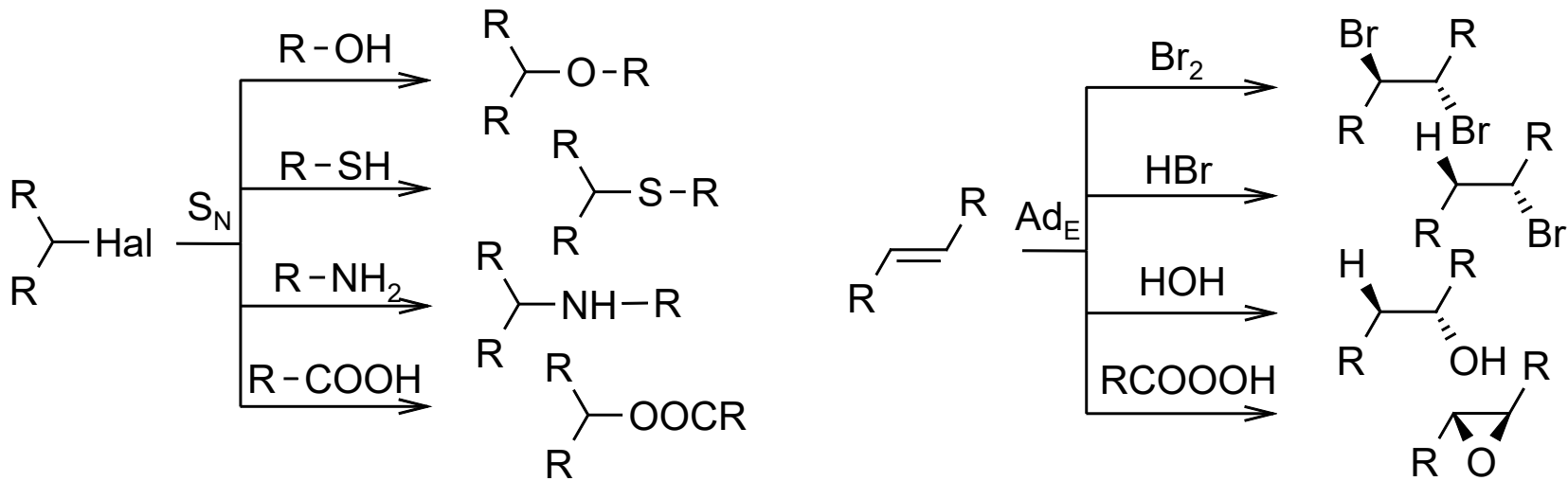


Synthese und Umwandlung von Funktionellen Gruppen

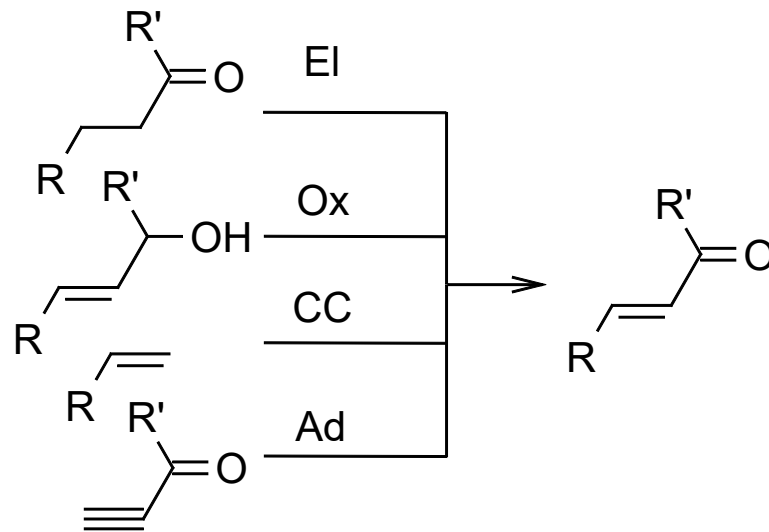
Bisherige Vorlesungen in OC

- 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).

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 Li-CH₂X
aus Halogeniden/Tosylaten und Acetylidene durch S_N
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/Hydrazon/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

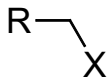
- „Reaktionsmechanismen“, R. Brückner, Spektrum-Verlag, 3. Aufl. 2004, 70 €, das Lehrbuch zu Reaktionen in der Organischen Chemie
- „Advanced Organic Chemistry“ Teil A + Teil B , F. A. Carey/ R. J. Sundberg, Springer-Verlag, 5. Aufl. 2007, ≈ 100 €
sehr gutes Lehrbuch für Organische Chemie, auch noch 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 14

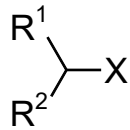
1. Grundlagen der Organischen Synthese

1.1. Übersicht über funktionelle Gruppen

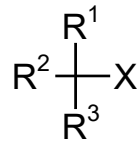
• Halogenide



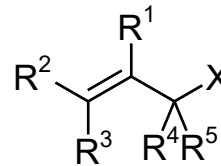
primäres
Halogenid



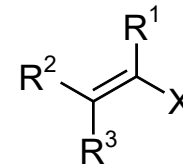
secundäres
Halogenid



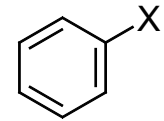
tertiäres
Halogenid



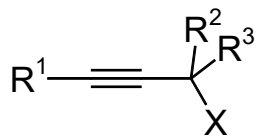
Allylhalogenid



Vinylhalogenid



Phenylhalogenid



Propargylhalogenid

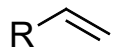


Alkynylhalogenid

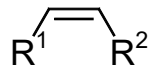
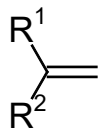
X = F, Cl, Br, I

R, R¹ – R⁵ = H, Alkyl, Aryl, ...

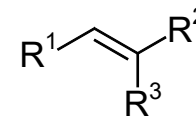
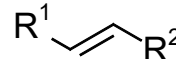
• Alkene, Diene, Allene



endständige Alkene



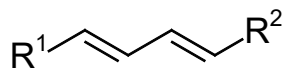
zweifach substituierte Alkene



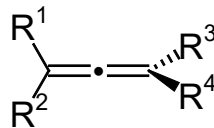
dreifach subst.
Alken



vierfach subst.
Alken



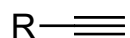
E,E-Dien



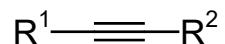
Allen

R¹ – R⁴ = Alkyl, Aryl, ...

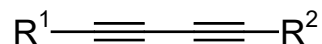
• Alkine, Diene



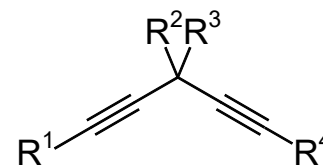
terminales Alkin



internes Alkin



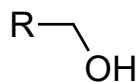
konjugiertes Diin
1,3-Diin



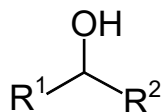
skipped Diin
1,4-Diin

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

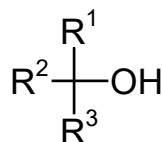
• Alkohole, Dirole, Triole



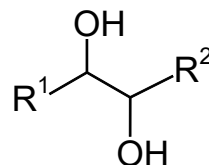
primärer
Alkohol



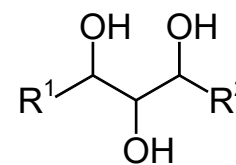
secundärer
Alkohol



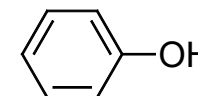
tertiärer
Alkohol



1,2-Diol



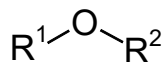
1,2,3-Triol



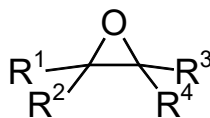
Phenol

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

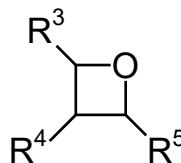
• Ether, Epoxide, Oxetane



Ether



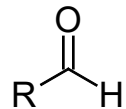
Epoxid (Oxiran)



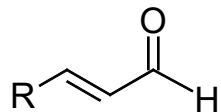
Oxetan

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

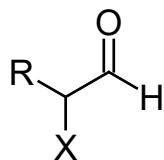
- Aldehyde, Ketone, α,β -ungesättigter Aldehyd/Keton, α -subst. Aldehyd/Keton, β -subst. Aldehyd/Keton**



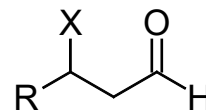
der Aldehyd



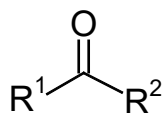
α,β -ungesättigter Aldehyd



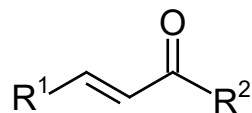
α -substituierter Aldehyd



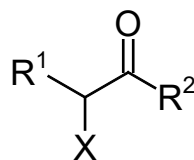
β -substituierter Aldehyd



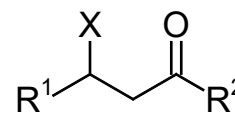
das Keton



α,β -ungesättigtes Keton



α -substituiertes Keton

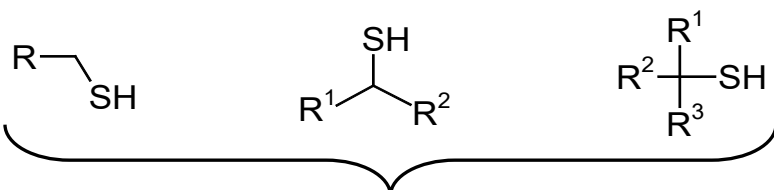


β -substituiertes Keton

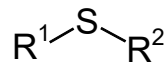
R, R¹, R² = Alkyl, Aryl

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

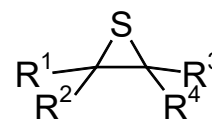
- Thioalkohole, Thioether, Thiirane, Thietane, Thioaldehyde, Thioketone**



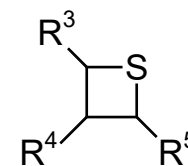
Thioalkohole



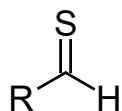
Thioether



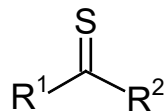
Thiiran



Thietan

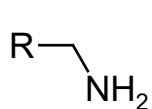


Thioaldehyde

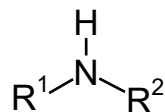


Thioketone

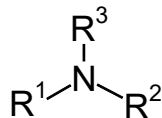
- Amine, Hydroxylamine, Hydrazine, Azide**



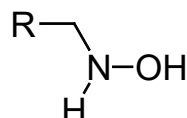
primäres
Amin



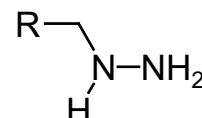
secundäres
Amin



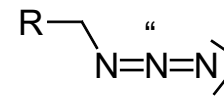
tertiäres
Amin



Hydroxylamin



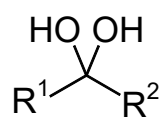
Hydrazin



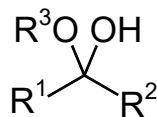
Azid

R, R¹ – R³ = Alkyl, Aryl,...

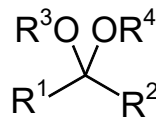
- Hydrat, Halbacetal, Acetal, Dithioacetal, N,O-Acetal, Enolether, Enolester, Enamine, Enamide**



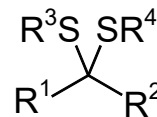
Hydrat



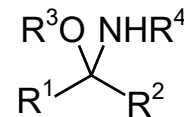
Halbacetal



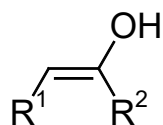
Acetal



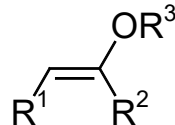
Thioacetal



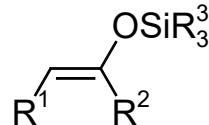
N,O-Acetal (Aminal)



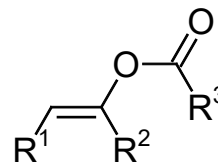
Enol



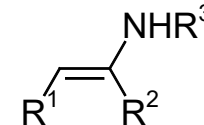
Enolether



Silylenolether



Enolester

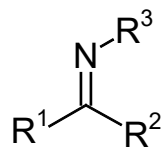


Enamin

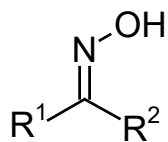
R¹, R² = H, Alkyl, Aryl,...

R³ = Alkyl, Aryl,...

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



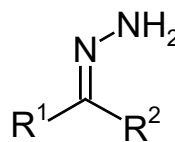
Imin



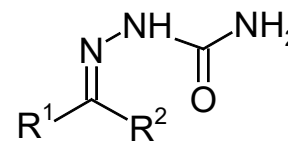
Oxim



Oximether



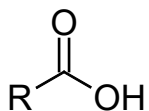
Hydrazon



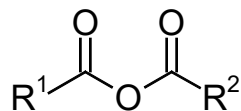
Semicarbazon

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

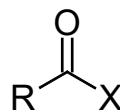
- **Carbonsäuren, Carbonsäurederivate**



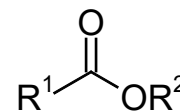
Carbonsäure



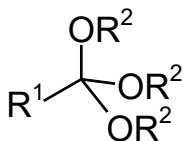
Carbonsäureanhydrid



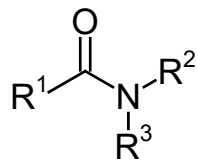
Carbonsäurechlorid



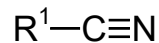
Carbonsäureester



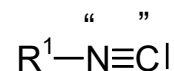
Orthoester



Carbonsäureamid



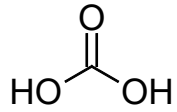
Nitril



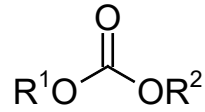
Isonitril

R¹ – R³ = Alkyl, Aryl,...

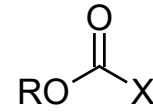
- Kohlensäurederivate**



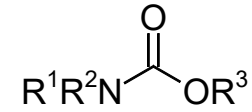
Kohlensäure



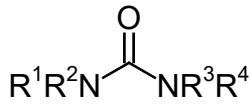
Kohlensäurediester



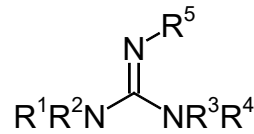
Halogenameisensäureester
(Halogenformiat)
(X = Cl, Br, CN)



Carbaminsäurederivat



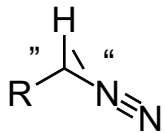
Harnstoffderivat



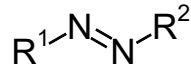
Guanidinderivat

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

- Diazoverbindungen, Azoverbindungen, Diazoniumsalze**



Diazoverbindung



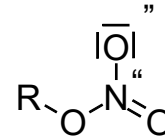
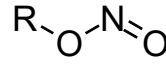
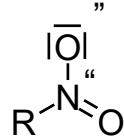
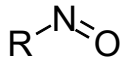
Azoverbindung



Diazoniumsalz

R = H, Alkyl, Aryl,...

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



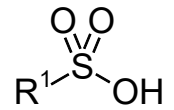
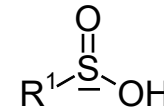
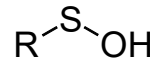
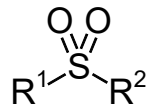
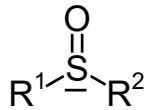
Nitrosoverbindung Nitroverbindung

Nitrit

Nitrat

R = Alkyl, Aryl,...

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



Sulfoxid

Sulfon

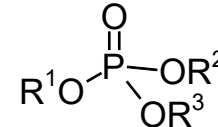
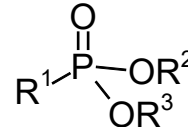
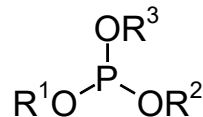
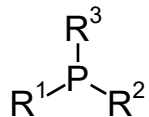
Sulfensäure

Sulfinsäure

Sulfonsäure

R, R¹, R² = H, Alkyl, Aryl,...

- Phosphine, Phosphite, Phosphonate, Phosphate**



Phosphin
(Phosphan)

Phosphit

Phosphonat

Phosphat

R, R¹ – R³ = Alkyl, Aryl,...

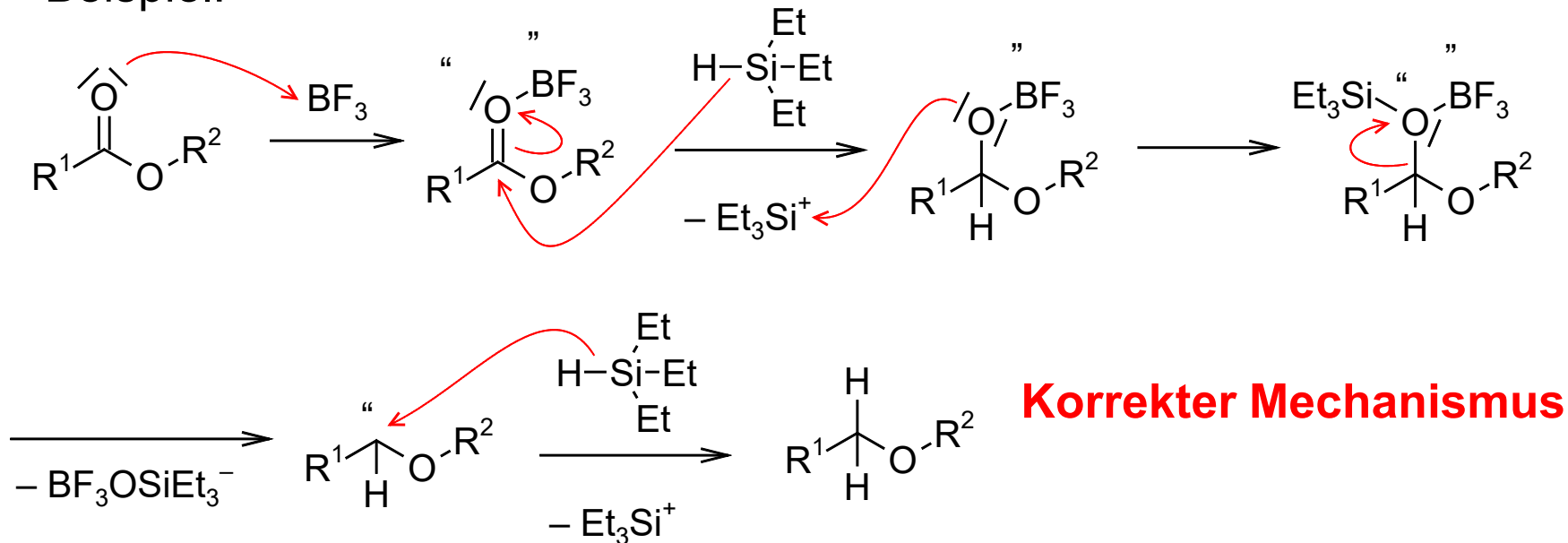
1.2. Was ist ein Reaktionsmechanismus?

- 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

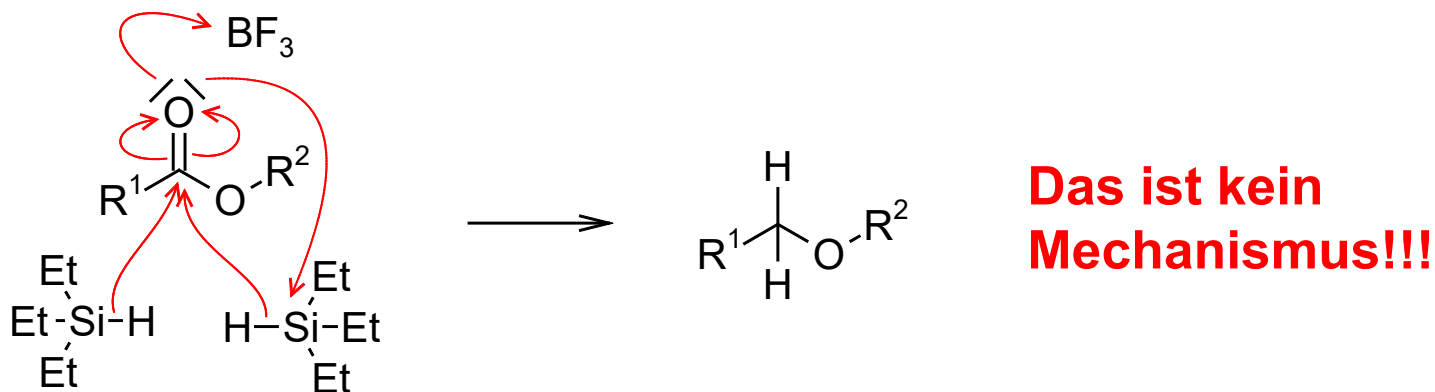


- Wichtig: Die Edukte wandeln sich nach den Prinzipien der Reaktivität in die erste Zwischenstufe um, die sich nach denselben Prinzipien in die nächste Zwischenstufe umwandelt usw., bis schließlich das Produkt der Reaktion entsteht.
- Die einzelnen Schritte können reversibel oder irreversibel sein. Dies 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.

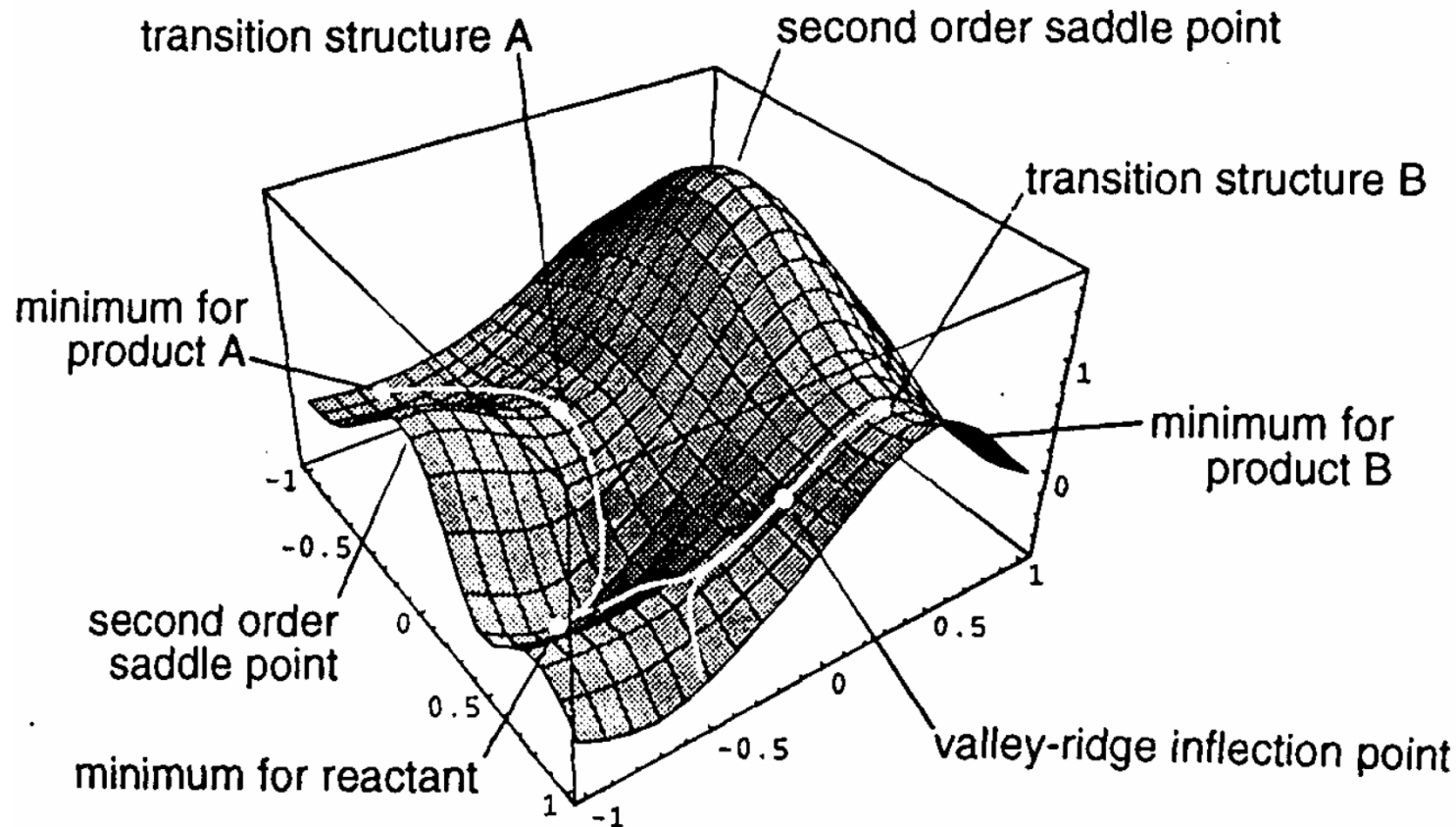
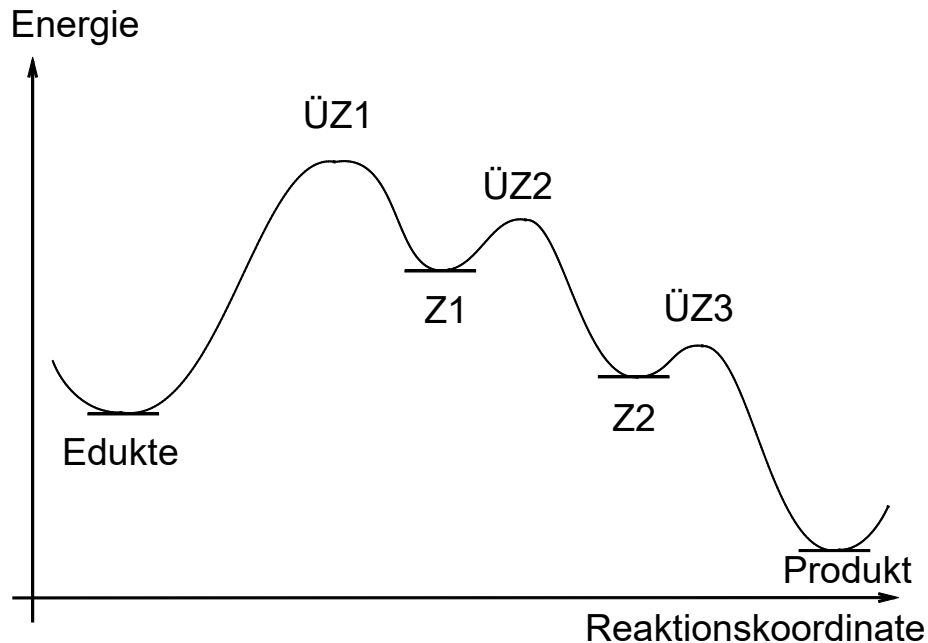


Abbildung aus der Vorlesung „Computational Chemistry“ von Michael Hutter, Bioinformatik, UdS

- 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.

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

- Bei Reaktionen in der Organischen Chemie werden neue Bindungen zwischen Reaktionspartnern geknüpft und 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).



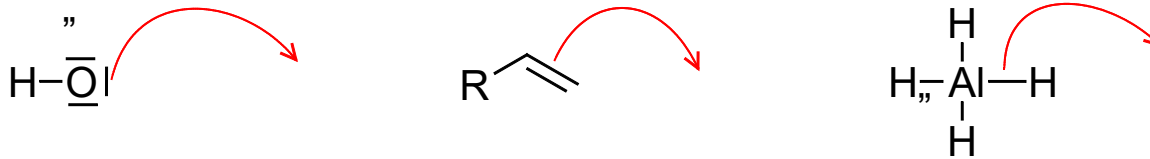
Elektronenschiebepfeil für **ein Elektronenpaar**



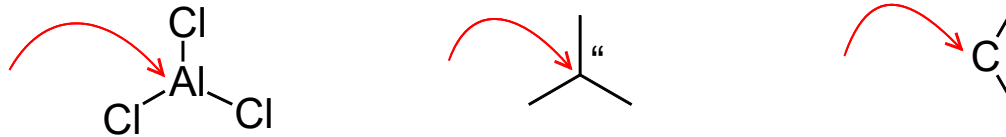
für **ein einzelnes Elektron**

- **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...

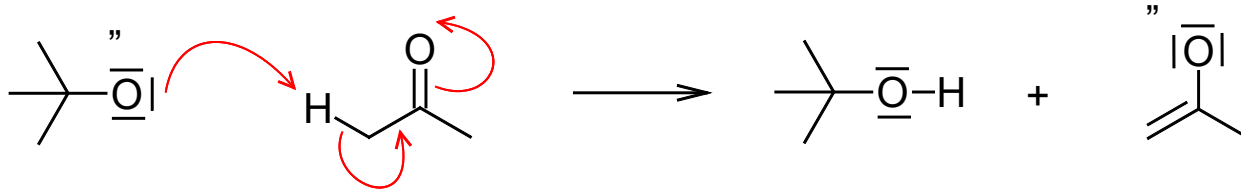


...oder an einem Atom mit hoher Elektronegativität (das eine negative Ladung gut stabilisieren kann). Dies erfordert immer (mindestens) einen zweiten Elektronenschiebepfeil.

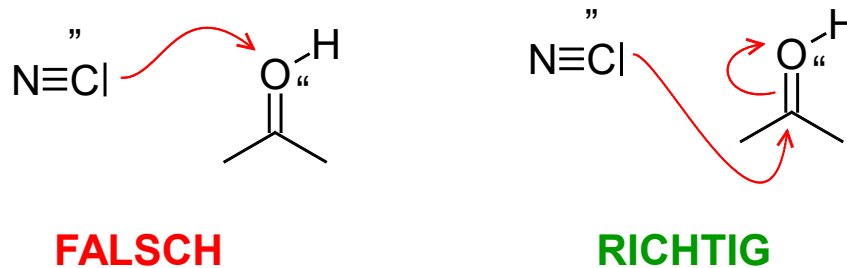
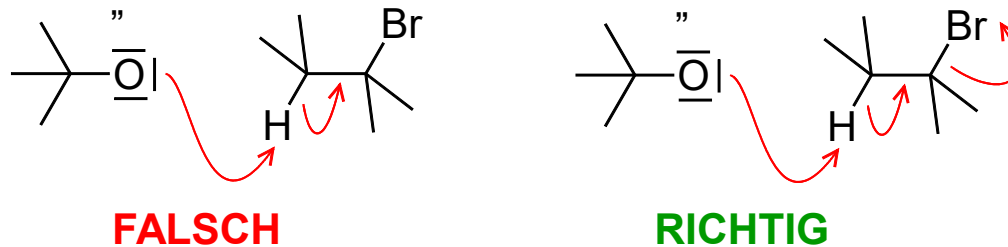


Der zweite (oder dritte oder n-te) Elektronenschiebepfeil ist *essentiell*, um 5-bindige Atome (Oktettregel!!!) zu vermeiden.

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!

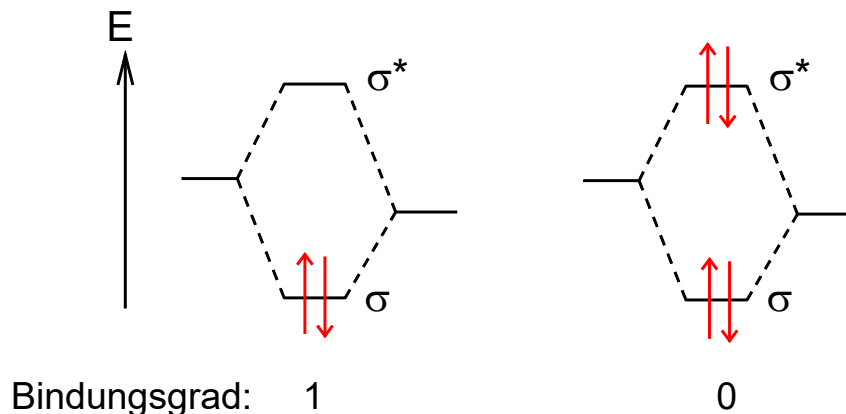
Die Überlappung zweier voller Orbitale führt zu einer *Destabilisierung* (\Rightarrow wird generell vermieden so gut es geht; vgl. z.B. OC15)

Die Überlappung zweier leerer Orbitale bringt nichts.

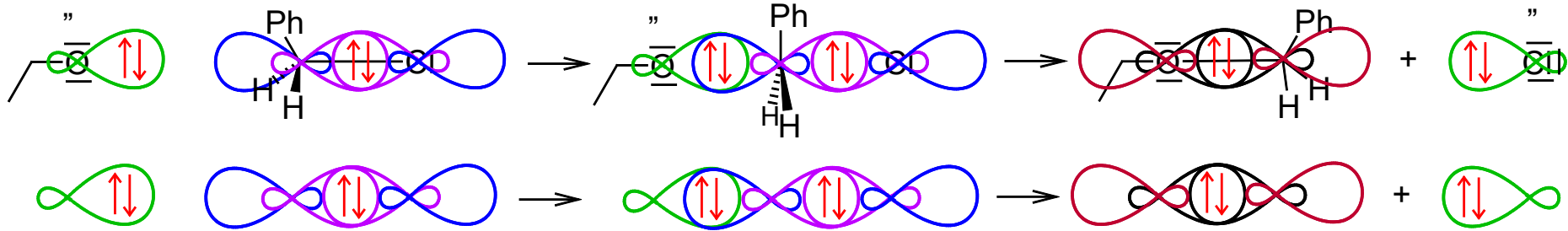
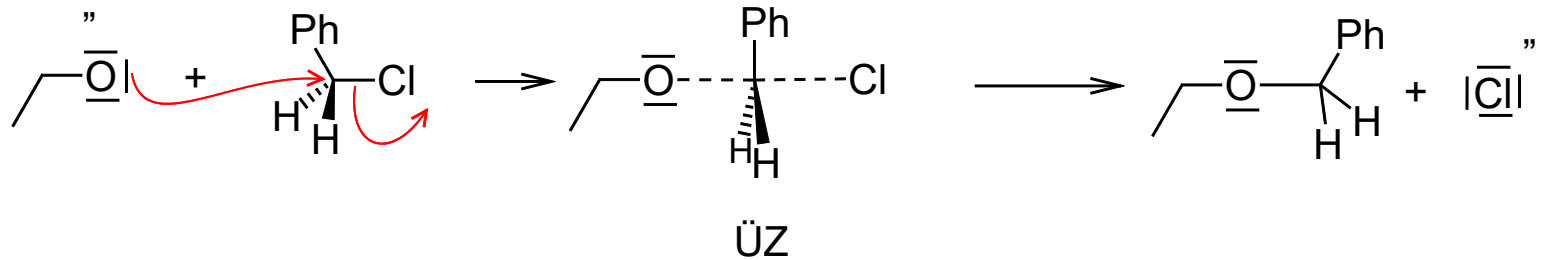
Die Überlappung eines vollen Orbitals mit einem leeren Orbital *führt zu einer neuen Bindung* (\Rightarrow ist *produktiv* im Sinne einer Reaktion).

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

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

- **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.

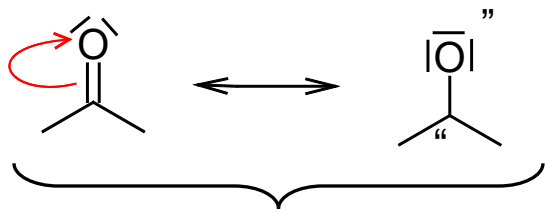
-M-Effekt Eine funktionelle Gruppe zieht Elektronen über π -Bindungen aus dem Rest des Moleküls heraus und erhält dadurch eine negative Partialladung.

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).

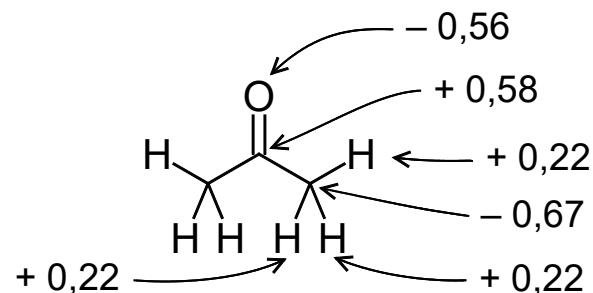
Induktive und mesomere Effekte bewirken, dass man die reale Elektronenverteilung vieler organischer Verbindungen nicht mit einer einzigen Valenzstrichformel beschreiben kann. Vielmehr verwendet man sogenannte *mesomere Grenzformeln*. Einzelne mesomere Grenzformeln beschreiben keine reale Elektronenverteilung, 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

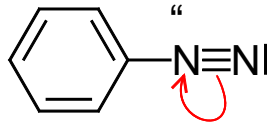
Regeln zum Erzeugen von mesomeren Grenzformeln

- 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.

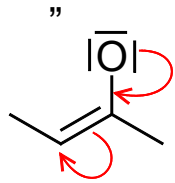
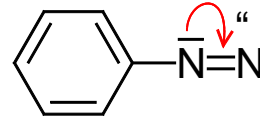
Die Stabilität von mesomeren Grenzformeln kann man mit folgenden Regeln abschätzen.

- 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.

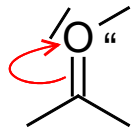
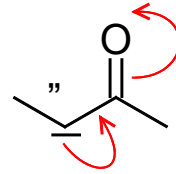
Besipiele:



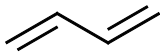
ist stabiler als



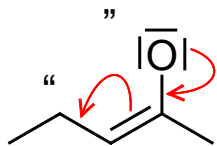
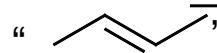
ist stabiler als



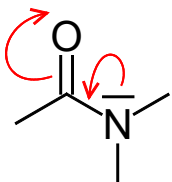
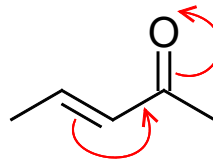
ist stabiler als



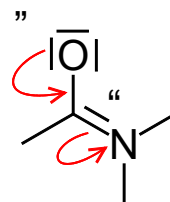
ist stabiler als



ist ähnlich stabil wie



ist ähnlich stabil wie



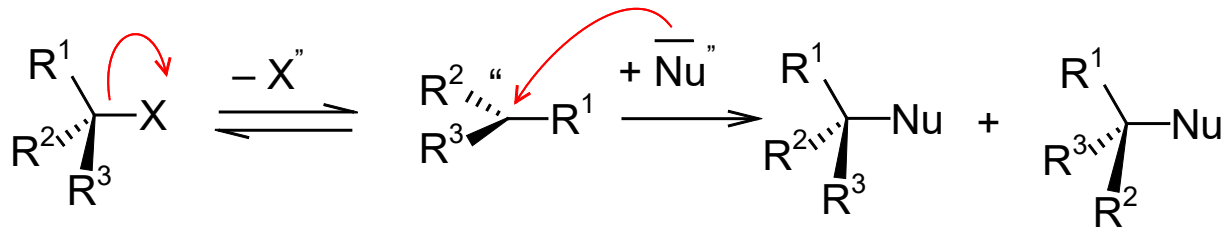
1.4. Grundlegende Reaktionsmechanismen

- 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**

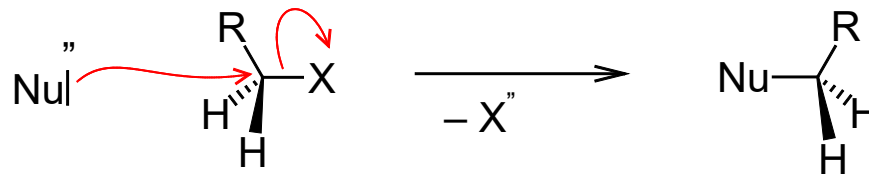
S_N1 -Reaktionen verlaufen in 2 Schritten: 1) Abspalten der Abgangsgruppe und 2) Anlagerung eines Nucleophils.



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**

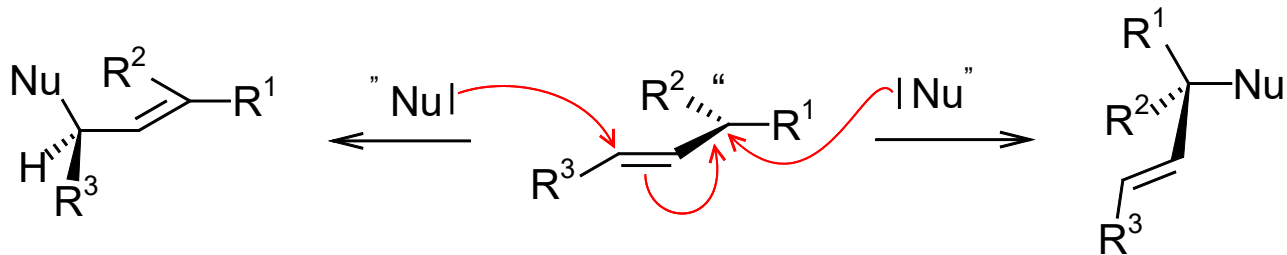
S_N2 -Reaktionen verlaufen in einem Schritt. Der Angriff des Nucleophils und der Austritt der Abgangsgruppe verlaufen gleichzeitig (*konzertiert*).



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.

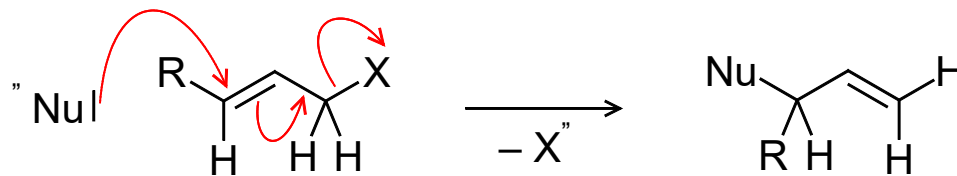
- **Nucleophile Substitution 1. Ordnung mit Allylverschiebung S_N1'**

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.



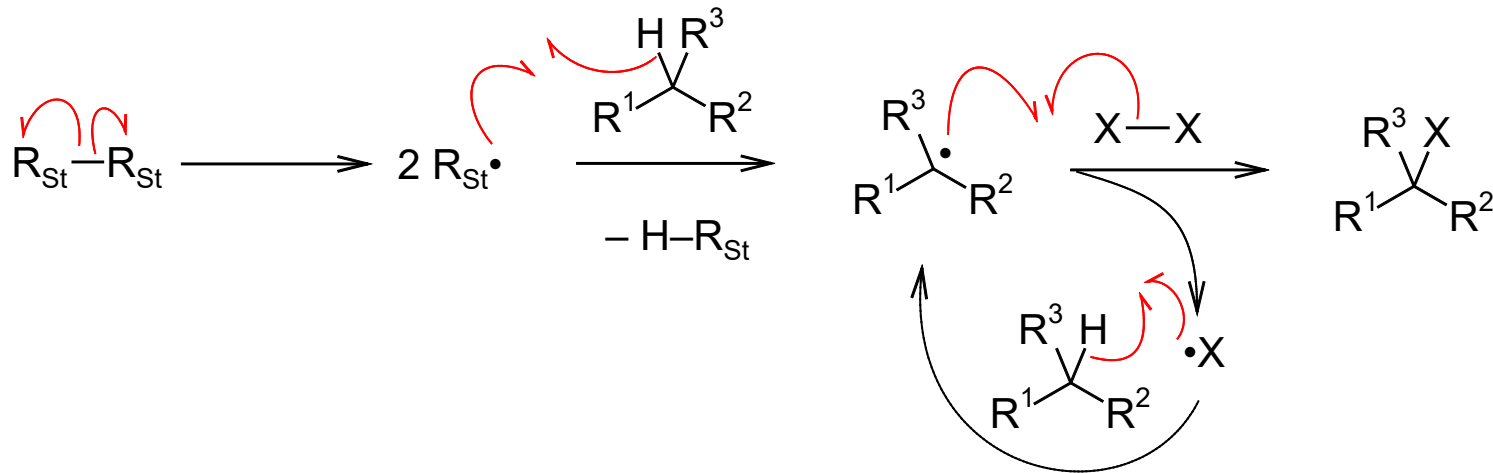
- **Nucleophile Substitution 2. Ordnung mit Allylverschiebung S_N2'**

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.

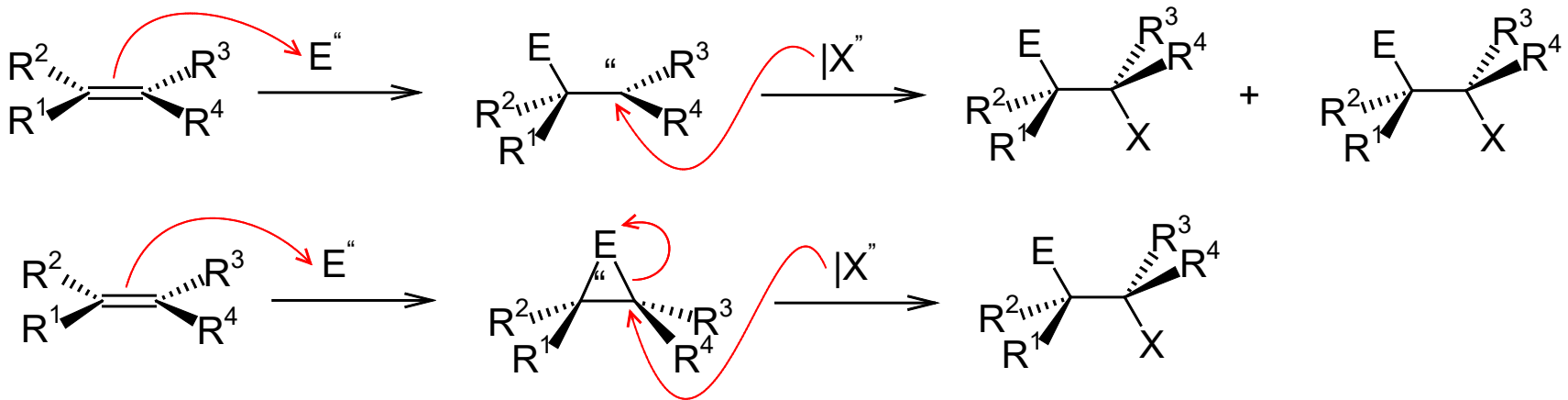


- Um die Reaktion zu starten, benötigt man einen Radikalkettenstarter ($R_{St}-R_{St}$) und Licht und/oder Wärme.

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.

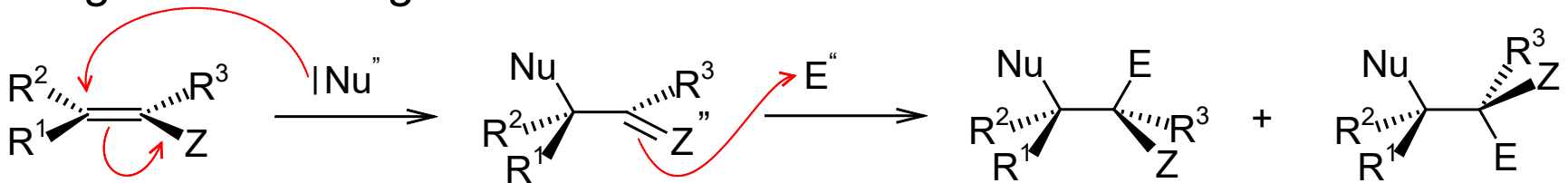


Ob ein echtes Carbeniumion als Zwischenstufe auftritt oder ob ein Oniumion als Intermediat vorliegt, hängt davon ab, ob E , R^3 und R^4 gut eine positive Ladung stabilisieren können.

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.

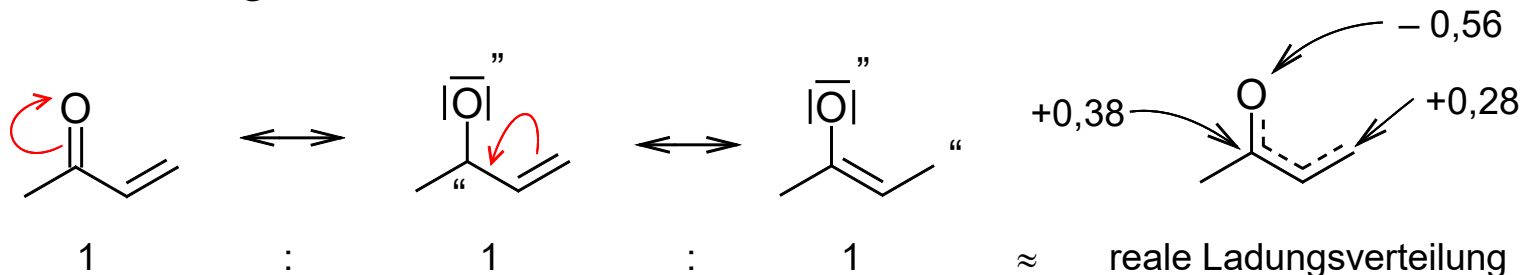


Z ist eine elektronenziehende funktionelle Gruppe (in d. engl. Lit.: EWG für **e**lektron **w**ithdrawing **g**roup).

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.

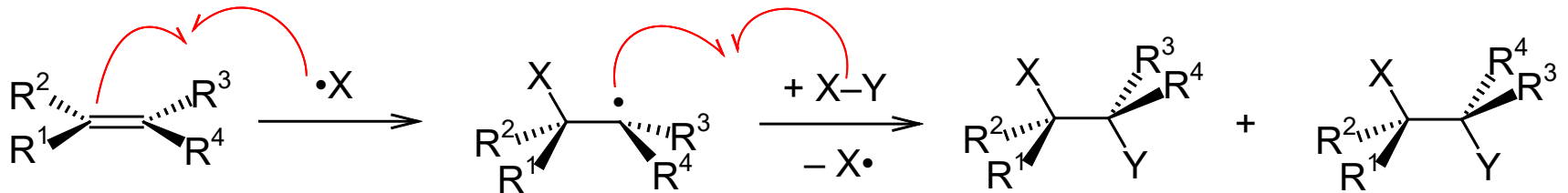


- **Radikalische Addition Ad_R**

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**

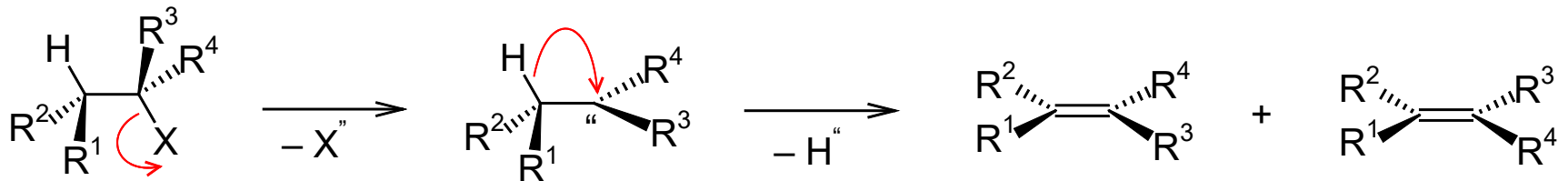
Pericyclische Additionen laufen in einem einzigen Schritt ab. Dabei werden mehrere Bindungen gleichzeitig gebildet und gebrochen.

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^+ .

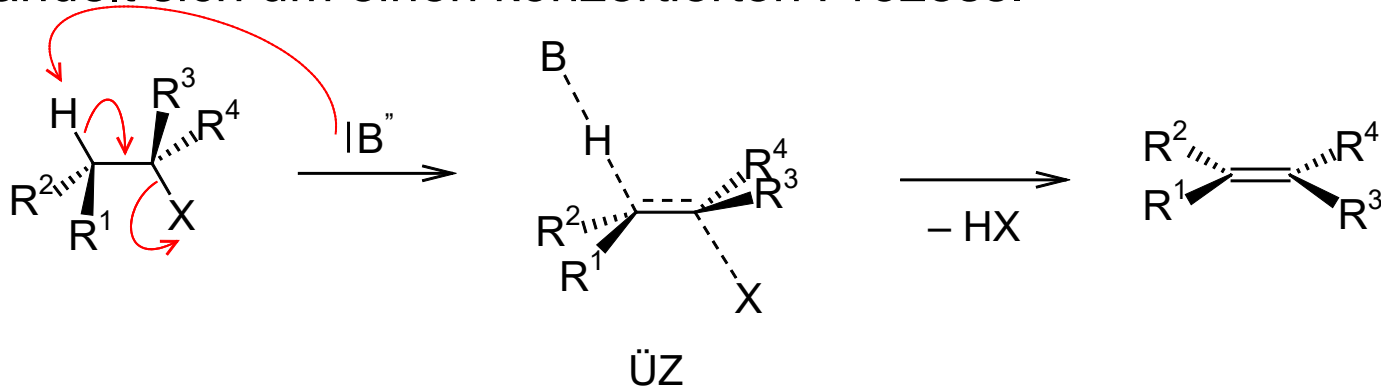


X ist eine sehr gute Abgangsgruppe. Niedrige Temperatur begünstigt Substitution, hohe Temperatur begünstigt Eliminierung.

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.

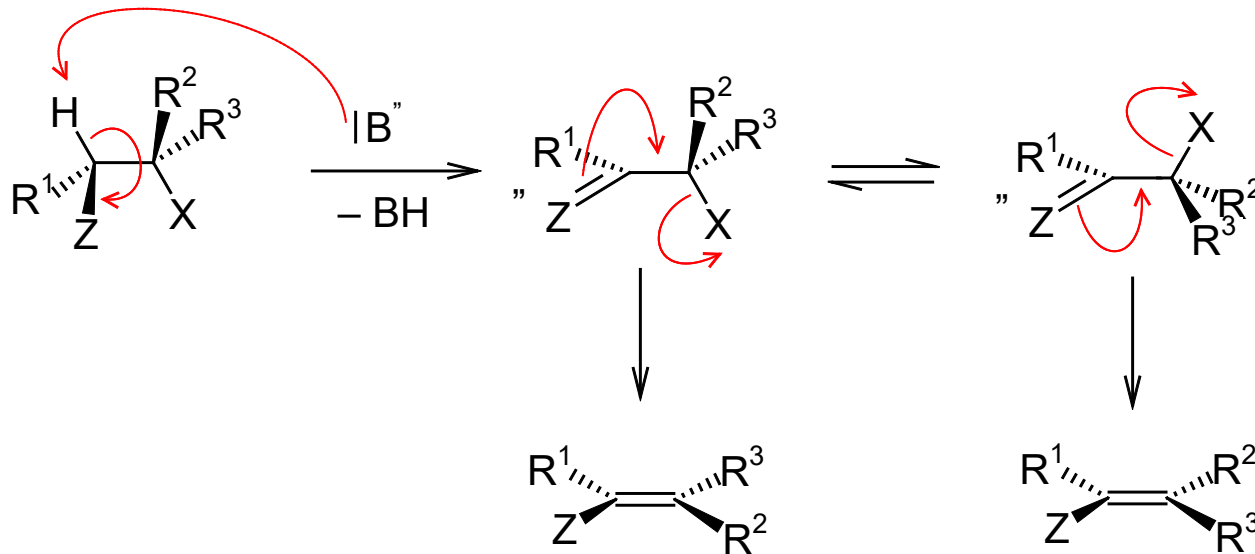


Wichtig: H und X müssen *antiperiplanar* zueinander stehen (Anti-Eliminierung). In Ausnahmefällen können H und X auch *synperiplanar* stehen (syn-Eliminierung).

- **Eliminierung 1. Ordnung E1cB**

Bei einer E1cB-Eliminierung greift eine Base ein H-Atom *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.



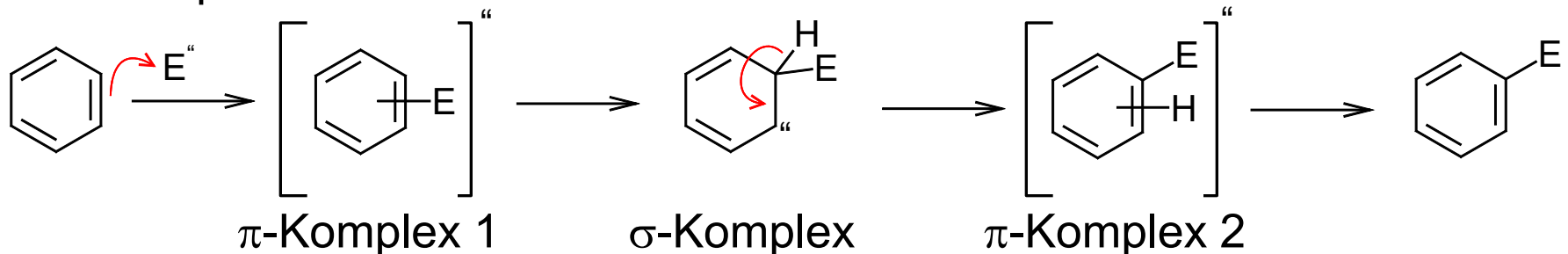
Welches Isomer als Hauptprodukt gebildet wird, hängt von der Stabilität des neu gebildeten Olefins ab.

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.

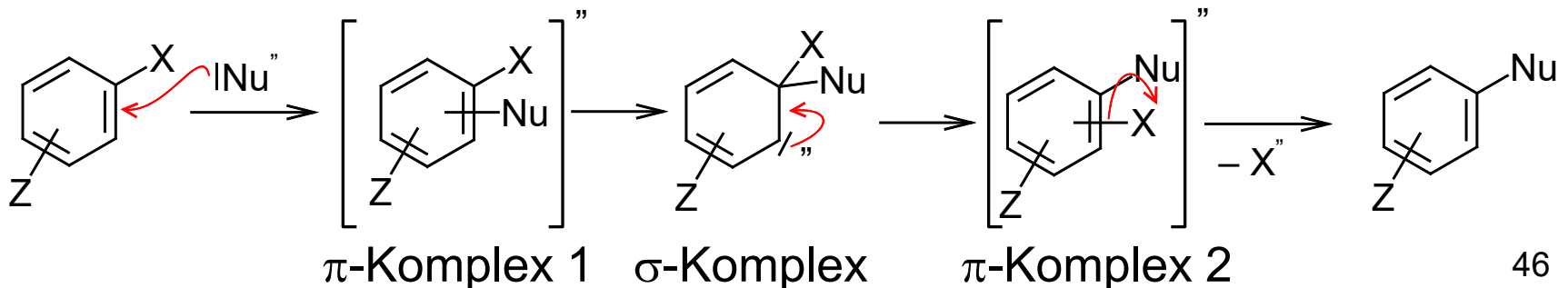
Diese Substituenten sind elektronenschiebende Gruppen, die dadurch auch die Reaktivität des Aromaten erhöhen.

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.

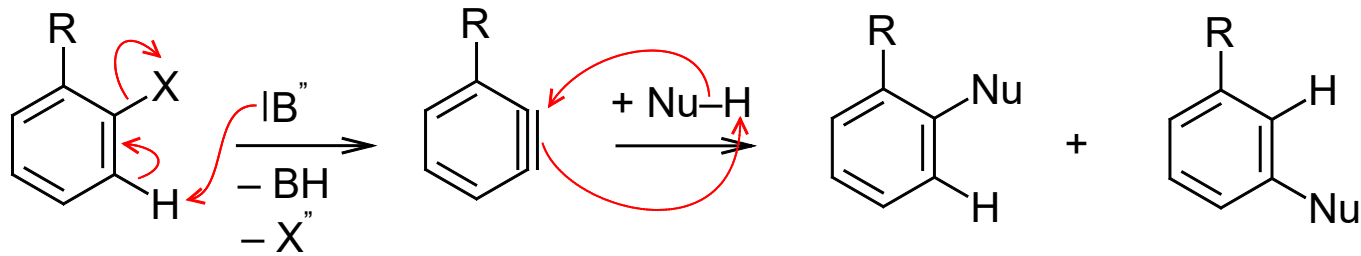


Zunächst wird das Nucleophil an den Aromaten addiert, dann wird die Abgangsgruppe eliminiert. Deshalb spricht man hier auch von einem *Additions-Eliminierungs-Mechanismus*.

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)**

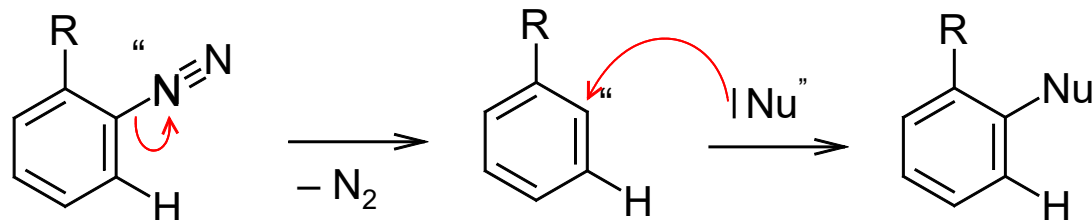
Nucleophile aromatische Substitutionen können bei Aromaten, die nur schlecht oder gar nicht aktiviert sind, auch nach einem *Eliminierungs-Additions-Mechanismus* ablaufen. Weil dabei ein Arin als Zwischenstufe durchlaufen wird, spricht man auch von *Arim-Mechanismus*. Zur Bildung des Arins benötigt man üblicherweise sehr starke Basen und oft auch drastische Bedingungen. Arine wurden erstmals von Wittig in einer Abfangreaktion mit Anthracen nachgewiesen (Diels-Alder-Reaktion). 47



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**

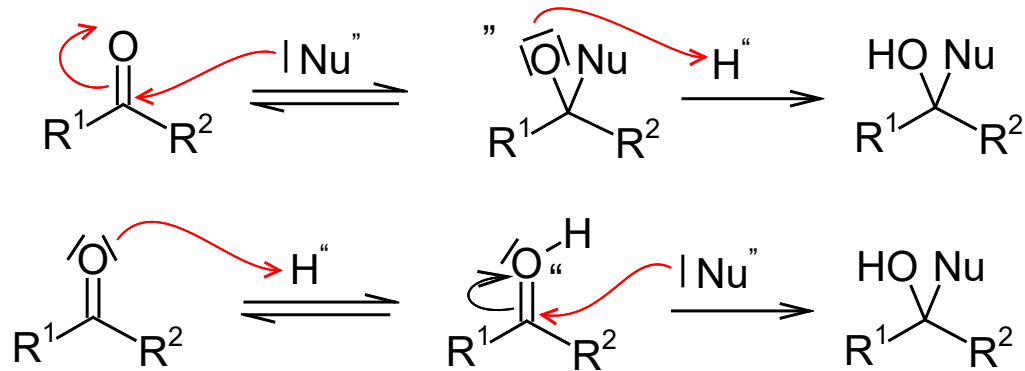
Bei Aromaten mit hervorragender Abgangsgruppe findet man auch einen Mechanismus, der einem Zeitgesetz 1. Ordnung folgt. In der Praxis ist das überwiegend bei Phenyldiazoniumionen der Fall, wobei ein Phenylkation als Intermediat auftritt.



Darüber hinaus gibt es noch Übergangsmetall-katalysierte (vgl. OC07) und radikalische Aromatensubstitutionen (untergeordnete Bedeutung)₄₈

1.4.6. Addition an C=X-Doppelbindungen

- Nucleophile lassen sich an C=O-Doppelbindungen (Aldehyde, Ketone), an C=S-Doppelbindungen (Thioaldehyde, Thioketone) 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.

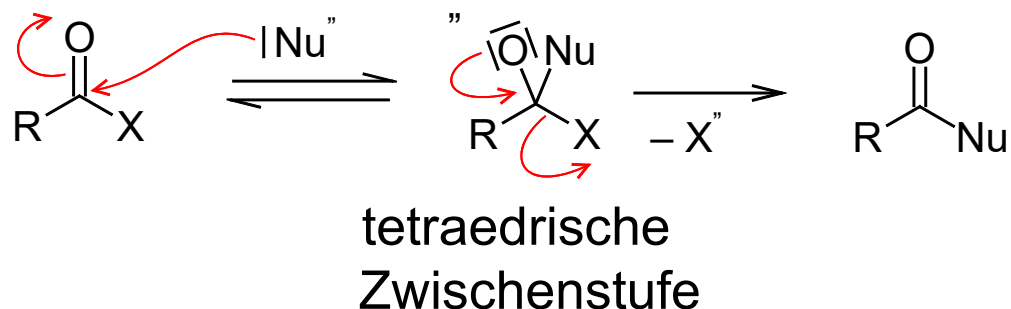
Analoges gilt für die Addition an C=N-Doppelbindungen.

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.



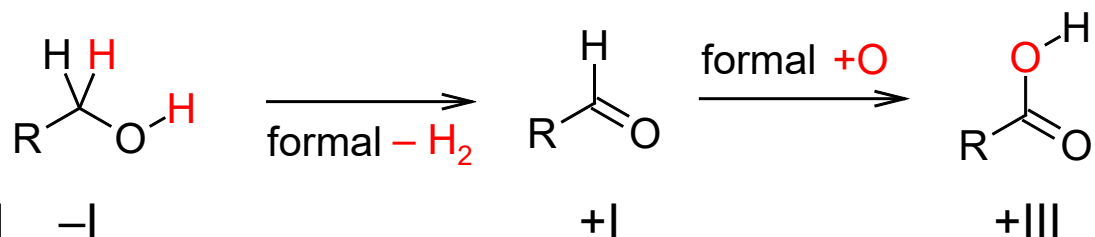
Auch hier kann die Reaktion unter basischen Bedingungen (Nu-H → Nu⁻ Vergrößerung der Nucleophile) oder unter sauren Bedingungen (Protonierung der Carbonylgruppe, Vergrößerung der Elektrophilie) durchgeführt werden.

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

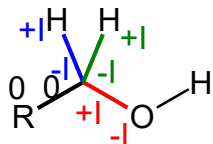
1.4.8. Oxidation

- 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.

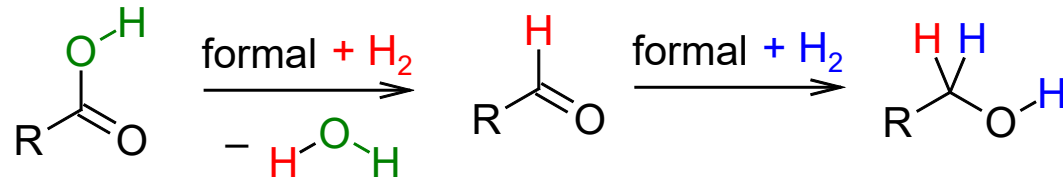


$$\text{Zentrales C: OZ} = (+\text{I}) + (-\text{I}) + (-\text{I}) + (\pm 0) = -\text{I}$$

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

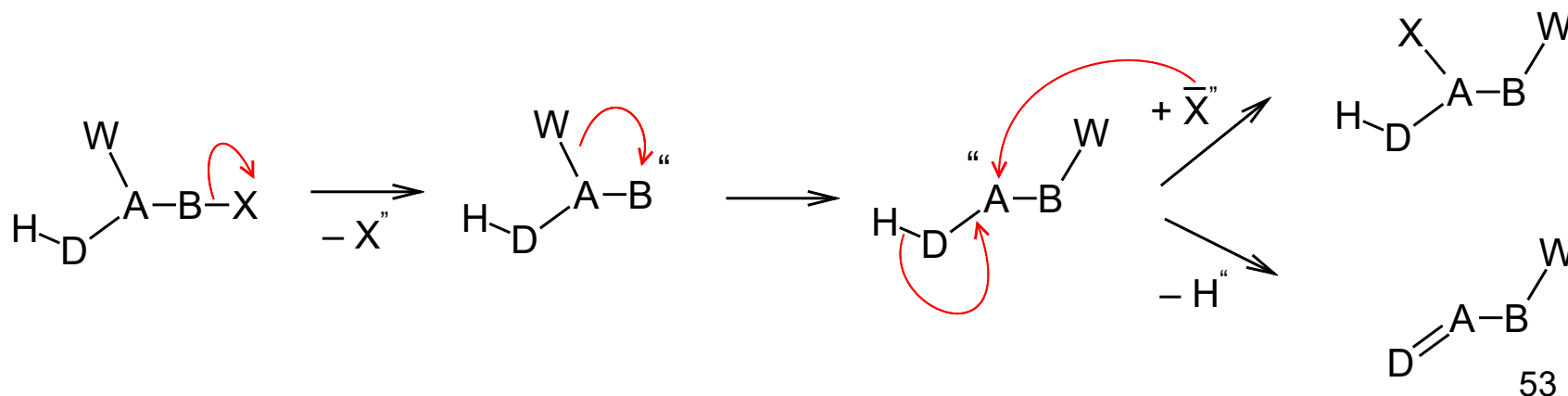
- Es gibt *anionotrope* Umlagerungen (= nucleophile UL), *kationotrope* Umlagerungen (elektrophile UL), *radikalische* Umlagerungen und *sigmatrope* Umlagerungen. Anionotrope UL sind neben den sigmatropen UL bei weitem die häufigsten Beispiele.

- **Anionotrope Umlagerungen**

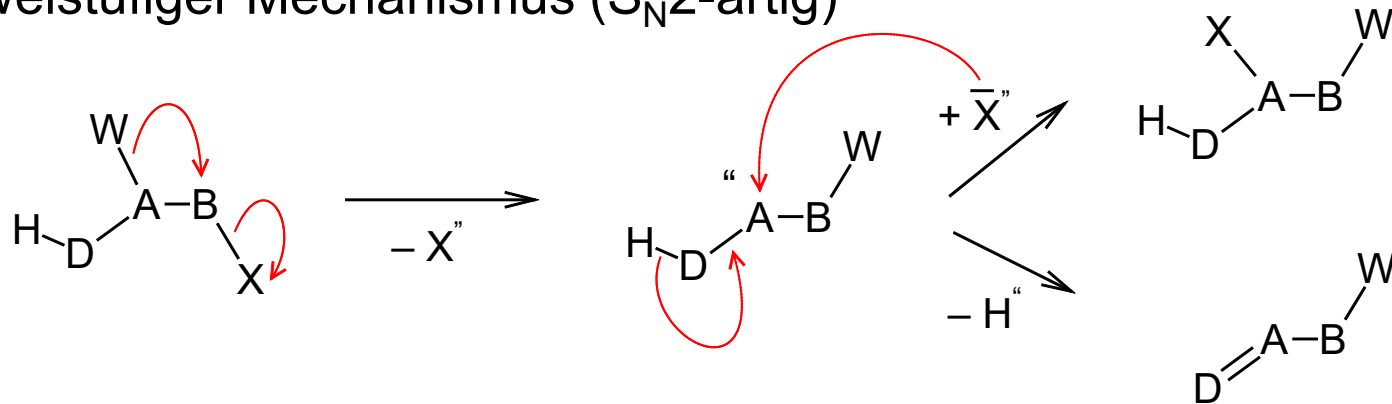
Anionotrope Umlagerungen zeichnen sich dadurch aus, dass die wandernde Gruppe *W* mit ihrem Bindungselektronenpaar (als Nucleophil) zu einem Atom mit Elektronenmangel wandert. Die UL erfolgt um so leichter, je nucleophiler die wandernde Gruppe ist.

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).

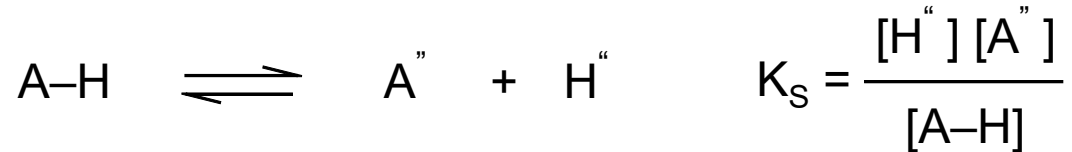
1.5. Säuren und Basen

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 oder die Basenstärke der konjugierten Base meint. Verwirrend wird es vor allem, wenn es zu **einer Substanz zwei Säure-Base-Paare** gibt. Beispiel: NH_3 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.

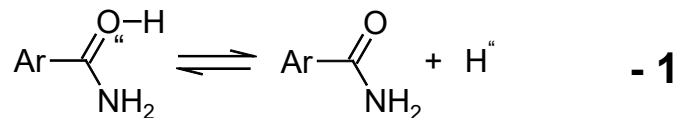
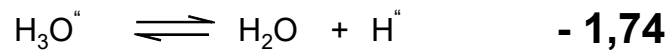
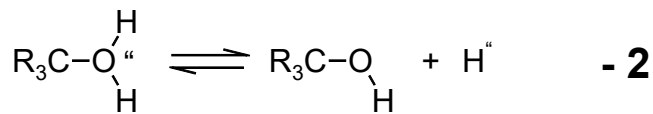
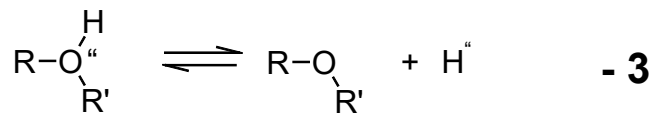
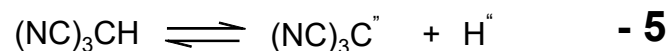
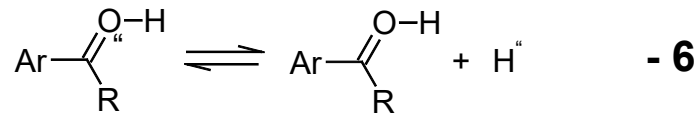
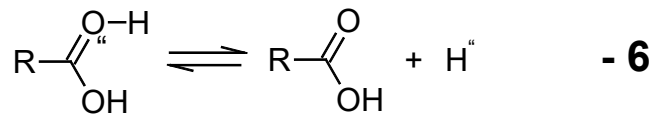
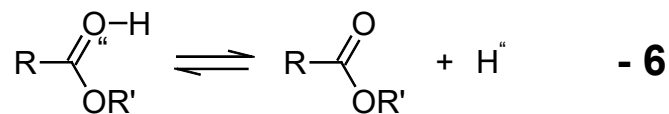
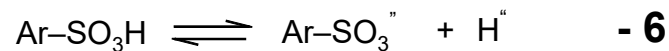
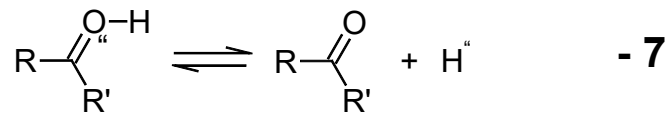
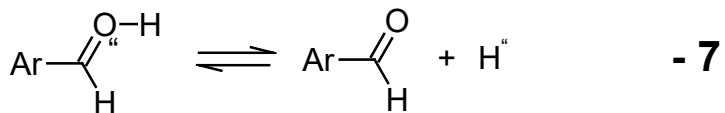
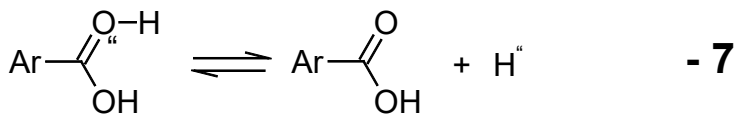
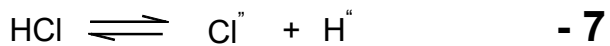
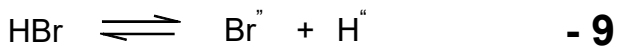
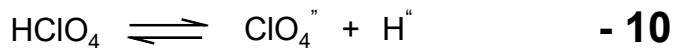
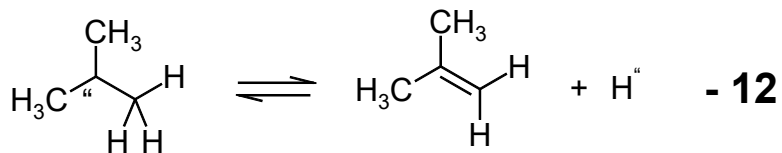
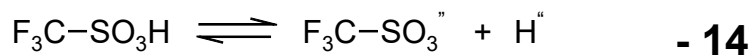
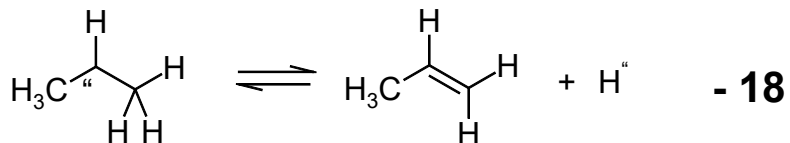
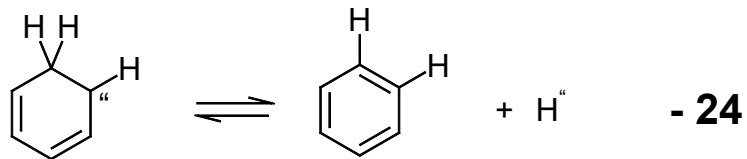
- NH₃ als Säure

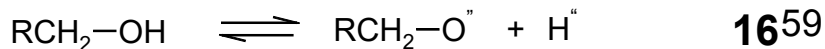
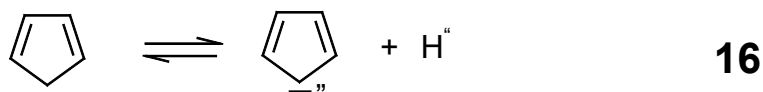
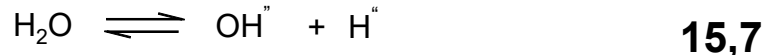
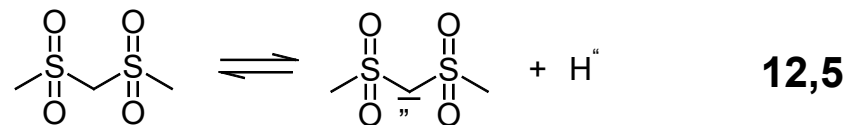
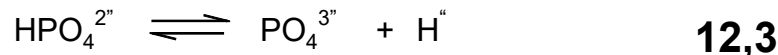
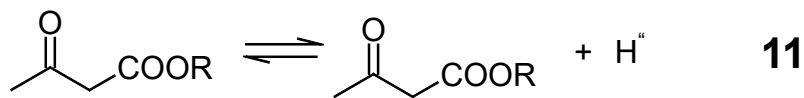
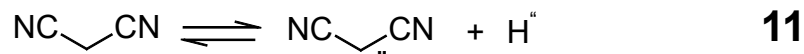
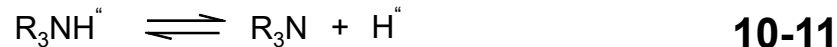
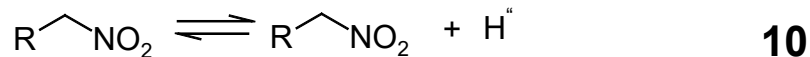
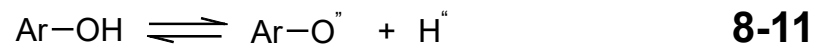
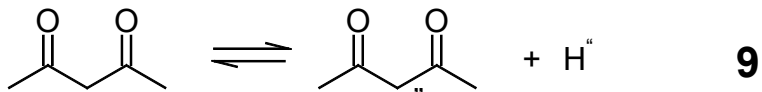
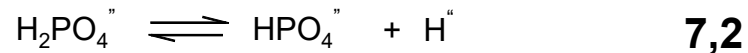
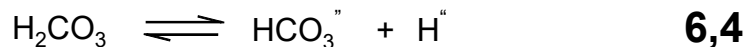
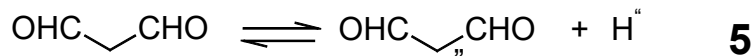
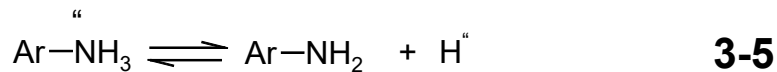
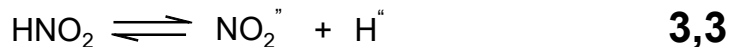
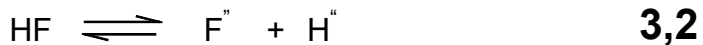
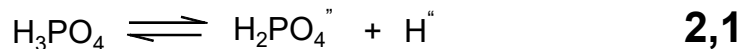
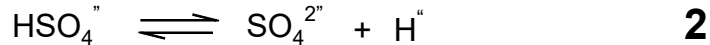
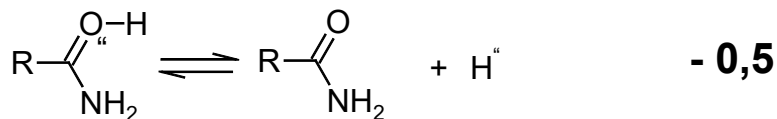


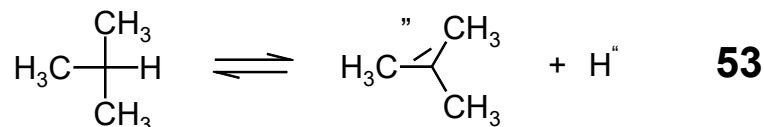
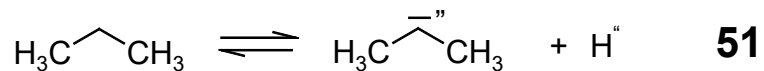
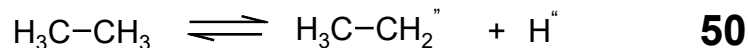
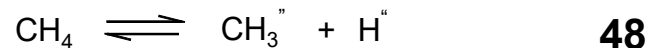
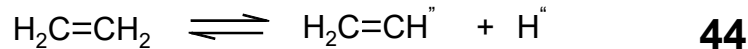
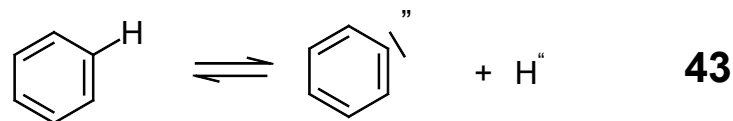
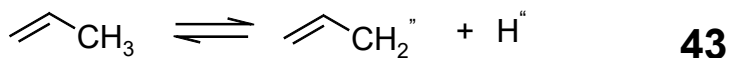
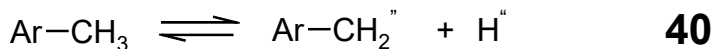
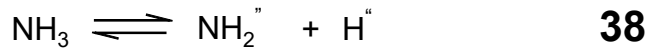
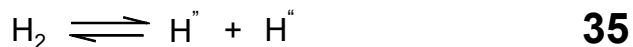
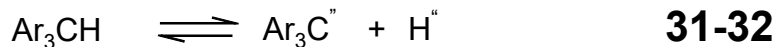
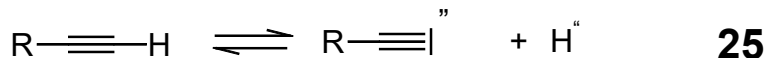
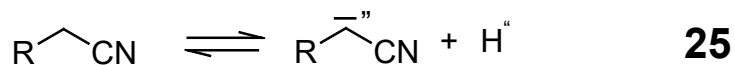
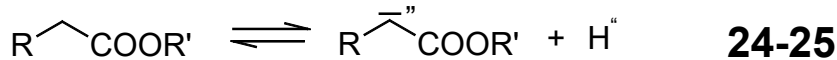
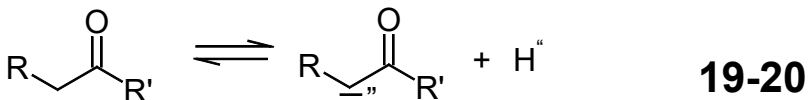
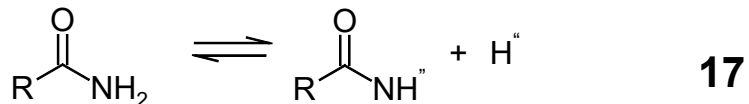
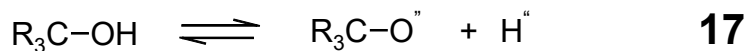
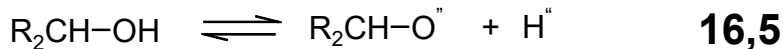
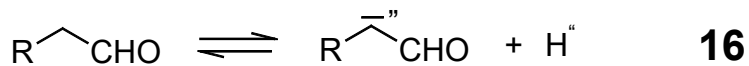
K_S ist so extrem klein, dass das Gleichgewicht praktisch vollständig auf der Seite von NH₃ liegt (keine Eigendissoziation von NH₃ in NH₂⁻). Umgekehrt bedeutet das, dass NH₂⁻ eine sehr starke Base ist. Ein $\text{p}K_S$ -Wert von 38 kann also *unmöglich* von NH₄⁺ kommen.

- Wenn jemand sagt: der $\text{p}K_S$ -Wert von C₂H₅⁻ ist 50, dann meint man damit, dass der $\text{p}K_S$ -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

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,...

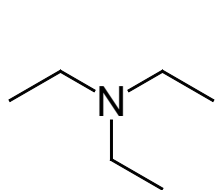
HI wird als sehr starke Säure eingesetzt, zur Etherspaltung,...

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,...

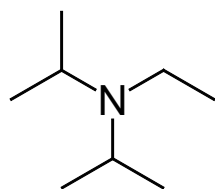
- **Wichtige Basen in der OC**

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

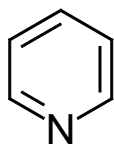


pK_S-Wert 9

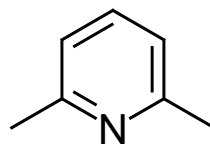
d. konjugierten Säure!



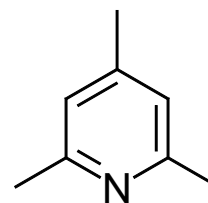
10,8



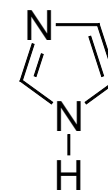
5,1



~5

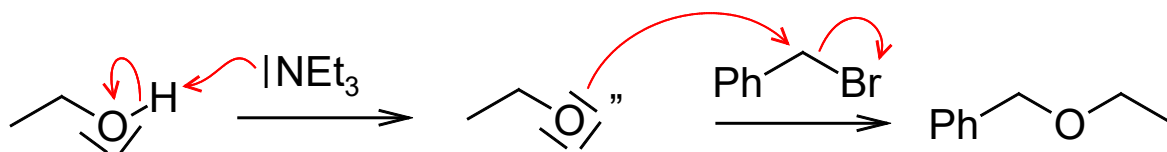


~5

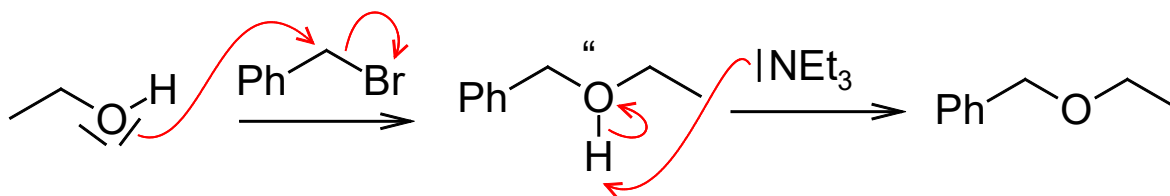


6,9

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

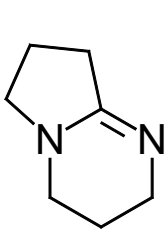


Falscher Mechanismus!!!
pK_S-Werte passen nicht!

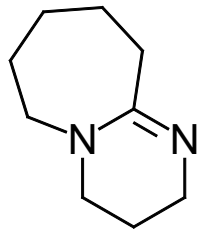


Richtiger Mechanismus!!!
Jetzt passen die pK_S-Werte!

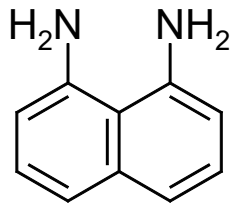
- **DBU, DBN, Protonenschwamm, DABCO**, usw. werden oft als Basen für Eliminierungen verwendet.



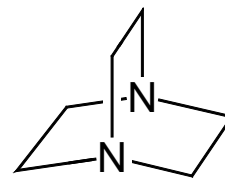
pK_S-Wert ~12



~12



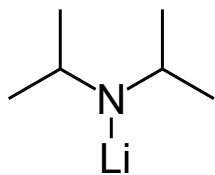
~12



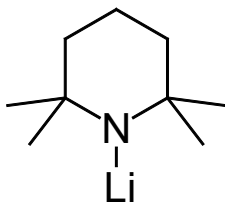
~9

d. konjugierten Säure!

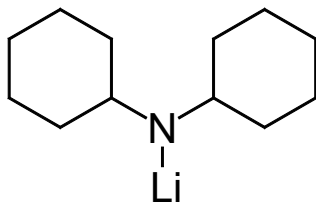
- **NaOMe, NaOEt, KOtBu** und andere Alkoholate werden oft ebenfalls für Eliminierungen eingesetzt, aber auch um relativ azide CH₂-Gruppen zu deprotonieren.
- **NaH, KH, NaNH₂, LDA, LTMP, LDCA, LICA, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS**, usw. werden als nicht-nucleophile, starke Basen eingesetzt, um C-H-azide Verbindungen zu deprotonieren (Deprotonierung von Aldehyden, Ketonen, Estern, Nitrilen, Sulfoxiden, Sulfonen usw. in α-Position).



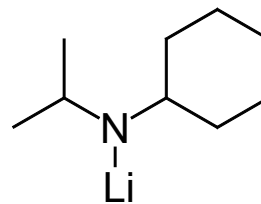
pK_S ~36



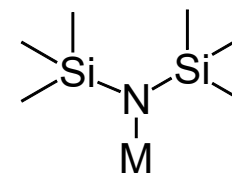
~37



~36



~36



~30

63

d. konjugierten Säure!

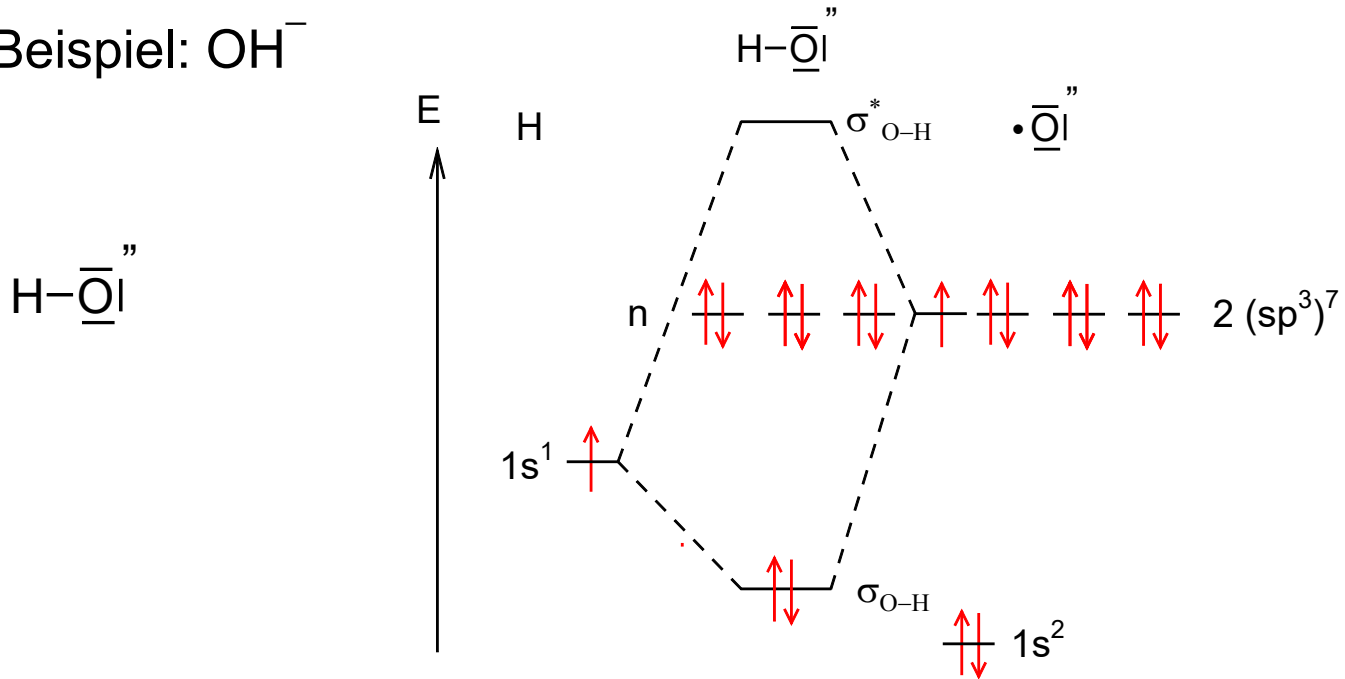
(M = Li, Na, K)

- **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

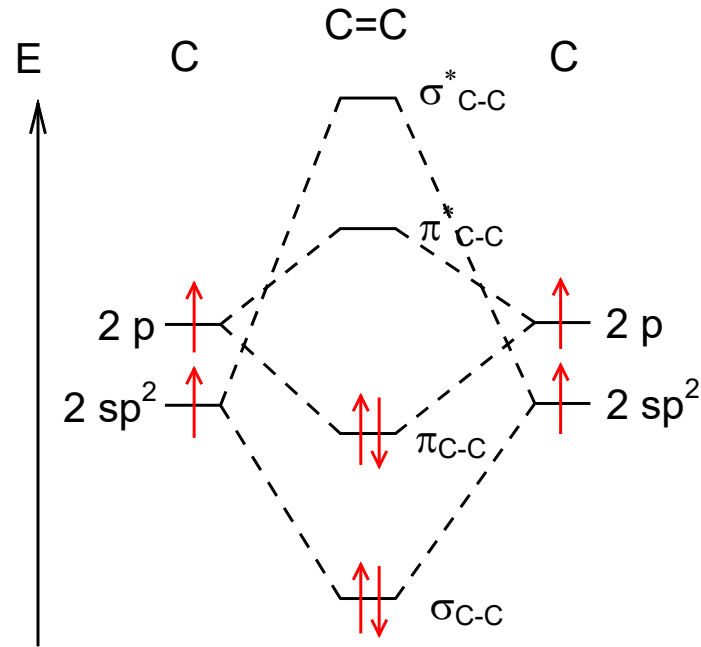
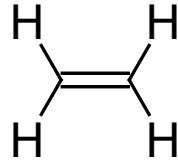
1.6.1. Nucleophile

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



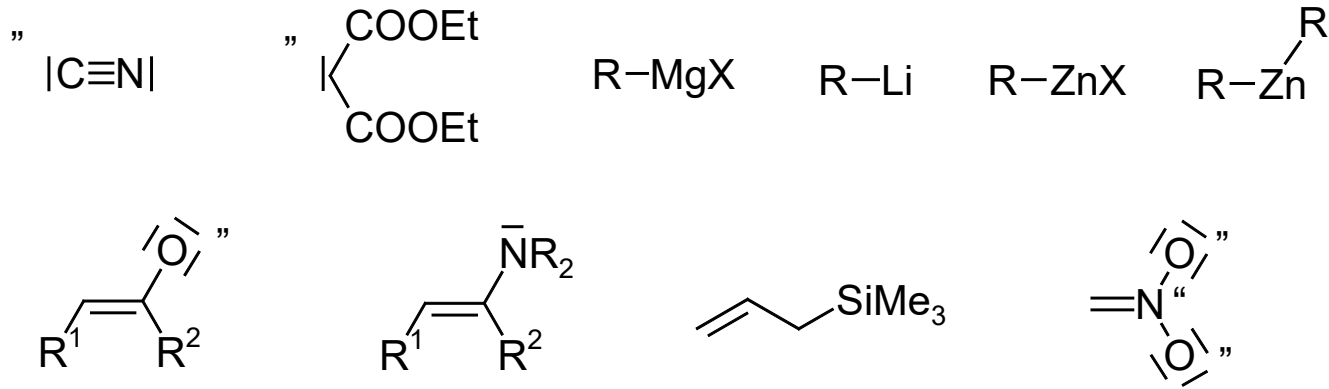
- Die freien Elektronenpaare am O besetzen die nicht-bindenden Orbitale, die die *höchsten besetzten Molekülorbitale* von OH^- darstellen (*highest occupied molecular orbital HOMO*).

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

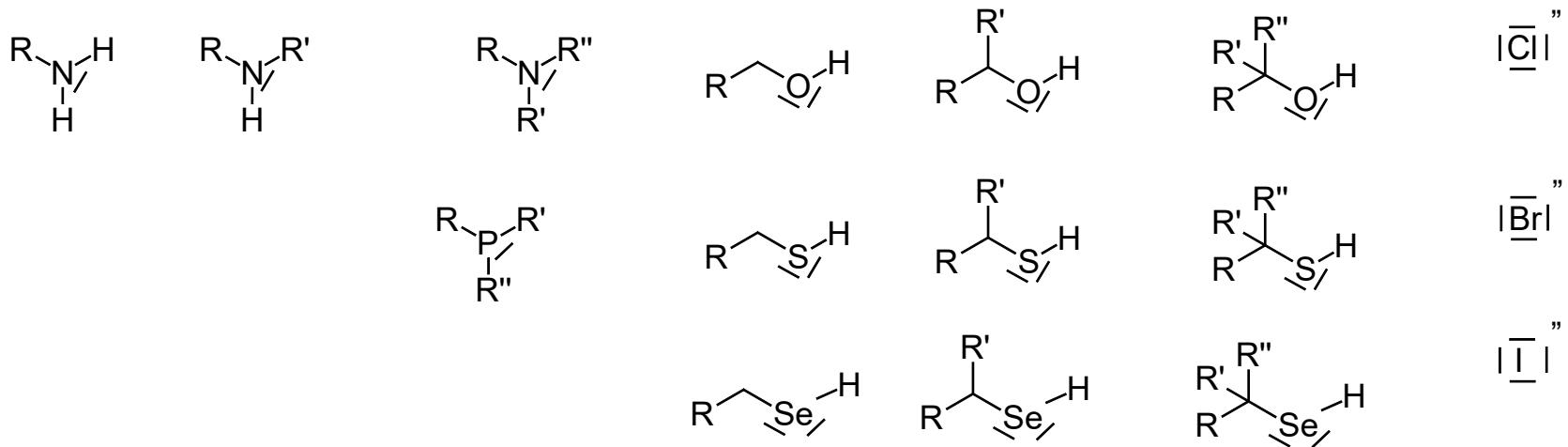


- Die π -Elektronen sitzen im π -MO der C-C-Doppelbindung und auch dieses MO ist das HOMO von Ethen.
- Aus beiden Beispielen folgt: Nucleophile haben doppelt besetzte HOMOs. Je energiereicher das HOMO, um so höher die Nucleophile.
- Wichtig: HOMOs in stabilen Molekülen sind entweder bindend oder nichtbindend, *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**



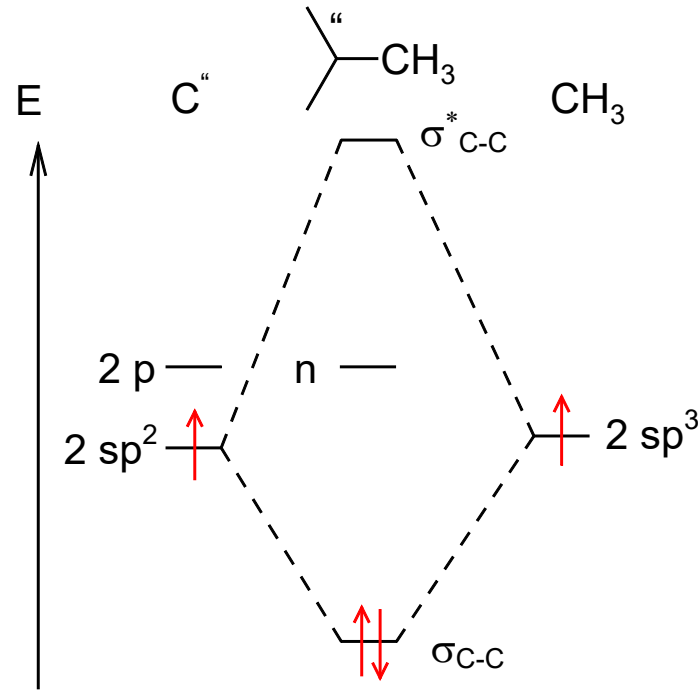
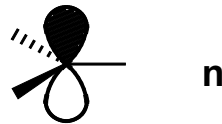
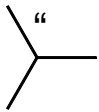
- **Wichtige Hetero-Nucleophile**



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

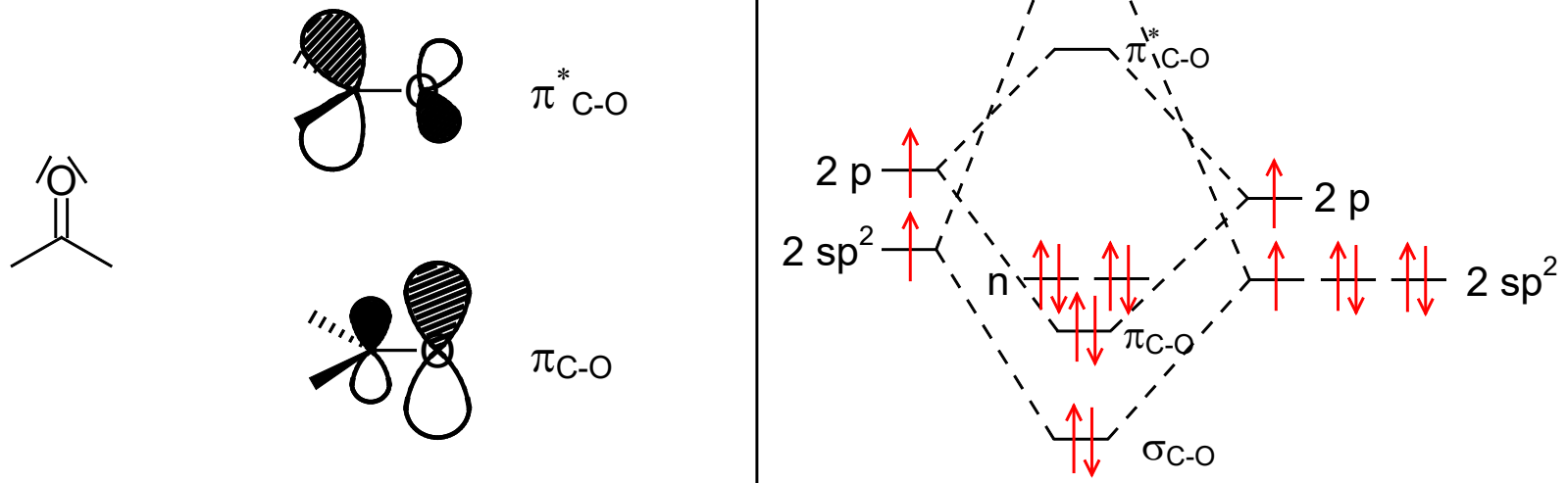
1.6.2. Elektrophile

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



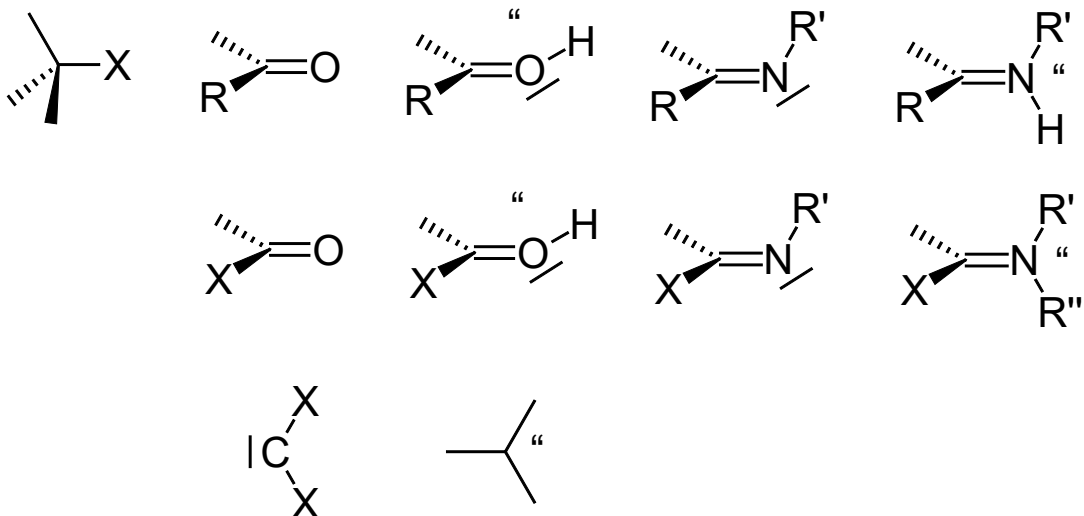
- Hier kann das leere p-Orbital des zentralen sp^2 -hybridisierten C-Atoms ein Elektronenpaar von einem Nucleophil aufnehmen. Das leere p-Orbital im tert. Butyl-Kation ist nichtbindend. Damit ist es das niedrigliegende unbesetzte Molekülorbital (engl.: *lowest unoccupied molecular orbital*) LUMO.

- 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**



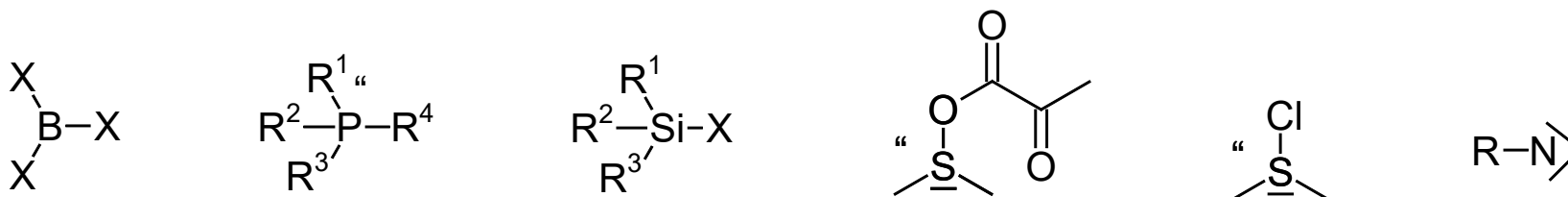
X = gute Abgangsgruppe

R = H, Alk, Ar, usw.

R' = H, Alk, Ar, usw.

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

- **Wichtige Hetero-Elektrophile**



1.6. 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 (homolytische Spaltung)**

Bindung	Bindungsenergie [KJ/mol]
H-H	436
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
S-H	340
O-O	MeOOME 130-210 tBuOOtBu

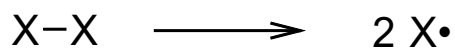
Bindung	Bindungsenergie [KJ/mol]
F-F	159
F-H	567
Cl-Cl	243
Cl-H	431
Br-Br	192
Br-H	366
I-I	151
I-H	298
N-N	160
N=N	420
N≡N	950
P=O	575
Si-C	290
Si-H	320
Si-O	370
Si-F	580
Si-Cl	391
Si-Br	310
Si-I	230

2. Synthese von Halogeniden

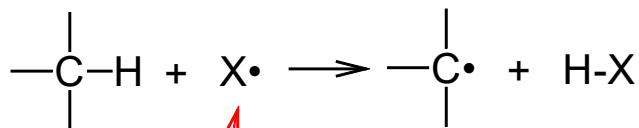
2.1. aus Alkanen durch radikalische Halogenierung

- **OC02: Kapitel 1. Radikalreaktionen**
- Radikalkettenmechanismus (besteht aus Kettenstart, Kettenfortpflanzung und Kettenabbruch)
- Bindungsenergien entscheidend für Reaktivität und Selektivität
- Radikalische Fluorierung sehr stark exotherm (explosiv), völlig unselektiv
- Radikalische Chlorierung stark exotherm, wenig selektiv
- Radikalische Bromierung exotherm, gut kontrollierbar, selektiv
- Radikalische Iodierung endotherm, läuft nicht ab

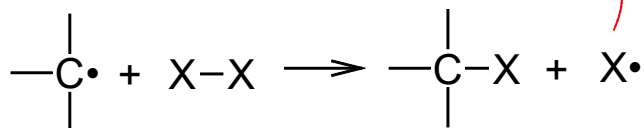
- Thermodynamik der radikalischen Halogenierung



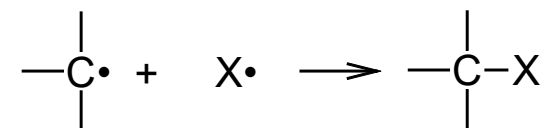
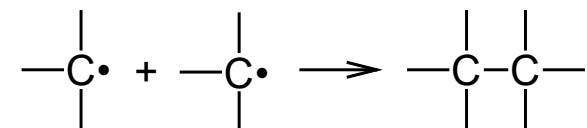
Ketten-
start



Ketten-
fort-
pflanzung



Ketten-
abbruch

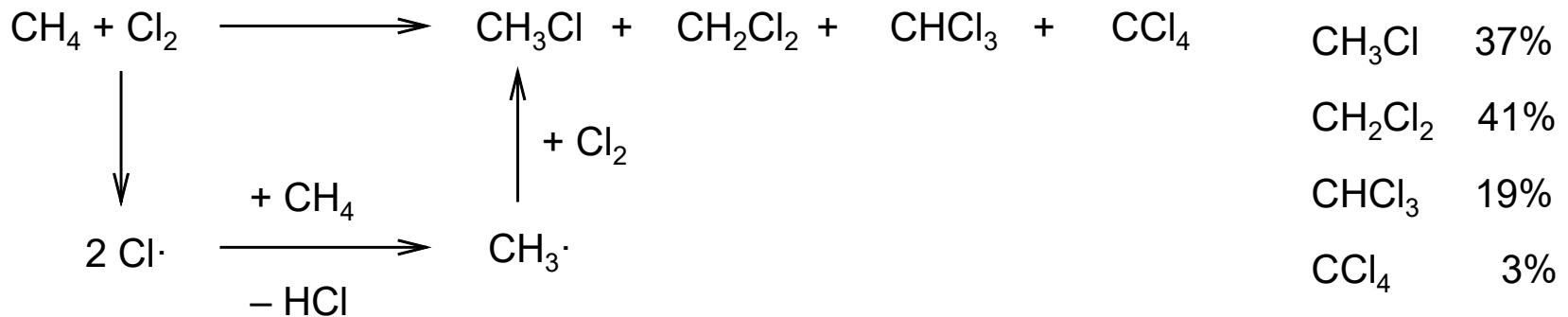


	C•	F	Cl	Br	I
C-H → C• + H•	+410				
H• + X• → H-X		-567	-431	-366	-151
C• → C-X X-X → X•		-480 +159	-330 +243	-275 +192	-220 +151
Gesamt- reaktion		-478	-108	-39	+43

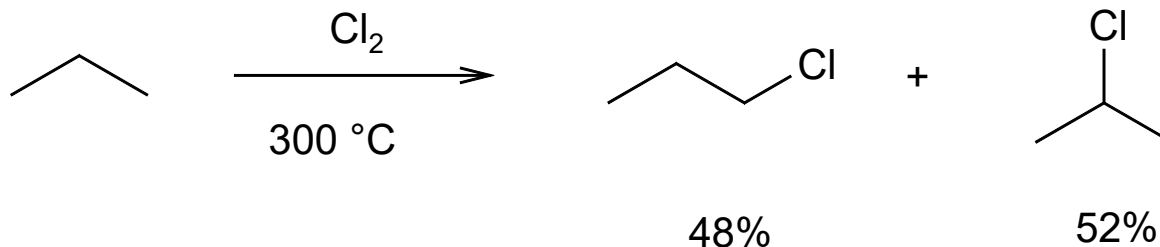
Bindungsenergien bzw. Reaktionsenthalpien in
kJ/mol

Radikalische Halogenierungen spielen zur Synthese von Grundchemikalien in der Industrie eine große Rolle.

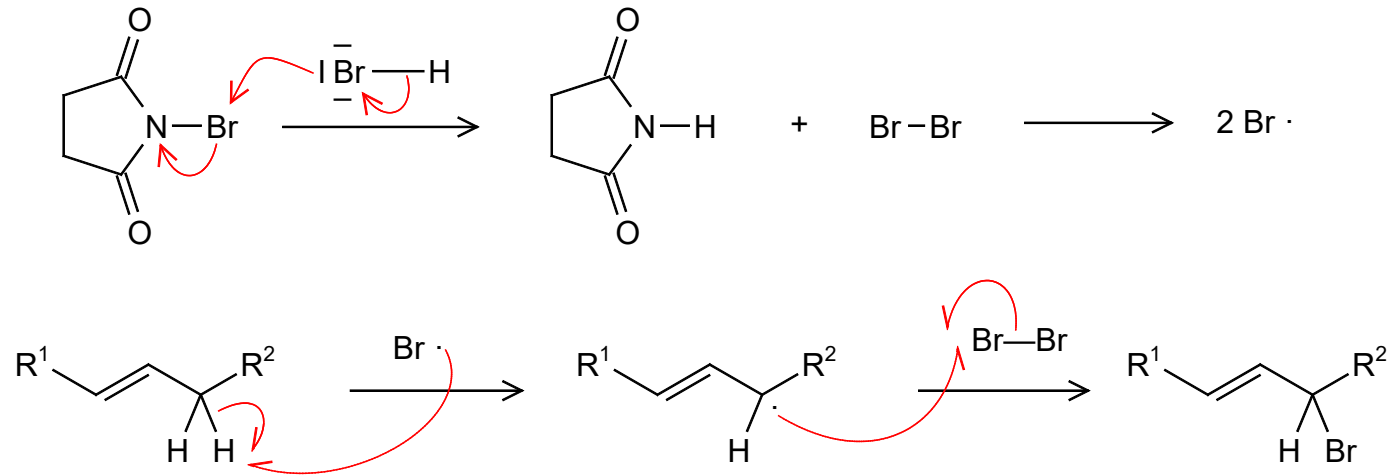
Beispiel 1) Synthese von Methylchlorid, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff



Beispiel 2) n-Propylchlorid und iso-Propylchlorid

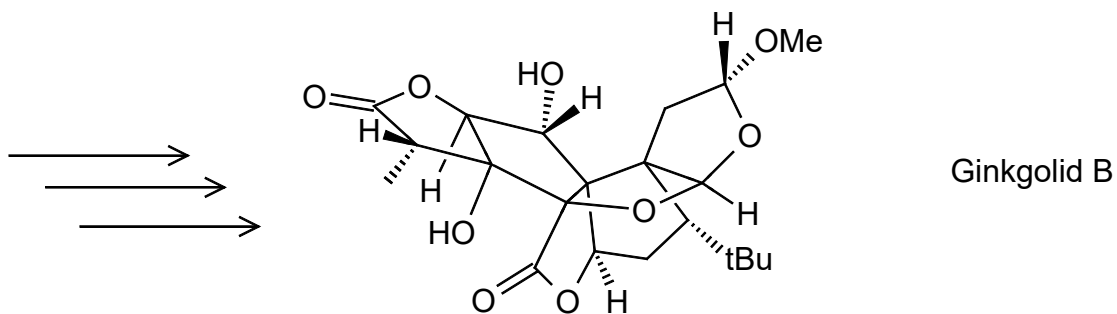
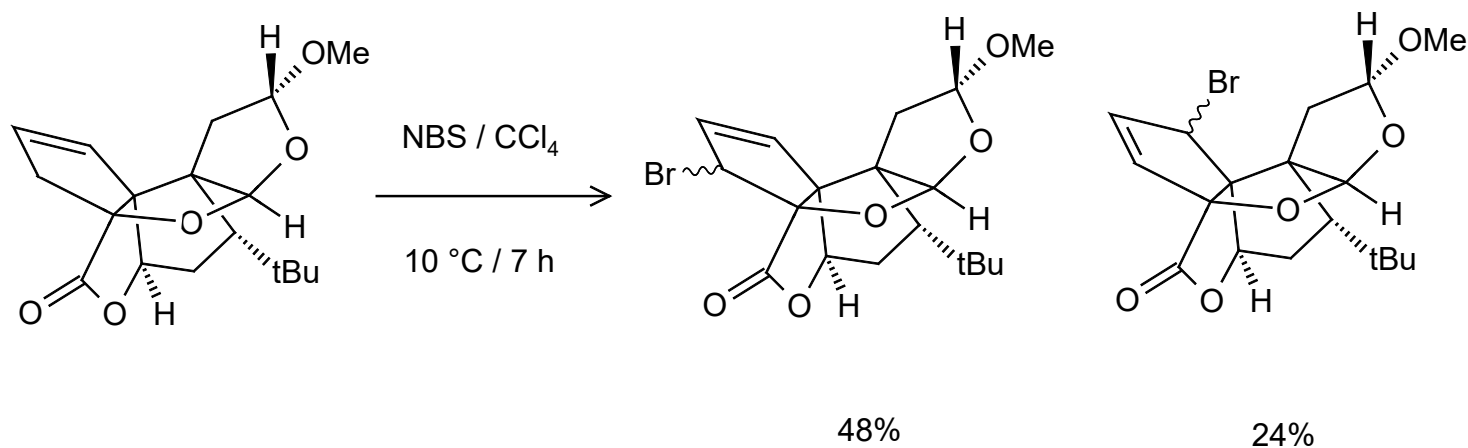


2.2. aus Alkenen durch Wohl-Ziegler-Bromierung



- **OC02: Kapitel 1. Radikalreaktionen**
- NBS sorgt für geringe Konzentration an elementarem Brom
- bei geringen Br_2 -Konzentrationen ist allylische Substitution kinetisch bevorzugt
- funktioniert auch in Benzylstellung
- Nebenreaktionen: Doppelbindungsverschiebung, cis-trans-Isomerisierung, Mehrfachbromierung

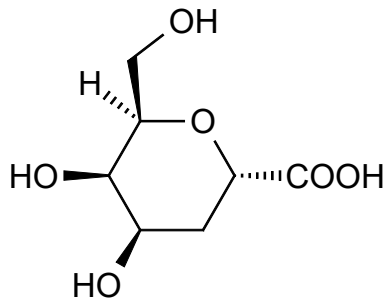
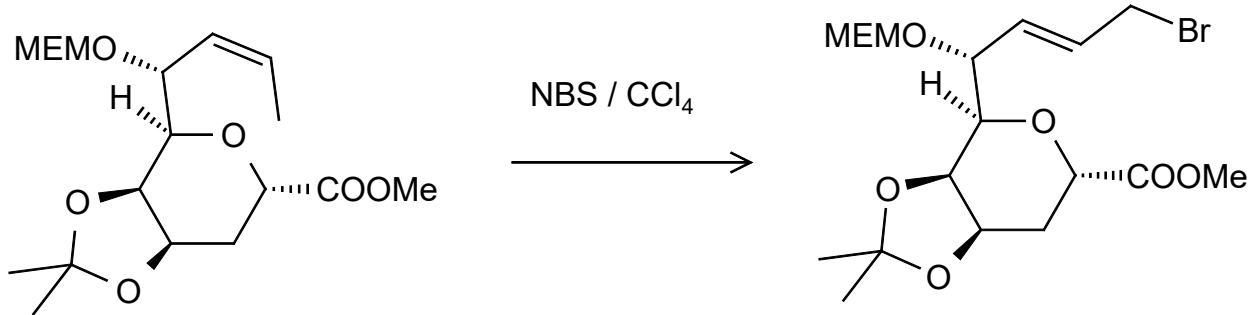
Beispiel 1) Teilschritt aus einer Synthese von Ginkgolid B



E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 649-651 (1988)

E. J. Corey et al., *Chem. Soc. Rev.* **17**, 111-133 (1988)

Beispiel 2) Synthese von Octulosonsäurederivaten



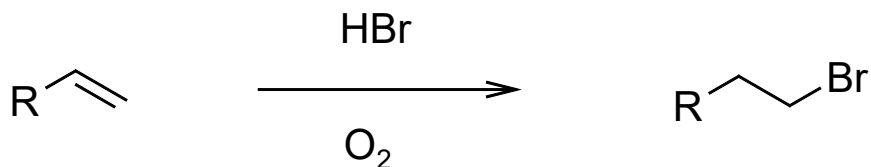
Octulosonsäure

spielt eine Rolle beim
Überleben von *Helicobacter
pylorii* im Magen

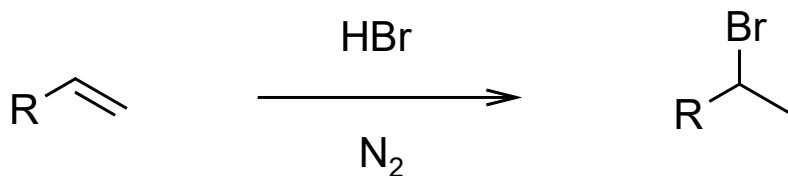
J. Tadanier et al., *Carbohydr. Res.* **201**, 185-207 (1990)

2.3. aus Alkenen/Alkinen durch Addition von HX

- **OC2: Kapitel 4. Addition an Doppelbindungen**
- HX kann nach ionischem oder radikalischem Mechanismus an Doppelbindungen addiert werden
- radikalische Addition verläuft nach Anti-Markownikow

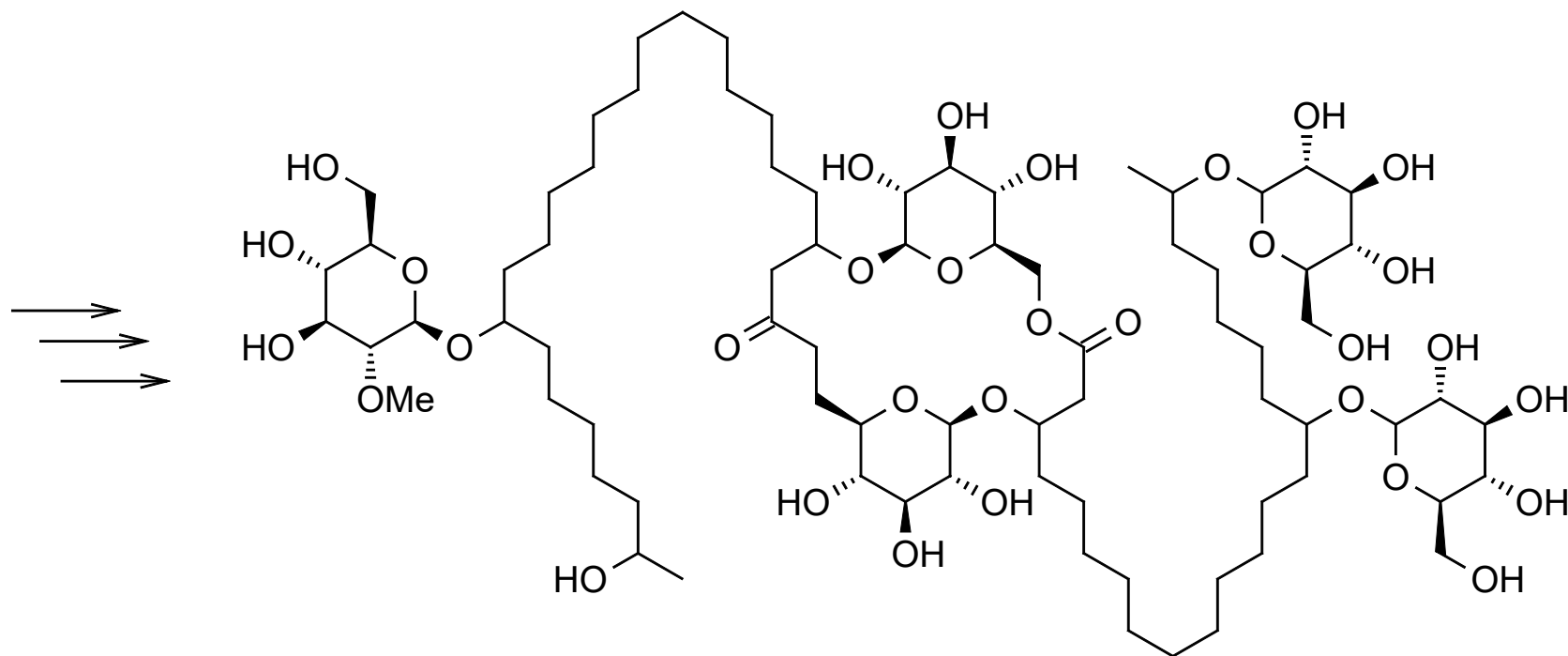
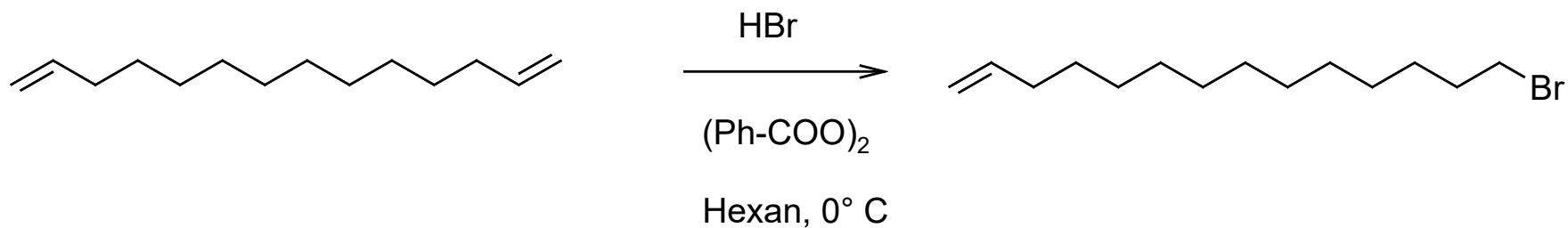


- radikalische Addition in Gegenwart von Luftsauerstoff oder Radikalstarter
- ionische Addition verläuft nach Markownikow

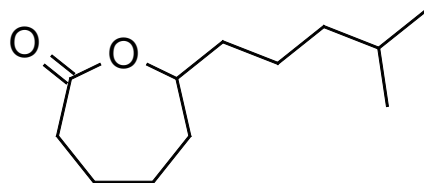
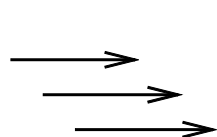
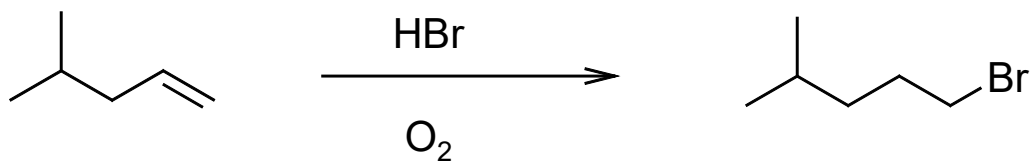


- ionische Addition unter Ausschluss von Luftsauerstoff!

Beispiel 1) Teilschritt aus einer Synthese von Cycloviracin B1



Beispiel 2) Teilschritt aus einer Synthese von Streptomyceten-“Abgasen“

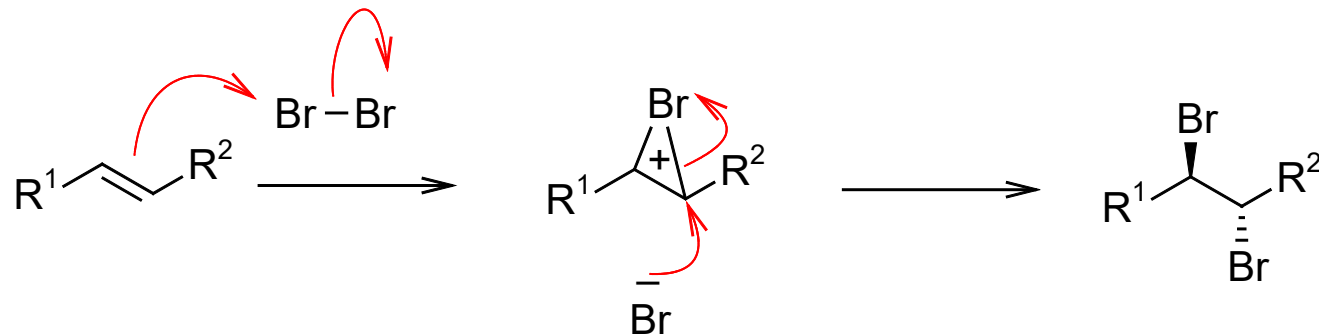


muffiger Geruch von
Pilzkulturen

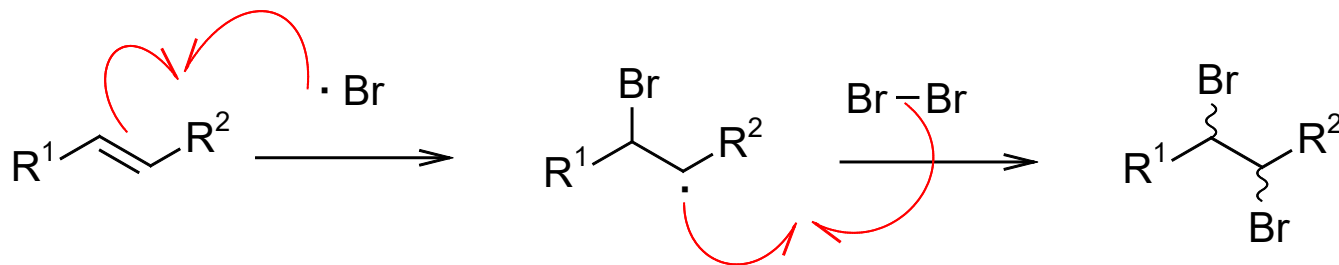
S. Schulz et al., *J. Nat. Prod.* **67**, 395-401 (2004)

2.4. aus Alkenen durch Addition von X_2

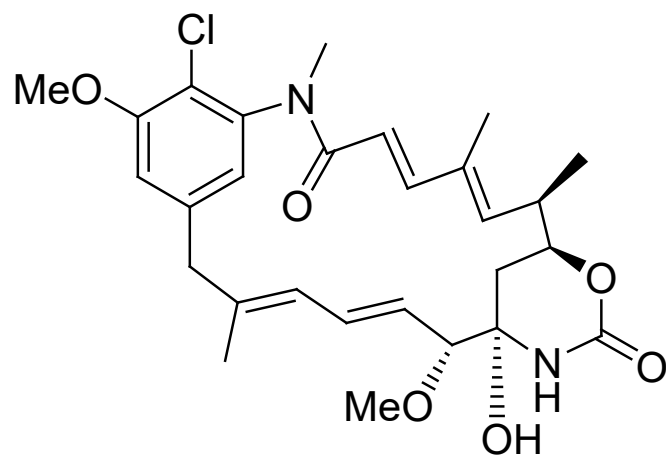
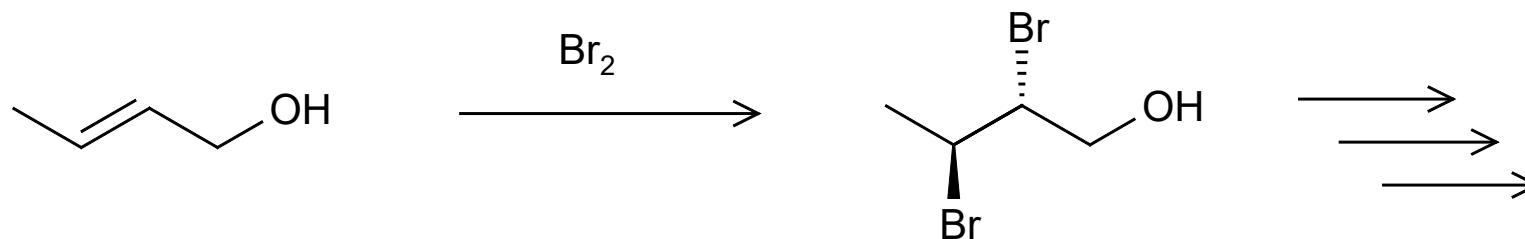
- **OC2: Kapitel 4. Addition an Doppelbindungen**
- X_2 kann ionisch an Doppelbindung addiert werden
- ionische Halogenierungen verlaufen über ein Halogeniumion, wenn ein intermediär auftretendes Carbeniumion nicht stabilisiert werden kann
- ionische Halogenierungen laufen über ein einges Ionengpaar, wenn ein intermediär auftretendes Carbeniumion durch geeignete Substituenten stabilisiert werden kann



- X_2 kann radikalisch an Doppelbindungen addiert werden
- ionische und radikalische Addition zeigen unterschiedlichen stereochemischen Verlauf



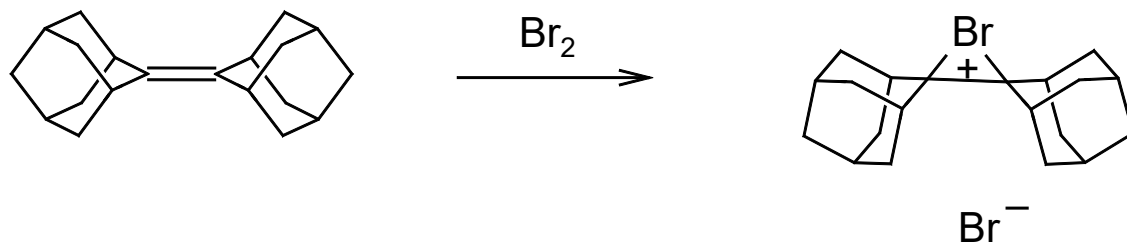
Beispiel 1) Ausschnitt aus einer Synthese von N-Methyl-Maysenin



N-Methyl-Maysenin

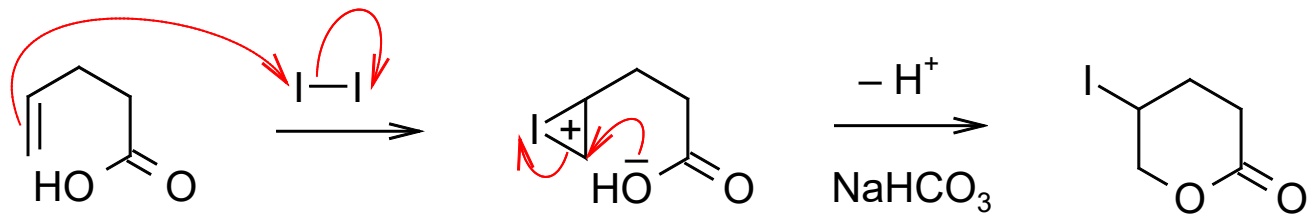
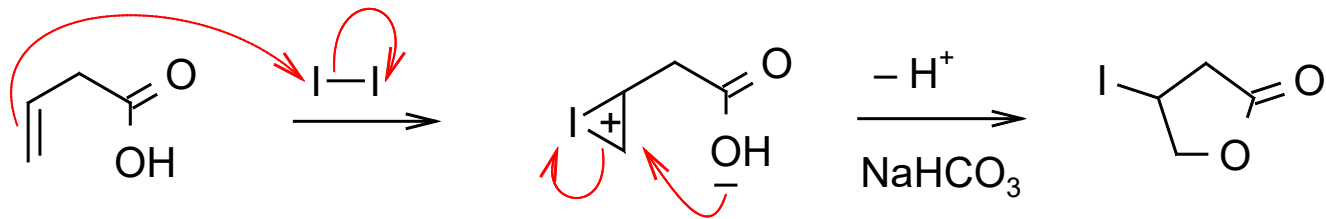
E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 2916-2918 (1978)

Beispiel 2) Isolierbares Bromoniumion



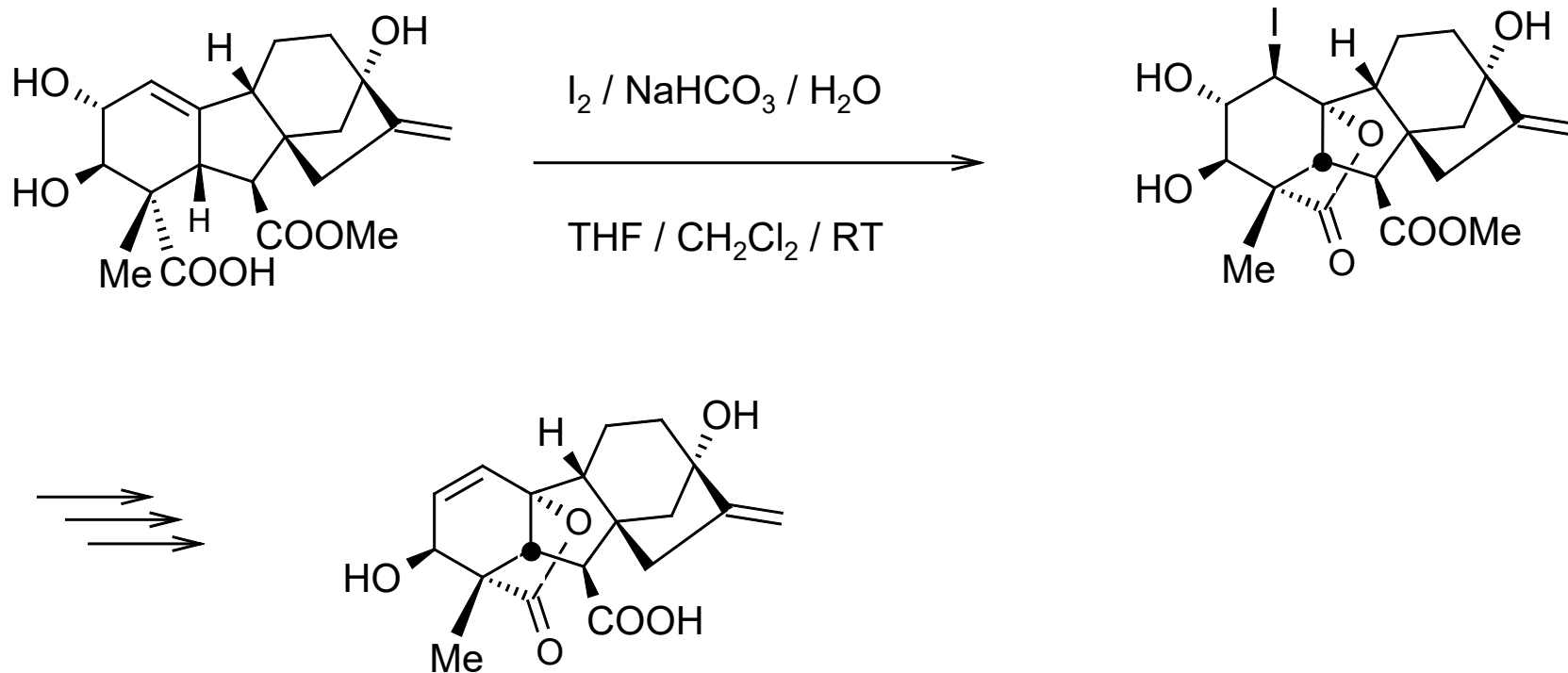
R. S. Brown et al. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 4504-4508 (1985)

2.5. aus Alkenen durch Halolactonisierung und verwandten Reaktionen



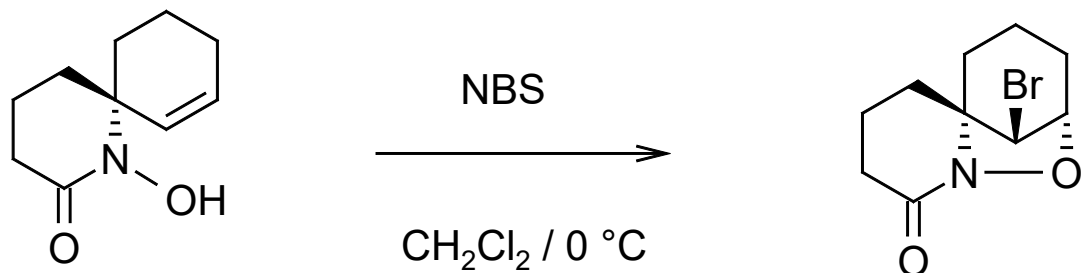
- **OC2: Kapitel 4. Addition an Doppelbindungen**
- Halolactonisierungen führen zur Ringbildung mit eindeutiger Stereochemie
- Analoge Reaktion: Haloalkoxylierung, Halohydroxylierung

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Giberellin A₃

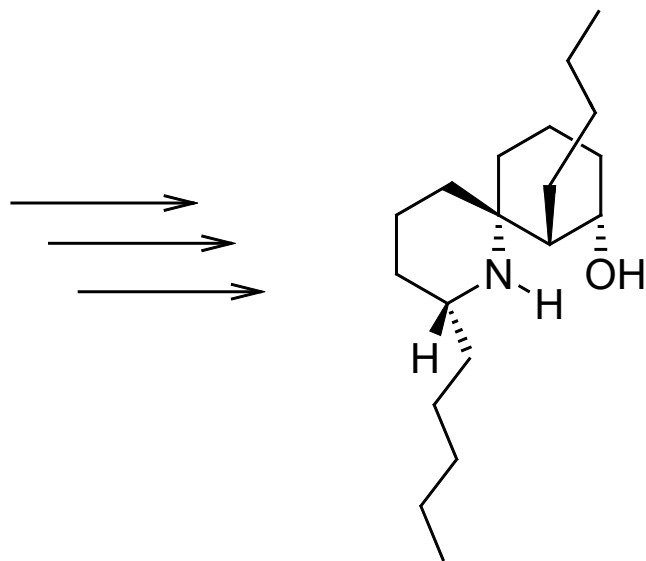


E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 8031-8034 und 8034-8037 (1978)

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese Perhydrohisticotoxin



83%

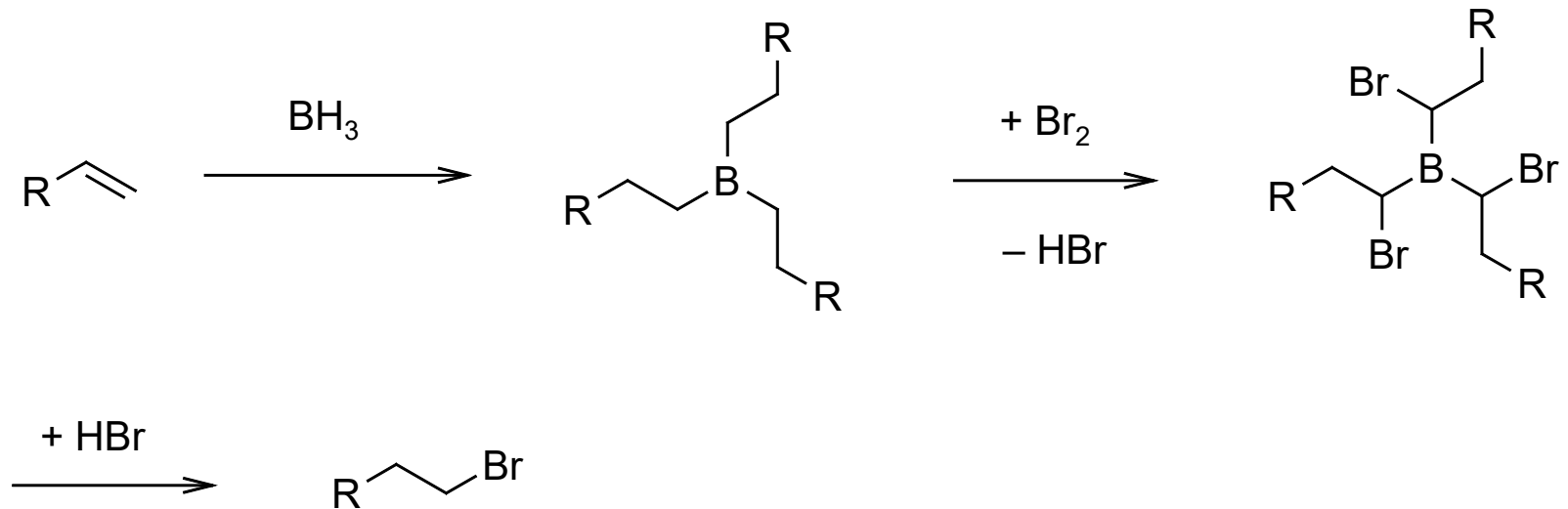


Perhydrohisticotoxin
neurotoxisch

G. E. Keck et al., *J. Org. Chem.* **47**, 3590-3591 (1982)

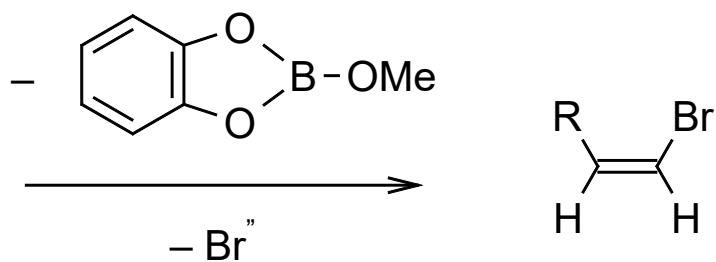
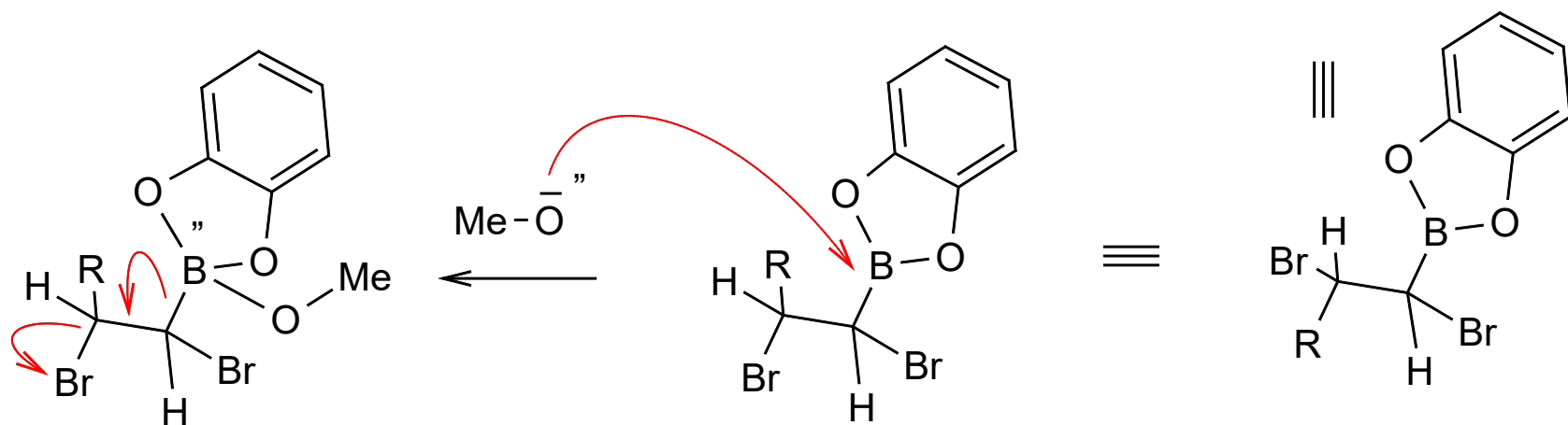
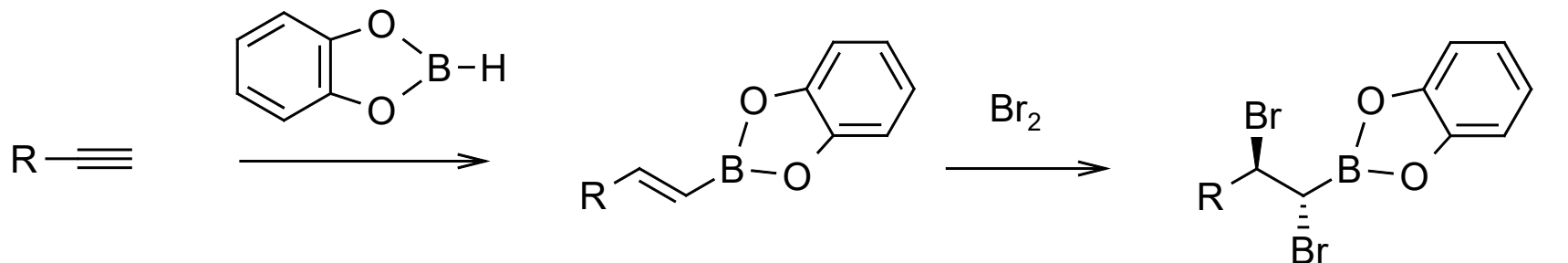
2.6. aus Alkenen und Alkinen durch Hydroborierung - Halogenierung

- **OC2: Kapitel 4. Addition an Doppelbindungen**
- Hydroborierung von Alkenen ergibt Trialkylborane
- geeignete Hydroborierungsreagenzien: Boran, Thexylboran, 9-BBN
- Bromierung ergibt in einer Radikalreaktion α -Brom-boran
- Das α -Brom-boran wird von HBr in Bromalkan umgewandelt.

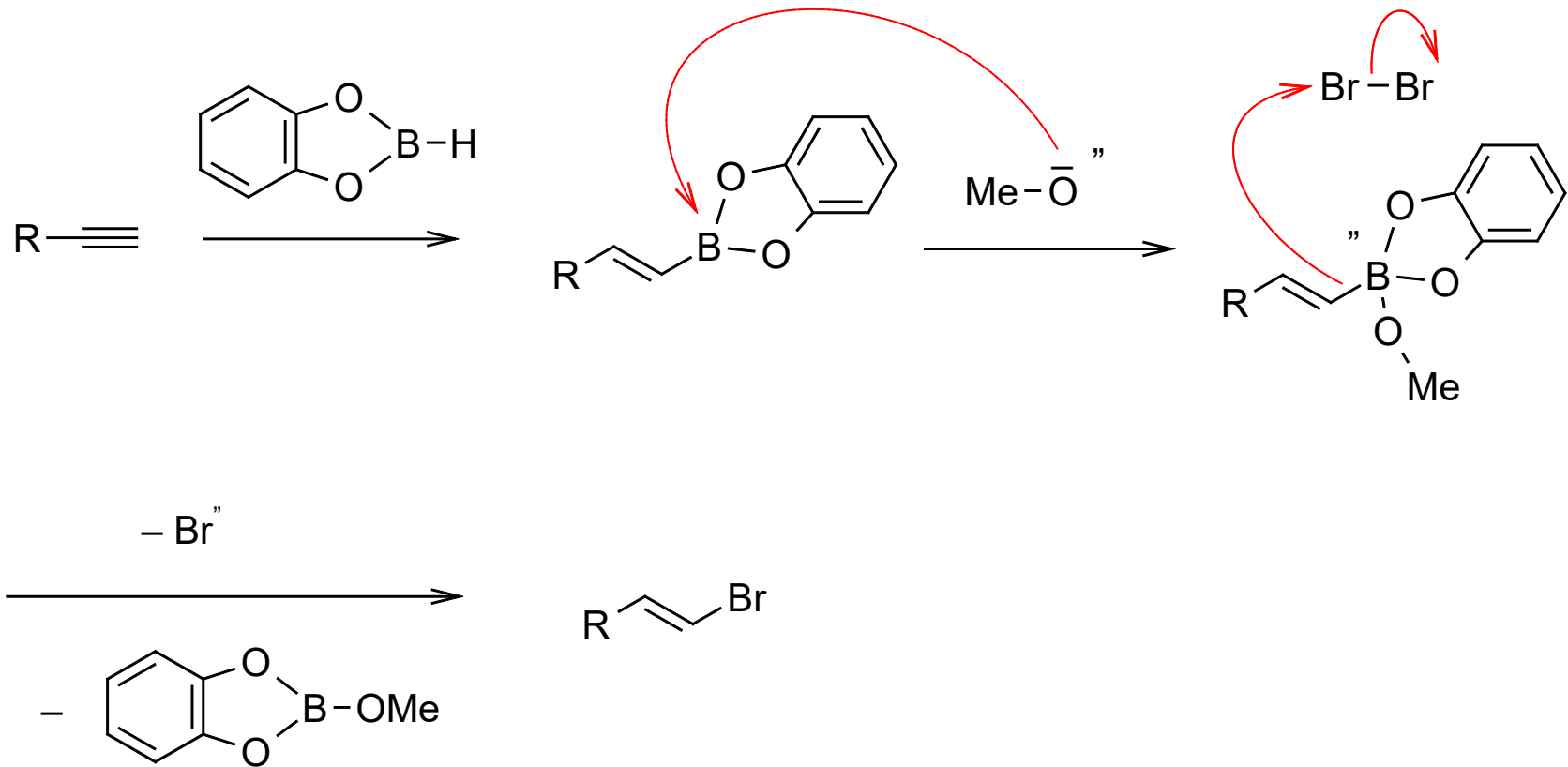


- Hydroborierung-Halogenierung von Alkinen ist die beste Methode zur Herstellung von Vinylbromiden und Vinyljodiden
- geeignete Hydroborierungsreagenzien: Disiamylboran, Catecholboran
- Hydroborierung führt zunächst zum Trialkenylboran (Anti-Markownikow)
- Trialkenylborane können mit elementarem Halogen in Gegenwart von Base zu den entsprechenden Alkylhalogeniden umgesetzt werden
- Man muss zwei Mechanismen unterscheiden
 - 1) Zugabe von Catecholboran – Zugabe von Halogen – Zugabe von NaOMe → führt zur Konfigurationsumkehr im Vergleich zum Vinylboran
 - 2) Zugabe von Catecholboran – Zugabe von NaOMe – Zugabe von Halogen → führt zu Retention der Konfiguration im Vergleich zum Vinylboran

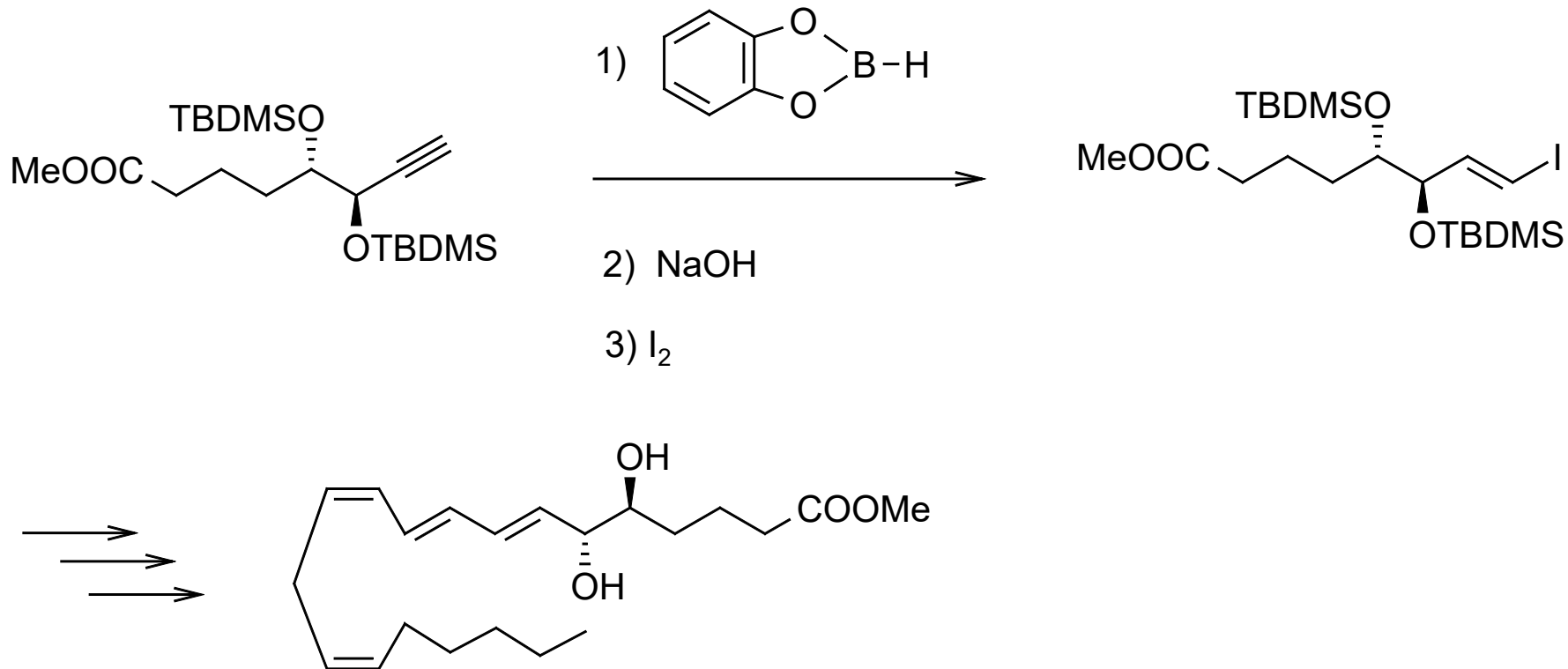
Zugabe von Catecholboran – Zugabe von Halogenen – Zugabe von NaOMe



Zugabe von Catecholboran – Zugabe von NaOMe – Zugabe von Halogen

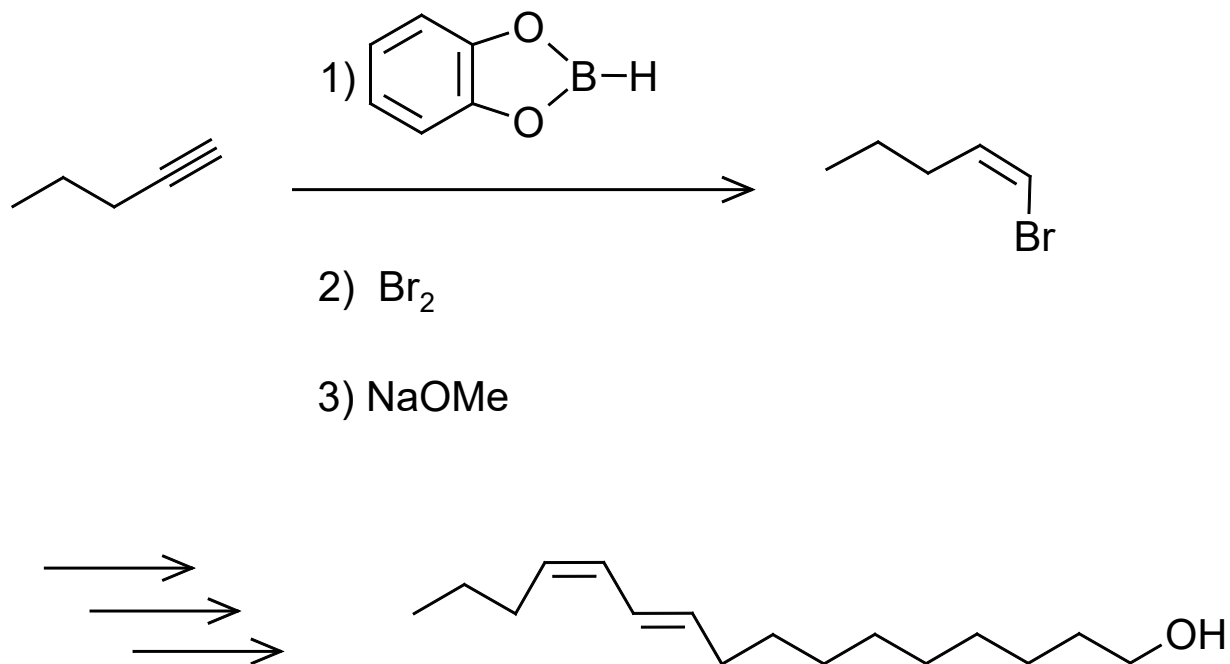


Beispiel 1) Teilschritt aus einer Synthese von Dihydroxyeicosatetraensäuremethylester



K. C. Nicolaou et al., *Angew. Chem.* **101**, 621-623 (1989)

Beispiel 2) Teilschritt aus einer Synthese von Bombykol

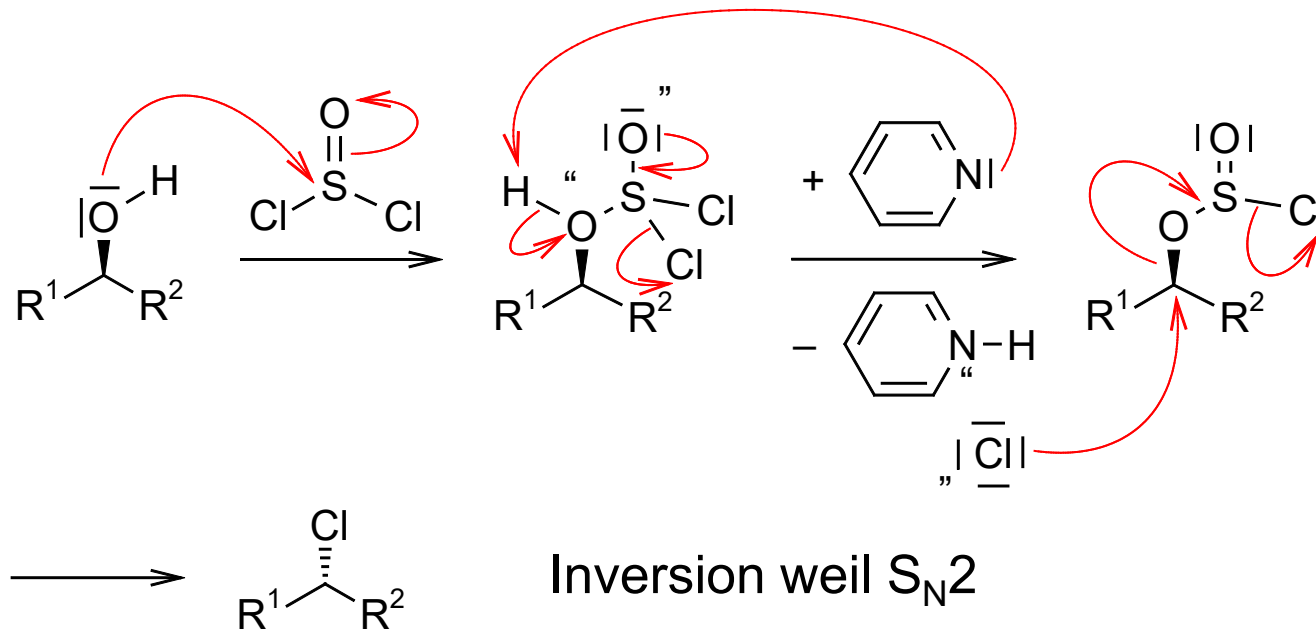


Bombykol:
Sexuallockstoff des
Seidenspinners
Bombyx mori

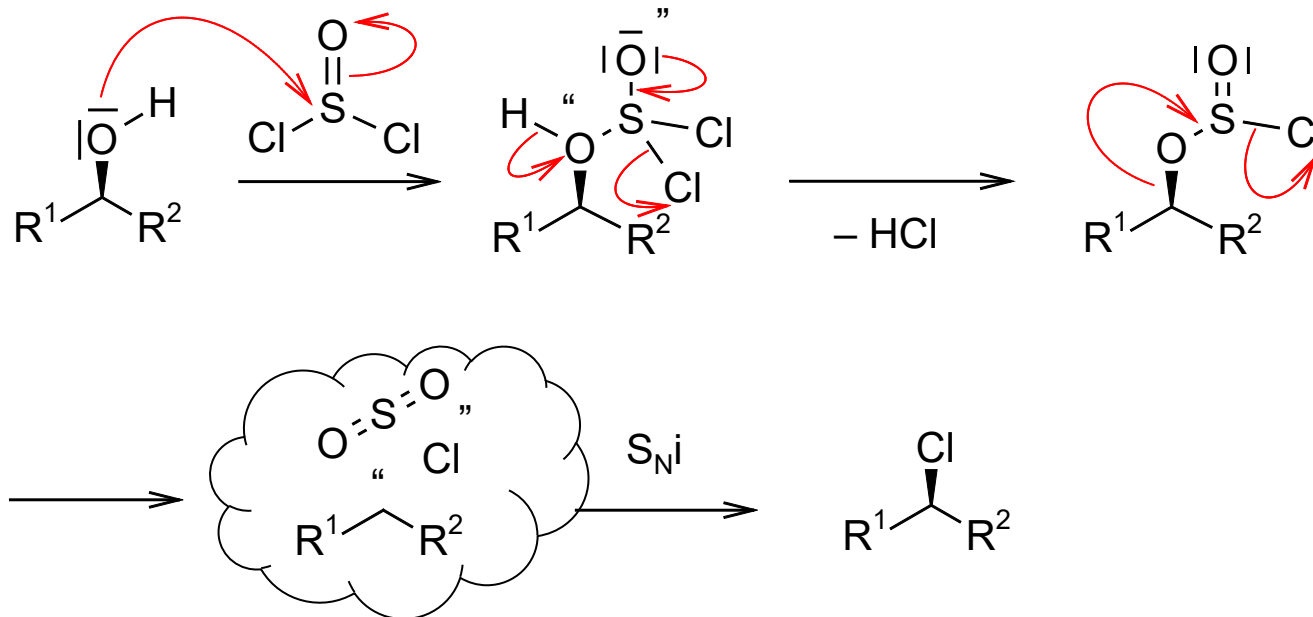
A. Suzuki et al., *Tetrahedron* **39**, 3271-3276 (1983)

2.7. aus Alkoholen durch S_N - und S_{Ni} -Reaktion

- **OC2: Kapitel 2. Nucleophile Substitution**
- Reagenzien: Thionylchlorid SOCl_2 , Phosphortribromid PBr_3 , Phosphortrichlorid PCl_3 , HCl , HBr , HI
- Nachteil: Edukte und Produkte müssen säurestabil sein!
- In Gegenwart von Pyridin verläuft die Reaktion mit Thionylchlorid unter Inversion der Konfiguration an einem sekundären C

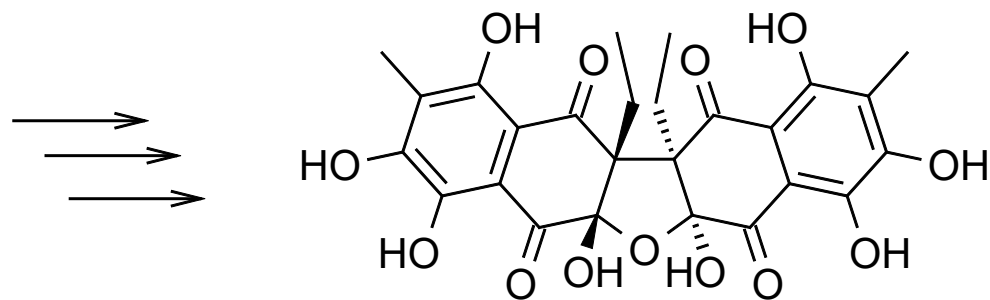
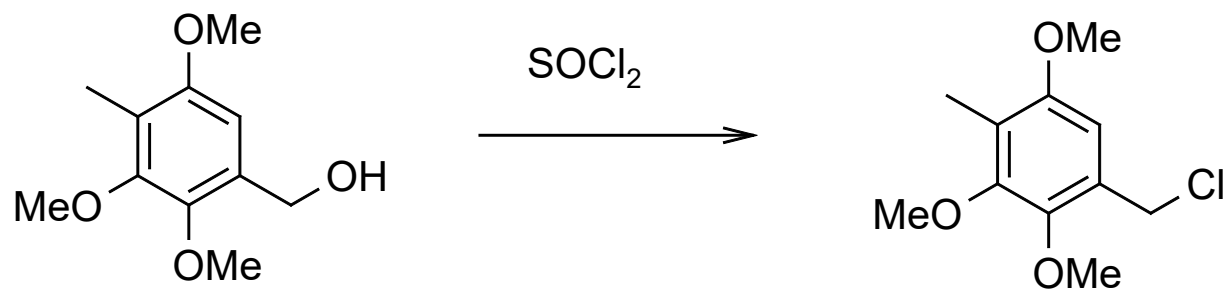


- Ohne Pyridin verläuft die Reaktion unter Retention der Konfiguration an einem sekundären C



- mit PCl_3 und PBr_3 bilden sich zunächst Phosphite, die dann durch Chlorid oder Bromid substituiert werden.
- analoges gilt für die Reaktionen mit HCl , HBr und HI .
- Nebenreaktionen: Umlagerungen, Eliminierungen

Beispiel 1) Teilschritt aus einer Synthese von Hybocarpon

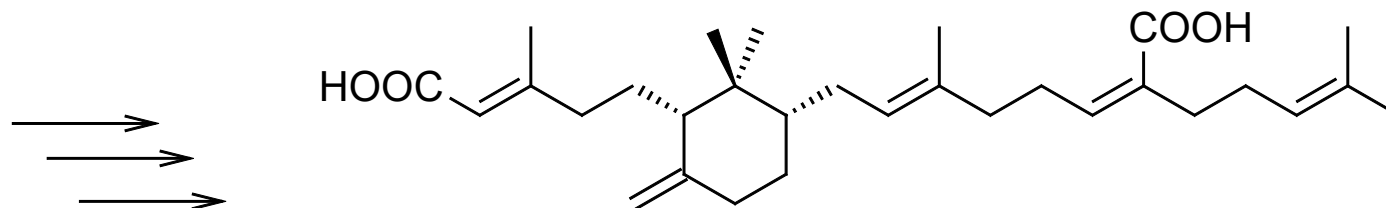
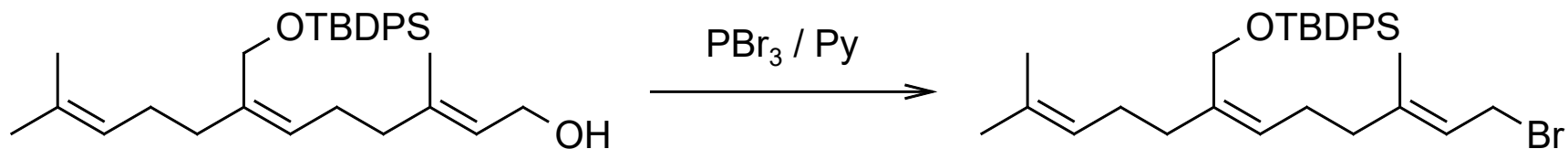


Hybocarpon

Pflanzenwachstums-
regulator aus Flechten

C. L. L. Chai et al., *J. Org. Chem.* **71**, 992-1001 (2006)

Beispiel 2) Teilschritt aus einer Synthese von Mispyrinsäure



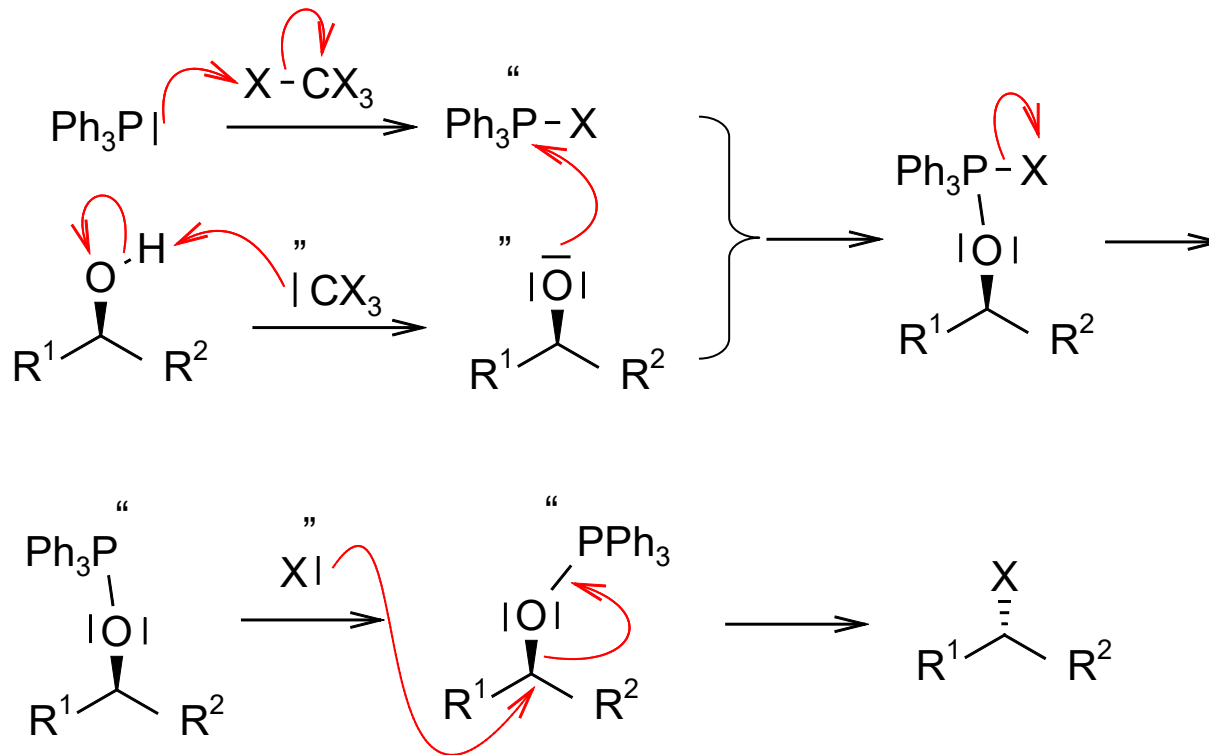
Mispyrinsäure

DNA-Polymerase-Inhibitor aus
Mischocarpus pyriformis

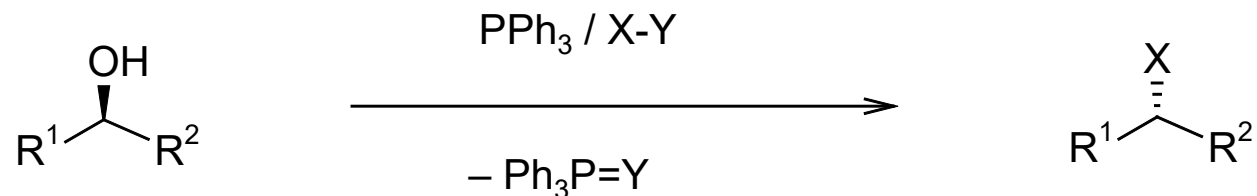
K. Mori et al. *Org. Biomol. Chem.* **2**, 2236-2244 (2004)

2.8. aus Alkoholen durch Appel-Reaktion

- **OC2: Kapitel 2. Nucleophile Substitution**
- Reagenzien: $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ oder $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$ oder PPh_3/CI_4
- Reaktion verläuft streng nach $\text{S}_{\text{N}}2$ am sekundären C-Atom

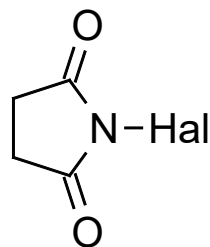


- Appel-Reaktion ist ein Spezialfall der Mukaiyama-Redoxkondensation



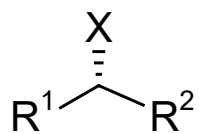
X-Y =

Hal-Hal

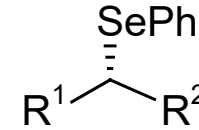
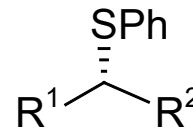
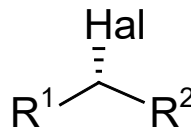
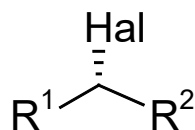


PhS-SPh

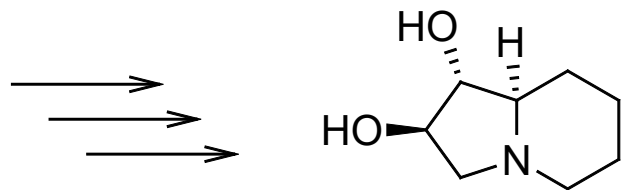
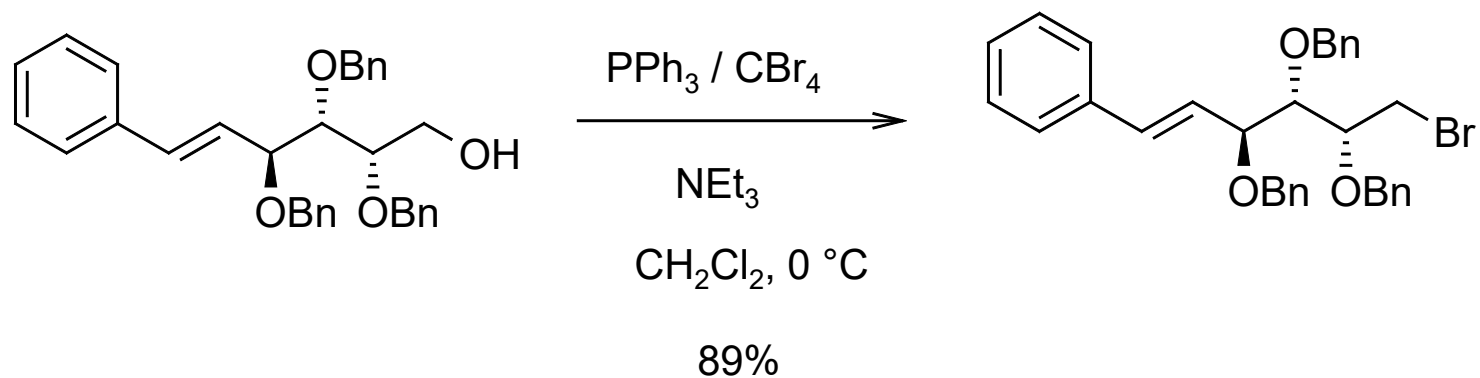
PhSe-SePh



=

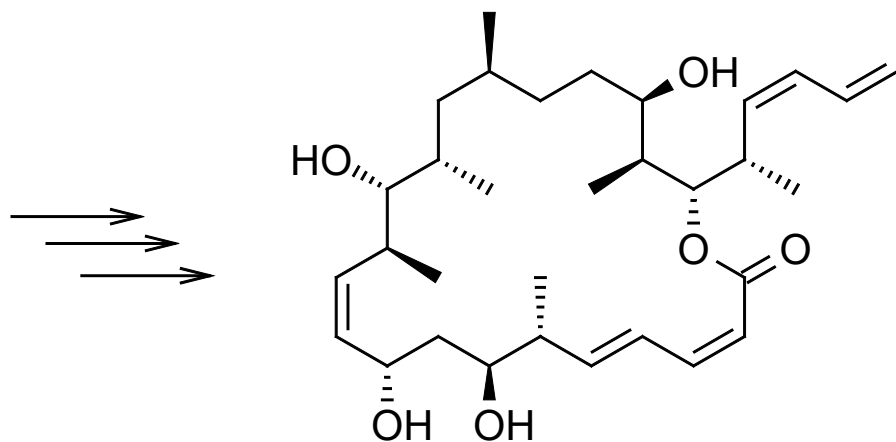
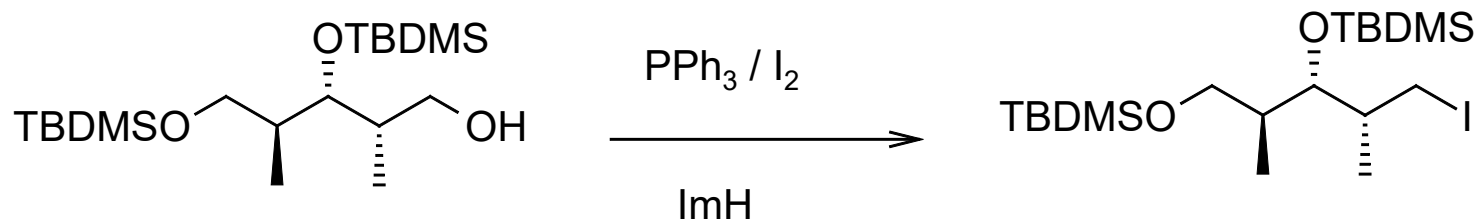


Beispiel 1) Teilschritt aus einer Synthese von Lentiginosin



Y. H. Jung et al., *Org. Lett.* **8**, 4101-4104 (2006).

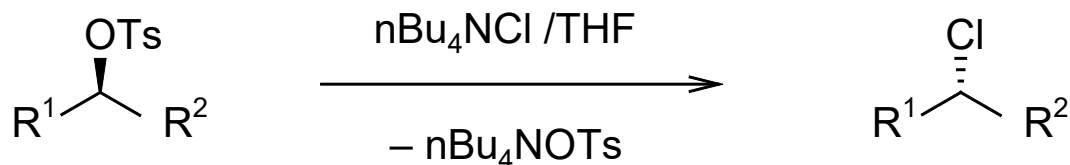
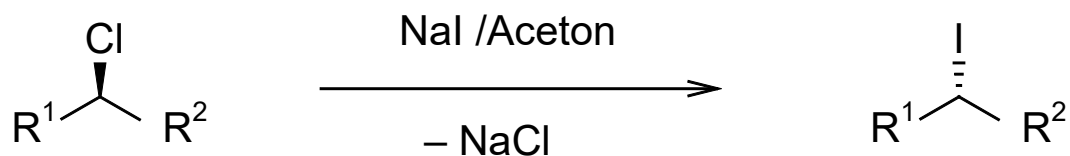
Beispiel 2) Teilschritt aus einer Synthese von Dictyostatin



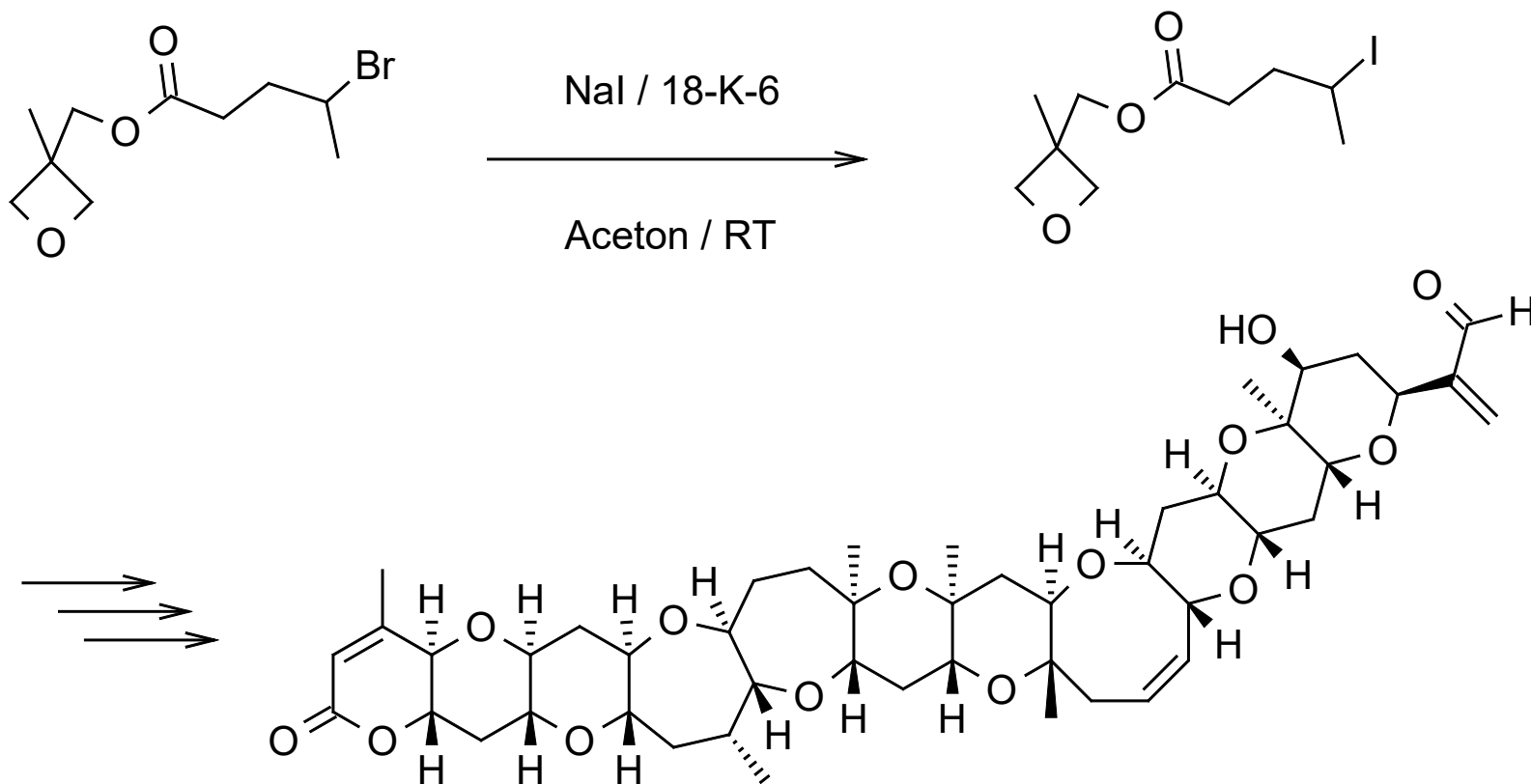
P. V. Ramachandran et al., *Org. Lett.* **9**, 157-160 (2007).

2.9. aus Halogeniden durch Finkelstein-Reaktion

- **OC2: Kapitel 2. Nucleophile Substitution**
- Umwandlung von Halogeniden ineinander, meist Chloride in Bromide oder Iodide und Bromide in Iodide
- verwandte Reaktion: Umwandlung von Tosylaten in Halogenide durch Alkalimetallhalogenide oder Tetrabutylammoniumhalogenide
- Es handelt sich um Gleichgewichtsreaktionen
- GG wird durch Reagenzüberschuss auf die Produktseite verschoben

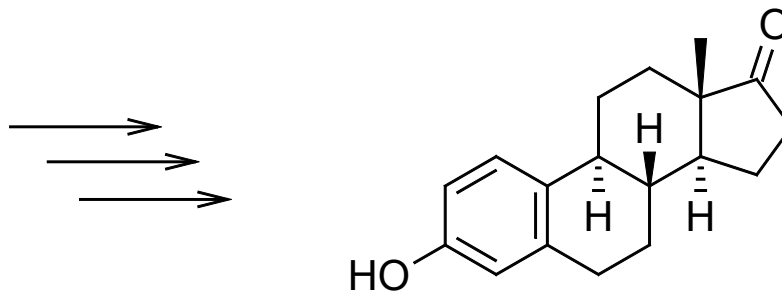
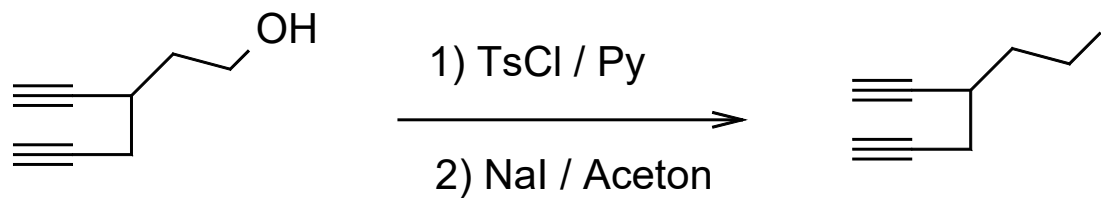


Beispiel 1) Teilschritt aus einer Synthese von Brevetoxin B



K. C. Nicolaou et al., *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 10227-10264 (1995)

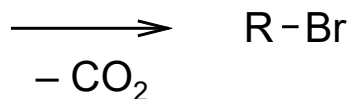
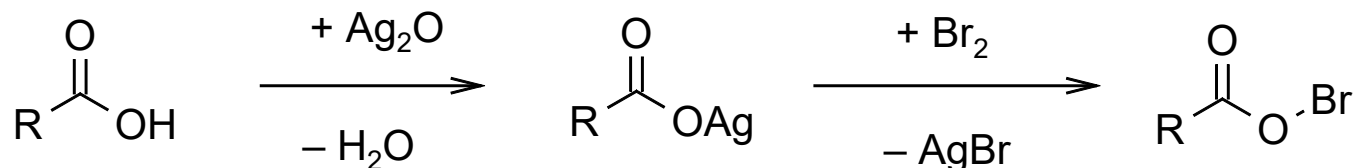
Beispiel 2) Teilschritt aus einer Synthese von Östron



K. P. C. Vollhardt et al., *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5253-5261 (1980)

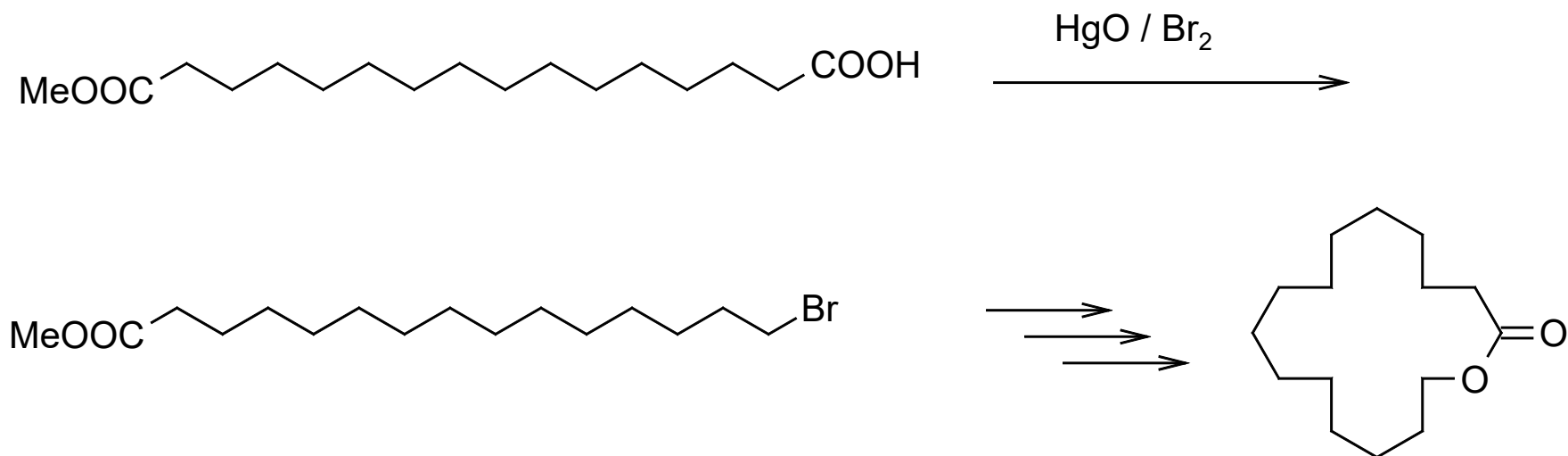
2.10. aus Carbonsäuren durch Hunsdiecker-Reaktion

- Umsetzung von Carbonsäuren mit HgO/Br_2 oder $\text{Ag}_2\text{O}/\text{Br}_2$
- Radikalischer Mechanismus



- Ausbeuten selten über 60%

Beispiel: Teilschritt aus einer Synthese von Exaltolid

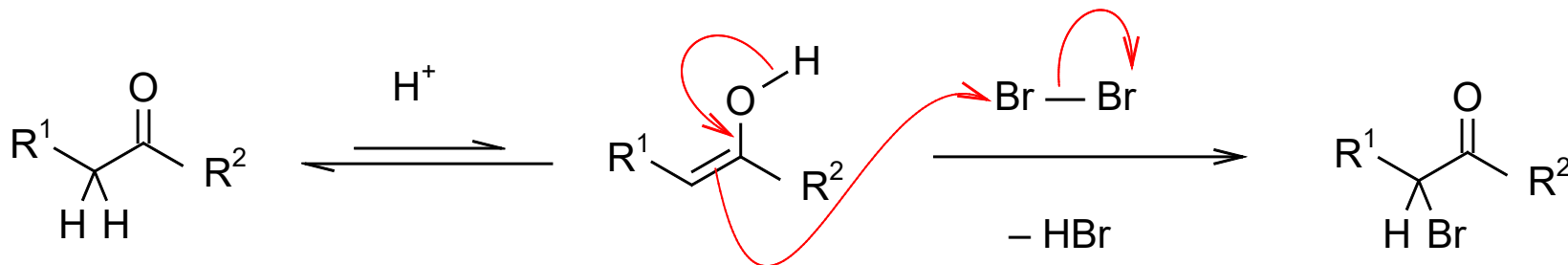


Exaltolid
Geschlechts-
spezifischer
Riechstoff

V. R. Mamdapur et al., *J. Ind. Inst. Sci.* **81**, 299-312 (2001).

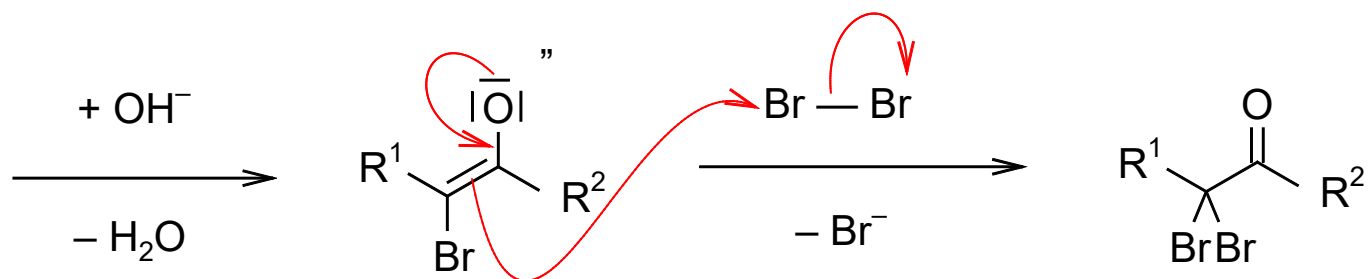
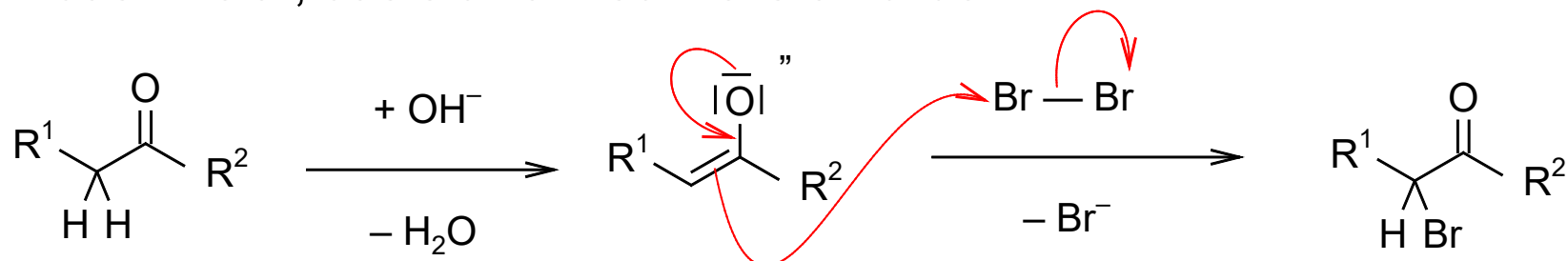
2.11. aus Carbonylverbindungen durch α -Halogenierung

- **OC2: Kapitel 8. Reaktionen von C-H-aziden Verbindungen**
- geeignete Halogene: Cl_2 , Br_2 , I_2 , NBS/ CCl_4 , SO_2Cl_2
- Man kann die Reaktion säurekatalysiert durchführen



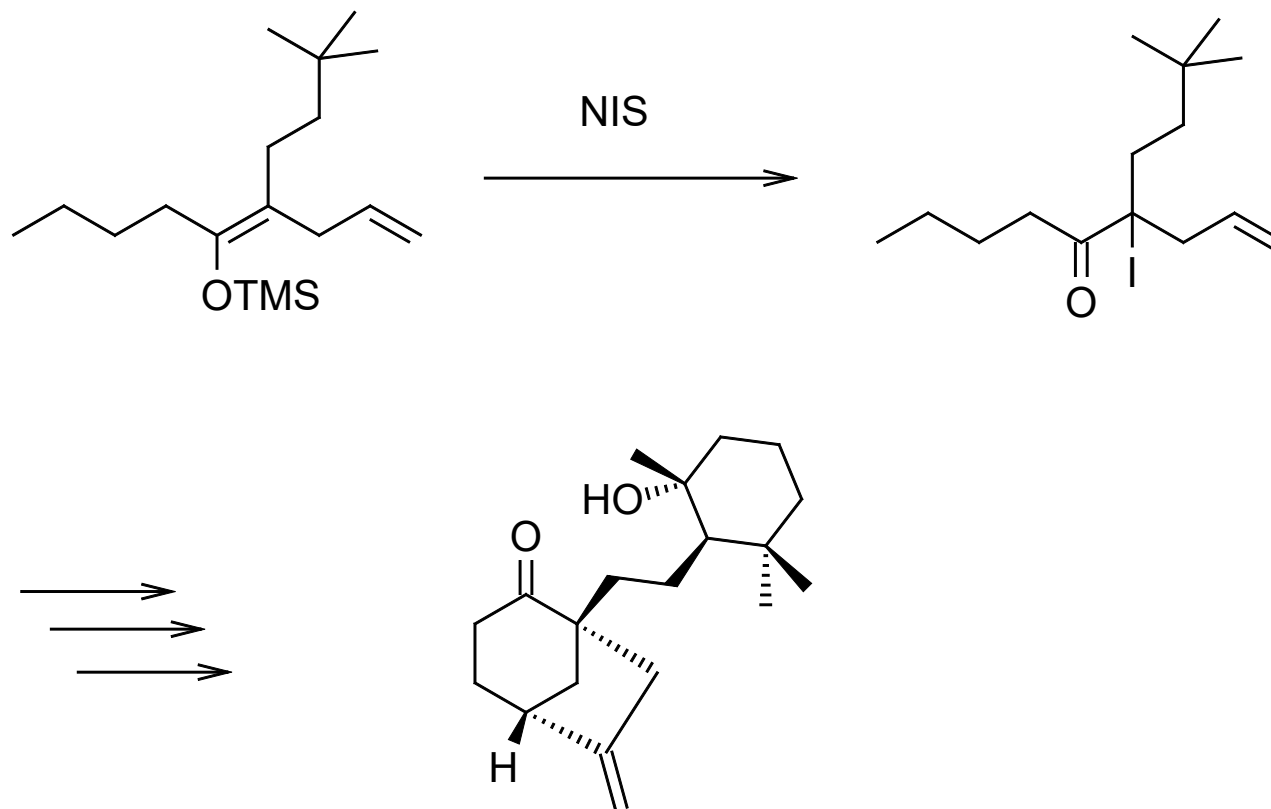
- Die säurekatalysierte Reaktion verläuft unter thermodynamischer Kontrolle, d.h. über das stabilste Enol!
- Die säurekatalysierte Reaktion kann man nach der Monohalogenierung anhalten

- Man kann die Reaktion auch im Basischen durchführen. Dann verläuft die Reaktion über das Enolat.
- Reaktion im Basischen verläuft unter kinetischer Kontrolle, d.h. über das Enolat, das sich am schnellsten bildet!



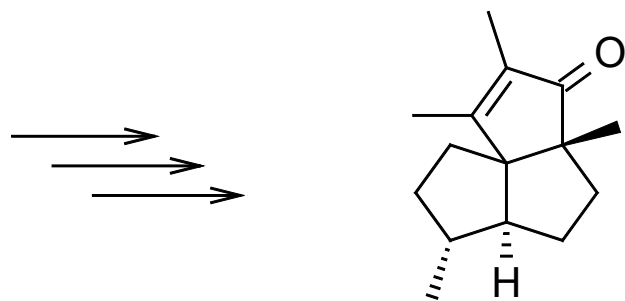
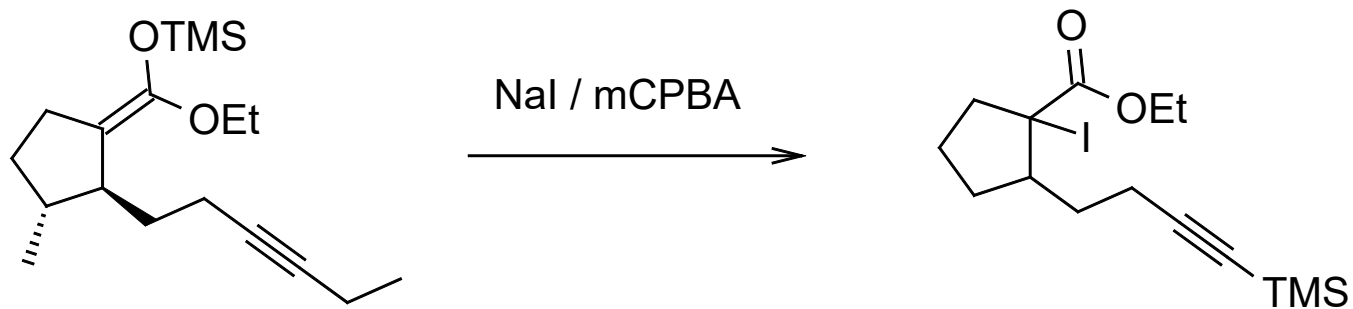
- Reaktion im Basischen kann man **nicht** nach der Monobromierung anhalten
- Steuerung der Selektivität durch Verwendung von Silylenolethern, Silylketenacetalen oder Enaminen

Beispiel 1) Teilschritt aus einer Synthese von Velloziolon



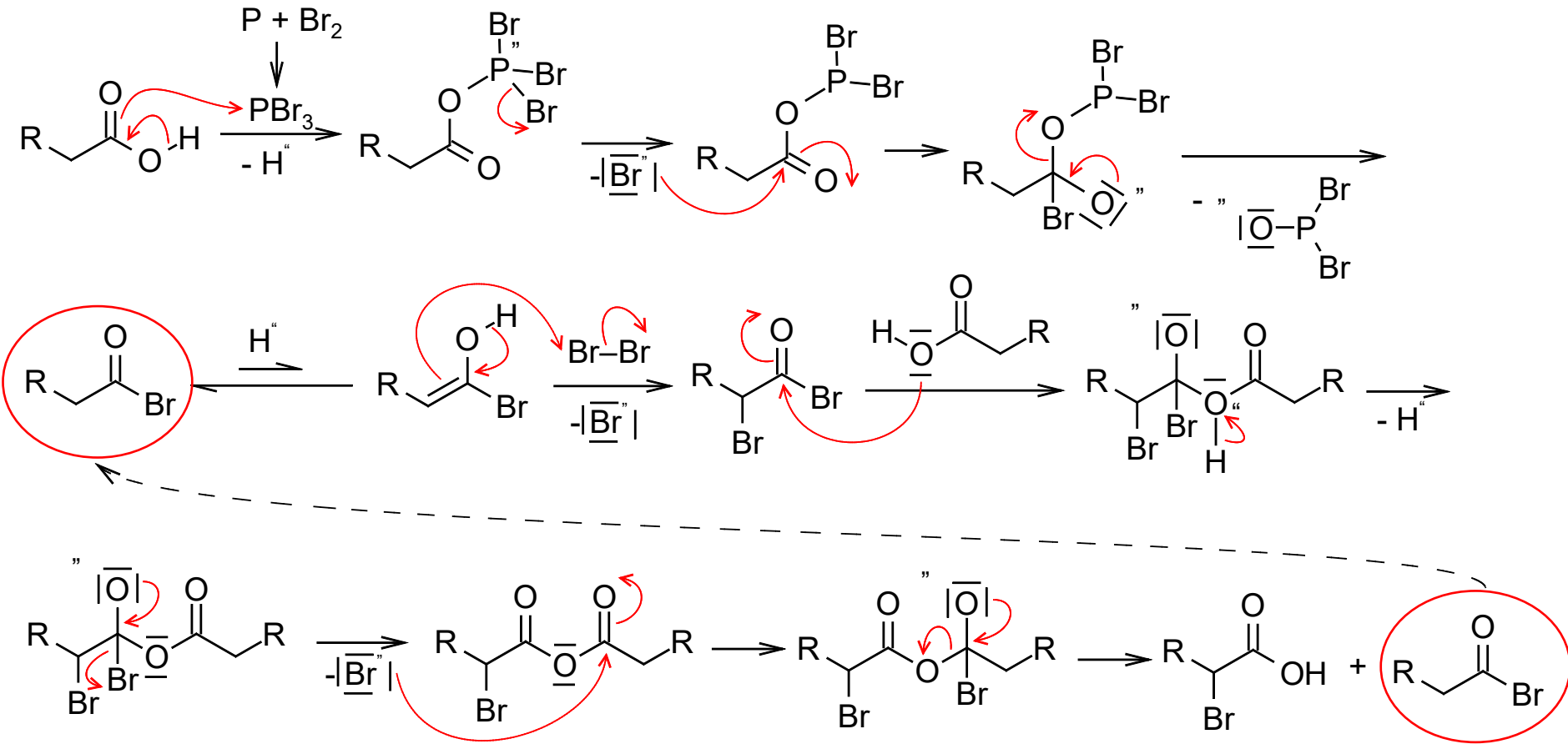
B. B. Snider et al., *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 4883-4888 (1992)

Beispiel 2) Teilschritt aus einer Synthese von Oxosilphiperfolen



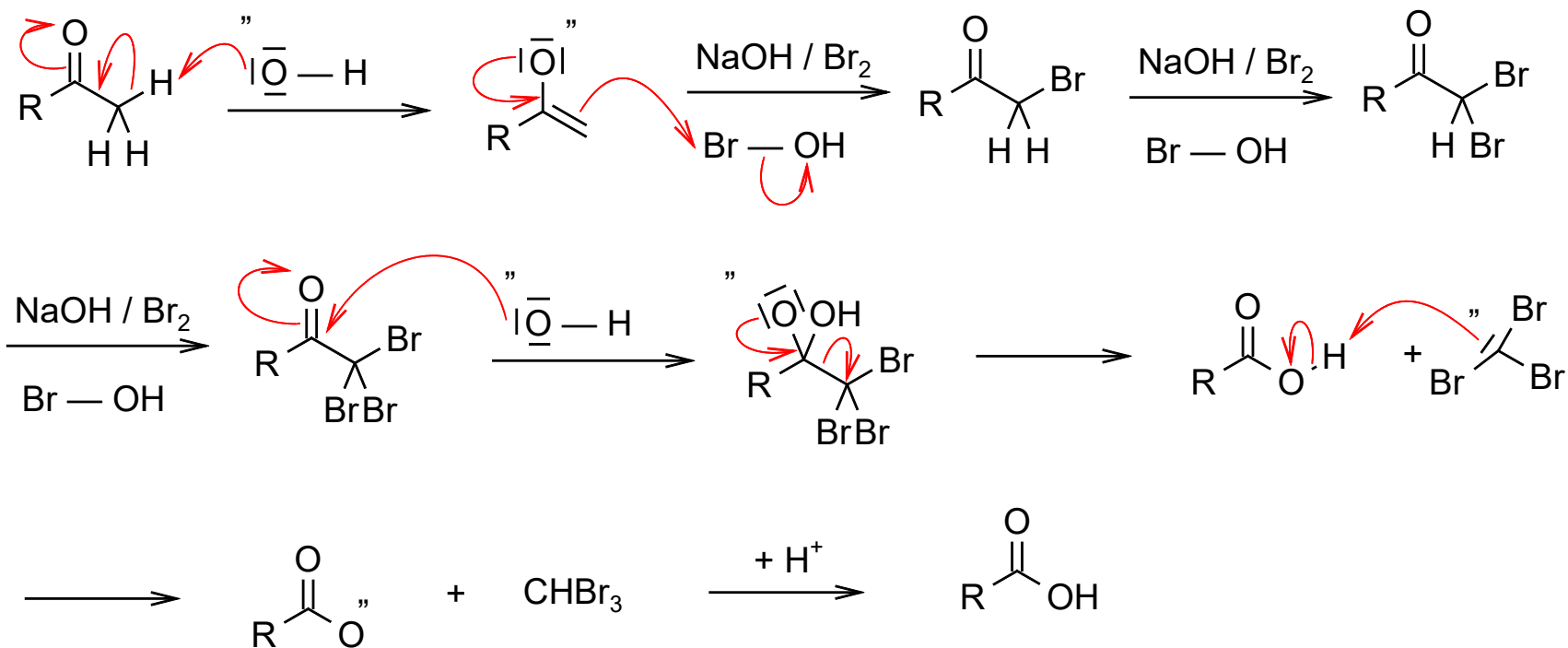
C. Sha et al., *J. Org. Chem.* **63**, 2699-2704 (1998)

- verwandte Reaktion: Hell-Vollhard-Zelinski-Reaktion



- Es entsteht *nur* die α -Brom-Carbonsäure!

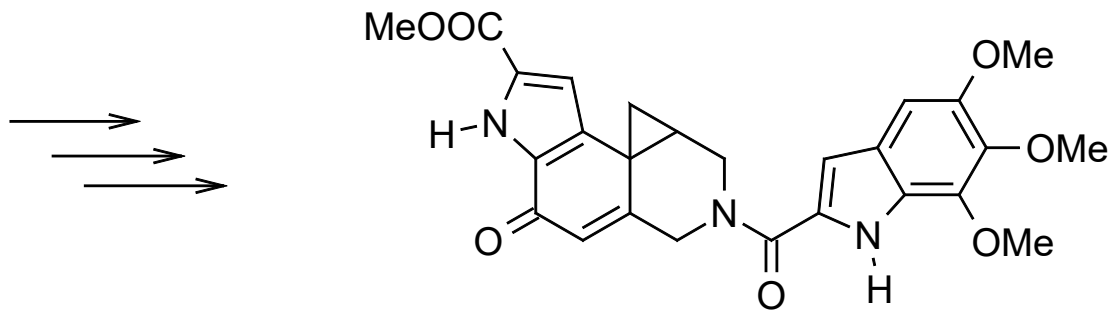
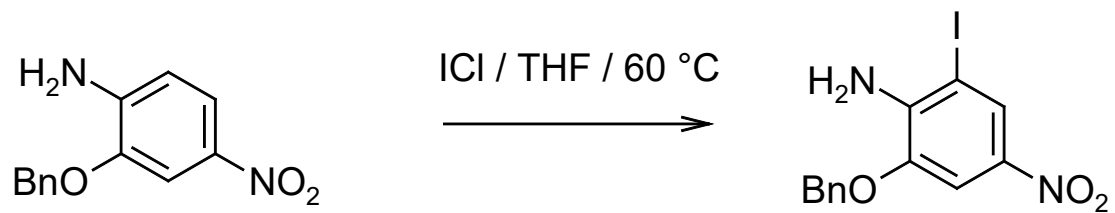
- verwandte Reaktion: Haloform-Reaktion
- **OC2: Kapitel 8. Reaktionen von C-H-aziden Verbindungen**



2.12. aus Aromaten durch Kernhalogenierung

- **OC2: Kapitel 5. Aromaten**
- zur Einführung von Cl, Br, I
- Reaktivität: $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$
- Elektrophile aromatische Substitution KKK (Kälte Katalysator Kern)
- Geeignete Katalysatoren: FeX_3 , AlX_3 , generell: Lewis-Säure
- reaktive Aromaten benötigen zur Halogenierung keinen Katalysator
- direkte Fluorierung schwierig
- direkte Iodierung geht nur bei Phenolderivaten gut

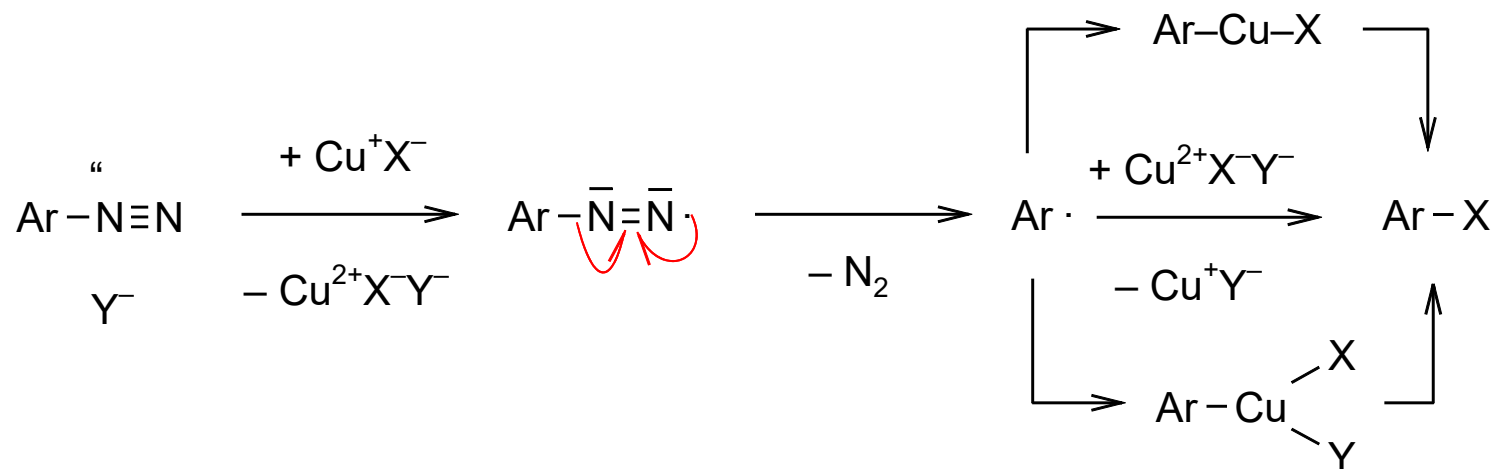
Beispiel: Teilschritt aus einer Synthese von Durocarmycin SA



K. Hiroya et al., *Org. Lett.* **6**, 2953-2956 (2004)

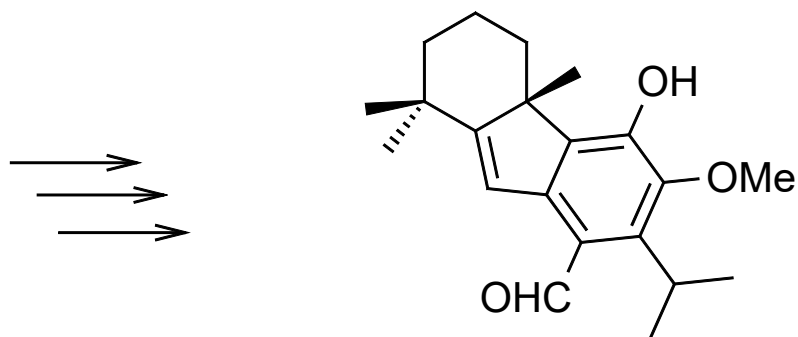
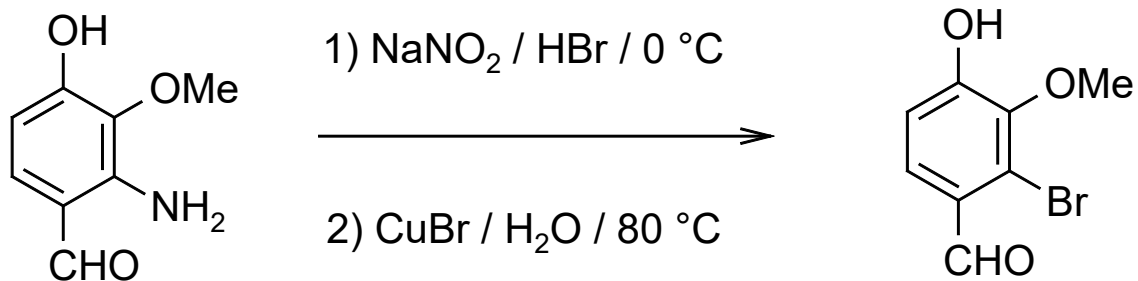
2.13. aus Aromaten durch Sandmeyer-Reaktion

- **OC2: Kapitel 5. Aromaten**
- zur Einführung von Cl, Br, CN in Aromaten
- gelegentlich wird auch die Einführung von I und NO₂ als Sandmeyer-Reaktion bezeichnet
- Radikalmechanismus induziert durch CuX (X = Cl, Br, CN, BF₄)



- Nebenprodukte: Biaryle, Phenole, Azoverbindungen

Beispiel: Teilschritt aus einer Synthese von Dichroanal B

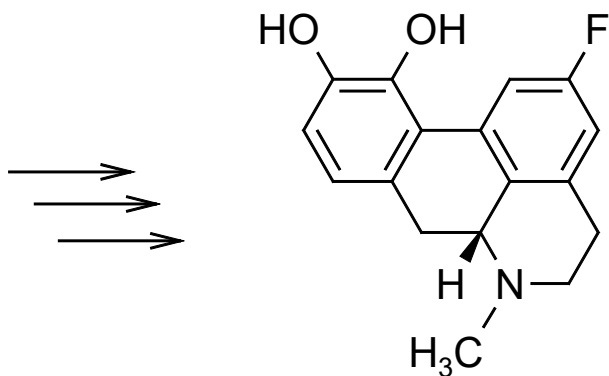
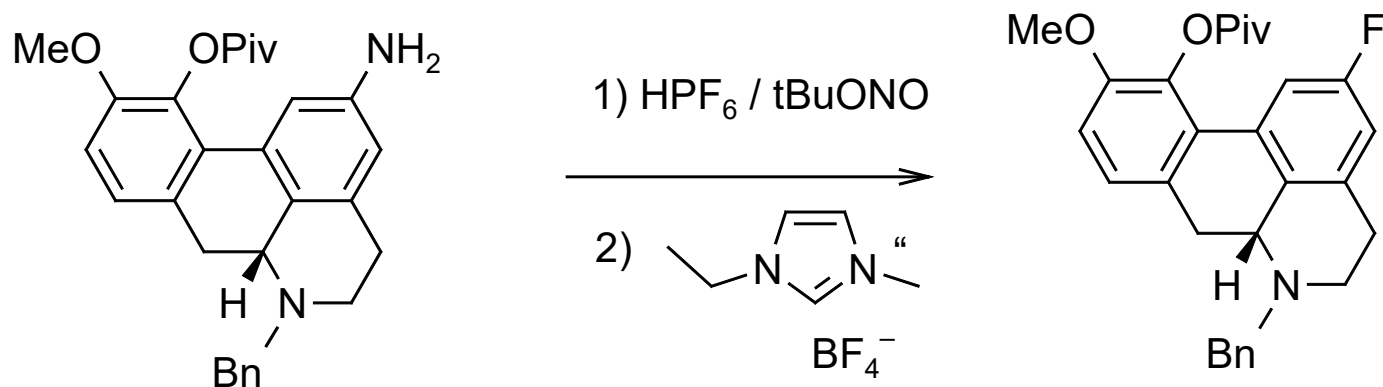


A. K. Banerjee et al., *Org. Lett.* **5**, 3931-3933 (2003)

2.14. aus Aromaten durch Schiemann-Reaktion

- **OC2: Kapitel 5. Aromaten**
- zur Einführung von F in Aromaten
- die Reaktion wird mit $\text{ArN}_2^+\text{BF}_4^-$ durchgeführt, das aus $\text{ArN}_2^+\text{Cl}^-$ durch NaBF_4 oder HBF_4 ausgefällt wird.
- Neuere Variante: Diazotierung in Gegenwart von Py-HF
- Reaktion verläuft nach einem $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}1$ -Mechanismus über ein Phenylkation.

Beispiel: Teilschritt aus einer Synthese von 2-Fluorapomorphin



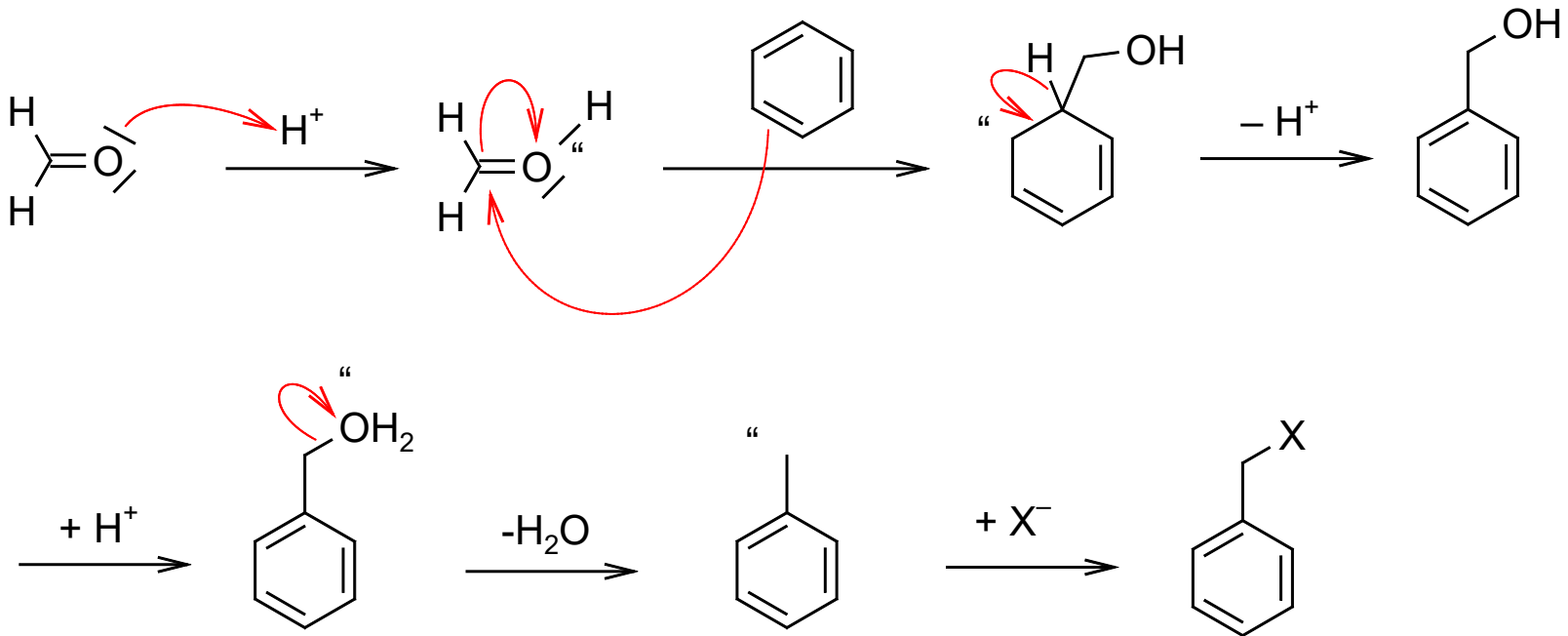
Fluorapomorphin

Potentielles Medikament
gegen Parkinson

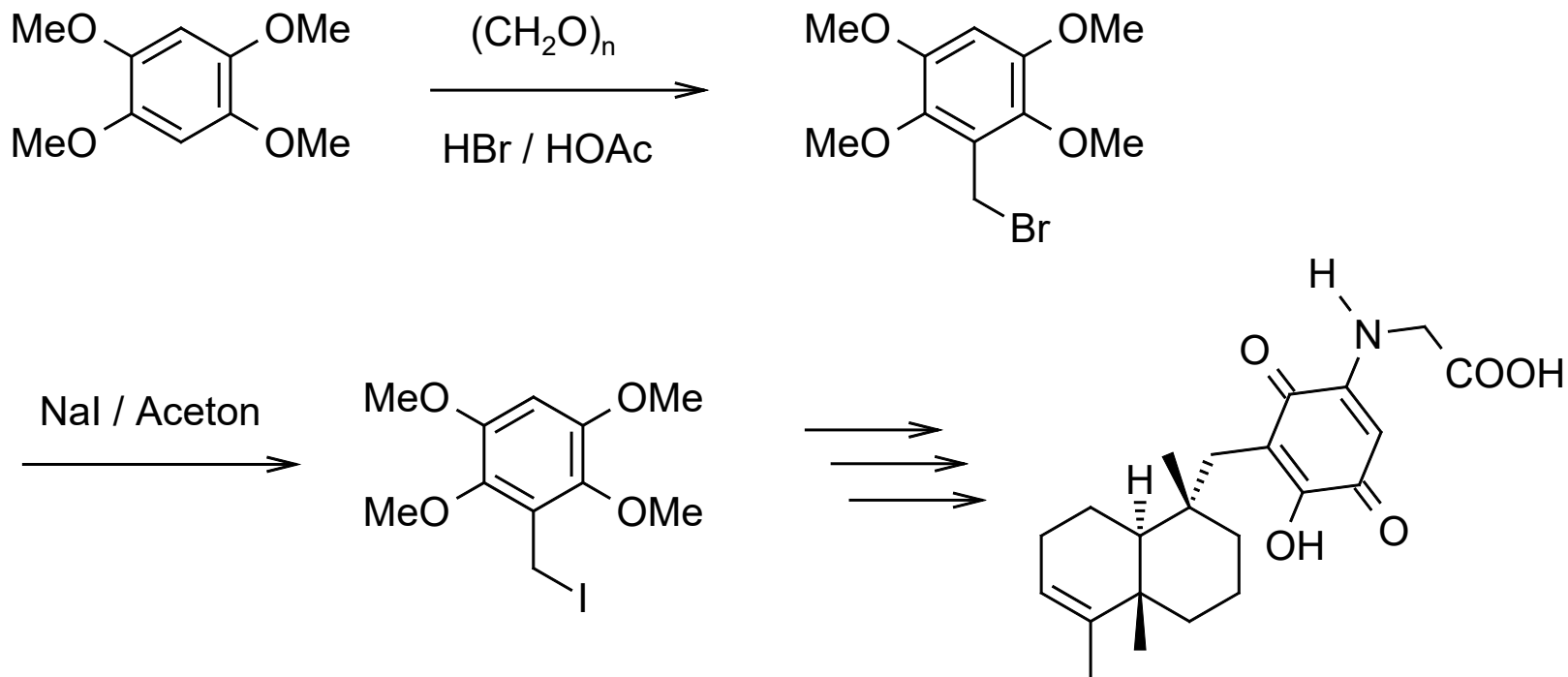
M. Begtrup et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4428-4433

2.15. aus Aromaten durch Haloalkylierung

- **OC2: Kapitel 5. Aromaten**
- Umsetzung von Aromaten mit Formaldehyd oder höheren Aldehyden in Gegenwart von HCl (Blanc-Reaktion) oder HBr
- elektrophile aromatische Substitution gefolgt von S_N1



Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Nakijichinon A

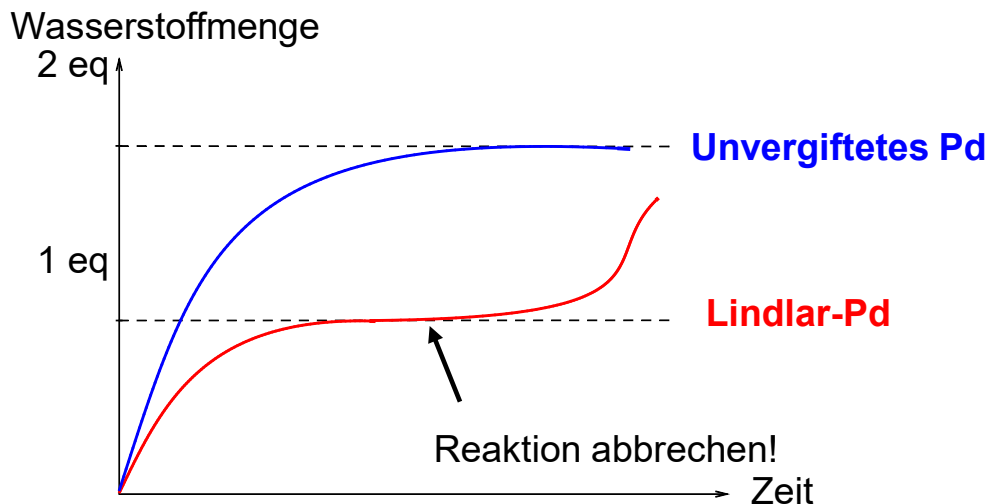


H. Waldmann et al., *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 11586-11593 (2001)

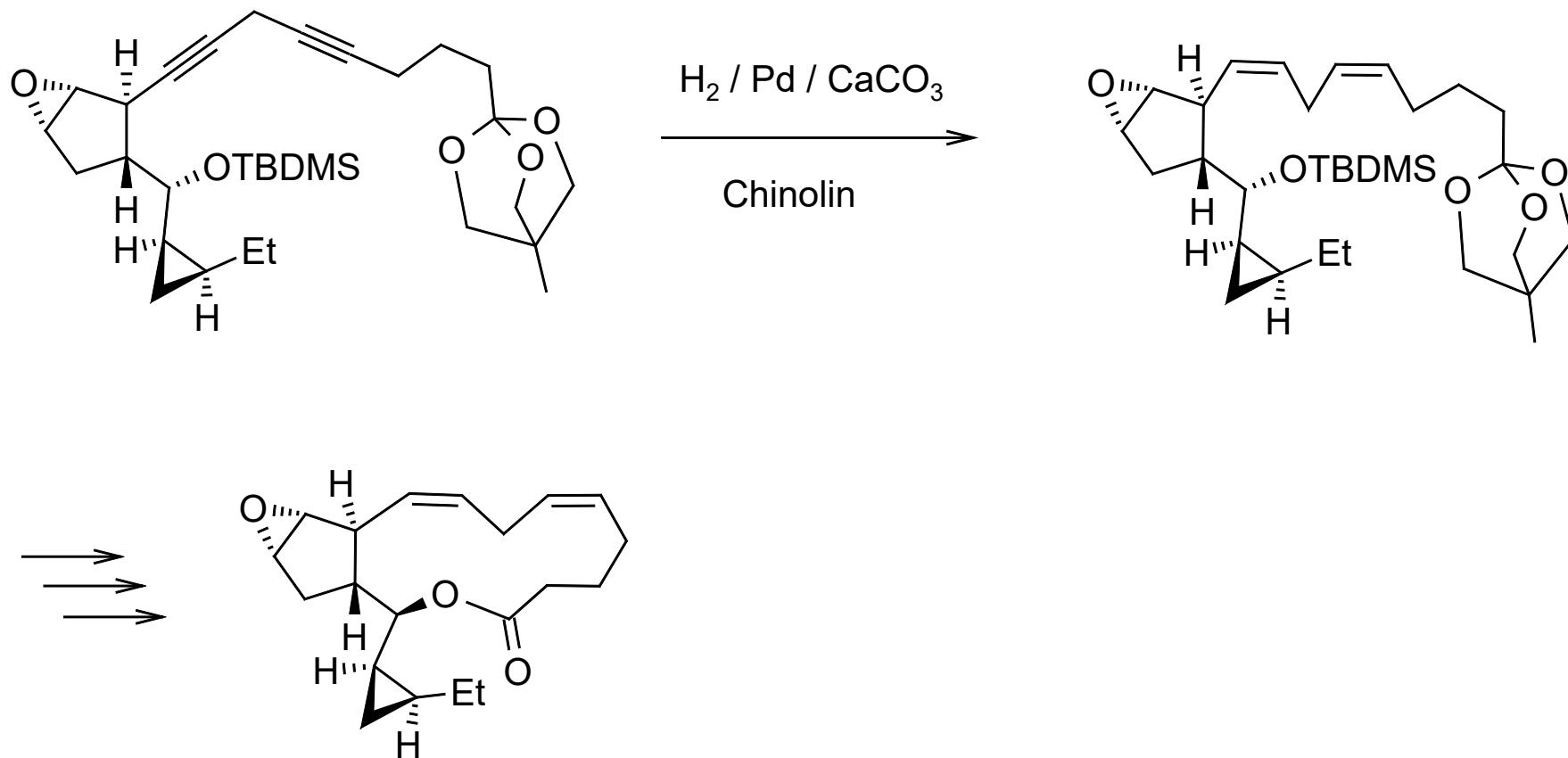
3. Synthese von Alkenen

3.1. 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!



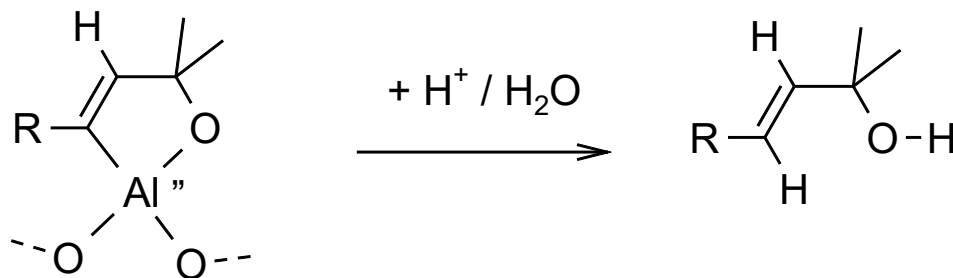
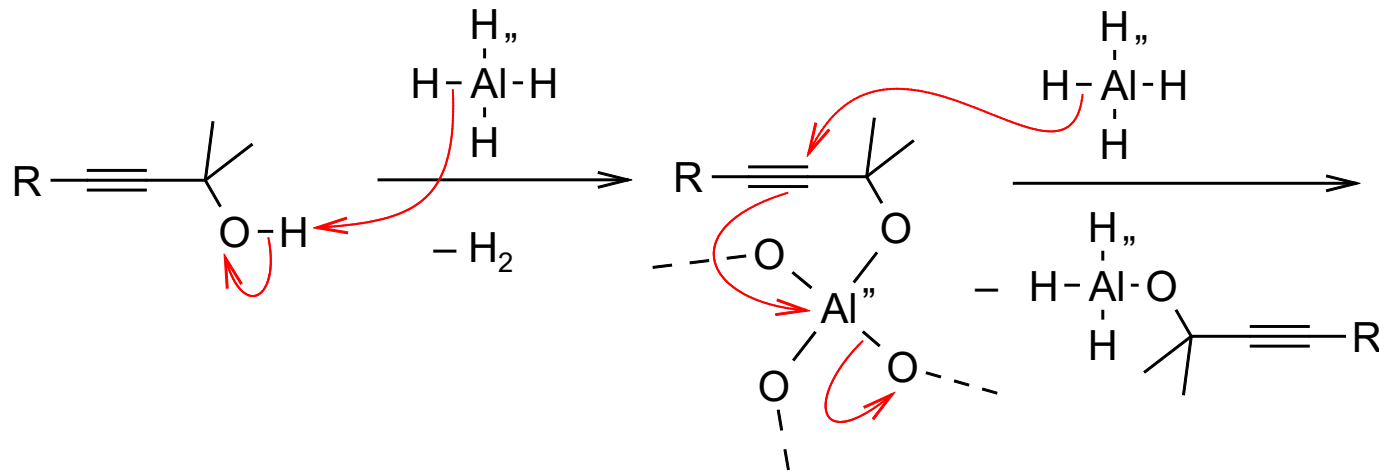
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Hybridalacton



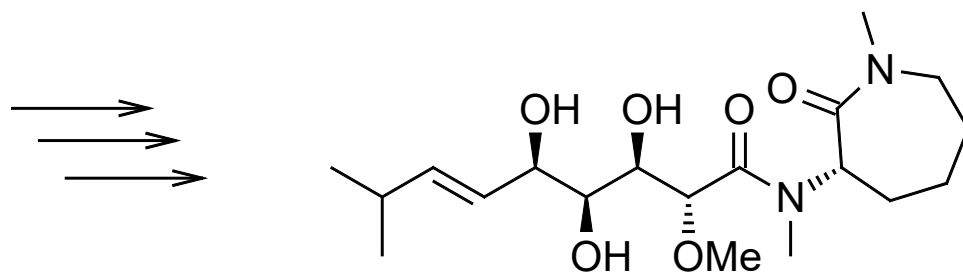
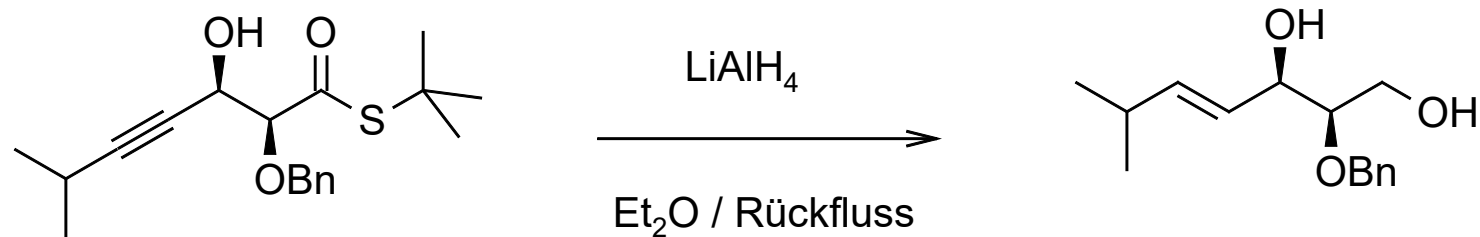
E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 2375-2377 (1984).

3.2. 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 ($T \gg 100^\circ\text{C}$)

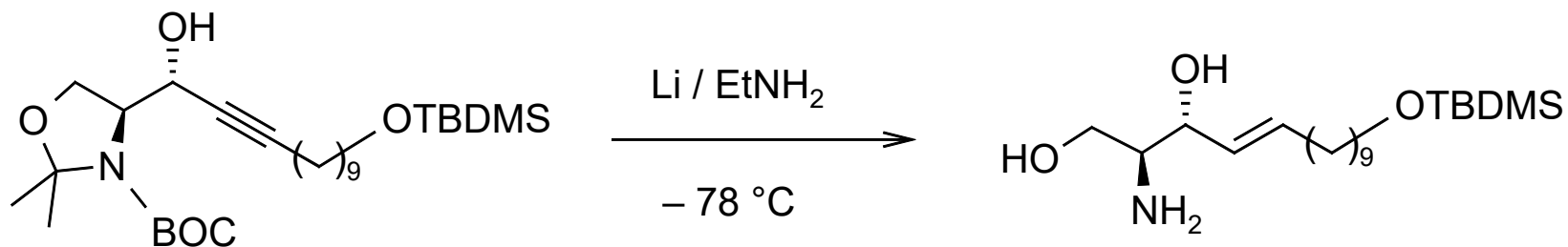


Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Bengamid E



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

- Verwandte Reaktion: Birch-Hückel-artige Reduktion von Alkinen

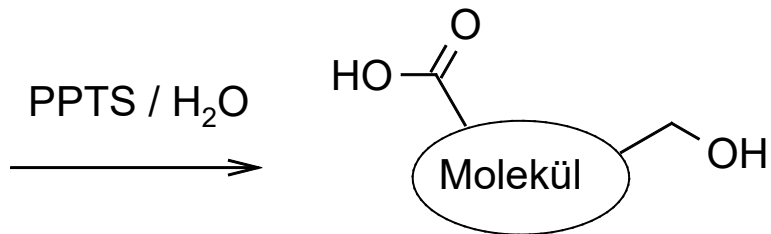
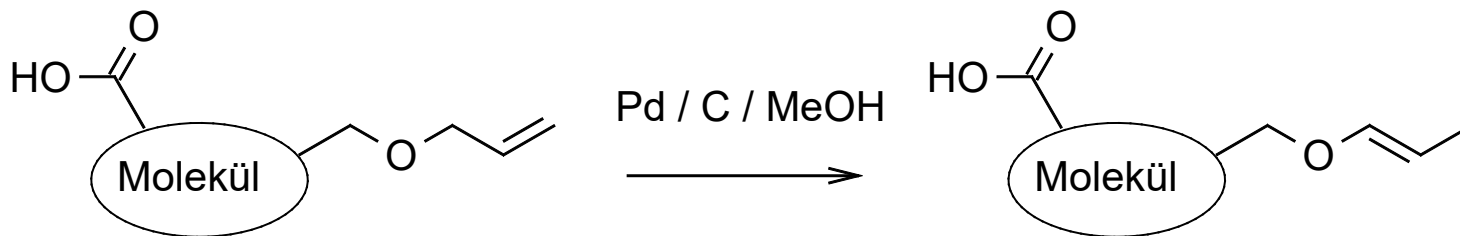
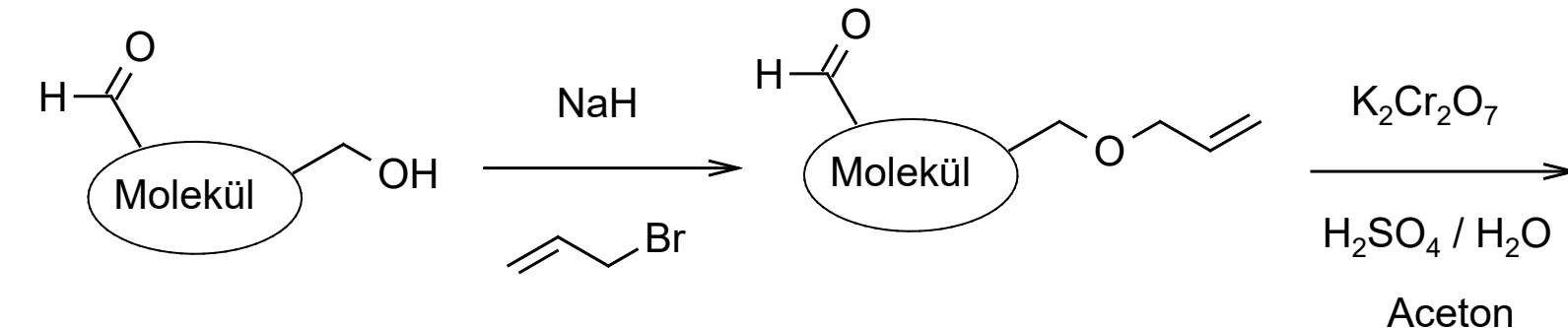


R. Bittmann et al., *J. Org. Chem.* **68**, 7046-7050 (2003).

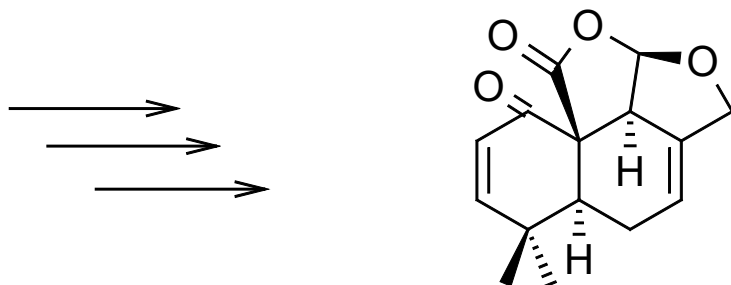
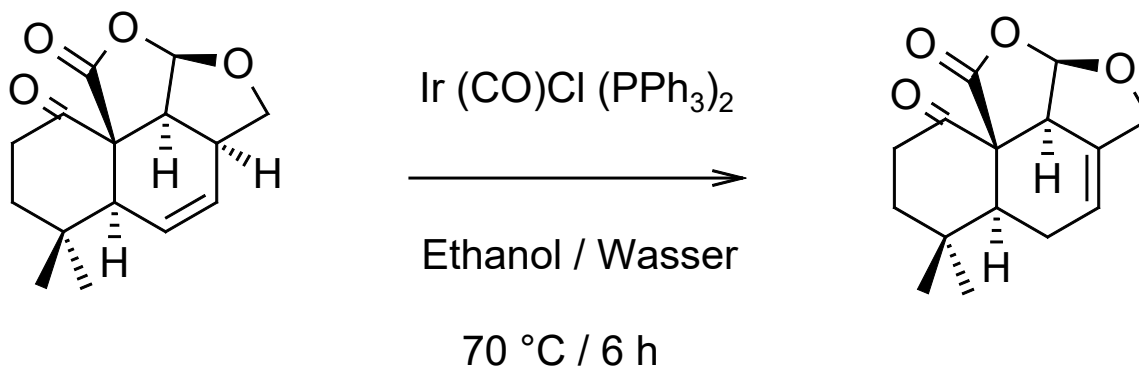
3.3. aus Alkenen durch Isomerisierung der Doppelbindung

- Isomerisierung der Doppelbindungsgeometrie: cis-trans-Isomerisierung
- cis-trans-Isomerisierungen können bei katalytischen Hydrierungen ablaufen (merkt man aber oft nicht! Warum?)
- cis-trans-Isomerisierungen können durch Bestrahlen mit UV-Licht bewirkt werden
- cis-trans-Isomerisierungen können durch I_2 katalysiert werden
- cis-trans-Isomerisierung führt zum stabileren trans-Isomer
- Isomerisierung der Doppelbindungsposition
- kann durch Hydrierkatalysatoren ohne Zusatz von Wasserstoff bewirkt werden

Beispiel 1) Isomerisierung von Allylethern (Schutzgruppe für Alkohole) und Allylethern (Schutzgruppe für Säuren)



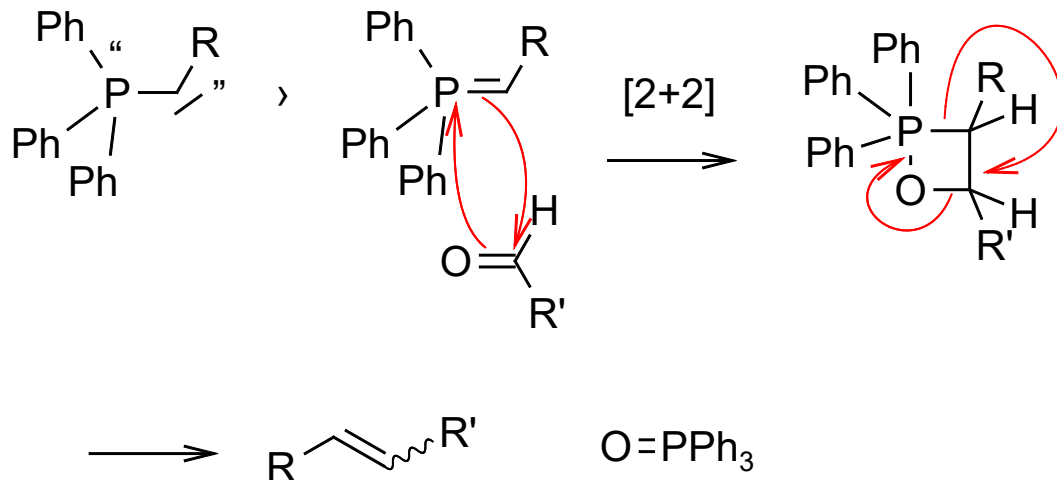
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Anhydromarasmon



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

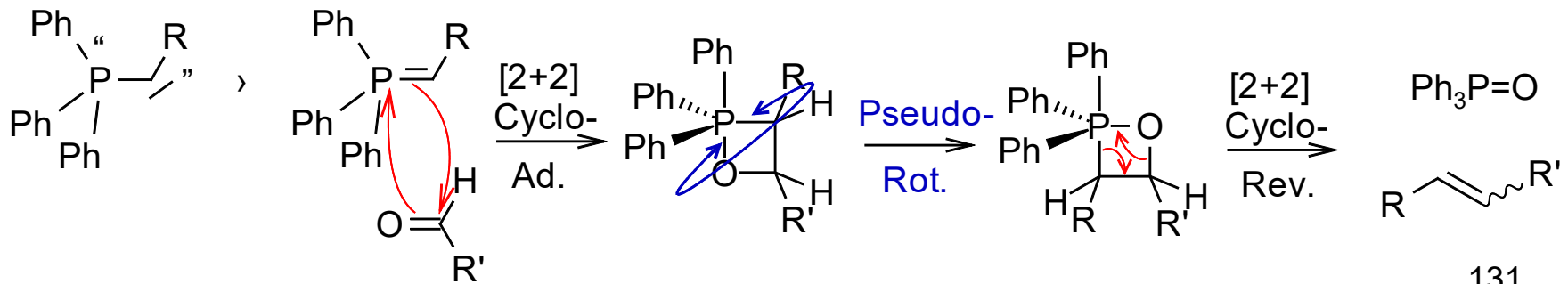
3.4. aus Aldehyden/Ketonen durch Wittig-Reaktion

- **OC2: Kapitel 6. Carbonylreaktionen**
- Aldehyde/Ketone reagieren mit Phosphor-Yliden in einer thermischen konzertierten [2+2]-Cycloaddition zu Oxaphosphetanen, die dann in einer [2+2]-Cycloreversion zu Alken und Triphenylphosphinoxid zerfallen
- Stabilisierte Ylide ergeben trans-Alkene
- Destabilisierte Ylide ergeben cis-Alkene
- Nicht-stabilisierte Ylide ergeben Mischungen aus cis- und trans-Alkenen



3.4. aus Aldehyden/Ketonen durch Wittig-Reaktion

- **OC2: Kapitel 6. Carbonylreaktionen**
- 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)



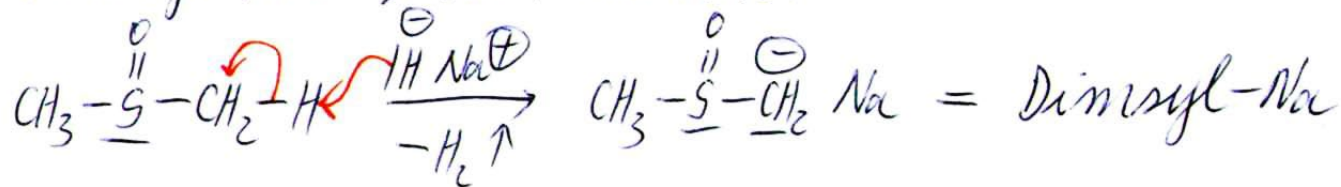
Wittig-Reaktion im Detail

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

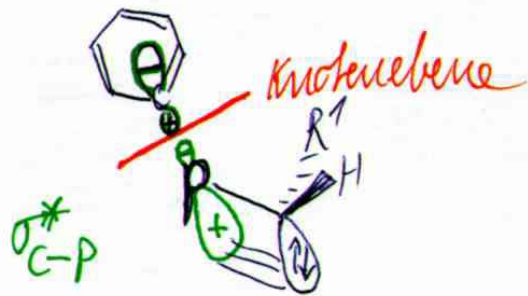
mech. (b) D. G. Gilheany et al., Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 6670-6696

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

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

Wie ist das mit Ylid und Ylen?

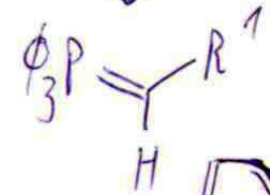
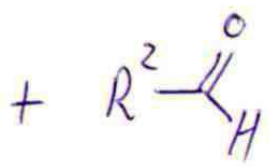
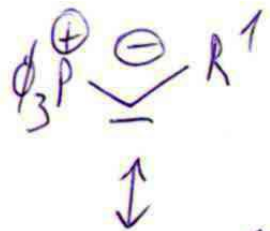
Üblicherweise formuliert man Ylid und Ylen als mesomere Grenzformeln. In der Ylen-Form liegt aber keine $P\pi-d\pi$ -Doppelbindung vor! Viel mehr wechselwirkt das freie Elektronenpaar am α -C zum Phosphor mit einem antibindenden MO einer $P-C_{sp^2}-\sigma$ -Bindung.



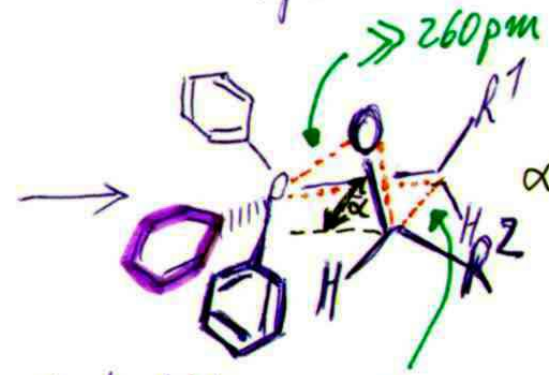
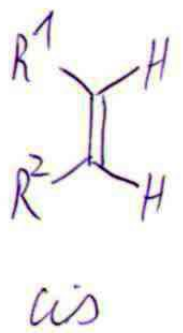
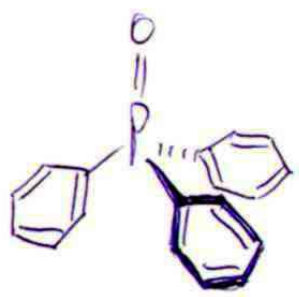
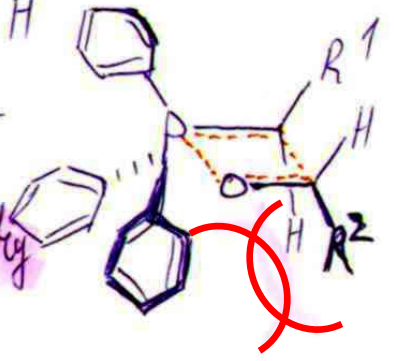
negative Hyperkonjugation

Die WW des freien Elektronenpaars mit dem σ^* einer $P-C_{sp^2}$ -Bindung führt zur Stabilisierung des Ylids, aber zur Schwächung der $P-C_{sp^2}$ -Bindung. Dies kann experimentell bestätigt werden (Verlängerung der $P-C_{sp^2}$ -Bindung; Röntgenstruktur).

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

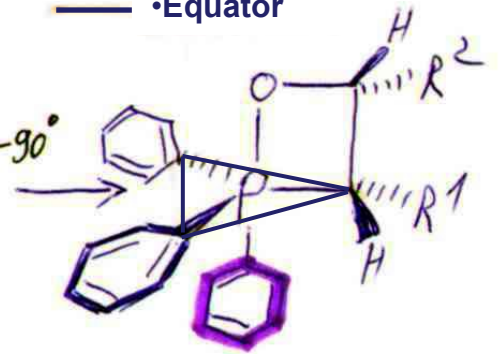


trans-
Üz
ungünstig



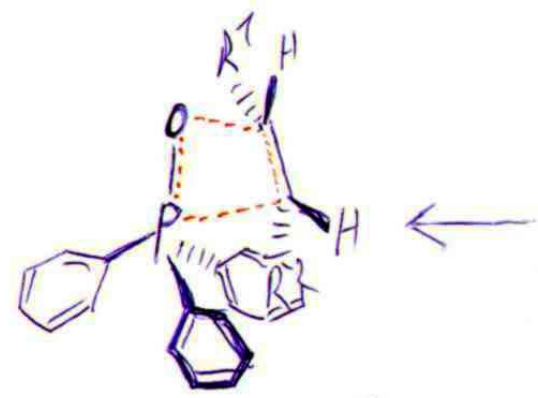
cycloaddition 199 ppm
verzerrter Üz (puckered)
C-C-Bindung ca. 40%
P-O-Bindung ca. < 5%

— •Equator

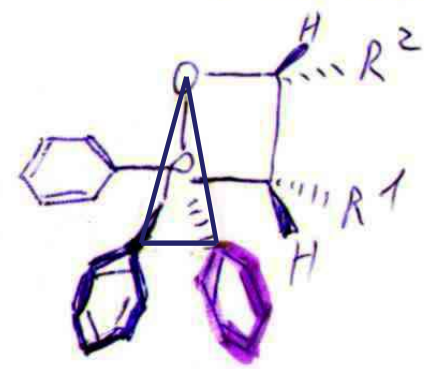


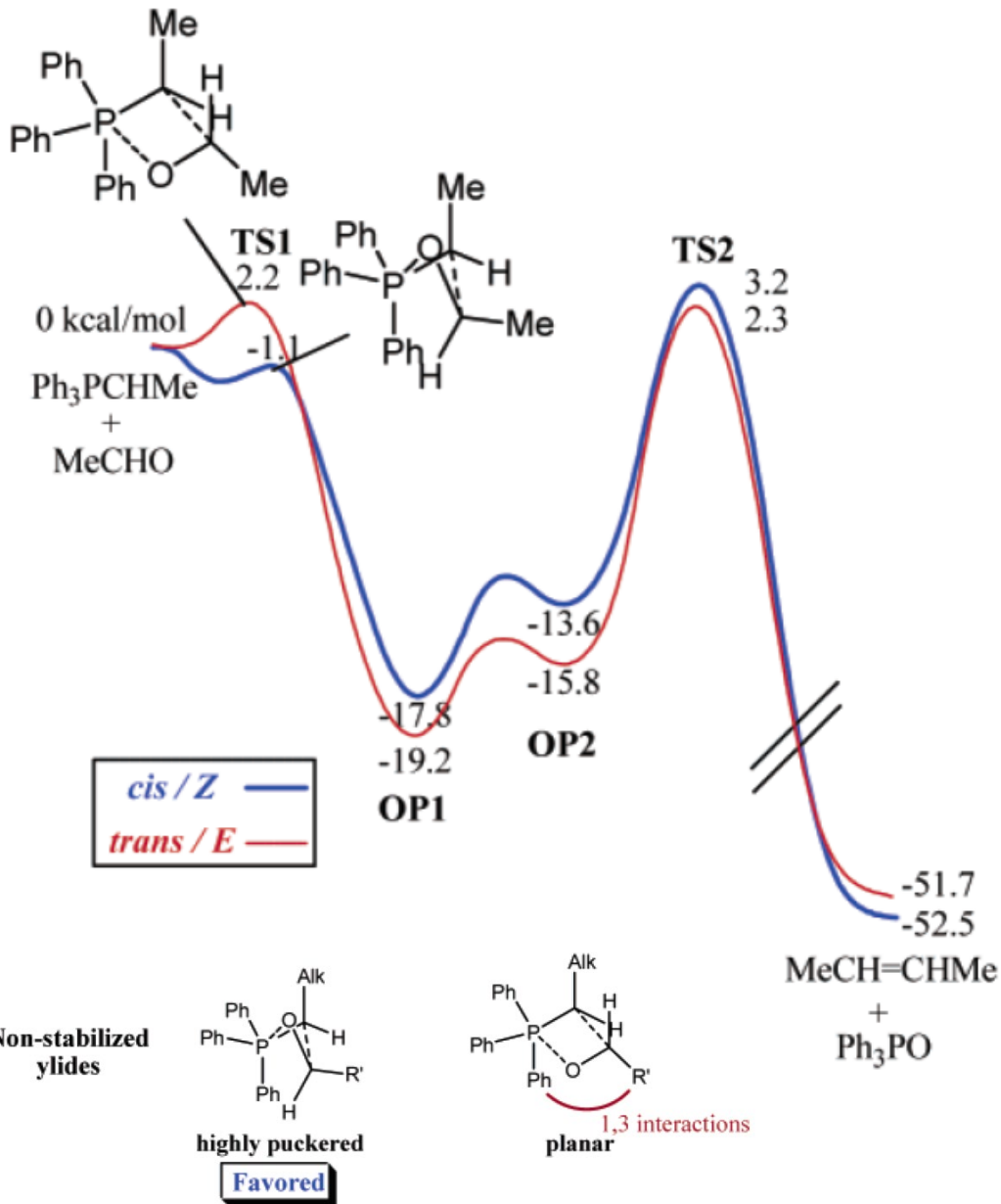
cis-Oxaphosphorin
(erythro-Konfig.)

↑ Pseudo-
Rotation



cycloreversion Üz

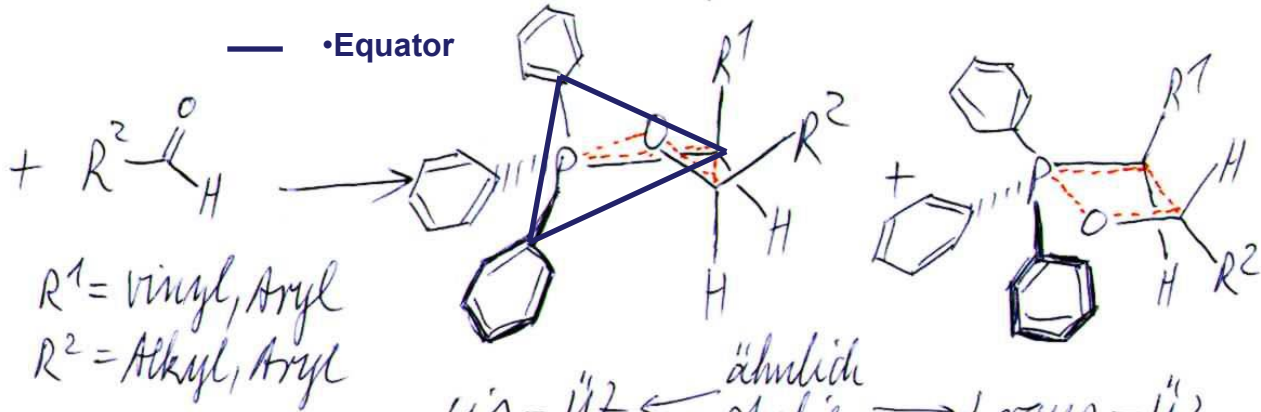
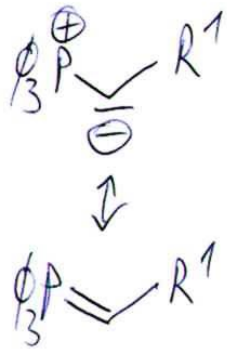




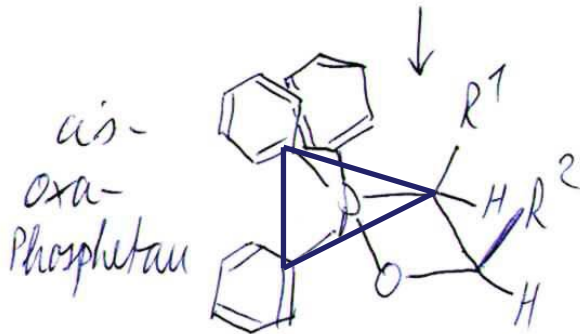
- OP-Bildung deutlich exotherm \Rightarrow nicht-stabilisierte Ylide sind hoch reaktiv
- ÜZ 1 für cis-OP liegt niedriger als für trans-OP; cis-OP ist weniger stabil als trans-OP \Rightarrow cis-OP ist das kinetisch kontrollierte Produkt, trans-OP ist das thermodynamisch kontrollierte Produkt
- Aktivierungsenergie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

• aus K. Aggarwal et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2394-2409.

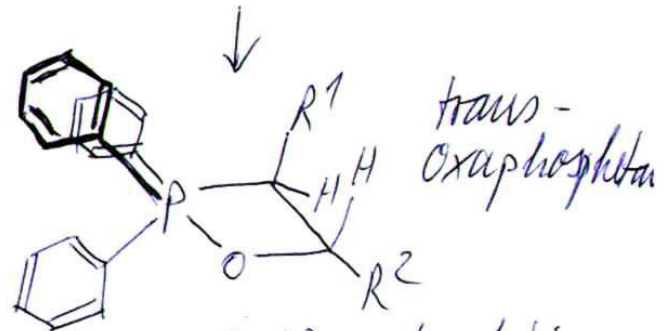
b) semi-stabilisierte Ylide \Rightarrow Mischungen aus E- und Z-Alken



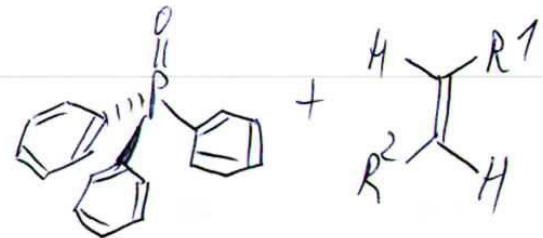
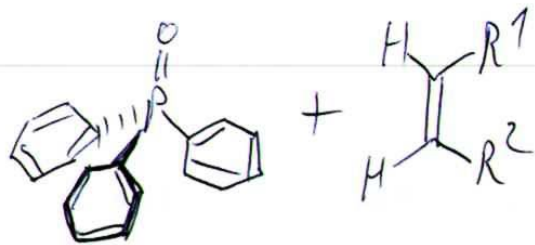
ähnlich stabil \leftarrow cis-Üz \rightarrow trans-Üz

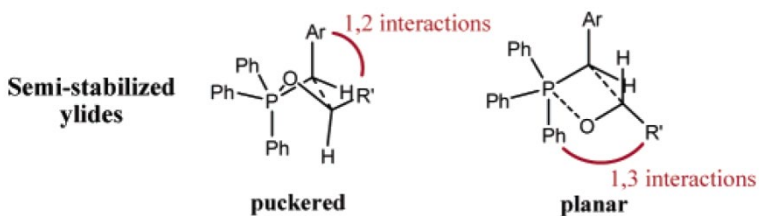
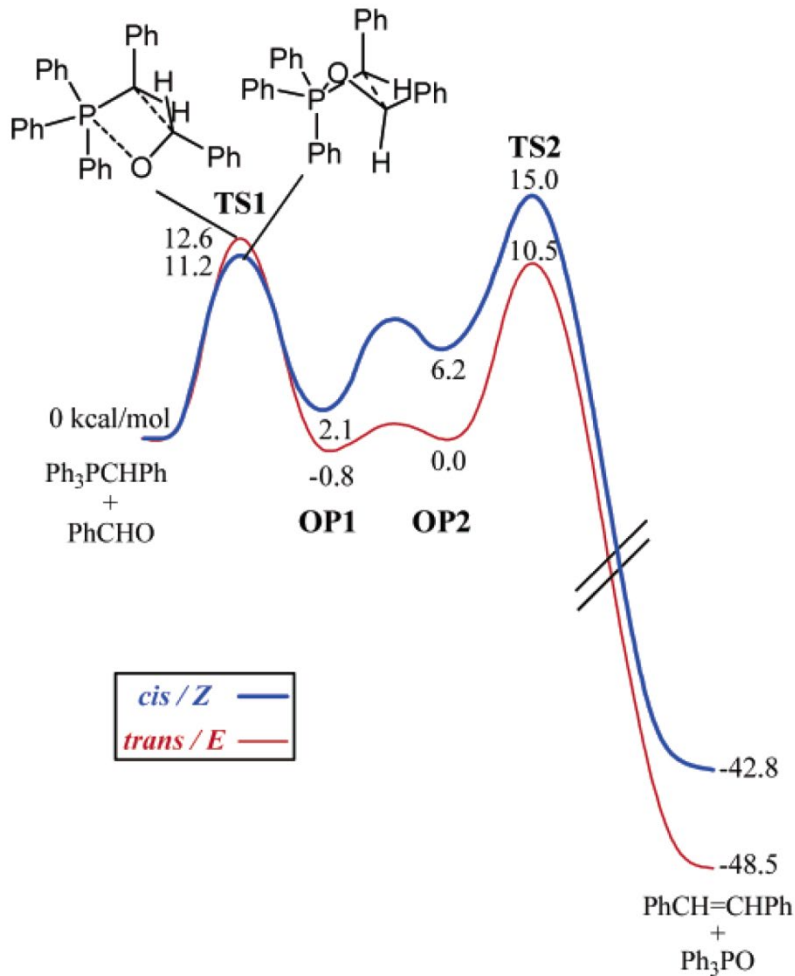


1) Pseudorotation
2) Cycloreversion



1) Pseudorotation
2) Cycloreversion

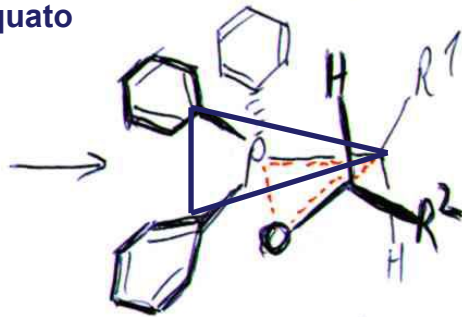
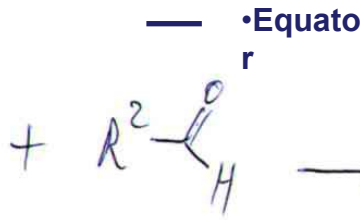
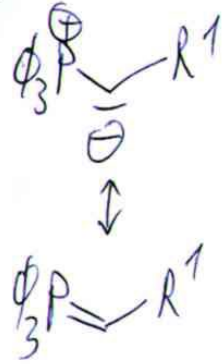




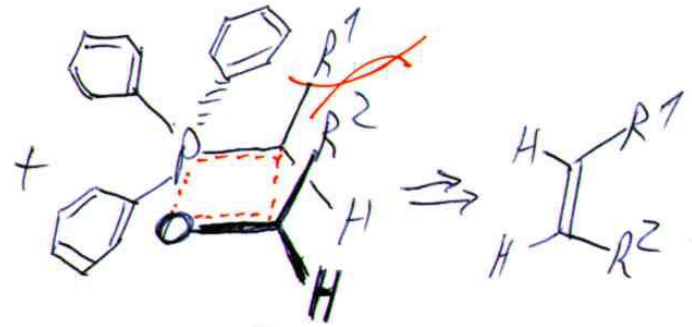
- OP-Bildung ist nur wenig exotherm und Aktivierungsenergie ist hoch \Rightarrow semi-stabilisierte Ylide sind weniger reaktiv als nicht-stabilisierte Ylide
- ÜZ 1 für cis-OP liegt (nur wenig) niedriger als für trans-OP; cis-OP ist weniger stabil als trans-OP \Rightarrow cis-OP ist das kinetisch kontrollierte 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*

• aus K. Aggarwal et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2394-2409.

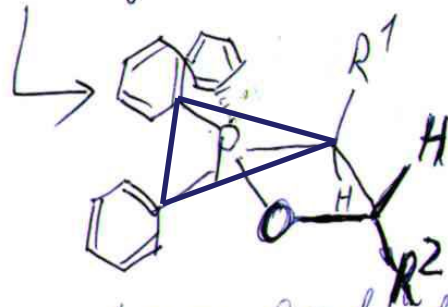
c) stabilisierte Ylide \Rightarrow bevorzugt E-Alken (trans-Dolbi)



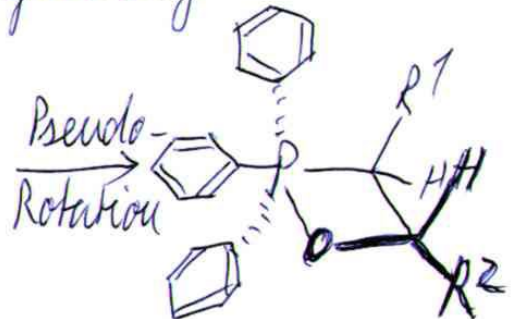
trans-Üz
günstig



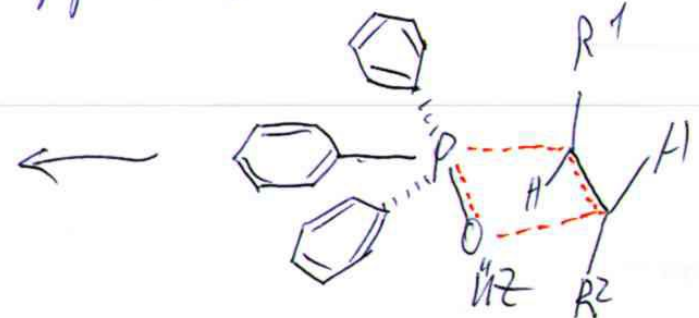
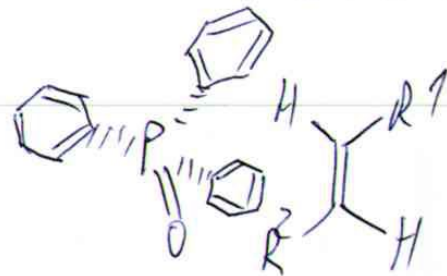
cis-Üz
ungünstig

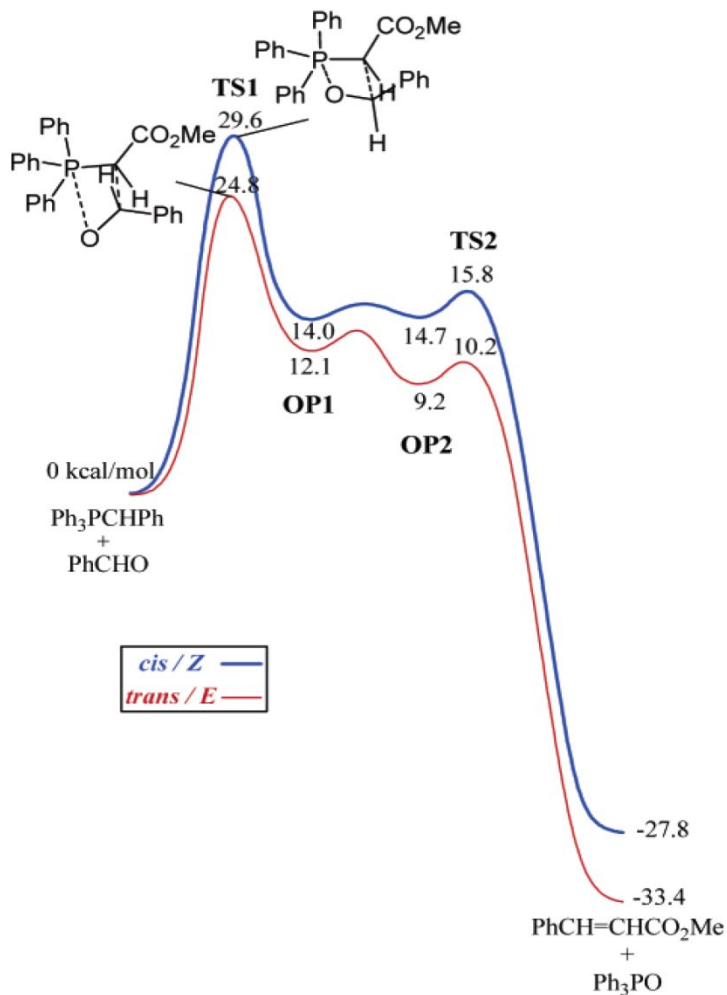


trans-Oxaphosphetan
(threo-Konfiguration)

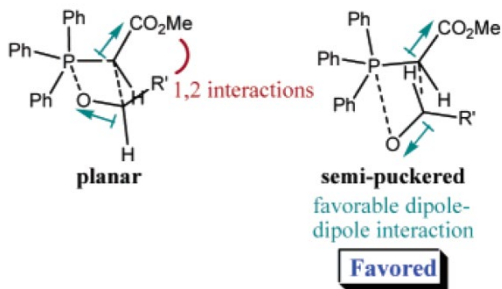


↙ Cyclereversion





Stabilized ylides

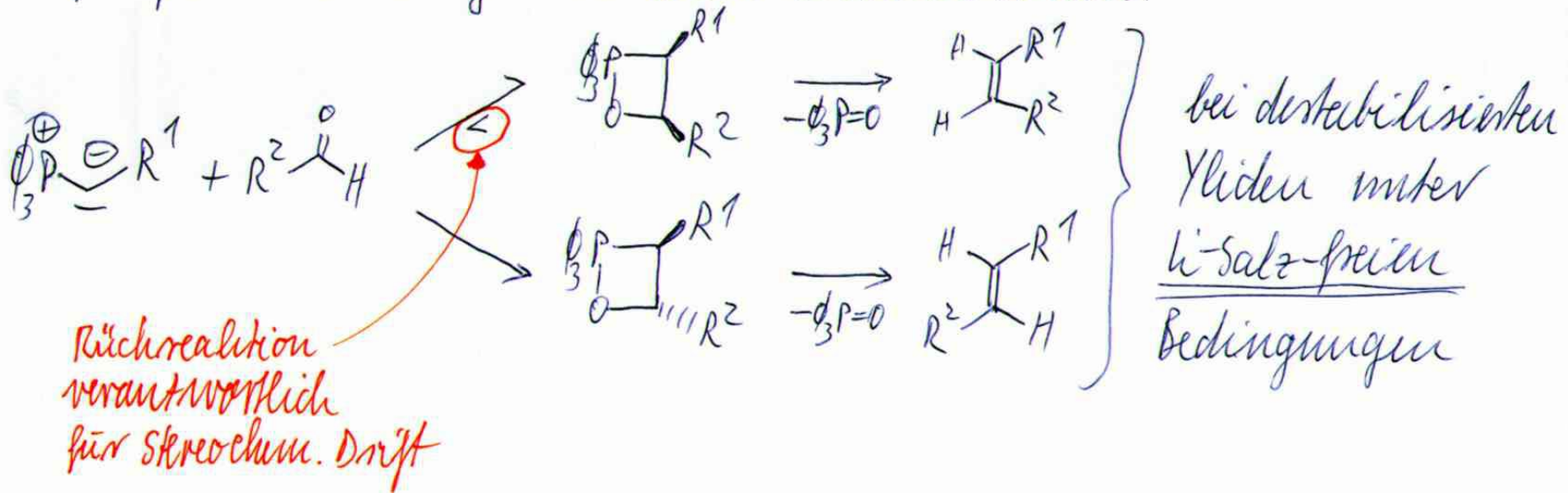


- OP-Bildung deutlich endotherm \Rightarrow stabilisierte Ylide sind die am wenigsten reaktiven Ylide
- ÜZ 1 für trans-OP liegt niedriger als für cis-OP; cis-OP ist weniger stabil als trans-OP \Rightarrow trans-OP ist das kinetisch kontrollierte Produkt und bei nebenstehendem Beispiel gleichzeitig das 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*

• aus K. Aggarwal et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2394-2409.

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.



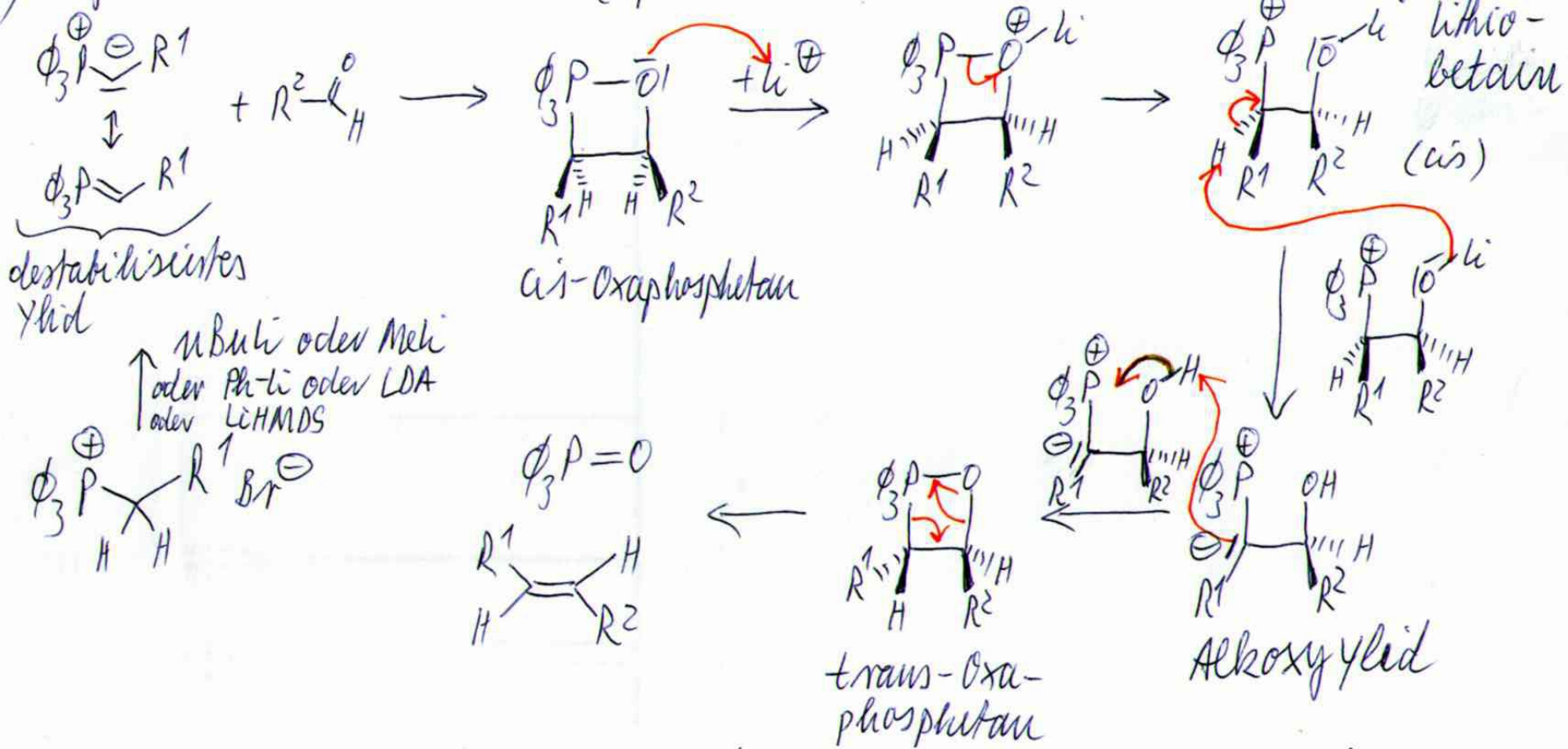
② Wittig-Reaktion in Anwesenheit von Li-Salzen

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.

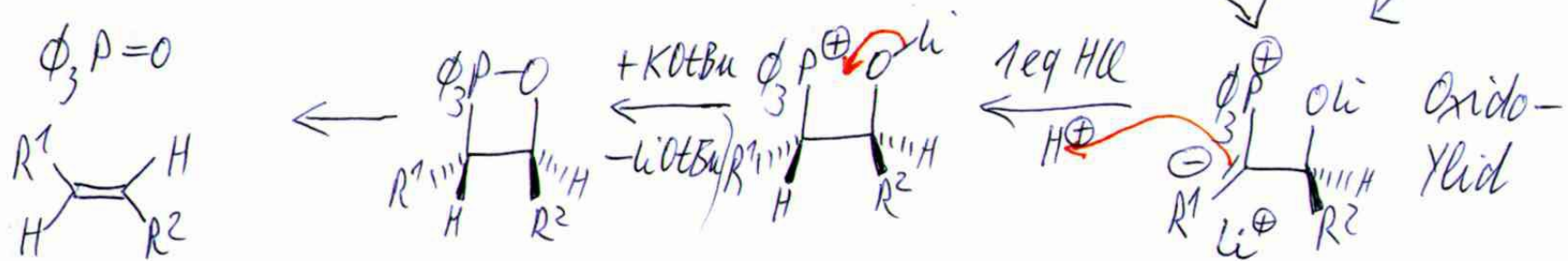
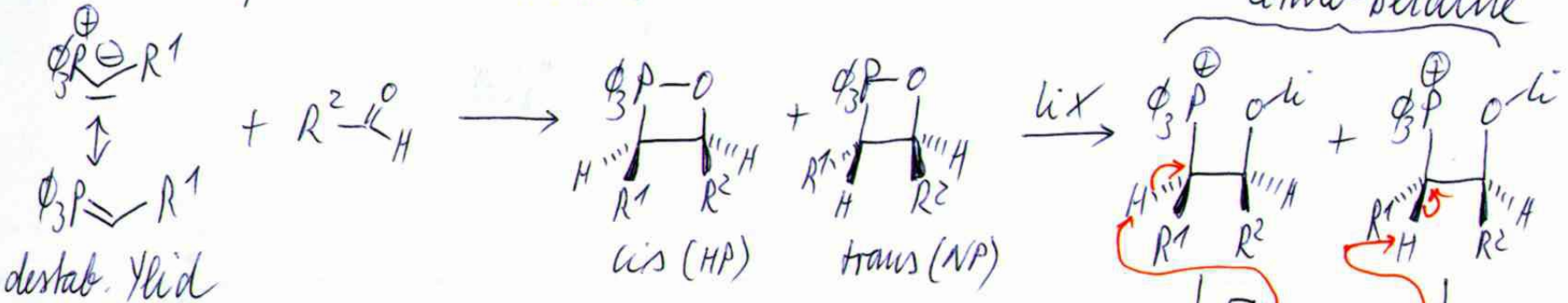
⊕) Möglicher Mechanismus (Spekulation; basiert auf Schlosser-Variante)



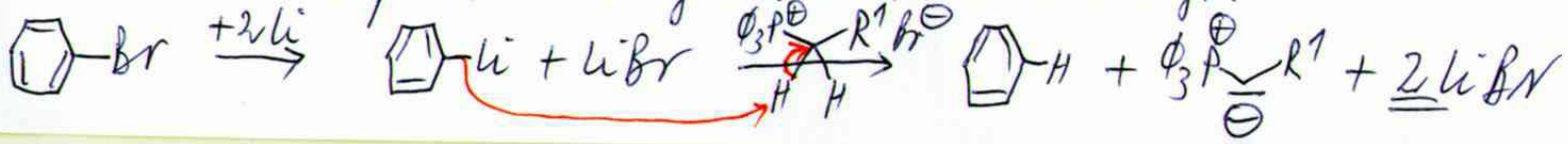
lithio-betain ist experimentell nachgewiesene Zwischenstufe (Tiefemperatur - ^{31}P -NMR)

c) Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion

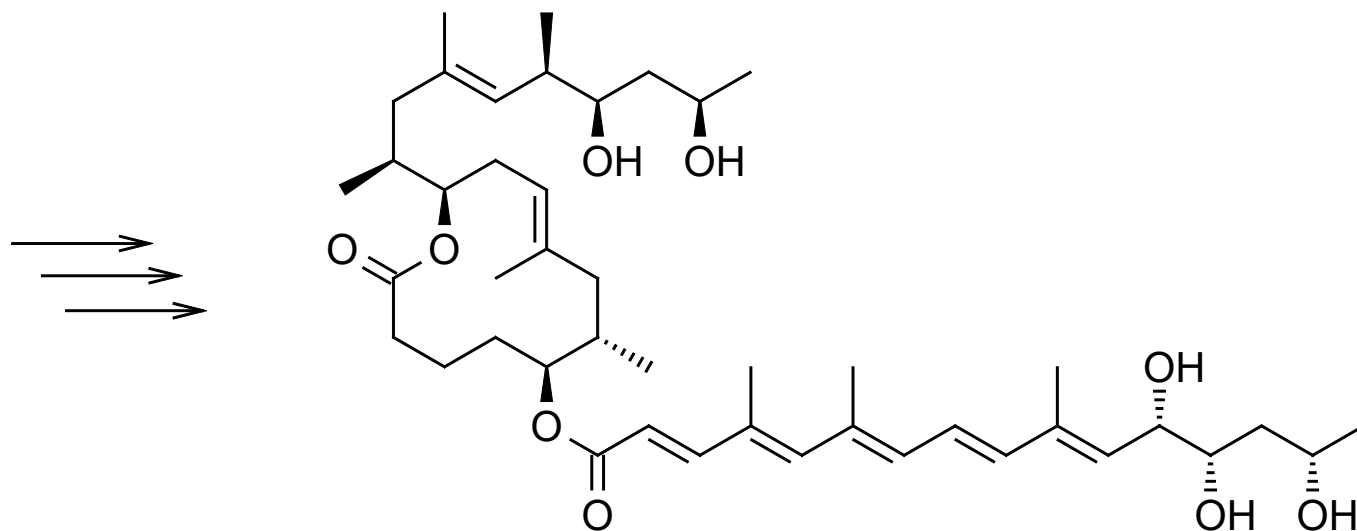
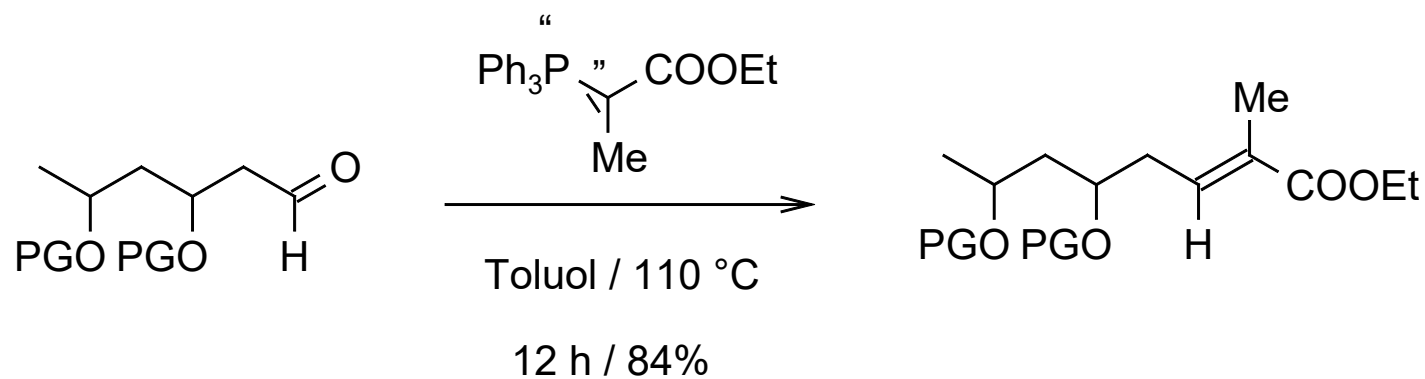
wurde entwickelt, um auch destabilisierte Ylide vollständig in trans-Alkene überführen zu können.



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

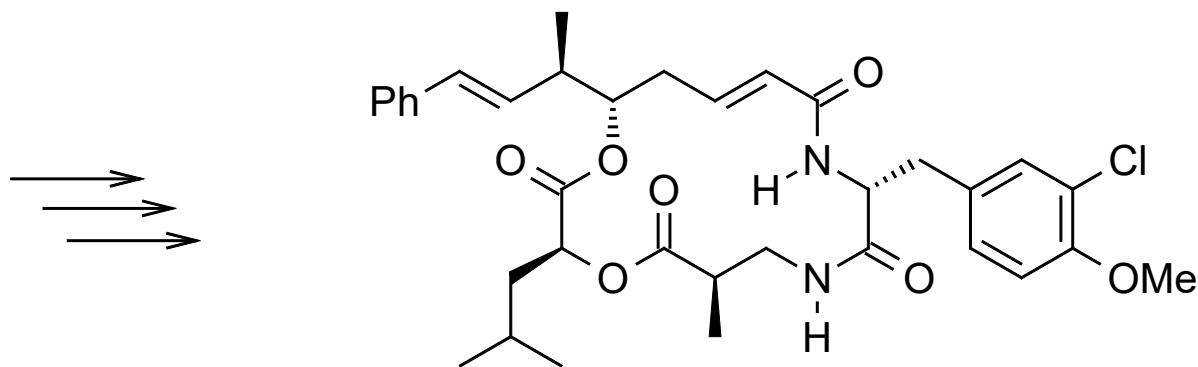
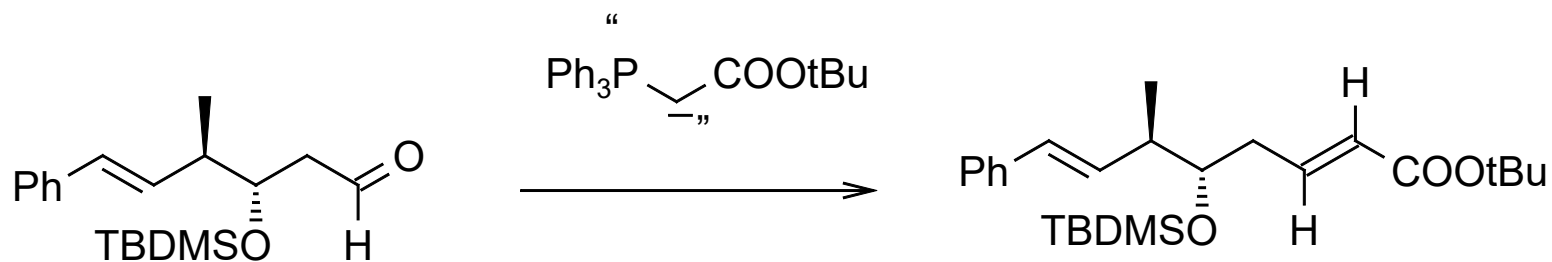


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Mycolacton



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

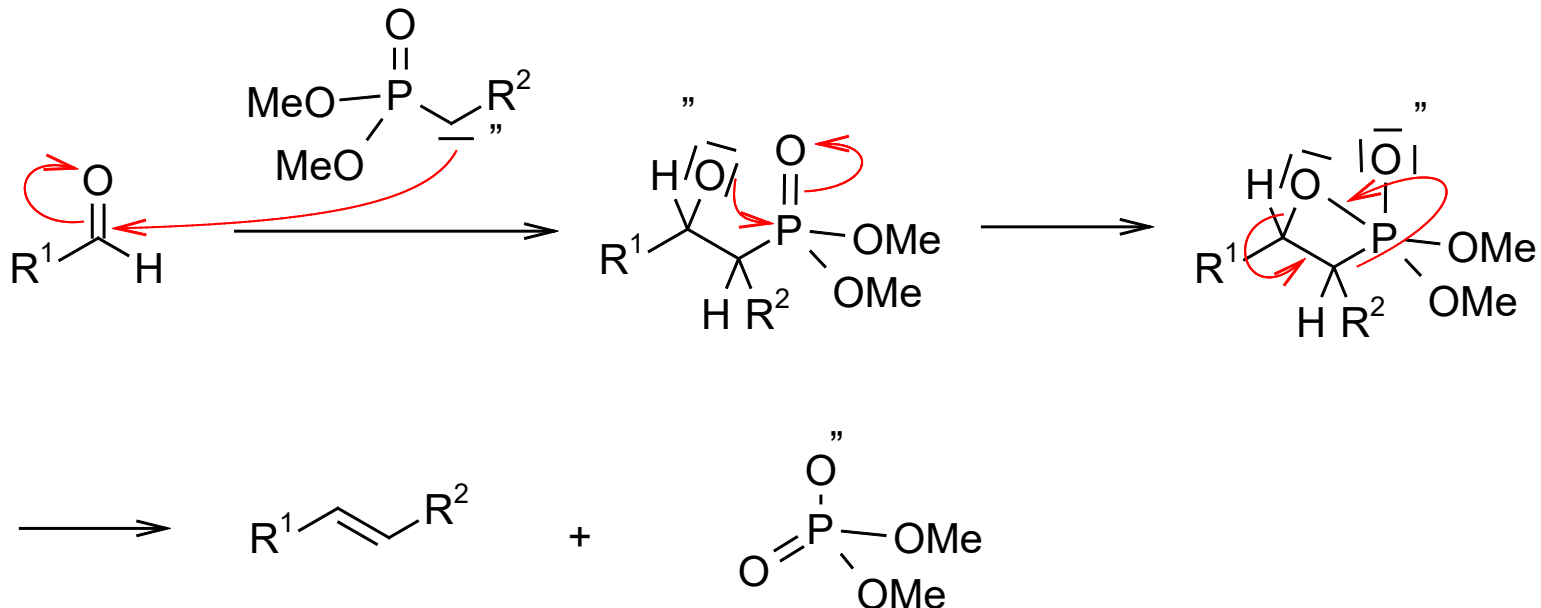
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Cryptophycin 3



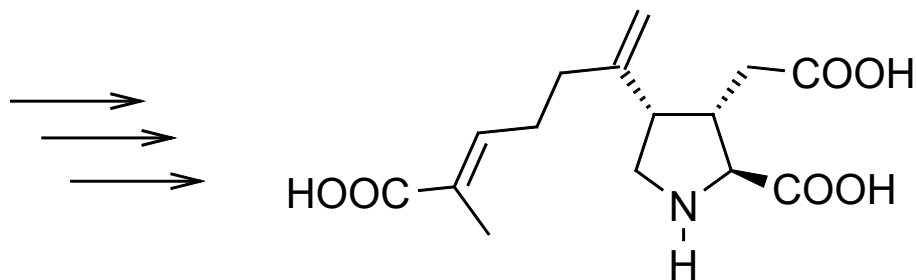
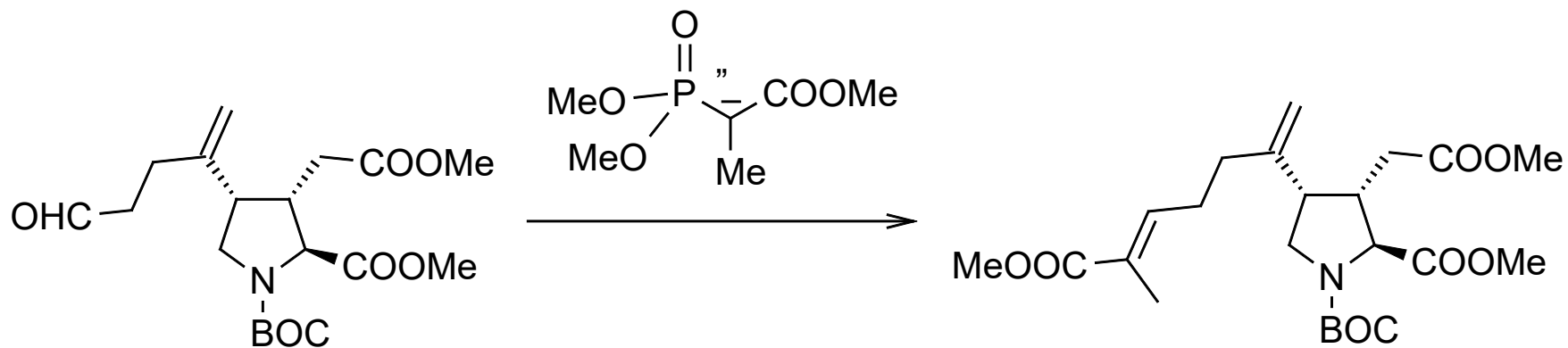
M. E. Maier et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 317-325.

3.5. aus Aldehyden durch Horner-Emmons-Reaktion

- **OC2: Kapitel 6. Carbonylreaktionen**
- Aldehyde reagieren mit deprotonierten Phosphonaten zu trans-Alkenen
- Mechanismus: Addition an Carbonylgruppe – Ringschluss zum Oxaphosphetan – konzertierter Zerfall des Oxaphosphetans zu Phosphorsäureester (wasserlöslich!) und Alken

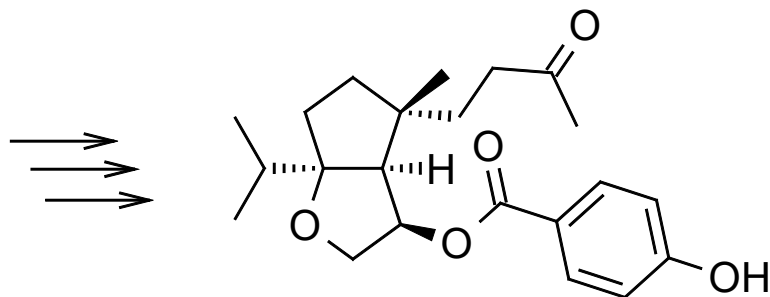
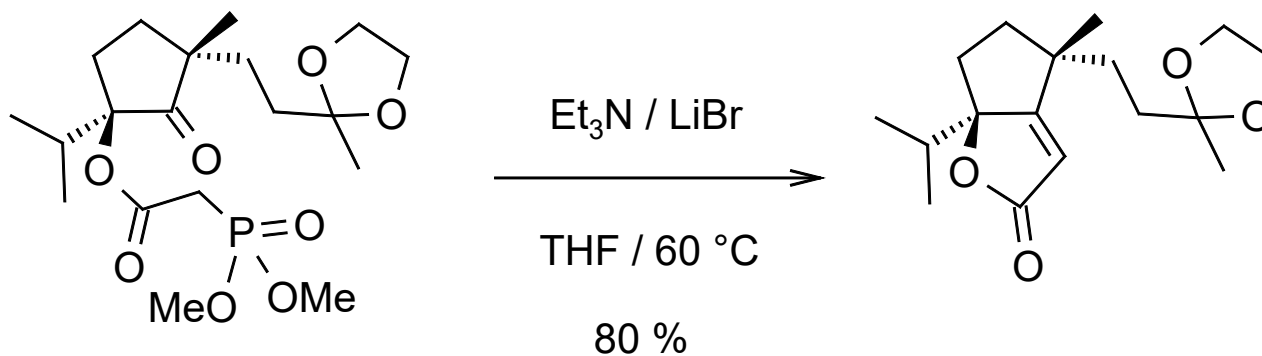


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Isodominsäure



J. Clayden et al., *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 2412-2413 (2005)

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Kuhistaferon

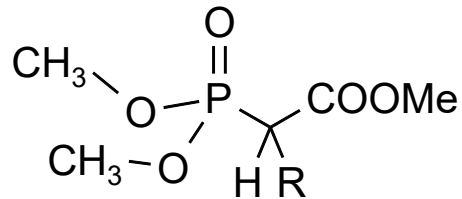


K. Shishido et al., *Tetrahedron Lett.* **46**, 1269-1271 (2005)

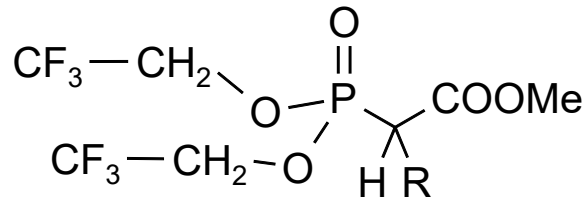
3.6. aus Aldehyden durch Still-Gennari-Reaktion und Ando-Reaktion

- Aldehyde reagieren mit deprotonierten Phosphonaten zu cis-Alkenen
- Mechanismus: vermutlich analog zur Horner Emmons-Reaktion
- veränderte elektronische Eigenschaften am P bewirken vermutlich den umgekehrten stereochemischen Verlauf

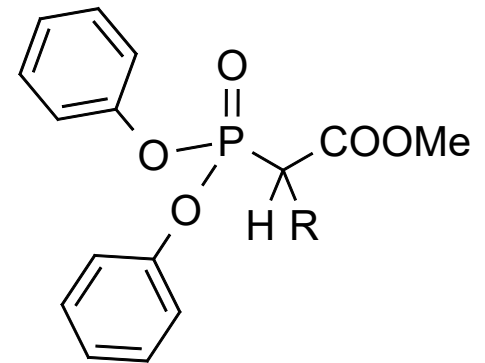
Horner-Emmons



Still-Gennari



Ando

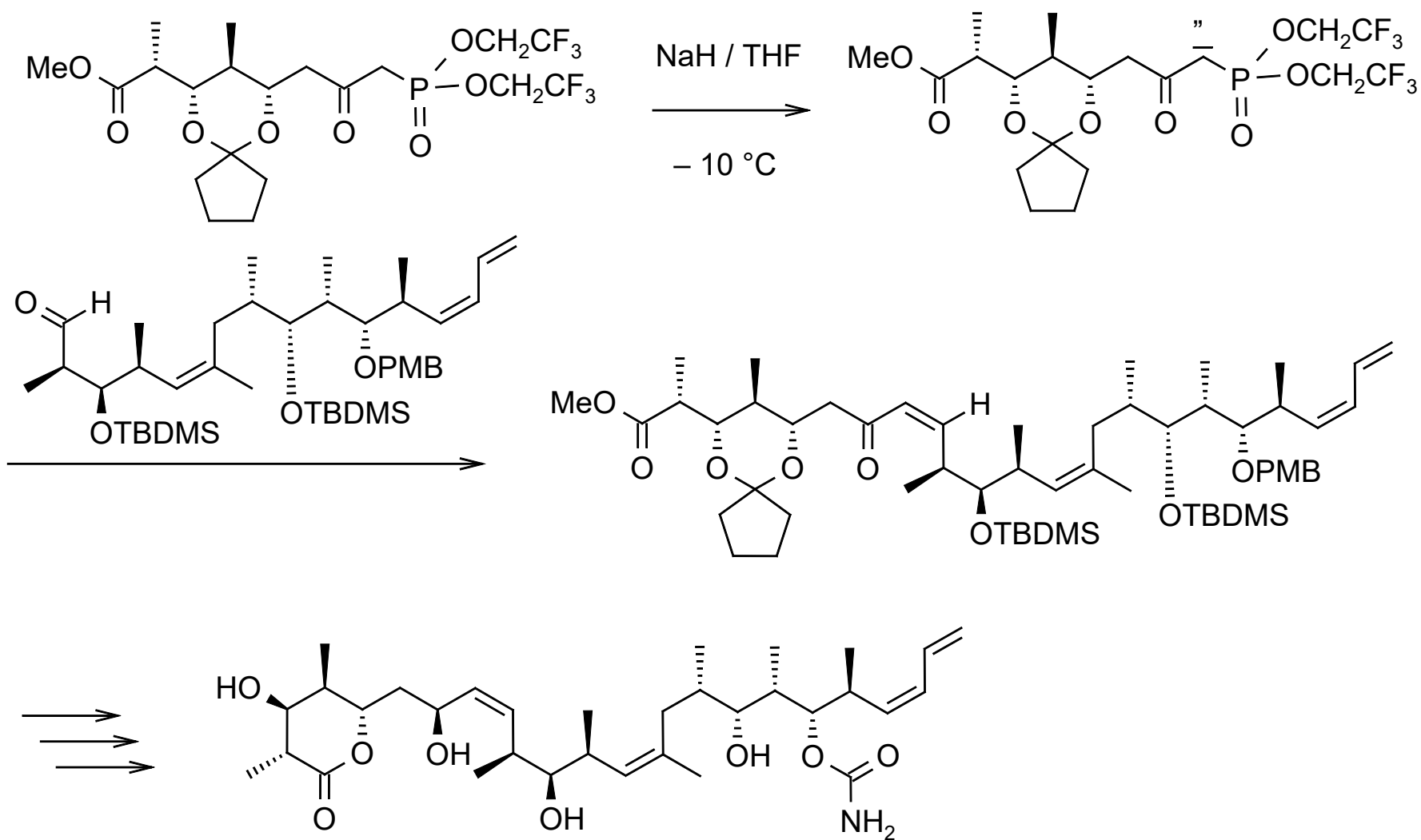


LDA, LHMDs, NaH, KOtBu

KHMDS / 18-K-6

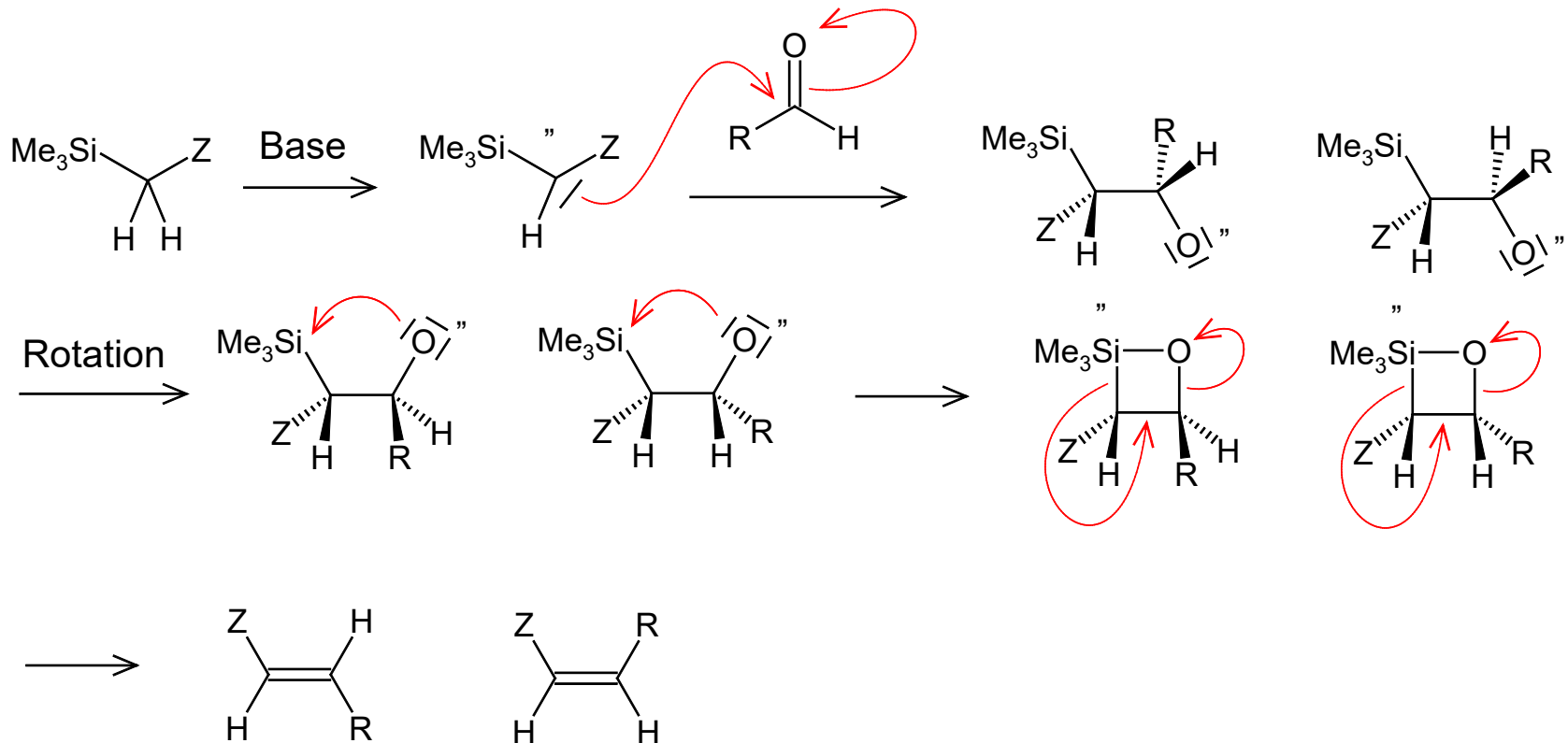
KHMDS / 18-K-6

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Discodermolid

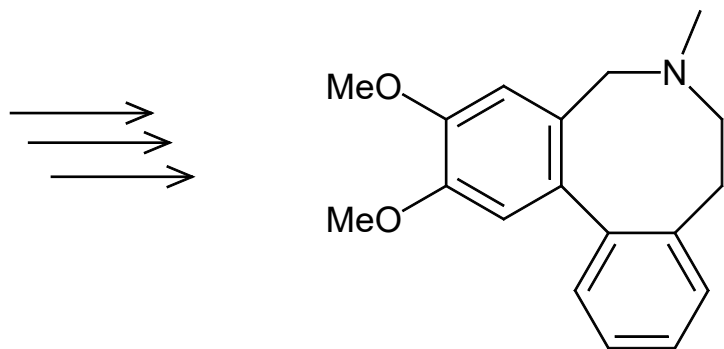
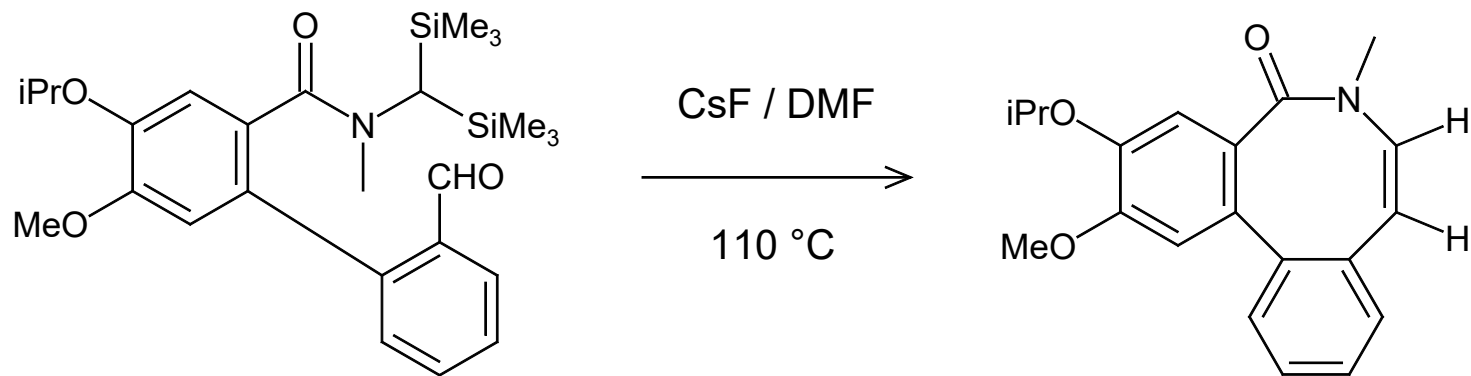


3.7. aus Aldehyden/Ketonen durch Peterson-Olefinierung

- 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

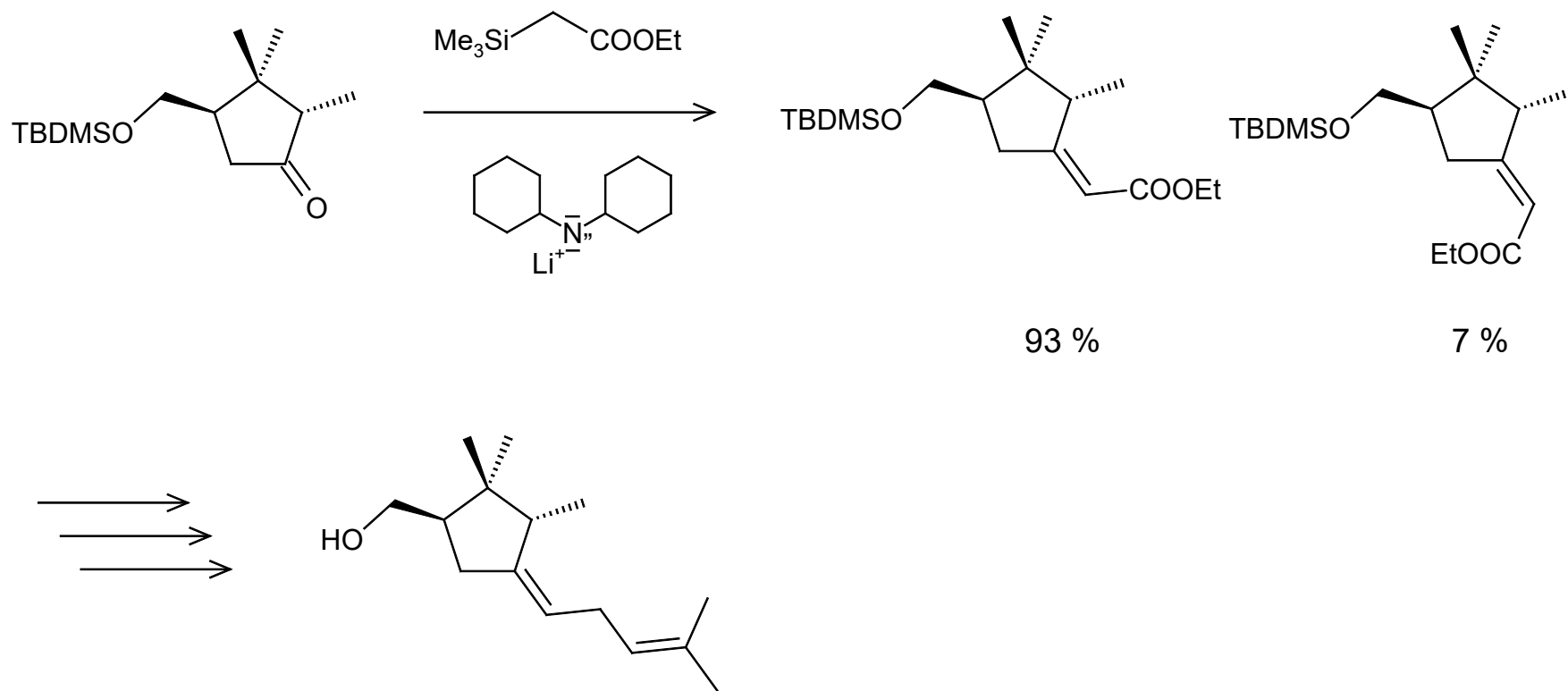


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Buflavin



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

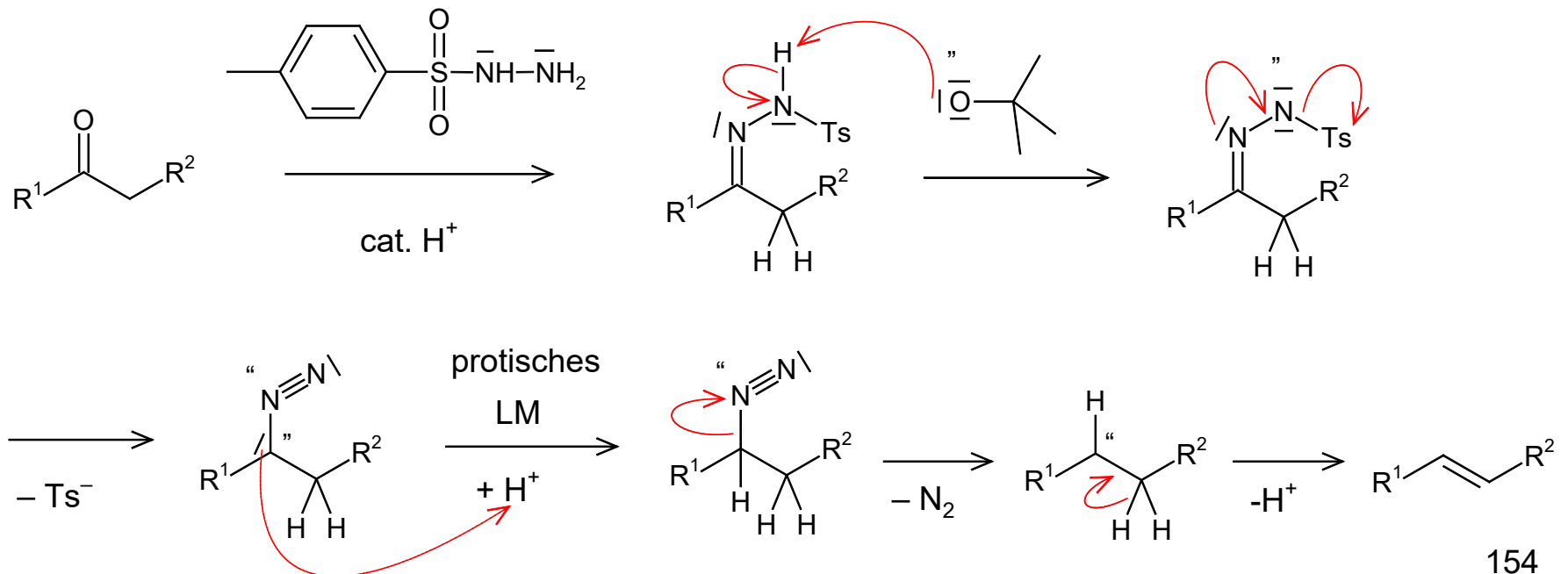
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Lancifolol



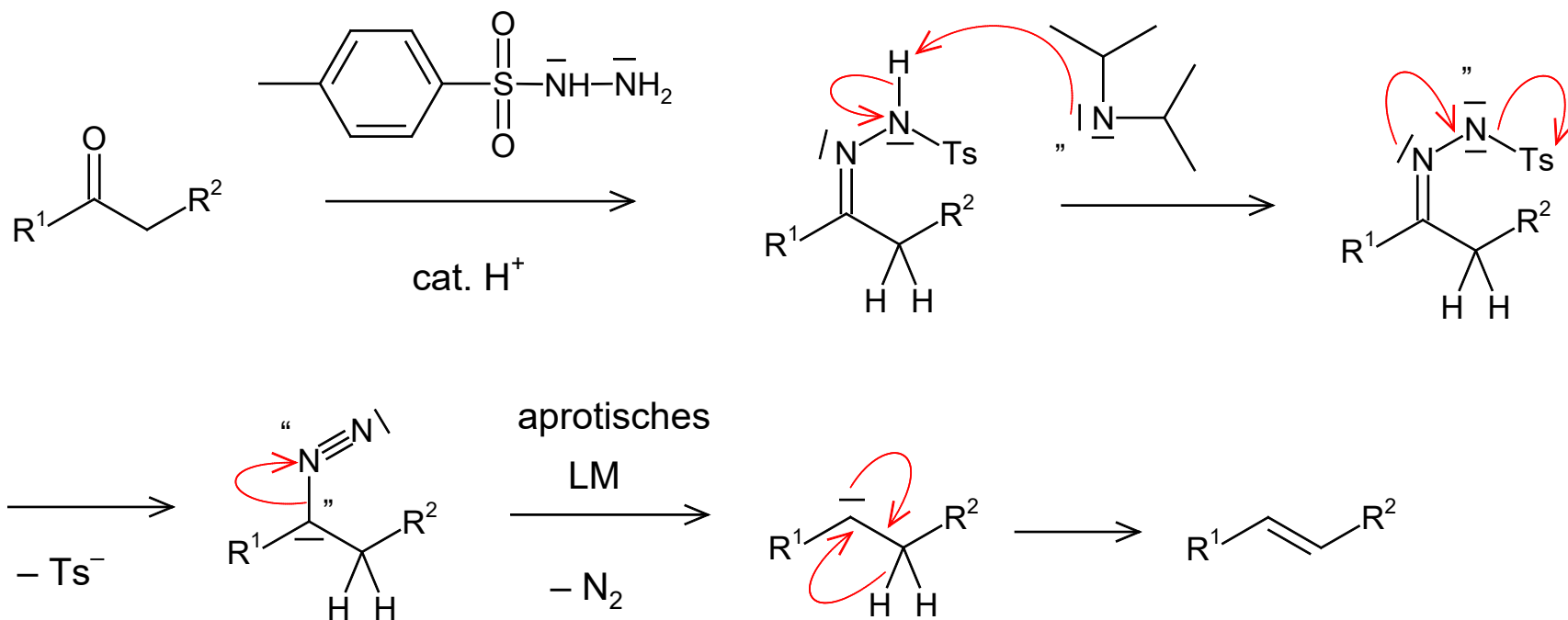
H. Monti et al., *Tetrahedron Lett.* **42**, 6125-1328 (2001).

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

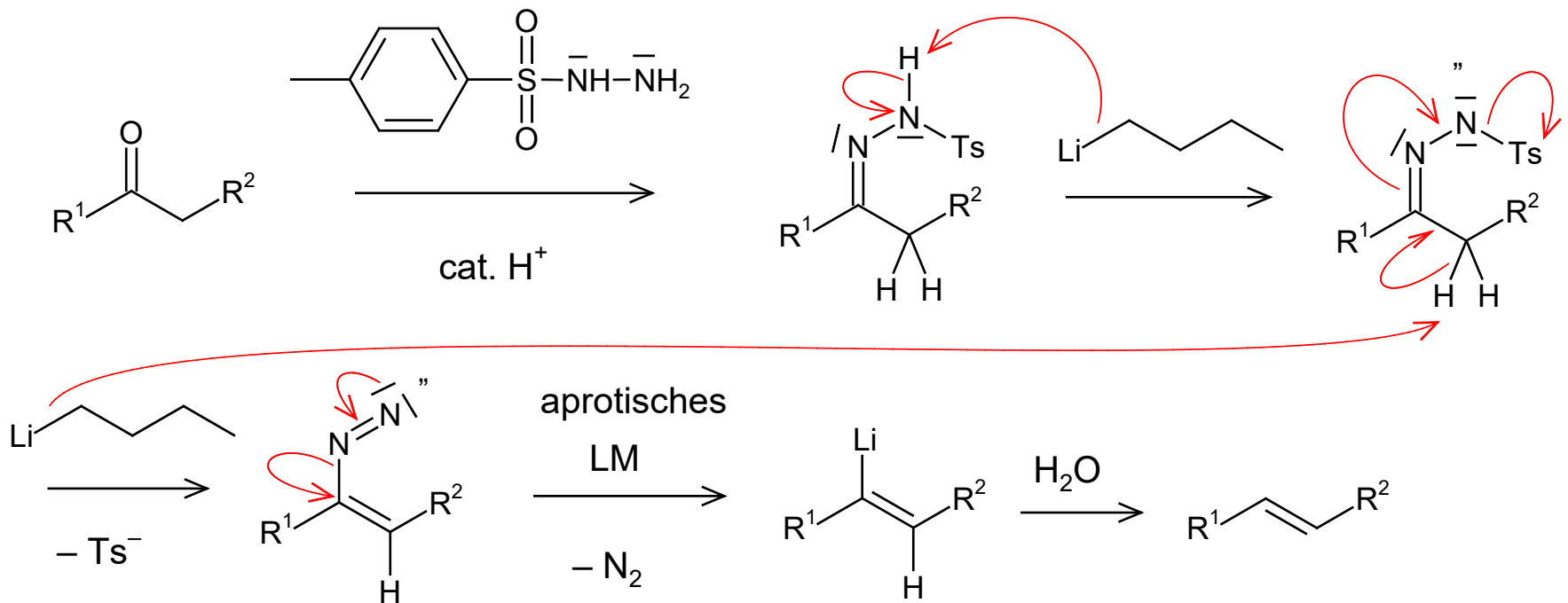
- Bei der Bamford-Stevens-Reaktion werden Aldehyde oder Ketone mit mindestens einem α -H-Atom in Alkene überführt.
- Zunächst wird aus der Carbonylverbindung das Tosylhydrazon hergestellt. Das Tosylhydrazon kann basisch unter protischen Bedingungen (NaOEt/EtOH oder KOtBu/tBuOH) gespalten werden.



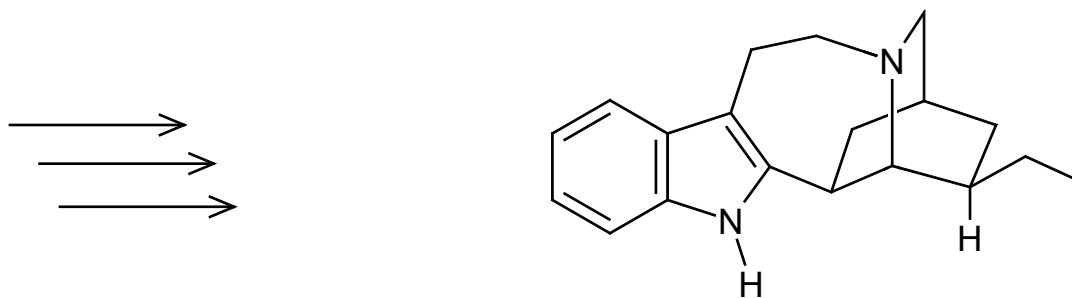
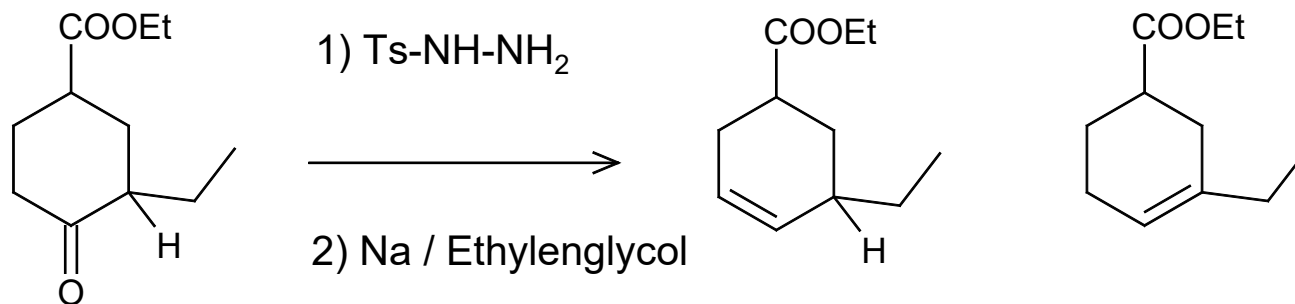
- Man kann das Tosylhydrazon auch unter aprotischen Bedingungen (LDA/THF, NaH/Dioxan usw.) spalten.



- Verwendet man als Base 2 Äquivalente MeLi, nBuLi, secBuLi, tBuLi oder eine andere Li-organische Verbindung, dann läuft die Shapiro-Reaktion ab.

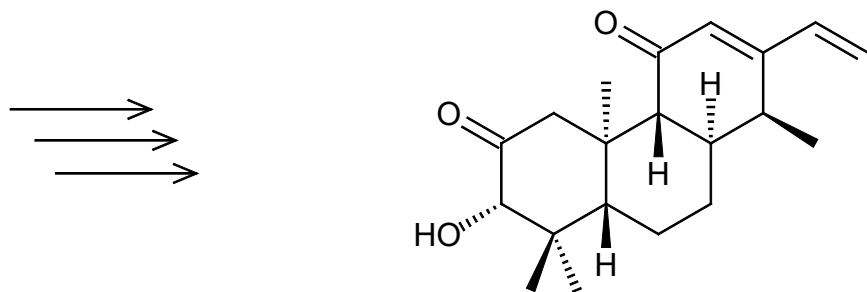
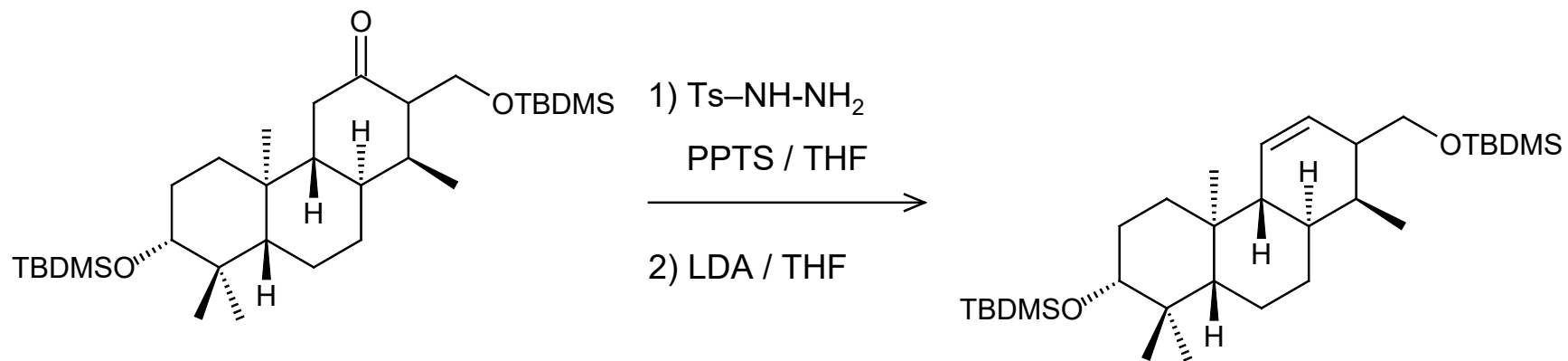


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Ibogamin



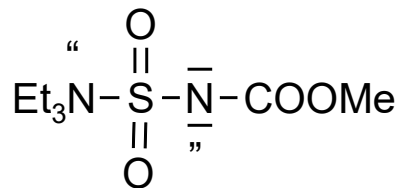
J. W. Huffman et al., *J. Org. Chem.* **50**, 1460-1464 (1985)

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Phytocassan D

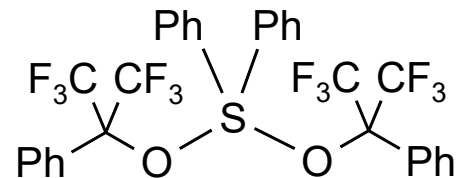


3.9. aus Alkoholen durch Wasserabspaltung

- 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

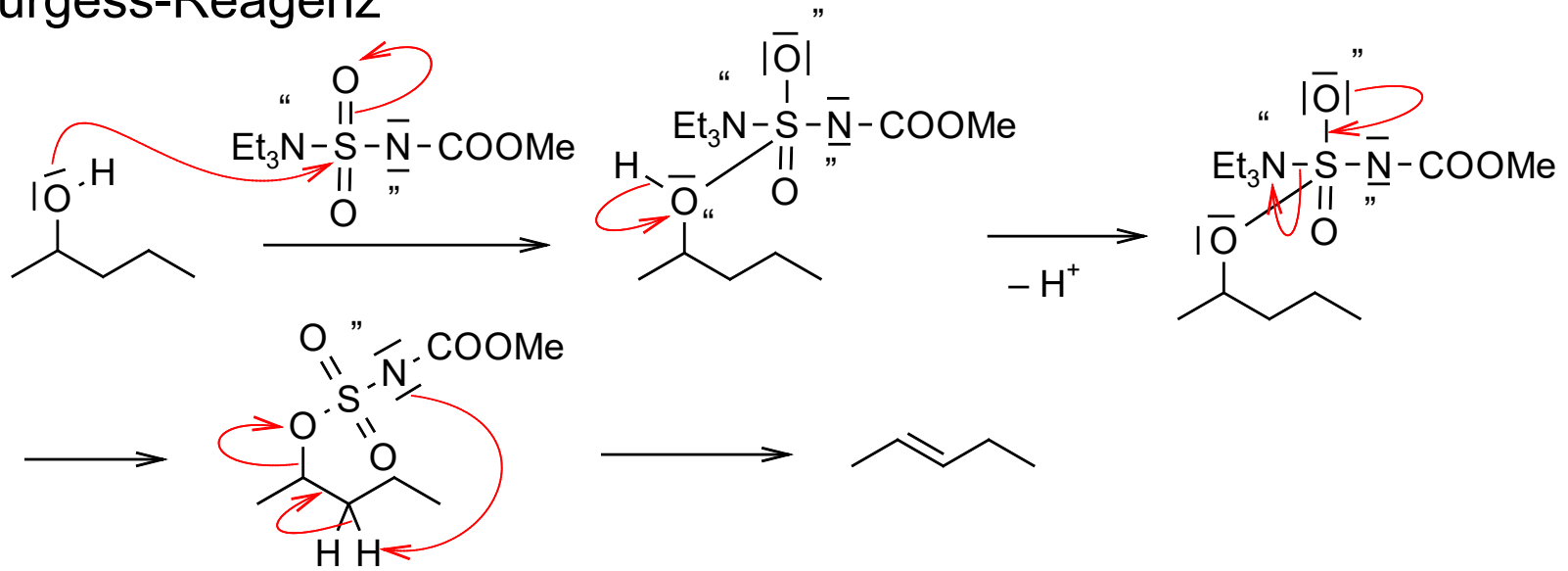


Burgess

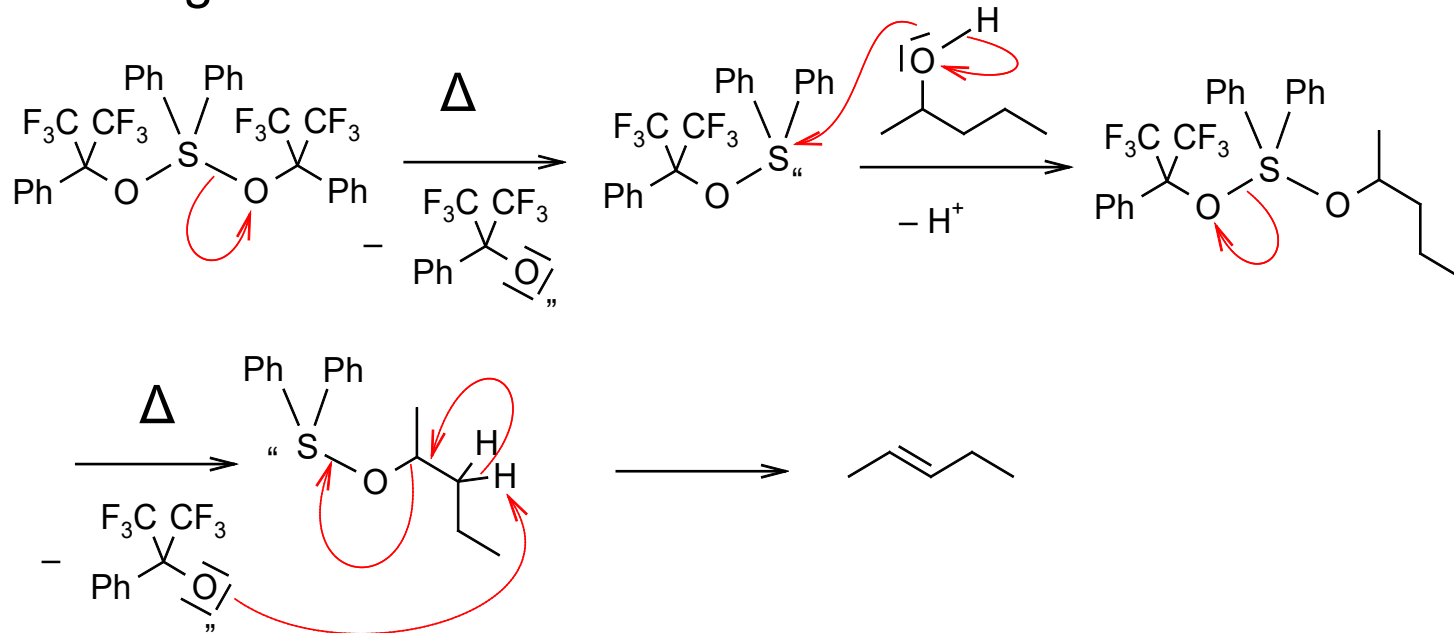


Martin

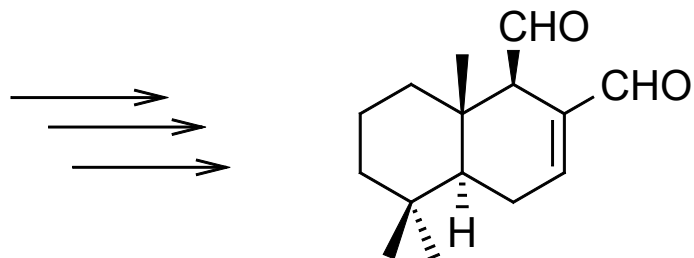
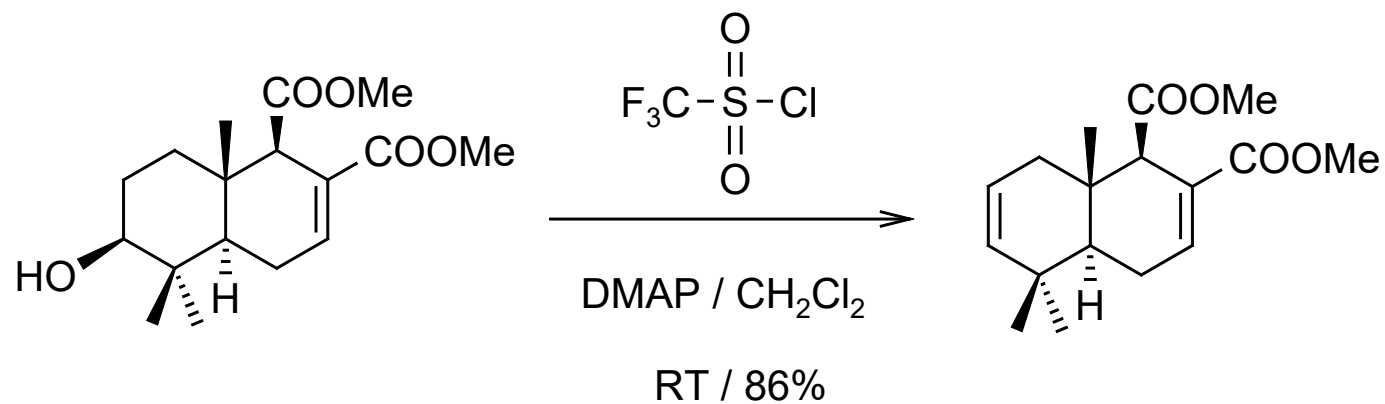
Burgess-Reagenz



Martin-Reagenz



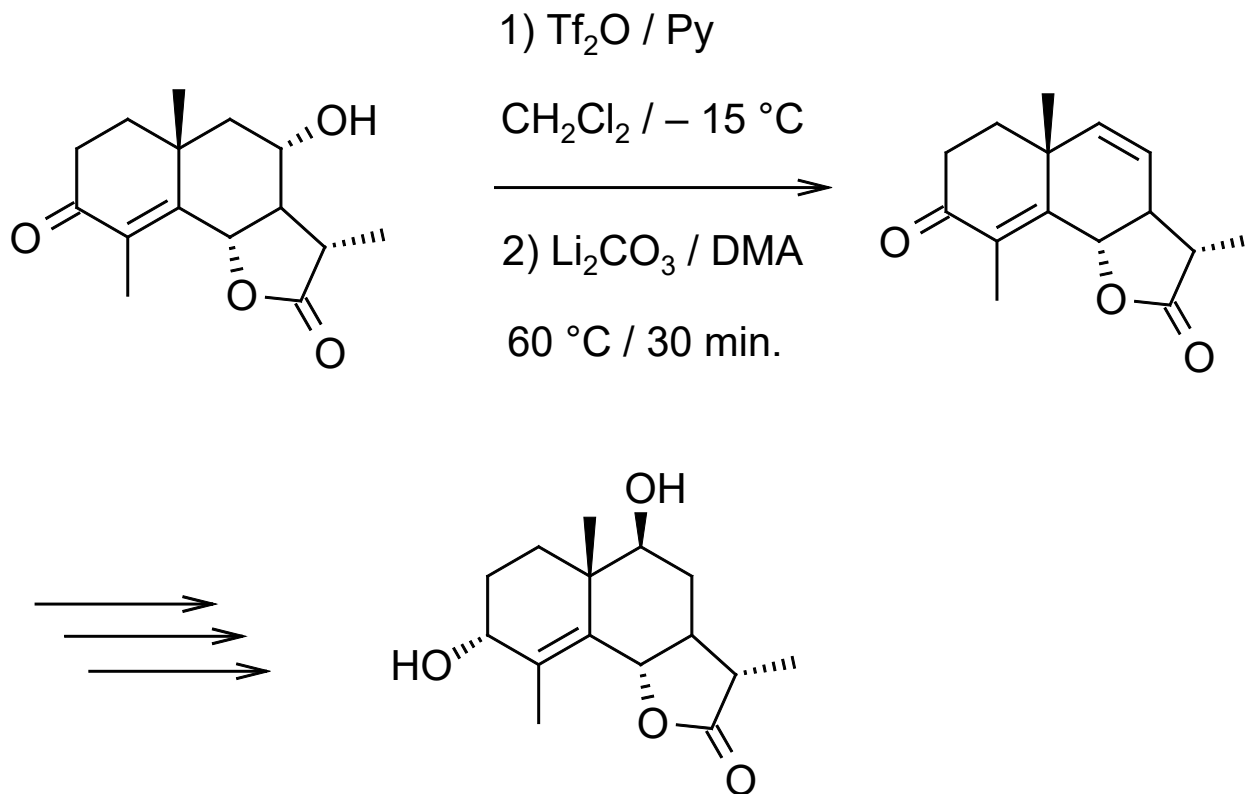
Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Polygodial



Frasshemmer
für Insekten

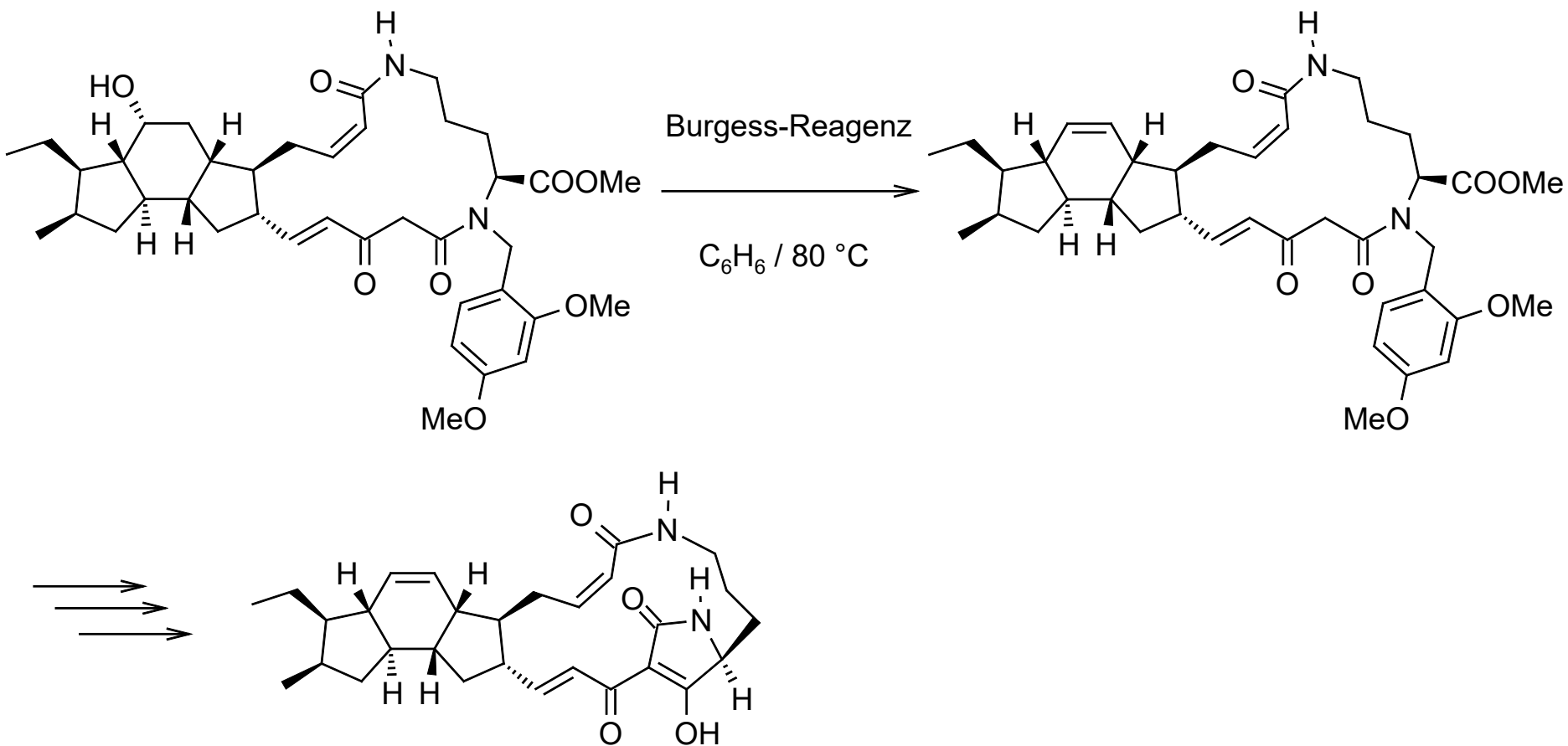
K. Mori et al., *Tetrahedron* **42**, 273-281 (1986)

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Herbolid E



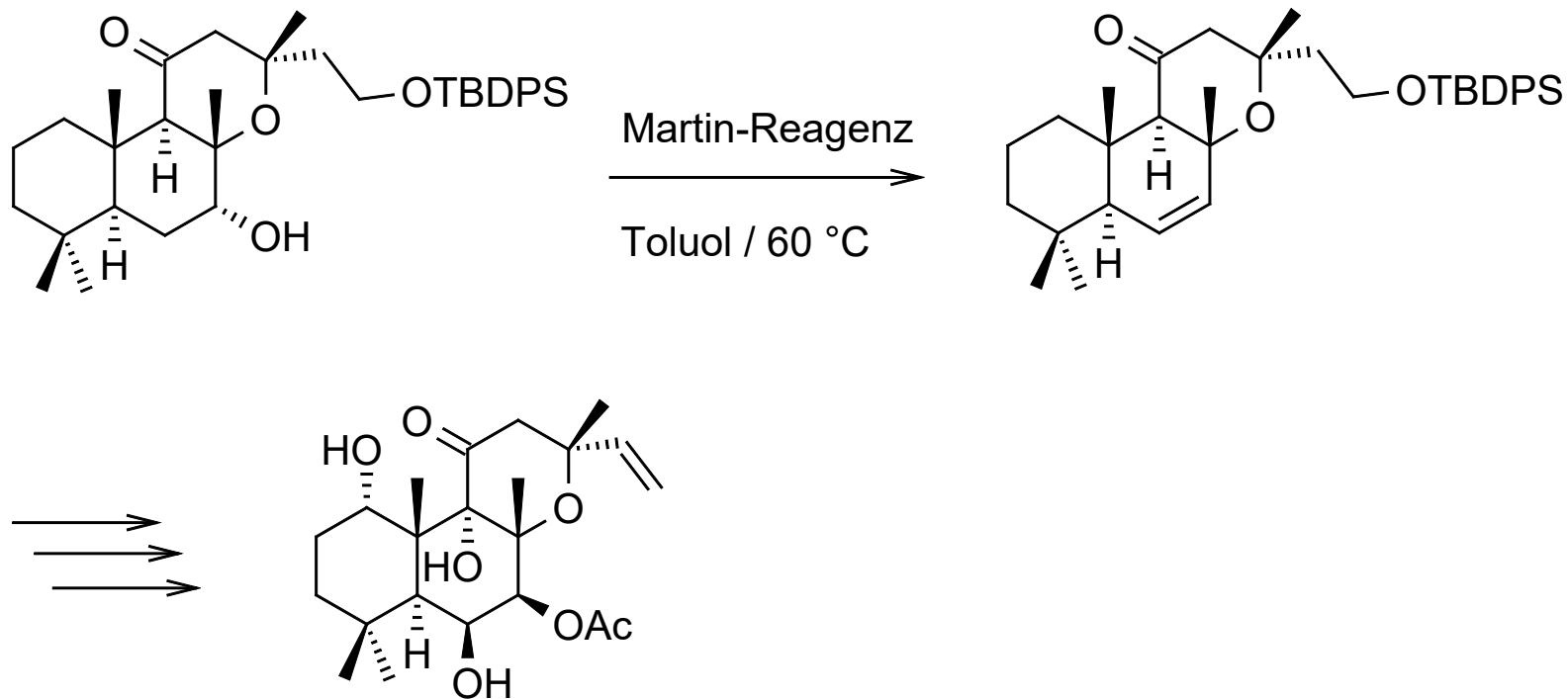
J. R. Pedro et al., *Tetrahedron Lett.* **33**, 5253-5256 (1992).

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Ikarugamycin



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

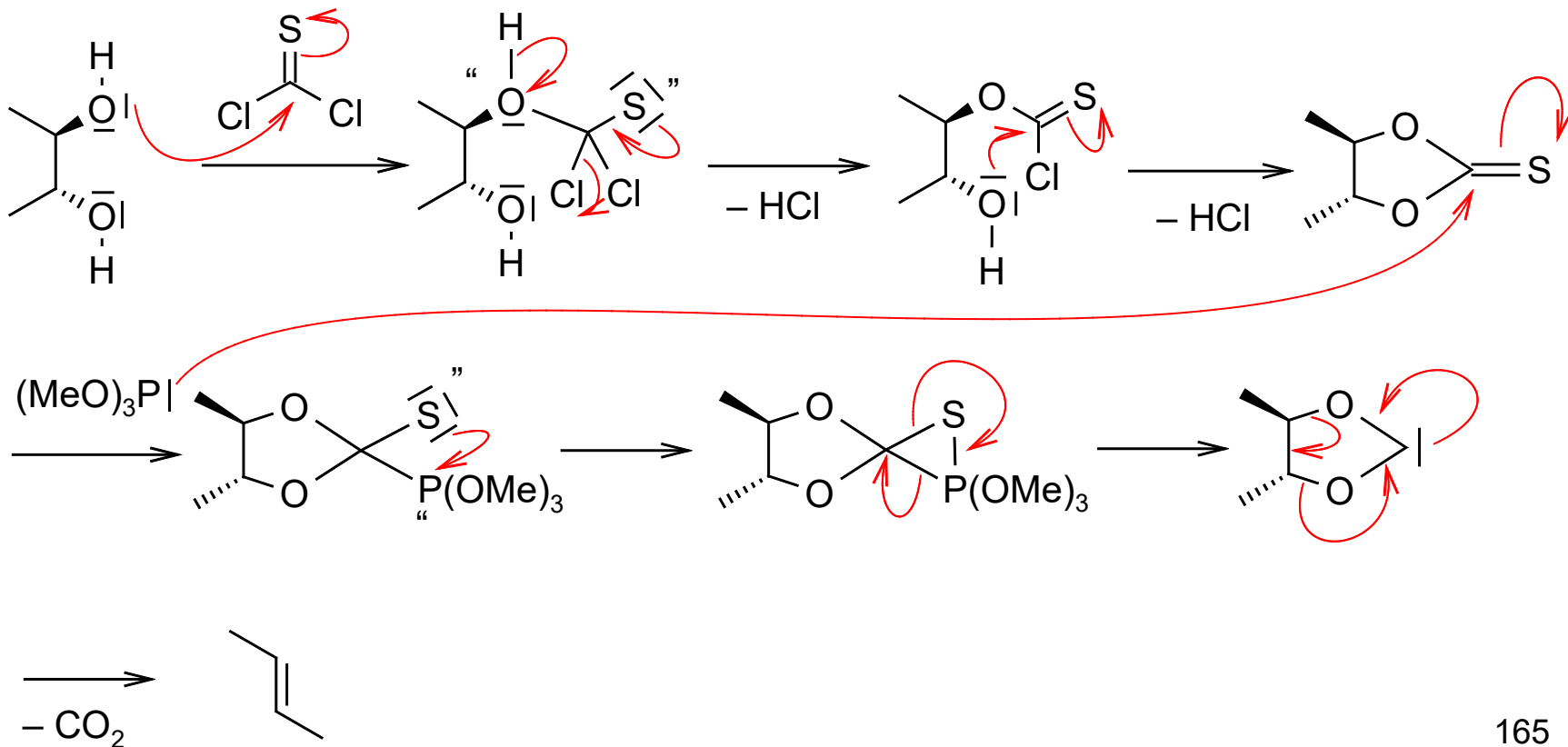
Beispiel 4) Teilschritt einer Synthese von Forskolin



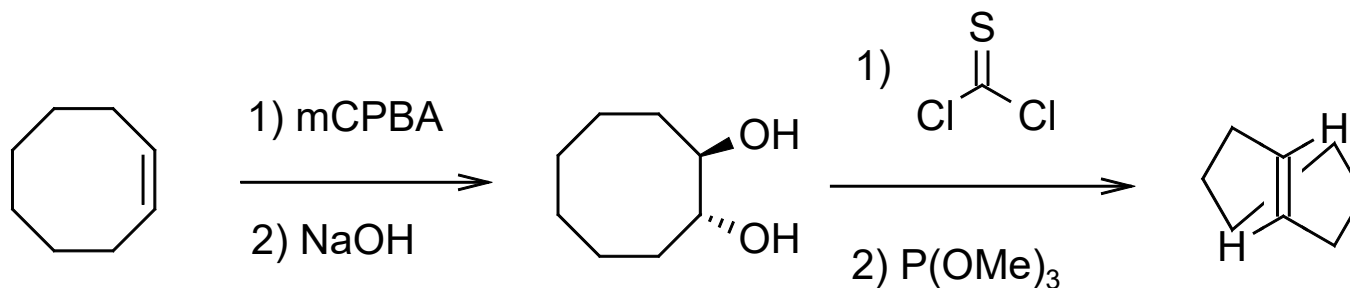
P. Weltzel et al., *Tetrahedron* **51**, 2947-2952 (1995).

3.10. 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



Beispiel: Teilschritt einer Synthese von trans-Cycloocten

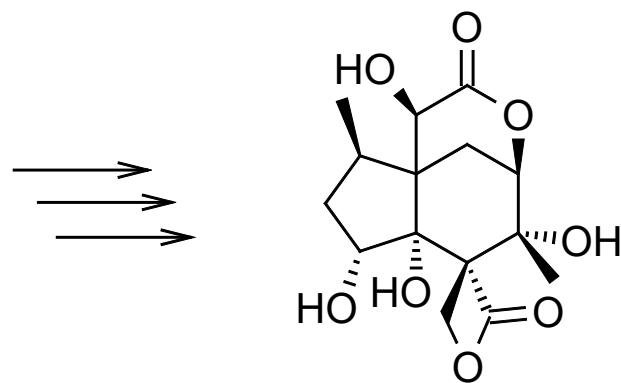
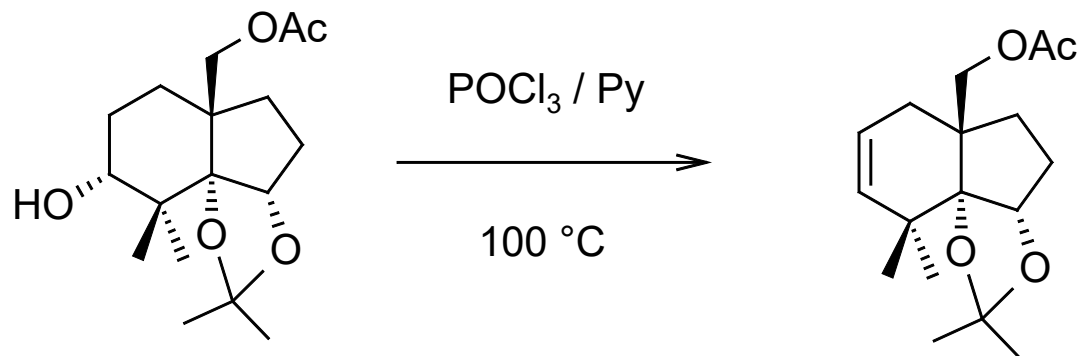


E. J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 934-935 (1965).

3.11. aus Halogeniden durch Eliminierung von HX

- **OC2: Kapitel 3. Eliminierung**
- Oft überführt man OH-Gruppen in situ in das Halogenid und eliminiert im Basischen (mit POCl_3)
- Eliminierung verläuft nach E2 und liefert bevorzugt das Saytzeff-Produkt (höher substituierte Doppelbindung)
- Es kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass die Eliminierung bereits auf der Stufe des Phosphorsäureesters stattfindet (vgl. 3.9).

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Anisatin

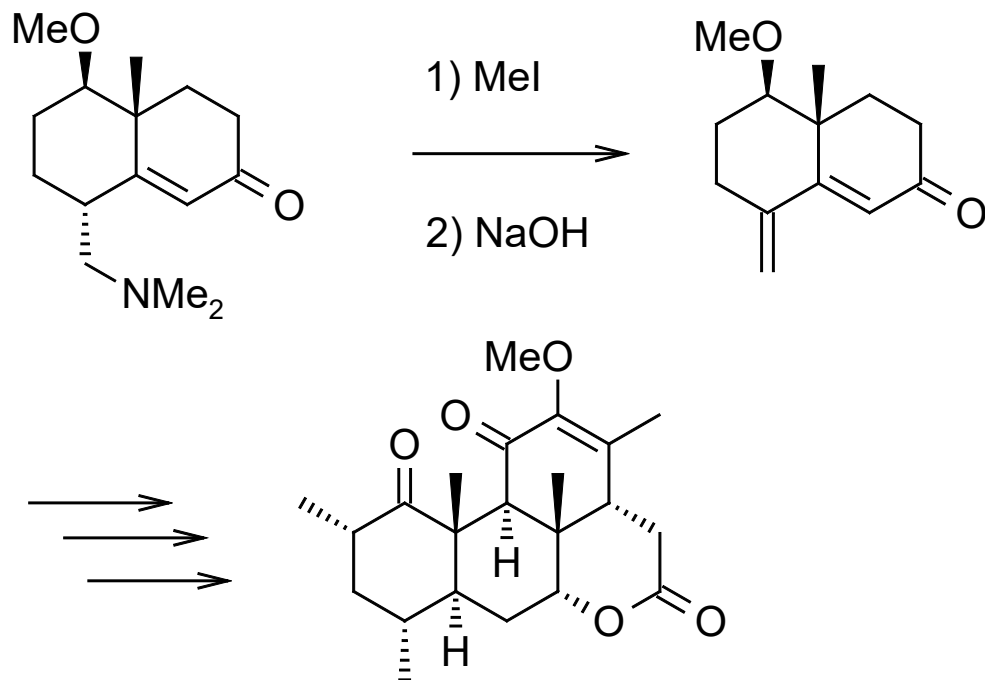


H. Niwa et al. *J. Org. Chem.* **51**, 1015-1018 (1986).

3.12. aus Aminen durch Hofmann- und Cope-Eliminierung

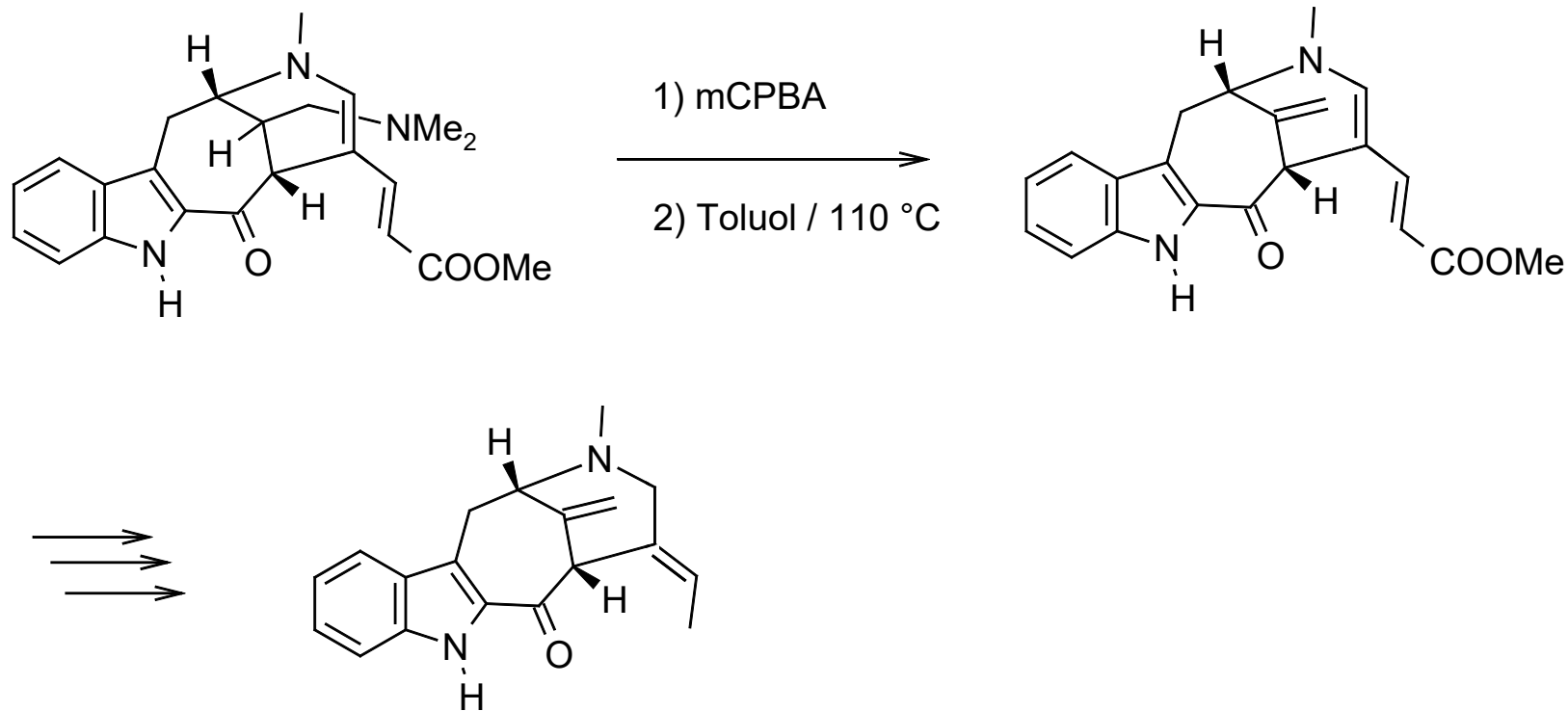
- **OC2: Kapitel 3. Eliminierung**
- Hofmann-Eliminierung: Amin wird in quartäres Ammoniumsalz überführt („erschöpfende Methylierung“), das dann mit einer Base (NaOH, KOH, AgOH) zusammen erhitzt wird. Man erhält bevorzugt das weniger substituierte Alken (Hoffmann-Produkt)
- Cope-Eliminierung: ein tertiäres Amin wird durch H_2O_2 , 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

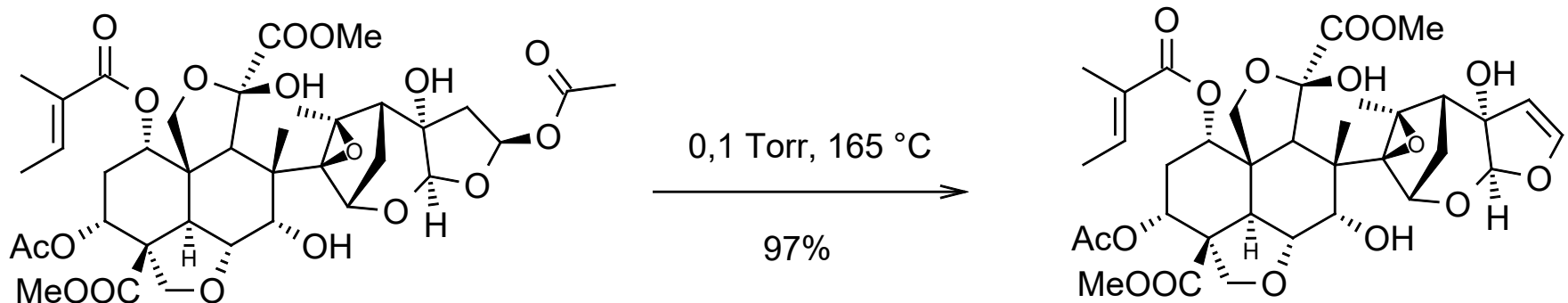


J. Bosch et al., *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 5340-5341 (1993).

3.13. aus Estern durch Esterpyrolyse

- **OC2: Kapitel 3. Eliminierung**
- 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

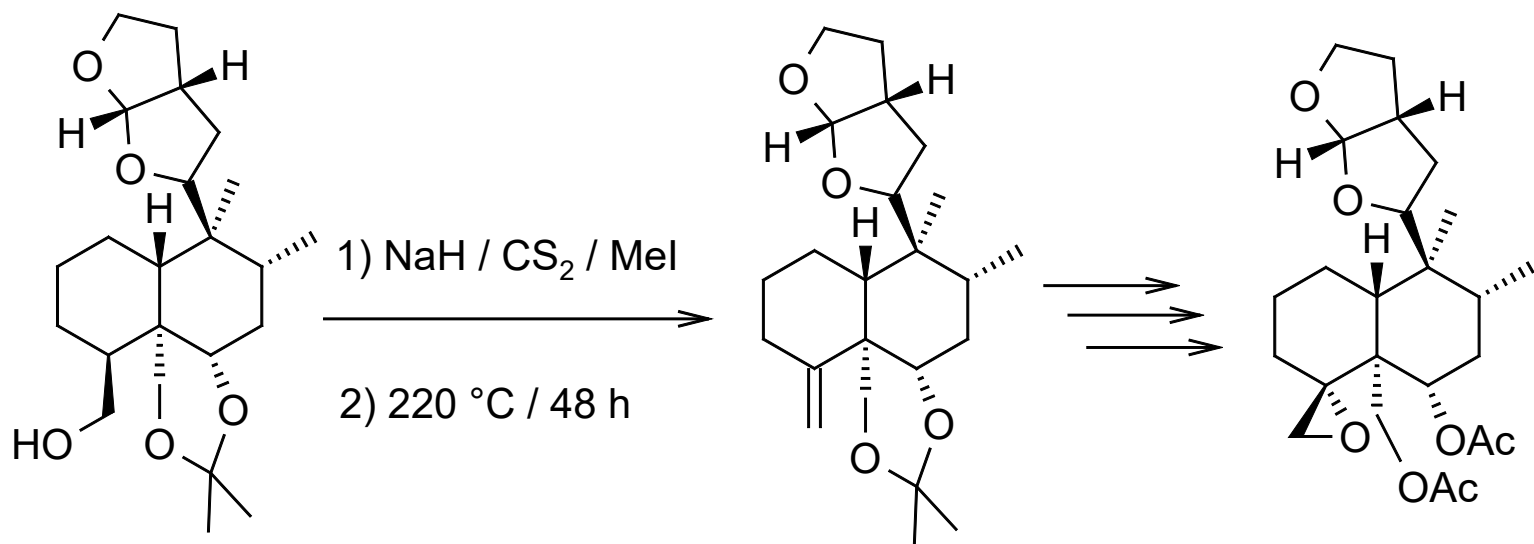
Beispiel: Teilschritt aus Syntheseversuchen von Azadirachtin



S. V. Ley et al., *Tetrahedron* **47**, 9231-9246 (1991)

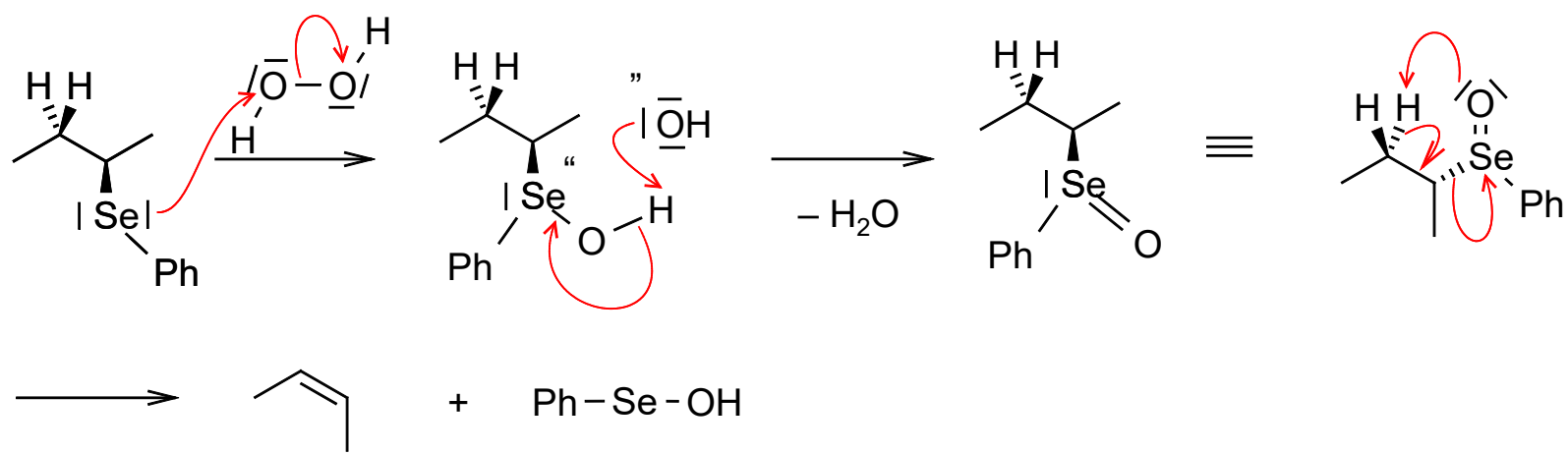
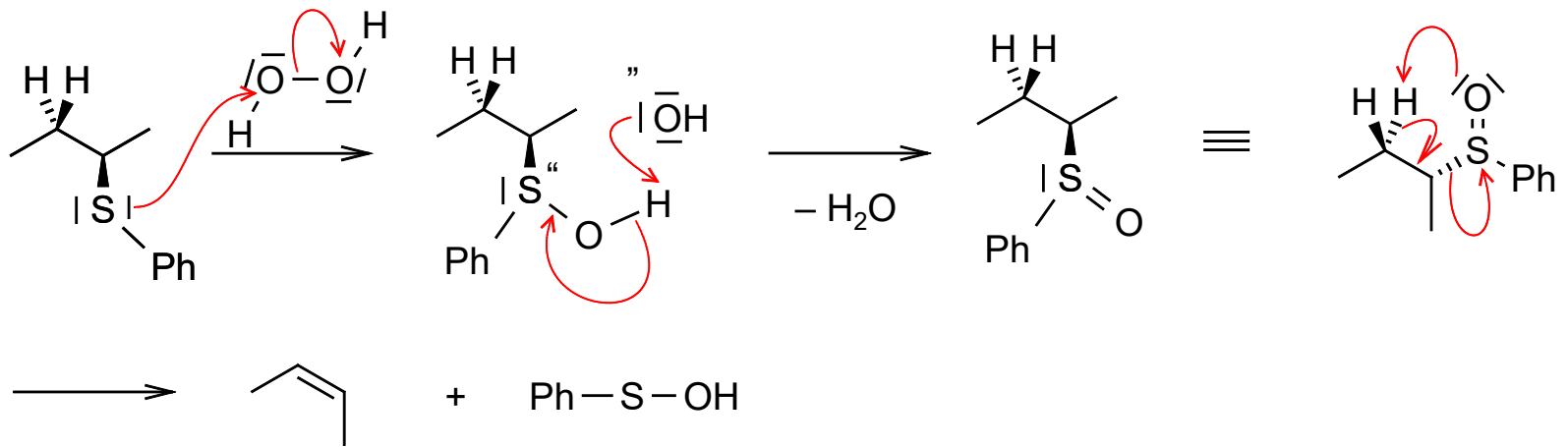
- Verwandte Reaktion: Chugaevf-Reaktion; verläuft bereits ab ca. 150 °C
- **OC2: Kapitel 3. Eliminierung**

Beispiel: Teilschritt aus einer Synthese von Dihydroclerodin

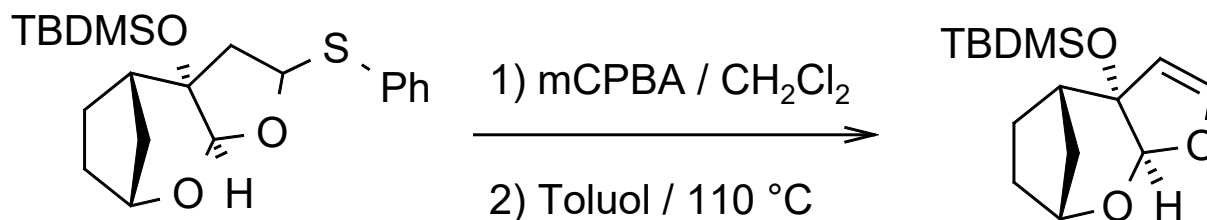


A. De Groot, *J. Org. Chem.* **64**, 9178-9188 (1999).

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



Beispiel: Teilschritt einer Synthese einer Teilstruktur von Azadirachtin

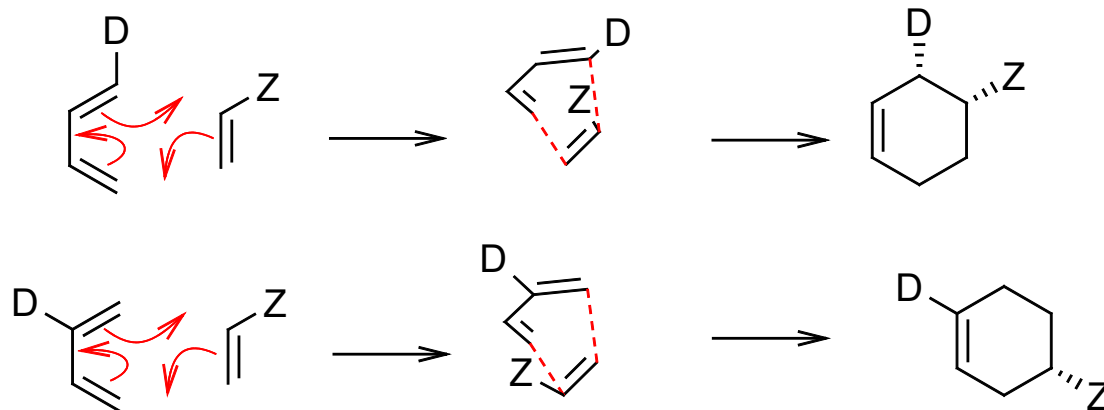


S. V. Ley et al., *Tetrahedron Lett.* **28**, 221-224 (1987)

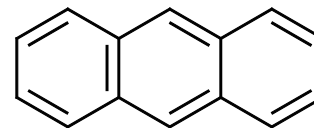
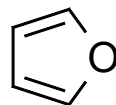
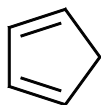
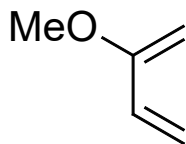
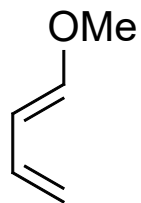
3.14. aus Alkenen/Alkinen durch Diels-Alder-Reaktion

- **OC2: Kapitel 4. Addition an Mehrfachbindungen**
- 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.

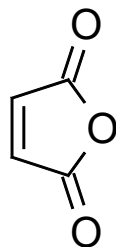
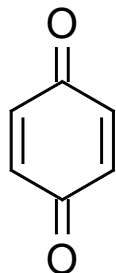
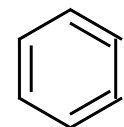
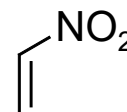
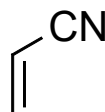
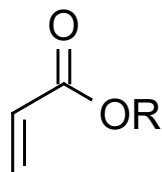
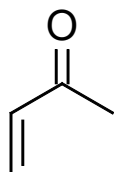
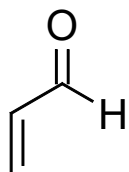
Regioselektivität



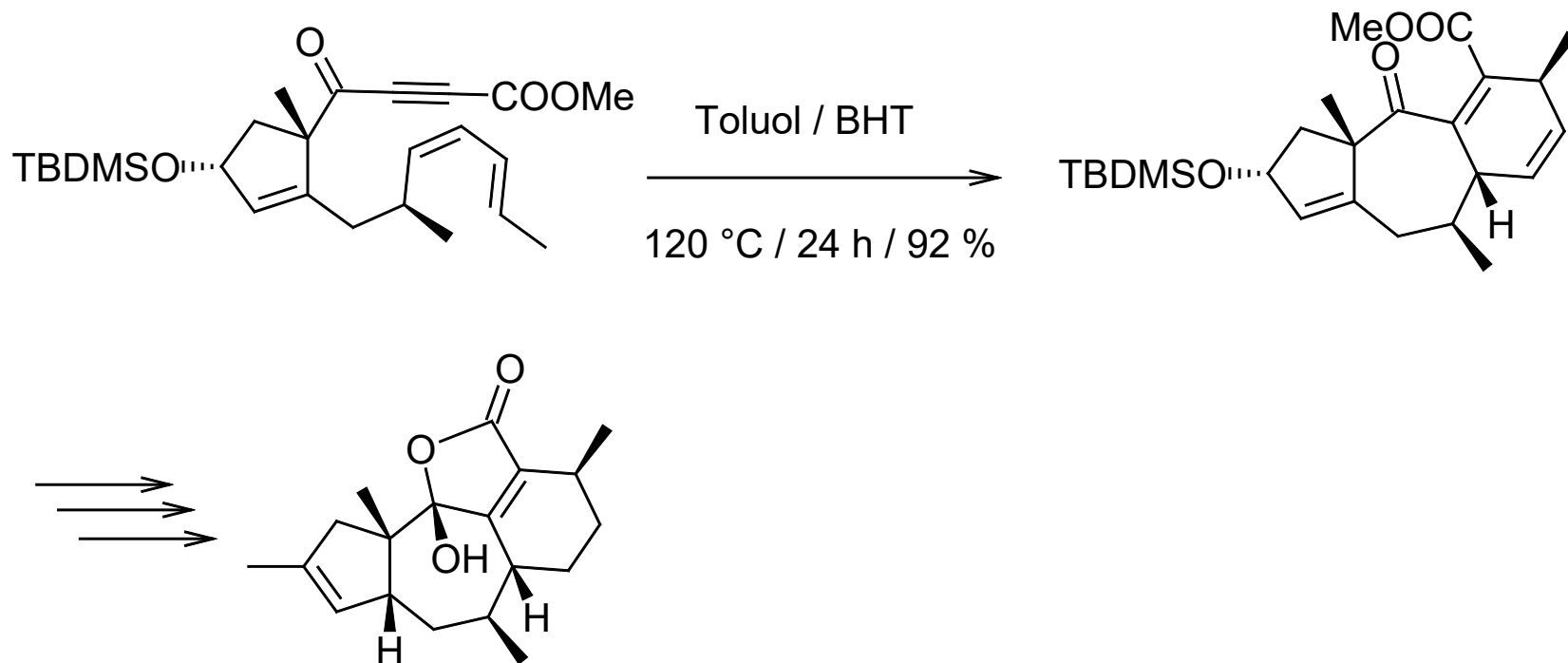
- gute Diene



- gute Dienophile

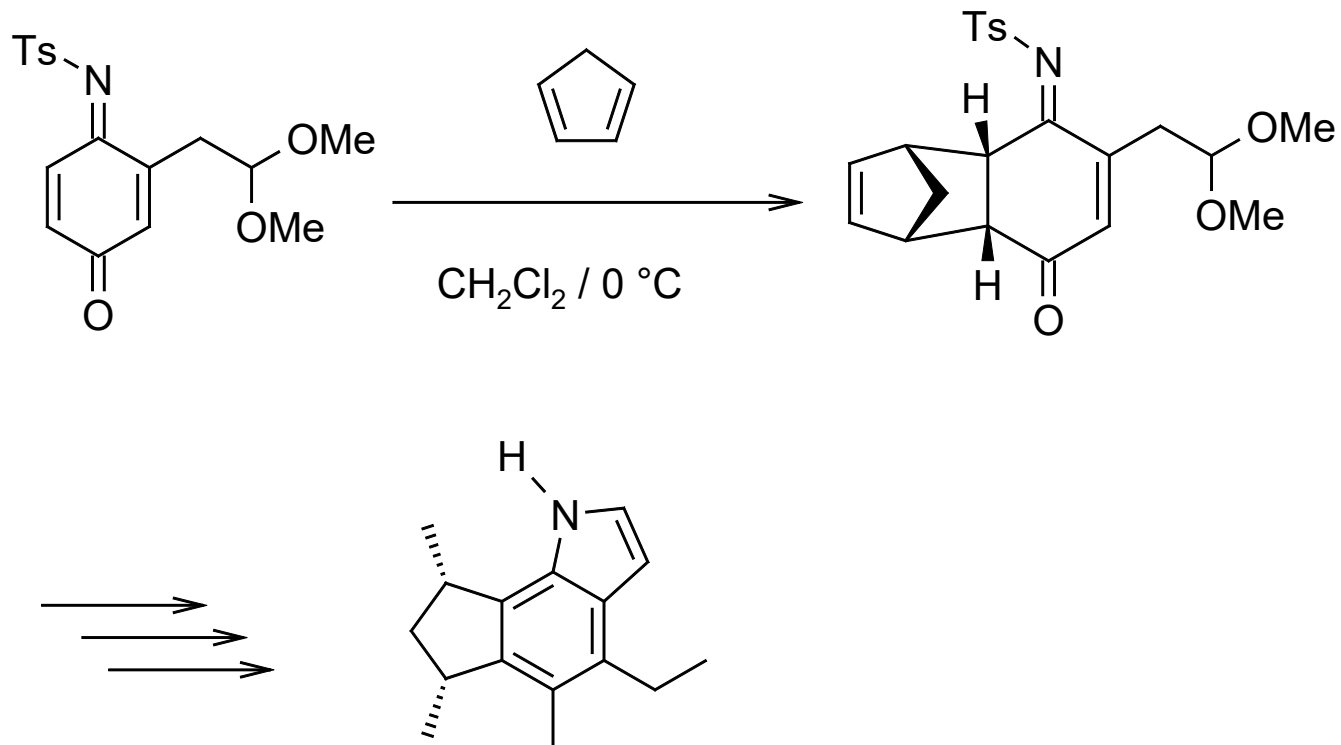


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Caribenol A



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

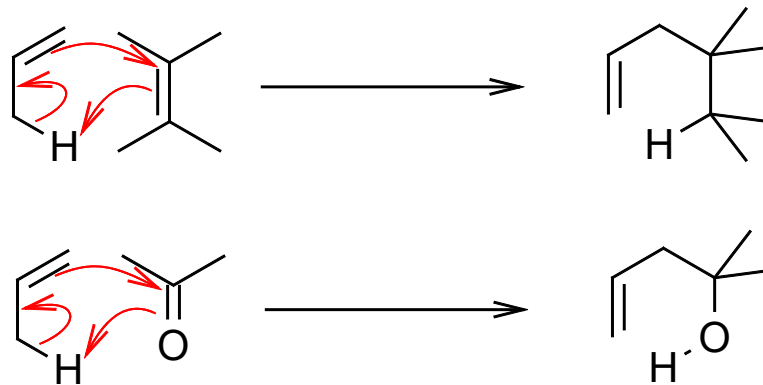
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Herbindol B



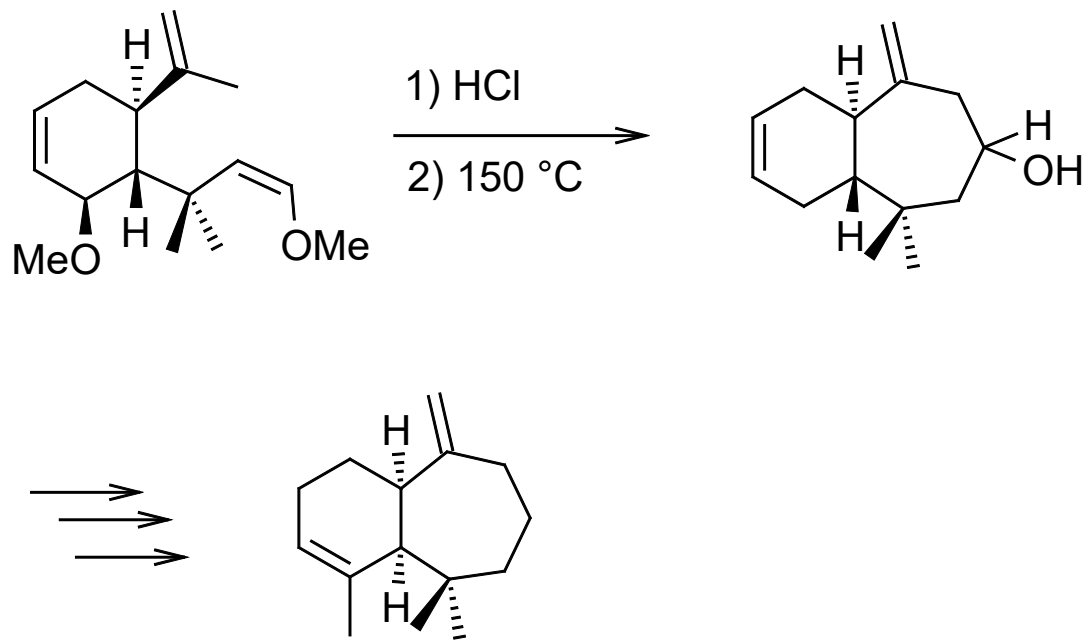
M. A. Kerr et al., *Org. Lett.*, **7**, 1215-1218 (2005).

3.15. 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.



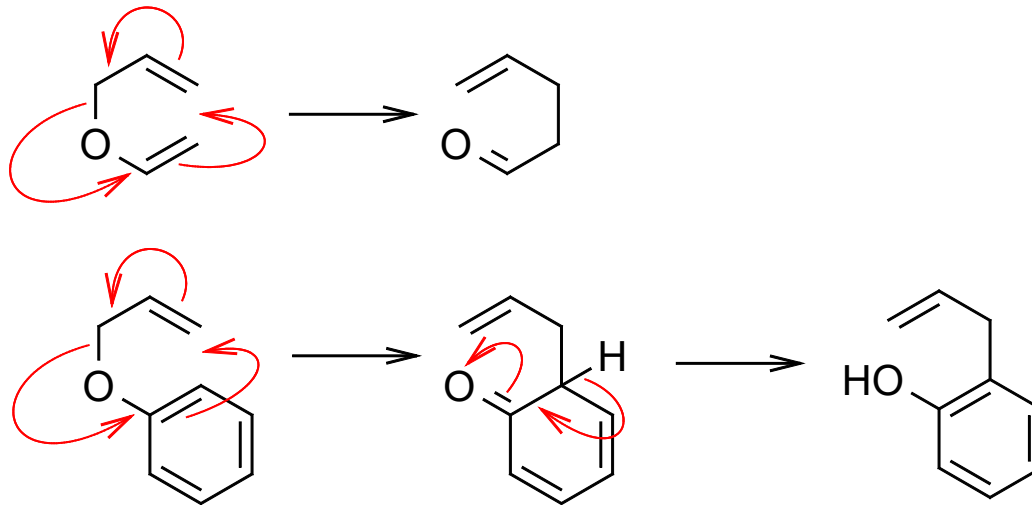
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von α -Himachalen



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

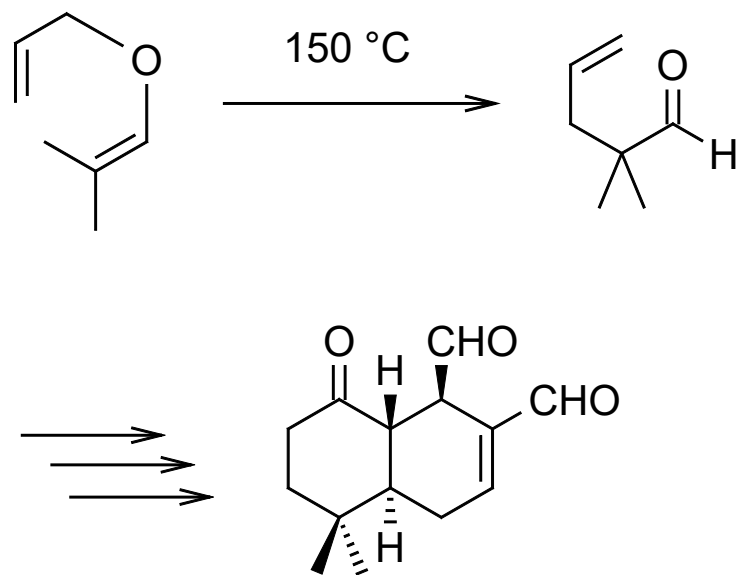
3.16. aus Allyl-Vinyl-Ethern durch Claisen-Umlagerung

- 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

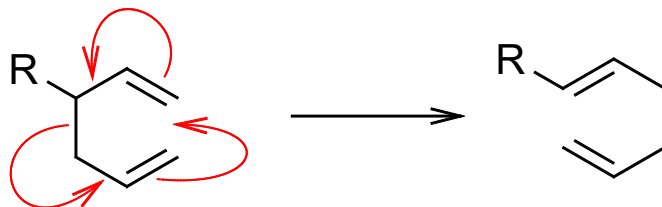
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Kuehneromycin B



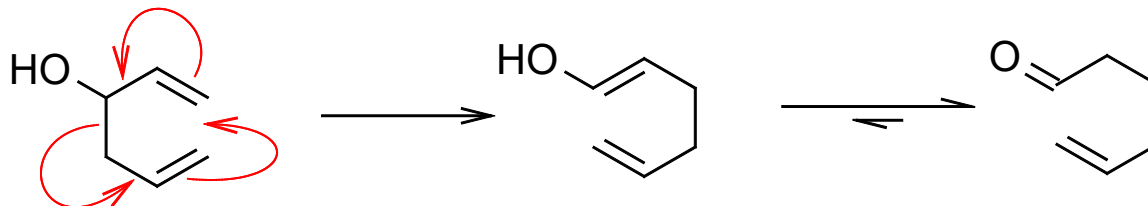
C. Wallner et al., *Synthesis* **2004**, 685-688.

3.17. aus Alkenen/Alkinen durch Cope-Umlagerung

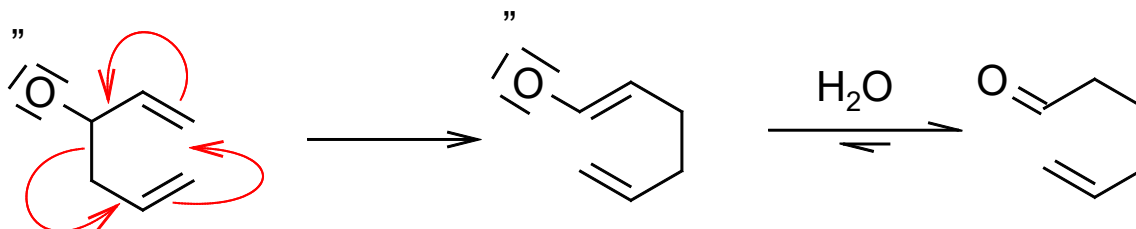
- 1,5-Diene reagieren thermisch zu isomeren 1,5-Dienen über einen 6-gliedrigen Übergangszustand



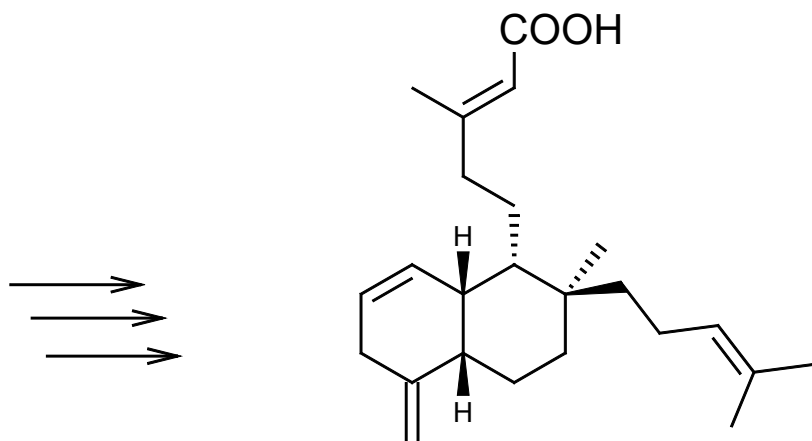
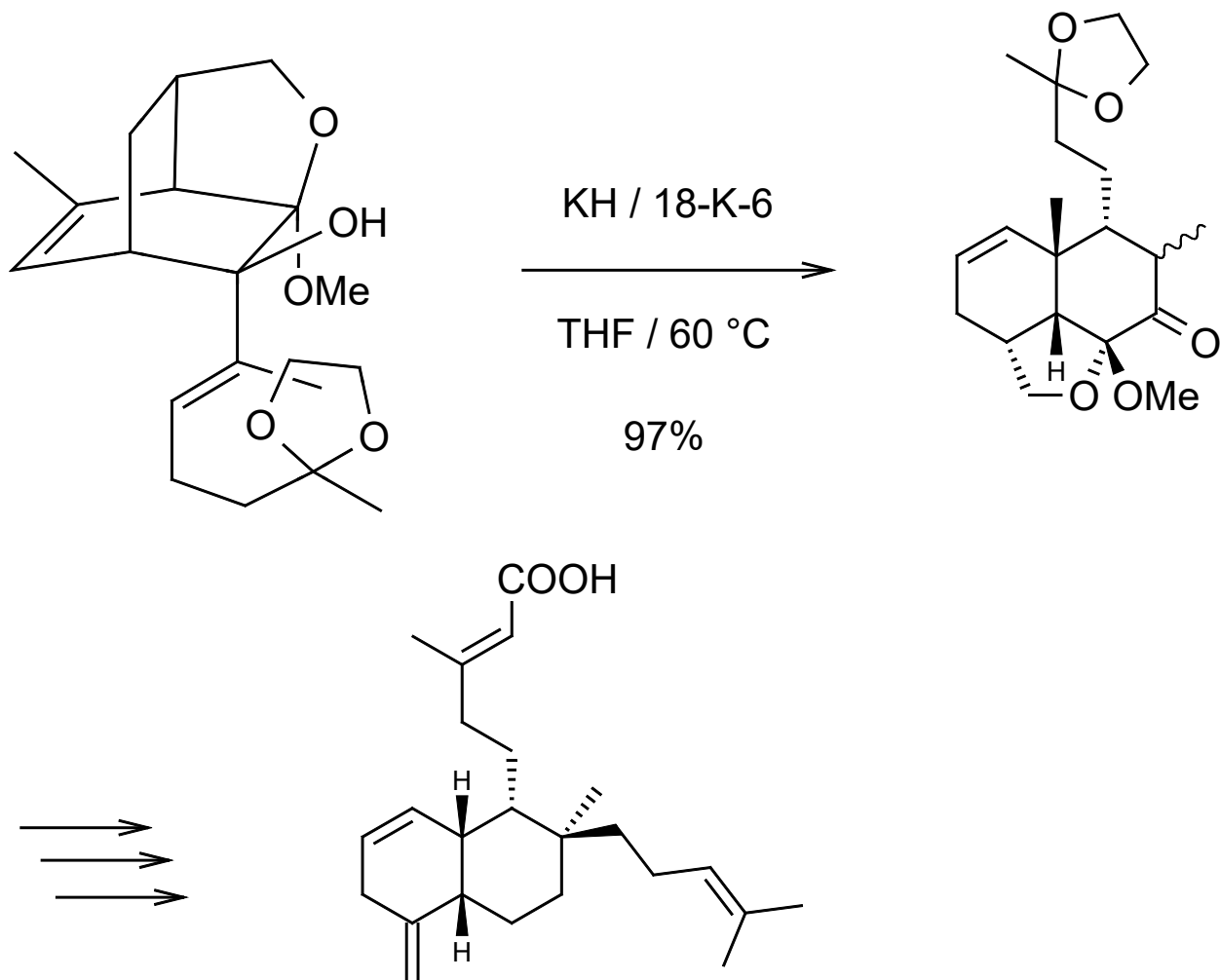
- Oxy-Cope-Umlagerung: R = OH



- Anionische Oxy-Cope-Umlagerung: R = O⁻

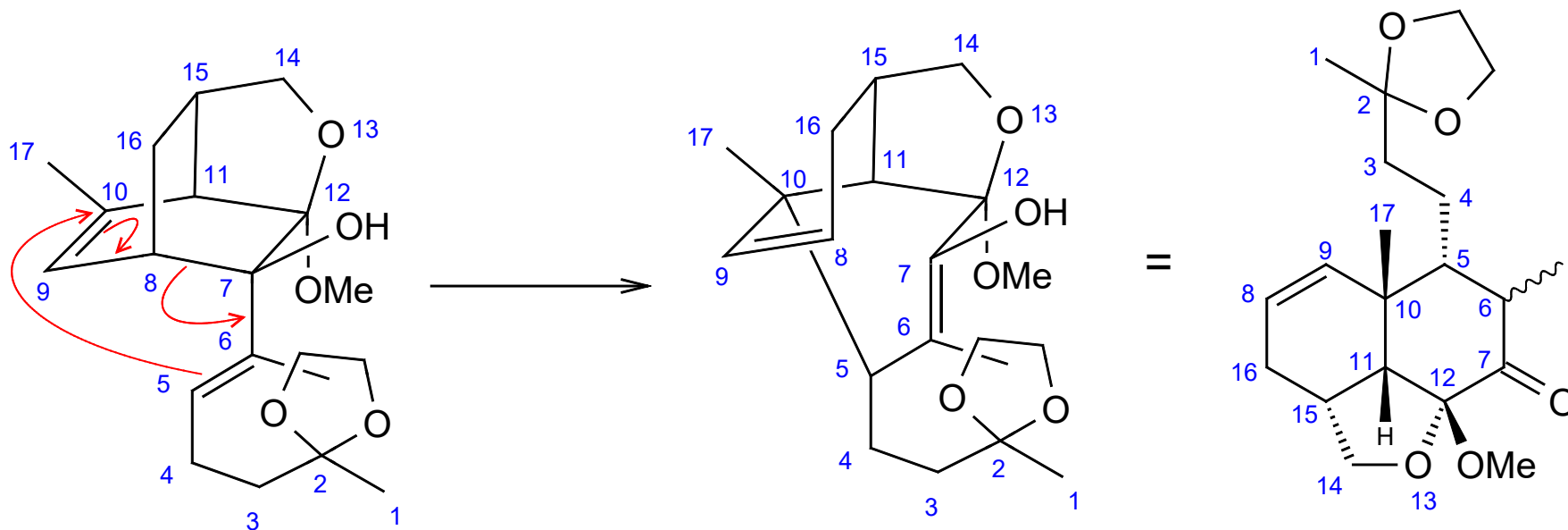


Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Bilosespen A



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

Mechanismus der Cope-Umlagerung bei der Synthese von Bilosespen A

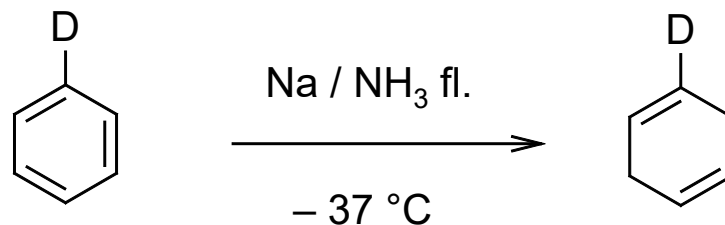
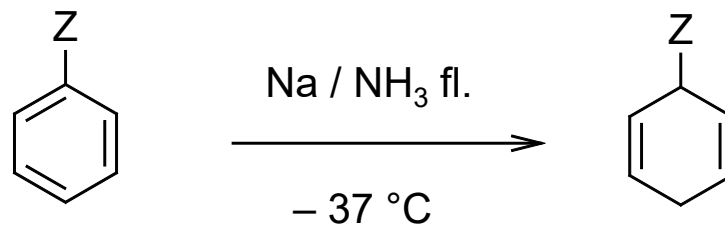


Vorgehensweise bei komplizierten Umlagerungen

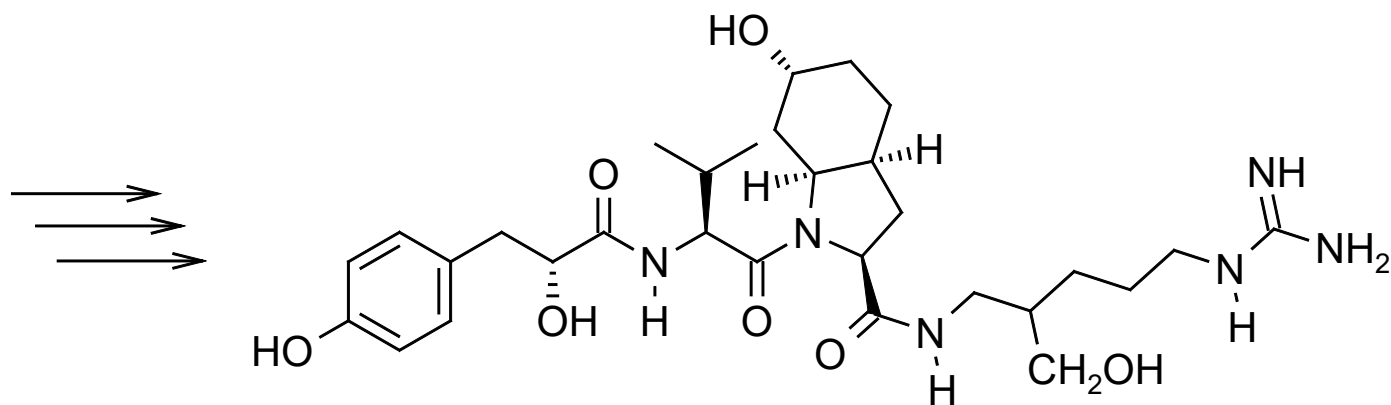
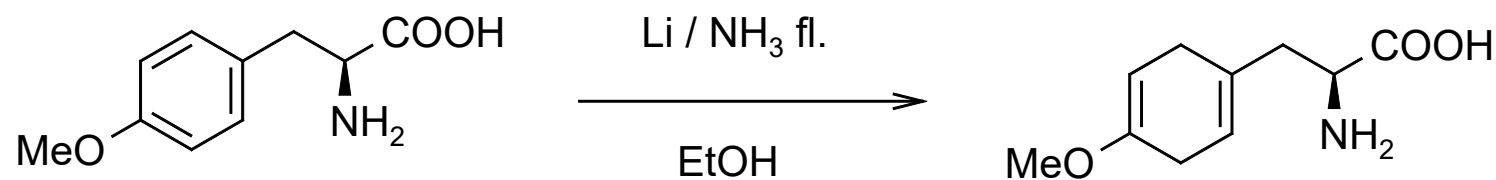
- Atome durchnummerieren
- Bindungen verschieben (eigentliche Umlagerung durchführen)
- Gerüst in übliche Darstellung umformen

3.18. 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).



Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Aeruginosin 298-A



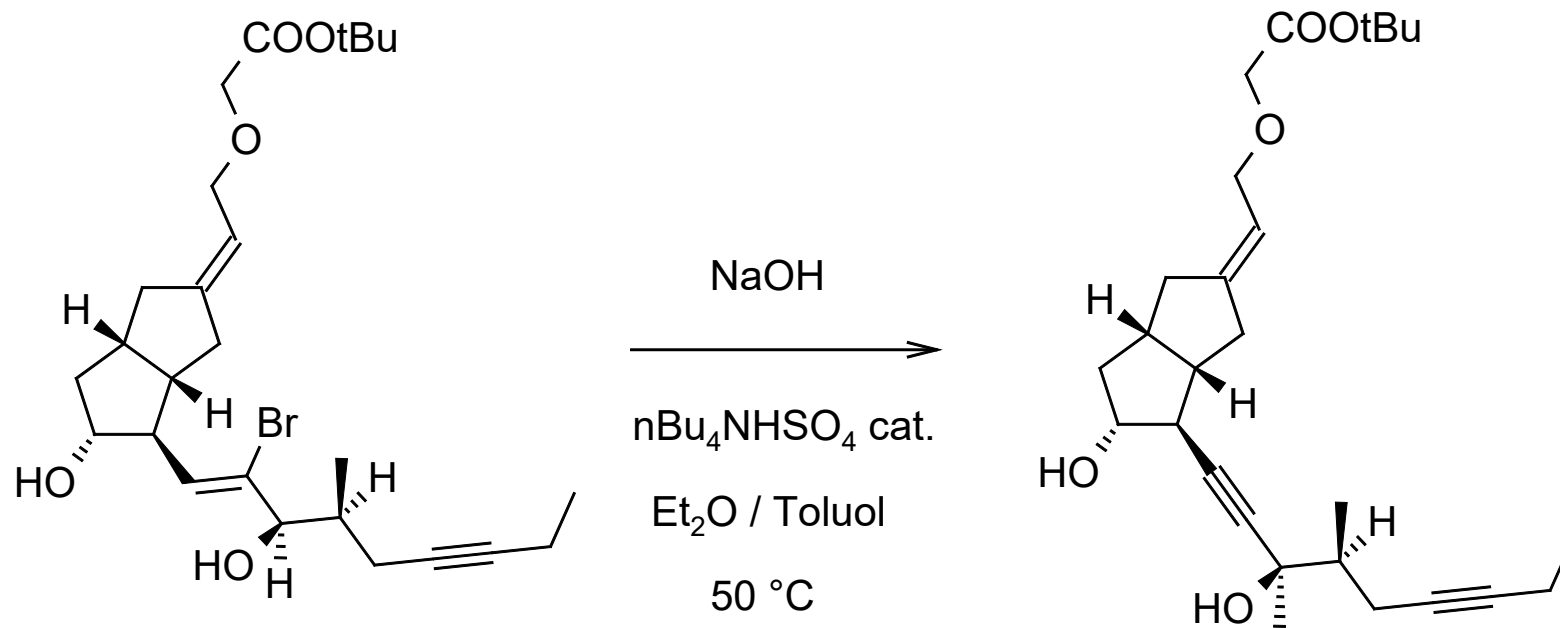
J. Bonjoch et al., *Chem. Eur. J.* **7**, 3446-3462 (2001)

4. Synthese von Alkinen

4.1. aus Vinylhalogeniden durch Eliminierung von HX

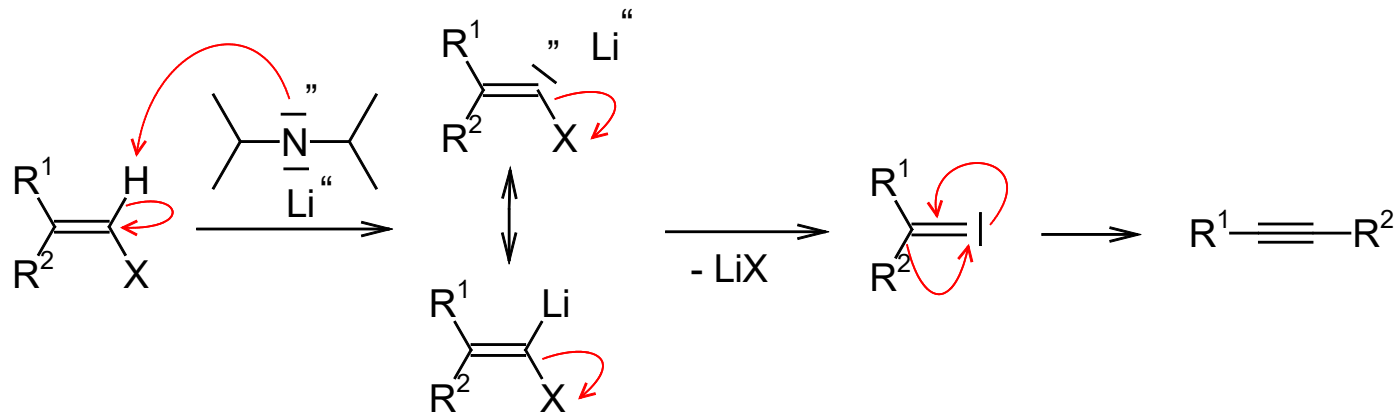
- Aus Vinylhalogeniden kann durch starke Basen (Alkoholate, DBN, DBU, LDA usw.) HX eliminiert werden.
- E2-Eliminierung: H und Halogen trans eliminieren schnell, H und Halogen cis eliminieren langsam.
- Reaktion muss nicht unbedingt vom Vinylhalogenid ausgehen, man kann auch von geminalen oder von vicinalen Dihalogeniden ausgehen (man benötigt dann 2 oder 3 Äquivalente Base; wann benötigt man 3 Äquivalente Base?)
- Aus vicinalen oder geminalen Dihalogeniden kann sich auch das Allen bilden, das dann aber zum thermodynamisch stabileren Alkin isomerisiert.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Prostacyclin-Analoga



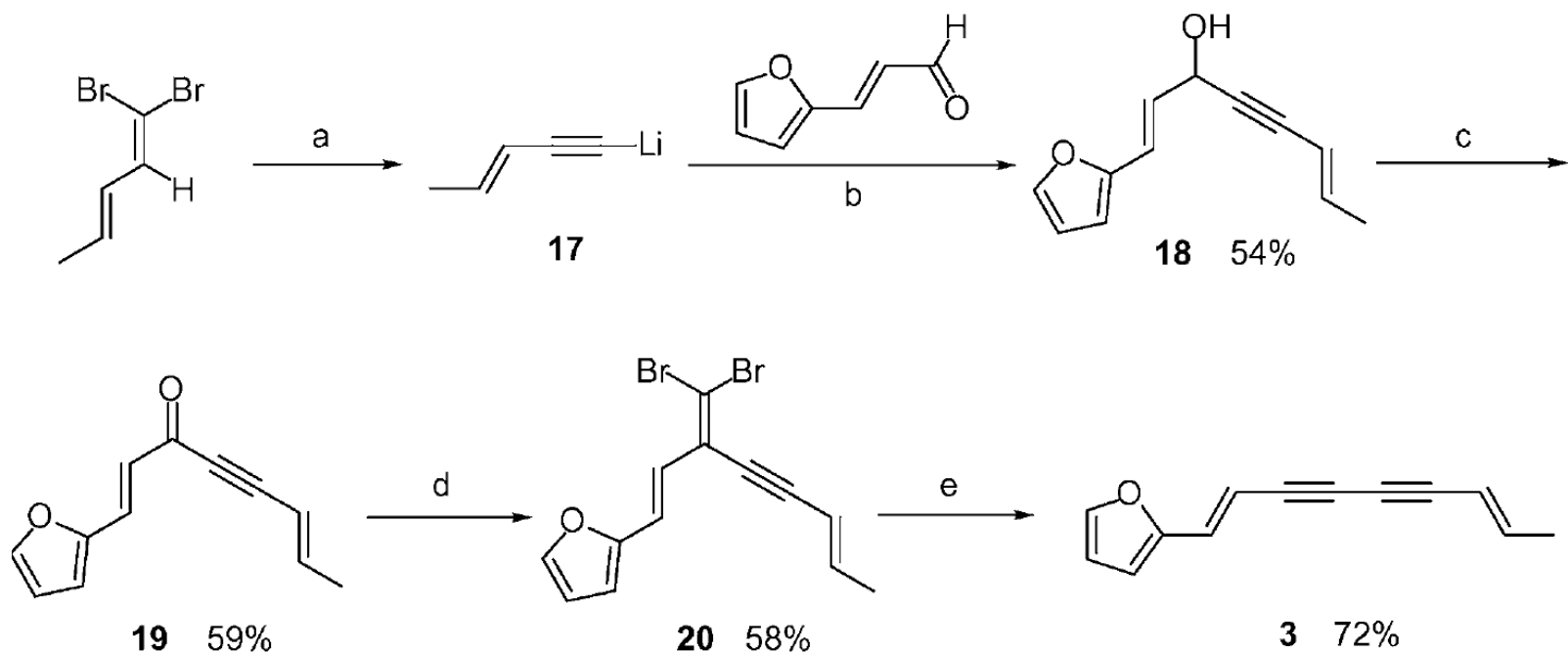
M. Shibasaki et al. *J. Org. Chem.* **53**, 1227-1231 (1988).

- Verwandte Reaktion: Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung
- Aus 1,1-Disubstituierten Vinylhalogeniden kann durch starke Basen (KOtBu, LDA und verwandte Amide, nBuLi) ebenfalls HX eliminiert werden. Dabei wird als Zwischenverbindung ein Vinylcarben erzeugt, das anionotrop zum 1,2-disubstituierten Alkin umlagert.



- Welcher Rest wandert, spielt hier in der Praxis keine Rolle. Prinzipiell wandert aber immer der Rest mit der höchsten Nucleophilie.
- Die Reaktion funktioniert auch mit 1,1-Dialkyl-2,2-dihalogen-alkenen und nBuLi oder tBuLi. Diese Reagenzien fungieren hier aber nicht als Base, sondern bewirken einen Halogen-Li-Austausch.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Atractylodin

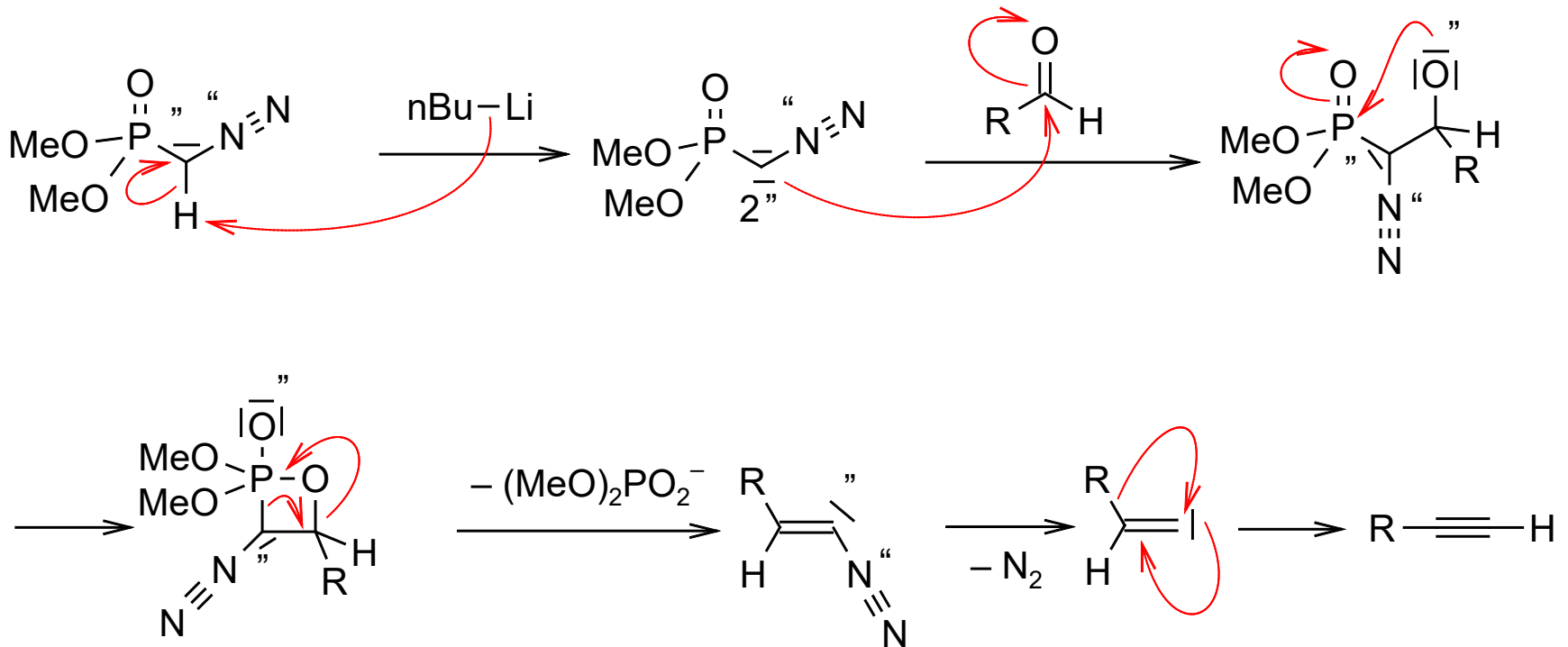


^a Reagents and conditions: (a) n -BuLi, THF, -78 °C to rt. (b) THF, -78 °C to rt. (c) MnO_2 , CH_2Cl_2 , rt. (d) PPh_3 (2 equiv), CBr_4 , CH_2Cl_2 , rt. (e) n -BuLi, hexanes, -78 to -40 °C.

R. R. Tykwinski et al. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6810-6813.

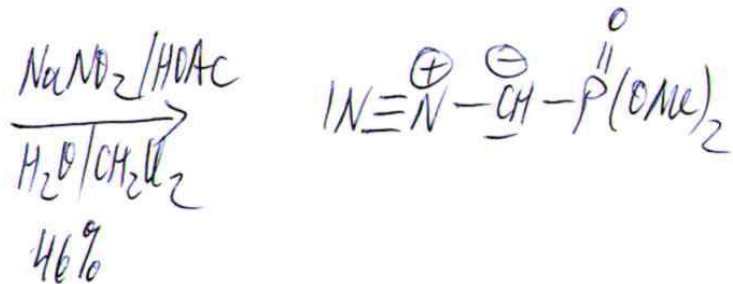
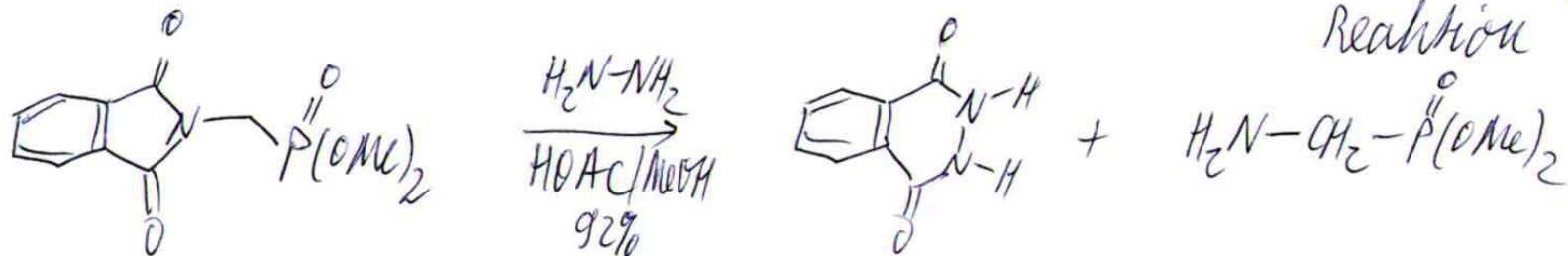
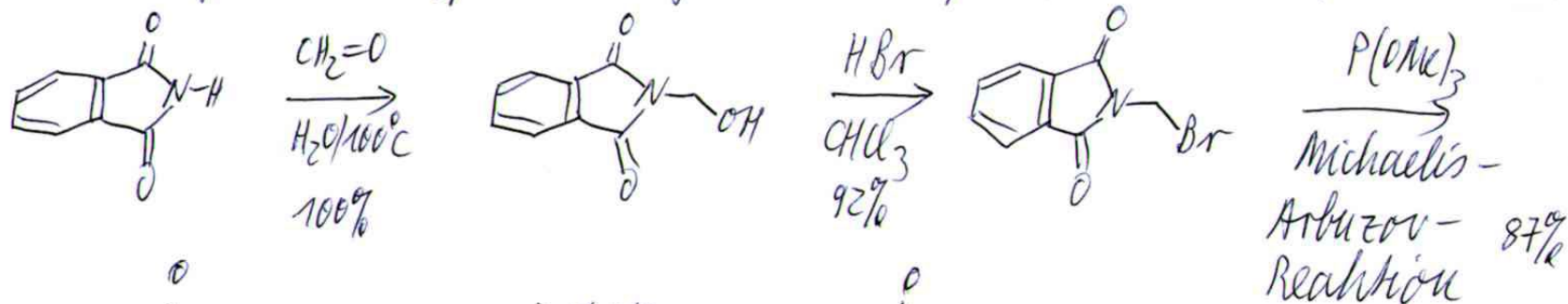
4.2. aus Aldehyden durch Seyferth-Reaktion

- Im Prinzip eine Variante der Horner-Emmons-Reaktion zur Synthese von Alkinen

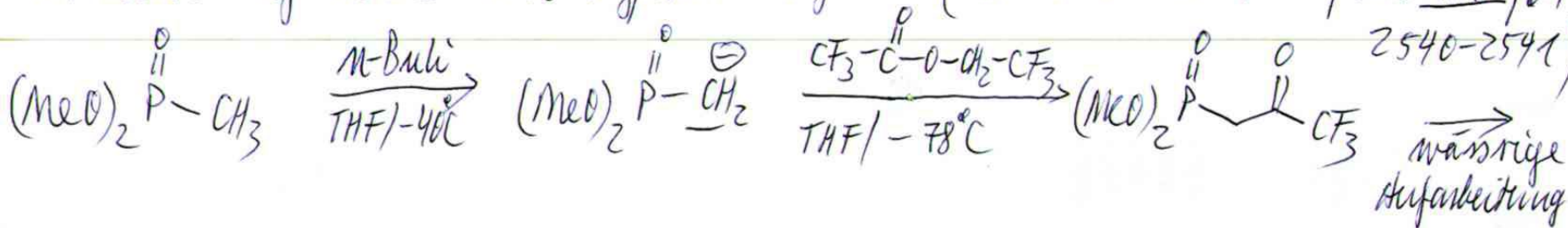


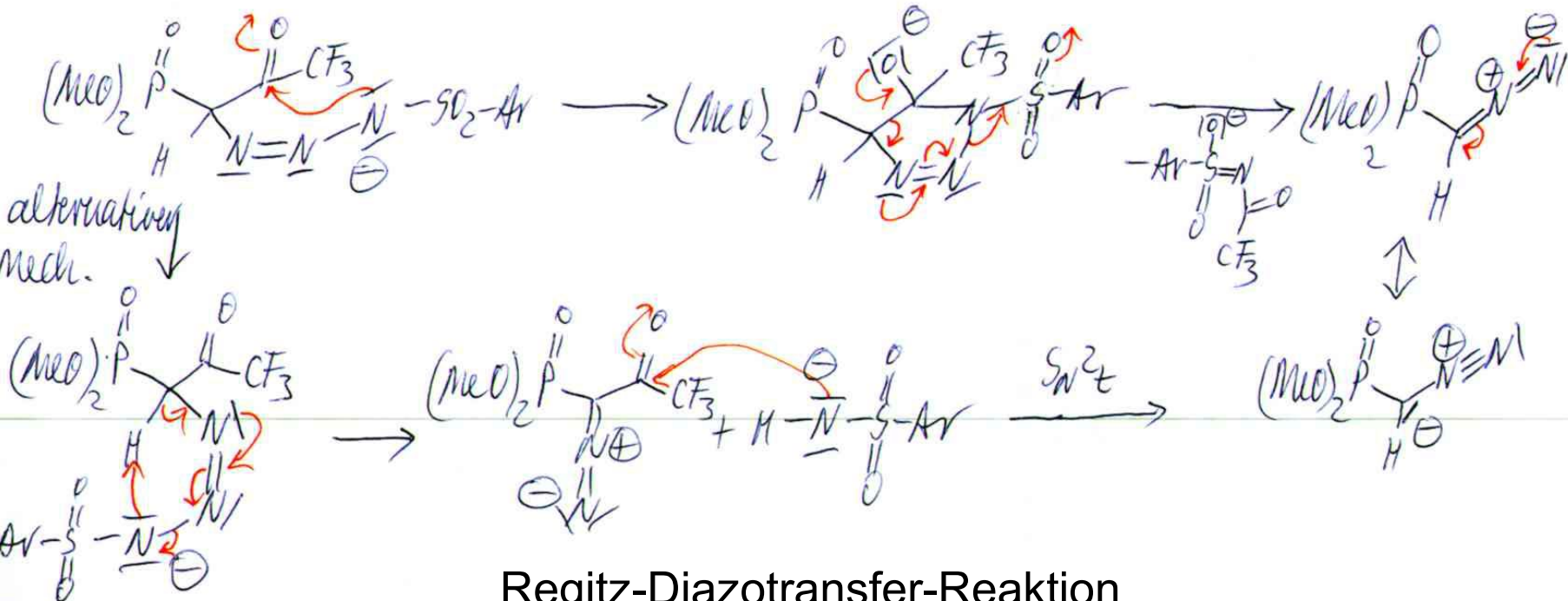
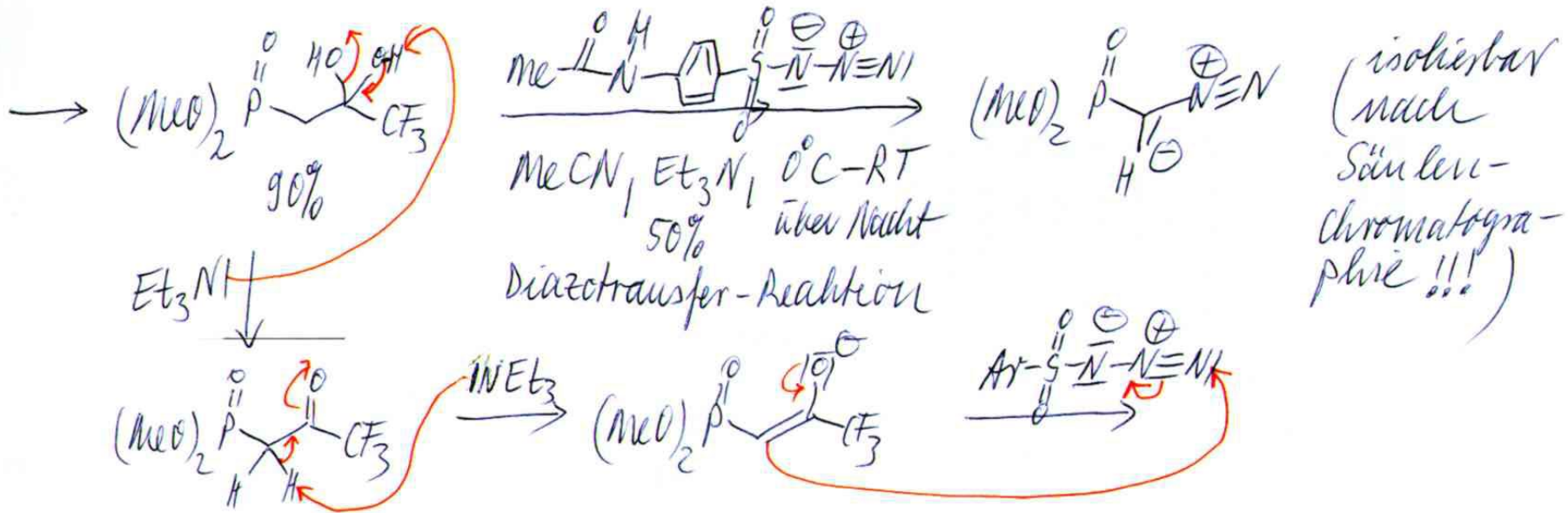
- Nachteil: Instabilität vom Phosphonat; muss immer erst hergestellt werden (umständlich).

Herstellung vom Seyferth-Reagenz (D. Seyferth, TML 1970, 2493-2496)



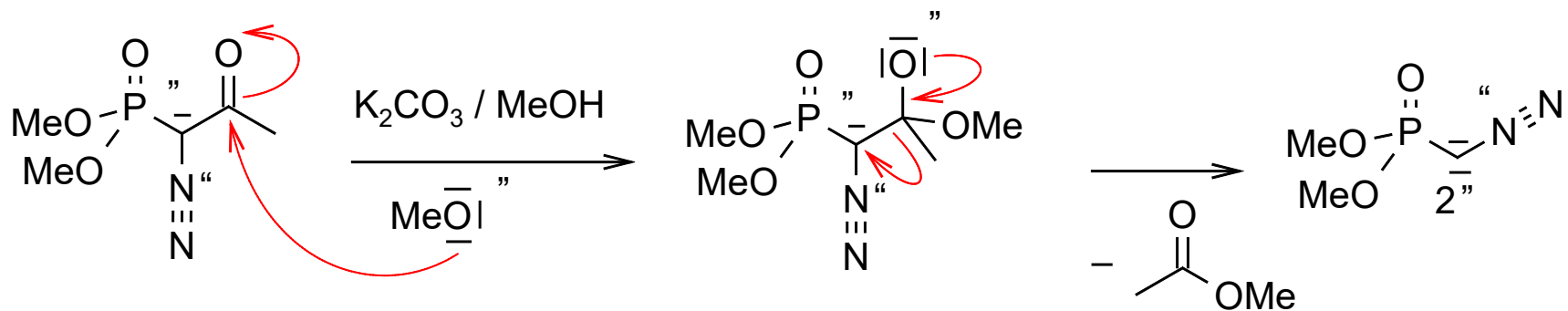
Verbesserte Synthese von Seyferth-Reagenz (R.G. Brisbois et al., JOC 1996, 61 2540-2541)



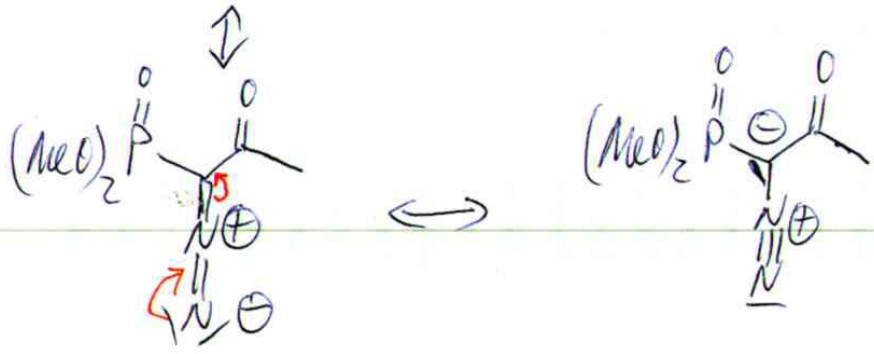
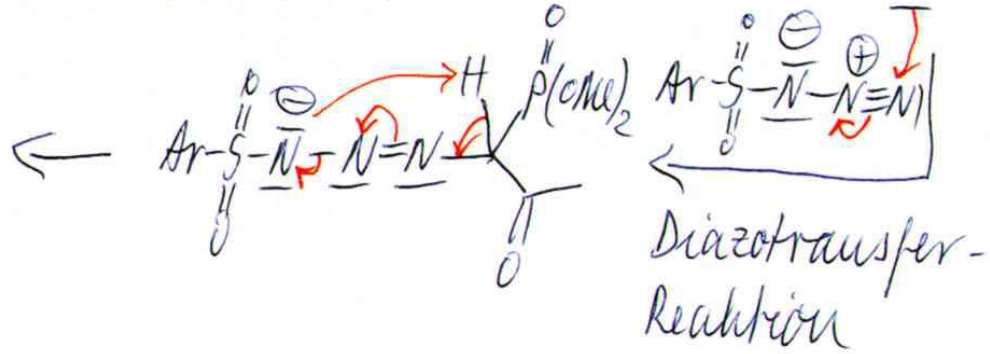
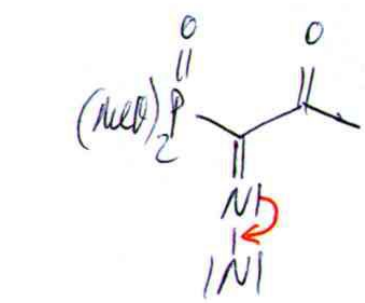
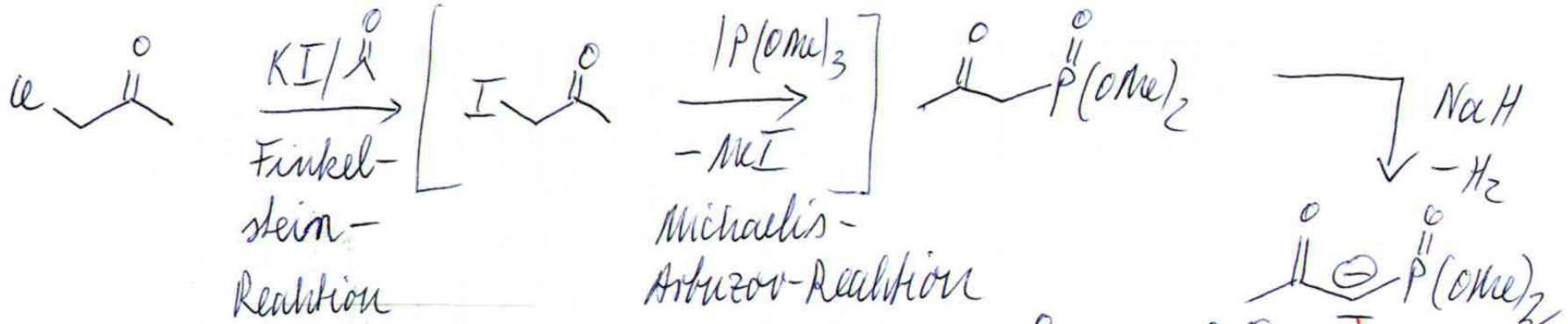


Regitz-Diazotransfer-Reaktion

- besser: Variante von Bestmann: käufliches Reagenz, mildere Reaktionsbedingungen

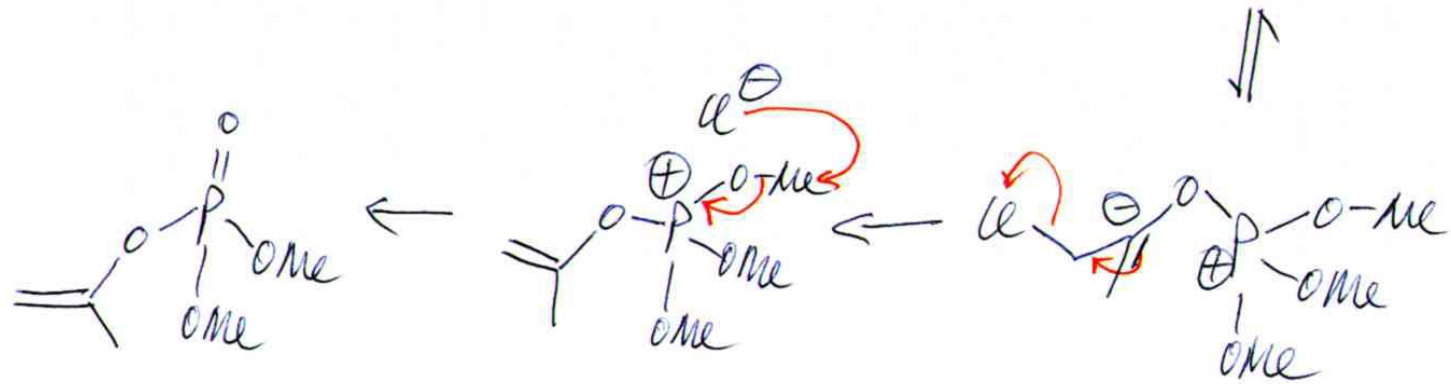
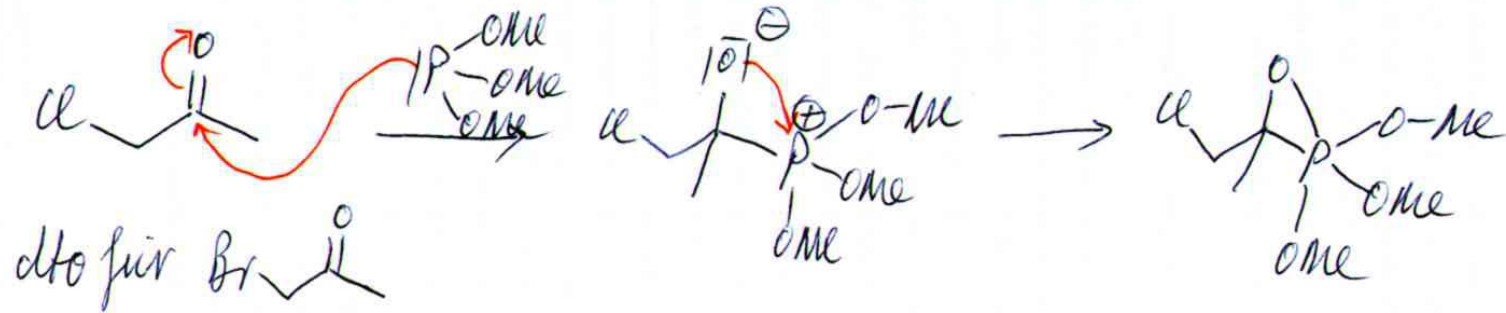


Wie macht man das Bestmann-Ohira-Reagenz?



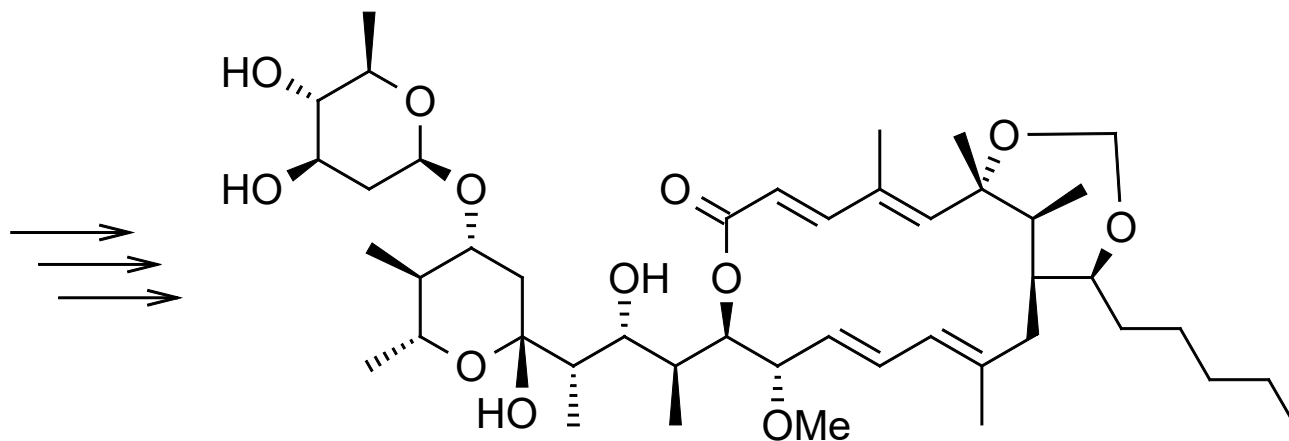
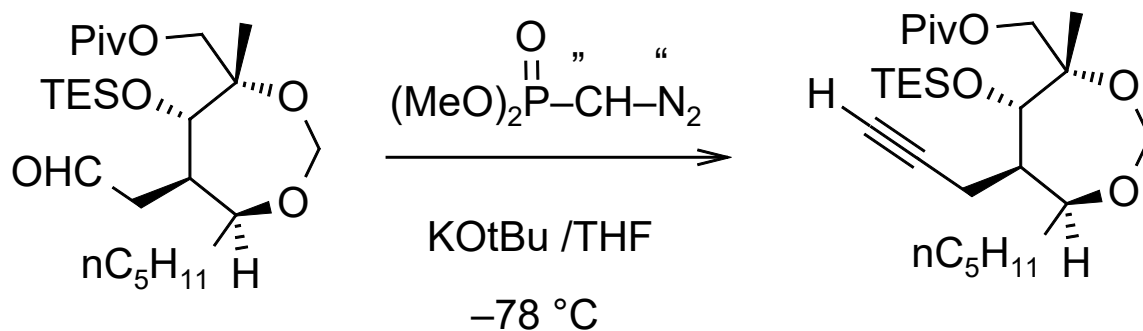
(isolierbar; Reinigung durch Säulenchromatographie!)

Warum macht man die Michaelis-Arbutov-Reaktion nicht direkt mit Chloracetat?



Phosphorsäure-
ester

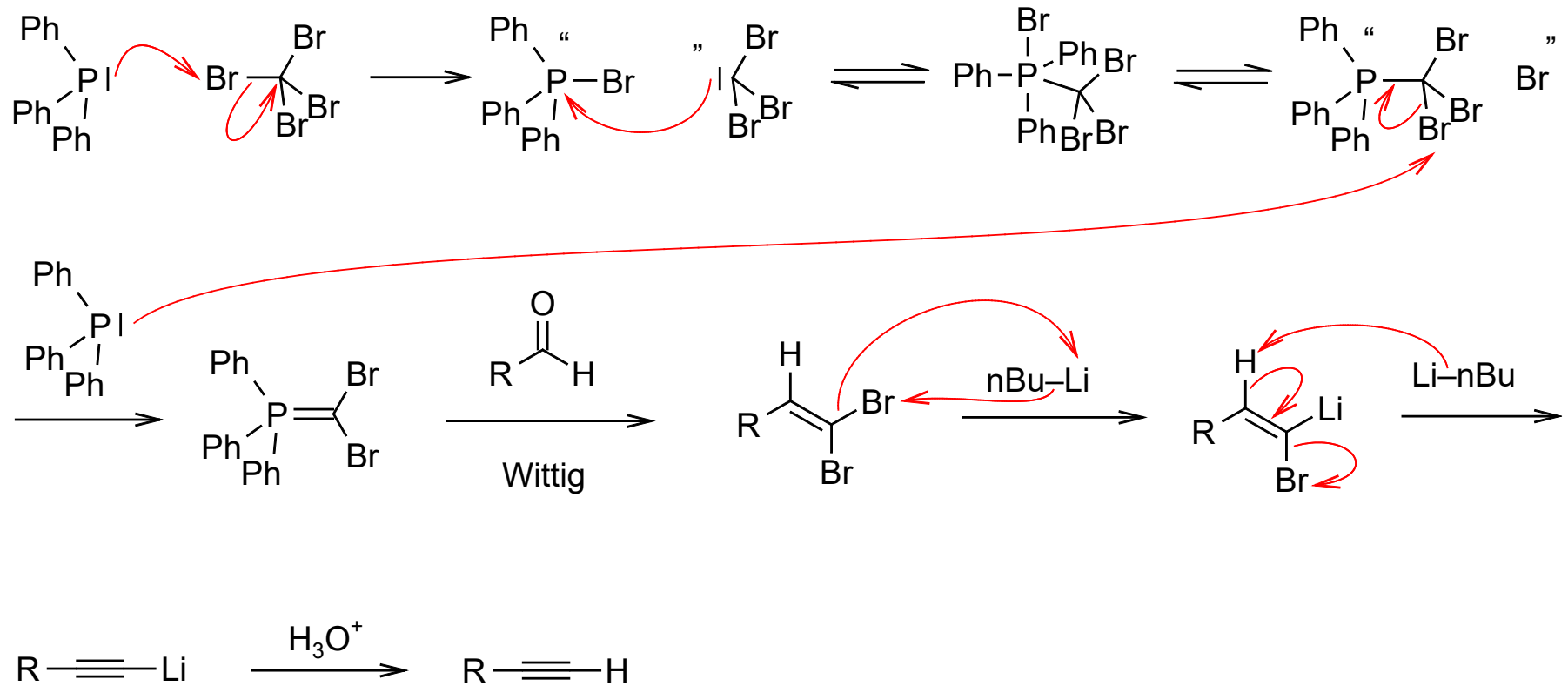
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Formamycin



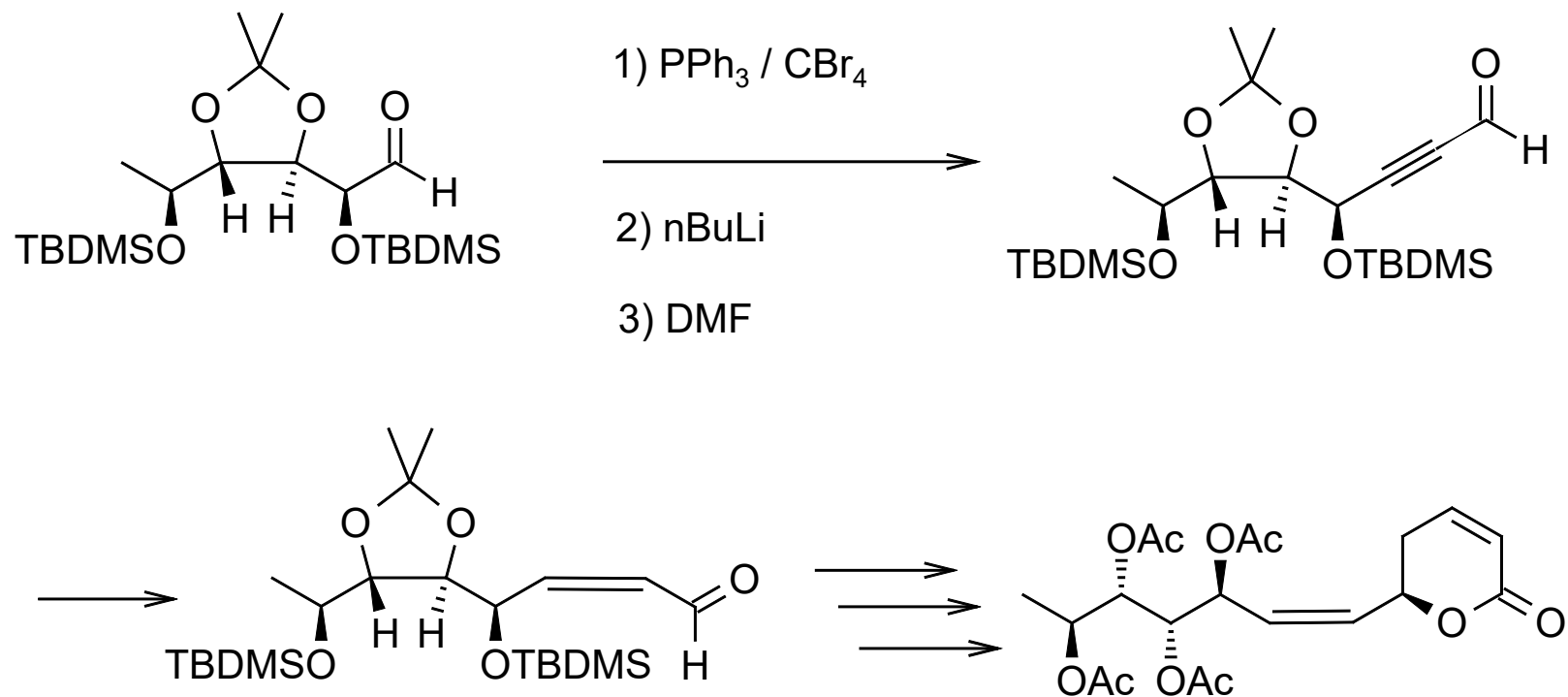
W. R. Roush et al., *Org. Lett.* **3**, 453-456 (2001).

4.3. aus Aldehyden durch Corey-Fuchs-Reaktion

- Der Aldehyd wird mit $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$ mit oder ohne Zn umgesetzt.
- Im entstandenen Dibromolefin wird mit $n\text{BuLi}$ ein Br durch ein Li ausgetauscht und HBr eliminiert.



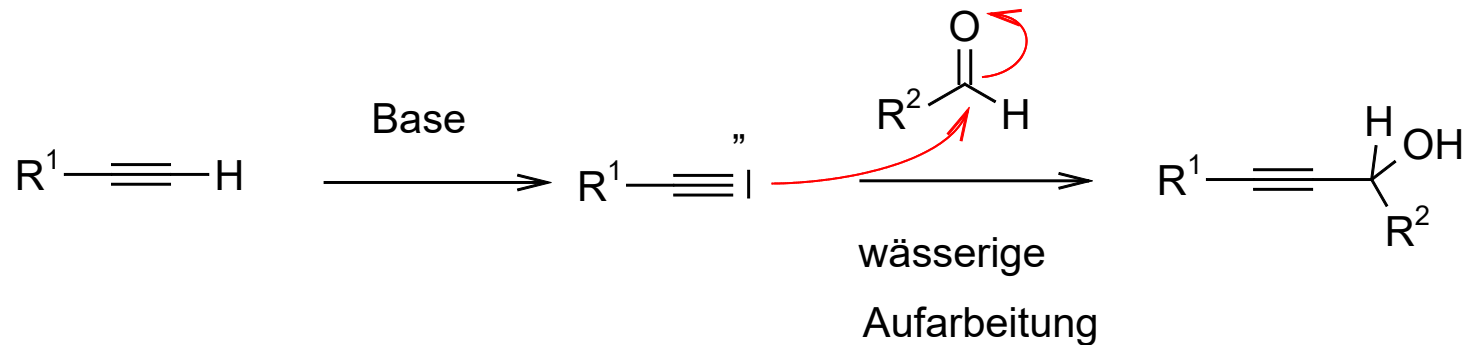
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Spicigerolid



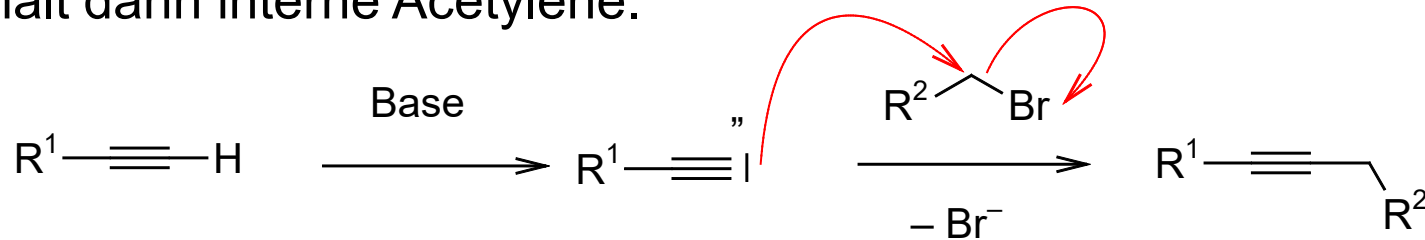
J. A. Marco et al., *Tetrahedron Lett.* **44**, 539-541 (2003).

4.4. aus terminalen Alkinen durch Reppe-Reaktion

- Das terminale Alkin wird durch eine geeignete Base deprotoniert.
- Das in situ erzeugte Acetylid-Anion wird mit Elektrophilen umgesetzt.

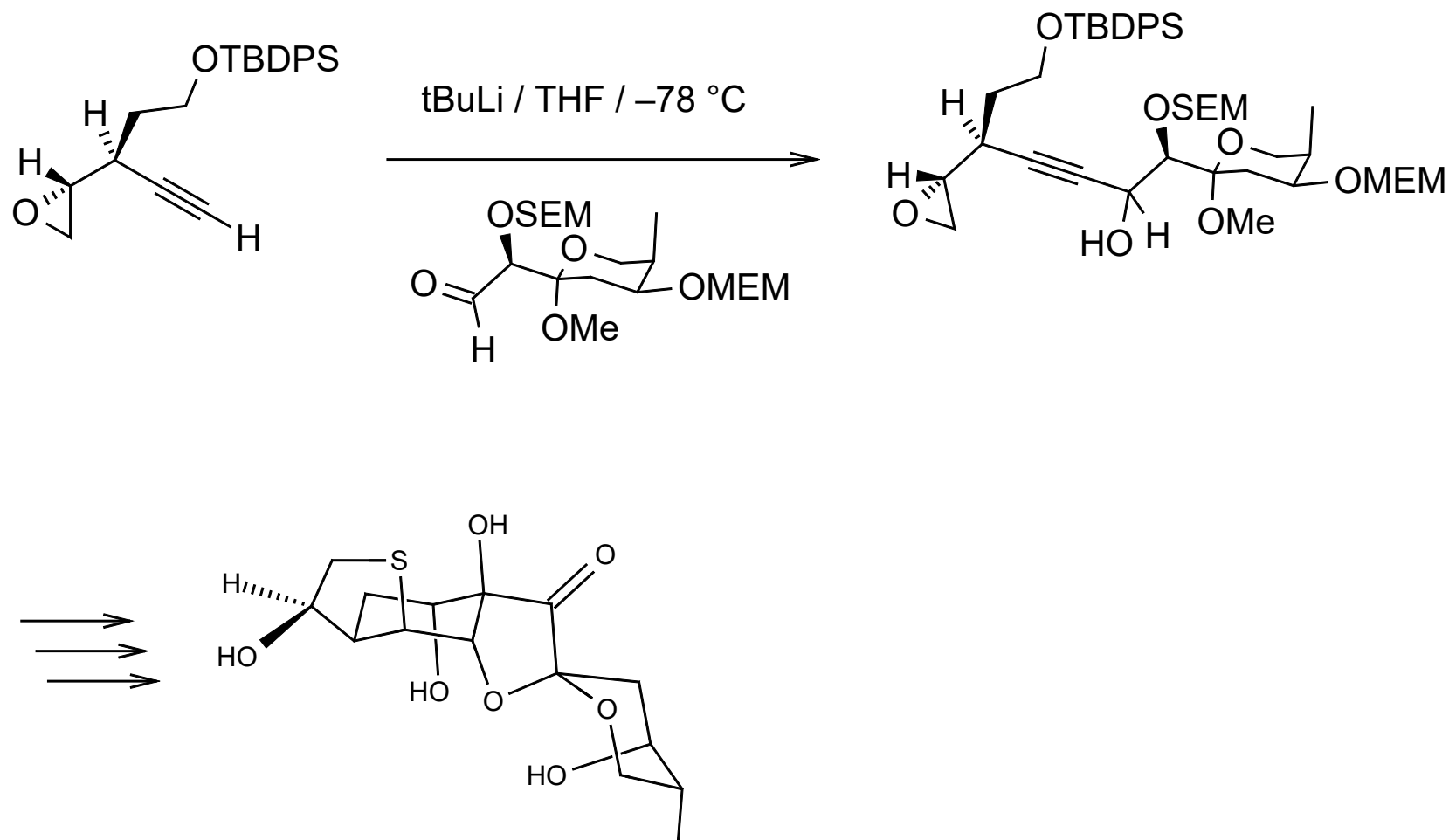


- Mit Acetylen kann die Reaktion nur auf einer Seite oder auf beiden Seiten durchgeführt werden.
- Acetylide kann man auch einfach mit Alkylierungsmitteln umsetzen und erhält dann interne Acetylene.



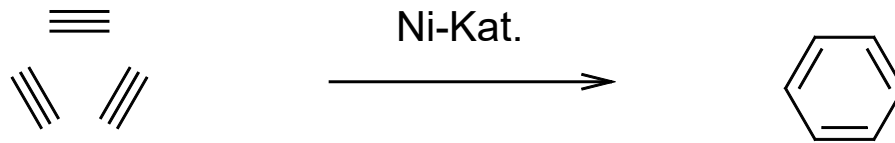
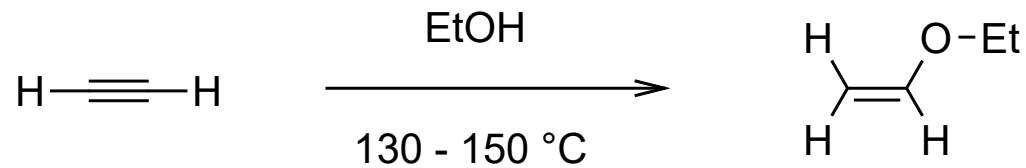
- Als Alkylierungsmittel können auch Epoxide eingesetzt werden.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Breynolid



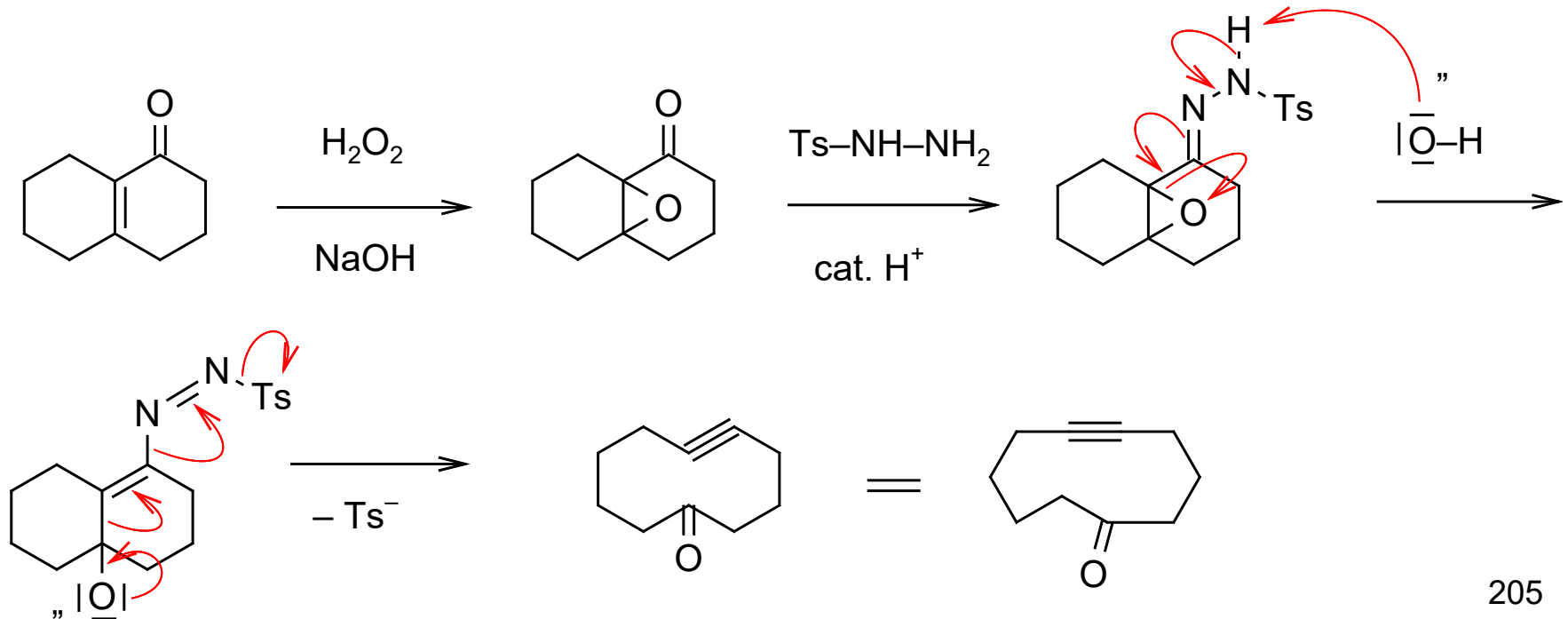
D. R. Williams et al., *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 4552-4554 (1990).

- Weitere Reppe-Reaktionen

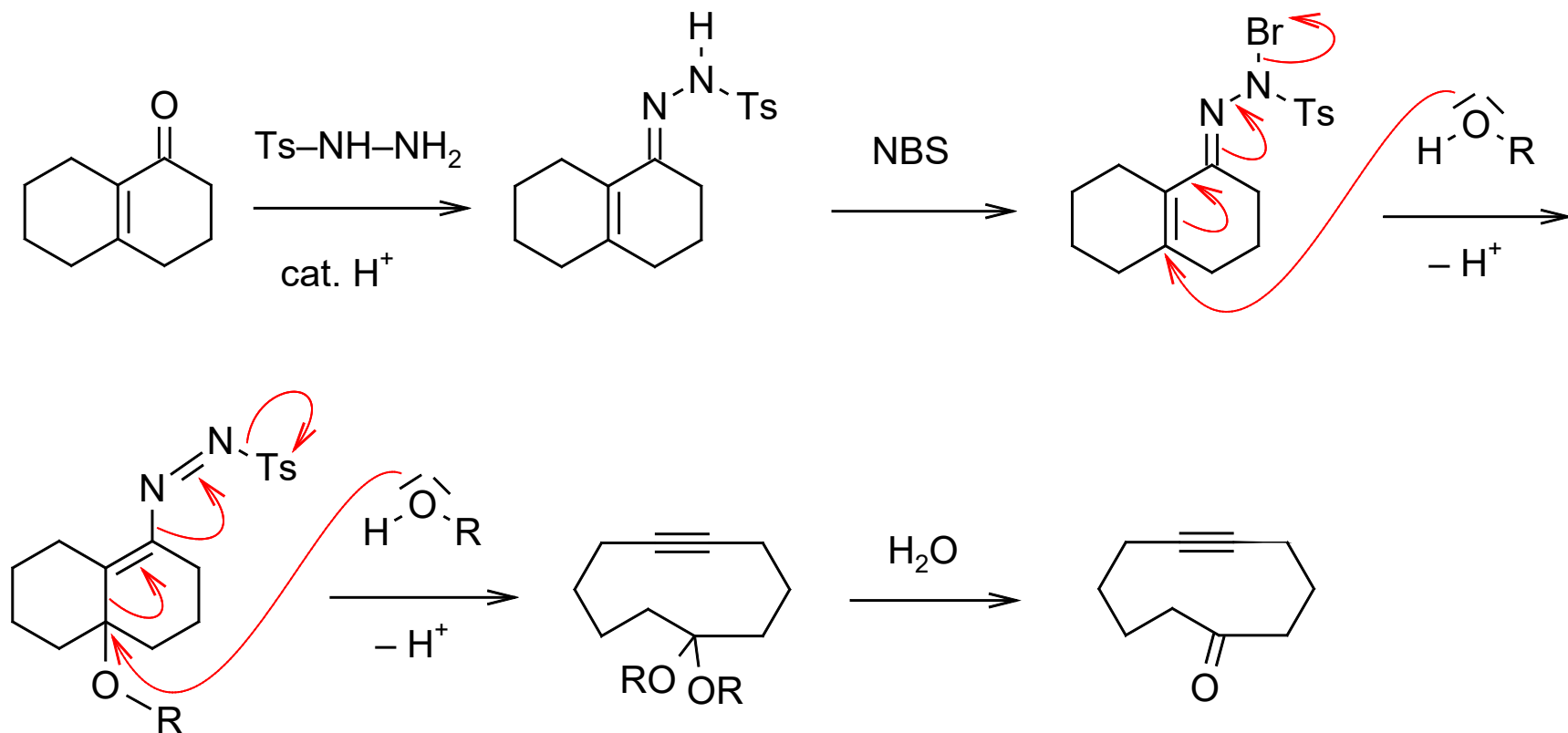


4.5. aus α,β -ungesättigten Ketonen durch Eschenmoser-Tanabe-Fragmentierung

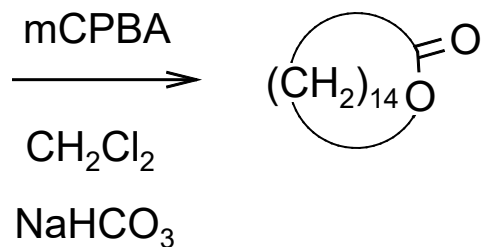
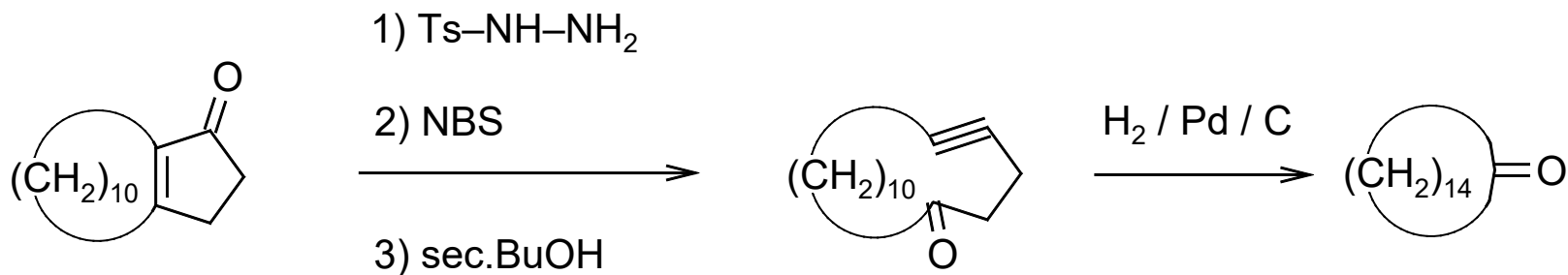
- Eschenmoser-Variante: Das α,β -ungesättigte Keton wird mittels Scheffer-Weitz-Reaktion mit H_2O_2 und NaOH in das α,β -Epoxyketon überführt. Dieses wird mit Tosylhydrazin ins Tosylhydrazon umgewandelt und anschließende mit Base (NaOH , NaOEt , Pyridin usw.) fragmentiert.
- Die Reaktion eignet sich vor allem zur Herstellung von mittleren und großen Ringen aus bicyclischen α,β -ungesättigte Ketonen.



- Fehr-Ohlof-Büchi-Variante: Das α,β -ungesättigte Keton wird mittels Tosylhydrazin in das Tosylhydrazon überführt. Dieses wird mit NBS und nBuOH gerührt. Vorteil: a) man muss kein Epoxid herstellen b) Reaktion ist nach 3 min. fertig.



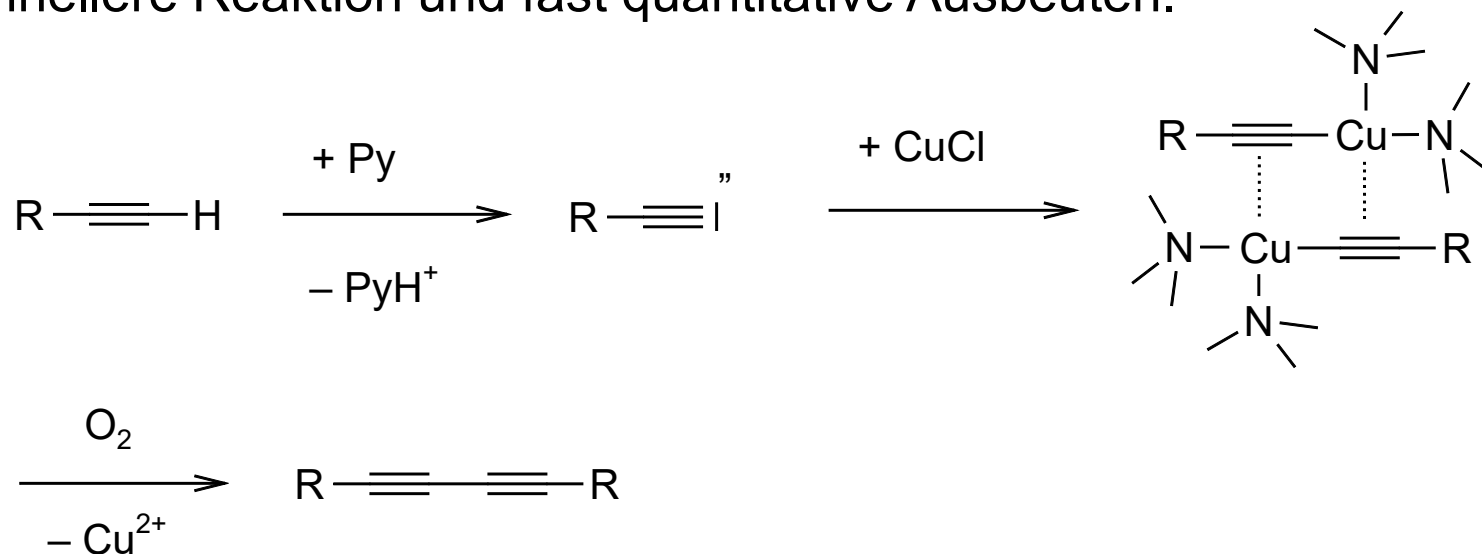
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Exaltolid



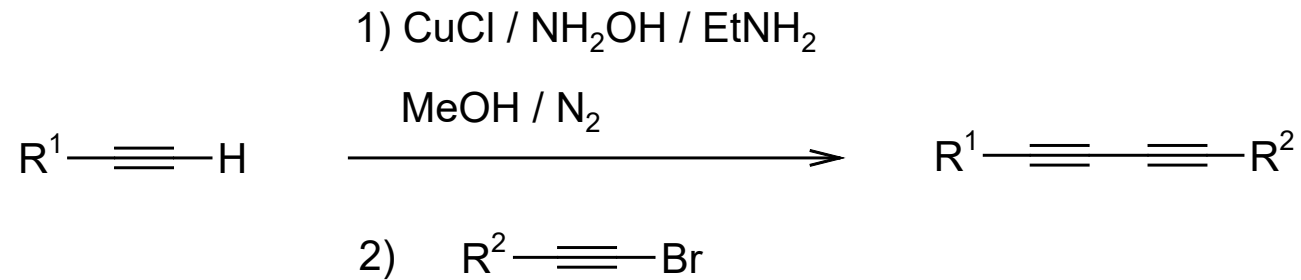
G. Ohloff et al., *Helv. Chim. Acta.* **62**, 2655-2660 (1979).

4.6. aus terminalen Alkinen durch Glaser-Kupplung

- Glaser-Kupplung: Ein terminales Acetylen wird mit wässrigem NH_3 und CuCl in schwerlösliches Cu-Acetylid überführt, das an der Luft langsam zum Diacetylen abreagiert.
- Eglinton-Variante: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ / MeOH / Pyridin / Luft erlaubt homogene Reaktionsführung und damit schnellere Reaktion und bessere Ausbeuten.
- Hay-Variante: CuCl / MeOH / TMEDA / reiner Sauerstoff ergibt noch schnellere Reaktion und fast quantitative Ausbeuten.

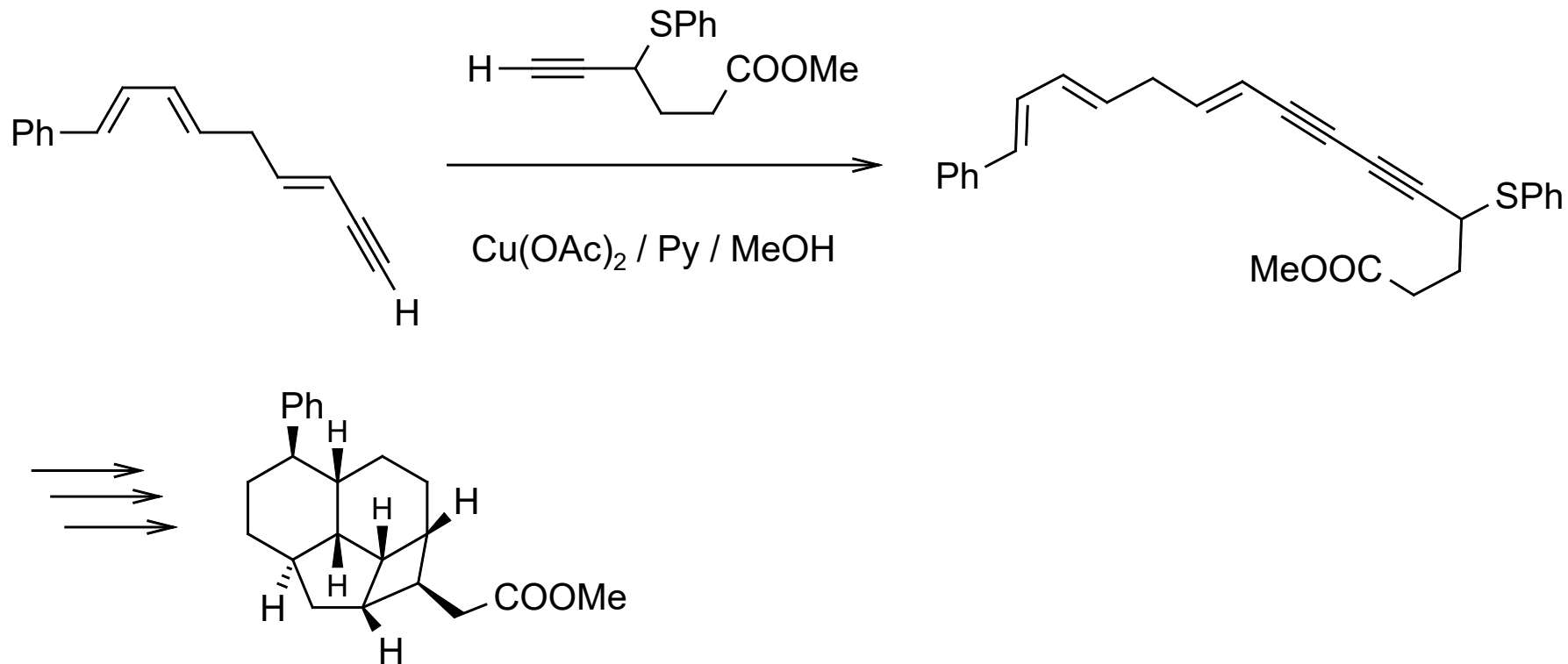


- Verwandte Reaktion: Cadiot-Chodkiewitz-Kupplung



- erlaubt die Synthese von unsymmetrischen Diinen

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Endiandrinsäure A



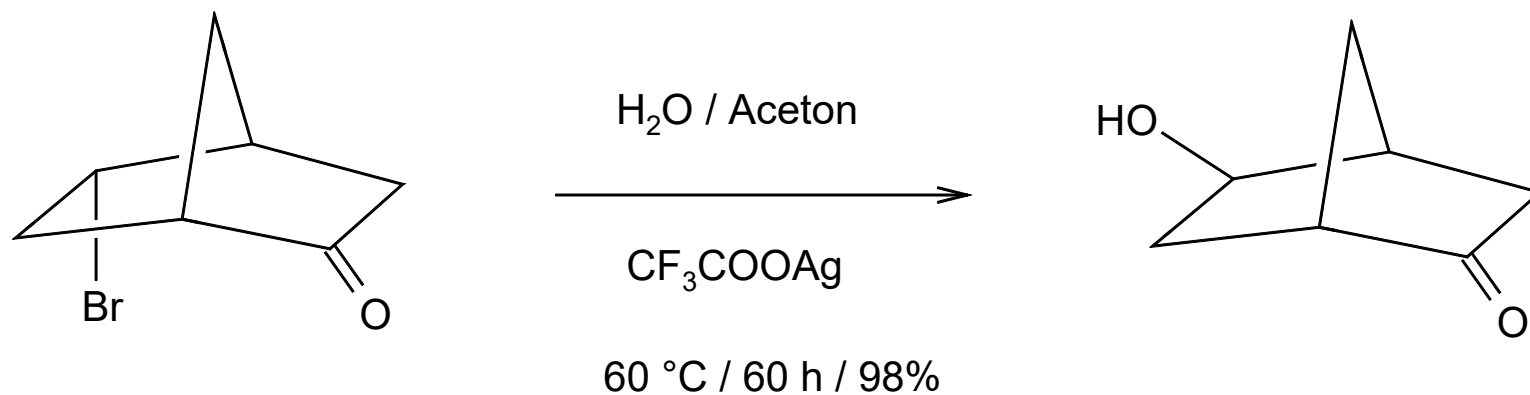
K. C. Nicolaou et al., *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5555-5562 (1990).

5. Synthese von Alkoholen

5.1. aus Alkylhalogeniden durch Hydrolyse

- **OC2: Kapitel 2. Nucleophile Substitution**
- Hydrolyse von Alkylhalogeniden wird meist unter basischen Bedingungen durchgeführt (K_2CO_3 / H_2O / Lösungsvermittler)
- Reaktion verläuft nach S_N1 oder S_N2
- Vorsicht bei zusätzlichen hydrolysierbaren Gruppen im Molekül: Ester, Anhydride, Säurehalogenide, Silylether, Enolether, Acetale usw.
- Manchmal gelingen Hydrolysen unter neutralen Bedingungen

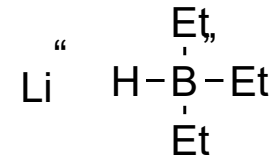
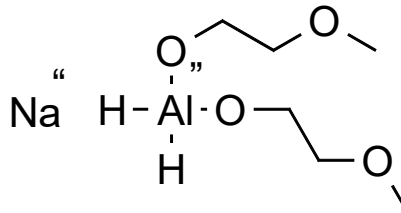
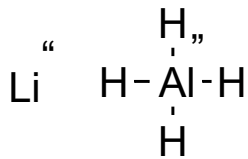
Beispiel: Teilschritt einer Synthese einer Modellverbindung für Azadirachtin



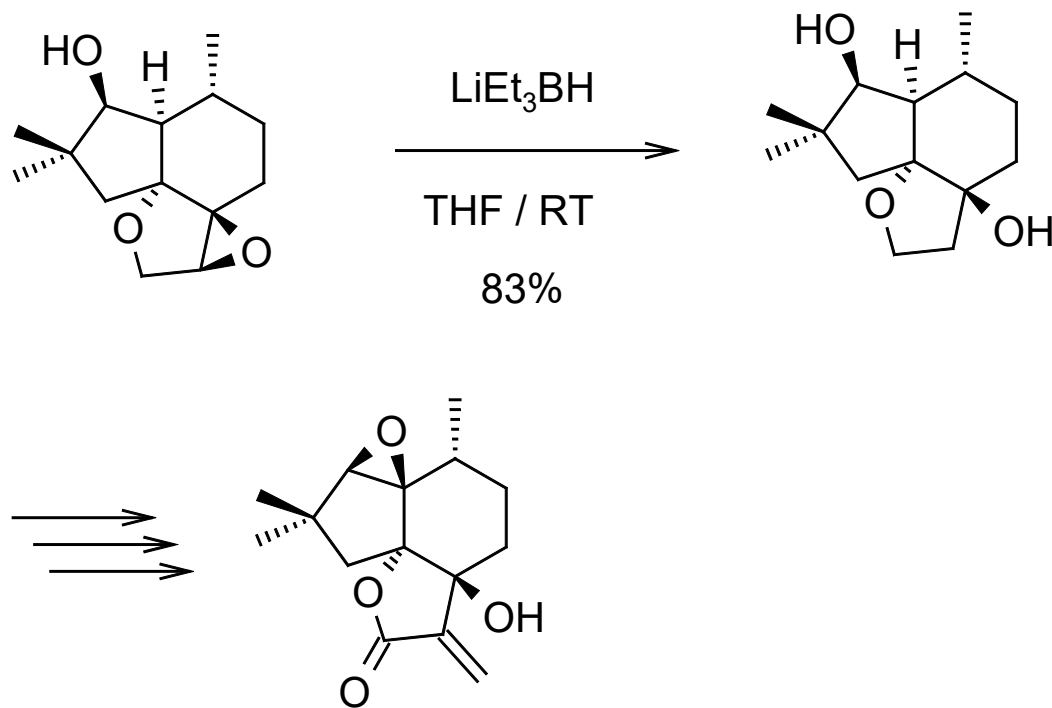
S. V. Ley et al., *Tetrahedron Lett.* **31**, 431-432 (1990).

5.2. aus Epoxiden durch Reduktion

- Mit LiAlH_4 , Red-Al, LiEt_3BH wird das Epoxid von der sterisch weniger gehinderten Seite angegriffen ($\text{S}_{\text{N}}2$ -artiger Verlauf)
- Mit $\text{NaBH}_3\text{CN} / \text{BF}_3$ wird das Epoxid von der sterisch gehinderten Seite angegriffen ($\text{S}_{\text{N}}1$ -artiger Verlauf)
- Mit DIBALH hängt die Regioselektivität von den Substituenten ab.

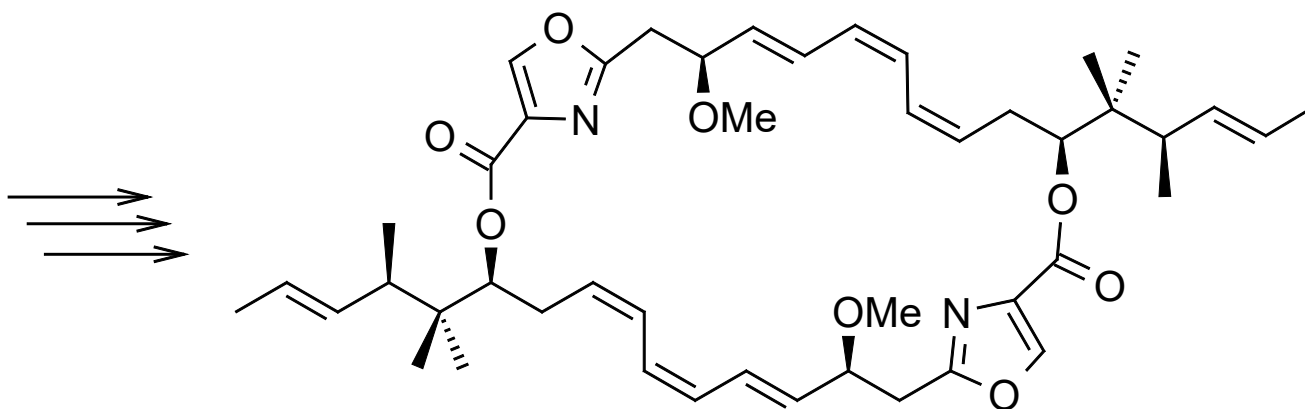
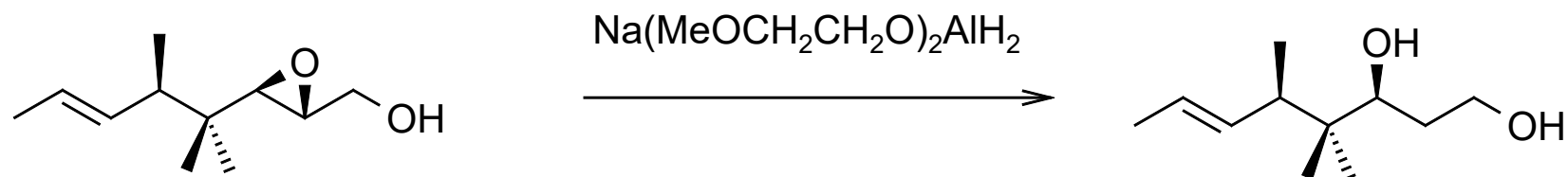


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Alliocol



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

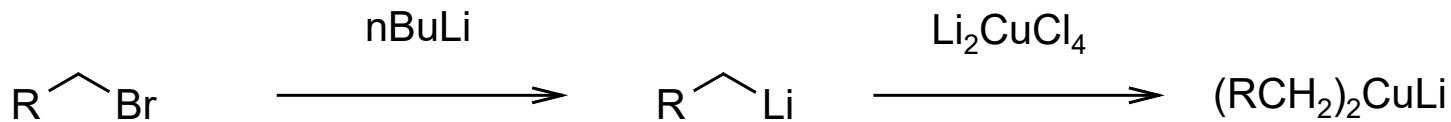
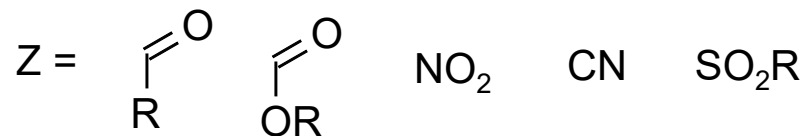
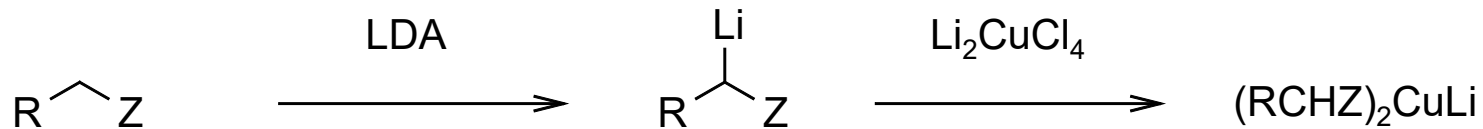
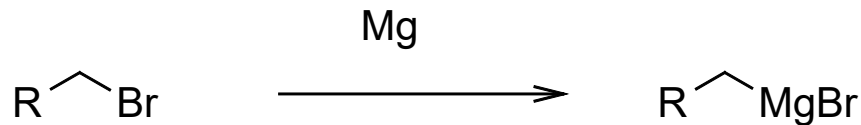
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Disorazol C



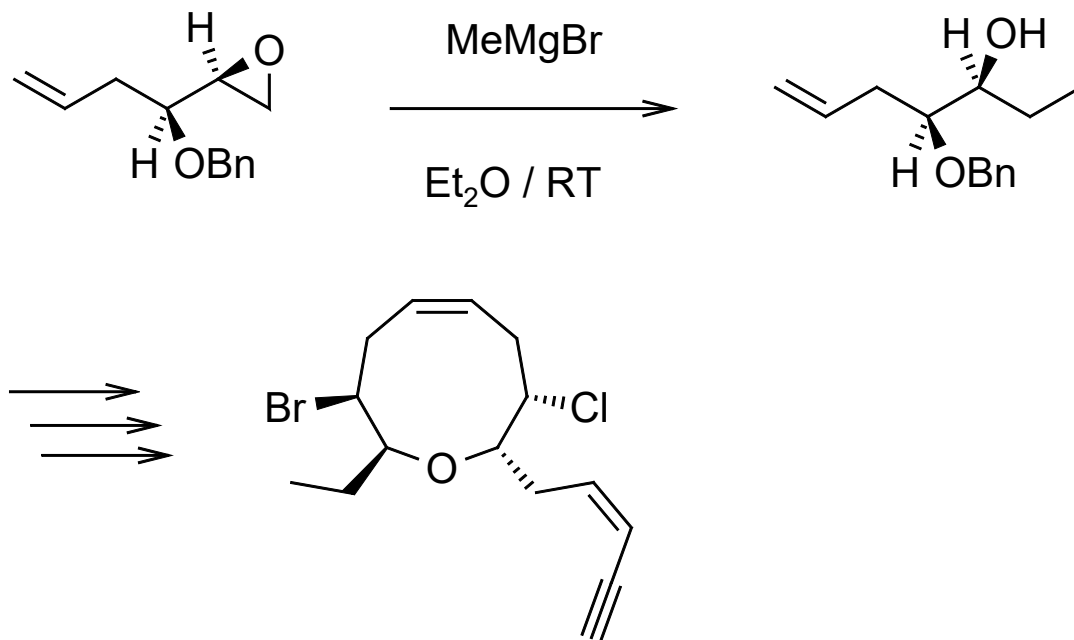
A. I. Meyers et al., *J. Org. Chem.* **66**, 6037-6045 (2001).

5.3. 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

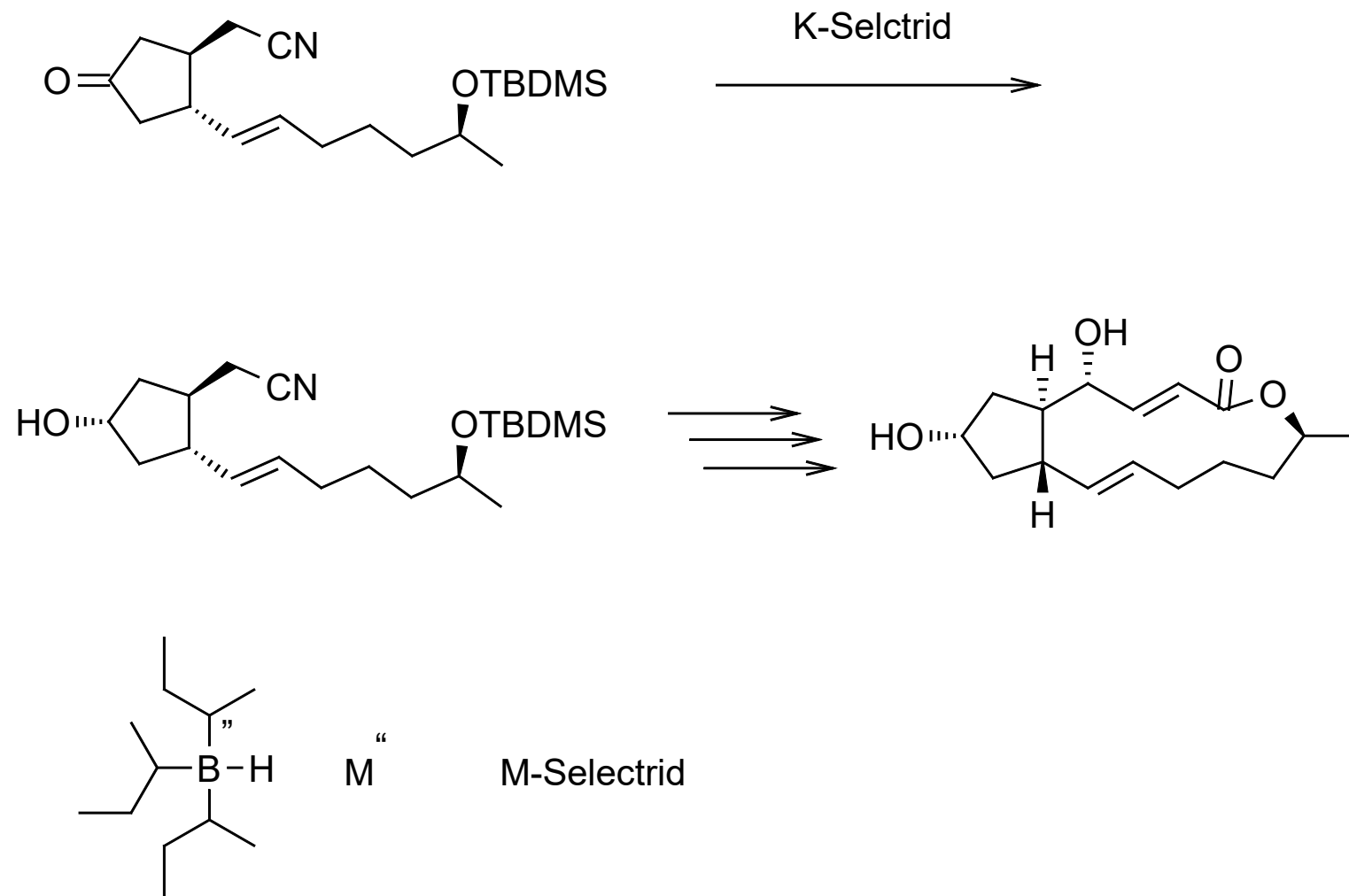


M. T. Crimmins et al., *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 7592-7595 (2003).

5.4. aus Aldehyden/Ketonen durch Reduktion

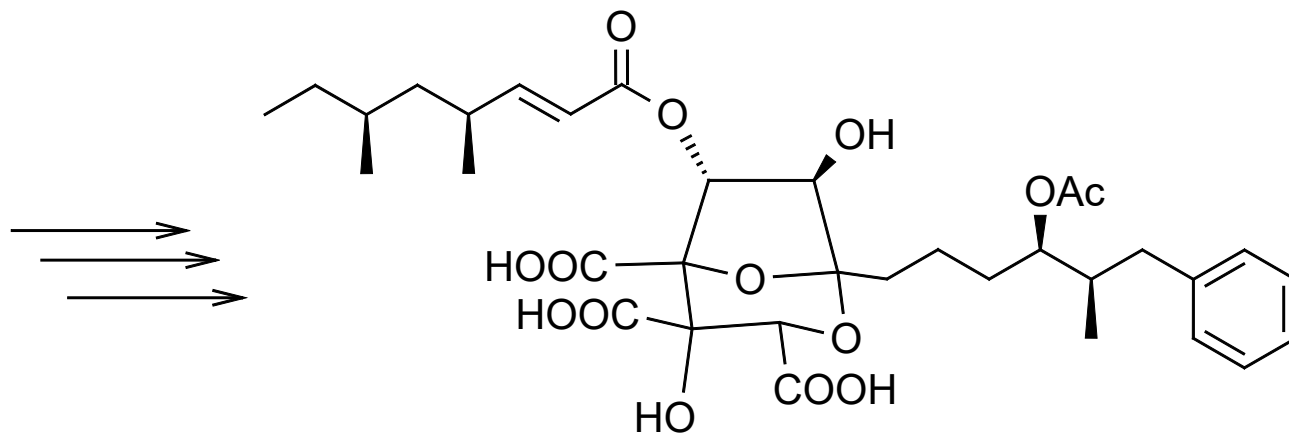
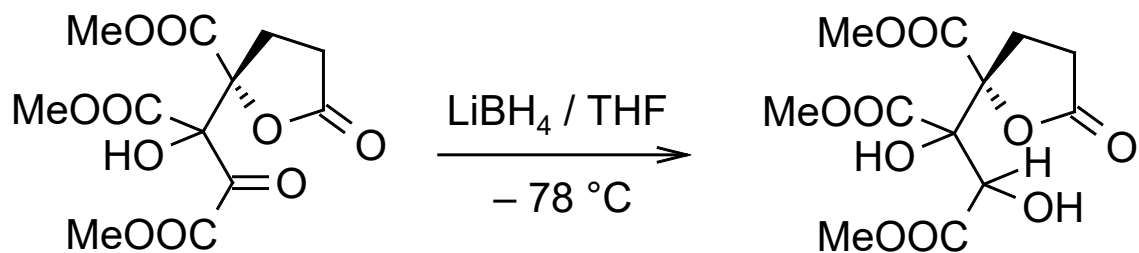
- **OC2 Folien 176-180**
- geeignete Reduktionsmittel: $\text{Li}^+\text{AlH}_4^-$, Na^+BH_4^- , $\text{Zn}^{2+}(\text{BH}_4^-)_2$, $\text{Li}^+\text{Et}_3\text{BH}^-$, $\text{Na}^+(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{AlH}_2^-$ (Red-Al), $\text{Na}^+\text{BH}_3\text{CN}^-$, $\text{Li}^+\text{BH}_3\text{CN}^-$, 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
- 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

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Brefeldin A



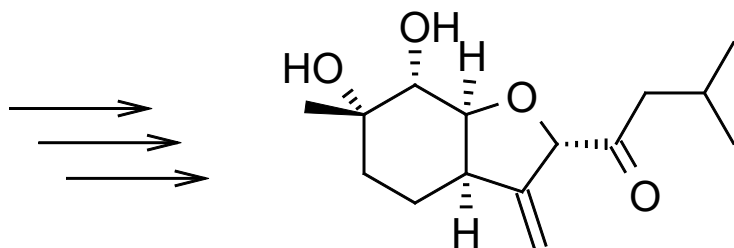
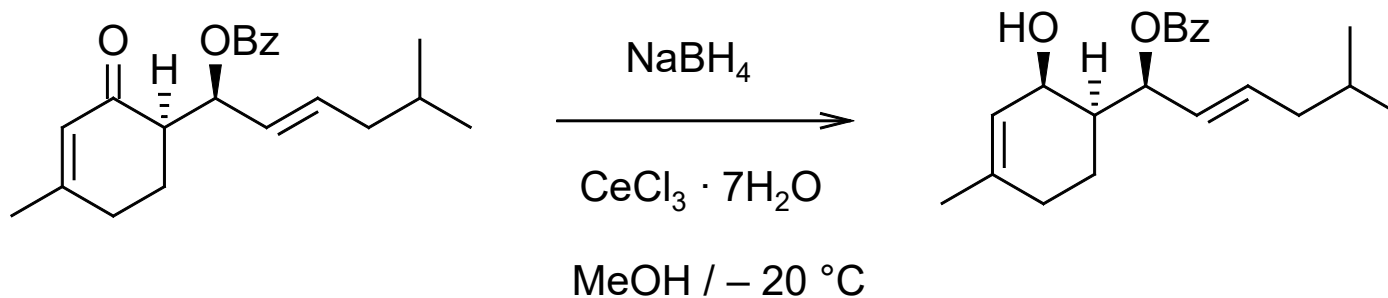
J. Nokami et al., *Tetrahedron Lett.* **32**, 2409-2412 (1991).

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Saragossasäure



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

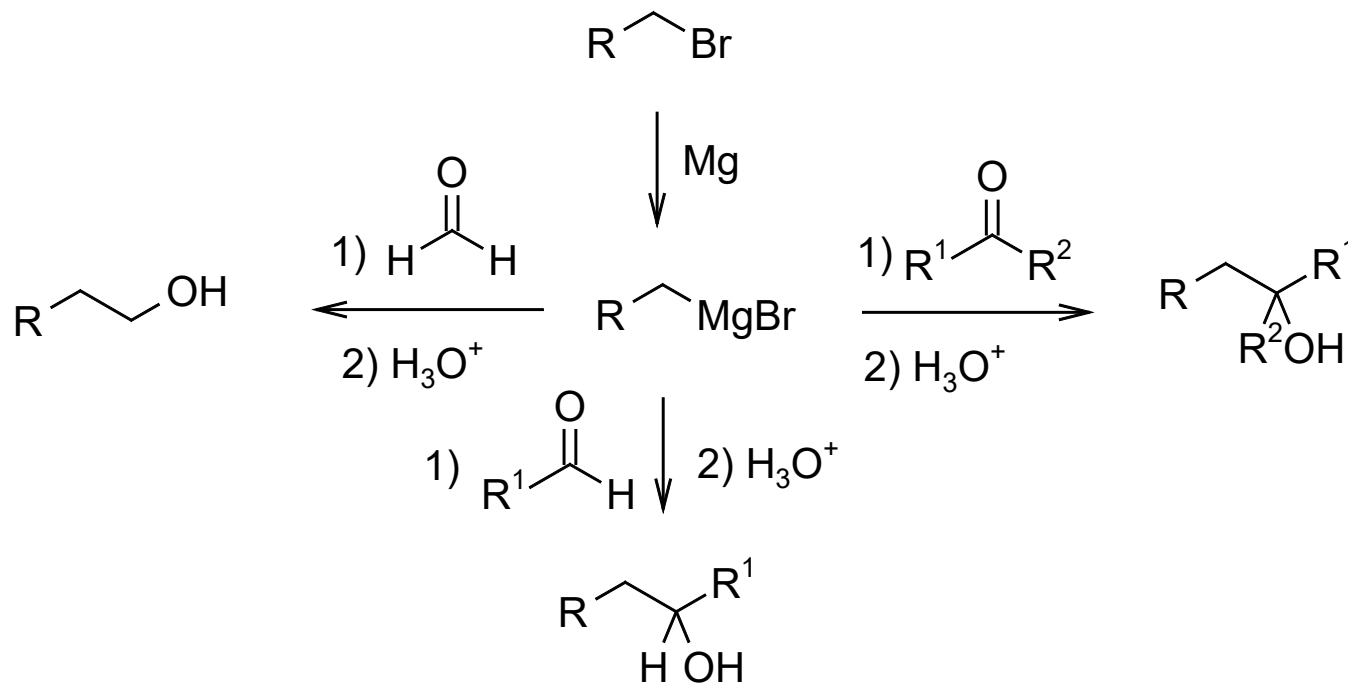
Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Cheimonophyllon E



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

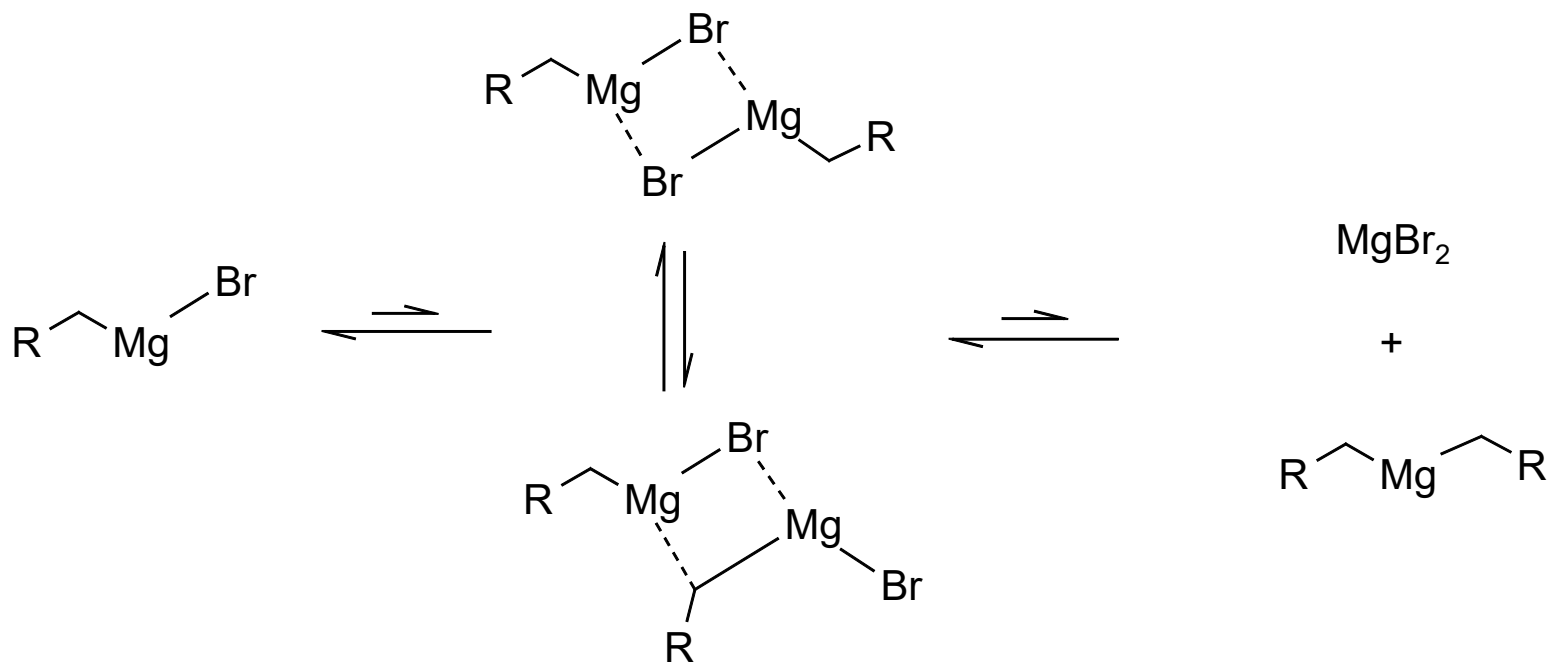
5.5. aus Aldehyden/Ketonen durch Addition von C-Nucleophilen

- OC2: Kapitel 6. Carbonylreaktionen
- Grignard-Reagenzien R-MgX

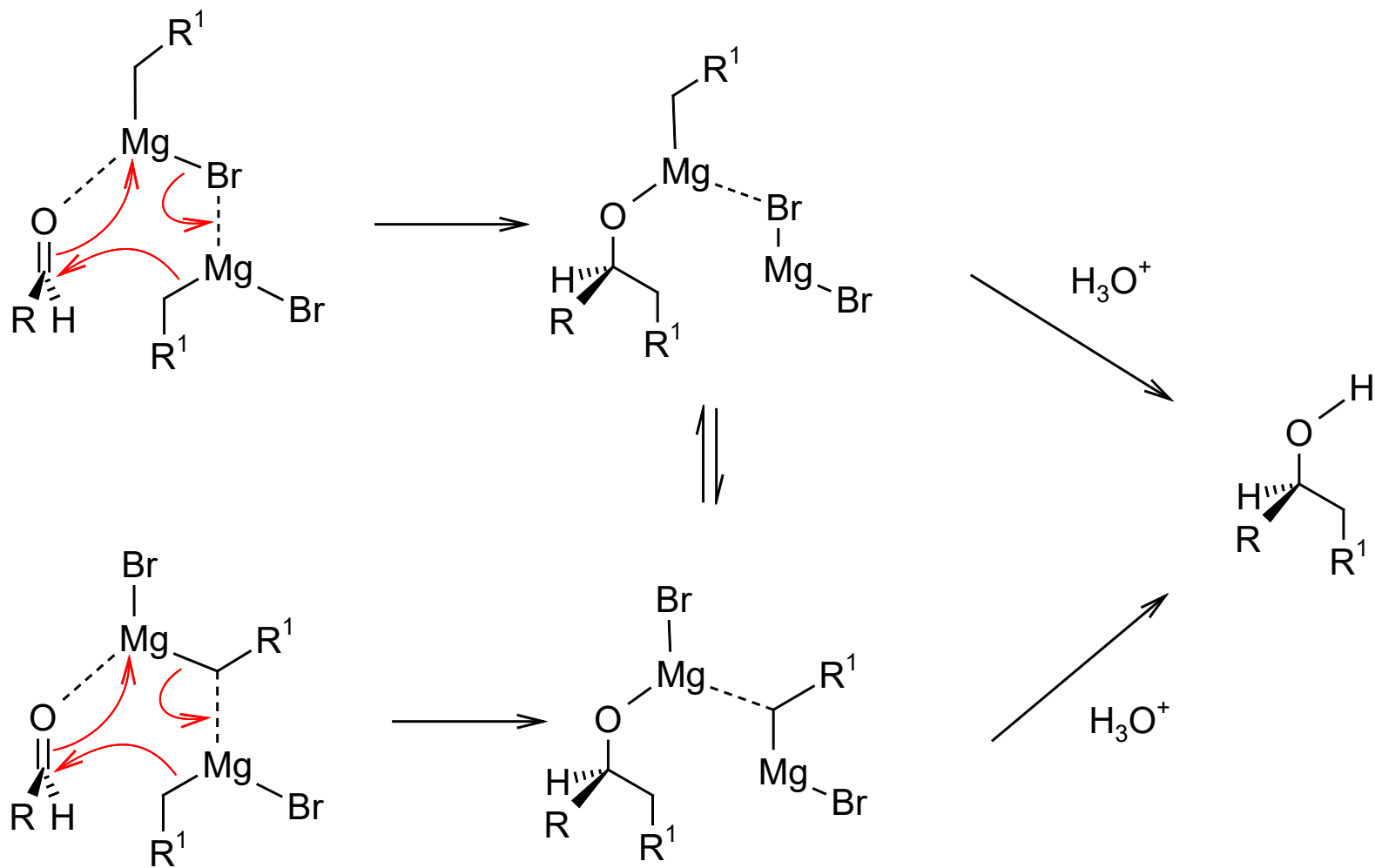


- Nebenreaktionen mit Grignard-Reagenzien: Grignard-Kupplung und Grignard-Reduktion

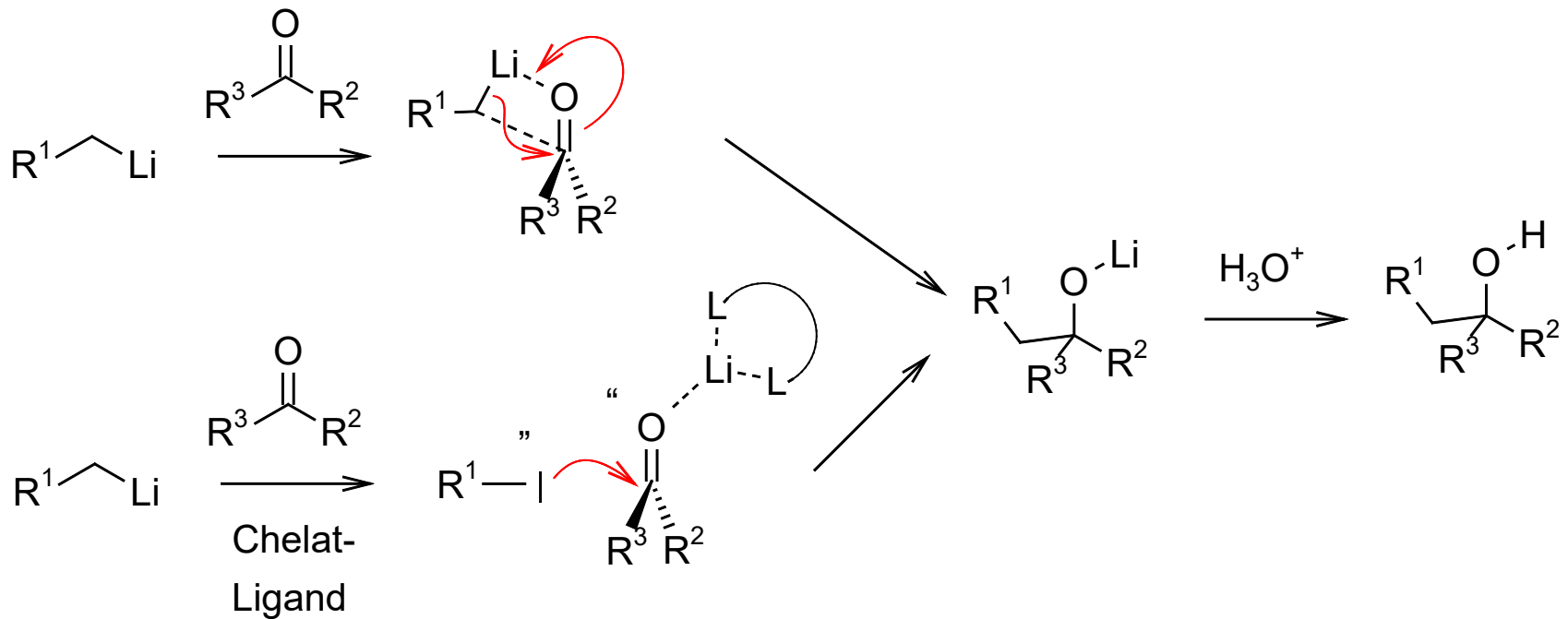
- Grignard-Reaktionen verlaufen meist über einen 6-gliedrigen Übergangszustand, an dem 2 Grignard-Reagenzien beteiligt sind.
- selten treten 4-gliedrige Übergangszustände auf
- in Einzelfällen liegt ein Radikalmechanismus vor
- Schlenck-Gleichgewicht:



- häufigster Mechanismus:

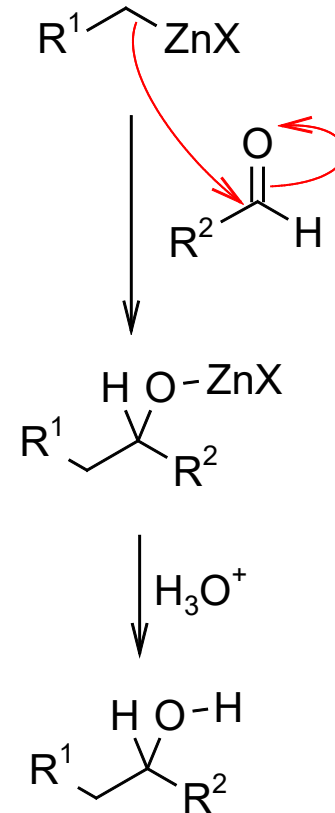
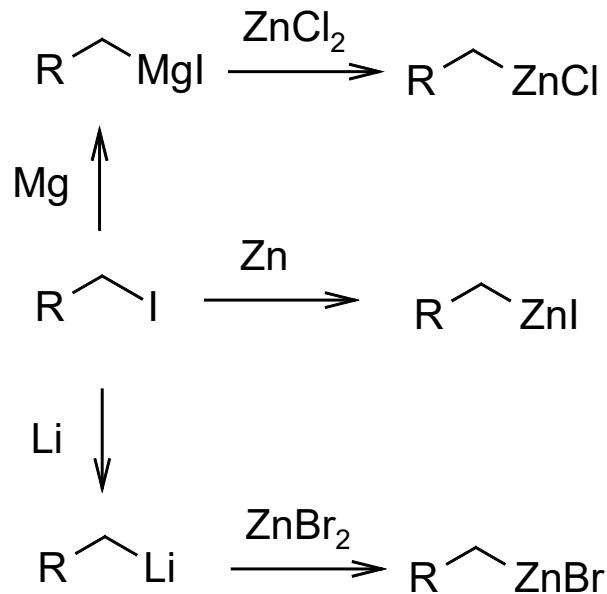


- Li-organische Verbindungen reagieren ebenfalls mit Aldehyden und Ketonen, jedoch über einen 4-gliedrigen oder über einen offenen Übergangszustand (hängt vom Lösungsmittel ab!)



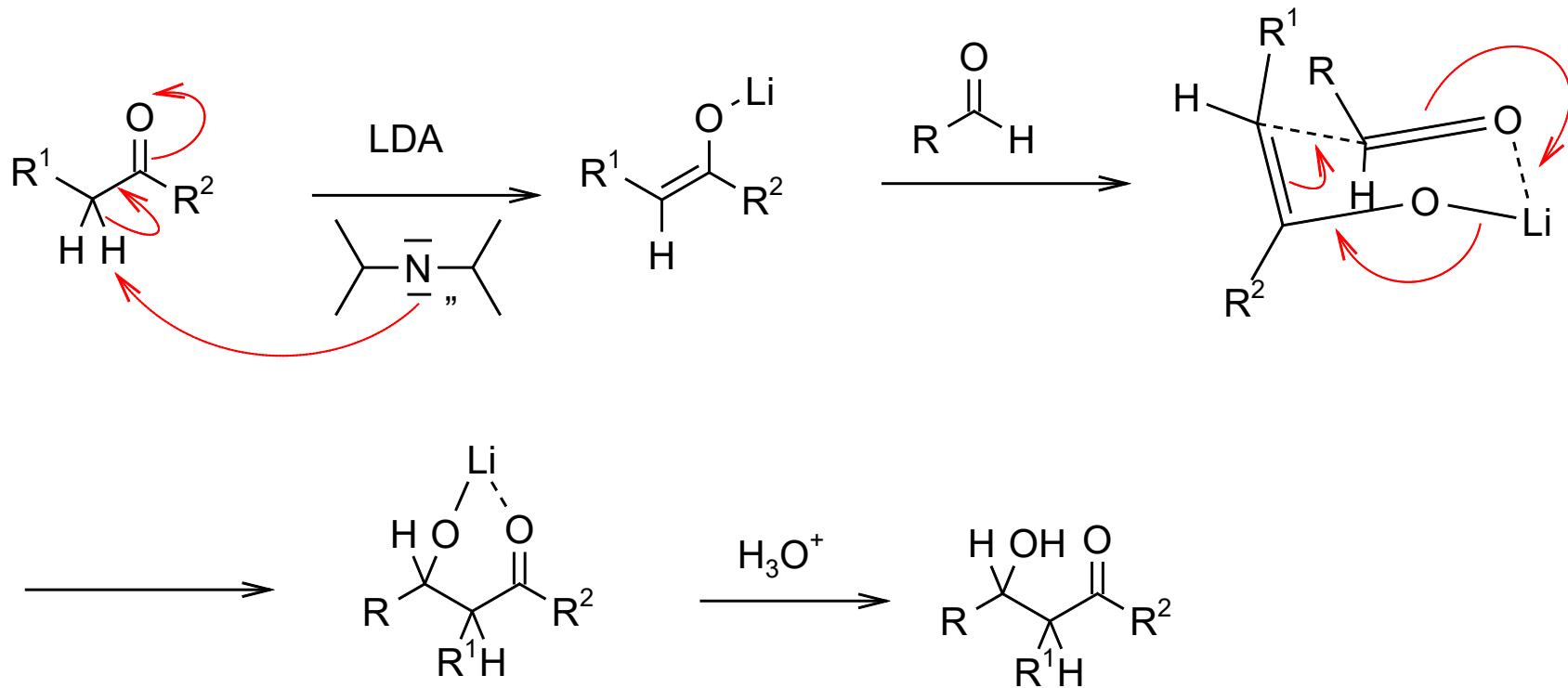
- wichtiger Unterschied: bei α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen machen Li-organische Verbindungen fast ausschließlich 1,2-Addition, Grignard-Reagenzien dagegen sowohl 1,2- als auch 1,4-Addition (Produktgemisch!)

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

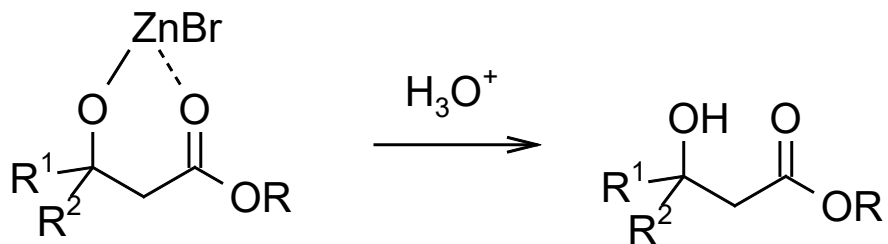
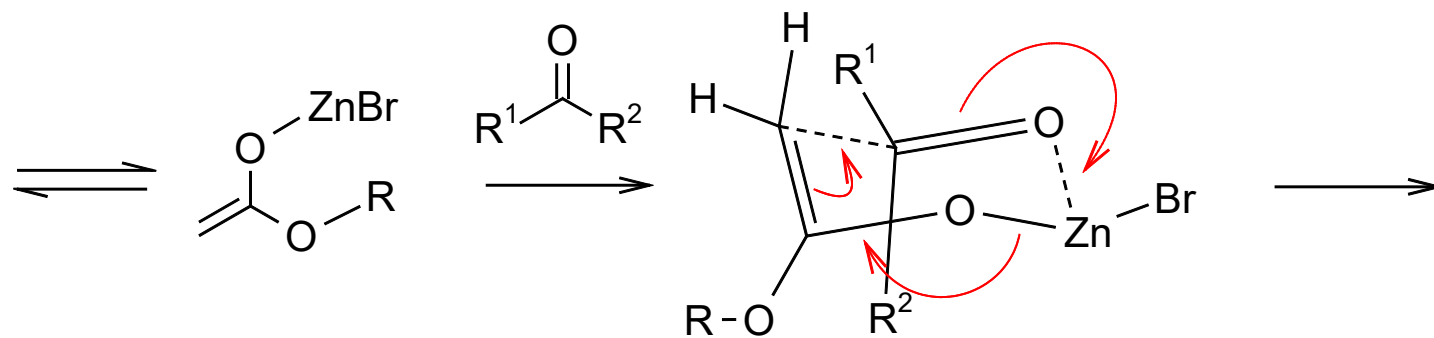
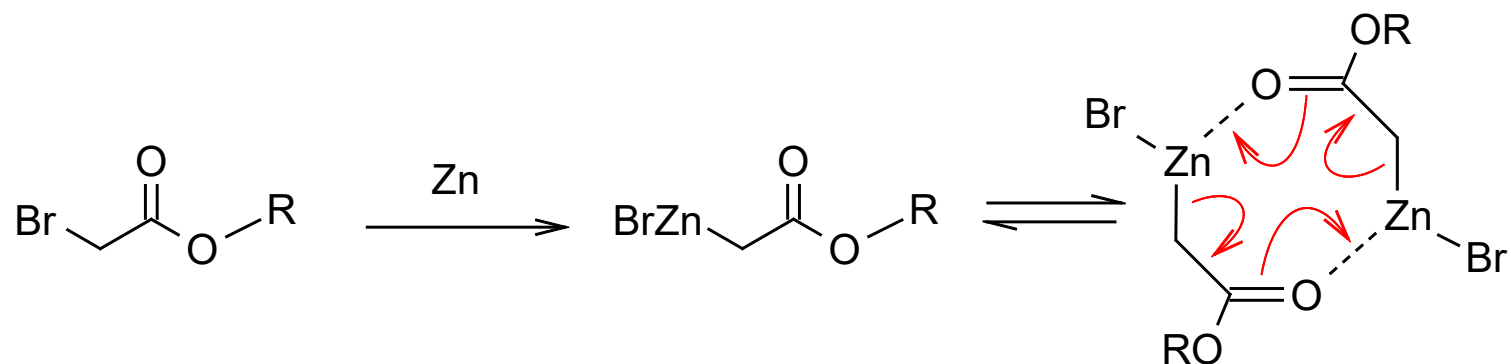


- Zn-organische Verbindungen können Ester, Amide, Nitril-Gruppen, Sulfoxide, Sulfone, Amine, Dreifachbindungen usw. enthalten, mit denen sie **nicht** reagieren.

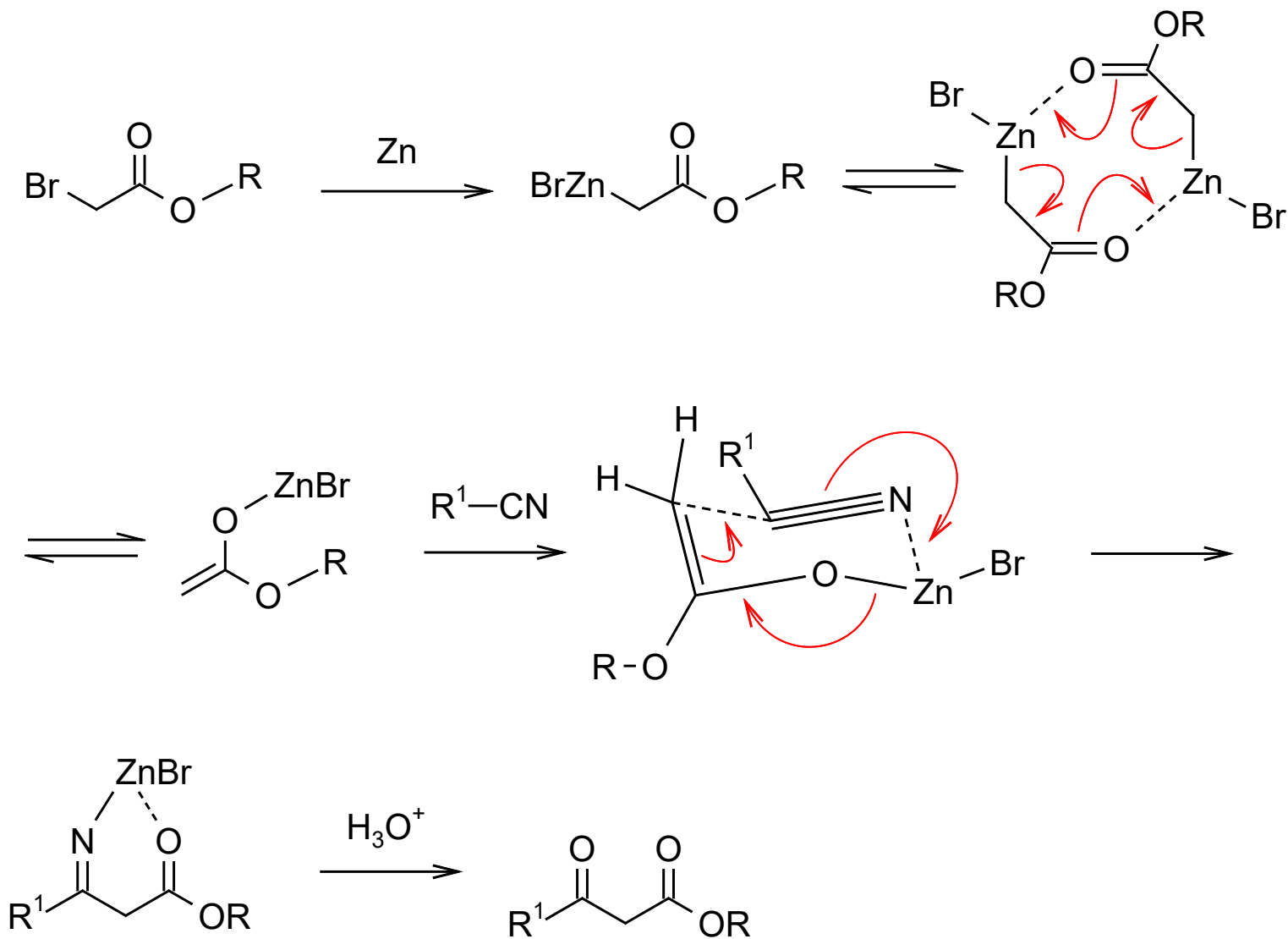
- verwandte Reaktion: Aldol-Reaktion
- **OC2: Kapitel 8. Reaktionen C-H-azider Verbindungen**



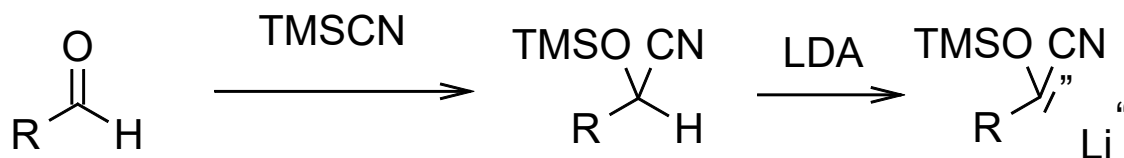
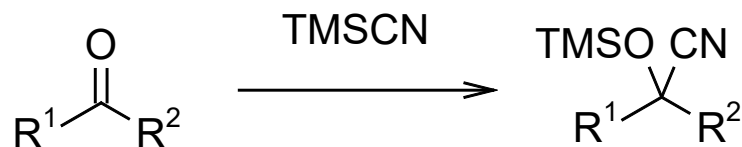
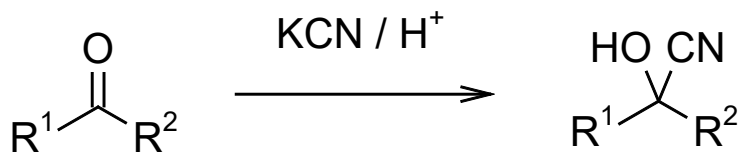
- verwandte Reaktion: Reformatzki-Reaktion



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



- verwandte Reaktion: Cyanhydrin-Bildung



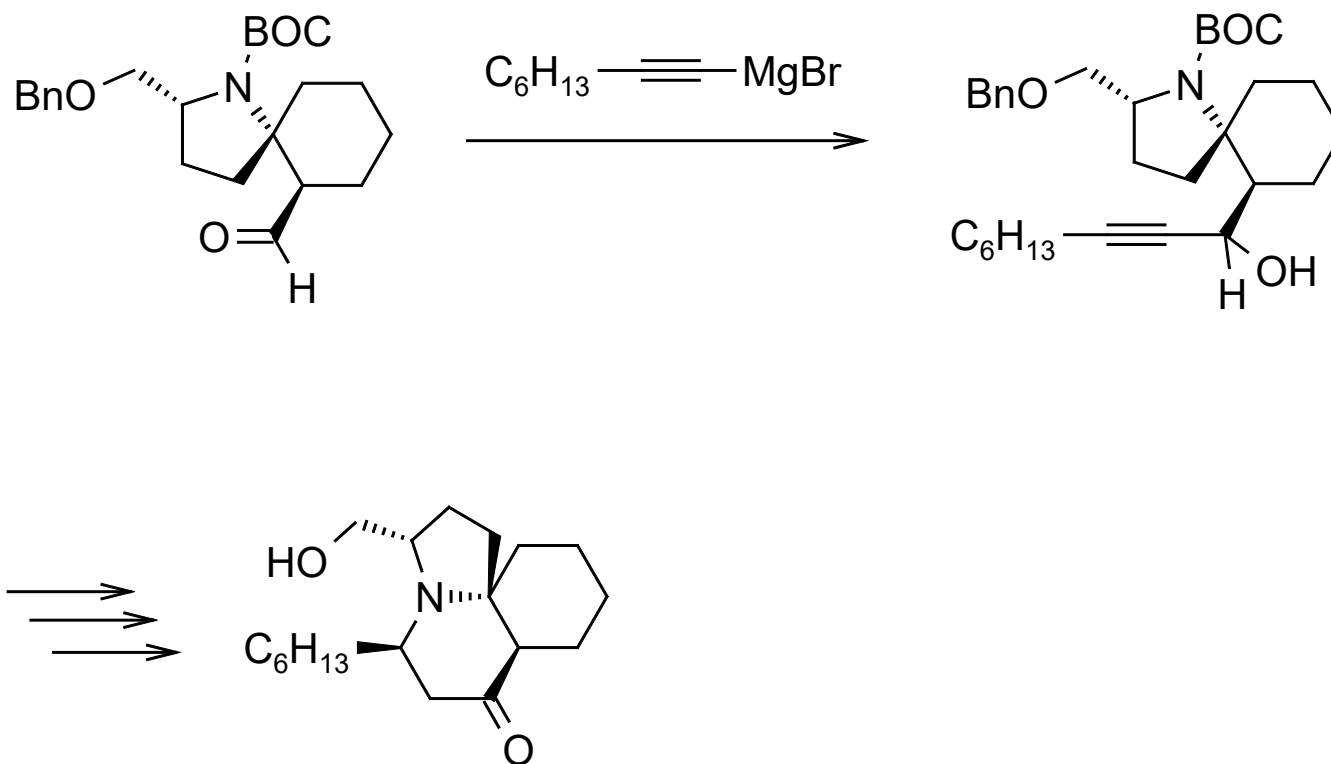
Aldehyd

umgepolter

Aldehyd

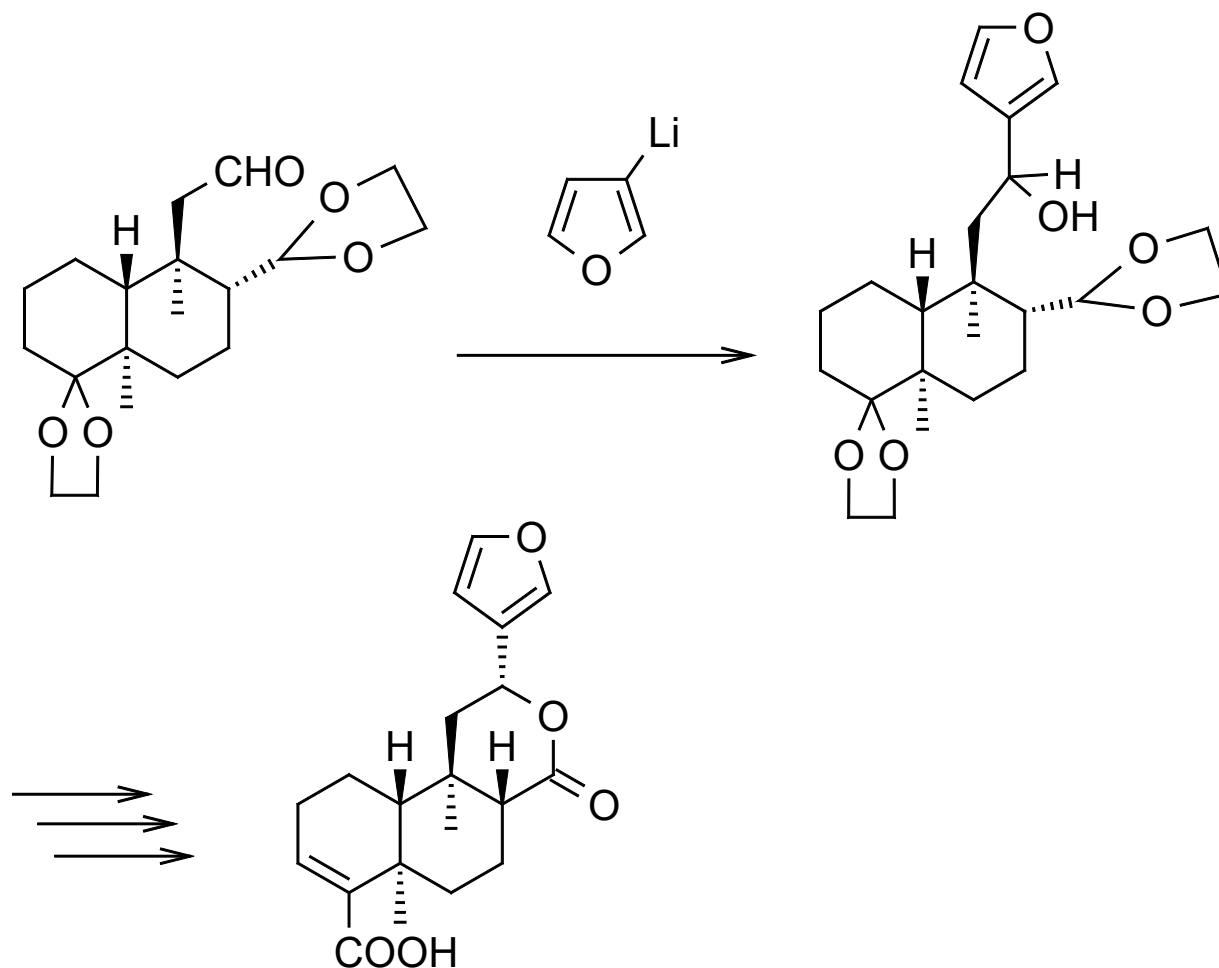
Umpolung nach Hünig

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Cyclindricin C



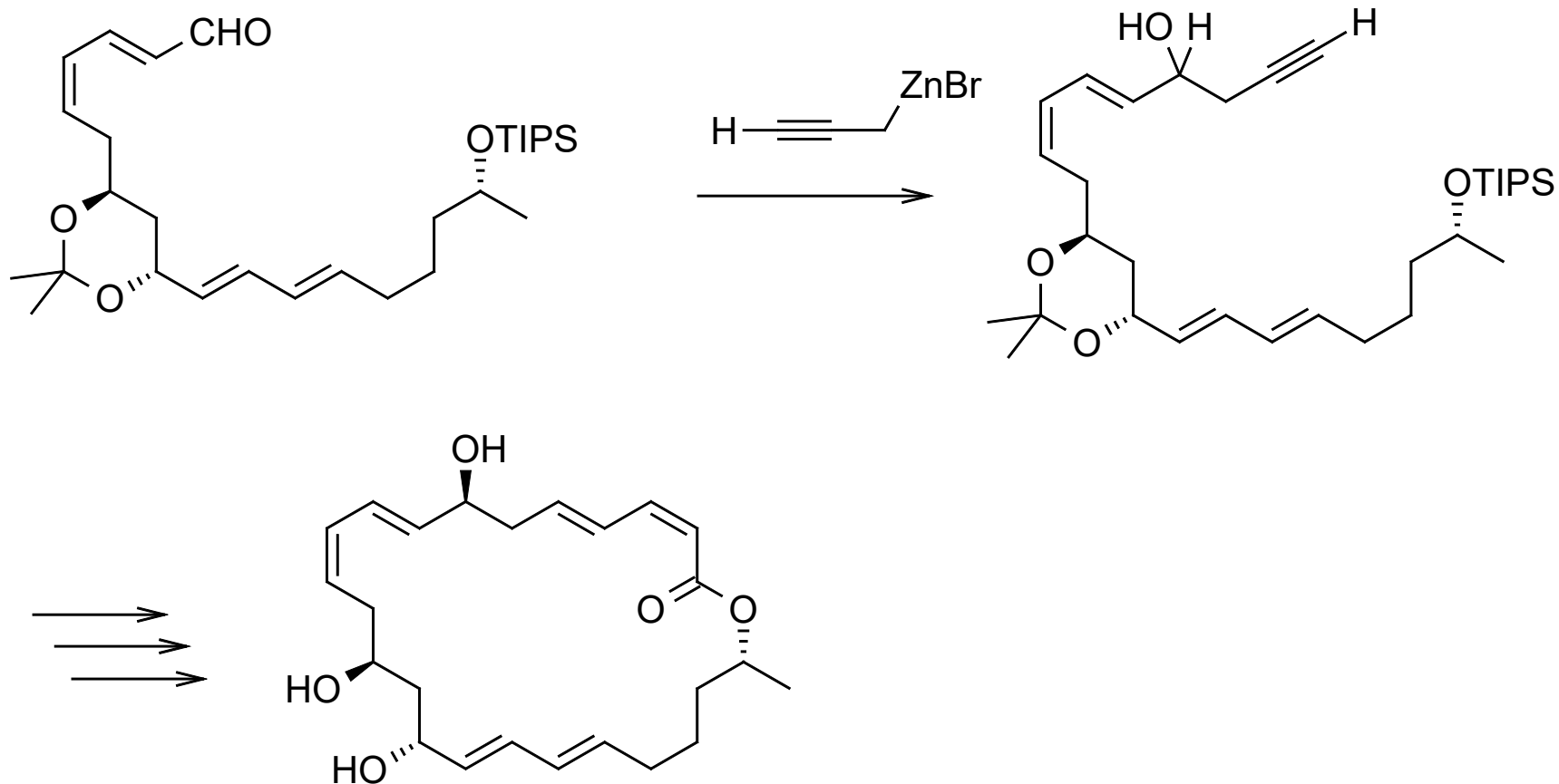
C. Kobayashi et al., *Tetrahedron Lett.* **45**, 5921-5924 (2004).

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Barbasconsäure



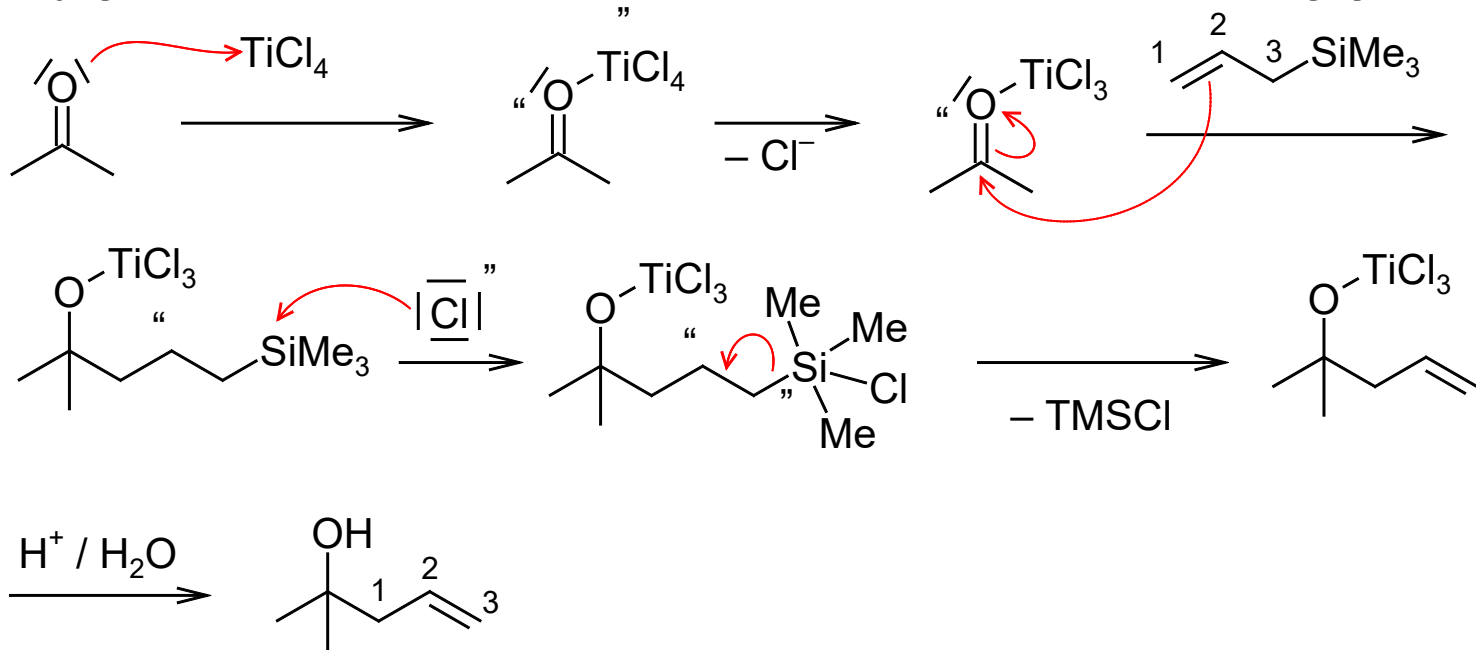
H. Hagiwara et al., *J. Org. Chem.* **70**, 2250-2255 (2005).

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Macrolactin A



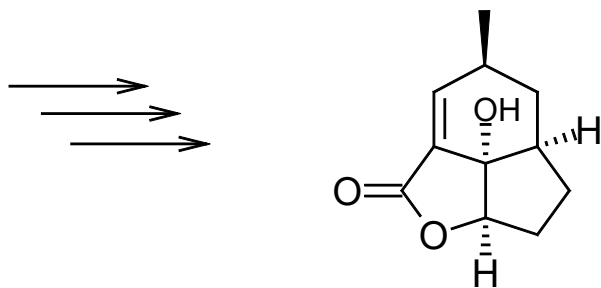
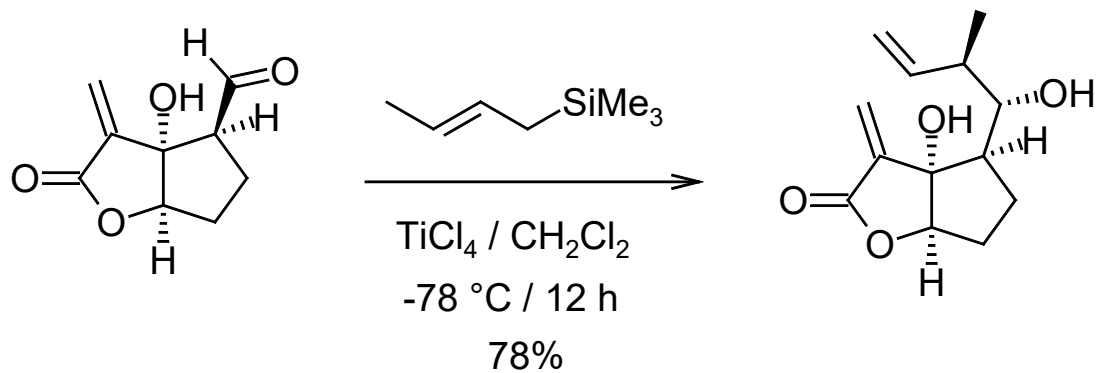
5.6. aus Aldehyden und Ketonen durch Sakurai-Reaktion

- 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! 234

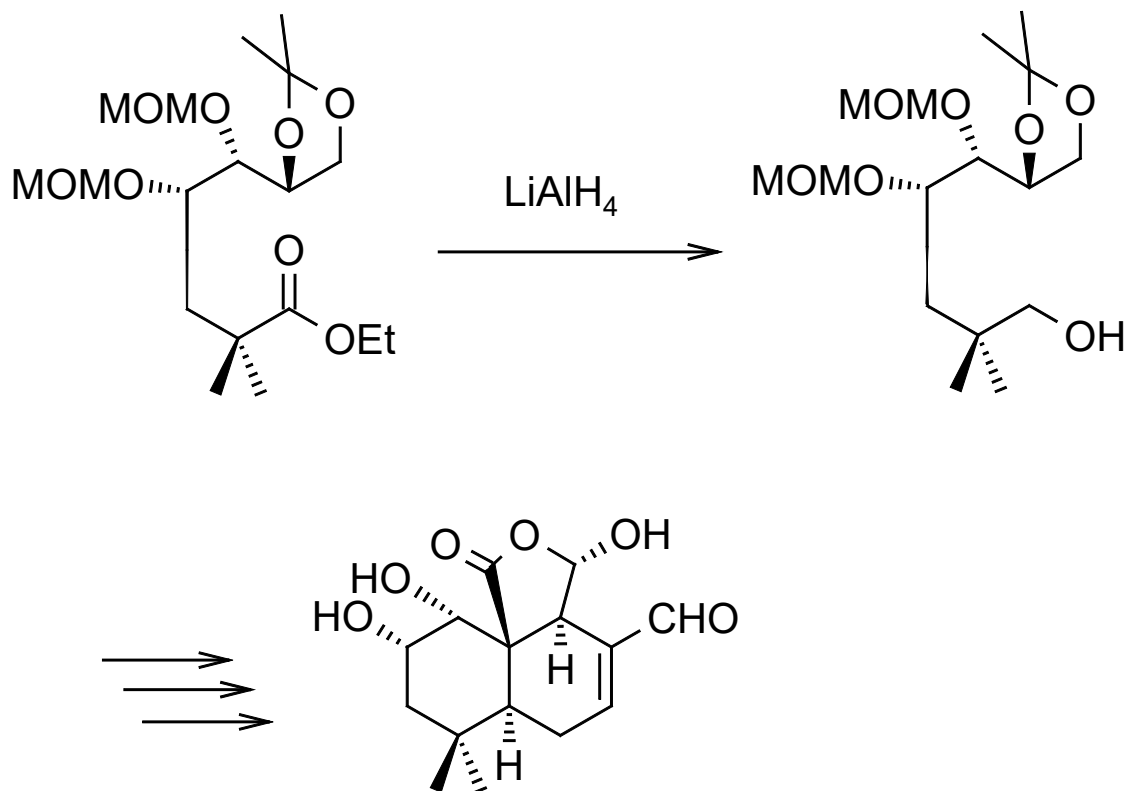
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Galliela-Lacton



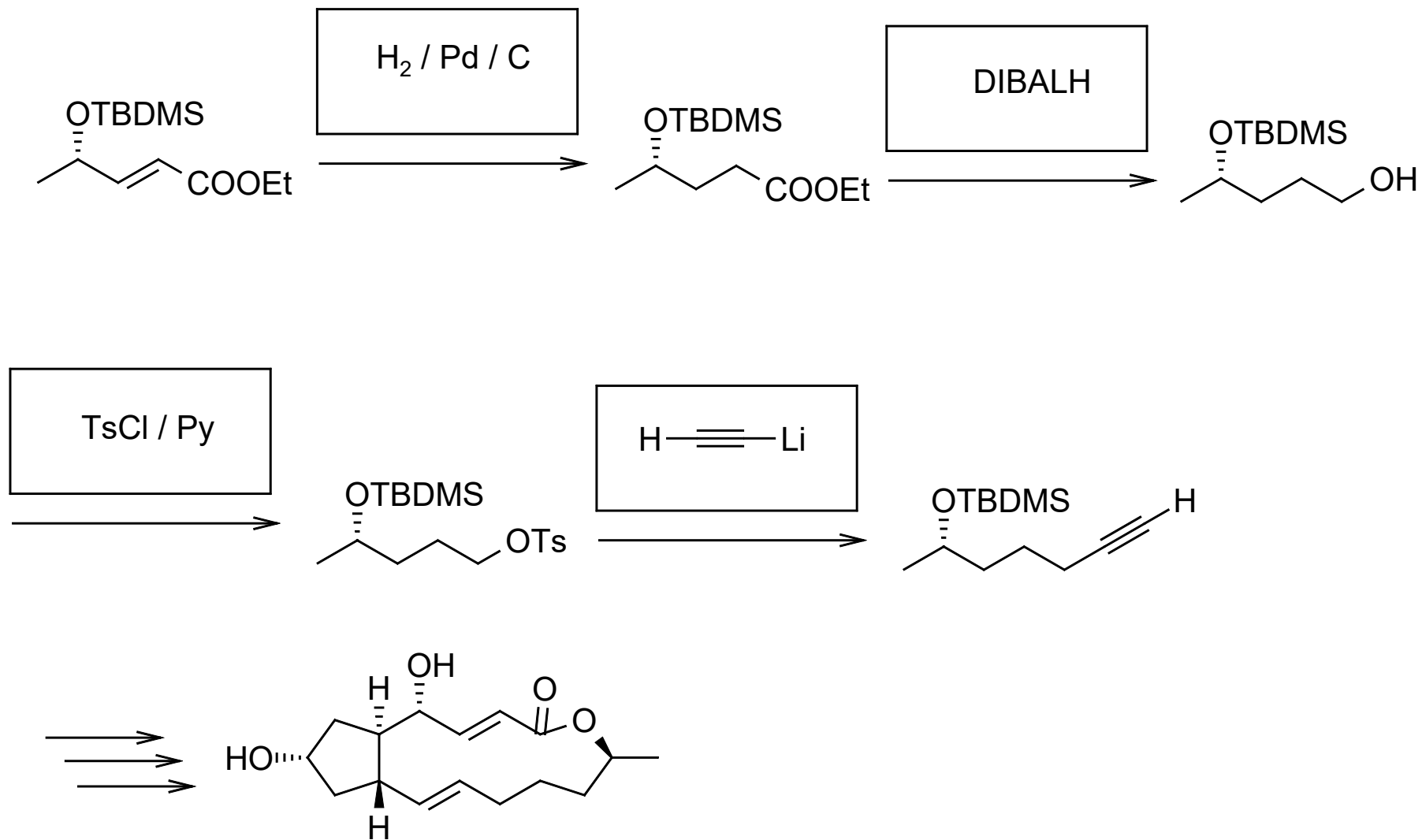
5.7. aus Carbonsäurederivaten durch Reduktion

- **OC2: Kapitel 7. Carbonsäuren und Derivate**
- 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



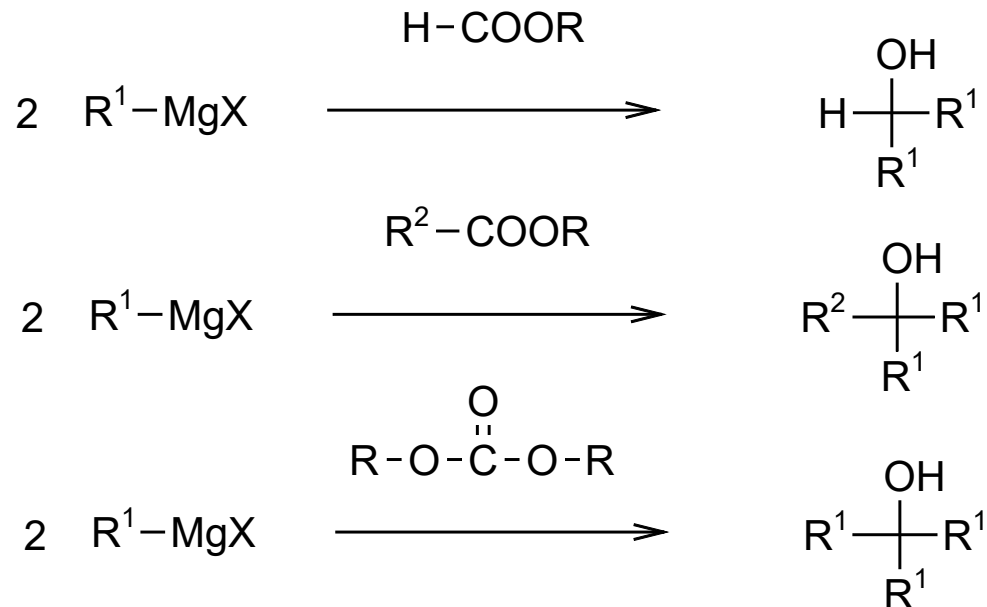
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Brefeldin A



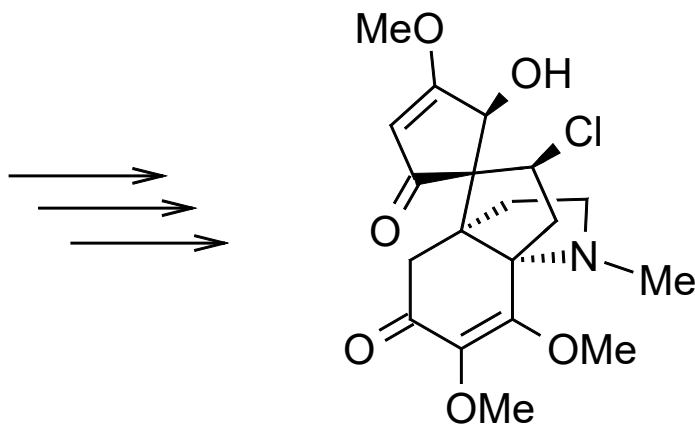
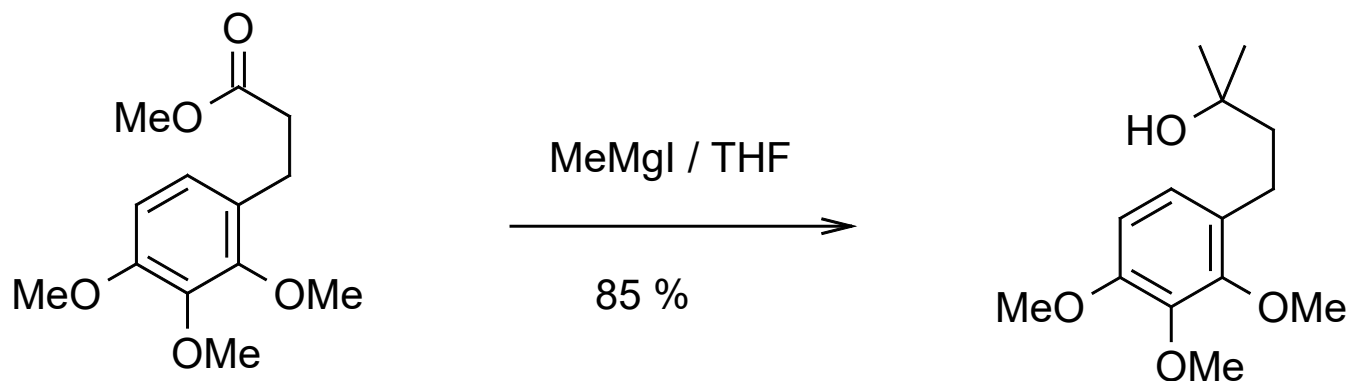
Y. G. Suh et al., *J. Org. Chem.* **67**, 4127-4137 (2002).

5.8. aus Carbonsäurederivaten durch Addition von C-Nucleophilen

- **OC2: Kapitel 7. Carbonsäuren und Derivate**
- wichtigste C-Nucleophile hierfür: Grignard-Reagenzien, Li-organische Verbindungen
- geeignete Carbonsäurederivate: Anhydride, Säurehalogenide, Ester
- Mechanismus: S_N2_t gefolgt von $Ad_N C=O$



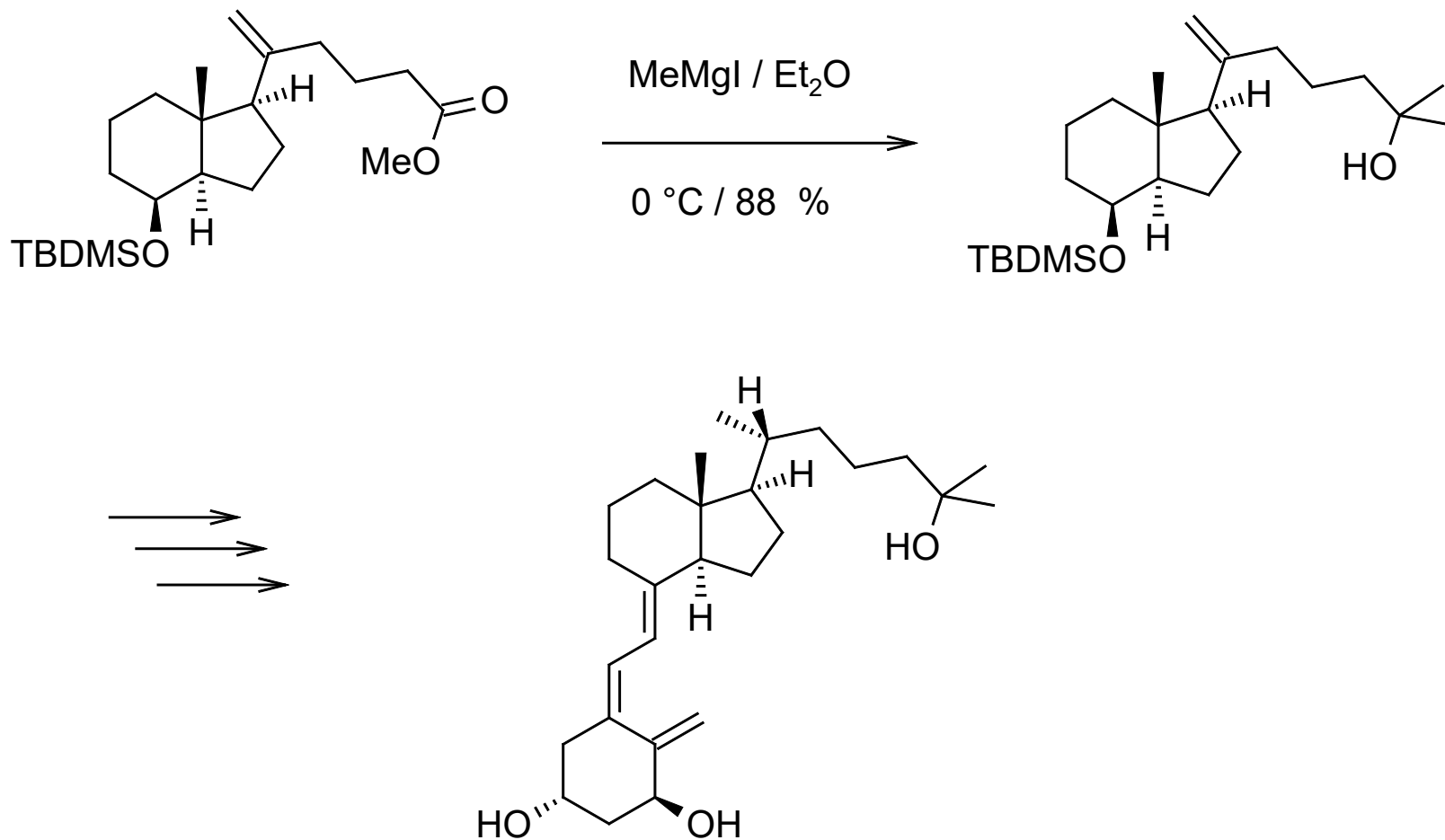
Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Acutumin



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

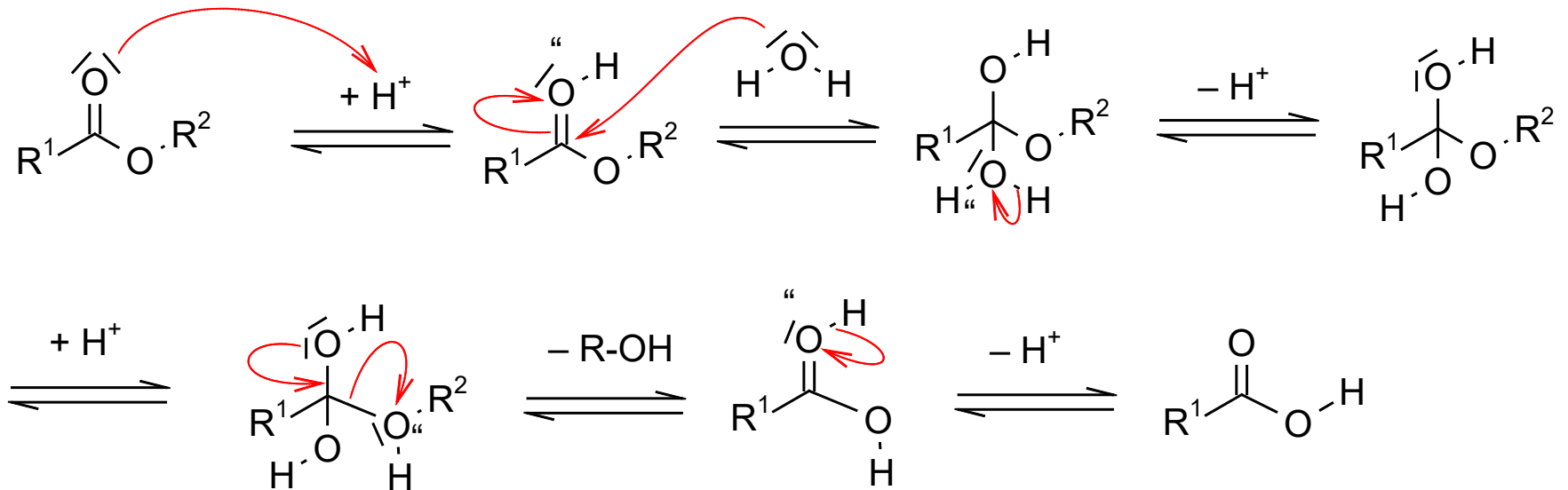


H. Maehr et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1703-1713.

5.9. aus Estern durch Hydrolyse oder Alkoholyse

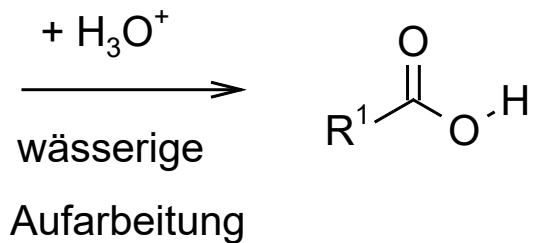
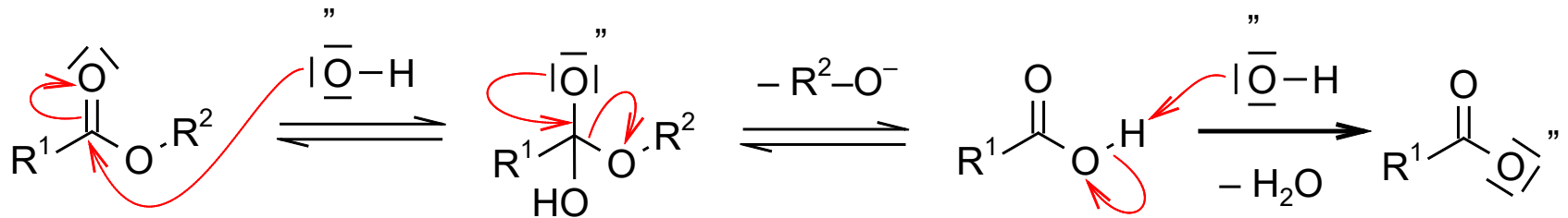
- **OC2: Kapitel 7. Carbonsäuren und Derivate**

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

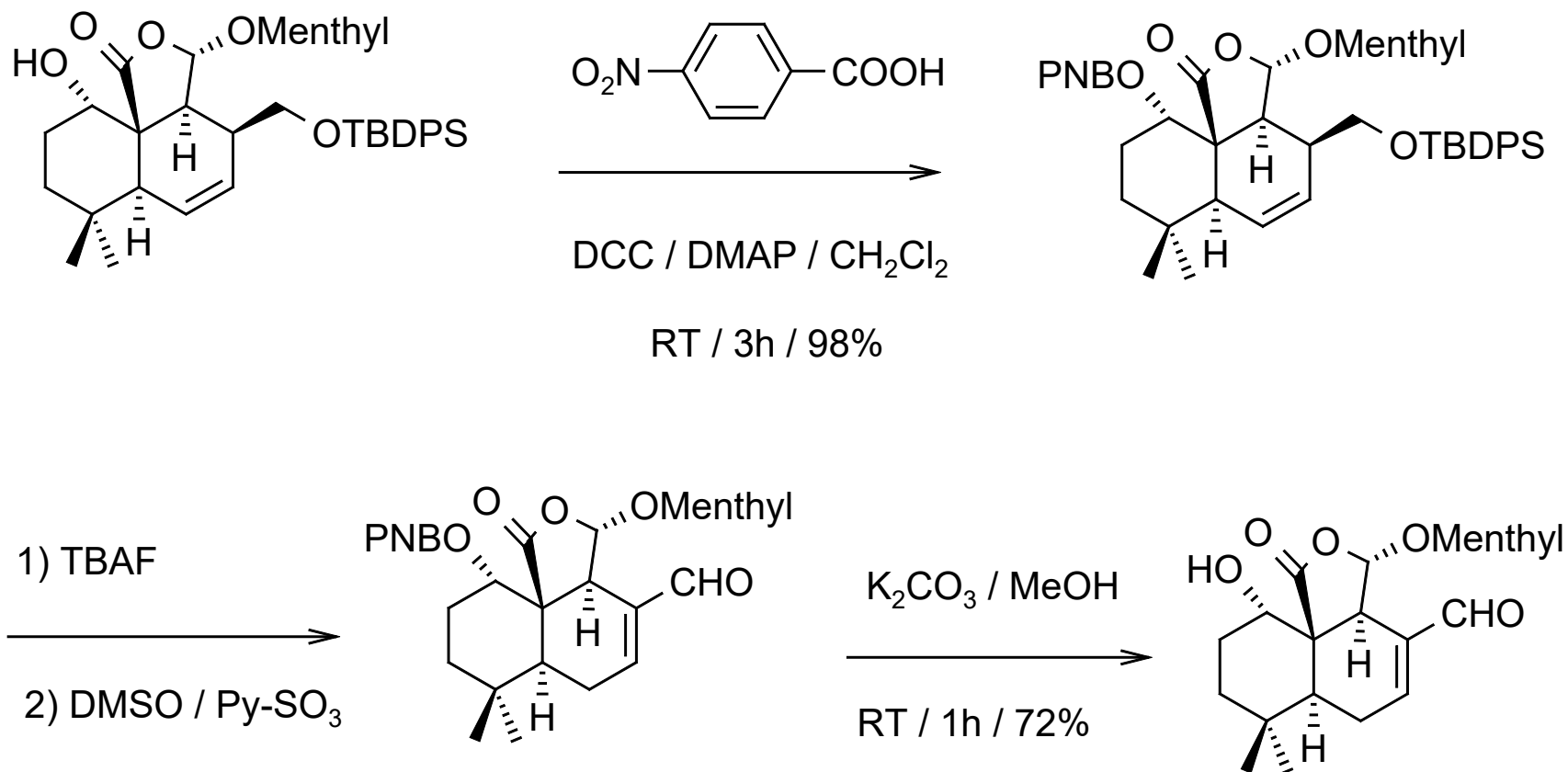


- Säurekatalysierte Hydrolysen sind Gleichgewichtsreaktionen!

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



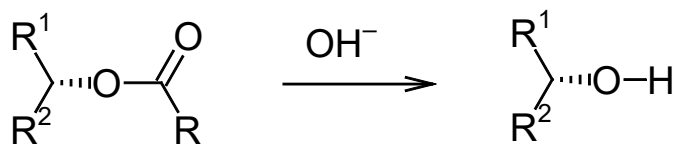
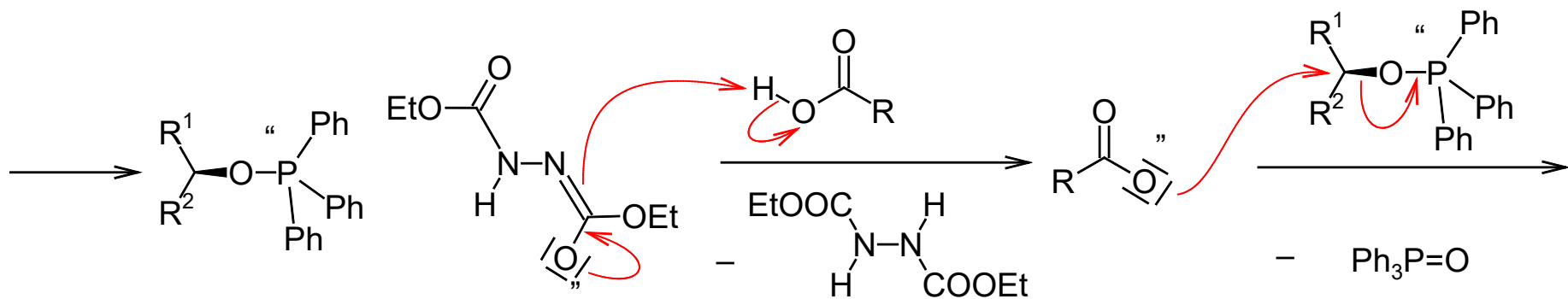
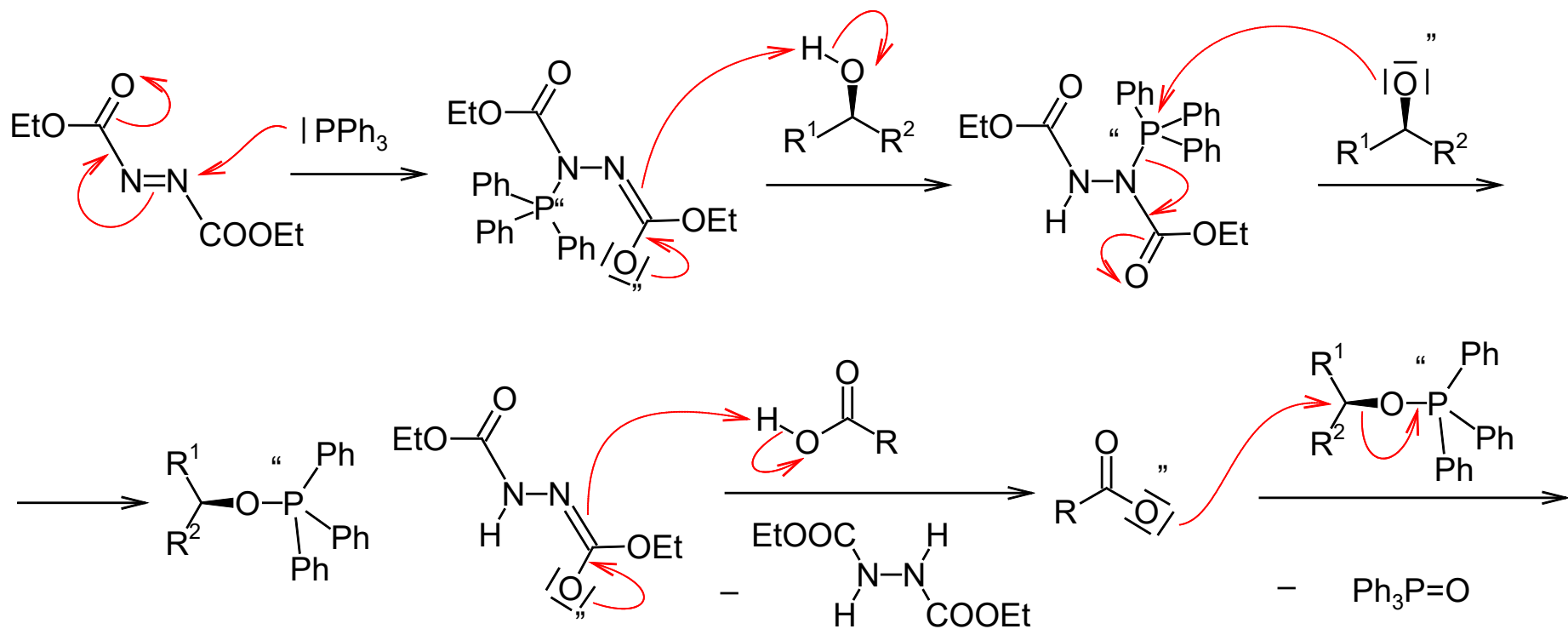
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Mniopetal F



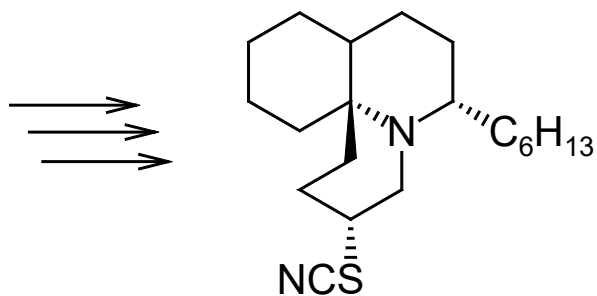
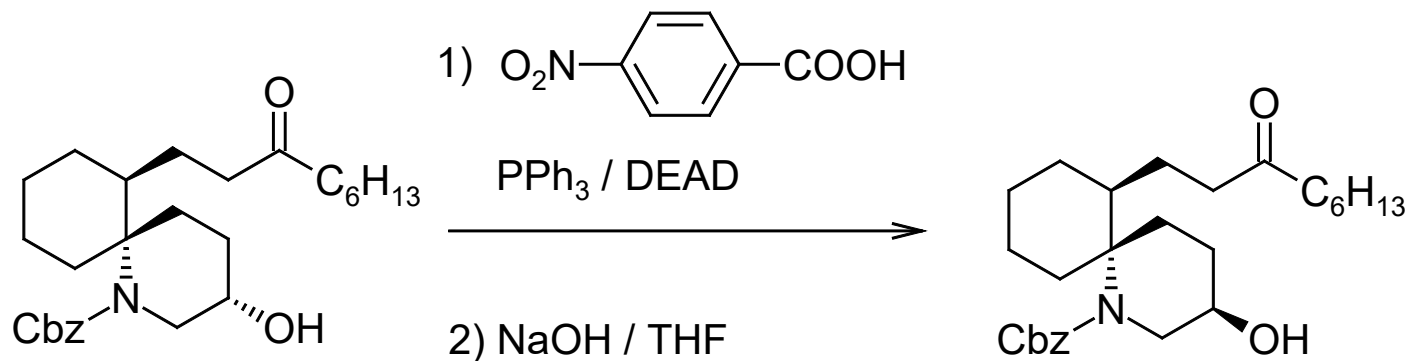
J. Jauch et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 473-476.

5.10. 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 $\text{S}_{\text{N}}2$
- Als Nucleophile sind ebenfalls geeignet: Alkohole, Phenole, Thiole, Thiophenole, Stickstoffwasserstoffsäure HN_3 , Metallhalogenide



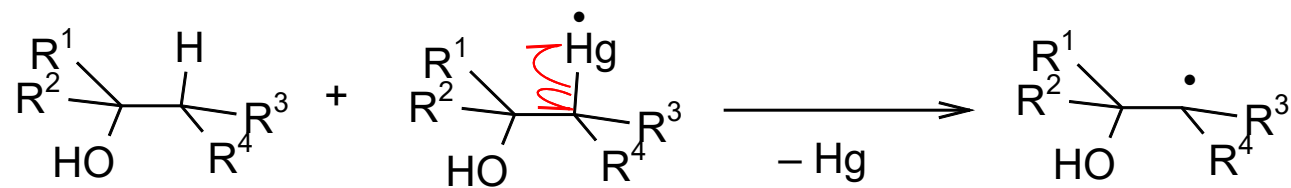
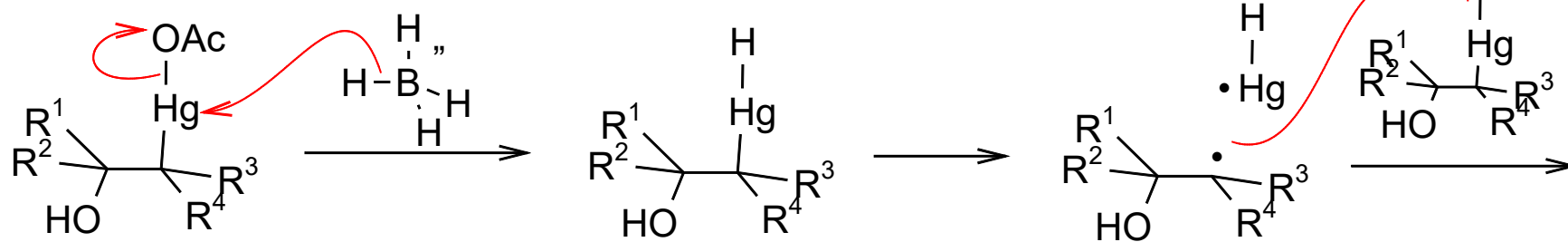
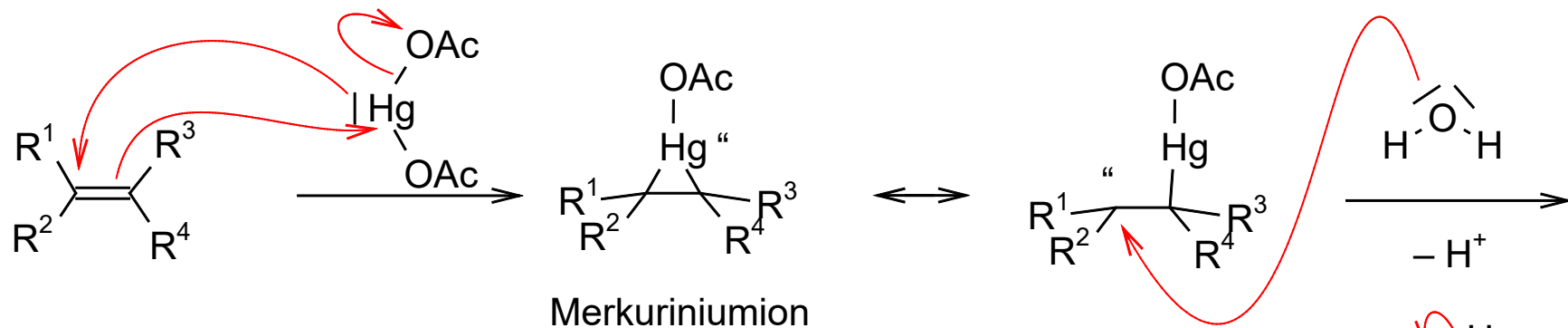
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Fascicularin



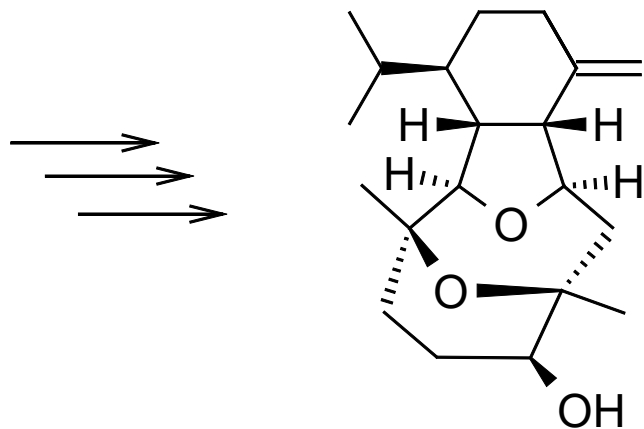
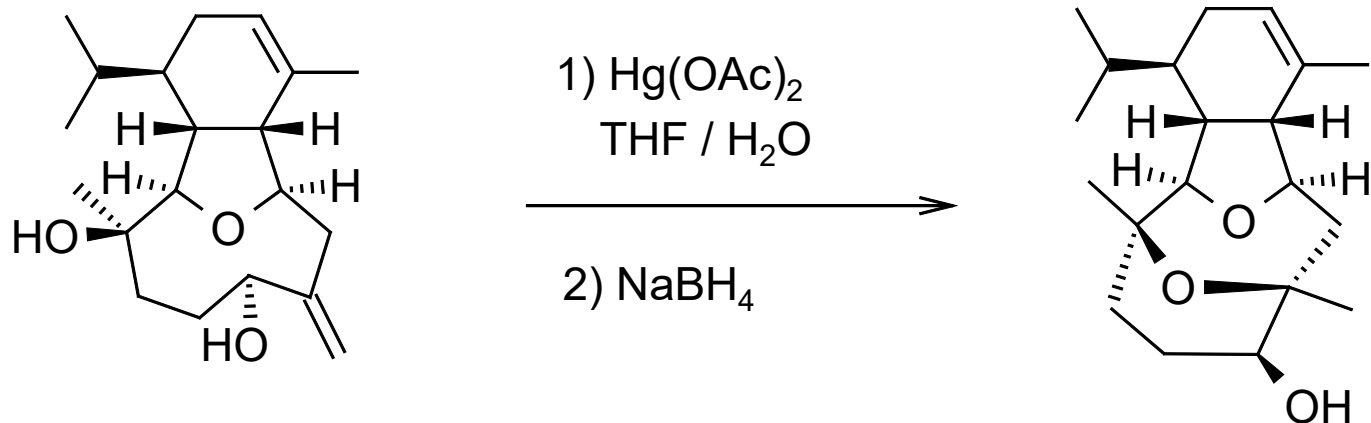
C. Kibayashi et al., *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4583-4592 (2000).

5.11. aus Alkenen durch Addition von Wasser

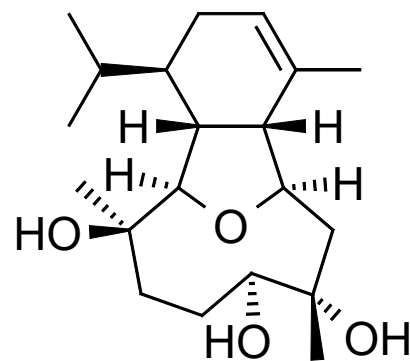
- **OC2: Kapitel 4. Addition an Mehrfachbindungen**
- Säurekatalysierte Addition von Wasser an Doppelbindungen entspricht der Umkehrung der E1-Eliminierung (Prinzip der mikroskopischen Reversibilität)
- Als Säuren werden üblicherweise H_2SO_4 , HClO_4 oder HNO_3 eingesetzt (wenig nucleophiles Anion)
- 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 unter Stabilisierung vom ersten gebildeten Carbeniumion
- 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



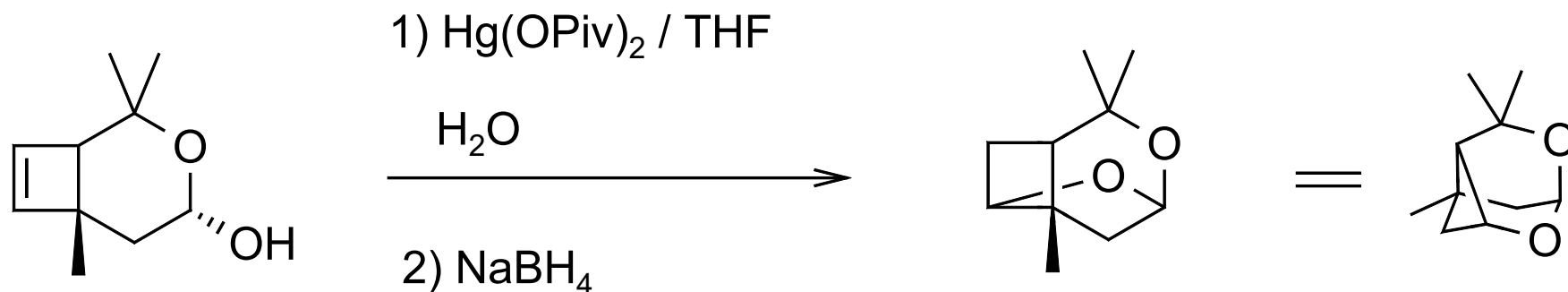
vermutete Struktur



richtige Struktur

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

Beispiel: 2) Teilschritt einer Synthese von Lineatin

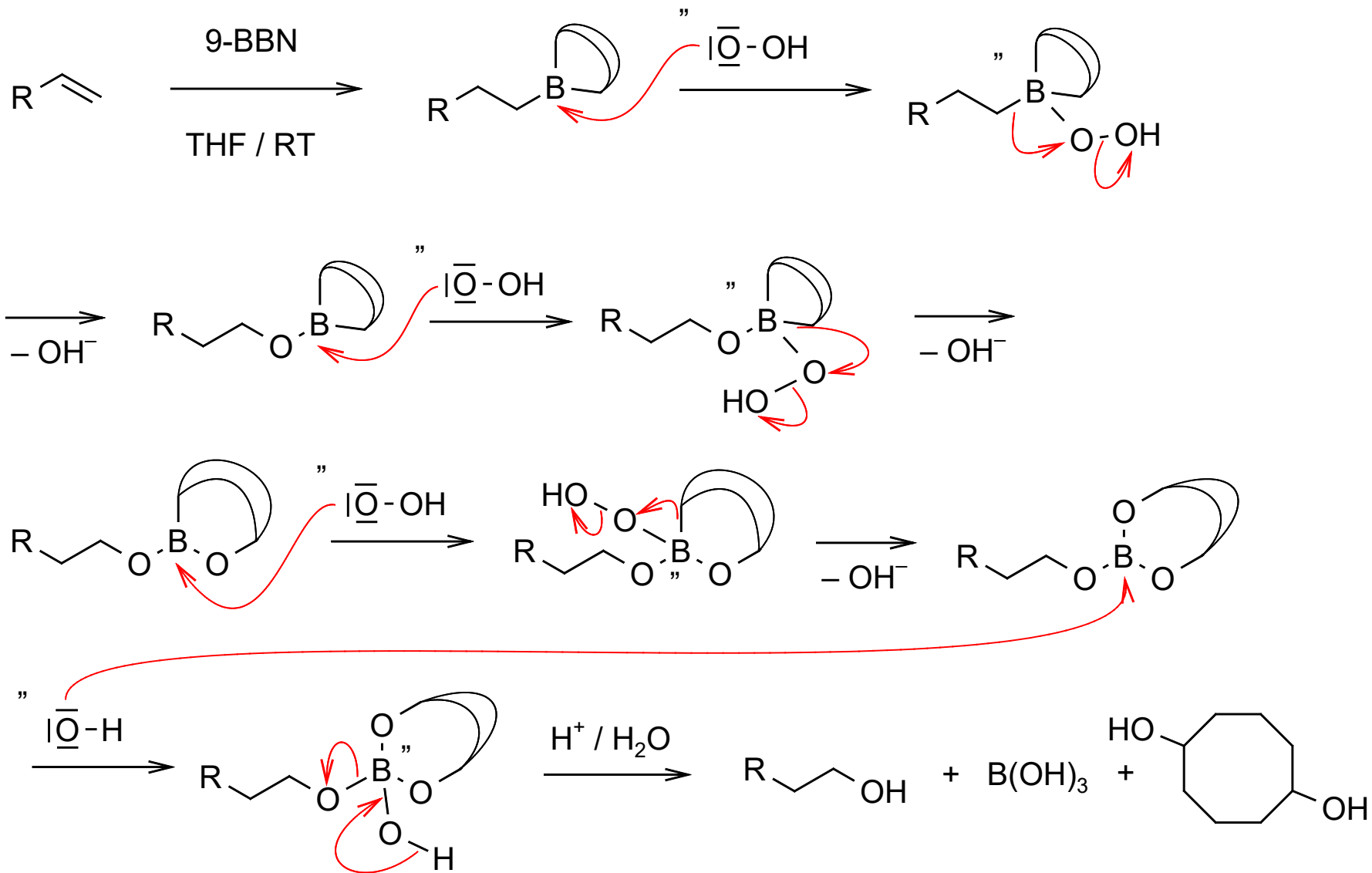


Aggregationspheromon von
Trypodendron lineatum

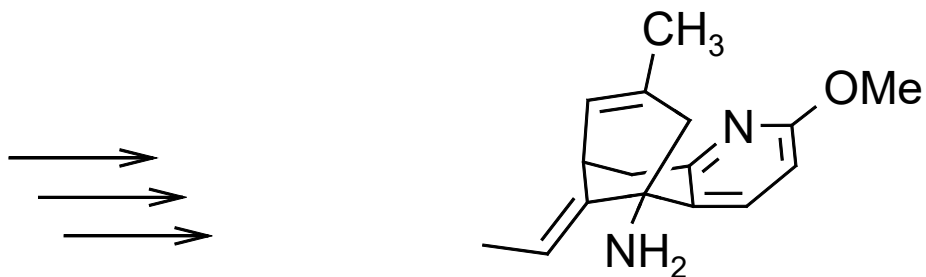
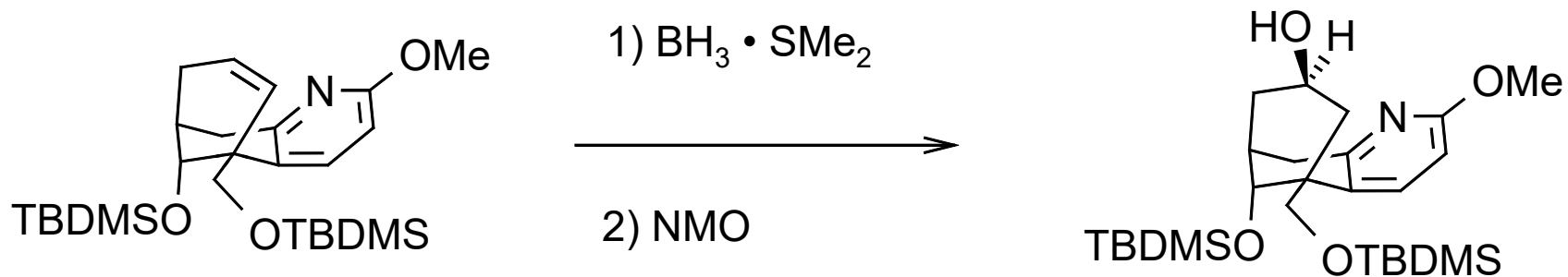
J. D. White et al., *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5486-5489 (1982).

5.12. aus Alkenen durch Hydroborierung/Oxidation

- **OC2: Kapitel 4. Addition an Mehrfachbindungen**
- Die Sequenz Hydroborierung/Oxidation führt zur Anti-Markownikow-Addition von Wasser an unsymmetrisch substituierte Doppelbindungen (warum?)
- Hydroborierungsreagenzien: 9-BBN, Catecholboran, Thexylboran, Disiamylboran, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$
- Oxidation: $\text{NaOH} / \text{H}_2\text{O}_2 / \text{EtOH} / \text{THF}$
- Aus 9-BBN entsteht Cyclooctan-1,5-diol und Borsäure. Welche Nebenprodukte treten bei Catecholboran, Thexylboran und Disiamylboran auf?

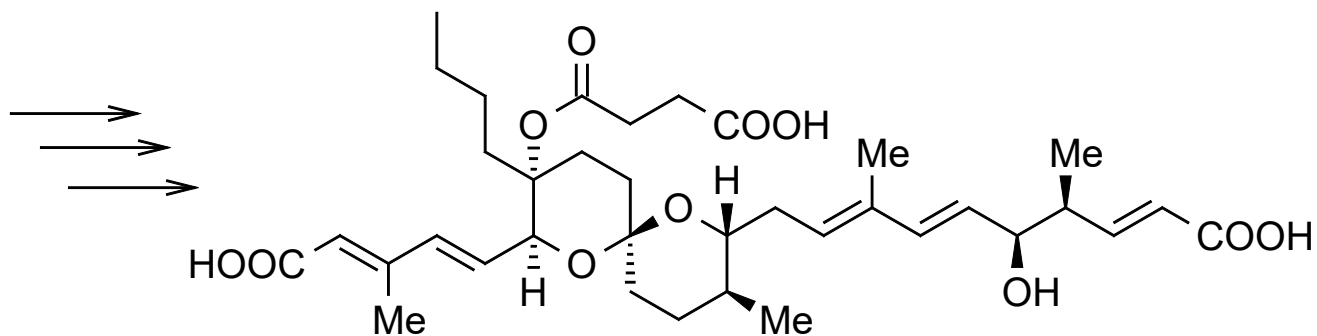
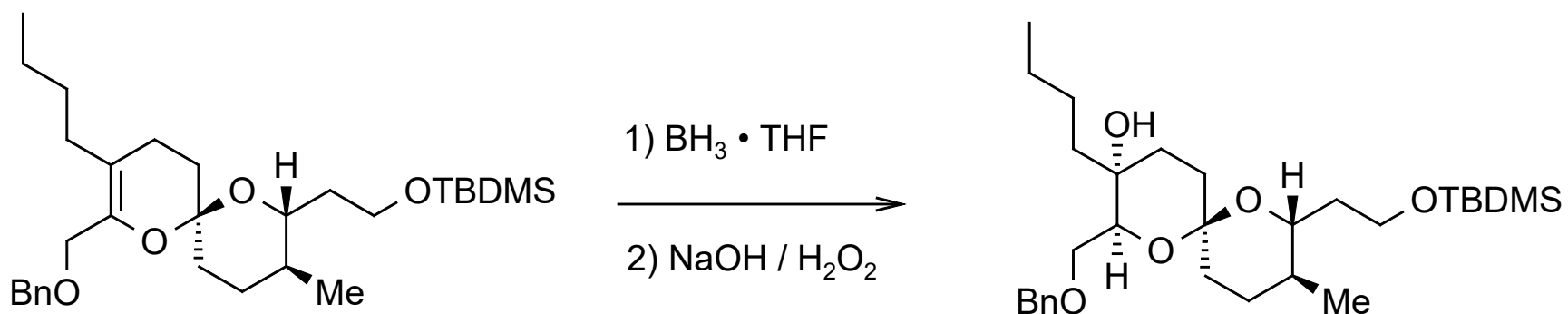


Beispiel: 1) Teilschritt einer Synthese von Huperzin A



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

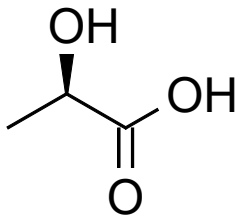
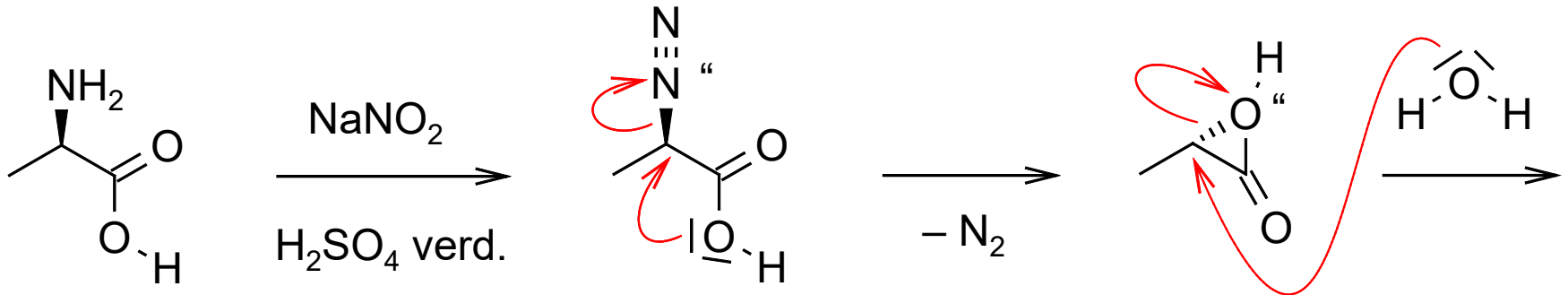
Beispiel: 2) Teilschritt einer Synthese von Reveromycin A



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

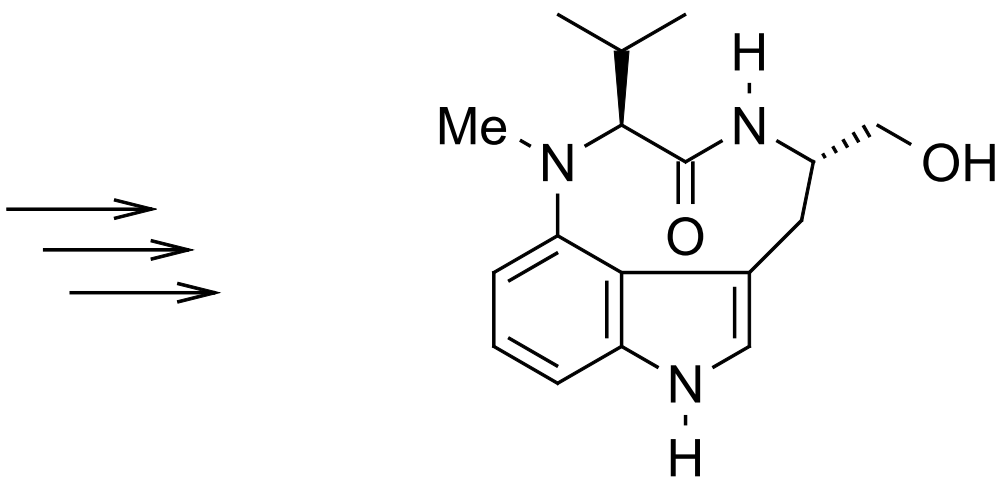
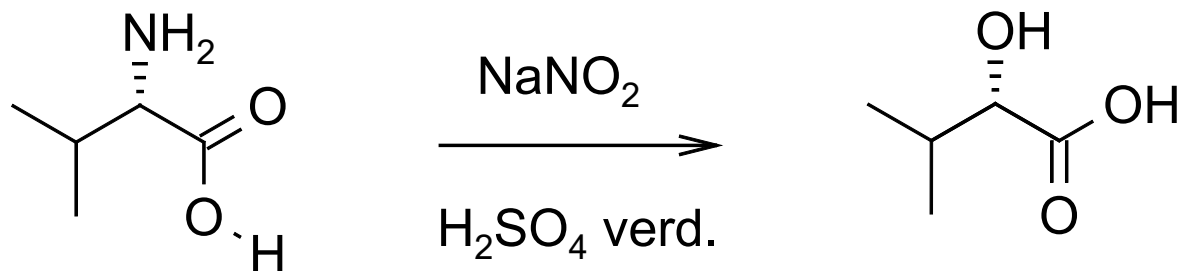
5.13. aus Aminen durch Diazotierung/Verkochung

- 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!

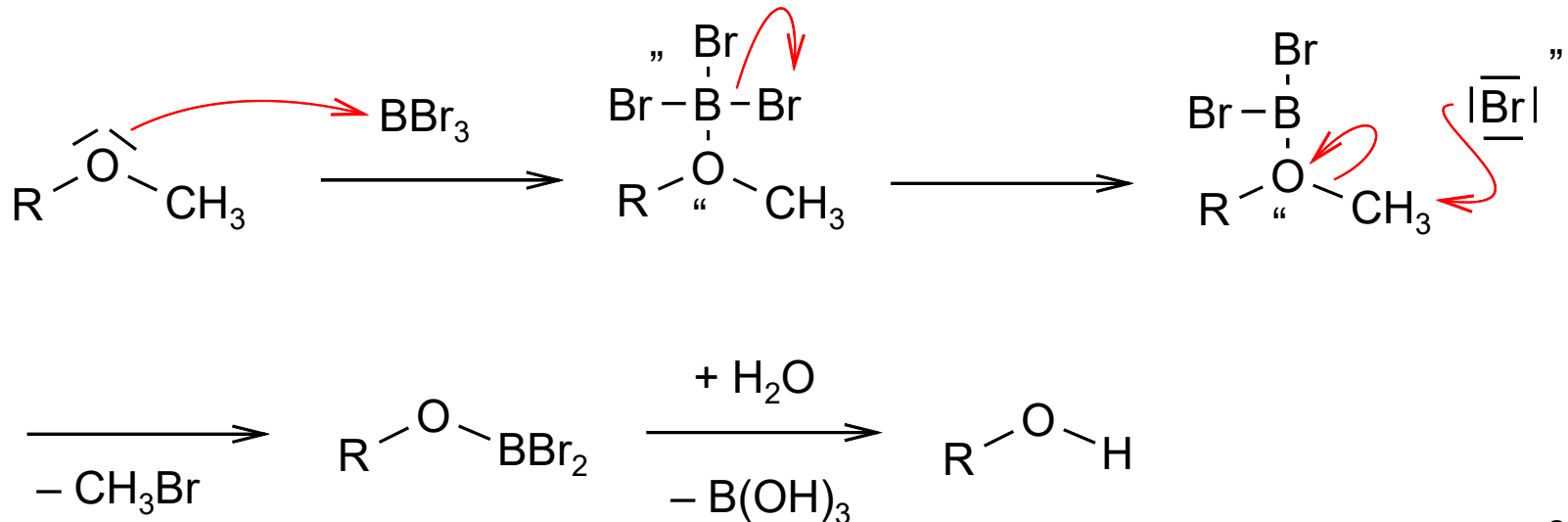
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Indolactam V



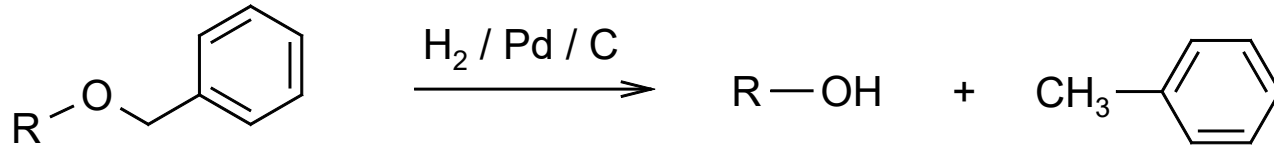
T. P. Kogan et al., *Tetrahedron* **46**, 6623-6632 (1990).

5.14. aus Ethern durch Etherspaltung

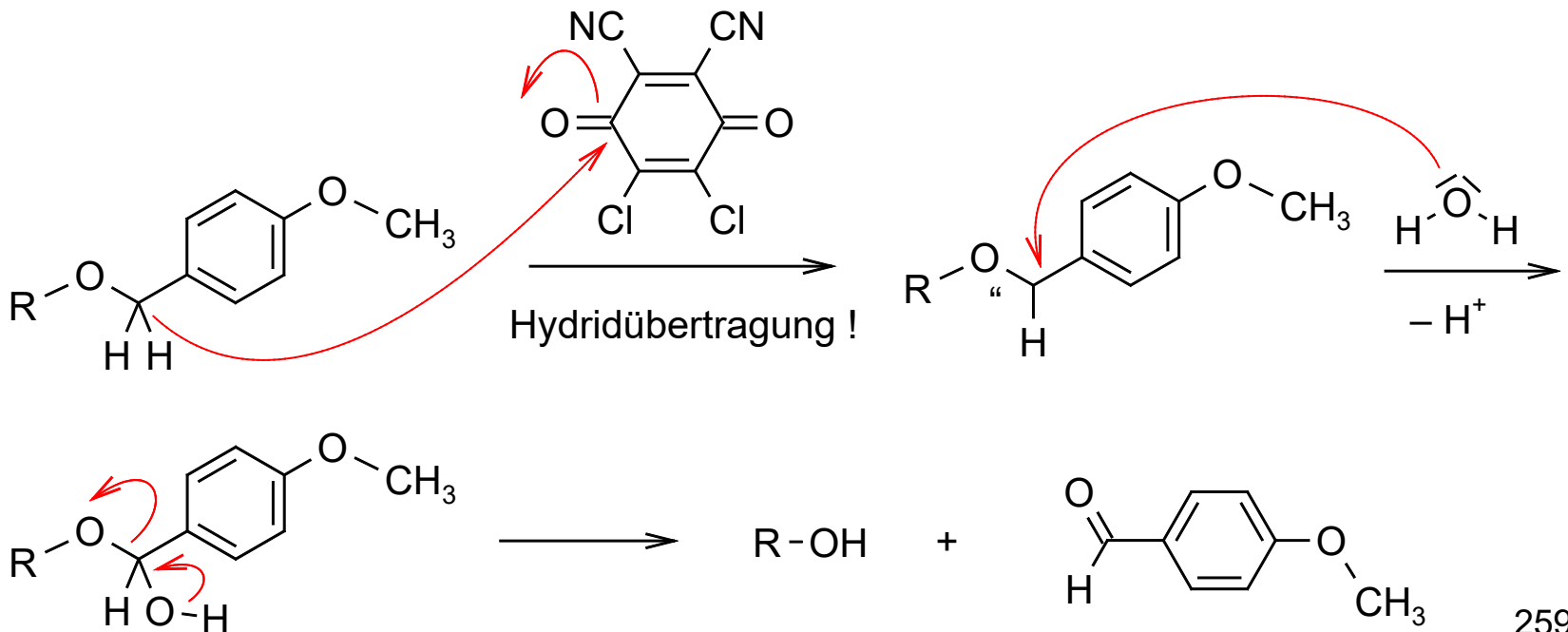
- Ether werden oft als Schutzgruppe für Alkohole verwendet. Zur Abspaltung der Schutzgruppe muss der Ether gespalten werden.
- Methylether: HI (nur für einfache Ether ohne weitere funktionelle Gruppen), BBr_3 mit und ohne Dimethylsulfid, BF_3 + Ethanthiol, Trimethylsilyliodid
- Mechanismus: Aktivierung 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.)



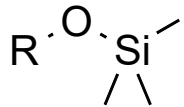
- Benzylether: Benzylether können selektiv in Gegenwart von anderen Ethern durch katalytische Hydrierung ($\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$) gespalten werden (wann kann man diese Methode nicht anwenden?).



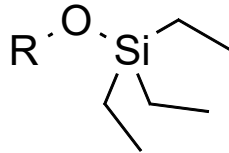
- p-Methoxybenzylether: p-Methoxybenzylether können selektiv in Gegenwart von anderen Ethern durch Oxidation mit DDQ in feuchtem Dichlormethan gespalten werden.



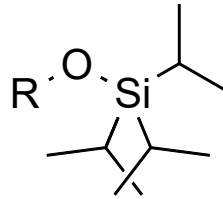
- Silylether: Silylether können selektiv in Gegenwart von anderen Ethern durch Tetrabutylammoniumfluorid TBAF gespalten werden.



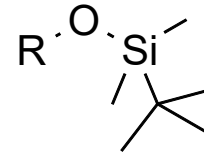
R-OTMS



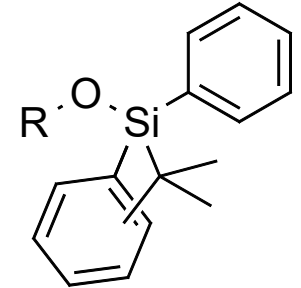
R-OTES



R-OTIPS

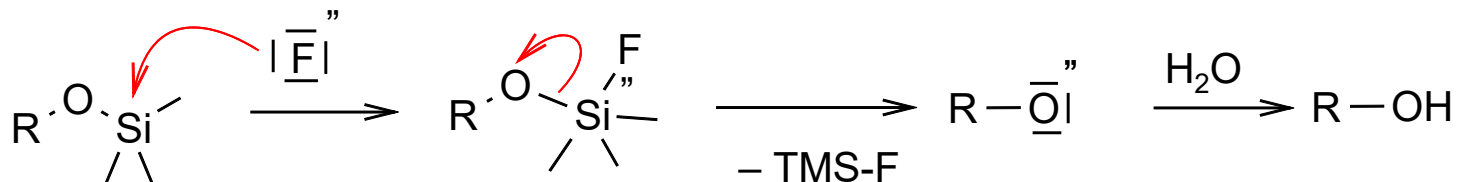


R-OTBDMS

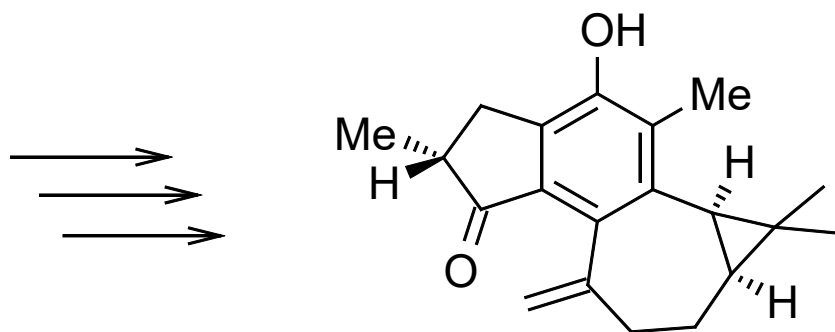
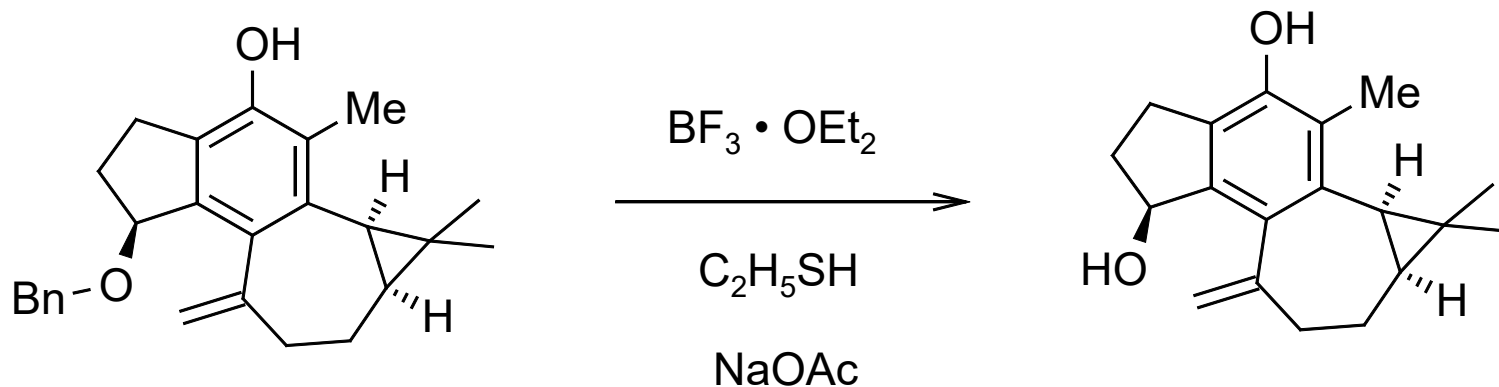


R-OTBDPS

- Wichtig: Abspaltung der Silylgruppe ist *kein* S_N2-Mechanismus, sondern ein **Additions-Eliminierungsmechanismus** (Oktettaufweitung am Si!)

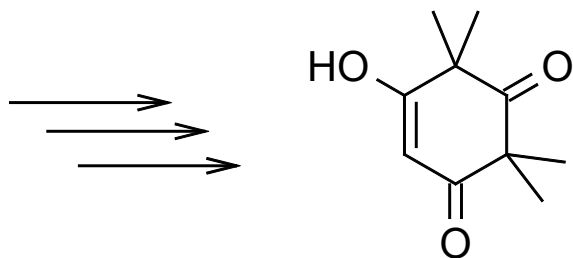
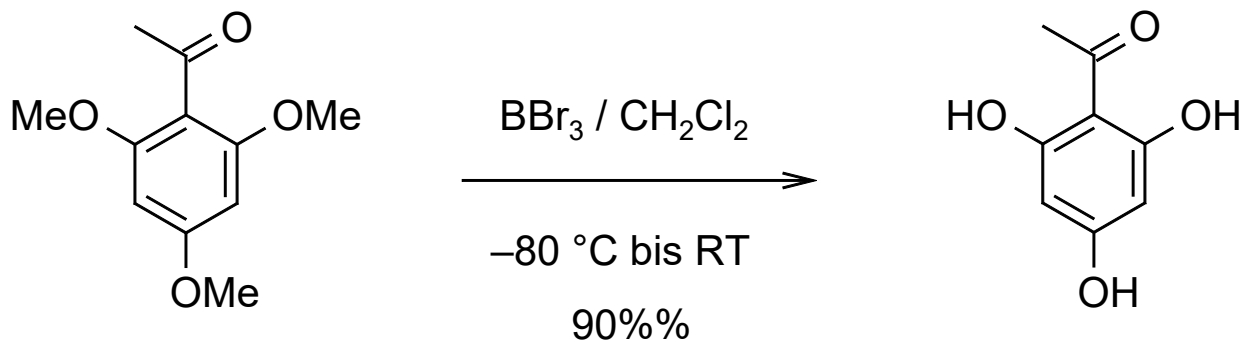


Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Jatrophenol A



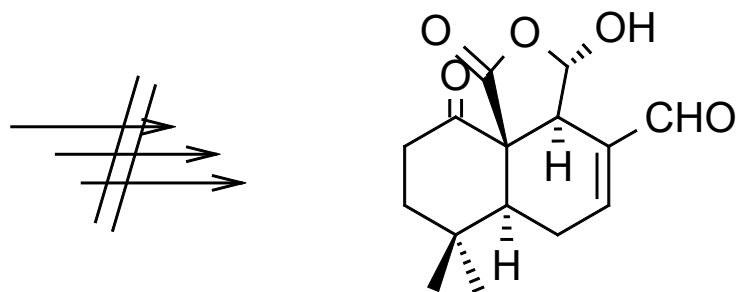
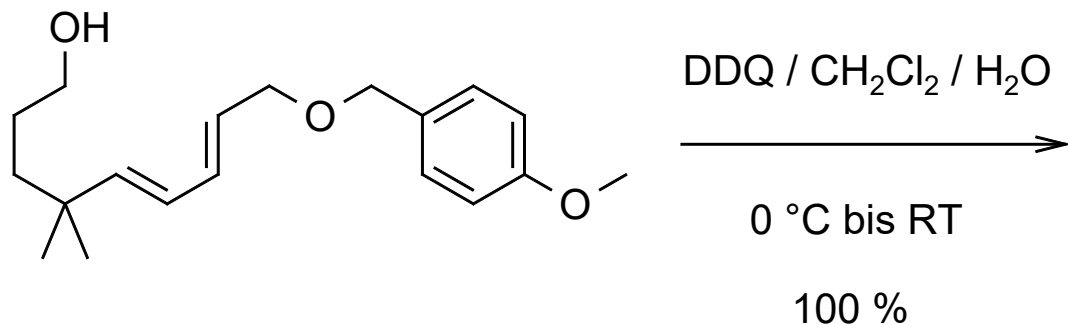
Amos B. Smith III et al., *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 3040-3048 (1986).

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.

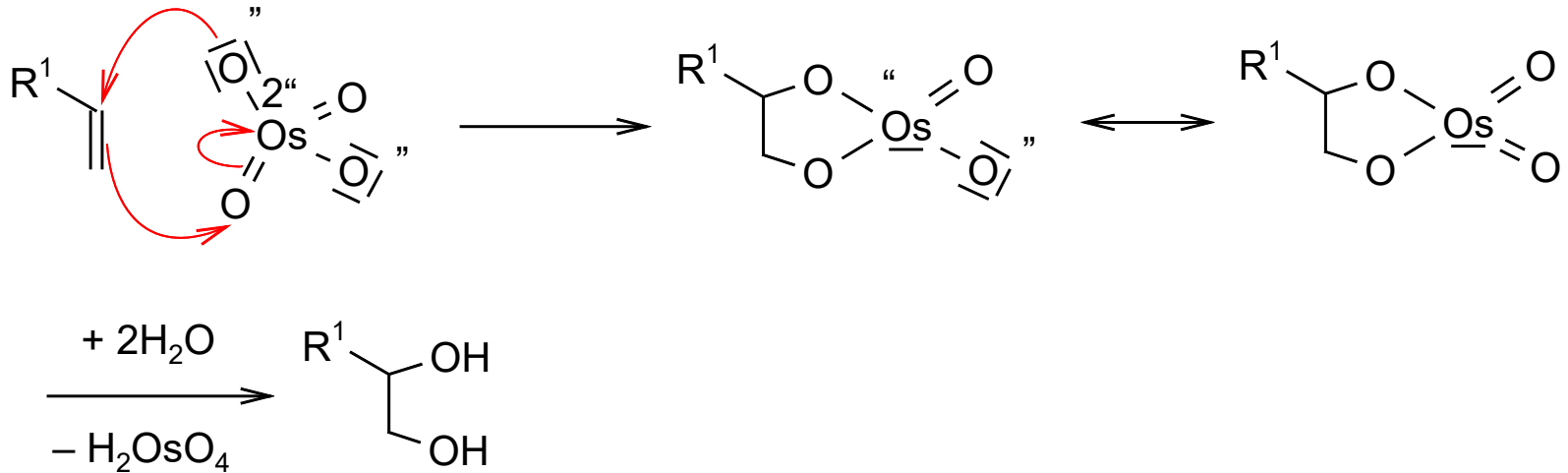
5.15. aus Phenyldialkylsilanen durch Tamao-Fleming-Oxidation

- Bei der Tamao-Fleming-Oxidation wird....

6. Synthese von Diolen

6.1. aus Alkenen durch cis-Dihydroxylierung

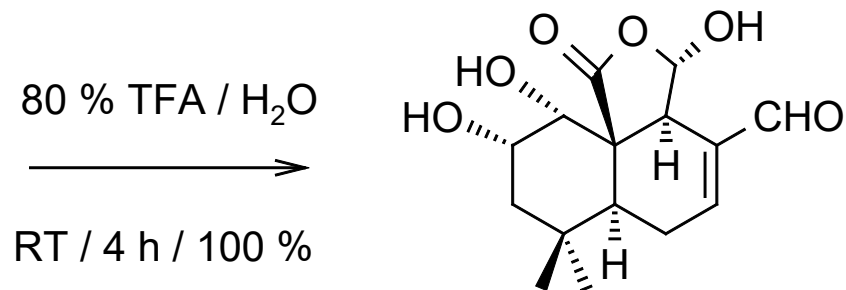
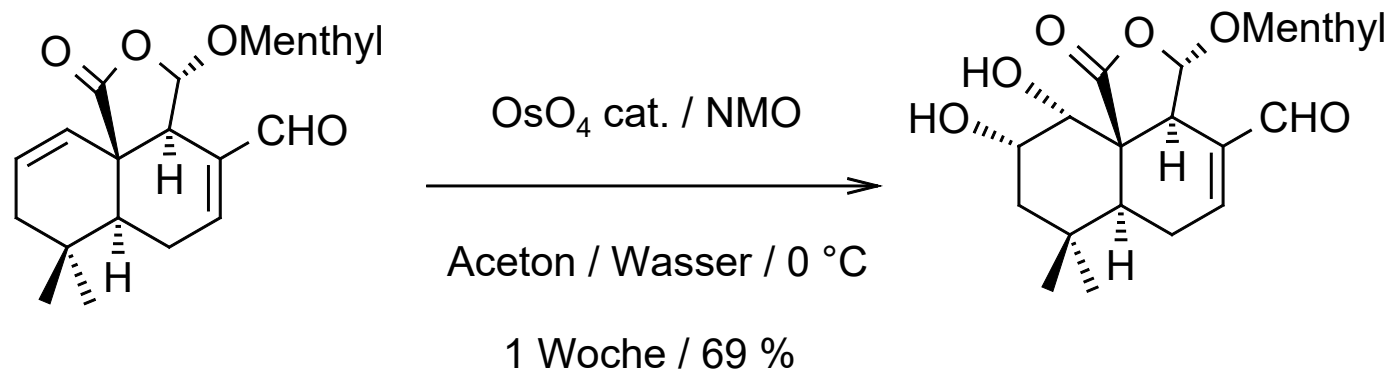
- **OC2: Kapitel 4. Addition an Mehrfachbindungen**
- cis-Dihydroxylierung von Alkenen wird am besten mit OsO_4 in Gegenwart von Wasser (Aceton/Wasser oder $t\text{BuOH}$ /Wasser oder THF/Wasser) durchgeführt. Dabei bildet sich ein Bis-osmatester, der in situ zum Diol hydrolysiert wird.
- Der elektrophile Angriff von OsO_4 an die Doppelbindung erfolgt immer von der sterisch besser zugänglichen Seite.



- Wichtig: Os(VIII) wird dabei in Os(VI) überführt.

- Nachteil: OsO_4 hat bei RT bereits hohen Dampfdruck (Flüssigkeit!), ist sehr giftig und deshalb auch sehr teuer!
- Ausweg: OsO_4 wird nur in katalytischen Mengen eingesetzt und mit Hilfe eines Cooxidationsmittels immer wieder aus H_2OsO_4 regeneriert.
- Geeignete Cooxidationsmittel: H_2O_2 , tBu-OOH, NMO, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, früher auch noch NaOCl (Nachteil davon?)
- Weitere Verbesserung: Statt flüssigem OsO_4 wird gleich festes K_2OsO_4 eingesetzt.
- Weiteres geeignetes Reagenz zur cis-Hydroxylierung: KMnO_4 im Alkalischen! Im Sauren und Neutralen werden die erzeugten Dirole von KMnO_4 oxidativ gespalten. Mechanismus der cis-Hydroxylierung mit KMnO_4 analog zum Mechanismus mit OsO_4 .
- Die Reaktion von KMnO_4 mit Doppelbindungen ist die sogenannte Baeyer-Probe für Alkene. Das Entstehen von Braunstein zeigt vorhandene Doppelbindungen an.

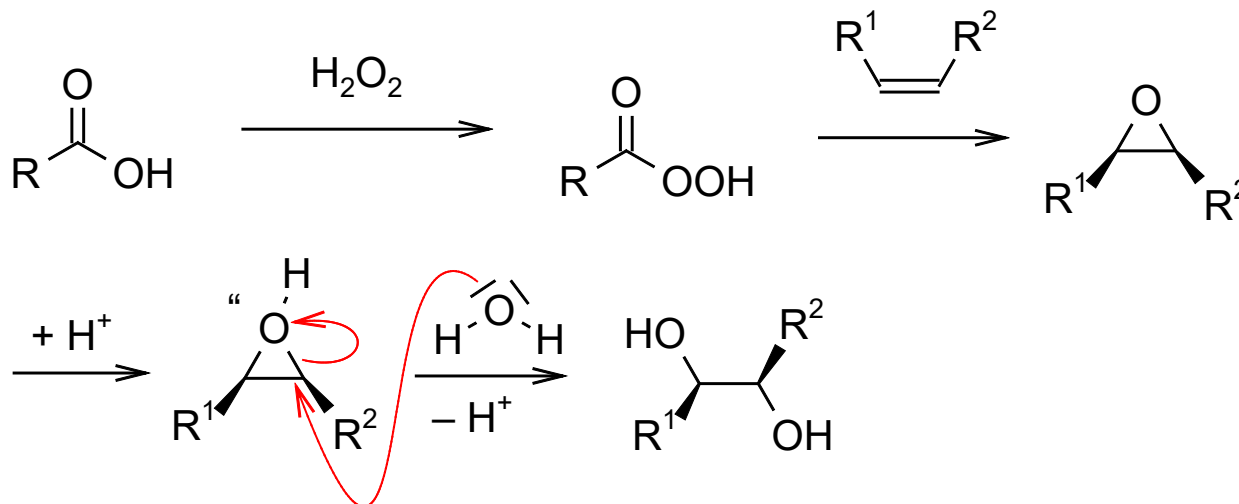
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Mniopetal E



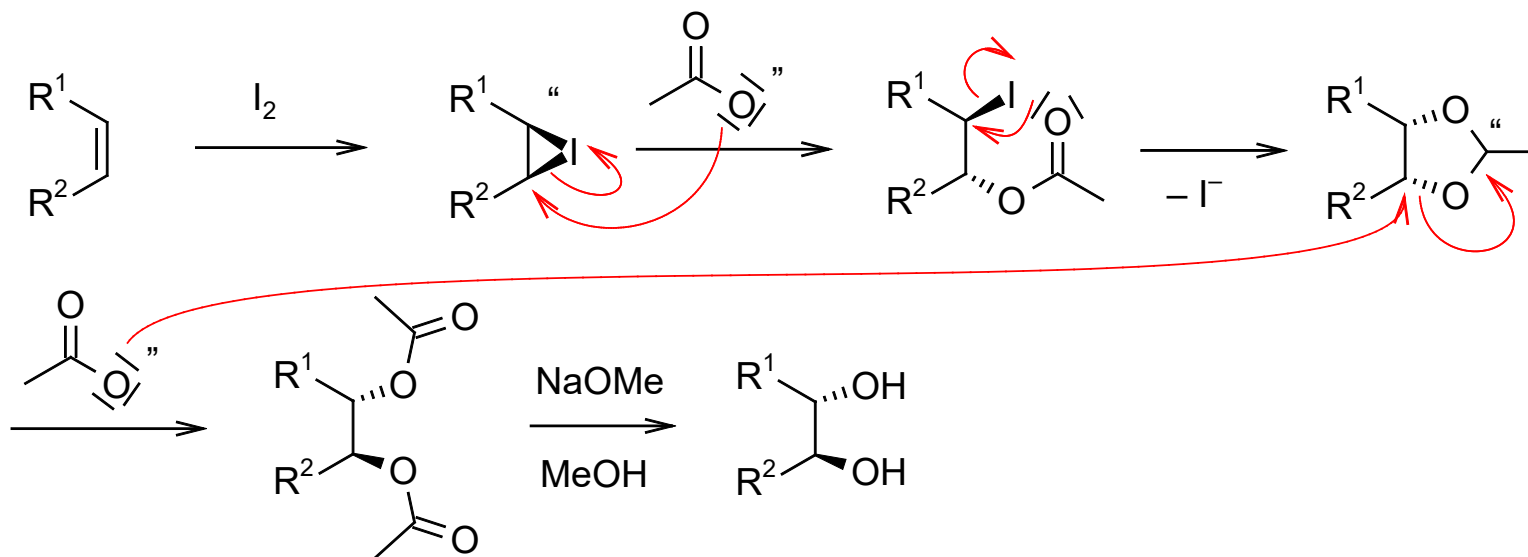
J. Jauch et al., *Synlett* **2001**, 87-89.

6.2. aus Alkenen durch Epoxidierung/Hydrolyse

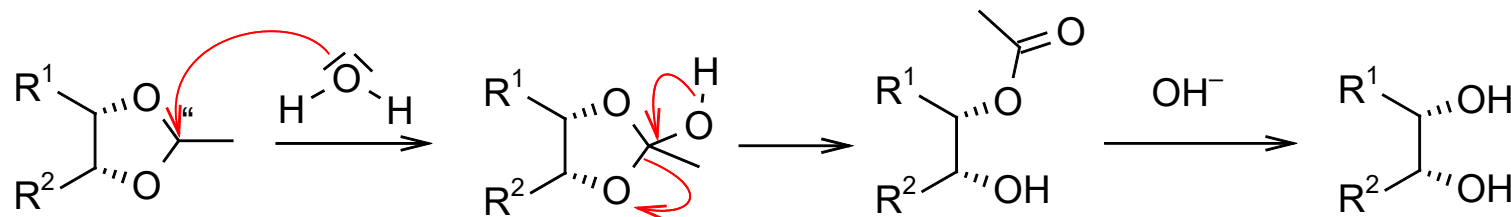
- **OC2: Kapitel 4. Addition an Mehrfachbindungen**
- Alkene lassen sich in trans-1,2-Diole überführen, indem man sie epoxidiert und in situ gleich hydrolysiert.
- Reagenzien dazu: Ameisensäure/H₂O₂, Essigsäure/H₂O₂ oder Trifluoressigsäure/H₂O₂.
- Zunächst bildet sich die entsprechende Persäure, die mit dem Olefin eine Prileschaev-Reaktion eingeht.
- Das Epoxid wird stereoselektiv säurekatalysiert zum trans-Diol hydrolysiert.



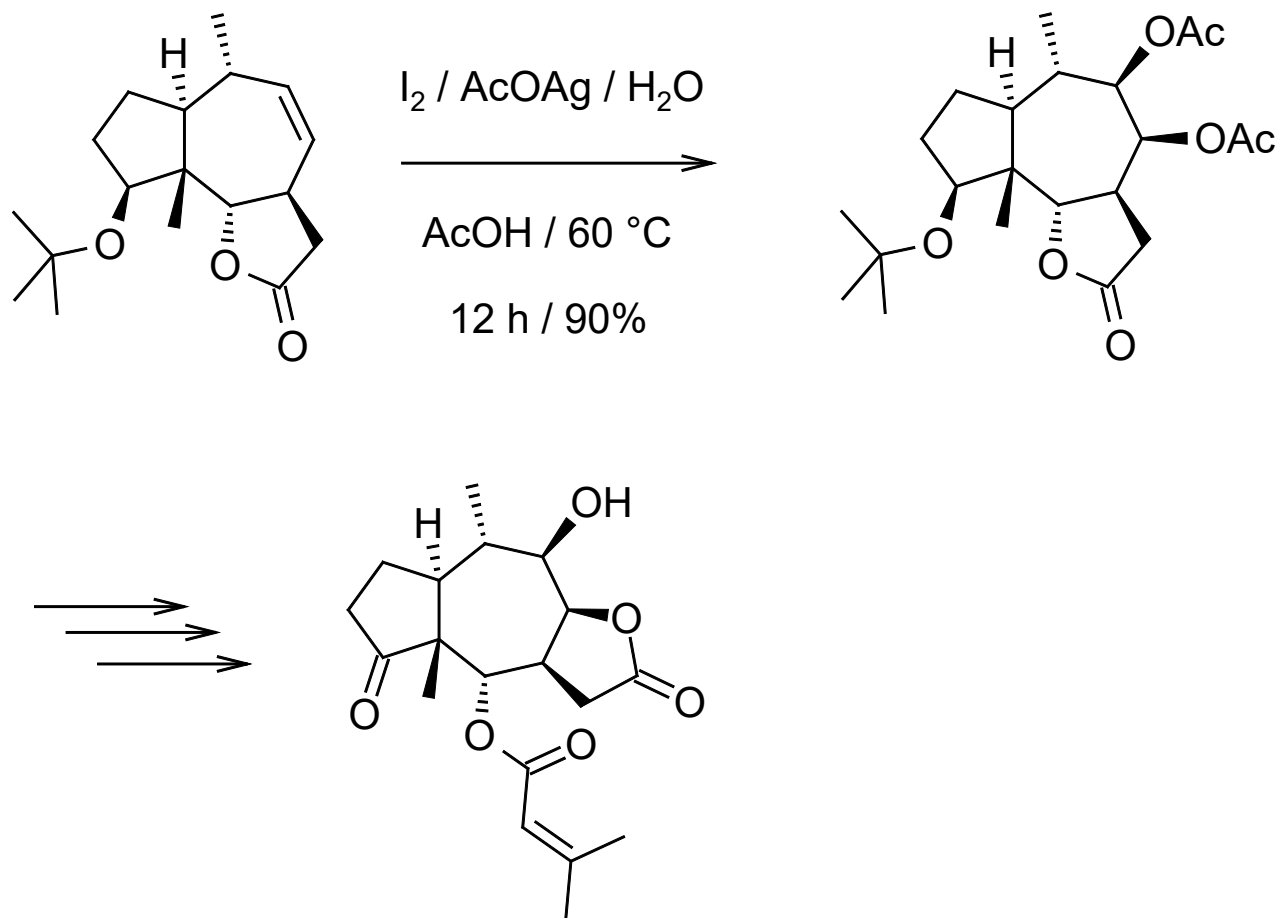
- Verwandte Reaktionen: „Prevost – trocken“ und „Prevost – nass“ (Woodward-Modifikation der Prevost-Reaktion).
- „Prevost – trocken“ führt zu trans-1,2-Diol.



- „Prevost – nass“ (stöchiometrische Menge Wasser! Woodward-Modifikation der Prevost-Reaktion) führt zum cis-1,2-Diol.



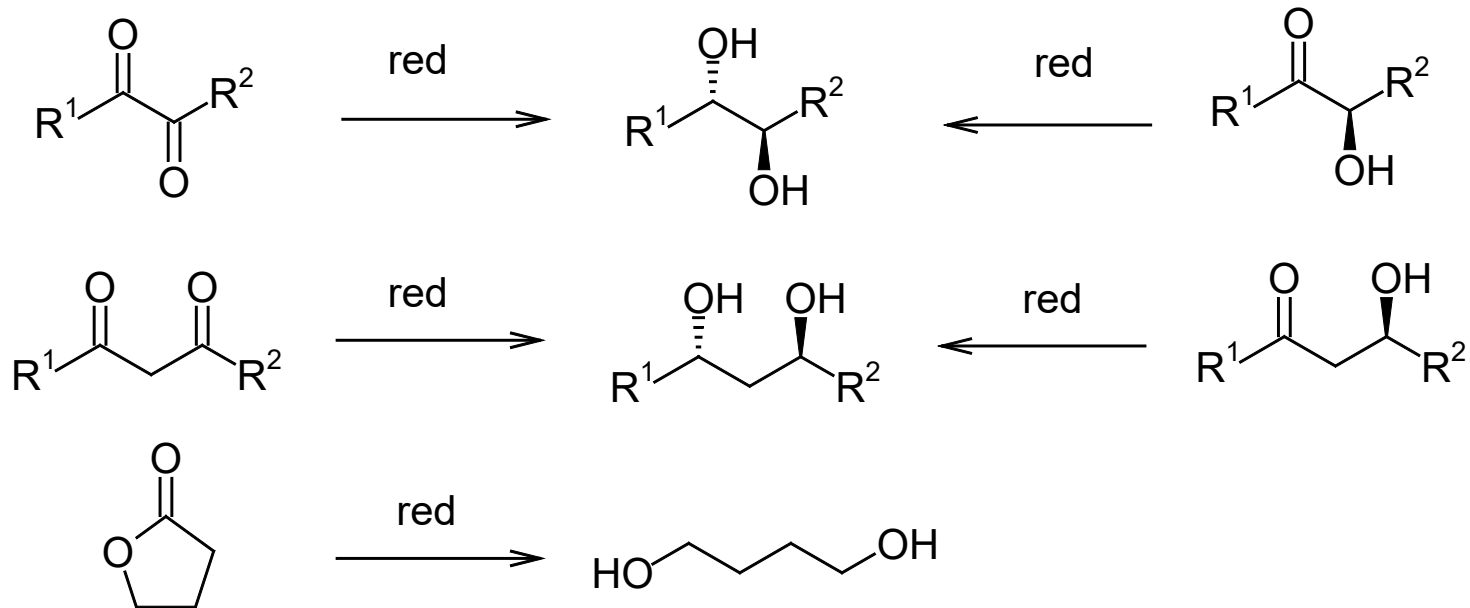
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Dihydrofastigilin C



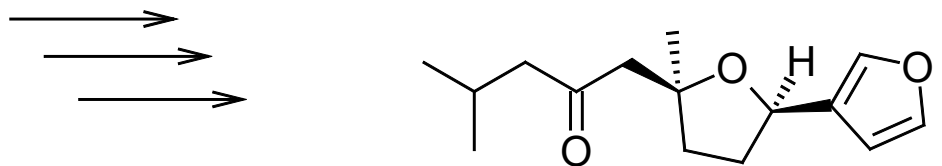
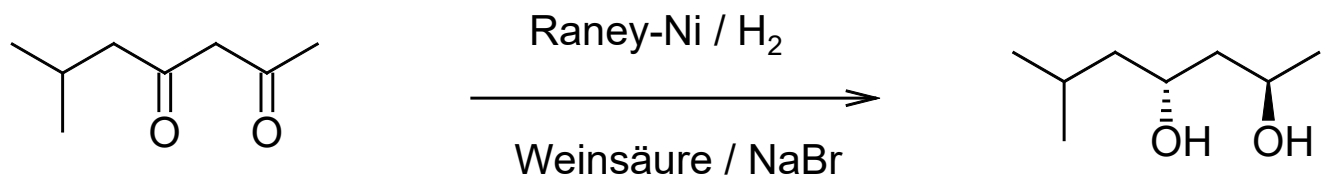
P. T. Lansbury et al., *Tetrahedron* **43**, 5583-5592 (1987).

6.3. aus 1,n-Dicarbonylverbindungen, aus 1,n-Hydroxycarbonylverbindungen und aus Lactonen

- geeignete Reduktionsmittel: LiAlH_4 , NaBH_4 , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, LiEt_3BH , $\text{Na}(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{AlH}_2$ (Red-Al), NaBH_3CN , LiBH_3CN , AlH_3 , $\text{LiAl}(\text{OR})_n\text{H}_{4-n}$, DIBALH, $\text{NaBH}_{4-n}(\text{OAc})_n$, BH_3 , Sia_2BH , 9-BBN, L-, N-, K- Selectrid, katalytische Hydrierung mit Raney-Ni und anderen Katalysatoren,

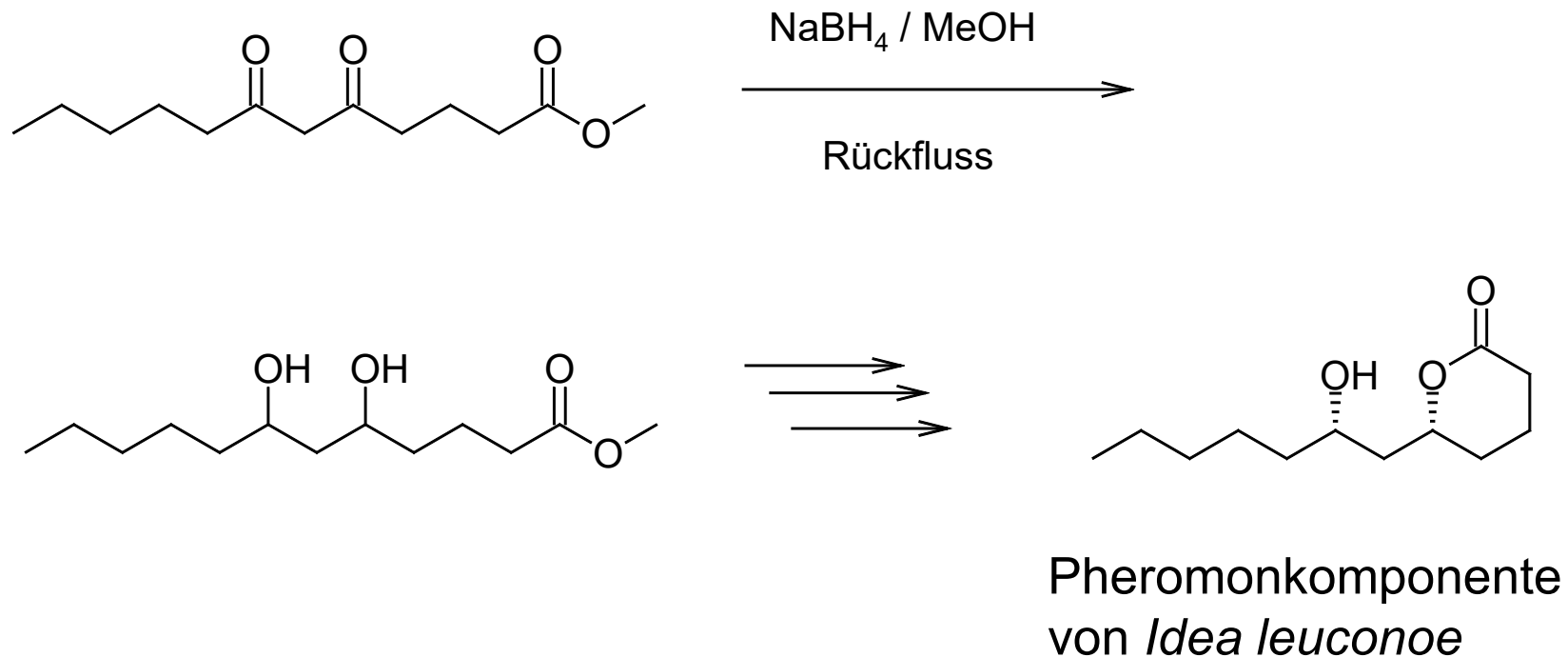


Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Ipomeamaron



T. Sugimura et al., *Tetrahedron* **50**, 11647-11658 (1994).

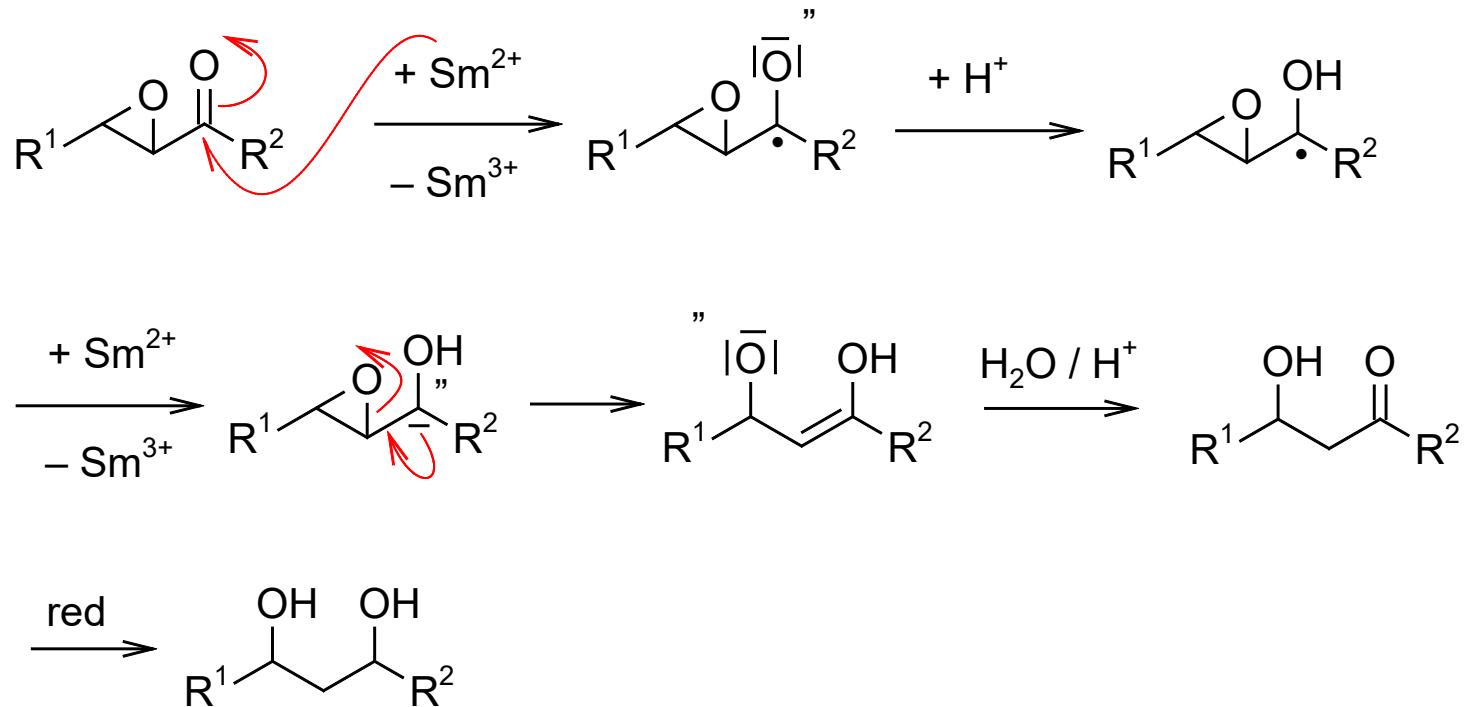
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Schmetterlingspheromonen



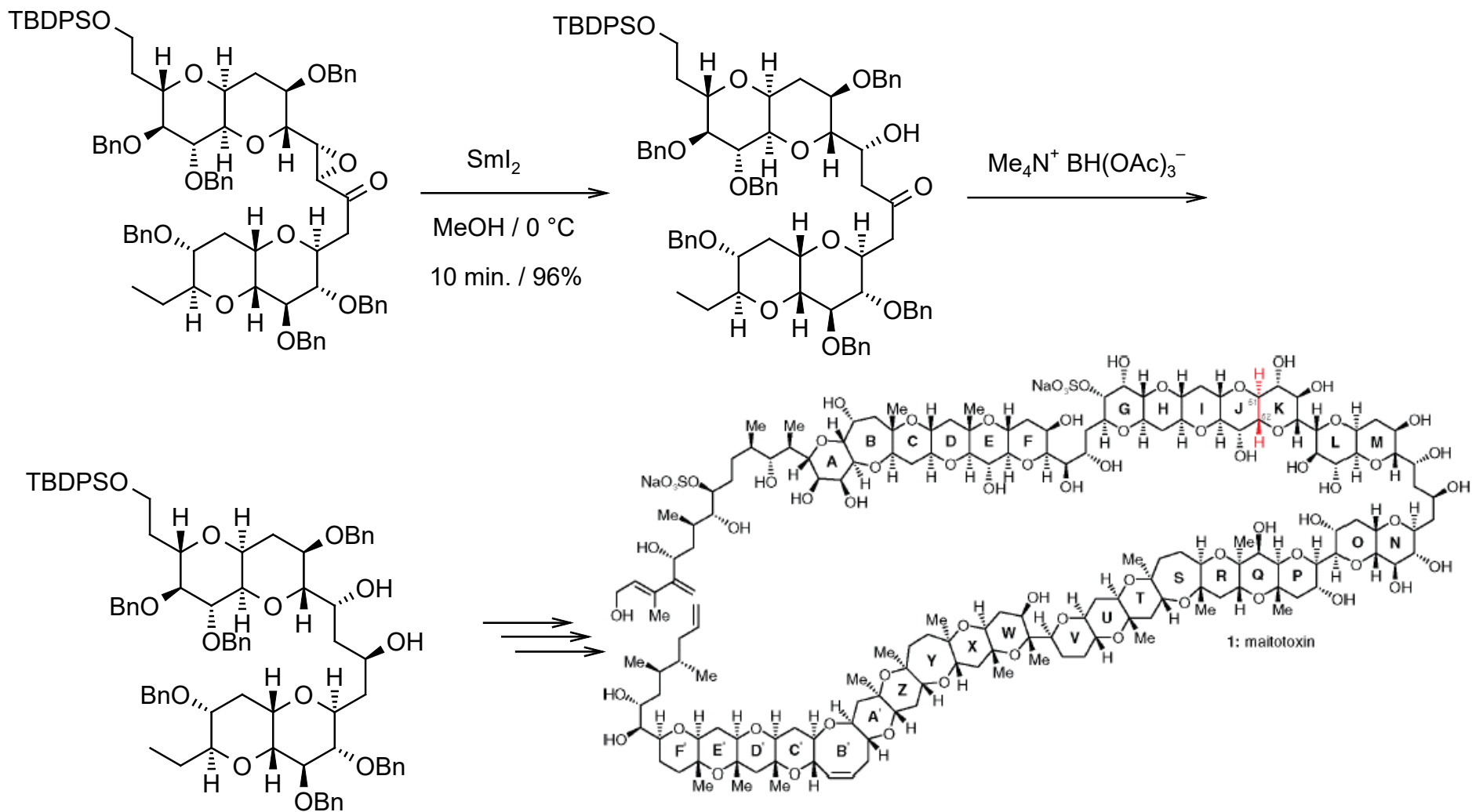
S. Schulz et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3884-3892.

6.4. aus α,β -Epoxyketonen durch Reduktion

- Reduktion von α,β -Epoxyketonen mit Samarium(II)iodid in Methanol ergeben β -Hydroxyketone, die mit anderen Reduktionsmitteln (vgl. 6.3.) zu Diolen reduziert werden können.



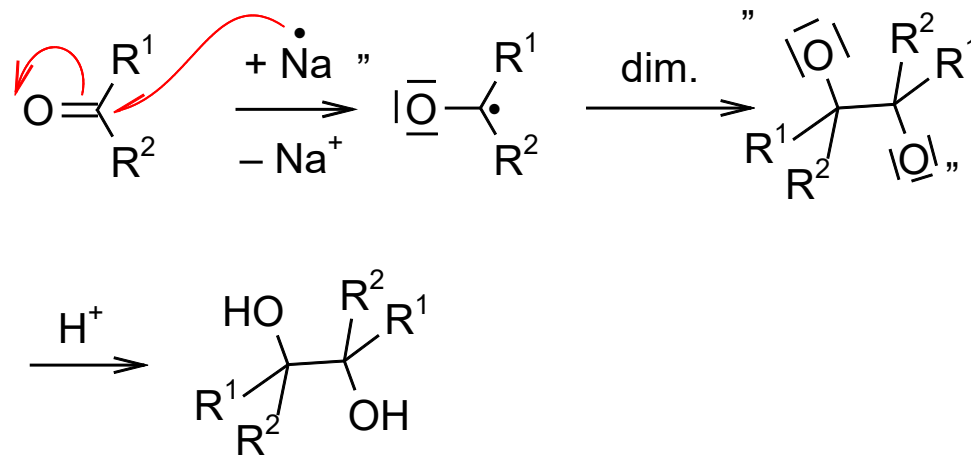
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Maitotoxin



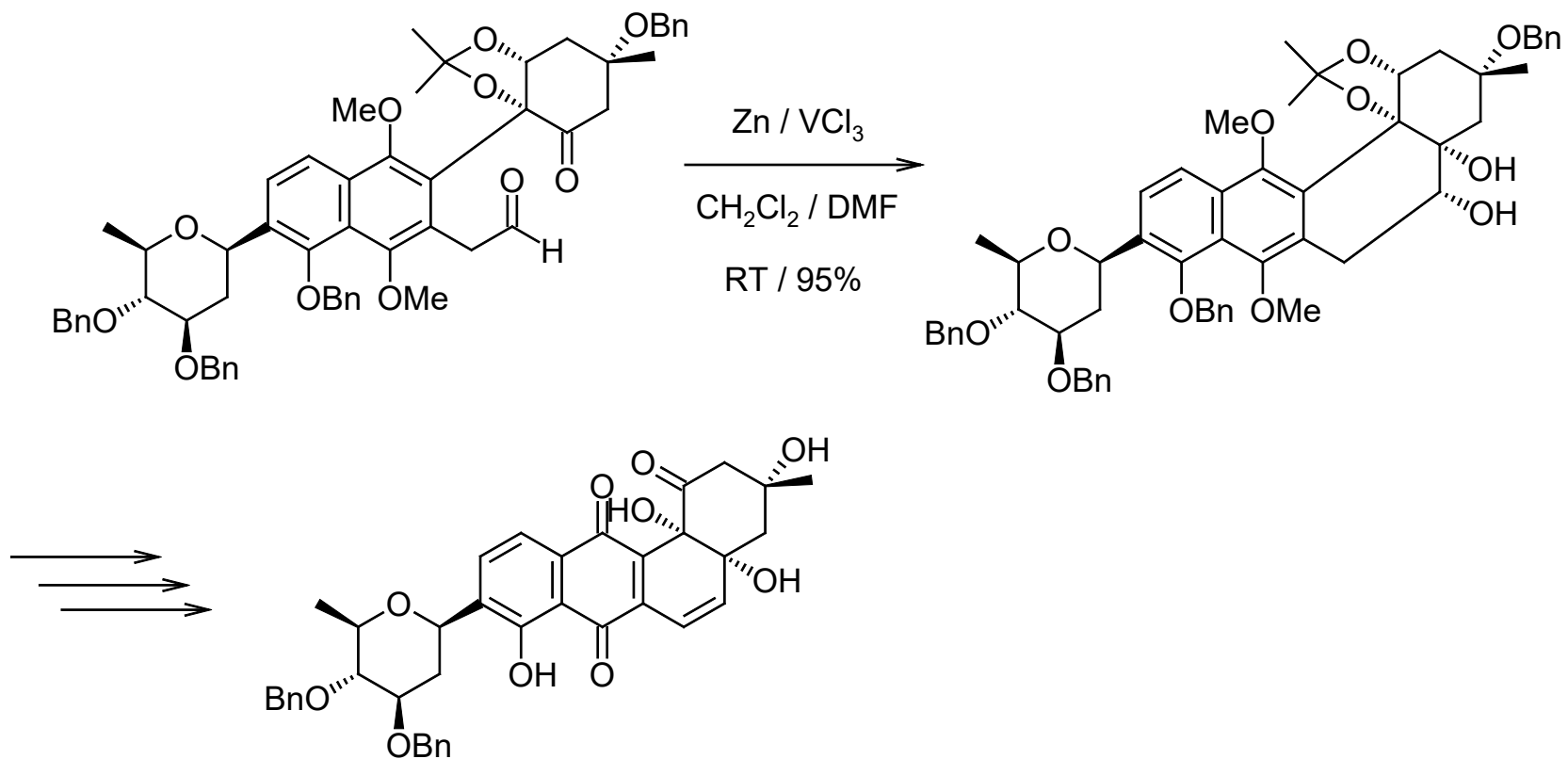
K. C. Nicolaou et al., *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 7466-7476 (2008).

6.5. aus Aldehyden und Ketonen durch Pinakol-Kupplung

- Behandelt man Aldehyde oder Ketone mit Na, Mg, Al oder anderen Metallen, die als Eielektronendonatoren fungieren können, dann erhält man in guten Ausbeuten symmetrische 1,2-Diole (Pinakole).
- Gekreuzte Pinakol-Kupplungen sind selten und erfordern spezielle Methoden.
- Intramolekulare Reaktionen führen zu cyclischen Diolen.



Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Aquayamycin

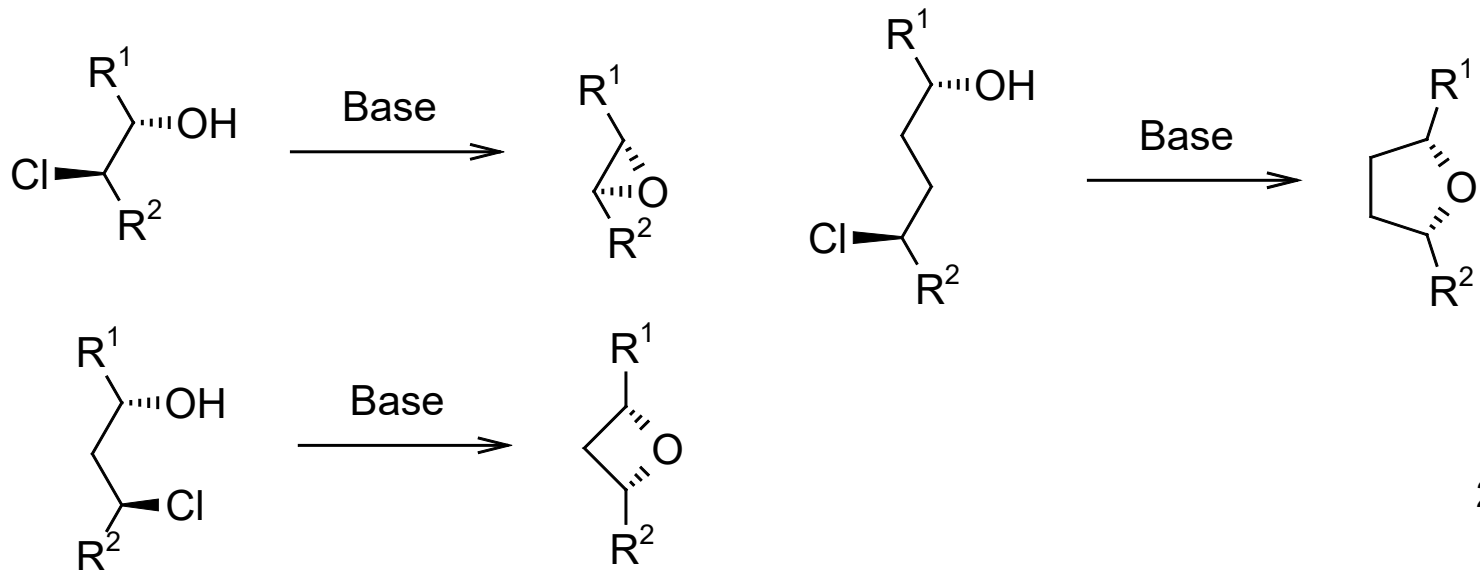


K. Toshima et al., *Chem. Eur. J.* **22**, 18733-18736 (2016).

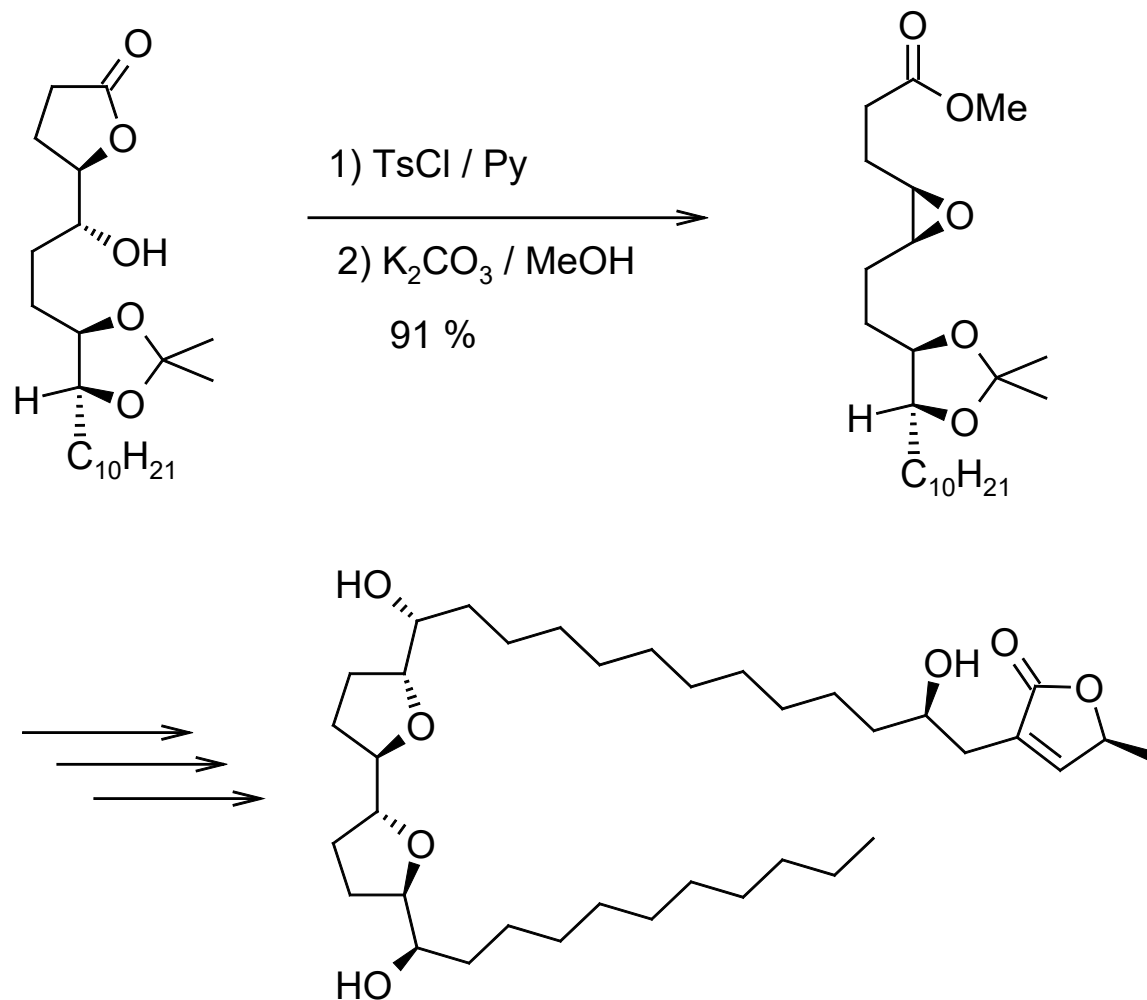
7. Synthese von Ethern und Epoxiden

7.1. durch Williamson-Ethersynthese

- Alkoholate oder Phenolate werden mit Alkylierungsmitteln R-X (X = Cl, Br, I, OTs, OMs, OTf usw.) zu Dialkylethern oder Aryl-Alkylethern umgesetzt (warum kann man keine Diarylether synthetisieren?)
- Mechanismus: Meist S_N2 mit Inversion der Konfiguration am Alkylierungsmittel, selten S_N1.
- Intramolekulare Williamson-Ethersynthesen führen zu cyclischen Ethern. Ringschlusstendenz in Abhängigkeit von der Ringgröße beachten!

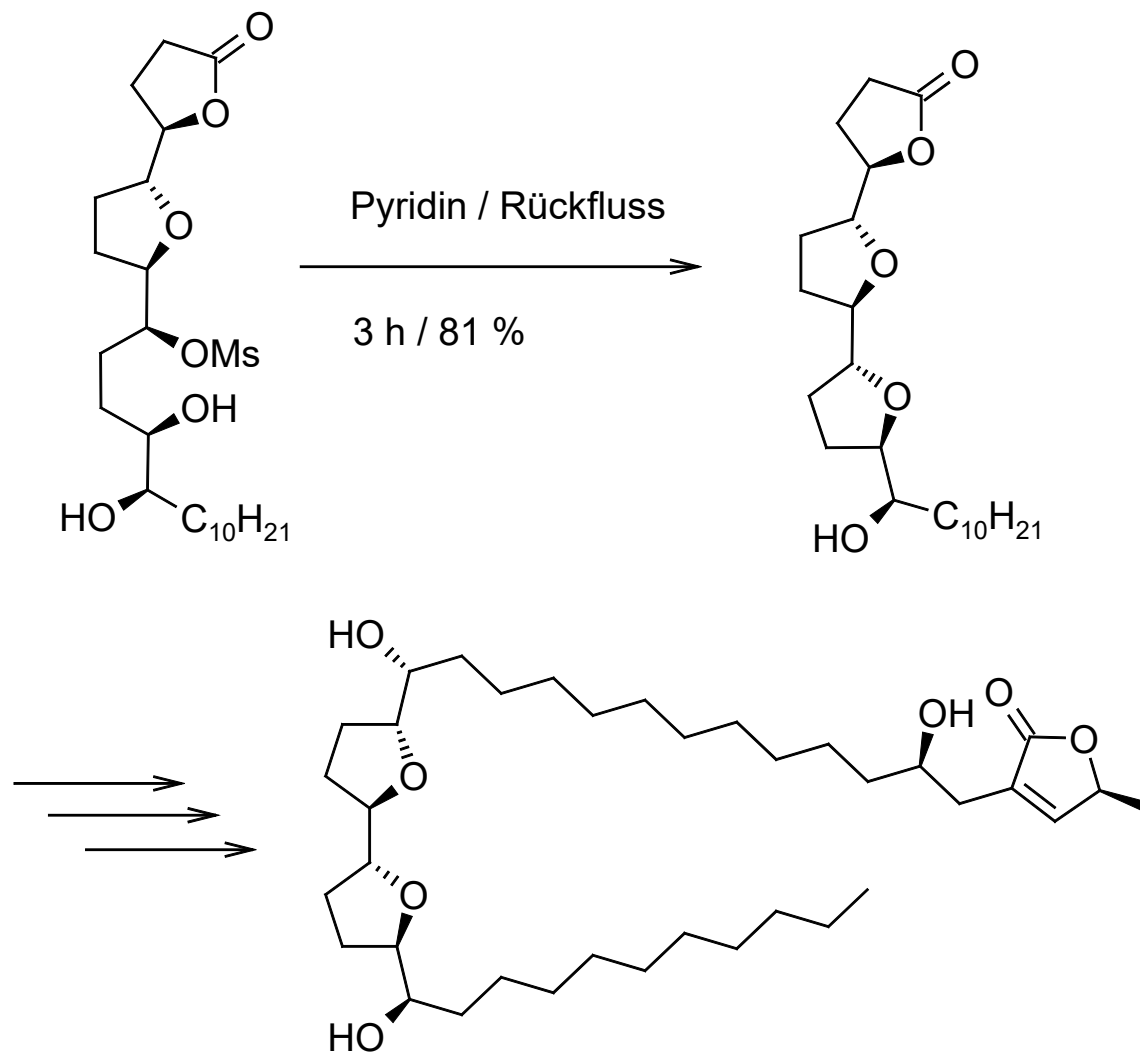


Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Asimicin



T. R. Hoye et al., *Tetrahedron Lett.* **36**, 1981-1984 (1995).

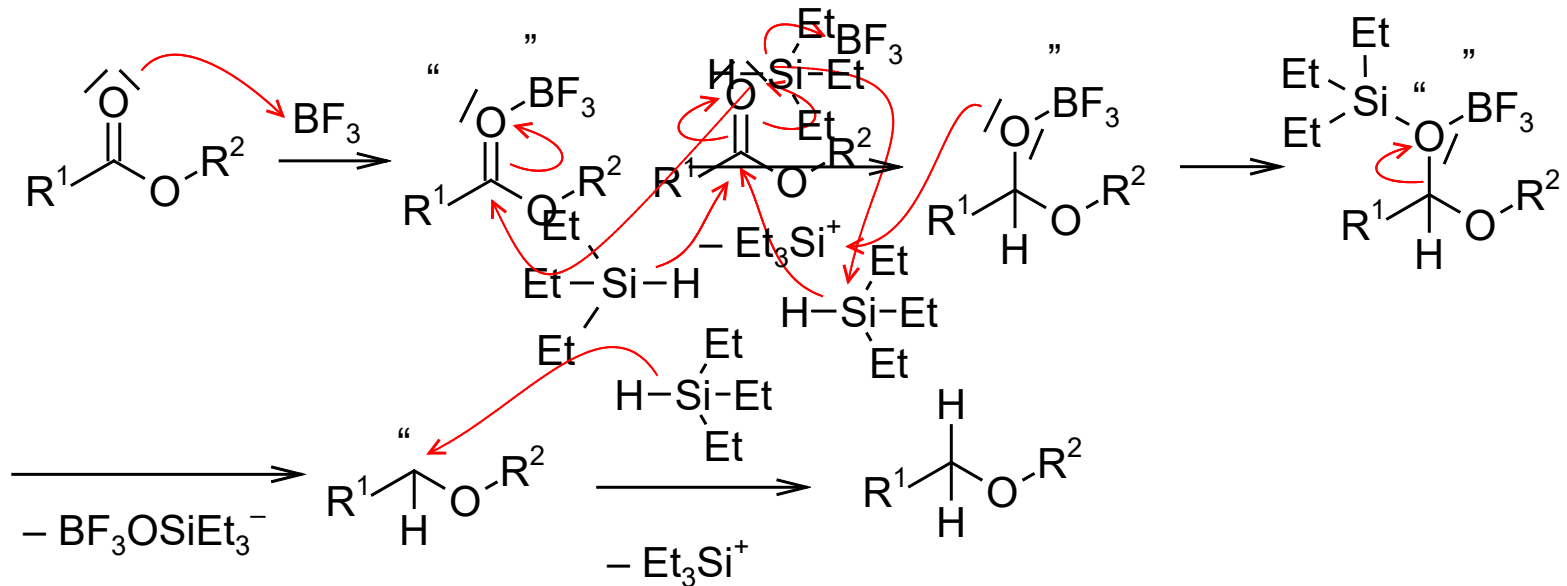
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Asimicin



E. Keinan et al., *J. Org. Chem.* **65**, 6035-6051 (2000).

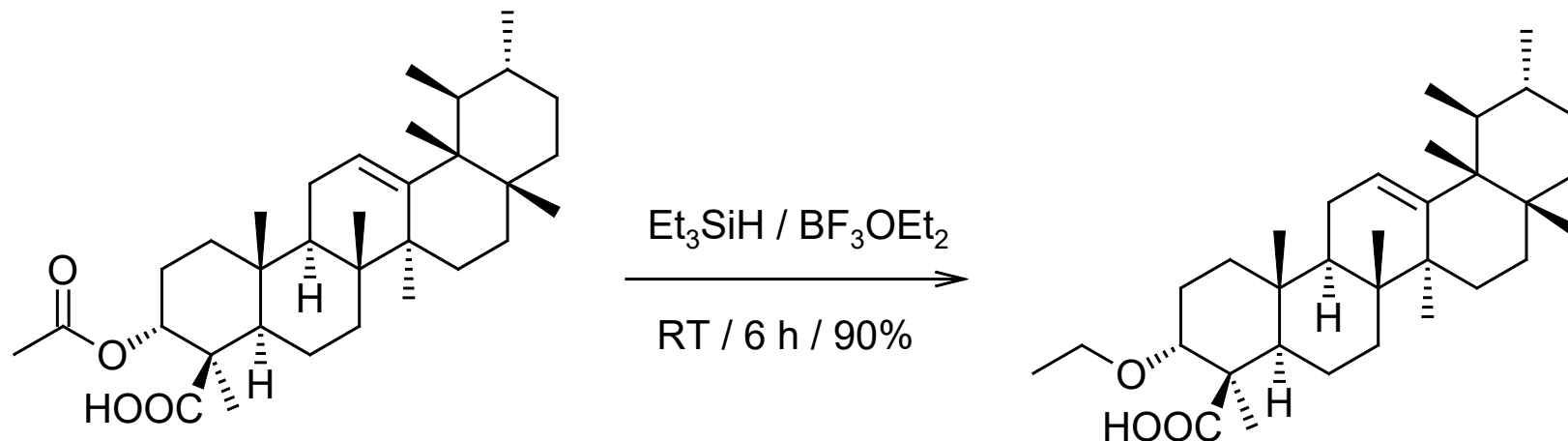
7.2. aus Estern oder Lactonen durch Reduktion

- Geeignete Reagenzien: $\text{Cl}_3\text{SiH} + \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Et}_3\text{SiH} + \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{LiAlH}_4 + \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{NaBH}_4 + \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; statt $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ kann auch TiCl_4 oder Trifluoressigsäure verwendet werden.
- Mechanismus: die Lewis-Säure aktiviert die Ester-Carbonyl-Gruppe und das Silan überträgt ein Hydrid-Ion.



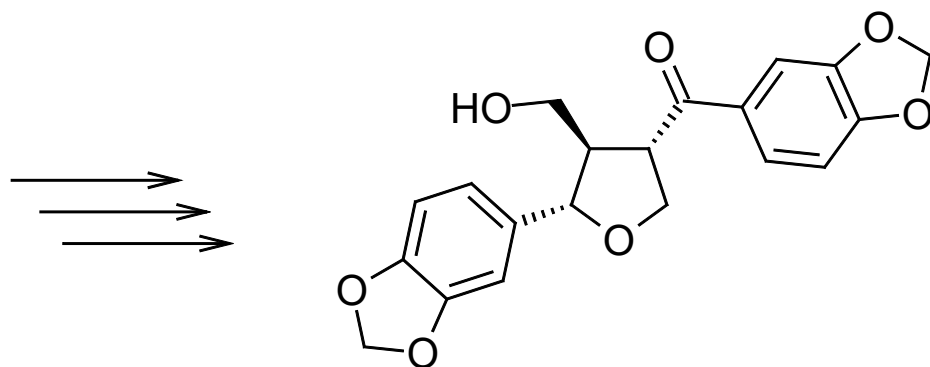
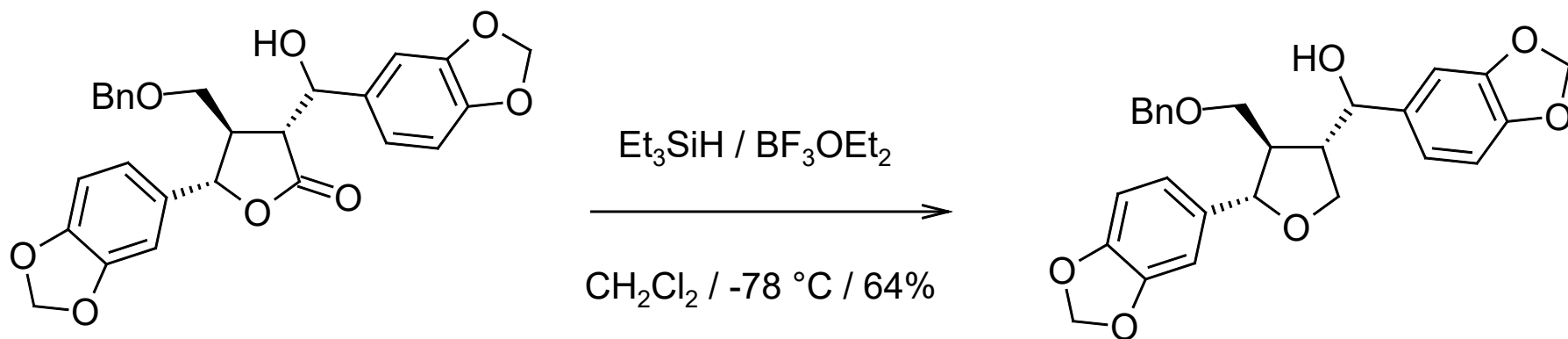
- Lactone ergeben bei dieser Reaktion cyclische Ether.

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Boswelliasäureethylether



J. Bergmann et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4752-4756.

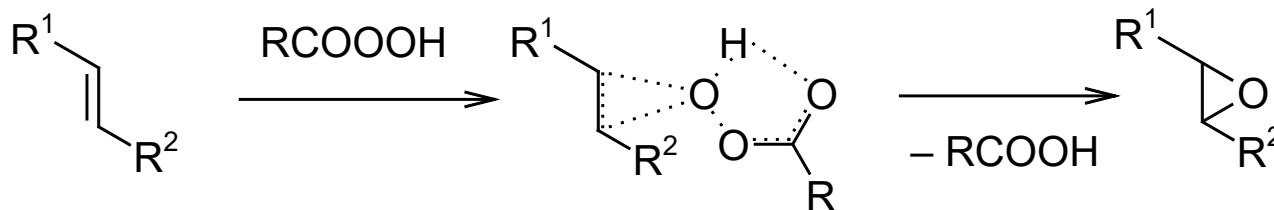
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Sesaminon



H. Yoda et al., *Synlett* **2001**, 400-402.

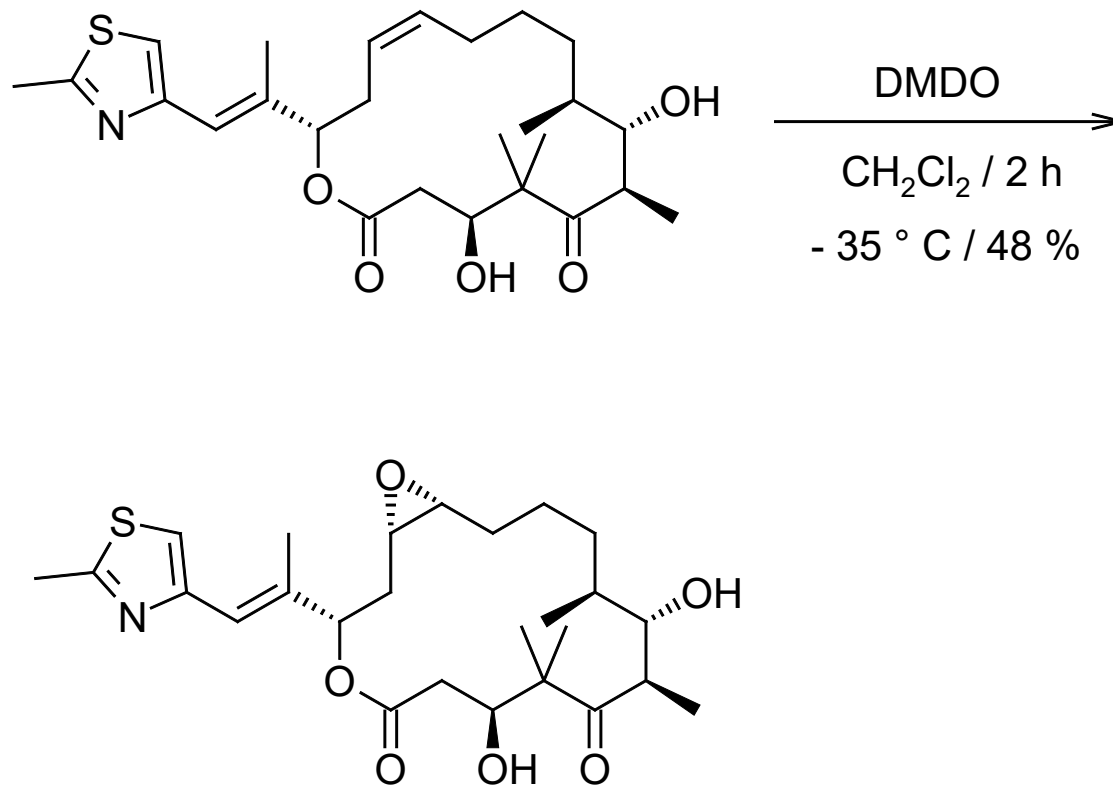
7.3. durch Prileshaev-Reaktion

- **OC2: Kapitel 4. Addition an Mehrfachbindungen**
- Elektronenreiche Doppelbindungen werden durch Persäuren (meist in Gegenwart von NaHCO_3 als Puffer) in einer konzertierten Reaktion in Epoxide Überführt.
- Käufliche Reagentien: mCPBA, MMPP,
- Reagenzien, die man in situ herstellen muss: HCOOOH , CH_3COOOH , CF_3COOOH , CH_3CNHOOH , DMDO
- Mechanismus:



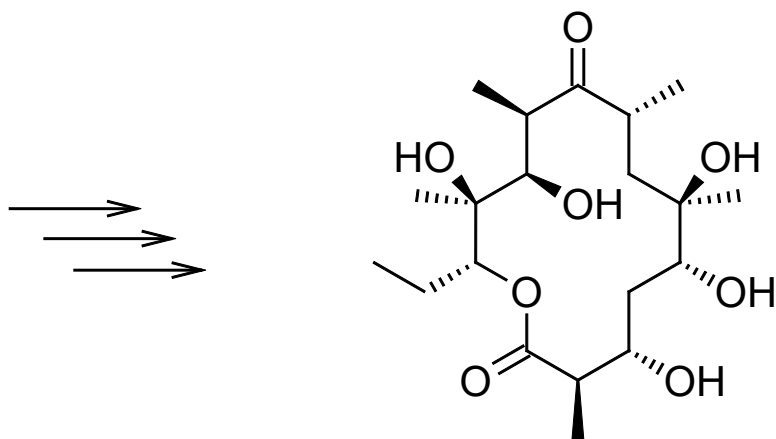
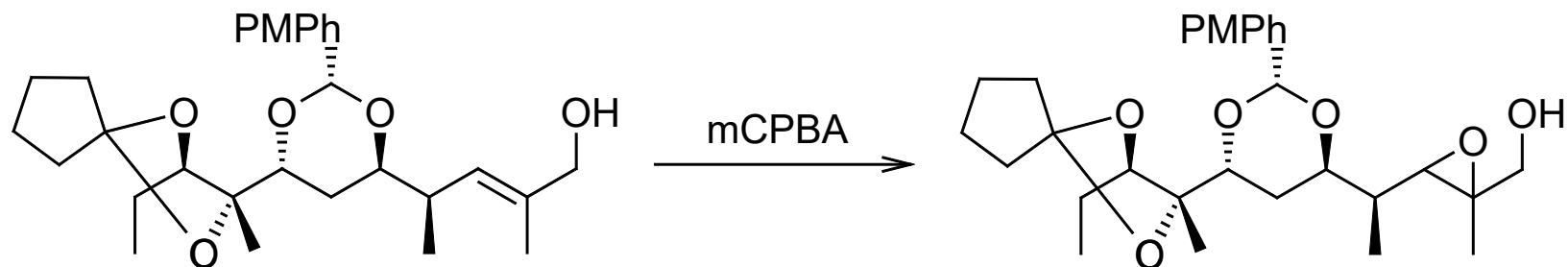
- Addition des Peroxosauerstoffs erfolgt stereospezifisch cis.

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Epothilon A



D. Schinzer et al., *Angew. Chem.* **109**, 543-544 (1997).

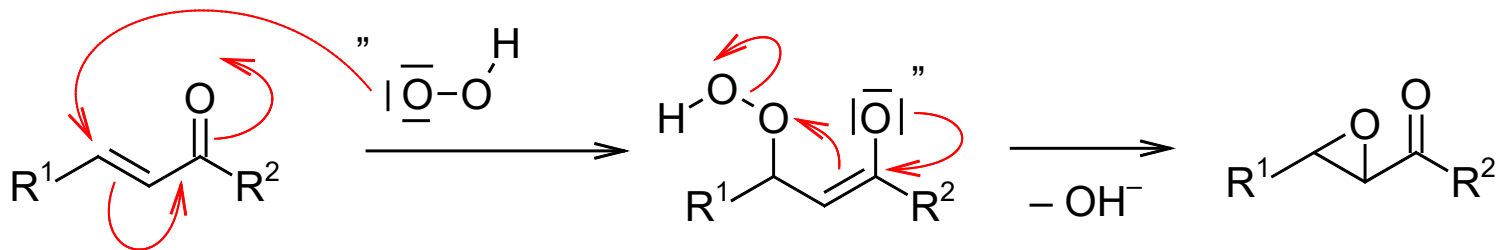
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Erythronolid A



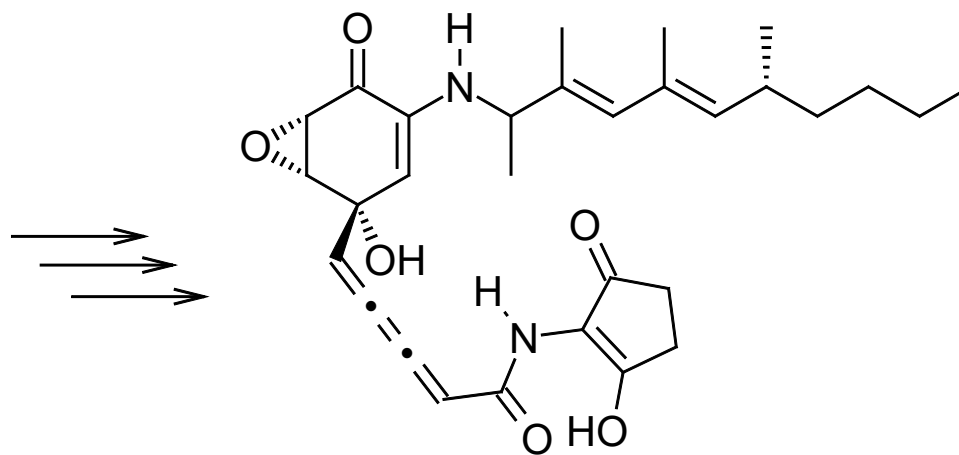
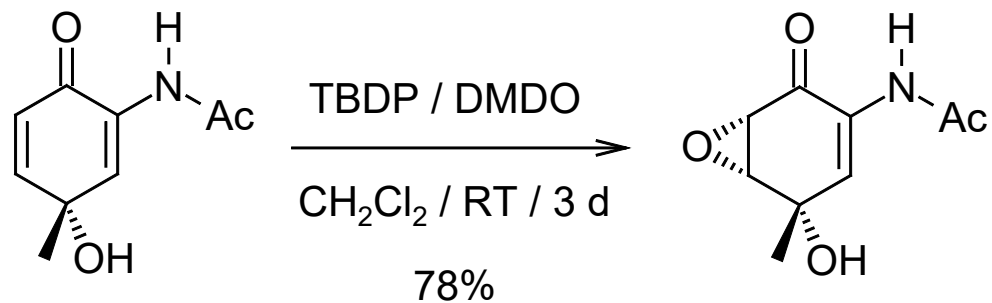
R. W. Hoffmann et al., *Chem. Ber.* **127**, 2519-2526 (1994).

7.4. aus α,β -ungesättigten Ketonen durch Scheffer-Weitz-Reaktion

- **OC2: Kapitel 4. Addition an Mehrfachbindungen**
- Elektronenarme Doppelbindungen werden durch NaOH / H₂O₂ glatt epoxidiert.
- Statt NaOH / H₂O₂ können auch DMDO oder TBHP / DBU verwendet werden.
- Geeignete Substrate: α,β -ungesättigte Ester, α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone, α,β -ungesättigte Sulfoxide, Sulfone und Sulfonsäuren, Nitroalkene
- Mechanismus:

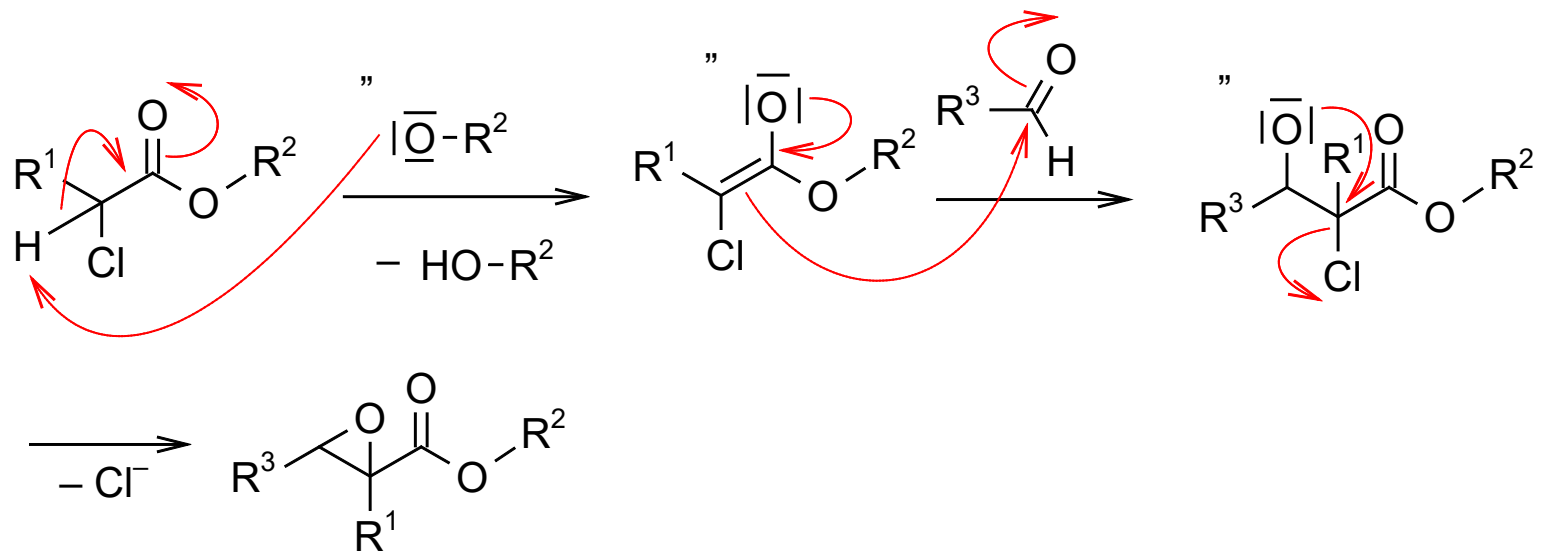


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Manumycin

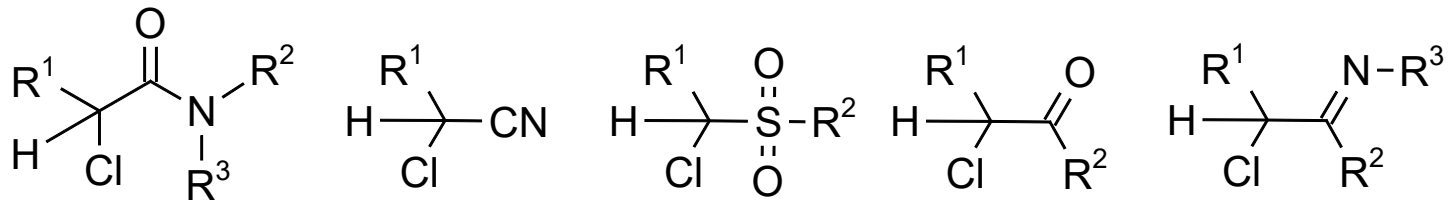


7.5. durch Darzens-Glycidestersynthese

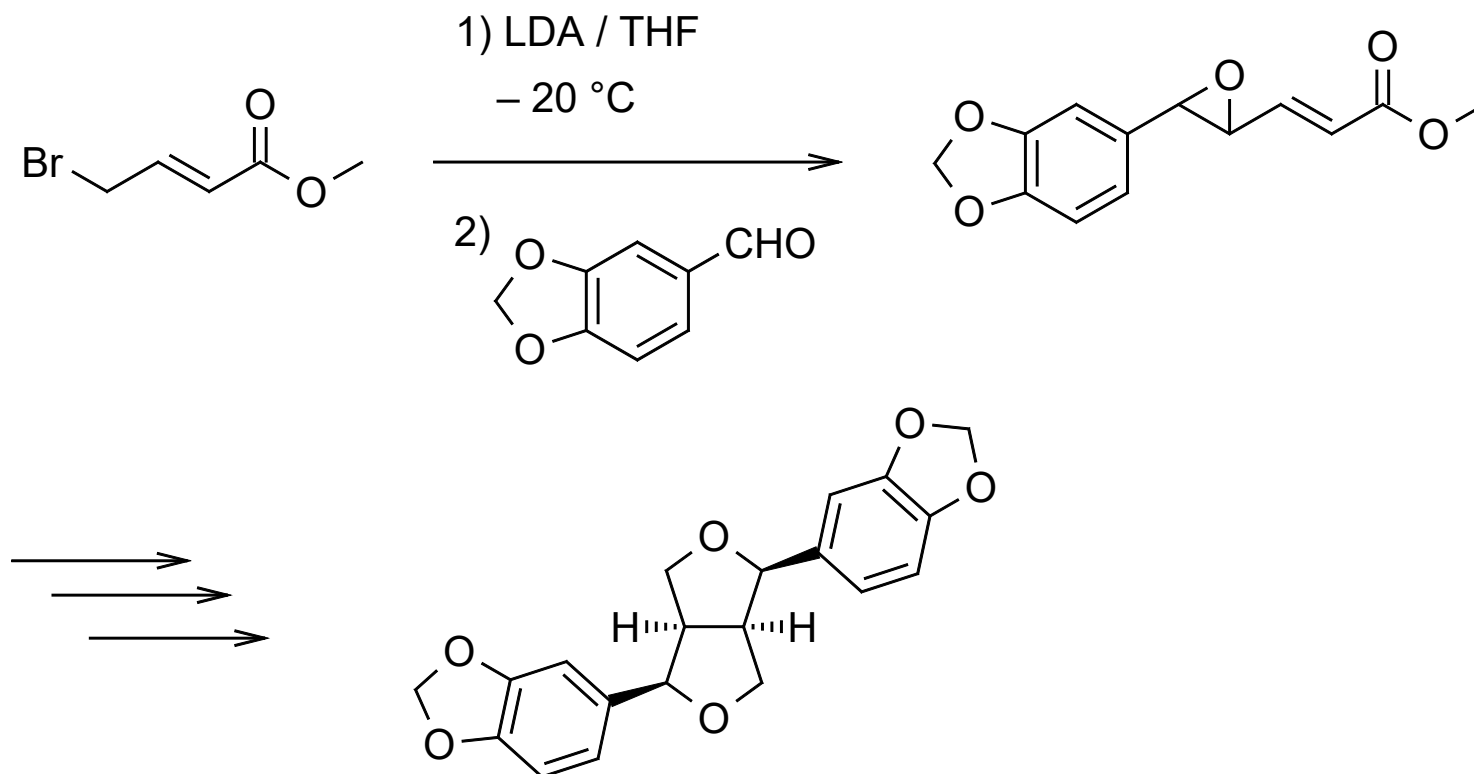
- α -Halogencarbonsäureester reagieren in Gegenwart von Basen (NaOR, NaNH₂ oder anderen starken Basen) mit Aldehyden oder Ketonen zu sogenannten Glycidestern (α,β -Epoxy-Ester).
- Mechanismus



- Statt α -Halogencarbonsäureestern kann man auch einsetzen:



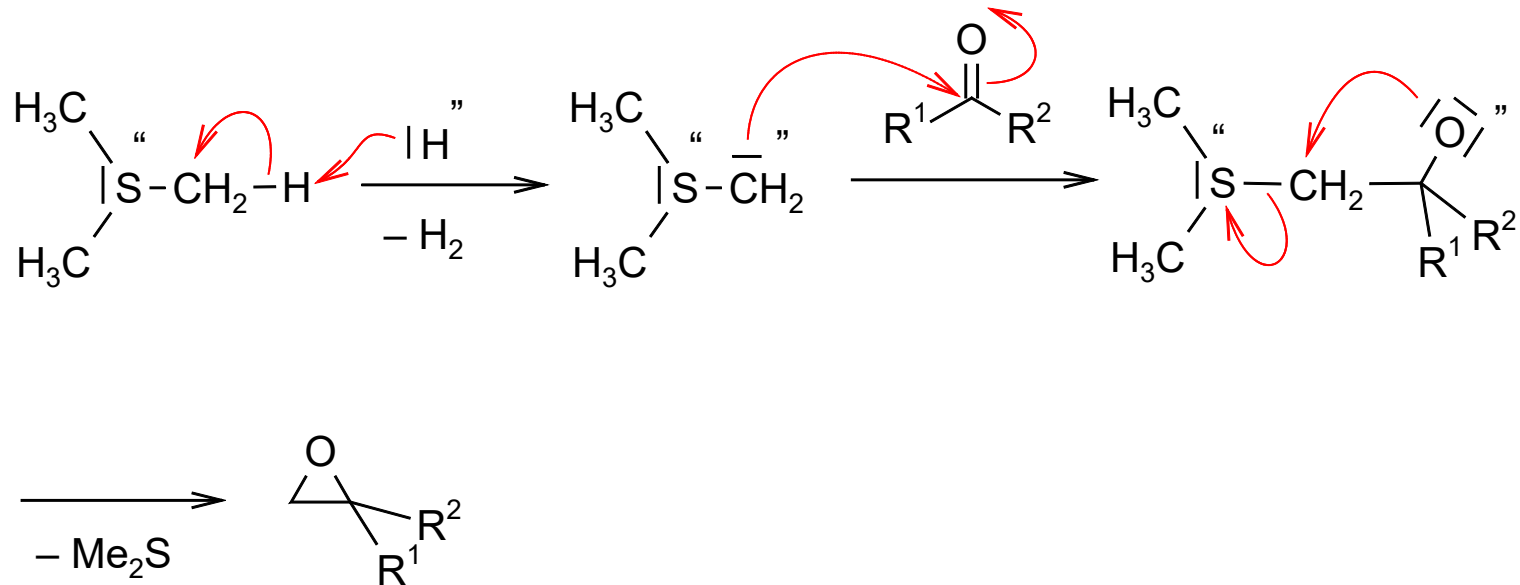
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Epiasarenin



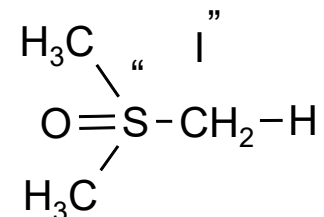
P. G. Steel et al., *Org. Lett.* **4**, 1159-1162 (2002).

7.6. durch Corey-Chaykovsky-Reaktion

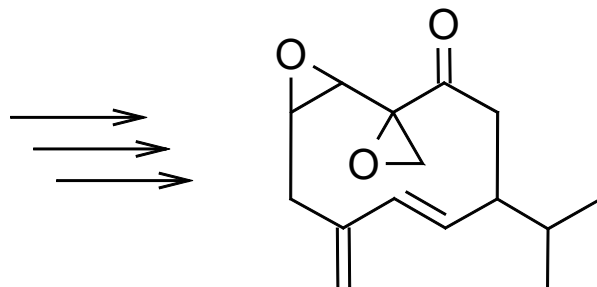
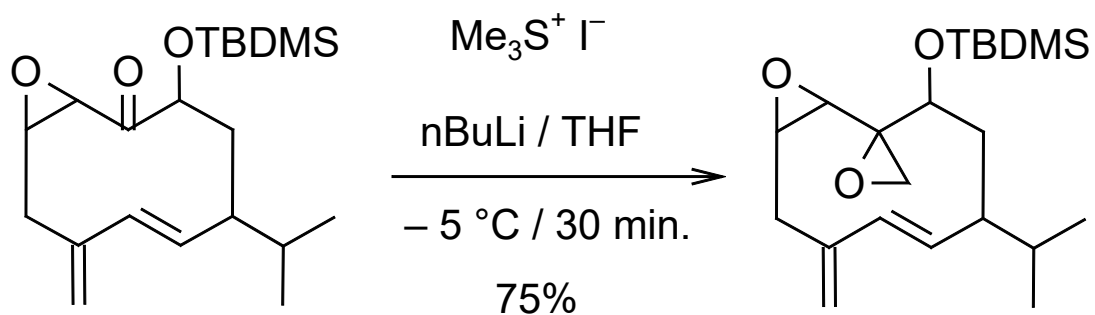
- Trimethylsulfoniumhalogenide reagieren in Gegenwart von Basen mit Aldehyden oder Ketonen zu Epoxiden.
- Reaktion funktioniert auch mit α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen.



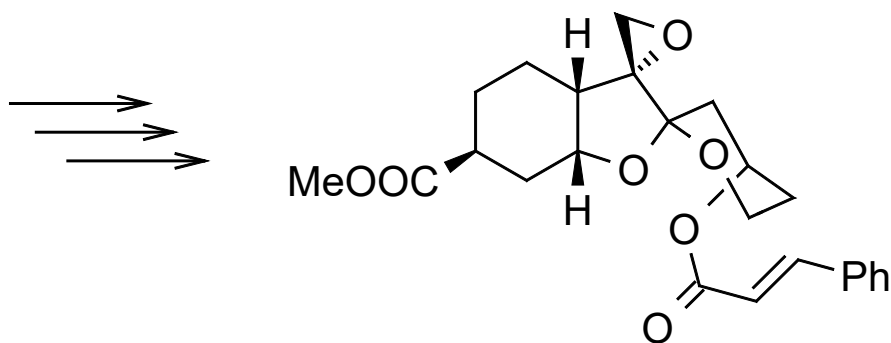
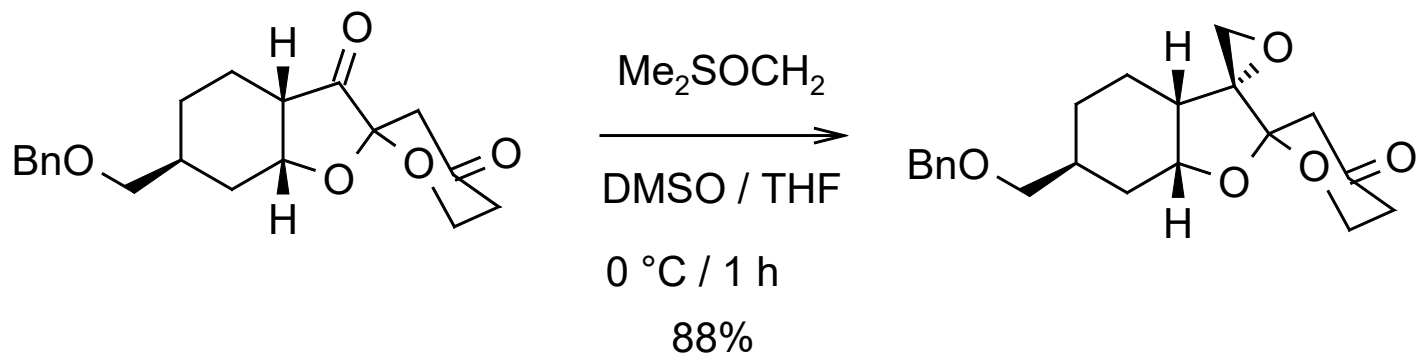
- Reaktion funktioniert analog mit (aber nicht mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen)



Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Periplanon B



Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Phyllanthocin

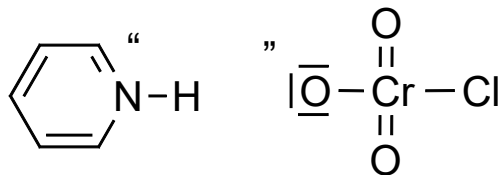


A. B. Smith et al., *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 2071-2092 (1991).

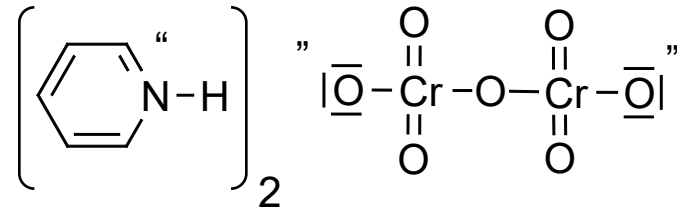
8. Synthese von Aldehyden und Ketonen

8.1. aus Alkoholen durch Oxidation

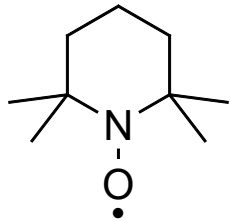
- Problem bei der Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden: Aldehyde können zur Carbonsäure weiteroxidiert werden.
- Um Aldehyde zu erhalten, kann man nur solche Oxidationsmittel verwenden, die Aldehyde nicht oder nur sehr langsam weiteroxidieren. Die Oxidation von sekundären Alkoholen zu Ketonen 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 .



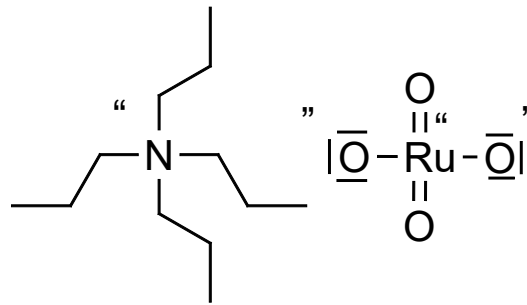
PCC



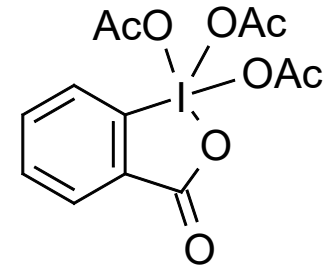
PDC



TEMPO



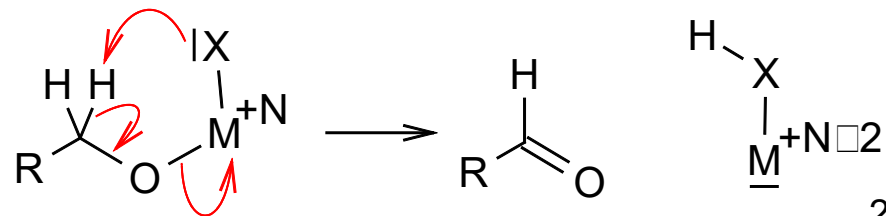
TPAP



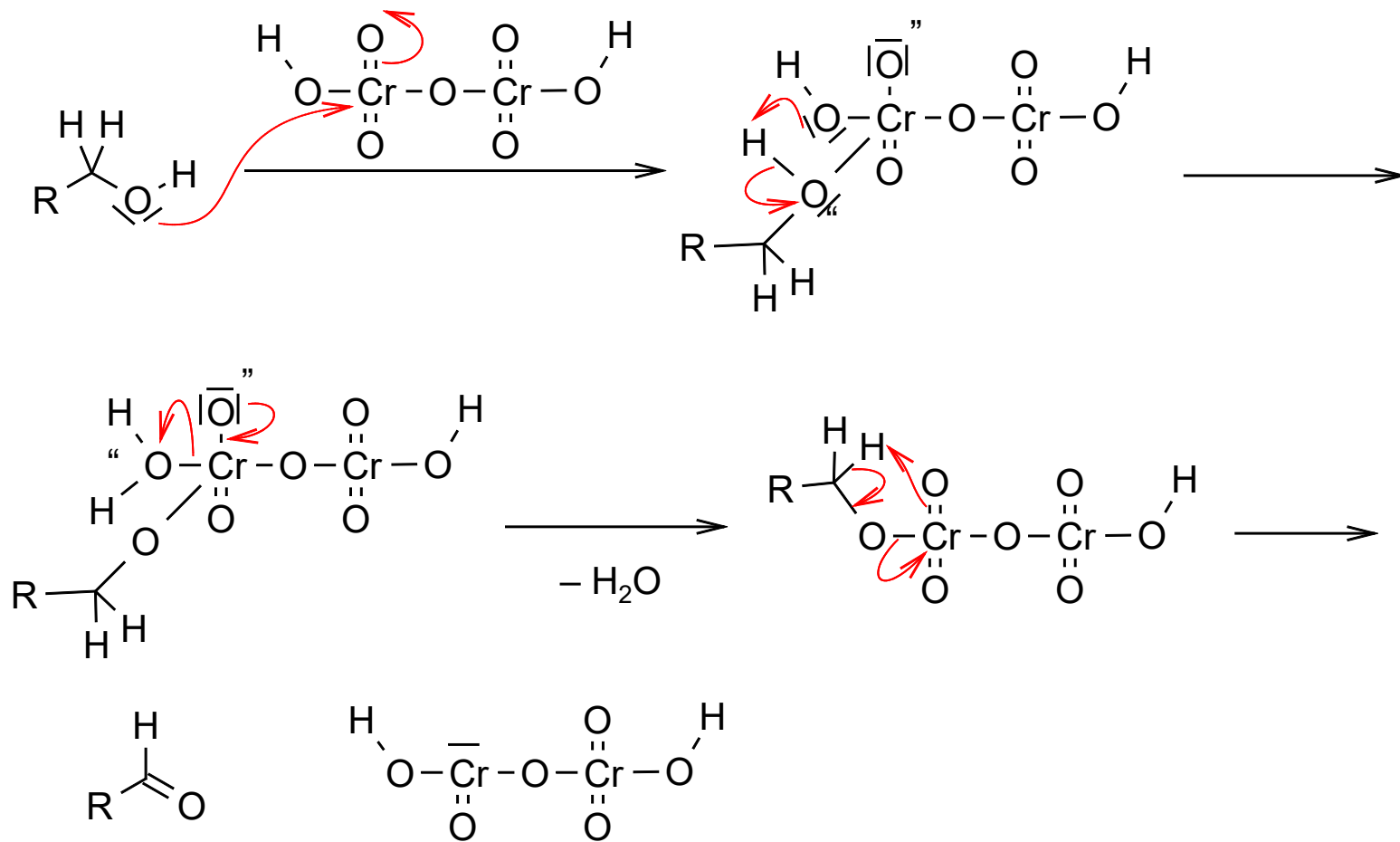
Dess-Martin-Reagens

- 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.

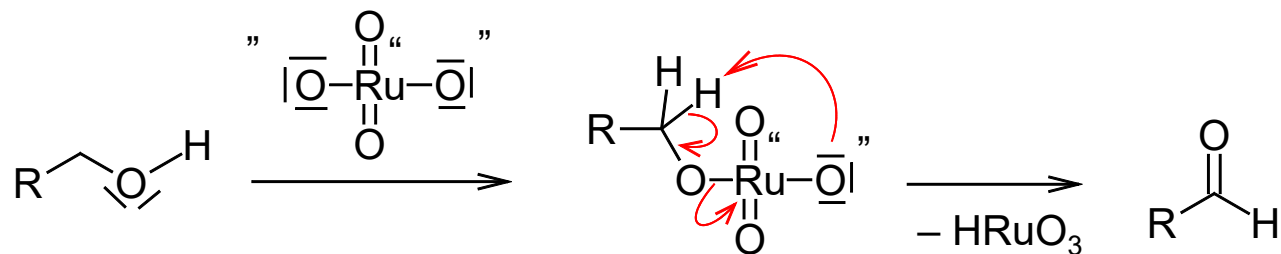
M: Heteroatom in hoher Oxidationsstufe +N.
 X: basisches Atom.



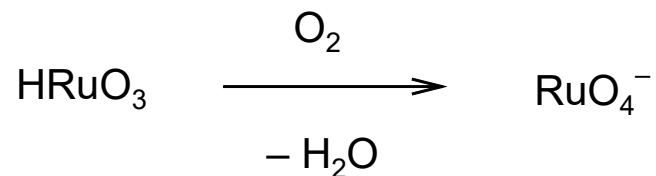
- Oxidation mit PDC (analog PCC, Collins-Reagens und andere Chrom(VI)-Verbindungen)



- Oxidation mit TPAP (Ley-Oxidation)

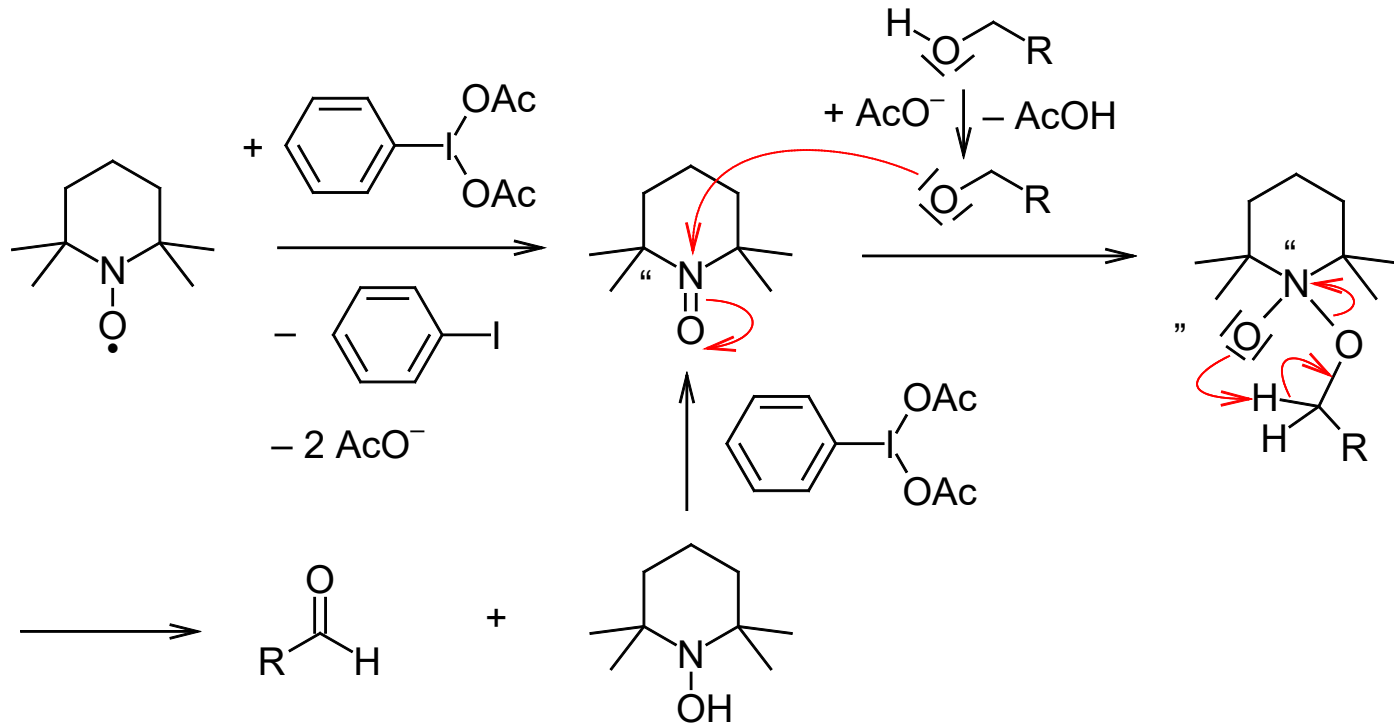


- TPAP ist sehr teuer. Deshalb wird es nur in katalytischen Mengen eingesetzt und durch ein geeignetes Cooxidationsmittel immer wieder regeneriert (ähnlich wie OsO₄ bei cis-Dihydroxylierungen).
- Geeignete Cooxidationsmittel für TPAP-Oxidationen: O₂ oder NMO.



- TEMPO-Oxidation

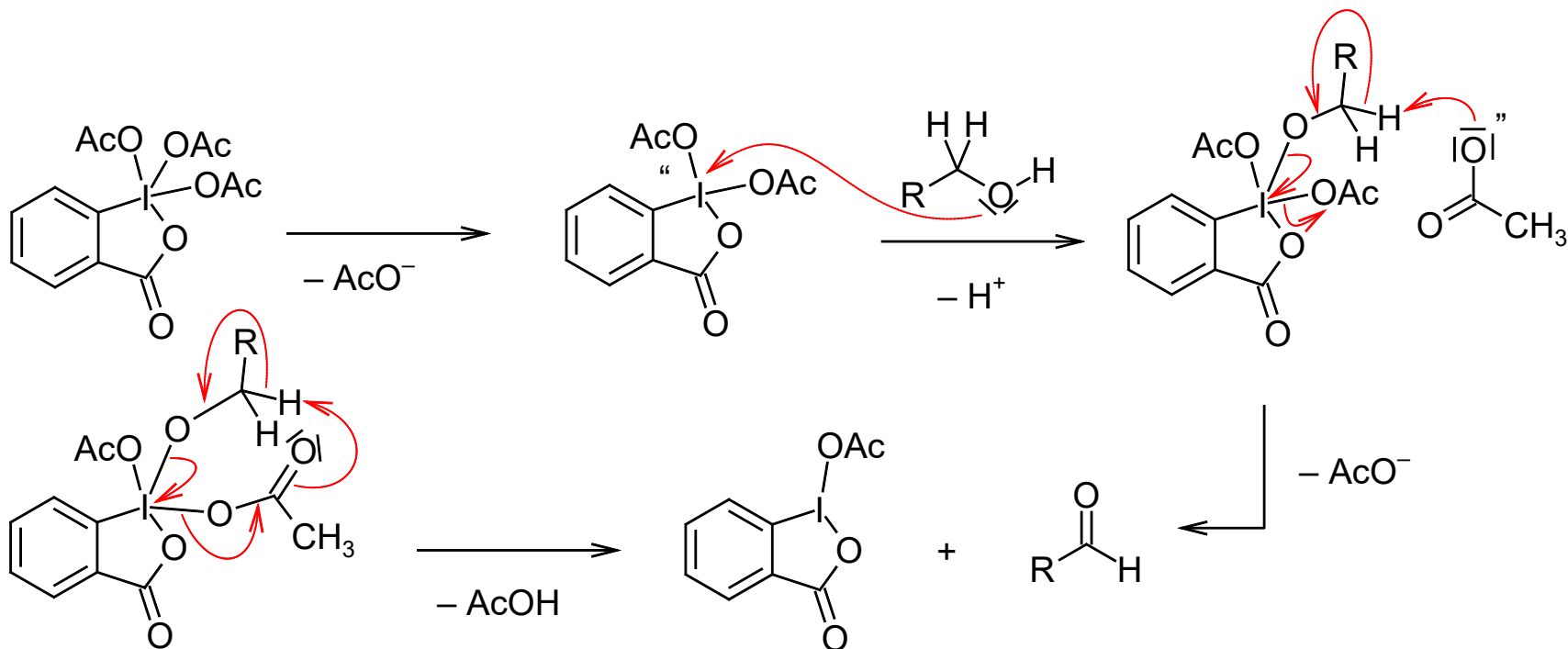
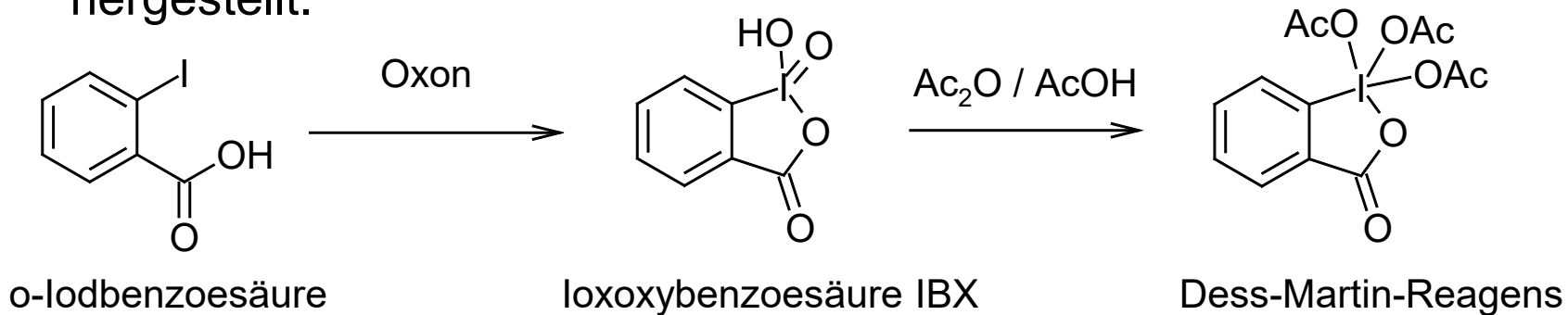
TEMPO ist ein stabiles Radikal (Gefrierschrank $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$), das durch ein geeignetes Cooxidationsmittel aktiviert wird.



- häufig eingesetzte Cooxidationsmittel für TEMPO-Oxidationen: NaOCl / NaHCO₃ / KBr oder Ph-I(OAc)₂ (wenn der zu oxidierende Alkohol eine oder mehrere Doppelbindungen enthält).

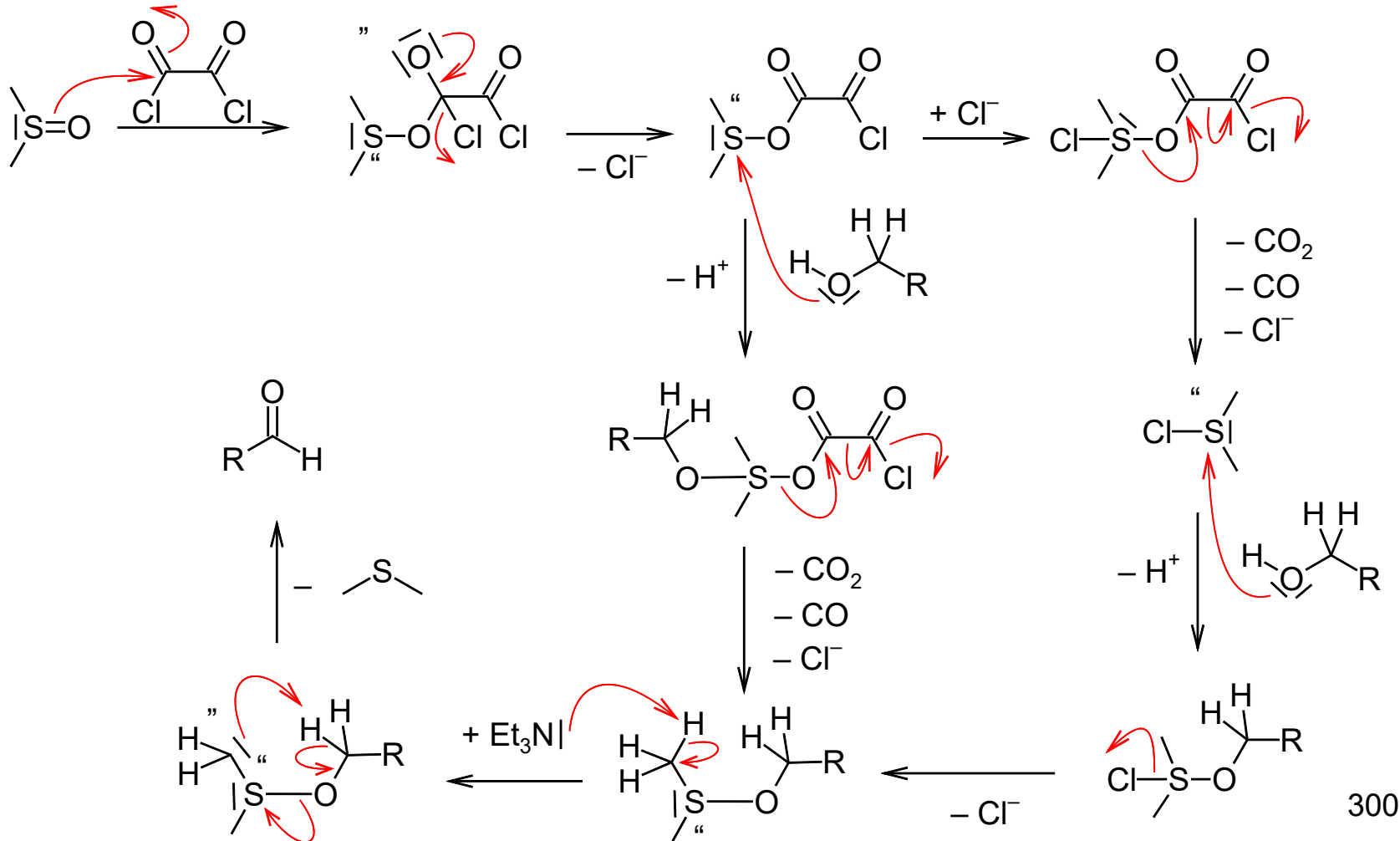
- Dess-Martin-Oxidation

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



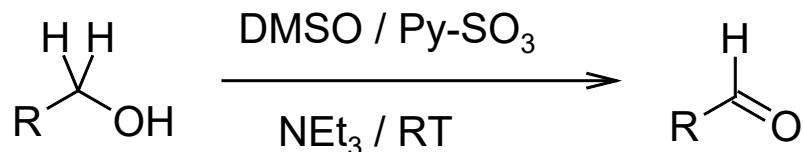
- Swern-Oxidation

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.



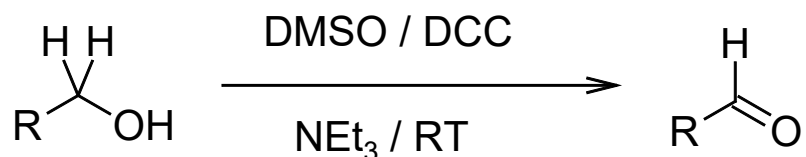
- Parikh-Doering-Reaktion

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



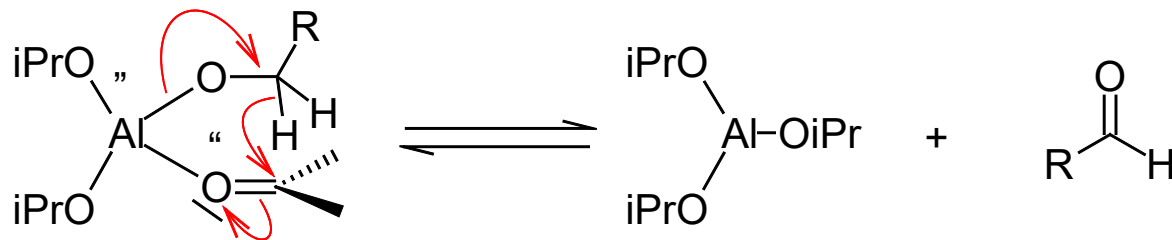
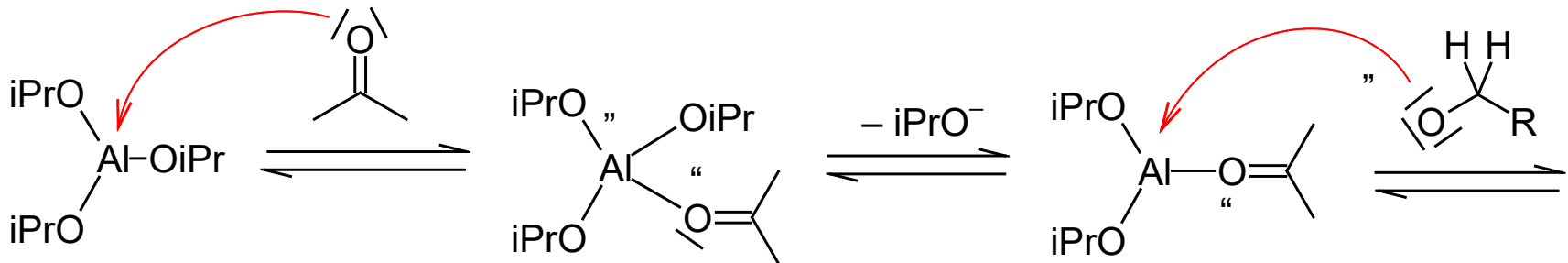
- Pfitzner-Moffatt-Oxidation

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

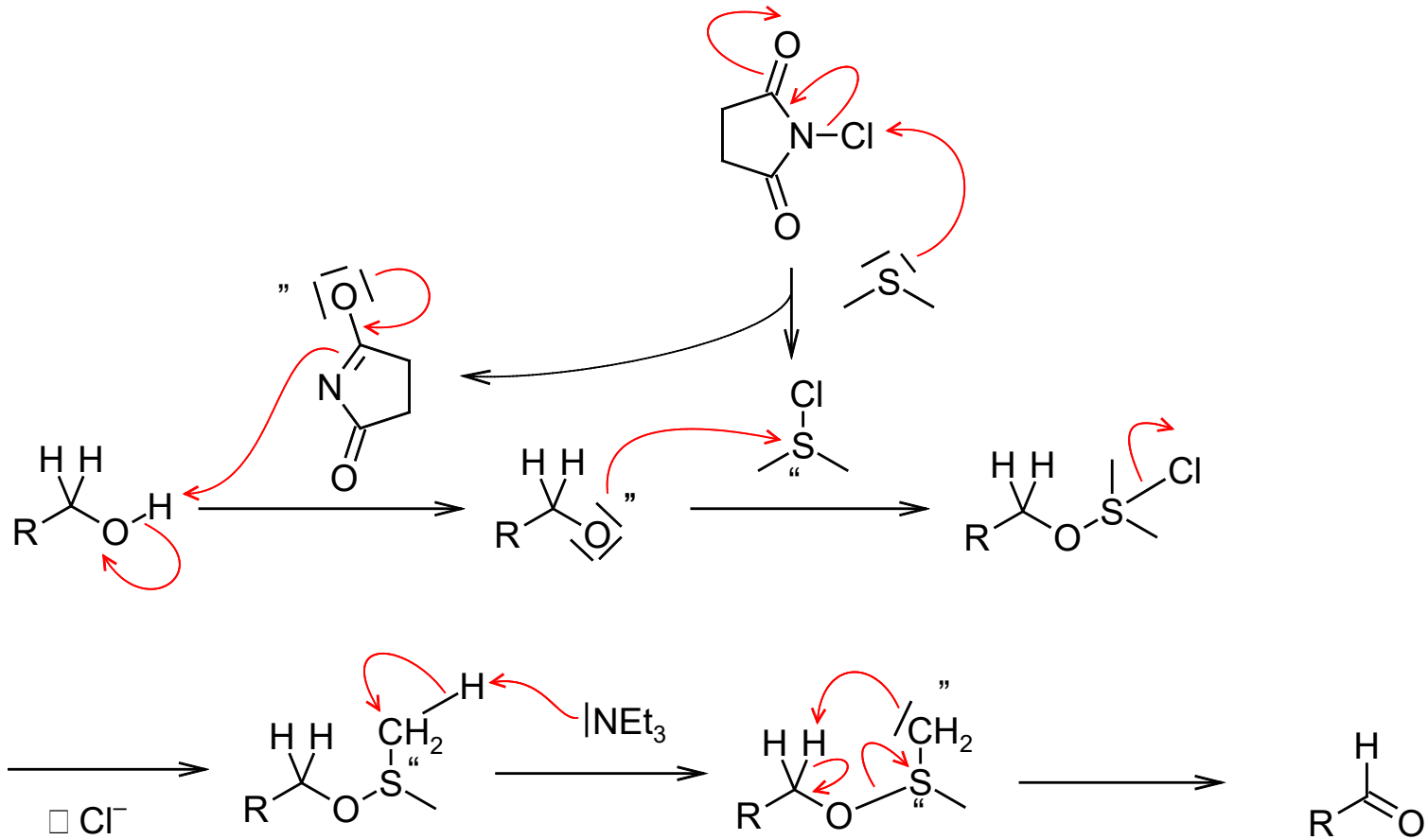


- Weitere Aktivierungsmethoden für DMSO: Acetanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid, Acetylchlorid, u.v.a., vgl. D. Swern et al., *Synthesis* **1981**, 165-185.

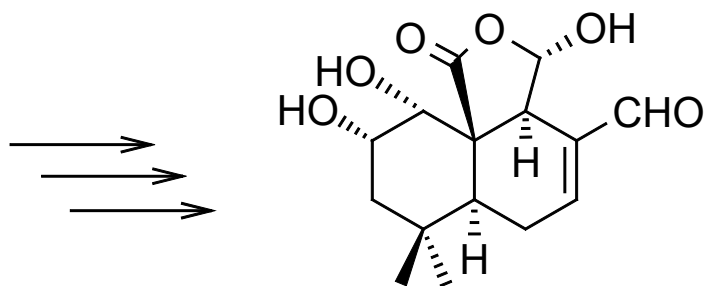
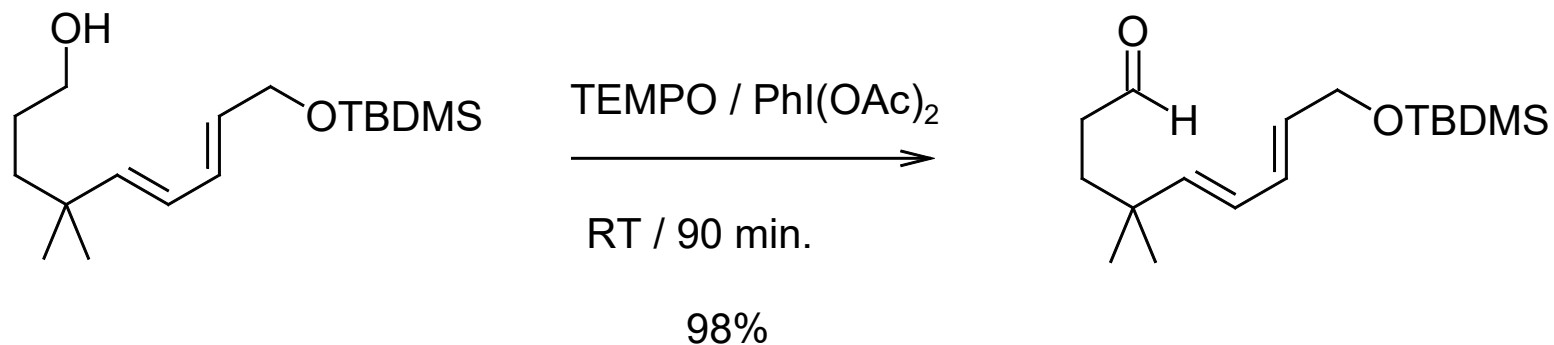
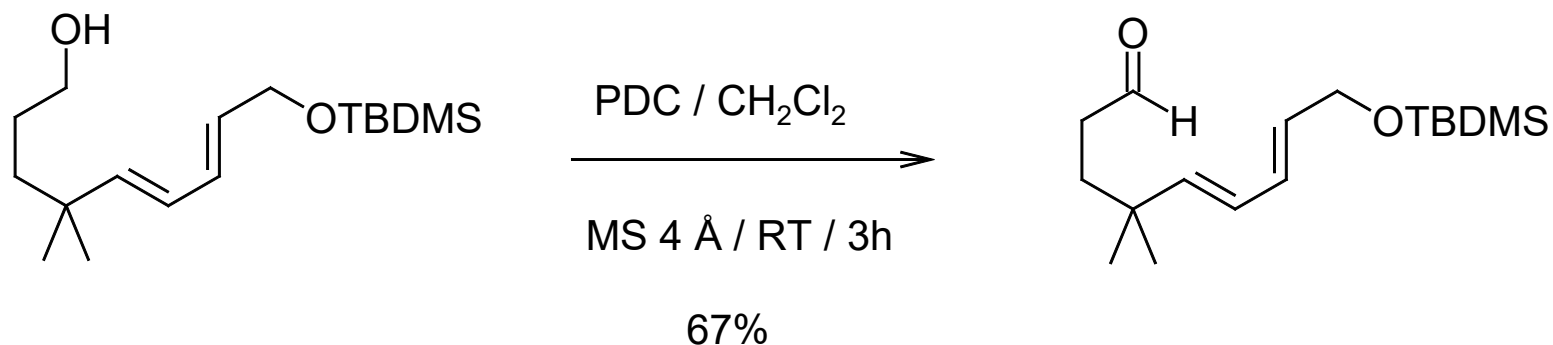
- Oppenauer-Oxidation
Bei der Oppenauer-Oxidation werden primäre Alkohole mit Aceton und Aluminiumisopropylat in Aceton oder Benzol als Lösungsmittel zu Aldehyden oxidiert.
- Reaktion funktioniert auch mit sekundären Alkoholen. Diese werden sehr viel schneller oxidiert als primäre Alkohole (Methode zur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



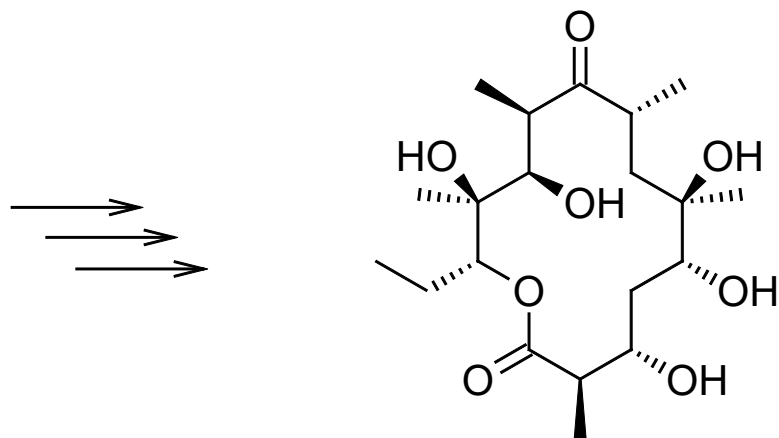
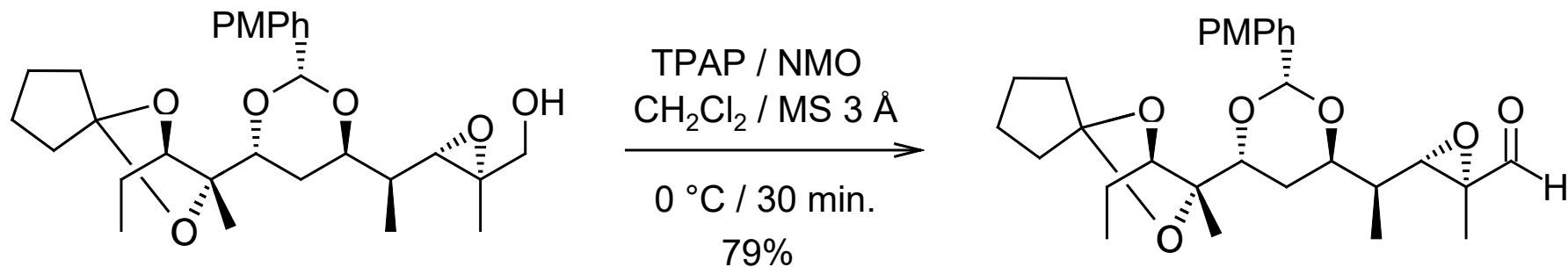
- Corey-Kim-Oxidation**
 Primäre und sekundäre Alkohole werden mit N-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid in Gegenwart von NEt_3 bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT zu Aldehyden oder Ketonen oxidiert.



Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Mniopetal E

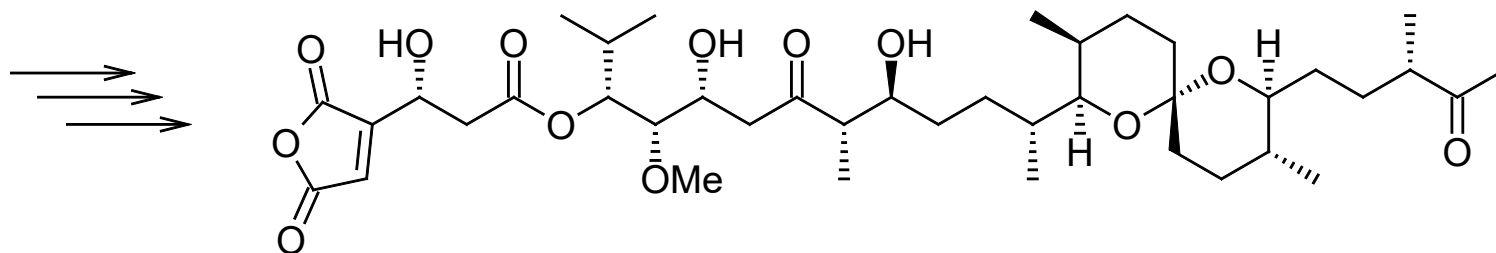
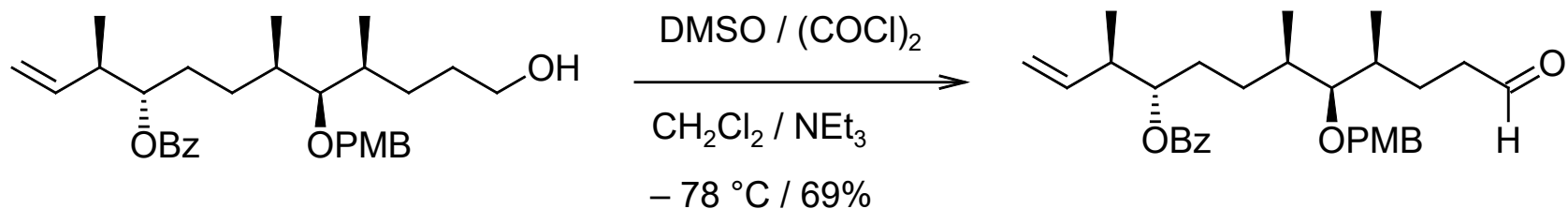


Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Erythronolid A



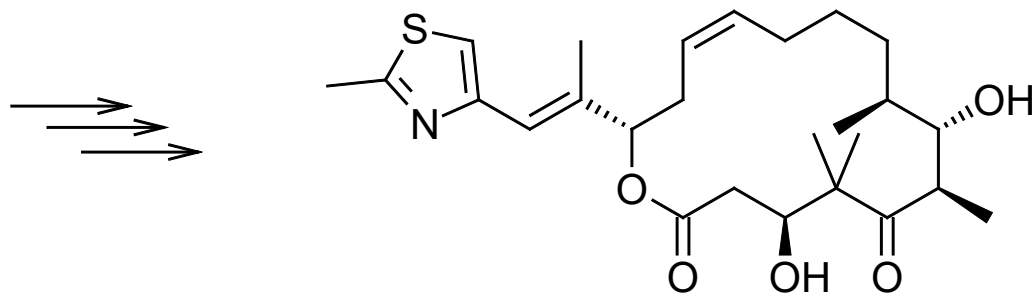
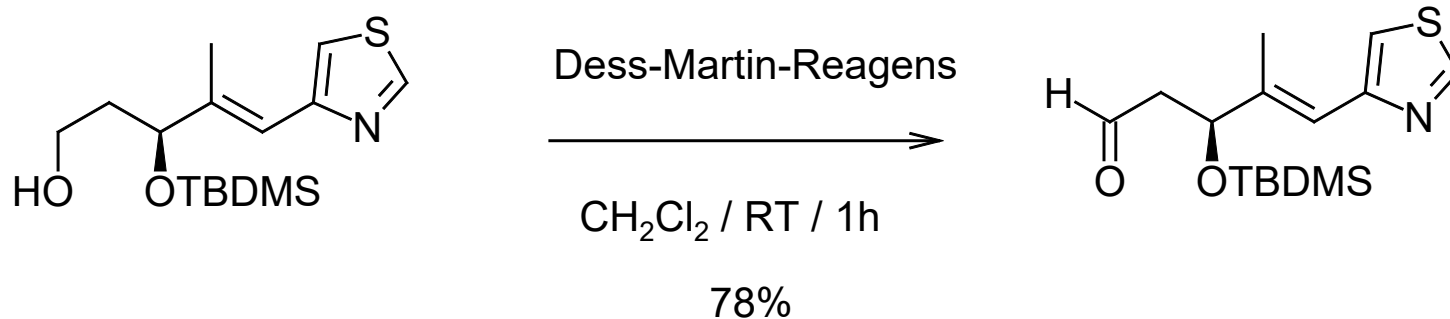
Swern-Oxidation, PCC, Parikh-Doering, Corey-Kim-Oxidation und Dess-Martin-Oxidation führten alle zur Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Tautomycin

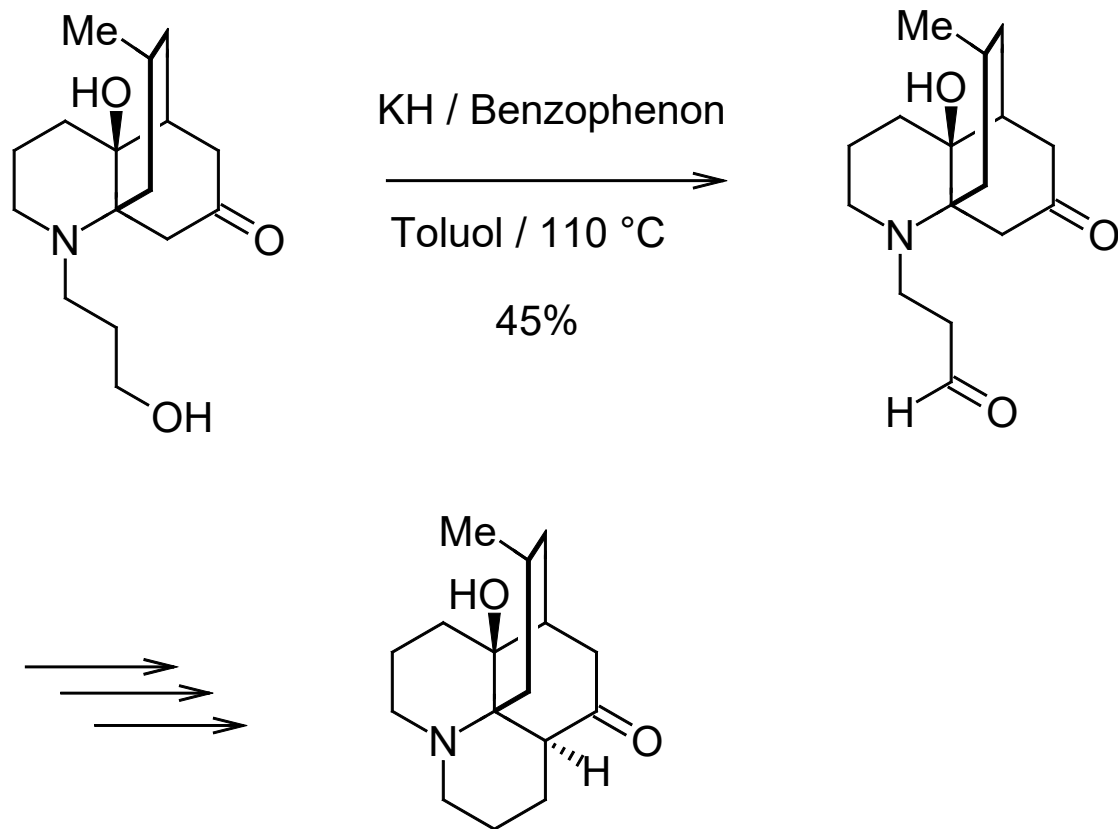


R. W. Armstrong et al., *J. Org. Chem.* **61**, 3106-3116 (1996).

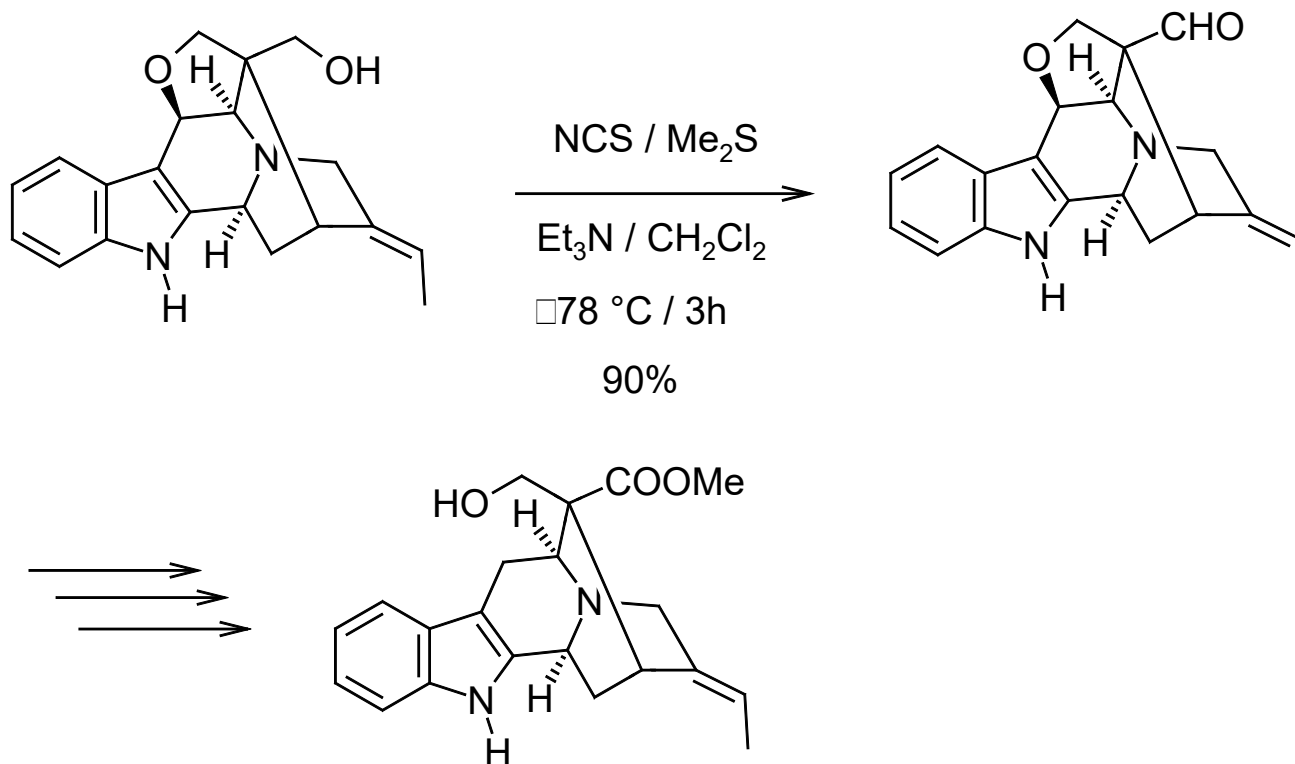
Beispiel: 4) Teilschritt aus der Synthese von Epothilon A



Beispiel: 5) Teilschritt aus der Synthese von Lycodolin

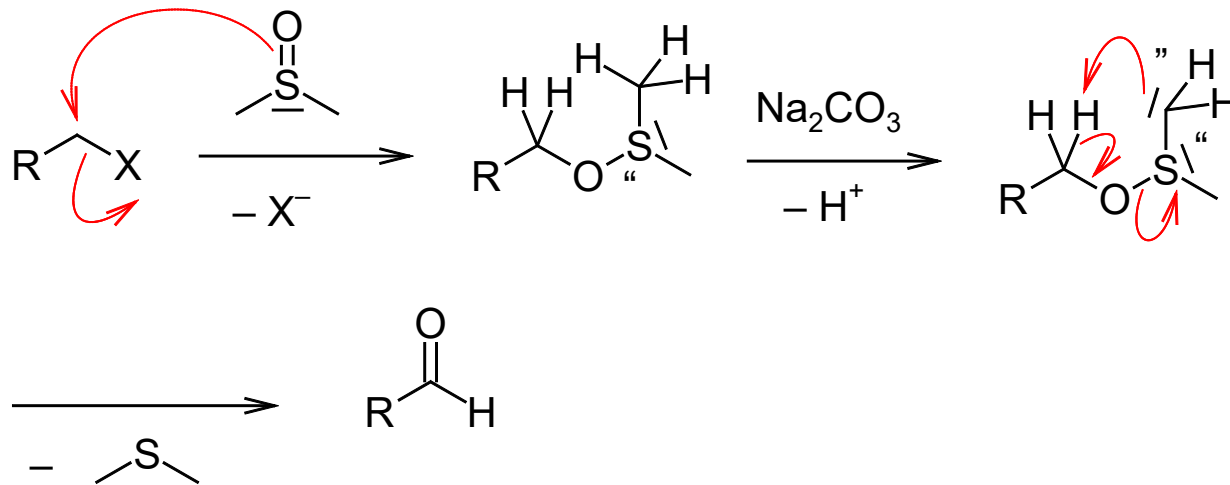


Beispiel: 6) Teilschritt aus der Synthese von Polyneuridin



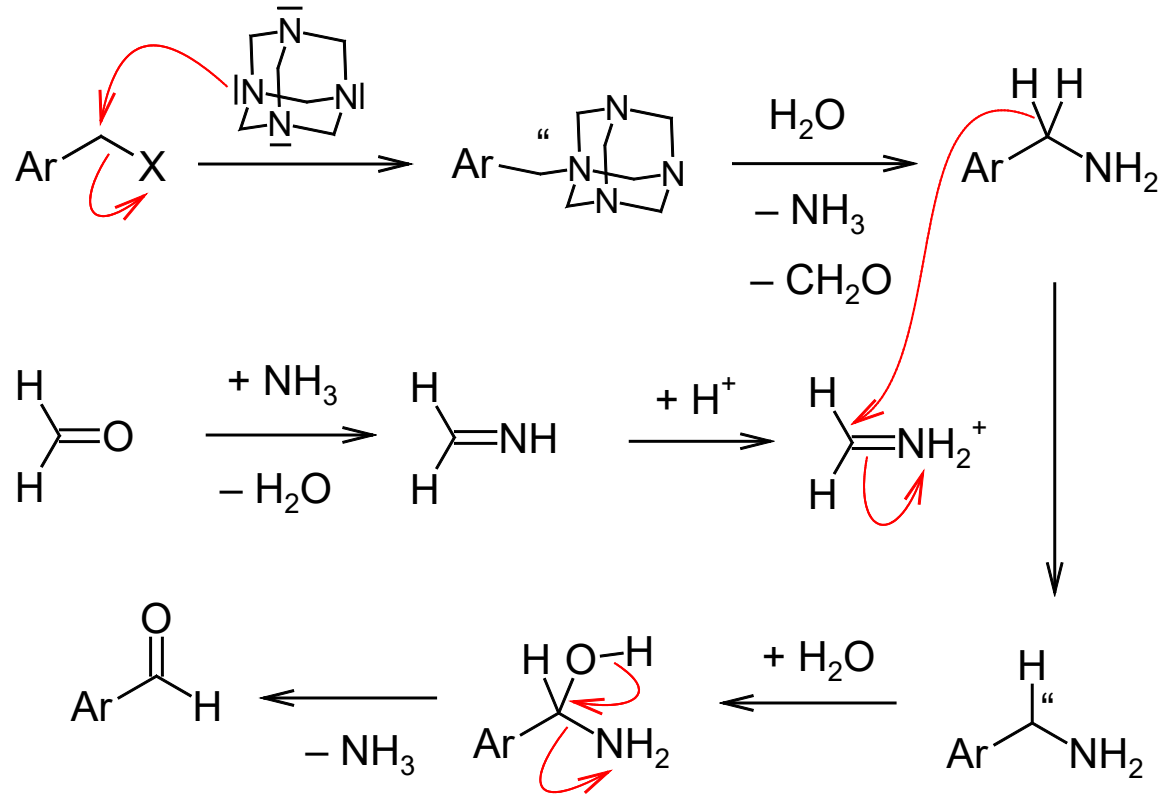
8.2. aus Halogeniden durch Oxidation

- 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.



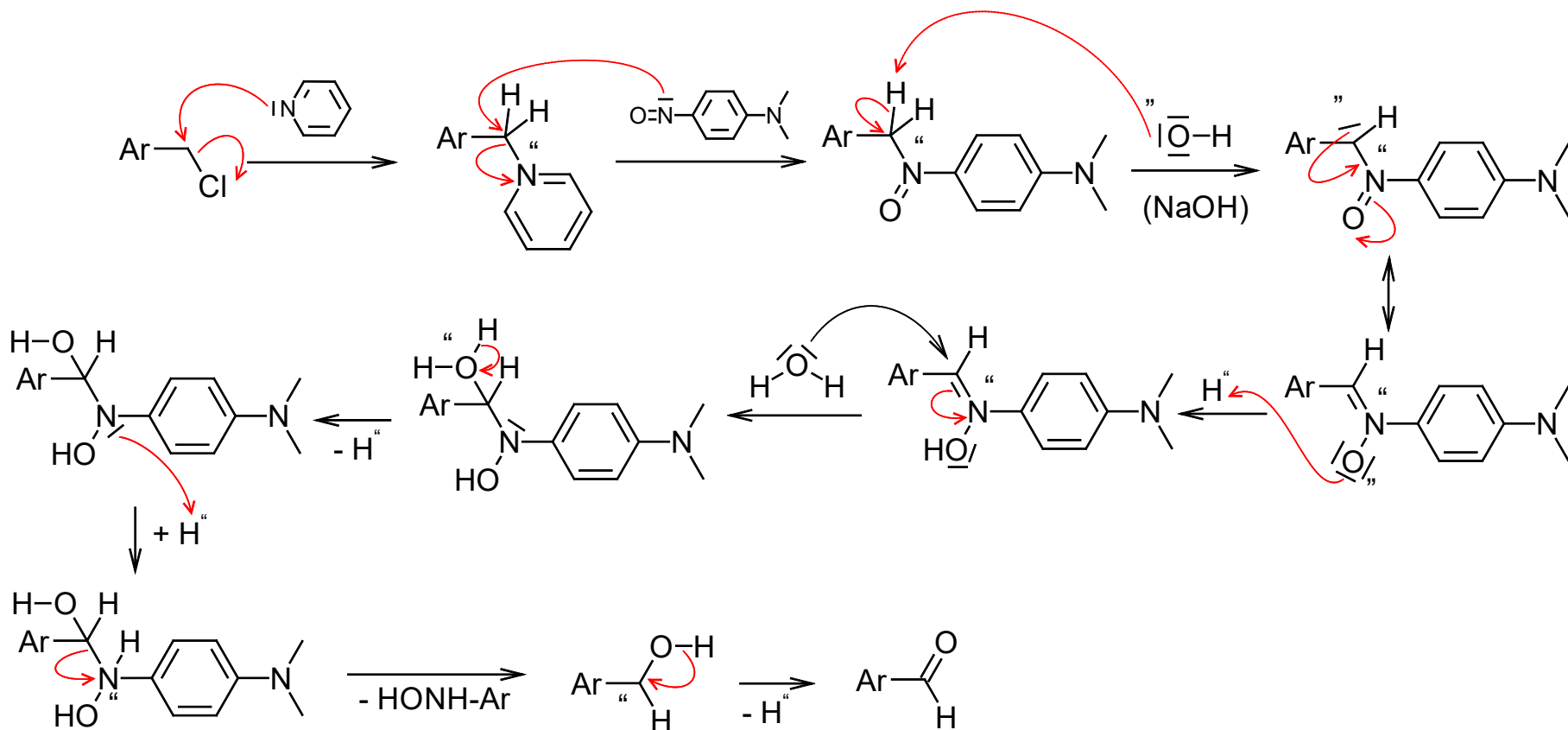
- Reaktivität: Tosylate > Iodide > Bromide > Chloride. Gelegentlich werden wenig reaktive Chloride zuvor mit Silbertosylat in die Tosylate überführt.
- Bei α -Halogenketonen oder α -Halogenestern tritt kein Schwefel-Ylid als Intermediat auf. Ein α -H des Ketons wird direkt deprotoniert.³¹⁰

- Verwandte Reaktion: Sommelet-Oxidation



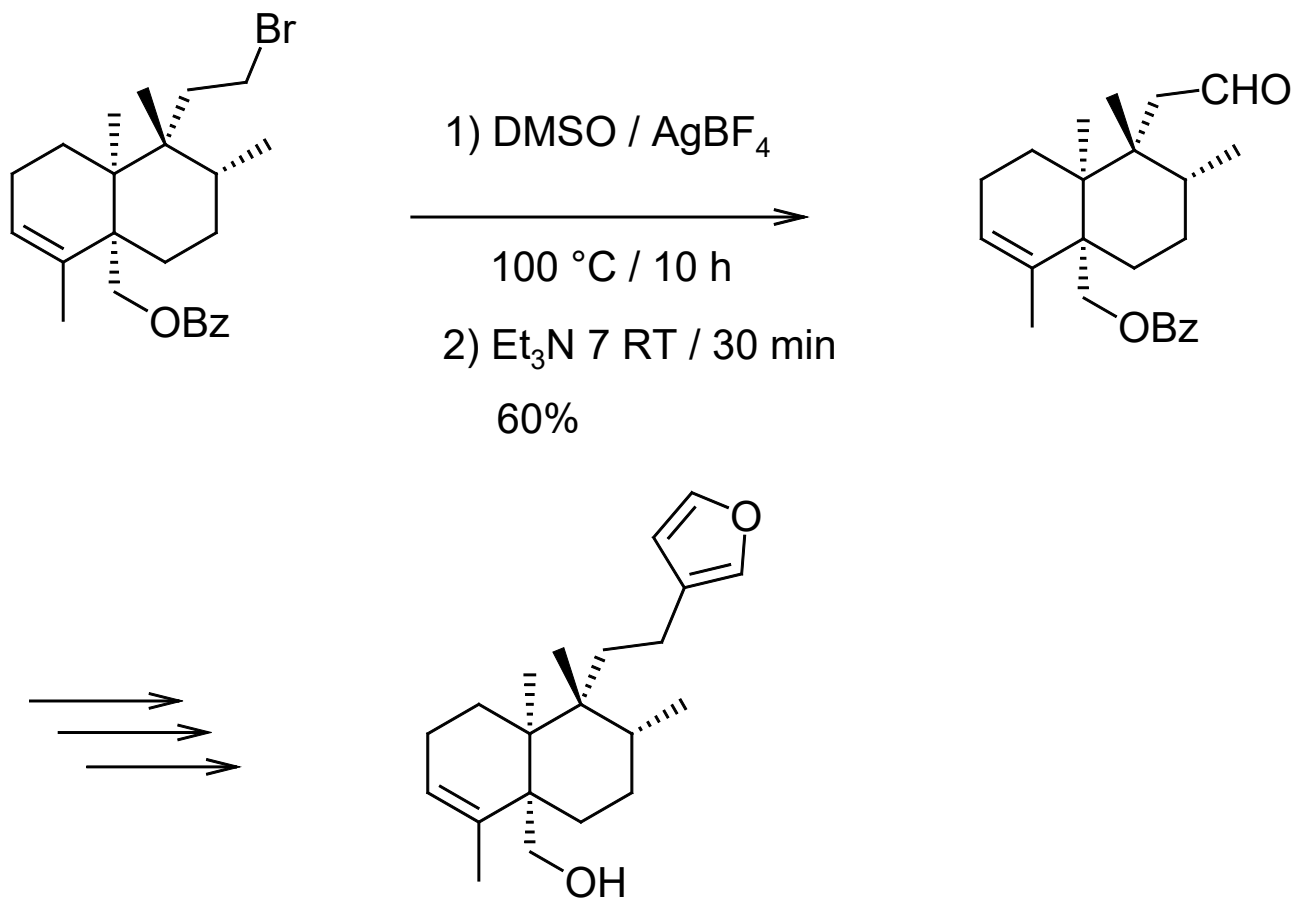
- Wichtig: Bei der Oxidation des Benzylamins findet eine Hydridübertragung auf das Methyleniminiumion statt. Der erste Teilschritt (Bildung des Amins aus dem Halogenid) heißt Delepine-Reaktion.
- Verwandt mit der Sommelet-Oxidation: Kröhnke-Reaktion = Oxidation von Benzylhalogeniden mit p-Nitroso-N,N-Dimethylanilin,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

- Die Reaktion verläuft über Nitrone, die mit verdünnter HCl zu Aldehyden hydrolysiert werden.



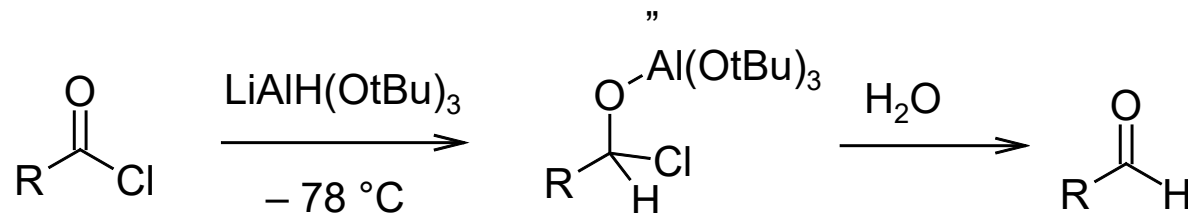
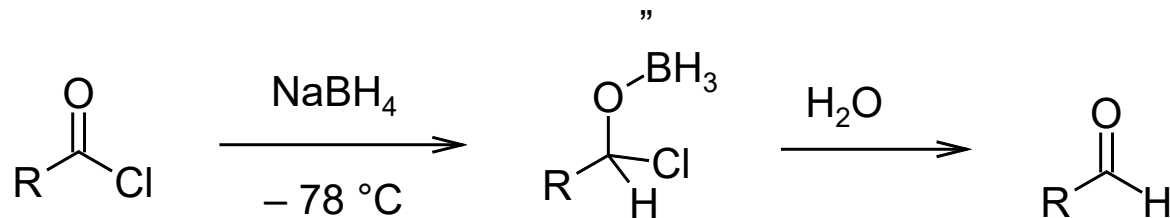
- Außer mit Benzylhalogeniden funktioniert die Reaktion auch mit Allylhalogeniden und α -Halogen-Ketonen.

Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Solidago-Alkohol



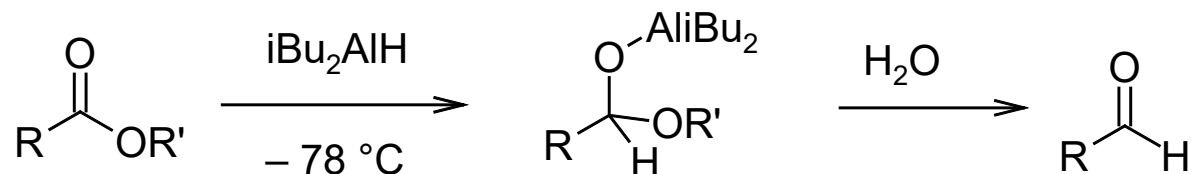
8.3. aus Carbonsäurederivaten durch Reduktion

- 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.

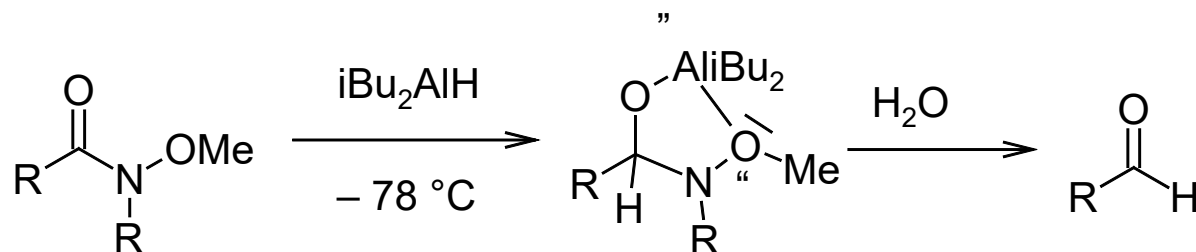
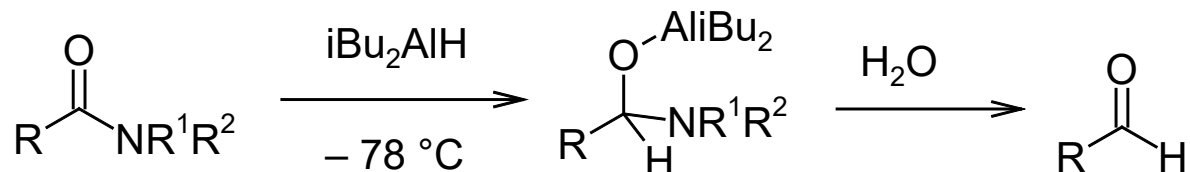


- Klassische Methode: Reduktion von Carbonsäurechloriden mit Lindlar-Pd / H_2 zu Aldehyden (Rosenmund-von Braun-Reduktion)

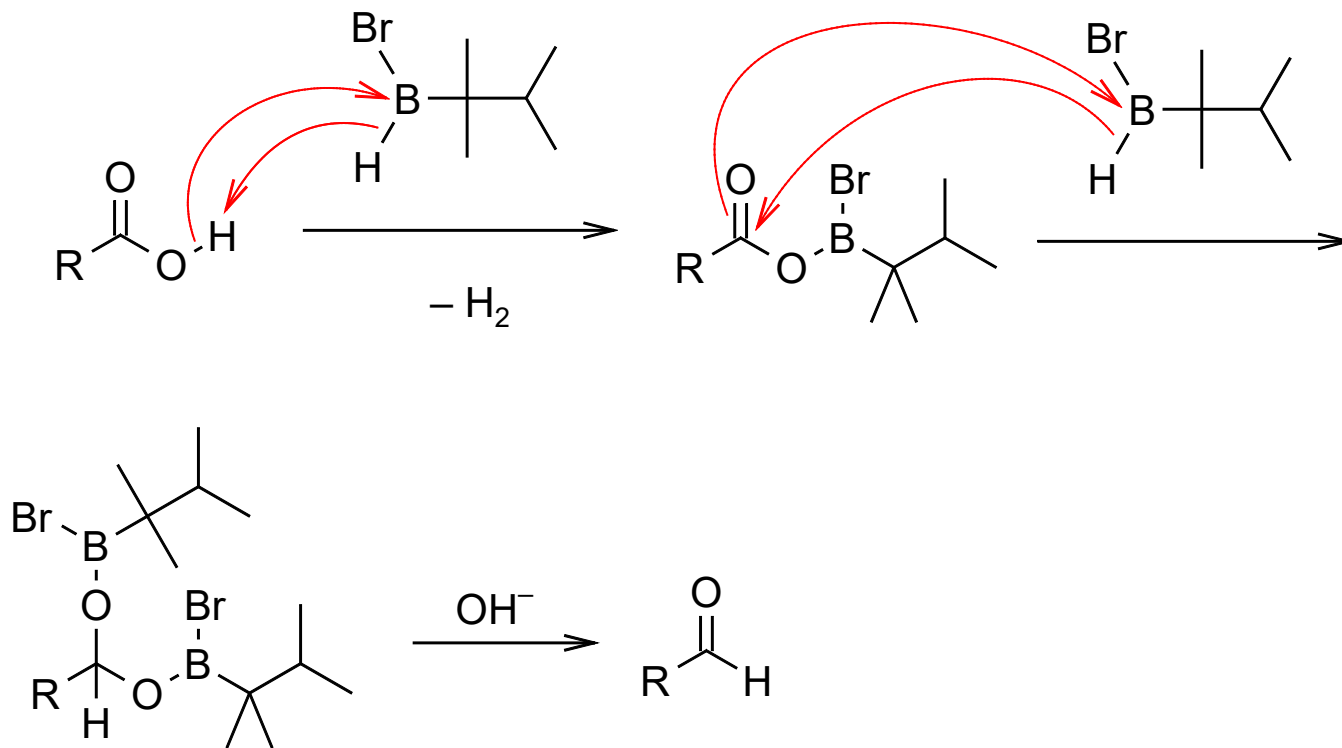
- Carbonsäureester können mit DIBALH bei tiefen Temperaturen in nicht-koordinierenden Lösungsmitteln (CH₂Cl₂, Toluol, Hexan) zu Aldehyden reduziert werden.



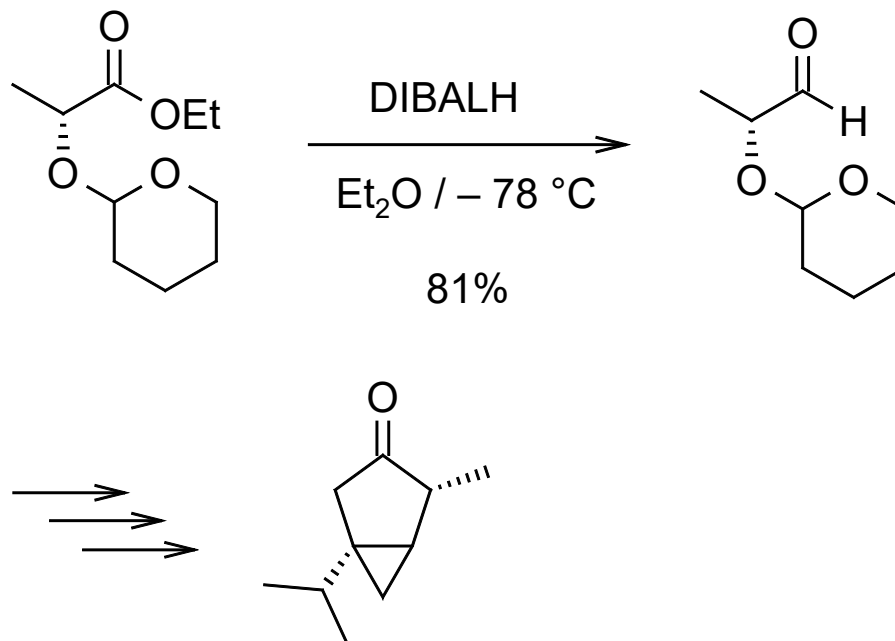
- Tertiäre Amide und Weinreb-Amide können mit DIBALH ebenfalls bei tiefen Temperaturen zu Aldehyden reduziert werden.



- Carbonsäuren können mit Thexylbromboran selektiv zum Aldehyd reduziert werden.

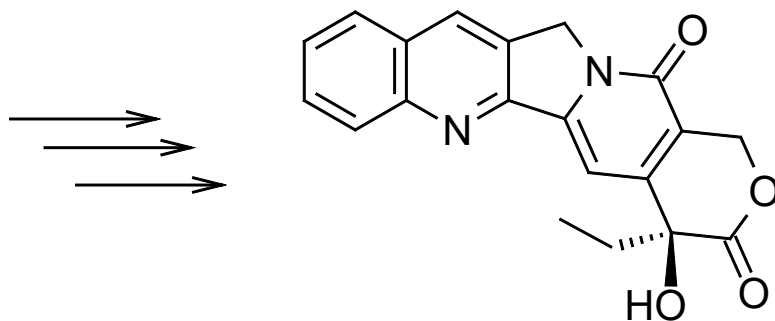
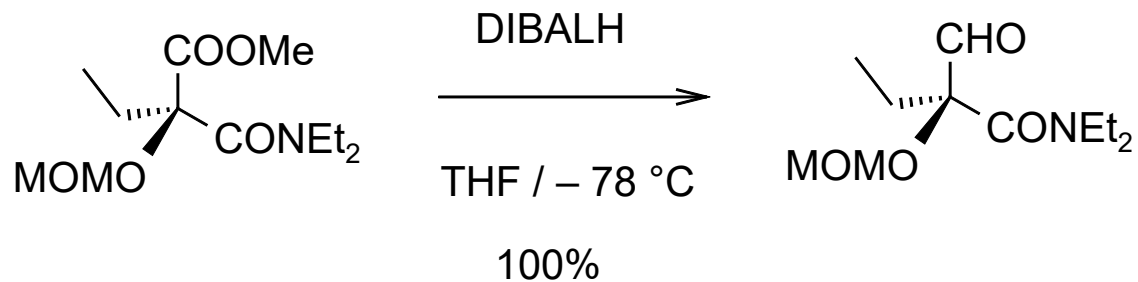


Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von (-)- α -Thujon



W. Oppolzer et al., *Helv. Chim. Acta* **80**, 623-639 (1997).

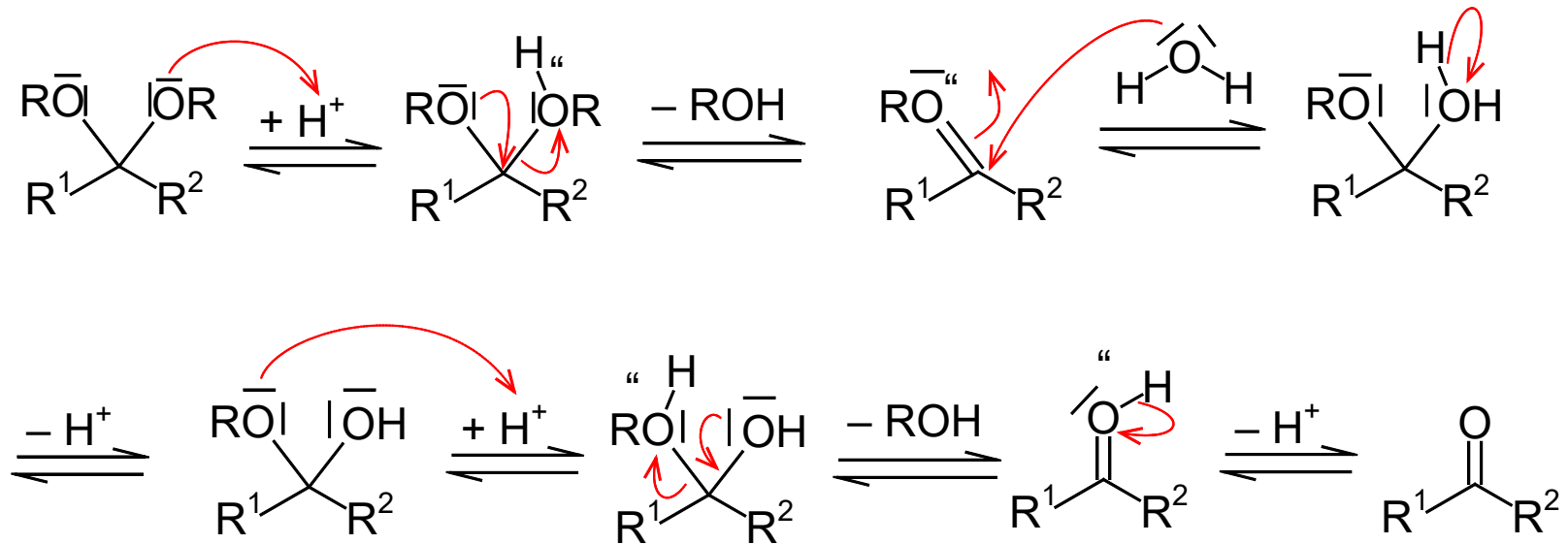
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Camptothecin



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

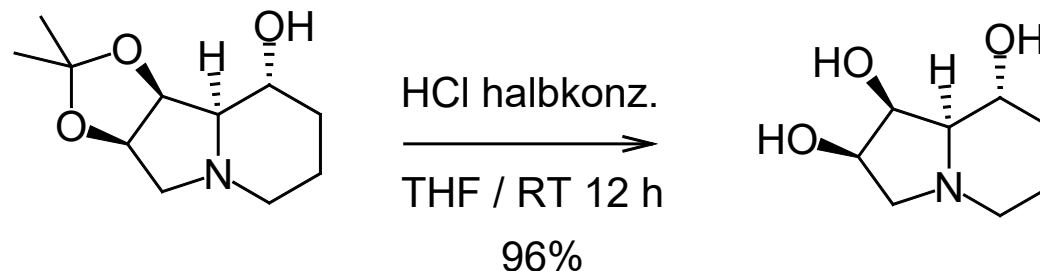
8.4. aus Acetalen durch Hydrolyse

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



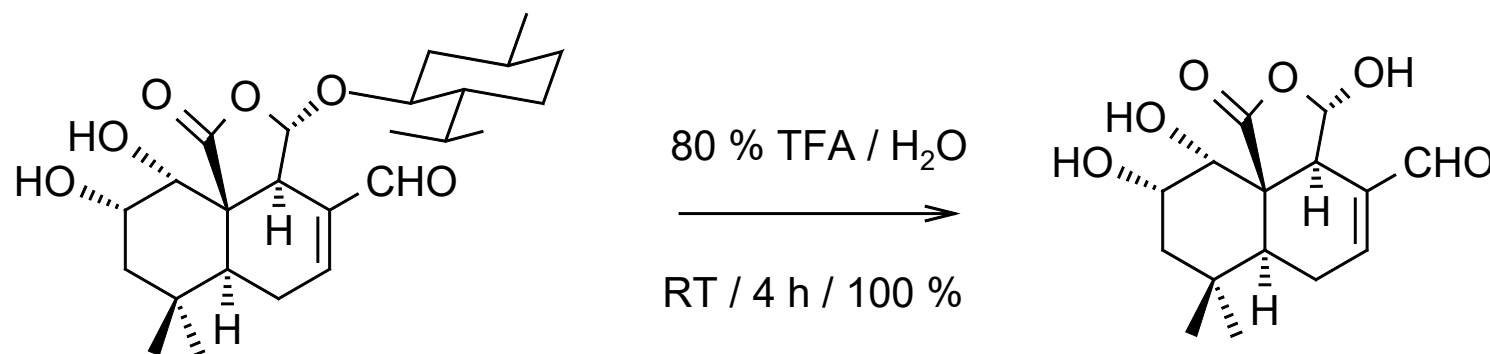
- **Alle** Schritte sind reversibel! Das Gleichgewicht wird nur durch die Menge an Wasser verschoben!

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Swainsonin



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

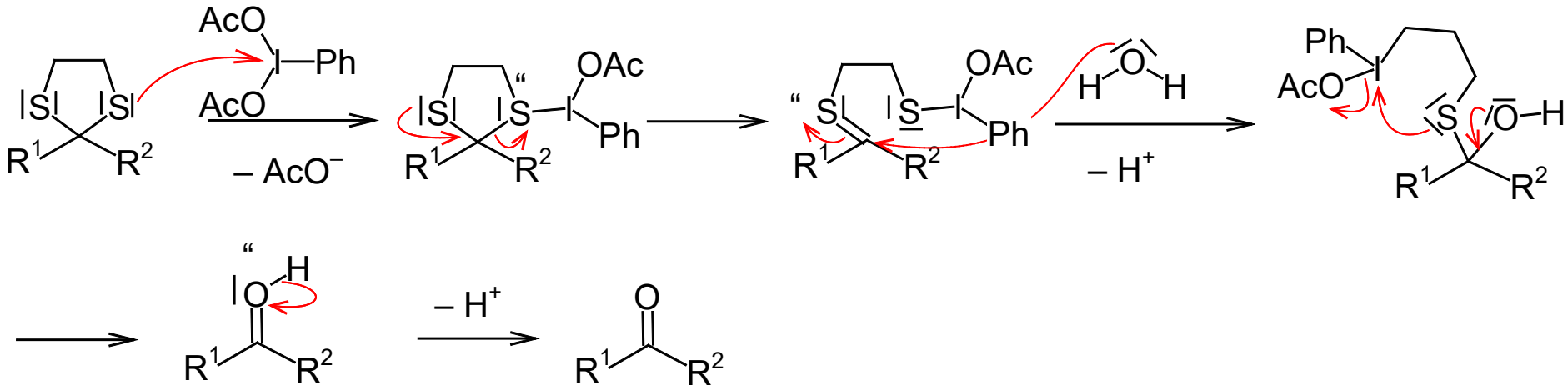
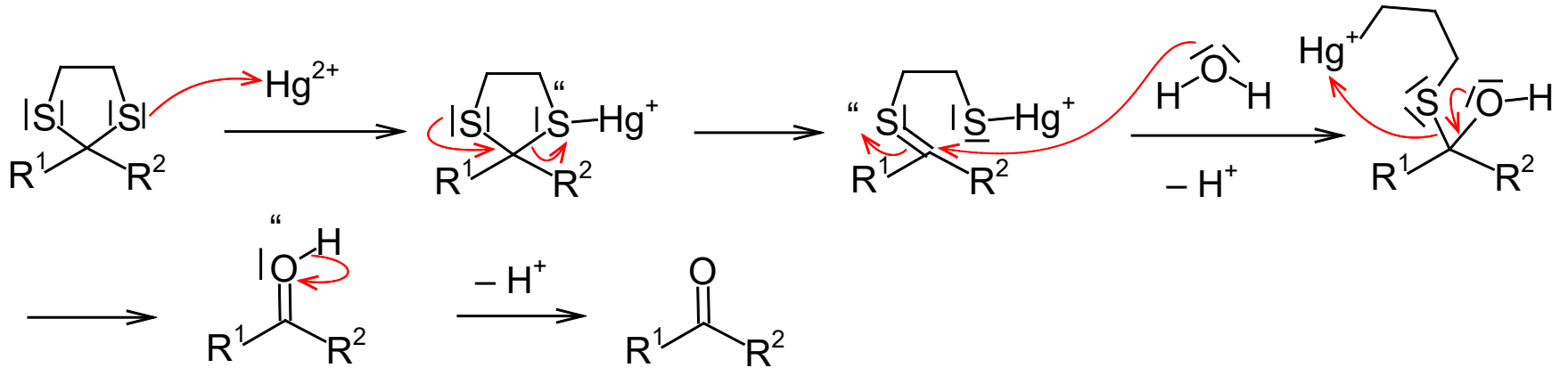
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Mniopetal E



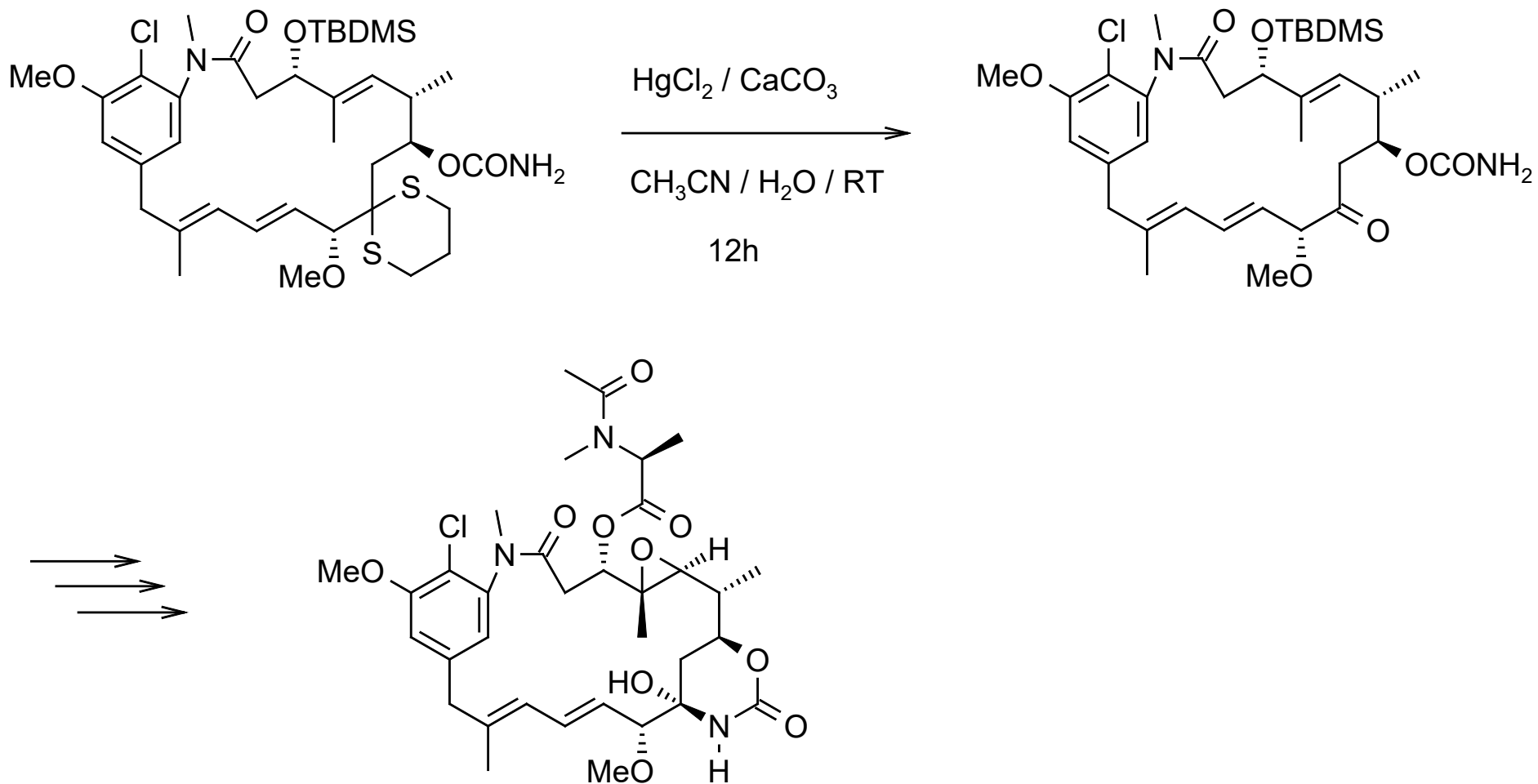
J. Jauch et al., *Synlett* **2001**, 87-89.

8.5. aus Dithioacetalen durch Hydrolyse

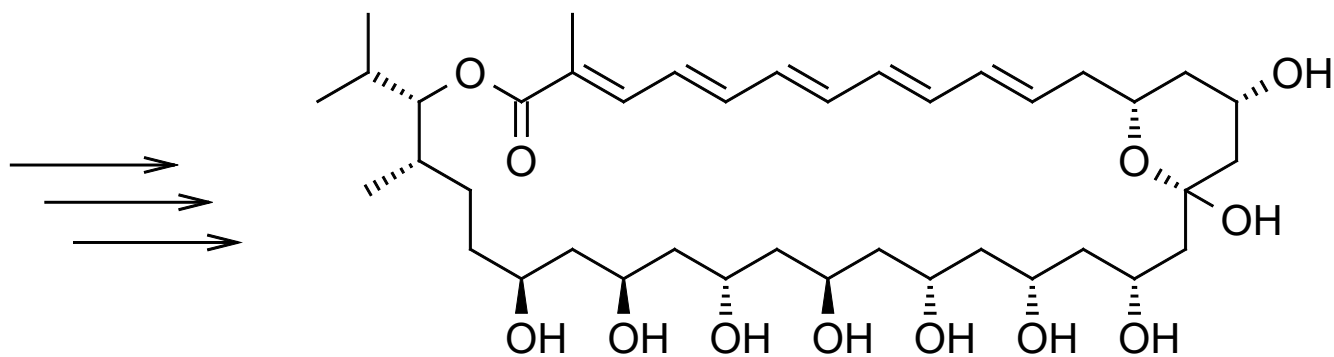
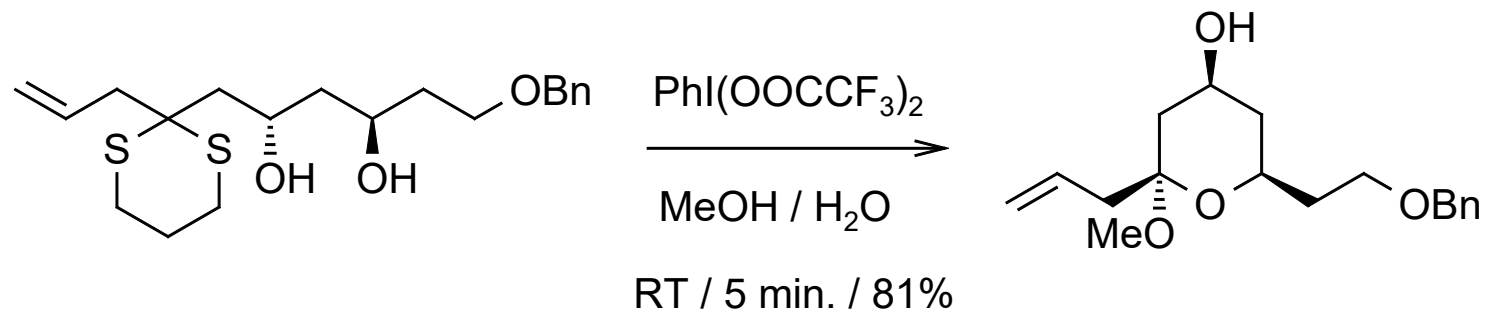
- Geeignete Reagenzien: $\text{H}^+ / \text{H}_2\text{O} / \text{THF}$ oder $\text{HgCl}_2 / \text{H}_2\text{O} / \text{THF} / \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder $\text{PhI}(\text{OAc})_2 / \text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$.



Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Maytansin

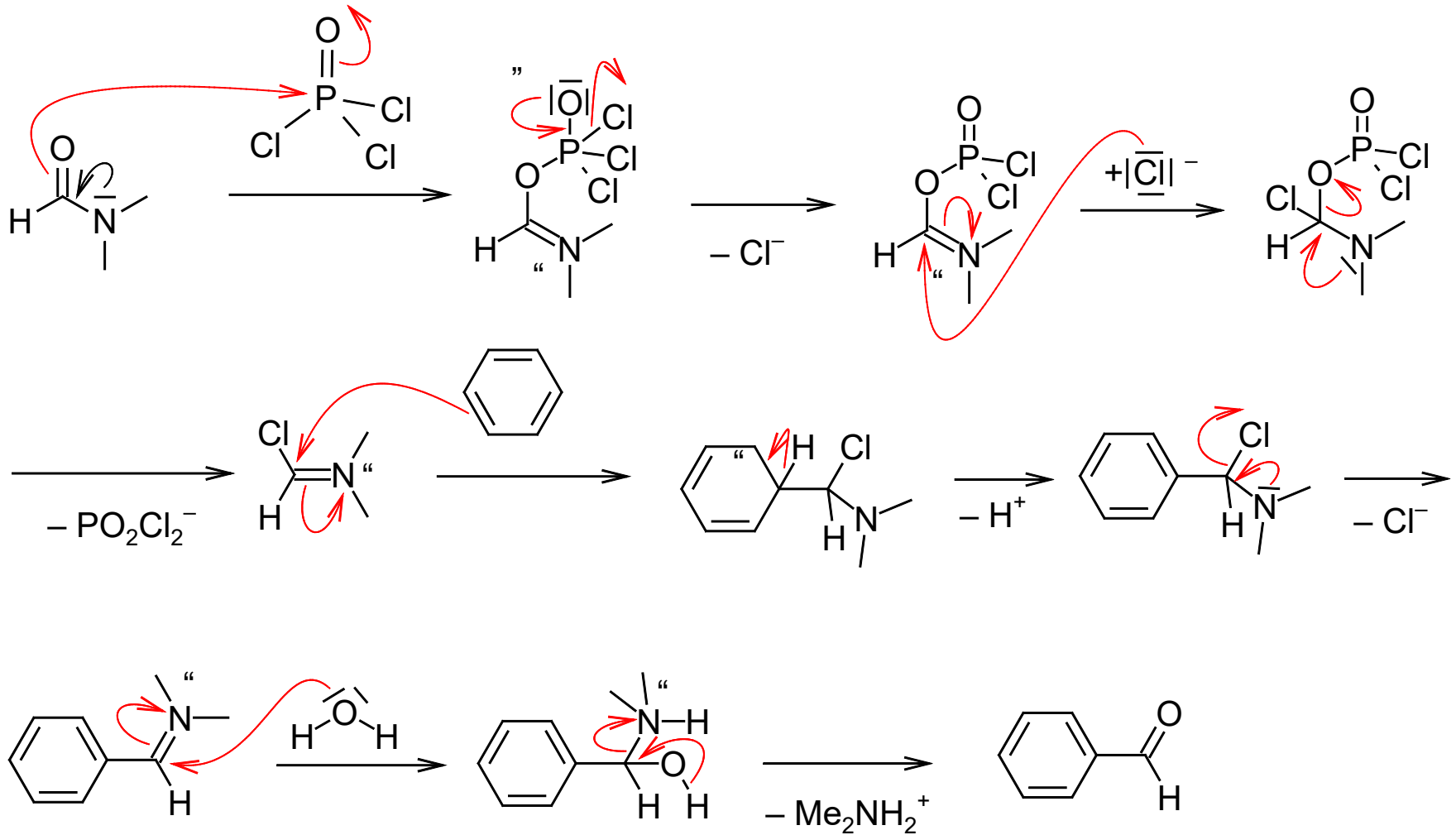


Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Roflamycoin

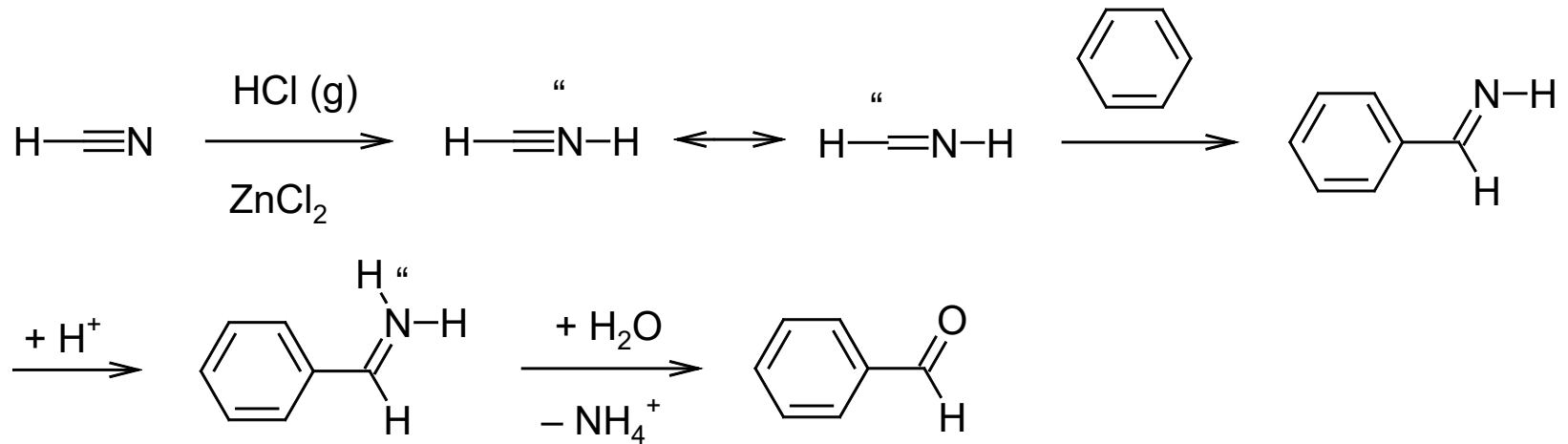


8.6. aus Aromaten durch Formylierungsreaktionen

- Vilsmeier-Formylierung

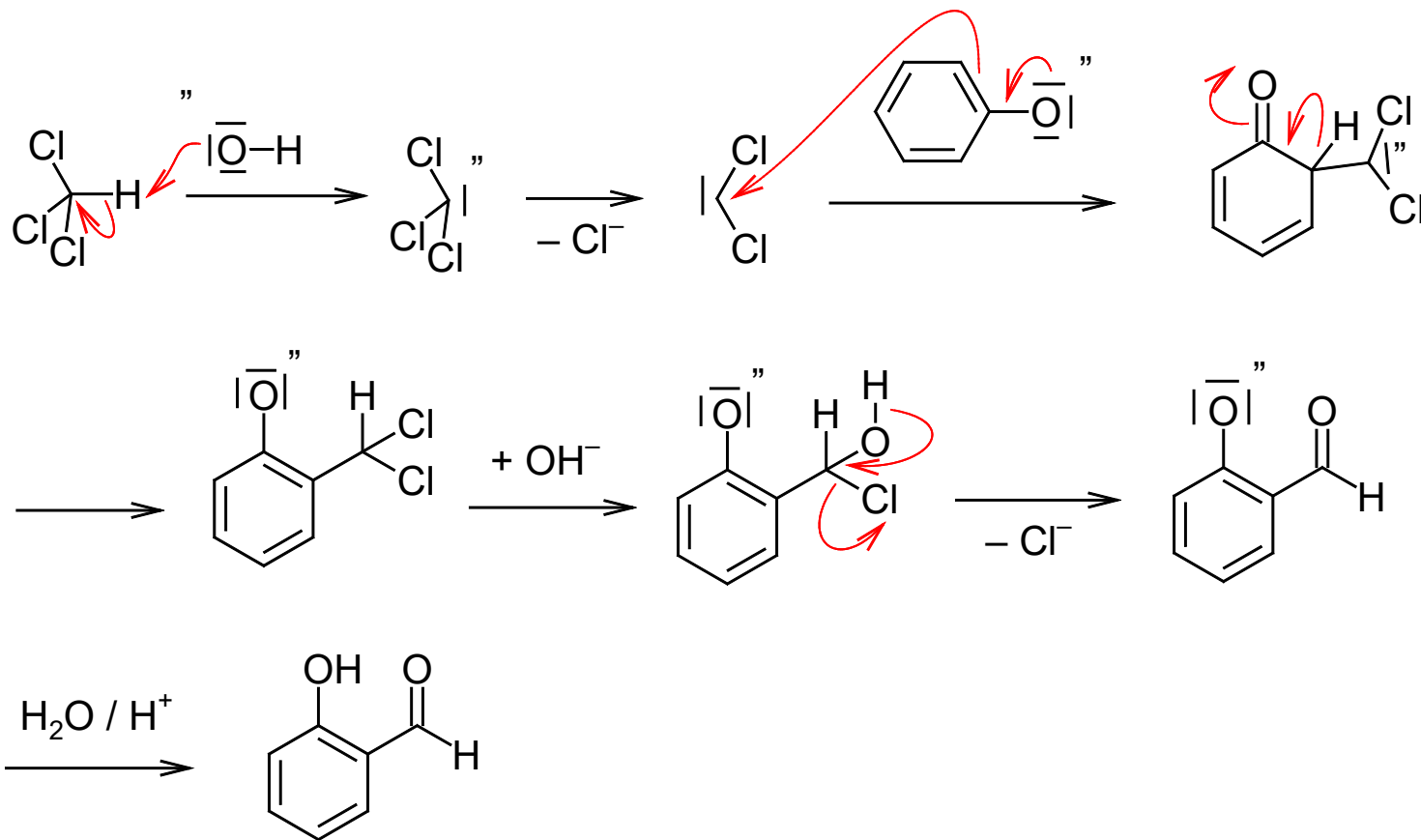


- Gattermann-Formylierung



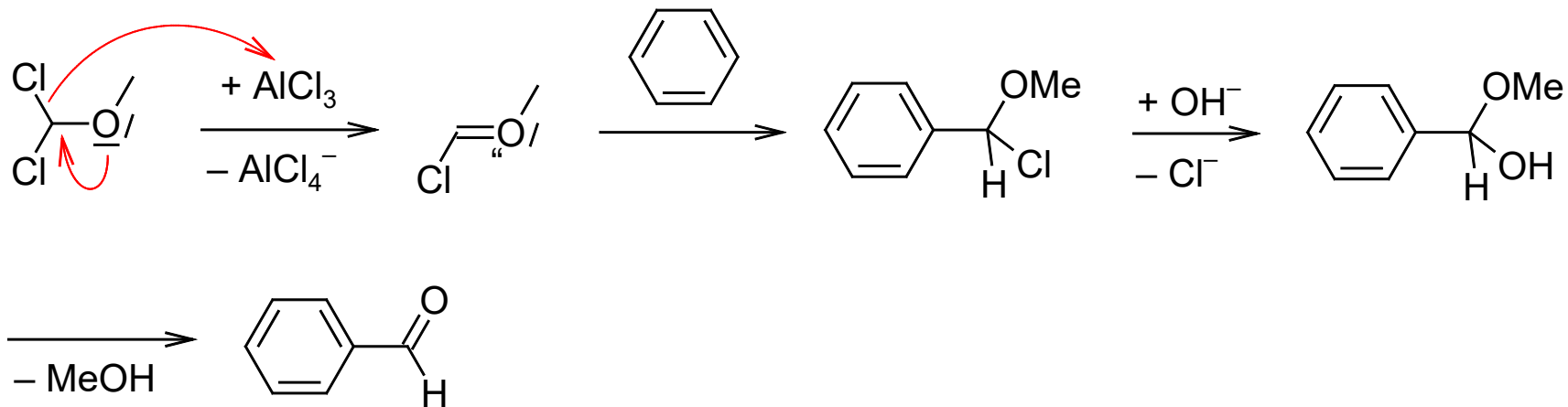
- Varianten: Gattermann-Adams-Formylierung: verwendet $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (leichter zu handhaben als HCN und ZnCl_2).
- Gattermann-Koch-Formylierung: verwendet $\text{CO} / \text{HCl} / \text{AlCl}_3$. Dieses Gemisch verhält sich wie Ameisensäurechlorid HCOCl . Wichtig: Ameisensäurechlorid ist nur 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

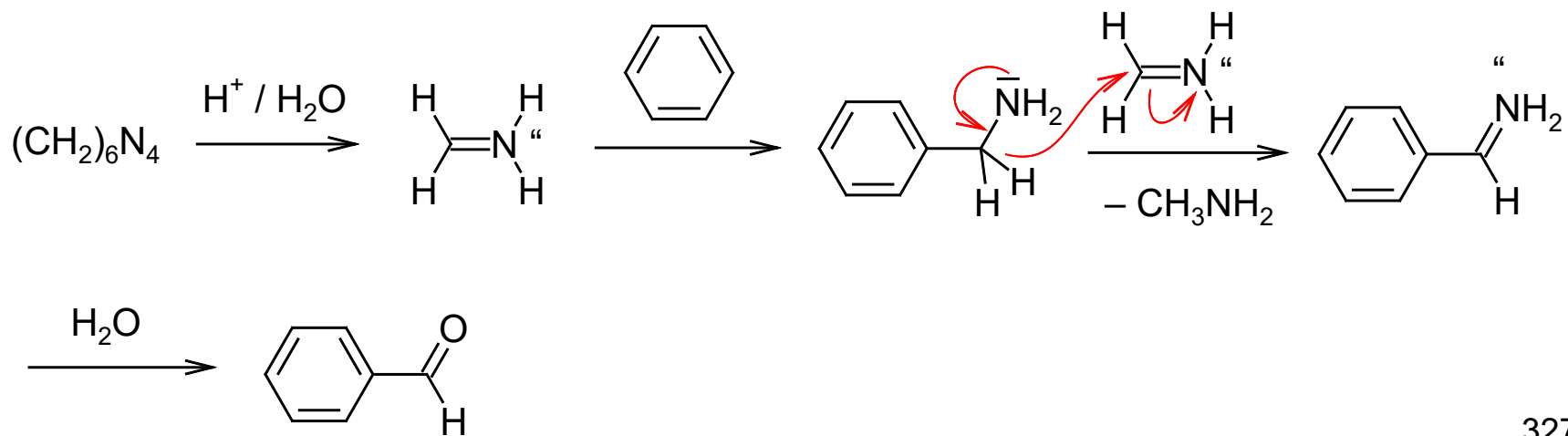


- Reaktion geht nur bei aktivierten Aromaten!

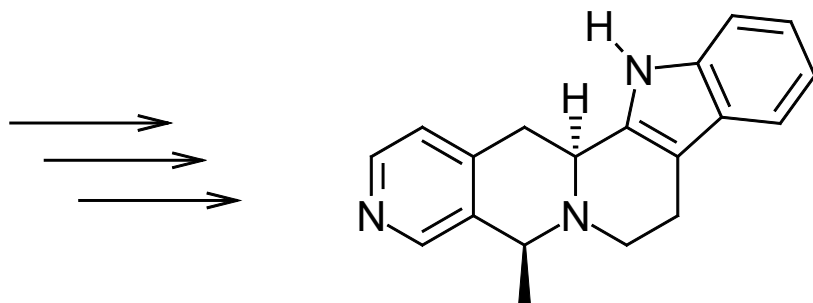
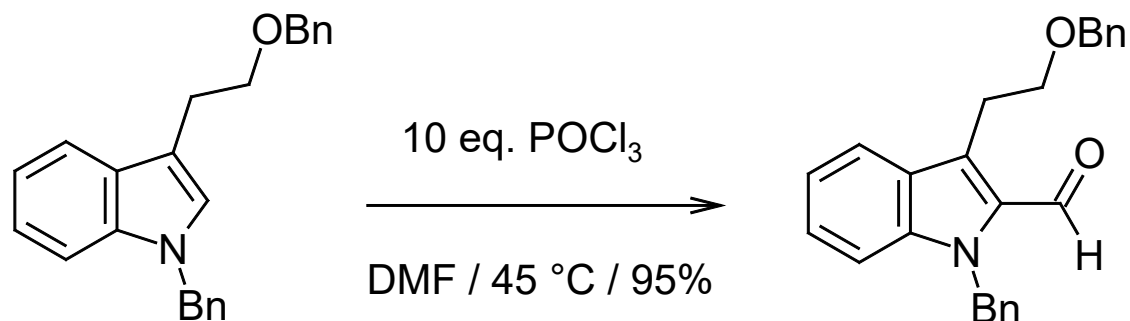
- Weitere Formylierungsreaktionen:



- Duff-Reaktion



Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Normalindin

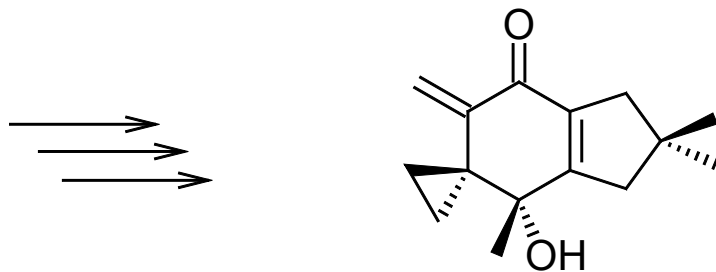
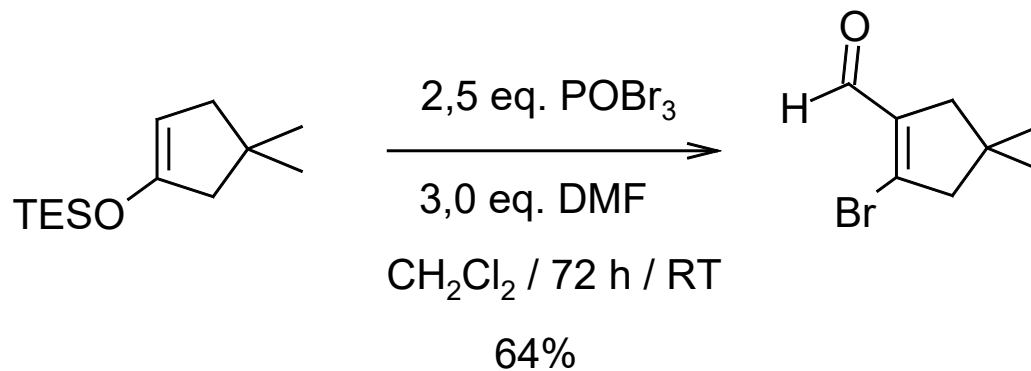


Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Illudin C

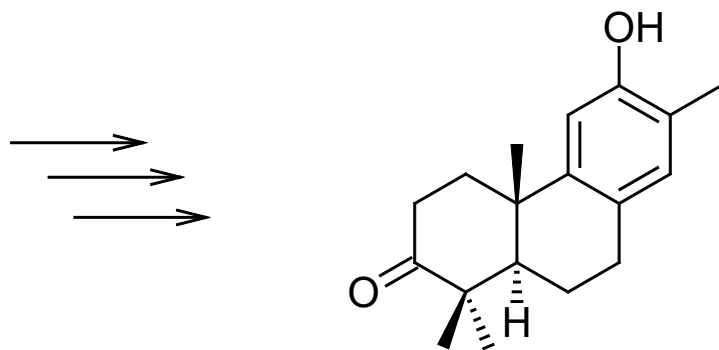
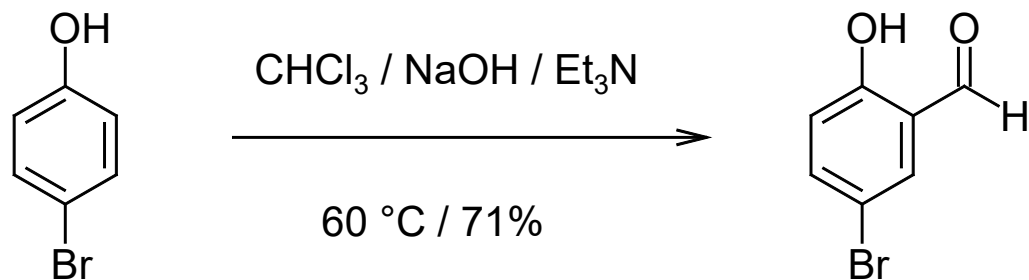
2-Bromo-4,4-dimethylcyclopent-1-enecarboxaldehyde (8).

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



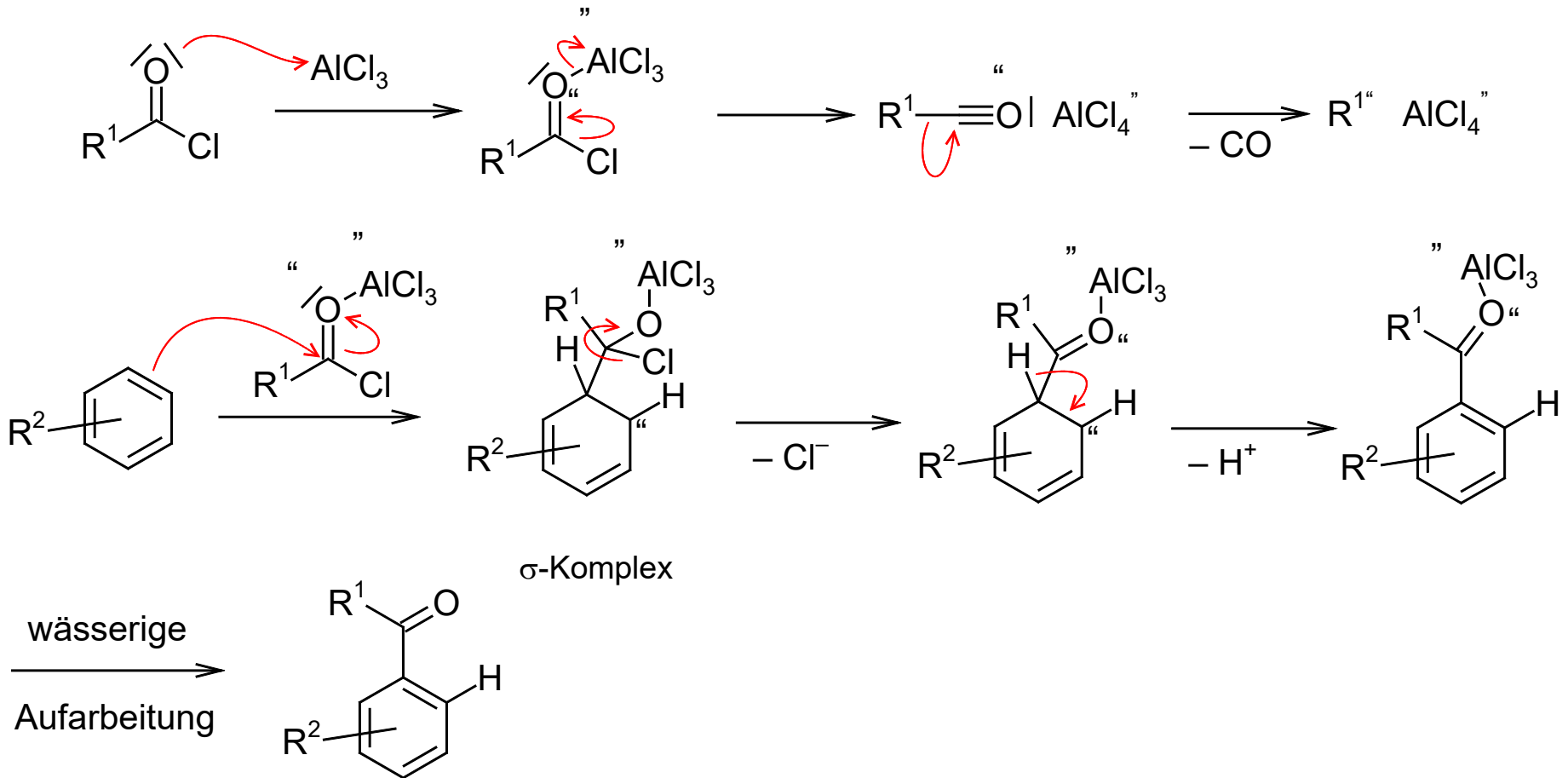
Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Podocarpin-Derivaten



8.7. durch Friedel-Crafts-Acylierung von Aromaten

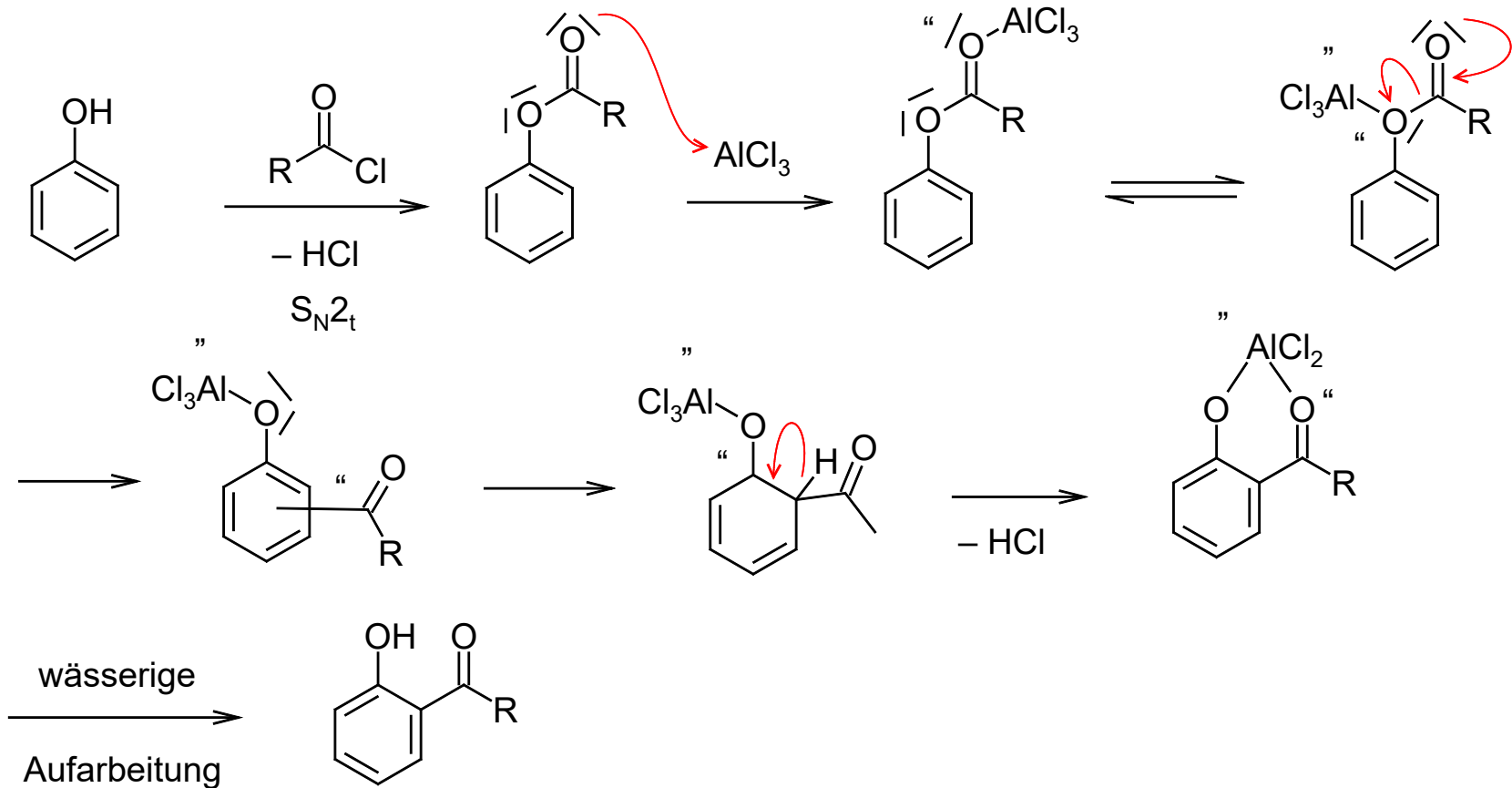
- Benzol oder elektronenreichere Aromaten lassen sich durch *Friedel-Crafts-Acylierung* in Aryl-Aryl-Ketone oder in Aryl-Alkyl-Ketone überführen. Geeignete Acylierungsmittel sind Säurehalogenide (Reaktivität $I > Br > Cl > F$), Anhydride, Carbonsäuren, Ketene und auch Ester.
- Als „Katalysator“ verwendet 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:



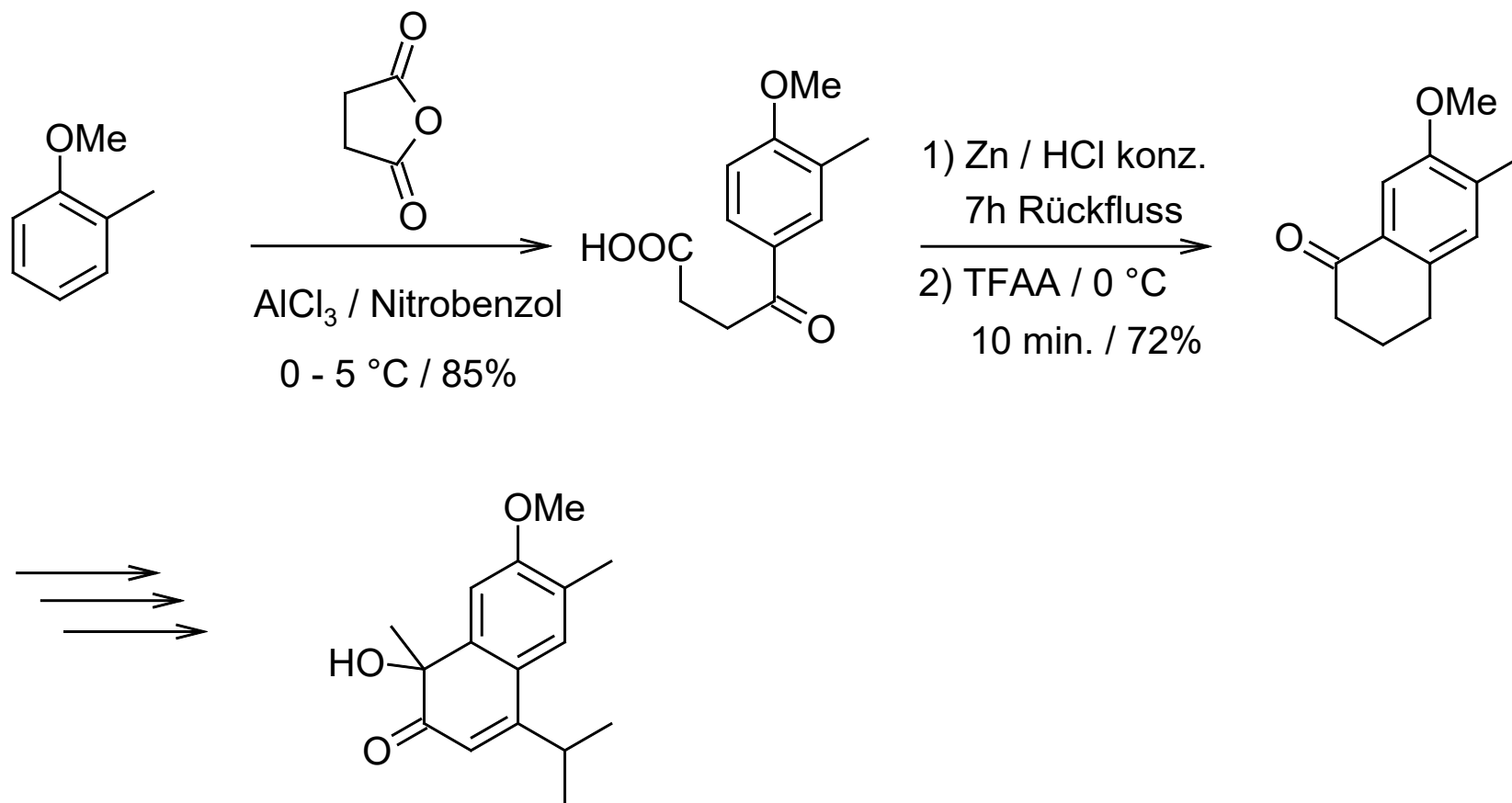
- Zwischen Edukt und σ -Komplex sowie zwischen σ -Komplex und Produkt tritt jeweils noch ein π -Komplex auf (nicht gezeichnet).
- Wenn sich stabilisierte Carbeniumionen ausbilden können, dann decarbonylieren die Acyliumionen und es bilden sich auch Alkylierungsprodukte (Nebenreaktion).

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

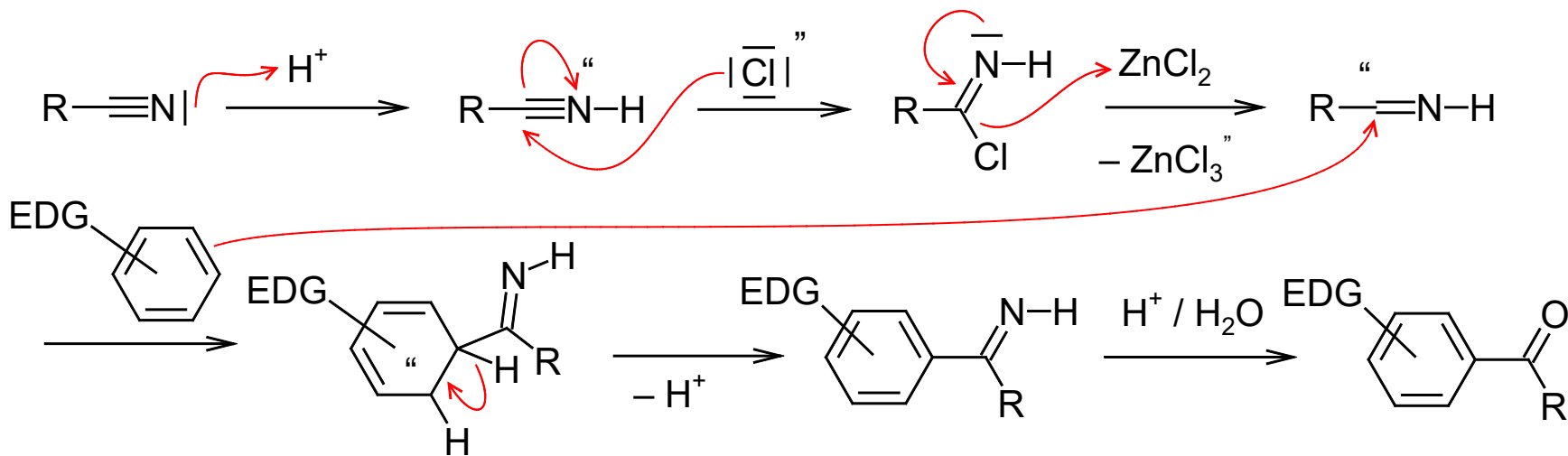


- Man braucht ebenfalls > 1 eq. Lewisäure. Ob die Reaktion *intra-* oder *intermolekular* abläuft, ist nicht vollständig geklärt.
- Meist entsteht das p-Produkt als Hauptprodukt.

Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Lacinilen

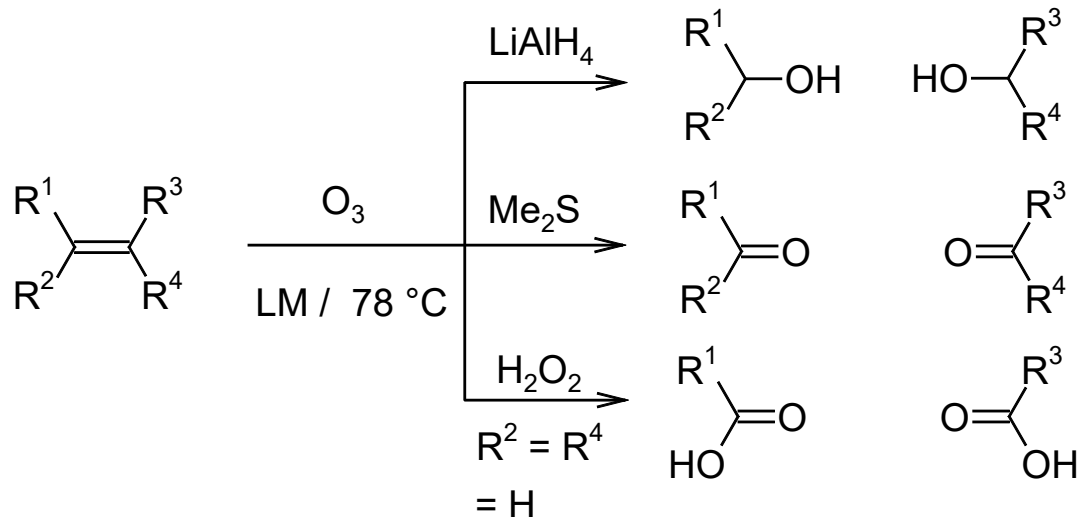


- Verwandte Reaktion: *Houben-Hoesch-Reaktion*.
Bei der Houben-Hoesch-Reaktion werden sehr reaktionsfähige Aromaten (Resorcin-, Phloroglucin- und Pyrogallol-Derivate u.a.) *nur* monoacyliert, während solche Aromaten bei Friedel-Crafts-Acylierungen auch mehrfach acyliert werden können.
- Man setzt sehr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

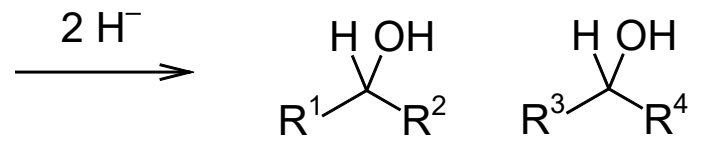
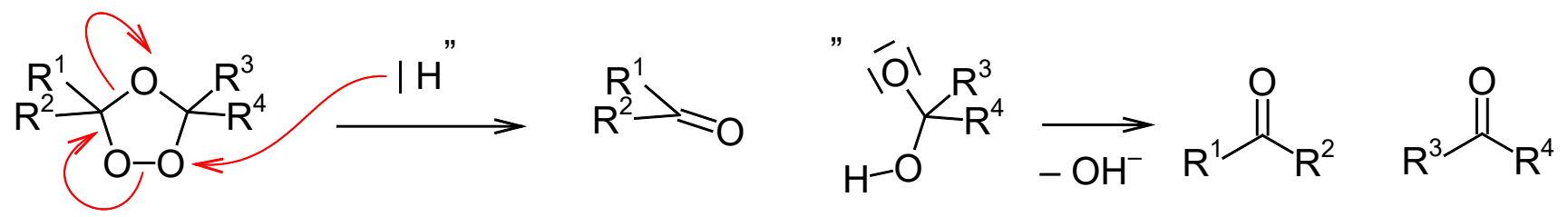
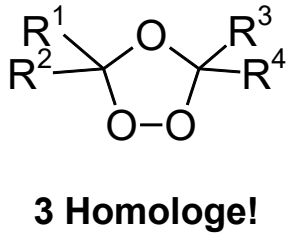
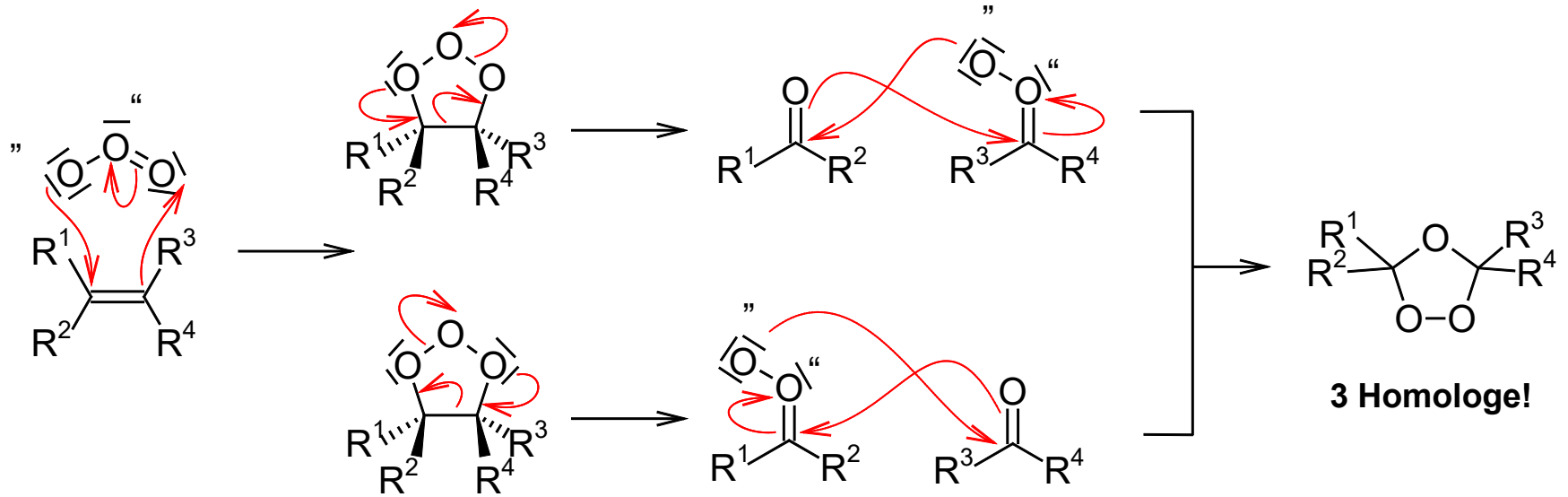


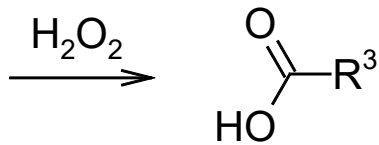
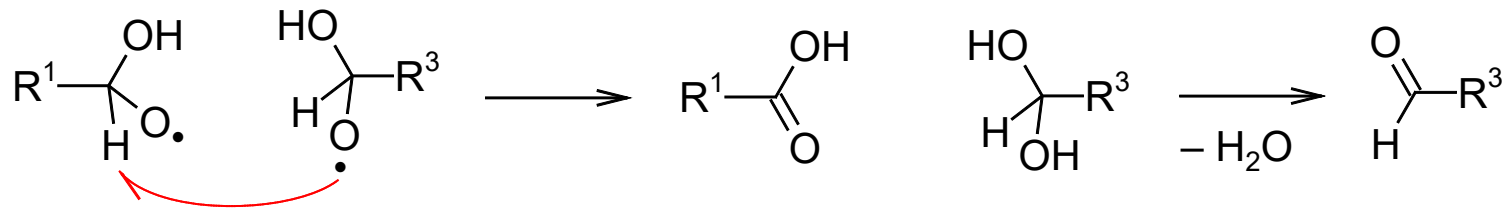
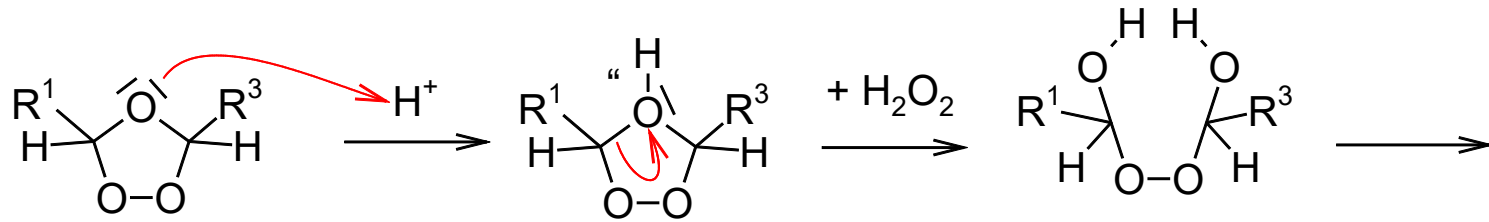
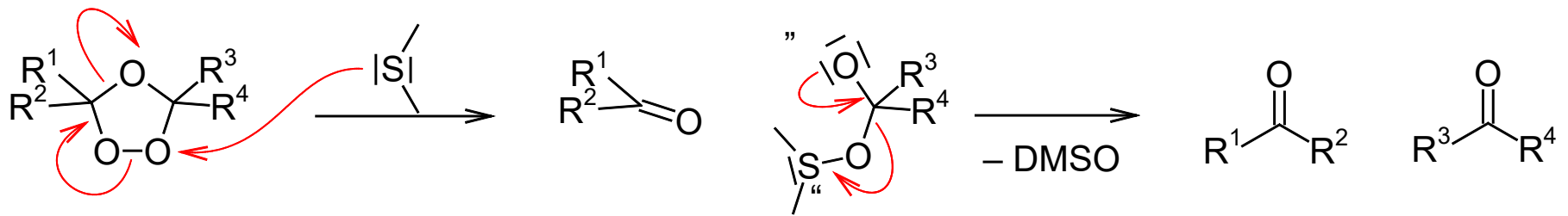
8.8. aus Alkenen durch Ozonolyse

- 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.



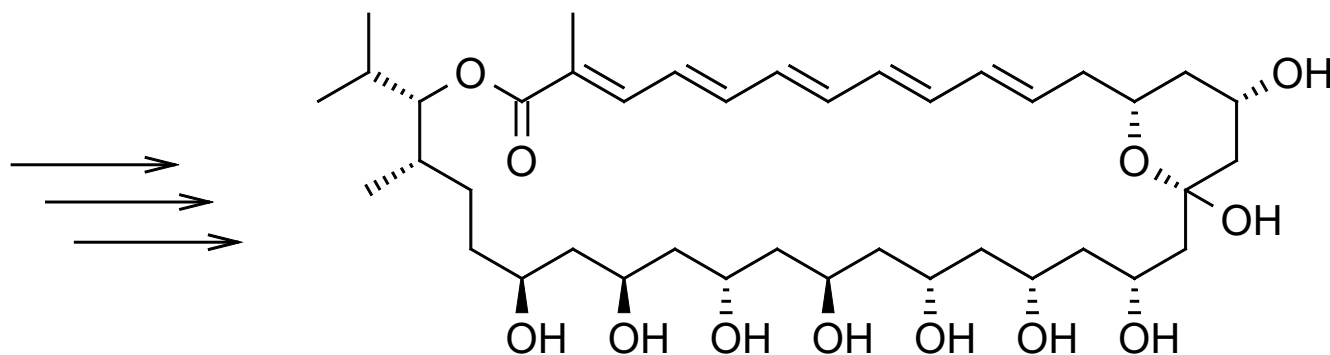
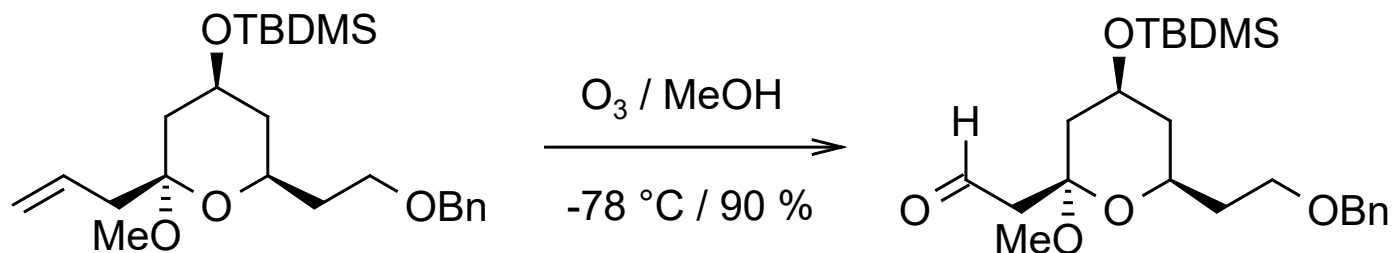
- Mechanismus in CH_2Cl_2 : 1,3-Dipolare Cycloaddition gefolgt von 1,3-Diploarer Cycloreversion gefolgt von 1,3-Diploarer Cycloaddition gefolgt von Aufarbeitung.



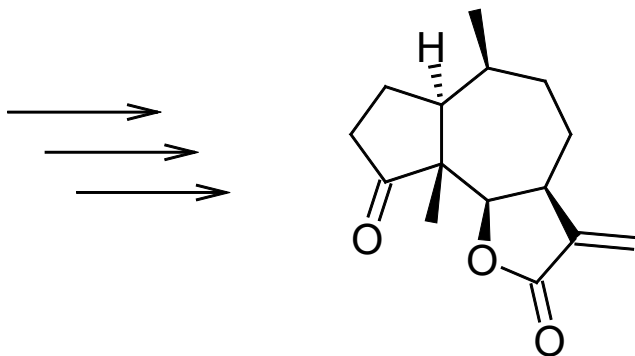
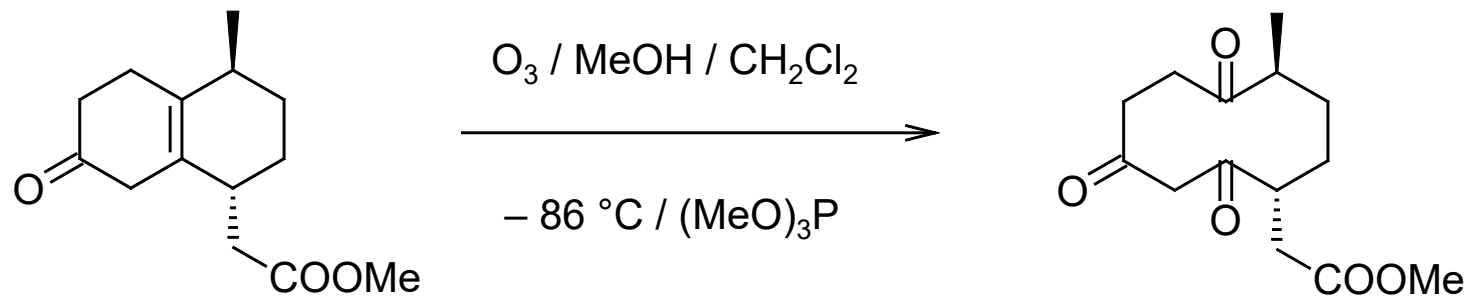


- Mechanismus in MeOH: 1,3-Dipolare Cycloaddition gefolgt von Peroxyacetalbildung! (MeOH fängt Carbonyloxide ab!).

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Roflamycoin

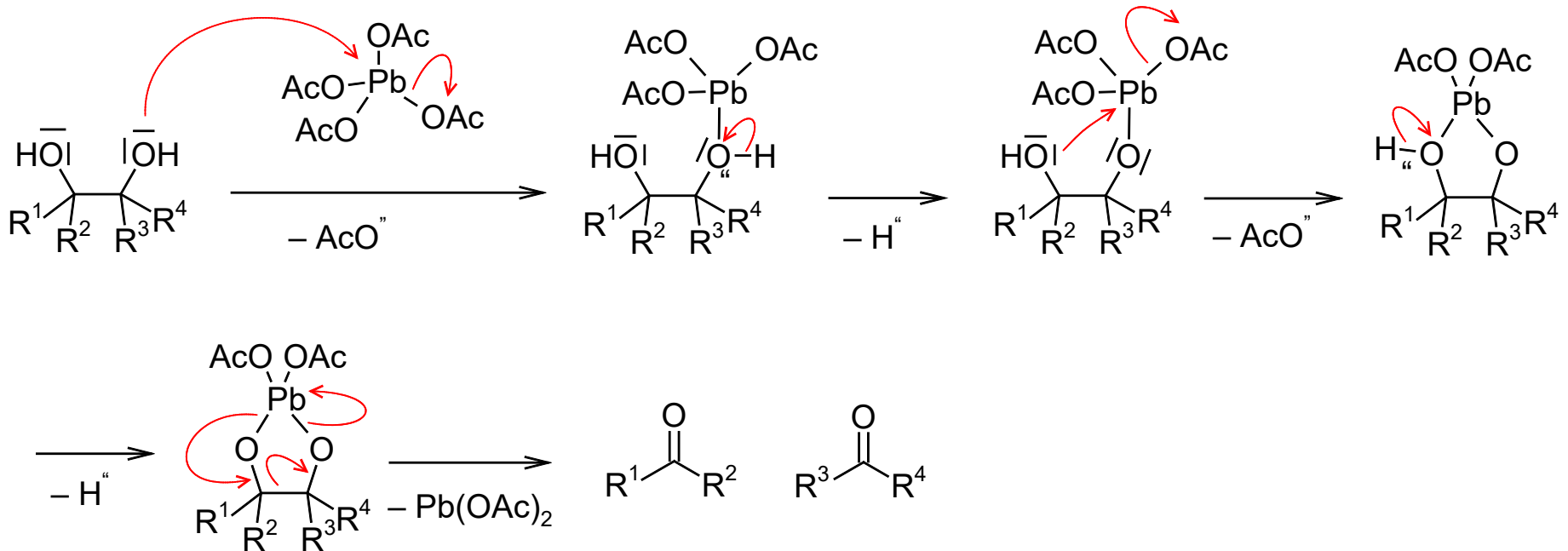


Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Damsin



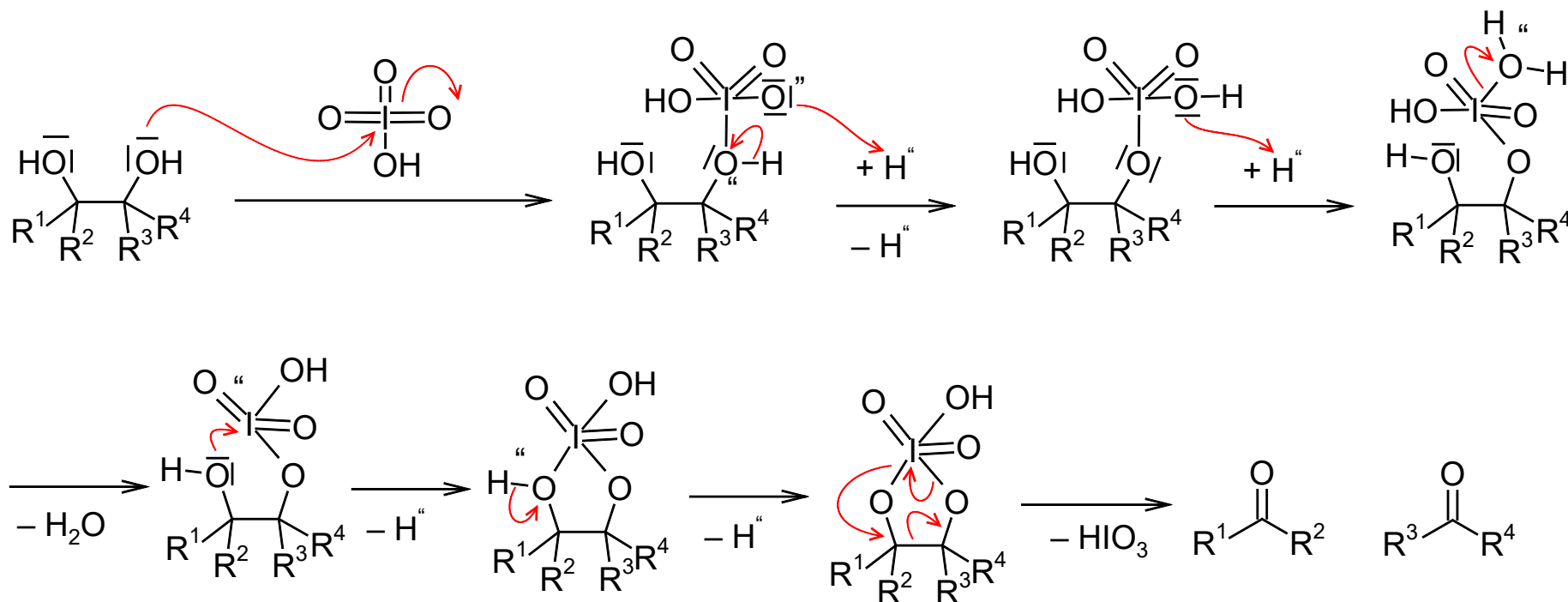
8.9. aus 1,2-Diolen durch Glycolspaltung

- 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.



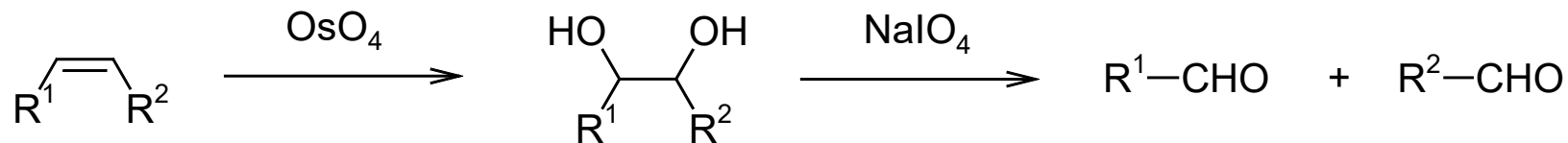
- Als Lösungsmittel verwendet man üblicherweise Eisessig. Für $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$ erhält man Aldehyde (keine Weiteroxidation!)

- 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.

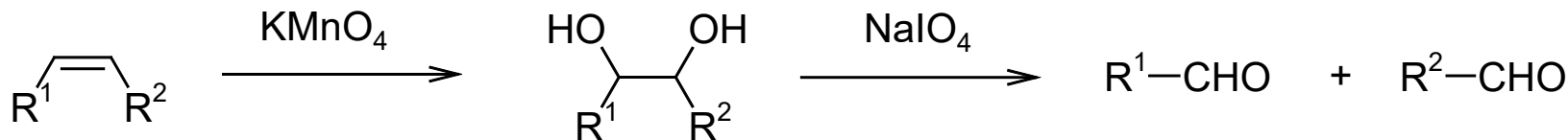


- Auch wenn NaIO_4 in wässriger Lösung eingesetzt wird, spricht man von Malaprade-Spaltung

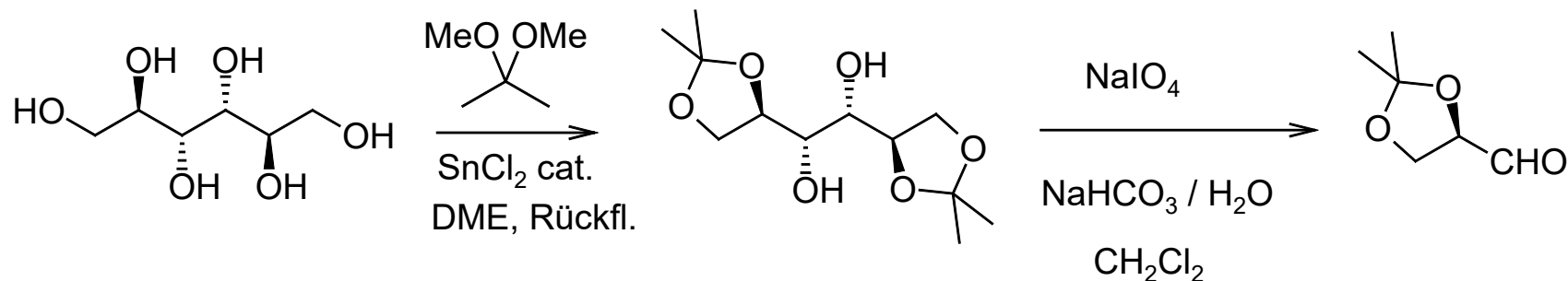
- Verwandte Reaktionen: Bei der Lemieux-Johnson-Oxidation werden C=C-Doppelbindungen mit $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4$ oxidativ gespalten. Dabei wird die Doppelbindung durch katalytische Mengen OsO_4 zunächst in das cis-Diol überführt, das dann mit NaIO_4 oxidativ gespalten wird. Das Os(VI) -Intermediat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



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

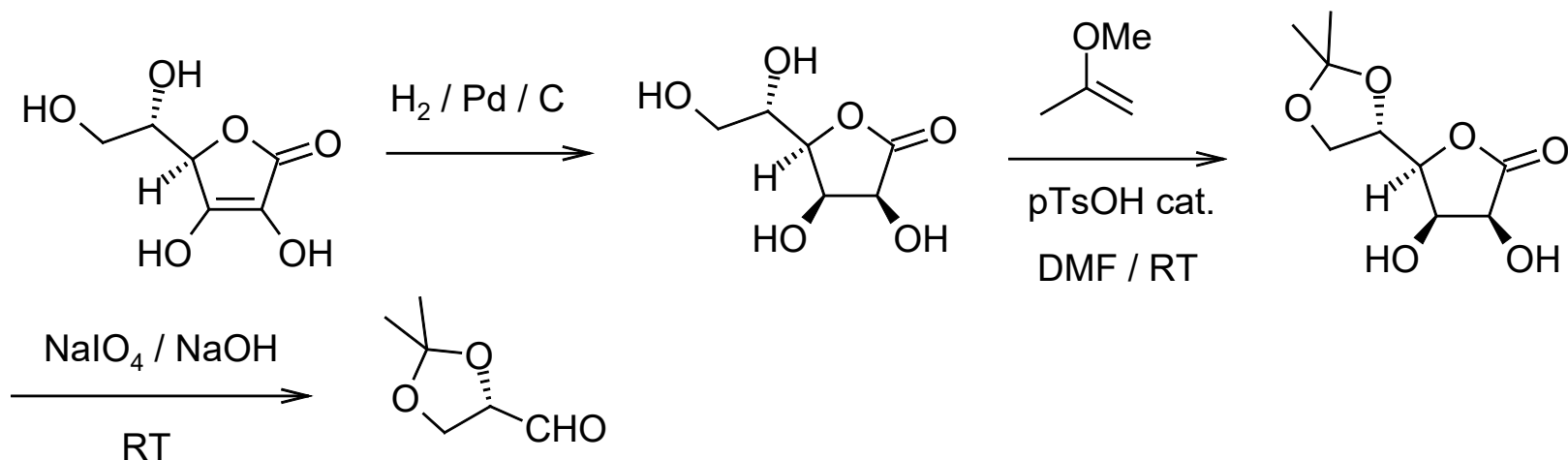


Beispiel: 1) Synthese von D-Glycerinaldehyd-acetonid



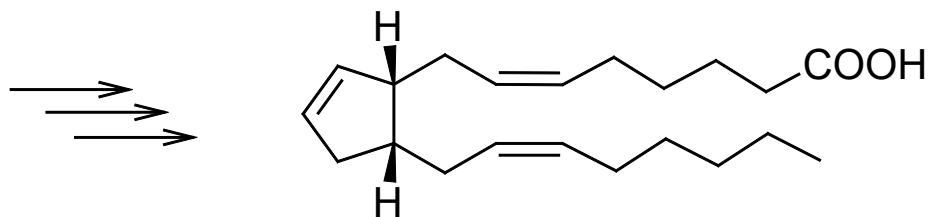
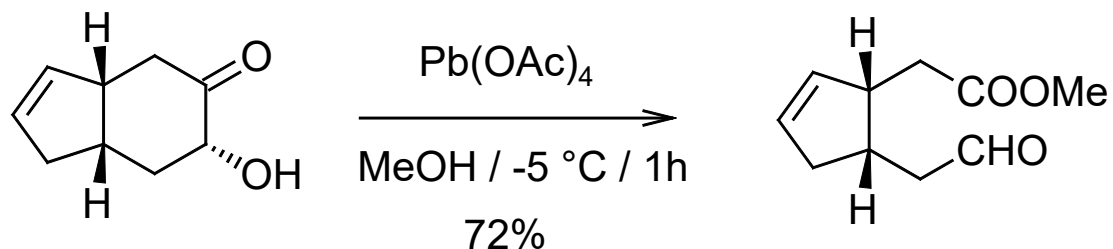
J. D. Bryant et al., *Org. Synth.* **72**, 6-10 (1995)

Beispiel: 2) Synthese von L-Glycerinaldehyd-acetonid

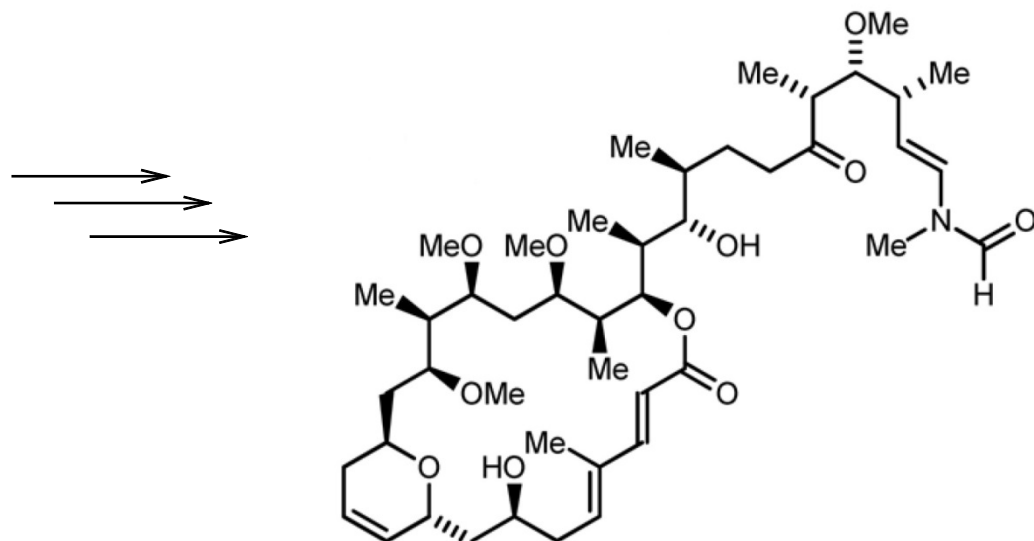
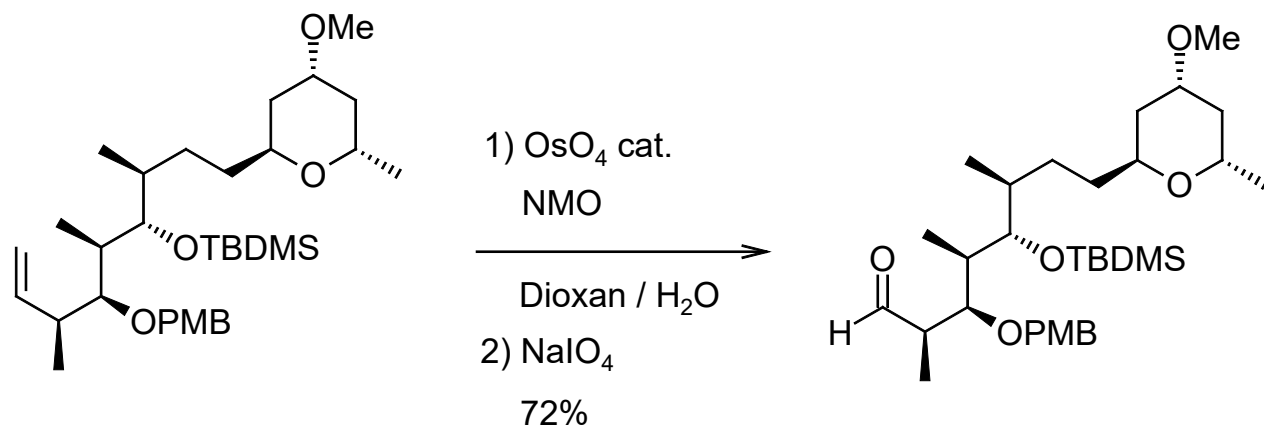


C. Hubschwerlen et al., *Org. Synth.* **72**, 1-4 (1995)

Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Preclavulon A

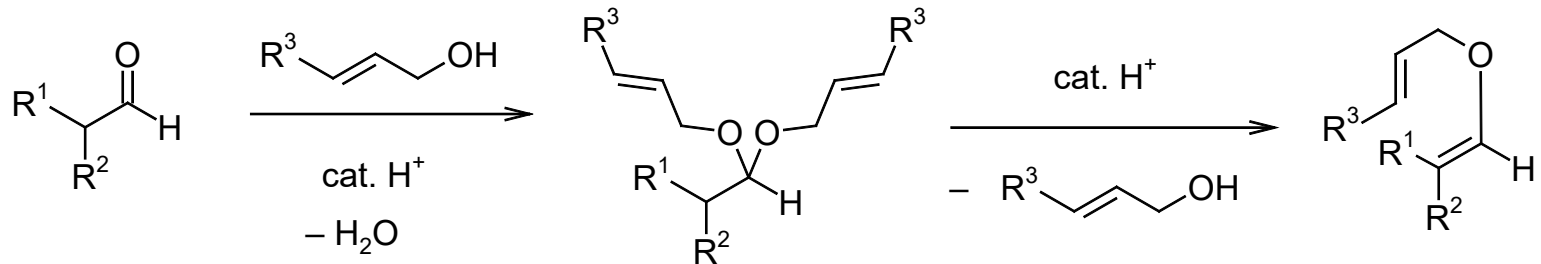


Beispiel: 4) Teilschritt aus der Synthese von Premisakinolid A

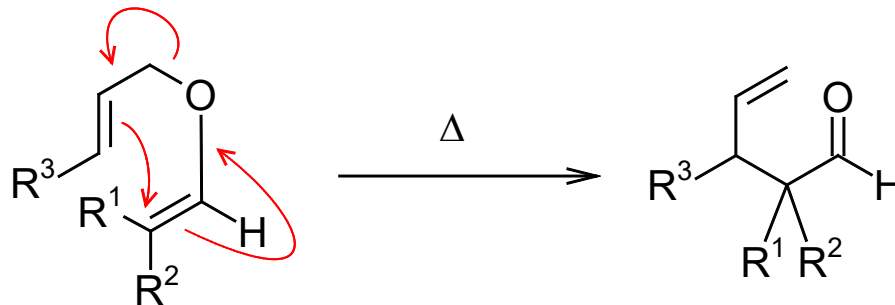


8.10. aus Vinyl-Allyl-Ethern durch Claisen-Umlagerung

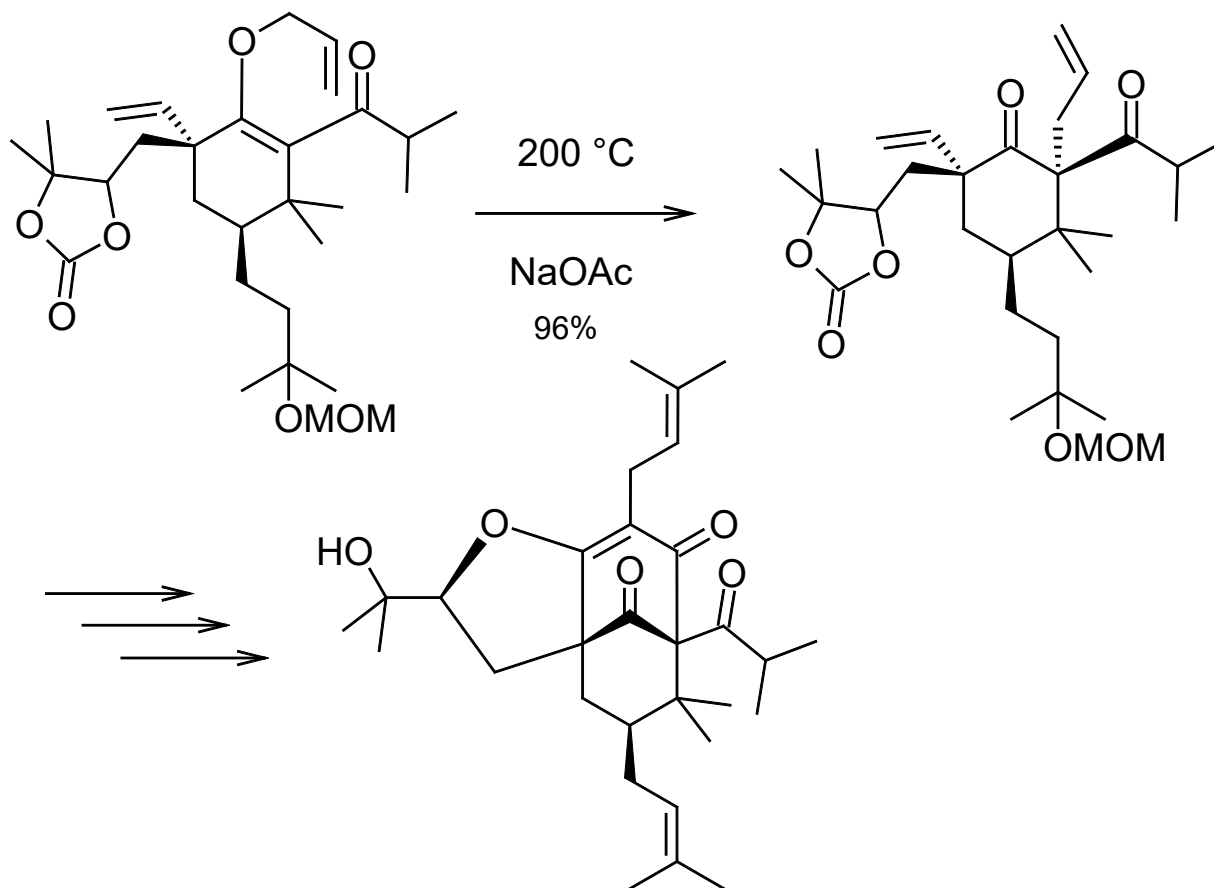
- Allyl-Vinyl-Ether sind aus Aldehyden oder Ketonen und Allylalkoholen leicht zugänglich.



- 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.

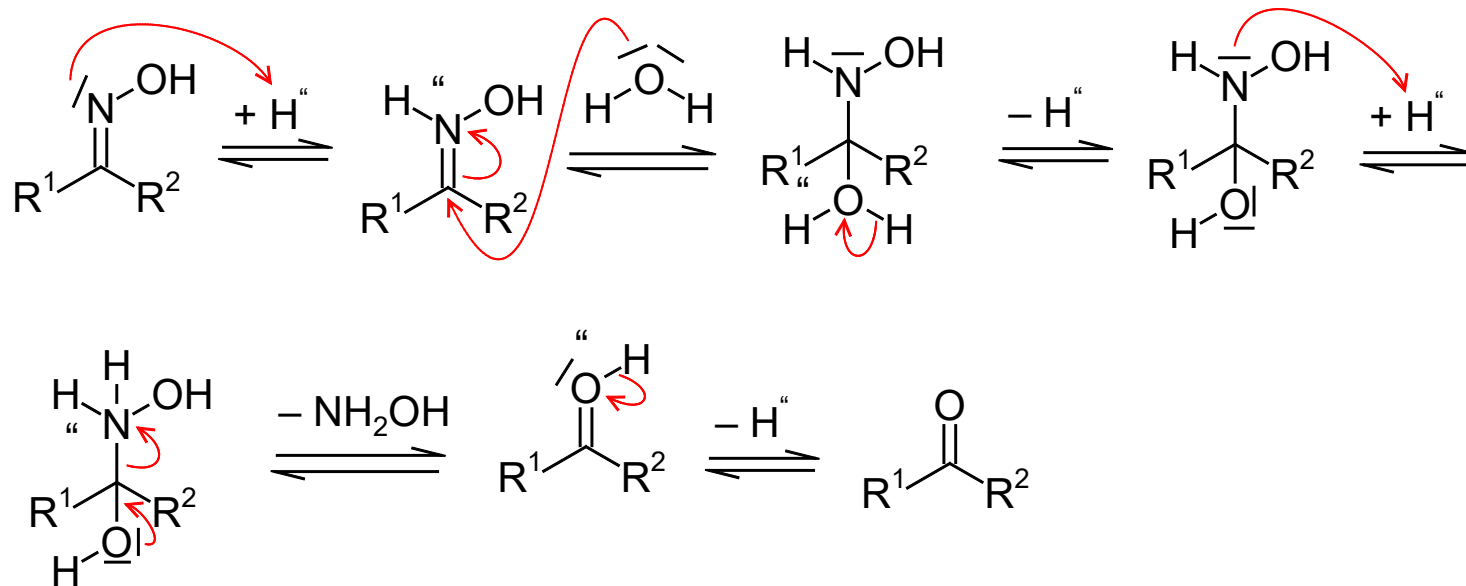


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Garsubellin A



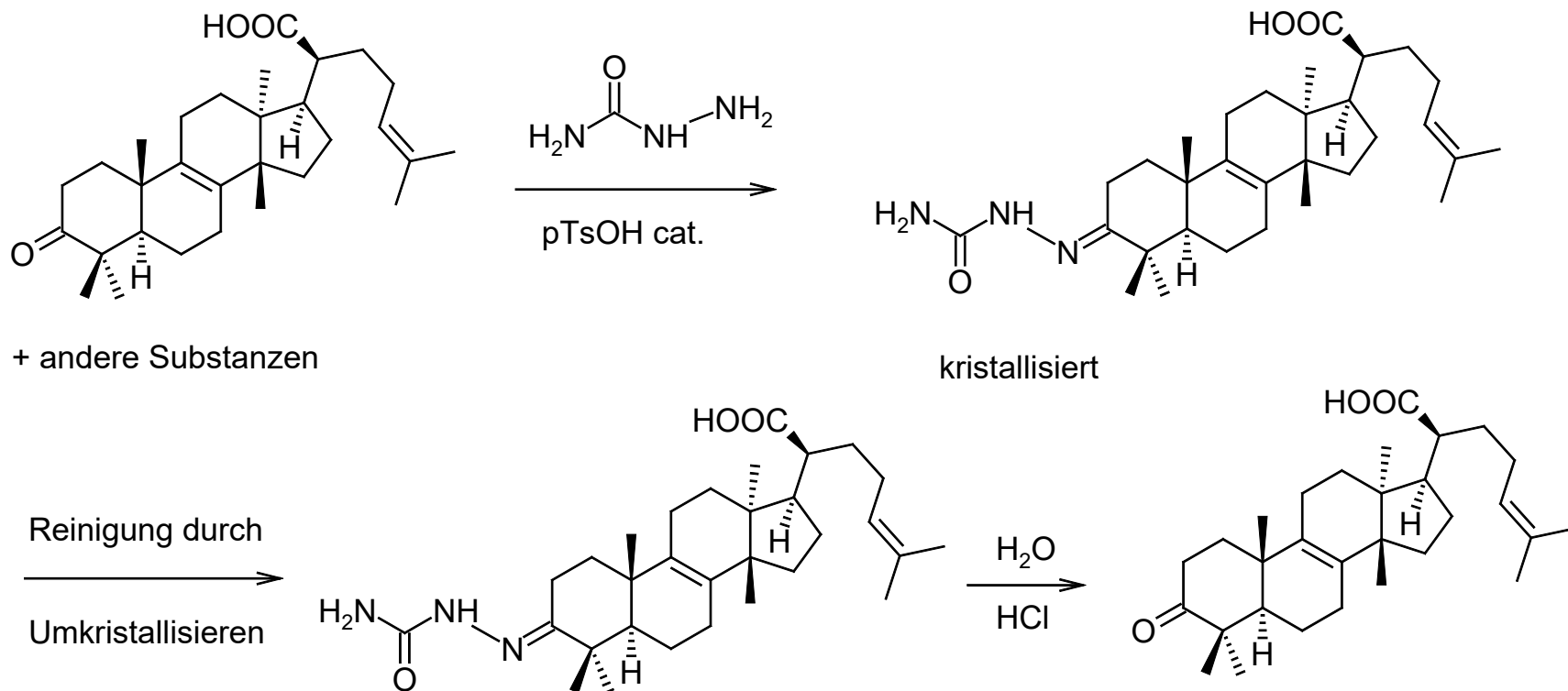
8.11. aus Iminen, Oximen und Hydrazone durch Hydrolyse

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



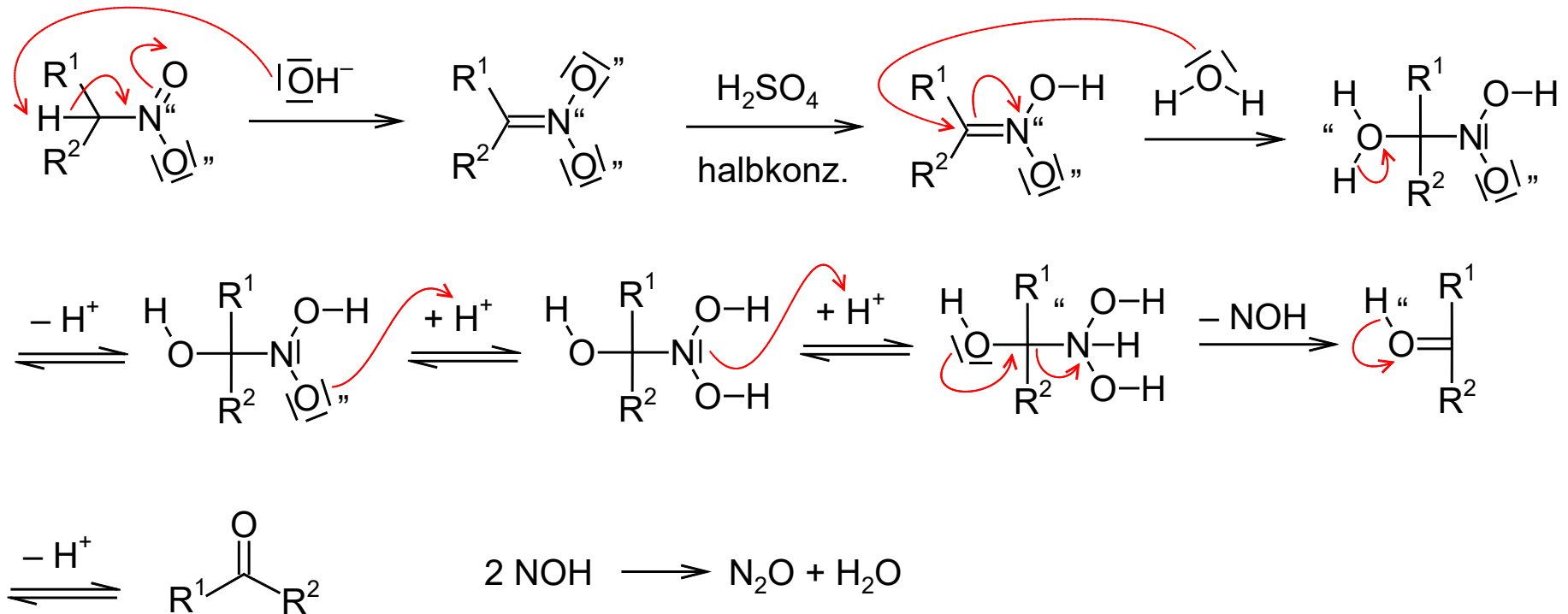
- Wichtig: alle Schritte sind Gleichgewichtsreaktionen. Durch große Mengen Wasser wird das Gleichgewicht auf die Seite der Carbonylverbindung verschoben.
- Analog verlaufen die Hydrolysen von Iminen und Hydrazone.

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

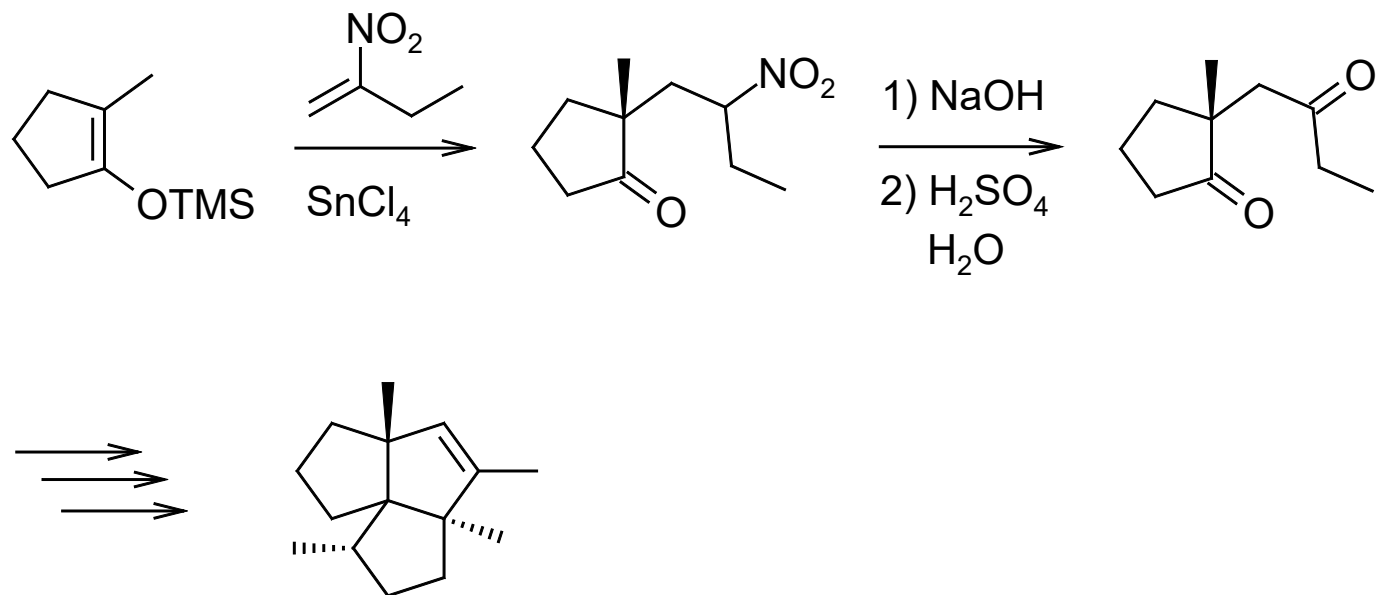


8.12. aus Nitroverbindungen durch Nef-Reaktion

- 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).



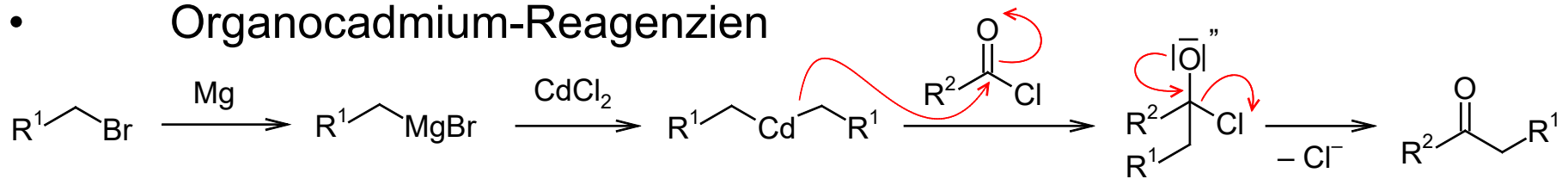
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Isocomen



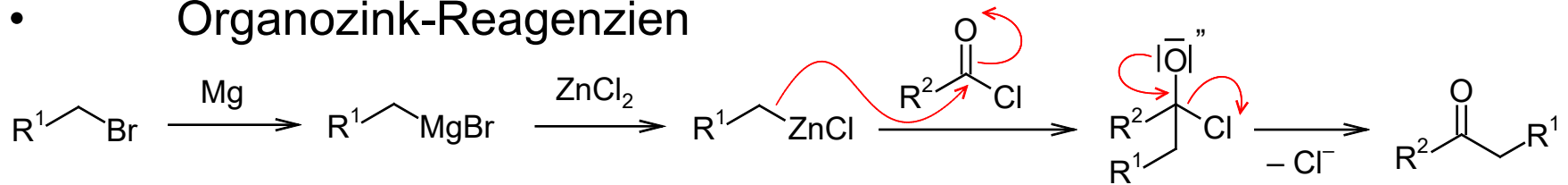
8.13. aus Carbonsäurederivaten durch Nucleophile Substitution

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

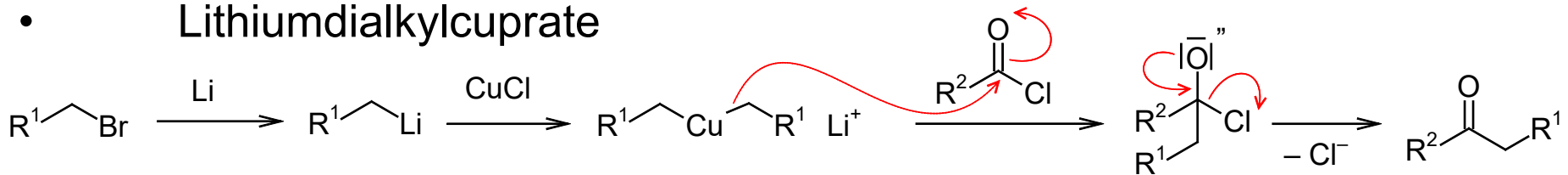
- Organocadmium-Reagenzien



- Organozink-Reagenzien

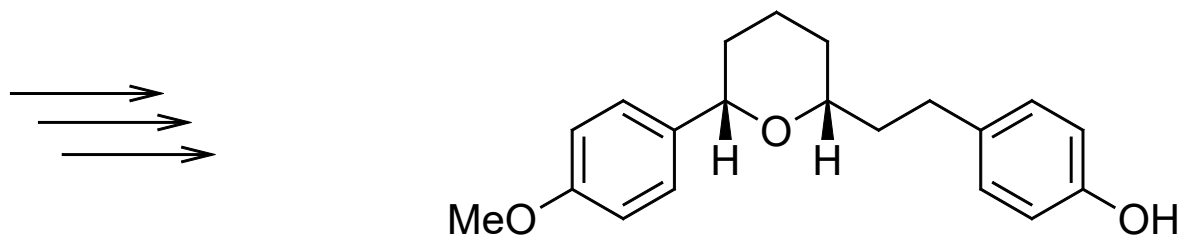
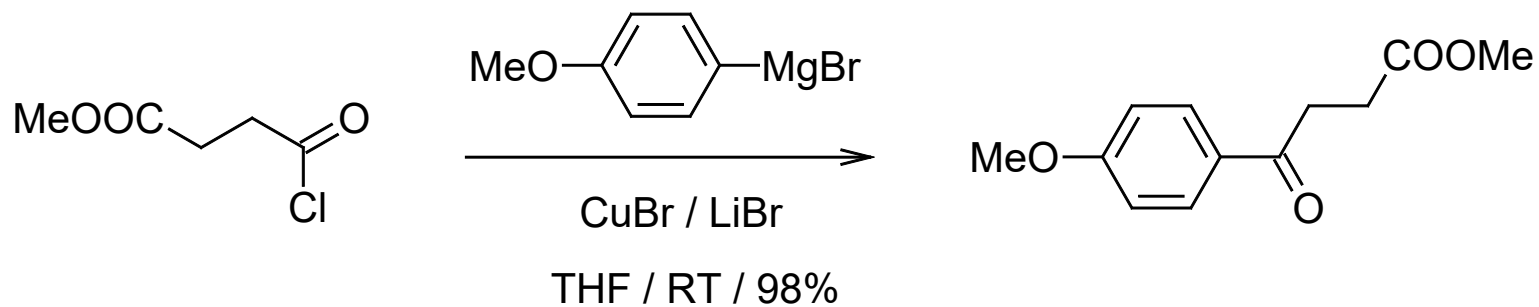


- Lithiumdialkylcuprate



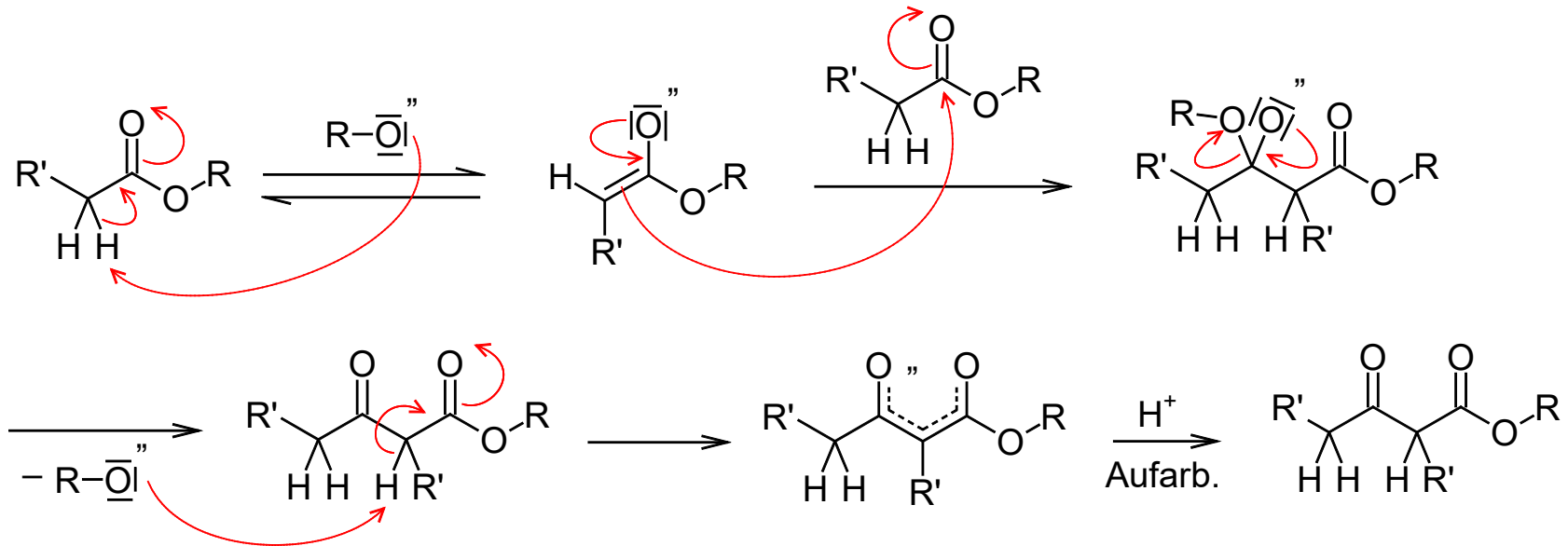
- Lithiumenolate lassen sich analog mit Säurechloriden (und auch mit Estern) zu 1,3-Diketonen umsetzen.

Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Centrolobin



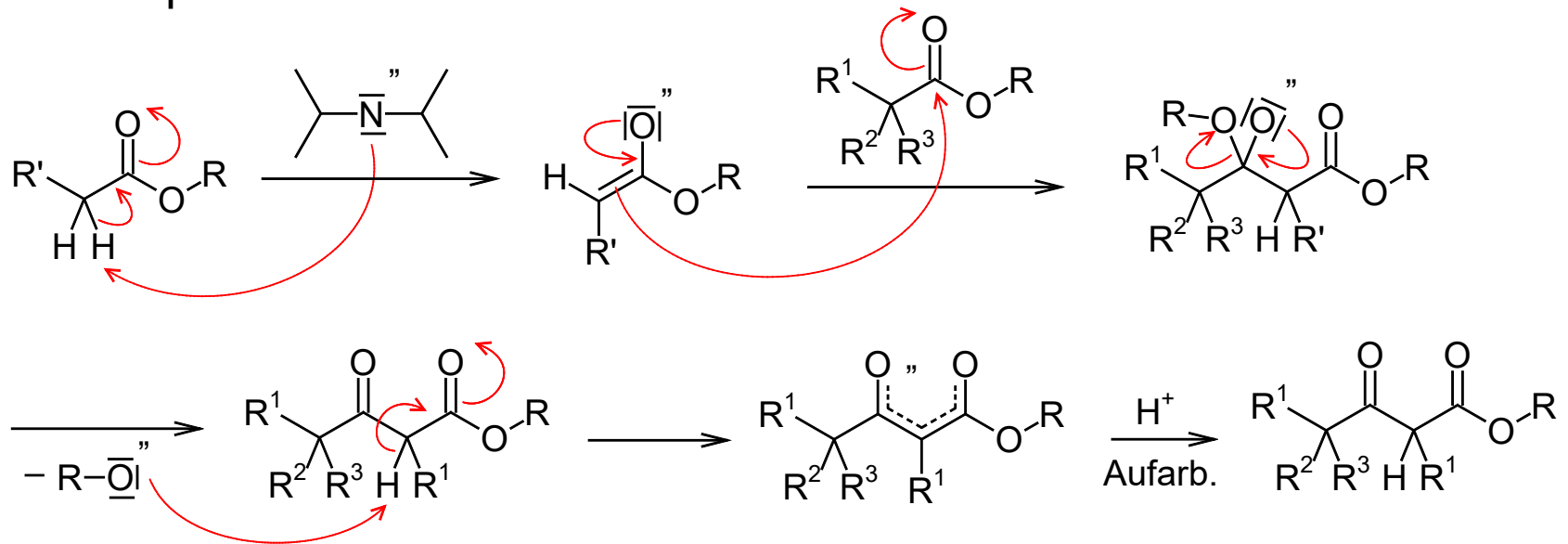
8.14. aus Carbonsäurederivaten durch Claisen-Kondensation

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



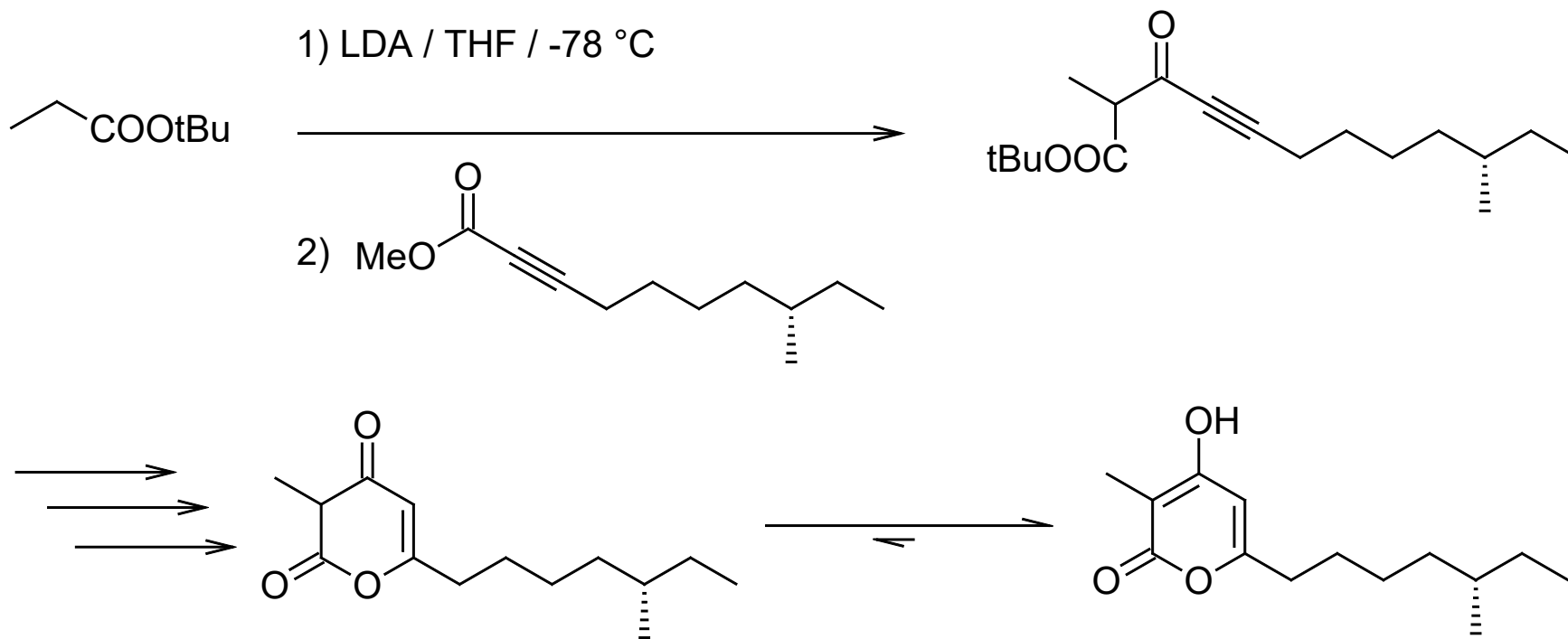
- Als Base verwendet man üblicherweise das Alkoholat, das formal auch im Ester vorkommt. Andere Alkoholate würden teilweise zur Umesterung führen.
- Man kann als Base auch LDA (oder vergleichbar starke Basen) oder NaH verwenden.

- 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.

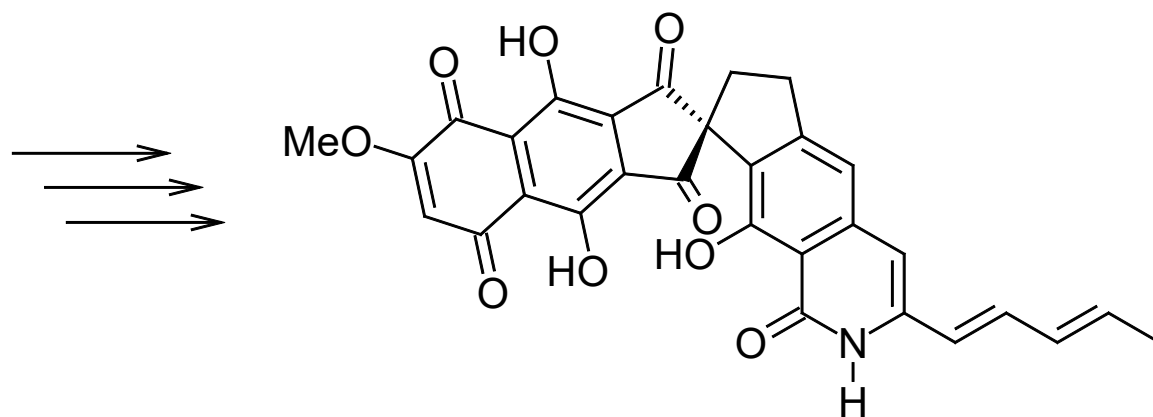
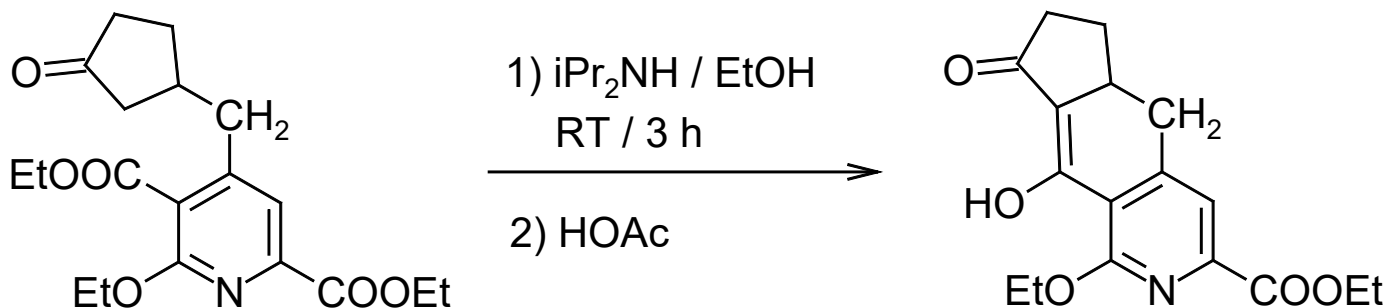


- Die Reaktion von Esterenolaten mit Aldehyden oder Ketonen β -Hydroxyestern bzw. die Reaktion von Ketonenolaten mit Estern zu 1,3-Diketonen bezeichnet man allgemein als Claisen-Reaktion.
- Intramolekulare* Esterkondensationen werden als *Dieckmann-Kondensationen* bezeichnet.

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Violapyron C

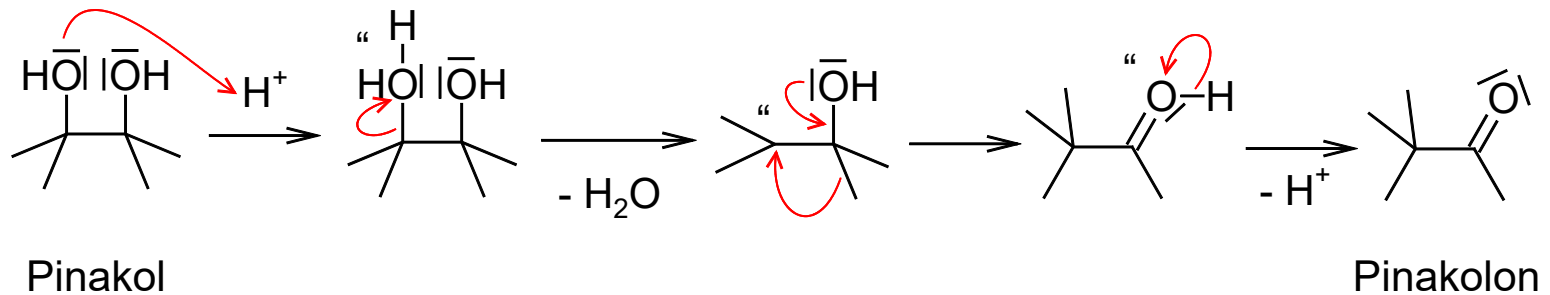


Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Fredericamycin



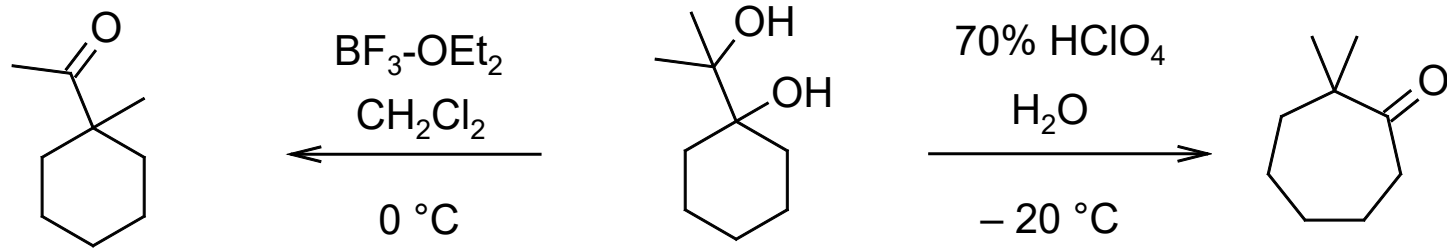
8.15. durch Pinacol-Umlagerung

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

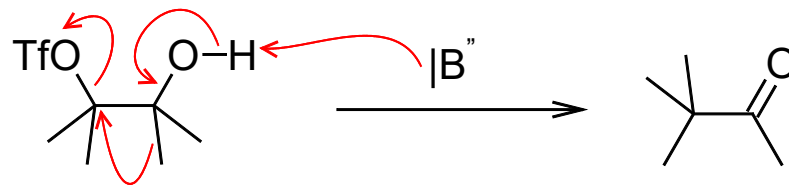


- Als Zwischenprodukte oder Nebenprodukte können Epoxide auftreten.
- Bei unsymmetrischen Diolen bildet sich zunächst das stabilste Carbeniumion. Die verbleibenden Reste am tertiären Alkohol wandern um so leichter, je nucleophiler sie sind, weil sie *mit ihrem Elektronenpaar* wandern (Anionotrope Umlagerung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

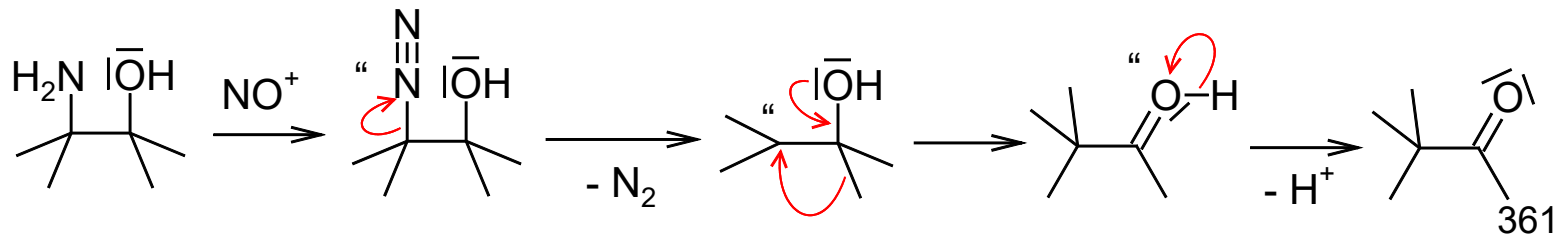
- Statt Brønsted-Säuren kann man auch Lewis-Säuren verwenden. Oft ändert sich dann das erhaltene Produkt.



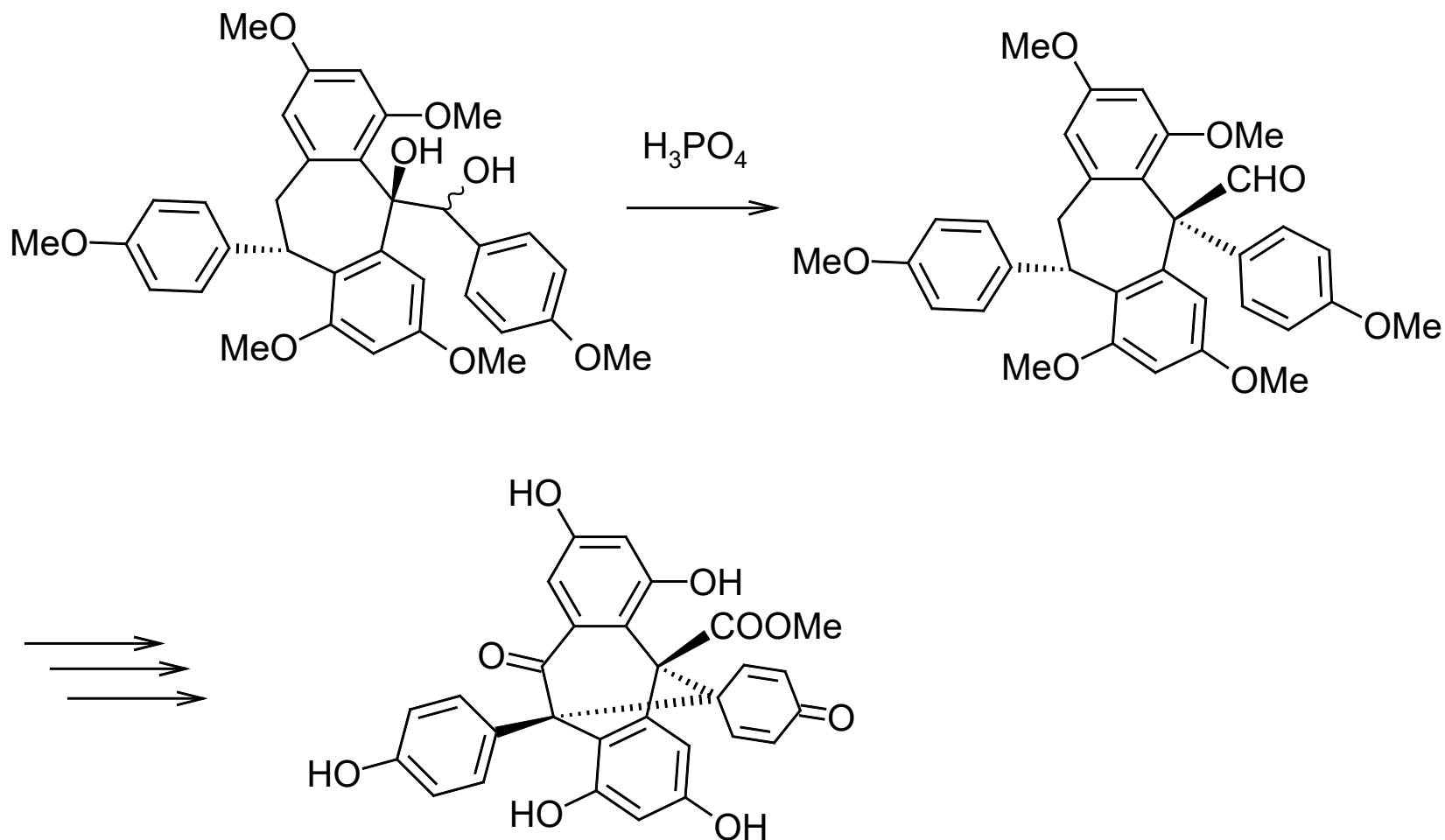
- Man kann die Reaktion auch unter basischen Bedingungen durchführen, wenn eine der beiden OH-Gruppen selektiv in eine gute Abgangsgruppe überführt werden kann.



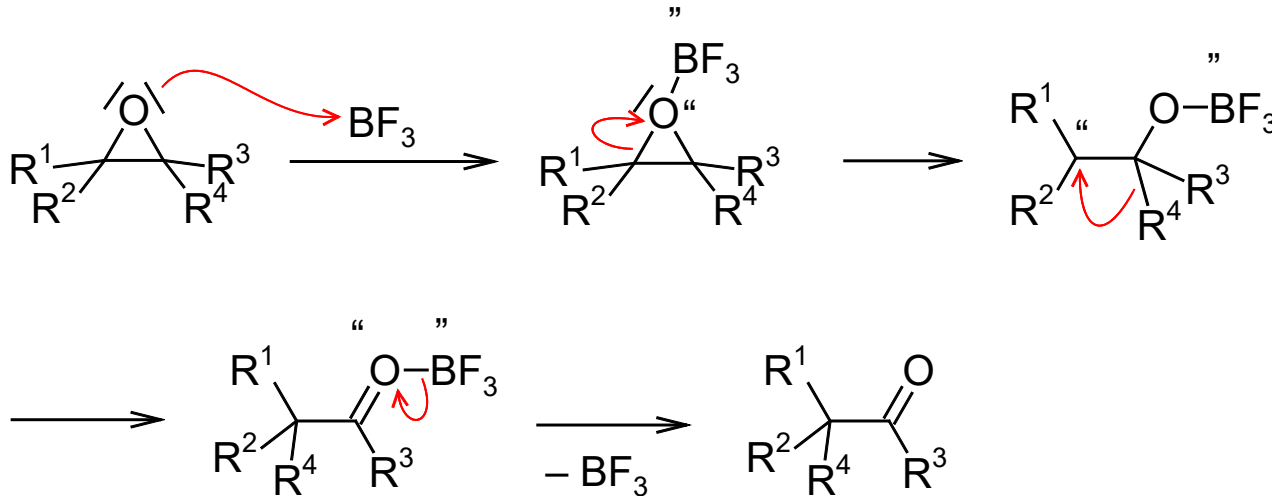
- Verwandte Reaktion: Semipinacol-Umlagerung



Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Hopeanol



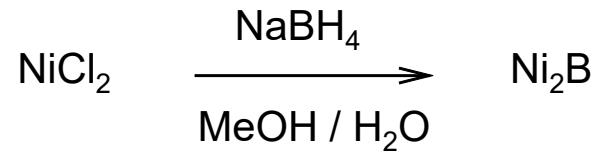
- Verwandte Reaktion: Umlagerung von Epoxiden
 Epoxide lassen sich in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder MgBr_2 oder anderen Lewis-Säuren zu Ketonen umlagern. Die Umlagerung verläuft über das stabilere Carbeniumion. Üblicherweise wandert der nucleophilste Rest.



8.16. aus α,β -ungesättigten Ketonen durch Reduktion

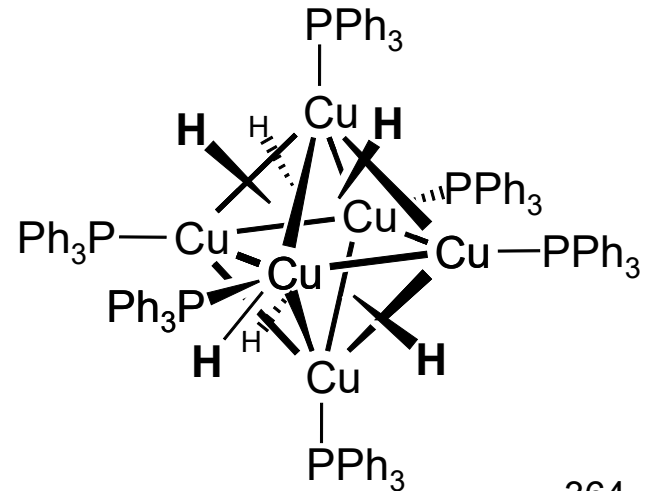
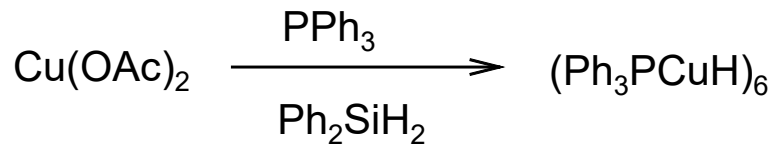
- Doppelbindungen in α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen können durch katalytische Hydrierung zu Carbonylverbindungen reduziert werden.

- Geeignete Katalysatoren: Raney-Ni, Pd/C, Nickelborid Ni_2B ,

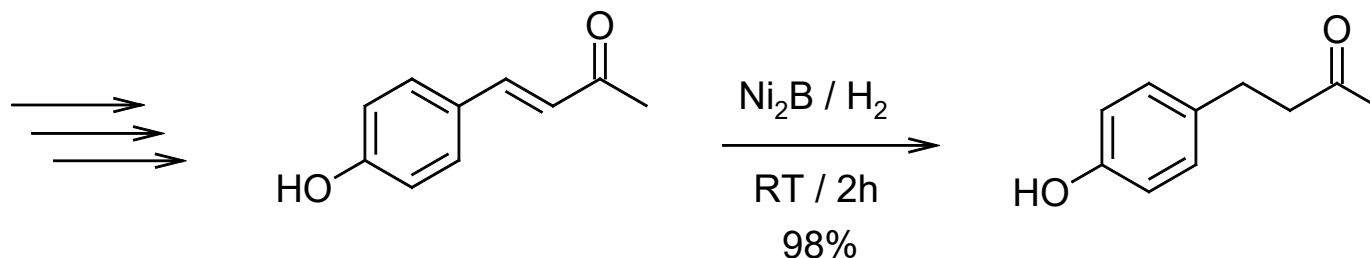


- Doppelbindungen in α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen können ionisch durch Hydrid-übertragende Reagenzien reduziert werden.

- Triethylsilan/Stryker-Osborn-Reagens und Variationen davon sind besonders effektiv in der 1,4-Reduktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.

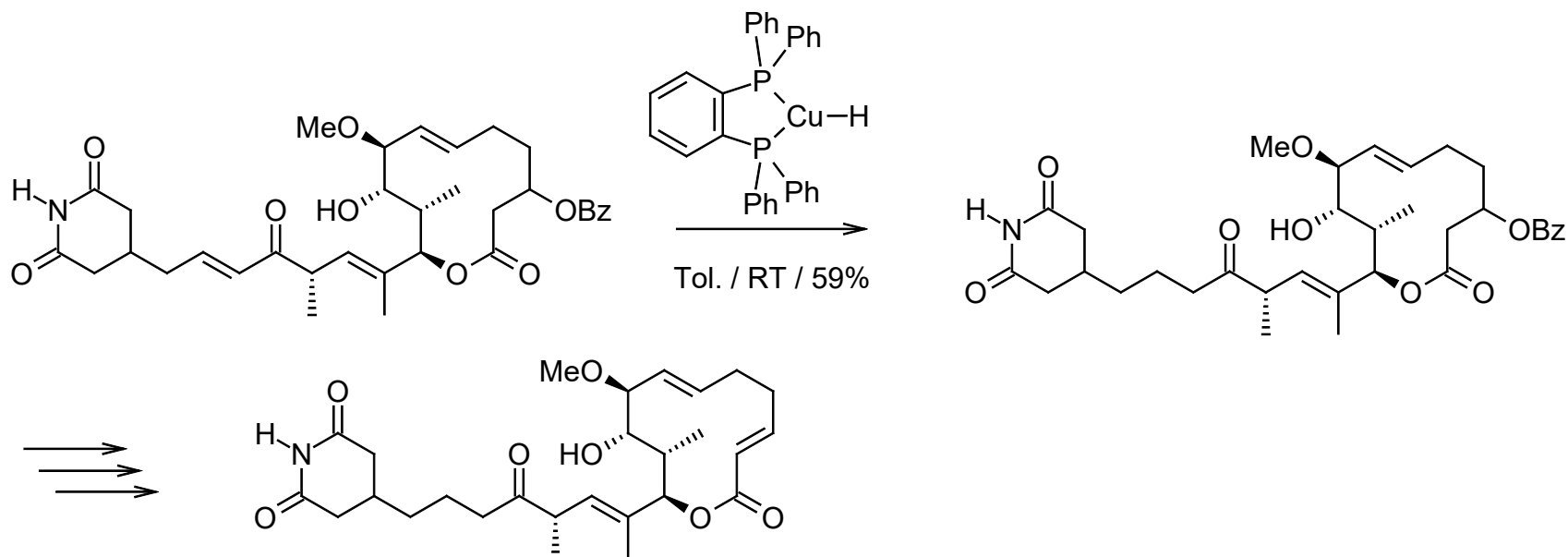


Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Ingwer-Keton



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

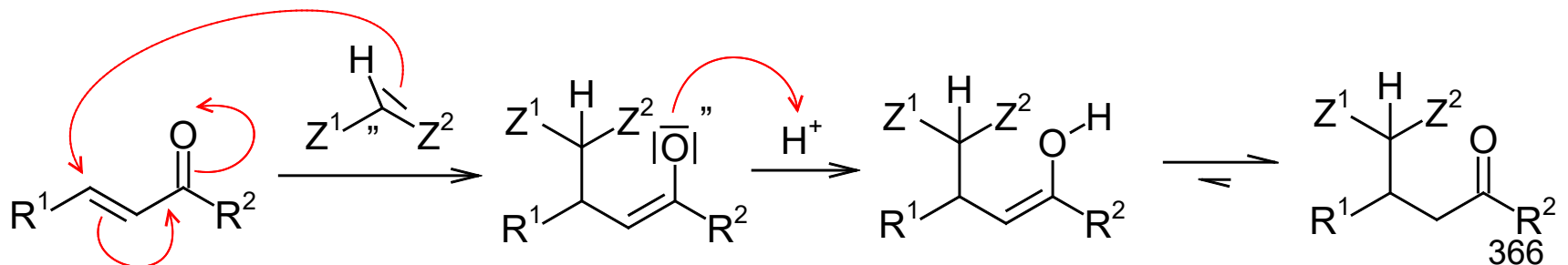
Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Isomigrastatin



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

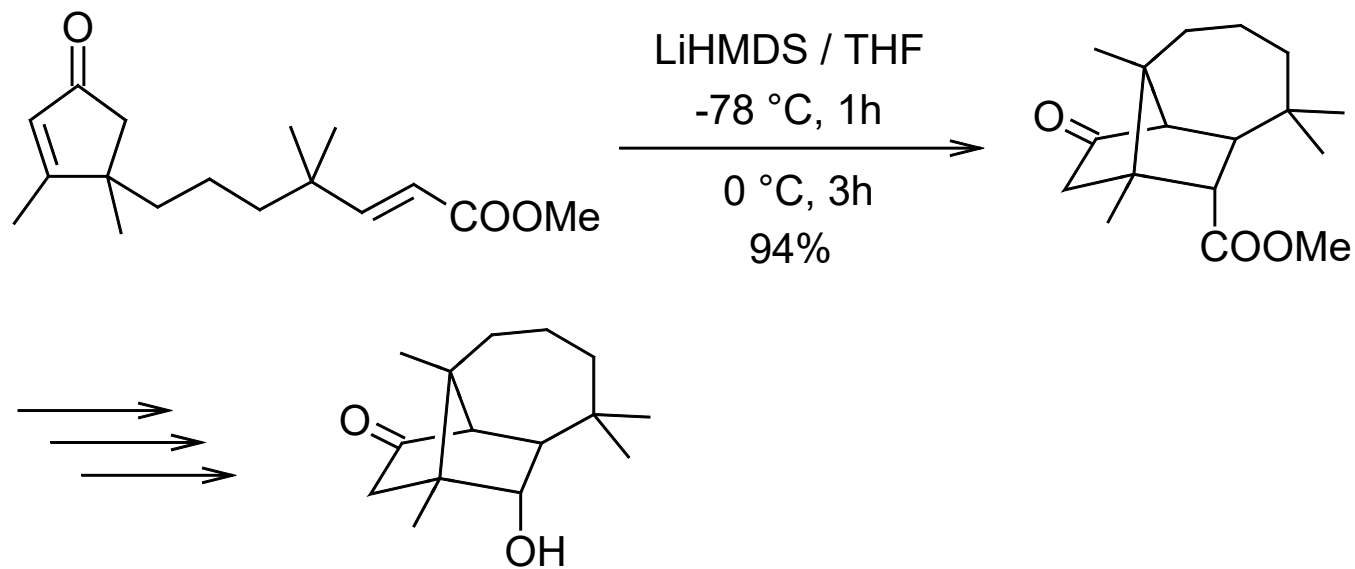
8.17. aus α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen durch Michael-Addition

- 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.

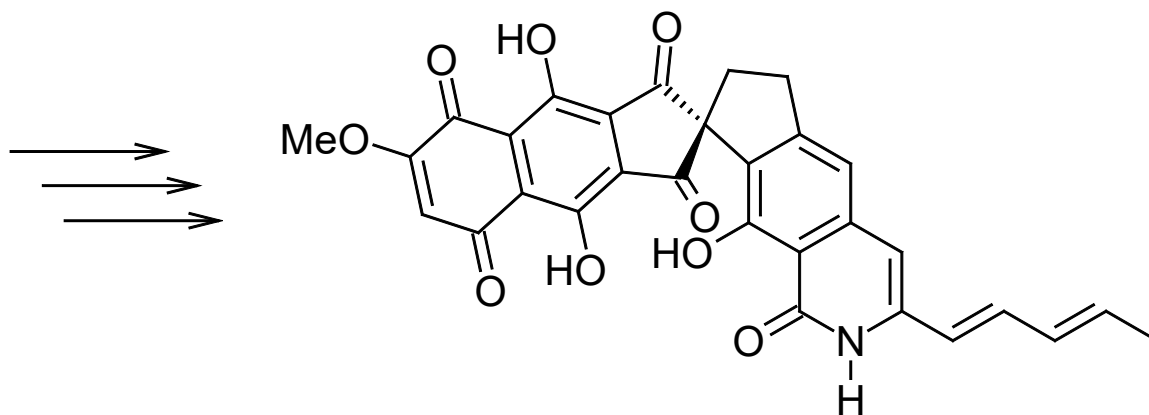
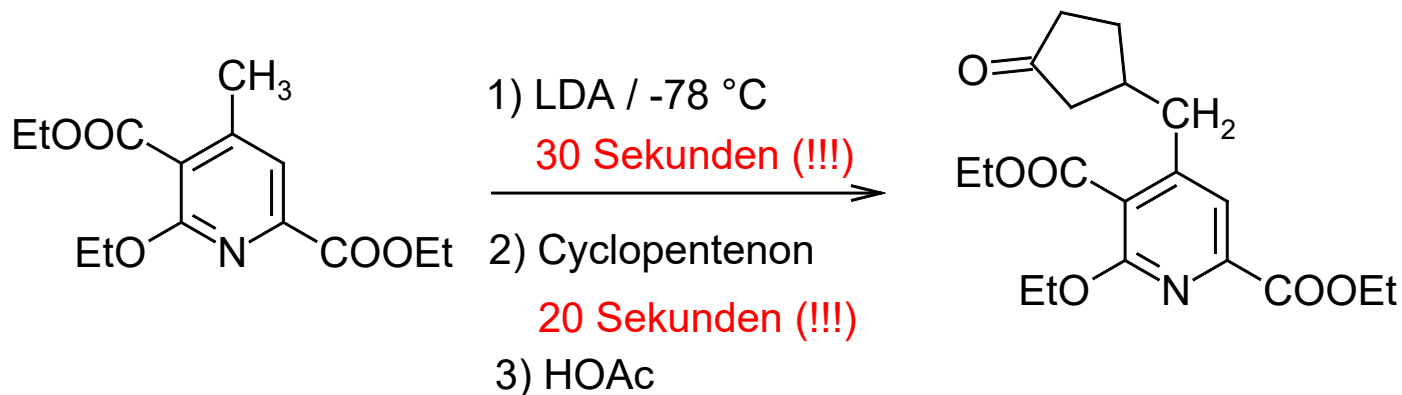


- Wichtige C-Nucleophile sind Cu-haltige metallorganische Reagenzien mit unterschiedlicher Zusammensetzung. Man unterscheidet Dialkyl-Lithium-Cuprate R_2CuLi , Dialkyl-Lithium-Cyano-Cuprate $R_2CuCNLi_2$, Dialkyl-Cyano-Zink-Cuprate $R_2CuCNZn$.
- Die genannten Cuprate übertragen immer nur einen Rest 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).

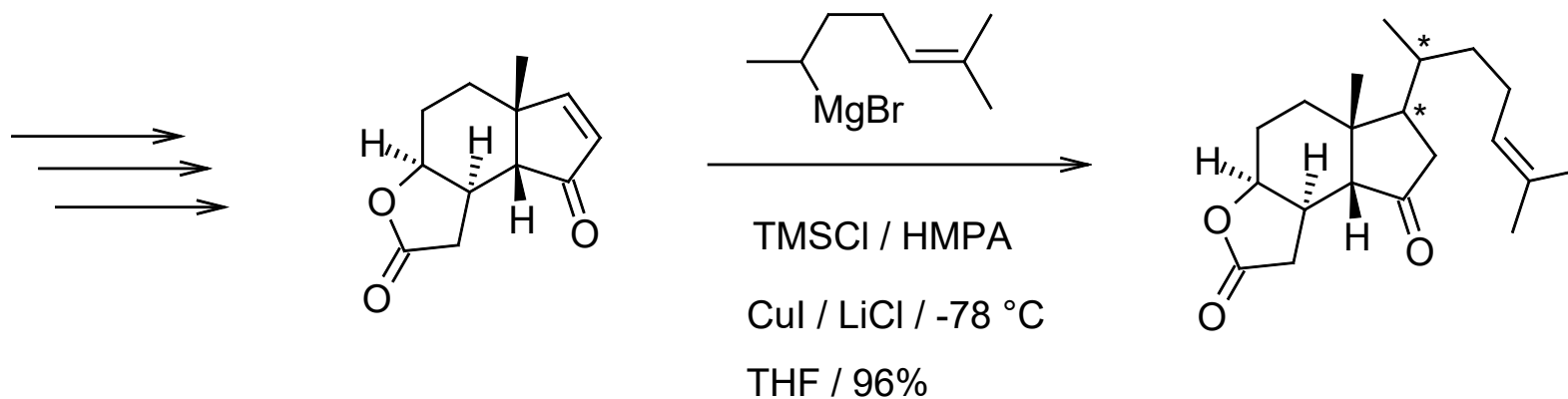
Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Longiborneol



Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Fredericamycin

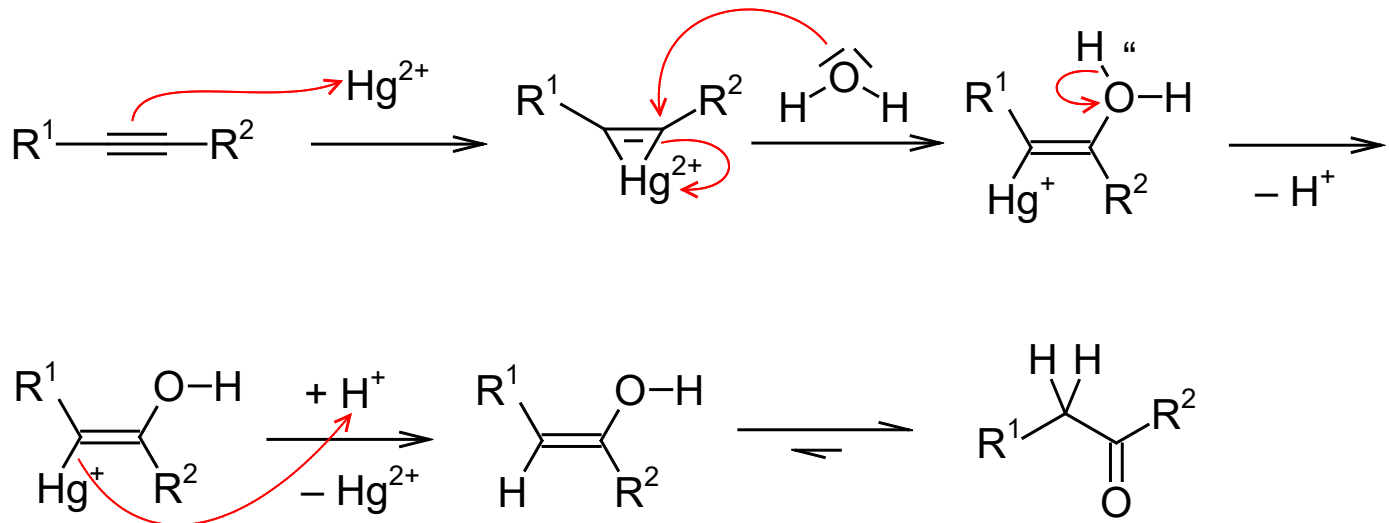


Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Aplykurodionon-1

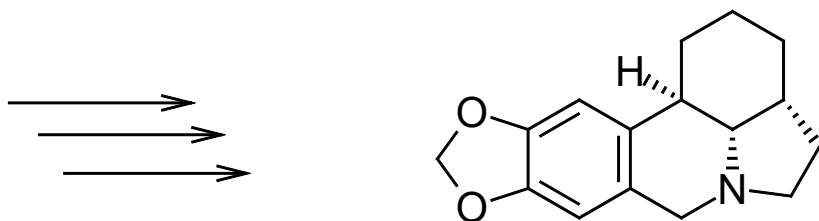
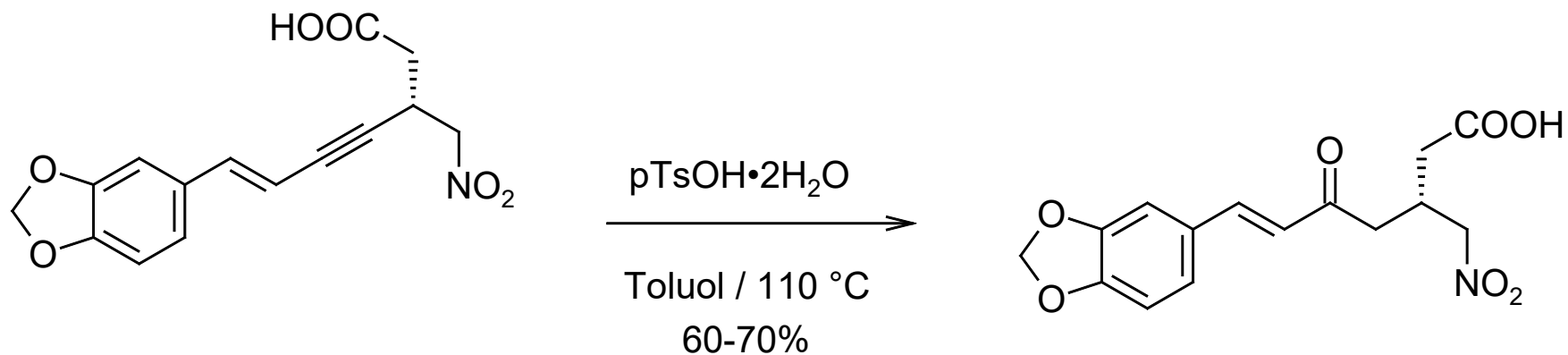


8.18. aus Alkinen durch Hydratisierung

- 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.

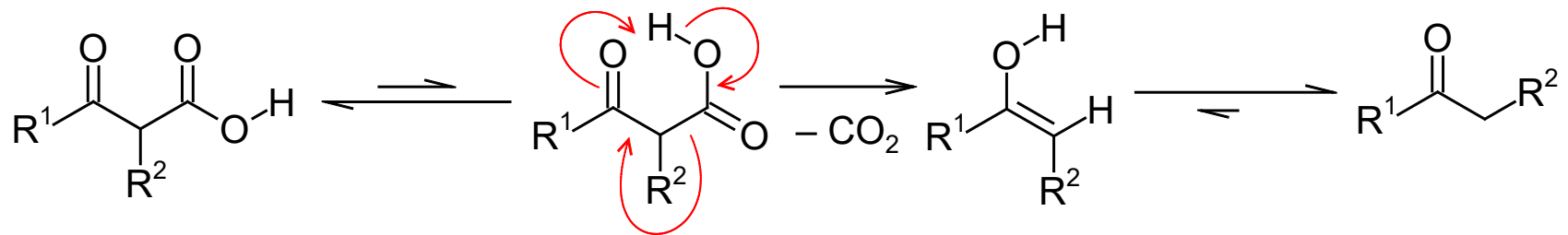


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Lycoran

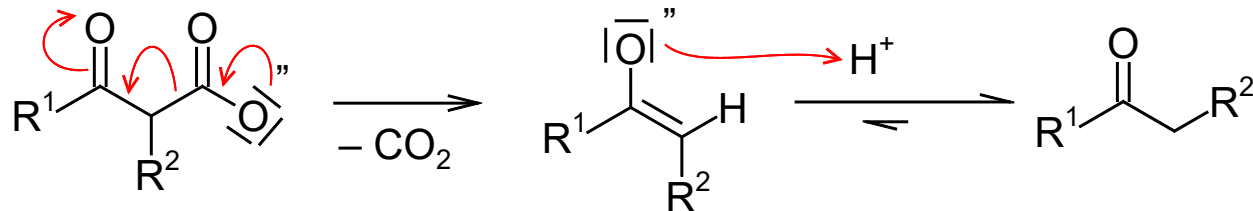


8.19. durch Decarboxylierung von β -Ketocarbonsäuren

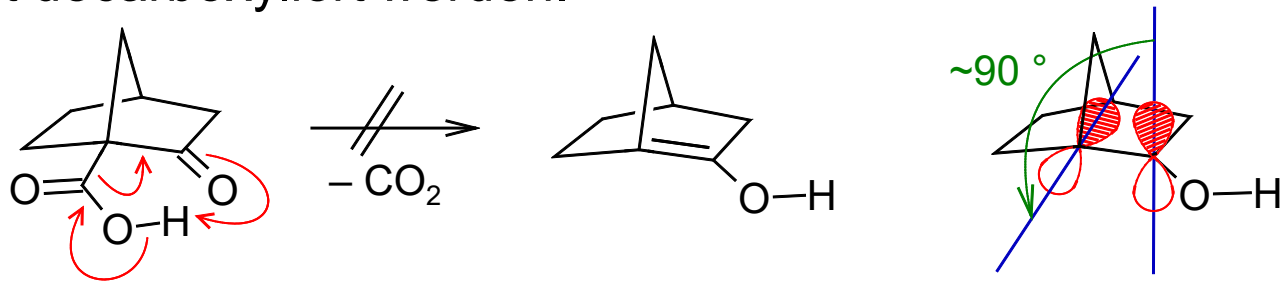
- β -Ketocarbonsäuren decarboxylieren üblicherweise sehr leicht beim Erhitzen oder auch schon bei RT.
- Sterische Hinderung oder konformative Starrheit kann die Decarboxylierung verlangsamen oder ganz unmöglich machen.
- Unter neutralen Bedingungen verläuft die Reaktion über einen 6-gliedrigen Übergangszustand.



- Im alkalischen verläuft die Reaktion über einen offenen Übergangszustand.

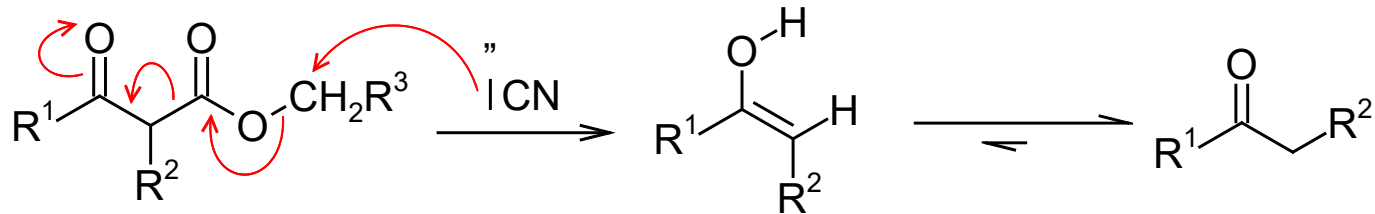


- Bicyclo[2.2.1]heptan-2-on-2-carbonsäure kann thermisch bis 200 °C nicht decarboxyliert werden.



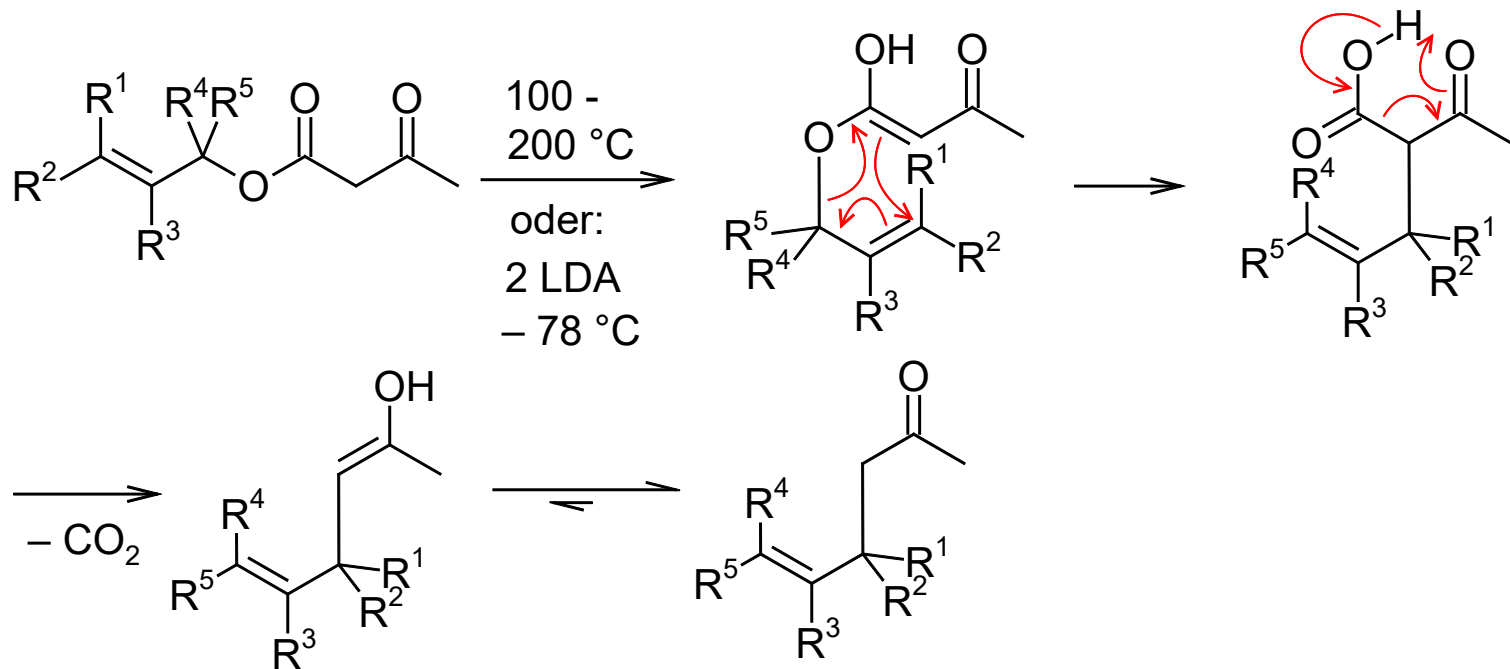
- Grund (klassisch): *Bredt'sche Regel*: In Bicyclen mit mindestens einer Einerbrücke (Bicyclo[X.Y.1], X,Y>1) geht vom Brückenkopfatom keine Doppelbindung aus.
- Grund (modern): Die in der Bredt'schen Regel erwähnte Doppelbindung würde aus zwei p-Orbitalen bestehen, die annähernd senkrecht aufeinander stünden. Senkrecht aufeinander stehende Orbitale können aber keine Bindung bilden!
- Wenn die Summe der beiden größten Brücken $X+Y \geq 8$, dann gilt die Bredt'sche Regel nicht mehr. Für $X+Y=8$ 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.



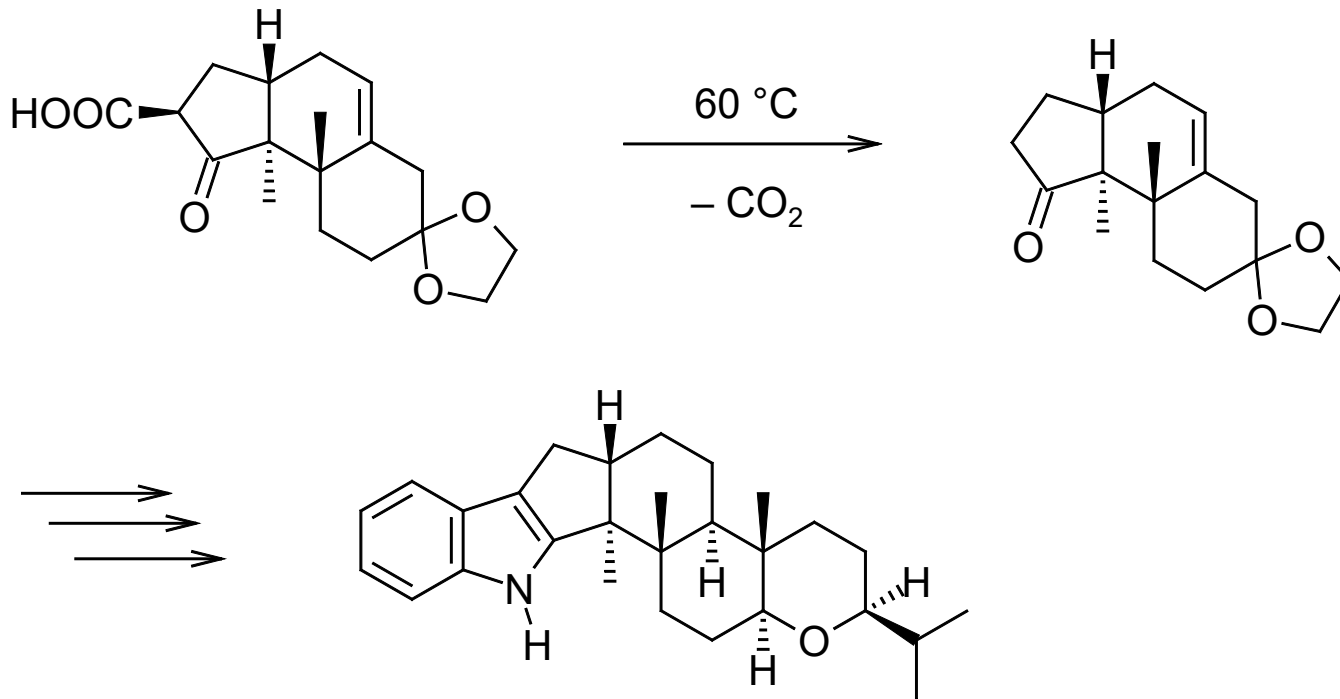
- Die Reaktion funktioniert auch bei Malonsäureestern, α -Cyano-carbonsäureestern, α -Nitrocarbon-säureestern, α -Sulfonylcarbon-säureestern u. ä. Verbindungen (allgemein: Z-C-COOH).
- Methylester werden leichter decarboxyliert als Ethylester. Wichtig: die Reaktion funktioniert auch mit tert. Butylestern!

- Verwandte Reaktion: *Carroll-Reaktion*
- Die *Carroll-Reaktion* ist eine Kombination von *Claisen-Umlagerung* und *Decarboxylierung von β -Ketocarbonsäuren*. Manchmal wird sie auch als decarboxylative Claisen-Umlagerung oder Kimel-Cope-Umlagerung bezeichnet.

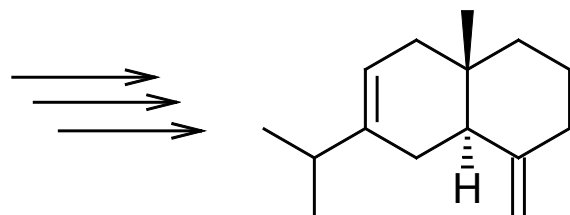
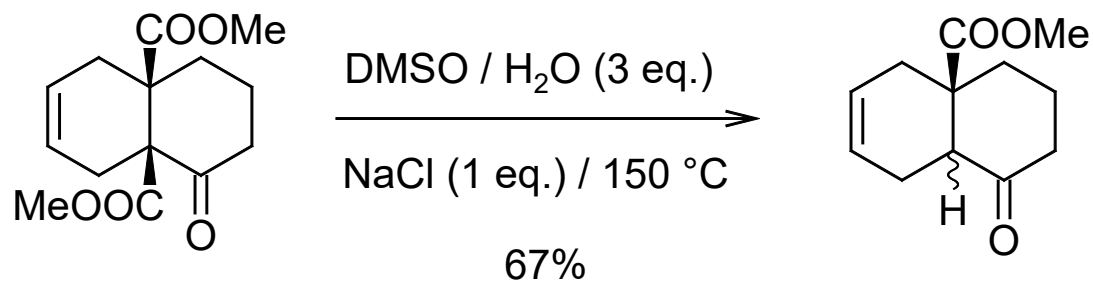


- Wichtig: die Allylgruppe des Esters reagiert unter Allylverschiebung!

Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von Paspalin 1

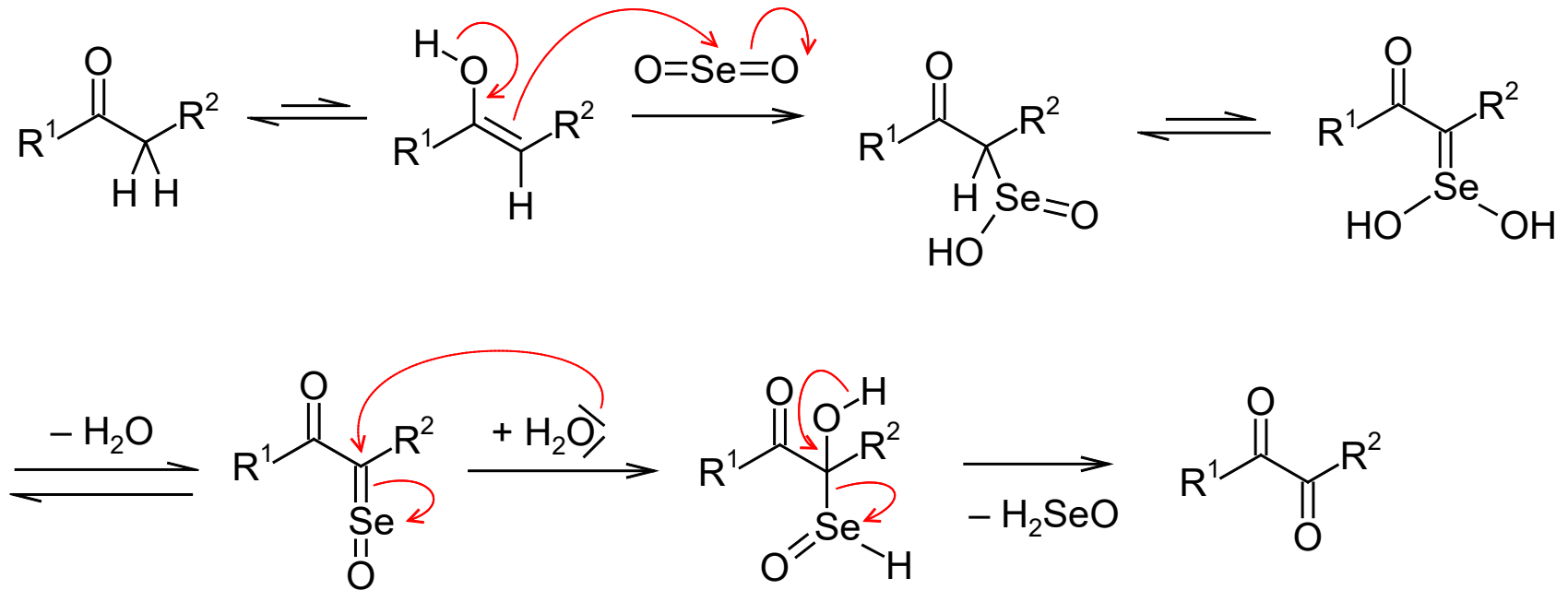


Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Vetiselinen

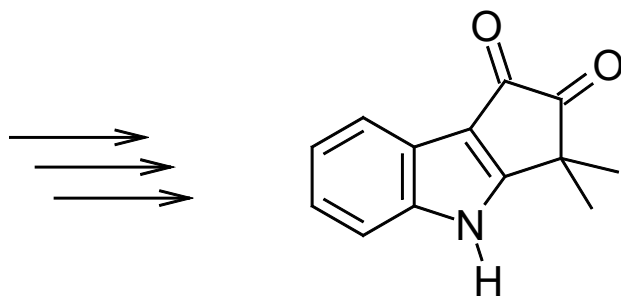
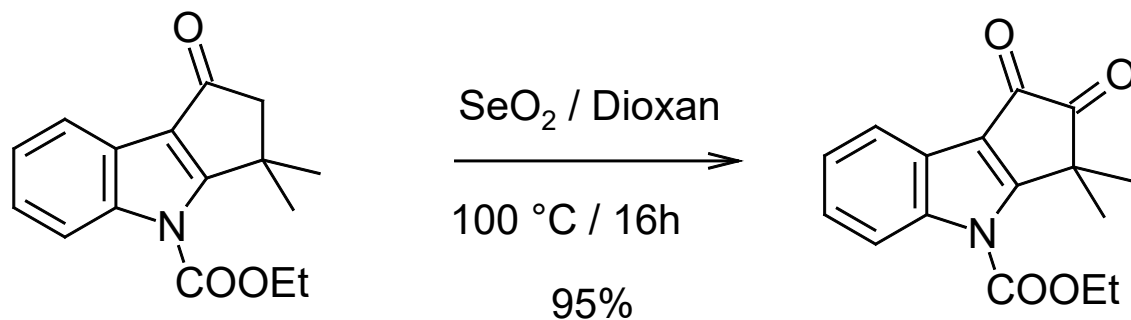


8.20. durch Riley-Oxidation

- 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).

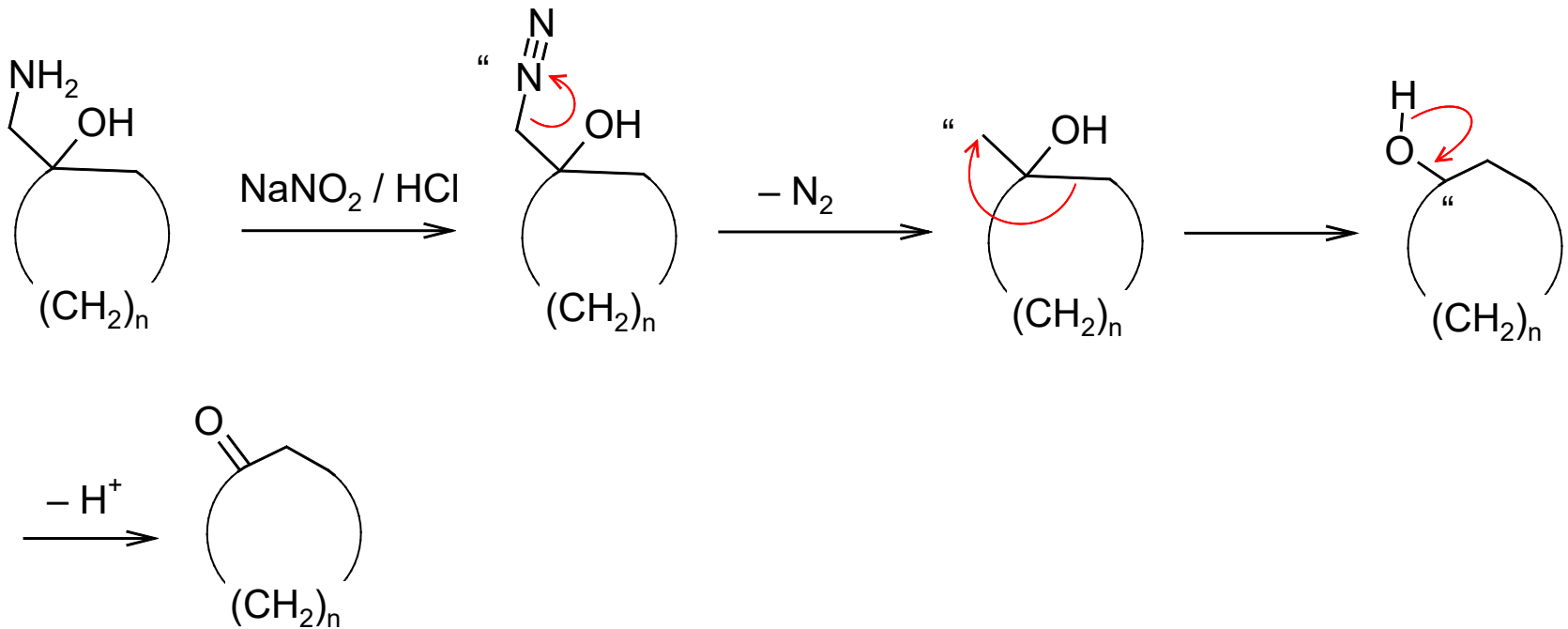


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Bruceolin E

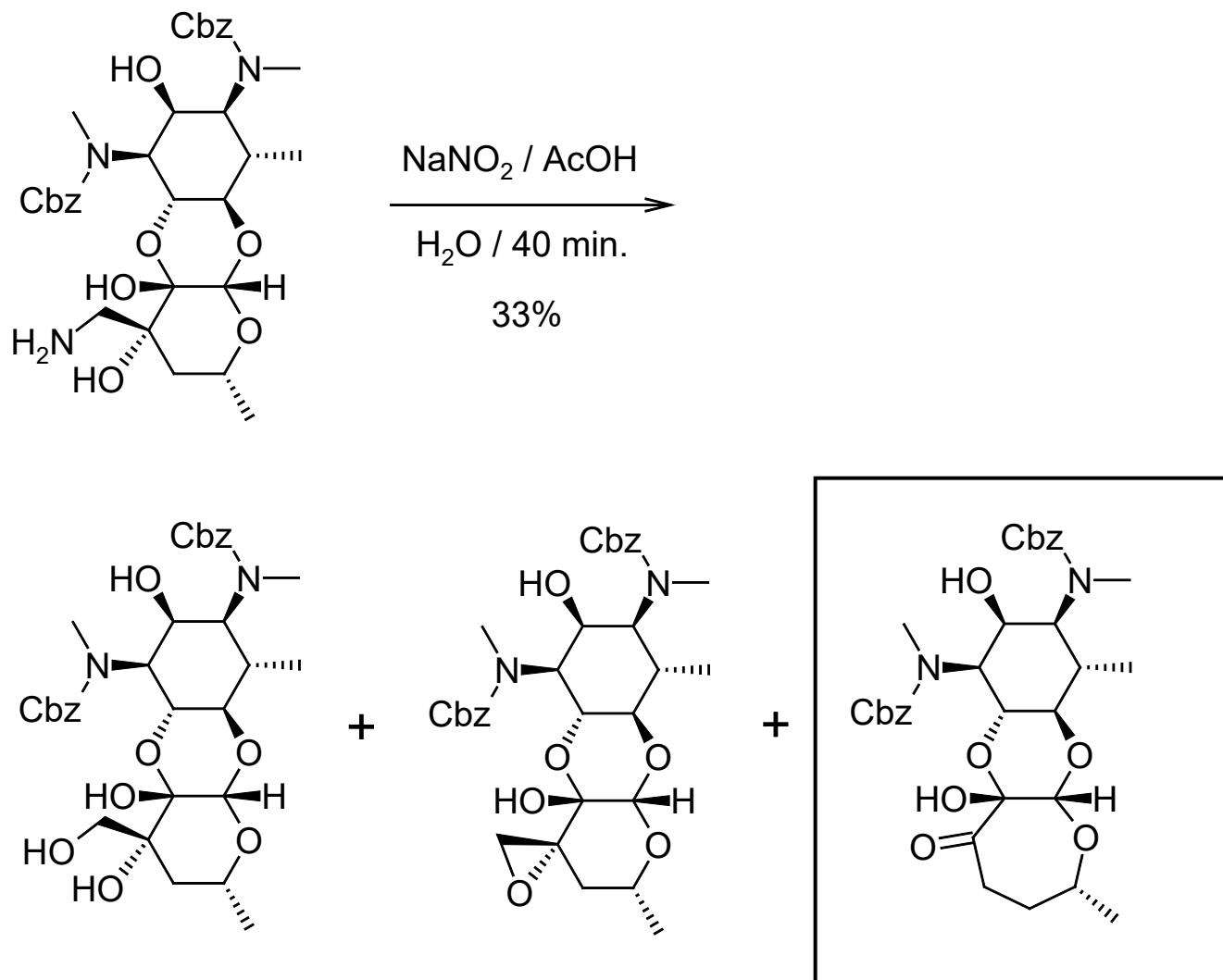


8.21. durch Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung

- 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 das entstandene primäre Carbeniumion durch Umlagerung einer C-C-Bindung stabilisiert wird.

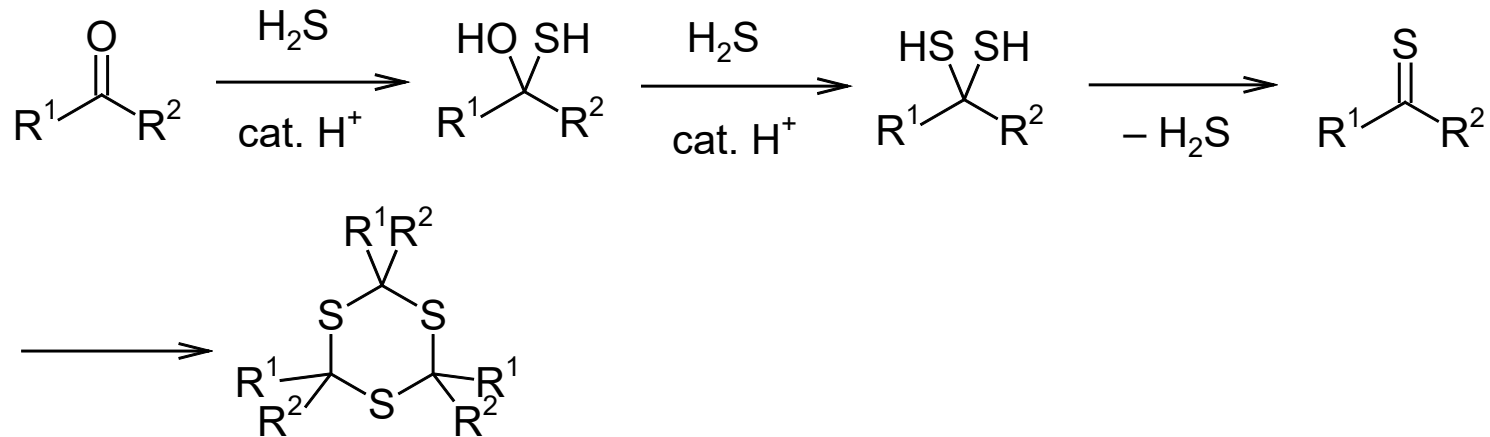


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Homospectinomycin

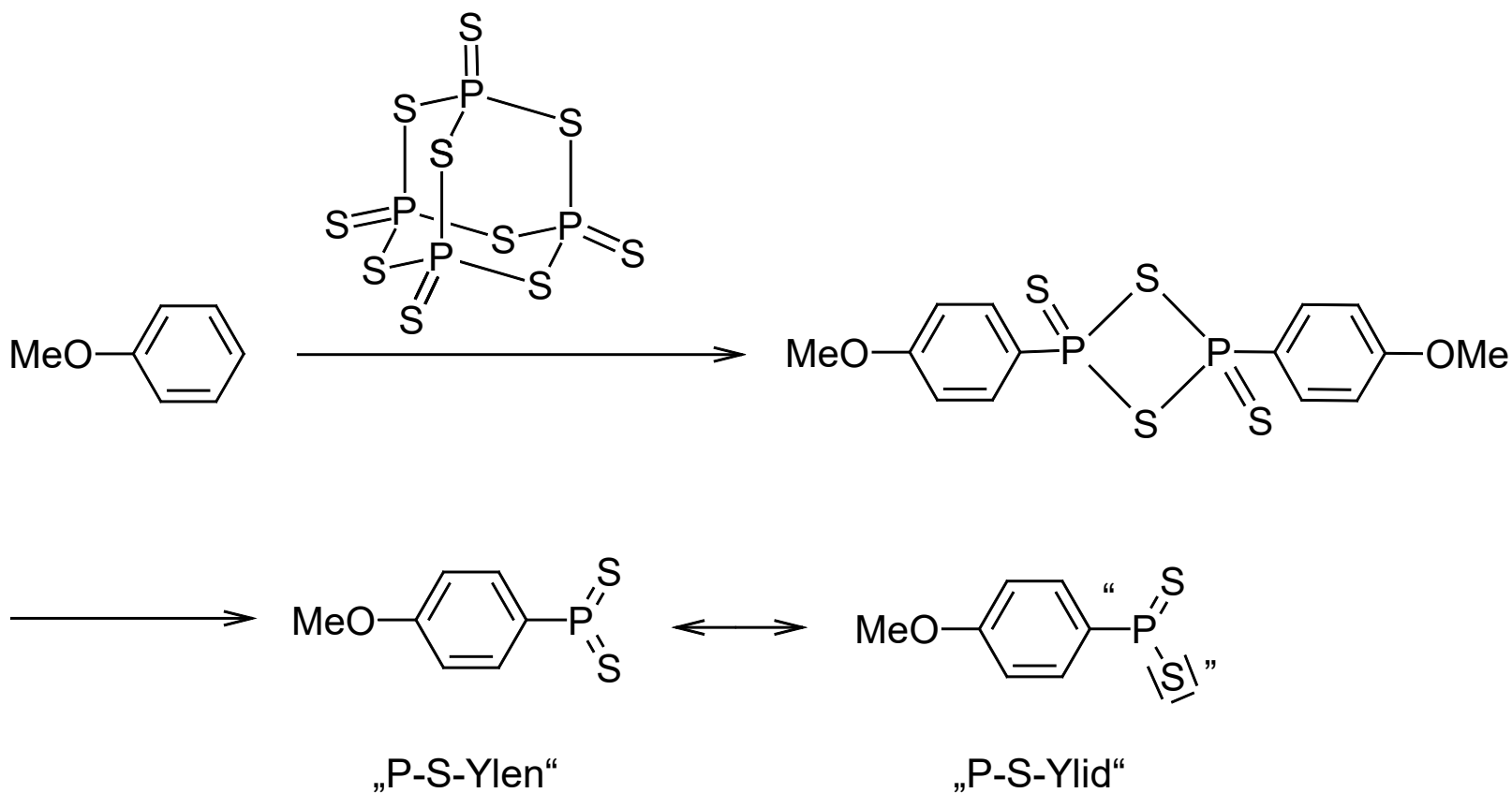


8.22. Thioaldehyde/Thioketone aus Aldehyden/Ketonen und Lawesson-Reagens

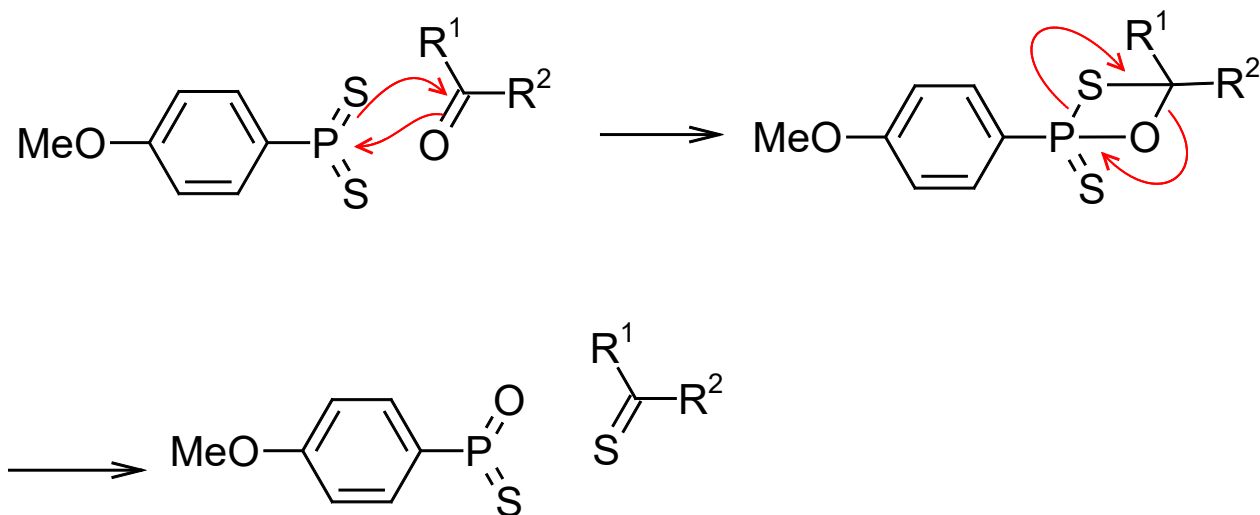
- Die Addition von H_2S an Aldehyde und Ketone führt unter Wasserabspaltung zu Thioaldehyden und Thioketonen, die extrem leicht flüchtig sind und ganz übel riechen (1888/89: Evakuierung der Umgebung des Chemischen Instituts der Uni Freiburg nach einem Versuch, Thioacetone herzustellen).
- Wichtig: Thioaldehyde und Thioketone sind relativ instabil und trimerisieren üblicherweise.



- 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.

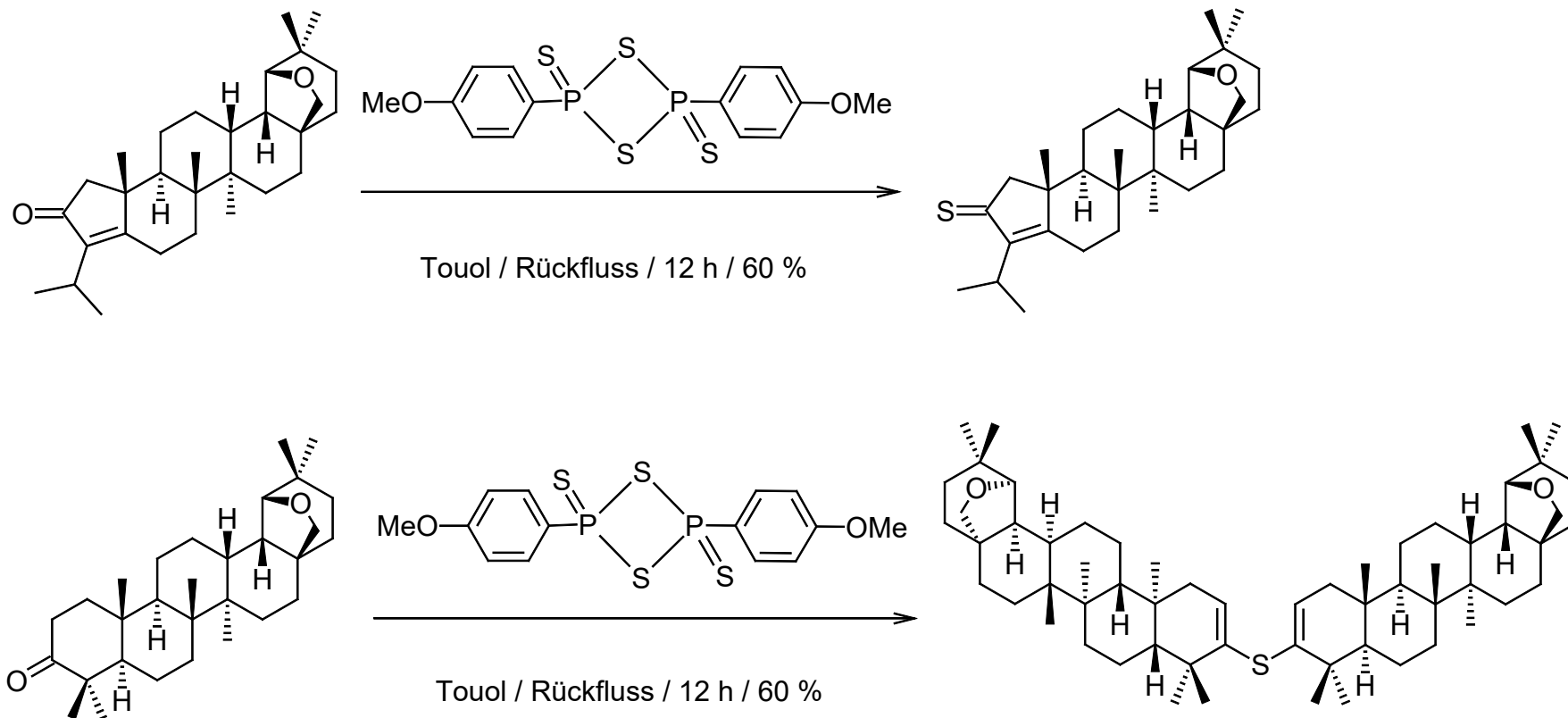


- Beim Erhitzen zerfällt es in zwei Hälften, die als Phosphor-Schwefel-Ylide aufgefasst werden können.
- Der Mechanismus der Reaktion verläuft vermutlich analog zur Wittig-Reaktion konzertiert über eine [2+2]-Cycloaddition.



- 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



- **Neu: 1) Direkte Oxidation von Silylethern zu Aldehyden und Ketonen**

Neu: 9. Synthese von Phenolen

Neu: 9.1. Hocksche Phenolsynthese

9.2. Phenolverkochung

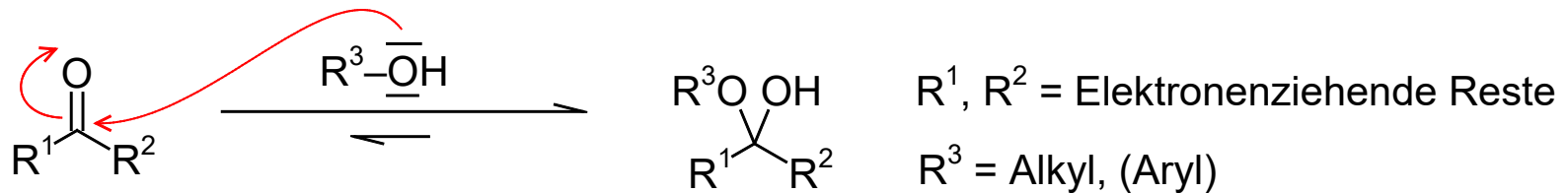
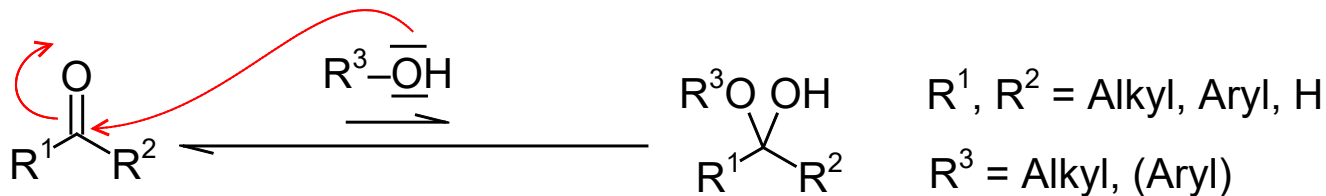
9.3. Hartwig-Hydroxylierung (Brombenzol, Pd(dba)₂, tBuXPhos, KOH, Dioxan, 80°C

.....

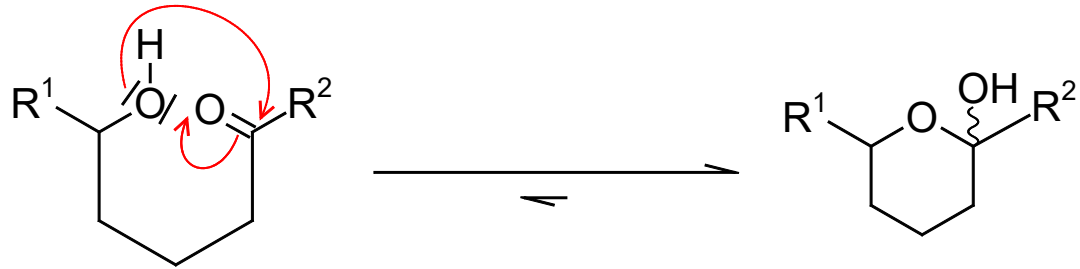
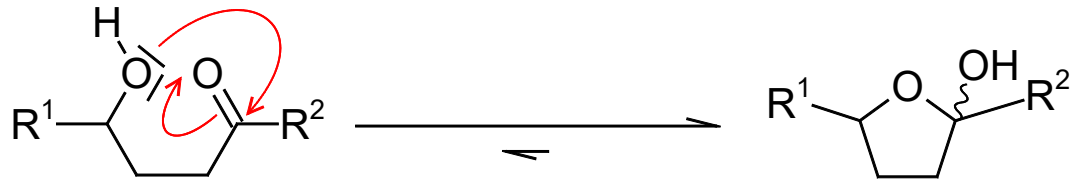
9. Synthese von Halbacetalen, Acetalen und Dithioacetalen

9.1. aus Aldehyden und Ketonen und Alkoholen

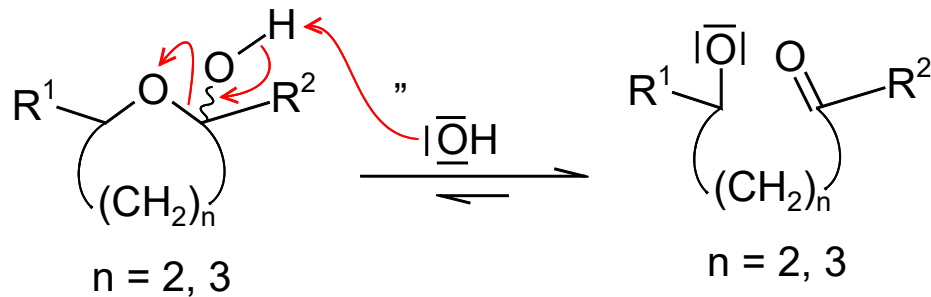
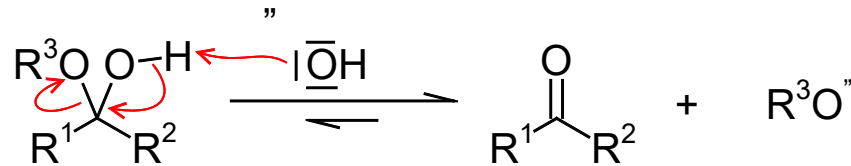
- Regel: offenkettige Halbacetale sind *instabil!* Ausnahmen???



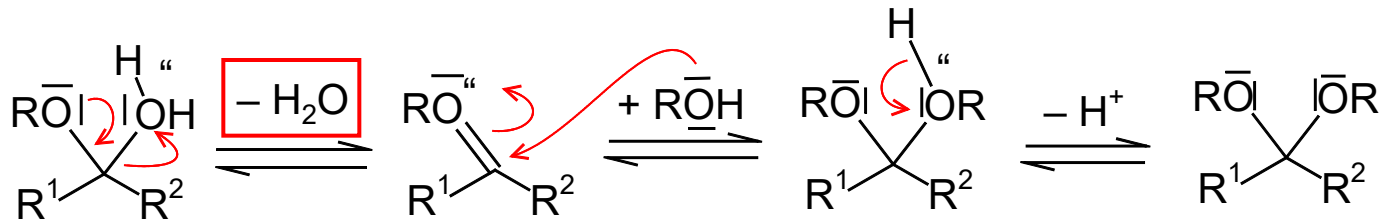
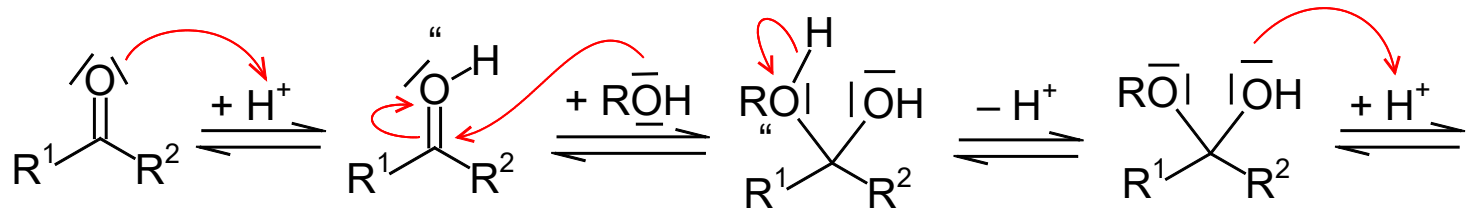
- Cyclische Halbacetale (werden oft auch als *Lactole* bezeichnet) sind *stabil*, wenn sie *fünf oder sechs Ringglieder aufweisen*. Typisches Beispiel: Glucose (Gleichgewicht mit der offenkettigen Form).



- In Gegenwart von Basen sind *alle Halbacetale instabil* und zerfallen in ihre Bestandteile (Gleichgewichtsreaktion).

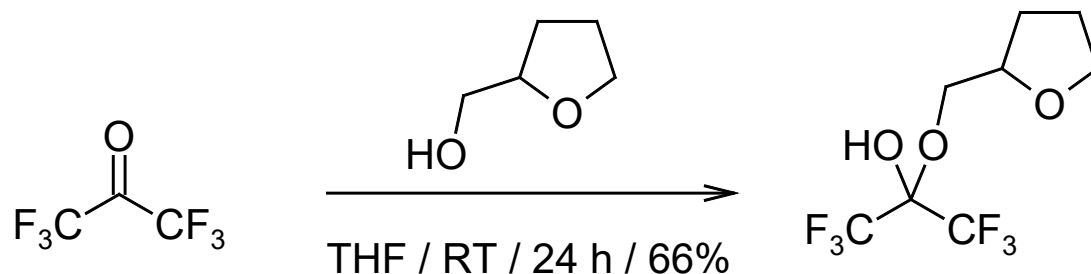


- Mit 2 Äquivalenten Alkohol reagieren Aldehyde und Ketone zu Acetalen. Alle Schritte sind Gleichgewichtsreaktionen, die **durch Entfernen von Wasser** auf die Seite des Acetals verschoben werden.



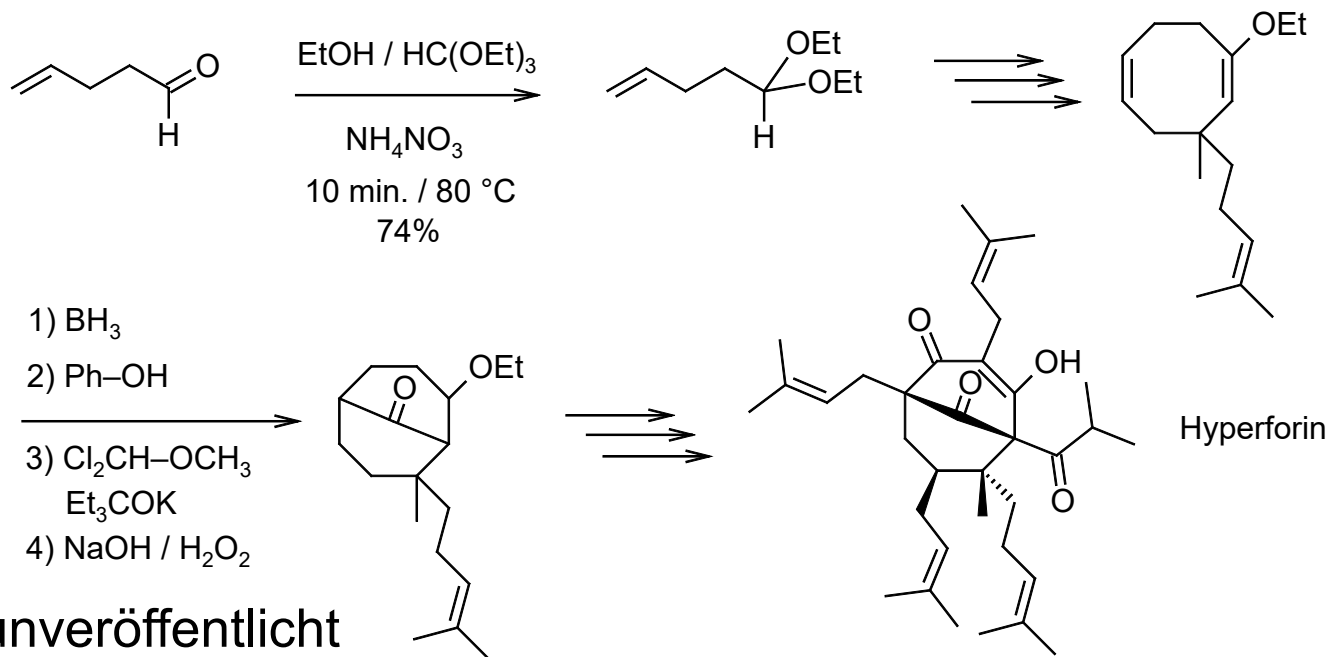
- Zur Herstellung von Ethylacetalen setzt man Aldehyde und Ketone häufig mit cat. Mengen H^+ in Ethanol um und setzt *Orthoester* (z.B. Ameisensäureorthoethylester oder Essigsäureorthoethylester) zu. Die *Orthoester* wirken als *wasserentziehende Mittel* und setzen dabei zusätzlich noch Ethanol frei.
- Als Säure verwendet man H_2SO_4 , pTsOH oder Camphersulfonsäure, aber auch schwache Säuren wie PPTS, NH_4NO_3 oder auch schwache Lewis-Säuren.

Beispiel: 1) Synthese von stabilen offenkettigen Halbacetalen



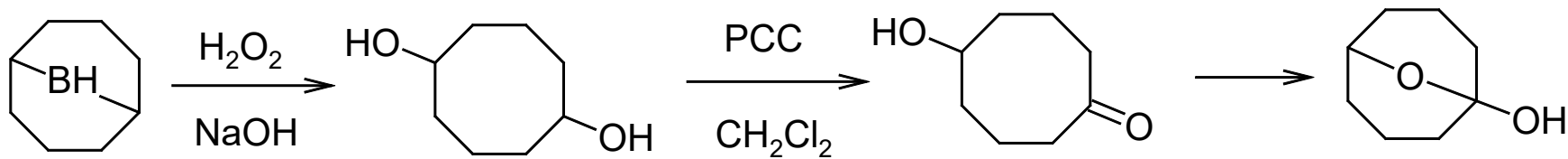
H. Lateef et al., *J. Fluorine Chem.* **104**, 167-171 (2000).

Beispiel: 2) Teilschritt eines Versuchs zur Totalsynthese von PPAPs



E. Feidt, unveröffentlicht

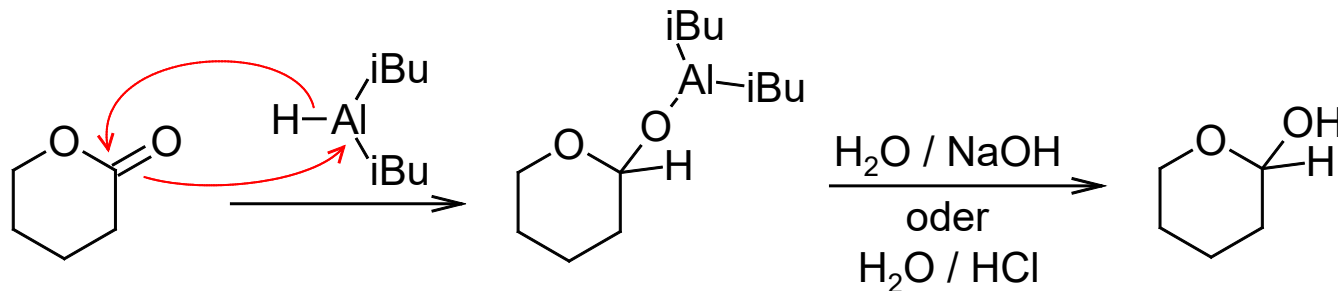
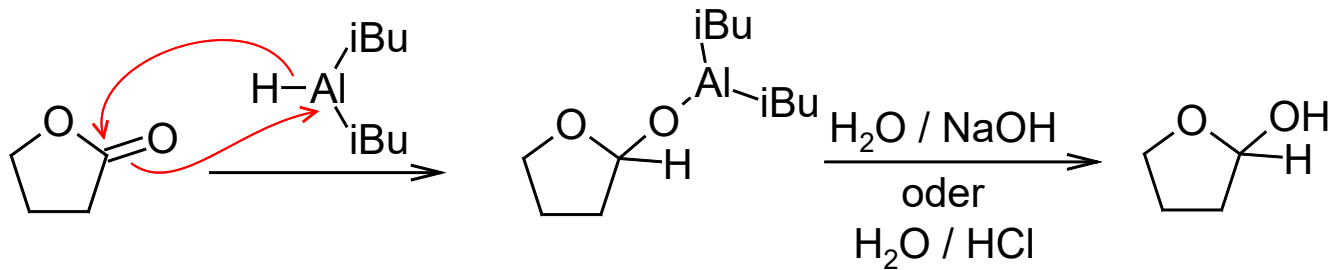
Beispiel: 3) Synthese eines stabilen cyclischen Halbacetals



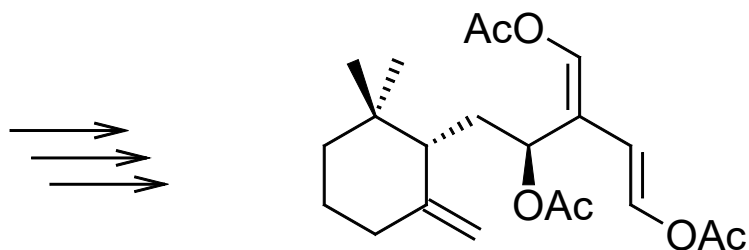
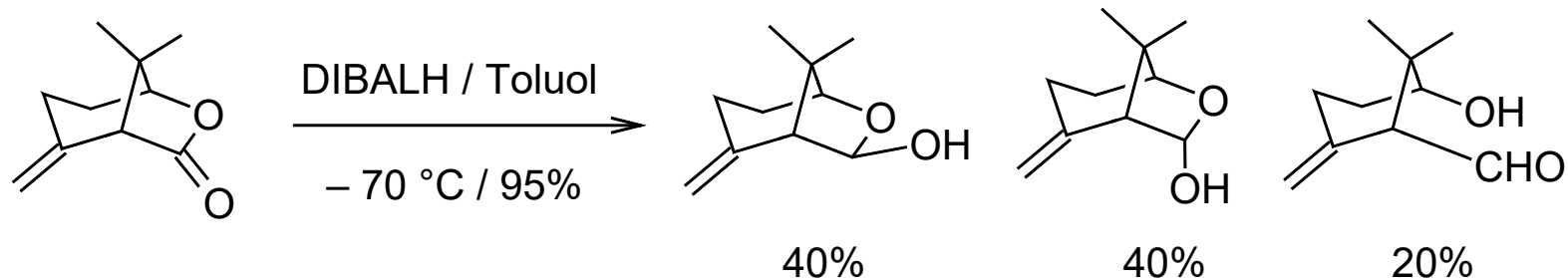
P. H. Singh et al., *J. Mol. Struct.* **685**, 139-145 (2004).

9.2. aus Lactonen durch Reduktion

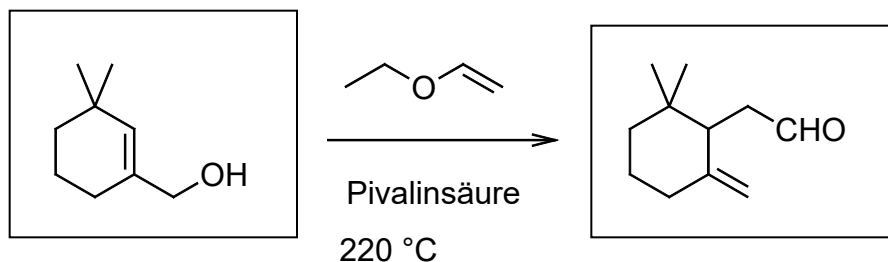
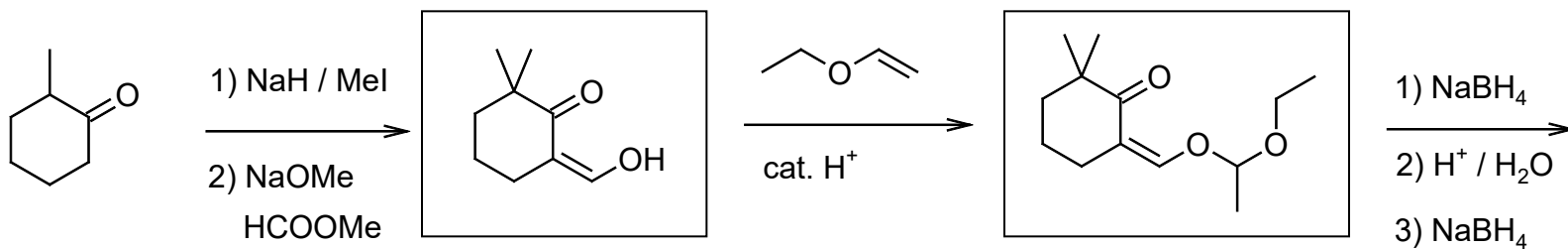
- Analog zu der Reduktion von Estern zu Aldehyden lassen sich Lactone zu Lactolen (= cyclische Halbacetale) reduzieren.
- Weil cyclische Halbacetale nur stabil sind, wenn sich 5- oder 6-gliedrige Ringe ausbilden können, funktioniert diese Reaktion auch nur bei 5- und 6-gliedrigen Lactonen.
- Geeignete Reduktionsmittel: DIBALH bei tiefen Temperaturen, $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ bei tiefen Temperaturen.

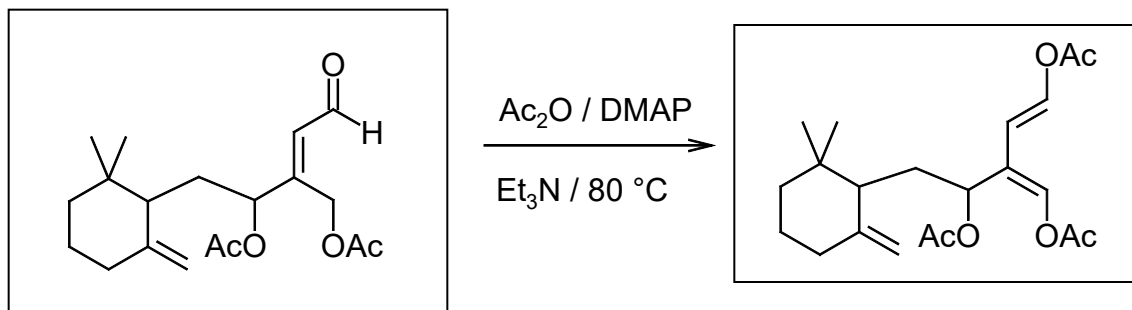
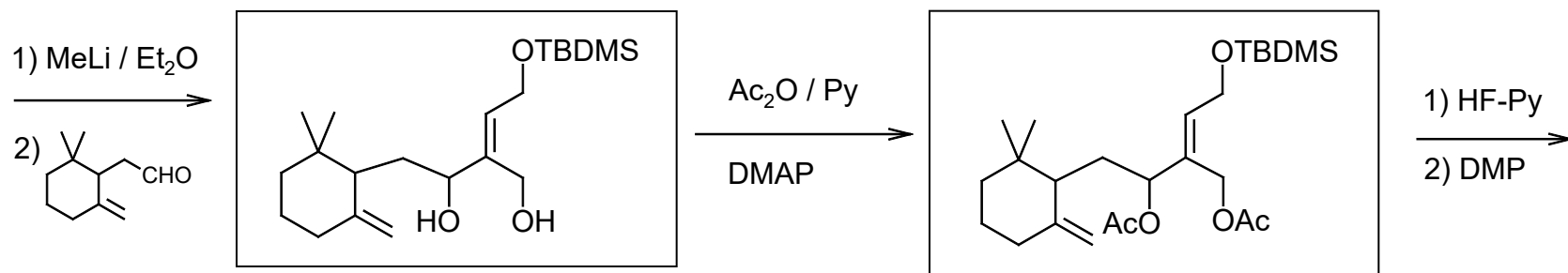
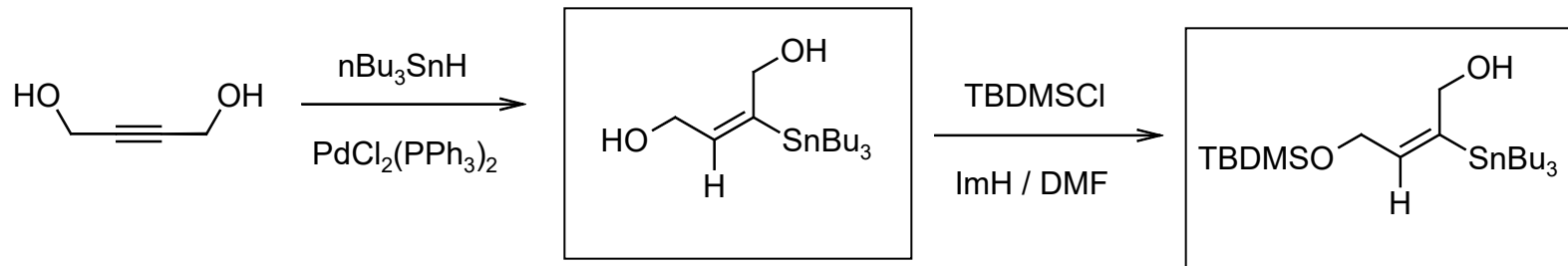


Beispiel: Teilschritt aus der Synthese Crispatenin



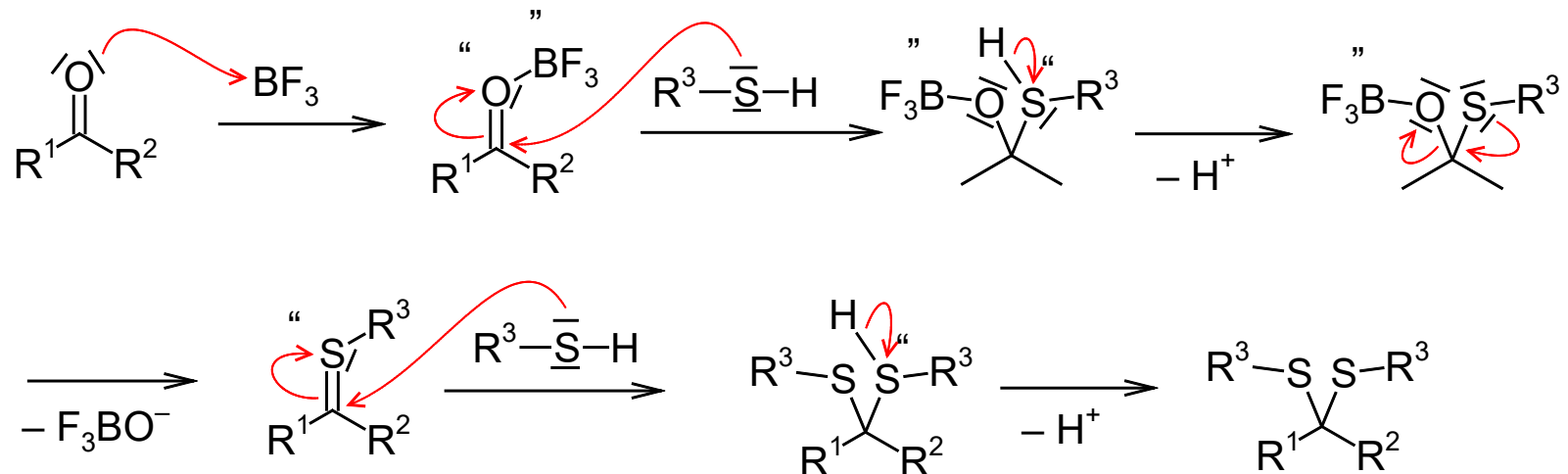
Abwehrstoff der Alge *Elysia crispata*
gegen Fraßfeinde.

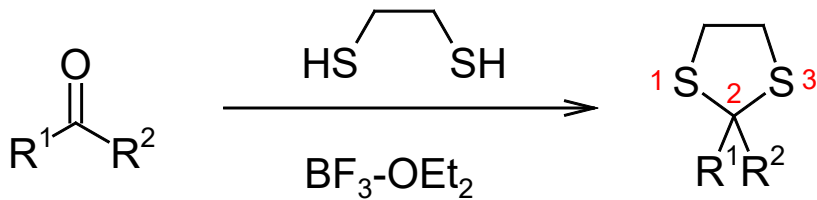




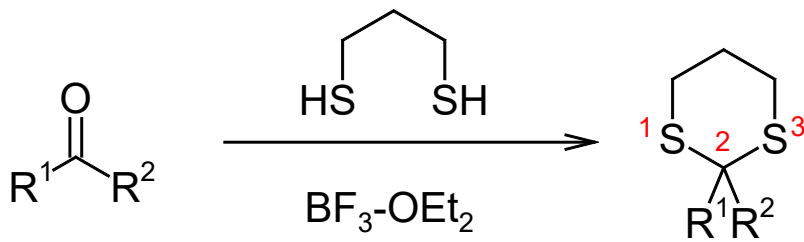
9.3. aus Aldehyden und Ketonen und Thiolen

- Thiole reagieren mit Aldehyden und Ketonen zu Thioacetalen. Üblicherweise wird die Reaktion in Gegenwart von Lewis-Säuren zur Aktivierung durchgeführt. Aber auch mit Toluolsulfonsäuren als Katalysator entstehen Thioacetale.
- Mit 1,2-Dithiolen entstehen 1,3-Dithiolane (5-gliedrige cyclische Thioacetale).
- Mit 1,3-Dithiolen entstehen 1,3-Dithiane (6-gliedrige cyclische Thioacetale).





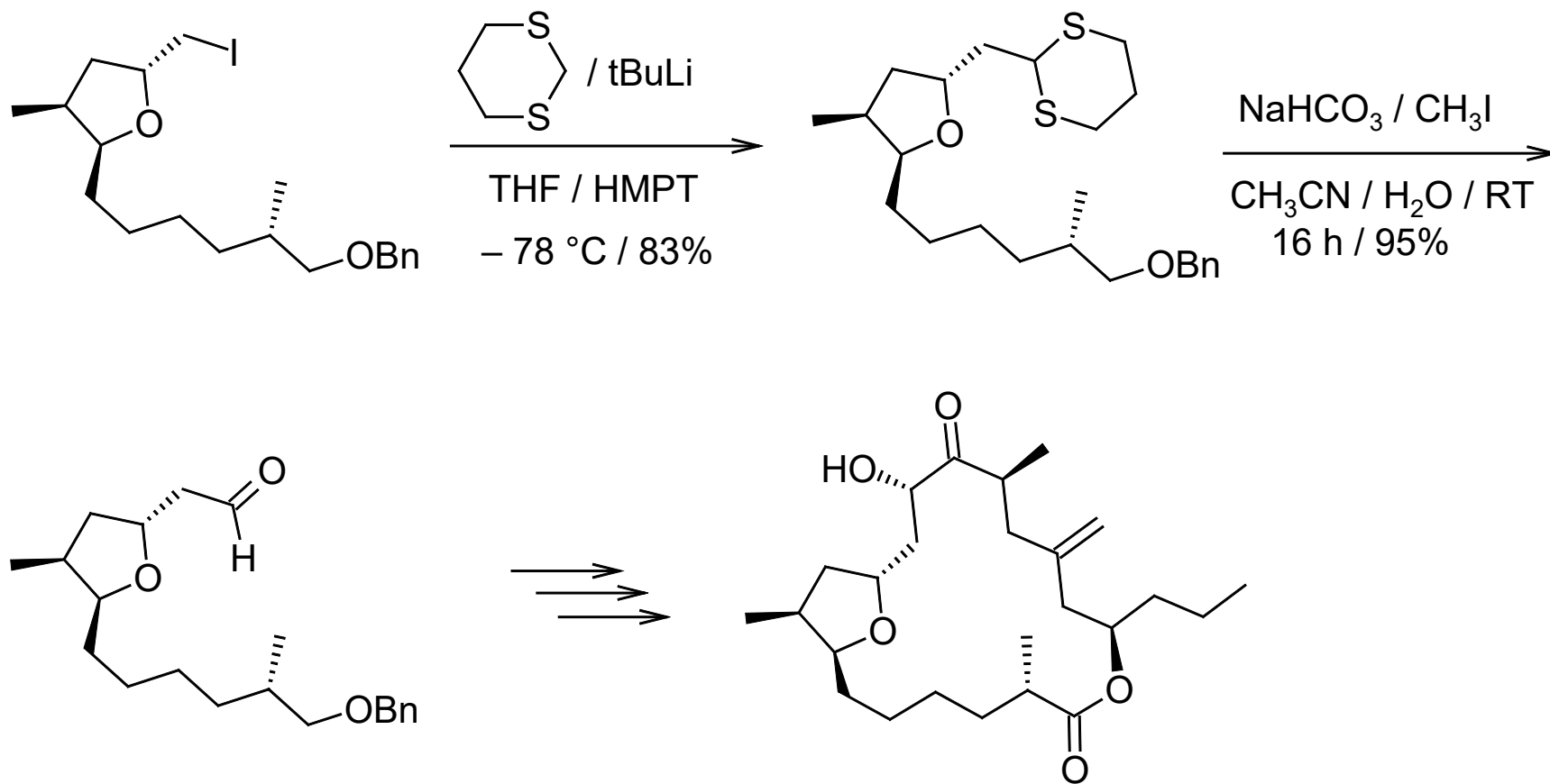
1,3-Dithiolan, **olan** deutet in der Heterocyclen-Nomenklatur auf einen vollständig gesättigten 5-Ring hin.



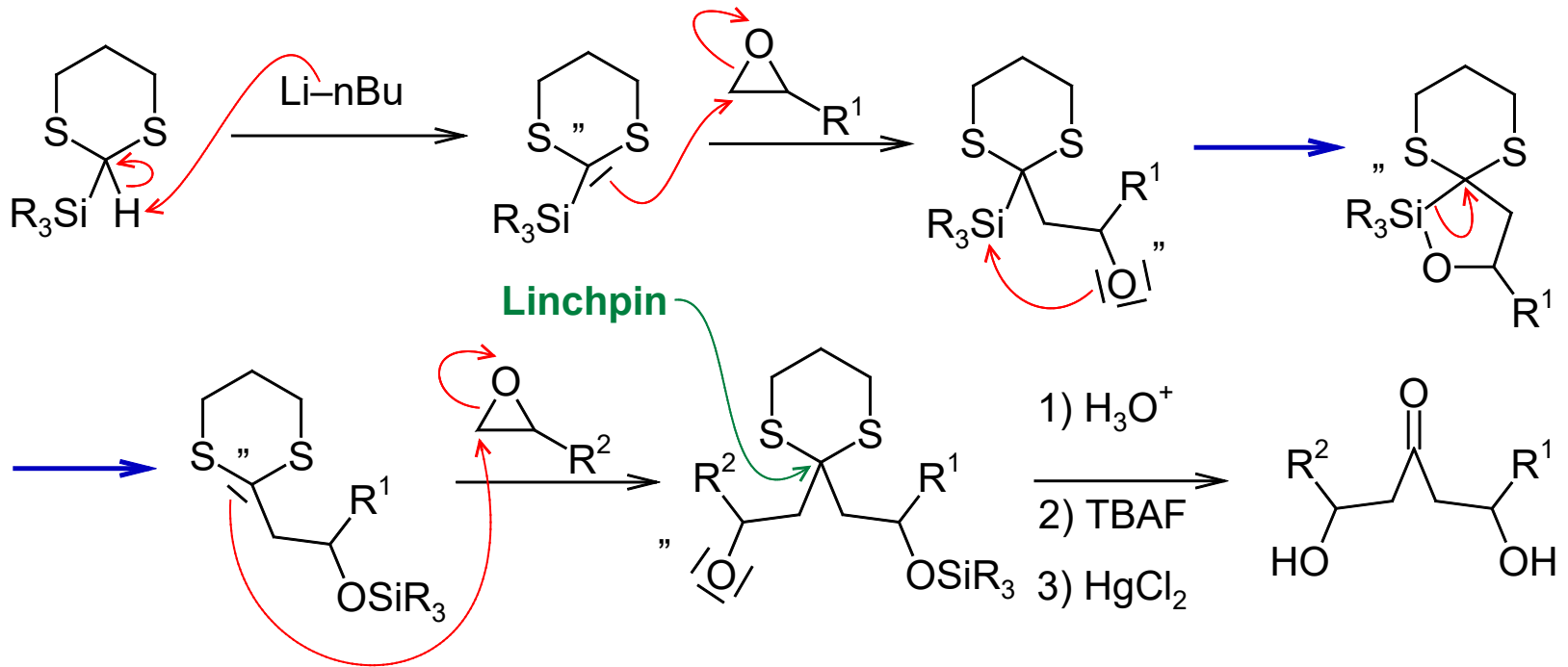
1,3-Dithian, **an** deutet in der Heterocyclen-Nomenklatur auf einen vollständig gesättigten 6-Ring hin.

- Thioacetale werden üblicherweise als Schutzgruppen für Aldehyde und Ketone verwendet, die in Gegenwart von Acetalen mit $HgCl_2/H_2O$ gespalten werden können (Acetale und Thioacetale sind zueinander orthogonale Schutzgruppen).
- Thioacetale von Aldehyden können umgepolt werden ($pK_S = 31-37$) und fungieren dann als Acyl-Anion-Äquivalent (Corey-Seebach-Umpolung)

Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Amphidinolid T3



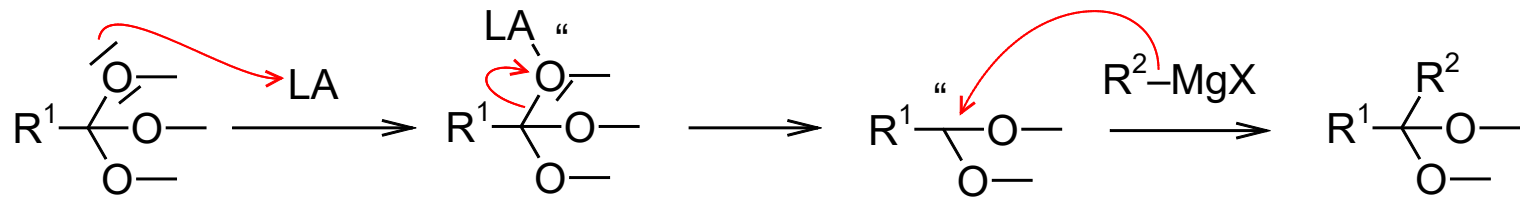
- Verwandte Reaktion: Smith-Tietze-Linchpin-Reaktion (Linchpin = Angelpunkt, Aufhängung, Drehpunkt).
- Ein 2-Trialkylsilyl-1,3-Dithian wird deprotoniert (Umpolung!) und dann mit einem Epoxid umgesetzt. Nach spontaner Umlagerung der Silylgruppe von C nach O (Brook-Umlagerung) bildet sich wieder ein deprotoniertes Dithian, das mit einem weiteren Epoxid (oder einem anderen Elektrophil) umgesetzt werden kann.



→ Brook-Umlagerung (C-Si → O-Si)

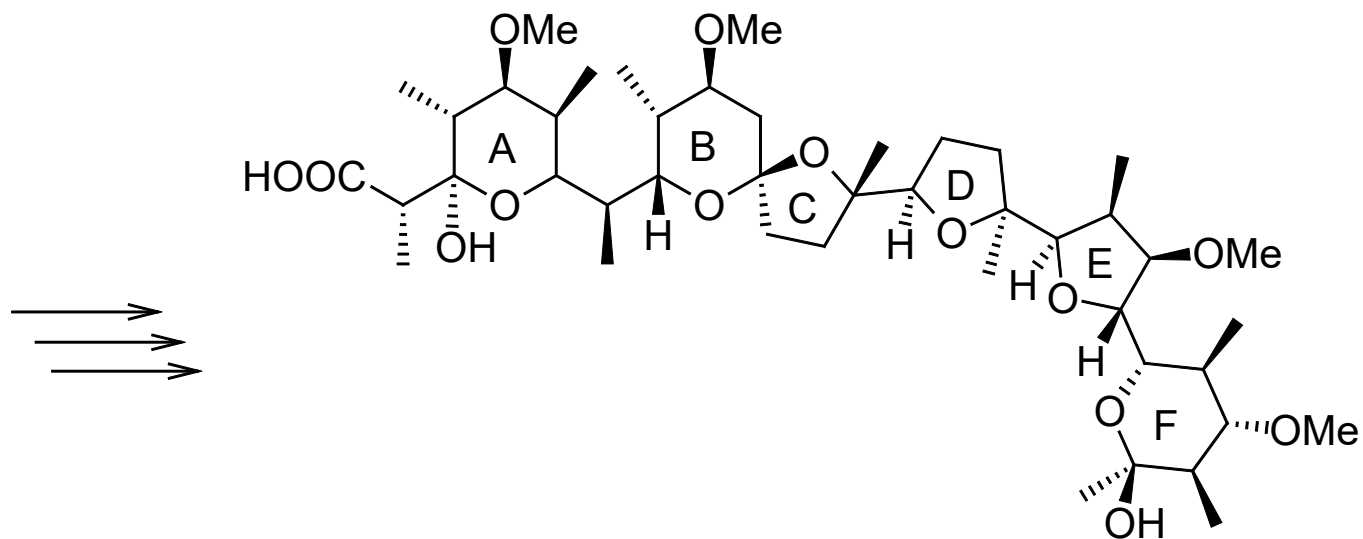
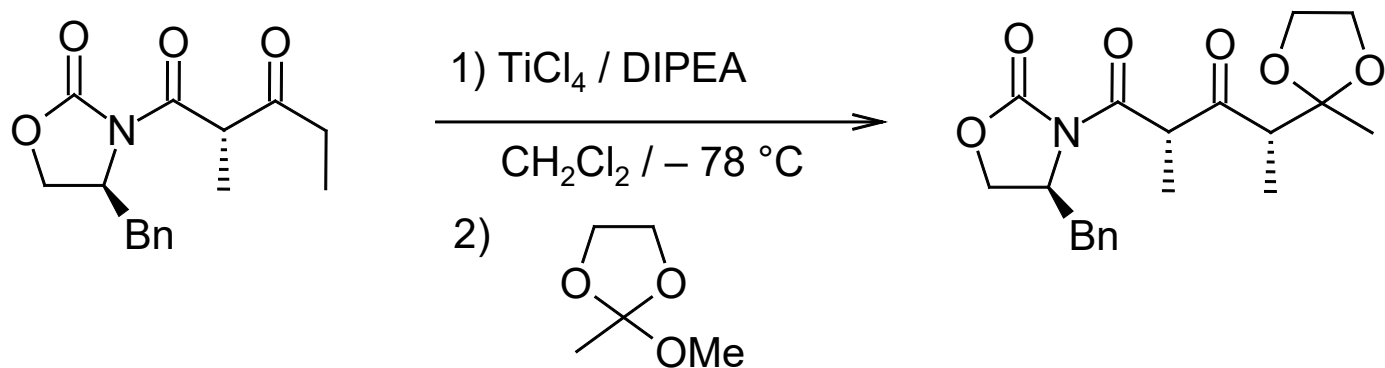
9.4. aus Ortho-Estern durch nucleophile Substitution

- Ortho-Ester können durch Grignard-Reagenzien in Acetale überführt werden. Statt Grignard-Reagenzien können auch Lithiumorganische Reagenzien oder Lithiumenolate in Gegenwart einer Lewis-Säure verwendet werden.



- Wenn keine zusätzlichen Lewis-Säuren zugesetzt werden, dann fungiert das Metall der metallorganischen Verbindung als Lewis-Säure.

Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Lonomycin A

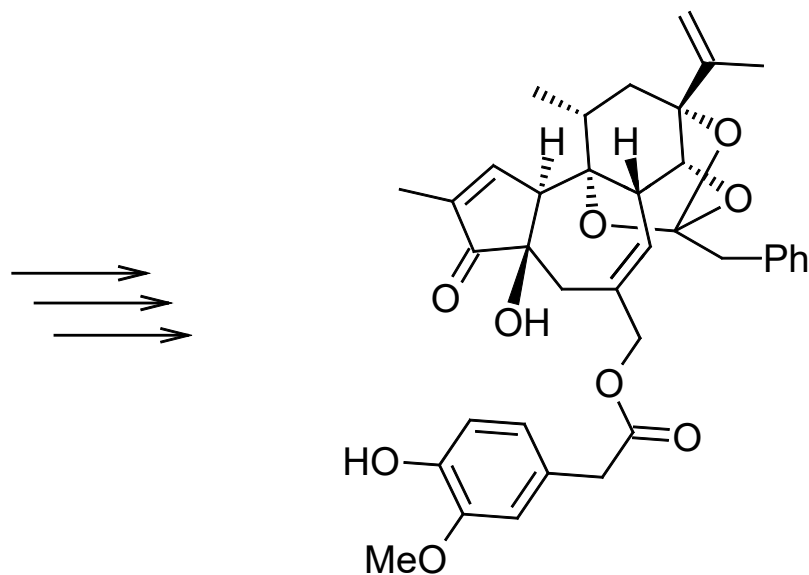
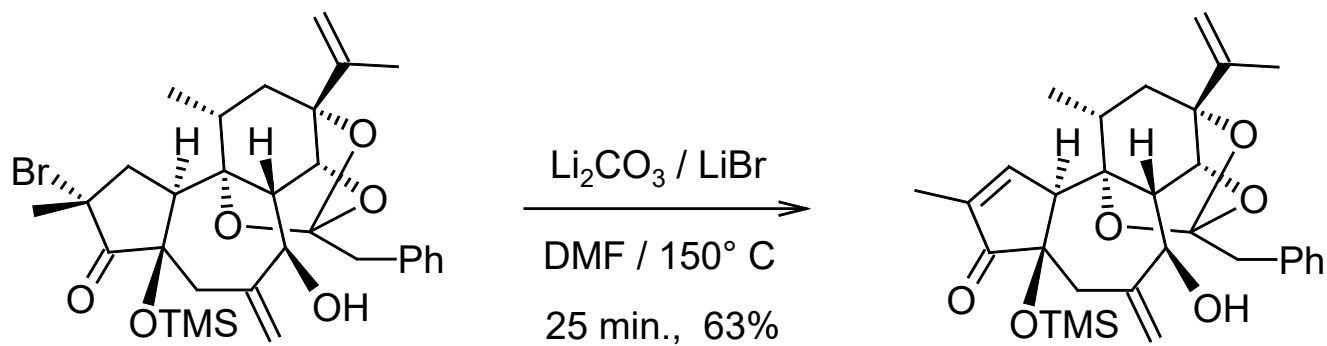


10. Synthese von α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen

10.1. aus Halogenketonen durch Eliminierung

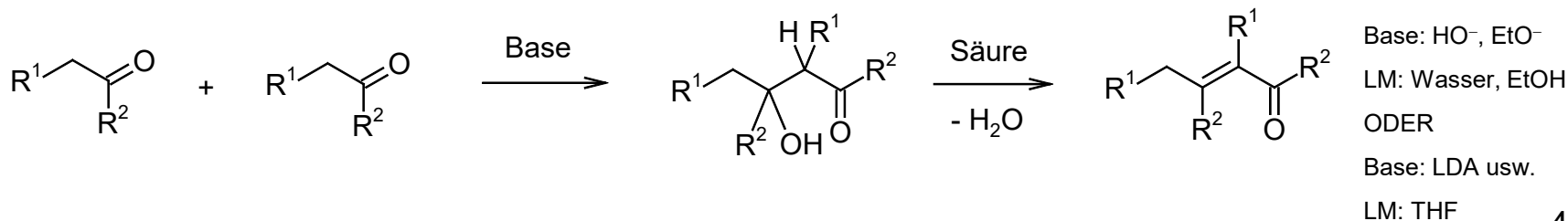
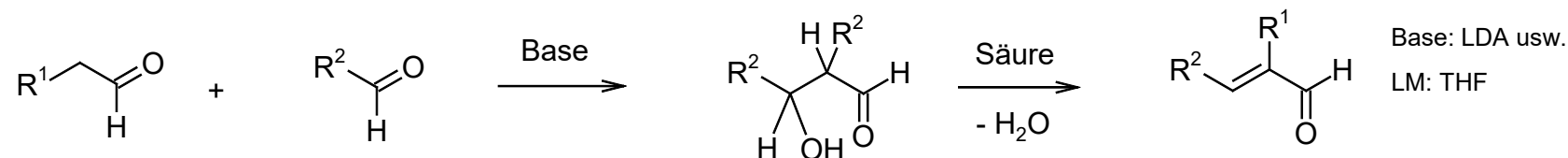
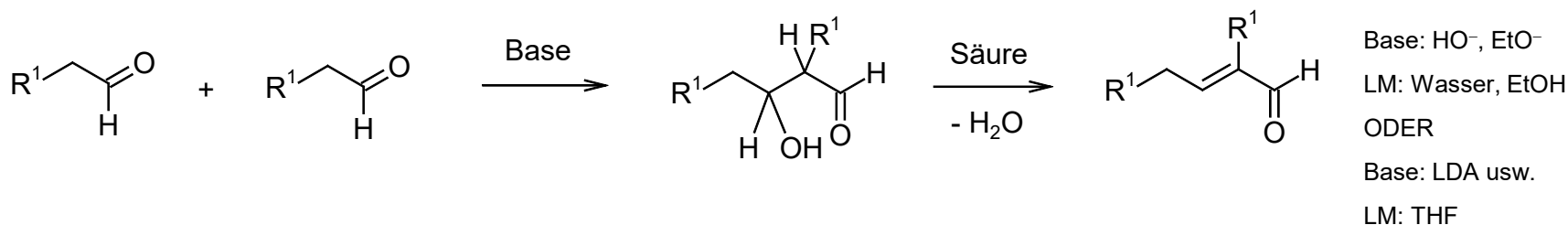
- Aus α - und β -Halogenketonen kann mit geeigneten Basen Halgenwasserstoff eliminiert werden.
- Eliminierung von β -Halogen geht leichter als Eliminierung von α -Halogen. Warum?
- Reaktivität der Halogene: $I > Br > Cl > F$
- Mechanismus: E2 oder E1cB
- Generell können auch andere Abgangsgruppen in α - oder β -Position zu Carbonylgruppen eliminiert werden. Oft unerwartete Nebenreaktion bei β -substituierten Ketonen mit Basen.

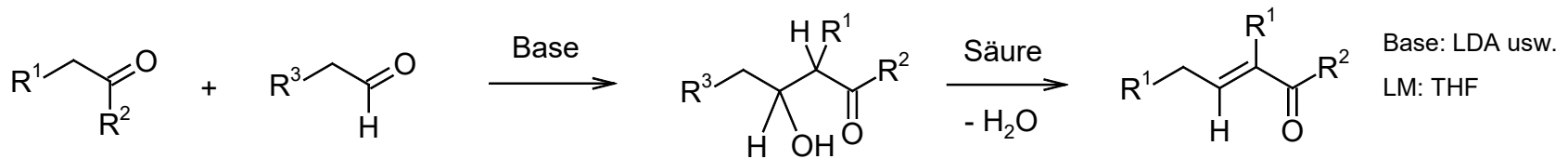
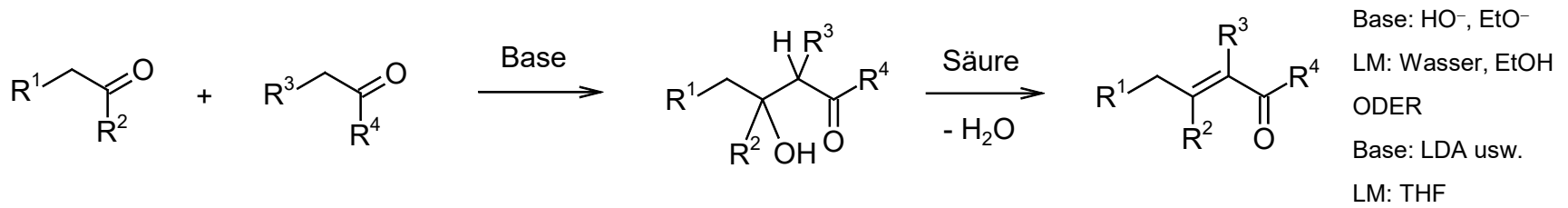
Beispiel: Teilschritt aus der Synthese von Resiniferatoxin



10.2. durch Aldolkondensation

- Aldolreaktionen kann man generell folgendermaßen durchführen: a) unter protischen Bedingungen oder b) unter aprotischen Bedingungen (i.d.R. in THF oder Ether bei -78°C)

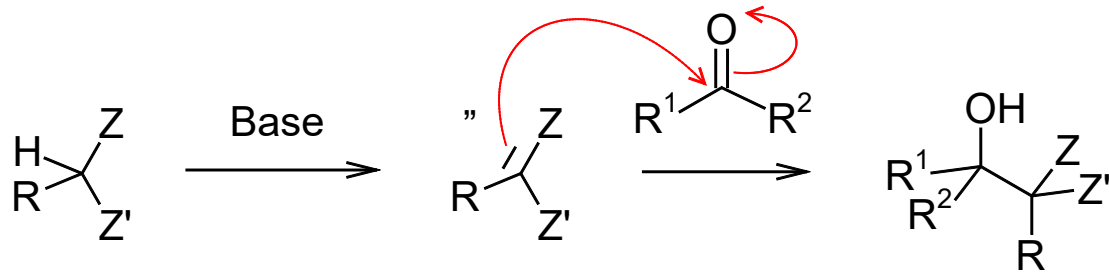




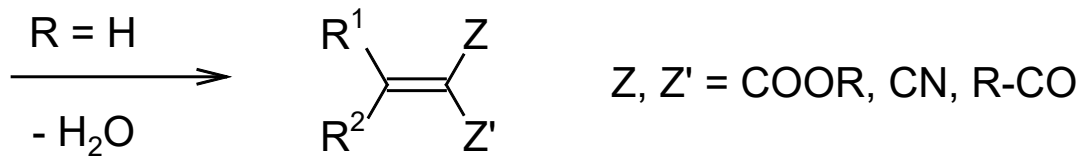
- Die Fälle 3 und 5 spielen heute die wichtigste Rolle. Aldolreaktionen kann man inter- oder intramolekular (\rightarrow Ringschluss) durchführen.
- Der Dehydratisierungsschritt erfolgt entweder basisch (i.d.R. unter drastischen Bedingungen = starke Base und Wärme) oder sauer (i.d.R. schonende Bedingungen = kat. H^+ und RT).
- Wichtig: bei der Aldol-Reaktion entstehen zwei neue stereogene Zentren. Das Produkt entsteht üblicherweise als Mischung von zwei Diastereomeren. Näheres dazu OC07 und OC09.

Verwandte Reaktionen:

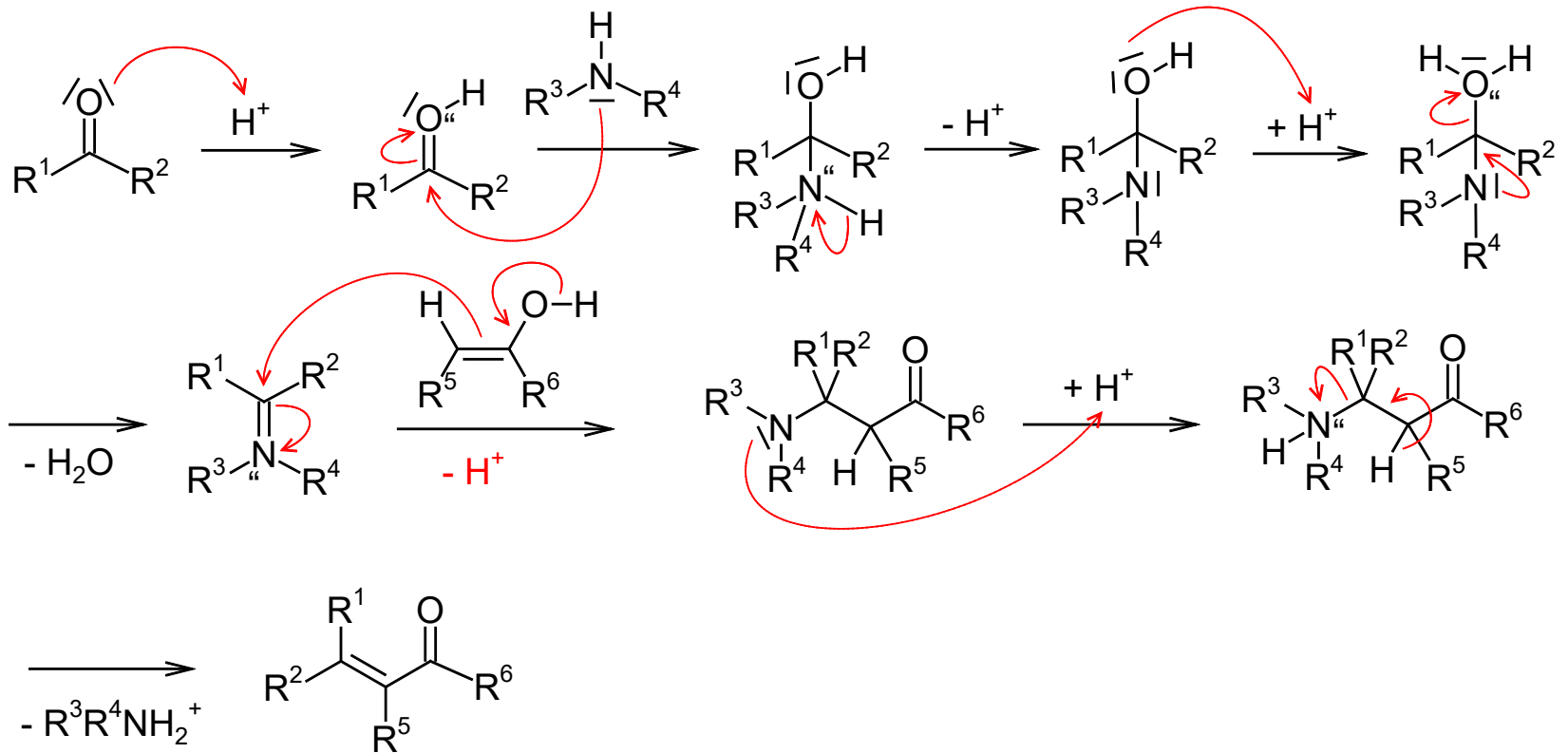
- Knoevenagel-Kondensation



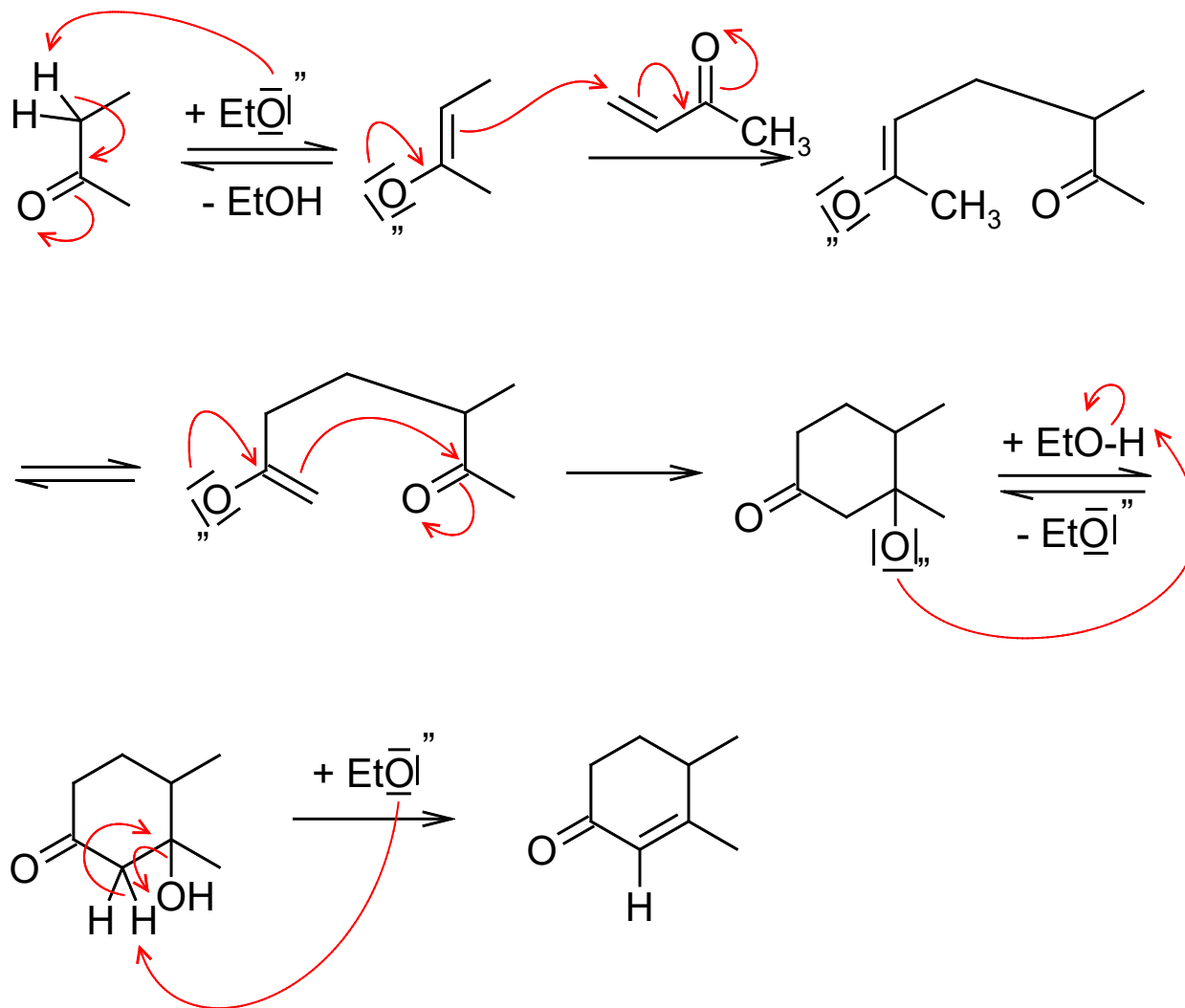
R, R¹, R² = Alkyl, Aryl, H



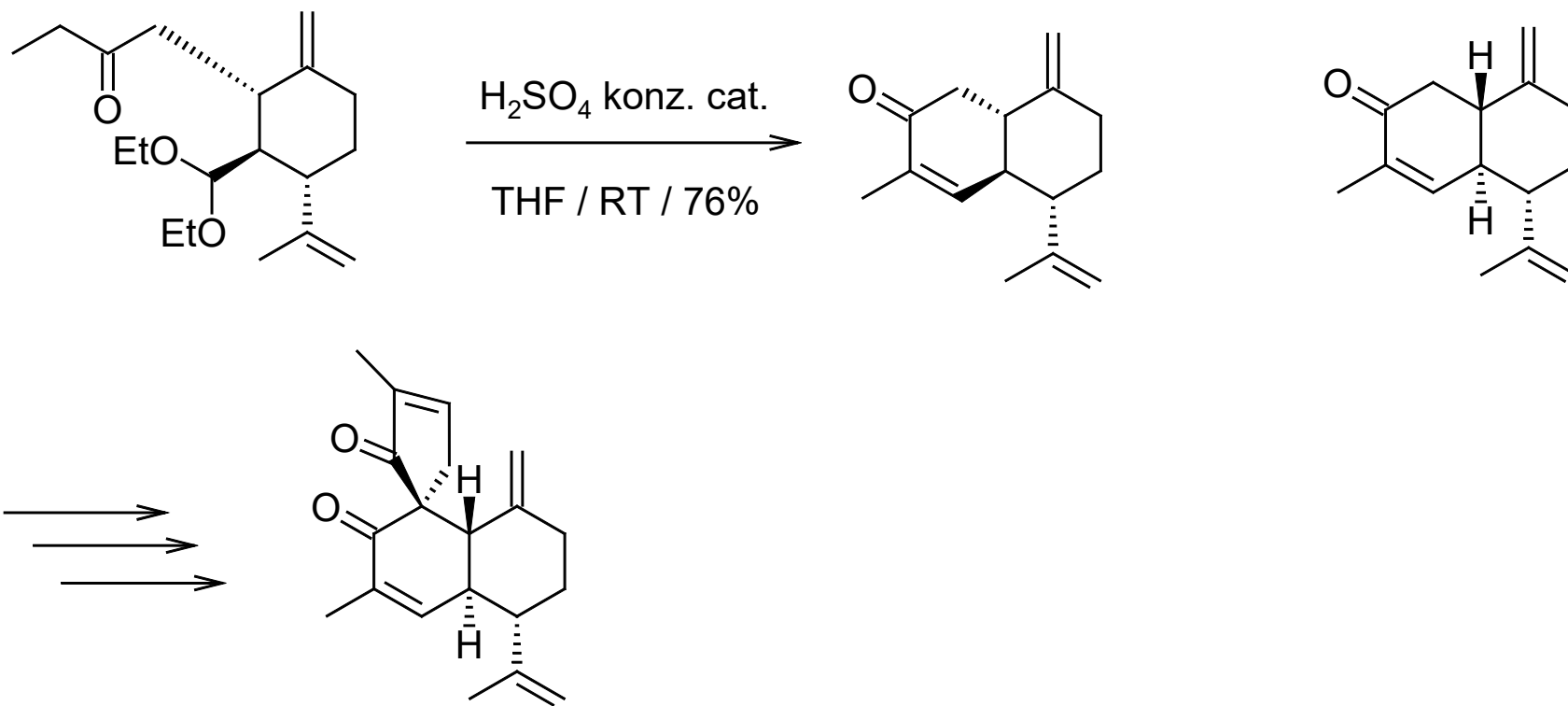
• Mannich-Reaktion



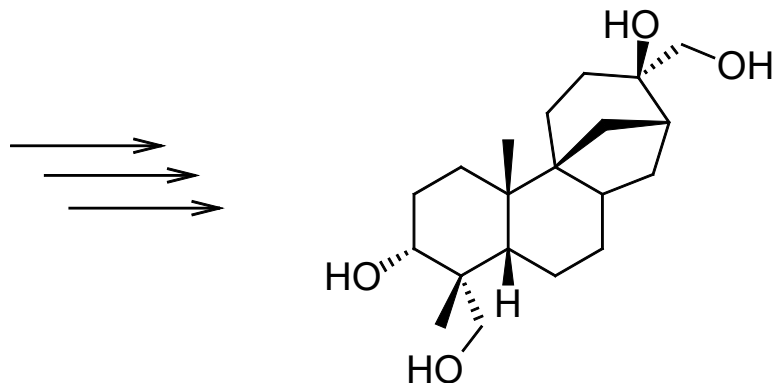
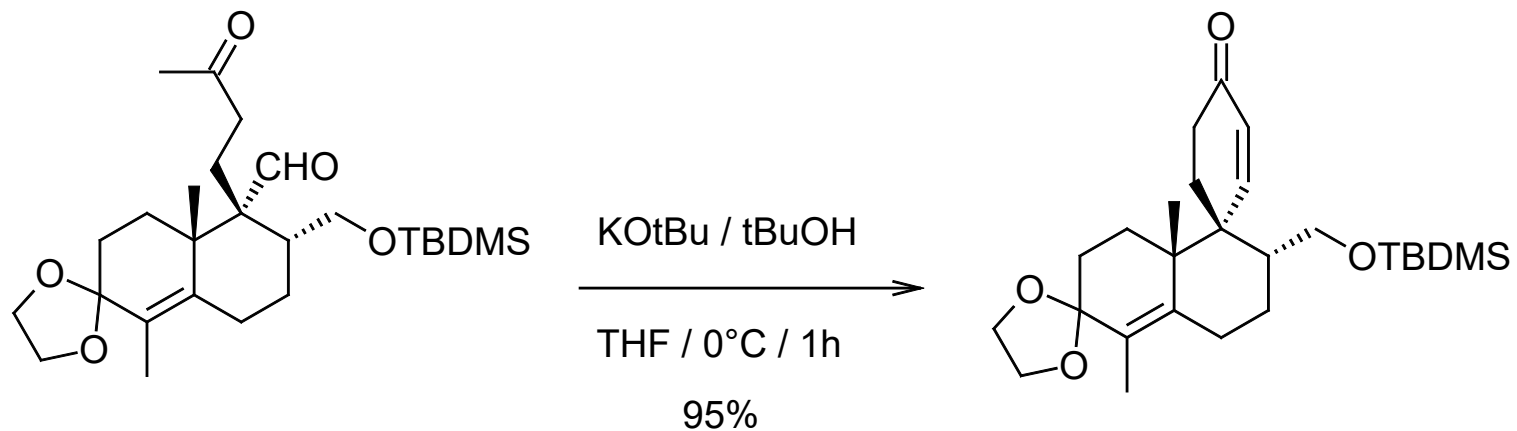
- Robinson-Annellierung (engl.: Robinson-Annulation)



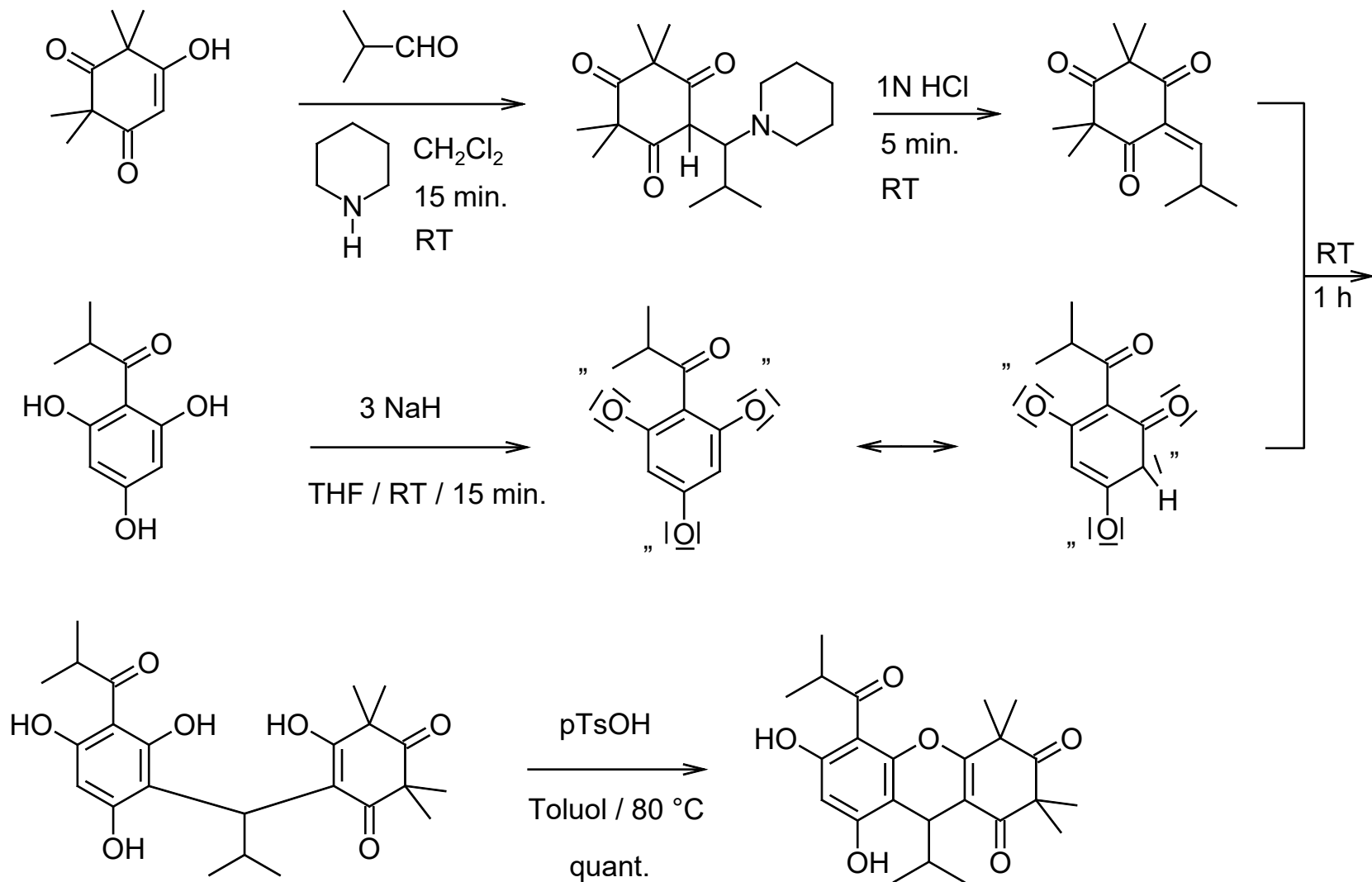
Beispiel: 1) Teilschritt aus der Synthese von (+)-ent-Spirocurcason



Beispiel: 2) Teilschritt aus der Synthese von Aphidicolin



Beispiel: 3) Teilschritt aus der Synthese von Myrtucommulon B



10.3. aus Aldehyden und Ketonen durch α -Phenylselenierung und Eliminierung

- Engman-Variante nicht vergessen

10.4. aus Alkenen durch Oxidation in Allylstellung

.

10.5. durch Meyer-Schuster-Umlagerung

.

11. Synthese von Hydroxyaldehyden und Hydroxyketonen

11.1. durch Corey-Seebach-Reaktion

.

11.2. aus Halogenketonen durch Hydrolyse

.

11.3. aus α,β -Epoxyaldehyden oder α,β -Epoxyketonen durch nucleophile Substitution

- Auch Molander-Reduktion mit SmI_2 nicht vergessen!

11.4. aus Enolaten oder Silylenolethern durch Oxidation

- Rubottom-Oxidation
- Davis-Oxidation
- Mimoun-Vedejs-Oxidation MoOPH / Ley-Variante
-

11.5. aus Aldehyden durch Benzoinkondensation

.

11.6. aus Estern durch Acyloinkondensation

.

11.7. aus Aldehyden und Ketonen durch Aldol-Reaktion

•

11.8. aus Epoxiden durch Oxidation

.

11.9. durch Baylis-Hillman-Reaktion

.

12. Synthese von Carbonsäuren

12.1. aus primären Alkoholen durch Oxidation

•

12.2. aus Aldehyden durch Oxidation

.

12.3. aus Ketonen durch Baeyer-Villiger-Oxidation und Hydrolyse

-

12.4. aus Grignard-Verbindungen und CO₂

- auch Kolbe-Schmitt nicht vergessen!!! dto ortho-Lithiierung!

12.5. aus Carbonsäurederivaten durch Hydrolyse

.

12.6. aus Aldehyden durch Cannizzarro-Reaktion

- Auch Claisen-Tischtschenko-Reaktion nicht vergessen

12.7. durch Favorskii-Umlagerung

•

12.8. durch Arndt-Eistert-Reaktion

.

13. Synthese von Carbonsäurechloriden

13.1. aus Carbonsäuren und anorganischen oder organischen Säurechloriden

•

13.2. aus Aldehyden und Halogenen

•

14. Synthese von Carbonsäureanhydriden

14.1. aus Carbonsäuren durch Dehydratisierung

•

14.2. aus Carboxylaten und Carbonsäurechloriden

.

14.3. aus aus Carbonsäuren und Carbonsäureanhydriden

-

15. Synthese von Carbonsäureestern und Lactonen

15.1. aus Carbonsäuren und Alkoholen

- Steglich-Veresterung nicht vergessen!!!

15.2. aus Estern durch Umesterung

.

15.3. aus Carbonsäurechloriden oder Carbonsäureanhydriden und Alkoholen

- Hier auch Yamaguchi-Macrolactonisierung!!!

15.4. aus Ketonen durch Baeyer-Villiger-Oxidation

.

15.5. aus Arylketonen durch Dakin-Reaktion

.

15.6. aus Aldehyden durch Claisen-Tischtschenko-Reaktion

•

15.7. aus α -Halogenketonen durch Favorskii-Umlagerung

•

15.8. aus Alkoholen durch Mitsunobu-Reaktion

.

15.9. aus Alkenen und Carbonsäuren

.

15.10. durch Oxidation von Ethern

.

15.11. durch Krapcho-Decarboxylierung von Malonsäurediestern

-

16. Synthese von Carbonsäureamiden und Lactamen

16.1. aus Carbonsäuren und Aminen

.

16.2. aus Carbonsäurehalogeniden und Aminen

.

16.3. aus Oximen durch Beckmann-Umlagerung

.

16.4. aus Isocyanaten und Grignard-Verbindungen

.

16.5. aus Nitrilen und Alkoholen

•

16.6. aus Ketenen und Aminen

•

16.7. durch Ugi-Reaktion

.

16.8. durch Macrolactamisierung

-

17. Synthese von α -Halogen-carbonsäuren

17.1. aus Carbonsäuren durch Hell-Vollhard-Zelinski-Reaktion

•

17.2. aus Aminosäuren durch Diazotierung und Halogenierung

•

17.3. aus Esterenolaten durch Halogenierung

.

18. Synthese von Hydroxycarbonsäurederivaten und Ketocarbonsäurederivaten

18.1. aus Halogencarbonsäuren durch Hydrolyse

.

18.2. aus Aminosäuren durch Diazotierung und Hydrolyse

•

18.3. aus Cyanhydrinen durch Hydrolyse

.

18.4. aus Esterenolaten durch Oxidation

- Davis, MoOPH, Rubottom

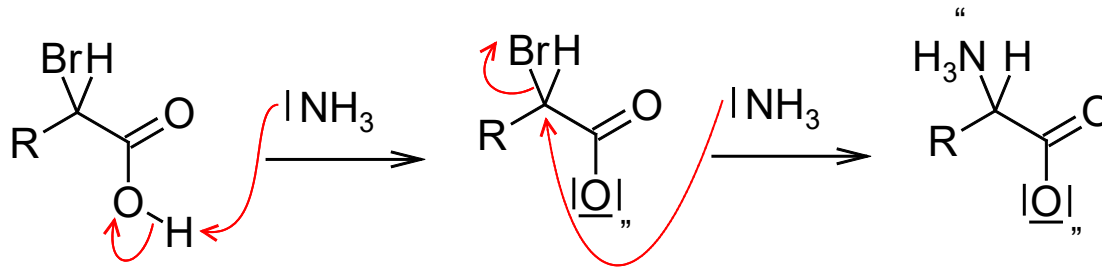
18.5. aus Estern durch Claisen-Kondensation

- Intramolekular: Dieckmann-Kondensation. Verwandte Reaktion: Thorpe-Ziegler-Reaktion (Keto-Nitrile)

19. Synthese von Aminosäuren

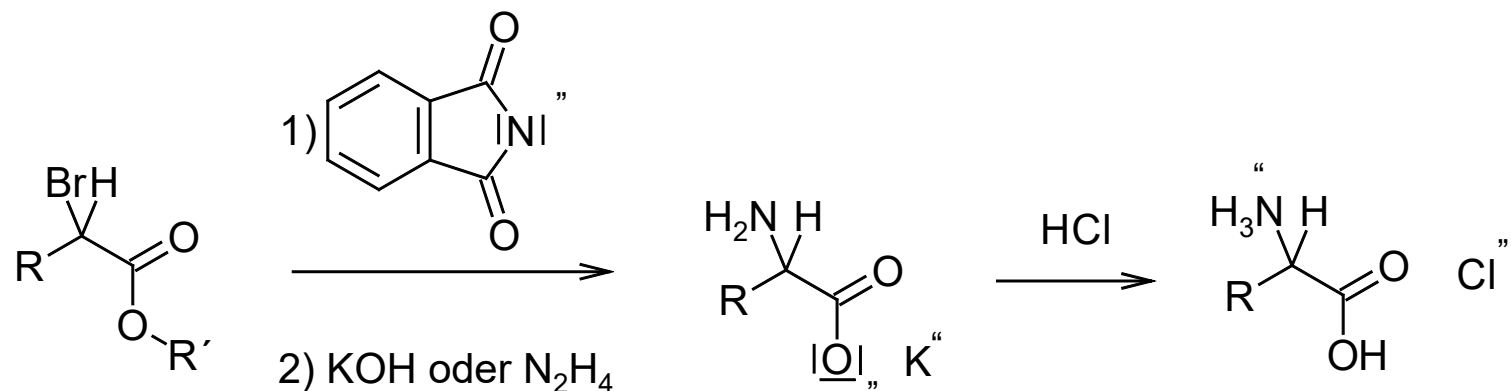
19.1. aus Halogencarbonsäuren durch Substitution

- α -Halogencarbonsäuren lassen sich mit großem Überschuss an Ammoniak (> 50 Äquivalente NH_3 bezogen auf die Halogencarbonsäure) und/oder Ammoniumcarbonat in die entsprechenden Aminosäuren überführen. Am besten funktionieren α -Bromsäuren, α -Chlorsäuren ergeben schlechtere Ausbeuten und α -Iodsäuren sind relativ instabil.

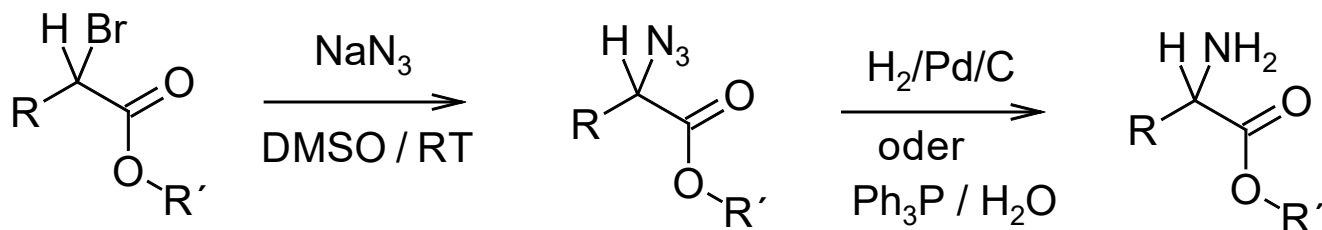


- Man kann die Aminosäuren entweder als Zwitterion (Isoelektrischer Punkt \Rightarrow geringste Löslichkeit in H_2O) oder nach Ansäuern mit HCl konz. als Hydrochlorid isolieren. Auf diese Weise wurden praktisch alle natürlichen Aminosäuren *racemisch* hergestellt. (*Enantioselektive* Synthese von Aminosäuren vgl. OC09).
- $\text{R} = \text{H}$, Alkyl, Benzyl; verzweigte Alkylreste \rightarrow schlechte Ausbeuten. 466

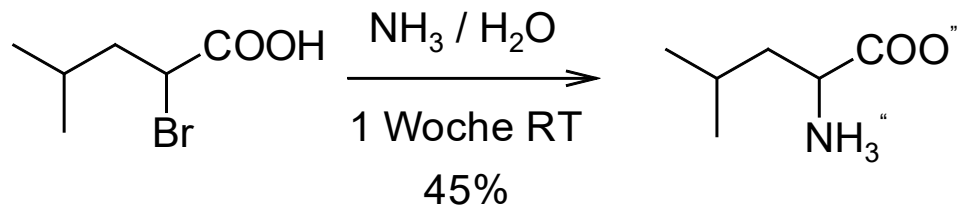
- Bei α -Halogencarbonsäureestern kann man die *Gabriel-Synthese* anwenden. Hydrolysiert man das Substitutionsprodukt alkalisch, dann erhält man direkt das entsprechende Salz der Aminosäure. Ansäuern liefert das Hydrochlorid der Aminosäure.



- Man kann das Halogen in α -Position (oder in beliebiger anderer Position) auch durch Azid substituieren und das Azid dann durch $H_2/Pd/C$ oder Staudinger-Reduktion zur Aminogruppe reduzieren. Wichtig: das Kohlenstoffgerüst der Halogencarbonsäure sollte mindestens 7 C-Atome besitzen, wenn man das Azid isolieren will. *Bei weniger als 7 C-Atomen sollte man das Azid nicht isolieren, sondern gleich roh weiter reduzieren.*

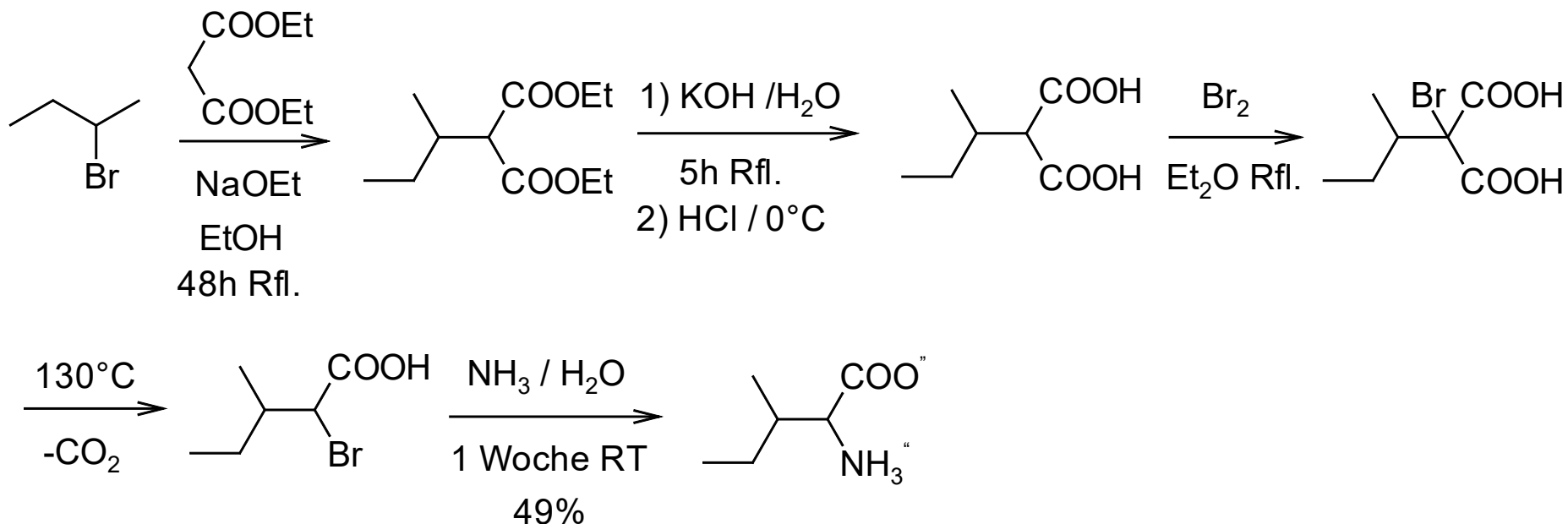


•Beispiel 1) Synthese von rac-Leucin (rac-Leu)



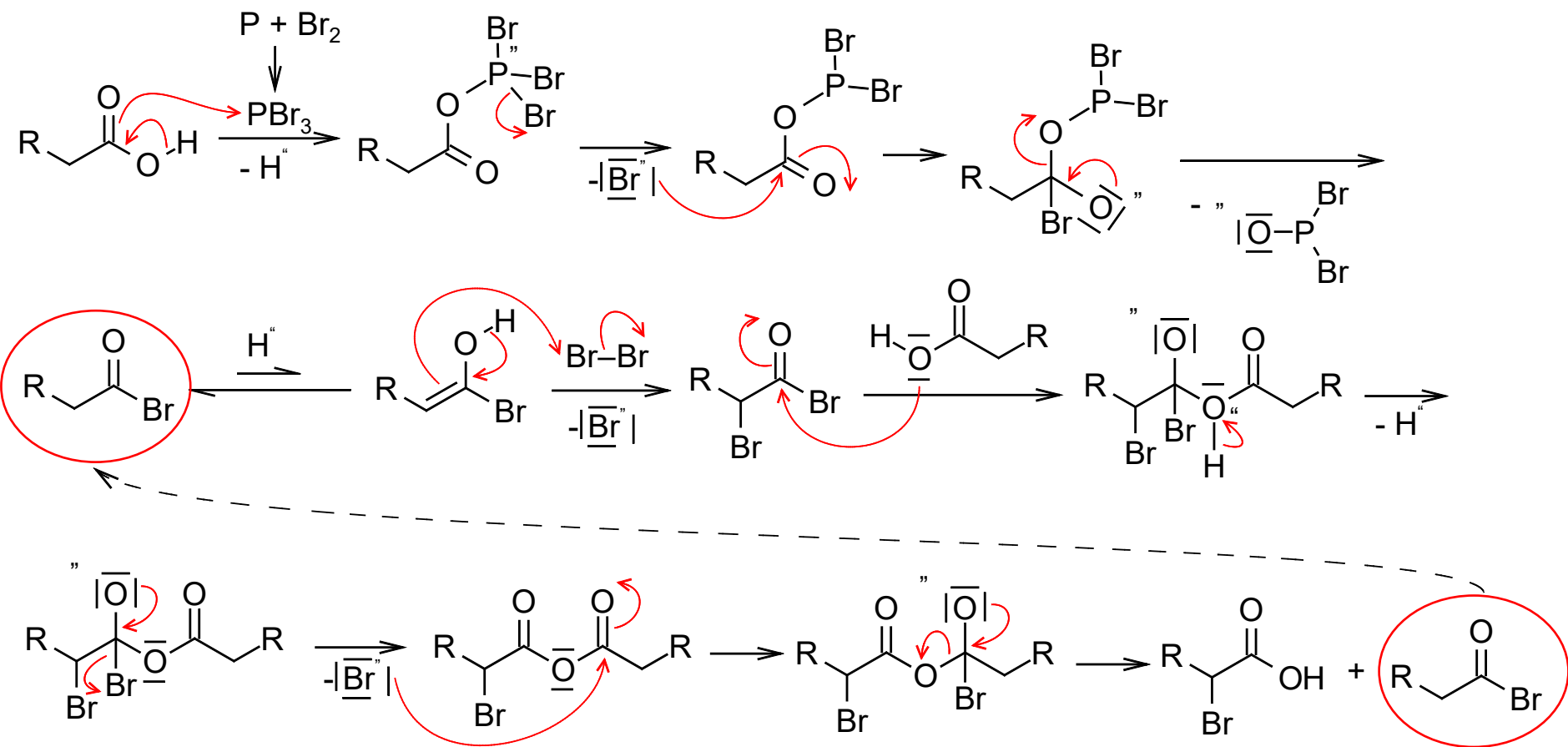
•C. S. Marvel, *Org. Synth.* **1941**, 21, 74-76.

•Beispiel 2) Synthese von rac-Isoleucin (rac-Ile)



•C. S. Marvel, *Org. Synth.* **1941**, 21, 60-63.

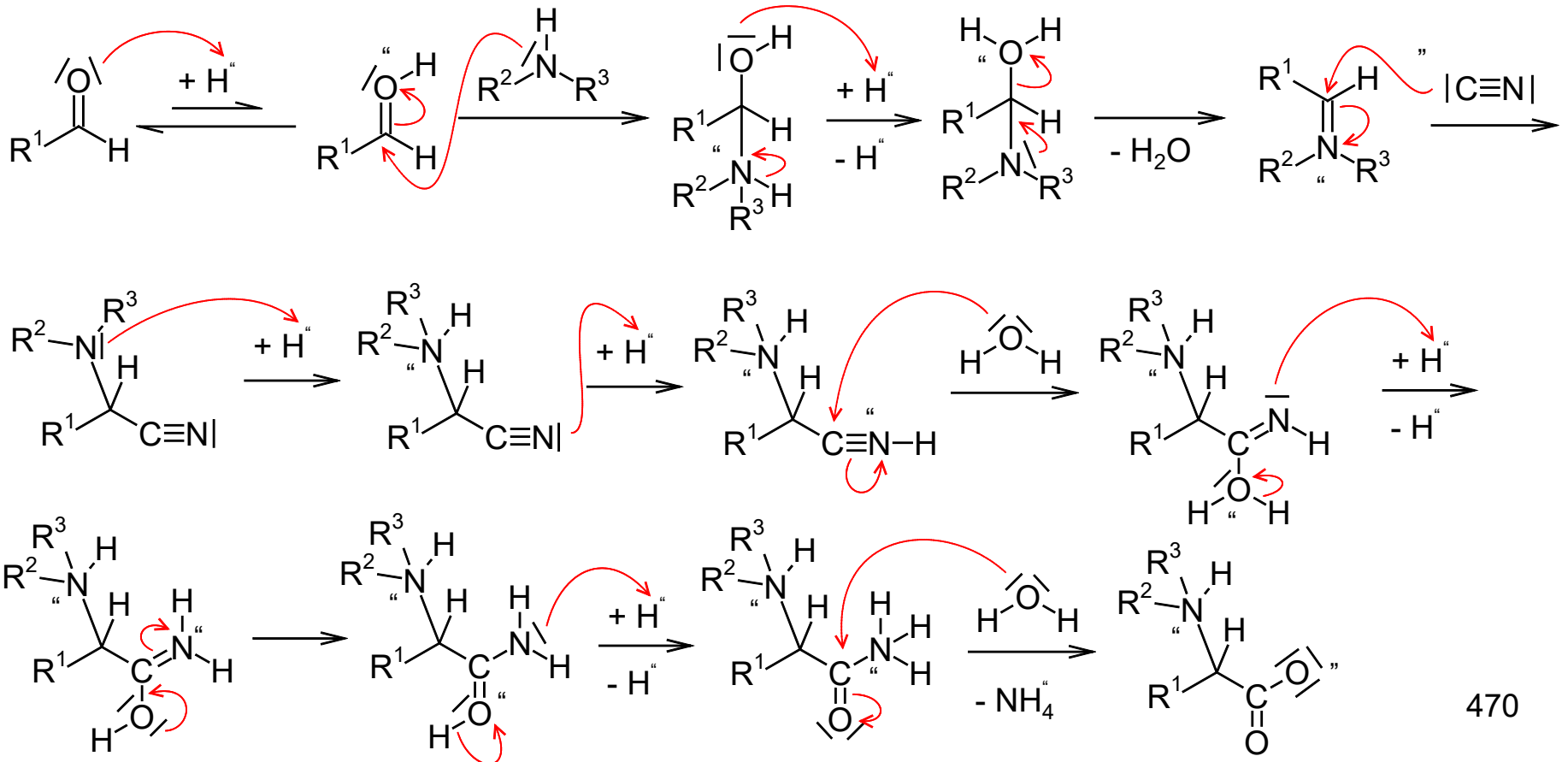
- Wie macht man Halogencarbonsäuren? Eine Möglichkeit ist die *Hell-Volhard-Zelinsky-Reaktion* (roter Phosphor, Br_2 und Carbonsäure). Weitere Synthesemöglichkeiten vgl. OC1 und OC2.



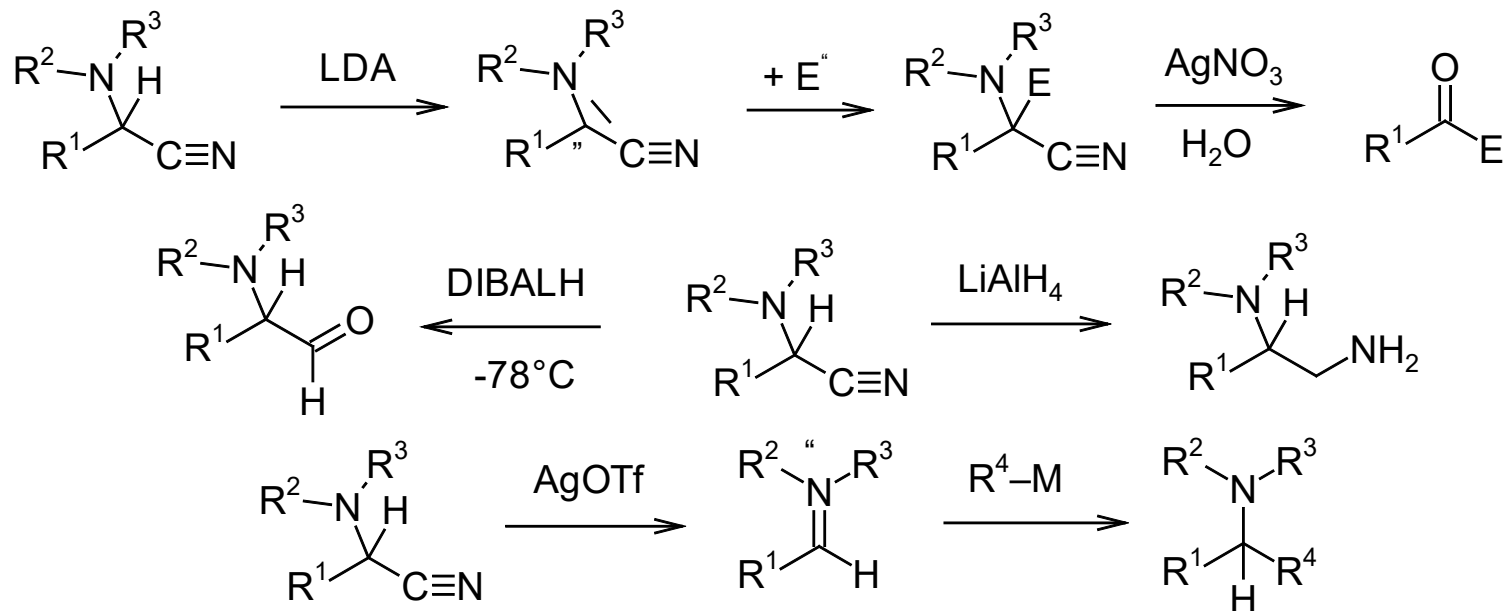
- Es entsteht *nur* die α -Brom-Carbonsäure! Der Rest R muss ggf. über weitere Reaktionen speziell aufgebaut werden.

19.2. durch Strecker-Synthese

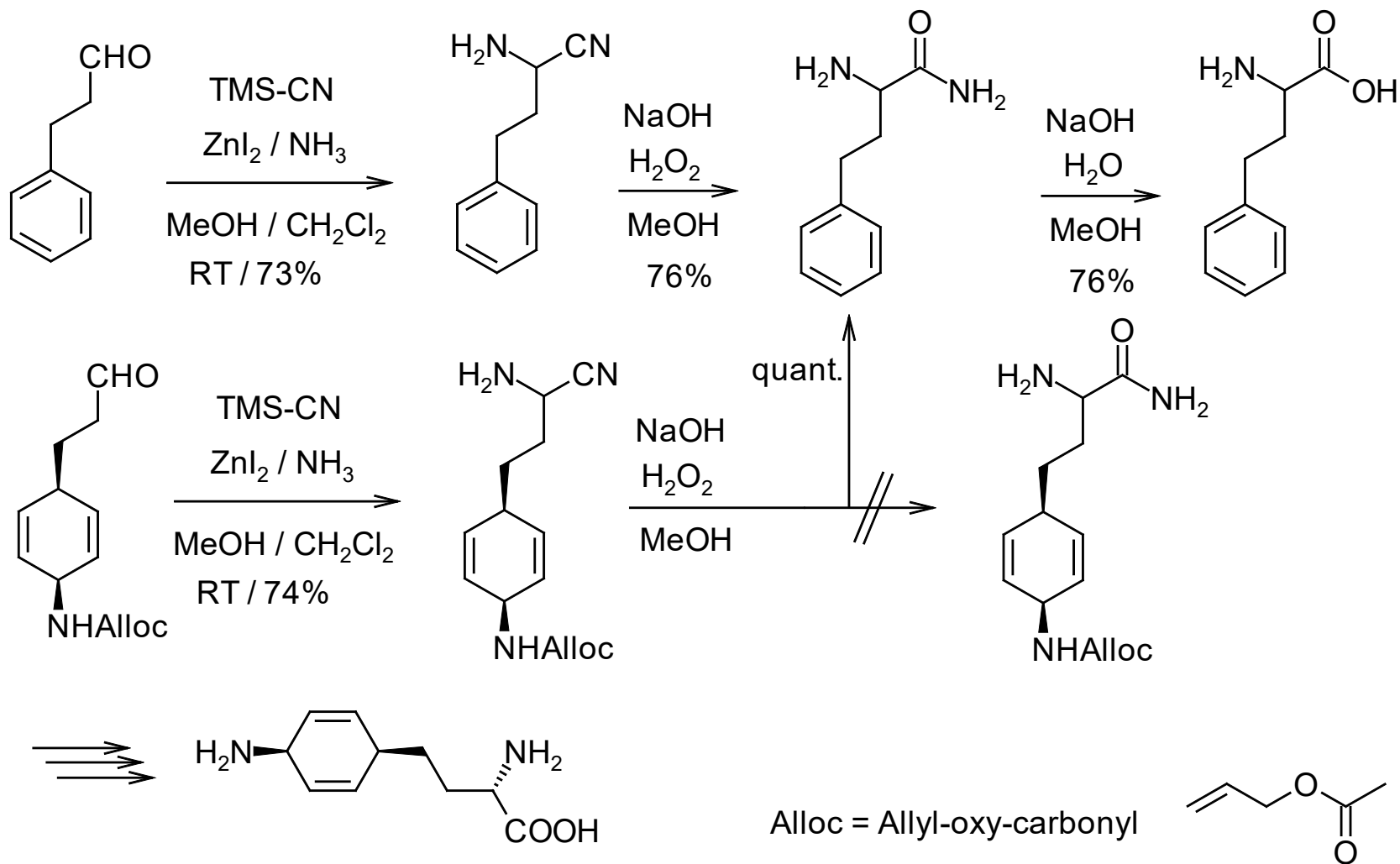
- Bei der Strecker-Synthese wird ein Aldehyd oder ein Keton mit konz. Ammoniaklösung und NaCN zum α -Amino-Nitril umgesetzt, das anschließend mit HCl konz. zur α -Aminosäure hydrolysiert wird.
- Statt NH_3 kann man auch primäre oder sekundäre Amine verwenden.
- Mechanismus



- Die Strecker-Synthese gehört zu den sogenannten *Multikomponenten-Reaktionen*, bei denen mehr als zwei Reaktionspartner alle gleichzeitig in einer Reaktionsmischung vorliegen **und sich alle Reaktionspartner im Produkt wiederfinden**.
- Mit der gezeigten Durchführung der Strecker-Synthese erhält man nur racemische Aminosäuren (Ausnahme?). Enantioselektive Strecker-Synthese vgl. OC09).
- Man muss das primär entstandene α -Amino-Nitril nicht unbedingt zur Aminosäure hydrolysieren. Man kann sie auch anders weiter verarbeiten (vgl. V. V. Kouznetsov et al., *Tetrahedron* **2018**, 74, 773-810).

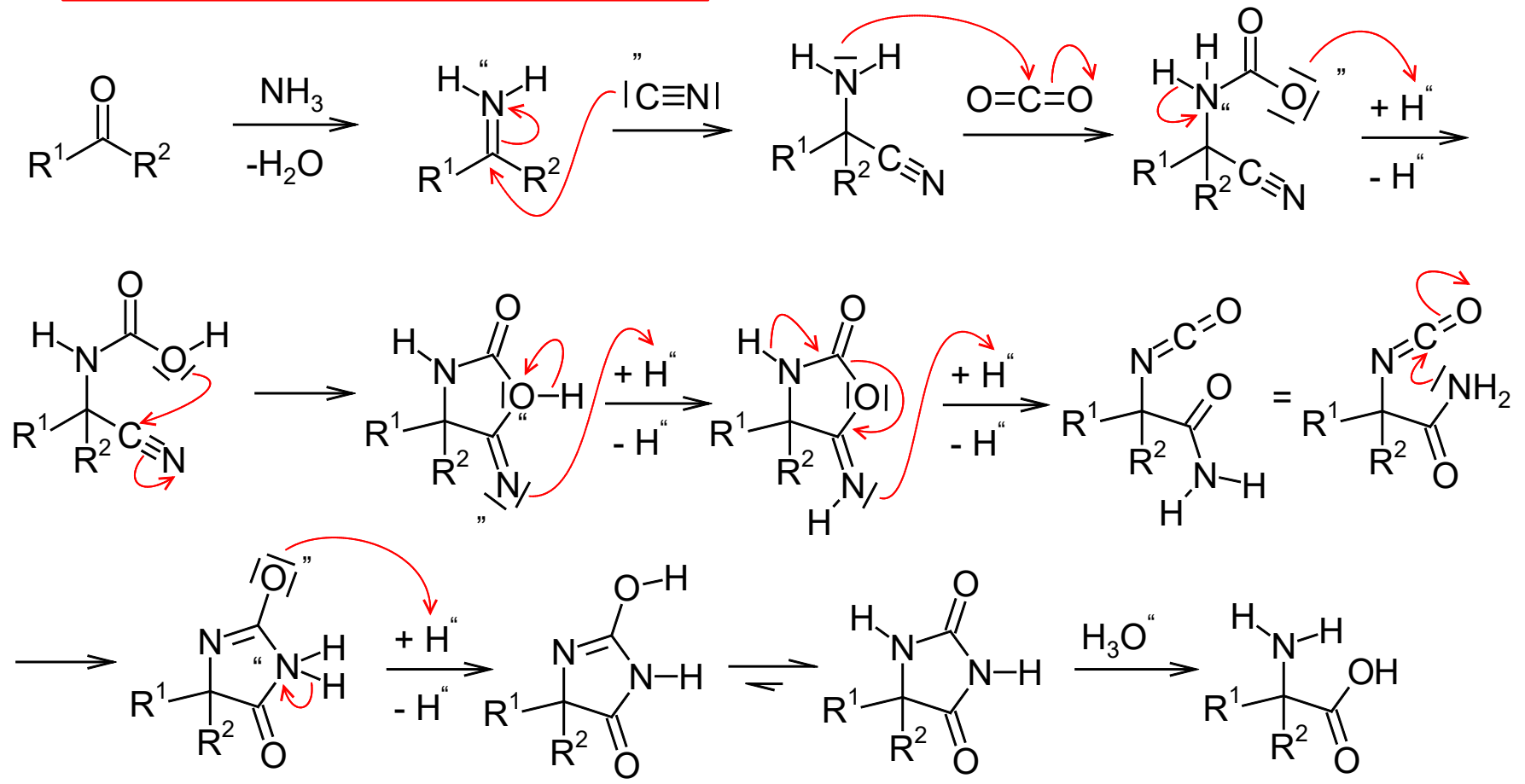
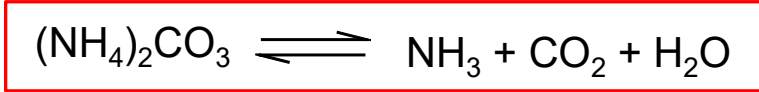


•Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Amiclenomycin



•A. Marquet et al., *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 439-450.

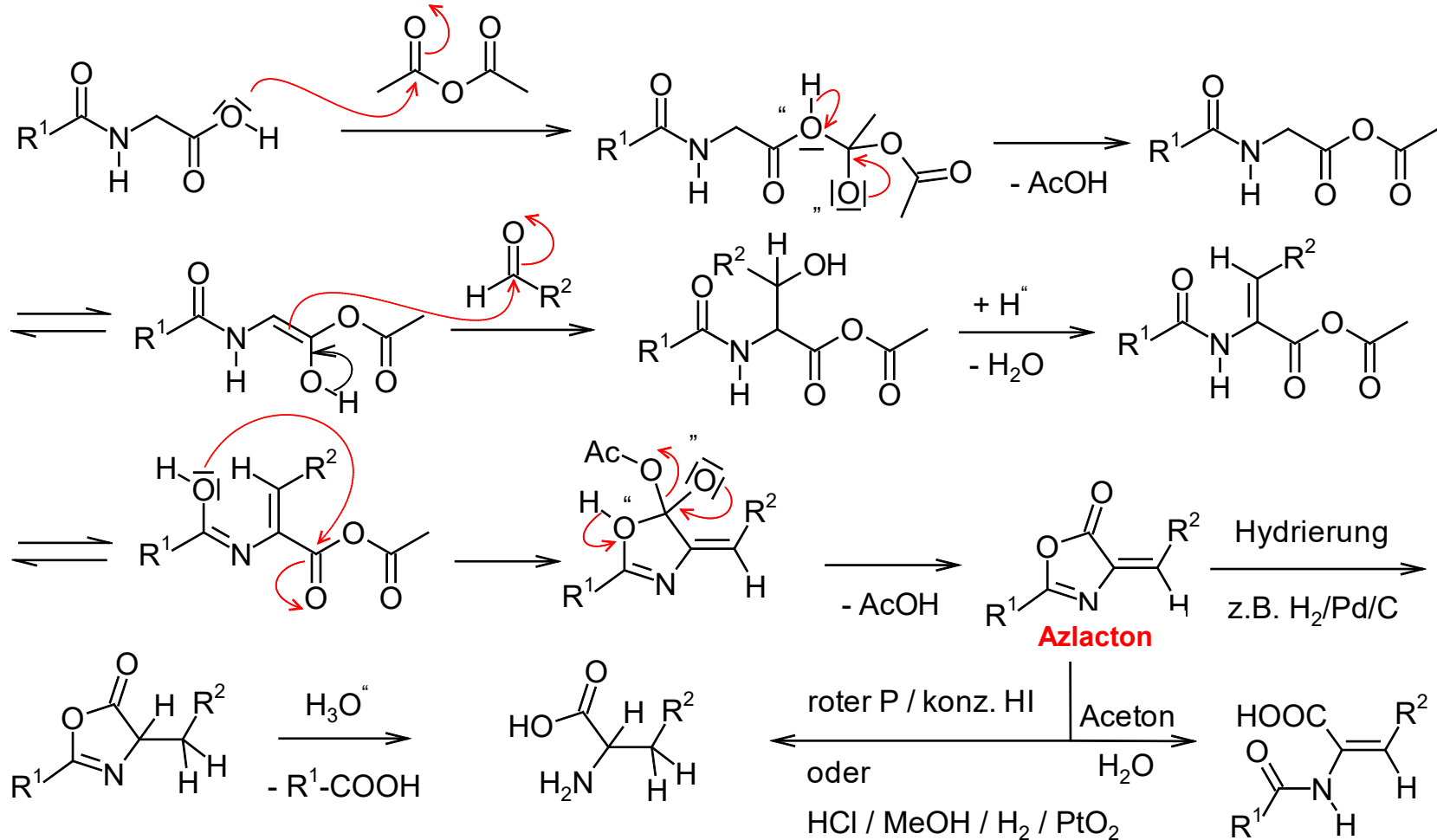
- Verwandte Reaktion: Bucherer-Bergs-Reaktion. Aldehyde oder Ketone können mit KCN und Ammoniumcarbonat in Hydantoinen überführt werden, die nach Hydrolyse Aminosäuren ergeben.



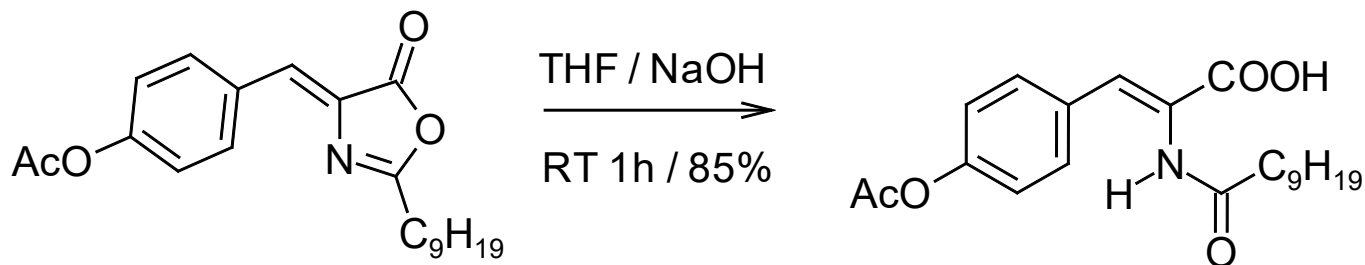
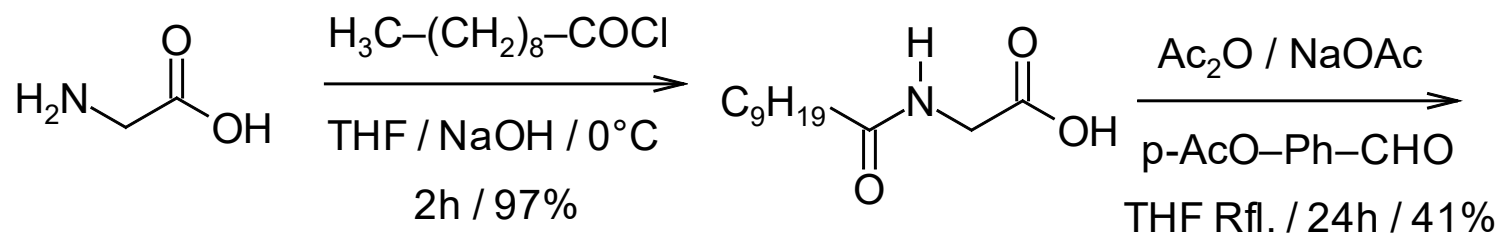
•Hydantoin

19.3. durch Erlenmeyer-Azlacton-Synthese

- N-Acyl-Glycine werden mit Acetanhydrid und Aldehyden in Gegenwart einer Base zu sogenannten *Azlactonen* umgesetzt, die nach Hydrierung und Hydrolyse Aminosäuren ergeben.



• Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Thalassotalinsäure A

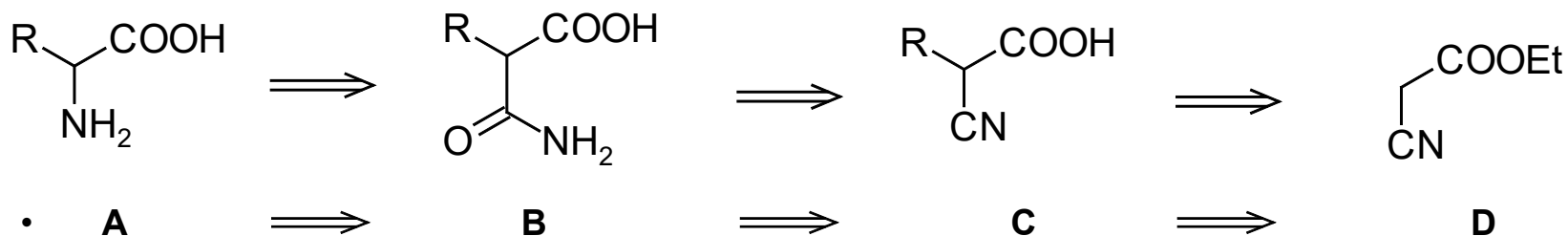


• A. Marquet et al., *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 439-450.

19.4. durch Hofmann- und Curtius-Abbau

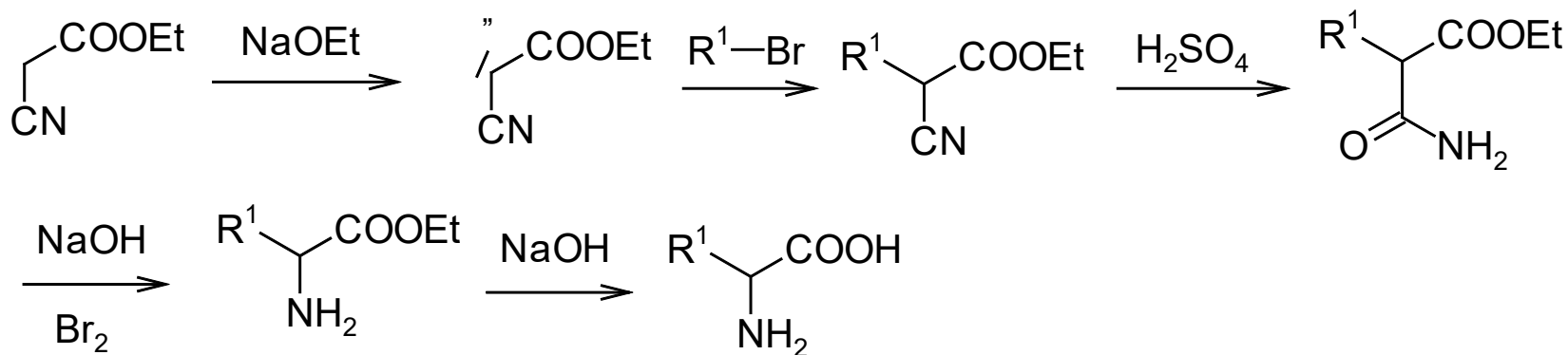
- Der Hofmann-Amid-Abbau und der Curtius-Azid-Abbau können auch zur Synthese von Aminosäuren genutzt werden.
- Man muss die Synthese so planen, dass die Amid- bzw. Säureazid-Gruppe, die zum Amin abgebaut werden sollen, die Seitenkette der Aminosäure bilden.

- Retrosynthese („umgekehrte Synthese vom Produkt zum Edukt“)

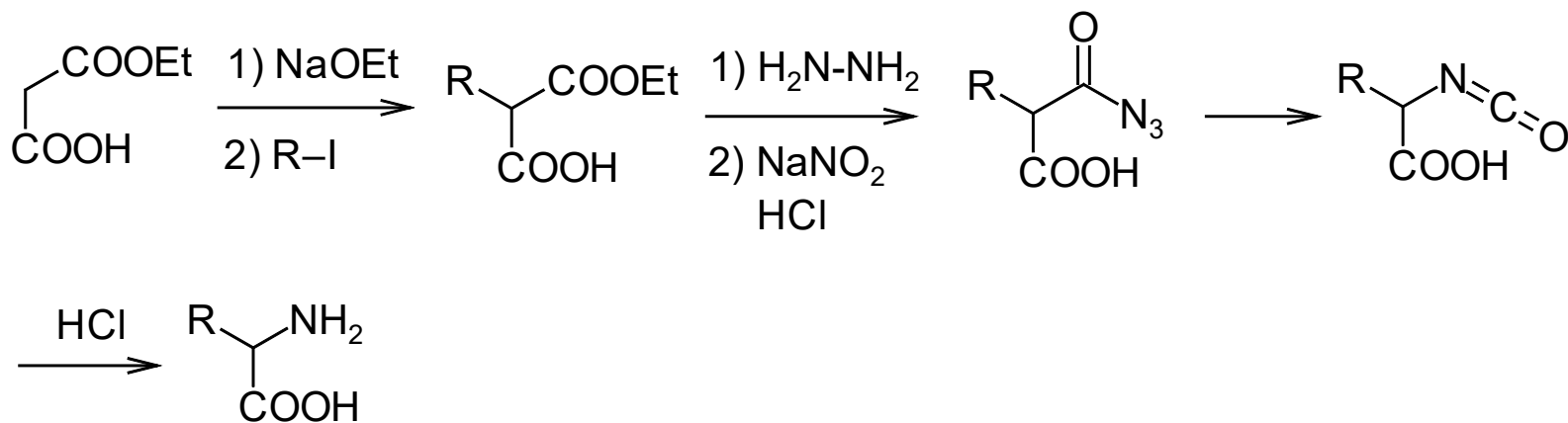


- \Longrightarrow ist ein sogenannter *Retrosynthesepfeil*. $\mathbf{A} \Longrightarrow \mathbf{B}$ wird gelesen als „A kann aus B hergestellt werden“. Moderne Syntheseplanung wird heute immer retrosynthetisch. Dazu ist es notwendig, dass man sehr viele Reaktionen kennt (je mehr, um so besser). Näheres zur „Retrosynthese“ in der OC13.
- Zu jedem Retrosyntheseplan gehört ein (möglichst detaillierter) Syntheseplan!

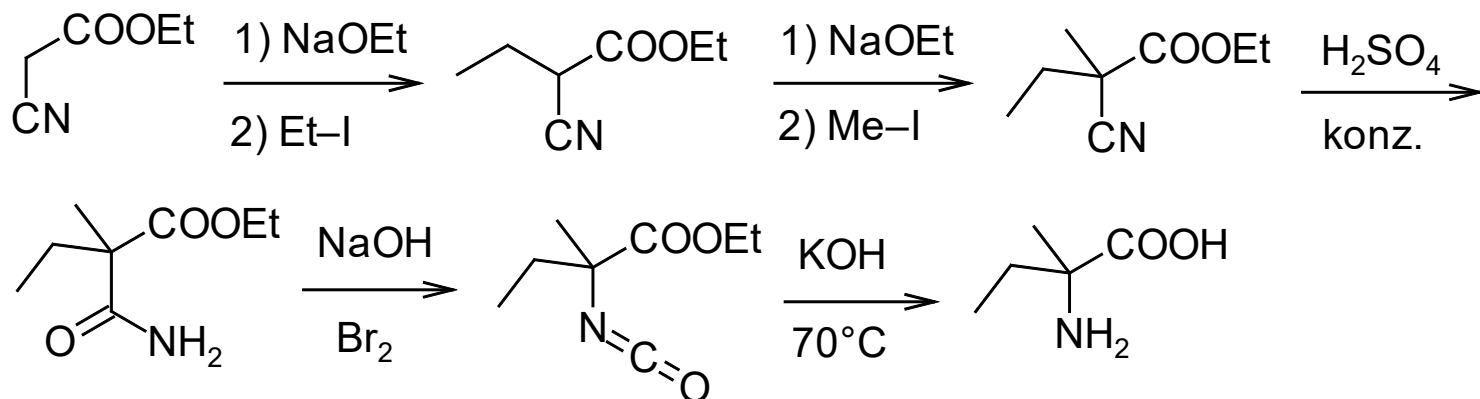
- Entsprechend obiger Retrosynthese könnte man z.B. vom (käuflichen) Cyanessigester ausgehen.



- Will man zur Synthese von Aminosäuren den Curtius-Azid-Abbau verwenden, dann kann man z.B. vom Malonsäuremonoethylester ausgehen und die Estergruppierung in das Carbonsäureazid umwandeln, aus dem dann die Aminogruppe entsteht.

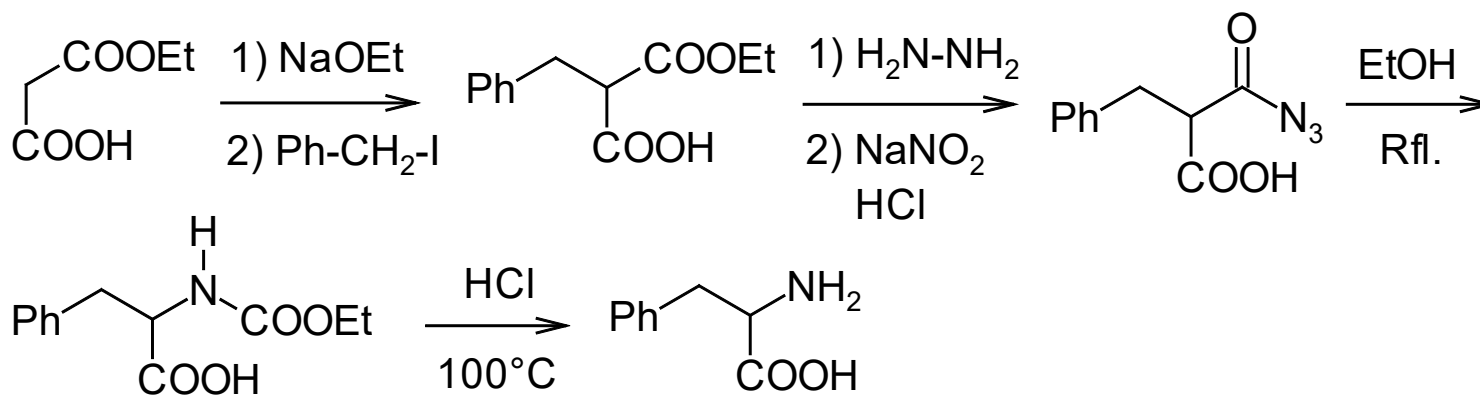


• Beispiel 1) Synthese von Isovalin



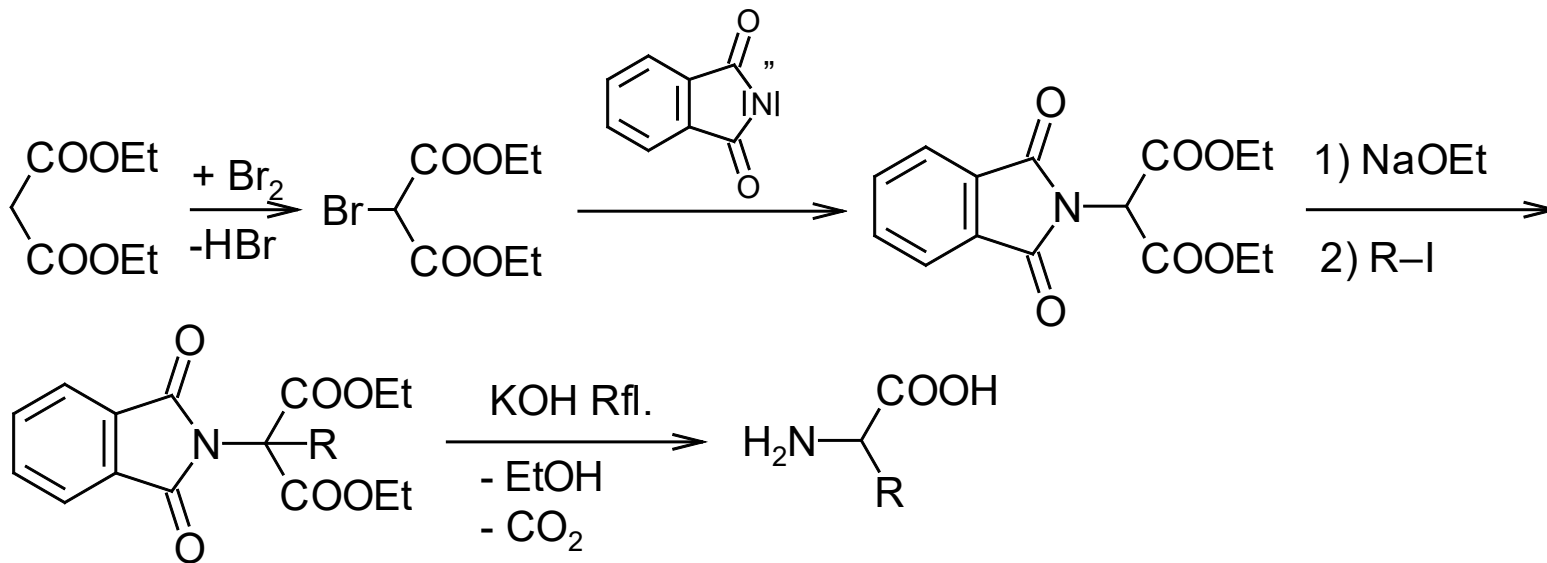
• L. Li et al., *J. Chinese. Chem. Soc.* **1942**, 9, 1-40.

• Beispiel 2) Synthese von Phenylalanin

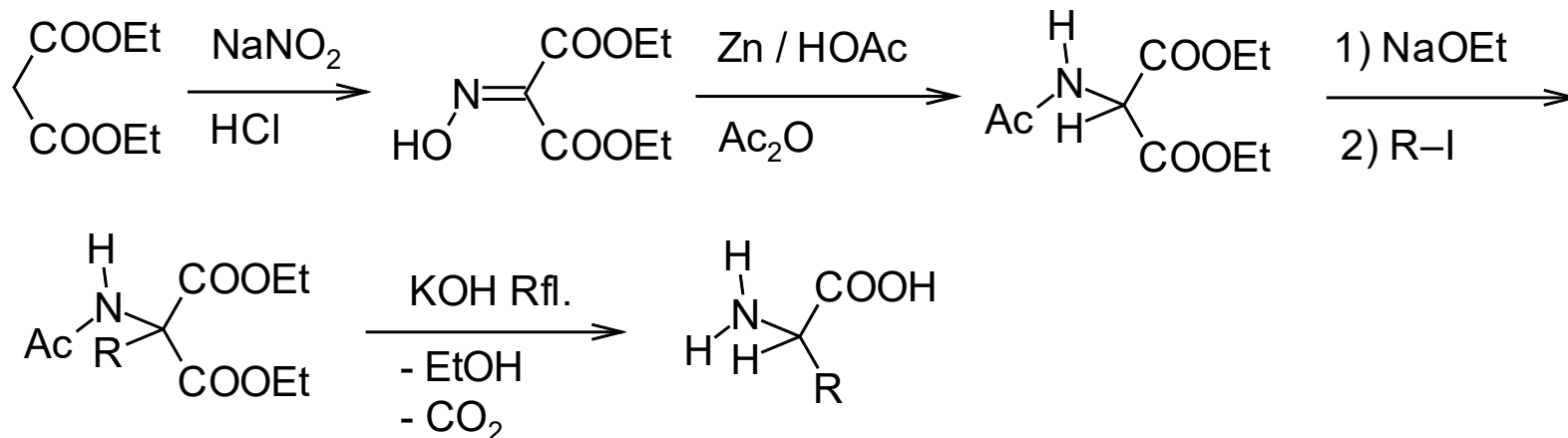


• T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1930**, 125, 211-302.

- Verwandte Reaktion: Sørensen-Aminosäure-Synthese

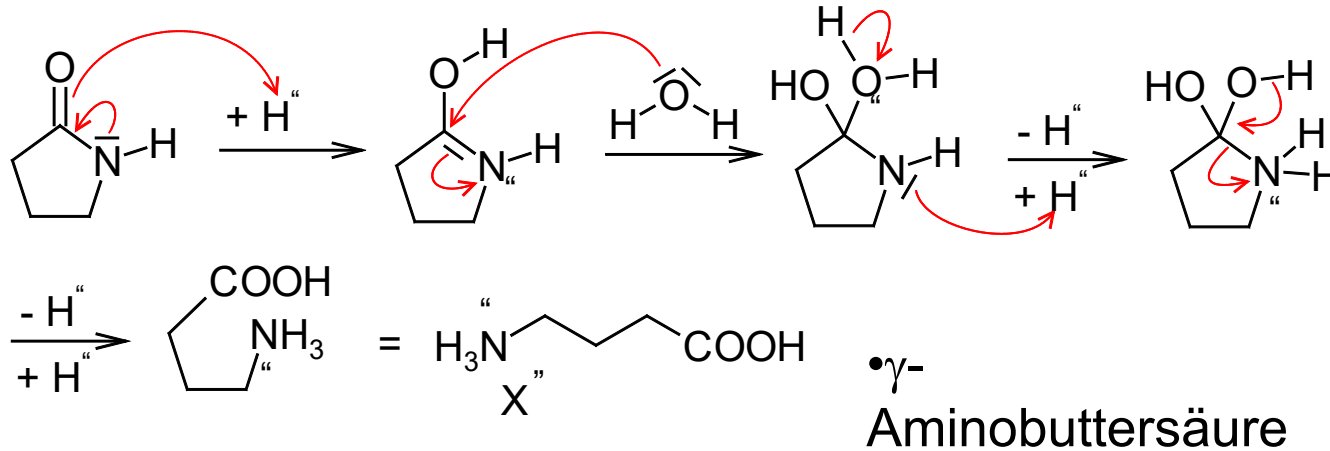


- Verwandte Reaktion: Dunn-Aminosäure-Synthese

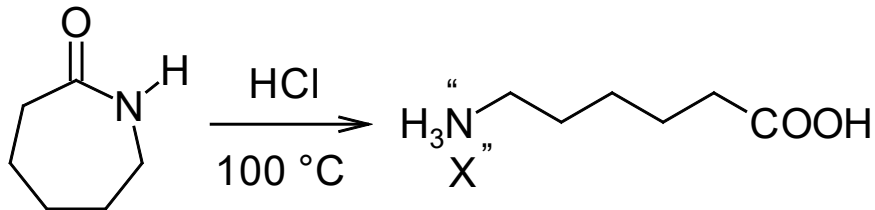
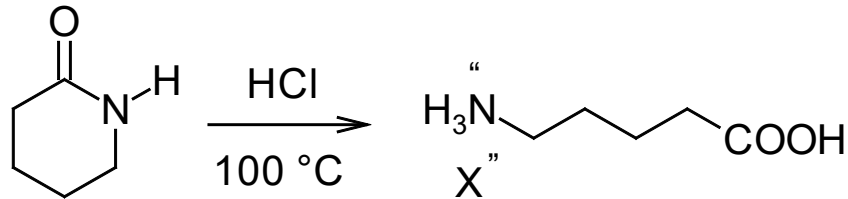


19.5. durch Hydrolyse von Lactamen

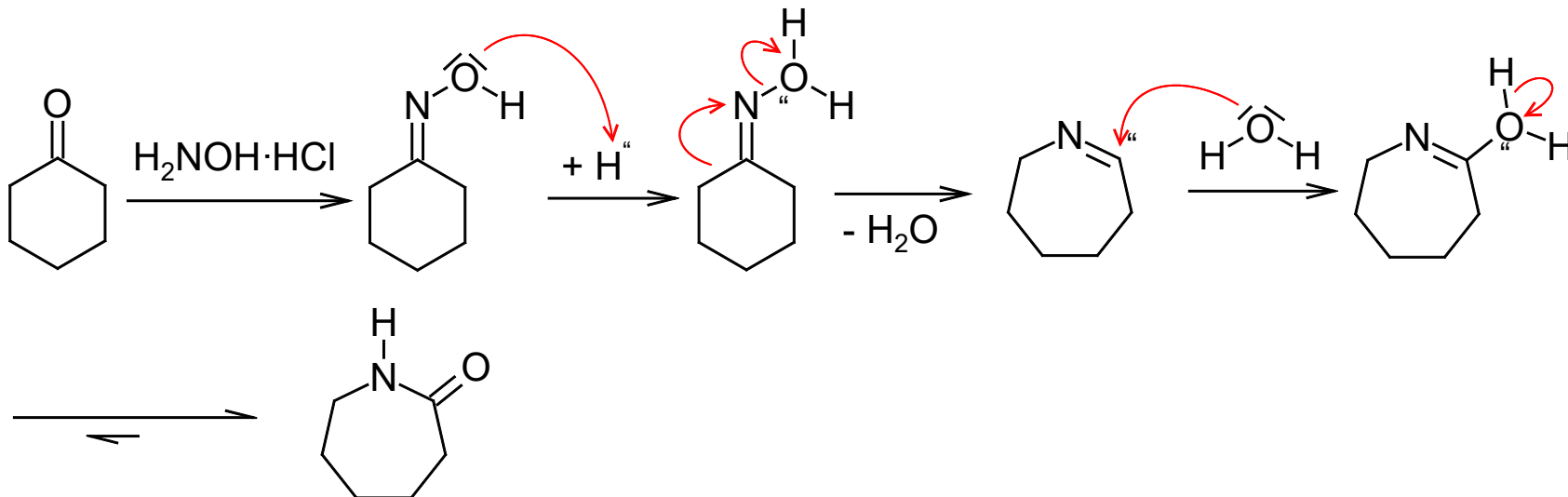
- Wenn man (unverzweigte) Lactame (cyclische Amide) hydrolysiert, erhält man sogenannte ω -Aminosäuren (ω bezeichnet allgemein das letzte C-Atom einer Kette).



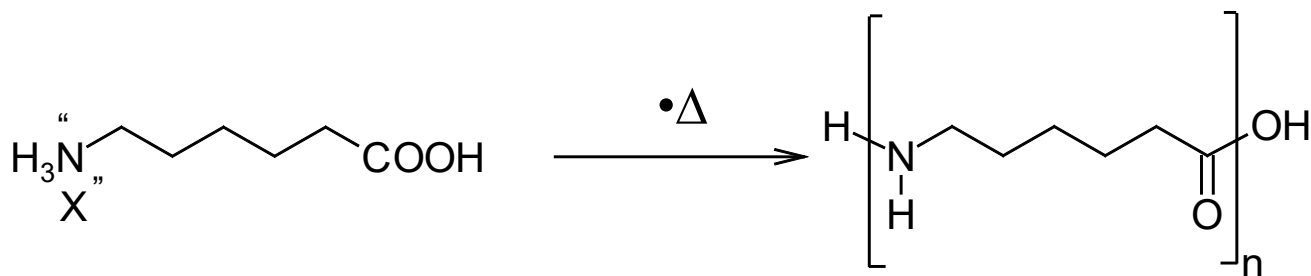
- Analog:



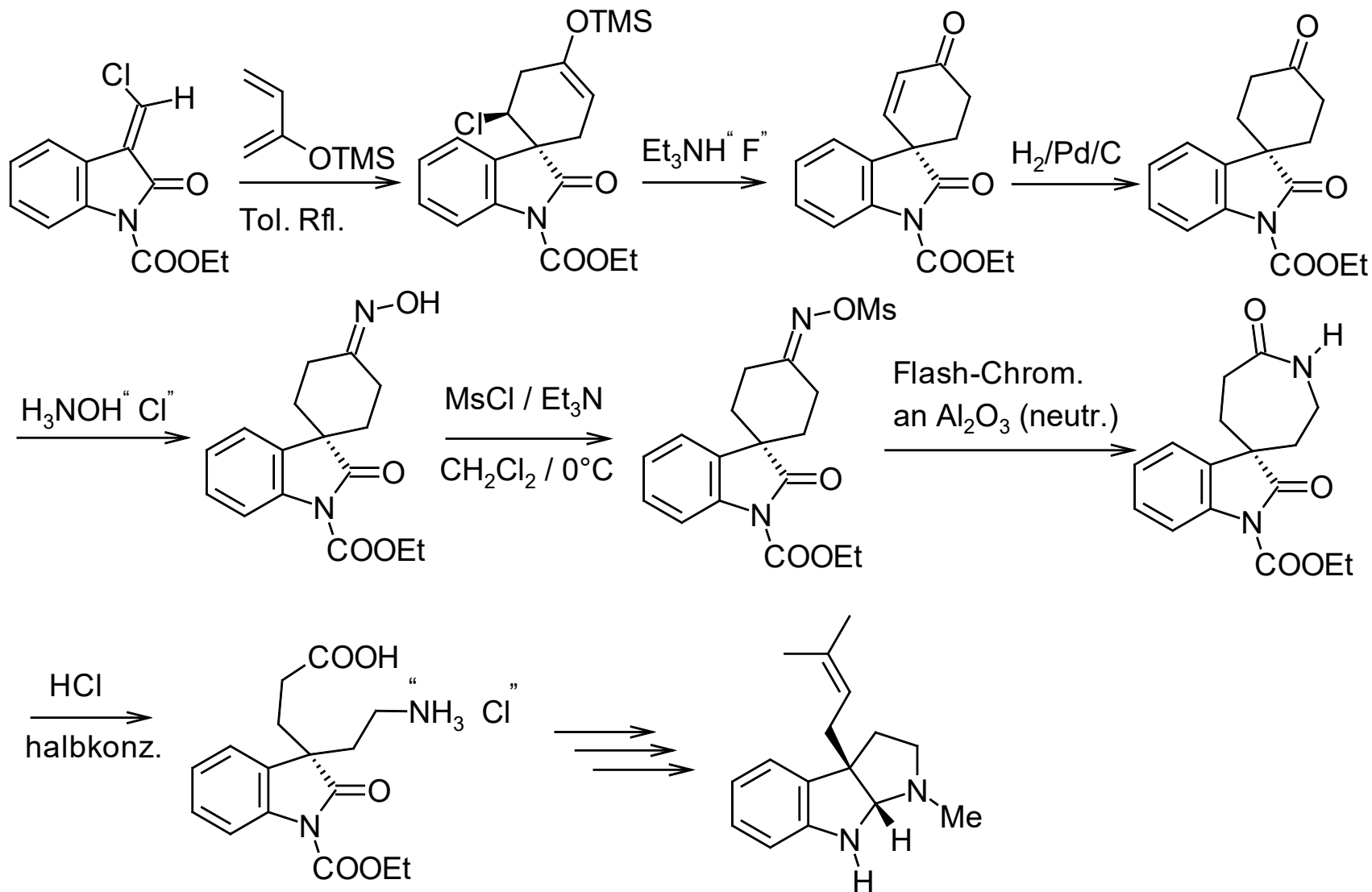
- Wichtig: Lactame müssen leicht herstellbar sein (natürlich nicht aus den entsprechenden Aminosäuren!!!).
- Gute Möglichkeit: Beckmann-Umlagerung. Cyclische Oxime werden säure- oder Lewis-säure-katalysiert in Lactame umgewandelt.



- ϵ -Caprolactam ist das Ausgangsmaterial für **Perlon**.



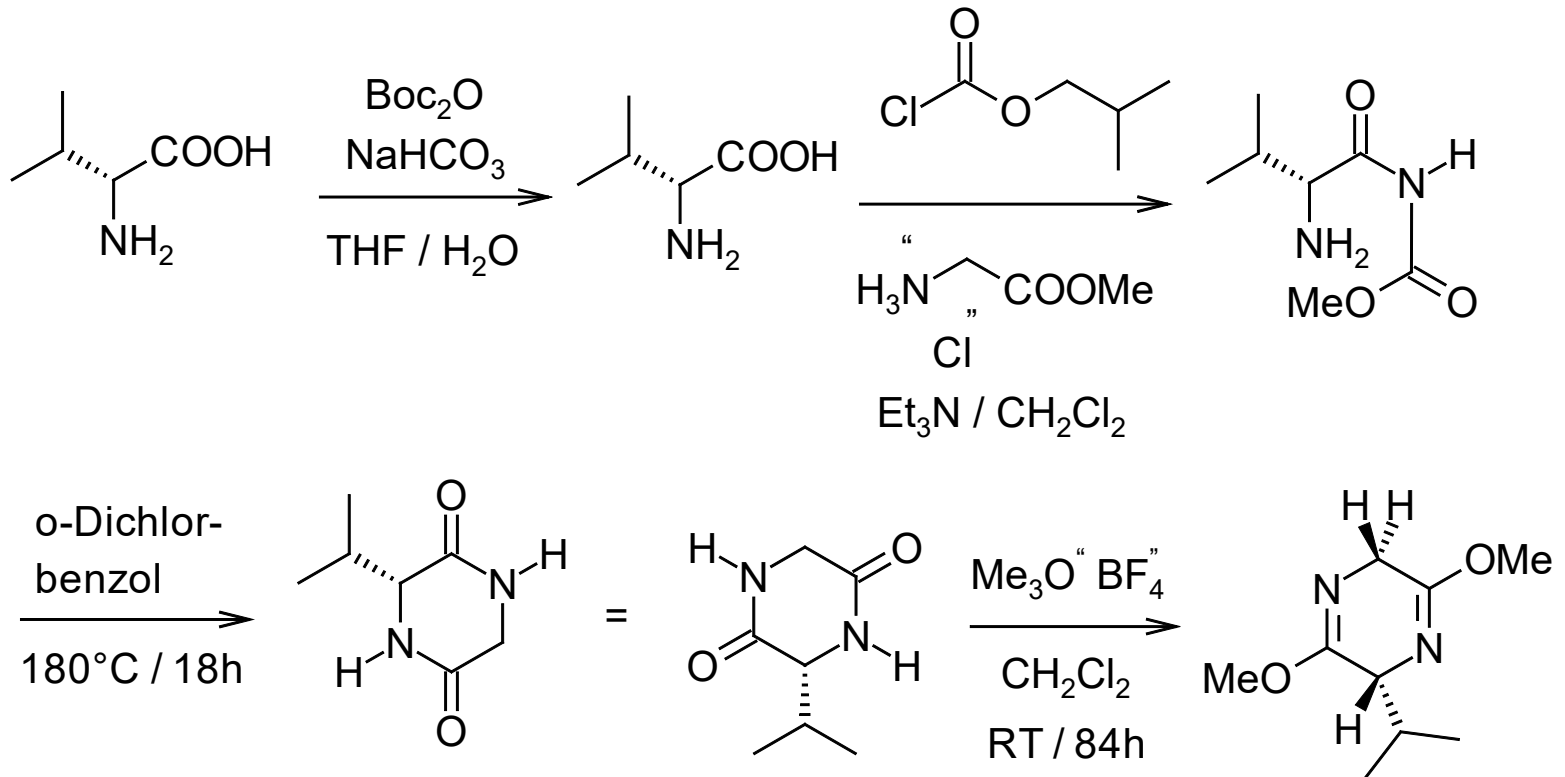
• Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Alkaloiden aus der Kalabarrbohne



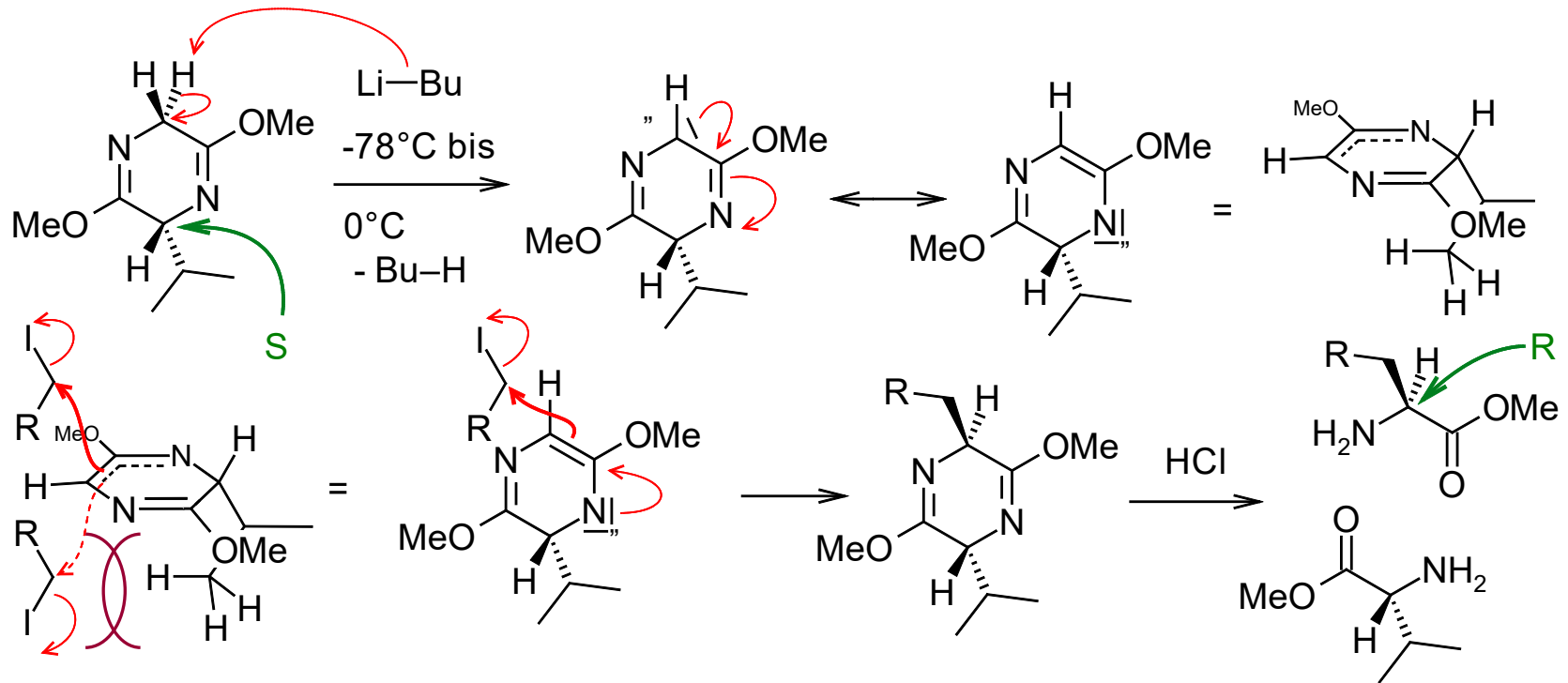
• M. L. Gelmi et al., *Tetrahedron* **2009**, 65, 1995-2004.

19.6. durch Schöllkopf-Reaktion

- Schöllkopf und Mitarbeiter haben eine Methode zur Herstellung von *enantiomerenreinen* Aminosäuren entwickelt. Die Idee dahinter war, die Chiralität einer natürlichen Aminosäure auf die neu synthetisierte Aminosäure zu übertragen. Dazu haben sie einen *Bis-ketopiperazin-bis-lactimether* auf der Basis von L- oder D-Valin entwickelt.

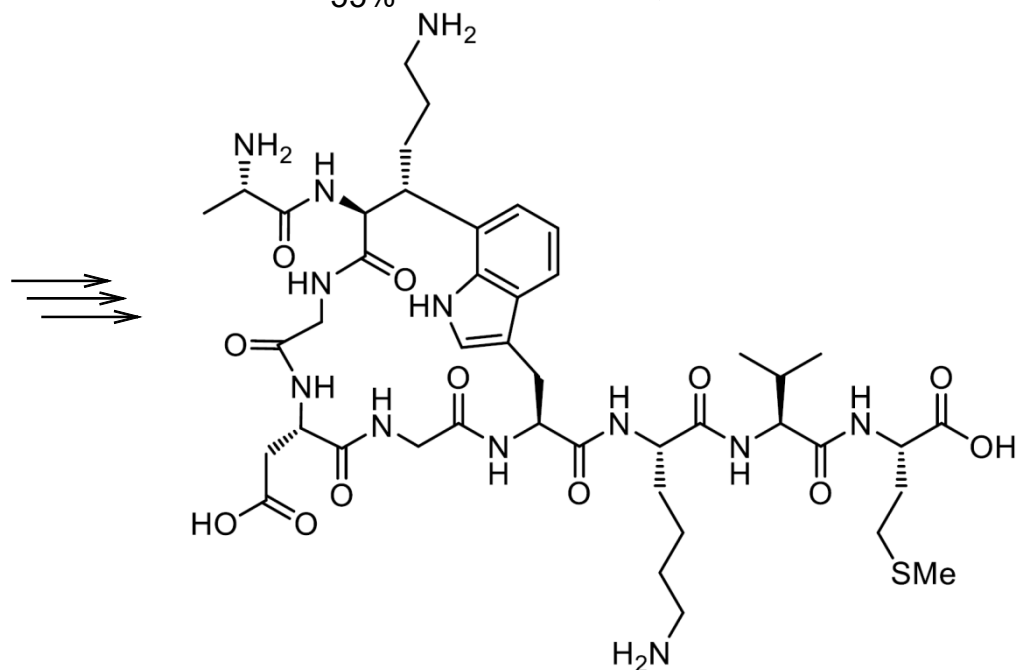
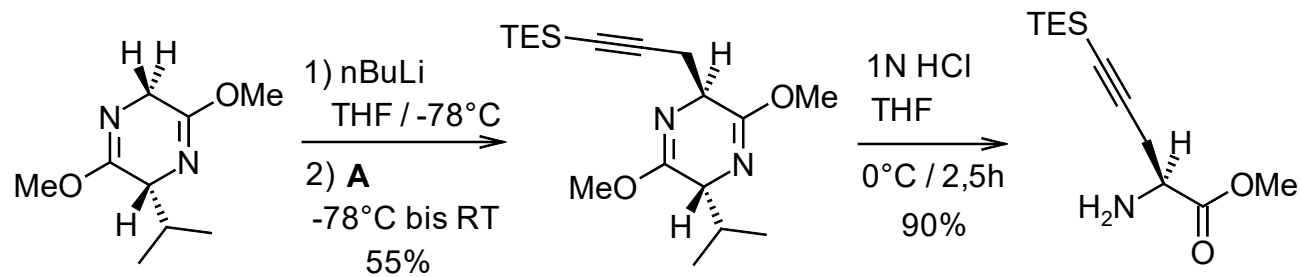
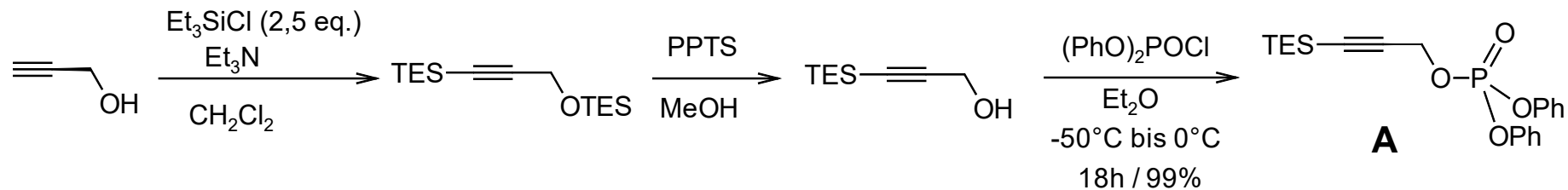


- Wichtig: Wenn man den Bislactimether deprotoniert, dann hat das Carbanion (mesomeriestabilisiert!) zwei *diastereotope Seiten* (m.a.W., „oben“ (= trans zur Isopropylgruppe) und „unten“ (= cis zur Isopropylgruppe) kann man unterscheiden. Setzt man z.B. mit einem Alkylierungsmittel um, dann reagiert dieses *bevorzugt von oben*, weil dort die sterische Hinderung geringer ist als beim Angriff von unten.



- Die neue Aminosäure entsteht mit R-Konfiguration, wenn der Bislactimether S-Valin enthalten hat.

•Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Streptid



•D. M. Boger et al., *J. A. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17361-17369.

20. Synthese von α,β -ungesättigten Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten

20.1. aus Halogencarbonsäuren durch Horner-Emmons-Reaktion

•

20.2. aus Halogencarbonsäuren durch Eliminierung

-

20.3. aus Esterenolaten durch Selenylierung- Oxidation-Eliminierung

-

20.4. aus Aldehyden durch Knoevenagel-Reaktion

.

20.5. aus Aldehyden und Esterenolaten durch Aldolkondensation

-

21. Synthese von Nitrilen

21.1. durch Kolbe-Nitril-Synthese

•

21.2. aus Carbonsäureamiden durch Wasser- abspaltung

-

21.3. aus Oximen durch Wasserabspaltung

.

22. Synthese von Isonitrilen

22.1. durch Ugi-Isonitril-Synthese

•

22.2. aus Halogeniden und AgCN

.

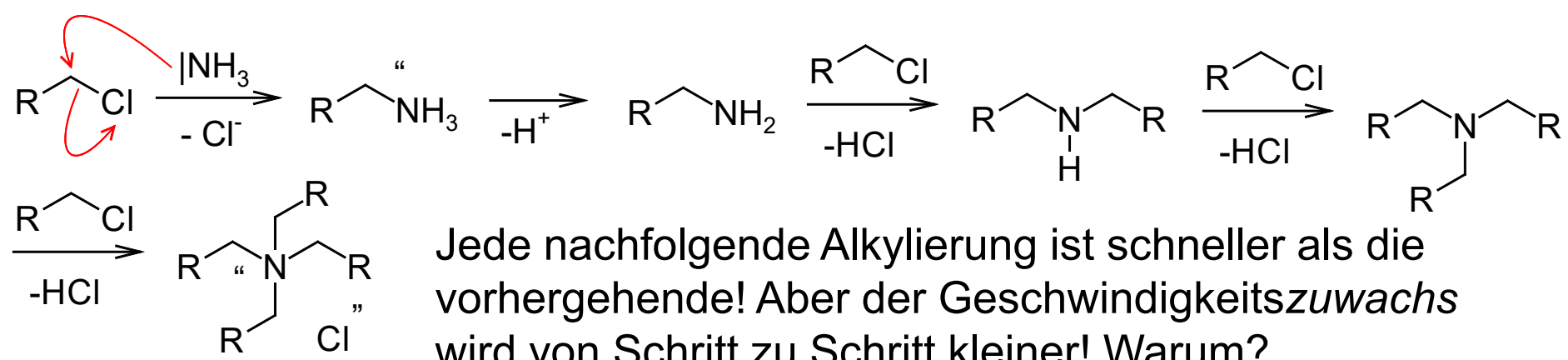
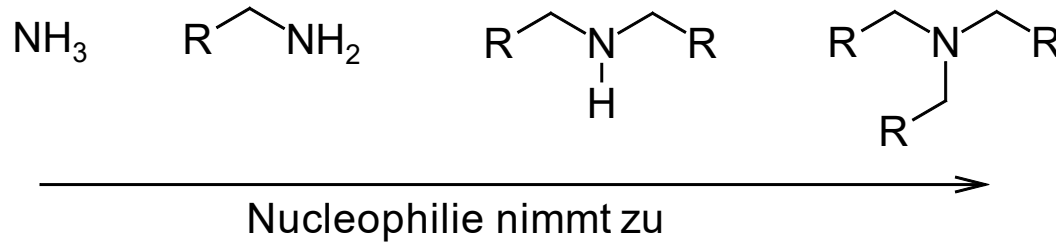
22.3. durch Mukaiyama-Isonitril-Synthese (???)

•

23. Synthese von Aminen

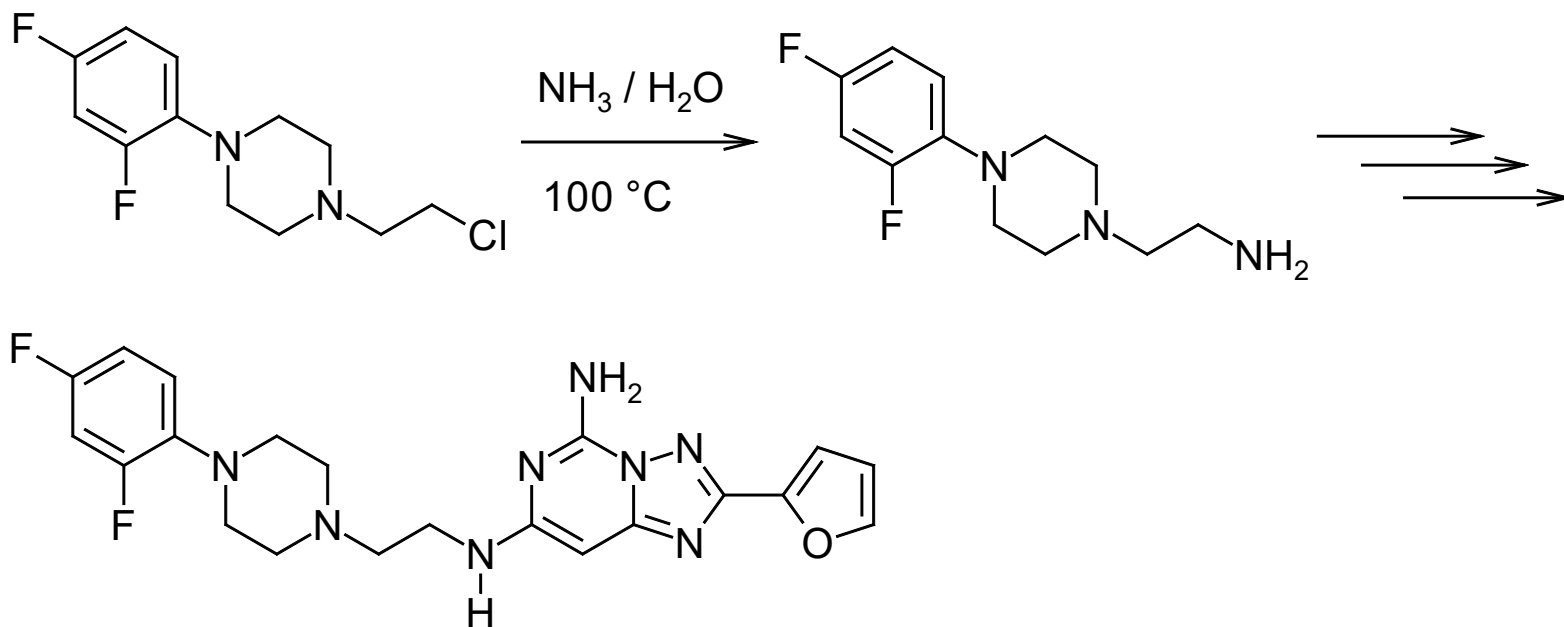
23.1. aus Ammoniak durch Alkylierung

- Gezielte Alkylierung von Ammoniak ist problematisch, da die Nucleophilie mit zunehmender Alkylierung zunimmt (warum?) und dadurch die Reaktion bis zum quartären Ammoniumsalz „durchrauscht“ (z.B. wie bei der erschöpfenden Methylierung bei der Hoffmann-Eliminierung, vgl. Kap. 4.12.)

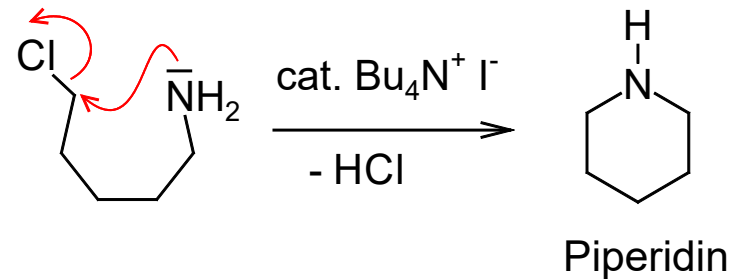
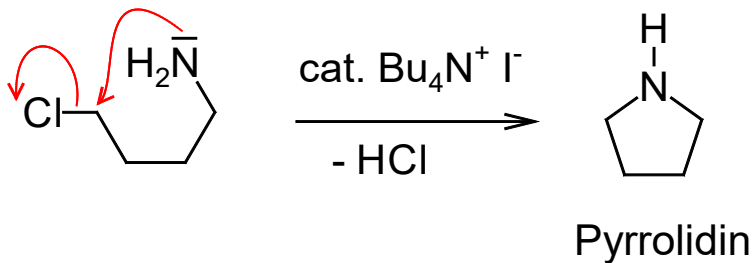
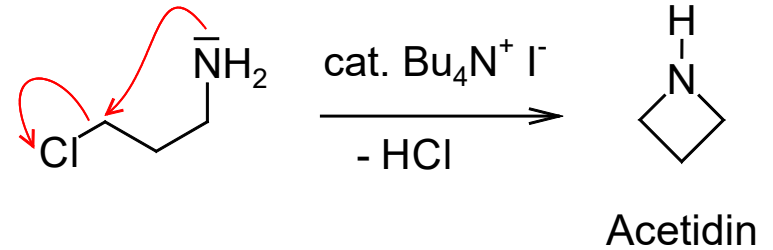
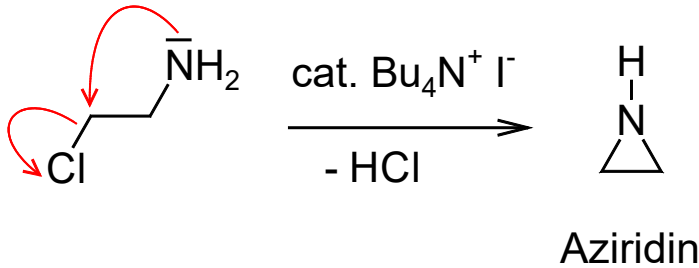


Jede nachfolgende Alkylierung ist schneller als die vorhergehende! Aber der Geschwindigkeitszuwachs wird von Schritt zu Schritt kleiner! Warum? Ausnahmen?

- Man kann *primäre* Amine aus Alkylhalogeniden herstellen, wenn man Ammoniak in *sehr großem Überschuss* verwendet. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein primäres Amin nochmal ein Alkylhalogenid „findet“, stark verringert.
- Analog kann man *secundäre* Amine aus Alkylhalogeniden herstellen, wenn man einen *sehr großen Überschuss* eines *primären*amins verwendet. Entsprechendes gilt für tertiäre Amine.
- Beispiel: Teilschritt einer Synthese eines Wirkstoffs gegen Parkinson

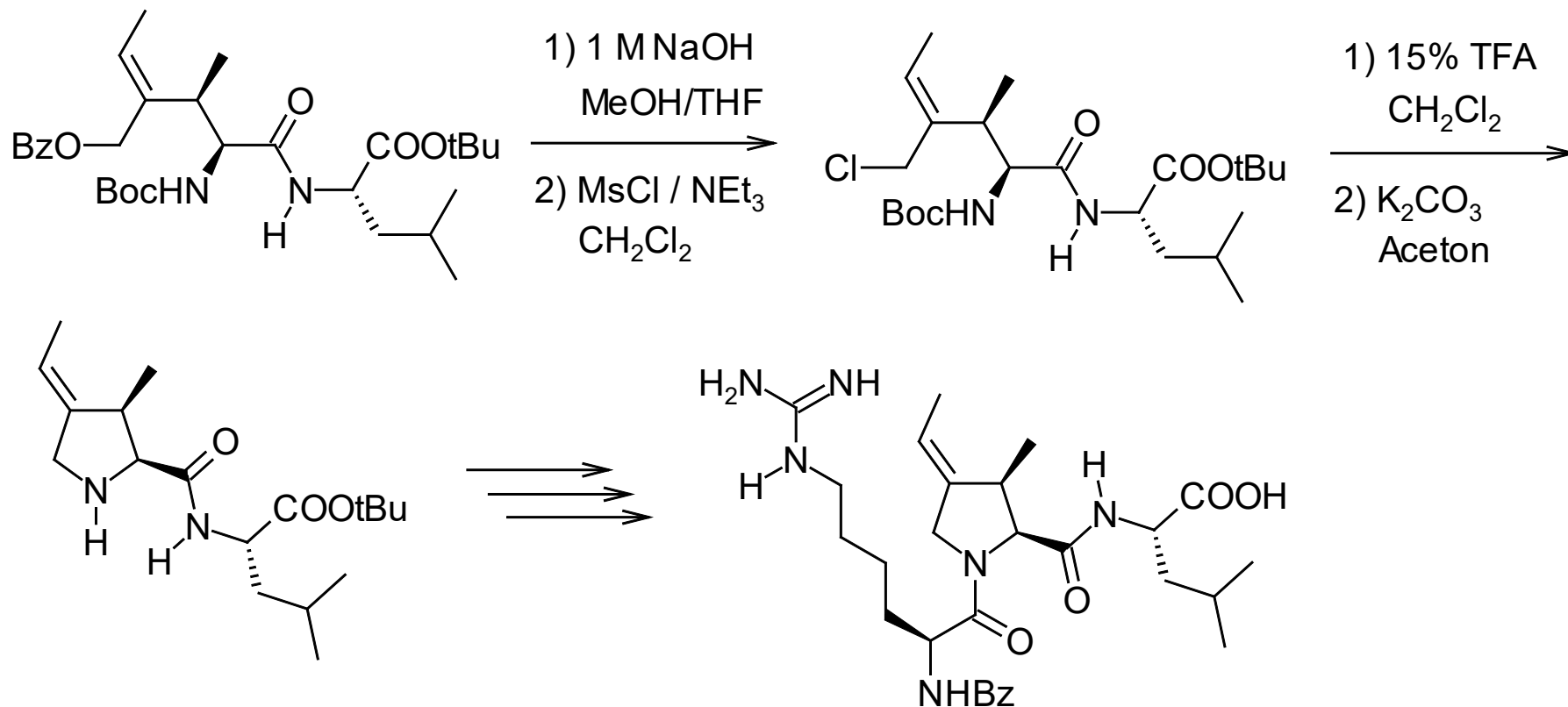


- Besser sieht es bei *intramolekularen* Reaktionen aus. Cyclisierungen zu Aziridinen, Acetidinen, Pyrrolidinen und Piperidinen verlaufen relativ leicht.



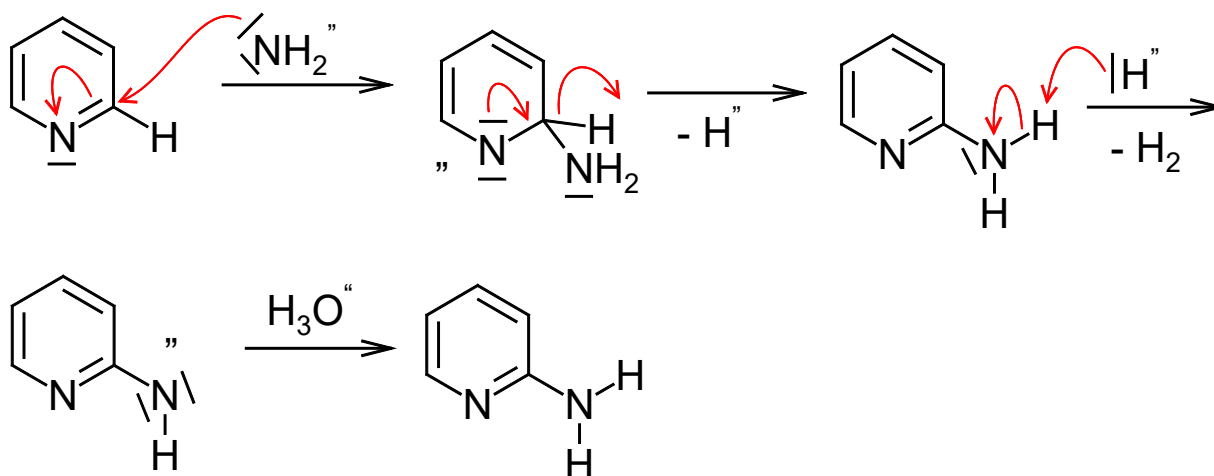
- Grund: wie bei allen intramolekularen Prozessen gibt es einen Entropie-Vorteil gegenüber intermolekularen Prozessen. Deshalb braucht man bei intermolekularen Alkylierungen von Aminen einen großen Überschuss an Amin (oder Ammoniak).
- Bei Macrocyclisierungen: Ruggli-Zieglersches Verdünnungsprinzip bzw. Pseudohochverdünnung.

Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Lucentamycin A



J. R. Del Valle et al., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9859-9864.

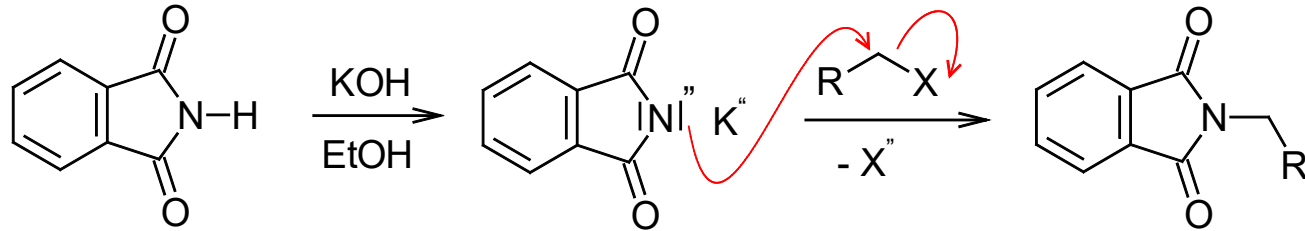
- Verwandte Reaktion: Tschitschibabin-Reaktion (englisch: Chichibabin; russisch: Чичибабин)
 Pyridin- oder Pyrimidin-Derivate oder die entsprechenden benzokondensierten Derivate wie z.B. Chinolin, Isochinolin und Chinazolin reagieren mit Natriumamid bei 100-200°C und anschließender wässriger Aufarbeitung zu den entsprechenden 2-Amino-Derivaten.



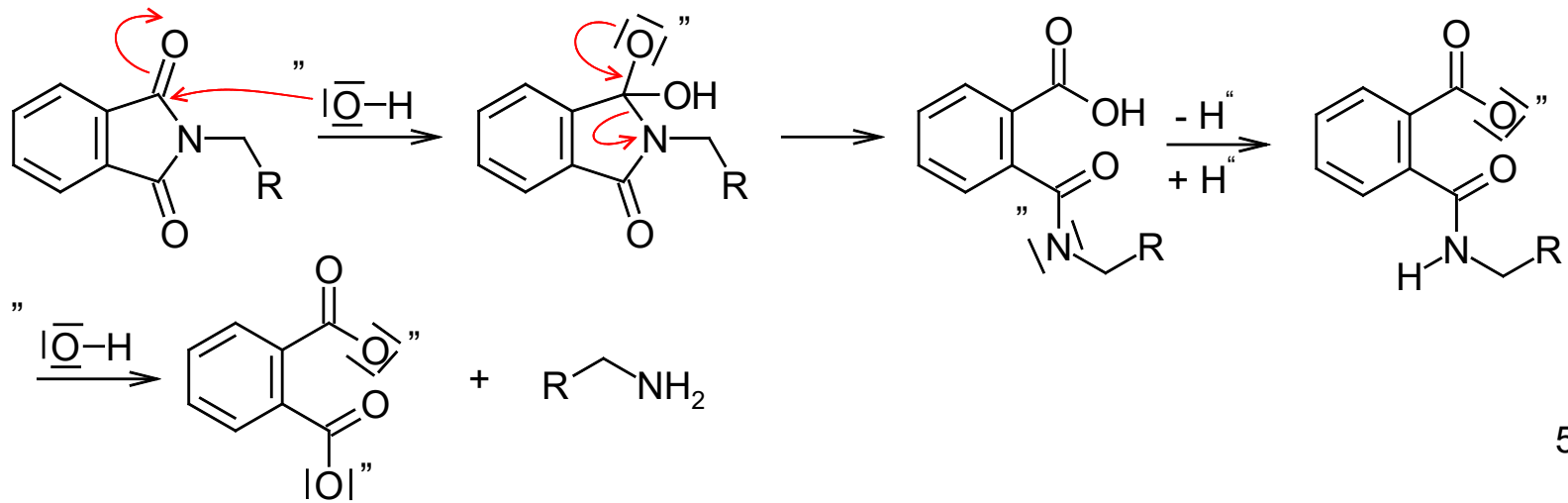
- Wichtig! Der zweite Schritt ist eine *Hydridübertragung*!!!

23.2. Aus Alkhalogeniden durch Gabriel-Synthese

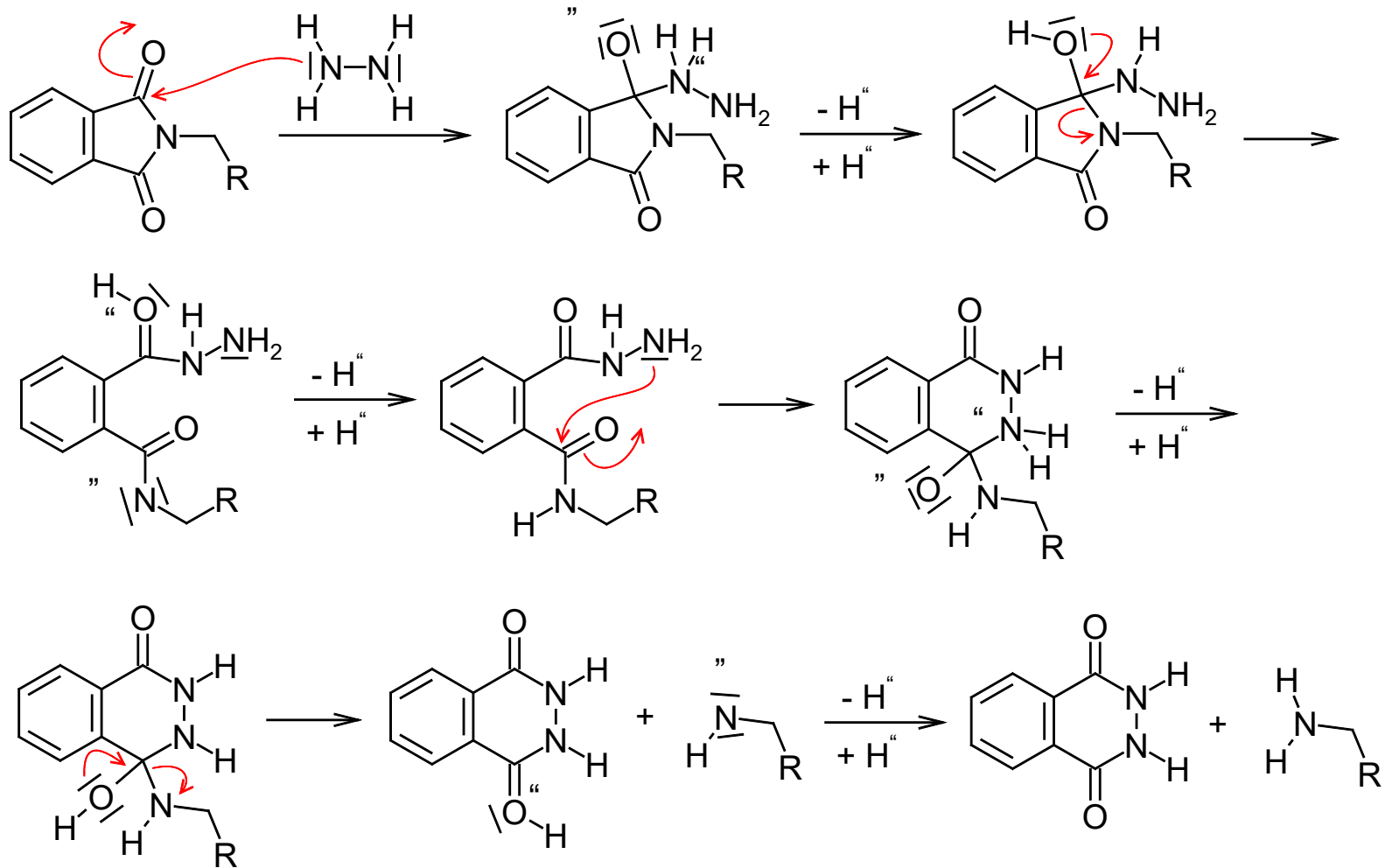
- Oft ist die Alkylierung von Ammoniak zu primären Aminen schwierig. Ausweg: Man verwendet ein *Ammoniak-Äquivalent*, das mit einem Alkylierungsmittel *nur einmal reagieren kann*.
- Bei der Gabriel-Synthese wird als *Ammoniak-Äquivalent* Kaliumphthalimid eingesetzt.



- Es gibt zwei Möglichkeiten, das alkylierte Phthalimid in ein Amin zu überführen. 1) alkalische Hydrolyse

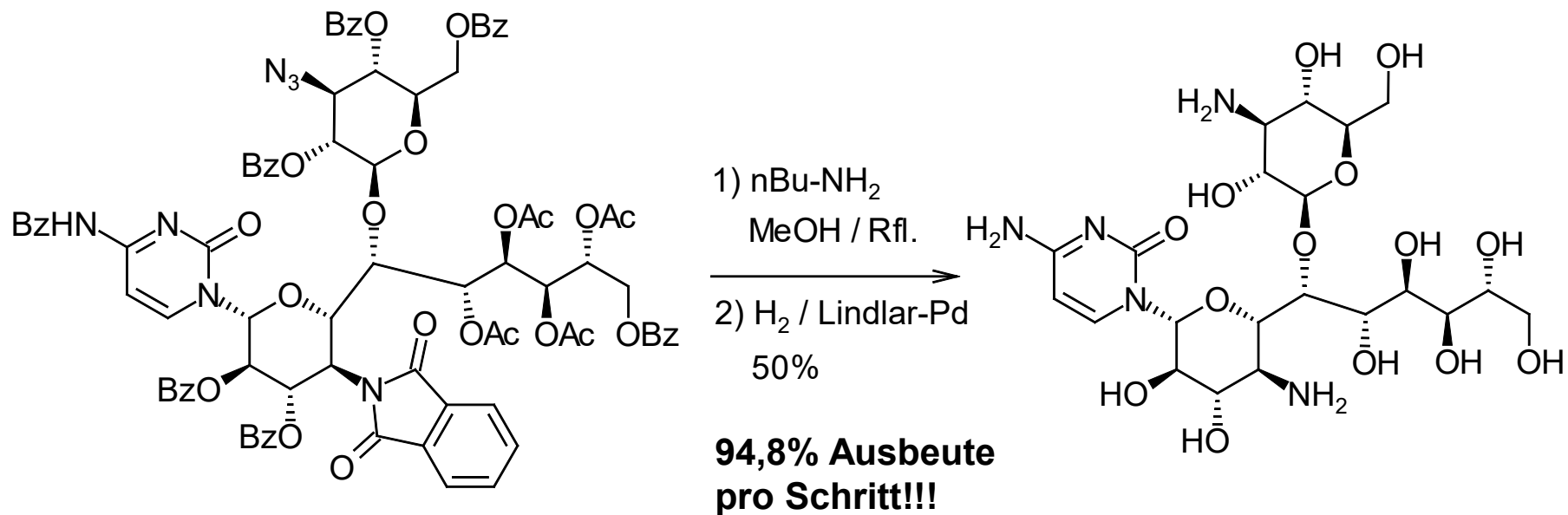
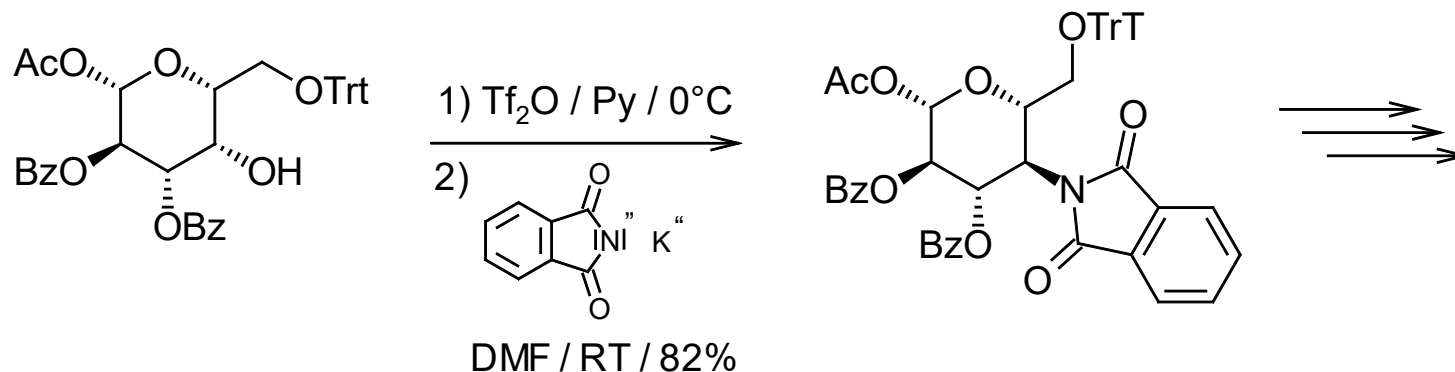


- 2) Hydrazinolyse. Funktioniert besser als Hydrolyse, weil der zweite Schritt intramolekular verläuft.

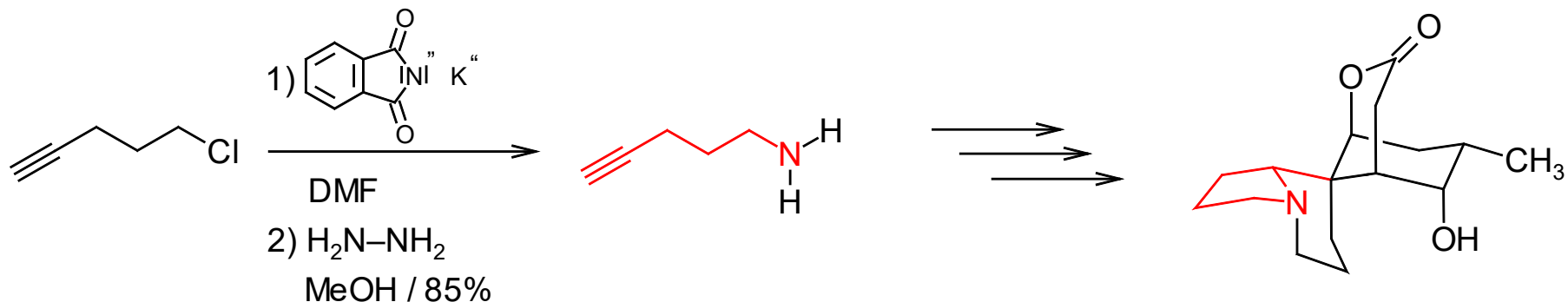


- Am Ende wird wässrig-alkalisch aufgearbeitet, damit das Amin unprotoniert vorliegt in mit Ether extrahiert werden kann.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Hikizimycin



Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Serratezomin A

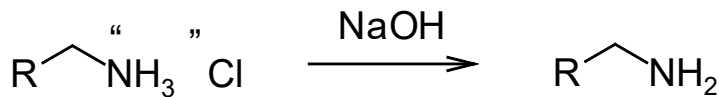
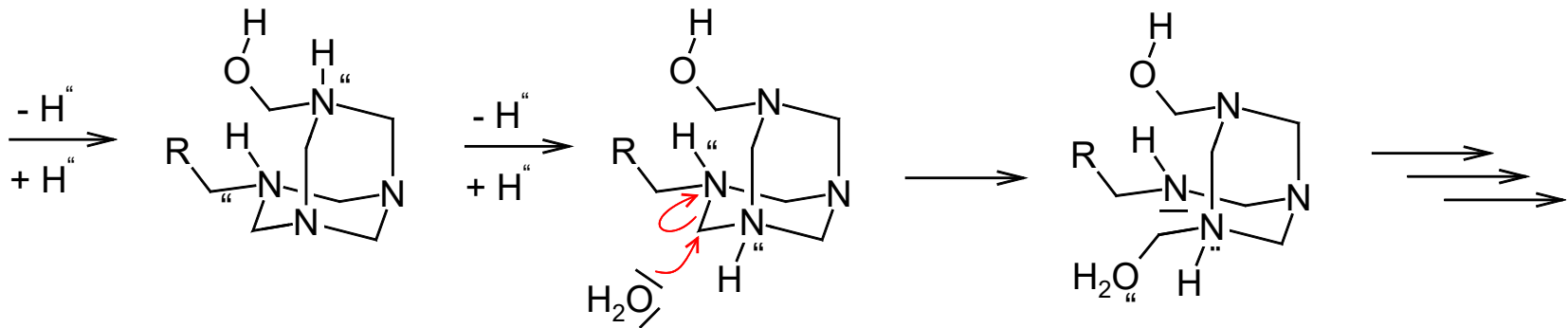
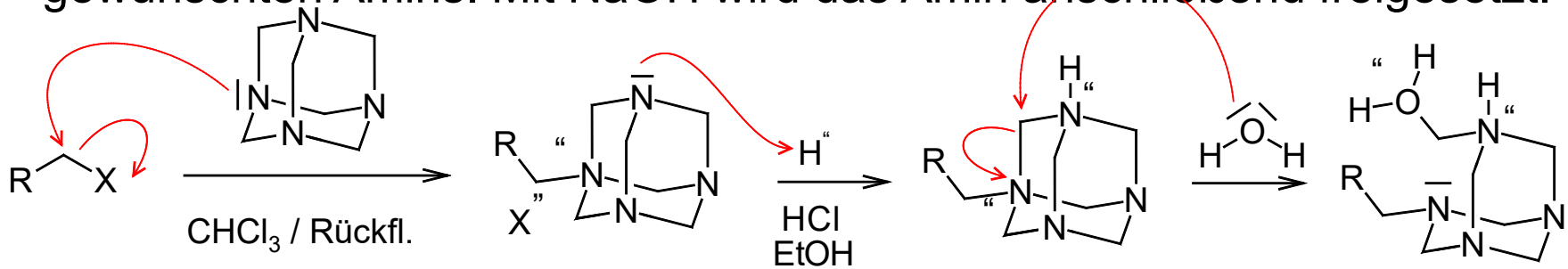


J. N. Johnston et al., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 822-843.

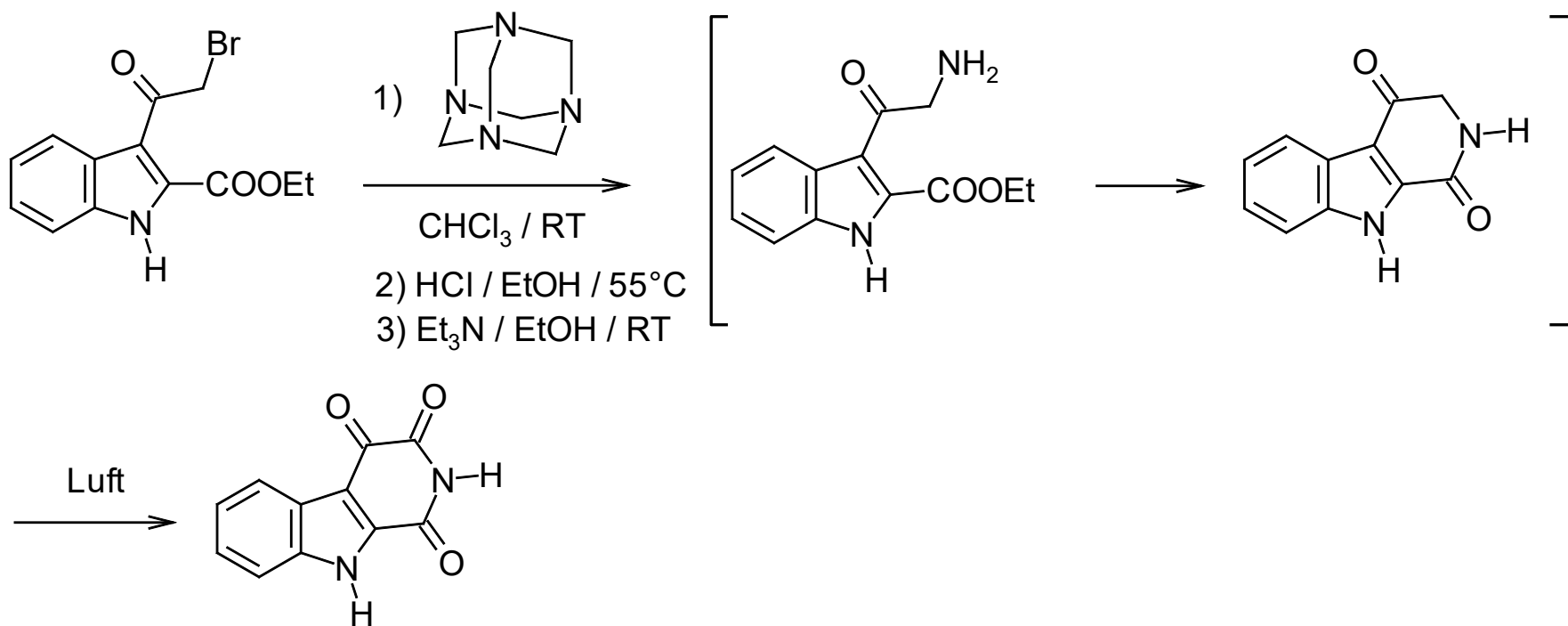
•Anmerkung: Die Gabriel-Synthese wird nur im Labor verwendet. Die Reaktion ist für industrielle Amin-Synthesen ungünstig, weil oft pro kg Amin mehrere kg Abfall (Phthalsäurehydrazid) produziert werden.

23.3. Aus Alkhalogeniden durch Delepine-Reaktion

- Bei der Delepine-Reaktion wird als *Ammoniak-Äquivalent* Urotropin eingesetzt. Obwohl Urotropin 4 Stickstoffatome enthält, wird nur eines davon alkyliert. Saure Hydrolyse liefert das Ammoniumsalz des gewünschtenamins. Mit NaOH wird das Amin anschließend freigesetzt.



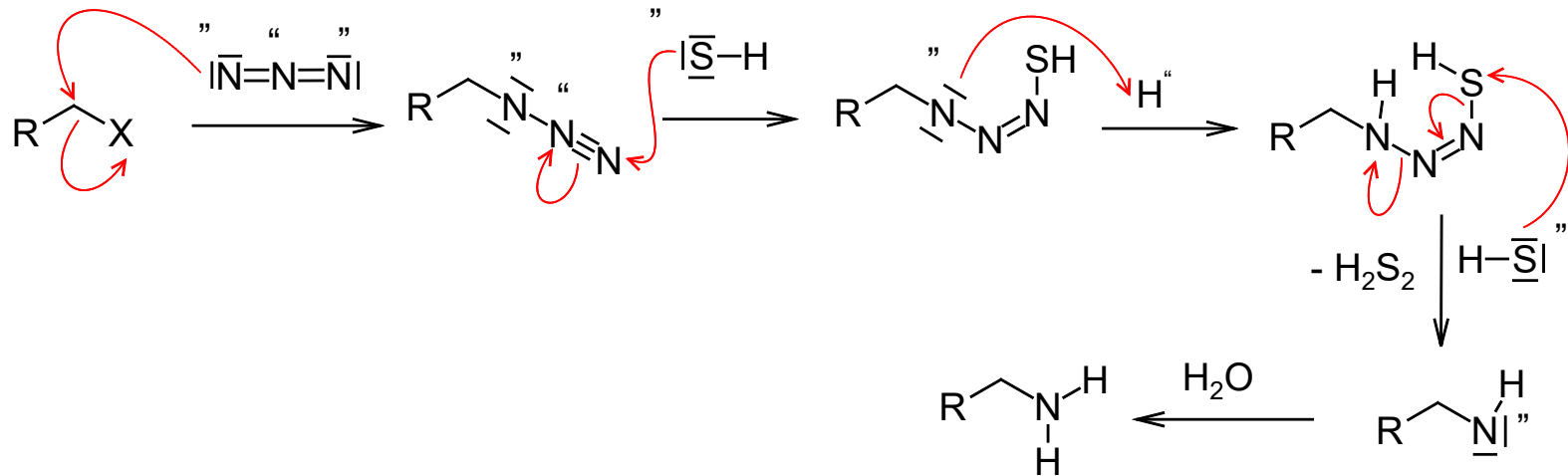
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Picrasidin-V



Y. Murakami et al., *Heterocycles* **1996**, 42, 83-86.

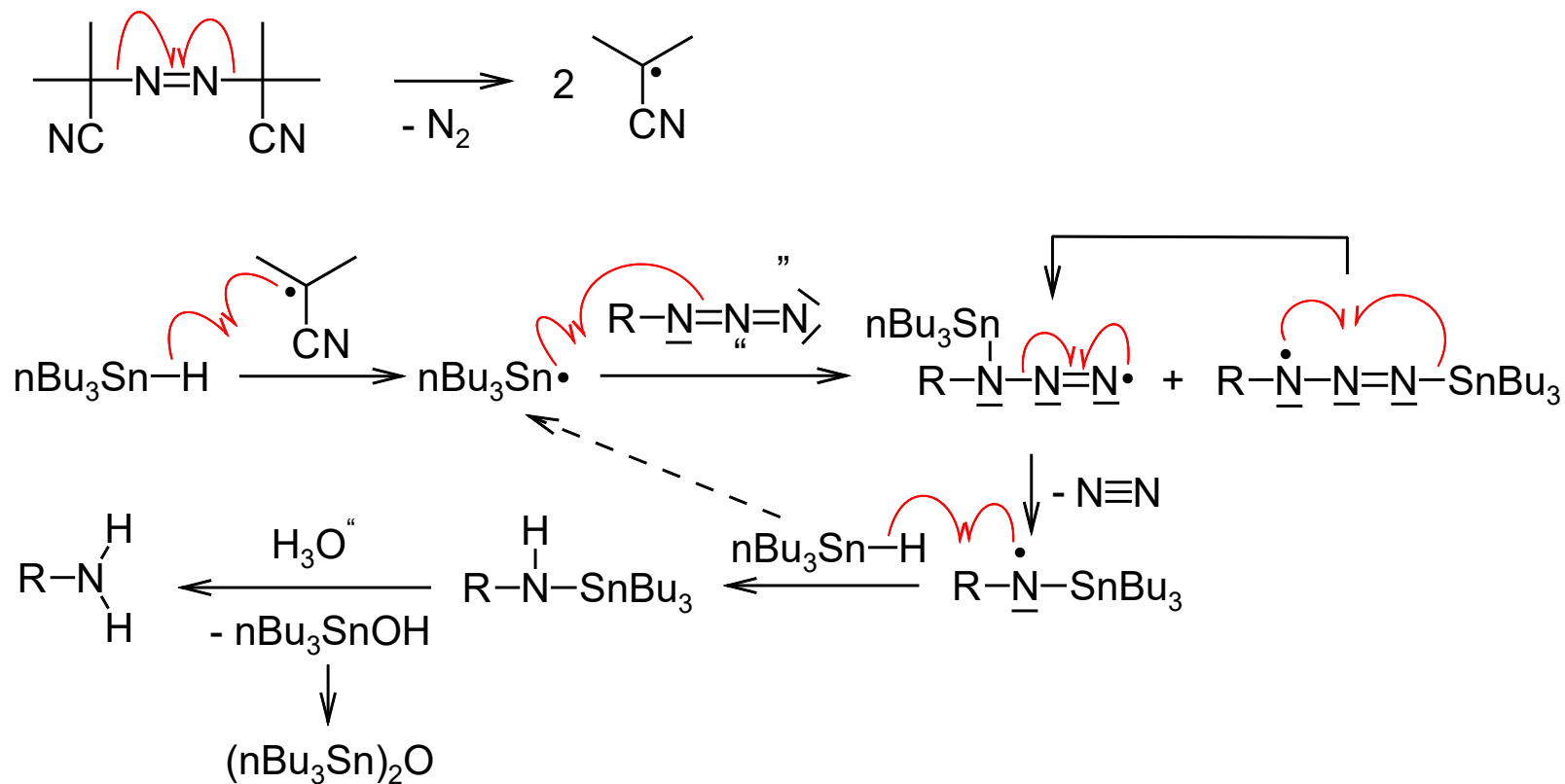
23.4. Aus Alkyl- oder Aryl-aziden durch Reduktion

- Man kann Alkylhalogenide (alternativ auch Alkyltosylate, Alkyltriflate usw.) mit NaN_3 in Aceton/ H_2O oder in MeOH unter leichtem Rückfluss in Alkylazide überführen. Hier ist N_3^- das *Ammoniak-Äquivalent*. Das Azid wird in einem zweiten Schritt mit $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, $\text{H}_2/\text{Lindlar-Pd}$, LiAlH_4 , NaBH_4 , SnI_2 , Zn/HCl , $\text{H}_2\text{S/Py}$, $n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ oder Mg/MeOH zum Amin reduziert.



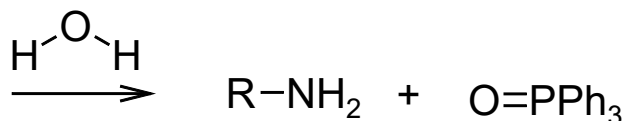
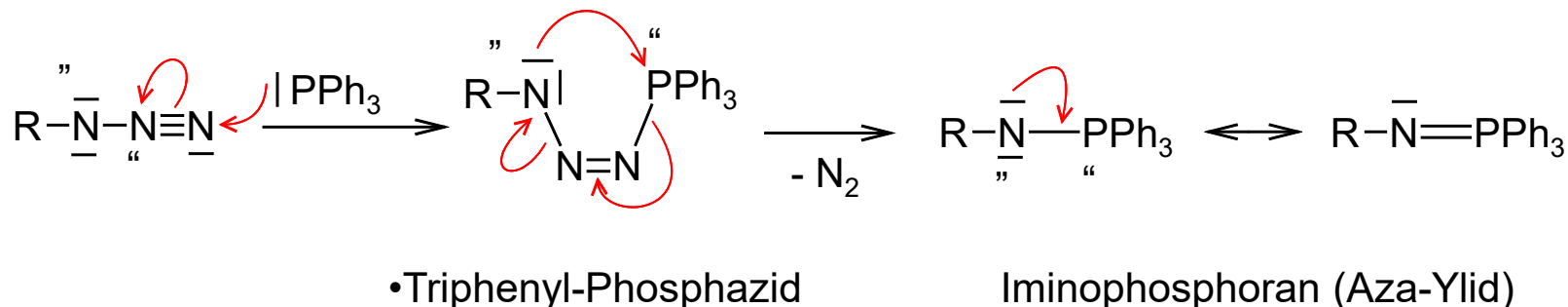
- Die Mechanismen der Reduktion mit LiAlH_4 , NaBH_4 oder anderen Hydrid-übertragenden Reagenzien sind unbekannt, laufen aber möglicherweise entsprechend dem gezeigten Mechanismus mit H_2S .

- Die Mechanismen der Reduktion mit $\text{H}_2/\text{Kat.}$ sind ebenfalls unbekannt.
- Die Reduktionen mit SmI_2 , $n\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$, $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{Kat.}$, Metall/H^+ laufen sehr wahrscheinlich radikalisch ab.



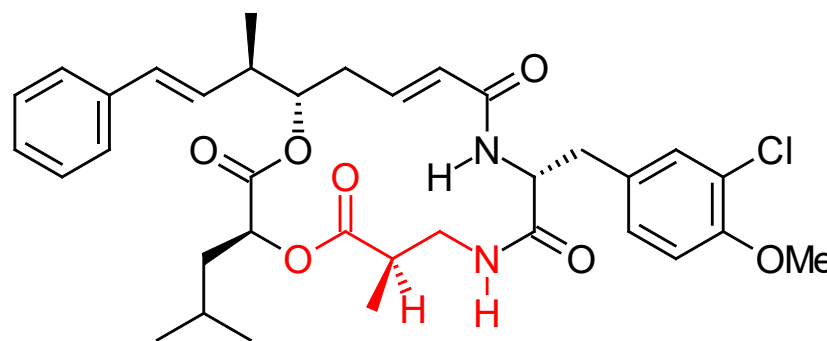
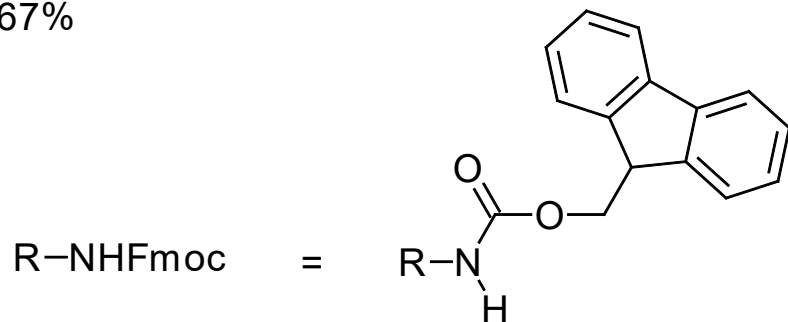
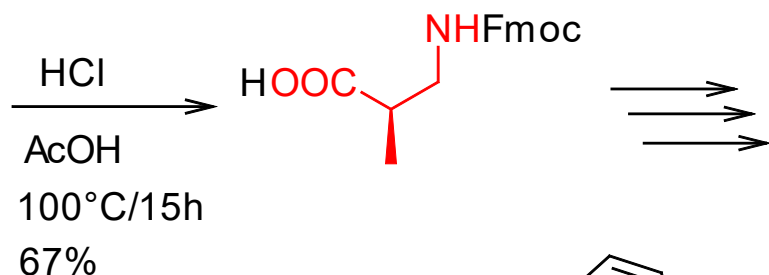
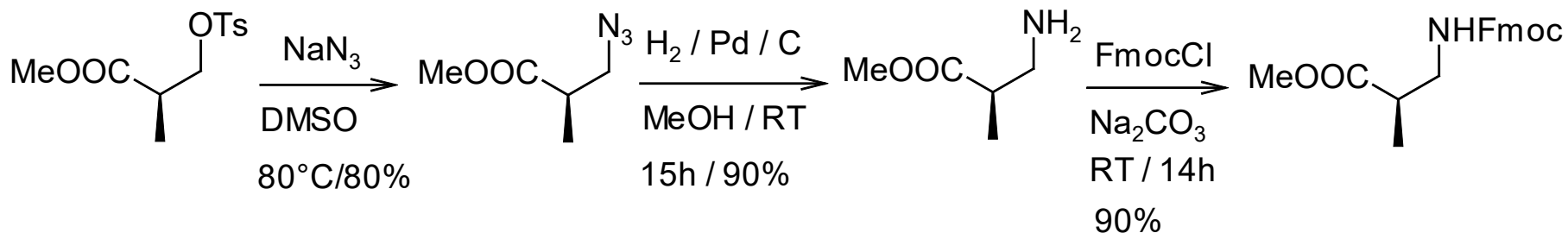
- Verwandte Reaktion: Staudinger-Reduktion.

Bei der Staudinger-Reduktion werden organische Azide mit PPh_3 in Gegenwart von H_2O in THF reduziert.



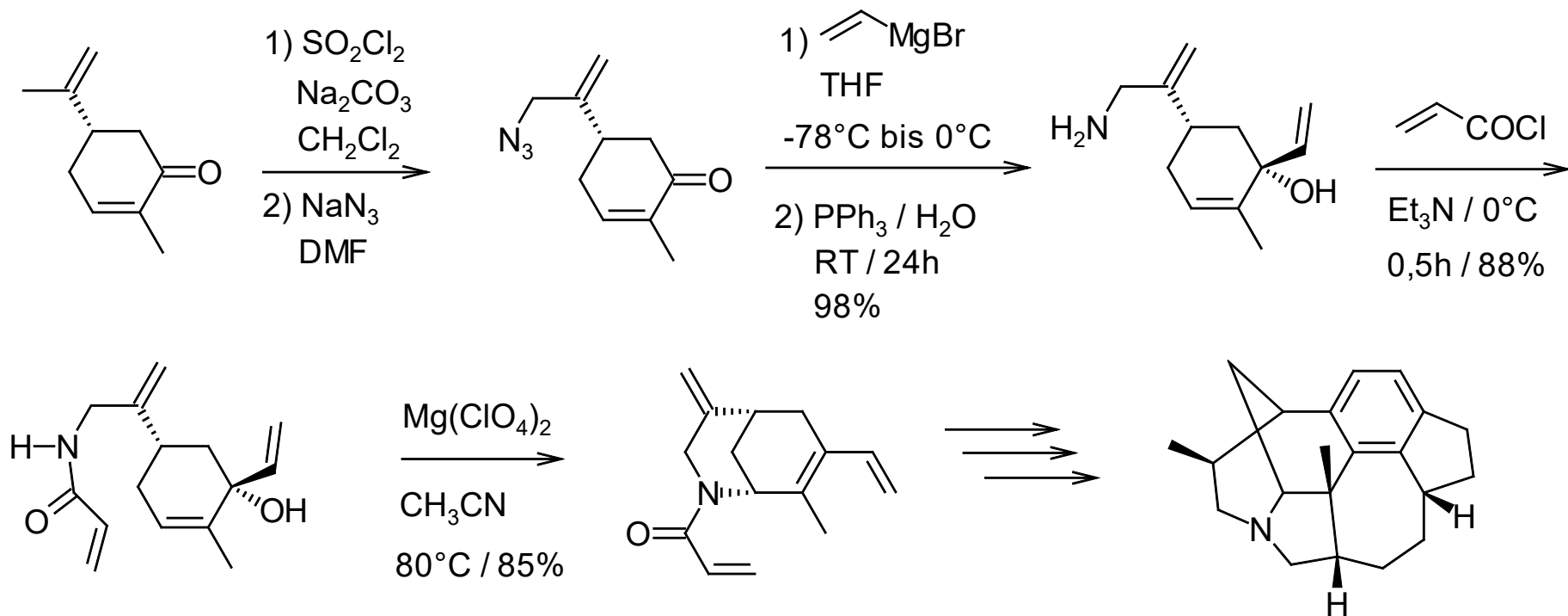
- Die Staudinger-Reduktion kann auch zur Verknüpfung von Aminosäuren in der Peptidchemie verwendet werden. Dabei wird das freie Amin nicht isoliert, sondern das Iminophosphoran wird direkt mit einer Carboxylgruppe verknüpft. Man spricht dann von *Staudinger-Ligation*.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Cryptophycin 3



Fmoc = Fluorenyl-methyl-oxy-carbonyl = weit verbreitete Schutzgruppe für NH_2 -Gruppen.
Besonderheit: Fmoc ist säurestabil, aber basenlabil. Abspaltung mit Et_3N oder Piperidin.

Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von (-)-Daphenyllin



Wichtiges (überlebenswichtiges!) zum Arbeiten mit Aziden ①

1) Metallazide

a) NaN_3 ist ähnlich giftig wie NaCN . NaN_3 wird auch durch die Haut aufgenommen \Rightarrow HANDSCHUHE!!! Gleiches gilt für LiN_3 ! KN_3 !!!

b) NaN_3 reagiert oft explosionsartig mit CS_2 , Br_2 , Lewis-Säuren und Schwermetallen und u.a. auch mit halogenierten Lösungsmitteln. Wenn Sie eine Reaktion mit NaN_3 machen wollen, sollten Sie vorher ALLE Zutaten zur Reaktion (Edukte, LM, Reagenzien, Katalysatoren) daraufhin überprüfen (Literatursuche!!!) ob mit den Zutaten irgendwelche heftigen Reaktionen bekannt sind.

CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CCl_4 , $\text{CCl}_2\text{-CCl}_2$ usw. bilden leicht die entsprechenden Di-, Tri- und Tetraazide, die extrem instabil sind und schon durch Licht oder Erschütterungen explodieren. Gleiches gilt für LiN_3 ! KN_3 !!!

c) Schwermetallazide: $\text{Ba}(\text{N}_3)_2$, LuN_3 , $\text{Lu}(\text{N}_3)_2$, $\text{Pb}(\text{N}_3)_2$, AgN_3 , AuN_3 , $\text{Au}(\text{N}_3)_3$ usw. explodieren schon bei der Herstellung in Lösung, wenn man z.B.

das Lösungsmittel mit N_2 abblasen will.

(2)

(vgl. Doktorarbeit von Claudia Riemäcker, LMU München, 2001)
vor allem Abb. 29!

Ho Doktorarbeit von Ralph Sammel, Uni Frankfurt, 1985.

2) Organische Azide

Alle organischen Azide explodieren beim Erhitzen \Rightarrow NIE
destillieren!!! Nie sublimieren!!! Beim LM-Abrotieren Roti in
Abzug stellen, Überhitzung vermeiden, Abzugscheibe ruher!!! KEINE
Zehrwatzen Kolben verwenden. Krater können Explosionen aus-
lösen!!!

Zur Stabilität von Aziden gibt es eine empirische Formel:

$$\text{Stabile Azide } \frac{N_C + N_O}{N_N} \geq 3; \quad \text{instabile Azide } \frac{N_C + N_O}{N_N} < 3$$

Azide mit $1 < \frac{N_C + N_O}{N_N} < 3$ können hergestellt werden, sollten aber niemals
in Reinform isoliert werden, sondern immer in Lösung verwendet
und gleich weiter umgesetzt werden.

Organische Azide mit $\frac{N_C + N_O}{N_N} < 1$ sollten nie hergestellt werden. (3)

Organische Azide + starke Säuren oder Lewis-Säuren können zu Explosionen führen.

Wenn man mit Aziden mit $1 < \frac{N_C + N_O}{N_N} < 3$ arbeitet, immer nur sehr kleine Ansätze machen (max. 1 mmol!). Je kleiner der Ansatz, um so kleiner der Rumuss!!!

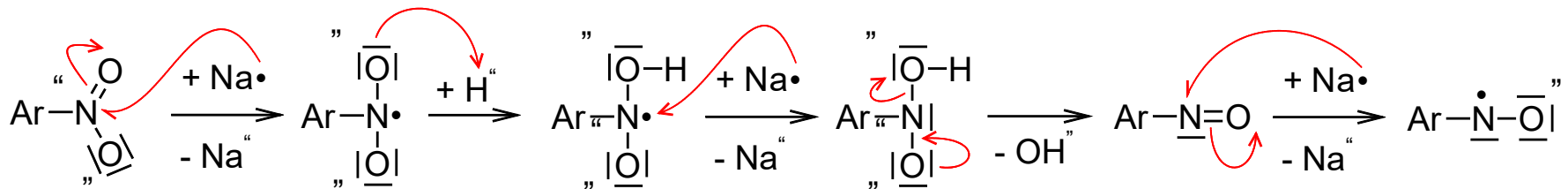
Allgemeine Literatur zu organischen Aziden

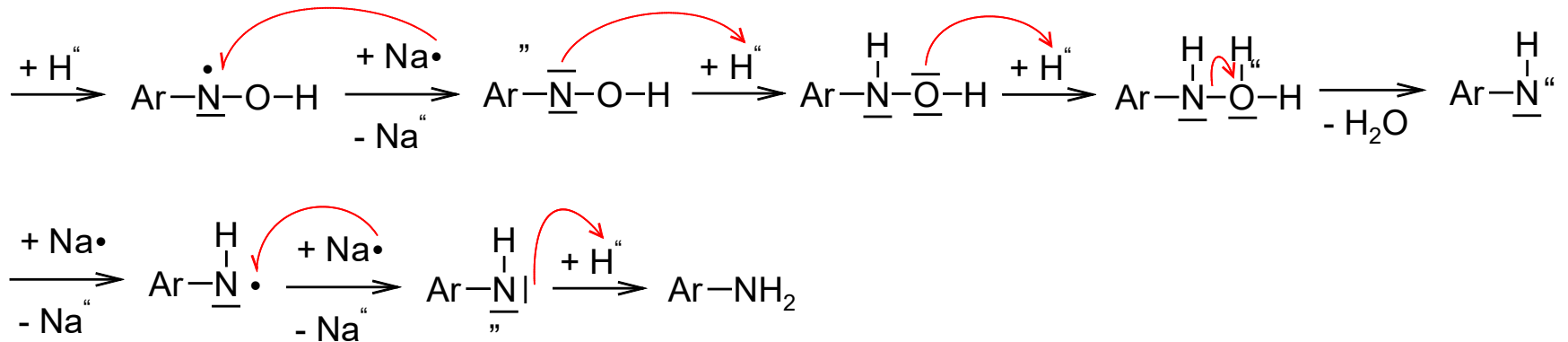
- S. Bräse et al., Angew. Chem. 2005, 117, 5320-5374.
- H. Bock et al., Angew. Chem. 1987, 99, 518-540.

Solid, liquid, and vapour are as sensitive to shock as iodoazoimide, the explosion (often apparently spontaneous) being accompanied by a flash of livid blue light. Some idea of the instability of the compound, even at -200° , may be gathered from the fact that, of twenty-four attempts at freezing the compound and determining its melting point, only six were completed without explosion. Fortunately, in the majority of cases, the sphere of action was limited to a radius of about 3 feet. Within this radius, all glass apparatus was reduced to powder; beyond it, a reinforced glass screen proved a sufficient protection.

23.5. durch Reduktion von Nitro-Verbindungen

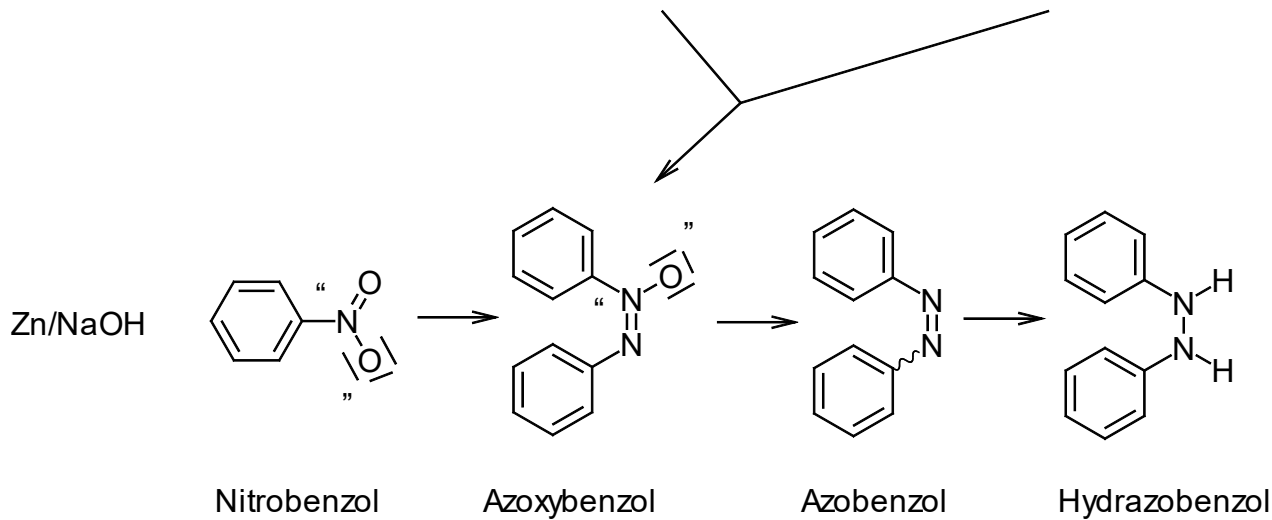
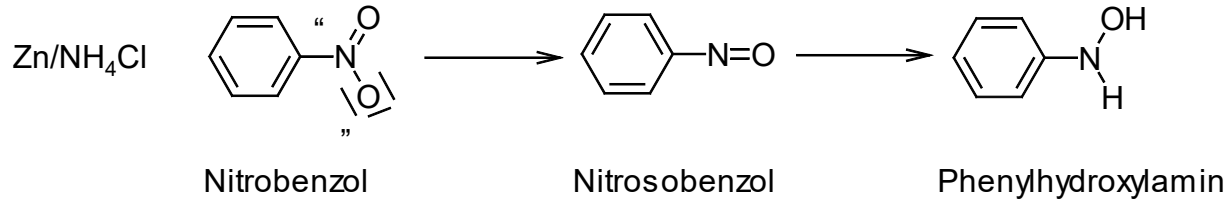
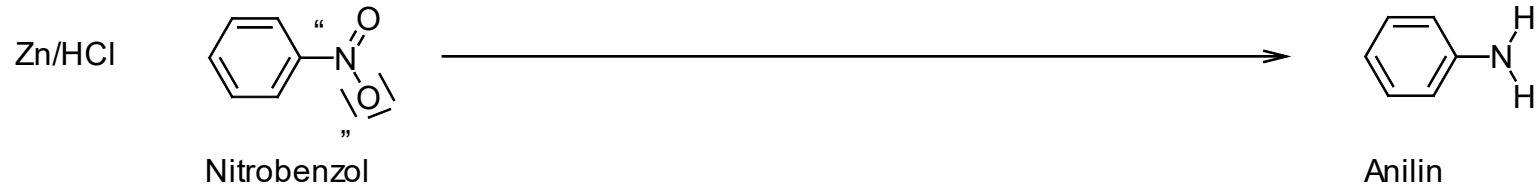
- Man kann sowohl aliphatische als auch aromatische, heterocyclische und auch heteraromatische Nitroverbindungen zu Aminen reduzieren.
- Es gibt dafür zahlreiche Reduktionsmittel, z.B. Zn/HCl, H₂/Pd/C, H₂/PtO₂, H₂/Raney-Ni, Sml₂, NaBH₄/NiCl₂, NaBH₄/CoCl₂. Diese Reduktionsmittel reduzieren alle Nitrogruppen.
- Für aromatische Nitroverbindungen geeignet sind Na-Hg/MeOH, Ni₂B, Na/NH₃fl./MeOH (Birch-Bedingungen), TiCl₃/H₂O u.a.
- Für aliphatische Nitroverbindungen geeignet ist LiAlH₄, Al-Hg/H₂O u.a.
- Mechanistisch verlaufen Reduktionen mit Zn/HCl, Sml₂, Na-Hg/MeOH, Na/NH₃fl./MeOH, TiCl₃/H₂O und Al-Hg/H₂O mit Einelektronentransfer über Radikale.





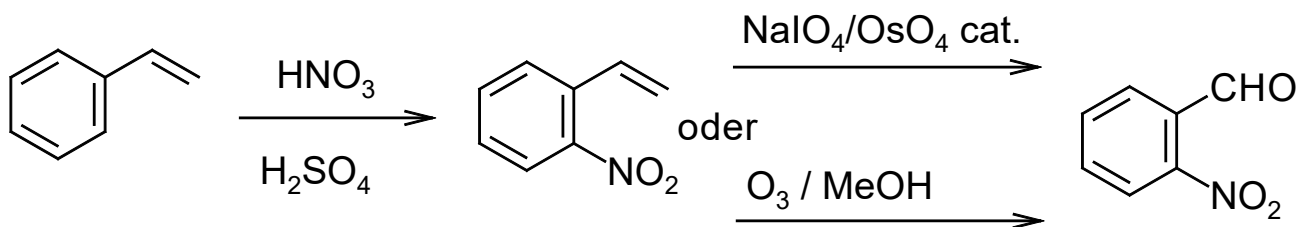
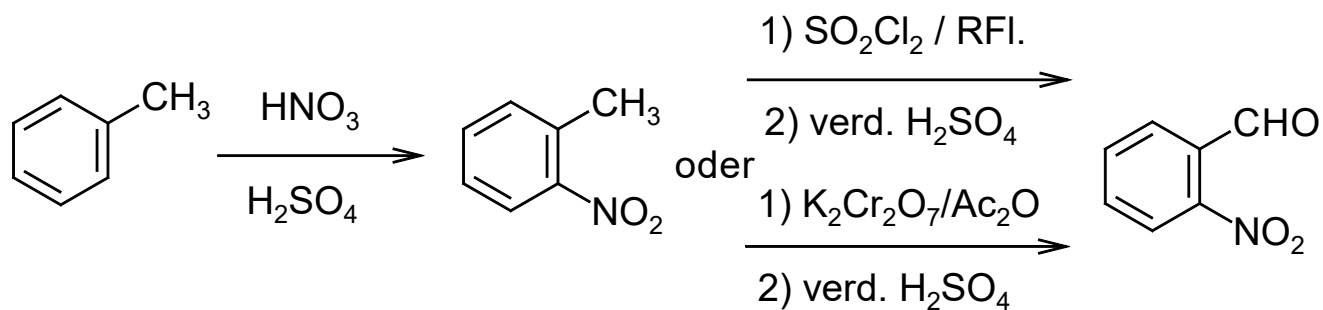
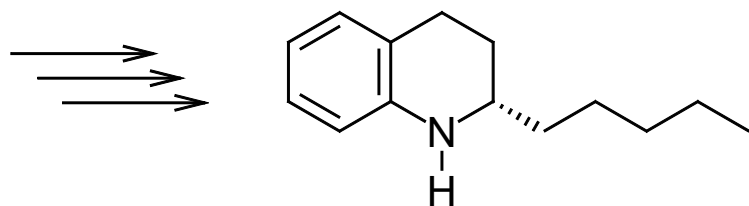
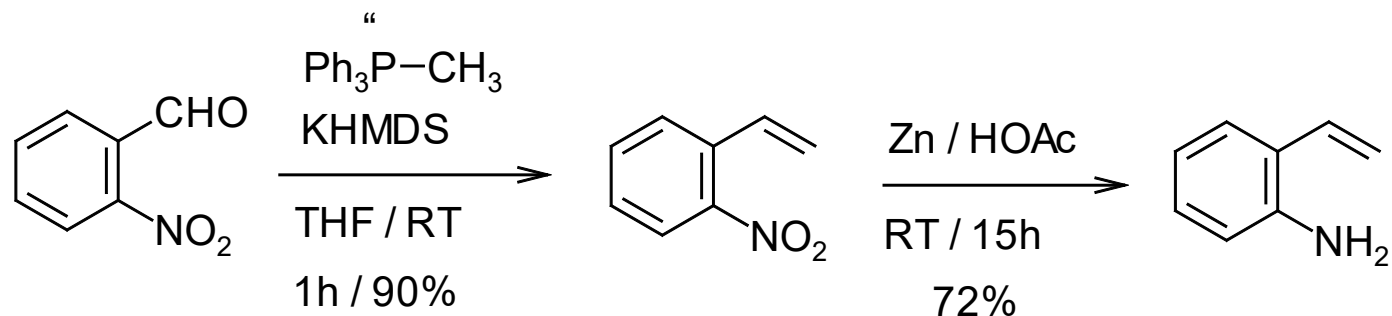
- Mechanismen von Reduktionen von Nitrogruppen mit anderen Reduktionsmitteln sind nicht untersucht.
- Frühe Untersuchungen der Zwischenstufen, die bei Reduktionen von Nitro-Verbindungen auftreten, stammen von Fritz Haber (Haber'sches Reduktionsschema), der elektrochemische Reduktionen untersucht hat. Wie die Zwischenstufen zustande kommen, ist weitestgehend Spekulation.
- Später wurden diese Ergebnisse auch auf die Reduktion mit Zn übertragen. Wichtige Erkenntnis: Je nach pH-Wert, bei dem die Reduktion mit Zn durchgeführt wird, bilden sich andere Zwischenstufen.
- Auftretende Zwischenstufen aus Nitrobenzol: Nitrosobenzol, Phenylhydroxylamin, Azoxybenzol, Azobenzol, Hydrazobenzol.

- Haber'sches Reduktionsschema

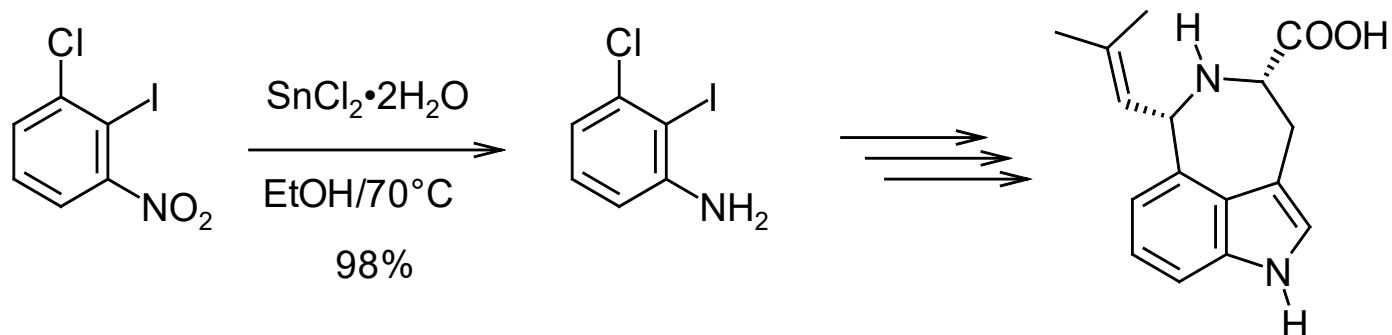


- Aromatische Nitrosoverbindungen und Hydroxylamine können mit denselben Reduktionsmitteln reduziert werden wie die entsprechenden Nitroverbindungen. Was ist mit aliphatischen Nitrosoverbindungen?

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Angusturein

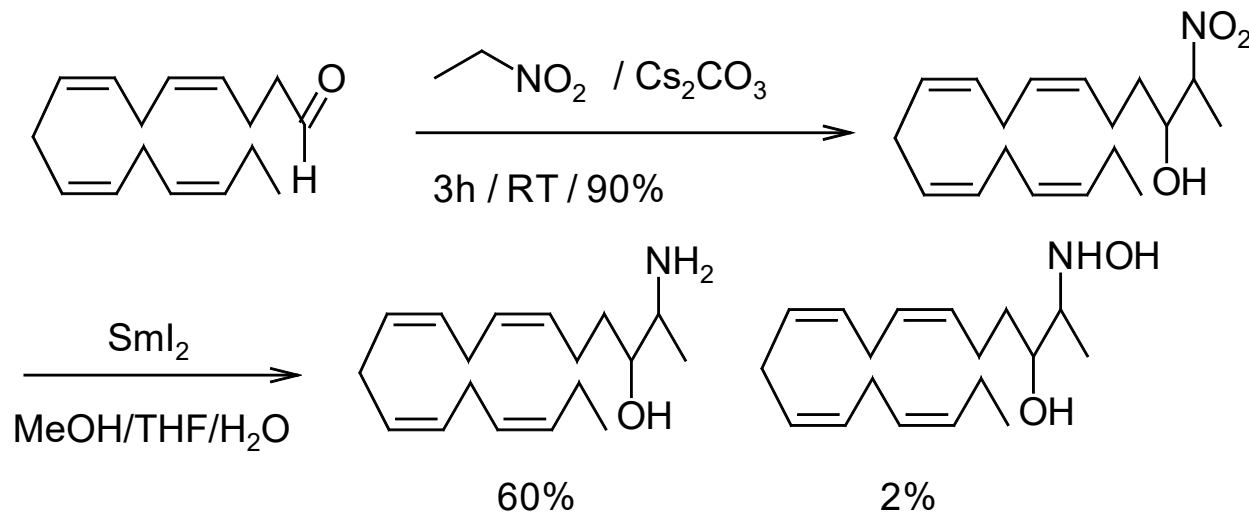


Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Clavicipitinsäure



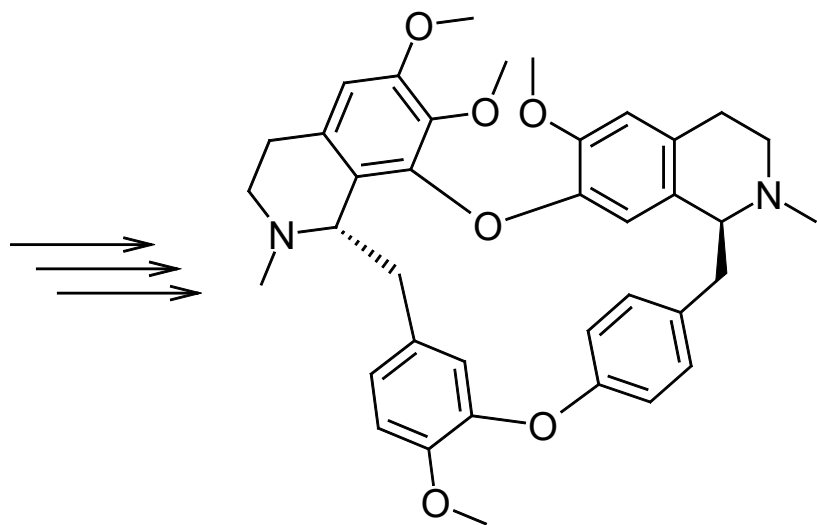
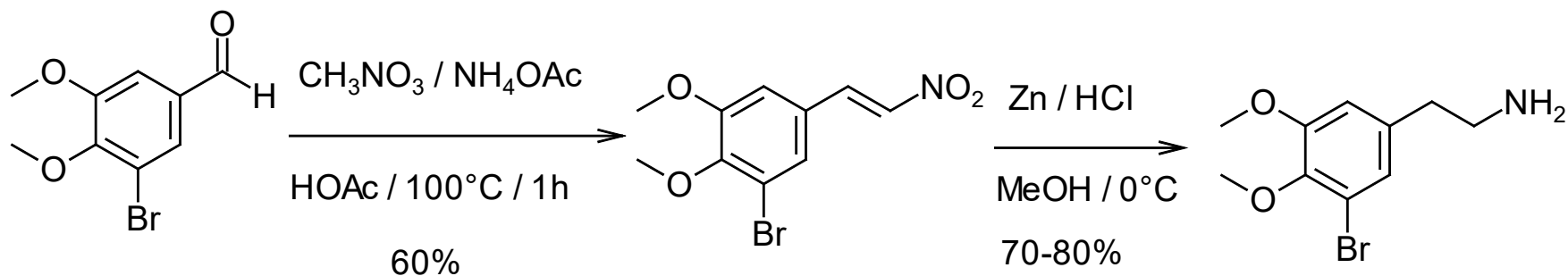
Y. Jia et al., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6859-6862.

Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Obscuraminol



T. V. Hansen et al., *Tetrahedron* **2016**, 72, 6572-6577.

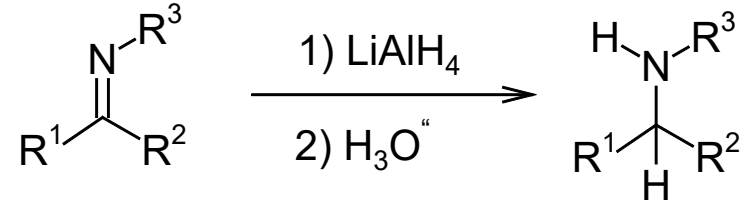
Beispiel 4) Teilschritt einer Synthese von Tetrandrin



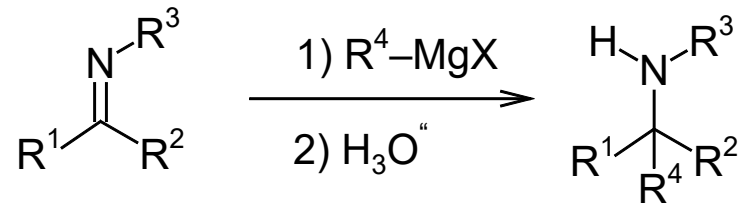
F. Bracher et al., *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3047-3068.

23.6. durch Reduktion von Iminen

- Imine lassen sich problemlos zu Aminen mit LiAlH_4 , NaBH_4 , NaBH_3CN , LiEt_3BH , DIBALH , Na/EtOH , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ oder anderem Hydrierkatalysator zum sekundären Amin reduzieren.

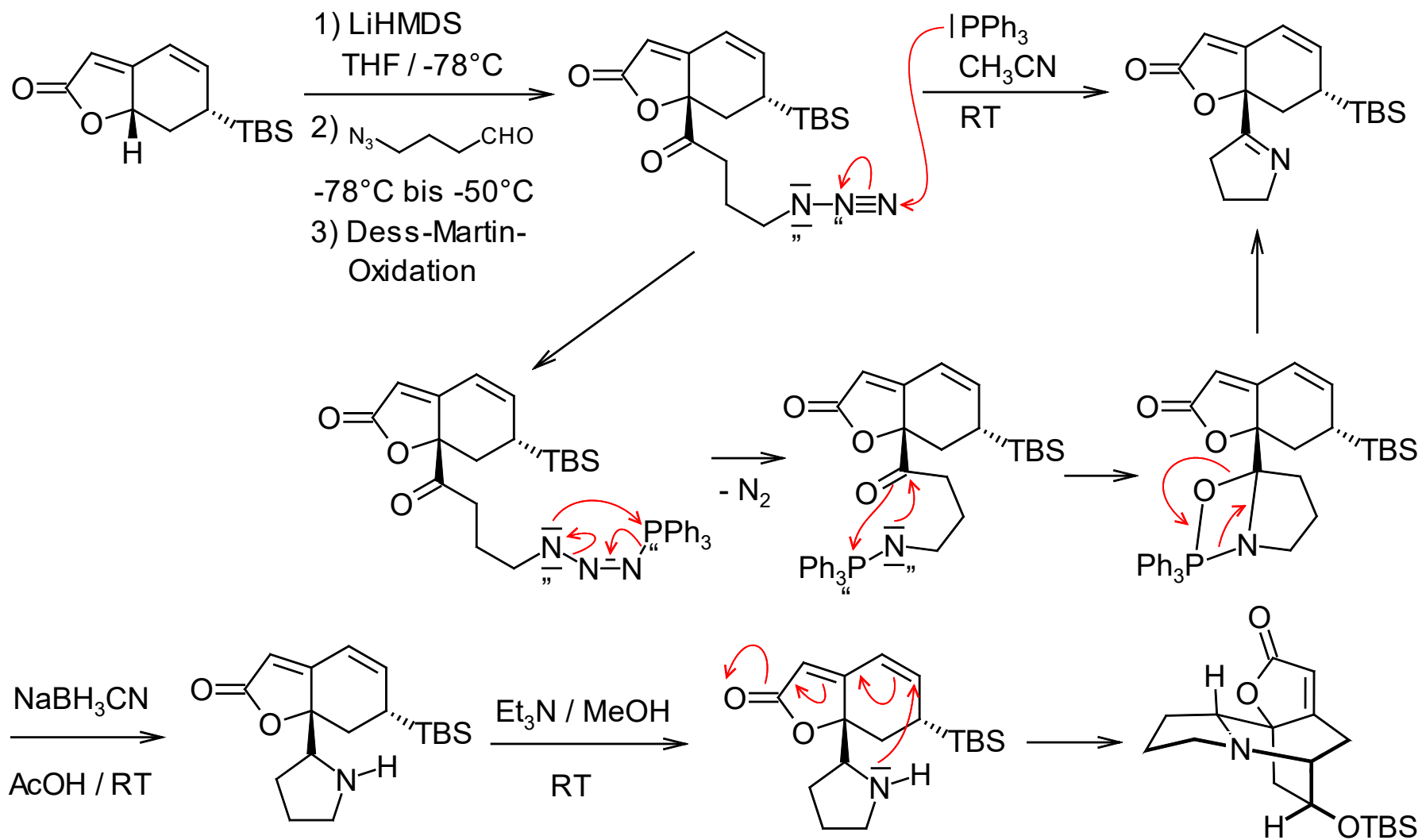


- Der Mechanismus ist analog zur Reduktion von Carbonylverbindungen ($\text{Ad}_\text{N}\text{C}=\text{O}$) als $\text{Ad}_\text{N}\text{C}=\text{N}$ zu bezeichnen.
- Genauso, wie man C-Nucleophile an Carbonylverbindungen addieren kann, kann man auch C-Nucleophile an Imine addieren. Man erhält ebenfalls sekundäre Amine.



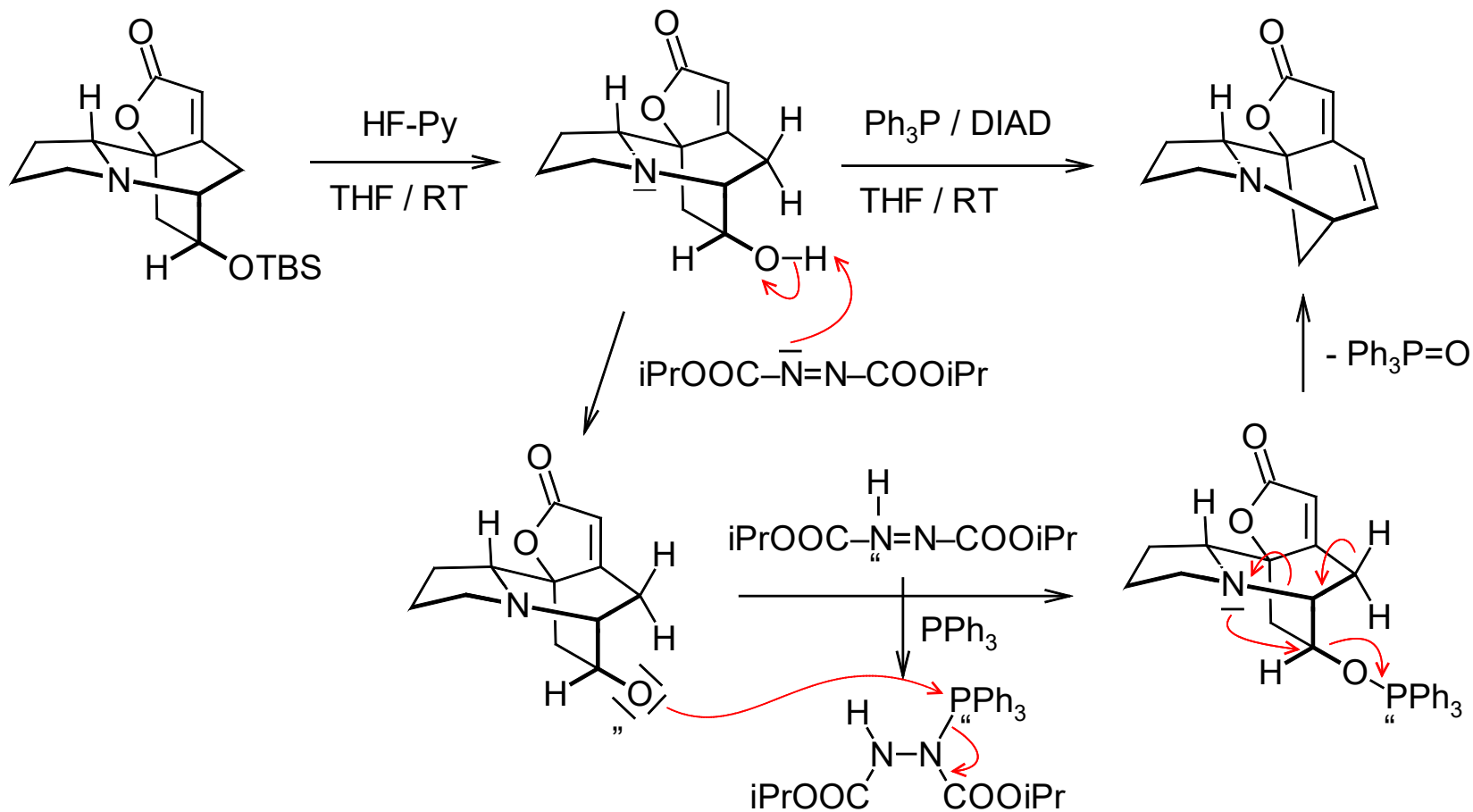
- Als C-Nucleophile können Grignard-Reagenzien (nur bei Iminen aus Aldehyden), Organolithiumverbindungen und andere Organometallverbindungen verwendet werden.

Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Niruroidin

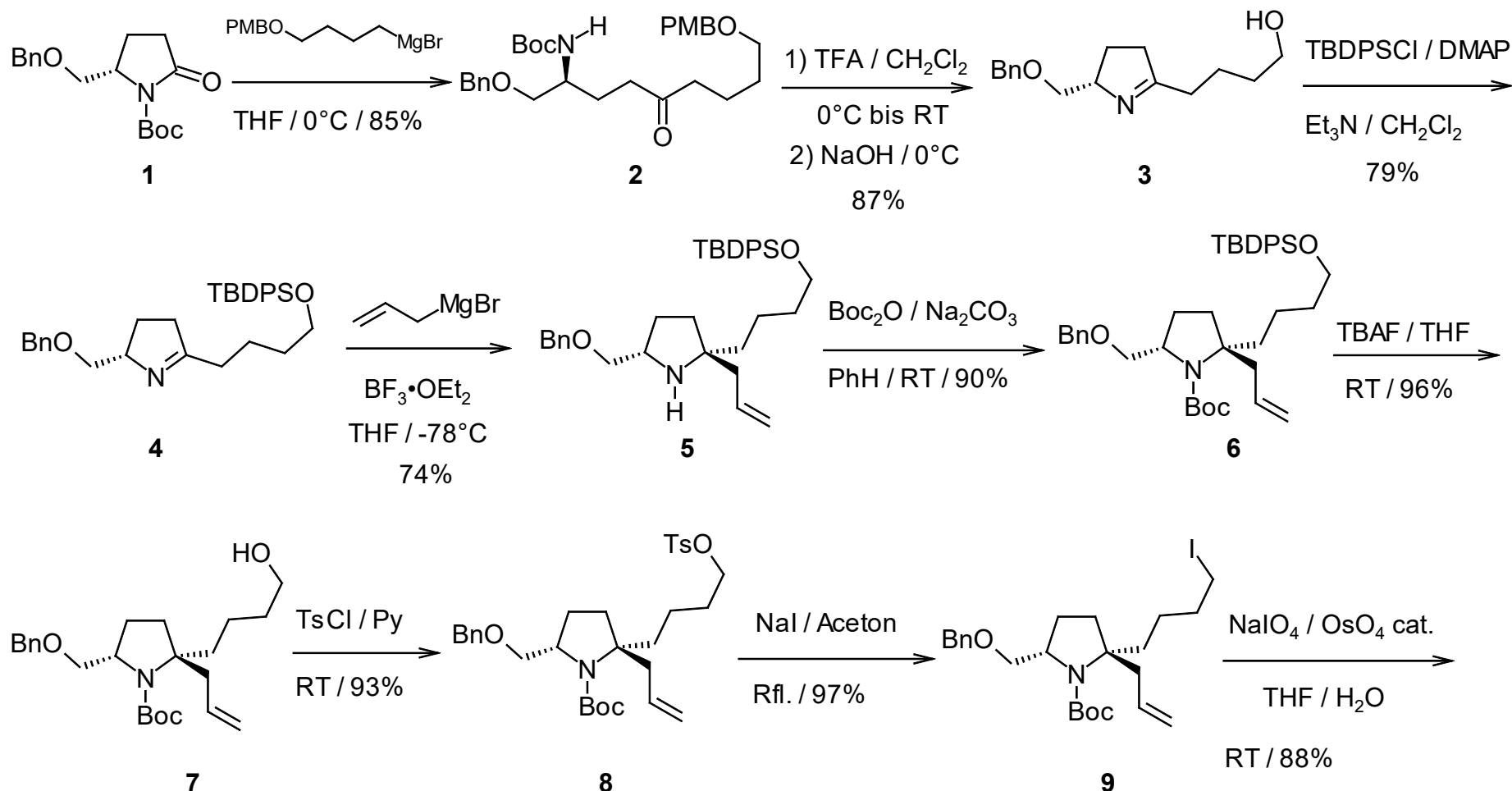


S. Quideau et al., *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11574-11580.

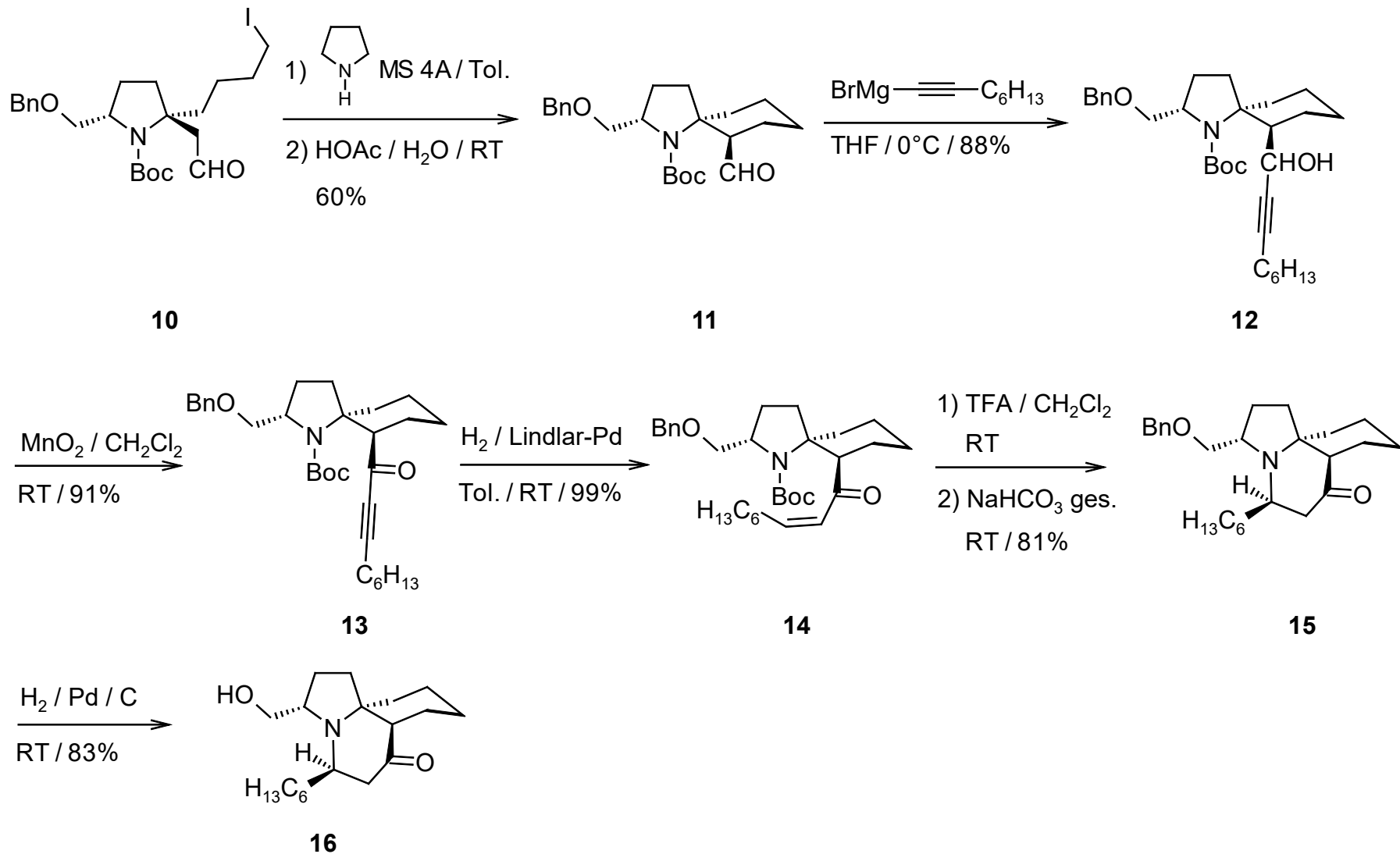
Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Niruroidin (Fortsetzung)



Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Cylindricin C

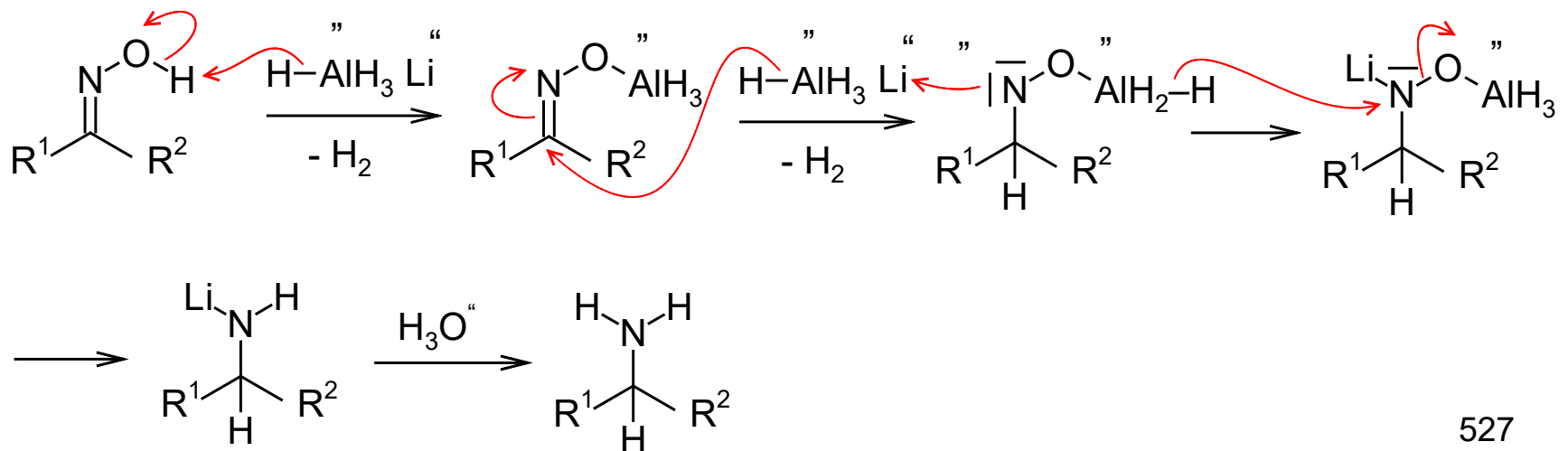


Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Cylindricin C (Fortsetzung)

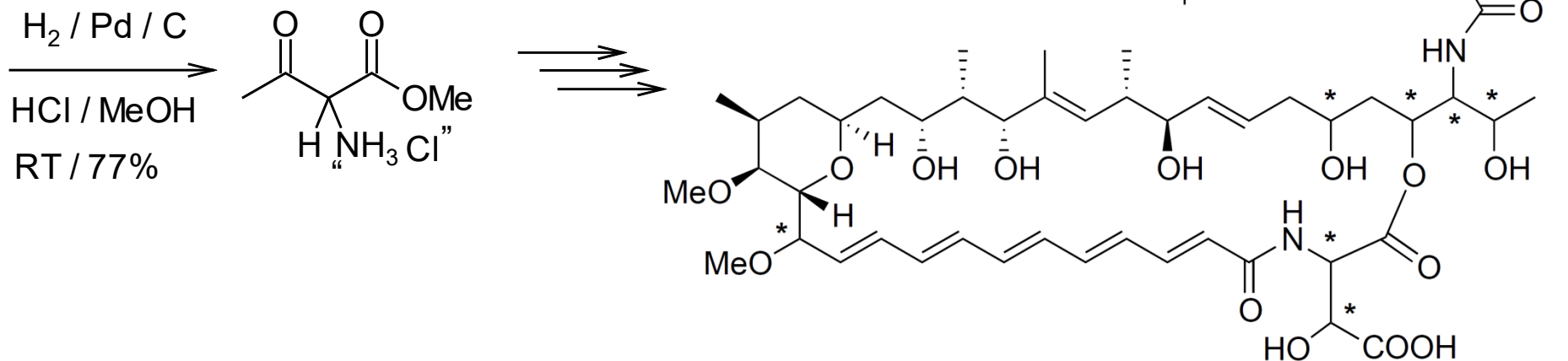
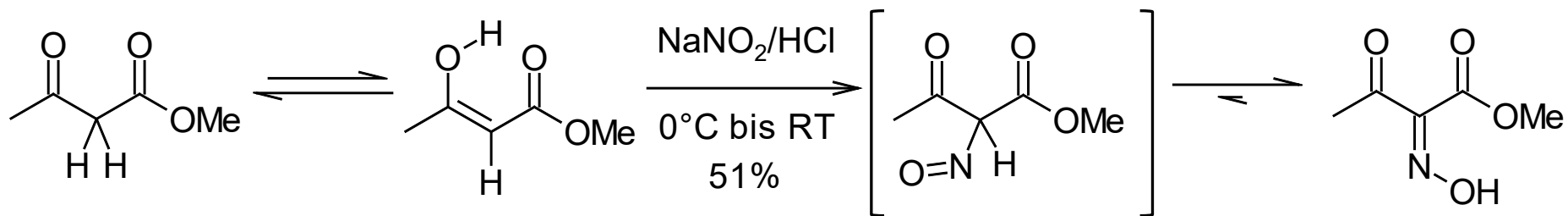


23.7. durch Reduktion von Oximen

- Oxime und Oximether lassen sich mit $H_2/Pd/C$ (alternativ kann man PtO_2 oder Raney-Ni als Kat. verwenden), unter Birch-Bedingungen mit Na/NH_3 fl./MeOH, mit $Na/EtOH$, mit $NaHg/HOAc$, mit $AlHg/H_2O$, mit Zn/HCl und mit $LiAlH_4$ oder $NaAlH_4$ in Amine überführen. Will man $NaBH_4$ als Reduktionsmittel verwenden, braucht man noch zusätzlich eine Lewis-Säure, z.B. $TiCl_4$. $NaBH_4/NiCl_2$ ($\rightarrow Ni_2B$) und $NaBH_4/MoO_3$ funktioniert ebenfalls gut.
- Natürlich muss dazu das Oxim bzw. der Oximether gut zugänglich sein.
- Möglicher Mechanismus (nicht genau untersucht)

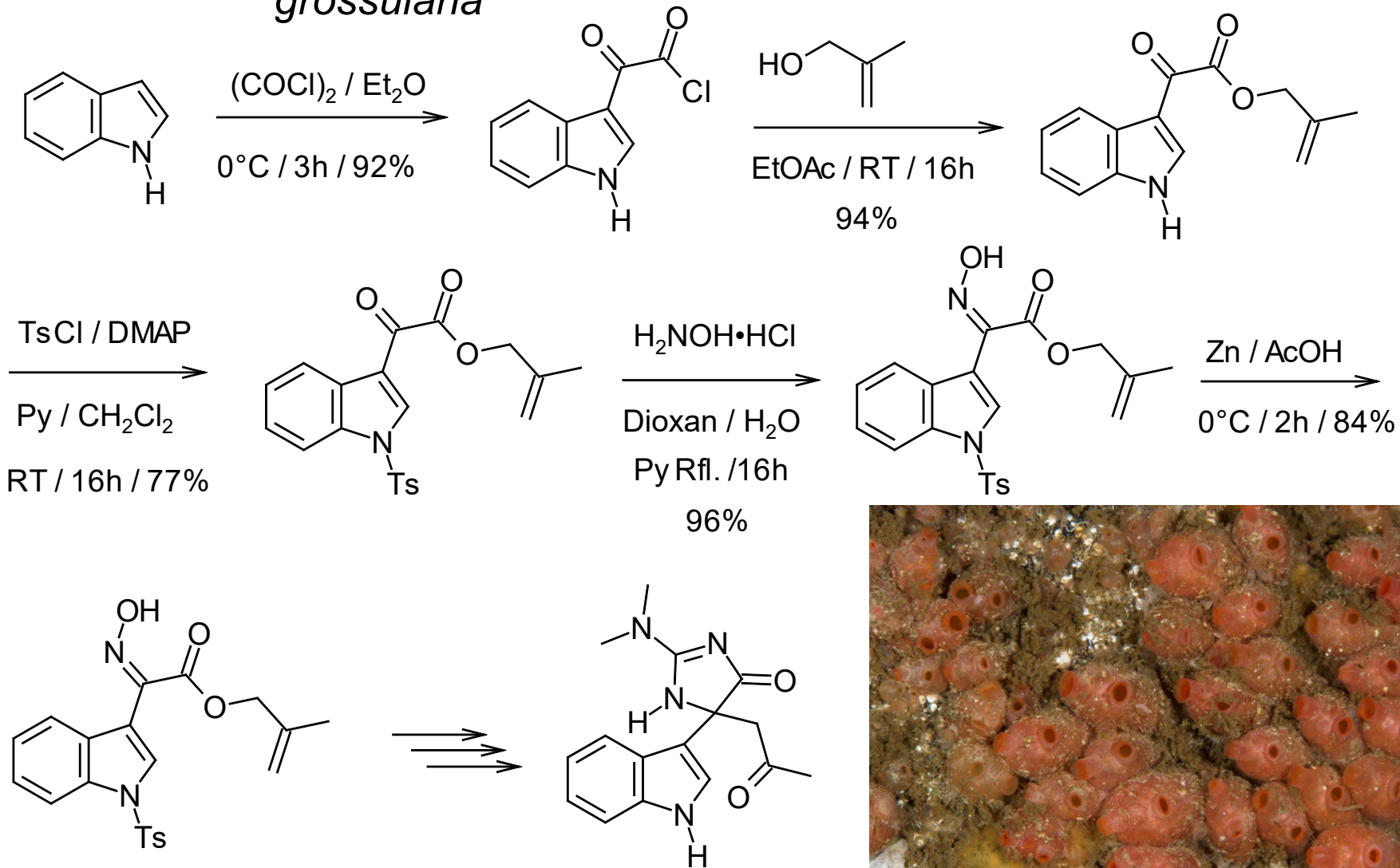


Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Mirabilin



J. Cossy et al., *ARKIVOC* **2019**, IV, 44-68.

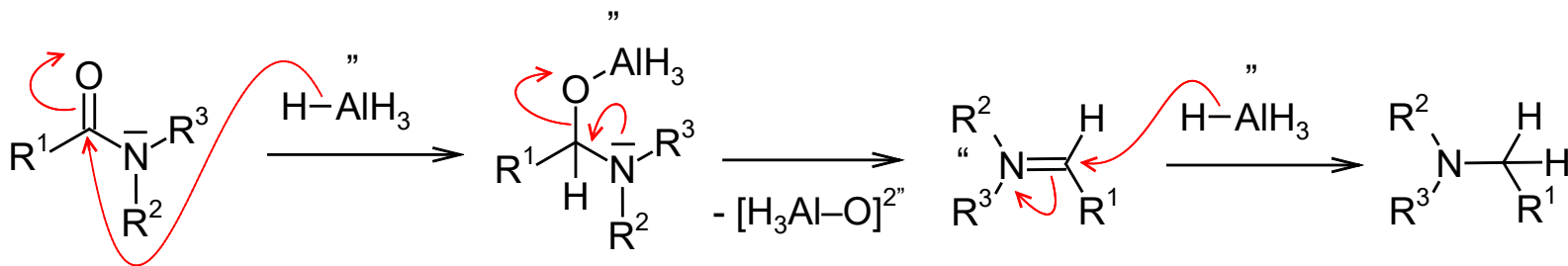
Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese eines Alkaloids von *Dendrodia grossularia*



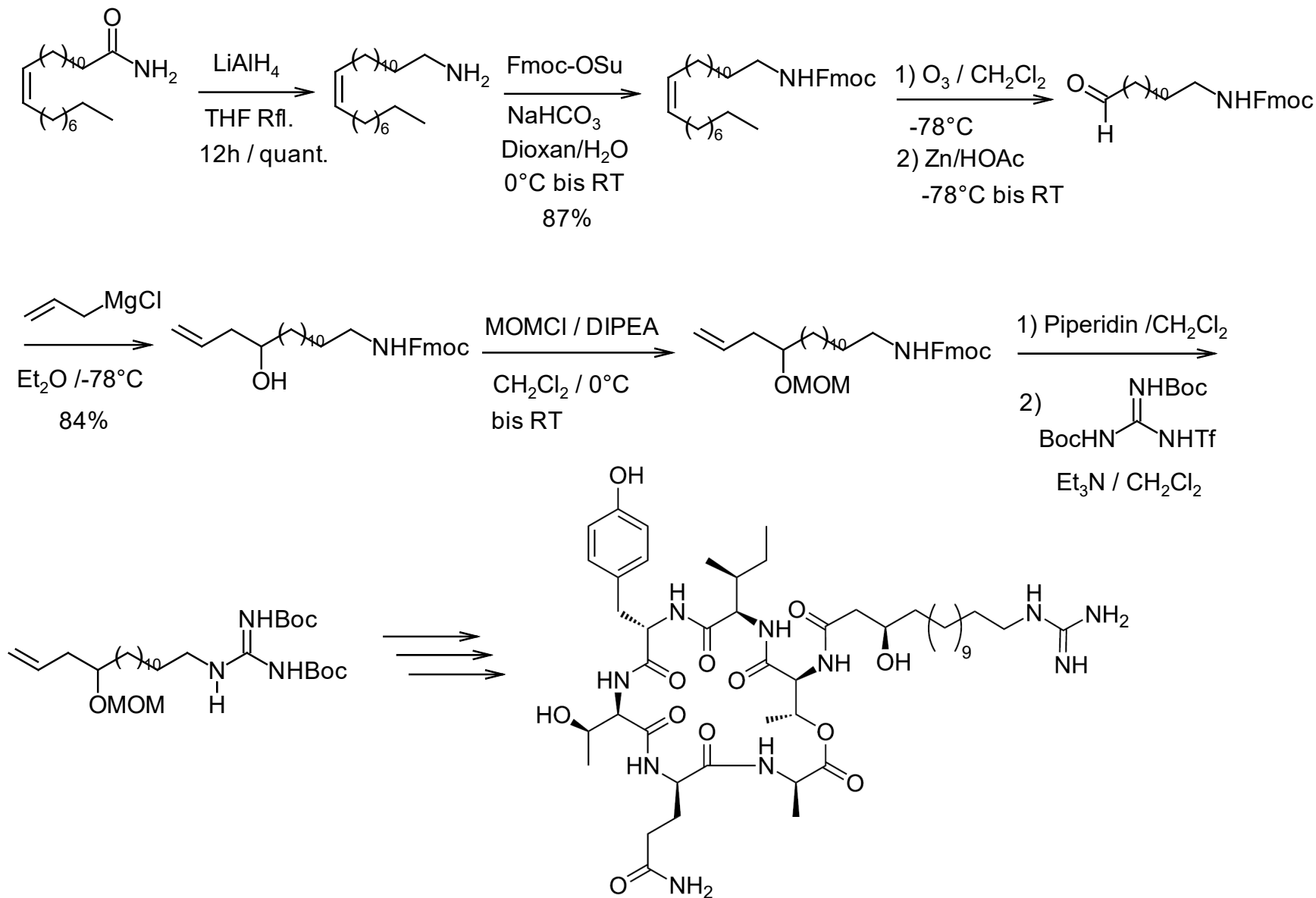
J. J. Tepe et al., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3737-3739.

23.8. durch Reduktion von Amiden

- Reduktion von Säurehalogeniden, Anhydriden und Estern liefern Aldehyde oder primäre Alkohole. Ob Amide bei der Reduktion Aldehyde oder Alkohole ergeben, oder eher zu Aminen reduziert werden, hängt vom Reduktionsmittel und vom konkreten Amid ab (vgl. z.B. Kap. 3.3.). Generell sind Amide bei Reduktionen weniger reaktiv als andere Carbonsäurederivate.
- Geeignete Reduktionsmittel: $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ oder $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, LiAlH_4 , DIBALH und RedAl. NaBH_4 oder LiBH_4 allein sind nicht ausreichend reaktiv, um Amide zu Aminen zu reduzieren. NaBH_4 und LiBH_4 erfordern Zusätze, die die Amide aktivieren (meist Säuren wie AcOH , MeSO_3H oder Lewis-Säuren wie AlCl_3 , Me_3SiCl oder TiCl_4 , gelegentlich auch Alkohole wie MeOH , tBuOH oder Trifluorethanol $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$).
- Mechanismus: $\text{Ad}_\text{N}\text{C}=\text{O}$ gefolgt von $\text{Ad}_\text{N}\text{C}=\text{N}$

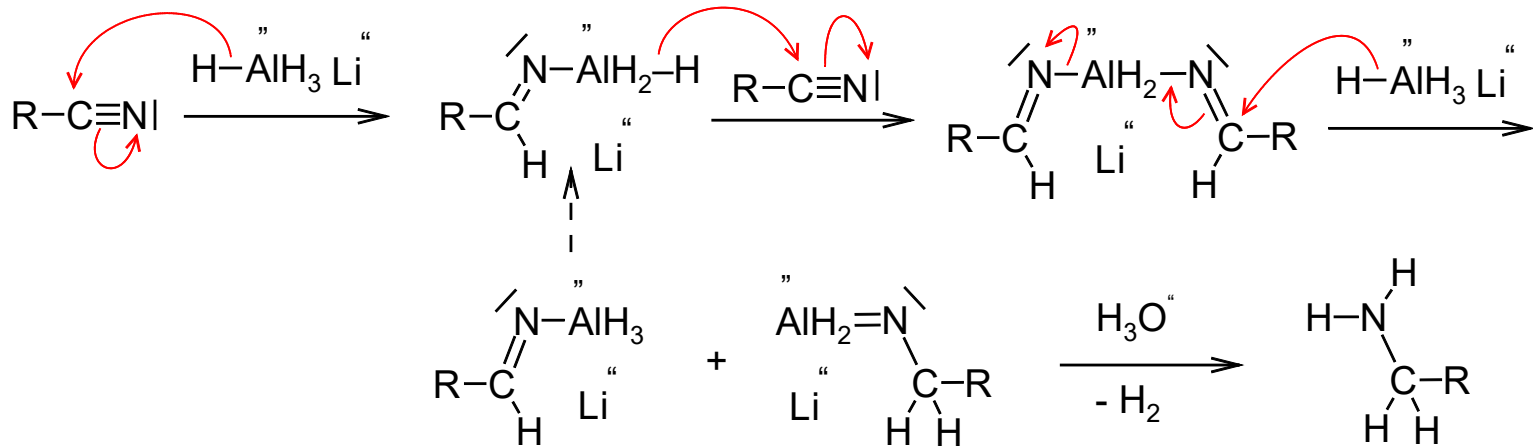


Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Fusaricidin E



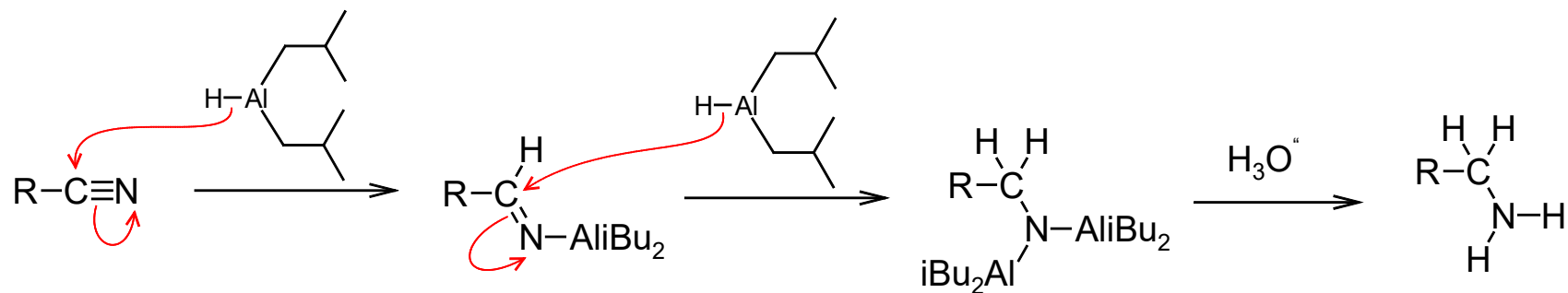
23.9. durch Reduktion von Nitrilen

- Nitrile können mit gängigen Reduktionsmitteln zu Aminen reduziert werden: $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$, $\text{H}_2/\text{Raney-Ni}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, AlH_3 und LiAlH_4 . NaBH_4 allein funktioniert nicht. Hier werden auch aktivierende Zusätze benötigt (TMSCl , AlCl_3 , CoCl_2 , NiCl_2 , TFA). Mit DIBALH kann man Nitrile *bei tiefen Temperaturen zu Aldehyden reduzieren*. Führt man die Reduktion mit DIBALH bei 0°C bis RT aus, dann erhält man primäre Amine.
- Es gibt mechanistische Untersuchungen zur Reduktion von Nitrilen mit LiAlH_4 . Ergebnis: LiAlH_4 überträgt nur 2 Hydrid-Ionen!

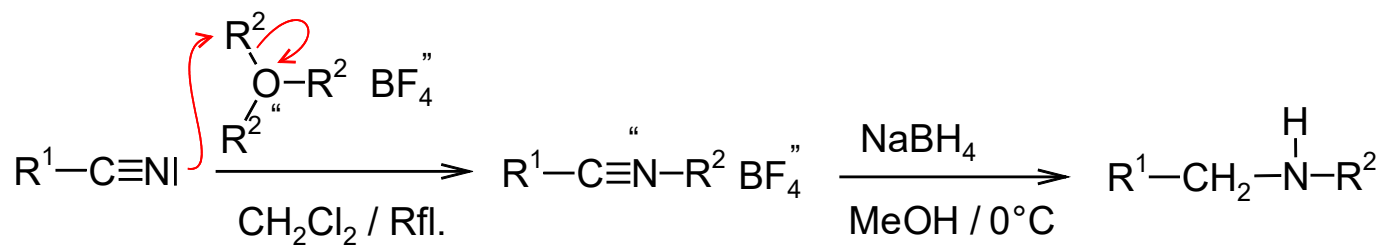


- Für Interessierte: a) Amundsen et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 242-144; b) M. Katz et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1705-1709; c) R. Glaser et al., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1113-1126.

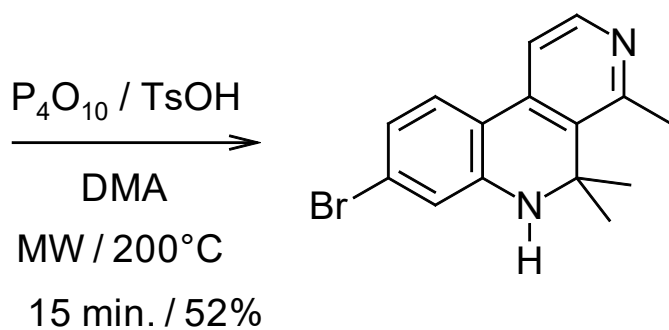
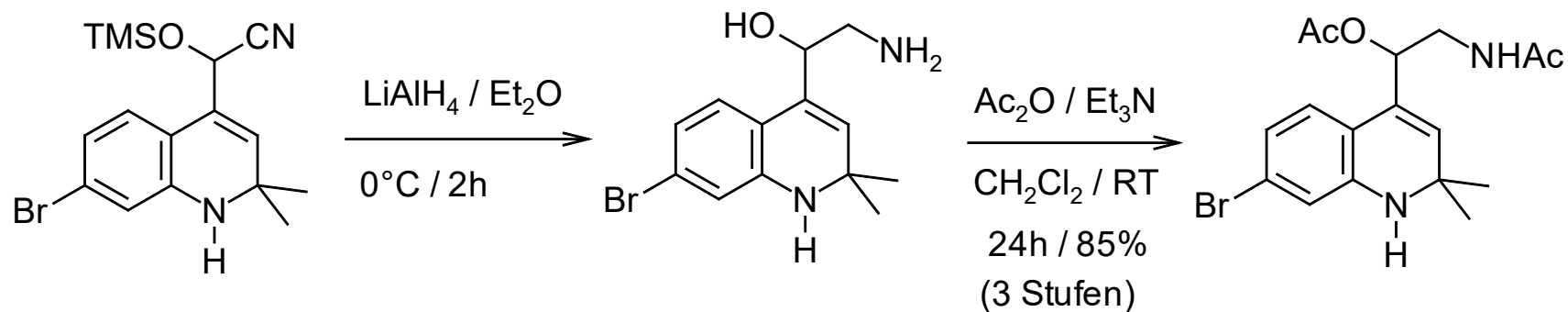
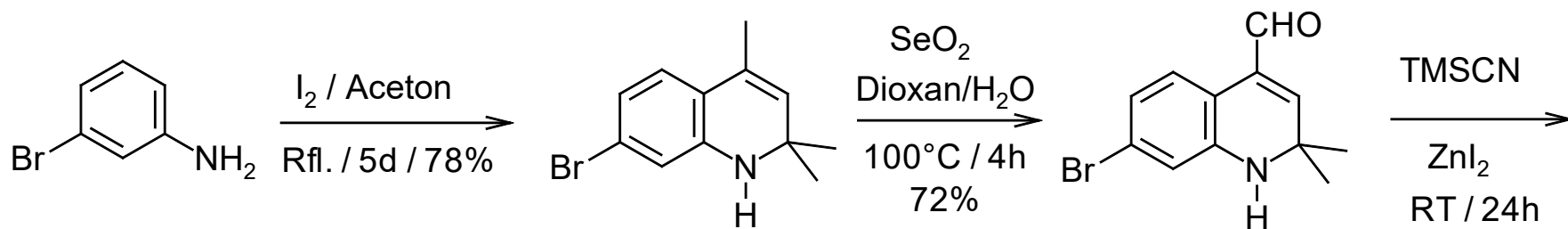
- Mit DIBALH als Reduktionsmittel verläuft der Mechanismus wahrscheinlich folgendermaßen:



- Reduktion von Nitrilen ergibt primäre Amine. „Trick“ zur Herstellung von sekundären Aminen aus Nitrilen: man kann Nitrile mit $R_3O^+BF_4^-$ (Meerwein-Salze) am Stickstoff alkylieren. Die so erhaltenen Nitrilium-Salze können mit $NaBH_4$ zu sekundären Aminen reduziert werden.



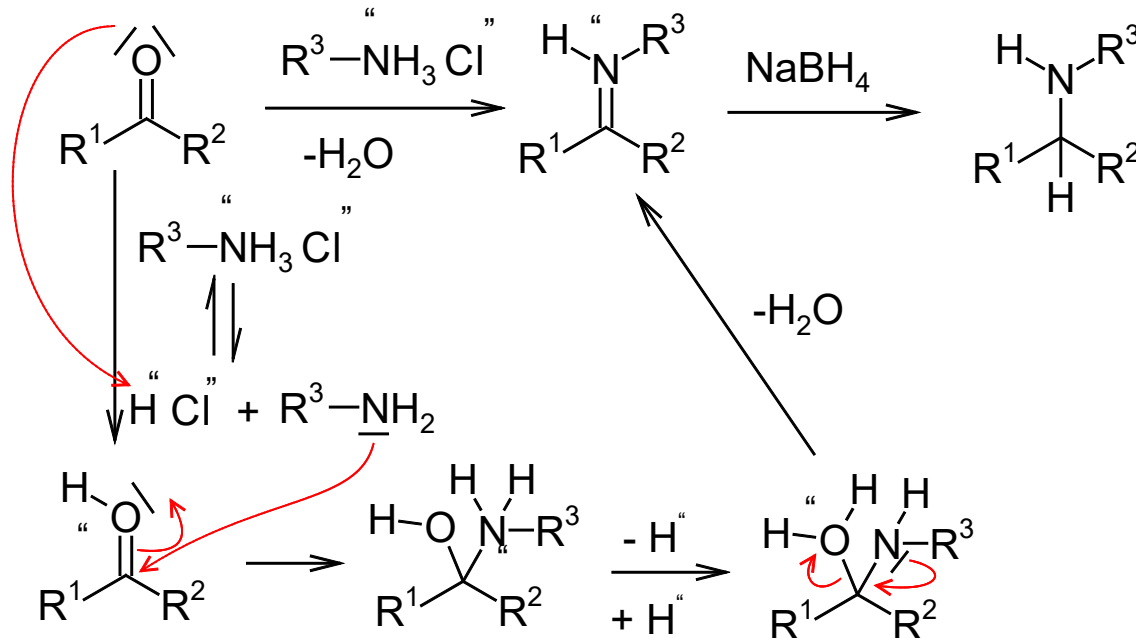
Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Veranamin



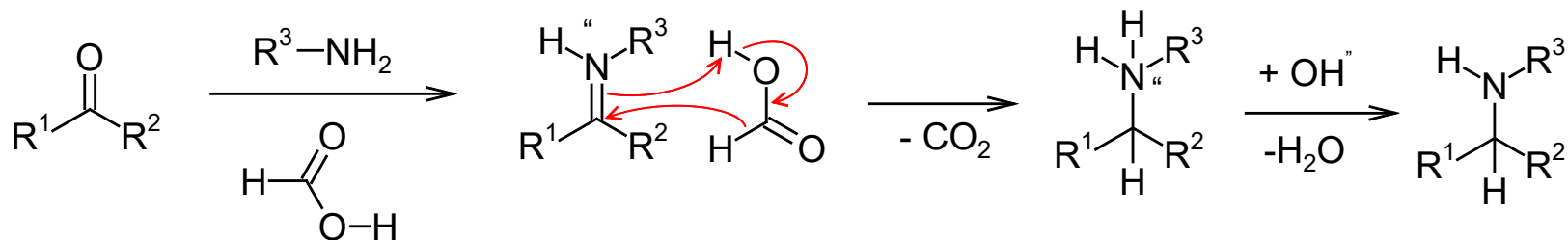
MW = Microwelle, wird auch als μw (mycro wave) abgekürzt.

23.10. durch Reduktive Aminierung

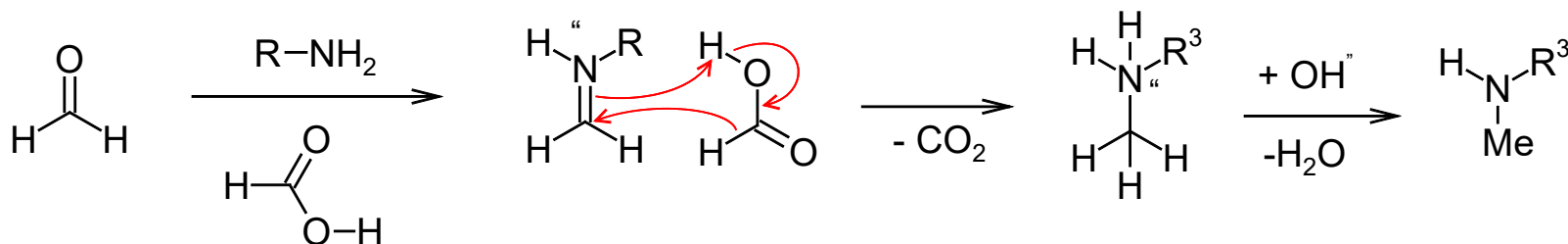
- Mit Hilfe der Reduktiven Aminierung kann man gezielt Ammoniak in primäre Amine, primäre Amine in sekundäre Amine und sekundäre Amine in tertiäre Amine überführen. Dazu wird NH_3 oder das entsprechende Amin mit einem Aldehyd oder Keton und einem Reduktionsmittel umgesetzt.
- Als Reduktionsmittel werden Zn/HCl , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , BH_3 -Py und andere eingesetzt. Das Immin wird nicht isoliert, sondern gleich in situ reduziert. Oft Eintopfreaktion.



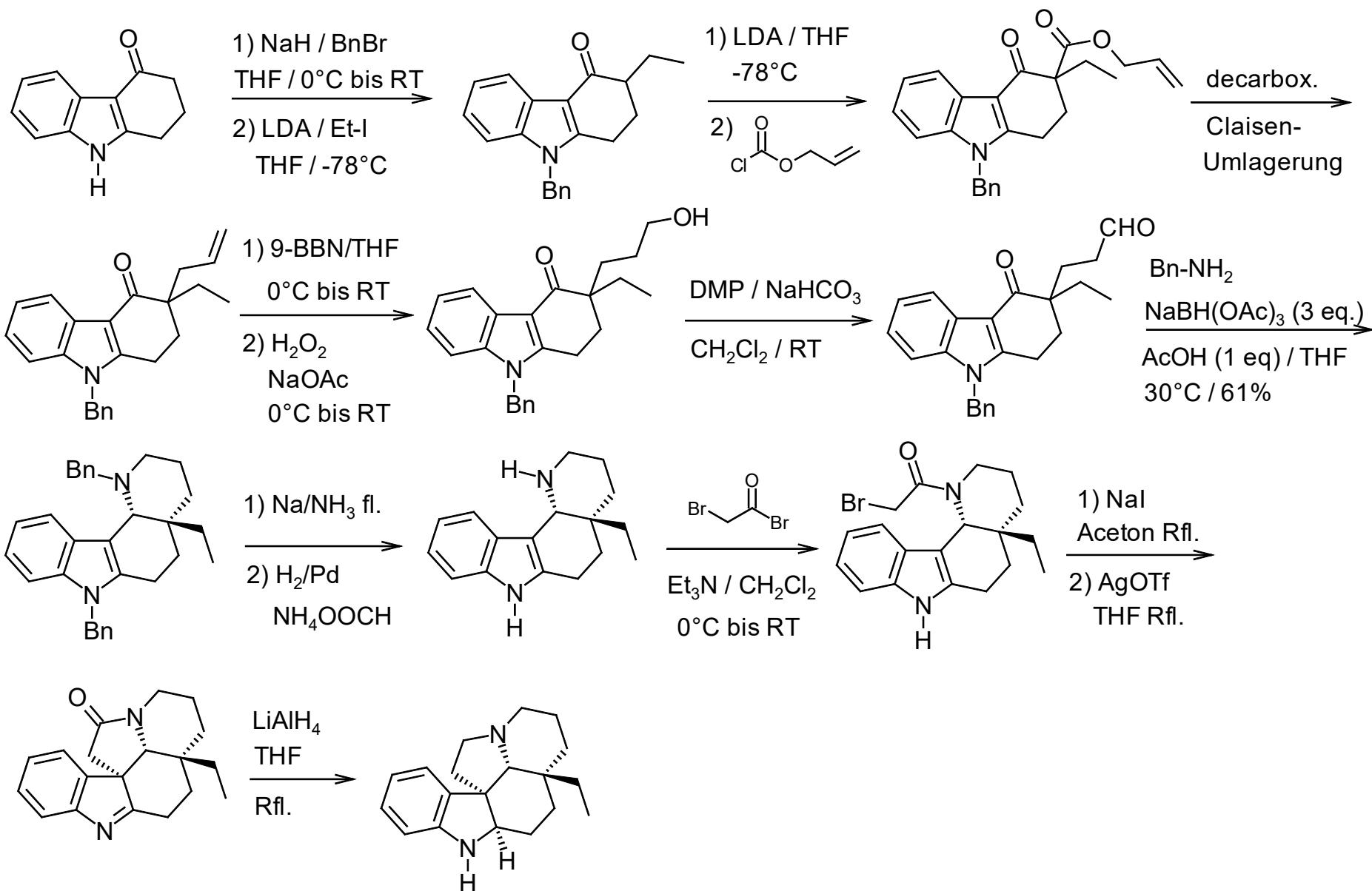
- Spezielle Varianten: 1) *Borch-Reduktion*. Reduktive Aminierung mit NaBH_3CN als Reduktionsmittel.
- 2) *Leuckart-Wallach-Reaktion*. Hier wird als Reduktionsmittel Ameisensäure oder Ammoniumformiat eingesetzt. Ameisensäure überträgt dabei gleichzeitig ein H^+ und ein H^- !



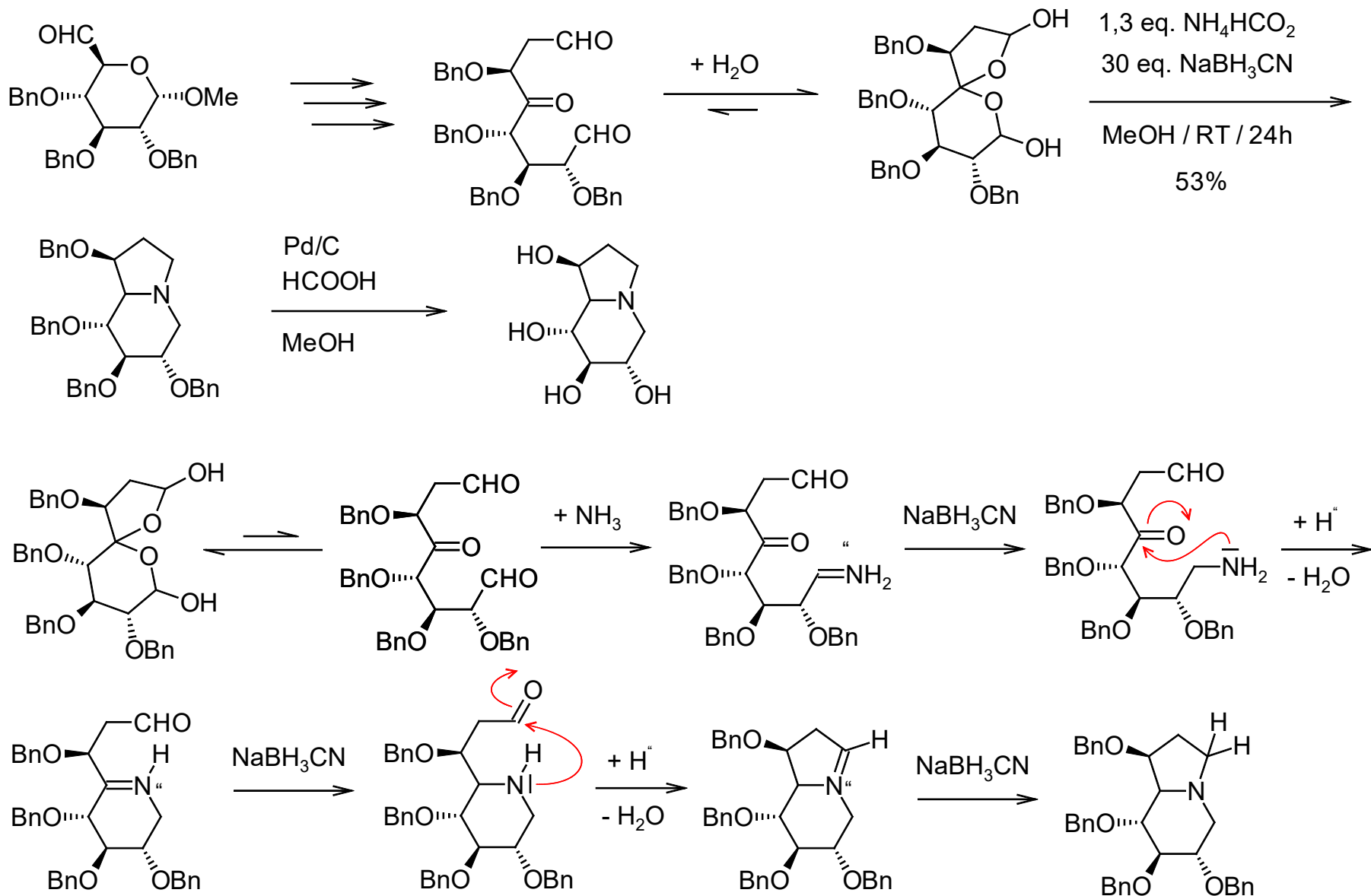
- Die Leuckart-Wallach-Reaktion funktioniert mit Aldehyden und Ketonen und sowohl mit Primären als auch mit sekundären Aminen.
- 3) *Eschweiler-Clarke-Reaktion*. Ameisensäure als Reduktionsmittel *und* Formaldehyd als Carbonylkomponente. Das eingesetzte Amin wird dadurch *N-methyliert*.



Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von (+)-Aspidospermidin

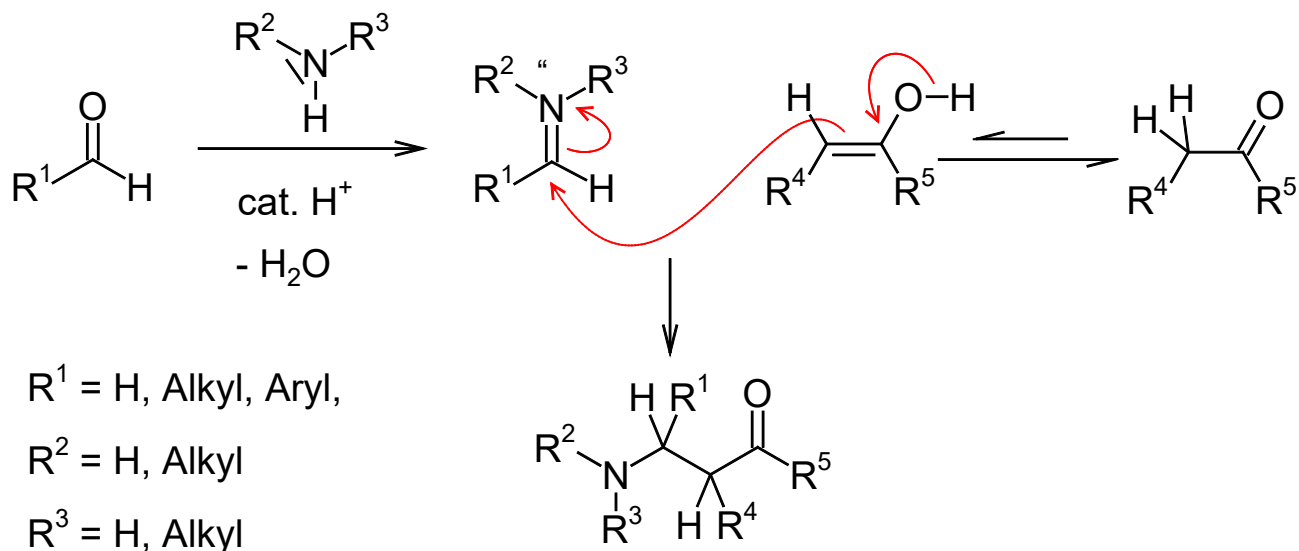


Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Castanospermin

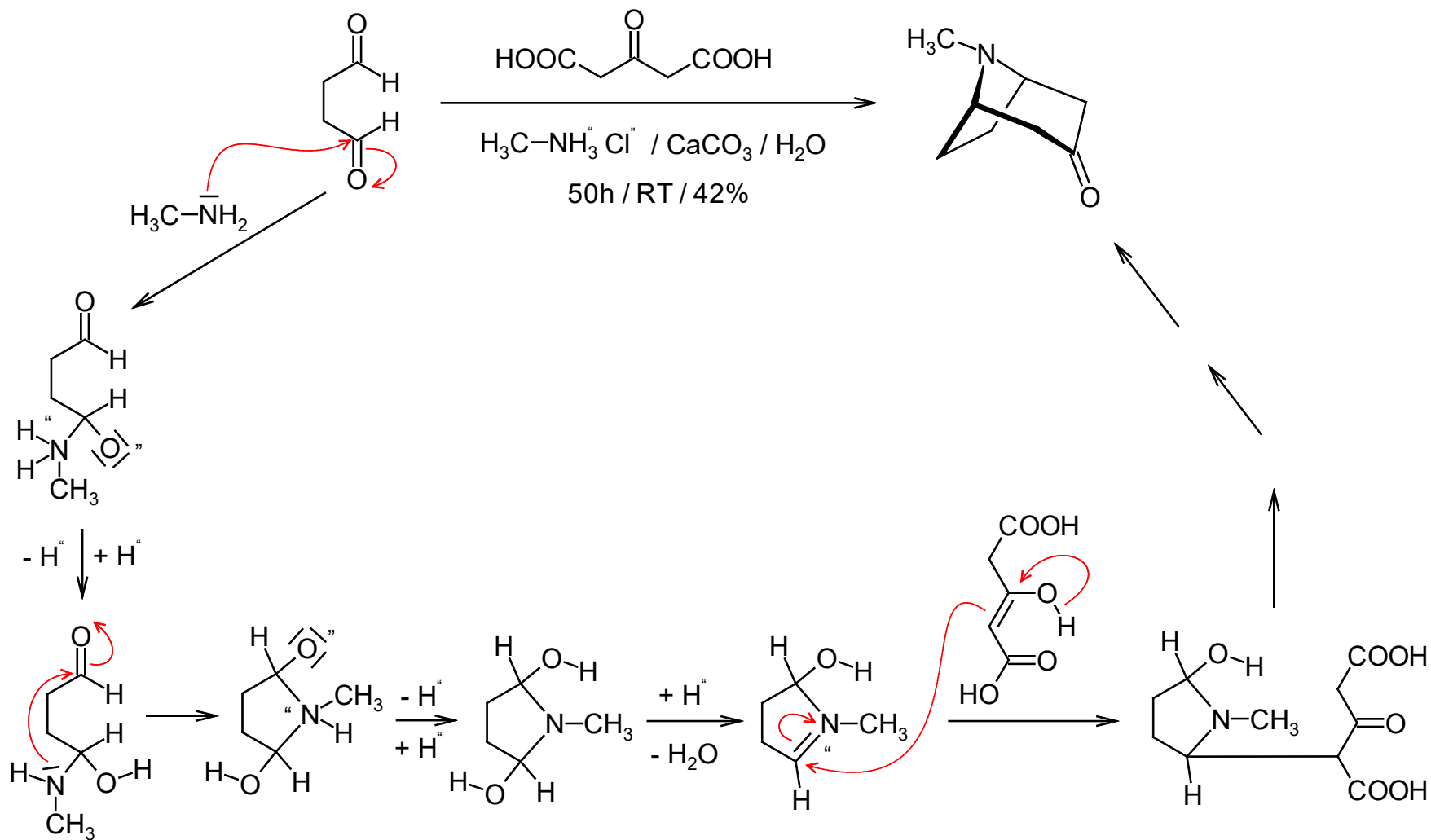


23.10. durch Mannich-Reaktion

- Bei der Mannich-Reaktion setzt man überwiegend Formaldehyd (gelegentlich auch andere Aldehyde), NH_3 oder primäre oder sekundäre Amine (jeweils als Ammoniumsalze) und einer CH-aziden Verbindung (Aldehyd, Keton, Ester, Nitril, Malonsäurediester, β -Ketoester, β -Diketone, Nitroalkane usw.) zu einer *Mannich-Base* (= β -Aminoaldehyd, β -Aminoketon usw.) um.
- Als Intermediate treten Iminiumionen auf, die von der enolisierten CH-aziden Verbindung nucleophil angegriffen werden.

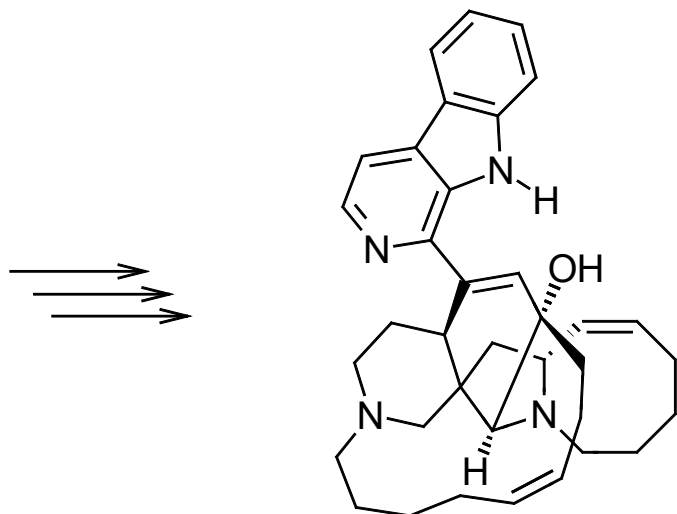
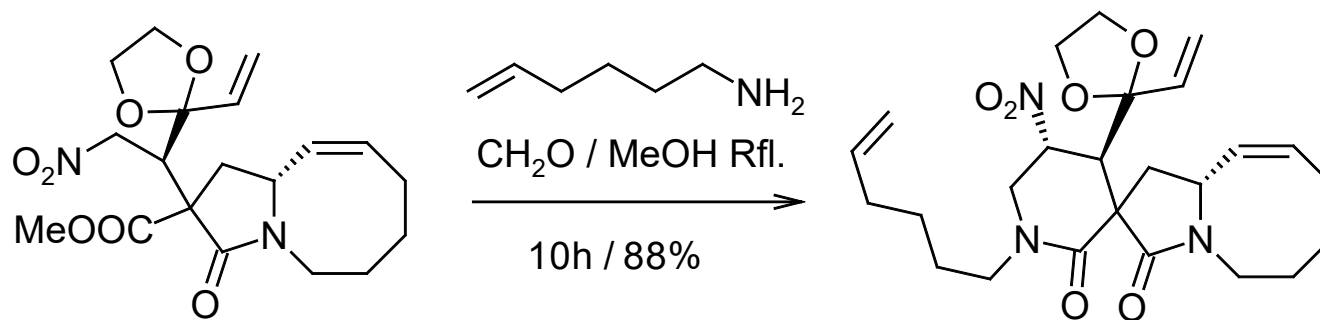


•Beispiel 1) Totalsynthese von Tropinon



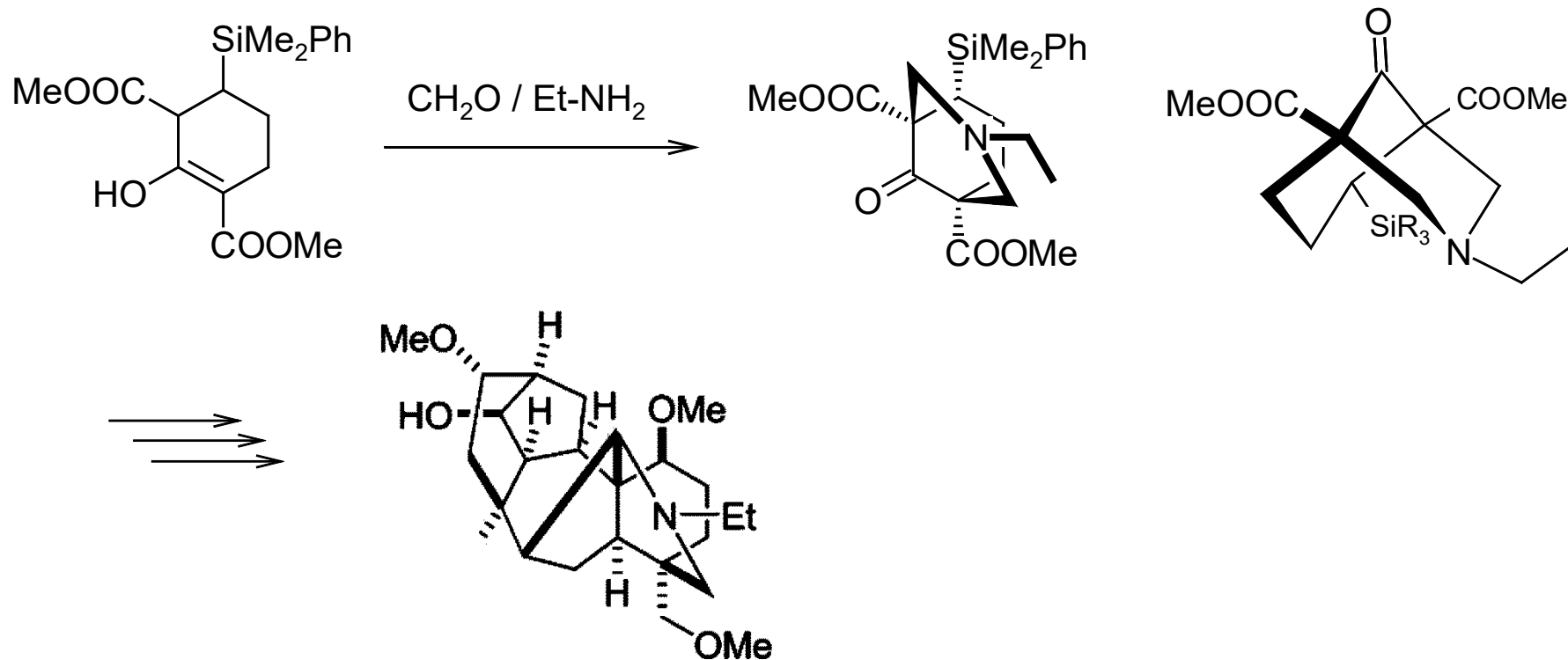
R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, 111, 762-768.

• Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Manzamin A



D. J. Dixon et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17482-17485.

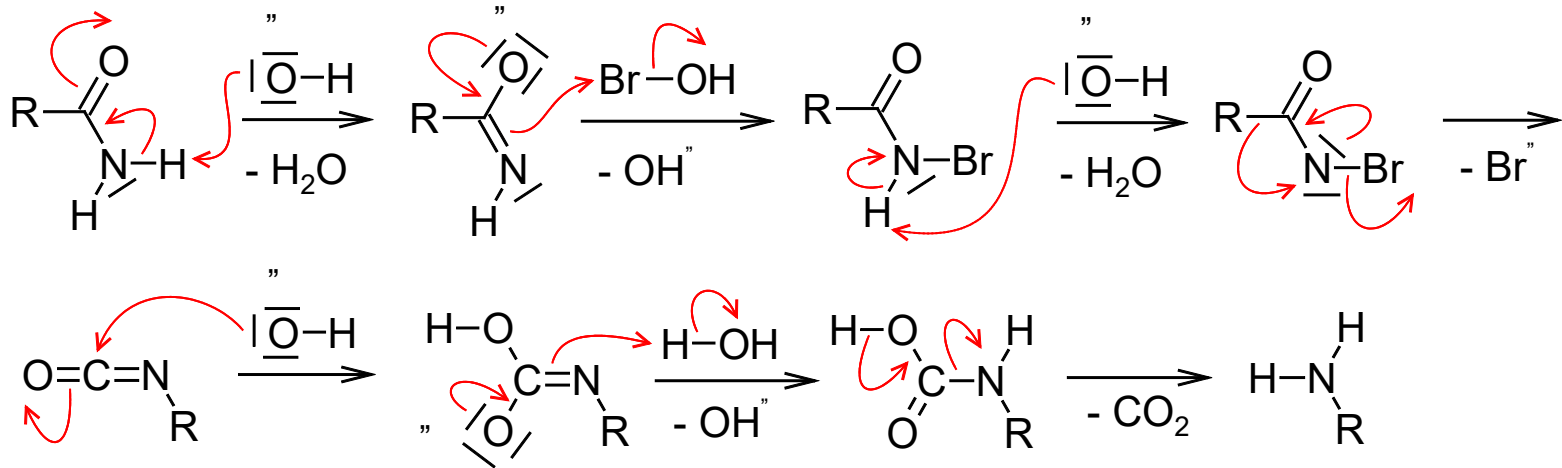
•Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Talatisamin



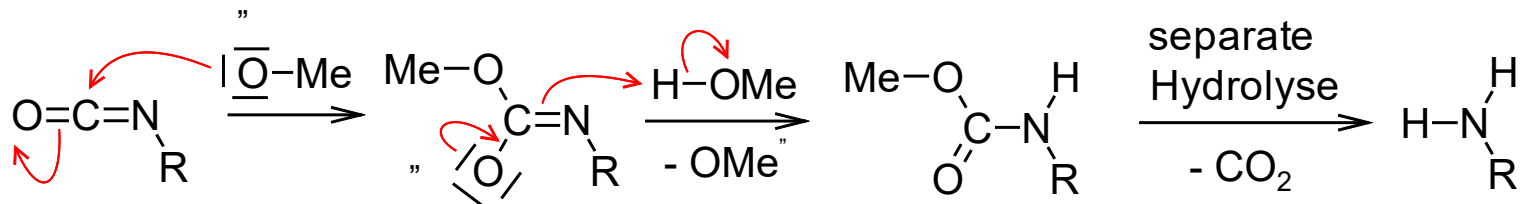
M. Inoue et al., *Angew. Chem.* **2020**, 132, 487-497.

23.12. durch Hofmann-Amid-Abbau

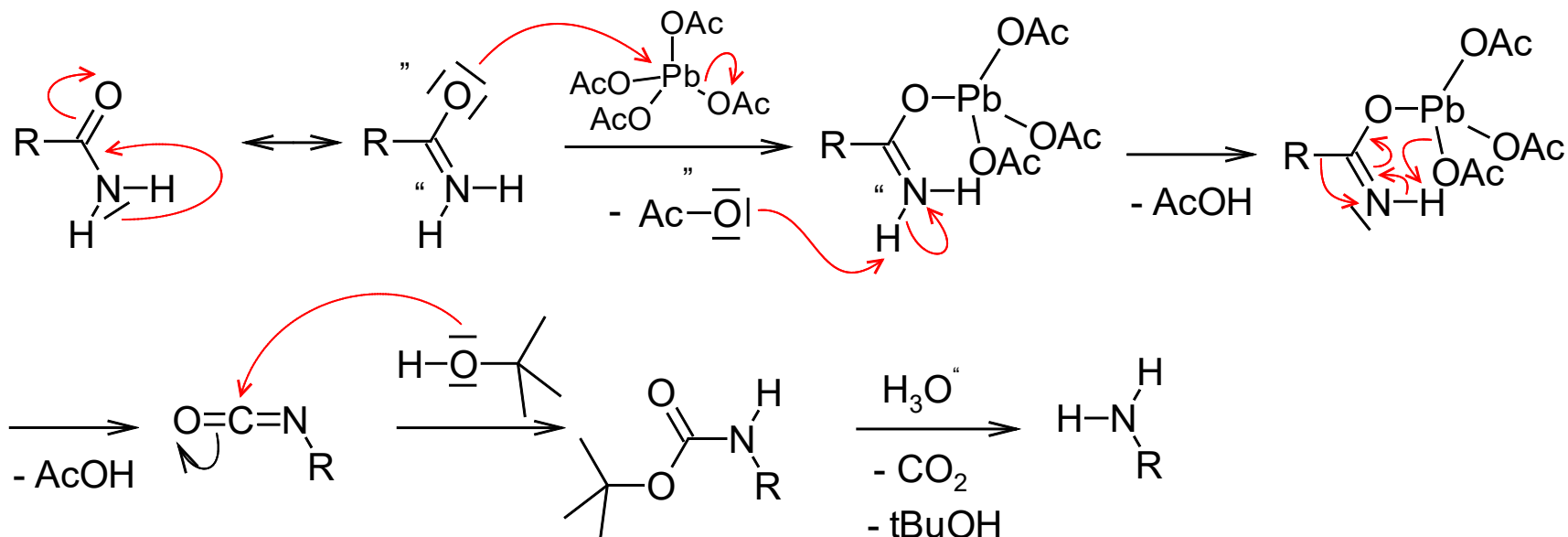
- Beim Hofmann'schen Amid-Abbau wird ein primäres Amid $R\text{-CONH}_2$ mit Brom in $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ umgesetzt. Dabei bildet sich ein Amin, *das ein C-Atom weniger hat als das eingesetzte Amid*. Das fehlende C wird als CO_2 abgespalten.



- Alternativ kann man Br_2 und NaOMe in MeOH oder NBS/MeOH einsetzen (Variante von Park), wobei nun das Isocyanat zum Carbamat reagiert, das separat hydrolysiert werden muss.



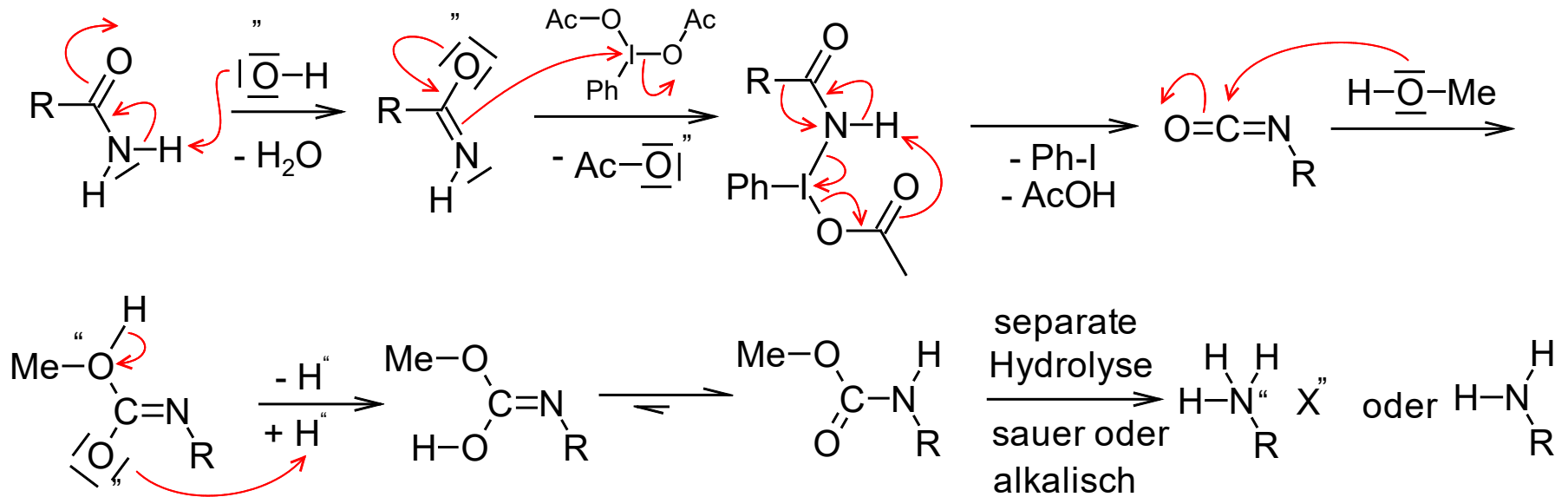
- Eine neuere Variante des Hofmann-Amid-Abbaus verwendet Bleitetraacetat $\text{Pb}(\text{Oac})_4$ in tBuOH als Lösungsmittel (Variante von Baumgarten). Man erhält ein tert.-Butyl-carbamat, das in einem extra Schritt sauer hydrolysiert wird.



- Eine neuere Variante des Hofmann-Amid-Abbaus verwendet Bis-trifluoracetoxy-iodbenzol (PIFA = **P**henyl-**I**od-trifluor-**a**ccetat) in Acetonitril/Wasser. Auf Grund der wässrigen Bedingungen erfolgt die Hydrolyse des gebildeten Isocyanats sofort zum freien Amin bzw. zum Ammoniumtrifluoracetat. Basisches Ausschütteln ergibt freies Amin. **VORSICHT:** PIFA reagiert mit Doppelbindungen!!! (Erklärung?)

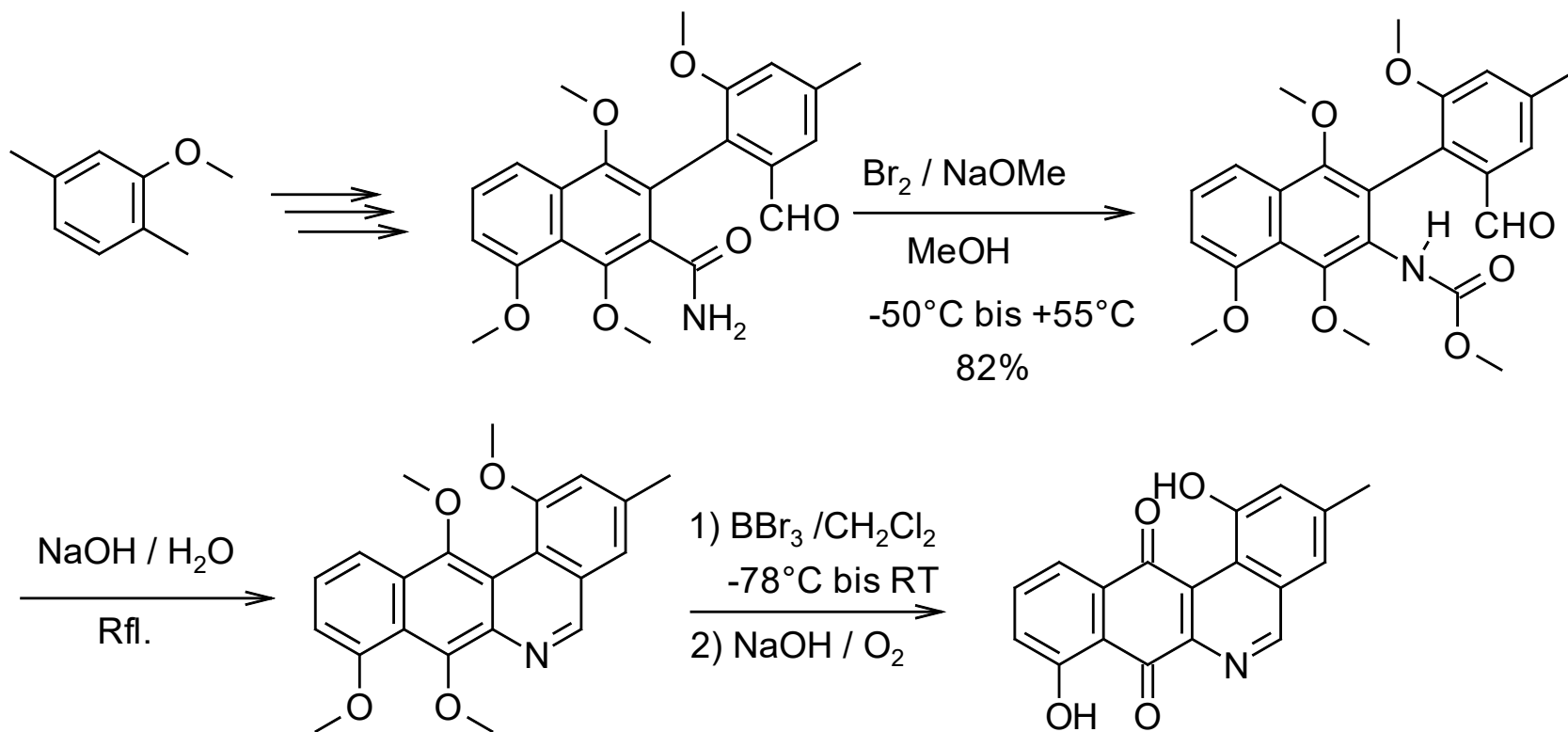
- Noch besser ist die Variante von Moriarty, bei der Bisacetoxylodbenzol (BAIB; alternativ: PIDA = **P**henyl-**I**od-**D**i-**A**cetate) in methanolischer KOH eingesetzt wird. Dabei wird das Isocyanat als Methylcarbamat abgefangen, das separat zum freien Amin hydrolysiert werden muss.

- Mechanismus

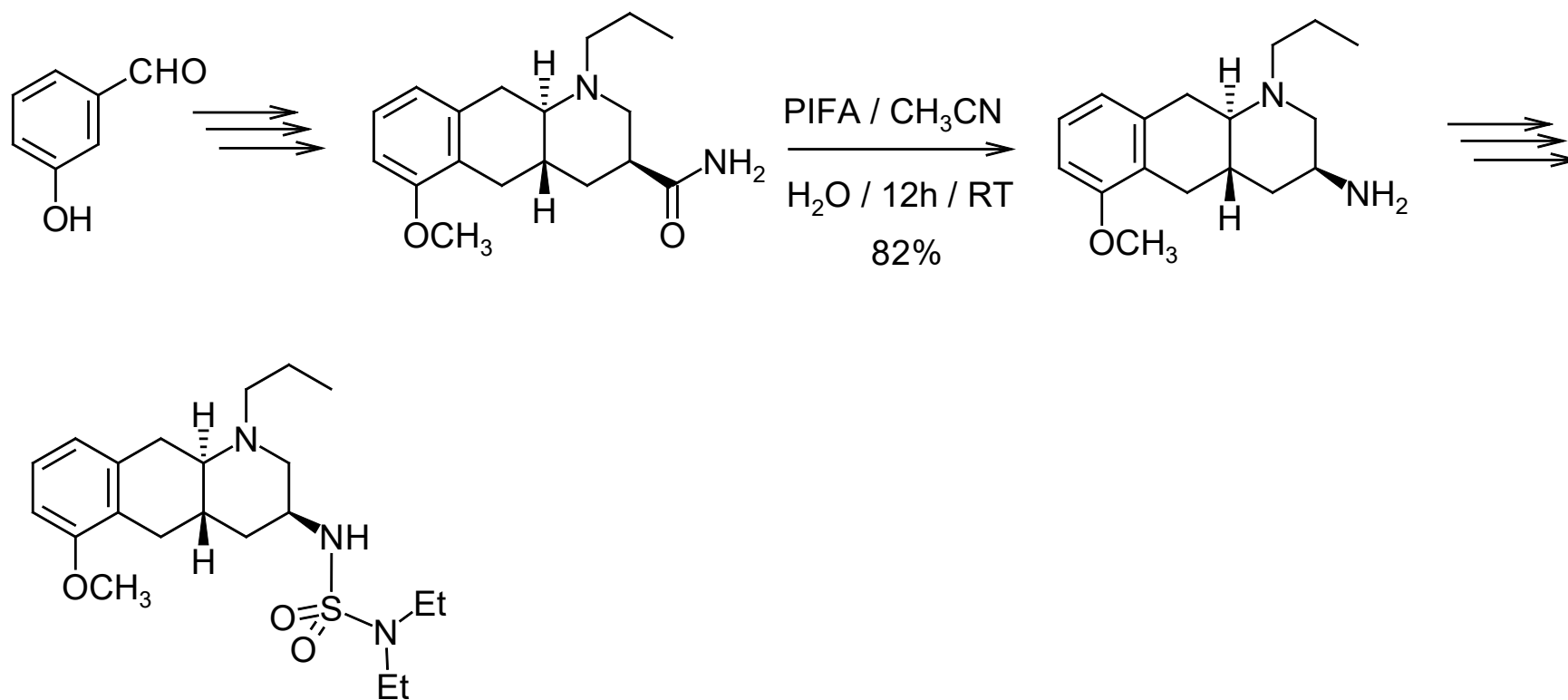


- Vorteile von PIDA gegenüber PIFA: PIDA ist bei RT unter Laborluft stabil und greift C=C-Doppelbindungen nicht an. PIFA muss im Dunkeln unter Schutzgas bei $-20^\circ C$ gelagert werden. Die Reaktionen mit PIFA müssen unter Lichtausschluss durchgeführt werden.

- Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Phenanthroviridin-Aglycon

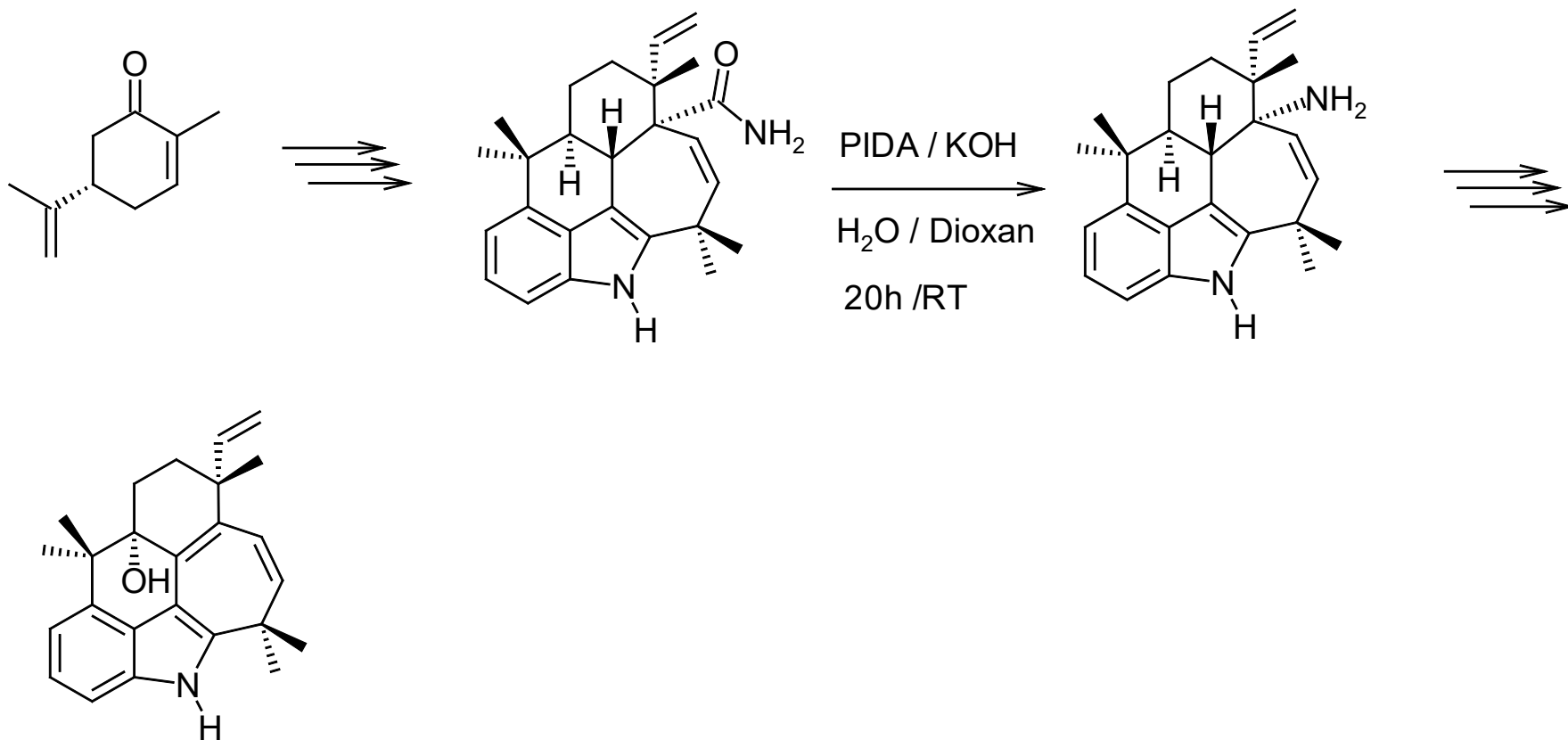


- Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Quinagolid



S. P. Chavan et al., *ACS Omega*. **2019**, *4*, 8231-8238.

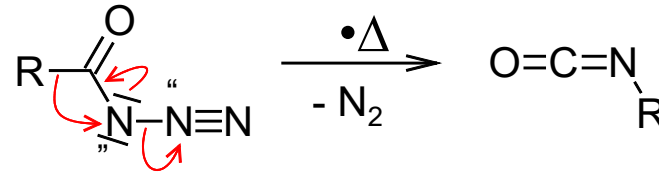
• Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Ambiguin



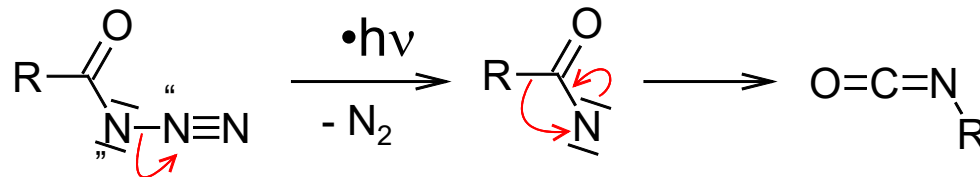
R. Sarpong et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2233-2237.

23.13. durch Curtius-Azid-Abbau

- Beim Curtius-Azid-Abbau wird ein primäres Carbonsäureazid $R\text{-CON}_3$ erhitzt (pyrolysiert) oder mit UV-Licht bestrahlt, wobei in beiden Fällen N_2 abgespalten wird und Isocyanat erhalten wird. Das Isocyanat kann anschließend in Amine, Carbamate und Harnstoffderivate umgesetzt werden.
- Mechanismus bei thermischer Reaktionsführung:

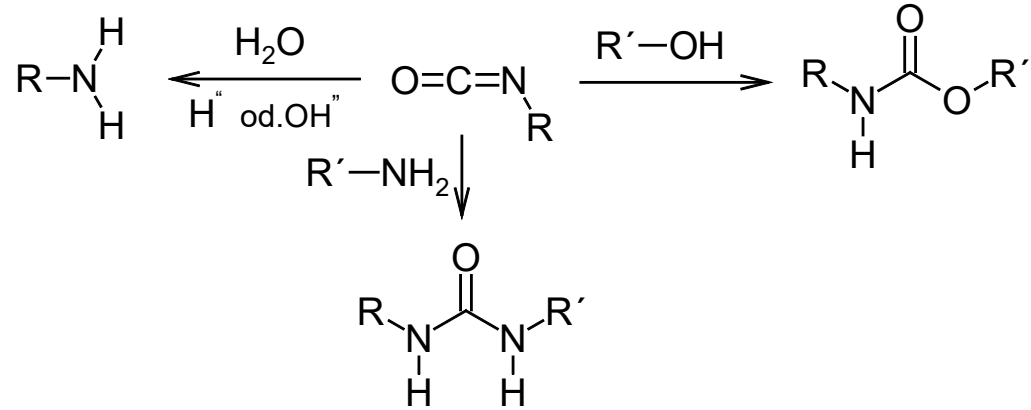


- Mechanismus bei photochemischer Reaktionsführung:



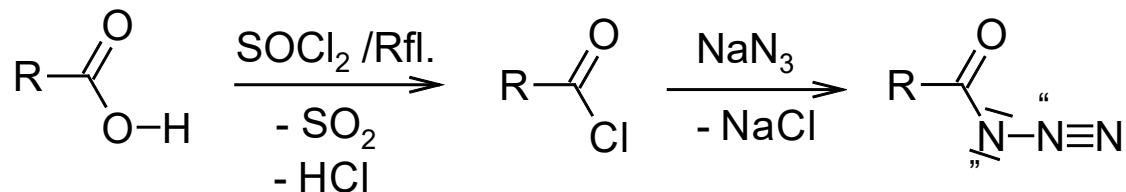
- Bei photochemischer Reaktionsführung tritt ein *Nitren* als sehr kurzlebige und sehr reaktive Zwischenstufe auf. Nachweis durch Abfangreaktionen.

- Die erhaltenen Isocyanate können unterschiedlich weiterverarbeitet werden.

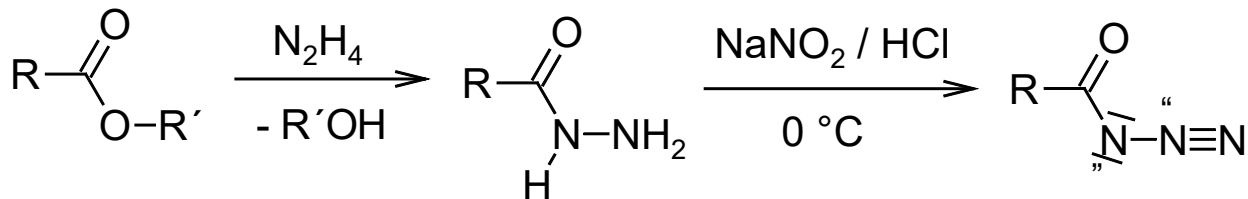


- Wichtig für die Anwendbarkeit des Curtius-Azid-Abbaus ist die gute Zugänglichkeit der Carbonsäureazide.

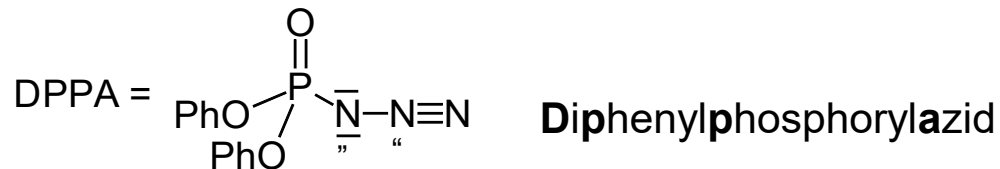
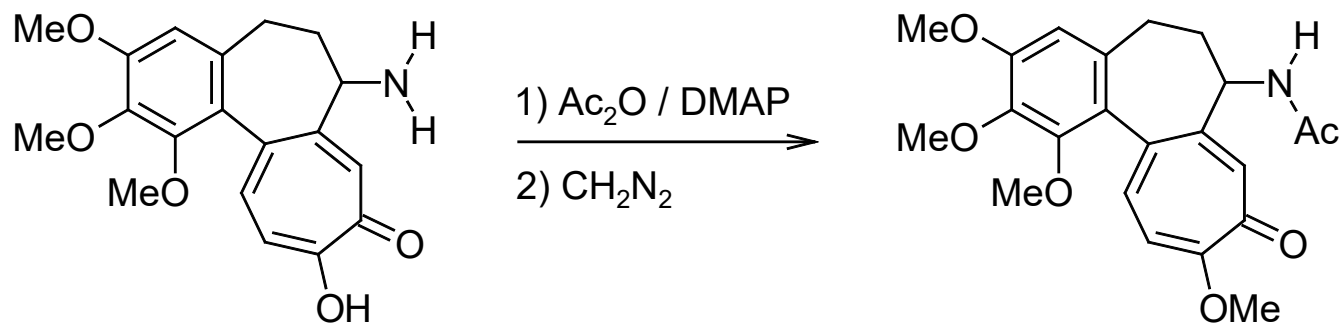
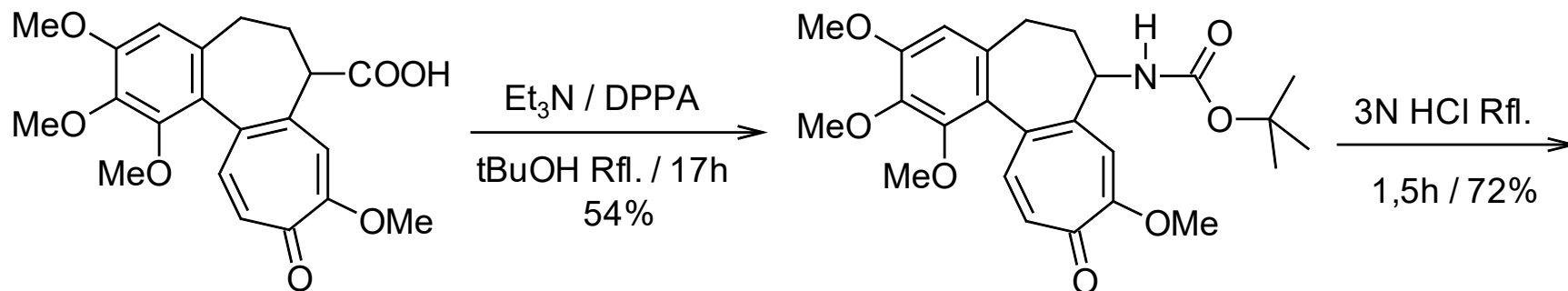
Carbonsäureazide aus Carbonsäurehalogeniden



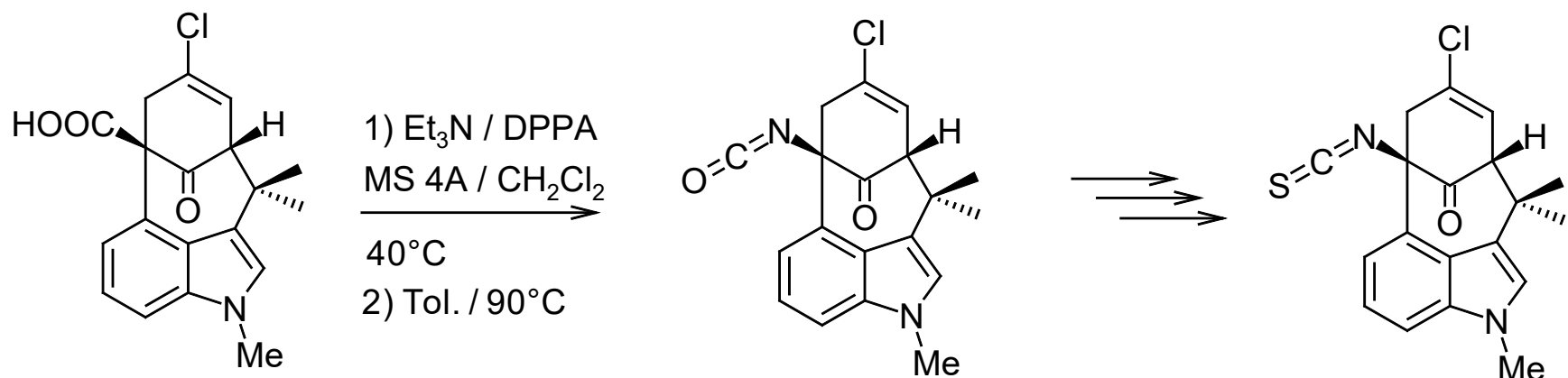
- Carbonsäureazide aus Carbonsäureestern



• Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Colchicin

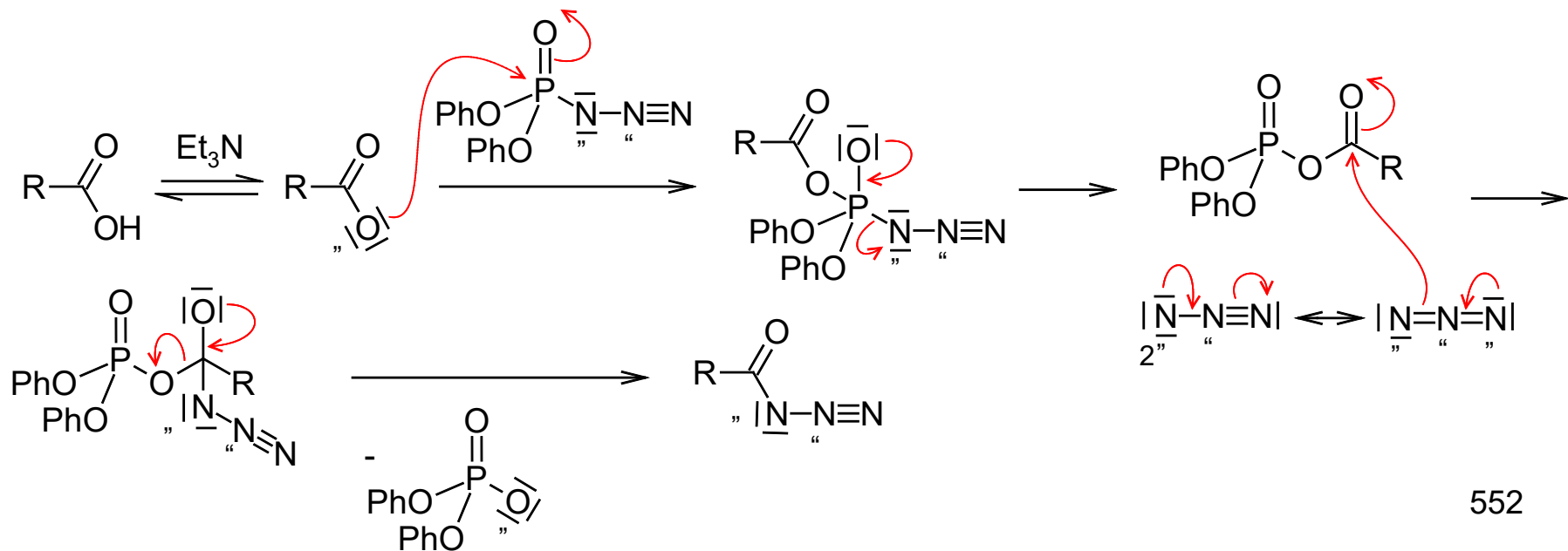


- Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von N-Methyl-Welwitindolinon

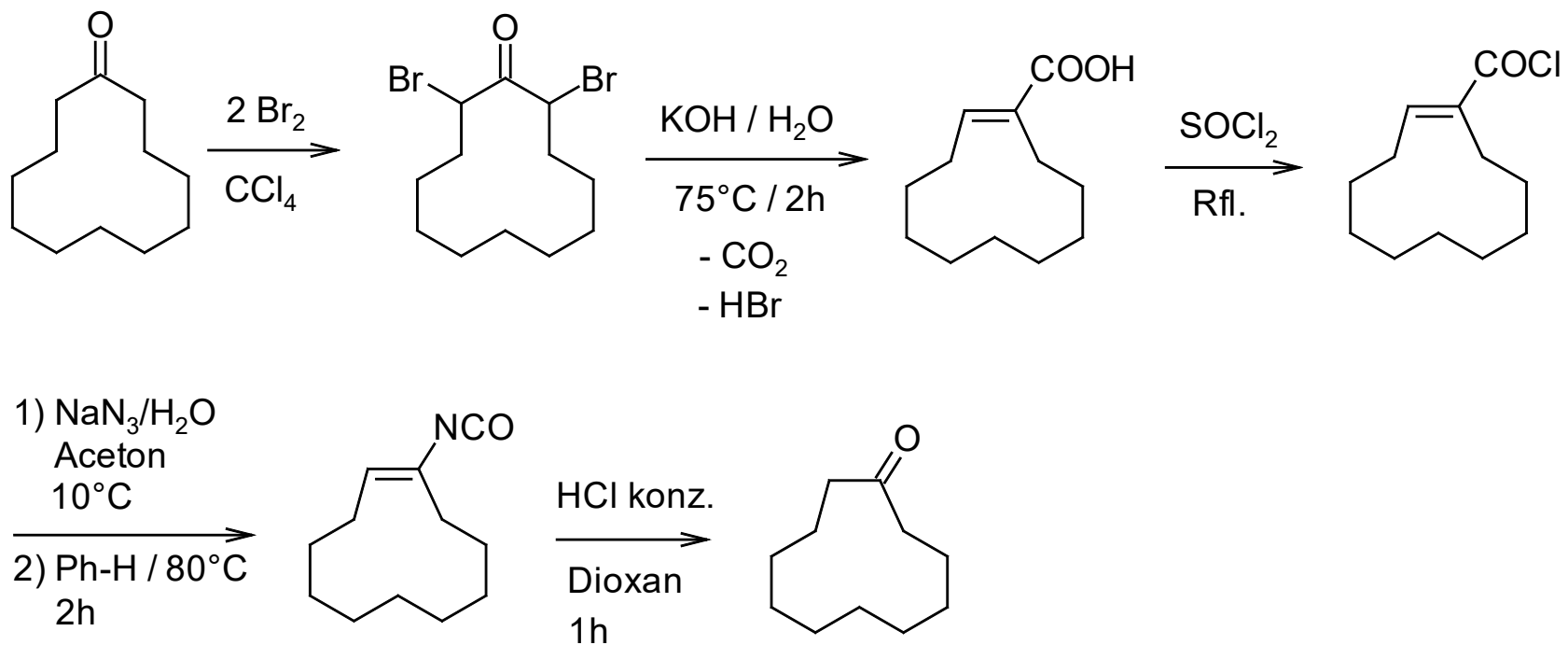


V. H. Rawal et al., *Org. Lett.* **2005**, 7, 3421-3424.

- Mechanismus des Curtius-Abbaus mit DPPA

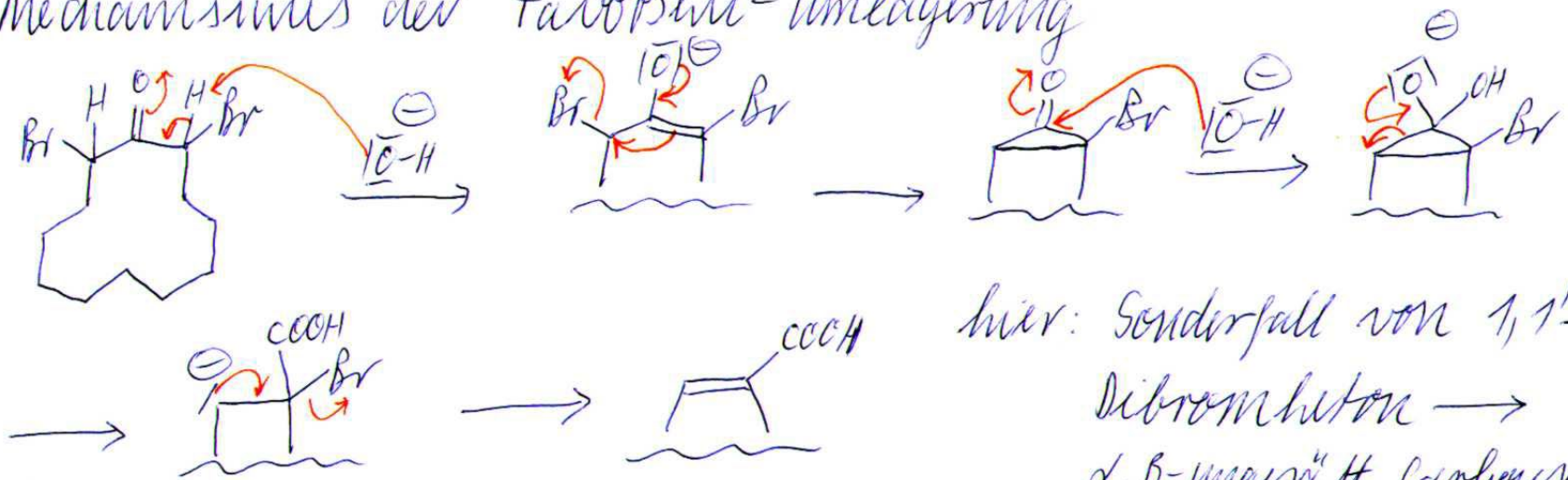


• Beispiel 3) Teilschritt einer Synthese von Cycloundecanon

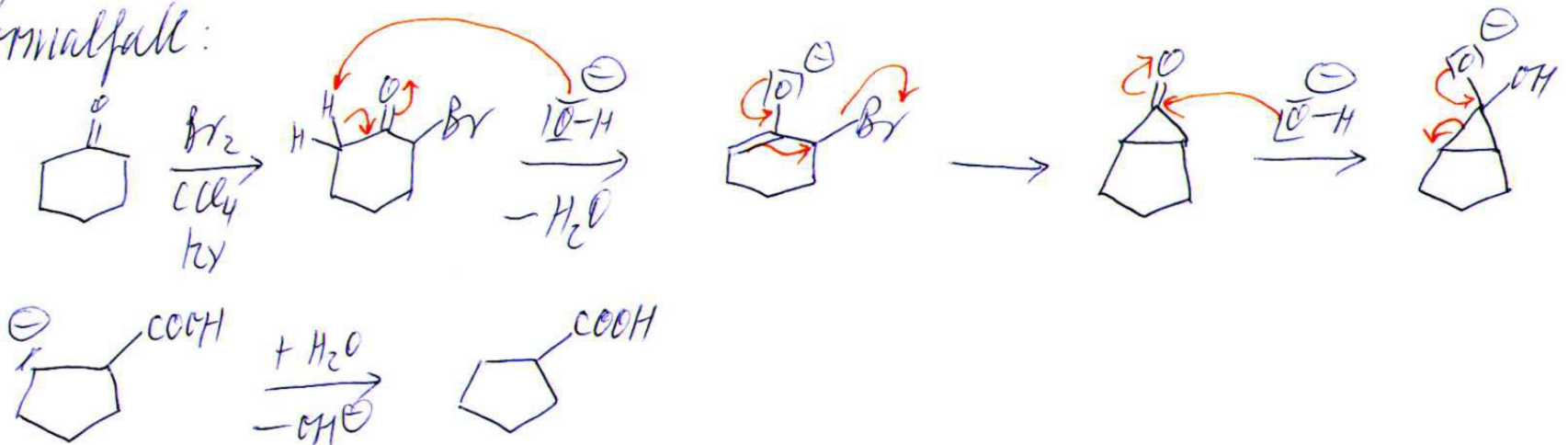


B. Eistert et al., *Chem. Ber.* **1965**, 98, 650-652.

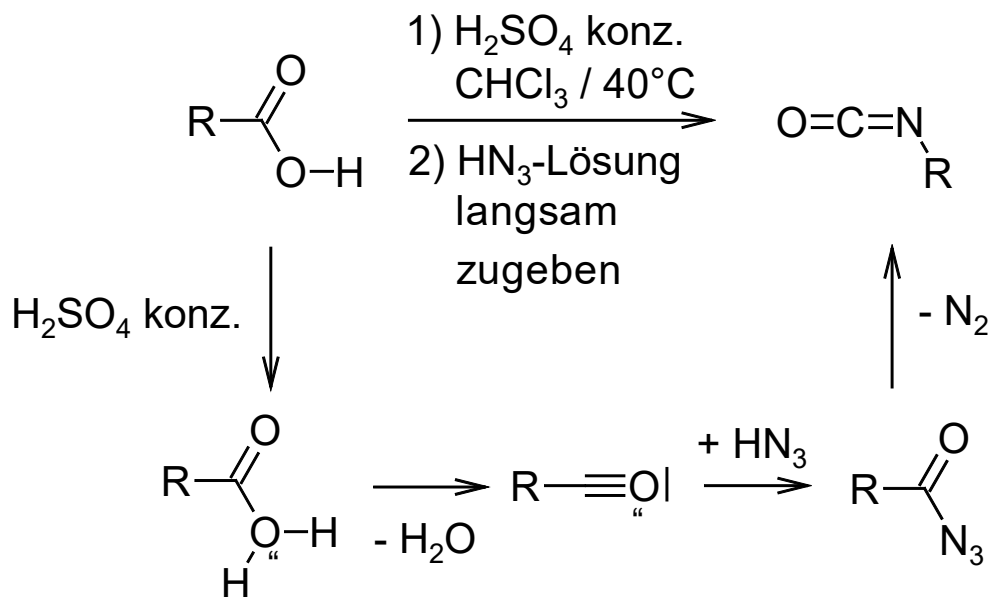
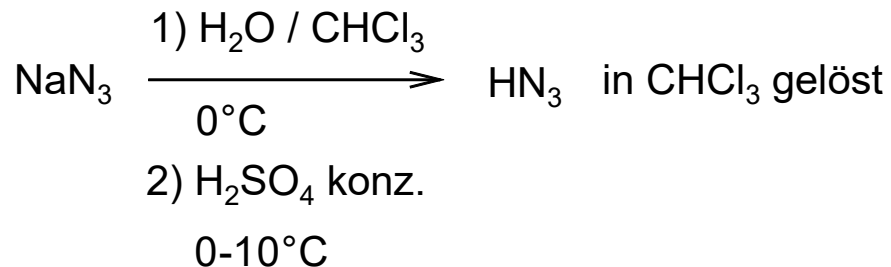
Mechanismus der Favorskii-Umlagerung



Normalfall:



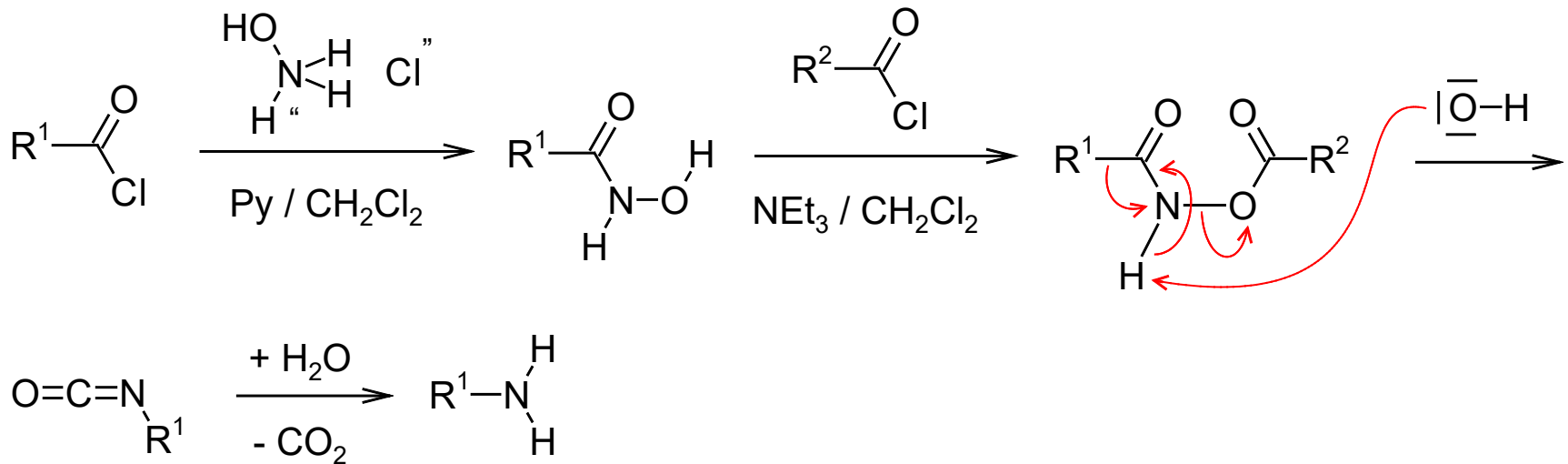
- Verwandte Reaktion: Schmidt-Azid-Abbau



- Der Schmidt-Azid-Abbau funktioniert auch mit Aldehyden und Ketonen, dabei bilden sich aber Carbonsäureamide.

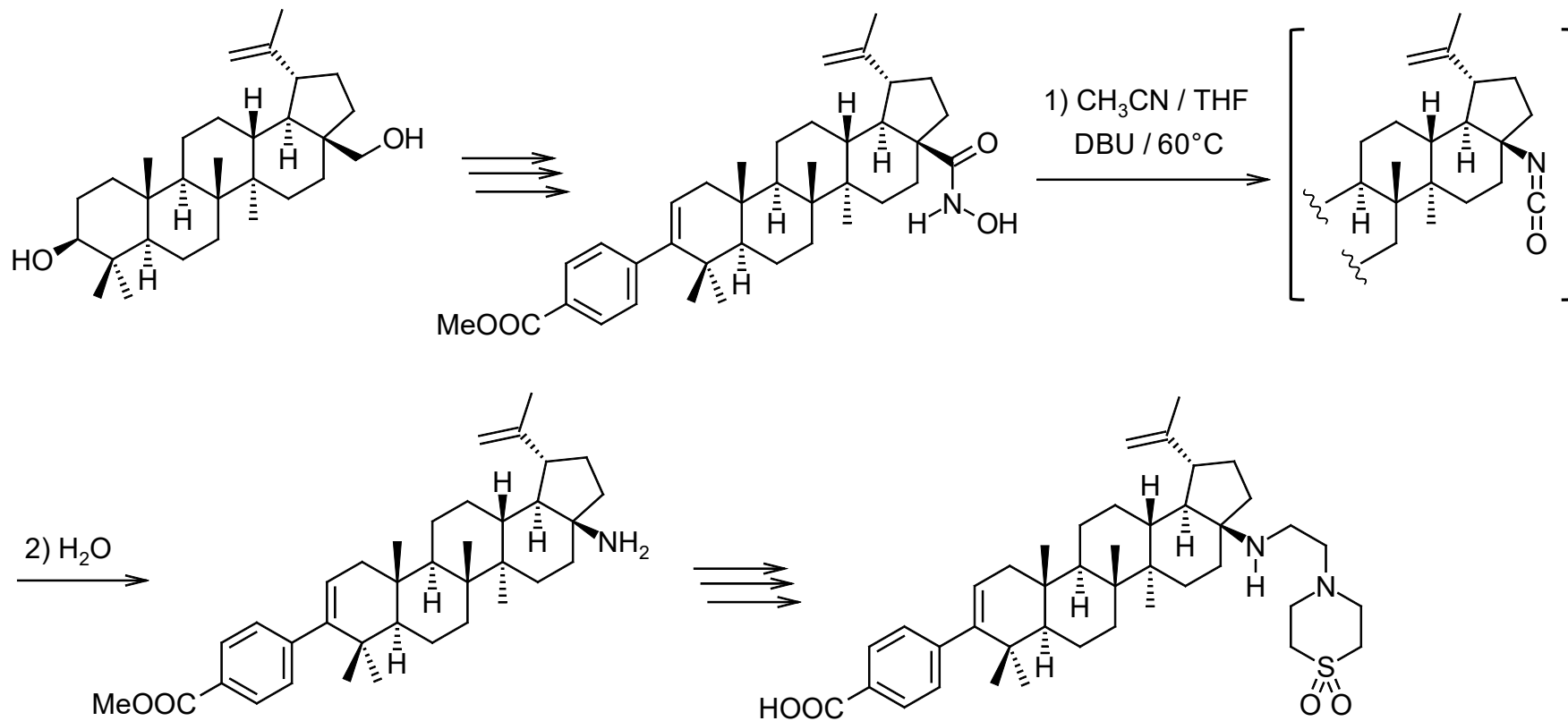
23.14. durch Lossen-Hydroxamsäure-Abbau

- Beim Lossen-Abbau werden Hydroxamsäuren, die aus Carbonsäurechloriden und Hydroxylamin erhalten werden, zu Aminen abgebaut, die ein C-Atom weniger enthalten als die Hydroxamsäure.
- Die Hydroxamsäuren werden an der NH-OH-Gruppe O-acyliert und dann mit KOH behandelt.



- Es sind unterschiedliche Varianten entwickelt worden. Z.B. kann man TsCl als zweites Säurechlorid verwenden oder Trifluoressigsäureanhydrid TFAA, $SOCl_2$, Ac_2O , statt KOH kann man K_2CO_3 oder KOAc verwenden oder auch nur DBU/ CH_3CN /THF.

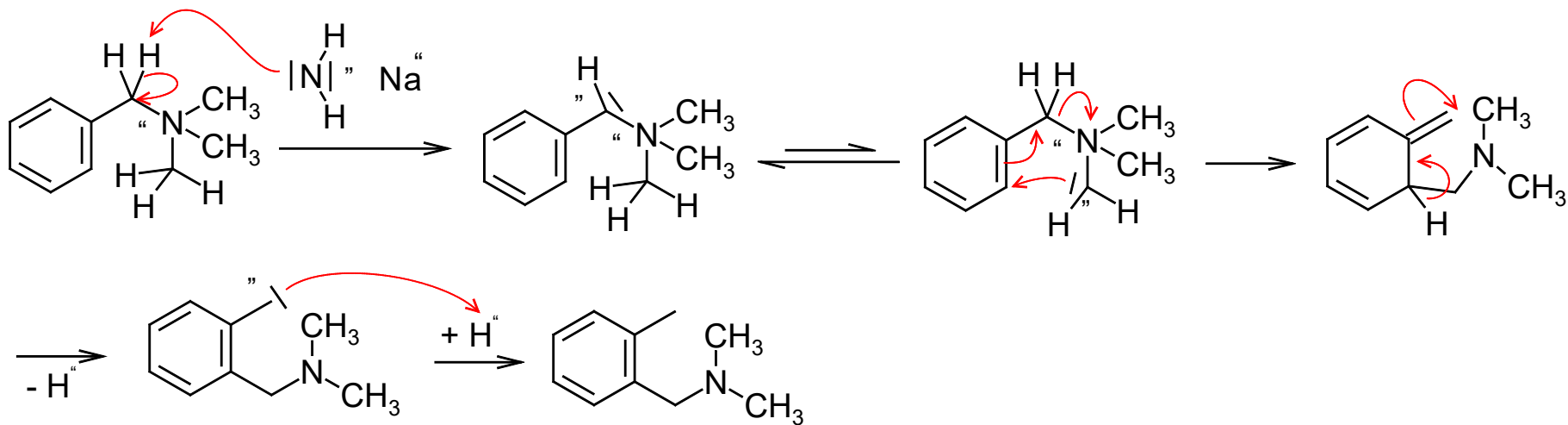
- Beispiel: Teilschritt einer Synthese eines Betulinsäurederivats gegen HIV



N. A. Strotman et al., *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4044-4049 und 4958-4963.

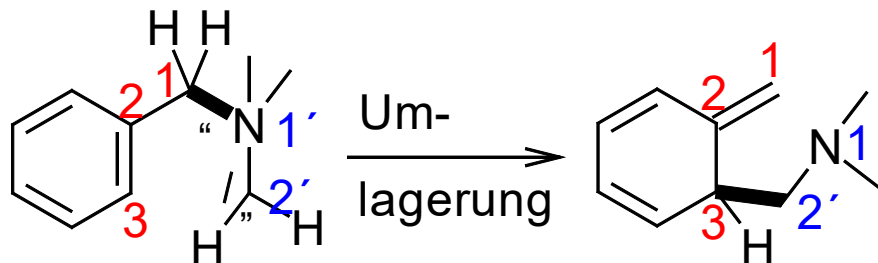
23.15. durch Sommelet-Hauser-Umlagerung und Stevens-Umlagerung

- Bei der *Sommelet-Hauser-Umlagerung* werden Benzyl-trimethylammoniumsalze in Gegenwart von starken Basen zu o-Xylyl-dimethylaminen umgelagert.
- Als Intermediate treten zwei N-Ylide auf und die Umlagerung verläuft konzertiert.

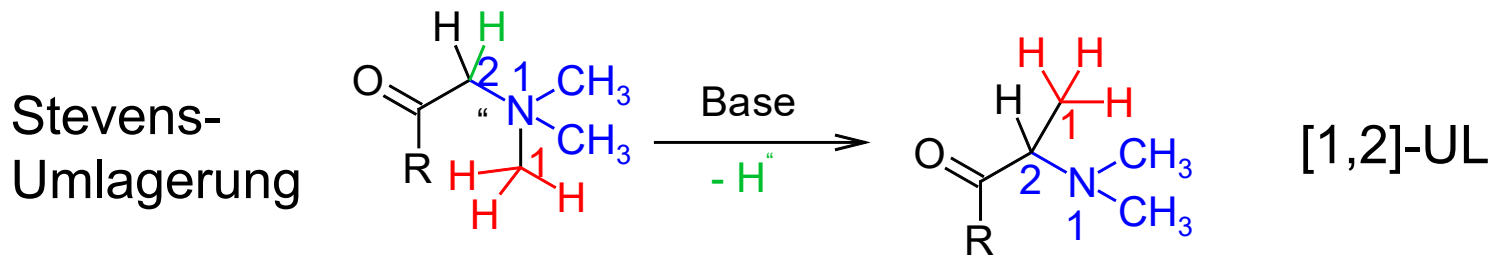
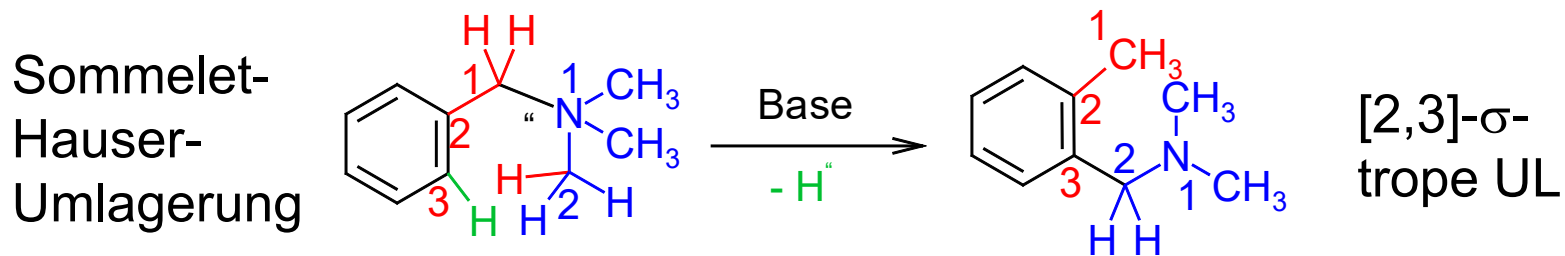


- Die Sommelet-Hauser-Umlagerung ist eine sogenannte *sigmatrope* Umlagerung (sigma von σ -Bindung, griech. trope = Drehung, Wendung, Bewegung).

- Damit bezeichnet man eine Reaktion, bei der eine σ -Bindung im Molekül entlang eines π -Systems wandert. Das π -System ist hier ein *Allyl-System!*
- Der Begriff „ σ -trop“ beinhaltet, dass die Reaktion *konzertiert* (= synchron) verläuft, also *ohne* auftretende Zwischenstufe. Bei konzertierten Reaktionen tritt nur ein Übergangszustand auf. S_N2 -, E2-, Diels-Alder-Reaktionen usw. sind ebenfalls konzertierte Reaktionen.
- Zur Klassifizierung von σ -tropen Umlagerungen sucht man zuerst die *wandernde σ -Bindung*. Dann wird das eine Ende dieser σ -Bindung im Edukt mit „1“ bezeichnet, das andere Ende mit „1““. Nun nummeriert man den einen Teil des Edukts durch von „1“ über „2“ usw. bis zum Atom, an dem sich *die wandernde σ -Bindung* im Produkt befindet. Hier bis zum Atom 3. Im anderen Teil des Moleküls macht man es ebenso, hier also bis „2““. Eine σ -trope Umlagerung wird nun durch *die Angabe der Endpunkte der Bindungswanderung* in eckigen Klammern charakterisiert. Die Sommelet-Hauser-Umlagerung ist also ein [2',3]- σ -trope Umlagerung.

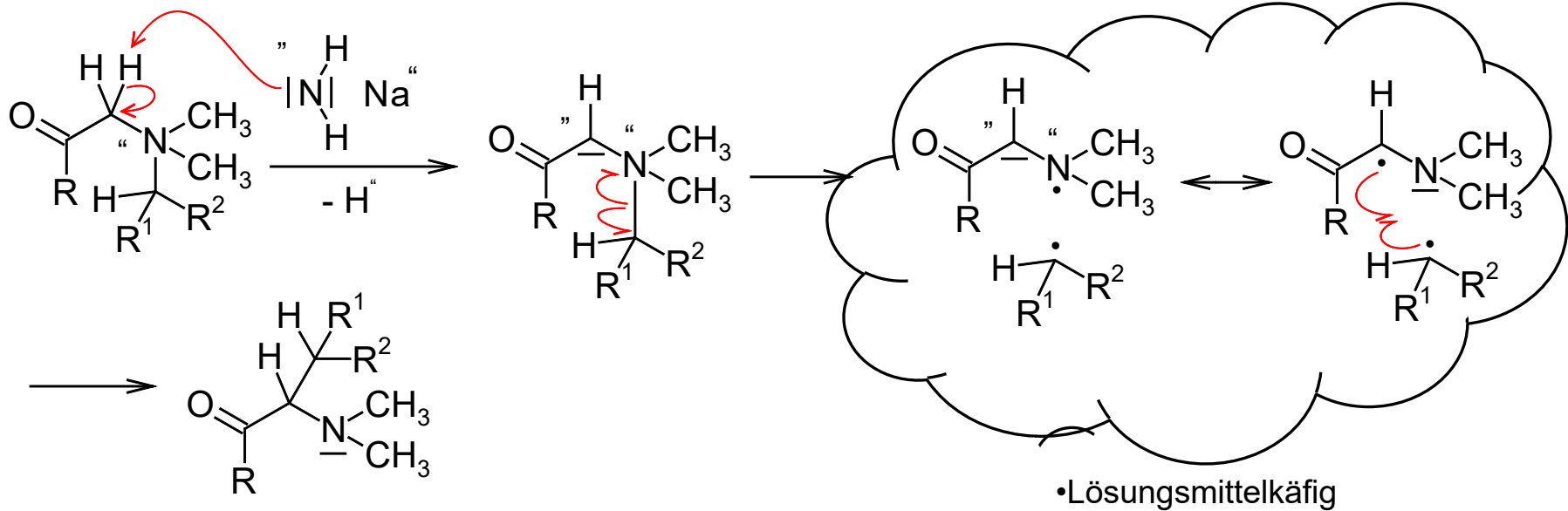


- Meistens lässt man bei den Ziffern den Strich weg, dann spricht man einfach von einer [2,3]- σ -tropen UL.
- Claisen- und Cope-Umlagerungen sind [3,3]- σ -trope Umlagerungen.
- Bei der *Stevens-Umlagerung* wird ebenfalls ein quartäres Ammoniumsalz unter basischen Bedingungen umgelagert, das im Gegensatz zur Sommelet-Hauser-Umlagerung eine elektronenziehende Gruppe (Keton, Ester, Nitril, Sulfonyl, Nitro usw.) statt des Arylrings enthält.
- Zum Vergleich



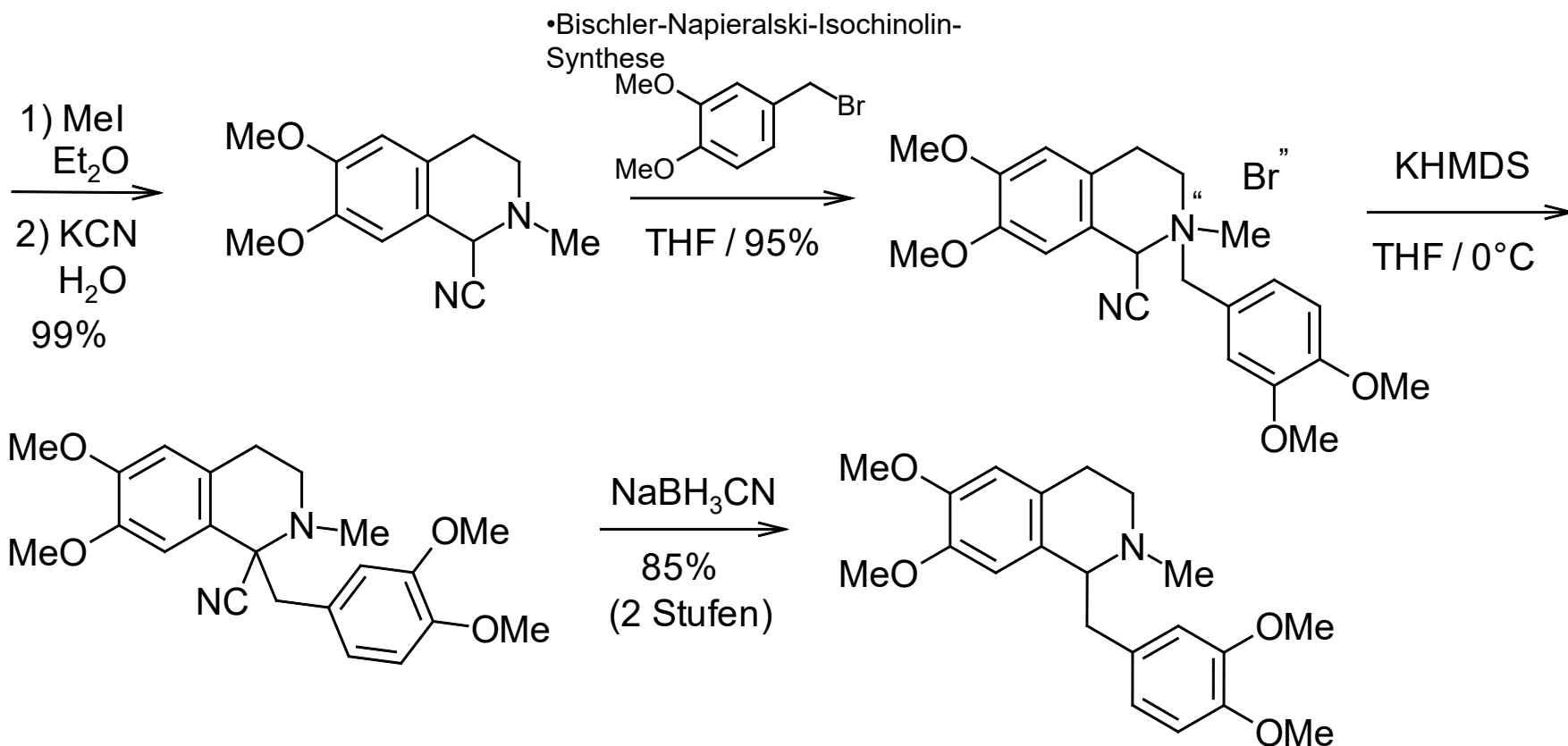
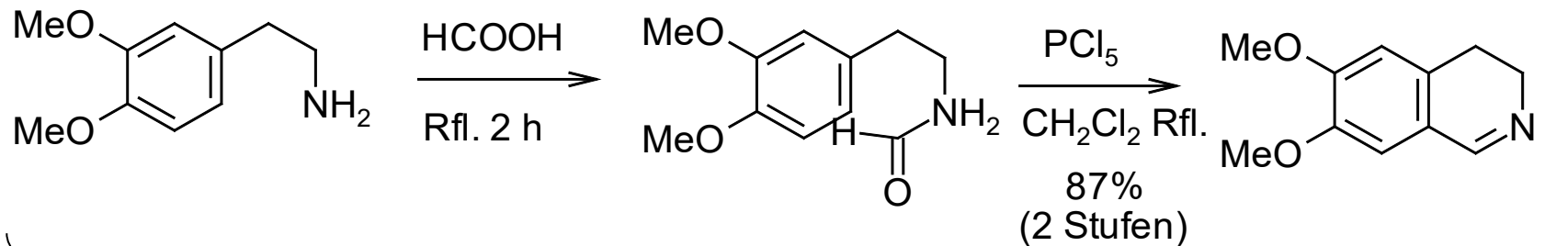
- Stevens-Umlagerungen sind [1,2]- Umlagerungen, *keine σ -tropen Umlagerungen!!!*

- Weil Stevens-Umlagerungen keine σ -tropyne UL sind, verlaufen sie auch nicht konzertiert. Es treten *Radikal-Zwischenstufen* auf.



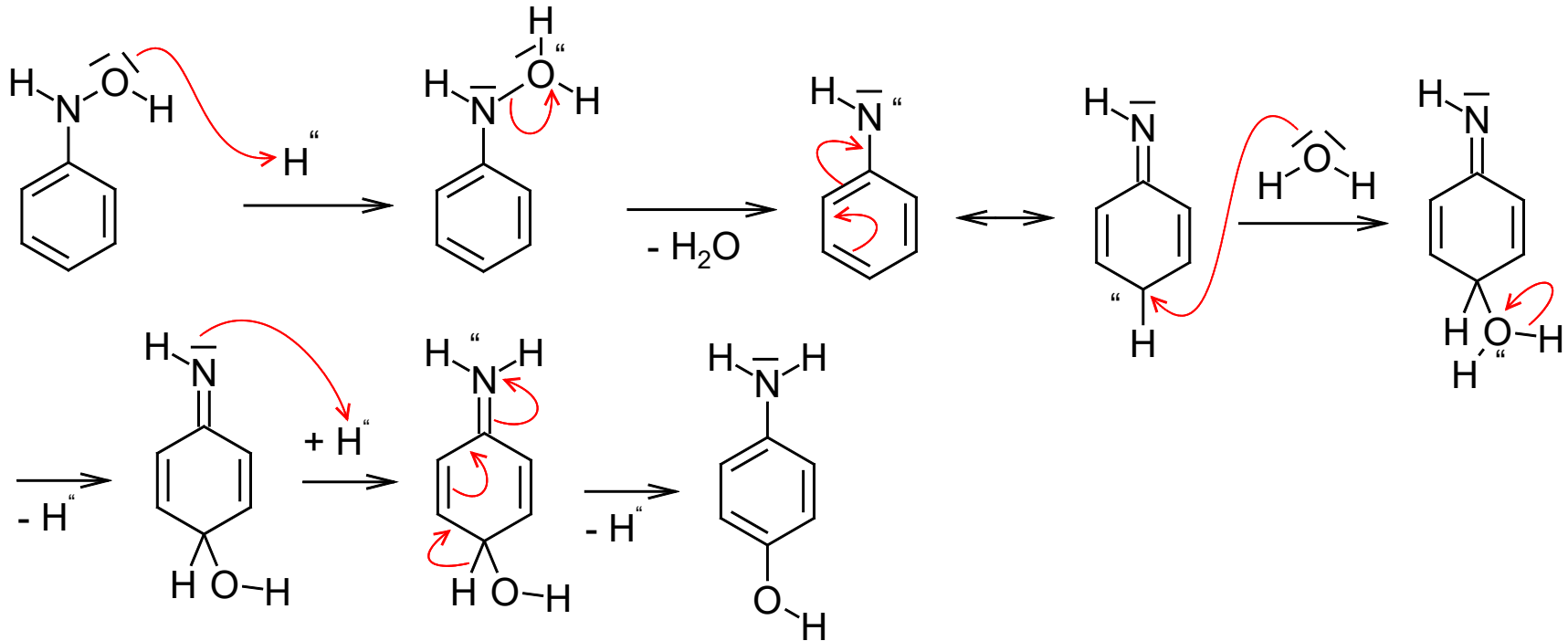
- Die Radikalzwischenstufen wurden experimentell nachgewiesen. Wenn der wandernde Substituent ein stereogenes Zentrum besitzt, dann erfolgt die Umlagerung unter Retention. Um dies zu erklären, muss man annehmen, dass die Reaktion in einem *Lösungsmittelkäfig* stattfindet.

• Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Laudanosin



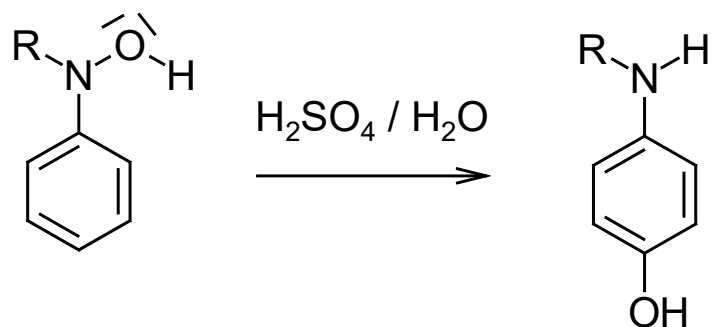
23.16. durch Bamberger-Umlagerung

- Bei der Bamberger-Umlagerung werden Arylhydroxylamine säurekatalysiert in p-Amino-Phenole (= p-Hydroxy-Aniline) umgewandelt.
- Folgender Mechanismus wird angenommen

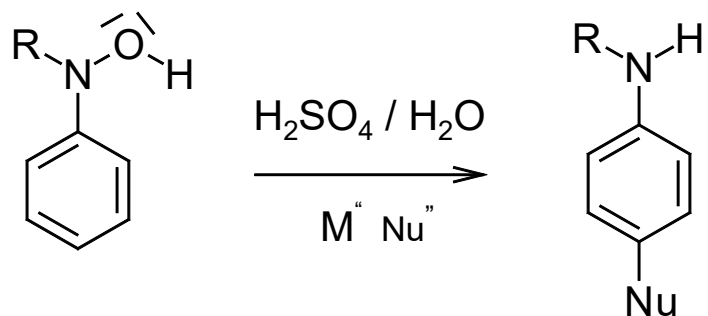


- Mittlerweile gibt es Zweifel am Auftreten von Aryl-Nitreniumionen in wässrig-saurer Lösung und ein alternativer Mechanismus in einem Lösungsmittelkäfig aus Wasser wurde vorgeschlagen. Vgl. S. Yamabe, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1073-1082.

- Wichtig: Es tritt kein o-Produkt auf!
- Es reagieren auch N-substituierte Arylhydroxylamine.

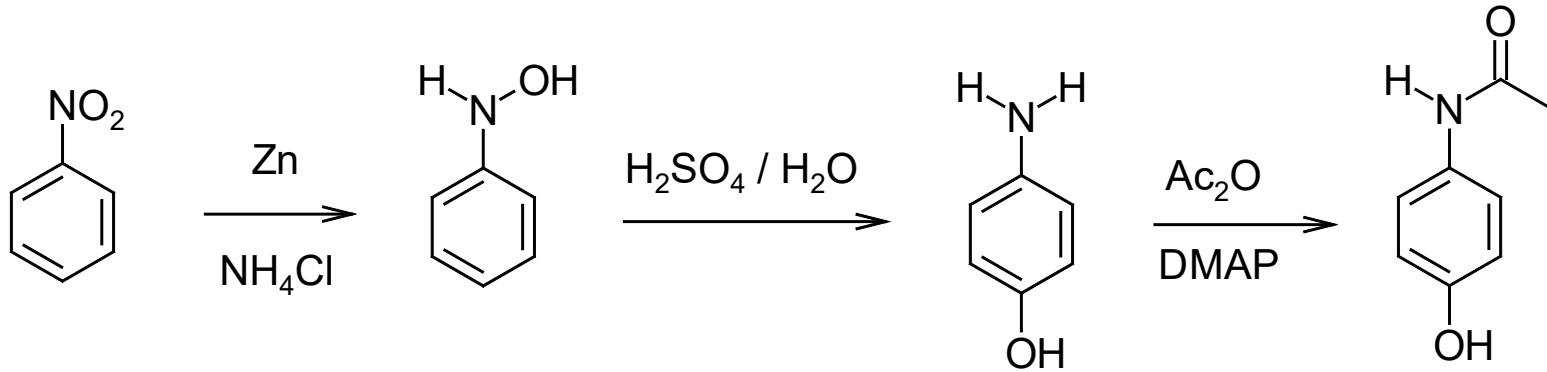


- Man kann der Reaktionsmischung auch Nucleophile zusetzen (Überschuss), dann findet man in p-Position das zugesetzte Nucleophil.



- Wichtig für die Anwendbarkeit dieser Reaktion ist, dass das Phenylhydroxylamin gut zugänglich ist.

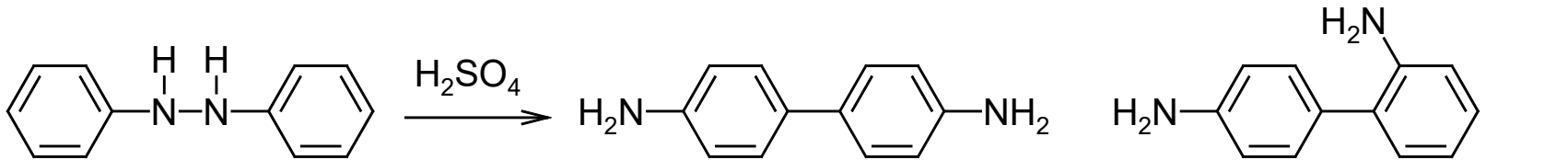
- Beispiel: Synthese von Paracetamol



M. Gubelmann et al., Rhone-Pulence-Patent 1993

23.17. durch Benzidin-Umlagerung

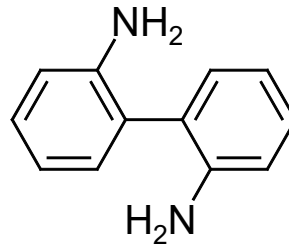
- Reduziert man Nitrobenzol mit Zn/NaOH, erhält man Hydrazobenzol. Wenn man dieses mit Schwefelsäure behandelt, dann erhält man als Hauptprodukte *p*-Benzidin und *Diphenylin* und als Nebenprodukte *o*-Benzidin, *p*-Semidin und *o*-Semidin.



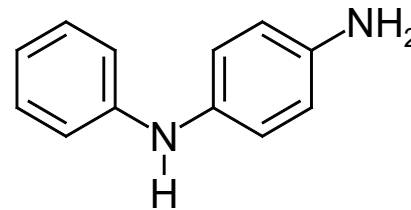
• Hydrazobenzol

p-Benzidin

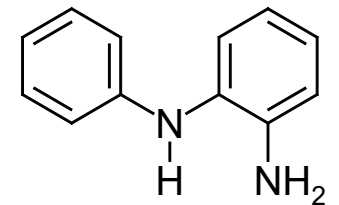
Diphenylin



• *o*-Benzidin



p-Semidin

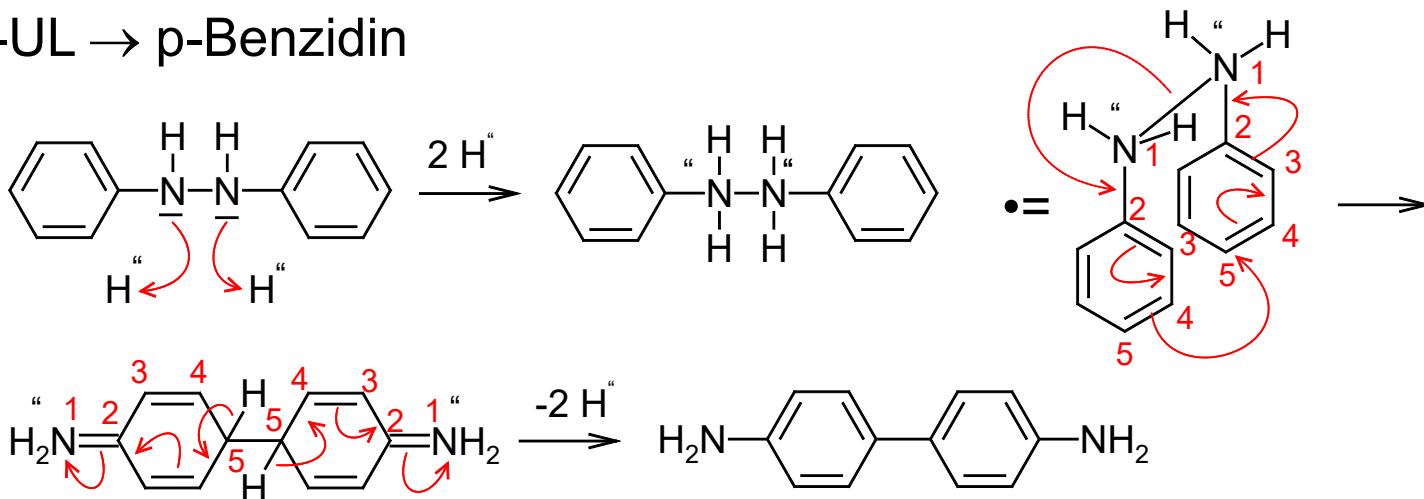


o-Semidin

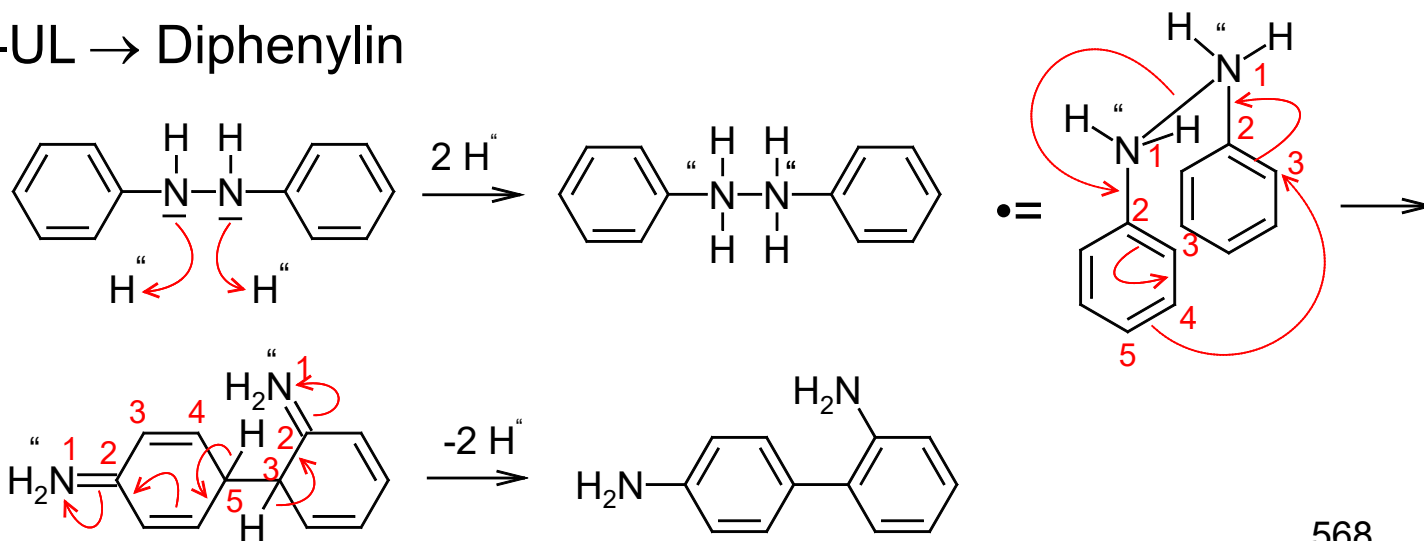
- Benzidine wurden nach Diazotierung als Azokomponente für Azofarbstoffe verwendet. Nachdem entdeckt wurde, dass Benzidin und Verwandte extrem krebserregend sind, wurden diese Farbstoffe verboten.

- Die einzelnen Bestandteile der Produktmischung bilden sich alle durch *konzertierte σ -trope Umlagerungen*, aber für jedes Produkt liegt eine andere σ -trope Umlagerung vor.

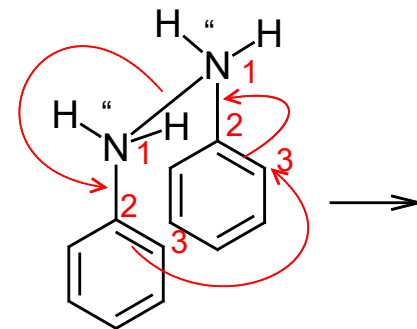
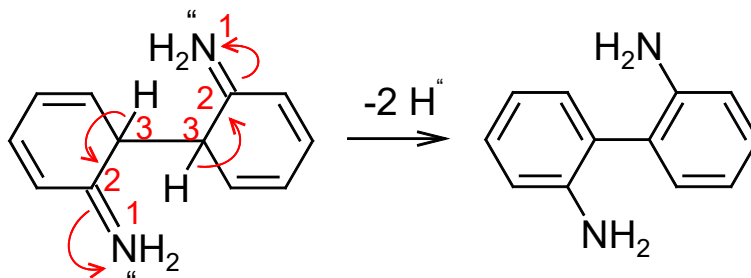
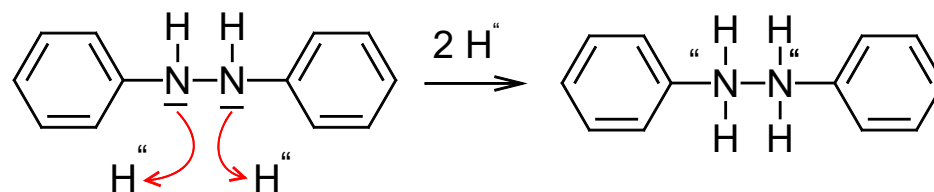
- [5,5]- σ -trope-UL \rightarrow p-Benzidin



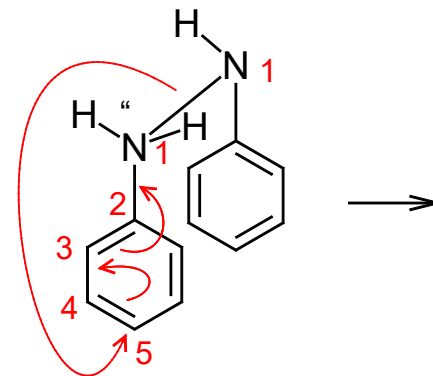
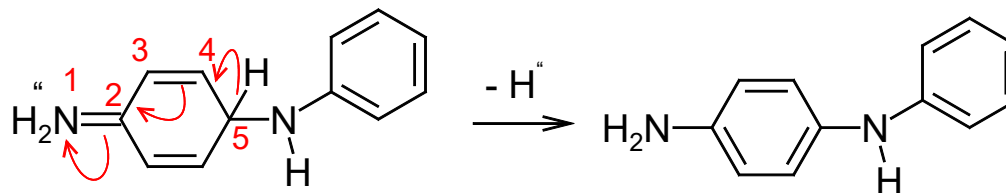
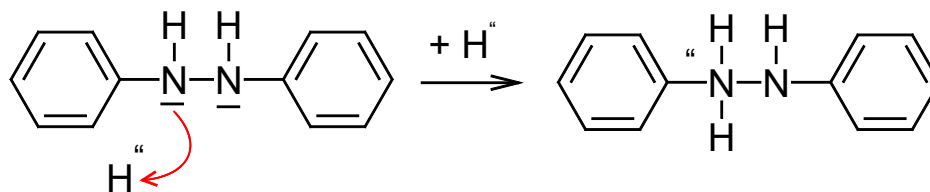
- [3,5]- σ -trope-UL \rightarrow Diphenylin



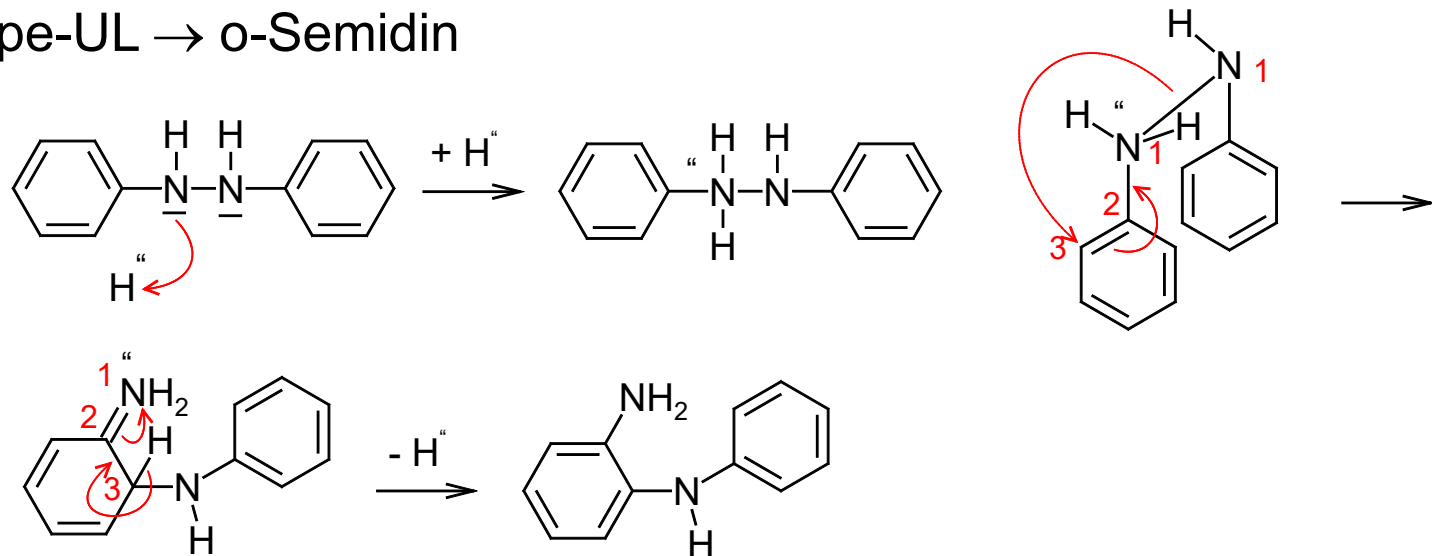
- [3,3]- σ -trope-UL \rightarrow o-Benzidin



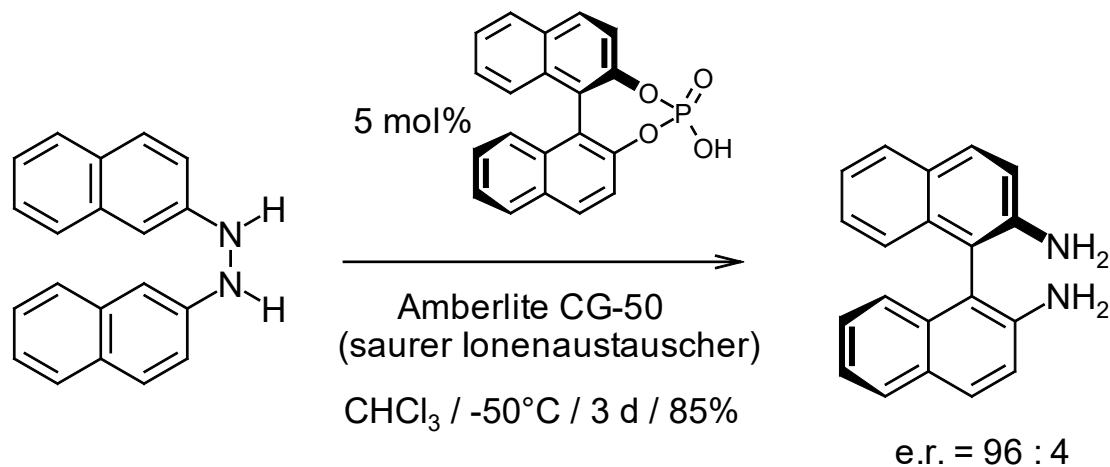
- [1,5]- σ -trope-UL \rightarrow p-Semidin



- [1,3]- σ -trope-UL \rightarrow o-Semidin



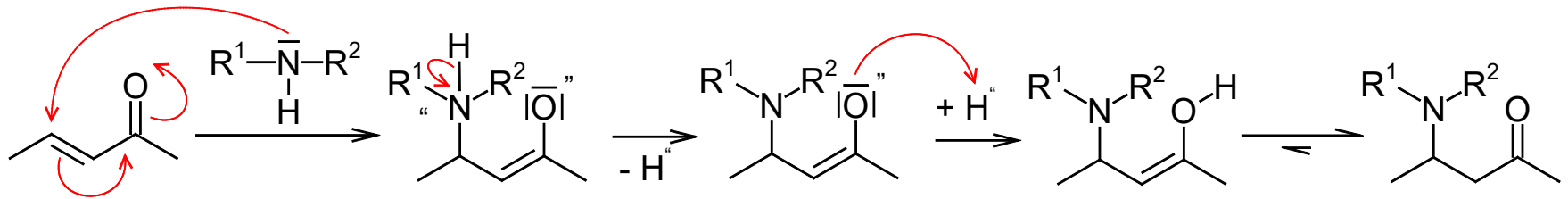
- Beispiel: Synthese von enantiomerenreinem BINAM



- L. Kürti et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7414-7417.
- B. List et al., *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9463-9465.

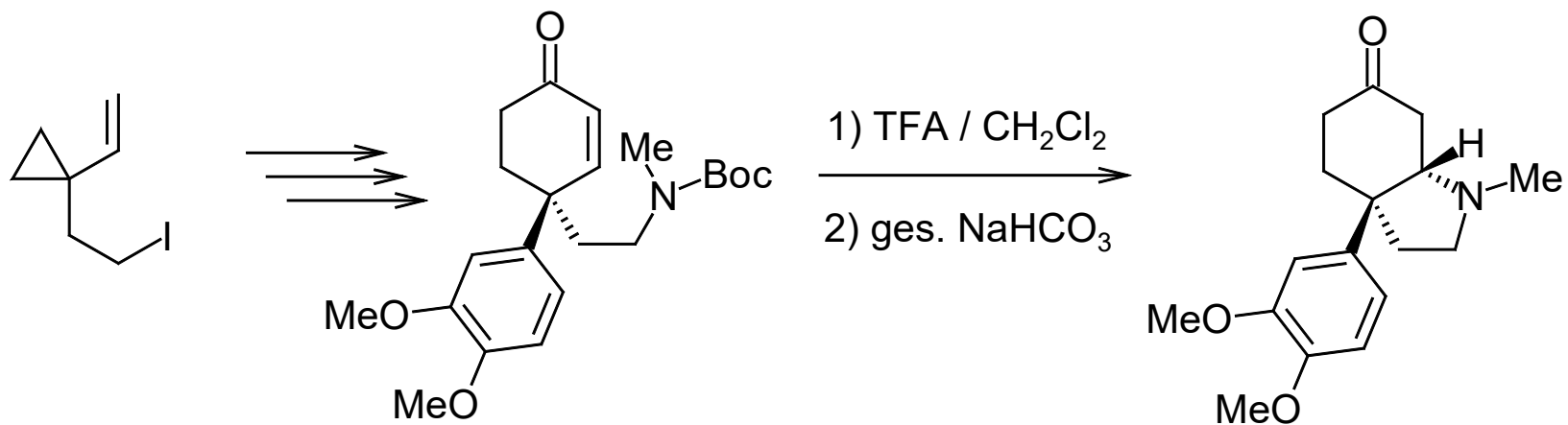
23.18. durch Aza-Michael-Addition

- Man kann Amine in einer 1,4-Addition an elektronenarme Doppelbindungen addieren (*Aza-Michael-Addition*). Die Reaktion kann säurekatalysiert, basenkatalysiert, oder katalysiert durch verschiedene Metallsalze (z.B. InCl_3 , CuBr_2 , $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ oder $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) durchgeführt werden. Als elektronenziehende Gruppen können Aldehyde, Ketone, Ester, Nitrile, Sulfoxide, Sulfone, Nitrogruppen usw. verwendet werden.
- Mechanismus am Beispiel von α,β -ungesättigtem Keton



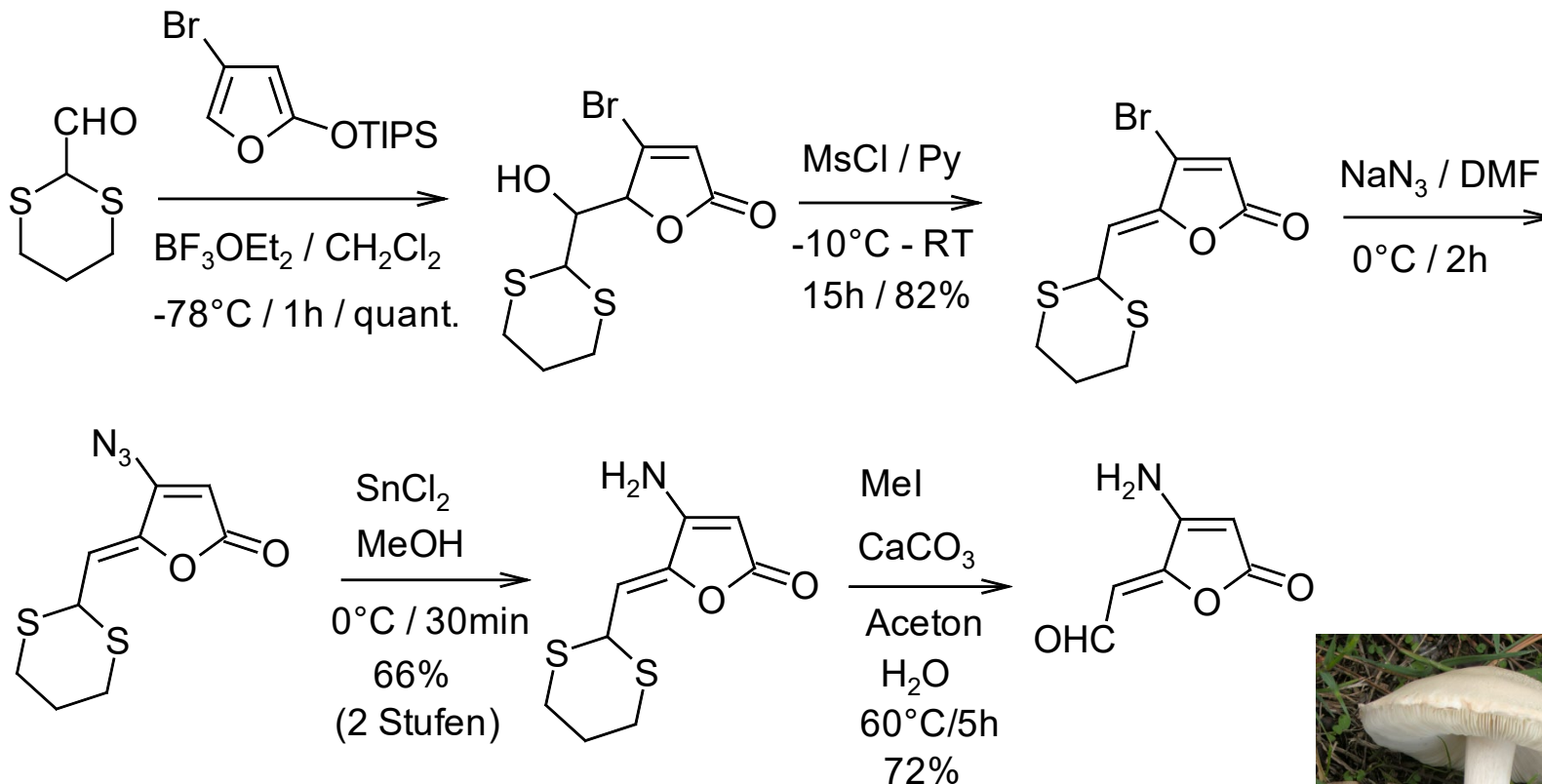
- Man kann auch N_3^- addieren und das Azid mit geeigneten Reagenzien reduzieren.

- Beispiel 1) Teilschritt einer Synthese von Mesembrin



Z.-X. Yu et al., *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10165-10171.

- Beispiel 2) Teilschritt einer Synthese von Basidalin

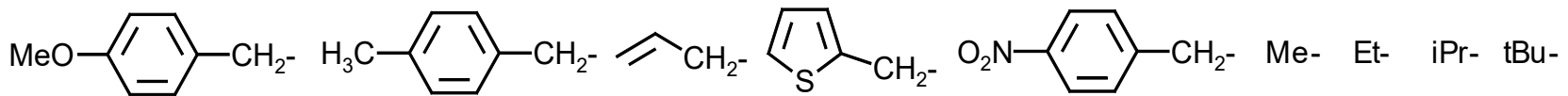


•Basidalin ist ein Antibiotikum aus dem rosablättrigen Egerlingschirmling.



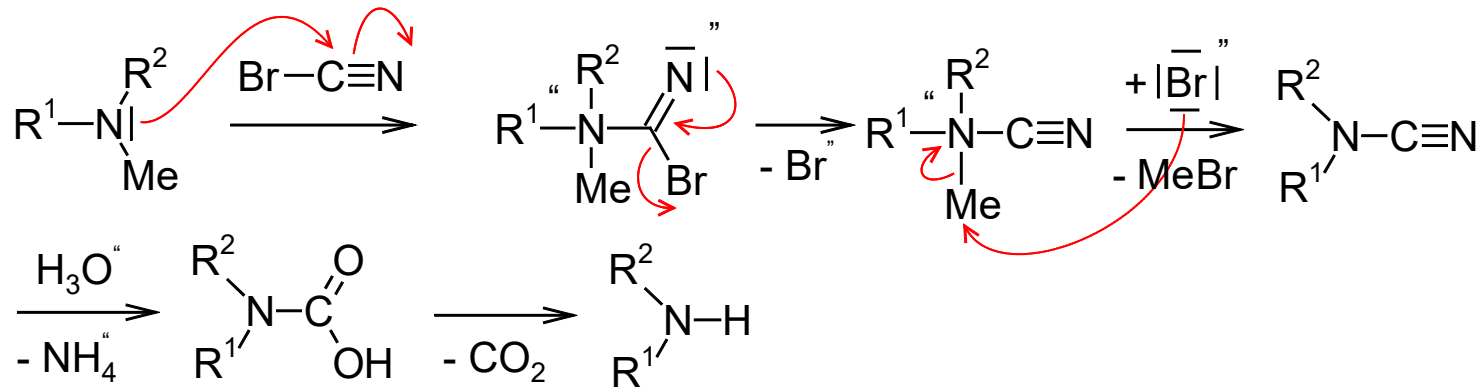
23.19. aus Aminen durch N-Dealkylierung

- Unter *N-Dealkylierung von Aminen* versteht man die gezielte Abspaltung eines Restes aus tertiären oder sekundären Aminen oder quartären Ammoniumsalzen.
- Das O-Analogon dazu ist eine Etherspaltung. Etherspaltungen und N-Dealkylierungen sind schwierig, aber gezielte N-Dealkylierungen sind wesentlich seltener als Etherspaltungen.
- Ein zugrundeliegendes Prinzip bei der Etherspaltung von R^1-O-R^2 ist: R^1-O durch H^+ oder eine Lewis-Säure in eine gute Abgangsgruppe überführen und R^2 z.B. durch ein Nucleophil anzugreifen und dadurch die Abgangsgruppe R^1-OH zu verdrängen.
- *von Braun-Reaktion*. Ursprünglich wurden tert. Amine mit Bromcyan $BrCN$ in sekundäre Amine überführt. Elektronenreiche Gruppen werden leichter abgespalten als elektronenarme Gruppen.

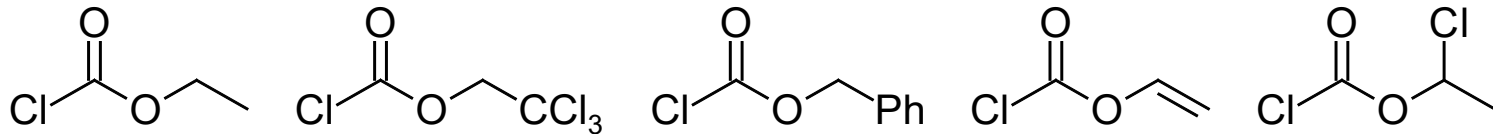


•Leichtigkeit der Abspaltung nimmt ab

- Mechanismus

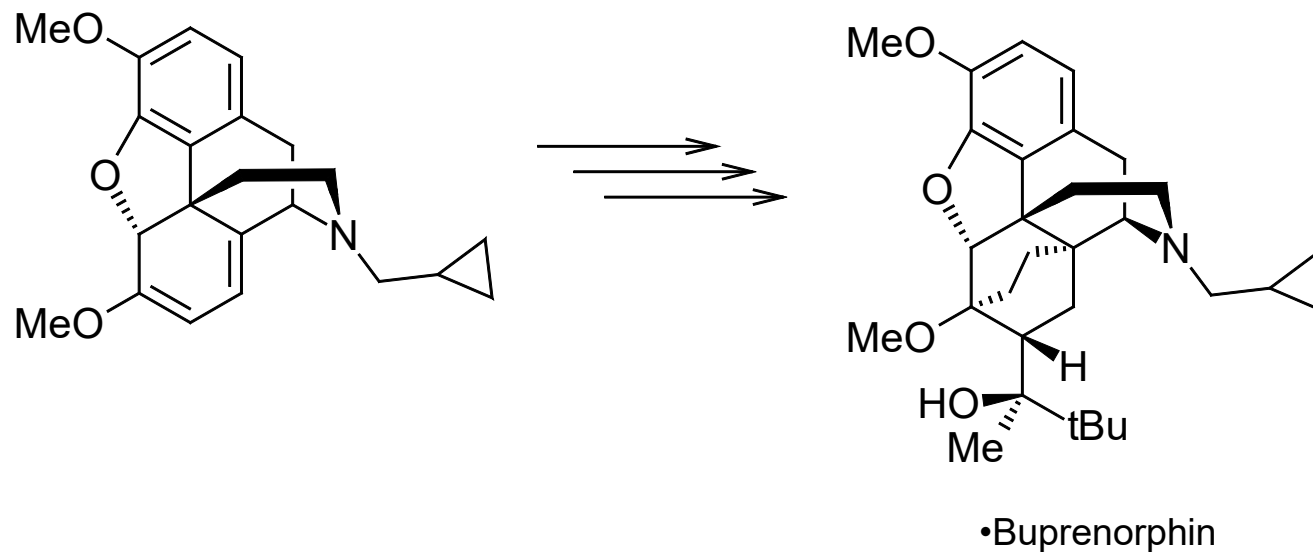
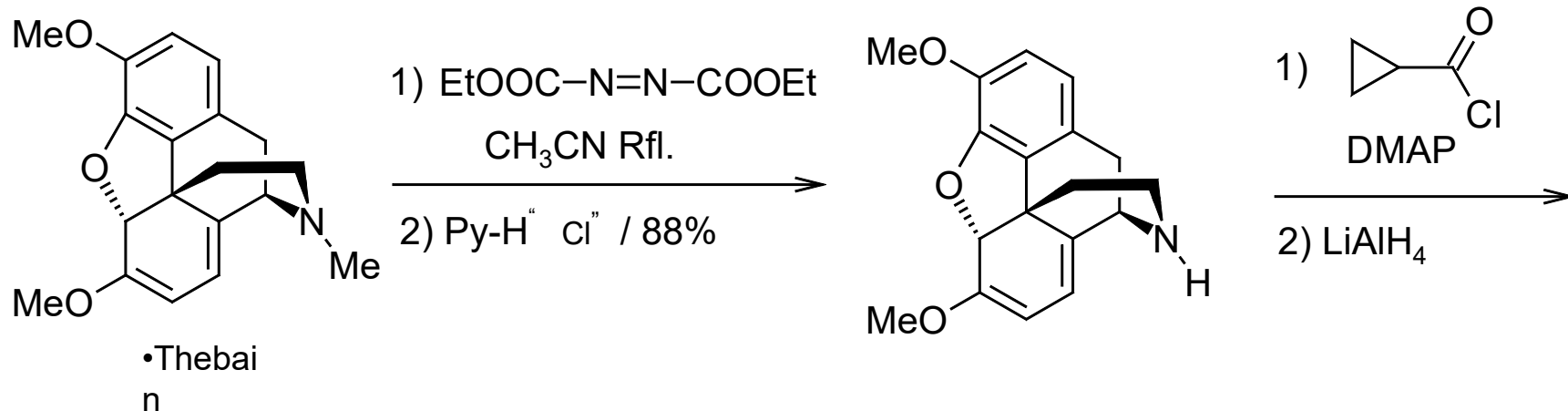


- Wegen der Giftigkeit von Bromcyan werden heute bevorzugt Chlorameisensäureester eingesetzt. Hydrolyse liefert direkt die Carbaminsäure, die spontan decarboxyliert.

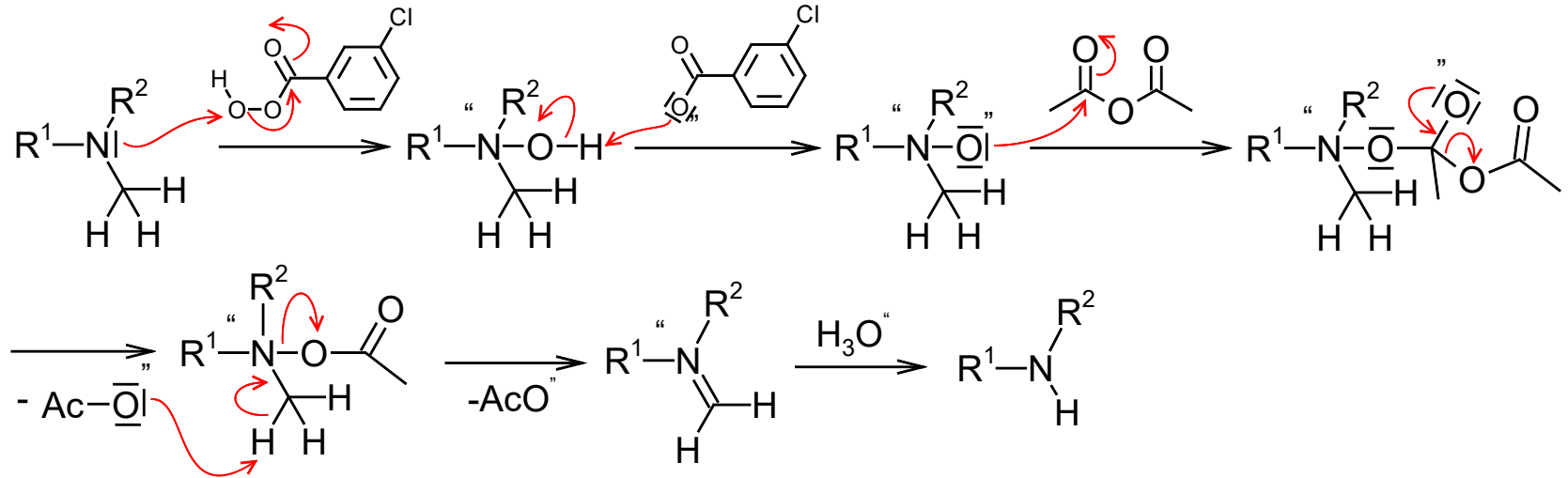


- Diethylazodicarboxylat EtOOC-N=N-COOEt (DEAD) ist zusammen mit Pyridinium-chlorid ebenfalls ein geeignetes und oft besseres Reagenz als Bromcyan und die Chlorameisensäureester (bei welcher Reaktion wird DEAD noch eingesetzt?)

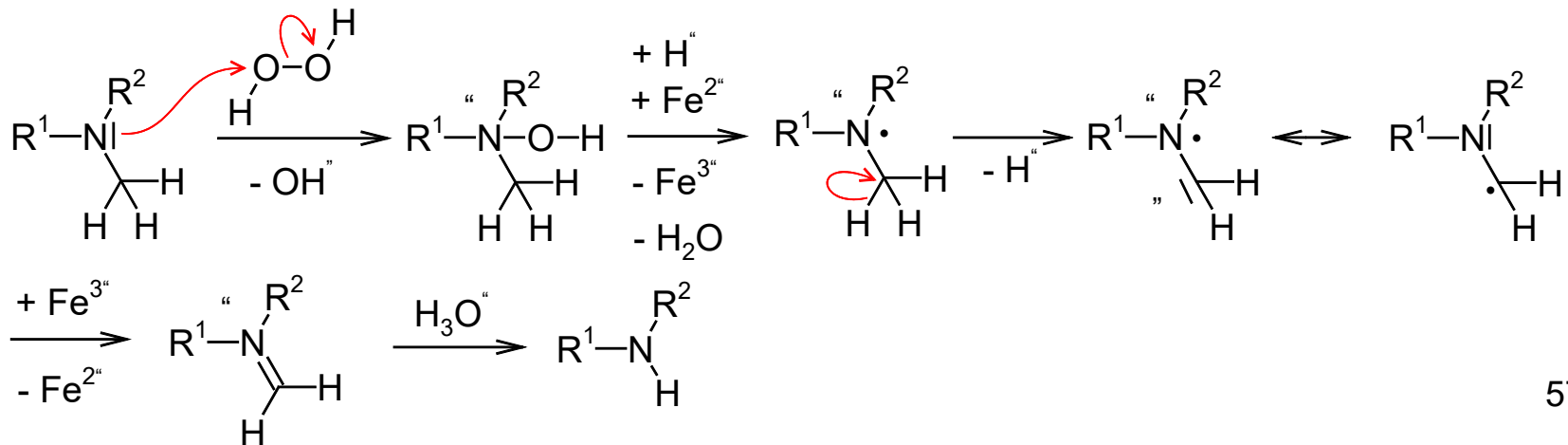
- Beispiel: Teilschritt einer Synthese von modifizierten Thebainderivaten



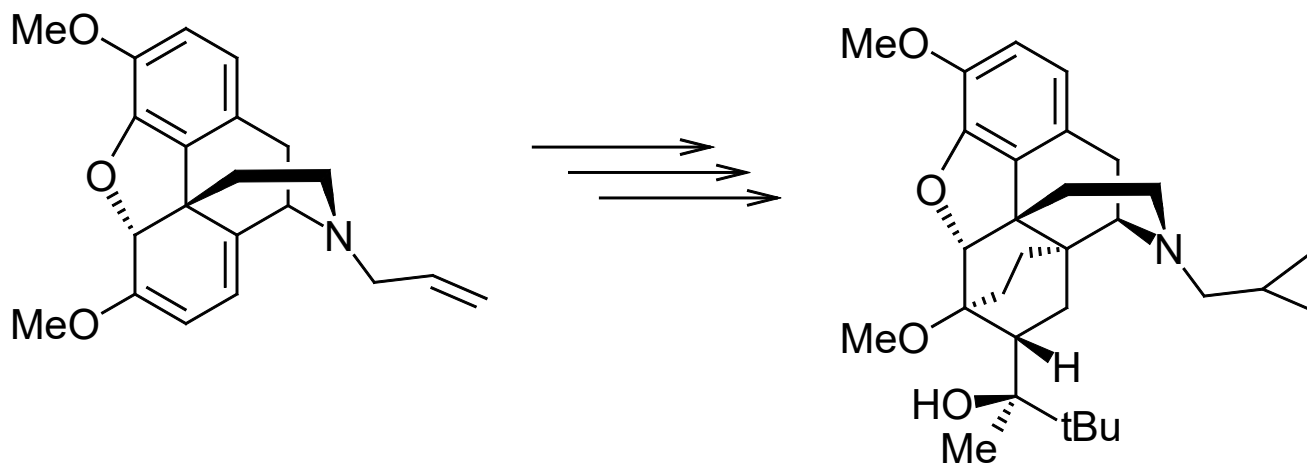
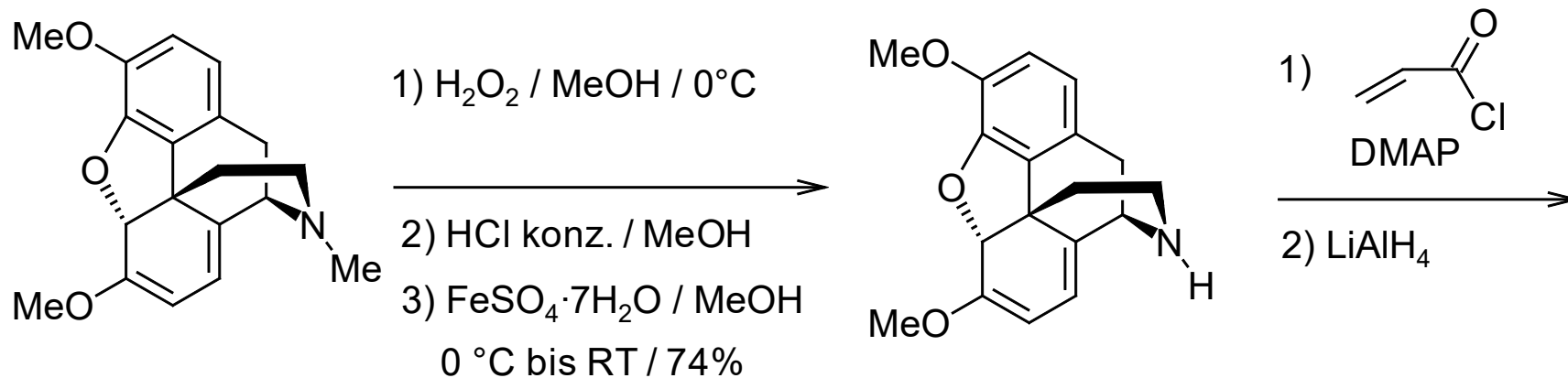
- *Polonovski-Reaktion*. Die Dealkylierung erfolgt durch die Sequenz N-Oxidation (mit mCPBA oder H_2O_2) und Umsetzung mit einem Acylierungsreagenz (Acetylbromid, Acetanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid).



- Weitere Möglichkeit: Oxidation mit H_2O_2 , dann Abspaltung von H_2O durch $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ und Hydrolyse des intermediären Imminiumions.



- Beispiel: Teilschritt einer Synthese von Buprenorphin



24. Synthese von Hydroxylaminen

24.1. aus Hydroxylamin durch Alkylierung

•

24.2. aus Amininen durch Oxidation

.

25. Synthese von Iminen/Schiffsche Basen

25.1. aus Ketonen und Aminen

-

25.2. aus CH-aziden Verbindungen und Nitroso-Verbindungen

-

25.3. aus Nitrilen und Grignard-Reagenzien

.

26. Synthese von Oximen

26.1. aus Aldehyden oder Ketonen und Hydroxylamin

•

26.2. aus Alkanen durch radikalische Nitrosierung

•

26.3. aus CH-aziden Verbindungen durch Nitrosierung

-

27. Synthese von Hydrazonen

27.1. aus Aldehyden oder Ketonen und Hydrazinen

•

27.2. aus Diazoniumionen durch Reduktion

•

27.3. aus Ketonen durch Japp-Klingemann-Reaktion

-

28. Synthese Diazoverbindungen

28.1. aus Aminocarbonylverbindungen durch Diazotierung

.

28.2. aus Harnstoffderivaten durch Umlagerung

•

28.3. aus Hydrazonen durch Oxidation

.

29. Synthese von Thiolen und Thioethern

29.1. aus Halogeniden durch S_N-Reaktion

•

29.2. aus Alkenen und Thiolen

-

29.3. durch Bunte-Reaktion

.

29.4. aus Disulfiden durch Reduktion

.

29.5. aus Grignard-Reagenzien und Schwefel

.

29.6. durch Michael-Addition von Schwefel-Nucleophilen

-

30. Synthese von Sulfoxiden und Sulfonen

30.1. aus Thioethern durch Oxidation

•

30.2. aus Sulfoxiden durch Alkylierung

.

30.3. aus Sulfonylen durch Alkylierung

.

30.4. aus Sulfonylchloriden durch Alkylierung

.

31. Synthese von Sulfonsäuren

31.1. aus Thiolen durch Oxidation

•

31.2. aus Aromaten durch Sulfonierung

32. Synthese von Phosphinen, Phosphonen, Phosphonaten und Phosphaten

32.1. aus Phosphinen durch Alkylierung

.

32.2. durch Michaelis-Arbuzov-Reaktion

.

32.3. aus Estern durch Corey-Kwiatkowski-Reaktion

-

32.4. aus Phosphaten durch Alkylierung

.

32.5. aus Phosphinen durch Oxidation

.