

Tutorium

Reaktivität und Synthese

**Mechanismen synthetisch wichtiger Reaktionen der
Organischen Chemie**

***Lösungshinweise zu den Übungen
und Trainingsaufgaben***

Stefan Leisering und Christoph A. Schalley

Freie Universität Berlin 2017

Vorwort

Hier geben wir Ihnen Lösungshinweise, mitunter auch vollständige Lösungen, zu den Übungs- und Trainingsaufgaben aus dem Tutorium „Reaktivität und Synthese“. Wo die Antwort hauptsächlich darin besteht, die Inhalte des Haupttextes zu rekapitulieren, beschränken wir uns mit dem Hinweis auf das entsprechende Kapitel im Buch. Sie können die Antwort dann dort nachlesen.

Die Übungen und Aufgaben haben einen deutlich höheren Lerneffekt, wenn Sie zunächst versuchen, sie ohne die Hilfe aus den hier bereitgestellten Lösungen zu bearbeiten. Sie werden sicherlich an der einen oder anderen Stelle feststellen, dass Sie noch nicht alles ganz durchdrungen haben und dass Sie bei der Lösung der Übungen und Aufgaben an der einen oder anderen Stelle stecken bleiben. Dies ist sehr wichtig, weil Sie daran erkennen, wo Sie noch einmal genauer hinschauen sollten. Wenn Sie sich an diesen Stellen die Zeit nehmen, noch einmal die Inhalte des Buchs zu rekapitulieren und dann ihre Kreativität spielen zu lassen, haben Sie viel gewonnen. Nur wenn Sie auch mit dieser Strategie nicht weiterkommen, sollten Sie die hier zusammengetragenen Lösungen zu Rate ziehen und im Detail nachvollziehen.

Berlin im Frühjahr 2017

Stefan Leisering
Christoph A. Schalley

Inhalt

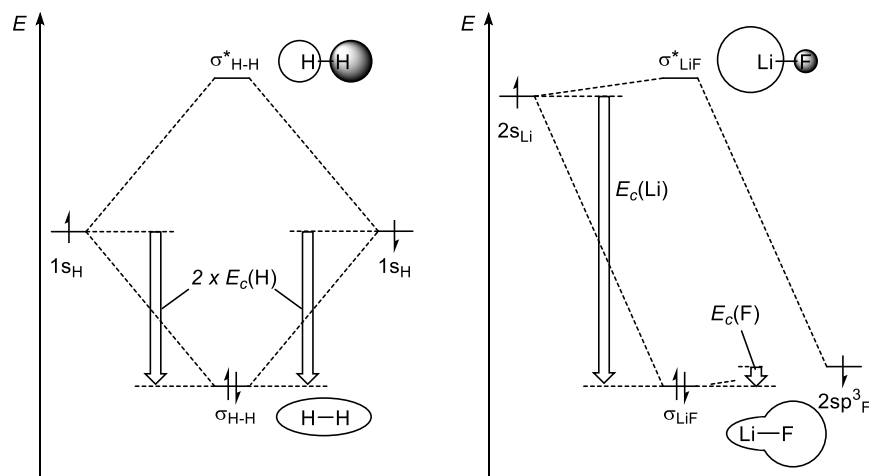
Vorwort	2
Inhalt	3
Kapitel 1: Grundlegende Konzepte	4
1.1 Übungsaufgaben	4
1.2 Trainingsaufgaben.....	9
Kapitel 2: Syntheseplanung und Retrosynthese	16
2.1 Übungsaufgaben	16
2.2 Trainingsaufgaben.....	20
Kapitel 3: Radikalreaktionen	22
3.1 Übungsaufgaben	22
3.2 Trainingsaufgaben.....	31
Kapitel 4: Nucleophile Substitutionen.....	37
4.1 Übungsaufgaben	37
4.2 Trainingsaufgaben.....	43
Kapitel 5: Elektrophile Additionen und Eliminierungen	48
5.1 Übungsaufgaben	48
5.2 Trainingsaufgaben.....	59
Kapitel 6: Aromaten.....	66
6.1 Übungsaufgaben	66
6.2 Trainingsaufgaben.....	73
Kapitel 7: Carbonylchemie.....	83
7.1 Übungsaufgaben	83
7.2 Trainingsaufgaben.....	99
Kapitel 8: Elektronensextett-Umlagerungen.....	106
8.1 Übungsaufgaben	106
8.2 Trainingsaufgaben.....	113
Kapitel 9: Reaktionen von Yliden.....	122
9.1 Übungsaufgaben	122
9.2 Trainingsaufgaben.....	125
Kapitel 10: Pericyclische Reaktionen	128
10.1 Übungsaufgaben	128
10.2 Trainingsaufgaben.....	135
Kapitel 11: Fortgeschrittenere Retrosynthesen	151
11.1 Übungsaufgaben	151
11.2 Trainingsaufgaben.....	155

Kapitel 1: Grundlegende Konzepte

1.1 Übungsaufgaben

Lösung zu Übung 1-1

H₂: Die beiden 1s-Atomorbitale der beiden H-Atome müssen linear miteinander kombiniert werden. Da beide AOs energiegleich sind, sind die beiden Orbitalkoeffizienten sowohl im bindenden als auch im antibindenden MO jeweils 0,5. Die MOs sind also symmetrisch zum Bindungsmittelpunkt.



LiF: Die beiden Atomorbitale sind sehr unterschiedlich in ihrer Orbitalenergie. Das AO des Fluor-Atoms liegt deutlich tiefer als das AO des Lithium-Atoms. Dadurch geht das F-AO mit einem sehr großen, das Li-AO mit einem sehr kleinen Orbitalkoeffizienten in das bindende MO ein. Anders ausgedrückt: Das bindende MO gleicht sehr stark dem F-AO. Umgekehrt liegt das Li-AO energetisch sehr nah am antibindenden MO und geht hier mit einem großen Orbitalkoeffizienten ein, während das F-AO im antibindenden MO kaum eine Rolle spielt. Das antibindende MO gleicht also sehr stark dem Li-AO. Das führt dann dazu, dass beide Elektronen in das bindende MO eingefüllt werden müssen, das nahezu dem F-AO entspricht. Die Elektronen haben am Fluor-Atom eine hohe Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Netto entspricht das der Erwartung, dass das Li-Atom sein Valenzelektron an das Fluor-Atom abgibt und sich eine ionische Bindung bildet. Das Orbitalbild ist also konsistent mit dem Bild eines Elektronentransfers zwischen den beiden Atomen.

Lösung zu Übung 1-2

Im Grunde sind die Linearkombinationen bereits im Bild angedeutet. „C2s+4H1s“ ist die Kurzschreibweise für die Linearkombination, in der alle vier 1s-AOs der Wasserstoffatome bindend mit dem 2s-AO des Kohlenstoffatoms überlappen. Sie können dies auch ausführlich schreiben:

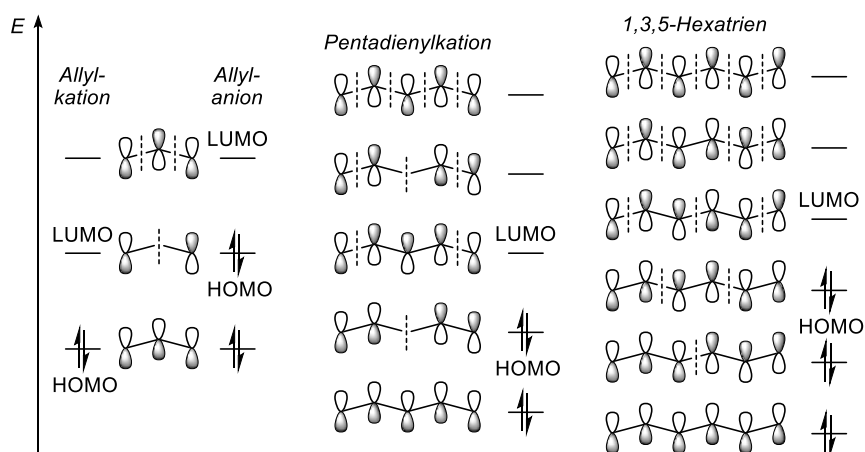
$$\Psi_1 = c_C \varphi_{C2s} + c_{H1} \varphi_{H1s1} + c_{H2} \varphi_{H1s2} + c_{H3} \varphi_{H1s3} + c_{H4} \varphi_{H1s4}$$

Das entsprechende antibindende Orbital ist dann das energetisch höchste. Hier überlappen alle vier H1s-AOs bindend miteinander, aber antibindend mit dem C2s-AO. Unter den sechs verbleibenden Orbitalen finden wir drei bindende MOs, in denen jeweils eines der drei p-AOs des Kohlenstoffatoms bindend mit zwei (bei p_x und p_z) bzw. allen vier (bei p_y) 1s-AOs der vier Wasserstoffatome überlappen. Bei p_x und p_z liegen zwei H-Atome im Knoten des C-p-AOs, so dass ihre Orbitalkoeffizienten null sind und diese beiden H-Atome nicht zum Orbital beitragen. Die drei zugehörigen antibindenden Orbitale ergeben sich genauso, nur dass die Überlappung aller H-AOs mit den C-p-AOs antibindend ist.

Die Bindungen erhält man aus diesen Orbitalen durch separates Aufsummieren aller bindenden Wechselwirkungen für jede C-H-Kombination. Insgesamt ergibt sich hieraus die gleiche Bindungsenergie wie für einen sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff.

Lösung zu Übung 1-3

- a) AOs, die bindend überlappen führen zu einer Verschmelzung der entsprechenden Orbitallappen miteinander zu einem MO. Diese tatsächliche Form der MOs ist in der Abbildung rechts gezeigt. Weil es einfacher zu zeichnen ist, bedient man sich in der organischen Chemie gern auch einfach der Atomorbitale, um Molekülorbitale darzustellen. Jeder Chemiker weiß dann, dass es sich hierbei dann nicht mehr um AOs handelt, sondern dass dieser bindende Überlapp gemeint ist, wenn zwei benachbarte Orbitallappen gleiches Vorzeichen haben und dass zwei benachbarte Orbitallappen mit entgegengesetztem Vorzeichen einen Knoten bilden.
- b) Das LCAO-MO-Verfahren konstruiert zuerst die Molekülorbitale und besetzt sie erst danach mit Elektronen. Daher sind die Orbitale des Allylkations die gleichen wie die des Allylanions. Letzteres hat lediglich zwei Elektronen mehr, so dass sich HOMO und LUMO entsprechend zu den beiden oberen Orbitalen verschieben.



Das Allyl- und das Pentadienyl-System haben eine ungerade Anzahl an Kohlenstoffatomen, was dazu führt, dass Knotenebenen auch durch Atome laufen. In diesen Fällen (z. B. beim HOMO des Allylanions und beim HOMO des Pentadienylkations) ist dann an dem betreffenden Atom der Orbitalkoeffizient in der Linearkombination der AOs null.

Ansonsten folgen alle p-Systeme der Knotenregel. Das energetisch niedrigste Orbital hat null Knoten und die Orbitalenergie wächst mit ansteigender Zahl an Knoten.

Lösung zu Übung 1-4

- a) Cyclooctatetraen ist wannenförmig. Alle Doppelbindungen sind lokalisiert und *cis*-konfiguriert. Eine sehr gut verständliche Literaturstelle zu diesem Beispiel ist:

Wie antiaromatisch ist planares Cyclooctatetraen?

F.-G. Klärner, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4099-4103

Hierin finden Sie eine detaillierte Diskussion inklusive der Potentialenergieflächen.

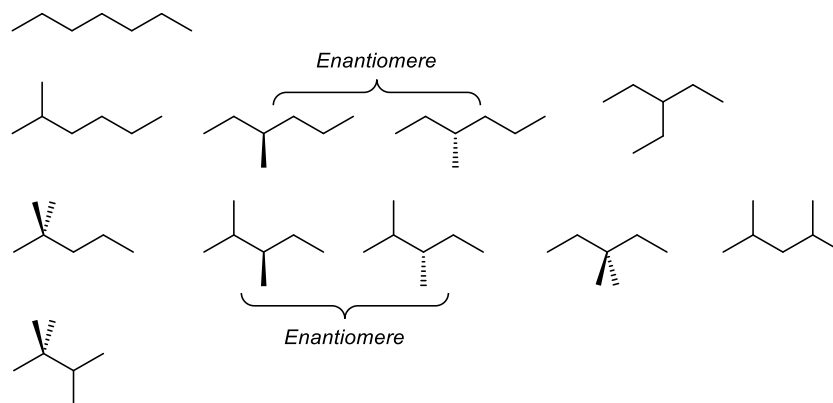
- b) Da in der Wanne die vier Doppelbindungen jeweils annähernd senkrecht zueinander stehen, kann man in erster Näherung davon ausgehen, dass man vier energetisch nahezu gleiche π - und vier ebenfalls energetisch nahezu gleiche π^* -Orbitale erhält. Die Entartung ist aufgehoben, weil die vier π -Orbitale gerade mit den acht Elektronen der Doppelbindungen gefüllt sind und so keine Elektronen ungepaart bleiben.

Lösung zu Übung 1-5

- a) Parallel entweder zur Achse $r(A-B)$ bei konstantem $r(B-C)$ oder zur Achse $r(B-C)$ bei konstantem $r(A-B)$. In beiden Fällen sehen Sie, dass der Schnitt durch die Potentialenergiefläche dem Bild entspricht, das Sie als anharmonischen Oszillator für zweiatomige Moleküle kennengelernt haben.
- b) Die asymmetrische Streckschwingung entspricht der Reaktionskoordinate. Da es in dieser Richtung vom Übergangszustand aus jedoch energetisch bergab geht, handelt es sich hierbei um keine echte Schwingung. Die symmetrische Streckschwingung entspricht einer gleichzeitigen Verlängerung oder Verkürzung von $r(A-B)$ und $r(B-C)$ um die jeweils gleichen Beträge. Das entspricht einem Schnitt durch die Potentialenergiefläche entlang der Winkelhalbierenden der beiden Abstandsachsen durch den Übergangszustand.
- c) Nehmen Sie noch den Winkel zwischen den drei Wasserstoffatomen hinzu, benötigen Sie eine vierte Dimension. Sie können die Dimensionalität einer Potentialenergiefläche ganz allgemein ableiten, indem Sie die Anzahl der Schwingungsfreiheitsgrade des Übergangszustands einer gegebenen Reaktion ermitteln ($3N - 6$ für nichtlineare, $3N - 5$ für lineare Moleküle, wenn N der Atomzahl entspricht) und eine Dimension für die Energie hinzuzählen.
- d) Daraus ergibt sich also für die Reaktion $H_3N + CH_3I \rightarrow CH_3NH_3I$, dass Sie insgesamt 9 Atome im Übergangszustand beteiligt haben. Da es sich hier um einen nichtlinearen Übergangszustand handelt, erhält man $3 \times 9 - 6 = 21$ Schwingungsfreiheitsgrade und zusammen mit der Energieachse eine 22-dimensionale Potentialenergiefläche.

Lösung zu Übung 1-6

Die Summenformel C_7H_{16} entspricht der eines gesättigten, linearen Alkans (Heptan). Damit scheiden Cycloalkane, Alkene und Alkine als mögliche Strukturen aus, da sie weniger Wasserstoffatome hätten. Verzweigte Alkane muss man jedoch einbeziehen.



Wie Sie an der Abbildung erkennen können, gibt es gar nicht so viele Isomere mit dieser Summenformel. Insgesamt erhalten Sie neun verschiedene Konstitutionsisomere, von denen zwei als Enantiomerenpaar auftreten. Es gibt also insgesamt elf verschiedene Alkane mit der Summenformel C_7H_{16} . Wie Sie ebenfalls erkennen können, kann es ohne eine Ringstruktur keine *cis/trans*-Isomerie und ohne Doppelbindung keine *E/Z*-Isomerie geben. Dann kann es Diastereomere nur noch geben, wenn ein Konstitutionsisomer mehr als ein Chiralitätszentrum enthielte. Dies ist nicht der Fall. Also gibt es keine zwei Diastereomere mit der vorgegebenen Summenformel. Die Aufforderung, Ihr Diastereomerenpaar mit dem Molekülbaukasten zu bauen, zielte darauf ab, dass Sie dies erkennen!

Lösung zu Übung 1-7

Wir geben hier nur ein paar Beispiele:

- Das Dimethyl-2-buten aus Abbildung 1-11 enthält auch noch drei C_2 -Drehachsen, die den Schnittgeraden jeweils zweier Spiegelebenen entsprechen. Zugleich sind diese Achsen auch S_2 -Drehspiegelachsen. Damit ist der Mittelpunkt der $C=C$ -Doppelbindung ein Inversionszentrum.
- Allen besitzt zwei C_2 -Achsen, die Sie am einfachsten finden, wenn Sie eine Ebene senkrecht zur Molekülachse durch das mittlere C-Atom legen und die vier Substituenten an den beiden terminalen C-Atomen in diese Ebene projizieren. Die Projektion sollte ein Kreuz ergeben. Die beiden Winkelhalbierenden dieses Kreuzes sind C_2 -Achsen. Die Molekülachse ist zusätzlich eine S_4 -Drehspiegelachse, Allen also achiral. Diese S_4 -Achse wird im 1,3-Dichlorallen gebrochen. Dieses Molekül ist daher chiral. Eine der beiden C_2 -Achsen ist jedoch weiterhin vorhanden.

1,2-Dimethylbenzol besitzt zwei Spiegelebenen (die Molekülebene und die Ebene senkrecht dazu durch die C(1)-C(2)- und die C(4)-C(5)-Bindung), wenn man die beiden nahezu frei drehbaren Methylgruppen in die richtige Orientierung zueinander bringt. Die Schnittgerade der beiden Ebenen ist eine C_2 -Achse. Das Molekül ist achiral.

trans-1,3-Dichlorcyclohexan ist in seinen Sesselkonformationen chiral. *cis*-1,3-Dichlorcyclohexan besitzt eine Spiegelebene durch C(2) und C(5) und ist achiral, und dass unabhängig davon, in welcher Sesselkonformation es vorliegt (*meso*-Form).

- trans*-1,2-Diaminocyclohexan besitzt eine C_2 -Achse und ist chiral. Analog können Sie sicher weitere Beispiele finden.

Lösung zu Übung 1-8

Axiale Chiralität: 1,3-Dichlorallen (siehe oben), 2,2'-Dibrombiphenyl

Planare Chiralität: *trans*-Cycloocten (bauen Sie dieses hochgespannte Alken!), 1-Amino-2-chlorferrocen

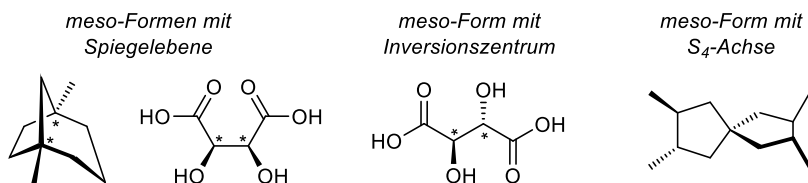
Helikale Chiralität: Helicene ab dem [4]Helicen, tris-Bipyridinruthenium(II)-Komplexe und analoge oktaedrische Metallkomplexe mit drei zweizähligen Liganden

Lösung zu Übung 1-9

Zucker mit sechs C-Atomen werden als Hexosen bezeichnet. Sie besitzen stereogene Zentren an C(2), C(3), C(4) und C(5), also insgesamt vier. Da die beiden Kettenenden verschieden sind und es so keine *meso*-Formen geben kann, gibt es insgesamt $2^4 = 16$ verschiedene Hexosen. Acht davon werden als D-Hexosen bezeichnet, da die OH-Gruppe an C(4) in der Fischerprojektion nach rechts zeigt, die acht anderen sind die spiegelbildlichen L-Hexosen.

Lösung zu Übung 1-10

a) Gezeigt sind ein paar Beispiele. Die *meso*-Form von Weinsäure in ihrer stabilsten Konformation besitzt keine Spiegelebene, sondern ein Inversionszentrum (S_2 -Achse).



b) Hier können Sie als Beispiele alle die Moleküle nehmen, die wir oben als axial, planar oder helikal chiral bezeichnet haben. 1,3-Dichlorallen besitzt kein einziges Kohlenstoffatom, das überhaupt vier Substituenten trägt, geschweige denn vier verschiedene. Es ist trotzdem chiral.

1.2 Trainingsaufgaben

Lösung zu Aufgabe 1-1

- a-e) Diese Aufgaben sind Reproduktionsaufgaben und sollen dazu dienen, dass Sie in eigenen Worten die in Kapitel 1.1 diskutierten Sachverhalte formulieren. Bei Unklarheiten lesen Sie dort noch einmal nach.
- f) Ammoniak und Wasser sind isoelektronisch zum Methan. Die drei bzw. zwei Bindungen und die freien Elektronenpaare weisen jeweils in die Ecken eines (angenäherten) Tetraeders. Dadurch ergibt sich die pyramidale bzw. gewinkelte Struktur.

Lösung zu Aufgabe 1-2

- a, b) Die beiden MO-Schemata wurden bereits in Übung 1-3 gezeichnet. Hier dienen die beiden Teilaufgaben nur zur Wiederholung, damit die Lösung von Aufgabe c) und d) leichter fällt.
- c) Wenn Sie sich klarmachen, dass Ozon isoelektronisch zum Allyl-Anion ist, wird unmittelbar klar, dass das MO-Schema für das π -System des Ozons identisch ist zu dem des Allyl-Anions. Es ist also ebenfalls bereits in Übung 1-3 enthalten. Da vier π -Elektronen unterzubringen sind, ist das mittlere der drei Orbitale das HOMO und das oberste das LUMO.
- d) Der Effekt ist die sogenannte Hyperkonjugation. Dabei wird Elektronendichte aus einer C-H-Bindung am Nachbaratom in das leere p-Orbital am Carbeniumion-C-Atom verschoben. Dazu müssen das leere p-Orbital und die C-H-Bindung parallel zueinanderstehen. In Abbildung 5-3, im Haupttext, finden Sie dies für das Propylkation gezeigt. Der analoge Fall des Ethylkations dürfte leicht daraus abzuleiten sein.

Lösung zu Aufgabe 1-3

- a) *Konformere*: Sie müssen lediglich den Sessel umklappen (die Ecke, die die OH-Gruppe trägt nach oben, die Ecke mit der Methylgruppe nach unten) und dann den Ring etwas drehen.
- b) *Konformere*: Wenn Sie eines der Moleküle um 180° so drehen, dass die Gerüste aufeinanderliegen, sehen Sie, dass lediglich die Stellung der Ethylgruppe verschieden ist. Durch Drehung um die Einfachbindung von der Ethylgruppe zu C(3) der Hauptkette lassen sich beide zur Deckung bringen.
- c) *Konstitutionsisomere*: Im linken Isomer befindet sich eine der OH-Gruppen zwischen der Methyl- und der Ethylgruppe, im rechten Isomer sind die beiden Alkylgruppen direkt benachbart. Die Atomkonnektivitäten sind also verschieden.
- d) *identische Moleküle*: Drehen Sie das linke Isomer zunächst um 60° in der Papierebene und dann um 180° um die Achse durch die Mitten der beiden doppelt substituierten Einfachbindungen zwischen C(1)/C(2) und C(4)/C(5). Es kommt dann mit dem rechten Isomer zur Deckung.
- e) *Konfigurationsisomere (Diastereomere)*: Sie können die beiden Ringgerüste inklusiver der Ethyl-, der Methyl- und der OH-Gruppe zwischen den beiden Alkylsubstituenten zur Deckung bringen. Dann ist aber die zweite OH-Gruppe immer noch in der equatorialen und

nicht in der axialen Position. An diesem Stereozentrum ist also die Konfiguration umgekehrt, während die anderen drei Stereozentren die gleiche Konfiguration haben.

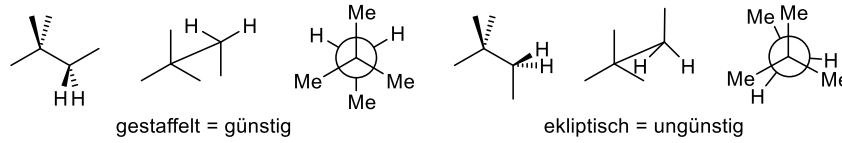
- f) *Konformere*: Sie müssen nur den Sessel umklappen, um von einer diaxialen in die günstigere diequatoriale Konformation überzugehen.
- g) *identische Moleküle*: Eine Drehung um 180° um die vertikale Achse durch die Molekülmitte überführt beide Moleküle ineinander.
- h) *Konstitutionsisomere*: Durch die gegenüber g) hinzugekommene Methylgruppe, überführt ein einfaches Drehen die beiden gezeigten Isomere nicht mehr ineinander. Es handelt sich daher um unterschiedliche Atomkonnektivitäten, also Konstitutionsisomere. Die Umlagerung zwischen beiden Formen ist ein Spezialfall der Keto-Enol-Tautomerie.
- i) *identische Moleküle*: Auch wenn dieser Fall so aussieht, als sei er dem Fall h) analog, ist dies nicht so. Die beiden gezeigten Formeln sind mesomere Grenzformeln desselben Enolats. Falls Ihnen dies nicht klar ist, üben Sie noch einmal das Zeichnen von Grenzformeln und durchdenken Sie noch einmal was der wesentliche Unterschied zwischen Isomerie und Mesomerie ist!
- j) *Konfigurationsisomere (Enantiomere)*: Wenn Sie eines der beiden Moleküle um 180° um die vertikale Mittelachse drehen, unterscheiden sie sich bei gleichen Atomkonnektivitäten nur in der räumlichen Ausrichtung der Methylgruppe. Sie sind also Konfigurationsisomere. Da sie sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, spricht man von Enantiomeren.
- k) *Konfigurationsisomere (Diastereomere)*: Die beiden Moleküle besitzen jeweils zwei Stereozentren (wo?). Da sich das eine nicht ändert, unterscheiden sich beide Moleküle aber im zweiten, handelt es sich hier um Diastereomere.
- l) *Konformere*: Die beiden Moleküle lassen sich durch Drehen um die C(4)-C(5)-Einfachbindung ineinander überführen.
- m) *Konfigurationsisomere (Diastereomere)*: Die (E)-Doppelbindung im linken Molekül ist eine (Z)-Doppelbindung im rechten Molekül. Sonst hat sich nichts geändert, außer das das Molekül noch etwas verdreht wurde. Auch die (E/Z)-Isomere von Doppelbindungen oder die *cis*- und *trans*-Formen von substituierten Cycloalkanen sind Diastereomere.

Lösung zu Aufgabe 1-4

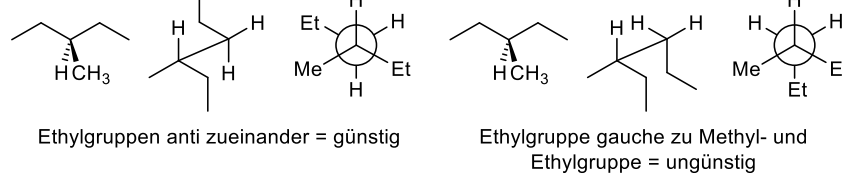
- a) Beim 2,2-Dimethylbutan sind alle gestaffelten Konformationen identisch und damit zugleich die stabilsten. Auch alle ekliptischen Konformationen sind identisch und damit die am wenigsten stabilen. Sie sind zugleich Übergangszustände für die Drehung um die C(2)-C(3)-Bindung. In diesem Fall ist eindeutig, dass mit der ungünstigsten Konformation nur die ekliptische gemeint sein kann. Im Fall des 3-Methylpentans gibt es aber mehrere verschiedene gestaffelte Konformationen. In der Regel ist dann die Frage nach der am wenigsten stabilen Konformation auf die am wenigsten stabile gestaffelte Konformation gerichtet, da die ekliptischen Konformationen Übergangszustände sind. Versteht man die Frage so, dann ist die Konformation die stabilste, bei der die beiden Ethylgruppen *anti* zueinander angeordnet sind. Die eine gauche-Wechselwirkung mit der Methylgruppe ist dann unvermeidlich. Die am wenigsten stabile gestaffelte Konformation ist die, in der die gauche-Wechselwirkungen maximiert sind, also die hintere Ethylgruppe zwischen der Methyl- und der

Ethylgruppe positioniert ist. Eklipische Konformationen sind wieder Übergangszustände für die Rotation um die C(3)-C(4)-Bindung und daher noch höher in der Energie.

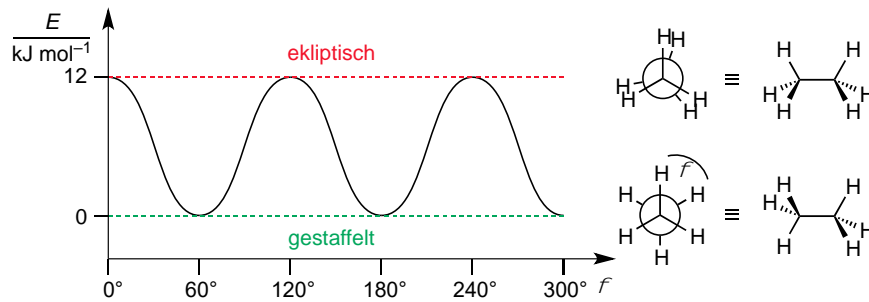
2,2-Dimethylbutan



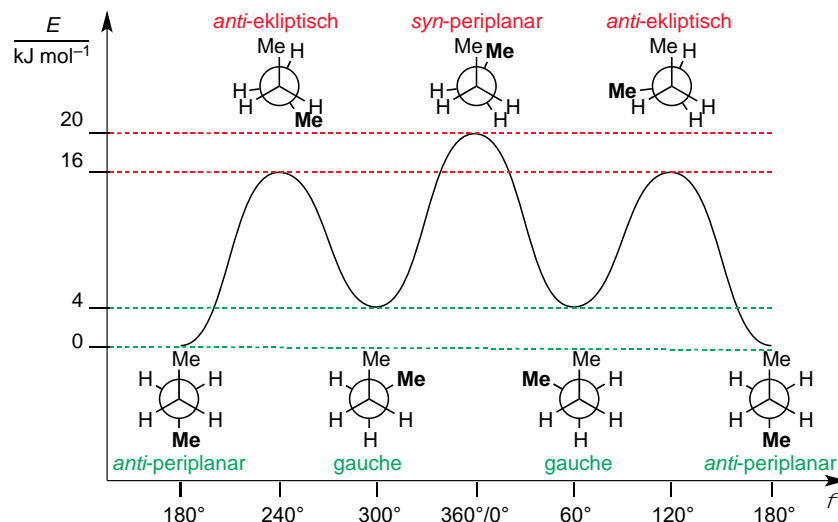
3-Methylpentan



- b) Ethan besitzt drei energetisch gleiche gestaffelte und drei energetisch gleiche eklipische Konformationen. Die gestaffelten sind lokale Minima, die eklipischen lokale Maxima auf der Potentialenergiefläche und entsprechen damit den Übergangszuständen für eine Drehung von einer gestaffelten Konformation in die nächste. Die Rotationsbarriere ist ca. 12 kJ mol⁻¹ hoch.

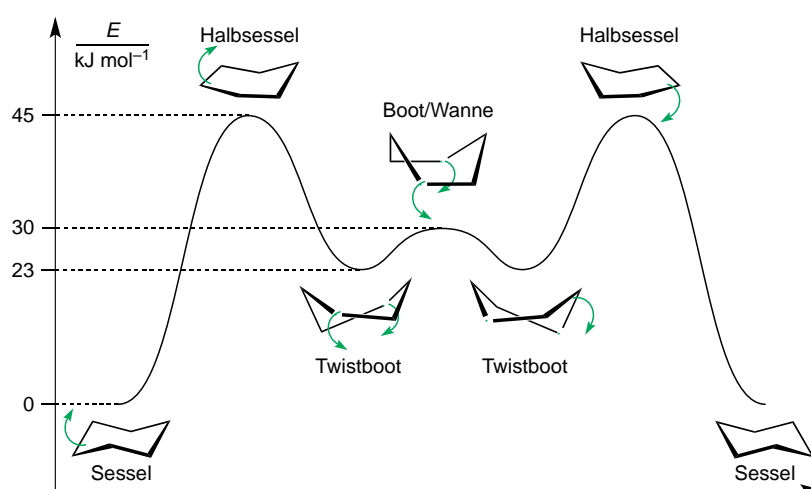


Beim Butan ergeben sich bei Drehung um die mittlere Bindung energetisch unterschiedliche Minima und Übergangszustände, je nach der relativen Stellung der beiden terminalen Methylgruppen.

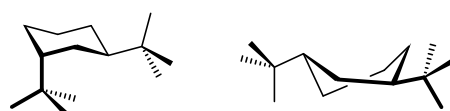


Häufig wird gelehrt, die Rotationsbarriere des Ethans sei durch sterische Wechselwirkungen der Wasserstoffatome in den ekliptischen Konformationen bedingt. Schaut man sich jedoch ein Molekülmodell an, in dem die Atome mit ihren Van-der-Waals-Radien eingebaut sind, so sieht man, dass es eigentlich keinen nennenswerten sterischen Abstoßung zwischen den Wasserstoffen geben sollte. Peter Schreiner schlägt deshalb in dem in der Aufgabe zitierten Titel einen elektronischen Hyperkonjugationseffekt vor, der zu einer stärkeren Stabilisierung der gestaffelten Konformation führt.

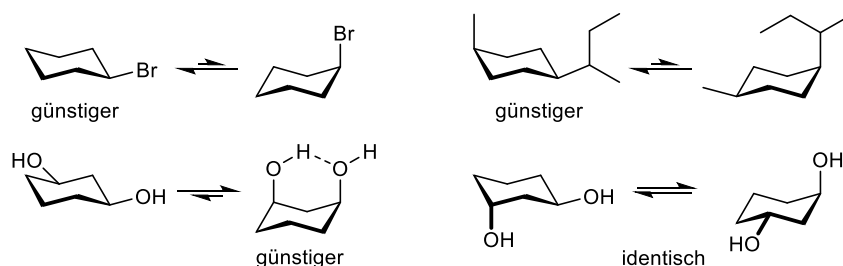
- c) Sessel, Halbsessel, Twist und Boot. Die Sessel- und Twist-Konformationen sind Minima auf der Potentialenergiefläche. Der Halbsessel verbindet als Übergangszustand die Sessel- mit der Twist-Konformation. Die Boot- oder Wannenkonformation ist ein Übergangszustand zwischen den beiden möglichen Twist-Konformationen. Das Umfallen eines Sessels in den anderen verläuft demnach auf einem recht komplizierten Weg.



- d) In einer reinen Sesselkonformation müsste eine der beiden *tert*-Butylgruppen axial stehen, was zu starken ungünstigen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen führt. Der energetische Unterschied zwischen einer äquatorial und einer axial stehenden *tert*-Butylgruppe ist groß. Daher werden *tert*-Butylgruppen auch als Konformationsanker verwendet, um eine der beiden möglichen Sesselkonformationen zu fixieren und andere Substituenten in die gewünschten Positionen zu bringen. Die stabilste Konformation im gegebenen Fall ist eine Twist-Konformation, in der beide *tert*-Butylgruppen annähernd äquatorial stehen können.

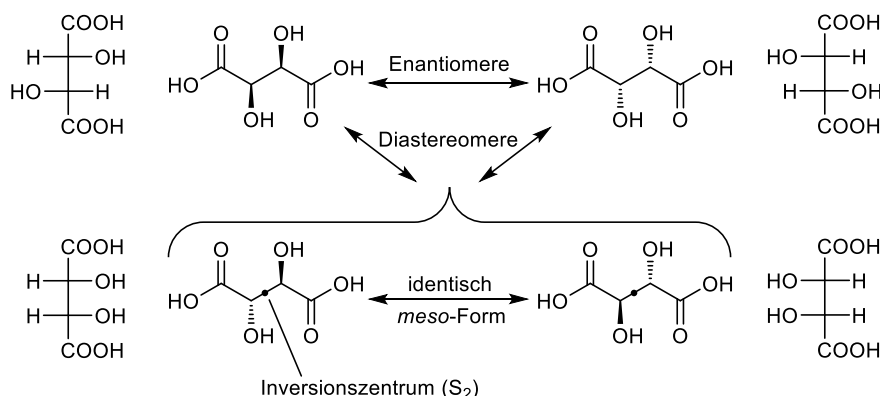


- e) Die Stabilitäten ergeben sich wie hier gezeigt:



Lösung zu Aufgabe 1-5

- a) Entscheidend ist die Abwesenheit von Drehspiegelachsen S_n .
- b) Ein Molekül mit N Stereozentren hat 2^N Stereoisomere. Ausnahme: Wenn *meso*-Formen existieren, sind es entsprechend weniger. Weinsäure ist hierfür ein Beispiel.



c) $ee = ([\text{Enantiomer1}] - [\text{Enantiomer2}]) / ([\text{Enantiomer1}] + [\text{Enantiomer2}])$

Drehwert D-(-)-Weinsäure (= (2S,3S)-Weinsäure): $-12,7^\circ$. 3:1-Mischung aus D-(-)- und L-(+)-Weinsäure entspricht 50% ee. Drehwinkel der Mischung daher $-6,35^\circ$. Drehwert reiner L-(+)-Weinsäure: $+12,7^\circ$. Drehwert der *meso*-Weinsäure: $0,0^\circ$, da achiral.

- d) Wir geben hier nur die Anzahlen an (von links nach rechts). Durch die *meso*-Formen können es weniger Stereoisomere sein. Wenn Sie alle Stereoisomere durchpermutieren, sollten Sie herausfinden können, welche der Moleküle *meso*-Stereoisomere besitzen:

1-Brom-4-methylcyclopropan:

2 Stereoisomere (Spiegelebene, daher achiral, aber *cis/trans* möglich)

2-Chlor-3,4-dimethylhexan:

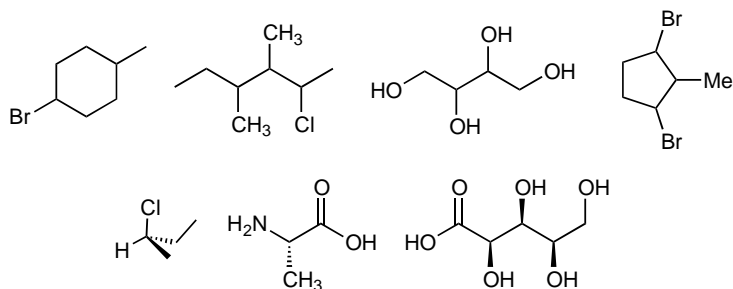
3 Stereozentren, keine *meso*-Formen möglich, daher $2^3 = 8$ Stereoisomere

1,2,3,4-Butantetraol:

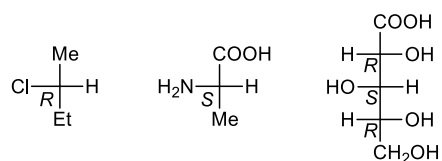
entspricht der an beiden Enden zum Alkohol reduzierten Weinsäure, daher 3 Stereoisomere (eine *meso*-Form)

1,3-Dibrom-2-methylcyclopentan:

Dies ist ein Fall von „Pseudochiralität“. Das Ring-C(2)-Atom hat nur dann vier verschiedene Substituenten, wenn die Stereozentren an C(1) und C(3) spiegelbildlich zueinander konfiguriert sind, also das eine ein (S)- und das andere ein (R)-konfiguriertes C-Atom hat. Dieser Fall führt damit automatisch zu *meso*-Formen, von denen es zwei gibt: In der einen stehen alle drei Substituenten auf der gleichen Ringseite, in der anderen stehen beide Bromatome *cis* zueinander, die Methylgruppe aber auf der gegenüberliegenden Seite. Sind C(1) beide (S)- oder beide (R)-konfiguriert, trägt C(2) zwei identische Substituenten und ist damit kein Stereozentrum mehr. In diesem Fall ist nur wichtig, wie die beiden Bromatome zueinander stehen und man erhält zwei Enantiomere (Br an C(1) auf der gleichen Seite wie die Methylgruppe und Br an C(3) auf der anderen Ringseite bzw. umgekehrt). Insgesamt haben wir also ein Enantiomerenpaar und zwei *meso*-Formen, also nur vier Stereoisomere.



- e) Fischer-Projektion: höchstoxidiertes C-Atom nach oben, Kette senkrecht. Alle vertikalen Bindungen deuten an, dass die jeweiligen Substituenten nach hinten zeigen, alle waagerechten Bindungen kommen nach vorne.



Lösung zu Aufgabe 1-6

- Die Synthese hat zu zwei Enantiomeren geführt, die im Verhältnis 3:1 vorliegen und daher 50% ee ergeben.
- Der ee ist nun zwar 75%, aber leider zugunsten des falschen Enantiomers.
- Die erhaltene Substanz ist entweder ein gänzlich anderes, chirales Molekül oder ein Diastereomer. Allein mit den beiden Enantiomeren des Naturstoffs lässt sich der Befund, dass die gemessene spezifische Drehung größer als die des reinen Enantiomers ist, nicht erklären.

Lösung zu Aufgabe 1-7

- 885,4 kJ mol⁻¹. Sollten Sie auf eine andere Zahl gekommen sein, prüfen Sie, ob Sie zwei Moleküle Wasser in Betracht gezogen haben, wie es der Stoichiometrie der Verbrennung von Methan entspricht!
- kleine Ringe (C₃, C₄): Winkelspannung aus Abweichungen der C-C-C-Bindungswinkel vom idealen Tetraederwinkel; Drei- bis Fünfring: Torsionsspannung aus ekliptisch stehenden Methylengruppen; Cyclohexan: entspannt mit ausschließlich idealen Tetraederwinkeln und gestaffelt stehenden CH₂-Gruppen; Sieben- bis 13-Ring: Transannulare Spannung aus in die Ringmitte zeigenden Wasserstoffatomen.
- Die Verbrennungswärmen ergeben sich aus den in der Tabelle genannten Daten pro Methylengruppe multipliziert mit der Zahl der Methylengruppen. Zudem benötigen Sie die Dichten (die sich beide auf die Flüssigkeiten beziehen) und die Molmassen.

Cyclopropan:	$\Delta H_v = -2.091,3 \text{ kJ mol}^{-1}$	$d = 0,68 \text{ kg L}^{-1}$	$M = 42 \text{ g mol}^{-1}$
Cyclohexan:	$\Delta H_v = -3.951,6 \text{ kJ mol}^{-1}$	$d = 0,78 \text{ kg L}^{-1}$	$M = 84 \text{ g mol}^{-1}$

Energieinhalt 1 L Cyclopropan:

$$n(\text{C}_3\text{H}_6) = V(\text{C}_3\text{H}_6) * d(\text{C}_3\text{H}_6) / M(\text{C}_3\text{H}_6) = 1 \text{ L} * 0,68 \text{ kg L}^{-1} / 0,042 \text{ kg mol}^{-1} = \mathbf{16,2 \text{ mol}}$$

$$E(\text{C}_3\text{H}_6) = n(\text{C}_3\text{H}_6) * \Delta H_v(\text{C}_3\text{H}_6) = 16,2 \text{ mol} * (-2.091,3) \text{ kJ mol}^{-1} = \mathbf{-33.879,1 \text{ kJ}}$$

Energieinhalt 1 L Cyclohexan:

$$n(\text{C}_6\text{H}_{12}) = V(\text{C}_6\text{H}_{12}) * d(\text{C}_6\text{H}_{12}) / M(\text{C}_6\text{H}_{12}) = 1 \text{ L} * 0,78 \text{ kg L}^{-1} / 0,084 \text{ kg mol}^{-1} = \mathbf{9,3 \text{ mol}}$$

$$E(\text{C}_6\text{H}_{12}) = n(\text{C}_6\text{H}_{12}) * \Delta H_v(\text{C}_6\text{H}_{12}) = 9,3 \text{ mol} * (-3.951,6) \text{ kJ mol}^{-1} = \mathbf{-36.749,9 \text{ kJ}}$$

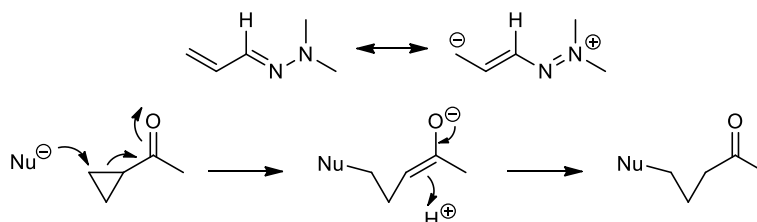
Trotz der Ringspannung im Cyclopropan hat Cyclohexan aufgrund der höheren Dichte den höheren Energieinhalt.

Kapitel 2: Syntheseplanung und Retrosynthese

2.1 Übungsaufgaben

Lösung zu Übung 2-1:

- a) d¹: Cyanid als Nucleophil in nucleophilen Substitutionsreaktionen z. B. mit Halogenalkanen (Mechanismen siehe Kap. 4.2) oder nucleophilen Additionen an Carbonyle zum Cyanhydrin (Mechanismus siehe Kap. 7.3)
- d²: Enolate als Nucleophile in Aldolreaktionen (Kap. 7.4)
- d³: siehe Aufgabe b)
- d⁴: vinyloges Enolat. Eigenschaften analog zum Enolat, aber zwei zusätzliche C-Atome in der Kette. Zum Vinylogieprinzip siehe Kap. 7.4.7
- a¹: nucleophile Addition an Carbonyle in der sauer katalysierten Variante (Kap. 7.4)
- a²: Umgepolte Reaktivität durch α -Bromierung (Kap. 7.4.2 und 7.5)
- a³: Michael-Addition (Kap. 7.3.5 und 7.4.7)
- a⁴: siehe Aufgabe b)
- b) Zeichnen Sie beim Hydrazon alle sinnvollen mesomeren Grenzformeln unter Berücksichtigung des freien Elektronenpaares an der Dimethylaminogruppe. Dann sehen Sie, dass Sie eine Formel mit Ladungstrennung zeichnen können, die am C-Ende Donor-Reaktivität besitzt.



Dreiringe reagieren aufgrund der Ringspannung oft analog zu Doppelbindungen. Das sogenannte Walsh-Orbitalmodell (nachschiessen!) gibt hierfür eine Erklärung. Dadurch sind Michael-artige Reaktionen möglich, in denen der Ring geöffnet wird und so die Kette zwischen dem angreifenden Nucleophil und der Carbonylgruppe um ein Kohlenstoffatom länger ist als bei einer klassischen Michael-Addition. Dies entspricht einer Umpolungsreaktion. Siehe hierzu auch Kap. 7.5.

Lösung zu Übung 2-2:

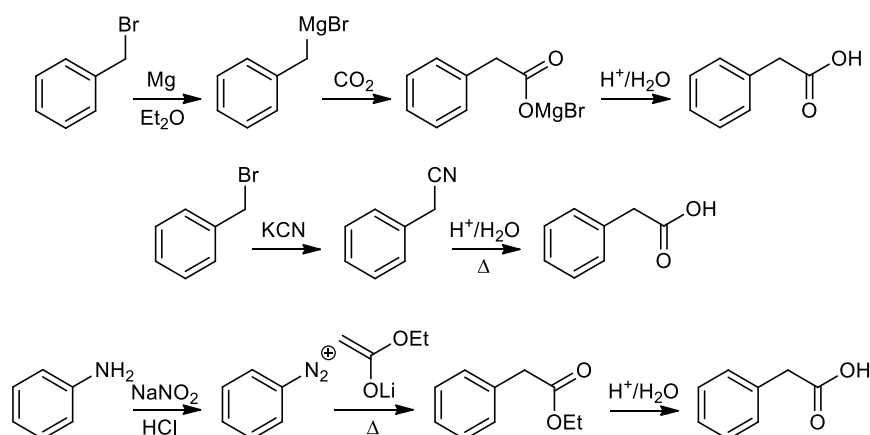
- a) Sie erhalten die Synthons, indem Sie einfach die Bindungen zerschneiden, die geknüpft werden. In der Diels-Alder-Reaktion sind dies das Dien und Dienophil wie gezeigt. Bei der katalytischen Hydrierung können Sie das Alken und zwei Wasserstoffatome zeichnen. Bei

der Aldol-Reaktion unter basischen Bedingungen wäre es einmal das Enolat in der mesomeren Grenzformel mit der negativen Ladung am terminalen C-Atom und das Aldehyd in der mesomeren Grenzformel mit positiver Formalladung am Carbonyl-C und negativer Formalladung am Carbonyl-O. Bei der sauer katalysierten Variante sind die Synthons die gleichen, aber die Syntheseäquivalente aufgrund der anderen Protonierungszustände anders.

- b) Falls Sie hier Schwierigkeiten haben, macht dies nichts, denn die Mechanismen kommen auch in diesem Buch wieder vor. Schlagen Sie einfach in den jeweiligen Kapiteln nach!

Lösung zu Übung 2-3:

- Weg a: Am besten gehen Sie vom entsprechenden Benzylbromid aus, erzeugen durch Reaktion mit Mg-Spänen das Grignard-Reagenz und lassen CO_2 durch die Lösung blubbern. Am Ende wird sauer aufgearbeitet und so die Carbonsäure erzeugt. Also insgesamt zwei Syntheseschritte.
- Weg b: Benzylbromid reagiert zunächst in einer nucleophilen Substitution mit Cyanid, das dann unter sauren Bedingungen hydrolysiert werden muss. Also zwei Syntheseschritte.
- Weg c: Zuerst müssen Sie aus Anilin durch Diazotierung das Diazoniumsalz herstellen, aus dem dann in Anwesenheit des Esterenolats bei erhöhter Temperatur N_2 abgespalten wird. Es entsteht der Ester, der schließlich noch zur Carbonsäure verseift werden muss. Also insgesamt drei Syntheseschritte.



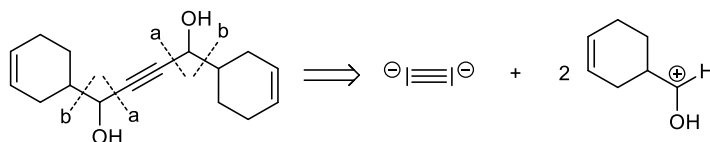
In der Abbildung sehen Sie, wie man üblicherweise Synthesewege kurz und knapp darstellt. Intermediate, die bei einem Syntheseschritt durchlaufen werden, werden weggelassen. Die wichtigsten Reagenzien, Lösemittel und Bedingungen erscheinen über und unter dem Reaktionspfeil. Es gibt keine feste Konvention, was alles berücksichtigt werden muss, aber aus dem Schema sollte erkennbar sein, welche Reaktionen verwendet wurden. Der Protonierungsschritt in der obersten Reihe läuft bei der Aufarbeitung des Produkts des zweiten Schritts automatisch ab, da saure Bedingungen bei der Aufarbeitung Verwendung finden. Sie können diesen Schritt daher auch mit in den zweiten einbeziehen. Dann würde über dem Reaktionspfeil „1. CO_2 “ und unter dem Reaktionspfeil „2. $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$ “ stehen, um zu kennzeichnen, dass beides nacheinander zugegeben wird.

Lösung zu Übung 2-4:

Man könnte beispielsweise Benzophenon (Diphenylketon) mit einem Ethylgrignard-Reagenz umsetzen. Da Benzophenon eine nicht sehr teure, kommerziell erhältliche Chemikalie ist, kann man hier sicherlich ohne große Nachteile auf die Ausnutzung der Symmetrie verzichten. Weniger sinnvoll, da aufwändiger, wäre beispielsweise die Umsetzung von Propanal mit einem Äquivalent Phenyllithium gefolgt von der Oxidation des daraus resultierenden Alkohols zum Keton und einer weiteren Umsetzung mit Phenyllithium. Diese Reaktionssequenz entspricht im Prinzip der unteren in Abbildung 2-4 gezeigten Reaktion außer, dass sie schrittweise durchgeführt wird. In einem solchen Fall ist es besser, direkt mit der höheren Oxidationsstufe des Ethylesters zu beginnen, weil hierbei beide Phenylringe im gleichen Syntheseschritt angebracht werden können. Will man Symmetrien ausnutzen, ist durch den Ester ein geeignetes Syntheseäquivalent für eine doppelt elektrophile Position vorhanden. Will man an dieser Stelle nucleophile Reaktivität haben und zugleich die Symmetrie ausnutzen, wird es deutlich schwieriger, da es kaum geeignete Syntheseäquivalente für ein doppeltes Carbanion gibt.

Lösung zu Übung 2-5:

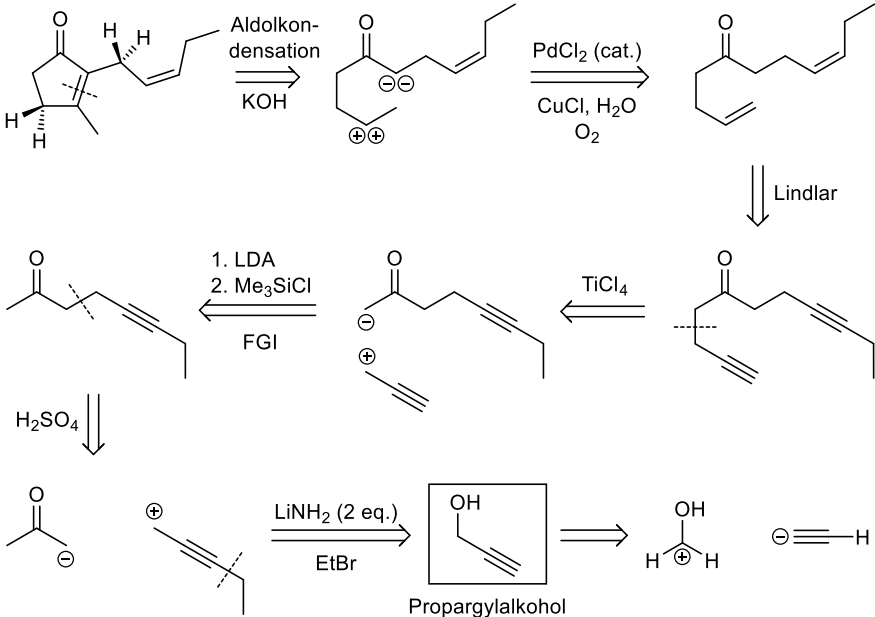
- a) Die Synthons sind ein Acetylid-Dianion und die protonierte Carbonylverbindung wie in der Grafik gezeigt. Für die Synthese muss Ethin zunächst deprotoniert werden, um es in ein Nucleophil zu überführen. Dies kann mit starken Basen wie beispielsweise LiNH_2 in flüssigem Ammoniak oder Butyllithium geschehen. Allerdings ist die Reaktion dann nicht kompatibel mit einem protonierten Aldehyd. Der Aldehyd selbst muss daher als Elektrophil eingesetzt werden.



- b) In der Reaktion entstehen zwei neue stereogene Zentren an den ehemaligen Carbonylkohlenstoffatomen. Auch der einzusetzende Aldehyd wird in der Diels-Alder-Reaktion bereits als Enantiomerenpaar gebildet. Die Synthese verläuft also nicht stereokontrolliert und es entstehen drei Stereoisomere: ein Enantiomerenpaar (R,R und S,S) und eine *meso*-Form ($R,S = S,R$).

Lösung zu Übung 2-6:

- a) Da die Wacker-Tsuji-Oxidation nach einem recht komplexen Mechanismus kupferkatalysiert verläuft, verzichten wir in diesem Schritt auf eine Formulierung von Synthons. In den anderen Schritten ist die Zerlegung jedoch leicht. Der erste Retrosyntheseschritt fasst eigentlich zwei Schritte zu einem zusammen, eine Wasserabspaltung zum Michael-System und eine intramolekulare Aldolreaktion. Man könnte beide Schritte getrennt formulieren. Tut man dies nicht, ist die Formulierung des Synthons in Form eines Dianions in α -Stellung zur Carbonylgruppe in der Molekülmitte und eines Dikations am C-Ende des Michael-Systems wohl die überzeugendste, da sie in Einklang mit der α -Acidität des Ketons steht. Die



- b) Man könnte beispielsweise das Acetylid am Ende der Retrosynthese zunächst mit Ethylbromid umsetzen und erst im zweiten Schritt mit Formaldehyd. Das würde vermeiden, dass man zwei Äquivalente Base einsetzen muss wie in der gezeigten Deprotonierung des Propargylalkohols. Allerdings ist Butin ein sehr leicht flüchtiges und daher schwerer zu handhabendes Produkt und verursacht praktische Probleme.

Würde man dann das Acetonmolekül zuerst mit Propargylalkohol umsetzen und nicht mit dem Butinol ergäben sich in der Reaktion mit LDA und Trimethylsilylchlorid potentielle Schwierigkeiten, da LDA auch basisch genug sein sollte, um ein terminales Alkin zu deprotonieren. Hier wäre also streng auf die Stöchiometrie zu achten, was beim Einsatz starker Basen nicht ganz einfach ist, weil sie auch bereits mit geringen Mengen Wasser reagieren, weswegen man sie üblicherweise gern in einem kleinen Überschuss einsetzt.

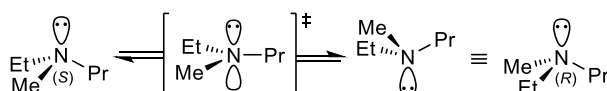
- d) Ein Beispiel für einen alternativen Beginn der Retrosynthese finden Sie in Abbildung 7-27.

2.2 Trainingsaufgaben

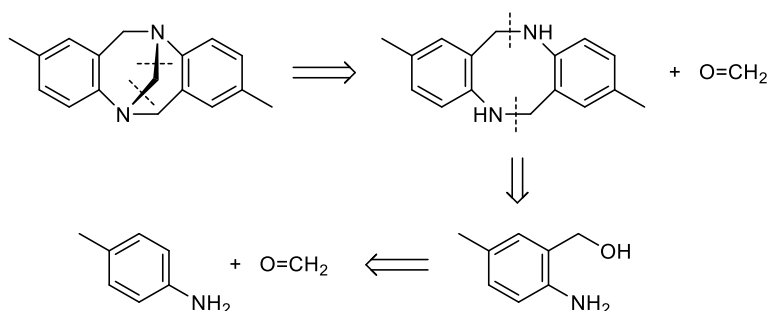
Lösung zu Aufgabe 2-1

- Die beiden Stickstoffatome sind die Chiralitätszentren.
- Ein Durchschwingen des freien Elektronenpaares wie beim Trialkylaminen ist hier wegen des bicyclischen Gerüsts nicht möglich, so dass die beiden Stereozentren konfigurationsstabil sind.

Racemisierung durch Inversionsschwingung

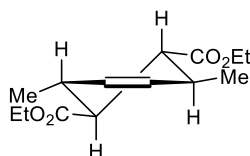


- Versuchen Sie einmal die folgenden Hinweise in eine Zeichnung zu überführen: Die Racemisierung beginnt mit der Protonierung eines der beiden Stickstoffatome. Im nächsten Schritt löst sich die Bindung zum Amino-C-Atom in der Brücke. Dabei entsteht ein Iminiumion, das flexibel genug ist, um die CH_2 -Gruppe von der Oberseite des Achtrings zur Unterseite herumschwingen zu lassen. Schließt man dann die Brücke wieder so, wie sie geöffnet wurde, sitzt sie auf der anderen Ringseite und das eine Enantiomer ist in das andere übergegangen.
- Tatsächlich benötigen Sie lediglich 4-Methylanilin und Formaldehyd. Retrosynthetisch gedacht öffnen Sie zunächst die Brücke. Die Methylengruppe muss dabei doppelt elektrophil sein, entspricht also einem Formaldehyd. Die entsprechenden Nucleophile sind die beiden Aminstickstoffe im Achtring. Synthetisch gedacht verläuft dieser Schritt zunächst so, dass Formaldehyd durch Protonierung aktiviert wird und das erste Amin angreift. Anschließend wird die OH-Gruppe nochmals protoniert, Wasser abgespalten und das zweite Amin greift an. Die nächste retrosynthetische Zerlegung macht ebenfalls Gebrauch von der Symmetrie des Achtrings und vereinfacht das Gerüst maximal auf den gezeigten Benzylalkohol, aus dem sich unter sauren Bedingungen durch Wassereliminierung sehr leicht das zugehörige Benzylkation erzeugen lässt. Die Hydroxymethylgruppe lässt sich unter sauren Bedingungen ebenfalls wieder durch elektrophile aromatische Substitution einführen, in der protoniertes Formaldehyd als Elektrophil reagiert. Die Methylgruppe im Edukt sorgt dafür, dass die *para*-Position blockiert ist. In ihrer Abwesenheit würde sonst auch hier eine Hydroxymethylgruppe eingebaut und man erhielte als Reaktionsprodukt ein vernetztes Polymer. Diese Syntheseroute führt allerdings zu einem Racemat.



Lösung zu Aufgabe 2-2

- a) Moleküle mit N Stereozentren haben im allgemeinen Fall 2^N Stereoisomere. Da die obere und die untere Molekülhälfte jedoch konstitutionell gleich sind, gibt es in diesem Fall *meso*-Formen, so dass weniger als die erwarteten 16 Stereoisomere existieren.
- b) Cyclohexene liegen als Halbsessel vor, da die beiden Doppelbindungs-Kohlenstoffatome und die beiden angrenzenden C-Atome in einer Ebene liegen. Die energetisch günstigste Konformation trägt alle Substituenten in pseudo-äquatorialen Positionen.



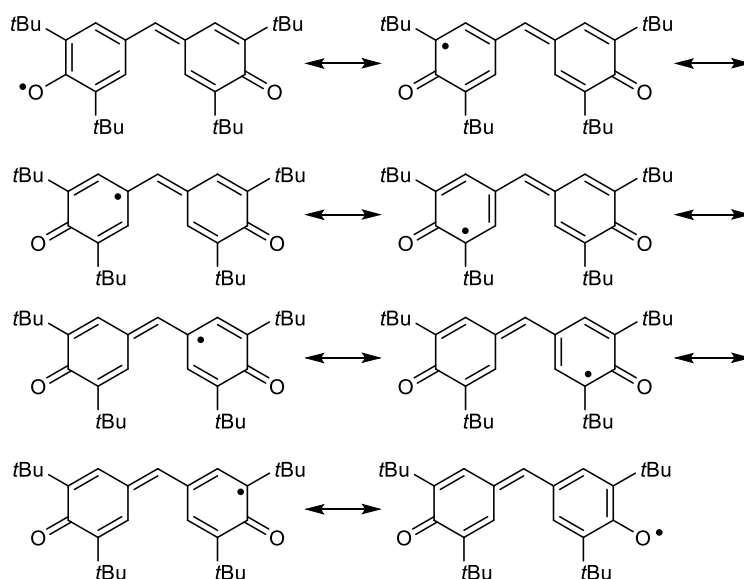
- c) Das Retron, dass Sie hier sehen sollten, ist der Cyclohexenring, der sich typischerweise gut in Diels-Alder-Reaktionen aufbauen lässt. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn das Dienophil durch elektronenziehende Substituenten substituiert ist (hier die beiden Estergruppen) und das Dien durch elektronenschiebende Substituenten (hier die Methylgruppen). Die beiden Bausteine sind also 2,4-Hexadien und der Diester entweder der Maleinsäure oder der Fumarsäure.
- d,e) Welche Stereoisomere gebildet werden, entscheidet sich an der Konfiguration der Doppelbindungssysteme: (*E,E*)-2,4-Hexadien ergibt *cis*-ständige, (*E,Z*)-2,4-Hexadien *trans*-ständige Methylgruppen; Maleinsäure führt zu *cis*-, Fumarsäure zu *trans*-ständigen Estergruppen. Da beide Edukte achiral sind, ist automatisch klar, dass Racemate gebildet werden.

Kapitel 3: Radikalreaktionen

3.1 Übungsaufgaben

Lösung zu Übung 3-1:

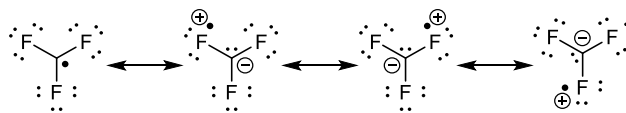
- a) Die *t*-Butylgruppen blockieren die *ortho*-Positionen und die beiden Sauerstoffatome gegen Radikalreaktionen und stabilisieren das Galvinoxyl damit auch sterisch.



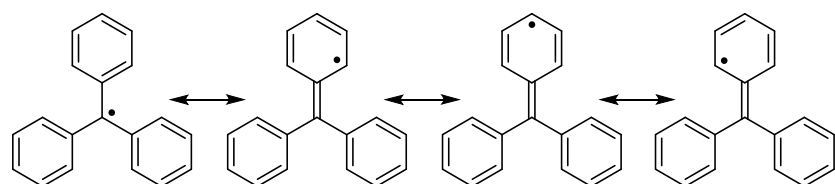
- b) Bindungen, die in einer Grenzstruktur als Einfachbindung, in einer anderen Grenzstruktur als Doppelbindung dargestellt sind, liegen hinsichtlich der Länge zwischen beiden. Entsprechendes gilt für Bindungsstärken. Alle Positionen, in denen das ungepaarte Elektron gezeichnet werden kann, besitzen partiellen radikalischen Charakter. Sind diese Positionen alle gleich, verteilt sich der radikalische Charakter gleichmäßig. Im Galvinoxyl ist dies jedoch nicht der Fall und es ist nicht unmittelbar klar, wie hoch der Anteil der einzelnen Positionen am radikalischen Charakter ist.
- c) Die radikalische Polymerisation von Styrol verläuft über Benzylradikal-Intermediate. TEMPO ist ein recht stabiles Radikal, das je nach der eingesetzten Konzentration mehr oder weniger effizient durch Rekombination mit den Benzylradikalen Kettenabbrüche induzieren kann.

Lösung zu Übung 3-2:

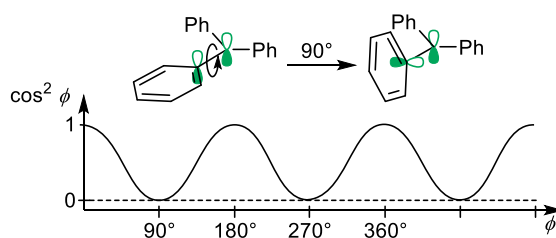
- a) Grenzformeln mit Ladungstrennung sind eher ungünstig. Daher tragen die drei Grenzformeln mit radikal-kationischem Fluor und anionischem Kohlenstoff weniger zur tatsächlichen elektronischen Struktur bei als die Grenzformel mit ungepaartem Elektron am Kohlenstoff. Die Beobachtung, dass das Trifluormethylradikal pyramidalisiert ist, spricht jedoch dafür, dass die drei Grenzformeln mit Ladungstrennung nicht gänzlich vernachlässigt werden können.



- b) Die *ortho*-Wasserstoffatome an benachbarten Phenylringen müssten bei einem vollständig planaren Triphenylmethylradikal nahezu an der selben Stelle positioniert sein. Das führt zu sterischer Abstoßung und die Ringe drehen sich propellerförmig aus der Ebene, bis ein optimaler Kompromiss zwischen der sterischen Abstoßung dieser H-Atome und der durch die Drehung verminderten Konjugation erreicht ist. Die mathematische Funktion ist das Kosinusquadrat des Drehwinkels um die Bindung zum zentralen C-Atom.



usw. für die beiden anderen Phenylringe



Lösung zu Übung 3-3:

- a) Die Berechnung erfolgt einfach aus den Bindungsdissoziationsenergien in Tabelle 3-1 durch Subtraktion der BDEs der in der Reaktion gebildeten von denen der gebrochenen Bindungen. Ist das Ergebnis negativ, ist die Reaktion exotherm, ist es positiv, ist sie endotherm.

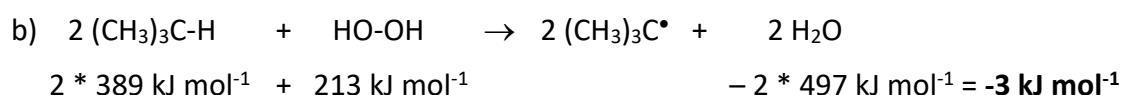
Fluorierung: $159 \text{ kJ mol}^{-1} + 439 \text{ kJ mol}^{-1} - 568 \text{ kJ mol}^{-1} - 468 \text{ kJ mol}^{-1} = \mathbf{-438 \text{ kJ mol}^{-1}}$

Chlorierung: $247 \text{ kJ mol}^{-1} + 439 \text{ kJ mol}^{-1} - 426 \text{ kJ mol}^{-1} - 326 \text{ kJ mol}^{-1} = \mathbf{-66 \text{ kJ mol}^{-1}}$

Bromierung: $192 \text{ kJ mol}^{-1} + 439 \text{ kJ mol}^{-1} - 364 \text{ kJ mol}^{-1} - 271 \text{ kJ mol}^{-1} = \mathbf{-4 \text{ kJ mol}^{-1}}$

Iodierung: $150 \text{ kJ mol}^{-1} + 439 \text{ kJ mol}^{-1} - 297 \text{ kJ mol}^{-1} - 213 \text{ kJ mol}^{-1} = \mathbf{+79 \text{ kJ mol}^{-1}}$

Aus diesen Daten ergibt sich, dass die Reaktionen in der Serie der Halogene vom Fluor zum Brom immer weniger exotherm werden, bis die Iodierung schließlich sogar deutlich endotherm ist. Die Fluorierung ist eine schwer zu kontrollierende Reaktion und deshalb nicht gut geeignet zur Herstellung fluorierter Alkane, die Iodierung läuft nicht mehr freiwillig ab, so dass auch die Herstellung von Iodalkanen durch radikalische Iodierung nicht durchführbar ist.

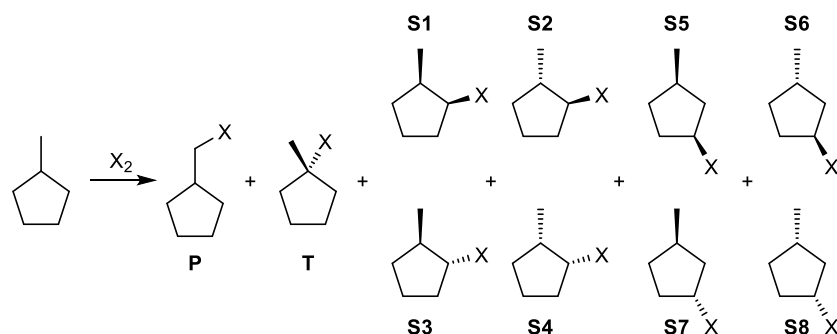


Lösung zu Übung 3-4:

Im Carbeniumion fehlt das ungepaarte Elektron. Das Kation stabilisiert sich also durch die Absenkung des σ -Orbitals. Diese Absenkung geht in die Gesamtbilanz beim Kation zweimal ein (zwei Elektronen im σ -Orbital, die beide abgesenkt werden). Im Radikal wird ein Teil dieses Energiegewinns durch die Anhebung des ungepaarten Elektrons kompensiert. Die hyperkonjugative Stabilisierung ist dadurch etwas kleiner. Im Anion kommt ein Elektron dazu und die Stabilisierung der beiden Elektronen im energetisch niedrigsten Orbital und die Destabilisierung im HOMO gleichen sich aus; netto ist keine hyperkonjugative Stabilisierung mehr gegeben.

Lösung zu Übung 3-5:

Der erste Schritt ist immer die Identifizierung aller möglichen voneinander verschiedenen Produkte. Dabei muss bei komplizierter aufgebauten Alkanen auch die Stereochemie berücksichtigt werden. Dies ist im vorliegenden Fall recht aufwändig und führt zu einer komplexen Mischung unterschiedlicher Produkte. Es gibt hier nur ein primäres Halogenalkan und ein tertiäres, aber insgesamt acht sekundäre, da alle acht sekundären Wasserstoffatome bei der Halogenierung zu anderen Produkten führen. **S1** und **S4** sind dabei beispielsweise Enantiomere, **S1** und **S3** Diastereomere. Entsprechende Beziehungen gibt es auch für andere Paarungen.



Im nächsten Schritt multiplizieren Sie die Anzahl der jeweils zum gleichen Produkt führenden Wasserstoffatome (P: 3, T: 1; **S1** – **S8**: je 1) mit den Selektivitätsfaktoren aus Tabelle 3-2:

	P	T	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
X = F	3	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
X = Cl	3	5	4	4	4	4	4	4	4	4
X = Br	3	1.600	80	80	80	80	80	80	80	80

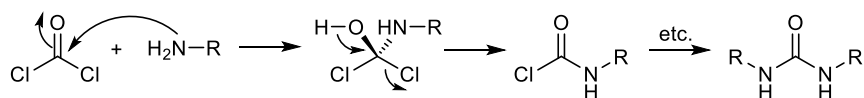
Sie können diese Verteilungen jetzt noch auf 100% normieren, um die zu erwartenden Ausbeuten zu bestimmen. Sie sehen dann sofort, dass die Fluorierung zu einem komplexen Produktgemisch führt, in dem alle Produkte in ähnlichen Ausbeuten erhalten werden, während die Bromierung ein klares Hauptprodukt erzeugt, nämlich das 1-Brom-1-methylcyclopentan.

Einen Effekt haben wir allerdings noch nicht berücksichtigt: Bei einer Bromierung an C(2) oder C(5) entsteht als Intermediat ein Radikalzentrum in direkter Nachbarschaft zur Methylgruppe. Wenn dieses Radikal mit einem Halogenmolekül reagiert, sind die beiden Seiten des Radikals

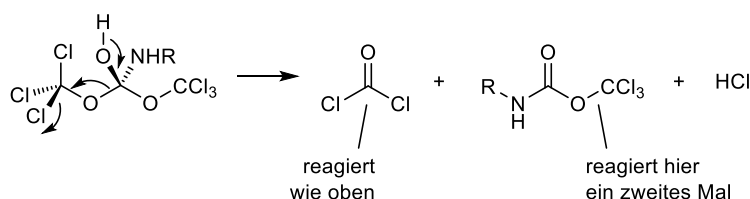
nicht gleich. Auf der einen Seite steht die Methylgruppe, die den Angriff sterisch eher behindert, auf der anderen Seite ist an der gleichen Position nur ein Wasserstoffatom gebunden. Daher wird der Angriff von den beiden Seiten energetisch verschieden sein und man erhält mehr **S2** und **S3** als **S1** und **S4**. In abgemilderter Form könnten auch die beiden von der Methylgruppe weiter entfernten CH₂-Gruppen betroffen sein.

Lösung zu Übung 3-6:

- a) Die Reaktion verläuft über einen Additions-Eliminierungsmechanismus mit einem tetraedrischen Intermediat. Der zweite Schritt verläuft analog.



analoges tetraedrisches Intermediat nach Angriff des Amins auf Triphosgen:



- b) Man könnte zunächst auf die Idee kommen, dass Triphosgen mit seinen Trichlormethanolatgruppen ebenfalls gute Abgangsgruppen besitzt, da die Ladung am Sauerstoffatom der Abgangsgruppe durch den induktiven Elektronenzug der Chloratome stabilisiert wird. Dieser Effekt ist aber zu klein. Stattdessen zerfällt das zum Phosgen analoge tetraedrische Intermediat wie in der Abbildung gezeigt. Es tritt ein Chloridion und Phosgen als Abgangsgruppe aus. Da das Phosgen so stets nur in sehr kleinen Mengen vorhanden ist und schnell abreagiert, ist Triphosgen wesentlich weniger gefährlich in der Handhabung als Phosgen. Sie erkennen auch, dass der Name Triphosgen sich daraus ableitet, dass es insgesamt drei Molekülen Phosgen entspricht.

Lösung zu Übung 3-7:

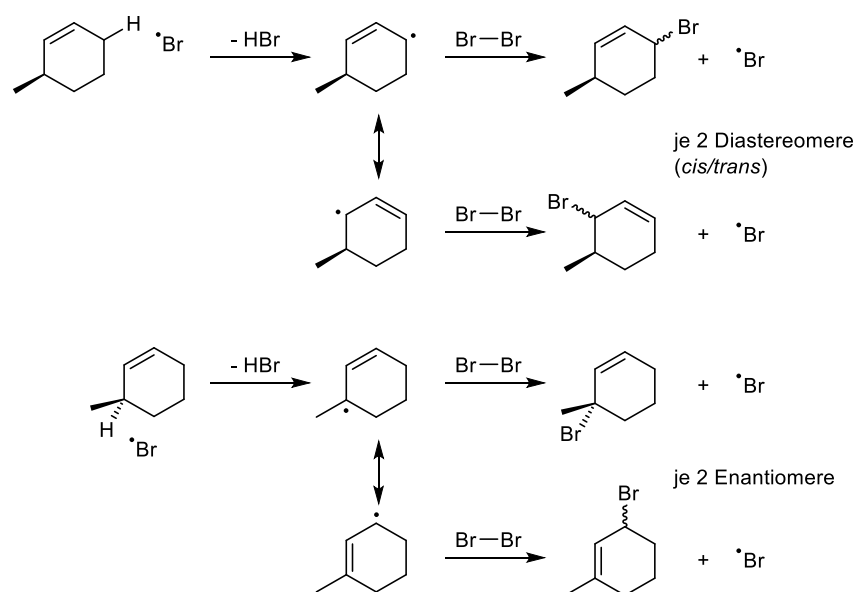
- a) Der Mechanismus folgt der klassischen radikalischen Bromierung und ist ein Kettenmechanismus. Ein Radikal in Benzylstellung ist durch Konjugation mit dem benachbarten aromatischen Ring gut stabilisiert. Daher ist an dieser Position die C-H-Bindungsenergie am geringsten im Vergleich mit allen anderen Positionen. Siehe hierzu auch Abbildung 3-19.
- b) Das Radikal befände sich in einem sp²-Orbital, das in der Ringebene läge und so nicht mit dem π-System konjugiert sein kann.

Lösung zu Übung 3-8:

- a) Der Mechanismus verläuft analog zu Abbildung 3-21. Allerdings müssen Sie beachten, dass es zwei verschiedene Allylstellungen gibt, aus denen das H-Atom abstrahiert werden kann. Damit erhält man auch zwei verschiedene Allylradikale.

- b) Dies ist auch der Grund für die Produktvielfalt. Beide Allylradikale besitzen an beiden Enden teilradikalischen Charakter. Die Übertragung des Bromatoms im zweiten Kettenschritt kann also an vier verschiedenen Positionen erfolgen. Sie gelangen zu vier konstitutionsisomeren Produkten.

In der Abbildung sind die vier Produktisomere für die Reaktion des (*R*)-konfigurierten Edukts gezeigt. Da das Bromatom in den Produkten jeweils ober- oder unterhalb der Ebene gebunden werden kann, erhält man zusätzlich noch stereoisomere Produkte. Die Konstitutionsisomere ändern sich nicht, wenn das (*S*)-Edukt verwendet wird. Auch die unten gezeigten beiden Produkte, die als Enantiomerenpaare anfallen, bleiben gleich. Es entstehen allerdings andere Diastereomerenpaare auf dem oben gezeigten Weg.



Lösung zu Übung 3-9:

- a) Beide Reaktionen sind Radikalkettenreaktionen, bei denen das zunächst erzeugte Alkylradikal mit dem diradikalischen Sauerstoffmolekül ein Peroxyradikal erzeugt, das dann im letzten Kettenschritt ein neues Alkylradikal erzeugt und selbst dabei zum Hydroperoxid wird. Beide Reaktionen sind vergleichbar hinsichtlich der Position, an der die Peroxidbildung geschieht: Beim THF ist dies die direkt zum Sauerstoffatom im Ring benachbarte Position, da das Radikal an dieser Stelle durch Konjugation mit dem freien Elektronenpaar am Sauerstoffatom stabilisiert ist. Beim Cumol ist es die benzyliche Position wegen der Konjugation zum Aromaten.
- b) Etherperoxide können explosiv sein. Man hat mehrere Möglichkeiten, dieser Gefahr zu begegnen: Ersatz von Ethern, die als Lösemittel eingesetzt werden durch Methyl-*tert*-butylether, der keine Peroxide bildet, Aufbewahrung des Ethers unter Luft- und Lichtausschluss, Test auf Peroxide vor Verwendung und bei positivem Test Vernichtung der Peroxide mit Hilfe von z. B. Fe(II) -Salzen, beim Abdestillieren des Ethers niemals bis zur Trockne destillieren.

Lösung zu Übung 3-10:

a) Die Annäherung der OH-Bindungsdissoziationsenergie mit der von Wasser (497 kJ mol^{-1} ; siehe Tabelle 3-1) ist nur bedingt nützlich, da die OH-Bindungsenergie von Wasser deutlich höher ist als die von Alkoholen, wie sie in der Barton-Reaktion gebildet werden. Man erhält realistischere Werte für die abzuschätzende Reaktionswärme, wenn man die entsprechenden OH-Bindungsenergien von Alkoholen nachschlägt (z. B. Methanol: 437 kJ mol^{-1} ; andere Alkohole liegen nicht sehr weit weg davon). In der Barton-Reaktion wird eine C-H-Bindung gebrochen und eine OH-Bindung gebildet. Legen wir für die C-H-Bindung die BDE von Ethan zugrunde (418 kJ mol^{-1} ; siehe Tabelle 3-1), so ist die Barton Reaktion mit ca. 20 kJ mol^{-1} exotherm.

b) Alle Reaktionen verlaufen radikalisch über sechsgliedrige Übergangszustände unter H-Atom-Verschiebung aus der δ -Position. Lediglich die Erzeugung des Radikals und die Heteroatome, an denen zunächst das ungepaarte Elektron lokalisiert ist, unterscheiden sich:

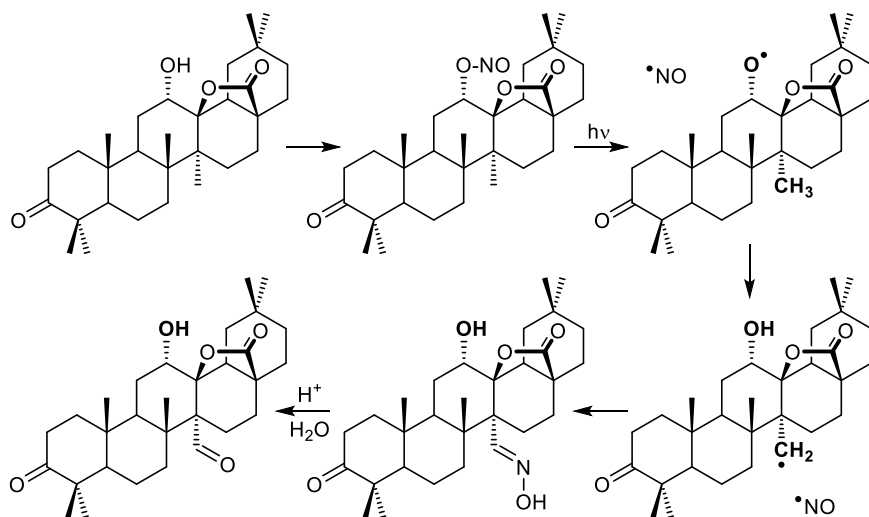
Barton-Reaktion: O-zentriertes Radikal, Bildung aus einer $-\text{O}-\text{NO}$ -Gruppe

Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion: N-zentriertes Radikal, Bildung aus einem Chloramin

Norrish-Typ-II-Reaktion: O-zentriertes Radikal, Bildung durch Anregung einer Carbonylgruppe mit Licht unter Bildung eines angeregten, diradikalischen Zustands

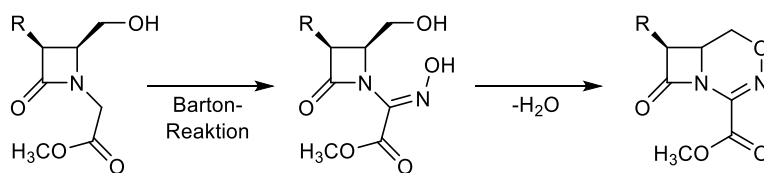
McLafferty-Umlagerung: O-zentriertes Radikal, Bildung in der Elektronenstoß-Ionenquelle eines Massenspektrometers aus einer Carbonylgruppe durch Entfernung eines Elektrons aus einem der freien Elektronenpaare des Carbonyl-O-Atoms

c) In diesem Gerüst steht die OH-Gruppe auf der Seite hinter der Papierebene, so dass die beiden nach vorne zeigenden Methylgruppen am zweiten Ring, die im richtigen Abstand stünden, sterisch nicht erreichbar sind. Daher wird wie gezeigt, die nach hinten ausgerichtete Methylgruppe umgesetzt. Die Ausbeute dieser Reaktion ist 71%.



d) Zunächst wird ein Hydroxylamin-Substituent über eine Barton-Reaktion in der Seitenkette eingeführt, anschliessend muss durch Wasserabspaltung noch der Sechsring geschlossen werden. Alternative Reaktionen mit Basen oder Nucleophilen würden den Vierring öffnen,

so dass hier die Barton-Reaktion eine sehr gute Möglichkeit ist, schonend eine neue funktionelle Gruppe einzuführen.



Lösung zu Übung 3-11:

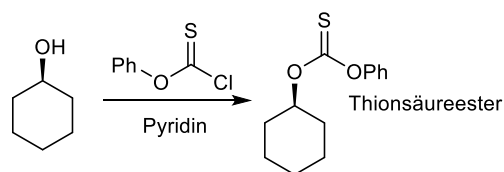
Anstelle der Zinnverbindungen finden analoge Siliciumhydride (Silane) Anwendung, z. B. Phenylsilan (PhSiH₃), Diphenylsilan (Ph₂SiH₂) oder Tris(trimethylsilyl)silan ((Me₃Si)₃SiH). Allerdings ist die Si-H-Bindung stärker als die Sn-H-Bindung, so dass viele der mit Tributylzinnhydrid durchgeführten Reaktionen mit dem Silicium-Analogon schlechter ablaufen. Es gibt auch katalytische Varianten, in denen die Silane als Reagenz verwendet und das Tributylzinnhydrid nur als Katalysator, also in wesentlich kleineren Mengen eingesetzt werden.

Lösung zu Übung 3-12:

- Eine Möglichkeit wäre, das Halogenalkan in ein Grignard-Reagenz zu überführen (siehe auch Kapitel 7.5) und anschließend mit Wasser oder einem Alkohol das Carbanion zu protonieren. Grignard-Reagenzien sind aber sehr starke Nucleophile und greifen daher z. B. Carbonyl- und Estergruppen an. Eine zweite Variante, die ebenfalls unter basischen Bedingungen ablaufen müsste, ist die Eliminierung von H-X zum Alken und die anschließende katalytische Hydrierung der Doppelbindung (siehe Kapitel 5). Hierunter würden zunächst funktionelle Gruppen leiden, die nicht basenstabil oder gegen Angriffe von Nucleophilen empfindlich sind, ebenso alle C-C-Doppel- und Dreifachbindungen, die ebenfalls hydriert würden.
- Die Barton-McCombie-Desoxygenierung ist eine sehr milde Reaktion, mit der OH-Gruppen aus einem Molekül entfernt werden können. Zuerst muss dafür in einer nicht radikalisch verlaufenden Reaktion ein Thionsäureester erzeugt werden. Der zweite Schritt ist eine Radikalkettenreaktion mit Tributylzinnhydrid. Nach der Bildung von Initiatorradikalen in der Startreaktion entstehen durch H-Atom-Abstraktion Tributylstannylradikale als kettenträgende Radikale. Sie reagieren mit dem Schwefelatom der Thiocarbonylgruppe und bilden ein C-zentriertes Radikal direkt neben dem zu entfernenden Sauerstoffatom. Die bei der Spaltung der C-O-Bindung gebildete Carbonylgruppe besitzt eine sehr starke Doppelbindung und liefert die Triebkraft für die Bildung des Radikals im fünfgliedrigen Ring. Bei Reaktion dieses Radikals mit Bu₃SnH entsteht wieder ein Tributylstannylradikal. Abbruchreaktionen sind wie üblich Radikalrekombinationen und Disproportionierungen.

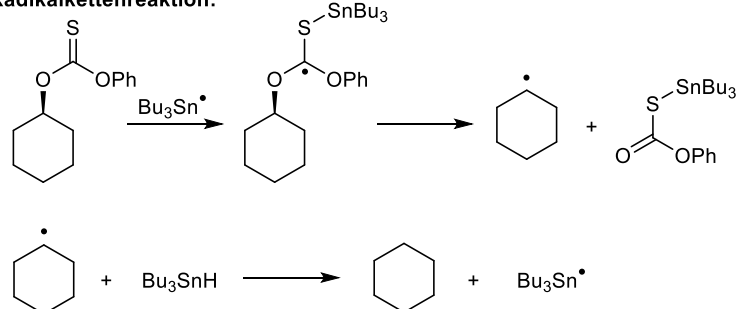
Diese Reaktion verläuft unter milden Bedingungen und kann auch auf komplexere Edukte angewandt werden. Im in der folgenden Abbildung unten gezeigten Beispiel waren ursprünglich drei OH-Gruppen im Eduktmolekül vorhanden. Zwei davon stehen *cis* zueinander und können leicht selektiv mit einem Acylidenketal geschützt werden. Die dritte OH-Gruppe liegt auf der anderen Seite des Rings und bleibt zugänglich als OH-Gruppe. Hier wird also der Thionsäureester gebildet, der anschließend zur Deoxygenierung führt. Nach

Entschützung des Ketals ist netto die selektive Entfernung einer der ursprünglich drei OH Gruppen gelungen.

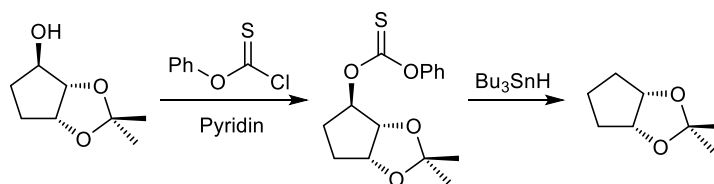


Startreaktion: Zerfall von AIBN und Erzeugung von $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ -Radikalen

Radikalkettenreaktion:



Abbruchreaktionen: Radikalrekombinationen und Disproportionierungen

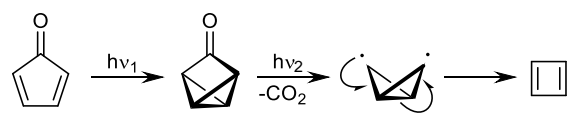


Lösung zu Übung 3-13:

Ein weiteres Beispiel finden Sie in Kapitel 11.2.1, wo es um die Herstellung des Ringgerüsts von Hirsuten geht.

Lösung zu Übung 3-14:

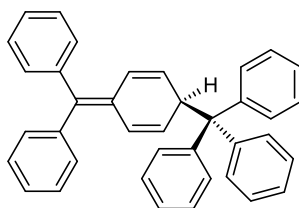
- Ohne die Anwesenheit der *tert*-Butylgruppen würde das Tetrahedran tatsächlich zum Cyclobutadien abreagieren, da die Spannungsenergie im Tetrahedran höher ist als eine C-C-Bindungsenergie. Eine Bindung würde also homolytisch öffnen, es entstünde ein 1,4-Diradikal, das dann durch Bruch der Bindung in der Mitte zwischen den beiden Radikalzentren zum Cyclobutadien öffnen kann. Die sterisch sehr anspruchsvollen *tert*-Butylgruppen haben die Aufgabe diese Öffnung des Gerüsts durch einen äußeren „Korsetteffekt“ zu verhindern. Im Tetrahedran haben sie deutlich mehr Platz als im Cyclobutadien, in dem sie alle in einer Ebene liegen müssten. Dadurch wird das Cyclobutadien energetisch so ungünstig, dass das Tetrahedran nicht mehr umlagert.
- Wie unter a) bereits beschrieben bricht die Bindung in der Mitte zwischen zwei Radikalzentren im 1,4-Abstand sehr leicht unter Bildung zweier C=C-Doppelbindungen.



3.2 Trainingsaufgaben

Lösung zu Aufgabe 3-1

Die Grenzstrukturen finden Sie bereits oben in Übung 3-2b. Ein Ethan mit sechs Phenylringen ist sterisch so überladen, dass es in zwei Triphenylmethylradikale zerfallen würde. Zwei Effekte kommen hier zusammen: Zum einen gibt es durch die sterische Überladung repulsive Wechselwirkungen, die die zentrale C-C-Bindung des Hexaphenylethans schwächen. Zum anderen sind die Triphenylmethylradikale als Zerfallsprodukt sehr gut durch Konjugation stabilisiert. Das Dimer sieht deshalb wie folgt aus:



Lösung zu Aufgabe 3-2

Diese Aufgabe enthält wesentliche Reproduktionsanteile, die Sie aus Kapitel 3.4.4 extrahieren können (z. B. Abbildung 3-17). Zur Berechnung der Produktverteilung siehe Übung 3-5.

Lösung zu Aufgabe 3-3

a) Je nach Reagenzien muss zwischen der Wohl-Ziegler-Bromierung in Allylstellung, der elektrophilen Addition, der radikalischen Substitution und der radikalischen Addition unterschieden werden.

b) Mechanismen:

Wohl-Ziegler-Bromierung in Allylstellung (*N*-Bromsuccinimid/AIBN): Abbildung 3-21

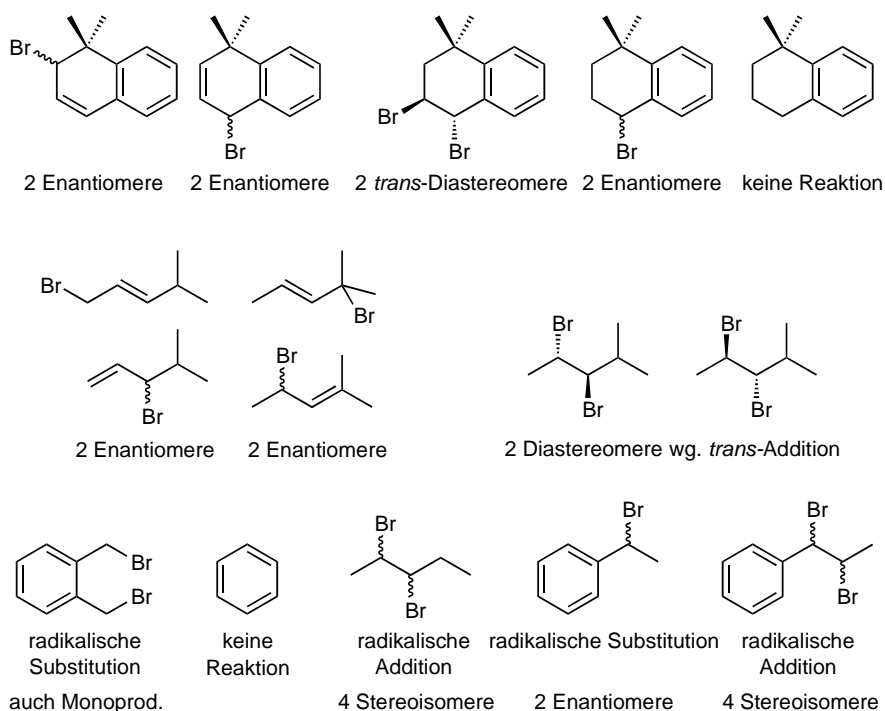
Radikalische Substitution in Benzylstellung: Abbildung 3-19

Radikalische Addition von Brom an die Doppelbindung: Abbildung 3-22

Elektrophile Addition von Brom an die Doppelbindung (kein Radikalstarter): Kapitel 5.2.2. Hier sind wir davon ausgegangen, dass dieser Mechanismus auch zum Stoffumfang einer Grundvorlesung gehört und Sie daher den Mechanismus bereits kennengelernt haben.

Beachten Sie, dass die elektrophile Addition von Brom über das Bromoniumion als Intermediat verläuft, das nur von der Rückseite angegriffen werden kann. Daher gibt es hier eine ausschließliche *trans*-Addition, die nur zwei der vier möglichen Stereoisomere zulässt. Bei der radikalischen Addition gibt es einen solchen steuernden Effekt nicht in ähnlich ausgeprägter Weise, so dass mit allen Stereoisomeren zu rechnen ist.

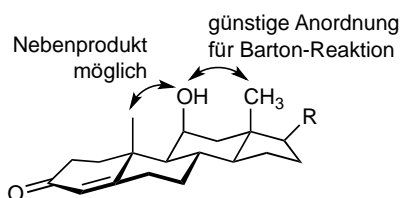
c) Die Reversibilität des ersten Schritts der radikalischen Bromaddition zusammen mit der geringen Bromkonzentration verursachen die Selektivität für die Allylstellung (Abbildung 3-22). Bei hoher Bromkonzentration kommt es dagegen zur radikalischen Addition.



- d) Wird eine Lewis-Säure als Katalysator eingesetzt, reagieren aromatische Verbindungen am aromatischen Kern unter elektrophiler aromatischer Substitution (Kapitel 6.2). Auch dieser Mechanismus dürfte Ihnen aus der Grundvorlesung bereits geläufig sein. Aus der Rolle fällt hier das Propenylbenzol ganz rechts, das auch unter Lewis-Säure-Katalyse eine elektrophile Bromaddition an die C=C-Doppelbindung in der Seitenkette eingeht.

Lösung zu Aufgabe 3-4

Die Barton-Reaktion ist als sogenannte „ferngesteuerte Funktionalisierung“ in die Literatur eingegangen, da eine funktionelle Gruppe neu an einer Position eingeführt wird, in deren direkter Nachbarschaft noch keine andere funktionelle Gruppe vorhanden ist, die eine Aktivierung bewirken könnte.

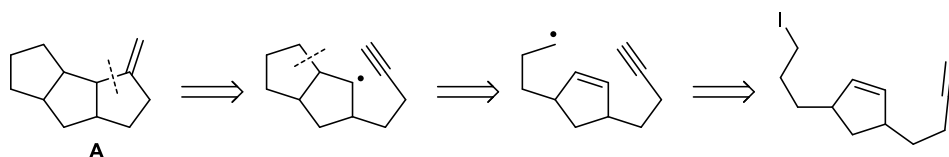


Den Mechanismus der Barton-Reaktion finden Sie in Abbildung 3-25. Der radikalische Schritt verläuft über einen sechsgliedrigen Übergangszustand und erfordert daher eine günstige Anordnung des O-zentrierten Radikals zu der zu funktionalisierenden Gruppe. Ist die verbindende Kette flexibel, ist dies kein Problem. In einem relativ starren Gerüst wie dem gezeigten Steroid können aber nur solche Positionen funktionalisiert werden, die einer Barton-Reaktion zugänglich sind. Im vorliegenden Beispiel gilt dies für beide Methylgruppen, so dass es zu Produktmischungen kommen kann. Beachten Sie, dass die drei Sechsringe im Steroidgerüst als

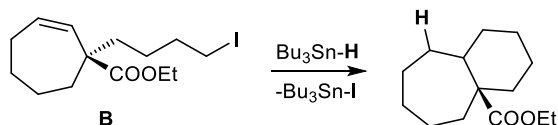
Sessel vorliegen und in den meisten Fällen alle *trans*-verknüpft sind. Im linken Ring gilt dies natürlich nicht, da die darin eingebauten sp^2 -Zentren (Doppelbindung und Carbonylkohlenstoff) keinen Sessel zulassen. Eine Ausnahme, in der die beiden links vorne gezeichneten Ringe *cis*-verknüpft sind, sind die Pregnane.

Lösung zu Aufgabe 3-5

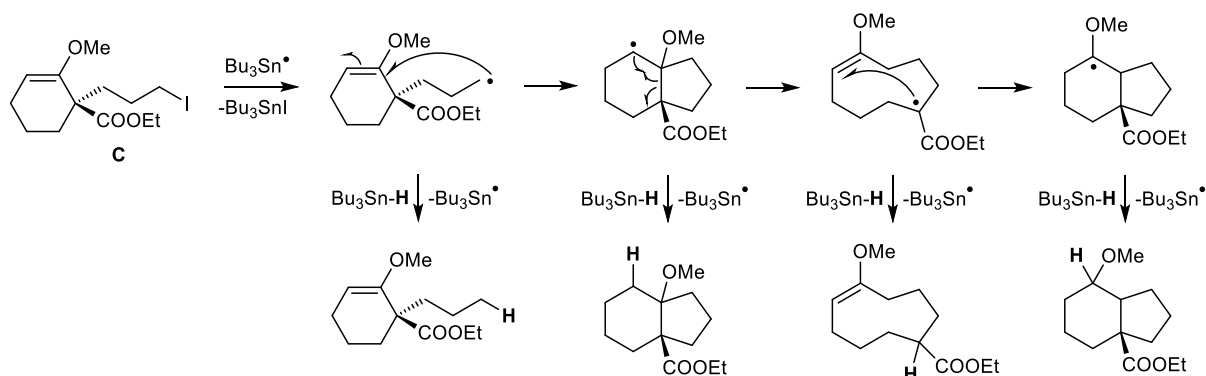
- a) Eine mögliche retrosynthetische Zerlegung ist hier gezeigt, führt aber nicht zu einem vollständig acyclischen Vorläufer. Andere Zerlegungen sind denkbar. Spielen Sie einmal die Möglichkeiten durch und überlegen Sie, wann Sie einen vollständig acyclischen Vorläufer erhalten.



- b) Typischerweise entsteht der kleinere der beiden möglichen Ringe (Fünf- oder Sechsring):



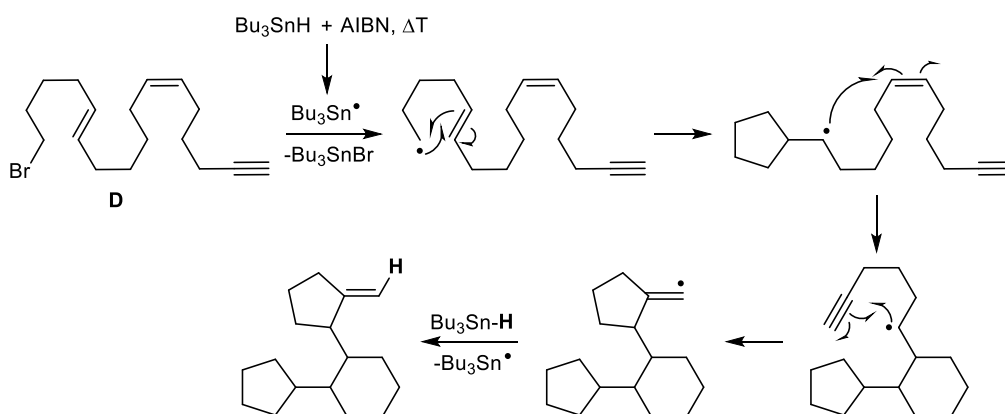
- c) Hier handelt es sich um Umlagerungsprodukte der intermediären Radikale. Nach der Erzeugung des Radikals an der iodierten Position kann dieses Radikal entweder direkt am Kettenende ein Wasserstoffatom binden oder es cyclisiert zum Fünfring und bildet das Radikal direkt neben der Methoxygruppe.



Wird nun nicht direkt an dieser Position ein Wasserstoffatom gebunden, kann die Bindung zwischen den beiden Ringen brechen und der Cyclononen-Ring entsteht. Wichtig hierfür ist, dass das hierbei gebildete Radikal in Konjugation zur Carbonylgruppe des Esters steht und so durch Mesomerie stabilisiert ist. Nun kann wiederum entweder ein H-Atom auf das Radikal übertragen werden oder das Radikal greift wieder die Doppelbindung an, diesmal

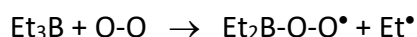
aber am anderen Ende. H-Atom-Übertragung auf dieses letzte Radikal in der Reihe führt zum letzten der gezeigten Produkte.

- d) Nach Bildung des Radikals an der bromierten Position schließt sich zunächst ein Fünfring (auch wenn die Kette verführerisch so gezeichnet ist, dass ein Sechsring naheliegt, bildet sich der kleinere Ring). Die nächste Doppelbindung ist um eine Position weiter vom Radikalzentrum entfernt, so dass sich hier ein Sechsring bildet. Schließlich entsteht analog wieder ein Fünfring mit exocyclischer Doppelbindung. Das dabei gebildete Radikal abstrahiert ein Wasserstoffatom aus dem Tributylzinnhydrid und bildet so das kettentragende Tributylstannylradikal wieder zurück.



Lösung zu Aufgabe 3-6

- a) Zur Startreaktion: Es bilden sich gemäß der folgenden Gleichung Ethylradikale und dies bereits bei niedriger Temperatur.



- b) In der Aufgabe sind die einschlägigen Literaturstellen genannt. Bitte schlagen Sie hier nach.
- c) Wie oben bereits diskutiert, sind Zinnverbindungen gesundheitsschädlich, da sie bereits in sehr geringen Mengen in den Hormonhaushalt eingreifen. Wollen Sie ein Medikament entwickeln, ist daher unbedingt sicherzustellen, dass Zinnorganyle nicht einmal in Spuren im Produkt vorhanden sind. Dies verursacht einen sehr hohen Reinigungsaufwand und massive Kosten in der Qualitätskontrolle. Wenn ein harmloser Ersatzstoff eingesetzt werden kann, greift man daher auf diesen zurück.

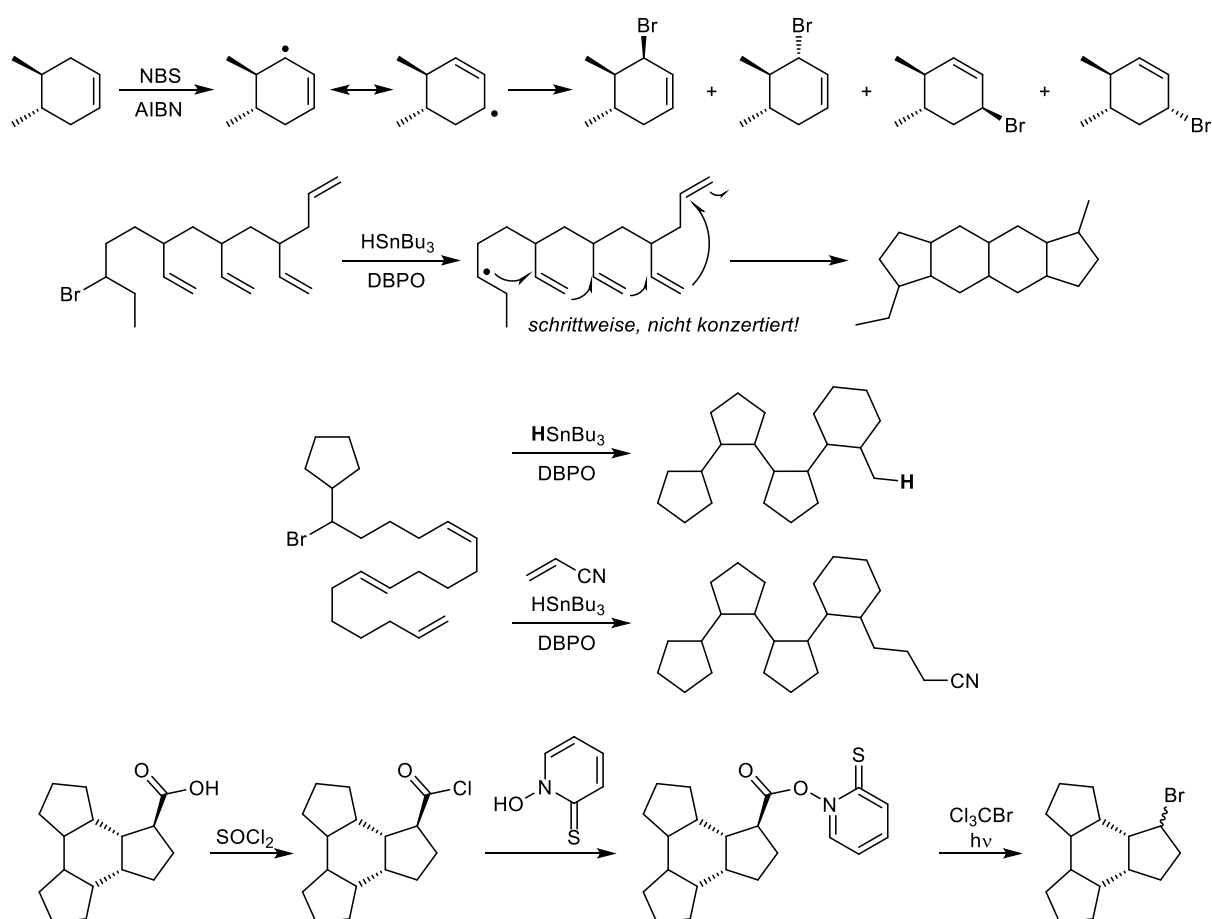
Lösung zu Aufgabe 3-7

Ersetzen Sie in Abbildung 3-28 den Rest R durch die hier als Edukt angegebene 3-(Naphthalin-2-yl)propansäure. Um die decarboxylierung vornehmen zu können, müssen Sie zuvor die Carbonsäure, wie in Abbildung 3-27 gezeigt, in den entsprechenden Barton-Ester überführen.

Lösung zu Aufgabe 3-8

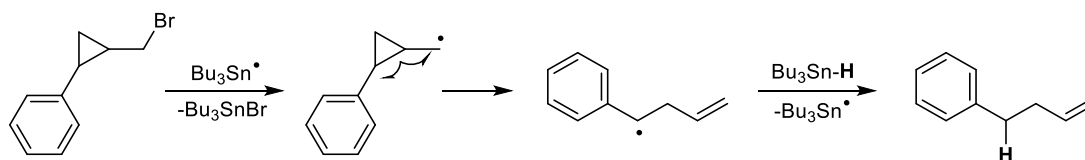
Bei dieser Aufgabe geht es darum, die gelernten Reaktionen auch auf etwas kompliziertere Moleküle anzuwenden. Beachten Sie bitte folgende Hinweise:

- a) Bei der NBS-Bromierung ist das Edukt symmetrisch zu einer Drehung um die C₂-Achse durch die Mitte der Doppelbindung und die Mitte der doppelt methylierten Einfachbindung. Daher ergeben sich bei Erzeugung des Radikals in der „unteren“ Allylposition die gleichen Produkte.
- b) Wir haben der Einfachheit halber in der zweiten Reaktion alle Schritte in ein Intermediat eingezeichnet. Da diese Reaktion nicht konzertiert verläuft, sondern schrittweise, handelt es sich insgesamt um fünf verschiedene Radikalintermediate, die nacheinander durchlaufen werden.
- c) Bei der dritten Reaktion reagiert das nach der Serie von Ringschlussreaktionen entstehende Radikal in Anwesenheit von Acrylnitril schneller mit diesem Reagenz als mit Tri-*n*-butylzinnhydrid, so dass eine Kettenverlängerung eintritt. Um eine solche Reaktion ablaufen zu lassen, werden elektronenarme Doppelbindungen benötigt, die in Konjugation zu einer Carbonylgruppe, einer Nitrogruppe oder einem Nitril stehen.
- d) In der letzten Reaktion geht die stereochemische Information verloren, da das Radikal von beiden Seiten angegriffen werden kann.



Lösung zu Aufgabe 3-9

Cyclopropylmethyl-Radikale gehen schnelle Ringöffnungsreaktionen ein, da der Dreiring stark gespannt ist. In unserem Fall öffnet sich der Dreiring so, dass ein Radikal in der Benzylstellung entsteht, das durch Konjugation stabilisiert ist.



Verschieden substituierte Cyclopropylmethyl-Radikale öffnen sich unterschiedlich schnell. Ist die Ringöffnungsgeschwindigkeit bekannt, kann man aus dem Verhältnis von nicht-ringgeöffnetem und ringgeöffnetem Produkt ausrechnen, wie schnell die auf die Bildung des Cyclopropylmethyl-Radikals folgende Reaktion ist. Ist sie langsam, erhält man mehr geöffnetes Produkt; ist sie sehr schnell, lagert das Gerüst nur zu geringen Anteilen um. Cyclopropylmethyl-Radikale sind daher auch als „*radical clocks*“ bekannt geworden und haben zur Aufklärung von Radikalreaktionen und ihrer Mechanismen sehr beigetragen.

Kapitel 4: Nucleophile Substitutionen

4.1 Übungsaufgaben

Lösung zu Übung 4-1:

- a) Ersetzen Sie in der Lösung zu Aufgabe 3-2b die ungepaarten Elektronen jeweils durch ein Kation. Die mesomeren Grenzformeln entsprechen sich. Auch das Triphenylmethylkation muss einen optimalen Kompromiss finden zwischen der Konjugation im π -System, die in einem flachen Molekül maximal ist und der sterischen Abstoßung der *ortho*-Wasserstoffatome, die dann miteinander kollidieren würden.
- b) Im Phenylkation ist das leere Orbital ein sp^2 -Orbital im σ -Gerüst und das Kation damit nicht über Konjugation zum π -System stabilisiert.

Lösung zu Übung 4-2:

Ersetzen Sie in Abbildung 4-2 wie folgt: $Y^- = Br^-$, $X^- = NH_3$, $R^1 - R^3 = Methyl$. Die Potentialenergiekurve entspricht der in der Abbildung gezeigten. Im Übergangszustand des ersten Schritts ist die C-Br-Bindung bereits deutlich verlängert. Zugleich haben die drei Methylgruppen begonnen, sich mit dem zentralen C-Atom einzuebnen, was aber erst in der Zwischenstufe vollständig erfolgt ist. Im Übergangszustand des zweiten Schritts ist die C-N-Bindung bereits teilweise gebildet und die Methylgruppen haben sich bereits teilweise wieder in eine pyramidale Anordnung um das zentrale C-Atom begeben. Die Tetraederwinkel werden erst im Produkt wieder erreicht. Im Übergangszustand sind die Winkel größer.

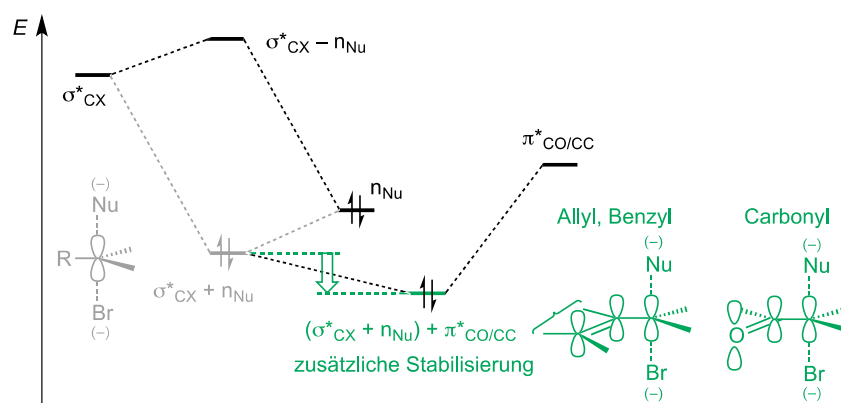
Lösung zu Übung 4-3:

- a) Ersetzen Sie in Abbildung 4-3 wie folgt: $X^- = NH_3$, $Y^- = I^-$, $R^1 - R^3 = H$. Die Potentialenergiekurve entspricht der in der Abbildung gezeigten. Im Übergangszustand ist das zentrale Kohlenstoffatom fünffach koordiniert. Am einfachsten kann man sich das vorstellen, wenn man sich ein sp^2 -hybridisiertes Methylkation vorstellt, das mit dem Orbitallappen des senkrecht auf der CH_3 -Ebene stehenden p-Orbitals auf der einen Seite mit einem Iodid, auf der anderen Seite mit dem angreifenden Ammoniak-N-Atom wechselwirkt. Beide Bindungen sind etwa gleich weit gebrochen bzw. gebildet. Die drei H-Atome liegen (nahezu) in einer Ebene miteinander und mit dem zentralen C-Atom. In einem unsymmetrischen Fall wie dem hier diskutierten verläuft die Reaktion konzertiert, aber nicht notwendigerweise synchron (Bindungsbildung und -bruch exakt gleich weit fortgeschritten), sondern meist asynchron (Bindungsbildung und -bruch unterschiedlich weit fortgeschritten). Nach dem Fortschritt von Bindungsbildung und -bruch richtet sich auch, wie weit die drei H-Atome im Übergangszustand umgeklappt sind. Die Reaktionskoordinate lässt sich am einfachsten durch einen aus den N-C- und der C-I-Bindungslängen zusammengesetzten Geometrieparameter definieren.
- b) Abbildung 4-2: Kationenstabilität (Hyperkonjugation bei Alkylsubstitution, Konjugation zu benachbarter Doppelbindung bei Allylsystemen, Konjugation zum aromatischen π -System)

bei Benzylstellung). Beachten Sie, dass diese Effekte auch zusammenwirken können. So reagiert etwa 1-Chlor-4-methyl-2-buten wesentlich schneller als 1-Chlor-2-buten, da das intermediär gebildete Allylkation einen Teil der positiven Ladung auch am tertiären Zentrum trägt, wo sie zusätzlich durch Hyperkonjugation stabilisiert ist.

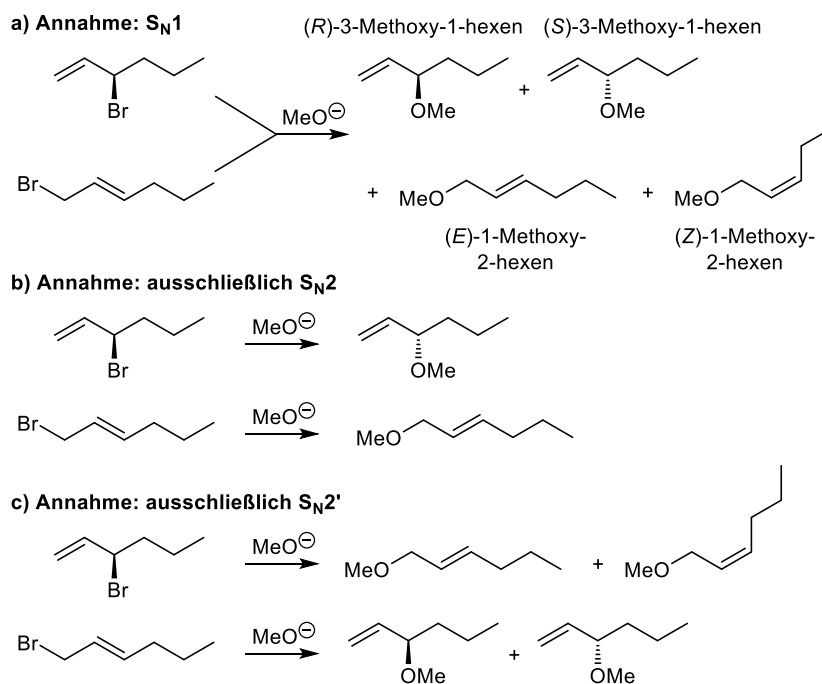
Stabilisierung	Kation	
Hyperkonjugation	<i>i</i> -Propylkation	<i>t</i> -Butylkation
Konjugation zu p -Systemen	allylisch	benzylisch
Stabilisierung		

Abbildung 4-3: obere Zeile: Abschirmung gegen Rückseitenangriff durch höhere Substitution; untere Zeile: Beim Allylchlorid Möglichkeit eines S_N2' -Mechanismus, beim Allylchlorid und Benzylchlorid ist der Angriff eines Nucleophils durch die Polarisierbarkeit der π -Systeme erleichtert, bei den α -chlorierten Carbonylverbindungen erhöht der induktive Elektronenzug der Carbonylgruppe die positive Partialladung am Reaktionszentrum. Weiterhin stabilisiert die Konjugation zum LUMO der π -Systeme die Elektronendichte, die das Nucleophil im Übergangszustand einbringt.



Lösung zu Übung 4-4:

- a) Welcher Mechanismus in diesem Fall tatsächlich abläuft, ist wohl stark abhängig von der Wahl des Lösemittels. Unterstellt man einen S_N1 -Mechanismus, so entsteht aus beiden Bromalkenen das gleiche Allylkation als Intermediat, das an beiden Enden vom Methanolat angegriffen werden kann und stereochemisch nicht definiert ist. Es können daher alle vier gezeigten Produkte entstehen.



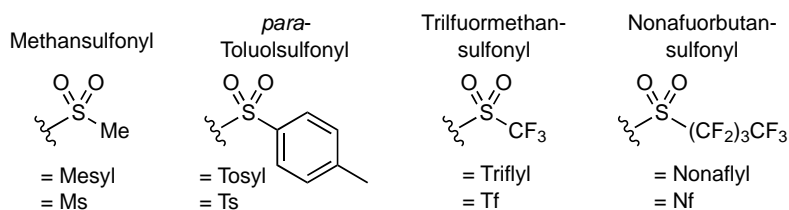
b) Unterstellt man stattdessen eine S_N2 -Reaktion ohne Beteiligung eines S_N2' -Mechanismus, so entstehen aus den beiden Edukten zwei verschiedene Produkte. Befindet sich das Bromid an C(3), so kommt es zur Konfigurationsumkehr. Ist es an C(1) gebunden spielt die Stereochemie keine Rolle. Da die Doppelbindung nicht involviert ist, bleibt sie eine (E)-Doppelbindung.

Läuft ausschließlich ein S_N2' -Mechanismus ab, so entstehen immer noch verschiedene Produkte aus den beiden Edukten (jeweils unter Wanderung der Doppelbindung). In beiden Fällen ist die Reaktion aber nicht (E/Z)- bzw. (R/S)-selektiv, da im ersten Fall die C-Br-Bindung parallel zu den π -Orbitalen der Doppelbindung stehen muss, dies aber auf beiden Seiten geschehen kann. Im zweiten Fall kann das Methanolat von beiden Seiten der Doppelbindung angreifen.

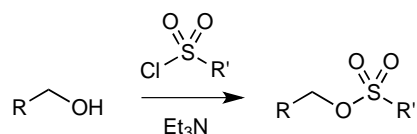
In vielen Fällen konkurrieren die S_N2 - und die S_N2' -Reaktion miteinander, so dass die entsprechenden Produktgemische entstehen können.

Lösung zu Übung 4-5:

a) Sulfonate sind die Ester der zugehörigen Sulfonsäuren. Tosylat = Ester der *para*-Toluolsulfonsäure, Triflat = Ester der Trifluormethansulfonsäure, Mesylat = Ester der Methansulfonsäure, Nonaflat = Ester der Nonafluorbutansulfonsäure.



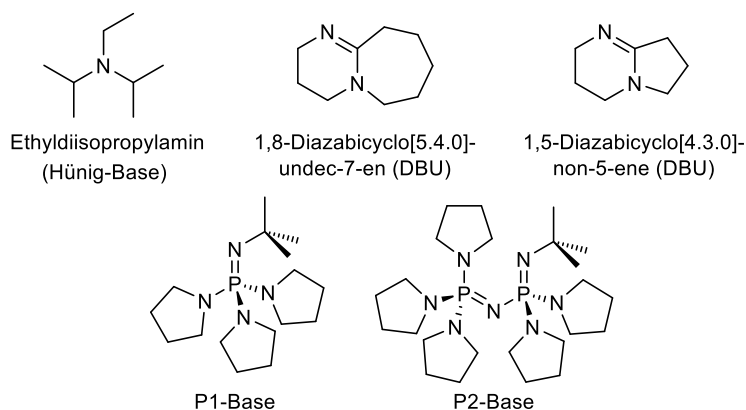
- b) Sulfonate können unter basischen Bedingungen aus den entsprechenden Sulfonsäurechloriden hergestellt werden. Der Mechanismus ist ein Additions-Eliminierungsmechanismus (siehe Kapitel 7.3.4)



- c) *p*-Toluolsulfonsäure: $\text{pK}_a = 0,7$, Trifluormethansulfonsäure: $\text{pK}_a = -20$, Methansulfonsäure: $\text{pK}_a = -1,9$. Wie Sie unschwer erkennen, hat die Substitution des Schwefelatoms und auch die am α -C-Atom einen erheblichen Einfluss auf den pK_a -Wert. Dies eröffnet eine gute Möglichkeit, durch die Wahl geeigneter Sulfonate die Abgangsgruppenqualität über einen weiten Bereich einzustellen.

Lösung zu Übung 4-6:

- a) Die Hünig-Base (Ethyldiisopropylamin) ist mit einem pK_a -Wert der konjugaten Säure von 11,4 nicht sehr stark, aber durch die gute Abschirmung des N-Atoms nicht nucleophil. DBU und DBN werden am Iminstickstoffatom protoniert. Das entstehende Kation ($\text{pK}_a = 12,8$ bzw. 12,7) ist mesomeriestabilisiert. Schwesingers Phosphazenbasen sind ebenfalls sterisch stark gehindert. Die Protonierung findet am N-Atom der $\text{P}=\text{N}$ -Doppelbindung statt. Die Ladung ist über alle Stickstoff- und Phosphoratome mesomer verteilt. Damit werden pK_a -Werte von 36 und mehr erreicht. In einem Baukastenprinzip können stärkere Basen wie beispielsweise die P2-Base erhalten werden, bei denen die Ladungsdelokalisation noch ausgeprägter ist. Auch die anderen Fünfringe lassen sich entsprechend ersetzen.

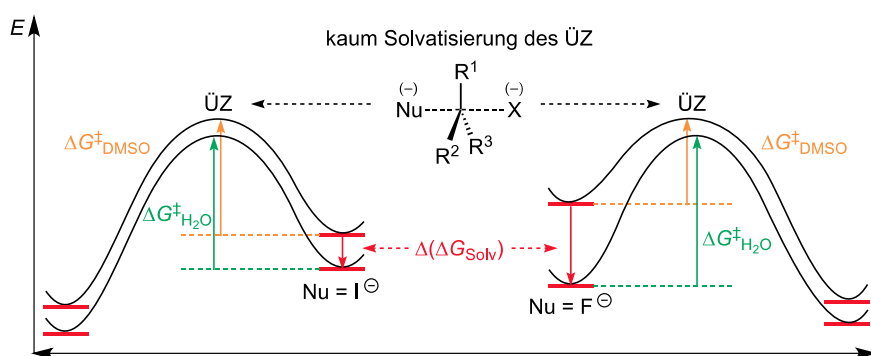


- b) Der entscheidende Punkt für die Lösung dieser Aufgabe ist, zu erkennen, dass nucleophile Substitutionen kinetisch kontrolliert verlaufen, während Säure-Base-Reaktionen in der Regel thermodynamisch kontrolliert sind. Wenn man also über pK_a -Werte spricht, spricht man immer von den relativen Energien von Edukten und Produkten und bei der Deprotonierung einer neutralen Säure damit automatisch auch über die Anionenstabilität. Die Anionenstabilität ist wesentlich mitabhängig von der Solvation des Anions.

Sind Reaktionen kinetisch kontrolliert, kommt es aber auf die Energiedifferenz von Übergangszuständen zu Edukten an, da nun die Reaktionsgeschwindigkeit entscheidend ist. Im

Übergangszustand der S_N2 -Reaktion ist aber die negative Ladung des angreifenden Nucleophils bereits über das Nucleophil und die Abgangsgruppe verteilt. Der Übergangszustand wird also gänzlich anders solvatisiert sein als das Anion des angreifenden Nucleophils, was einen erheblichen Effekt auf die Aktivierungsbarriere haben kann.

In der Gasphase ist HI saurer als HBr, was wiederum saurer ist als HCl, gefolgt mit weitem Abstand von HF. Da hier kein Lösemittel vorhanden ist, können wir also schließen, dass diese Säurestärken den intrinsischen Eigenschaften der HHal -Moleküle entsprechen. Umgebungseinflüsse sind ausgeschlossen. Betrachtet man die pK_a -Werte in Wasser, erkennt man, dass die Solvatationseffekte, die sicherlich da und auch groß sind, diesen Trend dennoch nicht umkehren. Auch die Nucleophilien in DMSO entsprechen diesem Trend, da in einem dipolar aprotischen Lösemittel Kationen gut solvatisiert werden, Anionen – und damit auch der anionische Übergangszustand der S_N2 -Reaktion – aber nicht. Damit folgen die Nucleophilien in DMSO also auch den intrinsischen Trends der Halogenide. In Wasser kehrt sich die Nucleophilie-Reihenfolge nicht um, weil die Solvenseffekte auf die Anionen unerwartet wären, sondern weil hier die Übergangszustände ganz anders solvatisiert sind als die angreifenden Nucleophile.

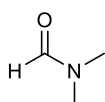


Lösung zu Übung 4-7:

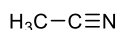
Die Strukturen der dipolar aprotischen Lösemittel sind in der Abbildung gezeigt. Protisch sind neben Wasser auch Alkohole. Beispiele für Lösemittel mit geringer Polarität: Cyclohexan, 1,4-Dioxan, Toluol, Chloroform.



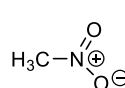
Aceton



DMF



Acetonitril



Nitromethan



DMSO

Lösung zu Übung 4-8:

Abbildung 4-7: RS^- ist nucleophiler als RO^- (Polarisierbarkeit $\text{S} > \text{O}$); Carboxylate sind wegen der mesomeren Verteilung der Ladung über beide O-Atome weniger nucleophil als Alkoholate. Acetylide sind starke Nucleophile und können aus terminalen Alkinen durch Deprotonierung mit starken Basen wie LiNH_2 erzeugt werden.

Abbildung 4-8: Die Alkylierung eines Ethers benötigt Hilfestellung durch Ag^+ -Ionen, die die Halogenidionen aus dem Alkylierungsmittel entfernen. Zugleich ist ein schwach koordinierendes Anion wie BF_4^- erforderlich, damit das Oxoniumsalz nicht mit dem Anion weiterreagiert. Dass dies beim Thioether nicht der Fall ist, zeigt auch hier, dass Schwefel-Nucleophile wieder stärker sind.

Lösung zu Übung 4-9:

- a) Die Mitsunobu-Reaktion aktiviert die OH-Gruppe und der Angriff durch ein Nucleophil geschieht von der Rückseite aus ($\text{S}_{\text{N}}2$). Sie können also in Abbildung 4-9 „Nu“ durch OH^- ersetzen und haben ihre Reaktion zur Konfigurationsumkehr.
- b) Es kann nur eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion sein, da sonst die Stereochemie des Produkts uneinheitlich wäre.

Lösung zu Übung 4-10:

- a) siehe Aufgabe 1-4.
- b) 1,1-disubstituiert: Der größere der beiden Substituenten sollte in äquatorialer Stellung stehen. Sind beide ähnlich groß, gibt es keine klare Präferenz.

cis-1,2: es steht immer einer der beiden Substituenten äquatorial, einer axial: Keine klare Präferenz

trans-1,2: klare Präferenz, da in einer der beiden Sesselkonformationen beide Substituenten äquatorial stehen können

cis-1,3: klare Präferenz, da in einer der beiden Sesselkonformationen beide Substituenten äquatorial stehen können

trans-1,3: es steht immer einer der beiden Substituenten äquatorial, einer axial: Keine klare Präferenz

cis-1,4: es steht immer einer der beiden Substituenten äquatorial, einer axial: Keine klare Präferenz

trans-1,4: klare Präferenz, da in einer der beiden Sesselkonformationen beide Substituenten äquatorial stehen können

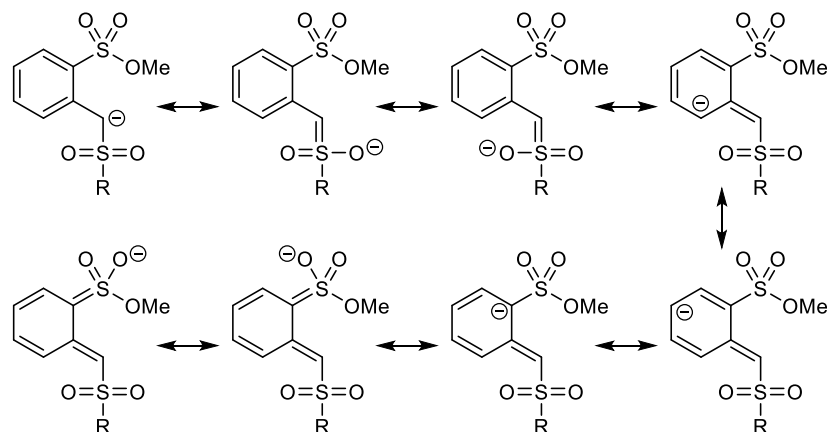
Bei sehr großen Gruppen (z. B. zwei *tert*-Butylgruppen, die in 1,3-Position *cis* zueinander stehen, kann es sein, dass beide Sesselformen so ungünstig werden, dass eine Twist-konformation tatsächlich stabiler wird, bei der beide Substituenten eine nahezu äquatoriale Position einnehmen können.

4.2 Trainingsaufgaben

Lösung zu Aufgabe 4-1

Sechsgliedrige Übergangszustände sind in der Organischen Chemie sehr beliebt. In der Regel nimmt man an, dass sie auch energetisch günstig sind und so Reaktionen bevorzugt über sechsgliedrige Übergangszustände ablaufen. Die von Eschenmoser untersuchte Reaktion testet genau dies für S_N2 -Reaktionen.

- a) Die Methylengruppe lässt sich sehr leicht deprotonieren, weil das entsprechende Anion über die benachbarte SO_2 -Gruppe mesomeriestabilisiert ist. Dies ist aber noch nicht die ganze Erklärung. Die Ladung kann auch in den aromatischen Ring hinein und sogar bis in die andere SO_2 -Gruppe delokalisiert werden.



- b) Bei streng intramolekularer Reaktion: $D_0 : D_3 : D_6 = 1 : 0 : 1$, da es nicht zum Austausch einzelner CD_3 -Gruppen zwischen unterschiedlich isotopenmarkierten Molekülen kommen kann.

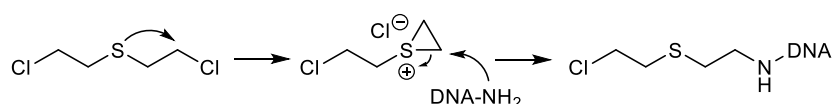
Bei streng intermolekularer Reaktion: $D_0 : D_3 : D_6 = 1 : 2 : 1$, da hier auch CD_3 -Gruppen auf ein nichtmarkiertes und CH_3 -Gruppen auf ein markiertes Molekül übertragen werden. Es gibt zwei verschiedene $[D_3]$ -markierte Produkte, die gleich wahrscheinlich sind wie die gar nicht oder vollständig markierten. Misst man nur den Isotopengehalt, erhält man also ein 1 : 2 : 1-Verhältnis.

- c) Das experimentelle Ergebnis zeigt, dass ausschließlich die intermolekulare Reaktion abläuft. Ein Sechsring-Übergangszustand ist also offensichtlich in diesem Fall ungünstig.
- d) Die Erklärung ist einfach: Die Reaktion ist eine S_N2 -Reaktion (primäres C-Atom als Elektrophil, gute tosylatähnliche Abgangsgruppe), in der ein Rückseitenangriff ablaufen muss, bei der der Winkel zwischen Nucleophil, C-Atom und Abgangsgruppe 180° beträgt. Im Sechsring ist eine solche Anordnung unmöglich. Bereits kleine Abweichungen aus der Linearität erhöhen die Aktivierungsbarriere dramatisch. Die Reaktion kann also nicht über einen Sechsring-Übergangszustand ablaufen.

- e) In dieser Reaktion ist das Stickstoffatom das Nucleophil. Überträgt man die Methylgruppe des Sulfonats in einer S_N2 -Reaktion auf das N-Atom, handelt es sich um einen achtgliedrigen Übergangszustand. In einem Achtring ist die lineare Anordnung von drei Atomen möglich, aber noch etwas gespannt. Da wieder nur eine Methylgruppe übertragen wird, muss man davon ausgehen, dass in einer streng intermolekularen Reaktion ein 1 : 1 : 1 : 1-Verhältnis der vier verschieden markierten Produkte entsteht, während bei einer streng intramolekularen Reaktion ein 1 : 0 : 0 : 1-Verhältnis erhalten würde. Somit stammen 21 der 29 Anteile des D_0 -Produkts aus einer intermolekularen Reaktion und acht aus einer intramolekularen Reaktion. Die Reaktion läuft also zu $21 / 29 \cdot 100 = 72\%$ intermolekular und nur zu $8 / 29 \cdot 100 = 28\%$ intramolekular ab.
- f) Die Baldwin-Regeln teilen Ringschlussreaktionen und Reaktionen, die über ringförmige Übergangszustände verlaufen nach drei Kategorien ein: a) nach der Ringgröße (n), b) danach ob sie exocyclisch (exo) oder endocyclisch (endo) verläuft, und ob sie an einem sp (dig), sp^2 (trig) oder sp^3 -hybridisierten (tet) C-Atom stattfindet. Die vorliegende Reaktion ist also eine 6-endo-tet-Reaktion (sechsgliedriger Übergangszustand, die Abgangsgruppe befindet sich im Ring und die übertragene Methylgruppe ist sp^3 -hybridisiert). Nach Baldwin sollte diese Reaktion verboten sein. Die Ergebnisse von Eschenmoser entsprechen dem.

Lösung zu Aufgabe 4-2

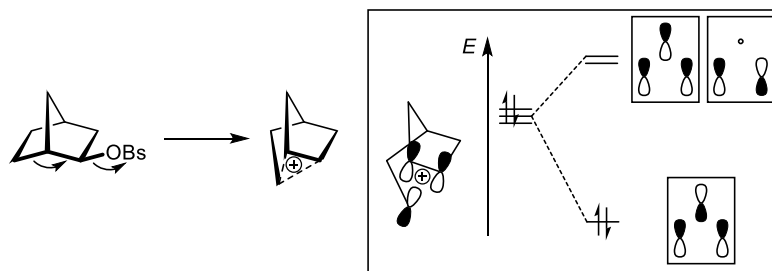
- a) Senfgas ist in der Abbildung gezeigt. Das Schwefelatom ist nucleophil genug, um als Nachbargruppe zu fungieren und führt zu dem gespannten Dreiring unter Abspaltung eines Chlorids. Das Sulfoniumion reagiert nun bereitwillig mit Nucleophilen im Körper. Unter anderem auch mit Aminogruppen in den Basen der DNA. Mehrfache Alkylierung führt dann in der Regel dazu, dass die Zelle die Apoptose, also den programmierten Zelltod einleitet. Geschieht dies massenweise kommt es natürlich zu erheblichen Gewebeschäden.



- b) Beim entsprechenden Dichlorpentan, in dem das Schwefelatom durch eine CH_2 -Gruppe ersetzt ist, kann es keinen Nachbargruppeneffekt geben.

Lösung zu Aufgabe 4-3

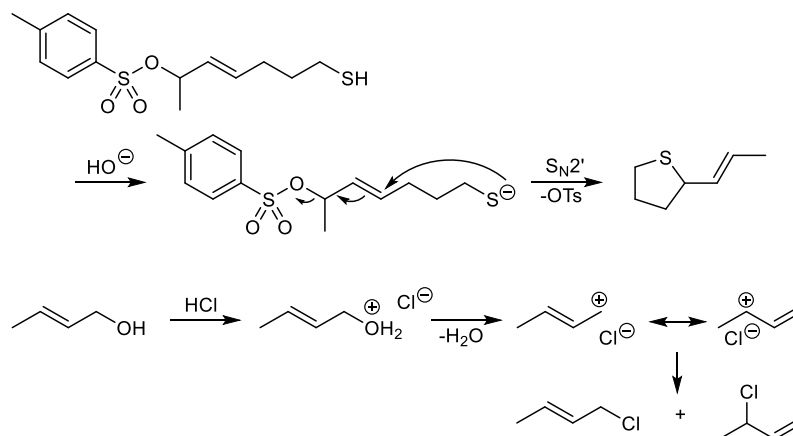
- a) In der Tat reagiert hier eine C-C-Bindung als Nachbargruppe. Diese Unterstützung ist nur beim *exo*-Brosylat möglich, da die Orbitale der zu spaltenden C-O-Bindung und der als Nachbargruppe fungierenden C-C-Bindung anti-periplanar zueinander stehen müssen. Dies ist zwar beim *endo*-Brosylat im Prinzip mit der C-C-Bindung zur Einerbrücke auch möglich. Hierbei entstünde aber ein „Vierring“-Kation, das gespannt, also ungünstig ist.
- b) Das in der Abbildung gezeigte Kation ist ein solches nichtklassisches Kation. Die beiden Bindungselektronen der C-C-Bindung sind über drei Atome verteilt; es handelt sich also um eine 2-Elektronen-3-Zentren-Bindung.



- c) Wenn zwei (also $4n+2$ mit $n = 0$) Elektronen cyclisch delokalisiert sind, profitiert das Kation von aromatischer Stabilisierung (Hückel-Regel). Auch, wenn es hier nicht um ein delokalisiertes π -System geht, ist die Stabilisierung analog zu entsprechenden klassischen Aromaten wie dem Cyclopropenylkation ($c\text{-C}_3\text{H}_3^+$).
- d) In der Kristallstruktur erkennt man deutlich, dass das C-Atom der Zweierbrücke nahezu mittig über der C-C-Bindung zwischen dem vormaligen Brückenkopf und dem das Brosylat tragenden befindet. Diese Struktur ist mit einer klassischen Beschreibung nicht vereinbar.
- e) Das Orbitalschema sieht im Prinzip genauso aus, wie das in Abbildung 4-12. Sie müssen lediglich die Orbitale um ein Atom in Richtung Brückenkopf verschieben und statt der Ein-erbrücke das C-Atom der Zweierbrücke bemühen, das den Nachbargruppeneffekt ausübt.

Lösung zu Aufgabe 4-4

Die obere Reaktion verläuft intramolekular nach dem S_N2' -Mechanismus, die untere Reaktion ist eine S_N1 -Reaktion mit einem mesomeriestabilisierten Allylkation als Intermediat, das auf beiden Seiten angegriffen werden kann.



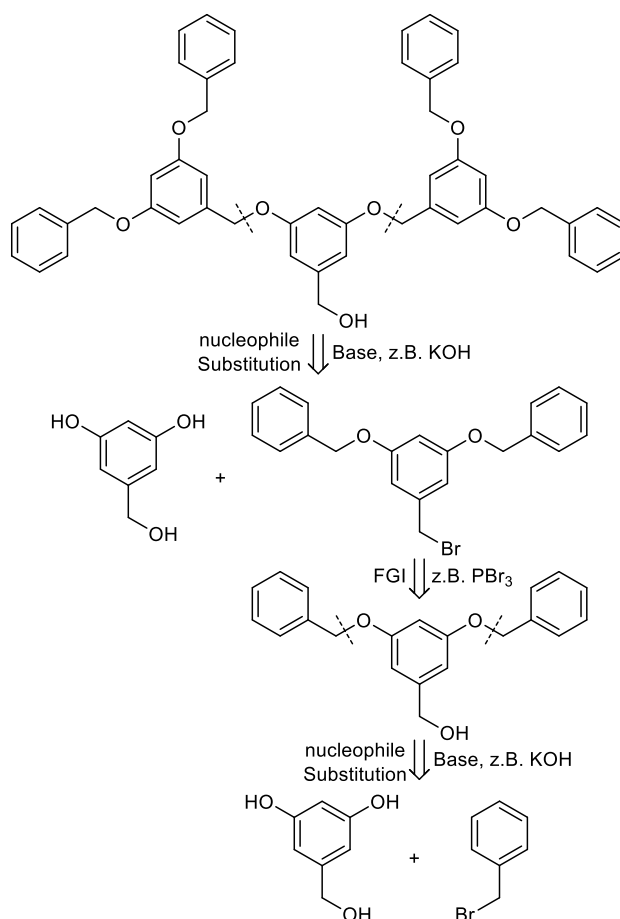
Lösung zu Aufgabe 4-5

- a) Es gibt eine ganze Reihe verschiedener Dendrimere. Schlagen Sie zum Beispiel einmal unter PAMAM, POPAM, Fréchet-Dendron oder Starburst-Dendrimer nach.
- b) Um die Akumulation von Fehlstellen zu vermeiden, wird das in der Aufgabe gezeigte Fréchet-Dendron von außen nach innen aufgebaut. Diese Strategie nennt man „konvergent“ im Gegensatz zur „divergenten“ Strategie, die vom Kern im Inneren des Dendrimeren

nach außen arbeitet und so bei jeder Generation immer die doppelte Zahl an neuen Armen anbauen muss. Sie benötigen zwei Reaktionen, die möglichst mit quantitativer Ausbeute ablaufen und die Sie dann abwechselnd anwenden können.

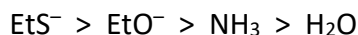
Im vorliegenden Fall ist dies zuerst eine nucleophile Substitution, mit der Sie zwei Benzylreste an den äußeren Verzweigungspunkt anbauen. Hierbei nutzt man aus, dass die phenolischen OH-Gruppen saurer sind als die CH_2OH -Gruppe. Sie werden zu Phenolaten deprotoniert, die dann nucleophiler sind. So gelingt ohne Schutz des Benzylalkohols die doppelte Alkylierung.

Anschließend muss der Benzylalkohol in ein Benzylbromid überführt werden, um diese Kupplung mit dem nächstinneren Verzweigungspunkt wiederholen zu können. Ursprünglich wurde hierfür, wie gezeigt, PBr_3 verwendet. Dies ist aber von Nachteil, weil bei dieser Reaktion HBr gebildet wird. Benzylether sind nicht säurestabil und man erhält Umlagerungen von Ärmchen und Verzweigungspunkten im Dendrimer. Günstiger ist hier die Appel-Reaktion, in der der Benzylalkohol mit Ph_3P und CBr_4 in das Bromid überführt wird. Die Umlagerungen treten bei dieser Reaktion nicht auf. Schlagen Sie den Mechanismus einmal nach.



Lösung zu Aufgabe 4-6

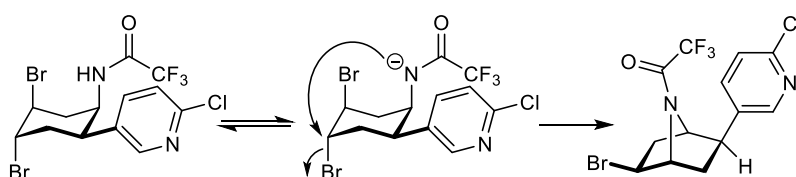
- a) Geladene Nucleophile sind in der Regel stärker als ungeladene. Höhere Polarisierbarkeit erhöht die Nucleophilie ebenfalls. Daher ist die Rangfolge:



- b) Die Reaktion von *t*-Butyliodid ist eine $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion (tertiäres C-Atom). Sie finden die Potentialenergiekurve und den Mechanismus in Abbildung 4-2. Günstig sind hier protische Lösemittel, z. B. Alkohole. Da Ethanthiol saurer ist als Ethanol und S-Nucleophile reaktiver, ist keine Konkurrenz mit dem Alkohol zu befürchten. Die Reaktion von Methyljodid ist eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion (primäres C-Atom); siehe Abbildung 4-3. Hier sind dagegen dipolar aprotische Lösemittel günstig.
- c) Da es hier um ein sekundäres Reaktionszentrum geht, läuft die Reaktion offensichtlich nach beiden Mechanismen ab, die miteinander konkurrieren. Da das Nebenprodukt nur in der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion entstanden sein kann, können wir annehmen, dass eine äquivalente Menge des Hauptprodukts ebenfalls aus einer $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion stammt. Damit erhalten wir ein Verhältnis der Beteiligungen der $\text{S}_{\text{N}}1$ - und $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismen an dieser Reaktion von 50% : 50%.
- d) Ein Lösemittelkäfig umgibt die Reaktanden einer Reaktion. Ist die Reaktion schneller als die Diffusion beteiligter Teilchen in den Lösemittelkäfig hinein oder aus ihm heraus, kann es zu Sondereffekten kommen. Bei Ionenpaaren unterscheidet man zwischen dem Kontaktionenpaar, bei dem beide Ionen in einer gemeinsamen Solvathülle vorliegen, aber dennoch hauptsächlich durch elektrostatische Wechselwirkungen miteinander interagieren, und dem solvensgetrennten Ionenpaar, bei dem beide Ionen ihre eigenen Solvathüllen haben. Im vorliegenden Fall könnte man darüber nachdenken, die nicht vollständige Racemisierung auch auf einen Ionenpaarungseffekt zurückzuführen: Wenn die Reaktion vollständig nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus verlief, das Ionenpaar aber nicht in solvensgetrennte Ionenpaare dissoziiert, sondern als Kontaktionenpaar in seinem Lösemittelkäfig vorläge, dann wäre der Angriff des Nucleophils im zweiten Schritt von der Seite des Anions aus benachteiligt, da diese Seite durch das Anion abgeschirmt wird. So käme es seltener zu einem Erhalt der Stereochemie als zu ihrer Umkehr wie das Experiment es zeigt.

Lösung zu Aufgabe 4-7

- a) Eine Reaktion erfolgt nach internem Protonenshift (Pyridin ist eine Base, das Amid durch die Trifluoracetylgruppe acidifiziert) in Form einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion. Ob der gezeigte Sessel tatsächlich die reaktive Konformation ist, kann man durchaus diskutieren. Immerhin stehen hier drei relativ große Substituenten axial, nur einer äquatorial. Möglicherweise ist daher eine Twistboot-Konformation energetisch günstiger. Unabhängig davon ist aber die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion nur mit dem dem Amid gegenüberliegenden Bromatom als Abgangsgruppe möglich.
- b) siehe Abbildung links.
- c) Die Trifluoracetylgruppe dient zur Acidifizierung des Amids, so dass die Deprotonierung bereits mit Kalium-*tert*-butanolat geschehen kann.



Kapitel 5: Elektrophile Additionen und Eliminierungen

5.1 Übungsaufgaben

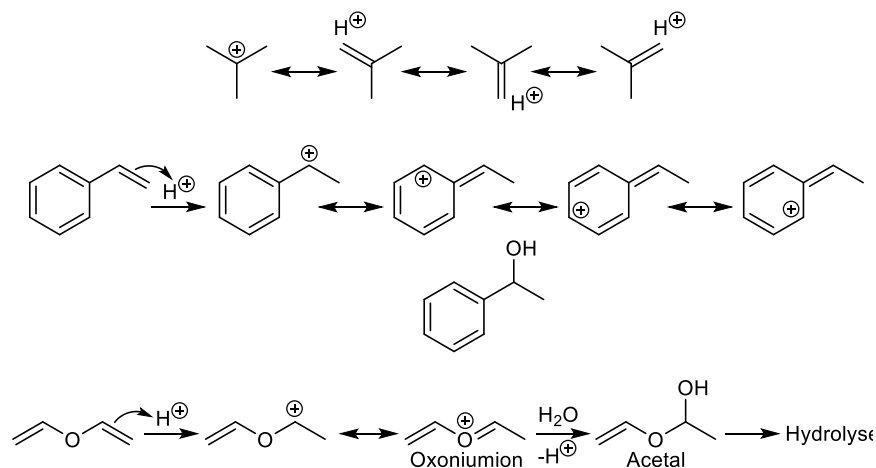
Lösung zu Übung 5-1:

Sollten Sie Schwierigkeiten mit der räumlichen Vorstellung bei der Lösung dieser Aufgabe haben, spielen Sie die Reaktionen mit Hilfe Ihres Molekülbaukastens noch einmal im Detail durch.

- a) Es spielt keine Rolle, ob Sie die (*E*)- oder die (*Z*)-Form einsetzen. Sie erhalten in beiden Fällen ein racemisches Produkt. Im planaren Carbeniumion ist die Doppelbindung aufgebrochen. Damit fällt auch die Rotationsbarriere weg, so dass freie Rotationen um alle Einfachbindungen möglich sind. Dazu kann das Carbeniumion von beiden Seiten gleich gut angegriffen werden.
- b) Setzen Sie 2-Penten ein, ändert sich dieser stereochemische Sachverhalt zwar nicht, wohl aber die Regiochemie. Egal an welcher Seite Sie die Doppelbindung protonieren, es entsteht immer ein sekundäres Carbeniumion. Beide sind etwa gleich gut stabilisiert, so dass die OH-Gruppe am Ende der Reaktion sowohl an C(2) als auch an C(3) gebunden sein kann. Im ersten Fall entsteht wieder ein Racemat. Sitzt die OH-Gruppe an C(3), also genau in der Mitte der Kette, erhalten Sie aber eine achirale Verbindung. Die Antwort ist also: Drei Produkte.
- c) Beim Cyclohexen entsteht nur ein Produkt: Cyclohexanol. Wegen der Symmetrie des Rings ist es unerheblich, auf welcher Seite Sie die Doppelbindung protonieren. Es spielt auch keine Rolle, von welcher Seite aus das Nucleophil das intermediäre Carbeniumion angreift. In beiden Fällen entsteht (achirales) Cyclohexanol.

Lösung zu Übung 5-2:

- a) Die mesomeren Grenzstrukturen sind hier exemplarisch für das *tert*-Butylkation gezeigt. Beim Methylkation gibt es nur eine mögliche Struktur.

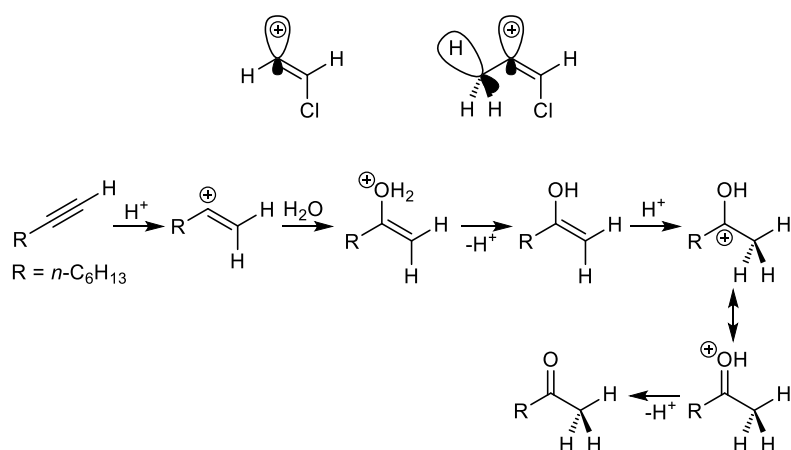


Das MO-Schema ist für Radikale in Abbildung 3-11 gezeigt. Entfernen Sie hier einfach das ungepaarte Elektron und Sie erhalten das entsprechende Schema für ein Carbeniumion.

- b) Das Benzylkation ist sehr gut mesomeriestabilisiert. Daher wird die OH-Gruppe in Benzylstellung stehen.
- c) Zu erwarten ist Acetaldehyd. Bei Protonierung der Doppelbindung entsteht zunächst das gezeigte Oxoniumion, das anschließend als recht gutes Elektrophil mit Wasser reagiert und schließlich hydrolysiert wird. Es entsteht dabei zunächst ein Äquivalent Acetaldehyd und ein Äquivalent des Acetaldehyd-Enols, das im Anschluss ebenfalls zu Acetaldehyd umlagern kann (siehe auch Kapitel 7.4).

Lösung zu Übung 5-3:

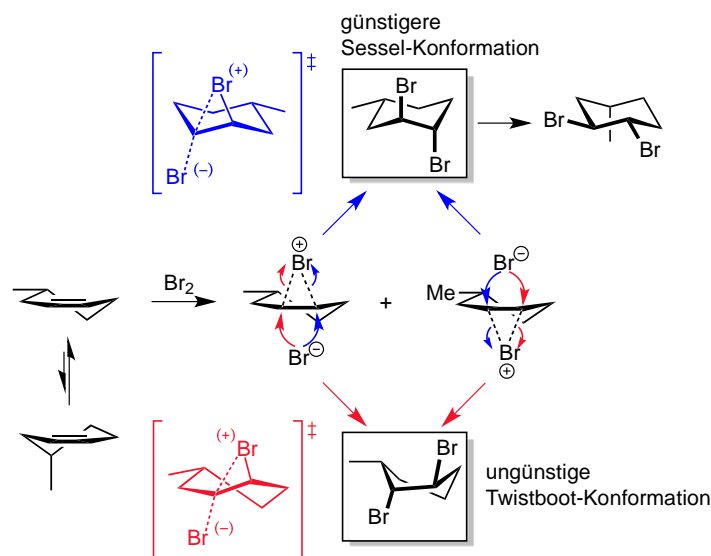
- a) Da das Chlorvinylkation (links) in der Ebene der σ -Bindungen liegt, ist es nicht mit dem π -System konjugiert, also nicht durch Konjugation stabilisiert. Dies ist beim entsprechenden Chlorpropenylkation genauso. Dennoch kann die Methylgruppe einen hyperkonjugativen Stabilisierungseffekt ausüben, wenn eine der C-H-Bindungen in der Doppelbindungsebene liegt.



- b) Die säurekatalysierte Addition von Wasser an Alkine führt durch anschließende Keto-Enol-Tautomerie zum Keton.

Lösung zu Übung 5-4:

In dieser Aufgabe geht es um die sogenannte Fürst-Plattner-Regel. Analysieren wir zunächst die Ausgangssituation: Da es sich im gezeigten Molekül um ein Cyclohexen, nicht um ein Cyclohexan handelt, liegt das Edukt in zwei möglichen Halbsesselkonformationen vor. Verursacht wird dies dadurch, dass die Doppelbindung vier C-Atome des Rings in eine Ebene zwingt. Die beiden verbleibenden Methylengruppen vermeiden ekliptische Spannung, indem sich eine auf die Ober-, die andere auf die Unterseite des Rings etwas aus der Ringebene herausdreht. Da eine dieser beiden Methylengruppen eine Methylgruppe trägt, sind die beiden Halbsessel energetisch nicht gleich. Bevorzugt ist eine nahezu äquatoriale Methylgruppe (Abbildung links). Wir betrachten die Reaktion aus dieser Konformation.



Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Bromierung kommt es nun zur Ausbildung des Bromoniumions. Dabei kann das Brommolekül von beiden Seiten des Rings angreifen. Beide Richtungen sind etwa gleich günstig, da die Methylgruppe in einer äquatorialen Position steht und so den Angriff nicht wesentlich behindert. Man erhält die beiden gezeigten Bromoniumionen. Die cyclische Struktur des Bromoniumions sorgt wie die Doppelbindung wieder für eine Fixierung von vier C-Atomen in einer Ebene. Daher sind beide Bromoniumionen wieder in der jeweils günstigeren Halbsessel-Konformation gezeigt.

Im zweiten nun zwar nicht mehr geschwindigkeitsbestimmenden, aber produktbestimmenden Schritt erfolgt ein S_N2 -artiger Rückseitenangriff des Bromids. Dabei kommt es am reagierenden C-Atom zu einer Walden-Inversion. Spielt man die vier verschiedenen mit blau und rot markierten Reaktionsvarianten durch, stellt man fest, dass ein Angriff entlang der blauen Pfeile immer zu einem dibromierten Cyclohexan in der Sessel-Konformation führt. Die alternativen Angriffe entlang der roten Pfeile ergeben stattdessen das dibromierte Cyclohexan dagegen zunächst in einer Twistboot-Konformation. Wenn Ihnen dies nicht klar ist, bauen Sie die Moleküle mit einem Molekülbaukasten und verfolgen Sie daran die Reaktion.

Die Sessel-Konformation ist energetisch günstiger als die Twistboot-Konformation. Dieser Energieunterschied wird auch schon im Übergangszustand der Reaktion spürbar, so dass bevorzugt der Angriff erfolgt, der zum Sessel führt. Wie Sie leicht erkennen können, stehen die beiden Bromatome zunächst in axialen Positionen. Durch Umklappen des Sessels erreichen Sie aber anschließend leicht eine Sessel-Konformation mit zwei äquatorialen Bromsubstituenten.

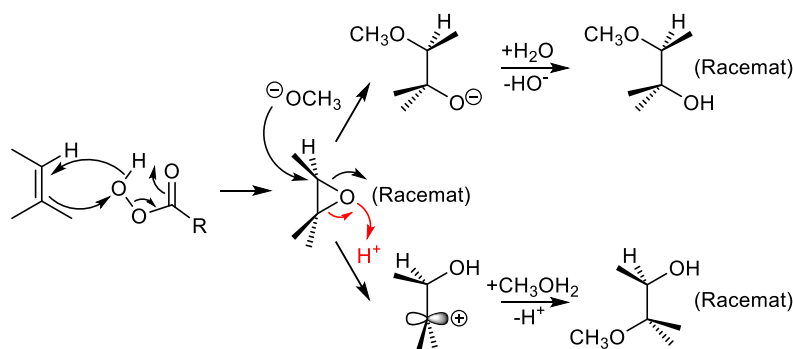
Lösung zu Übung 5-5:

- Boran (BH_3) ist eine Elektronenmangelverbindung. Die Oktettschale des Boratoms ist nicht gefüllt. Daher dimerisiert es unter Ausbildung von 3-Zentren-2-Elektronenbindungen. Im freien BH_3 ist das Boratom sp^2 -hybridisiert (isoelektronisch zum Methylkation).
- Auch der Borsäureester ist ein Elektronenmangelteilchen mit einem Elektronensextett am Boratom. Daher kann HO^- hier nucleophil angreifen. Es entsteht ein Boranat-Anion. Im

nächsten Schritt tritt ein Alkoholat aus und wird von der B-OH-Gruppe protoniert. Dies wiederholt sich dreimal, so dass am Ende drei Alkoholmoleküle abgespalten wurden. Die Bor-säure liegt als Natriumsalz vor (Na_3BO_3).

Lösung zu Übung 5-6:

- a) Die Epoxidierung ist eine konzertiert verlaufende Reaktion (Abbildung links). Da beide Edukte achiral sind, bildet sich das Epoxid racemisch. In der Abbildung ist nur eines der beiden Enantiomere gezeigt.



- b) Die Öffnung mit Methanolat unter basischen Bedingungen ist eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion und geschieht daher an der weniger hoch substituierten Seite. Da die Epoxide bereits ein racemisches Gemisch waren, muss dies auch für das Produkt gelten.
- c) Die saure Ringöffnung verläuft über die Protonierung des Epoxids und anschließende $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion. Dabei öffnet sich der Ring wegen der besseren Kationenstabilisierung zur höher substituierten Seite. Auch hier ändert sich nichts daran, dass ein racemisches Produkt entsteht.

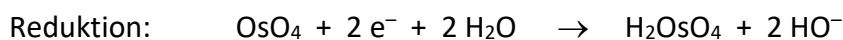
Würde man ein enantiomerenreines Epoxid einsetzen, entstünden beide Produkte ebenfalls enantiomerenrein. Unter basischen Bedingungen gibt es am Stereozentrum eine Walden-Umkehr. Unter sauren Bedingungen bleibt das Stereozentrum unangetastet und racemisiert daher nicht.

Lösung zu Übung 5-7:

- a) Asymmetrische Synthese: Synthesestufe, die stereospezifisch zu einem der Produktenantiomeren verläuft. Dafür ist es notwendig, dass eine chirale Information vorhanden ist, z. B. in Form eines enantiomerenreinen chiralen Katalysators, eines chiralen Hilfsreagenzes oder eines chiralen Lösemittels (letzteres ist meist jedoch nicht effizient). Die enantiomerenreinen Hilfsstoffe stammen oft aus der Natur. Da die Natur homochiral ist (fast ausschließlich L-Aminosäuren und D-Zucker) gibt es hier Zugang zu sehr verschiedenen enantiomerenreinen Substanzen. Daher bezeichnet man diese Auswahl an chiralen Naturstoffen auch als *chiral pool*. Teile der in den beiden AD-Mischungen verwendeten Liganden, nämlich das DHQ und das DHQD sind Beispiele hierfür. Das ist auch der Grund, warum die beiden Liganden nicht exakte Spiegelbilder voneinander sind.

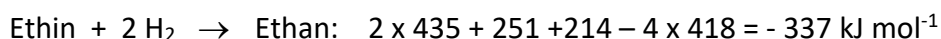
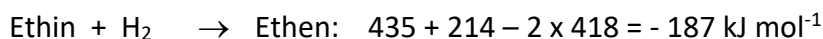
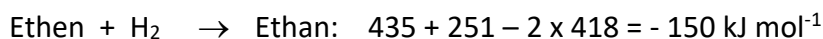
b) Das Kaliumhexacyanoferrat(II) dient zur Reoxidation des Osmiums nach Durchlaufen eines Katalysecyclus.

c) Redoxgleichungen am Beispiel der Dihydroxylierung mit OsO_4 :

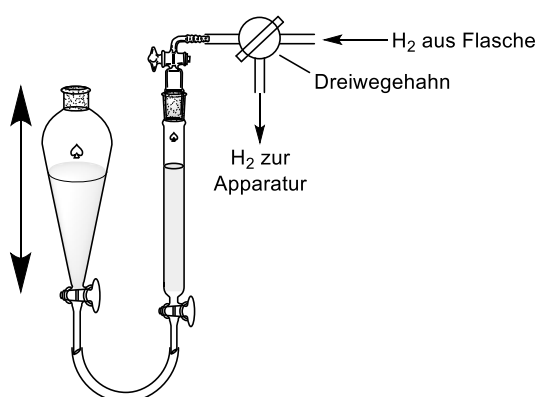


Lösung zu Übung 5-8:

a) In Tabelle 3-1 finden Sie schon einmal folgende BDEs (in kJ mol^{-1}): H-H: 435; C-H (Ethan): 418. Die C-H-Bindung in Ethen ist etwas schwieriger zu finden; nehmen Sie sie einfach näherungsweise ebenfalls als 418 kJ mol^{-1} an. Die (Gesamt-)BDE für Ethan beträgt 347, für Ethen 598, die für Ethin 812 kJ mol^{-1} . Hieraus berechnen wir für die π -Bindung im Ethen $598 - 347 = 251 \text{ kJ mol}^{-1}$. Für die letzte Bindung im Ethin ergibt sich also $812 - 347 - 251 = 214 \text{ kJ mol}^{-1}$. Die Energiebilanzen für die Hydrierungen lassen sich dann einfach berechnen, indem man Summe der BDEs der Bindungen, die neu gebildet werden, von der der Bindungen, die gebrochen werden abzieht. Also:



b) 1 mol entspanntes Gas entspricht 22,4 Liter Volumen, wenn man ein ideales Gas voraussetzt.

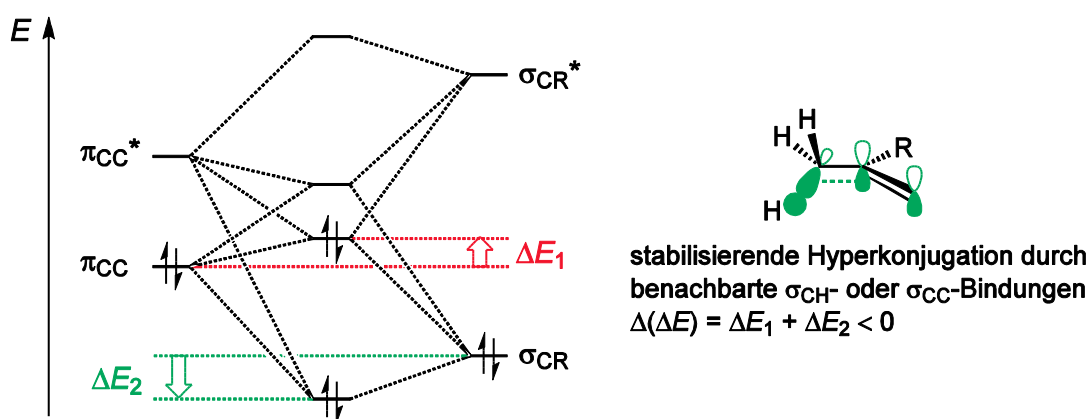


c) Der Gaseinleitungsteil der Apparatur sieht wie folgt aus. Zunächst verbinden Sie Scheidetrichter und Chromatographiesäule mit einem Schlauch, so dass kommunizierende Röhren entstehen. Dann füllen Sie Wasser ein und eichen die Chromatographiesäule, so dass Sie Volumina bestimmen können. Oben auf die Chromatographiesäule kommt eine Schliffolive, die andere auf Ihre Apparatur. Nun verbinden Sie beide mit Schläuchen mit einem Dreiwegehahn, den wiederum mit Ihrer Druckgasflasche. Wenn Sie nun H_2 zunächst in die Säule leiten, wird dort Wasser in den Scheidetrichter verdrängt. Den Scheidetrichter können Sie am Stativ so nach oben und unten verschieben, dass die Wasseroberfläche mit der

in der Säule übereinstimmt. Dann haben Sie entspanntes Gas. Wenn die Säule mit H₂ gefüllt ist, drehen Sie den Dreiwegehahn so, dass das Gas in die Apparatur strömen kann. Im Zuge des Verbrauchs wird die Gasmenge in der Säule abnehmen und Sie können problemlos verfolgen, wie viel Gas Sie verbraucht haben.

Lösung zu Übung 5-9:

a,b) Lassen Sie das π -MO der Doppelbindung hyperkonjugativ mit dem σ^* -Orbital benachbarter paralleler C-H-Bindungen wechselwirken und das σ -Orbital der benachbarten Bindung mit dem π^* -Orbital der Doppelbindung. Sie können dann ein MO-Schema zeichnen, das wie folgt aussieht:



Die Absenkung des σ -Orbitals ist betragsmäßig größer als die Anhebung des π -Orbitals, so dass insgesamt ein stabilisierender Nettoeffekt eintritt.

c) Bei Radikalen und Kationen ist die Situation insofern etwas einfacher zu beschreiben, weil nur ein einfach bzw. gar nicht besetztes sp^2 -Orbital mit dem σ - und dem σ^* -Orbital der benachbarten C-H-Bindung wechselwirkt. Das Prinzip ist jedoch das gleiche wie hier für die Doppelbindungen gezeigt.

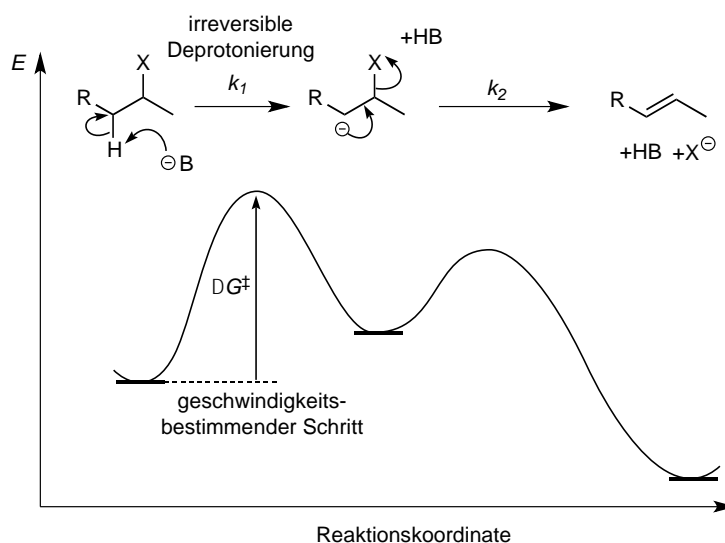
Lösung zu Übung 5-10:

- Der erste Schritt hat die höhere Aktivierungsbarriere.
- Wie Sie sehen, kann man anhand des Geschwindigkeitsgesetzes nicht unmittelbar unterscheiden, welcher Schritt geschwindigkeitsbestimmend ist. In beiden Fällen beobachtet man im Experiment eine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von den Konzentrationen von R-X und der Base.

$$-\frac{d[P]}{dt} = k_1[RX][B^-]$$

c) Kinetische Isotopeneffekte (KIE) werden berechnet als Quotient der Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion der unmarkierten Verbindung geteilt durch die der Reaktion der isotoopenmarkierten Verbindung. Bei der häufigsten Markierung, nämlich dem Ersatz

eines Wasserstoffatoms durch ein Deuteriumatom sind diese Effekte ($KIE = k_H/k_D$) größer als bei Schweratomen (z. B. ^{12}C und ^{13}C), da die relativen Atommassenunterschiede bei den Wasserstoffisotopen größer sind. Beobachtet man einen Isotopeneffekt beim Bruch oder bei der Bildung einer C-H-Bindung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, spricht man von einem primären kinetischen Isotopeneffekt. Ist dagegen die C-H-Bindung nicht direkt beteiligt, verursacht aber indirekt (z. B. Umhybridisierung am betreffenden C-Atom im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt) einen Isotopeneffekt, so spricht man von einem sekundären kinetischen Isotopeneffekt. Primäre KIEs sind immer größer oder gleich 1. Sekundäre KIEs sind meist deutlich kleiner und können auch kleiner als 1 werden (ca. 0,8 – 1,4).



Ist also in der E1cB-Reaktion der zweite Schritt geschwindigkeitsbestimmend, die C-H-Bindung also nicht hieran beteiligt, sollte kein primärer Wasserstoff-KIE zu beobachten sein ($KIE_{H/D} = 1$). Die Reaktionen der deuterierten und der nicht deuterierten Substanz sind gleich schnell. Ist der Deprotonierungsschritt geschwindigkeitsbestimmend, würde man einen KIE in der Größenordnung von ca. 3 – 7 bei Raumtemperatur erwarten. Die deuterierte Probe reagiert also erheblich langsamer.

- d) Schon die Unimolekularität der E1-Eliminierung erlaubt eine Unterscheidung über das Geschwindigkeitsgesetz. Mit Hilfe der KIEs kann man nur den E1cB-Fall unterscheiden, bei dem die Deprotonierung geschwindigkeitsbestimmend ist.

Lösung zu Übung 5-11:

Schwieriger ist die Unterscheidung von E1cB- und E2-Eliminierung, da beide bimolekulare Reaktionen sind und die Geschwindigkeitsgesetze daher nicht unmittelbar die Unterscheidung erlauben. Allerdings wird bei einer konzertierten E2-Eliminierung sowohl ein primärer H/D-Isotopeneffekt erwartet, als auch ein Schweratom-Isotopeneffekt (z. B. $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, wenn Chlorid die Abgangsgruppe ist) auf die ebenfalls im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt gebrochene Bindung zur Abgangsgruppe. Letztere sind jedoch oft klein (meist $< 1,1$) und schwierig zu messen.

Lösung zu Übung 5-12:

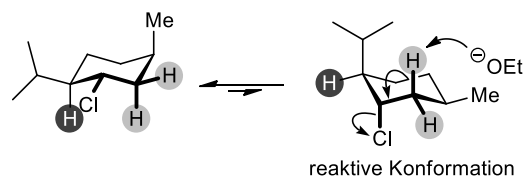
- a) In dipolar aprotischen Lösemitteln wird das Kaliumion gut solvatisiert, das *t*-Butanolat-anion aber nur geringfügig. Daher ist es eine recht starke Base. In protischen Lösemitteln bilden sich recht starke Wasserstoffbrücken zwischen dem Lösemittel und dem *t*-Butanolatsauerstoffatom aus. Die Basenstärke nimmt deutlich ab.
- b) Zu Schwesingers Phosphazenbasen schauen Sie sich bitte noch einmal die Lösung zu Übung 4-6 an.

Lösung zu Übung 5-13:

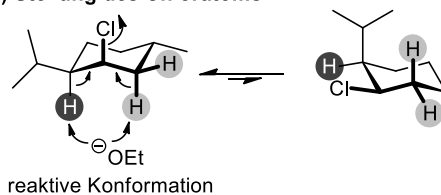
Gehen wir die drei Stereozentren der Reihe nach durch:

- a) Ändert man die Stellung der Methylgruppe, so verschiebt sich das Konformerengleichgewicht etwas in Richtung auf die reaktive Konformation, da die Methylgruppe nun in dieser Konformation äquatorial steht statt axial, wie in der Originalreaktion. Die Position der Doppelbindung bleibt also gleich (100% Hofmann-Produkt), die Reaktion beschleunigt sich aber etwas.
- b) Ändert man die Stellung des Chloratoms, so gibt es in der günstigeren Konformation (die *i*-Propylgruppe verursacht größere 1,3-diaxiale Wechselwirkungen) zwei Wasserstoffatome in anti-periplanarer Stellung zur C-Cl-Bindung. An beiden kann eine E2-Eliminierung ablaufen. Es entsteht ein Produktgemisch aus Zaitzev- und Hofmann-Produkt. In der unreaktiven Konformation ist keines der H-Atome antiperiplanar zur C-Cl-Bindung.

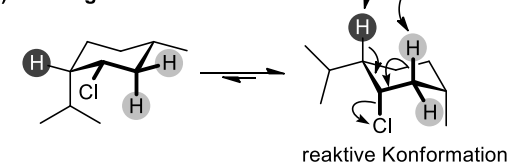
a) Stellung der Methylgruppe



b) Stellung des Chloratoms



b) Stellung des Chloratoms



- c) Ändert man die Stellung der *i*-Propylgruppe gibt es in der reaktiven Konformation ebenfalls wieder zwei zur C-Cl-Bindung antiperiplanare C-H-Bindungen. Man erwartet wieder eine Mischung aus Zaitzev- und Hofmann-Produkt.

Lösung zu Übung 5-14:

- a) Das Produktverhältnis ist gegeben durch den Quotienten der beiden Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten, also k_A/k_B . Umstellen der Gleichung führt also zu:

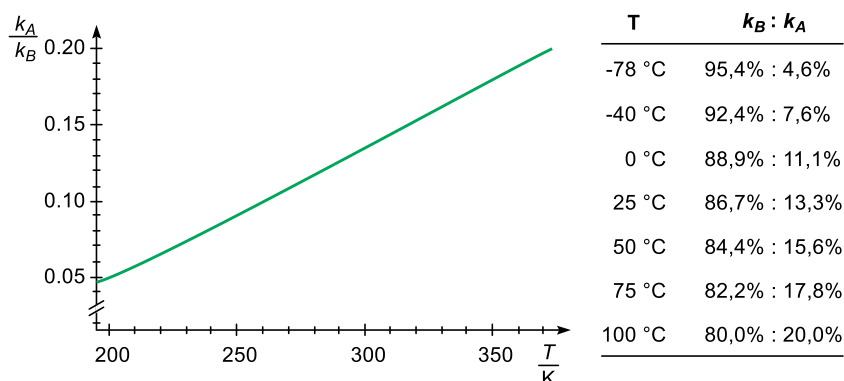
$$\frac{k_A}{k_B} = e^{-\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

Mit $T = 298 \text{ K}$ und $R = 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, also $RT = 2,48 \text{ kJ mol}^{-1}$ (beachten Sie bitte die Einheiten!) erhält man dann:

- bei 5 kJ mol^{-1} : 86,7% : 13,3%
bei 10 kJ mol^{-1} : 98,2% : 1,8%
bei 15 kJ mol^{-1} : 99,8% : 0,2%
bei 20 kJ mol^{-1} : 99,97% : 0,03%
bei 50 kJ mol^{-1} : ausschließlich das Hauptprodukt (ca. $10^{-7}\%$ des Nebenprodukts)

Das Ergebnis zeigt Ihnen, dass durch den exponentiellen Zusammenhang zwischen $\Delta\Delta G^\ddagger$ und dem Produktverhältnis bereits sehr kleine Aktivierungsbarriere-Unterschiede ausreichen, um hohe Selektivitäten zu erzielen.

- b) Man erhält folgende Produktverhältnisse:



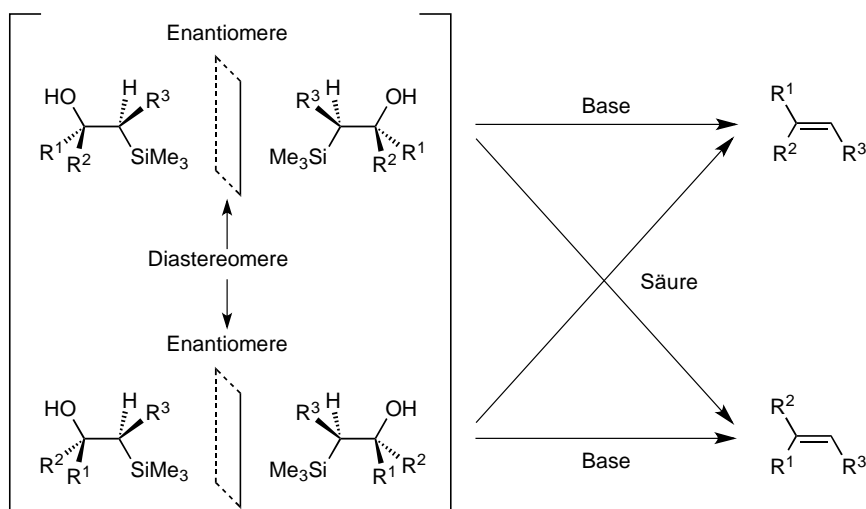
Wie Sie leicht erkennen können, ist es günstig, Reaktionen bei möglichst niedriger Temperatur durchzuführen, wenn hohe Selektivitäten erzielt werden sollen.

- c) Hierfür setzen Sie einfach für die in Aufgabenteil a) ursprünglich gegebene Formel ein. Sie erhalten $k_A/k_B = 51 : 18 = 2,83$ für das Produktverhältnis und $\Delta\Delta G^\ddagger = 2,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ für die Energiedifferenz der beiden zu den Produkten führenden Übergangszuständen.

Lösung zu Übung 5-15:

- a) Bei Silicium-, Phosphor- und Schwefel-Atomen gibt es besondere Hyperkonjugationseffekte, die detailliert im Kapitel 9.1.2 beschrieben werden. Schlagen Sie bitte dort einmal nach. Sie spielen bei einer ganzen Reihe von Reaktionen in diesem Buch eine Rolle (Peterson-Olefinierung, Corey-Winter-Reaktion, Wittig-Reaktion und Reaktionen der Schwefelylide).

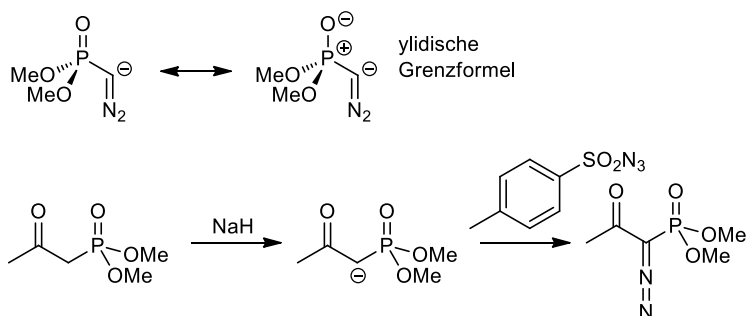
- b) Es gibt bei entsprechend unsymmetrischer Substitution insgesamt vier Stereoisomere (die in Abbildung 5-33 gezeigten und ihre Spiegelbilder). Die durch Peterson-Eliminierung unter sauren und basischen Bedingungen entstehenden Doppelbindungen sind für eines der vier Isomere in der gleichen Abbildung gezeigt. Beim Spiegelbild (Umkehr beider Stereozentren gleichzeitig) ergibt sich die gleiche Doppelbindungsgeometrie. Aus den Diastereomeren (Umkehr nur an einem Stereozentrum) die umgekehrte.



- c) Das α -Silylcarbanion ist eine recht starke Base. Bei höherer Temperatur können Ketone auch in der α -Stellung deprotoniert werden. Dadurch wird das nucleophile Reagenz zerstört.

Lösung zu Übung 5-16:

- a) Schreiben Sie einfach die P=O-Doppelbindung in Form ihrer ladungsgetretenen Grenzstruktur.



- b) Durch Diazotransfer mit Tosylazid kann das Bestmann-Ohira-Reagenz hergestellt werden (genauere Angaben hierzu finden Sie auch in Kapitel 8.2.1).
- c) Carbene gehen typische Reaktionen ein, beispielsweise die Bildung von Cyclopropanen aus Alkenen oder Insertionsreaktionen in kovalente Bindungen. Man könnte beispielsweise ein

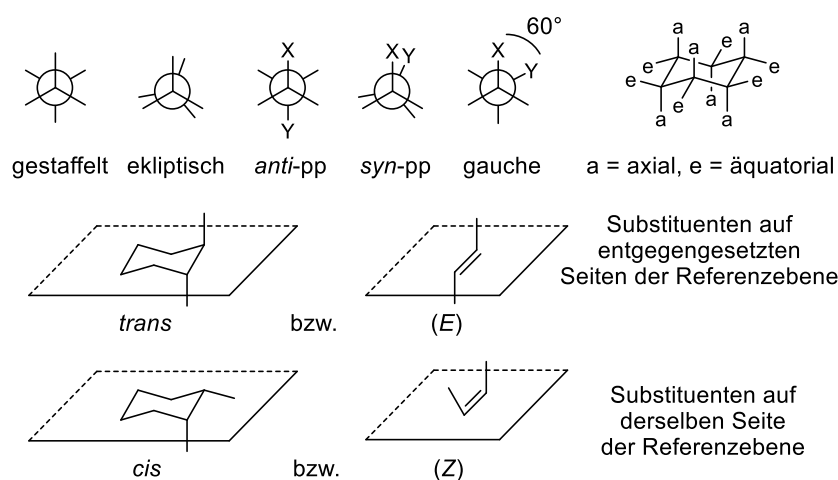
Abfangreagenz, etwa ein Alken, zur Reaktionsmischung hinzugeben. Entsteht das erwartete Produkt, muss ein Carben als Intermediat mit einer gewissen Lebensdauer vorhanden gewesen sein. Allerdings kann man umgekehrt von der Abwesenheit eines entsprechenden Produkts nicht schließen, dass die Reaktion konzertiert war. Die Abfangreaktion könnte trotz Anwesenheit eines Carbens schlicht zu langsam verlaufen.

d) Methyl < Ethyl < Phenyl < *i*-Propyl < *t*-Butyl (siehe auch Abb. 8-11).

5.2 Trainingsaufgaben

Lösung zu Aufgabe 5-1

- ekliptisch: Konformation, in der die Substituenten genau hintereinanderstehen
 gestaffelt: Konformation, in der die Substituenten auf Lücke stehen
syn-periplanar: parallele Stellung der Bindungorbitale, die ekliptisch hintereinanderstehen
anti-periplanar: parallele Stellung der Bindungorbitale von *anti*-ständigen Substituenten
 gauche: Substituenten an benachbarten C-Atomen mit einem Diederwinkel von 60°
 anti: Substituenten an benachbarten C-Atomen mit einem Diederwinkel von 180°
cis: Substituenten an Ringen/Doppelbindungen auf der gleichen Seite
trans: Substituenten an Ringen/Doppelbindungen auf gegenüberliegenden Seiten



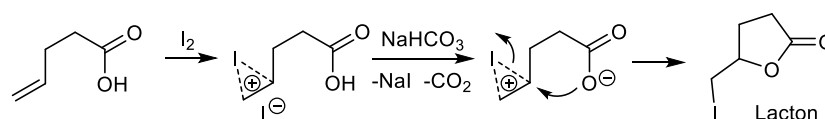
Lösung zu Aufgabe 5-2

- a,b) Der Mechanismus ist in Abbildung 5-7 gezeigt am Beispiel des Cyclohexens. Die Abbildung zeigt weiter unten auch die stereochemischen Konsequenzen: (*R,R*)-2,3-Dibrombutan und (*S,S*)-2,3-Dibrombutan aus dem (*Z*)-Alken, die *meso*-Form aus dem (*E*)-Alken.
 c) 2-Butanol aus 1-Buten: Säurekatalysierte Wasseraddition (Mechanismus: Abbildung 5-2)
 1-Butanol aus 1-Buten: Hydroborierung mit anschließender Wasserstoffperoxidoxidation und Hydrolyse des Borsäureesters (Abbildung 5-10)
 d) Säurekatalysierte Wasseraddition an das Alkin zum Enol, das in einer Keto-Enol-Tautomerie zum Keton umlagert. 1-Octin ist synthesesstrategisch sinnvoller, weil hier nur das höher substituierte Produkt, also das gewünschte 2-Octanon entsteht. 2-Octin liefert neben dem 2-Octanon auch das 3-Octanon.

Lösung zu Aufgabe 5-3

Der Mechanismus ist hier beispielhaft für die erste der beiden Reaktionen gezeigt: Bildung eines Iodoniumions, das durch das zu schwach nucleophile Iodid nicht geöffnet wird, wohl

aber durch das Carboxylat. Die zweite Reaktion verläuft analog mit dem Unterschied, dass hier ein Alkoholat das Nucleophil ist, mit dem das Iodoniumion reagiert.

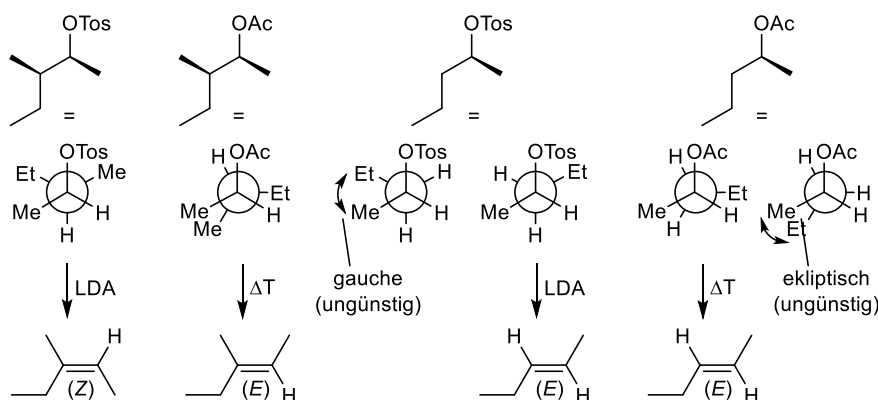


Lösung zu Aufgabe 5-4

Links: E1-Eliminierung, da mit dem Benzylkation ein mesomer gut stabilisiertes Intermediat gebildet wird. Mitte: E1cB-Eliminierung, da durch die Nitrilgruppe die Benzylposition acidifiziert wird und so zunächst die Deprotonierung abläuft. Trimethylamin ist eine nicht besonders gute Abgangsgruppe und tritt daher erst im Folgeschritt aus. Außerdem würde nach einem E1-Mechanismus ein primäres Carbeniumion entstehen, was ebenfalls nicht günstig ist. Rechts: E2, da hier eine besonders starke, nicht-nucleophile Base zusammen mit einer guten Abgangsgruppe verwendet wird.

Lösung zu Aufgabe 5-5

a) Die beiden Reaktionen, in denen LDA zur Eliminierung von Toluolsulfonsäure verwendet wird, verlaufen als E2-Eliminierungen *anti*-periplanar. Die beiden Reaktionen der Edukte mit Acetat verlaufen als Esterpyrolysen *syn*-periplanar.



b,c) Bei den beiden linken Reaktionen gibt es an C(3) nur ein Wasserstoffatom, das eliminiert werden kann. Daher ist die Konformation festgelegt. Dieses Wasserstoffatom muss *anti*- bzw. *syn*-periplanar zur austretenden Tosylatgruppe stehen. Hieraus ergibt sich zwanglos die Doppelbindungsstereochemie wie gezeigt.

Bei den beiden rechten Reaktionen sind jeweils zwei H-Atome an C(3) verfügbar. Es gibt also zwei mögliche Konformationen, in denen eine *anti*- bzw. *syn*-periplanare Anordnung möglich ist. Im Fall der E2-Eliminierung mit LDA ist eine davon durch eine zusätzliche *gauche*-Wechselwirkung benachteiligt. Die Eliminierung erfolgt daher stark bevorzugt aus der Konformation, die diese Benachteiligung nicht aufweist. Man erhält die stabilere (*E*)-Dop-

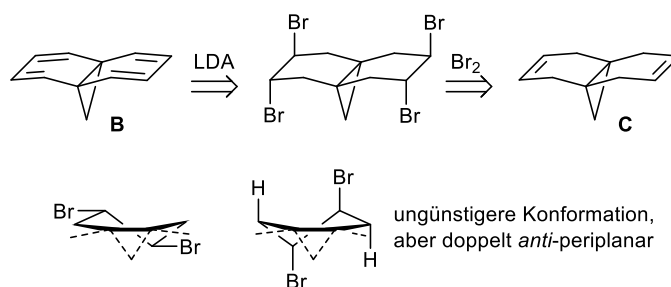
pelbindung. Bei der Esterpyrolyse ist wiederum eine der Konformationen dadurch benachteiligt, dass die beiden größeren Gruppen (Ethyl und Methyl) hier in eine ekliptische Anordnung gedrängt werden würden. Auch hier reagiert die nicht benachteiligte Konformation deutlich bevorzugt und man erhält ebenfalls das stabilere (*E*)-Alken.

d) Schauen Sie sich hierzu noch einmal Abbildung 5-30 an.

Lösung zu Aufgabe 5-6

a) Die entscheidende Frage ist, wie man retrosynthetisch aus einem Dien ein Alken machen kann. Erkennt man in jeder der Doppelbindungen das Produkt einer 1,2-Eliminierung von HBr, so wird jedoch schnell klar, dass der erste Schritt zurück die Überführung in das gezeigte Tetrabrom-Derivat sein muss. Dieses Derivat lässt sich wiederum sehr leicht aus dem Dien **C** erhalten durch Bromaddition.

Synthetisch gedacht lässt man also das Molekül **C** zunächst an beiden Seiten mit Brom reagieren und eliminiert danach mit starken Basen wie LDA vier Mal HBr. Die Ringöffnung zu **A** geschieht dann von selbst.



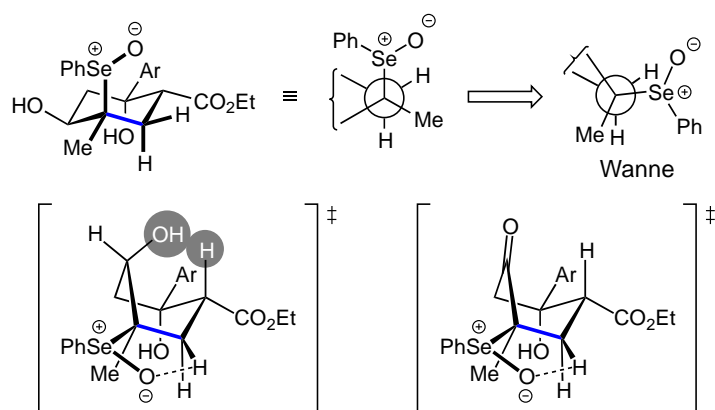
b) Die Bromaddition verläuft als strenge *trans*-Addition. Da beide Seiten des Moleküls unabhängig voneinander sind, ist es nicht entscheidend, ob, wie gezeigt, im Intermediat die beiden hinteren Bromatome *trans* zur Einerbrücke stehen, oder ob eines *trans*- und eines *cis*-ständig ist (entsprechend für die beiden vorne stehenden). Aber wir müssen prüfen, ob eine *trans*-Anordnung der beiden Bromatome in einem der beiden Ringe ein Hindernis für die Eliminierung darstellen könnte.

Der Dreiring fixiert vier Atome eines jeden der beiden Ringe in einer Ebene. Die bevorzugte Konformation des Rings wird also ein Halbsessel sein (vergleichen Sie dies einmal mit der Lösung zu Aufgabe 5-4 zur Fürst-Plattner-Regel). In der Abbildung schauen Sie von einem der beiden Ringe auf den Dreiring und den zweiten Ring. Dreiring und die beiden Bindungen zum vorderen Ring, von dem aus Sie schauen, sind nur gestrichelt eingezeichnet. Zwei im Gleichgewicht miteinander stehende Konformationen existieren: Entweder sind beide Bromatome in einer axialen (rechts) oder beide in einer äquatorialen Position (links). Letzteres ist zwar günstiger, aber aus der linken Konformation ist keine E2-Eliminierung möglich. Aus der rechten Konformation dagegen ist eine E2-Eliminierung kein Problem, benötigt aber etwas drastischere Bedingungen, um den Energieunterschied der beiden Konformationen zu überwinden.

Lösung zu Aufgabe 5-7

Aus dem Blickwinkel der Produktstabilität würde man erwarten, dass die höher substituierte, also die endocyclische Doppelbindung, bevorzugt gebildet wird. Dies ist offensichtlich aber nicht generell so, wie diese Aufgabe zeigt. Daher müssen wir uns die Übergangszustände ansehen, auf deren energetische Lage nicht immer von der Produktstabilität extrapoliert werden kann.

Betrachten wir zunächst oben in der Abbildung die Sesselkonformation (Ar steht für den Furanring). Die Selenoxid-Eliminierung verläuft als *syn*-periplanare, konzertierte Reaktion. Das kann sie zur Bildung der endocyclischen Doppelbindung aus der Sesselkonformation jedoch nicht, wie die Newman-Projektion entlang der blau gezeichneten Bindung zeigt, da dort das zu eliminierende Wasserstoffatom gauche zum Selenoxid angeordnet ist. Verdreht man die Konformation so, dass beide *syn*-periplanar zueinander stehen, muss der Übergangszustand für die Bildung der endocyclischen Doppelbindung also eine Wanne sein. Bei der Bildung der exocyclischen Doppelbindung gibt es keine solche Restriktion.



Nun gibt es zwei Reaktionsvarianten: Wird die Carbonylgruppe zuerst zum Alkohol reduziert, greift das NaBH₄ von der vom großen PhSe-Substituenten gegenüberliegenden Seite an. Die OH-Gruppe ist daher, wie in der Abbildung unten links gezeigt, im Wannen-Übergangszustand für die Eliminierung nach innen gerichtet. Die Folge ist, dass der Übergangszustand durch die abstoßenden transannularen Wechselwirkungen so stark destabilisiert wird, dass die Eliminierung zur exocyclischen Doppelbindung energetisch günstiger ist. Das exocyclische Eliminierungsprodukt ist daher hier das Hauptprodukt.

Im anderen Fall, in dem die Carbonylgruppe erst nach der Eliminierung reduziert wird, befindet sich an dieser Stelle die Carbonylgruppe. Sie ist flach und nicht nach innen geneigt, so dass die transannularen Spannungen deutlich kleiner sind. In diesem Fall ist der Übergangszustand für die Bildung der exocyclischen Doppelbindung energetisch benachteiligt und das endocyclische Eliminierungsprodukt entsteht.

Lösung zu Aufgabe 5-8

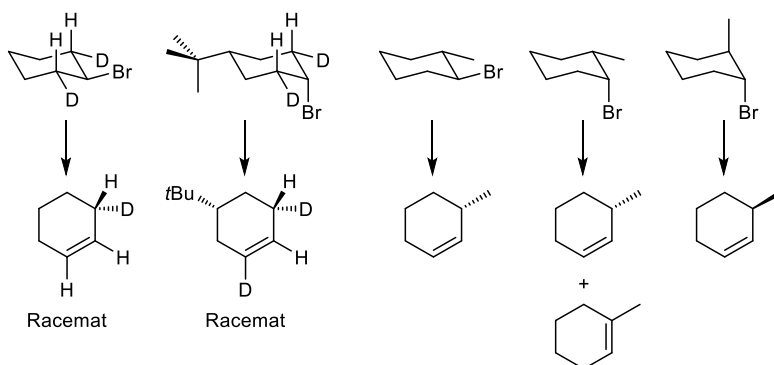
a,b) Sie können die Hofmann-Eliminierung einsetzen. Zunächst wird dabei erschöpfend mit Methyljodid methyliert, so dass ein quartäres Ammoniumion vorliegt. Dann tauschen Sie mit feuchtem Silberoxid das Iodid gegen ein Hydroxid aus, das dann beim Erwärmen als

Base die Eliminierung einleitet. Wenn Sie diesen Prozess zweimal hintereinander durchführen erhalten Sie lineares 1,3,5-Octatrien.

- c) Es entsteht bevorzugt die weniger hoch substituierte Doppelbindung (Hofmann-Produkt). Die Erklärung hierfür ist in Abbildung 5-29 gezeigt.

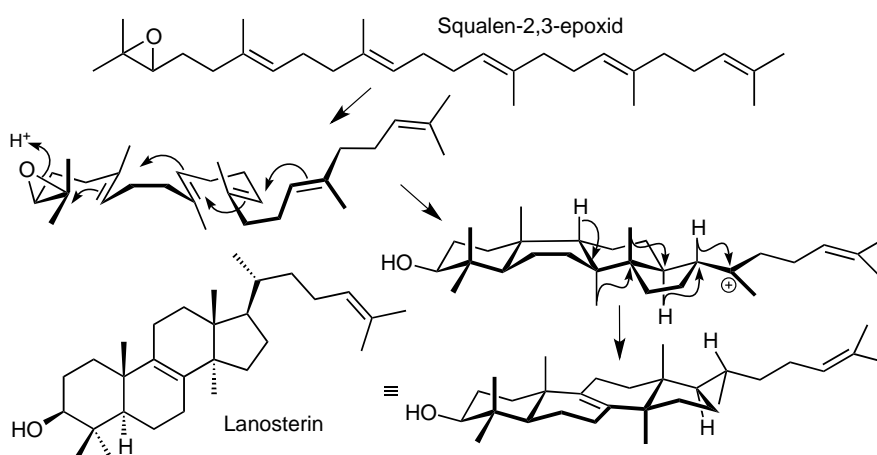
Lösung zu Aufgabe 5-9

- a) Für die E2-Eliminierung ist eine *anti*-periplanare Anordnung der C-Br- und der an der Eliminierung beteiligten C-H-Bindung erforderlich. Dies schließt einige möglich erscheinende Produkte aus.



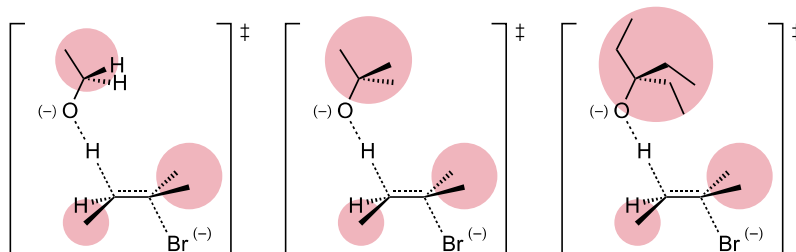
- b) In allen drei Fällen ist es das obere der gezeigten Paare, da hier die energetisch günstigere auch gleichzeitig die reaktivere Konformation ist.
- c) Hier wird die Cope-Eliminierung verwendet, die *syn*-periplanar und konzertiert verläuft. Hier müssen Sie sich vergegenwärtigen, welche C-H-Bindungen in der entsprechenden Stellung zur C-N-Bindung stehen. Sie werden sofort erkennen, dass im rechten Fall allenfalls die *i*-Propylgruppe *syn*-periplanar zum N-Oxid steht, wenn Sie die höher substituierte Doppelbindung herstellen wollten. Somit ist in dieser Richtung keine Eliminierung möglich und das Produkt ist ausschließlich die niedriger substituierte Doppelbindung. Im linken Fall gibt es auf beiden Seiten des Aminoxids eliminierbare Wasserstoffatome.

Lösung zu Aufgabe 5-10



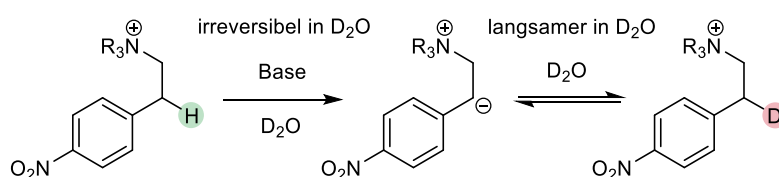
Lösung zu Aufgabe 5-11

Diese Aufgabe transferiert die Argumente, mit deren Hilfe wir bei der Hofmann-Eliminierung erklärt haben warum bevorzugt das Hofmann-Produkt gebildet wird, auf einen analogen Fall. Wenden Sie das in Abbildung 5-29 gezeigte analog an und Sie erhalten die Erklärung, warum immer mehr Hofmann-Produkt gebildet wird, je sterisch anspruchsvoller die Base ist.



Lösung zu Aufgabe 5-12

- a) Die Ammonium-Abgangsgruppe ist keine besonders gute Abgangsgruppe. Deprotonierung in der Benzylstellung würde hingegen ein mesomeriestabilisiertes, mit dem aromatischen Ring konjugiertes Anion erzeugen. Daher ist ein E1cB-Mechanismus hier sehr wahrscheinlich.

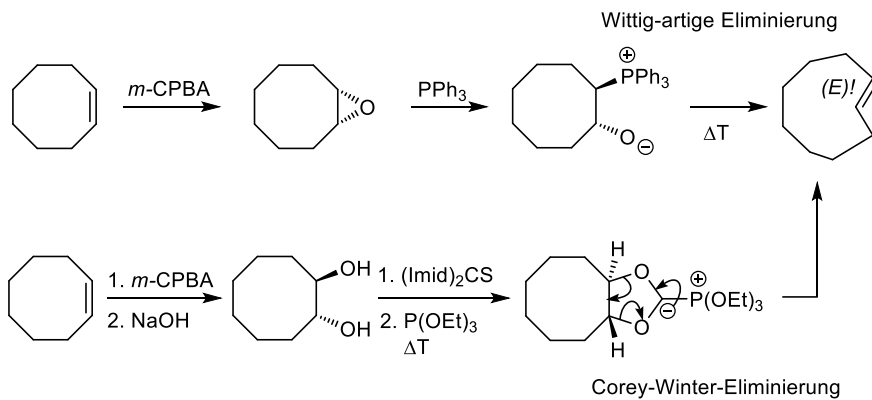
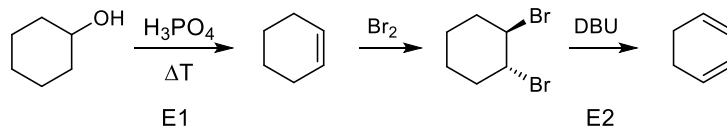
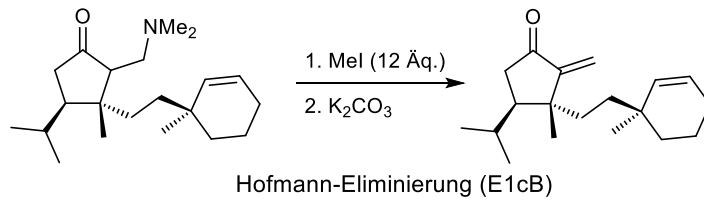
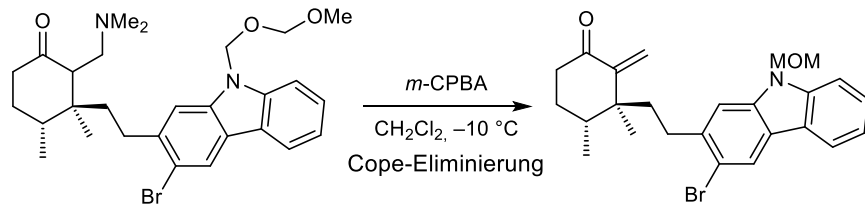


- b) Wird die Benzylstellung in D_2O deprotoniert, ist diese Reaktion irreversibel, weil so viel mehr Deuterium als Wasserstoff in der Reaktionsmischung vorhanden ist, dass rein statistisch schon kein Rückübertrag eines Wasserstoffatoms erfolgt. Wenn das Anion also wieder protoniert wird, dann durch ein D^+ . Diese Protonierung ist aber aufgrund der Beteiligung des Deuteriums an der Protonierung durch einen primären kinetischen Isotopeneffekt langsamer als die Protonierung in Wasser. Dadurch hat das Benzylanion in D_2O eine längere Lebensdauer und so eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Eliminierung. Dies resultiert insgesamt in einer schnelleren Eliminierung in D_2O und führt zu dem überraschend großen Solvens-Isotopeneffekt (normalerweise sind solche Isotopeneffekte erheblich kleiner, wenn überhaupt messbar).

Lösung zu Aufgabe 5-13

Vor allem die beiden letzten Reaktionen sind interessant, da sie (*E*)-Cycloocten zum Produkt haben. Cycloocten ist der kleinste Ring, in dem eine (*E*)-Doppelbindung gebildet werden kann und dementsprechend recht gespannt. Wenn Sie in diesen beiden Reaktionen einmal verfolgen, wie die Stereochemie der Doppelbindung definiert wird, dann sehen Sie, dass zunächst eine *cis*-Anordnung zweier C-O-Bindungen durch Epoxidierung erzeugt wird. In beiden Fällen

öffnen Nucleophile das Epoxid in einem S_N2 -artigen Rückseitenangriff. Die anschließenden Eliminierungen verlaufen ebenfalls stereospezifisch, da sie konzertiert ablaufen. Aus der *trans*-Anordnung der beiden zu eliminierenden Substituenten wird so eine (*E*)-Doppelbindung.



Kapitel 6: Aromaten

6.1 Übungsaufgaben

Lösung zu Übung 6-1:

- a) Wird eine diamagnetische Substanz in das inhomogene Magnetfeld einer Magnetwaage gebracht, wird es aus dem Magnetfeld herausgedrängt. Eine paramagnetische Substanz wird dagegen hineingezogen. Aromaten sind Substanzen mit einer stark erhöhten diamagnetischen Suszeptibilität und können an dieser Eigenschaft in einer Magnetwaage erkannt werden.
- b) Der Ringstrom erzeugt ein lokales Magnetfeld um den „Leiter“, also das cyclisch delokalisierte π -System herum. Genau an der Stelle des „Leiters“ ist der lokale Effekt gerade Null, so dass sich der Ringstromeffekt an der Position der C-Atome im aromatischen Ring nicht auswirkt. Protonen außerhalb des aromatischen Rings werden zu höheren ppm-Werten, also zu tieferem Feld verschoben, Protonen direkt über dem aromatischen Ring zu kleineren ppm-Werten, also zu höherem Feld. Die Effekte außen und innen sind einander also entgegengerichtet. An der Position der C-Atome ist kein Effekt zu spüren.
- c) Alle Kerne, die nicht gleichzeitig eine gerade Anzahl von Protonen und eine gerade Anzahl von Neutronen besitzen. ^4He und ^{12}C sind also z. B. NMR-inaktiv, während ^3He , ^{13}C , ^{31}P oder ^{109}Ag NMR-aktiv sind. Ob Messungen gut funktionieren, hängt aber noch von einer ganzen Reihe anderer Parameter (z. B. den Relaxationszeiten) ab, so dass dennoch nicht von allen NMR-aktiven Kernen generell gute Spektren zu erwarten sind.
- d) Ein – allerdings auch am Ende nicht von gänzlich überzeugenden Ergebnissen gekrönter – Versuch war, ^3He in den Hohlraum im Inneren des Fulleren zu pressen. Dies gelingt in der Tat bei sehr hohem Druck. Damit ist das He-Atom direkt „über“ dem ganzen aromatischen System. Die Hoffnung, hieraus resultierende eindeutige chemische Verschiebungen für das He-Atom zu erhalten hat sich allerdings nicht erfüllt.

Lösung zu Übung 6-2:

- a) In Abbildung 6-2 ist der Mechanismus inklusive Potentialenergiekurve gezeichnet für die Bromierung. Diese Abbildung kann analog auch auf die Chlorierung übertragen werden.
- b) Der Angriff des Elektrophils ist geschwindigkeitsbestimmend. Die Reaktion verläuft daher bimolekular. In das Geschwindigkeitsgesetz gehen also sowohl die Konzentration des Aromaten wie die Konzentration der reaktiven „ $\text{Cl}^+ [\text{AlCl}_4]^-$ “-Spezies ein. Ist die Lewis-Säure in stöchiometrischen Mengen vorhanden und wird genau ein Äquivalent Chlor und AlCl_3 eingesetzt, ergibt sich als Geschwindigkeitsgesetz:

$$-\frac{d[P]}{dt} = k[\text{Ar}][\text{Cl}_2] = k[\text{Ar}]^2$$

Da die Chlorkonzentration dann in gleichem Maße abnimmt wie die Konzentration des Aromaten.

Geht man umgekehrt davon aus, dass das AlCl_3 in katalytischer Menge eingesetzt wird, so limitiert die Konzentration des AlCl_3 die Menge des verfügbaren elektrophilen Chlors. In

diesem Fall kann man davon ausgehen, dass die Cl^+ -Konzentration immer gleich der ursprünglich eingesetzten Menge an AlCl_3 ist, da erst ein neues Cl^+ erzeugt werden kann, wenn aus dem $[\text{AlCl}]^-$ -Anion wieder ein AlCl_3 freigesetzt wird. Dann lautet das Geschwindigkeitsgesetz:

$$-\frac{d[P]}{dt} = k[\text{Ar}][\text{AlCl}_3]_0$$

- c) Schiemann-Reaktion: Abbildung 6-19; Sandmeyer-Reaktion: 6-23. Beide gehen von einem Diazoniumion aus, aus dem ein N_2 -Molekül abgepalten wird. Sie können mit der Schiemann-Reaktion ein Fluoratom am aromatischen Ring einführen, mit der Sandmeyer-Reaktion andere Halogene oder Pseudohalogene wie Cyanid. Der wesentliche Unterschied liegt in der durchlaufenen Zwischenstufe: Während bei der Schiemann-Reaktion ein Phenylkation als Intermediat gebildet wird, ist es in der Sandmeyer-Reaktion ein Phenylradikal.

Lösung zu Übung 6-3:

- a) 1 Molekül Benzol = 6 H-Atome, 1 Molekül D_2SO_4 = 2 D-Atome. Wenn drei Äquivalente D_2SO_4 eingesetzt werden, sind unter der Voraussetzung einer 100%igen Deuterierung der Schwefelsäure in der Mischung also gleich viele austauschbare H- und D-Atome vorhanden. In diesem Fall wäre eine 50%iger Austausch zu erwarten. Es entsteht aber nicht ausschließlich Benzol- d_3 , sondern eine Mischung von allen möglichen Isotopomeren. Spielen Isotopeneffekte keine Rolle, sind die sieben möglichen Produkte statistisch verteilt. Das Verhältnis ergibt sich dann aus dem Pascalschen Dreieck zu:

$$\text{D}_0 : \text{D}_1 : \text{D}_2 : \text{D}_3 : \text{D}_4 : \text{D}_5 : \text{D}_6 : \text{D}_7 = 1 : 6 : 15 : 20 : 15 : 6 : 1$$

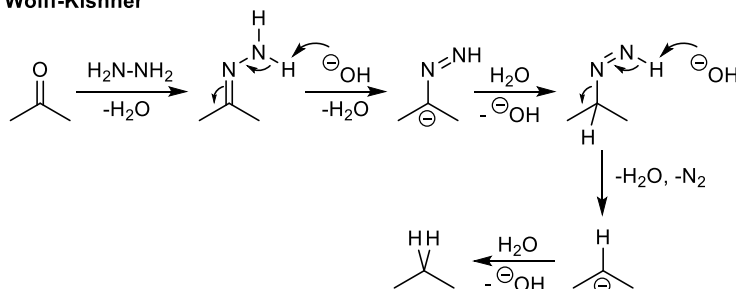
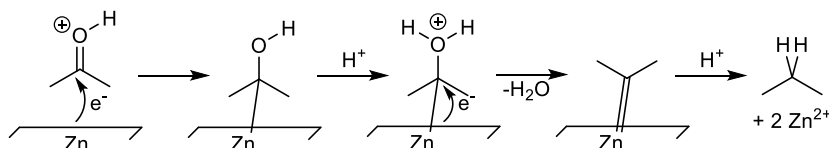
Wenn die Schwefelsäure nur einen Deuterierungsgrad von 95% hat, ist der Deuteriumgehalt an allen austauschbaren Wasserstoffatomen nur noch 47,5%. Damit sinkt auch der Deuterierungsgrad des Benzols nach der Reaktion auf 47,5%. Die Verteilung verschiebt sich dadurch etwas zu den weniger stark ausgetauschten Isotopomeren.

Spielen zusätzlich auch noch Isotopeneffekte eine Rolle, kann die Verteilung von der statistischen Erwartung deutlich abweichen. Im Falle der Reaktion mit Schwefelsäure haben wir es mit einer Gleichgewichtsreaktion zu tun, so dass hier keine kinetischen, sondern thermodynamische Isotopeneffekte auftreten, die meist kleiner als die kinetischen sind.

- b) Als anionische Tenside. Da Sulfonsäuren recht starke Säuren sind, reagieren ihre Salze im Gegensatz zu Seife nicht basisch. Wegen ihrer schlechten biologischen Abbaubarkeit wurden sie inzwischen ersetzt.

Lösung zu Übung 6-4:

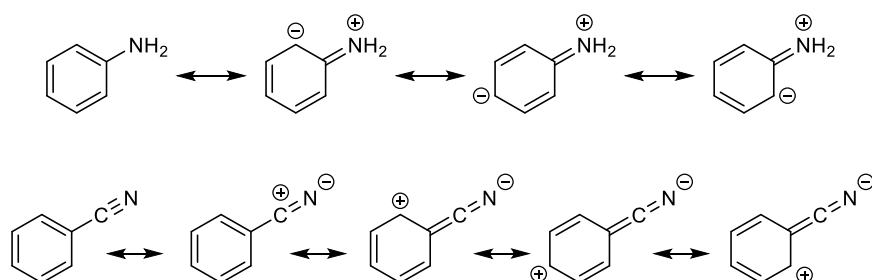
- a) Beide Reaktionen reduzieren ein Keton oder Aldehyd zum Alkan. Dabei läuft die Wolff-Kishner-Reaktion unter stark basischen, die Clemmensen-Reduktion unter sauren Bedingungen ab. Bei der Wolff-Kishner-Reaktion wird die Carbonylverbindung zunächst mit Hydrazin ins Hydrazon überführt. In zwei aufeinander folgenden Deprotonierungsschritten wird unter Verlust von N_2 das Alkan gebildet. Bei der Clemmensen-Reduktion wird an der Oberfläche von Zinkmetall unter salzsauren Bedingungen unter Bildung von Zn^{2+} -Ionen die Reduktion erreicht.

Wolff-Kishner**Clemmensen**

- b) Alle drei Reduktionsmittel enthalten hydridischen Wasserstoff.
- c) Die Lewis-Säure koordiniert an das Carbonyl-O-Atom und aktiviert damit das Carbonyl-C-Atom als Elektrophil. Vom Natriumborhydrid erfolgt ein nucleophiler Angriff eines der hydridischen Wasserstoffe auf das Carbonyl-C-Atom. Ein Zn-Alkoholat entsteht. Durch nochmaligen Angriff durch ein Hydrid in einer nucleophilen Substitution wird ZnO abgespalten und das Carbonyl-O-Atom ist vollständig entfernt.

Lösung zu Übung 6-5:

- a) Wir müssen also das HCO^+ , das HCNH^+ und das Vilsmeier-Reagenz vergleichen. In allen drei Reagenzien finden wir ein Kohlenstoffatom, das drei C-Heteroatombindungen und eine C-H-Bindung ausbildet. Sie sind also alle drei isoelektronisch, auch wenn es zunächst so aussieht, als wären nur die Reagenzien der Gattermann-Koch- und der Gattermann-Reaktion isoelektronisch und das Vilsmeier-Reagenz davon verschieden. Die Oxidationsstufen sind dementsprechend ebenfalls analog. Sonst würde man auch im Produkt unterschiedliche Oxidationsstufen erwarten.



- b) Wenn Sie den Elektronenreichtum oder die Elektronenarmut eines aromatischen Systems beurteilen wollen, müssen Sie abschätzen, wie stark die mesomeren und die induktiven Effekte der Substituenten sind. Bei Phenol und Anilin ziehen die Heteroatome aufgrund ihrer Elektronegativität induktiv Elektronendichte aus dem aromatischen Ring (-I-Effekt). Andererseits besitzen sie Elektronenpaare, die mit dem π -System des Aromaten in Konjugation stehen und erhöhen so auch durch einen +M-Effekt die Elektronendichte. Der +M-

Effekt ist betragsmäßig größer, so dass netto eine Elektronendichteerhöhung eintritt. Die Carbonyl-, Nitril- und Nitrogruppen in Acetophenon, Benzonitril und Nitrobenzol bewirken hingegen sowohl einen -I- als auch einen -M-Effekt und senken so die Elektronendichte ab. Die M-Effekte lassen sich in den mesomeren Grenzstrukturen erkennen, die hier exemplarisch am Anilin und am Benzonitril gezeigt sind.

- c) Die Triebkraft ist die Ausbildung einer starken P=O-Bindung.

Lösung zu Übung 6-6:

- a) Die Mechanismen der Hydroxy- und der Aminoalkylierung verlaufen analog zur Blanc-Reaktion (Abbildung 6-10). Die Reaktionsbedingungen sind aber so gewählt, dass die letzte Wasserabspaltung (bzw. Aminabspaltung nach Protonierung des Amins zum Ammoniumion) nicht zum Ersatz der Hydroxy- bzw. Aminogruppe durch Chlorid führen.
- b) Die drei Reaktionen sind wieder analog zueinander hinsichtlich der Oxidationsstufen.

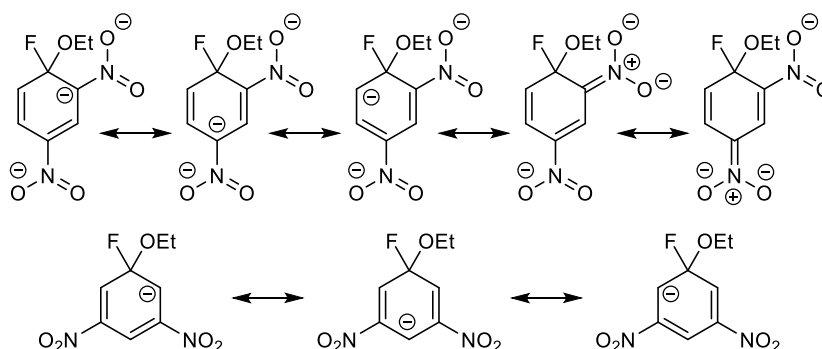
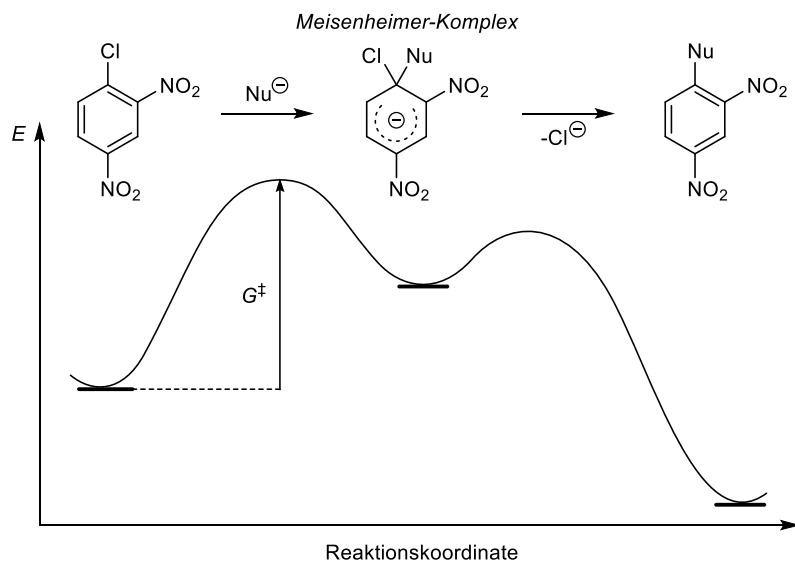
Lösung zu Übung 6-7:

- a) Die Elektronegativitäten von Sauerstoff, Stickstoff, Fluor und Chlor sind alle größer als die von Kohlenstoff. Dadurch wird Elektronendichte induktiv aus dem aromatischen Ring entzogen. Der Aromat wird elektronenärmer und reagiert langsamer bei Angriffen durch Elektrophile. Während – wie in Übung 6-5 oben bereits diskutiert – O- und N-Atome diesen Effekt durch betragsmäßig größere +M-Effekte überkompensieren und es so netto zu einer Erhöhung der Elektronendichte kommt, ist dies bei F und Cl anders. Hier sind die -I-Effekte größer als die +M-Effekte und die Aromaten sind netto elektronenärmer als Benzol.
- b,c) Dies verhält sich analog zu Übung 6-5. Übertragen Sie die dort gezeigten mesomeren Grenzformeln.
- d) Der +M-Effekt einer Methylgruppe resultiert aus der Hyperkonjugation einer C-H-Bindung mit dem benachbarten Kation im π -System des Aromaten. Dazu muss die C-H-Bindung senkrecht zur Ebene des aromatischen Rings stehen, um eine optimale Orbitalüberlappung zu erreichen.

Lösung zu Übung 6-8:

- a) Für eine nucleophile aromatische Substitution ist erforderlich, dass der Aromat durch elektronenziehende Substituenten elektronenarm wird. Darüber hinaus wird eine gute Abgangsgruppe benötigt, die durch das Nucleophil ersetzt werden kann. Wir dürfen daher davon ausgehen, dass in der Regel auch in der nucleophilen aromatischen Substitution der erste Schritt, also der Angriff des Nucleophils, geschwindigkeitsbestimmend ist.
- b) Im ersten Schritt nähert sich das Nucleophil dem Aromaten von der Ober- oder Unterseite an. Im Übergangszustand wird das C-Atom, das die Abgangsgruppe trägt, noch nicht ganz sp^3 -hybridisiert sein wie in der Zwischenstufe. Daher ist die Abgangsgruppe noch nicht vollständig aus der Ebene herausgedreht und das Nucleophil noch nicht gänzlich in seiner Endposition. Die negative Ladung ist über das angreifende Nucleophil, den nun bereits nicht mehr aromatischen Ring und die elektronenziehenden Gruppen verteilt. Der zweite Schritt entspricht der Rückreaktion des ersten, wobei Nucleophil und Abgangsgruppe die Rollen

getauscht haben. Daher ist der Übergangszustand analog. Das Nucleophil bewegt sich aber nun in die Ebene, die Abgangsgruppe bereits deutlich aus der Ebene heraus.



- c) Die Reaktion muss bimolekular verlaufen und sowohl von der Konzentration des Aromaten als auch der des Nucleophils abhängen:

$$-\frac{d[P]}{dt} = k[Ar][Nu]$$

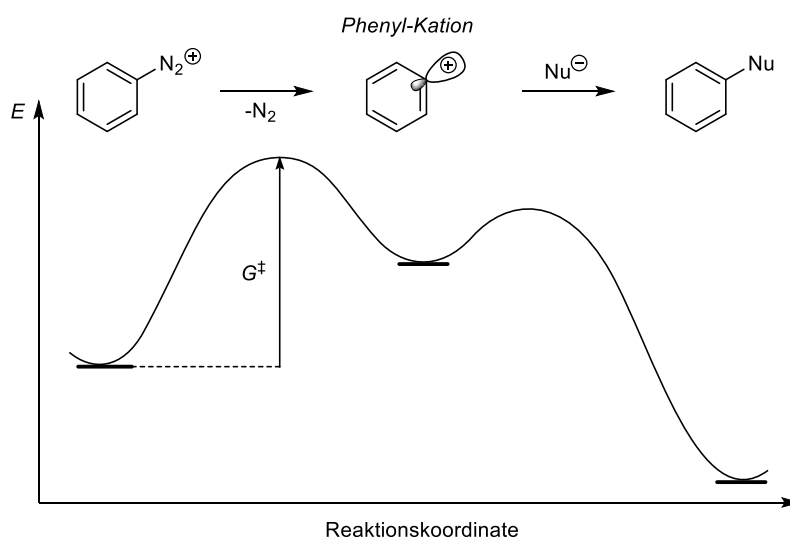
- d) Bei 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol ist die Ladung sowohl über den Ring als auch über die Nitrogruppen mesomer stabilisiert. Bei 1-Fluor-3,5-dinitrobenzol gibt es keine mesomeren Grenzformeln, in denen die Ladung auch in die Nitrogruppen hinein delokalisiert werden kann. Die Nitrogruppen stabilisieren die Ladung im Ring nur noch über einen induktiven, nicht mehr jedoch über einen mesomeren Effekt.

Lösung zu Übung 6-9:

- a) 2-Octanamin ist ein primäres Amin. In der Diazotierungsreaktion entsteht das entsprechende Diazoniumsalz, das in einer S_N1 -Reaktion rasch N_2 verliert und an das intermediär gebildete Carbeniumion Wasser anlagert. Nach Deprotonierung erhält man so aus Aminen direkt die Alkohole. Die Reaktion verläuft analog zur Phenolverkochung. Da die dabei

durchlaufenen Carbeniumionen energetisch günstiger sind als die Phenylkationen bei aromatischen Diazoniumionen, läuft die Reaktion bereits bei Raumtemperatur bereitwillig ab.

- b) Wenn Sie ein sekundäres Amin diazotieren, kann der letzte Wasserabspaltungsschritt zum Diazoniumion nicht ablaufen. Die Reaktion bleibt auf der Stufe des Nitrosamins stehen. Nitrosamine sind krebserregend. Sie werden aus Aminen, wie sie auch in Proteinen vorhanden sind, Nitritpökelsalz und Säure auch bei 37°C gebildet, entstehen also beim Wurstverzehr auch im Magen. Dennoch ist das Risiko, an einer Botulinus-Vergiftung zu sterben, wenn die Wurst kein Nitritpökelsalz enthält, um ein Vielfaches größer als das Krebsrisiko durch Nitrosamine. Daher ist der Einsatz von Nitritpökelsalz in Wurstwaren vorgeschrieben.

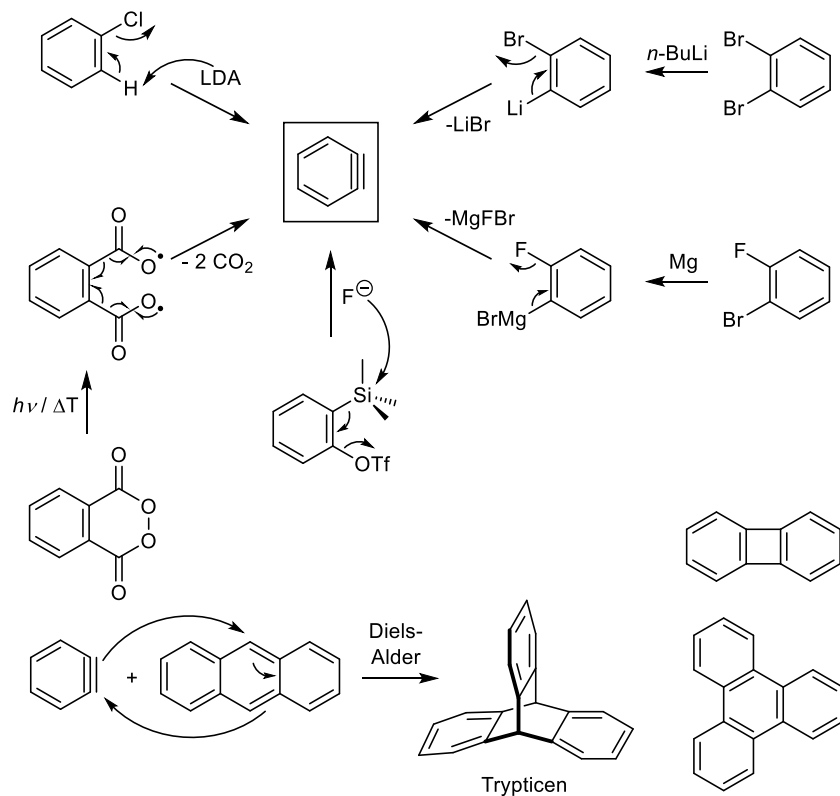


- c) Im ersten Schritt geschieht die Abspaltung von N_2 , in der das Phenylkation erzeugt wird. An diesem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist lediglich das Diazoniumion beteiligt, so dass die Reaktion unimolekular verläuft und unabhängig von der Konzentration des Nucleophils sein muss. Dies ist analog zur S_N1 -Reaktion, aber ein deutlicher Unterschied zum Additions-Eliminierungs-Mechanismus. Beide Mechanismen lassen sich also anhand des Geschwindigkeitsgesetzes unterscheiden.

$$-\frac{d[P]}{dt} = k[ArN_2]$$

Lösung zu Übung 6-10:

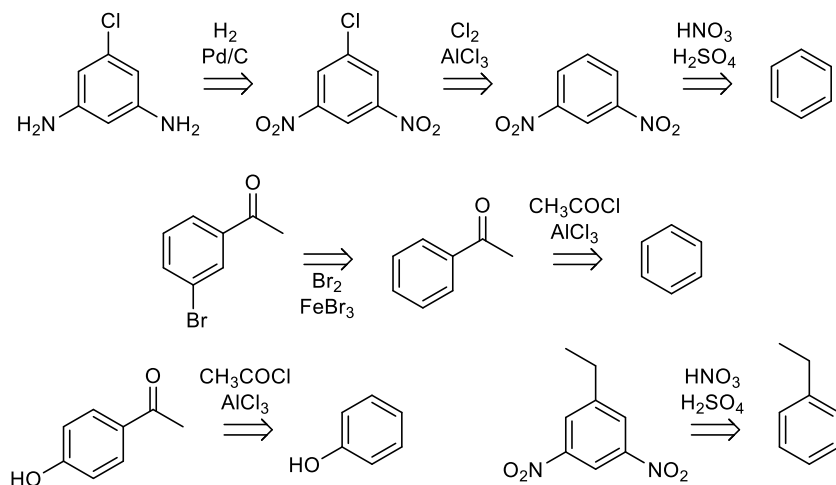
- a) Wie Sie in Abbildung 6-21 unten und in der hier folgenden Abbildung erkennen, beruhen mit einer Ausnahme alle Reaktionen darauf, dass Sie zwei benachbarte Substituenten haben, von denen einer eine gute Abgangsgruppe darstellt, die ihr Bindungselektronenpaar mitnimmt (N_2 , Cl^- , Br^- , F^- , TfO^-), während die andere Gruppe so beschaffen sein muss, dass sie ihr Bindungselektronenpaar im Arin belässt (CO_2 , H^+ , Li^+ , $MgBr^+$, Me_3Si^+). Lediglich eine Reaktion sticht heraus: Das Peroxid kann entweder mit Licht oder mit Wärme durch Bruch der schwachen peroxidischen Bindung in ein Diradikal umgewandelt werden, das sehr schnell zwei CO_2 -Moleküle verliert. Hier haben wir es also mit einem radikalischen Mechanismus zu tun.



- b) Anthracen ist ein Dien, das mit einem Arin, also einem reaktiven Dienophil in einer Diels-Alder-Reaktion zu Trypticen reagieren kann. Die Reaktion geschieht im mittleren Ring, weil die Resonanzenergie zweier Benzolringe größer als die eines Naphthalins ist.
- c) Man könnte versuchen, über Isotopeneffekte die gleichzeitige Beteiligung beider austretender Gruppen am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nachzuweisen.
- d) Arine di- und trimerisieren zu Biphenylenen und Triphenylenen.

Lösung zu Übung 6-11:

- a) Die vier genannten Verbindungen sind nicht sehr schwer herzustellen. Bei zweien davon reicht sogar eine einstufige Synthese.



6.2 Trainingsaufgaben

Lösung zu Aufgabe 6-1

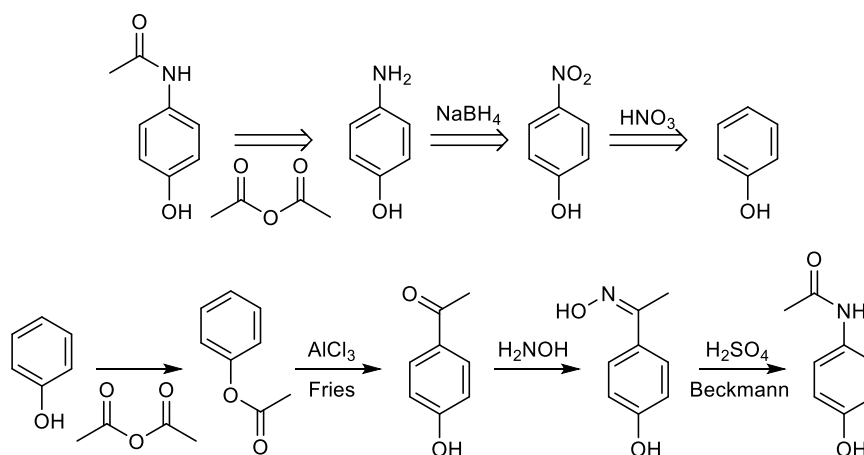
- a) Zu den Kriterien, mit deren Hilfe Aromaten identifiziert werden können, lesen Sie bitte das Kapitel 6-1. Von den in der Abbildung zur Aufgabe gezeigten Molekülen sind alle aromatisch außer dem Cyclooctatetraen (1. Zeile rechts), dem Cyclopropen (2. Zeile links), dem [10]Annulen (2. Zeile rechts; das Methano[10]annulen darunter ist hingegen aromatisch!) und dem Cyclododecahexaen (ganz unten rechts).
- b) Weitere Beispiele für aromatische Moleküle sind etwa: Das Cyclopentadienylanion, das Thiophen, das Pyridin oder das Naphthalin.
- c) Cyclobutadien geht mit sich selbst Diels-Alder-Reaktionen ein. Verhindert man dies, etwa durch Einschluss in eine Edelgasmatrix ist es auch bei höheren Temperaturen noch stabil.

Lösung zu Aufgabe 6-2

- a) In vielen Abbildungen sind bereits Synthons gezeigt (z. B. HCO^+ oder HCNH^+ bei der Gattermann- und der Gattermann-Koch-Reaktion). Wenn Sie das Kapitel durchgehen, bekommen Sie sicher die Analyse der Synthons hin.
- b) Typische Retrons: Phenolische OH-Gruppen können auf Phenolverkochungen oder Baeyer-Villiger-Oxidationen hinweisen (siehe Lösung zu Aufgabe 6-4b), Aniline weisen oft auf Nitrogruppen hin, die zum Amin reduziert wurden, Alkylketten am aromatischen Kern deuten Friedel-Crafts-Reaktionen an, heteroatomsubstituierte Seitenketten, je nach Oxidationsstufe der Benzylposition auf Friedel-Crafts-Acylierungen, Gattermann- oder Vilsmeier-Reaktionen oder auf Varianten der Blanc-Reaktion.

Lösung zu Aufgabe 6-3

- a, b) Die Strukturformel des Moleküls und die Retrosynthese sind in der folgenden Abbildung (oben) gezeigt.



- c) Die Herstellung über die Fries-Umlagerung geht ebenfalls von Phenol aus. Es folgt eine Acetylierung (Mechanismus: Kapitel 7.3.4), die Fries-Umlagerung (Mechanismus: Kapitel 6.2.4), die Bildung eines Oxims (Mechanismus: Kapitel 7.3.1), das schließlich in einer Beckmann-Umlagerung in das Paracetamol überführt wird (Mechanismus: Kapitel 8.5.1).

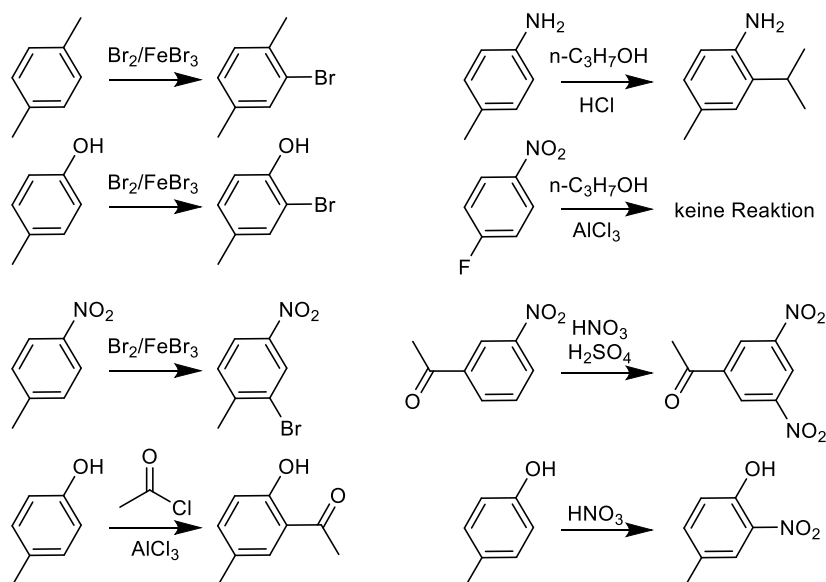
Lösung zu Aufgabe 6-4

- a) Reaktion 1 links: Alle vier Positionen sind symmetrieäquivalent. Nach der ersten Bromierung ist der Aromat weniger aktiviert, daher nur eine Substitution.

Reaktion 2 links: Die OH-Gruppe ist stärker aktivierend und setzt sich daher hinsichtlich der Position des Bromatoms durch.

Reaktion 3 links: Beide Gruppen dirigieren in die gleiche Position.

Reaktion 4 links: wie Reaktion 2. Sollte der Phenylester gebildet werden, erfolgt unter den Reaktionsbedingungen eine Fries-Umlagerung. Da die *p*-Position blockiert ist, kann dies nur in der *o*-Position geschehen.



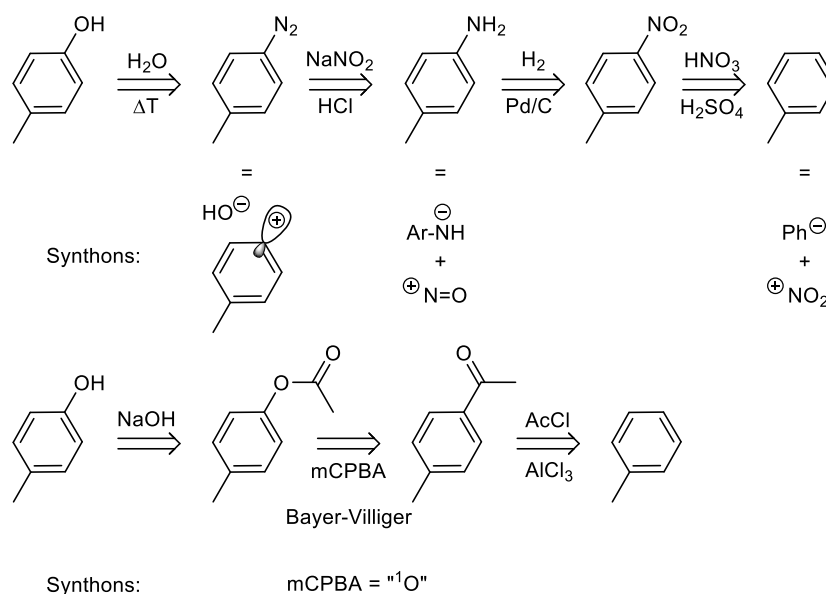
Reaktion 1 rechts: Protonierung der OH-Gruppe und Wasserabspaltung führen zum energetisch ungünstigen primären Carbeniumion. Hier ist mit einer Wagner-Meerwein-Umlagerung zum sekundären Carbeniumion zu rechnen. Die dirigierende Wirkung der Amino-Gruppe setzt sich durch.

Reaktion 2 rechts: Keine Reaktion, da Friedel-Crafts-Reaktionen am deaktivierten Aromaten nicht mehr ablaufen (hier zwei deaktivierende Substituenten).

Reaktion 3 rechts: Unter recht drastischen Bedingungen (das Edukt enthält bereits zwei deaktivierende Gruppen) kann noch eine Nitrogruppe eingeführt werden. Beide Gruppen dirigieren in die gleiche Position.

Reaktion 4 rechts: Die OH-Gruppe wirkt stärker dirigierend. Ein elektronenreicher Aromat wie das Methylphenol in diesem Beispiel kann mit Salpetersäure nitriert werden. Die zusätzliche Zugabe von Schwefelsäure ist nicht erforderlich.

- b) Da Methylokationen energetisch sehr ungünstig sind, ist eine Friedel-Crafts-Reaktion zur Einführung der Methylgruppe in Phenol nicht einfach realisierbar. Der entscheidende Knackpunkt ist hier also, wie man im Schlüsselschritt am Besten die OH-Gruppe in Toluol einführen kann. Dafür haben wir mehrere Möglichkeiten diskutiert. Die Phenolverkochung ist eine davon. Sie verlangt nach einem Diazoniumion, das man durch Diazotierung aus einem Anilin herstellen kann, das man wiederum durch Reduktion aus der analogen Nitroverbindung erhält. Nachteil ist hier sicherlich, dass die Reaktionssequenz vier Synthesestufen erfordert. Kürzer ist die Synthese über eine Baeyer-Villiger-Oxidation von Methylacetophenon und anschließende Verseifung des entstandenen Esters. Das Methylacetophenon kann durch Friedel-Crafts-Acylierung erhalten werden. Als Synthon für die in der Baeyer-Villiger-Oxidation eingesetzte Persäure kann man ein Singulett-Sauerstoffatom angeben.



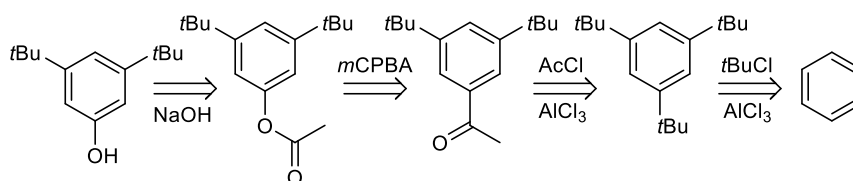
- c) Es erfolgt eine radikalische Bromierung der Methylgruppe und Sie erhalten 4-(Brommethyl)phenol.
- d) Das Phenol wird unter den gegebenen Bedingungen zunächst verestert. Es schließt sich eine Fries-Umlagerung zum Produkt an. Das zweite Äquivalent wird benötigt, weil nun das Phenol wieder frei vorliegt und so erneut verestert werden kann, was zur Folge hat, dass weniger Acetylchlorid für noch nicht acetylierte Aromaten zur Verfügung steht. Als Konsequenz muss die Reaktion basisch aufgearbeitet werden, um den Phenylester wieder zu verseifen.
- e) Begründungen siehe oben: Wagner-Meerwein-Umlagerung des intermediären Kations und keine Friedel-Crafts-Reaktionen an deaktivierten Aromaten.
- f) Die Schwefelsäure unterstützt die Abspaltung von Wasser aus der protonierten Salpetersäure einmal, indem sie das Gleichgewicht zwischen Salpetersäure und ihrer protonierten Form zugunsten der letztern verschiebt, zum anderen durch ihre wasserentziehende Wirkung. Bei aktivierten Aromaten reicht die Selbstprotonierung der Salpetersäure aus.

Lösung zu Aufgabe 6-5

a,b) Bei kinetisch kontrollierten Reaktionen ist die Höhe des Übergangszustands entscheidend. Hieraus ergibt sich wie schnell die Reaktion verläuft. In miteinander konkurrierenden Reaktionen entscheidet der Energieunterschied der beiden Übergangszustände über das Produktverhältnis. Bei thermodynamisch kontrollierten (Gleichgewichts-)reaktionen ist die Energiedifferenz zwischen Edukt und Produkt entscheidend. Produktverhältnisse zweier konkurrierender Reaktionen ergeben sich aus den relativen Stabilitäten der beiden Produkte. Wir haben diese Konzepte mehrfach im Tutorium angewandt: Schauen Sie hierzu auch einmal im Kapitel 7.4.4 und im Kapitel 10.4.2 nach!

Die hier gefragte Friedel-Crafts-Alkylierung verläuft unter thermodynamischer Kontrolle und ist daher reversibel. Wenn ein Überschuss an *t*-Butylchlorid vorhanden ist, bildet sich zunächst *t*-Butylbenzol, in dem der aromatische Ring aktiviert ist. Eine weitere Reaktion ist wegen der Größe der *o/p*-dirigierenden *t*-Butylgruppen nicht in der *o*-Position möglich. Man würde also erwarten, dass 1,4-Di-*t*-butylbenzol entsteht. Danach wären alle anderen Positionen blockiert. Da die Reaktion aber reversibel ist, kann sie auch zurück zum *t*-Butylbenzol verlaufen. Ein kleiner Teil davon reagiert immer auch in der *m*-Position. Hat man erst einmal 1,3-Di-*t*-Butylbenzol erhalten, kann eine dritte Reaktion in der 5-Position ablaufen. Insgesamt ist dieses Produkt thermodynamisch das stabilste, so dass sich am Ende das Gleichgewicht fast vollständig hierhin verschiebt.

c) Die Retrosynthese von 3,5-Di-*t*-butylphenol sieht wie folgt aus. Die OH-Gruppe kann über eine Baeyer-Villiger-Oxidation eingeführt werden, woraus sich als letzter Schritt eine Verseifung des dabei gebildeten Esters ergibt. Die Acetylgruppe einzuführen ist ebenfalls sehr einfach möglich, wenn man bedenkt, dass unter den Bedingungen der Friedel-Crafts-Acylierung die Friedel-Crafts-Alkylierung reversibel ist. Dann kann man das 3,5-Di-*t*-butylacetophenon auf 1,3,5-Tri-*t*-butylbenzol zurückführen. Im Zuge dieser Reaktion ist eine Acylierung erst möglich, nachdem eine der drei *t*-Butylgruppen abgespalten wurde. Sobald die Acetylgruppe eingeführt ist, ist die Friedel-Crafts-Alkylierung nicht mehr reversibel, da sie am elektronenarmen, deaktivierten Aromaten nicht mehr abläuft. Es gelingt so also der selektive Ersatz einer der *t*-Butylgruppen durch eine Acetylgruppe.

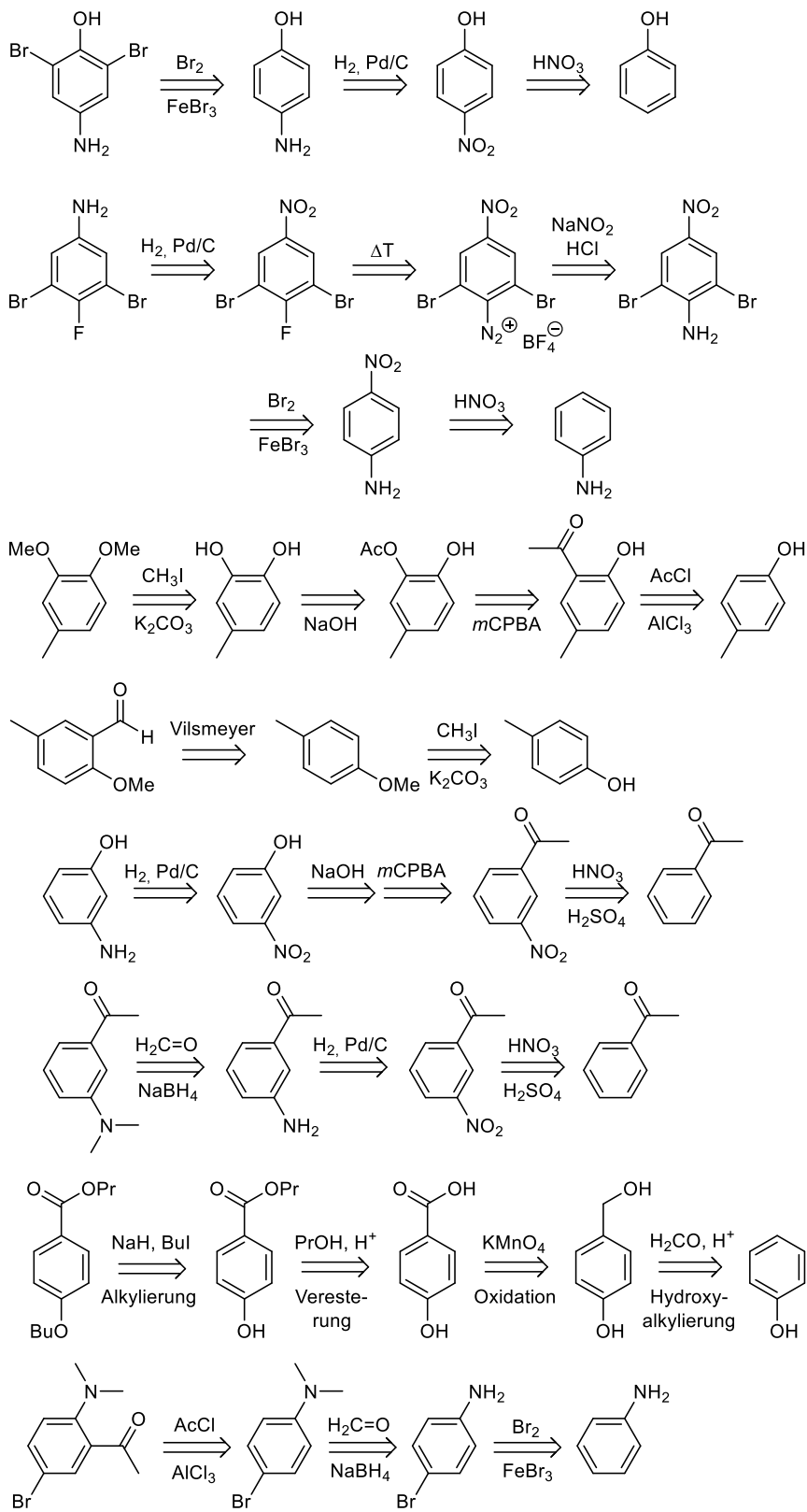


Lösung zu Aufgabe 6-6

Die Retrosynthesen sind in der Abbildung kurz zusammengefasst. Ein paar Anmerkungen :

3,5-Dibrom-4-fluoranilin: Die Einführung des Fluoratoms ist der Schlüsselschritt. Hierfür gibt es nicht viele Möglichkeiten. Wählen Sie eine Balz-Schiemann-Reaktion, so ergibt sich daraus, dass Sie an der Stelle des F-Atoms eine NH_2 -Gruppe benötigen, die in ein Diazoniumion überführt werden kann. Sie müssen dann bei der Synthese beachten, dass Sie nie zwei Aminogruppen gleichzeitig im Molekül haben, um Selektivitätsprobleme zu vermeiden. Daher ist die ursprüngliche Aminogruppe des Ausgangsstoffs nicht die gleiche wie die im Endprodukt.

1,2-Dimethoxy-4-methylbenzol: 4-Methylphenol wurde bereits in Aufgabe 6-4 besprochen. Daher ist die Retrosynthese hier nur bis dorthin ausgeführt.



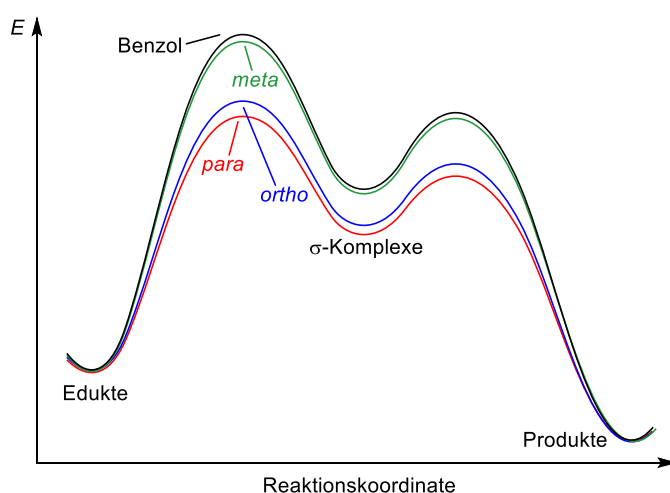
3-Aminophenol: So einfach diese Verbindung scheint, so kompliziert ist sie auch. Beide Substituenten sind nicht *m*-dirigierend. Verwendet man den üblichen Trick, zunächst eine Nitrogruppe einzuführen, weil diese *m*-dirigierend ist, lässt sich die Strategie zur Einführung der OH-Gruppe über eine Friedel-Crafts-Acylierung und nachfolgende Baeyer-Villiger-Oxidation nicht mehr realisieren, weil am elektronenarmen Aromaten die Acylierung nicht funktioniert. Führt man zwei Nitrogruppen ein, um beide in Amine zu überführen und anschließend eine davon über ein Diazoniumion phenolzuverkochen, scheitert man an der mangelnden Selektivität der Diazotierung für nur eine der beiden Aminogruppen. Daher bleibt hier eigentlich nur die gezeigte Strategie.

3-(*N,N*-Dimethylamino)acetophenon: Die selektive Methylierung einesamins zum tertiären Amin mit Methyljodid ist kaum möglich. Daher wird hier mit einer reduktiven Aminierung gearbeitet.

1-(4-Brom-2-(dimethylamino))acetophenon: Da das Bromatom zwar deaktivierend wirkt, die Dimethylaminogruppe aber stärker aktiviert, kann die Acetylgruppe am Ende der Synthese eingeführt werden.

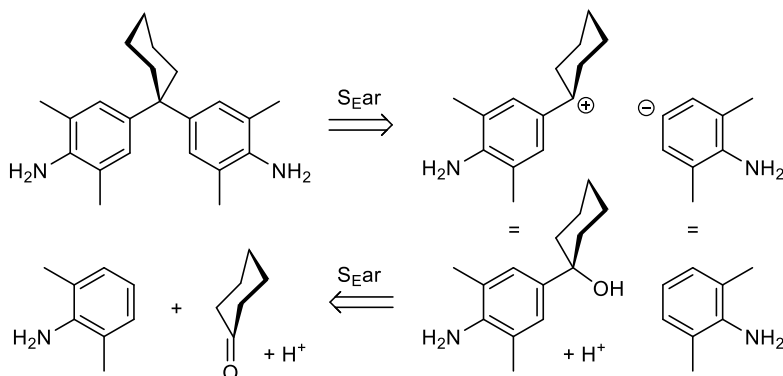
Lösung zu Aufgabe 6-7

Toluol trägt eine aktivierende Methylgruppe. Daher ist sogar die Nitrierung von Toluol in der *meta*-Stellung geringfügig schneller als die Reaktion von Benzol. Die Nitrierungen in *ortho*- und *para*-Stellung sind beide deutlich beschleunigt, wobei sich ein kleiner sterischer Effekt zusätzlich in der *ortho*-Stellung bemerkbar macht. Aus den relativen Geschwindigkeiten kann man nur Rückschlüsse über die Aktivierungsbarrieren der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte machen. Da bei Nitrierungen der erste Schritt geschwindigkeitsbestimmend ist, muss die energetische Abfolge dieser Schritte wie gezeigt sein.



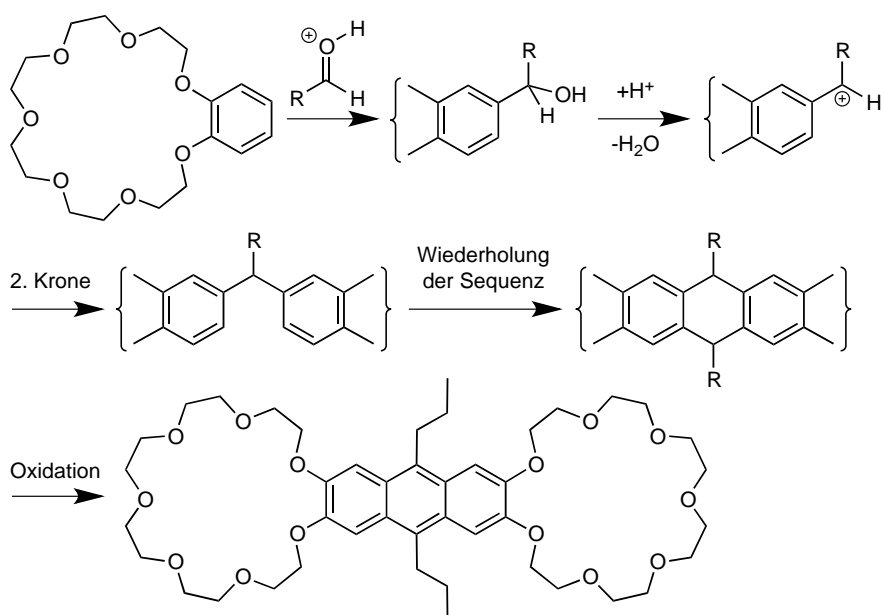
Lösung zu Aufgabe 6-8

Wenn Sie sich die folgende Retrosynthese ansehen, erkennen Sie, dass es sich um zwei aufeinanderfolgende Sequenzen aus Protonierung und elektrophiler aromatischer Substitution. Tatsächlich kann diese Reaktionssequenz vollständig in einem Syntheseschritt durchgeführt werden.



Lösung zu Aufgabe 6-9

Die Reaktionssequenz ist der in Aufgabe 6-8 sehr ähnlich. Der Aldehyd wird protoniert und geht mit dem aromatischen Ring der Krone eine elektrophile aromatische Substitution ein. Protonierung der OH-Gruppe und Wasserabspaltung generiert ein Benzylkation, das die zweite Krone wieder in einer S_Ear -Reaktion angreift. Die gleiche Sequenz wiederholt sich noch einmal und führt zum Ringschluss. Schließlich oxidiert die Schwefelsäure noch den mittleren Ring zum Anthracen.



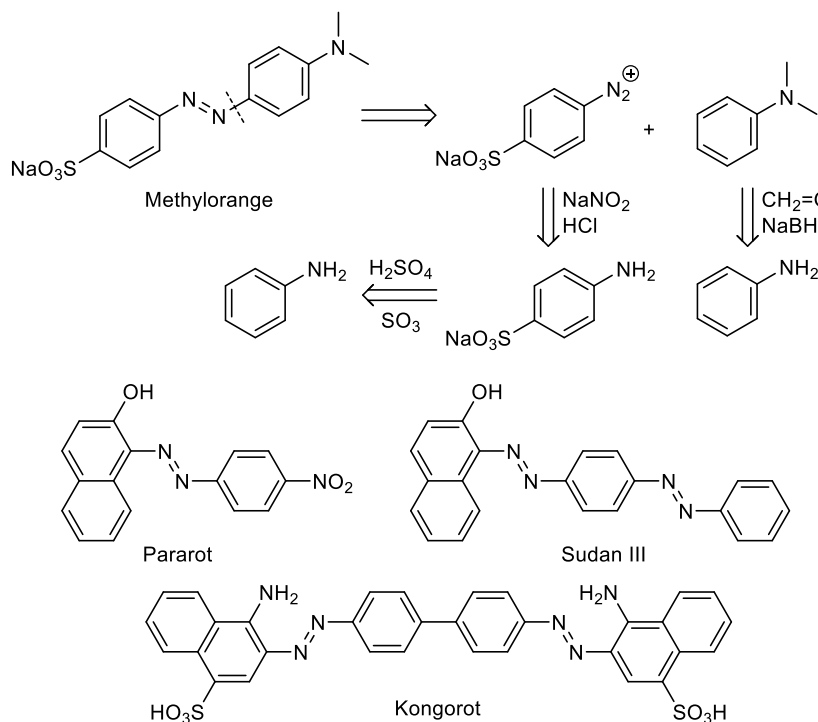
Lösung zu Aufgabe 6-10

- a) Durch den elektronegativen Stickstoff ist Pyridin ein elektronenarmer Aromat. Bei der Umsetzung mit NaNH_2 entsteht bevorzugt 2-Aminopyridin. Diese als Tschitschibabin-Reaktion bekannte Umsetzung wird in flüssigem Ammoniak durchgeführt. Das als Abgangsgruppe austretende Hydrid reagiert unter Bildung von H_2 und der Rückbildung eines NH_2^- -Anions mit einem Ammoniakmolekül. Daher sind nur katalytische Mengen Natriumamid erforderlich.

- b) Die Aminogruppe am N-Terminus greift als Nucleophil an dem mit dem Fluoratom substituierten C-Atom an und bildet einen Meisenheimer-Komplex, der durch die beiden Nitrogruppen mesomer stabilisiert ist. Im zweiten Schritt wird Fluorid als Abgangsgruppe abgespalten.

Lösung zu Aufgabe 6-11

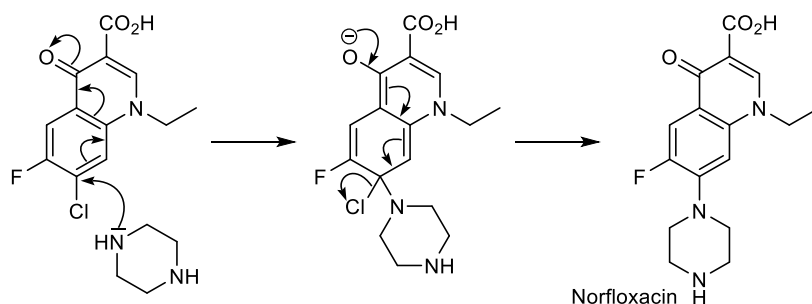
In der Abbildung sehen Sie die Strukturen der Farbstoffe und exemplarisch die Retrosynthese von Methylorange.



Bei der Synthese von Azofarbstoffen müssen Sie beachten, dass die elektrophile aromatische Substitution des Diazoniumsalzes am zweiten Edukt im letzten Syntheseschritt in der Kälte (0 °C) durchgeführt werden muss, weil es bei höherer Temperatur zur Abspaltung von Stickstoff aus dem Diazoniumion kommt. Daher sind hier als Reaktionspartner elektronenreiche Aromaten wie Aniline, Hydroxynaphthaline etc. erforderlich. Da die meisten dieser Azofarbstoffe sogenannte *push-pull*-Systeme, also auf der einen Seite mit einer elektronenschiebenden, auf der anderen Seite mit einer elektronenziehenden Gruppe substituiert sind, muss der elektronenziehende Substituent zwingend auf der Seite des Diazoniumions eingebaut werden. Daraus ergibt sich die Retrosynthese wie am Beispiel des Methyloranges gezeigt.

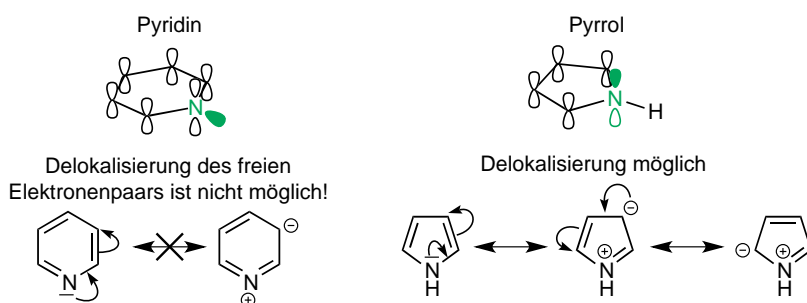
Lösung zu Aufgabe 6-12

- a) 3-Chlor-4-fluoranilin verlangt zur Einführung des Fluoratoms wieder eine Balz-Schiemann-Reaktion. Daher beginnt man mit Anilin, nitriert in der *p*-Position, chloriert in der Position *ortho* zur Aminogruppe und diazotiert das Anilin dann zum Diazoniumtetrafluoroborat. Nach der Balz-Schiemann-Reaktion muss dann noch die Nitrogruppe reduziert werden.
- b) Der Mechanismus entspricht einer nucleophilen aromatischen Substitution und ist in der Abbildung gezeigt.

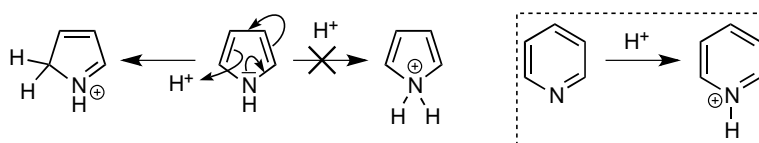


Lösung zu Aufgabe 6-13

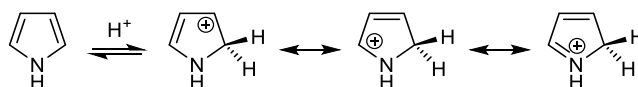
- a) Beim Pyridin liegt das freie Elektronenpaar im σ -Gerüst, beim Pyrrol im π -System. In beiden Fällen ergibt sich so ein Sechs-Elektronen-Aromat. Ob das Elektronenpaar zum π -System gehört oder nicht, können Sie leicht entscheiden, wenn Sie sich bewusst machen, dass das Stickstoffatom insgesamt drei Bindungen haben muss. Sind alle drei Bindungen im Ring, gehört das freie Elektronenpaar nicht zum π -System (wie beim Pyridin).



- b) Die Aufgabenstellung ist etwas salopp formuliert. Natürlich sind – auch wenn man das üblicherweise so ausdrückt – nicht die Säurestärken von Pyridin und Pyrrol gefragt, sondern die der konjugaten Säuren. $pK_a(\text{Pyridinium}) = 5,2$; $pK_a(\text{Pyrrolium}) = 0,4$.

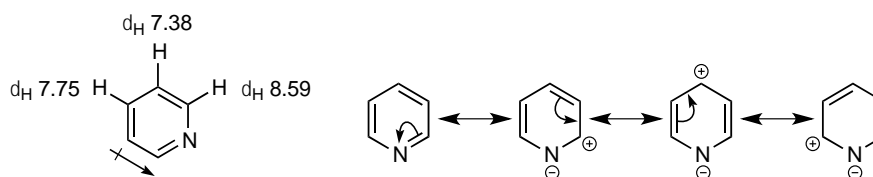


Sie sehen sofort, dass es einen großen Unterschied macht, ob das freie Elektronenpaar am Stickstoff für die Protonierung zur Verfügung steht (Pyridin) oder ob man die Aromatizität aufheben muss (Pyrrol), weil es am aromatischen π -System beteiligt ist. Die bevorzugte Protonierungsposition beim Pyrrol ist das C(2)-Atom (beste Mesomeriestabilisierung!).

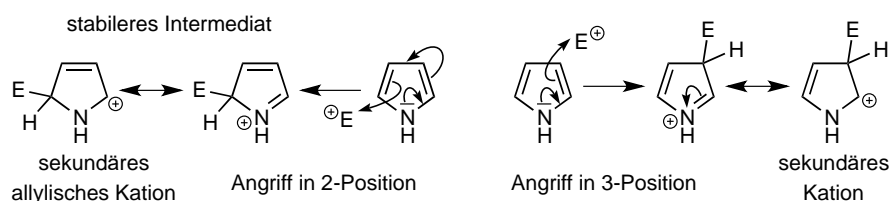


- c,d) Pyridin ist elektronenarm aufgrund der Elektronegativität des Stickstoffatoms. Der Angriff in nucleophilen aromatischen Substitutionen erfolgt bevorzugt in den *o*- und *p*-Positionen,

weil im Meisenheimer-Komplex die Ladung besser stabilisiert ist: Das elektronegative N-Atom trägt in einer der mesomeren Grenzformeln die negative Ladung.

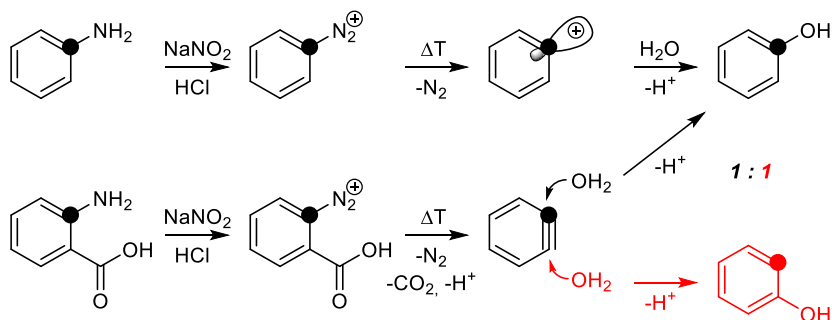


- d) Pyrrol ist trotz des im Ring befindlichen Stickstoffatoms eher ein elektronenreicher Aromat, da es mit seinem Elektronenpaar das aromatische Elektronensextett auffüllt und so sechs π -Elektronen über nur fünf Atome im Ring verteilt sind. Es reagiert daher nicht in nucleophilen, sondern in elektrophilen aromatischen Substitutionen. Wie das Proton in der oben gezeigten Protonierung greifen Elektrophile bevorzugt an C(2) an.



Lösung zu Aufgabe 6-14

- a,b) Die beiden Reaktionen unterscheiden sich durch die Anwesenheit der Säuregruppe, aus der CO_2 als sehr stabiles Molekül abgespalten werden kann. Dadurch ist in der ersten Reaktion nur ein Mechanismus über ein Phenylkation möglich, während in der zweiten Reaktion ein Arin gebildet werden kann, das an zwei benachbarten C-Atomen angegriffen werden kann. In der Abbildung identifiziert der schwarze Punkt die ^{13}C -Markierung.



Kapitel 7: Carbonylchemie

7.1 Übungsaufgaben

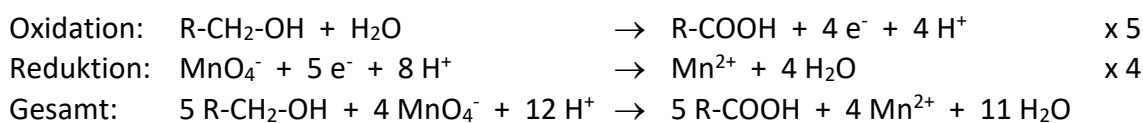
Lösung zu Übung 7-1:

Mit diesem Vorgriff auf das Kapitel 7.3.4 wollen wir Sie bereits hier schon einmal zum Nachdenken anregen, wie die Struktur eines Moleküls seine Reaktivität in eng verwandten Reaktionen beeinflusst. Sie finden diese Reaktion im genannten Kapitel. Blättern Sie schon einmal dorthin und ziehen Sie Vergleiche.

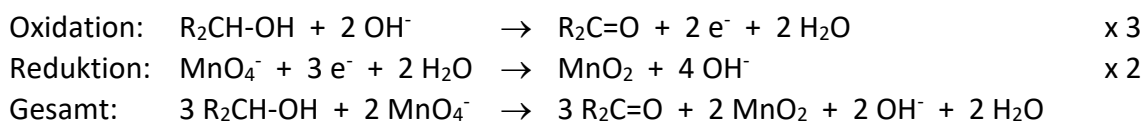
Lösung zu Übung 7-2:

- a) Exemplarisch greifen wir zwei Beispiele heraus. Die Vorgehensweise ist: Zunächst stellen Sie die beiden Teilgleichungen auf. Zunächst bestimmen Sie für die Oxidation und die Reduktion getrennt die Oxidationsstufen von Edukt und Produkt. Die Differenz sagt, wie viele Elektronen bei der Oxidation entfernt und bei der Reduktion hinzugefügt werden müssen. Danach gleichen Sie die Ladungen aus (mit H^+ im Sauren, mit OH^- im Basischen). Zum Schluss ist noch der Atomzahlausgleich mit der entsprechenden Anzahl Wassermoleküle herzustellen. Anhand der Elektronenzahlen ermitteln Sie, mit welchen Faktoren die Teilgleichungen jeweils zu multiplizieren sind. Die Elektronen sollen sich wegekürzen. Addieren Sie die Teilgleichungen entsprechend auf zur Gesamtgleichung.

1. Oxidation eines primären Alkohols zur Carbonsäure im Sauren:



2. Oxidation eines sekundären Alkohols zum Keton im Basischen:



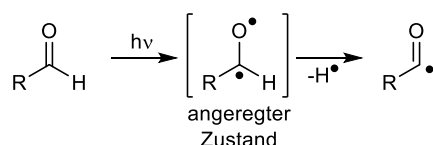
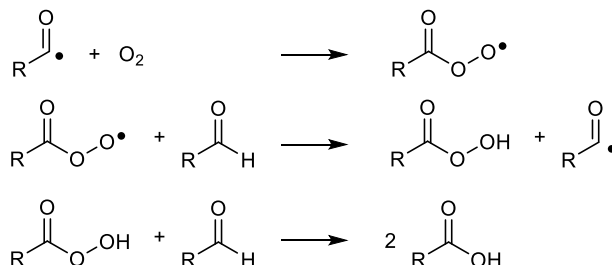
- b) Abkürzungen: TPAP: Tetrapropylammoniumperruthenat, NMO: N-Methylmorpholinoxid, PDC: Pyridiniumdichromat, PCC: Pyridiniumchlorochromat.

Die ersten drei Reaktionen haben gemeinsam, dass die Alkohole mit Übergangsmetallen in hohen Oxidationsstufen zu den entsprechenden Estern reagieren und wie für das Perruthenat in der Abbildung gezeigt oxidiert werden.

Die Corey-Kim-, Pfitzner-Moffat- und Parikh-Doering-Oxidationen sind Varianten der Swern-Oxidation. Sie reagieren alle über Schwefelylide, die aber auf unterschiedlichen Wegen gebildet werden.

Die letzten beiden Reaktionen nutzen hypervalente Iod-Spezies.

- c) Bei Carbonsäuren müssen Sie beachten, dass das Säureproton zunächst mit einem Hydrid zu H_2 abreagiert und erst nach Bildung des Carboxylats die Reduktion ablaufen kann. Sie können also 4 Carbonsäuremoleküle mit 3 Äquivalenten LiAlH_4 zum Alkohol reduzieren. Bei Estern ist das Verhältnis 2 Ester-moleküle, bei Ketonen 4 Keton-moleküle pro LiAlH_4 .
- d) Die Induktion für Licht spricht für einen radikalischen Mechanismus. In der Kettenreaktion werden Persäuren gebildet, die sich über einen Iod/Stärke-Test nachweisen lassen.

Startreaktion**Radikalkettenreaktion****Abbruchreaktionen...****Lösung zu Übung 7-3:**

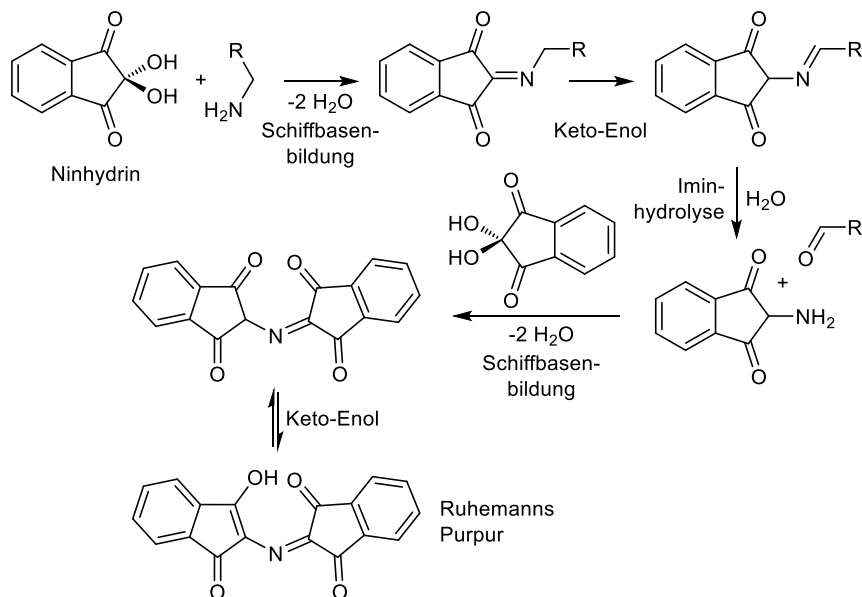
Allen Reaktionen gemeinsam sind zwei Punkte: Die Carbonylgruppe wird durch Komplexbildung an eine Lewis-Säure in ihrer Elektrophilie verstärkt. Außerdem ist in jeder Reaktion der in einem Komplex gebundene hydridische Wasserstoff das Nucleophil. Durch die Variation des Zentralatoms des Komplexes (B oder Al) und die Wahl neben dem Hydrid ebenfalls noch gebundener Co-Liganden kann die Reaktivität eingestellt werden. Dadurch ergibt sich zum Beispiel die Möglichkeit festzulegen, ob die Reduktion eines Carbonsäurederivats vollständig bis zur Oxidationsstufe eines Alkohols durchläuft oder ob sie auf der Oxidationsstufe eines Aldehyds/Ketons anhält.

Lösung zu Übung 7-4:

In Aufgabe 4-1 hatten wir mittels eines geschickten Kreuzmarkierungsexperiments gezeigt, dass nicht jeder sechsgliedrige Übergangszustand automatisch vorteilhaft ist. Es hatte sich um eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion gehandelt, deren Barriere schnell mit einer Abweichung des Nu-C-X-Winkels von 180° ansteigt.

Lösung zu Übung 7-5:

- Die beiden äußeren Carbonylgruppen sind elektronenziehende Substituenten an der mittleren Carbonylgruppe. Die Ketoform ist dadurch destabilisiert und das Hydrat günstiger. Ist in der mittleren Position ein Hydrat gebildet, ist der Effekt auf die beiden äußeren Carbonylgruppen zu klein, um dort ebenfalls eine Hydratbildung zu induzieren.
- Der Mechanismus ist recht komplex. Nach einer Dehydratisierung des Ninhydrins zum Trion bildet sich aus dem primären Amin und dem Trion eine Schiffbase, die in einer Keto-Enol-Tautomerie umlagert. Das resultierende Imin hydrolysiert leicht. Netto ist die Aminogruppe auf das Ninhydrin übertragen worden. Mit einem zweiten Molekül Ninhydrin kann sich dann über eine zweite Schiffbasenbildung und eine weitere Keto-Enol-Tautomerie Ruhemanns Purpur bilden, dessen violette Farbe aus dem indigoartig gekreuzkonjugierten π -System resultiert.



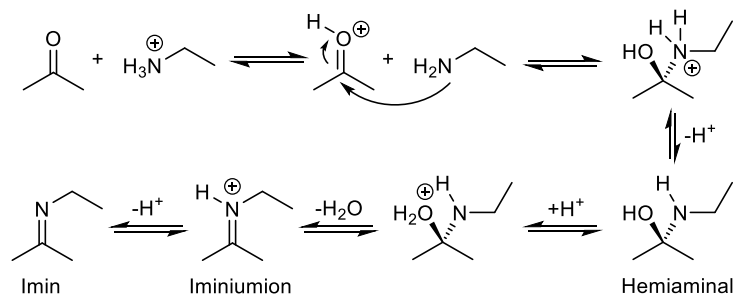
- c) Die Ninhydrinreaktion funktioniert nur mit primären Aminen, wie sie in allen Aminosäuren außer Prolin vorliegen. Prolin ist ein sekundäres Amin. Die Bildung des Farbstoffs wird dadurch unterdrückt, da bereits die erste Schiffbasenbildung nicht mehr abläuft.

Lösung zu Übung 7-6:

Das Gleichgewicht kann durch die Wahl der Bedingungen verschoben werden. Zur Einführung der Acetalgruppe kann man mit einem Überschuss des Alkohols arbeiten oder das entstehende Wasser dem Gleichgewicht durch einen Wasserabscheider entziehen. Auch Strategien zur Umacetalisierung funktionieren häufig gut. Dazu gibt man die zu schützende Carbonylverbindung mit einem Acetal eines leicht flüchtigen Ketons (z. B. Acetondimethylacetal) und etwas Säure zusammen. Es stellt sich ein Gleichgewicht ein, in dem beide Acetale und beide Carbonylverbindungen nebeneinander vorliegen. Die leicht flüchtige Carbonylverbindung wird abdestilliert und so dem Gleichgewicht entzogen. Die Hydrolyse des Acetals geschieht mit einem Überschuss Wasser.

Lösung zu Übung 7-7:

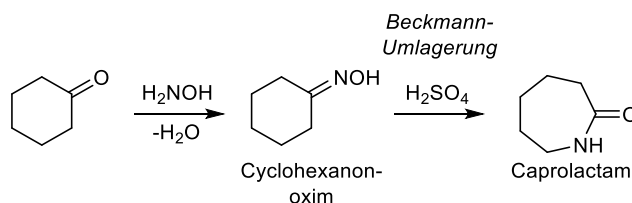
Die Abbildung zeigt die einzelnen Schritte zum Imin bei einem primären Amin.



Bei sekundären Aminen ist die Deprotonierung am Iminium-Stickstoffatom nicht möglich. Hier erfolgt dann die Deprotonierung in der α -Stellung zum Enamin. Ansonsten verläuft die Reaktion analog zur Bildung von Iminen aus primären Aminen.

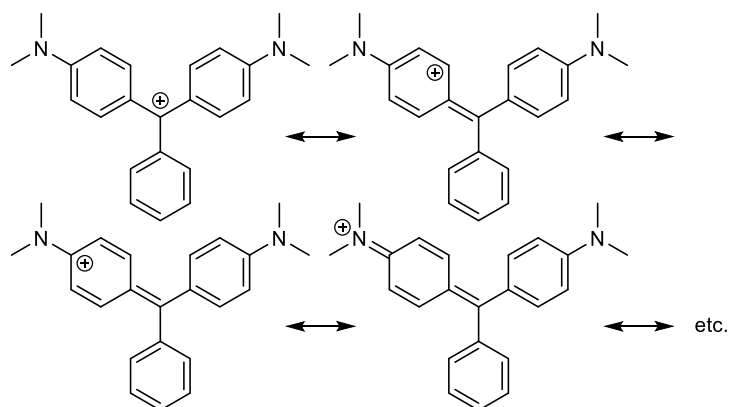
Lösung zu Übung 7-8:

Caprolactam wird aus Cyclohexanon hergestellt. Im ersten Schritt wird mit Hydroxylamin das Cyclohexanonoxim synthetisiert, das unter stark sauren Bedingungen (konzentrierte Schwefelsäure) in einer Beckmann-Umlagerung zu Caprolactam umgelagert wird. Den Mechanismus der Beckmann-Umlagerung diskutieren wir in Kapitel 8.5.1.

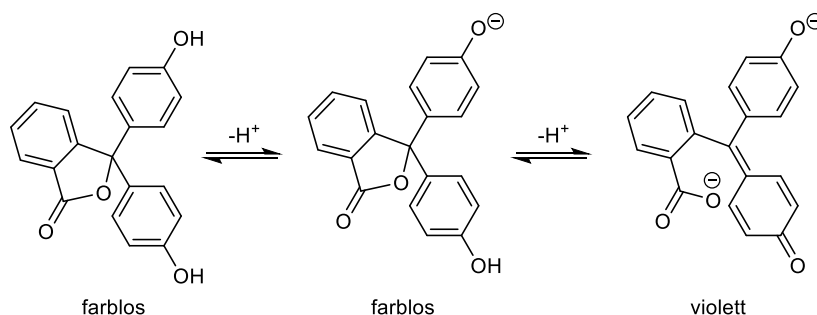


Lösung zu Übung 7-9:

a) Ein *push-pull*-System ist ein ausgedehntes π -System, das am einen Ende mit einem elektronenschiebenden, am anderen mit einem elektronenziehenden Substituenten funktionalisiert ist. Viele Farbstoffe sind *push-pull*-Systeme. Malachitgrün kann insgesamt mit 12 mesomeren Grenzformeln dargestellt werden, von denen vier exemplarisch hier gezeigt sind. Die positive Ladung kann am zentralen C-Atom, in jedem der drei Phenylringe in den beiden zum zentralen C-Atom *ortho*- und *para*-ständigen C-Atomen und an den beiden N-Atomen gezeichnet werden. Die Formel unten rechts illustriert das *push-pull*-System.

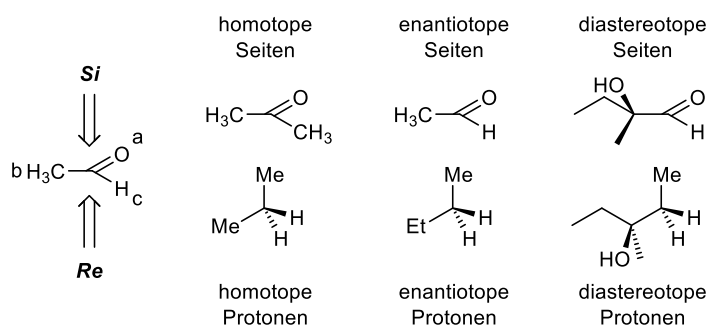


- b) Wenn ein Farbstoff Licht absorbiert, wird ein Elektron aus einem besetzten in ein unbesetztes Orbital angehoben. Licht der richtigen Wellenlänge im UV/Vis-Bereich bewirkt also elektronische Anregungen (im Gegensatz z. B. zur Anregung von Molekülschwingungen im IR-Bereich). Das absorbierte Licht besitzt dabei die Energie, die für die Anregung erforderlich ist. Man spricht von einem Resonanzphänomen, weil eine Anregung nur dann geschieht, wenn beide Energien sich entsprechen. Die längstwellige Absorption im UV/Vis-Spektrum entspricht also der Anregung eines Elektrons aus dem HOMO ins LUMO. Da die entsprechende Farbe ausgelöscht wird beobachtet man die Komplementärfarbe.
- c) Die hier genannten Triphenylmethan-Farbstoffe sind anders substituierte Derivate des Triphenylmethans. Phenolphthalein zeigt stark basische pH-Werte an, weil sich der Ring in der Struktur erst bei doppelter Deprotonierung öffnet und dann erst die Farbe auftritt.



Lösung zu Übung 7-10:

- a) Prochiralität ist ein stereochemischer Begriff zur Kennzeichnung entweder eines planaren Moleküls mit drei verschiedenen Substituenten am Prochiralitätszentrum oder eines tetraedrisch substituierten Moleküls mit genau zwei identischen Substituenten. Angriff des achiralen planaren Moleküls aus einem der beiden Halbräume führt genauso zur Entstehung von chiralen Produkten wie der Ersatz eines der beiden gleichen Substituenten am tetraedrisch substituierten Molekül.
- b) *Re* und *Si* kennzeichnen in Analogie zu *R* und *S* die beiden Halbräume. Man sortiert die drei Substituenten am Carbonyl-C-Atom nach den CIP-Prioritätsregeln (bei einem Aldehyd z. B. Carbonyl-O > Substituent R > Aldehyd-H). Blickt man so auf die Carbonylgruppe, dass die Prioritäten im Uhrzeigersinn abnehmen, steht man auf der *Re*-Seite, blickt man so, dass sie gegen den Uhrzeigersinn abnehmen, befinden man sich auf der *Si*-Seite. Bei tetraedrisch substituierten Molekülen mit zwei gleichen Substituenten werden die beiden Reste entsprechend als pro-*R* und pro-*S* gekennzeichnet.

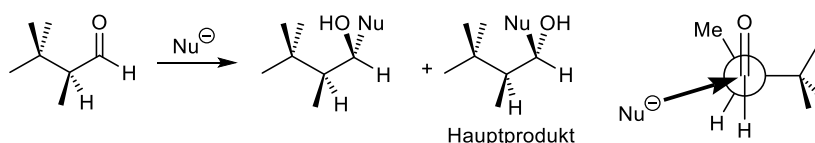


- c) Zwei Substituenten in einem tetraedrisch substituierten oder zwei Seiten in einem planaren Molekül heißen homotop, wenn bei Ersatz eines Substituenten oder Angriff von einer der beiden Seiten das gleiche, achirale Produkt entsteht. Dies ist der Fall, wenn mindestens drei Substituenten am tetraedrisch koordinierten C-Atom oder mindestens zwei Substituenten im planaren Molekül identisch sind. Enantiotop heißen Substituenten bzw. Seiten, wenn durch Angriff von den unterschiedlichen Seiten Enantiomere entstehen. Dies ist also bei den oben diskutierten prochiralen Molekülen der Fall. Befindet sich ein zusätzliches Chiralitätselement im Molekül, so dass Diastereomere als Produkte entstehen, je nachdem von welcher Seite aus angegriffen wird, bezeichnet man die Substituenten bzw. Seiten als diastereotop.
- d) Homotope Protonen ergeben nur ein Signal und dies auch z. B. in einem chiralen Lösemittel oder bei Zugabe eines chiralen Shiftreagenzes. Enantiotope Protonen geben in achiraler

Umgebung nur einen Signalsatz, da beide Enantiomere sich in ihren chemischen Verschiebungen nicht unterscheiden. In chiraler Umgebung können die Signals in zwei Signalsätze aufspalten. Diastereotope Protonen haben im Allgemeinen auch in achiraler Umgebung verschiedene NMR-Verschiebungen, da sie sich in unterschiedlichen Umgebungen befinden. Mitunter sind sie aber auch zufällig isochron, so dass dann nur ein einziger Signalsatz beobachtet wird.

Lösung zu Übung 7-11:

In der α -Position des 2,3,3-Trimethylbutanals befinden sich eine *tert*-Butylgruppe ($= R_L$), eine Methylgruppe ($= R_M$) und ein Wasserstoffatom ($= R_S$). Es handelt sich nicht um einen Fall, der die Anwendung des polaren Felkin-Anh-Modells erfordern würde. Daher ergibt sich:



Lösung zu Übung 7-12:

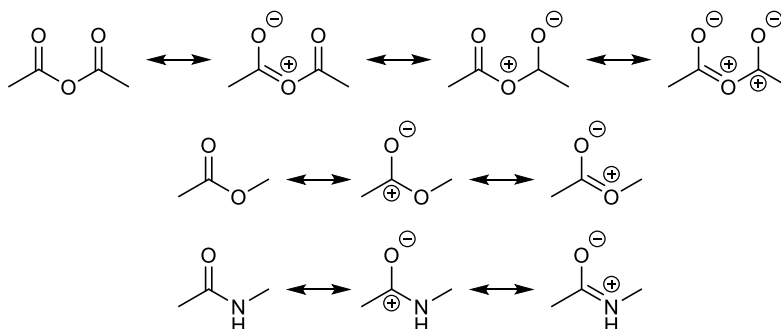
a,b) Diese Analyse ist in den Abbildungen 7-11 und 7-12 bereits durchgeführt.

c) Das Curtin-Hammett-Prinzip besagt, dass ein schnelles vorgelagertes Gleichgewicht die Produktverhältnisse zweier miteinander konkurrierender Reaktionen nicht beeinflussen kann. Wenn also zwei kinetisch kontrollierte Reaktionen von **A** nach **C** und von **B** nach **D** führen und **A** und **B** in einem schnellen Gleichgewicht miteinander stehen, hat die relative Stabilität der beiden Edukte **A** und **B** keinen Einfluss auf das Produktverhältnis. Lediglich die relativen Barrieren der beiden Reaktionen von **A** nach **C** und von **B** nach **D** bestimmen das Produktverhältnis.

Im Felkin-Anh-Modell wird hierauf aufgebaut: Das Gleichgewicht zwischen den verschiedenen möglichen Konformeren ist nicht entscheidend, nur die günstigste Trajektorie für den Angriff des Nucleophils bestimmt, welches Hauptprodukt gebildet wird. Eine Analyse, welche Konformation die günstigste ist, allein taugt daher nicht zur Vorhersage des Hauptprodukts.

Lösung zu Übung 7-13:

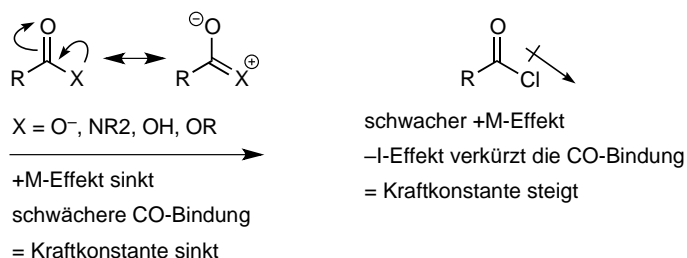
a) Es geht hier natürlich um die Elektrophilie am durch das Nucleophil angegriffenen Carbonyl-C-Atom.



Wenn Sie Ester und Anhydrid (Annahme: Angriff des Nucleophils auf der linken Seite) vergleichen, sehen Sie, dass die Grenzstrukturen im Prinzip die gleichen sind. Der Unterschied liegt in der zusätzlich vorhandenen Gruppe (Acetylgruppe versus Methylgruppe). Schreiben Sie die Acetylgruppe ebenfalls in ihrer ladungsgetrennten Grenzformel, sehen Sie, dass der Elektronenzug auf das Anhydrid-O-Atom im Anhydrid stärker sein muss, damit auch die Elektrophilie am Reaktionszentrum höher.

Amid und Ester unterscheiden sich in ihren Grenzformeln nicht. Das weniger elektronegative Stickstoffatom stellt sein Elektronenpaar aber bereitwilliger zur Verfügung für die ladungsgetrennte Formel mit C-N-Doppelbindung. Das senkt die Elektrophilie am Carbonyl-C-Atom ab und Amide sind weniger reaktiv.

- b) Die CN-Bindung in Amiden haben einen deutlich ausgeprägten Doppelbindungcharakter, der sich in der höheren Rotationsbarriere niederschlägt. Beim Ester ist dies weniger ausgeprägt, da die Grenzformel mit CO-Doppelbindung durch das elektronegativere Sauerstoffatom weniger Gewicht hat.
- c) Eine Protonierung des anderen O-Atoms im Ester bzw. des N-Atoms im Amid führt zu einem Kation, das nicht mesomeriestabilisiert ist. Nur die Protonierung am Carbonyl-O-Atom ermöglicht mesomere Stabilisierung.
- d) Für die Anregung einer Schwingung mit IR-Licht ist ein hohes Dipolmoment günstig, mit dem die elektrische Komponente der Lichtwelle wechselwirken kann. Carbonylgruppen haben ein besonders hohes Dipolmoment und sind daher im IR-Spektrum sehr intensiv zu sehen. Die Bandenlage hängt wesentlich von der Kraftkonstante der Bindung ab, die sich mit der Substitution am Carbonyl-C-Atom verändert. Umso stärker das freie Elektronenpaar mit der π -Bindung der Carbonylgruppe delokalisiert ist, desto schwächer wird die Kraftkonstante. Sauerstoff ist elektronegativer als Stickstoff, sodass das Orbital des Stickstoffs beim Amid höher in der Energie liegt als das der Carbonsäure und besser mit dem LUMO der Carbonylgruppe wechselwirkt (beim Carboxylat hingegen liegt eine echte Ladung vor, hier hat also der Sauerstoff den stärkeren +M-Effekt!). Chlorid hingegen einen schwachen +M-Effekt, dafür aber einen vergleichsweise starken induktiven Effekt. Der Elektronenzug verkürzt die Carbonylbindung und erhöht somit die Kraftkonstante, es wird mehr Energie zur Anregung benötigt.



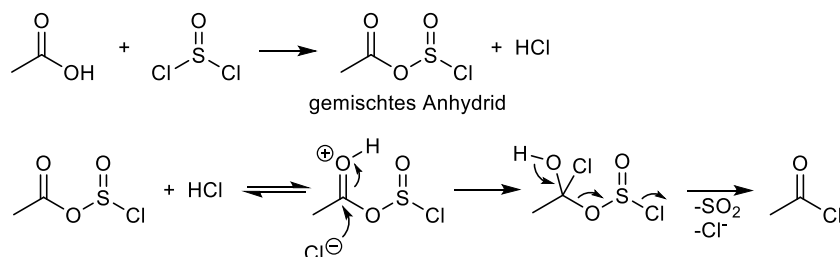
Lösung zu Übung 7-14:

- a,b) Ja, die Abgangsgruppenqualität folgt auch den Reaktivitätstrends der verschiedenen Carbonsäurederivate. In den Additions-Eliminierungsreaktionen am Carbonyl-C-Atom ist aber der erste Schritt, also der Angriff des Nucleophils, geschwindigkeitsbestimmend. Die Abspaltung der Abgangsgruppe ist dagegen schnell. Dass die Trends analog zueinander verlaufen, ist also zufällig gegeben. Die Abgangsgruppenqualität spielt im ersten Schritt aber

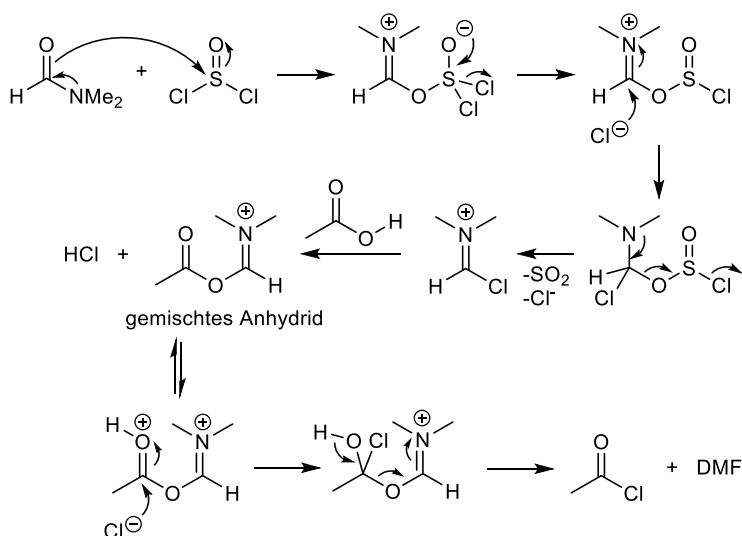
keine Rolle, so dass die Erklärung der Trends mithilfe von Abgangsgruppeneigenschaften unzulässig Kinetik und Thermodynamik miteinander vermischt.

Lösung zu Übung 7-15:

- a) In allen Fällen bildet sich ein gemischtes Anhydrid als Intermediat, das dann in einem Additions-Eliminierungsmechanismus weiterreagiert.



- b) In dieser Reaktion bildet sich aus dem DMF und dem Thionylchlorid sehr schnell ein Reagenz, das mit der Säure zu einem alternativen gemischten Anhydrid reagiert. Am Ende der Reaktion wird DMF zurückgebildet, so dass nur katalytische Mengen dieses Hilfsreagenzes erforderlich sind.

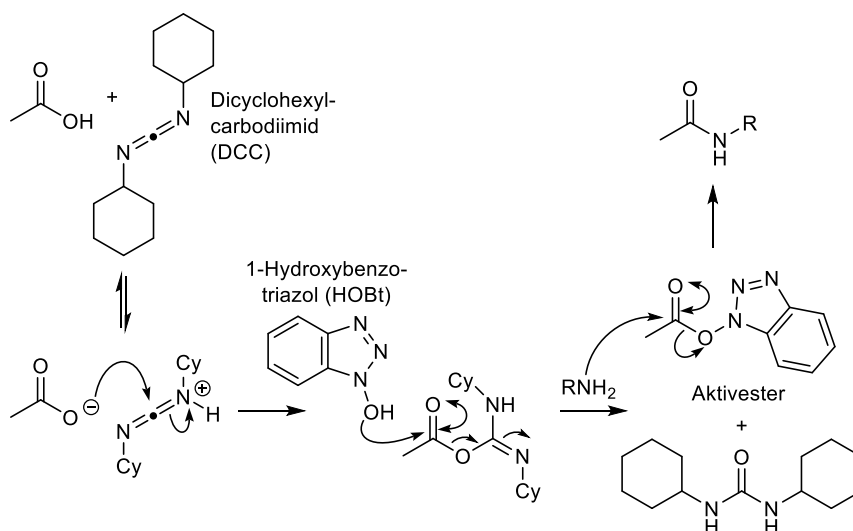


- c) Wasser würde die Chlorierungsreagenzien hydrolysieren. Auch Säurechloride sind empfindlich gegenüber Wasser. Entsprechendes gilt für protische Lösemittel wie Alkohole.
- d) Die basische Esterhydrolyse heißt Verseifung, weil sie bei der Herstellung von Fettsäuresalzen (Seifen) aus Fetten eine Rolle spielt. Kernseifen sind die Natriumsalze, Schmierseifen die Kaliumsalze der Fettsäuren. Typische Eigenschaften: Fettsäuresalze reagieren schwach basisch und schließen unpolaren Schmutz so ein, dass die unpolaren Ketten den Schmutz gut solvatisieren, während die polaren Kopfgruppen nach außen ins Wasser weisen. Hierauf beruht die Reinigungswirkung.
- e) Das entsprechende Stichwort ist „Merrifield-Synthese“. Man benötigt Schutzgruppen, da sonst die Sequenz nicht eindeutig gesteuert werden kann. Auch funktionelle Gruppen in den Seitenketten müssen geschützt werden. Vorteil der Festphasensynthese ist, dass die

Trennung des wachsenden Peptids von der restlichen Lösung sehr einfach ist. Daher können Reagenzien in großen Überschüssen verwendet und so die Reaktionen zur Vollständigkeit gedrängt werden.

- f) Carbodiimide gehören zu den Heterocumulenen und sind die Stickstoff-Analoga des Kohlendioxids. Mit Carbonsäuren bilden sie durch nucleophile Addition des Säure-OH an eine der beiden C=N-Doppelbindungen gemischte Anhydride, die dann mit Nucleophilen in andere Carbonsäurederivate wie z. B. die in der Aufgabe genannten Aktivester und Amide umgewandelt werden können.

Unter einem Aktivester versteht man einen Ester mit einer Alkoholkomponente, bei der die OH-Gruppe leicht zu deprotonieren ist. Solche Alkohole können beispielsweise Pentafluorphenol, Nitrophenol oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) sein. Sind diese Alkohole verestert, sind sie sehr gute Abgangsgruppen und aktivieren zugleich die Carbonylgruppe, so dass ein nucleophiler Angriff erleichtert ist. Bei der Säureaktivierung durch Carbodiimide entstehen Harnstoffe als Nebenprodukte, die je nach Substitution bei der Reinigung des Produkts Probleme verursachen können.



Lösung zu Übung 7-16:

Man könnte auch von Benzoessäuremethylester ausgehen und ihn mit zwei Äquivalenten 4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyllithium umsetzen. Zu beachten wäre hier, dass das Lithiumorganyl nicht kommerziell erhältlich ist. Man muss es daher über einen Halogen-Metall-Austausch z. B. mit Butyllithium aus dem entsprechenden Bromderivat herstellen. Diese Reaktion muss bei sehr tiefer Temperatur durchgeführt werden (z. B. -105°C), da es sonst zu einer Verschiebung der deprotonierten Position in die *ortho*-Stellung kommen kann, wo das Li⁺-Ion zusätzlich durch das freie Elektronenpaar des Amin-Stickstoffatoms koordiniert werden kann.

Lösung zu Übung 7-17

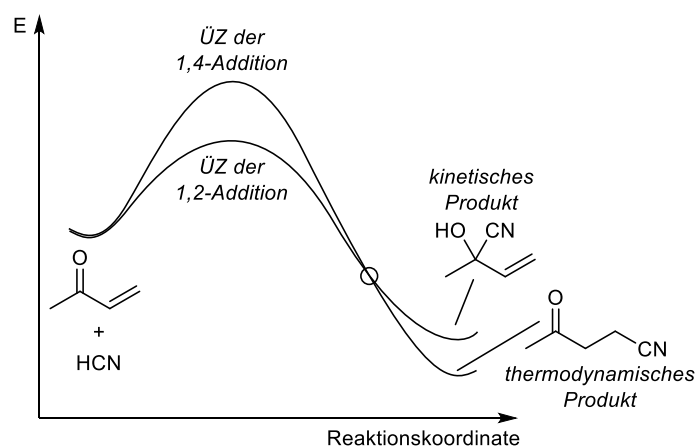
- a) Das Sauerstoffatom ist isoelektronisch mit einer CH₂-Gruppe. Das qualitative MO-Schema des Butenals entspricht daher dem von 1,3-Butadien (Abbildung 1-4). Die Orbitalkoeffizienten sind natürlich andere. Wie beim Butadien ist also mit einer gegenüber einer Einfachbindung etwas erhöhten Rotationsbarriere um die C(1)-C(2)-Bindung zu rechnen. Die Barriere ist jedoch so klein, dass wie beim Butadien die *cisoid*e und die *transoid*e Konformation

im Gleichgewicht miteinander vorliegen und schnell ineinander übergehen. Die Doppelbindung hingegen hat eine hohe Rotationsbarriere, so dass hier (*E/Z*)-Isomere vorliegen können.

- b) Die mesomeren Grenzformeln für ein Amid sind in der Lösung zu Übung 7-13 gezeigt. Das Vinylogieprinzip besagt, dass durch das Einschleiben einer Vinylgruppe die Eigenschaften um zwei C-Atome weiter in der Kette vererbt werden.
- c) Im vinylogenen Amid gibt es mehr Grenzformeln mit C=N-Doppelbindung (vier) als im Anilin (drei). Daher sollte der Doppelbindungsanteil im vinylogenen Amid und damit auch die Rotationsbarriere höher sein als im Anilin.
- d) Dies ist in der Lösung zu Aufgabe 4-1 bereits kurz diskutiert. Schauen Sie bitte dort nach.

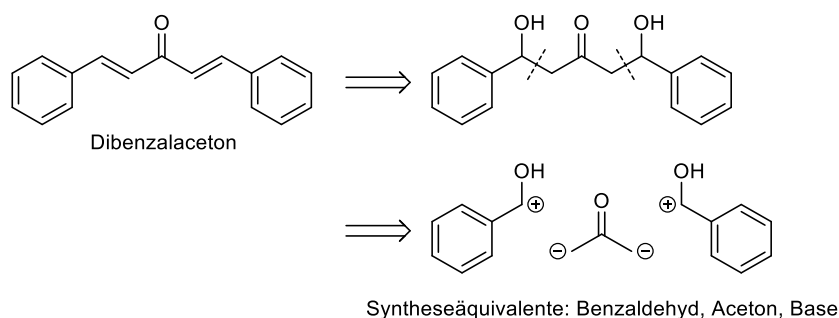
Lösung zu Übung 7-18

Es muss eine Kreuzung der beiden Potentialenergiekurven geben. Das thermodynamische Produkt ist das stabilere, hier also das Produkt der 1,4-Addition. Das kinetische Produkt wird aber schneller gebildet, also muss die Barriere für die 1,2-Addition kleiner als die der 1,4-Addition sein.



Lösung zu Übung 7-19

Dibenzalacetone ist der Trivialname für (1*E*,4*E*)-1,5-Diphenylpenta-1,4-dien-3-on. Es kann in einer Synthesestufe aus Aceton und Benzaldehyd unter basischen Bedingungen (z. B. NaOH) hergestellt werden.



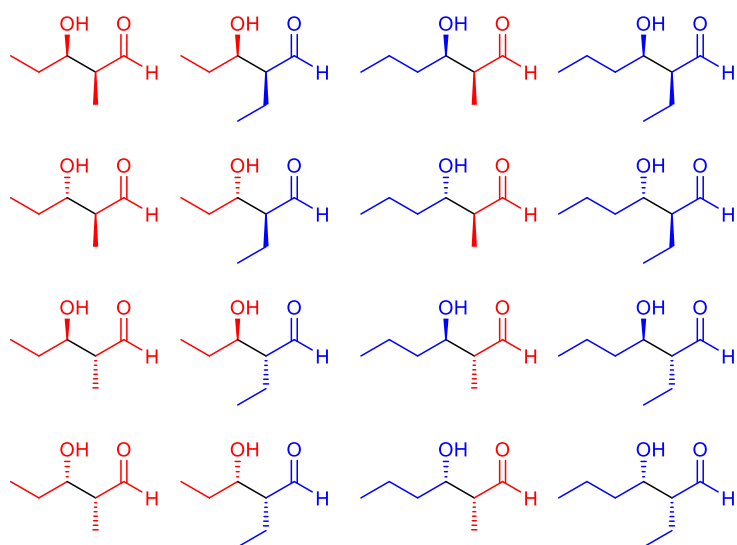
Die hierbei ablaufende Reaktion ist eine Aldol-Kondensation. Der Wassereliminierungsschritt läuft wegen der zusätzlichen Konjugation zum Aromaten auch unter basischen Bedingungen bereitwillig ab (E1cb-Mechanismus). Wie Sie sofort erkennen, kann man die Symmetrie des Moleküls ausnutzen und es deutlich zu vereinfachen und kommerziell erhältlichen Edukten vereinfachen.

Die vorliegende Aldol-Kondensation verläuft über eine gekreuzte Aldolreaktion. Ein Selektivitätsproblem ergibt sich aber nicht, da Benzaldehyd nicht enolisierbar ist und Aldehyde als Elektrophile in nucleophilen Additionen an die Carbonylgruppe schneller reagieren als Ketone. Daher ist Dibenzalacetone das weit überwiegende Hauptprodukt der Reaktion.

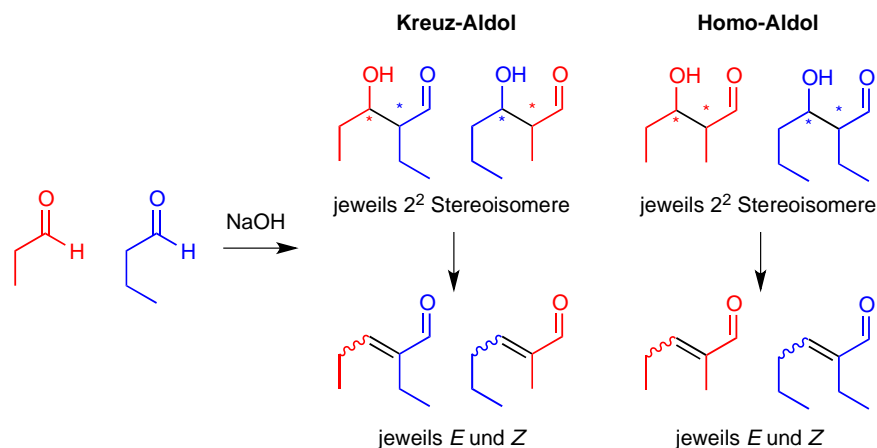
Dibenzalacetone wird beispielsweise in der Übergangsmetallvermittelten Katalyse als Ligand an Pd-Zentren eingesetzt.

Lösung zu Übung 7-20:

- a) Die Mechanismen sind in Abbildung 7-22 gezeigt. Führen Sie Aldolreaktionen mit zwei verschiedenen Aldehyden durch (hier Propanal = rot, Butanal = blau), erhalten Sie vier verschiedene Konstitutionsisomere. Beachten Sie auch noch die mögliche Bildung von Stereoisomeren, ergibt sich eine bemerkenswerte Produktvielfalt (4 Konstitutionsisomere mit jeweils 4 Stereoisomeren = 16 verschiedene Produkte):



- b) Bei der Dehydratisierung entstehen jeweils (E)- und (Z)-Doppelbindungen. Die vier Stereoisomere vereinheitlichen sich dadurch zu jeweils zwei Doppelbindungsisomeren. Man erhält in der Aldolkondensation also nur noch acht verschiedene Produkte.

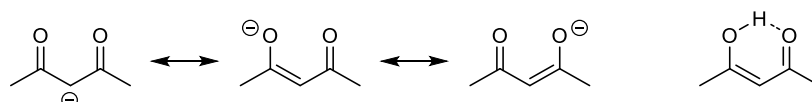


Lösung zu Übung 7-21:

- Siehe hierzu die Lösung zu Übung 7-18.
- Das Hammond-Postulat besagt, dass die stärker exotherme Reaktion einen früheren Übergangszustand hat als die weniger exotherme oder gar endotherme Reaktion. Da ein früherer Übergangszustand in seiner Geometrie den Edukten stärker ähnelt, muss er nach dem Hammond-Postulat auch energetisch näher am Edukt liegen. Würde es also streng gelten, dürften sich die beiden Potentialenergiekurven in Abbildung 7-25 (und entsprechend auch die in der Lösung zu Übung 7-18) nicht kreuzen. Eine Reaktionssteuerung über die Temperatur wäre dann nicht mehr möglich, da das thermodynamische Produkt automatisch auch immer das kinetische Produkt wäre. Hier zeigen sich noch einmal die Grenzen des Hammond-Postulats.

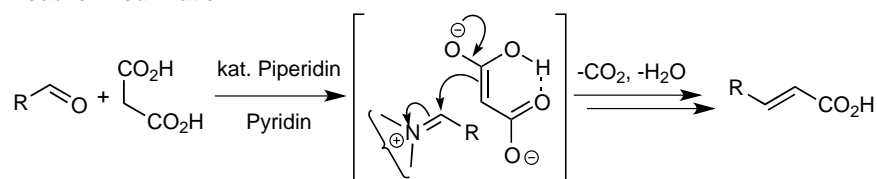
Lösung zu Übung 7-22:

- Die Ladung kann über beide Carbonyl-O-Atome und das mittlere C-Atom verteilt werden:



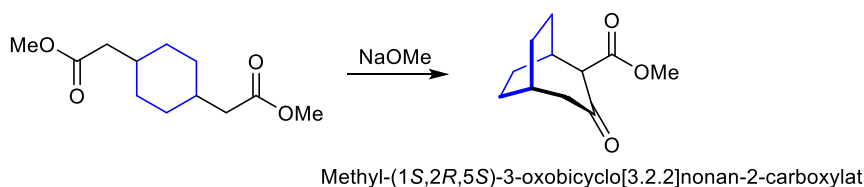
- Acetylaceton liegt bevorzugt in der Enolform vor, weil zum einen die C=C-Doppelbindung in Konjugation zur C=O-Doppelbindung steht und sich zum anderen eine O-H...O-Wasserstoffbrücke zusätzliche Stabilisierung bewirkt.
- Die Decarboxylierung der Ketosäure ist in Abbildung 7-28 dargestellt, die Esterpyrolyse und die Chugaev-Reaktion Abbildung 5-30. Alle drei Reaktionen verlaufen konzertiert über einen sechsgliedrigen Übergangszustand und unter Beteiligung von sechs Elektronen. Im Kapitel 10.4.9 werden Sie sehen, dass alle drei Reaktionen zu den pericyclischen Reaktionen gehören, genauer zu den Gruppentransferreaktionen.
- Führt man die Knoevenagel-Kondensation unter Rückfluss in Pyridin durch, das dann nicht nur Lösemittel, sondern zugleich auch Base ist, erfolgt die Decarboxylierung der β -Ketosäuren meist direkt im gleichen Syntheseschritt.

Doebner-Modifikation



Lösung zu Übung 7-24:

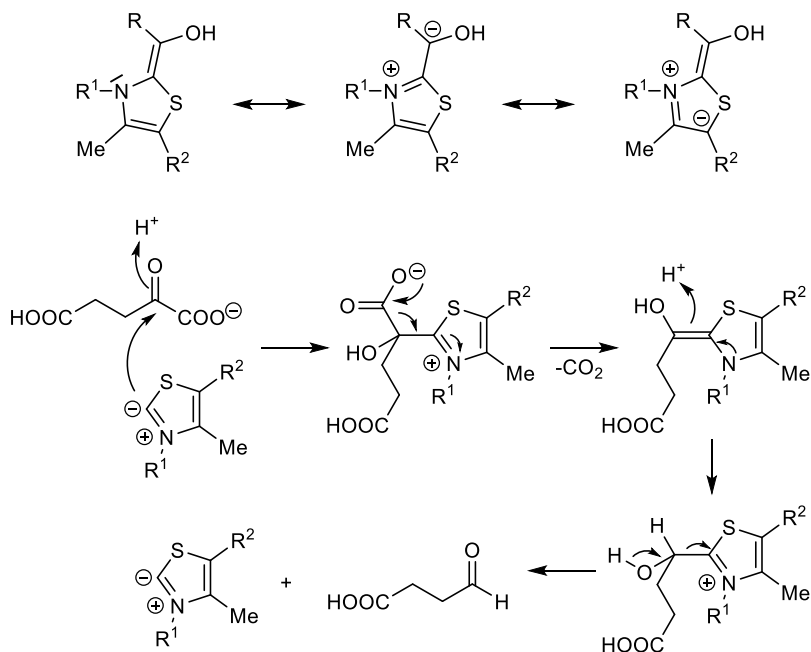
- a) Die Dieckmann-Kondensation ist in Abbildung 7-30 für eine Disäure mit kürzerer Kette dargestellt. Es entsteht ein achteckiger Ring, da in der Dieckmann-Kondensation die α -Position neben der einen Säurefunktion mit der Carbonylgruppe der anderen verknüpft wird. Dadurch ist der Ring immer um ein C-Atom kürzer als die ursprüngliche Kette. Die Reaktion ist auch zur Synthese von Bicyclen gut geeignet:



- b) Die Enolatbildung und der Additionsschritt sind in beiden Reaktionen analog. Bei der Claisen-Kondensation ist dann aber eine Abgangsgruppe vorhanden, die abgespalten werden kann und so die Rückbildung der Carbonylgruppe erlaubt. Dies ist beim Aldehyd nicht der Fall.
- c) Wird ein Alkoholat verwendet, das nicht der Alkoholkomponente im Ester entspricht kommt es zu Umesterungen und dadurch zu Produktmischungen.

Lösung zu Übung 7-25:

- a) Die mittlere der gezeigten Grenzstrukturen trägt eine negative Formalladung am ursprünglichen Carbonyl-C-Atom. Hierin drückt sich die Umpolung aus. Das ursprünglich elektrophile Carbonyl-C-Atom ist nun partiell negativ geladen und daher ein Acylanionäquivalent und damit nucleophil.
- b) Vitamin B₁ in der phosphorylierten Form des Thiaminpyrophosphats ist an einer ganzen Reihe von enzymkatalysierten Reaktionen als Cofaktor beteiligt. Prominent ist dabei die Decarboxylierung von α -Ketosäuren, beispielsweise im Citratcyclus bei der Decarboxylierung von α -Ketoglutarat. Sie haben oben β -Ketosäuren decarboxyliert, ohne dabei eine Umpolungsreaktion in Anspruch nehmen zu müssen. Bei der Decarboxylierung von α -Ketosäuren ist also eine Umpolung erforderlich und das Thiaminpyrophosphat vermittelt diese. In der Abbildung ist die Decarboxylierung gezeigt. In den enzymkatalysierten Reaktionen findet eine Übertragung des decarboxylierten Ketoglutarats auf Liponsäure statt.



Lösung zu Übung 7-26:

Zur Umpolung benötigen Sie eine α -bromierte Carbonylverbindung. Mechanismen zu ihrer Synthese sind in Abbildung 7-20 dargestellt. Dann muss die zweite Carbonylkomponente in ihr Enolat überführt werden. Schließlich erfolgt eine nucleophile Substitution des Halogenids durch das Enolat.

Lösung zu Übung 7-27:

- a) In der folgenden Abbildung sehen Sie mehrere Ideen, wie man vorgehen könnte. Eine Herausforderung ist, die Stereochemie der Doppelbindung korrekt herzustellen, da die (Z)-Doppelbindung nicht die energetisch günstigere ist. Hierfür bieten sich zwei Vorgehensweisen an: Die Hydrierung einer Dreifachbindung mit H_2 und einem aktivitätsgebremsten Katalysator (Varianten 1-3) und eine (Z)-selektive Wittig-Reaktion (Variante 4).

Die gezeigten Retrosynthesen werden Sie vermutlich problemlos verstehen, so dass wir nicht auf alle Details eingehen müssen. Es soll daher hier nur auf ein paar Aspekte eingegangen werden.

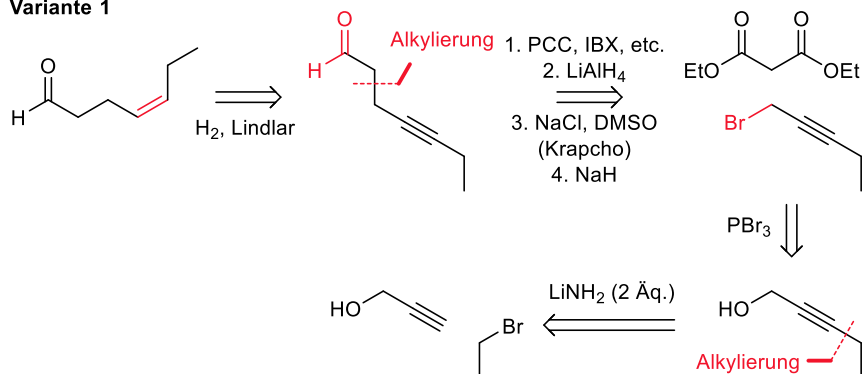
Die erste Variante ist die längste im Hinblick auf die Zahl der Synthesestufen (insgesamt sieben). Darüber hinaus sollte man eine Alternative für die Umsetzung des Alkohols mit PBr_3 zum Bromid in petto haben. Bei der Reaktion mit PBr_3 entsteht Säure, die möglicherweise die Dreifachbindung angreift. Analoges gilt für Variante 2.

Variante 3 nutzt ein Alkynylcuprat für eine Michael-Addition. Da 1-Butin deutlich teurer ist, als Propanal, kann man hier die Corey-Fuchs-Reaktion nutzen, um den Vorläufer für das Cuprat herzustellen. Die Synthese des Cuprats ist noch einmal als Synthese formuliert.

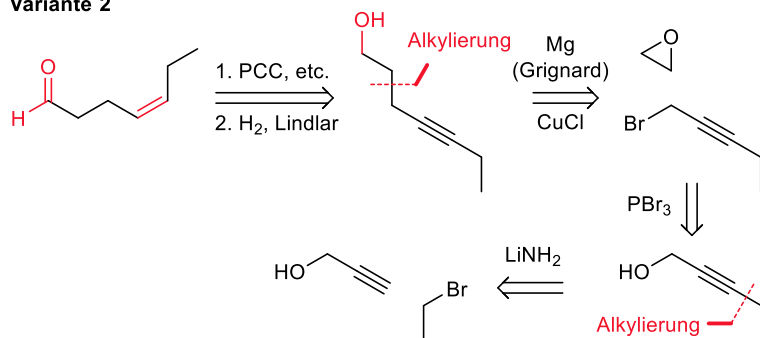
In Variante 4 ergibt sich aus der Wittig-Reaktion die Notwendigkeit, eine zweite Carbonylgruppe einzubauen. Um Selektivitätsprobleme auf der Stufe der Wittig-Reaktion zu vermeiden, ist hier der erste Retrosyntheseschritt die Rückführung des Aldehyds auf einen Alkohol, da so ein Hydroxyaldehyd in der Wittig-Reaktion eingesetzt werden kann. Den-

noch bleibt am Schluss die Notwendigkeit der Differenzierung der beiden Seiten eines symmetrischen Moleküls (des Ausgangsdiols). Es ist aber günstig, solche Selektivitätsprobleme bereits auf einer frühen Stufe der Synthese zu lösen.

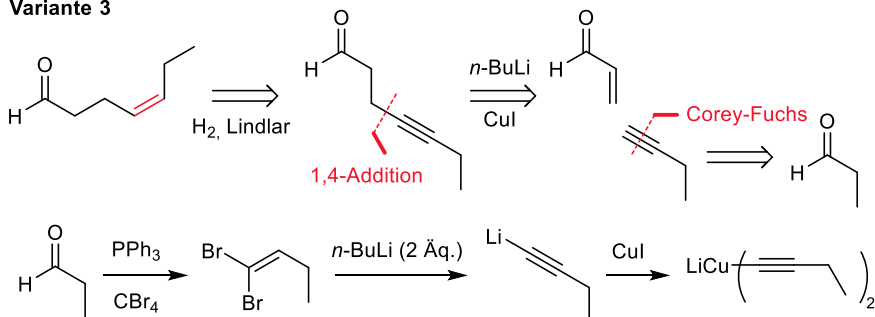
Variante 1



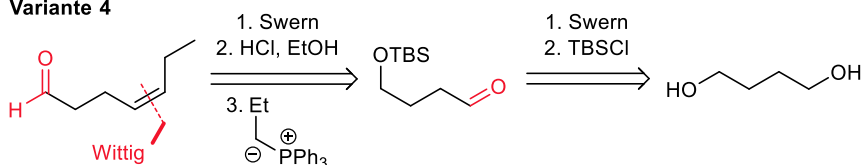
Variante 2



Variante 3



Variante 4



- b) Die Stetter-Reaktion wurde durch die Wacker-Tsuji-Oxidation einer Doppelbindung umgangen. Hierin versteckt sich auch eine Umpolung, da Doppelbindungen analoge Reaktivitäten an den beiden direkt benachbarten Doppelbindungskohlenstoffatomen aufweisen.

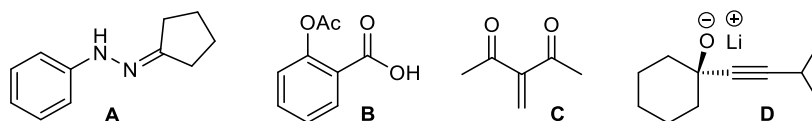
Lösung zu Übung 7-28:

- a) Sie können die Sequenz mehr oder minder direkt umkehren. Der erste Syntheseschritt muss bei möglichst niedriger Temperatur durchgeführt werden, damit Sie die gewünschte *endo*-Selektivität erhalten.
- b) Die relative Stereochemie der beiden Estergruppen können Sie über die Wahl von Maleinsäure- oder Fumarsäurediester steuern. Die relative Stereochemie der beiden Aldehyde ist dadurch auf *cis* festgelegt, dass sie durch Ozonolyse aus dem Bicyclus hervorgehen. Über die Temperatur können Sie das *exo/endo*-Verhältnis der Diels-Alder-Reaktion (siehe auch Kapitel 10.4.2) steuern und so festlegen, ob die beiden Estergruppen *cis* oder *trans* zu den beiden Aldehyden positioniert werden. Schließlich können Sie bei der Aufarbeitung der Ozonolyse bestimmen, ob Sie statt der Aldehyde, die Sie unter leicht reduktiven Bedingungen erhalten, lieber Alkohole (stark reduktive Bedingungen) oder Carbonsäuren (oxidative Bedingungen) erzeugen wollen (siehe auch Kapitel 10.4.5).

7.2 Trainingsaufgaben

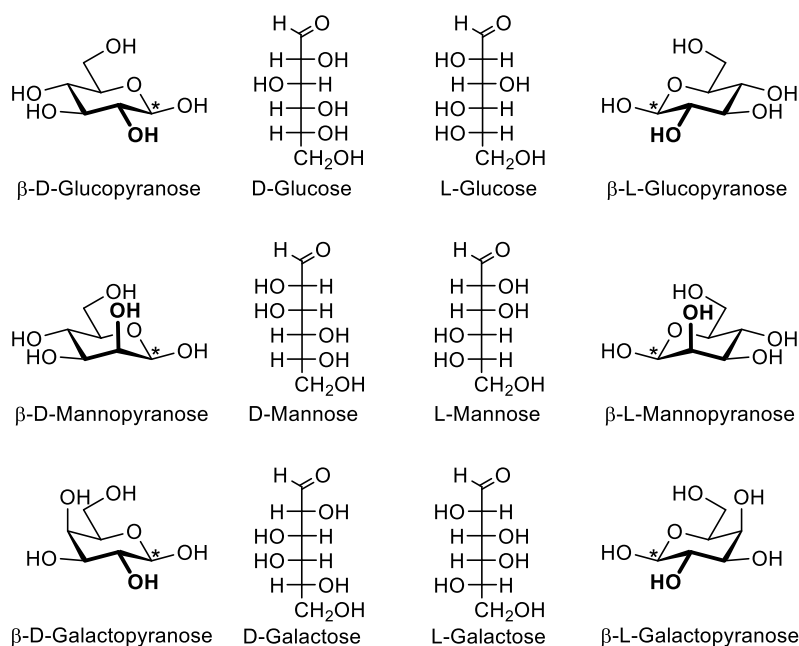
Lösung zu Aufgabe 7-1

Die folgenden Produkte entstehen. Die Bildung des Hydrazons **A** verläuft nach dem in Abbildung 7-8 und in Übung 7-7 gezeigten Mechanismus der nucleophilen Addition. Die Reaktion zu **B** ist eine säurekatalysierte Veresterung, deren Mechanismus in Abbildung 7-15 gezeigt ist. Das Produkt **C** entsteht in einer Knoevenagel-Kondensation (Abbildung 7-28). **D** entsteht durch nucleophile Addition des Acetylids an die Carbonylgruppe. Typischerweise wird **D** im Zuge der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes unter leicht sauren Bedingungen in den Alkohol überführt.



Lösung zu Aufgabe 7-2

a) Wenn Sie sich merken, dass die OH-Gruppen in der Fischer-Projektion von D-Glucose die Abfolge „tatütata“ haben und dass die Substituenten in der β -D-Glucopyranose alle äquatorial stehen, ist die Umwandlung von Fischer-Projektionen in die Sessel einfach. Schauen Sie einfach, wo in der Fischerprojektion eines Zuckers die Stereochemie von der der Glucose abweicht und ändern Sie im Sessel an der entsprechenden Stelle die Position des Substituenten von äquatorial auf axial. L-Zucker sind jeweils die Enantiomere des gleichnamigen D-Zuckers. Also sind alle Stereozentren zu spiegeln, nicht nur das für die D-/L-Nomenklatur entscheidende.



b) Anomeres Zentrum.

- c) Der Prozess wird als Mutarotation bezeichnet. Die α - und β -D-Mannopyranosen sind Diastereomere, so dass sie auch betragsmäßig unterschiedliche Drehwerte haben können. In Wasser stellt sich ein Gleichgewicht beider Formen ein. Die offenkettige D-Mannose liegt im Gleichgewicht nur zu weniger als 1% vor. Wir können also zwei Gleichungen aufstellen:

$$(1) \quad a + b = 1 \quad (a, b = \text{Molenbrüche der } \alpha \text{ bzw. } \beta\text{-Form})$$

$$(2) \quad 14 = 29a - 16b \quad (\text{Gleichgewichtsdrehwert ergibt sich aus den Einzeldrehwerten})$$

Auflösen von (1) und Einsetzen in (2) ergibt dann nach Auflösen nach a Gleichung (4):

$$(3) \quad 14 = 29a - 16(1 - a) = 45a - 16$$

$$(4) \quad a = 30 / 45 = 0,67$$

Entsprechend erhält man aus Gleichung (1) für b: $b = 0,33$

Im Gleichgewicht liegen also α - und β -Form im Verhältnis von 2 : 1 vor. Dass hier die α -Form sogar die stabilere ist, erklärt sich zum Einen aus den anomeren Effekt, also einer Stabilisierung der axialen OH-Gruppe an C(1) durch Hyperkonjugation mit dem *anti*-periplanar stehenden freien Elektronenpaar am Ring-O-Atom, zum anderen aus der Konformationsanalyse, bei der sich zeigt, dass die ebenfalls axial stehende OH-Gruppe an C(2) der Mannose *anti* zur C(1)-OH-Gruppe steht.

- d) Die Mutarotation erfolgt über folgende Schritte (zeichnen Sie sie einmal zum besseren Verständnis auf): Protonierung des Ring-O-Atoms – Öffnung des Rings zum entsprechenden Oxoniumion – Rotation um die C(1)-C(2)-Bindung – Ringschluss zum Sessel – Deprotonierung des Ring-O-Atoms.

Lösung zu Aufgabe 7-3

- a) Wie oben bereits genauer gezeigt, haben Amidbindungen partiellen Doppelbindungscharakter. Daher liegen die vier Atome der Amidgruppe und die beiden angrenzenden Substituentenatome in einer Ebene. Die Rotationsbarriere ist mit etwa $80 - 100 \text{ kJ mol}^{-1}$ so hoch, dass die Rotation um die Amidbindung bereits deutlich verlangsamt ist. Hinzu kommt in Peptiden und Proteinen, dass sekundäre Amide energetisch in ihrer *anti*-Form (d.h. das Carbonyl-O- und das N-H-Atom stehen sich gegenüber) deutlich bevorzugt sind. Dies schränkt die konformationellen Freiheitsgrade gegenüber einer gleich langen Alkankette dramatisch ein und erleichtert so durch Verkleinerung des verfügbaren Konformationsraums die korrekte Faltung von Peptiden und Proteinen.

- b) Primärstruktur: Aminosäuresequenz

Sekundärstruktur: Vorwiegend durch H-Brückebildung zwischen den Amidgruppen des Peptidrückgrats gebildete Strukturen in Teilbereichen eines Peptids oder Proteins. Dies können z. B. α -Helices sein, parallele oder anti-parallele β -Faltblattstrukturen oder Haarnadelschlaufen.

Tertiärstruktur: Räumliche Faltung des Peptids oder Proteins insgesamt. Die Anordnung der Sekundärstrukturelemente wird dabei durch die Seitenketten der Aminosäuren bestimmt. Dabei können sowohl kovalente Bindungen (Disulfidbrücken) als auch nicht-kovalente, schwache Wechselwirkungen (elektrostatische Wechselwirkungen wie z. B. Salzbrücken

zwischen einem protonierten Arginin und einer deprotonierten Glutaminsäure, Wasserstoffbrücken oder dem hydrophoben Effekt (d.h. Wasserausschluss durch Annäherung unpolarer Seitenketten) beteiligt sein.

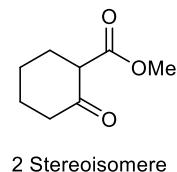
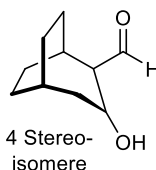
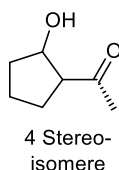
Quartärstruktur: Viele Proteine bestehen aus mehreren nicht miteinander kovalent verbundenen Untereinheiten (z. B. Hämoglobin aus zwei α - und zwei β -Untereinheiten). Wie sie zueinander angeordnet sind, wird durch viele schwache, nicht-kovalente Wechselwirkungen bestimmt. Die daraus resultierende Struktur ist die Quartärstruktur.

- c) Das Levinthal-Paradox besagt, dass die komplexe Faltung eines Proteins kein Zufallsprozess sein kann. Nehmen wir einmal ein Protein mit 100 Aminosäuren. Da die Amidbindungen als starr angenommen werden können, bleiben nur zwei Einfachbindungen zwischen zwei Amidgruppen, um die man frei drehen kann ($N-C\alpha$ und $C\alpha-C=O$). Damit besitzt das Protein in seiner Hauptkette also 200 Freiheitsgrade. Wenn jede Bindung nur 2 mögliche Konformationen erlaubt, gibt es also rein rechnerisch $2^{200} = 10^{30}$ verschiedene Proteinstrukturen. Geht man nun davon aus, dass die Umwandlung von einer Konformation in eine andere 10^{-13} Sekunden benötigt, dann entspräche die Zeit, die benötigt wäre, um jede Konformation nur einmal zu durchlaufen dem Alter des Universums (10^{17} s).

Dass Proteinfaltungen dennoch viel schneller ablaufen, liegt zum einen daran, dass der Faltungsprozess hierarchisch strukturiert ist. Es bilden sich in Teilbereichen der Proteinkette zunächst kürzere Sekundärstrukturelemente, die dann in sich fixiert sind. Die finale Faltung zur Tertiärstruktur hat dann nur noch wenige Freiheitsgrade. Zum anderen verwendet die Zelle sogenannte Chaperone, also Proteine, die neu entstehenden Proteinen helfen, ihre korrekte Struktur einzunehmen.

Lösung zu Aufgabe 7-4

- a,b) Die Produkte und Mechanismen finden Sie in Abbildung 7-22.
- c) Die Ringschlussprodukte sind in der folgenden Abbildung gezeigt. Bitte beachten Sie, dass der stereochemische Verlauf der Reaktionen nicht einheitlich ist.

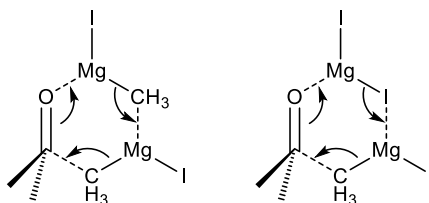


Lösung zu Aufgabe 7-5

- a) Methylmagnesiumbromid wird aus Methylbromid und Magnesiummetall unter wasserfreien Bedingungen hergestellt. Bei der Reaktion entsteht Wärme. Die Reaktion wird typischerweise in einem Zweihals-Rundkolben durchgeführt. Die als Lösemittel verwendeten Ether siedend oft bereits bei niedrigen Temperaturen, so dass Sie einen Rückflusskühler benötigen. Der zweite Zugang ist mit einem Tropftrichter ausgestattet, durch das das Halogenalkan (oder eine Lösung davon) dosiert zugegeben werden kann. Gerührt wird mit einem Magnetrührer. Ether als Lösemittel koordinieren mit einem der freien Elektronen-

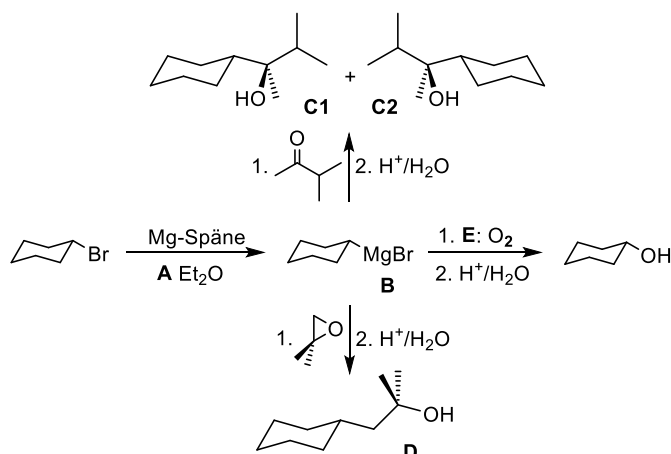
paare des Ethersauerstoffatoms an das Magnesiumion im Grignard-Reagenz und stabilisieren es so durch Auffüllen der Oktettschale. Günstiger als Methylbromid ist die Verwendung von Methyljodid. Methylbromid ist sehr leicht flüchtig und ozonschädlich. Methyljodid ist zwar auch noch recht leicht flüchtig (Siedepunkt: 42 °C), lässt sich aber deutlich leichter handhaben.

- b) *Ethanol*: Es bilden sich Methan und das entsprechende Magnesiummethanolat.
Methyloxiran: S_N2-artige Ringöffnung des Epoxids an der weniger hoch substituierten Stelle. Es bildet sich (stereochemisch undefiniert) 2-Butanol.
Methyljodid: Es entsteht Ethan.
Diethylether: Keine Reaktion.
- c) *Methylbromid*: Elektrophil, Dipol mit positivem Ende am C-Atom
MeMgBr: Nucleophil, Dipol mit negativem Ende am C-Atom
- d) Wenn die Geschwindigkeitsgleichung die Konzentration von Aceton und die Konzentration des Grignard-Reagenz zum Quadrat enthält, ist es eine Reaktion dritter Ordnung. Wir können folgern, dass am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zwei Moleküle Grignard-Reagenz beteiligt sind. Eines davon natürlich als angreifendes Nucleophil. Das zweite wird aber als Lewis-Säure die Elektrophilie der Carbonylgruppe erhöhen durch Koordination des Magnesiumions an das Carbonyl-O-Atom. Man kann hieraus ableiten, dass die Reaktion möglicherweise über einen sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft. Genauso ist die Reaktion unter Beteiligung eines Moleküls MgI₂ möglich. Netto wird nur ein Äquivalent Grignard-Reagenz verbraucht.



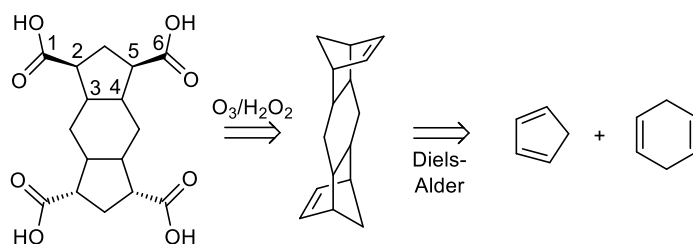
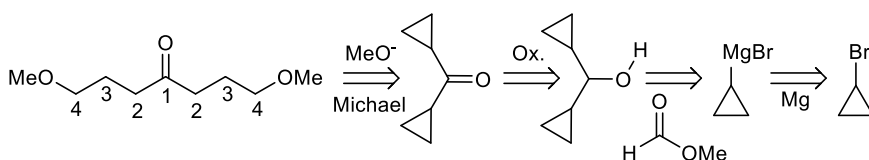
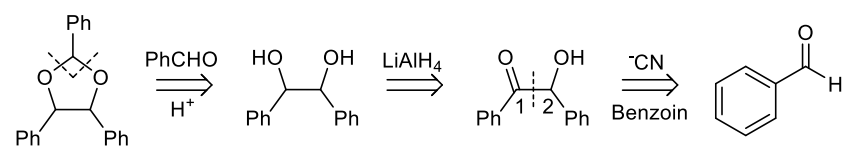
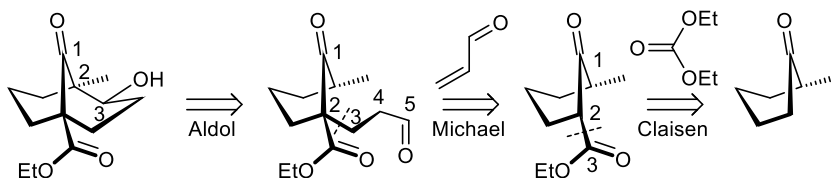
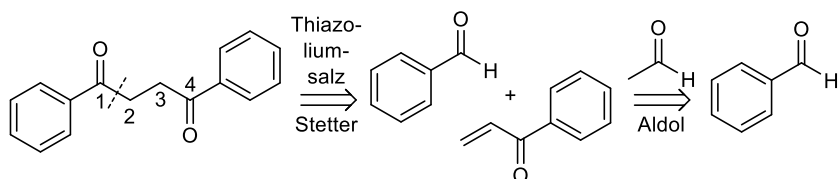
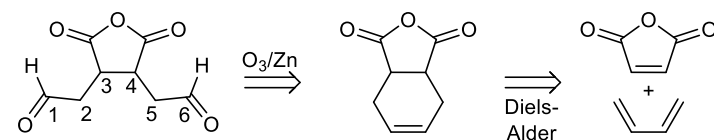
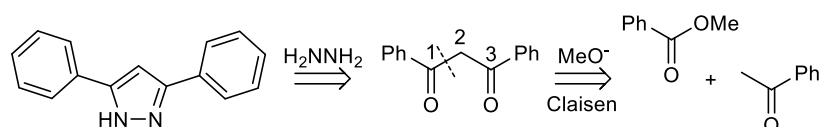
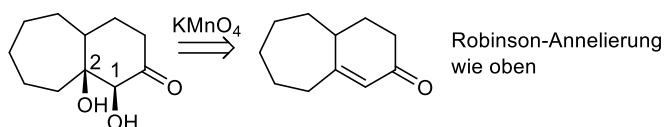
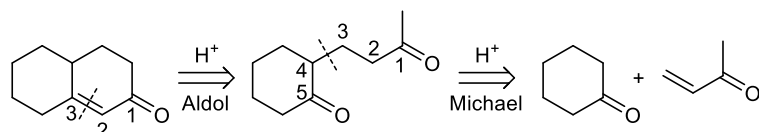
Lösung zu Aufgabe 7-6

C1 und **C2** sind Enantiomere. Aus einem Grignard-Reagenz entsteht bei der Reaktion mit Sauerstoff zunächst das Hydroperoxid, das aber mit einem Überschuss an Grignard-Reagenz zum Alkohol weiterreagiert.



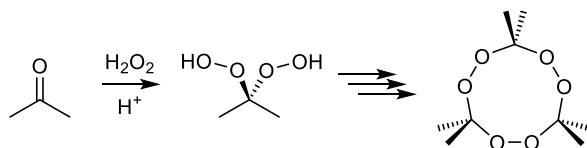
Lösung zu Aufgabe 7-7

Zu Ihrer besseren Orientierung sind die Abstände zwischen den funktionellen Gruppen jeweils angegeben, damit Sie normale und umgepolte Reaktivität leicht erkennen können.



Lösung zu Aufgabe 7-8

- a) Es bildet sich Triacetontriperoxid. Der Mechanismus entspricht der Hydratbildung, die in Abbildung 7-6 gezeigt ist.



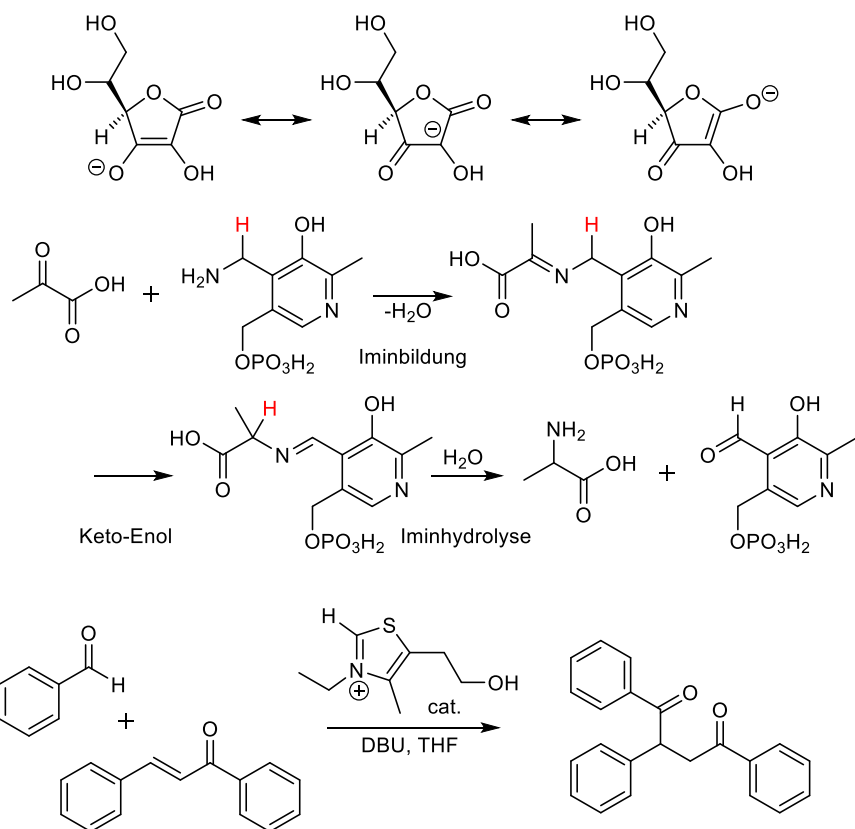
- b) Gebäude räumen, Notruf absetzen. Triacetontriperoxid ist ein äußerst schwer handhabbarer Sprengstoff der leicht sublimiert. Selbst die Aufbewahrung festen TATPs in einer Plasticschraubdeckelflasche ist nicht risikolos möglich, da der Sprengstoff auch in das Gewinde hineinsublimiert und beim Aufschrauben dann explodiert. Daher versuchen Sie bitte niemals, das Problem selbst zu lösen. Hier müssen die Experten ran – meist mit Hilfe des Bombenräumroboters des Bundesgrenzschutzes.

Lösung zu Aufgabe 7-9

Übertragen Sie das in Abbildung 7-25 gezeigte analog auf das hier als Edukt angegebene 2-Butylcycloheptanon.

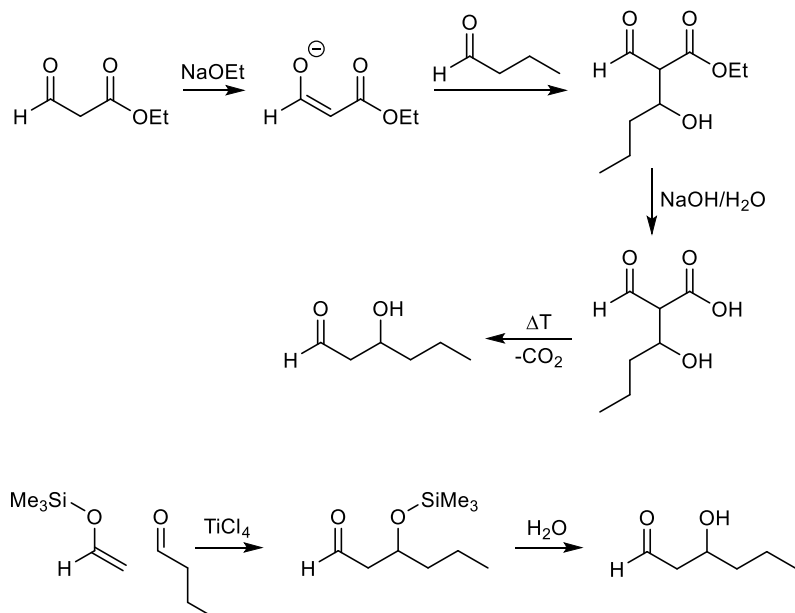
Lösung zu Aufgabe 7-10

- a) Das Vinylogieprinzip besagt, dass Eigenschaften an einer Position im Molekül um zwei C-Atome weitervererbt werden, wenn man eine konjugierte Vinylgruppe einschiebt. Dies ist beim Vitamin C der Fall, so dass die OH-Gruppe an C(3) als OH-Gruppe einer vinylogenen Säure aufgefasst werden kann. Hier können mehr mesomere Grenzformeln (drei) gezeichnet werden als für die Deprotonierung der OH-Gruppe an C(2) (zwei).
- b) Zunächst bildet sich ein Imin, das dann analog zu einer Keto-Enol-Tautomerie umgelagert wird. Beachten Sie, dass das erste Amin in Konjugation zu einer Carbonylgruppe steht. Nach der Keto-Enol-Tautomerie ist hier keine Konjugation mehr gegeben, wohl aber zum Pyridinring. Da die Reaktion in beide Richtungen ablaufen können soll, ist so der energetische Unterschied zwischen den beiden Tautomeren klein. Am Ende wird das in der Tautomerisierungsreaktion gebildete Imin hydrolysiert. Die Aminogruppe und die Ketofunktion sind ausgetauscht.
- c) Siehe hierzu die Lösung zu Übung 7-25.
- d) Die Reaktion ist eine Stetter-Reaktion. Der Benzaldehyd wird am Carbonyl-C durch das Thiazoliumsals in ein Acylanion-Äquivalent umgepolt und reagiert in einer Michael-Reaktion mit dem Michael-System. Das Produkt ist ein 1,4-Diketon. Der Mechanismus (siehe auch Abbildung 7-35) verläuft über folgende Schritte (zeichnen Sie sie!): Deprotonierung des Thiazolium-Rings an der Position zwischen dem N- und dem S-Atom – nucleophiler Angriff des Carbens auf die Carbonylgruppe des Benzaldehyds – Protonenverschiebung des H-Atoms am Carbonyl-C- auf das Carbonyl-O-Atom – nucleophiler Angriff des dabei entstehenden Breslow-Intermediats auf das Michael-System – Deprotonierung der OH-Gruppe und Abspaltung des Thiazolium-Carbens.



Lösung zu Aufgabe 7-11

Hier ergeben sich 16 verschiedene Produkte analog zu Übung 7-20.

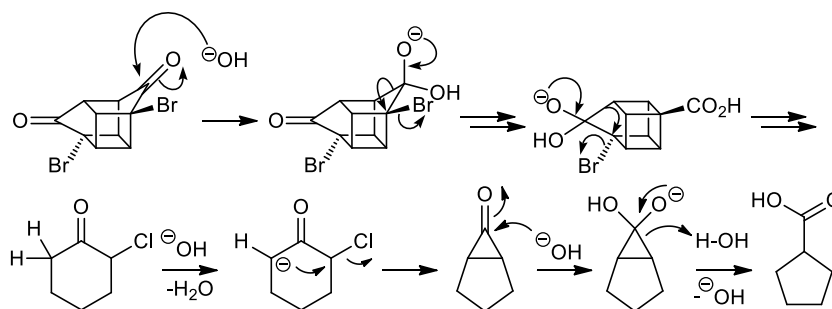


Kapitel 8: Elektronensextett-Umlagerungen

8.1 Übungsaufgaben

Lösung zu Übung 8-1:

- a) Nach dem Angriff des Hydroxids an die Carbonylgruppe entsteht ein tetraedrisches Intermediat, das sich anschließend durch Eliminierung einer Abgangsgruppe wie in einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus von Carbonylderivaten stabilisieren kann. Die Eliminierung von Hydroxid führt allerdings wieder zur Ausgangsverbindung. Dies geschieht zwar, ist aber nicht produktiv. Alternativ kann auch die C-C-Bindung zum Carbonylkohlenstoff brechen. Dies geht einher mit einer Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts unter Eliminierung von Bromid. Dieser Mechanismus weist Ähnlichkeiten zur Semipinacol-Umlagerung auf, die Elektronendichte des wandernden Rests greift jedoch nicht an einem leeren p-Orbital eines Carbeniumions an, sondern an dem σ^* -Orbital der C-Br-Bindung.



- b) Die S_N2 -Reaktion müsste in einem Rückseitenangriff aus der Gerüstmittle heraus erfolgen. Das ist aus sterischen Gründen unmöglich. Eine S_N1 -Reaktion verliefte zunächst unter Bildung eines Carbeniumions durch Abspaltung des Bromids. Durch das Gerüst ist die Bildung eines trigonal-planar koordinierten, sp^2 -hybridisierten C-Atoms aber nicht möglich. Also ist auch ein solcher Reaktionsverlauf energetisch nicht erreichbar.
- c) Eine $E1$ -Eliminierung ist aus denselben Gründen unmöglich, die auch einen S_N1 -Mechanismus ausschließen (Bildung eines hochgespannten Carbeniumions). Ein $E2$ -Mechanismus ist nicht möglich, da die C-Br-Bindung zu keiner C-H-Bindung *syn*- oder *anti*-periplanar steht. Ein $E1cB$ -Mechanismus ist nicht möglich da die C-H-Bindung nicht *syn*- oder *anti*-periplanar zum LUMO der Carbonylgruppe steht. Die Bildung eines Enolats ist somit energetisch nicht erreichbar.
- d) Der Alternativmechanismus (siehe oben, untere Zeile: Deprotonierung in α -Stellung, Bildung eines Cyclopropanons unter Verlust der Abgangsgruppe, Angriff von HO^- an der Carbonylgruppe und abschließende Öffnung des Dreirings) kommt in weniger hochgespannten Ringgerüsten zum Tragen. Die Deprotonierung in α -Position zur Carbonylgruppe ist, wie bereits für den $E1cB$ -Mechanismus erläutert, benachteiligt. Die C-H-Bindung wird durch die fehlende Überlappung mit dem Carbonyl-LUMO nicht acidifiziert, sodass NaOH als Base nicht stark genug ist das Carbanion zu bilden. Wenn Sie sich hingegen den oben skizzierten Mechanismus ansehen, bemerken Sie, dass die wandernde C-CO-Bindung genau anti-periplanar zum σ -Orbital der C-Br-Bindung steht. Hierdurch ist also eine mit der Wanderung konzertiert verlaufende Abspaltung der Abgangsgruppe möglich.

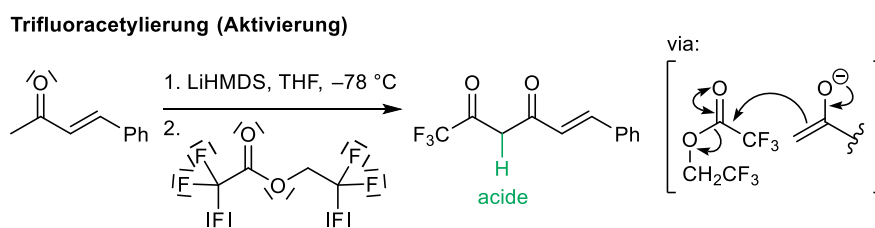
Lösung zu Übung 8-2:

Das deprotonierte Thiazoliumsalz aus der Benzoinkondensation ist ein stabiles Carben, weil es ein Sechs-Elektronenaromat ist. Die beiden Doppelbindungsprotonen zusammen mit je einem Elektronenpaar der Stickstoff- und Schwefelatome bilden ein aromatisches System, das auch das leere p-Orbital des Carben-Kohlenstoffatoms mit einbezieht. Dadurch ist das Carben auch eindeutig ein Singulett-Carben.

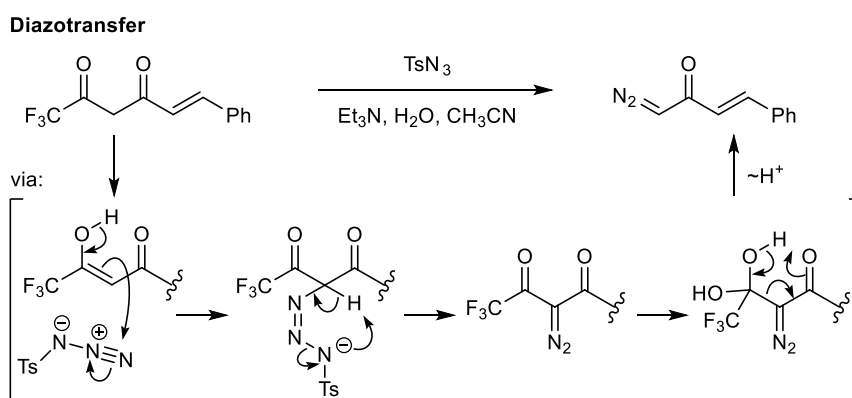
Ähnliche Stabilisierung erfahren auch viele andere N-heterocyclische Carbene, die von Wanzlick und Arduengo untersucht und deren Stabilität von Arduengo schließlich auch nachgewiesen wurde. Eigentlich würde man erwarten, dass zwei Carbene zu einem Alken dimerisieren. Dies würde aber zur Aufhebung beider aromatischen π -Systeme führen. Um diese Dimerisierung zu verhindern wurden auch andere Stabilisierungsmechanismen, zum Beispiel eine sterische Stabilisierung mit raumfüllenden Adamantansubstituenten an den beiden dem Carben benachbarten Atomen genutzt.

Lösung zu Übung 8-3:

Die Reaktion beginnt mit der Trifluoracetylierung.



Die dabei entstehende acide Methylengruppe kann unter milden Bedingungen und anschließender wässriger Abspaltung von Trifluoressigsäure den Diazotransfer eingehen.



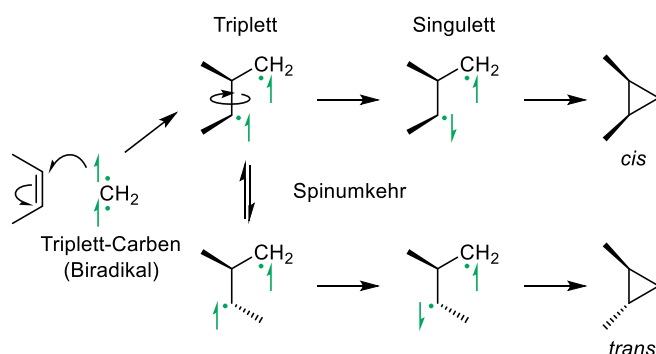
Lösung zu Übung 8-4:

a) Triplett-Carbene besitzen zwei ungepaarte Elektronen und sind folglich Diradikale. Die Cyclopropanierung erfolgt somit schrittweise. Damit nach dem Angriff an die Doppelbindung die beiden ungepaarten Elektronen in einer Rekombination zum Cyclopropan schließen

können, muss zunächst eine Umkehrung des Spinzustands vom Triplett- zum Singulett-Zustand geschehen. Dieser ist durch das Spinverbot aber langsam, sodass durch Konformationsänderungen, also das Rotieren von Einfachbindungen, die ursprüngliche Stereoinformation des Alkens verloren geht und es zu Mischungen von *cis*- und *trans*-Cyclopropanen kommt.

Neben der Stereoselektivität für die Cyclopropanierung ist aufgrund des biradikalischen Charakters des Triplett-Carbens die Chemoselektivität, d.h. die Bildung von Nebenprodukten, ebenfalls ein großes Problem, wodurch sich teilweise erhebliche Ausbeuteverluste ergeben.

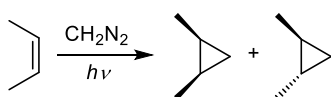
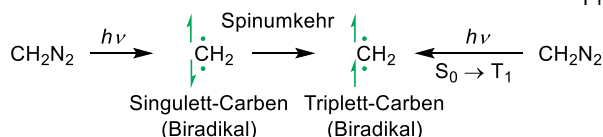
Cyclopropanierung von Triplett-Carbenen



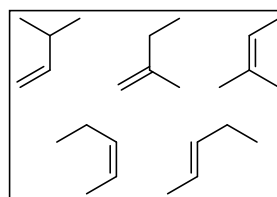
Generierung von Triplett-Carbenen

in hoher Verdünnung und
inerten Lösungsmitteln

mit einem Triplett-
Photosensibilisator



A ^[a]	47.5%	:	0.4%	(>99% <i>cis</i>)	:	52.1%
B ^[b]	60.4%	:	13.3%	(82% <i>cis</i>)	:	26.3%
C ^[c]	24.6%	:	31.3%	(44% <i>cis</i>)	:	44.1%



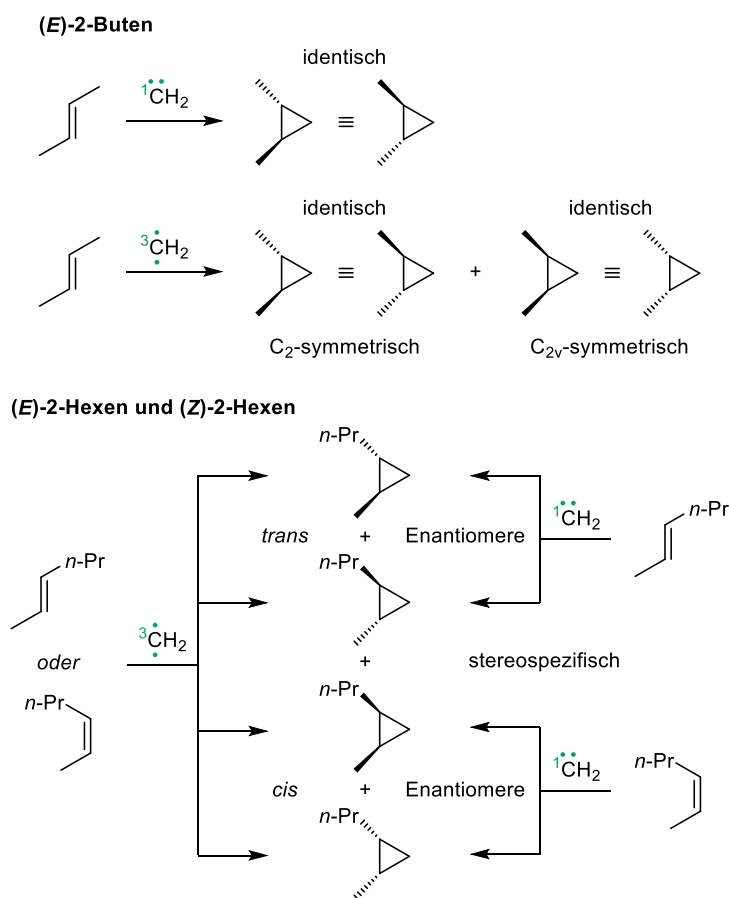
[a] Lösungsmittelfrei ohne Photosensibilisator; [b] 200-facher Überschuss an C_3F_8 (Lösungsmittel); [c] Triplett-Photosensibilisator ($\text{Hg } 6^3\text{P}_1$).

[a], [b] *J. Phys. Chem.* **1968**, 72, 191–198; [c] *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3593–3594.

- b) Der konzertierte Verlauf der Reaktion bedeutet, dass es zu einem Transfer der Stereoinformation vom Edukt zum Produkt kommt. Die Reaktion verläuft also stereospezifisch. Hieraus ergibt sich der Vorteil, die Stereochemie gezielt zu kontrollieren.

- c) Bei der Cyclopropanierung von (*E*)-2-Buten mit Singulett-Methylen erhält man das entsprechende *trans*-Cyclopropan. Bei der Verwendung von Triplett-Methylen sind wieder beide Isomere, das *cis*- sowie das *trans*-Cyclopropan möglich.

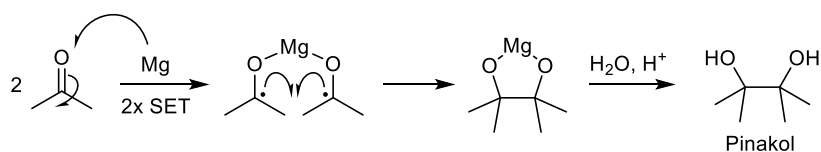
Wird eine Methylgruppe substituiert, hebt das die Symmetrie auf und wir erhalten jeweils doppelt so viele Produkte wie zuvor. Bei 2 Stereozentren ergeben sich $2^2 = 4$ mögliche Produkte, die alle, aufgrund der freien Drehbarkeit des intermediären Addukts, durch Triplett-Methylen zugänglich sind. Das Singulett-Methylen ergibt jeweils nur zwei mögliche Produkte (entweder *cis* oder das *trans*), da die Reaktion stereospezifisch verläuft und die ursprüngliche Stereoinformation erhalten bleibt (d.h. (*E*) wird zu *trans* und (*Z*) wird zu *cis*).



Lösung zu Übung 8-5:

- a) Bei der Pincol-Kupplung handelt es sich um eine reduktive Homo-Kupplung von Carbonylverbindungen zu 1,2-Diolen (im Fall von Aceton zum sogenannten Pinakol). Das Magnesium erzeugt dabei zunächst durch Eielektronentransferreaktionen (SET = single electron transfer) Ketyl-Radikal-Anionen, die am Magnesiumion binden und so durch die unmittelbare Nähe zu einander rekombinieren können.

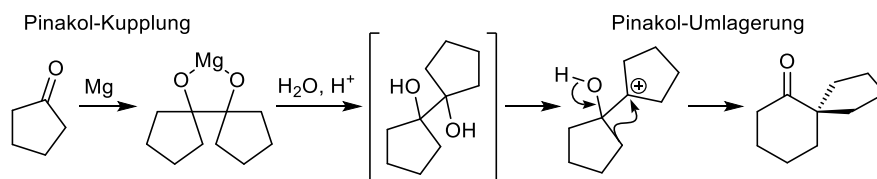
Pinakol-Kupplung



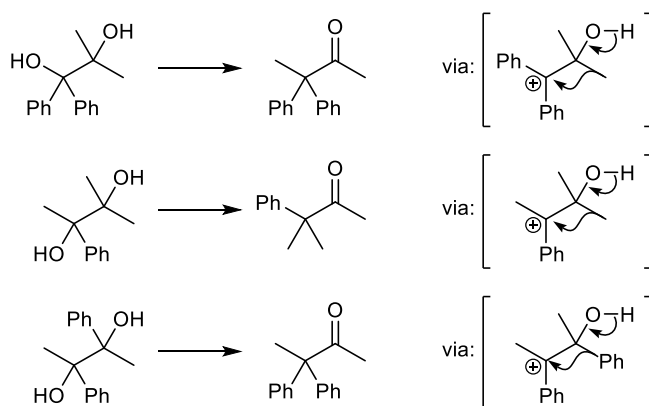
Die Herstellung von 1,2-Diolen ist unter anderem auch möglich durch:

- Epoxidierung mit anschließender Ringöffnung durch OH^- (Angriff an der niedriger substituierten Seite, da $\text{S}_{\text{N}}2$ -artige Reaktion)
- Epoxidierung mit anschließender Ringöffnung durch $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$ (Öffnung an der höher substituierten Stelle, da $\text{S}_{\text{N}}1$ -artige Reaktion)
- Dihydroxylierung von Alkenen mit KMnO_4 , OsO_4 o.ä.
- Benzoinkondensation mit anschließender Reduktion der Carbonylgruppe

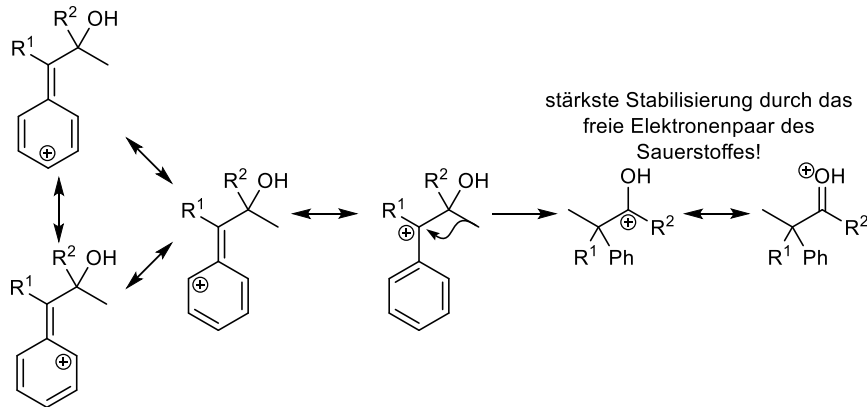
- b) Die Pinakol-Kupplung liefert zunächst zwei tertiäre Alkohole, welche unter den sauren Bedingungen leicht zu einem Carbeniumion dissoziieren können. Es schließt sich eine Pinakol-Umlagerung zu einem Spiroketon an, die unter Ringverweiterung eines der Ringe verläuft.



- c) Es werden die folgenden Produkte erhalten. Die jeweils durchlaufenen Carbeniumionen sind ebenfalls gezeigt:

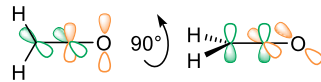


- d) Ersetzen Sie im folgenden Schema R^1 einfach durch die drei unterschiedlichen Substituenten (Ph, Me). In der (doppelt) benzyllischen Stellung bildet sich jeweils das stabilere Carbeniumion.



Lösung zu Übung 8-6:

- a) Das zentrale C-Atom ist sp-hybridisiert, so dass wie bei den Allenen die beiden Doppelbindungen senkrecht zueinander stehen.



- b) Die Anordnung der Doppelbindungen ist beim 1,3-Dichlorallen analog. Da an beiden Enden des Moleküls aber zwei verschiedene Substituenten gebunden sind, besitzt das Molekül weder über Spiegelebenen, noch über ein Inversionszentrum oder eine höhere Drehspiegeachse. Zwei C_2 -Drehachsen gibt es jedoch, die aber unschädlich für die Chiralität sind. 1,3-Dichlorallen ist also ein chirales Molekül.

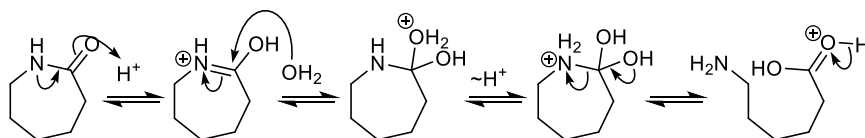
Lösung zu Übung 8-7:

Siehe Abbildung 3-24 im Buch.

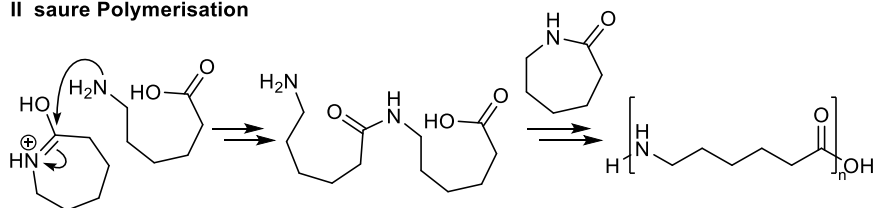
Lösung zu Übung 8-8

Mit dem wenigen vorhandenen Wasser kann die Amidbindung des Caprolactams geöffnet werden. Im Gleichgewicht liegt danach auch das ringgeöffnete Molekül mit Aminogruppe vor, die nun als Nucleophil das nächste Caprolactam angreifen kann. Es kommt zur Polymerisierung.

I Initiation: saure Amidhydrolyse



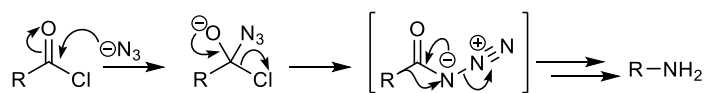
II saure Polymerisation



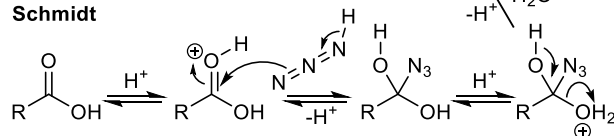
Lösung zu Übung 8-9

Unter Curtius-Bedingungen geht man vom Säurechlorid aus, das bereits mit dem Chlorid eine gute Abgangsgruppe enthält, die nach dem nucleophilen Angriff des Azidanions im zweiten Schritt abgespalten werden kann. Nach Schmidt wird zunächst die Carbonylgruppe protoniert und so die Elektrophilie am Carbonyl-Kohlenstoffatom erhöht. HN_3 greift an und nach Protonenwanderung wird Wasser als Abgangsgruppe abgespalten.

Curtius

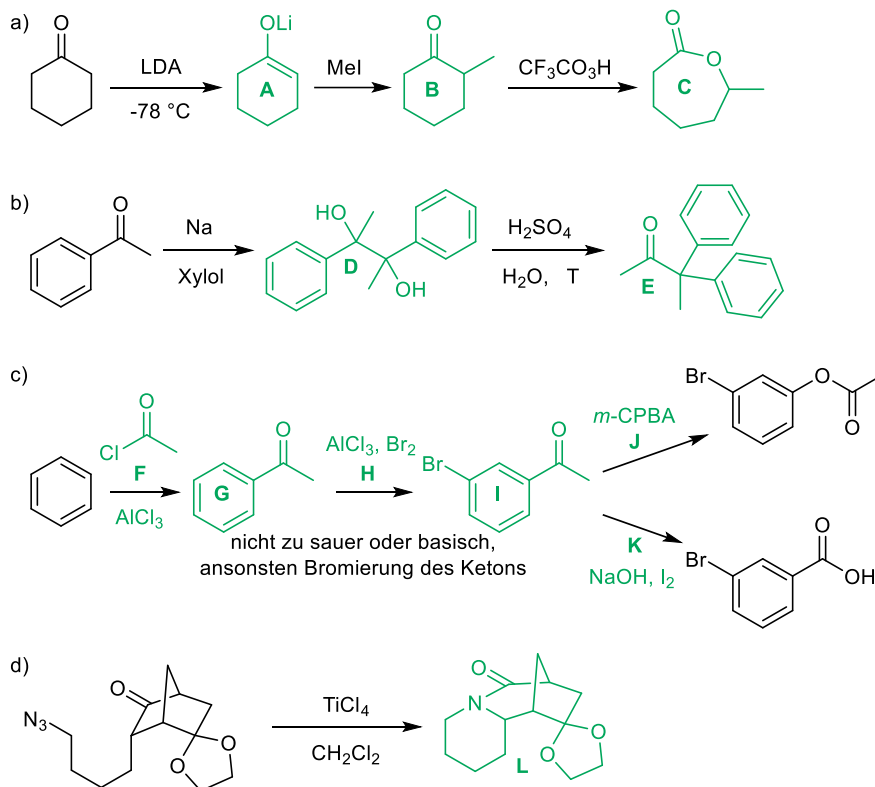


Schmidt



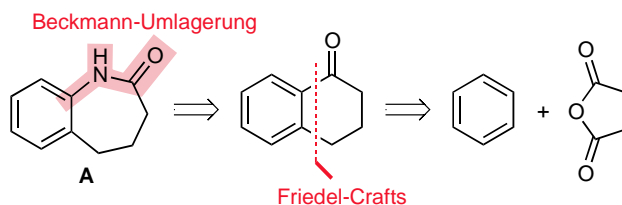
8.2 Trainingsaufgaben

Lösung zu Aufgabe 8-1

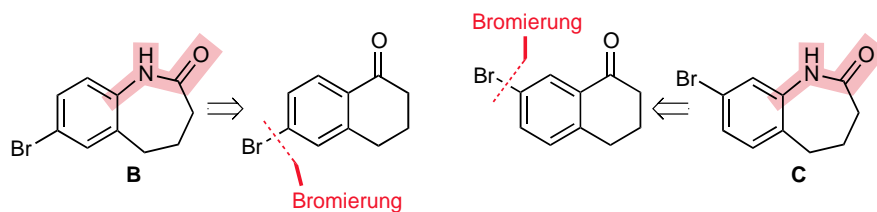


Lösung zu Aufgabe 8-2

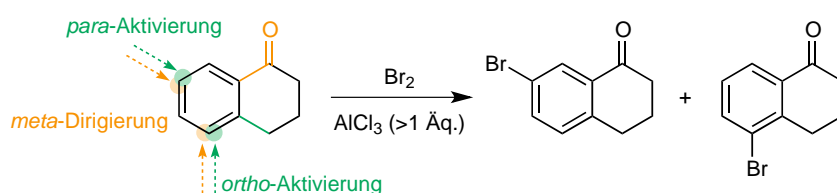
Es ist sinnvoll, zunächst eine Synthesestrategie für das unsubstituierte Derivat zu formulieren, auf die Sie anschließend für die beiden bromierten Derivate aufbauen können. Der sieben-gliedrige Caprolactamring lässt sich leicht durch eine Beckmann-Umlagerung aus dem entsprechenden Cyclohexanon gewinnen. Zur Synthese dieses Zwischenprodukts müssen zwei C–C-Bindungen zum Aromaten gebildet werden. Hier wären eine Friedel-Crafts-Alkylierung und anschließend eine Acylierung denkbar oder zwei nacheinander geschaltete Friedel-Crafts-Acylierungen, wobei das erste benzyliche Keton reaktiv entfernt werden kann. Die zweite Variante führt zu Maleinsäureanhydrid als einfachem Startmaterial.



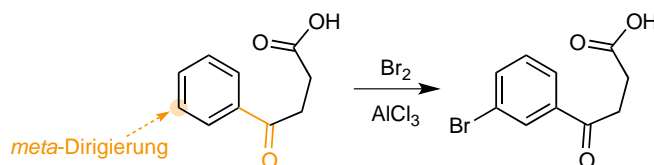
Als nächstes widmen wir uns den bromierten Derivaten. Als letzter Schritt bietet sich wieder die Beckmann-Umlagerung an, sodass sich die folgenden Intermediate ergeben.



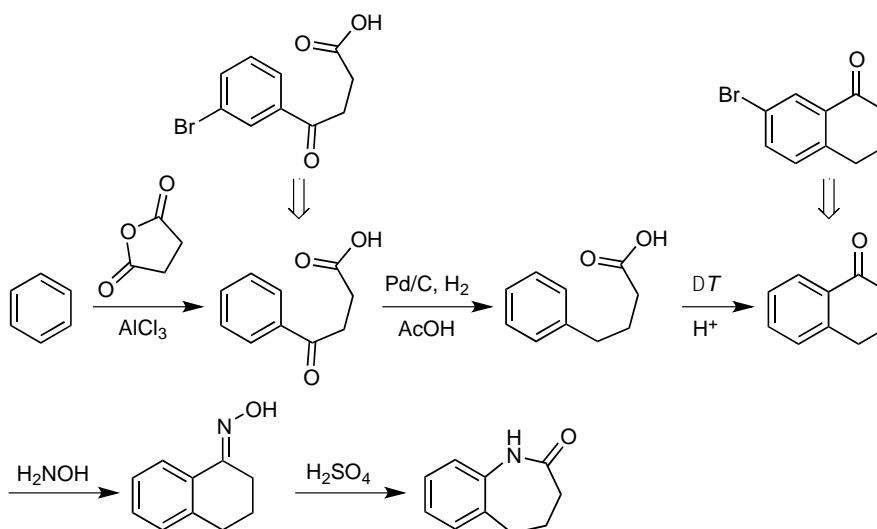
Eine direkte Bromierung am unsubstituierten Cyclohexanonintermediat würde zum Bromierungsprodukt in *meta*-Position zur Ketogruppe führen. Als Nebenprodukt wird auch das unerwünschte *meta*-Isomer entstehen, das abgetrennt werden muss.



Für die Bromierung in *para*-Position zum Keton müssen wir wegen der dirigierenden Wirkungen der Substituenten auf einer früheren Synthesestufe ansetzen. Diese Position befindet sich *meta* zur Alkylgruppe, welche nach unserer Syntheseroute zuvor ebenfalls eine Ketogruppe und damit *meta*-dirigierend war.



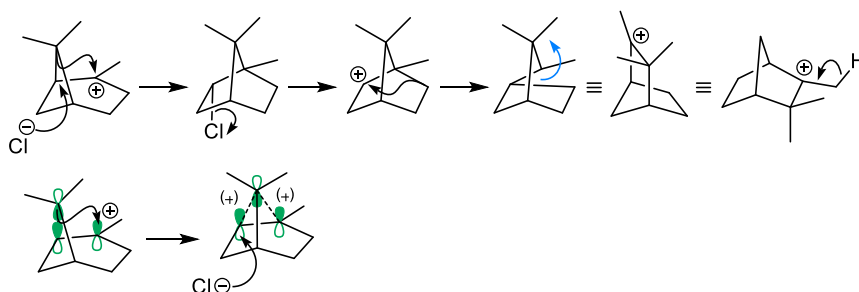
Wir können unsere Überlegungen in folgendem Syntheschema zusammenfassen.



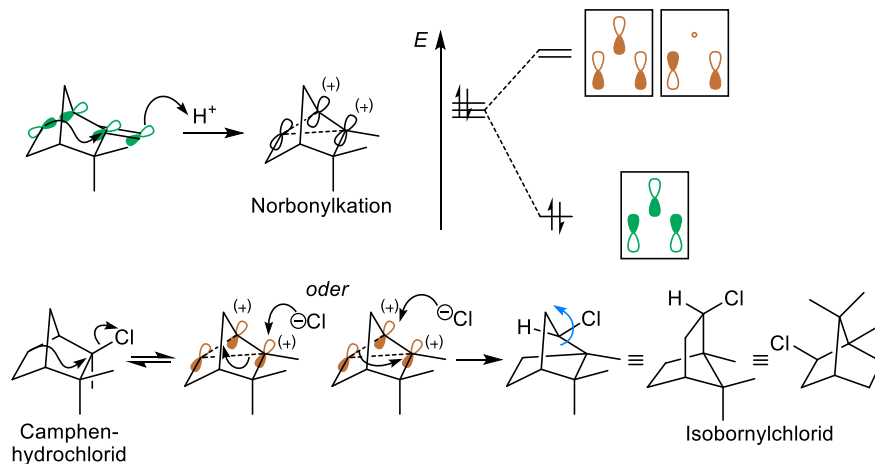
Sie sollten sich jedoch bewusst sein, dass bei der Realisierung dieser Vorschläge durchaus Probleme auftreten können. Die Aufgabe zielte darauf ab, die Beckmann-Umlagerung zu erkennen und Ihre grundlegenden Kenntnisse der dirigierenden Wirkung von Erstsustituenten bei elektrophilen aromatischen Substitutionen zu wiederholen. Ein Problem könnte die α -Bromierung des Ketons als Nebenreaktion zur Funktionalisierung des Aromaten sein. Hier wäre ein Umweg über eine Nitrierung, eine Reduktion zum Amin und eine anschließende Sandmeyer-Reaktion möglich.

Lösung zu Aufgabe 8-3

Das α -Pinen wird zunächst von der Salzsäure protoniert und das entstehende Carbeniumion geht unter Wanderung der Brücke eine Wagner-Meerwein-Umlagerung ein. Die Reaktion läuft ab, obwohl aus einem tertiären ein sekundäres Kation wird. Die Triebkraft der Reaktion steckt hier in dem Abbau von Ringspannung. Da in diesem Schritt jedoch nur das *endo*- und nicht das *exo*-Isomer entsteht, kann der Mechanismus nicht über ein freies Carbeniumion verlaufen. Man kann sich die Umlagerung und den Angriff des Chlorids als konzertiert vorstellen, eine Reaktion, in der das Chlorid *anti*-periplanar zur wandernden Gruppe angreifen muss. Im zweiten Schritt eliminiert das Chlorid. Die Bedingungen sind dabei so gewählt, dass eine Dissoziation des Chlorids ermöglicht wird, die Reaktion also nach einem E1-Mechanismus verläuft. Bevor anschließend ein Proton abgespalten wird, lagert das Gerüst erneut um, dieses mal von einem sekundären zu einem tertiären Kation, das schließlich unter Deprotonierung Camphen bildet.

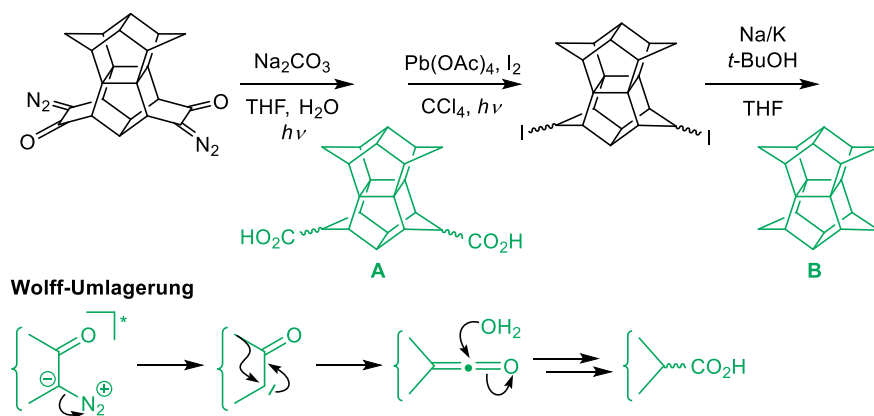


Setzt man nun Camphen wieder mit Salzsäure um, erhält man nicht das *endo*- sondern das *exo*-Isomer. Die Protonierung wird durch einen Nachbargruppeneffekt der benachbarten parallelen C–C-Bindung unterstützt, und es bildet sich ein intermediäres Norbornylkation als sogenanntes nicht-klassisches Kation. Der Angriff des Chlorids erfolgt nun an einem der beiden Kohlenstoffatome mit der höheren Ladungsdichte (C-1 oder C-2). Der Angriff an C-2 liefert das Camphenhydrochlorid, welches durch Dissoziation wieder zerfallen kann. Der Angriff an C-1 führt schließlich zum Isobornylchlorid.



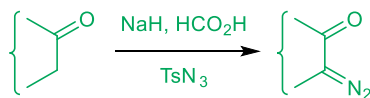
Lösung zu Aufgabe 8-4

a) Bei der ersten Reaktion handelt es sich um eine Wolff-Umlagerung.



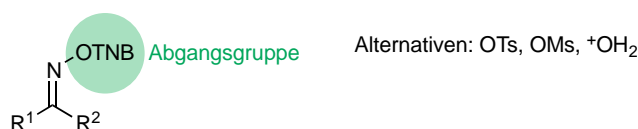
b) Die Diazogruppe lässt sich leicht durch einen Regitz-Diazotransfer einführen.

Regitz-Diazotransfer

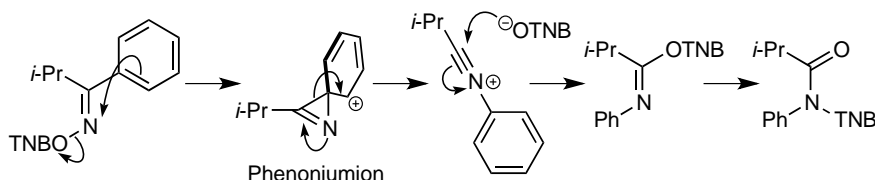


Lösung zu Aufgabe 8-5

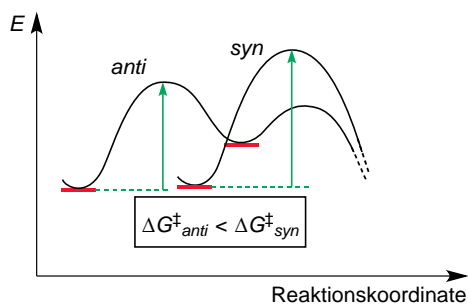
Das Trinitrophenolat nimmt hier die Rolle der Abgangsgruppe ein, die wir sonst bei Beckmann-Umlagerungen durch Protonierung erzeugt haben. Alternativ wären auch Mesylierungen oder Tosylierungen denkbar.



Bei Beckmann-Umlagerungen wandert – in Abwesenheit von Bedingungen, die eine Isomerisierung erlauben – immer der Rest in *anti*-Stellung zur Abgangsgruppe. Betrachten wir die Position des Phenylsubstituenten, so wandert dieser im *anti*-Isomer schneller als der Isopropylrest im *syn*-Isomer, wahrscheinlich, weil im ersten Fall ein stabiles Phenoniumintermediat durchlaufen wird.

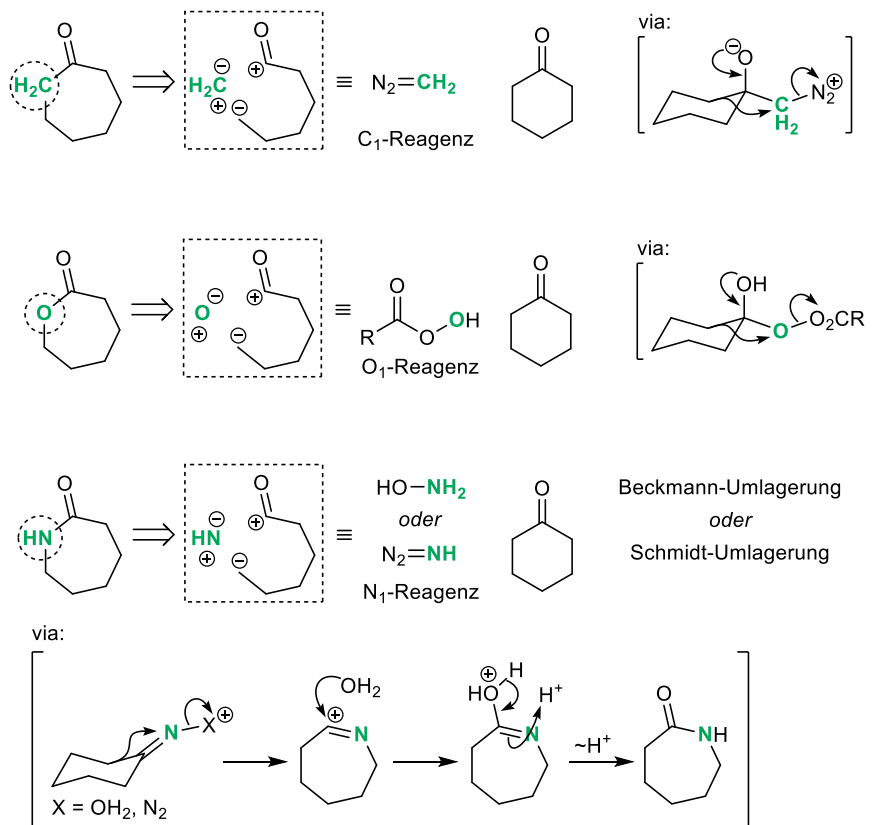


Die Aktivierungsbarriere für diesen Mechanismus muss demnach kleiner sein, sodass sich folgende Potentialkurven ergeben.



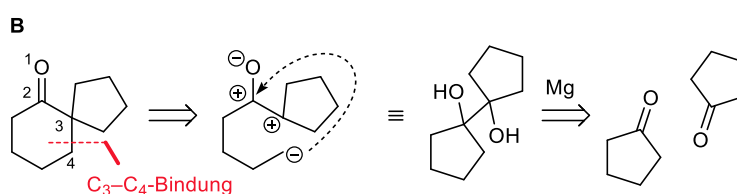
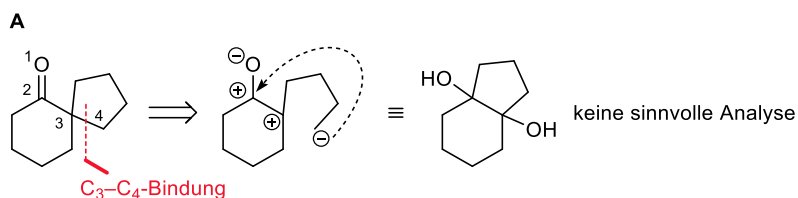
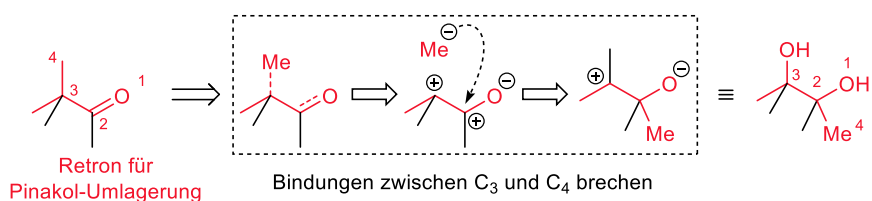
Lösung zu Aufgabe 8-6

In jedem der drei Fälle benötigen Sie einen Baustein, der eine Atomgruppe, d.h. einen C₁-Baustein, einen O₁-Baustein und einen N₁-Baustein, in die C–C-Bindung zum Carbonyl- α -Kohlenstoff insertiert. Die Regioselektivität erhalten Sie durch ein Reagenz, das zunächst an der Carbonylgruppe angreift und anschließend eine Umlagerung einleitet. Solche Reagenzien, die sowohl nucleophil als auch elektrophil sind, haben Sie als Carbene, hier also Diazomethan, oder Oxenoide, wie z. B. Persäuren, kennengelernt. Die beiden Reaktionen entsprechen einer Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung und einer Baeyer-Villiger-Oxidation. Für die Stickstoffinsertion haben wir für Hydroxylamine die Beckmann-Umlagerung und für Azide die Schmidt-Umlagerung besprochen.



Lösung zu Aufgabe 8-7

- a) Der Aufbau quartärer Kohlenstoffatome ist oft nicht ganz einfach. Eine gute Möglichkeit hierzu ist die Nutzung einer Pinakol-Umlagerung, bei der getrieben durch die Bildung des mesomeriestabilisierten Oxoniumions eine Wanderung einer Alkylgruppe unter Ringverweiterung möglich ist.

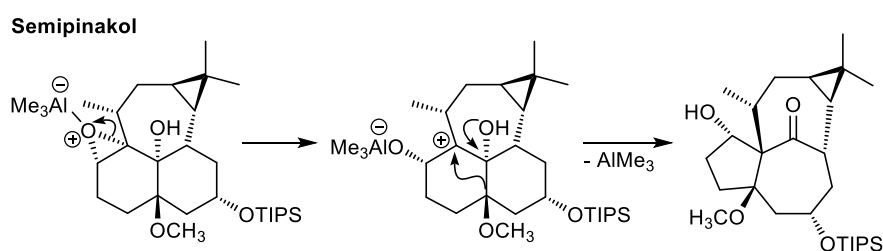


Die Abbildung zeigt die beiden Möglichkeiten für eine solche Retrosynthese. Öffnet man retrosynthetisch den Fünfring und lagert um, erhält man das unter **A** gezeigte Diol als Edukt. Dies ist allerdings kein guter Weg, weil das Gerüst hierbei nicht vereinfacht wird. Unabhängig davon, ob man das Diol durch Pinakol-Kupplung oder z.B. durch Dihydroxylierung einer Doppelbindung herstellen wollte, bleibt die Aufgabe, erst das Gerüst herzustellen.

Daher ist es einfacher, wenn man retrosynthetisch den Sechsring umlagert. Hierbei kommt man zu einem symmetrischen Edukt, das sich in einer Pinakol-Kupplung sehr leicht aus Cyclopentanon, also einem käuflichen Edukt herstellen lässt.

Die Retrons für Pinakol- und Semipinacol-Umlagerungen sind übrigens die gleichen, da dasselbe Intermediat durchlaufen wird!

- b) Bei der dargestellten Transformation handelt es sich um eine Semipinacol-Umlagerung. Das Trimethylaluminium aktiviert das Epoxid als Lewisäure und das entstehende (tertiäre!) Carbeniumion induziert unter Mitwirken des Alkohols eine Ringerweiterung zum Siebenring unter gleichzeitiger Verengung des zweiten Sechsrings zum Fünfring.



Bei TIPS handelt es sich um eine auf Silylethern basierende Schutzgruppe für Alkohole. Die Abkürzung steht für **Triisopropylsilyl**.

Lösung zu Aufgabe 8-8

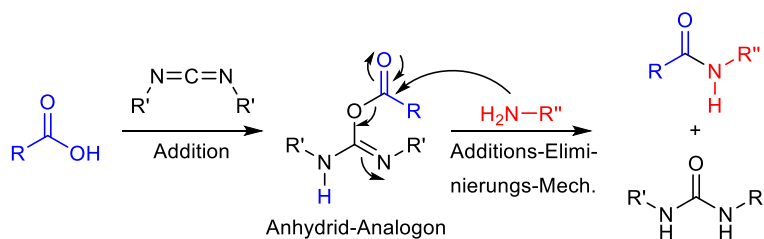
- a) *Herstellung von Isocyanaten*: Großtechnisch mit Phosgen ($\text{O}=\text{CCl}_2$) und zwei Äquivalenten eines Amins. Nach Reaktion des Amins mit Phosgen zum Carbaminsäurechlorid dient das zweite Amin zur Abspaltung von HCl zum Isocyanat.

Herstellung von Carbodiimiden: Unter anderem möglich durch Wasserabspaltung aus Harnstoffen oder Thioharnstoffen. Setzt man beispielsweise Dicyclohexylharnstoff mit Tosylchlorid und K_2CO_3 um, kommt es zu einer Keto-Enol-Tautomerie und der Bildung des Sulfonsäureesters, der in einer basenkatalysierten 1,2-Eliminierung dann die Sulfonsäure zum Dicyclohexylcarbodiimid verliert.

Verwendung von Triphosgen: Triphosgen ist ein gut handhabbares Ersatzreagent für das gasförmige und mit im Laborbetrieb schwer zu erfüllenden Überwachungspflichten belegte Phosgen. Die Struktur und Herstellung haben wir in Kapitel 3.5.1 diskutiert. Die Reaktion mit Aminen wurde bereits in Übung 3-6 besprochen.

- b) Carbodiimide addieren zunächst die freie Carbonsäure der einen Aminosäure in einer nucleophilen Addition an eine der $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindungen des Diimids. Dadurch bildet sich eine Zwischenstufe, die einem Anhydrid analog ist. Dadurch ist die Carbonsäure nun also

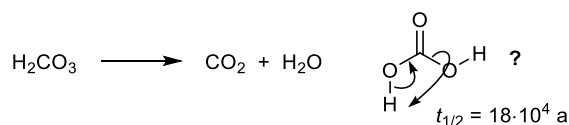
aktiviert und kann in einer klassischen Acylierungsreaktion über einen Additions-Eliminierungsmechanismus zum Amid weiterreagieren.



Das Nebenprodukt der Reaktion ist ein Harnstoff. Die Triebkraft kommt also aus der Bildung der starken C=O-Doppelbindung im Harnstoff. Zugleich sind solche Harnstoffe oft aber relativ schwierig aus der Reaktionsmischung abzutrennen, so dass Diimid-Peptidkupplungen oft durch andere Reaktionen ersetzt wurden.

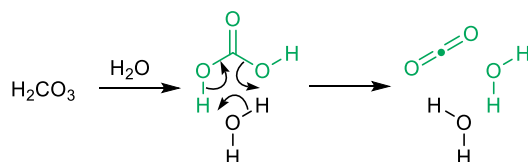
Lösung zu Aufgabe 8-9

- a) Oft finden Sie einen Mechanismus, nach dem Kohlensäure über einen viergliedrigen ringförmigen Übergangszustand durch intramolekulare Wasserabspaltung zerfällt:

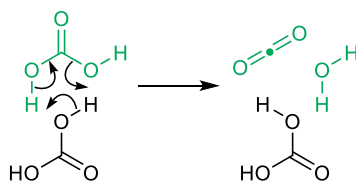


- b) Wie Sie aber aus der Diskussion der Ringspannung in Cyclobutan wissen, muss ein solcher viergliedriger Übergangszustand energetisch recht ungünstig sein, da er ebenfalls gespannt sein muss. Dies ist der Grund für die überraschend lange Lebensdauer von CO_2

Wenn der Zerfall in Wasser also sehr viel schneller abläuft, muss dem Wasser die Rolle eines Katalysators zukommen. Das Lösungsmittel beeinflusst die Reaktion also direkt. Man kann sich das durch einen günstigeren sechsgliedrigen Übergangszustand unter Beteiligung eines Wassermoleküls leicht vorstellen:



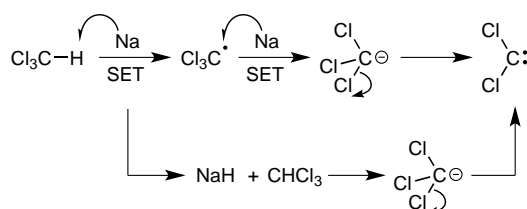
- c) Die Reaktion kann ebenfalls durch ein zweites Molekül Kohlensäure katalysiert werden. Um Kohlensäure also wirklich in stabiler Form zu erhalten, ist es erforderlich die einzelnen Moleküle voneinander zu trennen. Dies ist zum Beispiel in gefrorenen Edelgasmatrizen möglich. Der Nachweis erfolgt dann durch die sogenannte IR-Matrixisolationsspektroskopie.



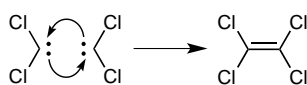
Lösung zu Aufgabe 8-10

Natrium reagiert stark exotherm mit Chloroform unter Bildung von Wasserstoffgas und Dichlorcarben. Die Carbene als hochreaktive Teilchen können anschließend in einer weiteren sehr exothermen Reaktion dimerisieren. Es besteht also Explosionsgefahr. Das Labor ist sofort zu räumen. In der Regel muss der entsprechende Ansatz dann kostenintensiv durch einen Kampfmittelräumroboter beseitigt und unschädlich gemacht werden.

I Bildung von Dichlorcarben

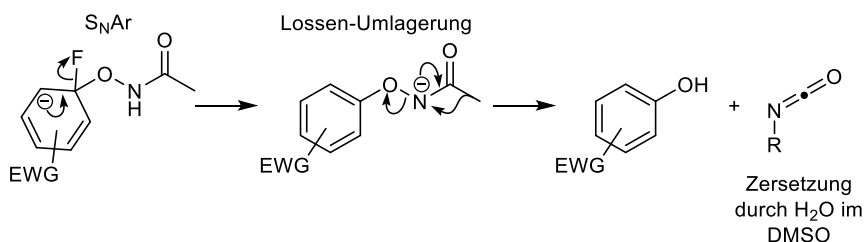


II Dimerisierung von Dichlorcarben



Lösung zu Aufgabe 8-11

- a) Elektrophile aromatische Substitutionen laufen besonders gut an elektronenreichen Aromaten ab. Für die Einführung einer OH-Gruppe hatten wir unter anderem die Einführung einer Acetylgruppe durch Friedel-Crafts-Acylierung mit nachfolgender Baeyer-Villiger-Oxidation kennengelernt. Da Friedel-Crafts-Reaktionen generell nur an elektronenreichen Aromaten ablaufen, ist dieser Trick für elektronenarme Aromaten also ungeeignet. Nucleophile aromatische Substitutionen laufen dagegen nur gut an elektronenarmen Aromaten ab. Beispiele hierfür sind die Tschitschibabin-Reaktion am Pyridin oder der Ersatz des Fluor-Substituenten in 2,4-Dinitrofluorbenzol.
- b) Will man in solchen elektronenarmen Aromaten eine OH-Gruppe einführen, eignet sich die oben genannte Reaktion gut, da sie auf einer nucleophilen aromatischen Substitution basiert:

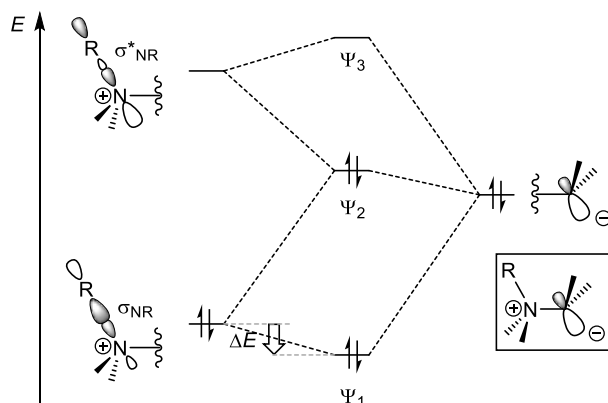


Kapitel 9: Reaktionen von Yliden

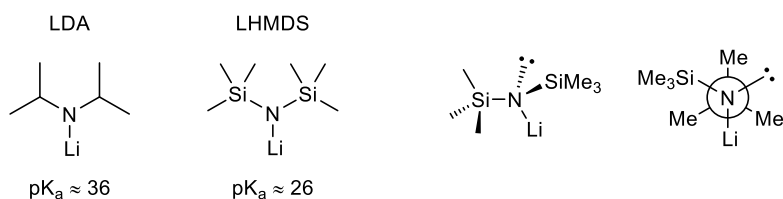
9.1 Übungsaufgaben

Lösung zu Übung 9-1:

- a) Bei den Atomen der dritten Periode (Si, P, S) wird oft diskutiert, dass die leeren d-Orbitale eine Konjugation der Ladung in der Nachbarposition ermöglichen. Diese Hypothese ist nicht ganz unumstritten und es wird auch oft eine Delokalisierung der Ladung in die leeren σ^* -Orbitale der angrenzenden Si-C-, P-C- oder S-C-Bindungen diskutiert, so wie wir das auch im Buch diskutiert haben. In Abbildung 9-3 sehen Sie, dass in diesen Fällen alle vier Elektronen von einer wenn auch kleinen Absenkung der beiden unteren Orbitale profitieren. Beim Stickstoff ist dies nicht der Fall hier profitieren zwei Elektronen, während die anderen beiden leicht angehoben werden. Der Grund hierfür ist, dass das σ -Orbital und σ^* -Orbital bei Elementen der zweiten Periode weiter auseinander liegen und somit nur eine geringe Wechselwirkung mit dem ψ_2 -Orbital zustande kommt, die das ψ_2 -Orbital in der Energie absenkt. Insgesamt ergibt sich daher keine Anionenstabilisierung in der α -Position zum Stickstoffatom. Stickstoffylide benötigen daher in der Regel eine zusätzliche elektronenziehende Gruppe, die hilft, die negative Ladung zu stabilisieren oder ein elektronegatives Heteroatom, auf dem die Elektronendichte lokalisiert ist (ein paar Beispiele sind hierzu in Abb. 9-11 gezeigt).



- b) Auch hier gibt es einen stabilisierenden Effekt, auch wenn sich nun kein Kohlenstoff, sondern ein Stickstoffatom in Nachbarschaft zum Siliciumatom steht. Grundsätzlich gilt, dass Kohlenstoff-Metall-Bindungen durch ein benachbartes Siliciumatom stabilisiert werden, da hier der Kohlenstoff immer partiell negativ geladen ist.



- c) Schauen Sie sich hierzu Abb. 5-33 im Buch noch einmal an.

- d) Beim Acetal gibt es keine entsprechenden stabilisierenden Orbitalwechselwirkungen, da die Aufspaltung zwischen dem σ -Orbital und dem σ^* -Orbital bei Elementen der zweiten Periode zu groß ist und es zu keiner stabilisierenden Wechselwirkung mit den antibindenden σ^* -Orbitalen der C–O-Bindungen kommt.

Lösung zu Übung 9-2:

Die Arbuzov-Reaktion in Abbildung 9-4 verläuft zunächst über eine S_N -Reaktion des Trialkylphosphits am α -bromierten Ester. Durch die hohe Oxophilie des Phosphors kann eine zweite S_N2 -Reaktion an einer der Ethylgruppen ablaufen. Dabei ist wegen der guten Abgangsgruppenqualität sogar Bromid als Nucleophil stark genug.

Lösung zu Übung 9-3:

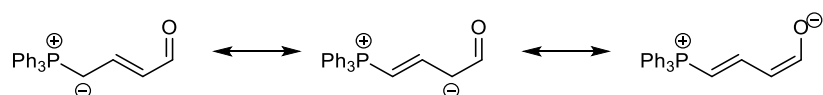
In der Wittig-Reaktion wird eine C=O- durch eine C=C-Doppelbindung ersetzt und eine P-C- durch eine P=O-Bindung. Die Energiebilanz ist also leicht zu berechnen:

$$\Delta H = 740 \text{ kJ mol}^{-1} + 290 \text{ kJ mol}^{-1} - 540 \text{ kJ mol}^{-1} - 610 \text{ kJ mol}^{-1} = -120 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Die Triebkraft für die Reaktion rührt also aus der im Vergleich zur P-C-Bindung sehr starken P=O-Bindung. Diese Differenz ist größer als die zwischen C=O- und C=C-Bindung.

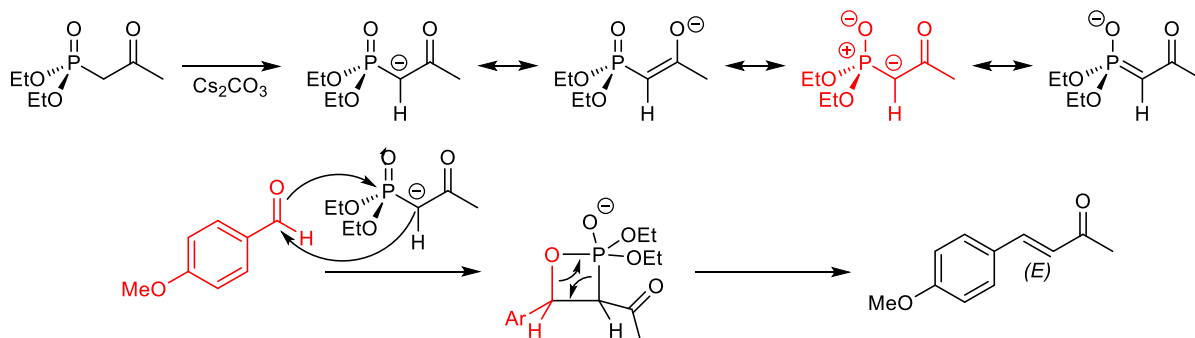
Lösung zu Übung 9-4:

Der Einschub einer Vinylgruppe vererbt die Eigenschaften an einer reaktiven Position durch Konjugation um zwei C-Atome weiter die Kette entlang. Das Ylid in Abbildung 9-7 ist also durch die Carbonylgruppe stabilisiert, obwohl es nicht direkt in α -Position steht. Dies veranschaulichen die folgenden Grenzstrukturen:



Lösung zu Übung 9-5:

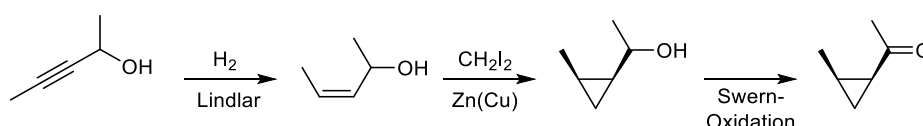
- a) Die Grenzformel, bei der die P=O-Bindung als $^+P-O^-$ formuliert ist (rot in der Abbildung), zeigt am deutlichsten die Verwandtschaft zu den Yliden.



- b) Die Phosphaoxetan-Struktur steht hierbei im Gleichgewicht mit der offenen Form und die wiederum mit den Edukten. Die Stereochemie der C=C-Doppelbindung im Produkt hängt wesentlich von diesen vorgelagerten Gleichgewichten ab.
- c) Alternativ könnte man eine basenkatalysierte Reaktion von Aceton mit Methoxybenzaldehyd in Betracht ziehen. Allerdings kann hier die Reaktion auch an beiden Methylgruppen des Acetons ablaufen, was zu einem Dimethoxydibenzalacetone führen würde (siehe auch Übung 7-19). Um dies besser zu steuern, wäre der Umweg über ein Enolatäquivalent (z.B. Silylenolether, Enamin oder doppelt aktivierte Methylengruppe) erforderlich.

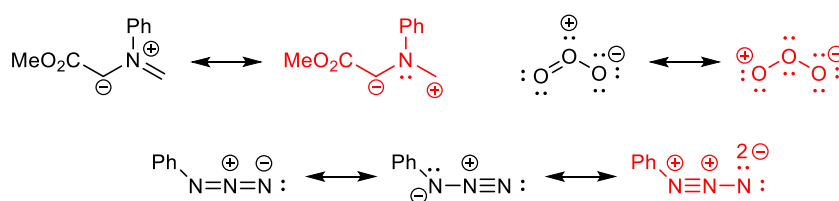
Lösung zu Übung 9-6:

Die Synthese von *cis*-1-Acetyl-2-methylcyclopropan kann beispielsweise ausgehend vom 3-Pentin-2-ol durch Hydrierung mit reaktivitätsvermindertem Katalysator zum *cis*-Alken, anschließender Simmons-Smith-Reaktion und milder Oxidation (z.B. Swern-Oxidation) zum Aldehyd durchgeführt werden. In der Simmons-Smith-Reaktion wird das Zinkmetall durch eine geringe Menge Kupfersalz aktiviert.



Lösung zu Übung 9-7:

- a) Während beim Azomethinylid und beim Ozon die 1,3-Dipole in den rot gezeichneten Grenzformeln leicht zu erkennen sind, ist dies beim Phenylazid etwas schwieriger. Die rot gezeichnete Struktur weist eine merkwürdig anmutende Ladungsverteilung auf, die der Tatsache geschuldet ist, dass das zentrale Stickstoffatom maximal vier Bindungen ausbilden kann. Sie ist sicherlich gegenüber den beiden schwarz gezeichneten Strukturen auch von untergeordneter Bedeutung, zeigt aber den 1,3-dipolaren Charakter an.

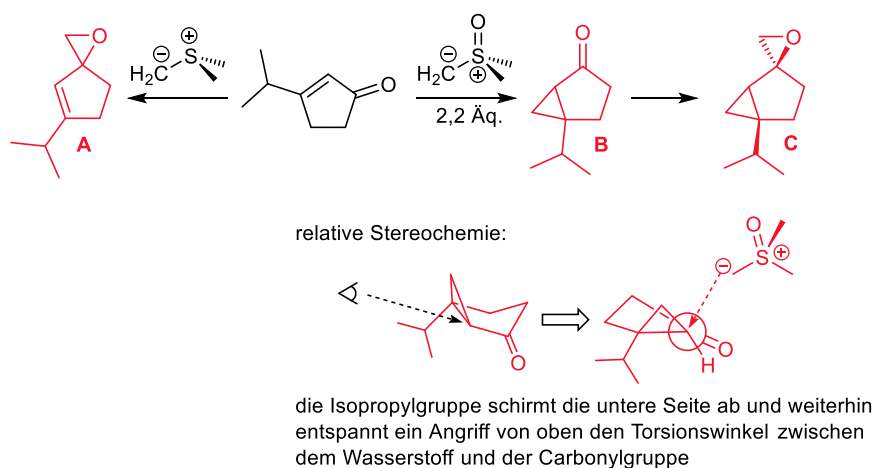


- b) Alle 1,3-Dipole sind isoelektronisch zum Allyl-Anion. Sie finden das entsprechende MO-Schema in der Lösung zu Übung 1-3.

9.2 Trainingsaufgaben

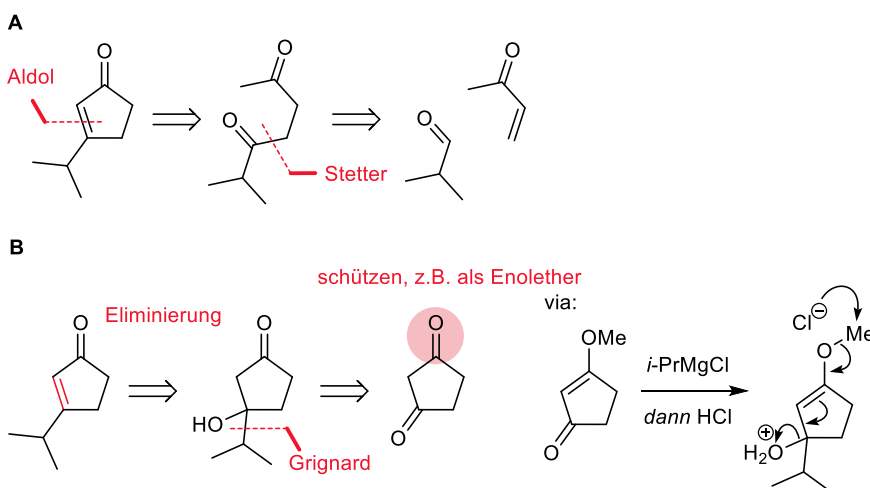
Lösung zu Aufgabe 9-1

In beiden Fällen handelt es sich um eine Corey-Chaykovsky-Reaktion. Im ersten Fall wird ein nicht-stabilisiertes Ylid verwendet, das in einer Reaktion mit der Carbonylgruppe zum Epoxid führt. Das zweite Ylid ist elektronisch stabilisiert und reagiert zuerst mit der Doppelbindung zu einem Cyclopropan. Anschließend reagiert das zweite Äquivalent mit der Carbonylgruppe. Die relative Stereochemie kann man sich so erklären, dass die Isopropylgruppe die eine Seite abschirmt.



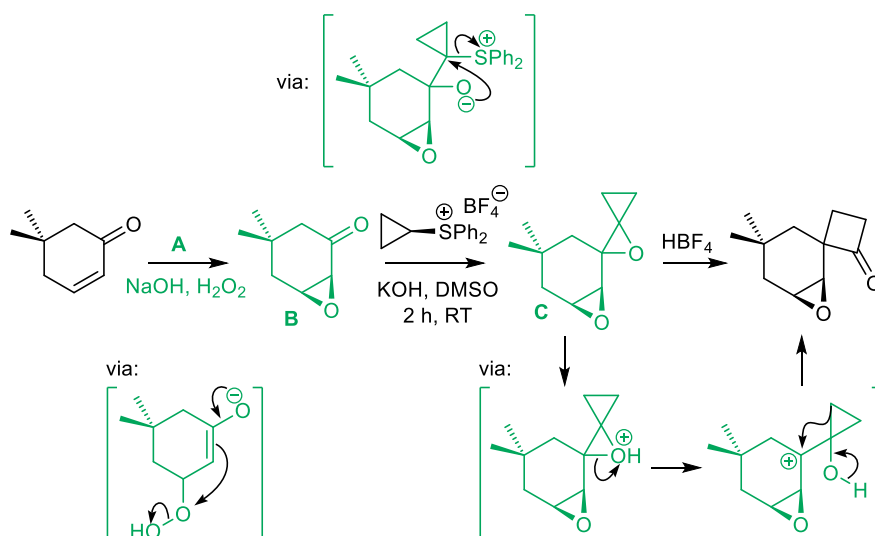
Eine mögliche Retrosynthese des Startmaterials könnte an dem ungesättigten Keton als Aldol-Retron ansetzen. Das dafür notwendige Fragment weist einen 1,4-Abstand auf und könnte wiederum durch eine Stetter-Reaktion aufgebaut werden.

Als Alternative ließe sich das Aldol-Additionsprodukt auch durch den Angriff eines Isopropyl-nucleophils wie einem Grignard-Reagenz gewinnen. Um Selektivitätsprobleme zu vermeiden muss hier allerdings die andere Carbonylgruppe geschützt werden. Geschickterweise lassen sich jedoch die Entschützung und die Eliminierung des tertiären Alkohols gleichzeitig unter den selben Bedingungen durchführen.



Lösung zu Aufgabe 9-2

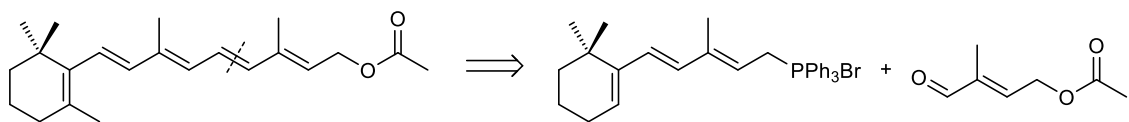
- a) Epoxidierung von Alkenen mit Persäure, HOBr-Addition an Doppelbindungen mit nachfolgender intramolekularer S_N -Ringschlussreaktion unter basischen Bedingungen, Reaktion von Carbonylgruppen mit Sulfonyl-Yliden. Mit der Persäure-Epoxidierung können Sie die Epoxide ganz links und die beiden Diastereomere rechts aufbauen. Auch die HOBr-Addition ist stereospezifisch, da sie über ein Bromoniumion verläuft und beim Ringschluss nach S_N2 über einen Rückseitenangriff. Die drei Epoxide können Sie also auch über diese Route aufbauen. Problematischer ist das zweite Epoxid von links. Wählen Sie hier ein Alken als Edukt, ergibt sich automatisch das Selektivitätsproblem, welche Doppelbindung bevorzugt epoxidiert wird (in der Regel die elektronenreichere, also die falsche). Also fällt hier die Wahl auf ein α,β -ungesättigtes Keton, das Sie dann mit $\text{CH}_2\text{-SMe}_2$ umsetzen.
- b) Für eine retrosynthetische Zerlegung des Produkts müssen Sie zunächst überlegen, welche Bindungen aufgebaut bzw. gebrochen werden. Das wohl auffälligste Motiv ist die Spirostruktur des Produkts. Die Synthese muss mit einer Umlagerung des Gerüsts einhergehen, da sich die Konnektivität des Sauerstoffs ändert. Eine Umlagerung, bei der im Produkt wieder eine Carbonylgruppe entsteht, ist die Semipinacol-Umlagerung. Diese Überlegung führt zu einem auf den ersten Blick noch komplizierteren Intermediat mit zwei Spirozentren. Allerdings handelt es sich hierbei um ein Epoxid, das relativ einfach aus einem Cyclopropyl-Schwefel-Ylid gewonnen werden kann. Das andere Epoxid lässt sich durch eine nucleophile Epoxidierung mit basischem Wasserstoffperoxid aufbauen. Somit ergibt sich die folgende Reaktionssequenz:



HBF_4 wird als Säure im letzten Schritt verwendet, weil BF_4^- ein schwach koordinierendes und damit nicht-nucleophiles Gegenion ist. Damit wird verhindert, dass z.B. das Epoxid durch nucleophilen Angriff geöffnet wird.

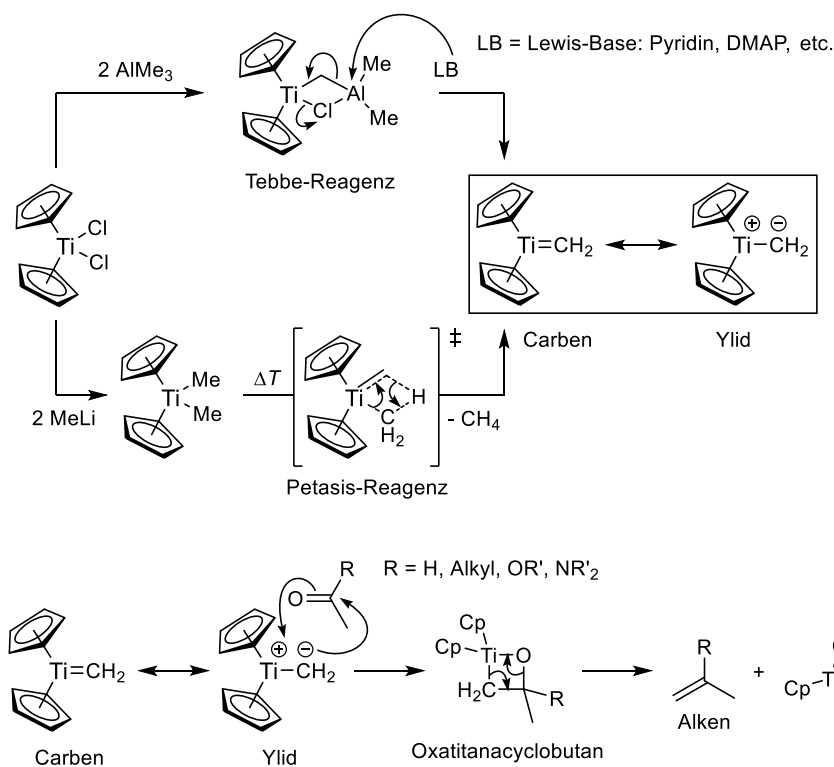
Lösung zu Aufgabe 9-3

Die Zerlegung in die Edukte einer Wittig-Reaktion ist am Beispiel des Vitamins A gezeigt. Carotin kann analog zerlegt werden, wobei das mittlere Fragment dann ein Dialdehyd sein muss.



Lösung zu Aufgabe 9-4

Das Tebbe-Reagenz ist weniger basisch, aber nucleophiler als Wittig-Reagenzien, so dass es auch mit weniger elektrophilen Carbonylverbindungen (Estern, Amiden) reagiert. Die Herstellung des Tebbe-Reagenz' bedarf einer Reaktion von Cp_2TiCl_2 (Cp = Cyclopentadienyl-Anion als Ligand am Titankation) mit dem sehr reaktiven Trimethylaluminium. Mit einem Ester reagiert das Tebbe-Reagenz dann ganz analog zur Wittig-Reaktion unter Ausbildung eines Oxatitanacyclobutanrings, der anschließend wieder gespalten wird. Die Triebkraft der Reaktion ist die hohe Oxophilie des Titanions.



Lösung zu Aufgabe 9-5

Der Mechanismus der Swern-Oxidation ist in Abbildung 7-3 im Buch gezeigt.

Kapitel 10: Pericyclische Reaktionen

10.1 Übungsaufgaben

Lösung zu Übung 10-1:

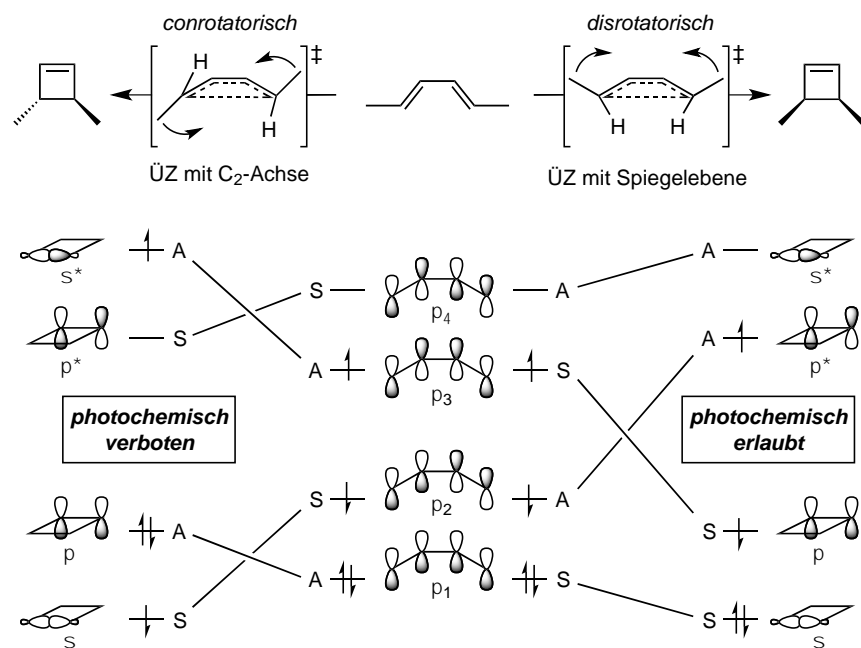
- a) Wichtig ist hier, dass Sie eine räumliche Vorstellung entwickeln, wie die verschiedenen Moleküle aussehen, wie relativ dazu die an den pericyclischen Reaktionen beteiligten Orbitale ausgerichtet sind. Da die miteinander im Reaktionsverlauf wechselwirkenden Orbitale möglichst guten Überlapp haben müssen, ergeben sich aus der Anordnung der Orbitale auch die Geometrien der Übergangszustände – z.B. liegen Dien und Dienophil einer Diels-Alder-Reaktion nicht in einer Ebene, sondern übereinander, um möglichst guten Überlapp der entsprechenden Orbitale entlang der neu entstehenden σ -Bindungen zu ermöglichen.
- b) Die Zahl der beteiligten Elektronen zu bestimmen, macht zu Beginn mitunter Schwierigkeiten, da nicht immer nur π -Elektronen an den pericyclischen Reaktionen beteiligt sind. Eine Methode, sich dies klar zu machen, ist, dass Sie die Mechanismen mit Hilfe von Pfeilen darstellen. Da jeder Pfeil für ein an der Reaktion beteiligtes Elektronenpaar steht, ist die Zahl der beteiligten Elektronen also zwei Mal die Zahl der Pfeile.
- c) Schauen Sie hierzu noch einmal im Kapitel 10 die Definitionen der Begriffe nach und verdeutlichen Sie sich dies dann anhand des Molekülmodells!
- d) Ohne Isotopenmarkierung wären Produkte und Edukte ununterscheidbar. Durch die Einführung der Isotopenmarkierung erst kann die Reaktion tatsächlich experimentell beobachtet werden.

Lösung zu Übung 10-2:

- a) Die Lösung finden Sie natürlich in Abb. 10-2.
- b) Wenn Sie beispielsweise einmal das π - und das π^* -Orbital des Dienophils nehmen, dann können Sie sich leicht klarmachen, warum sie zwischen π_1 und π_2 bzw. π_3 und π_4 des Diens liegen müssen. Stellen Sie sich dafür die vier Orbitale des Diens einmal als Linearkombinationen von zwei π - bzw. zwei π^* -Orbitalen vor. Dies ist in Abbildung 1-4 dargestellt. Nun sind lediglich noch Substituenteneffekte auf die Lage der Orbitale zu berücksichtigen. Für eine qualitative Abschätzung reichen solche Überlegungen aber in aller Regel auch ohne die genauere Bestimmung der Orbitalenergien in Abhängigkeit von den Substituenten aus.

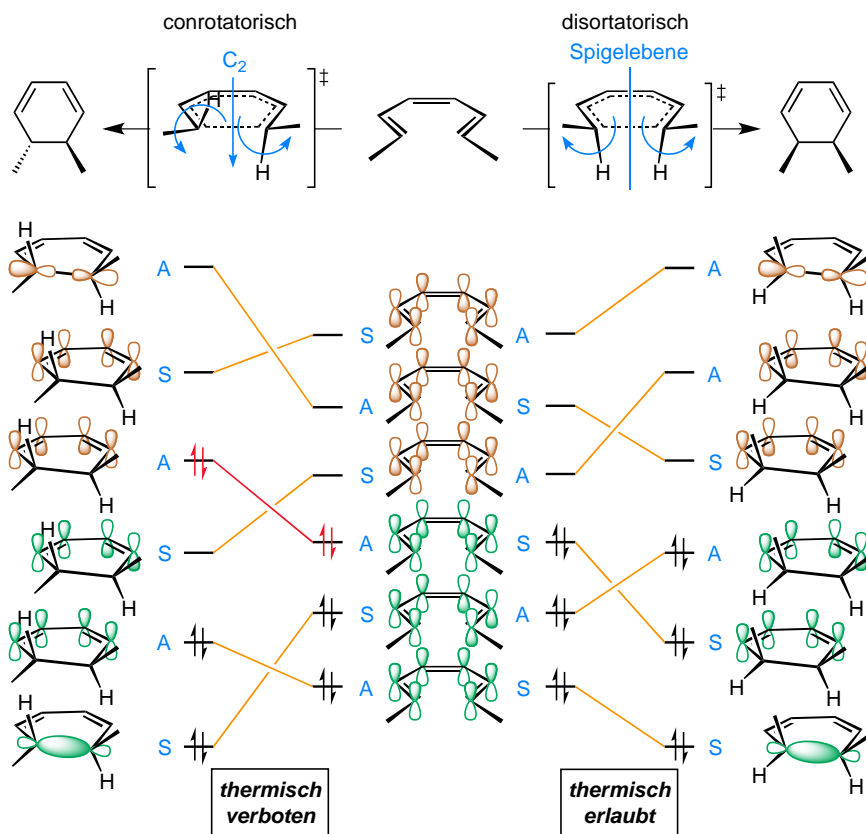
Lösung zu Übung 10-3:

- a) In der Tat ergibt sich auch hier eine Umkehr der Regeln, wenn die Reaktion photochemisch durchgeführt wird. Allerdings ist auch hier zu berücksichtigen, dass photochemische Reaktionen z.B. durch Übergang in Triplett-Zustände verkompliziert werden können, die dann nicht mehr konzertiert reagieren.



photochemisch führt der conrotatorische Verlauf zu einem doppelt angeregtem Zustand

b) Die Korrelationsdiagramme für die con- und disrotatorische 6-Elektronen-Elektrozycloisierung sehen Sie in der folgenden Abbildung.

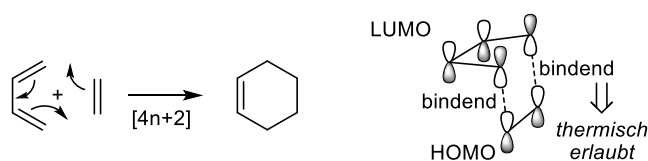


Lösung zu Übung 10-4:

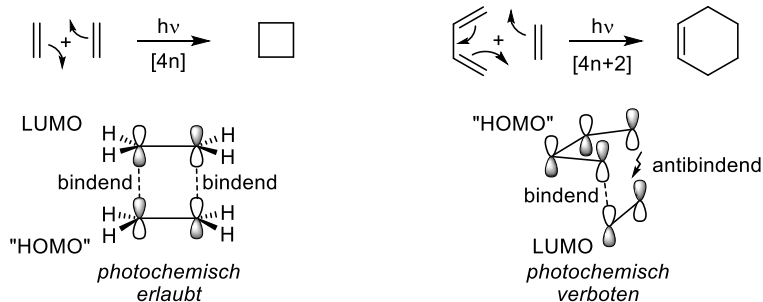
Siehe hierzu auch Übung 1-3. Die Orbitale des Allyl-Anions, des Allyl-Kations und des Ozons sind gleich. Allyl-Anion und Allyl-Kation unterscheiden sich lediglich in der Besetzung mit Elektronen (2 bzw. 4). Das Ozon ist isoelektronisch zum Allyl-Anion. Maleinsäureanhydrid können Sie wie ein 1,3,5-Hexatrien behandeln.

Lösung zu Übung 10-5:

- a) Das hier Gesagte gilt generell: Für eine qualitative Bestimmung, ob eine Reaktion konzentriert verlaufen kann oder nicht, ist es nicht wichtig, welche HOMO-LUMO-Kombination Sie wählen.

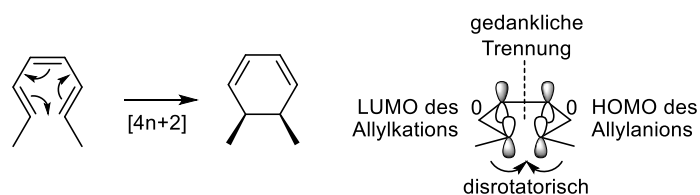


- b) Durch Anregen eines Elektrons aus dem HOMO ins LUMO wird das LUMO nun zum höchsten (einfach) besetzten Orbital und ersetzt das in der Orbitalanalyse bisher verwendete HOMO. Dadurch ändert sich die Knotenzahl insgesamt um 1 und die Woodward-Hoffmann-Regeln kehren sich um.



Lösung zu Übung 10-6:

- a) Auch diese Kombination funktioniert wieder, da die Gesamtzahl der Knoten sich nicht geändert hat.

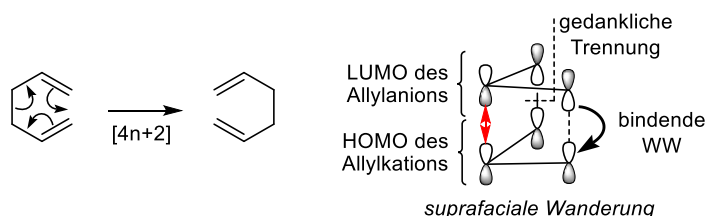


- b) Teilt man das Triensystem auf zwei Allylradikale auf, so befindet sich im mittleren der drei Molekülorbitale des π -Systems jeweils ein einzelnes Radikalelektron. Man könnte nun also

auf die Idee kommen, dieses Orbital sei das Äquivalent zum HOMO und kombiniert es dann mit dem LUMO, also dem leeren, dritten Orbital des anderen Allylradikals. Dies würde zum falschen Ergebnis führen. Aber führen wir uns noch einmal vor Augen, auf welcher Grundlage die FMO-Theorie fußt. Sie beschränkt sich auf HOMO-LUMO-Kombinationen, weil hierbei die größte Übergangszustandsstabilisierung erreicht wird. Energetisch möglichst nah beieinander liegende Orbitale, die also eine maximale Aufspaltung in ihrer Linearkombination mit sich bringen, sind hierbei günstig, wenn eines davon besetzt und eines unbesetzt ist. Übertragen wir diese Idee auf unsere Radikale und fragen, welche Orbitalkombination die größte Stabilisierung bringen wird, so ist schnell klar, dass eine Kombination der beiden einfach besetzten Orbitale genau dieses Kriterium erfüllt. Sie sind energetisch beide gleich, erzeugen also maximale Aufspaltung. Da beide Orbitale nur mit einem Elektron besetzt sind, erhält man für beide Elektronen so einen maximalen Energiegewinn. Wenn man also die grundlegende Idee der FMO-Theorie konsequent umsetzt, kommt man auch bei dieser Analyse zum richtigen Ergebnis. Das Orbitalbild ist daher genau das gleiche wie unter a) gezeigt, lediglich die (gedachte) Elektronenverteilung ist anders.

Lösung zu Übung 10-7:

In einem wannenförmigen Übergangszustand funktioniert die Cope-Umlagerung nach wie vor als supra/suprafaciale Reaktion und entspricht damit den Woodward-Hoffmann-Regeln. Allerdings ist dieser wannenförmige Übergangszustand sowohl sterisch ungünstiger (siehe auch die energetischen Unterschiede zwischen Sessel- und Wannenkonformation im Cyclohexan) als auch durch repulsive sekundäre Orbitalwechselwirkungen ungünstig.



Lösung zu Übung 10-8:

- In der ersten Reaktion wären die beiden Phenylgruppen im Produkt *trans* zueinander angeordnet, wenn man das (*E,Z*)-substituierte Dien einsetzen würde. Es entsteht dann in Form zweier Enantiomere. Entsprechendes gilt für die zweite Reaktion. Bei einem (*Z,Z*)-Dien ergäben sich die gleichen Produkte wie beim (*E,E*)-Dien. Das (*Z,Z*)-Dien wird allerdings, wenn es sich überhaupt herstellen lässt, stark gespannt sein, da beide Substituenten sehr nah beieinander liegen müssten.
- Im dritten Beispiel ergibt sich mit dem (*Z*)-Dienophil das entsprechende *cis*-Produkt.
- Diese Reaktionen folgen den gleichen Regeln wie in Aufgaben a) und b) skizziert, nur dass nun beide Isomeren, die des Diens und die des Dienophils, miteinander kombiniert sind.
- Dies wurde bereits in Übung 8-4 ausführlich besprochen. Diese Übung soll noch einmal den Bezug zum Kapitel 8 herstellen und Ihnen das Auffinden der Querverbindungen erleichtern.

Lösung zu Übung 10-9:

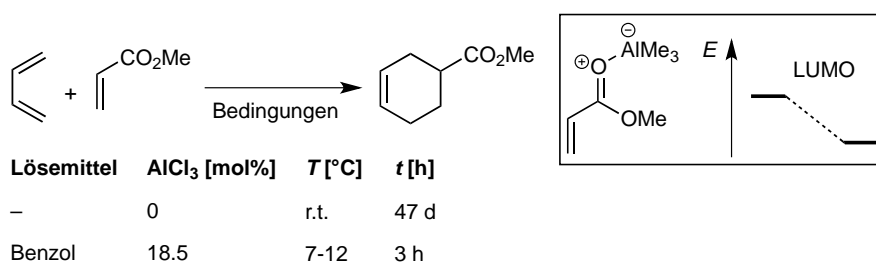
- a,b) Siehe auch unsere Hinweise zu Übung 10-1. Molekülbaukästen helfen sehr beim Training des räumlichen Vorstellungsvermögens.
- c) Da bei der [6+4]Cycloaddition das *exo*-Produkt sowohl das kinetische als auch das thermodynamische Produkt ist, muss die Potentialenergiekurve für die Bildung des *exo*-Produkts sowohl im Übergangszustand als auch im Produkt unterhalb der des *endo*-Produkts liegen.
- d) Zeichnen Sie die Carbonylgruppe einmal in der ladungsgetrennten Grenzstruktur. Sie werden erkennen, dass der Ring nun einem 2,4,6-Heptatrienylkation, also einem Sechs-Elektronen-Aromaten entspricht.

Lösung zu Übung 10-10:

Cyclopentadien entspricht einem an den beiden Endpositionen doppelt alkylsubstituierten Dien. Alkylsubstituenten führen zu einer (leichten) Erhöhung der HOMO-Orbitalenergie. Umgekehrt ist die Doppelbindung des Maleinsäureanhydrids doppelt elektronenziehend substituiert, was zu einer deutlichen Absenkung des LUMOs des Diens führt. Beide Effekte und zusätzlich die Fixierung der cisoiden Konformation des Diens im Cyclopentadien wirken sich erhöhend auf die Geschwindigkeit der Diels-Alder-Reaktion aus.

Lösung zu Übung 10-11:

Die Diels-Alder-Reaktion von 1,3-Butadien mit Methylacrylat verläuft schneller, wenn eine katalytische Menge AlCl_3 zugegeben wird, weil die Lewis-Säure an die Carbonylgruppe des Dienophils koordinieren und durch ihren Elektronenzug das LUMO zusätzlich absenken kann. Dadurch verringert sich die HOMO-LUMO-Orbitalenergiedifferenz.

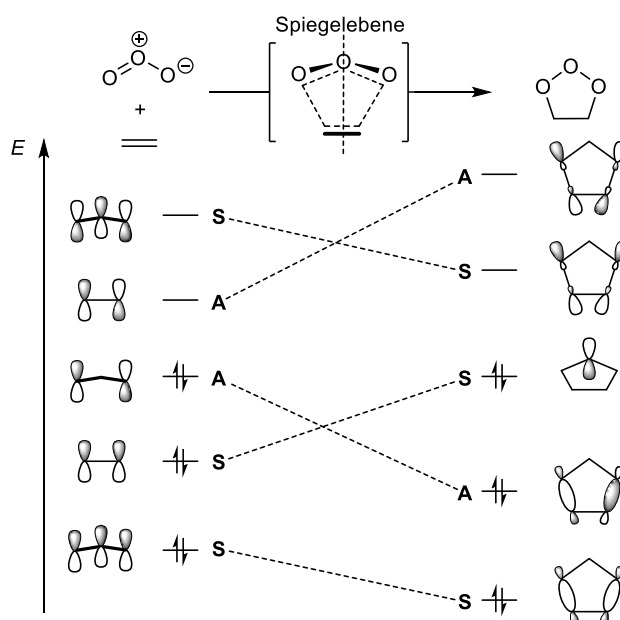


Lösung zu Übung 10-12:

- a) Ein Nucleophil verfügt über ein mit einem freien Elektronenpaar besetztes Orbital und reagiert daher mit dem LUMO des Reaktionspartners. Ein Elektrophil besitzt ein leeres Orbital und reagiert daher mit dem HOMO seines Reaktionspartners.
- b) Schauen Sie sich hierzu noch einmal die Abbildung 7-1 an.
- c) Bei der $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion greift das Nucleophil das leere σ^* -Orbital der C-Y-Bindung zwischen Reaktionszentrum und Abgangsgruppe an. Dieses Orbital ist rotationssymmetrisch zur Bindungsachse. Daher ergibt ein Rückseitenangriff maximale Orbitalwechselwirkungen und ist energetisch günstiger als ein Angriff aus einem von der Linearität abweichenden Winkel.

Lösung zu Übung 10-13:

- a) Da alle 1,3-Dipole isoelektronisch zum Allyl-Anion sind, können Sie Abbildung 10-17 nahtlos auf diese beiden Reaktionen übertragen.
- b) Das Korrelationsdiagramm ist ähnlich einfach aufzustellen wie das für die Diels-Alder-Reaktion. Zunächst muss die Übergangszustandssymmetrie untersucht werden. Auch bei einer 1,3-dipolaren Cycloaddition ist nur eine Spiegelebene vorhanden. Dann zeichnet man die Orbitale der Edukte, was hier ebenfalls ohne Linearkombinationen möglich ist. Beim Produkt müssen die Orbitale der beiden neuen σ -Bindungen dagegen linear kombiniert werden. Das fünfte Orbital entspricht einem π -Orbital am zentralen Sauerstoff, das senkrecht auf dem σ -Gerüst steht und damit nicht mit den anderen Orbitalen interagiert. Schließlich müssen noch die Symmetrien der Orbitale zur Spiegelebene ermittelt und Orbitale gleicher Symmetrie miteinander verbunden werden. Man erhält daraus, dass die 1,3-dipolare Cycloaddition thermisch erlaubt ist.



- c) Auch die Dihydroxylierung von Alkenen mit Osmiumtetroxid ist eine 1,3-dipolare Cycloaddition.

Lösung zu Übung 10-14:

- a) In Abbildung 10-19 ist in der Tat das Spiegelbild des natürlichen Kokains gezeigt.
- b) Es folgen aufeinander:
- 1,3-dipolare Cycloaddition eines Nitrons (konzertiert, pericyclisch, Beschreibung z.B. mit Korrelationsdiagramm wie oben),
 - Oxidation des Stickstoffs unter Öffnung des Fünfrings. Die OH-Gruppe in der Seitenkette ist damit bereits eingeführt,
 - eine weitere 1,3-dipolare Cycloaddition (analog zur ersten),

- Aktivierung der OH-Gruppe mit Mesylchlorid (Additions-Eliminierungs-Mechanismus ähnlich wie bei der Reaktion eines Säurechlorids),
- Eliminierung der entsprechenden Sulfonsäure mit DBN (wegen des Protons in α -Stellung zur Ester-Carbonylgruppe vermutlich über einen E1cB- oder einen E1cB-artigen E2-Eliminierungsmechanismus),
- eine Retro-1,3-dipolare Cycloaddition, um die Schutzgruppe für das Nitron wieder abzuspalten,
- eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition,
- die Methylierung des Stickstoffatoms (S_N2),
- die Reduktion der N-O-Bindung und schließlich
- die Benzoylierung der dadurch gebildeten OH-Gruppe (Additions-Eliminierungs-Mechanismus ähnlich wie oben bereits bei der Mesylierung)

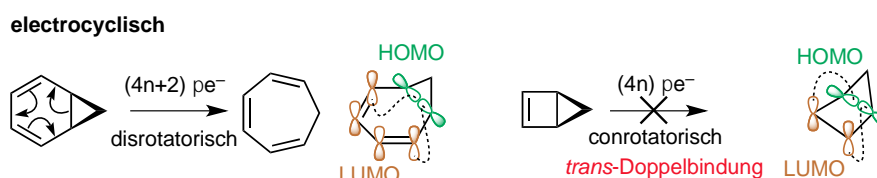
Lösung zu Übung 10-15:

Die Esterpyrolyse ähnelt der Diels-Alder-Reaktion darin, dass sechs Elektronen in einem Sechsering an der Reaktion beteiligt sind. Die Cope-Eliminierung ersetzt eine der Doppelbindungen in der Ester-Pyrolyse durch das freie Elektronenpaar am Stickstoff im Oxim-Nebenprodukt. Dies ist analog zur 1,3-dipolaren Cycloaddition. Beide verlaufen auch über einen Fünfring. Auch wenn also die Diels-Alder-Reaktion und die 1,3-dipolare Cycloaddition als Cycloadditionen klassifiziert werden und Esterpyrolyse und Cope-Eliminierung als Gruppentransferreaktionen, gibt es hier bemerkenswert elegante Parallelen.

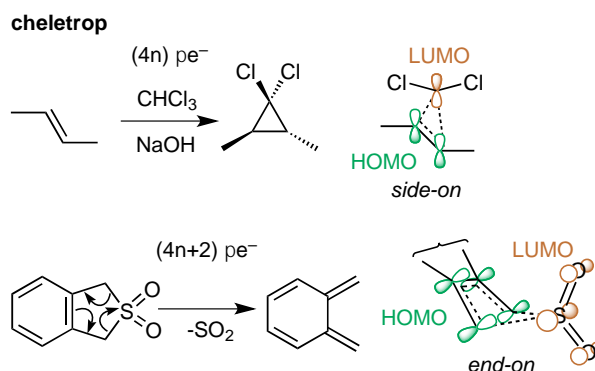
10.2 Trainingsaufgaben

Lösung zu Aufgabe 10-1

Die ersten beiden Reaktionen gehören zur Klasse der electrocyclischen Reaktionen. Unter thermischen Bedingungen verlaufen diese bei Systemen mit $(4n+2)$ π -Elektronen disrotatorisch und bei $(4n)$ π -Elektronen conrotatorisch. Die zweite Reaktion kann aber nicht conrotatorisch ablaufen, weil dies zu einem Fünfring mit einer *trans*-Doppelbindung führen würde. Da auch der disrotatorische Weg aufgrund der Verletzung der Orbitalsymmetrienerhaltung nicht ablaufen kann, findet die Ringöffnung zum Fünfring trotz aller Ringspannung hier nicht statt. Stattdessen kommt es zu einer sigmatropen Umlagerung, bei der der Dreiring und die Doppelbindung um den viergliedrigen Ring wandern. Man nennt diese Reaktion „circumambulatorische Umlagerung“ (siehe hierzu auch Aufgabe 10-12).

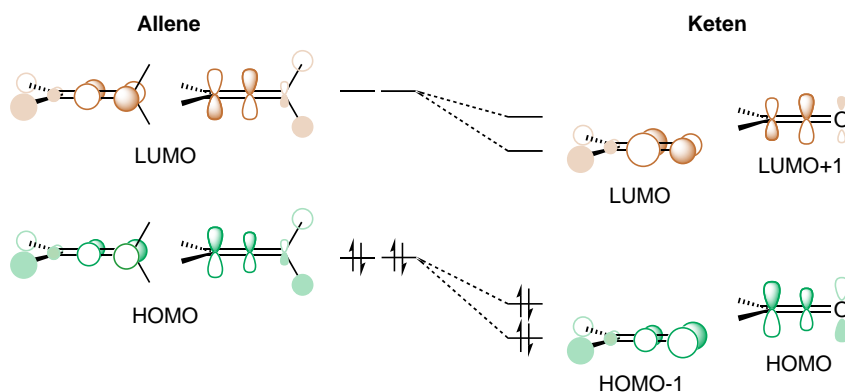
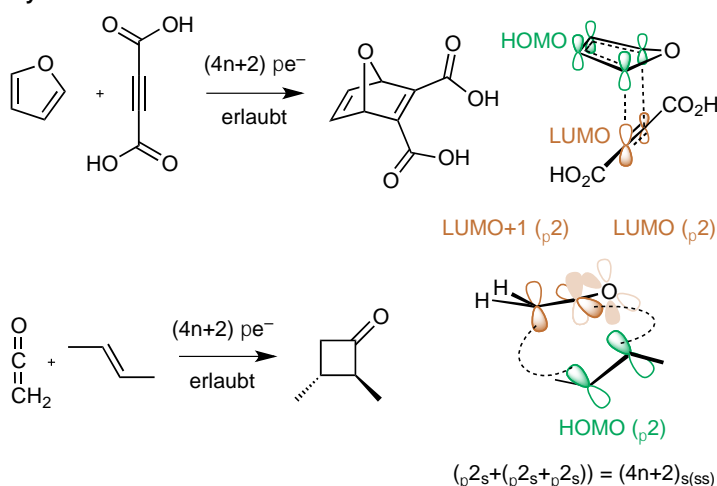


Die nächsten beiden Reaktionen sind cheletropen Reaktionen. Die Anzahl der Elektronen bestimmt hier, wie die Reaktionspartner im Übergangszustand zueinander orientiert sind. Bei $(4n+2)$ π -Elektronen erfolgt der Angriff *side-on* und bei $(4n)$ π -Elektronen *end-on*.



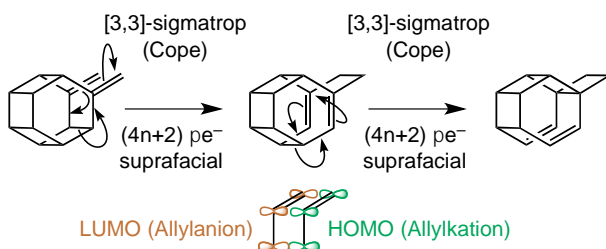
Es folgen zwei Cycloadditionen, die bei $(4n+2)$ π -Elektronen thermisch erlaubt und für $(4n)$ π -Elektronen verboten sind. Die zweite Reaktion zwischen dem Keten und (*E*)-Buten sieht aus wie eine thermisch verbotene [2+2]-Cycloaddition. Ketene haben aber zwei orthogonale Sätze an π -Orbitalen, die energetisch sehr ähnlich sind. Es gibt somit ein LUMO und ein LUMO+1, die beide an der Cycloaddition teilnehmen können. Die Reaktion kann somit über einen thermisch erlaubten Weg verlaufen, bei dem das Keten im Übergangszustand antarafacial reagiert.

Cycloaddition



Schließlich ist noch eine sigmatrope Umlagerung gezeigt – eine Cope-Umlagerung in einem etwas komplizierteren Gerüst. Mehrfache Cope-Umlagerungen führen zu einer Wanderung der Doppelbindungen um das gesamte Gerüst.

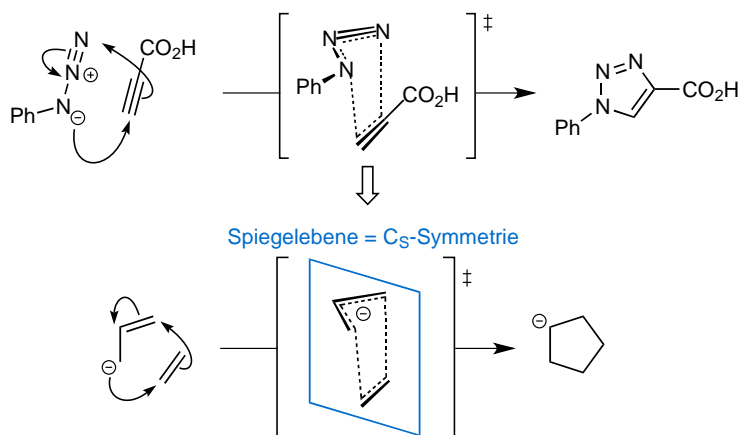
sigmatrop



Lösung zu Aufgabe 10-2

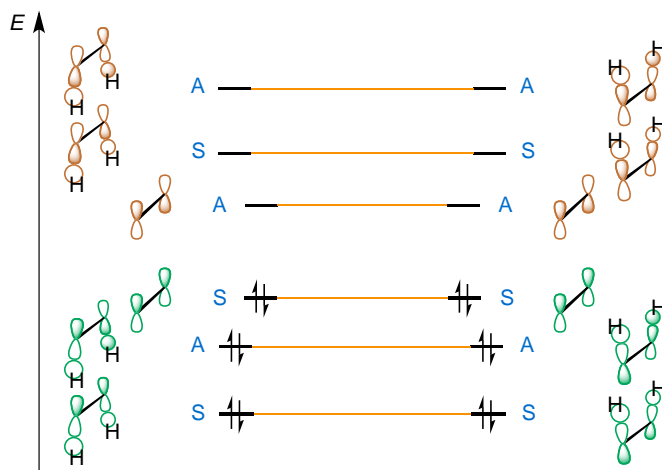
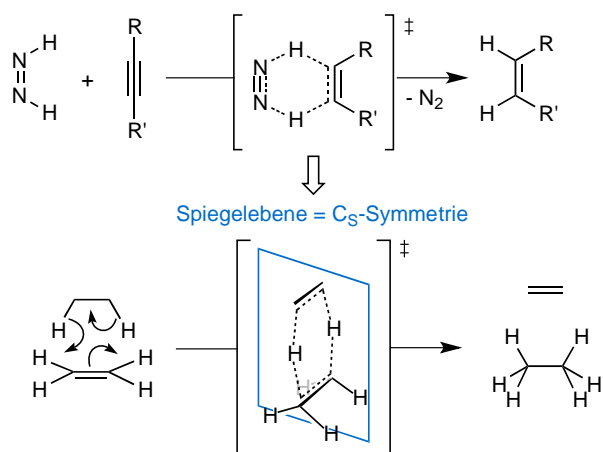
- a) Das Korrelationsdiagramm dieser 1,3-dipolaren Cycloaddition ist identisch mit dem für die Ozonolyse bereits besprochenen (siehe Übung 10-13). Falls Sie sich hinsichtlich der Bestimmung der Übergangszustandssymmetrie unsicher sein sollten (beide Edukte sind ja einseitig substituiert), erinnern Sie sich bitte daran, dass Sie die Reaktion zuerst auf das Grundsystem zurückführen müssen, indem Sie an der Reaktion nicht beteiligte Substituenten

durch Wasserstoffatome und Heteroatome isoelektronisch durch Kohlenstoffatome ersetzen. Dann erhalten Sie:



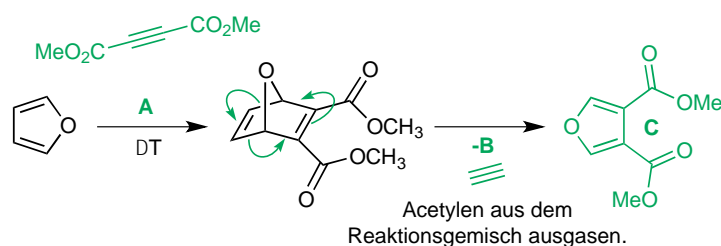
Das Korrelationsdiagramm hierfür finden Sie wie gesagt dann bereits in Übung 10-13.

b) Das Korrelationsdiagramm für die Diimid-Reduktion ist fast schon trivial:

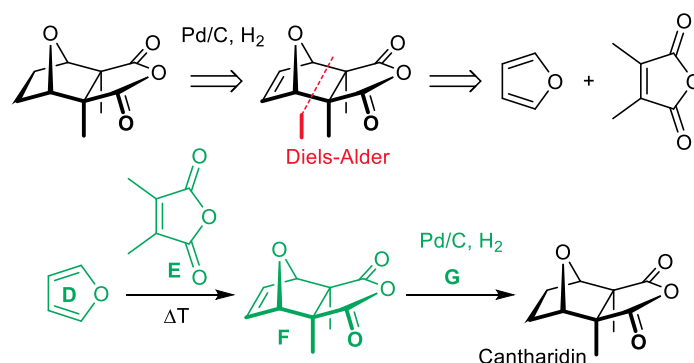


Lösung zu Aufgabe 10-3

- a) Die meisten in der Organischen Chemie unerfahrenen Studierenden vergleichen hier Edukt und Produkt und gehen zunächst davon aus, dass die beiden gemeinsamen Atome, hier also der Furanring während der Reaktion unangetastet bleiben. Die Fragestellung, die sich hieraus ergibt, ist also: Wie kann der Furanring in 3- und 4-Position substituiert werden. Elektrophile aromatische Substitutionen finden aber eher in 2- und 5-Position statt (warum?). Eine andere Strategie muss also gesucht werden. Hier bietet sich eine Sequenz aus einer Diels-Alder- und einer Retro-Diels-Alder-Reaktion an, bei der auch die beiden C-Atome in 3- und 4-Position ausgetauscht werden:

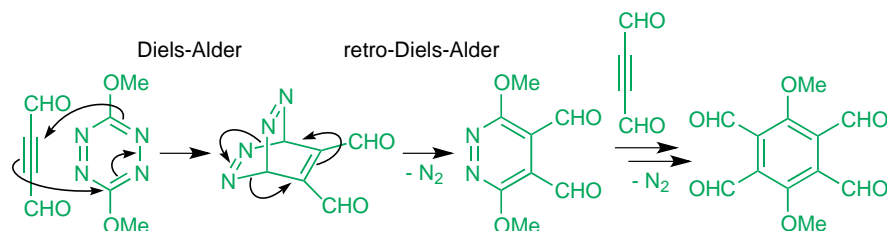


- b) Beim Benzol (Resonanzenergie ca. 130 kJ mol⁻¹) haben wir gesehen, dass es eher reaktionsträge ist. Die Resonanzenergie von Furan (68 kJ mol⁻¹) ist jedoch deutlich geringer, so dass hier Diels-Alder-Reaktionen mit guten Dienophilen (z.B. das doppelt elektronenziehende Alkin in Aufgabe a) ablaufen können. Zum Vergleich: Pyrrol: 90 kJ mol⁻¹; Thiophen: 122 kJ mol⁻¹.
- c) Man kann Cantharidin retrosynthetisch sehr leicht auf ein Diels-Alder-Produkt zurückführen, wenn man eine rückwärts gedacht eine Doppelbindung einführt. Die beiden Methylgruppen müssen dann Teil des Dienophils sein.



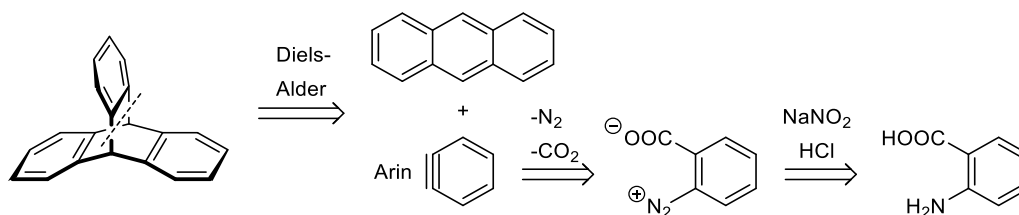
- d) Synthesen finden Sie zum Beispiel in: *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4501; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 384. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6893. Wenn Sie den oben skizzierten Syntheseweg verfolgen wollen, müssen Sie unter hohem Druck arbeiten. Die Diels-Alder-Reaktion ist reversibel und im Fall des Cantharidins liegt das Gleichgewicht auf der Edukt-Seite. Dadurch, dass im Produkt zwei Moleküle vereinigt werden, ist das Volumen des Produkts kleiner als das der Edukte (man spricht von einem negativen Reaktionsvolumen). Druck verschiebt also das Gleichgewicht auf die Produktseite.

- e) Hier ist ein ähnlicher Trick anzuwenden wie bei der Furansubstitution. Eine Sequenz aus Diels-Alder- und Retro-Diels-Alder-Reaktionen ersetzt die beiden Stickstoffatompaares durch die gewünschten formylsubstituierten Kohlenstoffatome. Triebkraft ist die Bildung von N_2 , das der Reaktionsmischung durch Ausgasen entzogen werden kann.



Lösung zu Aufgabe 10-4

- a) Arine sind sehr gute Dienophile. Daher kann Triptycen retrosynthetisch über eine Diels-Alder-Reaktion in käufliches Anthracen und Arin zerlegt werden. Das Arin erhält man durch CO_2^- und N_2 -Verlust aus dem Diazoniumion der *o*-Aminobenzoessäure.

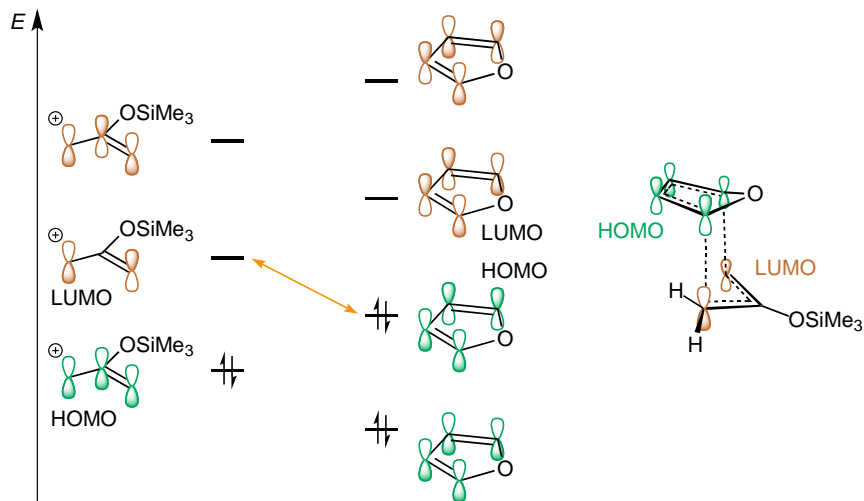


- b) Die Resonanzenergie von zwei Benzolringen ($2 \cdot 130 \text{ kJ mol}^{-1} = 260 \text{ kJ mol}^{-1}$; Sie finden für Benzol oft auch 150 kJ mol^{-1} , was davon abhängt, wie die Resonanzenergie genau abgeschätzt wird) ist größer als die des Naphthalins (ca. 220 kJ mol^{-1}). Wenn die Diels-Alder-Reaktion am Anthracen also an einem der äußeren Ringe abläufe, bliebe nur die Resonanzenergie des Naphthalins, läuft sie in der Mitte ab, ist die Stabilisierung entsprechend höher, da zwei getrennte Benzolringe vom Anthracen verbleiben.

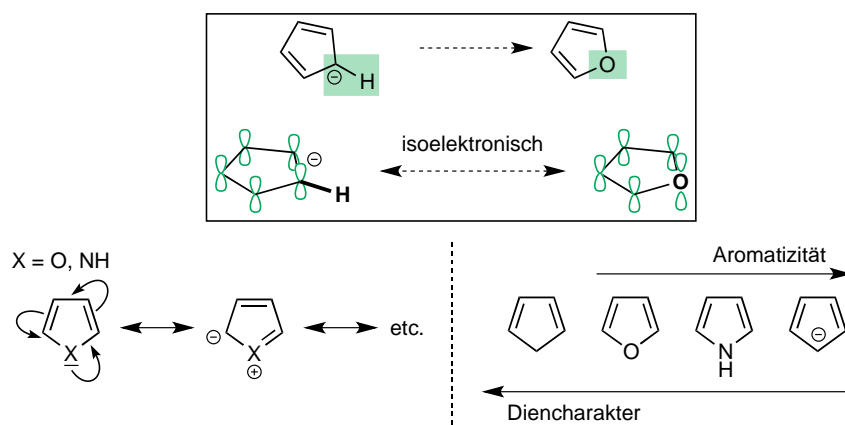
Lösung zu Aufgabe 10-5

- a,b) Im Grunde handelt es sich hier um eine genauso einfache Cycloaddition wie bei der Diels-Alder-Reaktion. Sie können das Allyl-Kation und seine Grenzorbitale verwenden und für das Dien kennen Sie die Orbitale ebenfalls. Dass das Allylkation substituiert ist durch eine Silylether-Gruppe ändert zwar etwas an den Orbitalenergien, für eine qualitative Analyse der Reaktion ist dies aber nicht weiter von Belang.

Unabhängig davon, welche HOMO-LUMO-Paarung Sie verwenden, Sie werden immer zu dem Ergebnis kommen, dass die Reaktion thermisch erlaubt ist. Sie sehen also, dass wir hier durch das Einfügen eines sp^2 -hybridisierten Carbokation-Kohlenstoffs eine Ringerweiterung (7- statt 6-Ring im Produkt) gegenüber der einfachen Diels-Alder-Reaktion erhalten. Die Elektronenzahl ändert sich dabei nicht, so dass die gleichen Woodward-Hoffmann-Regeln anwendbar bleiben.

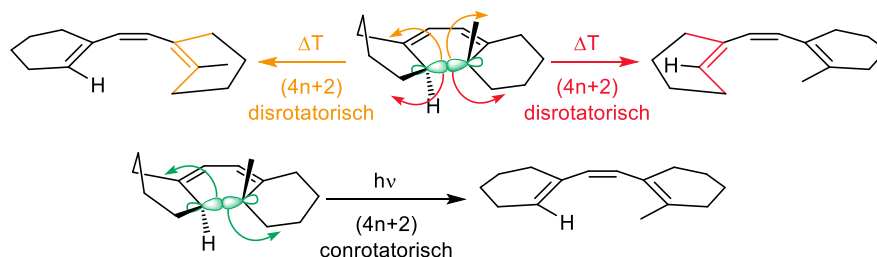


- c) Furan und Pyrrol sind Aromaten (isoelektronisch zum Cyclopentadienylanion). Die vom Furan zum Pyrrol ansteigende Resonanzstabilisierung schwächt den Dien-Charakter. Je elektronegativer das Heteroatom, desto stärker ist das freie Elektronenpaar stabilisiert und desto geringer ist die aromatische Resonanzenergie.



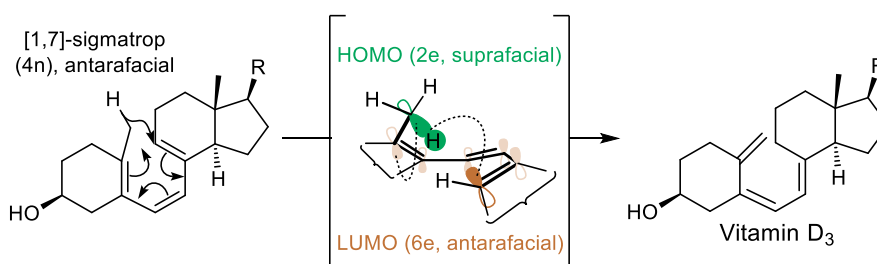
Lösung zu Aufgabe 10-6

Die erste pericyclische Reaktion ausgehend vom Ergosterol ist eine electrocyclische Ringöffnung mit sechs beteiligten Elektronen. Sie sollte nach den Woodward-Hoffmann-Regeln eigentlich disrotatorisch ablaufen. Täte sie das, müsste in einem der angrenzenden Sechsringe eine *trans*-Doppelbindung gebildet werden. Das ist wegen der hohen Spannung aber nicht möglich. Die Alternative ist eine photochemische Ringöffnung, die dann conrotatorisch ablaufen muss.



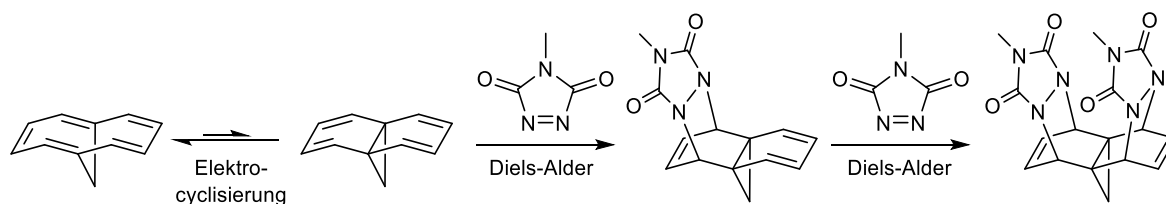
Genau dieser Prozess geschieht in der Haut und leitet die Vitamin D-Synthese ein. Um Rachitis vorzubeugen, kann man auch im Winter durch die Lichtreaktion in der Haut zur Vitamin D-Bildung beitragen, allerdings nur, wenn hinreichend Sonnenlicht vorhanden ist, also südlich vom 52° nördlicher Breite.

Die zweite Reaktion ist eine 1,7-sigmatrope Umlagerung, bei der ein Wasserstoffatom aus der Methylgruppe am ersten Ring (der A-Ring des ursprünglichen Steroids) unter Verschiebung des Triensystems in den dritten Ring (der C-Ring des ursprünglichen Steroids) wandert. Nach den Woodward-Hoffmann-Regeln läuft diese Reaktion antarafacial ab. Das Trien ist hierfür tatsächlich geeignet, wenn man sich vorstellt, dass es eine helikale Struktur einnimmt.



Lösung zu Aufgabe 10-7

- a) Der erste Schritt ist eine 6-Elektronen-Electrocyclisierung, die nach den Woodward-Hoffmann-Regeln thermisch disrotatorisch verlaufen muss. Dies ist geometrisch hier auch möglich. Allerdings liegt das Gleichgewicht wegen der aromatischen Stabilisierung des Methano[10]annulens und wegen der Ringspannung im Dreiring des ringgeschlossenen Intermediats weit auf der Seite des offenen Rings. Die beiden Folgeschritte sind klassische Diels-Alder-Reaktionen, die wegen des extrem tief liegenden LUMOs des MTAD sehr schnell ablaufen.



- b,c) Dies ist im Buch ausführlich dargestellt für andere Beispiele, die Sie lediglich auf das Methano[10]annulen übertragen müssen.

Lösung zu Aufgabe 10-8

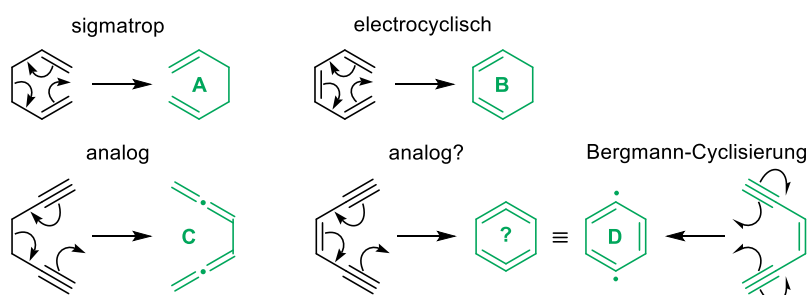
- a) Sigmatrope Umlagerungen mit $(4n)$ Elektronen verlaufen supra/antarafacial, solche mit $(4n+2)$ Elektronen supra/suprafacial.



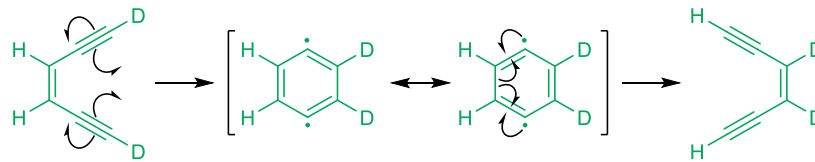
- b) An dieser [1,5]-sigmatropen Umlagerung sind sechs Elektronen beteiligt (die vier π -Elektronen und die beiden Elektronen der C-H-Bindung zum wandernden Wasserstoffatom). Sie muss also supra/suprafacial ablaufen. Das bedeutet, dass das Wasserstoffatom aus der gezeichneten Konformation oberhalb der Molekülebene wandern kann. Dann ergibt sich das rechte der beiden oben gezeigten Produkte (Ethylgruppe außen und Wasserstoff oben). Alternativ kann man im Edukt das Wasserstoffatom auch nach unten drehen und unterhalb der Ebene wandern lassen. Dann steht die Ethylgruppe aber automatisch nach innen und man erhält das linke der beiden gezeigten Produkte. Mit Hilfe solcher durch Isotopenmarkierungen unterstützten stereochemischen Analysen lässt sich also bestätigen, dass die Reaktion konzertiert verläuft, da sonst die Kopplung der Doppelbindungsstereochemie mit der Stereochemie am chiralen Zentrum aufgehoben wäre. Darüber hinaus bestätigt sich, dass die Woodward-Hoffmann-Regeln auch in diesem Beispiel strikt eingehalten sind.

Lösung zu Aufgabe 10-9

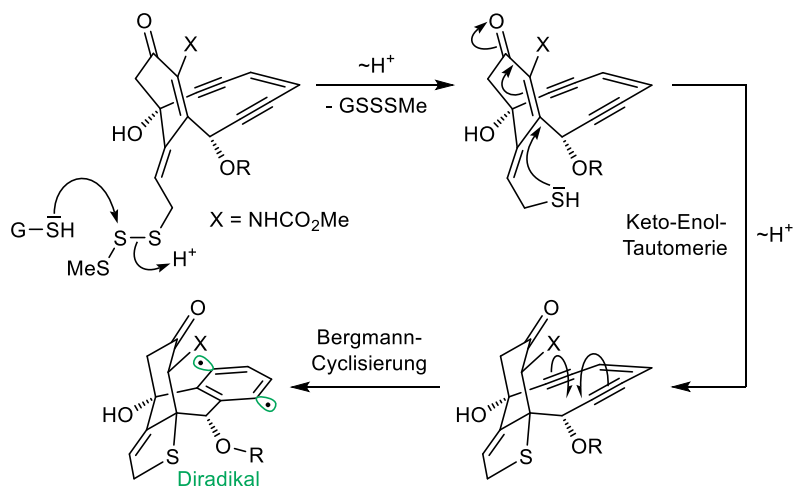
- a) Die oberen beiden Reaktionen sind eine Cope-Umlagerung (links) und ein electrocyclischer Ringschluss (rechts). Zu beiden Edukten wurden in den unteren beiden Reaktionen jeweils die äußeren Doppelbindungen in Dreifachbindungen überführt. Die der Cope-Umlagerung analoge sigmatrope Umlagerung führt dann zu einem Bisallen. Überträgt man diese Analogie auf die electrocyclische Reaktion, so müsste man als Produkt ein hochgespanntes Sechsring-Bisallen formulieren. Das System weicht der Spannung aber hier einfach dadurch aus, dass sechs der acht beteiligten Elektronen ein aromatisches π -System bilden und die verbleibenden zwei Elektronen jeweils ungepaart in zwei Orbitalen im σ -Gerüst verbleiben. Diese Reaktion ist als Bergmann-Cyclisierung bekannt.



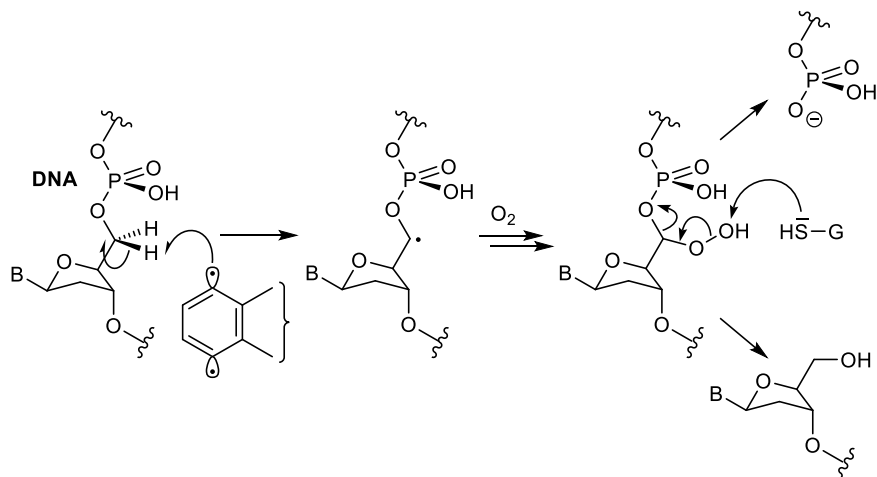
b,c) Das Diradikal **D** aus der Bergmann-Cyclisierung kann selbstverständlich auch wieder öffnen, aus Symmetriegründen in zwei Richtungen. Daraus erklärt sich auch die Isotopenwanderung:



d) Die Wirkungsweise von Calicheamicin γ_1 sehen Sie in der folgenden Abbildung. Calicheamicin bindet in der *minor groove* der DNA-Doppelhelix. Verantwortlich hierfür sind vor allem Zucker in der mit R gekennzeichneten und hier nicht gezeigten Seitenkette. Der Angriff eines Nucleophils (z.B. Glutathion G-SH) auf das Trisulfid setzt ein Thiol bzw. Thiolatanion frei, das intramolekular als Nucleophil in einer Michael-Addition an das α,β -ungesättigte Keton addiert und damit ein sp^2 - in ein sp^3 -hybridisiertes Kohlenstoffatom überführt. Diese Umhybridisierung verändert den Abstand der beiden Enden des Endiin-Systems so zueinander, dass die Bergman-Cyclisierung eingeleitet wird.

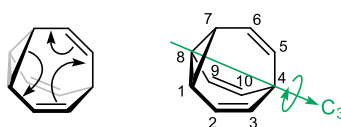


Das in der Bergmann-Cyclisierung gebildete Diradikal wiederum führt wir im Folgenden gezeigt zum Strangbruch in der DNA:

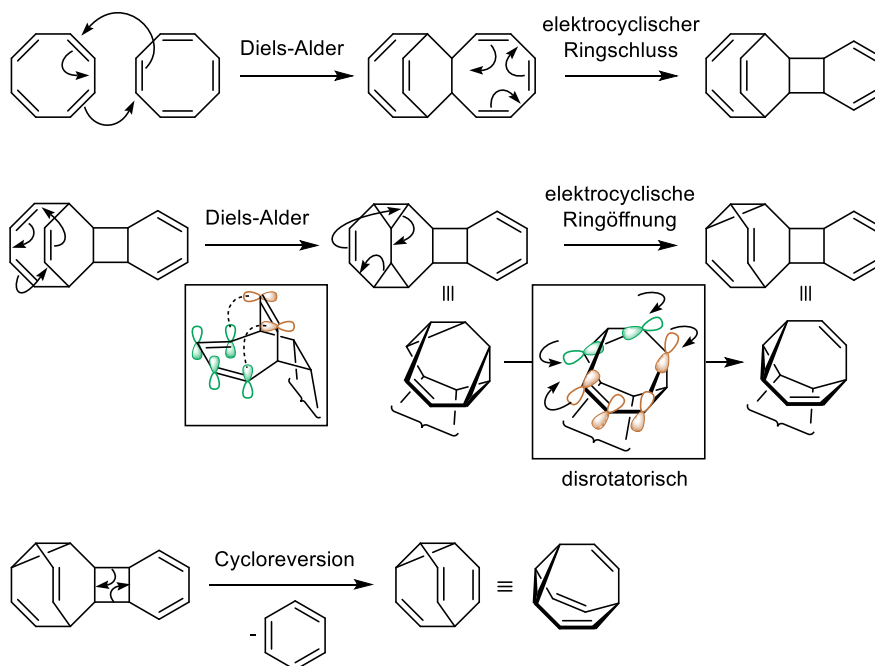


Lösung zu Aufgabe 10-10

- a) Bullvalen geht rasche Cope-Umlagerungen ein, die jedesmal wieder zurück zum Bullvalen führen, wobei aber immer andere Kohlenstoffatome den Dreiring bilden.



- b) Die Synthese von Bullvalen geht von Cyclooctatetraen aus:



Zunächst erfolgt eine Dimerisierung durch eine Diels-Alder-Reaktion, wobei das eine Cyclooctatetraen-Molekül das Dien darstellt, das andere das Dienophil. Eine Sechsen-

Elektrocyclisierung sorgt dann auf der einen Seite für eine Ringverengung zum Sechsring bei gleichzeitigem Aufbau eines Vierrings zwischen den beiden größeren Ringen. Eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion auf der linken Seite gefolgt von einer elektrocyclischen Ringöffnung mit sechs beteiligten Elektronen (einer der Dreiringe dient hierbei als Doppelbindungsäquivalent; eine Orbitalanalyse ist darunter gezeigt) führt dann auf der linken Seite zur Bildung des Bullvalengerüsts, das schließlich nur noch durch eine photochemische Retro-[2+2]-Cycloaddition freigesetzt werden muss.

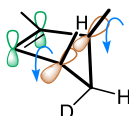
- c) Es gilt, alle zehn Positionen im Bullvalen unterscheidbar zu machen. Da die C-H-Bindungen in jedem Fall intakt bleiben und die Wasserstoffatome relativ zu den Kohlenstoffatomen nicht wandern, haben wir also bei drei H- und drei C-Isotopen insgesamt 9 Möglichkeiten, eine Position zu markieren: $^{12}\text{C}-^1\text{H}$, $^{12}\text{C}-^2\text{H}$, $^{12}\text{C}-^3\text{H}$, $^{13}\text{C}-^1\text{H}$, $^{13}\text{C}-^2\text{H}$, $^{13}\text{C}-^3\text{H}$, $^{14}\text{C}-^1\text{H}$, $^{14}\text{C}-^2\text{H}$, $^{14}\text{C}-^3\text{H}$. Damit fehlt eine Markierung, um wirklich alle Positionen unterschiedlich zu labeln. Statt einer Isotopenmarkierung könnte man hier nun daran denken, einen – möglichst kleinen – Substituenten wie beispielsweise eine Methylgruppe einzubauen, der natürlich die Cope-Umlagerungen im Bullvalen nicht behindern darf.
- d) Bei 10 Kohlenstoffatomen und einer dreizähligen Symmetrieachse ergeben sich $10!/3 = 1.209.600$ mögliche Isomere, wenn man alle Kohlenstoffe unterscheiden könnte.

Lösung zu Aufgabe 10-11

Diese Aufgabe dient zur Wiederholung des gelernten Stoffs. Versuchen Sie sie zunächst selbst zu lösen und schlagen Sie dann die Lösung im Buch nach (Kapitel 10.4.2).

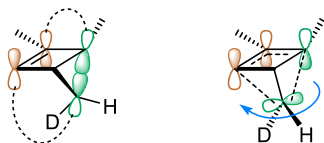
Lösung zu Aufgabe 10-12

- a) Die Ringspannung von Cyclopropan beträgt etwa 115 kJ mol^{-1} , die von Cyclobutan ca. 110 kJ mol^{-1} . Da Cyclobuten eher stärker gespannt sein wird als Cyclobutan, kann man die Spannungsenergie mit $> 220 \text{ kJ mol}^{-1}$ ansetzen.
- b,e) Die elektrocyclische Ringöffnung des Dreirings würde diese enorme Spannungsenergie freisetzen. Dass dies dennoch nicht geschieht, ist also sehr überraschend. Da es sich um eine Vier-Elektronen-Reaktion handelt, muss sie thermisch nach den Woodward-Hoffmann-Regeln conrotatorisch ablaufen. Dies würde aber zu einem Cyclopentadien mit einer *trans*-Doppelbindung im Fünfring führen. Da dies geometrisch unmöglich ist, kann die Ringöffnung also nicht in einer konzertierten Reaktion geschehen. Die einzige Möglichkeit, sie zu erreichen, wäre demnach eine nicht-konzertierte Reaktion über ein Diradikal.



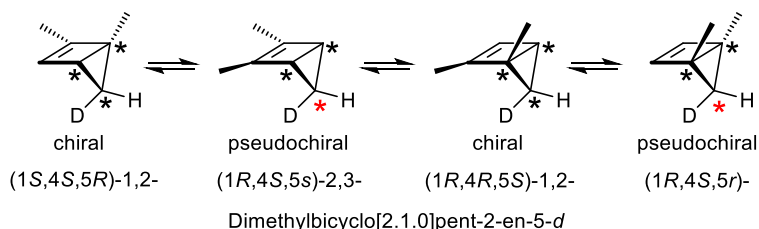
- c,d) Da statt einer elektrocyclischen Ringöffnung eine andere pericyclische Reaktion abläuft, ist diese radikalische Ringöffnung energetisch also noch ungünstiger als diese Alternativreaktion. Die tatsächlich beobachtete Reaktion ist eine 1,3-sigmatrope Umlagerung, eine sogenannte circumambulatorische (= „herumwandernde“) Umlagerung. Nach den

Woodward-Hoffmann-Regeln muss sie supra/antarafacial ablaufen. Die antarafaciale Komponente ist dabei das Kohlenstoffatom an der Spitze des Dreirings.



Die Orbitalanalyse ist dann gar nicht so schwer: Nehmen Sie die Doppelbindung als die eine Komponente in einem gedanklich geteilten Molekül, für den wir in der Abbildung das LUMO gewählt haben. Die andere Komponente ist dann die σ -Bindung im Dreiring. Hier müssen wir nun das HOMO, also das σ - nicht das σ^* -Orbital auswählen und eine bindende Wechselwirkung mit dem Doppelbindungs-LUMO herstellen. Wenn Sie sich nun die Abbildung anschauen, sehen Sie, dass die Doppelbindung das wandernde C-Atom quasi von der Rückseite (also antarafacial!) angreift. Dadurch ergibt sich auch, dass das Deuteriumatom stets unter dem Vierring verbleibt und nicht mit dem äußeren Wasserstoffatom die Plätze tauschen kann. Wenn Sie Spaß daran haben, übertragen Sie diese Orbitalanalyse einmal auf ein System, indem sechs Elektronen beteiligt sind. Dann muss der Verlauf supra/suprafacial sein und eine analoge Orbitalanalyse wird Ihnen zeigen, dass in diesem Fall das Deuteriumatom bei jedem Wanderungsschritt von innen nach außen und zurück wechseln muss. Dies lässt sich experimentell bestätigen.

- f) Zwei der Isomere (Nr. 1 und 3 von links) sind chiral und besitzen jeweils drei Stereozentren. Sie sind Spiegelbilder, also Enantiomere. Die anderen beiden Isomere enthalten eine Spiegelebene durch die Mitte der Doppelbindung und die Spitze des Dreirings. Sie sind also achiral. An der Spitze des Dreirings sind aber vier verschiedene Reste gebunden: Ein Deuteriumatom, ein Wasserstoffatom und zwei konstitutionell gleiche Substituenten, die sich aber in ihrer Stereochemie unterscheiden (einer *R*-, einer *S*-konfiguriert). Diesen Fall bezeichnet man als Pseudochiralität. Nach den CIP-Regeln hat der *R*-konfigurierte Substituent die höhere Priorität (*R* vor *S*). Damit kann man nun auch hier die Namen korrekt angeben. Pseudochiralitätszentren werden genauso nach den CIP-Regeln benannt wie Stereozentren generell, sind aber durch Kleinbuchstaben „*r*“ und „*s*“ gekennzeichnet.



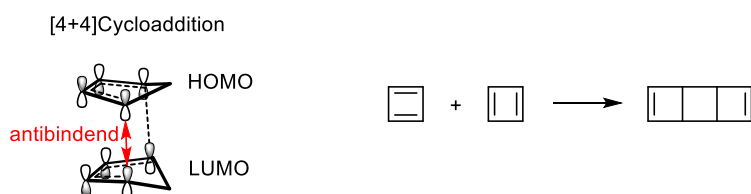
Lösung zu Aufgabe 10-13

- a) Cyclopentadien dimerisiert in einer Diels-Alder-Reaktion, wobei das eine Molekül als Dien, das andere als Dienophil reagiert. Vor der Verwendung von Cyclobutadien wird es erhitzt, um diese Reaktion rückgängig zu machen. Das leichter flüchtige Monomer destilliert dann

ab. Da die Reaktion relativ langsam ist, kann das Monomer nun für einige Zeit eingesetzt werden, bevor es auch bei Raumtemperatur wieder zum Dimer wird.

Ähnlich wie bei der Reaktion mit Maleinsäureanhydrid gibt es auch hier eine Temperaturabhängigkeit der *exo/endo*-Verteilung. Das *endo*-Produkt ist das kinetische, das *exo*-Produkt das thermodynamische Produkt.

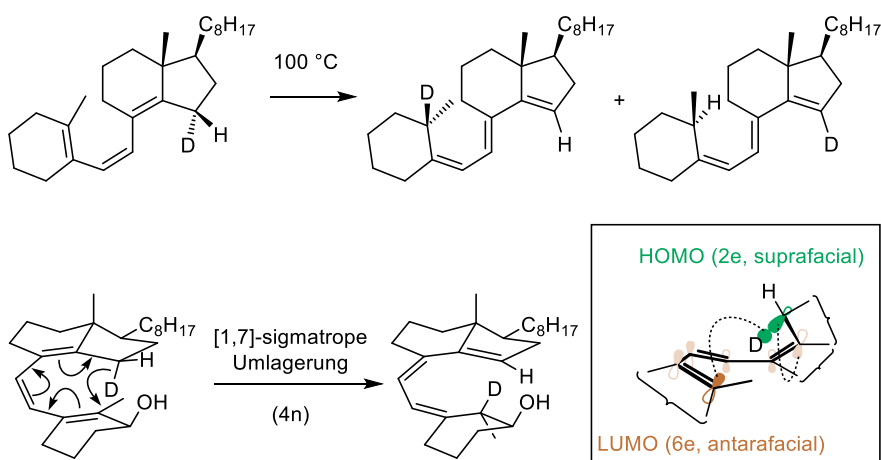
- b) Eine [4+4]Cycloaddition zweier Cyclopentadienmoleküle wäre nach den Woodward-Hoffmann-Regeln thermisch verboten. Dies ergibt auch die Grenzorbitalanalyse (Abbildung links):



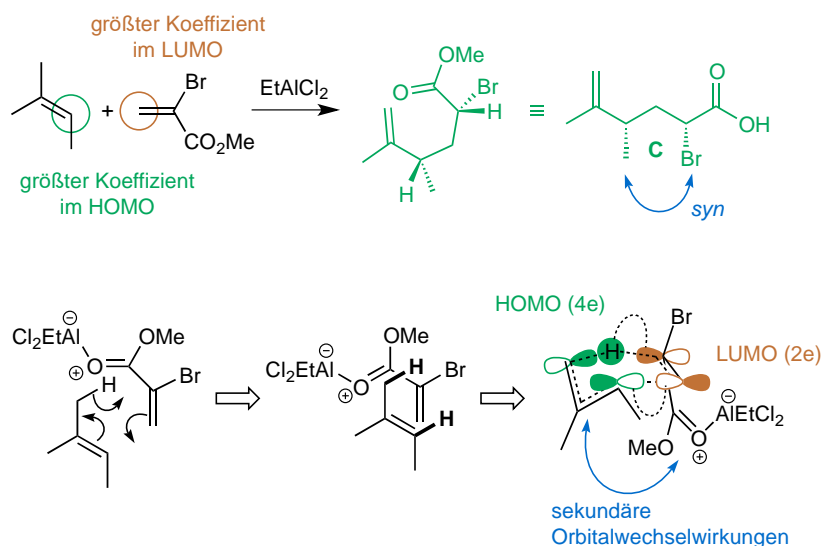
- c) Cyclobutadien dimerisiert ebenfalls in einer Diels-Alder-Reaktion (Abbildung rechts). Das Produkt ist dabei identisch mit dem Produkt, das in einer [2+2]Cycloaddition entstehen würde. Da dies aber nur in einer photochemischen Reaktion gebildet werden kann, dürfen wir sicher davon ausgehen, dass hier eine Diels-Alder-Reaktion zugrunde liegt.

Lösung zu Aufgabe 10-14

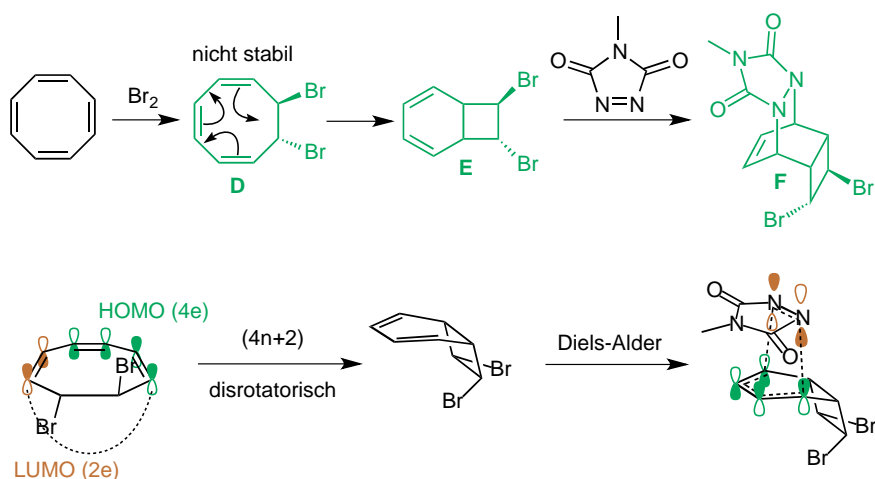
- a) In Reaktion (a) entstehen nur die zwei gezeigten Produkte. Es handelt sich hier um eine Variante der Reaktionen, die wir in den Aufgaben 10-6 (Vitamin D) und 10-8 bereits besprochen haben. Die Orbitalanalyse ergibt hier, dass es sich um eine Acht-Elektronen-sigmatrope Umlagerung handelt, die analog zum Vitamin D einer helicalen Anordnung des p-Systems bedarf, um den Woodward-Hoffmann-Regeln zu entsprechen (*supra/antarafacial* Reaktionsverlauf). Ähnlich wie in Aufgabe 10-8 hängen auch die stereochemischen Aspekte miteinander zusammen.



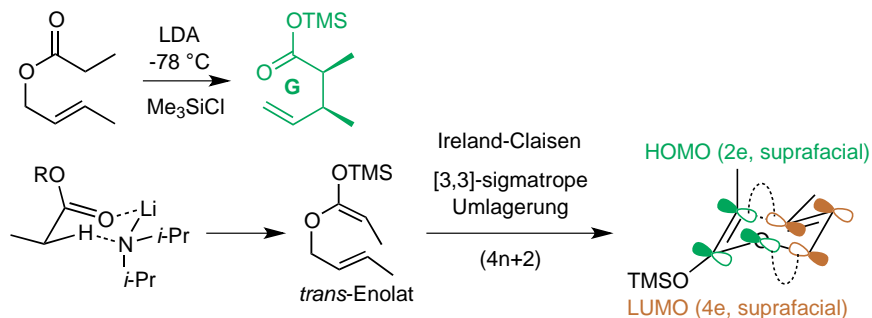
b) Das EtAlCl_2 in Reaktion (b) ist eine Lewis-Säure, die durch Koordination an die Carbonylgruppe die LUMO-Energie absenkt und so die Reaktion beschleunigt. Eine etwas detailliertere Analyse der Reaktion ist im Folgenden gezeigt:



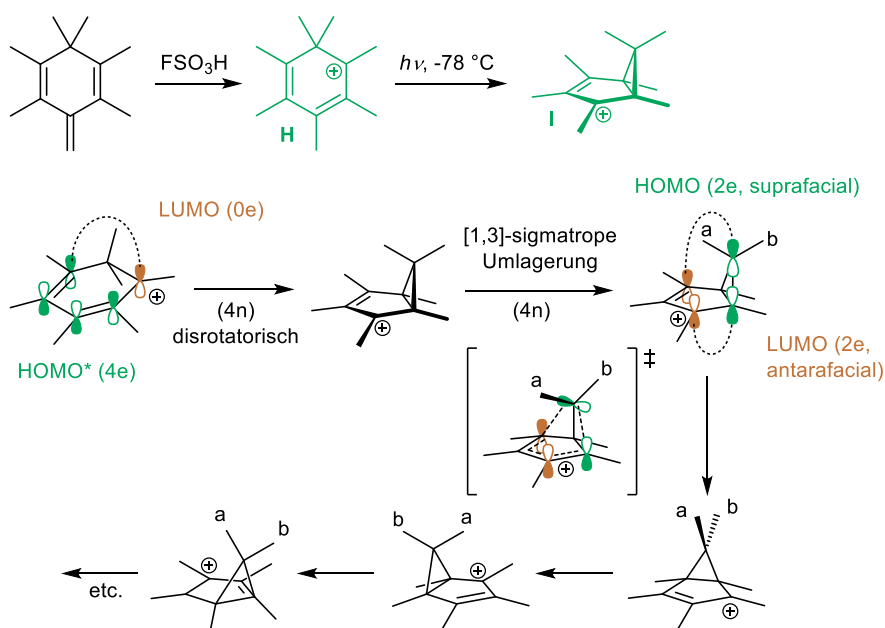
c) Da die Bromaddition in Reaktion (c) eine *trans*-Addition ist, ist die Stereochemie der beiden Bromatome im ersten Intermediat **D** definiert. Natürlich entstehen beide Enantiomere. Der nächste Schritt ist eine disrotatorisch ablaufende Elektrocyclisierung. Durch die *trans*-Stellung der Bromatome ist immer ein Bromatom unter dem Sechsring positioniert und schirmt diese Seite in der folgenden Diels-Alder-Reaktion gegen den Angriff des Dienophils ab. Der letzte Schritt ist also ebenfalls hinsichtlich der Positionierung des Dienophils definiert: Es addiert von der dem Vierring gegenüberliegenden Seite. Die Diels-Alder-Reaktion schließlich kann bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden, da das MTAD ein sehr reaktives Dienophil ist (siehe auch Aufgabe 10-7). Durch sekundäre Orbitalwechselwirkungen ist das *endo*-Produkt bevorzugt.



d) In Reaktion (d) bildet sich zunächst das *trans*-Enolat (Ireland-Claisen-Modell, siehe Kapitel 7). Die dann ablaufende Hetero-Cope-Umlagerung verläuft daher stereospezifisch.



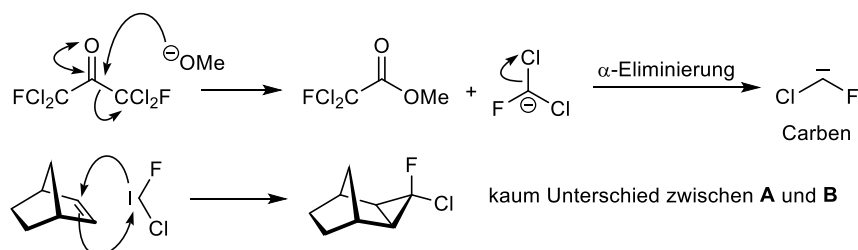
e) Durch Protonierung und Elektrocyclisierung entsteht das Kation I, das wieder eine circumambulatorischen Umlagerung eingeht (siehe auch Aufgabe 10-12).



Lösung zu Aufgabe 10-15

a) Das Natriummethanolat setzt das Chlorfluorcarben aus dem Vorläufer frei, so dass zunächst eine kaum selektive cheletrope Reaktion ablaufen kann.

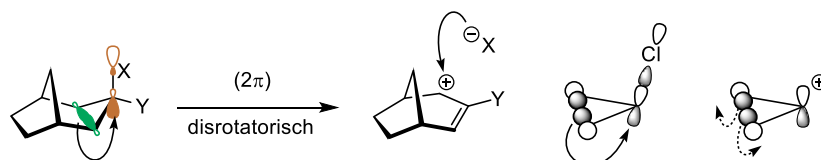
cheletrope Reaktion



b,c) Es schließt sich eine elektrocyclische Ringöffnung an bei gleichzeitiger Abspaltung des Chlorids (A \rightarrow C) bzw. Fluorids (B \rightarrow D) als Abgangsgruppe. Entfernt man gedanklich die

Abgangsgruppe bereits vor der Ringöffnung, erkennt man, dass es sich um eine 2-Elektronen-Reaktion handelt, die also disrotatorisch ablaufen muss. Das geht aus sterischen Gründen (Korsetteffekt des Ringsystems nur in der in der folgenden Abbildung ganz rechts gezeigten Variante. Nun sieht man auch, dass die Abspaltung der Abgangsgruppe durch eine Art „Rückseitenangriff“ gefördert wird. Dadurch ist definiert, dass in **A** nur das Chlorid, in **B** nur das Fluorid als Abgangsgruppe taugt. Dies erklärt die erstaunlichen Selektivitäten hinsichtlich der Positionen der beiden Halogene in **C** und **D**.

elektrocyclische Ringöffnung des Cyclopropylrings mit konzertierter Eliminierung



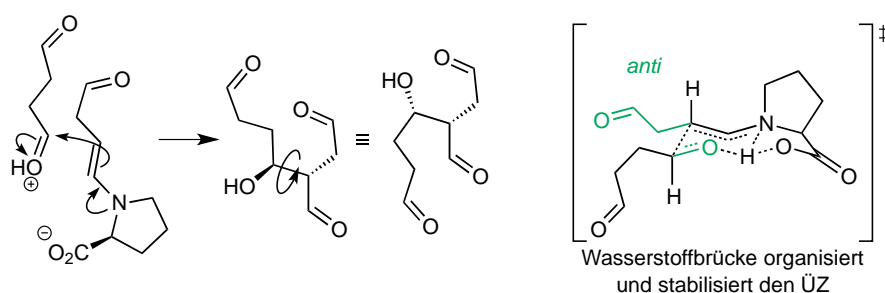
- d) **A** reagiert dabei schneller als **B**, weil Chlorid eine deutlich bessere Abgangsgruppe ist als Fluorid (siehe auch Kapitel 4).

Kapitel 11: Fortgeschrittenere Retrosynthesen

11.1 Übungsaufgaben

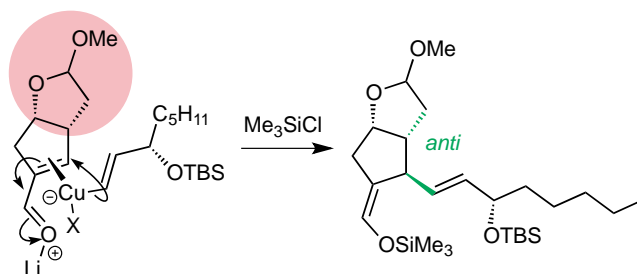
Lösung zu Übung 11-1:

a,b) Wir wollen hier nur auf die stereoselektiven Reaktionen eingehen. Die Mechanismen der anderen Reaktionen finden Sie in den vorangegangenen Kapiteln. Die erste Reaktion ist eine enaminkatalysierte Aldoladdition. Als Amin dient L-Prolin, also ein chirales Amin. Man kann sich also vorstellen, dass der chirale Katalysator einen bestimmten stereochemischen Verlauf der Reaktion induziert. Ein Modell für solche organokatalytischen Reaktionen mit Prolin ist neben der Reaktion gezeigt. Der Übergangszustand ist dabei über Wasserstoffbrücken dreidimensional organisiert.

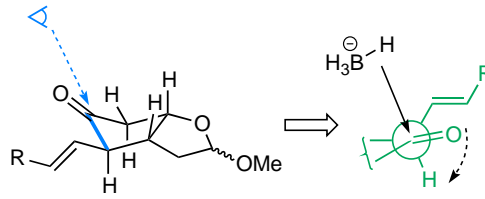


Die anschließende Aldolreaktion wird ebenfalls durch Prolin katalysiert. Allerdings spielt die Selektivität hier keine Rolle, da die Stereochemie durch eine schnelle Folgeeliminierung zum ungesättigten Aldehyd wieder verloren geht.

Die Selektivität der Cuprataddition lässt sich durch sterische Wechselwirkungen erklären. Das Acetal schirmt die untere Seite der Ringebene ab, sodass der Angriff nur von der entgegengesetzten Seite kommen kann. Das dabei entstehende Enolat wird durch Trimethylsilylchlorid abgefangen.

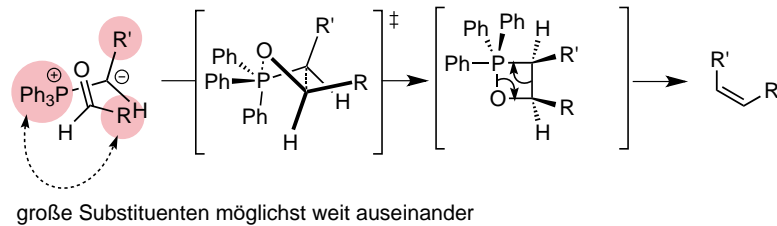


Für die Reduktion hilft es vielleicht, sich zu verdeutlichen, welche Wechselwirkungen sich in den jeweiligen Übergangszuständen aufbauen. Beide Angriffstrajektorien sind wenig gehindert – Borhydrid ist kein großes Nucleophil. Ein Angriff von unten würde die Hydroxylgruppe in Richtung des großen Substituenten bewegen bzw. sogar daran vorbei, was zu starken ekliptischen Wechselwirkungen führt. Der Angriff von oben hingegen bewegt die Hydroxylgruppe vom Rest weg und verringert so die Spannung.



Die Wittig-Reaktion wird mit einem nichtstabilisierten Ylid durchgeführt und ergibt somit kinetisch kontrolliert das (Z)-Isomer.

nicht-stabilisierte Phosphorylide: (Z)-selektiv



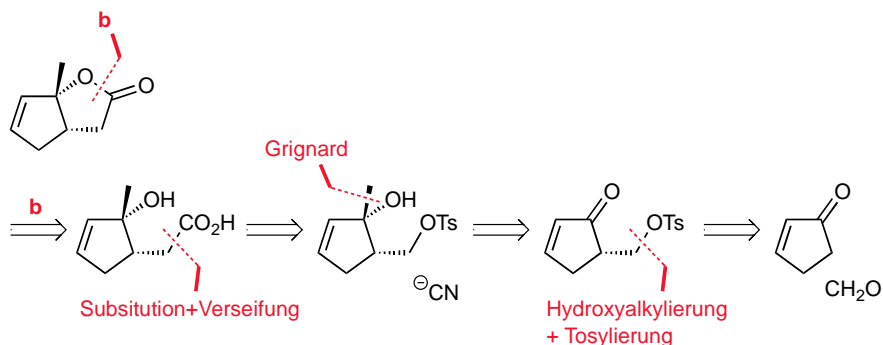
c) Die Retrosynthese können Sie mit Hilfe der Originalliteratur intensiv ausarbeiten.

Vergleichen Sie einmal beide Synthesen hinsichtlich ihrer Anzahl an Schritten, ihrer Anzahl an C–C-Bindungsknüpfungen und ihrer Anzahl an Redoxschritten. Ein Vorteil der ersten Synthese nach Aggarwal ist die Verwendung „einfacher“ Chemie sowie der im Prinzip komplette Verzicht auf Schutzgruppen (das Acetal und der Silylenolether sind zwar Schutzgruppen, sie sind aber so in die Synthese eingebaut, dass sie keine aufwändigen zusätzlichen Stufen verursachen).

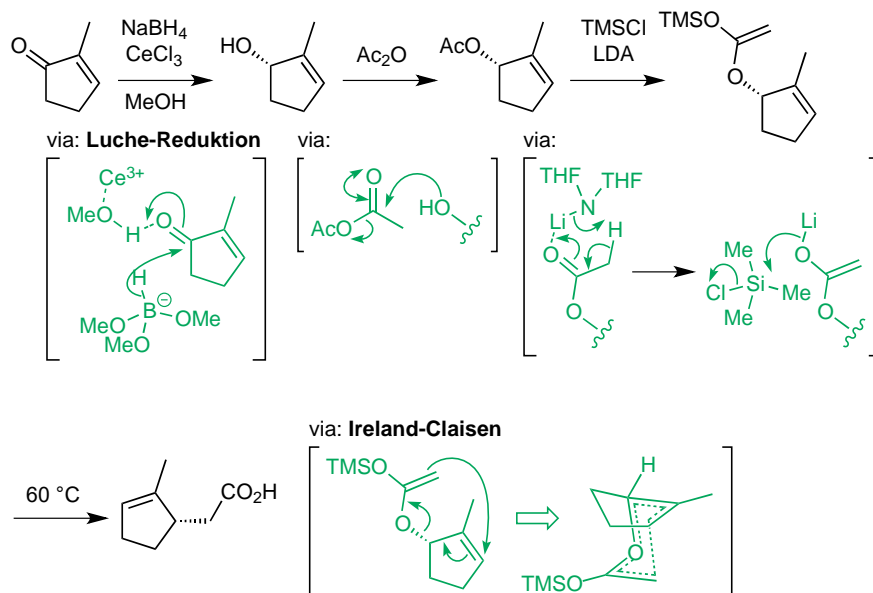
Lösung zu Übung 11-2:

a, b) Üben Sie hier selbstständig unter Verwendung der Originalliteratur.

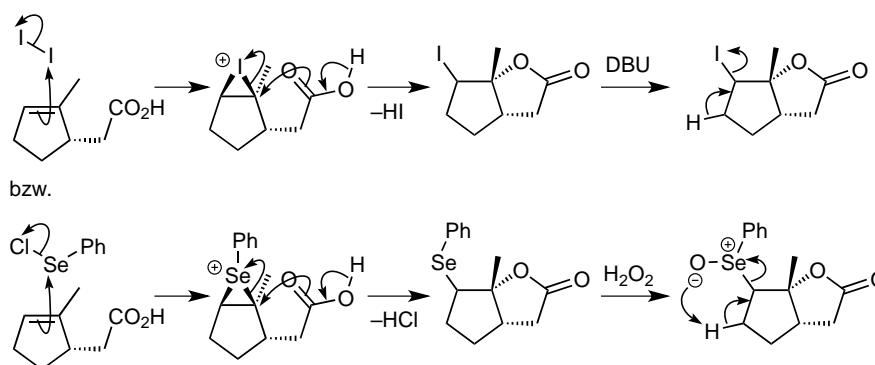
c) Eine mögliche Zerlegung ist im Folgenden gezeigt. Sie können sich allerdings vorstellen, dass dieser Weg durchaus Probleme verursachen kann. So könnte z. B. das Tosylat zur α,β -ungesättigten Carbonylverbindung eliminieren oder das Grignard-Reagenz von der anderen Seite angreifen, was zur falschen Stereochemie führen würde. Ebenso ist die Aldolreaktion an Formaldehyd häufig nicht so trivial wie sie zunächst aussehen mag.



- d) Die Reaktionen sollten Ihnen weitestgehend bekannt sein. Neu ist eventuell die Luche-Reduktion. Das Ce(III) erzeugt ein Alkoxyborhydrid, das in seiner Reaktivität mehr die 1,2-Reduktion anstatt der konkurrierenden 1,4-Reduktion bevorzugt.



Eine Möglichkeit für den Folgeschritt wäre eine Iodlactonisierung mit anschließender Eliminierung oder die in der Literatur gezeigte analoge Variante über ein Seleniraniumion und eine Selenoxideeliminierung.



Lösung zu Übung 11-3:

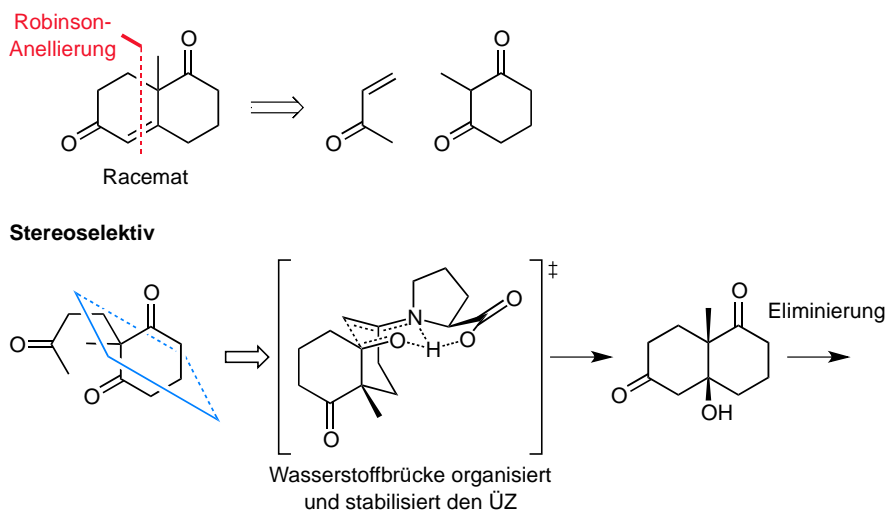
a, b) Üben Sie hier selbstständig unter Verwendung der Originalliteratur.

Lösung zu Übung 11-4:

a, b, d) Üben Sie hier selbstständig unter Verwendung der Originalliteratur.

- c) Das Wieland-Miescher-Keton kann durch eine Robinson-Anellierung hergestellt werden. Allerdings erhalten Sie dabei ein Racemat. Durch Zugabe eines chiralen Organokatalysators wie L-Prolin lassen sich Aldolreaktionen stereoselektiv durchführen. Die 1,4-Addition im

ersten Schritt spielt für die Stereochemie keine Rolle, da das Produkt eine Spiegelebene enthält und damit achiral ist. Im zweiten Schritt induziert der chirale Katalysator über Enaminkatalyse schließlich die Stereochemie (siehe hierzu auch Übung 11-1 b)).



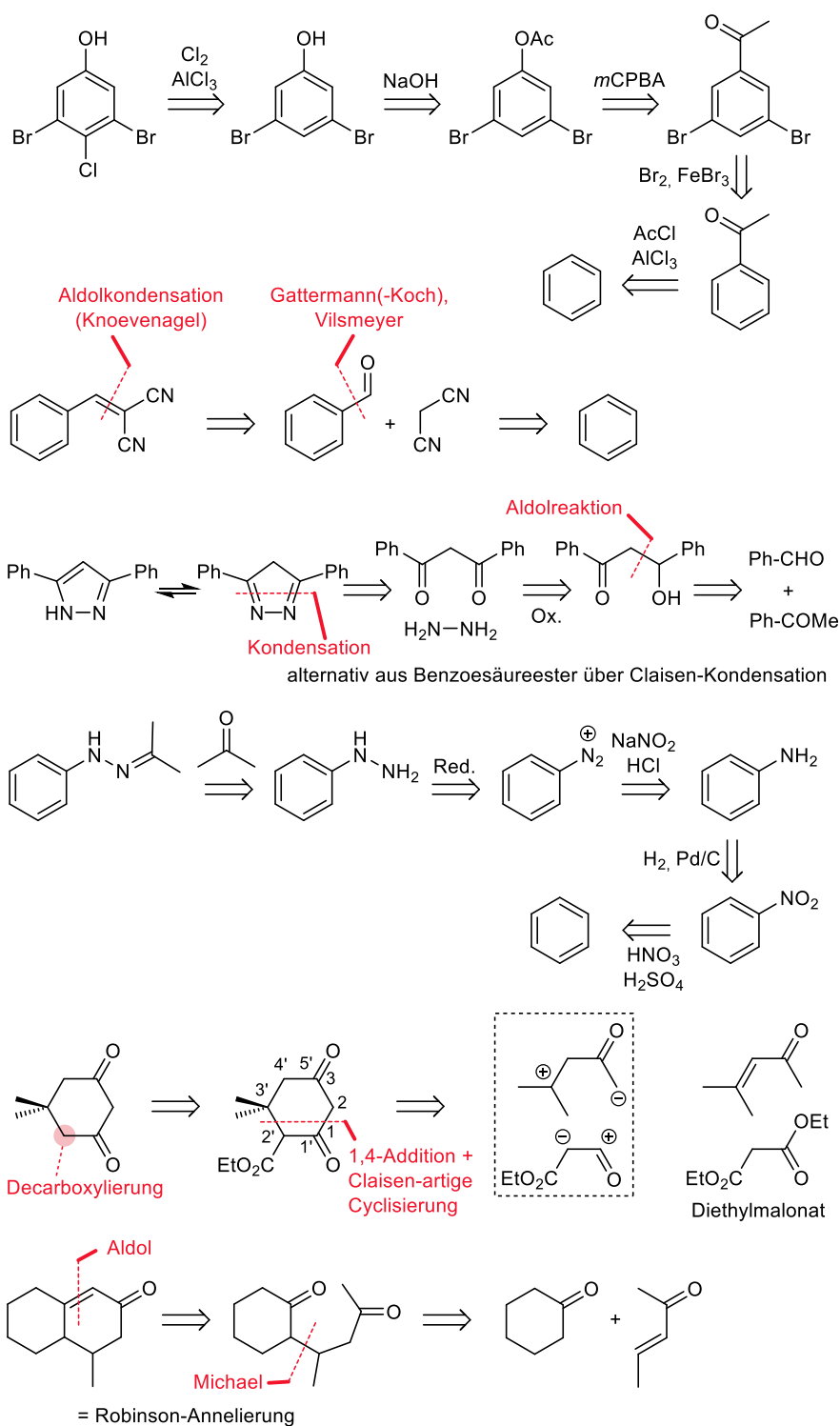
Lösung zu Übung 11-5:

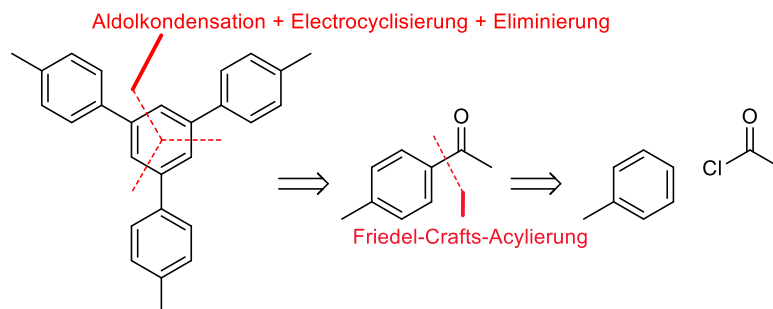
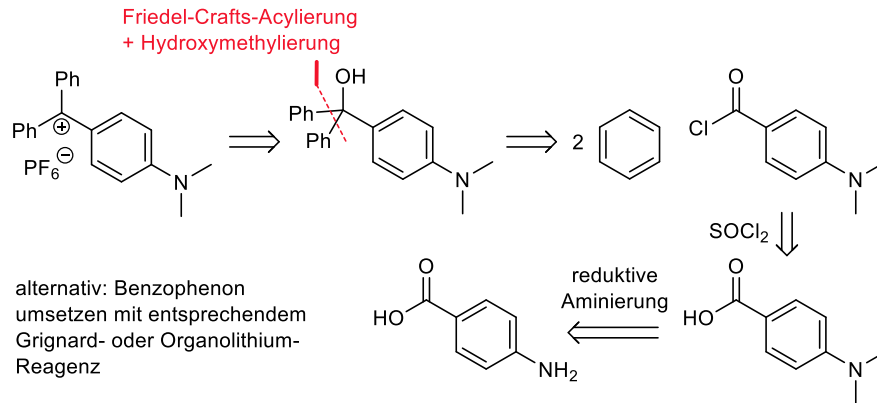
a, b) Üben Sie hier selbstständig unter Verwendung der Originalliteratur.

11.2 Trainingsaufgaben

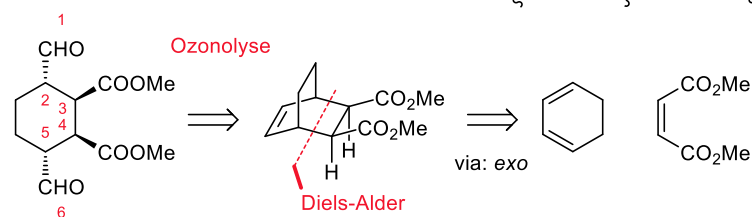
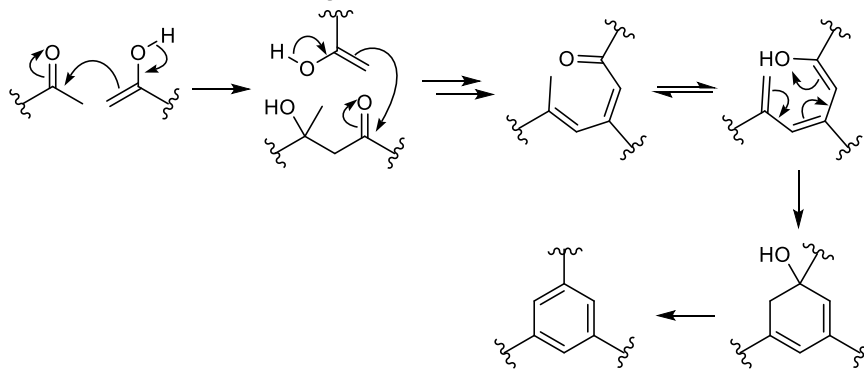
Lösung zu Aufgabe 11-1

Bei einigen der Moleküle ist nicht unmittelbar aus der Struktur erkennbar, wie die Retrosynthese funktionieren könnte. So ist zum Beispiel beim Dimedon schwer zu erkennen, dass die 1,3-Dicarbonyl-Untereinheit nicht komplett aus dem Diethylmalonat stammt.





Mechanismus der Trimerisierung



Auch bei der Retrosynthese von 1,3,5-Tris(4-methylphenyl)benzol ist wichtig, zu erkennen, dass hier nicht der mittlere Benzolring von Anfang an intakt ist und dann substituiert wird (dies würde zunächst einmal die Regel nahelegen, dass in der Retrosynthese Symmetrien genutzt werden sollen). Stattdessen wird der mittlere Ring aus drei gleichen Untereinheiten aufgebaut (auch das nutzt die Symmetrie aus).

Lösung zu Aufgabe 11-2

Von links nach rechts:

Molekül 1: Epoxidierung von Cyclohexen, Öffnung des Epoxids mit OH^- , Methylierung der beiden OH-Gruppen.

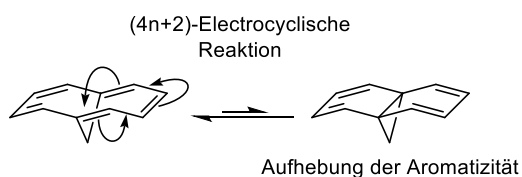
Molekül 2: Dihydroxylierung von Cyclohexen, Methylierung der beiden OH-Gruppen.

Molekül 3: Epoxidierung von 1-Methylcyclohexen, sauer katalysierte Öffnung des Epoxids mit Methanol (die Regiochemie ist definiert, da unter sauren Bedingungen bevorzugt zum stabileren Carbeniumion geöffnet wird; die Stereochemie ist jedoch nicht gut definiert, da das Carbeniumion von beiden Seiten angegriffen werden kann).

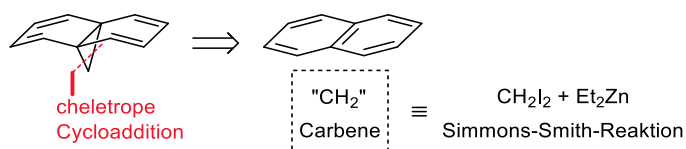
Molekül 4: Epoxidierung von 1-Methylcyclohexen mit anschließender Ringöffnung mit Methanolat (erfolgt nach $\text{S}_{\text{N}}2$, daher Regiochemie definiert über den Angriff an der weniger hoch substituierten Position; Stereochemie ebenfalls definiert, da Rückseitenangriff und so MeOH und OH *trans*-ständig zueinander).

Lösung zu Aufgabe 11-3

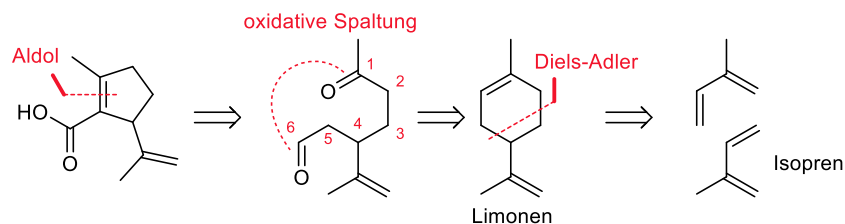
- a) Die retrosynthetische Analyse von Methano[10]annulen beginnt mit der in Aufgabe 10-7 bereits diskutierten electrocyclischen Ringschlussreaktion. Das Gleichgewicht liegt auf der Seite des Aromaten (Resonanzstabilisierung).



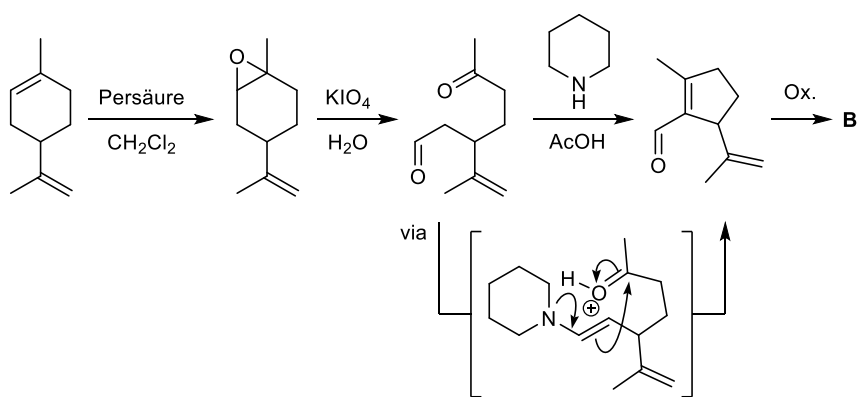
- b) Der Dreiring in der Mitte kann mit Hilfe eines Carbens oder Carbenoids aufgebaut werden. Trennt man entsprechend retrosynthetisch die CH_2 -Gruppe ab, erhält man Naphthalin. Man könnte also auf die Idee kommen, dass eine Carbenaddition an Naphthalin und die anschließend freiwillig ablaufende Ringöffnungsreaktion schon die ganze Synthese darstellen.



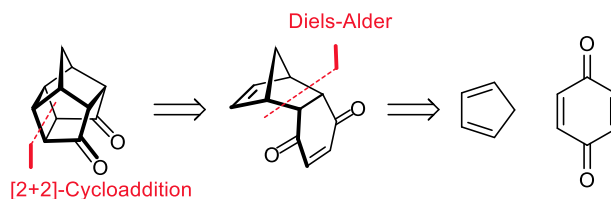
- c) Leider ist Naphthalin nicht reaktiv genug, um das Carben zu addieren. Daher macht man sich die Birch-Reduktion zu nutze. Das Naphthalin wird zunächst reduziert. Die Carbenaddition erfolgt dann an der höher substituierten und damit elektronenreicheren zentralen Doppelbindung:



Wenn Sie sich an der Ausformulierung der Synthese versuchen, werden Sie sehen, dass die ursprüngliche Retrosynthese einiger kleiner Überlegungen bedarf. Das erste Problem ergibt sich bei der oxidativen Spaltung der Doppelbindung, da insgesamt zwei von diesen vorhanden sind. Es ist zwar möglich, eine Ozonolyse rechtzeitig anzuhalten, jedoch ist dies eventuell nicht die beste Methode. Alternativ kann die elektronenreichere Doppelbindung durch eine Persäure gezielt epoxidiert und anschließend unter wässriger Öffnung zum Diol oxidativ gespalten werden. Die nun folgende Aldolreaktion ist ebenfalls nicht so trivial wie sie zunächst erscheinen mag. Das Molekül besitzt zwei enolisierbare Carbonylgruppen. Verwenden Sie basische Bedingungen können sich beide Enolate bilden und stehen in einem Gleichgewicht miteinander. Der Aldehyd ist jedoch wesentlich elektrophiler und so schließt sich der falsche Ring (das Keton besitzt zwei acide Positionen, sodass sich ein Sechs- oder ein Fünfring bilden kann, der Fünfring bildet sich jedoch bevorzugt). In Kapitel 7 haben Sie gelernt, dass für die Enolisierung von Aldehyden die Bildung von Enaminen eine effektive Lösung ist. Und tatsächlich: saure Enamin-Katalyse ergibt das richtige Produkt. Anschließend muss der Aldehyd noch zur Carbonsäure oxidiert werden. Man könnte auch versuchen, die letzten beiden Schritte, die Aldolkondensation und die Oxidation, zu vertauschen, da die Carbonsäure nicht elektrophil ist. Allerdings ist es schwierig, das unter basischen Bedingungen vorliegende Carboxylat zu enolisieren und Basen, die stark genug wären, würden wahrscheinlich zuerst die acideren α -Positionen des Ketons deprotonieren.

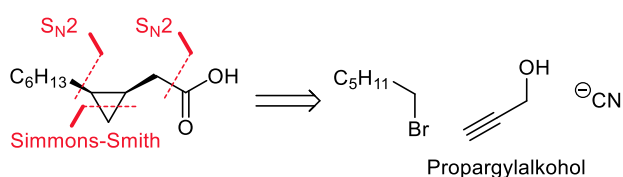


- c) Der Käfig **E** kann über eine Sequenz von [2+2]Cycloaddition und Diels-Alder-Reaktion retrosynthetisch zerlegt werden:

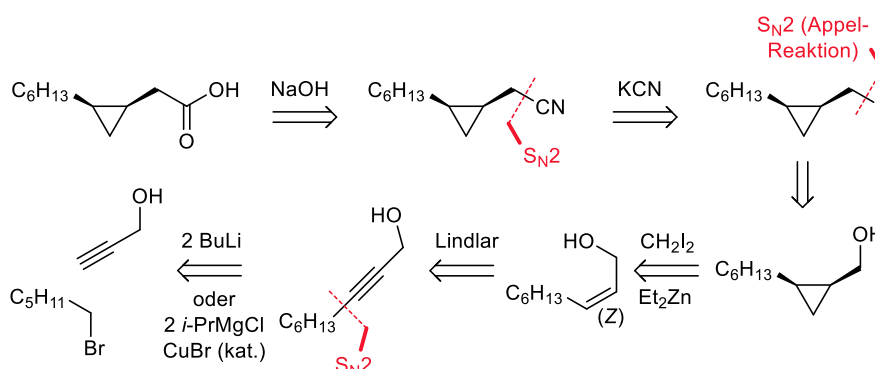


- d) Pyrethrum-Insektizide enthalten die Chrysanthemumsäure, die wie das Molekül **F** ein substituiertes Cyclopropan mit einer unpolaren Kette und einer Säurefunktion ist. Die Säuregruppe ist jedoch direkt am Cyclopropanring gebunden, nicht wie in **F** durch eine CH_2 -Gruppe davon getrennt.

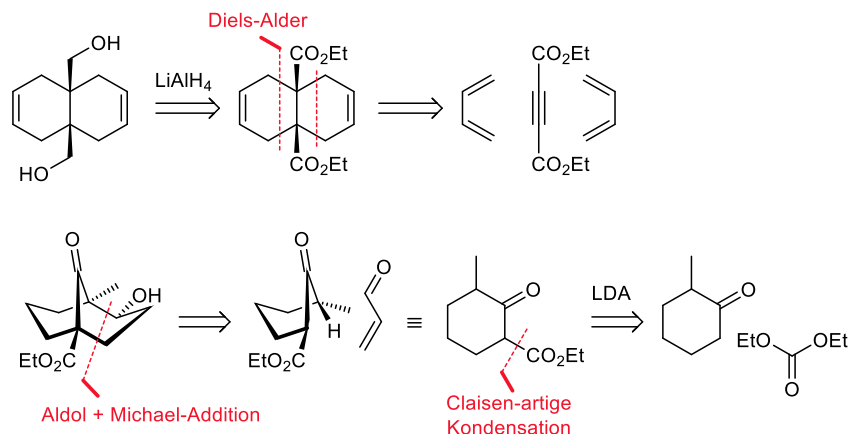
Für die retrosynthetische Zerlegung von **F** ist es wieder sinnvoll die wesentlichen C–C-Knüpfungen festzulegen. Das wohl auffälligste Retron ist das *cis*-Cyclopropan. Dieses Strukturmotiv lässt sich durch eine Simmons-Smith-Reaktion aufbauen. Für die *cis*-Konfiguration wird hier allerdings eine (*Z*)-Doppelbindung vorausgesetzt. Diese ist wiederum über eine Lindlar-Hydrierung des entsprechenden Alkins erhältlich. Der so doch noch recht große Baustein lässt sich auf beiden Seiten der Dreifachbindung durch Substitutionsreaktionen in kleinere Fragmente zerlegen. Auf diese Weise gelangen Sie zu 1-Bromhexan, Propargylalkohol und Cyanid als einfache Startmaterialien.



Als nächstes müssen Sie die Reihenfolge der zuvor identifizierten Transformationen festlegen. Es mag zwar auf den ersten Blick sinnvoll erscheinen, die Cyclopropanierung als erste Zerlegung bzw. als letzten Schritt anzusetzen, die Simmons-Smith-Reaktion toleriert jedoch keine Säuren. Tatsächlich ist es effektiver, die Cyclopropanierung durchzuführen solange die Alkoholfunktion noch vorhanden ist, da diese das Zinkcarbenoid koordiniert und so in unmittelbare Nähe zur Doppelbindung für eine erfolgreiche Reaktion bringt. Der (*Z*)-Allylalkohol kann, wie erwähnt, durch eine Lindlar-Reduktion und eine Alkylierung von Propargylalkohol gewonnen werden. An die Cyclopropanierung schließt sich die Substitution durch Cyanid und eine basische Hydrolyse zur Carbonsäure an.

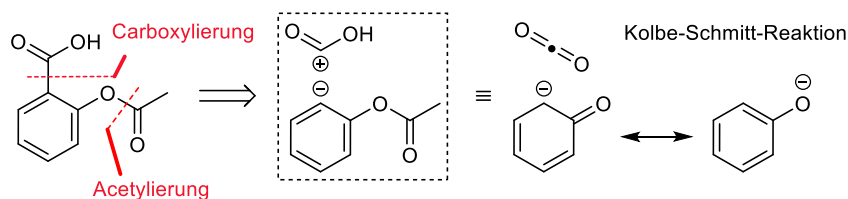


Somit verbleiben noch zwei Moleküle aus dieser Aufgabe, deren Retrosynthesen wie folgt aussehen können:



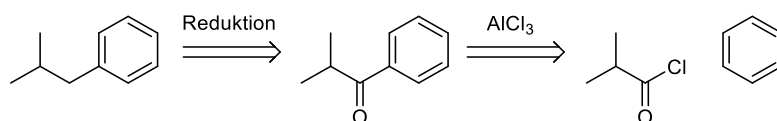
Lösung zu Aufgabe 11-5

a) Eine mögliche Aspirin-Retrosynthese ist kurz zusammengefasst die folgende:

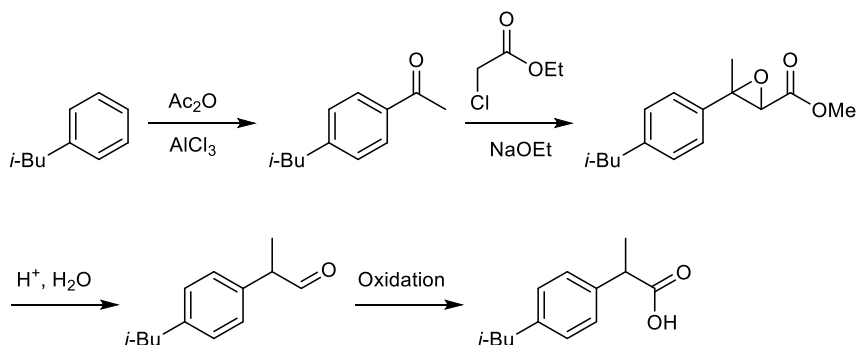


b) Paracetamol kann aus Phenol durch Nitrierung in *p*-Position, Reduktion der Nitrogruppe zum Amin und Acetylierung desamins zum Amid hergestellt werden.

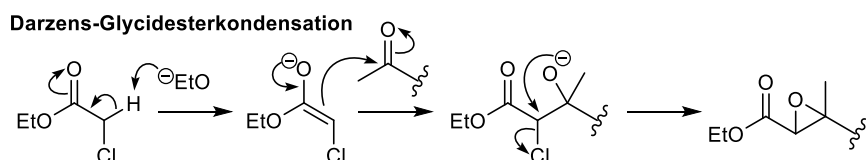
c) Ibuprofen ist etwas komplizierter. Das Edukt, Isobutylbenzol, können Sie zum Beispiel durch Friedel-Crafts-Acylierung mit dem Säurechlorid der 2-Methylpropanensäure und anschließender Reduktion der Carbonylgruppe herstellen.



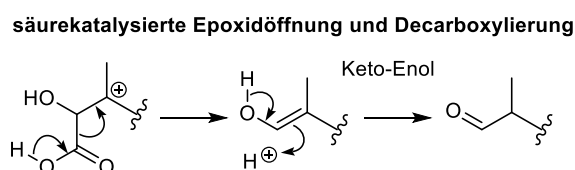
Die andere Seitenkette ist etwas schwieriger einzuführen:



Das Isobutylbenzol wird zunächst in *p*-Stellung acetyliert. Das Keton bietet dann den entscheidenden Angriffspunkt für eine Darzens-Glycidester-Synthese, die nach dem unten gezeigten Mechanismus zum Epoxid-Intermediat führt:



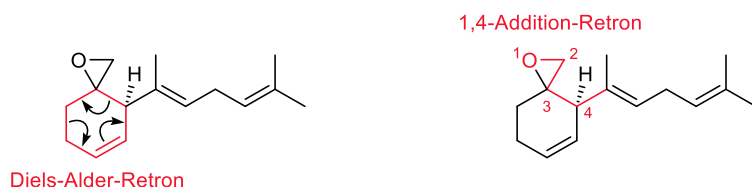
Der nächste Schritt ist dann die säurekatalysierte Esterverseifung und Epoxidöffnung, die ein tertiäres Kation in Benzylstellung erzeugt, aus dem dann die Carbonsäure decarboxyliert.



Zum Schluss muss der dabei entstehende Aldehyd noch zur Carbonsäure oxidiert werden.

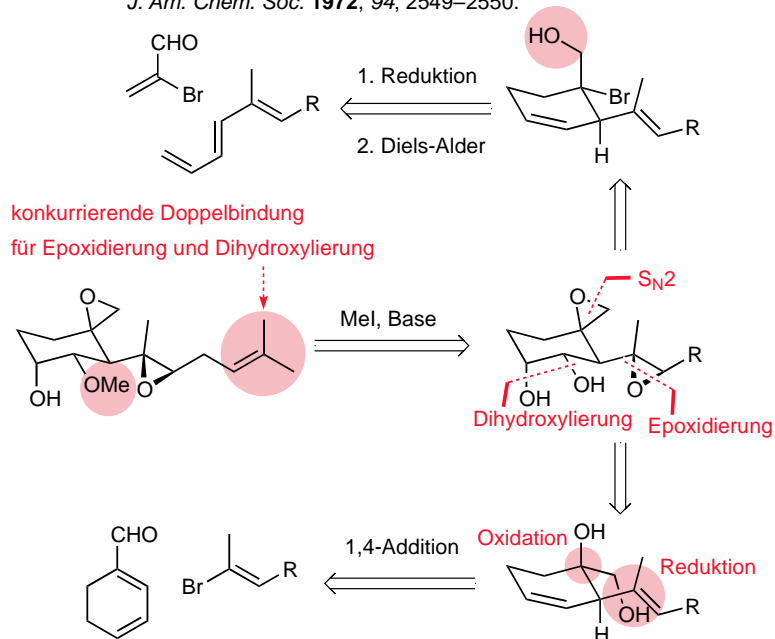
Lösung zu Aufgabe 11-6

- a) Die beiden Retrons, die Sie auf die entscheidenden Ideen zu diesen Retrosynthesen bringen können, sind:

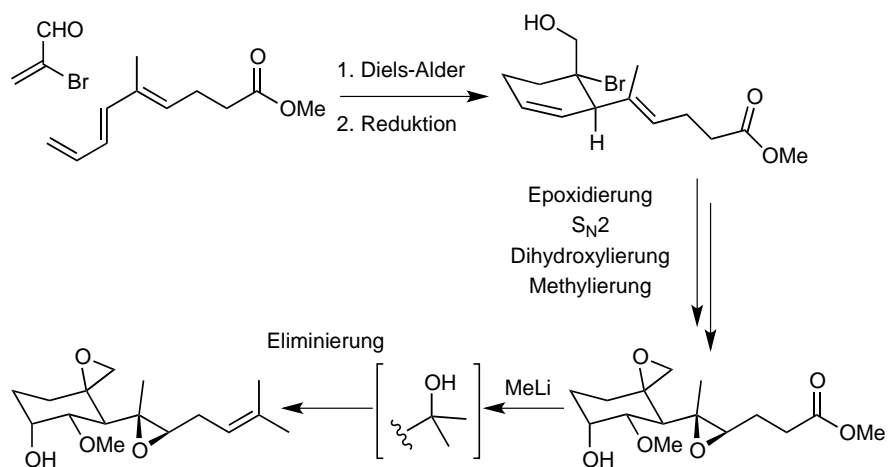


- b,c) Die wesentlichen Schlüsselschritte sind in der folgenden Abbildung gezeigt. Wenn Sie sich die Synthesen in der Originalliteratur anschauen, werden Sie erkennen, dass diese Schritte in beiden Synthesen vorkommen, jedoch in unterschiedlichen Reihenfolgen. Dadurch umgehen beide Synthesen das Problem der konkurrierenden Doppelbindung auf einem anderen Weg. Die erste führt die Doppelbindung über einen Ester erst spät in der Synthese ein, nachdem die anderen Transformationen bereits durchgeführt wurden. Die Epoxidierung geschieht hier mit *m*CPBA. Es gibt zwar noch eine zweite Doppelbindung, allerdings unterscheidet sich diese im Substitutionsgrad, sodass nur die höher substituierte oxidiert wird. Die Seitenselektivität kann man sich dadurch erklären, dass die Rückseite vom großen Bromsubstituenten blockiert wird.

J. Am. Chem. Soc. **1972**, *94*, 2549–2550.



Angew. Chem. Int. Ed. **1999**, *38*, 971–974.



Die zweite Synthese führt die Dihydroxylierung ebenfalls vor dem Einführen der Doppelbindung durch und nutzt für die Epoxidierung eine regioselektive Variante, die durch einen benachbarten Alkohol gesteuert wird.



Tutorium Reaktivität und Synthese
Mechanismen synthetisch wichtiger Reaktionen der
Organischen Chemie
Leisering, S.; Schalley, C.A.
2017, X, 387 S. 217 Abb., Softcover
ISBN: 978-3-662-53851-7