

Inhalt

0	Grundlagen	1
0.1	Thermodynamik und Kinetik	1
0.1.1	Chemisches Gleichgewicht	1
0.1.1	Aktivierungsbarriere	2
0.1.2	Thermodynamische vs. kinetische Kontrolle	3
0.1.3	HAMMOND-Postulat	4
0.2	Orbitalschemata	6
0.2.1	Atomorbitale	6
0.2.2	Molekülorbitale: LCAO-Methode	7
1	Radikalische Substitution	11
0.2	Halo-de-hydrogenierung	11
1.1.1	Selektivität	13
1.1.2	Wohl-Ziegler Bromierung	15
1.2	Autoxidation	16
1.3	Entfernung funktioneller Gruppen	17
1.4	Weitere Methoden zur Radikalerzeugung	18
2	Nucleophile Substitution	19
2.1	Nucleophilie und Basizität	19
2.2	Elektrophilie und nucleophiler Angriff	20
2.3	Substitution nach einem S_N2-Mechanismus	21
2.3.1	Kinetik der S _N 2-Reaktion	21
2.3.2	Der Übergangszustand	21
2.3.3	Weiche und harte Nucleophile	23
2.3.4	Lösungsmiteleinfluss	24
2.3.5	Elektrophile	25
2.3.6	Ausgewählte Reaktionen	26
2.4	Substitution nach dem S_N1-Mechanismus	28
2.4.1	Kinetik der S _N 1-Reaktion	28
2.4.2	Carbeniumionen	29
2.4.3	Sterische Faktoren	30
2.4.4	Elektrophil und Nucleophil	30
3	Eliminierung	32

3.1	E1-Eliminierung	32
3.2	E1cB-Eliminierung	34
3.3	E2-Eliminierung	34
3.4	syn-Eliminierung	38
3.5	Eliminierung aus 1,2-Dihalogeniden	39
4	Additionsreaktionen	40
4.1	Grundsätzliche Überlegungen	40
4.2	Donor- und akzeptorsubstituierte Alkene	41
4.3	Radikalische Addition (AR)	43
4.3.1	Intramolekulare Addition	43
4.3.2	Intermolekulare Addition	44
4.3.3	Radikalische Polymerisation	46
4.4	Elektrophile Addition (A_E)	46
4.4.1	Addition von protischen Verbindungen des Typs HX	46
4.4.2	Solvomercurierung	48
4.4.3	Addition von Halogenen (Br ₂ / Cl ₂ / I ₂).....	48
4.4.4	Kationische Polymerisation.....	49
4.5	syn-Addition	50
4.5.1	Hydroborierung	50
4.5.2	Hydrierung	52
4.5.3	Epoxidierung	52
4.5.4	Dihydroxylierung	53
4.6	Cycloadditionsreaktionen	54
4.6.1	Ozonolyse.....	54
4.6.2	DIELS-ALDER-Reaktion.....	55
4.6.3	Cyclopropanierung	56
5	Aromatische Substitution	58
5.1	Elektrophile aromatische Substitution	58
5.1.1	Reaktivität und Positionselektivität	59
5.1.2	Das <i>ortho</i> - / <i>para</i> -Verhältnis	60
5.1.3	Das <i>meta</i> -/ <i>para</i> -Verhältnis.....	61
5.1.4	Beispiele von Substitutionsreaktionen	62
5.2	Nucleophile aromatische Substitution	63
5.2.1	Additions-Eliminierungs-Mechanismus.....	63
5.2.2	Arin-Mechanismus	64

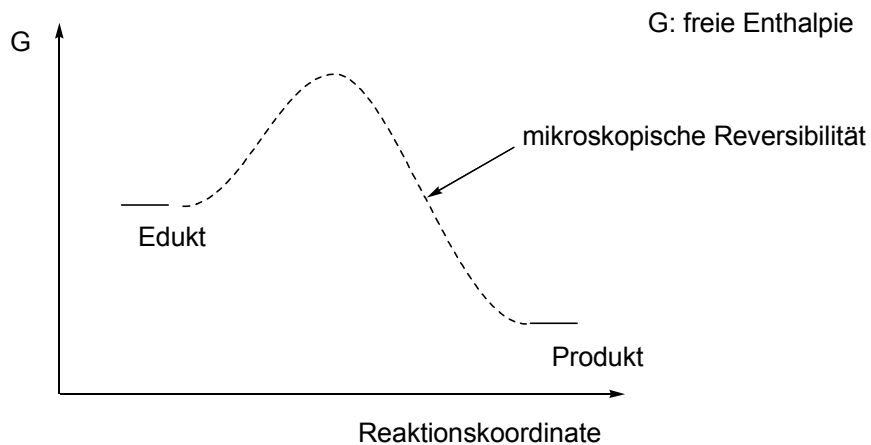
5.3	Substitution über Radikale	64
5.3.1	<i>Sandmeyer</i> -Reaktion	65
5.3.2	Balz-Schiemann-Reaktion.....	65
6	<i>Oxidation</i>	66
6.1	Formalismus	66
6.2	Oxidation aktivierter C-H-Bindungen	67
6.3	Spaltung von 1,2-Diolen (Glykolspaltung).....	68
6.4	Oxidation von Alkoholen.....	69
6.4.1	SWERN-Oxidation.....	69
6.4.2	Oxidation mit Chrom-Reagenzien.....	70
6.4.3	Oxidation mit TEMPO als Katalysator	70
6.4.4	Oxidation zu Carbonsäuren.....	71
7	<i>Reaktionen von Carbonylverbindungen</i>.....	72
7.1	Ketone / Aldehyde und Heteroatomnucleophile (O-, S-, N-).....	72
7.1.2	Sauerstoffnucleophile.....	73
7.1.3	Schwefelnucleophile	74
7.1.4	Stickstoff-Nucleophile	74
7.2	Carbonsäurederivate und Heteroatomnucleophile.....	75
7.2.1	Herstellung und Umsetzung von Säurechloriden	75
7.2.2	Herstellung und Umsetzung von Carbonsäureestern.....	77
7.2.3	Carbonsäureamide aus Carbonsäuren - Peptide	79
7.2.4	Hydrolyse von Nitrilen und Amiden	80
7.3	Reduktion von Carbonylverbindungen	81
7.3.1	Reduktion von Aldehyden und Ketonen zu Alkoholen.....	81
7.3.2	Vollständige Reduktion von Ketonen und Alkoholen.....	82
7.3.3	Reduktion von Carbonsäurederivaten zu Alkoholen.....	83
7.3.4	Reduktion von Carbonsäurederivaten zu Aminen.....	83
7.3.5	Reduktion von Carbonsäurederivaten zu Aldehyden	83
7.4	Reaktion mit Organometallverbindungen.....	84
7.4.1	Umsetzung mit Ketonen und Aldehyden	85
7.4.2	Umsetzung mit Iminen	85
7.4.3	Herstellung von Alkoholen aus Carbonsäurederivaten	85
7.4.4	Ketone aus Carbonsäurederivaten	85
7.4.5	Carbonsäuren aus CO ₂	86
7.5	Addition an Aldehyde und Ketone	86
7.5.1	Addition von schwach CH-aciden Verbindungen an Aldehyde.....	86

7.5.2	MANNICH-Reaktion	88
7.5.3	DARZENS-(Glycidester)-Reaktion	88
7.5.4	Cyanhydrin-Reaktion.....	89
7.5.5	STRECKER-Synthese	89
7.5.6	Reaktion mit kondensationsfähigen CH-aciden Verbindungen	89
7.6	Carbonylolefinierung.....	90
7.6.2	WITTIG-Reaktion.....	90
7.6.3	HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion.....	92
7.7	Acylierung von Enolaten	93
7.7.1	CLAISEN-Kondensation	93
7.7.2	Acylierung von Ketonen	94
7.7.3	α -Halogenierung von Carbonylverbindungen	96
7.8	Konjugate Addition	97
7.8.2	MICHAEL-Addition	98
7.8.3	Cuprat-Addition	98
7.8.4	ROBINSON-Anellierung.....	99
7.8.5	Epoxidierung	100
8	Reaktionen heteroanaloger Carbonylverbindungen.....	101
8.1	Reduktion von Nitroverbindungen.....	101
8.2	Diazotierung	101
8.3	Darstellung von Diazomethan.....	101
9	Umlagerungen.....	103
9.1	[1,2]-Umlagerungen	103
9.1.1	Typ 1: Umlagerung aus einem neutralen Elektronensextett	103
9.1.2	Typ 2: Umlagerungen von Carbeniumionen	104
9.1.3	Typ 3: Umlagerung aus einem latenten Elektronensextett	105
9.2	[3,3]-sigmatrope Umlagerungen	106
9.2.1	Cope-Umlagerung	107
9.2.2	CLAISEN-Umlagerung	107
9.2.3	FISCHER-Indolsynthese.....	108

0 Grundlagen

0.1 Thermodynamik und Kinetik

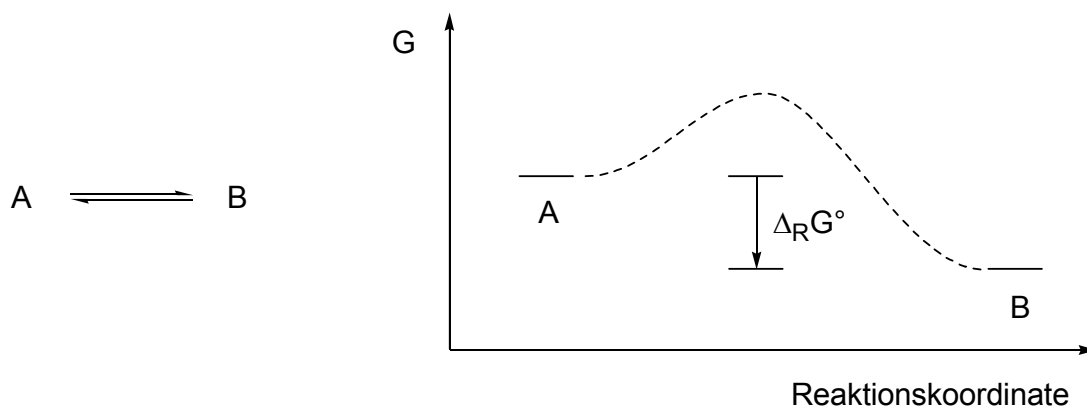
Den energetischen Verlauf einer chemischen Reaktion kann man in einem Energie-diagrammen darstellen.



Es wird die freie Enthalpie des reagierenden Systems gegen den Fortschritt der Reaktion auf der so genannten Reaktionskoordinate aufgetragen. Die Reaktionskoordinate folgt auf der Energiehyperfläche dem Pfad, der Edukte mit Produkten unter Überschreitung der energieärmsten Übergangszustände verbindet. Das Energiediagramm kann auch mehrere (relative) Maxima und Minima haben. Maxima stellen Übergangszustände dar, Minima repräsentieren Intermediate. Hin- und Rückreaktion werden mit der gleichen Reaktionskoordinate beschrieben („Prinzip der mikroskopischen Reversibilität“).

0.1.1 Chemisches Gleichgewicht

Wir betrachten die einfache Gleichgewichtsreaktion



Die freie Standardreaktionsenthalpie $\Delta_R G^\circ$ bestimmt die Lage des Gleichgewichts. Zwischen der Gleichgewichtskonstanten K , der freien Standardenthalpie $\Delta_R G^\circ$, der Standardenthalpie $\Delta_R H^\circ$ und der Standardentropie $\Delta_R S^\circ$ der Reaktion bestehen folgende Zusammenhänge:

$$K = \frac{[B]}{[A]} = e^{-\frac{\Delta_R G^\circ}{RT}}$$

$$\Delta_R G^\circ = -RT \cdot \ln K = \Delta_R H^\circ - T \Delta_R S^\circ$$

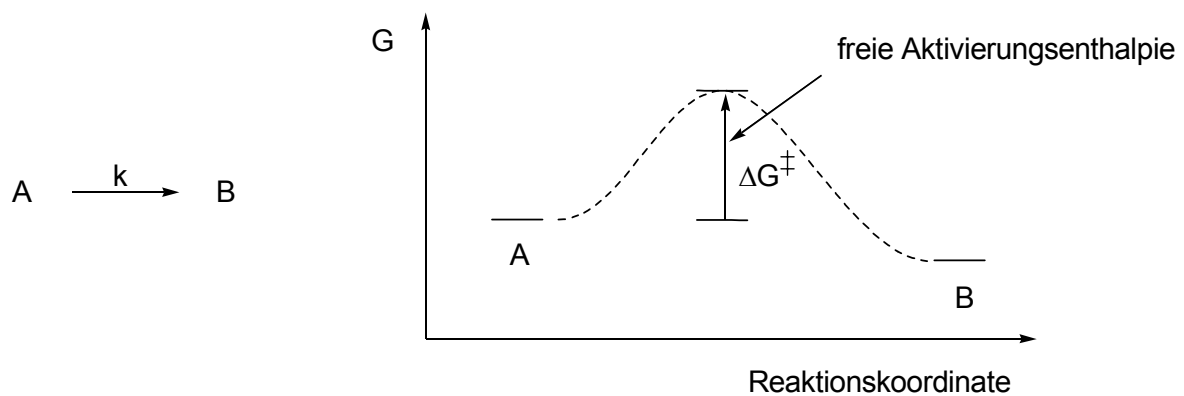
Zur Verdeutlichung: Bei Raumtemperatur (300 K) besteht für die folgenden Gleichgewichtslagen jeweils der angegebene Energieunterschied $\Delta_R G^\circ$ zwischen Produkt und Edukt:

K	1	10	100	10 ⁴
$\Delta_R G^\circ$ [kJ/mol]	0	5.7	11.5	23

Das heißt, dass oberhalb einer freien Standardreaktionsenthalpie von ca. 10 kJ/mol das Gleichgewicht einer reversiblen Reaktion fast vollständig auf der Seite der Produkte liegt.

0.1.1 Aktivierungsbarriere

Um eine Reaktion in Gang zu bringen muss eine Aktivierungsbarriere, die freie Aktivierungsenthalpie, überwunden werden.



Die Reaktionsgeschwindigkeit einer unimolekularen Reaktion 1. Ordnung ist durch folgende Gleichung gegeben:

$$v = \frac{d[B]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = k \cdot [A]$$

Die EYRING-Gleichung stellt einen Zusammenhang zwischen der freien Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger und der Geschwindigkeitskonstante k her:

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \begin{array}{l} k_B = 1.38 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \\ h = 6.626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s} \end{array}$$

Mit dieser Gleichung ist es möglich, für eine vorgegebene Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger die Geschwindigkeit der Reaktion $A \rightarrow B$ bei einer Temperatur T zu berechnen:

ΔG^\ddagger [kJ/mol]		10	50	100	125
bei 300 K	k [s ⁻¹]	$1.25 \cdot 10^{11}$	87.5	$2.6 \cdot 10^{-5}$	$1.79 \cdot 10^{-9}$
	τ [s] *	$8 \cdot 10^{-12}$	10^{-2}	$3.8 \cdot 10^4$ (10 h)	$5.6 \cdot 10^8$ (17 a)
bei 500 K	k [s ⁻¹]			$3.7 \cdot 10^2$	$9.1 \cdot 10^{-1}$
	τ [s]			$2.7 \cdot 10^{-3}$	~ 1

* Die Lebensdauer τ ist die Zeit, in der die Konzentration von A auf $1/e$ abgefallen ist (~35 %).

Typische freie Aktivierungsenergien bewegen sich im Bereich von bis zu 200 kJ/mol. Man erkennt aus der Tabelle deutlich, dass Reaktionen, die bei Raumtemperatur sehr langsam ablaufen bei erhöhter Temperatur in sinnvollen Zeiten erfolgen. Wie die freie Reaktionsenthalpie kann man auch die freie Aktivierungsenthalpie durch einen Enthalpie- und einen Entropieterm ausdrücken:

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

Die Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger kann etwa der Aktivierungsenergie E_A aus der ARRHENIUS-Gleichung gleichgesetzt werden. Exakt gilt:

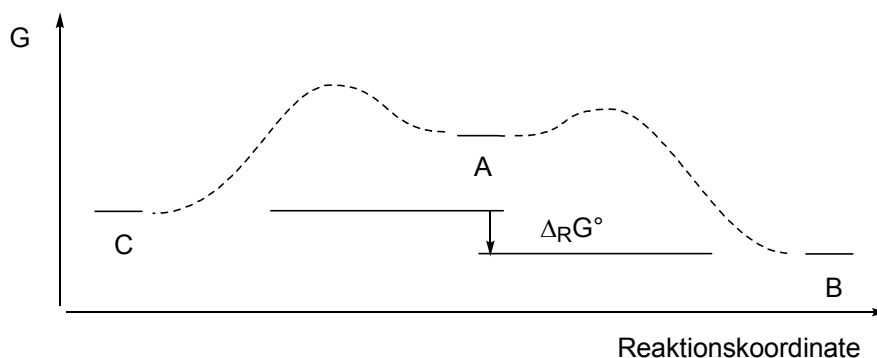
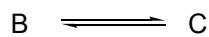
$$\Delta G^\ddagger = E_A - R \cdot T$$

0.1.2 Thermodynamische vs. kinetische Kontrolle

Kann ein Edukt A zu zwei verschiedenen Produkten B und C reagieren, so ist die Produktzusammensetzung entweder kinetisch oder thermodynamisch kontrolliert.

Fall 1:

Bei Reaktionen mit einer relativ niedrigen freien Aktivierungsenthalpie ($\sim \Delta G^\ddagger < 100 \text{ kJmol}^{-1}$) kann sich das Gleichgewicht einstellen:

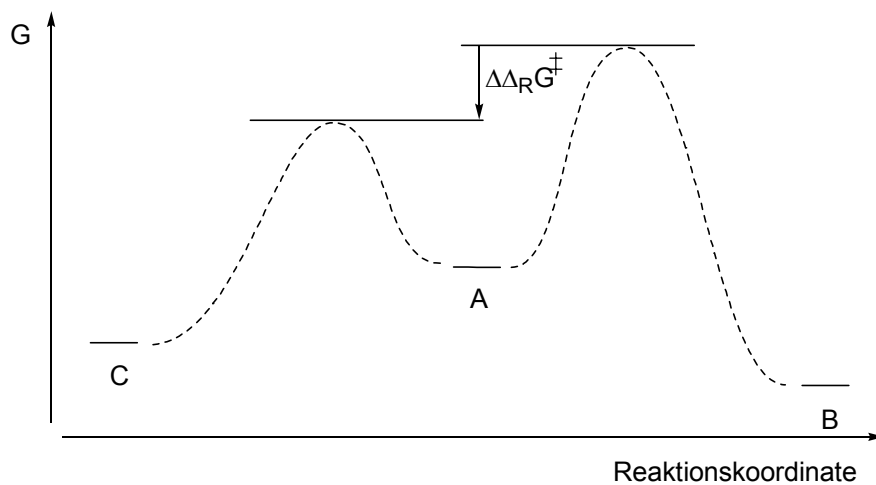


Edukt A reagiert zu B und C, aber auch die Rückreaktion findet statt und so kann B über A zu C reagieren und umgekehrt. Es stellt sich also ein Gleichgewicht zwischen A und B ein. Die Gleichgewichtslage ist durch das Massenwirkungsgesetz gegeben:

$$K = \frac{[B]}{[C]} = e^{-\frac{\Delta_R G^0}{RT}}$$

Fall 2:

Die freien Aktivierungsenthalpien der möglichen Reaktionen von A sind verhältnismäßig hoch. A reagiert zwar zu B und C, eine Rückreaktion findet jedoch nicht mehr statt.



Das Verhältnis von gebildetem B zu gebildetem C entspricht dem Verhältnis der jeweiligen Reaktionsgeschwindigkeiten. Aus der EYRING-Gleichung folgt die Produktzusammensetzung für Reaktionen unter kinetischer Kontrolle:

$$\frac{[B]}{[C]} = e^{-\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

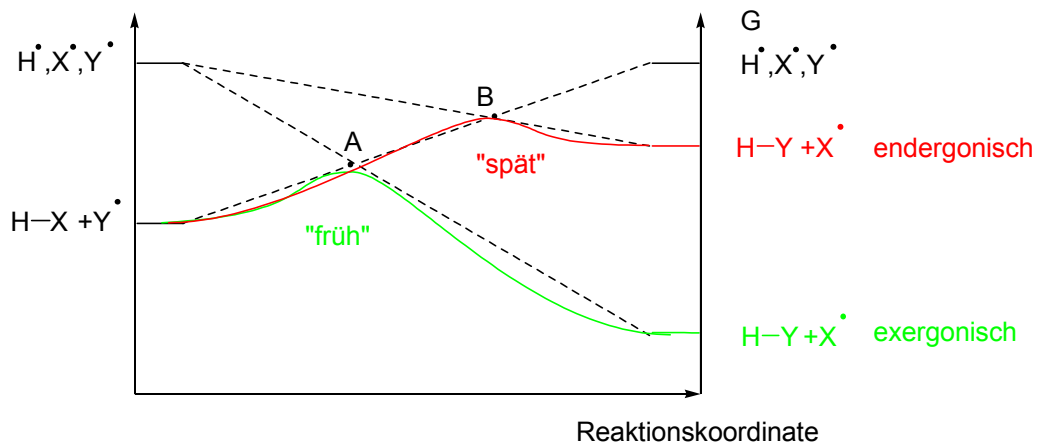
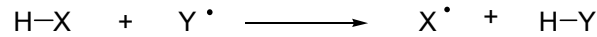
Man beachte, dass die kinetische Kontrolle durchaus zu einer der thermodynamischen Kontrolle entgegengesetzten Selektivität führen kann. Das Konzept der kinetischen Kontrolle wird im Labor sehr häufig angewandt. Nicht nur aus präparativer Sicht ist es ein zentrales Prinzip. Fast jede biochemische Reaktion läuft unter komplex austarierten kinetischen Bedingungen ab.

0.1.3 HAMMOND-Postulat

Das HAMMOND-Postulat macht Aussagen über die Eigenschaften von Molekülen im Übergangszustand. Mit „Eigenschaften“ ist hier die räumliche Anordnung der Atome genauso gemeint wie ihr elektronischer Zustand.

Das HAMMOND-Postulat lautet: Endergonische Reaktionen haben „frühe“, eduktähnliche Übergangszustände, exergonische Reaktionen haben „späte“, produktähnliche Übergangszustände.

Zur Erläuterung soll eine einfache Reaktion dienen:



Es handelt sich um eine radikalische Reaktion, in der ein Radikal Y ein Radikal X aus dem Molekül HX verdrängt. Die Energie der Edukte und der Produkte für den endergonischen (rot) und den exergonischen (grün) Fall sind eingetragen. Doch auf welchem Weg verläuft die Reaktion? Eine (unsinnige) Möglichkeit wäre die Zerlegung von HX in zwei Radikale und die „passende“ Rekombination der Radikale. Sowohl Zerlegung als auch Rekombination der Radikale sollten ohne Aktivierungsenergie verlaufen. Ihr Reaktionspfad ist im Diagramm gestrichelt angedeutet. Der Schnittpunkt der gestrichelten Linien ist in dieser stark vereinfachten Betrachtung der Übergangszustand des möglichen Reaktionspfad von Produkten zu Edukten. Dieser Schnittpunkt liegt bei einer endergonischen Reaktion weit links auf der Reaktionskoordinate, also dicht an den Edukten (früh). Bei exergonischen Reaktionen entsprechen dichter an den Produkten. Dementsprechend ähneln die Übergangszustände mehr den Produkten oder den Edukten.

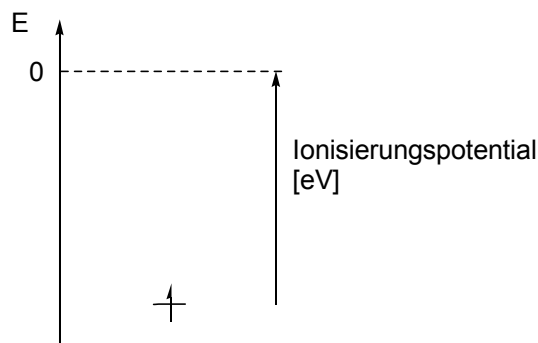
Das HAMMOND-Postulat erlaubt also Aussagen über die strukturellen oder elektronischen Eigenschaften des Übergangszustandes, der sich per Definition einer direkten Beobachtung durch Messung entzieht. Diese Aussagen helfen oft, Selektivitäten von Reaktionen vorherzusagen bzw. zu erklären.

0.2 Orbitalschemata

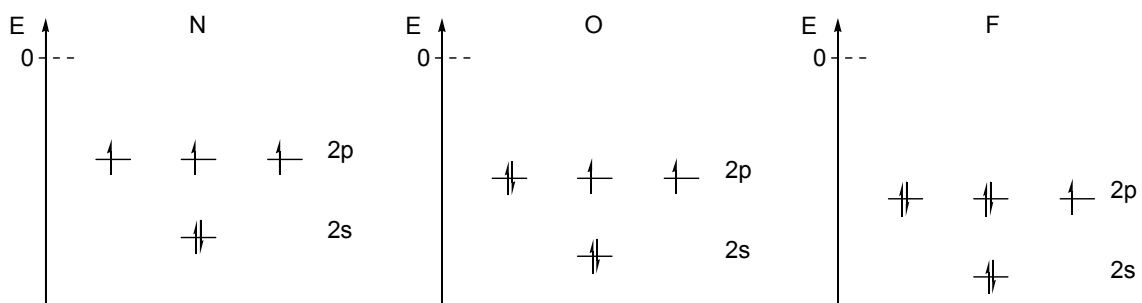
Die quantenmechanische Beschreibung eines Atoms oder eines Moleküls liefert Energieniveaus (Orbitalenergien), auf die die Elektronen des Atoms/Moleküls verteilt werden. Diese Energieniveaus bezeichnen das Ionisationspotential des entsprechenden Elektrons (Koopmans's Theorem). Gleichzeitig macht die Quantenmechanik Aussagen über die räumliche Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Elektrons. Die Wellenfunktion, die die Elektronenbewegung beschreibt, bezeichnet man als Orbital. Zur besseren Anschauung werden Orbitale oft durch den Raumbereich identifiziert, innerhalb dessen sich das oder die Elektronen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit aufhalten (z.B. 90 %). Ein Orbital kann prinzipiell zwei Elektronen entgegengesetzten Spins aufnehmen (Hundsche Regel).

0.2.1 Atomorbitale

Das einfachste Atom, das Wasserstoffatom, hat nur ein Elektron, das im Grundzustand das 1s Orbital besetzt.



Im He wird dieses 1s Orbital doppelt besetzt. Bei den folgenden Elementen wird die Besetzung mit dem 2s und den drei 2p Orbitalen weitergeführt. Dabei gilt folgende Energiereihe: $1s < 2s < 2p < 3s < 3p$. Innerhalb eines Satzes von isoenergetischen Orbitalen wird nach der Hundschen Regel jedes Orbital zunächst einfach besetzt:

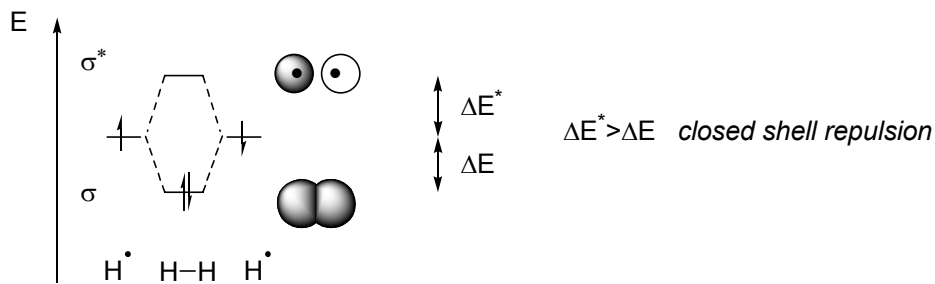


Je elektronegativer ein Element ist, desto tiefer liegen seine Atomorbitale, d.h. desto größer ist das Ionisierungspotential vergleichbarer Elektronen. Der Ausschnitt aus dem Periodensystem zeigt die Elektronegativitäten der in der organischen Chemie häufigen Hauptgruppenelemente nach PAULING:

H	2.2								He			
Li	Be	B	2.0	C	2.5	N	3.0	O	3.5	F	4.0	Ne
Na	Mg	Al		Si	1.8	P	2.1	S	2.5	Cl	3.0	Ar
K	Ca	Ga		Sn		As		Se		Br	2.8	Kr
Rb	Sr	In		Pb		Sb		Te		I	2.4	Xe

0.2.2 Molekülorbitale: LCAO-Methode

Zur quantenmechanische Betrachtung eines Moleküls muss man die Frage beantworten, wie sich ein Elektron im Feld mehrerer Kerne „bewegt“. Eine Möglichkeit der Beschreibung ist die LCAO-Methode (*linear combination of atomic orbitals*). Dabei bildet man Molekülorbitale durch lineare Kombination von Atomorbitalen. Die (+)-Linearkombination liefert bindende, die (-)-Linearkombination antibindende Atomorbitale. Bindende Atomorbital liegen energetisch tiefer als die sie bildenden Atomorbitale. Das System senkt durch ihre Besetzung seine Energie und geht deshalb eine Bindung ein.

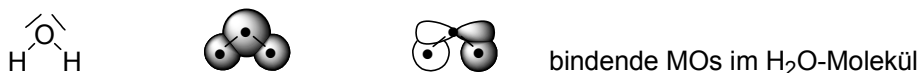


Die antibindende Wechselwirkung ist größer als die bindende. Das heißt, dass das System bei vollständiger Besetzung von bindenden und antibindenden Orbitalen seine Energie erhöhen würde. Dies wird als Abstoßung geschlossener Schalen (*closed shell repulsion*) bezeichnet. (Es gibt kein He_2 , He_2^+ dagegen existiert).

Im Gegensatz zur LCAO-Methode, die die Bindung jeweils paarweise zwischen zwei Atomen betrachtet, beschreibt die MO-Theorie das Elektron unter dem Einfluss aller Kerne des Moleküls. Dies liefert die Einelektronenwellenfunktion ϕ_i :

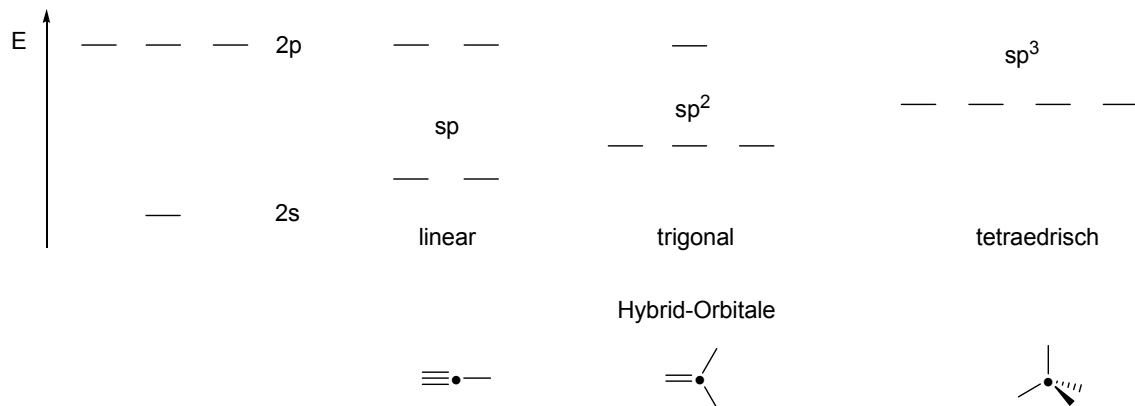
$$\phi_i = \sum_{\mu} c_{\mu,i} \cdot \chi_{\mu}$$

Bildlich kann man sich dies wiederum als Kombination verschiedener Atom-Orbitale zu Molekülorbitalen vorstellen. Beispiel Wasser:

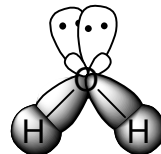


Ein weiteres wichtiges Konzept bei der Beschreibung von chemischen Bindungen in der organischen Chemie ist die Linearkombination von Atomorbitalen zu so genannten

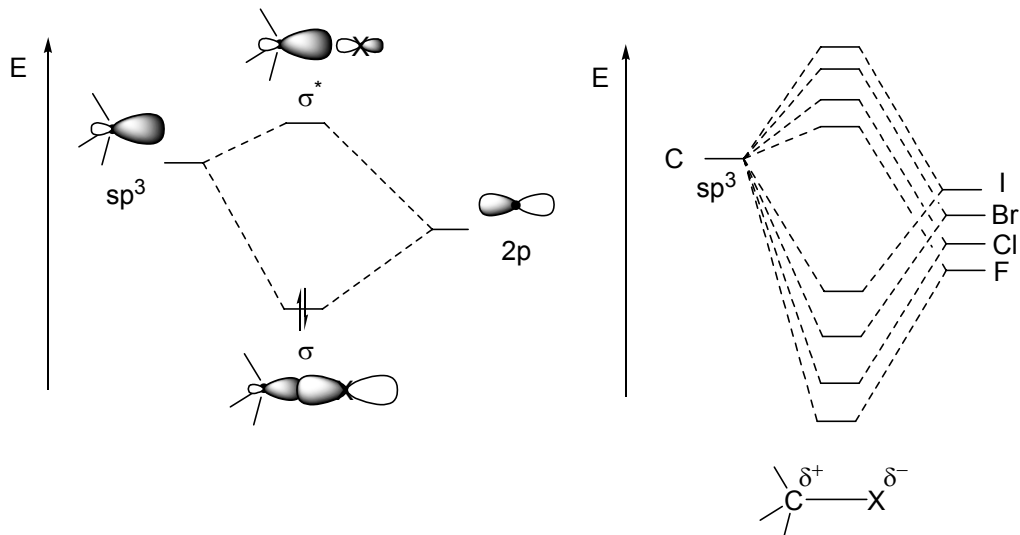
Hybridorbitalen. Diese werden dann nach LCAO zu MO's kombiniert. Damit lassen sich zum Beispiel die drei unterschiedlichen Bindungstypen, die der Kohlenstoff eingehen kann, beschreiben:



Analog erfolgt die Beschreibung des Wassers durch Hybridorbitale:

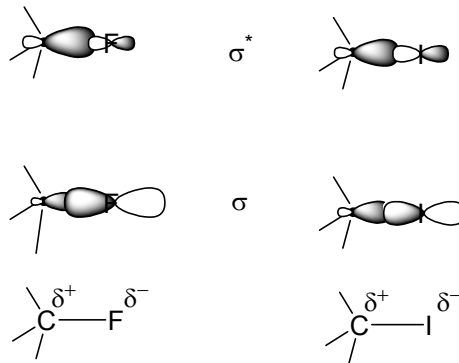


Für eine qualitative Beschreibung von Phänomenen reichen diese Überlegungen meist aus. Um die Wechselwirkung zweier Bindungspartner zu verdeutlichen kann man mit diesen Hybridorbitalen als „lokalisierte Molekülorbitale“ gut arbeiten. Beispiel C–X-Bindung:



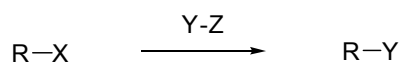
Die bindende Wechselwirkung wird umso stärker, je energetisch ähnlicher die Atomorbitale sich sind. Auch über den Anteil der beiden linearkombinierten Atomorbitale an der räumlichen Gestalt der Molekülorbitale kann man anhand dieser einfachen Modelle qualitative Aussagen machen. Ein Atomorbital leistet einen umso höheren Beitrag zum Molekülorbital, je energetisch ähnlicher es ihm ist: Das σ -MO einer C-F-Bindung ist energetisch näher am 2p-AO des Fluors als am sp^3 -AO des Kohlenstoffatoms. Es hat also einen größeren Orbitallappen am Fluor als am Kohlenstoffatom. Umgekehrt hat das

entsprechende σ^* -MO höhere Anteile des sp^3 -AO vom Kohlenstoffatom. In einer C-I-Bindung ist dieser Effekt weniger stark ausgeprägt, da sich die Elektronegativität beider Element weniger stark unterscheidet.



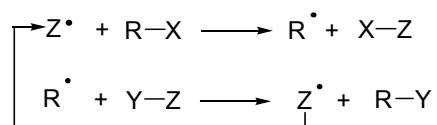
1 Radikalische Substitution

Eine Substitution ist der Austausch einer funktionellen Gruppe durch eine andere:

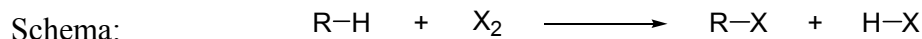


Wobei das Reagenz Y-Z als Überträger von Z dient.

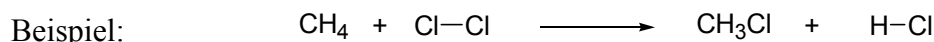
In einer radikalischen Substitution erfolgt dieser Austausch durch eine Kettenreaktion. Radikale sind die Intermediate dieser Reaktion. Zum Starten der Kette müssen durch einen Initiator zuerst Radikale gebildet werden. Diese greifen dann die R-X-Bindung an, wodurch ein Kohlenstoffradikal gebildet wird. Dieses greift nun wiederum die Y-Z-Bindung an, wodurch das gewünschte Substitutionsprodukt R-Y entsteht und ein neues Z-Radikal gebildet wird, das im nächsten Zyklus nun wiederum die R-X-Bindung angreifen kann. Dadurch wird das Fortpflanzen der Radikalkette gewährleistet.



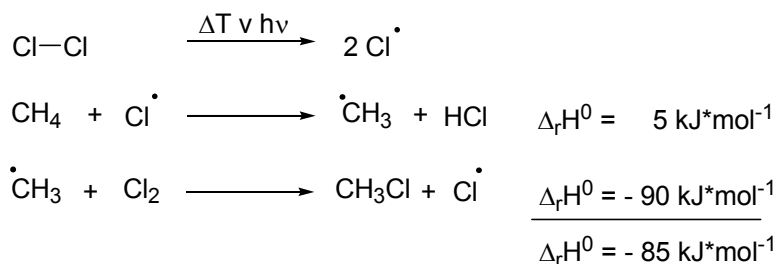
0.2 Halo-de-hydrogenierung



Ein Wasserstoffatom wird in einem radikalischen Mechanismus durch ein Halogen ersetzt.



Mechanismus:



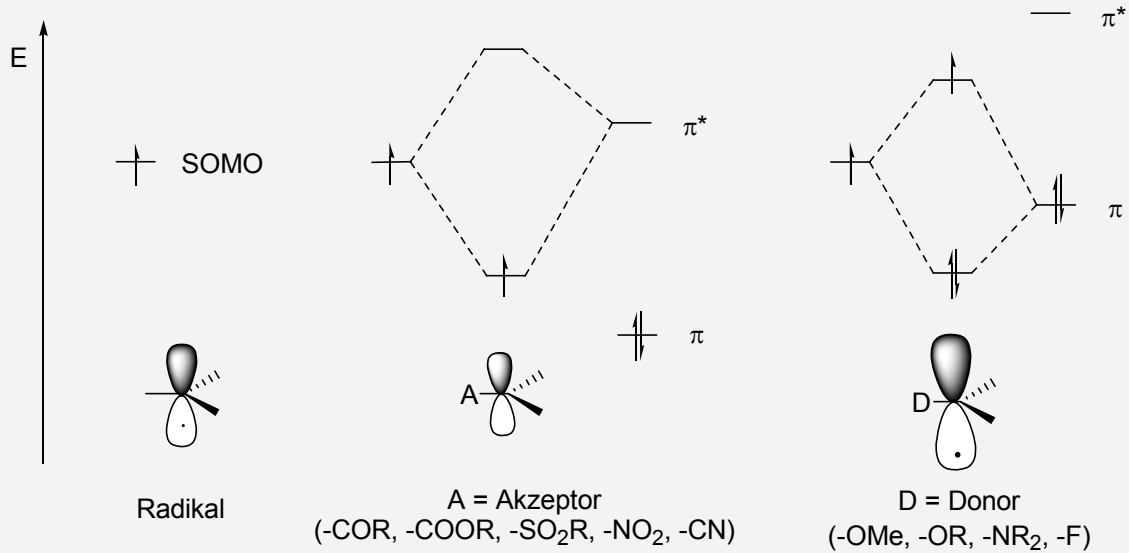
Der erste Schritt stellt die Startreaktion (Initiierung), also die Bildung der ersten Radikale durch Licht, Wärme oder Initiatoren, dar.

Die beiden nächsten Schritte sind die Kettenfortpflanzungsschritte (Propagation). Die Bildung der C-Cl-Bindung ist in diesem Fall stark exotherm, sie treibt die Reaktion an.

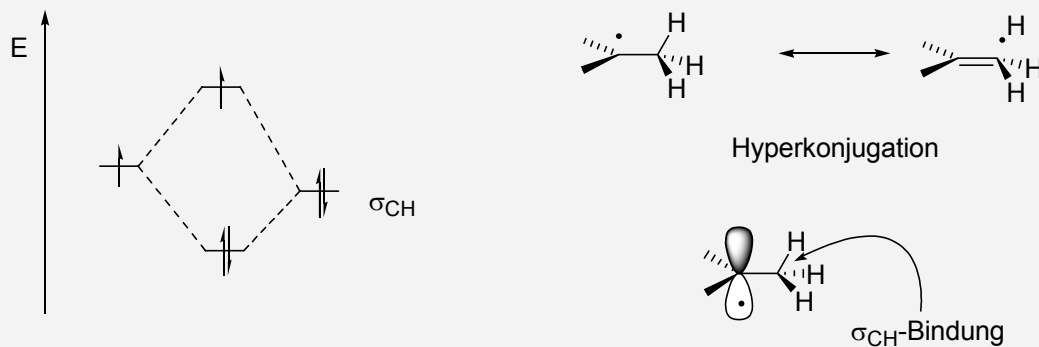
Um den Ablauf von Radikalreaktionen besser zu verstehen, muss man sich die Stabilitäten von Radikalen klar machen.

Exkurs: Stabilität von Radikalen des Kohlenstoffs

Kohlenstoffradikale können auf unterschiedliche Weise stabilisiert werden. Wechselwirkung des SOMO mit Orbitalen von Nachbarsubstituenten können zu einer Erhöhung der Stabilität führen.

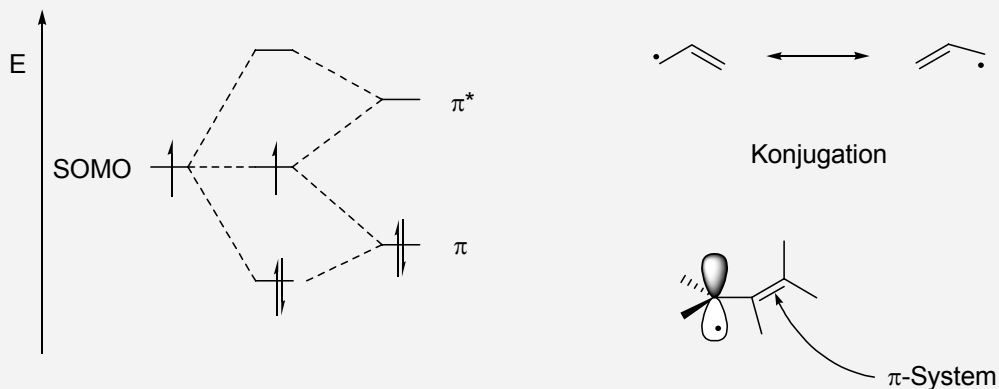


Akzeptor- bzw. Donorsubstituenten können mit ihrem π - bzw. ihrem π^* -Orbitalen mit dem SOMO wechselwirken und so zu seiner Stabilisierung beitragen. Auch durch Hyperkonjugation mit σ -Bindungen, beispielsweise einer CH₃-Gruppe, kann eine Stabilisierung erreicht werden:



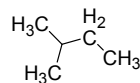
Deshalb sind tertiäre Kohlenstoffradikale (mit vielen benachbarten σ -Bindungen) stabiler als sekundäre und diese sind wiederum stabiler als primäre.

Die Wechselwirkung mit einer benachbarten Doppelbindung führt zu einer deutlichen Stabilisierung. Ein Radikal in Nachbarstellung zu einer Doppelbindung bezeichnet man auch als Allyl-Radikal.

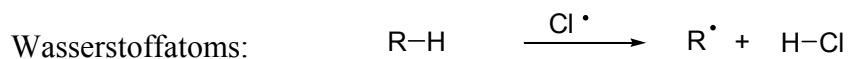


1.1.1 Selektivität

Im Normalfall sind bei einer radikalischen Halo-de-hydrogenierung verschiedene Wasserstoffatome vorhanden, die reagieren können. Da man gezielt bestimmte Wasserstoffatome substituieren will, ist eine Selektivitätsbetrachtung wichtig. Diese soll anhand der Chlorierung von Isopentan durchgeführt werden:



Es sind im Isopentan neun primäre, zwei sekundäre und ein tertiäres Wasserstoffatom vorhanden. Der folgende Überblick zeigt die Energiebilanz für die Substitution je eines

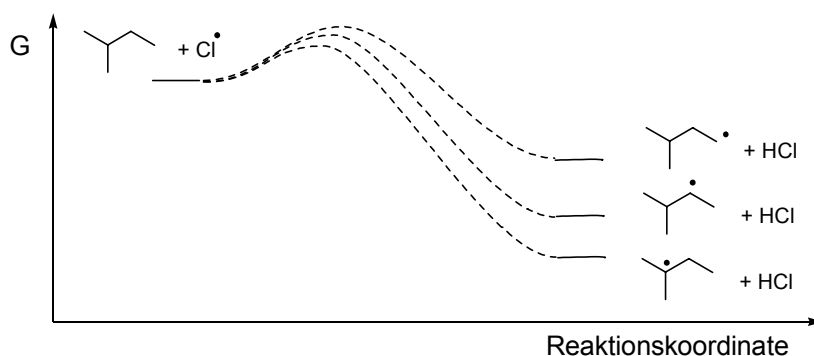


primäres Wasserstoffatom: $\Delta_{\text{RH}}^0 = -17 \text{ kJ/mol}$

sekundäres Wasserstoffatom: $\Delta_{\text{RH}}^0 = -32 \text{ kJ/mol}$

tertiäres Wasserstoffatom: $\Delta_{\text{RH}}^0 = -43 \text{ kJ/mol}$

Das BELL-EVANS-POLANYI-Theorem besagt nun, dass bei analog verlaufenden Reaktionen diejenige am schnellsten verläuft, die das thermodynamisch stabilste Produkt liefert. Man kann sich das anschaulich am Energieprofil klar machen:



Der Reaktionsweg, der zum stabilsten Radikal führt, hat die niedrigste Aktivierungsbarriere und verläuft somit am schnellsten. Die Substitution am tertiären Wasserstoffatom führt zum energetisch günstigsten Radikal. Die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der radikalischen Substitution mit Chlor sind:

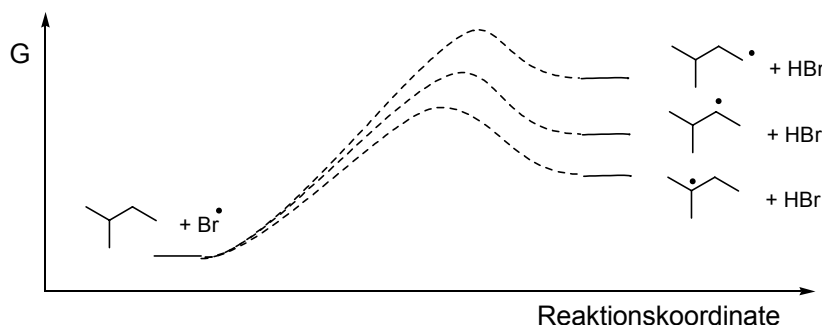
primäres Wasserstoffatom: $k_{\text{rel}} = 1$

sekundäres Wasserstoffatom: $k_{\text{rel}} = 3,3$

tertiäres Wasserstoffatom: $k_{\text{rel}} = 4,4$

Diese Unterschiede der Reaktionsgeschwindigkeiten reichen für eine selektive Reaktionsführung nicht aus. Man erhält ein Produktgemisch.

Will man größere Selektivität erreichen, müssen die Energieunterschiede der Übergangszustände erhöht werden. Die ÜZ müssen mehr den Kohlenstoffradikalen (die energetisch erhebliche Differenzen aufweisen) ähneln als dem Edukt. Dies ist nach dem HAMMOND-Postulat für endotherme Reaktionsschritte der Fall: In endothermen Prozessen ist der ÜZ den Produkten ähnlicher als den Edukten (man spricht von einem „späten ÜZ“). Ein solcher endothermer Schritt findet bei der Bromierung von Isopentan statt. Die Weiterreaktion der gebildeten Kohlenstoffradikale ist vergleichsweise schnell und hat deshalb auf die Selektivität keinen Einfluss mehr.



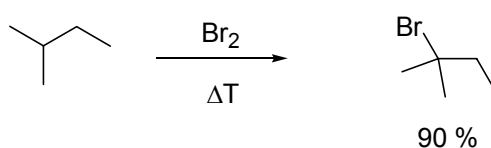
Durch die größeren Energieunterschiede der Übergangszustände der Substitution verläuft diese mit Brom wesentlich selektiver, wie ein Vergleich der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten zeigt:

primäres Wasserstoffatom: $k_{\text{rel}} = 1$

sekundäres Wasserstoffatom: $k_{\text{rel}} = 79$

tertiäres Wasserstoffatom: $k_{\text{rel}} = 2000$

Diese hohe Selektivität ist für präparatives Arbeiten im Labor geeignet:



Diese Diskussion verdeutlicht zwei wichtige Prinzipien:

a) Produktkontrolle:

Bei ähnlichen Reaktionen hat das stabilste Produkt auch die niedrigste Aktivierungsenergie und bildet sich deshalb bevorzugt.

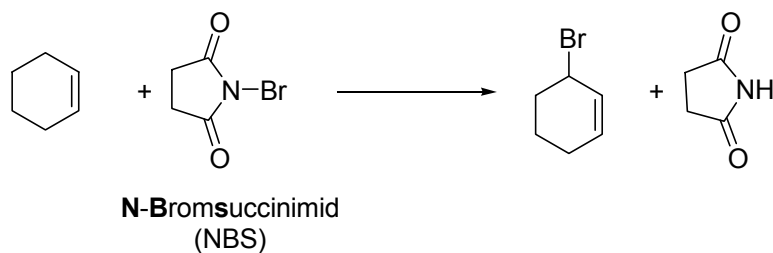
b) Reaktivitäts-Selektivitäts-Prinzip:

Hoch reaktive Reagenzien führen zu stark exothermen Reaktionen und damit zu frühen ÜZ. In einem frühen ÜZ spielt die Energiedifferenz der entstehenden Produkte eine untergeordnete Rolle: Das reaktivere Reagenz ist unselektiver.

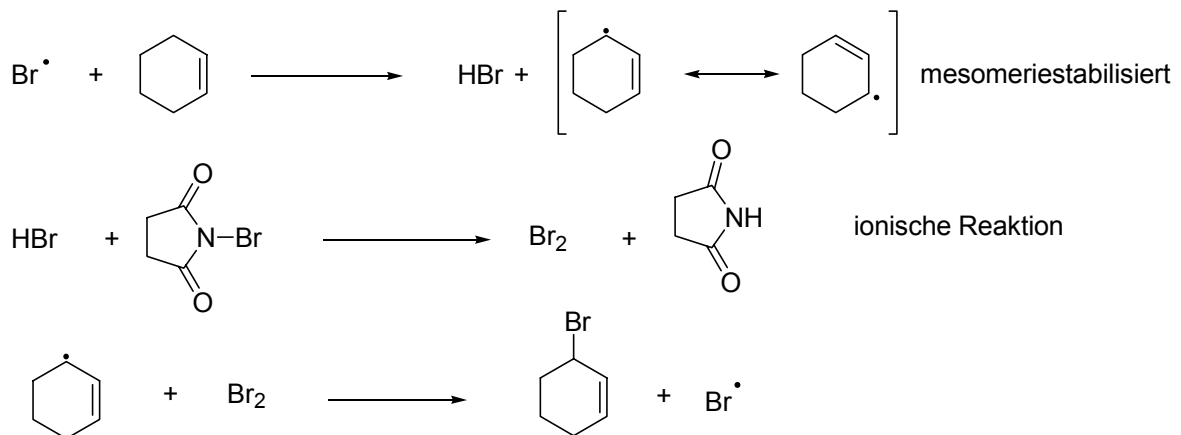
1.1.2 Wohl-Ziegler Bromierung

Anwendung: Allylische Substitution

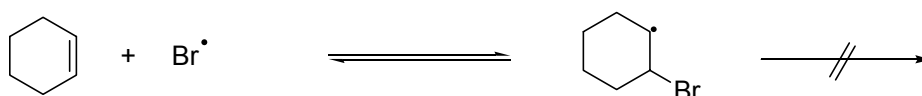
Beispiel:



Prinzip:



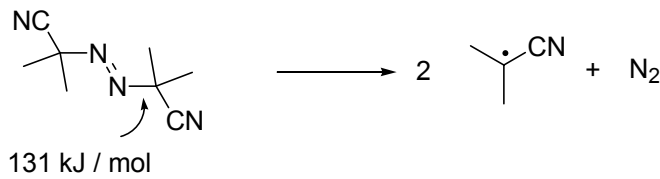
Nebenreaktion:



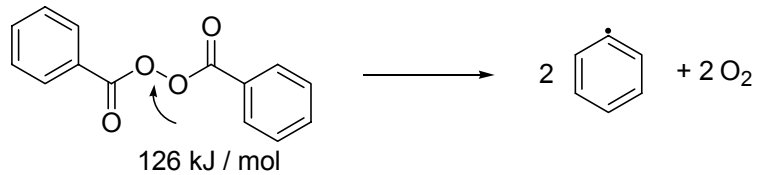
NBS dient als Br_2 -Quelle, die durch Reaktion mit HBr nur soviel Brom nachbildet, wie in der Reaktion verbraucht wurde. Bei Verwendung von reinem Brom würde die noch nicht besprochene Addition an die Doppelbindung erfolgen.

Außer Licht und Hitze werden eine Reihe chemischer Initiatoren für die Radikalbildung verwendet. Zwei weit verbreitete sollte man kennen:

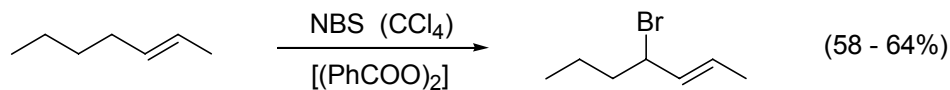
Azoisobutyronitril (AIBN):



Dibenzoylperoxid:

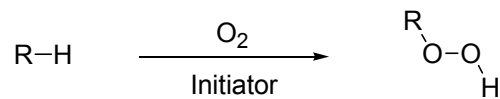


Reaktionsbeispiel:

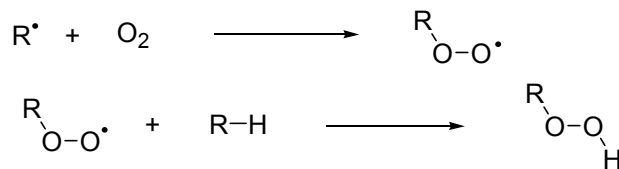


1.2 Autoxidation

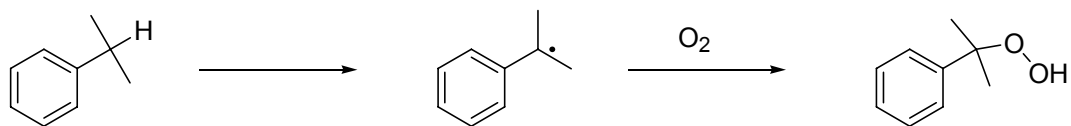
Prinzip:



Mechanismus:



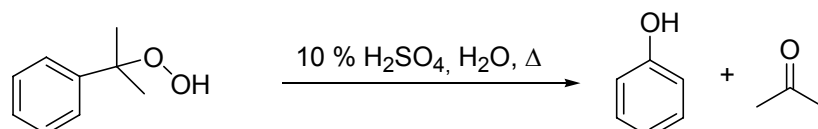
Beispiel:



1-Methylethylbenzol
(Isopropylbenzol oder
Cumol)

1-Methyl-1-phenylhydroperoxid
(Cumolhydroperoxid)

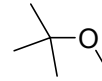
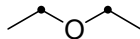
Diese Reaktion ist auch der wesentliche Schritt bei der technischen Darstellung von Phenol und Aceton (Cumolhydroperoxid-Verfahren). Durch säurekatalysierte Umlagerung entstehen diese aus dem Cumolhydroperoxid:



Die radikalische Autoxidation ist auch für die Bildung der Peroxide in Ethern (Diethylether, Tetrahydrofuran (THF)) verantwortlich:



THF



Tertbutylmethylether

tert-Butylmethylether („Plus-Minus-Ether“) ist weniger anfällig für Peroxidbildung, weil er keine durch Autoxidation leicht abstrahierbaren Wasserstoffatome besitzt.

1.3 Entfernung funktioneller Gruppen

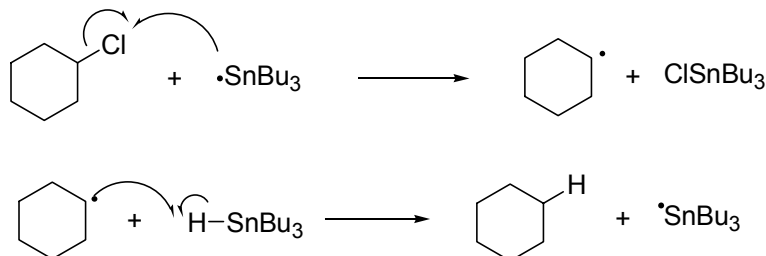
Mittels radikalischer Substitution können auch funktionelle Gruppen entfernt werden. Beispielsweise können durch eine Hydro-de-halogenierung Halogenfunktionen entfernt werden.

Reagenz: Bu_3SnH (Tributylzinnhydrid), als weniger giftiger Ersatz auch $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ oder R_3SiH . (TMS = Trimethylsilyl-..)

Schema:

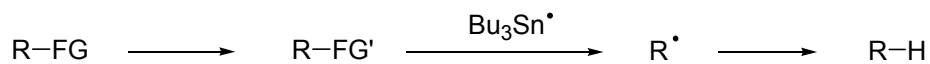


Beispiel:

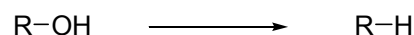


BARTON-McCOMBIE-Reaktion:

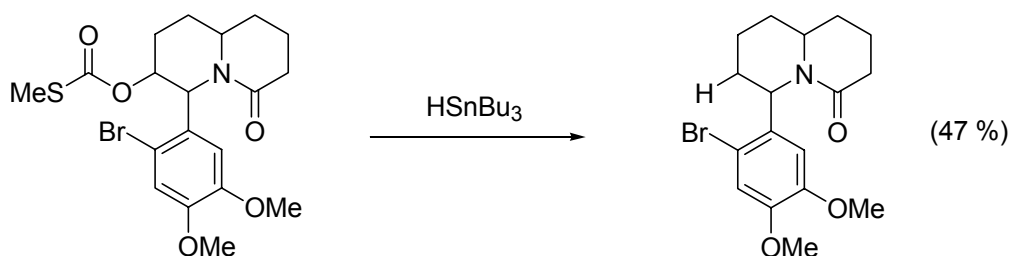
Die BARTON-McCOMBIE-Reaktion ist eine nützliche Reaktion, um Alkoholfunktionen zu entfernen, also eine Hydro-de-hydroxylierungsreaktion:



Die BARTON-McCOMBIE-Reaktion funktioniert besonders gut an sekundären Alkoholen:



Beispiel:

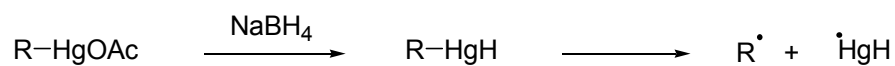


1.4 Weitere Methoden zur Radikalerzeugung

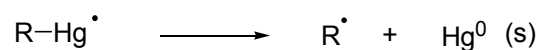
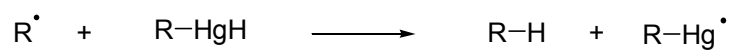
(a) Demercurierung

Die labile R-Hg Bindung kann ebenfalls zur Erzeugung von Radikalen benutzt werden:

Start:

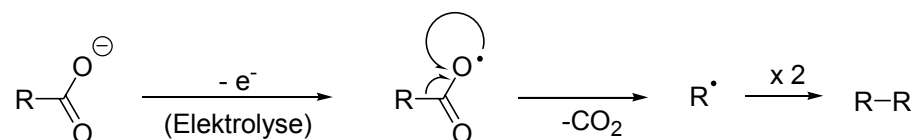


Kette:



(b) KOLBE-Elektrolyse

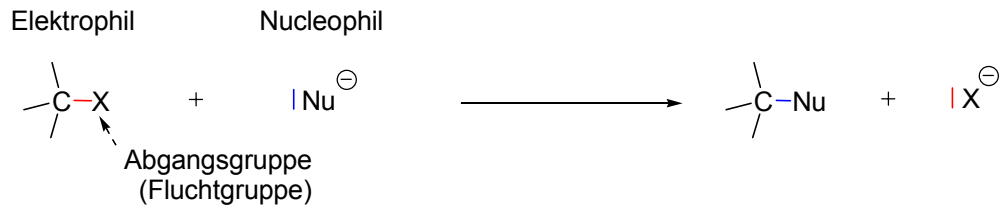
Bei der Elektrolyse von Carboxylaten findet an der Anode eine Dimerisierung statt:



2 Nucleophile Substitution

Die nucleophile Substitution ist eine der häufigsten Reaktion am gesättigten Kohlenstoffatom.

Sie folgt dem Schema:



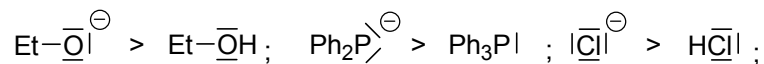
Ein als Nucleophil bezeichnetes Teilchen verdrängt die Fluchtgruppe eines Elektrophils.

2.1 Nucleophilie und Basizität

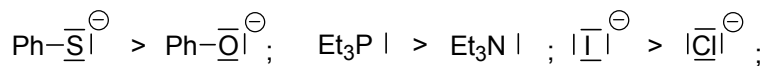
Ein gutes Nucleophil muss ein guter Elektronenpaardonor und damit eine Lewis-Base sein.

Die Nucleophilie von negativ geladenen Zentralatomen ist höher, als die von ungeladenen Zentralatomen. Mit steigender Elektronegativität sinkt die Nucleophile einer Spezies:

a) Zunahme der Nucleophile mit der Ladung:



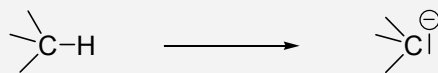
b) Zunahme der Nucleophile mit niedrigerer Elektronegativität:



Die Nucleophilie muss nicht zwangsläufig von einem Heteroatom ausgehen. Auch Carbanionen können als Nucleophile reagieren.

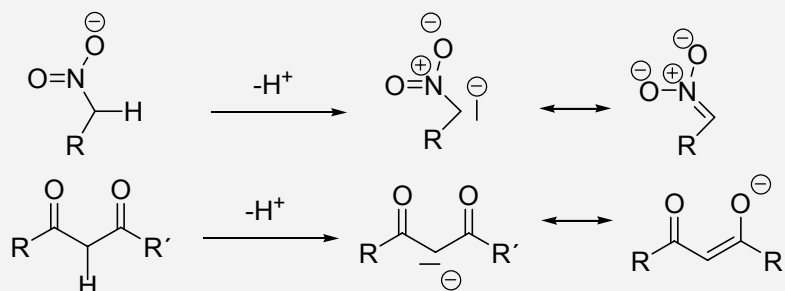
Exkurs: Erzeugung von Carbanionen

Allgemein:



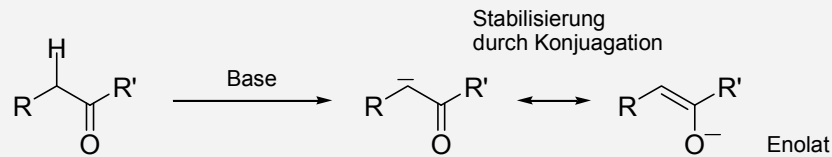
CH-Säuren: $\text{pK}_a < 16$

Wasserstoffatome an einem in α -Stellung mit einem starken oder mehreren Elektronenakzeptoren substituierten Kohlenstoffatom sind acide. Beispiele hierfür sind Nitroalkane oder 1,3-Dicarbonylverbindungen.



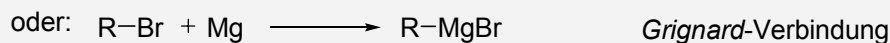
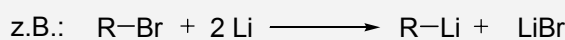
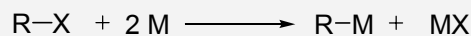
schwach CH-acide Verbindungen: $16 < pK_a < 30$

Dazu zählen zum Beispiel die Carbonylverbindungen. Sie sind α -ständig durch starke Basen deprotonierbar, da das entstehende Carbanion mesomeriestabilisiert ist:

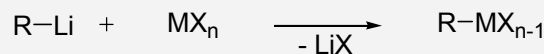


Kohlenwasserstoffe: $pK_a > 30$

Diese Verbindungen sind kaum mehr durch Deprotonierung in Kohlenstoffnucleophile zu überführen. Besser eignet sich hierfür reduktive Metallierungen (z.B. GRIGNARD-Reaktion):

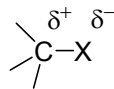


Verschiedene Organo-Metall-Reagentien sind durch Ummetallierung zugänglich:



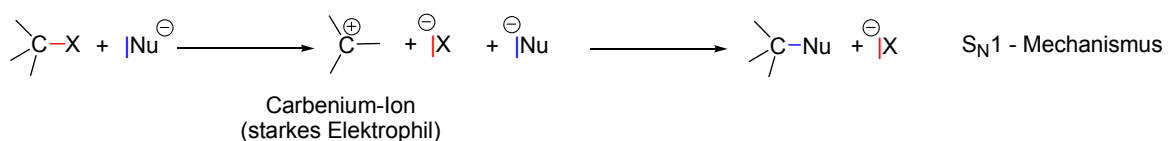
2.2 Elektrophilie und nucleophiler Angriff

Als elektrophiles Zentrum fungieren Atome mit positiver Partiaalladung. Kohlenstoffelektrophile sind mit einem elektronegativeren Element/Rest X substituiert. X fungiert in der nucleophilen Substitution als Abgangsgruppe.



Für den Ablauf der nucleophilen Substitution sind prinzipiell drei Mechanismen vorstellbar:

a) Bindungsbruch vor Bindungsbildung:



b) Simultaner Verlauf von Bindungsbruch und Bindungsbildung:



c) Bindungsbildung vor Bindungsbruch:

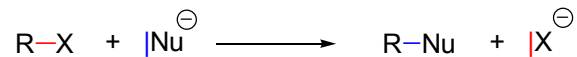
Dies ist im Fall von sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffnucleophilen nicht möglich, da hierbei ein fünfbindiger Kohlenstoff entstünde. Für Elemente aus höheren Perioden, für die die Oktettregel nicht mehr streng gilt, werden solche Mechanismen allerdings formuliert.

2.3 Substitution nach einem S_N2-Mechanismus

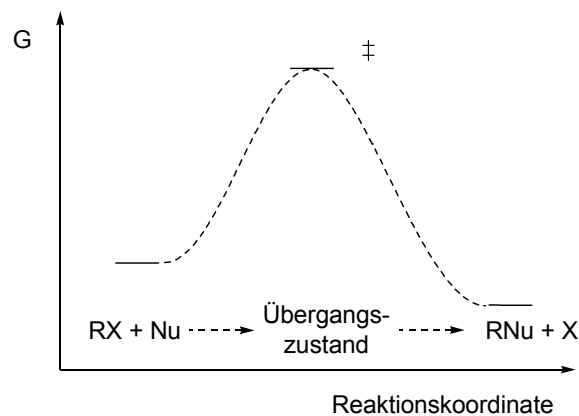
Als S_N2-Reaktion bezeichnet man Reaktionen des oben geschilderten Typs b): Bindungsbildung und Bindungsspaltung erfolgen simultan.

2.3.1 Kinetik der S_N2-Reaktion

Bindungsbildung und Bindungsspaltung erfolgen simultan in einem Schritt. Damit handelt es sich um eine Elementarreaktion des allgemeinen Typs:



Elektrophil und Nucleophil gehen über einen einzigen Übergangszustand in das Substitutionsprodukt über.



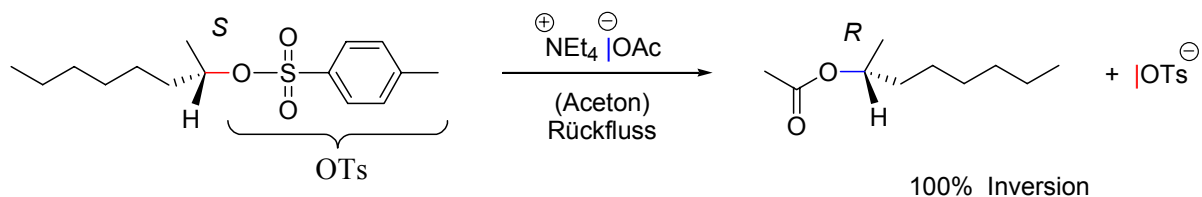
Diese Elementarreaktion ist bimolekular. Das Geschwindigkeitsgesetz einer solchen Reaktion lautet:

$$v \sim [\text{RX}] \text{ und } v \sim [\text{Nu}^-] \Rightarrow v = k \cdot \underbrace{[\text{RX}] \cdot [\text{Nu}^-]}_{2. \text{ Ordnung}}$$

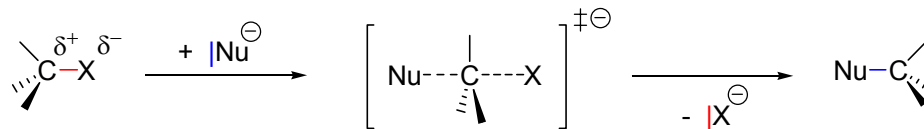
S_N2 steht für eine **bimolekulare nucleophile Substitution**.

2.3.2 Der Übergangszustand

S_N2-Reaktionen verlaufen stereospezifisch. Enantiomerenreine Elektrophile reagieren unter Inversion der Konfiguration:



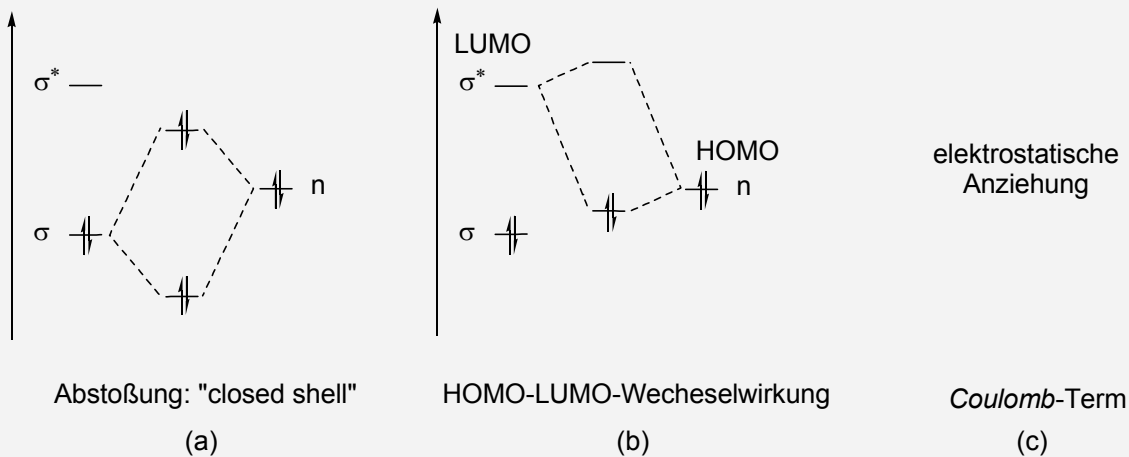
Dieser Befund kann mit einem Rückseitenangriff des Nucleophils an das elektrophile Zentrum erklärt werden:



Dabei klappen die Substituenten des elektrophilen Zentrums in Richtung der das Molekül verlassenden Fluchtgruppe um (WALDENsche-Umkehr).

Exkurs: KLOPMAN-SALEM-Gleichung

Die Grenzorbitaltheorie ermöglicht eine Voraussage über den Reaktionsverlauf ausgehend von den Edukten (vergl.: Fleming, Ian: Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, Wiley-VCH, Weinheim 1990). Die dazu notwendige Abschätzung der Aktivierungsenergie verschiedener möglicher Übergangszustände ist mit der KLOPMAN-SALEM-Gleichung möglich.



Die KLOPMAN-SALEM-Gleichung betrachtet drei Wechselwirkungen zwischen zwei reagierenden Molekülen: Die *closed shell repulsion*, die HOMO-LUMO-Wechselwirkung und die COULOMB-Wechselwirkung. Die Aktivierungsenergie einer Reaktion wird als Summe dieser drei Wechselwirkung betrachtet.

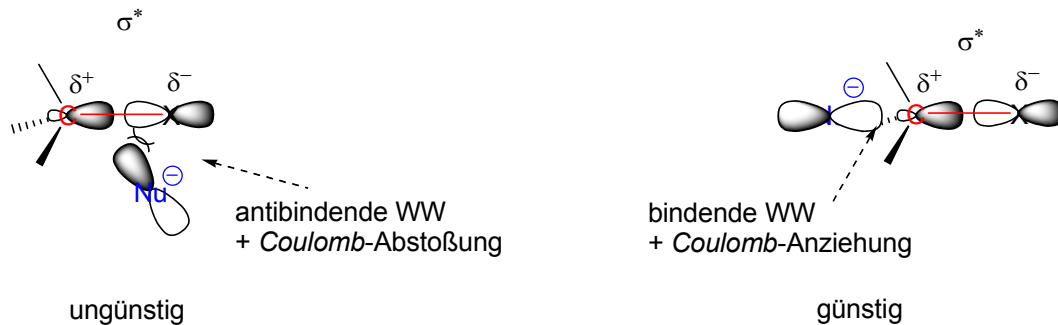
Die *closed shell repulsion* ist immer ein positiver (und meist verhältnismäßig großer) Beitrag zur Aktivierungsenergie. Allerdings ist dieser Term für verschiedene alternative Reaktionswege meist sehr ähnlich.

Die HOMO-LUMO-Wechselwirkung und der COULOMB-Term unterscheiden sich für verschiedene Reaktionswege oft deutlich, so dass durch ihre Betrachtung chemielektivitäten vorhergesagt werden können.

Als Nucleophil hat Nu^- ein verhältnismäßig hoch liegendes HOMO, das sowohl mit dem LUMO als auch mit dem HOMO des Elektrophils wechselwirken kann. Durch HOMO-HOMO-Wechselwirkung wird keinerlei Energie gewonnen. Im Gegenteil, die Absenkung der Energie durch die bindende Wechselwirkung ist schwächer, als die Anhebung durch die antibindende Wechselwirkung (*closed shell repulsion*). Die HOMO-LUMO-Wechselwirkung

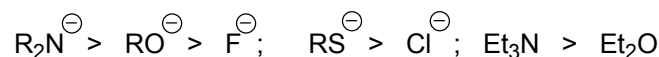
hingegen senkt die Energie des Gesamtsystems. Zusätzlich tritt zwischen dem geladenen Nu⁻ und der polarisierten C-X-Bindung noch eine COULOMB-Wechselwirkung auf.

Die drei betrachteten Wechselwirkungen sind jeweils gerichtet (C-X ist ein Dipol, also ist in diesem Falle auch die COULOMB-Wechselwirkung gerichtet!). Es ergeben sich zwei Angriffsmöglichkeiten für das p-Orbital des Nucleophils:

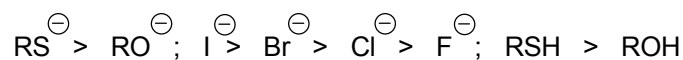


Im Fall des Vorderseitenangriffs tritt eine antibindende HOMO-LUMO-Wechselwirkung und eine COULOMB-Abstoßung zwischen Nucleophil und X-Atom auf. Beim Rückseitenangriff hingegen verstärken sich bindende Wechselwirkung und COULOMB-Term.

Auch die im Kapitel 2.1 aufgestellte Reihe der Nucleophilie lässt sich aus Orbital-Überlegungen ableiten. Die Qualität eines Nucleophils erhöht sich mit zunehmender Wechselwirkung seines HOMOs und dem LUMO des Elektrophils. Wechselwirkungen zwischen Orbitalen sind besonders hoch, wenn ihre Energie ähnlich ist. Gute Nucleophile haben also hohe HOMO-Energien. Damit sinkt in einer Periode die Nucleophilie von links nach rechts ab:



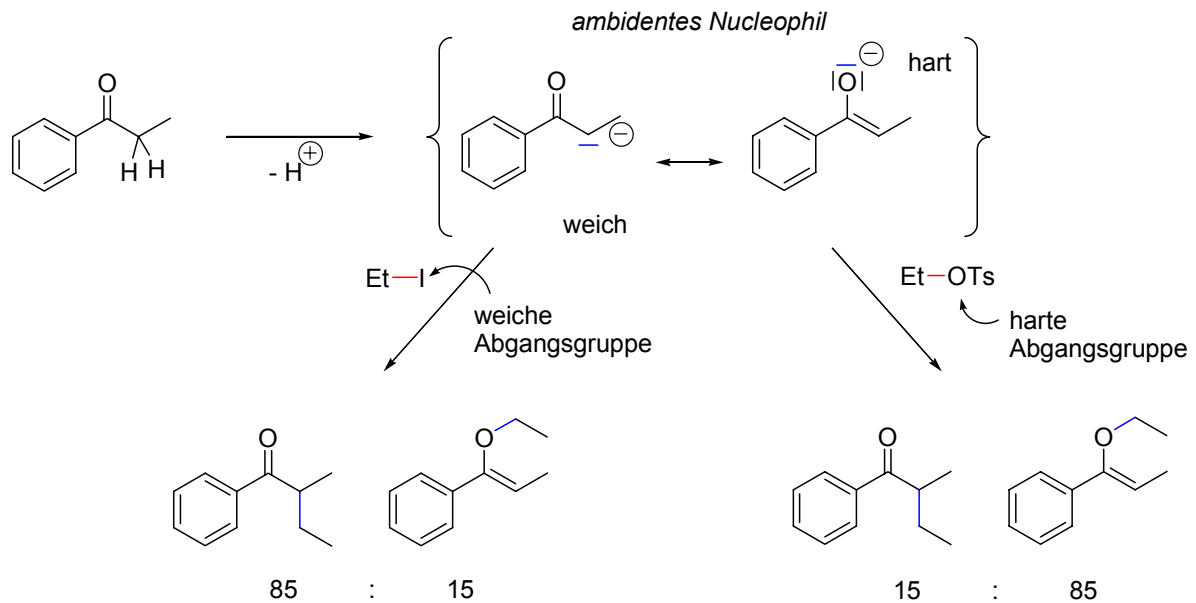
Senkrecht dazu, also innerhalb einer Gruppe nimmt die Nucleophilie beim Gang zu den Elementen mit höherer Ordnungszahl zu:



2.3.3 Weiche und harte Nucleophile

Aus der anorganischen Chemie kennt man das Prinzip der harten und schwachen Säuren und Basen (HSAB = **h**ard and **s**oft **a**cids and **b**ases). Als hart werden Säuren und Basen angesehen, die eine hohe Ladungsdichte und eine geringe Polarisierbarkeit besitzen. Weiche Säuren und Basen hingegen sind sehr gut polarisierbar. Bevorzugt reagieren weiche LEWIS-Basen mit weichen LEWIS-Säuren und harte LEWIS-Basen mit harten LEWIS-Säuren. Ein Analogon hierzu findet sich in der Reaktivität von Nucleophilen. Auch hier nimmt die Härte mit abnehmender Polarisierbarkeit und zunehmender Ladung des nucleophilen Zentrums zu.

Beispiel:

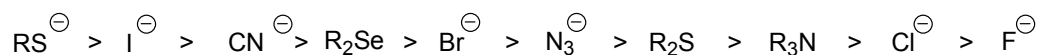


Es zeigt sich, dass analog dem HSAB-Prinzip ein hartes Nucleophil bevorzugt mit einem Elektrophil reagiert, das eine harte Abgangsgruppe trägt. Die Polarität der C-X Bindung und damit die COULOMB-Wechselwirkung steigt mit der Härte der Abgangsgruppe. Harte Nucleophile sind nach Grenzorbitalüberlegungen schlechte Nucleophile (zum Beispiel F^-). Sie haben ein sehr tief liegendes HOMO und damit nur eine schwache Wechselwirkung mit dem σ^* -Orbital des Nucleophils. Auf der anderen Seite kommt dem COULOMB-Term eine entscheidende Rolle bei der Reaktion harter Nucleophile zu, man spricht von Ladungskontrolle.

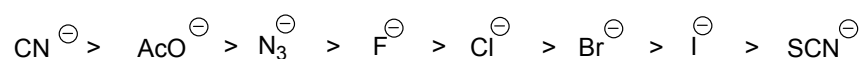
Bei weichen Nucleophilen mit hoch liegenden HOMO spielt der COULOMB-Term eine untergeordnete Rolle. Die Reaktivität ist hauptsächlich Resultat einer guten HOMO-LUMO-Wechselwirkung. Man spricht von Orbitalkontrolle.

2.3.4 Lösungsmiteleinfluss

Die Reaktivität eines Nucleophils hängt auch von seiner Solvathülle ab. In protischen (z.B. Alkoholen) oder gut koordinierenden Lösungsmitteln (Ether, Dichlormethan) finden wir eine Reaktivitätsreihe wieder, die wir aus vorangegangenen Überlegungen bereits kennen:



Verwendet man allerdings dipolar aprotische Lösungsmittel, die die Nucleophilie nicht durch eine Hülle aus Wasserstoffbrückenbindungen dämpfen, so wird die Reaktivität erhöht. Da harte Nucleophile besonders gut Wasserstoffbrückenbindungen bilden, steigt ihre Reaktivität in dipolar aprotischen Lösungsmitteln überproportional stark an. Das führt dazu, dass sich die Reaktivitätsreihe teilweise (Halogenide!) umkehrt.

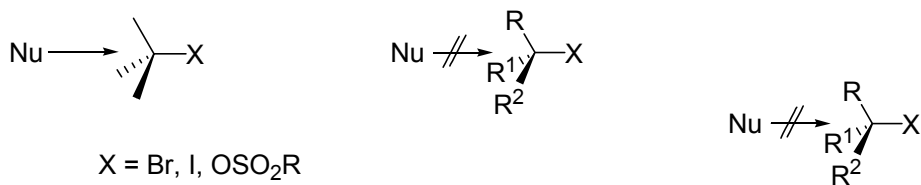


Typische dipolar aprotische Lösungsmittel sind *N,N*-Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylsulfoxid (DMSO).

2.3.5 Elektrophile

Als Elektrophile verwendet man in der S_N2 -Reaktion zumeist Halogenide und Pseudohalogenide. Die Elektrophilie korreliert mit der Stabilität der austretenden Abgangsgruppe X^- .

Es gibt eine Limitierung für die Auswahl der Elektrophile. Das Nucleophil muss beim Angriff an den rückseitigen Substituenten des Kohlenstoffelektrophils vorbei. Wegen sterisch ungünstiger Wechselwirkungen gibt es daher keine S_N2 -Reaktionen an tertiären Kohlenstoffatom.

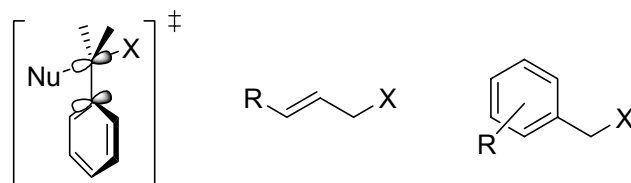


Dass der Rückseitenangriff empfindlich auf große Substituenten reagiert, soll das folgende Beispiel zeigen:



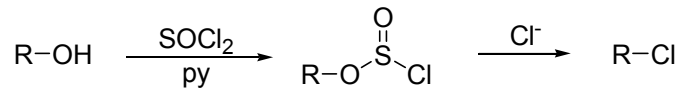
Das in Nachbarschaft zum reaktiven Zentrum *tert*-Butyl-substituierte Substrat reagiert um vier Größenordnungen langsamer.

Die Reaktivität eines Elektrophils für einen S_N2 -Mechanismus erhöht sich durch Konjugation. Dies beruht auf einer Stabilisierung des Übergangszustandes. Aus Grenzorbitalsicht ist die σ^* -Energie (=LUMO!) des Elektrophils in konjugierten Systemen gesenkt. Damit wird die HOMO-LUMO-Wechselwirkung verstärkt.



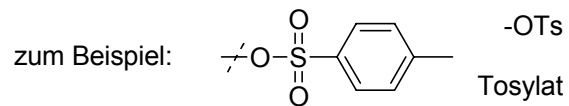
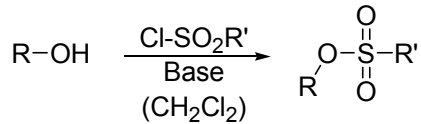
Elektrophile werden oft aus den entsprechenden Alkoholen hergestellt. Man ersetzt die OH-Funktion entweder ganz oder aktiviert sie zum Beispiel als Sulfonsäureester:

- a) mit Thionylchlorid oder PBr_3

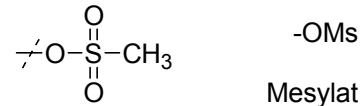


analog: PF₃, PBr₃, P + X₂

b) Aktivierung als Sulfonsäureester

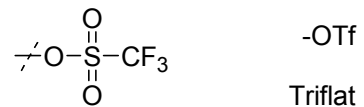
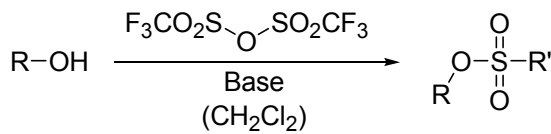


Base: Pyridin = (py)



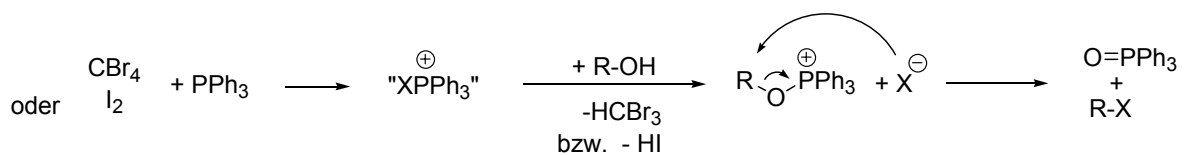
Base: Triethylamin = (NEt₃)

oder

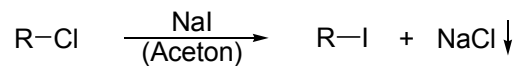


Base: Pyridin = (py)

c) APPEL-Reaktion

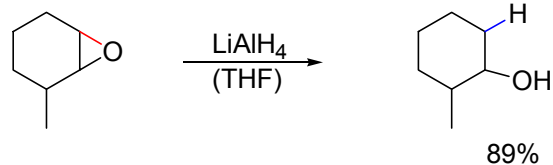
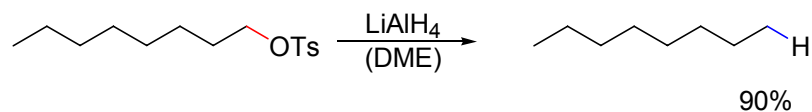


d) FINKELSTEIN-Reaktion



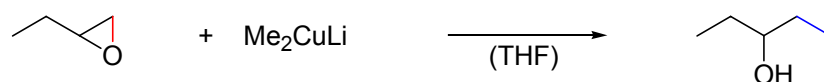
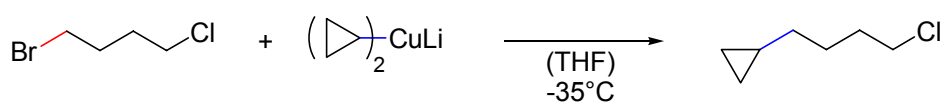
2.3.6 Ausgewählte Reaktionen

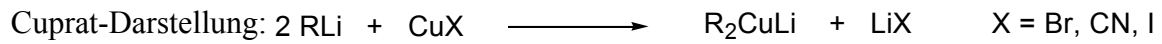
a) Substitution durch Hydriddonoren



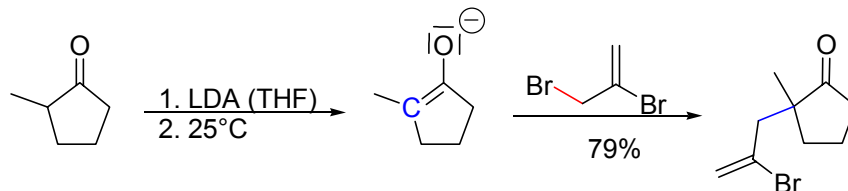
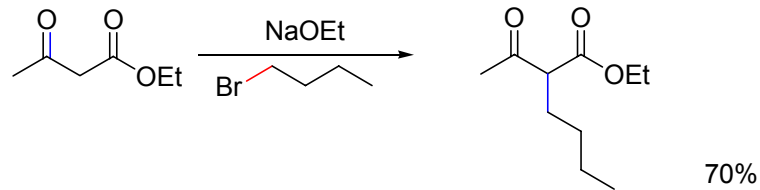
andere „H⁻“-Überträger: NaBH₄ < LiAlH₄ < LiEt₃BH

b) Alkylnucleophile

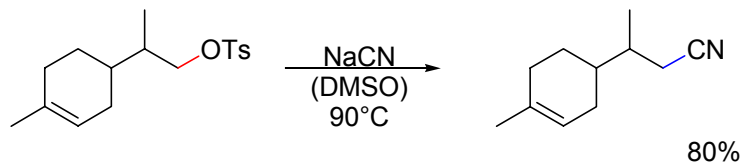




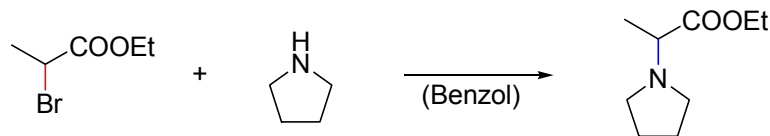
c) CH-acide Verbindungen



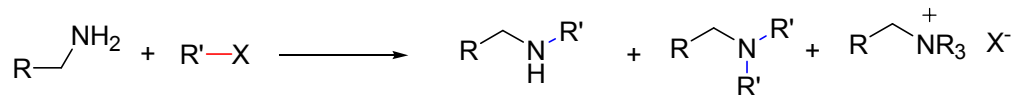
d) KOLBE-Nitrilsynthese



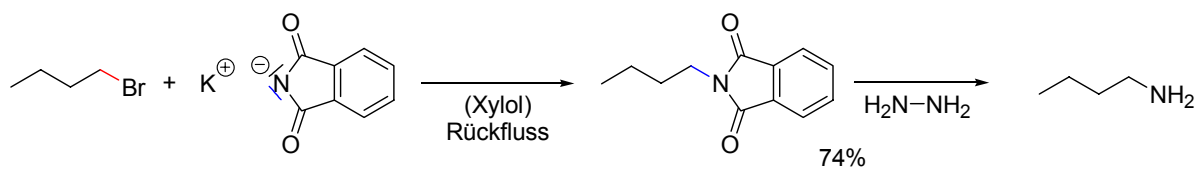
e) Alkylierung von Aminen



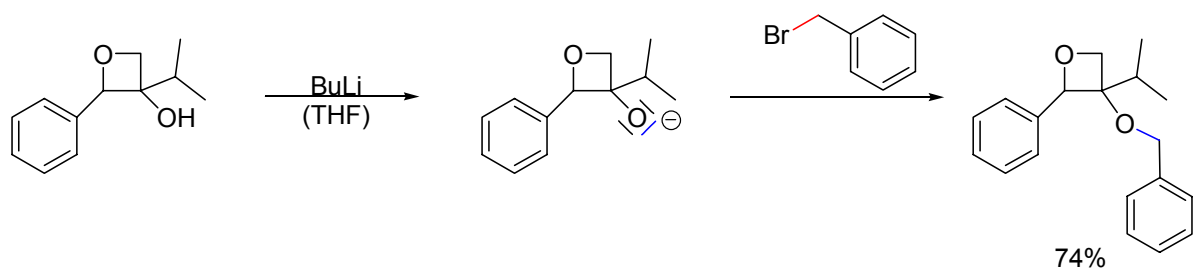
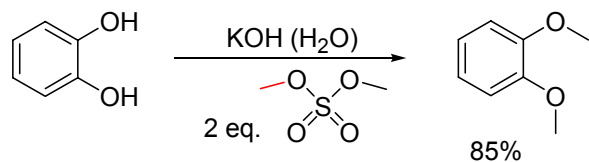
Vorsicht: Mehrfachalkylierungen möglich:



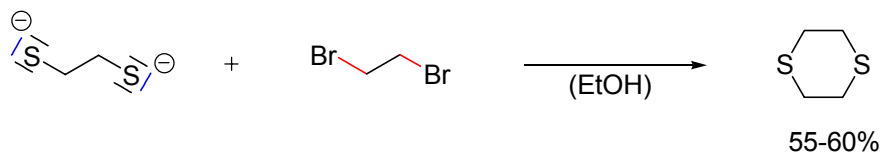
Lösung: GABRIEL-Synthese:



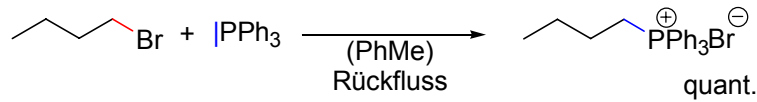
f) WILLIAMSON-Ethersynthese



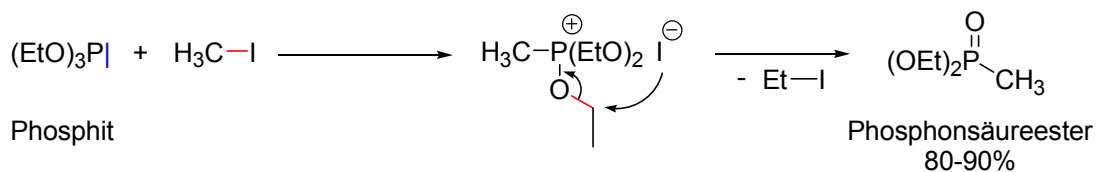
g) Schwefelnucleophil



h) Phosphornucleophil



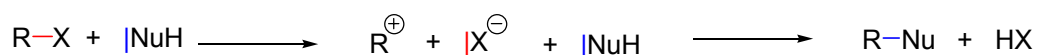
MICHAELIS-ARBUSOV-Reaktion:



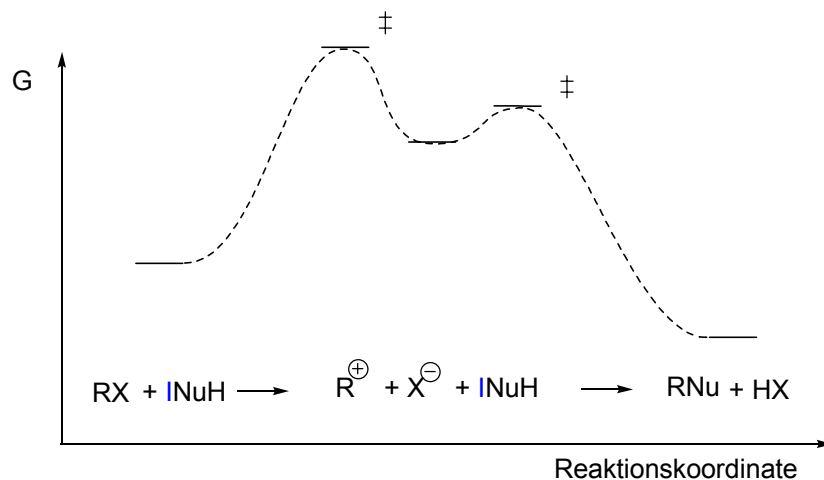
2.4 Substitution nach dem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus

Im Gegensatz zur $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion, bei der Bindungsbruch und Bindungsspaltung simultan erfolgen, verlässt die Abgangsgruppe bei der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion zuerst das Molekül und hinterlässt ein Carbeniumion, ein sehr starkes Elektrophil. In einem zweiten Schritt erfolgt dann erst der nucleophile Angriff. Dies entspricht dem in Kapitel 2.2 angedeuteten Fall a): Bindungsbruch vor Bindungsbildung.

2.4.1 Kinetik der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion



In diesem zweistufigen Mechanismus ist der erste Reaktionsschritt geschwindigkeitsbestimmend:

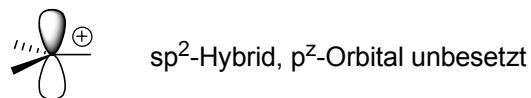


Ist das Carbeniumion einmal gebildet, reagiert es schnell mit dem Nucleophil weiter. Bei der Aufstellung des Geschwindigkeitsgesetzes kann man sich damit auf die erste Teilreaktion beschränken:

$$v \sim [\text{RX}] \Rightarrow v = k \cdot \underbrace{[\text{RX}]}_{1. \text{ Ordnung}}$$

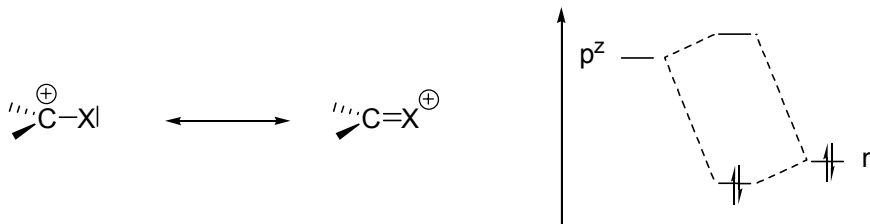
2.4.2 Carbeniumionen

Entscheidend für eine Reaktion nach einem S_N1 -Mechanismus ist also die Erzeugbarkeit und damit die Stabilität von Carbeniumionen. Nach dem VSEPR-Modell sind Carbeniumionen planare Teilchen:

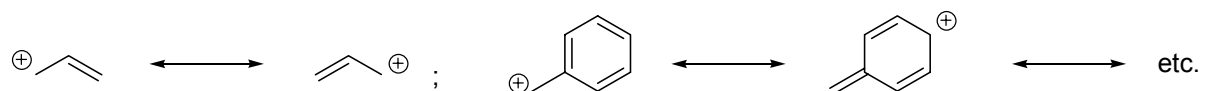


Für ihre Stabilität gelten die gleichen Überlegungen, die bereits bei den Radikalen angesprochen wurden. Voraussetzung für eine Stabilisierung ist die Anwesenheit eines besetzten Molekülorbitals, mit dem das unbesetzte p^z -Orbital wechselwirken kann.

a) Elektronenpaar-Donor:



b) Vinyl- und Arylsubstituent:

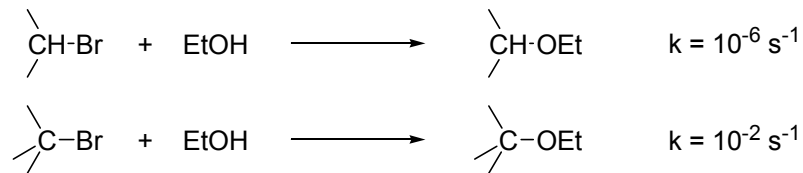


c) σ -Donoren :



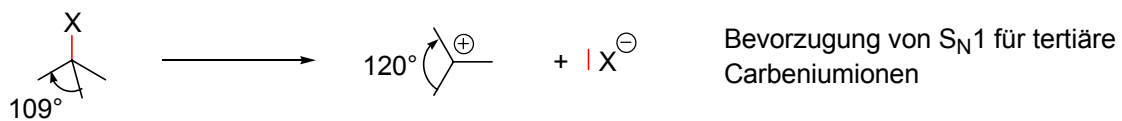
Die stabilisierende Wechselwirkung mit einem σ -Orbital bezeichnet man als Hyperkonjugation. Die stärkste stabilisierende Wechselwirkung geht dabei von Silyl-Resten aus (β -Silyl-Effekt)

Die Geschwindigkeit der S_N1 -Reaktion hängt sehr stark von der Stabilität der intermediär gebildeten Carbeniumionen ab. In dem folgenden Beispiel unterscheiden sich die Edukte lediglich um eine weitere Methylgruppe, die Geschwindigkeit der Reaktion nimmt jedoch drastisch zu:

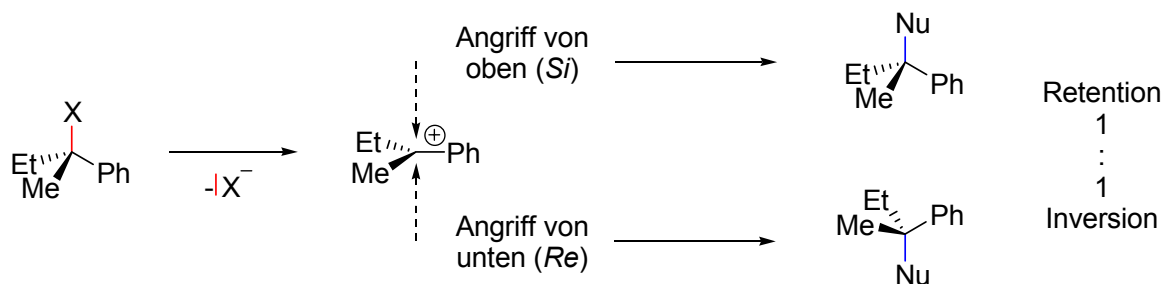


2.4.3 Sterische Faktoren

Tertiäre Carbeniumionen sind nicht nur aufgrund der stabilisierenden Hyperkonjugation gute S_N1 -Substrate. Da sich der Bindungswinkel von ca. 109° auf 120° aufweitet, reduziert sich bei der Bildung tertiärer Carbeniumionen die sterische Spannung, was sich zusätzlich günstig auf ihre Stabilität auswirkt:

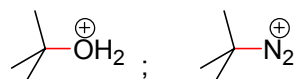


Eine unumg\u00e4ngliche Eigenschaft dieser trigonal-planaren Zwischenstufe ist allerdings der Verlust von stereochemischer Information. Ein mit drei unterschiedlichen achiralen Resten substituiertes Carbeniumion besitzt als Symmetrieelement eine Spiegelebene, ist also selbst achiral. Ein Nucleophil kann das Carbeniumion von zwei enantiotopen Seiten angreifen, die Reaktion f\u00fchrt zur Racemisierung:



2.4.4 Elektrophil und Nucleophil

Ob eine Reaktion nach einem S_N1 - oder einem S_N2 -Mechanismus abl\u00e4uft, h\u00e4ngt haupts\u00e4chlich von der Art des Elektrophils ab. Da die Entstehung des Carbeniumions bei der S_N1 -Reaktion geschwindigkeitsbestimmend ist, muss das Elektrophil \u00fcber eine gute Abgangsgruppe verf\u00fcgen. Besonders geeignet sind hierf\u00fcr H_2O , EtOH , N_2 , I^- , Br^- :

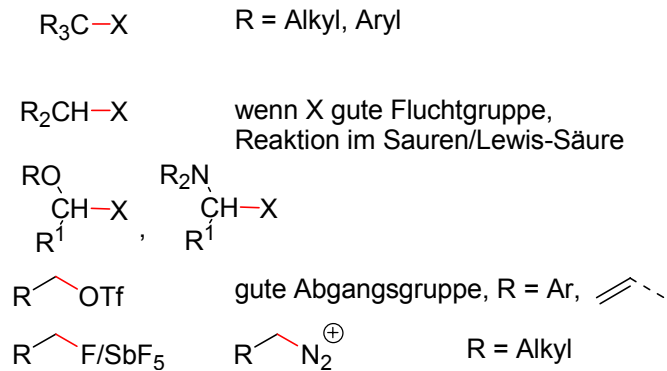


Oft m\u00fcssen Abgangsgruppen aktiviert werden. Im Falle von Alkoholen ($-\text{OH}$) oder Ethern ($-\text{OR}$) geschieht dies mit Hilfe von S\u00e4uren. Andere Abgangsgruppen k\u00f6nnen unter Umst\u00e4nden mit Lewis-S\u00e4uren aktiviert werden:



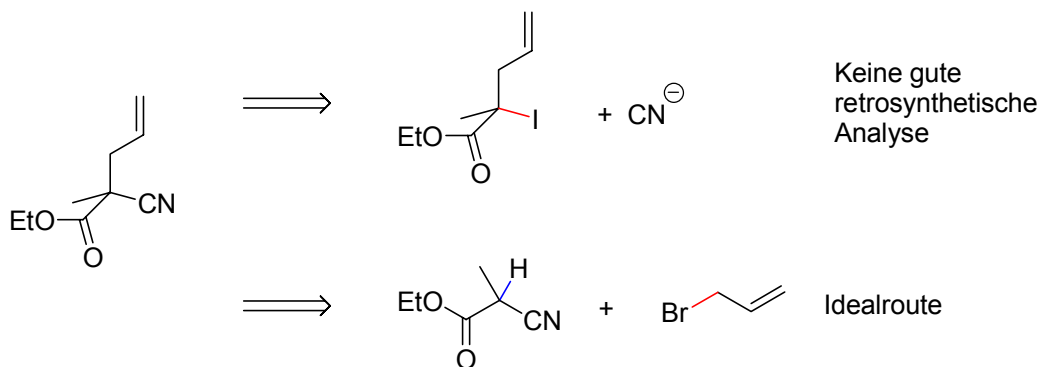
S_N1 -Reaktionen werden daher in der Regel im sauren oder neutralen Milieu durchgeführt.

Typische S_N1 -Substrate sind demnach:



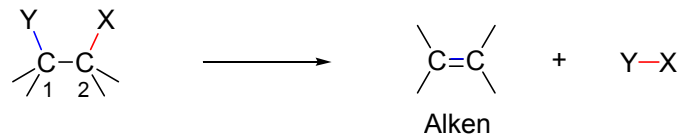
Die bei S_N1 -Reaktionen eingesetzten Nucleophile sind in der Regel wesentlich schwächer als bei S_N2 -Reaktionen. Im sauren oder neutralen Reaktionsmilieu liegt das Nucleophil in der Regel nicht frei (Nu^-) sondern in protonierter Form ($H-Nu$) vor. Häufig ist das Nucleophil gleichzeitig Solvens (Solvolyse).

Ein großer Nachteil von S_N1 -Reaktionen sind mögliche Nebenreaktionen. Die reaktiven Carbeniumionen können umlagern oder in einer Eliminierungsreaktion zu einem Alken weiterreagieren. Es ist daher wichtig, schon bei der Syntheseplanung Nebenprodukte zu beachten. In vielen Fällen versucht man, die Substitution nach S_N2 durchzuführen.



3 Eliminierung

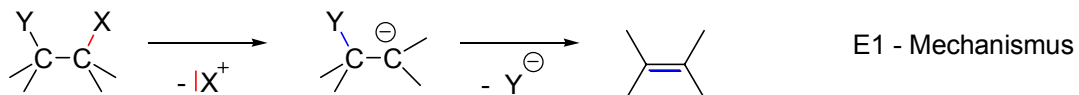
Reaktionen, bei denen aus einem Substrat zwei Atome oder Atomgruppen X und Y abgespalten werden, nennt man Eliminierungen. Dieses Kapitel beschäftigt sich mit Eliminierungen im Sinn einer 1,2-Eliminierung (β -Eliminierung):



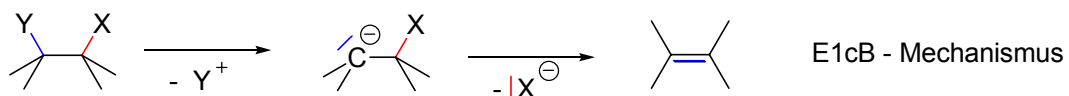
Vielfach ist dabei Y ein Wasserstoffatom.

Für den Ablauf der Eliminierung sind verschiedene Mechanismen vorstellbar:

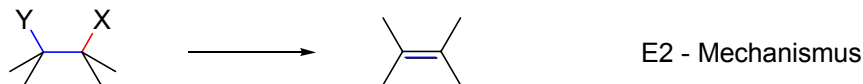
a) Monomolekularer Mechanismus mit geschwindigkeitsbestimmenden Austritt der nucleophilen Fluchtgruppe :



b) Monomolekularer Mechanismus mit geschwindigkeitsbestimmenden Austritt der elektrophilen Fluchtgruppe :



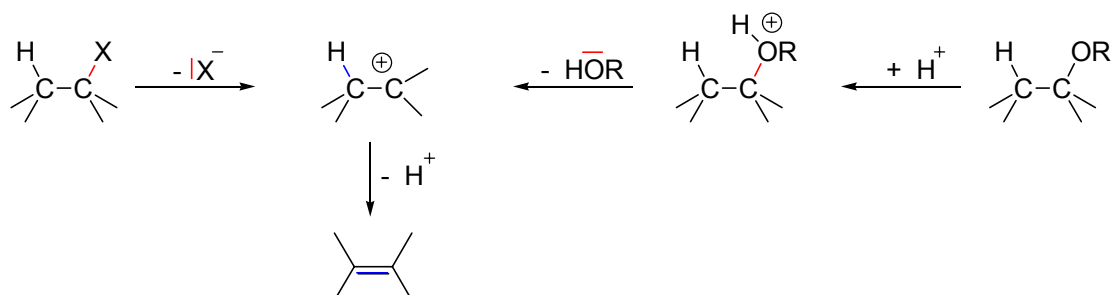
c) Bimolekularer Mechanismus:



3.1 E1-Eliminierung

Der erste Schritt der E1-Eliminierungen ist identisch mit dem ersten Schritt der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion.

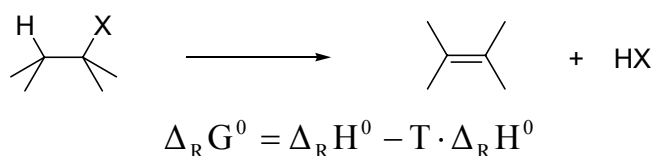
Unter Abspaltung einer Fluchtgruppe X bildet sich ein Carbeniumion:



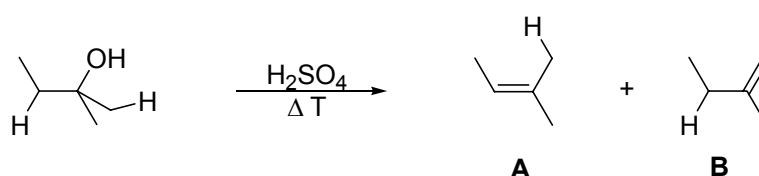
Wie bei der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion ist die Bildung des Carbeniumions geschwindigkeitsbestimmend, es handelt sich ebenfalls um eine Kinetik 1. Ordnung.

$$v \sim [\text{RX}] \Rightarrow v = k \cdot [\text{RX}]$$

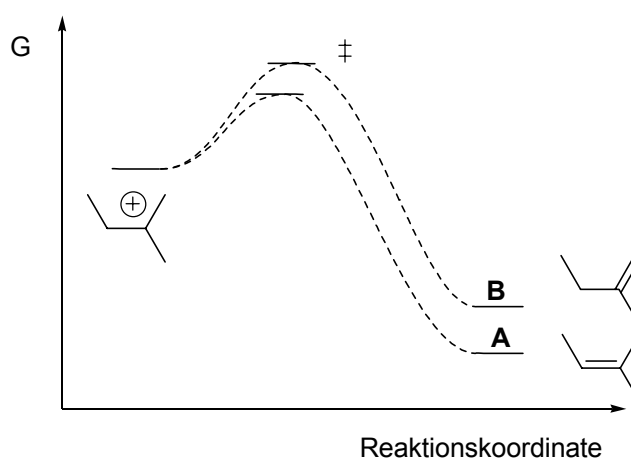
Das heißt, dass E1-Eliminierungen mit den gleichen Substraten und unter ähnlichen Bedingungen möglich sind, unter denen auch S_N1-Reaktionen ablaufen. E1 und S_N1 sind also konkurrierende Prozesse. Steht der Carbeniumion-Zwischenstufe ein gutes Nucleophil zur Verfügung, so läuft eine S_N1-Reaktion ab. Ist das Gegenion jedoch wenig oder gar nicht nucleophil, wird eine E1-Eliminierung bevorzugt stattfinden. Eine Temperaturerhöhung bevorzugt die Eliminierung ebenfalls. Als ein Prozess, bei dem aus einem Molekül Edukt zwei Moleküle Produkt entstehen, hat die Eliminierung einen positiven Entropieterm, der bei erhöhter Temperatur stärker in die freie Reaktionsenthalpie eingeht.



Neben der Konkurrenz zur nucleophilen Substitutionsreaktion tritt beim E1-Mechanismus noch das Problem der Regioselektivität auf:



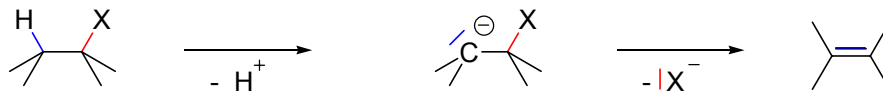
Produkt **A** und **B** entstehen im Verhältnis 88:12. Das thermodynamisch stabilere Produkt **A** wird bevorzugt gebildet (obwohl **B** statistisch bevorzugt sein sollte!). Der Übergangszustand, der zum stabileren Produkt führt, liegt energetisch tiefer als der Übergangszustand, der zum thermodynamisch ungünstigeren Produkt führt (Produktkontrolle).



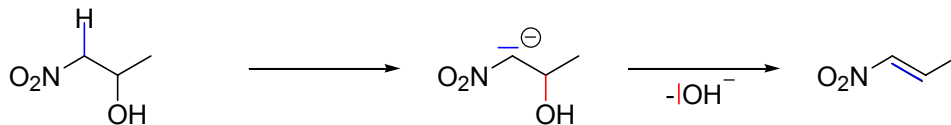
Diese Tatsache kommt in der Regel von ZAITSEV zum Ausdruck: Bei Eliminierungen entsteht bevorzugt das höhersubstituierte Alken.

3.2 E1cB-Eliminierung

Eine vergleichsweise seltene Eliminierungsvariante ist die E1cB-Eliminierung. Es handelt sich dabei ebenfalls um eine unimolekulare Reaktion, die aber über ein Carbanion als Zwischenstufe verläuft. cB steht für *conjugated base*.

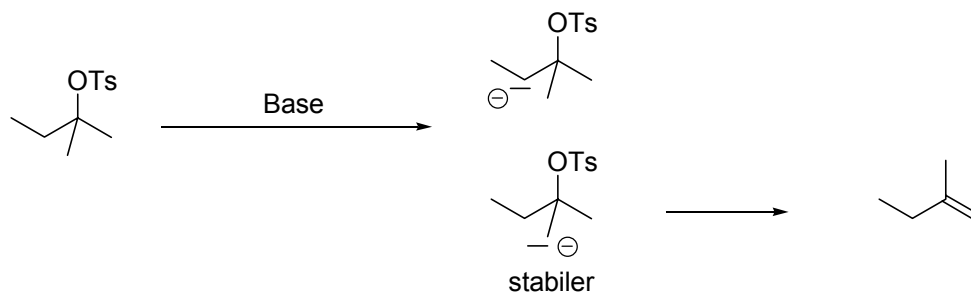


Die Voraussetzung für eine E1cB-Eliminierung ist die Abspaltung eines Protons. Das heißt, dass als Substrate nur CH-acide Verbindungen in Frage kommen.



Bei dieser stark CH-aciden Verbindung verläuft die Deprotonierung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt.

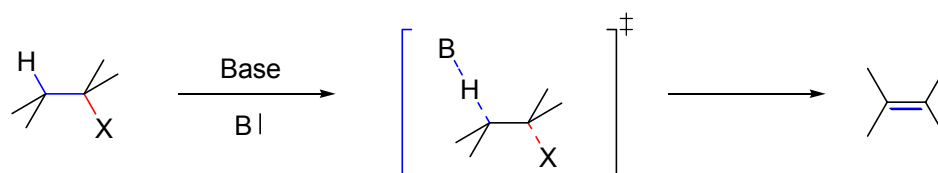
Die Regioselektivität des E1cB-Mechanismus ist der im E1-Mechanismus entgegengesetzt. Dies soll am folgenden, hypothetischen Beispiel gezeigt werden:

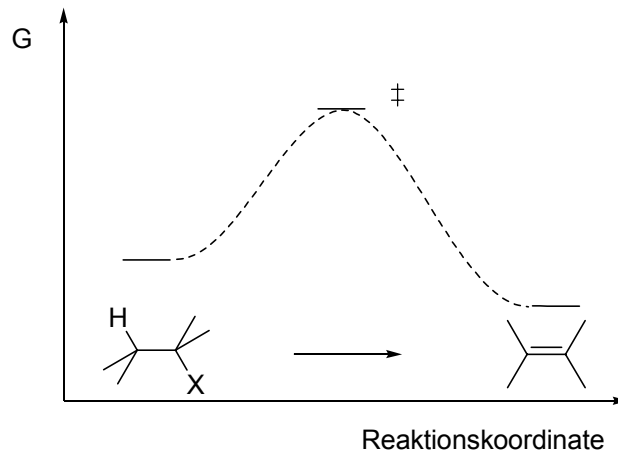


Die Base wird bevorzugt ein Proton an einem primären Kohlenstoffatom abstrahieren. Dies liegt zum einen an sterischen Gründen. Wasserstoffatome an primären Zentren sind für Basen leichter zugänglich als solche an sekundären Kohlenstoffatomen. Gleichzeitig destabilisieren Alkylsubstituenten durch ihren +I-Effekt Carbanionen (vgl. Kap.2.4.2). Daher sind primäre Carbanionen stabiler als sekundäre. Die E1cB-Eliminierung führt also zu den geringer substituierten Produkten. Diese nennt man HOFFMANN-Produkte.

3.3 E2-Eliminierung

E2-Eliminierungen laufen im Gegensatz zur den monomolekularen Reaktionen nicht über ein Intermediat, sondern reagieren über einen Übergangszustand zum Produkt.

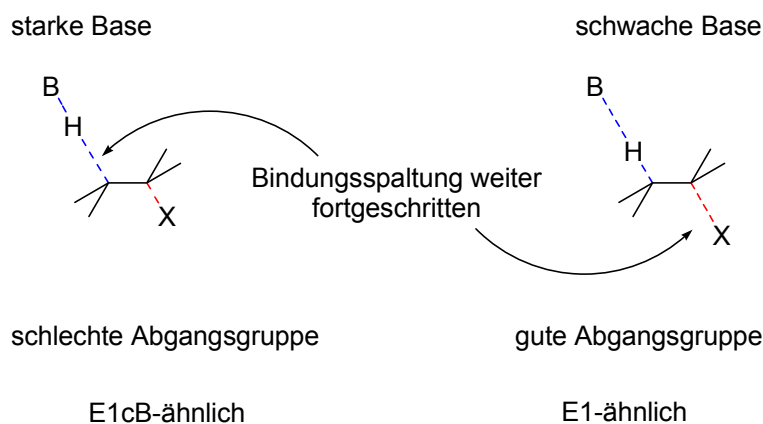




Diese Elementarreaktion ist bimolekular. Ihr Geschwindigkeitsgesetz lautet:

$$v \sim [\text{RX}] \text{ und } v \sim [\text{B}] \Rightarrow v = k \cdot [\text{RX}] \cdot [\text{B}]$$

Angriff der Base und Abgang der Fluchtgruppe erfolgen simultan. Damit steht die ideale E2-Reaktion genau in der Mitte zwischen E1- und E1cB-Mechanismus. Der Übergang zwischen diesen drei Idealfällen ist fließend. Wie weit der Bindungsbruch des Protons fortgeschritten ist, hängt von der Stärke der Base ab, die Qualität der Abgangsgruppe limitiert deren Abspaltung.

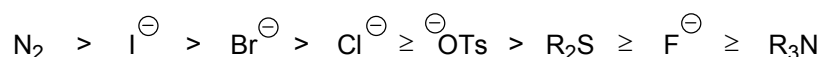


Im Fall einer starken Base und einer schlechten Abgangsgruppe ist die Abspaltung des Protons weiter fortgeschritten. Die Reaktion verläuft also über einen E1cB-ähnlichen Übergangszustand. Aus den bereits diskutierten Überlegungen erwartet man also die Bildung des HOFMANN-Produkts. Im anderen Fall verläuft die Reaktion E1-ähnlich. Es liegt also Produktkontrolle vor, weshalb man das ZAITSEV-Produkt erwartet.

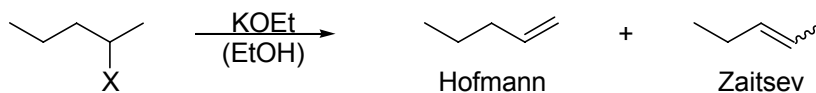
Die folgenden Beispiele sollen den Einfluß von Abgangsgruppe und Base verdeutlichen:

a) Abgangsgruppeneinfluss:

für die Qualität der Abgangsgruppe gelten analog den Überlegungen zur S_N2-Reaktion:



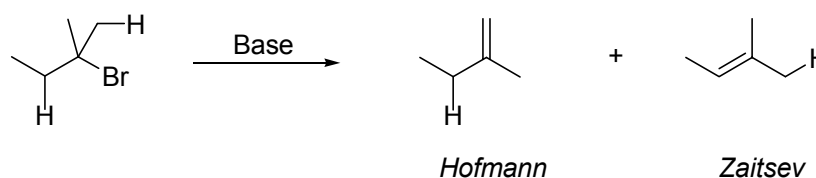
Beispiel:



<i>X</i>	<i>I</i>	<i>Br</i>	<i>Cl</i>	<i>OTs</i>	<i>F</i>	<i>SMe₂⁺</i>	<i>NMe₃⁺</i>
Hofmann	20	25	36	48	83	87	98
Zaitsev	80	75	64	52	17	13	2

b) Baseneinfluß:

Neben der Basenstärke spielt der sterische Anspruch der Base eine große Rolle: Je sterisch anspruchsvoller die Base, desto selektiver abstrahiert sie Protonen an den jeweiligen niedriger substituierten Positionen.



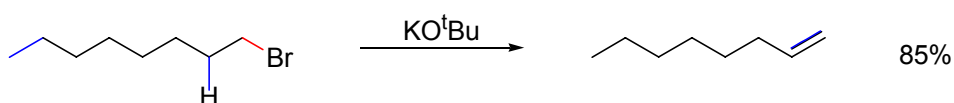
Base	KOEt	KO-C(CH ₃) ₃	KO-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₃
Hofmann	38	73	89
Zaitsev	62	27	11

Mit sterisch anspruchsvollen Basen findet also bevorzugt eine Eliminierung zum HOFMANN-Produkt statt.

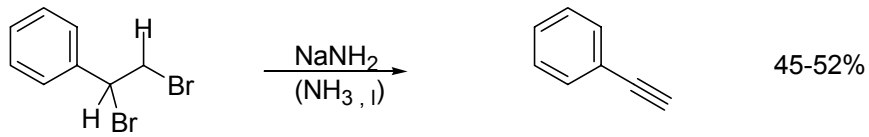
Kleine Basen wie KOEt können unter diesen Reaktionbedingungen auch zu Substitutionsprodukten reagieren. Die E2-Eliminierung konkurriert also mit S_N2-Reaktionen. Daher verwendet man vorzugsweise sterisch anspruchsvolle Basen wie KO^tBu, LHMDS, LTMP, LDA, DBU. Aus diesem Grund sind bei den einfachen Hydro-halo-eliminierungen HOFMANN-Produkte wesentlich leichter zugänglich als die ZAITSEV-Produkte.

Beispiele für Eliminierungsreaktionen:

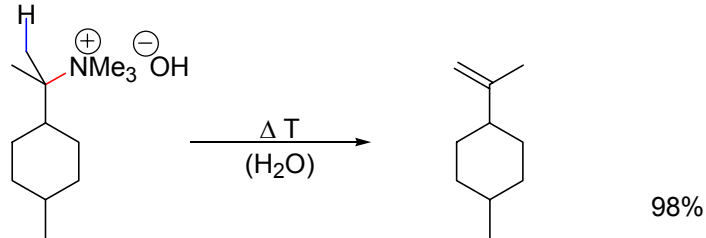
a) HOFMANN-Eliminierung mit einer sterisch anspruchsvollen Base



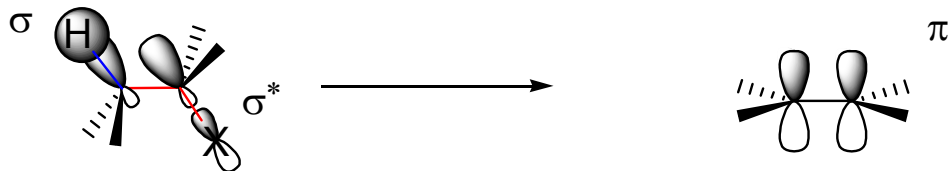
b) Bildung von Acetylenen



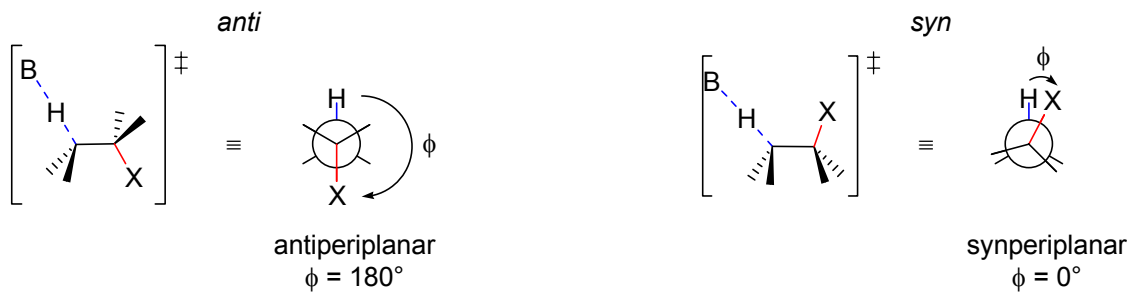
c) klassische HOFMANN-Eliminierung



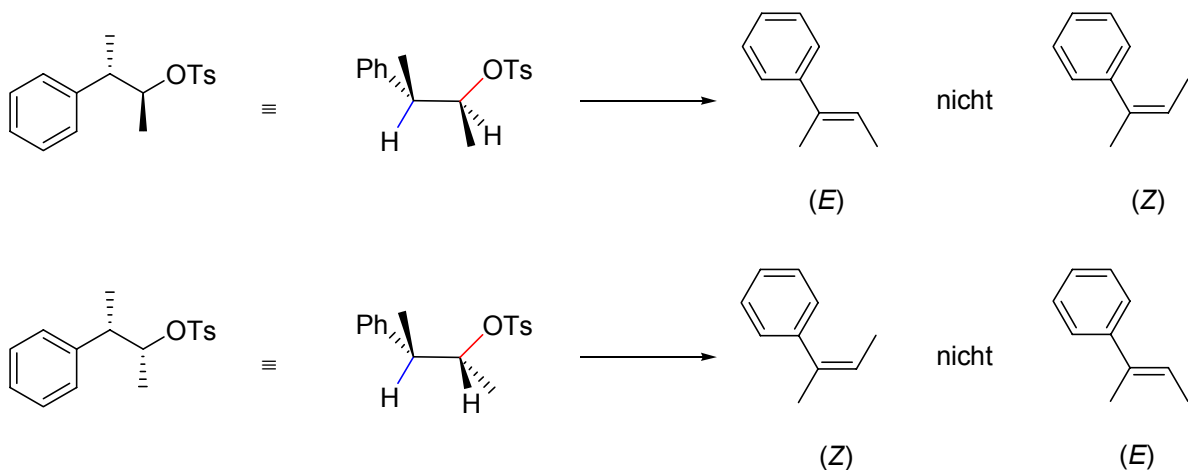
In den bisherigen Beispielen wurde nicht auf die Stereochemie der E2-Reaktion eingegangen. Es können *E*- und *Z*-Isomere gebildet werden. Um voraussagen zu können, welches Isomer entsteht, muss man den Mechanismus der Eliminierung genauer betrachten:



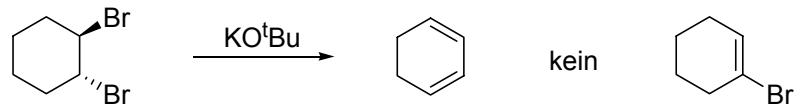
Die neu entstehenden π -Orbitale gehen aus den benachbarten σ - und σ^* -Orbitalen hervor. Diese Orbitale sollten periplanar zueinander stehen. Die günstigste Überlappung erhalten diese Orbitale, wenn die Eliminierung *anti* verläuft.



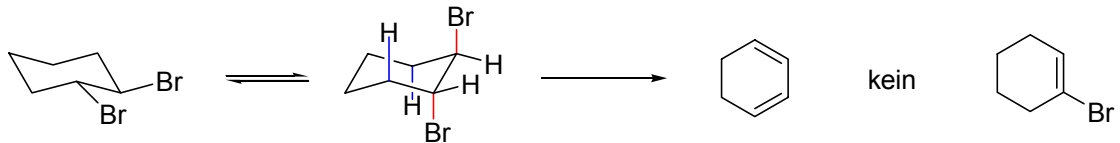
Beispiele:



In cyclischen Systemen wird durch die *anti*-Eliminierung darüber hinaus die Regiochemie der Eliminierung bestimmt:



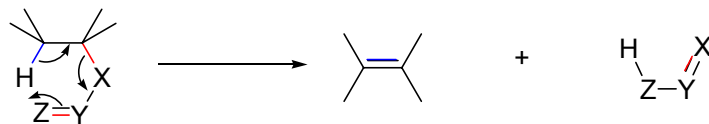
Es können nur *anti*-ständige Gruppen eliminiert werden:



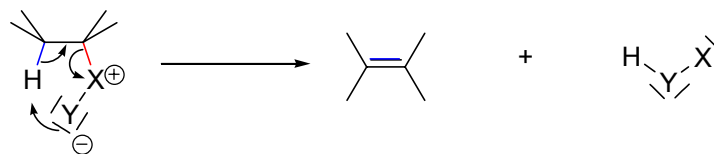
3.4 syn-Eliminierung

Beim Vorliegen einer „intramolekularen“ Base kann diese in einem E2-ähnlichen Prozess ein benachbartes Proton intramolekular angreifen.

a)

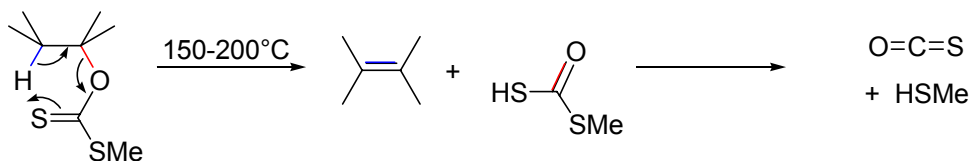


b)

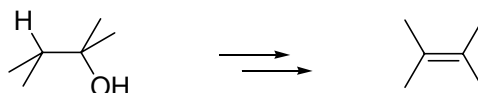


Die betrachteten Reaktionen sind 6-Elektronenprozesse, die ohne weitere Basenzugabe, in der Regel durch Erhitzen ausgelöst werden. Aus sterischen Gründen verlaufen Reaktionen dieser Art streng *syn*.

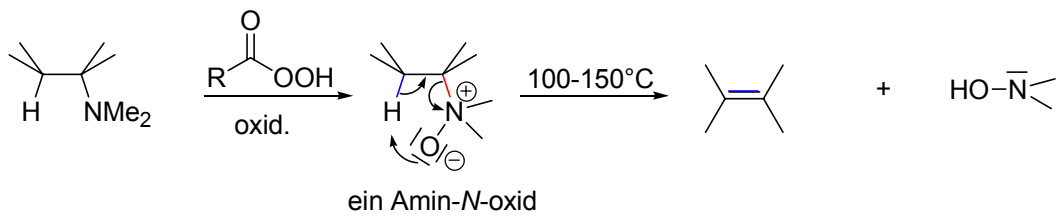
Beispiel zu a): TSCHUGAJEW-Reaktion



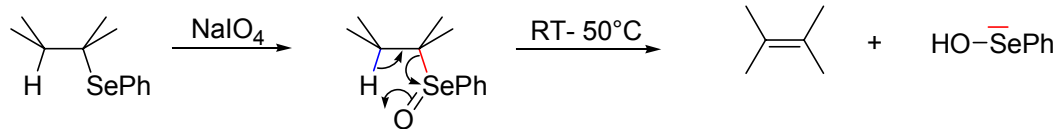
Diese Reaktion bietet eine synthetische Alternative bei der Überführung eines Alkohols in ein Alken.



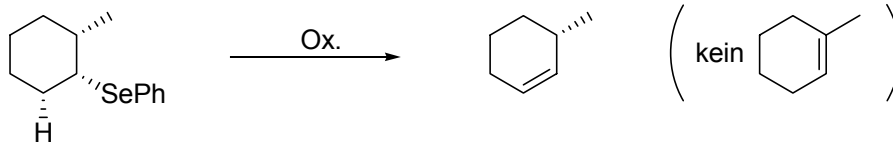
Beispiel zu b): COPE-Eliminierung



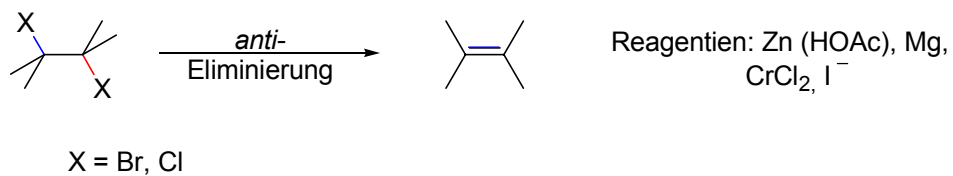
Eliminierung aus Selenoxiden:



Beispiel



3.5 Eliminierung aus 1,2-Dihalogeniden



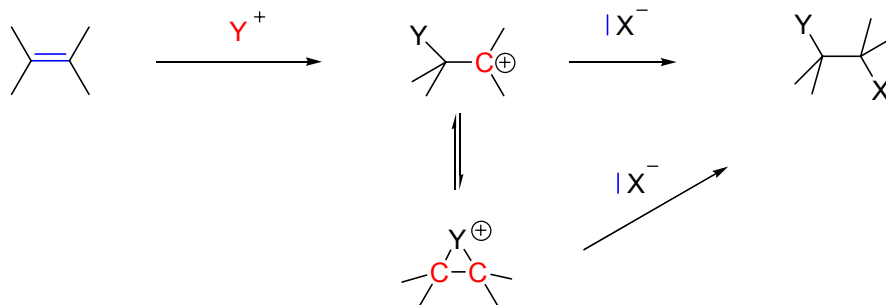
4 Additionsreaktionen

4.1 Grundsätzliche Überlegungen

Wichtige Reaktionen der Olefine sind Additionsreaktionen. Zunächst sollen hier die elektrophile Addition und die radikalische Addition besprochen werden.

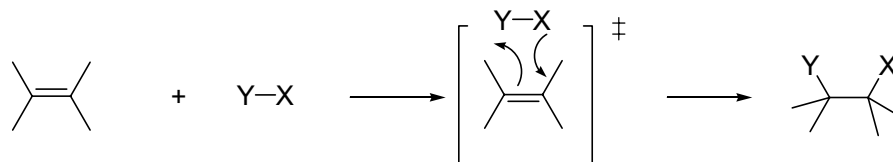
a) Elektrophile Addition (A_E)

Schema:

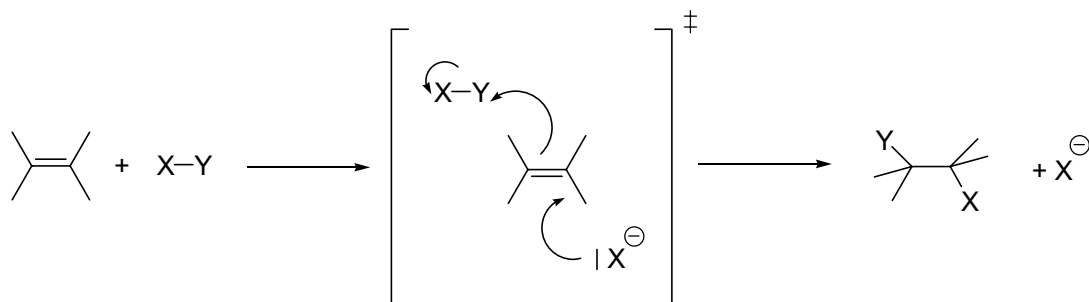


Unter dem Angriff des Elektrophils Y^+ öffnet sich die Doppelbindung und es tritt ein Carbeniumion oder - wenn Y ein freies Elektronenpaar besitzt - das cyclische Oniumion als Zwischenprodukt auf. Dieses wird dann durch das Nucleophil X^- angegriffen. Die elektrophile Addition stellt in diesem Sinne also die Umkehrung der E1-Reaktion dar.

Als Alternative zum oben dargestellten Mechanismus können beide Bindungen konzertiert gebildet werden:



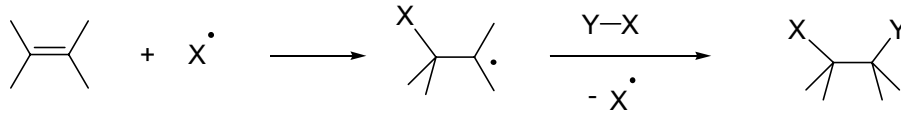
Auch die Umkehrung der E2-Reaktion ist denkbar, sie verliefte über einen termolekularen Übergangszustand.



Die elektrophile Addition verläuft umso besser, je nucleophiler das Alken ist. Das ist der Fall, wenn relativ hoch liegende besetzte Molekülorbitale vorhanden sind.

b) Radikalische Addition (A_R)

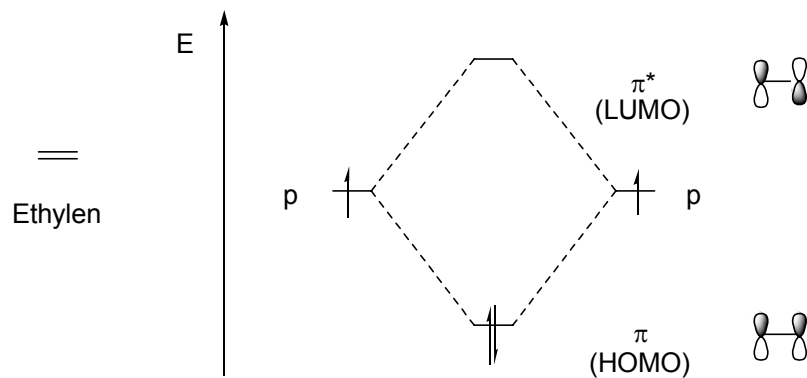
Nach folgendem Schema können radikalische Additionen ablaufen:



4.2 Donor- und akzeptorsubstituierte Alkene

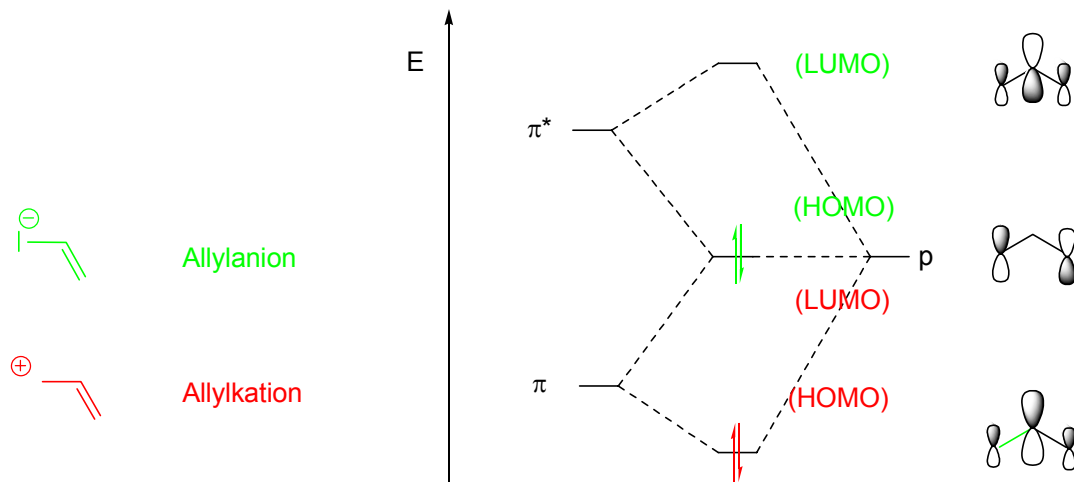
Die Reaktivität von Alkenen in Additionsreaktionen wird vor allem von den π -Orbitalen vorgegeben. Diese sollen im Folgenden etwas eingehender betrachtet werden.

a) MO-Schema von Ethylen



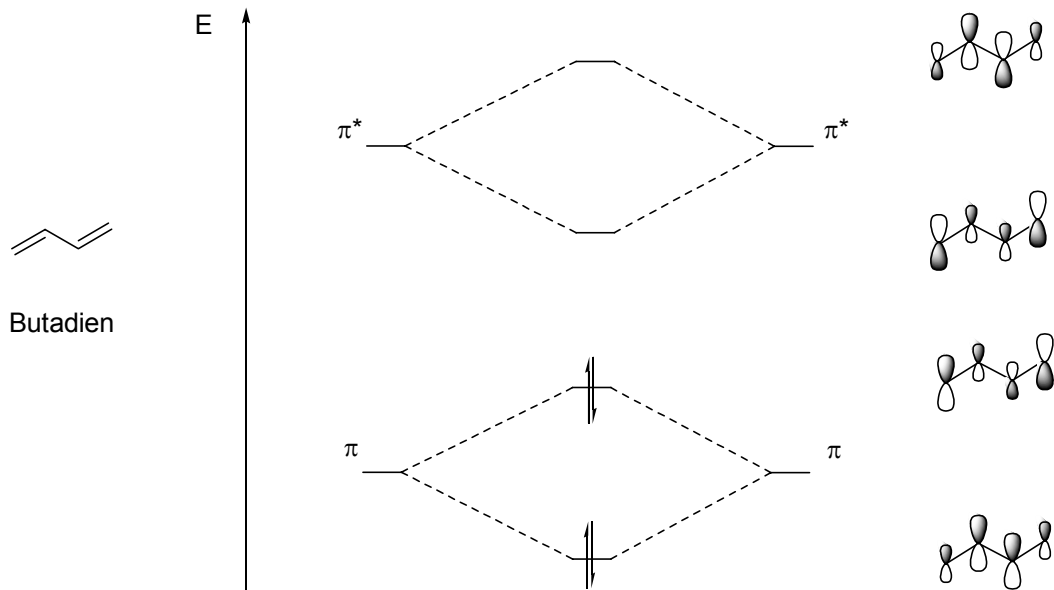
Das HOMO des Ethylens ist gleichmäßig über beide Kohlenstoffzentren verteilt, die höchste Elektronendichte findet sich ober- und unterhalb der Bindungsachse. Das LUMO besitzt eine Knotenebene senkrecht zur Bindungsachse.

b) MO-Schema von Allylsystemen

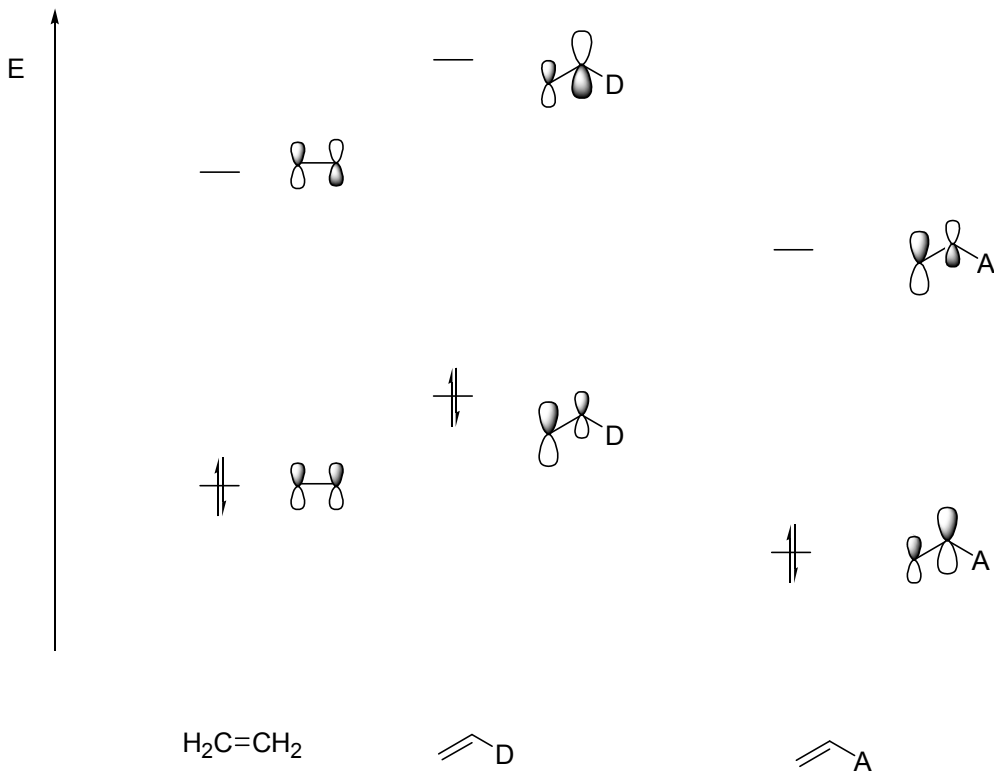


Im Allylkation besitzt das HOMO seine höchst Ladungsdichte am zentralen Kohlenstoffatom, das LUMO hat hier seine Knotenebene. Die Elektrophilie des Allylkations ist also auf die endständigen Kohlenstoffatome lokalisiert. Im Allylanion ist dieses Orbital doppelt besetzt.

c) MO-Schema von Butadien



d) MO-Schema von donor- bzw. akzeptorsubstituierten Systemen



Durch einen Donorsubstituenten D (z. B. $-F$, $-OR$, $-NR_2$, $-CH_3$) in direkter Nachbarschaft zur Doppelbindung kommt es zu einer Anhebung der Orbitalenergien. Dadurch wird der nucleophile Charakter vergrößert.

Ein Akzeptorsubstituent A (z. B. $-COR$, $-NO_2$, $-COOR$) senkt dagegen die Orbitalenergien ab. Dadurch wird die Doppelbindung elektrophiler.

Man beachte, dass bei dem donorsubstituierten Alken das zum Donor β -ständige Kohlenstoffatom den größeren Orbitallappen im HOMO aufweist und damit die größere Elektronendichte trägt. Beim akzeptorsubstituierten Alken ist das genau umgekehrt. Hier

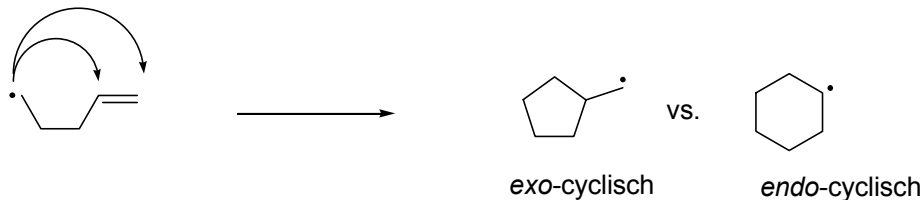
hat der dem Akzeptor direkt benachbarte Kohlenstoff den größeren Orbitallappen. Dieser Unterschied ist im Hinblick auf die Reaktivität und die Regioselektivität entscheidend.

4.3 Radikalische Addition (AR)

Radikale können C-C-Doppelbindungen unter Addition angreifen. Von besonderem wirtschaftlichen Interesse ist dabei die radikalische Polymerisation. Aber auch für die gezielte Synthese lässt sich die radikalische Addition einsetzen.

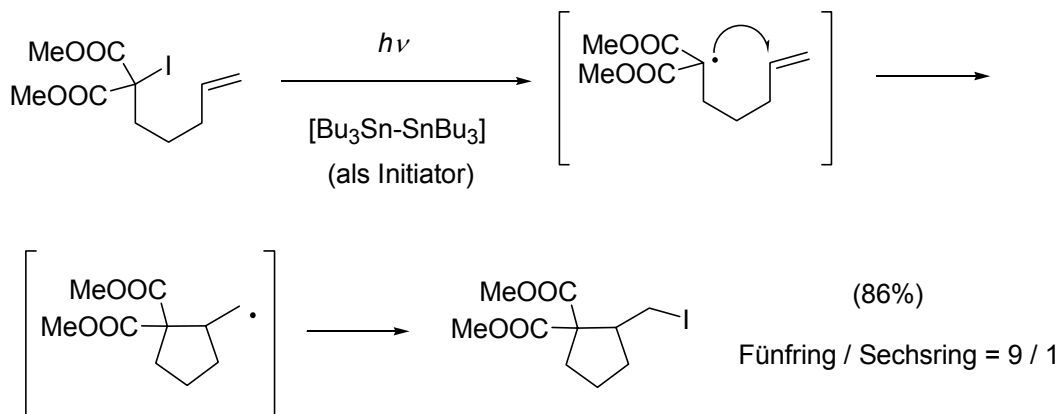
4.3.1 Intramolekulare Addition

Ein Radikal greift intramolekular eine Doppelbindung unter Ringschluss an. Dies kann auf zwei Arten geschehen:

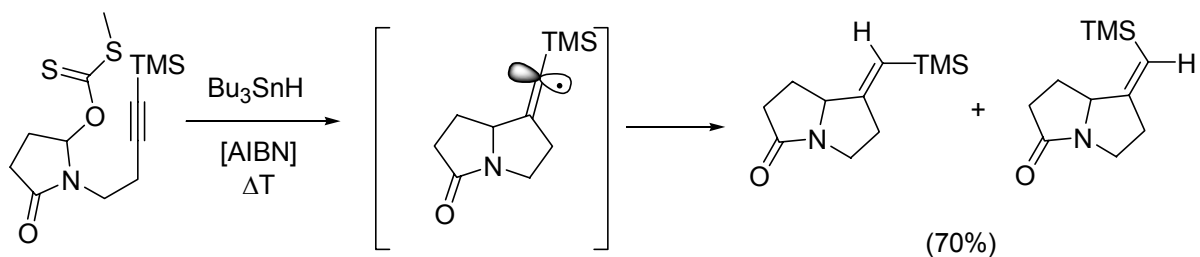


Bei einer *endo*-Cyclisierung liegt die reagierende Doppelbindung innerhalb des entstehenden Ringes, in einer *exo*-Cyclisierung außerhalb. Im Allgemeinen bilden sich Fünfringe schneller als Sechseringe und diese schneller als Siebenringe (kinetische Kontrolle).

Reaktionsbeispiel 1:

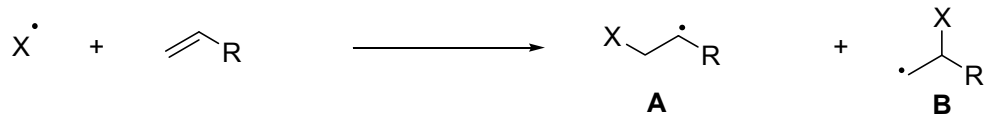


Reaktionsbeispiel 2:

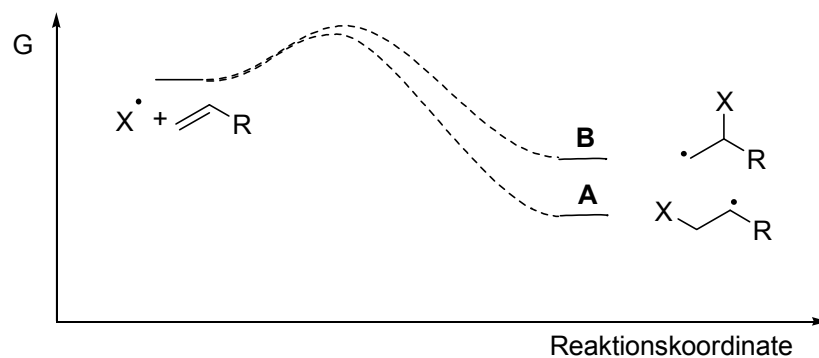


4.3.2 Intermolekulare Addition

Bei intermolekularen radikalischen Addition tritt, wie im folgenden Reaktionsschema gezeigt wird, ein Regioselektivitätsproblem auf:

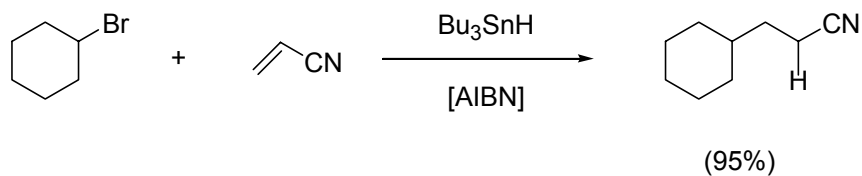


Substituenten tragen durch Hyperkonjugation zur Stabilisierung von Radikalen bei (vgl. Kap. 1.1). Da **A** höher substituiert ist als **B**, ist es das stabilere Radikal.

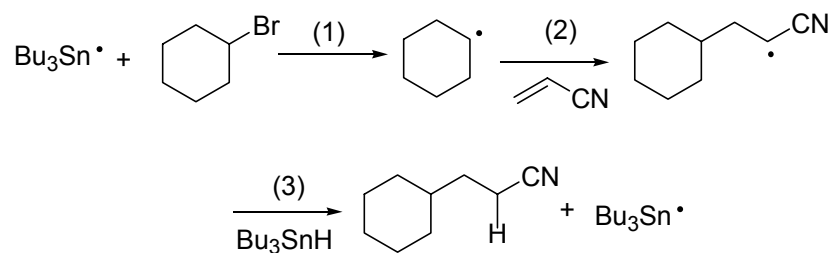


Das lineare Zwischenprodukt ist stabiler und hat die geringere Aktivierungsbarriere, wird also schneller gebildet (Produktkontrolle).

Diese Selektivität wird für Additionen genutzt:

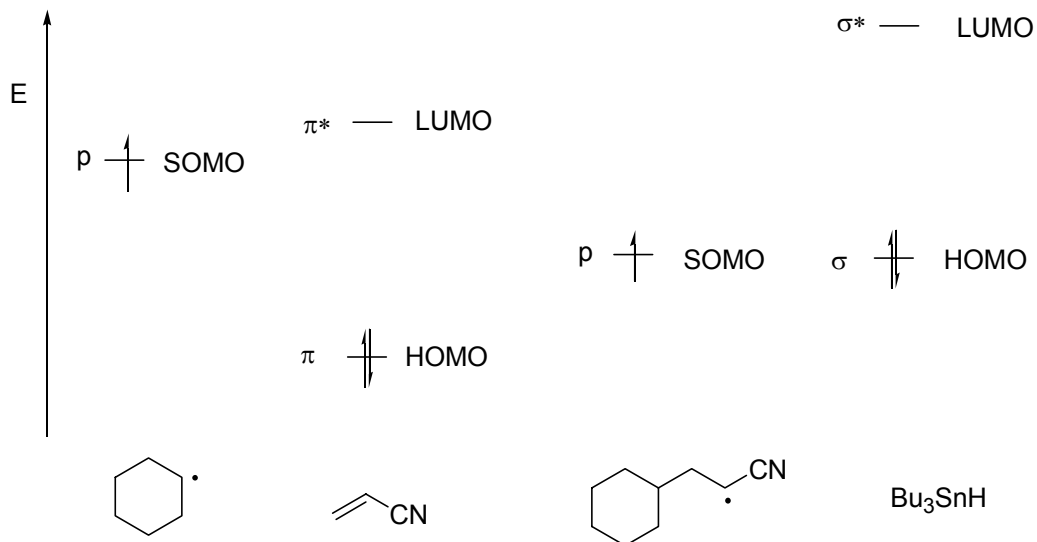


Reaktionsmechanismus:



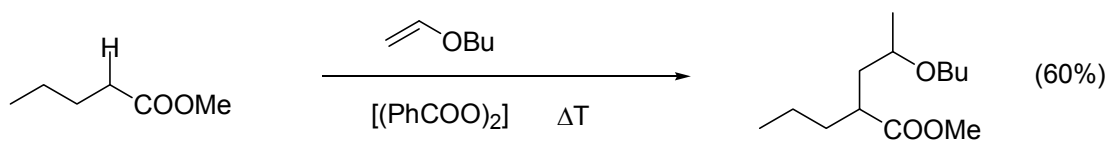
Dieser Reaktionsmechanismus wirft zwei Fragen auf: Warum reagiert das in Reaktion (1) gebildete Cyclohexanradikal im nächsten Schritt selektiv mit der Doppelbindung und nicht mit Tributylzinnhydrid? Und warum greift dann das in (2) gebildete Radikal nicht erneut eine Doppelbindung an, sondern reagiert mit dem Bu_3SnH ?

Zur Klärung dieser Frage müssen wir uns die Reaktivitäten der beiden Radikale genauer anschauen. Dazu betrachten wir zuerst die MO-Schemata der beteiligten Reaktionspartner:



Als alkylsubstituiertes Radikal hat das Cyclohexanradikal ein relativ hoch liegendes SOMO. Dies kann am besten mit dem tief liegenden LUMO des akzeptorsubstituierten π -Systems wechselwirken („normale“ p-Orbitale liegen etwa in der Mitte zwischen HOMO und LUMO von Olefinen; vergl. MO-Schema des Ethylens!). Die alternative Wechselwirkung mit dem (relativ hoch liegenden) HOMO des Bu_3SnH ist weniger günstig. Das entstehende Nitrilsubstituierte Radikal hat ein tiefliegendes SOMO, dessen Wechselwirkung mit dem HOMO des Bu_3SnH wiederum günstiger ist als die alternative Weiterreaktion (Polymerisation) mit dem akzeptorsubstituierten Olefin.

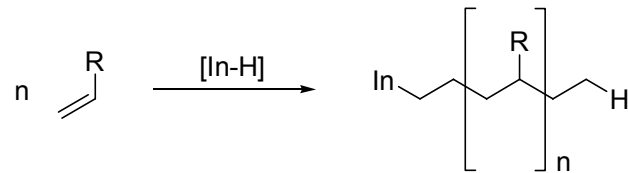
Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einer Umkehrung der Reaktivität: Ein donorsubstituiertes Radikal besitzt ein hoch liegendes SOMO und ist daher nucleophil. Akzeptorsubstituierte Radikale sind dagegen eher elektrophil. Elektrophile Radikale bevorzugen elektronenreiche Doppelbindungen, wie das folgende Beispiel mit einem donorsubstituierten Alken zeigt:



4.3.3 Radikalische Polymerisation

Eine wichtige Polymerisationsmethode von enormer wirtschaftlicher Bedeutung ist die radikalische Polymerisation.

Schema:



InH: Initiator, oft AIBN

Je höher die Initiatorkonzentration, desto kürzer die Polymerketten und umgekehrt.

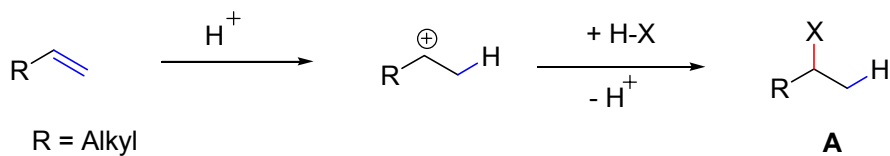
Rest R	Monomer	Polymer
-H	Ethylen (Ethen)	Polyethylen (PE)
-Me	Propylen (Propen)	Polypropylen (PP)
-Ph	Styrol (Phenylethen)	Polystyrol (PS)
-Cl	Vinylchlorid (Chlorethen)	Polyvinylchlorid (PVC)

4.4 Elektrophile Addition (A_E)

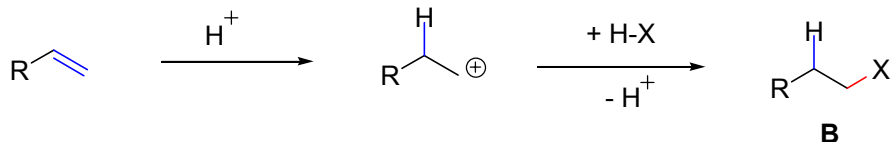
4.4.1 Addition von protischen Verbindungen des Typs HX

Die elektrophile Addition stellt die Umkehrung der Eliminierung dar.

Schema für ein terminales Alken:

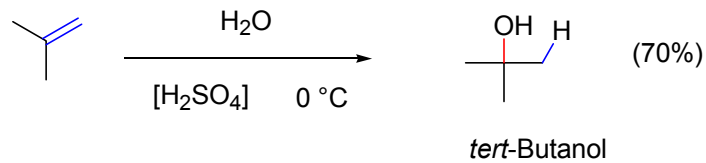


Außer dem gezeigten Reaktionsweg ist auch noch eine andere Regiochemie denkbar:



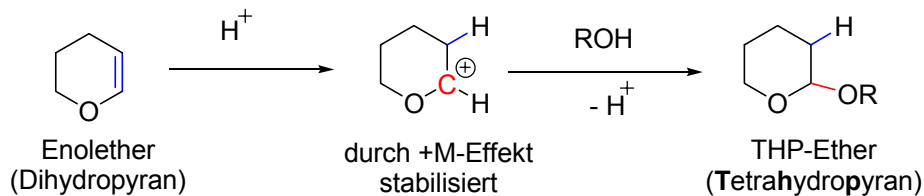
Man beobachtet jedoch fast ausschließlich Produkt **A**. Dafür gibt es zwei Gründe. Zum einen ist der terminale Orbitallappen am HOMO der Doppelbindung größer, wodurch das Proton dort bevorzugt angreift. Der zweite Grund ist wieder in der Produktkontrolle zu finden. Das intermediäre sekundäre Carbeniumion im ersten Reaktionsweg ist deutlich stabiler als das primäre Carbeniumion.

Die MARKOWNIKOW-Regel fasst diese Beobachtung zusammen: Die elektrophile Addition von HX an eine Doppelbindung führt zum höher substituierten Additionsprodukt. Produkt **A** bezeichnet man daher auch als MARKOWNIKOW-Produkt, Produkt **B** ist das anti-MARKOWNIKOW-Produkt.



Präparativ bereitet die elektrophile Addition allerdings einige Schwierigkeiten. Im obigen Beispiel kann auch das Anion der Säure (Cl^- , SO_4^{2-} , ...) als Nucleophil im 2. Reaktionsschritt fungieren, wodurch neben dem Alkohol auch die entsprechenden Additionsprodukte der Säure zu finden sind. Auch der entstandene Alkohol kann als Nucleophil das Carbeniumion angreifen und einen Ether bilden. Es können Umlagerungen, Polymerisationen und Eliminierungen auftreten. Aus diesem Grund setzt man im Labor nur stabile Carbeniumionen mit einem Überschuss an HX um. Für andere Substrate existiert ein eleganter Umweg zur direkten elektrophilen Addition (vgl. Kap. 4.4.2: Solvomercurierung).

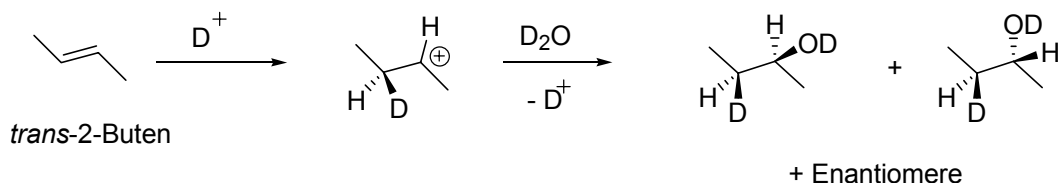
Als ein abschließendes Beispiel für die elektrophile Addition über stabilisierte Carbeniumionen sei die Bildung von Acetalen aus Enolethern gezeigt:



Die Reaktion wird säurekatalysiert in Alkohol oder einem nicht nucleophilen Lösungsmittel (CH_2Cl_2) durchgeführt und oft zur Einführung der THP-Schutzgruppe verwendet.

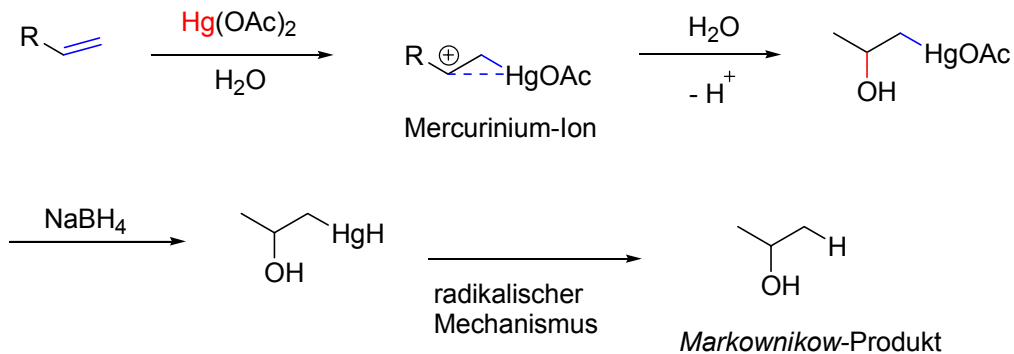
Anmerkung zur Stereochemie:

Die Stereochemie der Addition ist unspezifisch. Die trigonal-planaren Carbeniumionen reagieren unter Verlust der stereochemischen Information. Das veranschaulicht das hypothetische Beispiel:

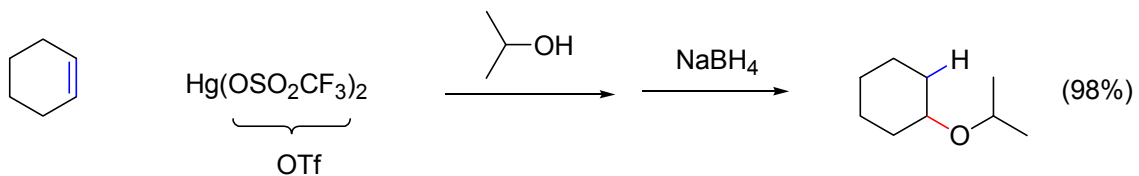


4.4.2 Solvomercurierung

Die Solvomercurierung umgeht die oben erwähnten Nachteile der elektrophilen Addition und führt selektiv zu den MARKOWNIKOW-Produkten.

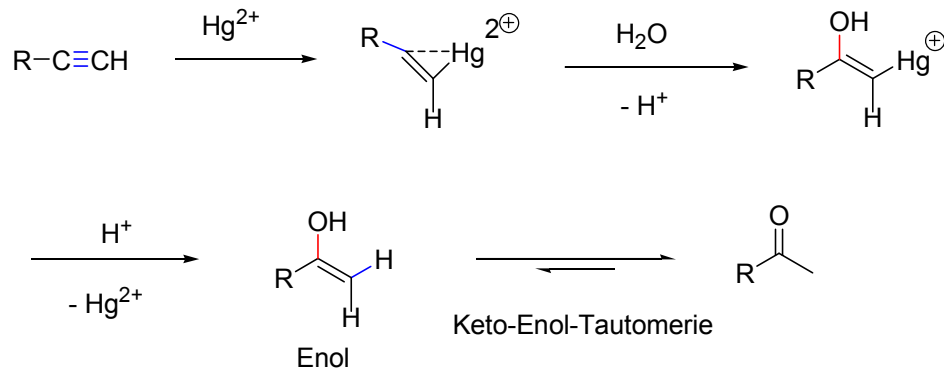


Reaktionsbeispiel:



Tf = Triflat
Vorteil: keine Umlagerungen,
hohe Ausbeuten

Die Solvomercurierung kann auch zur Hydrolyse von Alkinen verwendet werden. In diesem Fall werden nur katalytische Mengen von Hg^{2+} benötigt:

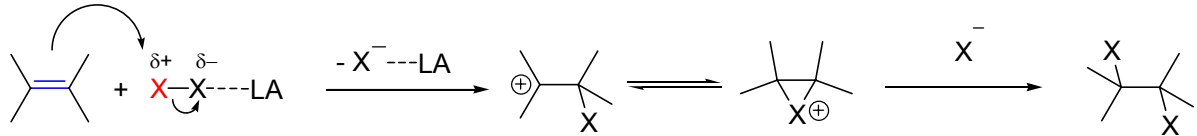


Hg^{2+} ist ein gutes Elektrophil für C-C-Doppel- und Dreifachbindungen. Allerdings wird heute wegen der Giftigkeit von Quecksilberverbindungen oft auch Pd^{2+} zur elektrophilen Aktivierung verwendet.

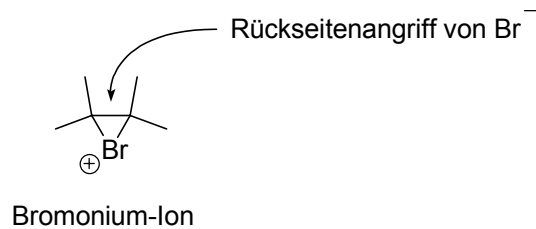
4.4.3 Addition von Halogenen (Br_2 / Cl_2 / I_2)

Auch Halogene können an C-C-Doppelbindungen addieren. Um radikalische Substitutionsreaktionen zu unterdrücken, müssen dabei Bedingungen, die die Radikalbildung fördern (Licht, hohe Temperaturen), vermieden werden.

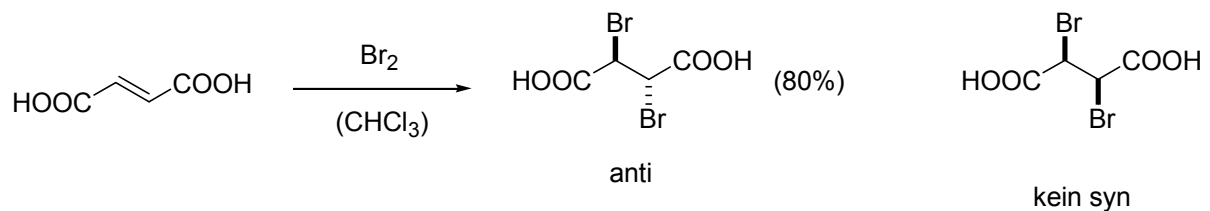
Zugabe von Lewis-Säuren erhöht die Reaktivität der Halogene indem sie die X-X-Bindung polarisieren. Das partiell positive Halogenatom greift dann die Doppelbindung elektrophil an. Da Halogenatome freie Valenzelektronen besitzen, steht das entstehende Carbeniumion mit einem Haloniumion im Gleichgewicht.



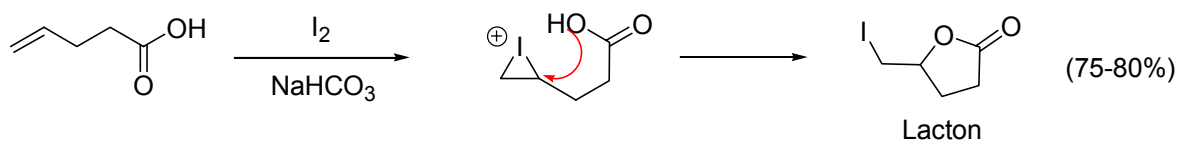
Falls die Bildung des Haloniumions eindeutig bevorzugt ist, erfolgt die Addition stereospezifisch als *anti*-Addition. Dies ist typischerweise für Bromoniumionen (X=Br) der Fall. Eine Seite des Bromoniumions wird durch das Brom abgeschirmt, und der Angriff kann nur von der Rückseite erfolgen.



Reaktionsbeispiel:



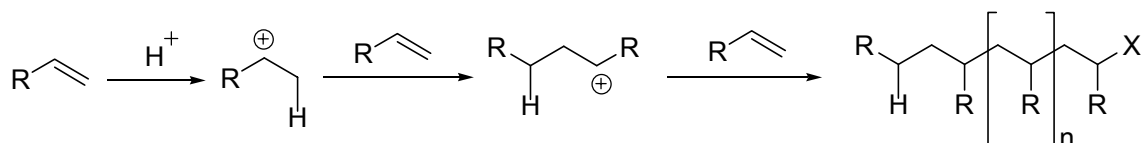
Additionen mit Iod als Halogen werden eher selten durchgeführt. Allerdings gibt es eine wichtige Reaktion, deren erster Schritt eine Addition von Iod ist, die Iodlactonisierung:



Das intramolekulare Abfangen des Iodonium-Ions erfolgt wesentlich schneller als die Addition von Iodid. Zum Abfangen der gebildeten Iodwasserstoffsäure wird Hydrogencarbonat zugegeben.

4.4.4 Kationische Polymerisation

Neben der radikalischen Polymerisation kann auch über einen kationischen Mechanismus polymerisiert werden:

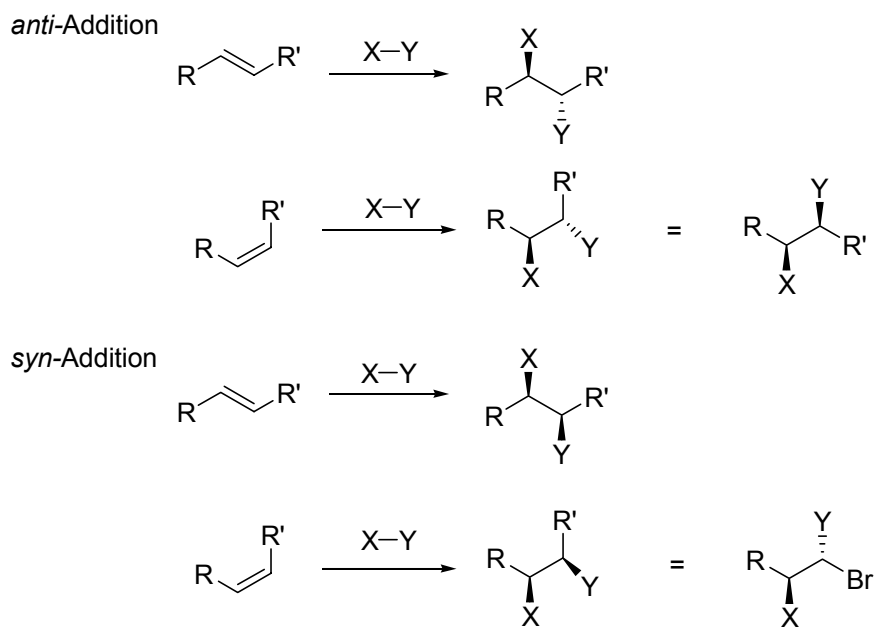


Diese Polymerisationsmethode wird vor allem zur Polymerisation von Vinylethern (R = OMe, OEt und OⁱPr) eingesetzt.

4.5 syn-Addition

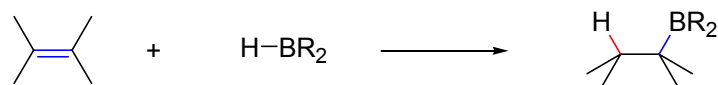
Eine wichtige Gruppe von Additionen verlaufen stereospezifisch *syn*. Das bedeutet, beide addierten Teilchen greifen die Doppelbindung von der gleichen Seite an:

Folgende Reaktionsschemata stellen noch einmal den Unterschied zwischen *syn*- und *anti*-Addition heraus:

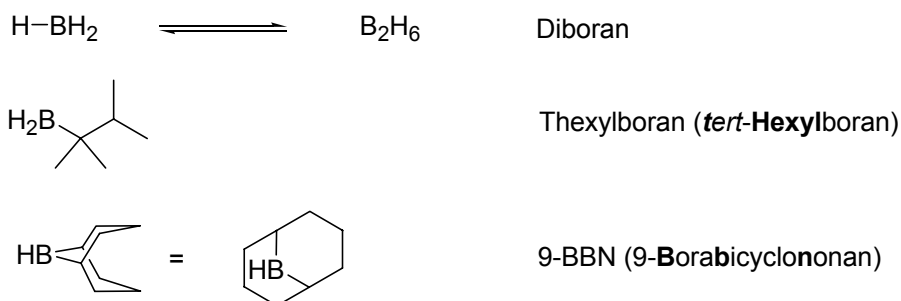


4.5.1 Hydroborierung

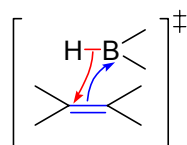
Borane addieren an Doppelbindungen:



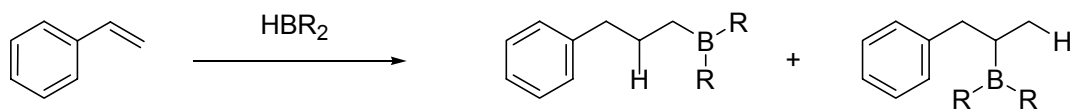
Als Hydroborierungsreagentien dienen zum Beispiel



Die Addition erfolgt streng *syn*. Dies ist Folge des cyclischen Übergangszustandes, in dem beide Bindungen nahezu gleichzeitig ausgebildet werden:



Die Hydroborierung führt regioselektiv zum *anti*-MARKOWNIKOWprodukt: Das Wasserstoffatom wird auf das höher substituierte Kohlenstoffzentrum übertragen.

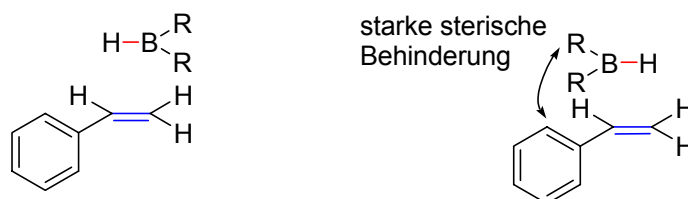


anti-Markownikow-Produkt Markownikow-Produkt

Abhängig von den Resten am Boran erhält man eine unterschiedliche Verteilung dieser beiden Produkte, wobei aber immer eine deutliche Bevorzugung des *anti*-MARKOWNIKOW-Produktes zu erkennen ist.

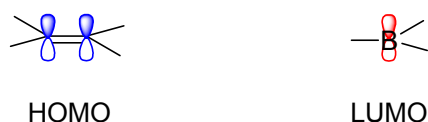
Reaktionspartner	<i>anti</i> -MARKOWNIKOW	MARKOWNIKOW
BH ₃ (B ₂ H ₆)	80	20
Thexylboran	95	5
9-BBN	> 99	< 1

Aufgrund sterischer Argumente würde man diese Produktverteilung auch erwarten:

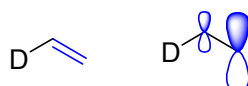


Das Boran greift so an, dass die Wechselwirkung zwischen seinen Substituenten und den Substituenten des Alkens minimal werden.

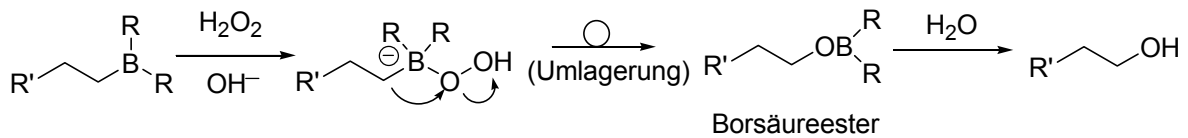
Eine weitere Begründung dieser Regiochemie findet sich durch elektronische Überlegungen. Das Boran ist als Elektronen-Mangelverbindung ein gutes Elektrophil, dessen LUMO mit dem HOMO des Alkans wechselwirkt:



Bei unsymmetrisch (Donor-)substituierten Alkenen ist der dem Substituenten abgewandte Orbitallappen des HOMO der größere und damit der bevorzugte Angriffspunkt für das elektrophile Boratom.



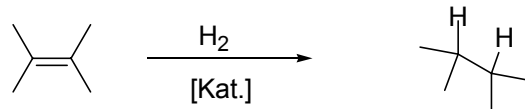
Die Hydroborierung ist eine zentrale Reaktion, an die sich wichtige Folgereaktionen anschließen. Die bedeutendste ist die Substitution des Bors durch eine Hydroxygruppe:



Die Hydroborierung ist die wichtigste Methode zur Erzeugung von *anti*-MARKOWNIKOW-Alkoholen aus Alkenen.

4.5.2 Hydrierung

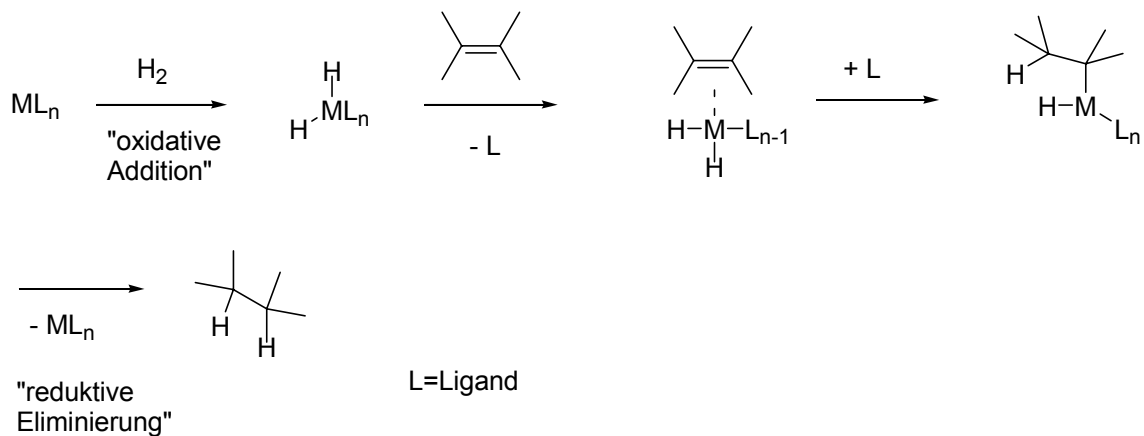
Für das Entfernen einer Doppelbindung eignet sich die Hydrierung:



heterogene Katalysatoren: Pd/C, PtO₂, Ni (Raney-Nickel im Basischen)

homogene Katalysatoren: Rh(I), Ru(II), Ir(I), z. B. RhCl(PPh₃)₃ (*Wilkinson-Katalysator*)

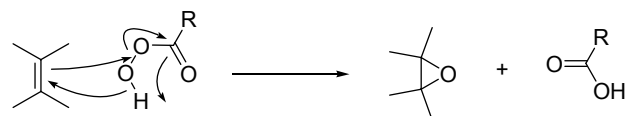
Für homogen katalysierte Hydrierungen lässt sich folgender Mechanismus formulieren:



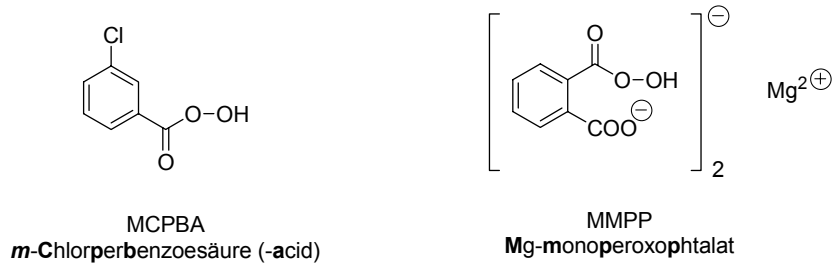
Der Wasserstoff addiert oxidativ an das Metall. Im Sinne einer Hydrometallierung addiert das Metallhydridintermediat dann in einem cyclischen Übergangszustand an die Doppelbindung. Im letzten Schritt eliminiert das Metall reduktiv unter Übertragung des verbleibenden Wasserstoffatoms. Das Metall steht nun für weitere katalytische Zyklen zur Verfügung.

4.5.3 Epoxidierung

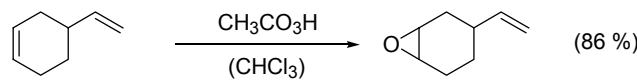
Zur Erzeugung von Epoxiden (Oxiranen) aus Alkenen setzt man diese mit Persäuren um.



Als Standardpersäuren verwendet man:



Die Reaktionsgeschwindigkeit wird nicht von sterischen Faktoren beeinflusst, sondern hängt lediglich vom Elektronenreichtum der Doppelbindung ab. Dieses Verhalten ist so ausgeprägt, dass dadurch sogar eine beträchtliche Chemoselektivität erreicht werden kann, wie das nächste Beispiel demonstriert:

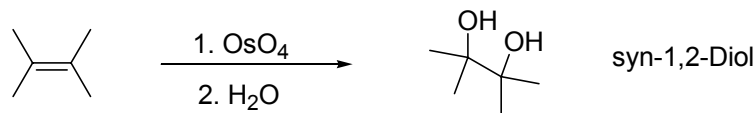


Die Doppelbindung im Ring besitzt zwei +I-Substituenten und ist daher reaktiver gegenüber der Epoxidierung als die einfach substituierte Doppelbindung außerhalb des Rings.

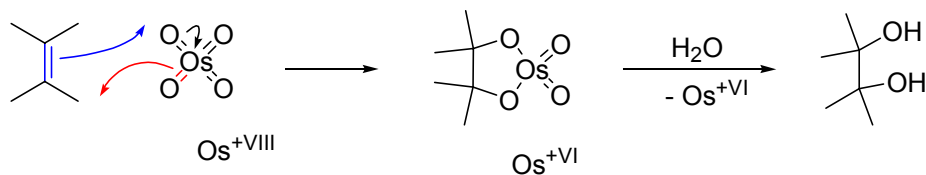
Epoxide sind wichtige Synthesestufen. Nucleophile Öffnung des Epoxidringes mit einem Hydroxylion führt zum Beispiel zu *vicinal* dihydroxylierten Produkten. Formal erhält man so Produkte einer *anti*-Dihydroxylierung von Doppelbindungen.

4.5.4 Dihydroxylierung

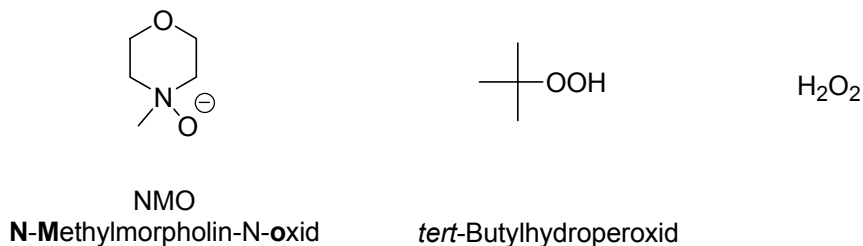
Um *syn*-1,2-Diole aus Doppelbindungen zu erzeugen, kann eine Oxidation mit OsO₄ erfolgen:



Die *syn*-Selektivität lässt sich wiederum durch den Mechanismus der Reaktion begründen:



Problematisch ist dabei die Verwendung des giftigen OsO₄. Meist wird dieses nur in katalytischen Mengen verwendet und durch eines der folgenden Oxidationsmittel reoxidiert:



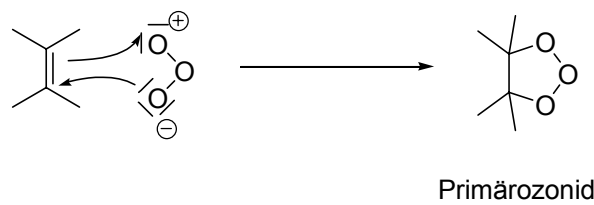
4.6 Cycloadditionsreaktionen

Ein wichtiger Typ von Additionsreaktionen verläuft über einen cyclischen Übergangszustand. Auf Cycloadditionsreaktionen, deren bekanntester Vertreter die DIELS-ALDER-Reaktion ist, soll im Folgenden etwas näher eingegangen werden.

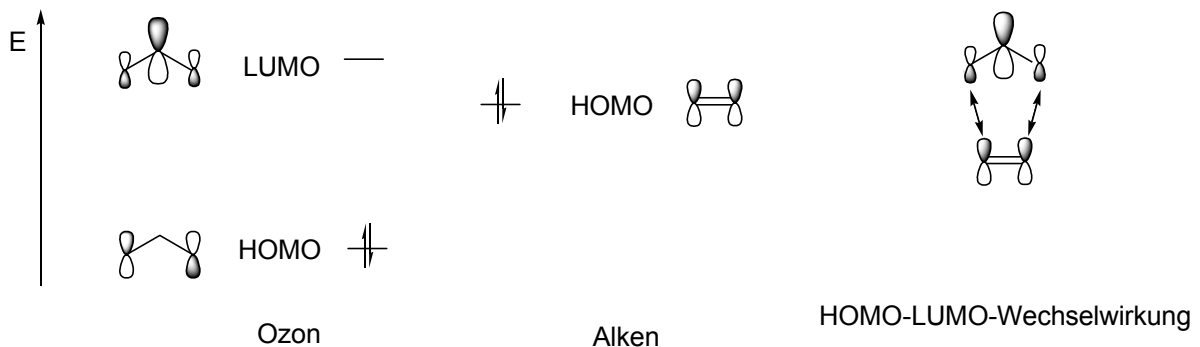
4.6.1 Ozonolyse

Eine Spaltung der C-C-Doppelbindung gelingt mit der Ozonolyse. Man erhält, je nach Aufarbeitung des Primärproduktes, zwei Carbonylverbindungen (Keton/Aldehyd) bzw. Carbonsäuren. Unter Anderem kann diese Methode zur Konstitutionsaufklärung von Alkenen benutzt werden, da mit ihr die Lage einer Doppelbindung in einem Molekül bestimmt werden kann.

Die Ozonolyse ist ein Spezialfall einer 1,3-dipolaren Cycloaddition. Die Umsetzung von Alkenen mit Ozon ergibt zuerst ein so genanntes Primärozonid:

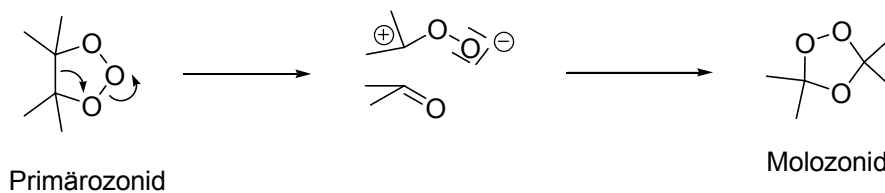


Um die Reaktivität verstehen zu können, müssen wir uns die Grenzorbitale klar machen. Das HOMO des Alkens wechselwirkt mit dem extrem tief liegende LUMO des Ozons.



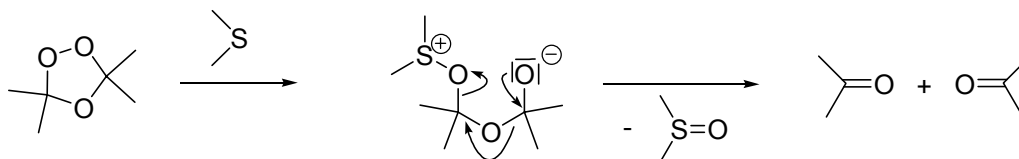
Die HOMO-LUMO-Wechselwirkung kann noch verstärkt werden, wenn das HOMO des Alkens durch einen Donorsubstituenten angehoben wird.

In einer Folgereaktion bildet das Primärozonid ein Molozonid:



Für die Aufarbeitung des Molozonids gibt es zwei Möglichkeiten: Reduktive und oxidative Aufarbeitung.

Bei reduktiver Aufarbeitung, z. B. mit Dimethylsulfid, H_2 oder Zn, erhält man die Carbonylverbindungen (Ketone bzw. Aldehyde):

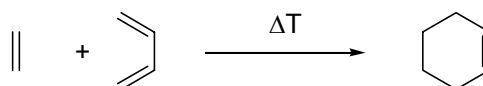


Bei der (selten verwendeten) oxidativen Aufarbeitung, z. B. mit H_2O_2 , erhält man die beiden Carbonsäuren bzw. ebenfalls die Ketone.

4.6.2 DIELS-ALDER-Reaktion

Die DIELS-ALDER-Reaktion ist die thermische Cycloaddition eines konjugierten Diens mit einer Doppel- oder Dreifachbindung.

Schema:

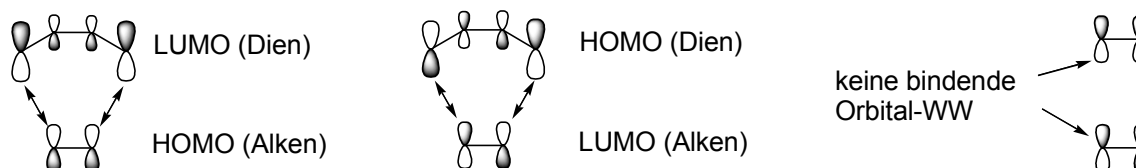


Die DIELS-ALDER-Reaktion gehört zu den pericyclischen Reaktionen. Darunter versteht man Reaktionen mit einem Übergangszustand, der durch eine cyclische Anordnung der Kerne und Elektronen gekennzeichnet ist. Pericyclische Reaktionen verlaufen besonders leicht an Systemen von $4n + 2$ Elektronen (analog der Bedingung für Aromatizität nach der HÜCKEL-Regel).

Eine Betrachtung der Grenzorbitale soll den Unterschied zwischen $[2 + 4]$ - (Butadien mit Alken) und $[2 + 2]$ - (zwei Alkene) Cycloadditionen verdeutlichen:

$[4 + 2]$ Cycloaddition

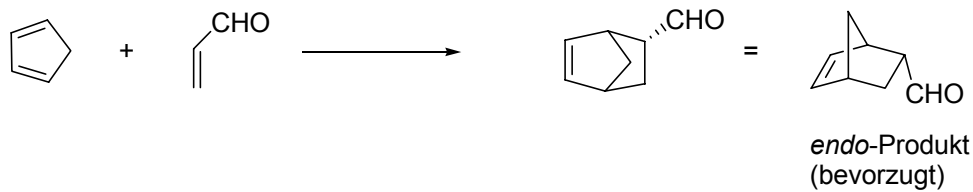
$[2 + 2]$ Cycloaddition



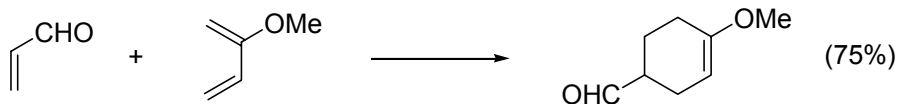
Nur bei der $[4 + 2]$ -Cycloaddition ist eine Überlappung von Orbitalen mit gleichen Vorzeichen möglich. Diese Reaktion ist deswegen unter thermischen Bedingungen möglich (für photochemische Reaktionen gelten andere Auswahlregeln).

Um eine möglichst starke HOMO-LUMO-Wechselwirkung zu erzielen, ist es günstig, wenn eines der Edukte elektronenreich, das andere elektronenarm ist. Meist verwendet man ein elektronenreiches (donorsubstituiertes) Dien und ein elektronenarmes (akzeptorsubstituiertes) Alken.

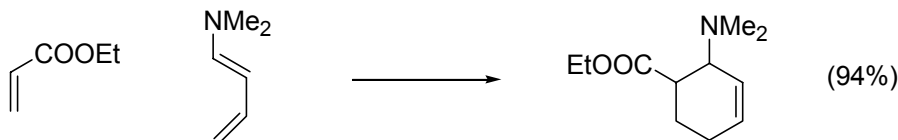
Reaktionsbeispiel:



Die DIELS-ALDER-Reaktion besitzt deswegen eine so große Bedeutung, weil sie eine sehr gute Regioselektivität aufweist, wie die zwei folgenden Beispiele verdeutlichen sollen:



nur dieses Regioisomer entsteht!



wiederum nur ein Regioisomer entsteht

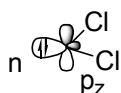
Es entstehen bevorzugt die sogenannten *ortho*- oder *para*-Produkte, nicht die *meta* substituierten Cyclen. Die DIELS-ALDER-Reaktion verläuft in Bezug auf Alken und Dien streng *syn*, konserviert also die in den Edukten vorgegebene Relativkonformationen. Die faciale Diastereoselektivität der DIELS-ALDER-Reaktion folgt bevorzugt der *endo*-Regel.

Mit der DIELS-ALDER-Reaktion werden in einem Schritt bis zu vier Stereozentren aufgebaut. Daher ist sie eine zentrale Reaktion zum Aufbau von Sechsringen, z. B. in Naturstoffsynthesen.

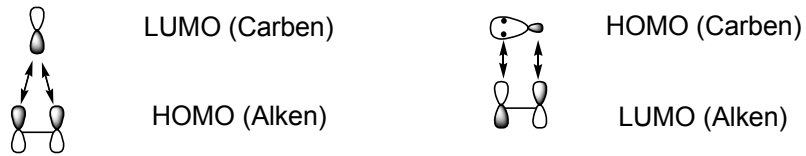
4.6.3 Cyclopropanierung

Mit Hilfe der Cyclopropanierungsreaktion kann eine Doppelbindung in einen Cyclopropan-Ring überführt werden.

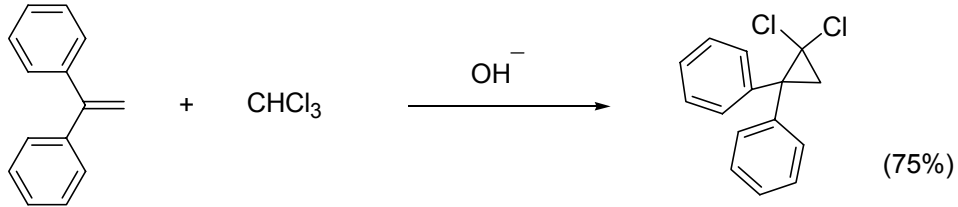
Als Reagenz benötigt man ein Carben bzw. ein Carbenoid. Ein Carben lässt sich beispielsweise aus Chloroform mittels einer Base erzeugen:



Das Dichlorcarben besitzt ein freies Elektronenpaar sowie ein leeres p_z-Orbital. Damit sind folgende Grenzorbitalwechselwirkungen zwischen Carben und Alken möglich:

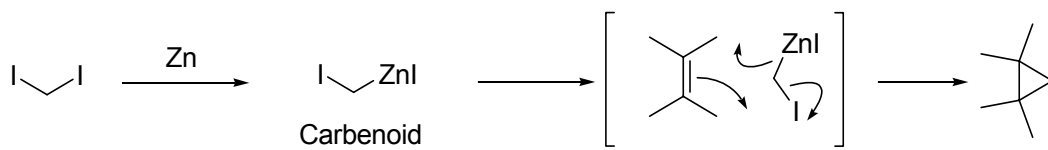


Ein Reaktionsbeispiel verdeutlicht die Anwendung:

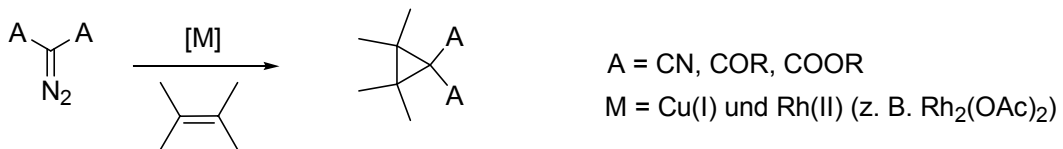


Außer dieser gibt es zwei weitere wichtige Methoden zur Cyclopropanierung:

a) SIMMONS-SMITH-Reaktion



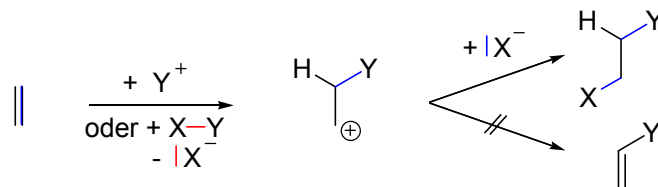
b) Diazoverbindungen



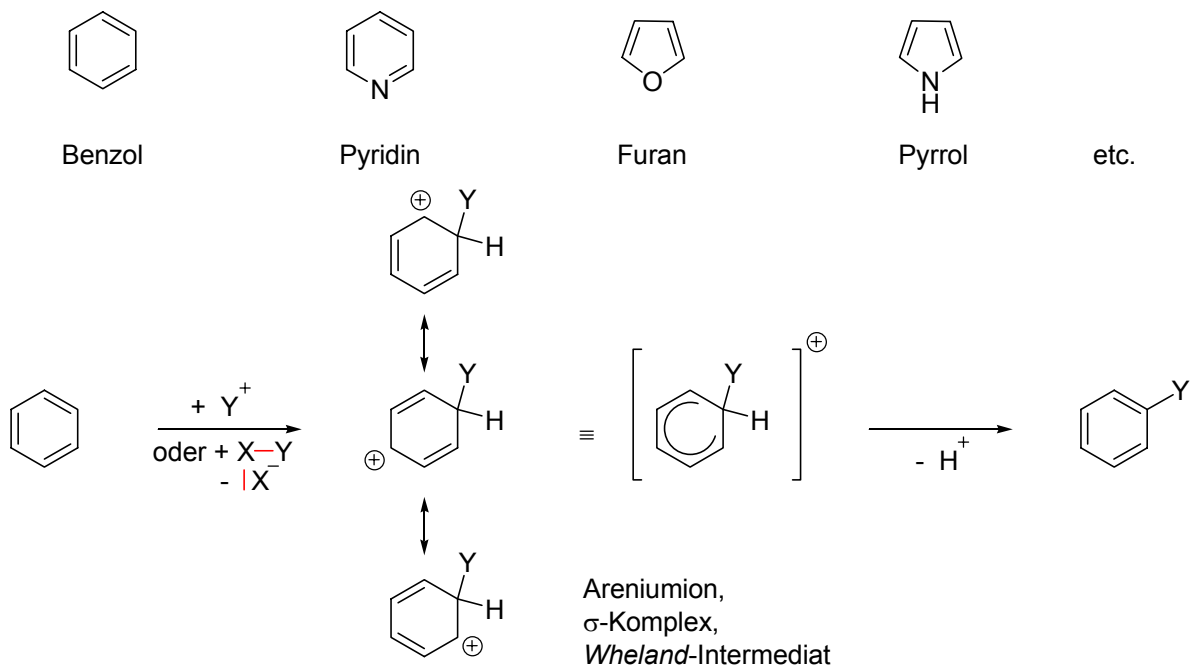
5 Aromatische Substitution

5.1 Elektrophile aromatische Substitution

Die bisher besprochenen Reaktionstypen an Doppelbindungen verliefen nach dem Mechanismus der elektrophilen Addition:

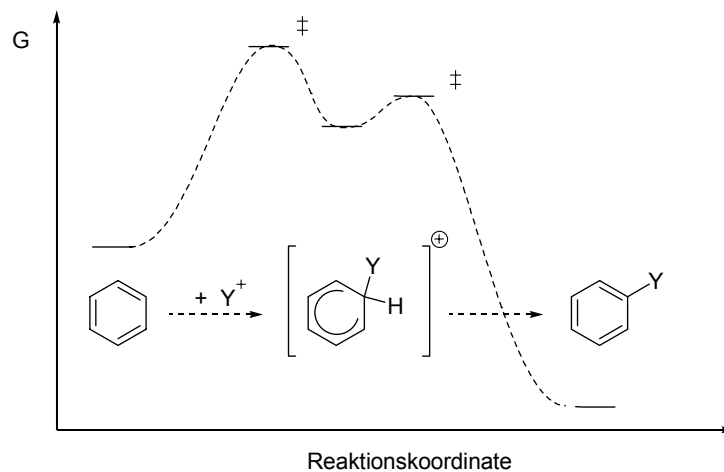


In aromatischen Systemen ist die elektrophile Addition energetisch ungünstig, da sie zum Verlust der Aromatizität führt. Daher findet in monocyclische 6π -Systeme nach dem elektrophilen Angriff eine Eliminierung unter Wiederherstellung des aromatischen 6π -Systems statt. Neben den benzoiden Aromaten gibt es eine Reihe von heterocyclischen 6π -Systemen, die in ähnlicher Weise reagieren.



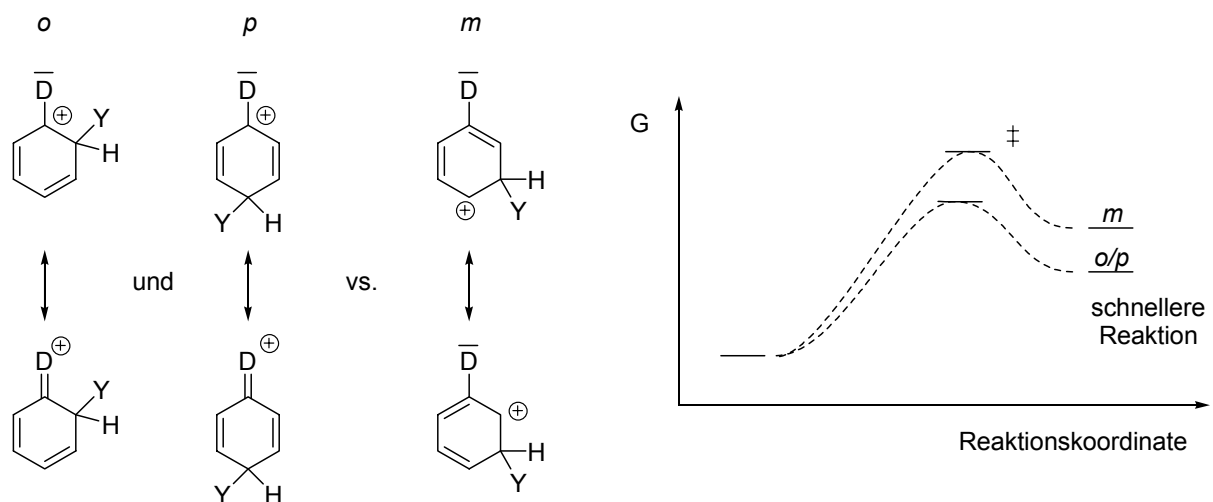
Als Intermediat entsteht dabei ein Areniumion, das auch als σ -Komplex oder WHELAND-Intermediat bezeichnet wird. Es handelt sich dabei um eine energiereiche Zwischenverbindung, deren Bildung häufig den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der elektrophilen aromatischen Substitution darstellt. Für die Reaktivität spielt die Stabilisierung des Intermediats demnach eine zentrale Rolle. Der abschließende Schritt der Reaktion ist die Abspaltung eines Protons unter Wiederherstellung des aromatischen Systems. Diese Reaktion ist meist irreversibel (kinetische Produktkontrolle).

Die folgende Abbildung zeigt das dazugehörige Energieniveauschema:



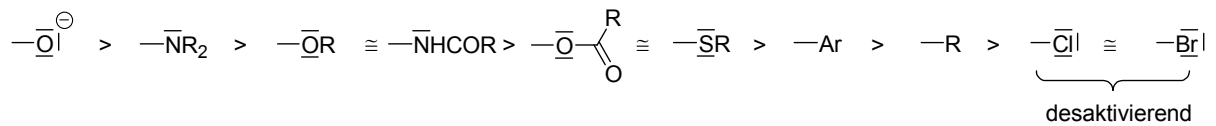
5.1.1 Reaktivität und Positionselektivität

Donorsubstituenten sind in der Lage, die Elektronendichte im Aromaten zu erhöhen und können damit das intermediäre Areniumion stabilisieren. Die mesomeren Grenzformulierungen zeigen jedoch, dass damit eine Positionselektivität einhergeht:

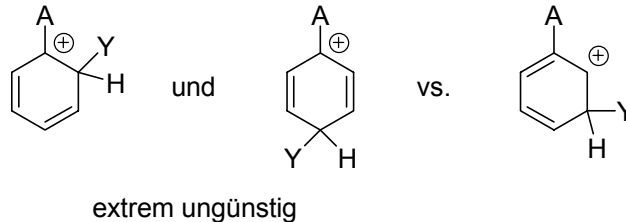


Bei einem Angriff in *ortho*- und *para*-Stellung wird der Donorcharakter des Substituenten voll ausgenutzt. Die Fähigkeit, durch Konjugation als Elektronenpaardonor zu wirken, wird als +M-Effekt bezeichnet. Dieser wirkt sich bei einem Angriff in *meta*-Position nicht aus, das entstehende Areniumion ist weniger stabilisiert.

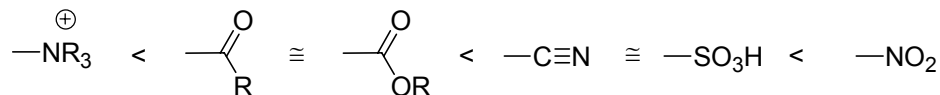
Als *ortho/para*-dirigierende Substituenten kommen neben Elektronenpaardonoren auch Arylsubstituenten (+M-Effekt) und Alkylsubstituenten in Frage. Letztere wirken als schwach aktivierende und dirigierende Substituenten, indem sie eine positive Ladung in Nachbarschaft stabilisieren (Induktiver Effekt, +I-Effekt). Aber auch induktiv elektronenziehende Gruppen (-I-Effekt) wie Cl und Br können durch ihren +M-Effekt *ortho/para*-dirigierend wirken.



Akzeptorsubstituenten destabilisieren das Areniumion. Besonders stark wirkt sich dies bei *ortho*- und *para*-Angriff aus, da in diesem Fall die positive Ladung in Nachbarschaft zu einem Akzeptor entsteht:



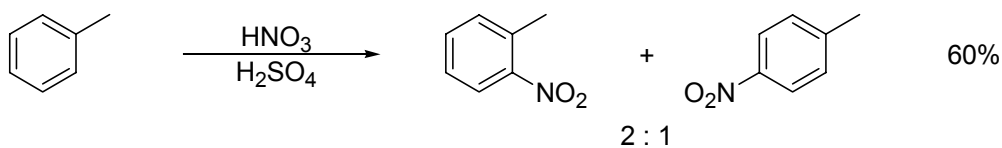
Bei einem Angriff in *meta*-Position werden diese extrem ungünstigen Grenzformeln umgangen. Folgende *meta*-dirigierenden Akzeptorsubstituenten wirken zunehmend desaktivierend:



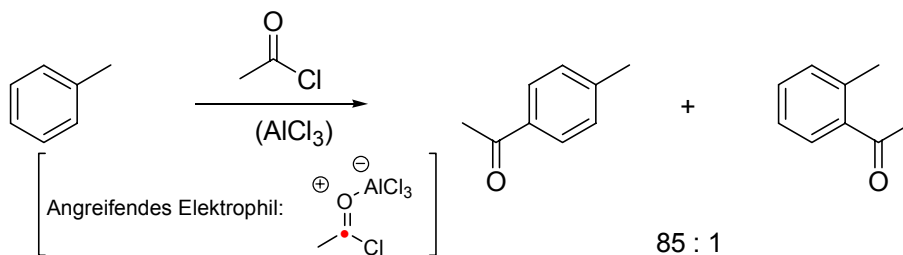
Zusammenfassung: Donorsubstituenten dirigieren in *ortho*- und *para*-Position und erhöhen die Reaktivität (Ausnahme: Halogene). Akzeptorsubstituenten verringern die Reaktivität und dirigieren in *meta*-Position.

5.1.2 Das *ortho*- / *para*-Verhältnis

Im Allgemeinen sind die *ortho*- und *para*-Position im Vergleich zueinander für einen Angriff nicht bevorzugt. So erhält man oft statistische Gemische im Verhältnis $o : p = 2 : 1$.

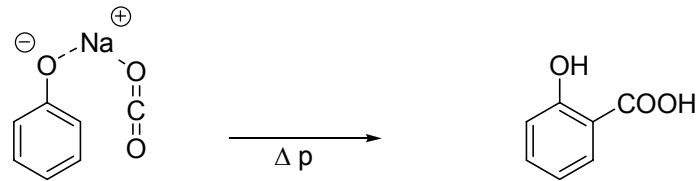


Im Falle sehr großer Elektrophile kann sich dieses Verhältnis jedoch deutlich zugunsten des *para*-Angriffs verschieben:



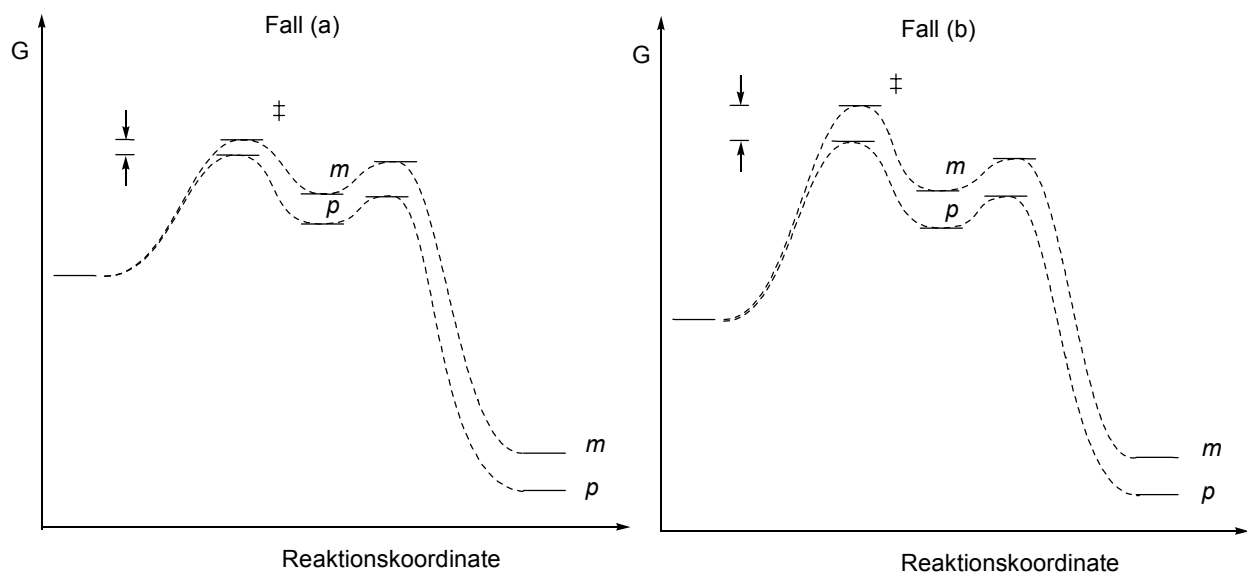
Eine Verschiebung des Verhältnisses zu Gunsten des *ortho*-Produkts ist möglich, wenn der bereits vorhandene Substituent den Angriff aktiv lenkt.

Das Paradebeispiel hierfür ist die KOLBE-SCHMITT-Synthese von Salicylsäure, bei der fast ausschließlich das *ortho*-Produkt entsteht:

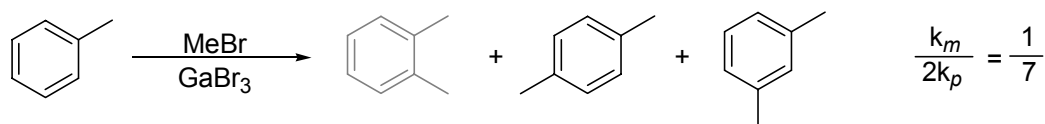


5.1.3 Das meta-/para-Verhältnis

Aus dem *meta*-/*para*-Verhältnis lassen sich Aussagen über die Reaktivität des Systems ableiten. Setzt man bei gleichem Elektrophil unterschiedliche Aromaten in der Reaktion ein, so erhält man Informationen über den Donor- oder Akzeptorcharakter ihrer Substituenten. Variiert man dagegen das Elektrophil bei gleichem Aromaten erhält man Aussagen über die Reaktivität (Elektrophilie) der angreifenden Spezies. Die *m*-/*p*-Selektivität wird durch die Aktivierungsenergie im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bestimmt (kinetische Produktkontrolle). Je deutlicher der Unterschied in den Aktivierungsenergien ($\Delta\Delta G^\ddagger$) ausfällt, desto deutlicher verschiebt sich das Verhältnis zu Gunsten des bevorzugten Produkts. Dies soll im Folgenden anhand eines donorsubstituierten Aromaten verdeutlicht werden:

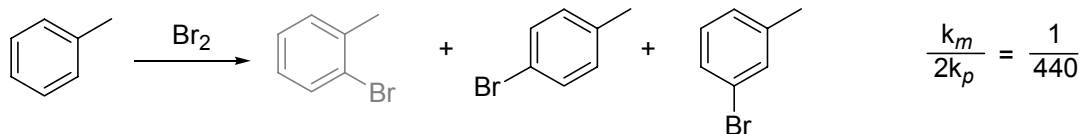


Im Fall (a) liegt ein sehr reaktives Reagenz vor; die Aktivierungsbarriere ist klein, der Übergangszustand vergleichsweise früh. Die resultierende Selektivität ist gering. Ein Beispiel für eine derartige Reaktion ist die Alkylierung von Toluol mit einem hochreaktiven Gemisch aus Methylbromid und der LEWIS-Säure Galliumtribromid:



Es entstehen neben dem *ortho*-Produkt das *meta*- und das *para*-Produkt im Verhältnis 2 : 7. Da jedoch zwei *meta*-ständige Protonen und nur ein *para*-ständiges Proton zur Substitution zur Verfügung stehen, bildet man zum besseren Vergleich das *meta* : 2·*para*-Verhältnis (hier 1 : 7).

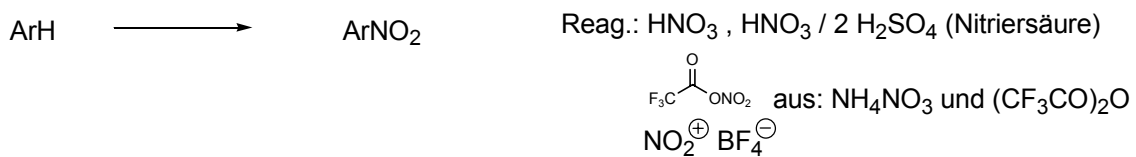
Im Fall (b) ist die Aktivierungsbarriere sehr hoch und der (absolute) Unterschied in den Aktivierungsenergien ist deutlich größer. Das folgende Beispiel zeigt, dass so eine deutlich höhere Selektivität erreicht wird:



Anmerkung: wegen seiner vergleichsweise geringen Reaktivität wird Brom in der Regel mit einer LEWIS-Säure als Katalysator eingesetzt.

5.1.4 Beispiele von Substitutionsreaktionen

a) Nitrierung



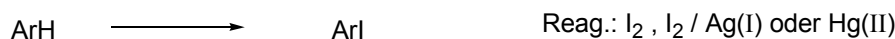
b) Sulfonierung



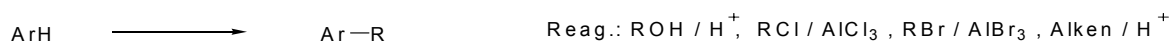
c) Chlorsulfonierung



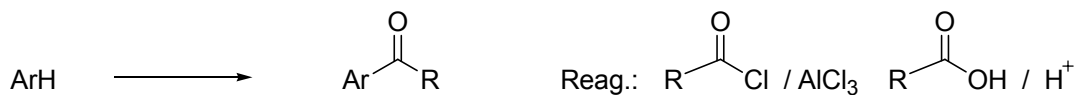
d) Halogenierung



e) FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung

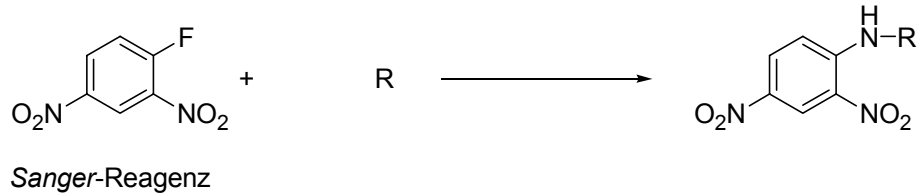


f) FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung

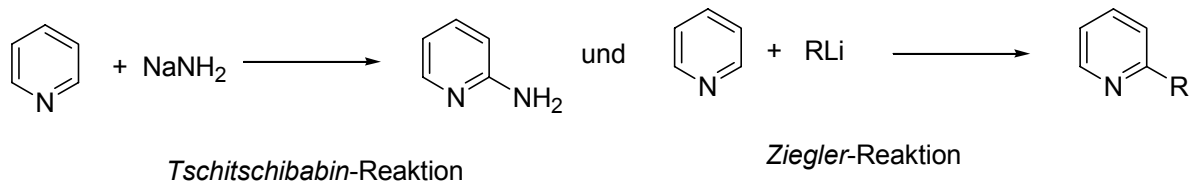


Die negative Ladung am Aromaten wird durch den Akzeptorsubstituenten stabilisiert. Anschließend rearomatisiert das System unter Verlust der Fluchtgruppe.

Eine klassische Reaktion zur Markierung der *N*-terminalen Aminosäure in Peptiden verläuft nach diesem Mechanismus:

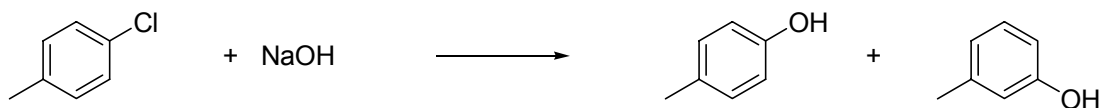


An Pyridinen kann auch H^- als Fluchtgruppe fungieren.

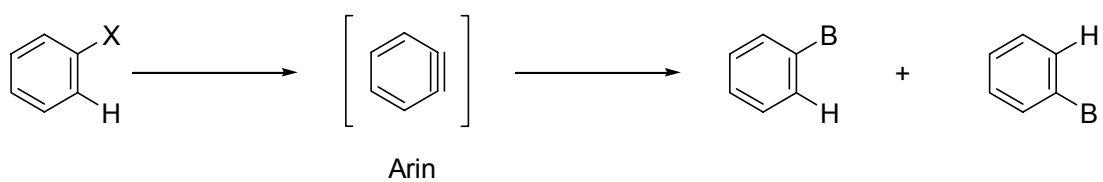


5.2.2 Arin-Mechanismus

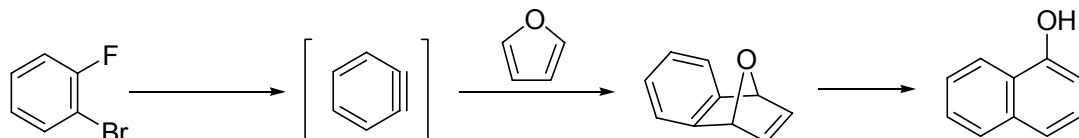
Unter drastischen Bedingungen erfolgt auch an nicht akzeptorsubstituierten Aromaten eine nucleophile Substitution.



Die Regiochemie der Reaktion schließt einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus (mit *ipso*-Selektivität) aus. Es wurde ein Mechanismus über eine reaktive Zwischenstufe mit Dreifachbindung postuliert:

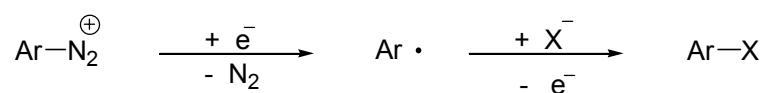


Der Nachweis gelang WITTIG 1955, der das Arin in einer DIELS-ALDER-Reaktion abfing:



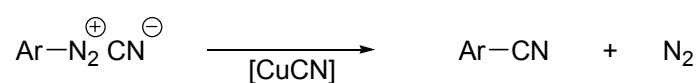
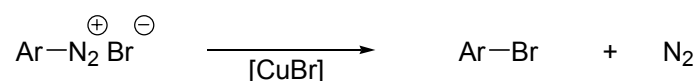
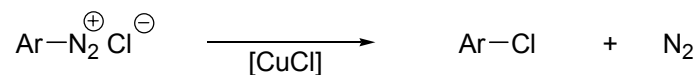
5.3 Substitution über Radikale

Einige wichtige Reaktionen von Aromaten verlaufen über Arenradikale. Diese bilden sich durch Reduktion von Arendiazoniumsalzen. Oft verläuft dieser Redoxprozess unter katalytischer Beteiligung von Metallsalzen.

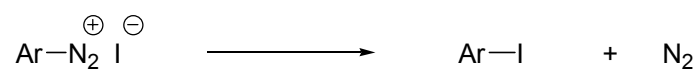


5.3.1 Sandmeyer-Reaktion

Die wichtigste Reaktion zur Einführung von Halogenen und Pseudohalogenen an Aromaten ist die Sandmeyer Reaktion.

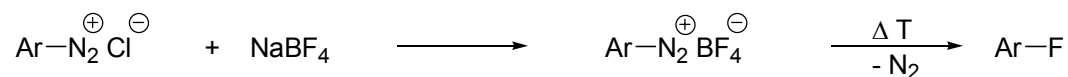


Zur Einführung von Iod ist kein Cu-Salz erforderlich:



5.3.2 Balz-Schiemann-Reaktion

Arendiazoniumtetrafluorborate zersetzen sich thermisch zu Fluorarenen.

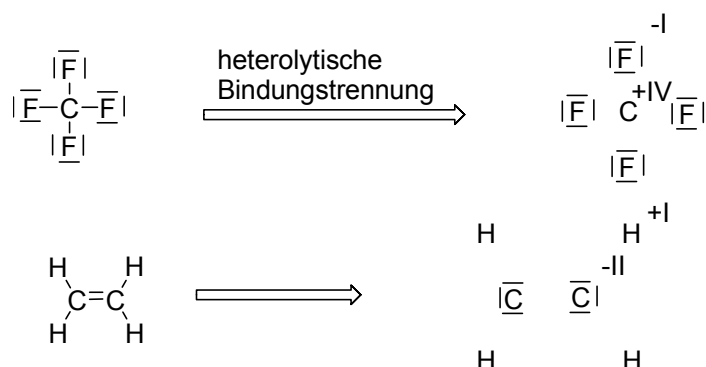


Diese Reaktion wird als Balz-Schiemann-Reaktion bezeichnet.

6 Oxidation

6.1 Formalismus

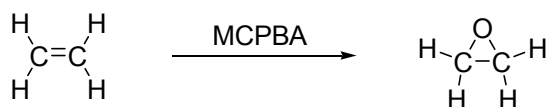
Zuerst sollen kurz die Grundlagen für die Verwendung von Oxidationszahlen in Erinnerung gerufen werden. Zur Bestimmung von Oxidationszahlen geht man folgendermaßen vor: Bindungen zwischen gleichen Atomen werden homolytisch getrennt. Von den zwei Elektronen einer Bindung erhält also jeder Bindungspartner ein Elektron zugerechnet. Bindungen zwischen verschiedenen Atomen werden heterolytisch derart getrennt, dass der elektronegativere Partner beide Elektronen der Bindung zugerechnet bekommt. Die dem Atom zugerechneten Elektronen werden mit seiner Kernladungszahl verglichen. Sind mehr Elektronen vorhanden, erhält das Atom eine entsprechend negative Oxidationszahl, bei weniger Elektronen entsprechend eine positive.



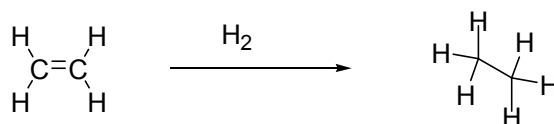
Unter einer Oxidation versteht man die Abgabe von Elektronen im Laufe einer Reaktion. Dabei wird die Oxidationszahl des oxidierten Teilchens erhöht.

Eine Reduktion ist dagegen die Aufnahme von Elektronen und führt zur Verringerung der Oxidationszahl.

Folgende Beispiele aus Kapitel 4 sollen unter dem Gesichtspunkt von Oxidation- und Reduktion untersucht werden:



Beim Ethylen haben wir für die Kohlenstoffe die Oxidationszahl -II ermittelt. Im Ethylenoxid werden dagegen dem Sauerstoff als elektronegativeren Partner die Bindungselektronen zugerechnet. Für den Kohlenstoff bleiben demnach noch 5 Elektronen und damit die Oxidationszahl -I. Die Oxidationszahl von Kohlenstoff hat sich also von -II auf -I erhöht. Es fand also eine Oxidation des Ethylens statt. (Gleichzeitig wurde natürlich die MCPBA reduziert – es liegt insgesamt eine Redox-Reaktion vor)

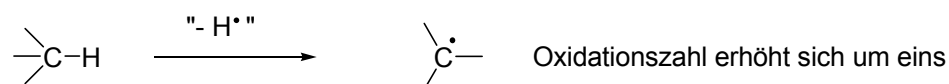


In dieser Reaktion starten wir wieder bei der Oxidationszahl -II für Kohlenstoff. Nach der Reaktion müssen wir dem Kohlenstoff jedoch 7 Elektronen zurechnen. Er besitzt somit die Oxidationszahl -III. Da die Oxidationszahl abgenommen hat, stellt obige Reaktion eine Reduktion des Ethylens dar.

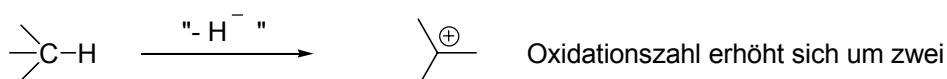
6.2 Oxidation aktivierter C-H-Bindungen

Für die Oxidation von aktivierten C-H-Bindungen unterscheidet man grundsätzlich zwei Typen von Reaktionen:

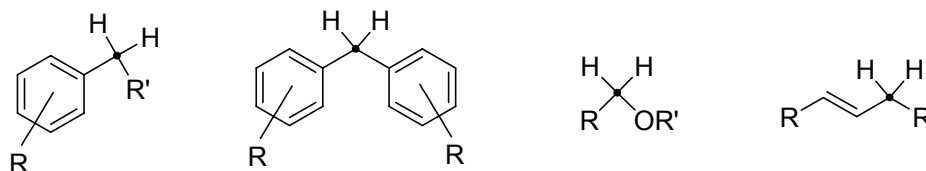
Einelektronenoxidation



Zweielektronenoxidation



Die Oxidation von C-H-Bindungen ist also dann besonders erleichtert, wenn das entstehende Radikal oder Carbeniumion stabilisiert wird, beispielsweise in folgenden Verbindungen:



Folgende Oxidationsmittel können zur Oxidation aktivierter C-H-Bindungen eingesetzt werden:

Cr(VI), z. B. CrO_3 , CrO_2Cl_2

Mn(VII), z. B. KMnO_4

Ru(VIII), z. B. RuO_4

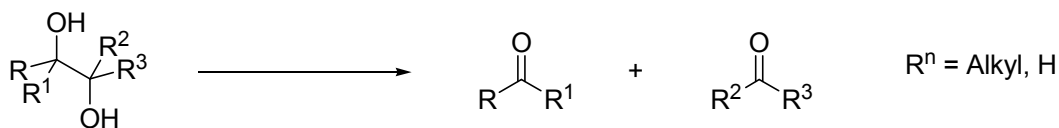
Ce(IV), z. B. $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6 = \text{CAN}$

Se(IV), z. B. SeO_2

Generell muss beim Einsatz von Oxidations- oder Reduktionsmitteln die Verträglichkeit mit anderen funktionellen Gruppen im Molekül beachtet werden: Verbindungen mit hoch liegendem HOMO sind leicht oxidierbar (n-Orbitale!), z. B. R_3N (Amine), RSH (Thiole), RSR (Sulfide). Umgekehrt sind Verbindungen mit tief liegendem LUMO leicht reduzierbar, z. B. R-NO_2 .

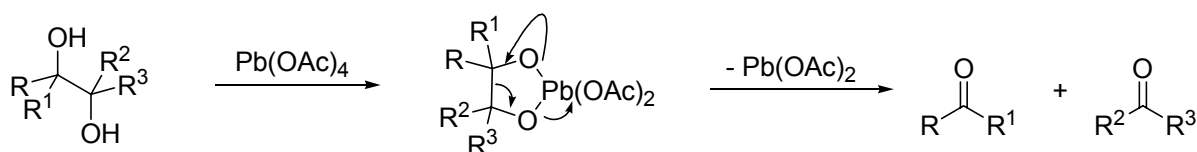
6.3 Spaltung von 1,2-Diolen (Glykolspaltung)

1,2-Diole (Glykole) lassen sich leicht unter Oxidation spalten:

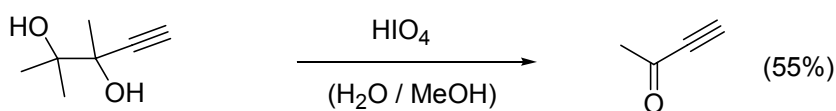
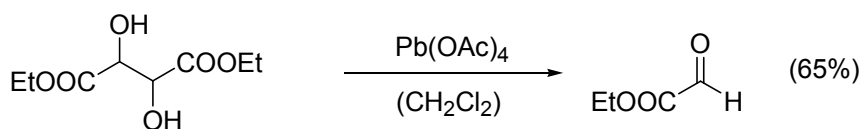
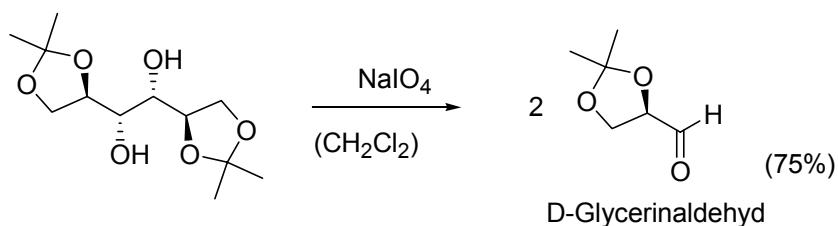


Als Oxidationsreagentien dienen NaIO_4 (in wässrigen Medien) und $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (in CH_2Cl_2 und Et_2O).

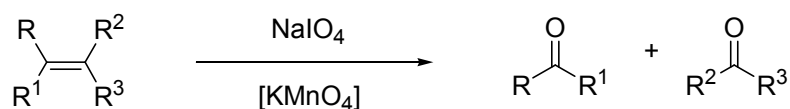
Mechanismus der Glykolspaltung:



Reaktionsbeispiele:



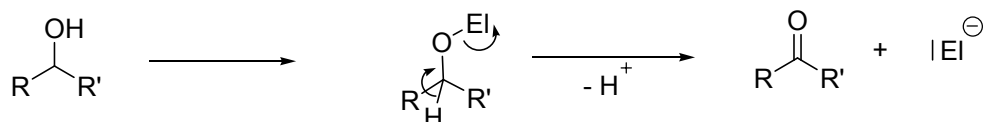
Die Glykolspaltung kann zur Gewinnung enantiomerenreiner Substanzen aus Kohlenhydraten verwendet werden. Die Darstellung der 1,2-Diole erfolgt meist aus Alkenen über eine Dihydroxylierung. Die Alkene können z. T. aber auch einer Direktoxidation unterzogen werden (wobei allerdings Aldehyde zu Carbonsäuren weiteroxidiert werden):



(Lemieux-Reagenz)

6.4 Oxidation von Alkoholen

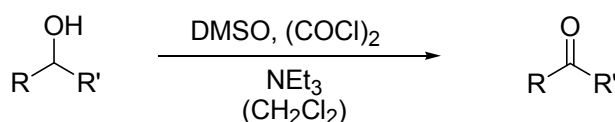
Alkohole können zu Aldehyden und Ketonen oder zu Carbonsäuren oxidiert werden: Der Alkoholsauerstoff wird mit einem Element in einer hohen Oxidationsstufe verknüpft. Der hohe Elektronenabzug am Sauerstoff führt zur Oxidation des Kohlenstoffs unter Verlust eines Protons:



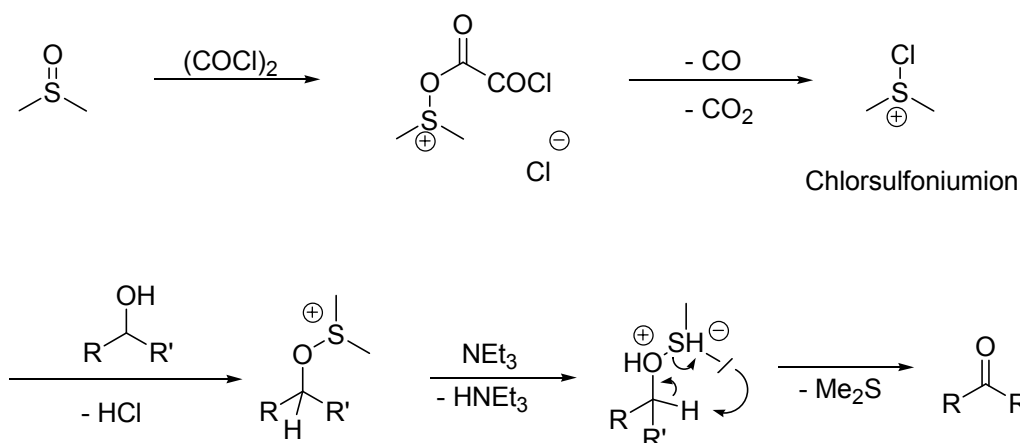
Bei primären Alkoholen besteht das Problem, dass die Oxidation nicht immer auf der Stufe des Aldehyds angehalten werden kann, sondern man stattdessen die Carbonsäure erhält. Man kann also primäre Alkohole nur mit speziellen Verfahren zu Aldehyden oxidieren

6.4.1 SWERN-Oxidation

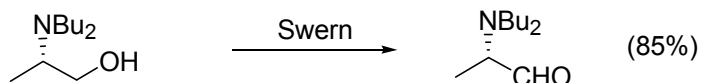
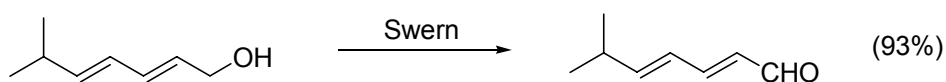
Eine Möglichkeit, primäre Alkohole unter sehr milden Reaktionsbedingungen gezielt zu Aldehyden zu oxidieren, ist die SWERN-Oxidation:



Folgende Übersicht zeigt den Mechanismus der SWERN-Oxidation:

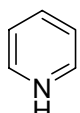
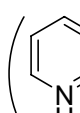


Mittels Oxalylchlorid wird aus **Dimethylsulfoxid** (DMSO) ein Chlorsulfoniumion erzeugt. Der Alkohol greift unter Substitution am stark elektrophilen Schwefel an. Bereits eine relativ schwache Base kann die Methylgruppe des Alkoxysulfoniumions deprotonieren. Es bildet sich ein Ylid, das unter interner Deprotonierung und Abspaltung von Dimethylsulfid das Oxidationsprodukt liefert. Dass die Base nicht direkt deprotoniert hat sterische Gründe. Bei hohen Ausbeuten sind die Reaktionsbedingungen mild.

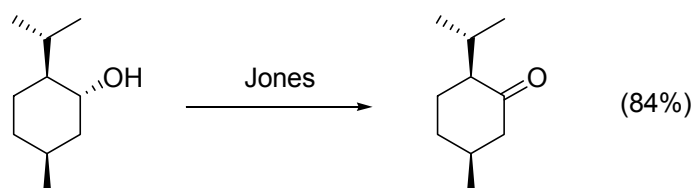


6.4.2 Oxidation mit Chrom-Reagenzien

Für die Oxidation von Alkoholen stehen mehrere Chrom-Reagenzien zur Verfügung. Die wichtigsten sind in folgender Übersicht zusammengestellt:

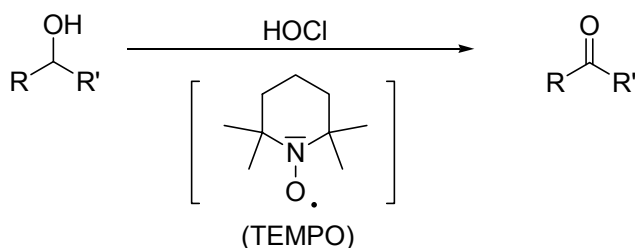
Name	Jones-Reagenz	Collins-Reagenz	PCC (Pyridinium-chlorochromat)	PDC (Pyridinium-dichromat)
Formel	H_2CrO_4 H_2SO_4	$\text{CrO}_3 \cdot 2 \text{ py}$	 ClCrO_3^-	 $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$
Oxidation zur Säure	ja	nein	nein	nein (CH_2Cl_2) ja (DMF)

Reaktionsbeispiel:

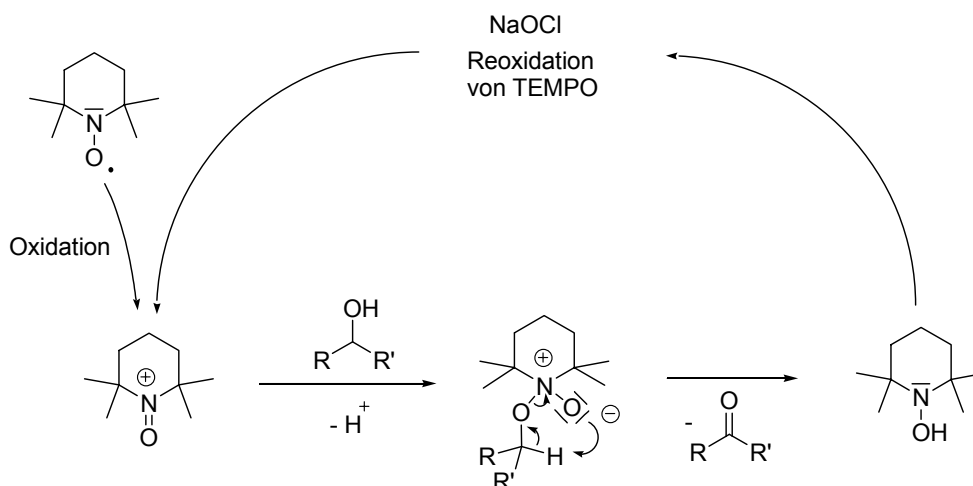


6.4.3 Oxidation mit TEMPO als Katalysator

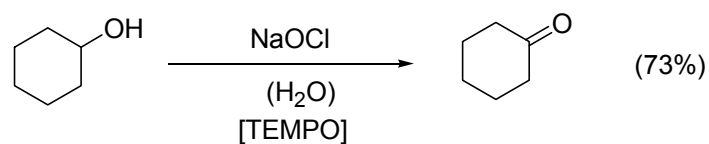
Für sekundäre Alkohole gibt es eine katalytische Oxidationsreaktion mit dem Katalysator **Tetramethylpiperidinoxyl**, kurz TEMPO:



Die Oxidation verläuft nach folgendem Mechanismus:

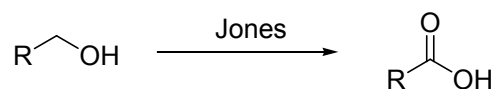


Reaktionsbeispiel:

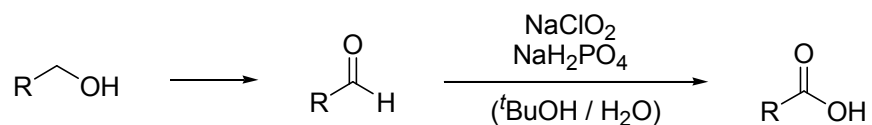


6.4.4 Oxidation zu Carbonsäuren

Bei der Oxidation von primären Alkoholen zu Säuren kann man das Jones-Reagenz ($\text{H}_2\text{CrO}_4 / \text{H}_2\text{SO}_4$) einsetzen, soweit die Verbindung säurestabil ist:



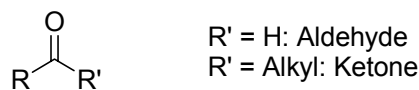
Ist die Verbindung nicht genügend säurestabil, kann man den Alkohol nach üblichen Methoden zum Aldehyd oxidieren und diesen dann weiter oxidieren. Reagenz der Wahl ist dann NaClO_2 .



7 Reaktionen von Carbonylverbindungen

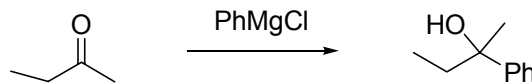
Die vielfältige Reaktivität von Carbonylverbindungen macht die Carbonylgruppe zu einer der wichtigsten funktionellen Gruppen der organischen Chemie. Carbonylverbindungen werden in zwei Klassen unterteilt. Zentrale Reaktionen von Aldehyden und Ketonen sind Additionsreaktionen an das Carbonylkohlenstoffatom. Die der Carbonsäuren und ihrer Derivate reagiert häufig in einer Folge von Additions- und Eliminierungsreaktion, wodurch letztendlich eine Substitution am Carbonsäurederivat stattfindet.

Aldehyde und Ketone

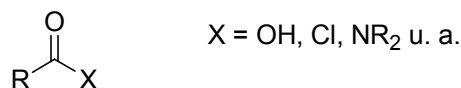


Zentrale Reaktion: Addition

Bsp.:

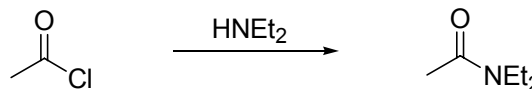


Carbonsäurederivate



Zentrale Reaktion: Addition / Eliminierung (Substitution)

Bsp.:

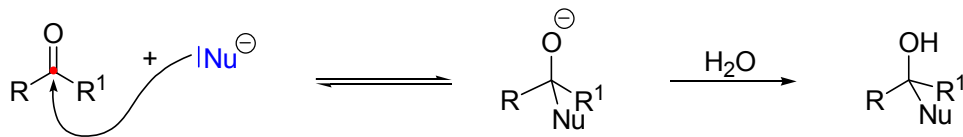


7.1 Ketone / Aldehyde und Heteroatomnucleophile (O-, S-, N-)

Zuerst beschäftigen wir uns mit der Reaktion von Ketonen bzw. Aldehyden mit Heteroatomnucleophilen, die ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom als nucleophiles Reaktionszentrum besitzen.

Carbonylverbindungen reagieren fast immer als Elektrophile. Aldehyde sind bessere Elektrophile als Ketone, da Alkylgruppen als Elektronendonoren wirken und somit die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs herabsetzen.

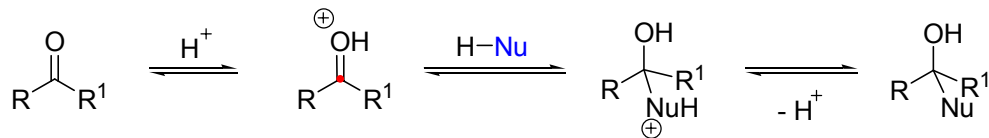
Für die Reaktionen von Aldehyden und Ketonen gibt es zwei mechanistische Alternativen:

a) Reaktion mit starken Nucleophilen


Dieser Mechanismus läuft im basischen ab. Für C- und H-Nucleophile ist der erste Schritt meist irreversibel, es findet also eine Addition statt. Für Heteroatomnucleophile liegt das Gleichgewicht wegen ihrer Basizität auf der linken Seite, die Reaktion läuft nicht oder nur schlecht ab.

b) Reaktion mit schwachen Nucleophilen

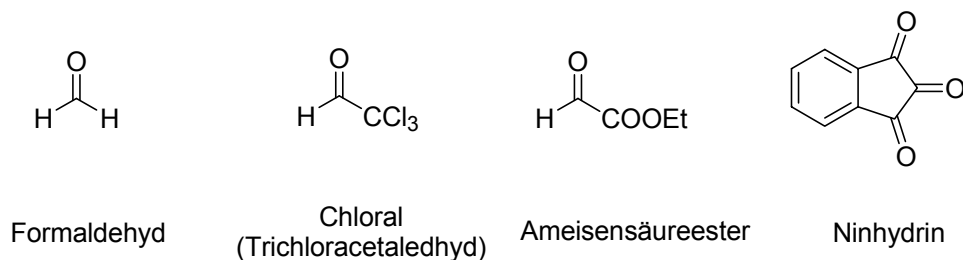
Die Alternative zu obigem Mechanismus ist eine Reaktion im Sauren. Alle Schritte sind dabei Gleichgewichtsreaktionen. Die Reaktion verläuft unter Gleichgewichtsverschiebung, z.B. durch Entzug des Produktes in Folgereaktionen, mit guten Ausbeuten.



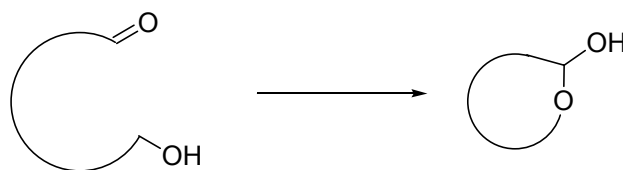
Ungünstig auf das Gleichgewicht wirkt sich der Entropieverlust aus.

7.1.2 Sauerstoffnucleophile

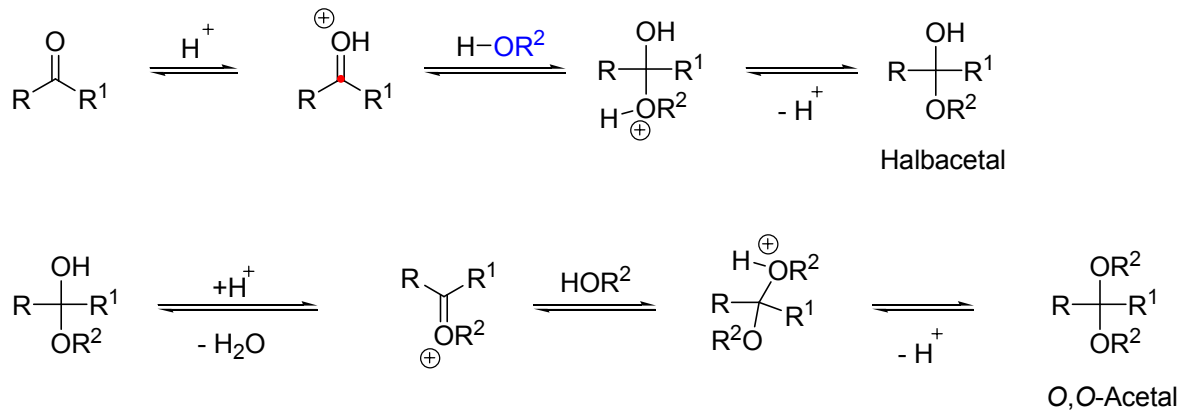
Als Sauerstoffnucleophile kommen Wasser ($H-Nu = H-OH$) und Alkohole ($H-Nu = H-OR$) in Frage. Diese bilden mit Aldehyden und Ketonen Hydrate bzw. (Halb-)Acetale. Das Gleichgewicht liegt für Ketone und die meisten Aldehyde auf der Seite der Edukte, Ausnahmen sind die folgenden elektronenarmen Carbonylverbindungen:



Die intramolekulare Halbacetalbildung ist durch den wesentlich geringeren Entropieverlust begünstigt. Es werden vor allem Fünf- und Sechsringe gebildet (vgl. Zucker!):

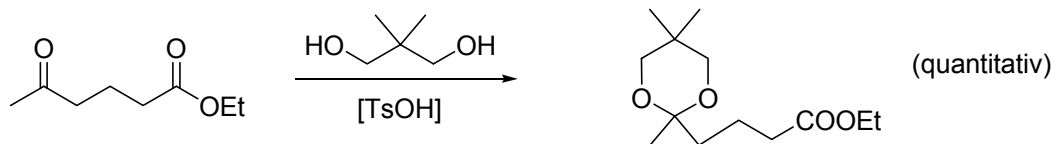


Ein gebildetes Halbacetal kann durch weiteren Alkohol in einer S_N1 -Reaktion angegriffen werden und ein O,O -Acetal bilden:



Durch azeotropen Entzug des Wassers ist unter Säurekatalyse die quantitative Bildung eines O,O -Acetals möglich.

Reaktionsbeispiel:

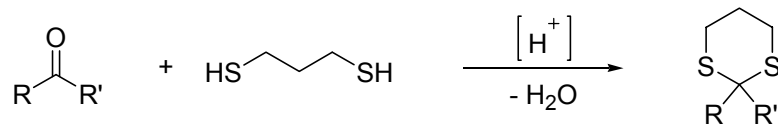


Acetale werden oft auch als Schutzgruppen für Aldehyden oder Ketonen genutzt.

7.1.3 Schwefelnucleophile

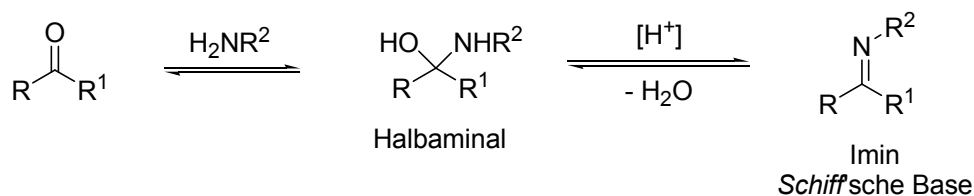
Thiole können analog den Alkoholen zu S,S -Acetalen reagieren.

Beispiel:

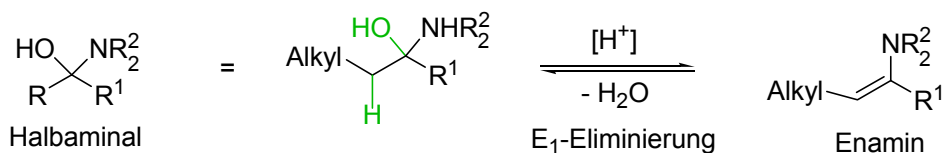


7.1.4 Stickstoff-Nucleophile

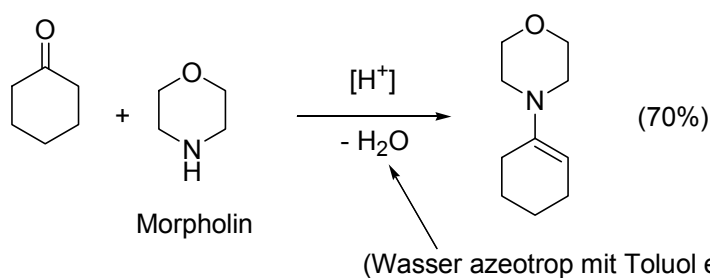
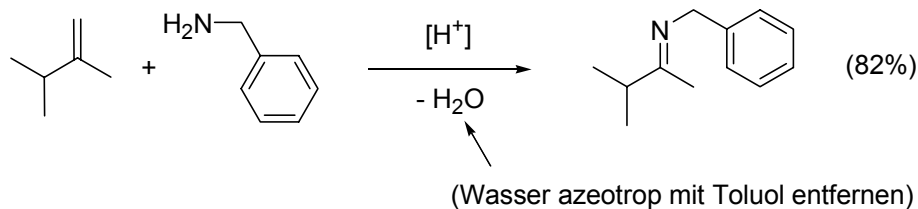
Primäre Amine können mit Aldehyden und Ketonen über das Halbaminale zu Iminen, auch SCHIFF'sche Basen genannt, reagieren. Das Reaktionswasser muss entfernt werden.



Auch sekundäre Amine bilden Halbaminale. Eine Wasserabspaltung findet aber nur statt, wenn ein α -ständiges Wasserstoffatom vorhanden ist. Man erhält dann ein Enamin:

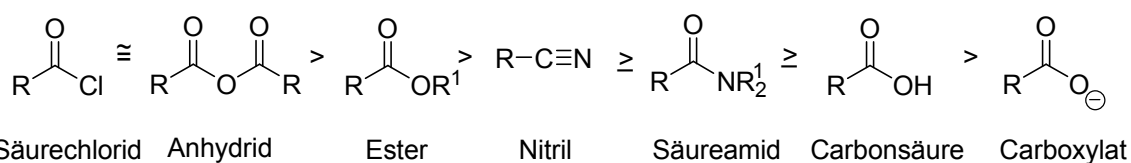


Beispiele:



7.2 Carbonsäurederivate und Heteroatomnucleophile

Die verschiedenen Carbonsäurederivate besitzen eine unterschiedliche Reaktivität gegenüber Heteroatomnucleophilen. Die Reaktivität spiegelt die Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffs wieder.

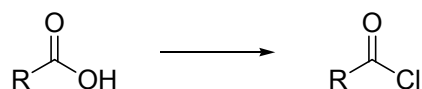


Aldehyde und Ketone sind in ihrer Reaktivität zwischen Anhydrid und Ester einzuordnen.

7.2.1 Herstellung und Umsetzung von Säurechloriden

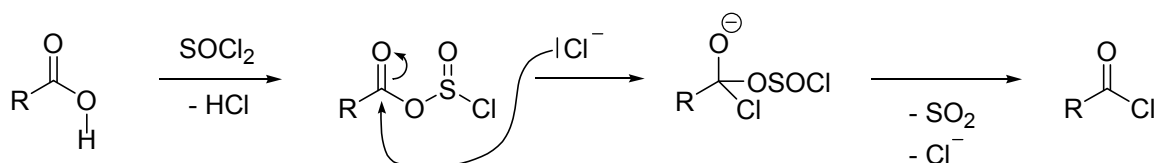
7.2.1.1 Herstellung

Schema:



Als Reagenzien für die Umsetzung kommen in Frage: SOCl_2 (pur, in Benzol oder Toluol), $(\text{COCl})_2$ (in CH_2Cl_2 und Benzol).

Prinzip:



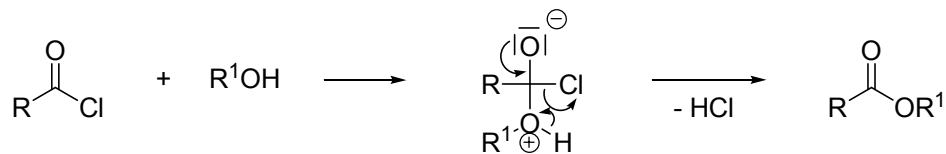
Durch die Bildung des gemischten Anhydrids im ersten Schritt ist die Carbonylposition so stark aktiviert, dass dort das Chlorid angreifen kann. Die tetraedrische Zwischenstufe reagiert unter Abspaltung von Chlorid und Schwefeldioxid zum Säurechlorid weiter. Analog verläuft die Reaktion mit Oxalylchlorid.

7.2.1.2 Umsetzung

a) Zu Estern

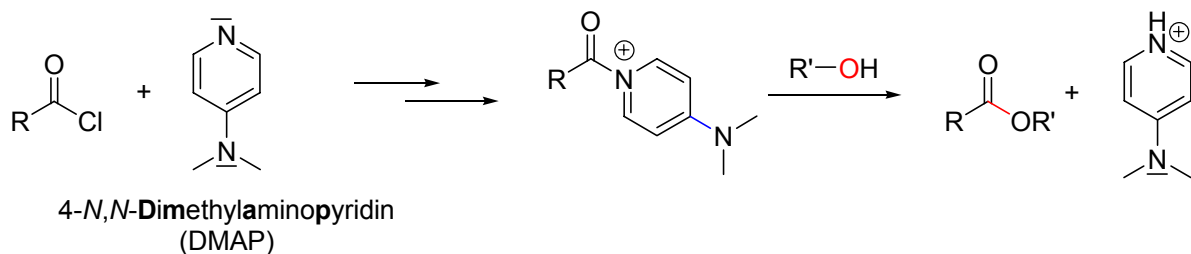
Die Darstellung von Estern über das Säurechlorid wird vor allem zur Umsetzung mit wertvollen Alkoholen verwendet. Man bezeichnet sie auch als Alkoholyse von Säurechloriden.

Mechanismus:



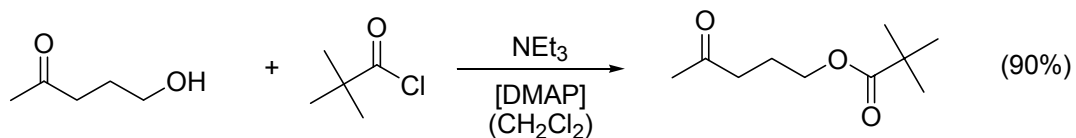
Die Reaktion wird in der Regel in der Gegenwart von Basen wie nichtnucleophilen tertiären Aminen [z. B. Pyridin (= EINHORN-Variante) oder Triethylamin] durchgeführt.

Zur Beschleunigung der Reaktion kann man auch einen nucleophilen Katalysator zusetzen. Der Prototyp hierfür ist das DMAP.



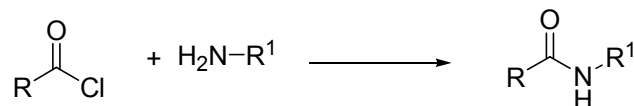
Das DMAP-H⁺ wird durch eine Base wieder deprotoniert.

Reaktionsbeispiel:

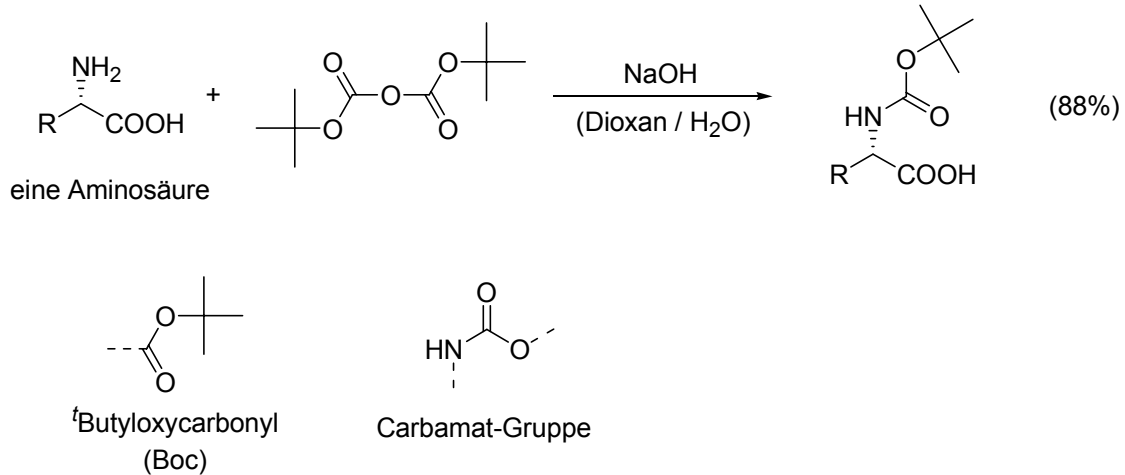


b) zu Amiden

Aus Säurechloriden können mit NH₃, R-NH₂ und R₂NH analog zu a) auch Amide hergestellt werden:



Statt Säurechloriden können auch Anhydride der Aminolyse unterzogen werden. Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion eines primären Amins mit Boc-Anhydrid. Die Boc-Gruppe ist eine beliebte Schutzgruppe von primären Aminen, insbesondere auch von Aminosäuren.

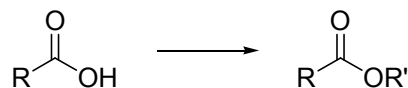


Die oben angegebenen Bedingungen (wässrige Alkali als Base) zur Aminolyse von Anhydriden und Säurechloriden werden auch als SCHOTTEN-BAUMANN-Bedingungen bezeichnet.

7.2.2 Herstellung und Umsetzung von Carbonsäureestern

7.2.2.1 Herstellung

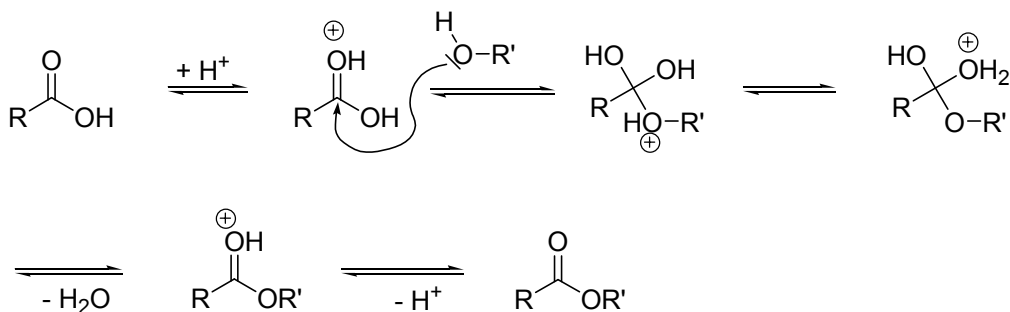
a) Aus Carbonsäuren



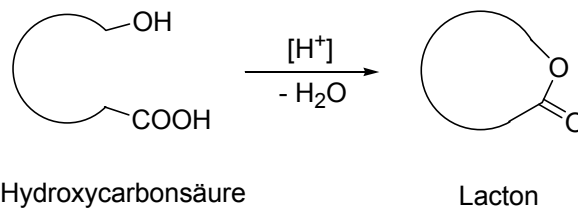
Als Reagenzien dienen:

- i) $\text{SOCl}_2 / \text{ROH}$ (Überschuß); Verlauf über die Säurechloride, vgl. oben.
- ii) $\text{ROH} / [\text{H}^+]$ (saure Katalyse); Gleichgewichtsverschiebung durch Entfernung des Reaktionswassers nötig.

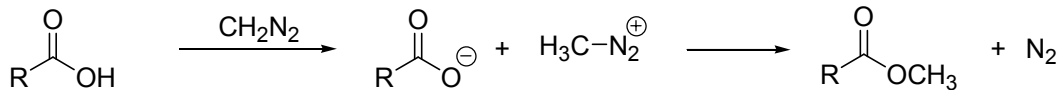
Mechanismus der säurekatalysierten Veresterung:



Im intramolekularen Fall spricht man von einer Lactonbildung.

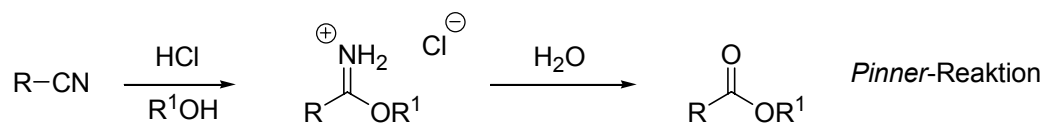


iii) CH_2N_2 (Diazomethan) und andere Methylierungsmittel



b) aus Nitrilen

Durch die so genannte PINNER-Reaktion können aus Nitrilen ebenfalls Ester hergestellt werden:

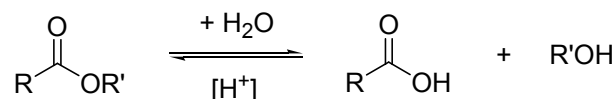


Die Nitrile können beispielsweise aus Alkylhalogeniden über die KOLBE-Nitrilsynthese hergestellt werden.

7.2.2.2 Umsetzungen

a) Hydrolyse

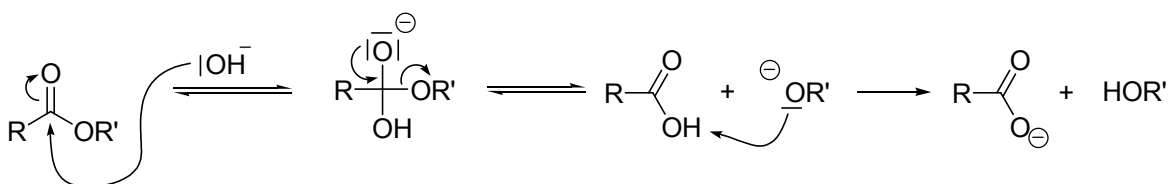
Zur Hydrolyse von Estern bieten sich zwei Verfahren an, die saure und die alkalische Hydrolyse. Die alkalische Hydrolyse wird auch Verseifung genannt. Da die säurekatalysierte Veresterung von Carbonsäuren und Alkohol ein vollständig reversibler Prozess ist, kann durch Gleichgewichtsverschiebung, beispielsweise einen Wasserüberschuss, der Ester auch wieder gespalten werden:



Der Mechanismus stellt die genaue Umkehrung der bereits besprochenen säurekatalysierten Veresterung dar.

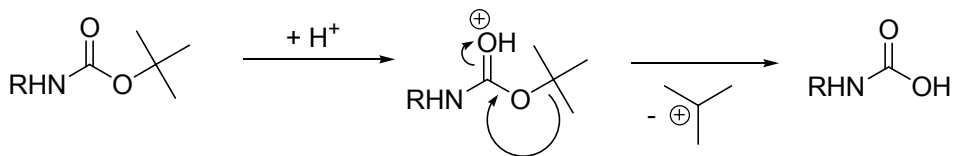
Die bessere Methode, da irreversibel, ist die alkalische Verseifung (mit KOH, NaOH, LiOH oder K_2CO_3 in H_2O / EtOH).

Mechanismus:



Die Deprotonierung der Carbonsäure durch das Alkoholat ist im Alkalischen irreversibel. Damit ist das Carboxylat nicht mehr nucleophil und die alkalische Hydrolyse verläuft vollständig.

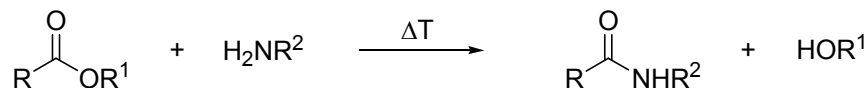
Eine Ausnahme bildet die Hydrolyse von Estern tertiärer Alkohole. Diese werden günstiger sauer hydrolysiert, wobei die tertiäre Alkylgruppe als elektrophile Fluchtgruppe agiert.



b) Herstellung von Amiden

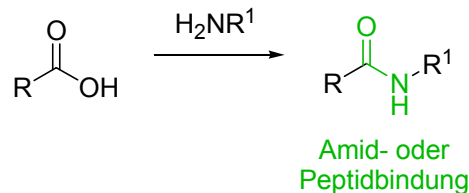
Insbesondere für technische Synthesen ist die Herstellung von Amiden aus Estern wichtig.

Schematischer Ablauf:

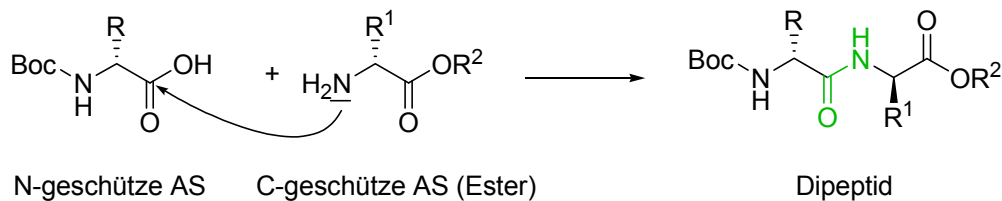


7.2.3 Carbonsäureamide aus Carbonsäuren - Peptide

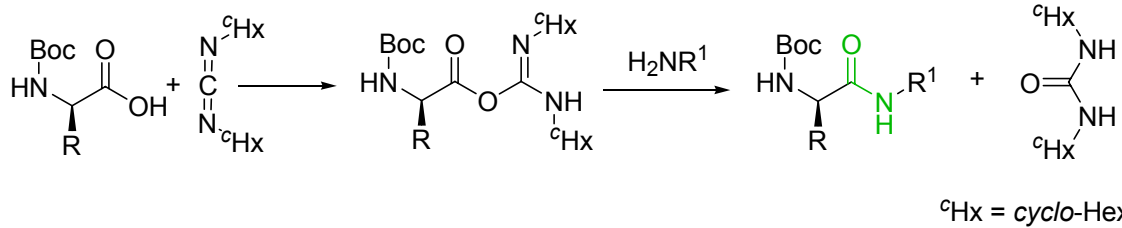
Die Herstellung von Carbonsäureamiden ist insbesondere für die Synthese von Peptiden von großer Bedeutung.



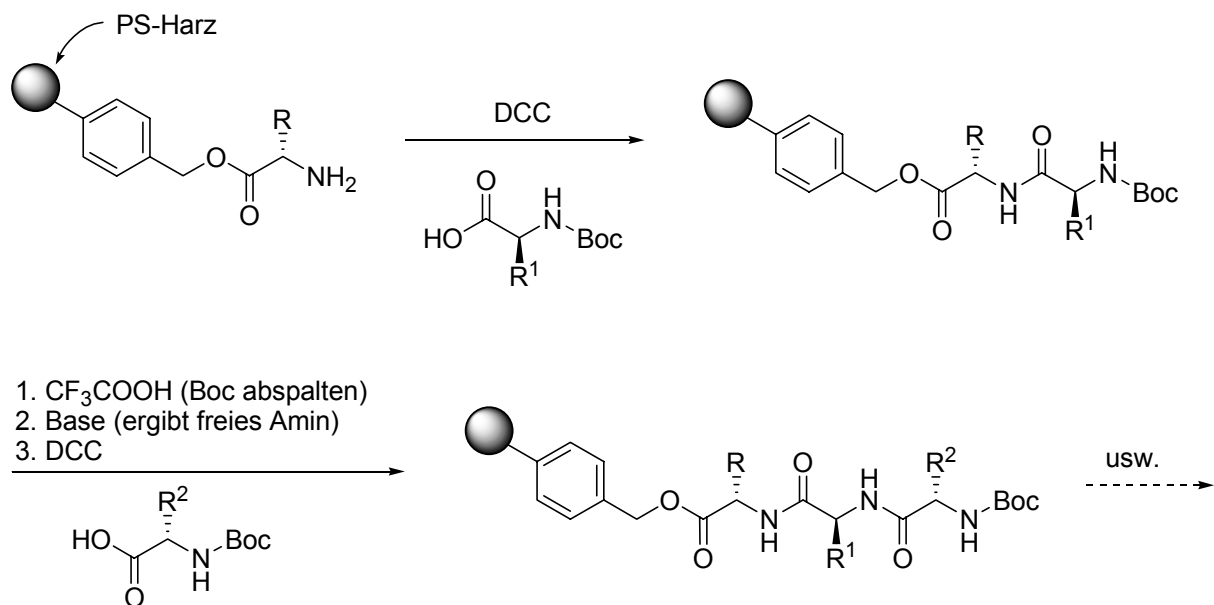
Folgendes Beispiel zeigt schematisch die Kupplung zweier Aminosäuren zu einem Dipeptid. Damit die Verknüpfung eindeutig verläuft, muss eine Aminosäure am *N*-Terminus, die andere an der Carboxygruppe geschützt sein.



Leider funktioniert die direkte Kupplung von zwei Aminosäuren nur schlecht. Man setzt daher sogenannte Kupplungsreagenzien zu, die eine Aminosäure in ein aktiviertes Derivat überführen, das dann mit der zweiten Aminosäure schnell unter Bildung der Peptidbindung reagiert. Ein wichtiges Kupplungsreagenz ist DCC (**D**icyclohexylcarbodiimid).

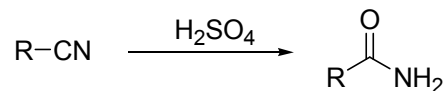


Peptidsynthesen werden oft automatisiert an der Festphase durchgeführt (MERRIFIELD-Synthese). An ein Polystyrolharz als Träger wird die erste Aminosäure C-terminal gekuppelt. Dann gibt man die zweite, *N*-geschützte Aminosäure samt einem Kupplungsreagenz zu. Nach erfolgter Kupplung wird die *N*-Schutzgruppe (z. B. Boc oder Fmoc) entfernt und die nächste Aminosäure gekuppelt. Auf diese Weise können Sequenzen von vielen Aminosäuren in Automaten synthetisiert werden.

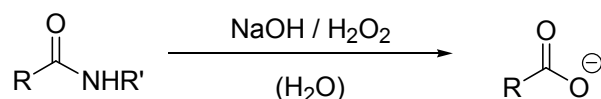
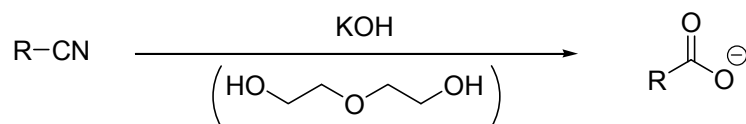


7.2.4 Hydrolyse von Nitrilen und Amiden

a) Im Sauren:

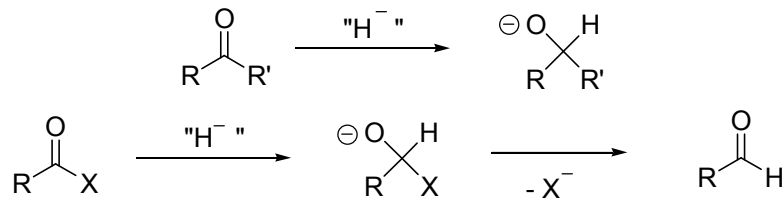


b) Im Basischen:



7.3 Reduktion von Carbonylverbindungen

Es gibt zwei Arten von Reduktionen an Carbonylverbindungen: Die Reduktion der Aldehyde und Ketone zum Alkohol und die Reduktion eines Carbonsäurederivats zum entsprechenden Aldehyd oder zu weiteren Reduktionsprodukten.

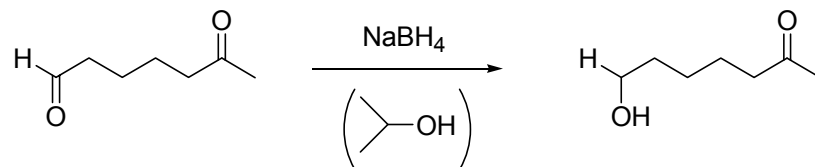


7.3.1 Reduktion von Aldehyden und Ketonen zu Alkoholen

7.3.1.1 Reduktion mit komplexen Hydriden

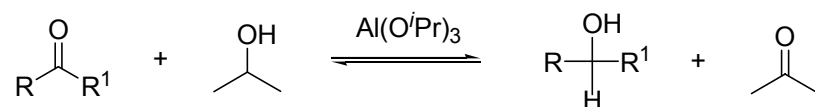
Komplexe Hydride wie Natriumborhydrid (NaBH_4) (in EtOH oder MeOH) oder Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4 , LAH) (in Et_2O , THF) werden gerne zur Reduktion von Aldehyden und Ketonen eingesetzt. Zumeist werden sie stöchiometrisch verwendet. Die Chemoselektivität ist mitunter so gut, dass nur die reaktivere funktionelle Gruppe angegriffen wird. Falls dies nicht der Fall ist, muss man Schutzgruppen verwenden.

Beispiel:

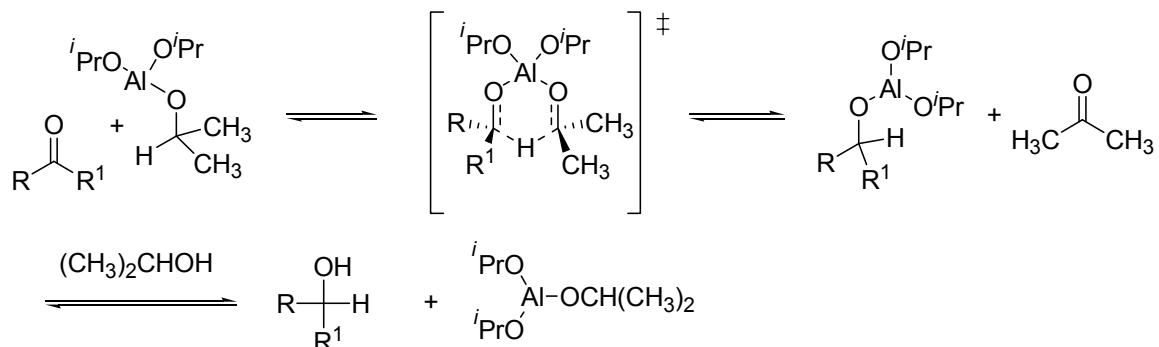


7.3.1.2 Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion

Die MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reduktion ist die Reduktion von Carbonylverbindungen mit Aluminiumisopropylat/Isopropanol:



Sie stellt die Umkehrung der OPPENAUER-Oxidation dar. Die Einstellung des Gleichgewichts erreicht man über die ständige destillative Entfernung des sich bildenden Acetons.

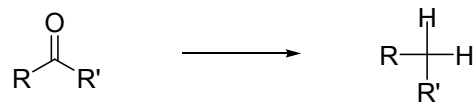


Da das Aluminiumisopropylat im letzten Schritt durch das *iso*-Propanol wieder regeneriert wird, kann es in katalytischen Mengen eingesetzt werden.

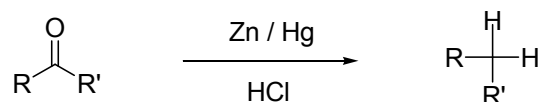
Die Bedeutung der Reaktion ist zugunsten der Reduktionen mit komplexen Hydriden zurückgegangen. Sie ist jedoch schonender als diese und wird deshalb dann eingesetzt, wenn C-C-Doppel- und Dreifachbindungen gegenüber Reduktionen mit komplexen Hydriden anfällig sind.

7.3.2 Vollständige Reduktion von Ketonen und Alkoholen

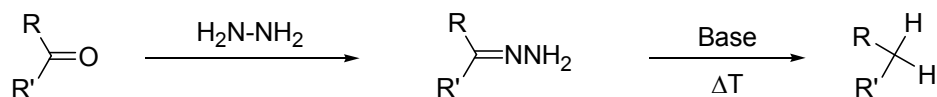
Aldehyde und Ketonen können auch vollständig zu Alkanen reduziert werden:



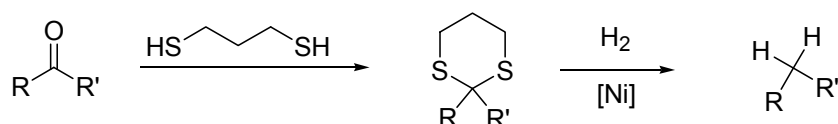
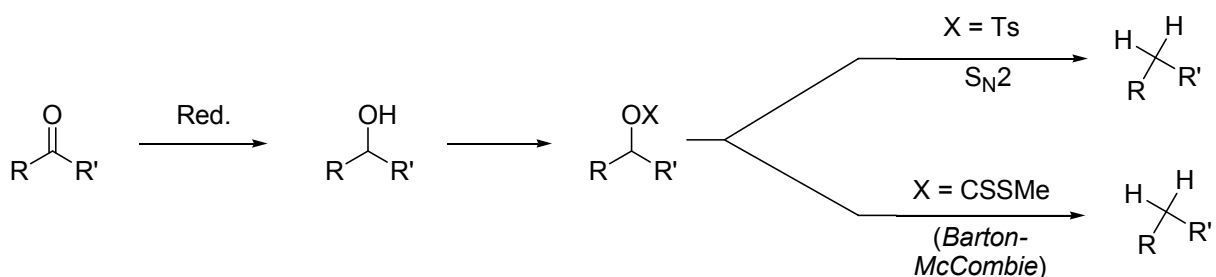
Unter drastischen Bedingungen ist dies mit der CLEMMENSEN-Reduktion zu erreichen. Dazu wird die Carbonylverbindung mit amalgamiertem Zink und Chlorwasserstoff umgesetzt:



Im Alkalischen, in den Ausbeuten häufig aber kaum besser, verläuft die WOLF-KISHNER-Reduktion. Die Carbonylverbindung wird zuerst in ein Hydrazon überführt, das dann unter thermischer Stickstoffabspaltung zum Kohlenwasserstoff zerfällt:

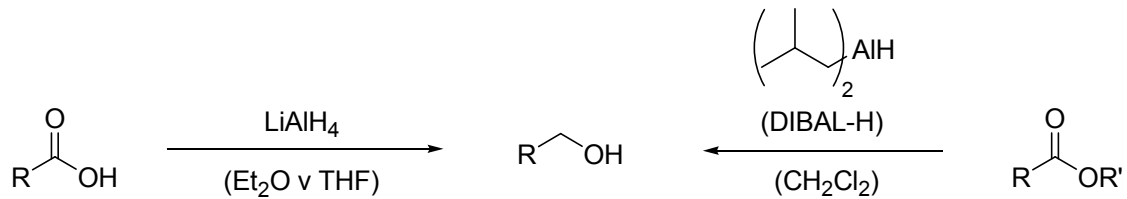


Man kann auch durch zweistufige Reaktionen zum gewünschten Ergebnis gelangen. Zwei mögliche Wege sind unten dargestellt:



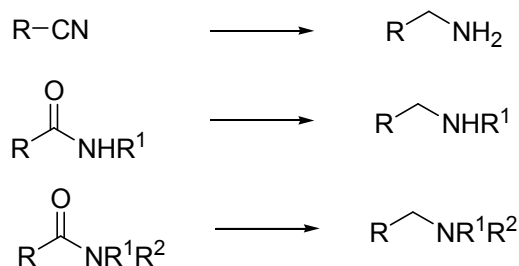
7.3.3 Reduktion von Carbonsäurederivaten zu Alkoholen

Die Reduktion von Carbonsäurederivaten kann folgendermaßen ablaufen:

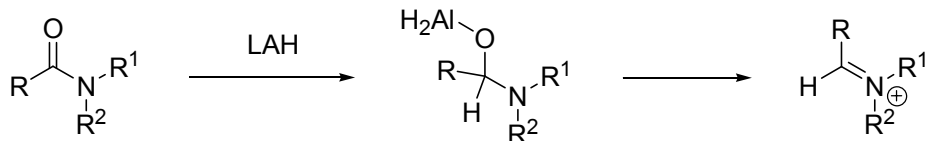


7.3.4 Reduktion von Carbonsäurederivaten zu Aminen

Nitrile und Amide können zu Aminen reduziert werden:



Die Reduktionen werden mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in THF oder Et₂O durchgeführt. Die treibende Kraft ist die hohe Oxophilie des Aluminiums:

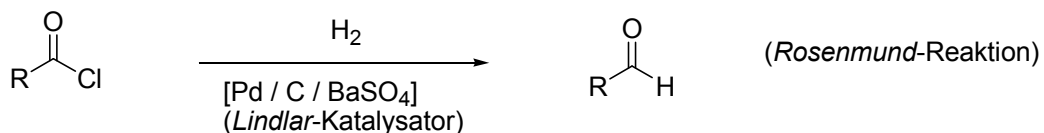
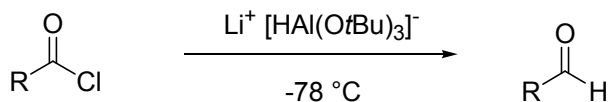


7.3.5 Reduktion von Carbonsäurederivaten zu Aldehyden

Ähnlich wie bei der Oxidation primärer Alkohole ist es auch schwierig, die Reduktion auf der Stufe des Aldehyds zu stoppen. Im Folgenden werden hierfür drei Möglichkeiten behandelt.

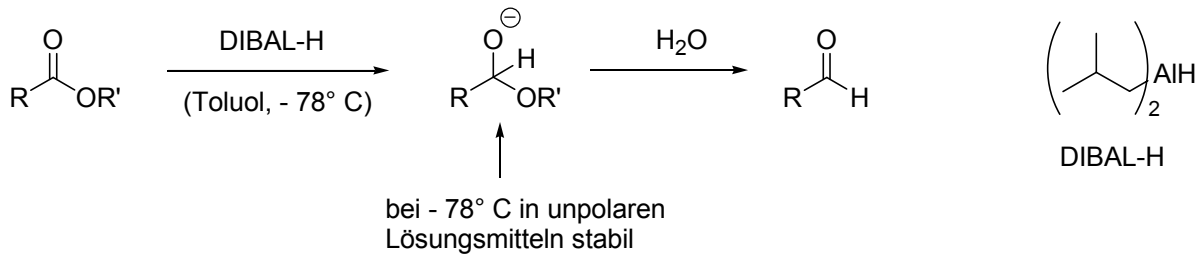
a) Säurechloride / Anhydride

Säurechloride und Anhydride sind reaktiver als der entstehende Aldehyd. Daher gelingt die Reaktion zum Aldehyd mit milden Reduktionsmitteln.



b) Ester

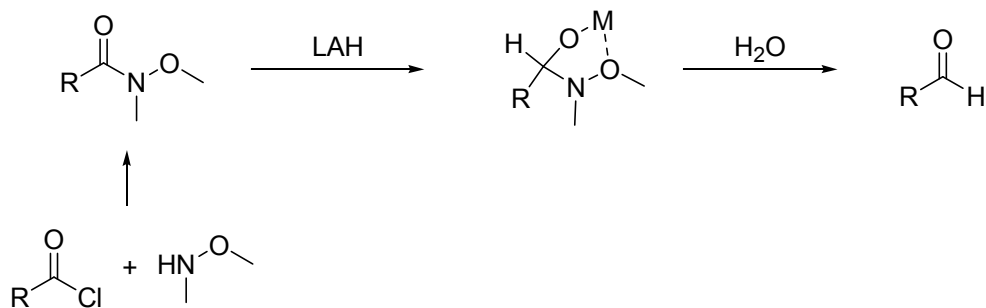
Ester können mit DIBAL-H reduziert werden:



Das tetraedrische Intermediat, das bei -78 °C in unpolaren Lösungsmitteln stabil ist, ist gegen einen weiteren Angriff des Reduktionsmittels geschützt. Erst bei der Aufarbeitung mit Wasser erfolgt die Abspaltung des Alkoxids und man erhält den Aldehyd.

c) Weinreb-Amide

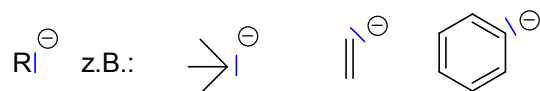
WEINREB-Amide, die aus den entsprechenden Säurechloriden leicht hergestellt werden können, werden mit LiAlH₄ zum Aldehyd reduziert:



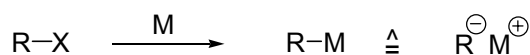
Hier wird das entstehende Intermediat durch Chelatisierung mit dem Metall so stark stabilisiert, dass die Reaktion sogar bei Raumtemperatur durchgeführt werden kann.

7.4 Reaktion mit Organometallverbindungen

Organometallverbindungen sind gute Kohlenstoffnucleophile. Analog dem Hydridion addieren sie leicht an Carbonylverbindungen.

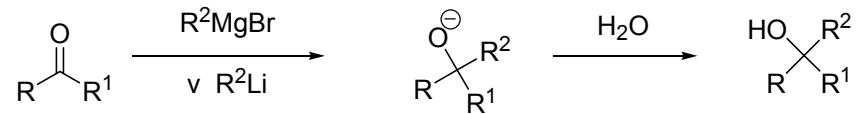


Oft eingesetzt werden GRINGARD- bzw. Alkylolithiumverbindungen, die z.B. mittels reduktiver Metallierung gewonnen werden.

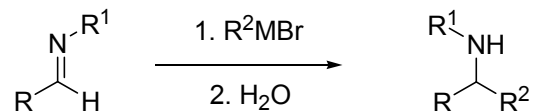


7.4.1 Umsetzung mit Ketonen und Aldehyden

Die klassische Umsetzung von GRINGARD und Alkylolithiumverbindungen erfolgt mit Ketonen und Aldehyden:



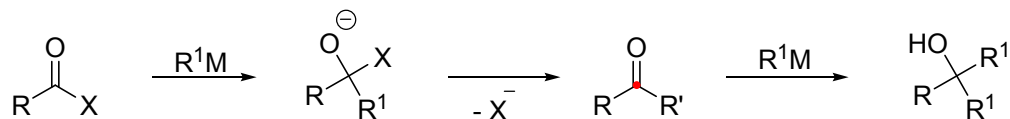
7.4.2 Umsetzung mit Iminen



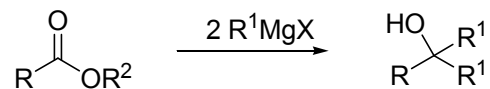
Für Ketimine eignen sich besser Alkylolithium (RLi) und Alkylcer-Reagenzien (RCeCl₂ und R₃Ce).

7.4.3 Herstellung von Alkoholen aus Carbonsäurederivaten

Carbonsäurederivate können ebenfalls mit Kohlenstoffnucleophilen umgesetzt werden. Da das nach der ersten Umsetzung entstehende Keton (meist) reaktiver als die Ausgangsverbindung ist, findet eine Weiterreaktion zum Alkohol statt.



So sind Verbindungen, die zwei gleiche Alkylreste an einem tertiären Alkohol tragen, leicht aus dem entsprechenden Ester zugänglich:



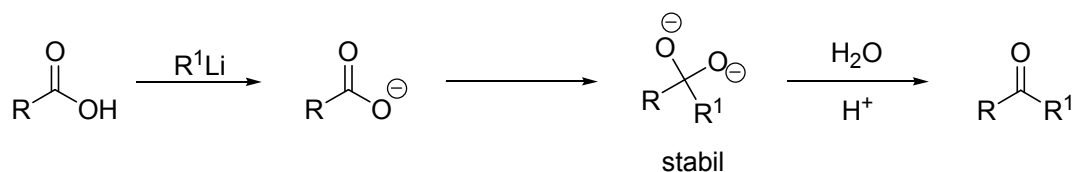
Analog sind aus Kohlensäureestern tertiäre Alkohole zugänglich.

7.4.4 Ketone aus Carbonsäurederivaten

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, aus Carbonsäurederivaten Ketone herzustellen.

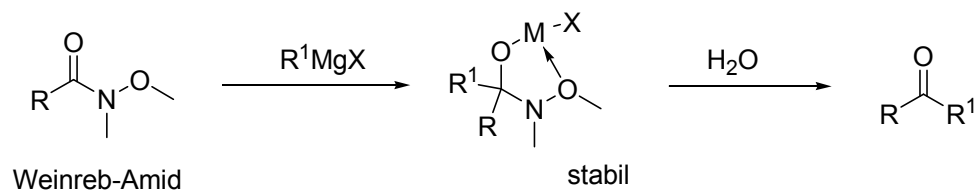
a) mittels GILLMAN-Reaktion

Die GILLMAN-Reaktion geht direkt von der Carbonsäure aus. Die Carbonsäure wird mit einem Überschuss einer Alkylolithiumreagenzes umgesetzt.

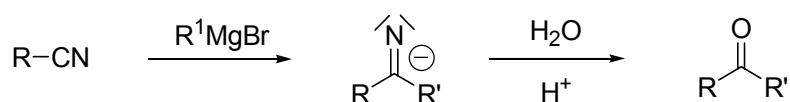


b) aus WEINREB-Amiden

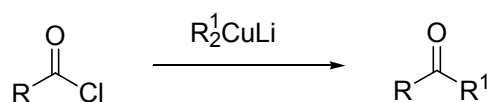
Allgemein einsetzbar ist die Reaktion von WEINREB-Amiden (die aus dem Säurechlorid gewonnen werden können) mit GRINGARD-Verbindungen, wodurch ein Keton entsteht:


c) aus Nitrilen

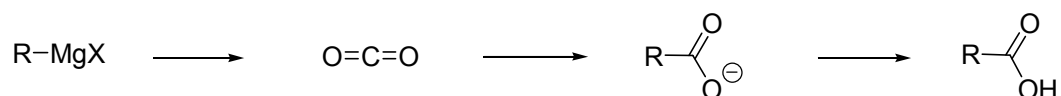
Die Bildung von Ketonen aus Nitrilen ist die wohl meistverbreitete Umsetzung dieses Typs. Häufig wird die Reaktion zusätzlich durch Cu(I)-katalysiert.


d) aus Säurehalogeniden

Für die Umsetzung von Carbonsäurehalogeniden zu Ketonen muss man selektive Reagenzien verwenden, um die Weiterreaktion zum Alkohol zu verhindern (siehe oben). Man verwendet dafür oft Cuprate, die für einen nucleophilen Angriff an Ketone nicht reaktiv genug sind.


7.4.5 Carbonsäuren aus CO₂

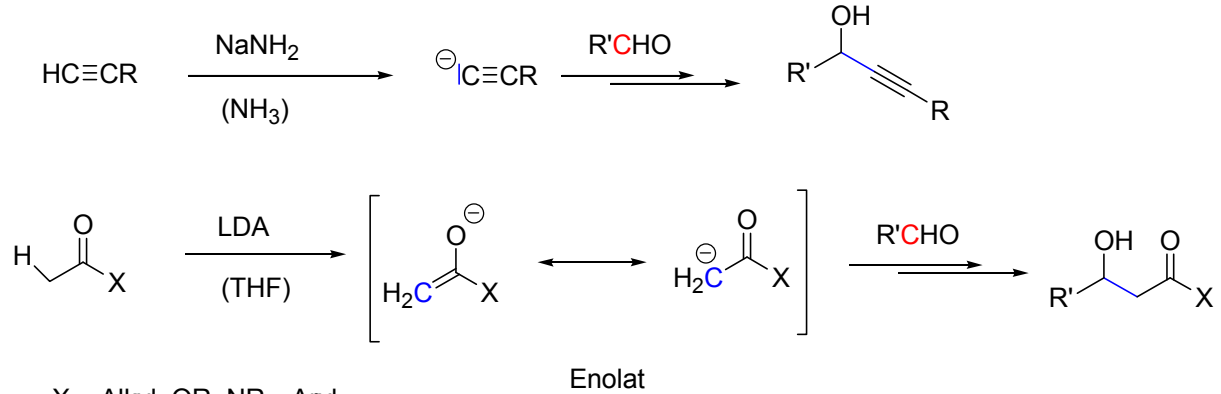
Lässt man GRINGARD-Reagenzien mit CO₂ reagieren, erhält man eine Carbonsäure:


7.5 Addition an Aldehyde und Ketone

An der C-O-Doppelbindung von Carbonylverbindungen können zahlreiche Additionsreaktionen stattfinden.

7.5.1 Addition von schwach CH-aciden Verbindungen an Aldehyde
a) Quantitative Deprotonierung

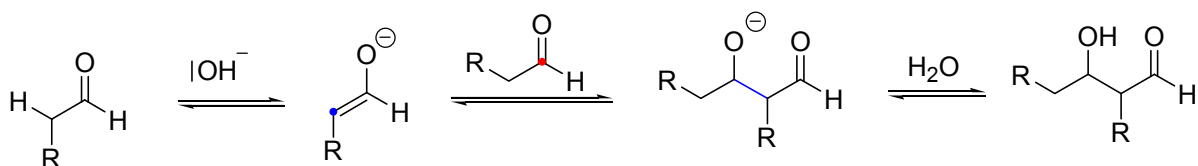
CH-acide Verbindungen können deprotoniert werden. Dadurch wird ihre Nucleophilie hinreichend groß, so dass sie Aldehyde unter Addition angreifen können. In vielen Fällen wird die CH-acide Verbindung erst vollständig deprotoniert und anschließend mit dem Aldehyd umgesetzt.



Die Deprotonierung erfolgte im ersten Beispiel, einer Alkinylierung, mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Im zweiten Fall, einer Aldolreaktion, wird ein Carbonsäurederivat oder ein Keton in α -Stellung zur Carbonylgruppe deprotoniert. Dies geschieht mit einer nichtnucleophilen Base wie LDA (Lithiumdiisopropylamid). Solche Basen setzt man ein, da sie die Carbonylverbindung nicht unter Addition angreifen. Das nach der Deprotonierung entstehende Produkt ist ein Enolat, das eine hohe Kohlenstoffnucleophilie besitzt. Gibt man nun das Elektrophil, also den Aldehyd, zu, addiert das Enolat an den Aldehyd.

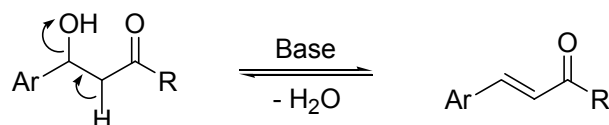
b) Nichtquantitative Deprotonierung

Die Deprotonierung muss nicht zwangsläufig quantitativ erfolgen, wie folgendes Beispiel zeigt.



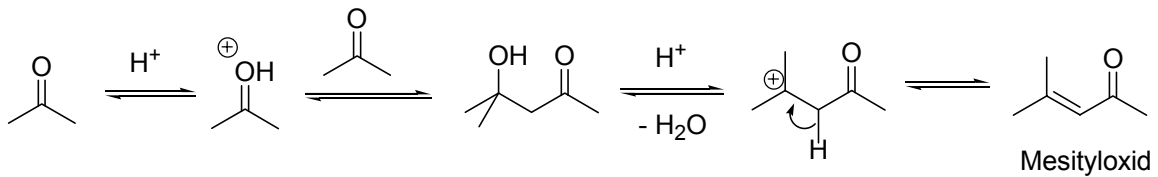
Analog verläuft die Reaktion mit Keton und einem aliphatischem Aldehyd (CLAISEN-SCHMIDT-Reaktion).

Aromatische Aldehyde, die auf die gleiche Weise addiert werden, gehen als Folgereaktion besonders leicht eine Eliminierung von Wasser ein. Insgesamt bezeichnet man diesen Prozess dann als Aldolkondensation.



c) sauer katalysierte Aldolreaktion

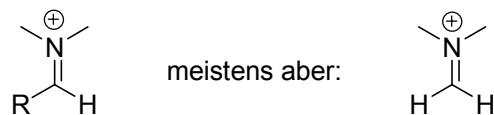
Die Aldolreaktion kann auch durch saure Katalyse ablaufen. Allerdings ist der Verlauf dann selten eindeutig und man erhält unsaubere Produkte.



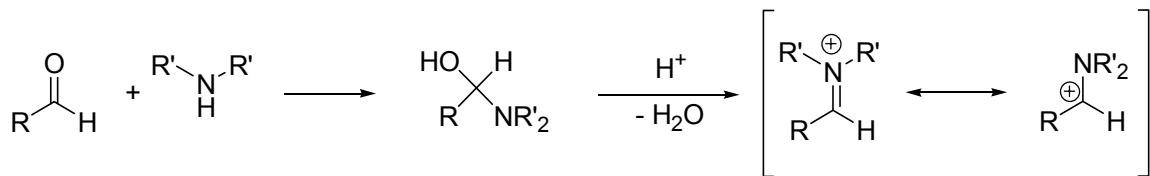
Auch bei der sauer katalysierten Aldolreaktion kommt es im Anschluss an die Addition zu einer Eliminierung nach einem E2- oder E1-Mechanismus. Es findet also auch hier eine Aldolkondensation statt.

7.5.2 MANNICH-Reaktion

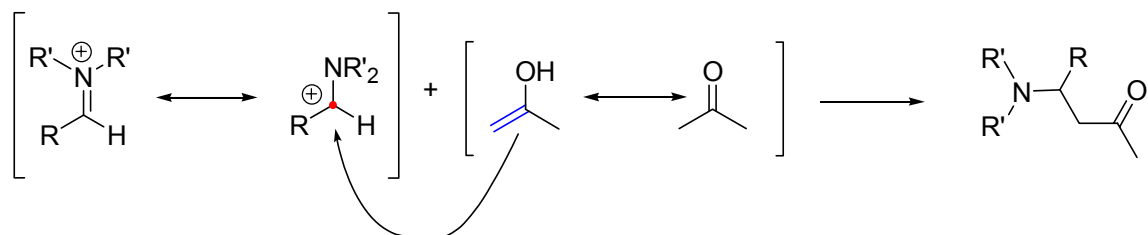
Analog zu den oben vorgestellten Aldolreaktionen kann man statt des Aldehyds auch ein Iminium verwenden:



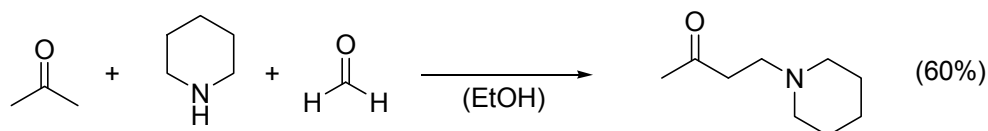
Dieses wird durch eine Addition einesamins (bzw. Ammoniak) an einen Aldehyd (oft Formaldehyd) *in situ* erzeugt.



Es setzt sich dann mit der CH-aciden Verbindung um.



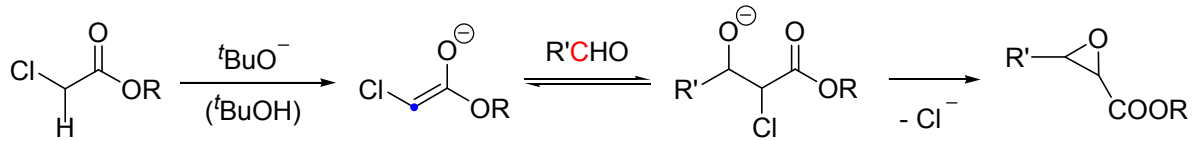
Reaktionsbeispiel:



7.5.3 DARZENS-(Glycidester)-Reaktion

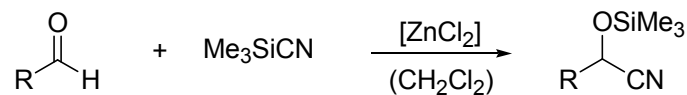
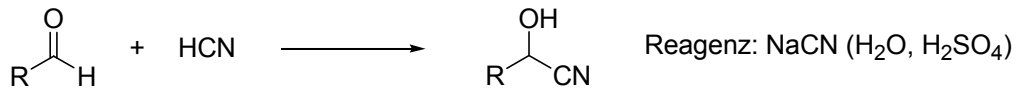
Aldehyde und Ketone können mit α -Halogen-carbonsäureestern zu Glycidestern (α,β -Epoxy-carbonsäureestern) reagieren.

Zuerst wird der α - Halogencarbonsäureestern deprotoniert und addiert anschließend mit der Carbonylverbindung. In einer intramolekularen S_N2 -Reaktion entsteht dann unter Chloridabspaltung das Epoxid:



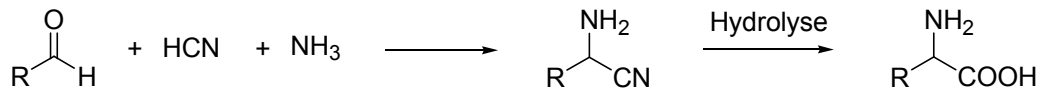
7.5.4 Cyanhydrin-Reaktion

Wichtige Zwischenprodukte, die leicht in andere Produkte umgewandelt werden können (z. B. Carbonsäuren, Amine), stellen Cyanhydrine (Hydroxyalkannitrile) dar. Die Bildung erfolgt entweder mit Cyaniden unter langsamem Ansäuern oder mit TMS-Cyanid:



7.5.5 STRECKER-Synthese

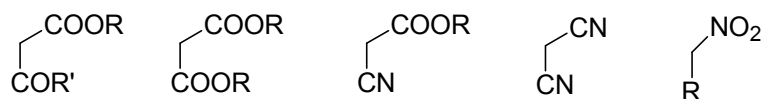
Ebenfalls über Cyanhydrine als Zwischenstufe läuft eine bekannte Synthesestrategie für α -Aminosäuren, die STRECKER-Synthese.



7.5.6 Reaktion mit kondensationsfähigen CH-aciden Verbindungen

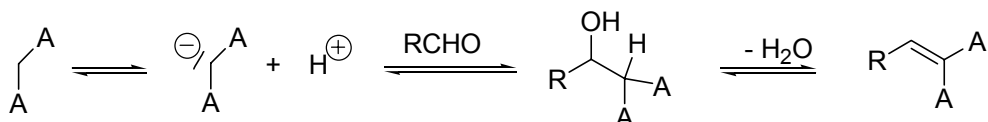
Akzeptorsubstituierte Methylen-Verbindungen können mit Aldehyden und Ketonen kondensieren.

Solche Methylenverbindungen sind z. B.:



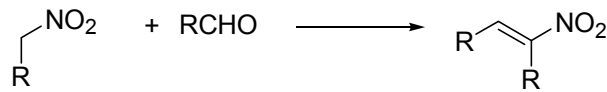
a) KNOEVENAGEL-Kondensation

Die Kondensation akzeptorsubstituierter Methylen-Verbindung mit Carbonylverbindungen läuft nach folgendem Schema ab (A=Akzeptor):



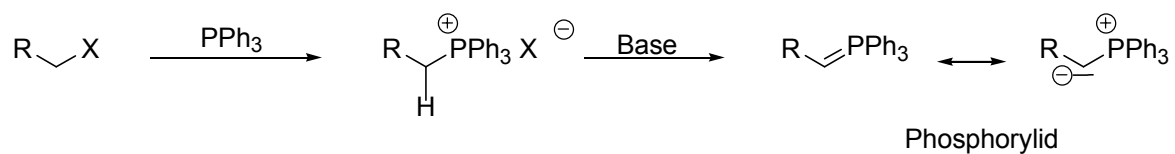
b) HENRY-Reaktion

Mit Nitroalkanen verläuft die Reaktion analog:

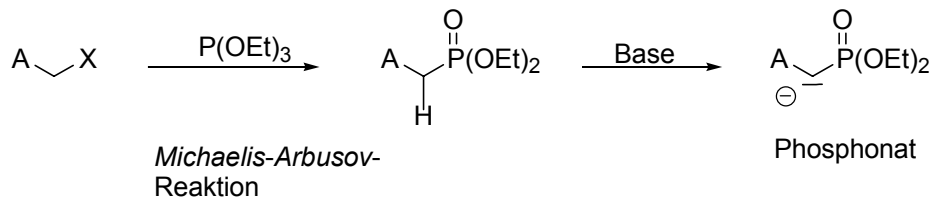


7.6 Carbonylolefinierung

Durch Carbonylolefinierung lassen sich Olefine aus Carbonylverbindungen erzeugen. Dabei kommen phosphorsubstituierte Kohlenstoffnucleophile zum Einsatz.

a) Phosphorylide:


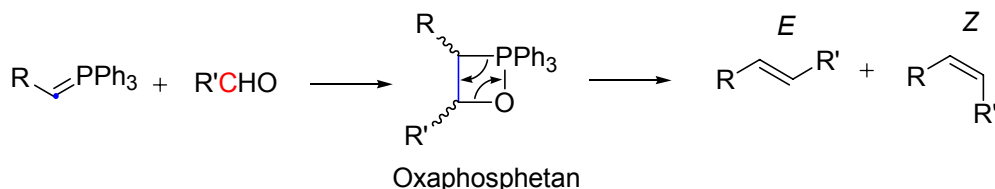
Das zum Phosphor α -ständige Proton ist acide. Für einen Donorsubstituenten (R = Alkyl) liegt der pK_a -Wert bei etwa 22, bei einer Akzeptorsubstitution (R = A) kann die Acidität des Phosphoniumions auf $\text{pK}_a = 9$ zunehmen.

b) Phosphonate


Phosphonate kommen nur bei akzeptorsubstituierten Edukten zum Einsatz.

7.6.2 WITTIG-Reaktion

Bei der WITTIG-Reaktion werden Phosphorylide mit Carbonylverbindungen, häufig mit Aldehyden, umgesetzt.

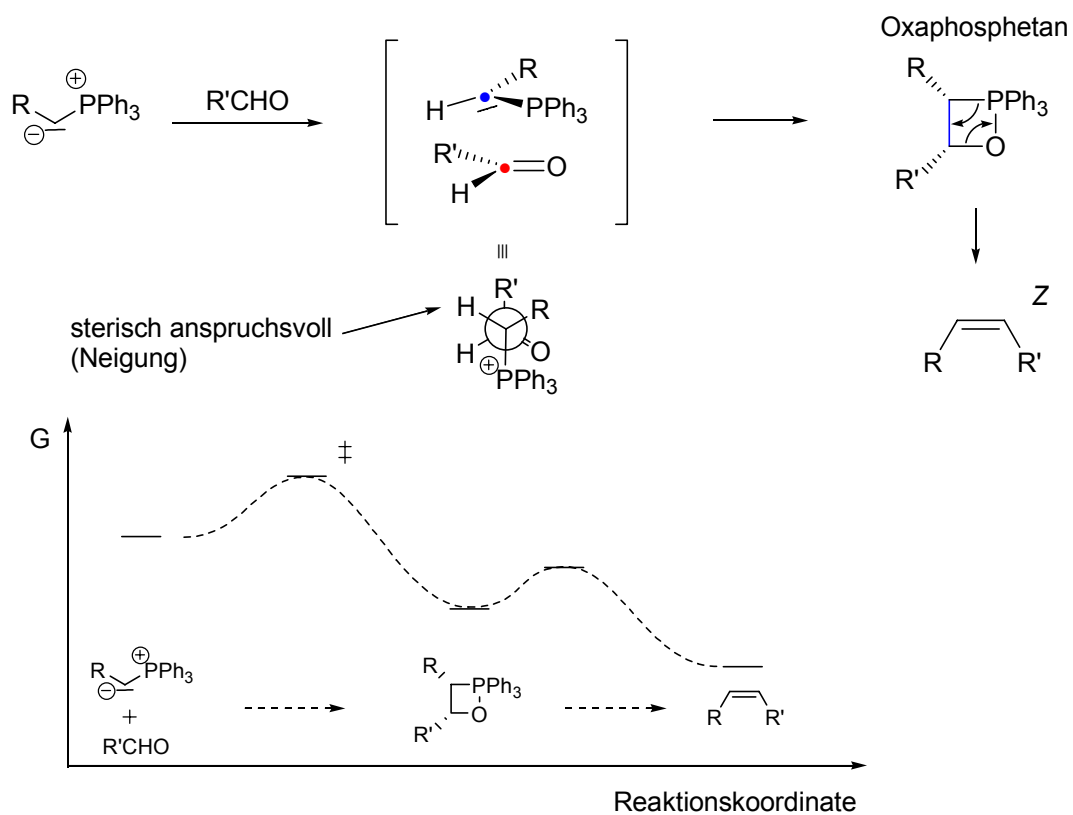


Das Phosphorylid greift den Aldehyd nucleophil an. Gleichzeitig bildet der oxophile Phosphor eine Bindung zum Carbonylsauerstoff aus. Es entsteht ein Vierringintermediat, ein Oxaphosphetan. Unter Eliminierung von Triphenylphosphinoxid wird dann die gewünschte Doppelbindung aufgebaut

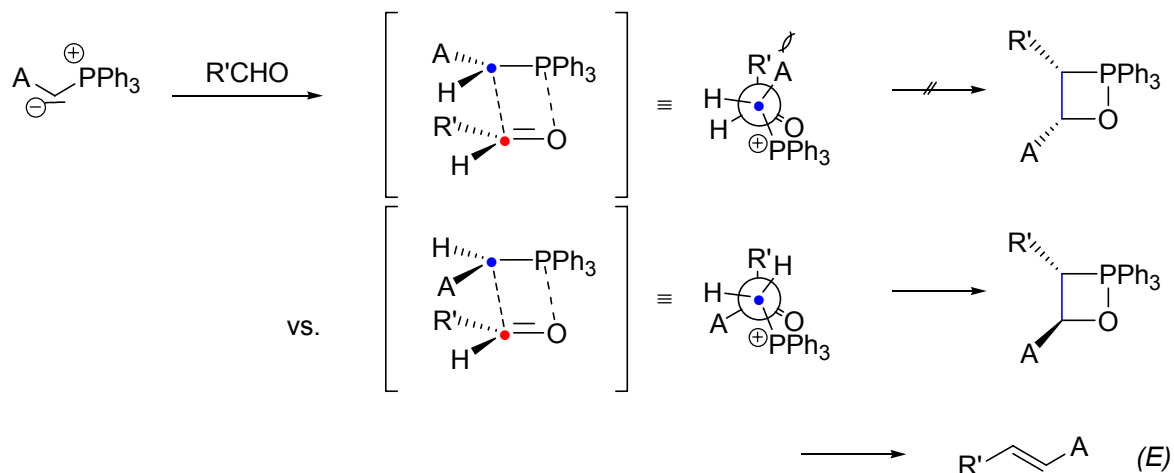
Welches Stereoisomer entsteht, hängt von der relativen Orientierung der Substituenten auf der Stufe des Oxaphosphetans ab. *cis*-Orientierung führt zu (*Z*)-Olefinen, *trans* zu (*E*)-Olefinen. Diese Orientierung wird maßgeblich vom Substituenten R beeinflusst. Es gilt dabei: Wenn R ein Donorsubstituent (D) ist, so entsteht hauptsächlich das (*Z*)-Olefin, ist R dagegen ein Akzeptor (A), so wird das (*E*)-Olefin bevorzugt gebildet.

a) Reaktionsprofil für R = Alkyl (D)

Der Alkylsubstituent destabilisiert durch seine Donorwirkung das Phosphorylid. Die Edukte liegen energetisch relativ hoch, es wird eine früher Übergangszustand durchlaufen.

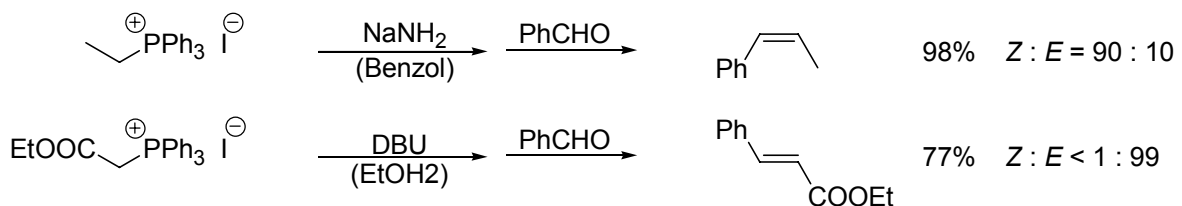


Die NEWMAN-Projektion des eduktähnlichen Übergangszustandes zeigt, in welcher Anordnung die Substituenten sterisch am günstigsten stehen. Aus dieser Anordnung reagieren sie zum *cis*-Oxaphosphetan und damit zum (*Z*)-Olefin.

b) Reaktionsprofil für $R = \text{Akzeptor (A)}$


Durch die stabilisierende Wirkung des Akzeptorsubstituenten kommt es zu einem produktähnlichen, späten Übergangszustand. Die Reaktionspartner nehmen keine gestaffelte Anordnung mehr ein sondern stehen eher synperiplanar. Es entsteht bevorzugt das *trans*-substituierte Oxaphosphetan, und damit das (*E*)-Olefin.

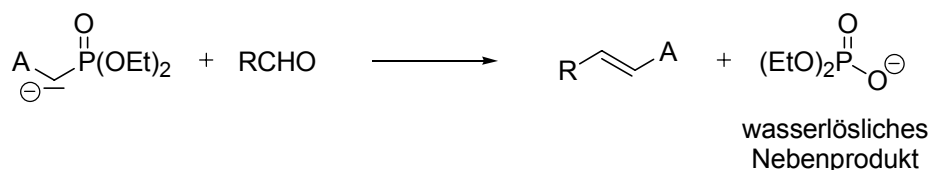
Beispiel:



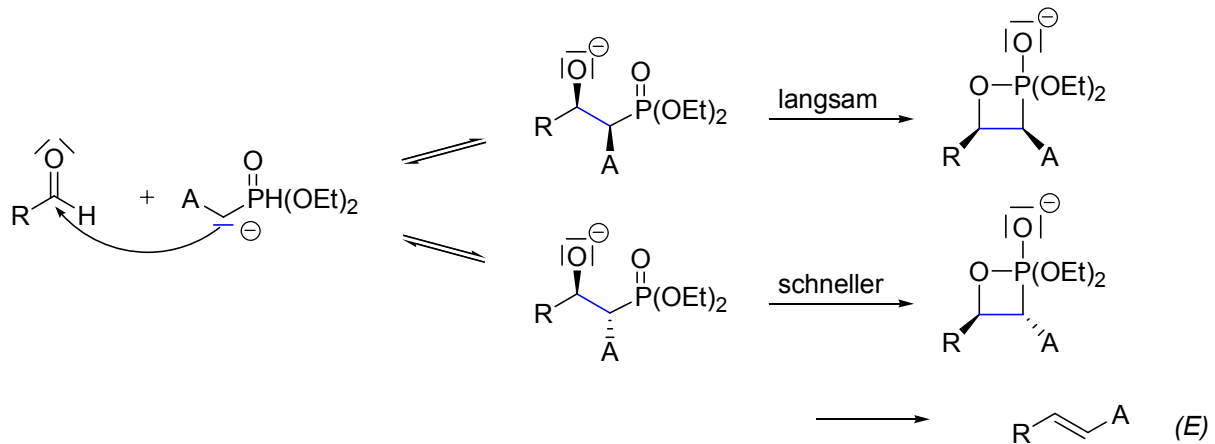
Die kinetische Kontrolle bei der Bildung des (*Z*)-Olefins kann aber nur greifen, wenn das System keine Möglichkeit hat, sich auf die Seite des thermodynamisch stabileren *trans*-Oxaphosphetan zu equilibrieren. Dies kann zum Beispiel durch die Anwesenheit von Lithiumionen erreicht werden (Verwendung von Li-Basen oder Zusatz von LiCl). Diese können den Vierring wieder öffnen, die Reaktion wird reversibel. Als Folge entsteht ein höherer Anteil des (*E*)-Olefins.

7.6.3 HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion

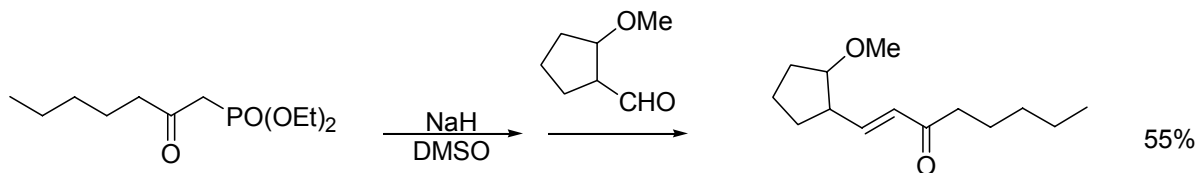
Bei der Kondensation von Phosphonat-Carbanionen mit Carbonylverbindungen entsteht als wasserlösliches Nebenprodukt ein Phosphorsäurediester.



Dies wirkt sich bei der Aufarbeitung der Reaktion positiv aus. Es entstehen bevorzugt die (*E*)-Olefine. Dies ist jedoch anders als bei der WITTIG-Reaktion Resultat einer Äquilibrierung vor der Bildung des Oxaphosphetans. Dabei wird ein offenkettiges Intermediat durchlaufen:



Beispiel:

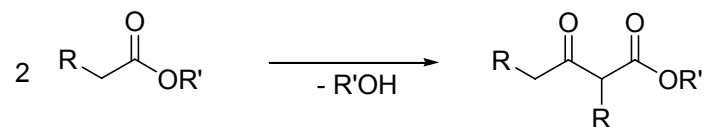


HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen werden oft mit milden Basen wie DBU (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en) oder DIPEA (N,N-Diisopropylethylamin) im Gemisch mit Lithiumchlorid durchgeführt.

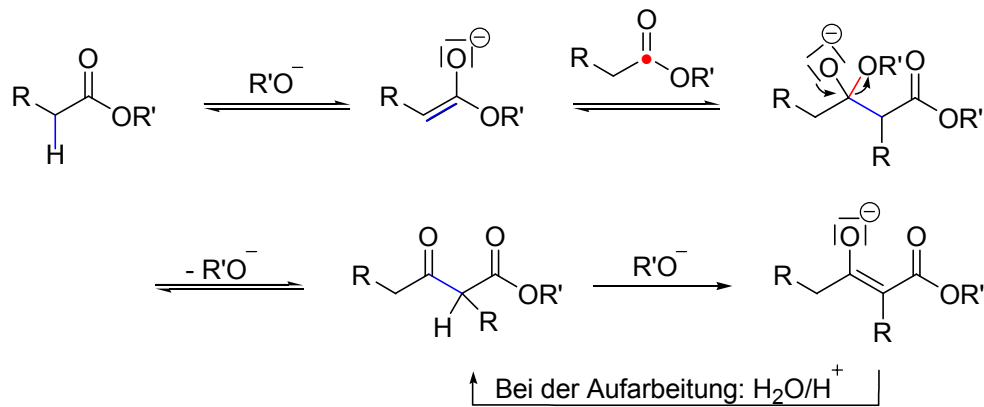
7.7 Acylierung von Enolaten

7.7.1 CLAISEN-Kondensation

In der Aldolreaktion addiert ein Enolat an einen Aldehyd. Analog beschreibt die CLAISEN-Kondensation die Reaktion eines Esterenolats mit einem Ester unter Eliminierung eines Alkohols.

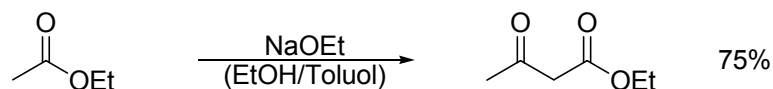


Im ersten Schritt der Reaktion wird mit Hilfe einer starken Base ein Esterenolat im Gleichgewicht gebildet. Dieses addiert an einem nicht deprotonierten Ester. Aus der tetraedrigen Zwischenstufe wird das Alkoholat verdrängt.



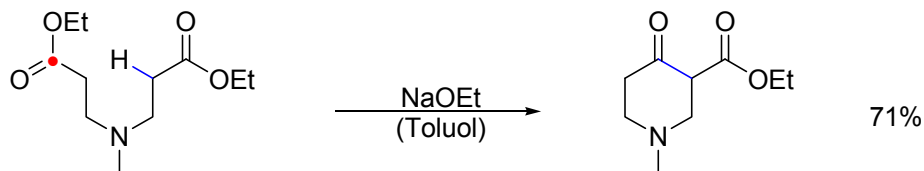
Die entstandene 1,3-Dicarbonylverbindung ist jedoch in der Reaktionslösung nicht stabil. Sie kann wieder in die Edukte zerfallen oder nucleophil angegriffen werden. Ist jedoch ein weiteres α -ständiges Wasserstoffatom vorhanden, so wird in dieser Position quantitativ deprotoniert, da der β -Ketoester viel acider als das Edukt ist. Man setzt deshalb die verwendete Base, in der Regel das zum Ester korrespondierende Alkoholat, stöchiometrisch zu (z.B. NaOR'). Das gebildete Enolat ist nur noch ein schwaches Nucleophil. Gegen einen weiteren nucleophilen Angriff ist es aufgrund seiner Ladung geschützt. Bei der wässrigen, sauren Aufarbeitung wird der gewünschte β -Ketoester dann wieder gebildet.

Beispiel:



Intramolekulare CLAISEN-Kondensationen nennt man DIECKMANN-Kondensationen. Dabei werden bevorzugt Fünf- und Sechsringe aufgebaut. Mechanistisch läuft diese Ringschlussreaktion genauso ab, wie die intermolekulare Esterkondensation. Daher verläuft auch die DIECKMANN-Kondensation nur unter Zugabe einer stöchiometrischen Menge an Base vollständig.

Beispiel:

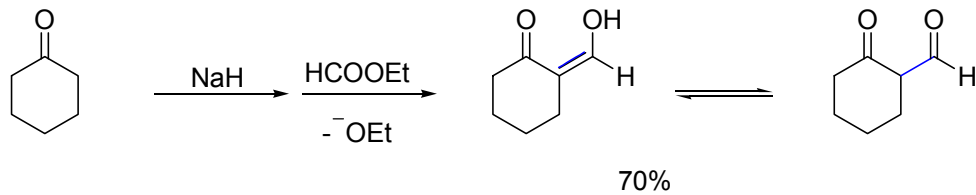
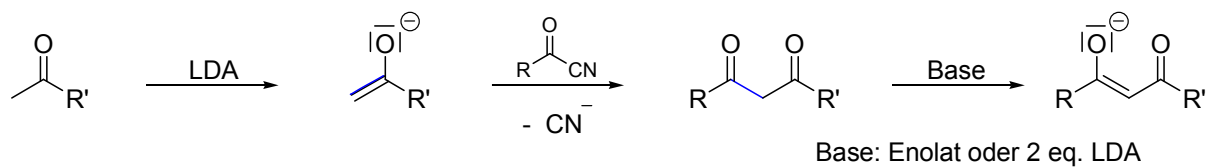


7.7.2 Acylierung von Ketonen

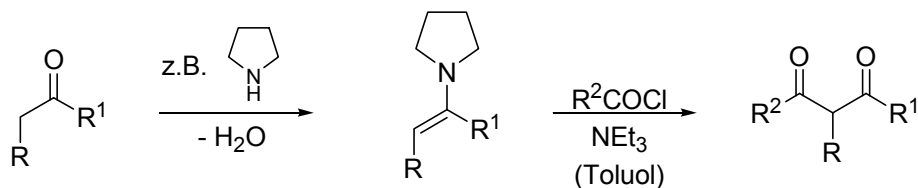
Ziel ist es, ein Ketonenolat zu acylieren. Dabei muss verhindert werden, dass der eingesetzte Ester in einer CLAISEN-Kondensation mit sich selbst reagiert. Dies kann man auf den folgenden Wegen erreichen:

a) nicht enolisierbaren Ester

nicht enolisierbaren Estern wie etwa Ameisensäureethylester


b) Mit Acylcyaniden:


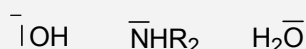
Die Keton-Komponente wird zunächst vollständig deprotoniert. Durch die Verwendung von Acylcyaniden wird die bei Verwendung von Acylchloriden konkurrierende *O*-Acylierung verhindert. Durch ein zweites Äquivalent Base wird das Gleichgewicht auf die Produktseite verschoben.

c) Acylierung von Enaminen:


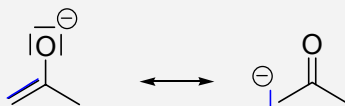
Durch die Verwendung von Enaminen wird der Einsatz einer starken Base überflüssig. Da Enamine aber nur mäßige Nucleophile sind, kommen stärkere Acylierungsmittel, wie Säurechloride, zum Einsatz.

Exkurs: Vinologie

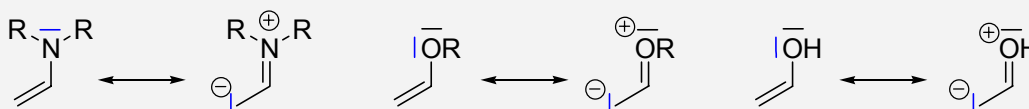
Neben den klassischen Nucleophilen wie



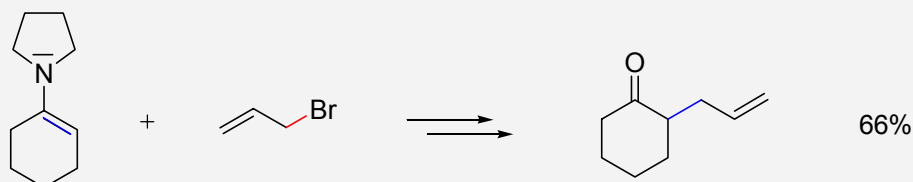
kamen in den vorangegangenen Kapiteln häufig vinyloge Nucleophile, wie zum Beispiel Ketonenolate zum Einsatz:



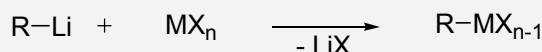
Hier überträgt die Doppelbindung die nucleophilen Eigenschaften des Heteroatoms in die vinyloge Position. Weitere Beispiele:



So sind etwa Enamine recht passable Nucleophile, die von starken Acylierungs- und Alkylierungsmitteln angegriffen werden können:

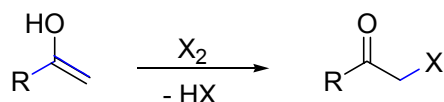


Auch Enolether und Enole reagieren mit guten Elektrophilen.

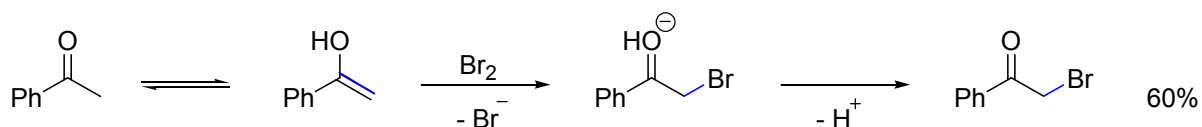


7.7.3 α -Halogenierung von Carbonylverbindungen

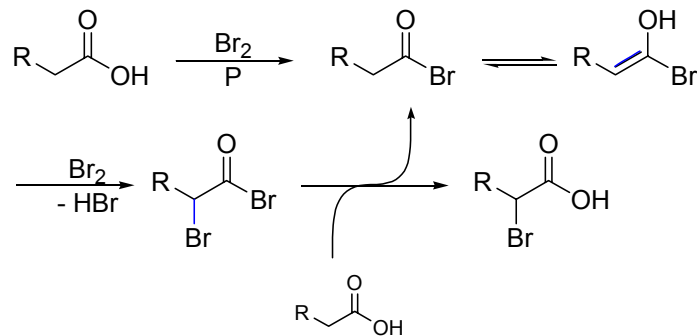
Bisher wurden immer die nucleophilen Eigenschaften des zu einer Carbonylgruppe α -ständigen Kohlenstoffatoms ausgenutzt. Es kann aber auch nötig sein, dieser Position elektrophile Eigenschaften zu verleihen. Viele der bisher eingesetzten Elektrophile hatten an ihrem elektrophilen Zentrum ein Halogen als Abgangsgruppe. Eine α -Halogenierung von Carbonylverbindungen erreicht man, indem man an die Doppelbindung des Enols oder Enolats ein Halogenelektrophil addiert.



Im Fall von Ketonen erfolgt diese Reaktion mit elementarem Brom und dem im Gleichgewicht vorliegenden Enol des Ketons.

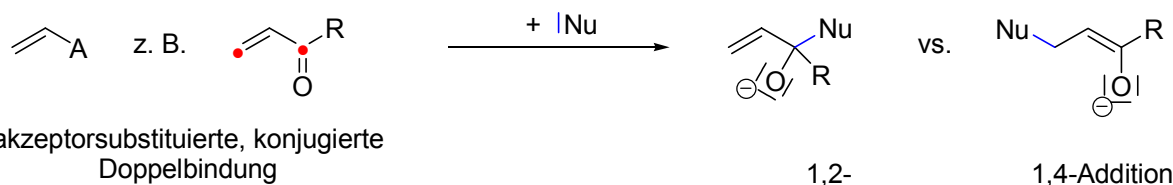


In der analogen Reaktion für Säuren wandelt man bei der HELL-VOLHARD-ZELINSKY-Reaktion die Säure intermediär in das Säurebromid um. Hierfür setzt man eine kleine Menge an elementarem (rotem) Phosphor zu. Mit dem Brom bildet sich *in situ* als Initiator Phosphortribromid, welches die Säure in das Säurebromid überführt. Nach der α -Bromierung des Säurebromids geht das Produkt mit der noch unveränderten Säure eine Austauschreaktion ein, bei der das Produkt und ein weiteres Molekül Säurebromid entstehen. Letzteres tritt wieder in den Reaktionszyklus ein.



7.8 Konjugate Addition

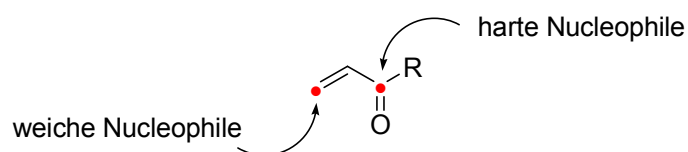
Ebenso wie Nucleophilie über π -Systeme hinweg auf vinyloge Positionen übertragen wird, werden auch elektrophile Eigenschaften durch Doppelbindungen auf β -ständige Kohlenstoffzentren weitergegeben.



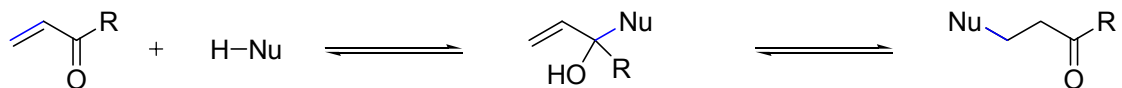
Die Doppelbindung überträgt die Elektrophilie einer Carbonylgruppe auf die (vom Sauerstoff aus gezählt) 4-Position. Neben der bereits bekannten 1,2-Addition ist also auch eine 1,4-Addition möglich.

Ob eine 1,2- bzw. 1,4-Addition auftritt, hängt von den Reaktionsbedingungen und der Art des angreifenden Nucleophils ab.

a) irreversible Addition:



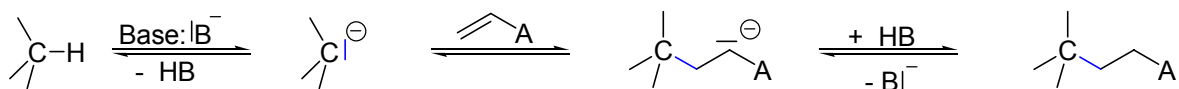
Neben sterischen Faktoren entscheidet die Härte des Nucleophils über den Ort des Angriffs.

b) reversible Addition:


Hier dominiert ganz klar die 1,4-Addition. Die Umwandlung einer C-C-Doppelbindung in eine Einfachbindung ist thermodynamisch günstiger als die Umwandlung einer Carbonylgruppe in den entsprechenden Alkohol.

7.8.2 MICHAEL-Addition

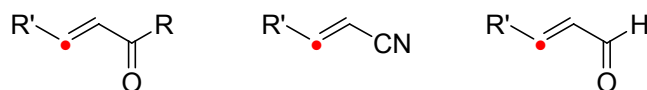
Das Prinzip der MICHAEL-Addition ist die Umsetzung eines weichen Nucleophils mit einem konjugaten Akzeptor:



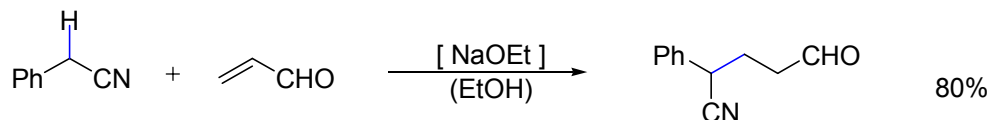
Als Nucleophil kommen dabei meist CH-acide Verbindungen zum Einsatz, die unter verhältnismäßig milden Bedingungen deprotoniert werden können.



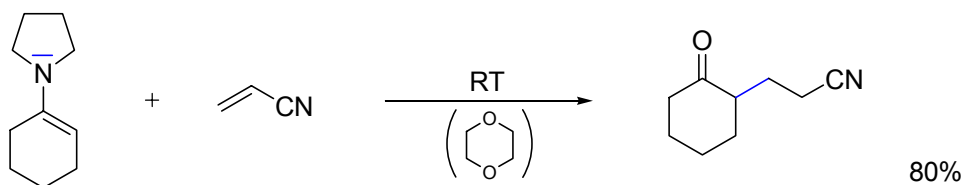
Als MICHAEL-Akzeptoren kommen Carbonyl α,β -ungesättigte Verbindungen in Frage:



Reaktionsbeispiel:



Eine weitere Klasse von weichen Nucleophilen stellen die Enamine dar, welche ebenfalls in der MICHAEL-Reaktion eingesetzt werden:



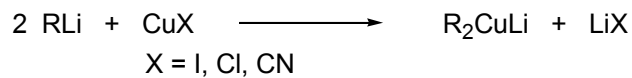
In analoger Weise addieren auch Heteroatomnucleophile wie Amine, Thiole und Alkohole unter neutralen oder sauren Bedingungen.

7.8.3 Cuprat-Addition

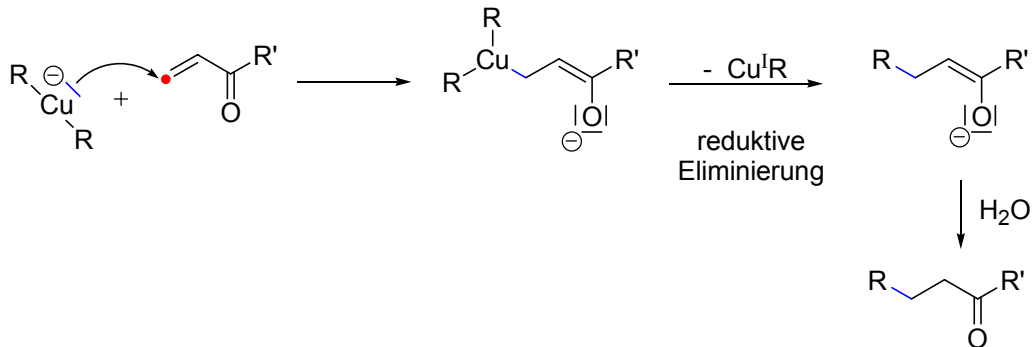
Bei der Umsetzung der klassischen Metall-Alkylverbindungen (Lithiumalkyle, LiR oder GRIGNARD-Reagenzien, RMgX) mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen findet meist

sowohl ein 1,2- als auch ein 1,4-Angriff statt. Mit Alkyl-Lithium-Cupraten hingegen findet ausschließlich 1,4-Addition statt.

Darstellung:



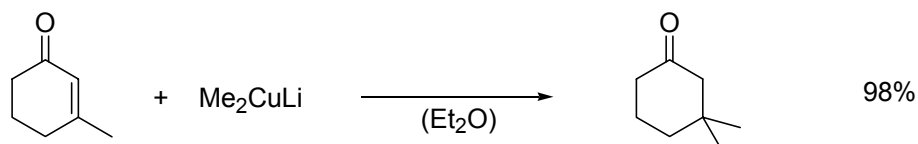
Mechanismus:



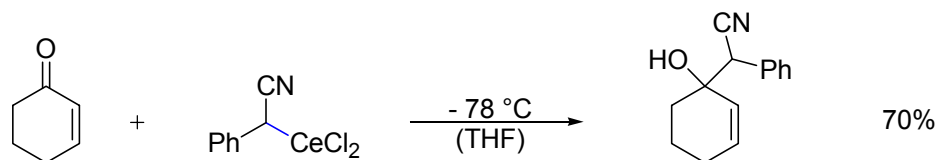
Im ersten Schritt addiert das weiche Metall-Nucleophil $[\text{CuR}_2]^-$ an die Doppelbindung. Die intermediär gebildete Kupfer(III)-Spezies wird in einer reduktiven Eliminierung in das Enolat des 1,4-Adduktes überführt, aus welchem man bei der wässrigen Aufarbeitung das Produkt erhält.

Diese Methode ist in vielen Systemen anwendbar. Es existieren darüber hinaus Varianten, in denen zu einem GRIGNARD-Reagenz katalytischen Mengen von Kupfer(I)-Salz gegeben werden.

Anwendungsbeispiel:

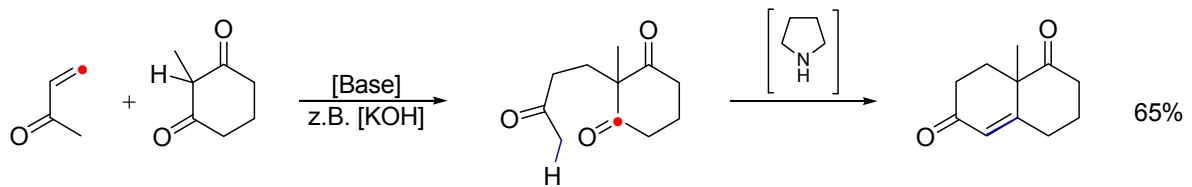


Anmerkung: 1,2-Additionen werden am sichersten mit Cerreagenzien wie RCeCl_2 oder R_2CeCl durchgeführt:



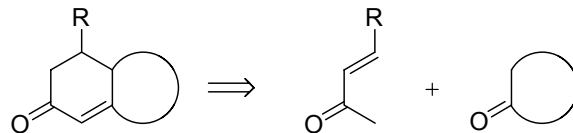
7.8.4 ROBINSON-Anellierung

Eine Ringaufbaureaktion mit Hilfe einer MICHAEL-Addition, gefolgt von einer Aldolkondensation bezeichnet man als ROBINSON-Anellierung.



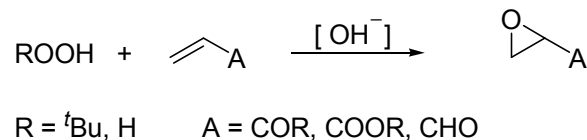
Das hier entstandene Diketon wird auch als WIELAND-MIESCHER-Keton bezeichnet. Es wird bei der Synthese von Steroiden eingesetzt.

Retrosynthetisch ist die Robinson-Anellierung sehr leicht zu erkennen:

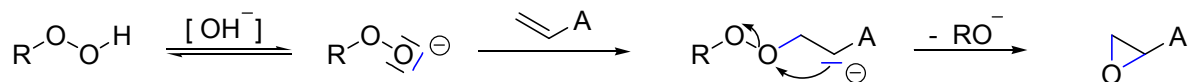


7.8.5 Epoxidierung

Epoxidierungen von α,β -ungesättigten Ketonen können häufig nicht mit Persäuren erfolgen, da die elektronenarme Doppelbindung nur schwer elektrophil angegriffen werden kann. Man führt diese Reaktion stattdessen mit Hydroperoxiden oder Wasserstoffperoxid durch:



Der Mechanismus der Epoxidierung verläuft über eine konjugate Addition des Hydroperoxidanions an die ungesättigte Carbonylkomponente.



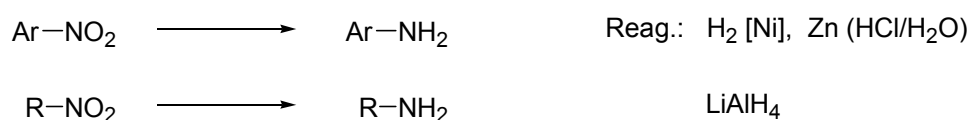
Unter Eliminierung des Alkoholats findet dann der Ringschluss zum Epoxid statt.

8 Reaktionen heteroanaloger Carbonylverbindungen

Unter heteroanalogen Carbonylverbindungen versteht man Verbindungen, die ein Heteroatom anstatt des Carbonylkohlenstoffatoms tragen. Dabei handelt es sich meist um ein Stickstoffatom in verschiedenen Oxidationszahlen.

8.1 Reduktion von Nitroverbindungen

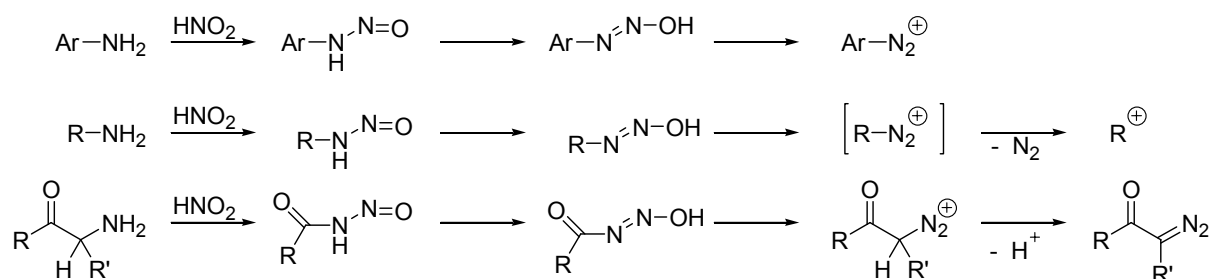
An Aromaten ist die Reduktion von Nitrogruppen eine vergleichsweise einfache Möglichkeit, Aminogruppen einzuführen. An aliphatischen Nitroalkanen ist diese Reaktion eine Alternative zur GABRIEL-Synthese.



Alkylnitroverbindungen werden von Boran (BH₃) oder Natriumboranat (NaBH₄) nicht angegriffen.

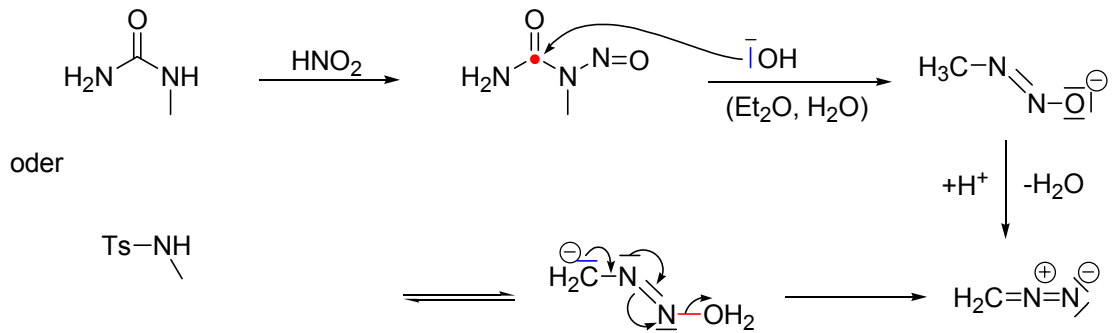
8.2 Diazotierung

Die bereits besprochene Diazotierung von Aromaten, mit dem Ziel Diazoniumsalze für Kupplungsreaktionen oder die Einführung von Halogenen zu erhalten, läuft ebenfalls über eine heteroanaloge Carbonylverbindung. Die bei der Diazotierung von Alkylaminen entstehenden Diazoniumsalze sind sehr instabil. Sie zerfallen unter Stickstoffabspaltung. Gelegentlich nutzt man dies zur Erzeugung von Carbeniumionen. Akzeptorsubstituierte aliphatische Amine hingegen reagieren unter Abspaltung eines Protons zu Diazoketonen.

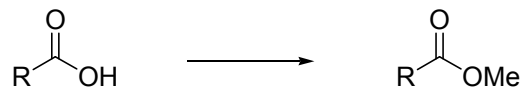


8.3 Darstellung von Diazomethan

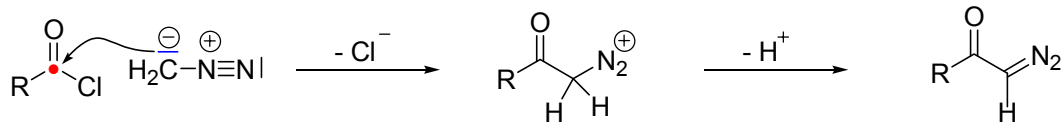
Eine weitere bedeutende Stickstoffverbindung entsteht bei der Diazotierung von sekundären Amiden oder sekundären aromatischen Sulfenamiden. Die entstehende *N*-Nitrosoverbindung wird im Basischen leicht gespalten und reagiert unter Eliminierung zu Diazomethan weiter.



Dieses hochreaktive Methylierungsmittel wird zur schonenden Herstellung der Methylester wertvoller Säuren verwendet.

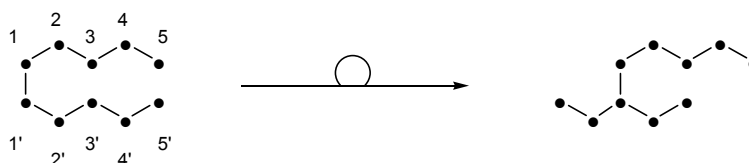


Auch die Synthese von α -Diazoketonen ist mit Hilfe von Diazomethan aus Säurechloriden möglich:



9 Umlagerungen

In den bisherigen Kapiteln wurde mehrmals die Möglichkeit von Umlagerungen als Nebenreaktionen erwähnt. Dabei handelt es sich um Reaktionen, die mit einer Änderung der Konnektivität im Molekülgerüst.



Für Umlagerungen besteht eine eigene Nomenklatur: Man bezeichnet die beiden Atome, zwischen denen die Bindung ursprünglich bestand, mit 1 und 1'. Die Atome werden dann in der Richtung, in der die Bindung wandert mit 2, 3,... bzw., 2', 3',... weiternummeriert. Die Umlagerung wird schließlich mit Hilfe der Positionsziffern n und n' angegeben: [n,n']-Umlagerung. Im obigen Fall liegt also eine [1,3]-Umlagerung vor.

9.1 [1,2]-Umlagerungen

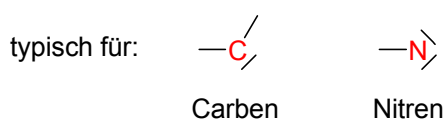
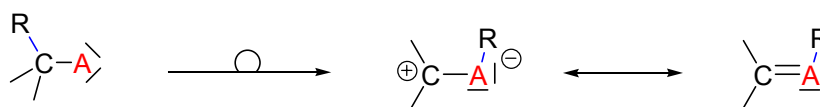
[1,2]-Umlagerungen treten auf, wenn ein Valenzelektronensextett vorliegt. Durch das Wandern eines Atoms/Molekülteils wird dieser Elektronenmangel beseitigt oder zumindest eine stabilere Spezies gebildet. Aufgrund der Art des Elektronensextetts kann man drei Typen von [1,2]-Umlagerungen aus einer derartigen Sextett-Spezies unterscheiden.

Typ 1: Umlagerung aus einem neutralen, ...

Typ 2: ... aus einem kationischen (Carbeniumion) oder ...

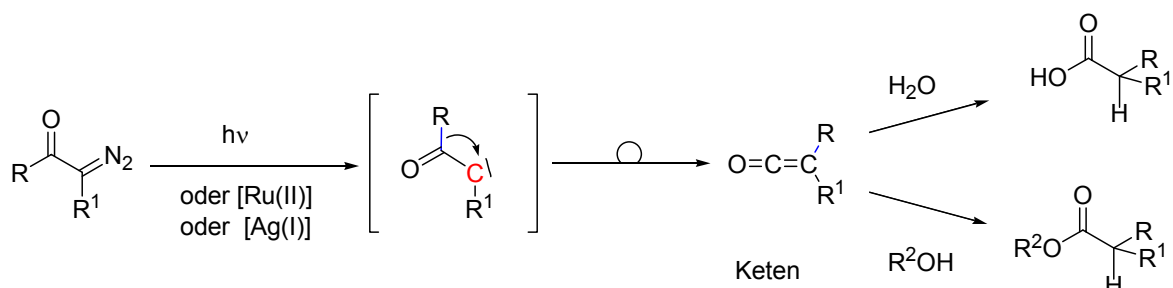
Typ 3: ... aus einem latenten Valenzelektronensextett heraus

9.1.1 Typ 1: Umlagerung aus einem neutralen Elektronensextett



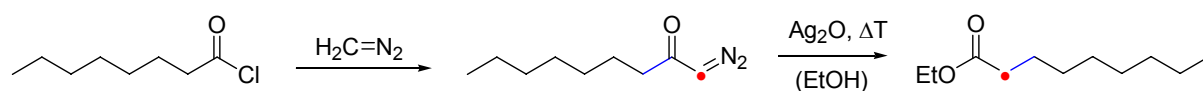
Statt der freien Elektronenpaare können auch Bindungen am Elektronenmangelzentrum A (Carben!) vorhanden sein.

a) WOLFF-Umlagerung



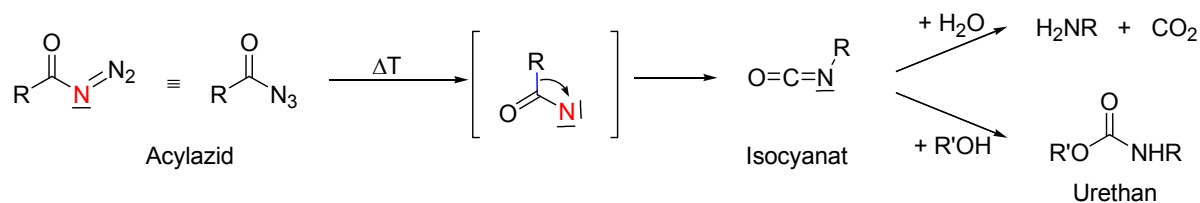
Meist wird die Ausgangsverbindung durch eine Umsetzung einer aktivierten Säure mit Diazomethan erhalten. Wird diese dann in der beschriebenen Weise umgelagert, so erhält man eine um einen C¹-Baustein verlängerte Säure oder Ester (ARNDT-EISSERT-Reaktion).

Beispiel:

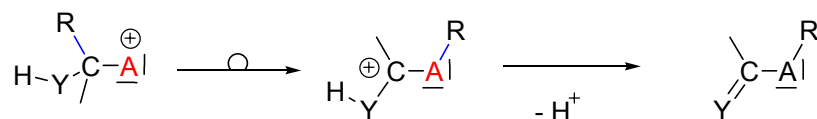


b) CURTIUS-Umlagerung

Die Curtius-Umlagerung bietet einen Zugang zu Isocyanaten unter Laborbedingungen. Die alternative Darstellung aus dem Amin mit Phosgen wird hauptsächlich in der Großtechnik eingesetzt.

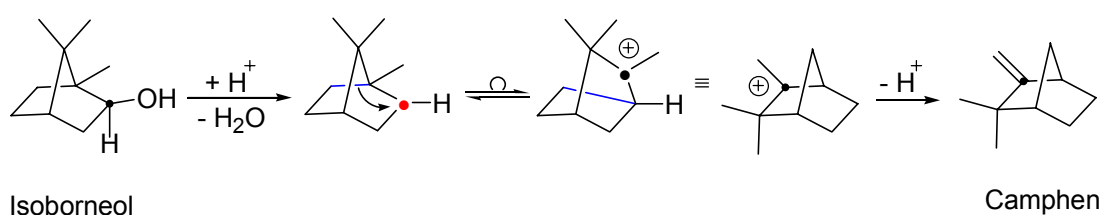


9.1.2 Typ 2: Umlagerungen von Carbeniumionen



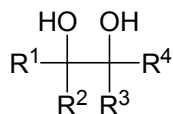
Tritt zum Beispiel bei einer S_N1- oder E1-Reaktion ein hinreichend instabiles Carbenium-Ion auf, das die Möglichkeit hat, sich in ein stabileres Carbeniumion (z.B. höher substituiert, Donor-substituiert, etc.) umzulagern, so muss mit einer Umlagerung gerechnet werden.

a) WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung

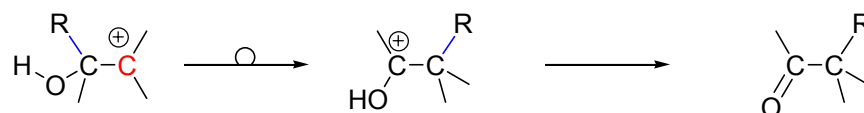


b) Pinakol-Umlagerung

Diole vom Typ



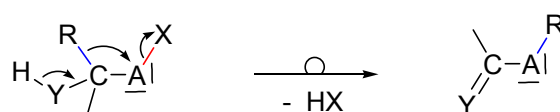
spalten beim Erhitzen mit verdünnter Säure relativ leicht Wasser ab. Das entstehende Carbeniumion kann dann umlagern:



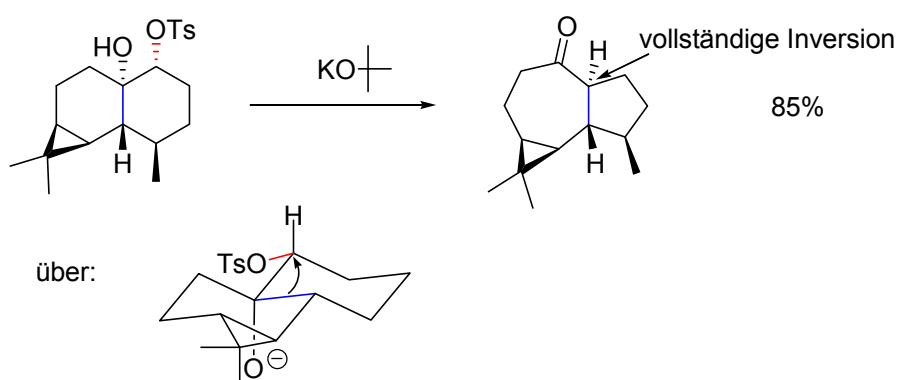
Der Name leitet sich ab vom Pinakol, dem einfachsten Vertreter dieser Dirole ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_3$). Der Trivialname des entstehenden Ketons ist Pinakolon, weshalb diese Reaktion auch als Pinakol/Pinakolon-Umlagerung bezeichnet wird.

9.1.3 Typ 3: Umlagerung aus einem latenten Elektronensextett

Hierbei handelt es sich um [1,2]-Umlagerungen, bei denen kein Sextett-Intermediat auftritt. Stattdessen findet die Umlagerung in einem konzertierten Schritt statt, der das Auftreten derartiger Hochenergieintermediate vermeidet.



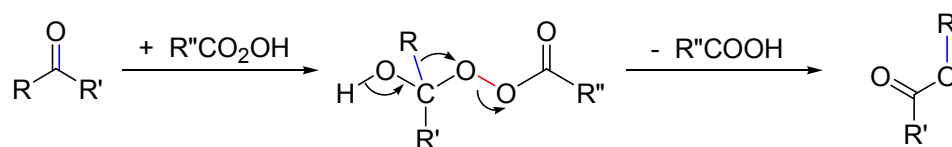
Diese Art der Umlagerung ist jedoch nicht nur auf Heteroatome beschränkt. Das folgende Beispiel zeigt, dass auch das Auftreten von Carbeniumionen in der beschriebene Art und Weise vermieden werden kann:



Die vollständige Inversion kann nur durch einen konzertierten Mechanismus erklärt werden. Würde hingegen die Umlagerung durch das abgehende Tosylat ausgelöst, müßte eine planare Carbeniumion-Zwischenstufe existieren, das Produkt also mindestens teilweise epimerisieren. Der konzertierte Mechanismus verhält sich zur Pinakol-Umlagerung also wie die $\text{S}_{\text{N}}1$ - zur $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion.

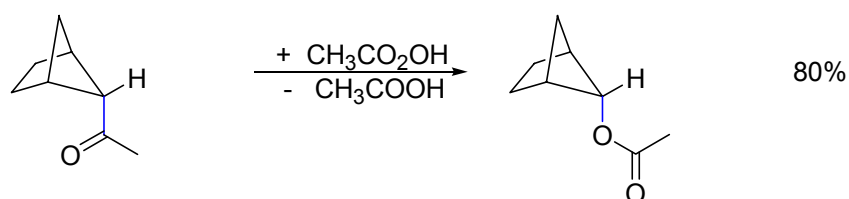
9.1.3.1 Baeyer-Villiger-Oxidation

Mit dieser Reaktion wird ein Keton in einen Ester überführt. Als Oxidationsmittel fungieren organische Persäuren wie **Meta-Chlor-Perbenzoesäure (MCPBA)**.



Bei dieser Umlagerung wandert die nucleophilere Gruppe bevorzugt.

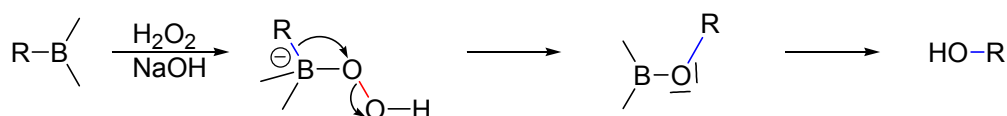
Beispiel:



Es wandert der sekundäre Alkylrest bevorzugt vor dem primären Alkylrest, die Konfiguration am sekundären Alkylrest bleibt erhalten (Retention).

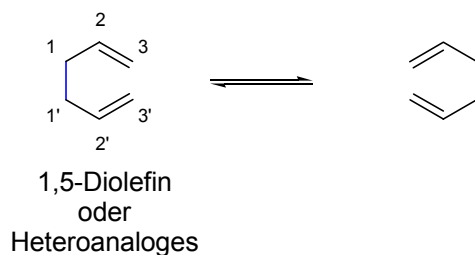
9.1.3.2 Oxidation von Alkyboranen

Durch die Hydroborierung von Doppelbindungen lassen sich Alkyborane darstellen. Bei der Oxidation dieser Alkyborane findet ebenfalls eine Umlagerung des Typs 3 statt:



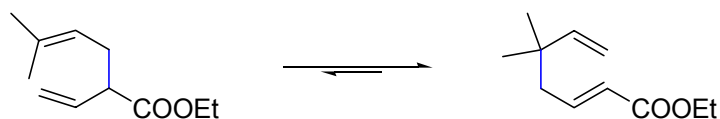
9.2 [3,3]-sigmatrope Umlagerungen

[3,3]-Umlagerungen verlaufen in einer konzertierten Reaktion unter Beteiligung von sechs Elektronen. Es handelt sich um eine pericyclische Reaktion. Derartige Prozesse laufen in der Regel schon bei Temperaturerhöhung ab und führen zum thermodynamisch bevorzugten Produkt. Beispiele dafür sind bereits bei den Cycloadditionen und den *syn*-Eliminierungen besprochen worden.

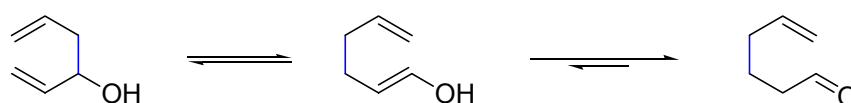


9.2.1 Cope-Umlagerung

Die Triebkraft bei der COPE-Umlagerung liegt oft in der Ausbildung eines konjugierten Systems:



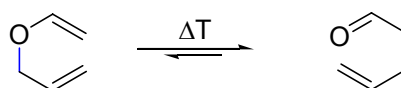
Das Produkt ist eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung. Auch Arylsubstituenten ziehen das Gleichgewicht in der beschriebenen Weise auf die Seite des konjugierten Produkts. Bei einer Hydroxyl-Substitution in Allylstellung entsteht bei der Umlagerung ein Enol, das zum Aldehyd oder Keton tautomerisiert. Man spricht von einer Oxy-COPE-Umlagerung:



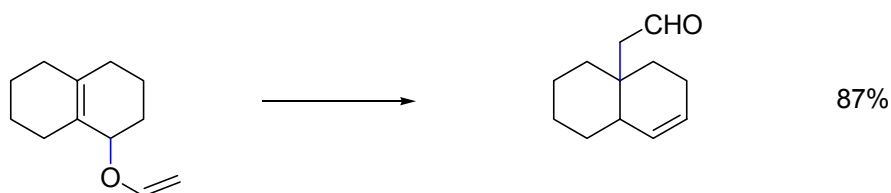
Dabei liegt das Gleichgewicht bei Ketonen noch deutlicher als bei Aldehyden auf der Produktseite. Retrosynthetisch liefert die Oxy-Cope-Umlagerung einen Zugang zu 1,5-Difunktionalität in Form von δ,ϵ -ungesättigten Ketonen.

9.2.2 CLAISEN-Umlagerung

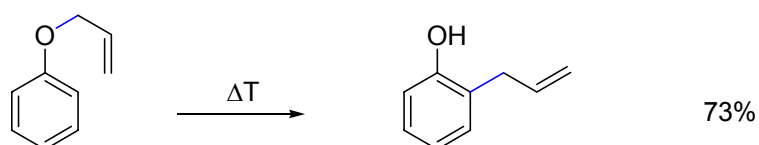
Bei der CLAISEN-Umlagerung wird ein Allylvinylether in eine γ,δ -ungesättigte Carbonylverbindung überführt, sie bietet also einen Zugang zu 1,4-Difunktionalität.



Da die Edukte für diesen Umlagerungstyp meist gut zugänglich sind, ist die CLAISEN-Umlagerung besonders wertvoll.

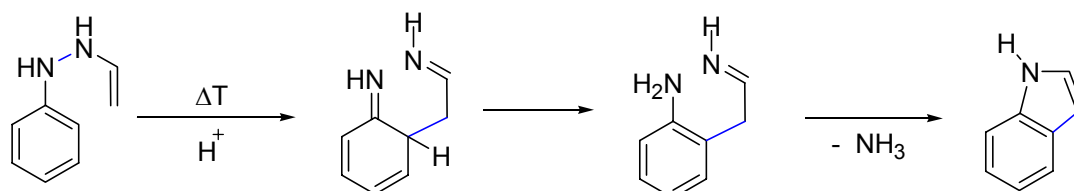


Entdeckt wurde die CLAISEN-Umlagerung an Aromaten. Bei der Erwärmung von Allylphenylether lagert sich dieser in ein allylsubstituiertes Phenol um. Die Carbonylzwischenstufe (Cyclohexadienon) kann nicht isoliert werden, da sie unter Wiederherstellung des Aromaten auf die „Enolseite“ tautomerisiert:

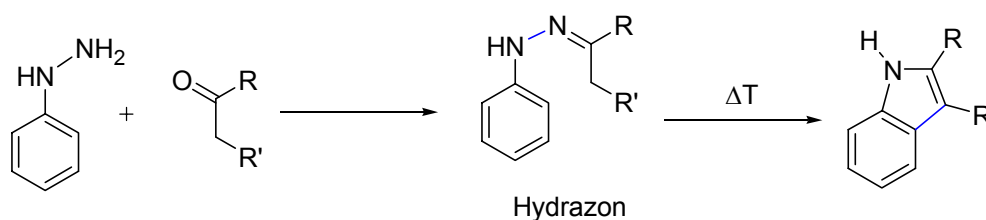


9.2.3 FISCHER-Indolsynthese

Die Indolsynthese nach E. FISCHER verläuft über eine Stickstoff-analoge CLAISEN-Umlagerung. Dabei wird ein Phenylvinylhydrazin zunächst zu einem iminsubstituierten Anilinderivat umgelagert. Dieses spaltet Ammoniak ab und cyclisiert unter Bildung eines Enamins, dem Indol.



Das Vinylhydrazin ist in dieser Form nicht isolierbar. Vielmehr wird es als Hydrazone vorliegen. Das Hydrazone wiederum erhält man durch Umsetzung von Phenylhydrazin mit einem Keton:



Eine weitere Möglichkeit ist die Hydrazonsynthese nach JAPP-KLINGENMANN. Dabei wird eine CH-acide Verbindung mit (Kali-)Lauge deprotoniert, und mit einem Diazoniumsalz umgesetzt. Bei der hier beschriebenen Reaktion wird darüber hinaus eine der aktivierenden Carbonylfunktionen als Säure abgespalten. Damit erhält man wieder ein Hydrazone, das sich zum Indolderivat umlagern kann.

