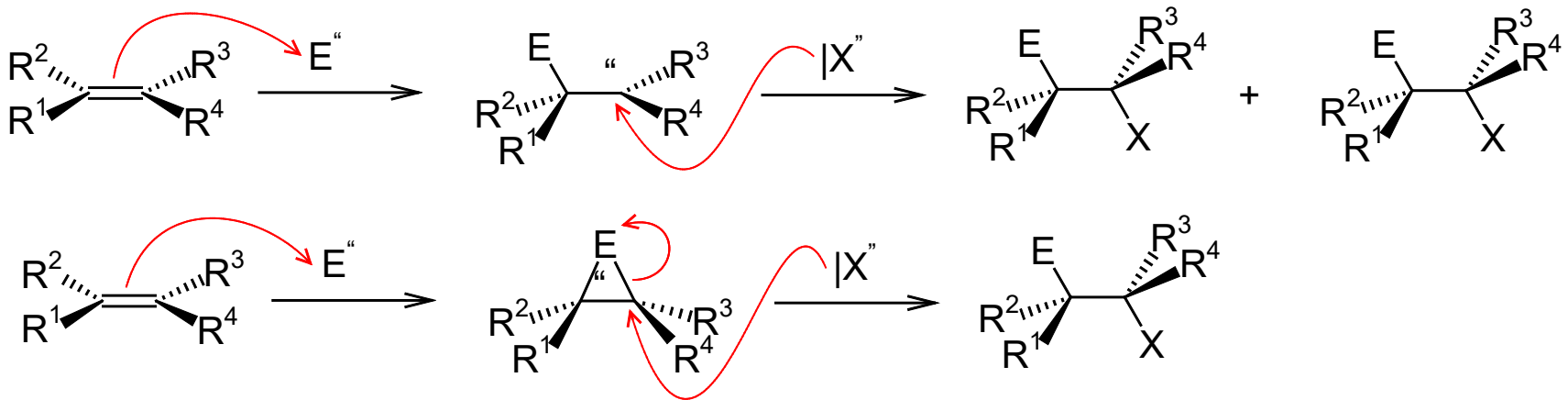


- Um die Reaktion zu starten, benötigt man einen Radikalkettenstarter ($R_{St}-R_{St}$) und Licht und/oder Wärme.

1.4.3. Addition an C=C-Doppelbindungen

- Additionen an Doppelbindungen können elektrophil, nucleophil, radikalisch oder pericyclisch ablaufen.
- **Elektrophile Addition Ad_E**

Elektrophile Additionen *an elektronenreiche Doppelbindungen* verlaufen in 2 Schritten: 1) Angriff des Elektrophils und 2) Absättigung der positiven Ladung.

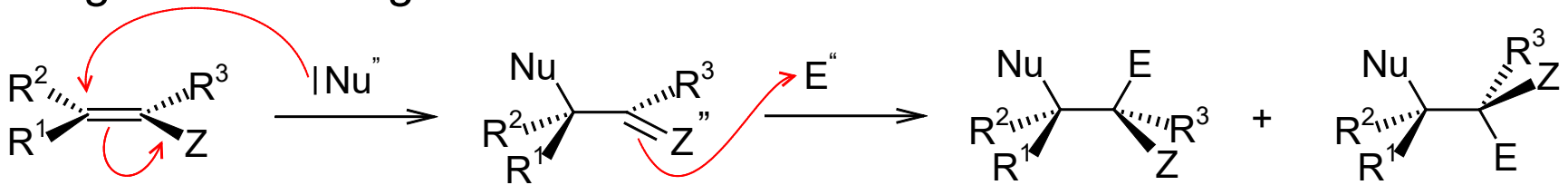


Ob ein echtes Carbeniumion als Zwischenstufe auftritt oder ob ein Oniumion als Intermediat vorliegt, hängt davon ab, ob E , R^3 und R^4 gut eine positive Ladung stabilisieren können.

Wichtig: Regioselektivität. Addition verläuft entweder nach Markovnikov oder nach Anti-Markovnikov.

- **Nucleophile Addition Ad_N**

Nucleophile Additionen *an elektronenarme Doppelbindungen* verlaufen ebenfalls in 2 Schritten: 1) Angriff des Nucleophils und 2) Absättigung der negativen Ladung.

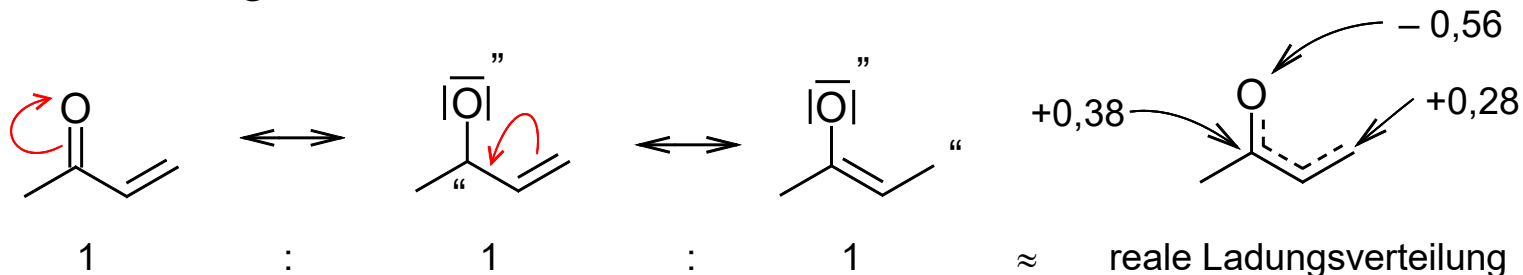


Z ist eine elektronenziehende funktionelle Gruppe (in d. engl. Lit.: EWG für **e**lektron **w**ithdrawing **g**roup).

Nucleophile Additionen an elektronenarme Doppelbindungen werden oft auch als 1,4-Additionen oder als konjugate Additionen bezeichnet.

Wichtige elektronenziehende Gruppen sind $>C=O$ (Aldehyde, Ketone, Ester), $-C\equiv N$, $-NO_2$, $-SO_2-$ usw.

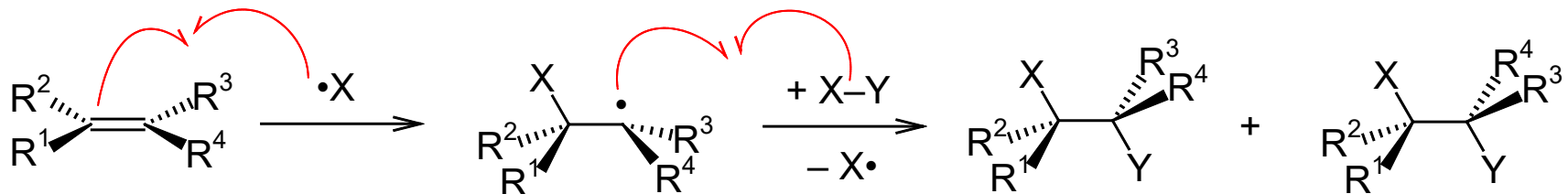
Warum verlaufen Nucleophile Additionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen als 1,4-Additionen? Grund: Mesomerie.



- **Radikalische Addition Ad_R**

Radikalische Additionen an Doppelbindungen verlaufen in 2 Schritten:
1) Angriff des Radikals, so dass sich das stabilste C-Radikal bildet und
2) Absättigung des entstandenen C-Radikals.

Um die Reaktion zu starten, braucht man einen Radikalkettenstarter und/oder Wärme oder Licht.



$X-Y$ kann Halogenwasserstoff, Halogen, $XSnR_3$, $HSnR_3$, O_2 (Triplett), usw.

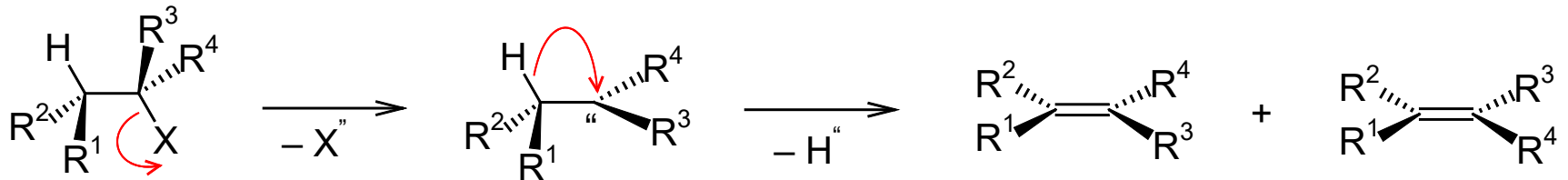
- **Pericyclische Additionen**

Pericyclische Additionen laufen in einem einzigen Schritt ab. Dabei werden mehrere Bindungen gleichzeitig gebildet und gebrochen.
Wichtigste Beispiele: Cycloadditionen wie Diels-Alder-Reaktionen oder 1,3-Dipolare Cycloadditionen (vgl. OC8).

1.4.4. Eliminierungen

- Eliminierungen können in α - und β -Eliminierungen eingeteilt werden. α -Eliminierungen (1,1-Eliminierungen) führen zu Carbenen, β -Eliminierungen führen zu Molekülen mit Doppelbindungen. β -Eliminierungen laufen nach drei Mechanismen ab: E1, E2 und E1cB
- **Eliminierung 1. Ordnung E1**

Bei einer E1-Eliminierung verlässt zuerst eine Abgangsgruppe das Molekül (gleicher Anfangsschritt wie bei S_N1). Das intermediär gebildete Carbeniumion stabilisiert sich dann durch Abspaltung von H^+ .

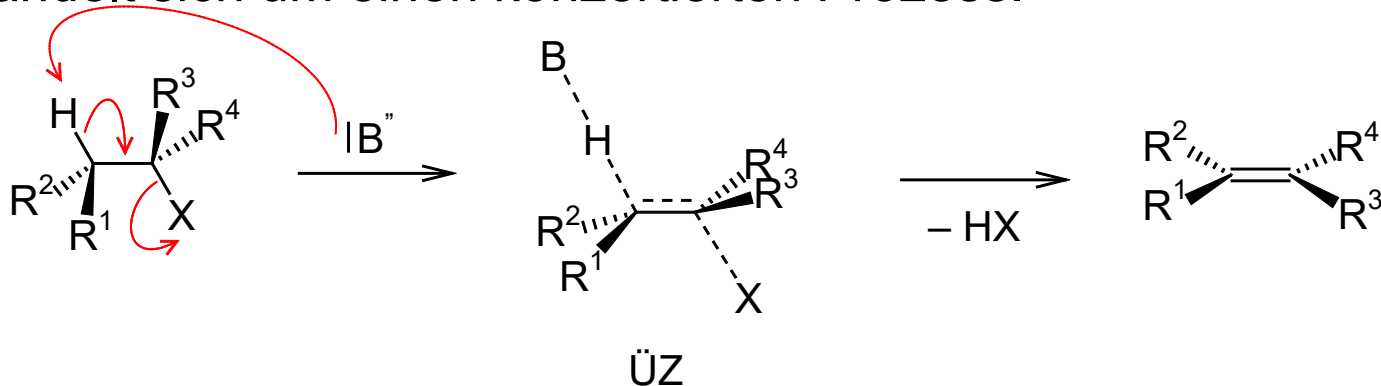


X ist eine sehr gute Abgangsgruppe. Niedrige Temperatur begünstigt Substitution, hohe Temperatur begünstigt Eliminierung.

Es bildet sich i.d.R. das stabilste Alken (höchst-substituierte Doppelbindung, geringste sterische Hinderung zwischen den Substituenten).

- **Eliminierung 2. Ordnung E2**

Bei einer E2-Eliminierung greift eine Base ein H-Atom in Nachbarschaft zur Abgangsgruppe an, die gleichzeitig mit dem H das Molekül verlässt. Es handelt sich um einen konzertierten Prozess.

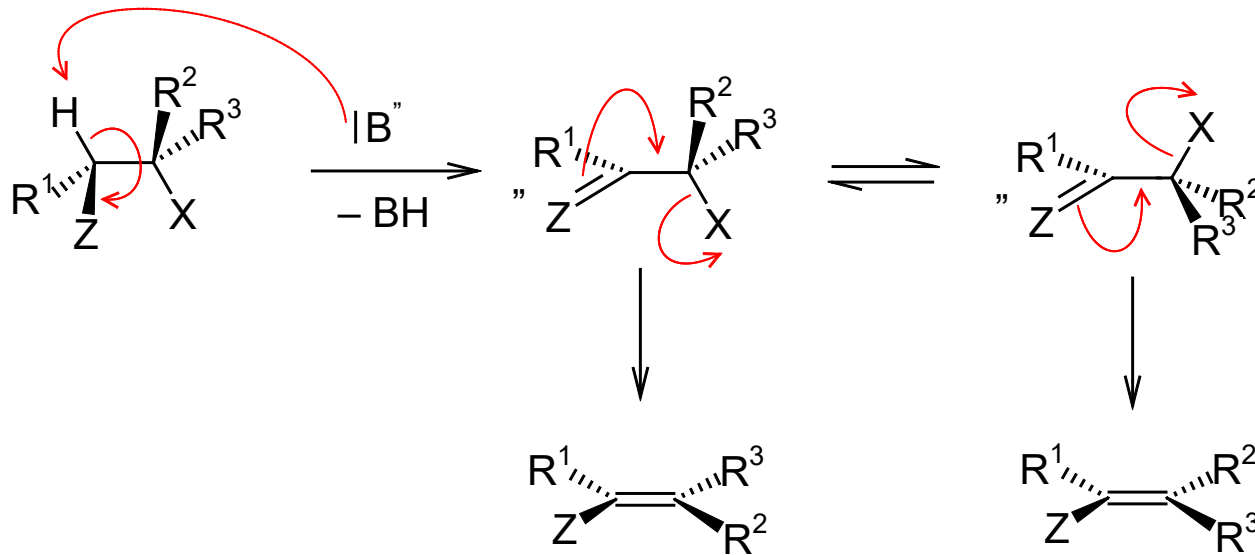


Wichtig: H und X müssen *antiperiplanar* zueinander stehen (Anti-Eliminierung). In Ausnahmefällen können H und X auch *synperiplanar* stehen (syn-Eliminierung).

- **Eliminierung 1. Ordnung E1cB**

Bei einer E1cB-Eliminierung greift eine Base ein H-Atom in *zwischen dem C-Atom mit der Abgangsgruppe und einer elektronenziehenden Gruppe* an. Das entstehende Carbanion wird durch die elektronenziehende Gruppe stabilisiert.

Erst im *zweiten* Schritt (= geschwindigkeitsbestimmender Schritt) wird die Abgangsgruppe eliminiert.



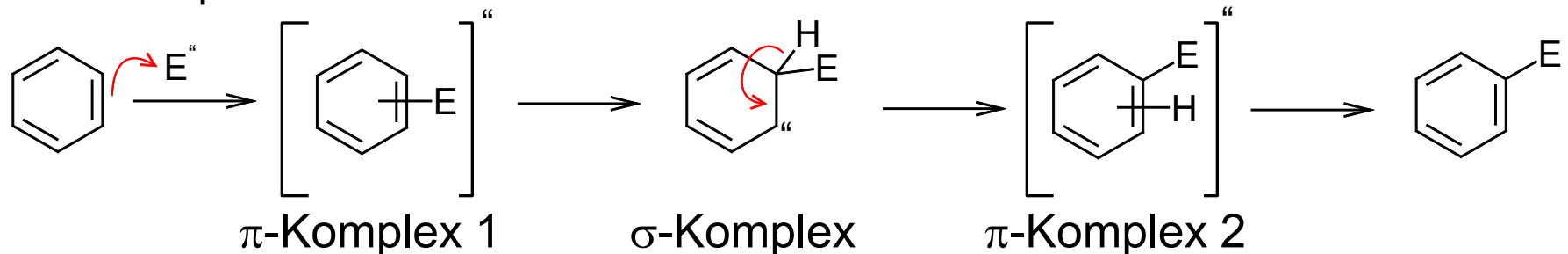
Welches Isomer als Hauptprodukt gebildet wird, hängt von der Stabilität des neu gebildeten Olefins ab.

Elektronenziehende Gruppen, die E1cB-Eliminierungen erlauben, sind Carbonylgruppen (Aldehyde, Ketone, Ester, Amide usw.), Nitrile, Nitrogruppen, Sulfoxide, Sulfone, Sulfonsäureester,...

1.4.5. Substitution am Aromaten

- Substitutionen am Aromaten (Benzolderivate, Heteroaromaten) können je nach Elektronendichte des Aromaten elektrophil oder nucleophil ablaufen.
- **Elektrophile Aromatische Substitution S_EAr**

Elektrophile aromatische Substitutionen laufen bevorzugt bei Benzol und elektronenreichen Aromaten und Heteroaromaten ab. Das Elektrophil greift zunächst den Aromaten so an, dass es locker auf der π -Elektronenwolke sitzt (π -Komplex 1). Danach entsteht der σ -Komplex (= *Wheland-Komplex*) und dieser geht unter Abspaltung von H^+ über einen π -Komplex 2 in das Produkt über.



Falls von einem substituierten Benzolderivat ausgegangen wird, muss man die *dirigierenden Effekte* der Substituenten berücksichtigen. Es gibt Substituenten 1. Ordnung, die einen Zweitsubstituenten in ortho- und para-Position zum Erstsubstituenten dirigieren.

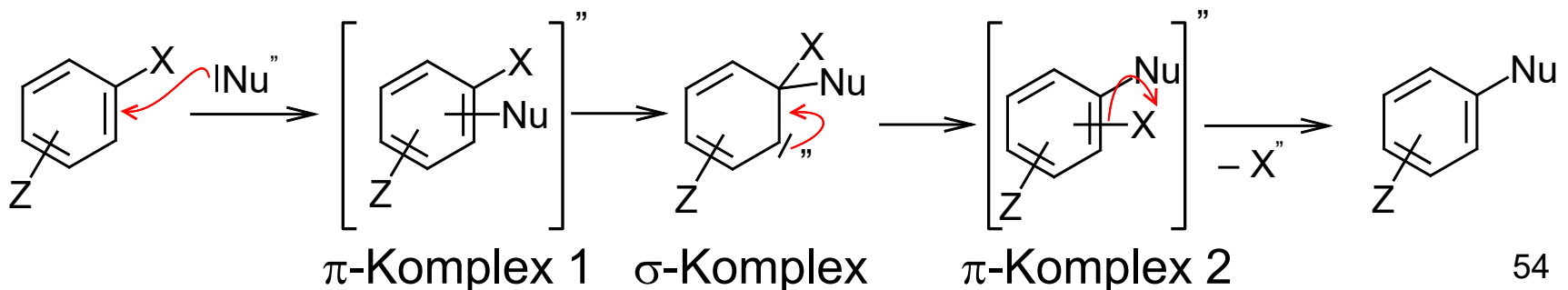
Diese Substituenten sind elektronenschiebende Gruppen, die dadurch auch die Reaktivität des Aromaten erhöhen.

Substituenten 2. Ordnung dirigieren einen Zweitsubstituenten bevorzugt in meta-Position zum Erstsubstituenten. Dies sind elektronenziehende Gruppen, die den Aromaten desaktivieren. Ist das Edukt mehrfach substituiert, addieren sich die dirigierenden Effekte.

Wichtig: Bereits bei der Bildung des ersten π -Komplexes wirken sich schon dirigierende Effekte von Erstsubstituenten aus!

- **Nucleophile Aromatische Substitution 2. Ordnung S_N2Ar**

Das Nucleophil greift zunächst den Aromaten so an, dass es locker auf der π -Elektronenwolke sitzt (π -Komplex 1) in der Nähe der Abgangsgruppe. Danach entsteht der σ -Komplex (= *Meisenheimer-Komplex*) und dieser geht unter Abspaltung von X^- über einen π -Komplex 2 in das Produkt über.

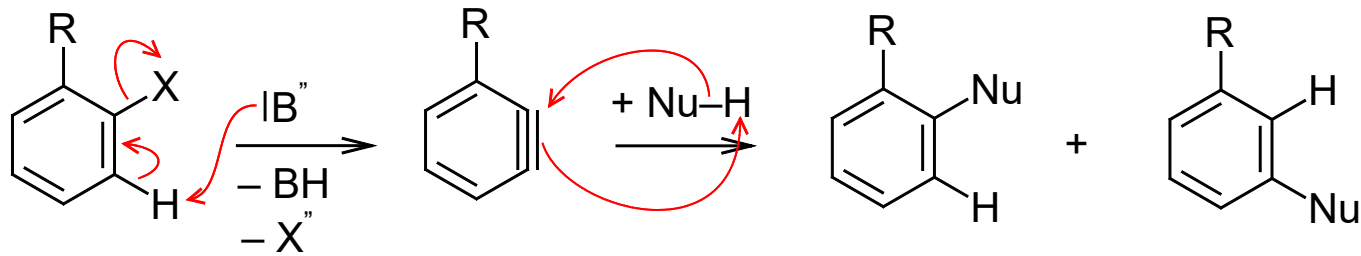


Zunächst wird das Nucleophil an den Aromaten addiert, dann wird die Abgangsgruppe eliminiert. Deshalb spricht man hier auch von einem *Additions-Eliminierungs-Mechanismus*.

Wichtig: Es müssen eine oder mehrere elektronenziehende Gruppen Z vorhanden sein, um den Aromaten so elektronenarm zu machen, dass eine nucleophile aromatische Substitution funktioniert. Bereits bei der Bildung des ersten π -Komplexes wirken sich schon dirigierende Effekte von Z aus! Generell dirigieren elektronenziehende Substituenten in o,p-Stellung und aktivieren den Aromaten für die nucleophile aromatische Substitution. Elektronenschiebende Substituenten desaktivieren den Aromaten und dirigieren in m-Position.

- **Nucleophile Aromatische Substitution S_NAr (Arim-Mechanismus)**

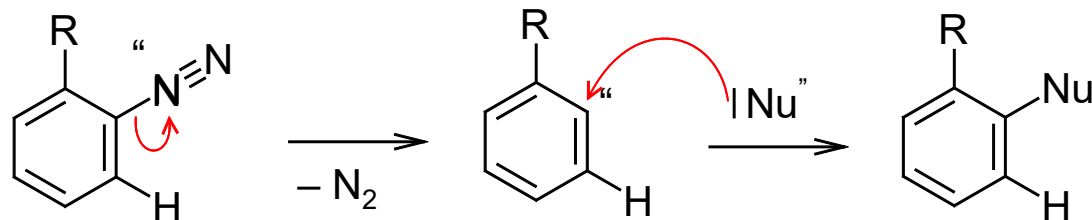
Nucleophile aromatische Substitutionen können bei Aromaten, die nur schlecht oder gar nicht für aktiviert sind, auch nach einem *Eliminierungs-Additions-Mechanismus* ablaufen. Weil dabei ein Arin als Zwischenstufe durchlaufen wird, spricht man auch von *Arim-Mechanismus*. Zur Bildung des Arins benötigt man üblicherweise sehr starke Basen und oft auch drastische Bedingungen. Arine wurden erstmals von Wittig in einer Abfangreaktion mit Anthracen nachgewiesen (Diels-Alder-Reaktion).



Üblicherweise erhält man zwei regioisomere Produkte, wenn der Aromat außer X und H noch einen Substituenten R enthält. Dirigierende Effekte sind gering ausgeprägt.

- **Nucleophile Aromatische Substitution S_N1Ar**

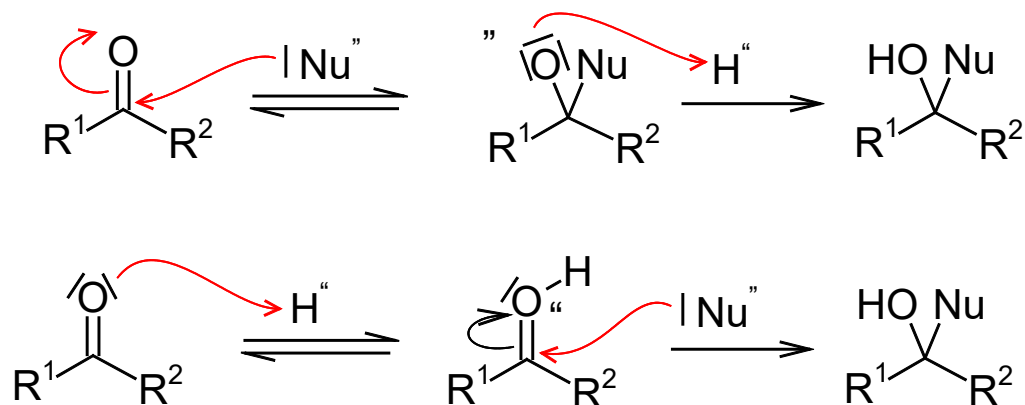
Bei Aromaten mit hervorragender Abgangsgruppe findet man auch einen Mechanismus, der einem Zeitgesetz 1. Ordnung folgt. In der Praxis ist das überwiegend bei Phenyldiazoniumionen der Fall, wobei ein Phenylkation als Intermediat auftritt.



Darüber hinaus gibt es noch Übergangsmetall-katalysierte (vgl. OC07) und radikalische Aromaten-substitutionen (untergeordnete Bedeutung)

1.4.6. Addition an C=X-Doppelbindungen

- Nucleophile lassen sich an C=O-Doppelbindungen (Aldehyde, Ketone) und an C=N-Doppelbindungen (Imine) addieren.



Die Reaktion kann unter basischen Bedingungen (Nu-H → Nu⁻, Vergrößerung der Nucleophile) oder unter sauren Bedingungen (Protonierung der Carbonylgruppe, Vergrößerung der Elektrophilie) durchgeführt werden.

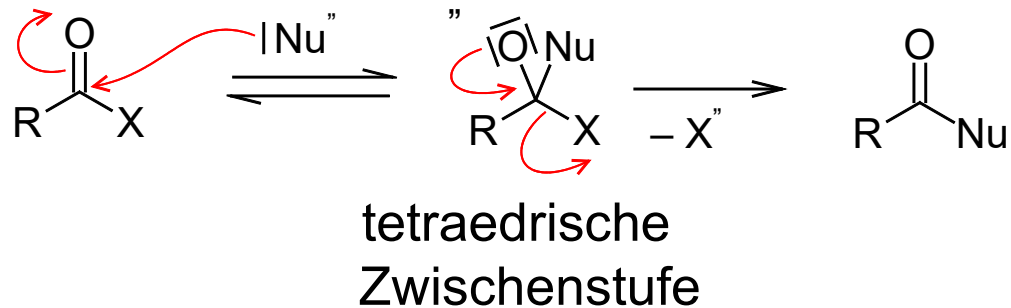
Analoges gilt für die Addition an C=N-Doppelbindungen.

Besitzt das Nucleophil noch ein H, dann wird oft nach der Addition an eine Carbonylgruppe noch H₂O eliminiert, wobei sich eine C=Nu-Doppelbindung ausbildet.

Wichtig: Einige Additionen an C=O-Doppelbindungen verlaufen nach speziellen Mechanismen (z.B. Wittig-Reaktion, Aldol-Reaktion).

1.4.7. Substitution an C=X-Doppelbindungen

- Abgangsgruppen X in Carbonsäurederivaten R-COX können durch Nucleophile substituiert werden. Dabei treten *tetraedrische Zwischenstufen* auf, weshalb der Mechanismus auch als S_N2_t-Mechanismus bezeichnet wird.



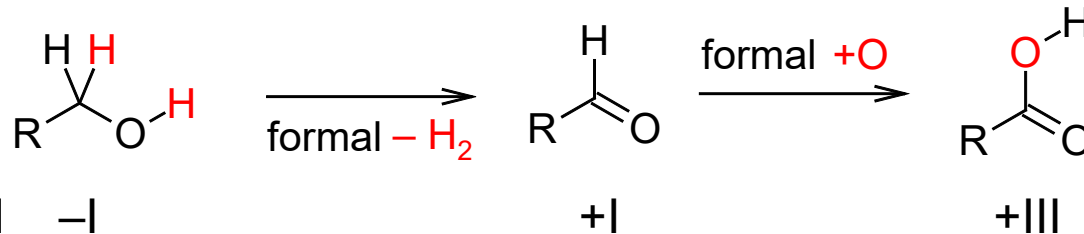
Auch hier kann die Reaktion unter basischen Bedingungen (Nu-H → Nu⁻ Vergrößerung der Nucleophile) oder unter sauren Bedingungen (Protonierung der Carbonylgruppe, Vergrößerung der Elektrophilie) durchgeführt werden.

Oft schließen sich Folgereaktionen an, z.B. Additionen an die neu gebildete Carbonylgruppe.

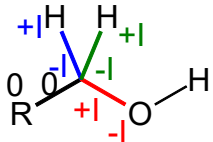
1.4.8. Oxidation

- Oxidationen verlaufen in der Organischen Chemie oft als *formale* Wasserstoffabspaltungen aus Zwischenstufen, die aus Edukt und Oxidationsmittel gebildet wurden. Dabei kann zusätzlich noch ein Sauerstoff auf die funktionelle Gruppe übertragen werden. Direkte Elektronenübertragungen auf Metallverbindungen in hohen Oxidationsstufen sind selten.

Wichtig: bei Oxidationen ändert sich die Oxidationsstufe (Oxidationszahl) des oxidierten Atoms um +2.



- Oxidationszahlen sind ein *reiner Formalismus*. Sie machen keine direkte Aussage über die Elektronendichte am betreffenden Atom.

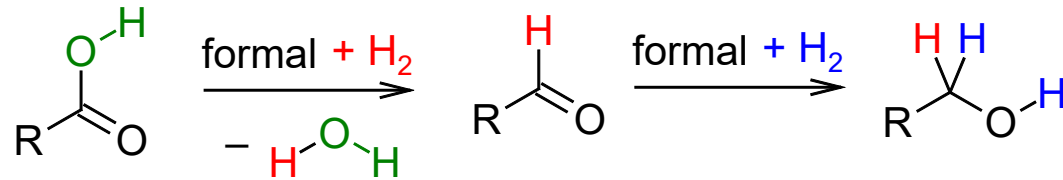


$$\text{Zentrales C: OZ} = (+\mathbf{I}) + (-\mathbf{I}) + (-\mathbf{I}) + (\pm\mathbf{0}) = -\mathbf{I}$$

- Wichtige Oxidationsmittel: $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, CrO_3 , KMnO_4 , MnO_2 , TEMPO, DMSO/ $(\text{COCl})_2/\text{NEt}_3$, PCC, PDC, H_2O_2 , mCPBA, O_2 , ...

1.4.9. Reduktion

- Reduktionen sind in der Organischen Chemie oft *formale* Wasserstoffanlagerung an das Edukt. Meist verläuft dies als Hydridübertragung auf das Substrat, gefolgt von einer Protonierung. Es können auch zwei aufeinander folgende Übertragungen einzelner Elektronen (*Single Electron Transfer SET*) ablaufen, gefolgt von einer Protonierung. Wichtig: bei Reduktionen ändert sich die Oxidationsstufe des reduzierten Atoms um -2.



- Wichtige Reduktionsmittel: H₂/Pd/C, LiAlH₄, NaBH₄, NaCNBH₃, DIBALH, BH₃, Li, Na, K und viele Varianten all dieser Reagenzien.

1.4.10. Umlagerungen

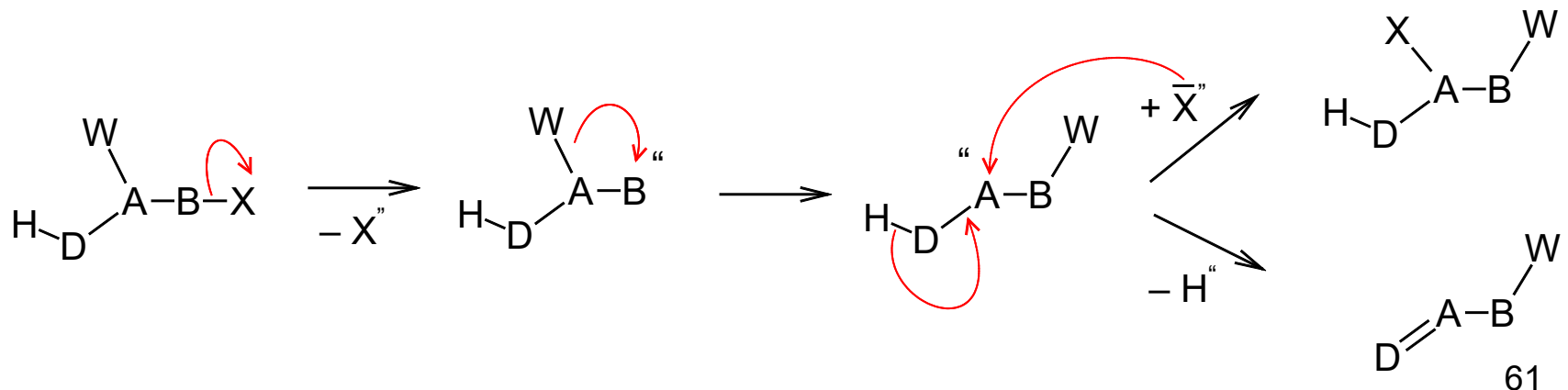
- Es gibt *anionotrope* Umlagerungen (= nucleophile UL), *kationotrope* Umlagerungen (elektrophile UL), *radikalische* Umlagerungen und *sigmatrope* Umlagerungen. Anionotrope UL sind neben den sigmatropen UL bei weitem die häufigsten Beispiele.

- **Anionotrope Umlagerungen**

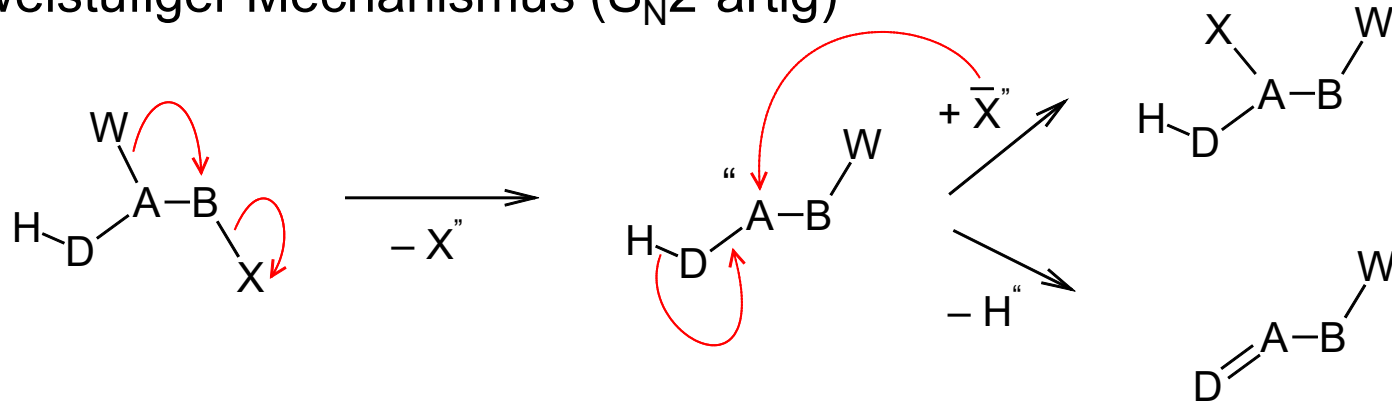
Anionotrope Umlagerungen zeichnen sich dadurch aus, dass die wandernde Gruppe *W* mit ihrem Bindungselektronenpaar (als Nucleophil) zu einem Atom mit Elektronenmangel wandert. Die UL erfolgt um so leichter, je nucleophiler die wandernde Gruppe ist.

Wichtig: Die wandernde Gruppe verlässt das Molekül *nicht!!!*

Es gibt zwei Mechanismen: a) dreistufiger Mechanismus (S_N1-artig)



b) zweistufiger Mechanismus (S_N2 -artig)



- **Sigmatrope Umlagerungen**

Sigmatrope Umlagerungen laufen konzertiert ohne Zwischenstufe ab. Dabei werden Elektronen (cyclisch) verschoben. Beispiele sind Claisen-UL und 1,5-H-Verschiebungen (vgl. OC08).

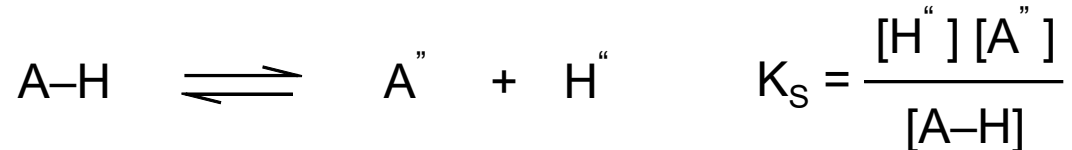
1.5. Säuren und Basen

1.5.1. Definitionen

- Brönstedt-Säuren sind Substanzen, die H^+ abgeben können.
- Brönstedt-Basen sind Substanzen, die H^+ aufnehmen können.
- **Wichtiger Zusammenhang zwischen Basizität und Nucleophilie:**
Alle Nucleophile sind auch Basen, aber nicht alle Basen sind nucleophil.
- Lewis-Säuren sind Elektronenpaar-Akzeptoren (Elektrophile)
- Lewis-Basen sind Elektronenpaar-Donoren (Nucleophile)
- **Wichtiger Zusammenhang zwischen Basizität und Nucleophilie:**
Alle Nucleophile sind auch Basen, aber nicht alle Basen sind nucleophil.
- In Säure-Base-Reaktionen greift die Base *immer ein H* an, das sich an der Moleküloberfläche befindet. Reagiert die Base als Nucleophil, muss sie bis zu den C-Atomen im inneren des Moleküls vordringen können.

1.5.2. Wichtige pK_S-Werte

- Der pK_S-Wert ist ein Maß für die Säurestärke einer Substanz.
pK_S = -lg K_S und K_S ist die Gleichgewichtskonstante des Dissoziationsgleichgewichts.



- Generell folgt daraus: je kleiner der pK_S-Wert, um so stärker ist die Säure H-A (um so vollständiger ist sie dissoziiert).
- Umgekehrt: **je größer der pK_S-Wert, um so schwächer ist die Säure und um so stärker ist die konjugierte Base A⁻.**
- **► der pK_S-Wert ist proportional zur Stärke der konjugierten Base ◀**
- Deshalb geben Chemiker auch die *Basenstärke* mit Hilfe des pK_S-wertes an. Wichtig ist dabei, sich klar zu machen (aus dem Kontext), ob jemand nun die Säurestärke der Säure oder die Basenstärke der konjugierten Base meint.
Verwirrend wird es vor allem, wenn es zu **einer Substanz zwei Säure-Base-Paare** gibt. Beispiel: NH₃ kann als Base fungieren, aber auch als Säure (vgl. nächste Folie).

- NH₃ als Base



Aus dem MWG kann man berechnen, dass in einer 1-molaren NH₄Cl-Lösung nur $2,51 \times 10^{-5}$ mol/l H⁺ vorkommen, woraus sich ein pH-Wert von 4,6 ergibt.

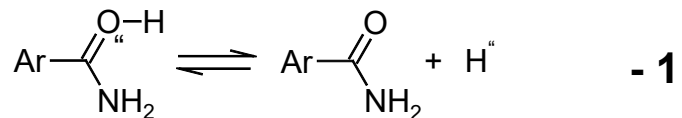
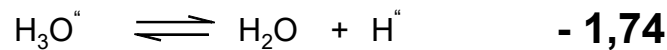
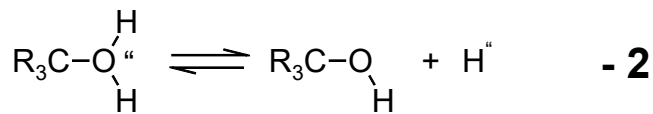
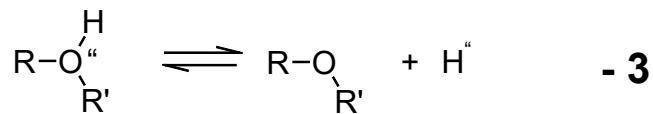
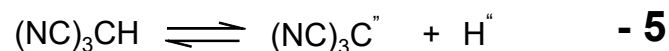
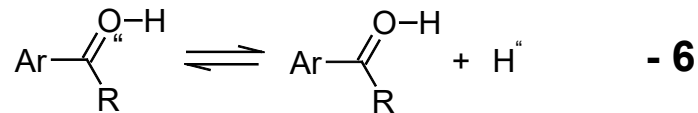
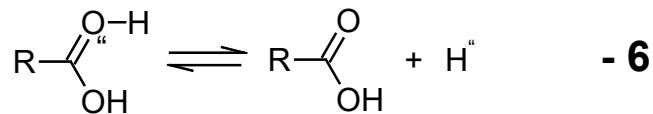
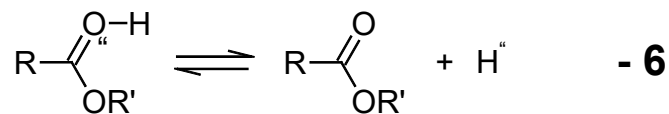
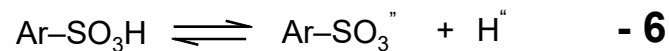
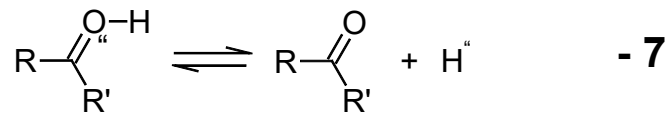
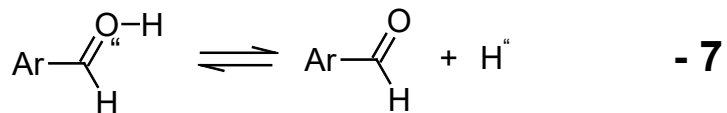
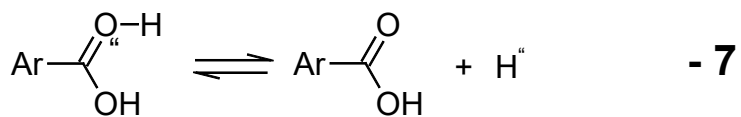
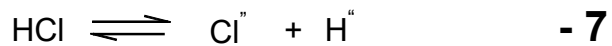
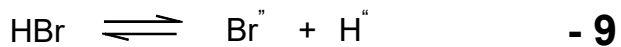
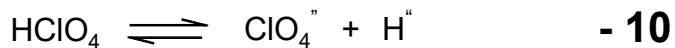
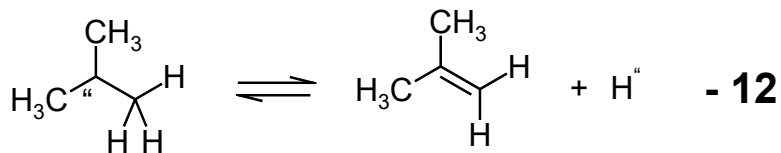
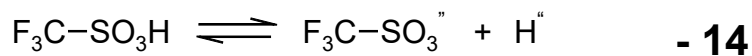
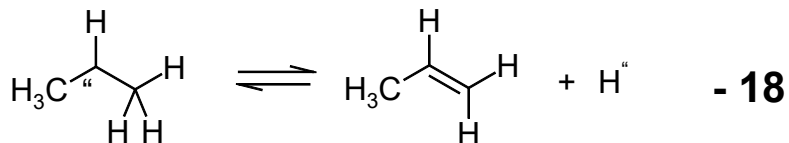
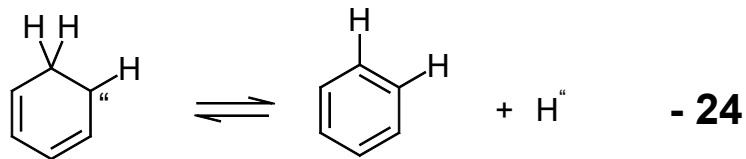
- NH₃ als Säure

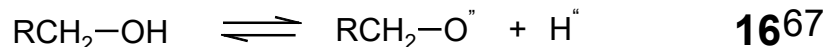
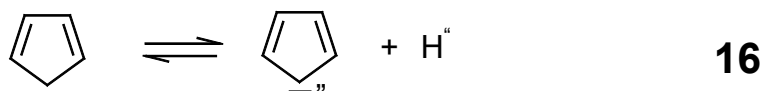
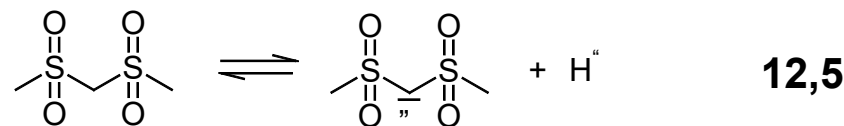
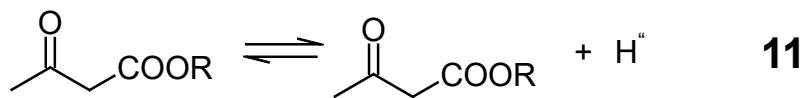
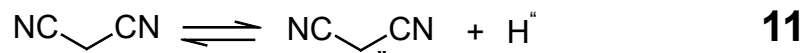
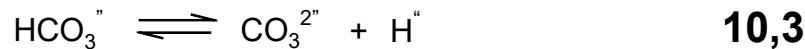
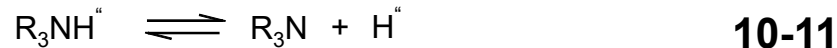
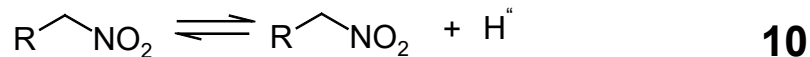
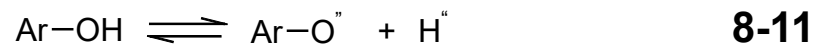
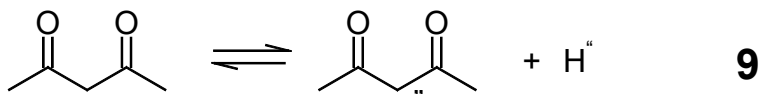
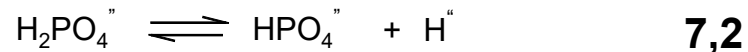
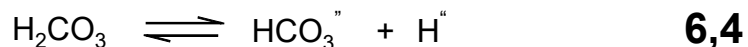
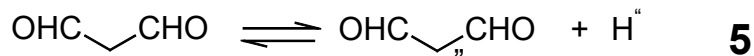
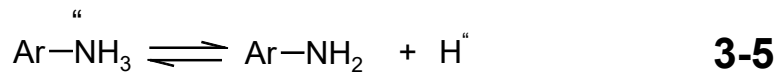
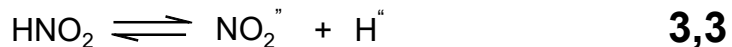
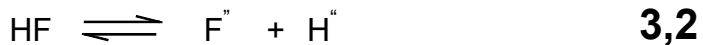
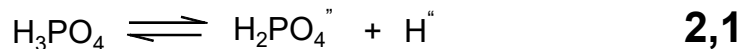
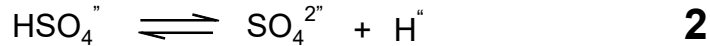
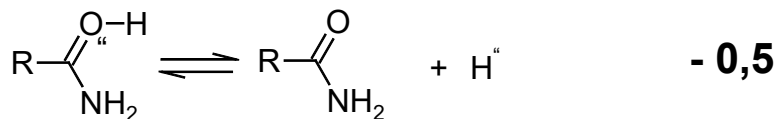


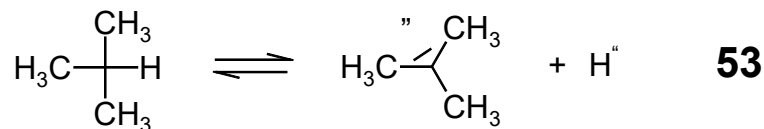
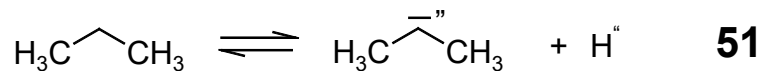
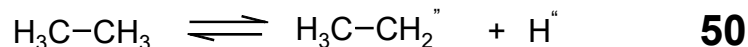
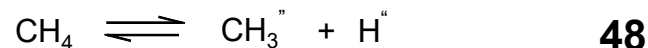
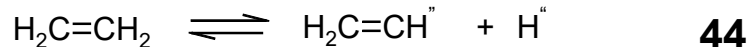
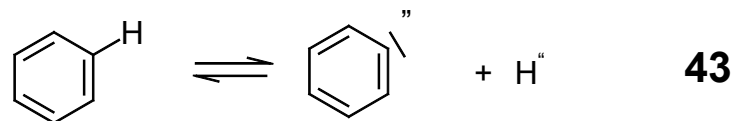
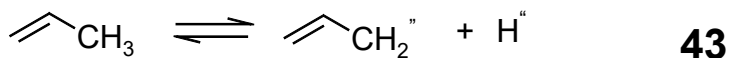
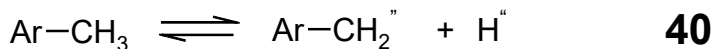
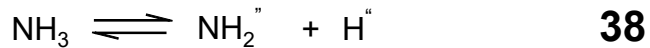
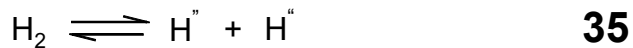
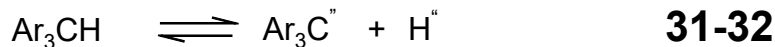
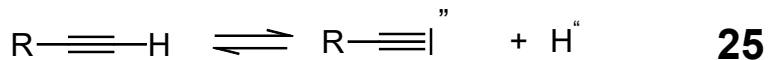
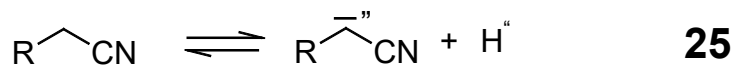
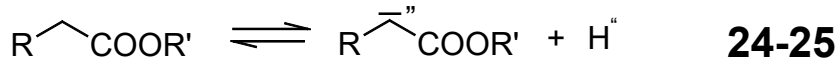
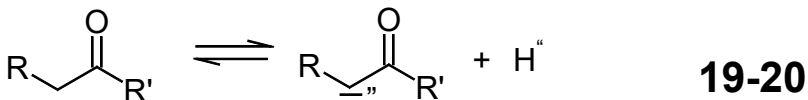
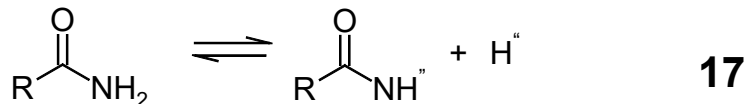
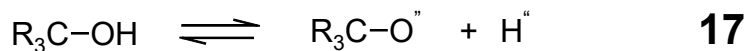
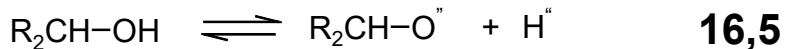
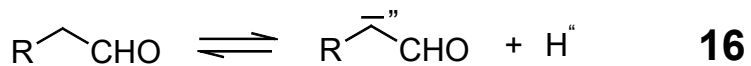
K_S ist so extrem klein, dass das Gleichgewicht praktisch vollständig auf der Seite von NH₃ liegt (keine Eigendissoziation von NH₃ in NH₂⁻). Umgekehrt bedeutet das, dass NH₂⁻ eine sehr starke Base ist. Ein pK_S-Wert von 38 kann also *unmöglich* von NH₄⁺ kommen.

- Wenn jemand sagt: der pK_S-Wert von C₂H₅⁻ ist 50, dann meint man damit, dass der pK_S-Wert von Ethan C₂H₆ 50 ist, bringt damit aber dann zum Ausdruck, dass die korrespondierende Base extrem stark ist.

• Die wichtigsten pK_S -Werte







pK_S-Werte stammen aus
J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley
Evans pK_a Table:

[evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf](https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/)

Homepage Prof. Dr. Hans Reich:

<https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>

Wichtig: Viele pK_S-Werte wurden in unterschiedlichen Lösungsmitteln bestimmt. Deshalb können sich pK_S-Werte in verschiedenen Tabellen unterscheiden.

1.5.3. Wichtige Säuren und Basen in der OC

- In der vorhergehenden Tabelle stehen zwar viele nützliche pK_S -Werte von Säuren und Basen (und reaktiven Zwischenstufen!!!), aber nicht alle wichtigen Säuren und Basen sind darin konkret enthalten.
- **Wichtige Säuren in der OC**

HCl_{aq} ist eine allgemeine Protonenquelle, insbesondere zum Quenchen von Reaktionsmischungen.

HBr in Eisessig wird verwendet für Additionen von HBr an Alkene, für Etherspaltungen,...

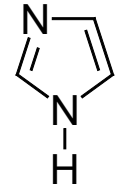
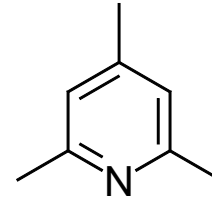
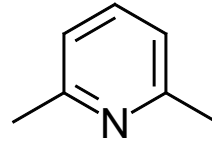
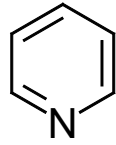
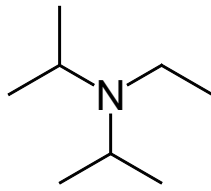
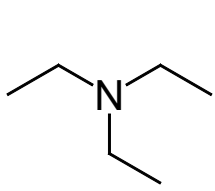
HI wird als sehr starke Säure eingesetzt, zur Etherspaltung,...

H₂SO₄, **pTsOH·H₂O**, **CamSO₃H** (Camphersulfonsäure) und **H₃PO₄** werden allgemein für säurekatalysierte Reaktionen eingesetzt (falls das Kristallwasser von pTsOH stört, besser Camphersulfonsäure einsetzen, die kein Kristallwasser enthält)

CF₃COOH wird oft als starke Carbonsäure eingesetzt zur Acetalspaltung, zur Abspaltung von versch. Schutzgruppen,...

- **Wichtige Basen in der OC**

- **Et₃N, DIPEA, Pyridin, 2,6-Lutidin, 2,4,6-Collidin, Imidazol**, usw. werden allgemein verwendet, um H⁺, das während einer Reaktion entsteht, zu neutralisieren.



pK_S-Wert 9

10,8

5,1

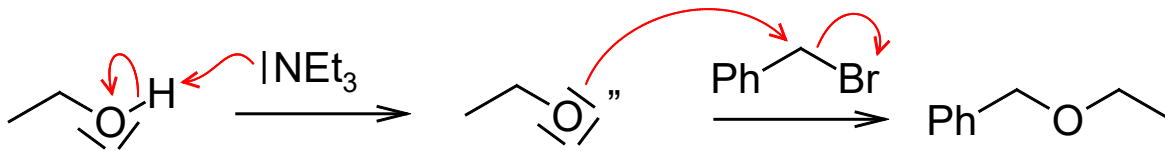
≈5

≈5

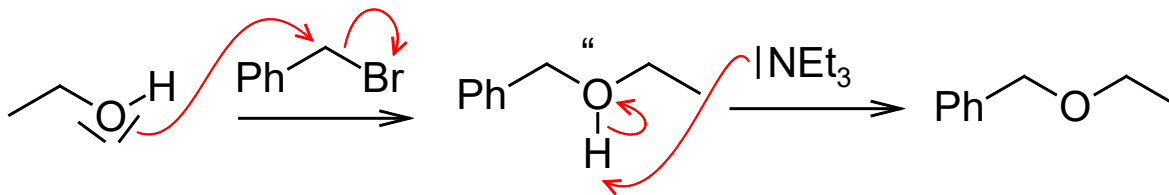
6,9

d. konjugierten Säure!

- Wichtig: Die Basenstärke dieser Basen reicht z.B. nicht aus, um Ethanol zu deprotonieren (z.B. in einer Williamson-Ethersynthese).

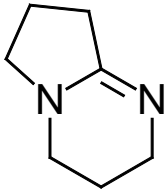


**Falscher Mechanismus!!!
pK_S-Werte passen nicht!**



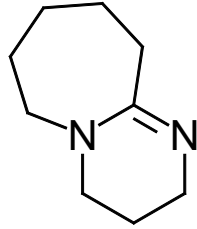
**Richtiger Mechanismus!!!
Jetzt passen die pK_S-Werte!**

- **DBU, DBN, Protonenschwamm, DABCO**, usw. werden oft als Basen für Eliminierungen verwendet.

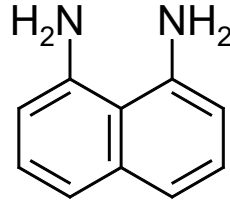


pK_S-Wert ≈12

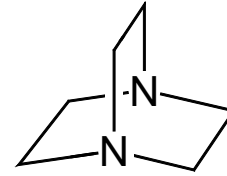
d. konjugierten Säure!



≈12



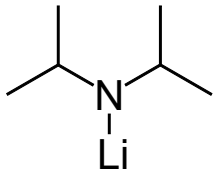
≈12



≈9

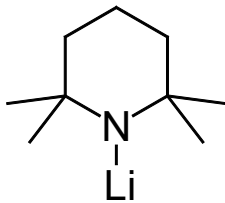
- **NaOMe, NaOEt, KOtBu** und andere Alkohlolate werden oft ebenfalls für Eliminierungen eingesetzt, aber auch um relativ azide CH₂-Gruppen zu deprotonieren.

- **NaH, KH, NaNH₂, LDA, LTMP, LDCA, LICA, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS**, usw. werden als nicht-nucleophile, starke Basen eingesetzt, um C-H-azide Verbindungen zu deprotonieren (Deprotonierung von Aldehyden, Ketonen, Estern, Nitrilen, Sulfoxiden, Sulfonen usw. in α-Position).

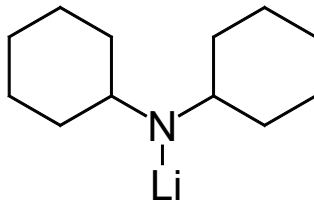


pK_S ≈36

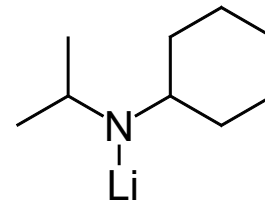
d. konjugierten Säure!



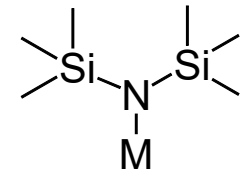
≈37



≈36



≈36



≈30

71

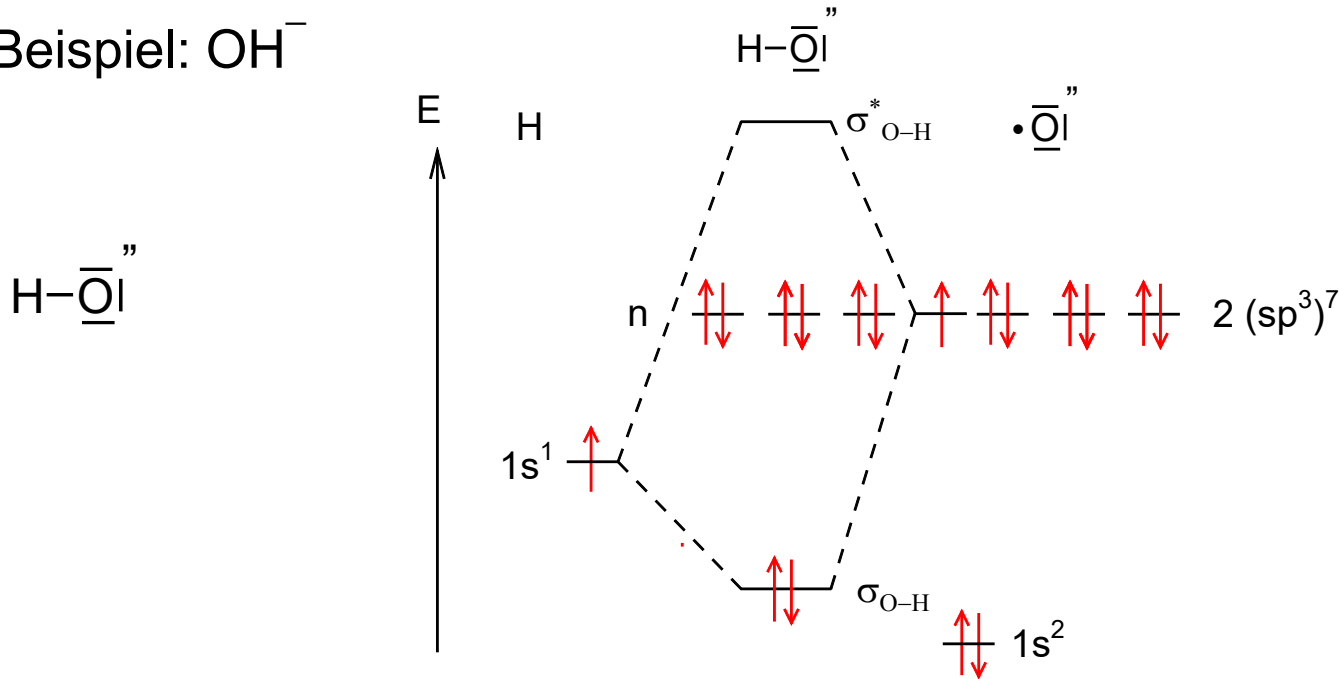
(M = Li, Na, K)

- **MeLi, nBuLi, secBuLi, tBuLi, MeMgBr, iPrMgBr** usw. als sehr starke Basen zur Deprotonierung von schwach C-H-aziden Verbindungen verwendet, die *kein* elektrophiles Zentrum haben.
Wichtig: Deprotonieren von Aldehyden, Ketonen, Estern, Nitrilen usw. mit den o.g. Basen *funktioniert nicht*, weil die Basen auch nucleophil sind und an Carbonylgruppen addieren.
Die o.g. Basen treten nur in polar-aprotischen Lösungsmitteln (HMPT) als Monomere auf. In etherischen Lösungsmitteln (Ether, THF, DME usw.) liegen sie oft als Dimere oder Tetramere vor. In unpolaren Lösungsmitteln (Pentan, Hexan, Toluol) liegen oft Tetramere oder Hexamere vor (vgl. OC06 und OC07).
- **DMAP** und **4-Pyrrolidino-pyridin** werden *nicht* als Basen, sondern als *Katalysatoren* für Acylierungsreaktionen verwendet.

1.6. Nucleophile und Elektrophile

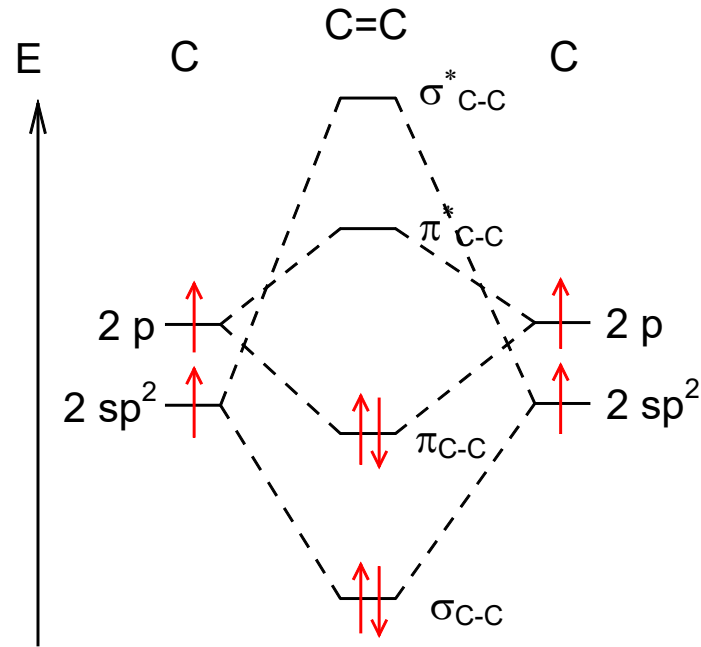
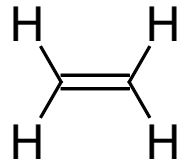
1.6.1. Nucleophile

- Nucleophile sind neutrale oder negativ geladene Teilchen mit freien oder leicht übertragbaren Elektronenpaaren.
- Beispiel: OH^-



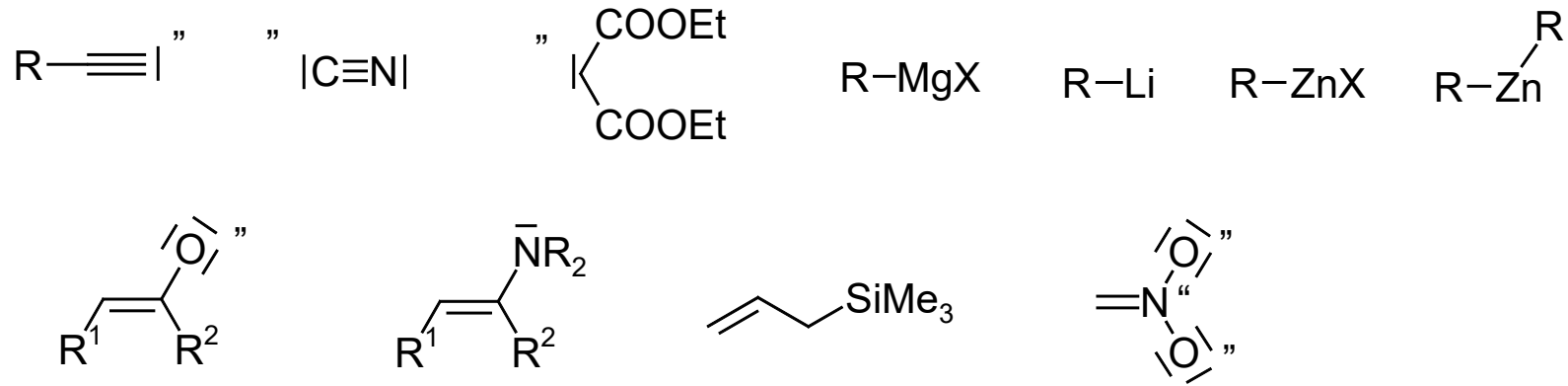
- Die freien Elektronenpaare am O besetzen die nicht-bindenden Orbitale, die die *höchsten besetzten Molekülorbitale* von OH^- darstellen (*highest occupied molecular orbital HOMO*).

- Beispiel: Ethylen $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$

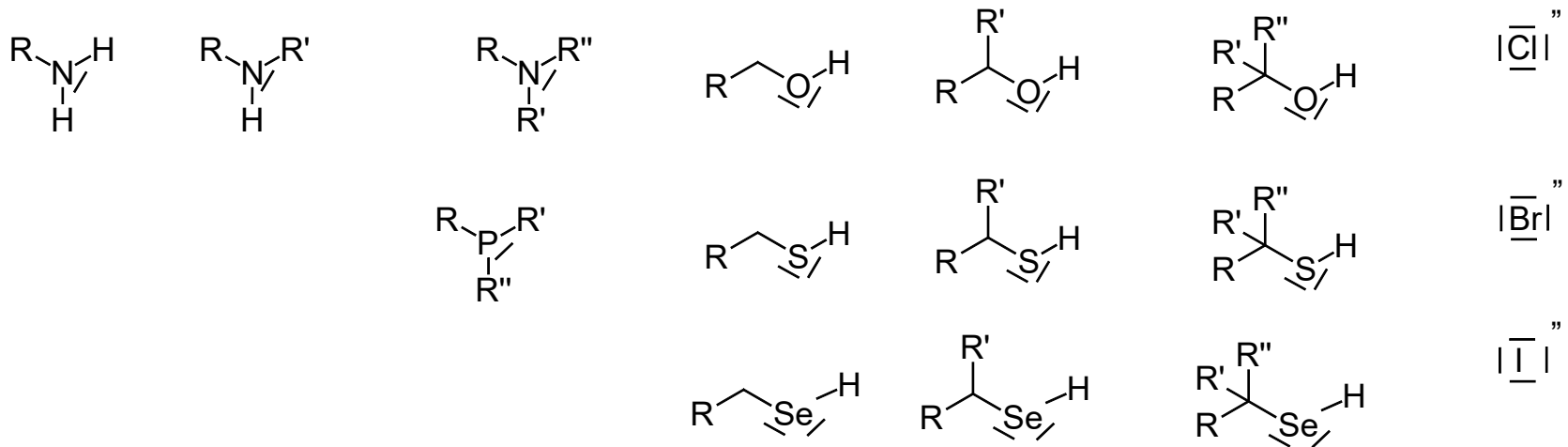


- Die π -Elektronen sitzen im π -MO der C-C-Doppelbindung und auch dieses MO ist das HOMO von Ethen.
- Aus beiden Beispielen folgt: Nucleophile haben doppelt besetzte HOMOs. Je energiereicher das HOMO, um so höher die Nucleophile.
- Wichtig: HOMOs in stabilen Molekülen sind entweder bindend oder nichtbindend, *nie antibindend!!!*
- Auch σ -Orbitale können HOMOs sein, wenn sie durch Bindung zwischen C und einem deutlich elektropositiven Element (B, Si, Li, Na, Mg, Al...) zustande kommen.

- **Wichtige C-Nucleophile**



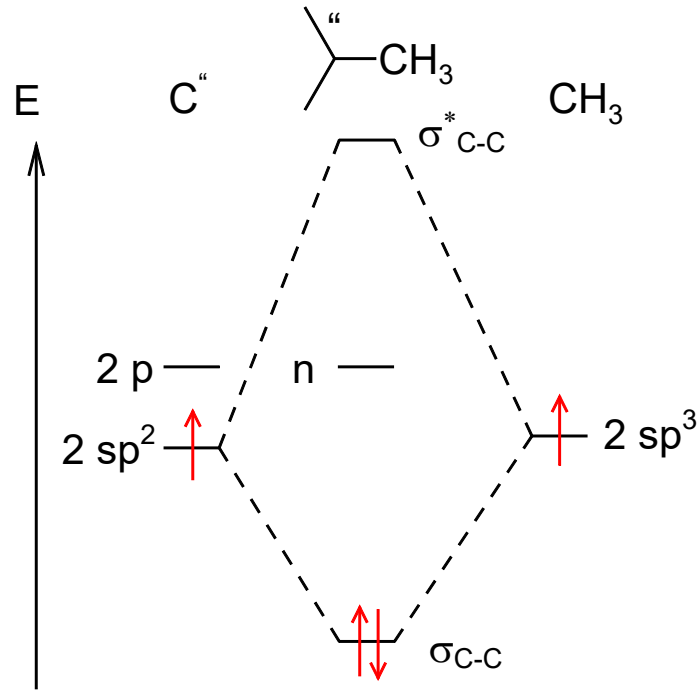
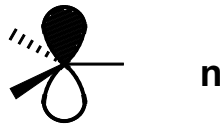
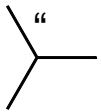
- **Wichtige Hetero-Nucleophile**



- Die entsprechenden deprotonierten Verbindungen sind i.d.R. die besseren Nucleophile (aber auch basischer!!!).

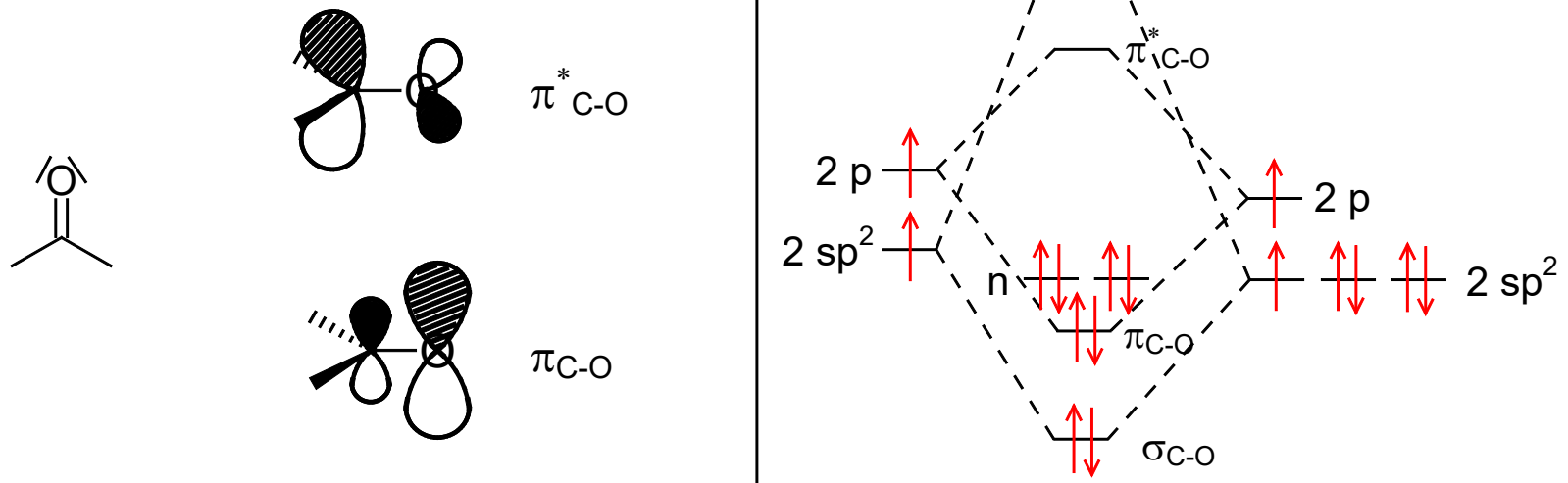
1.6.2. Elektrophile

- Elektrophile sind neutrale oder positiv geladene Teilchen, die leicht Elektronenpaare aufnehmen können.
- Beispiel: tert. Butyl-Kation



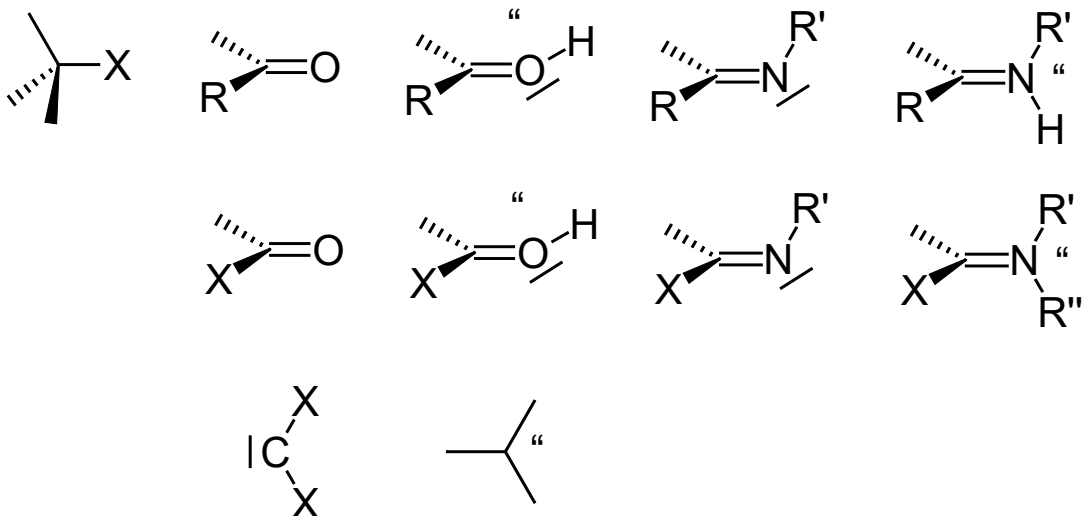
- Hier kann das leere p-Orbital des zentralen sp^2 -hybridisierten C-Atoms ein Elektronenpaar von einem Nucleophil aufnehmen. Das leere p-Orbital im tert. Butyl-Kation ist nichtbindend. Damit ist es das niedrigliegende unbesetzte Molekülorbital (engl.: *lowest unoccupied molecular orbital*) LUMO.

- Beispiel: Carbonyl-Gruppe



- Bei der Carbonylgruppe ist das π^*_{C-O} das LUMO, das ein Elektronenpaar von einem Nucleophil aufnehmen kann. Dann sind aber π_{C-O} und π^*_{C-O} jeweils doppelt besetzt, wodurch die π -Bindung gebrochen wird. Aus dem π^* -MO wird ein neues σ -MO für die Bindung zwischen dem Carbonyl-C und dem Nucleophil.
- Also: Elektrophile haben energiearme LUMOs. LUMOs können σ^* -MOs, π^* -MOs oder unbesetzte nichtbindende Orbitale sein.
- Wichtig: LUMOs sind immer nichtbindend oder antibindend, aber *nie bindend!!!*

- **Wichtige C-Elektrophile**



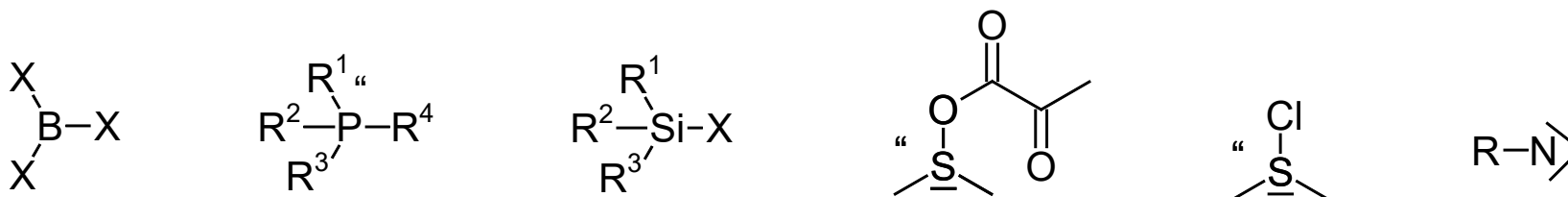
X = gute Abgangsgruppe

R = H, Alk, Ar, usw.

R' = H, Alk, Ar, usw.

R'' = H, Alk, Ar, usw.

- **Wichtige Hetero-Elektrophile**



1.6.3. Nucleophilie und Elektrophilie

- Stellen Sie sich vor, Sie haben zwei Nucleophile Nu^1 und Nu^2 und Sie wollen herausfinden, welches der beiden das bessere Nucleophil ist. Wie gehen Sie vor?
- Sie müssen die Reaktivität der beiden Nucleophile mit einem Elektrophil miteinander vergleichen. Was ist Reaktivität?
- Reaktivität beschreibt die Kinetik einer Reaktion. Ein sehr reaktives Teilchen reagiert schneller als ein wenig reaktives Teilchen. Also: um die Nucleophilie der beiden Nucleophile Nu^1 und Nu^2 miteinander zu vergleichen, müssen Sie beide Nucleophile mit demselben Elektrophil umsetzen und die Reaktionsgeschwindigkeit messen. Welches Elektrophil verwenden Sie dafür? In welchem Lösungsmittel führen Sie Reaktionen durch? Und ganz wichtige Frage: welche Reaktion wählen Sie für die Umsetzung von Nu^1 und Nu^2 mit ihrem Elektrophil? $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$, $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, $\text{Ad}_{\text{N}}\text{C}=\text{O}$, $\text{S}_{\text{N}}\text{C}=\text{O}$, ...???
- Sie sehen also: Nucleophilie ist eine Größe, die von sehr vielen Faktoren abhängt. Dasselbe gilt für Elektrophile. Wichtig: beides sind *kinetische Größen*.

- *Qualitativ (!!!)* kann man für die Nucleophilie eines Teilchens *Regeln* angeben.
 - 1) Je stärker ein Teilchen solvatisiert ist, um so geringer ist seine Nucleophilie.
 - 2) Je höher die Elektronegativität eines Teilchens, um so geringer ist seine Nucleophilie.
 - 3) Je größer/sperriger ein Teilchen ist, um so geringer ist seine Nucleophilie.
 - 4) Je stärker die neu gebildete Bindung zum Elektrophil ist, um so höher ist seine Nucleophilie.
 - 5) Je besser polarisierbar ein Teilchen ist, um so höher ist seine Nucleophilie.
 - 6) Je höher die negative Ladung eines Teilchens ist, um so höher ist seine Nucleophilie

Als *grobe Faustregel* kann man sagen: im Periodensystem

 - *nimmt die Nucleophilie von links nach rechts ab*
 - *nimmt die Nucleophilie von oben nach unten zu*
- *Qualitativ (!!!)* kann man für die Elektrophilie eines Teilchens (meist positiver Kohlenstoff) *Regeln* angeben.

1) Je stärker ein Teilchen solvatisiert ist, um so geringer ist seine Elektrophilie.

2) Je größer/sperriger ein Teilchen ist, um so geringer ist seine Elektrophilie.

3) Je höher die positive Ladung eines Teilchens ist, um so höher ist seine Elektrophilie.

- *Qualitativ (!!!)* kann man Nucleophilie und Elektrophilie durch das HSAB-Konzept (Pearson-Konzept) beschreiben oder ableiten. Seit einigen Jahren finden sich zunehmend Fälle, in denen das HSAB-Konzept nicht funktioniert. Vgl. auch Lehrbücher der Physikalischen Organischen Chemie und H. Mayr. et al. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6598-6634)
- Quantitative Beschreibungen der Nucleophilie sind sehr viel komplizierter (Stichwort *Lineare Freie Enthalpie Beziehung*, Swain-Scott-Gleichung, Mayr-Nucleophilie-Elektrophilie-Gleichung, Klopman-Salem-Theorie, Marcus-Theorie).
- Wichtig: Obwohl prinzipiell jedes Nucleophil eine Base ist, aber nicht jede Base ist nucleophil, sind *Nucleophilie* und *Basizität* unterschiedliche Größen. *Nucleophilie* ist eine *kinetische Größe*, während *Basizität* eine *thermodynamische Größe* ist.

1.7. Wichtige Bindungsdaten

- Wichtige Bindungslängen

[pm]	C (sp ³)	C (sp ²)	C (sp)
H	109	108	107
C (sp ³)	153	151	147
C (sp ²)		C-C: 148 C=C: 132	C-C: 143 C=C: 131
C (sp)			C-C: 138 C≡C: 118
F	140	134	127
Cl	179	173	163
Br	197	188	179
I	216	210	199
O	C-O: 143	C-O: 134 C=O: 121	C=O: 116 (Kohlenmonoxid)
N	C-N: 147	C-N: 138 C=N: 128	C≡N: 114
S	182	175	C-S: 168 C=S: 167

Wenn keine konkrete Bindung angegeben ist, handelt es sich immer um Einfachbindungen.

- **Wichtige Bindungsenergien**

Bindung	Bindungsenergie [KJ/mol]
C-H	410
C-C	350
C=C	620
C≡C	830
C-F	480
C-Cl	330
C-Br	275
C-I	220
C-O	370
C=O	740
C-N	300
C=N	600
C≡N	850
C-S	250
O-H	460
N-H	390

Bindung	Bindungsenergie [KJ/mol]
S-H	340
Cl-Cl	243
Br-Br	192
I-I	151
O-O	130-210
N-N	160
N=N	420
N≡N	950
P=O	575
Si-C	290
Si-H	320
Si-O	370
Si-F	580
Si-Cl	391
Si-Br	310
Si-I	230

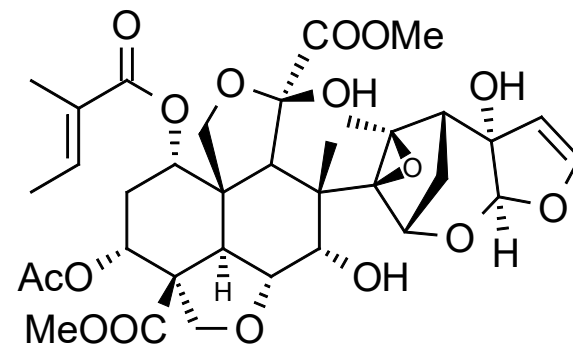
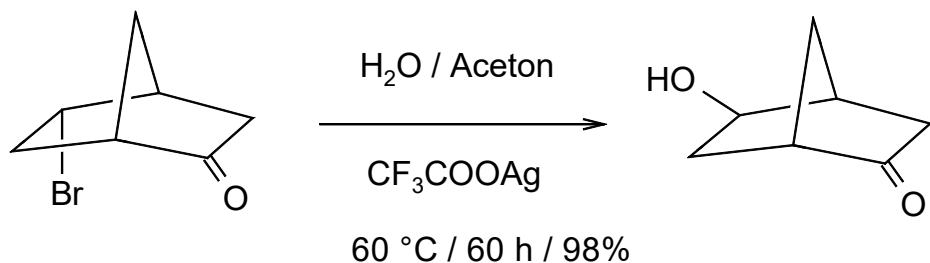
2. Synthese von Alkoholen

Bevor wir mit Kapitel 2 anfangen, listen Sie bitte alle Methoden zur Synthese von Alkoholen auf, Die Ihnen jetzt einfallen (Sie dürfen gern 15 Minuten überlegen! Aber nicht im Skript nachschauen!)

2.1. aus Alkylhalogeniden durch Hydrolyse

- **OC2 Kapitel 2**
- Hydrolyse von Alkylhalogeniden wird meist unter basischen Bedingungen durchgeführt (K_2CO_3 oder KOH / H_2O / Lösungsvermittler THF oder Dioxan oder Aceton)
- Reaktion verläuft nach S_N1 oder S_N2
- Vorsicht bei zusätzlichen hydrolysierbaren Gruppen im Molekül: Ester, Anhydride, Säurehalogenide, Silylether, Enolether, weitere Halogenide, Epoxide, Tosylate usw.
- Manchmal gelingen Hydrolysen unter neutralen Bedingungen, nämlich wenn lösliche Silbersalze zugesetzt werden, die die C-Halogen-Bindung lockern, indem sie eine stabile Ag-Halogen-Bindung ausbilden.

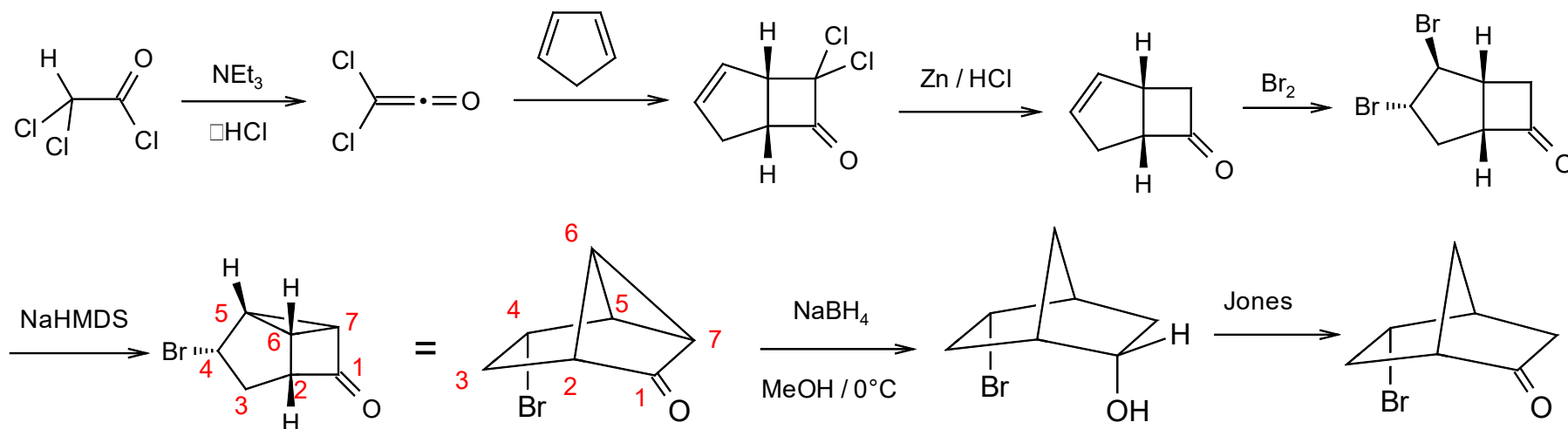
Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese einer Modellverbindung für Azadirachtin



Azadirachtin

Frasshemmer aus *Azadirachta indica*

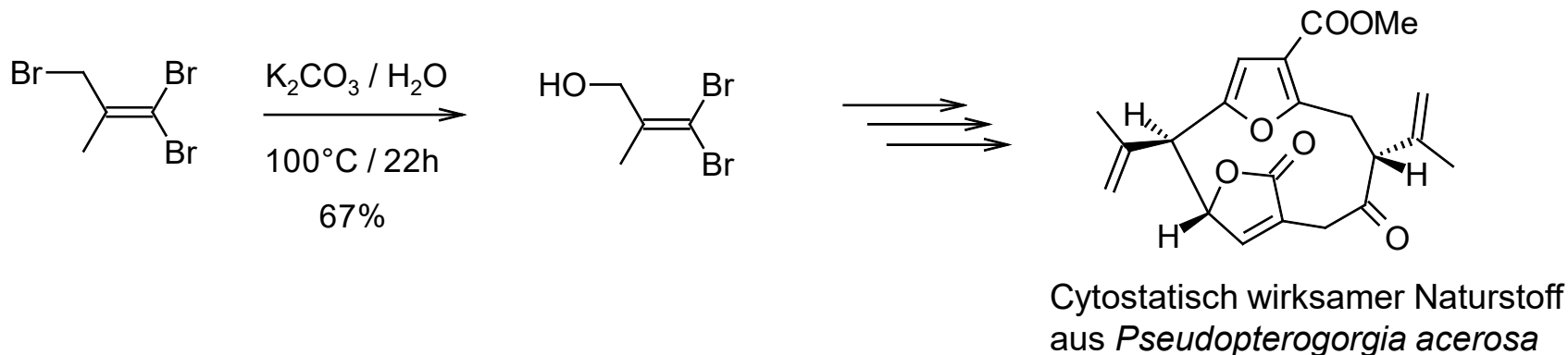
Wie wird das 4-*endo*-Brombornanon gemacht?



S. V. Ley et al., *Tetrahedron Lett.* **31**, 431-432 (1990).

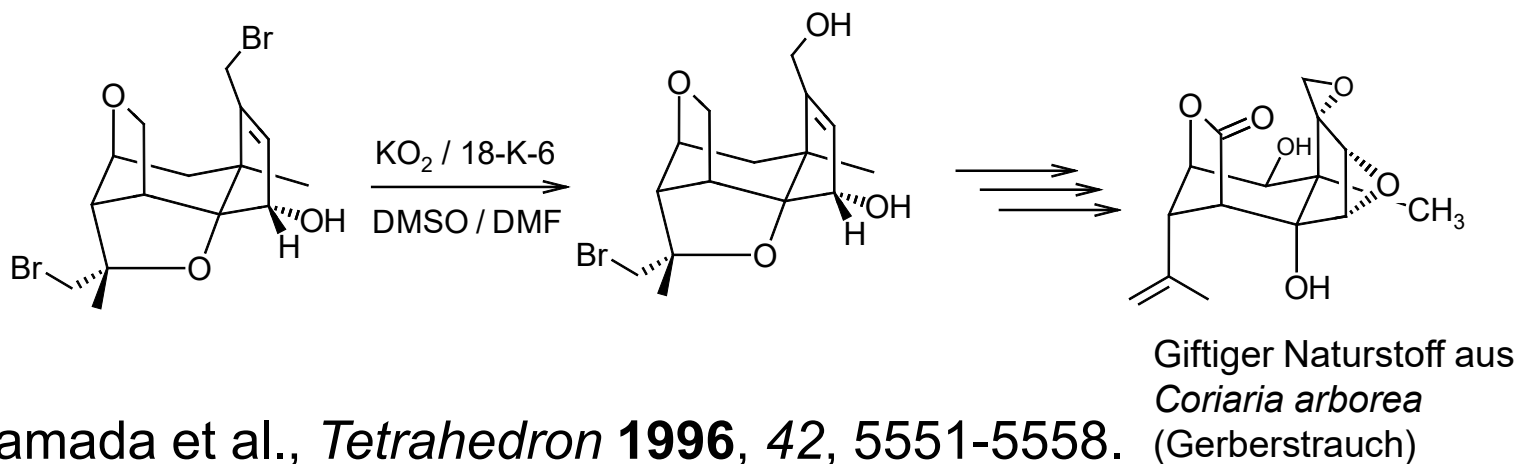
R. F. Newton et al. *Chem. Commun.* **1980**, 74-75.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Gorgiaceron



L. Paquette et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3926-3936

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Tutin



K. Yamada et al., *Tetrahedron* **1996**, *42*, 5551-5558.

E. J. Corey et al., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3183-3186

Übungsaufgabe 13

Formulieren Sie einen plausiblen Mechanismus (mit Elektronenschreibpfeilen!) für jeden einzelnen Schritt der Synthese von 4-endo-Bromnorbornanon aus Beispiel 1)

Übungsaufgabe 14

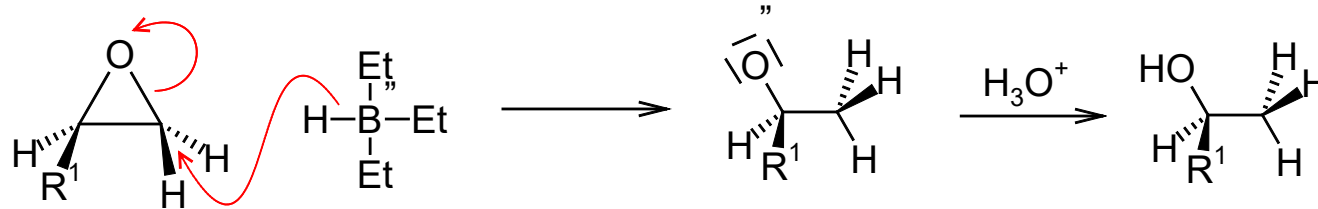
a) Formulieren Sie einen plausiblen Mechanismus (mit Elektronenschreibpfeilen) für die Hydrolyse von 4-endo-Bromnorbornanon aus Beispiel 1).

b) wozu dient das Aceton in der Reaktionsmischung?

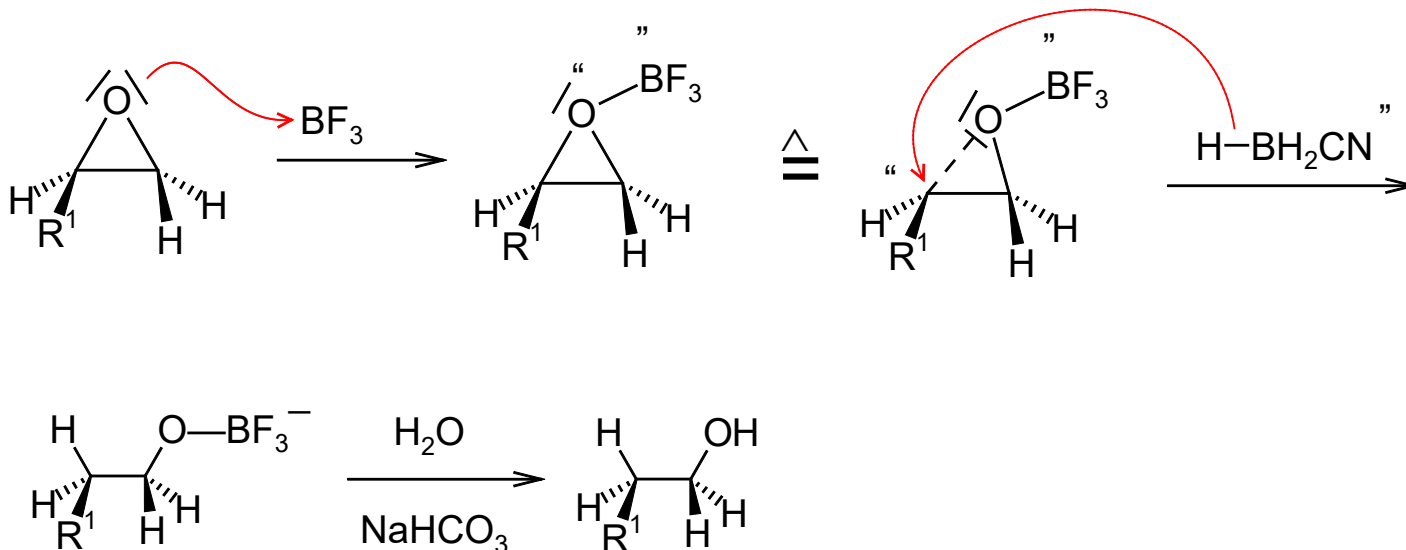
2.2. aus Epoxiden durch Reduktion

- **OC2 Kapitel 2**

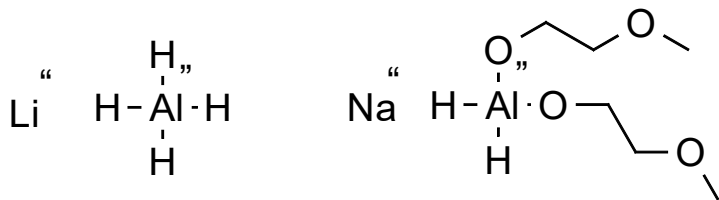
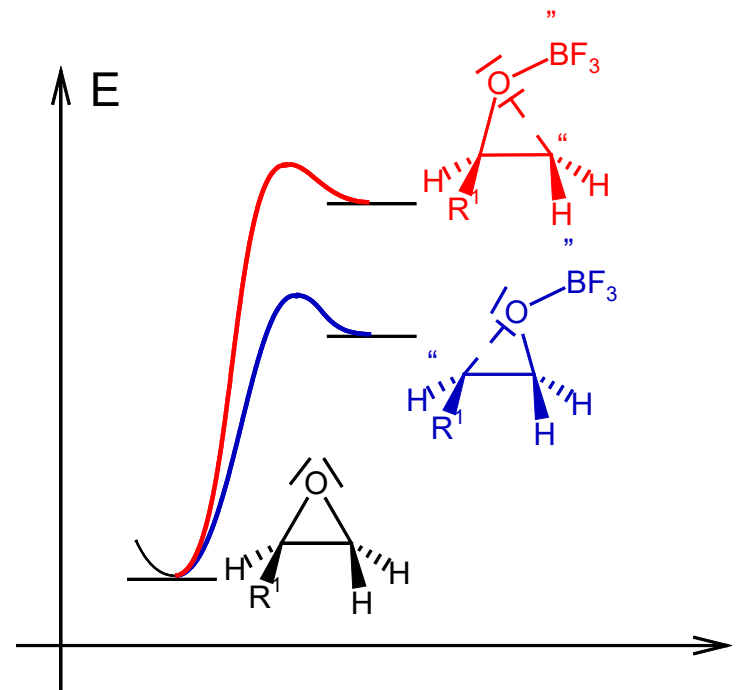
- Mit LiAlH_4 , Red-Al, LiEt_3BH (Super-Hydrid) wird das Epoxid von der sterisch weniger gehinderten Seite angegriffen ($\text{S}_{\text{N}}2$ -artiger Verlauf)



- Mit NaBH_3CN / $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (oder ZnI_2 als Lewis-Säure) wird das Epoxid von der sterisch gehinderten Seite angegriffen ($\text{S}_{\text{N}}1$ -artiger Verlauf)

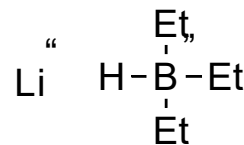


- Grund für dieses Verhalten: durch Komplexierung vom Epoxid-Sauerstoff mit BF_3 wird der Sauerstoff positiviert. Dadurch bekommt eines der beiden C-Atome des Epoxids eine größere positive Partialladung als das andere C. Weil die positive Ladung am sekundären C-Atom besser stabilisiert wird als am primären C-Atom, ist das sekundäre C-Atom stärker positiv geladen als das primäre C-Atom. Also wird das Hydrid auf das sekundäre, sterisch stärker gehinderte C-Atom übertragen.

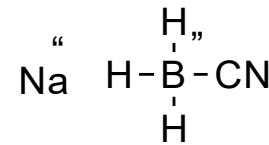


Li-Aluminiumhydrid

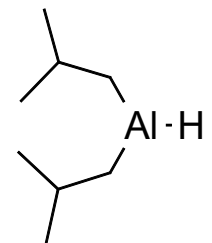
Red-Al



Super-Hydrid



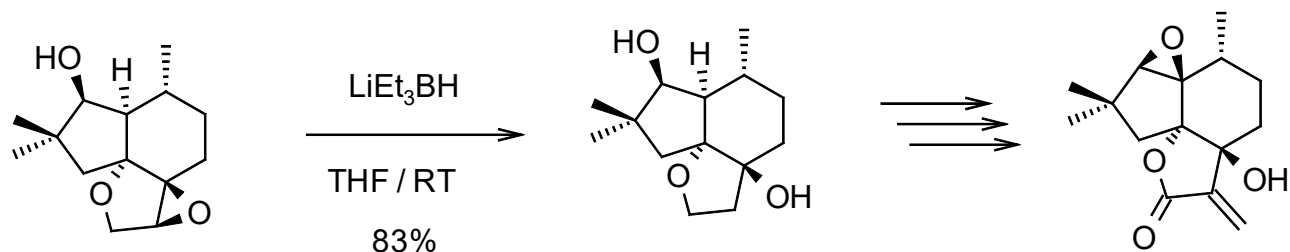
Na-Cyanoborhydrid



DIBALH

- Mit DIBALH (**Diisobutylaluminiumhydrid**) hängt die Regioselektivität von den Substituenten am Epoxid ab. Warum?

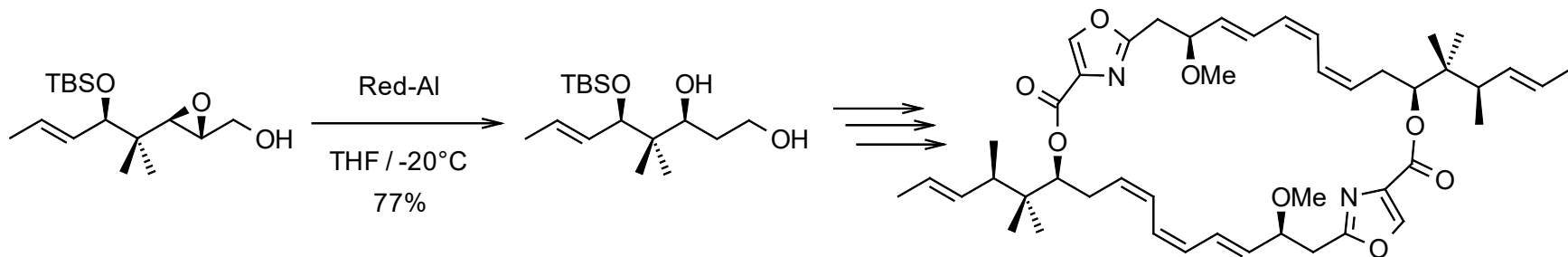
Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Alliacol



Cytostatisch wirksamer Naturstoff
aus *Marasmius alliaceus*

K. D. Moeller et al., *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 9106-9111 (2004).

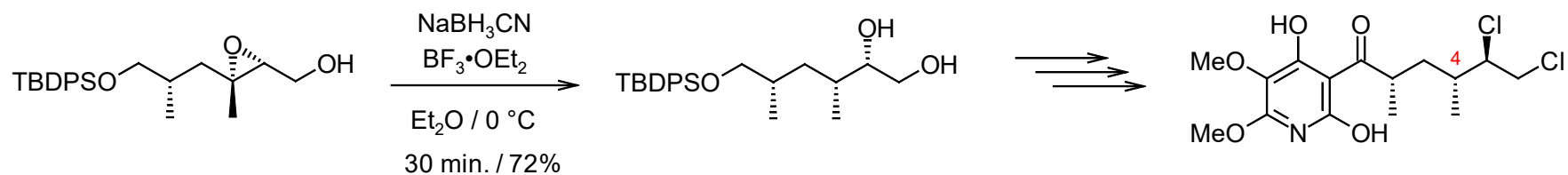
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Disorazol C



Cytostatisch wirksamer Naturstoff
aus *Sorangium cellulosum*

A. I. Meyers et al., *J. Org. Chem.* **66**, 6037-6045 (2001).

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von 4-*epi*-Atpenin A5



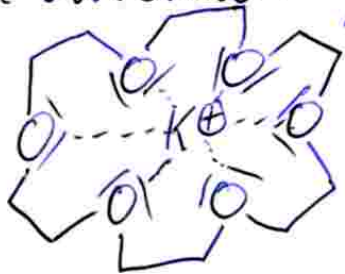
Naturstoff aus *Penicillium sp.* FO-125 gegen Wurmerkrankungen

T. Nagamitsu et al., *Tetrahedron* **2019**, 75, 3178-3185

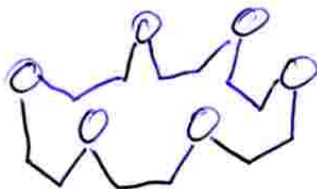
Tafelumschrieb zu Teil 11 und 12

a) Kap. 2.1. Bsp. 3)

18-K-6 spricht man „18-Krone-6“ = Kronenether mit 18 Ringgliedern und 6 Sauerstoffatomen. Man zeichnet 6 Sauerstoffatome und verbindet jeweils 2 benachbarte O durch Ethylenbrücken



\cong



„Krone“ \Rightarrow Kronenether; gut zur Komplexierung von Alkali-metall-Kationen

18-K-6 für K^{\oplus}

15-K-5 für Na^{\oplus}

12-K-4 für Li^{\oplus}

} zeichnen Sie diese Komplexe!

Experiment: gibt man $KMnO_4$ -pulver in Benzol, dann setzt sich das $KMnO_4$ unten ab und bleibt bis in alle Ewigkeit dort liegen. Es passiert nichts.
Gibt man dann 18-K-6 zu und wartet 24h, hat sich das Benzol violett gefärbt und $KMnO_4$ hat sich gelöst. Warum???

8) Kap. 2.1. Bsp. 3)

KO_2 ist Kaliumhyperoxid = Kaliumsuperoxid = $K^{\oplus} O_2^{\ominus}$

Welche anderen Kaliumoxide kennen Sie noch? (2 Stück)

Dennit sich KO_2 in DMSO/DMF löst, braucht man 18-K-6.

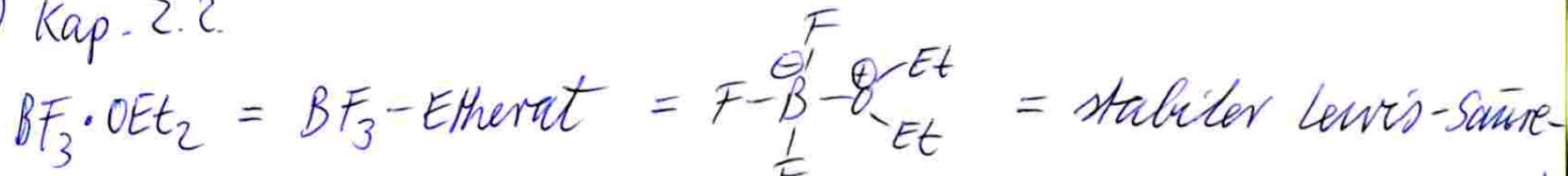
Wichtig: KO_2 nie in etherischen Lösungsmitteln lösen oder in Kontakt bringen!!! Warum? $O_2^{\ominus} = \underline{1\bar{O}} - \underline{0\cdot}$ \Rightarrow bildet mit Ethern extrem leicht Peroxide (Reaktion formulieren!), die beim Erwärmen ohne Vorwarnung explodieren.

Das gilt auch für NaO_2 ! KO_2 und NaO_2 sind gelbe Feststoffe.

Wenn Na, das Sie zum Trocknen von Ether und THF verwenden, gelbe Krusten hat, dann müssen Sie diese Krusten (= NaO_2) großzügig abschneiden und vorsichtig mit nBUCH vernichten.

Das Na mit glänzender Oberfläche können Sie dann gefahrlos zum Trocknen von Ethern verwenden.

c) Kap. 2.2



100 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ kosten $\approx 30 \text{ €}$ (1 ml $\cong 30 \text{ cent}$). Wenn Sie für eine Reaktion 2 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (15,8 mmol) brauchen und dazu eine neue Flasche anbrechen, bleibt der Rest (98 ml $\approx 29,40 \text{ €}$) im Regal stehen. Nach ca. 1/2 Jahr ist das $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ braun. Wenn Sie dann eine neue Flasche kaufen, kostet das nochmal 30 € und die alte Flasche muß entsorgt werden (kostet mind. nochmal 30 €). Wenn Sie den Inhalt der alten Flasche destillieren, bekommen

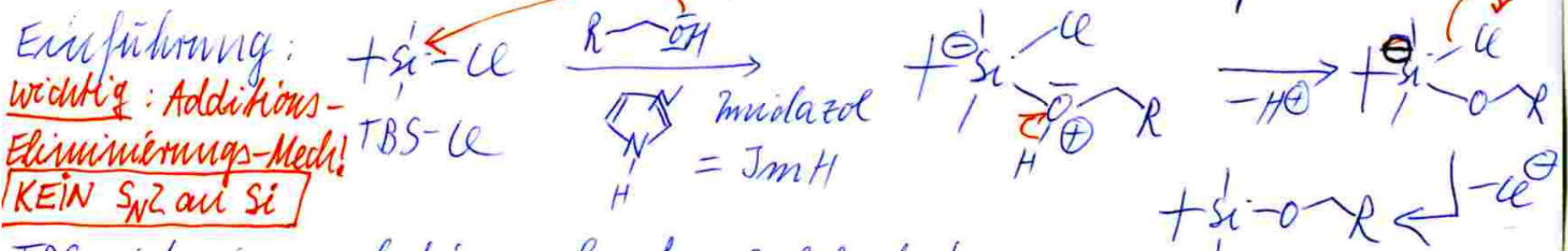
Sie 95 ml sauberes $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, also haben Sie effektiv 58,50 € gespart.
 Und Sie wirklich absolut frisches $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, das problemlos das macht,
 was es soll.

d) Kap. 2.2. Bsp. 2)

Was ist TBSO in den angegebenen Molekülen?

TBS = tert. Butyl-dimethyl-silyl (früher als TBDMS abgekürzt).

= Schutzgruppe für die OH-Gruppe. $\text{TBDMSO-} \equiv \text{+Si-O-}$

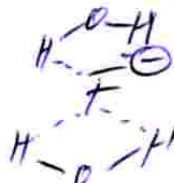


TBS ist eine relativ robuste Silylschutzgruppe, hält kurzfristig verd. HCl und verd. NaOH aus.

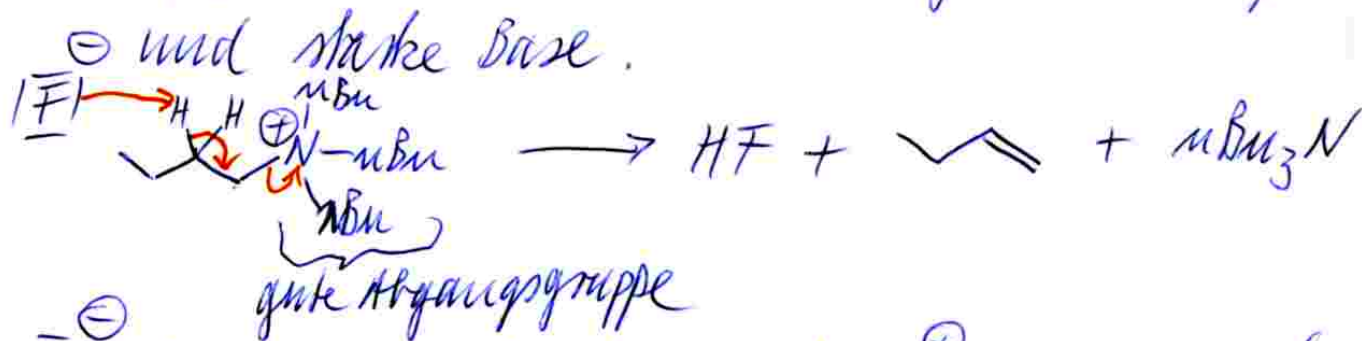


F^- bildet eine sehr stabile Bindung zu Si aus (Tabelle mit Bindungsenergien nachschauen!!!) = Triebkraft für die Abspaltung

TBAF = Tetra-n-Butylammoniumfluorid enthält immer 2 Moleküle Kristallwasser. Das ist auch gut so! Sie sollten TBAF nicht produzieren, weil es sich dabei zersetzt.

"nasses" TBAF:  F^- macht starke Wasserstoffbrücken zu H_2O
 H_2O (Hydrathülle) verringert Nucleophilie und Basizität von F^-

"trockenes" TBAF: F^- nacktes Fluorid ist gutes Nucleophil



F^- eliminiert tBu_3N aus tBu_4N^+ \Rightarrow TBAF geht kaputt

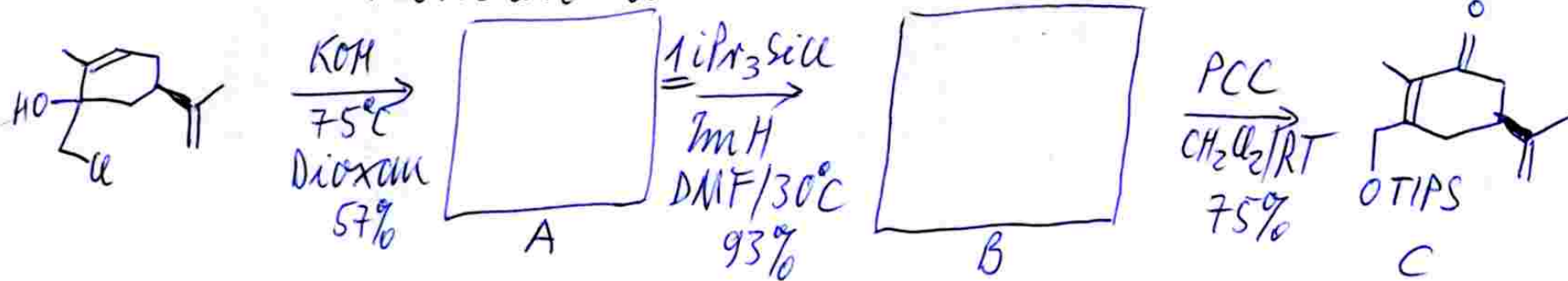
Weitere Reagenzien zur Abspaltung von Silylschutzgruppen:
 Py/HF = C1=CC=NC1.[H+].[F-], H_2SiF_6 , TFA, HCl, NaOH, noch viele
 mehr in Greene/Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis".

weitere Silylschutzgruppen

TMS-O-	TES-O-	TBS-O-	TIPS-O-	TBDPS-O-
Me ₃ Si-O-	Et ₃ Si-O-	t-Bu-O-	i-Pr ₃ Si-O-	t-Bu-O-
Stabilität gegenüber verd. HCl nimmt zu!				
1	64	20.000	700.000	5.000.000
TMS-O-	TES-O-	TBS-O-	TBDPS-O-	TIPS-O-
Stabilität gegenüber verd. NaOH nimmt zu				
1	100	20.000	≈ 20.000	100.000

Übungsaufgabe 15

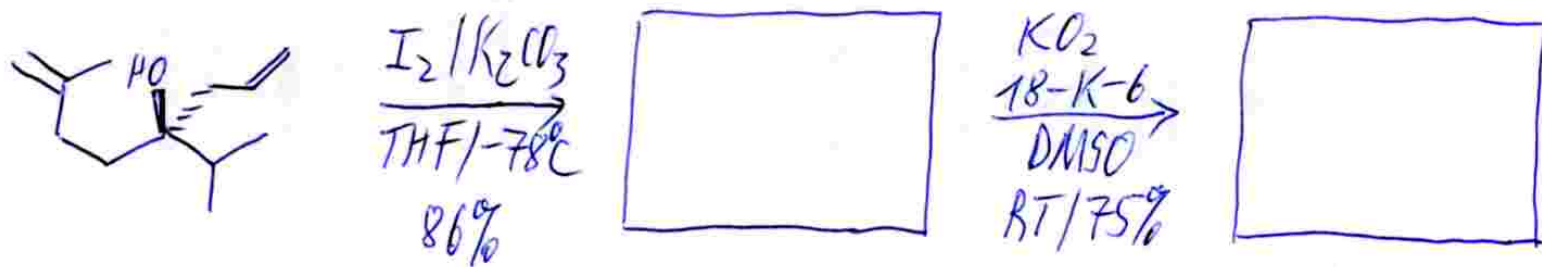
Füllen Sie die Kästchen aus.



Schlagen Sie zusätzlich einen Mechanismus für den letzten Schritt $B \rightarrow C$ vor. PCC = Pyridiniumchlorochromat (In der Klausur gab's für diese Aufgabe 5 Punkte).

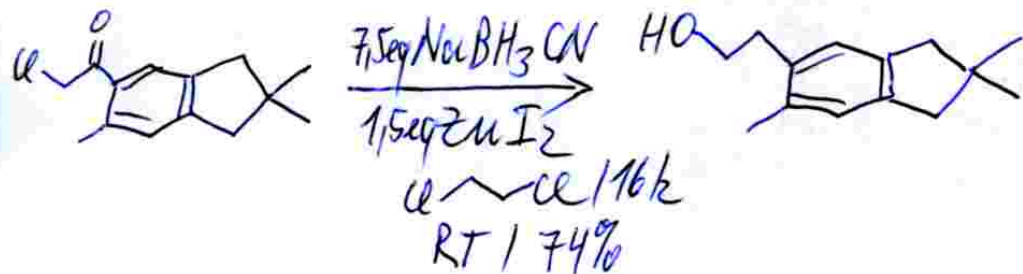
Übungsaufgabe 16

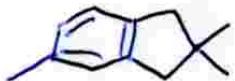
Füllen Sie die Kästchen aus.



Übungsaufgabe 17

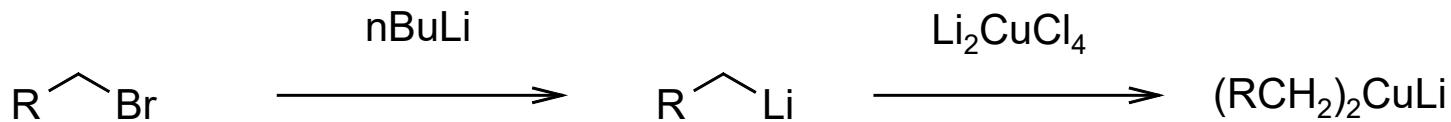
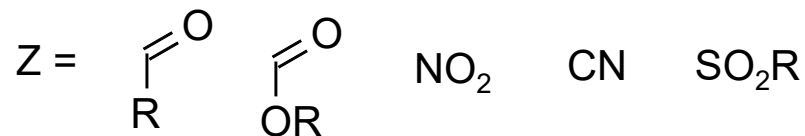
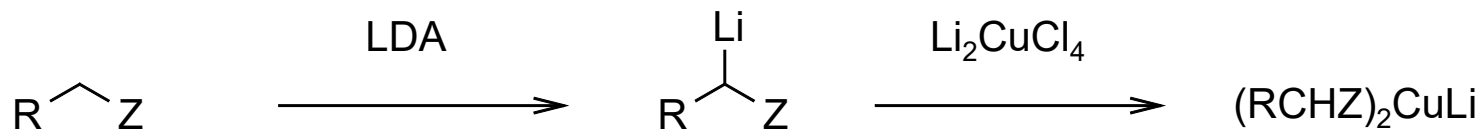
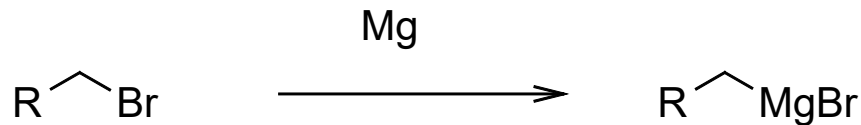
Jglesias et al. (Synth. Commun. 2004, 34, 895-901) haben folgende Reaktion durchgeführt:



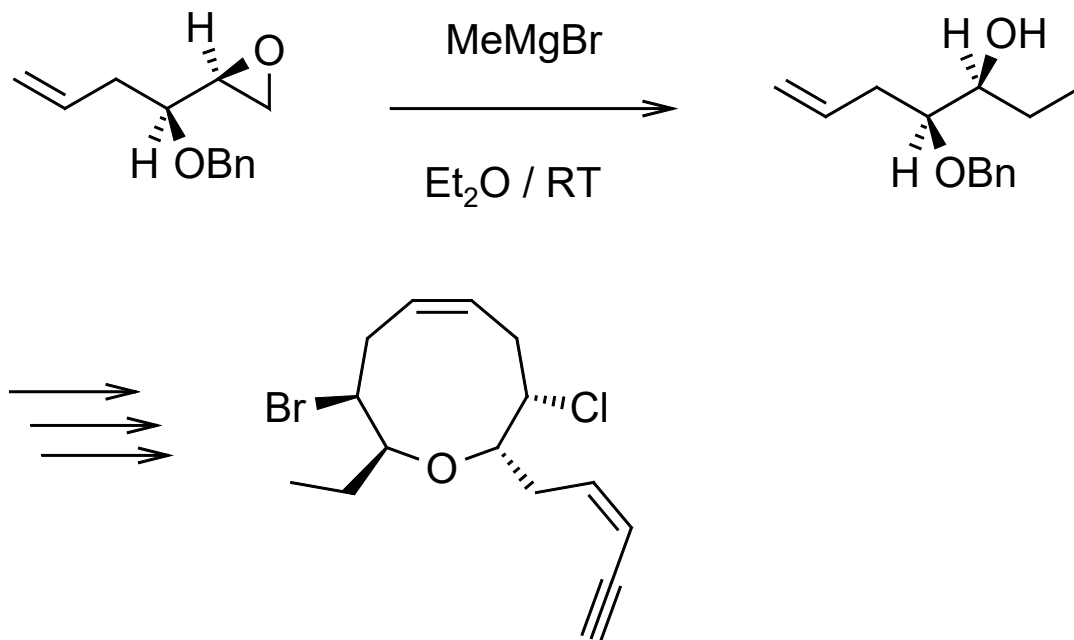
Nehmen Sie eine übliche wässrige Aufarbeitung an und schlagen Sie für obige Reaktion einen plausiblen Mechanismus vor. Wie können Sie die Ausgangsverbindung in einem Schritt aus  herstellen?

2.3. aus Epoxiden durch Addition von C-Nucleophilen

- Mechanismus: S_N2 , Epoxid wird immer von der sterisch leichter zugänglichen Seite her angegriffen
- Geeignete C-Nucleophile: Grignard-Reagenzien, Li-organische Verbindungen, Dialkylcuprate, Diarylcuprate




Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Obtusenin



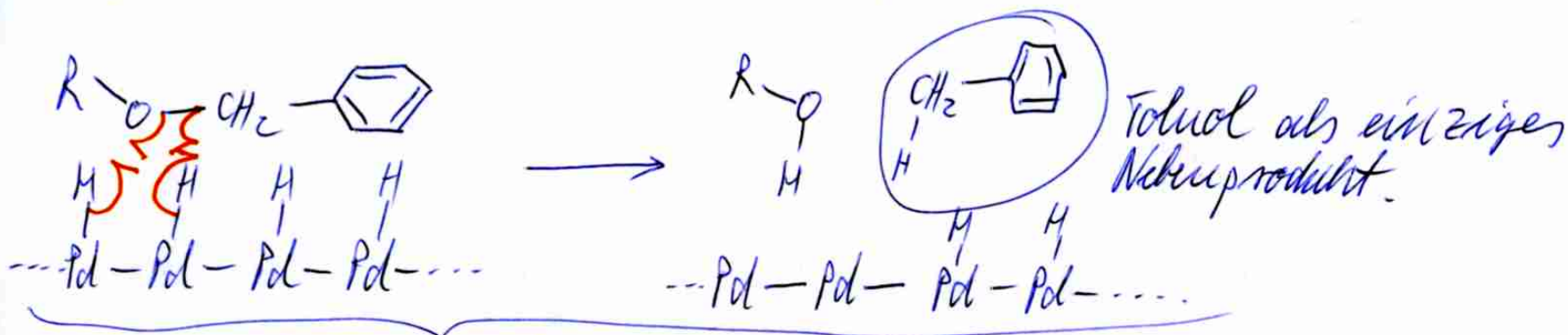
M. T. Crimmins et al., *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 7592-7595 (2003).

Bn = Schutzgruppe für Alkohole, Amine, Thiole, ...

Bn-O = Benzyl-O =  Benzylether

Synthese über Williamson-Ether-Synthese

Abspaltung von Bn durch katalytische Hydrierung

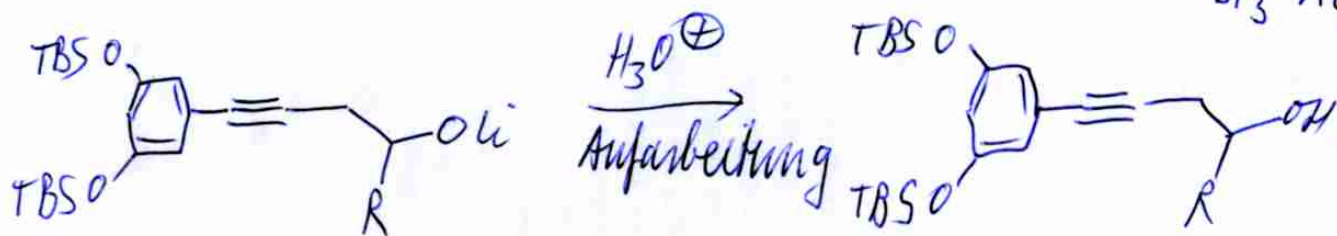
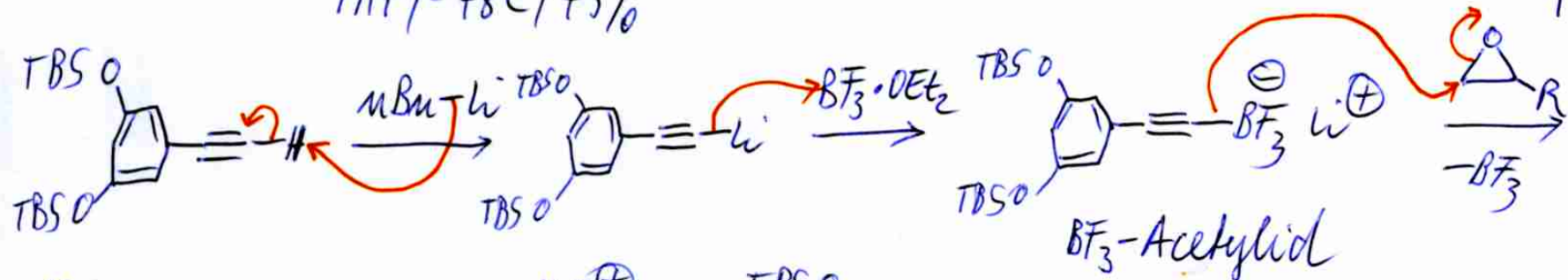
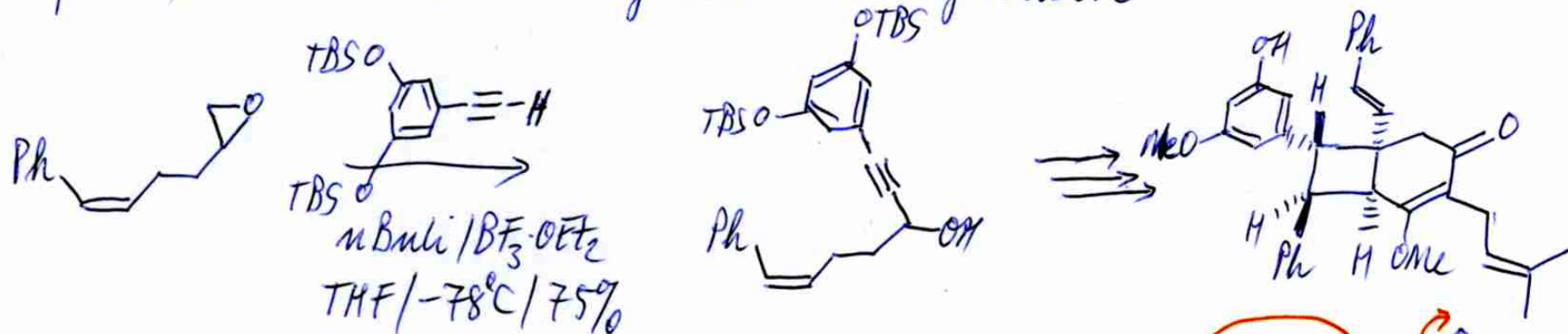


möglicher Mechanismus

Wichtig: man kann Bn in Gegenwart von PMB abspalten durch kat. Hydrierung.

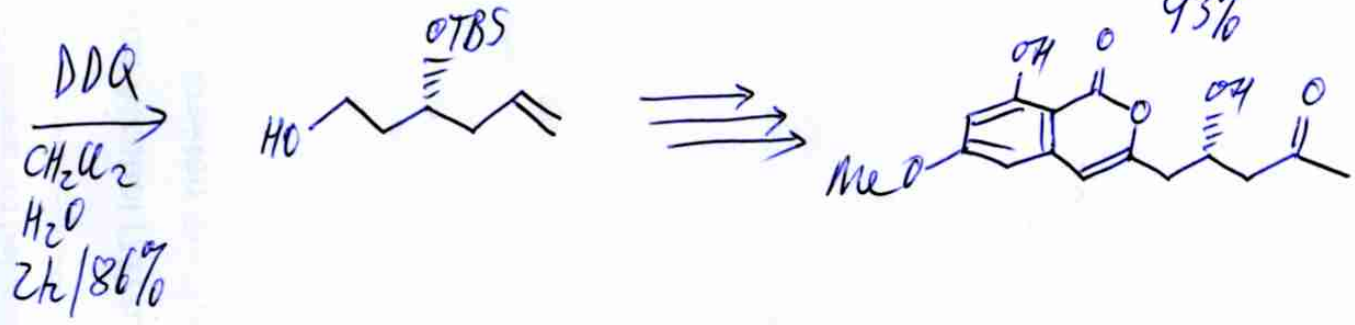
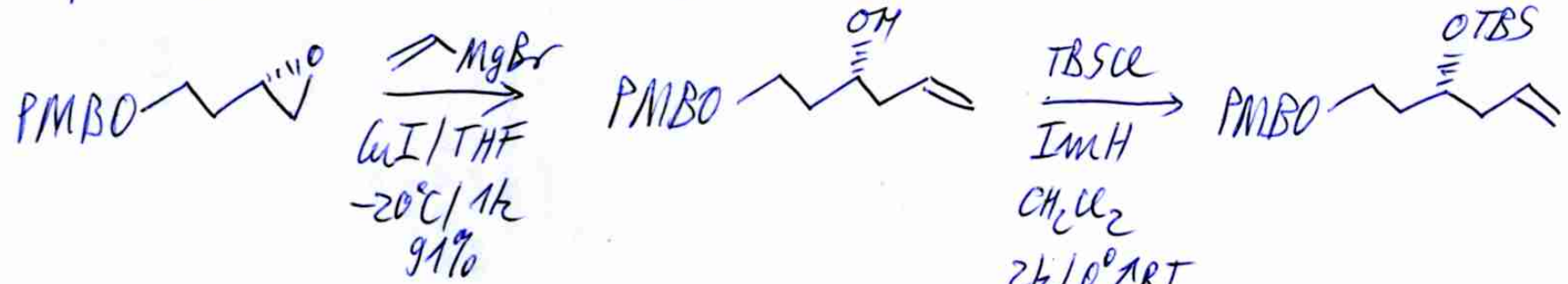
PMB kann man in Gegenwart von Bn mit DDQ / CH_2Cl_2 / H_2O abspalten.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Cajanusin



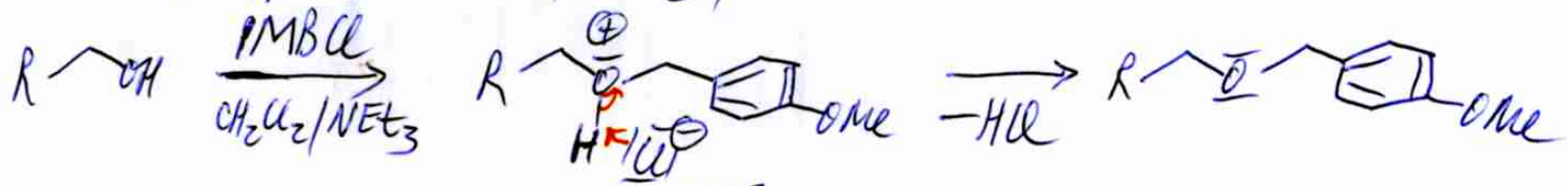
M. K. Brown et al., J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 5002-5006

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Citreosicumarinol



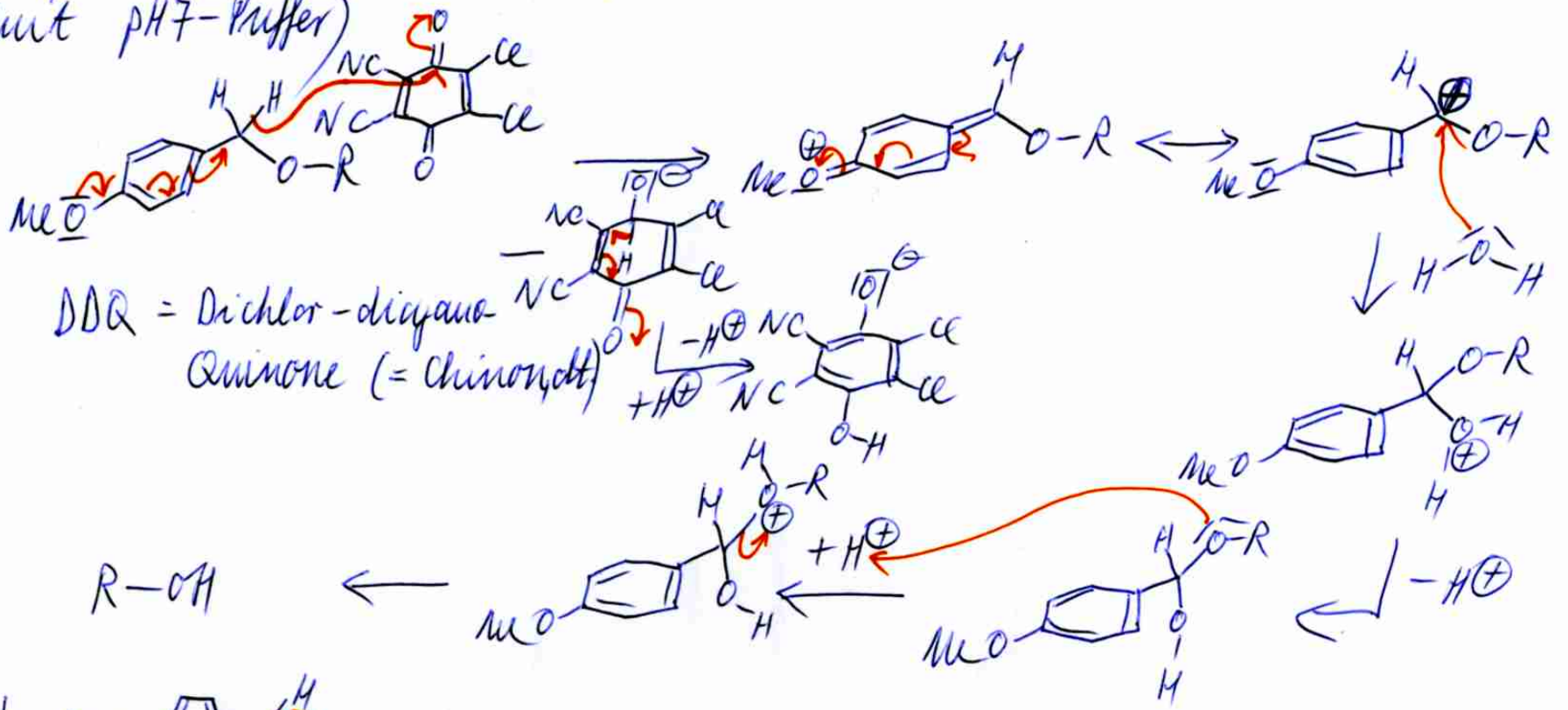
PMB-O = para-methoxy-benzyl-O = MeO-C6H4-CH2-O-R PMB-Ether

Schutzgruppe für -OH, -NH₂, -SH, ...



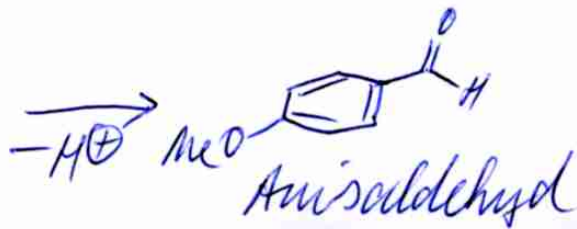
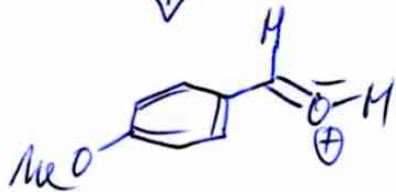
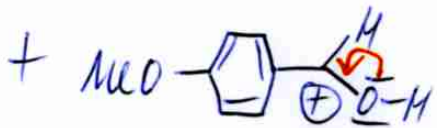
(analog zur Einführung einer Bn-Schutzgruppe)

Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ / H₂O / CH₂Cl₂ (gelegentlich mit pH7-Puffer)

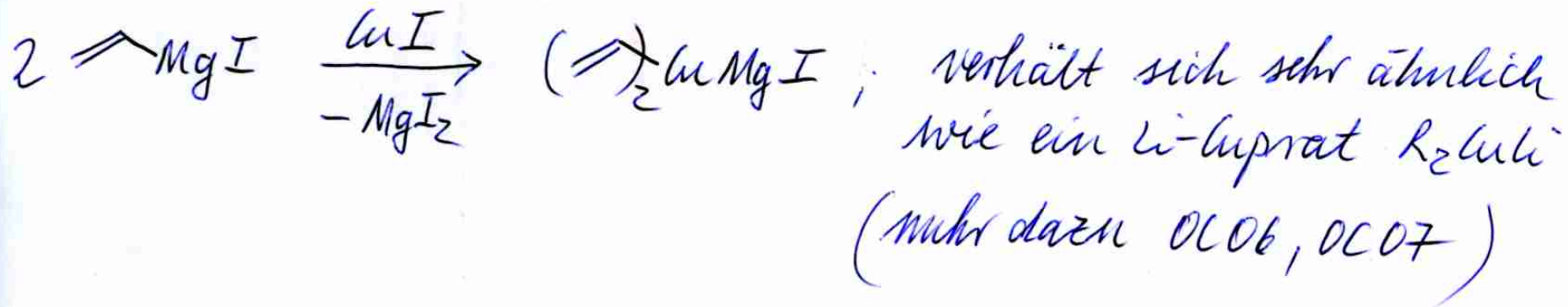


DDQ = Dichlor-diazo-Quinone (= Chinon) + H⁺

R-OH



Als Nucleophil zur Epoxidöffnung tritt in Bsp. 3) ein Magnesiumcuprat auf!



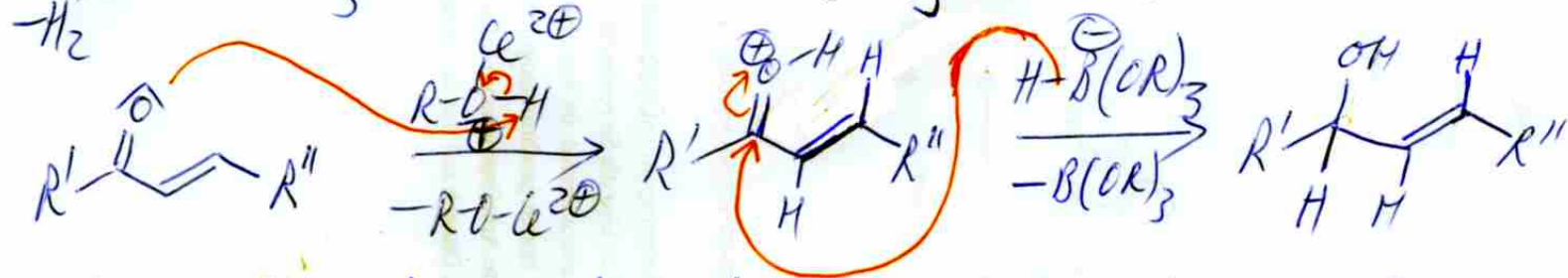
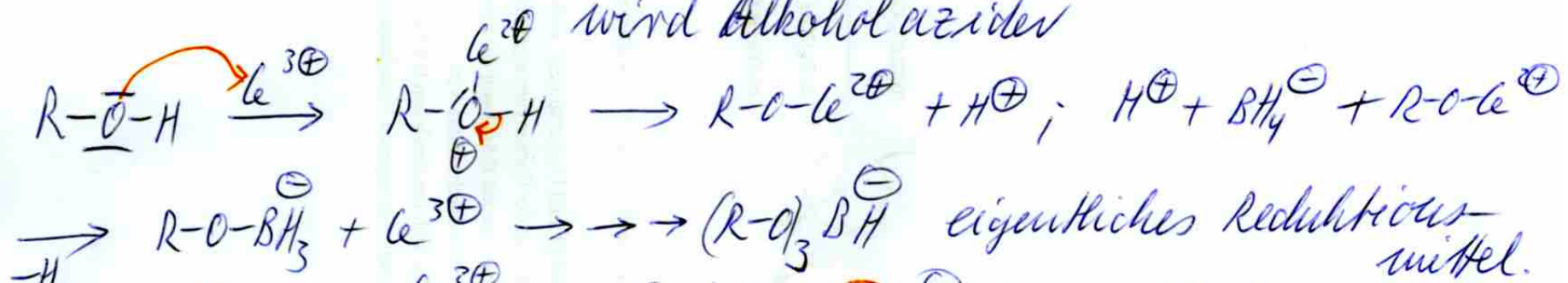
D. K. Mohapatra et al. J. Org. Chem. 2020, 85, 4122-4129

2.4. aus Aldehyden/Ketonen durch Reduktion

- **OC2 Folien 176-180**
- geeignete Reduktionsmittel: $\text{Li}^+\text{AlH}_4^-$, Na^+BH_4^- , $\text{Zn}^{2+}(\text{BH}_4^-)_2$, $\text{Li}^+\text{Et}_3\text{BH}^-$ (Super-Hydrid), $\text{Na}^+(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{AlH}_2^-$ (Red-Al), $\text{Na}^+\text{BH}_3\text{CN}^-$, $\text{Li}^+\text{BH}_3\text{CN}^-$, AlH_3 , $\text{Li}^+\text{Al}(\text{OR})_n\text{H}_{4-n}^-$, DIBALH, $\text{Na}^+\text{BH}_{4-n}(\text{OAc})_n^-$, BH_3 , Sia_2BH (Secundär-Iso-Amyl-Boran), 9-BBN, L-, N-, K-Selectrid, LS-Selectrid, KS-Selectrid
- Aldehyde in Gegenwart von Ketonen: NaBH_4 /tiefe Temperatur, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{BH}_3\text{-tBuNH}_2$, $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3\text{H}$, LiBH_4
- Ketone in Gegenwart von Aldehyden: $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ (Luche-Reduktion)
- α,β -ungesättigte Aldehyde/Ketone zu Allylalkoholen: $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ (Luche-Reduktion)
- sterisch wenig gehinderte Ketone in Gegenwart von sterisch gehinderten Ketonen: L-Selectrid
- sterisch gehindertem Keton in Gegenwart von sterisch weniger gehindertem Keton: MAD/DIBALH

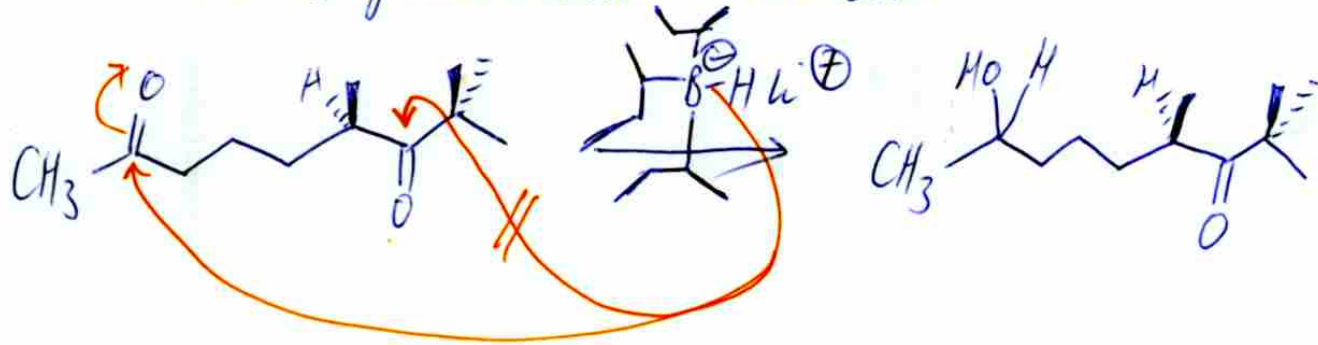
Mechanismus der Luche-Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen

experimentelle Fakten: Ce^{3+} koordiniert besser an Alkohole als an Carbonyl-O. \Rightarrow durch Koordination wird Alkohol oxidiert

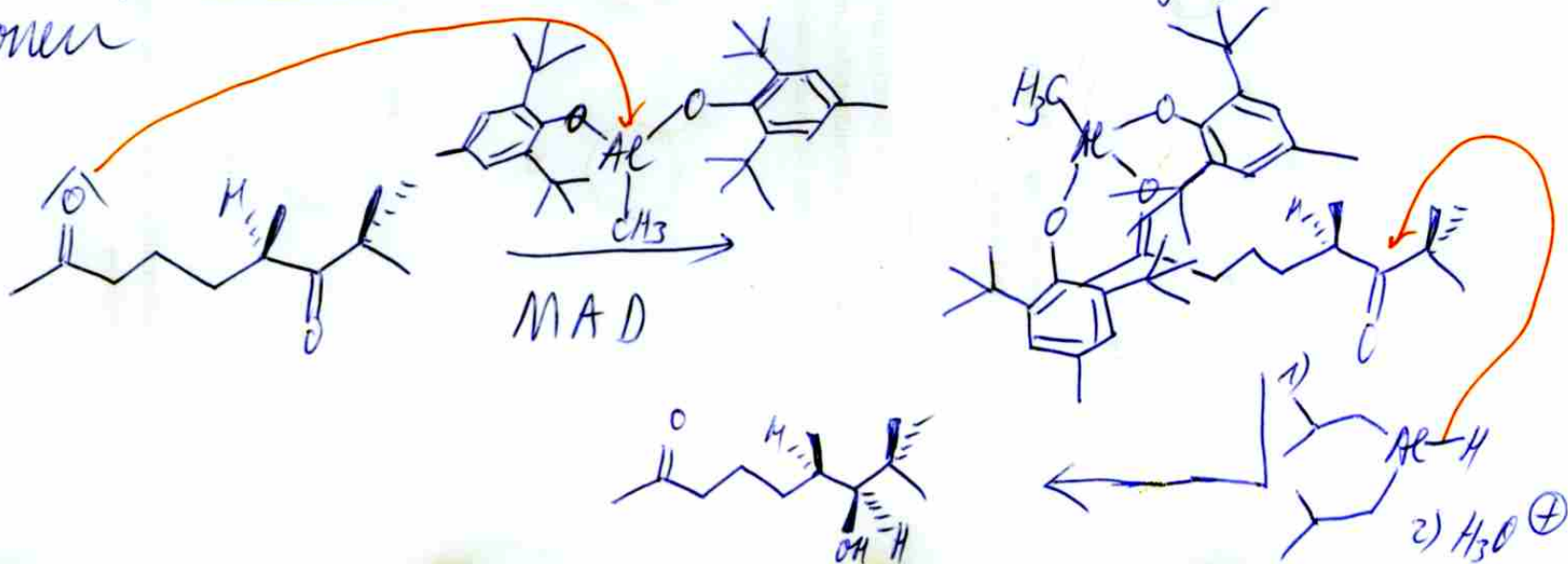


erträgt sehr wahrscheinlich kein CeCl_2H auf; erträgt auch kein $\text{Ce}(\text{BH}_4)_3$ auf

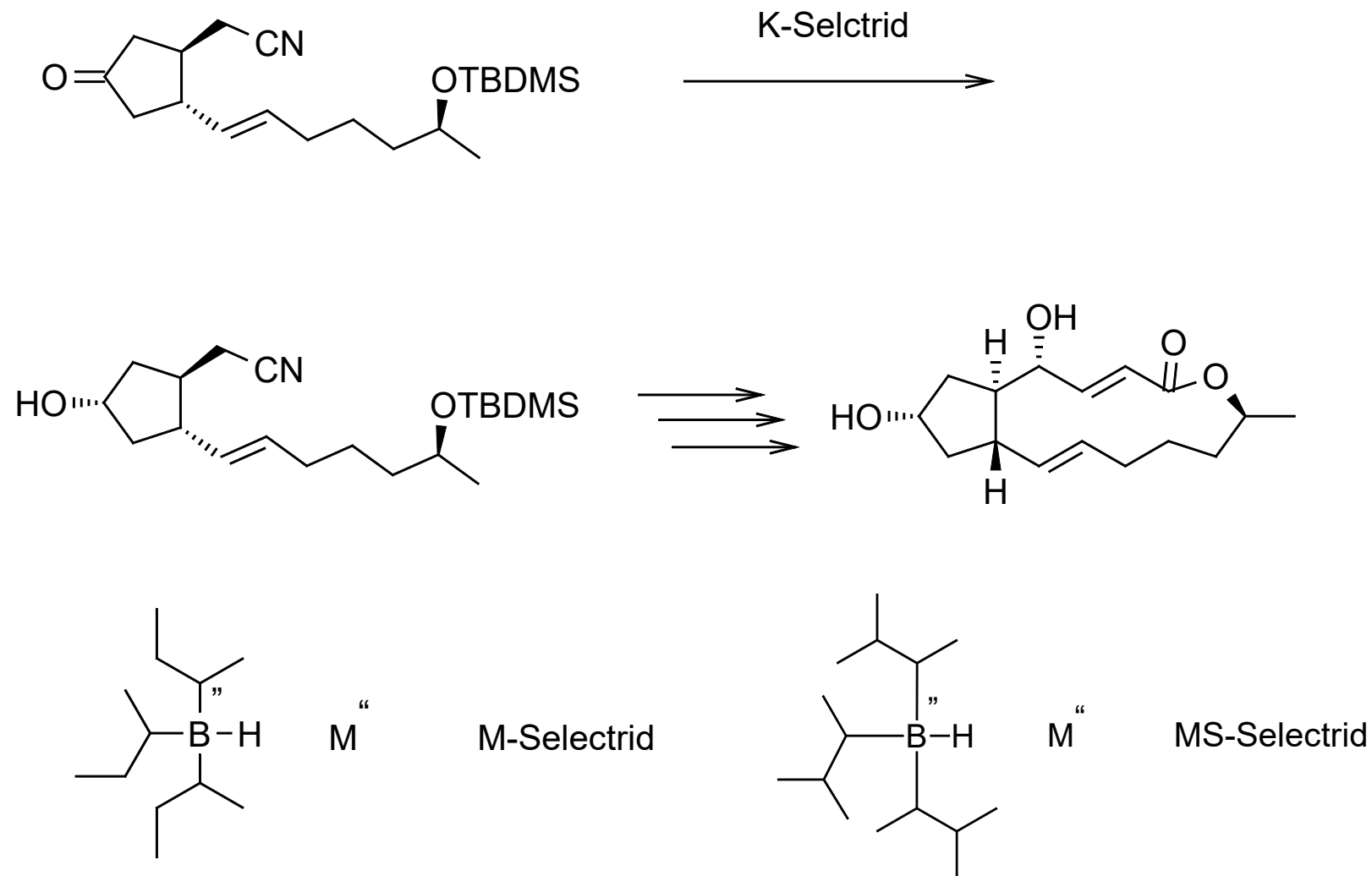
sterisch wenig gehinderte Ketone in Gegenwart von
sterisch stark gehinderten Ketonen



sterisch gehinderte Ketone neben sterisch wenig gehinderten
Ketonen

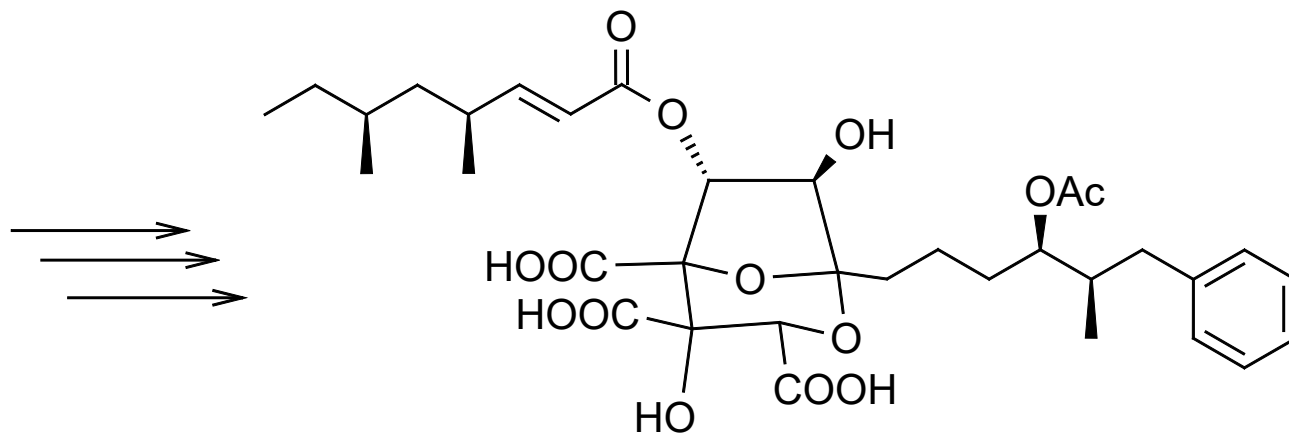
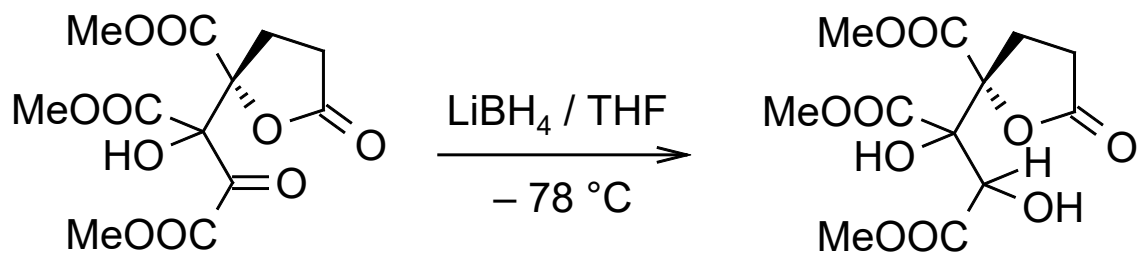


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Brefeldin A



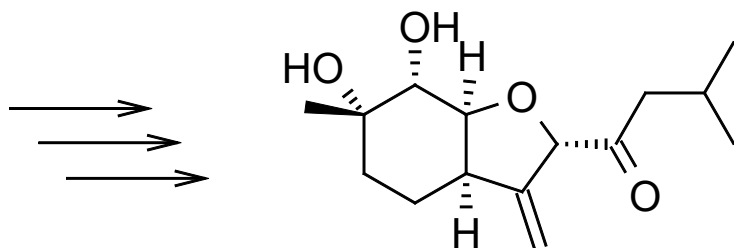
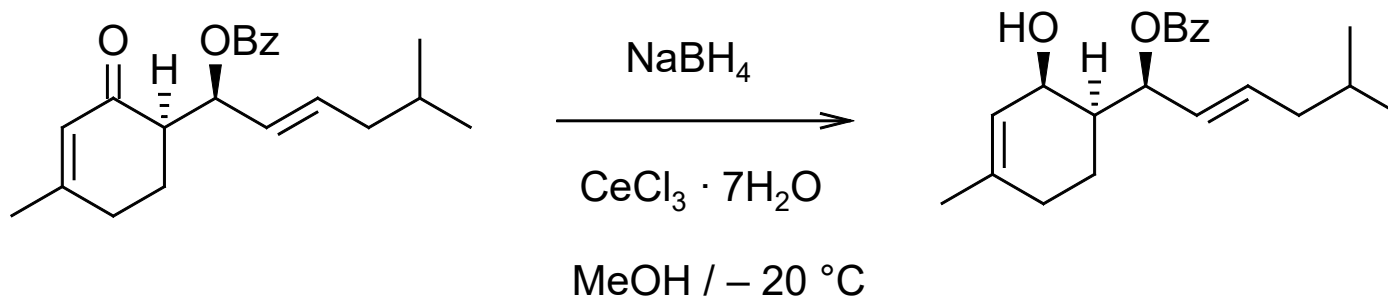
J. Nokami et al., *Tetrahedron Lett.* **32**, 2409-2412 (1991).

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Saragossasäure



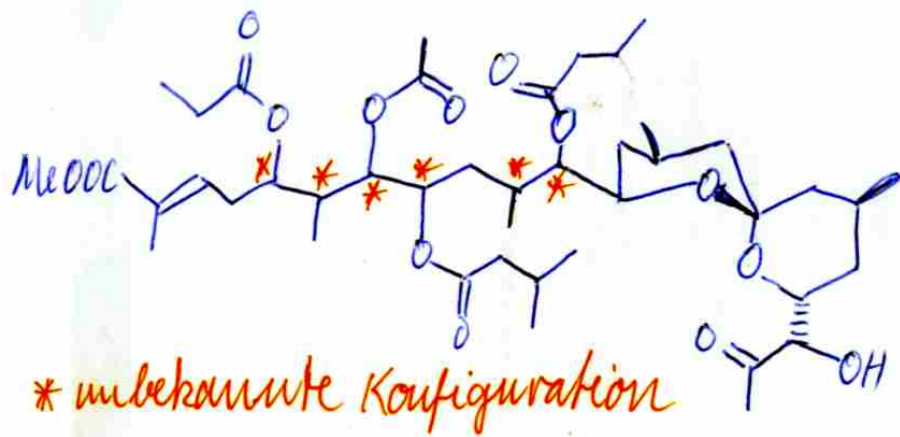
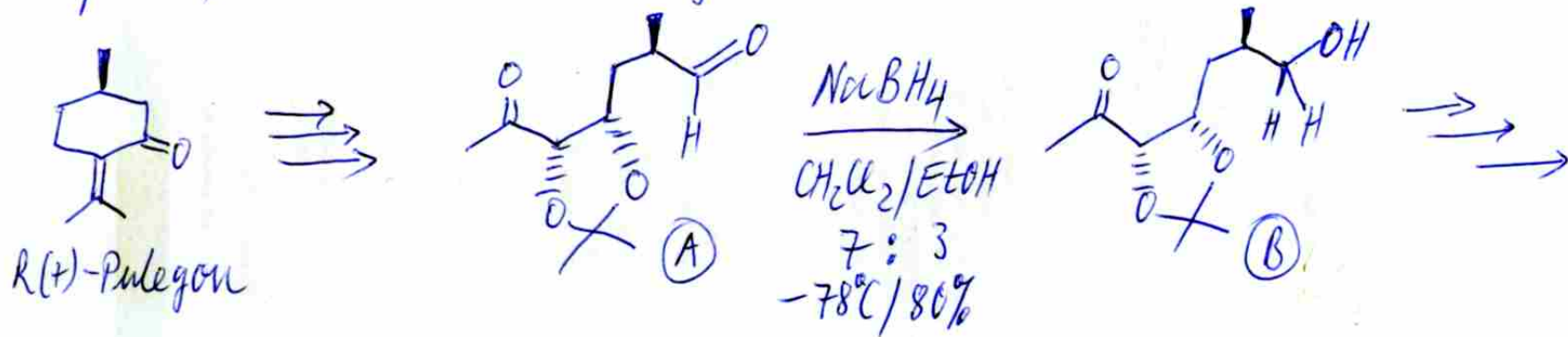
S. F. Martin et al., *J. Org. Chem.* **67**, 4200-4208 (2002).

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Cheimonophyllon E



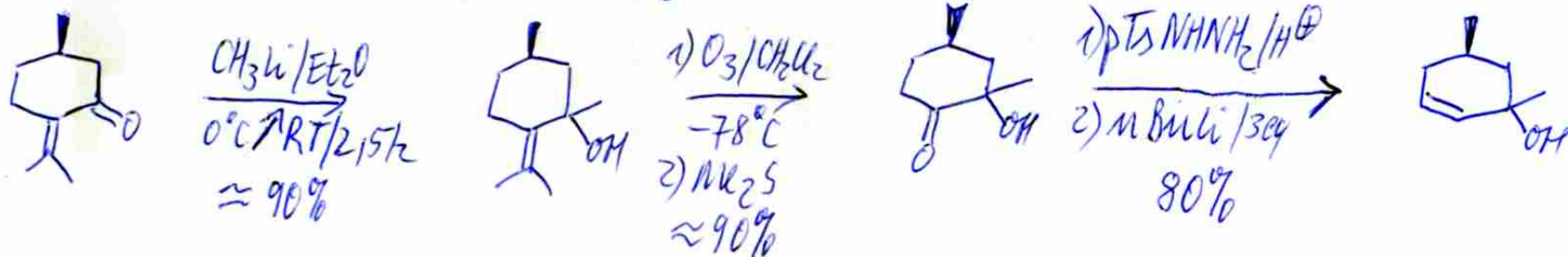
K. Tadano et al., *J. Org. Chem.* **67**, 6690-6698 (2002).

Beispiel 4) Teilschritt einer Synthese von Didemnahetal A



Didemnahetal A
 HIV-Protease-Inhibitor
 aus der Seescheide
 Didemnum

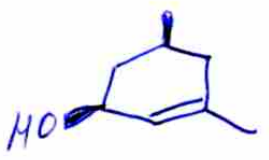
weitere interessante Schritte:



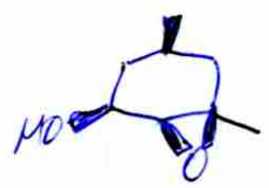
PCC/CH₂Cl₂
RT/2h



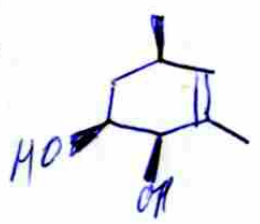
NaBH₄/MeOH
0°C/30min



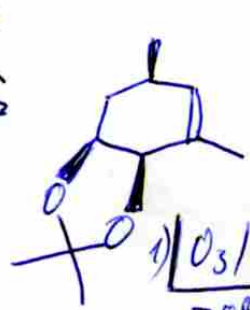
MCPBA
CH₂Cl₂/0°C
1,5h/41%
über 3 Stufen



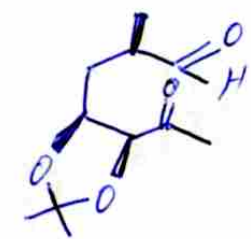
H₂N-CH₂-CH₂-NH₂
5h/110°C
40%



pTsOH / Ac₂O
RT/12h
84%

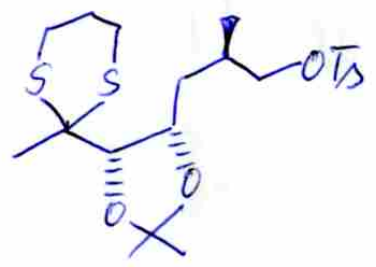


1) O₃/CH₂Cl₂
-78°C
2) Me₂S
80%

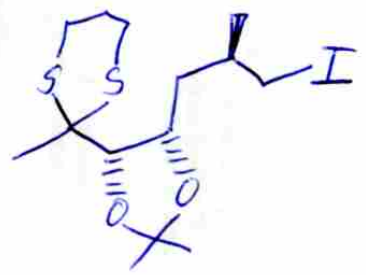


(A)

(B)
1) pTsCl
Py/DMAP
2) HS-CH₂-CH₂-SH / BF₃·OEt₂
3) pTsOH / Ac₂O
72%

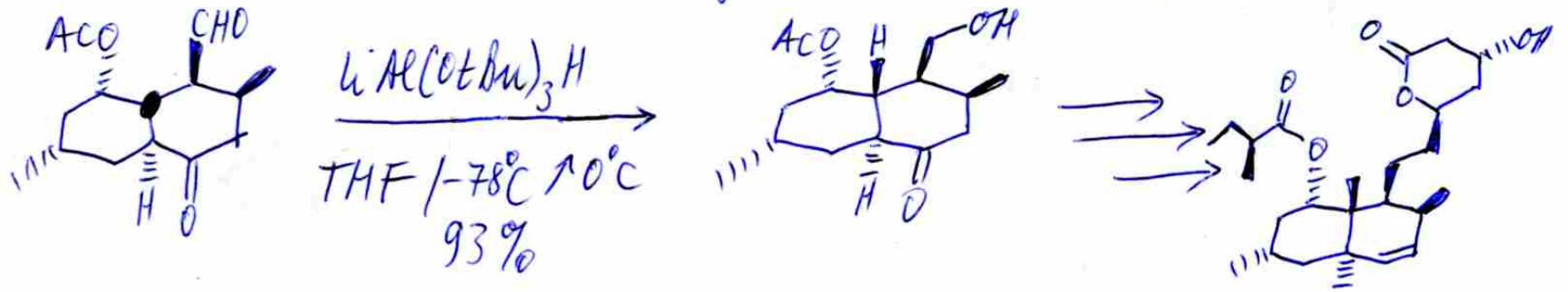


NaI / Ac₂O
56°C
64%



Y. Q. Tu et al., Tetrahedron 2002, 58, 1697-1708

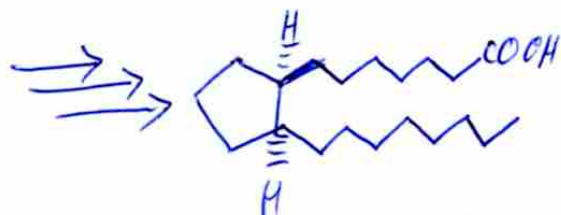
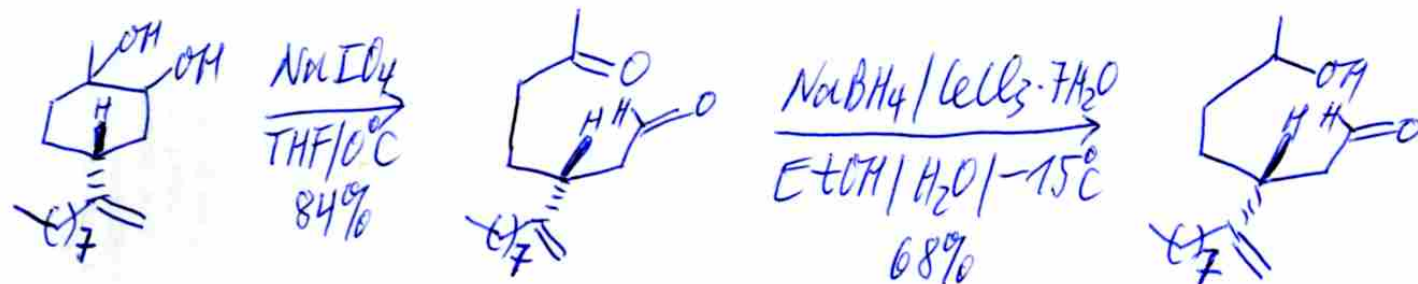
Beispiel 5) Teilschritt einer Synthese von Dihydromerivolin



C. H. Heathcock et al, J. Am. Chem. Soc.,
1986, 108, 4586-4594

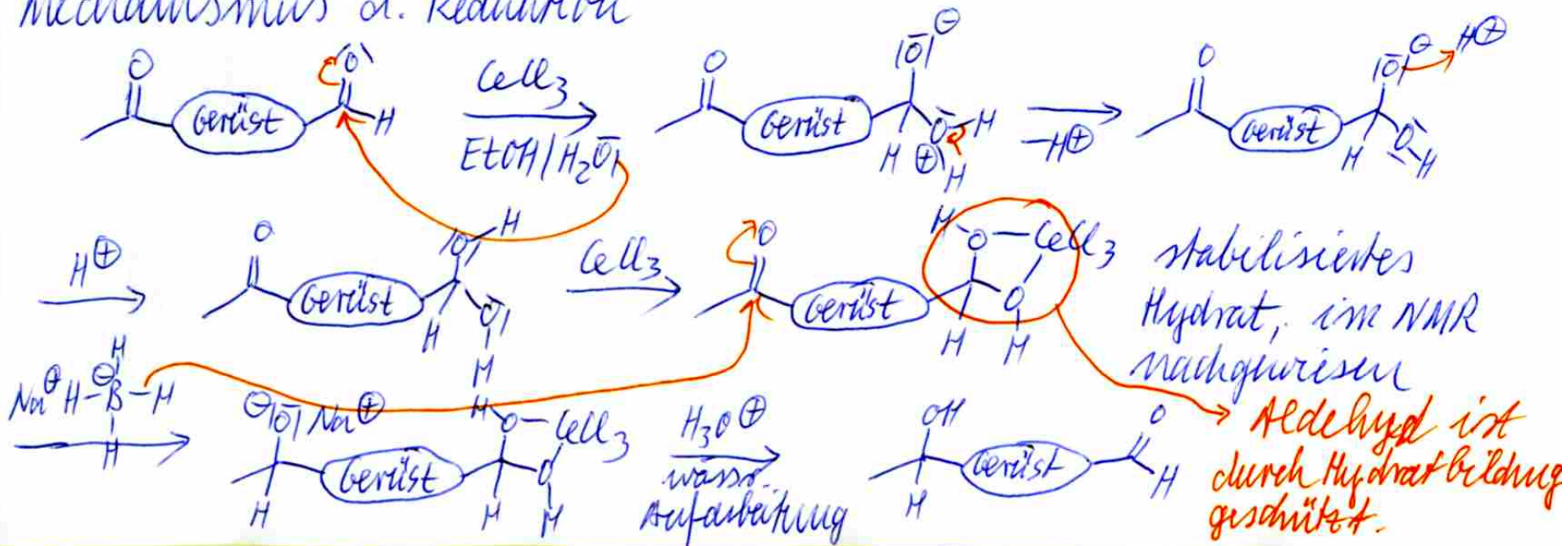
Dihydromerivolin
HMG-CoA-Reduktase-
Inhibitor

Beispiel 6) Teilschritt einer Synthese von Prostaursäure



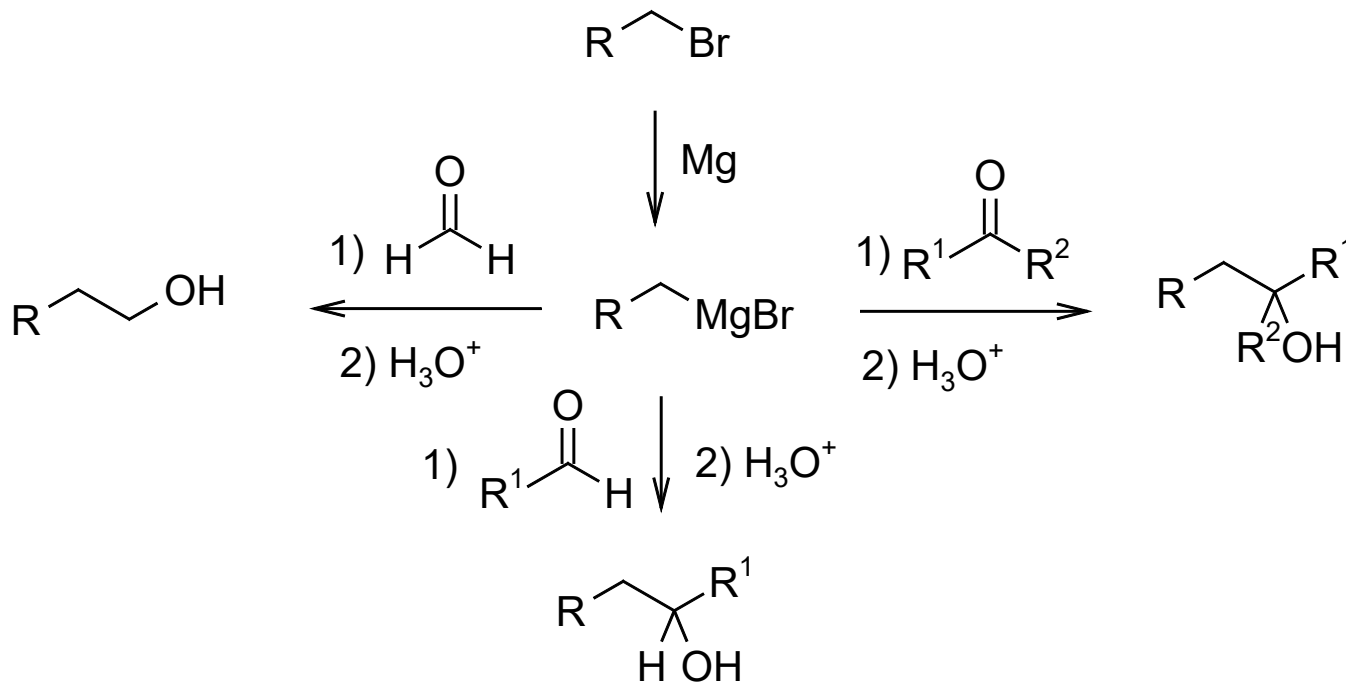
K. Sakai et al., Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 550-557.

Mechanismus d. Reduktion



2.5. aus Aldehyden/Ketonen durch Addition von C-Nucleophilen

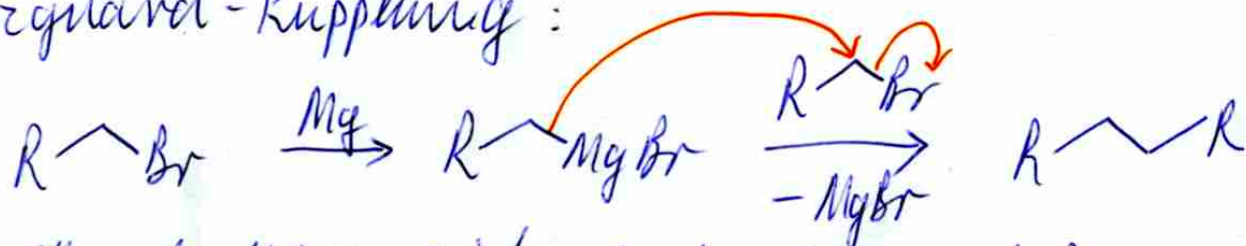
- OC2 Kapitel 6.4
- Grignard-Reagenzien R-MgX



- Nebenreaktionen mit Grignard-Reagenzien: Grignard-Kupplung und Grignard-Reduktion

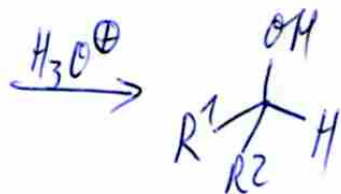
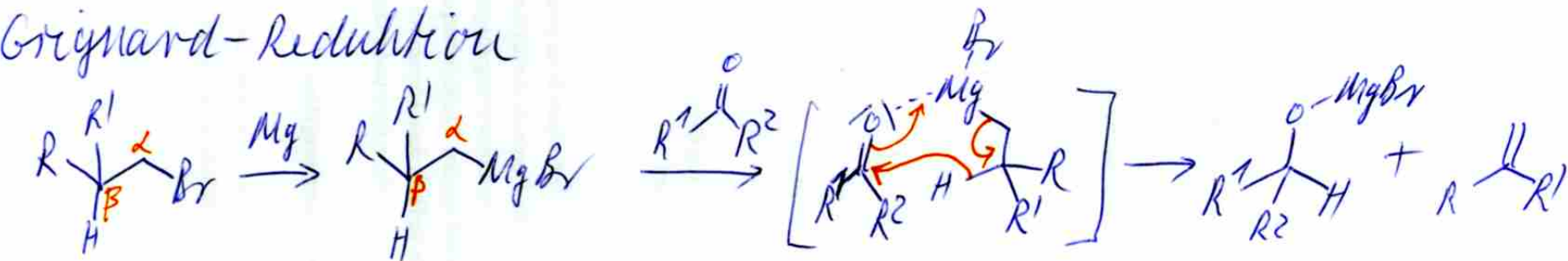
Tafelausschrieb Teil 16

Grignard-Kupplung:



tritt auf, wenn sich a) das Grignard-Reagenz langsam bildet und/oder b) man das Halogenid zu schnell zum Mg zutropft.

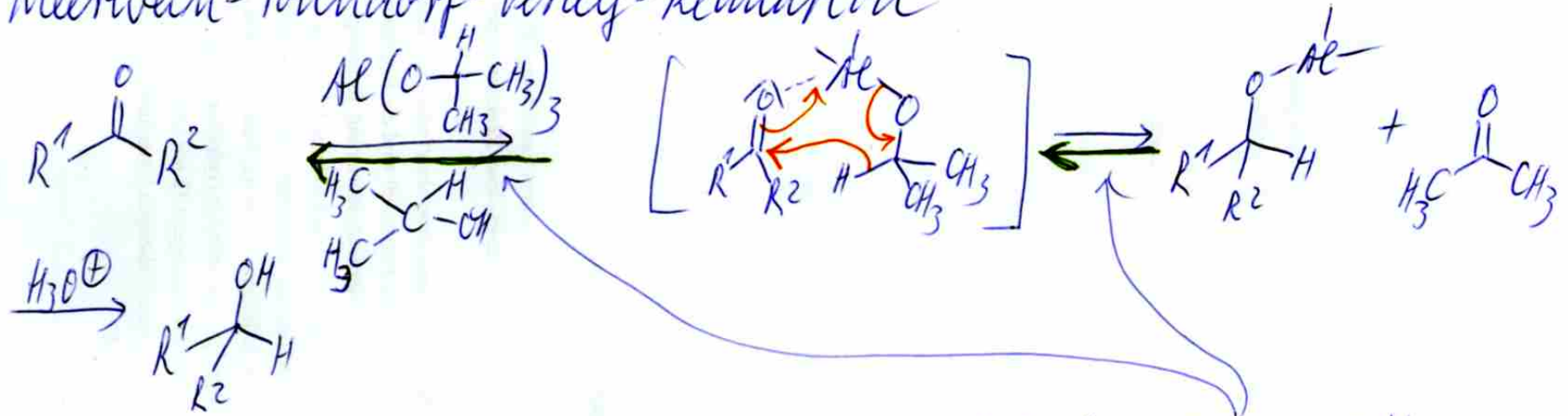
Grignard-Reduktion



tritt bei sperrigen Substituenten mit H im β -Position auf; kennen Sie eine analog verlaufende Reduktion von Carbonylverbindungen?

analog verlaufende Reaktion:

Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion

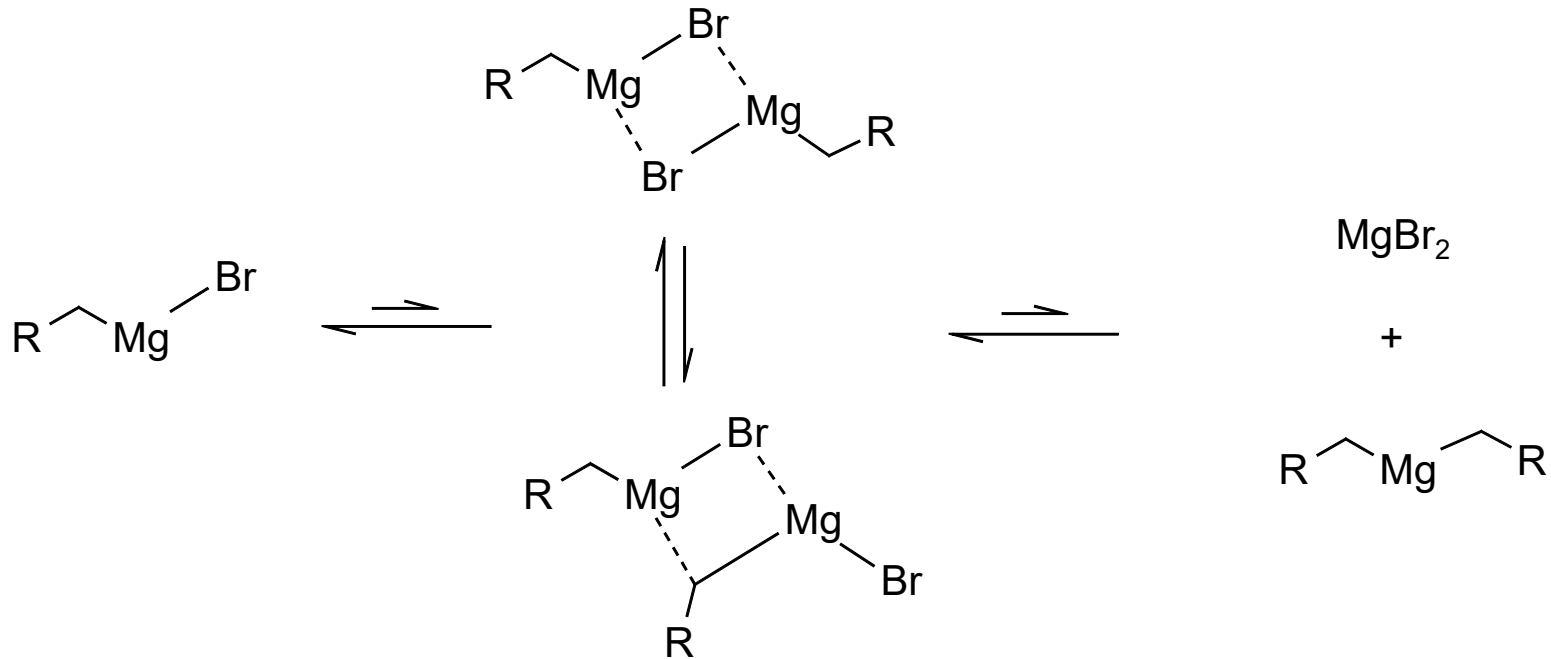


Die Reaktion ist vollständig reversibel (Gleichgewicht!). Um das Gleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben, wird das Aceton aus der RM abdestilliert.

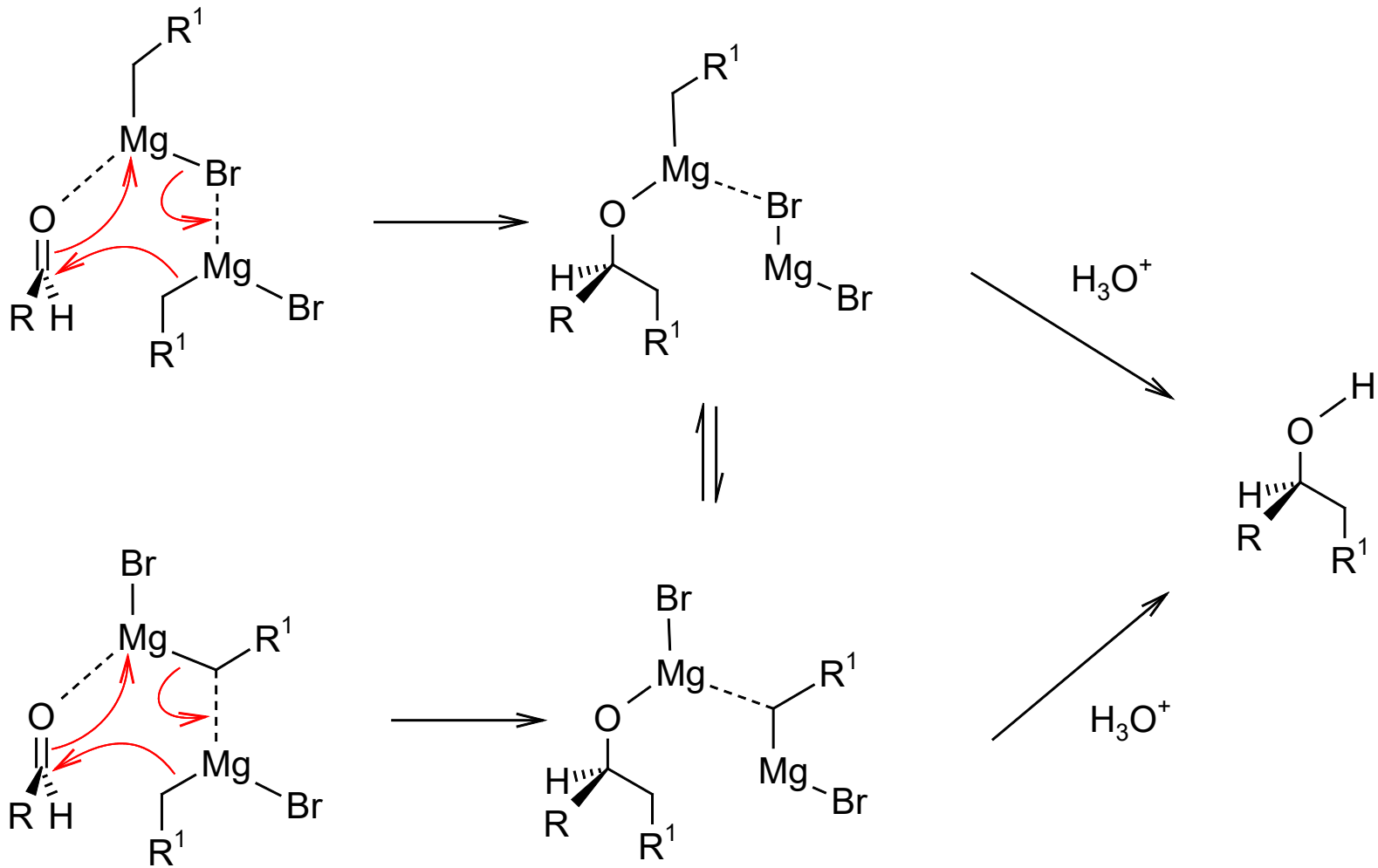
Die Rückreaktion ist die Oppenauer-Oxidation

Enthält ein Molekül eine Aldehydgruppe und eine Ketongruppe, dann wird durch die Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion der Aldehyd vor dem Keton reduziert.

- Grignard-Reaktionen verlaufen meist über einen 6-gliedrigen Übergangszustand, an dem 2 Grignard-Reagenzien beteiligt sind.
- selten treten 4-gliedrige Übergangszustände auf
- in Einzelfällen liegt ein Radikalmechanismus vor
- Schlenck-Gleichgewicht:



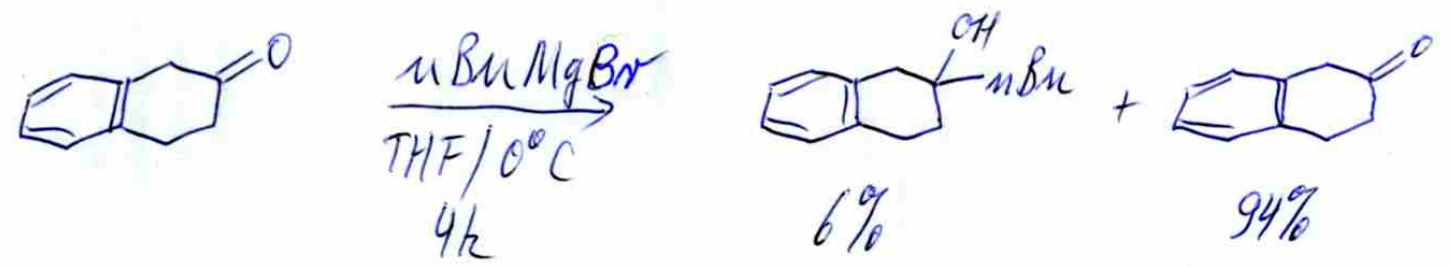
- häufigster Mechanismus:



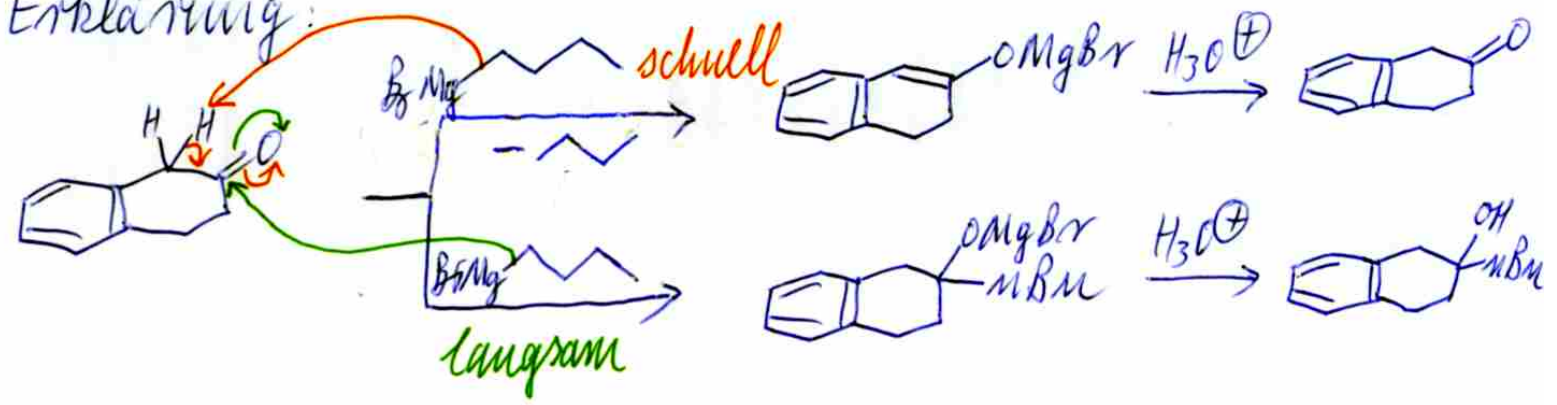
Achtung: Grignard-Reagenzien und li-organische Verbindungen sind nicht nur nucleophil, sondern auch basisch (stark!)

Vor allem bei leicht enolisierbaren Carbonylverbindungen kann es deshalb Probleme geben

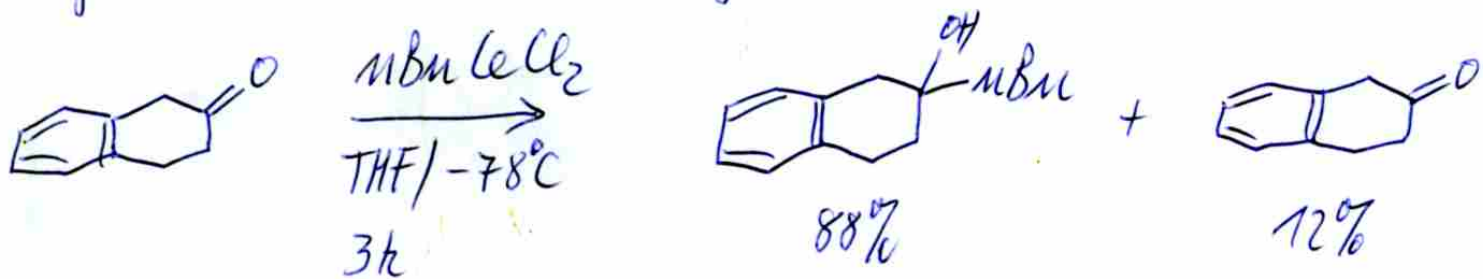
Beispiel:



Erklärung:

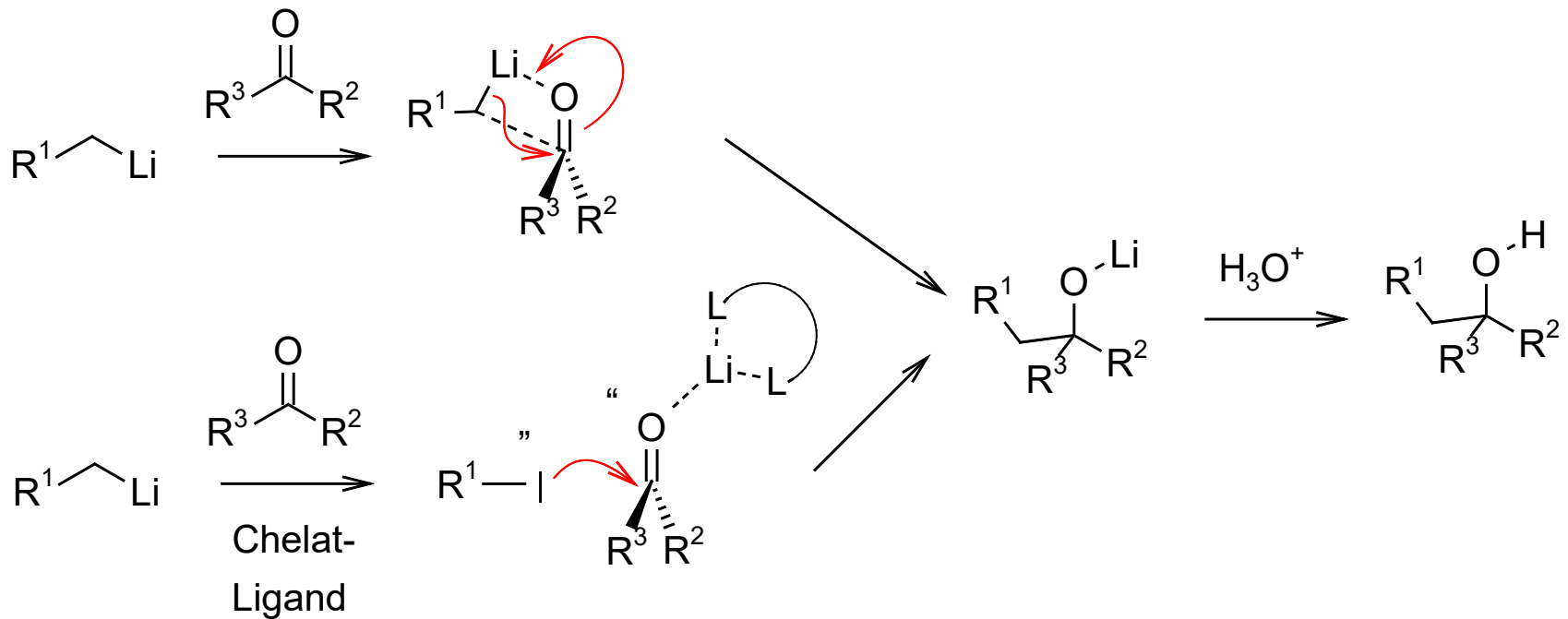


Lösung des Problems: statt Grignard- oder Organo-
 Li-Verbindungen verwendet man schwach basische
 Organo-Cer-Verbindungen



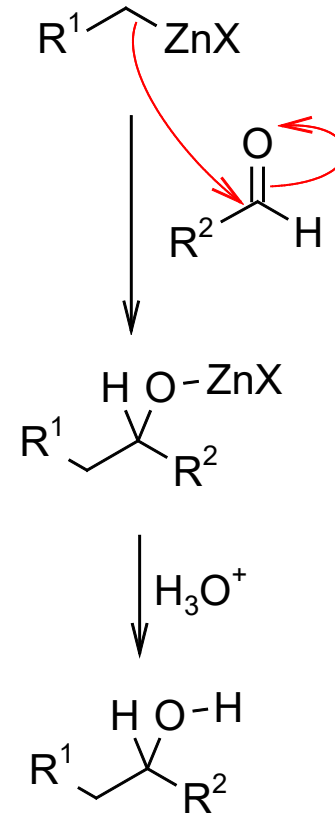
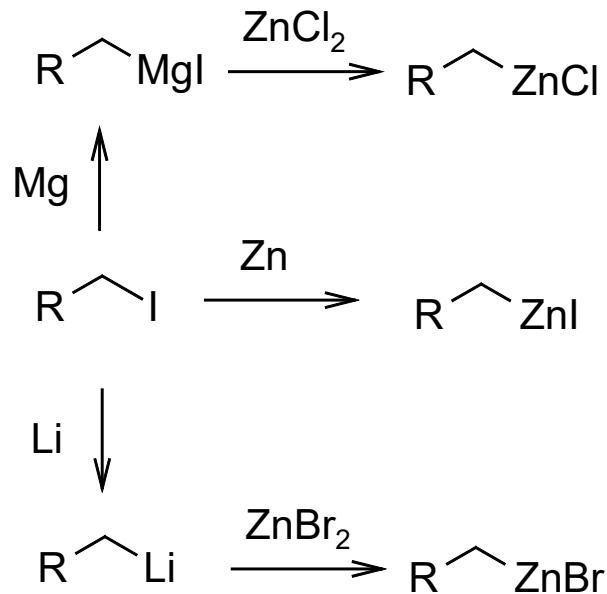
man kann aus jedem Grignard-Reagenz oder aus
 jeder Li-organischen Verbindung mit trochanem
 CeCl_3 in THF die Organo-Cer-Verbindung herstellen.

- Li-organische Verbindungen reagieren ebenfalls mit Aldehyden und Ketonen, jedoch über einen 4-gliedrigen oder über einen offenen Übergangszustand (hängt vom Lösungsmittel ab!)



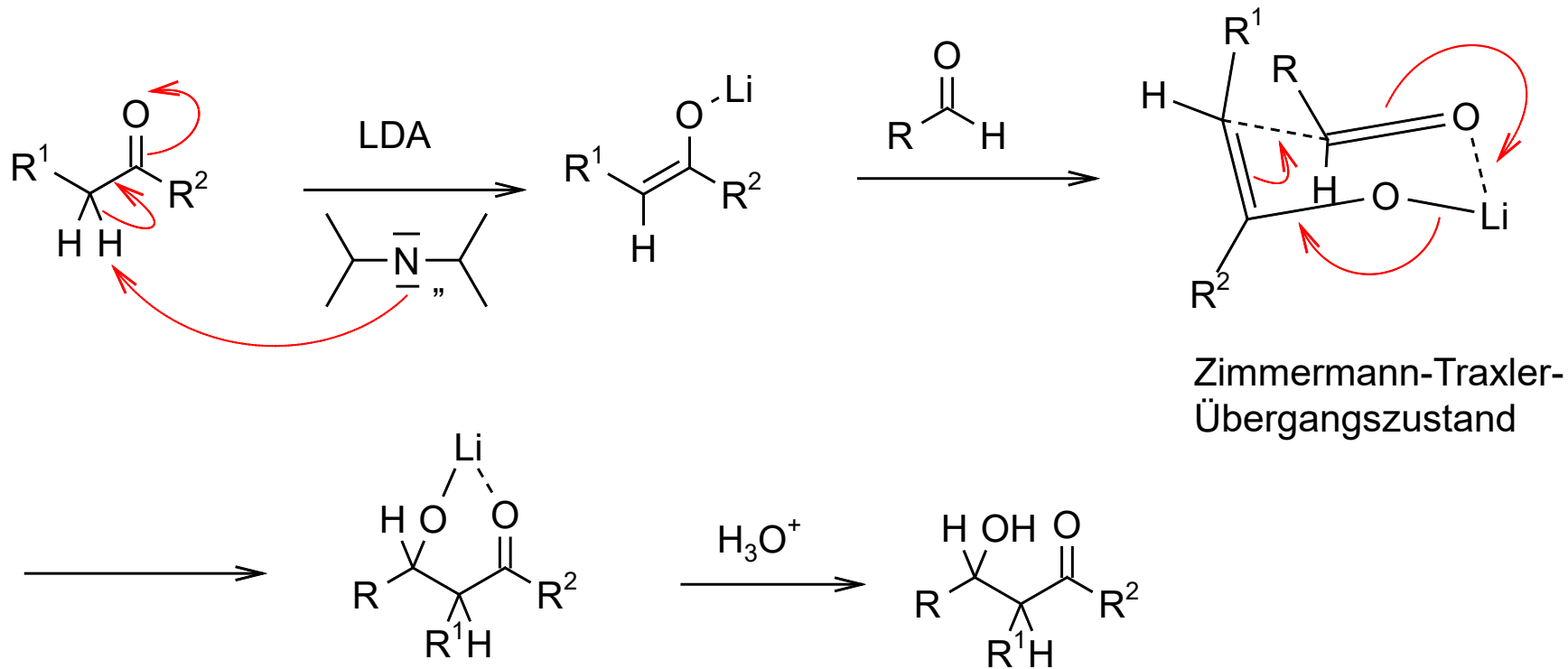
- wichtiger Unterschied: bei α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen machen Li-organische Verbindungen fast ausschließlich 1,2-Addition, Grignard-Reagenzien dagegen sowohl 1,2- als auch 1,4-Addition (Produktgemisch!)

- Zn-organische Verbindungen reagieren ohne Zusatz von Lewis-Säure nur mit Aldehyden, mit Zusatz von Lewis-Säure auch mit Ketonen (Selektivität!)

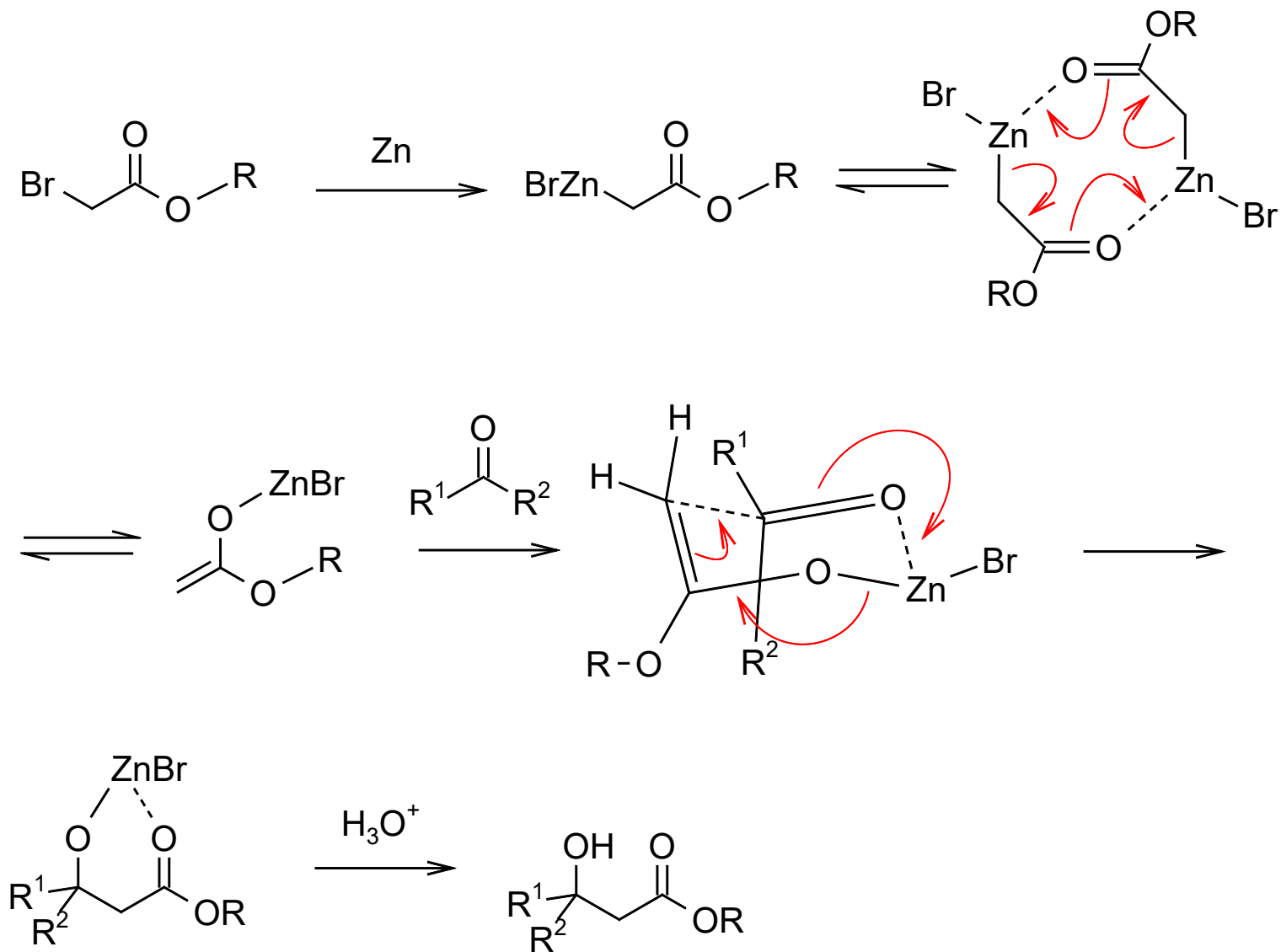


- Zn-organische Verbindungen können Ester, Amide, Nitril-Gruppen, Sulfoxide, Sulfone, Amine, Dreifachbindungen usw. enthalten, mit denen sie **nicht** reagieren.

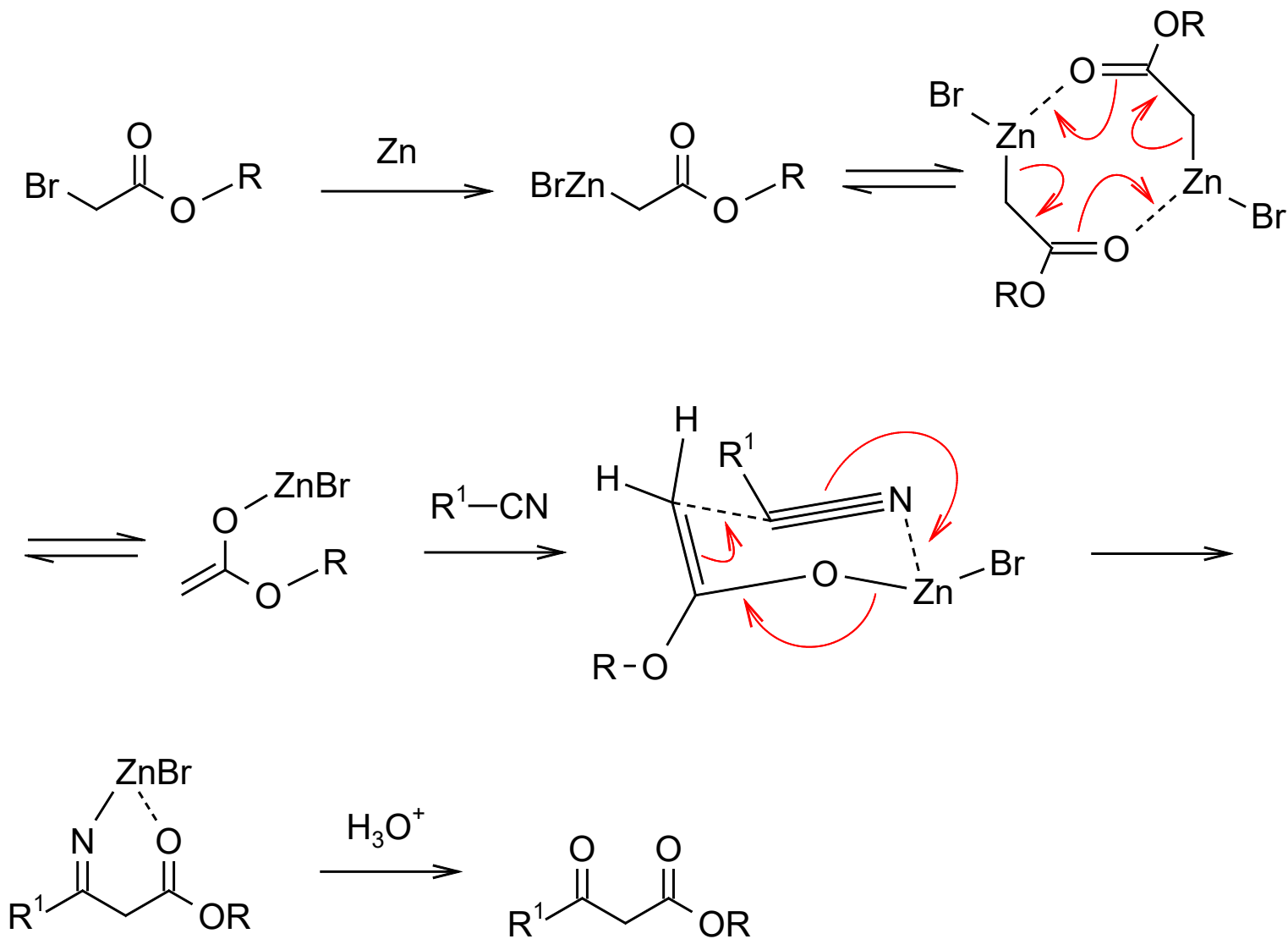
- verwandte Reaktion: Aldol-Reaktion
- **OC2 Kapitel 9.4.2**



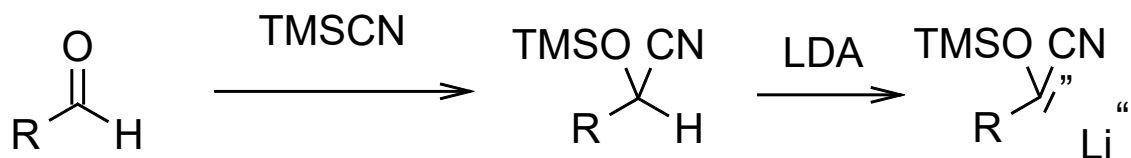
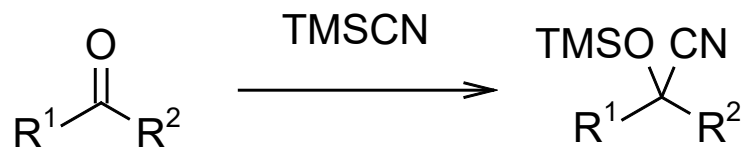
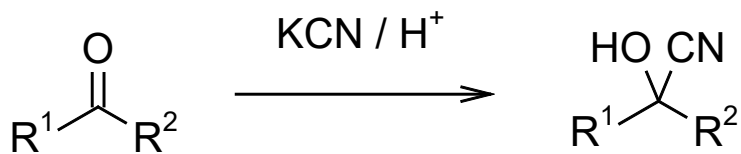
- verwandte Reaktion: Reformatzki-Reaktion



- verwandte Reaktion: Blaise-Reaktion (ergibt β -Ketocarbonsäureester)



- verwandte Reaktion: Cyanhydrin-Bildung



Aldehyd

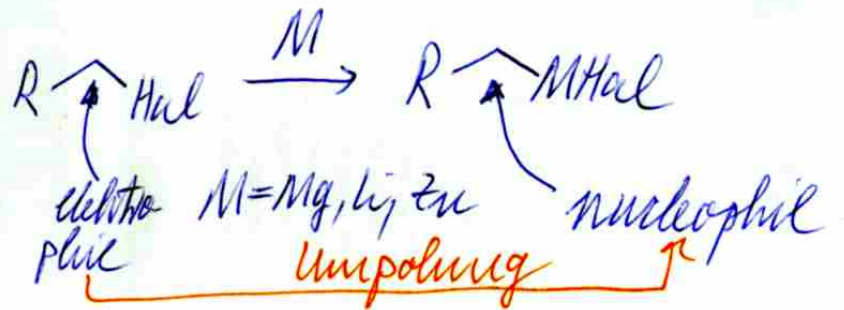
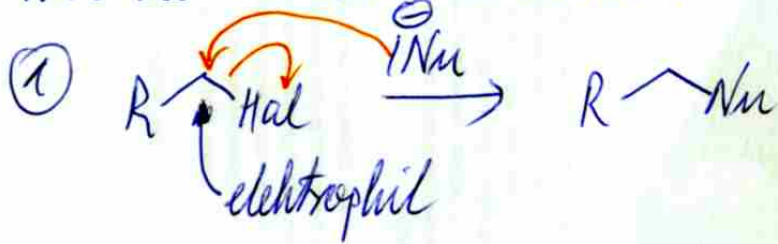
umgepolter

Aldehyd

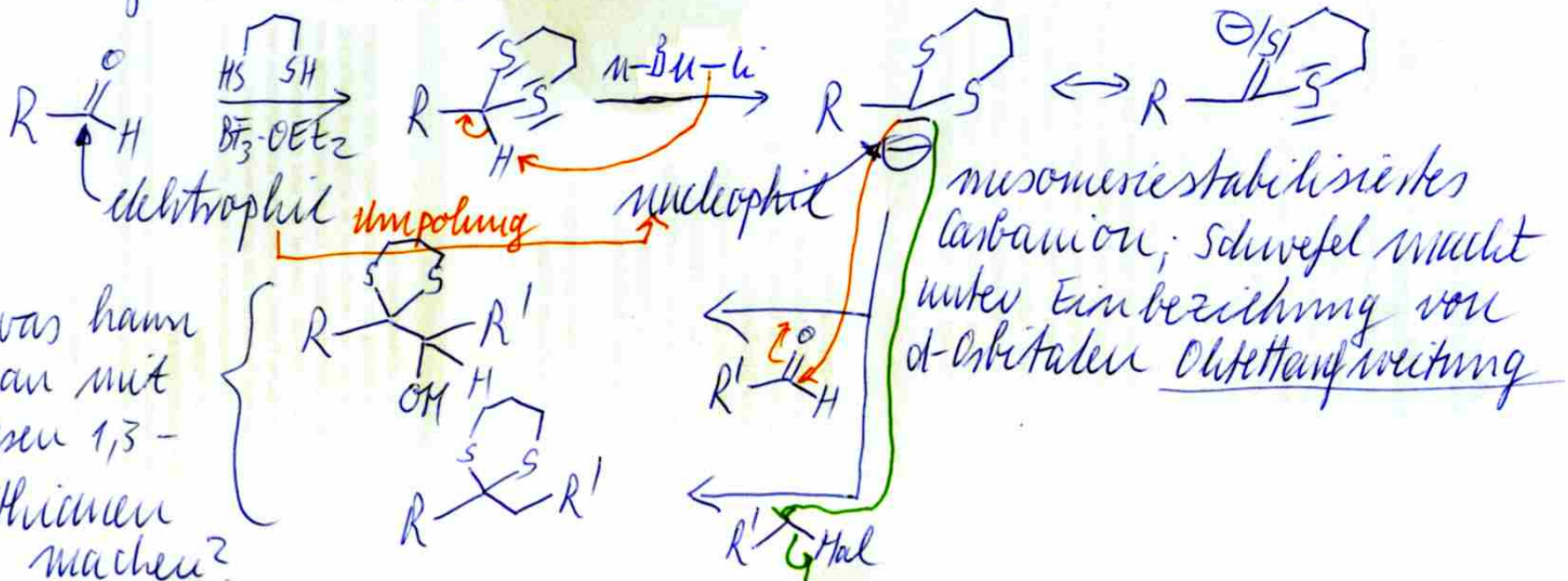
Umpolung nach Hünig

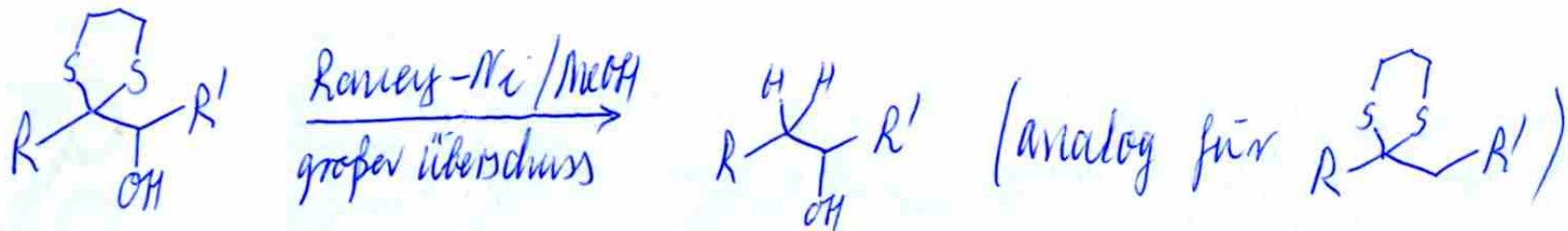
Welche Umpolungsreaktionen kennen Sie noch?

was Sie kennen sollten:



② Corey-Seebach-Reaktion

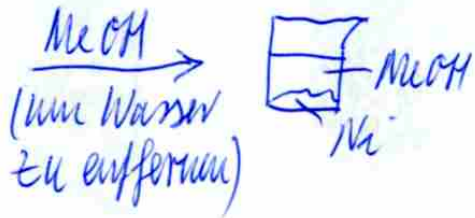
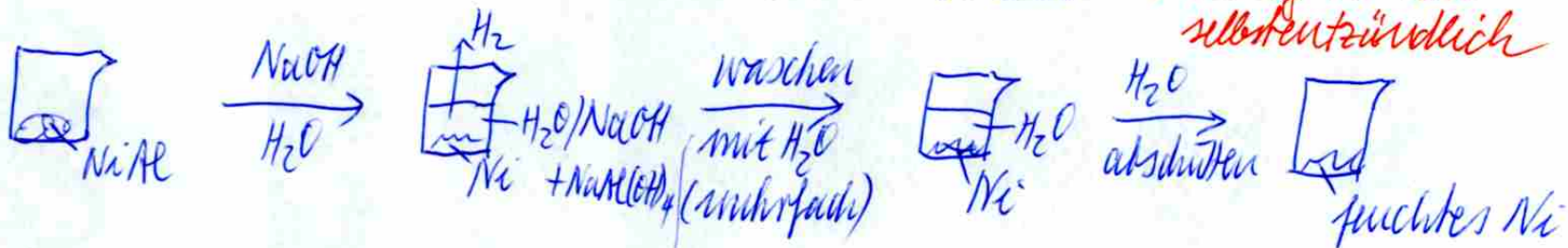




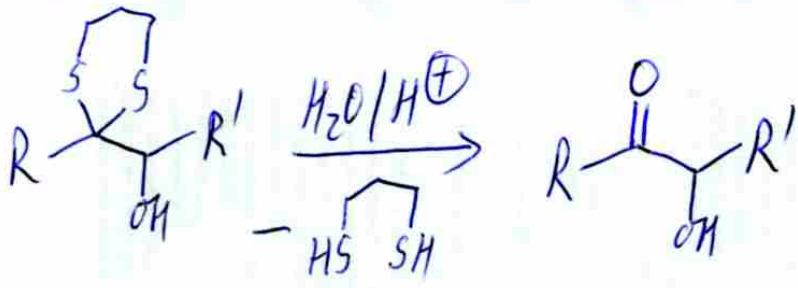
Raney-Ni = Hydrierkatalysator; wird aus Ni-Al-Legierung mit NaOH hergestellt.



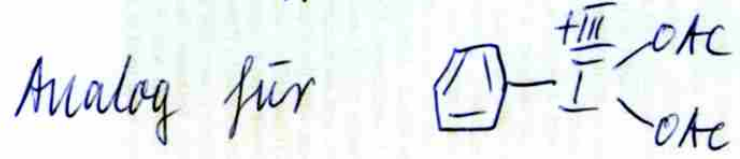
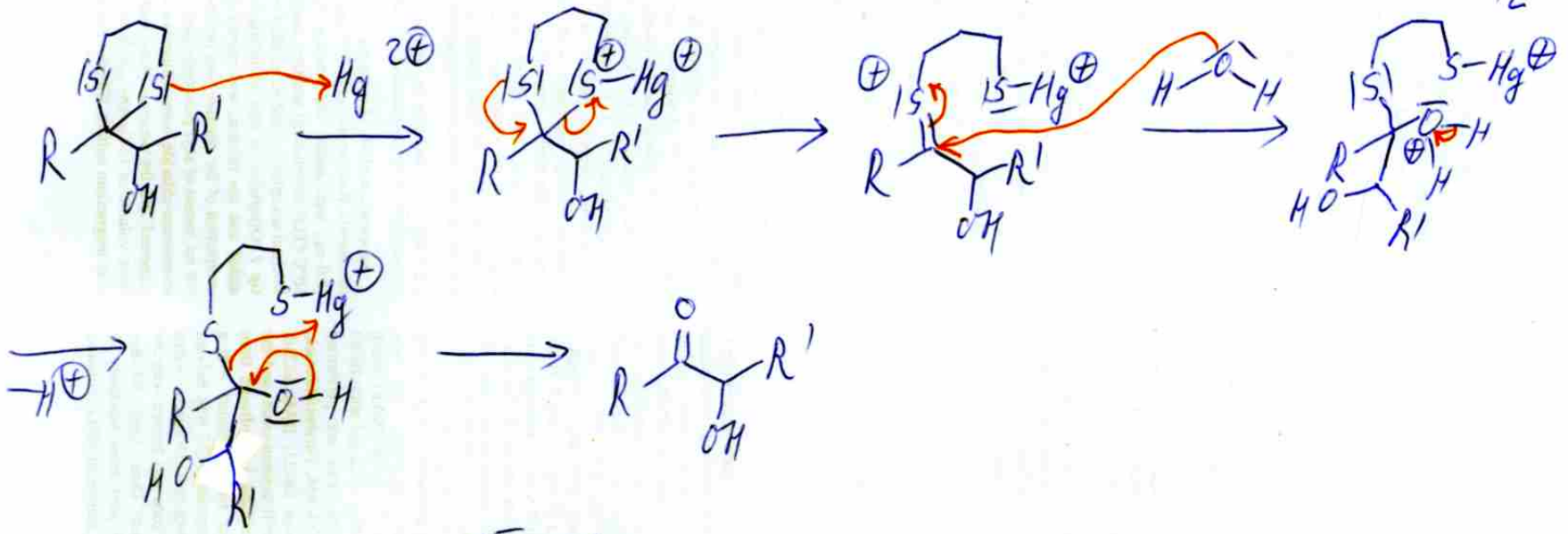
ist an Ni adsorbiert \Rightarrow Raney-Ni ist selbstentzündlich



VORSICHT: wenn beim Waschen des feuchten Raney-Ni mit MeOH Ni-Körnchen oberhalb des MeOH an der Glaswand kleben und trocknen, dann entzündet sich das Raney-Ni und dann auch das MeOH. \Rightarrow Becherglas zudecken (Uhrglas oder Hand drauf!)

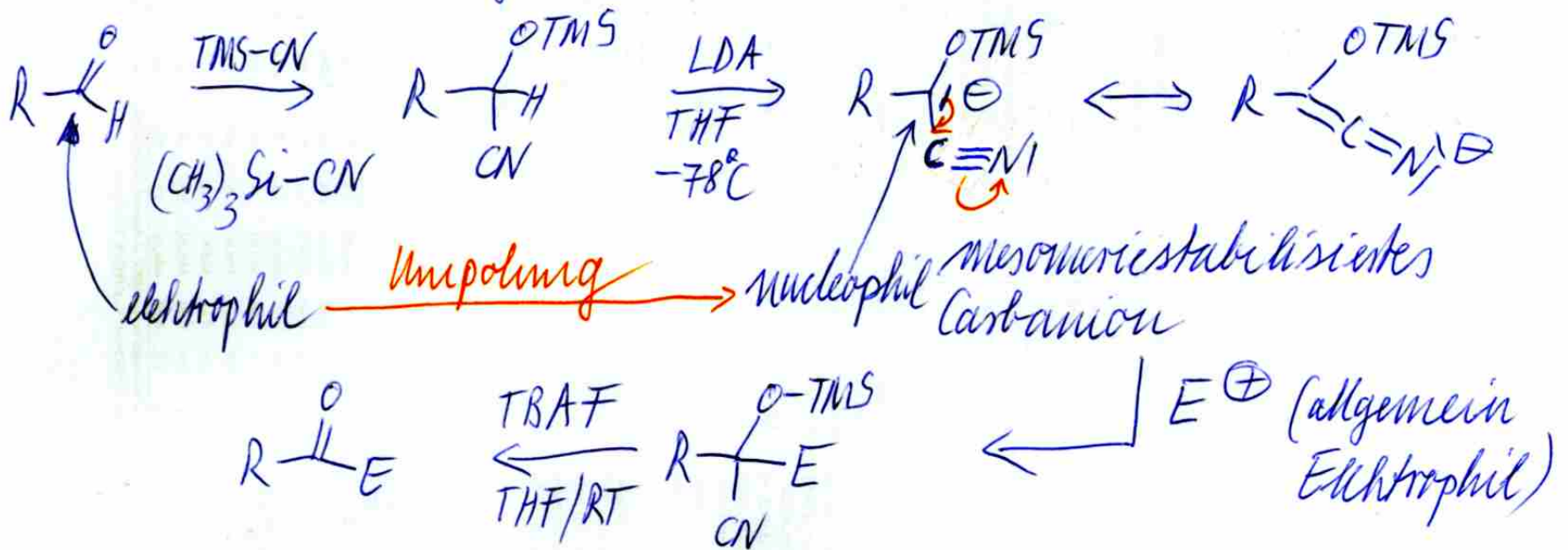


1,3-Dithian kann auch mit $HgCl_2/H_2O$ gespalten werden, oder alternativ mit $PhI(OAc)_2/H_2O$.

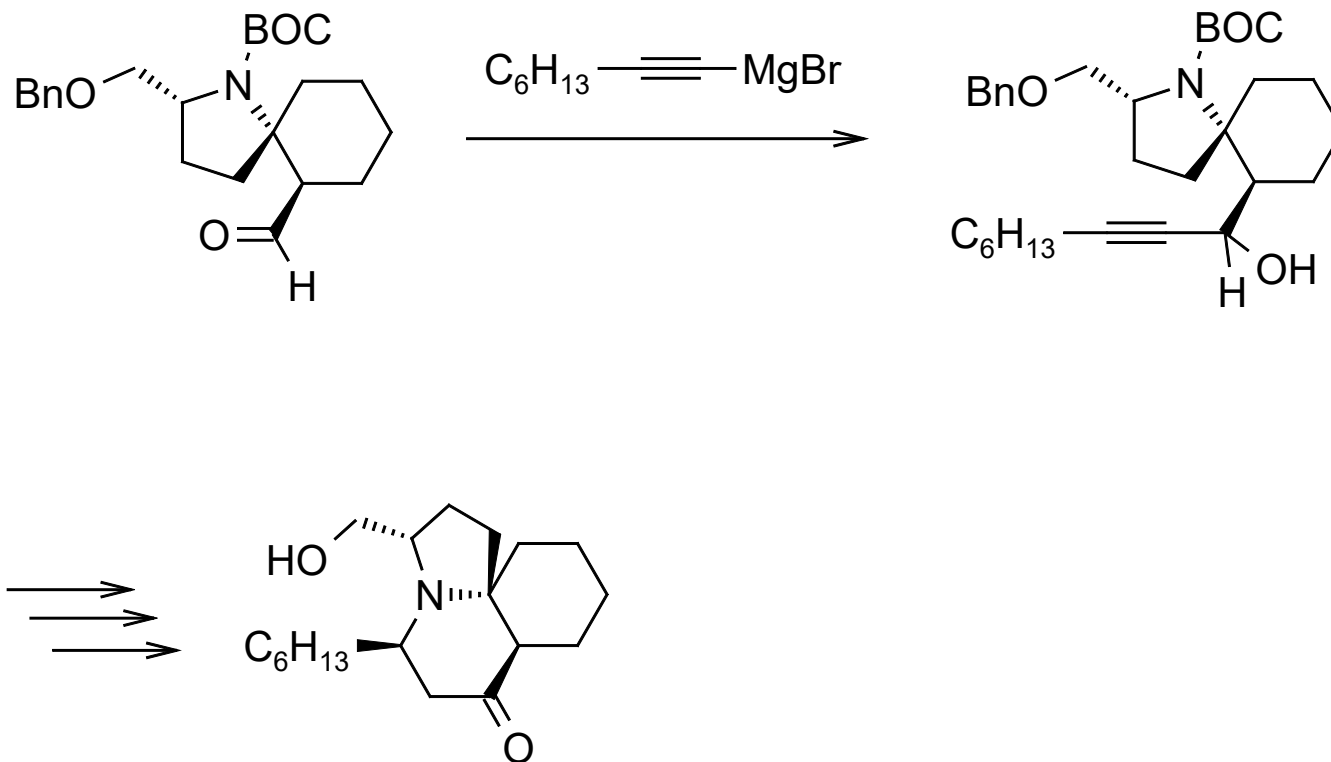


Formulieren Sie den Mechanismus für $\phi-I(OAc)_2$

Umpolung nach Hümmig



Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Cyclindricin C



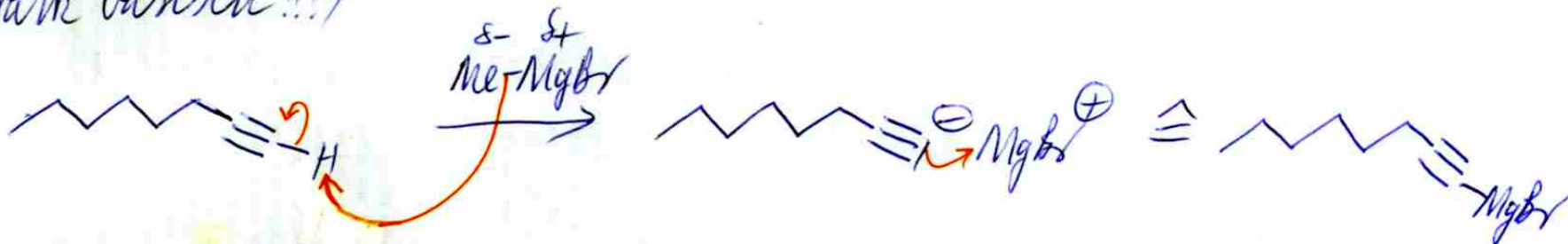
C. Kobayashi et al., *Tetrahedron Lett.* **45**, 5921-5924 (2004).

Tafelausdruck zu Teil 17

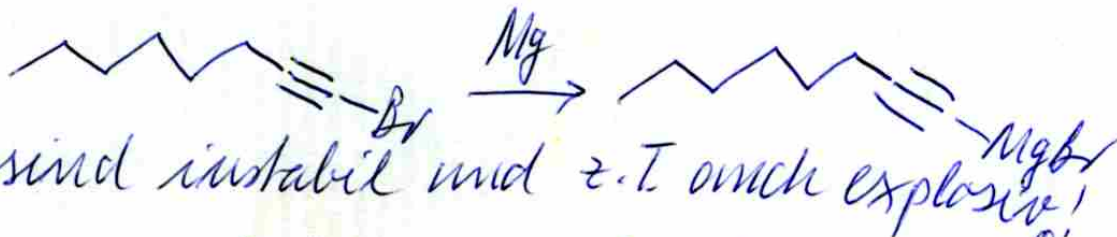
Beispiel 1)

wie macht man $C_6H_{13}-\equiv-MgBr$?

am einfachsten geht's durch deprotonierung von 1-Octin mit $MeMgBr$ (ist nicht nur nucleophil, sondern auch stark basisch!!!)



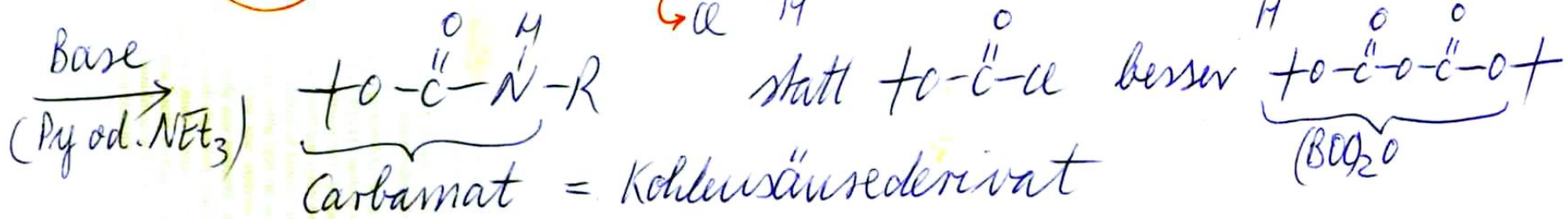
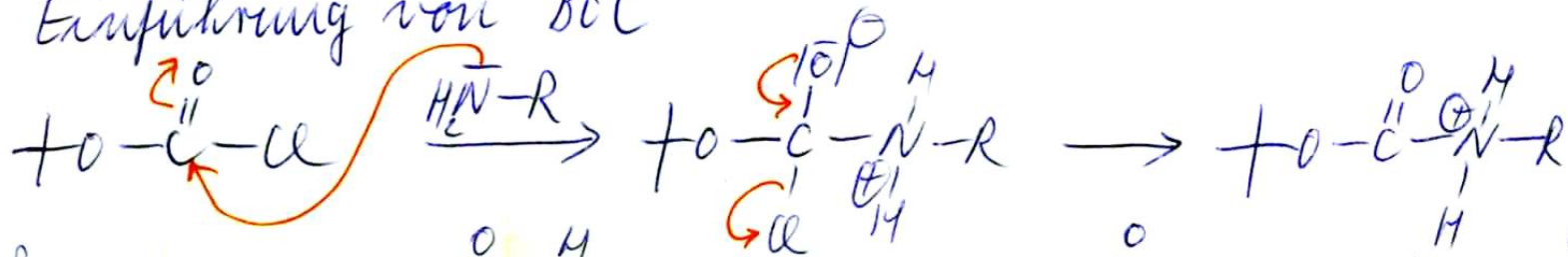
was schlecht geht:



1-Halogen-1-alkine sind instabil und z.T. auch explosiv!

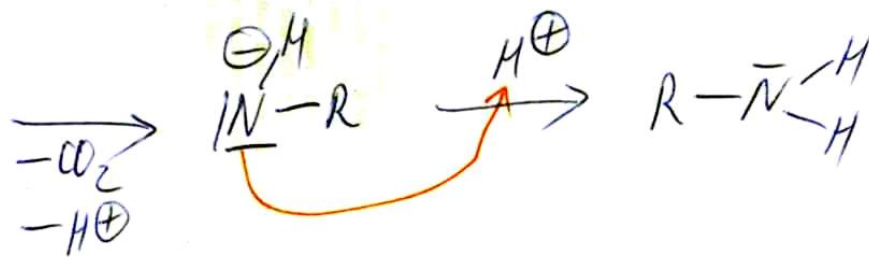
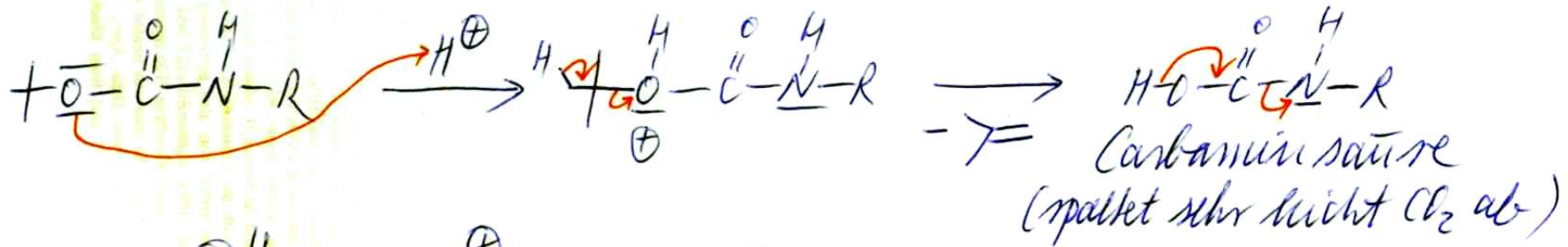
Was ist BOC? BOC = tert. Butyl-oxy-carboxyl = $+O-C(=O)-$
= wichtige Schutzgruppe für NH_2 -Gruppen

Einführung von Boc

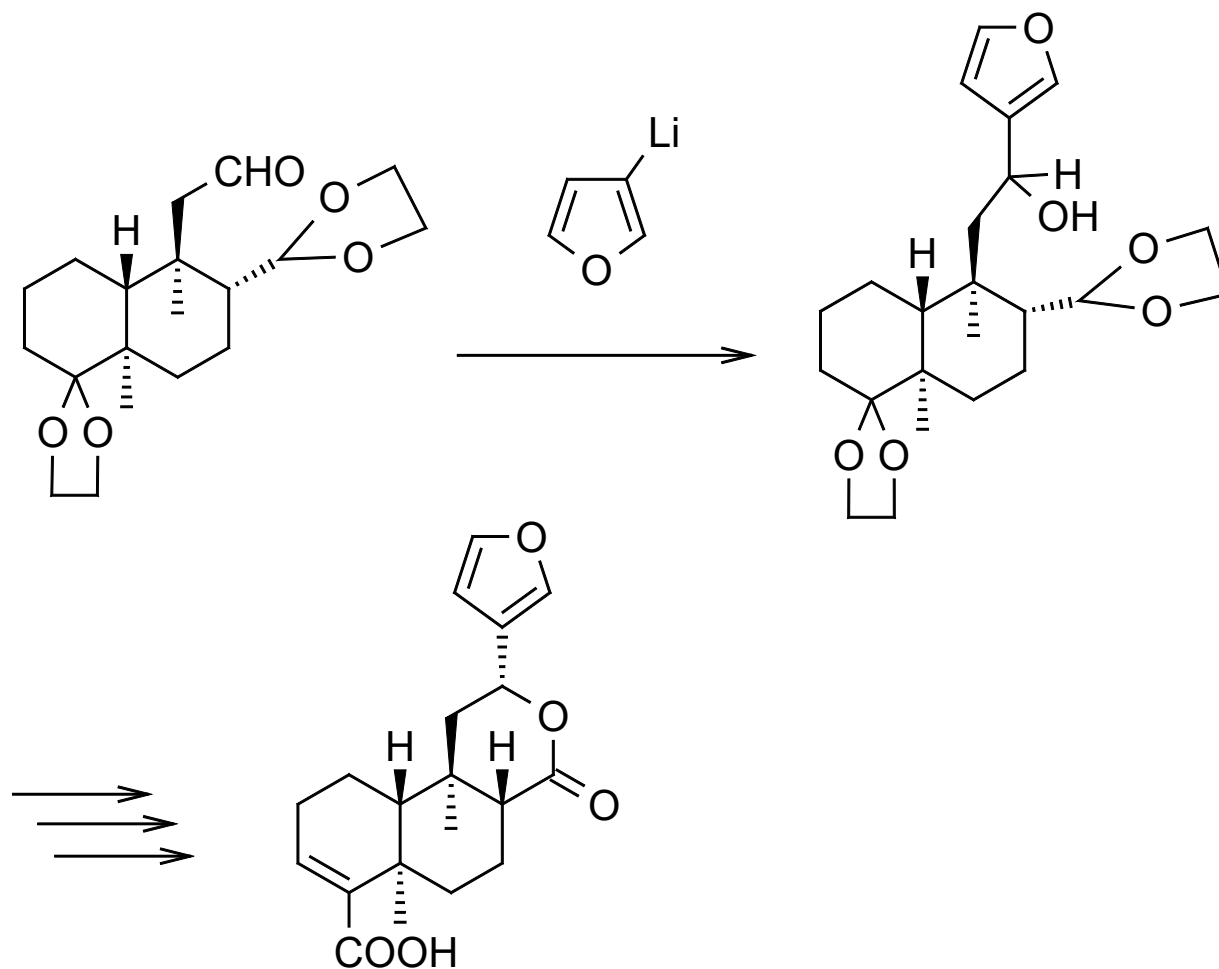


Abspaltung von Boc

TFA / CH_2Cl_2 / 0°C oder andere H^\oplus -Quelle, viele andere Methoden

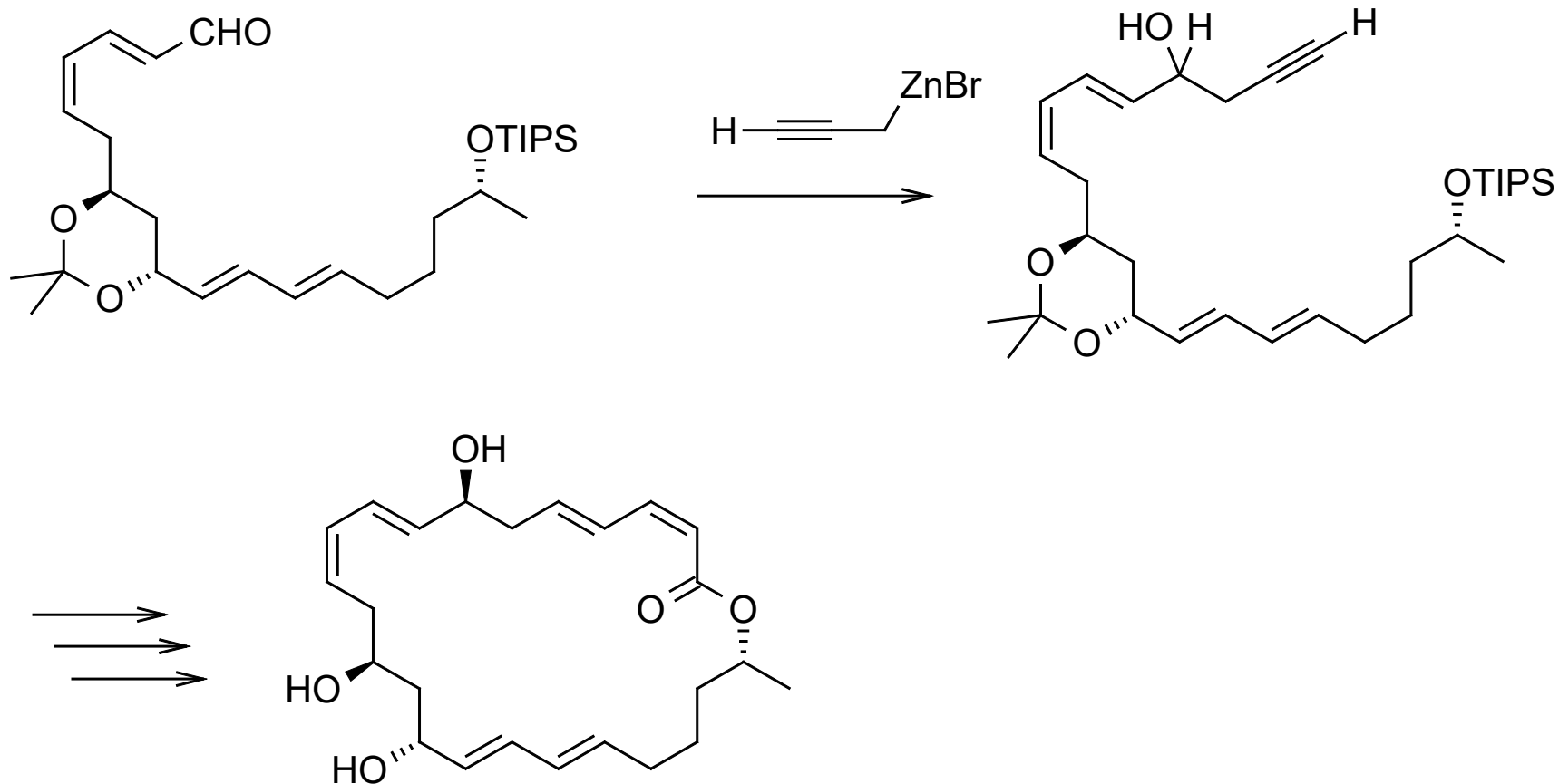


Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Barbasconsäure



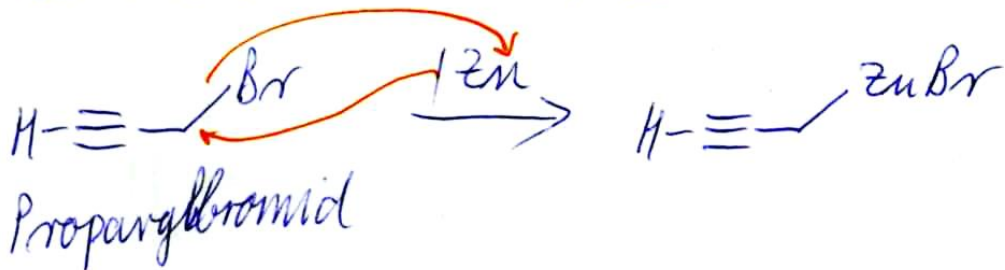
H. Hagiwara et al., *J. Org. Chem.* **70**, 2250-2255 (2005).

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Macrolactin A



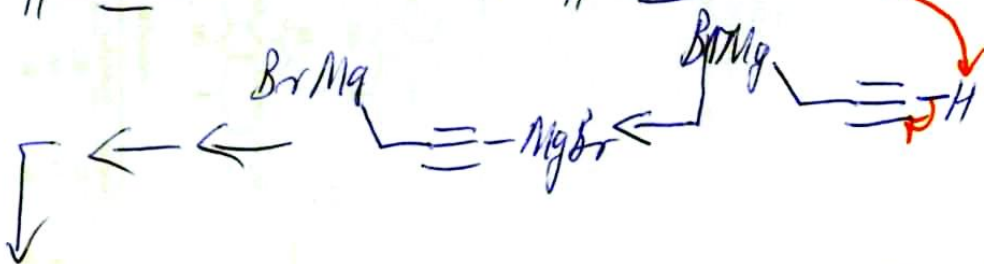
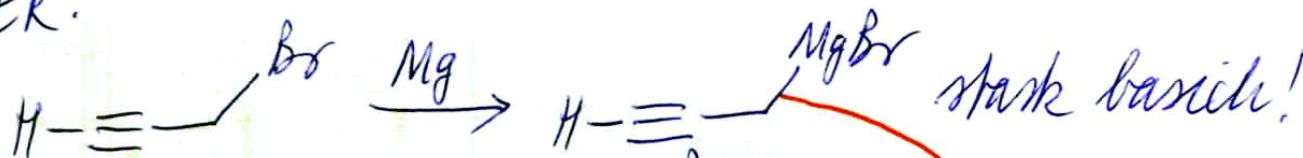
Beispiel 3)

wie macht man $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{ZnBr}$?



gutes Nucleophil, aber schwache Base. Basenstärke reicht nicht aus, um H an der Dreifachbindung abzuspalten.

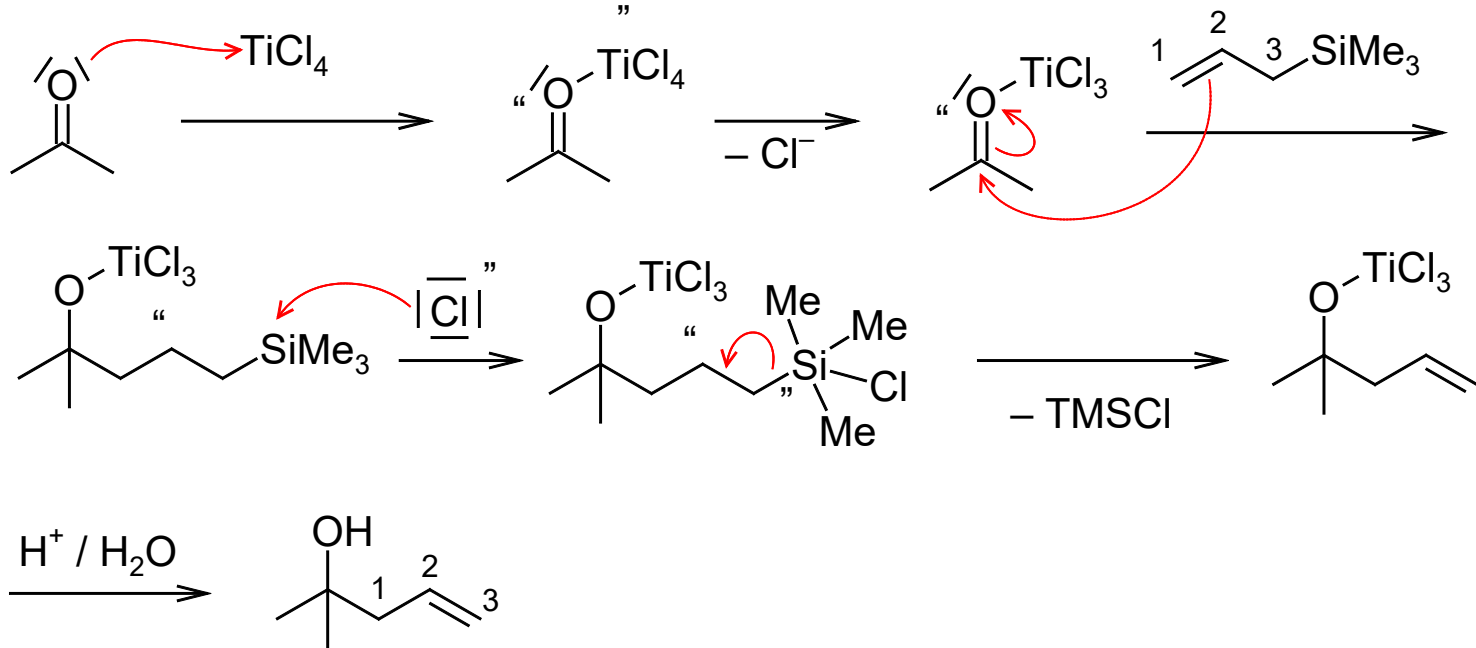
ABER:



$\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{MgBr}$; wenn man " $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{MgBr}$ " herstellen will, muß man von $\text{TMS}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ oder $\text{TIPS}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$ ausgehen(!) und mit Mg einsetzen.

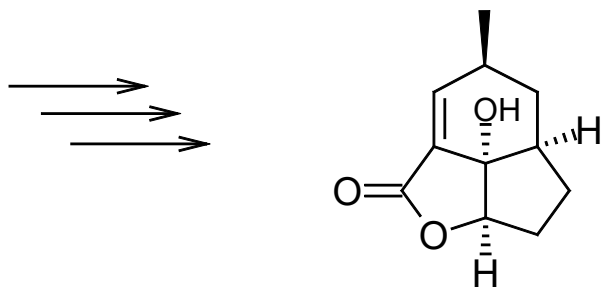
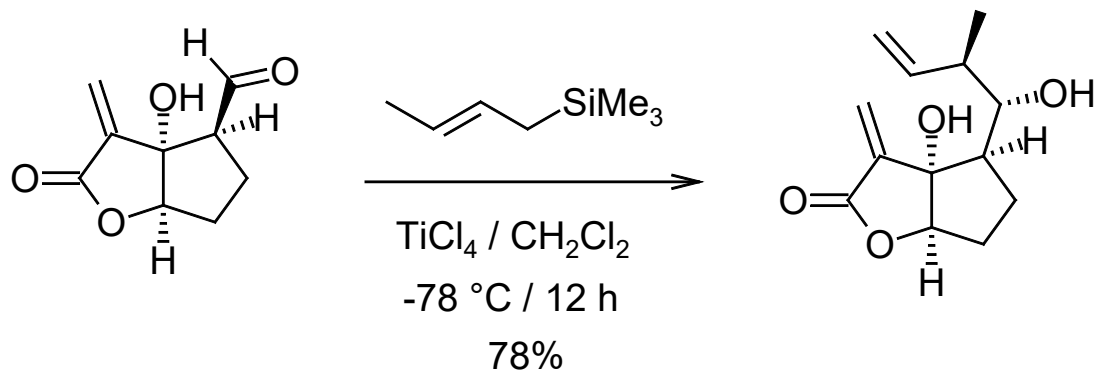
2.6. aus Aldehyden und Ketonen durch Sakurai-Reaktion

- Allylsilane werden Lewis-Säure-katalysiert an α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone addiert.
- Mechanismus: Allylsilan greift mit der π -Bindung das antibindende MO der elektronenarmen Doppelbindung an. Unter Abspaltung der Silylgruppe wird eine neue, verschobene Doppelbindung generiert.



- Wichtig: Trimethylallylsilan ist ein Acetaldehyd-Enolat-Äquivalent! ⁴⁰

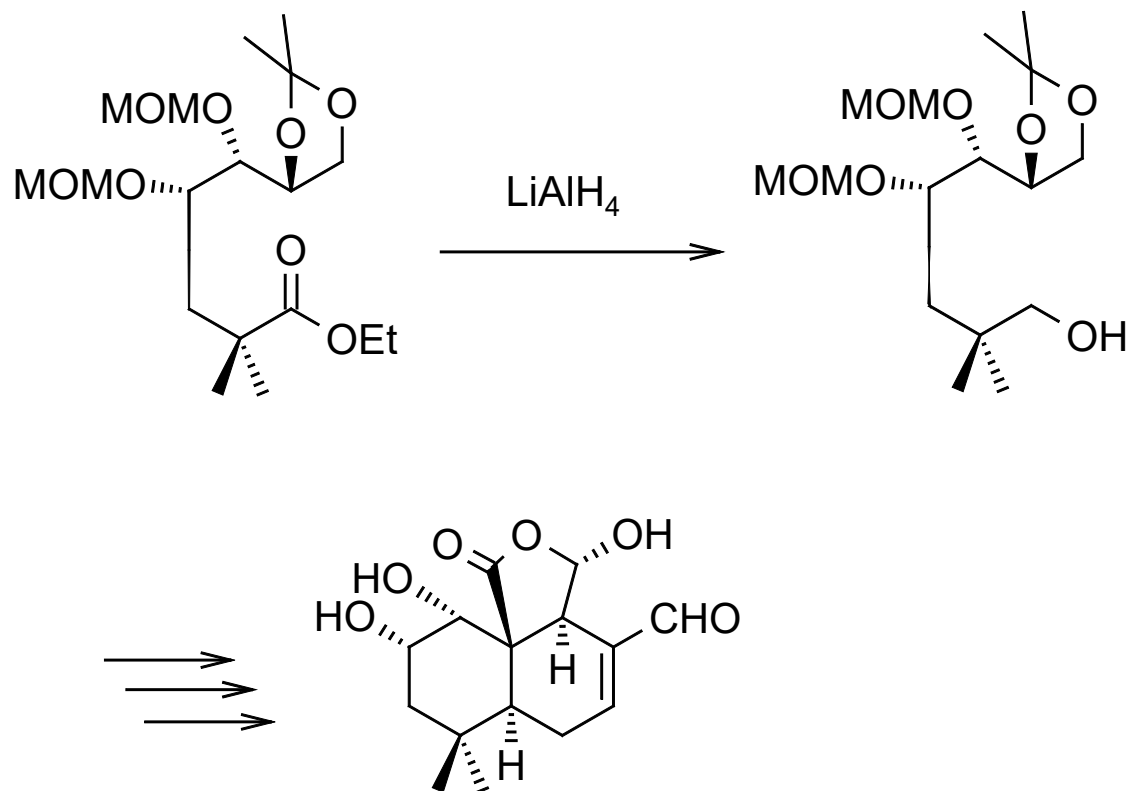
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Galliela-Lacton



2.7. aus Carbonsäurederivaten durch Reduktion

- **OC2 Kap. 6.3.4 und 6.5**
- Reduktion von Carbonsäuren: LiAlH_4 , LiBH_4 , Red-Al, LiEt_3BH , $\text{NaBH}_4 + \text{AlCl}_3$
- Reduktion von Carbonsäurehalogeniden: LiAlH_4 , NaBH_4 , LiEt_3BH , DIBALH, 9-BBN
- Reduktion von Estern: $\text{Na}/\text{NH}_3\text{fl.}$, BH_3 , LiBH_4 , LiEt_3BH , AlH_3 , DIBALH, LiAlH_4 ,
- Reduktion von Anhydriden: LiAlH_4
- Die Reduktionen laufen prinzipiell zweistufig: 1. Reduktion führt zum Aldehyd ($\text{S}_\text{N}\text{C}=\text{O}$); 2. Reduktion führt nach wässriger Aufarbeitung zum primären Alkohol ($\text{Ad}_\text{N}\text{C}=\text{O}$)
- Vorsicht: Reduktion von Carbonsäureamiden liefert in der Regel Amine!

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Mniopetal E

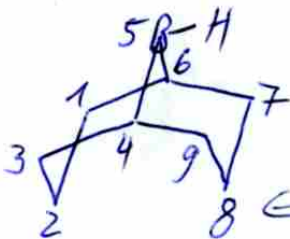


K. Tadano et al., *J. Org. Chem.* **65**, 8595-8607 (2000).

Tafelanschrift für Teil 18

Was ist 9-BBN? 9-Bora-bicyclo [3.3.1] nonam

Struktur



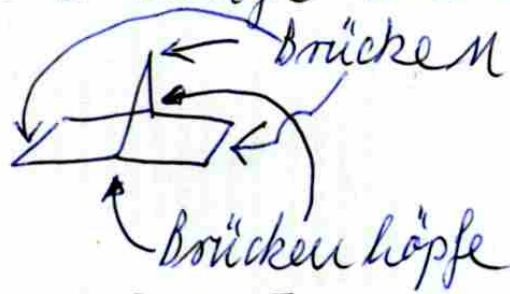
die Zahlen sind nur zur Beschreibung, wie man zeichnet

wie zeichnet man das?

Fangen Sie bei 1 an und machen einen Strich schräg nach links vorn. Dann sind Sie bei 2 und man gehts ca. die halbe Strecke (1-2) nach links oben zu 3. Dann nach rechts oben (längers als 1-2) zu 4 und dann steil nach rechts oben (geradem die Länge 1-2) zu 5, dann halbe Strecke 1-2 nach rechts unten (parallel zur Strecke 2-3) nach 6 und zurück zu 1. Dann von 6 schräg nach rechts unten zu 7, steil (parallel zu 1-2) nach links unten zu 8, schräg nach oben (parallel zu 2-3) zu 9 und zurück zu 4. Die Strecken 1-6 und 3-4 sollten parallel sein, ebenso 6-7 und 4-9. Das 1-2 und 7-8 sowie 2-3 und 8-9.

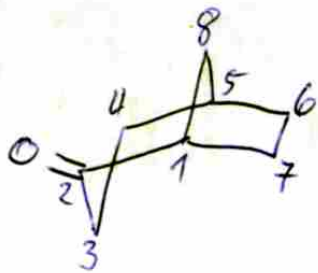
Name: Bor befindet sich im Ring, deshalb bora
 (kommt aus Heterocyclen nomenklatur).

Bicyclo weil 2 Ringe mit einander verknüpft
 sind. Bsp.:



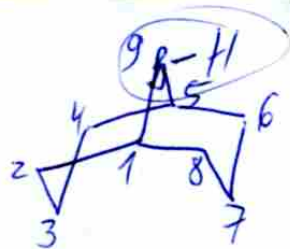
Bicyclo [2.2.1] heptan
 in eckigen
 Klammern listet
 man die Brücken
 der Größe nach auf!

man beginnt mit der
 Nummerierung an einem
 Brückenkopf, geht über
 die größte Brücke zum
 anderen Brückenkopf, über
 die kleinere Brücke zurück
 zum 1. Brückenkopf und
 dann über die kleinste
 Brücke zum 2. Brückenkopf.



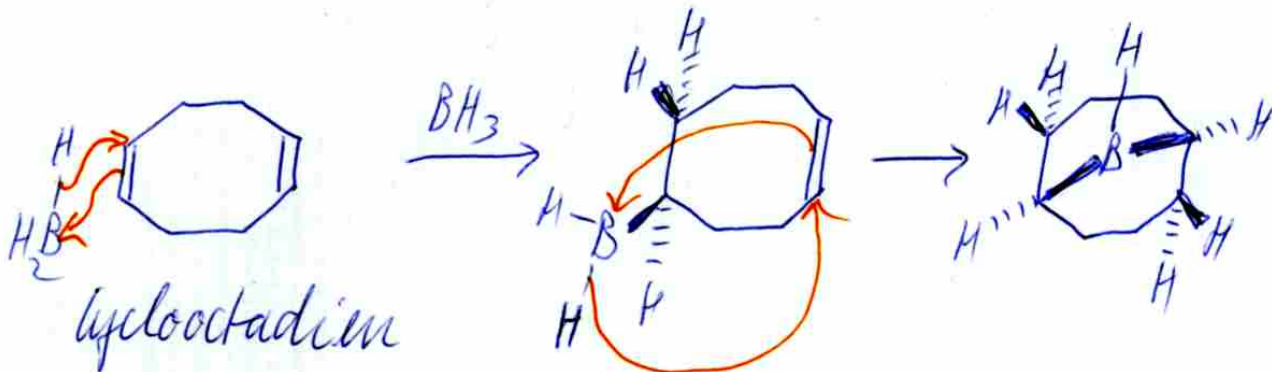
Bicyclo [3.2.1] octan-2-ol

KEIN Punkt nach der letzten Zahl



deshalb 9-Bora

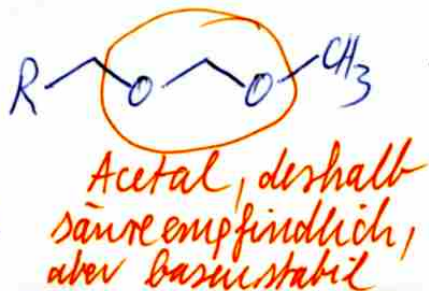
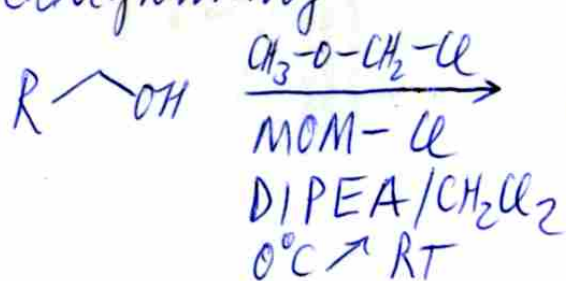
Herstellung



zu Beispiel 1) was ist MOM? = Methyl-oxy-methyl-
 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-$

Schutzgruppe für Alkohole, die basenstabil aber säurelabil ist.

Einführung



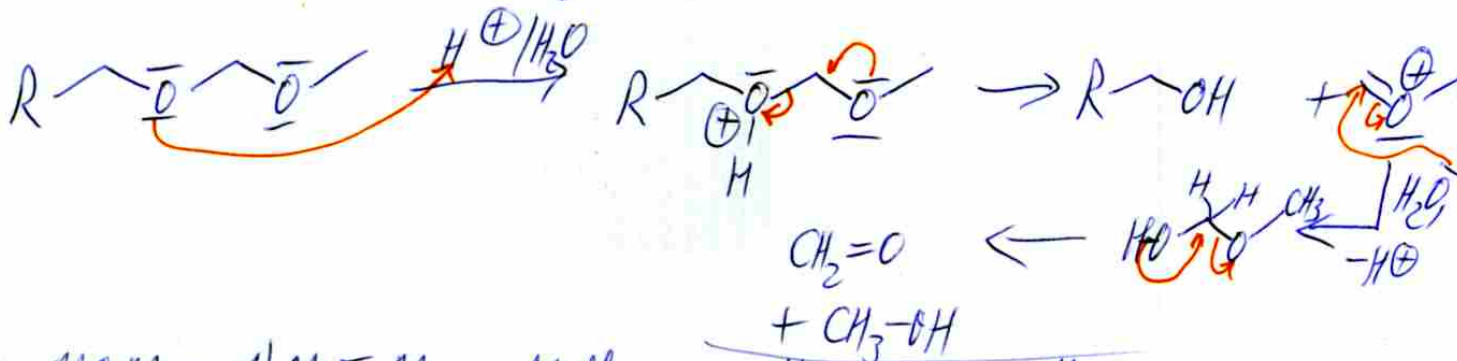
← man spricht zwar von MOM-Ether, es handelt sich aber um ein Acetal!

Mechanismus: wahrscheinlich noch S_N2 , aber schon weit nach S_N1 verschoben.

DIPEA =
Diisopropylethyl-
amin =
 Häufig-Base



Abspaltung:



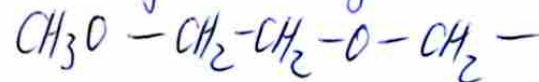
Vorsicht: MOM Cl Sdp. 59°C

hervorragendes
 Abspaltungsmittel
 \Rightarrow krebsfördernd

ABZUG!!!
 dichte
 Neoprenhandschuhe!!!

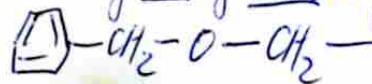
mesomerestabilisiert

Alternativen zu MOM: 1) MEM = Methoxy-ethoxy-methyl



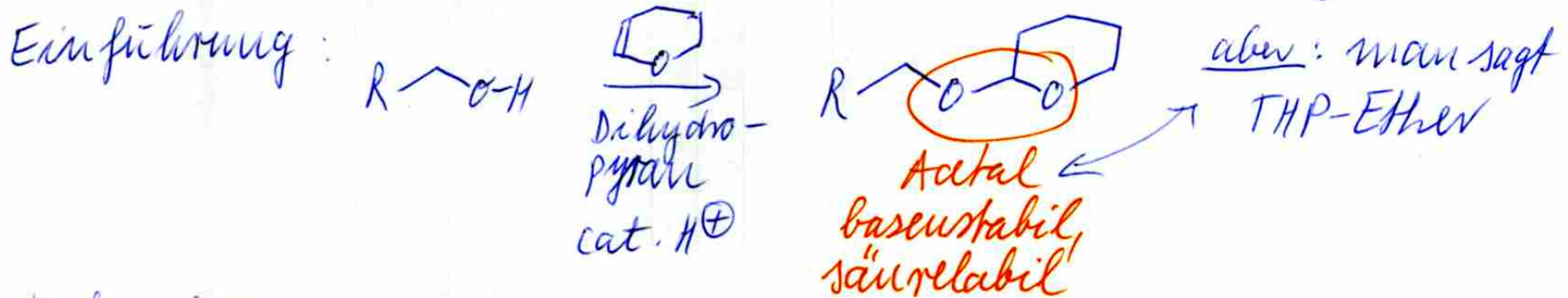
Einführung analog MOM mit MEM-Cl, Sdp. $140-145^\circ\text{C}$ (zers.)

2) BOM = Benzyl-oxymethyl-

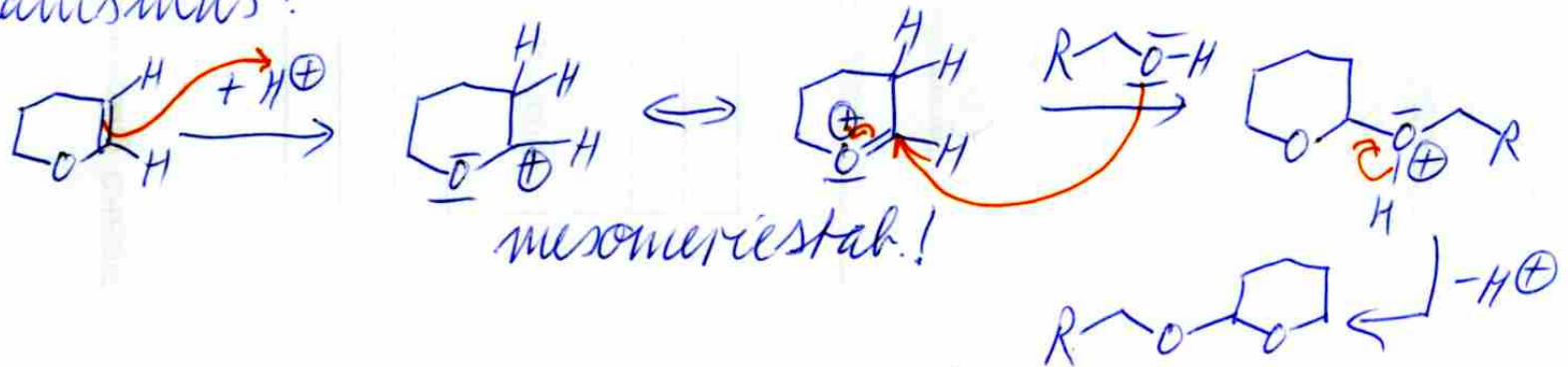


Einführung mit BOMCl = ClC1OC1 Sdp. $\approx 200-210^\circ\text{C}$

3) THP = Tetra-hydro-pyran C1CCOCC1



Mechanismus:



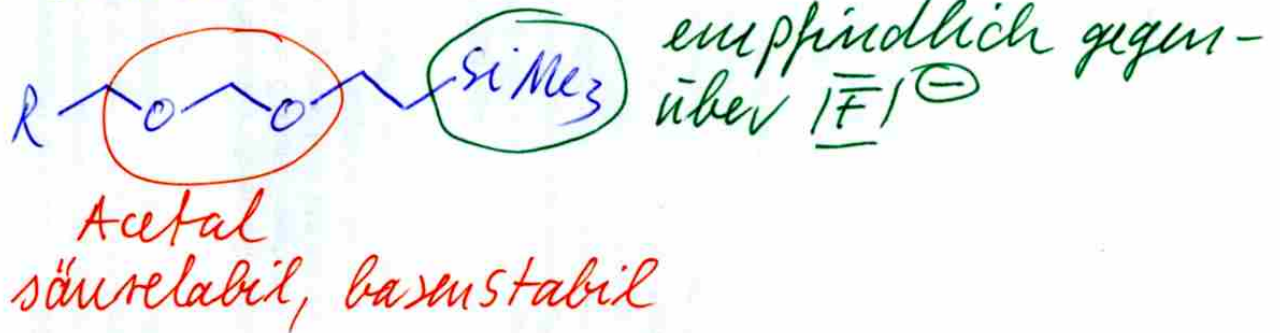
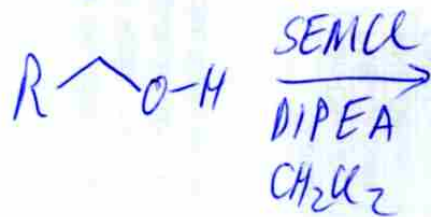
oder kurz: R-OTHP

Abspaltung von MEM, BOM, THP mit $\text{H}^+ / \text{H}_2\text{O}$

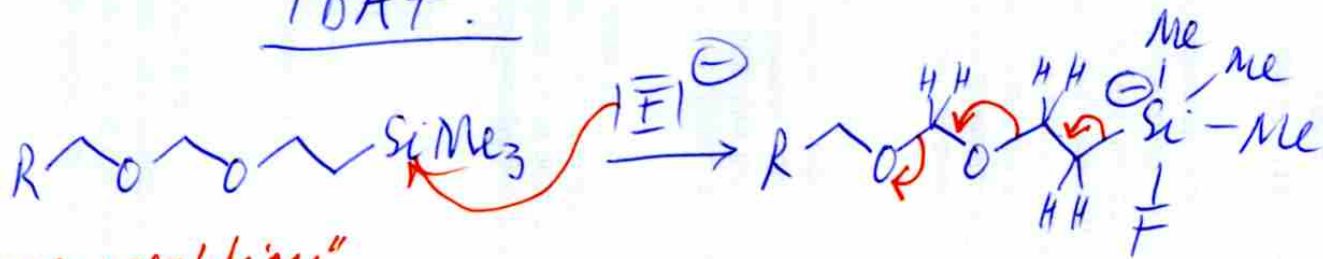
4) SEM = Trimethylsilyl-ethoxy-methyl



Einführung mit SEMCE

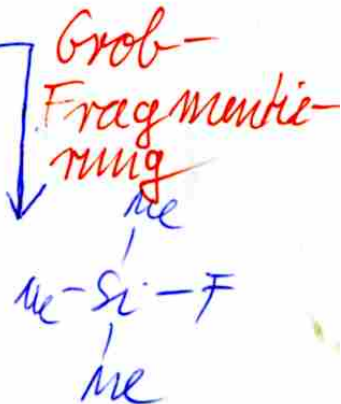
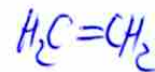


Abspaltung: mit $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$ (weil Acetal), ABER auch mit TBAF.

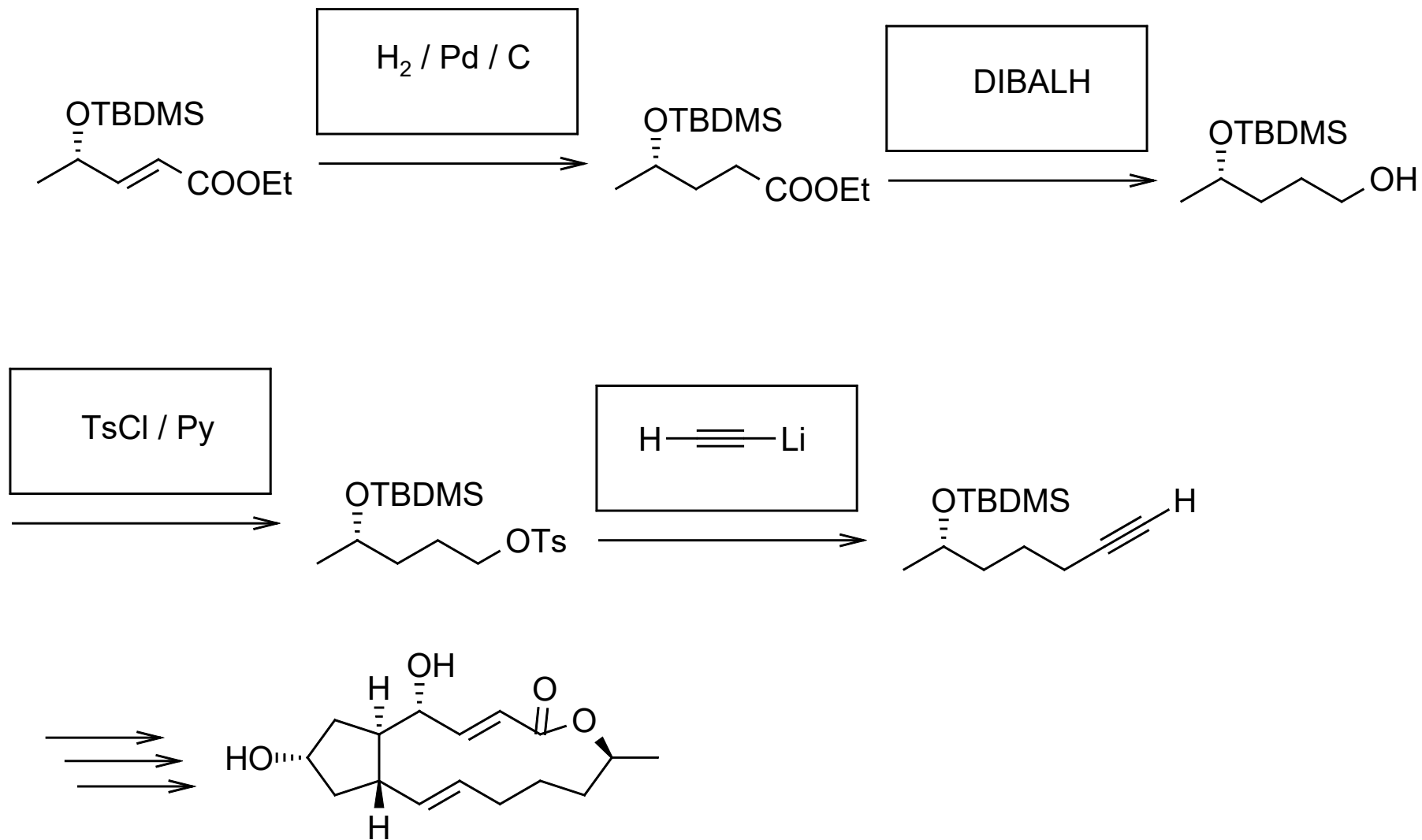


„Namensreaktion“

Cyrrill A. Grob



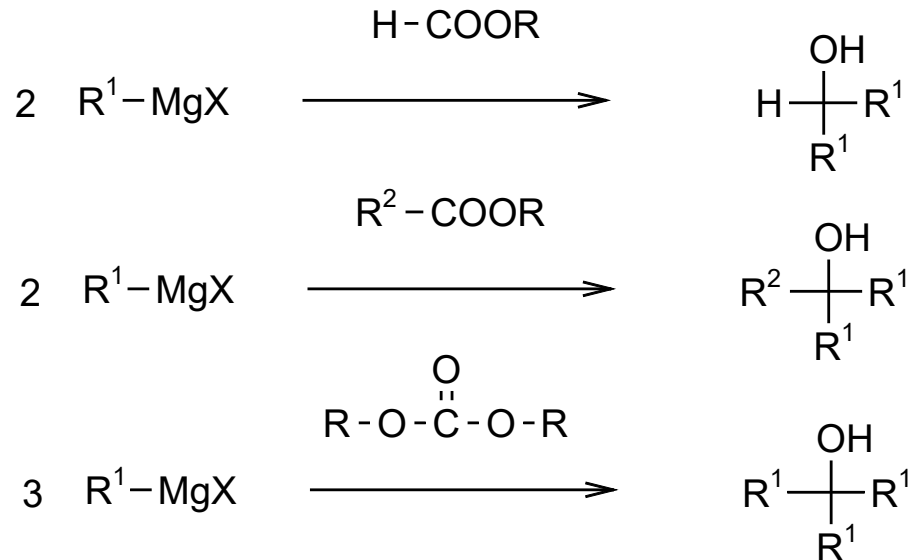
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Brefeldin A



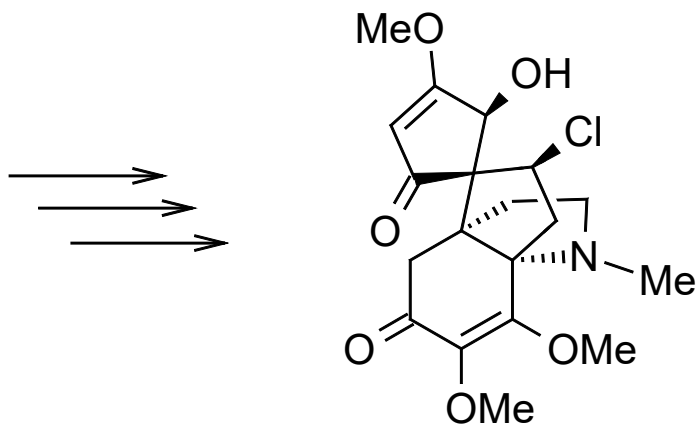
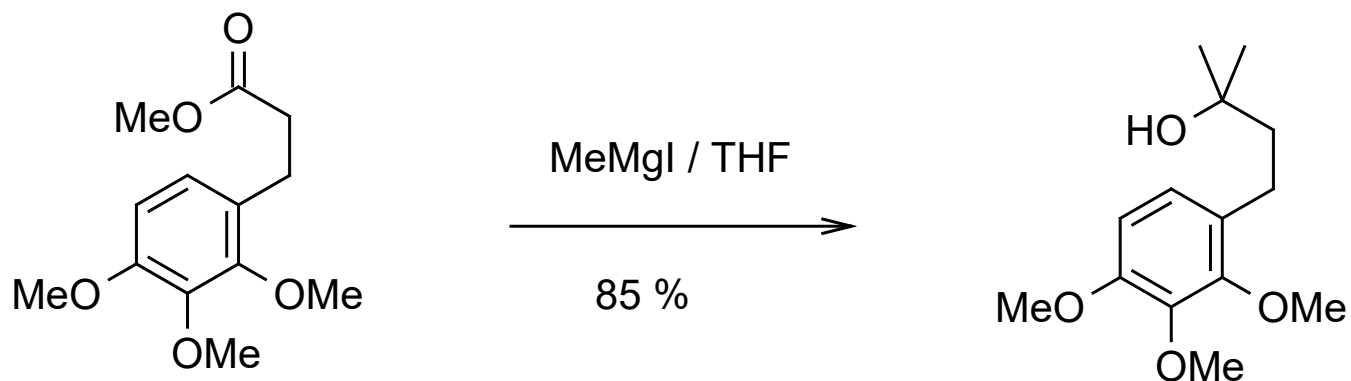
Y. G. Suh et al., *J. Org. Chem.* **67**, 4127-4137 (2002).

2.8. aus Carbonsäurederivaten durch Addition von C-Nucleophilen

- **OC2 Kap. 6.4**
- wichtigste C-Nucleophile hierfür: Grignard-Reagenzien, Li-organische Verbindungen
- geeignete Carbonsäurederivate: Anhydride, Säurehalogenide, Ester
- Mechanismus: S_N2_t gefolgt von $Ad_N C=O$



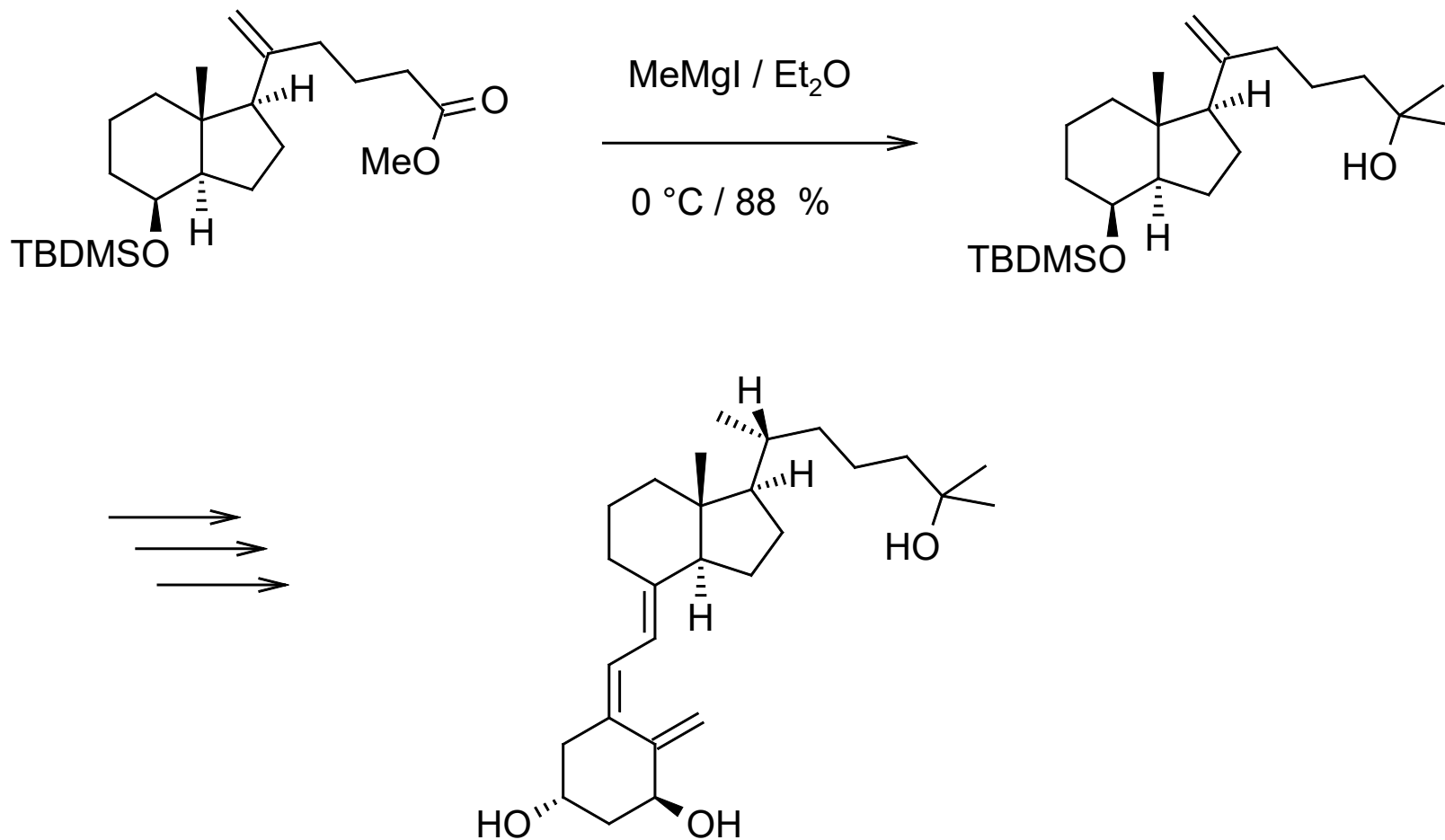
Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Acutumin



Acutumin bewirkt die Wiederherstellung von Erinnerungen bei Gedächtnisverlust

S. L. Castle et al., *Org. Lett.* **7**, 1089-1092 (2005).

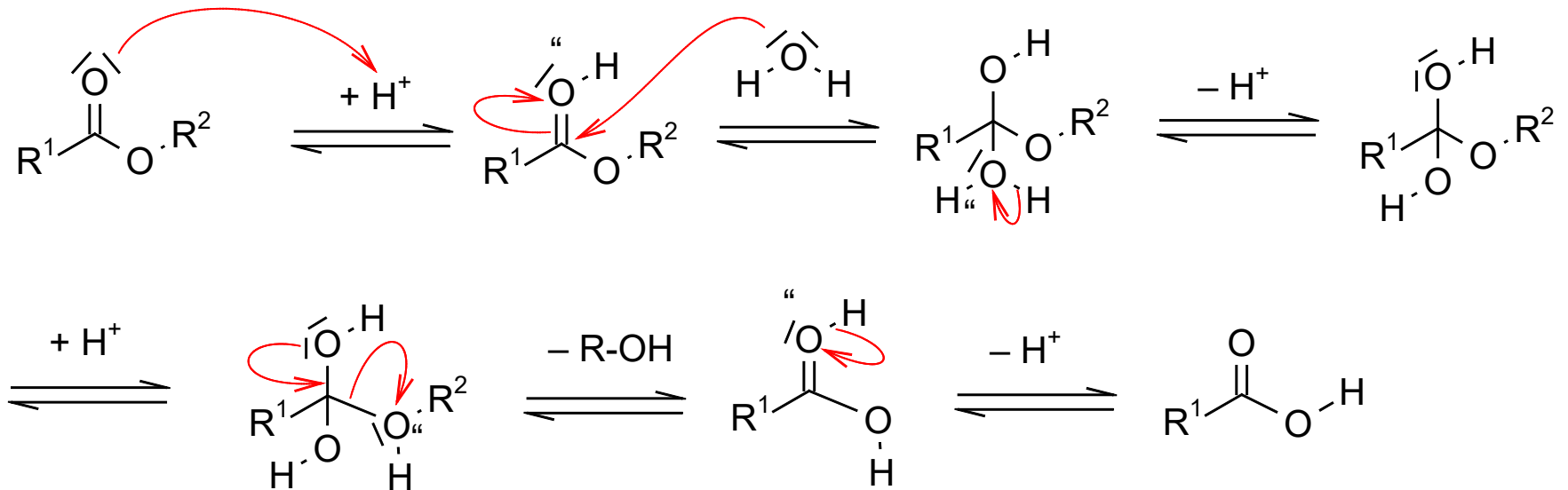
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Calcitriol



H. Maehr et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1703-1713.

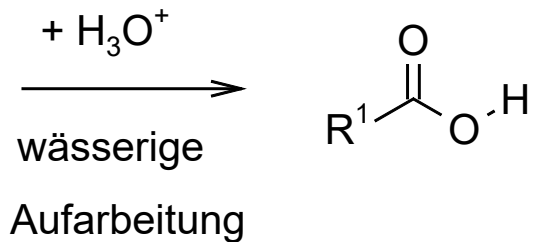
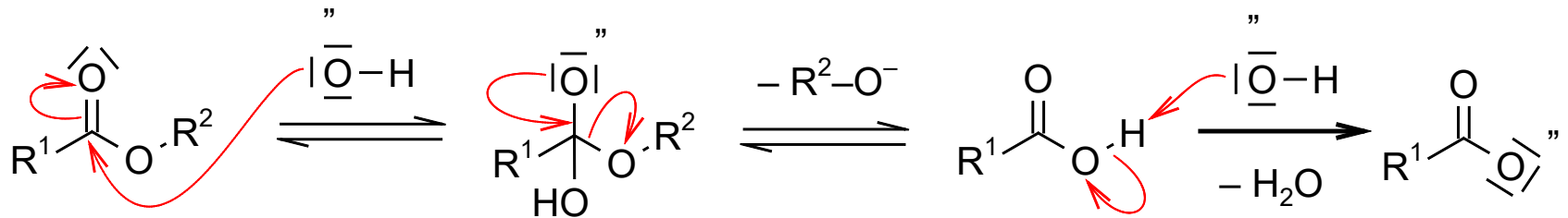
2.9. aus Estern durch Hydrolyse oder Alkoholyse

- **OC2 Folie 210**
- Hydrolyse von Estern liefert Alkohole und Carbonsäuren
- Mechanismus: Nucleophile Substitution am Carbonyl-C S_N2_t
- Hydrolyse kann säurekatalysiert oder basenkatalysiert durchgeführt werden

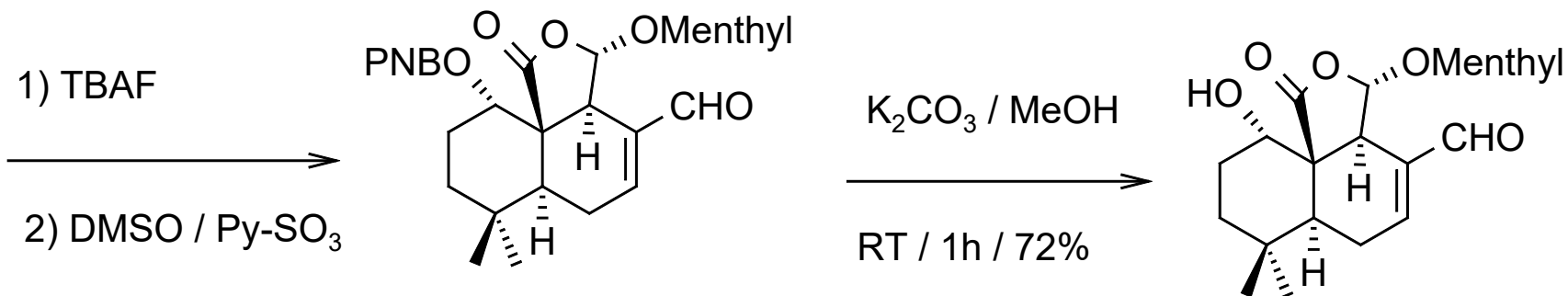
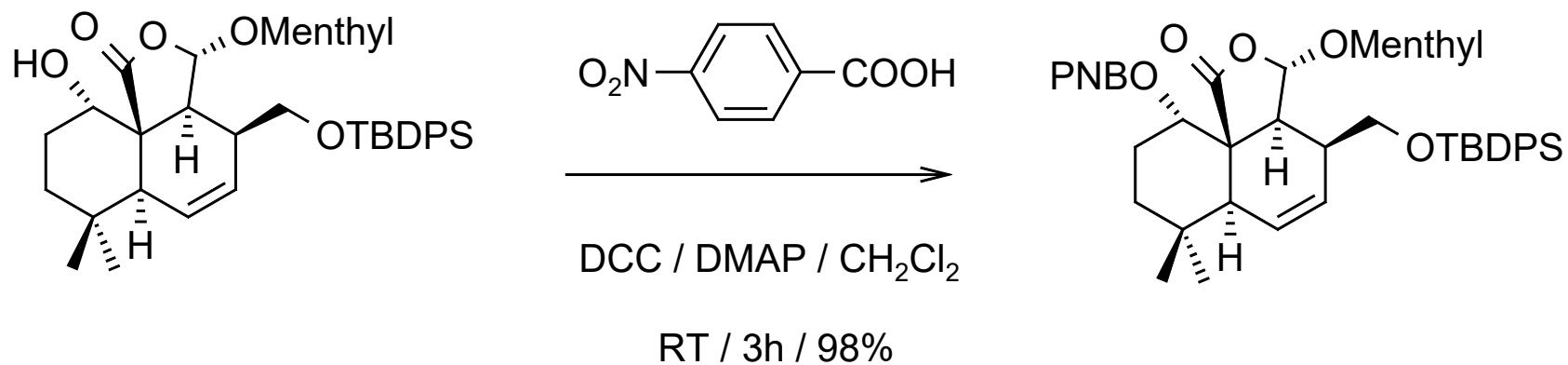


- Säurekatalysierte Hydrolysen sind Gleichgewichtsreaktionen!

- Basenkatalysierte Hydrolysen sind *keine* Gleichgewichtsreaktionen! Der letzte Schritt ist irreversibel!
- Deshalb: Hydrolysen von Carbonsäurederivaten immer basenkatalysiert durchführen!

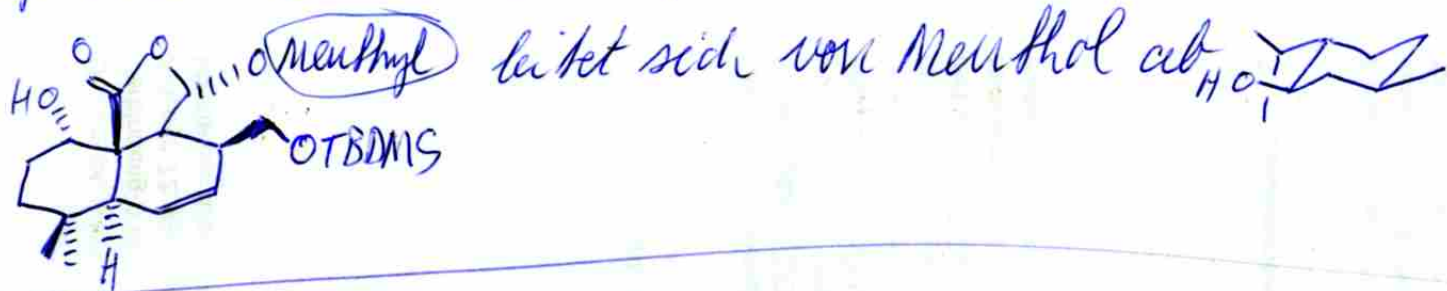


Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Mniopetal F

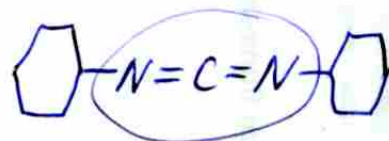


J. Jauch et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 473-476.

Tafelanschrift zu Teil 19

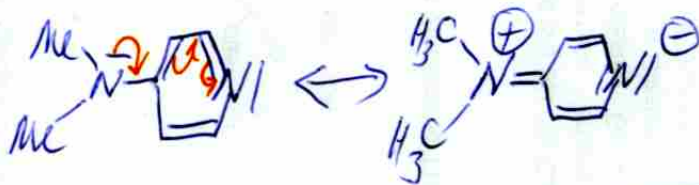


DCC = Dicyclohexylcarbodiimid

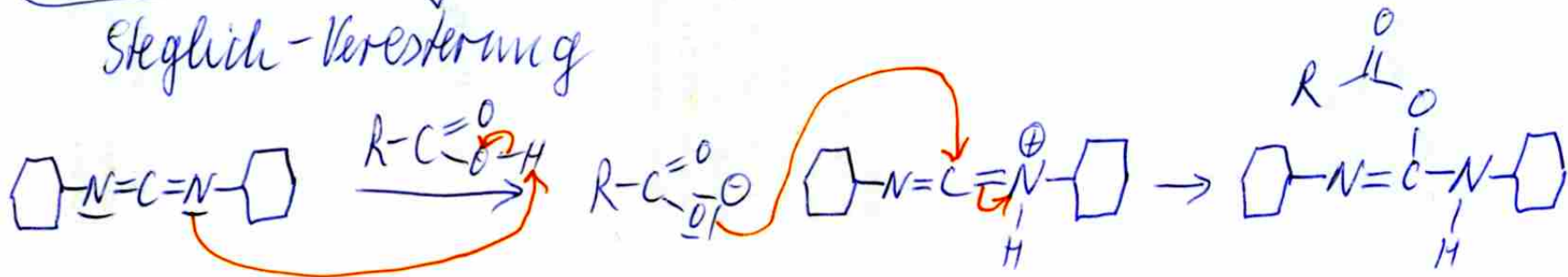


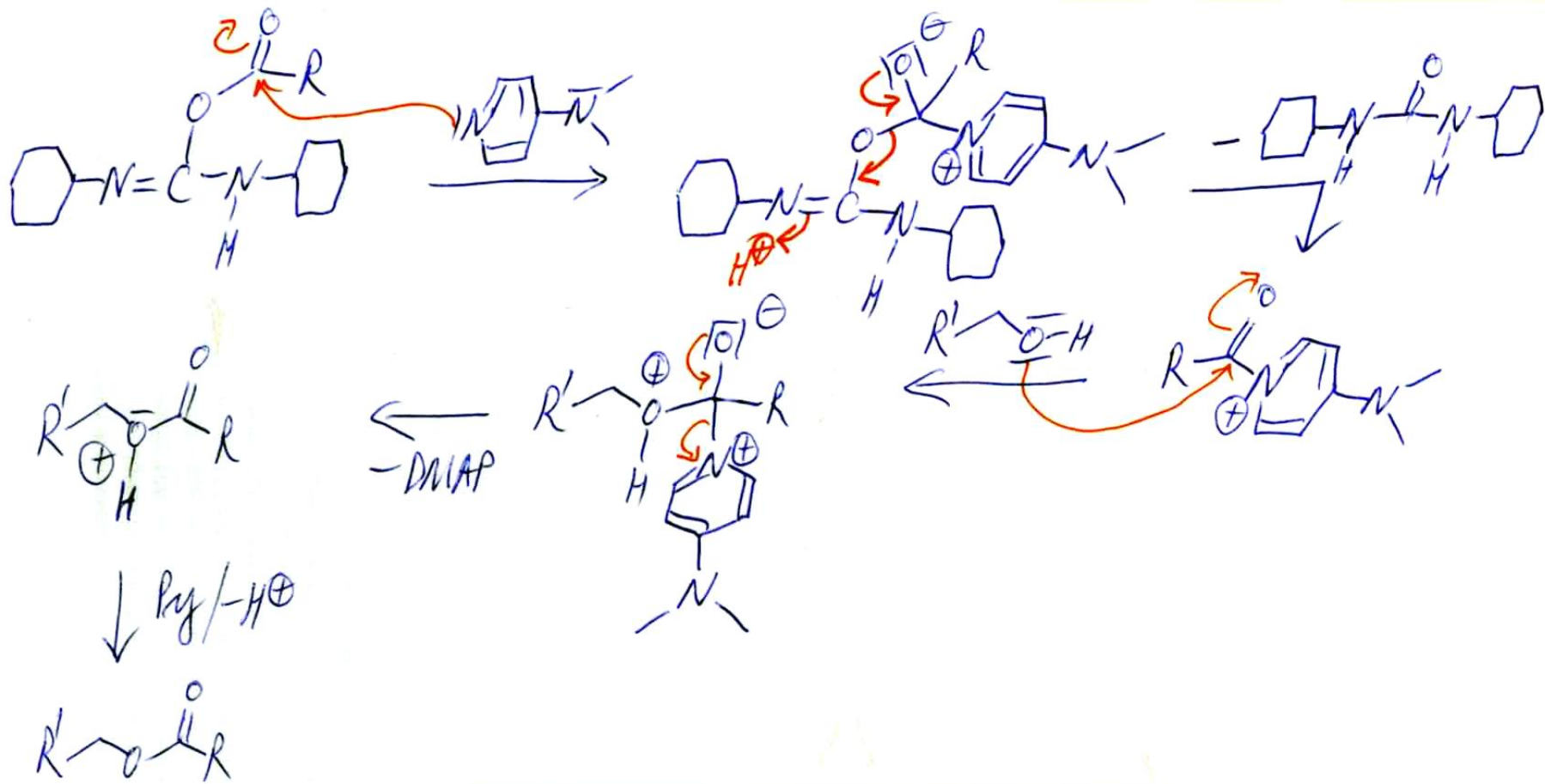
DMAP = Dimethylamminopyridin

Carbodiimid, ein Kohlen säurederivat



Steglich-Veresterung





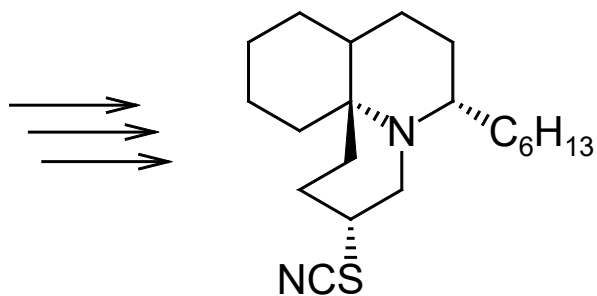
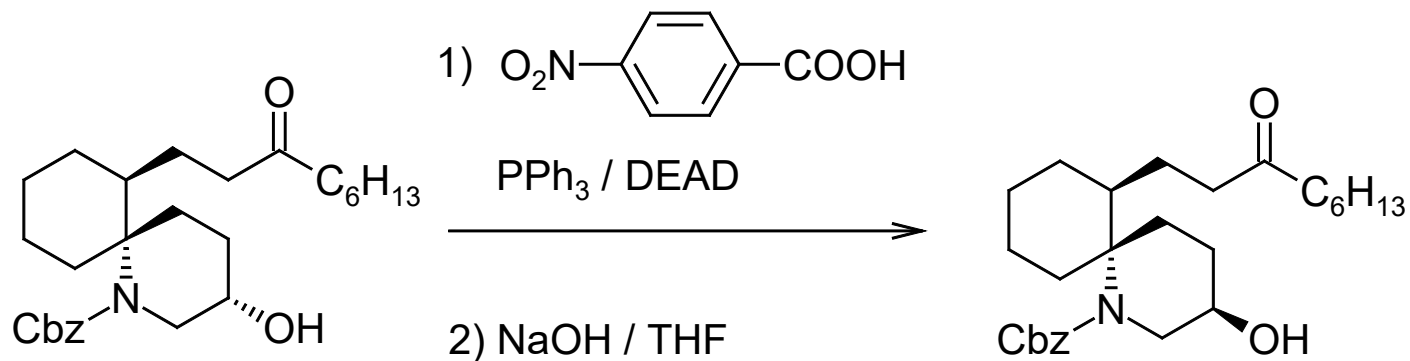
Py-SO₃ = Pyridin-SO₃-Komplex  (hält kaltes Wasser aus!)

Zusammen mit DMSO: Parikh-Doering-Oxidation
funktioniert wie Swern, nur bei RT!

2.10. aus Alkoholen durch Mitsunobu-Reaktion

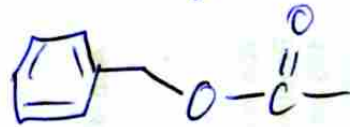
- Primäre und sekundäre Alkohole werden durch Nucleophile mit azidem H in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Triphenylphosphin in die entsprechenden Substitutionsprodukte überführt
- Diethylazodicarboxylat (DEAD) EtOOC-N=N-COOEt dient zum Aktivieren von PPh_3
- Carbonsäuren als Nucleophile: aus sekundären Alkoholen entstehen zunächst Ester, die nach Hydrolyse in die *invertierten* Alkohole überführt werden
- Mechanismus: bei sekundären Alkoholen immer $\text{S}_{\text{N}}2$ Konfigurationsumkehr!)
- Als Nucleophile sind ebenfalls geeignet: Alkohole, Phenole, Thiole, Thiophenole, Stickstoffwasserstoffsäure HN_3 , Metallhalogenide

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Fascicularin



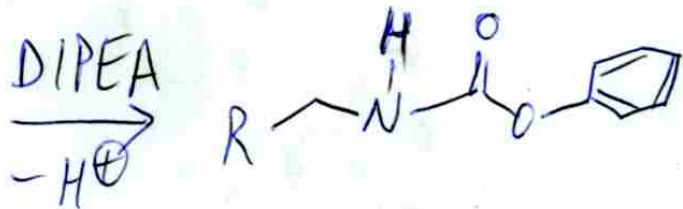
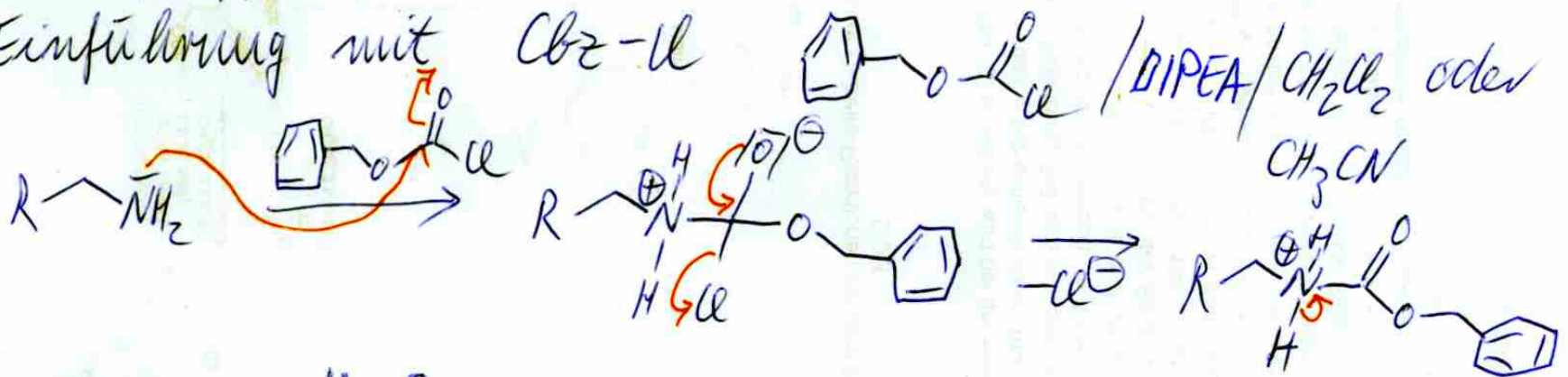
C. Kibayashi et al., *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4583-4592 (2000).

was ist Cbz? = Carbobenzoyl = Benzylloxycarbonyl



Schutzgruppe für $-NH_2$

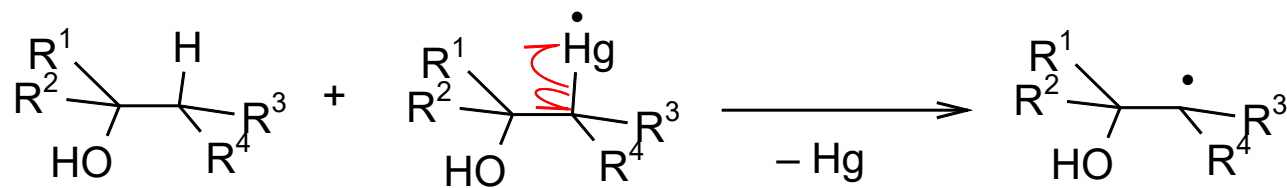
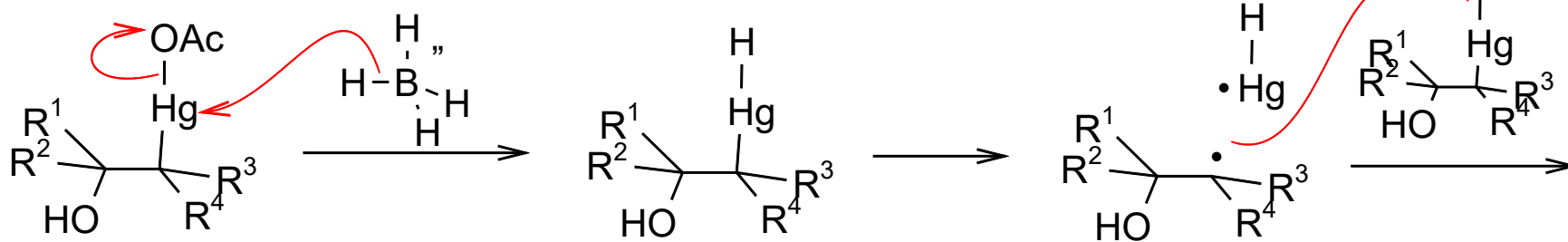
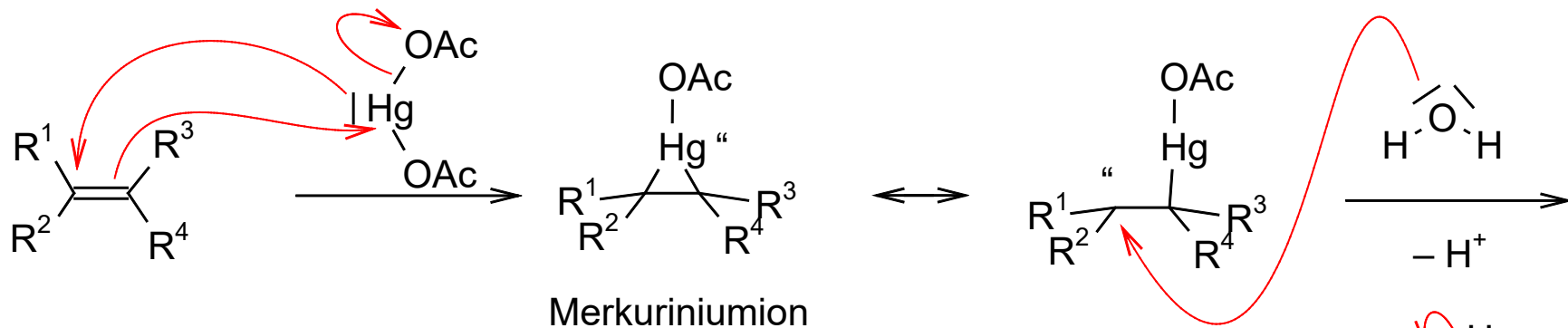
Einführung mit Cbz-Cl



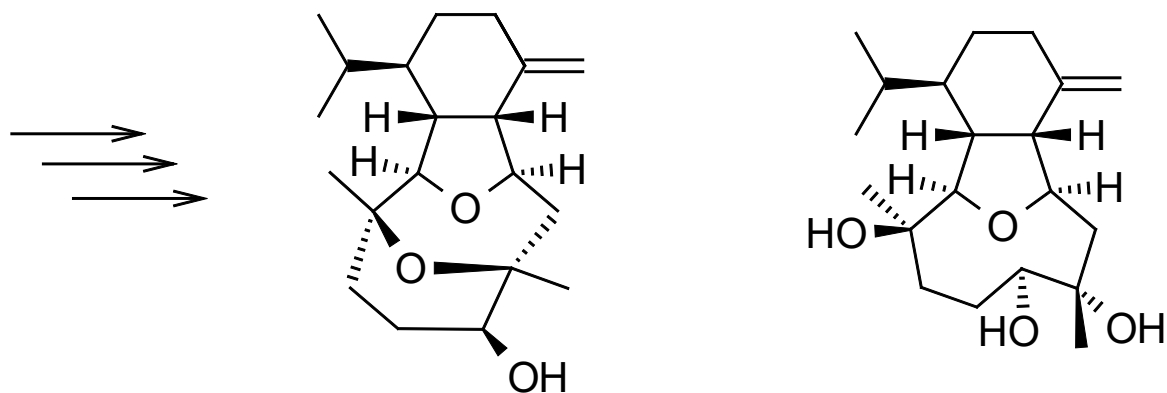
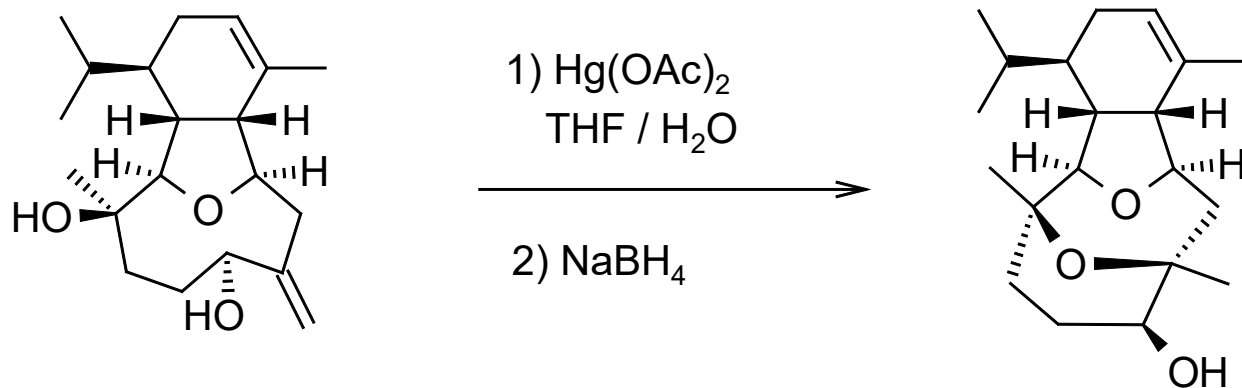
Abspaltung mit $LiOH / H_2O /$ Dioxan

2.11. aus Alkenen durch Addition von Wasser

- **OC2 Kap. 4.2.2**
- Säurekatalysierte Addition von Wasser an Doppelbindungen entspricht der Umkehrung der E1-Eliminierung (Prinzip der mikroskopischen Reversibilität)
- Als Säuren werden üblicherweise H_2SO_4 , HClO_4 , H_3PO_4 oder HNO_3 eingesetzt (wenig nucleophiles Anion)
- Reaktion geht nur bei Molekülen *ohne* säureempfindliche Gruppen
- Man erhält Addition nach Markownikow (stabilstes Carbeniumion)
- Gelegentlich beobachtet man Umlagerungen (Wagner-Meerwein-Umlagerung) von Alkylgruppen, Arylgruppen oder Hydrid, wobei sich immer ein stabileres Carbeniumion bildet
- Weitere Methode: Oxymerkurierung mit $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ in nassem Lösungsmittel mit anschließender Reduktion mit NaBH_4
- Oxymerkurierung/Reduktion ergibt ausschließlich Markownikow-Addition von Wasser an Alkene

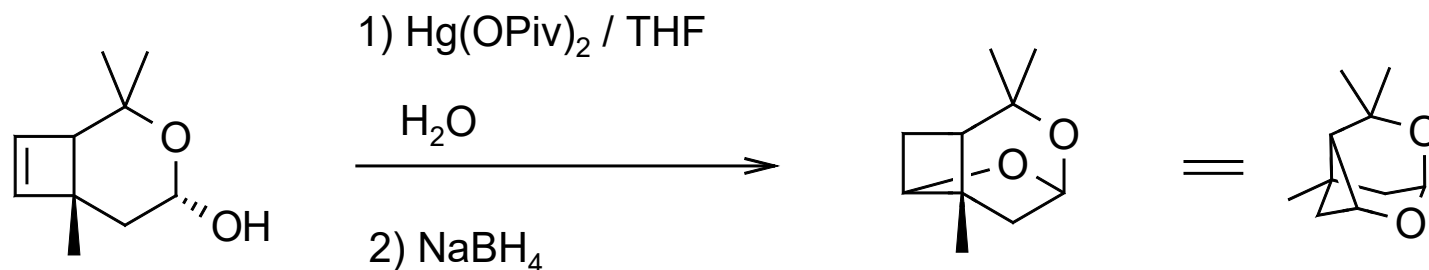


Beispiel: 1) Teilschritt einer Synthese von Sclerophytin A



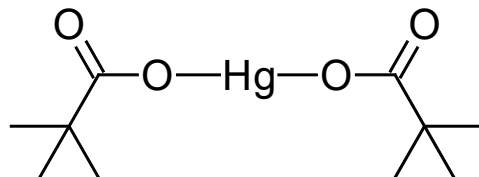
L. E. Overman et al., *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 9033-9044 (2001).

Beispiel: 2) Teilschritt einer Synthese von Lineatin



Aggregationspheromon von
Trypodendron lineatum

$\text{Hg}(\text{OPiv})_2 =$

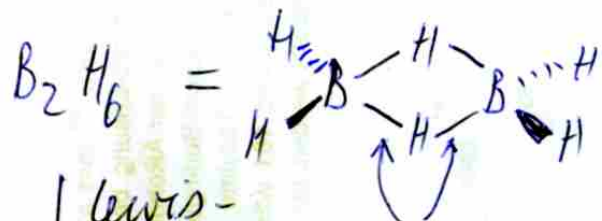


J. D. White et al., *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5486-5489 (1982).

2.12. aus Alkenen durch Hydroborierung/Oxidation

- **OC2 Kap. 4.2.2**
- Die Sequenz Hydroborierung/Oxidation führt zur Anti-Markownikow-Addition von Wasser an unsymmetrisch substituierte Doppelbindungen (warum?)
- Hydroborierungsreagenzien: 9-BBN, Catecholboran, Thexylboran, Disiamylboran, $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, $\text{BH}_3\text{-THF}$
- Oxidation: NaOH / H_2O_2 / EtOH / THF
- Aus 9-BBN entsteht Cyclooctan-1,5-diol und Borsäure. Welche Nebenprodukte treten bei Catecholboran, Thexylboran und Disiamylboran auf? Wie stellt man diese Hydroborierungsreagenzien her?

Hydroborierungreagenzien

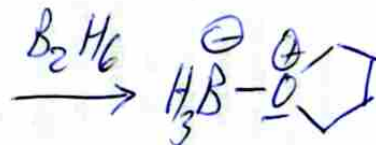


Lewis-
 basisches 2-Elektronen-
 Reagenz 3-Zentren-Bindung
 oder LM

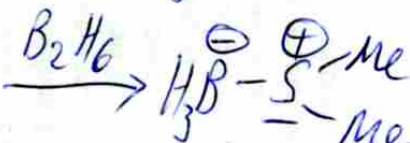
gasförmig \Rightarrow schwer dosierbar
 selbstentzündlich an der Luft

H_3B -Lewisbase

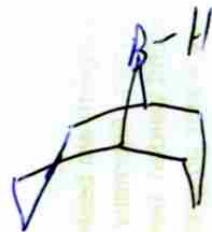
Lewis-Base: 



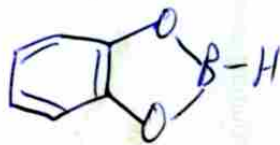
Me_2S



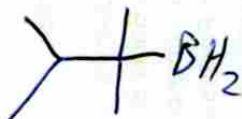
häufigste
Reagenzien



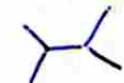
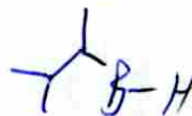
9BBN



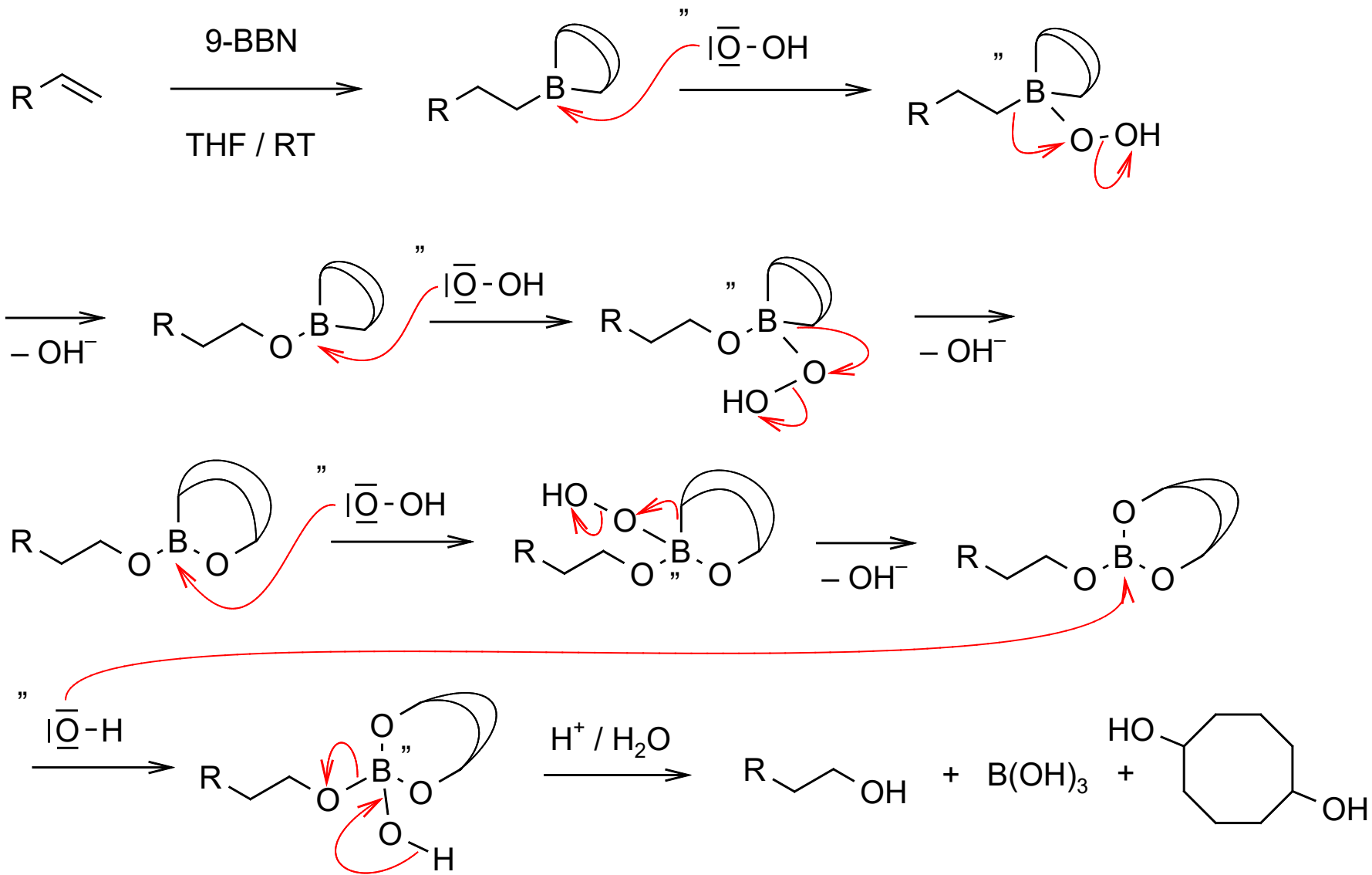
Catecholboran



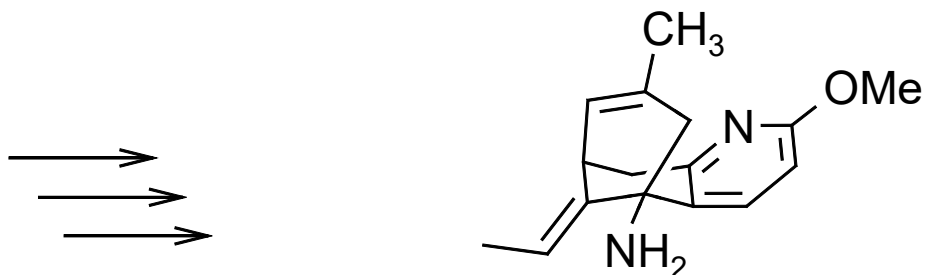
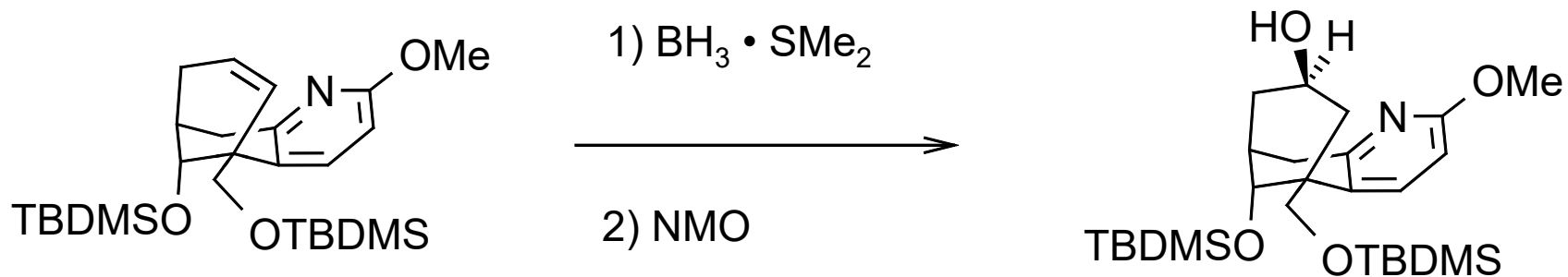
Thexylboran



Disiamylboran



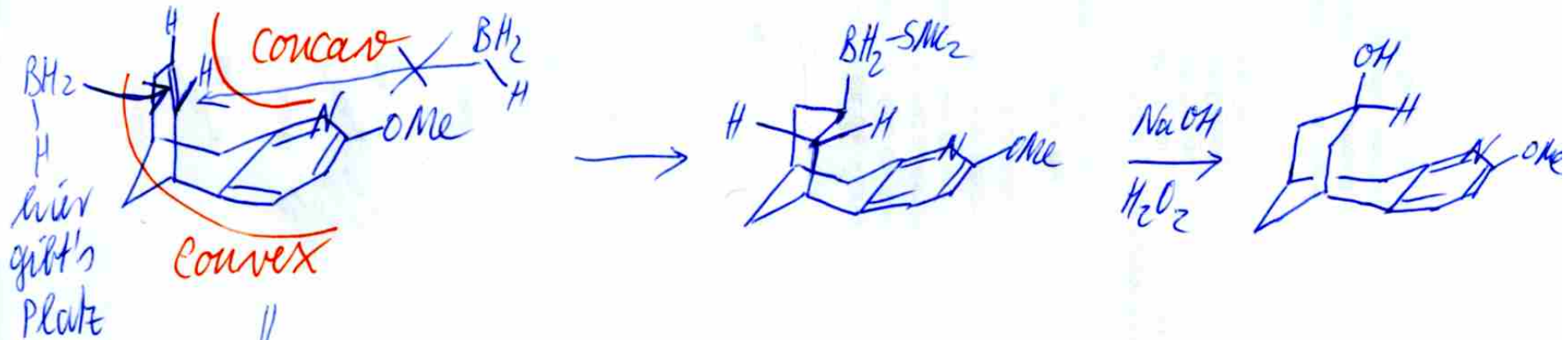
Beispiel: 1) Teilschritt einer Synthese von Huperzin A



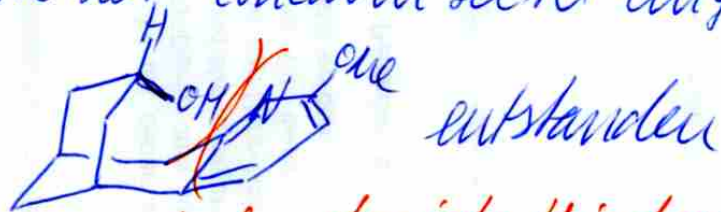
J. Mann et al., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 301-306.

Zu Beispiel 1)

warum steht im Produkt der Alkohol nach „außen“?

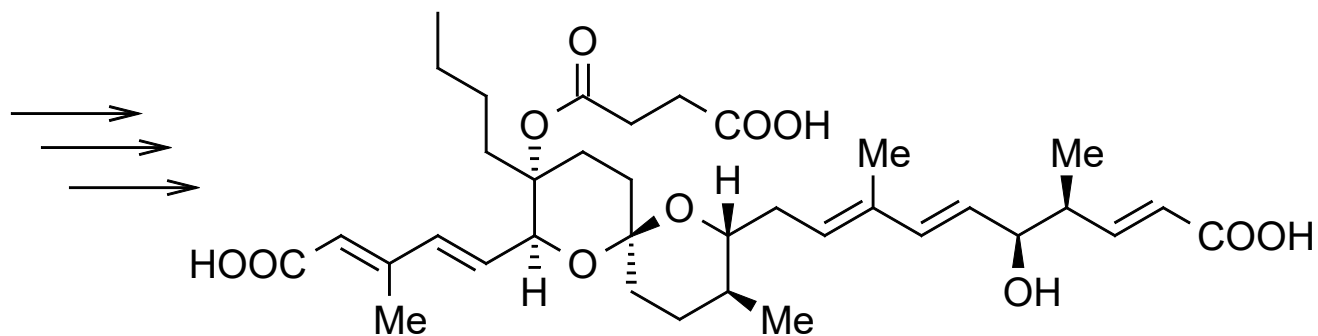
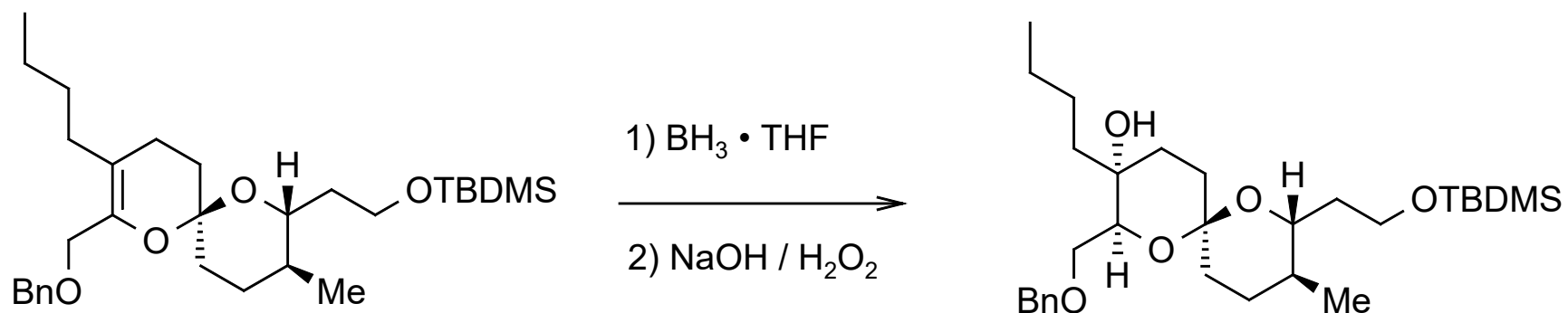


↳ wenn das BH_3 von der concaven Seite angegriffen hätte, wäre



starke sterische Hinderung
⇒ weniger stabiles Produkt
⇒ ÜZ für concaven Angriff liegt höher!

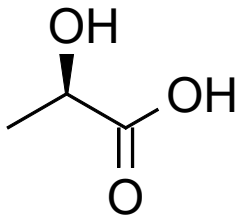
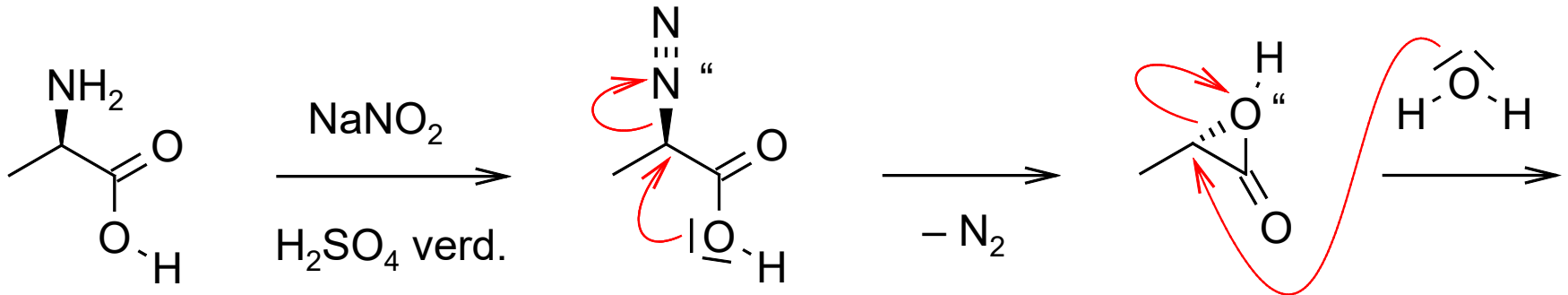
Beispiel: 2) Teilschritt einer Synthese von Reveromycin A



M. A. Rizzacasa et al., *Org. Lett.* **6**, 3001-3004 (2004).

2.13. aus Aminen durch Diazotierung/Verkochung

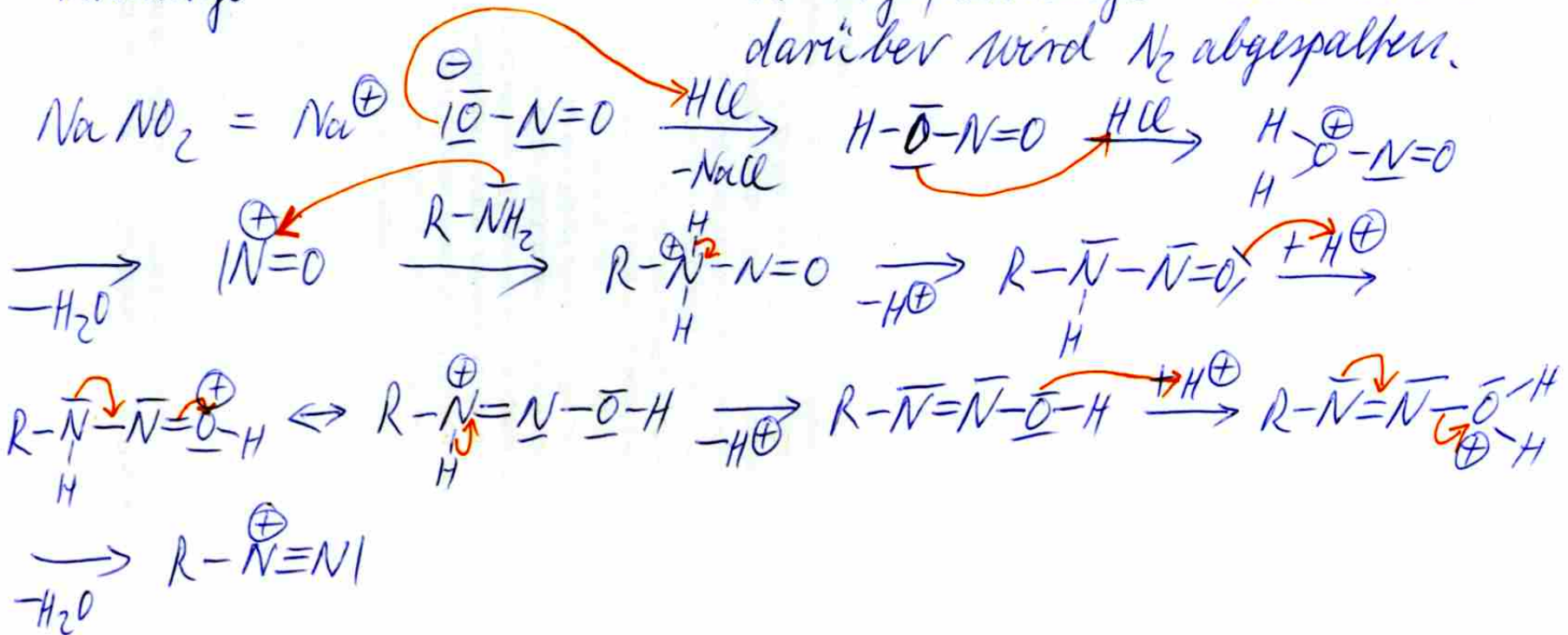
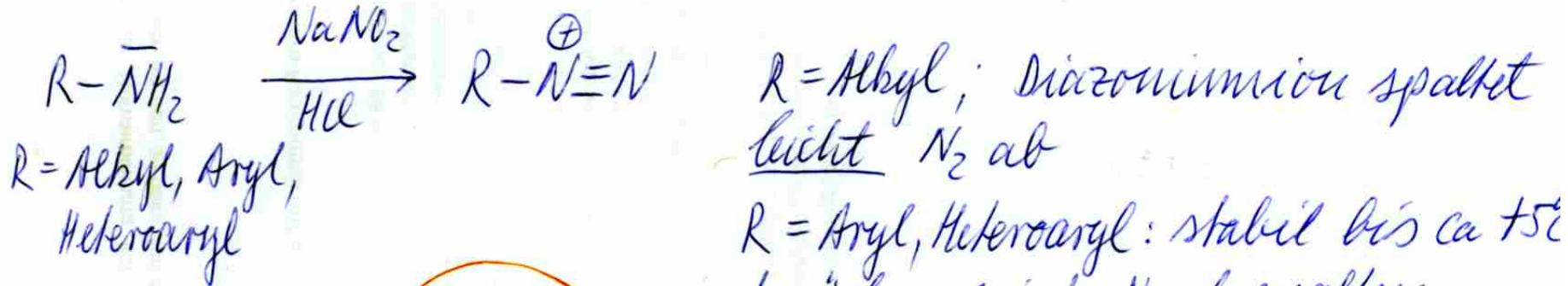
- Diazotierung von prim. aliphatischen Aminen mit $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ verd. mit anschließender Verkochung geht nur gut bei Aminosäuren
- Alle anderen primären Amine ergeben Produktmischungen (warum?)



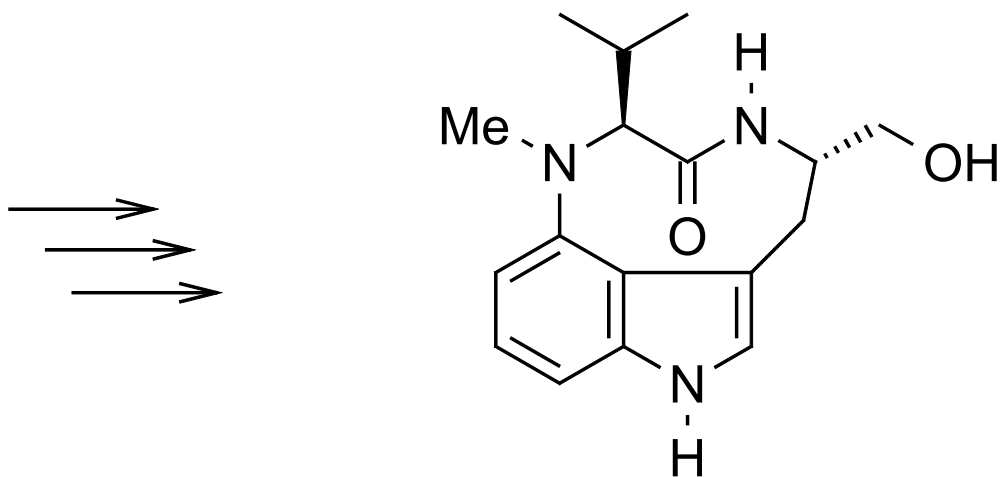
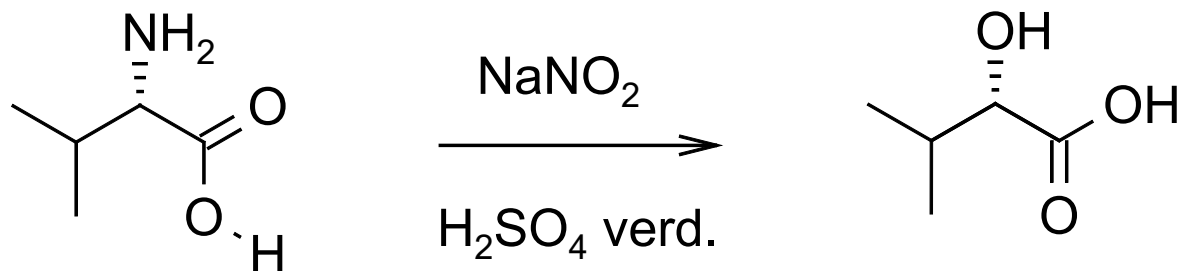
- Doppelte Inversion = Retention!

Tafelausschrieb Teil 21

Mechanismus der Diazotierung



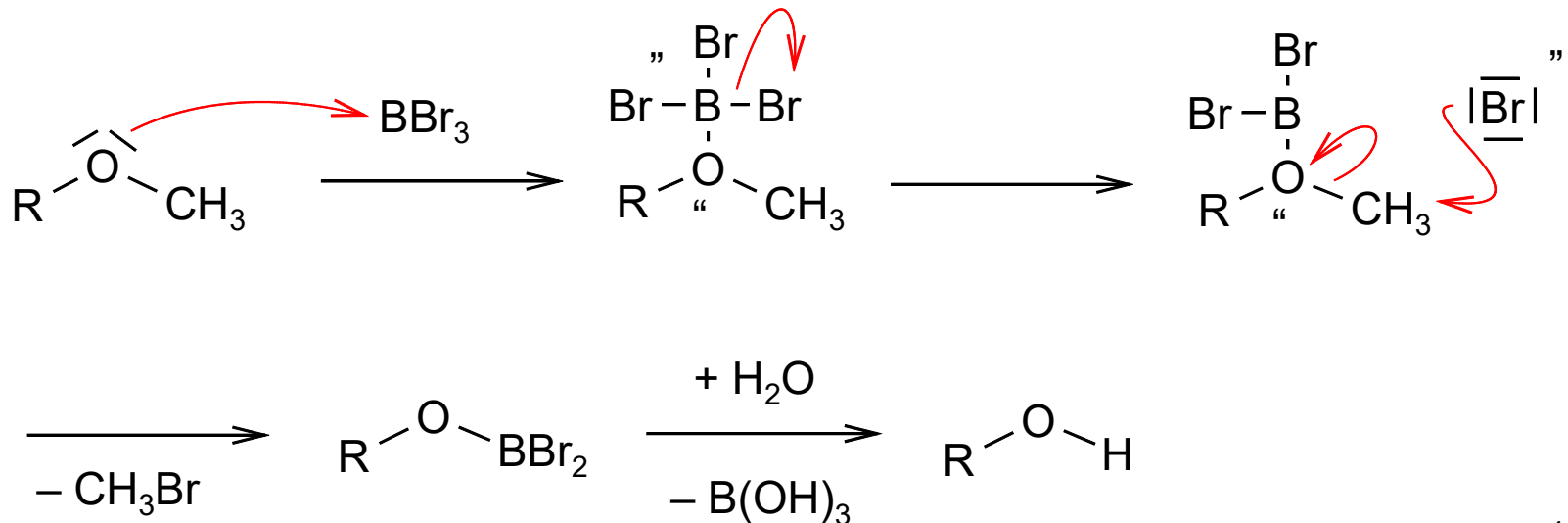
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Indolactam V



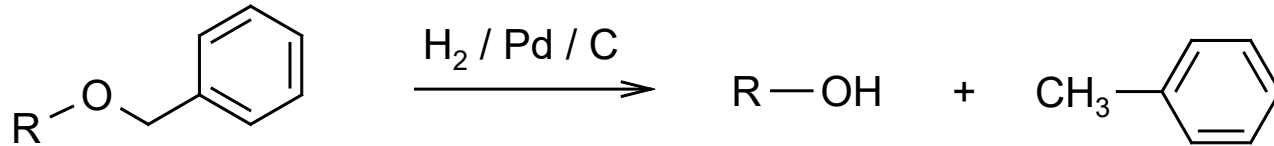
T. P. Kogan et al., *Tetrahedron* **46**, 6623-6632 (1990).

2.14. aus Ethern durch Etherspaltung

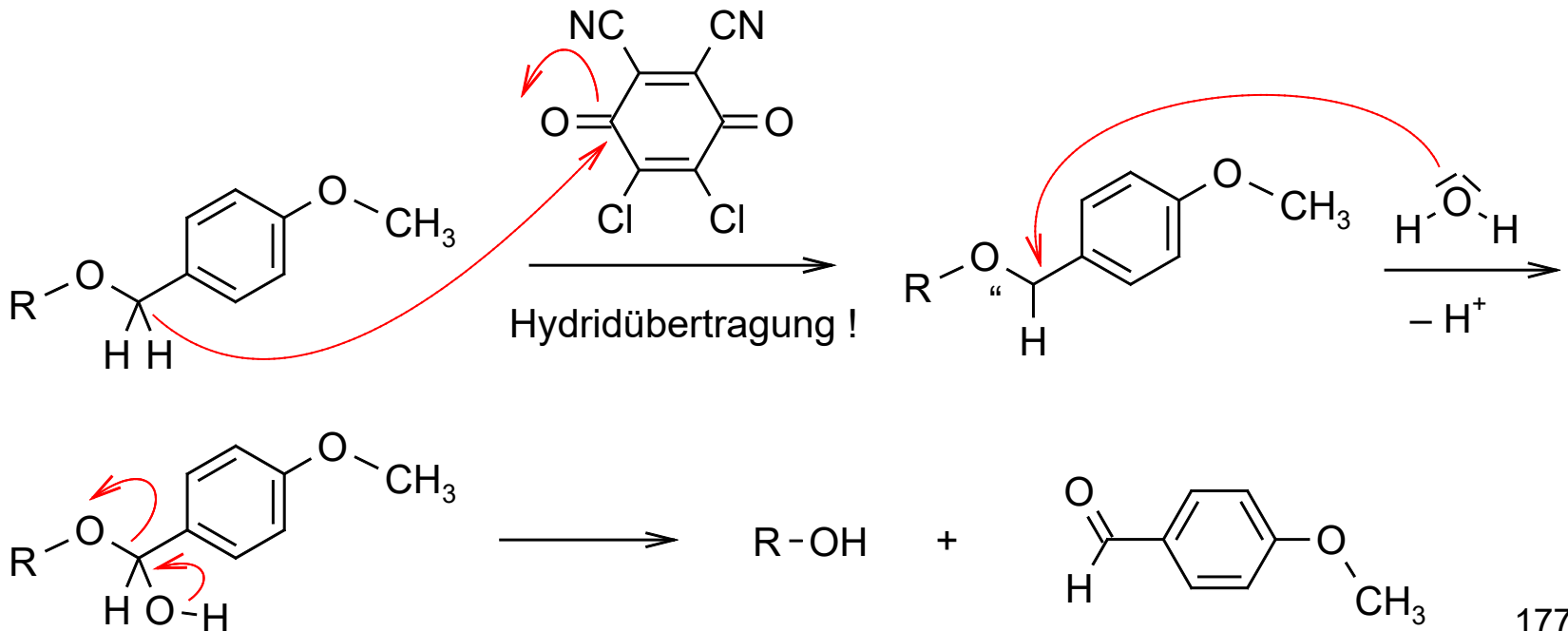
- Ether werden oft als Schutzgruppe für Alkohole verwendet. Zur Abspaltung der Schutzgruppe muss der Ether gespalten werden.
- Methylether: HI (nur für einfache Ether ohne weitere funktionelle Gruppen), BBr_3 mit und ohne Dimethylsulfid, BF_3 + Ethanthiol, Trimethylsilyliodid
- Mechanismus: Aktivierung des Ether-Sauerstoffs durch Elektrophil, Spaltung der Alkyl-O-Bindung durch $\text{S}_{\text{N}}1$ (Benzylether, Allylether, tert. Butylether) oder $\text{S}_{\text{N}}2$ (Methylether u. a.)




- Benzylether: Benzylether können selektiv in Gegenwart von anderen Ethern durch katalytische Hydrierung ($\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$) gespalten werden (wann kann man diese Methode nicht anwenden?).

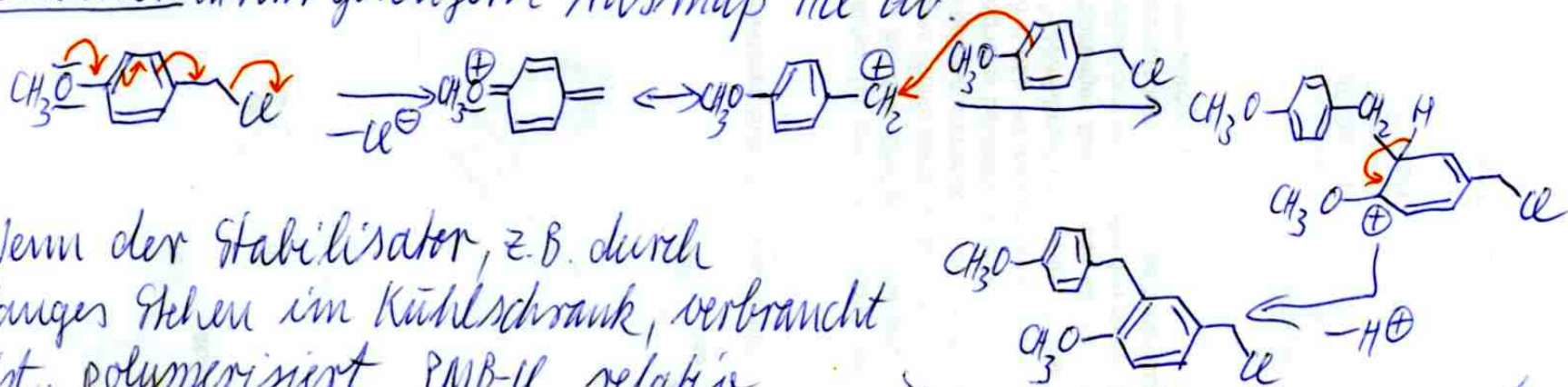


- p-Methoxybenzylether: p-Methoxybenzylether können selektiv in Gegenwart von anderen Ethern durch Oxidation mit DDQ in feuchtem Dichlormethan gespalten werden.



Wichtiger Nachtrag zu p-Methoxybenzylschutzgruppen
bzw. p-Methoxybenzylchlorid,

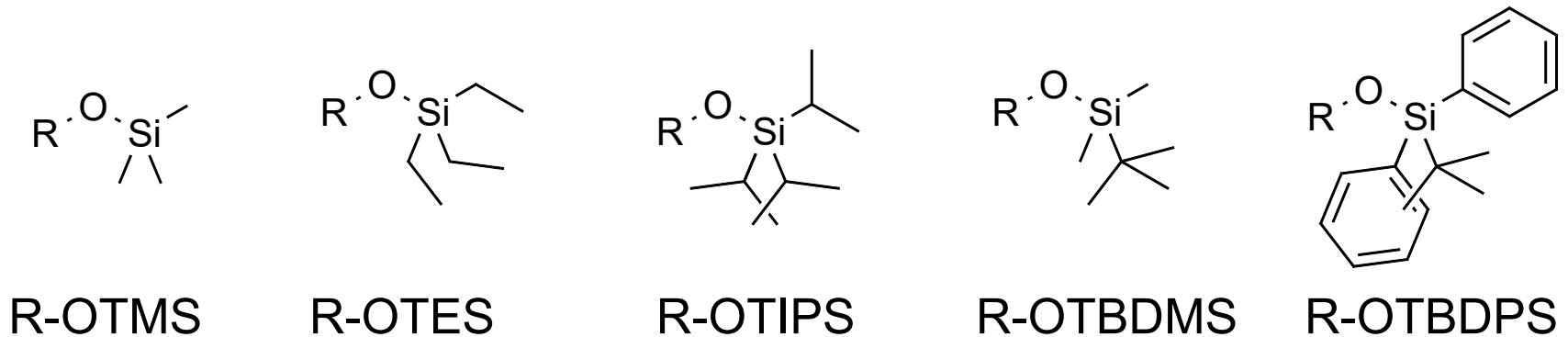
p-Methoxybenzylchlorid wird mit einem Stabilisator
verkauft ( oder K_2CO_3), um HCl abzufangen. Ohne Stabilisator
zersetzt es sich schnell. PMB-Cl spaltet (auch im Kühlschrank!)
immer in sehr geringem Ausmaß HCl ab.



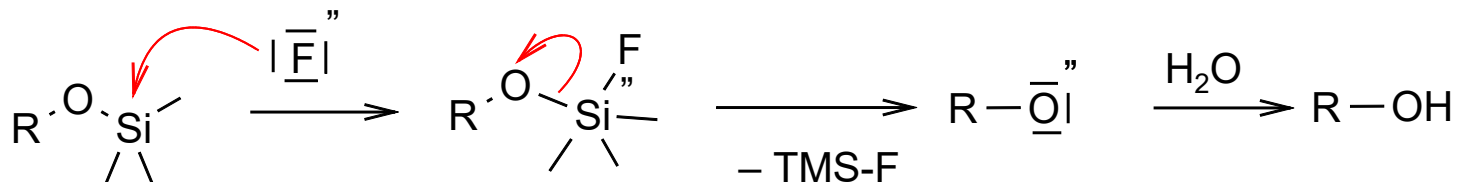
Wenn der Stabilisator, z.B. durch
langes Stehen im Kühlschrank, verbraucht
ist, polymerisiert PMB-Cl relativ
schnell über viele nacheinander ab-
laufende Friedel-Crafts-Alkylierungen.

Friedel-Crafts-Alkylierung

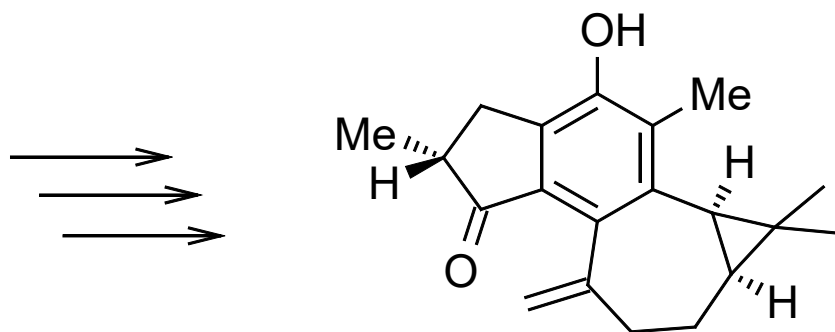
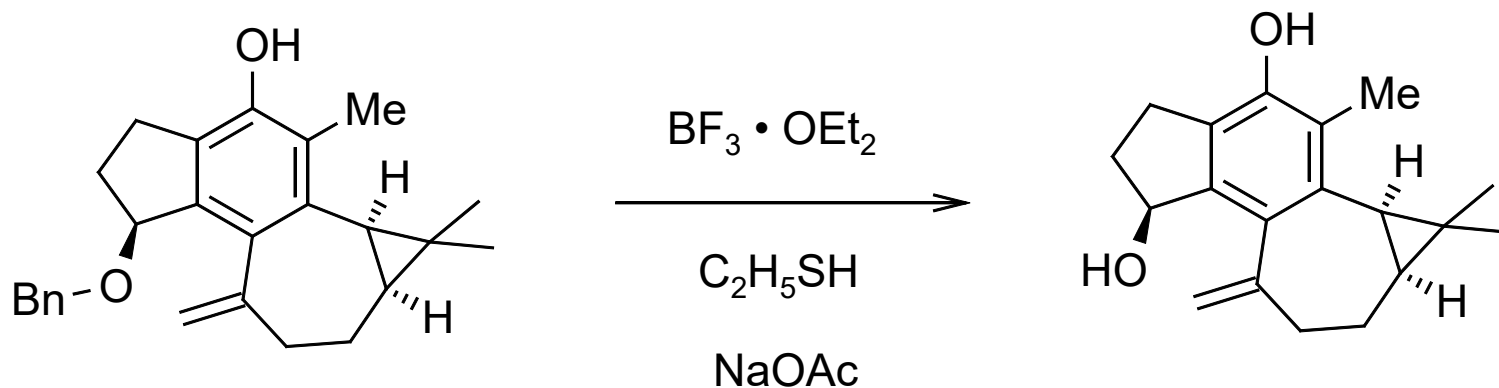
- Silylether: Silylether können selektiv in Gegenwart von anderen Ethern durch Tetrabutylammoniumfluorid TBAF gespalten werden. Die Si-F-Bindung ist die stabilste Si-Heteroatombindung überhaupt.



- Bruch von Si-Obindung kostet 370 KJ/mol, Bildung von Si-F-Bindung bringt 580 kJ/mol \Rightarrow 210 kJ/mol Energiegewinn!!!
- Wichtig: Abspaltung der Silylgruppe ist *kein* S_N2 -Mechanismus, sondern ein **Additions-Eliminierungsmechanismus** (Oktettaufweitung am Si!)

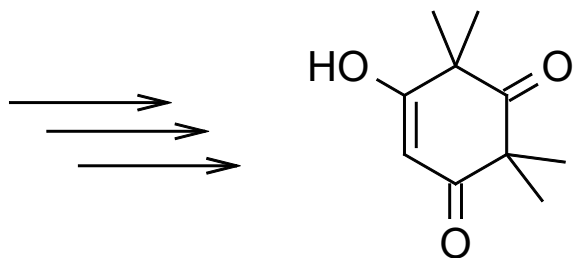
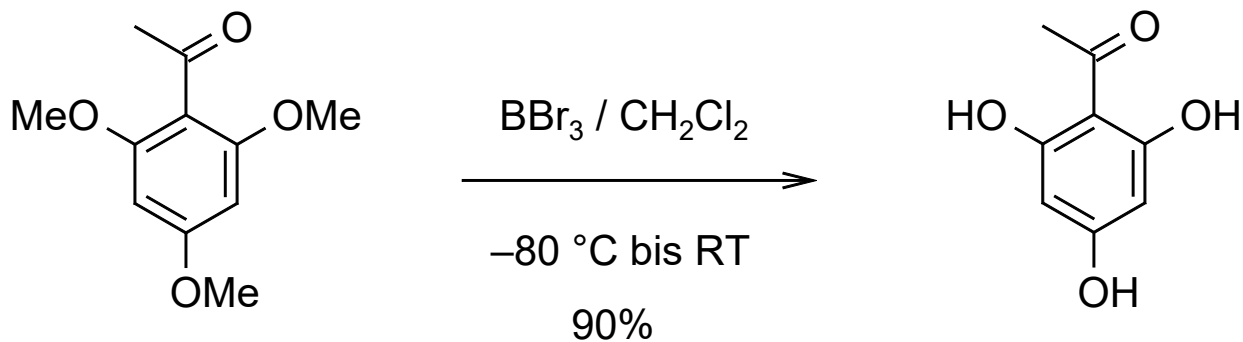


Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Jatrophenol A



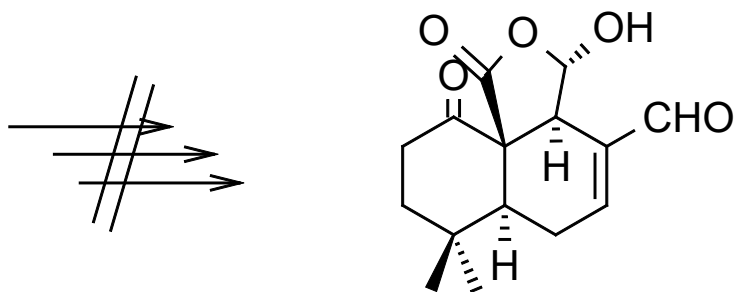
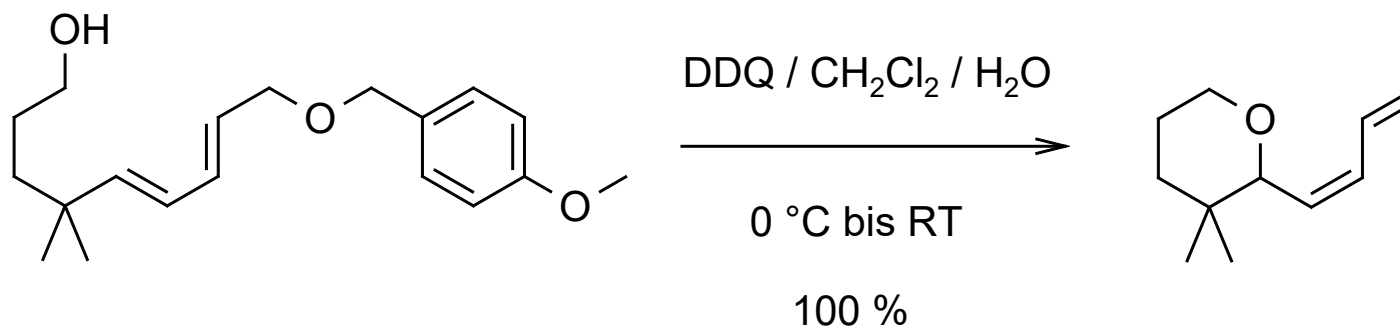
Amos B. Smith III et al., *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 3040-3048 (1986).

Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Syncarpinsäure



D. Hartmann et al., bisher noch nicht publiziert

Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Kuehneromycin A

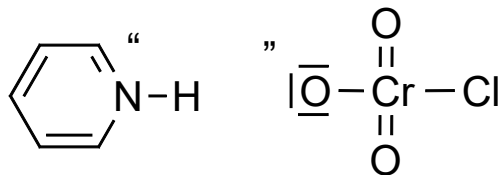


U. Reiser et al., *Synlett* **2001**, 90-92.

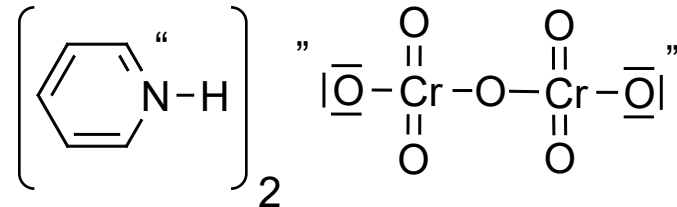
3. Synthese von Aldehyden und Ketonen

3.1. aus Alkoholen durch Oxidation

- Problem bei der Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden: Aldehyde können zur Carbonsäure weiteroxidiert werden.
- Um Aldehyde zu erhalten, kann man nur solche Oxidationsmittel verwenden, die Aldehyde nicht oder nur sehr langsam weiteroxidieren. Die Oxidation von sekundären Alkoholen zu Ketonen bereitet üblicherweise keine Probleme.
- Geeignete Oxidationsmittel: CrO_3 /Pyridin (Collins-Oxidation), PCC, PDC, TEMPO + Cooxidationsmittel, $\text{DMSO}/(\text{COCl})_2$ (Swern-Oxidation), $\text{DMSO}/\text{Py-SO}_3$ (Parikh-Doering-Oxidation), TPAP (Ley-Oxidation), Dess-Martin-Reagens, und unzählige Variationen dieser Oxidationsmittel, Oppenauer-Oxidation, MnO_2 .



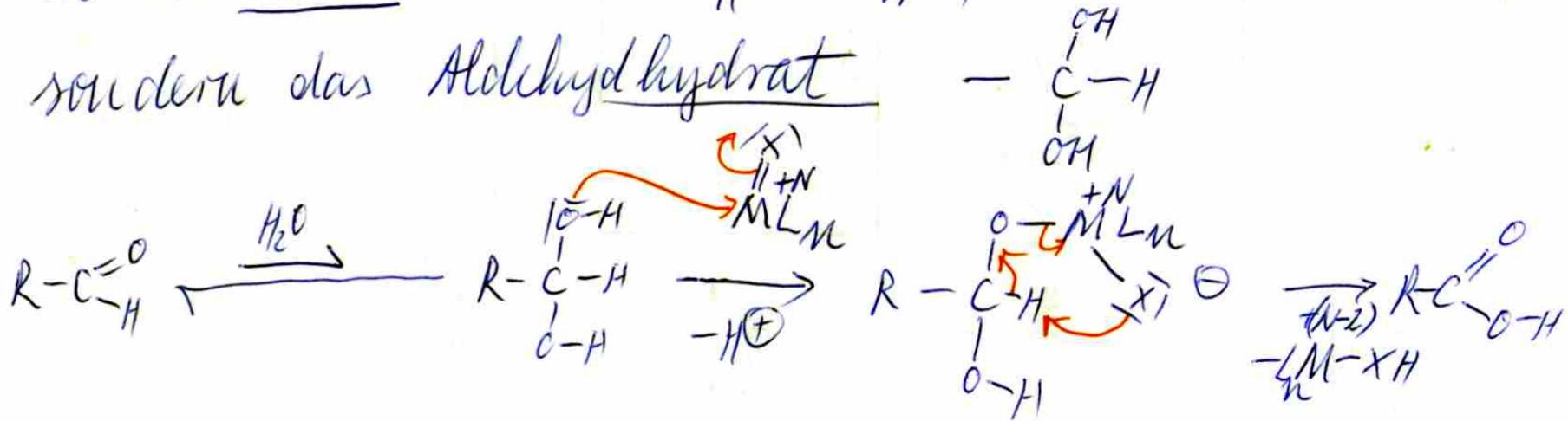
PCC



PDC

Wie werden Aldehyde zu Carbonsäuren oxidiert?

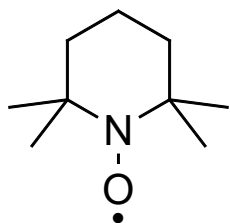
- Es ist nicht die $-C(=O)-H$ -Gruppe, die oxidiert wird, sondern das Aldehydhydrat



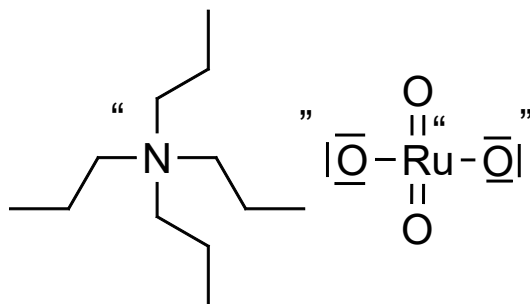
- Also: auf Wasserausschluß achten!!!

Kann man Ketone oxidieren?

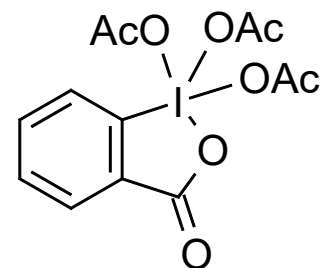
- Baeyer-Villiger-Oxidation $R^1-C(=O)-R^2 \xrightarrow{\text{Persäure}} R^1-C(=O)-O-R^2$
- Haasner-Skinner-Rubottom-Oxidation $R^1-CH_2-C(=O)-R^2 \rightarrow R^1-CH(OH)-C(=O)-R^2$
 \cong Oxidation in α -Position, wenn mind. 1H in α -Pos.



TEMPO



TPAP

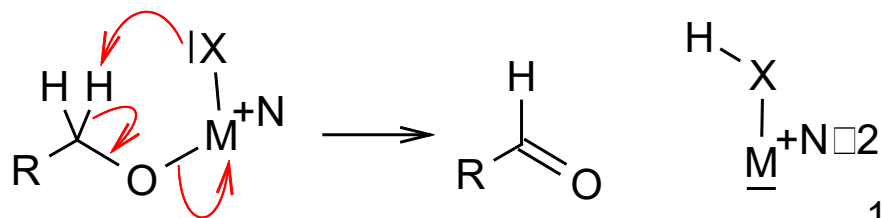


Dess-Martin-Reagens

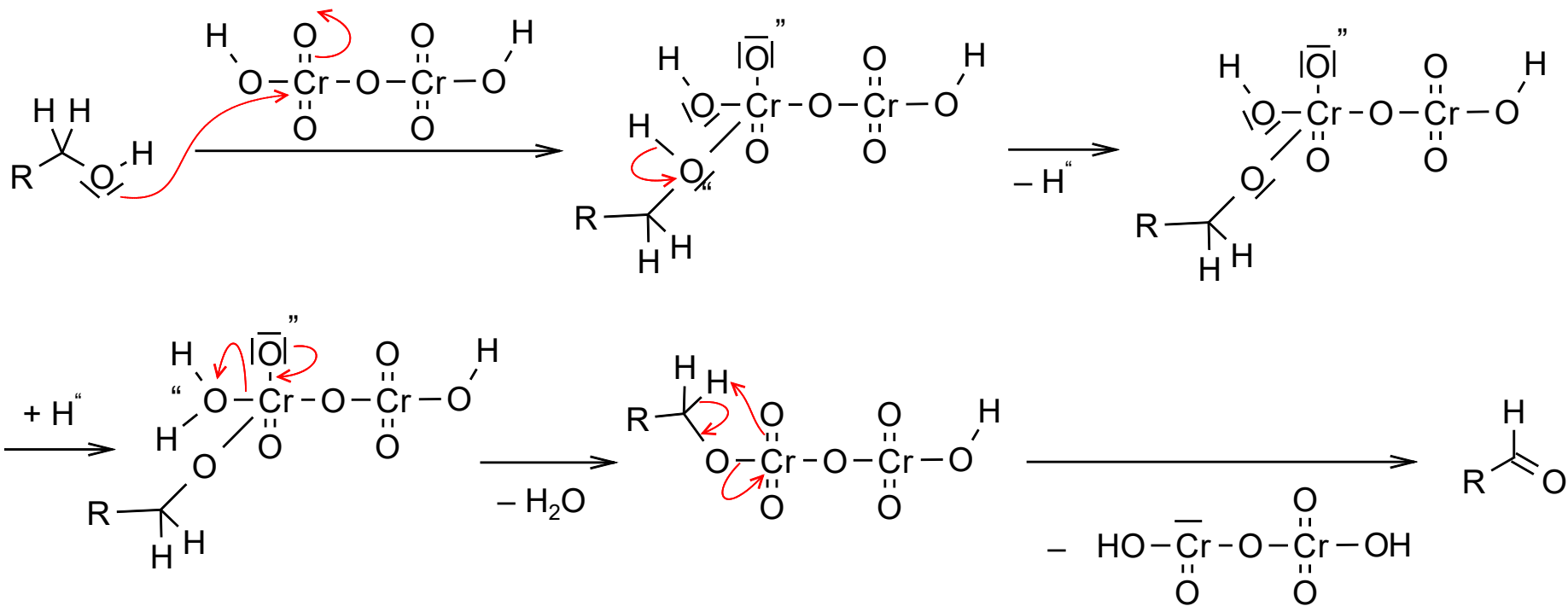
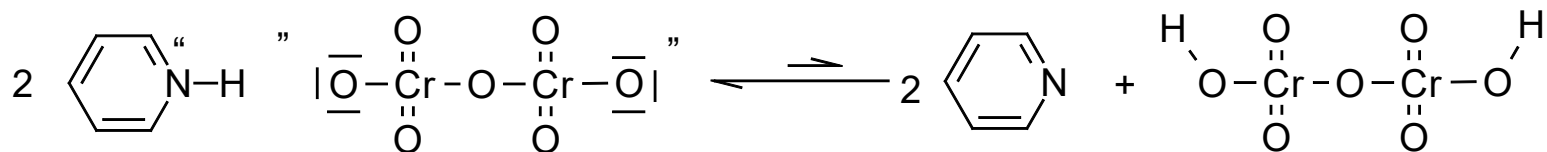
- Wichtig bei der Anwendung all dieser Oxidationsmittel zur Synthese von Aldehyden: auf Wasserausschluss achten! (Ausnahme: TEMPO). Deshalb setzt man oft gemahlenes getrocknetes Molsieb (3 Å oder 4 Å) zu.
- Genereller Mechanismus: der primäre Alkohol bindet an das Oxidationsmittel und über einen *cyclischen Übergangszustand* wird von der CH₂-Gruppe ein H⁺ und vom Alkoholsauerstoff ein Elektronenpaar entfernt.

M: Heteroatom in hoher Oxidationsstufe +N.

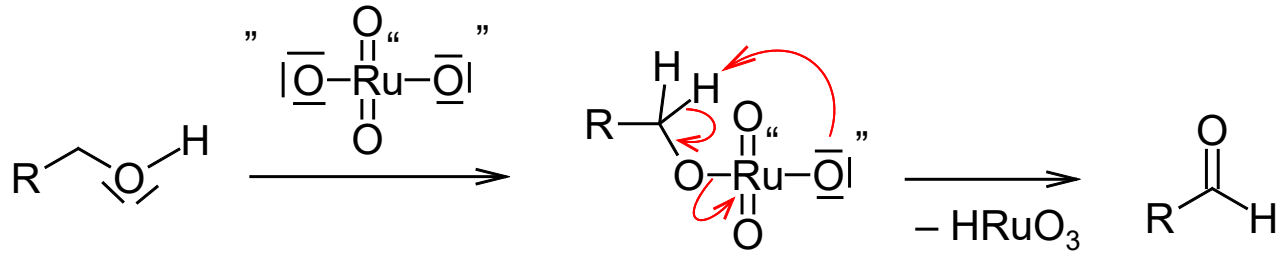
X: basisches Atom.



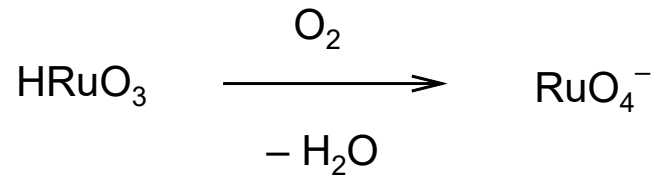
- Oxidation mit PDC (analog PCC, Collins-Reagens und andere Chrom(VI)-Verbindungen)



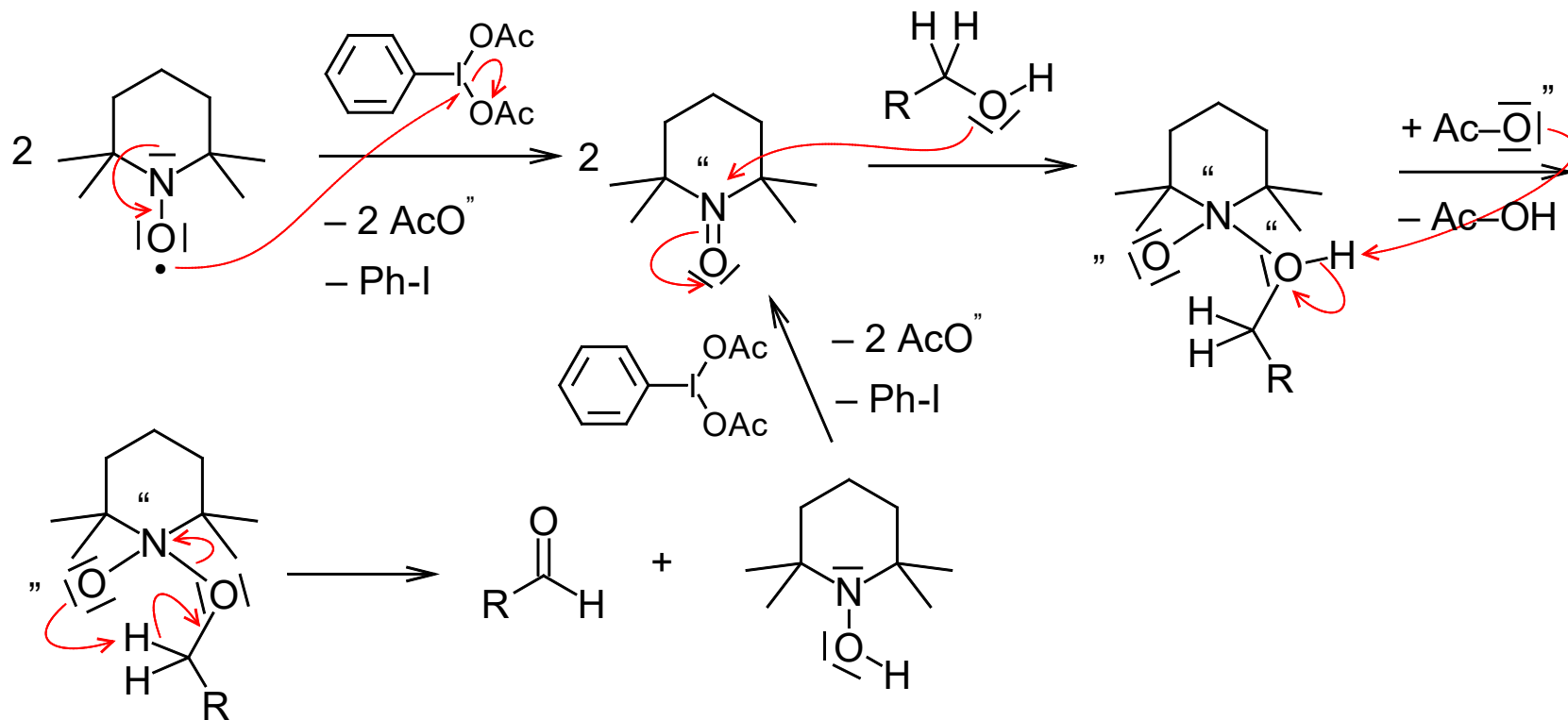
- Oxidation mit TPAP (Ley-Oxidation)



- TPAP ist sehr teuer. Deshalb wird es nur in katalytischen Mengen eingesetzt und durch ein geeignetes Cooxidationsmittel immer wieder regeneriert (ähnlich wie OsO₄ bei cis-Dihydroxylierungen).
- Geeignete Cooxidationsmittel für TPAP-Oxidationen: O₂ oder NMO.



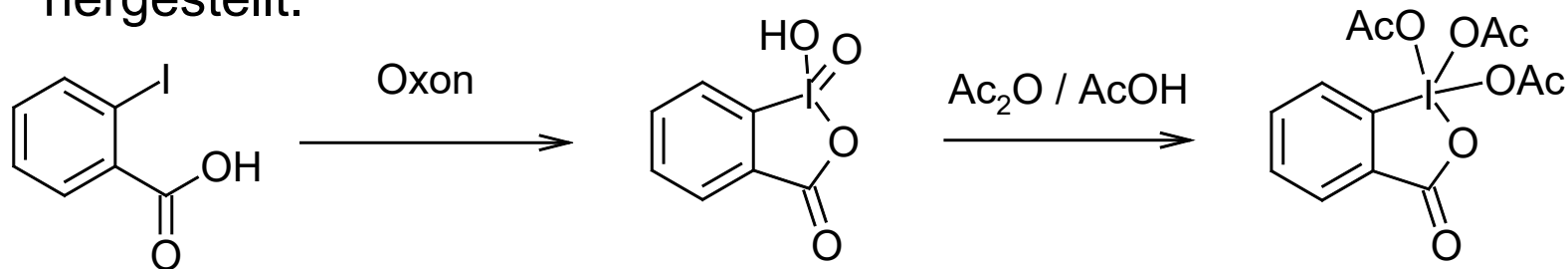
- TEMPO-Oxidation
 TEMPO ist ein stabiles Radikal (Gefrierschrank $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$), das durch ein geeignetes Cooxidationsmittel aktiviert wird.



- häufig eingesetzte Cooxidationsmittel für TEMPO-Oxidationen:
 NaOCl / NaHCO_3 / KBr oder $\text{Ph-I}(\text{OAc})_2$ (wenn der zu oxidierende Alkohol eine oder mehrere Doppelbindungen enthält).

- Dess-Martin-Oxidation

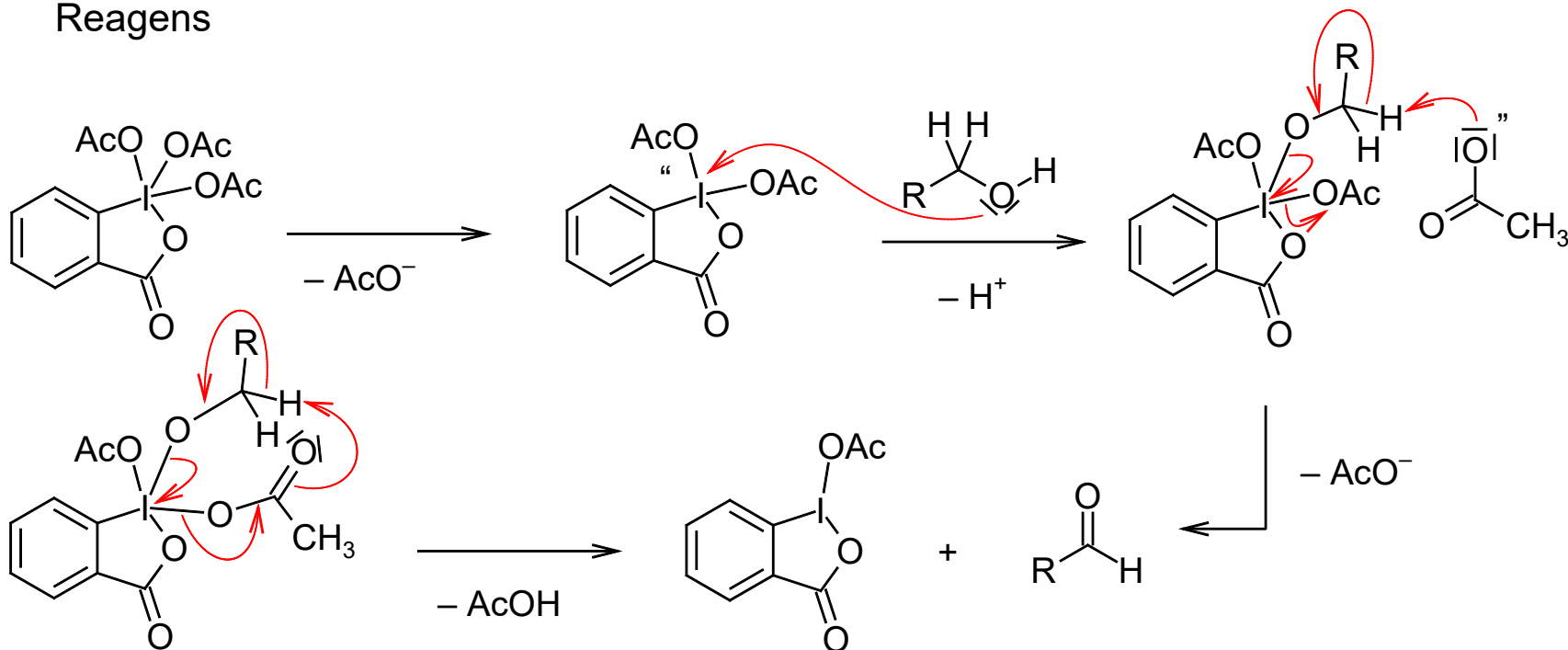
Das Dess-Martin-Reagens wird aus o-Iodbenzoesäure, Oxon (Mischung aus KHSO_5 , KHSO_4 und K_2SO_4) und Acetanhydrid hergestellt.



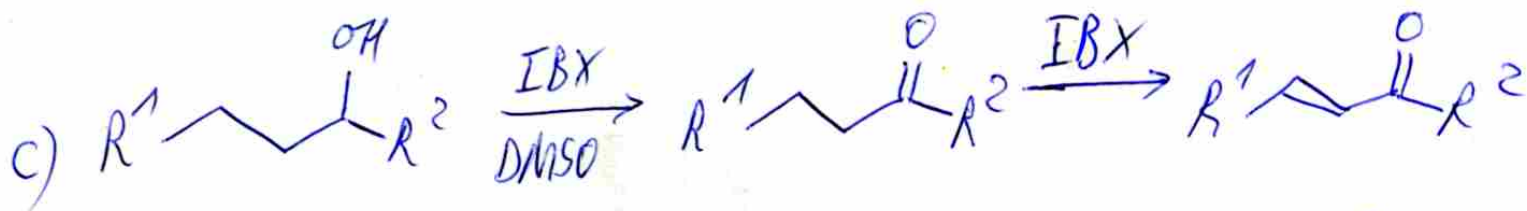
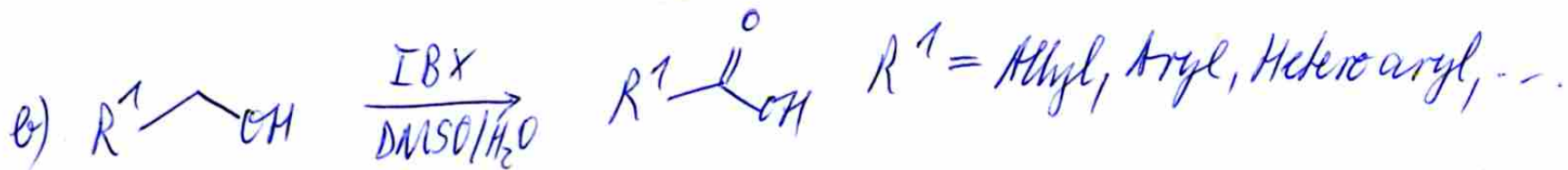
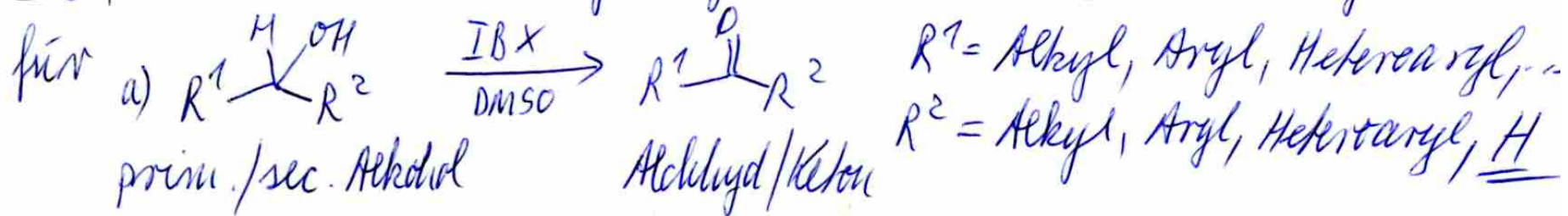
o-Iodbenzoesäure
Reagens

Iodoxybenzoesäure IBX

Dess-Martin-

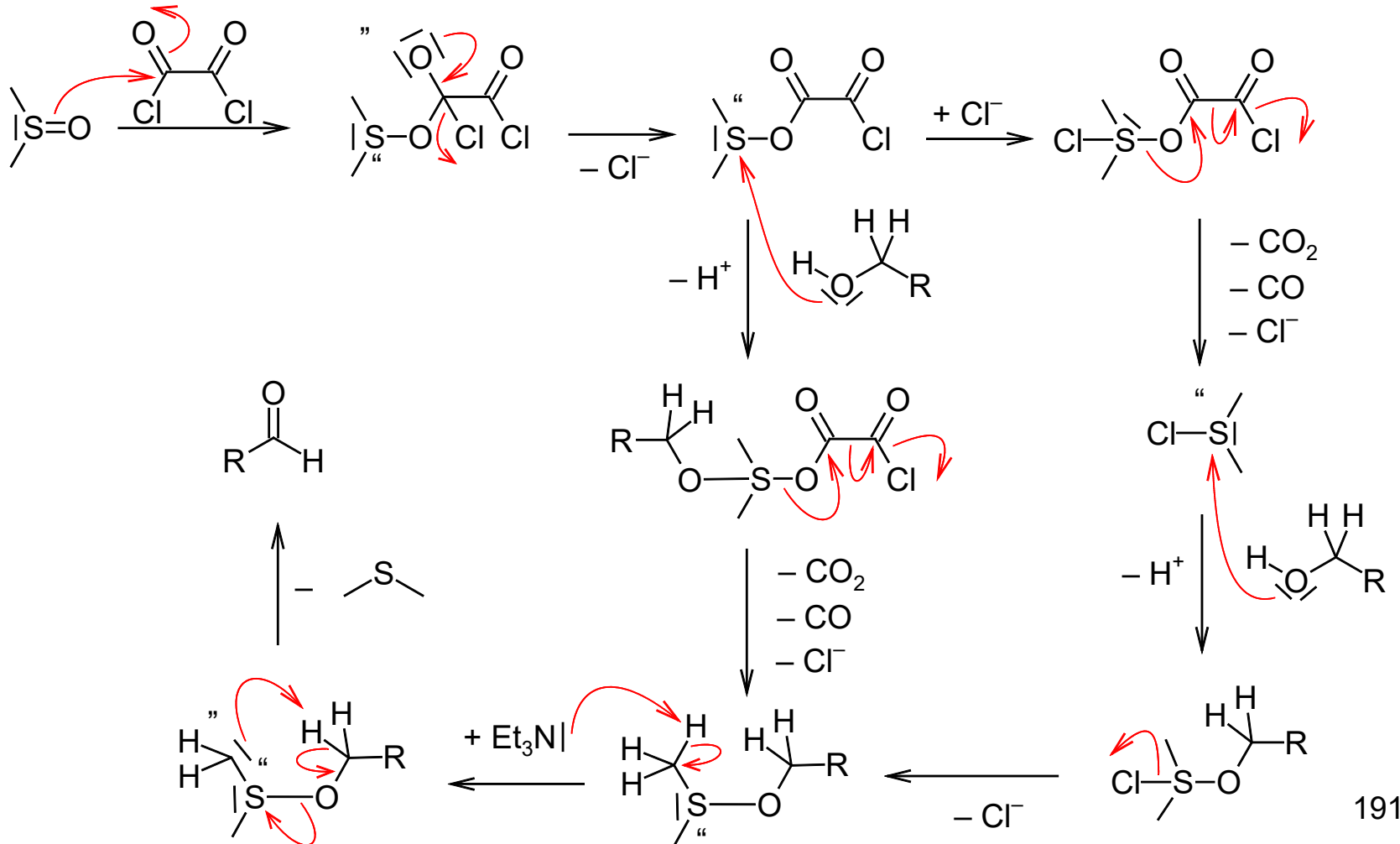


IBX wird seit einigen Jahren zunehmend eingesetzt



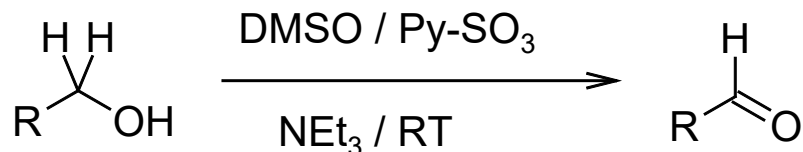
b) vgl. Kapitel „Carbonsäuren“, c) vgl. Kap. α,β -ungesätt. Ketone

- Swern-Oxidation (**OC2 V12-9**)
 Oxalylchlorid wird in CH_2Cl_2 gelöst und auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Dann gibt man DMSO zu, dann den zu oxidierenden Alkohol und dann Triethylamin und lässt auftauen. Statt Oxalylchlorid kann auch Trifluoressigsäureanhydrid verwendet werden.



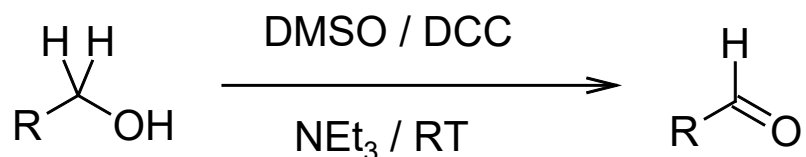
- Parikh-Doering-Reaktion

Bei der Parikh-Doering-Oxidation wird DMSO / Py-SO₃ /NEt₃ in einem geeigneten Lösungsmittel verwendet. Reaktion verläuft im Gegensatz zur Swern-Oxidation bei Raumtemperatur.



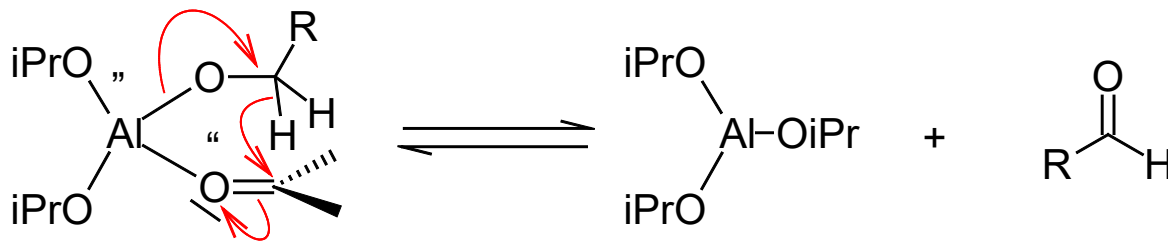
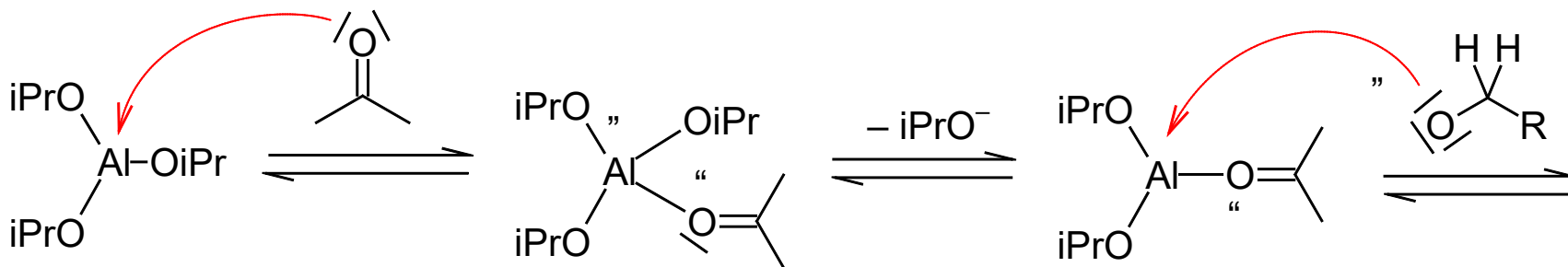
- Pfitzner-Moffatt-Oxidation

Bei der Pfitzner-Moffatt-Oxidation wird DMSO / DCC /NEt₃ in einem geeigneten Lösungsmittel verwendet. Reaktion verläuft im Gegensatz zur Swern-Oxidation bei Raumtemperatur.

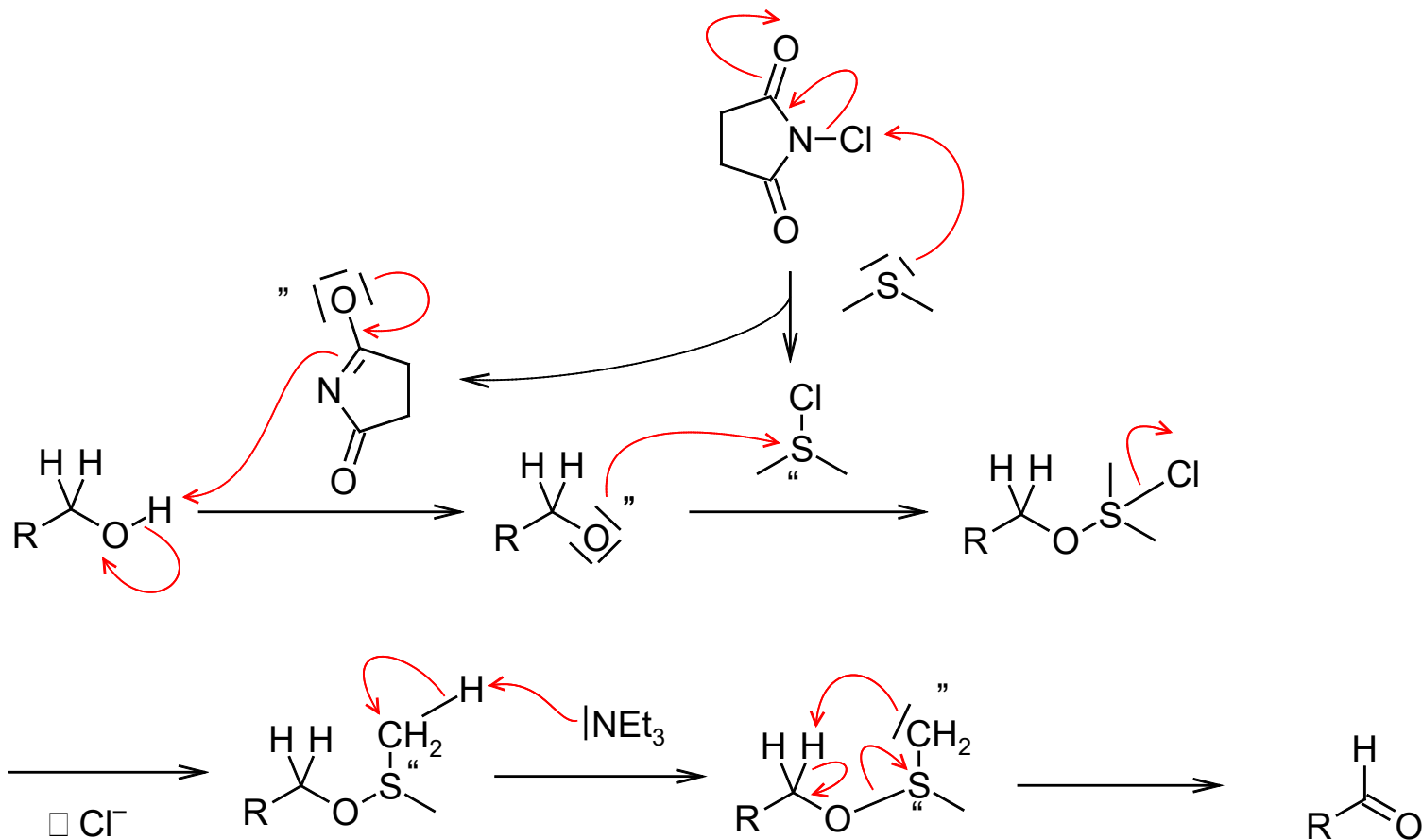


- Weitere Aktivierungsmethoden für DMSO: Acetanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid, Acetylchlorid, u.v.a., vgl. D. Swern et al., *Synthesis* **1981**, 165-185.

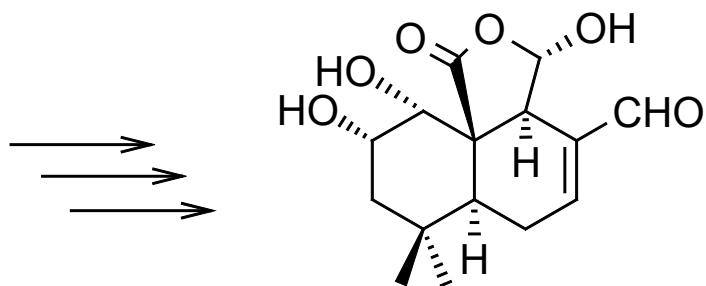
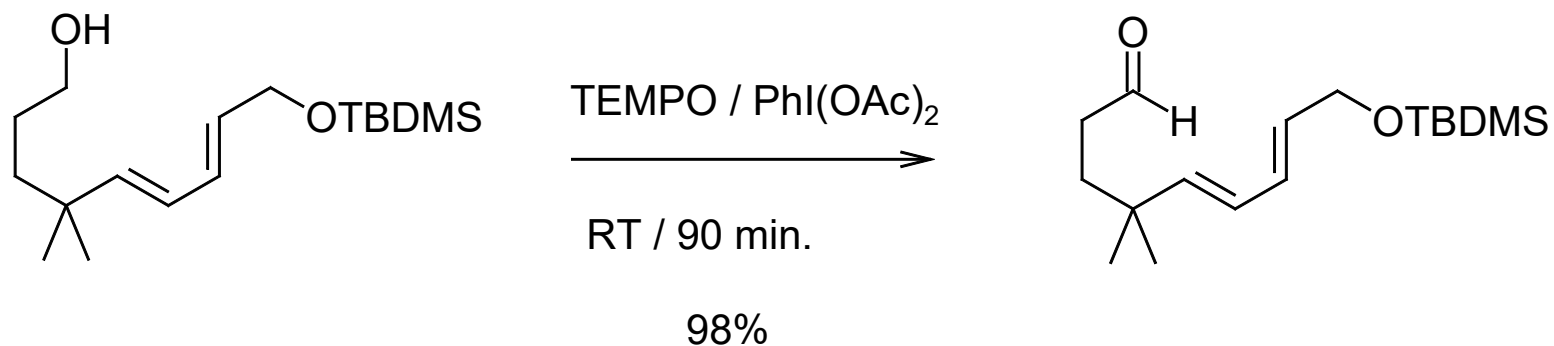
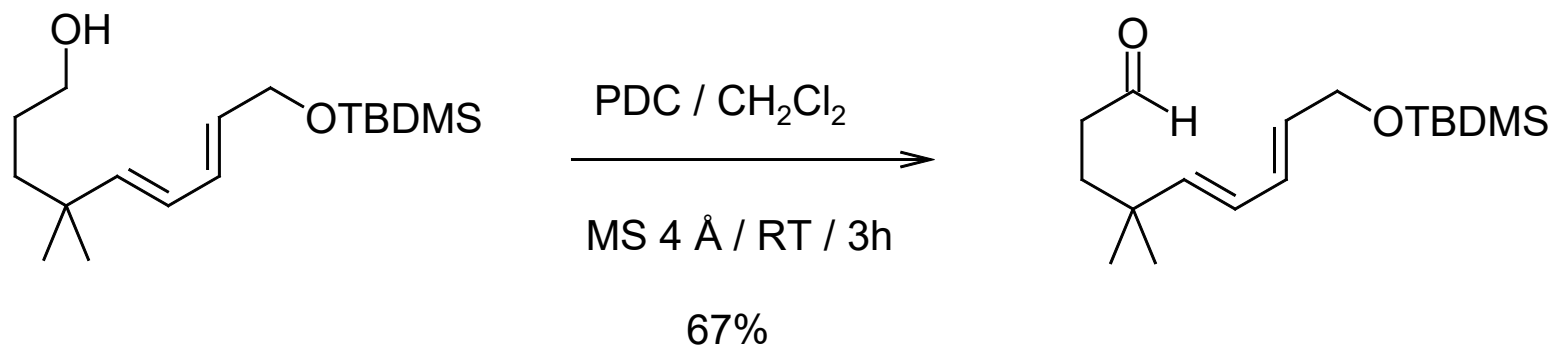
- Oppenauer-Oxidation (**OC2 V12-10**)
Bei der Oppenauer-Oxidation werden primäre Alkohole mit Aceton und Aluminiumisopropylat in Aceton oder Benzol als Lösungsmittel zu Aldehyden oxidiert.
- Reaktion funktioniert auch mit sekundären Alkoholen. Diese werden sehr viel schneller oxidiert als primäre Alkohole (Methode zur Oxidation von sekundären Alkoholen in Gegenwart von primären Alkoholen, ohne diese zu schützen)



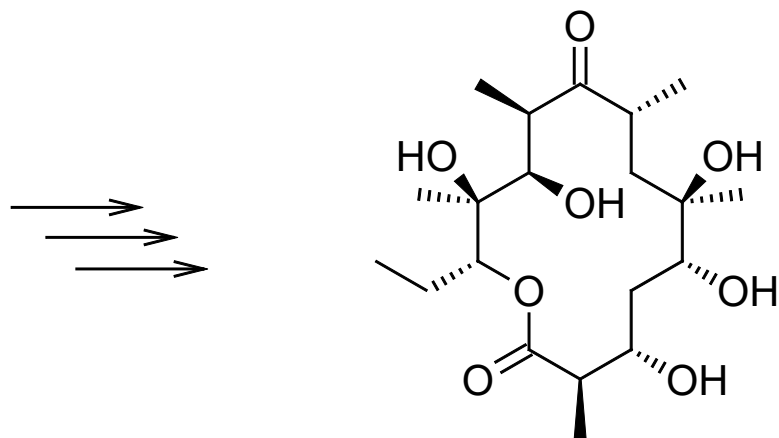
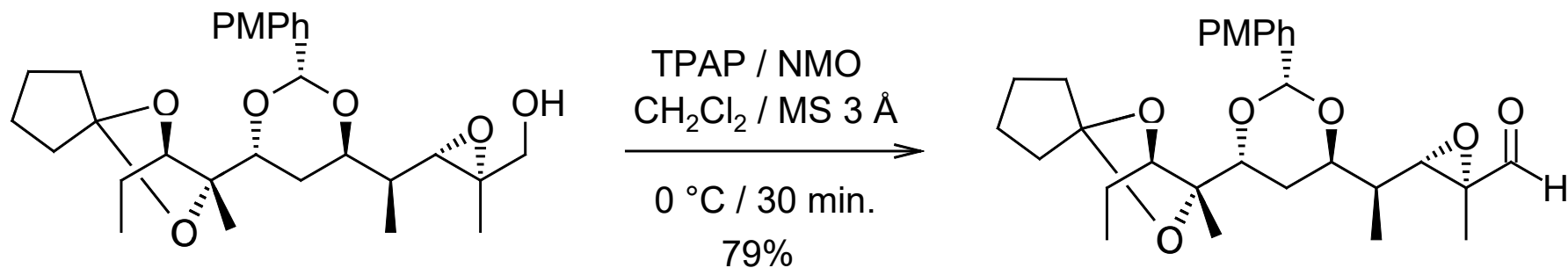
- Corey-Kim-Oxidation**
 Primäre und sekundäre Alkohole werden mit N-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid in Gegenwart von NEt_3 bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT zu Aldehyden oder Ketonen oxidiert.



Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Mniopetal E

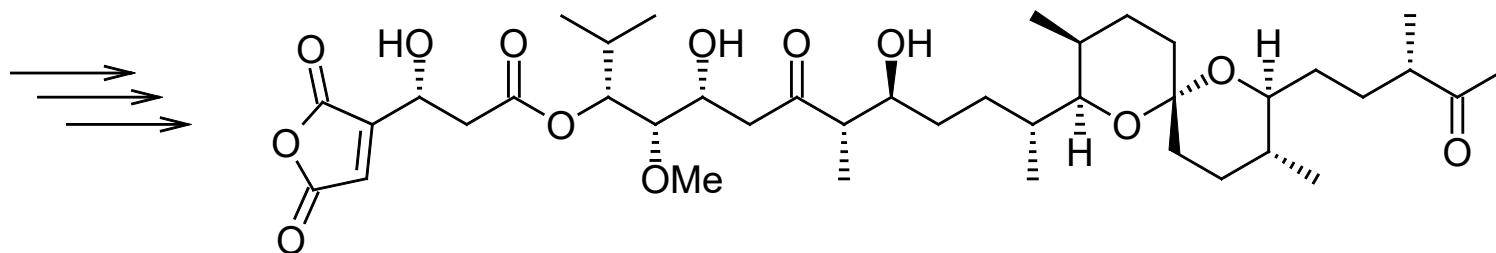
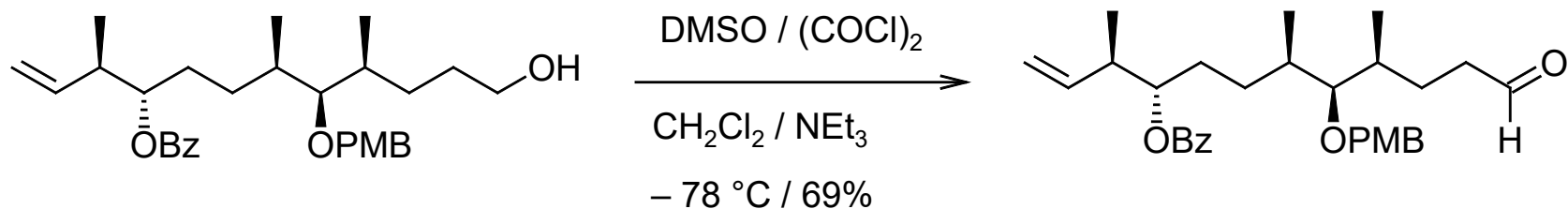


Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Erythronolid A



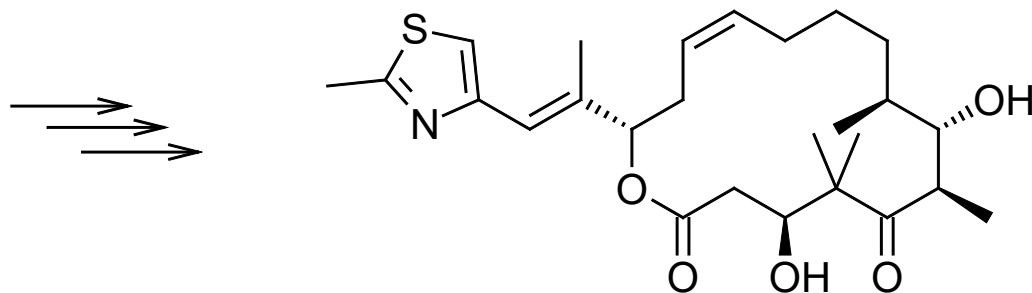
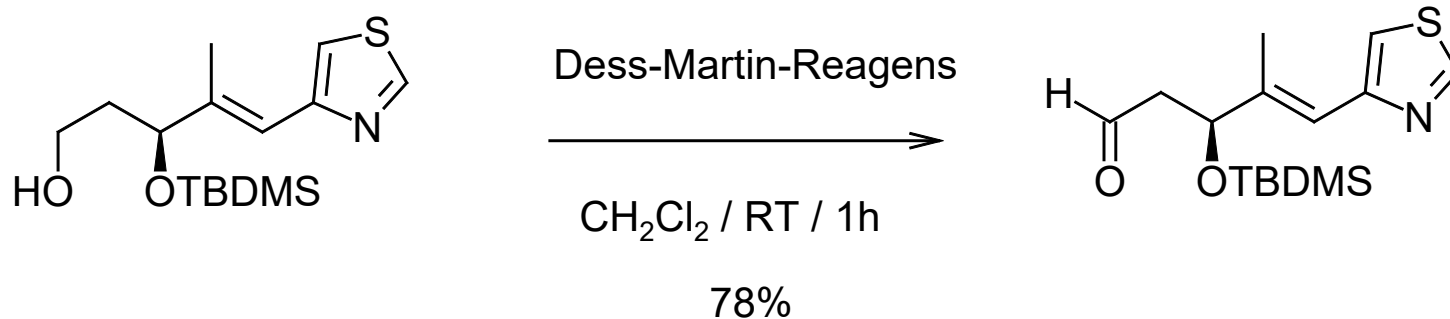
Swern-Oxidation, PCC, Parikh-Doering, Corey-Kim-Oxidation und Dess-Martin-Oxidation führten alle zur Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Tautomycin

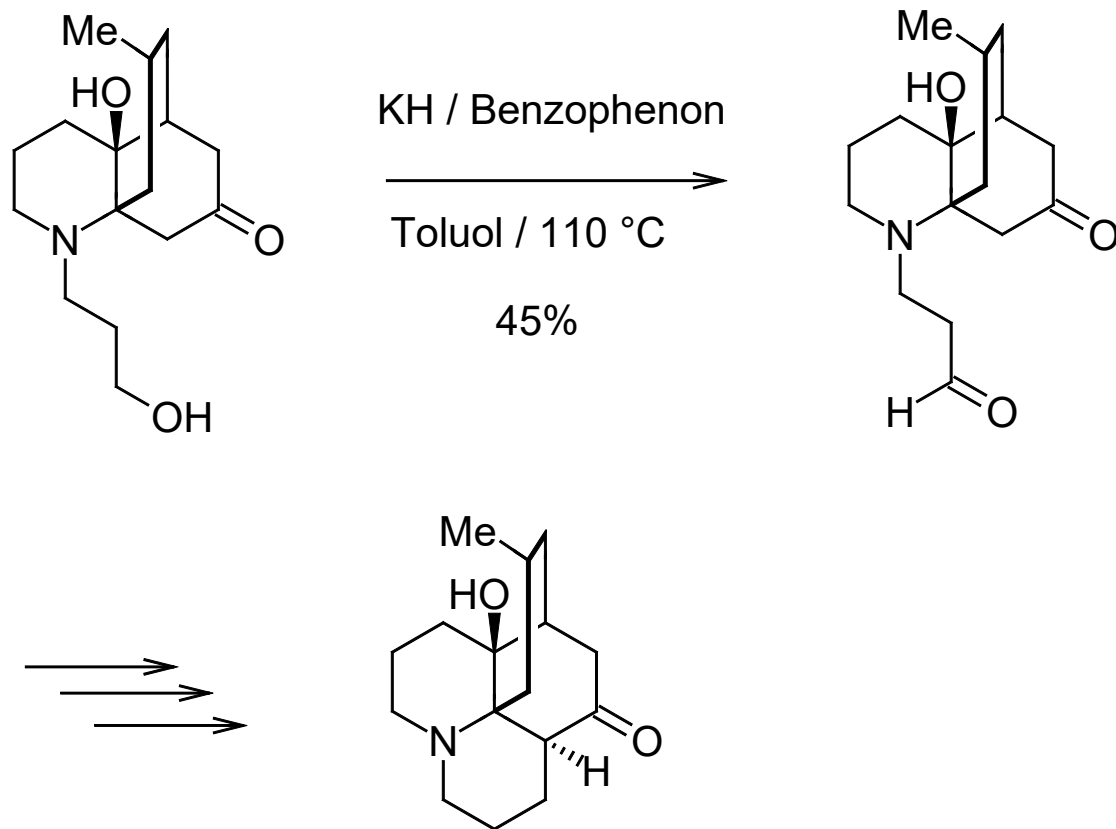


R. W. Armstrong et al., *J. Org. Chem.* **61**, 3106-3116 (1996).

Beispiel: 4) Teilschritt aus der Synthese von Epothilon A



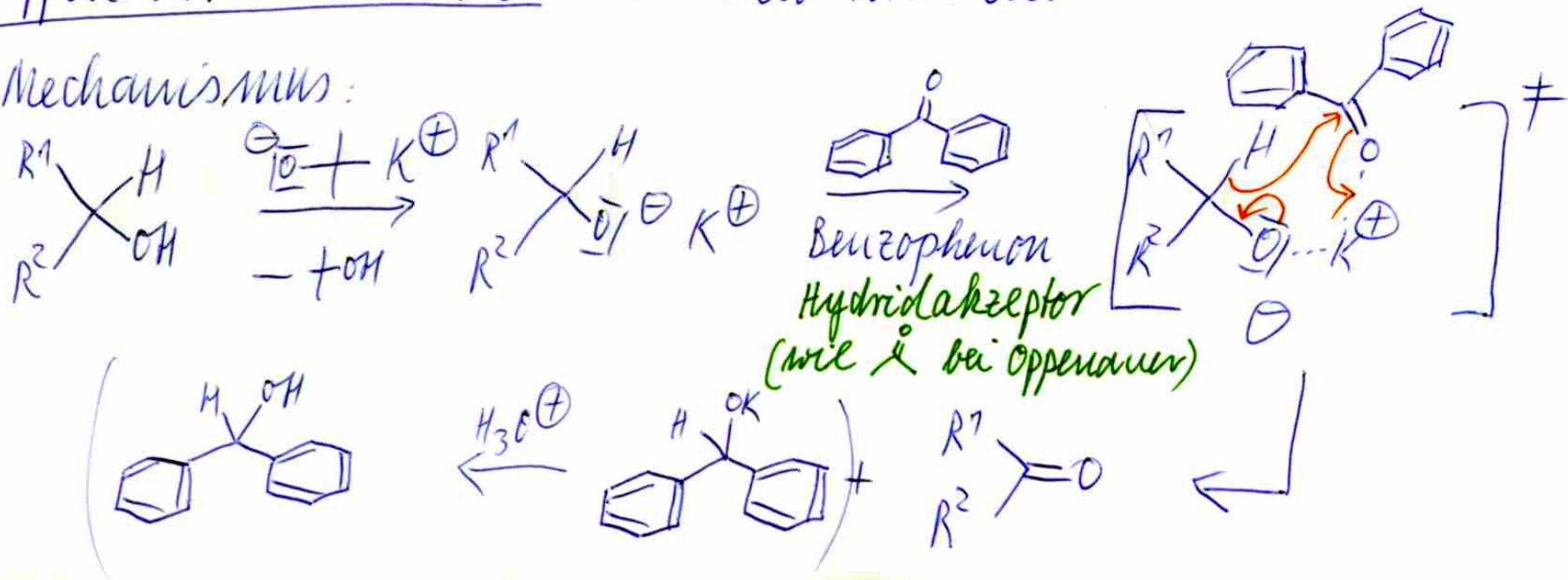
Beispiel: 5) Teilschritt aus der Synthese von Lycodolin



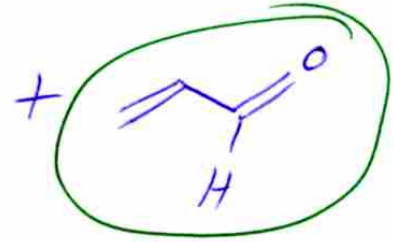
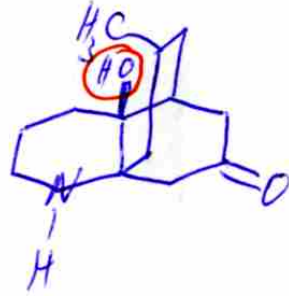
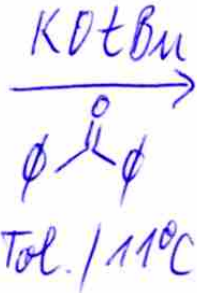
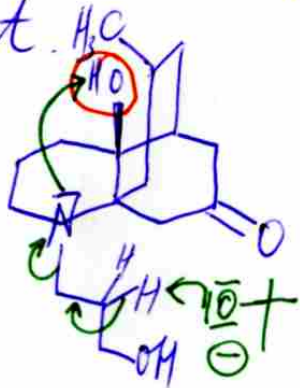
Wie geht die Oxidation vom primären Alkohol mit KH und Benzophenon?

Reaktion geht zurück auf R. B. Woodward (JACS 1945, 67, 1425-1429; Totalsynthese von Chinin), der sich von der Oppenauer Oxidation inspirieren ließ. Woodward verwendete KOTBu/Benzophenon. KOTBu/ $\phi_2C=O$ könnte also als Woodward-Variante der Oppenauer-Oxidation bezeichnet werden.

Mechanismus:

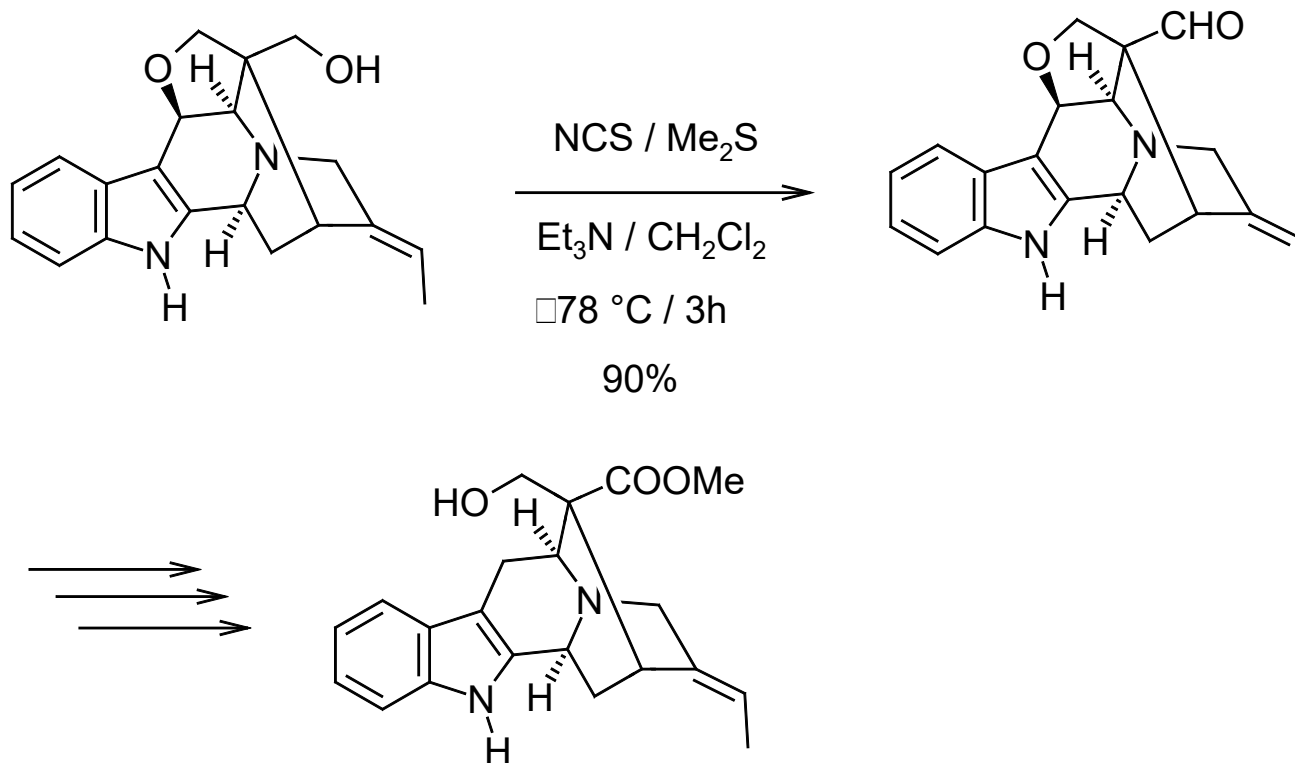


Heathcock et al. haben bei ihrer Lycodolin-Synthese festgestellt, daß die Reaktion mit KOtBu nicht funktioniert.

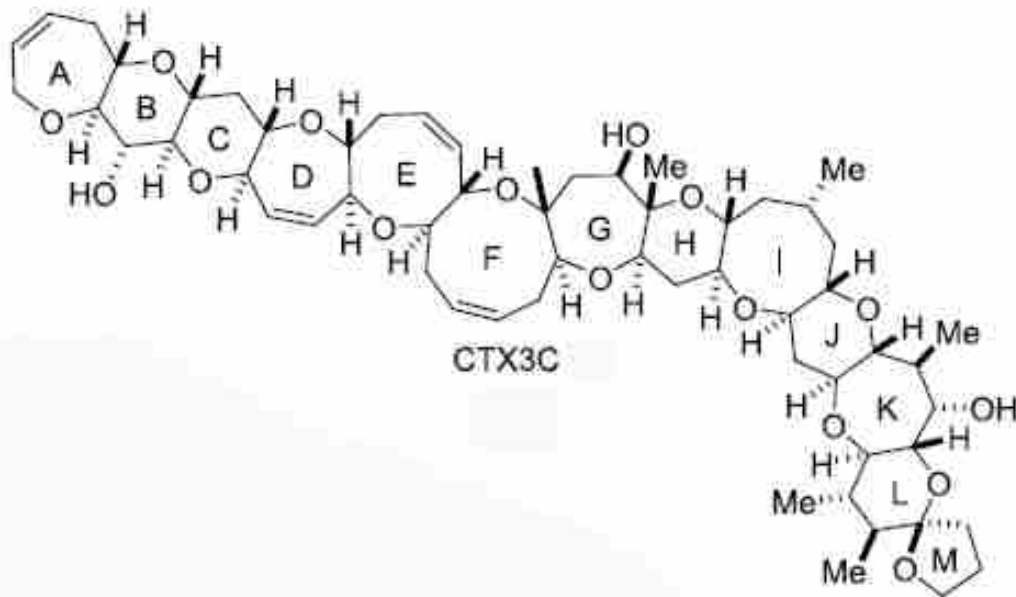
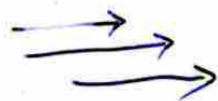
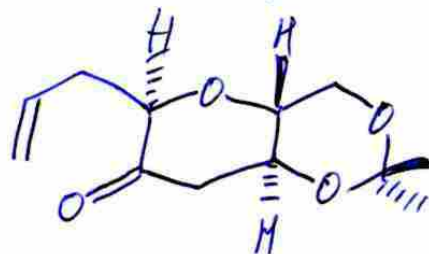
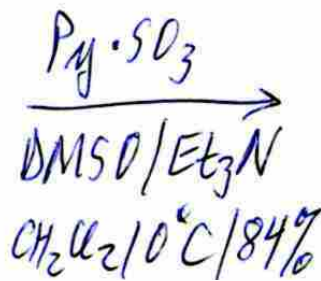
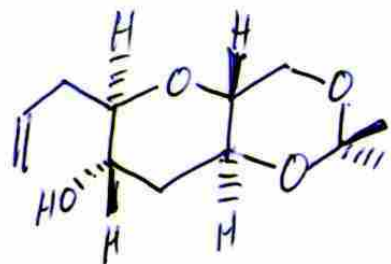


Hypothese: KOtBu kann tert. OH-Gruppe wegen sterischer Hinderung nicht deprotonieren, was dann zur Abspaltung der Seitenkette als Acrolein führt. Lösung: kleinere Base KH. Damit geht's!

Beispiel: 6) Teilschritt aus der Synthese von Polyneuridin



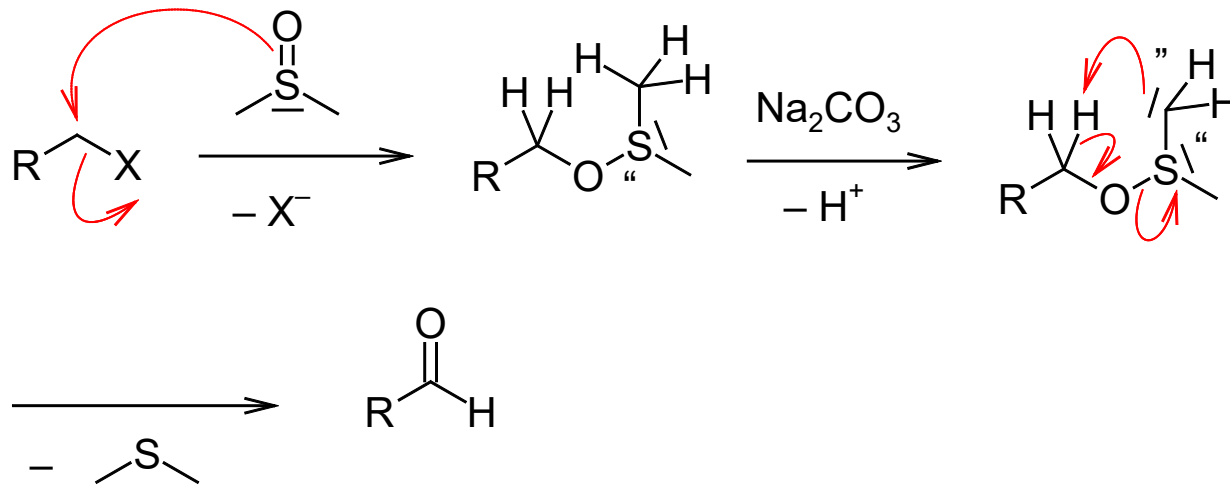
Beispiel 7) Teilschritt einer Synthese von lignatoxin CTX3C



J. S. Clark et al., *Org. Lett.* 2020, 22, 3734–3738

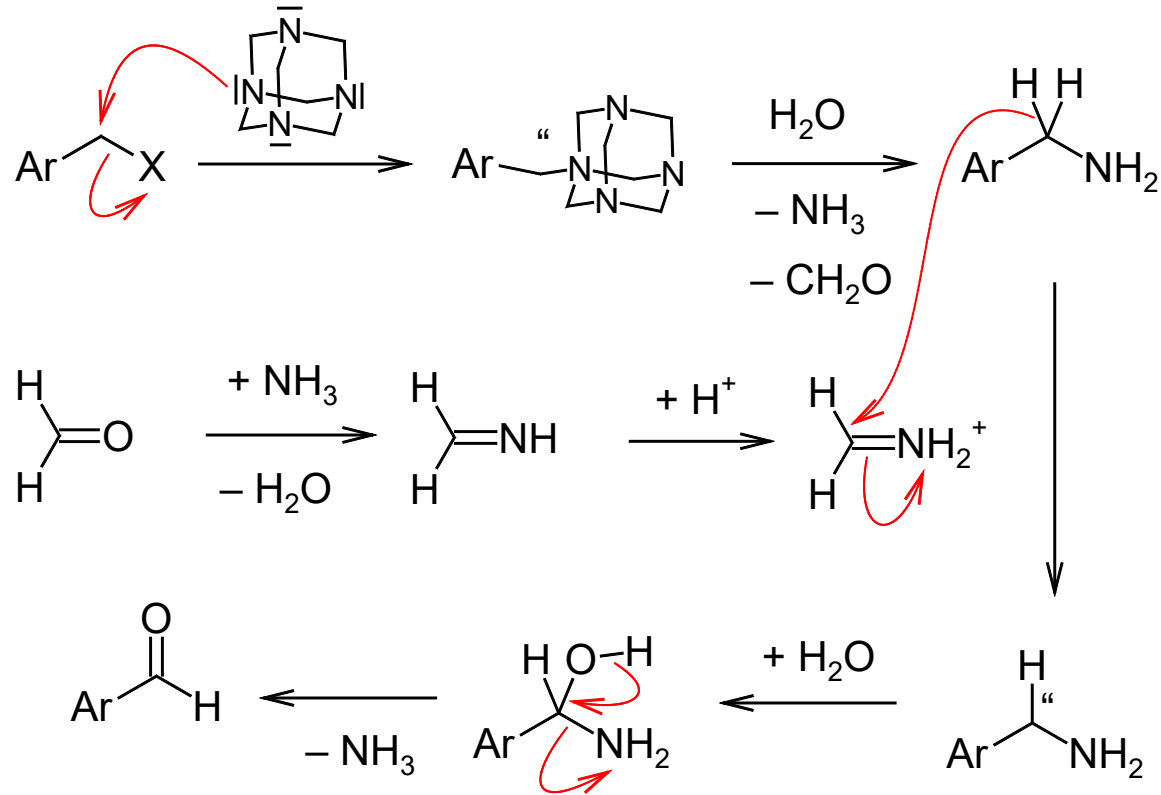
3.2. aus Halogeniden durch Oxidation

- Kornblum-Oxidation: Primäre und sekundäre Alkylhalogenide und Benzylhalogenide können mit DMSO in Gegenwart von Na_2CO_3 oder NaHCO_3 zu Aldehyden und Ketonen oxidiert werden. Analog reagieren Tosylate.



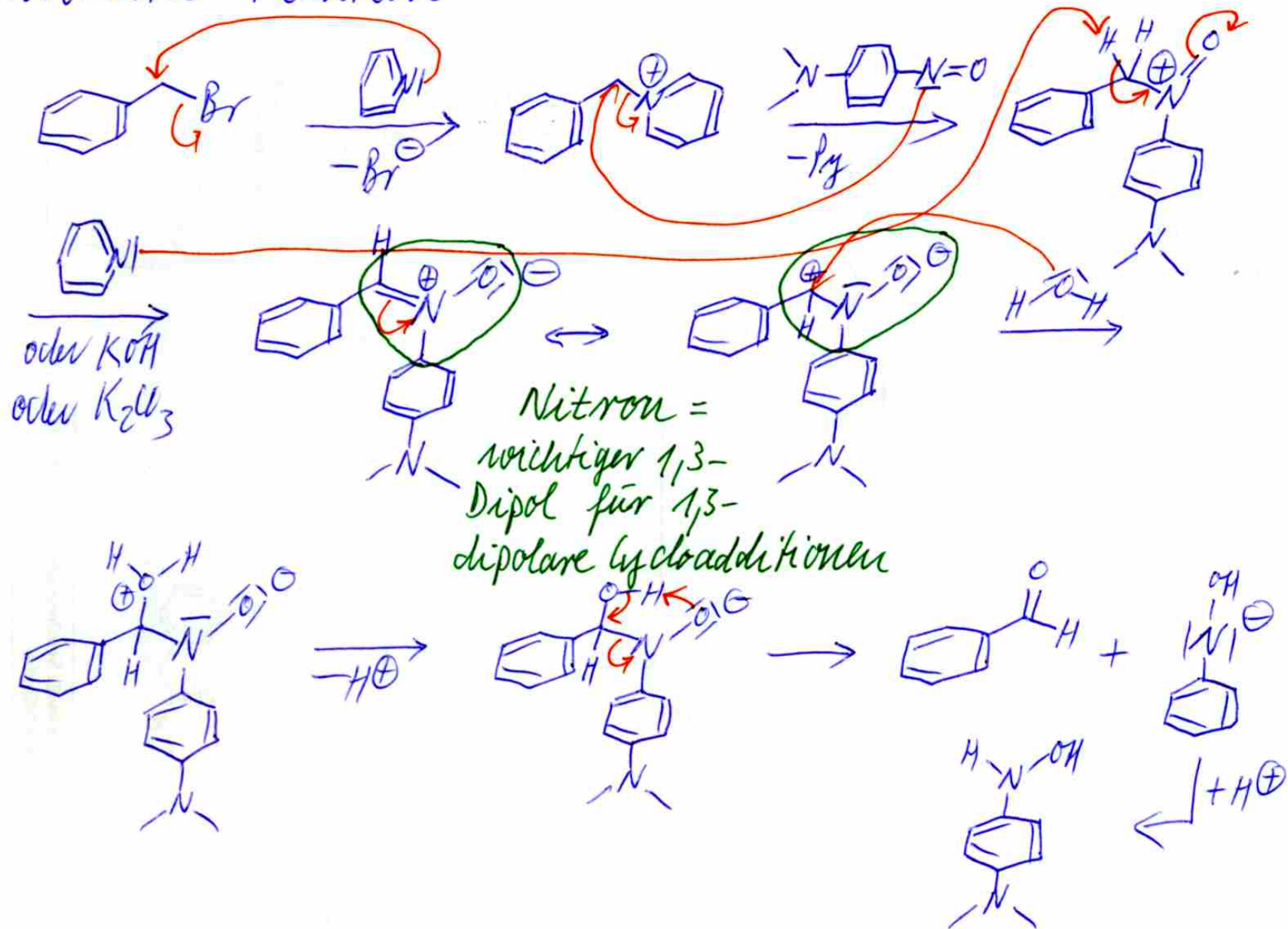
- Reaktivität: Tosylate > Iodide > Bromide > Chloride. Gelegentlich werden wenig reaktive Chloride zuvor mit Silbertosylat in die Tosylate überführt.
- Bei α -Halogenketonen oder α -Halogenestern tritt kein Schwefel-Ylid als Intermediat auf. Ein α -H des Ketons wird direkt deprotoniert.²⁰⁴

- Verwandte Reaktion: Sommelet-Oxidation

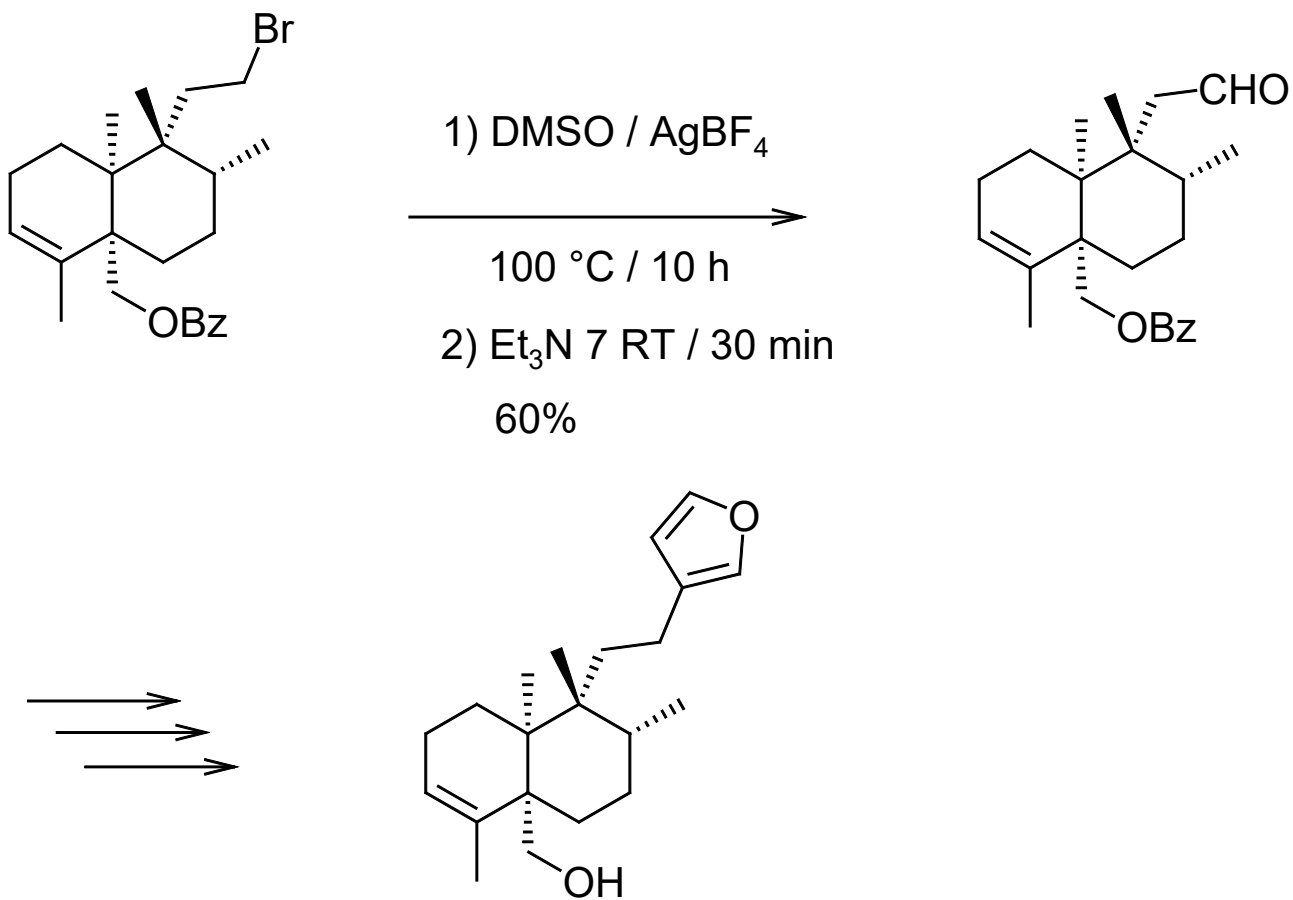


- Wichtig: Bei der Oxidation des Benzylamins findet eine *Hydrid-übertragung* auf das Methyleniminiumion statt. Der erste Teilschritt (Bildung des Amins aus dem Halogenid) heißt Delepine-Reaktion.
- Verwandt mit der Sommelet-Oxidation: Kröhnke-Reaktion = Oxidation von Benzylhalogeniden mit p-Nitroso-N,N-Dimethylanilin, Pyridin und Wasser.

Kröhnke - Reaktion

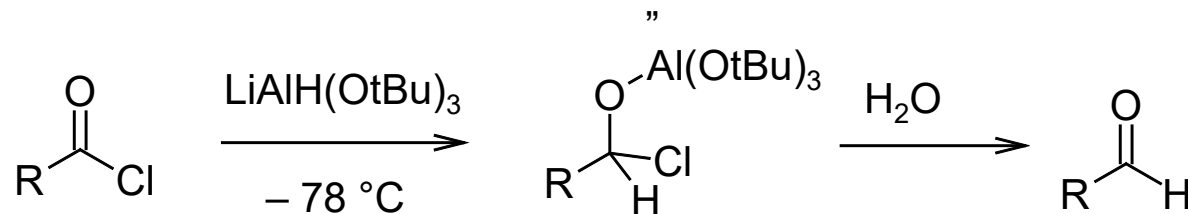
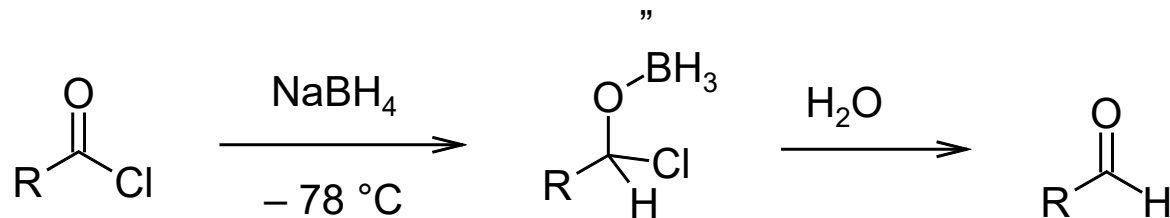


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Solidago-Alkohol



3.3. aus Carbonsäurederivaten durch Reduktion

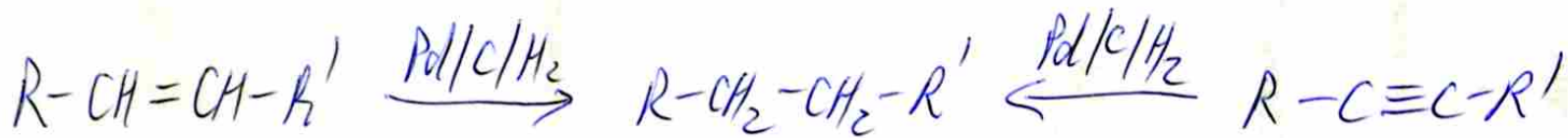
- Carbonsäurederivate werden üblicherweise zu Alkoholen reduziert. Unter speziellen Bedingungen bleibt die Reduktion auf der Aldehydstufe stehen, bis die Reaktion wässrig aufgearbeitet wird.
- Carbonsäurechloride können mit schwachen Reduktionsmitteln wie NaBH_4 oder mit sterisch stark gehinderten Reduktionsmitteln $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ bei tiefen Temperaturen zu Aldehyden reduziert werden.

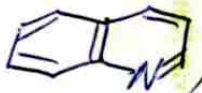


- Klassische Methode: Reduktion von Carbonsäurechloriden mit Lindlar-Pd / H_2 zu Aldehyden (Rosenmund-Reduktion)

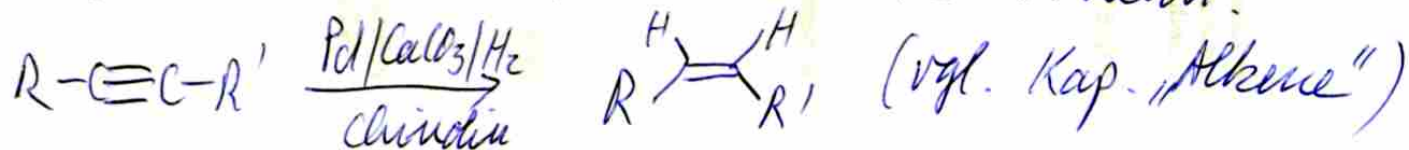
Lindlar-Pd

Pd/C/H_2 wird üblicherweise zur kat. Hydrierung von Doppelbindungen benutzt. Auch Dreifachbindungen können damit zum Alkan hydriert werden

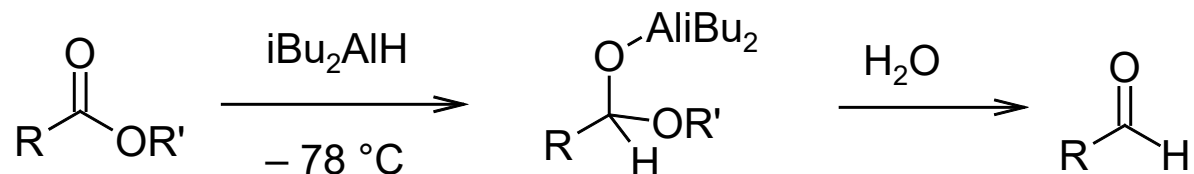


Will man Alkine zu Alkenen hydrieren, muß man das Pd deaktivieren („vergiften“). Als Katalysatorgifte dienen BaSO_4 und/oder Chinolin () oder Pb(OAc)_2 .

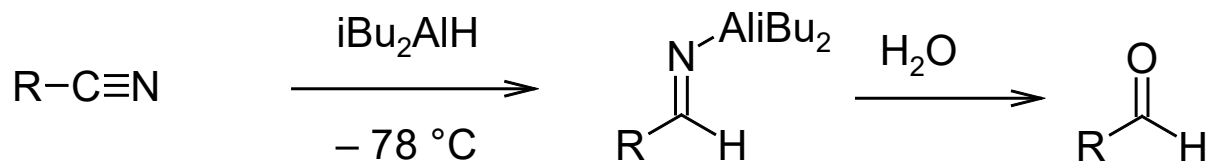
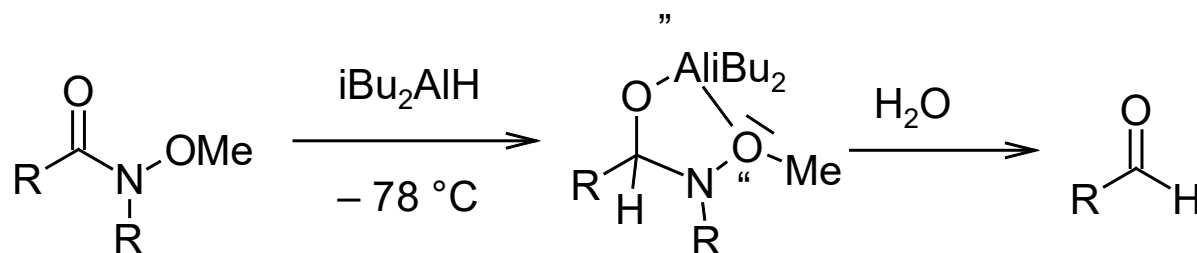
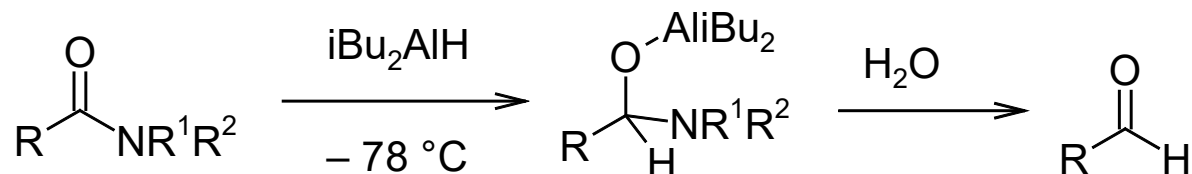
Vergiftetes Pd wurde von H. Lindlar 1952 entdeckt.



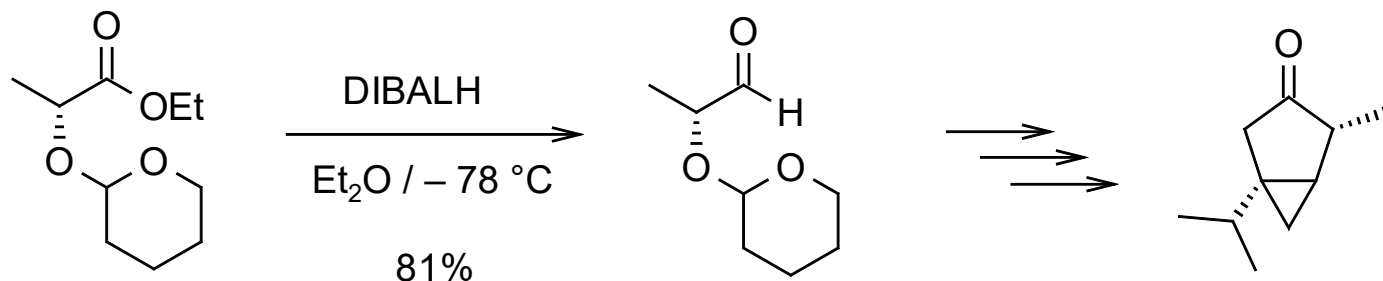
- Carbonsäureester können mit DIBALH bei tiefen Temperaturen in nicht-koordinierenden Lösungsmitteln (CH_2Cl_2 , Toluol, Hexan) zu Aldehyden reduziert werden.



- Tertiäre Amide, Weinreb-Amide und Nitrile können mit DIBALH ebenfalls bei tiefen Temperaturen zu Aldehyden reduziert werden.



Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von (-)- α -Thujon



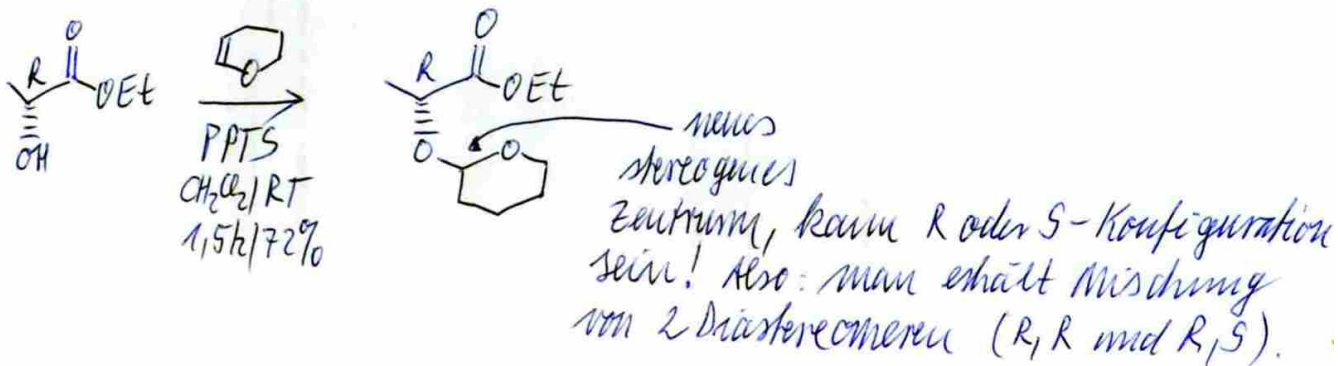
Wie macht man hier das Ausgangsmaterial?

- man muß erkennen, um was es sich handelt
 ⇒ THP-geschützter α -Hydroxy-Ester

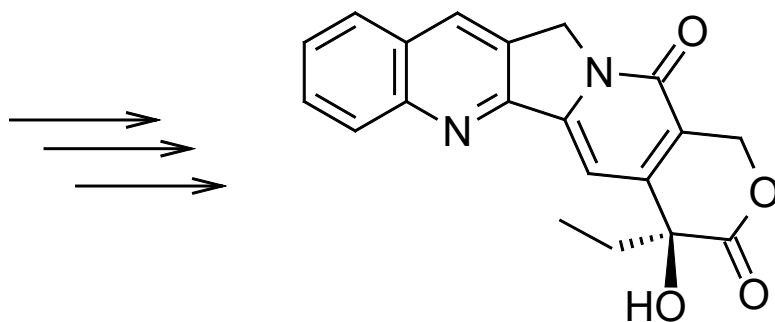
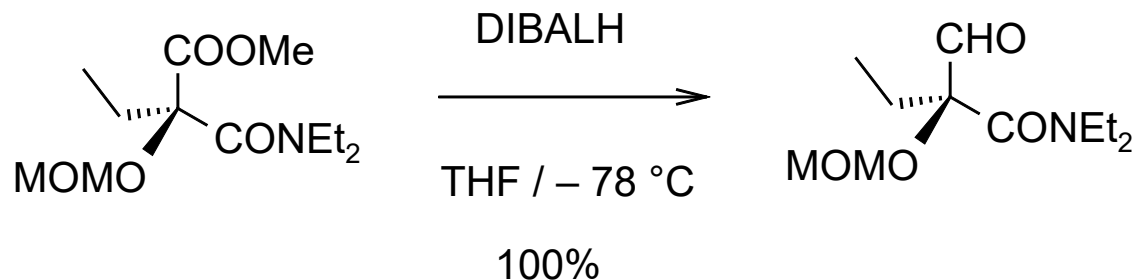
- man muß erkennen, ob käufliche Verbindungen
 „drainstecken“

⇒ hier: (R)-Milchsäureethylester (S-Konfig: 1253E, R-Konfig: 25 und 100E)

- Also: die Aufgabe lautet: Schützen von Milchsäureethylester
 als THP-Acetal



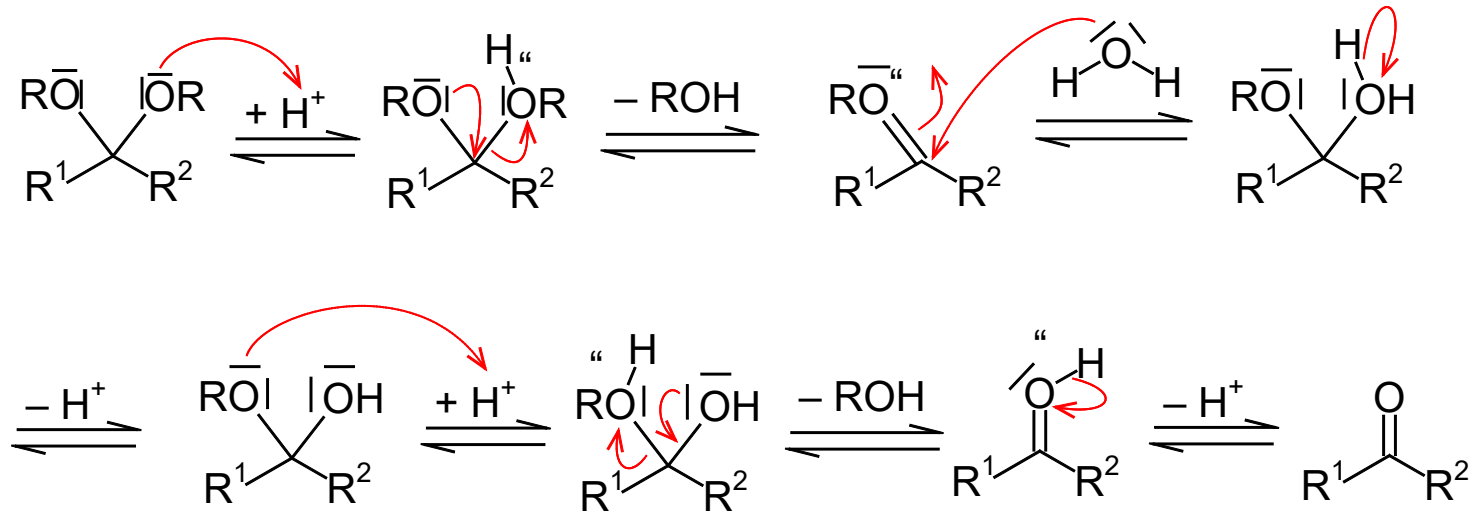
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Camptothecin



M. A. Ciufolini et al., *Angew. Chem.* **108**, 1789-1791 (1996).

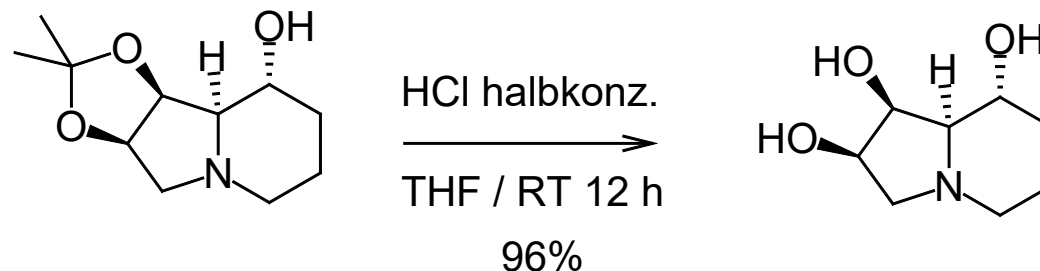
3.4. aus Acetalen durch Hydrolyse

- Acetale werden prinzipiell sauer hydrolysiert (THF/Wasser/Säure).
- Basisch können Acetale nicht angegriffen werden! Acetale = basenstabile Carbonylschutzgruppen!
- Mechanismus: Umkehrung der Acetalbildung!



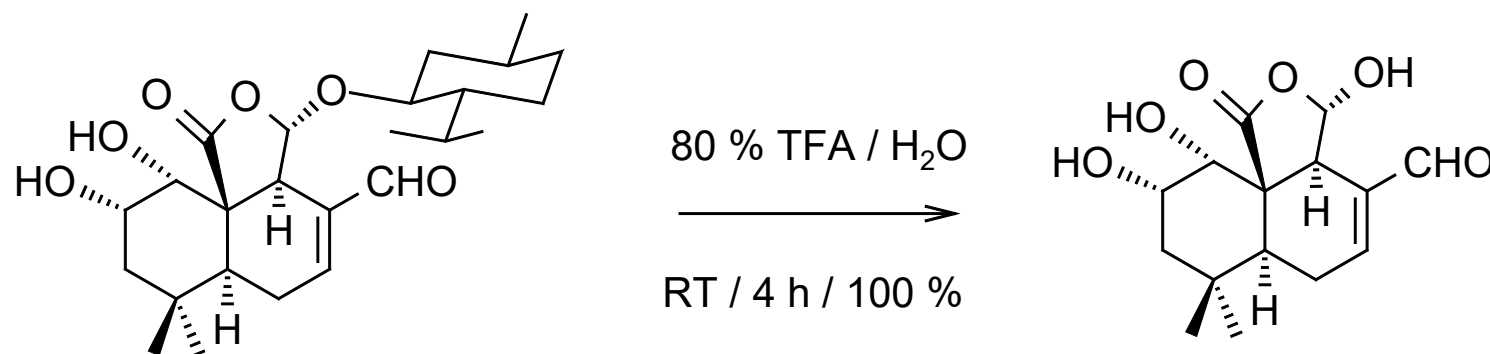
- **Alle** Schritte sind reversibel! Das Gleichgewicht wird nur durch die Menge an Wasser verschoben!

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Swainsonin



H. Pearson et al., *J. Org. Chem.* **61**, 7217-7221 (1997).

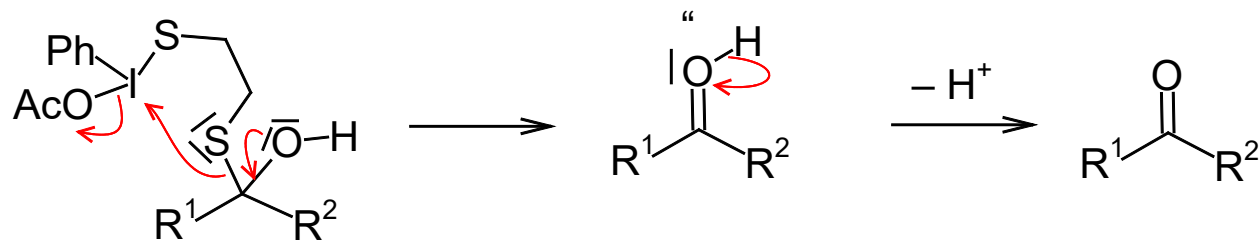
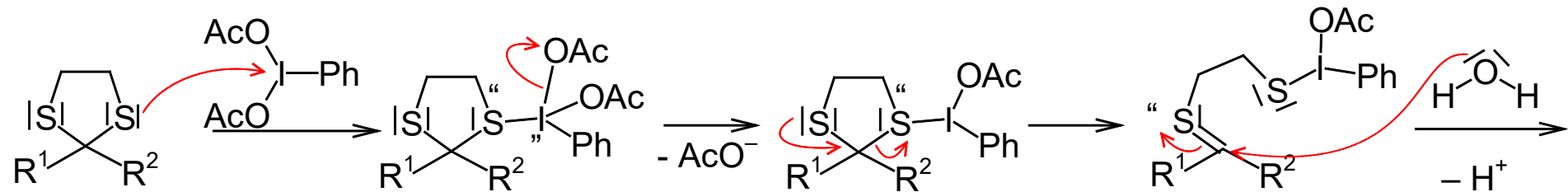
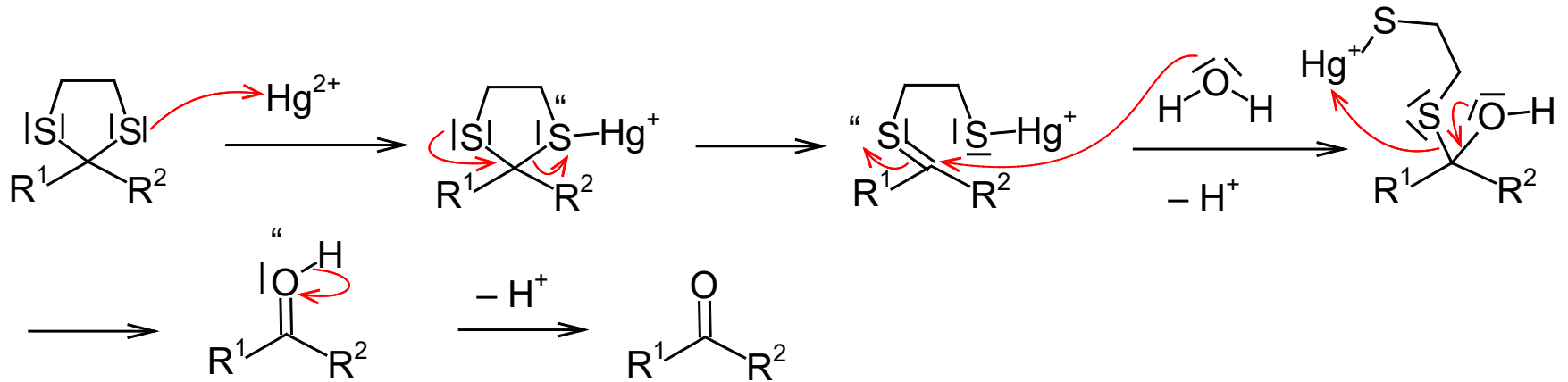
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Mniopetal E



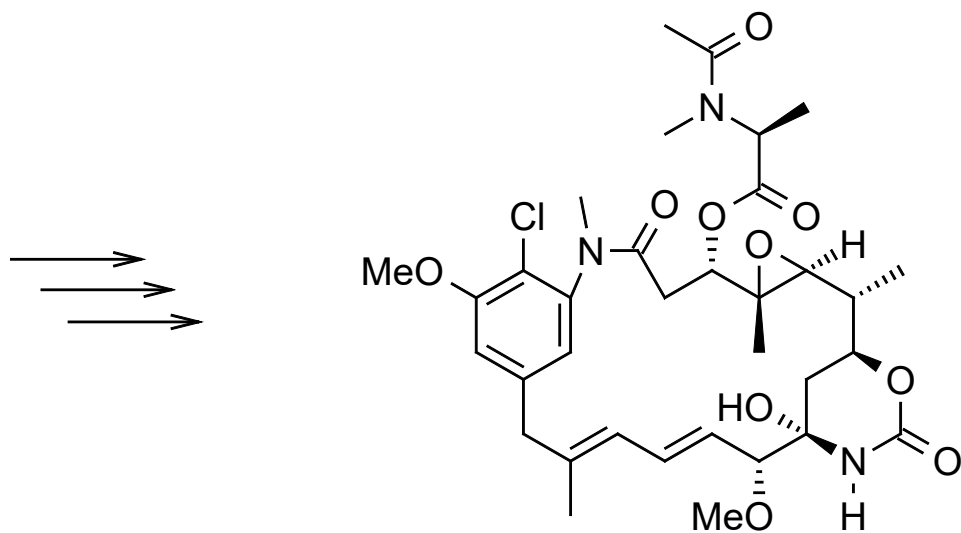
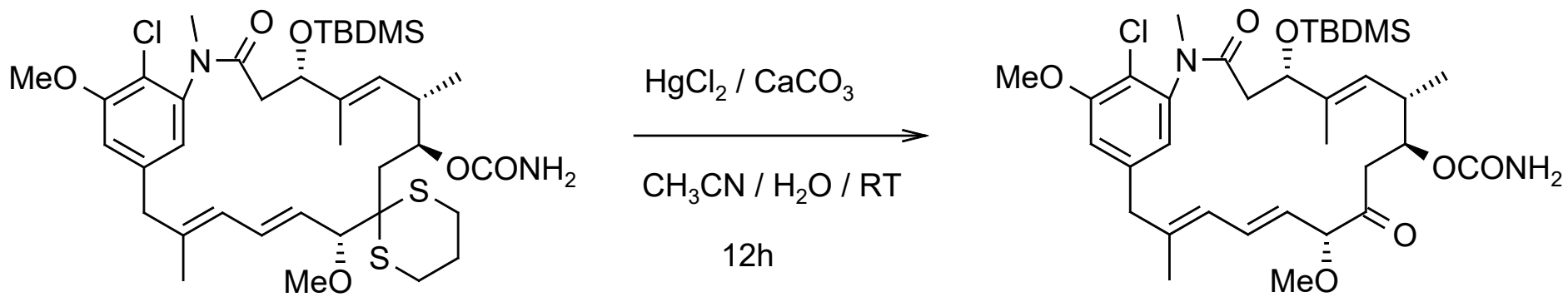
J. Jauch et al., *Synlett* **2001**, 87-89.

3.5. aus Dithioacetalen durch Hydrolyse

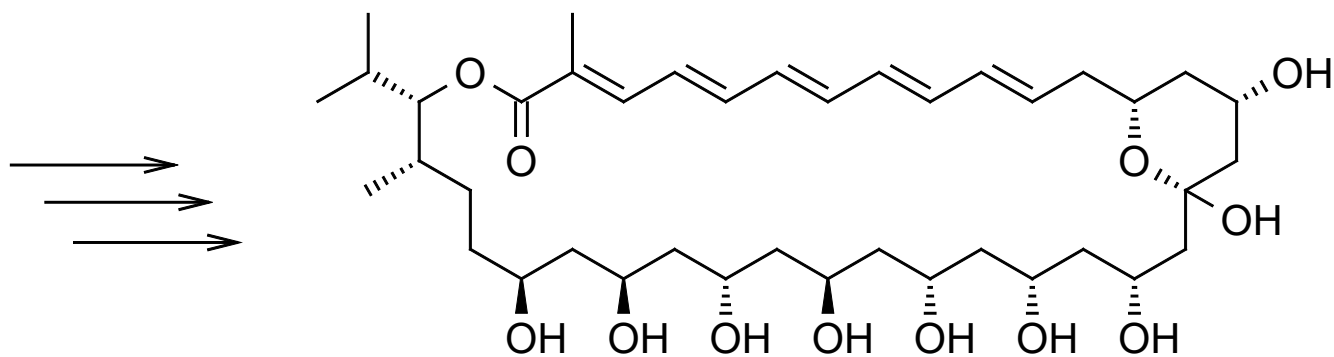
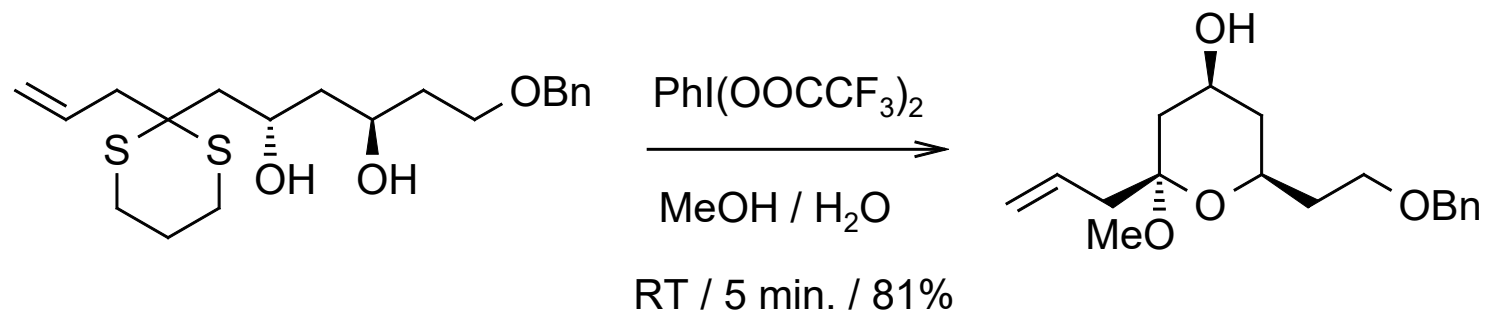
- Geeignete Reagenzien: $\text{H}^+ / \text{H}_2\text{O} / \text{THF}$ oder $\text{HgCl}_2 / \text{H}_2\text{O} / \text{THF} / \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder $\text{PhI}(\text{OAc})_2 / \text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$.



Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Maytansin



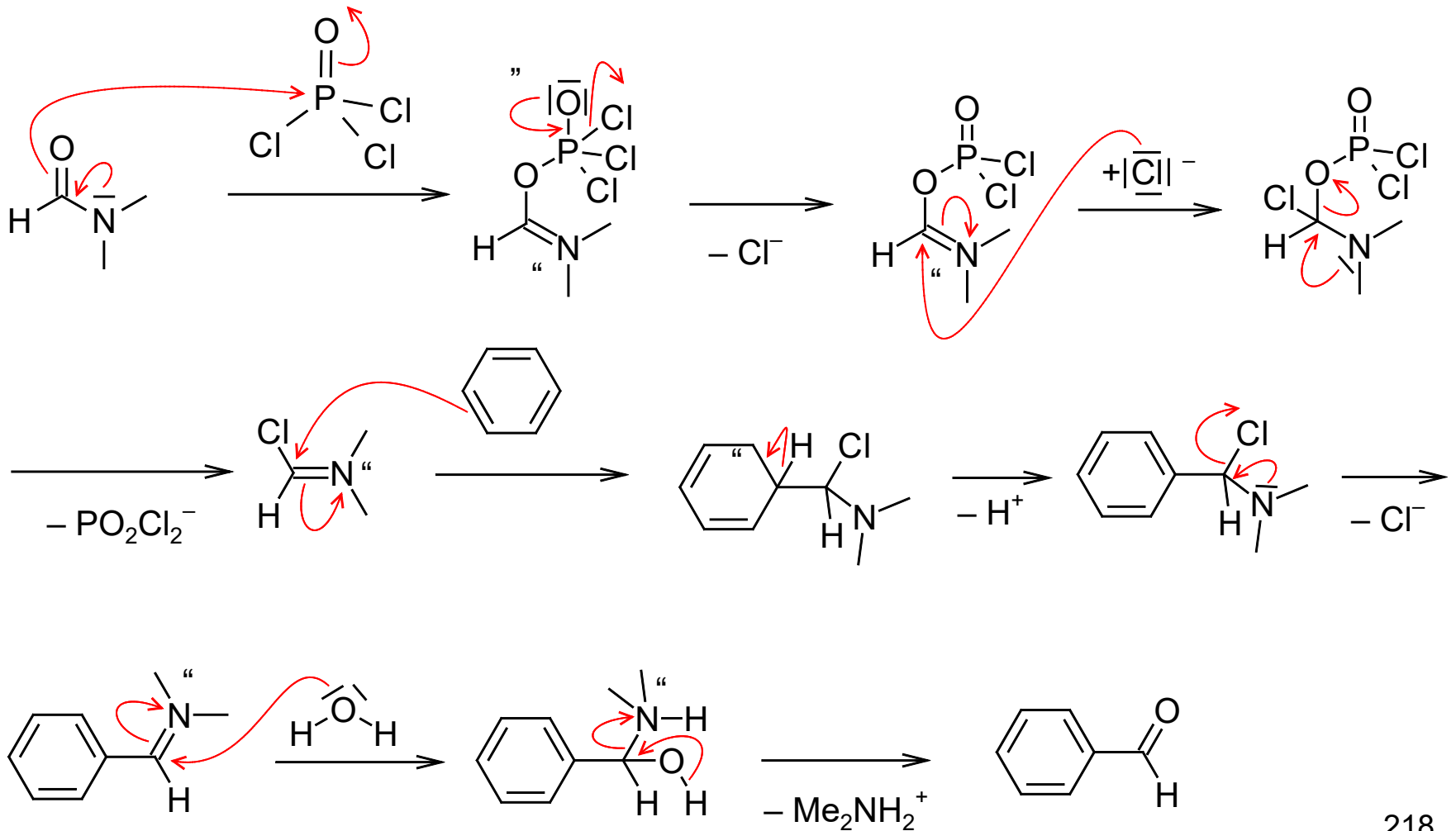
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Roflamycoin



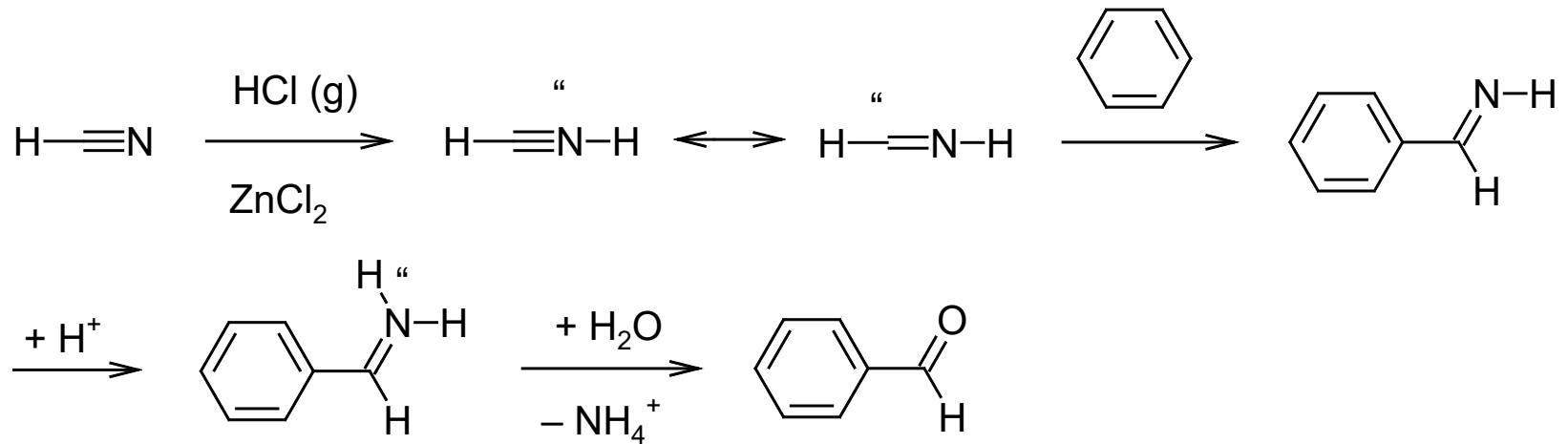
3.6. aus Aromaten durch Formylierungsreaktionen

- OC2 Kap. 5.2 f)

- Vilsmeier-Formylierung

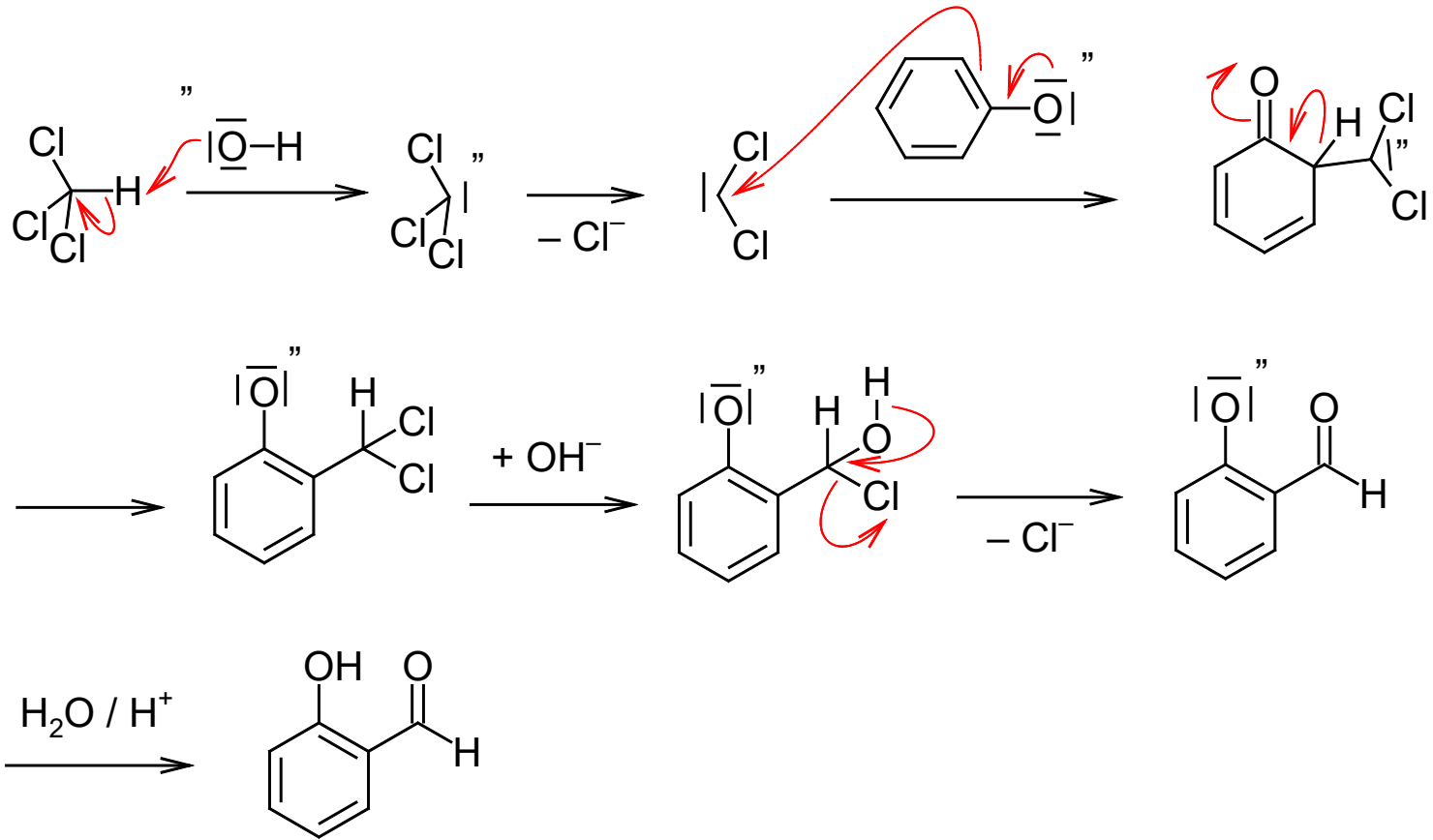


- Gattermann-Formylierung



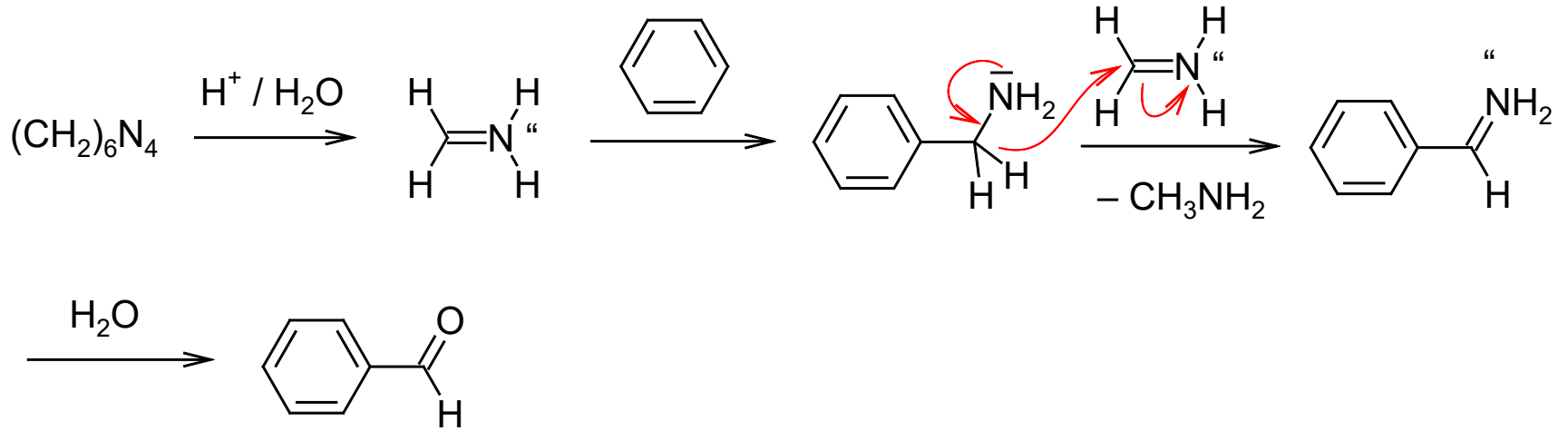
- Varianten: Gattermann-Adams-Formylierung: verwendet $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (leichter zu handhaben als HCN und ZnCl_2).
- Gattermann-Koch-Formylierung: verwendet $\text{CO} / \text{HCl} / \text{AlCl}_3$. Dieses Gemisch verhält sich wie Ameisensäurechlorid HCOCl . Wichtig: Ameisensäurechlorid ist nur unterhalb von $-60\text{ }^\circ\text{C}$ stabil, bei dieser Temperatur aber nicht reaktiv genug. Bei höheren Temperaturen zerfällt es in CO und HCl .

- Reimer-Tiemann-Reaktion

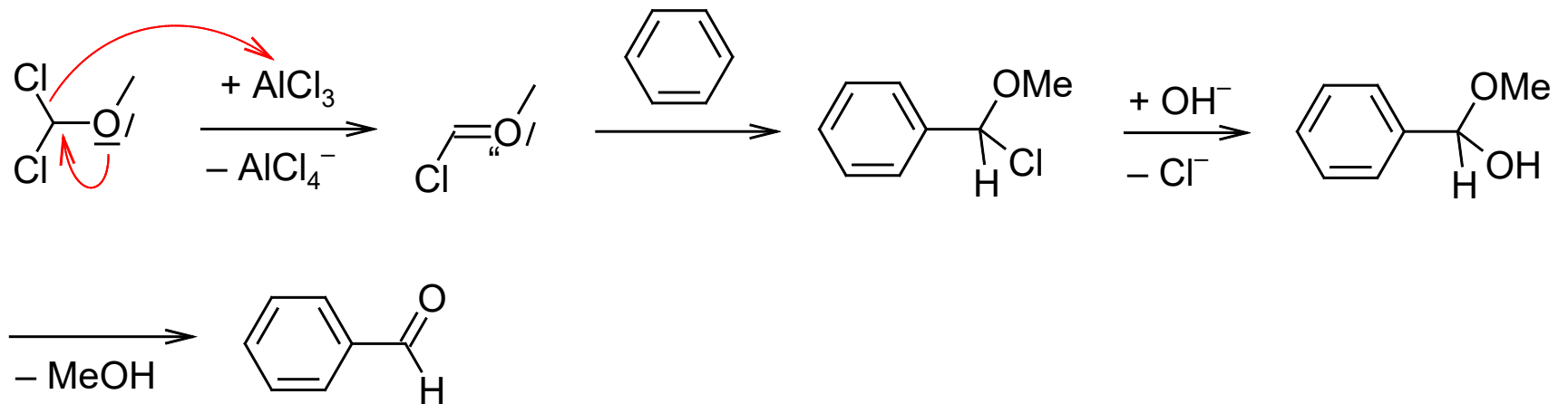


- Reaktion geht nur bei aktivierten Aromaten!

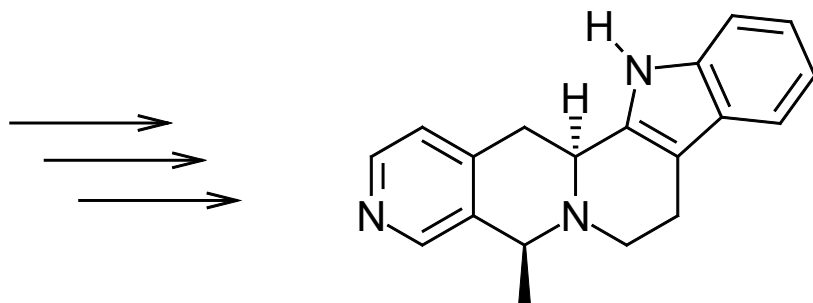
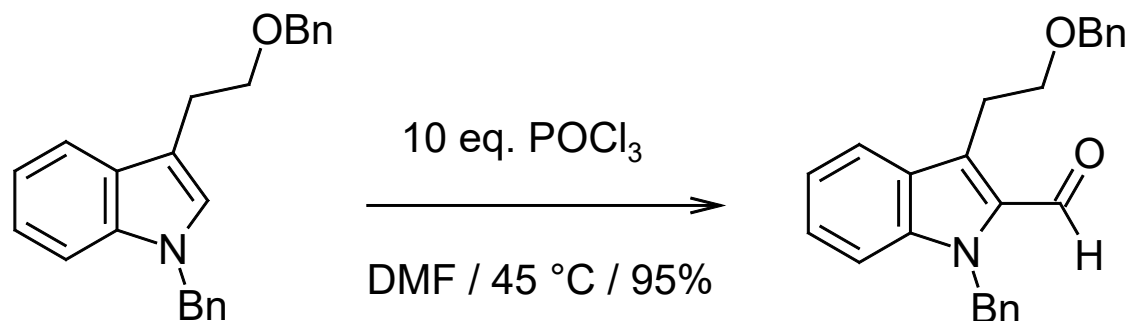
Duff-Reaktion



Weitere Formylierungsreaktionen:



Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Normalindin

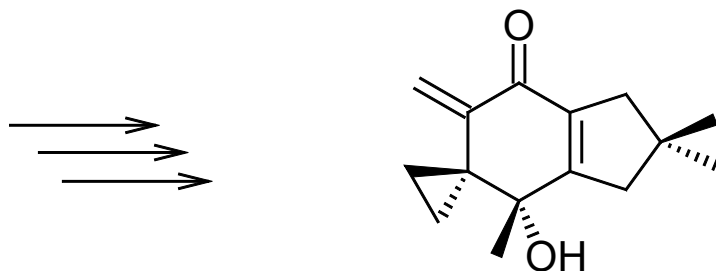
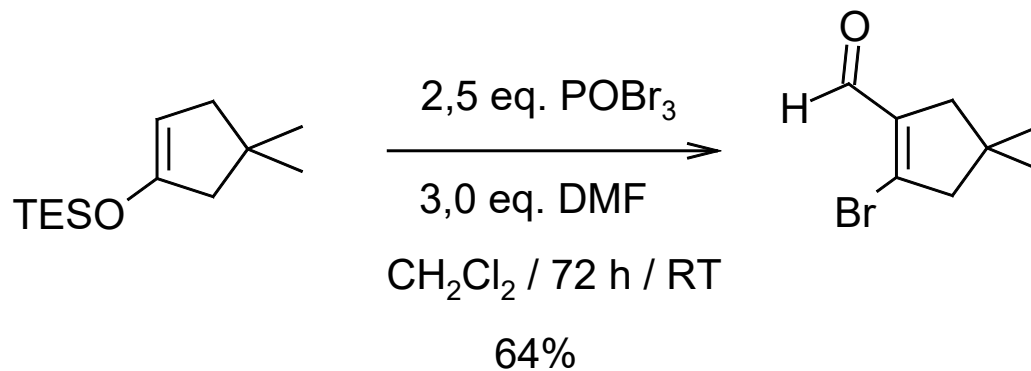


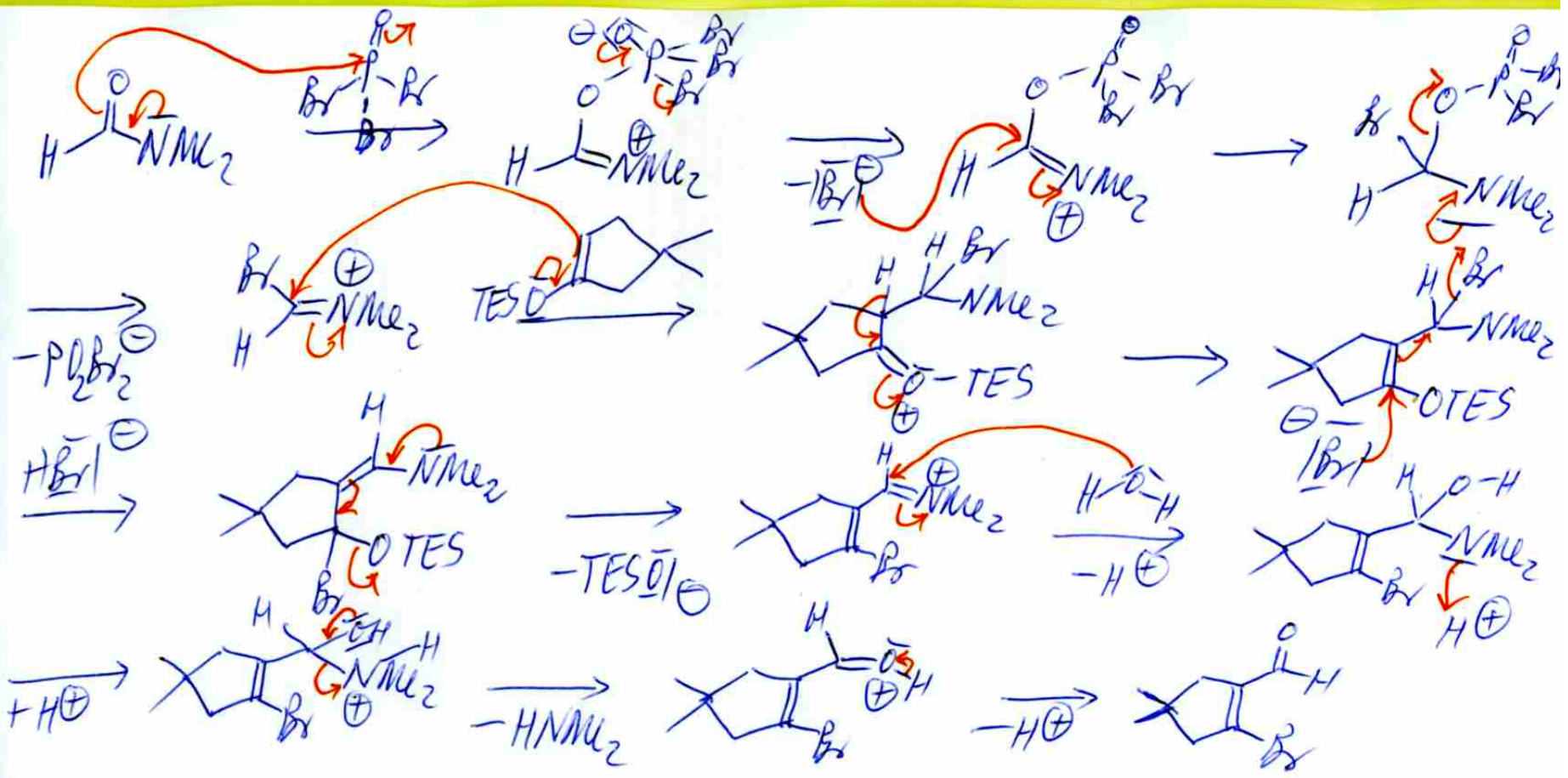
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Illudin C

2-Bromo-4,4-dimethylcyclopent-1-enecarboxaldehyde (8).

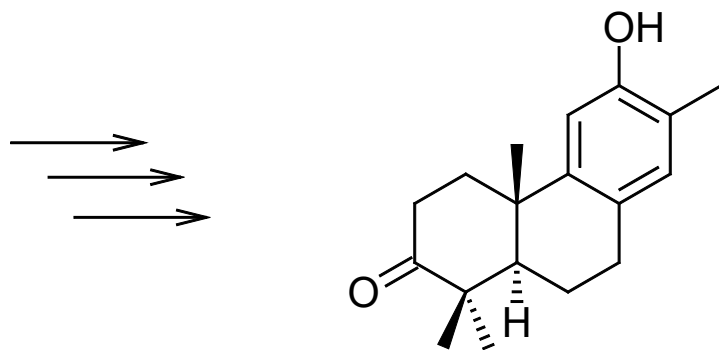
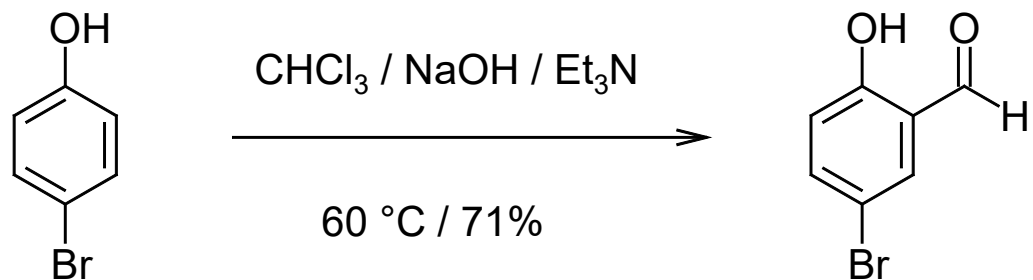
To a solution of DMF (513 mL, 6.63 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added POBr₃ (1.58 g, 5.52 mmol) at rt. The solution was stirred at rt for 1 h as a white precipitate formed. A solution of silylenol ether 7 (500 mg, 2.21 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added to the mixture and the resultant slurry was stirred 72 h at rt and poured onto ice (5 g). The solution was neutralized with NaHCO₃ and extracted with hexane/Et₂O (9 : 1). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried (Na₂SO₄) and concentrated. Purification by silica-gel chromatography (ethyl acetate-hexane, 3 : 97, silica-gel deactivated with 10% triethylamine) gave exclusively one regioisomer as a colorless oil (289 mg, 64%): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (s, 6 H), 2.29 (t, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 2.67 (t, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 9.83 (s, 1 H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 29.3 (2 C), 37.5, 43.8, 56.8, 139.0, 139.2, 189.2; IR (neat) 1675, 1608 cm⁻¹.

Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Illudin C





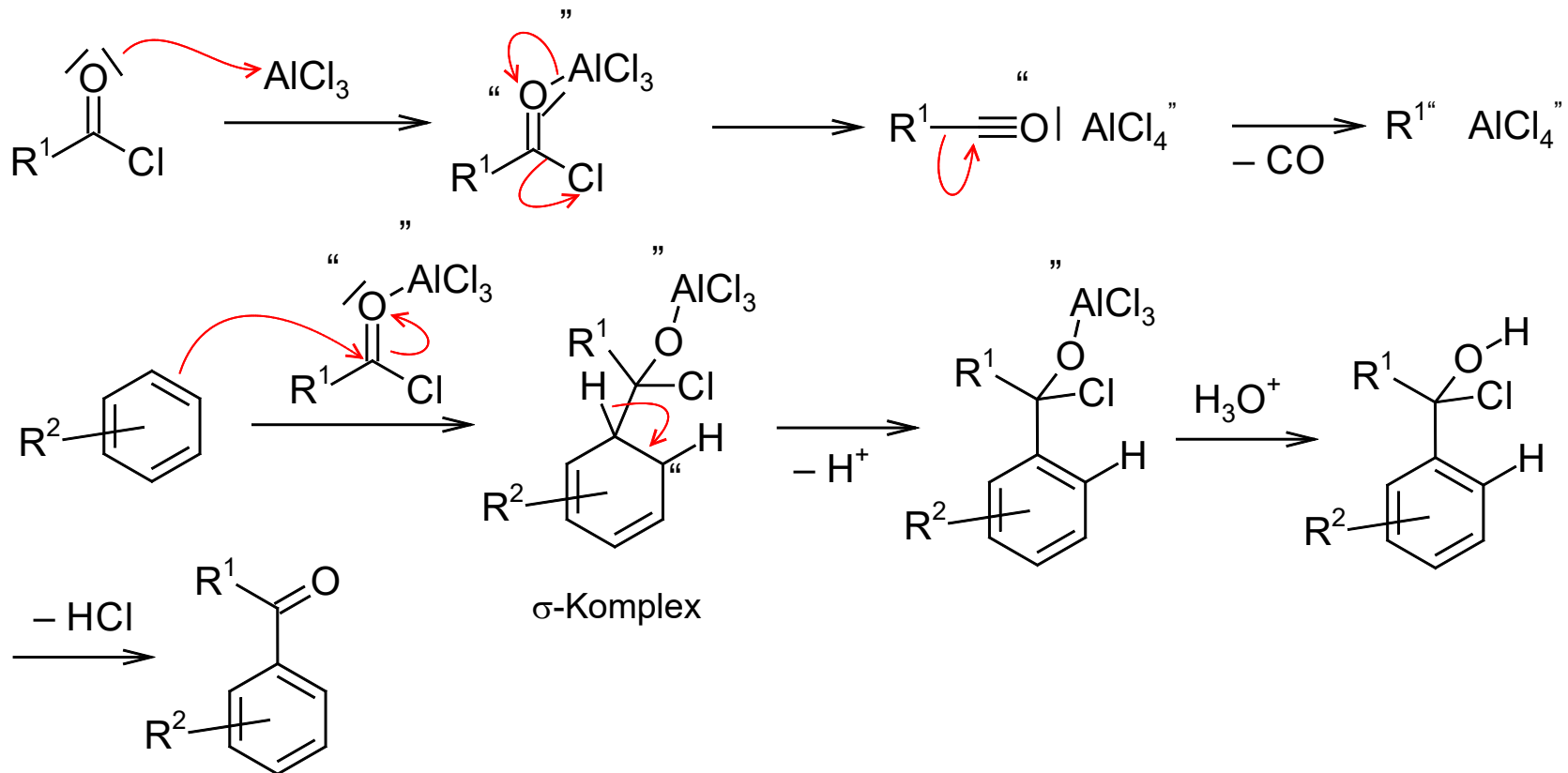
Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Podocarpin-Derivaten



3.7. durch Friedel-Crafts-Acylierung von Aromaten

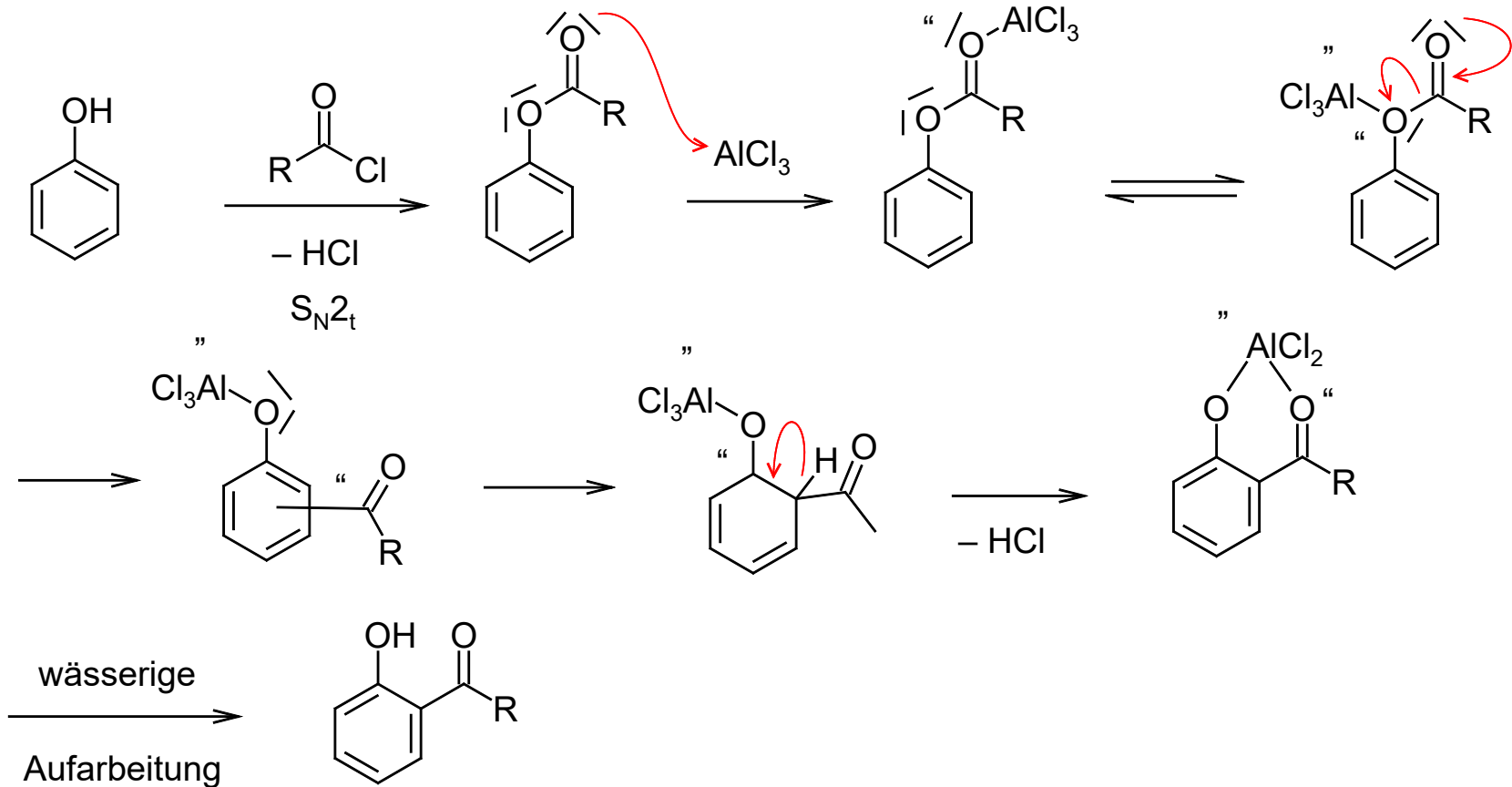
- Benzol oder elektronenreichere Aromaten lassen sich durch *Friedel-Crafts-Acylierung* in Aryl-Aryl-Ketone oder in Aryl-Alkyl-Ketone überführen. Geeignete Acylierungsmittel sind Säurehalogenide (Reaktivität $I > Br > Cl > F$), Anhydride, Carbonsäuren, Ketene und auch Ester.
- Als „Katalysator“ verwendet man Lewis-Säuren wie z.B. $AlCl_3$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$, $TiCl_4$ usw., aber auch H_2SO_4 , H_3PO_4 oder Polyphosphorsäure. Man benötigt mehr als 1 Äquivalent Katalysator, da die Lewis-Säure bis zur Hydrolyse der Reaktionsmischung am Carbonyl-Sauerstoff koordiniert bleibt. Ausnahme: $Sc(OTf)_3$ kann in katalytischen Mengen verwendet werden.
- Mehrfachacylierungen treten nicht auf, da die eingeführte Acylgruppe den Aromaten elektronenarm macht und dadurch desaktiviert.
- Dirigierende Effekte bereits vorhandener Substituenten müssen berücksichtigt werden.

- Mechanismus:



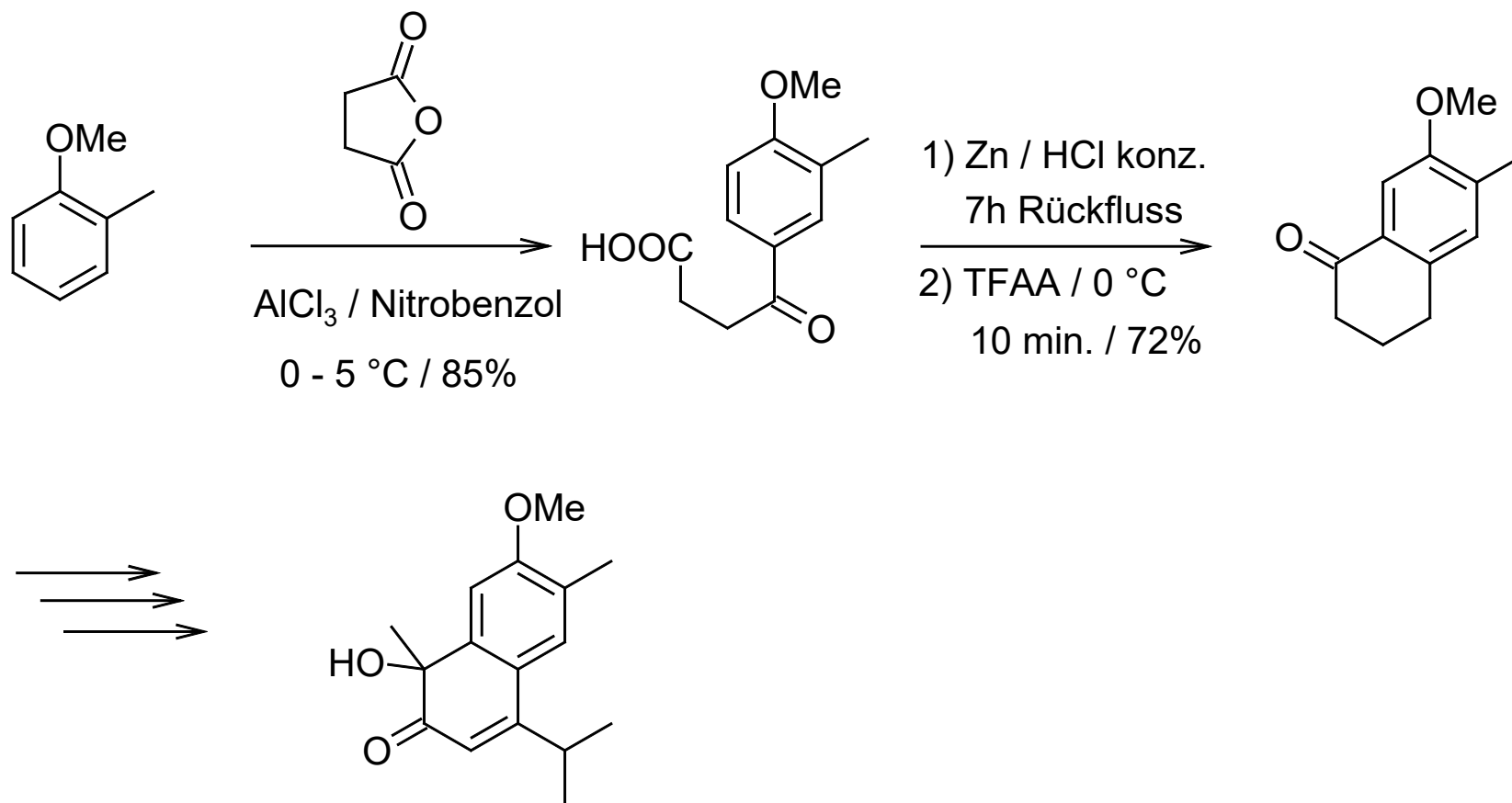
- Zwischen Edukt und σ -Komplex sowie zwischen σ -Komplex und Produkt tritt jeweils noch ein π -Komplex auf (nicht gezeichnet).
- Wenn sich stabilisierte Carbeniumionen ausbilden können, dann decarbonylieren die Acyliumionen und es bilden sich auch Alkylierungsprodukte (Nebenreaktion).

- Phenole werden erst am O acyliert und reagieren dann in einer *Fries-Umlagerung* zu den C-acylierten Produkten.

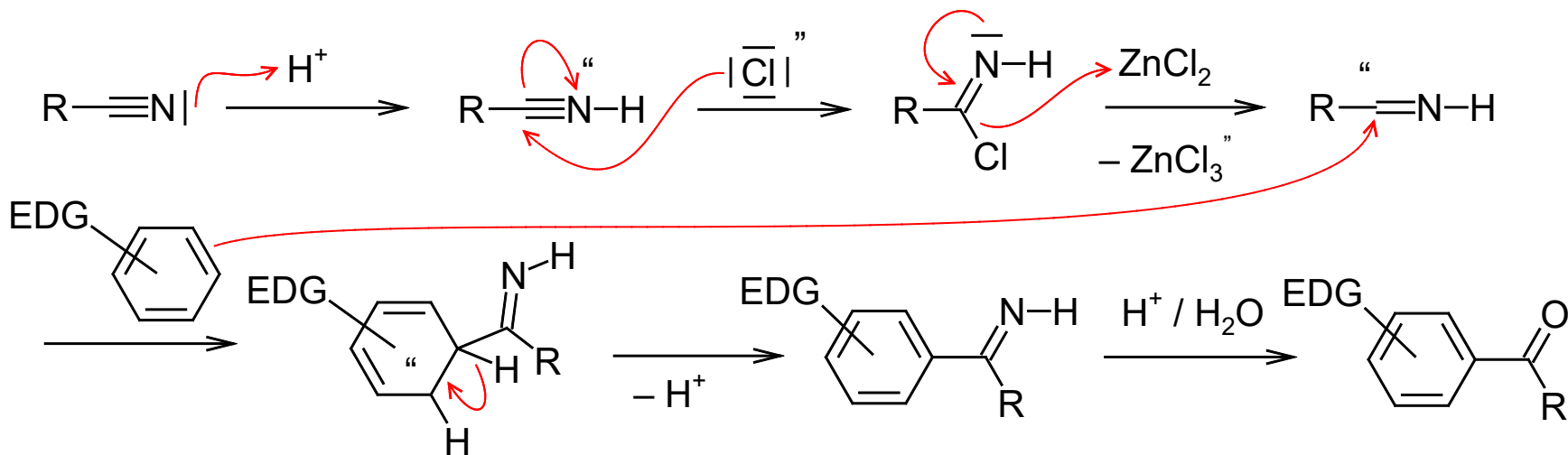


- Man braucht ebenfalls > 1 eq. Lewisäure. Ob die Reaktion *intra-* oder *intermolekular* abläuft, ist nicht vollständig geklärt.
- Meist entsteht das p-Produkt als Hauptprodukt.

Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Lacinilen

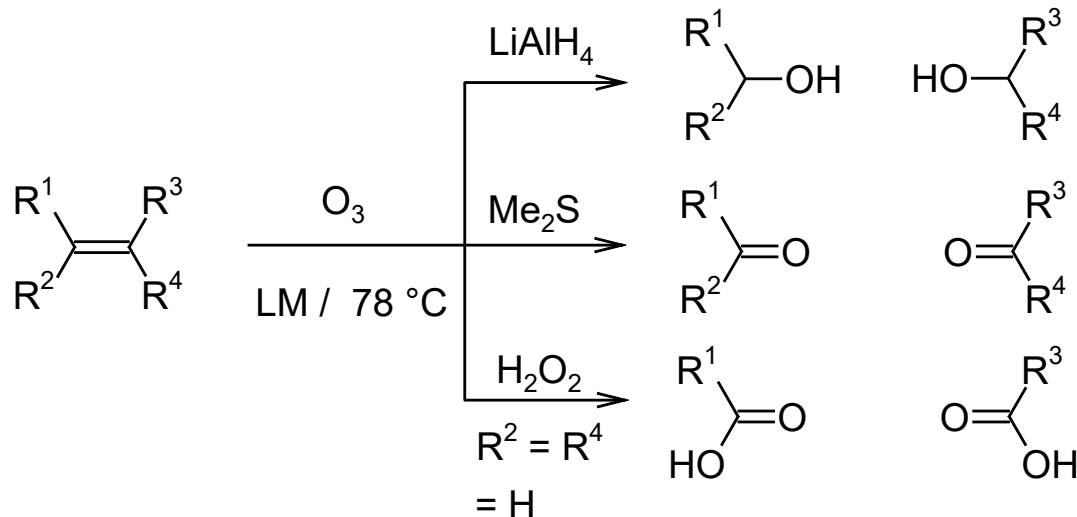


- Verwandte Reaktion: *Houben-Hoesch-Reaktion*.
Bei der Houben-Hoesch-Reaktion werden sehr reaktionsfähige Aromaten (Resorcin-, Phloroglucin- und Pyrogallol-Derivate u.a.) *nur* monoacyliert, während solche Aromaten bei Friedel-Crafts-Acylierungen auch mehrfach acyliert werden können.
- Man setzt sehr reaktive Aromaten mit Nitrilen in Gegenwart von ZnCl_2 und gasförmiger HCl zu monoacylierten Aromaten um.

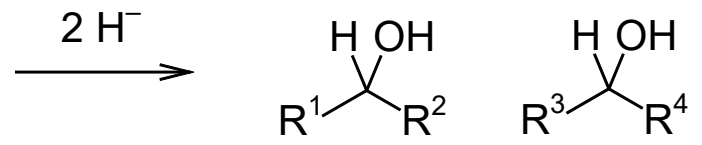
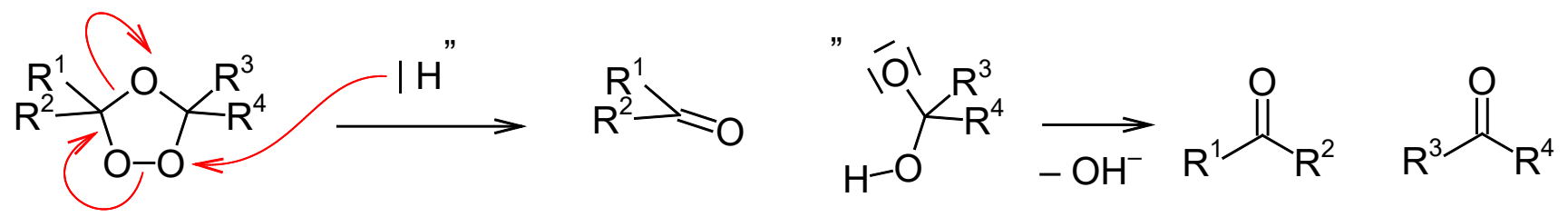
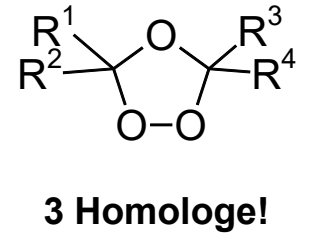
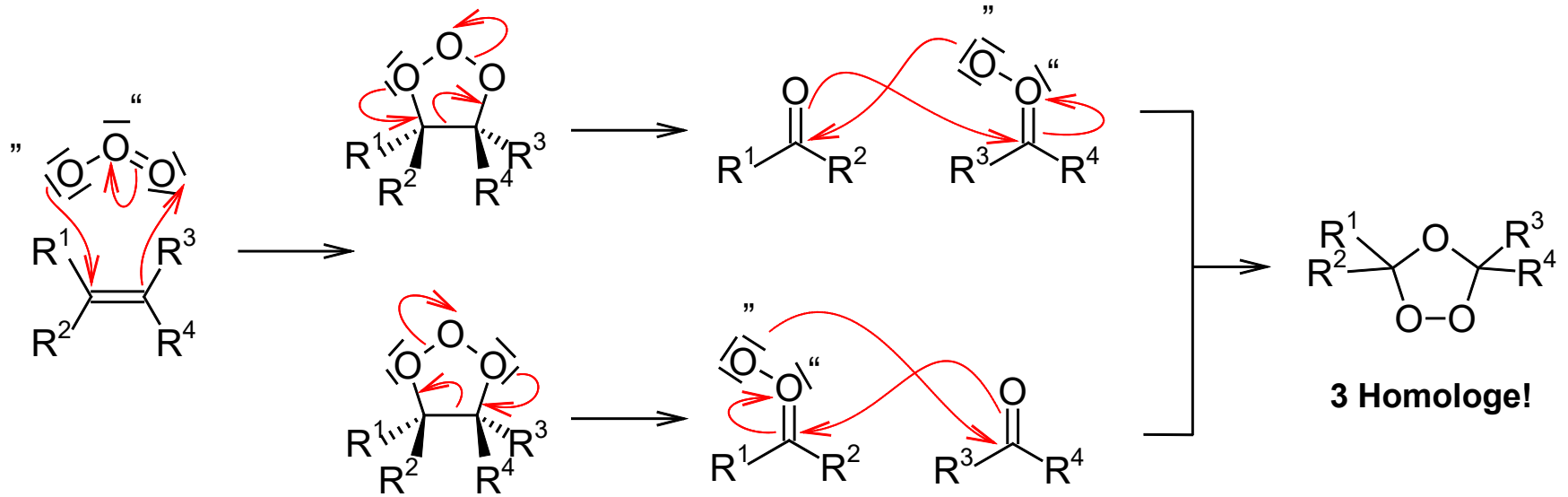


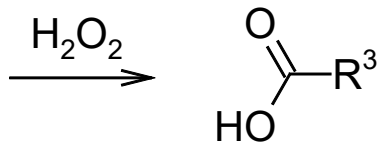
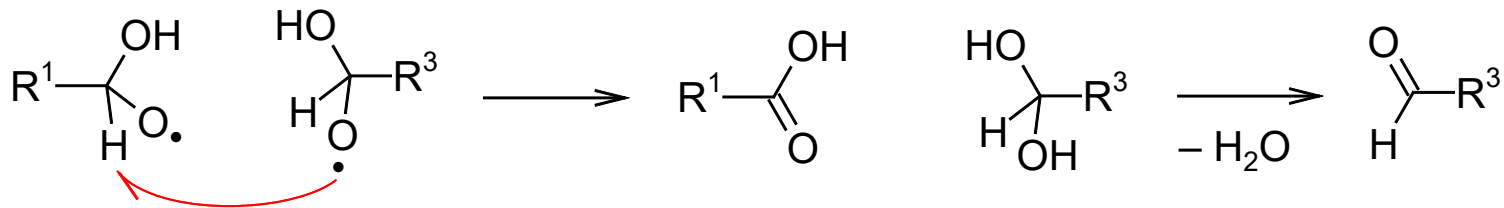
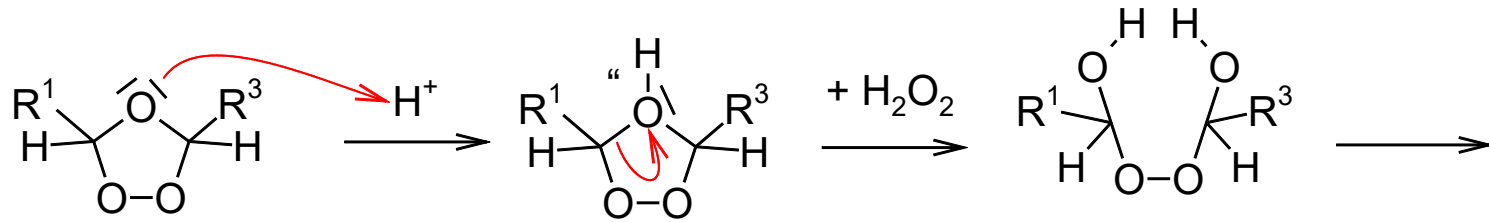
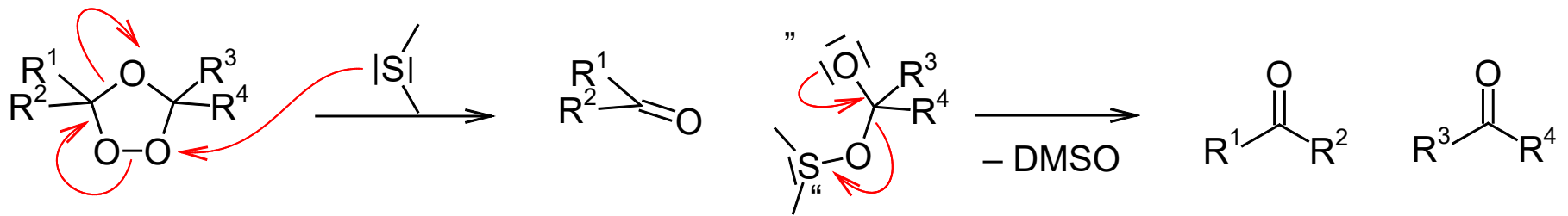
3.8. aus Alkenen durch Ozonolyse

- Mit Ozon können Doppelbindungen gespalten werden. Je nach Aufarbeitung kann man Alkohole, Aldehyde und/oder Ketone oder Carbonsäuren erhalten.
- Reduktive Aufarbeitung mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie NaBH_4 , LiAlH_4 oder Zn / HOAc führt zu Alkoholen.
- Reduktive Aufarbeitung mit Dimethylsulfid oder Triphenylphosphin ergibt Aldehyde und/oder Ketone.
- Oxidative Aufarbeitung mit H_2O_2 ergibt Carbonsäuren und/oder Ketone.



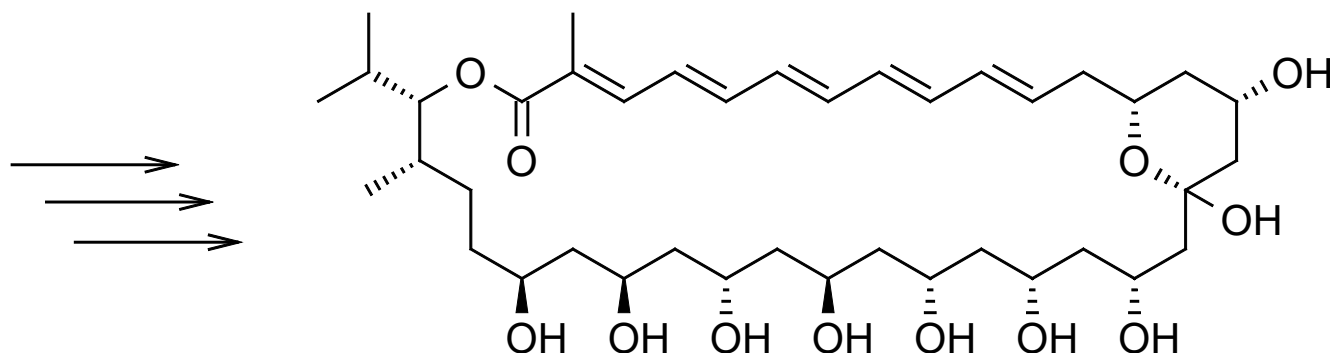
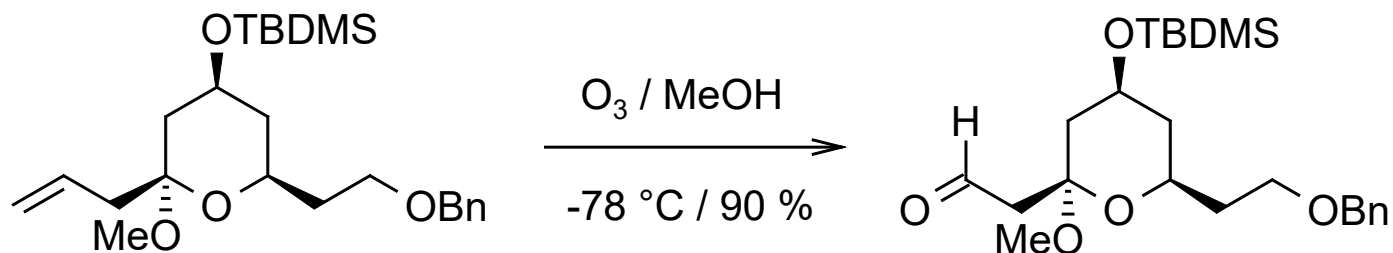
- Mechanismus in CH_2Cl_2 : 1,3-Dipolare Cycloaddition gefolgt von 1,3-Dipolarer Cycloreversion gefolgt von 1,3-Dipolarer Cycloaddition gefolgt von Aufarbeitung.



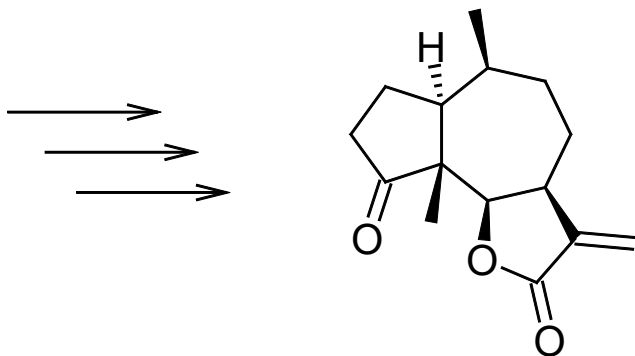
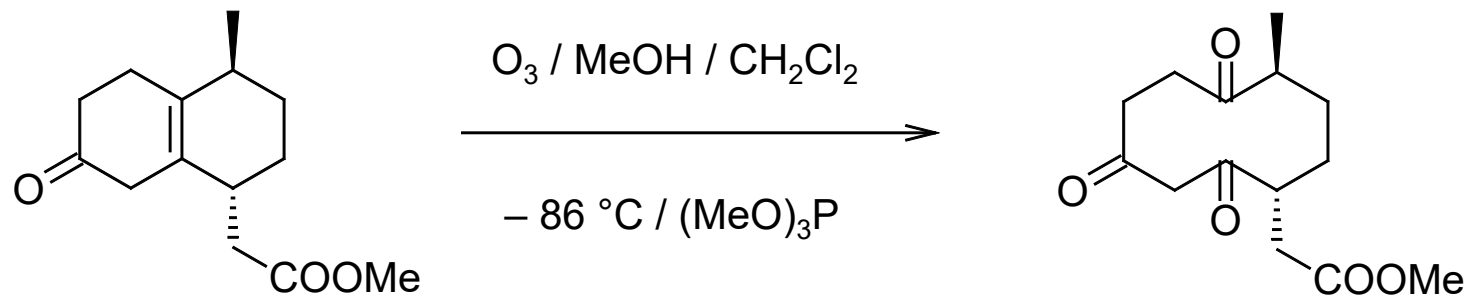


- Mechanismus in MeOH: 1,3-Dipolare Cycloaddition gefolgt von Peroxyacetalbildung! (MeOH fängt Carbonyloxide ab!).

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Roflamycoin

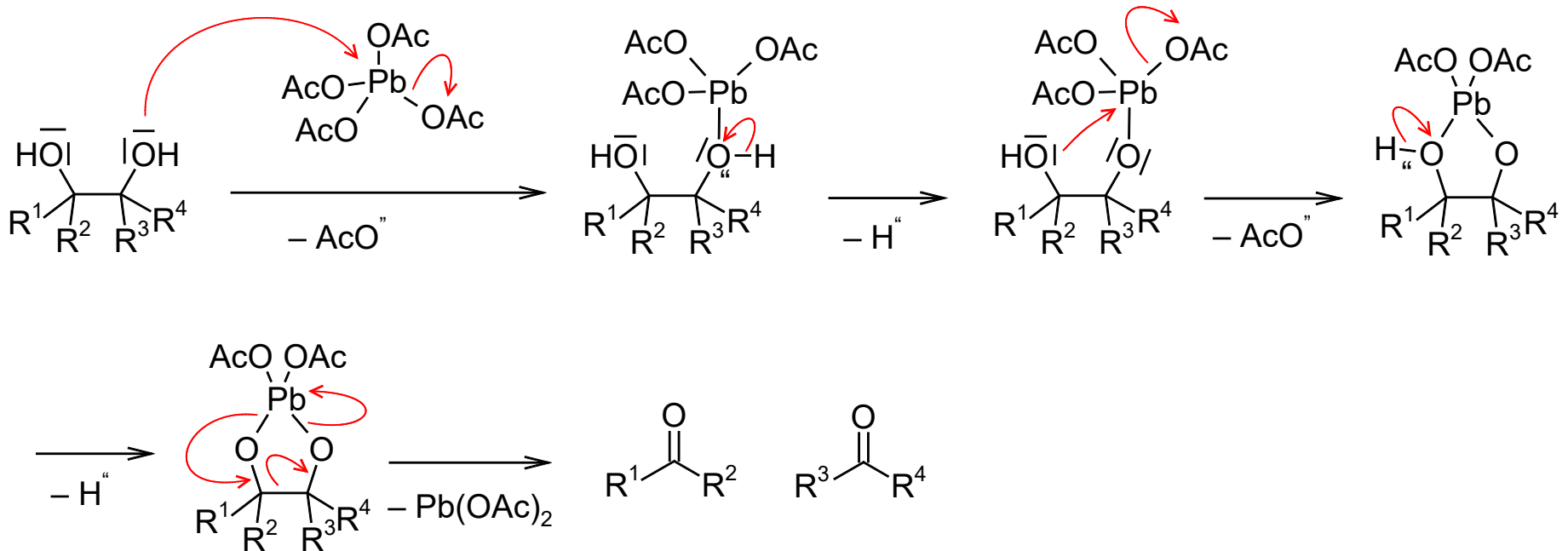


Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Damsin



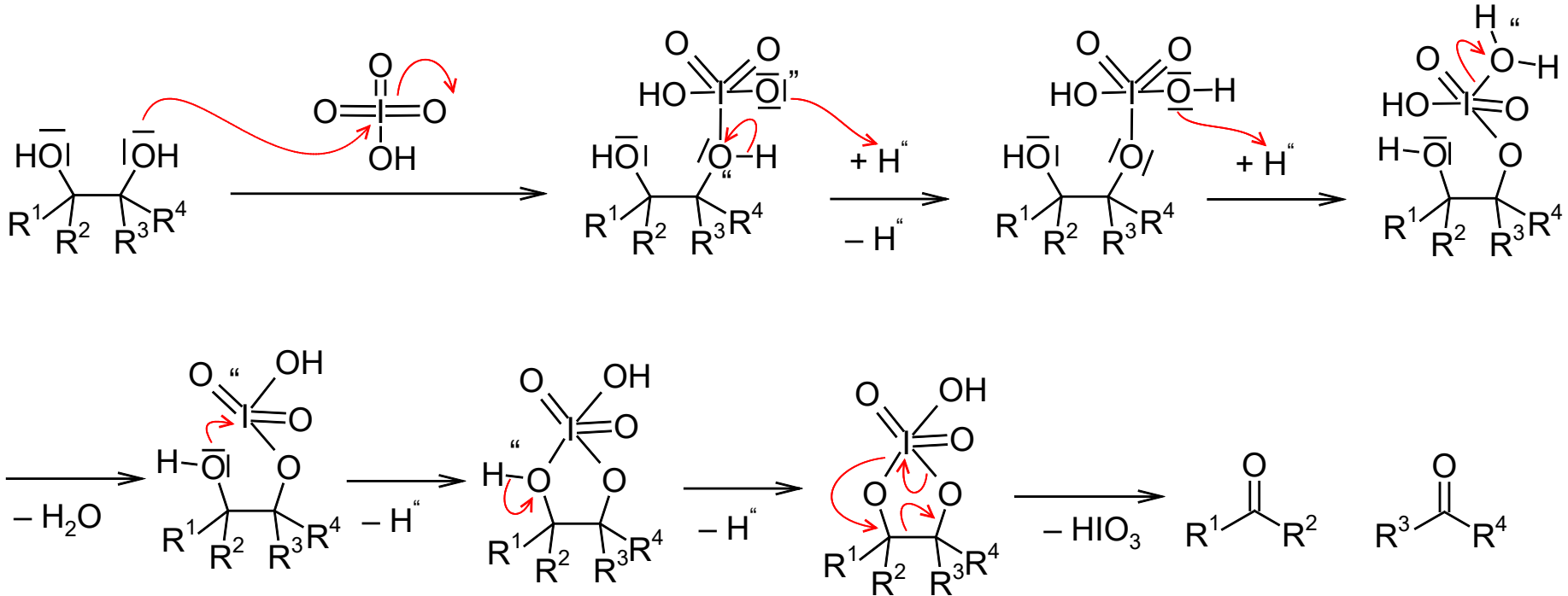
3.9. aus 1,2-Diolen durch Glycolspaltung

- 1,2-Diole (Glycole) können mit verschiedenen Reagenzien zu Aldehyden oder Ketonen gespalten werden.
- Criegee-Spaltung: Glycole werden mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ *unter wasserfreien Bedingungen* zu Aldehyden oder Ketonen gespalten.



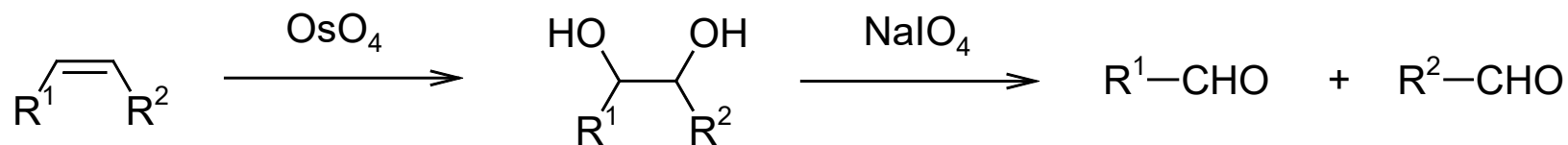
- Als Lösungsmittel verwendet man üblicherweise Eisessig. Für $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$ erhält man Aldehyde (keine Weiteroxidation!)

- Malaprade-Spaltung: Glycole werden mit Periodsäure HIO_4 (H_5IO_6) in wässriger Lösung zu Aldehyden oder Ketonen gespalten. In der Praxis wird diese Reaktion oft mit NaIO_4 unter sauren Bedingungen durchgeführt.

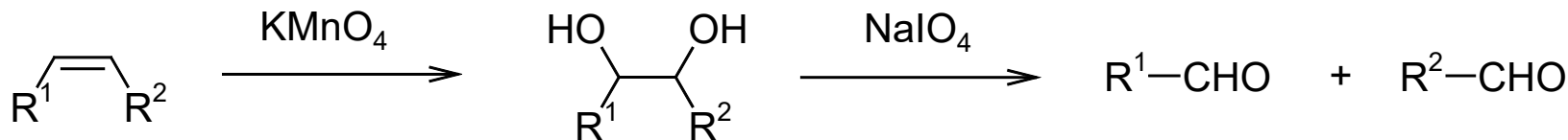


- Auch wenn NaIO_4 in wässriger Lösung eingesetzt wird, spricht man von Malaprade-Spaltung

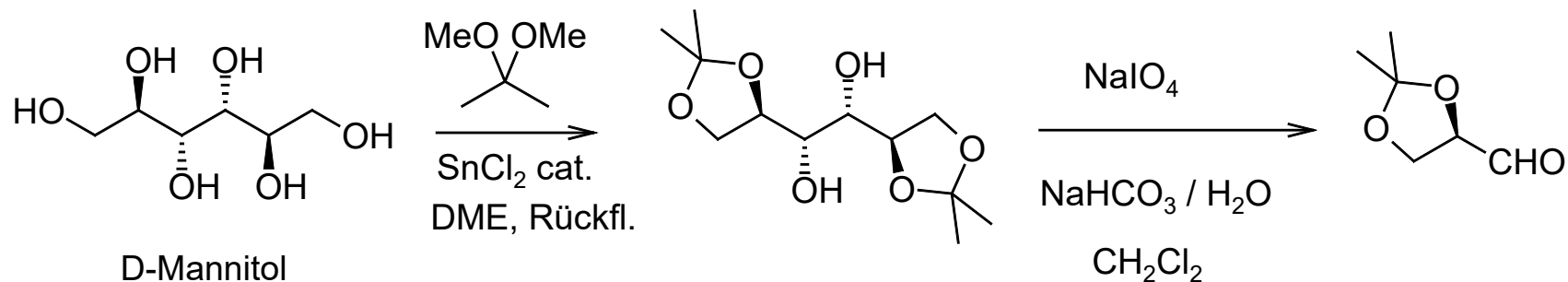
- Verwandte Reaktionen: Bei der Lemieux-Johnson-Oxidation werden C=C-Doppelbindungen mit $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4$ oxidativ gespalten. Dabei wird die Doppelbindung durch katalytische Mengen OsO_4 zunächst in das cis-Diol überführt, das dann mit NaIO_4 oxidativ gespalten wird. Das Os(VI)-Intermediat wird durch NaIO_4 wieder zu OsO_4 oxidiert.



- Bei der Lemieux-von Rudloff-Oxidation ist OsO_4 durch KMnO_4 ersetzt.

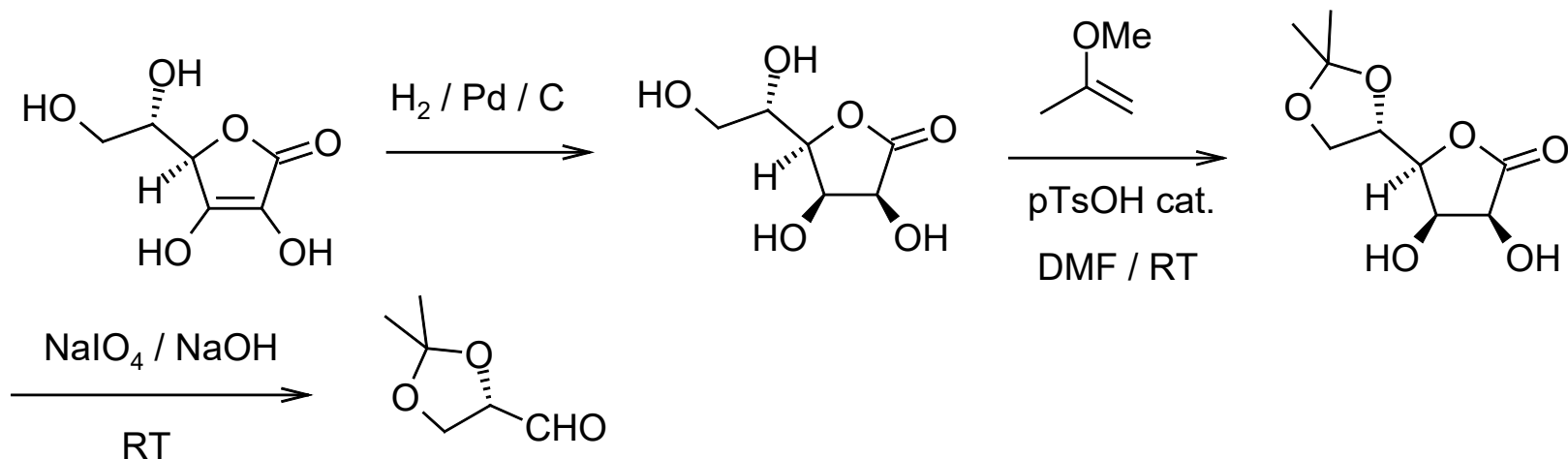


Beispiel: 1) Synthese von D-Glycerinaldehyd-acetonid



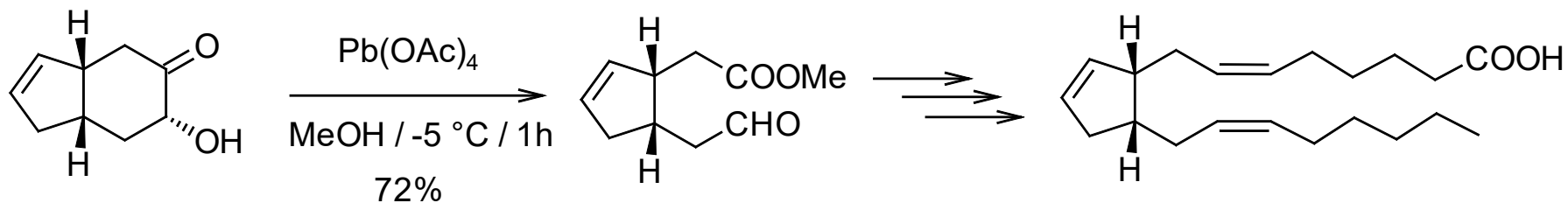
J. D. Bryant et al., *Org. Synth.* **72**, 6-10 (1995)

Beispiel: 2) Synthese von L-Glycerinaldehyd-acetonid

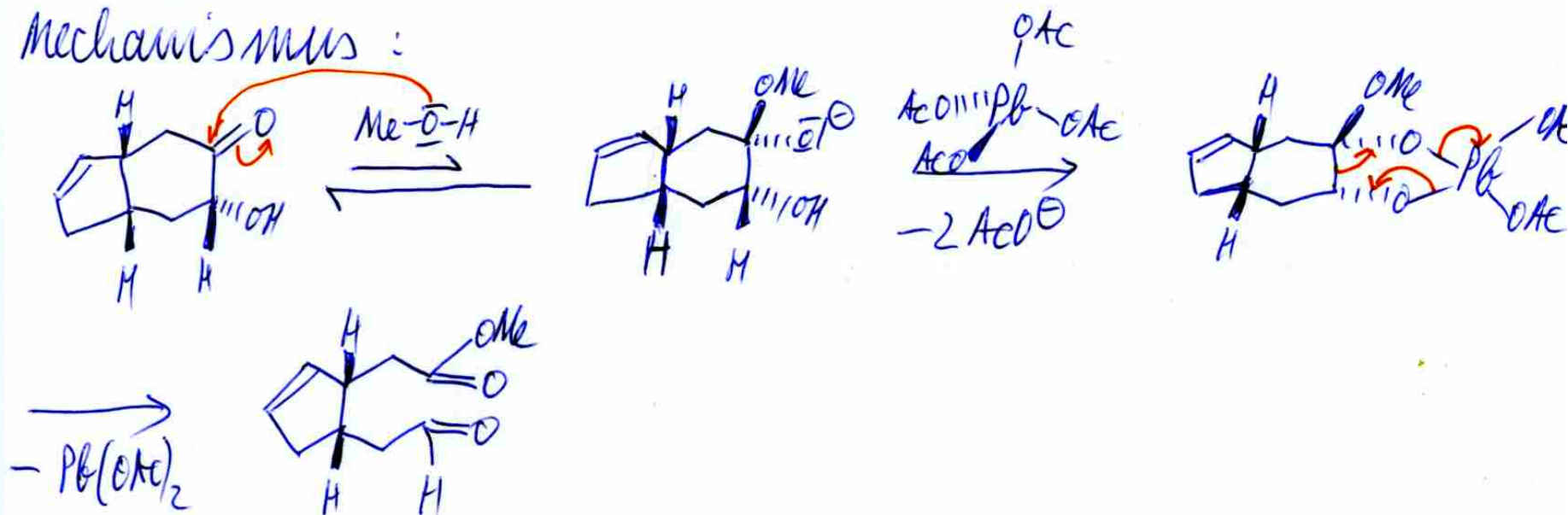


C. Hubschwerlen et al., *Org. Synth.* **72**, 1-4 (1995)

Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Preclavulon A

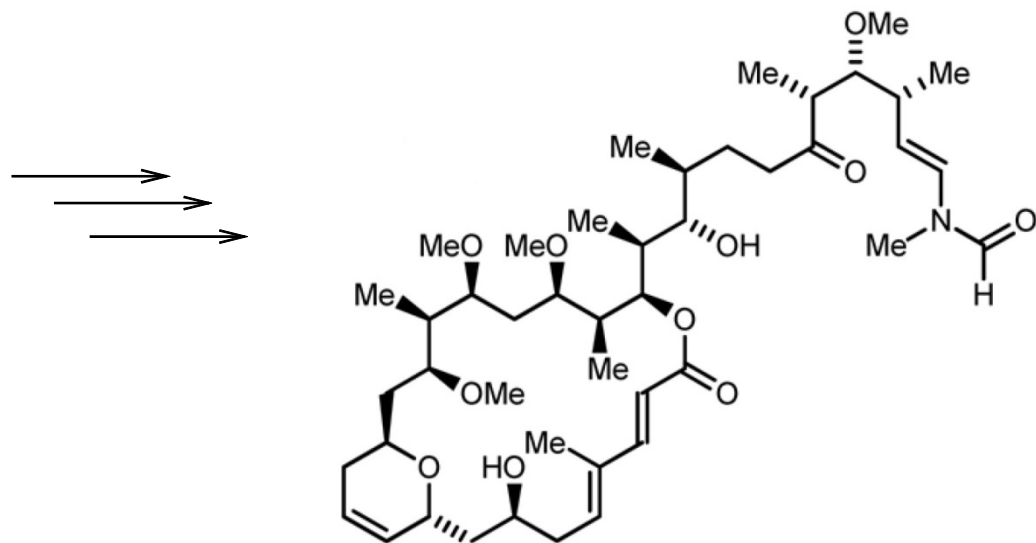
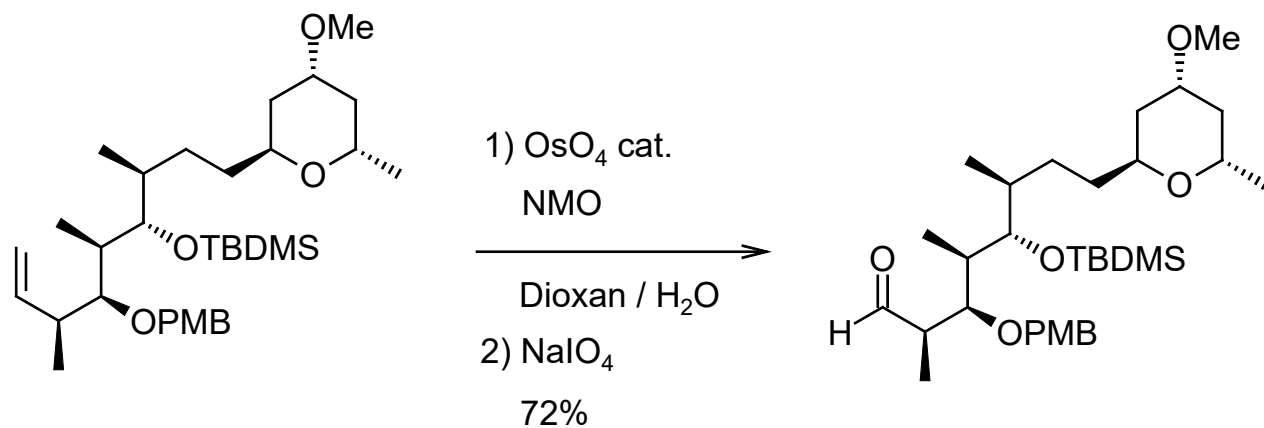


Mechanismus:



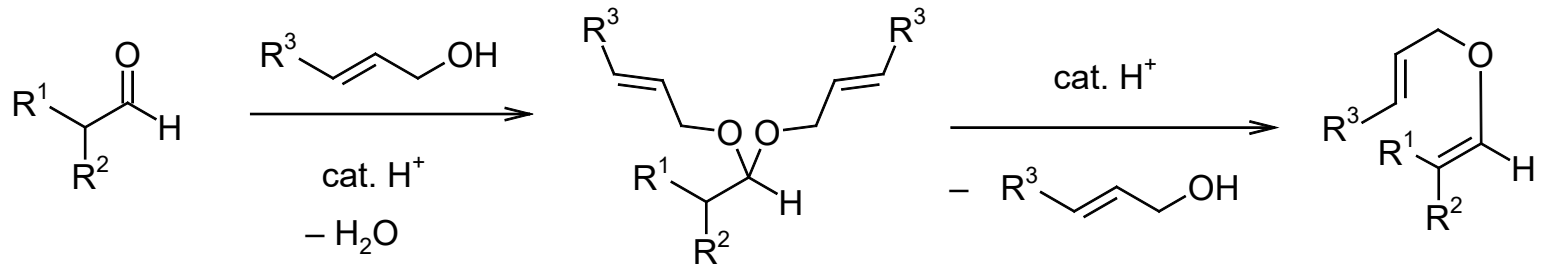
E. J. Corey et al., *Tetrahedron Lett.* **29**, 995-998 (1988).

Beispiel: 4) Teilschritt aus der Synthese von Premisakinolid A

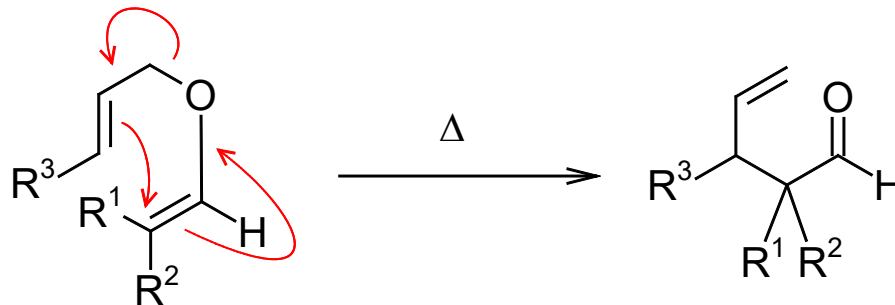


3.10. aus Vinyl-Allyl-Ethern durch Claisen-Umlagerung

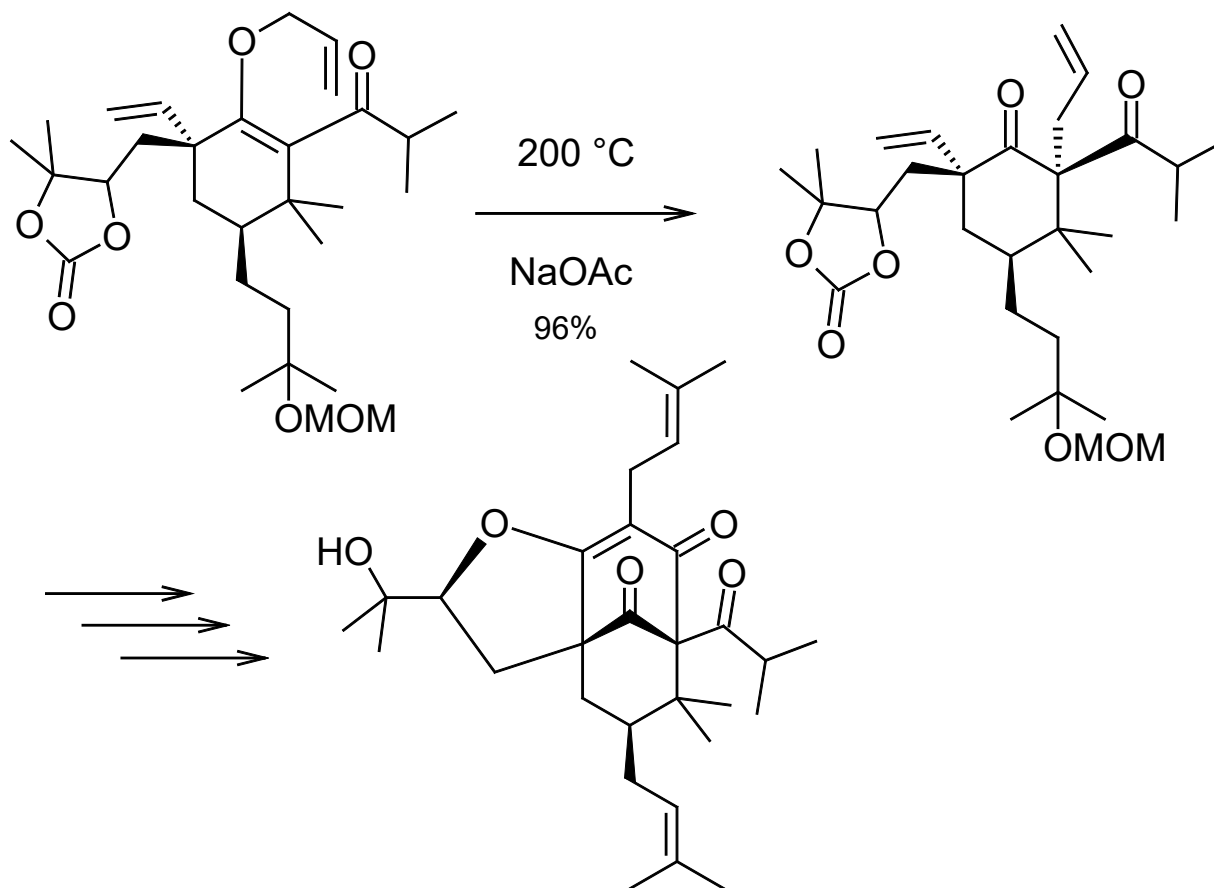
- Allyl-Vinyl-Ether sind aus Aldehyden oder Ketonen und Allylalkoholen leicht zugänglich.



- Erhitzt man Allyl-Vinyl-Ether, dann findet eine sogenannte sigmatrope Umlagerung statt (griech. tropos = betreffend, einwirkend), bei der 3 Elektronenpaare in einem 6-gliedrigen Übergangszustand verschoben werden. Es bildet sich ein γ,δ -ungesättigter Aldehyd oder ein γ,δ -ungesättigtes Keton.

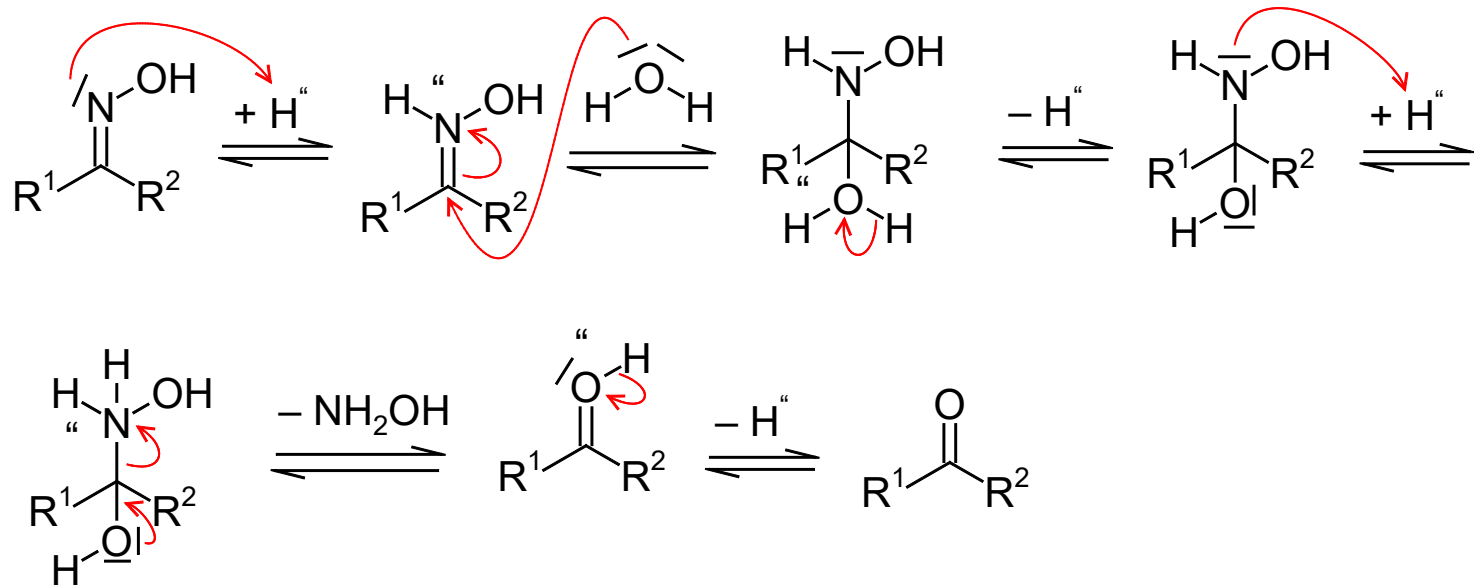


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Garsubellin A



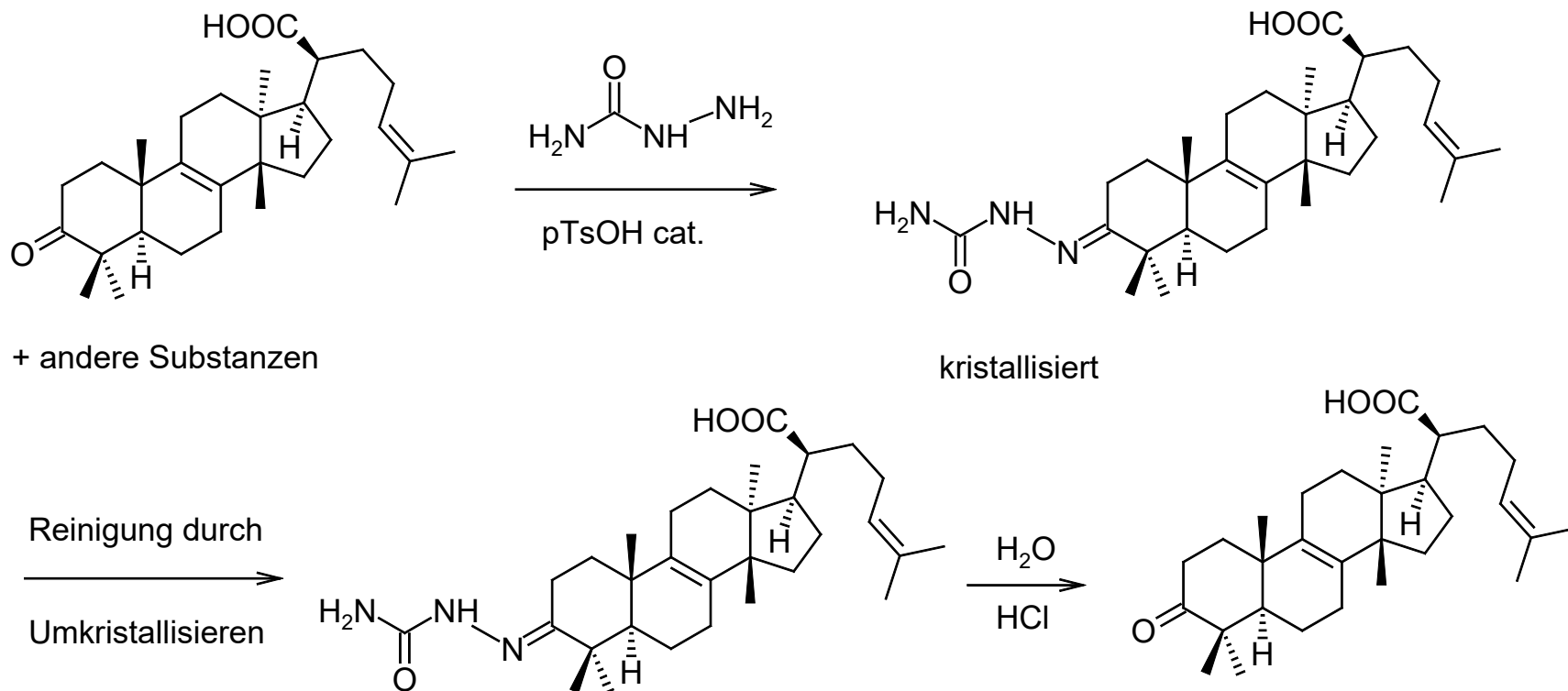
3.11. aus Iminen, Oximen und Hydrazone durch Hydrolyse

- Imine, Oxime und Hydrazone lassen sich säurekatalysiert zu Aldehyden bzw. Ketonen hydrolysieren.



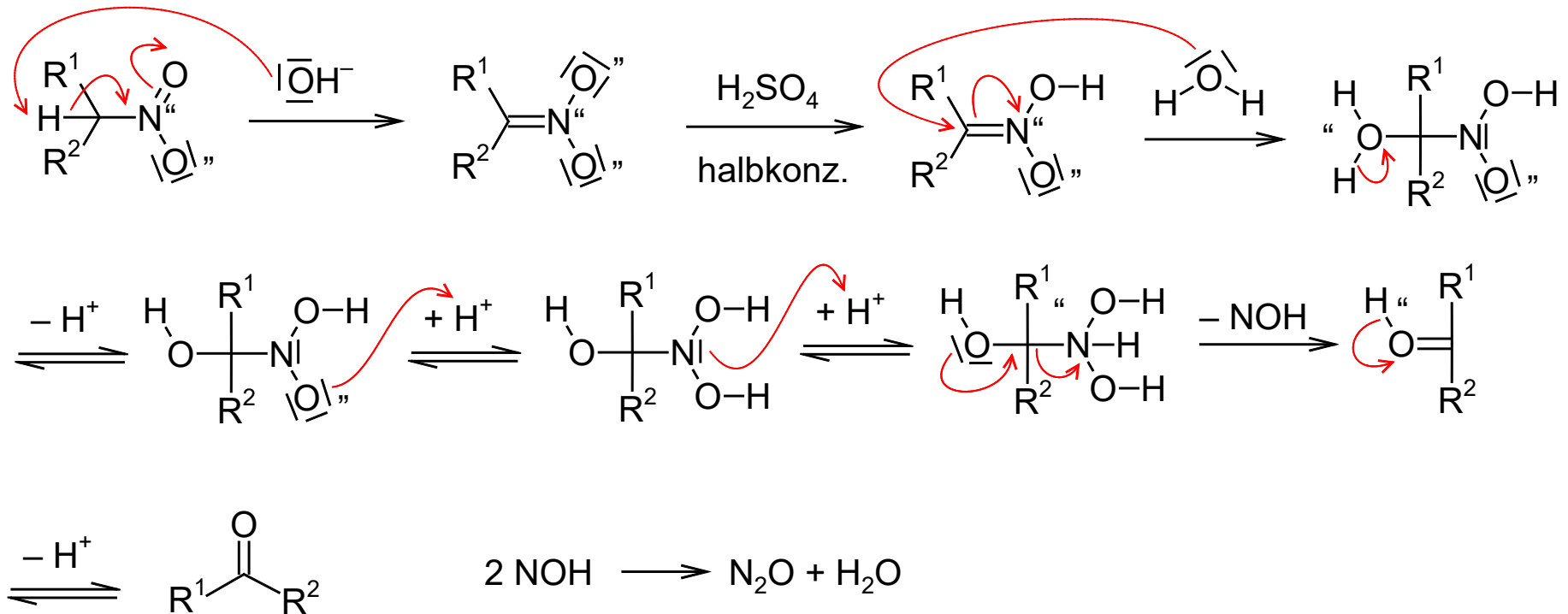
- Wichtig: alle Schritte sind Gleichgewichtsreaktionen. Durch große Mengen Wasser wird das Gleichgewicht auf die Seite der Carbonylverbindung verschoben.
- Analog verlaufen die Hydrolysen von Iminen und Hydrazone.

Beispiel: Derivatisierung von 3-Oxo-Tirucallensäure zur Isolierung und Reinigung

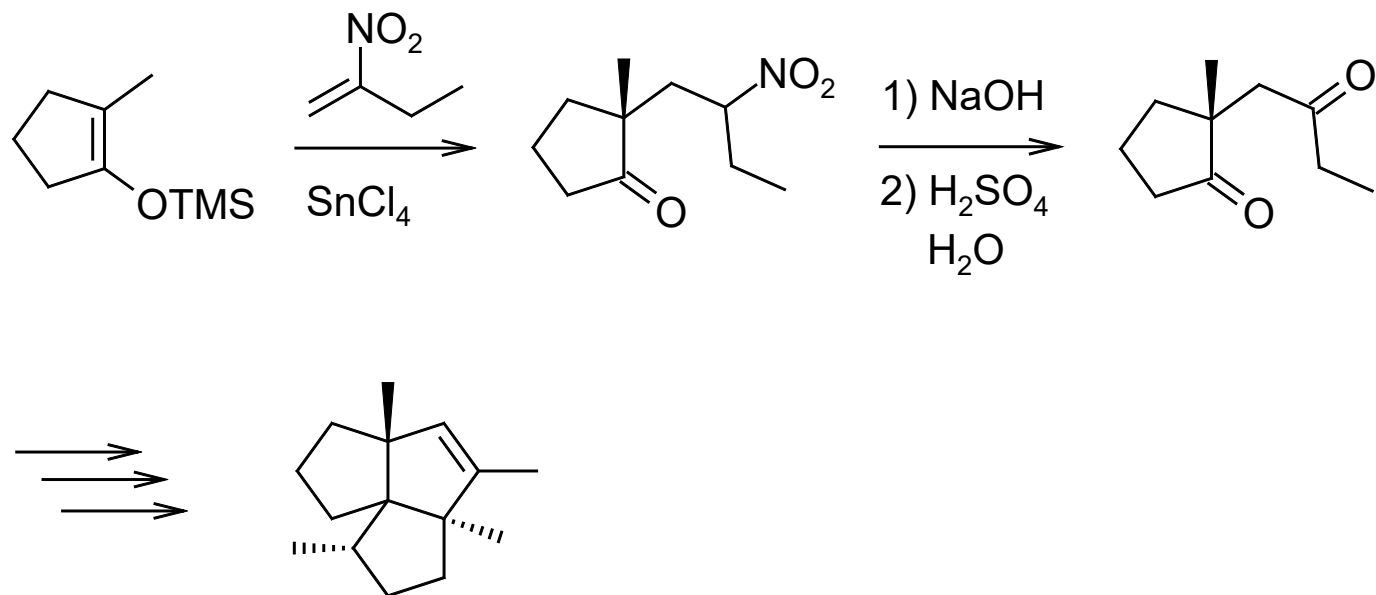


3.12. aus Nitroverbindungen durch Nef-Reaktion

- Substituierte Nitroalkane werden mit Basen deprotoniert und dann sofort wieder angesäuert. Die erhaltene tautomere Form (Aci-Nitro-Form) wird im stark sauren zum Aldehyd oder Keton hydrolysiert.
- Substanz muss säurestabil sein.
- Klassische Anwendung in der Zuckerchemie (Emil Fischer).



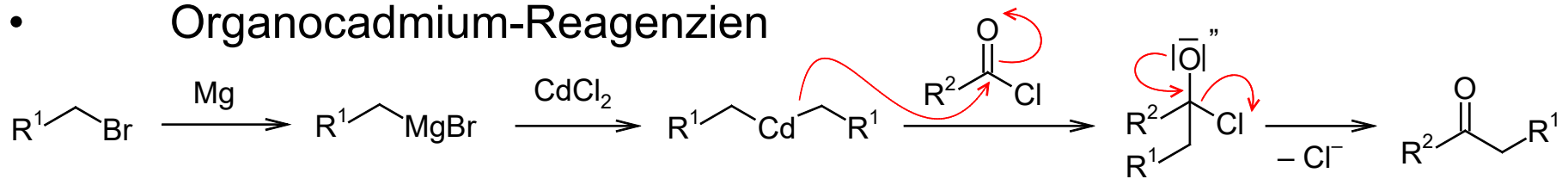
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Isocomen



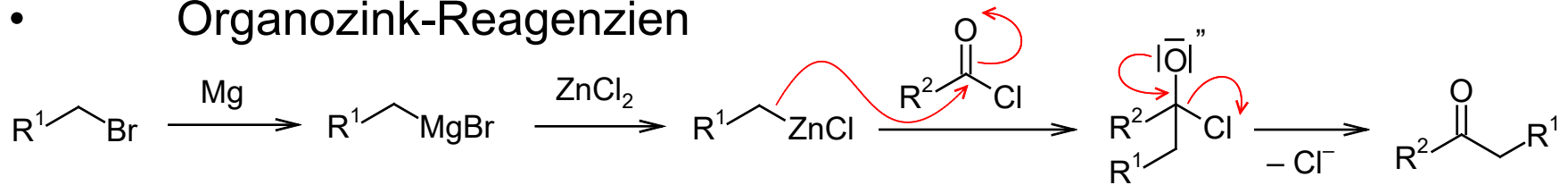
3.13. aus Carbonsäurederivaten durch Nucleophile Substitution

- Carbonsäurederivate können nur durch solche nucleophilen Reagenzien in Ketone überführt werden, die selbst nicht mit Ketonen reagieren.

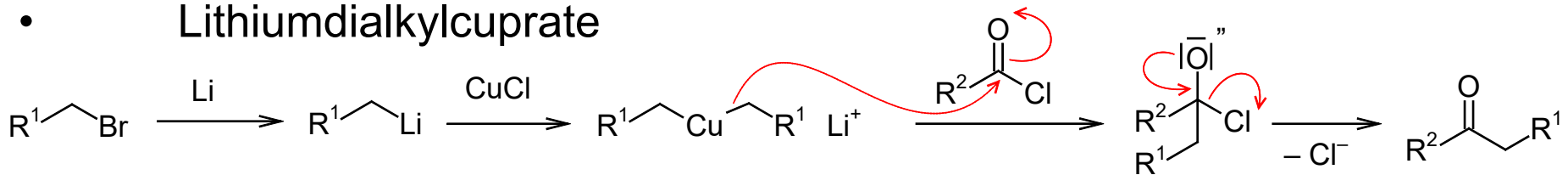
- Organocadmium-Reagenzien



- Organozink-Reagenzien

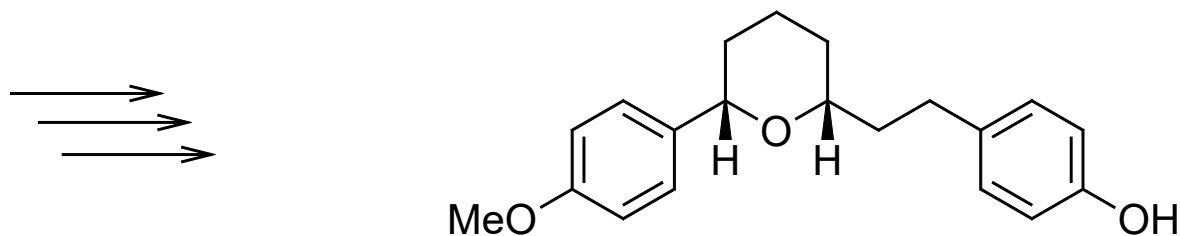
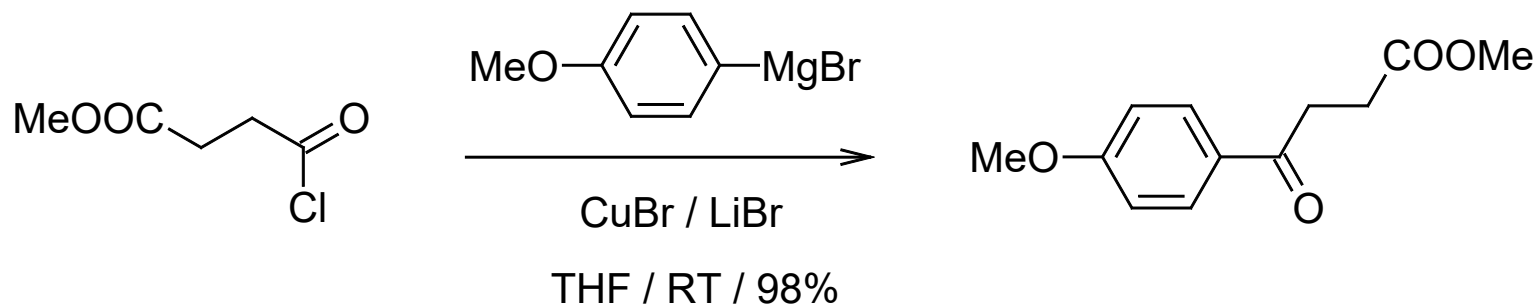


- Lithiumdialkylcuprate



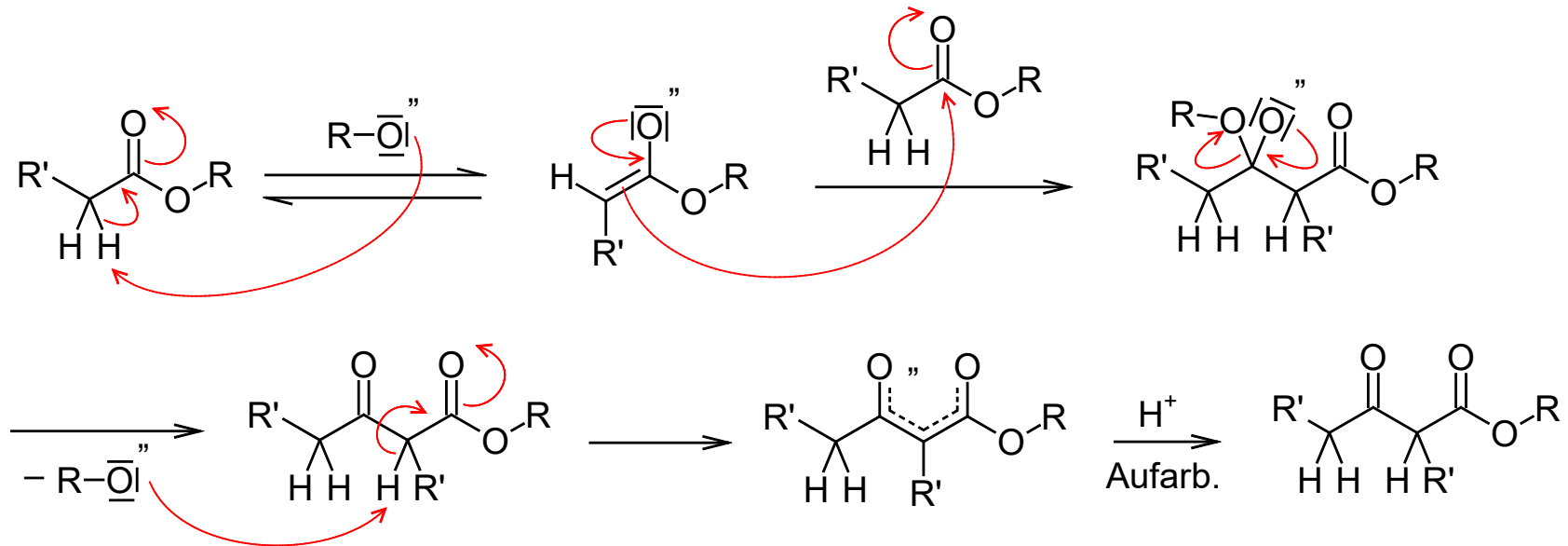
- Lithiumenolate lassen sich analog mit Säurechloriden (und auch mit Estern) zu 1,3-Diketonen umsetzen.

Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Centrolobin



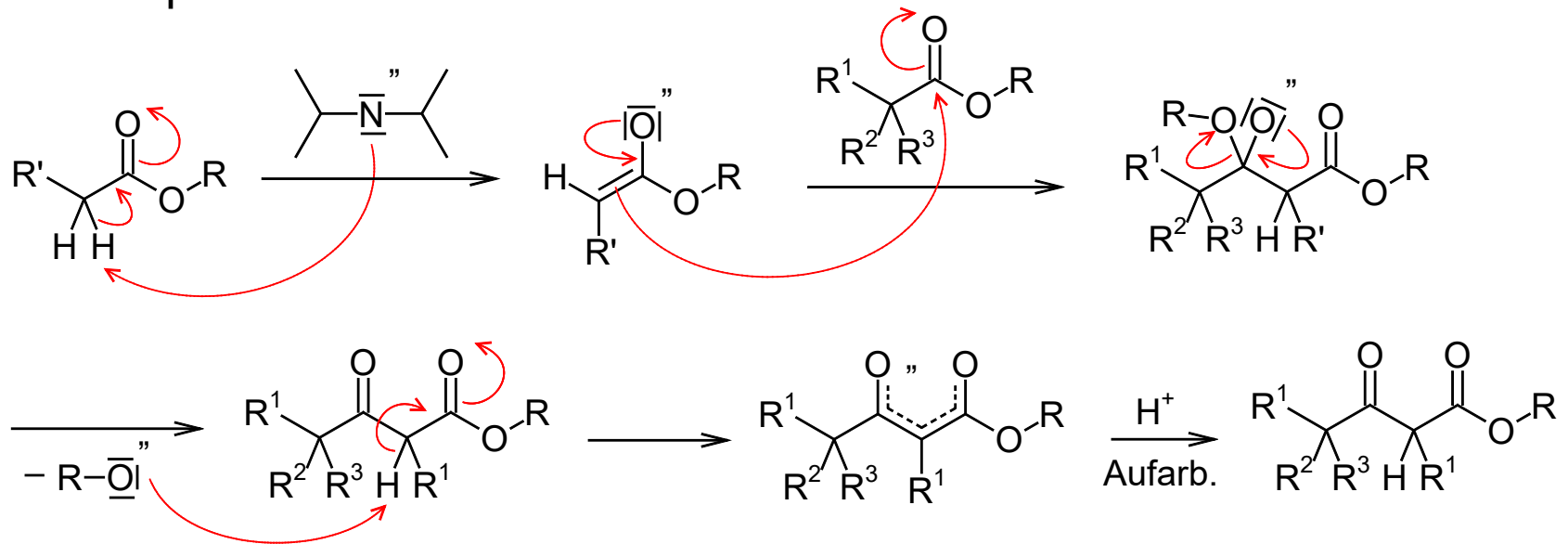
3.14. aus Carbonsäurederivaten durch Claisen-Kondensation

- Bei der Claisen-Kondensation werden Carbonsäureester in α -Position deprotoniert und üblicherweise mit sich selbst umgesetzt.



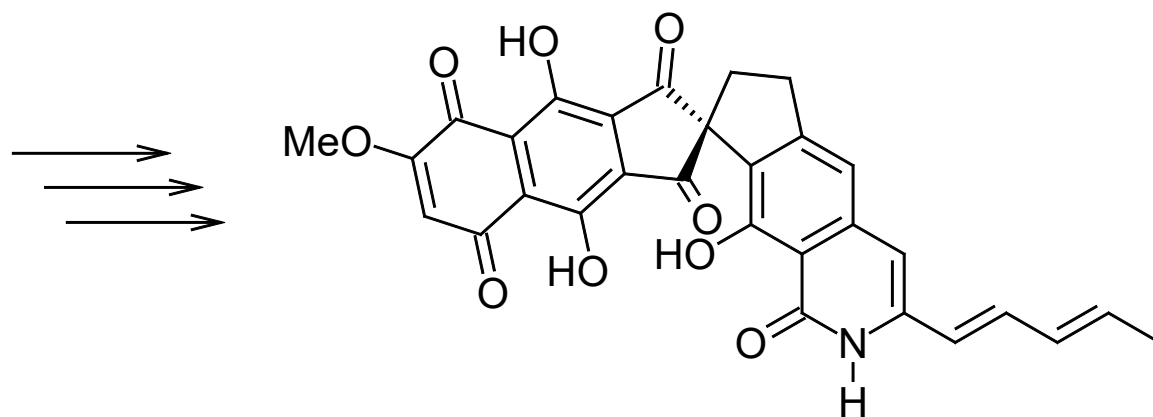
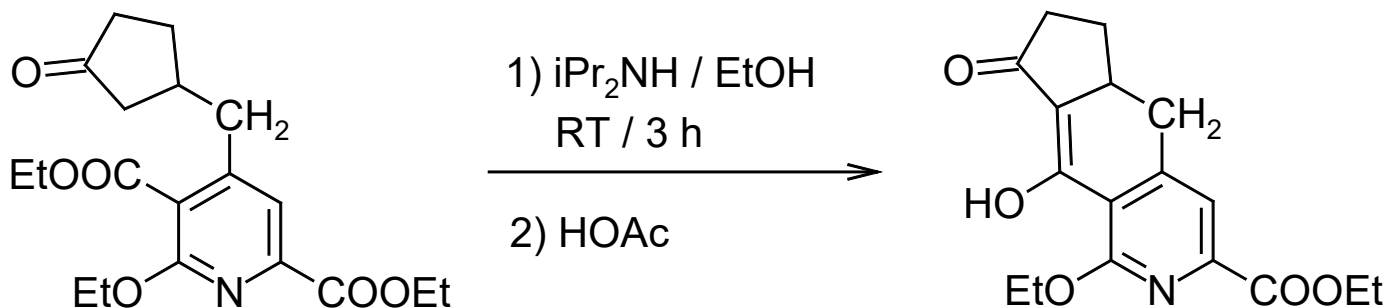
- Als Base verwendet man üblicherweise das Alkoholat, das formal auch im Erster vorkommt. Andere Alkoholate würden teilweise zur Umesterung führen.
- Man kann als Base auch LDA (oder vergleichbar starke Basen) oder NaH verwenden.

- Man kann auch *gekreuzte* Claisen-Kondensationen mit zwei *verschiedenen* Estern durchführen. Um zu vermeiden, dass sich Produktgemische bilden, darf einer der beiden Ester *keine* α -H-Atome besitzen. Der andere Ester wird dann mit LDA o.ä. *irreversibel* deprotoniert.



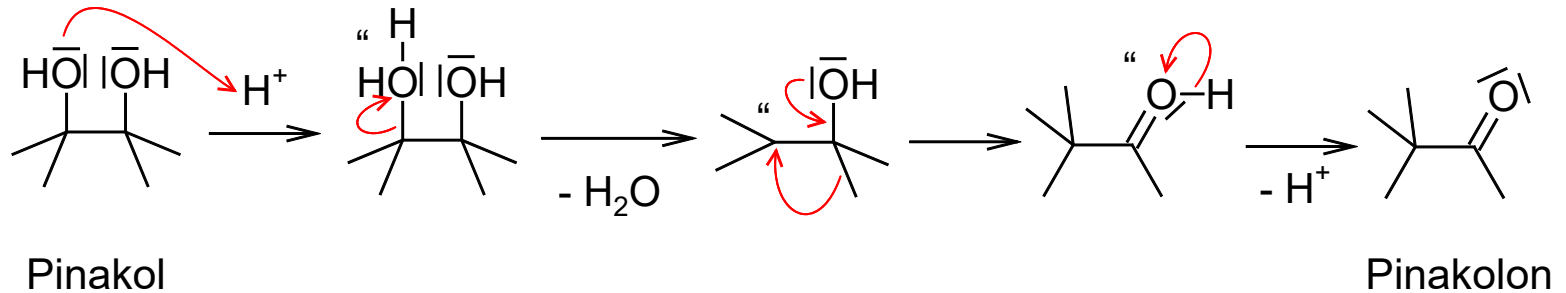
- Die Reaktion von Esterenolaten mit Aldehyden oder Ketonen β -Hydroxyestern bzw. die Reaktion von Ketonenolaten mit Estern zu 1,3-Diketonen bezeichnet man allgemein als Claisen-Reaktion.
- Intramolekulare* Esterkondensationen werden als *Dieckmann-Kondensationen* bezeichnet.

Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Fredericamycin



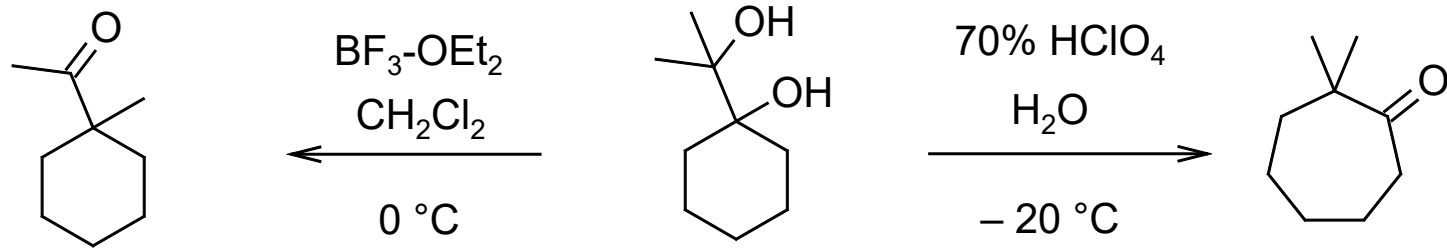
3.15. durch Pinacol-Umlagerung

- Klassisch können 1,2-Diole nach Behandlung mit Schwefelsäure oder anderen Brønsted-Säuren zu Ketonen umlagern.

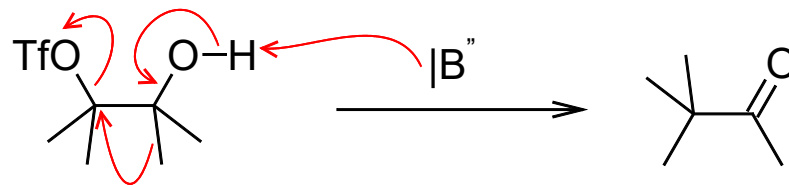


- Als Zwischenprodukte oder Nebenprodukte können Epoxide auftreten.
- Bei unsymmetrischen Diolen bildet sich zunächst das stabilste Carbeniumion. Die verbleibenden Reste am tertiären Alkohol wandern um so leichter, je nucleophiler sie sind, weil sie *mit ihrem Elektronenpaar* wandern (Anionotrope Umlagerung oder Nucleophile Umlagerung).

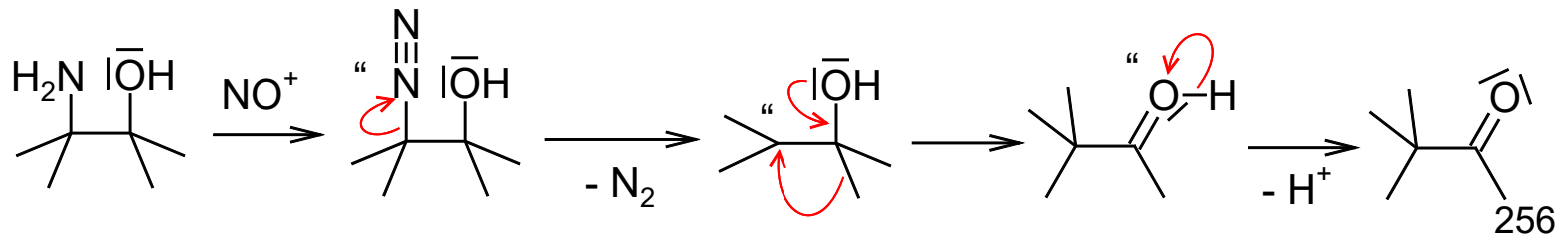
- Statt Brønsted-Säuren kann man auch Lewis-Säuren verwenden. Oft ändert sich dann das erhaltene Produkt.



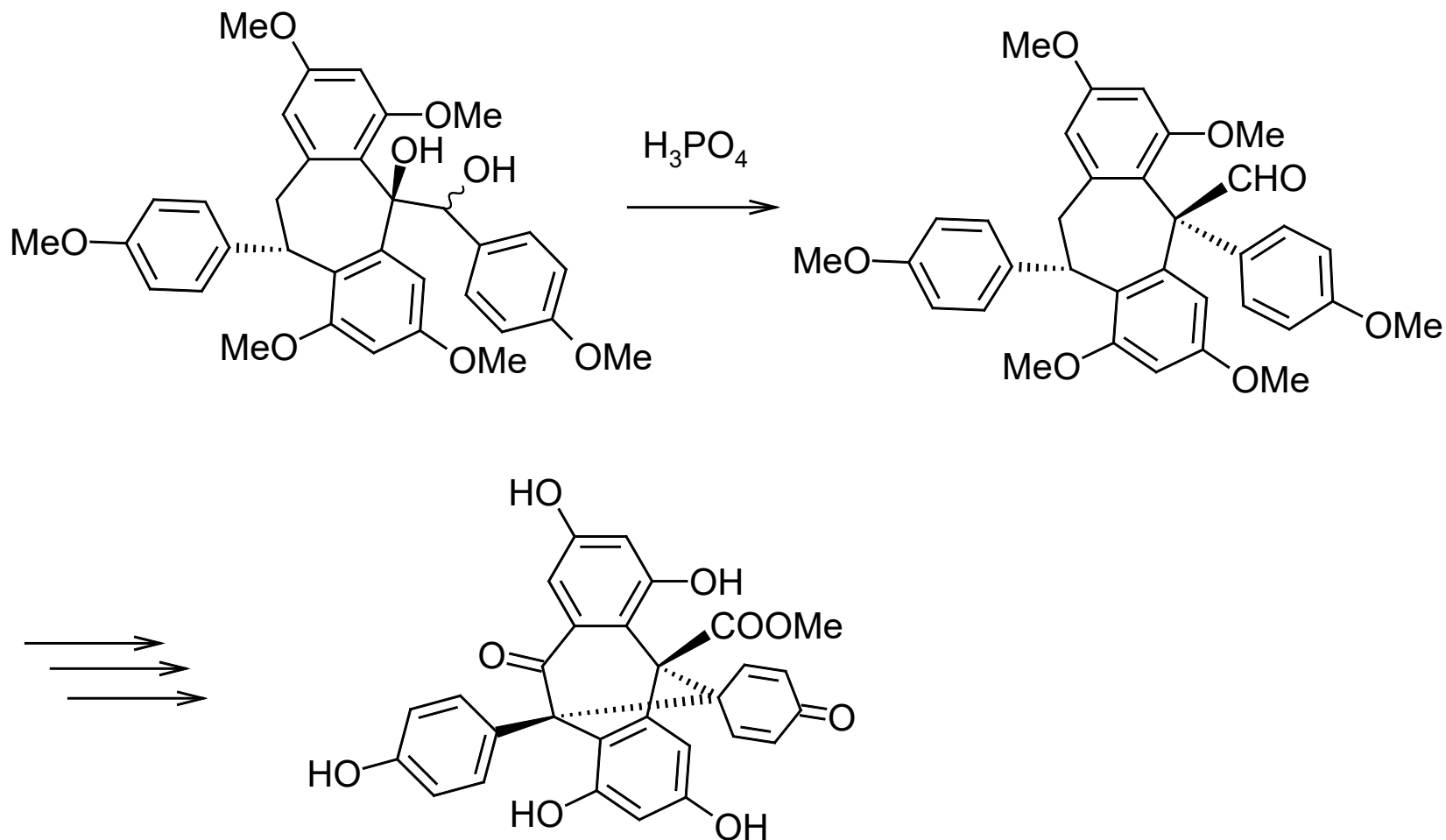
- Man kann die Reaktion auch unter basischen Bedingungen durchführen, wenn eine der beiden OH-Gruppen selektiv in eine gute Abgangsgruppe überführt werden kann.



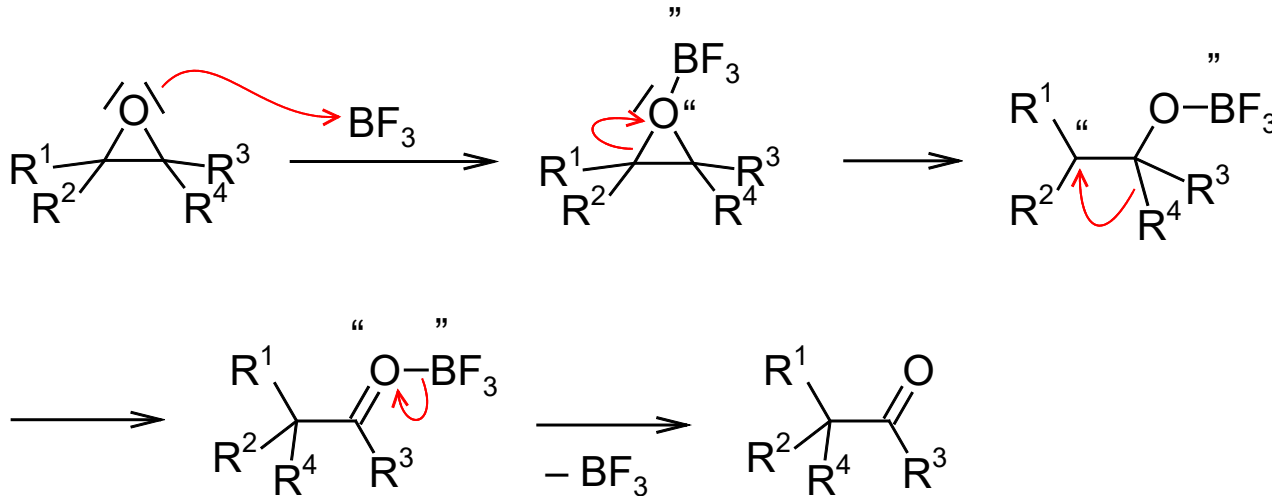
- Verwandte Reaktion: Semipinacol-Umlagerung



Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Hopeanol

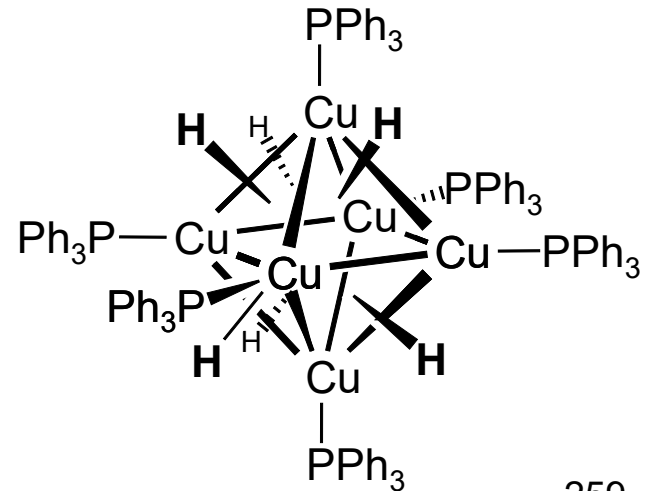
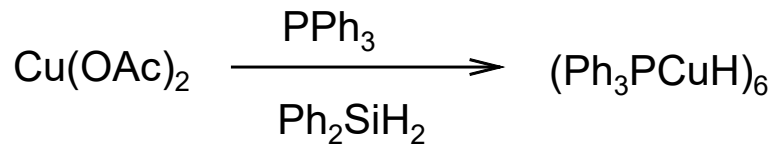


- Verwandte Reaktion: Umlagerung von Epoxiden
 Epoxide lassen sich in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder MgBr_2 oder anderen Lewis-Säuren zu Ketonen umlagern. Die Umlagerung verläuft über das stabilere Carbeniumion. Üblicherweise wandert der nucleophilste Rest.

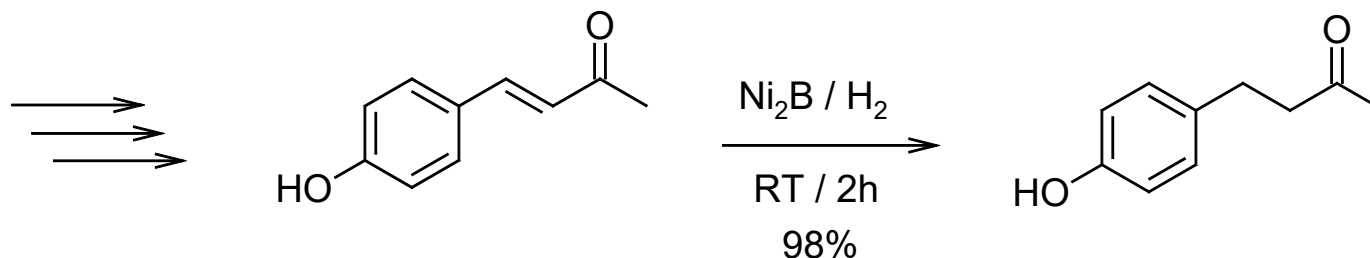


3.16. aus α,β -ungesättigten Ketonen durch Reduktion

- Doppelbindungen in α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen können durch katalytische Hydrierung zu Carbonylverbindungen reduziert werden.
- Geeignete Katalysatoren: Raney-Ni, Pd/C, Nickelborid Ni_2B ,
$$\text{NiCl}_2 \xrightarrow[\text{MeOH / H}_2\text{O}]{\text{NaBH}_4} \text{Ni}_2\text{B}$$
- Doppelbindungen in α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen können ionisch durch Hydrid-übertragende Reagenzien reduziert werden.
- Triethylsilan/Stryker-Osborn-Reagens und Variationen davon sind besonders effektiv in der 1,4-Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.

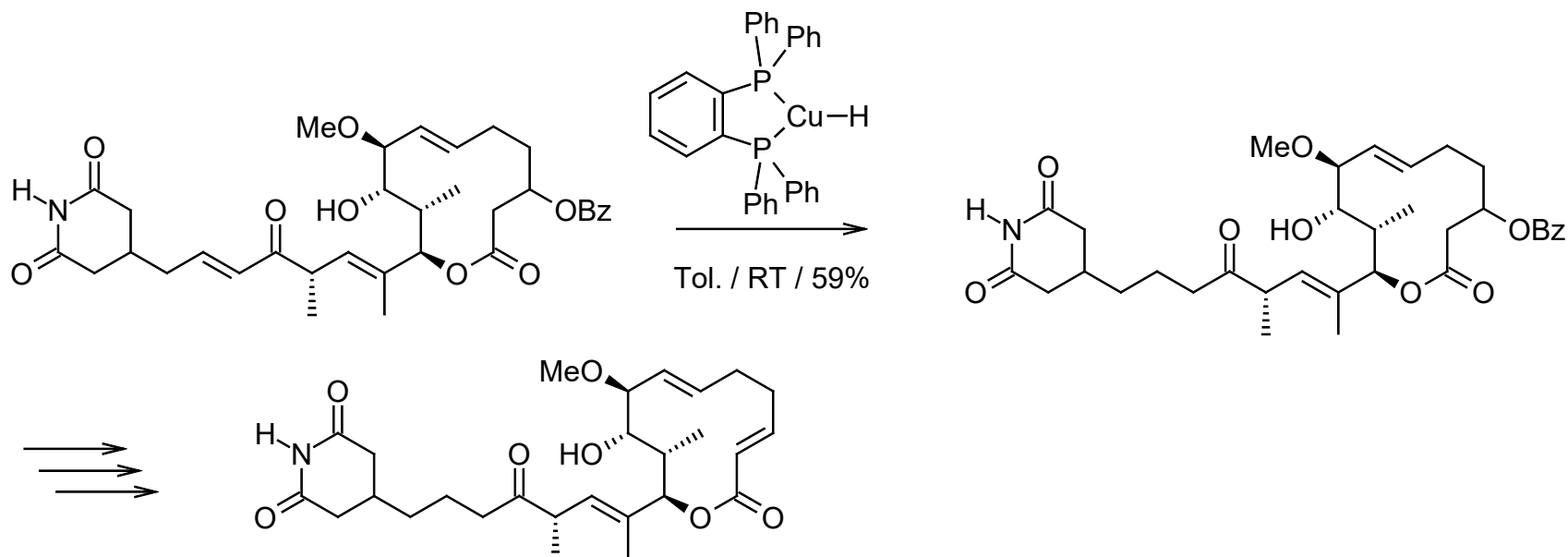


Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Ingwer-Keton



V. Kovalenko et al., *Z. Naturforsch. B* **69**, 885-888 (2014).

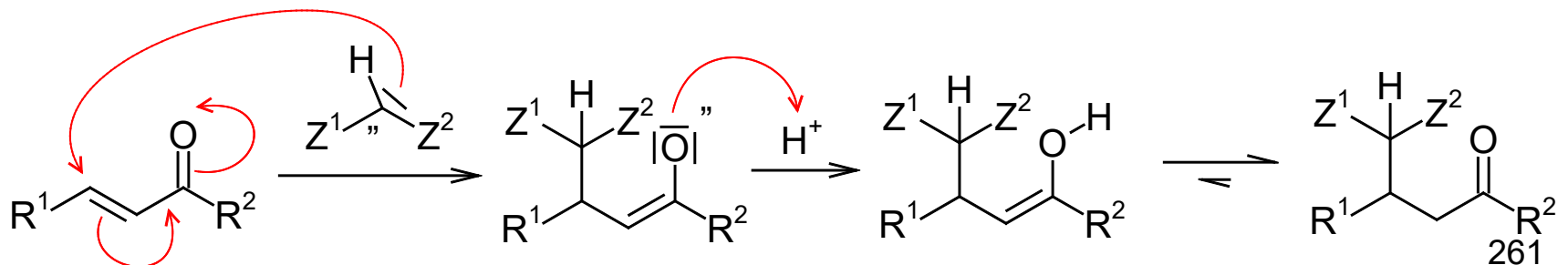
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Isomigrastatin



A. Fürstner et al., *Chem. Eur. J.* **19**, 7370-7383 (2013).

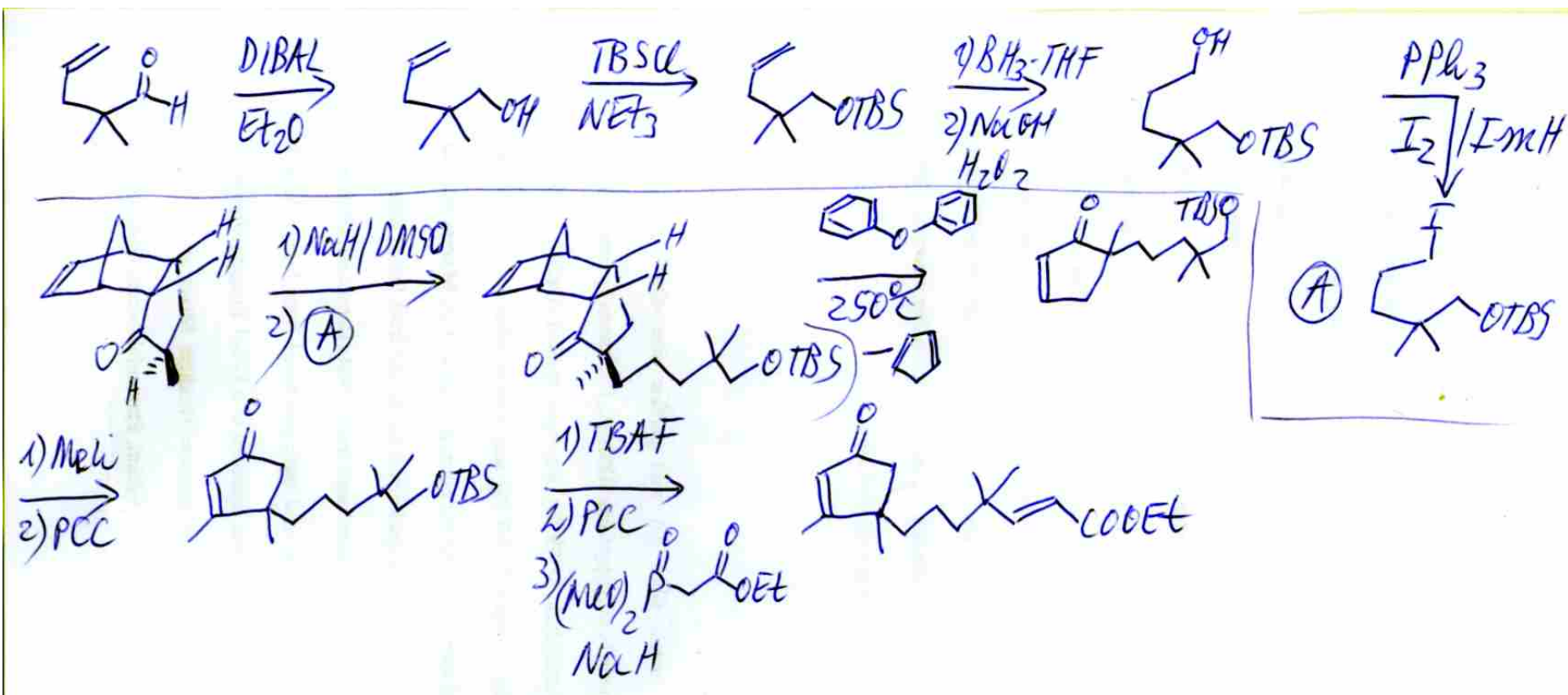
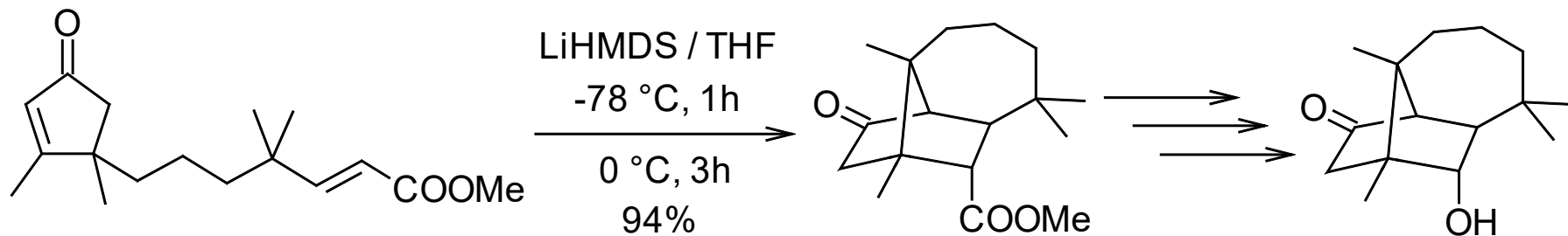
3.17. aus α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen durch Michael-Addition

- Bei Michael-Additionen (Konjugierte Addition, 1,4-Addition) werden C-Nucleophile an das β -C-Atom der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung addiert. Das intermediär gebildete Enolat wird entweder bei der wässrigen Aufarbeitung protoniert oder mit einem anderen Elektrophil abgefangen.
- Als C-Nucleophile eignen sich deprotonierte β -Ketoester, deprotonierte Malonsäureester, deprotonierte Nitroalkane und auch Cyanid, jeweils üblicherweise unter protischen Bedingungen.
- Unter aprotischen Bedingungen können auch Enolate von Ketonen und von Estern eingesetzt werden. Unter Lewis-Säure-Katalyse können auch Silylenolether und Silylketenacetale eingesetzt werden.

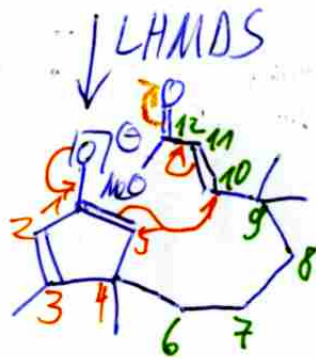
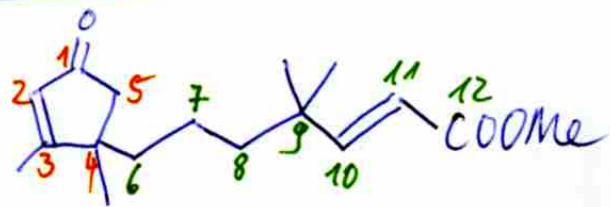


- Wichtige C-Nucleophile sind Cu-haltige metallorganische Reagenzien mit unterschiedlicher Zusammensetzung. Man unterscheidet Dialkyl-Lithium-Cuprate R_2CuLi , Dialkyl-Lithium-Cyano-Cuprate $R_2CuCNLi_2$, Dialkyl-Cyano-Zink-Cuprate $R_2CuCNZn$.
- Die genannten Cuprate übertragen immer nur einen Rest R. Bei wertvollen Resten R geht einer verloren. Deshalb setzt man oft gemischte Cuprate ein, die neben dem wertvollen Rest R noch einen sogenannten *Dummy-Substituenten* enthalten, der nicht übertragen wird. Häufig als Dummy-Substituent verwendet wird der 2-Thiophenyl-Rest.
- Cuprat-Reagenzien sind weiche Nucleophile (HASAB; wegen hoher Polarisierbarkeit von Cu) und deshalb nur schwach basisch. Weiche Nucleophile reagieren mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen bevorzugt am β -C-Atom (weicher als das Carbonyl-C) unter 1,4-Addition. Harte Nucleophile (Organolithiumverbindungen, Grignard-Reagenzien) reagieren bevorzugt mit dem Carbonyl-C (1,2-Addition).

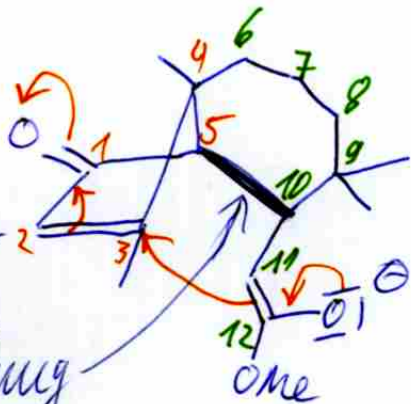
Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Longiborneol



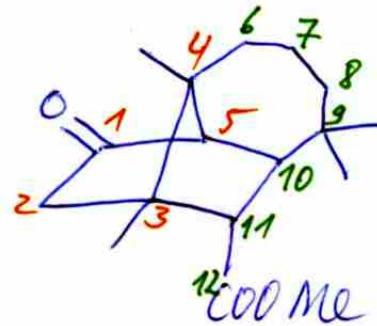
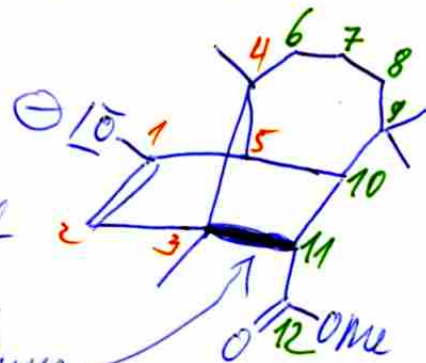
Mechanismus der Michael-Addition bei der Longibornesol-Synthese
WICHTIG! Edukt durchnumerieren!



1. Michael-Addition
neue Bindung



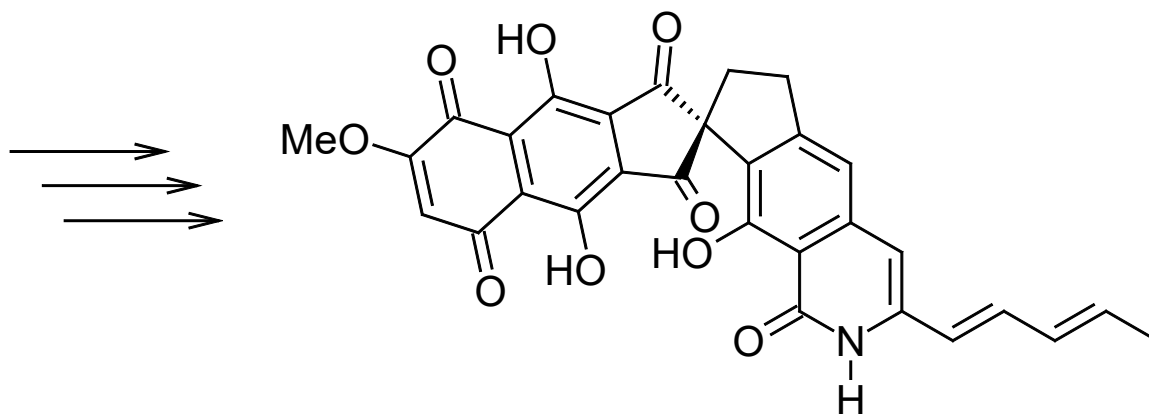
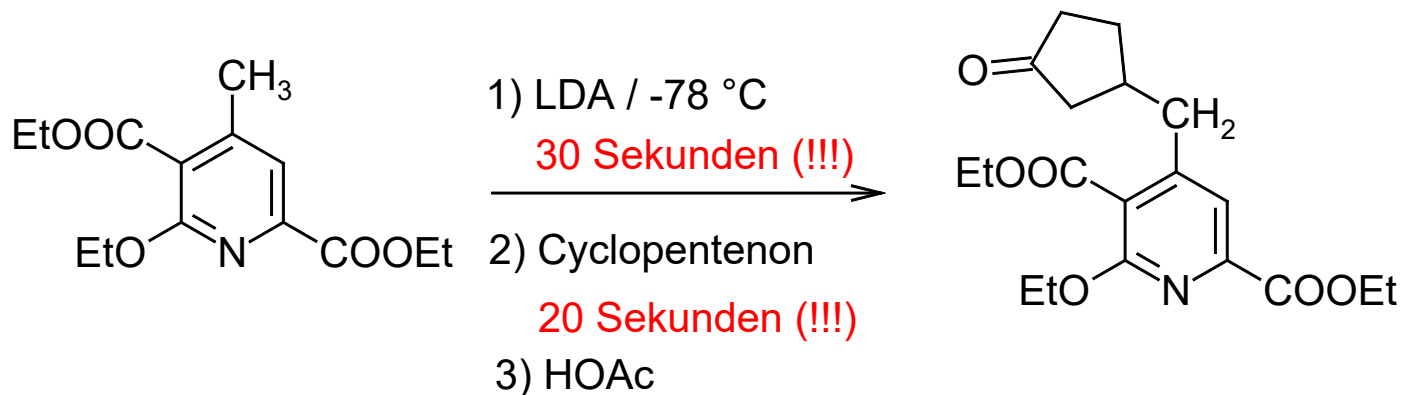
2. Michael-Addition
neue Bindung



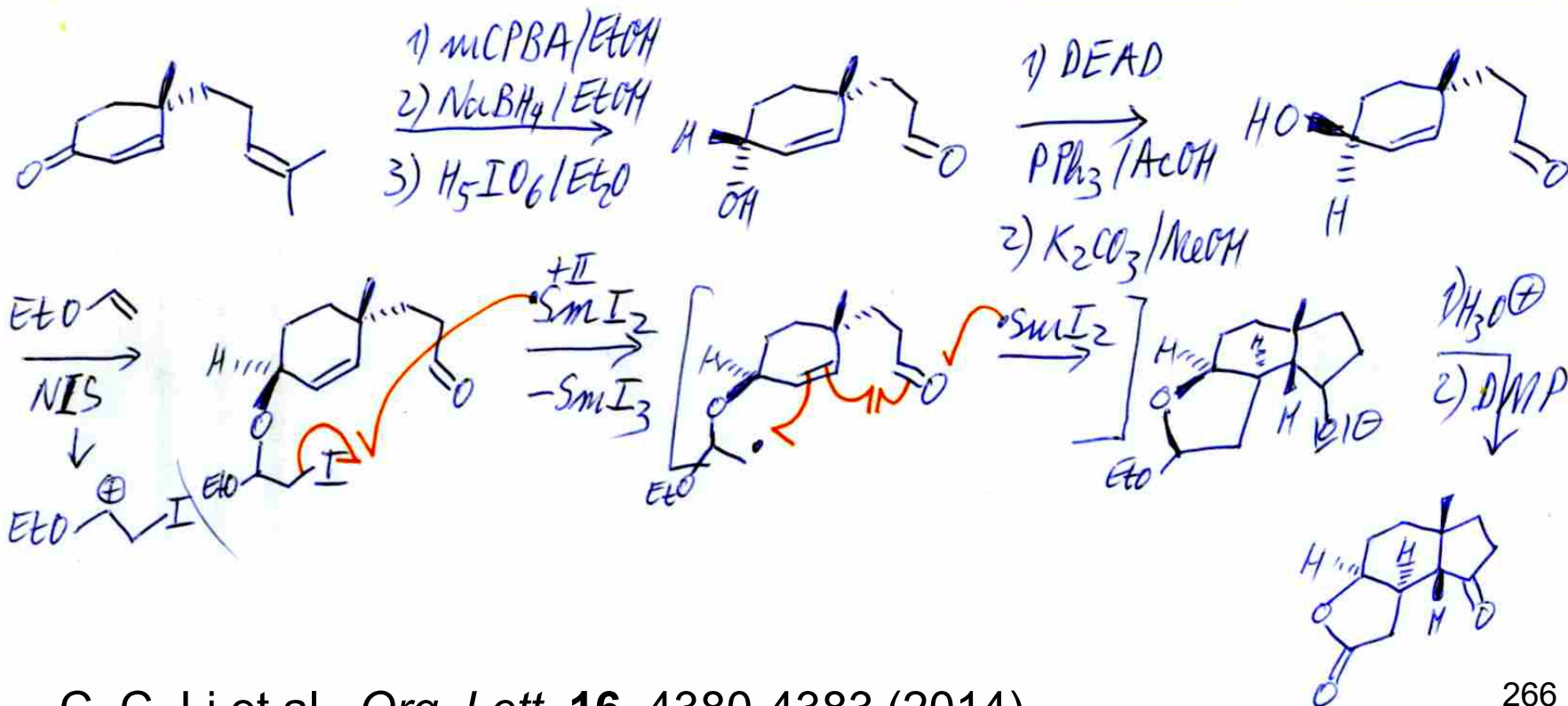
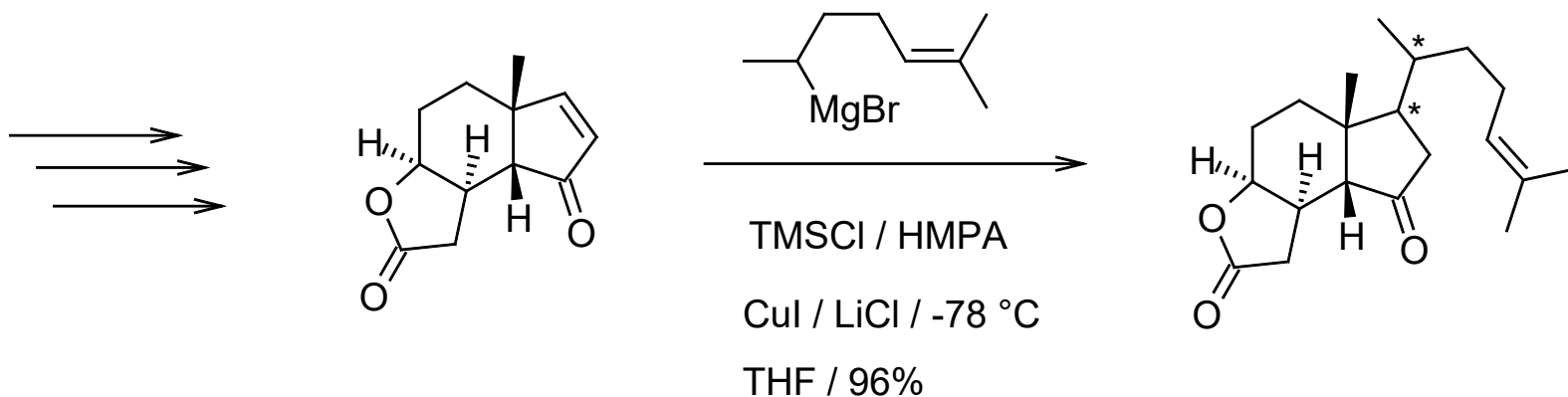
2 Michael-Additionen hintereinander!

Laufen mehrere Reaktionen hintereinander ab, bei dem ein neu gebildetes Strukturelement mit einer vorhandenen Fkt. Gruppe reagieren kann, spricht man von Domino-Reaktionen!

Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Fredericamycin

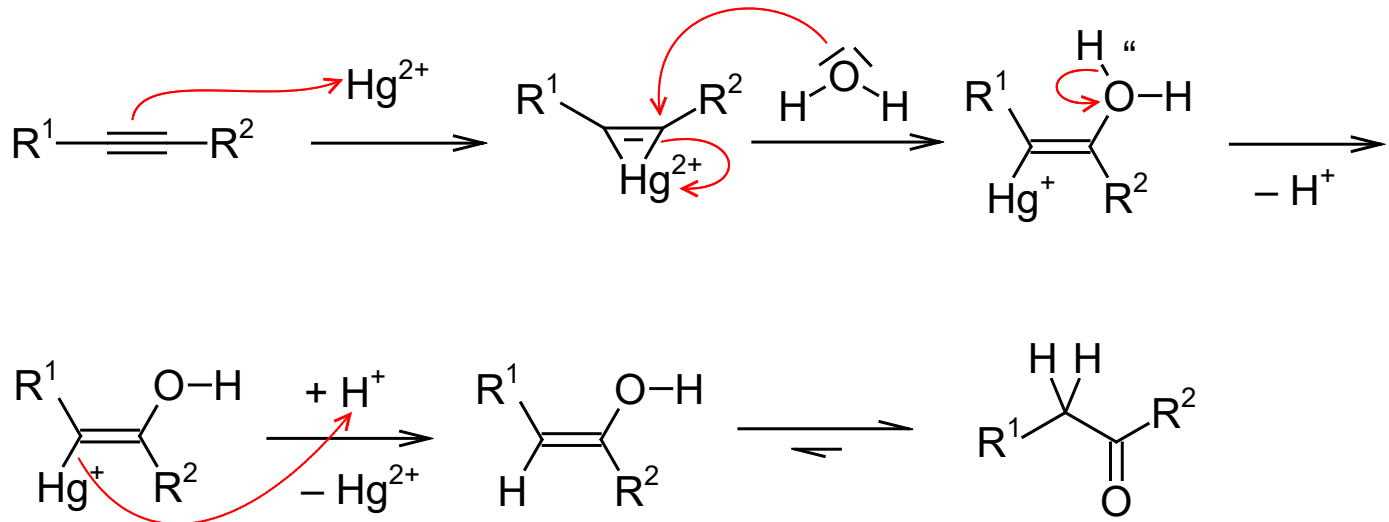


Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Aplykurodionon-1

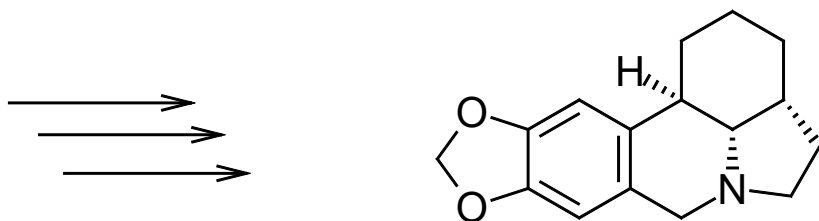
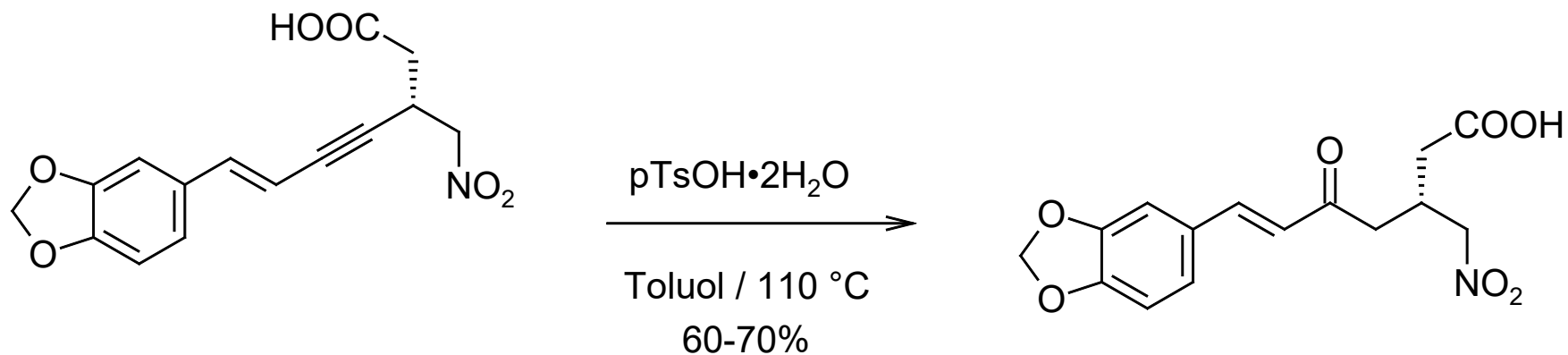


3.18. aus Alkinen durch Hydratisierung

- Die Hydratisierung von Alkinen verläuft entsprechend der Oxymerkurierung von Alkenen.
- Verschiedene Übergangsmetallverbindungen (Cu^{2+} , Hg^{2+} , Ag^+ usw.) katalysieren die Markownikow-Addition von Wasser an Alkine.
- Terminale Alkine ergeben Methylketone, während interne Alkine Mischungen von Ketonen ergeben.

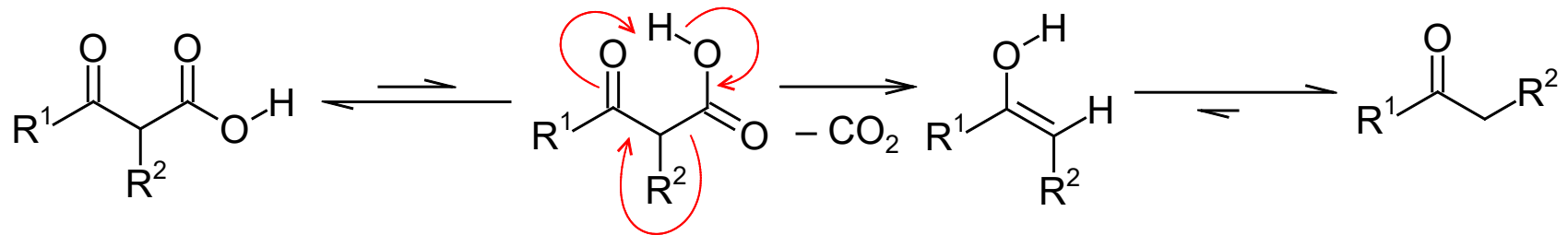


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Lycoran

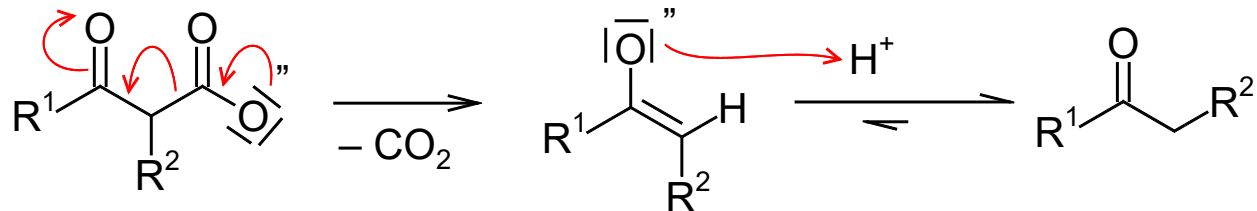


3.19. durch Decarboxylierung von β -Ketocarbonsäuren

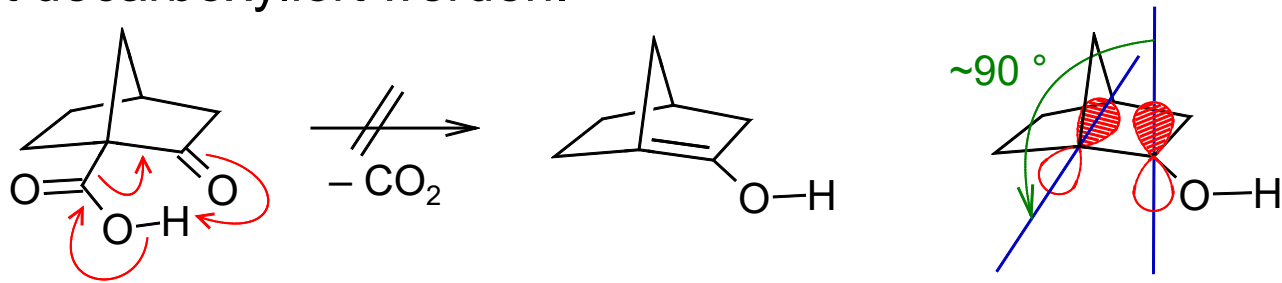
- β -Ketocarbonsäuren decarboxylieren üblicherweise sehr leicht beim Erhitzen oder auch schon bei RT.
- Sterische Hinderung oder konformative Starrheit kann die Decarboxylierung verlangsamen oder ganz unmöglich machen.
- Unter neutralen Bedingungen verläuft die Reaktion über einen 6-gliedrigen Übergangszustand.



- Im alkalischen verläuft die Reaktion über einen offenen Übergangszustand.

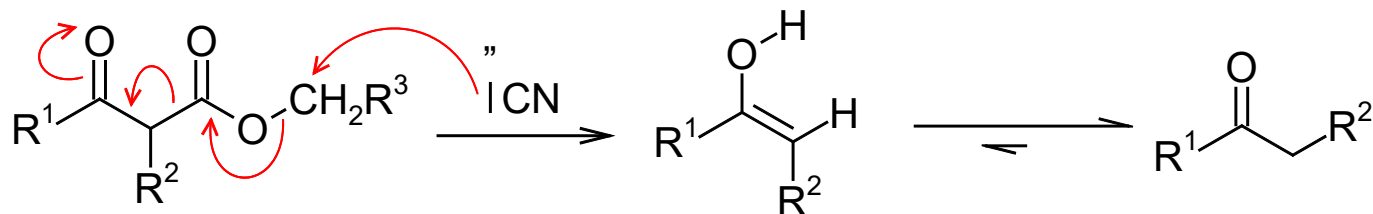


- Bicyclo[2.2.1]heptan-2-on-2-carbonsäure kann thermisch bis 200 °C nicht decarboxyliert werden.



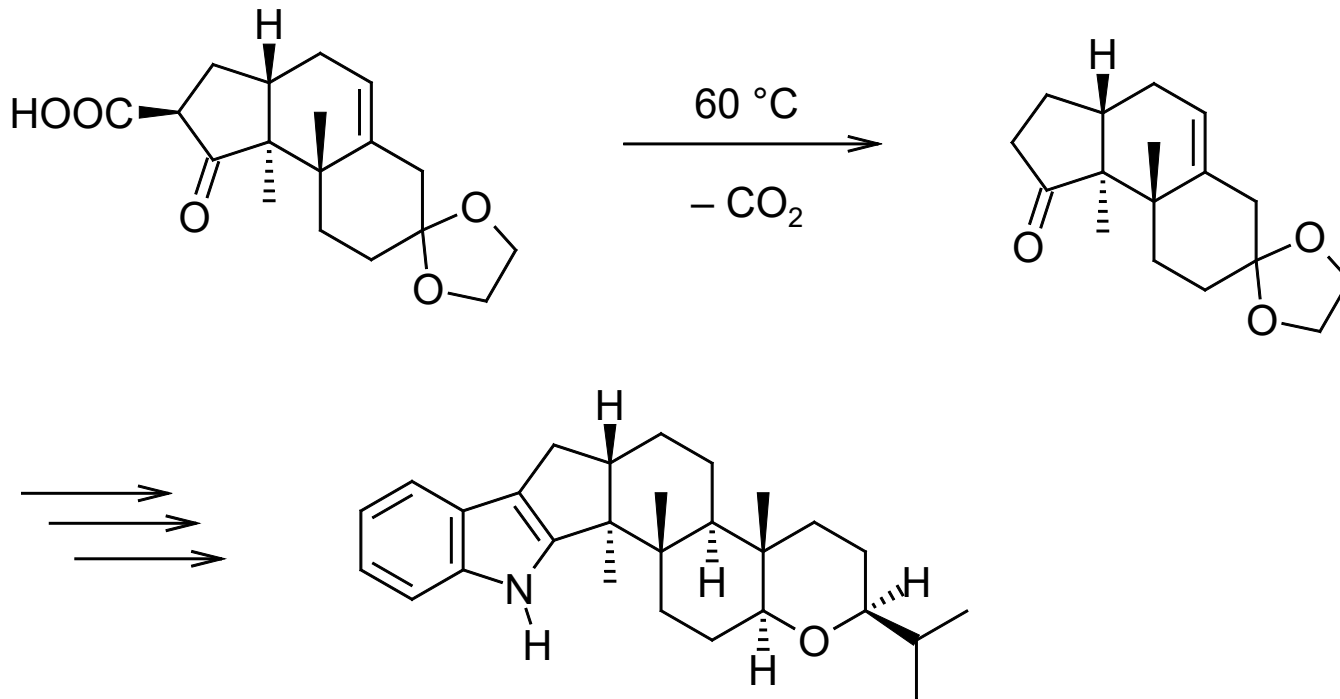
- Grund (klassisch): *Bredt'sche Regel*: In Bicyclen mit mindestens einer Einerbrücke (Bicyclo[X.Y.1], X,Y>1) geht vom Brückenkopfatom keine Doppelbindung aus.
- Grund (modern): Die in der Bredt'schen Regel erwähnte Doppelbindung würde aus zwei p-Orbitalen bestehen, die annähernd senkrecht aufeinander stünden. Senkrecht aufeinander stehende Orbitale können aber keine Bindung bilden!
- Wenn die Summe der beiden größten Brücken $X+Y \geq 6$, dann gilt die Bredt'sche Regel nicht mehr. Für $X+Y = 6$ kann man das System als Derivat von *trans-Cycloocten* auffassen. Trans-Cycloocten ist stabil! Wie wird es hergestellt?
- Generell können auch substituierte Malonsäuren, α -Nitro-carbonsäuren, α -Sulfonylcarbonsäuren u.ä. decarboxyliert werden.

- Verwandte Reaktion: *Krapcho-Decarboxylierung*.
- β -Ketocarbonsäureester werden in DMSO mit NaCN auf 150-200 °C erhitzt. Dabei bildet sich ein Alkylnitril, CO₂ und ein Keton. Statt NaCN kann man auch NaCl, NaBr, LiCl oder LiBr oder auch LiI verwenden. Die Reaktion verläuft in trockenem DMSO, kann aber auch in nassem DMSO (1-10 eq. H₂O) durchgeführt werden.

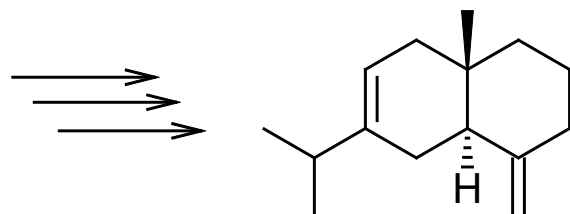
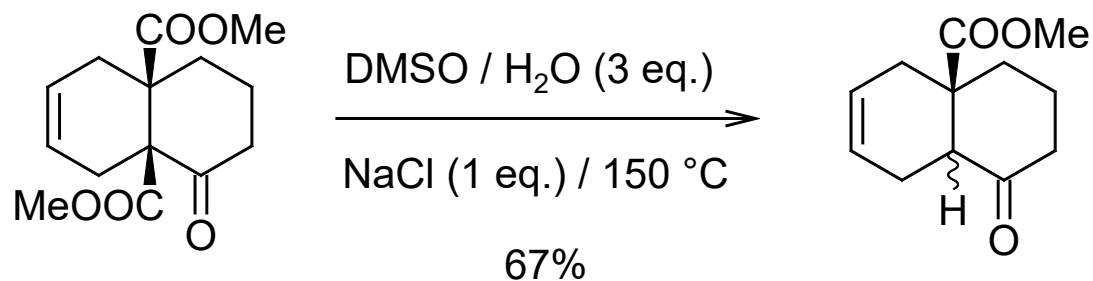


- Die Reaktion funktioniert auch bei Malonsäureestern, α -Cyano-carbonsäureestern, α -Nitrocarbonsäureestern, α -Sulfonylcarbon-säureestern u. ä. Verbindungen (allgemein: Z-C-COOH).
- Methylester werden leichter decarboxyliert als Ethylester. Wichtig: die Reaktion funktioniert auch mit tert. Butylestern!

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Paspalin 1

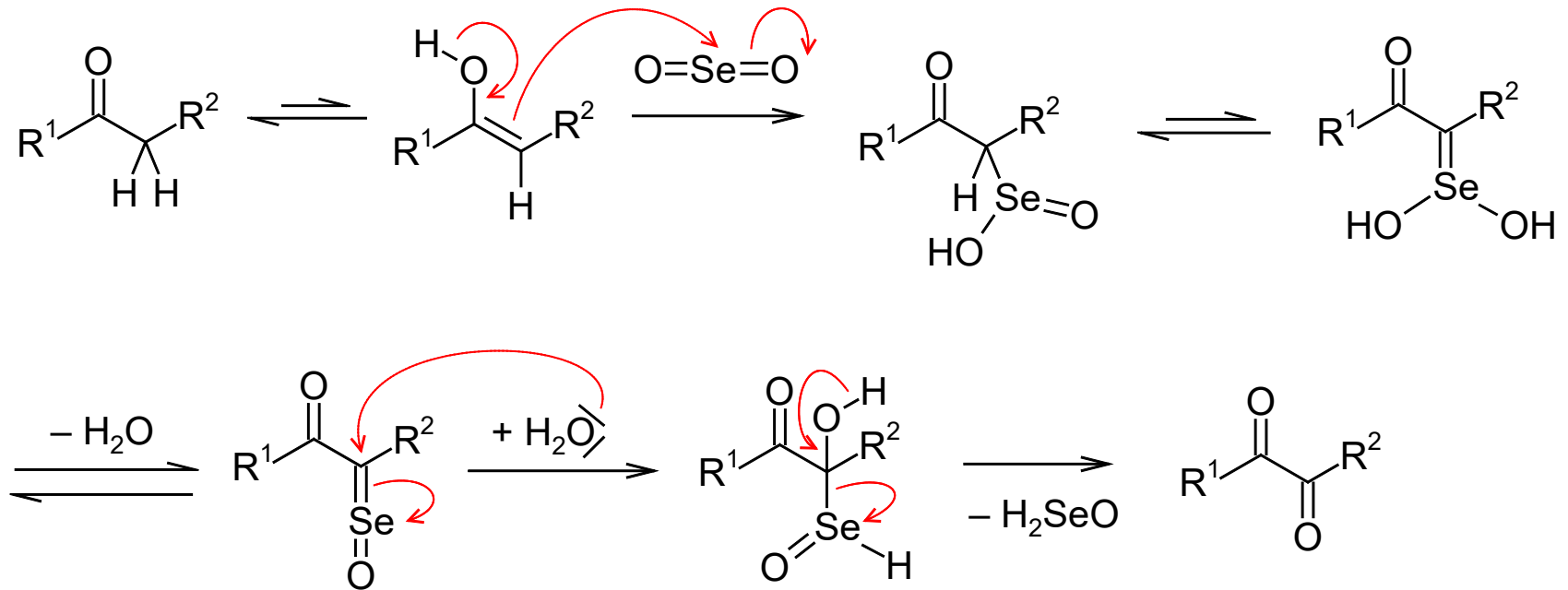


Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Vetiselinen

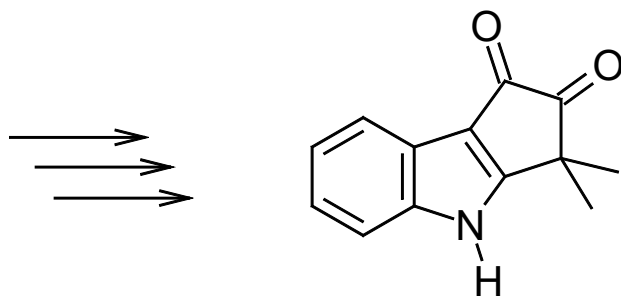
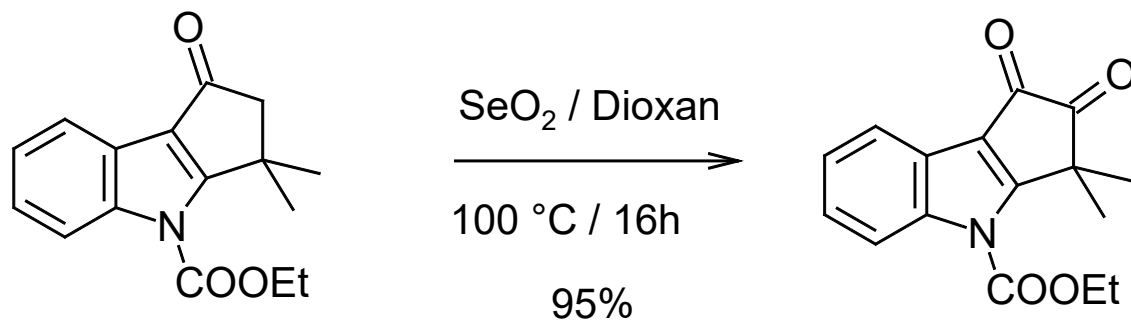


3.20. durch Riley-Oxidation

- Durch *Riley-Oxidation* mit SeO_2 kann eine CH_2 -Gruppe in α -Position zu einem Keton oxidiert werden. Riley-Oxidationen funktionieren auch in Allylposition (\rightarrow Allylalkohol oder Enon).

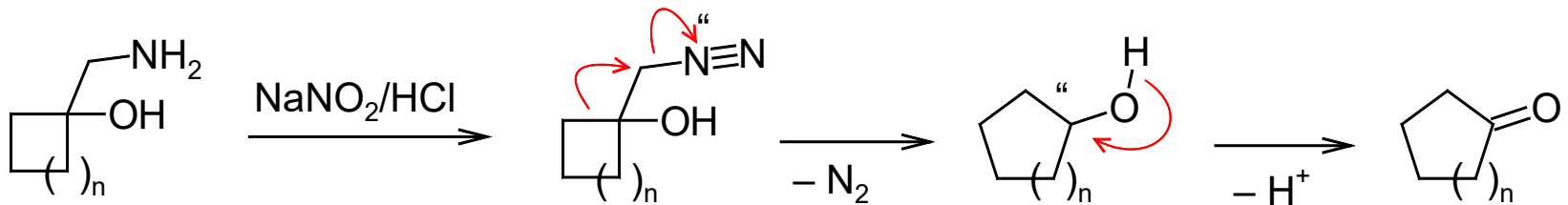


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Bruceolin E



3.21. durch Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung

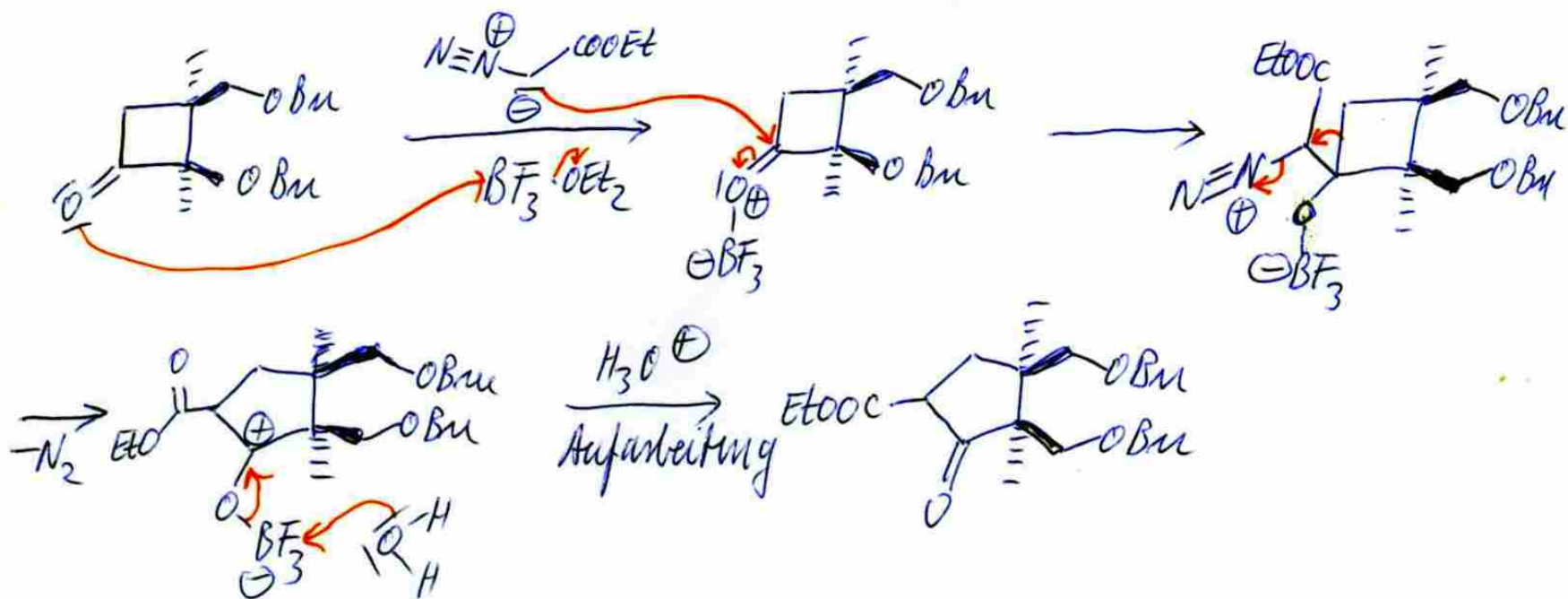
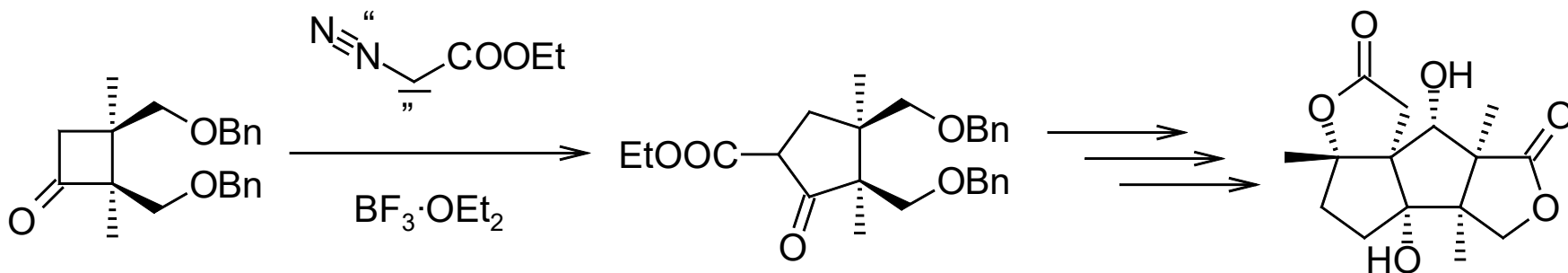
- Bei der Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung (Ringerweiterung) läuft eigentlich eine intramolekulare *Semipinacol-Umlagerung* ab.
- Ein primäres α -Hydroxy-amin wird mit HNO_2 diazotiert, wobei N_2 abgespalten wird und eine benachbarte C-C-Bindung zur positivierten CH_2 -Gruppe wandert. Das entstehende sekundäre Carbeniumion ist durch die OH-Gruppe mesomeriestabilisiert (= protoniertes Keton).
- Die Ringerweiterung geht gut für Cyclobutan- bis Cyclooctanderivate.



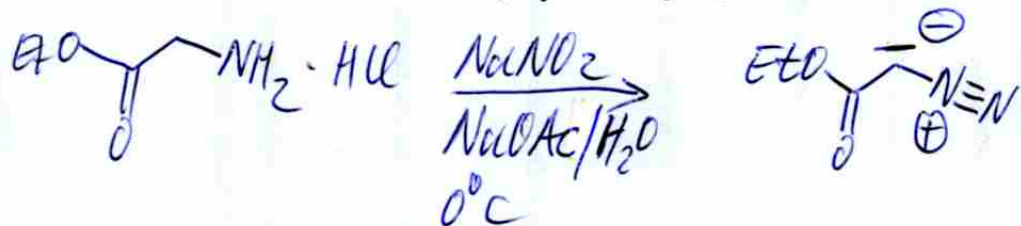
$n = 0$ bis 4

- Wenn die NH_2 -Gruppe und die OH -Gruppe vicinal *am Ring* sitzen, bekommt man eine *Ringverengung!*

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Anislacton A

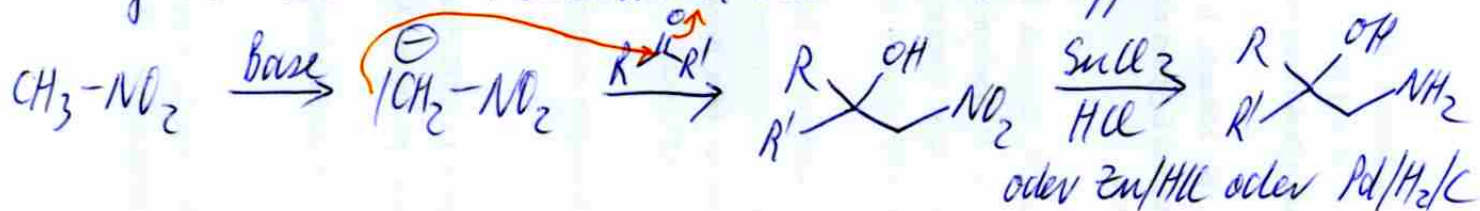


$\text{N} \equiv \text{N}^{\oplus} - \text{CH}^{\ominus} - \text{COOEt}$ = Diazoessigsäureethylester = stabiles Diazo-
 methanderivat.



Weitere Herstellungsmethoden für Aminoalkohole:

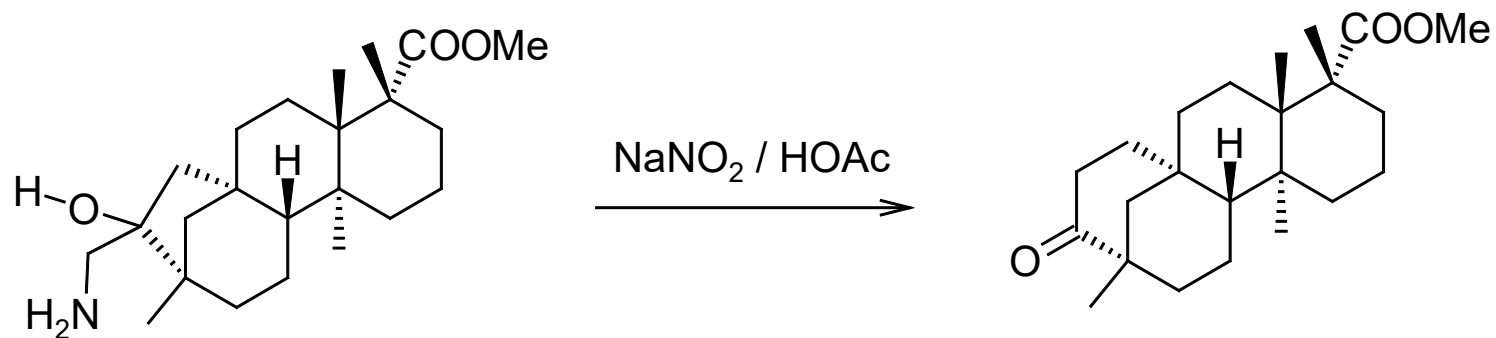
1) Henry-Reaktion + Reduktion der Nitro-Gruppe



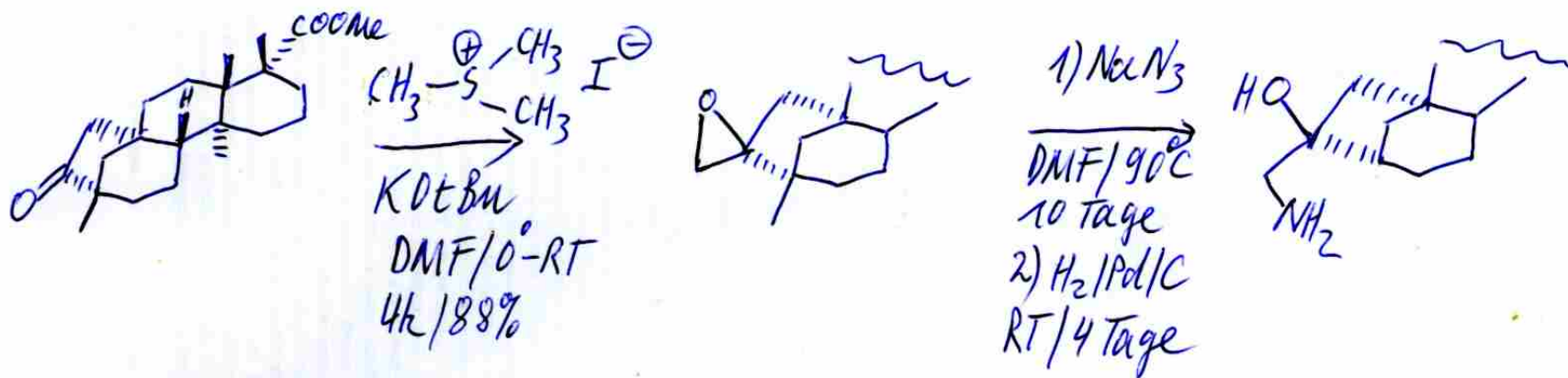
2) Cyanhydrin-Bildung und Reduktion des Cyanids



Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von (-)-Isosteviol-Derivaten

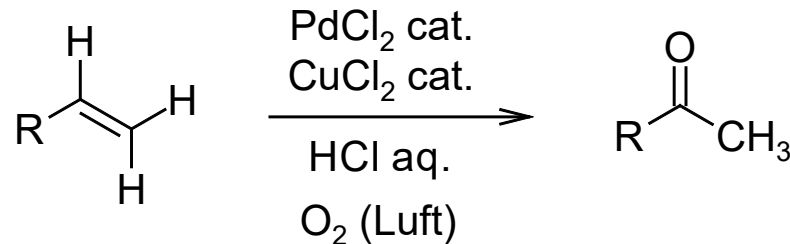


wie macht man das Edukt?



3.22. Aus Alkenen durch Wacker-Oxidation

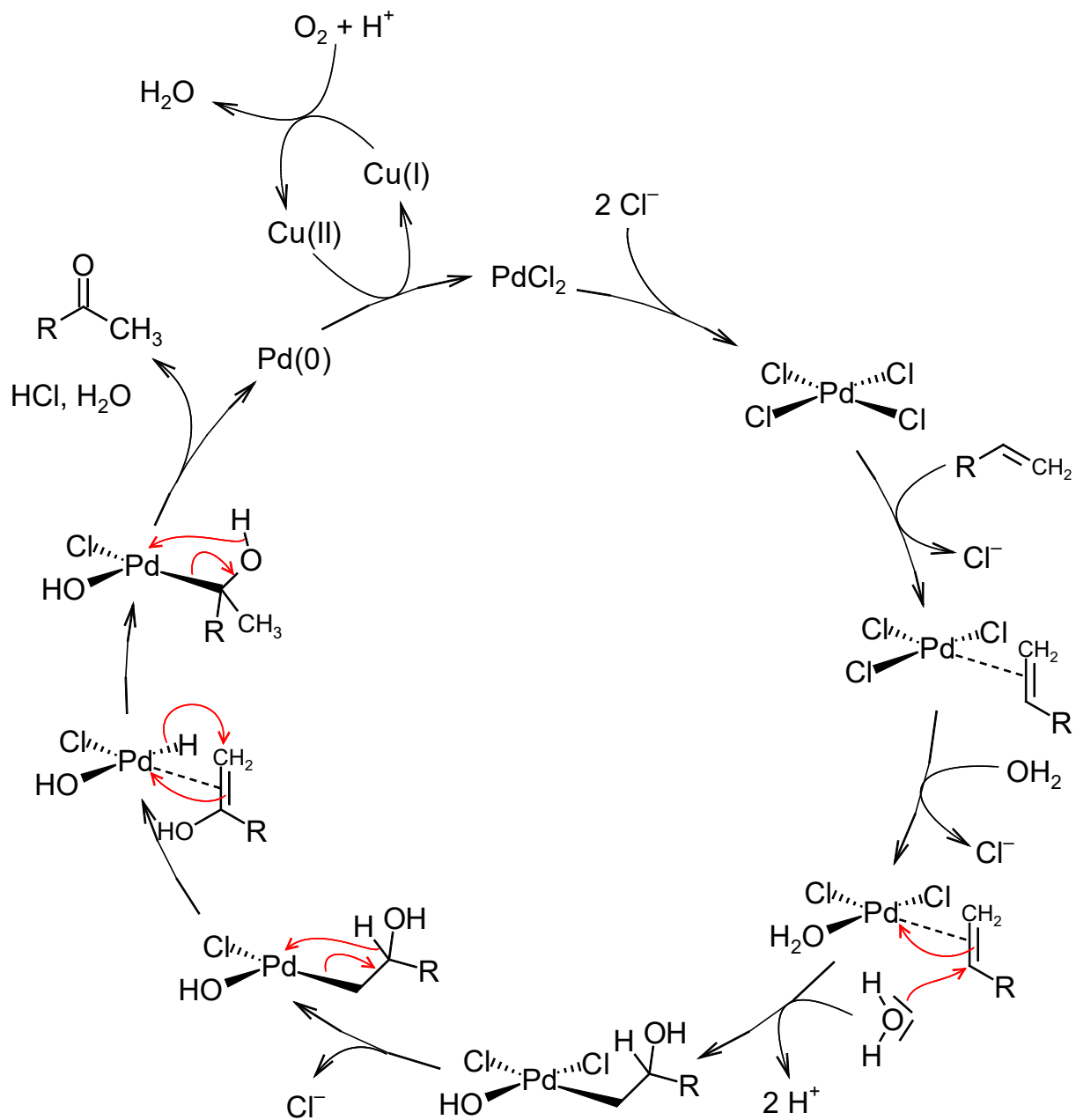
- Bei der Wacker-Oxidation werden monosubstituierte endständige Alkene zu Methylketonen oxidiert. Als Reagenzien verwendet man $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2/\text{O}_2$ (Luft)/ $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$.



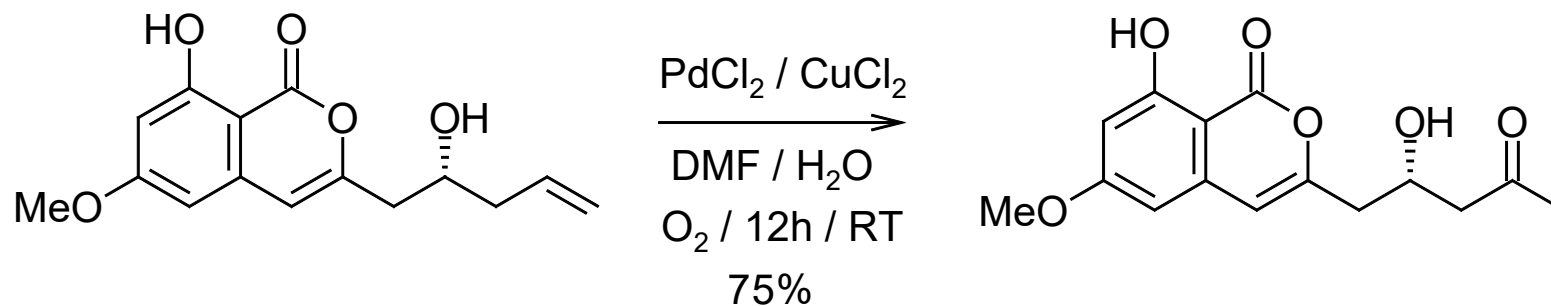
- Der Mechanismus ist relativ kompliziert. Die Oxidation der Doppelbindung erfolgt, nachdem das Alken an das Palladium koordiniert ist. Weil der Prozess komplett katalytisch abläuft und das eingesetzte Pd^{+II} am Ende wieder vorliegt, wird der Mechanismus als *Katalysecyclus* formuliert.
 - PdCl_2 addiert 2 Cl^- und es bildet sich ein Tetrachloropalladat(II)-Komplex.
 - Ein Cl-Ligand wird durch das Alken ersetzt. Das Alken bindet mit dem π -MO an ein leeres d-Orbital des Palladium(II)-Ions.
 - Ein weiterer Cl-Ligand wird durch ein H_2O ersetzt.

- d) Durch die Bindung des Alkens an das Pd(II) gibt das Alken Elektronen an das Pd ab und wird dadurch positiviert, so dass es mit Nucleophilen reagieren kann. Deshalb addiert nun ein H₂O an das gebundene Alken, und zwar an der Stelle, an der die positive Ladung am besten stabilisiert ist (2-Position). Dabei wird die Bindung des Alkens über das π -Orbital aufgehoben und es bildet sich eine σ -Bindung vom terminalen CH₂ zum Pd aus.
- e) Nun findet eine Hydridübertragung von der R-CH-OH-Gruppe auf das Pd statt, das nun ein Enol als Ligand besitzt.
- f) Das Hydrid wird auf die Enol-CH₂-Gruppe übertragen und das Pd bindet an die R-C(OH)-Gruppe. Nach erneuter Hydrideliminierung wird das Keton freigesetzt. Nach Abspaltung von HCl und H₂O vom Pd liegt Pd(0) vor.
- g) Das Pd(0) wird von Cu(II) zu Pd(II) oxidiert, wobei Cu(II) zu Cu(I) reduziert wird. Das Pd(II) beginnt den Katalyscyclus von Neuem.
- h) Das Cu(I) wird durch den Luftsauerstoff zu Cu(II) reoxidiert, so dass es zur Oxidation von Pd(0) wieder zur Verfügung steht.

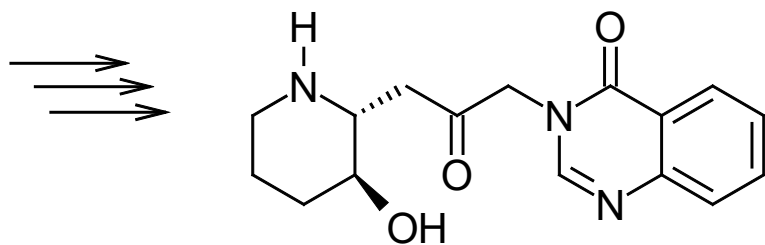
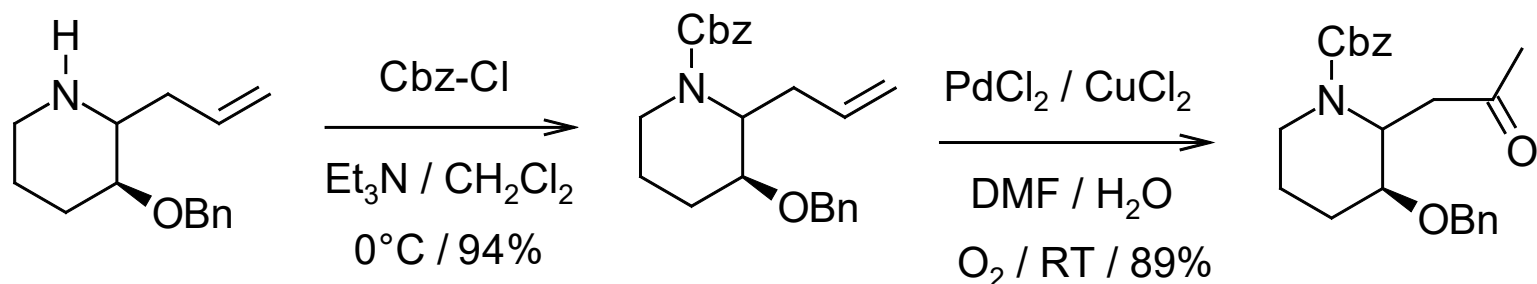
• Katalysecyclus



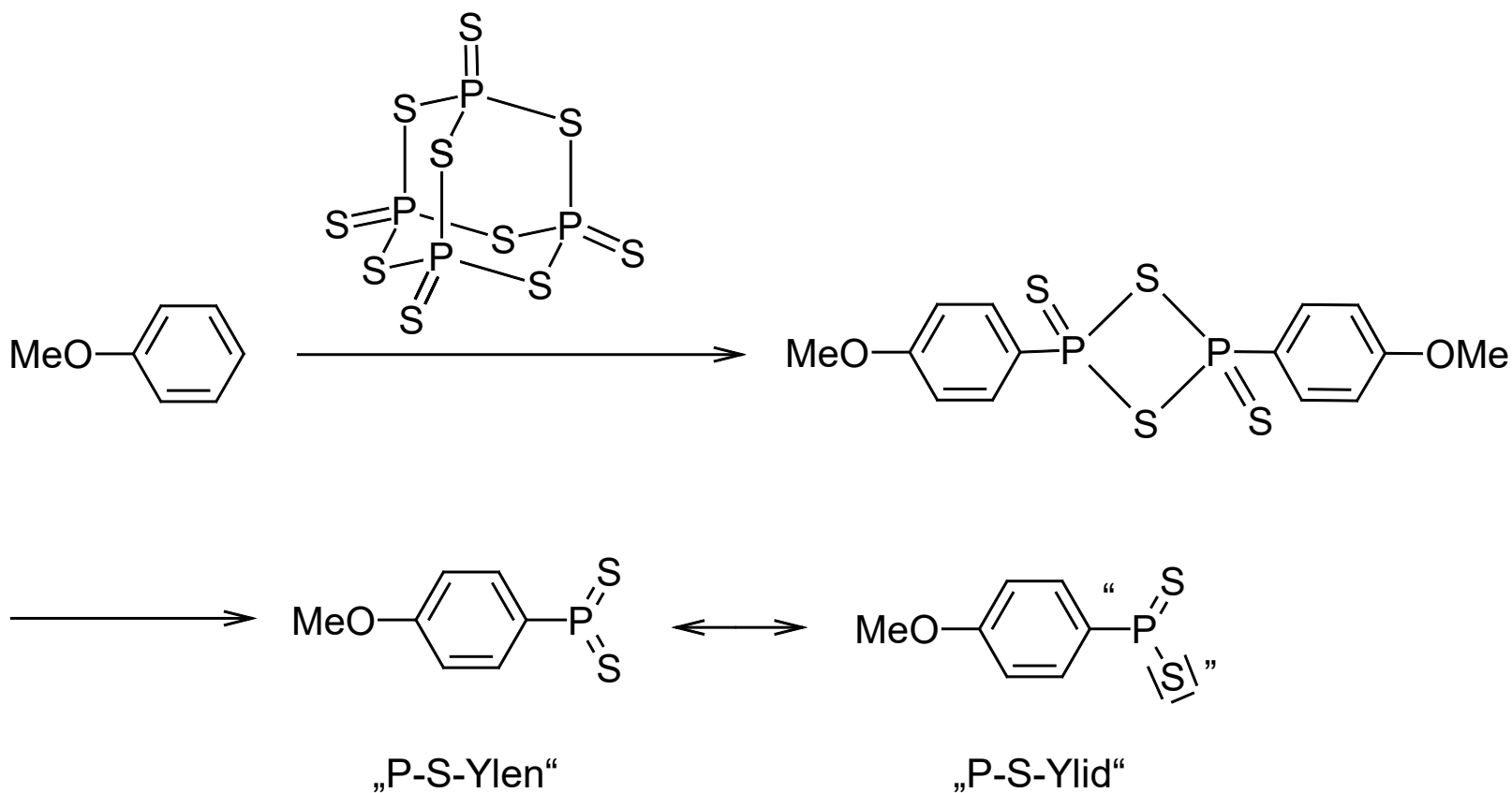
Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von (-)-Citreoisocumarin



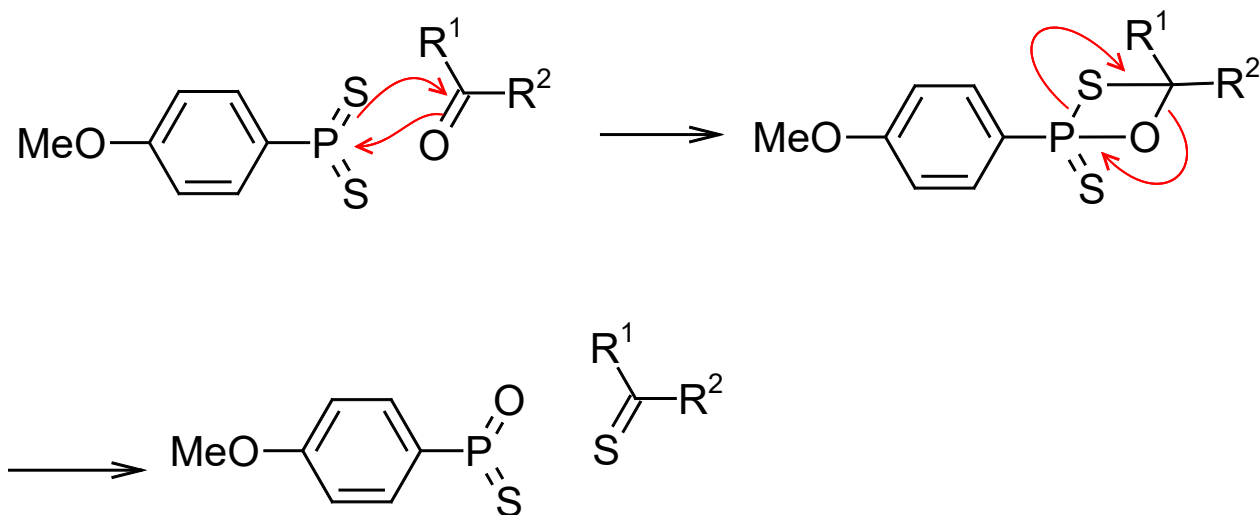
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von (-)-Febrifugin



- Statt H_2S kann man auch P_4S_{10} verwenden. Mit P_4S_{10} kann man auch Iminne, Oxime und Hydrazone in Thioketone überführen.
- Wichtigstes Reagenz zur Umwandlung von Carbonyl- in Thiocarbonylgruppen ist das *Lawesson-Reagenz*, das aus Anisol und P_4O_{10} hergestellt wird.

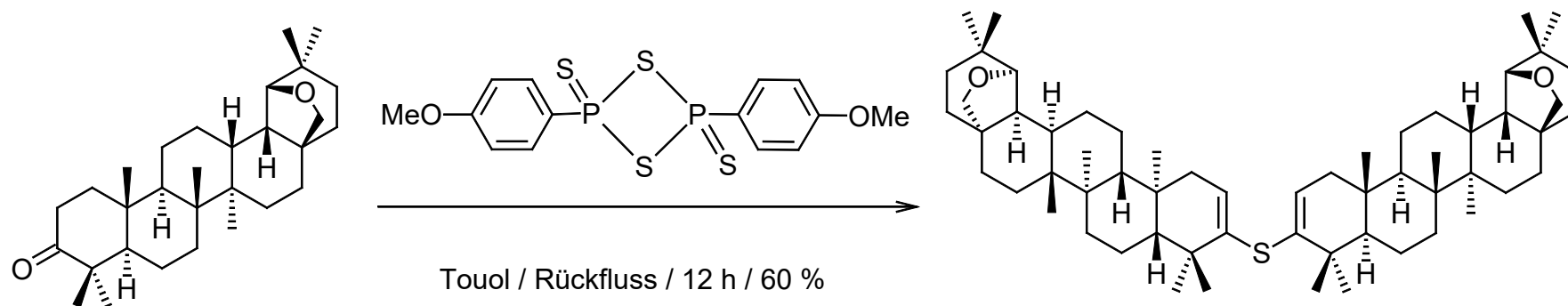
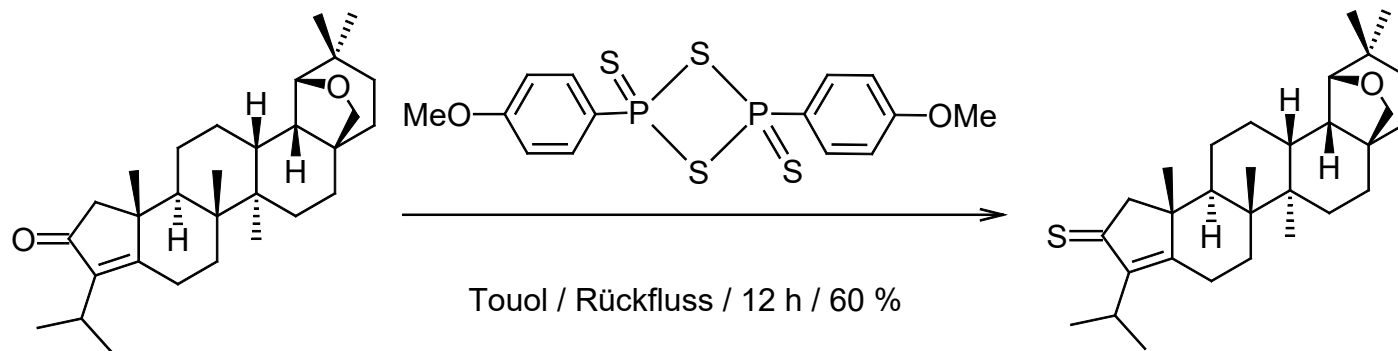


- Beim Erhitzen zerfällt es in zwei Hälften, die als Phosphor-Schwefel-Ylide aufgefasst werden können.
- Der Mechanismus der Reaktion verläuft vermutlich analog zur Wittig-Reaktion konzertiert über eine [2+2]-Cycloaddition.



- Thioaldehyde und Thioketone mit α -H-Atomen liegen sehr oft in der Thioenolform vor.
- Das Lawesson-Reagenz reagiert auch mit anderen Carbonylverbindungen wie z.B. Amiden und Estern.

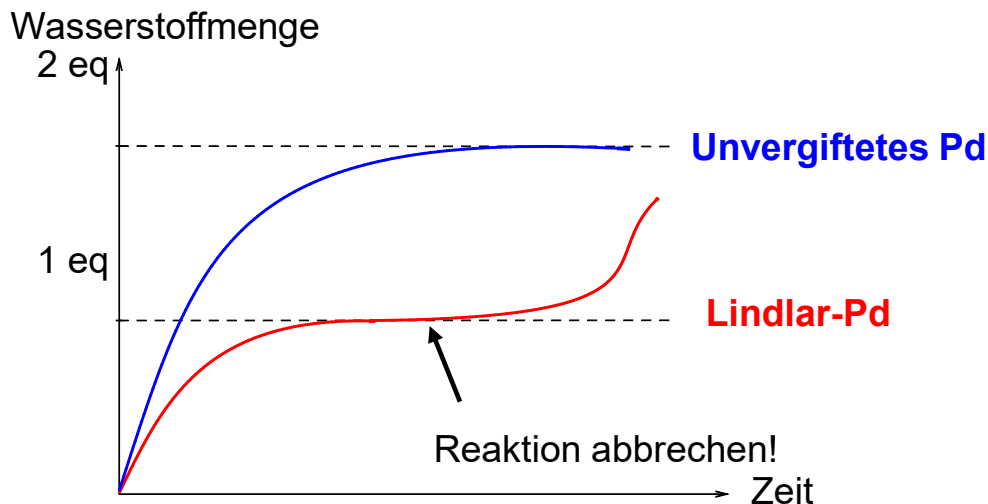
Beispiel: Synthese von Thiosteroiden



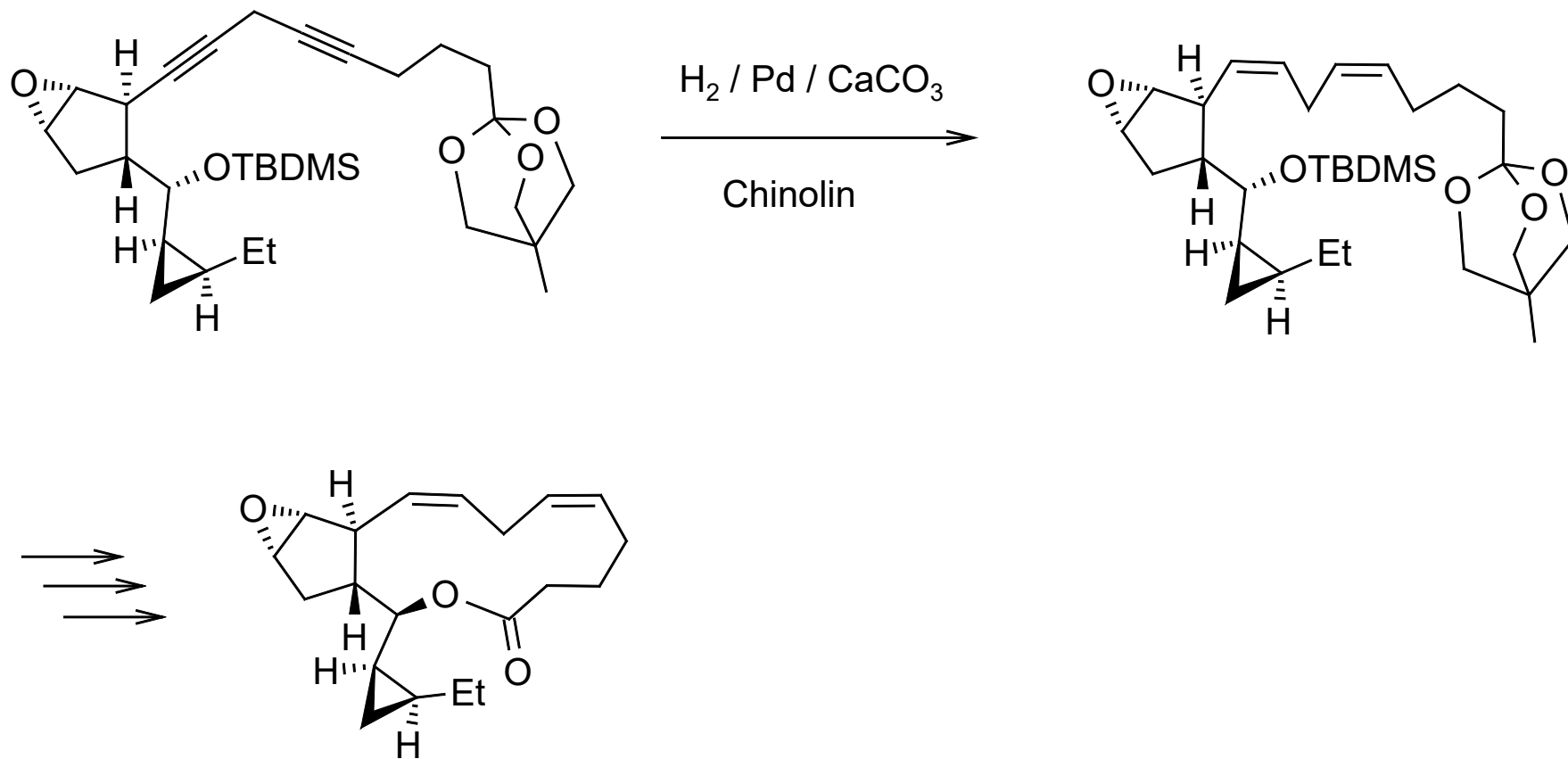
4. Synthese von Alkenen

4.1. aus Alkinen durch Lindlar-Hydrierung

- Lindlar-Paladium = Pd auf CaCO_3 oder auf Kohle vergiftet mit $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ oder mit BaSO_4 oder mit Chinolin
- vergiftetes Pd ist weniger reaktiv als unvergiftetes Pd
- endständige Alkine werden zum endständigen Alken hydriert
- innere Alkine werden stereospezifisch zum cis-Alken hydriert
- Wasserstoffaufnahme muss kontrolliert werden! Reaktion nach Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff abbrechen!



Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Hybridalacton



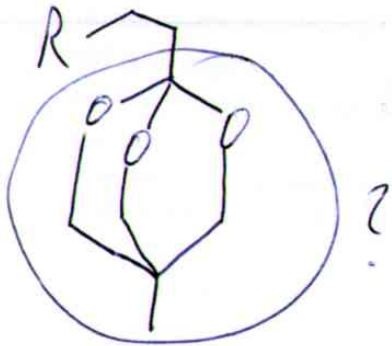
E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 2735-2737 (1984).

Zu "Teilschritt einer Synthese von Hybridolacton"

Was ist TBOMS? tert. Butyl-Dimethylsilyl; Schutzgruppe für OH

Welche weiteren Schutzgruppen für OH kennen Sie? (vgl. OC04a)

Was ist

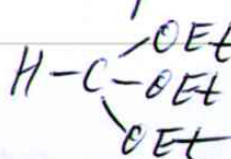


C-Atom mit 3 Sauerstoffen = Ortho-Ester

Kaufliche Orthoester: 1) Trimethylorthoformiat = Ameisensäure orthomethyl ester

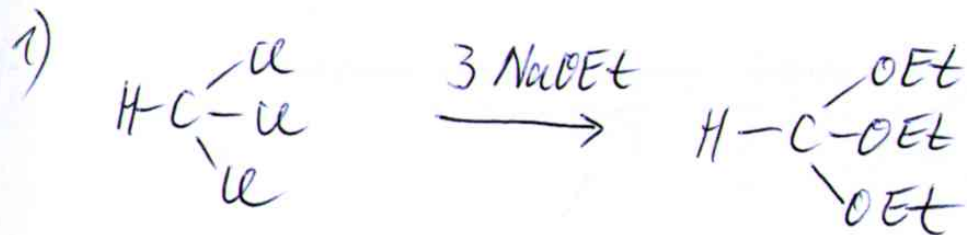


2) Triethylorthoformiat = Ameisensäure orthoethyl ester



hier: Orthoester = Schutzgruppe für Carbonsäure

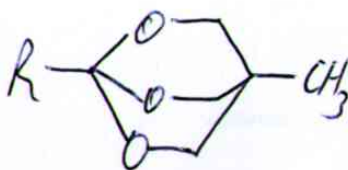
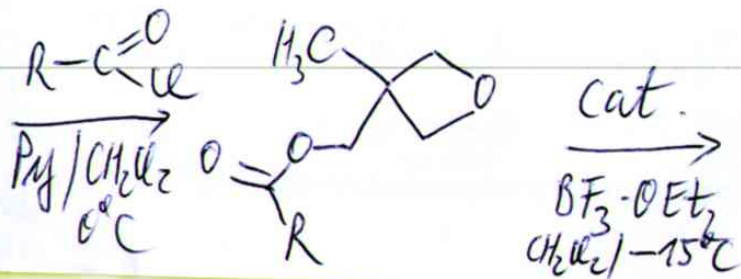
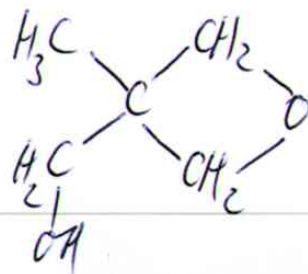
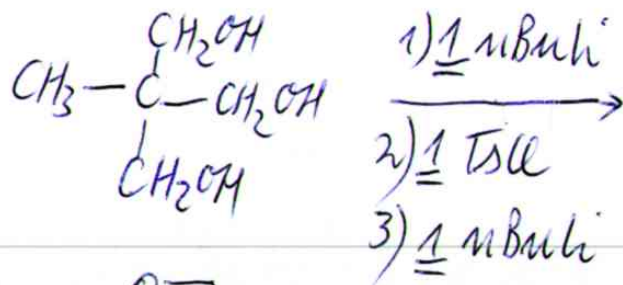
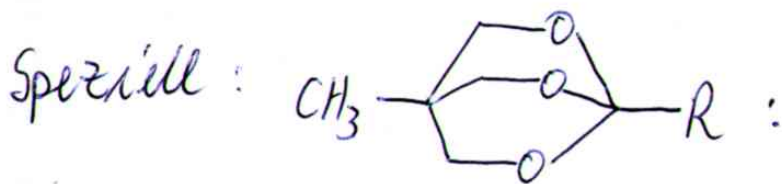
Wie macht man Orthoester?



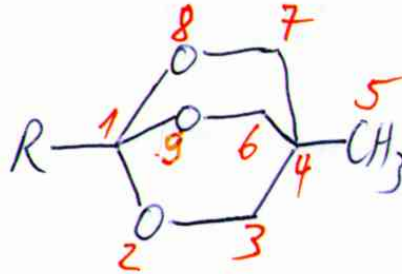
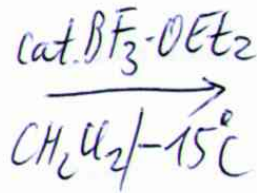
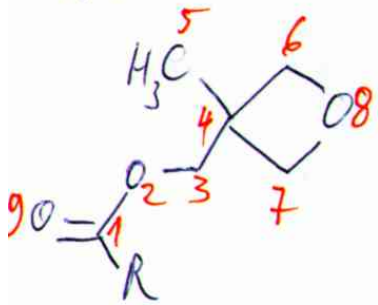
analog mit MeONa,
Formulieren Sie den Mech.!



Schlagen Sie einen Mechanismus für diese Reaktion vor, die auch mit MeOH oder anderen Alkoholen funktioniert.



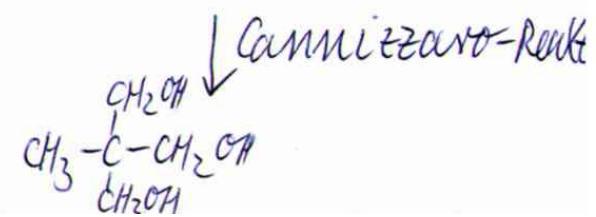
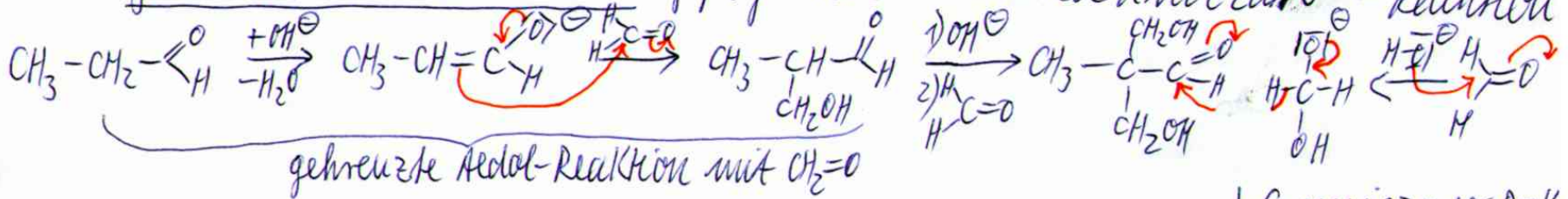
Schlagen Sie für den letzten Schritt einen Mechanismus vor.



Hinweis: a) beachten Sie die Nummerierung
 b) Vielleicht hilft Ihnen der Hinweis auf den Mechanismus der Prévost-Reaktion weiter.

Wie stellt man das Ausgangsmaterial $\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ her? Durch wirklich klassische

Organische Chemie (H. Hosaeus, Eur. J. Org. Chem. 1893, 276, 75-79) über eine gekreuzte Aldolreaktion gefolgt von einer Cannizzaro-Reaktion



XXXVI. Ueber das
Penta-Glycerin (Methyl-trimethylol-methan);

von H. Hosaeus.

Wie in den vorstehenden Abhandlungen dargelegt ist, wird bei Einwirkung von *Formaldehyd* auf *Acetaldehyd* und *Lävulinsäure* der Wasserstoff der dem CO benachbarten Kohlenwasserstoffradicale durch CH_2OH ersetzt, während HCO in CH_2OH , sowie CO in CHOH übergehen. Diese Beobachtungen liessen es interessant erscheinen, die Reaction des Formaldehyds auf andere Aldehyd- oder Ketonsubstanzen zu untersuchen, um so mehr als diese Synthese zur *Darstellung höherer mehrwerthiger Alkohole* sehr geeignet schien.

Ich habe deshalb einige derartige Versuche unternommen. Die Untersuchungen über Condensation von Formaldehyd mit Ketonen sind noch nicht abgeschlossen, dagegen gelang es, durch Einwirkung des genannten Aldehyds auf *Propionaldehyd* und auf *Brenztraubensäure* wohl charakterisirte Verbindungen zu gewinnen.

Einwirkung von Formaldehyd auf Propionaldehyd.

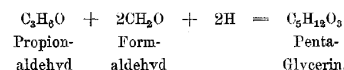
Lässt man eine Lösung von 20 g *Propionaldehyd* (von Kahlbaum bezogen) und 80 g 40procentiger *Formaldehyd* (drei Moleküle CH_2O auf ein Molekül $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$) in 900 g Wasser mit 50 g in 200 Theilen Wasser gelöschtem Kalk, wie bei der Herstellung des Penta-Erythrits in ganz gelinder Wärme stehen, so erhält man als Endproduct nur einen unkrystallisirbaren Syrup; anders ist es, wenn das obige Gemisch auf dem *kochenden Wasserbade* erwärmt wird. Dabei tritt starke Gelbfärbung ein, und es verschwinden sowohl der Geruch nach Formaldehyd als auch die reducirende Wirkung auf Fehling'sche Lösung. Die Flüssigkeit wurde vom Bodensatz abfiltrirt, in der Siedehitze der gelöste Kalk quantitativ mit Oxalsäure gefällt, wieder filtrirt und das Filtrat auf dem Wasserbade zum Syrup eingedampft. Letzterer löste sich in kaltem absolutem Alkohol, wobei geringe Mengen anorganischer Substanz zurückblieben. Die alkoholische Lösung hinterliess beim langsamen Verdunsten einen mit wenig Syrup durchsetzten Krystallbrei, der durch Absaugen auf Thon in der Kälte schön weiss gewonnen wurde. Zur weiteren Reinigung wurden diese Krystalle wieder in wenig kaltem absolutem Alkohol gelöst (ein hierbei bleibender geringer Rückstand erwies sich als Penta-Erythrit, der wohl seine Entstehung Spuren von Acetaldehyd in dem verwendeten Ausgangsmaterial verdankt).

Nach nochmaligem Lösen in Alkohol, Eindampfen und Auswaschen der Krystalle mit Aether erwies sich die Substanz als rein und zeigte den constant bleibenden Schmelzpunkt 199° . Die Analyse der bei 100° getrockneten Substanz ergab folgende Werthe:

I. 0,1442 g gaben 0,2640 CO_2 und 0,268 H_2O .
II. 0,2028 g „ 0,3712 CO_2 „ 0,1792 H_2O .
III. 0,2117 g „ 0,3879 CO_2 „ 0,1910 H_2O .

	Berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_3$	Gefunden		
		I.	II.	III.
C	50,00	49,93	49,92	49,98
H	10,00	9,78	9,82	10,02

Die Zusammensetzung der neuen Verbindung ist somit die eines dreiwertigen Alkohols, eines um zwei CH_2 höheren Homologen des Glycerins. Da diese Zusammensetzung mit den Eigenschaften der Substanz übereinstimmt, so möge letztere als *Penta-Glycerin* bezeichnet werden. Bei der Bildung des Penta-Glycerins sind mit zwei Wasserstoffatomen des Propionaldehyds zwei Moleküle Formaldehyd zu CH_2OH (Methylol) zusammengetreten, und ferner ist die Gruppe HCO zu CH_2OH reducirt worden:



Das *Penta-Glycerin* krystallisirt aus Alkohol in weissen kammförmig gestellten Nadeln vom Schmelzpunkt 199° , ist sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol und Eisessig, dagegen unlöslich in Aether. Zwischen zwei Uhrgläsern ist es leicht und unzersetzt sublimirbar.

Um das Vorhandensein von *Hydroxylgruppen* im Penta-Glycerin zu bestätigen, wurden 5 g desselben mit 5 g wasserfreiem Natriumacetat und 20 g Essigsäureanhydrid zwei Stunden lang zum gelinden Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, schwach erwärmt, um das Essigsäureanhydrid zu hydratisiren, mit kohlensaurem Natrium neutralisirt und mit Aether ausgeschüttelt. Der bei dem Verdunsten des Aethers bleibende Rückstand stellte eine dicke Flüssigkeit dar, die nicht zum Krystallisiren zu bringen war. Sie liess sich aber im Vacuum destilliren, wobei die Hauptmenge bei circa 165° farblos überging; sie hat die Zusammensetzung des *Triacetats* des *Penta-Glycerins*.

0,3068 g gaben 0,6100 CO_2 und 0,2120 H_2O .

	Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$	Gefunden
C	53,66	53,87
H	7,32	7,63
O	39,02	—

Das *Pentaglycerin-Tribenzoat*, $\text{C}_5\text{H}_9(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2)_3$, erhält man, wenn man nach der Methode von Baumann das *Penta-Glycerin* mit viel überschüssiger 20procentiger Natronlauge und dem Doppelten der berechneten Menge Benzoylchlorid schüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist; das Product wird durch häufiges Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol von niedriger benzoylirten Derivaten befreit.

Es krystallisirt in schönen farblosen Nadeln und lieferte nach dem Trocknen bei 90° folgende Zahlen:

0,1722 g gaben 0,4572 CO_2 und 0,0822 H_2O .

	Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6$	Gefunden	
C	72,22		72,41
H	5,56		5,30

Oxydation des Penta-Glycerins.

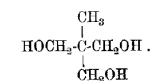
Um Näheres über die Constitution des *Penta-Glycerins* zu erfahren, habe ich es oxydirt und untersucht, ob *Essigsäure* bei dieser Reaction entsteht. Da Essigsäure bei solchen Oxydationen nach mehrfachen Analogien nur dann entsteht, wenn in der oxydirten Substanz *Methyl* vorhanden ist, so ist ihre Bildung ein Beweis für, und ihre Nichtbildung ein Beweis gegen die Existenz von CH_3 im Penta-Glycerin. Es wurden demnach 5 g *Penta-Glycerin* mit 50 g Kaliumdichromat, 63 g H_2SO_4 und 200 g Wasser im Wasserbade erwärmt. Nach vierstündigem Erhitzen der schrägaufgerichteten und mit absteigendem Kühler versehenen Retorte war die Oxydation vollendet. Die gebildete Säure wurde mit Wasserdampf übergetrieben. Im Destillat liess sich Ameisensäure durch gelindes Erwärmen mit gefälltem Quecksilberoxyd beseitigen, worauf das in Lösung gegangene Quecksilber mit Schwefelwasserstoff ausgefällt wurde,

das Filtrat wurde mit kohlensaurem Natrium eben neutralisirt und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Die hierbei zurückbleibenden Krystalle zeigten die charakteristischen Reactionen der *Acetate* mit arseniger Säure und mit absolutem Alkohol und concentrirter H_2SO_4 , sowie den Geruch nach *Essigsäure* beim Versetzen mit Schwefelsäure. Ein Theil derselben wurde in wenig Wasser gelöst, durch Erwärmen mit wenig Silbernitrat von Spuren Chlor und von noch anhaftender Ameisensäure befreit und mit concentrirter Silberlösung gefällt; das so erhaltene Silbersalz zeigte nach dem Auswaschen, Trocknen und Glühen die Zusammensetzung des *essigsäuren Silbers*.

	Berechnet für $\text{AgC}_2\text{H}_3\text{O}_2$	Gefunden	
		I.	II.
Ag	64,67	64,5	64,5

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass in dem *Penta-Glycerin* im Gegensatz zu dem Penta-Erythrit noch eine *Methyl*-gruppe vorhanden ist, und diese Gruppe muss die ursprüngliche CH_3 -Gruppe des Propylaldehyds sein.

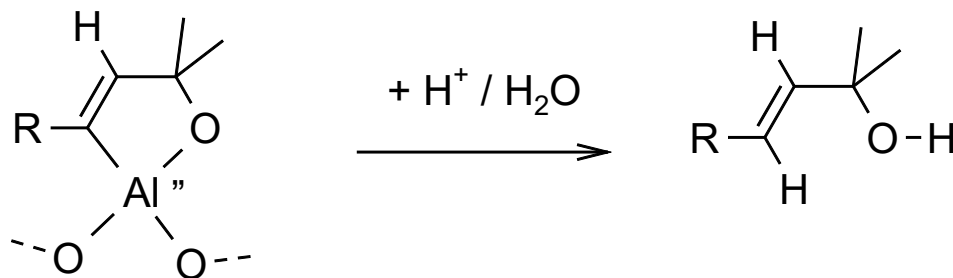
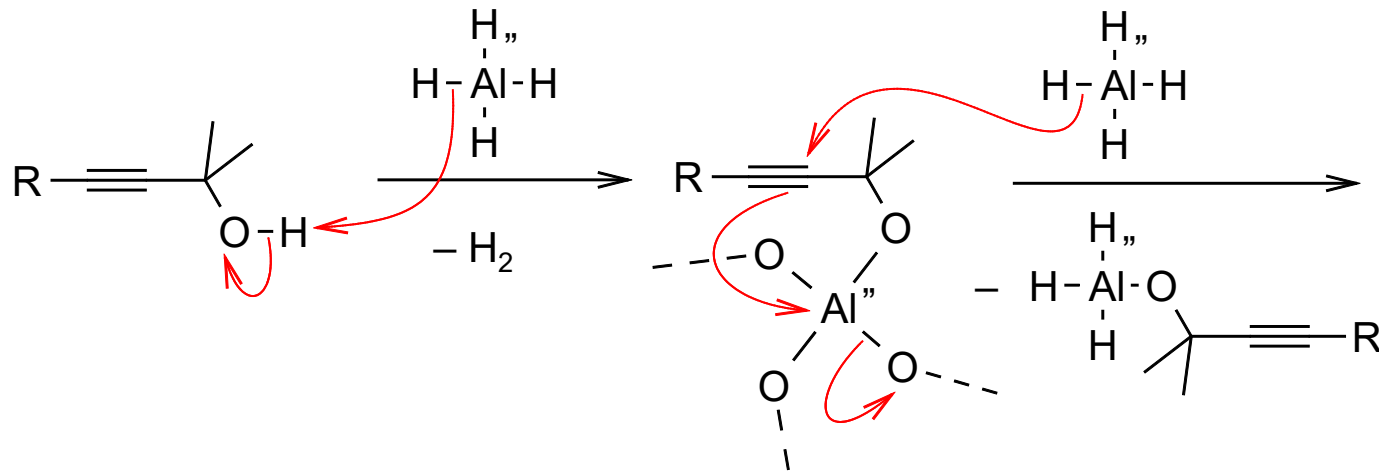
Für das Penta-Glycerin ergibt sich hieraus die Formel:



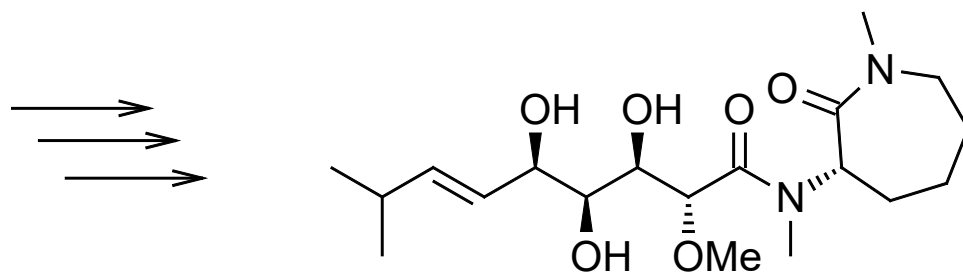
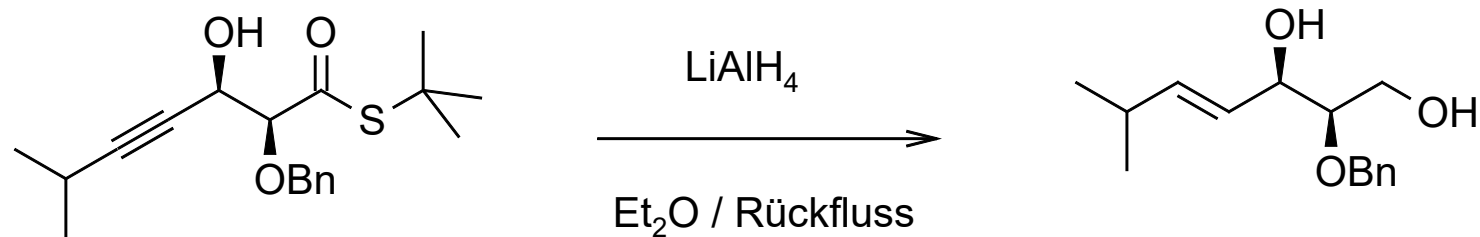
und die Benennung „*Methyl-Trimethylol-Methan*“.

4.2. aus Propargylalkoholen durch Whiting-Reaktion

- Propargylalkohole werden durch LiAlH_4 oder Red-Al bei RT oder darunter stereospezifisch zu trans-Allylalkoholen reduziert.
- Reaktion geht schlecht bei isolierten Dreifachbindungen ($T \gg 100^\circ\text{C}$)

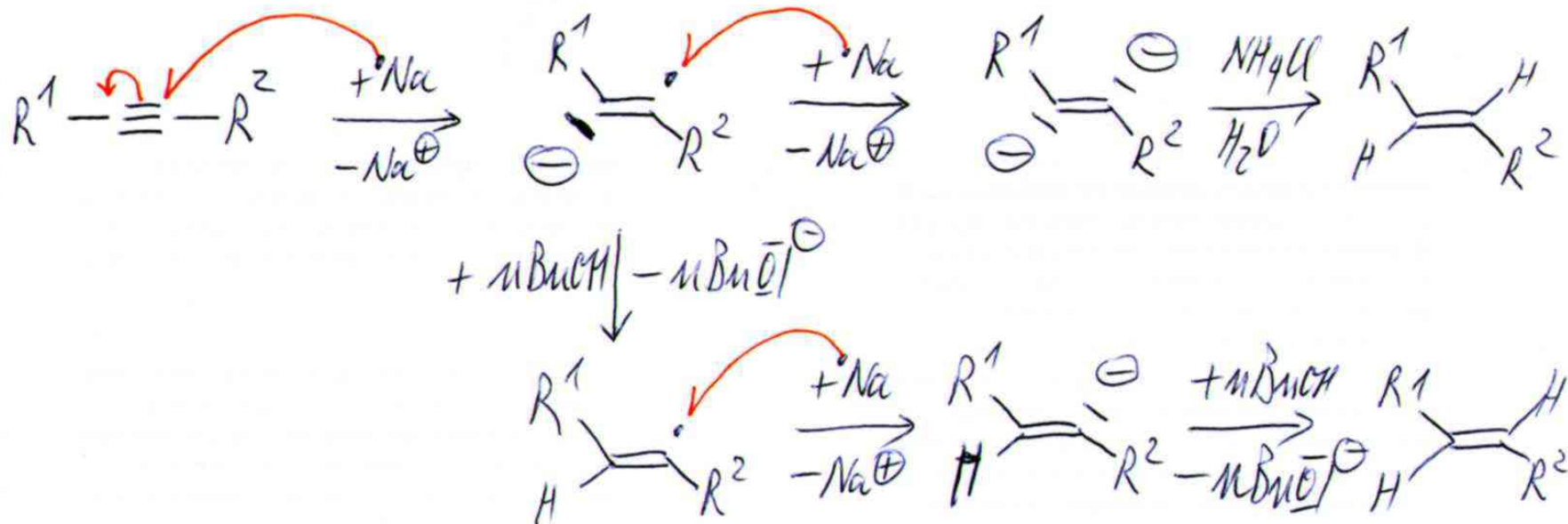


Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Bengamid E

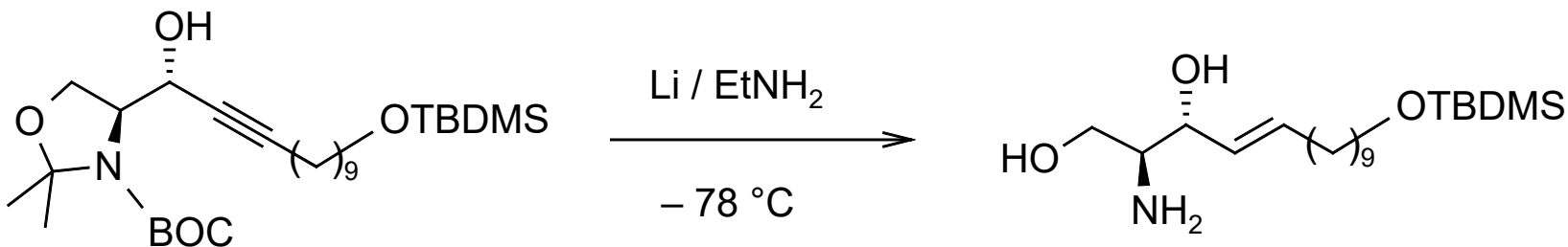


M. Hanaoka et al., *J. Org. Chem.* **60**, 5910-5918 (1995).

- Verwandte Reaktion: Birch-Hückel-artige Reduktion von Alkinen
- verläuft über einen Radikalmechanismus (wie Birch-Hückel auch)

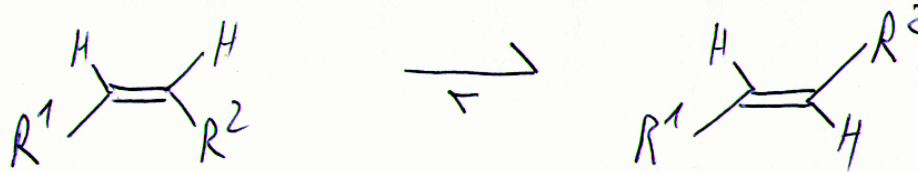


Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Sphingosin

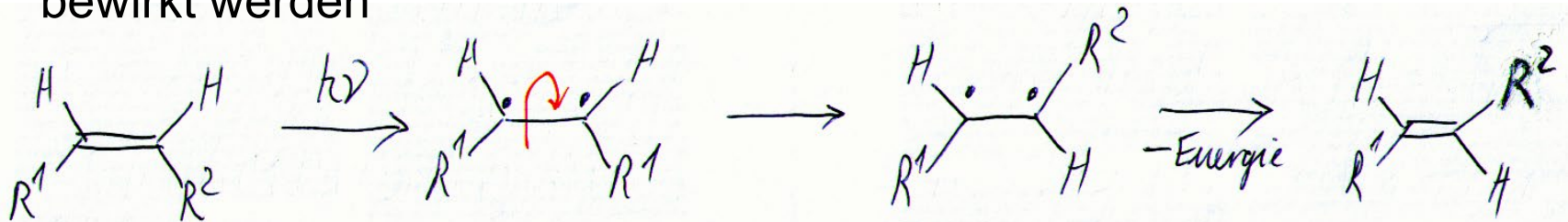


4.3. aus Alkenen durch Isomerisierung der Doppelbindung

- Isomerisierung der Doppelbindungsgeometrie: cis-trans-Isomerisierung führt zum stabileren trans-Isomer

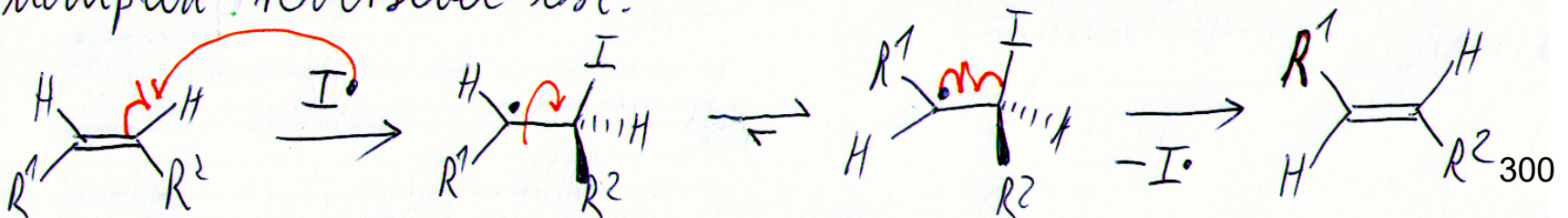


- cis-trans-Isomerisierungen können durch Bestrahlen mit UV-Licht bewirkt werden

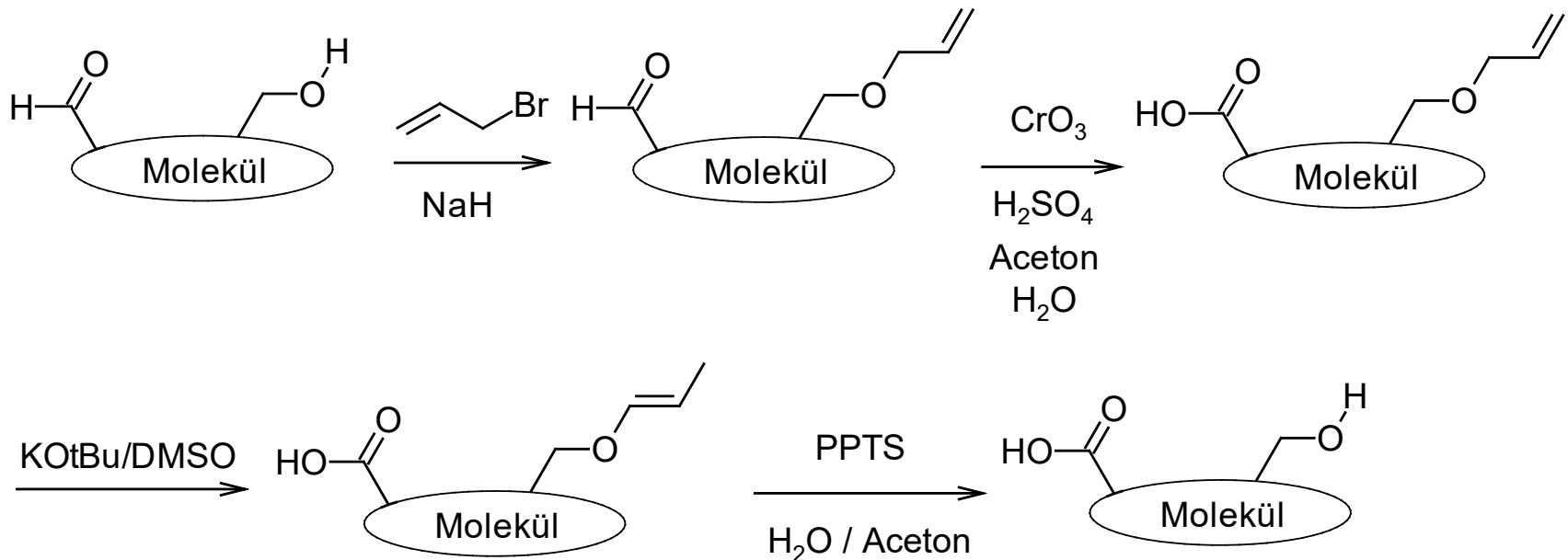


- cis-trans-Isomerisierungen können durch I₂ katalysiert werden

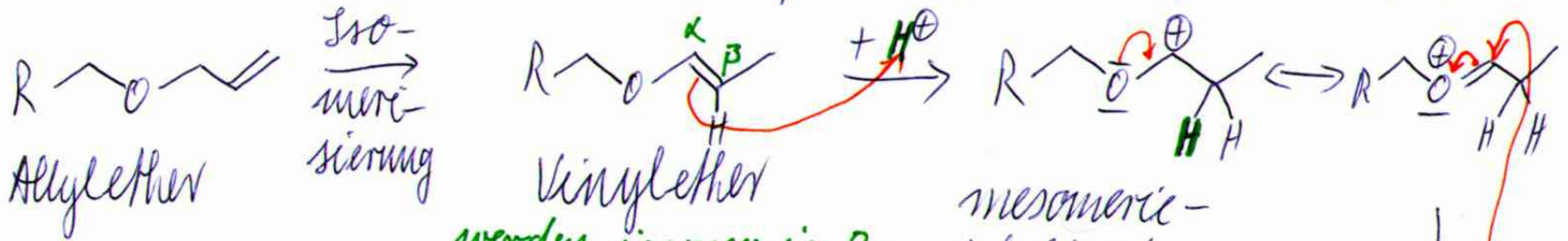
Man nutzt aus, dass die Iod-Addition an Doppelbindungen komplett reversibel ist.



- Isomerisierung der Doppelbindungsposition: Die Position von Doppelbindungen verschiebt sich immer so, dass die Doppelbindung hinterher stabiler ist als vorher. Dies kann dadurch bedingt sein, dass die verschobene Doppelbindung *höher substituiert ist* oder dass sie zu einer anderen Mehrfachbindung oder einem Phenylring *konjugiert* ist.
- Isomerisierung der Doppelbindungsposition kann durch Säure oder Base bewirkt werden, z.B. bei Allylethern als Schutzgruppen.

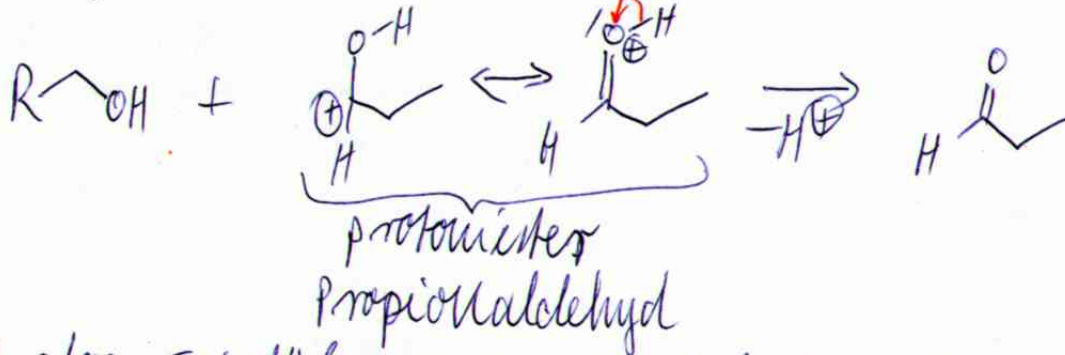
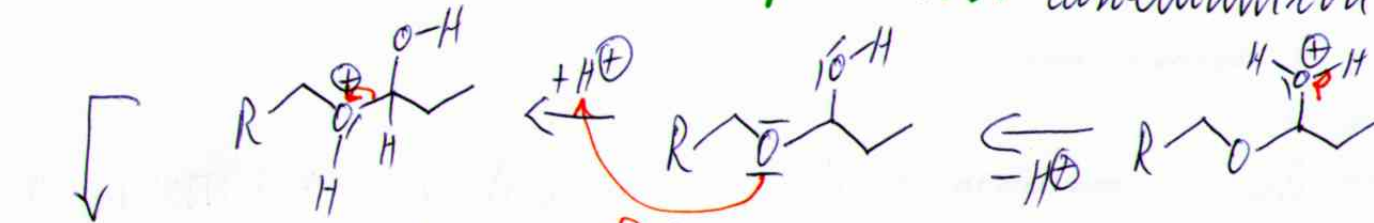


Wie funktioniert die saure Abspaltung der Allyl-Schutzgruppe?

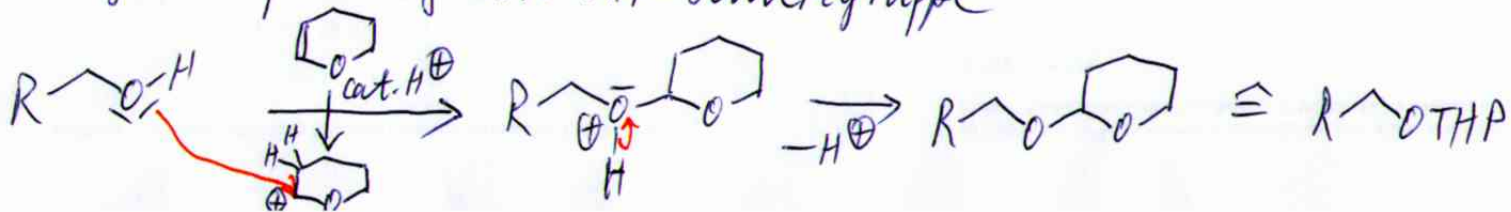


werden immer in β -Position zum O protoniert!*

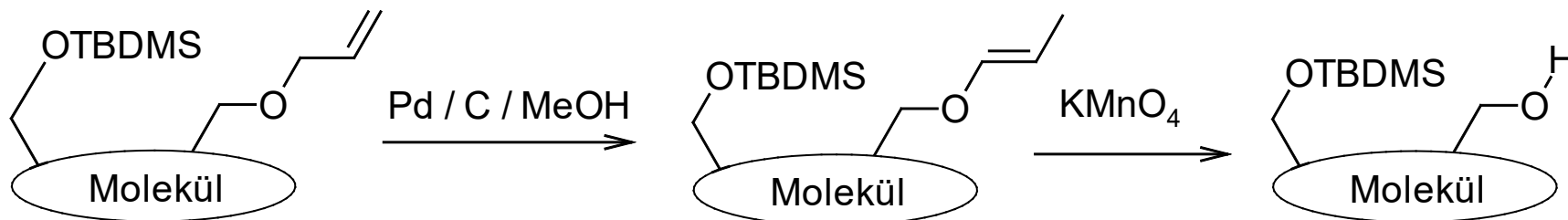
mesomerie-stabilisiertes Carbeniumion



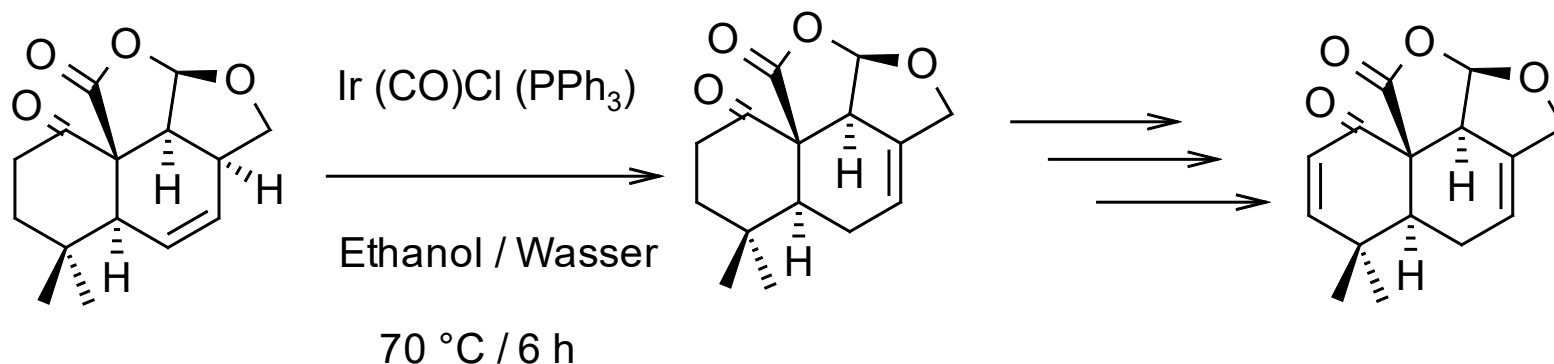
*Analog: Einführung von THP-Schutzgruppe



- Isomerisierung der Doppelbindungsposition kann durch Hydrierkatalysatoren *ohne* Zusatz von Wasserstoff bewirkt werden

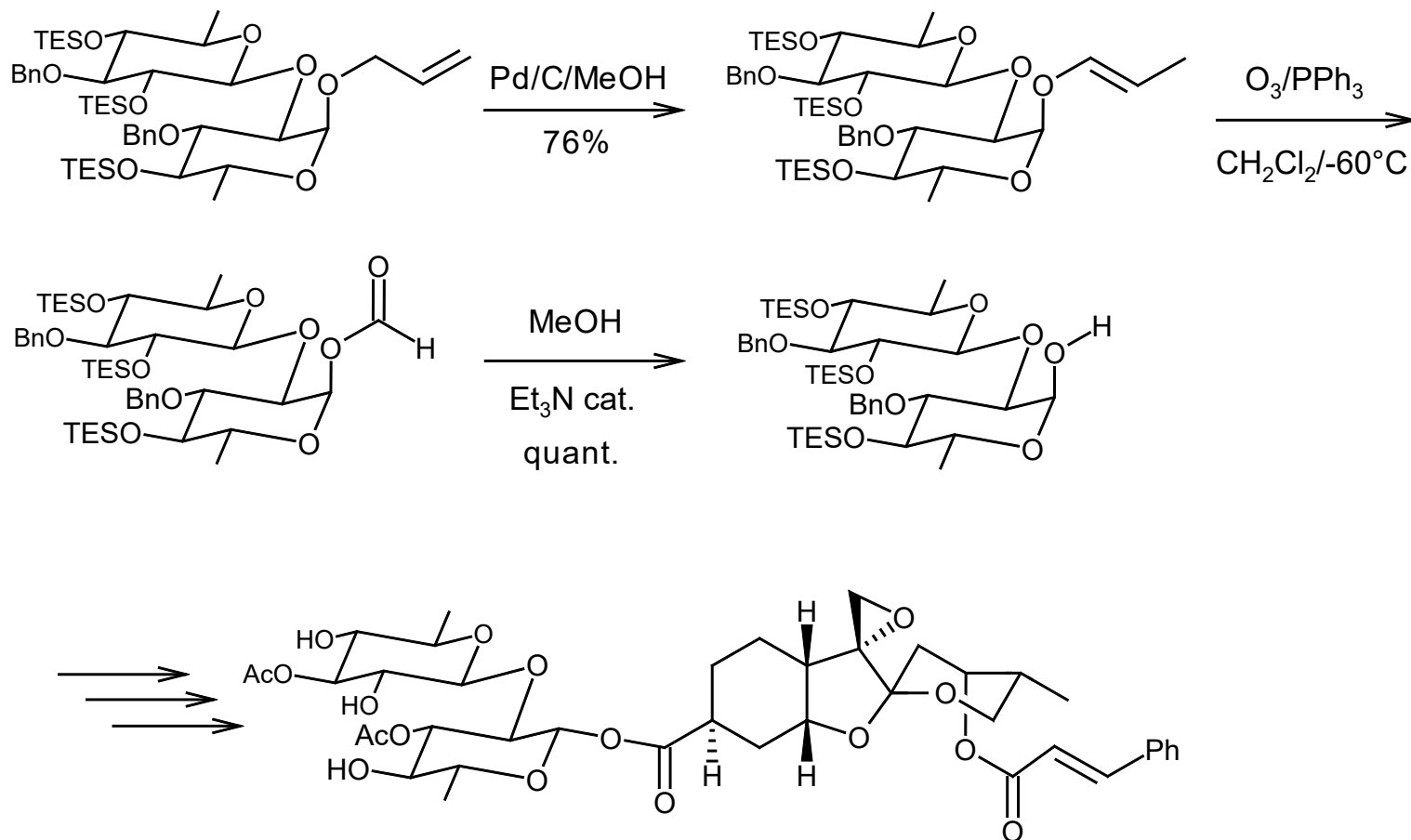


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Anhydromarasmon



C. Wallner et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3060-3064.

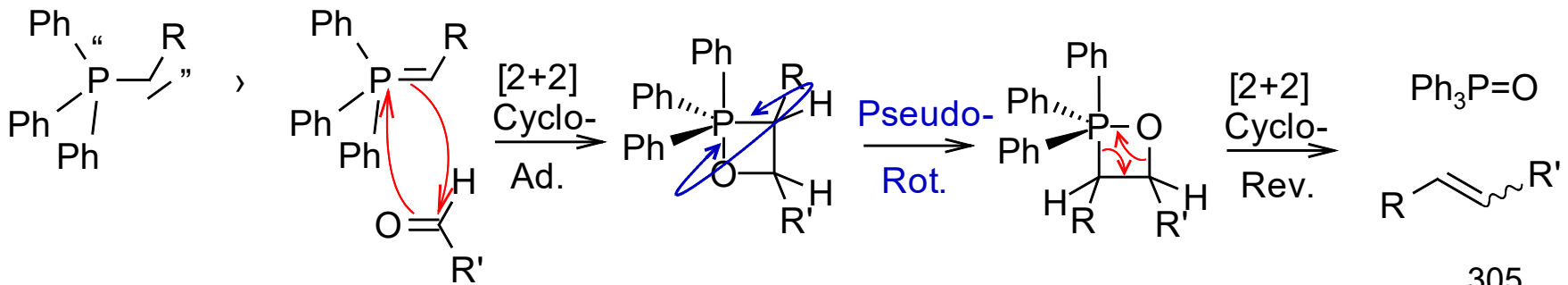
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Phyllantosid



A. B. Smith III et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2092-2112.

4.4. aus Aldehyden/Ketonen durch Wittig-Reaktion

- **OC2 Folien 91-93**
- Aldehyde/Ketone reagieren mit Phosphor-Yliden in einer thermischen konzertierten [2+2]-Cycloaddition zu einem Oxaphosphetan, das in einer Berry-Pseudorotation dann in ein isomeres Oxaphosphetan übergeht, das in einer [2+2]-Cycloreversion zu Alken und Triphenylphosphinoxid zerfällt. Es treten *keine Betaine* auf!!!
- Stabilisierte Ylide ergeben trans-Alkene (R = elektronenziehend, -I, -M)
- Destabilisierte Ylide ergeben cis-Alkene (R = elektronenschiebend, +I, +M)
- Semi-stabilisierte Ylide ergeben oft Mischungen aus cis- und trans-Alkenen (R = Alkenyl, Aryl, *beide ohne* -I, -M-Substituenten)



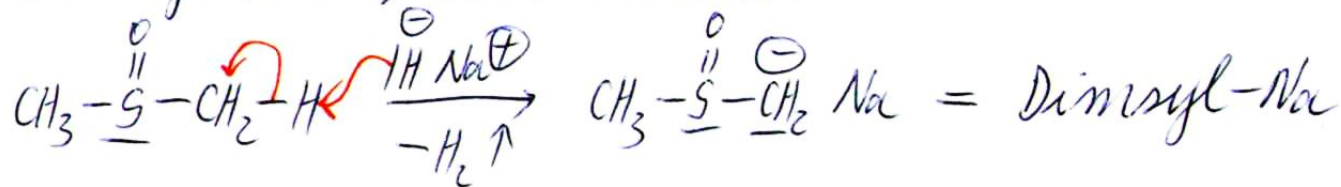
Wittig-Reaktion im Detail

Wittig-Reaktion $\left\{ \begin{array}{l} \text{unter Li-Salz-freien Bedingungen} \\ \text{in Anwesenheit von Li-Salzen} \\ \text{Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion} \end{array} \right.$

① Wittig-Reaktion unter Li-Salz-freien Bedingungen

als Basen: NaOH, KH, KOtBu, NaHMDS, KHMDS, Dimethyl-Na

Zu Dimethyl-Na \Rightarrow NaH in DMSO



Lösungsmittel: meist Et₂O, THF, DMSO, gelegentlich Toluol

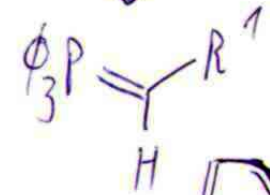
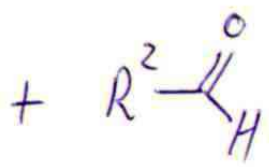
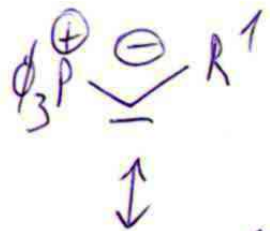
Literatur: (a) V. K. Aggarwal et al., JACS 2006, 128, 2394-2409

mech. (b) D. G. Gilheany et al., Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 6670-6696

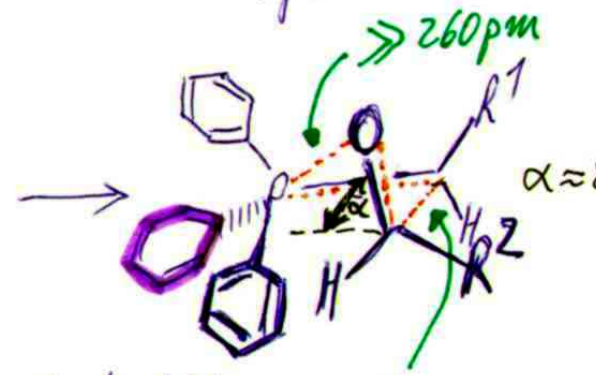
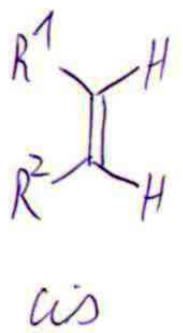
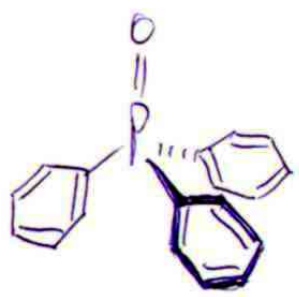
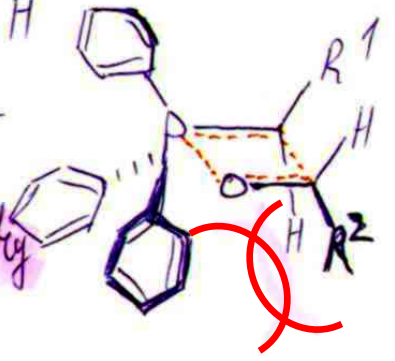
Pseudo- (c) F. Lopez-Ortiz et al., JACS. 2012, 134, 19504-19507

Rotation (d) K. Lammertsma et al., JACS 2010, 132, 18127-18140

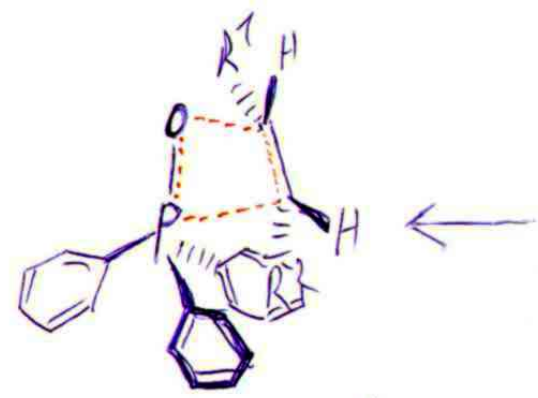
a) destabilisierte Ylide \Rightarrow bevorzugt z-Alken (cis-Isoli)



trans-
Üz
ungünstig

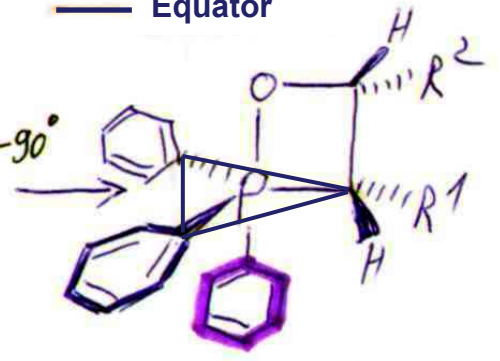


lycloaddition
verzerrter Üz (puckered)
C-C-Bindung ca. 40%
P-O-Bindung ca. < 5%



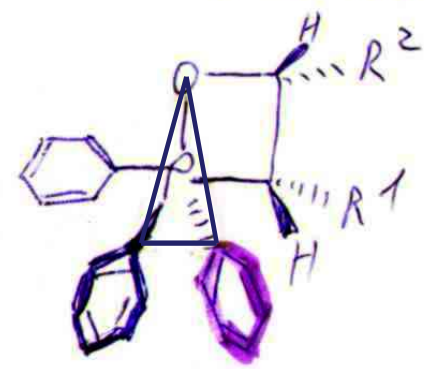
lycloreversion Üz

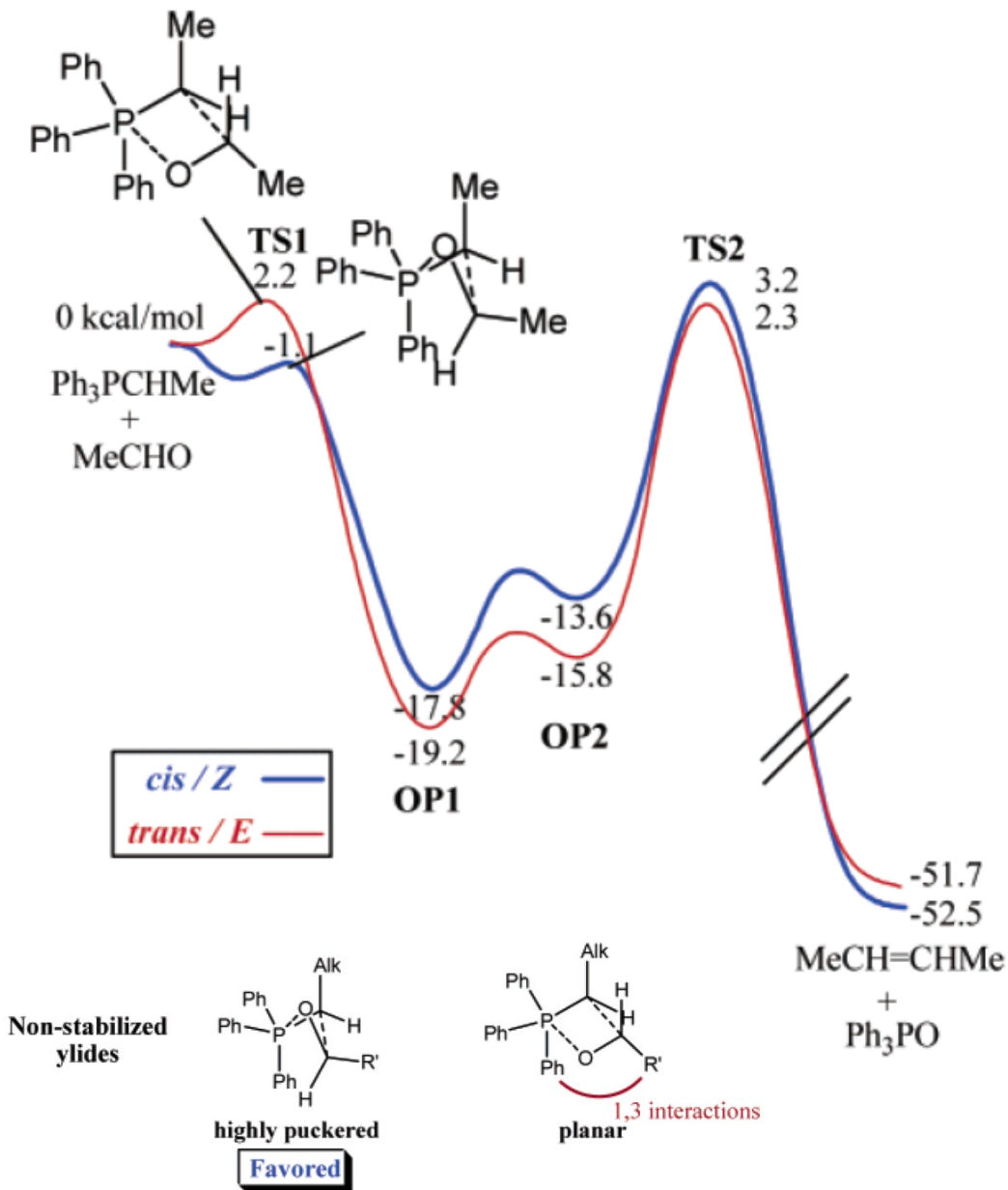
— Equator



cis-Oxaphosphorin
(erythro-Konfig.)

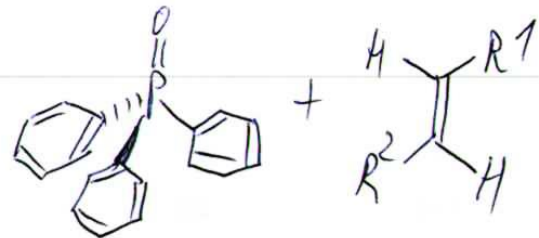
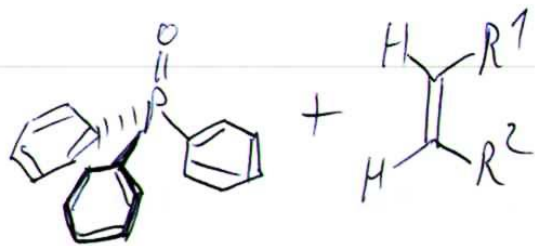
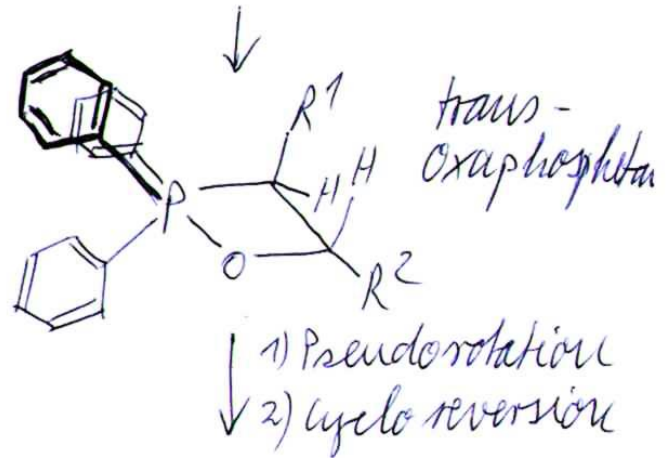
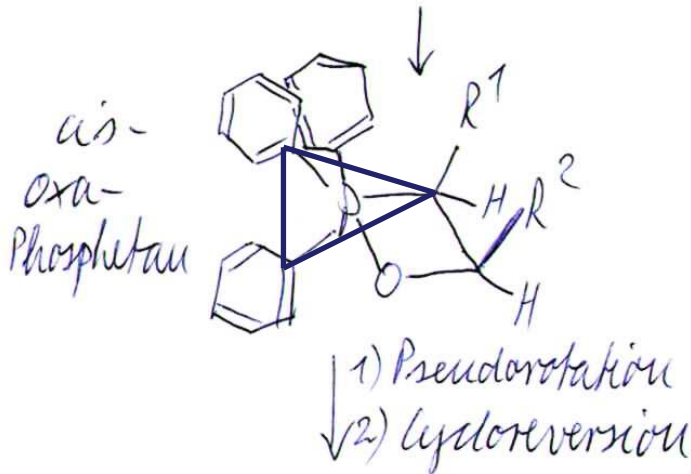
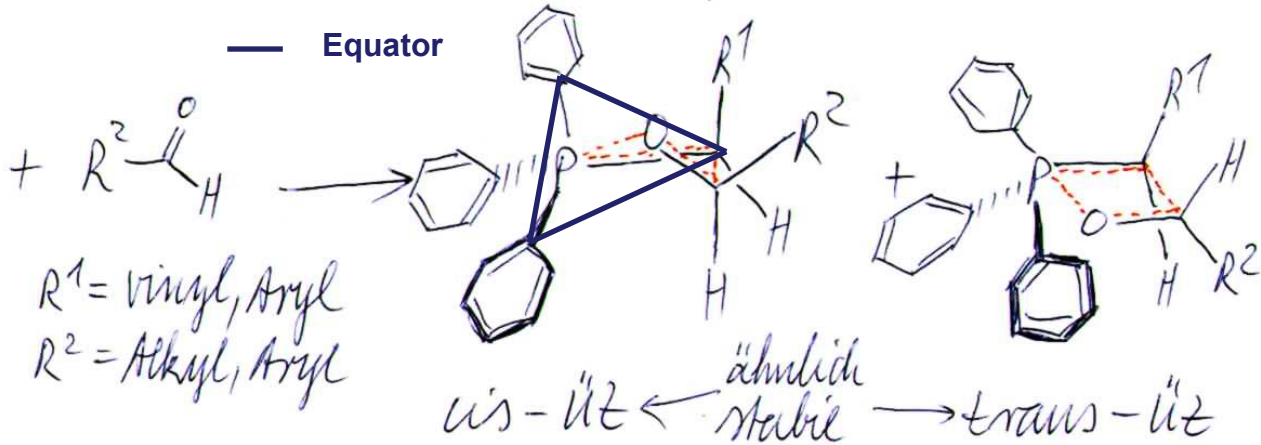
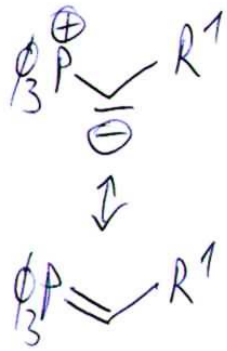
↑ Pseudo-
Rotation

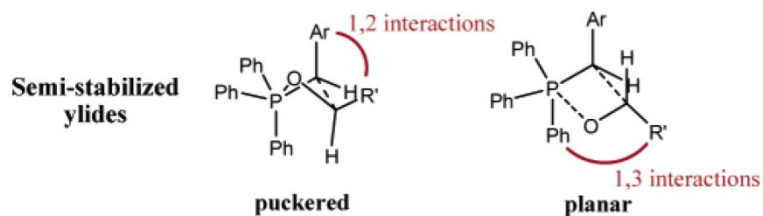
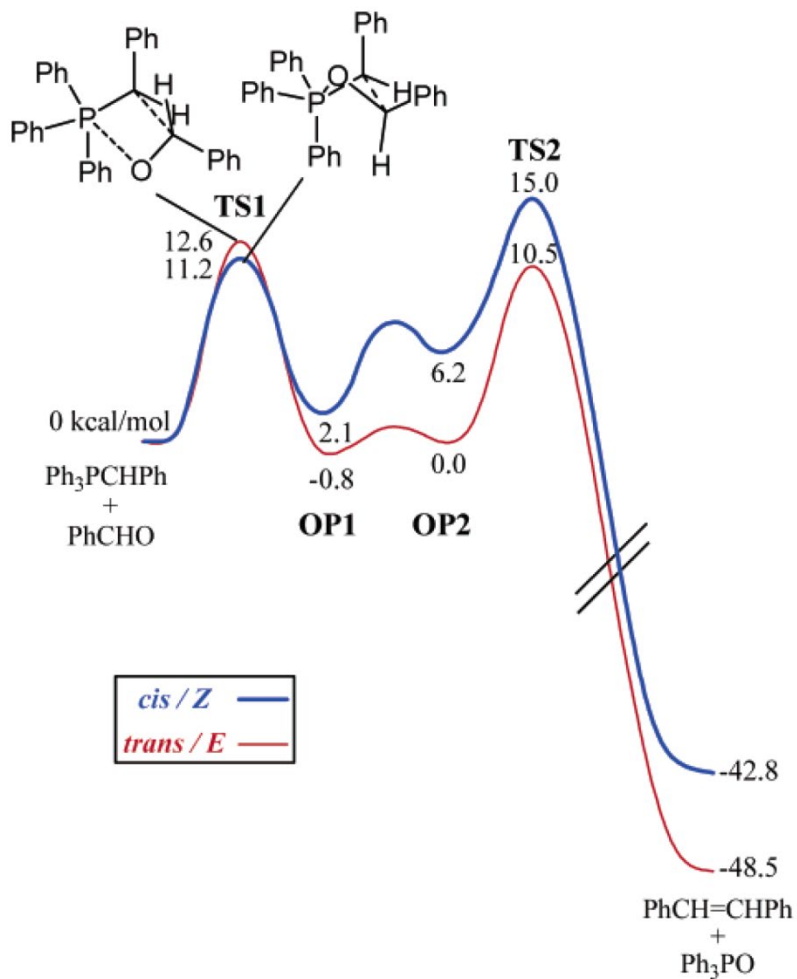




- OP-Bildung deutlich exotherm \Rightarrow nicht-stabilisierte Ylide sind hoch reaktiv
- ÜZ 1 für cis-OP liegt niedriger als für trans-OP; cis-OP ist weniger stabil als trans-OP \Rightarrow cis-OP ist das kinetisch kontrollierte Produkt, trans-OP ist das thermodynamisch kontrollierte Produkt
- Aktivierungsenergie für die Cyclo-reversion von cis-OP ist geringfügig größer als für die Rückreaktion \Rightarrow Bildung von cis-OP ist geringfügig *reversibel* \Rightarrow gibt Anlass für *stereochemische Drift*
- Aktivierungsenergie für die Cyclo-reversion von trans-OP ist kleiner als für die Rückreaktion \Rightarrow Bildung von trans-OP ist *irreversibel*
- Aktivierungsenergie für die Cyclo-reversion von trans-OP ist größer als für cis-OP \Rightarrow bevorzugt cis-Alken

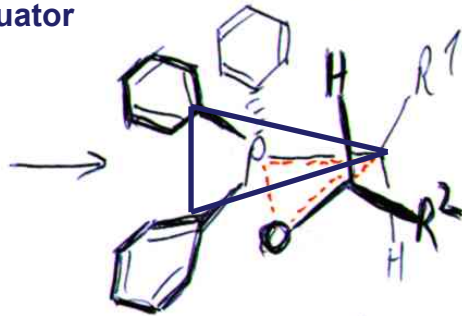
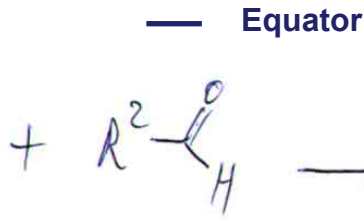
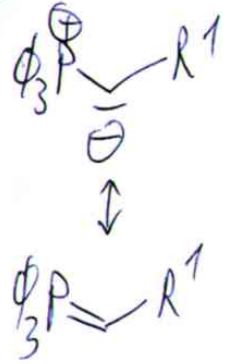
b) semi-stabilisierte Ylide \Rightarrow Mischungen aus E- und Z-Alken



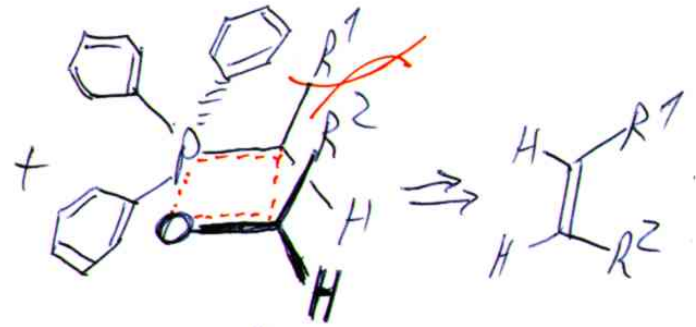


- OP-Bildung ist nur wenig exotherm und Aktivierungsenergie ist hoch \Rightarrow semi-stabilisierte Ylide sind weniger reaktiv als nicht-stabilisierte Ylide
- ÜZ 1 für cis-OP liegt (nur wenig) niedriger als für trans-OP; cis-OP ist weniger stabil als trans-OP \Rightarrow cis-OP ist das kinetisch kontrollierte Produkt, trans-OP ist das thermodynamisch kontrollierte Produkt
- Aktivierungsenergie für die Cyclo-reversion von cis-OP ist geringfügig größer als für die Rückreaktion \Rightarrow Bildung von cis-OP ist geringfügig *reversibel*
- Aktivierungsenergie für die Cyclo-reversion von trans-OP ist kleiner als für die Rückreaktion \Rightarrow Bildung von trans-OP ist *irreversibel*

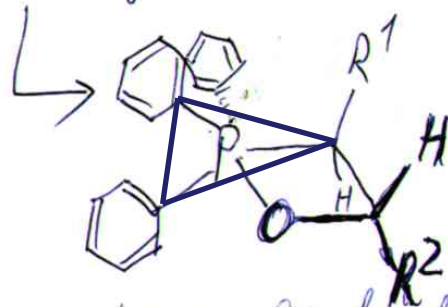
c) stabilisierte Ylide \Rightarrow bevorzugt E-Alken (trans-Dolbi)



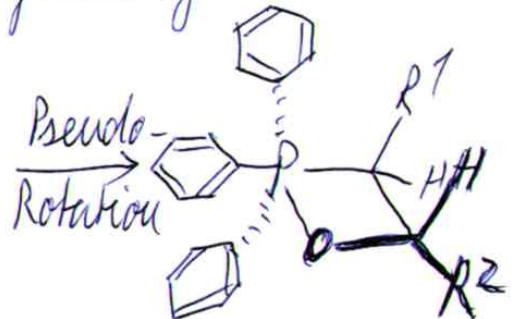
trans-Uz
günstig



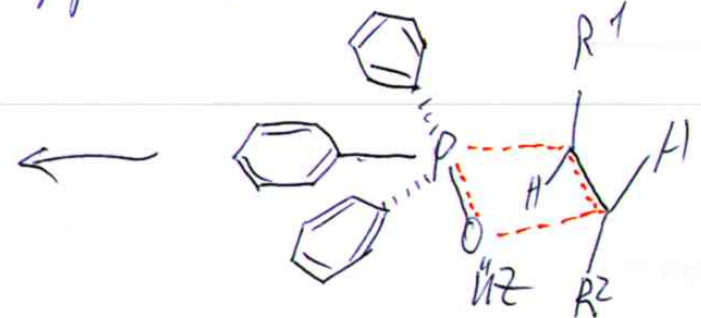
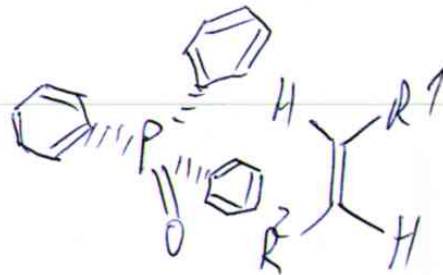
cis-Uz
ungünstig

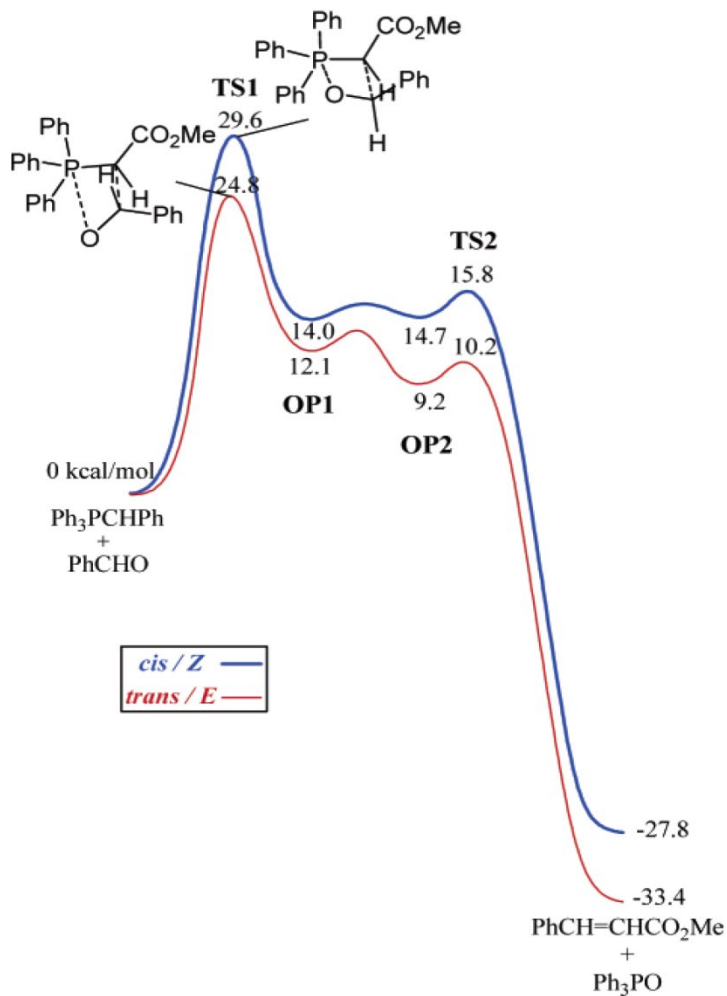


trans-Oxaphosphetan
(threo-Konfiguration)



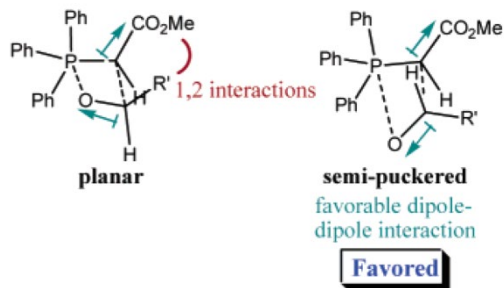
↓ Cycloreversion





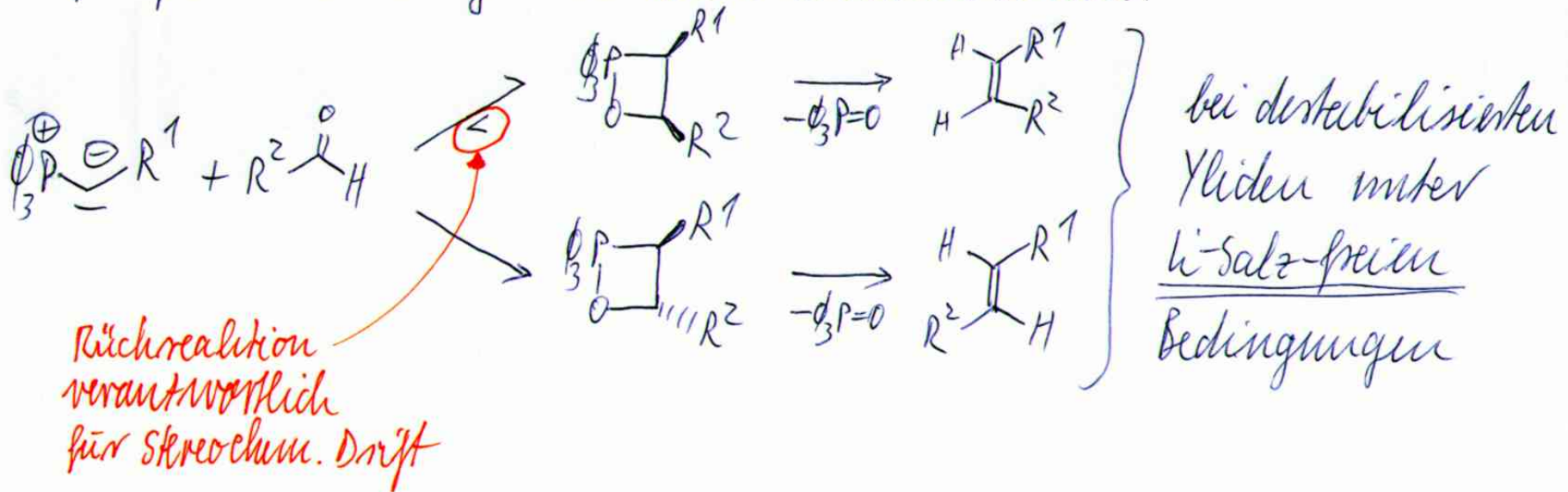
- OP-Bildung deutlich endotherm \Rightarrow stabilisierte Ylide sind die am wenigsten reaktiven Ylide
- ÜZ 1 für trans-OP liegt niedriger als für cis-OP; cis-OP ist weniger stabil als trans-OP \Rightarrow trans-OP ist das kinetisch kontrollierte Produkt und bei nebenstehendem Beispiel gleichzeitig das thermodynamisch kontrollierte Produkt (product development control)
- Aktivierungsenergie für die Cyclo-reversion von trans-OP ist kleiner als für die Rückreaktion \Rightarrow Bildung von trans-OP ist *irreversibel*
- Aktivierungsenergie für die Cyclo-reversion von cis-OP ist kleiner als für die Rückreaktion \Rightarrow Bildung von cis-OP ist *irreversibel*

Stabilized ylides



d) stereochemische Drift

Bei destabilisierten Yliden kann es in Einzelfällen (v.a., wenn die Reaktion zu lang läuft) zu einer Verschlechterung der üblicherweise sehr guten Z/E-Selektivität kommen. Dies wird als „stereochemische Drift“ bezeichnet. Grund: Reversibilität der cis-Oxaphosphitanbildung bei destabilisierten Yliden.



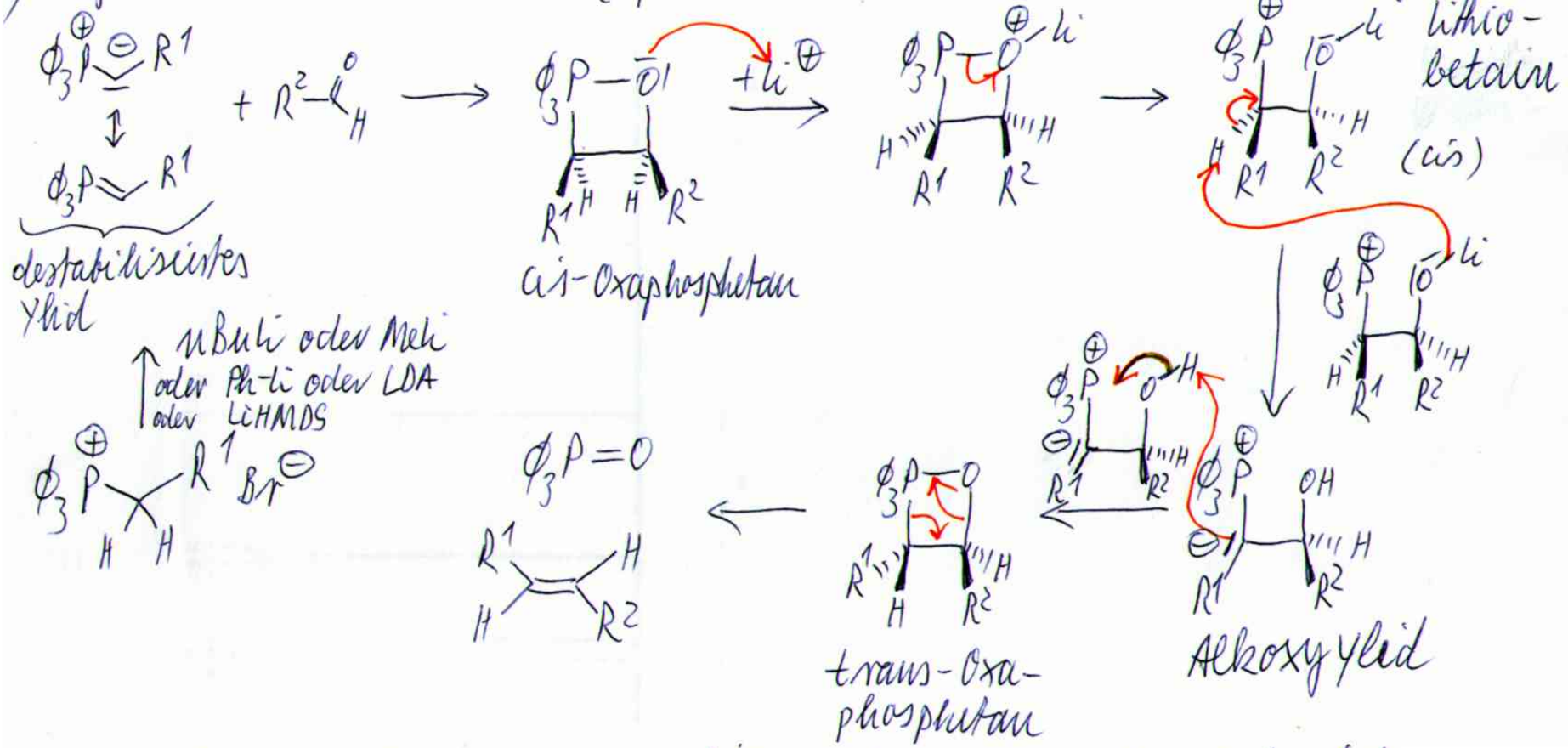
② Wittig-Reaktion in Anwesenheit von Li-Salzen

Zum Mechanismus ist wenig bekannt

a) Experimentelle Fakten

- bei destabilisierten Yliden und auch bei semi-stabilisierten Yliden ist die Z/E-Selektivität deutlich schlechter als unter Salz-freien Bedingungen. Oft: E-Alken = Hauptprodukt
- es treten sehr wahrscheinlich Lithio-Betaine auf, die sehr wahrscheinlich aus Oxaphosphoranen entstehen.
- Auf Grund der schlechten Z/E-Selektivität sollte man in der Praxis Li-Basen bei Wittig-Reaktionen nur dann verwenden, wenn es keine Z/E-Isomere geben kann.
- bei stabilisierten Yliden sieht man keinen Effekt von Li^{\oplus} auf die Stereo-selektivität.

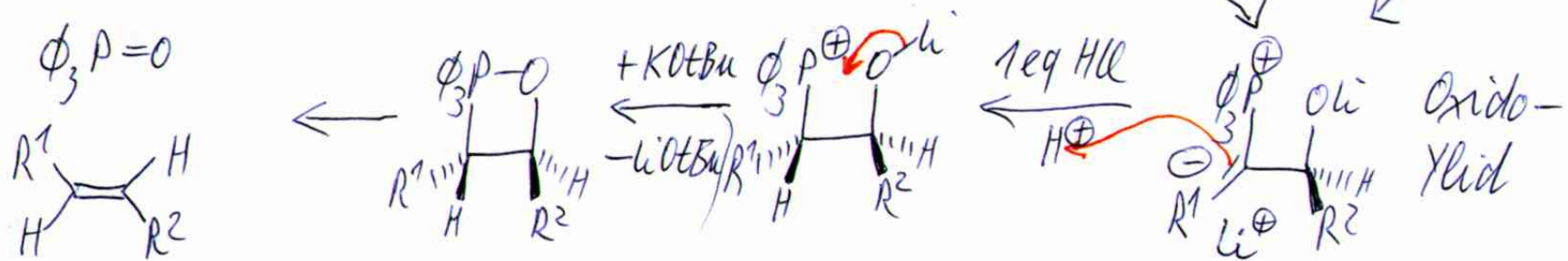
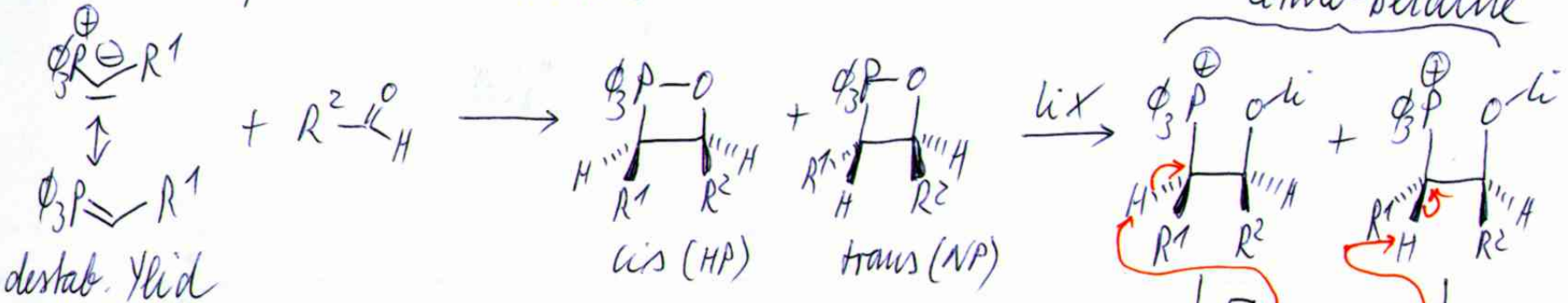
⊕) Möglicher Mechanismus (Spekulation; basiert auf Schlosser-Variante)



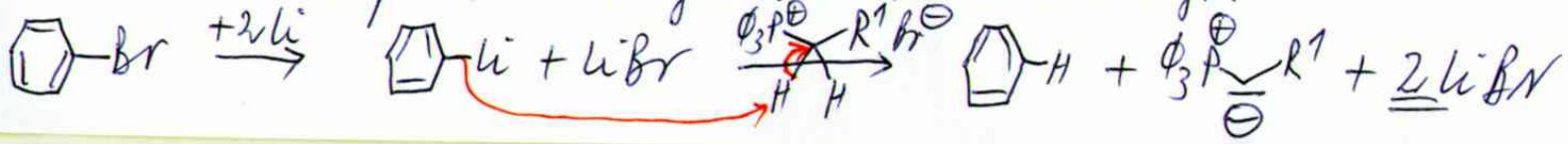
lithio-betain ist experimentell nachgewiesene Zwischenstufe (Tiefemperatur - ^{31}P -NMR)

c) Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion

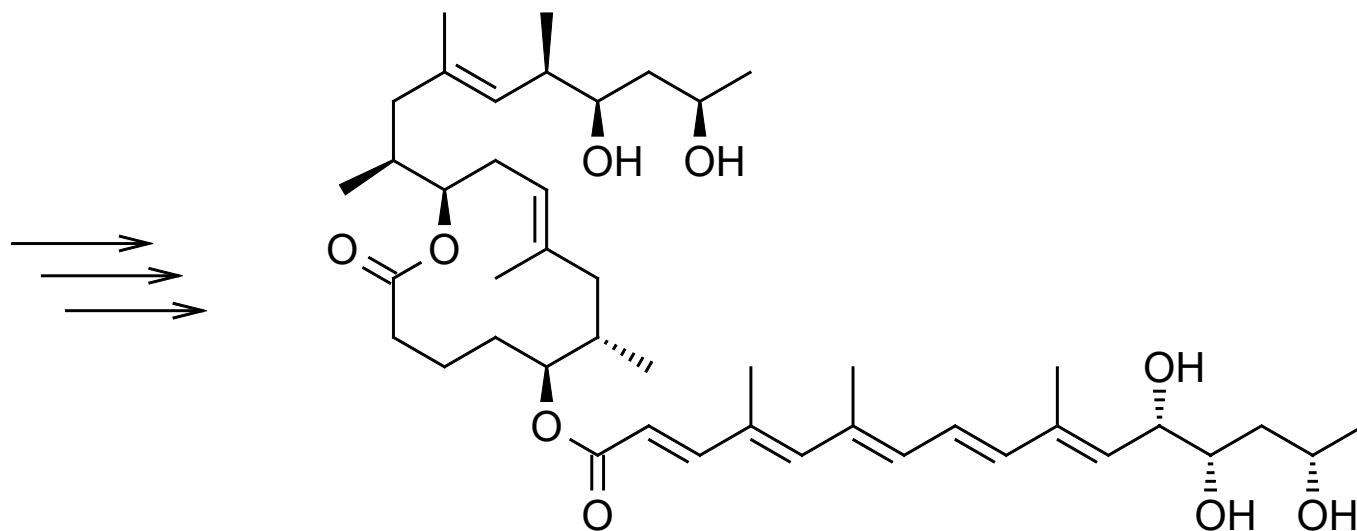
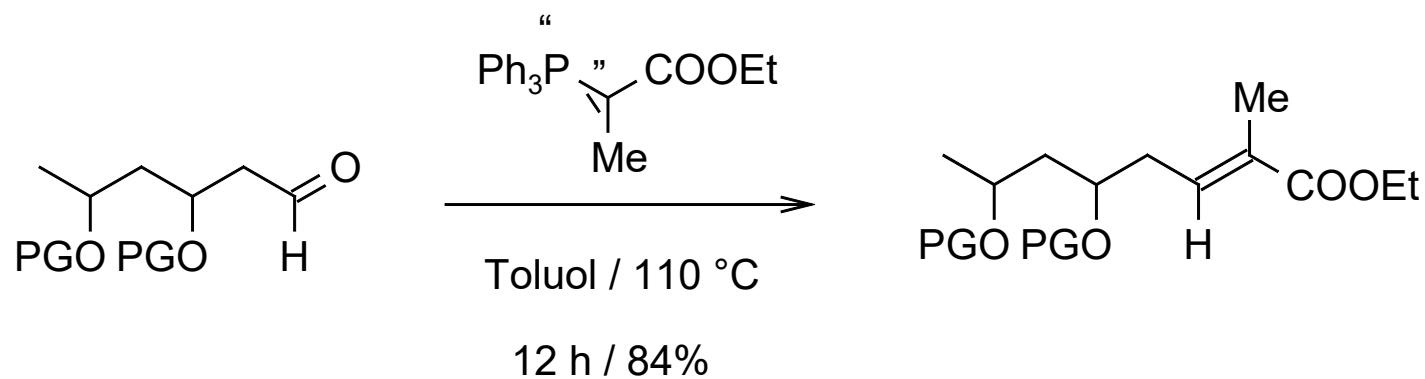
wurde entwickelt, um auch destabilisierte Ylide vollständig in trans-Alkene überführen zu können.



Wichtig: die Ylide werden aus den entsprechenden Phosphonium-Salzen durch Deprotonierung mit Ph-Li erzeugt.

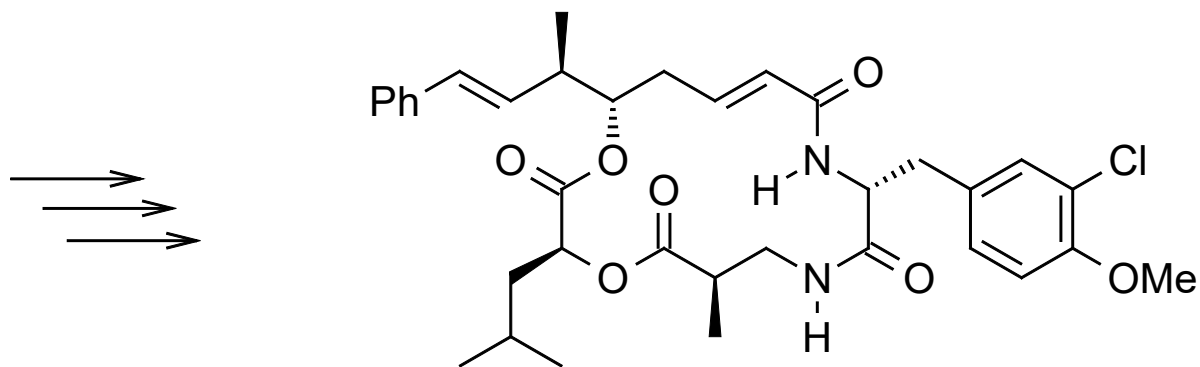
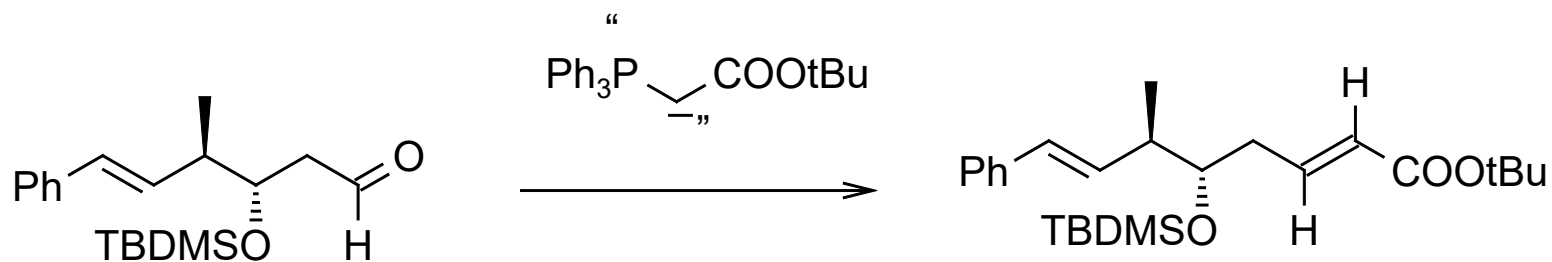


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Mycolacton



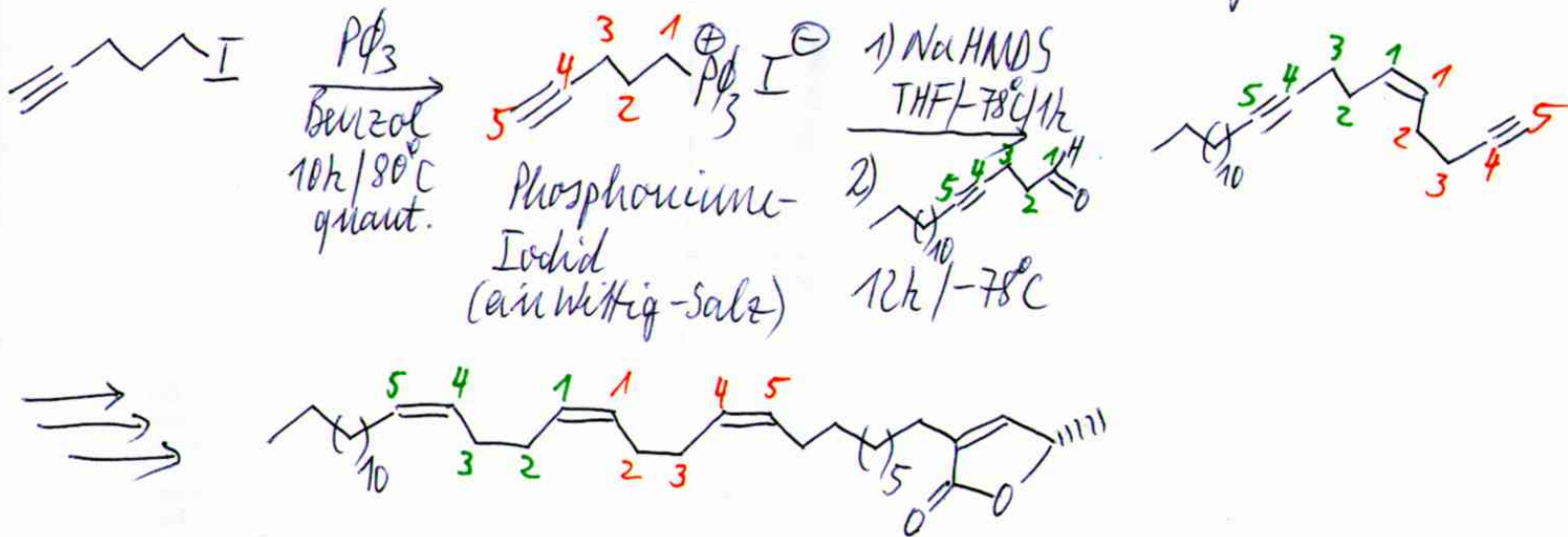
Y. Kishi et al., *Org. Lett.* **6**, 4901-4904 (2004)

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Cryptophycin 3



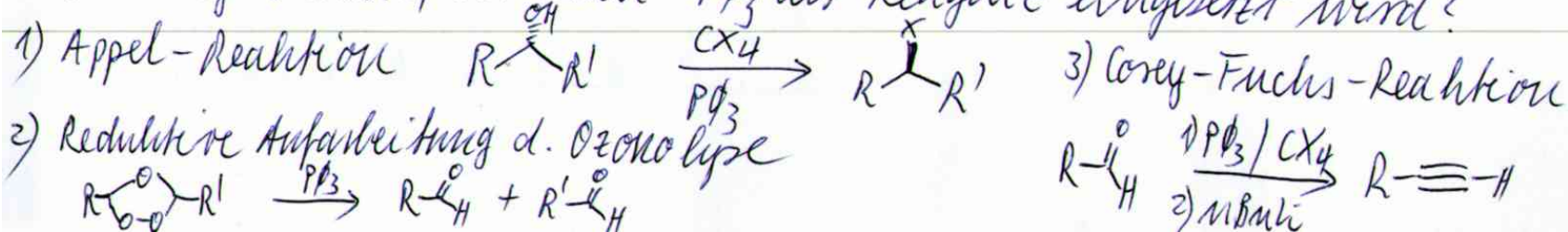
M. E. Maier et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 317-325.

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Chateauftrienin-2

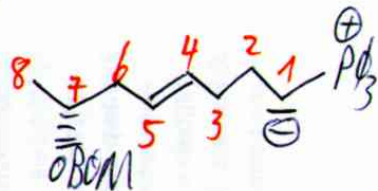
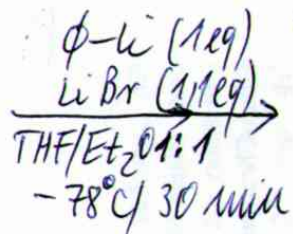
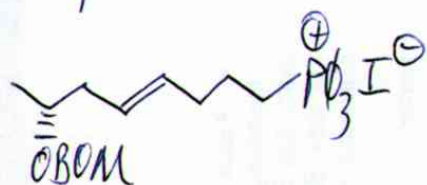


R. A. Fernandes et al., *J. Org. Chem.* 2019, 84, 12216–12220.

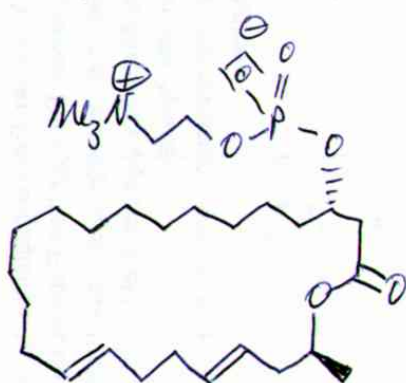
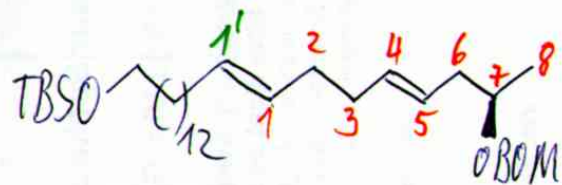
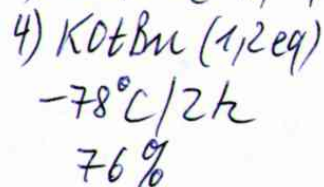
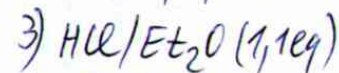
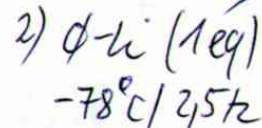
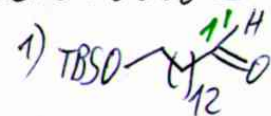
Welche Reaktionen kennen Sie neben der oben beschriebenen Bildung von Wittig-Salzen, bei denen PPh_3 als Reagenz eingesetzt wird?



Beispiel 4) Teilschritt einer Synthese von Eushearilid



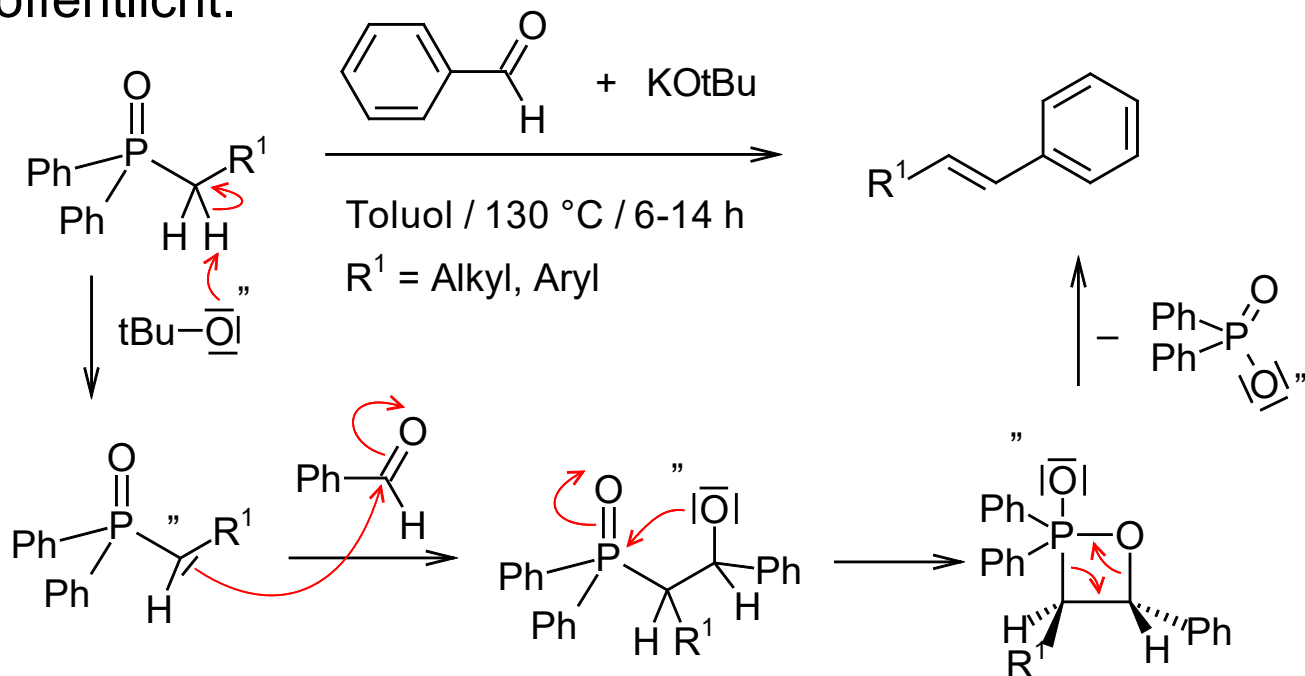
destabilisiertes Ylid



I. Shinoda et al. *J. Antibiotics* 2016, 69, 697-701

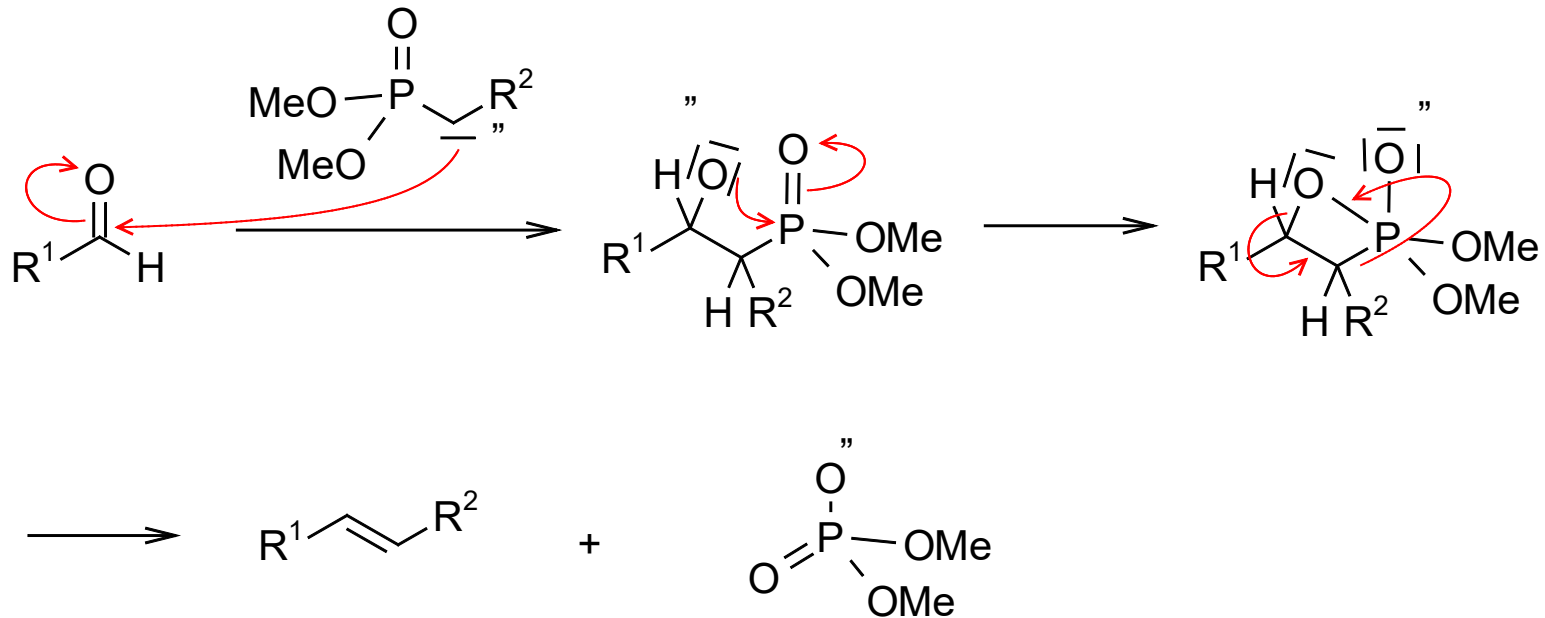
4.5. aus Aldehyden durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

- Horner hat sich auf die Umsetzung von deprotonierten *Phosphinoxiden* mit Aldehyden und Ketonen konzentriert (Horner-Olefinierung), hat aber auch zwei Beispiele zur Reaktion von deprotonierten Phosphonaten veröffentlicht.



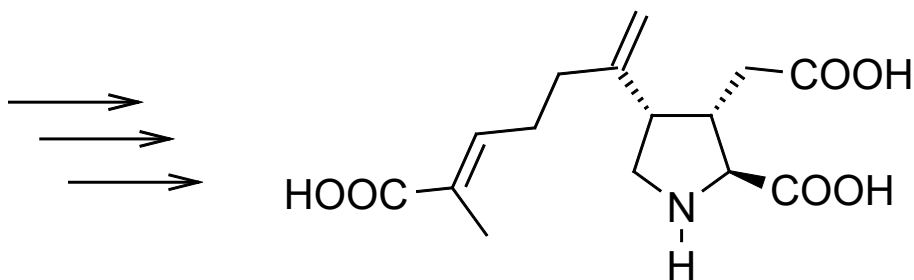
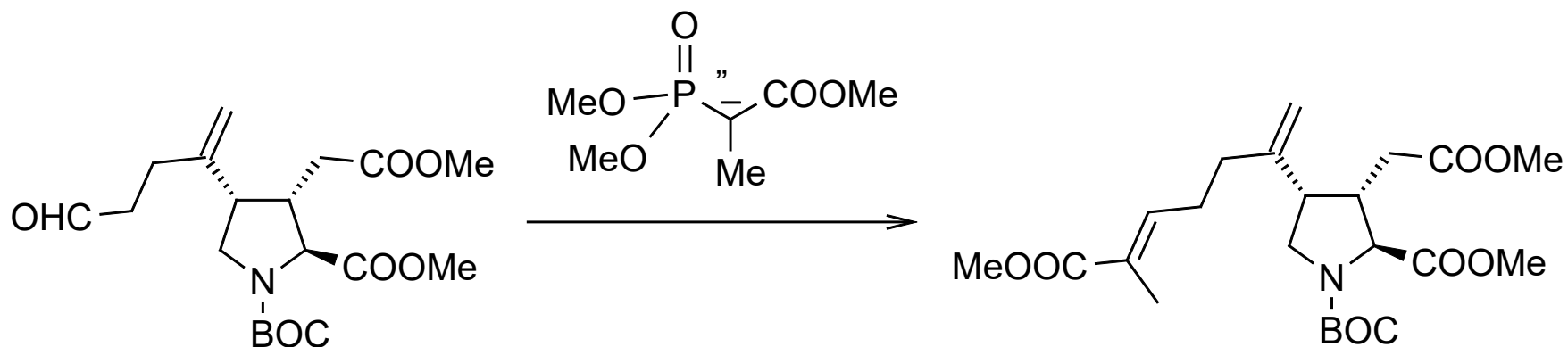
- Wadsworth und Emmons haben die Alkenbildung von deprotonierten Phosphonaten deutlich weiterentwickelt (Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion HWE)

- Wadsworth und Emmons haben vor allem deutlich mildere Reaktionsbedingungen entwickelt.
- Auf Grund anderer elektronischer Verhältnisse am Phosphor verläuft der Mechanismus über ein Alkoxy-Phosphonat, das dann in ein Oxaphosphetan übergeht, das zum trans-Alken und Phosphorsäuredialkylester zerfällt.



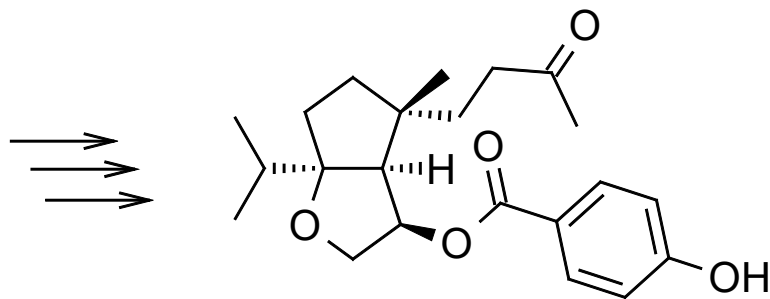
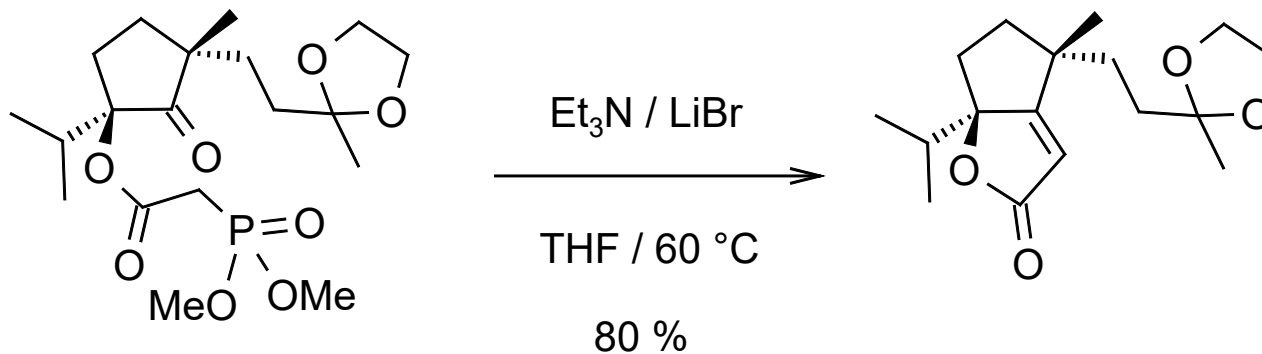
- Es entsteht immer das E-Alken mit sehr hoher Selektivität. Nachteil: man kann kein Z-Alken machen.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Isodominsäure



Wichtig! Der elektronenziehende Substituent im Phosphonat steht trans-tändig!

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Kuhistaferon

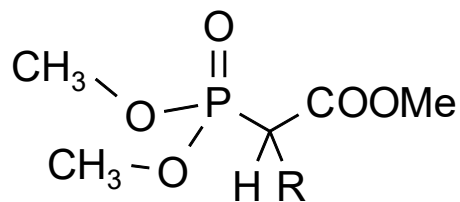


K. Shishido et al., *Tetrahedron Lett.* **46**, 1269-1271 (2005)

4.6. aus Aldehyden durch Still-Gennari-Reaktion und Ando-Reaktion

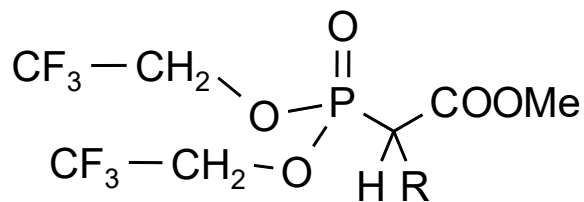
- Aldehyde reagieren mit deprotonierten Phosponaten zu cis-Alkenen. Wichtig! Zur Deprotonierung der Phosponate sollte man K-Basen und Kronenether verwenden.
- Mechanismus: vermutlich analog zur Horner-Emmons-Reaktion
- veränderte elektronische Eigenschaften am P bewirken vermutlich den umgekehrten stereochemischen Verlauf

Horner-Emmons



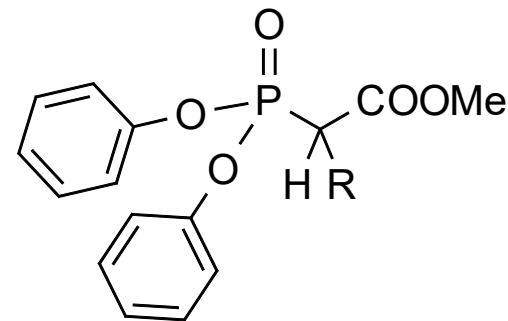
LDA, LHMDs, NaH, KOtBu

Still-Gennari



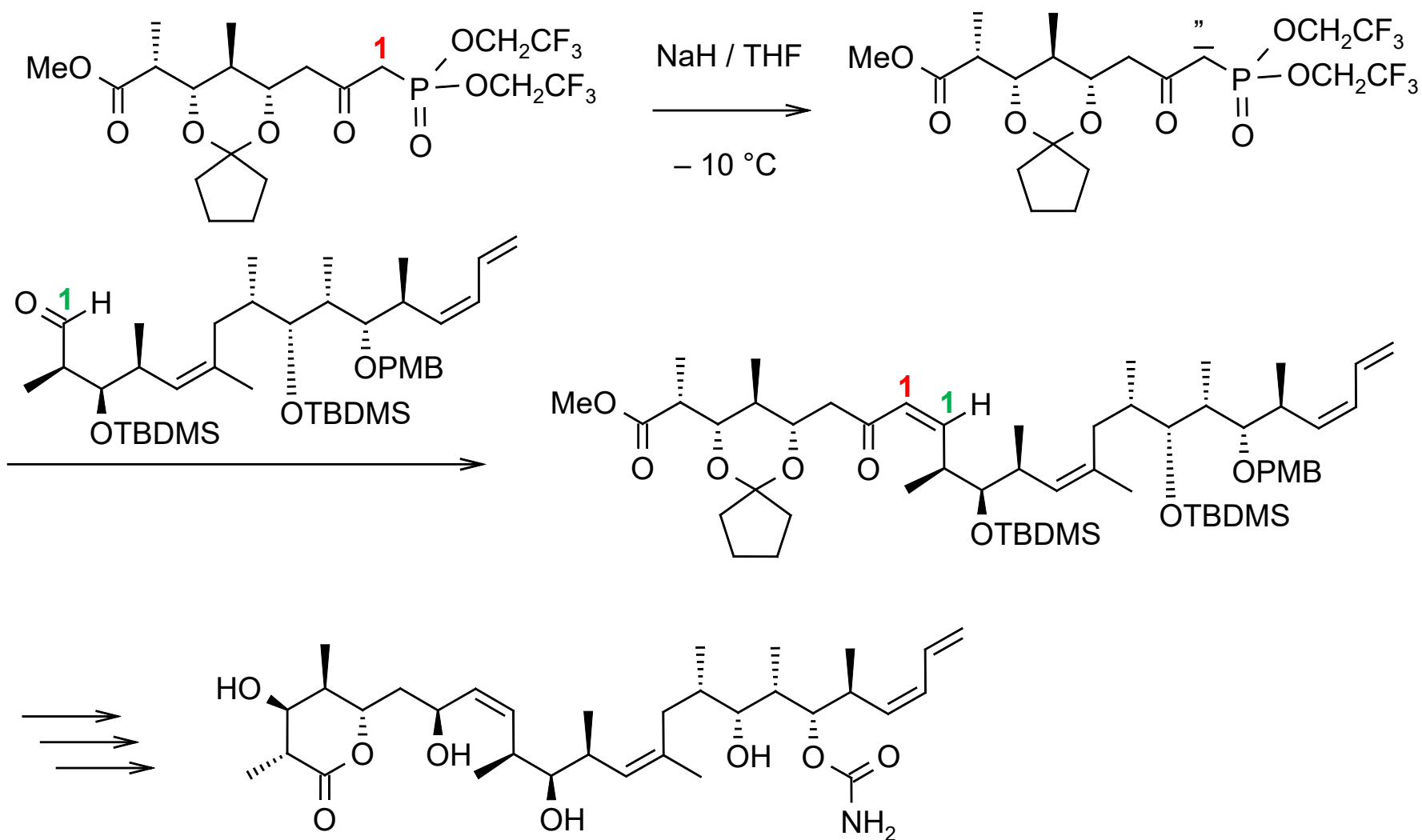
KHMDS / 18-K-6

Ando



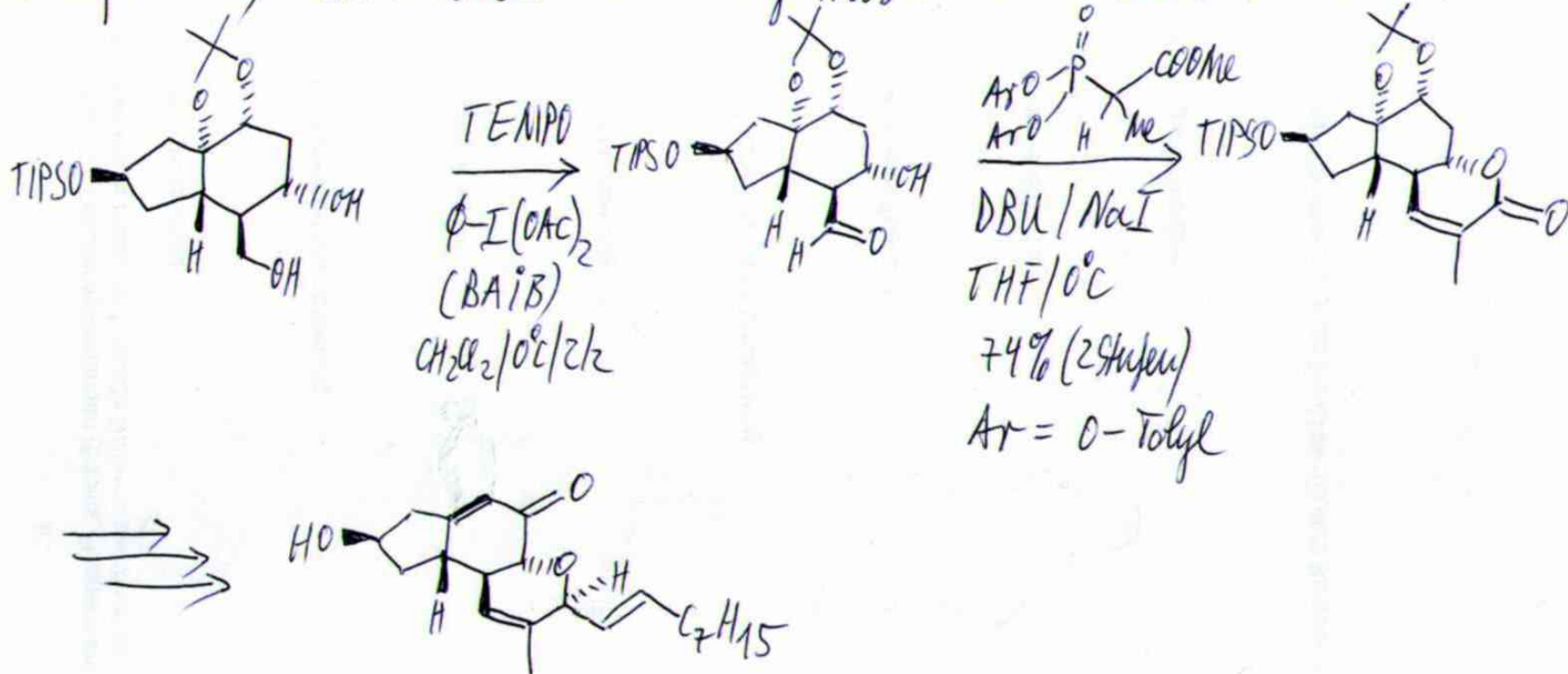
KHMDS / 18-K-6

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Discodermolid



I. Paterson et al., *Org. Lett.* **6**, 4933-4936 (2004)

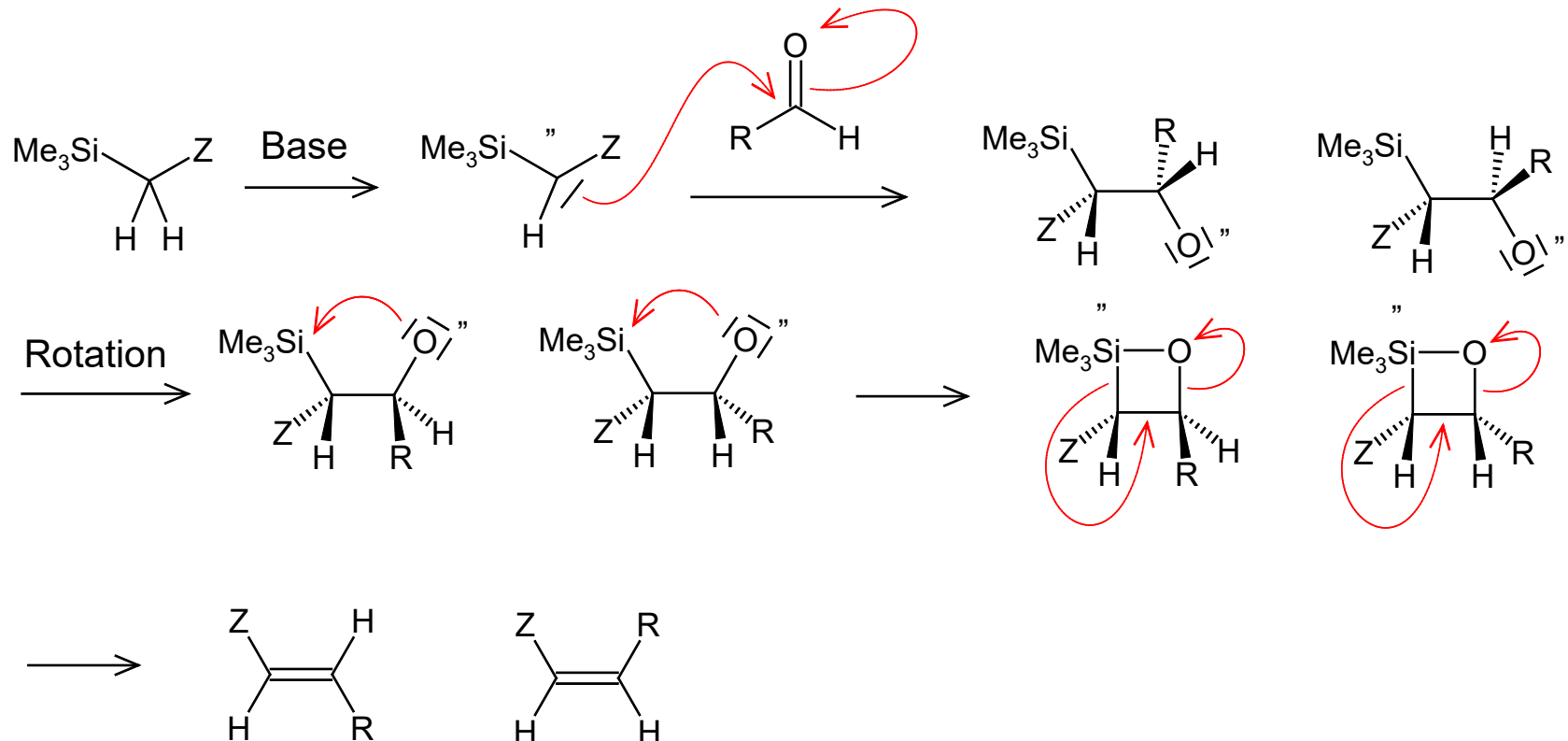
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Pentostatin A



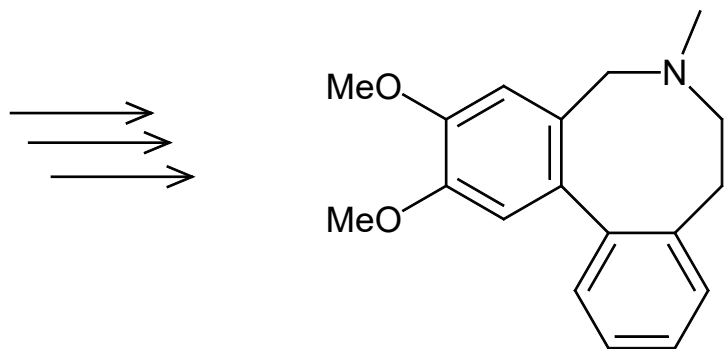
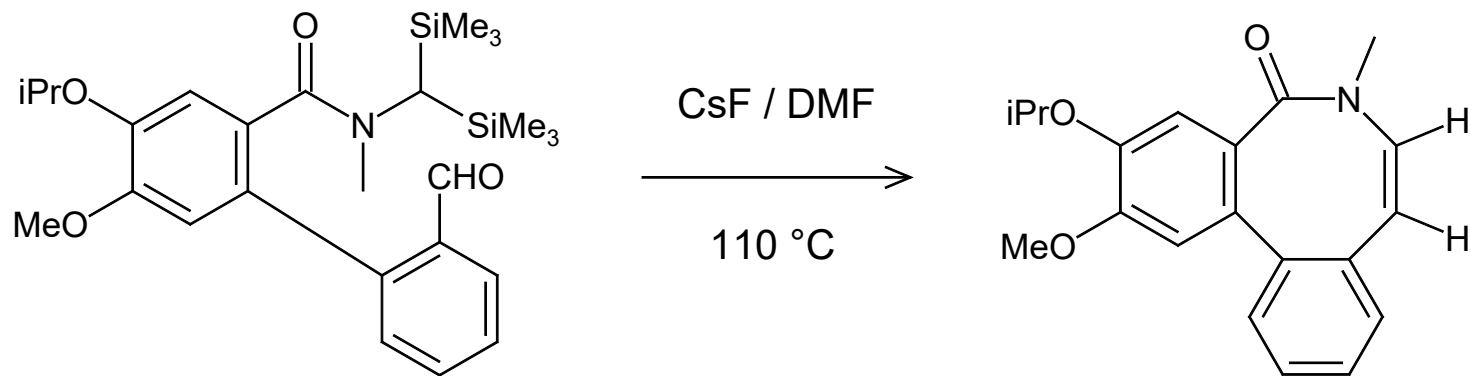
R. Tong et al., Org. Lett. 2020, 22, 5074-5078.

4.7. aus Aldehyden/Ketonen durch Peterson-Olefinierung

- Trialkylsilylsubstituierte Carbanionen $[R_3Si-CH-Z]^-$ können mit Aldehyden oder Ketonen zu Alkenen umgesetzt werden („Silyl-Wittig-Reaktion“ wegen Analogie zu Wittig). Z = elektronenziehende Gruppe

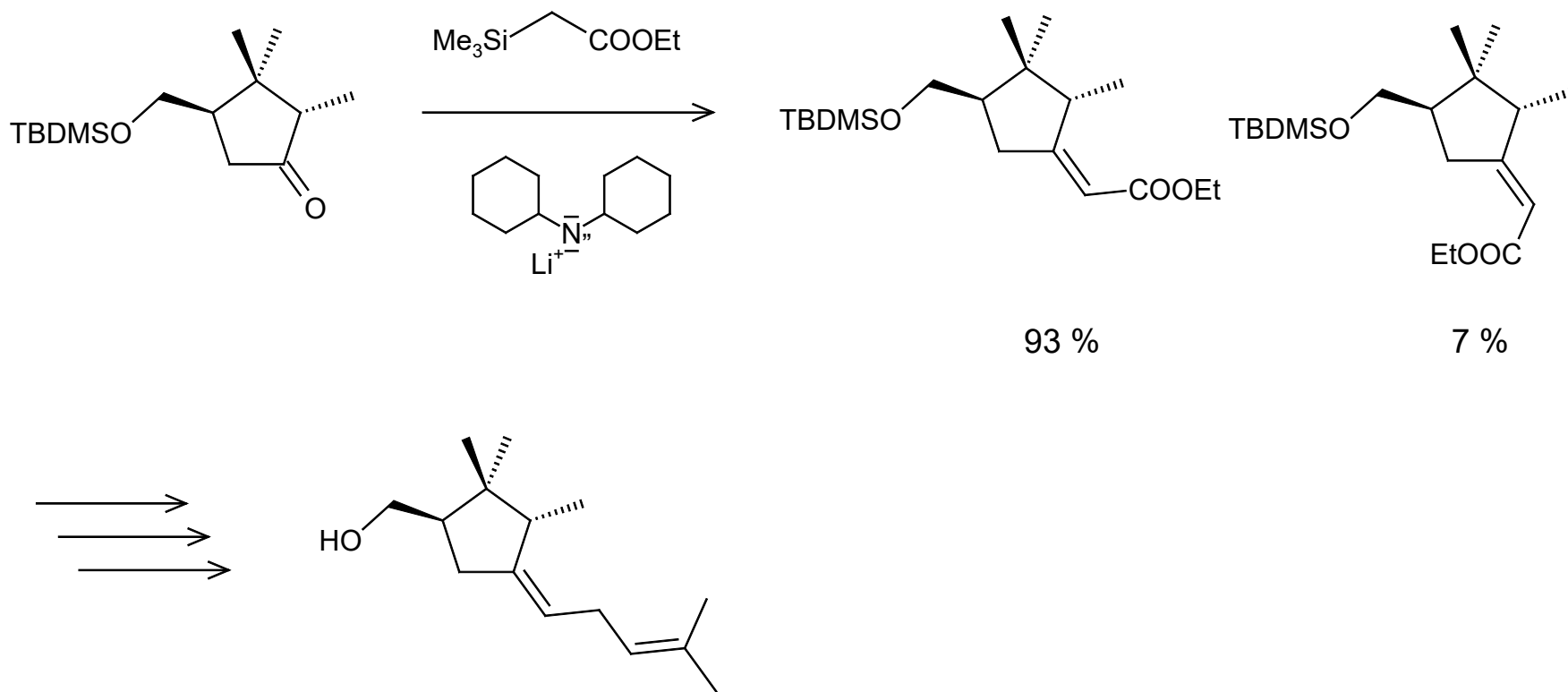


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Buflavin



V. Sneckius et al., *Tetrahedron Lett.* **39**, 1325-1326 (1998).

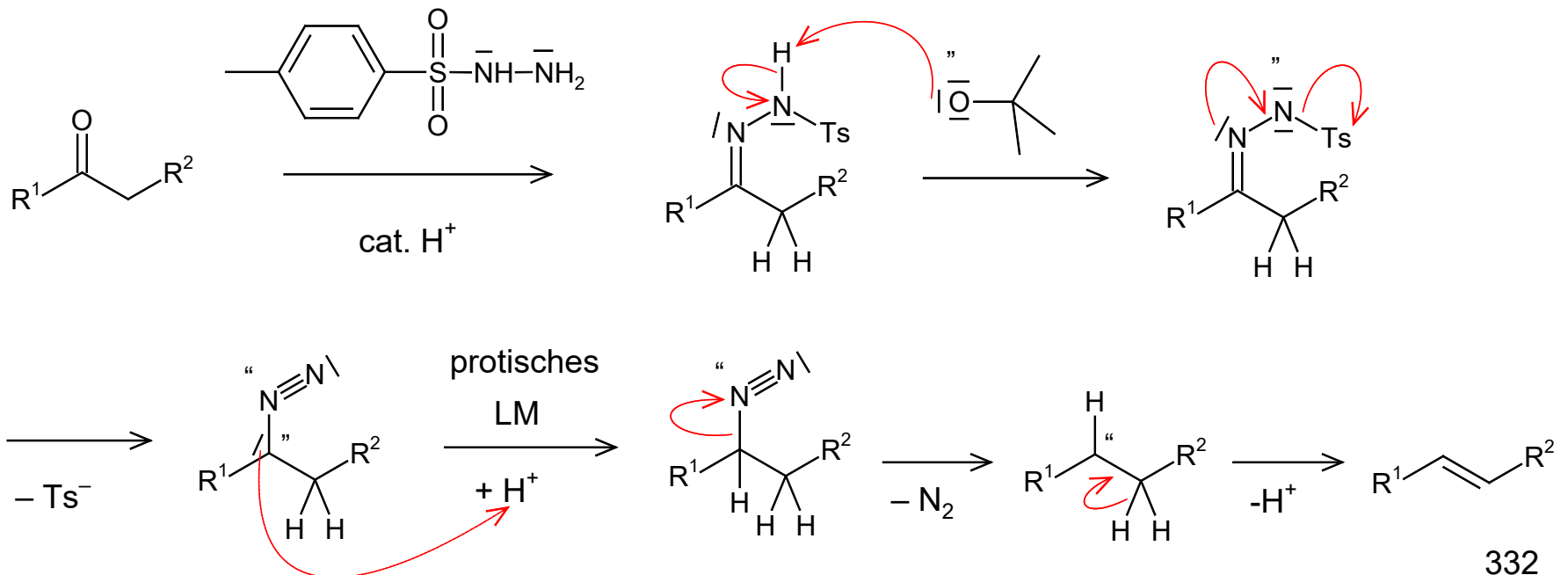
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Lancifolol



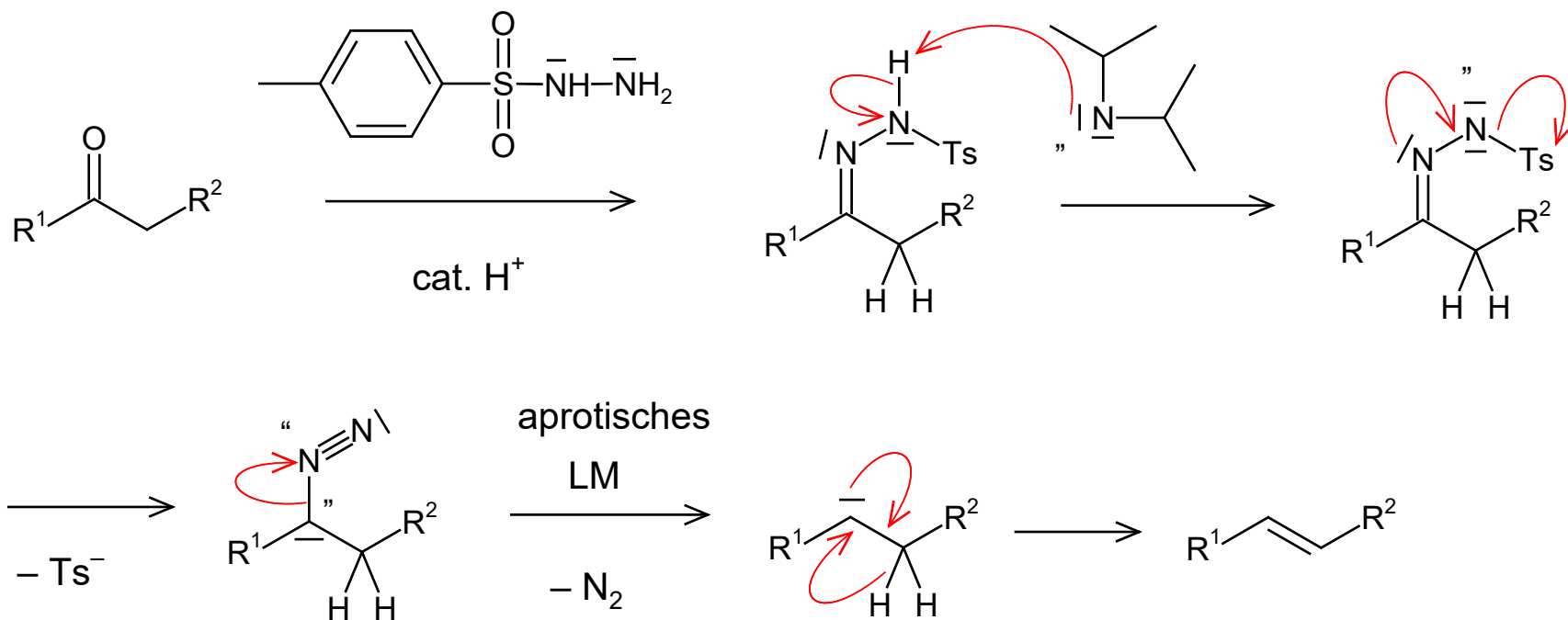
H. Monti et al., *Tetrahedron Lett.* **42**, 6125-1328 (2001).

4.8. aus Aldehyden/Ketonen durch Bamford-Stevens- und Shapiro-Reaktion

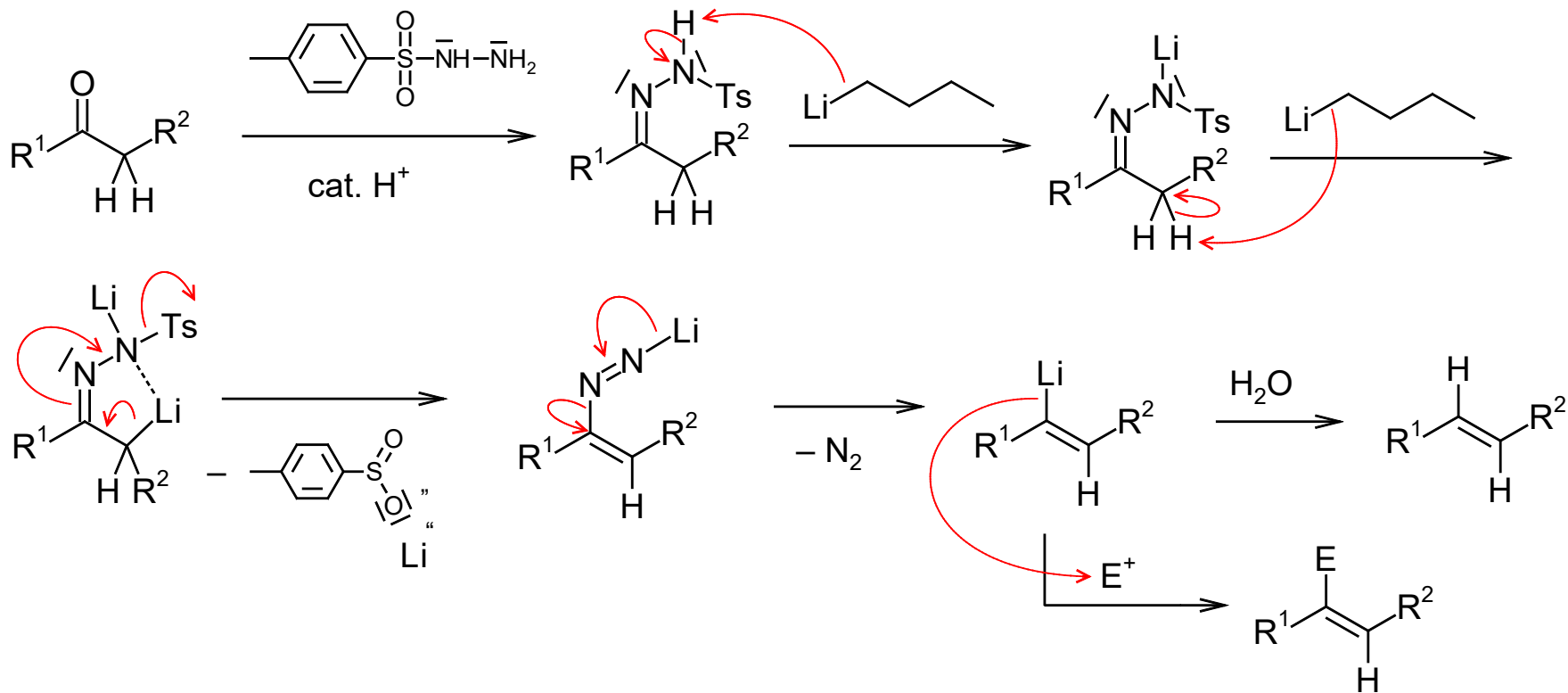
- Bei der Bamford-Stevens-Reaktion werden Aldehyde oder Ketone mit mindestens einem α -H-Atom in Alkene überführt.
- Zunächst wird aus der Carbonylverbindung das Tosylhydrazon hergestellt. Das Tosylhydrazon kann basisch unter protischen Bedingungen (NaOEt/EtOH oder KOtBu/tBuOH) gespalten werden.



- Man kann das Tosylhydrazon auch unter aprotischen Bedingungen (LDA/THF, NaH/Dioxan usw.) spalten.

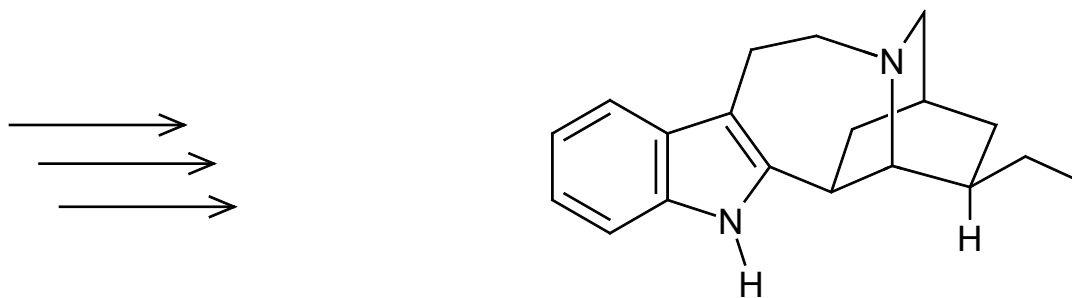
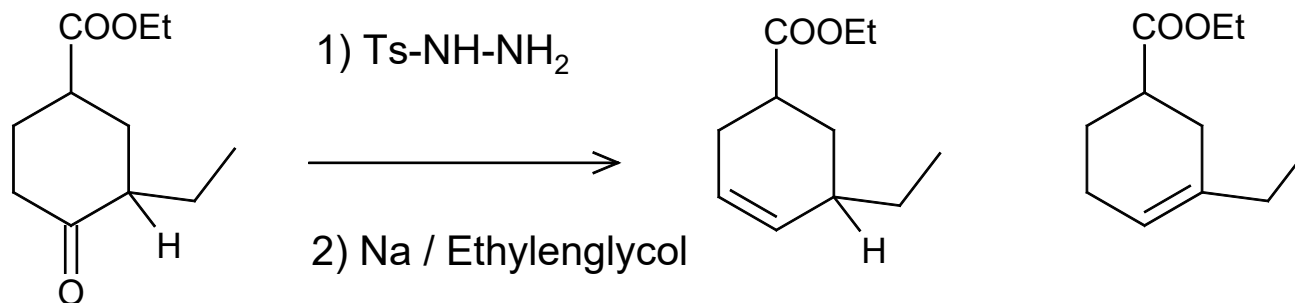


- Shapiro et al. haben eine verwandte Reaktion entdeckt, bei der Tosylhydrazone mit zwei Äquivalenten MeLi, nBuLi, sec.BuLi oder tBuLi zu Alkenen reagieren.



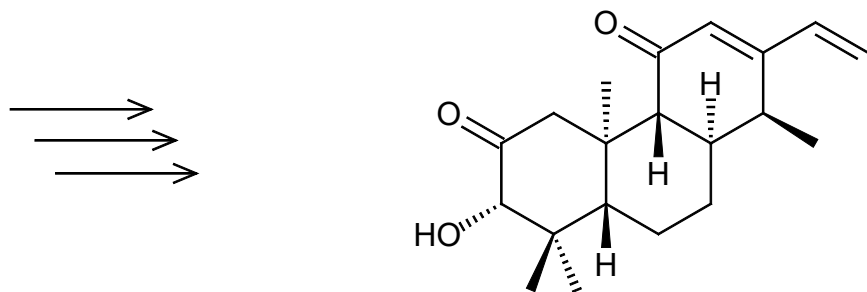
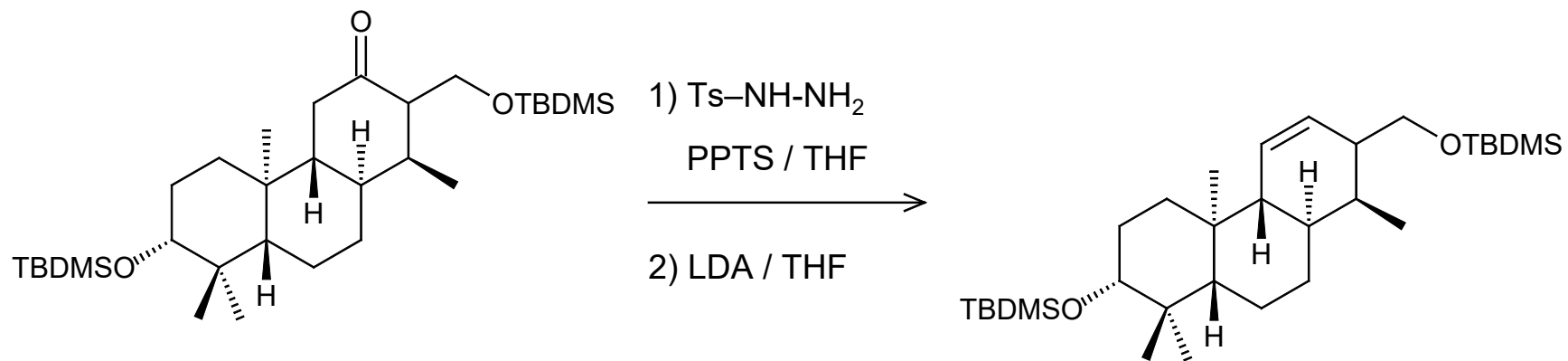
- Einige Zwischenstufen im gezeigten Mechanismus konnten durch Abfangreaktionen nachgewiesen werden.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Ibogamin

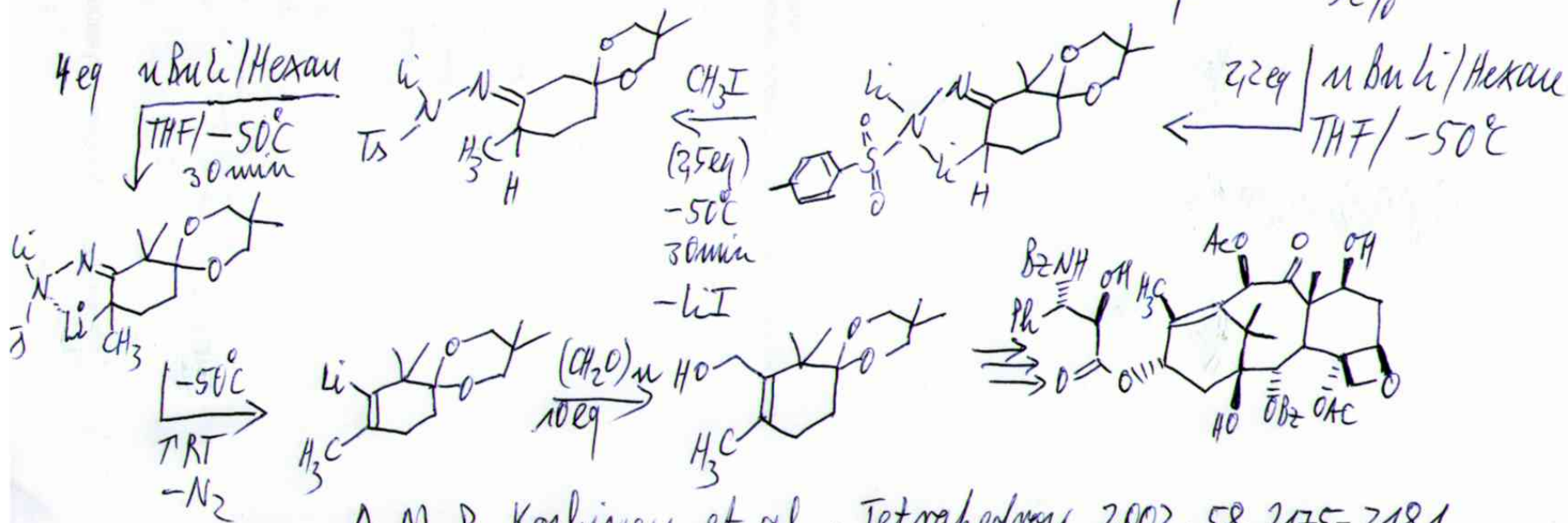
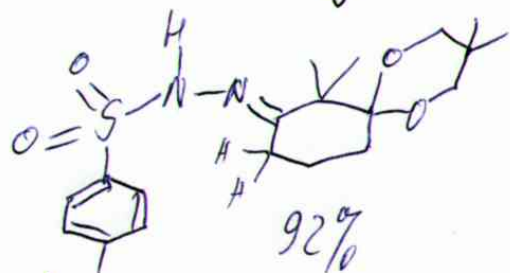
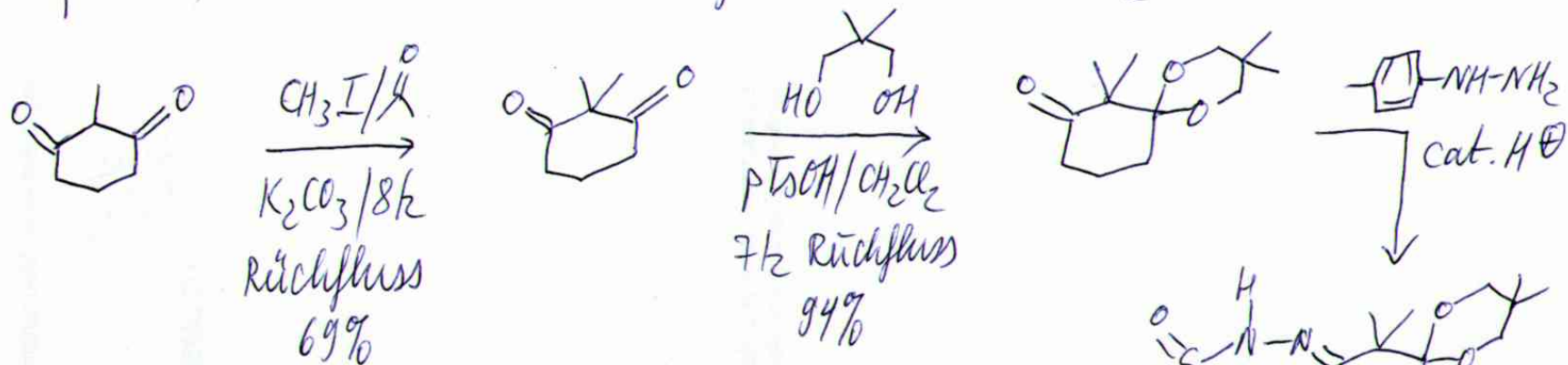


J. W. Huffman et al., *J. Org. Chem.* **50**, 1460-1464 (1985)

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Phytocassan D



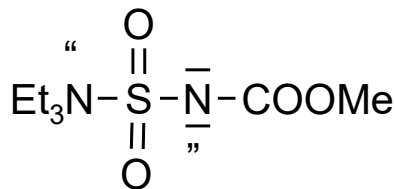
Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Taxol



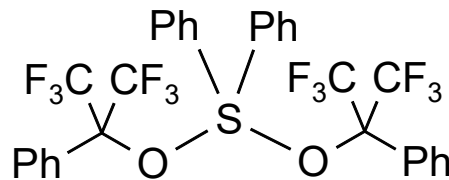
A. M. P. Koskinen et al., *Tetrahedron* 2002, 58, 2175-2181.

4.9. aus Alkoholen durch Wasserabspaltung

- **OC2 Folien 31-42**
- Prinzip: Überführung von OH-Gruppe in bessere Abgangsgruppe (Wasser, anorganischer Ester, organischer Ester).
- Säurekatalysierte Abspaltung von Wasser verläuft nach E1
- es bildet sich das stabilste Alken (thermodynamische Kontrolle)
- Nach Überführen der OH-Gruppe in Tosylat, Mesylat, Triflat erfolgt Eliminierung im Basischen nach E2
- Für *säureempfindliche Substanzen* kann man Wasser unter sehr milden Bedingungen mit Burgess-Reagenz oder mit Martin-Reagenz abspalten

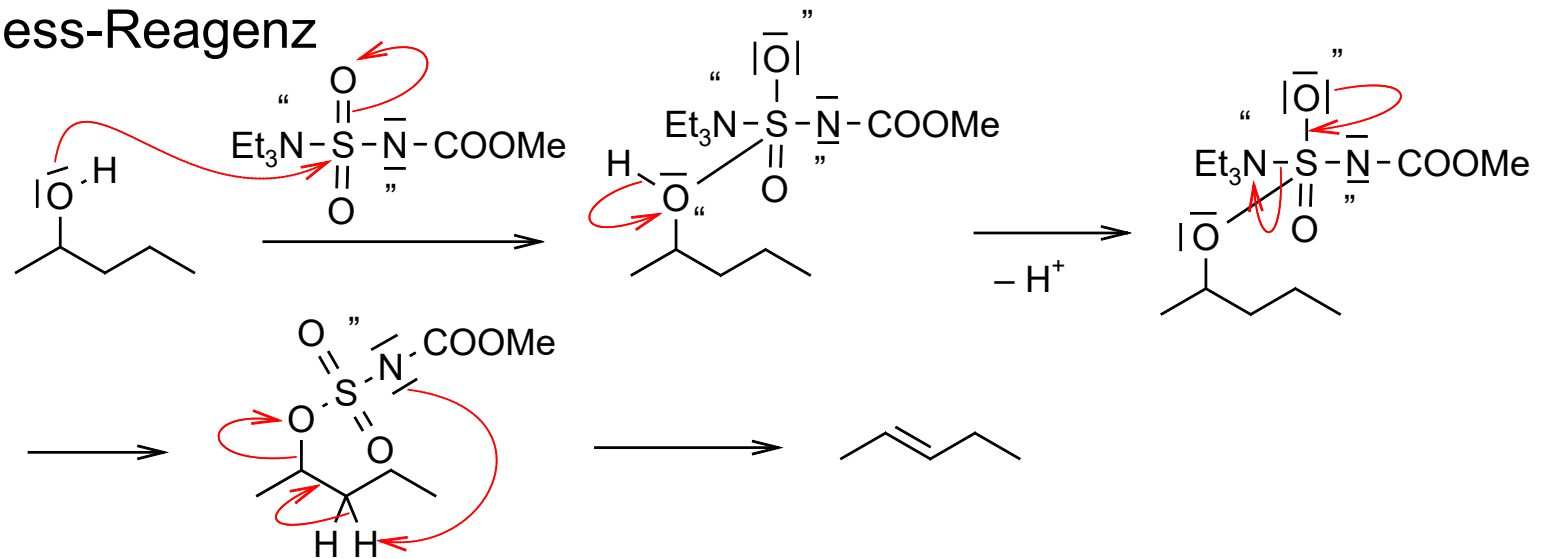


Burgess

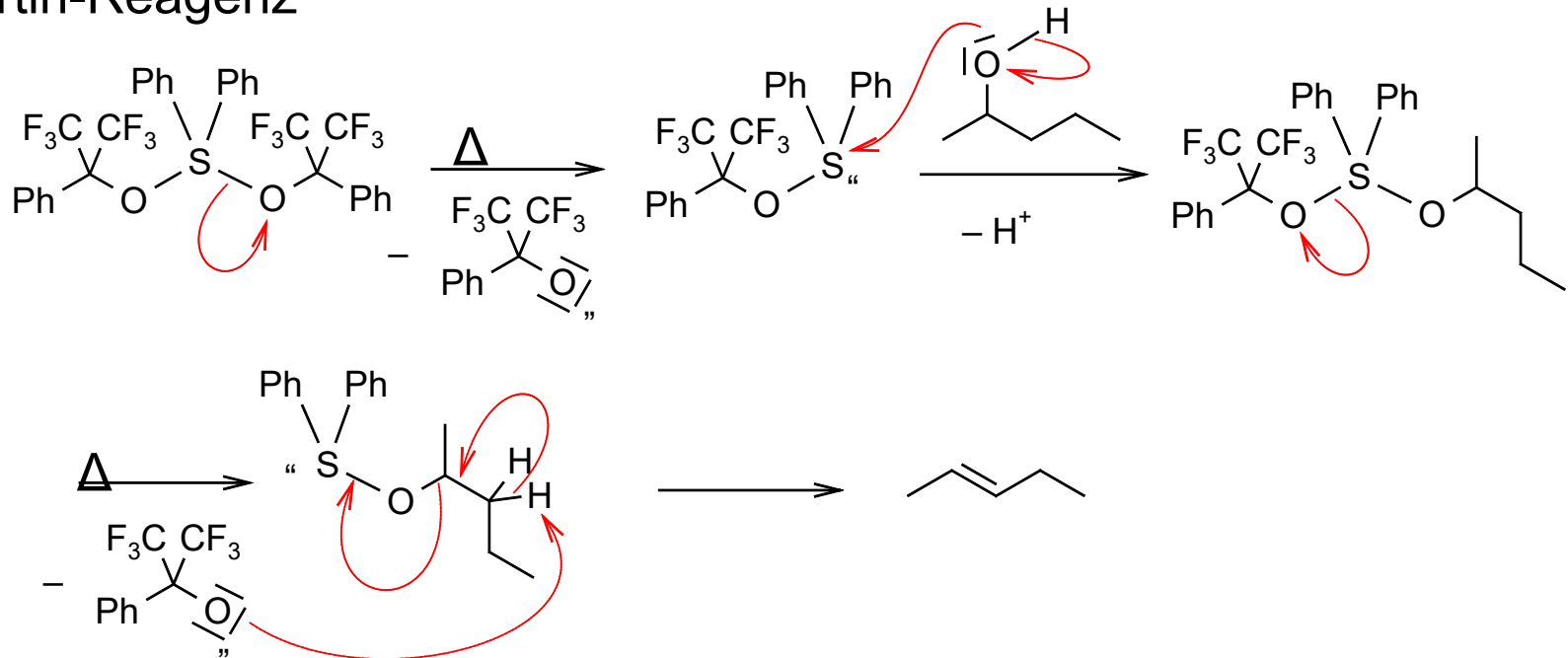


Martin

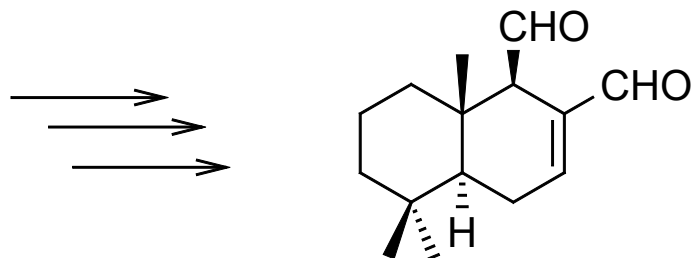
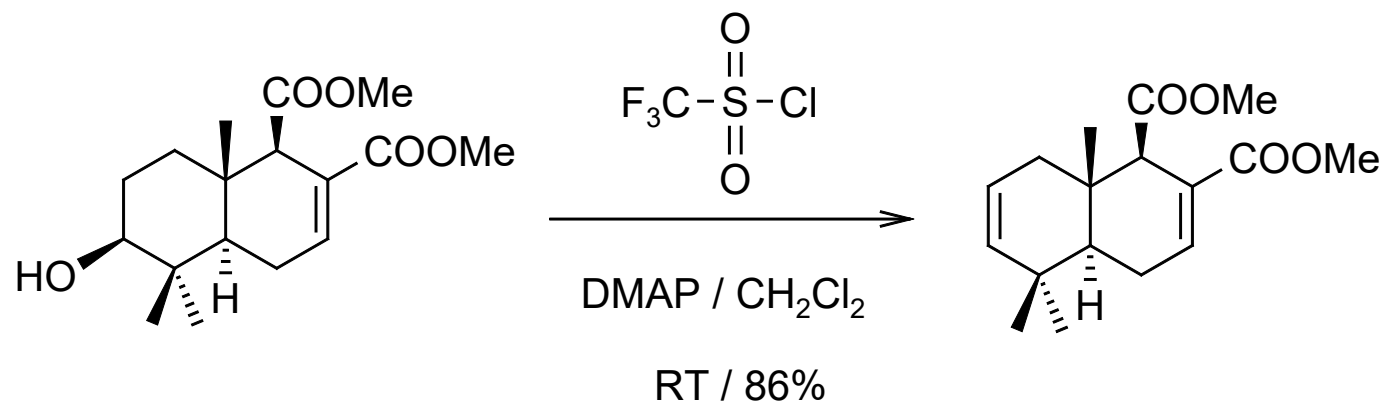
Burgess-Reagenz



Martin-Reagenz



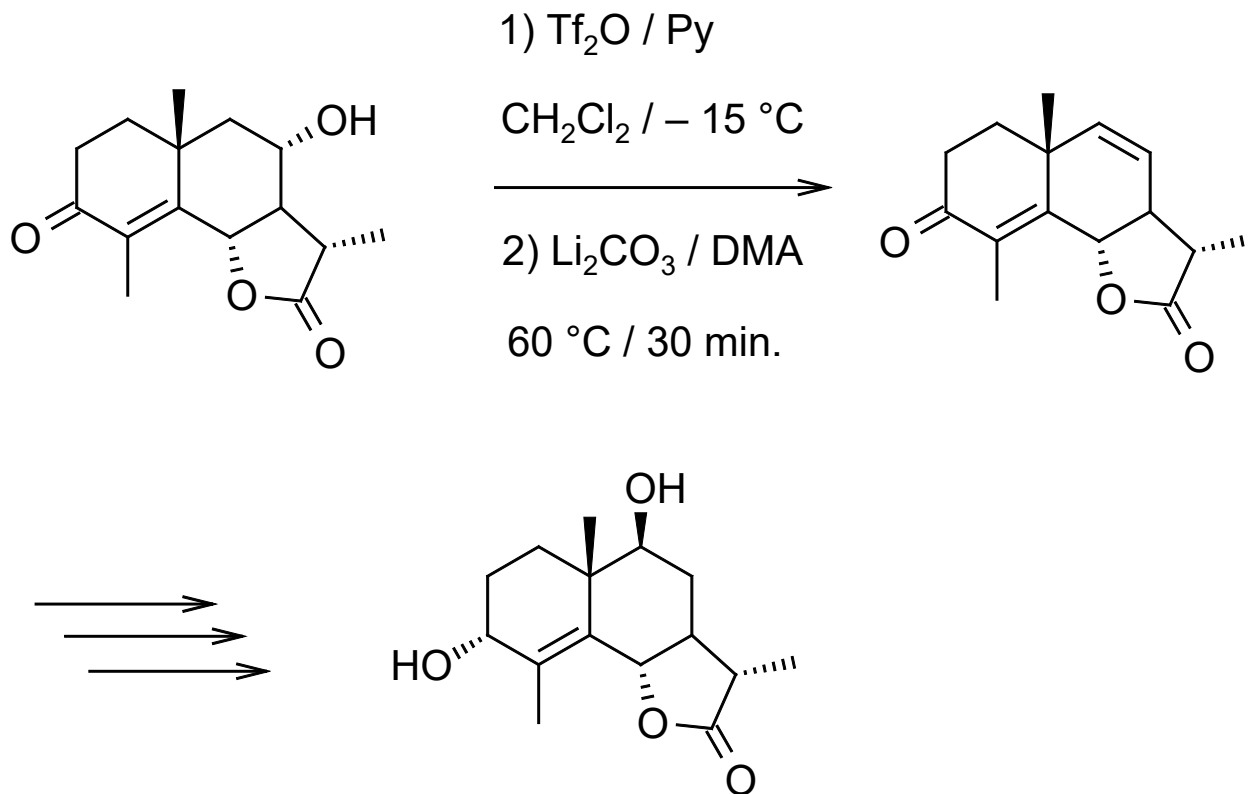
Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Polygodial



Frasshemmer
für Insekten

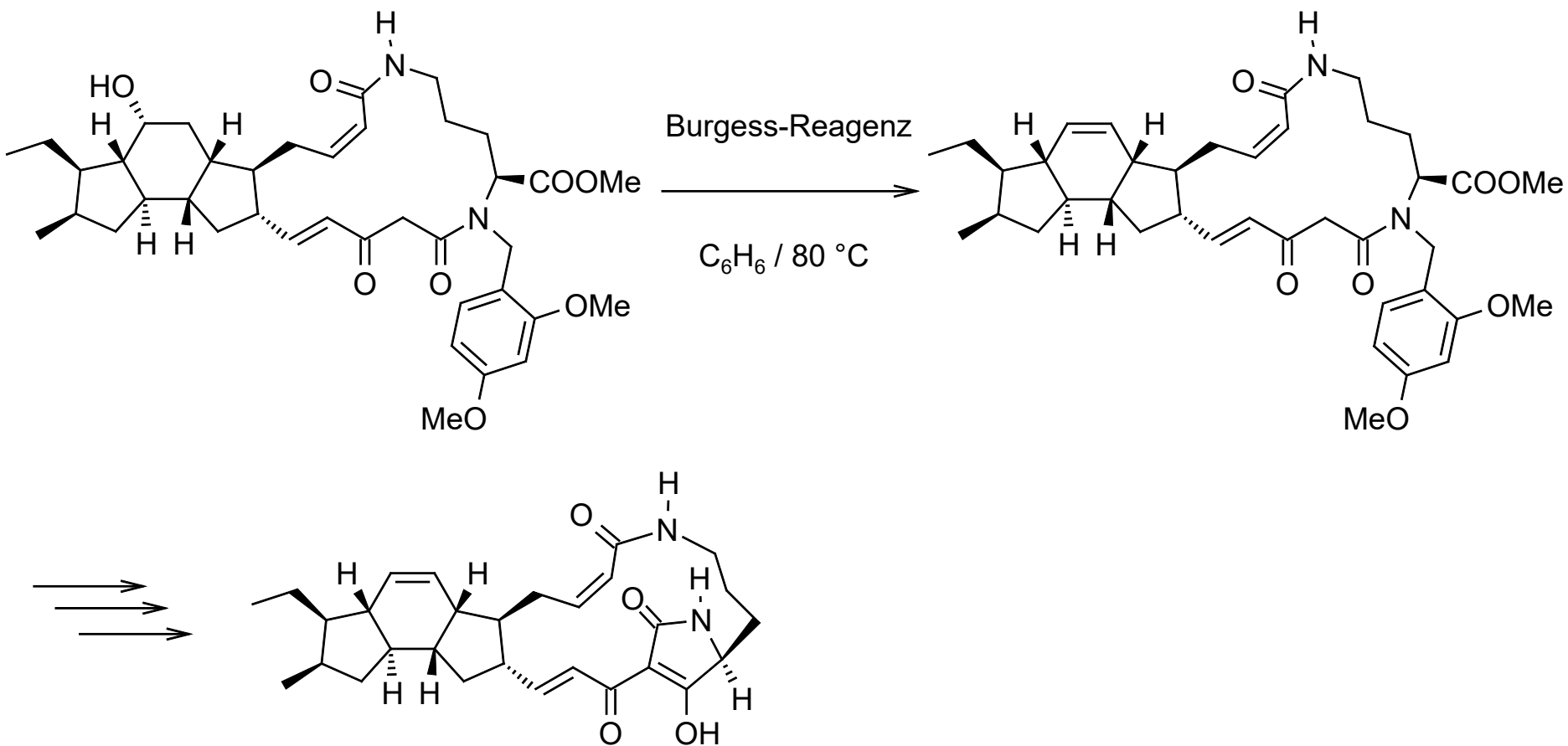
K. Mori et al., *Tetrahedron* **42**, 273-281 (1986)

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Herbolid E



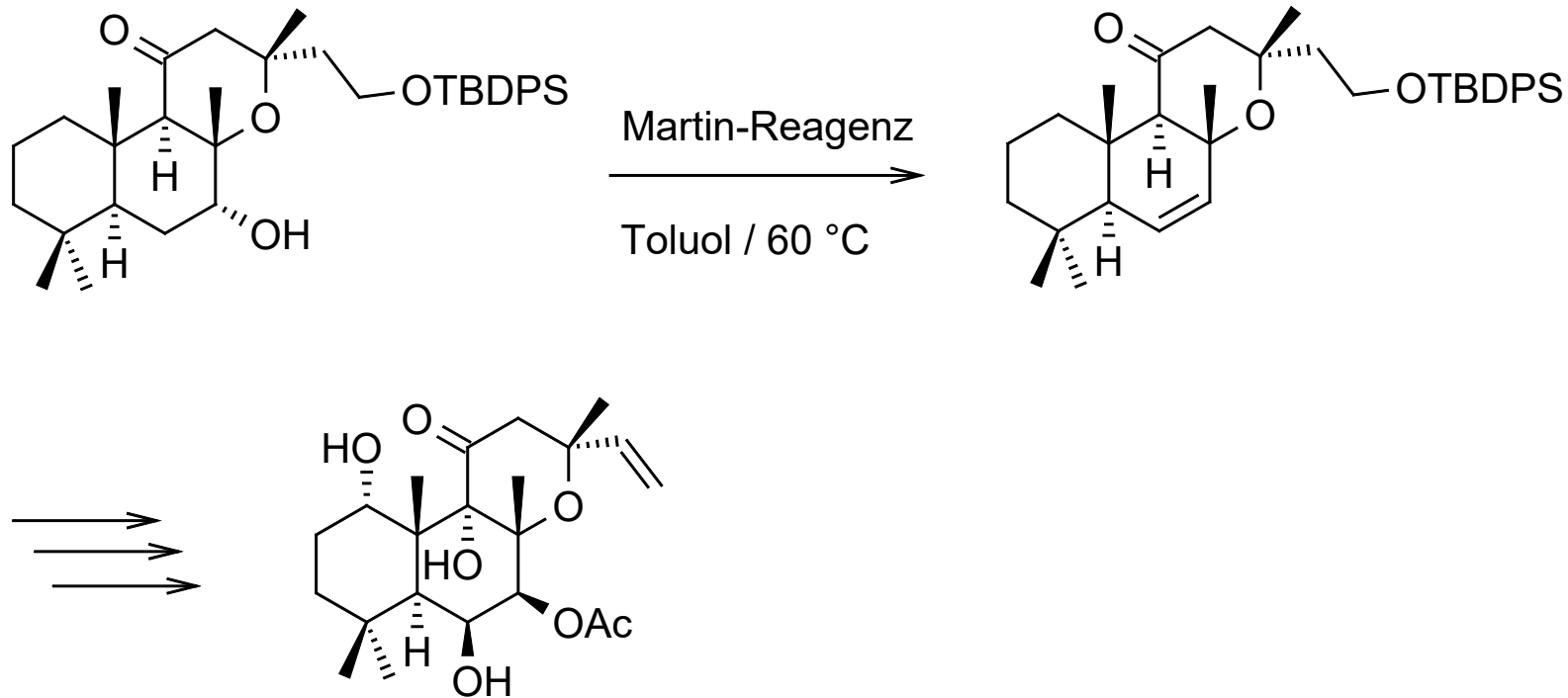
J. R. Pedro et al., *Tetrahedron Lett.* **33**, 5253-5256 (1992).

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Ikarugamycin



L. Paquette et al., *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 9284-9292 (1990).

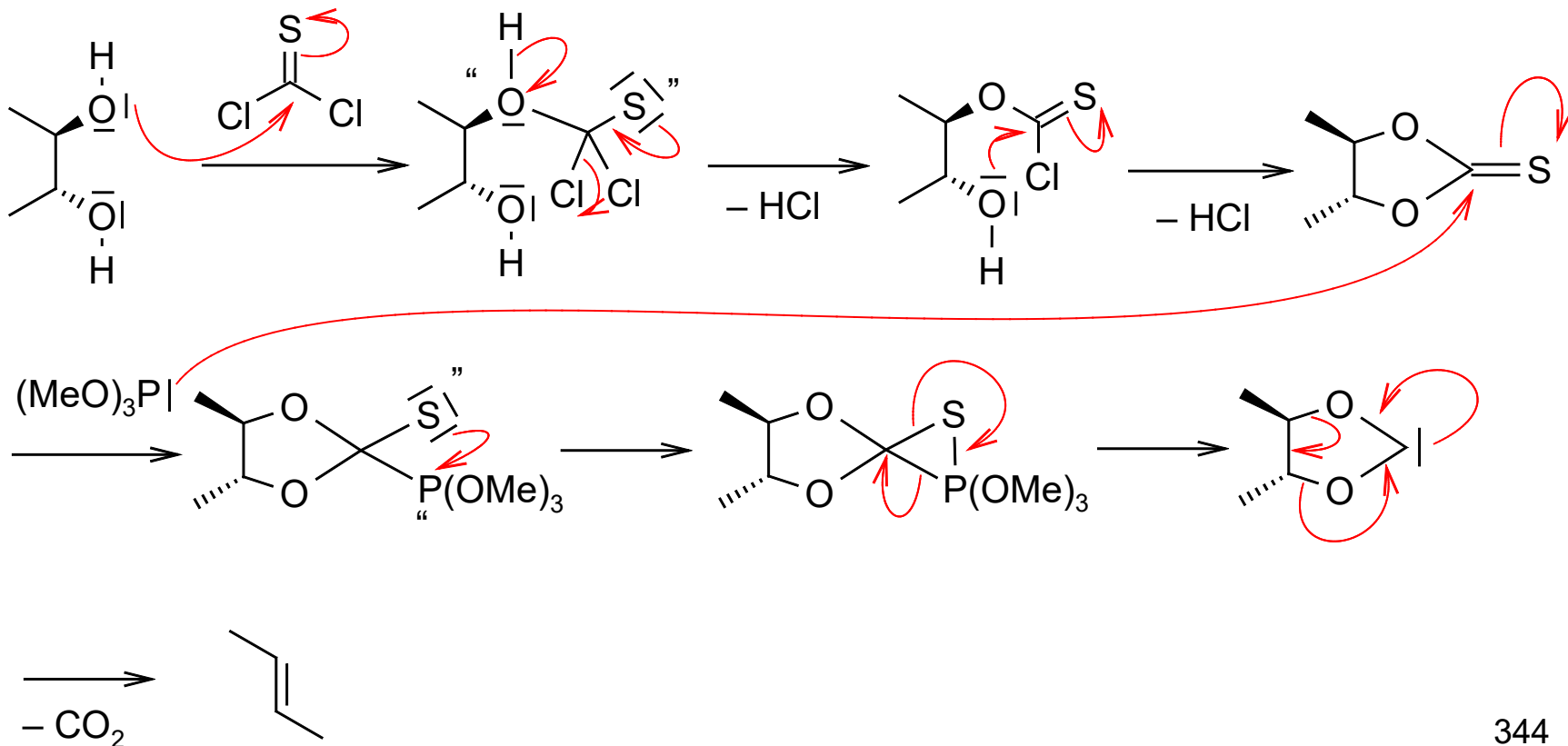
Beispiel 4) Teilschritt einer Synthese von Forskolin



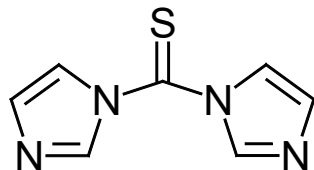
P. Weltzel et al., *Tetrahedron* **51**, 2947-2952 (1995).

4.10. aus vicinalen Diolen durch Corey-Winter-Reaktion

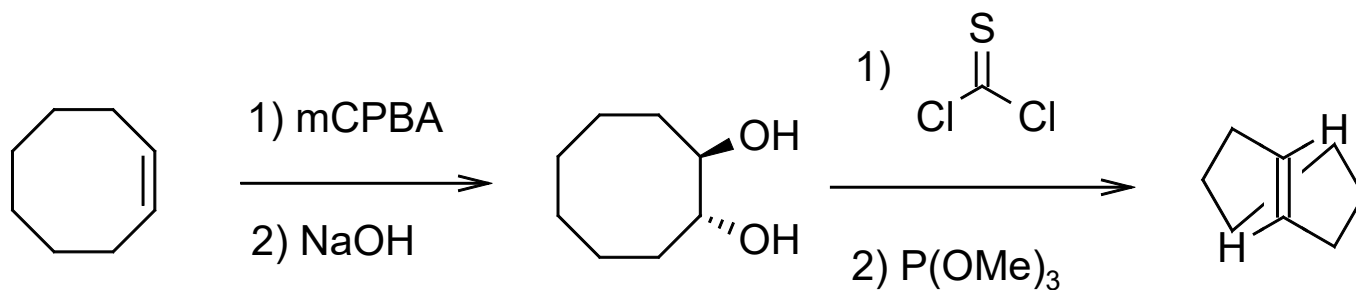
- 1,2-Diole werden mit Thiophosgen und Base umgesetzt. Das cyclische Thiocarbonat wird mit PPh_3 oder P(OMe)_3 reaktiv gespalten.
- cis-Diole ergeben cis-Alkene, trans-Diole ergeben trans-Alkene



- Besser handhabbares Reagenz als Thiophosgen: Thiocarbonylbisimidazol (Feststoff, geringere Geruchsbelästigung).

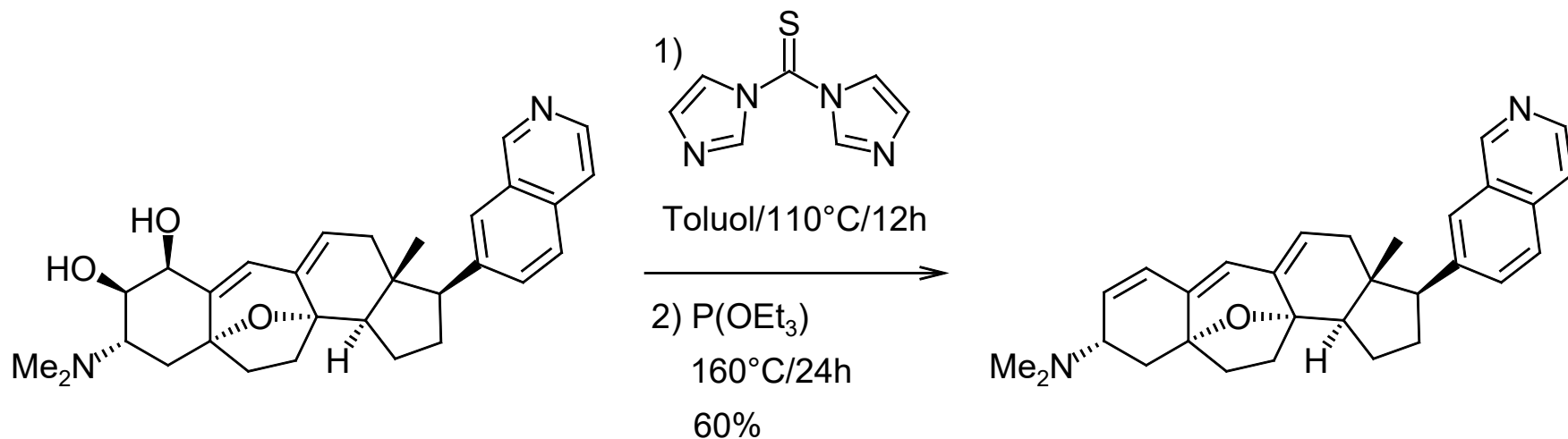
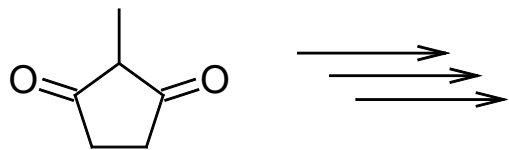


Beispiel 1: Teilschritt einer Synthese von trans-Cycloocten



E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 934-935 (1965).

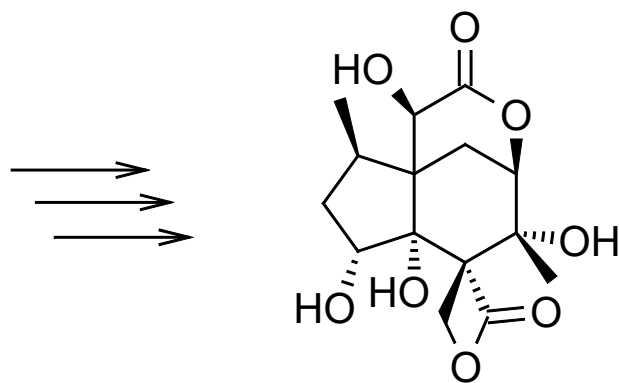
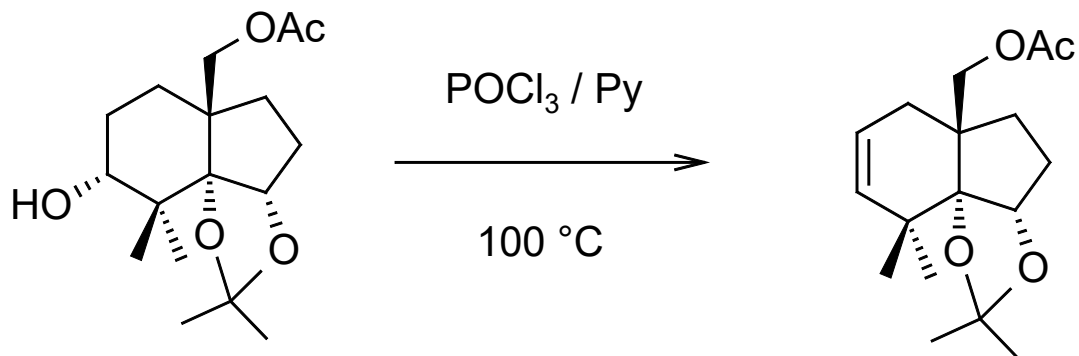
Beispiel 2: Teilschritt einer Synthese von Cortistatin J



4.11. aus Halogeniden durch Eliminierung von HX

- **OC2 Folien 31-42**
- Oft überführt man OH-Gruppen in situ in das Halogenid (z.B. mit POCl_3) und eliminiert im Basischen
- Eliminierung verläuft nach E2 und liefert bevorzugt das Saytzeff-Produkt (höher substituierte Doppelbindung; thermodynamisch kontrolliertes Produkt).
- Es kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass die Eliminierung bereits auf der Stufe des Phosphorsäureesters stattfindet.

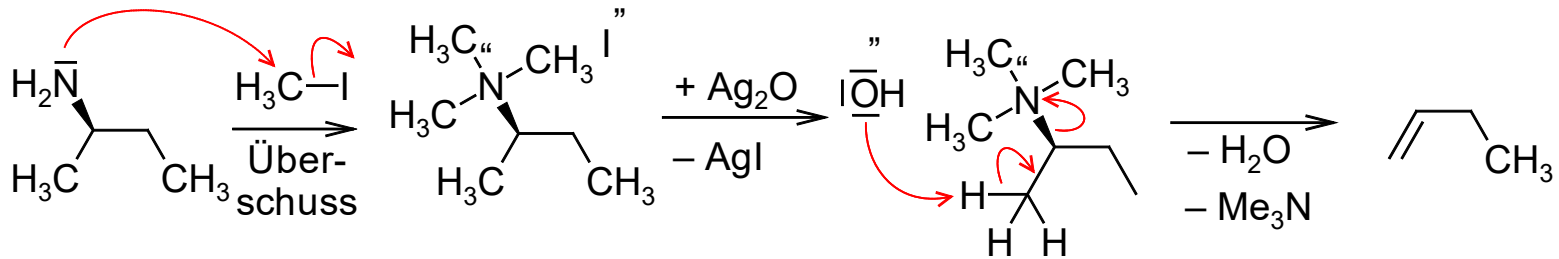
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Anisatin



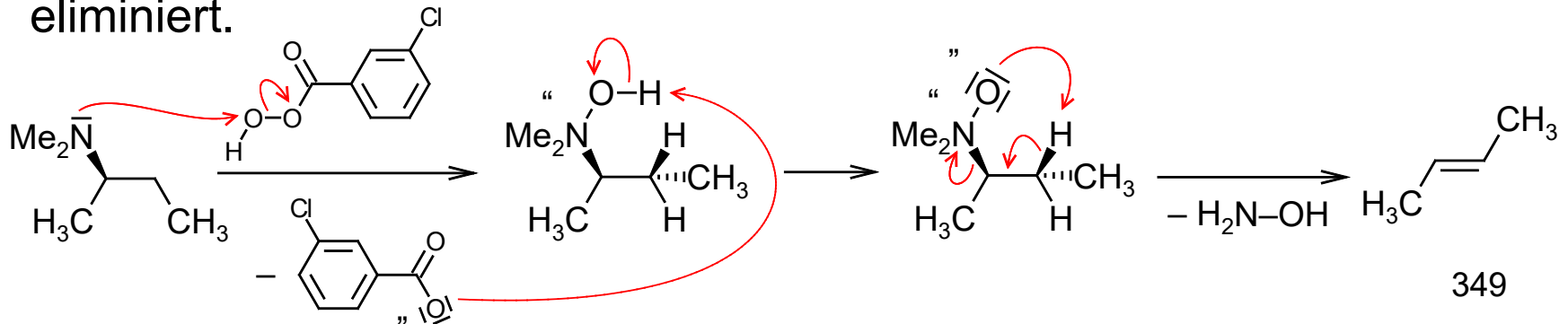
H. Niwa et al. *J. Org. Chem.* **51**, 1015-1018 (1986).

4.12. aus Aminen durch Hofmann- und Cope- Eliminierung

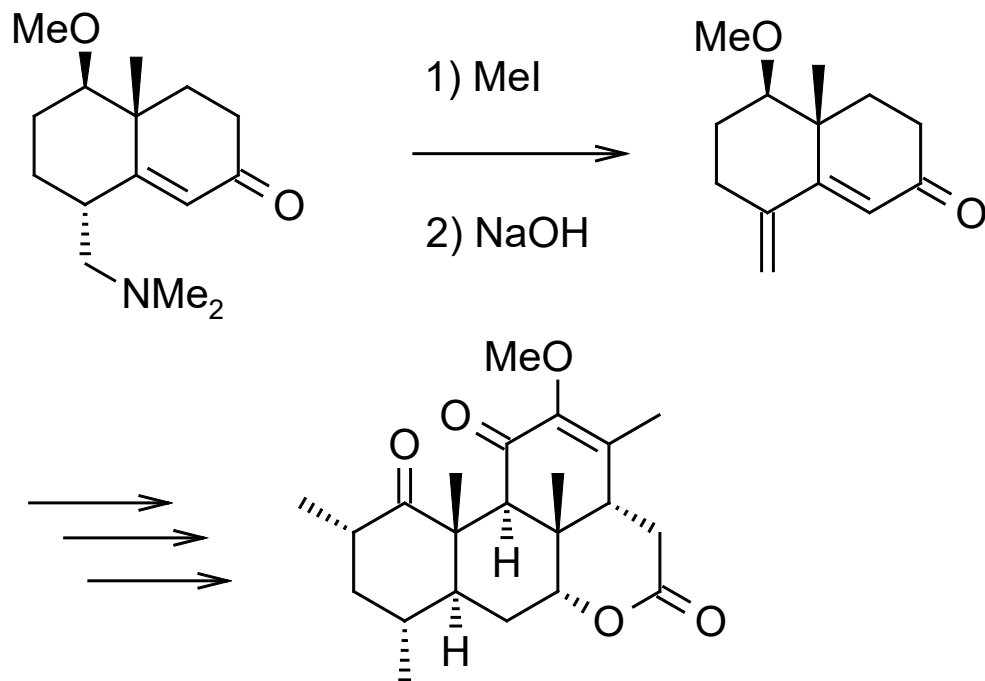
- Hofmann-Eliminierung: Amin wird in quartäres Ammoniumsalz überführt („erschöpfende Methylierung“), das dann mit einer Base (NaOH, KOH, AgOH) zusammen erhitzt wird. Man erhält bevorzugt das weniger substituierte Alken (Hofmann-Produkt; kinetische Kontrolle)



- Cope-Eliminierung: ein *tertiäres* Amin wird durch H₂O₂, mCPBA oder DMDO (Dimethyldioxiran, Acetonperoxid, Adam-Reagenz) in das Aminoxid überführt und erhitzt. Das Aminoxid fungiert als Base, die sich selbst eliminiert.

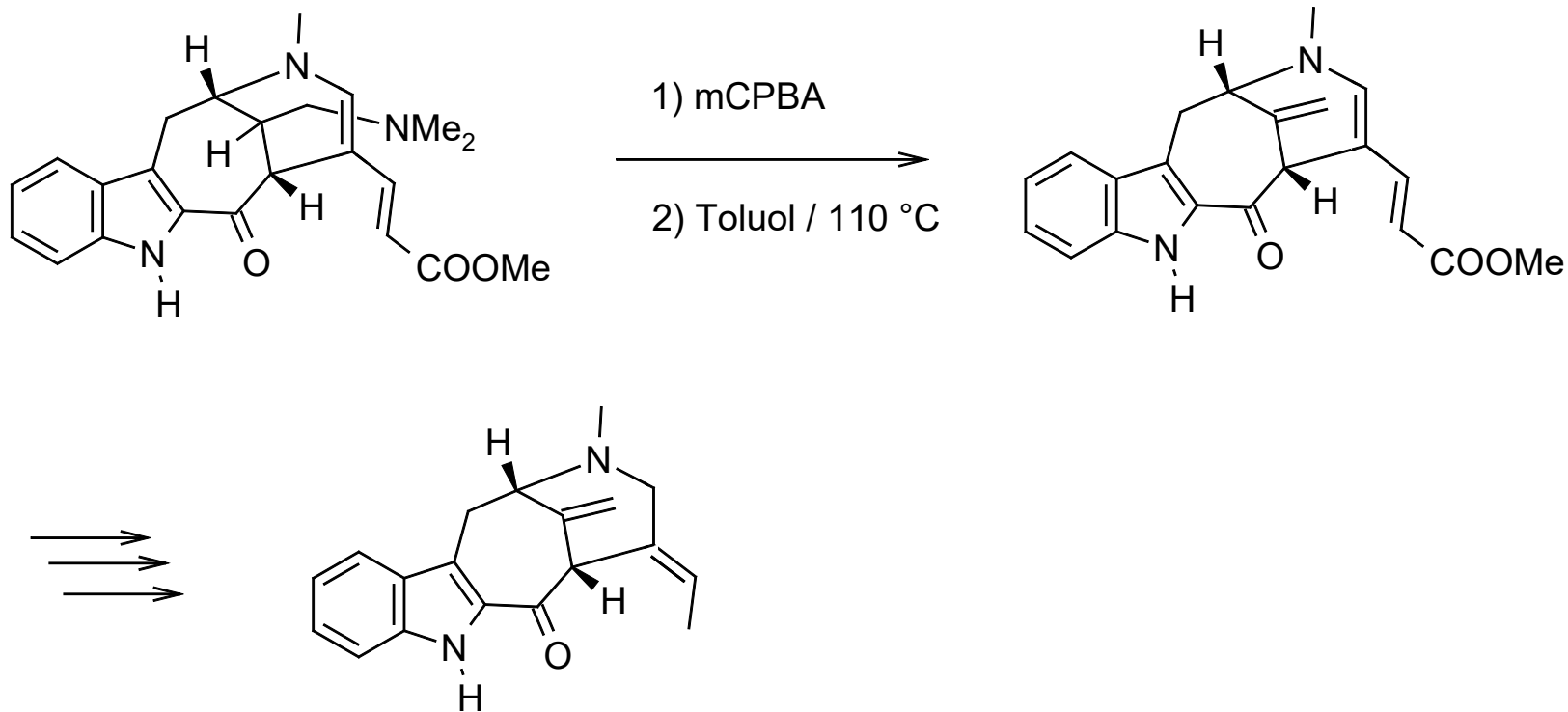


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Picrasin



D. S. Watt et al., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5989-5992 (1989).

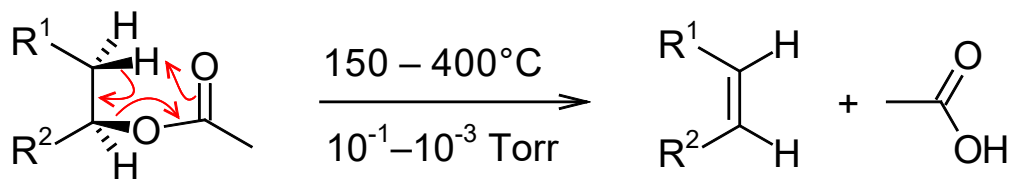
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Ervitsin



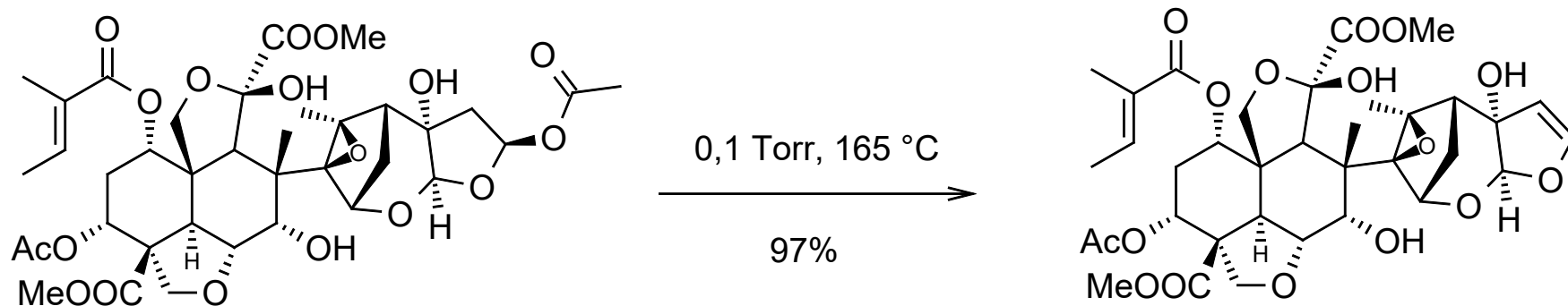
J. Bosch et al., *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 5340-5341 (1993).

4.13. aus Estern durch Esterpyrolyse

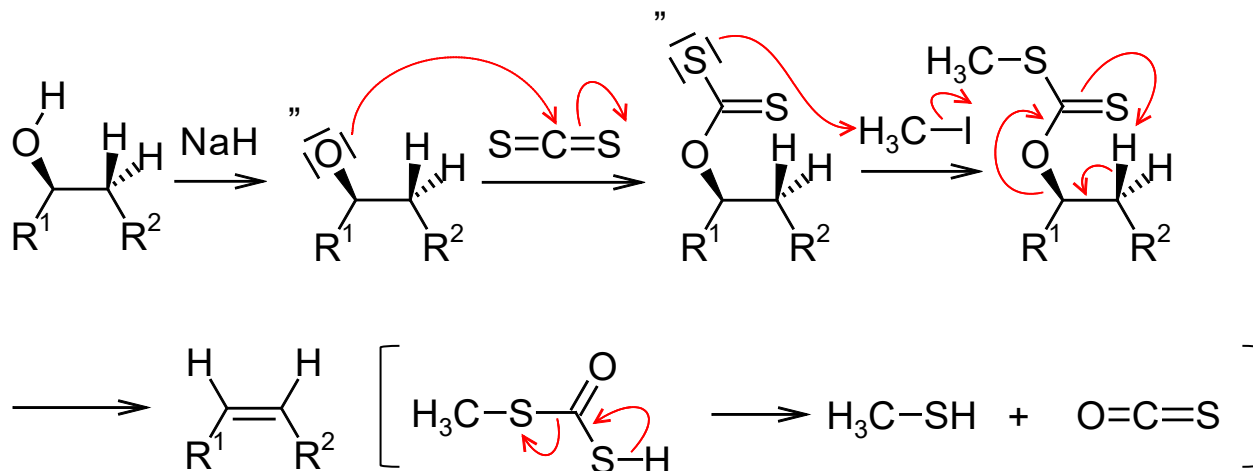
- Esterpyrolysen sind *syn*-Eliminierungen
- Esterpyrolysen finden häufig erst ab 400 °C in der Gasphase statt, gelegentlich auch schon viel früher!
- Wenn mehrere geeignete H-Atome zur Verfügung stehen, dann erhält man oft Produktgemische. Besser: Estergruppen an Ringsystemen



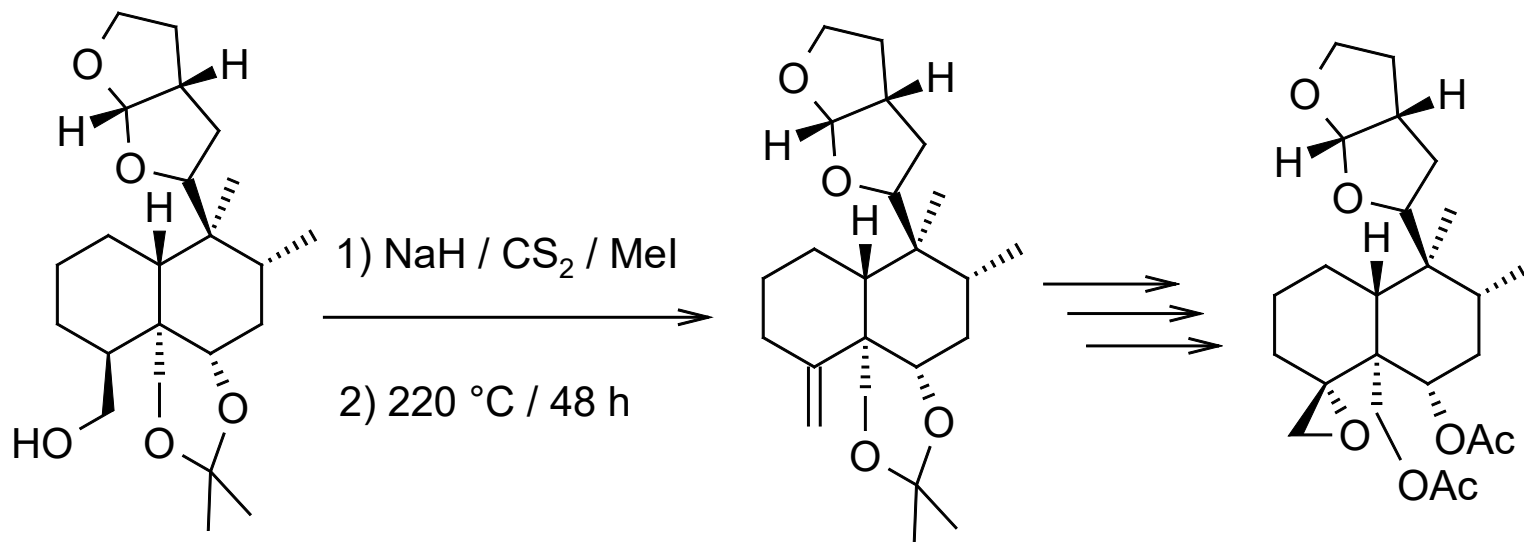
Beispiel: Teilschritt aus Syntheseversuchen von Azadirachtin



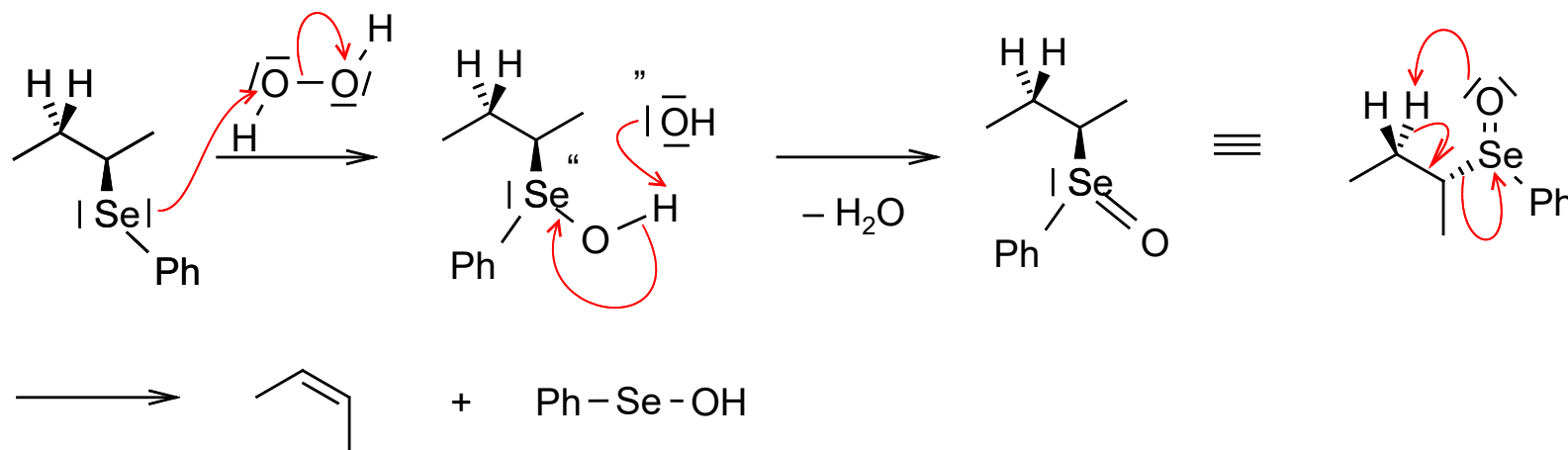
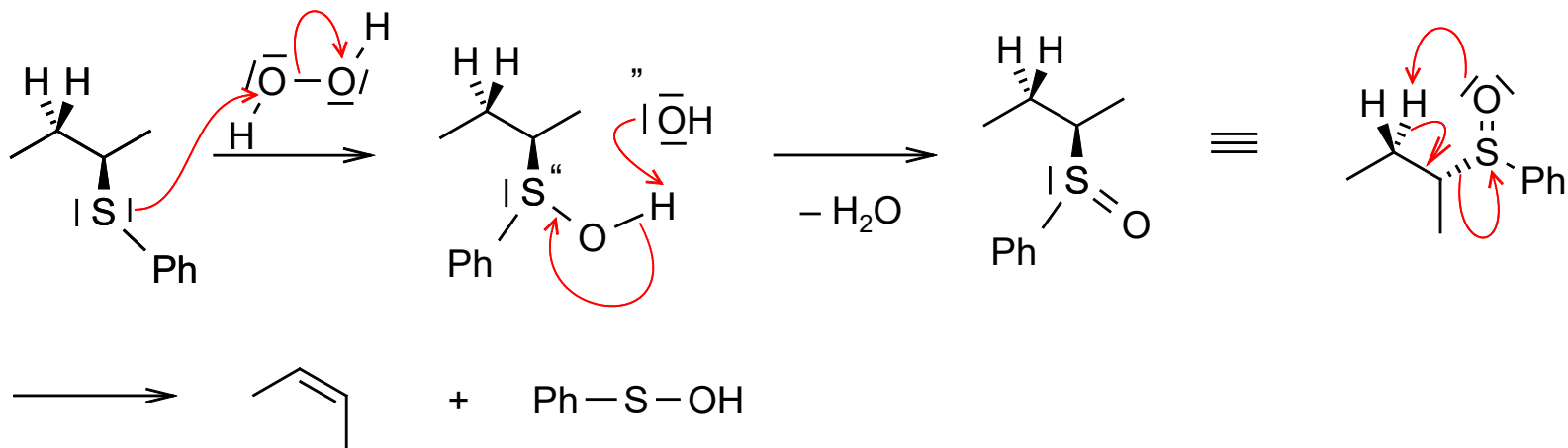
- Verwandte Reaktion: Chugaev-Reaktion; verläuft bereits ab ca. 150 °C



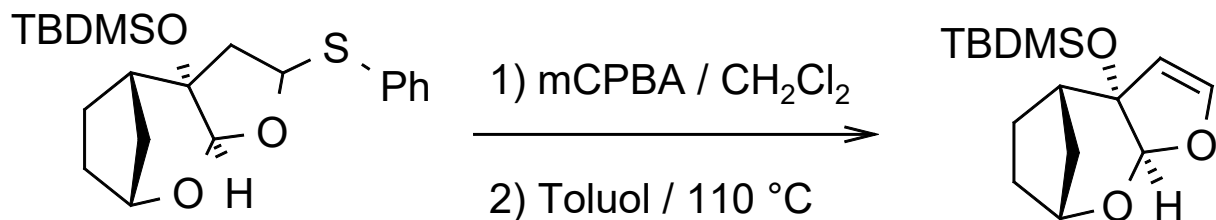
Beispiel: Teilschritt aus einer Synthese von Dihydroclerodin



- Verwandte Reaktion: Sulfoxid-Pyrolyse (bei 100-150°C) und Selenoxid-Pyrolyse (bereits ab -40 °C!) Beides *syn-Eliminierungen*!



Beispiel: Teilschritt einer Synthese einer Teilstruktur von Azadirachtin

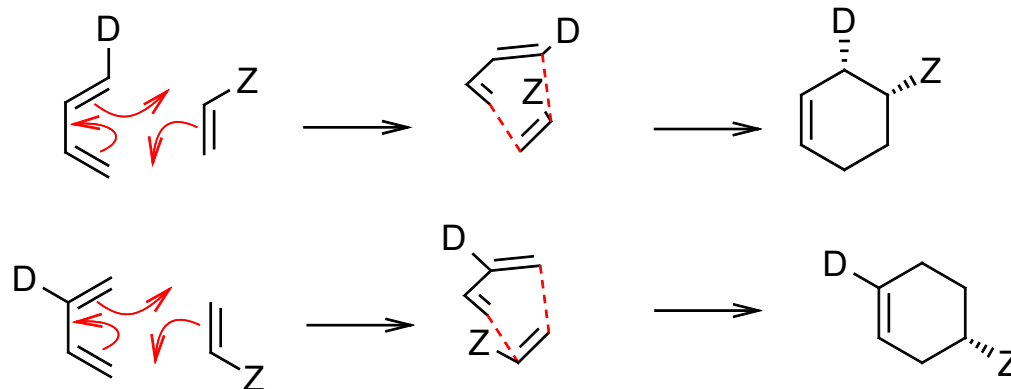


S. V. Ley et al., *Tetrahedron Lett.* **28**, 221-224 (1987)

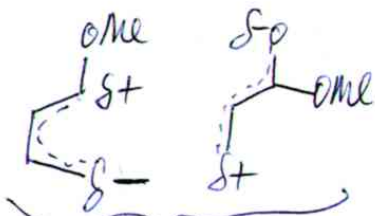
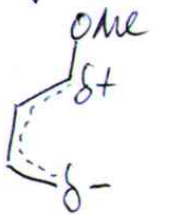
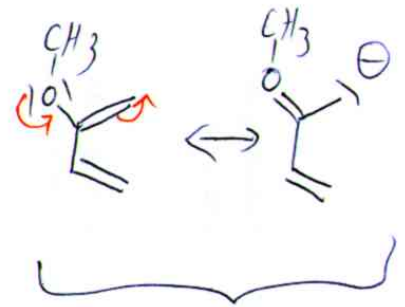
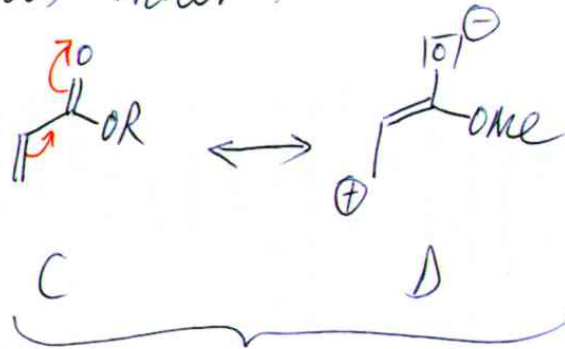
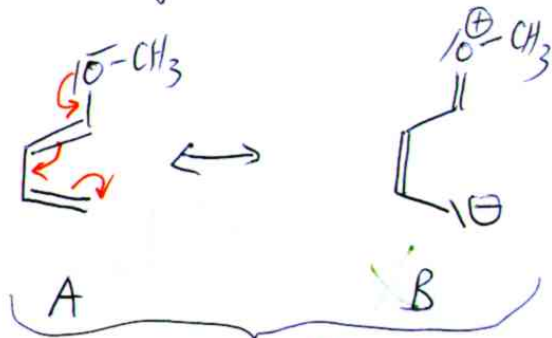
4.14. aus Alkenen/Alkinen durch Diels-Alder-Reaktion

- **OC2 Folien 115-120**
- Es reagieren bevorzugt elektronenreiche Diene mit elektronenarmen Dienophilen; *Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf*.
- Die Reaktion verläuft über einen 6-gliedrigen *wannen*förmigen Übergangszustand, der durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen (Regel von Alder) stabilisiert wird.
- Diels-Alder-Reaktionen werden durch Lewis-Säuren, durch hohen Druck und durch Ultraschall beschleunigt und sind sowohl inter- als auch intramolekular durchführbar.

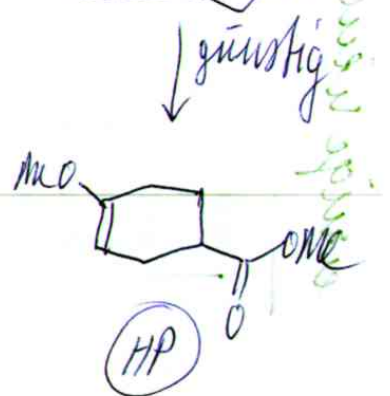
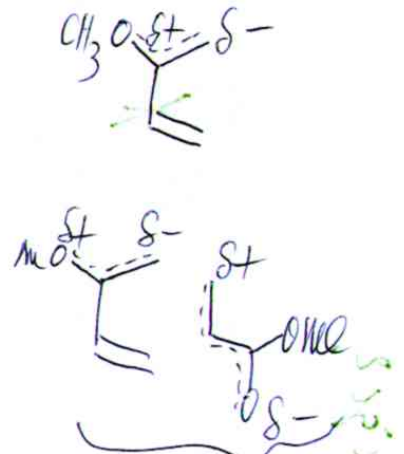
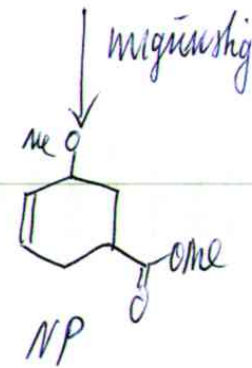
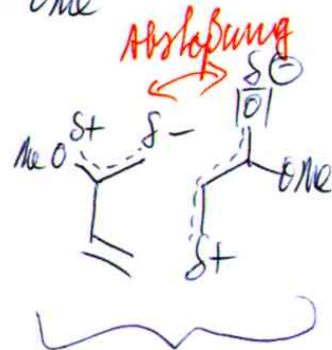
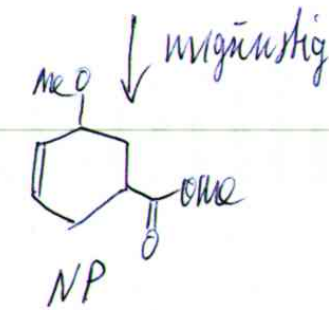
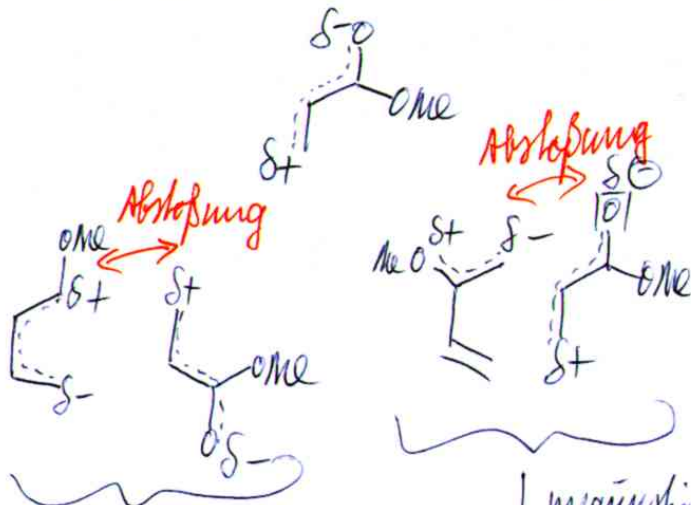
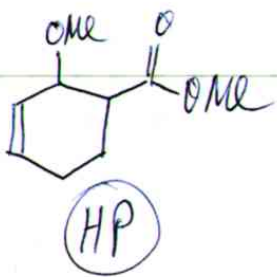
Regioselektivität



zur Regioselektivität bei Diels-Alder:



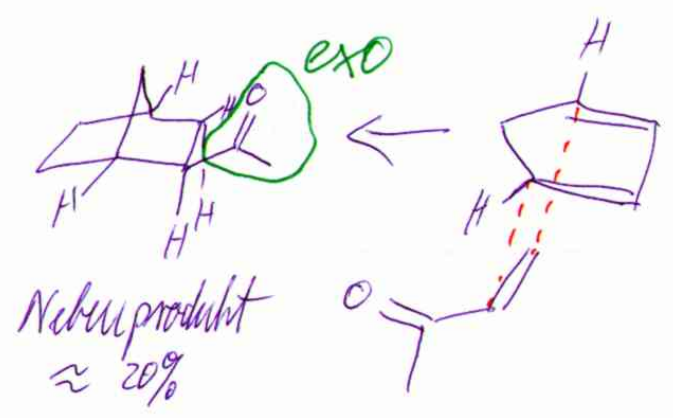
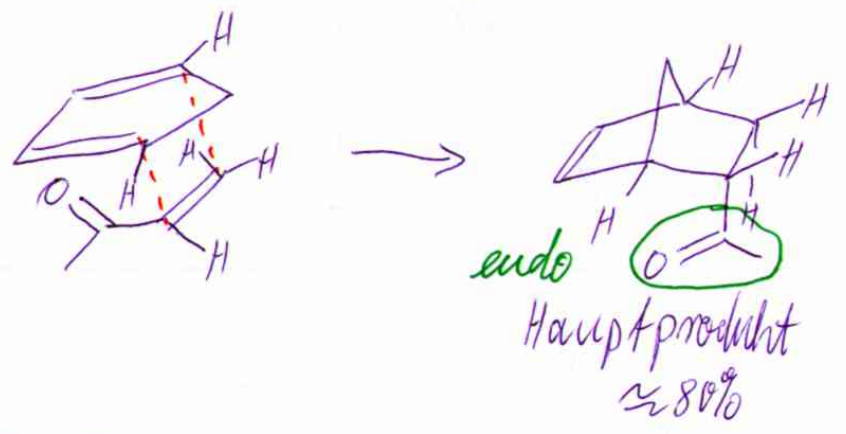
↓ günstig



günstig

Regel von Alder: endo-Üz ist günstiger als exo-Üz

heutige Erklärung: sekundäre Orbital-WW

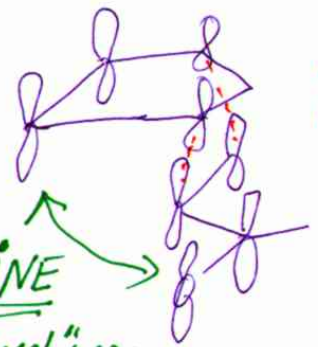
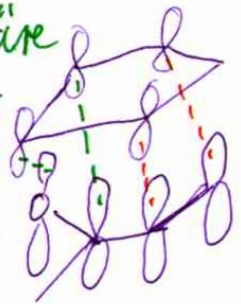


sekundäre
Orbital-
WW
stabilisiert
endo-Üz

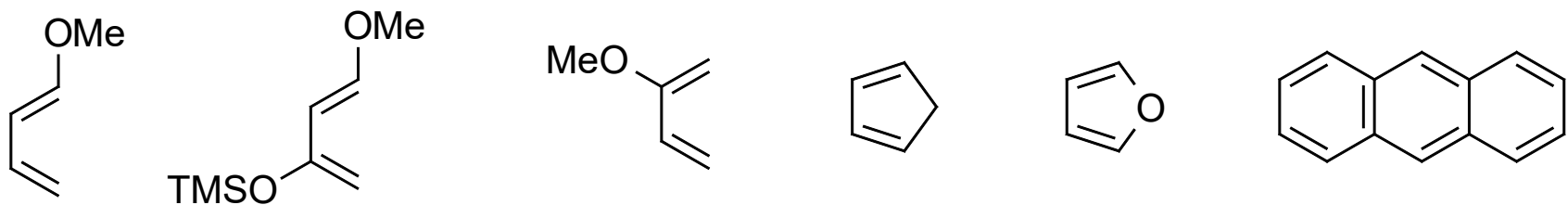
primäre Orbital-WW
führt zu neuer Bind.

Primäre Orbital-
WW

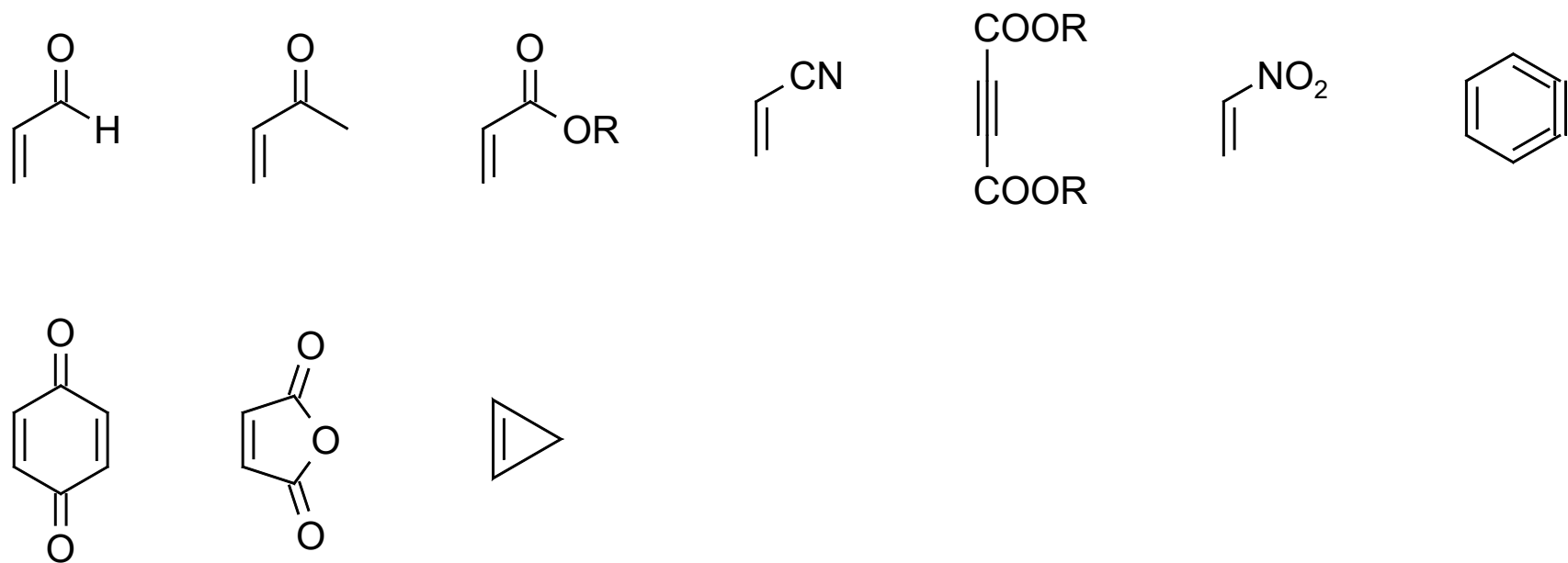
KEINE
sekundären
Orbital-WW \Rightarrow Üz wird nicht
zusätzlich stabilisiert



- gute Diene



- gute Dienophile

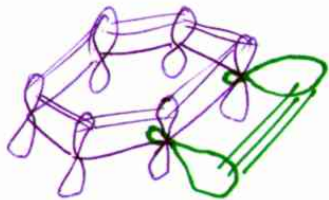


gute Dienophile



wichtig! Benzin enthält keine Dreifachbindung wie in Alkinen!
Alle C-Atome in Benzin sind sp²-hybridisiert

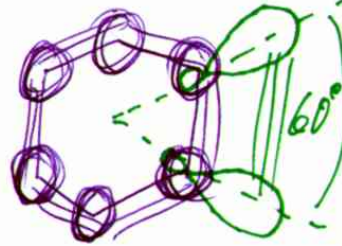
Bindungsverhältnisse



sp²-Hybridorbitale bilden die 3. Bindung

π-Elektronensextett aus p-Orbitalen

perspektivische Ansicht

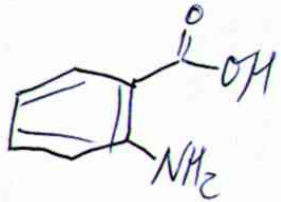


- sp²-Hybridorbitale überlappen nur schwach ⇒ sehr reaktive Bindung

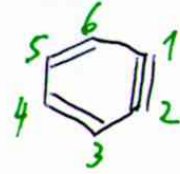
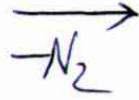
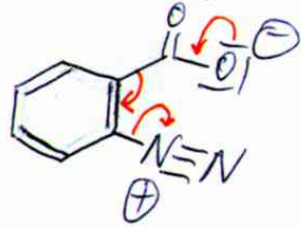
π-Elektronensextett aus p-Orbitalen

Ansicht von oben

Amine sind sehr reaktive Teilchen, die man nicht isolieren kann \Rightarrow Herstellung in situ!



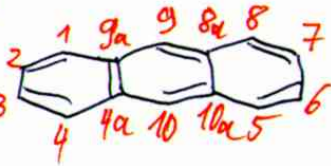
Anthranil-
säure



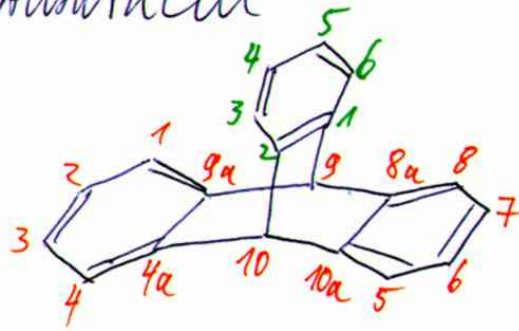
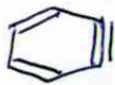
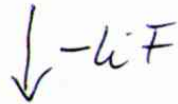
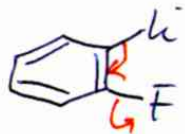
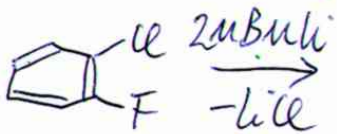
wer hat's erfunden?

G. Wittig
 ≈ 1950

Nachweis der
Amine durch
Abfangreaktion
mit Anthracen

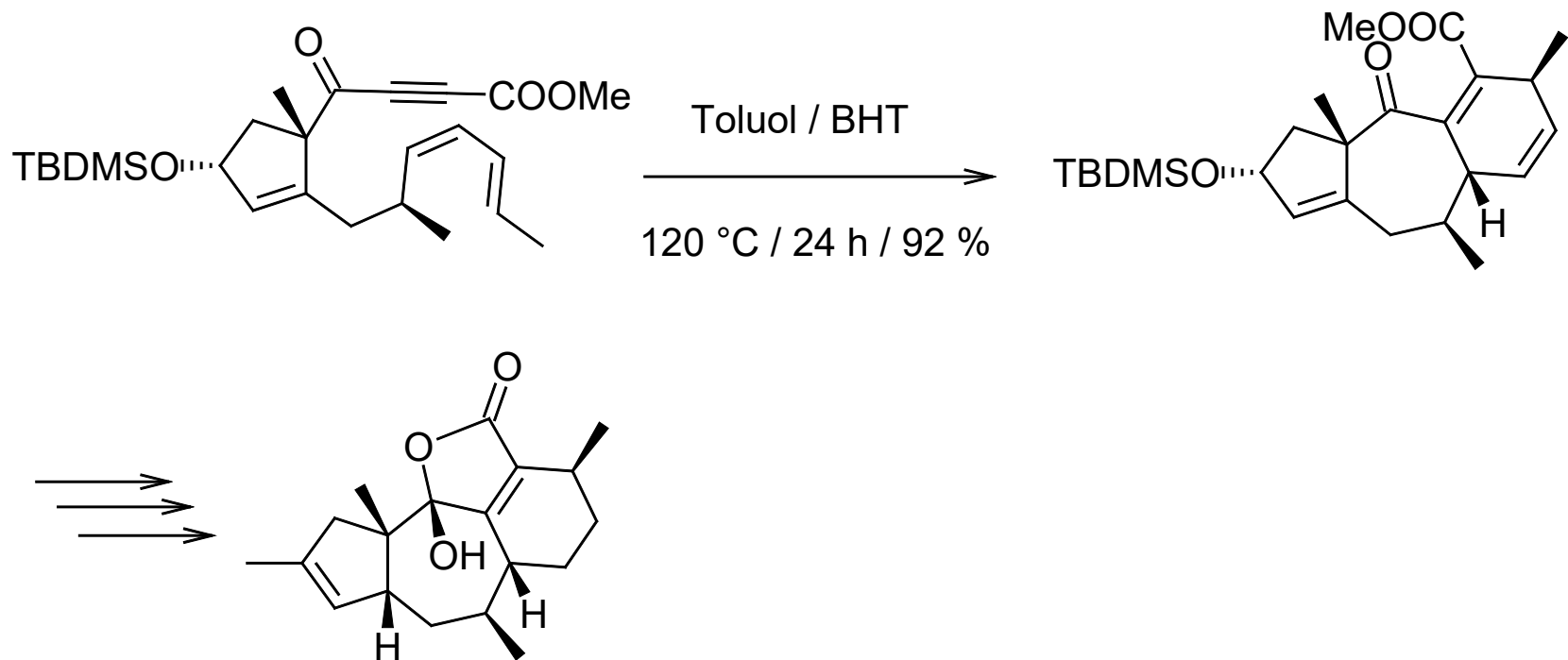


weitere Möglichkeit:



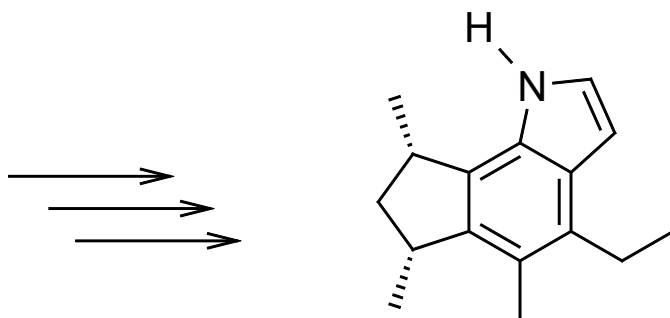
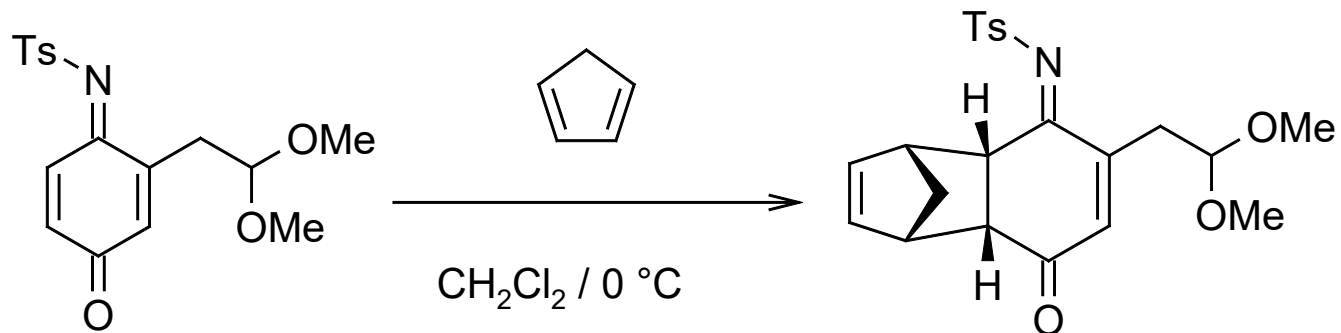
Trypticein (nach "Tryptikon"
= 3-Flügeliger Altar in d.
russ. orthodoxen Kirche)

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Caribenol A



Z. Yang et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13608-13609.

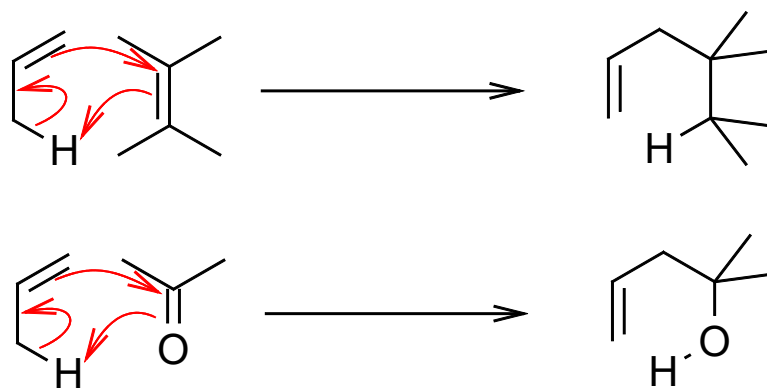
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Herbindol B



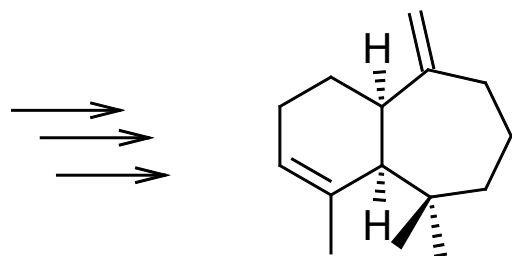
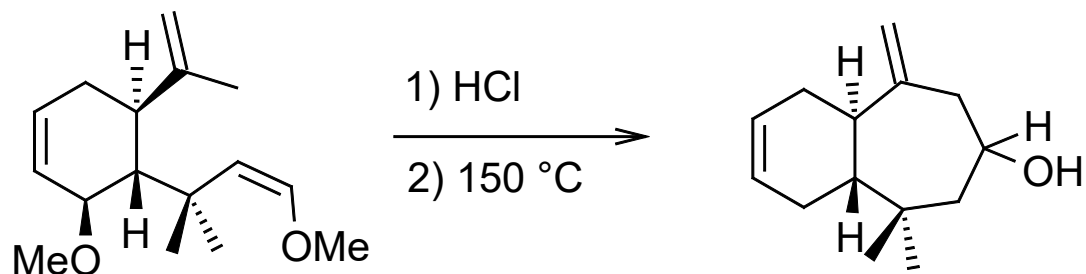
M. A. Kerr et al., *Org. Lett.*, **7**, 1215-1218 (2005).

4.15. aus Alkenen durch Alder-En-Reaktion

- Alken mit allylischem Wasserstoff wird mit einem *Enophil* (Alken, Aldehyd, Keton, Imin, Thioketon) bei erhöhter Temperatur umgesetzt.
- Die Reaktion verläuft über einen 6-gliedrigen wannenförmigen Übergangszustand.
- Alder-En-Reaktionen werden durch Lewis-Säuren, durch hohen Druck und durch Ultraschall beschleunigt.
- Alder-En-Reaktionen sind sowohl intermolekular als auch intramolekular durchführbar; die intramolekulare Variante verläuft besser.



Beispiel: Teilschritt einer Synthese von α -Himachalen

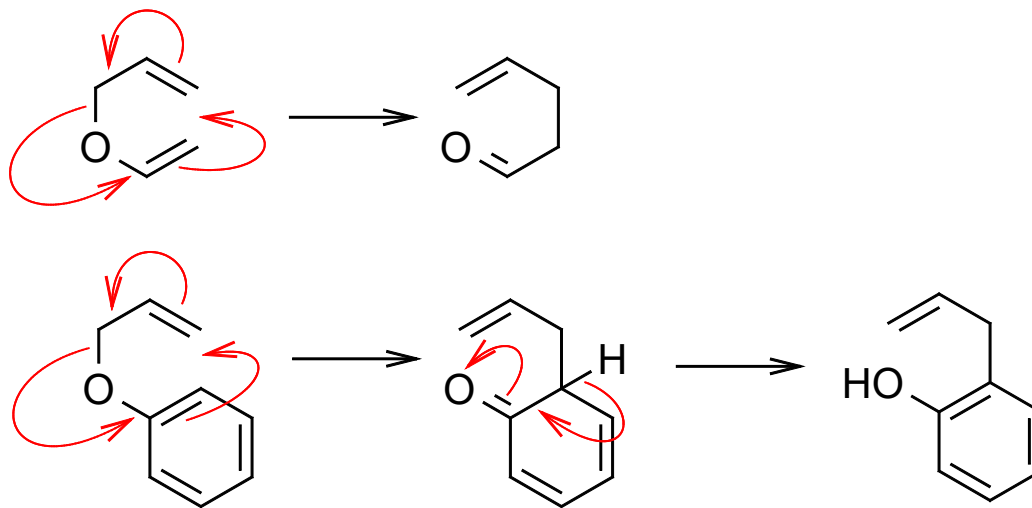


Duftstoff der Ceder

A. Shrikrishna et al., *Tetrahedron Lett.*, **7**, 6867-6870 (2004).

4.16. aus Allyl-Vinyl-Ethern durch Claisen-Umlagerung

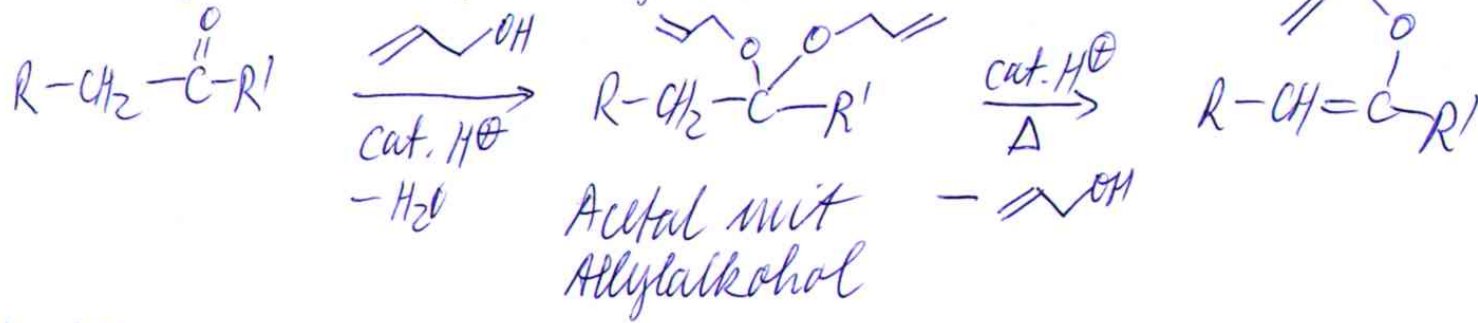
- Umlagerungen von Allyl-Vinyl-Ethern oder Allyl-Phenyl-Ethern bezeichnet man als Claisen-Umlagerung
- Die Reaktion verläuft über einen 6-gliedrigen Übergangszustand.



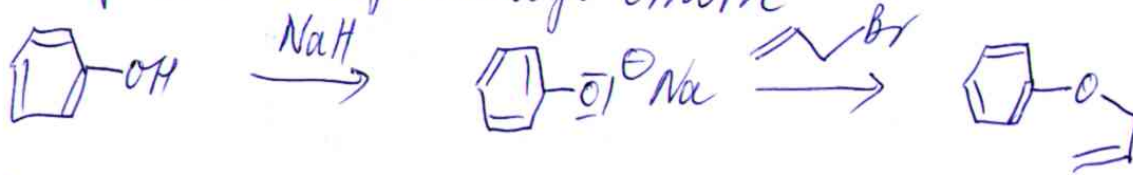
- Es sind zahlreiche Varianten dieser Reaktion entwickelt worden: Johnson-Claisen-Umlagerung, Ireland-Claisen-Umlagerung, Kazmaier-Claisen-Umlagerung

zu Claisen-Umlagerung

Herstellung von Allyl-Vinyl-Ethern

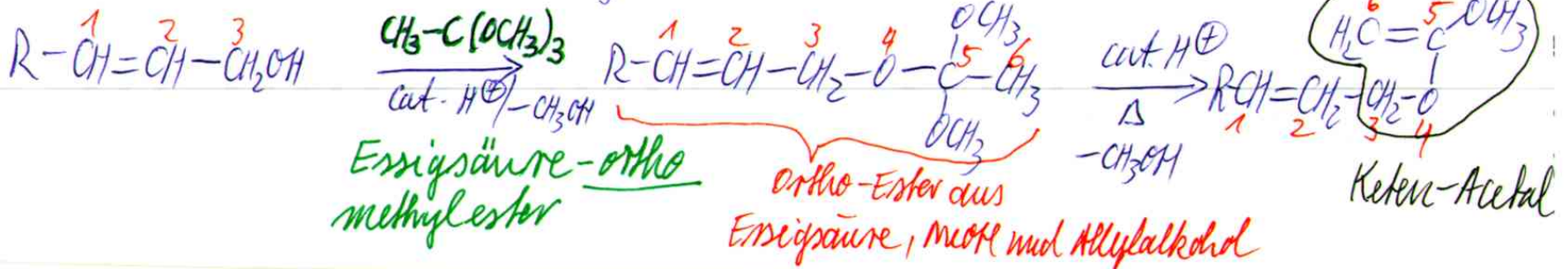


Herstellung von Allyl-Phenyl-Ethern

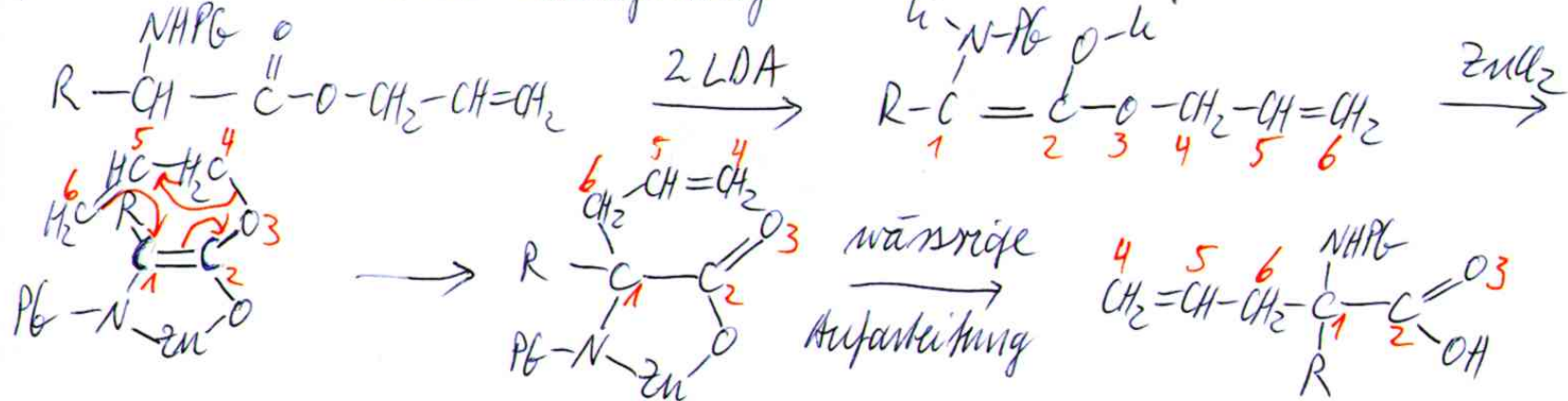


Weitere Varianten der Claisen-Umlagerung

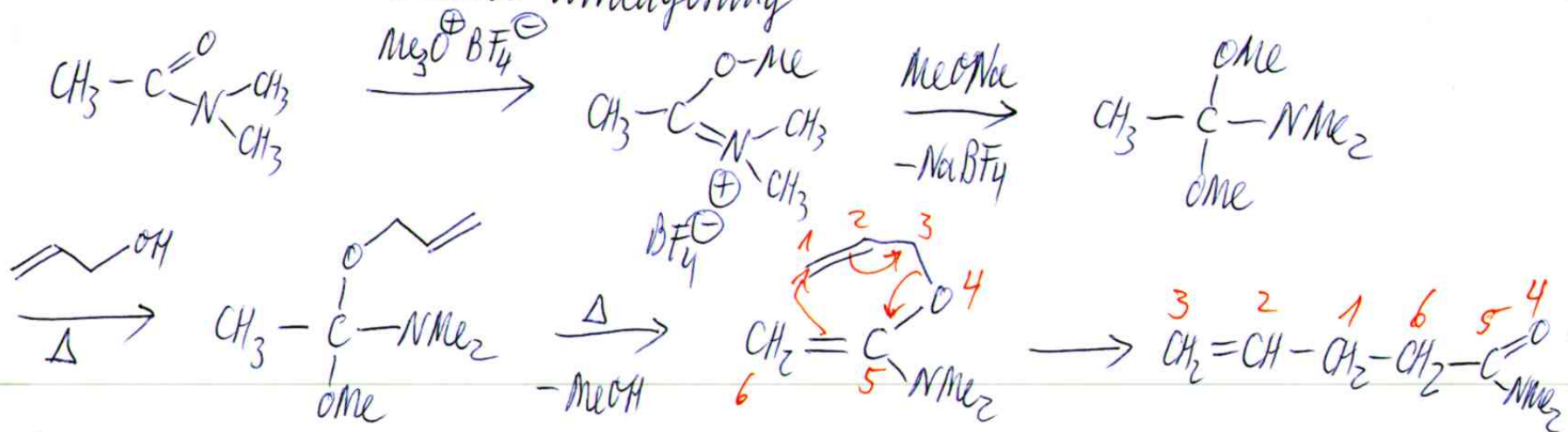
1) Johnson-Claisen-Umlagerung



3) Kazmaier-Claisen-Umlagerung

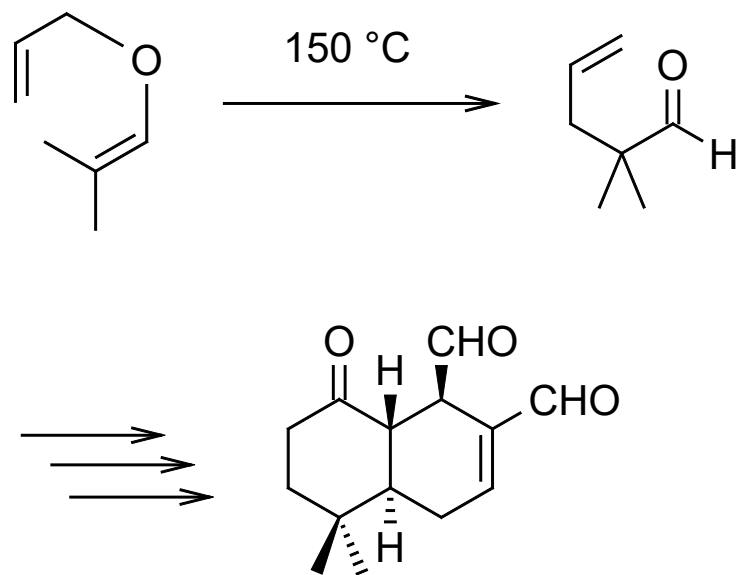


4) Eschenmoser-Claisen-Umlagerung



zu 1) - 4) gibt's mehr Details in OC07 und OC09

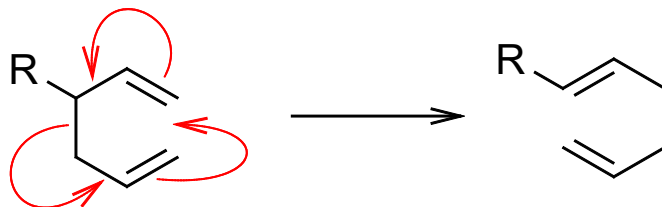
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Kuehneromycin B



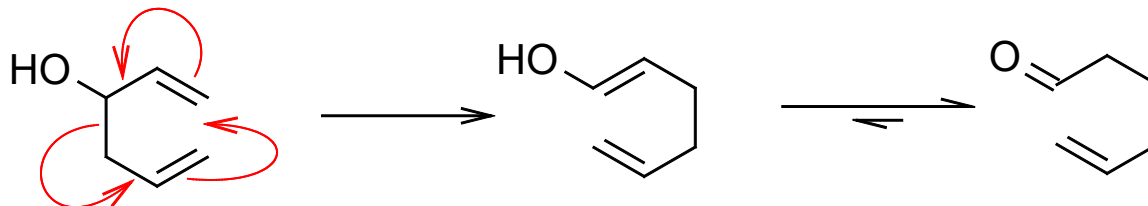
C. Wallner et al., *Synthesis* **2004**, 685-688.

4.17. aus Alkenen/Alkinen durch Cope-Umlagerung

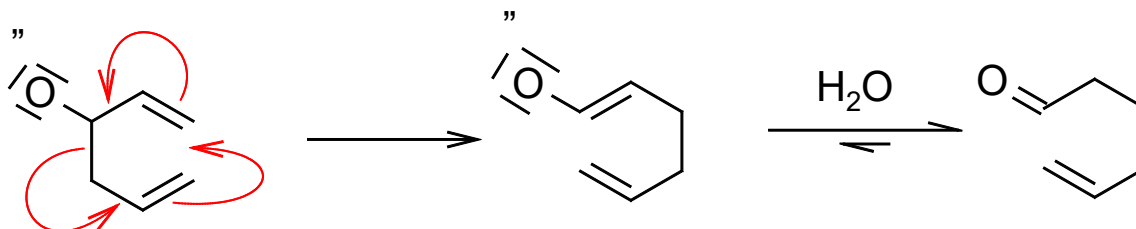
- 1,5-Diene reagieren thermisch zu isomeren 1,5-Dienen über einen 6-gliedrigen Übergangszustand



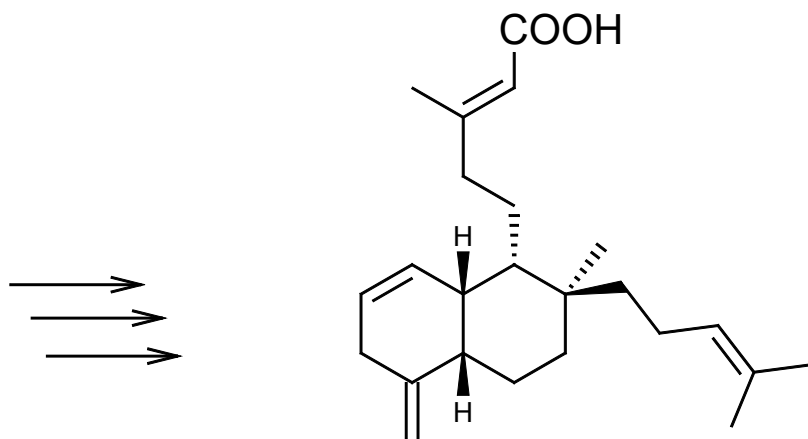
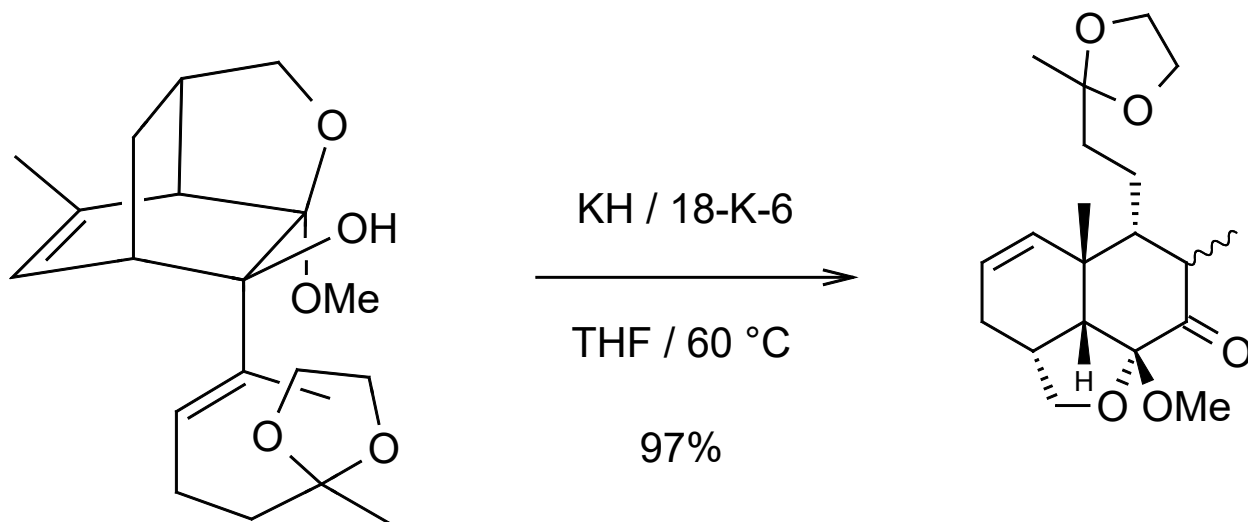
- Oxy-Cope-Umlagerung: R = OH



- Anionische Oxy-Cope-Umlagerung:

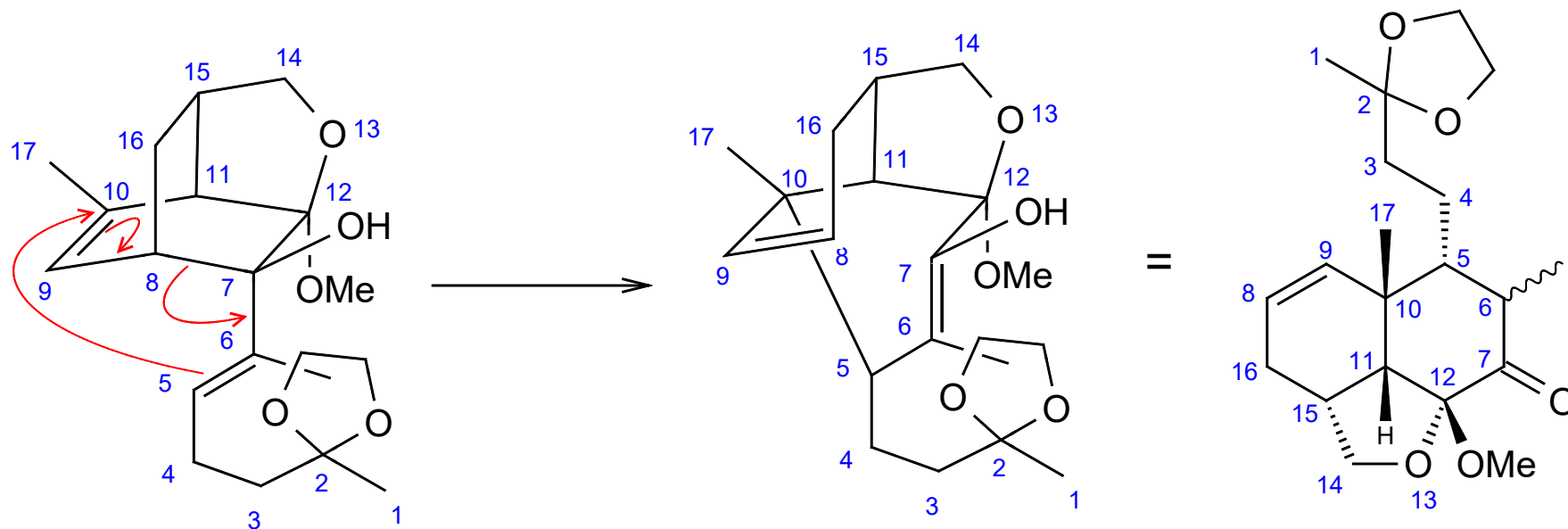


Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Bilosespen A



C. Liao et al., *Org. Lett.* **5**, 4741-4743 (2003).

Mechanismus der Cope-Umlagerung bei der Synthese von Bilosespen A

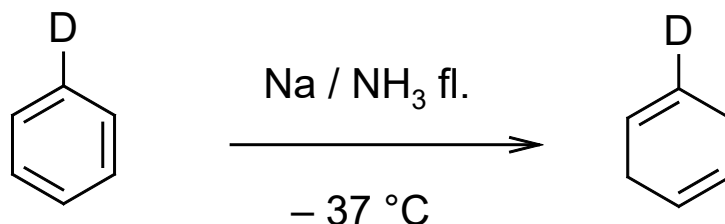
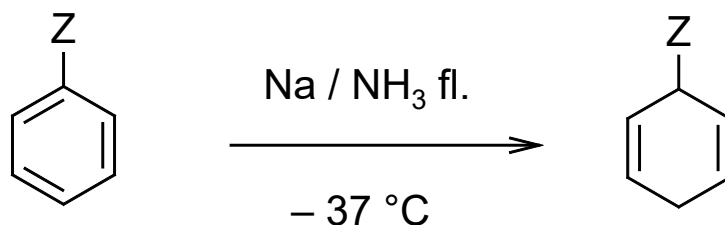


Vorgehensweise bei komplizierten Umlagerungen

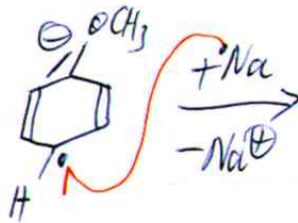
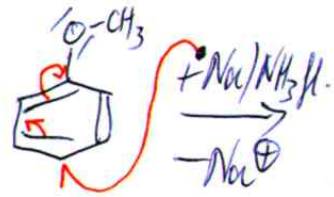
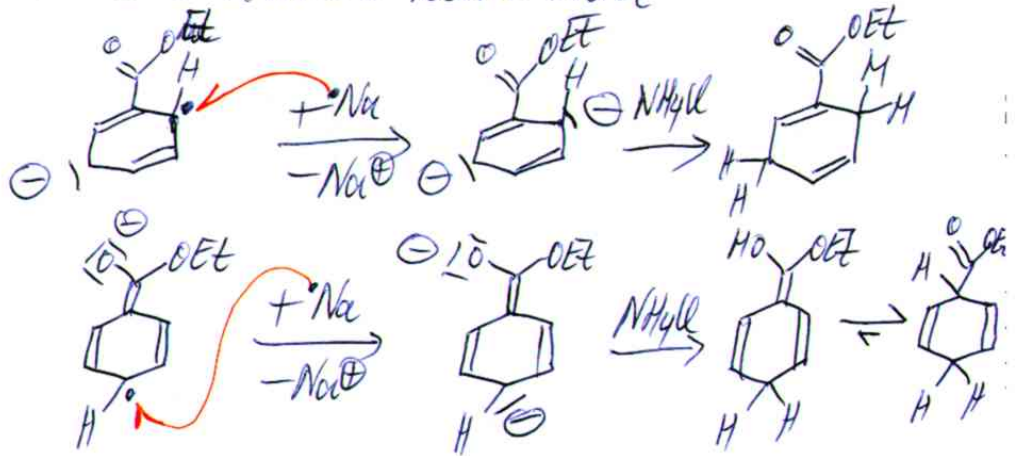
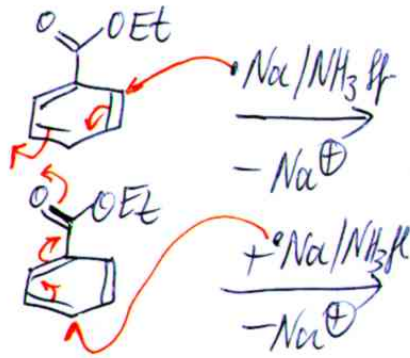
- Atome durchnummerieren
- Bindungen verschieben (eigentliche Umlagerung durchführen)
- Gerüst in übliche Darstellung umformen

4.18. aus Aromaten durch Birch-Hückel-Reduktion

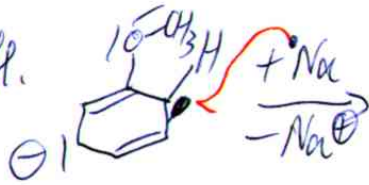
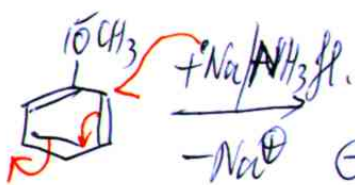
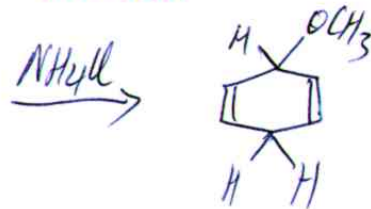
- Birch: Na in fl. NH_3 + Aromat + tert. Butanol (Eintopf)
- Hückel: Na in fl. NH_3 + Aromat; wenn Reaktion fertig, dann vorsichtig ges. NH_4Cl -Lösung zugeben (2 Schritte)
- Varianten: Li + Amine oder auch Li + HMPT
- Aromaten mit elektronenziehenden Substituenten ergeben andere Diene als Aromaten mit elektronenschiebenden Substituenten (Regioselektivität).



Zur Regioselektivität bei der Birch-Hückel-Reduktion



stabiler



stabiler

