

Skript zur Vorlesung

Einführung in die Organische Chemie (OC-1)

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Sommersemester 2017

Version 2.0

PD Dr. Frederik Wurm

überarbeitet von

Prof. Dr. Pol Besenius

und

M.Sc. Vanessa Colligs



JOHANNES **GUTENBERG**
UNIVERSITÄT MAINZ

Vorwort

JGU Mainz, Wintersemester 2017/2018

Liebe Studierende,

das vorliegende Skript dient zur Begleitung der Vorlesung Organische Chemie I. In der Vorlesung behandeln wir die grundlegenden Konzepte der Organischen Chemie, darunter fallen Struktur, Bindung und Reaktivität organischer Moleküle, Grundzüge von Reaktionsmechanismen, Thermochemie und Kinetik, Katalyse und Chiralität. Die Struktur der Vorlesung ist klassisch nach Stoffklassen gegliedert und vermittelt auch stoffchemische Aspekte.

Zur Vor- und Nachbereitung der OC1 Vorlesung und Übungen empfehle ich folgende Lehrbücher:

J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organische Chemie*, Springer Spektrum, 2013.

P.Y. Bruice, *Organische Chemie*, Pearson, 2011.

K.P.C. Vollhardt, N.E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, 2011.

und weiterführende Lehrbücher:

Das Vorlesungsskript wurde 2013 verfasst von Dominik Karl, Thomas Wolf und Dr. Frederik Wurm, und 2016 von Prof. Pol Besenius und Vanessa Colligs überarbeitet. Das Skript erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Richtigkeit. Ich möchte Sie bitten, mir per Email (an hfrey@uni-mainz.de) mitzuteilen, falls Ihnen beim Lesen Fehler auffallen sollten, damit wir das Skript stetig verbessern kann.

Das Skript ersetzt nicht den Besuch der Vorlesung, die auch zusätzliche bzw. abweichende Inhalte vorstellt, ist aber eine geeignete Ergänzung zur Vor- und Nachbereitung.

Viel Spaß und Erfolg bei der Einarbeitung in die Organische Chemie,

Prof. Dr. Holger Frey

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	4
2. Alkane	20
3. Chemie der Alkane	41
4. Nukleophile Substitutionen	58
5. Eliminierungen	95
6. Addition an Doppelbindungen	109
7. Ether und Epoxide	120
8. Elektrophile Substitution am Aromaten	125
9. Amine und Stickstoffderivate	147
10. Carbonylverbindungen	157
11. Enole und Enolate	183
12. Aminosäuren, Peptide und Proteine	196

1. Einführung

1.1. Organische Chemie im Allgemeinen

Die Grundlage der Organischen Chemie (OC) liegt in den Verbindungen des Kohlenstoffs. Alle der Organischen Chemie zuzuordnenden Verbindungen besitzen ein aus Wasserstoff und Kohlenstoff bestehendes Gerüst mit optionalen Substituenten dieser oder anderer Elemente. Die Organische Chemie umfasst, im Vergleich zur Anorganischen Chemie, vergleichsweise wenig Elemente, meist C, H, O, N, S, F, Br, Cl, I, (P). Zwar finden auch (Halb-) Metalle Anwendung in Reaktionen der OC, aber nicht als Bestandteil der Verbindungen sondern als Reagenzien, Katalysatoren oder Kationen in Salzen.

Die Organische Chemie umfasst mittlerweile weit über 15 Millionen individuelle Verbindungen, die alle aus einfachen Bausteinen aufgebaut werden. Die Grundchemikalien für die Synthese dieser Chemikalien werden über die Petrochemie (Erdölchemie) gewonnen und großtechnisch als Grundlage für weitere Reaktionen funktionalisiert. Aus Erdöl/-gas können Verbindungen wie die Alkane, Alkene, Alkine und simple Aromaten wie Benzol, Anilin, Toluol und Phenol gewonnen werden. Moderne Ansätze versuchen in zunehmendem Maße diese Erdöl-basierten Materialien mit erneuerbaren, nachwachsenden Rohstoffen zu ersetzen, z.B. Bioethanol aus Mais bzw. Zuckerrohr oder Lignin-/ Celluloseabbau.

1.2. Bindungstheorie und Hybridisierung

Kommen in der Anorganischen Chemie ionische Verbindungen, in denen zwischen den Bindungspartnern vollständige Elektronenteilung besteht, häufig vor, so sind diese in der OC eher selten. Die häufigste (für Kohlenstoff fast ausschließliche) Bindungsform ist die Elektronenpaarbindung, d.h. kovalente Bindung. Jeder Bindungspartner stellt je ein Valenzelektron aus einem halbgefüllten Atomorbital zur Verfügung, womit eine Bindung durch Überlappung der Atomorbitale beider Bindungspartner aufgebaut werden kann (Abbildung 1). Durch die Bindung werden die Energien der Atomorbitale der beteiligten Elektronen abgesenkt, woraus der Energiegewinn $\Delta E (< 0)$ resultiert. Dieser Vorgang ist allgemein gültig:

Eine Reaktion läuft umso besser (überhaupt) ab, je größer die energetische Absenkung der Orbitale in Folge einer Bindungsbildung ist. Dabei können der finalen Bindungsbildung einer oder mehrere Bindungsbrüche/-bildung vorausgehen, wenn es sich um eine mehrstufige Reaktion handelt.

Wasserstoff: $1s^1$

H• •H Atome mit Elektron
 (H) (H) Atome mit Elektron auf
 Schale (Bohr)

Atomorbital (QM)
 H  H Molekülorbital aus beiden AOs =
 Elektronenpaarbindung

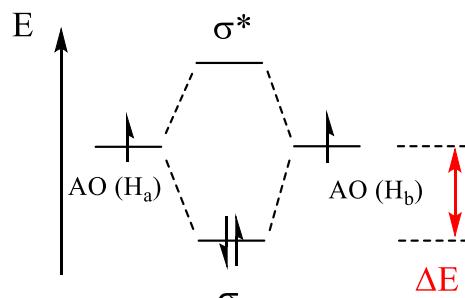


Abbildung 1: Bindungssituation im Wasserstoffmolekül

Bindungen werden als eine Kombination der Atomorbitale beider Bindungselektronen zu einem Molekülorbital betrachtet. Im Wasserstoffmolekül kann sich nur eine Bindung ausbilden, da nur ein Valenzelektron zur Verfügung steht. Im Kohlenstoffatom finden sich vier Valenzelektronen ($[He] 2s^2 2p^2$), wodurch insgesamt vier Bindungen möglich werden. Kohlenstoff sollte, rein aus Überlegungen der Orbitalbesetzung, aber nur zwei Bindungen ausbilden können, denn es existieren nur zwei Orbitale mit ungepaarten Spins. Wie erklärt sich also die Existenz von Molekülen wie Methan (CH_4) oder Ethen (C_2H_4), in denen Kohlenstoff vier bzw. drei (gleichwertige) Bindungen ausbilden kann?

Der erste Ansatz geht davon aus, dass eines der gepaarten Elektronen im $2s$ -Orbital in ein leeres p -Orbital angeregt werden und somit vier einfach besetzte Orbitale entstehen (Abbildung 2).

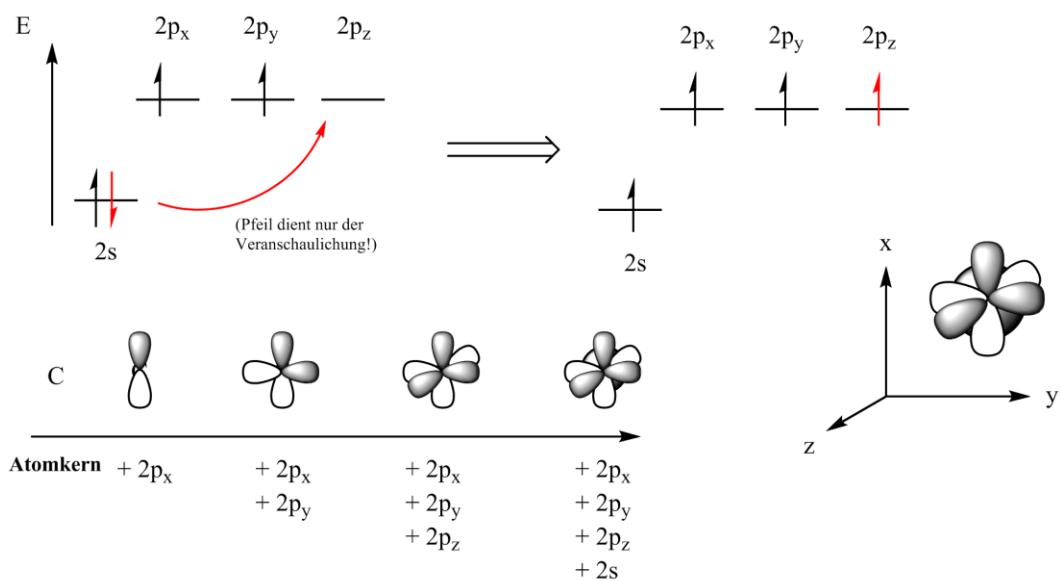


Abbildung 2: Atomorbitale im Kohlenstoff (angeregt)

Ausgehend von diesen Atomorbitalen sollte das Kohlenstoffatom in Methan vier Bindungen zu jeweils einem Wasserstoffatom ausbilden können, wobei jeweils das 1s-Orbital eines Wasserstoffatoms mit je einem der vier freien Orbitale des Kohlenstoffs wechselwirkt ($1 \times 2s$, $3 \times 2p$).

Die sich aus der Anordnung der Orbitale ergebende Molekülgeometrie gibt aber nicht die experimentell bewiesene Struktur des Methans wieder. Dieses besitzt vier gleich lange Bindungen, die alle zueinander einen Winkel von $109,5^\circ$ aufweisen und eine Tetraederstruktur ergeben. Im hypothetischen Methanmolekül mit einer $2s^1 2p^3$ -Konfiguration existieren aber zwei Arten von Bindungen: drei Molekülorbitale, die aus der Wechselwirkung von 2p- mit 1s-Orbitalen entstanden sind (blaue Bindung) und ferner die Bindung aus der 2s-1s-Vermischung (rot). Die blauen Bindungen sollten nicht nur länger sein (größere Ausdehnung der p-Orbitale), sie würden auch einen Winkel von 90° zueinander haben. Der Winkel von der roten Bindung zu den restlichen Bindungen wäre nicht einheitlich.

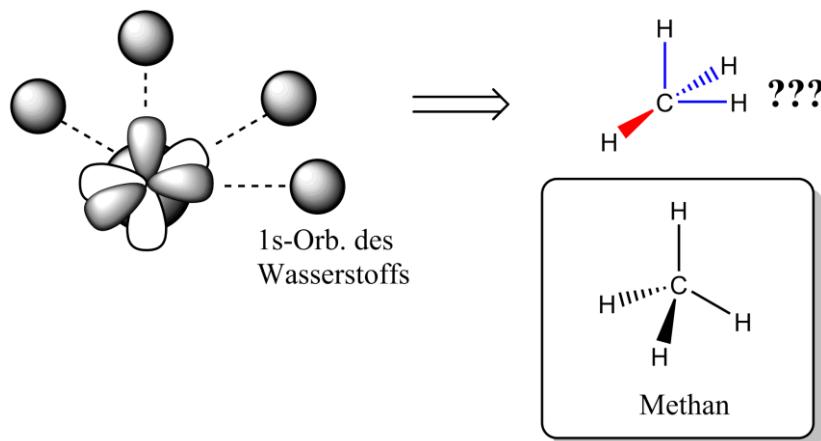


Abbildung 3: Hypothetisches Methanmolekül

Die bisherigen Überlegungen zu Molekülorbitalen stimmen also nicht vollständig. Eine treffendere Theorie müsste beinhalten, dass Kohlenstoff im Methanmolekül vier äquivalente Bindungen ausbilden kann, die einen einheitlichen Winkel zueinander haben. An dieser Stelle führen wir den Begriff der **Hybridisierung** ein.

Unter *Hybridisierung* versteht man die Vermischung min. zweier Orbitale ($l_1 \neq l_2$, $n_1 = n_2$) zu einem neuen Satz Orbitale. Dabei bleibt die Gesamtanzahl der Orbitale gleich, aber die Geometrie und die Energie der einzelnen Orbitale werden auf einen „Mittelwert“ gebracht. Die Bezeichnung der entstandenen *Hybridorbitale* setzt sich aus der Art und Anzahl der vermischten Orbitale zusammen. Eine Hybridisierung hat immer einen *Energiegewinn* (Absenkung im Energieniveaudiagramm) zur Folge!

Da Kohlenstoff eine $2s^2 2p^2$ – Konfiguration besitzt und vier äquivalente Orbitale erhalten werden sollen, müssen alle Orbitale an der Vermischung teilnehmen. Wir erhalten aus den

Einführung in die Organische Chemie

vier Orbitale, die sich nicht in der Hauptquantenzahl n , aber in der Nebenquantenzahl l unterscheiden, vier neue Orbitale die in ihrer Energie identisch (entartet) sind und deren Energieniveau zwischen dem des 2s- und den 2p-Orbitalen liegt.

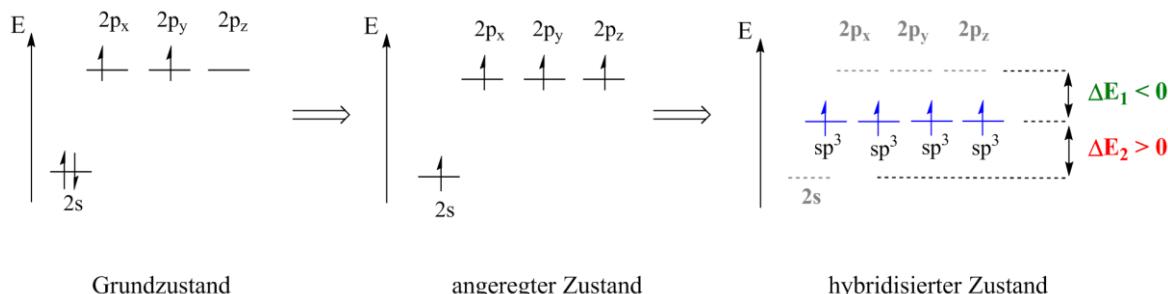


Abbildung 4: Hybridisierung von Kohlenstoff

Aus dem Grundzustand des Kohlenstoffs bildet sich der angeregte Zustand, der die Grundlage für das hypothetische, falsche Bindungsmodell in Abbildung 3 war. Durch die Hybridisierung werden die ehemaligen p-Orbitale (grau) energetisch abgesenkt, wohingegen das ehemalige s-Orbital (grau) angehoben wird. Daraus resultieren vier sp^3 -Hybridorbitale (blau). Der Energiegewinn aus dem Absenken der p-Orbitale (grün, ΔE_1) überkompenziert den Energieverlust durch das Anheben des s-Orbitals (rot, ΔE_2), sodass insgesamt ein Energiegewinn resultiert. Die erhaltenen vier Hybridorbitale sind energetisch entartet und besitzen die gleiche Geometrie.

Das Zustandekommen von vier Bindungen im Kohlenstoff ist also durch Hybridisierung der Atomorbitale erklärbar. Es verbleibt die Frage, ob auch die Geometrie von Molekülen wie Ethen und Ethin auf diese Art und Weise erklärbar sind. Im Ethen (Ethylen) hat das Kohlenstoffatom nur drei Bindungspartner mit identischen Winkeln (120°), im Ethin (Acetylen) nur zwei (180°). Abbildung 5 zeigt das Zustandekommen der experimentell bestimmten Geometrien.

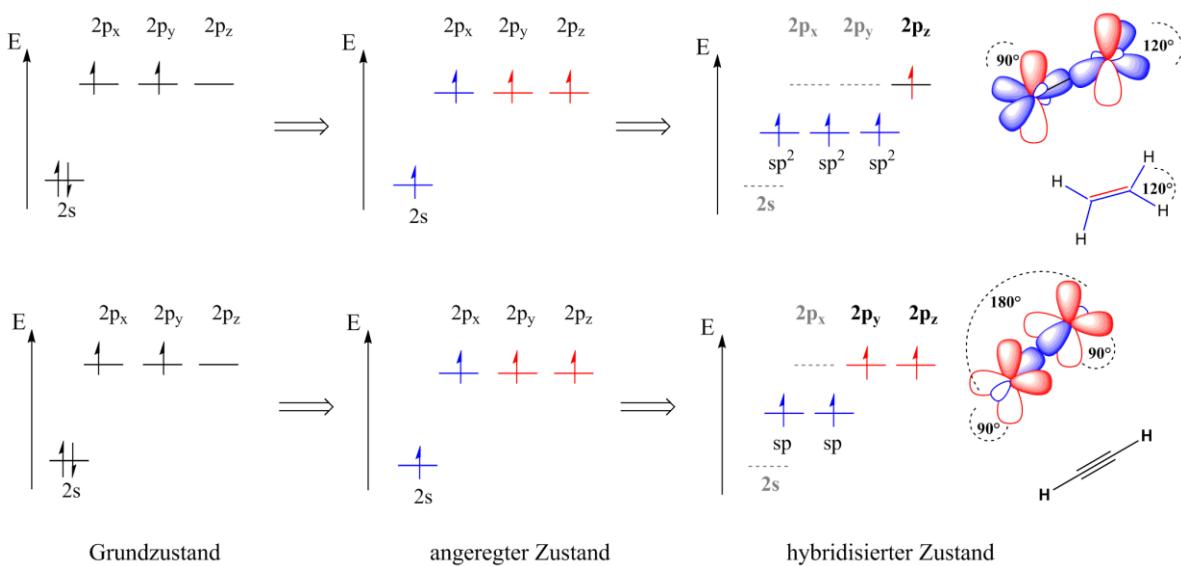


Abbildung 5: Hybridisierung von Ethen und Ethin

Die blau gezeichneten Orbitale sind die Hybridorbitale, die roten Orbitallappen gehören zu nicht hybridisierten 2p-Orbitalen. Die p-Orbitale haben in beiden Fällen einen Winkel von 90° sowohl zu Hybridorbitalen als auch zu anderen p-Orbitalen. Hybridorbitale haben untereinander einen festen Winkel, der jedoch von der Hybridisierung abhängt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Eigenschaften von C-Hybridbindungen

Typ	Hybridisierung	Geometrie	Winkel	Bindungslänge [pm]	Energie [kJ/mol]	Bindungsarten
Einfach-	sp ³	Tetraeder	109,5°	154	345	4σ
Zweifach-	sp ²	Trig. planar	120°	134-140	615	3σ + 1π
Dreifach-	sp	Linear	180°	120	811	2σ + 2π

Man kann sich die Gestalt der Hybridorbitale als eine Mischung aller an der Hybridisierung beteiligten Orbitalarten vorstellen. So „bestehen“ sp³-Orbitale zu $\frac{3}{4}$ aus p-Orbitalen, wodurch sie diesen ähnlicher sehen als z.B. sp²-Orbitale, die nur zu $\frac{2}{3}$ aus p-Orbitalen bestehen. Die energetische Lage der Hybridorbitale richtet sich ebenfalls nach deren Zusammensetzung. So liegen sp-Orbitale niedriger als die anderen Hybride, weil sie zu 50% aus den stabilen, weil kernnahen, s-Orbitalen bestehen.

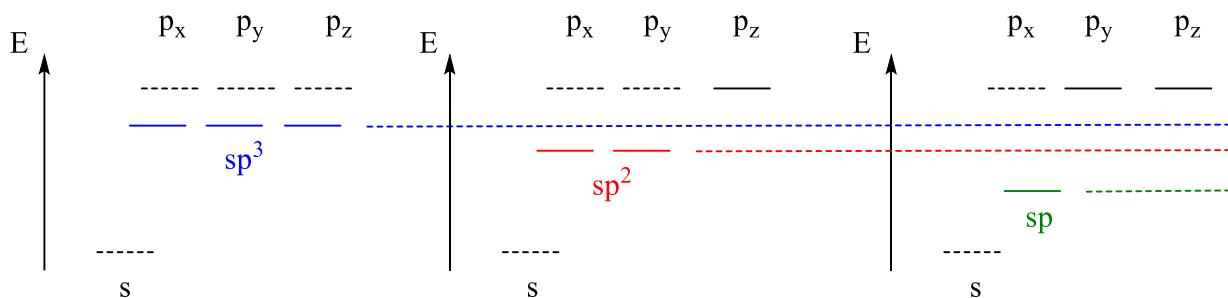


Abbildung 6: Energetische Lage der Hybridorbitale

Die Hybridisierung im Kohlenstoffgerüst organischer Verbindungen kann, abhängig von der Bindungssituation, nur eine Hybridisierungsart oder alle enthalten. Wichtig: aus ihr geht die Geometrie des Moleküls und aller funktionellen Gruppen hervor. Diese wird auch berücksichtigt, wenn organische Moleküle in der Lewis-Strichformel (Keilstrichformel) gezeichnet werden.

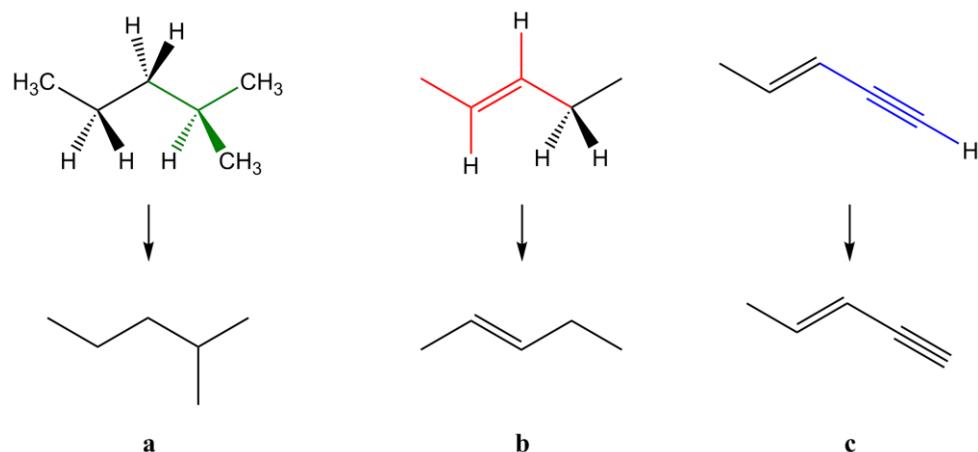


Abbildung 7: Lewis-Formeln von Aliphaten

In der Entwicklung der Organischen Chemie hat sich eine Konvention herausgebildet, die vorgibt, wie Moleküle sauber gezeichnet werden:

Kohlenstoffketten werden im „zick-zack-Muster“ von links nach rechts gezeichnet.

Jede „Ecke“ in der Kette bedeutet ein Kohlenstoffatom, das vier Bindungspartner hat. Sind weniger als vier Bindungen gezeichnet, sind die übrigen Bindungspartner Wasserstoffe.

Die Bindungswinkel werden so gezeichnet, dass sie die Hybridisierung erkennbar lassen (grün/rot/blau). Dabei liegt der Fokus vor allem auf der linearen Anordnung in sp-Bindungen (Molekül c).

Ist die Stereochemie (vergleiche Kapitel *Nukleophile Substitution* und *Stereochemie*) nicht wichtig, kann eine Verzweigung „platt“ auf das Papier gemalt werden (Molekül a), es gilt jedoch immer die räumliche Struktur nicht zu vernachlässigen (besonders bei cyclischen Systemen).

1.3. Hybridisierung von Heteroatomen

Nicht nur C-C- oder C-H-, sondern auch C-Y-Bindungen (Y = Heteroatom = nicht C, H) können von Hybridorbitalen gebildet werden. In diesen Bindungen sind nicht nur die Orbitale des Kohlenstoffatoms hybridisiert, sondern auch die des Heteroatoms (meist O, N, S, X = Halogen).

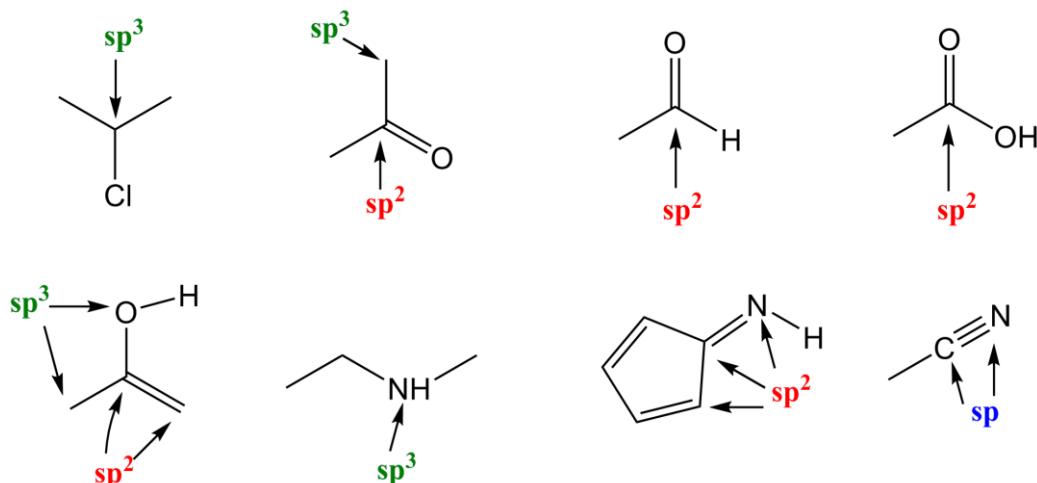


Abbildung 8: Hybridisierungen in organischen Molekülen

In Abbildung 8 sind einige ausgewählte Verbindungen und die Hybridisierung der Atome gezeigt. Kohlenstoffzentren mit Doppelbindungen zu Heteroatomen haben eine sp^2 -Hybridisierung (genau wie in $C=C$ -Bindungen) und die Substituenten stehen trigonal planar um das C-Atom herum. Lineare, sp -hybridisierte Verbindungen verhalten sich identisch zu $C-C$ -Dreifachbindungen.

Eine Verbindungsklasse, die aufgrund ihrer vielseitigen Chemie häufig in Reaktionen verwendet wird, sind die Carbonylverbindungen. Diese zeichnen sich alle durch eine $R_2C=O$ Gruppe aus, in der der doppelt gebundene (Carbonyl)Kohlenstoff sp^2 -hybridisiert ist. Die Orbitalanordnung ist identisch zu der im Ethen (Abbildung 5). Man beachte jedoch, dass Orbitale unterschiedlicher Atome unterschiedliche Energieniveaus aufweisen, was zu Bindungspolaritäten führt, die maßgeblich deren Reaktivitäten beeinflussen.

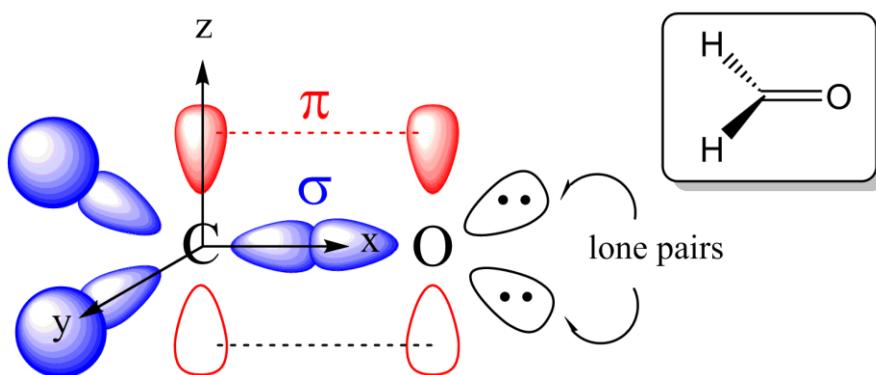


Abbildung 9: Orbitale im Formaldehyd

Bisher haben wir aber nur Verbindungen betrachtet, die alle Valenzelektronen des Kohlenstoffs ausgenutzt haben. Wie verhält sich die Hybridisierung von Kohlenstoffatomen, die nur drei Bindungspartner haben?

Einführung in die Organische Chemie

Als einfaches Beispiel dienen die Ionen in Abbildung 10. Warum ist das Carbanion (CH_3^-) sp^3 -, aber das Carbeniumion (CH_3^+) sp^2 -hybridisiert? Die Antwort wir klar, wenn man die Nettoenergie und die Abstoßung von besetzten Hybridorbitalen untereinander betrachtet.

Im Falle des Carbanions muss das zusätzliche Elektron, die negative Ladung, in einem bestehenden Hybridorbital untergebracht werden, weil Kohlenstoff nur vier Orbitale in seiner Valenzschale besitzt.

Wird das doppelt besetzte Hybridorbital zum p-Orbital umgewandelt oder bleibt es ein sp^3 -Orbital? Antwort: Es bleibt in der Tat ein Hybrid. Zum einen ist ein doppelt besetztes sp^3 -Orbital energetisch niedriger als ein p-Orbital und zum anderen würden in einer $3 \times \text{sp}^2 + 1 \times p$ -Konfiguration Winkel von 90° existieren. Damit wären die besetzten Orbitale räumlich näher zueinander. Anders ausgedrückt und vereinfacht: Orbitale stellen Elektronendichtefunktionen dar, und negative Ladungen stoßen sich ab, somit ist die $4 \times \text{sp}^3$ -Konfiguration begünstigt (größerer Abstand der negativen Ladungen zueinander).

Dieselbe Argumentation führt zur Hybridisierung des Carbeniumions. Abstraktion eines Hydridions (H^-) führt zu einem Kohlenstoffatom, das vier sp^3 -Orbitale mit nur drei Elektronen besitzt. Da leere Orbitale nicht zur Bindungsenergie beitragen, ihre energetische Lage also keine übergeordnete Rolle spielt und sp^2 -Orbitale stabiler sind als sp^3 -Orbitale, wird sich die Orbitalanordnung ändern. Das leere sp^3 -Orbital steigt in seiner Energie und wird zu einem p-Orbital. Die besetzten Orbitale werden auf Kosten des leeren Orbitals zu sp^2 -Orbitalen. In diesen beeinflussen sich die Elektronendichtefunktionen weniger (120° Winkel anstatt 109°), was zur erhöhten Stabilität beiträgt.

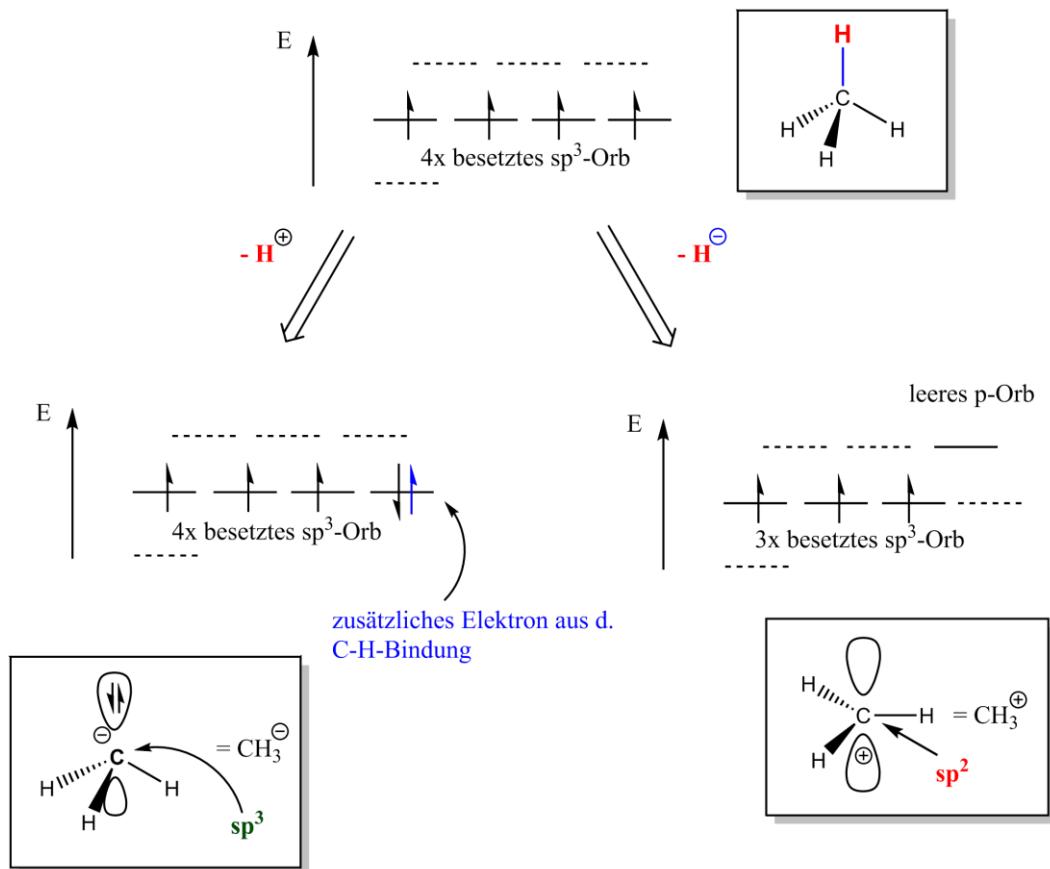
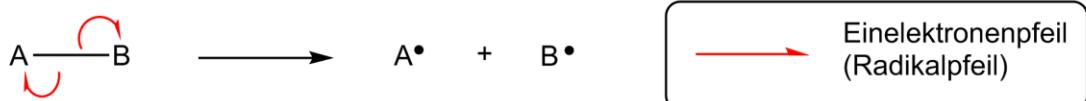


Abbildung 10: Hybridisierung von Carbanionen und Carbeniumionen

1.4. Dissoziation von Bindungen

Bisher wurden nur Fälle der Bindungsbildung oder Bindungssituationen im Allgemeinen betrachtet. Aber wenn sich eine Elektronenpaarbindung bilden kann, muss sie sich auch trennen lassen. Die Frage ist: Wie geht ein Bindungsbruch von Statten?

Homolyse:



Heterolyse:

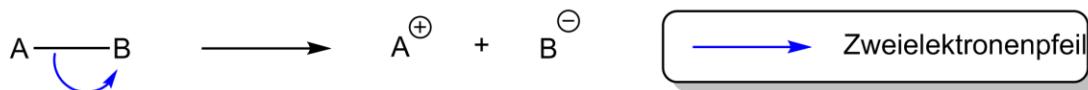


Abbildung 11: Dissoziation von Bindungen.

Unter *Homolyse* versteht man eine Bindungsspaltung, in deren Verlauf jeder Bindungspartner ein Elektron behält. Die Produkte sind Fragmente mit ungepaarten Elektronen, sogenannten *Radikale*.

Unter *Heterolyse* versteht man eine Bindungsspaltung, in deren Verlauf ein Bindungspartner beide Bindungselektronen erhält und der andere ohne Bindungselektronen zurückbleibt. Die Produkte einer *Heterolyse* sind stets gegensätzlich geladene *ionen*.

Homolysen treten meist bei Bindungen von Atomen mit niedriger Elektronegativitätsdifferenz (s. unten) und niedriger Bindungsenergie auf. Ausgelöst werden sie entweder durch bereits bestehende Radikale, mechanische Einwirkung oder starker, energiereicher Lichteinstrahlung (Photolyse). Oft findet man radikalische Reaktionen in der Gasphase und der Erdatmosphäre.

Heterolysen werden durch (stark) geladene Moleküle verursacht, die die Elektronendichte in der zu spaltenden Verbindung zu einem der Bindungspartner verschieben (polarisieren). Verbindungen, die Heterolysen auslösen sind oft starke Lewis-Säuren oder Lewis-Basen. Ionische Verbindungen findet man meistens in Lösung oder Feststoffen.

1.5. Bindungspolarität und Dipolmoment

Die oben erwähnte Elektronendichte einer Elektronenpaarbindung ist nur in homonuklearen Bindungen homogen zwischen den beiden Atomen verteilt (Cl_2 , H_2 , O_2). Sind die Bindungspartner verschieden, ist die Elektronendichte zu einem der beiden Kerne hin verschoben. Wie stark dieser Effekt ist, wird durch die Elektronegativität der Elemente bestimmt.

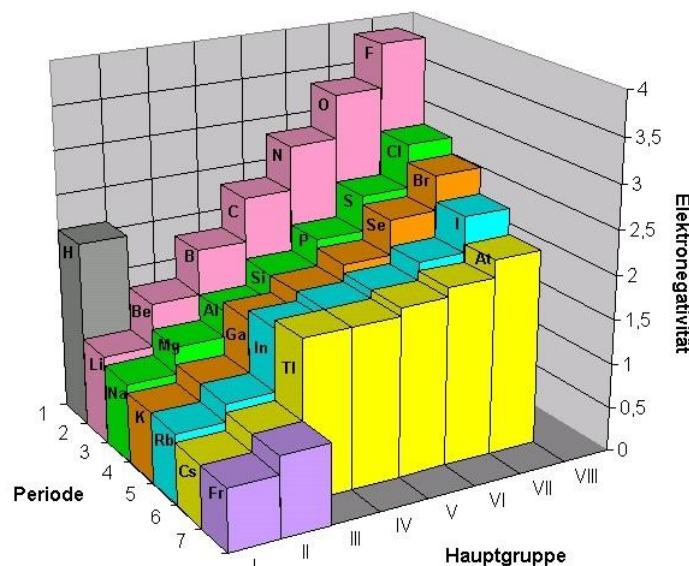


Abbildung 12: Elektronegativität im PSE

Einführung in die Organische Chemie

Von den häufigsten Heteroatomen in der Organischen Chemie haben vier (N, O, F, Cl) höhere Elektronegativitäten als Kohlenstoff (und Wasserstoff). In den Bindungen zu diesen Atomen kann man also eine asymmetrische Elektronendichte (starke Polarisation der Bindungen) erwarten. Aus der Anorganik sind solche Fälle bereits bekannt (Abbildung 13). An dieser Stelle führen wir den Begriff der Bindungspolarität ein.

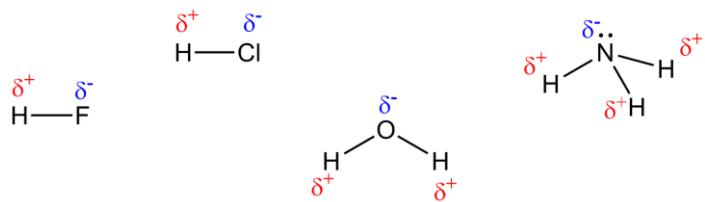


Abbildung 13: Bindungspolaritäten einiger anorganischer Substanzen

Unter *Bindungspolarität* versteht man das Maß der Ladungsverteilung in einer Elektronenpaarbindung. Die Bindungspolarität ist dabei proportional zur Differenz der Elektronegativitäten der Bindungspartner.

Unter *Polarität* versteht man die Ladungstrennung in einem Molekül als Ganzes. Diese ist proportional zum Dipolmoment des Moleküls.

Das Dipolmoment $\vec{\mu}$ ergibt sich aus dem Produkt der Ladungen e_i in einem Molekül und deren Abstand \vec{d}_i zueinander.

$$\vec{\mu} = \sum_i e_i \cdot \vec{d}_i$$

Das Dipolmoment ist eine Konsequenz aus der Geometrie eines Moleküls und dessen Ladung und kann experimentell in einem elektrischen Feld bestimmt werden. Abbildung 14 zeigt einige vergleichbare Moleküle und deren Dipolmomente.

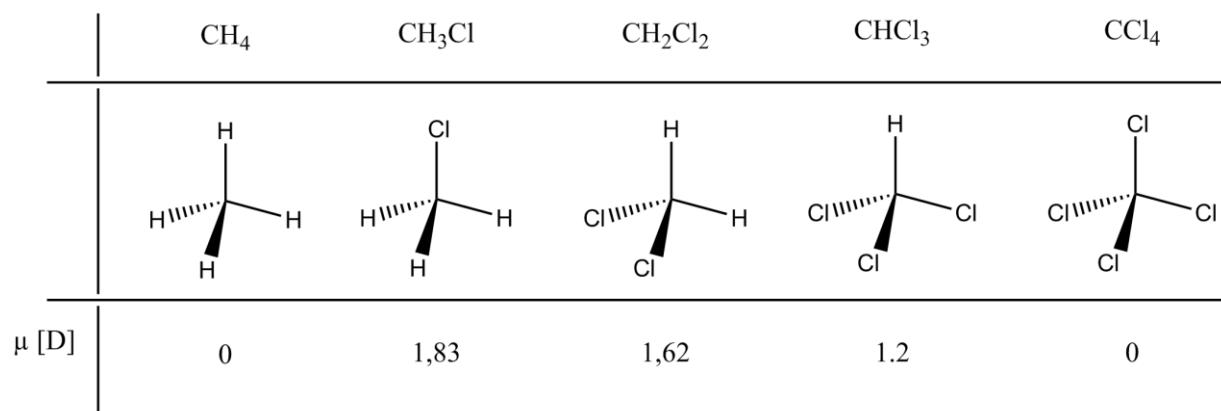


Abbildung 14: Beispiele für Dipolmomente

Das Dipolmoment und die Elektronegativitätsdifferenz in einer Bindung ist in der Organischen Chemie die Grundlage einer neuen Einteilung für Bindungen. Man unterscheidet zwischen unpolaren, polaren und ionischen (Ver)Bindungen.

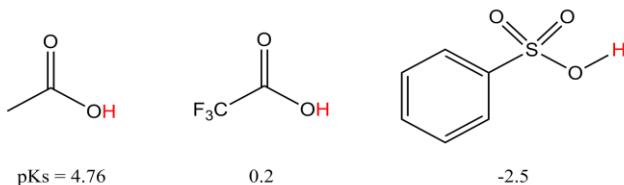
Das Verständnis von Polaritäten und Partialladungen ist von fundamentaler Bedeutung für die Organische Chemie.

- Kenntnis dieser physikalischen Größen ermöglicht eine qualitative Vorhersage von Größen wie Siedepunkten, Schmelzpunkten und Löslichkeit.
- Reaktionsmechanismen / -abläufe werden in großem Maße von Polaritäten bestimmt.
- Die allgemeine Reaktivität von funktionellen Gruppen korreliert stark mit ihrer Polarität.

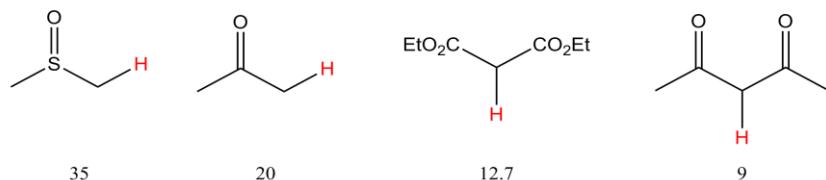
1.6. Acidität von organischen Substanzen

Der Begriff der Säuren wurde weitestgehend von der Anorganischen Chemie geprägt. Dabei wird hauptsächlich zwischen Lewis- und Brønstedtsäuren und deren Unterkategorien (starke/schwache Säuren) unterschieden. In der Organischen Chemie begegnet man im Großteil der Fälle schwachen Brønstedtsäuren mit pK_s -Werten von 0.2 – 35. Des Weiteren tritt in der Organischen Chemie das Phänomen der C-H-Acidität auf, wobei es sich um einen Säurebegriff handelt, welcher losgelöst vom Vorhandensein einer Säuregruppe ist. Es handelt sich hierbei um die Acidität einer durch benachbarte Gruppen polarisierten C-H-Bindung (siehe Kapitel 11).

Organische Säuren:



Carbonyl- und Sulfonylverbindungen:



Aromatische und Aliphatische Kohlenwasserstoffe:

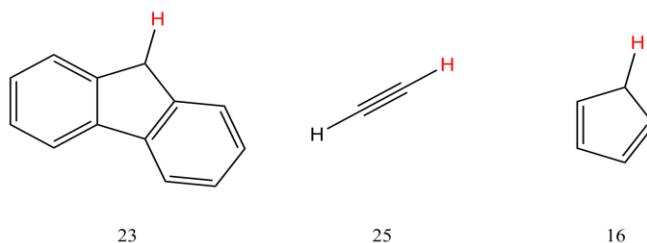


Abbildung 15: pK_s Werte einiger Substanzklassen und wichtiger Vertreter.

Die pK_s-Werte hängen hauptsächlich von drei großen Fragestellungen ab:

- (i) In welchem Lösungsmittel wurden die pK_s-Werte gemessen?
- (ii) Wie leicht lässt sich das Proton entfernen (wie groß ist die Polarität der Y-H-Bindung)?
- (iii) Wie stabil ist das durch Deprotonierung entstehende Anion?

Nach Abgabe eines Protons muss dieses im Lösungsmittel solvatisiert werden. Darum steigt die Acidität von organischen Substanzen proportional mit der Polarität.

Da durch Deprotonierung ein hartes, positiv geladenes Proton entsteht, gelingt die Abgabe des Protons umso besser, je polarisierter die Bindung zum Wasserstoffatom ist. Dabei ist die Elektronegativitätsdifferenz von entscheidender Bedeutung: Eine C-H-Bindung, wie in Alkanen, hat eine $\Delta EN = 0.4$, die Bindung ist also unpolär. In Alkoholen bestimmt die O-H-Bindung, welche hoch polar ist ($\Delta EN = 1.4$), die Acidität. Die pK_s Werte von typischen Alkanen und Alkoholen unterscheiden sich stark (~ 40), wobei Alkohole viel acider sind (pK_s 14-17)

Die Stabilität des gebildeten Anions wird zum Großteil davon bestimmt, wie stark die negative Ladung ausgeglichen/delokalisiert wird. Da auf einem Atom lokalisierte, starke Ladungen energetisch ungünstig sind, werden sich diese Ladungen schlecht ausbilden (s. Alkane). Kann diese negative Ladung durch $-I$ - oder $-M$ -Effekte vom negativ geladenen Atom abgezogen werden, ist das Anion stabiler. Dieser Effekt bestimmt die ungewöhnlich hohe Acidität der jeweils acidesten Substanz einer Reihe in Abbildung 15. Wir begegnen später mehreren Beispielen dieser Kategorie.

1.7. Löslichkeit von Organischen Substanzen

Wie bereits erwähnt wurde, bestimmt die Polarität das Löslichkeitsverhalten einer Substanz in anderen Verbindungen. In der Alchemie des Mittelalters wurde bereits folgender Satz geprägt:

„*Similia similibus solvuntur*“ – „*Gleiches löst sich in Gleichem*“

Auf den heutigen Stand gebracht bedeutet das: „Unpolare Substanzen lösen sich nur in unpolaren Substanzen und nicht in polaren“ (und umgekehrt). Polare Stoffe wie Natriumchlorid (Salze im Allgemeinen) lösen sich nicht in unpolaren Verbindungen (wie Dichlormethan, Abbildung 14), aber sehr gut in polaren Flüssigkeiten wie Wasser. Ebenso wird sich Hexan (C_6H_{12}) nicht in Wasser lösen. Ein ähnliches Problem tritt im Alltag beispielsweise beim Abwaschen von Motorenöl mit Wasser auf.

Das Lösen von Substanzen ist in der Organischen Chemie als nicht destruktiver Prozess zu verstehen, ähnlich wie das Lösen von Kochsalz in Wasser (Salz bleibt beim Verdunsten wieder zurück) und nicht wie im Beispiel Salzsäure/Eisen (Oxidation von $Fe \rightarrow Fe^{3+}$). Um zu verstehen warum sich Substanzen lösen, muss man sich vor Augen halten, welche Kräfte die Moleküle einer Substanz zusammenhalten. Dabei handelt es sich bei polaren Verbindungen um Coulombkräfte (elektrostatische Anziehung) und bei unpolaren Verbindungen um die sog. London-Kräfte (spontane Polarisation). Die jeweilige Stärke der beiden Anziehungen beruht auf Dispersionswechselwirkungen zwischen den Molekülen.

Coulombkräfte basieren auf permanenten, gegensätzlichen Ladungen, die sich anziehen. *Londonkräfte* basieren auf der spontanen Polarisation der Elektronen im Molekül, was in sehr kurzen Zeitfenstern Partialladungen erzeugt. Die Partialladungen mehrerer Moleküle können sich anziehen.

Coulombkräfte sind um Größenordnungen stärker als Londonkräfte, da sie auf permanenten Ladungen, anstelle von Partialladungen basieren.

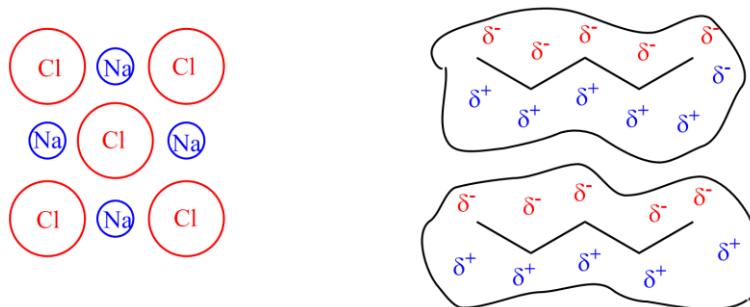


Abbildung 16: Coulomb- (links) und Londonkräfte (rechts)

Im Lösungsvorgang müssen die Moleküle des Lösungsmittels **A** die Moleküle der zu lösenden Substanz **B** voneinander trennen. Ob und in welchem Maße das möglich ist, bestimmt die Energie der ungelösten Substanz **B** im Vergleich zum gelösten Gegenpart **B_{solv}**. Falls die ungelösten Moleküle energetisch niedriger liegen als die gelösten, wird sich **B** nicht lösen. Falls **B_{solv}** niedriger liegt, löst sich die Substanz im betreffenden Lösungsmittel.

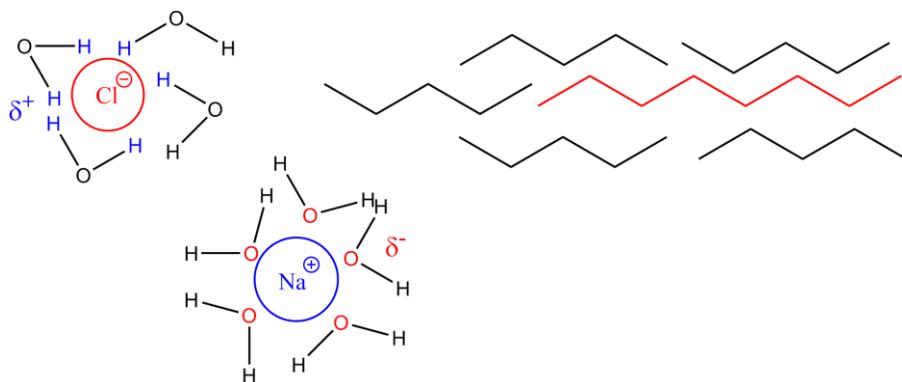
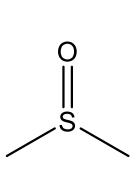


Abbildung 17: Lösungsvorgänge von NaCl/H₂O (links) und Octan/Pentan (rechts)

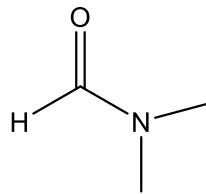
Die „Energie“ eines einzelnen Moleküls/Ions (z.B. Na^+) wird zum großen Teil von seiner Ladung bzw. Polarisation bestimmt. Wenn das Lösungsmittel durch seine eigene Polarisation in der Lage ist diese Ladung auszugleichen, wird der Lösungsvorgang einen Energiegewinn zur Folge haben. Sollte das Lösungsmittel ungeeignet (zu schwach bzw. zu stark polarisiert) sein, wird das Molekül/Ion in seiner stabileren Umgebung bleiben (Na^+ in Nachbarschaft zu Cl^-) (Abbildung 18).

Die Polarisation eines Lösungsmittels und damit seine Fähigkeit Ionen zu solvatisieren, wird durch die Dielektrizitätskonstante ϵ angegeben.

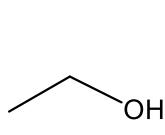
Zusätzlich zur Polarität unterscheidet man Lösungsmittel noch in Abhängigkeit von ihrem Einsatzgebiet in weiteren Kategorien. Dabei wird oft zwischen aciden = protischen (Methanol, Ethanol, Wasser, Essigsäure → Einteilung nach dem pK_s -Wert) und aprotischen Lösungsmitteln (Alkane, Alkene, Benzol, DMF, THF, Aceton) unterschieden.



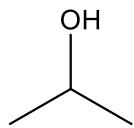
DMSO ($\epsilon = 47$)



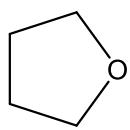
DMF ($\epsilon = 37$)



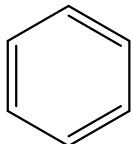
Ethanol ($\epsilon = 25$)



Isopropanol ($\epsilon = 20$)



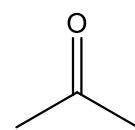
THF ($\epsilon = 8$)



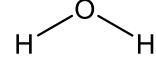
Benzol ($\epsilon = 2$)



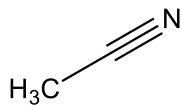
Cyclohexan ($\epsilon = 2$)



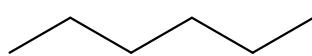
Aceton ($\epsilon = 21$)



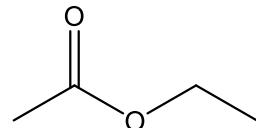
Wasser ($\epsilon = 78$)



Acetonitril ($\epsilon = 36$)



Hexan ($\epsilon = 2$)



Essigsäureethylester
($\epsilon = 6$)

Abbildung 18: Beispiele für polare (blau) und unpolare (rot) Lösungsmittel

[1] Riedel, *Anorganische Chemie*, 4. Auflage ed. De Gruyter, Berlin **1999**.

[2] Anslyn, Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, USA, **2006**.

2. Alkane

2.1. Allgemeines

Alkane sind eine Klasse von organischen Substanzen, die auch gesättigte Kohlenwasserstoffe oder „Aliphaten“ genannt und durch folgende Eigenschaften charakterisiert werden:

1. Bestehen nur aus C- und H-Atomen („Kohlenwasserstoffe“).
2. Allgemeine Summenformel (homologe Reihe): C_nH_{2n+2} .
3. Alle Kohlenstoffatome sind sp^3 -hybridisiert.
4. Es sind nur σ -Bindungen (Einfachbindungen) vorhanden.
5. Kräfte zwischen den Molekülen bestehen nur aus Londonkräften (d.h. anziehende van der Waals Kräfte).

Da Alkane nur durch die schwachen Londonkräfte in einem engen Verbund gehalten werden, sind ihre Schmelz- und Siedepunkte relativ niedrig, steigen aber mit zunehmender Kettenlänge. Lineares Polyethylen ($(CH_2)_n$) hat einen Schmelzbereich von 130-145°C.

Warum ist der Verlauf der Siedepunkte graduell, während die Schmelzpunkte stufenweise ansteigen?

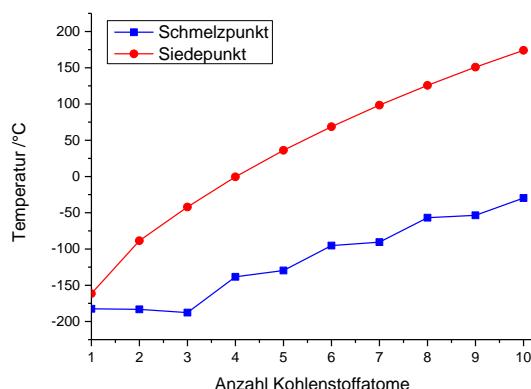


Abbildung 19: Schmelz- und Siedepunkte von Alkanen

Alkane bilden eine sogenannte homologe Reihe, wobei sich die nächsthöhere Verbindung um eine $-CH_2-$ Gruppe (Methylengruppe) von der nächstniedrigeren unterscheidet (s. allgemeine Summenformel). Abbildung 20 zeigt einige einfache Alkane und unterschiedliche Möglichkeiten diese darzustellen. Für die Schreibweise der Alkane hat man eine Konvention getroffen, die die abgekürzte Schreibweise als Standard festlegt. Dabei sind:

6. Alle angezeigten Striche sind Bindungen zwischen zwei Atomen.
7. Alle „Eckpunkte“ sind Kohlenstoffatome.
8. Alle Bindungen von Kohlenstoffatomen zu anderen Atomen werden angegeben, außer es handelt sich um Wasserstoff. Hier unterscheidet man zwischen Lewis- und Keilstrichformel,

Einführung in die Organische Chemie

während bei der Keilstrichformel einzelne Wasserstoffatome ausgespart werden können, muss in der Lewis-Formel jede Bindung zu jedem Wasserstoffatom gezeichnet werden. Eine Durchmischung beider Formelstile sollte daher unbedingt vermieden werden, da dies zu Missverständnissen führen kann.

9. Alle bis zur maximalen Bindungsanzahl von Kohlenstoff (vier) verbleibenden Bindungspartner werden als Wasserstoff angenommen.

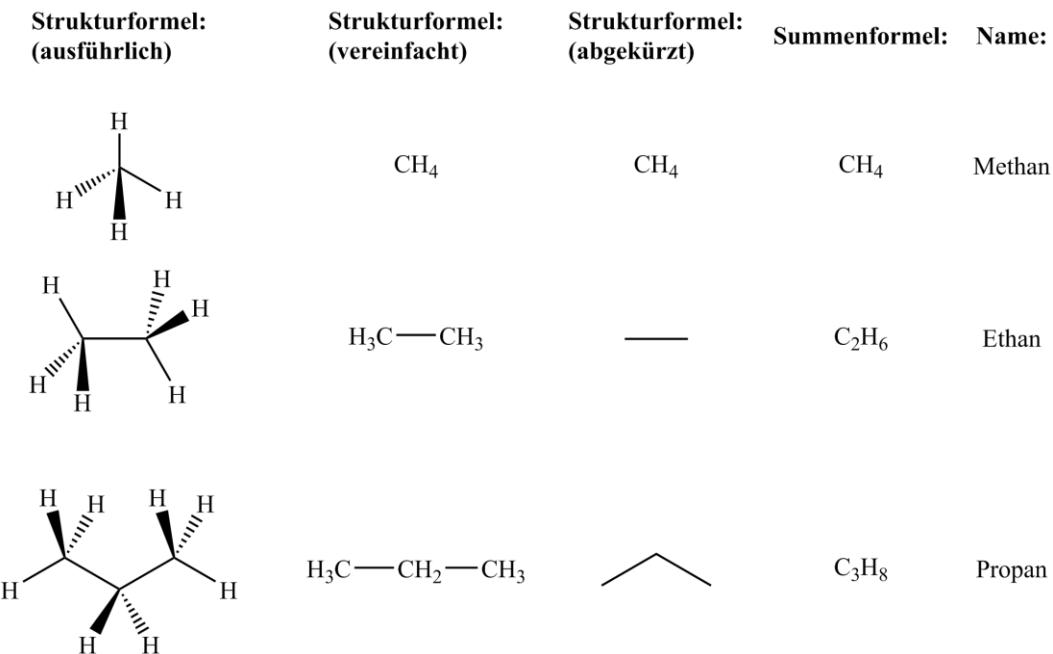


Abbildung 20: Strukturen und Schreibweise für Alkane

Diese Schreibweise ist anderen Formen der Darstellung überlegen, da sie einfach zu verstehen und schnell zu schreiben ist. Andere Schreibweisen, wie die „ausführliche“ oder „vereinfachte“, sind ebenfalls korrekt, kosten aber etwa ein Vielfaches der Zeit (Faktor 20 bei Butan). Oft verwendet man auch Mischformen der ausführlichen Schreibweise und der Strichschreibweise, z.B. an einzelnen Atom(grupp)en, die an der Reaktion beteiligt sind (acide Protonen, etc.).

Es wird Ihnen dringend nahegelegt sich die abgekürzte Schreibweise *schnellstmöglich* anzugewöhnen, da in Prüfungssituationen sonst wertvolle Zeit verloren geht.

2.2. Isomerie

Führt man die Reihe der Alkane nach dem Prinzip aus Abbildung 20 weiter, fällt bereits beim Butan auf, dass es für die Summenformel (C_4H_{10}) mehrere Möglichkeiten für die Struktur gibt.

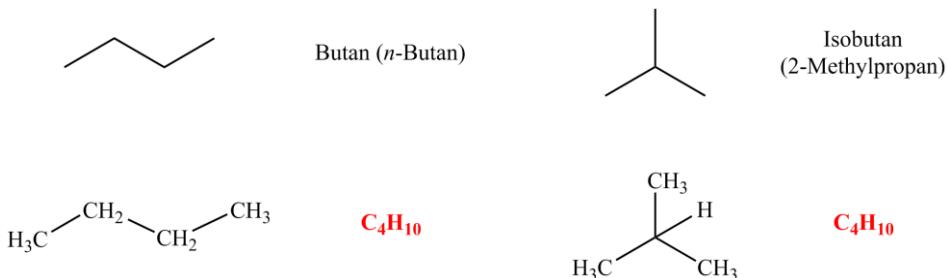


Abbildung 21: Isomerie von Butan

Wir führen an dieser Stelle den Begriff der Isomerie ein:

Unter *Isomerie* versteht man, dass zwei Moleküle die gleiche Summenformel, aber unterschiedliche Strukturformeln sowie physikalische und chemische Eigenschaften haben. Verbindungen, auf die diese Definition zutrifft, sind (nur) zueinander *isomer* und werden *Isomere* genannt.

Beispielsweise sind Butan/*iso*-Butan und Pentan/2-Methylbutan Isomere, Butan/ Pentan aber nicht.

Die hier angegebene Definition für Isomerie ist sehr allgemein gefasst. Man unterscheidet noch viel feiner zwischen unterschiedlichen Formen der Isomerie, die aber erst im Laufe des Skriptes an Relevanz gewinnen und dann bezugsnah erläutert werden sollen (siehe auch Kapitel 4.4).

2.3. Nomenklatur

In den ersten Jahrzehnten der Organischen Chemie wurden rasch viele unbekannte Verbindungen gefunden, isoliert oder synthetisiert. Zur Unterscheidung wurden den Substanzen von ihren Entdeckern Namen gegeben. Diese Namen waren aber in keiner Art und Weise strukturiert und basierten auf griechischen Begriffen, ihrem Fundort oder den Umständen ihrer Entdeckung. So kam es durchaus vor, dass ein und dieselbe Substanz an mehreren Orten der Welt unterschiedliche Bezeichnungen hatte. Für den wissenschaftlichen Fortschritt war es daher nötig, ein standardisiertes System zu entwickeln, das Regeln festlegt nach denen eine Verbindung eindeutig benannt werden kann.

Die Nomenklatur von organischen Substanzen wird von der IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) festgelegt und legt feste Regeln für die Benennung fest. Dabei werden einige im chemischen Sprachgebrauch übliche Bezeichnungen immer noch toleriert. Diese Bezeichnungen werden Trivialnamen genannt und gehören zum Standardvokabular eines Chemikers (eine Vielzahl von Trivialnamen ist am Ende des Skriptes aufgelistet, zur Übung schreiben Sie die IUPAC Namen und deren Strukturformeln dazu).

Die IUPAC-Nomenklatur geht vom Kohlenstoffgerüst einer Verbindung aus und kennzeichnet Verzweigungen durch ihre Position relativ zum Anfang der Kette und deren Natur. Die Hauptkette wird durch die Anzahl der Kohlenstoffe und das Vorhandensein von Einfach-/Doppel-/Dreifachbindungen oder anderer funktioneller Gruppen definiert.

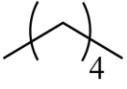
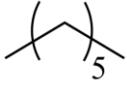
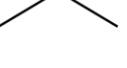
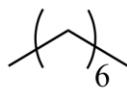
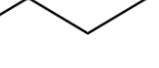
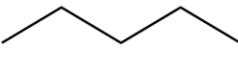
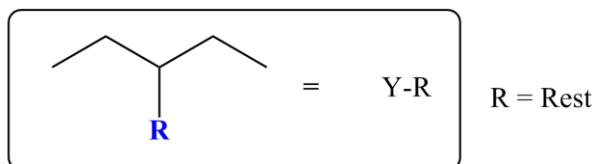
Struktur:	Präfix:	Name:	Struktur:	Präfix:	Name:
CH_4	Meth-	Methan	 4	Hex-	Hexan
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$	Eth-	Ethan	 5	Hep-	Heptan
	Prop-	Propan	 6	Oct-	Octan
	But-	Butan	 7	Non-	Nonan
	Pent-	Pentan			

Abbildung 22: Nomenklatur von Alkanen

Wenn die Kohlenstoffkette nur aus Einfachbindungen besteht, liegt ein Alkan vor. Die Nomenklatur berücksichtigt diese, indem ans Ende des Namens die Endung „-an“ gehängt wird (Alk-**an**). Die Länge der Kette wird durch ein Präfix gekennzeichnet, der sich ab fünf Kohlenstoffatomen aus den griechischen Zahlwörtern ableitet (Abbildung 22).

Einführung in die Organische Chemie

Sollte von der Hauptkette eine Verzweigung abgehen, erhält diese eine auf ihrer Länge basierende Bezeichnung. Dabei orientiert sich der Name an dem Wortstamm der Grundstruktur (Anz. Kohlenstoffatome) und der Endung „-yl“. Wir werden später sehen, dass „Reste“ wie Radikale, d.h. nach homolytischer Spaltung der Bindung (siehe unten), behandelt werden, auch Radikale erhalten die Endung -yl.



Struktur v. R	Name v. R	Abgeleitet von	Name der Grundstruktur
Y —	Methyl (-CH ₃)	CH ₄	Methan
Y	Ethyl (-C ₂ H ₅)	C ₂ H ₆	Ethan
Y	Propyl (-C ₃ H ₇)	C ₃ H ₈	Propan
Y	Butyl (-C ₄ H ₉)	C ₄ H ₁₀	Butan

Abbildung 23: Nomenklatur aliphatischer Verzweigungen

Die Nomenklatur von Alkanen als *Hauptkette* besteht aus einem Präfix und der Endung „-an“.

Wird eine Kohlenstoffkette als *Verzweigung oder Substituent* benannt, besteht die Bezeichnung aus demselben Präfix und der Endung „-yl“.

Verzweigungen von der Kette wie im Isobutan (Abbildung 21) werden folgendermaßen im endgültigen Namen vermerkt:

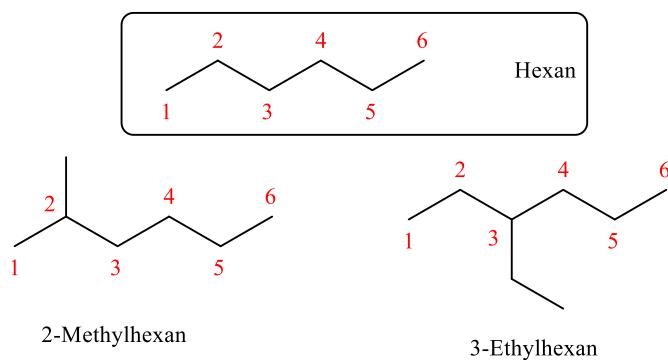
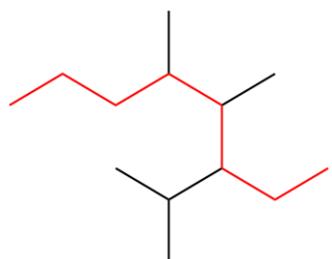


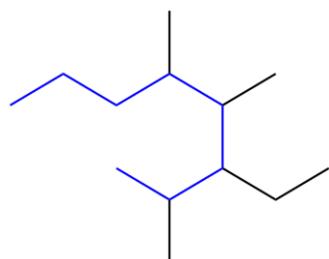
Abbildung 24: Verzweigungen im Hexan

Um eine beliebige Kette mit beliebig vielen Substituenten(= Resten = Verzweigungen) eindeutig zu benennen, muss man folgende Vorgehensweise nutzen:

1. Finde die Hauptkette im Molekül. Diese gibt die Endung des Namens an („-an“ bei Alkanen, „-en“ bei Alkenen, „-in“ bei Alkinen).
- 1.1 Die längste Kette ist die Hauptkette.
- 1.2 Bei gleicher Länge entscheidet die höchste Anzahl der Seitenketten.
- 1.3 Bei gleicher Anzahl der Seitenketten entscheidet die Kette, deren Seitenketten die niedrigsten Positionsnummern (Lokanden) haben.
- 1.4 Bei gleichen Positionsnummern ist entscheidet die Kette, deren Seitenketten selbst am wenigsten verzweigt sind.

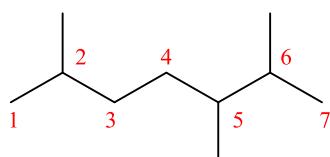


Falsch!



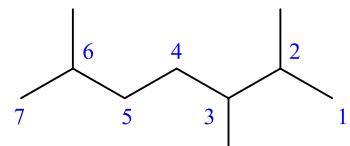
Richtig! (höhere Anz. Seitenketten)

2. Nummeriere die Hauptkette so, dass alle Substituenten möglichst niedrige Nummern erhalten (die Summe der Positionsnummern muss möglichst klein sein).



Falsch ($2+5+6 = 13$)

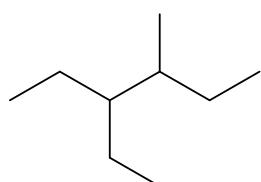
(2,5,6-Trimethylheptan)



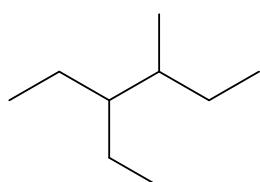
Richtig! ($2+3+6 = 11$)

(2,3,6-Trimethylheptan)

3. Die Substituenten werden (mit ihrer Zahl) in **alphabetischer Reihenfolge** vor die Endung der Hauptkette geschrieben.



3-Methyl-4-ethylhexan
Falsch (e vor m)



3-Ethyl-4-methylhexan
Richtig!

4. Zwischen die Positionsnummer und den jeweiligen Substituenten wird ein Bindestrich gesetzt. Zwischen den Substituenten und die nächste Positionsnummer wird auch ein Bindestrich gesetzt.
5. Der erste Buchstabe im Namen wird großgeschrieben, danach alle Wörter klein.
6. Zwischen den letzten Substituenten und der Hauptkette wird kein Bindestrich gesetzt.
7. Trägt die Hauptkette mehrmals den gleichen Substituenten, werden die Zahlen per Komma getrennt und vor dem Namen des Substituenten die Anzahl mit dem griechischen Zahlwort vermerkt.

Diese Regeln fassen die Benennung von Aliphaten (Alkane/Alkene/Alkine) mit aliphatischen Seitenketten allgemein zusammen. Im nächsten Unterkapitel werden einige Sonderfälle und Moleküle mit Heteroatomen behandelt.

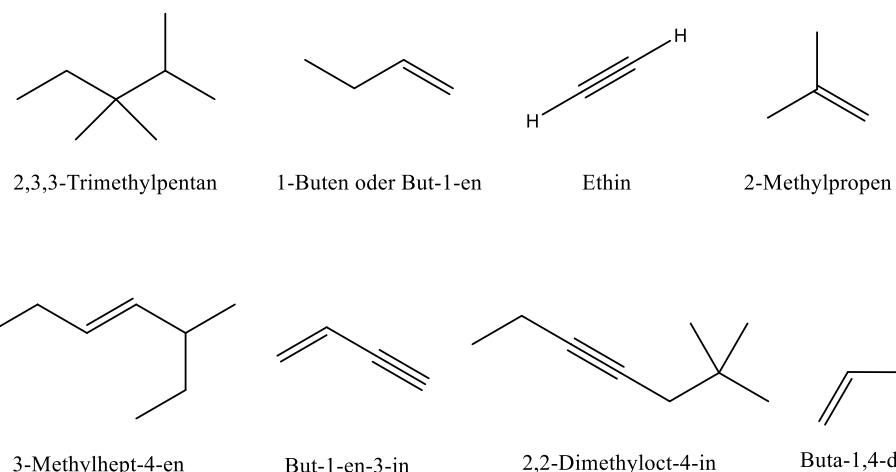


Abbildung 25: Allgemeine Nomenklaturbeispiele für Aliphaten

2.3.1. Nomenklatur der funktionellen Gruppen

2.3.1.1. Cycloaliphaten

Abgesehen von den offenkettigen Aliphaten wie Hexan/Hexen/Hexin etc. können diese Verbindungen auch als Ringe auftreten. Dabei verändert sich nicht nur die allgemeine Summenformel der Stoffklasse, auch deren Eigenschaften können variieren (z.B. Schmelzpunkt Cyclohexan +6,7°C).

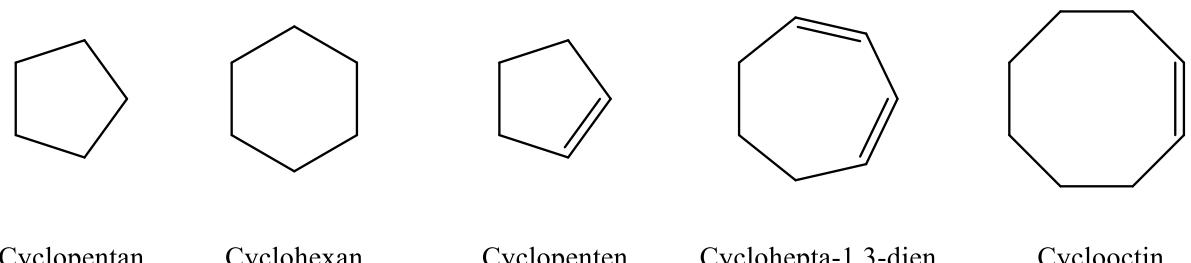


Abbildung 26: Beispiele für Cycloaliphaten.

Cycloaliphaten werden benannt, indem erst die Kohlenstoffkette benannt wird, als ob sie offenkettig wäre, und dann das Präfix „Cyclo-“ davor gesetzt wird. Die Position der Mehrfachbindungen muss nicht angegeben werden, wenn sie sich an der einzigen möglichen Position befinden. Aus diesem Grund genügt Cyclopenten oder Cyclopentadien (anstelle von Cyclopenta-1,3-dien), nicht aber Cycloheptadien (zur Nomenklatur der Alkene/ Alkine siehe folgendes Kapitel).

2.3.1.2. Alkylhalogenide

Meistens tragen organische Verbindungen, abgesehen von aliphatischen Seitenketten, andere Substituenten, die meist Heteroatome enthalten. Solche Substituenten nennt man funktionelle Gruppen. Oft ist bei der Benennung zu entscheiden, ob (und welche) funktionelle Gruppe die Stoffklasse und somit den Namen bestimmt. Daher können die meisten Gruppen sowohl als „Hauptkette“ und als „Seitenkette“ betrachtet werden.

Unter einer *funktionellen Gruppe* versteht man einen Teil eines Moleküls, der durch seine Eigenschaften **gezielte** chemische Transformationen erlaubt.

In diese Kategorie fallen Atomgruppen, die durch ihre *Polarität* (ladungskontrolliert) oder *Orbitalanordnung* (orbitalkontrolliert) neue Bindungen knüpfen können.

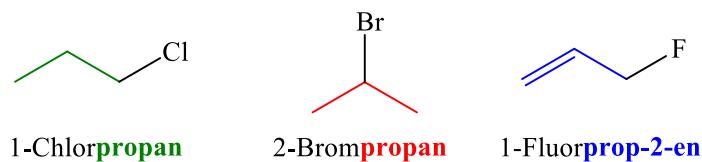
Eine wichtige Gruppe von Substituenten sind die Halogene (Fluor, Chlor, Brom, Iod). Halogene werden stets als Seitenkette betrachtet, da nur mit Halogenen substituierte Kohlenstoffketten keine spezielle Eigenschaft haben, die sie von anderen Stoffklassen abgrenzt. Jedoch ermöglichen die Elektronegativitätsdifferenzen zwischen Kohlenstoff und dem Substituenten chemische Reaktionen. Es werden zwei Systeme für die Benennung akzeptiert:

a) Die IUPAC-Nomenklatur schreibt vor, dass Halogene mit ihrer Position und dem Namen des Elements im systematischen Namen der Verbindung gekennzeichnet werden.

b) Die halbsystematische Benennung betrachtet die Verbindung quasi als „Salz“. Dabei wird das Halogenatom zum „Anion“ des Salzes (Halogenid) und der organische Rest zum „Kation“.

Das Kation wird dabei wie in Abbildung 23 mit der Endung „-yl“ im Namen voran gestellt (farbig markiert). Diese Nomenklatur berücksichtigt zwar die Polarisation und die Partialladungen im Molekül, ist aber im Grunde genommen falsch, da keine echten Kationen/Anionen vorliegen.

IUPAC



Halbsystematischer Name:

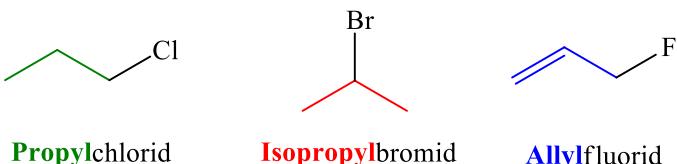


Abbildung 27: Nomenklatur von Alkylhalogeniden.

2.3.1.3. Trivialnamen organischer Reste

Während der Entstehung der Organischen Chemie haben sich einige Trivialnamen für Kohlenstoffreste eingebürgert, die in Lehrbüchern und Fachliteratur häufig Verwendung finden und von der IUPAC toleriert werden.

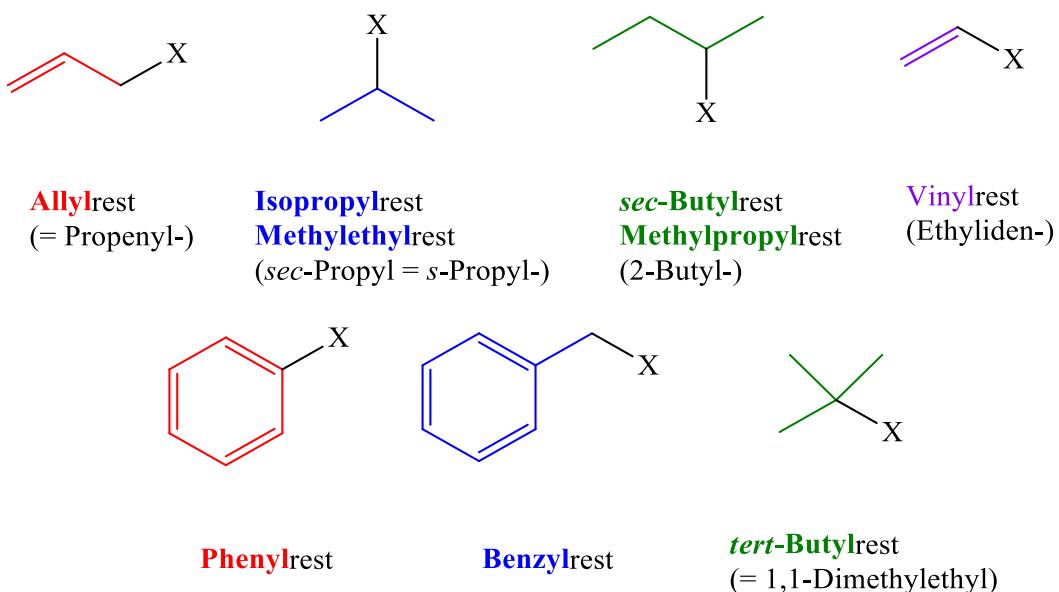


Abbildung 28: Wichtige Trivialnamen von Kohlenstoffresten.

2.3.1.4. Wichtige Stoffklassen

Außer den bereits vorgestellten Halogensubstituenten kommen häufig auch andere Heteroatome in funktionellen Gruppen vor. Meistens sind das Sauerstoff oder Stickstoff, aber auch Schwefel und Phosphor treten auf. Da nicht nur ein Heteroatom pro Kohlenstoffatom auftreten kann, variiert die Oxidationsstufe des Kohlenstoffs in organischen Verbindungen von $-IV$ bis $+IV$.

Die *Oxidationsstufe* der Kohlenstoffatome in organischen Verbindungen bestimmt maßgeblich die Nomenklatur.

Die funktionelle *Gruppe*, deren *Kohlenstoffatom* die *höchste Oxidationsstufe* besitzt, ist *namensgebend* für die Verbindung. Die Regeln für die Benennung unsubstituierter Aliphaten werden daran angepasst.

Einige Verbindungsklassen, die für dieses und alle folgenden Kapitel wichtig sein werden, sind in Abbildung 29: Wichtige funktionelle Gruppen. gezeigt. Die Abkürzung *R* steht für einen beliebigen organischen Rest und wird häufig verwendet, um Teile eines Moleküls abzukürzen, wenn in diesem Teil keine Reaktion stattfindet.

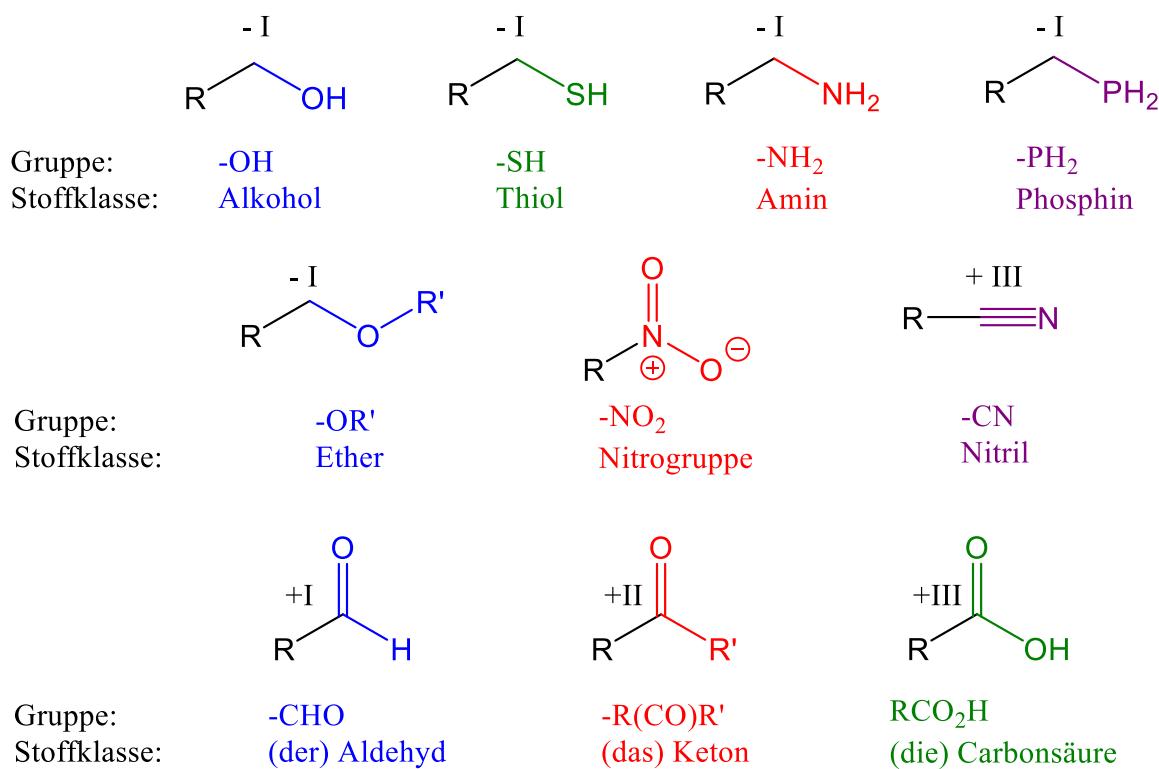


Abbildung 29: Wichtige funktionelle Gruppen.

Die Oxidationszahlen der Kohlenstoffatome sind in römischen Ziffern angegeben. Da Oxidationszahlen in der Organischen Chemie nicht immer einwandfrei zugeordnet werden können, spricht man vom Oxidationslevel oder Oxidationsstufe. Das Zustandekommen dieser

Einführung in die Organische Chemie

Stufen geht über den Umfang dieser Vorlesung hinaus, es ist nur wichtig, sich folgende Reihenfolge der Stufen zu merken:

Carbonsäure > Aldehyd = Keton > Alkohol (und Rest)

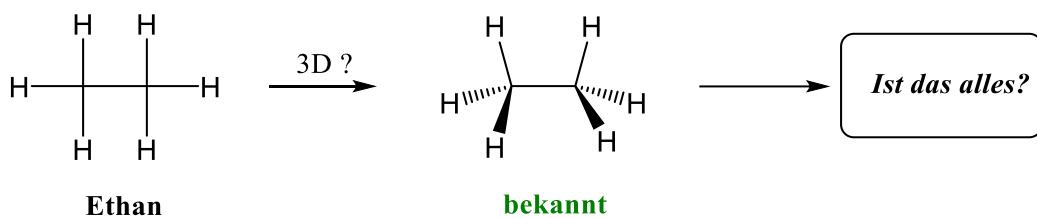
Tabelle 2: Systematische Bezeichnung funktioneller Gruppen.

Priorität	Stoffklasse	Funktionelle Gruppe	Präfix als Seitenkette	Suffix als Hauptkette
	Carbonsäure	-CO ₂ H	Carboxyl-	-säure
	Carbonsäure-anhydride	-CO-O-OC-	-	-säureanhydrid
	Carbonsäure-ester	-CO ₂ -CR ₂ -	Alkoxycarbonyl-	-ester
	Nitril	-CN	Cyano-	-nitril
	Aldehyd	-CHO	Oxo-	-al
	Keton	-CO-	Oxo-	-on
	Alkohol	-OH	Hydroxy-	-ol
	Thiol	-SH	Mercapto-	-thiol
	Amin	-NH ₂	Amino-	-amin
	Ether	-OR	Alkoxy-	-ether

2.4. Struktur der offenkettigen Alkane und Alkene

Bisher haben wir Moleküle meist vereinfacht dargestellt und dabei die Wasserstoffsubstituenten ignoriert. Auch auf den Winkel zwischen den vier Substituenten eines sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatoms wurde nicht weiter geachtet (vgl. Kapitel 1).

Es darf aber nicht vergessen werden, dass Moleküle zwar (sofern es nicht anders notwendig ist) planar gezeichnet werden, aber in der Realität stets dreidimensional sind. Im Folgenden werden wir uns daher mit der dreidimensionalen Anordnung von Alkanen/Alkenen beschäftigen und damit den Grundstein für das Verständnis vieler im Laufe der Vorlesung vorgestellten Reaktionen legen. Wir gehen vom einfachsten Molekül aus, bei dem die 3D-Darstellung wichtig wird:



Hat Ethan noch andere räumliche Ausrichtungen? In der Tat existieren noch weitere. Das wird schnell deutlich, wenn man eine der Methylgruppen im Molekül um die verknüpfende Bindung rotiert, während die andere Methylgruppe starr gehalten wird. Das Molekül dreht sich in Realität tatsächlich, solang es genug Energie aus der Umgebung erhält (Raumtemperatur ist mehr als genug für Drehungen um σ -Bindungen).

Die Drehung ist aber nur möglich, weil die Bindung dabei nicht zerstört wird. Eine Betrachtung der an der Bindung beteiligten Orbitale macht dies deutlich (der graue Pfeil zeigt an, welche Methylgruppe rotiert):

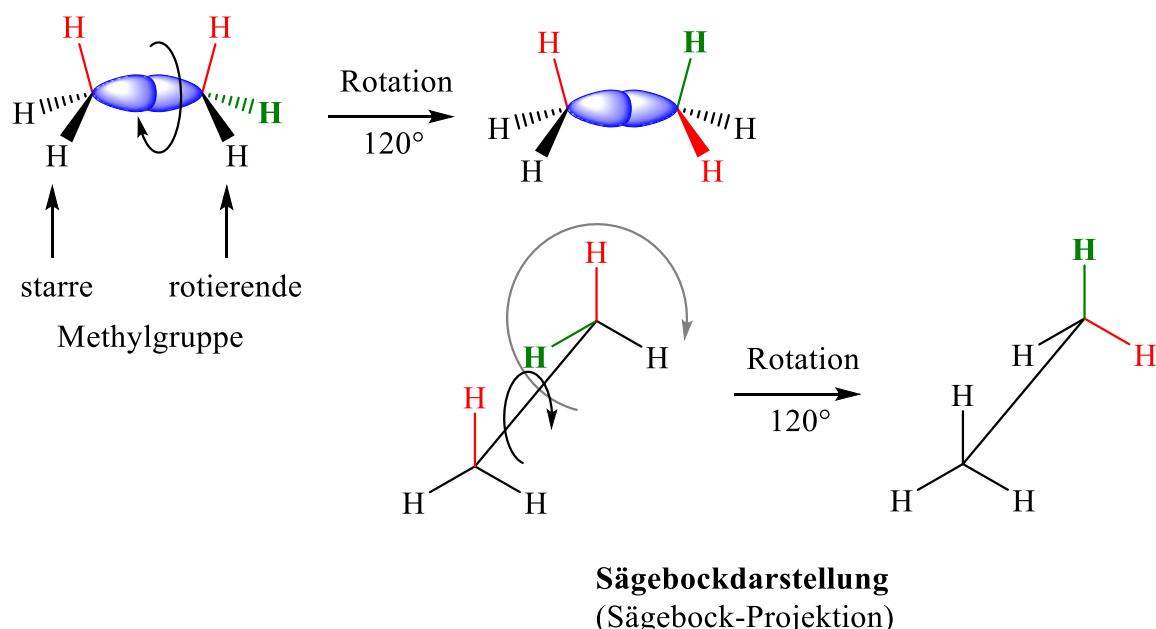


Abbildung 30: Rotation um die C-C-Bindungsachse.

Wie man erkennen kann, wird die Orbitalüberlappung durch die Rotation zu keinem Zeitpunkt unterbrochen. Die Drehung ist also möglich (*um sp^3 σ -Bindungen kann gedreht werden*).

Es gibt aber auch auf dem Papier mögliche Drehungen, die nicht im realen Molekül von Statten gehen können:

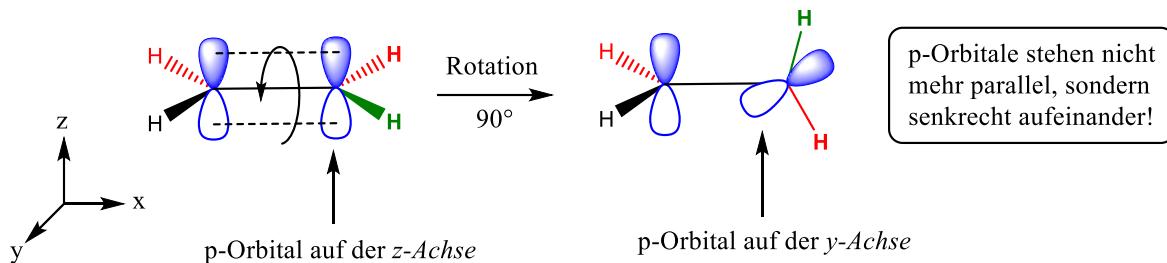


Abbildung 31: Rotation um die C=C-Bindungsachse.

Nach einer Rotation um die C=C-Doppelbindung stehen die Orbitale orthogonal zueinander. Eine 90° Drehung um diese Achse unterbricht die Überlappung der p-Orbitale (Parallelstellung!) und damit auch die π -Bindung. Zwar würde eine 180° Drehung wieder zur Parallelstellung führen, aber die Bindung bricht vollständig, sobald die Orbitale orthogonal stehen.

Drehungen um C-C-Einfachbindungen sind möglich,
Drehungen um C=C-Doppelbindungen sind unmöglich!

Die räumliche Ausrichtung von aliphatischen Molekülen ist für das Verständnis von Reaktionsabläufen von elementarer Wichtigkeit. Inwiefern die 3D-Struktur in Reaktionsmechanismen wichtig ist, werden wir in späteren Kapiteln erkennen.

Da, gerade bei komplizierten Molekülen, die Anordnung der Kohlenstoffkette schwierig vorzustellen ist, wurden zwei Darstellungsweisen (Projektionen) für Alkane entwickelt: Die *Sägebock*- (Abbildung 30: Rotation um die C-C-Bindungsachse.) und die *Newman-Projektion*.

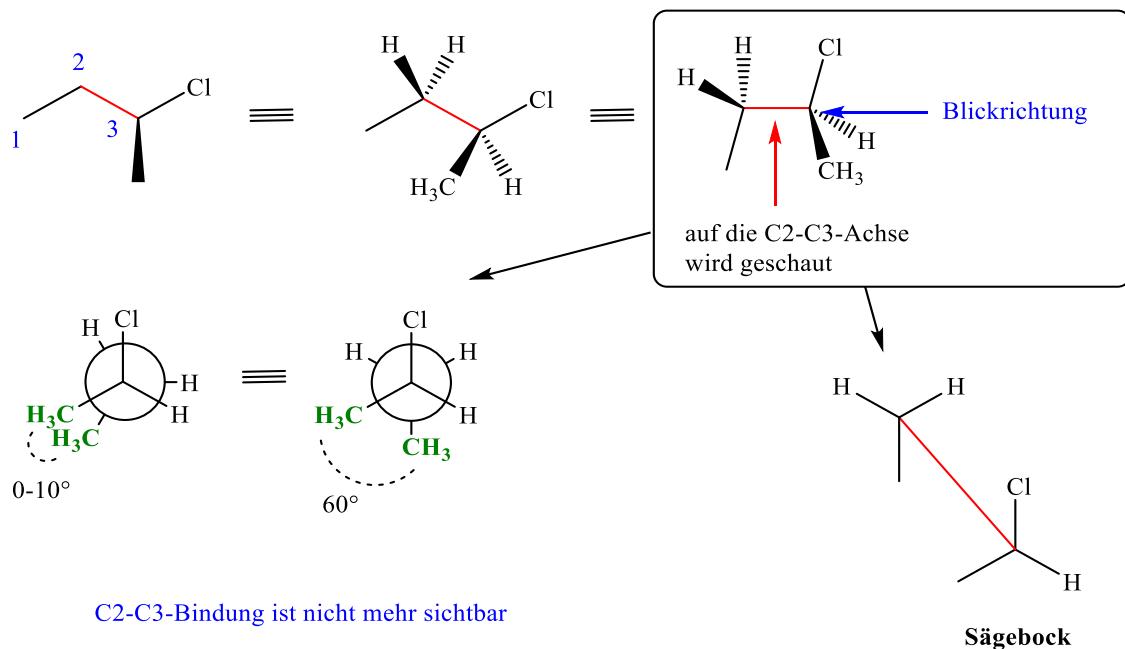


Abbildung 32: Newman- (links) und Sägebock-Projektion (rechts)

Die Newman- und die Sägebock-Projektion sind als bequeme Darstellungsarten für Alkane gedacht. Sie haben keinen Einfluss auf eine Reaktion oder die Chemie der Moleküle!

Wir haben bis jetzt die Projektionen genutzt um Drehungen um C-C-Bindungen zu beschreiben. Aber warum ist dies von Interesse? Unterscheiden sich die beiden Newman-Projektionen in Abbildung 32: Newman- (links) und Sägebock-Projektion (rechts)? Abbildung 32 voneinander, obwohl es sich um das Gleiche Molekül handelt? Wie zu erwarten war, ist die Antwort „Ja“. Entscheidend ist der Winkel und somit die Entfernung zwischen den beiden grün gefärbten Methylgruppen. Da die Orbitale beider Bindungen Raum einnehmen, stoßen sich die Elektronenwolken mit kleiner werdendem Abstand zunehmend ab. Man kann also festhalten:

Wenn (große) Substituenten zweier benachbarter Kohlenstoffatome in der Newman-Projektionen einen kleinen Winkel zueinander haben, führt die resultierende Abstoßung zu einer erhöhten Energie.

Oder: negativ geladene Elektronenwolken stoßen sich weitmöglichst ab (größter Abstand).

Wie stark sich die Energie erhöht, zeigt Abbildung 33 (ekliptisch wird im Deutschen auch oft „verdeckt“ genannt):

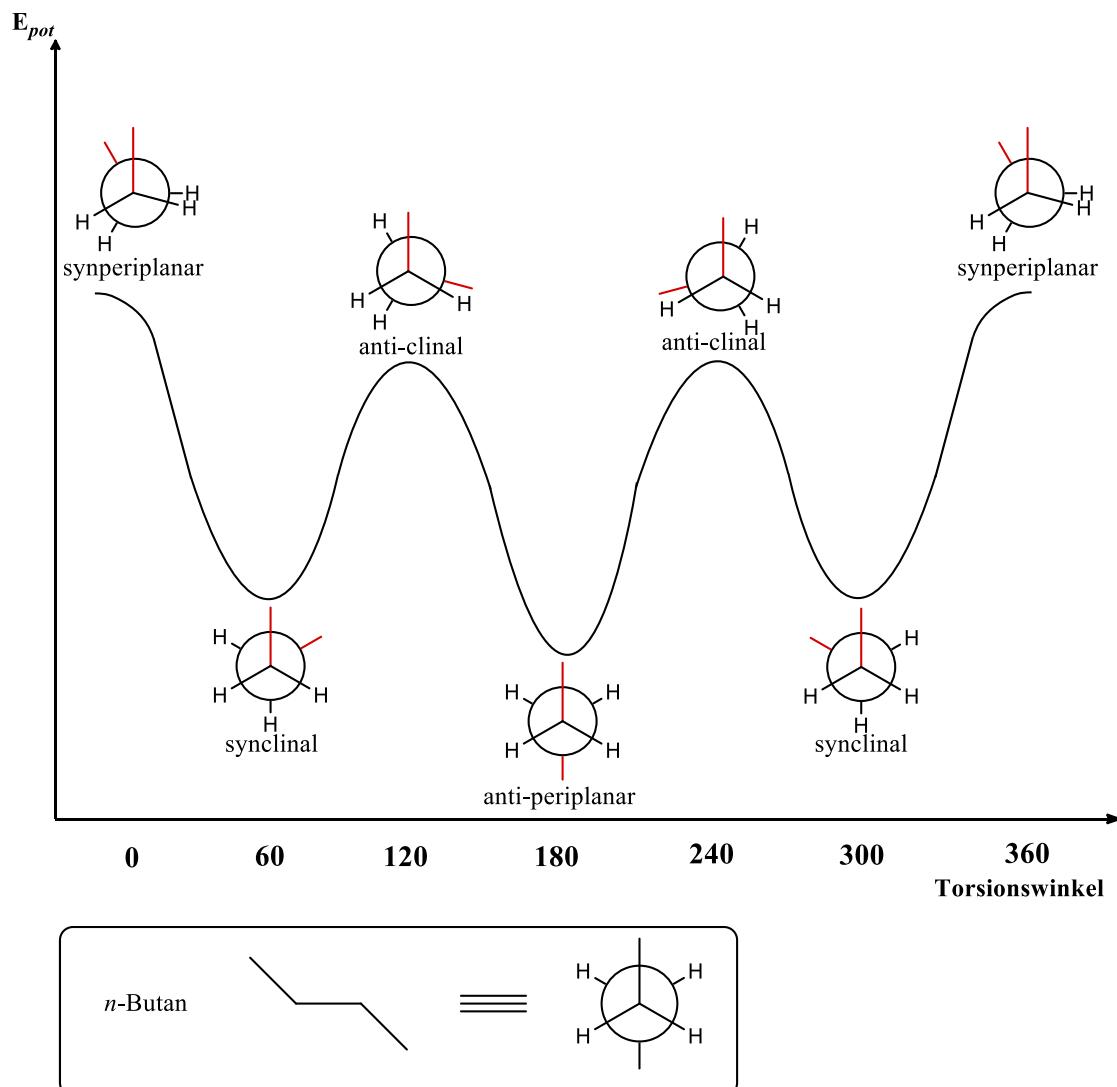


Abbildung 33: Energiegehalt der Konformere von n-Butan.

An dieser Stelle führen wir zwei Begriffe ein, um die räumliche Anordnung von Molekülen zu beschreiben.

Unter *Konformationsisomeren* versteht man zwei Moleküle mit gleicher Summenformel, die durch die *Drehung* um eine (oder mehrere) *Einfachbindungen* ineinander überführbar sind.

Unter *Konfigurationsisomeren* versteht man zwei Moleküle mit gleicher Summenformel, die nur durch den *Bruch einer Bindung* ineinander überführbar sind.

Beispiele für Konformationsisomere wären die in Abbildung 33 gezeigten Strukturen. Dabei handelt es sich um Konformere von Butan. Der Begriff „Konfigurationsisomerie“ ist uns bisher noch nicht begegnet, lässt sich aber leicht anhand von Alkenen erklären.

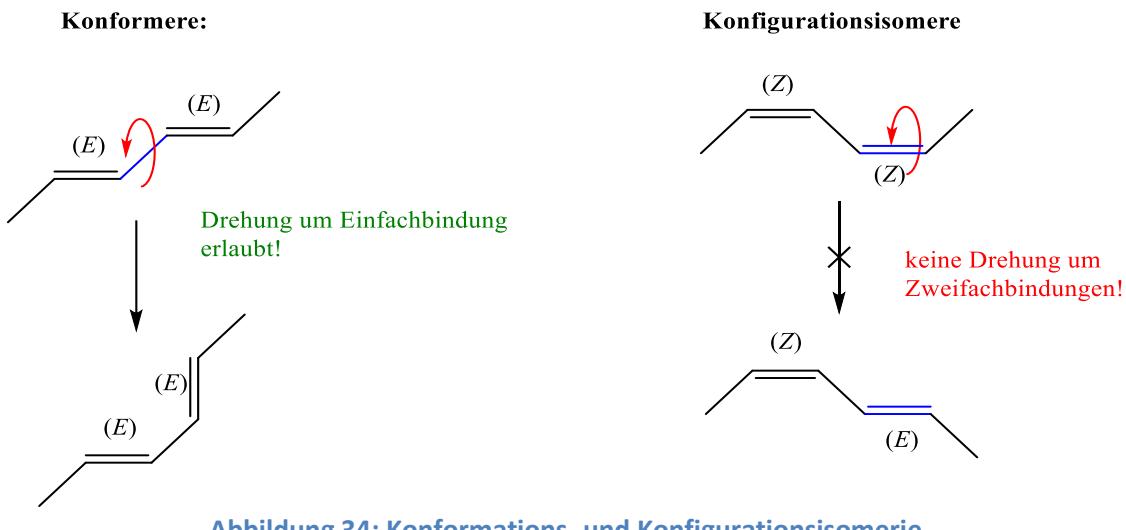


Abbildung 34: Konformations- und Konfigurationsisomerie

2.5. Struktur der cyclischen Alkane und Alkene

Die Strukturen cyclischer Aliphaten (Abbildung 26) zeigen ebenfalls Konformationsisomerie. Betrachtet man die Cycloalkane (3-7 - Ringe), kann man mit der dreidimensionalen Struktur Aussagen über deren Stabilität (und damit Reaktivität) treffen. Da alle Kohlenstoffatome in Alkanen sp^3 -hybridisiert sind, streben die C-C-Bindungen einen Winkel von $109,5^\circ$ an (Tetraederwinkel), um so die bestmögliche Orbitalüberlappung zu erhalten. In Abbildung 35 sind die Innenwinkel von, als planar angenommenen, Cycloalkanen angegeben.

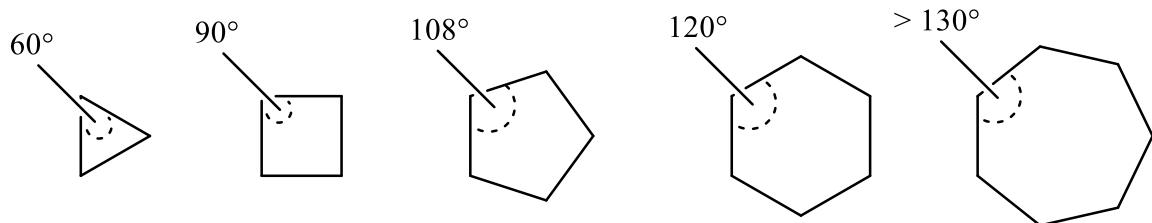


Abbildung 35: Innenwinkel in hypothetischen, planaren Cycloalkanen.

Hiernach sollte Cyclopentan der stabilste aliphatische Ring sein, da der Innenwinkel am wenigsten vom Tetraederwinkel abweicht. Um diese Überlegung zu bestätigen, wurde (ehe man von Orbitalgeometrien wusste) die Verbrennungsenthalpie eines Alkans und des entsprechenden Cycloalkans bestimmt. Wenn ein Ring durch seine räumliche Struktur an Energie zunimmt („instabiler“ als angenommen ist), sollte ein höherer Wert für die Verbrennungsenthalpie gemessen werden.

Tabelle 3: Ringspannung und tatsächlicher Innenwinkel in Cycloalkanen.

Ringgröße	3	4	5	6	7	8
Abweichung von ΔH° (Alkan) [kJ/mol]	115	109	27	0	26	40
Innenwinkel	60°	90°	$109,5^\circ$	$109,5^\circ$	$109,5^\circ$	$109,5^\circ$

Man erkennt, dass anstelle des Cyclopentans in Wahrheit das Cyclohexan der stabilere Ring ist. Wie ist dieser Befund zu erklären? Im Cyclopentan, dessen räumliche Struktur einem aufgeklappten Briefumschlag ähnelt, befinden sich die Wasserstoffatome an der 1- und 3-Position minimal näher aneinander, was zu Abstoßung führt.

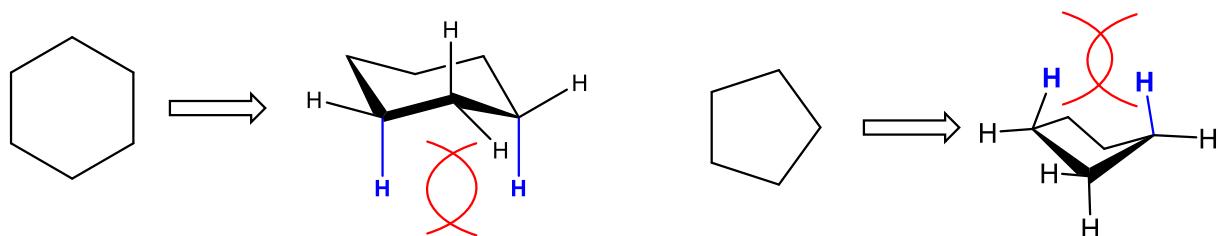


Abbildung 36: Räumliche Struktur von Cyclohexan und Cyclopentan.

Die Struktur des Cyclohexans ist von besonderer Bedeutung, deswegen beschäftigen wir uns näher damit. Aber zuerst einmal: Wie zeichnet man die Sesselkonformation?

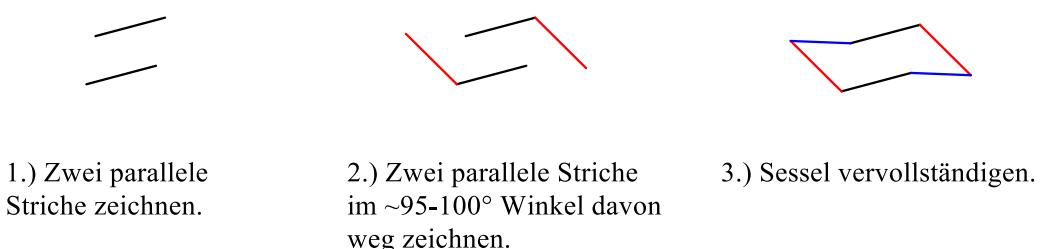


Abbildung 37: How-To: Sesselform.

Sie ist komplett frei von Spannungen im Ring und die Abstoßung benachbarter Wasserstoffatome ist vernachlässigbar klein. Man nennt diese Form „Sesselform“, da sie einem Sessel ähnlich sieht. Wenn wir uns an die Vorgehensweise bei der Konformationsanalyse der offenkettigen Alkane erinnern, muss eine bestimmte Frage auftreten: Ist die Sesselform das einzige Konformer von Cyclohexan?

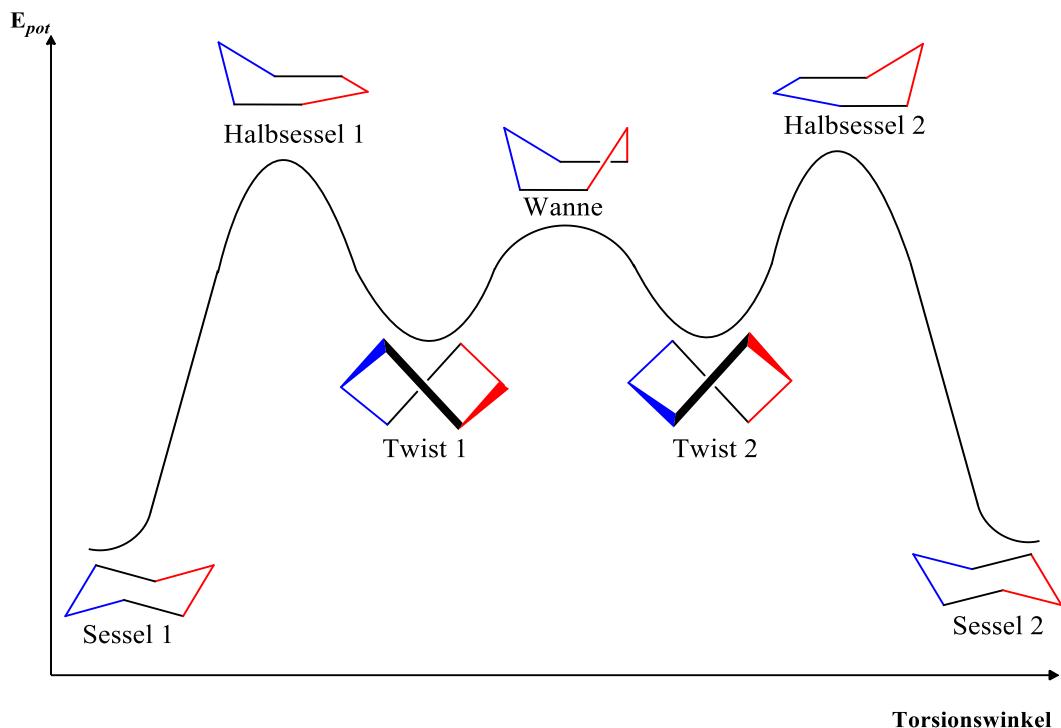


Abbildung 38: Energiegehalt der Konformere von Cyclohexan.

Wie die Alkane hat auch Cyclohexan mehrere Konformere, die sich in ihrer energetischen Lage unterscheiden. An den gegenüberliegenden Ecken des Sessels sind je zwei Bindungen zur besseren Übersichtlichkeit eingefärbt.

Die Sesselkonformation ist die energetisch günstigste. Im Halbsessel kommt es bereits zu starken Abstössungen im planaren Teil des Sessels. Die Twist-Form ist wieder leicht stabiler, da die Abstössungen verringert wurden, die verdrehten Bindungen aber nun Ringspannung aufbauen. Die Wannenform ist die energiereichste und somit instabilste. In ihr kommt es so erheblichen Abstössungen zwischen den Substituenten in 1- und 4-Position. Ringsysteme klappen schnell zwischen allen möglichen Konformeren hin und her, wobei die stabileren deutlich langlebiger sind. Äquivalente Konformere (Sessel 1 und Sessel 2) kommen in gleichen Anteilen vor, da sie energetisch gleich sind, solange der Ring keine Substituenten trägt.

- Ringsysteme haben wie offenkettige Alkane *mehrere Konformere*.
- Das *Cycloalkan wechselt ständig seine Konformation*, solang genug Energie bereitgestellt wird um die Energiebarriere zu überwinden.
- Die Konformationsänderung vom Sessel 1 zu Sessel 2 nennt man *Ringinversion*.
- Identische Konformere sind nur dann *energetisch entartet*, wenn der Ring *keinen Substituenten* trägt.

Einführung in die Organische Chemie

Die absolute energetische Lage in Cycloalkanen wird durch verschiedene Spannungsfaktoren bestimmt. Mit der Eigenbewegung/Schwingung des Moleküls gewinnen/verlieren die vier Beiträge an Gewicht:

1.) Winkelspannung (BAEYER-Spannung)

Unter Winkelspannung versteht man die Abweichung vom Tetraederwinkel.

2.) Torsionsspannung (PITZER-Spannung)

Torsionsspannung bezeichnet die Spannung bei Drehungen um Einfachbindungen und entsteht, wenn die Konformation von der idealen, gestaffelten (anti) Konformation abweicht

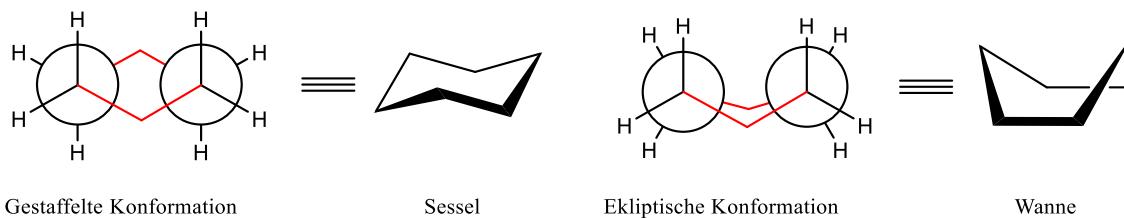


Abbildung 39: Torsionsspannung im Cyclohexan.

3.) VAN-DER-WAALS-Spannung

Unter VdW-Spannung versteht man die Spannung, die von der Abstoßung räumlich naher Gruppen ausgeübt wird.

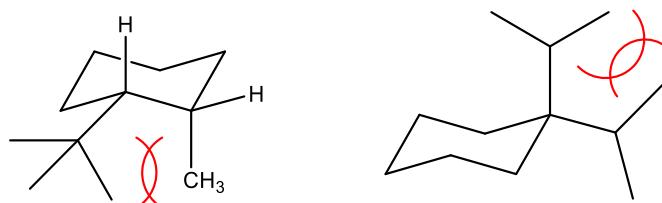


Abbildung 40: Van-der-Waals-Spannungen im substituierten Cyclohexan.

4.) Transannulare Spannung (PRELOG-Spannung)

Unter Transannularer (über den Ring) Spannung versteht man die Abstoßung von zwei Substituenten in 1- und 4-Position.

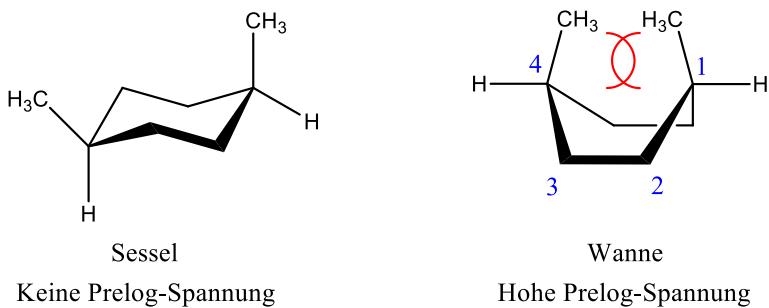


Abbildung 41: Transannulare Spannung

In Abbildung 38 wurden die zwei möglichen Sesselformen, die durch Ringinversion ineinander übergehen können, als energetisch äquivalent angesehen. Mit Kenntnis der in Ringsystemen auftretenden Spannungen lässt sich diese Aussage relativieren. Nehmen wir zum Beispiel die beiden Sesselformen von 1-*tert*-Butylcyclohexan. An dieser Stelle müssen zwei neue Begriffe eingeführt werden: Wenn Substituenten senkrecht über/unter die Ringebene stehen, nennt man diese Stellung *axial* (*ax*). Wenn der Substituent in der Ringebene liegt, nennt man diese Stellung *äquatorial* (*eq*).

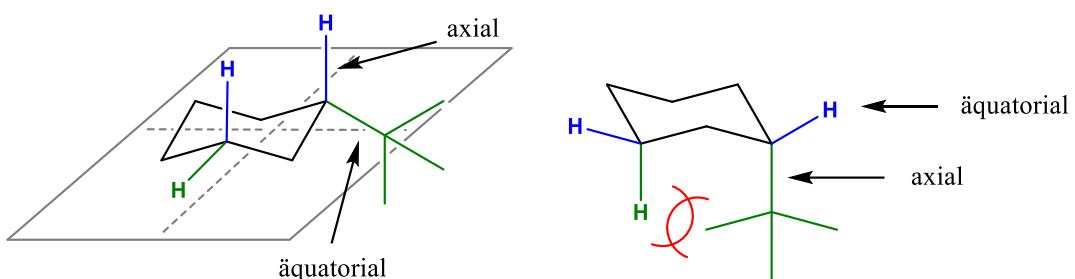


Abbildung 42: Effekt großer Substituenten in *ax/eq*-Stellung.

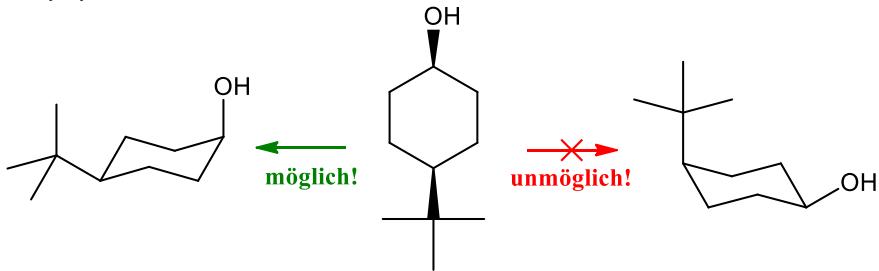
Substituenten erzeugen in axialer Stellung zusätzliche 1,3-diaxiale PRELOG-Spannung im Molekül. Die beiden Konformere sind nun nicht mehr äquivalent in ihrer Energie.

Bei substituierten Sechsringen ist das Konformer der Sesselform *am stabilsten*, bei dem die *größten Substituenten äquatorial* stehen.

Durch *Ringinversion* werden alle zuvor *äquatorial* stehenden Substituenten in eine *axiale Position gedreht* (und umgekehrt).

Die Ringinversion kann komplett unterbunden sein, wenn sehr voluminöse Substituenten vorliegen (*t*-Butylrest) oder das Ringsystem für die Inversion unmögliche Drehung vollziehen müsste.

Cis-4-tert-butylcyclohexanol



Cis-/Trans-Decalin

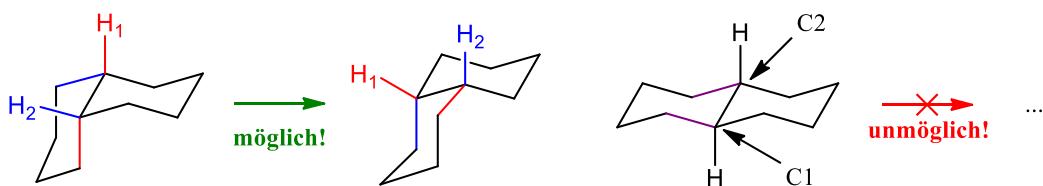


Abbildung 43: Fälle von nicht möglicher Inversion in Cyclohexanderivaten.

Von Decalin existieren ein cis- und ein trans-Isomer, von denen eines zur Inversion fähig ist, das andere aber nicht. Der Grund liegt in der Stellung der Wasserstoffatome an der Ringverknüpfung beziehungsweise den C-C-Bindungen vom ersten zum zweiten Ring (eingefärbt).

Im cis-Decalin stehen die Wasserstoffatome 1 und 2 äquatorial und axial. Die eingefärbten Bindungen (rot = axial, blau = äquatorial) verdeutlichen die Stellung relativ zur Ringebene. Nach der Inversion stehen beide Bindungen genau umgekehrt, aber beide immer noch nicht in derselben Ebene. Genauso verhält es sich mit den C-C-Bindungen. Eine stand im ersten Konformer axial, die andere äquatorial. Eine Inversion ist möglich, da diese Bindungen in beiden Konformeren nicht in der selben Ebene (relativ zum Ring) stehen.

Im trans-Decalin hingegen stehen die jeweiligen Bindungen beide äquatorial (lila gefärbt). Sie behindern sich in diesem Konformer nicht gegenseitig. Um den Ring zu invertieren muss die Bindung an C1 („über dem Ring“) von äquatorial zu axial („auch über dem Ring“) wechseln. Dem steht im Grunde nichts entgegen, im cis-Decalin funktioniert die Inversion exakt so. Unmöglich ist es hingegen, dass die Bindung an C2 (steht „unter dem Ring“) aus ihrer äquatorialen Stellung in die axiale wechselt. Stünde sie axial „unter dem Ring“, wird der zweite Ring komplett verzerrt (zwei axiale Verknüpfungspunkte, einmal über, einmal unter dem Ring). Um axial „über dem Ring zu stehen“, müsste der C2-Kohlenstoff sich um 180° drehen, ohne dabei die Bindungen zu seinem übrigen Substituenten zu brechen, was ebenfalls unmöglich ist.

3. Chemie der Alkane

Nachdem wir intensiv auf die Struktur der Alkane und deren Bindungsverhältnisse eingegangen sind, beschäftigen wir uns nun mit den Reaktionen, die diese Stoffklasse eingehen kann. Um die entsprechenden Reaktionen zu verstehen, müssen wir uns noch einmal klar machen, welche Funktionalitäten Alkane bieten.

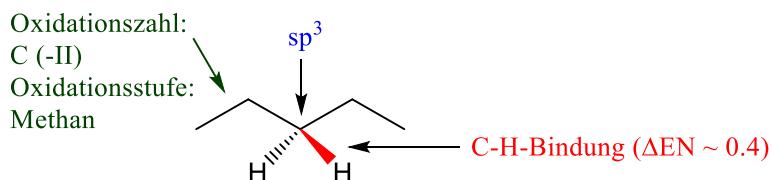


Abbildung 44: Funktionalitäten in Alkanen.

Die einzige Angriffsmöglichkeit für Reagenzien an Alkanen ist die C-H-Bindung, die mit einer Elektronegativitätsdifferenz von 0.4 sehr unpolar ist und quasi keinen Angriffspunkt für ladungskontrollierte Angriffe bietet (auch die C-C Bindung kann natürlich angegriffen werden, durch keine EN Differenz jedoch noch schlechter). Deprotonierung von Alkanen ist nur unter harschen Bedingungen möglich (pK_s Werte liegen im Bereich 45-60) und elektrophile Angriffe können nicht am wenig negativ polarisierten C-Atom stattfinden. Als Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung/ Reaktion von Alkanen bleiben nur die reaktivsten Reaktionsarten. Zu diesen zählen:

- 1.) Oxidationen
- 2.) Radikalreaktionen

Alkane befinden sich in der niedrigsten Oxidationsstufe von Kohlenstoff und können durch starke Oxidationsmittel zur Reaktion gebracht werden. Ein klassisches Beispiel ist die Verbrennung von Alkanen als Treibstoff (Benzin, Oktan) oder in Feuerzeugen (Butan).

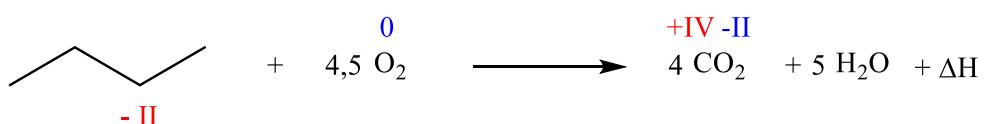


Abbildung 45: Verbrennung von Alkanen.

Dabei wird Kohlenstoff in seine höchste Oxidationsstufe (Kohlendioxid) gebracht und Sauerstoff reduziert. Man kann hier nicht von einer Funktionalisierung sprechen, da das Originalmolekül zerstört wurde. Nicht destruktive Oxidationen an sp^3 -Kohlenstoffen sind möglich, gehen aber über den Stoff dieser Vorlesung hinaus. Obwohl die Verbrennung von Alkanen zur Energiegewinnung 96% (!) der aus fossilen Rohstoffen gewonnenen Alkane betrifft, ist diese Reaktion nicht im Rahmen der organischen Chemie relevant. Viel wichtiger sind die

sogenannten *Radikalreaktionen*, denn sie stellen die wesentliche Reaktionsklasse zur Funktionalisierung von Alkanen dar.

Radikale sind bereits aus früheren Vorlesungen bekannt (NO_2 , NO) und sind Moleküle mit mindestens einem *ungepaarten Elektron* („SOMO“ single occupied molecular orbital). Im Allgemeinen sind Radikale hochreaktive Spezies, die genug Energie besitzen um mit unreaktiven Verbindungen (i.e. Alkane) Reaktionen einzugehen. Um Chemie an Alkanen zu betreiben, müssen häufig radikalische Strategien verwendet werden.

3.1. Radikalerzeugung und -reaktivität

Radikale sind so instabil, dass sie nicht direkt (oder kommerziell) erhältlich sind. Daher muss man die Radikale selbst *in situ* erzeugen. Geeignete Edukte sind Verbindungen, die instabile bzw. leicht homolytisch spaltbare Bindungen besitzen, die oft in der Mitte des Moleküls liegen. Bei der Bindungsspaltung werden so zwei identische Radikale erzeugt, anstatt zwei verschiedene (die unterschiedliche Reaktivitäten hätten). In der Strichschreibweise werden Radikale mit Punkten (ungepaartes Elektron) gekennzeichnet; man beachte auch die Änderung der Hybridisierung und der Bindungswinkel beim Schreiben der Struktur. Namen der Radikale tragen immer die Endung „-yl“. In Reaktionsmechanismen wird die homolytische Bindungsspaltung mit Pfeilen gekennzeichnet, die nur eine Spitze haben, um das einzelne Elektron zu verdeutlichen. Wir werden später meistens Pfeile mit zwei Spitzen verwenden, da in den meisten in der OC1 behandelten Reaktionen Elektronenpaare reagieren (Paar = zwei Spitzen).

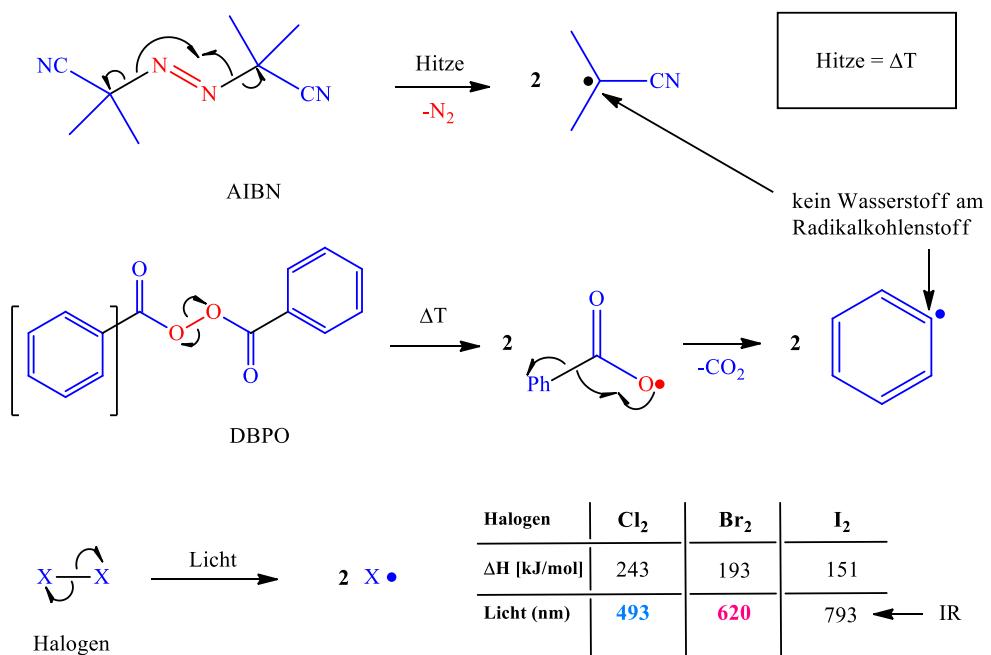
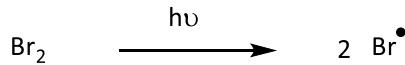


Abbildung 46: Beliebte Radikalstarter.

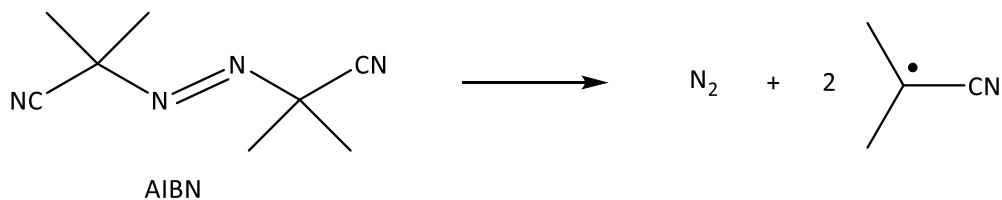
Einführung in die Organische Chemie

Klassische Radikalstarter basieren auf Azogruppen (Azobis(isobutyronitril) (AIBN), rot) bzw. Peroxidgruppen (DBPO, rot) oder sind Halogene. Bei letzteren sinkt die zur Spaltung nötige Energie mit Zunahme der Periode. Für die Erzeugung von Chlorradikalen aus Cl_2 benötigt man blaues (energiereiches) Licht, für Iodradikale genügt bereits IR-Strahlung. Man fasst im Allgemeinen vier Möglichkeiten der Radikalerzeugung zusammen. Radikale sind erzeugbar durch:

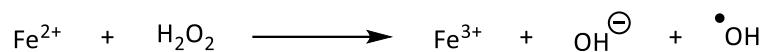
a) Radiolyse (Spaltung durch Strahlung)



b) Thermolyse (Spaltung durch Wärme)



c) Chemische Reaktionen



d) Mechanische Einwirkung

→ Ultraschall

Abbildung 47: Möglichkeiten zur Radikalerzeugung.

Für die Beurteilung von Radikaleigenschaften, -stabilitäten und -reaktivitäten sind folgende Grundsätze hilfreich:

- 1.) Je weniger Energie zur Erzeugung notwendig ist, desto stabiler ist das Radikal.
- 2.) Hohe Stabilität bedingt geringe Reaktivität, und umgekehrt.
- 3.) Hohe Reaktivität bedingt geringe Selektivität, und umgekehrt.

Von den Halogenradikalen ist somit das Chlorradikal instabiler und reaktiver als das entsprechende Bromradikal. Will man chemische Reaktionen durchführen, ist es meistens von Interesse, dass das erzeugte Radikal möglichst nur den gewünschten Reaktionsweg einschlägt, d.h. selektiv ist. An dieser Stelle werden zwei zentrale Begriffe näher definiert, nämlich die Reaktivität und die Selektivität von Reagenzien.

Unter *Reaktivität* versteht man die *Tendenz* einer Verbindung, mit anderen Molekülen *Reaktionen einzugehen*. Hochreaktive Verbindungen können auch mit sehr stabilen (=reaktionsträgen) Spezies reagieren.

Unter *Selektivität* versteht man das Phänomen, dass unter mehreren möglichen Reaktionspartnern/-produkten eine bestimmte Auswahl öfter auftritt. Man kann davon sprechen, wie „*wahrscheinlich*“ ein Produkt auftritt oder wie „*wählerisch*“ eine Verbindung bezüglich ihrer Reaktionspartner ist.

Hochselektive Reagenzien reagieren nur mit speziellen (individuellen) Reaktionspartnern. Dabei kann sich die Selektivität auf funktionelle Gruppen (*Chemoselektivität*), bestimmte Positionen (primär über sekundär) in einem Molekül (*Regioselektivität*) oder auf räumliche Ausrichtungen (*Stereoselektivität*) beziehen.

Nachdem die nötigen Begriffe erläutert und Radikale näher betrachtet wurden, können nun Reaktionen von Radikalen betrachtet werden.

3.2. Radikalische Substitution -- S_R

3.2.1. Halogenierungen

Radikalische Substitutionen sind Reaktionen, bei denen ein zuvor hergestelltes Radikal mit einem Alkan (keine Alkene/Alkine/Aromaten) reagiert und dabei ein Wasserstoffatom des Alkans abstrahiert und ersetzt. Als Beispiel soll die Chlorierung von Methan dienen:

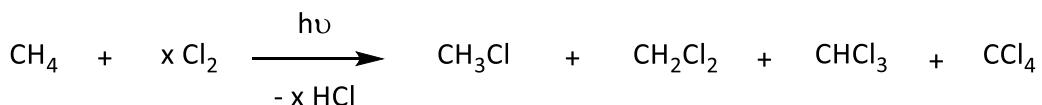


Abbildung 48: Chlorierung von Methan.

Ein durch Licht erzeugtes Chlorradikal tauscht ein Wasserstoffradikal am Kohlenwasserstoff aus, wobei ein chloriertes Alkan (Chlorkohlenwasserstoff) und HCl entsteht. Diese Reaktion ist exotherm, und es entsteht ein Gemisch, das sich statistisch aus verschiedenen Produkten zusammensetzt. Versucht man eines der vier Produkte bevorzugt herzustellen, ist das nur im Fall von Chlormethan (großer Methanüberschuss) und Tetrachlormethan (großer Chlorüberschuss) möglich. Aber wieso entsteht das Produktgemisch und wie verläuft die Reaktion? An dieser Stelle wird der Begriff des Reaktionsmechanismus eingeführt.

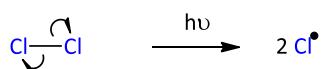
Der *Mechanismus* einer Reaktion ist eine stufenweise Auflistung der ablaufenden *Teilreaktionen*, die in ihrer Gesamtheit die Reaktion wiedergeben.

Ein Mechanismus muss folgende Ansprüche erfüllen:

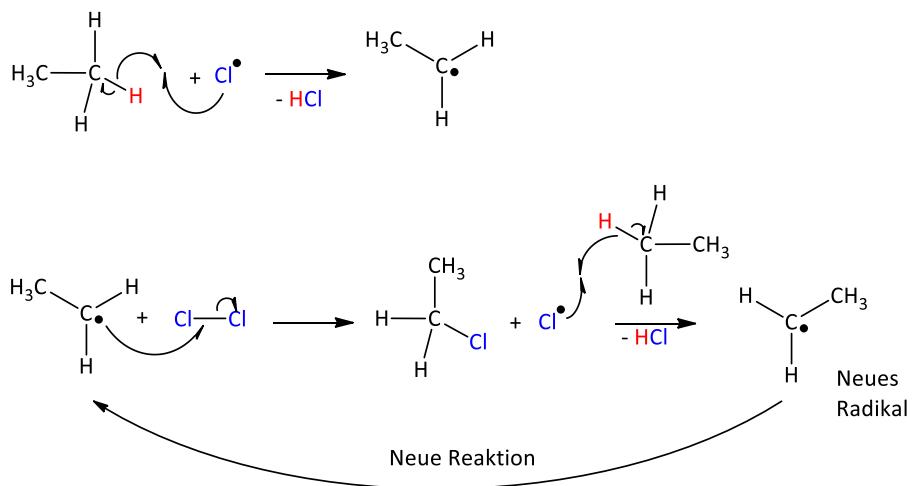
- Beschreibung aller Elektronenbewegungen, Bindungsbrüche und Bindungsbildungen.
- Korrekte Abfolge aller Elektronenbewegungen, Bindungsbrüche und Bindungsbildungen.
- Darstellung aller auftretenden Zwischenstufen und Übergangzustände.
- Funktion von Katalysatoren und Einfluss der Stereochemie (falls vorhanden).

Für die radikalische Substitution mit Chlor an Ethan ist in Abbildung 49 der vollständige Mechanismus gezeigt.

1.) Radikalerzeugung:



2.) Kettenstart und Kettenfortpflanzung



3.) Kettenabbruch

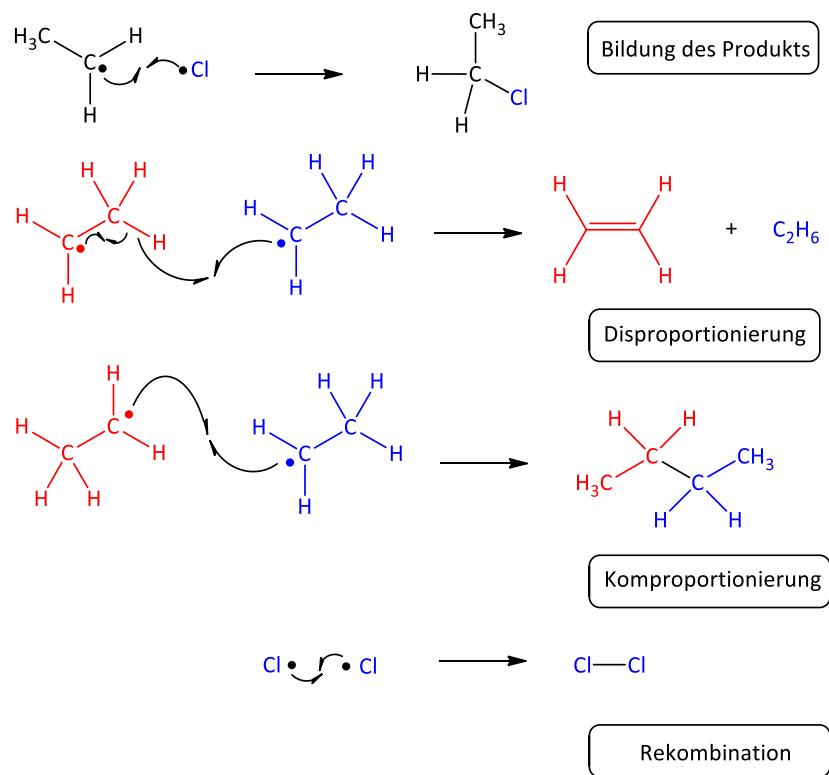


Abbildung 49: Mechanismus der radikalischen Substitution an Ethan.

Dieser lässt sich in vier Schritte unterteilen: Erzeugung des Radikals, Kettenstart, Kettenfortpflanzung und Kettenabbruch.

Einführung in die Organische Chemie

Im *Kettenstart* abstrahiert das Chlorradikal ein Wasserstoffradikal vom Ethan. Gekennzeichnet wird der Angriff durch zwei Radikalpfeile (Halbpfeile), die je vom Chlorradikal und von der C-H-Bindung ausgehen und sich in der Mitte treffen. Damit wird angedeutet, dass das ungepaarte Elektron des Radikals mit einem der beiden Elektronen aus der C-H-Elektronenpaarbindung eine neue Bindung eingeht. Dabei entsteht ein *Alkylradikal*, in diesem Fall ein *Ethylradikal*. Man nennt diesen Schritt „Kettenstart“ weil das entstandene Alkylradikal in der Kettenreaktion als Startmolekül dient.

In der *Kettenreaktion* spaltet das Alkylradikal die Cl-Cl-Bindung, wobei ein Chlorradikal und das Chloralkan entsteht. Das Radikal spaltet, analog zum Kettenstart, eine C-H-Bindung im Ethan, wobei das Ethylradikal und HCl gebildet wird. Das Ethylradikal ist somit der Start und das Ende der Kettenreaktion (daher die Bezeichnung). Der Grund warum das Alkylradikal zu Beginn das Chlormolekül und nicht eine C-H-spaltet, liegt in der geringeren Stabilität der Cl-Cl-Bindung. Wenn eine Kettenreaktion formuliert wird, ist darauf zu achten, dass das Radikal am Ende der Kettenreaktion wieder gebildet wird. *Die S_R ist eine Kettenreaktion!*

Abbruchreaktionen von Radikalreaktionen können auftreten, wenn zwei Radikale aufeinander treffen, was in der Regel viel weniger wahrscheinlich ist als die Wachstumsreaktionen (geringe aktive Radikalkonzentration, Abbruch ist 2. Ordnung bezüglich Radikalkonzentration). Wenn ein weiteres Radikal (blau) der Reaktionspartner ist, sind die Disproportionierung und die Rekombination die vorherrschenden Abbruchreaktionen. Rekombinationen sind C-C-Bindungsknüpfungen aus zwei ungepaarten Elektronen. Disproportionierungen können als organische Redoxreaktionen aufgefasst werden. Ein Alkylradikal gibt ein Elektron ab (rot) und wird oxidiert (zum Alken), das andere nimmt das Elektron in Form des Wasserstoffradikals auf (blau) und wird reduziert (zum Alkan). Kann keine Redoxreaktion eingegangen werden (wie bei zwei Methylradikalen), tritt keine Disproportionierung auf.

In Mechanismen werden für die Art der Elektronenbewegung, bzw. für den Reaktionsschritt, folgende Pfeile verwendet:

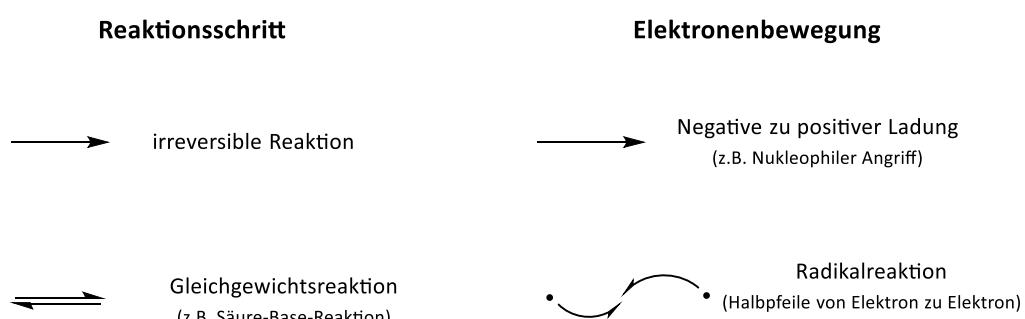


Abbildung 50: Formalismus für Pfeile in Mechanismen.

Die Chlorierung von Methan mit Chlorgas ist ein gutes Beispiel, um den Begriff der Selektivität zu verdeutlichen. Die Reaktion ergibt kein sauberes Hauptprodukt, sondern ein Produktgemisch. Denkbar wäre, dass entweder Methylchlorid (selektive Monochlorierung)

oder Tetrachlormethan (hohe Reaktivität → Perchlorierung) als Hauptkomponente erhalten wird. Tatsächlich wird jedoch ein statistisches Gemisch erhalten. Dies deutet darauf hin, dass Chlorradikale keines der auftretenden Moleküle als Reaktionspartner bevorzugen. Es spielt keine Rolle, ob der Reaktionspartner vorher nicht/einmal/zweimal/dreimal chloriert wurde. Chlor ist deshalb ein unselektives, aber dafür reaktives Reagenz. Bromradikale sind oft wesentlich selektiver, deshalb wird die radikalische Bromierung auch im Labor öfter genutzt, während in der Industrie die radikalische Chlorierung wegen der guten Verfügbarkeit und des Preises von Chlor (Stichwort: Chlor-Alkali Elektrolyse) klar bevorzugt wird. Radikalische Chlorchemie ist als erster Funktionalisierungsschritt für Kohlenwasserstoffe eminent wichtig.

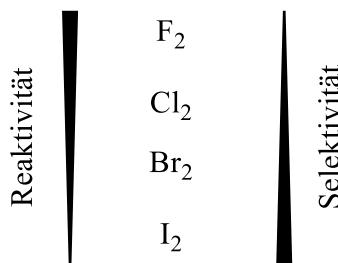


Abbildung 51: Reaktivität und Selektivität der Halogene.

3.2.2. Andere Radikalische Substitutionen

Es gibt eine Reihe von Radikalischen Substitutionen, die nicht nur halogenierte Produkte liefern. In Abbildung 52 sind diese (zusammen mit der Halogenierung) aufgelistet. Sulfoxidationen und Sulfochlorierungen werden genutzt um Vorstufen für Seifen herzustellen. Halogenierungen sind industriell wichtige Reaktionen, da Halogenalkane wichtige Ausgangsstoffe für chemische Transformationen sind (Reaktivität von C-H vs. C-X-Bindungen). Sauerstoff oxidiert radikalisch auch Doppelbindungen, was oft bei ungesättigten Ölen und Fetten beobachtet wird („rancig werden“), jedoch langsam abläuft. Im Körper wird dies oft unterdrückt durch Radikalfänger wie Vitamin E.

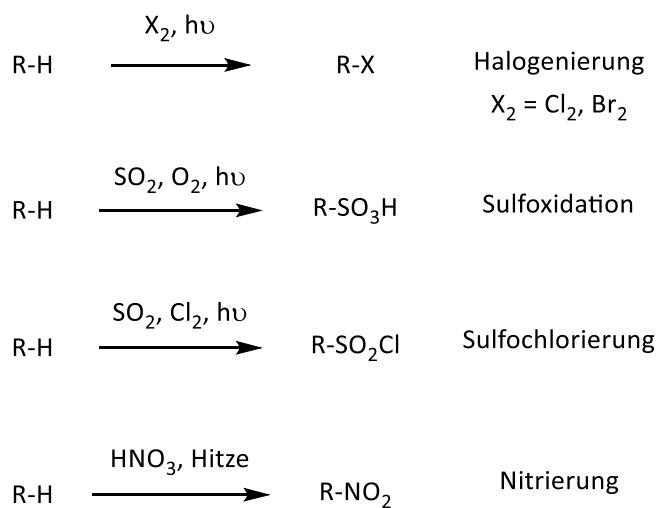


Abbildung 52: Beispiele für Radikalische Substitutionen.

3.3. Radikalstabilität

Die Beeinflussung der Radikalstabilität ist von enormer Bedeutung, wenn ungepaarte Elektronen in Reaktionen auftreten. Wie in Kapitel 3.1 erwähnt, sind stabile Radikale selektiver/unreaktiver und bilden sich weitaus leichter aus ihren Edukten als instabile Radikale. Im Allgemeinen stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung, um Radikale zu stabilisieren:

- a) Sterische Abschirmung des Radikals
- b) Stabilisierung durch Mesomerie

Sterische Abschirmung kann erreicht werden, indem der Raum um das einfach besetzte Orbital des ungepaarten Elektrons herum durch voluminöse Gruppen gefüllt ist. Diese Substituenten wirken sozusagen wie eine Mauer um das reaktive Radikal herum und erschweren dadurch eine Reaktion. Sterisch abgeschirmte Radikale sind oft auch sogenannte *persistente* (langlebige) Radikale mit *Lebensdauern von > 1 Sekunde* in Lösung.

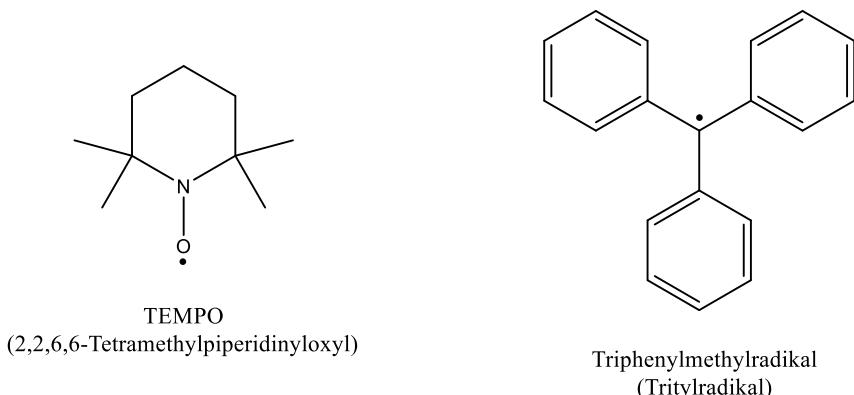


Abbildung 53: Sterisch abgeschirmte Radikale.

Zum Verständnis der **Mesomeriestabilisierung** muss zuerst die elektronische Struktur von Radikalen genauer betrachtet werden. In Alkyradikalen befindet sich das Elektron in einem p-Orbital, das Kohlenstoffzentrum ist sp^2 – hybridisiert und somit planar. Die planare Geometrie hat zur Folge, dass Mesomerie auftreten kann.

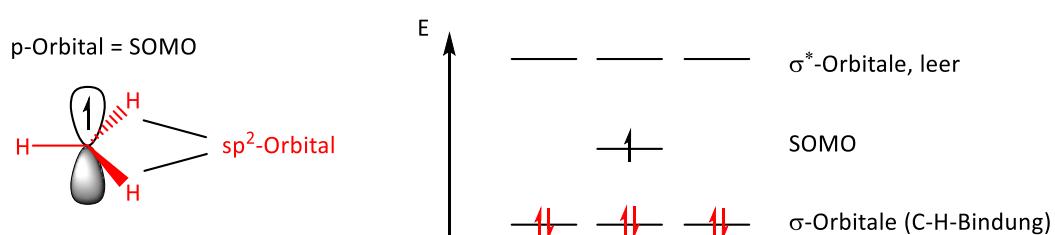


Abbildung 54: Orbitalhybridisierung von Radikalen.

Unter *Mesomeriestabilisierung* versteht man die Delokalisierung („Verwischung“) der Elektronendichte eines Orbitals über Orbitale anderer Kohlenstoffatome. Dabei müssen *alle* beteiligten *Orbitale* annähernd *parallel* sein. Mit der Zunahme des Winkels zwischen zwei Orbitallappen sinkt die Delokalisierung rapide ab. Ab einem von $\geq 90^\circ$ ist keine Mesomerie mehr möglich.

Wie oben erwähnt, sind Radikale so reaktiv, weil sie ungepaarte Elektronen enthalten. Dabei besetzt das Elektron ein p-Orbital, welches als SOMO (singly occupied molecular orbital) bezeichnet wird. Dieses liegt energetisch höher als die bindenden Hybridorbitale der C-H-Bindungen. Befinden sich in Nachbarschaft zum SOMO weitere Orbitale, die parallel zum SOMO ausgerichtet sind, bilden diese Orbitale ein sogenanntes *konjugiertes System*. Die Konjugation kann zwischen p-Orbitalen oder zwischen p-Orbitalen + sp^2 -Hybridorbitalen stattfinden.

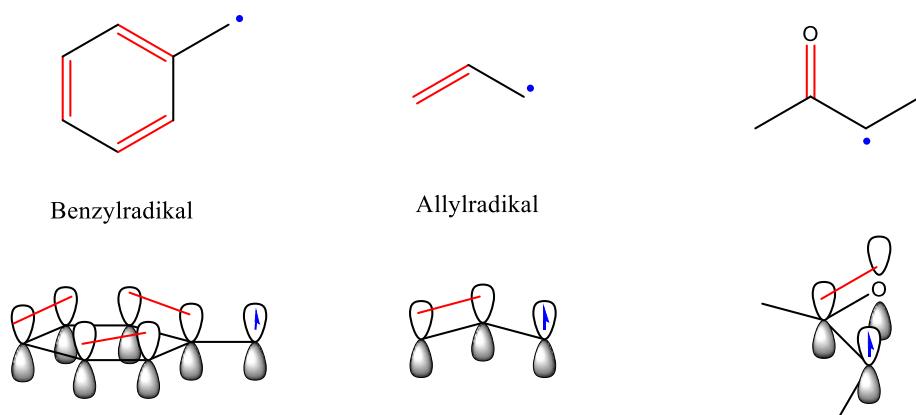


Abbildung 55: Konjugation von Radikalorbitalen mit π -Systemen – wichtige, stabilisierte Radikale

Die Konjugation mit π -Bindungen führt dazu, dass sich der Radikalcharakter (die Elektronendichte des SOMOs) über alle am System beteiligten Orbitale erstreckt. Durch die sp^2 Hybridisierung von Alkenen (siehe spätere Kapitel) ist diese Orbitalüberlappung ideal. Dadurch befindet sich das ungepaarte Elektron nicht mehr in nur einem, sondern in allen Orbitalen. Infolgedessen ist die Radikalreaktivität abgeschwächt, da das Elektron nicht mehr in einem Orbital („an einem Ort“) lokalisiert ist. Je mehr Orbitale an dem konjugierten System beteiligt sind, desto stabiler wird das Radikal. Veranschaulichen kann man diesen Sachverhalt, indem man nacheinander einzelne Elektronen aus π -Bindungen eine neue Bindung mit dem Radikal knüpfen lässt (Abbildung 56).

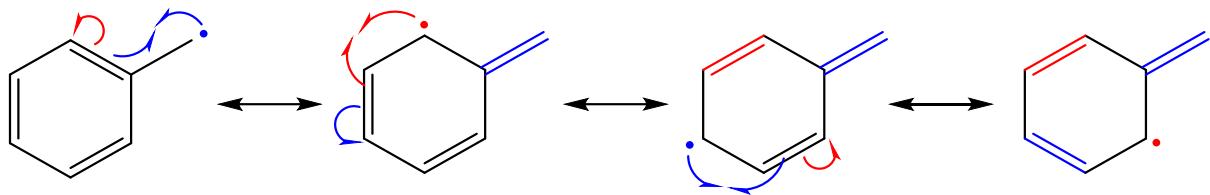


Abbildung 56. Grenzstrukturen des Benzylradikals.

Lässt man die Bindungen in allen möglichen Wegen „umklappen“, erkennt man, dass das Radikalelektron auf insgesamt vier mögliche Positionen verteilt sein kann. Man nennt die erhaltenen Strukturen **Resonanzstrukturen**, Grenzstrukturen oder mesomere Grenzformeln. Diese Art der Betrachtung ist aber nur eine Veranschaulichung. Der Radikalcharakter ist auf alle p-Orbitale des π -Systems verteilt. Dieselbe Vorgehensweise ergibt für die beiden anderen Radikale in Abbildung 55 jeweils nur zwei Strukturen, die Radikale sind weniger stabil.

Die Wechselwirkung von p-Orbitalen (SOMO) mit sp^3 -Hybridorbitalen von Alkylketten trägt ebenfalls zur Stabilisierung des Radikals bei. Man nennt diese Wechselwirkung **Hyperkonjugation**. Aufgrund der nicht vollständig parallelen Ausrichtung der beteiligten Orbitale ist die Hyperkonjugation wesentlich schwächer stabilisierend als die oben erwähnte Konjugation zwischen p-Orbitalen.

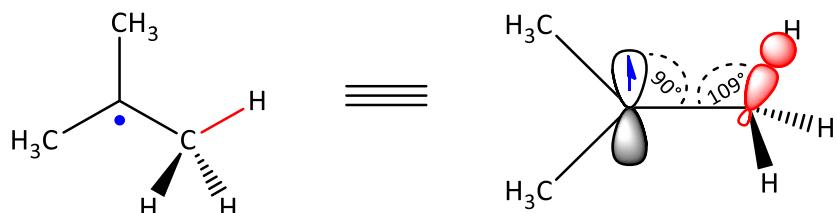


Abbildung 57: Hyperkonjugation im tert-Butylradikal.

Die Hyperkonjugation kann gleichzeitig mit einer C-H-Bindung der jeweiligen Alkylgruppe stattfinden. Im *t*-Butylradikal befinden sich drei Methylgruppen am Radikalkohlenstoff, was einer dreifachen Hyperkonjugation entspricht. Der Beitrag der C-H-Bindungen zur Stabilisierung ist gleichberechtigt, da die C₁-C₂-Bindung frei drehbar ist. Analog zu den Grenzstrukturen der mesomeren Stabilisierung gilt: Je weniger Alkylgruppen, desto schwächer ist die Stabilisierung. Aus diesen Effekten ergibt sich eine Reihenfolge (Abbildung 58) für die Stabilität von Radikalen.

Die Stabilität von mesomeriestabilisierten Radikalen ist höher als die von Radikalen, die durch Hyperkonjugation stabilisiert werden. Je mehr stabilisierende Effekte einer Sorte auftreten, desto stabiler ist das Radikal im Vergleich zu ähnlichen Verbindungen (Diphenylmethylradikal vs. Benzylradikal). Außerdem gilt: Je größer die Alkylkette, desto besser ist die Stabilisierung (Propylradikal vs. Ethylradikal).

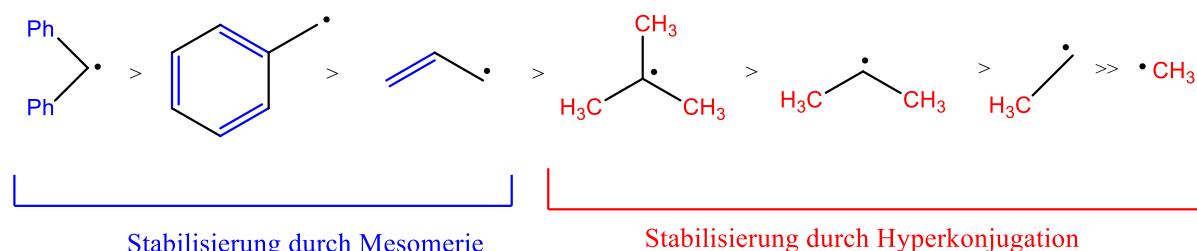


Abbildung 58: Stabilitätsreihe der Alkyrradikale.

3.4. Selektivität vs. Reaktivität

Die Selektivität von Reagenzien in S_R Reaktionen kann beurteilt werden, indem man einen Reaktionspartner wählt, der mehrere Angriffspositionen für ein Radikal bietet. Die Selektivität der Halogenide untereinander wurde beispielsweise über die Reaktion mit Butan und Isobutan überprüft.

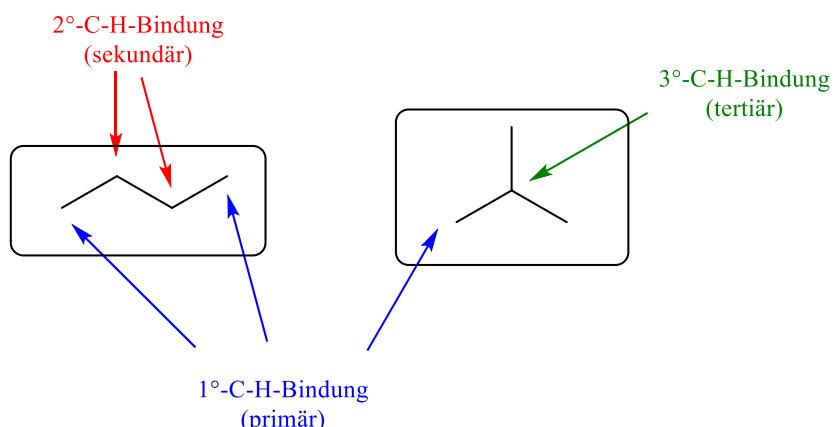


Abbildung 59. Mögliche Substitutionstellen an Butanisomeren.

Für die Halogenierung dieser beiden Verbindungen wurden die in Tabelle 4 dokumentierten, relativen Reaktivitäten festgestellt. Für das Fluorradikal wurde kein signifikanter Unterschied in den Reaktivitäten festgestellt. Bei der Chlorierung wurde zwar fünfmal soviel Chlorierung am tertiären Kohlenstoffatom wie am primären festgestellt, doch befinden sich die Werte noch in derselben Größenordnung. Nur bei Bromierungen konnte man von einer echten Selektivität sprechen, da um drei Größenordnungen mehr Bromierung an 3°-C-Atom auftritt.

Tabelle 4: Relative Reaktivitäten der Reaktion von Halogenradikalen mit Butan/Isobutan.¹

Radikal	1°-C-H	2°-C-H	3°-C-H
Fluor	1	1,2	1,4
Chlor	1	3,9	5,1
Brom	1	32	1600

Will man mit einer radikalischen Halogenierung eines Alkans ein bestimmtes Produkt erzeugen, kann nur bei Bromierungen an tertiären C-H-Bindungen eine hohe Ausbeute erwartet werden. Chlorierungen werden nur radikalisch durchgeführt, wenn die Beiprodukte leicht abtrennbar und/oder ebenfalls von Interesse sind.

3.5. Die Wohl-Ziegler-Bromierung

Die Bromierung nach Wohl-Ziegler ist eine Möglichkeit, selektiv Bromierungen an allylischen C-H-Bindungen in Gegenwart von Doppelbindungen durchzuführen. Diese Reaktion ist deshalb außergewöhnlich, weil eine Bromierung mit elementarem Brom zur (hier unerwünschten) Elektrophilen Addition (s. entsprechendes Kapitel) an die Doppelbindung führen würde.

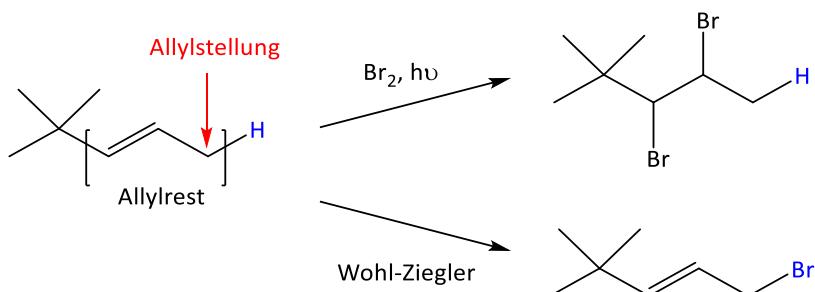


Abbildung 60: Reaktion von Allylgruppen mit Brom und nach Wohl-Ziegler.

Das Grundprinzip der Wohl-Ziegler-Bromierung liegt im Einsatz von *N*-Bromsuccinimid als Bromquelle begründet, wodurch immer nur sehr kleine Mengen an Bromradikalen erzeugt werden und es zu keiner ionischen Addition kommen kann. Die Reaktionsgleichung in Abbildung 61 gezeigt. Es existieren mehrere Meinungen^{2,3} zum Ablauf des Mechanismus', ist der Ablauf ist nicht in allen Einzelheiten gesichert. *Wichtig ist der Erhalt der Doppelbindung und die selektive einfache Bromierung in Allylstellung!*

¹ Organikum, 22. Aufl., 2004, p. 195.

² Reinhard Brückner, Reaktionsmechanismen, Spektrum-Lehrbuch, Heidelberg/Berlin 1996, 1. Auflage.

³ R. Plagens, T. Laue, Namen- und Schlagwortreaktionen der Organischen Chemie, Teubner Studienbücher Chemie, Teubner Verlag 1999, 3. Auflage.

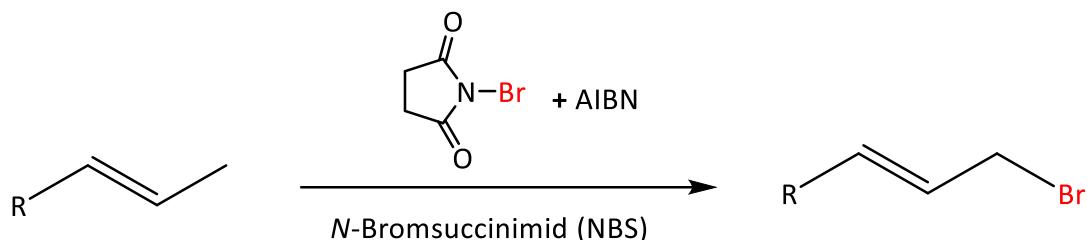


Abbildung 61: Reaktionsgleichung der Wohl-Ziegler-Bromierung.

3.6. Die Hock'sche Phenolsynthese

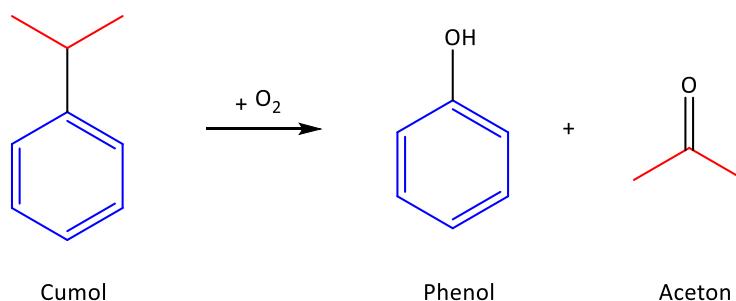
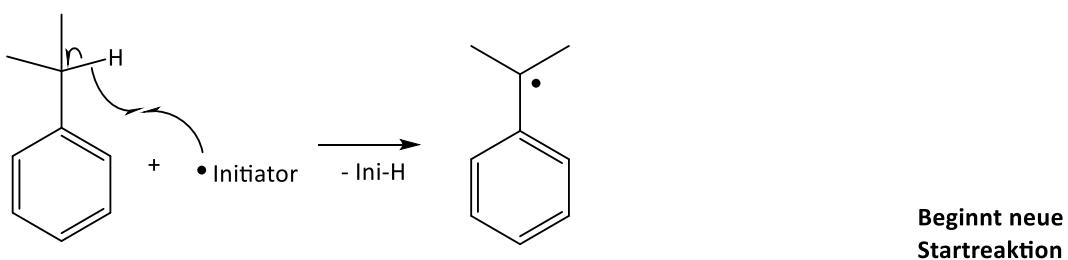


Abbildung 62: Reaktionsgleichung der Phenolsynthese nach Hock.

Eine weitere wichtige Radikalreaktion ist die Phenolsynthese nach Hock. Phenol (Hydroxybenzol) ist ein wichtiger Grundbaustein für chemische Reaktionen und wird im großen Maßstab industriell hergestellt. Die Variante nach Hock nutzt leicht erhältliches Cumol als Ausgangsstoff und liefert Phenol und Aceton nach radikalischer Reaktion mit Sauerstoff und saurer Aufarbeitung.

Startreaktion:



Kettenreaktion

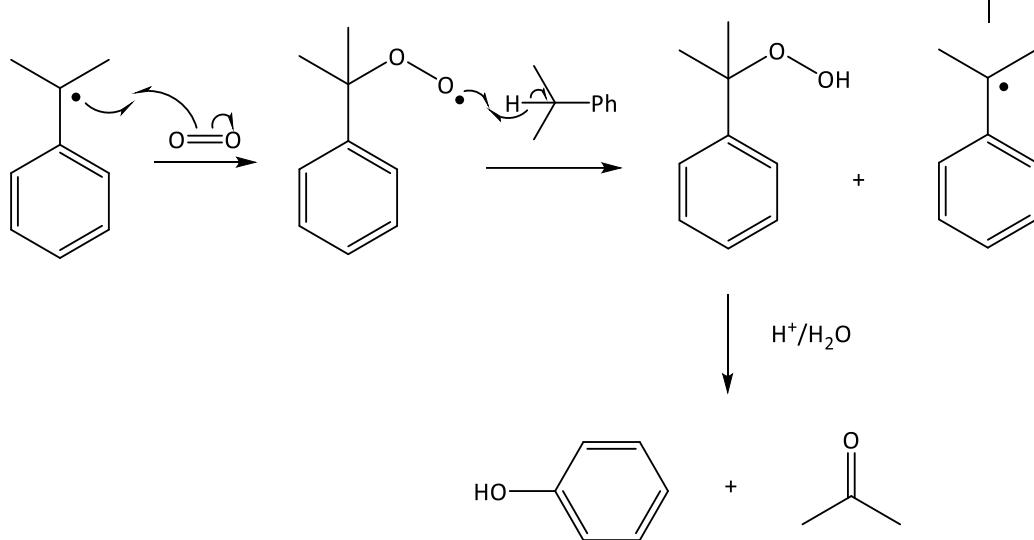


Abbildung 63: Vereinfachter Mechanismus der Hock-Phenolsynthese.

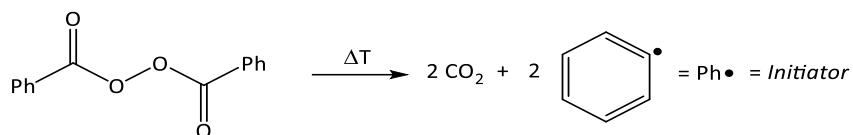
Der Mechanismus der Reaktion des Hydroperoxids mit der verdünnten Säure ist hier absichtlich nicht näher erläutert, da dieser einen Reaktionstyp beinhaltet, der über die Kenntnisse dieser Vorlesung hinausgeht.⁴

3.7. Radikalische Polymerisation

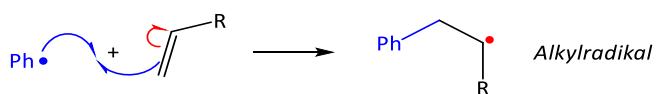
Radikalreaktionen gehören zu den wichtigsten Reaktionen, wenn es um die Herstellung von Polymeren geht. Unter Polymeren versteht man Makromoleküle mit hohen Molekulargewichten (typischerweise $> 5000 \text{ g/mol}$), deren Rückgrat aus sich wiederholenden Einheiten (den Monomer- oder Wiederholungseinheiten) besteht. Radikalische Polymerisationen bedienen sich der Addition von Radikalen an Alkene und der Fortpflanzung der Radikalfunktion an einer anderen Stelle im größeren Molekül.

⁴ Organikum, 22. Aufl., 2004, p. 676.

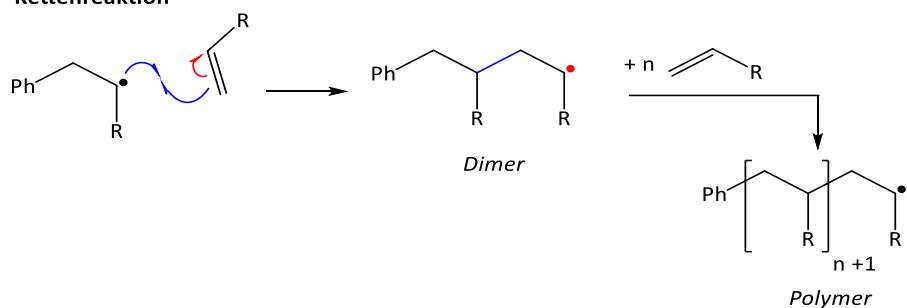
Radikalerzeugung



Initiation



Kettenreaktion



Kettenabbruch

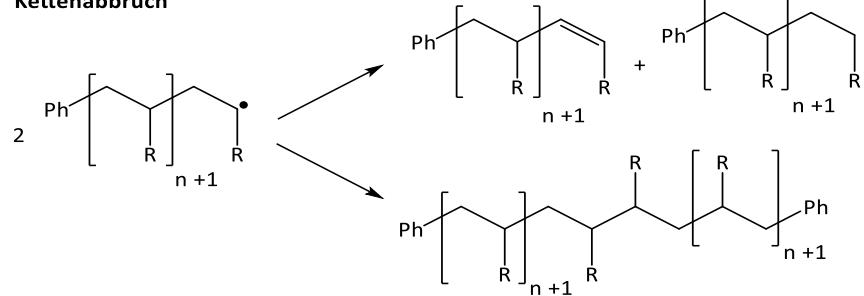


Abbildung 64: Allgemeiner Mechanismus der Radikalischen Polymerisation.

Um Radikalische Polymerisationen durchführen zu können, benötigt man einen Initiator. Dabei handelt es sich meist um Verbindungen, die gut handhabbar sind (Feststoffe, Flüssigkeiten) und thermisch oder photochemisch leicht in Radikale gespalten werden können. Beispiele wären Azo-bis-(isobutyronitril) (AIBN) oder Dibenzoylperoxid (DBPO) (Abbildung 65). Die entstehenden Radikale müssen dabei aber selektiv genug für die Addition an Olefine sein, Halogenradikale sind im Allgemeinen zu reaktiv für diesen Anwendungsbereich. Im Gegensatz zur S_R verlaufen Polymerisationen nach Additionsmechanismen, bei denen der Radikalcharakter auf das nächste Monomer übertragen wird. Bei Polymerisationen spielt meist nur die Olefinbindung eine Rolle, für die Reaktion können die Seitenketten meist ignoriert werden (in manchen Fällen kommt es zu Nebenreaktionen, die Behandlung dieser fällt aber in die Makromolekulare Chemie).

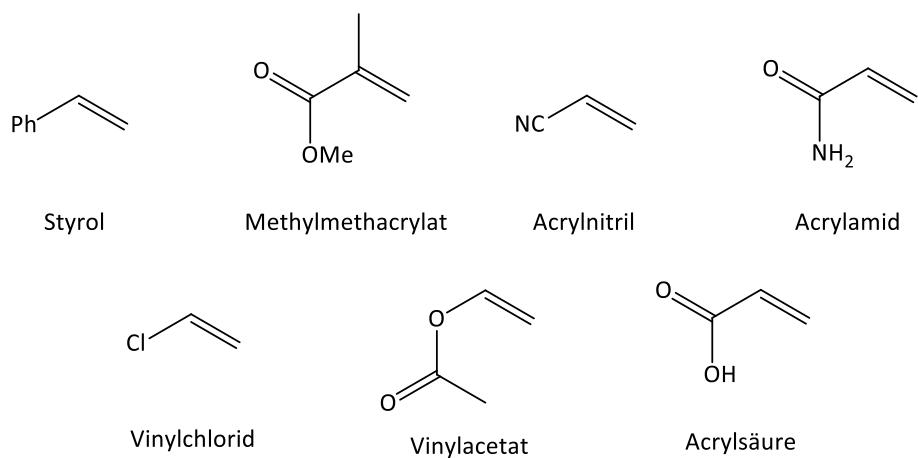


Abbildung 65: Typische Monomere für Radikalische Polymerisationen.

4. Nukleophile Substitutionen

4.1. Definitionen

Unter einem *Nukleophil* (*nucleus* = Kern, *phil* = liebend) versteht man ein Atom/Molekül mit einer (partiell) negativen Ladung, das durch elektrostatische Anziehung mit einem (partiell) positiv geladenen Atom/Molekül Reaktionen eingehen kann.

Unter einem *Elektrophil* (*elektro* = „Elektronen“) versteht man ein Atom/Molekül mit einer (partiell) positiven Ladung, das durch elektrostatische Anziehung mit einem (partiell) negativ geladenen Atom/Molekül Reaktionen eingeht.

Unter einem *nukleophilen Angriff* versteht man die Wechselwirkung (Reaktion/Addition) eines Nukleophils mit einem (partiell) positiv geladenen Atom/Molekül.

4.2. Nukleophile und Elektrophile

Im Kapitel „Chemie der Alkane“ wurde die Radikalische Substitution (S_R) als Hauptreaktionsart von Alkanen vorgestellt. Sie zeichnete sich durch relativ schwierige Reaktionsführung aufgrund der gegenläufigen Phänomene Selektivität und Reaktivität aus.

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Nukleophilen Substitution, S_N , also der Reaktion eines negativ geladenen Teilchens mit einem positiv geladenen Teilchen. Der Hauptunterschied zur S_R liegt in den Ladungen der beteiligten Moleküle. Radikalreaktionen hingegen finden zwischen neutralen Molekülen statt und werden durch ungepaarte Elektronen bestimmt. Die Bezeichnung „Substitution“ bedeutet wieder „Austausch“, wobei keine Radikale gegeneinander ausgetauscht werden, sondern Nukleophile.

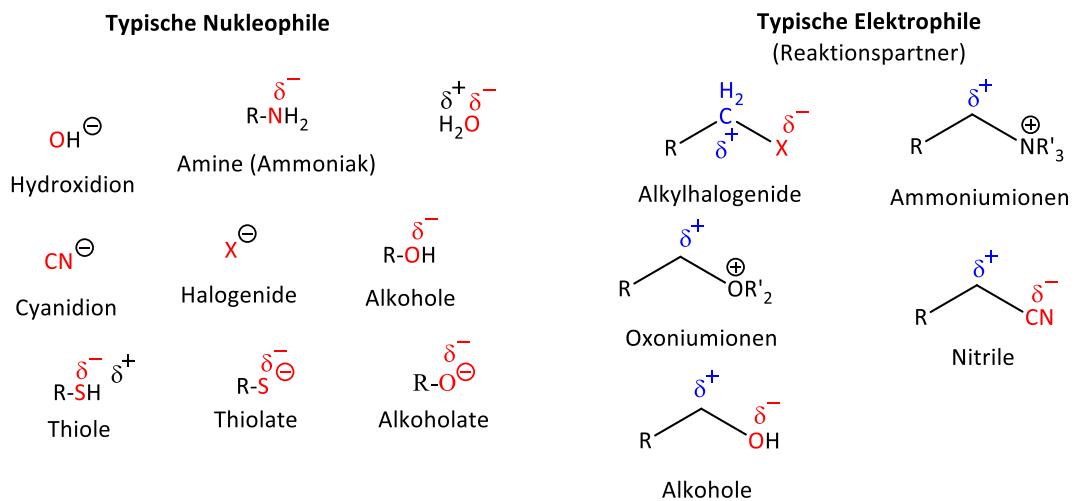
Unter der *Polarisation* eines Atoms versteht man die *Verschiebung der Elektronendichte* um das Atom und die daraus entstehende *Partialladung*. Negative Ladungen entstehen durch eine *hohe Elektronendichte* am Atom, positive durch eine niedrige.

Die *Nukleophilie/Elektrophilie* eines Zentrums ist (unter anderem) *abhängig* von der Stärke seiner jeweiligen *Polarisierbarkeit*. Diese hängt direkt mit der *Größe* des beteiligten Atoms zusammen.

Abbildung 66 zeigt die üblichen Nukleophile (rot) und mögliche Reaktionspartner für diese. Nukleophile sind meist Teilchen mit einem elektronegativen ($EN > 3,0$) Atom, das eine negative Polarisation besitzt. Der Angriff an ein positiviertes Zentrum erfolgt über das elektronegative Atom. Die elektrophilen Zentren (blau) in den Reaktionspartnern sind im

Einführung in die Organische Chemie

Allgemeinen Kohlenstoffatome in Nachbarschaft zu einem elektronegativen Atom, das Elektronendichte abzieht.



Beispielreaktion:

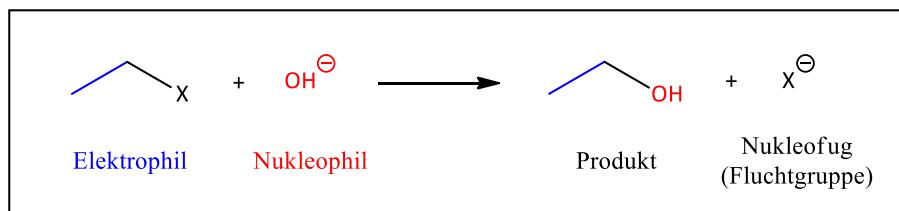


Abbildung 66: Typische Nukleophile (rot) und gängige Reaktionspartner (positives Zentrum = blau).

4.3. Energieschemata

Zur Beschreibung von Reaktionen und der energetischen Lage der beteiligten Edukte, Zwischenprodukte oder Übergangszustände, Produkte werden sogenannte Energieschemata verwendet (Abbildung 67). In diesen wird die Energie der jeweiligen Stufe auf der y-Achse angezeigt während auf der x-Achse die sogenannte Reaktionskoordinate aufgetragen wird. Für die Schemata ist notwendig zu wissen, ob bei der Reaktion ein Übergangszustand durchlaufen wird (rot), oder ob es ein Zwischenprodukt gibt, das isoliert werden kann (blau). Übergangszustände sind nicht isolierbar! Wichtig ist, dass *Zwischenstufen* auch durch ein *diskretes Energieniveau* (Senke) gekennzeichnet werden (blaue Stufe für AB) und *Übergangszustände* den *energetisch höchsten Punkt* des Energieprofils darstellen.

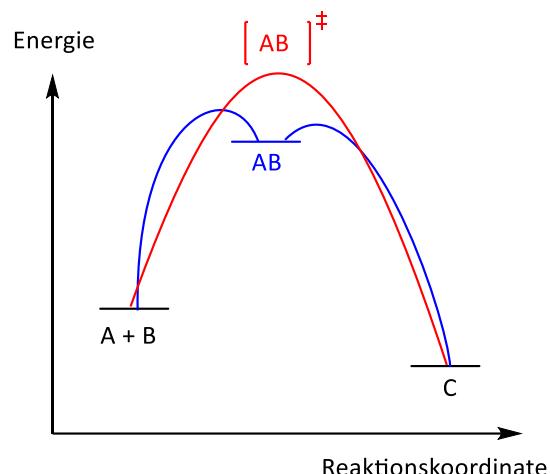
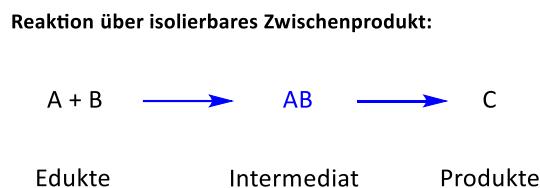
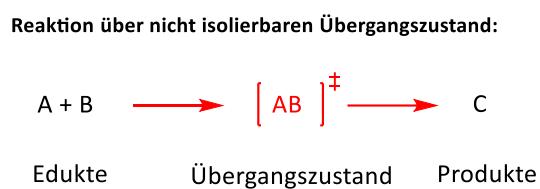


Abbildung 67: Allgemeine Energieschemata.

4.4. Stereochemie

4.4.1. Isomerie

Für viele Reaktionen in der organischen Chemie ist eine genaue Kenntnis der räumlichen Struktur der beteiligten Moleküle notwendig. Bisher wurden Moleküle als 2D-Strukturen gezeichnet und der Tetraederwinkel von sp^3 -Zentren ignoriert. Diese Vereinfachung funktioniert für S_R -Reaktionen, da diese für gewöhnlich nicht von stereochemischen Effekten beeinflusst werden und keine Selektivität für einzelne Stereoisomere zeigen. Für S_N -Reaktionen ist die 3D-Struktur aber von Bedeutung.

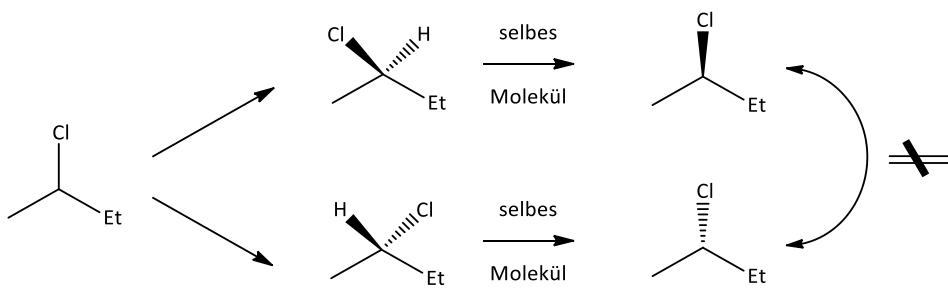


Abbildung 68: Stereoisomere von 2-Chlorbutan.

Um den Einfluss der räumlichen Struktur von Molekülen zu verstehen, müssen die entsprechenden Notationen geklärt werden, mit der die unterschiedlichen Ausrichtungen der Reste gekennzeichnet werden.

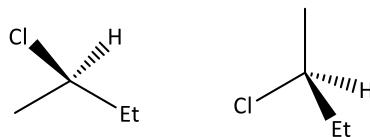
Durchgezogene Bindungen liegen in der Papierebene

Gestrichelte, keilförmige Bindungen zeigen vom Betrachter weg *hinter die Papierebene*.

Fettgedruckte, keilförmige Bindungen zeigen zum Betrachter hin *vor die Papierebene*.



Identische Moleküle, durch Drehung des gesamten Moleküls (!) ineinander überführbar



Nicht identische Moleküle, nur durch Bindungsneuknüpfung ineinander überführbar

Abbildung 69. Einfluss der Moleküldrehung auf die Stereochemie.

Simples Vertauschen der Substituenten kann also unterschiedliche Moleküle bedeuten, die dieselbe Summenformel, aber andere räumliche Ausrichtungen haben. Diese Eigenschaft ist bereits aus der Anorganischen Chemie und den Grundlagen der Komplexchemie als *Isomerie* bekannt.

Für das Verständnis der Nukleophilen Substitutionen sind Diastereomere/Enantiomere, für Eliminierungen (Kapitel 5) zusätzlich noch Konformationsisomere von Bedeutung.

Erkannt wurde die Konfigurationsisomerie als erstmals Moleküle synthetisiert/charakterisiert wurden, die komplex genug waren um solche Eigenschaften zuzulassen (um 1850-1900). Man fand mit den damaligen Methoden heraus, dass bei einer Reaktion Moleküle entstehen konnten, die dieselbe Summenformel und die gleichen funktionellen Gruppen hatten, aber dennoch unterschiedliche physikalische Eigenschaften haben konnten. Zu den damaligen Methoden zählten vor allem Schmelz- und Siedepunktsbestimmungen, aber auch die Drehung von polarisiertem Licht (Schwingung der Lichtwelle in nur einer einzigen Ebene, Abbildung 71).

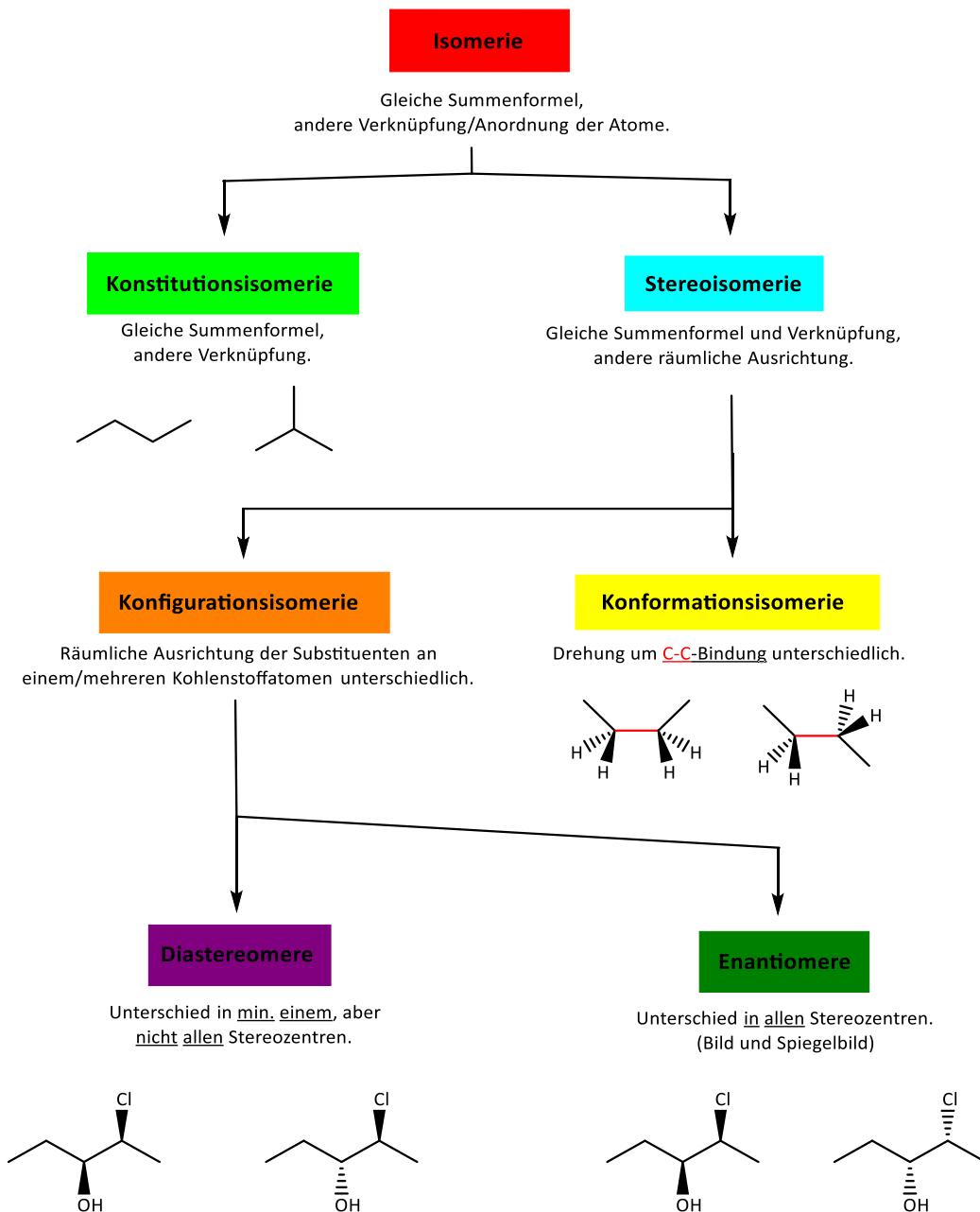


Abbildung 70. Isomeriearten.

Isolierte Enantiomere drehen polarisiertes Licht um einen stoffspezifischen Winkel nach links bzw. rechts. Dreht ein Enantiomer das Licht nach links, so dreht das andere das Licht um genau denselben Winkel in die entgegengesetzte Richtung. Liegt eine 1:1 Mischung (genannt Racemat) der beiden Enantiomere vor, so wird das Licht nicht gedreht (Kompensation der Effekte). Die Eigenschaft polarisiertes Licht zu drehen nennt man **Chiralität**.

Ein Molekül kann nur chiral sein, wenn es mindestens ein Kohlenstoffatom besitzt, das vier unterschiedliche Substituenten hat. Daraus folgt, dass nur sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffe chiral sein können.⁵ Enantiomere haben die gleichen chemischen und physikalischen Eigenschaften, drehen aber polarisiertes Licht in entgegengesetzte Richtungen. Auch spielt deren Struktur erhebliche Rolle bei enzymatischen Reaktionen.

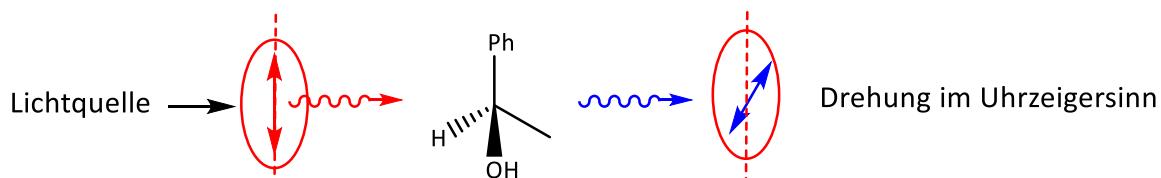


Abbildung 71: Drehung von polarisiertem Licht durch chirale Moleküle.

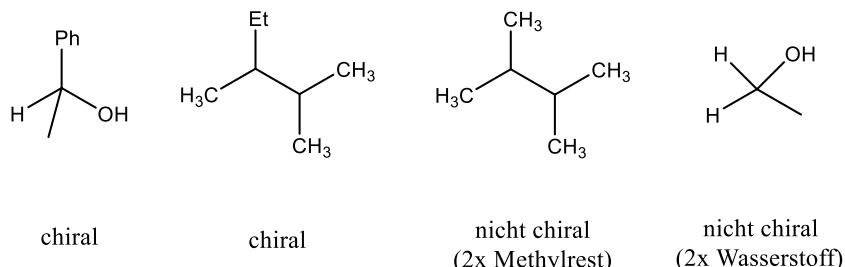


Abbildung 72: Beispiele für chirale Moleküle.

Diastereomere haben unterschiedliche physikalische Eigenschaften (Schmelzpunkt, Siedepunkt) und sind anhand dieser trennbar.

Enantiomere verhalten sich wie Bild und *Spiegelbild*, haben unter Normalbedingungen identische physikalische Eigenschaften und sind nur durch die Drehung von polarisiertem Licht unterscheidbar. Nur in einer chiralen Umgebung verhalten sich Enantiomere physikalisch unterschiedlich.

Chiralität ist die Eigenschaft polarisiertes Licht zu drehen. Um chiral zu sein, muss das Molekül mindestens ein Kohlenstoffatom mit vier unterschiedlichen Substituenten besitzen.

⁵ Auch Moleküle die nur aus sp^2 -hybridisierten Zentren bestehen können chiral sein. Diese Sonderfälle sind aber Gegenstand fortgeschrittener Vorlesungen.

4.4.2. Absolute Bestimmung der Konfiguration -- Die CIP-Nomenklatur

Die Keilstrichformel erlaubt eine 3D-Darstellung der Molekülstruktur auf dem Papier. Problematisch wird sie aber bei folgender Fragestellung:

„Ist ein Molekül von seinem Enantiomer unterscheidbar, indem man Bindung 1 nach hinten, Bindung 2 nach vorn etc. angibt?“

Die Antwort ist Nein. Die Keilstrichformel lässt diese Unterscheidung nur zu, wenn im Voraus geklärt wurde, welches „Ende“ des Moleküls links/rechts steht. In Abbildung 70 müsste man vorher festlegen „Das Kohlenstoffatom mit dem Chlorsubstituent steht möglichst weit rechts“. Es ist leicht vorstellbar, wieviel Verwirrung entstehen würde.

Um das zu verhindern, muss ein System verwendet werden, das die Ausrichtung der Substituenten unabhängig von der Schreibweise des Moleküls absolut festlegt. Dieses System nennt sich die Cahn-Ingold-Prelog (CIP) Nomenklatur. Die Konfiguration des chiralen Zentrums wird folgendermaßen bestimmt.

1. Die Substituenten werden nach ihrer Priorität (Ordnungszahl im PSE) fortlaufend nummeriert, wobei höchste Priorität (Ordnungszahl) die Zahl „1“ erhält.
2. Besitzen zwei Substituenten dieselbe Ordnungszahl (z.B. sind beide Kohlenstoffketten), wird so lange je ein Kohlenstoff weiter betrachtet, bis nicht identische Reste gefunden wurden. Die Seitenkette, die als ersten einen höherwertigen Substituenten aufweist erhält die höhere Gesamtpriorität.
3. Man dreht das Molekül so, dass der Substituent mit der niedrigsten Priorität hinter die Papierebene zeigt.
4. Die Substituenten 1-3 werden kreisförmig (beginnend mit „1“) verbunden.
5. Führt der verbindende Kreis im Uhrzeigersinn, erhält das Stereozentrum die Bezeichnung **R** (lat. *rectus* = rechts), im anderen Fall **S** (lat. *sinister* = links).

Bei dieser Vorgehensweise erfordert Punkt 3 ein gewisses Maß an räumlichem Vorstellungsvermögen. Man kann diesen Schritt vereinfachen, indem man die drei möglichen Fälle betrachtet. Dabei sind die Schwierigkeiten rein relativ zueinander beurteilt.

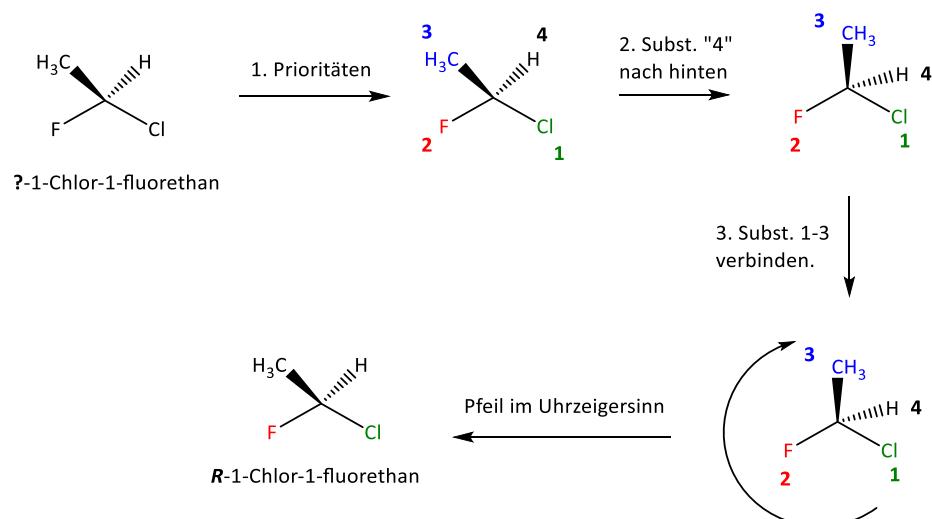
- Einfach: Das Molekül ist mit Substituent 4 (niedrigste Priorität) hinter die Papierebene gezeichnet.
- Mittel: Das Molekül ist mit Substituent 4 vor die Papierebene gezeichnet.
- Schwer: Das Molekül ist mit Substituent 4 in der Papierebene gezeichnet.

Daraus ergibt sich die vereinfachte Vorgehensweise für die ersten beiden Fälle:

1. Priorität bestimmen.
2. Substituenten 1-3 verbinden und *R* bzw *S* bestimmen.
3. Zeigt Substituent 4 nach hinten? Falls ja, Konfiguration so belassen. Wenn nein, Konfiguration wechseln.

Falls Substituent 4 weder vor noch hinter der Papierebene angegeben wurde, ist ein Umzeichnen auf dem Papier oder im Kopf nicht zu vermeiden.

Beispiel 1:



Beispiel 2:

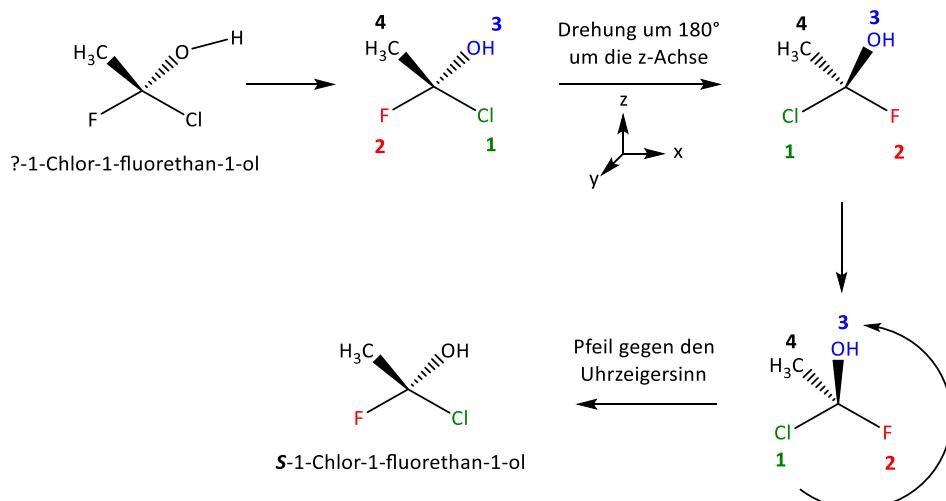


Abbildung 73: Beispiele für die Konfigurationsbestimmung nach der CIP-Nomenklatur.

Falls die Konfiguration eines Moleküls bestimmt werden soll, das an seinem Chiralitätszentrum Substituenten gleicher Ordnungszahl besitzt, wird die Bestimmung der Prioritäten leicht schwieriger. Abbildung 74 zeigt zwei Beispiele für diesen Fall. Es werden folgende Sonderregeln verwendet:

- Doppelt-/dreifach gebundene Atome haben höhere Priorität als einfach/doppelt gebundene Atome (z.B Dreifachbindung > Doppelbindung).
- Treten im Substituenten weitere Seitenketten auf, wird der kürzeste Weg zum Atom mit der höchsten Priorität gewählt.
- In cyclischen Molekülen zählt der Ring in beide „Richtungen“ jeweils als ein Substituent.

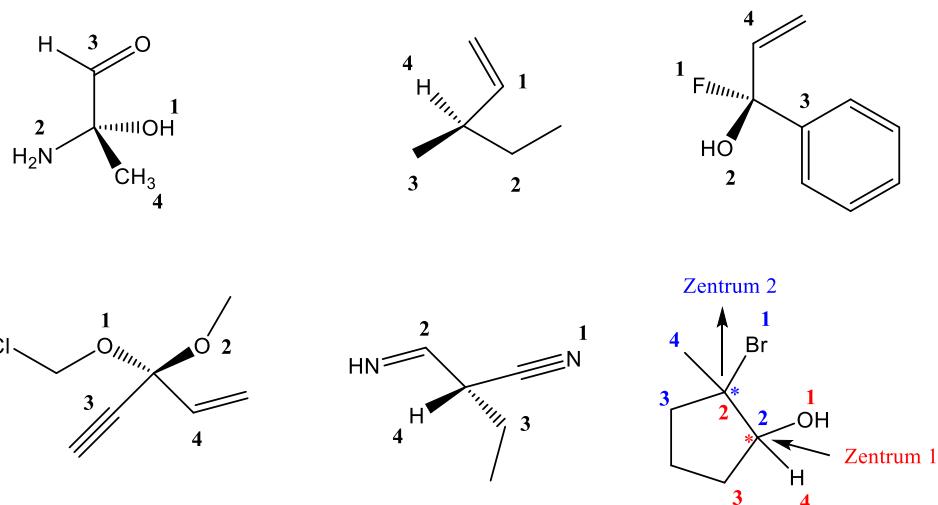


Abbildung 74: Prioritätenzuordnung bei Sonderfällen von chiralen Molekülen.

Die CIP-Nomenklatur ist international gebräuchlich und die Beherrschung dieser Vorgehensweise daher unumgänglich für jeden Chemiker. In sind einige Beispiele angegeben, die zur Übung dienen sollen. Falls zwei Stereozentren (Chirale Zentren) in einem Molekül vorhanden sind, werden diese getrennt voneinander bestimmt.

(weitere Details zur Chiralität werden im Verlauf der Vorlesung behandelt, siehe dazu auch Kapitel Stereochemie)

4.4.3. Moleküle mit mehreren chiralen Zentren und Reaktionen

FISCHER Projektion. Gezeichnet werden Stereoisomere für gewöhnlich mit Keil- oder gestrichelten Bindungen. Wenn die Stereochemie nicht definiert ist, können auch einfache Striche oder eine wellenförmige Bindung verwendet werden (vergleiche Zucker). Bei mehreren Stereozentren im Molekül bietet sich die vereinfachte **FISCHER Projektion** an. Diese wird besonders bei Zuckern verwendet, da hier viele asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome im selben Molekül vorkommen. Sie soll an einem einfachen Beispiel erläutert werden. Man schreibt die Kette des Moleküls vertikal, wobei das höchst oxidierte Kohlenstoffatom oben steht (hier sieht man die Herkunft aus der Welt der Zucker, der Aldehyd steht bei Glucose oben). Das asymmetrisch substituierte C-Atom ist der Schnittpunkt zweier Linien, wobei die horizontalen Substituenten aus der Ebene zeigen sollen und die vertikalen nach hinten weg zeigen. Das Erzeugen der Enantiomere ist nun mit dieser Projektion sehr einfach: man vertauscht einfach zwei gegenüberliegende Substituenten und erzeugt so das entgegengesetzte Enantiomer:

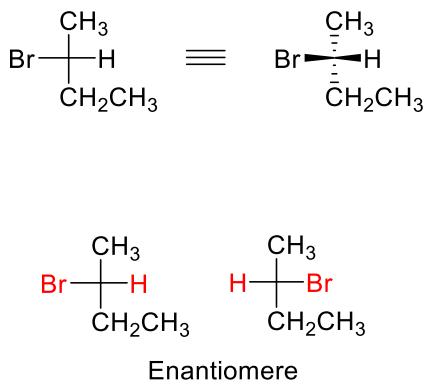


Abbildung 75: **FISCHER** Projektion von 2-Brombutan.

Bei Molekülen mit mehreren Stereozentren pro Molekül steigt nun auch die Anzahl der möglichen Stereoisomere, die **maximal 2^n** beträgt (n = Anzahl der chiral substituierten C-Atome). 3-Chlor-butan-2-ol hat zwei Stereozentren, also 4 mögliche Stereoisomere. Hierbei sind die sich spiegelbildlich zueinander verhaltenden 1 & 2 und 3 & 4 jeweils Enantiomerenpaare, während die anderen Paarungen (1&3, 1&4, 2&3, 2&4) auch Stereoisomere sind, jedoch nicht spiegelbildlich – diese nennt man **Diastereoisomere** (*Hinweis: E und Z Isomere bei Alkenen sind ebenfalls Diastereomere*).

Ferner unterscheidet man noch zwischen *Erythro Enantiomeren* mit beiden Substituenten auf derselben Seite in der Fischer Projektion und den *Threo Enantiomeren* mit Substituenten auf verschiedenen Seiten in der Fischer Projektion (diese Nomenklatur ist besonders bei Zuckern verbreitet).

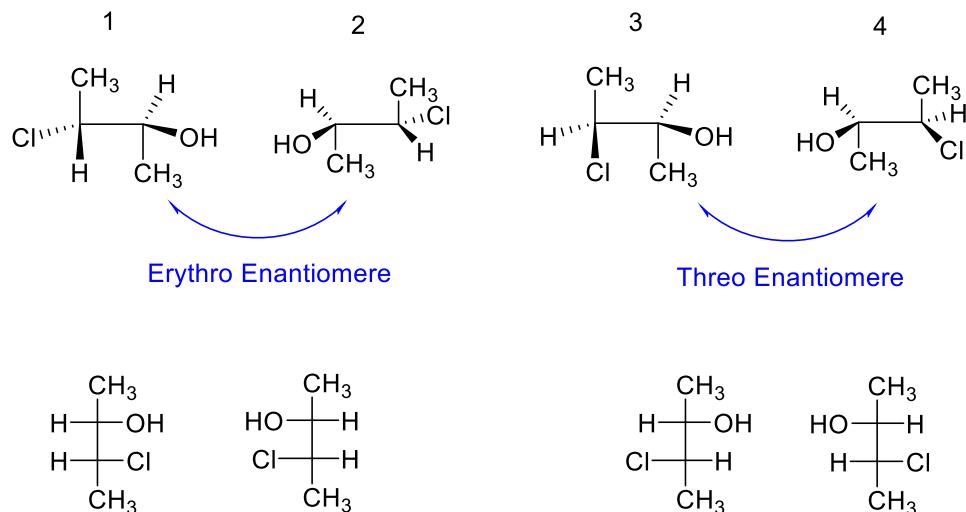


Abbildung 76: Mehrere stereogene Zentren pro Molekül.

Diastereomere haben außerdem unterschiedliche physikalische Eigenschaften (Siedepunkte, Schmelzpunkte, Löslichkeiten, Drehwinkel) und unterschiedliche chemische Eigenschaften (andere Reaktionsgeschwindigkeiten mit achiralen Verbindungen). Enantiomere haben identische physikalische und chemische Eigenschaften, nur der Drehwert ist anders. Außerdem ist die Interaktion mit vielen Enzymen unterschiedlich.

Die maximale Anzahl der Stereoisomere muss nicht immer erreicht werden. So hat das 2,3-Dibrombutan zwei chirale Zentren, jedoch nur drei Stereoisomere. Die fehlende Struktur ist das Spiegelbild von 1, das mit sich selbst deckungsgleich und demnach achiral, trotz zweier stereogener Zentren ist: solche Verbindungen nennt man **Mesoverbindung**. 2&3 sind hier wiederum Enantiomere.

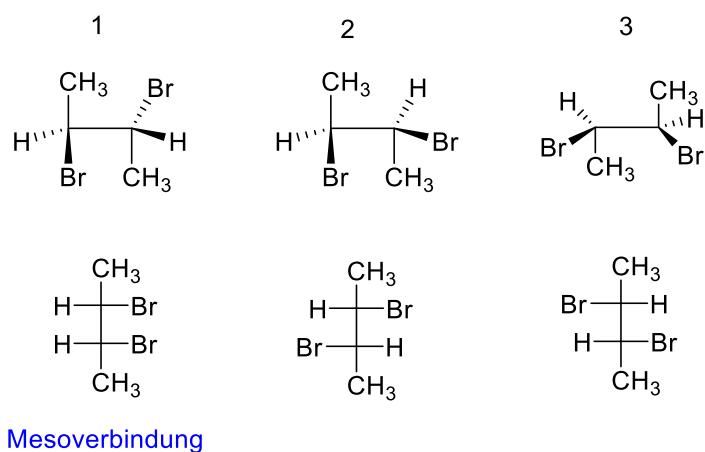


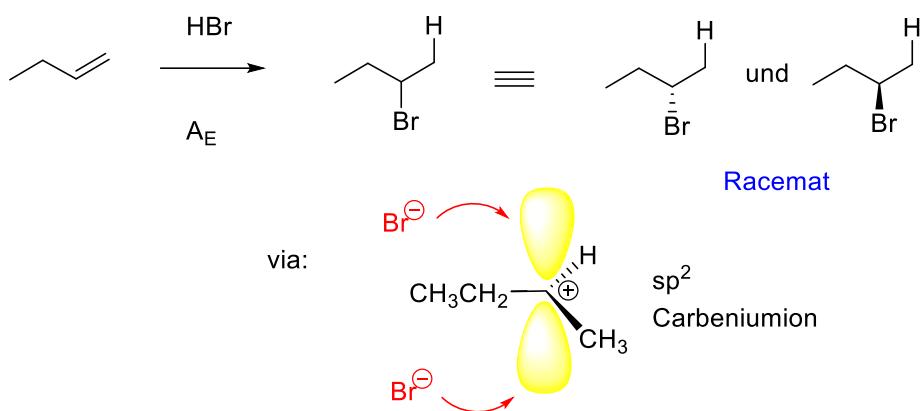
Abbildung 77: Mesoverbindung am Beispiel des 2,3.Dibrombutans.

Mesoverbindungen treten immer dann auf, wenn ein Molekül zwei asymmetrische Zentren hat und eine Symmetrieebene. Die Trennung von Diastereomeren ist aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften oft durch fraktionierte Destillation oder Kristallisation möglich. Bei Enantiomeren ist die Trennung viel schwieriger und geschieht meist über chirale Chromatographie.

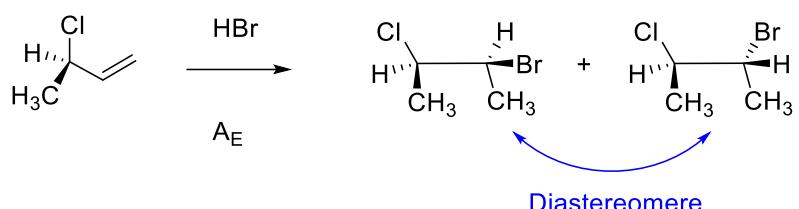
4.4.4. Reaktionen von chiralen Verbindungen.

Nukleophile Substitutionen. Bei nukleophilen Substitutionen (siehe Kapitel 4.5 und 4.6) wird beim S_N1 Mechanismus ein Racemat erhalten (durchlaufen der Carbeniumion Zwischenstufe). Bei selektiver S_N2 Reaktion ist die nukleophile Substitution stereoselektiv, aber mit Inversion (WALDEN Umkehr) am betreffenden Zentrum.

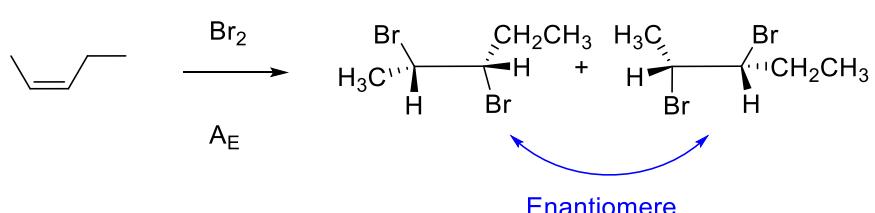
Elektrophile Addition. Bei der Addition von HBr an Alkene durchläuft der Reaktionsmechanismus ein Carbeniumion (siehe Kapitel 6). Durch die Planarität dieser Zwischenstufe ist der nukleophile Angriff durch das Bromid als Nukleophil nicht selektiv (von oben oder unten) und es entsteht kein enantiomeren reines Produkt, sondern ein Racemat, das optisch nicht aktiv ist.



Falls der Reaktand bereits ein chirales Zentrum hat, bilden sich durch A_E Diastereomerenmischungen:



Verläuft die A_E jedoch über ein cyclisches Intermediat, wie das Bromoniumion, wird ein Anti-Additionsprodukt erhalten und es entstehen Entantiomere. Bei cis-Alkenen sind diese Threo, bei trans-Alkenen Erythro Enantiomere. Durch das Bromoniumion wird eine Seite der positiv geladenen Zwischenstufe blockiert.



4.5. Monomolekulare Nukleophile Substitution – S_N1

4.5.1. Mechanismus

Bei Substitutionsreaktionen läuft im Allgemeinen die in Abbildung 66 gezeigte Reaktion ab. Das Nukleophil greift am elektropositiven Zentrum an. Die Fluchtgruppe verlässt das Edukt und wird durch das Nukleophil ausgetauscht. Die S_N1 Reaktion ist einer der beiden Fälle (S_N1 / S_N2), die bei Nukleophilen Reaktionen auftreten können. Hauptsächlich unterscheiden sich die beiden Fälle in der Art und Weise, welche Zwischenstufen auf dem Reaktionsweg zum Produkt durchschritten werden. Aus diesem Unterschied entstehen die Eigenschaften, sowie Vor- und Nachteile der beiden Substitutionsreaktionen. Nach welchem Mechanismus die Substitution abläuft, kann man in gewissem Maße kontrollieren (s. unten).

Bei S_N Reaktionen entscheidet der durchlaufene *Übergangszustand / das Intermediat* über...

- die Kinetik (Reaktionsgeschwindigkeit) der Reaktion.
- die Stereochemie.
- die auflaufenden Nebenreaktionen.
- die notwendigen Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel)

Die Kenntnis des Reaktionsmechanismus ist zum Verständnis dieser Eigenschaften zwingend notwendig.

Die monomolekulare S_N , kurz S_N1 , verläuft über den in Abbildung 78 gezeigten Reaktionsmechanismus.

- 1.) Die C-Cl-Bindung wird durch thermische Energie heterolytisch gespalten und das Chloridion verlässt das Edukt.
- 2.) Das Nukleophil (Hydroxid) greift das entstandene Carbeniumion durch elektrostatische Wechselwirkung an. Der Angriff geschieht entweder von „oben“ oder von „unten“ (s. nächste Seite).
- 3.) Es bildet sich eine C-OH-Bindung aus und es entsteht zu gleichen Teilen der *S*- und der *R*-konfigurierte Alkohol.

Eine 50:50 Mischung zweier Enantiomere zeigt keine Drehung von polarisiertem Licht mehr. Man nennt diese Mischung *Racemat*.

Wandelt sich eine enantiomerenreine Substanz durch eine Reaktion in ein Racemat um, nennt man diesen Vorgang *Racemisierung*.

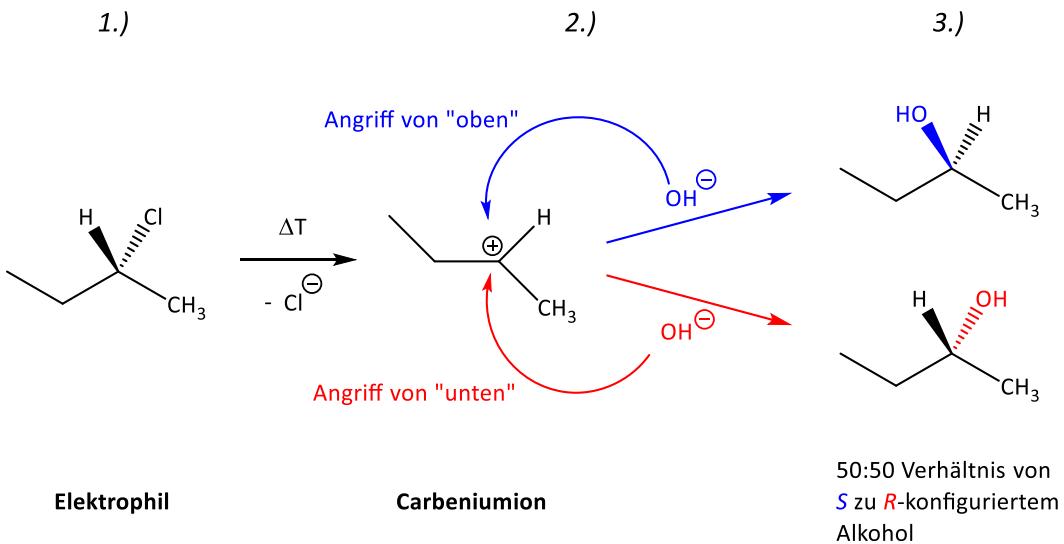


Abbildung 78: Mechanismus der S_N1 -Reaktion von *R*-2-Chlorbutan mit einer Hydroxidbase.

Das Entstehen eines Carbeniumions und der darauf folgende beidseitige Angriff durch das Nukleophil sind die Schlüsselschritte der S_N1 -Reaktion. Der Angriff ist aufgrund der Geometrie des Carbeniumions von zwei Seiten möglich. Das sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffzentrum mit seinen drei Substituenten ist planar, wodurch die Ober- und Unterseite gleich gut zugänglich für den Angriff des Nukleophils sind. Es entsteht zwangsläufig eine statistische Verteilung der Produkte.

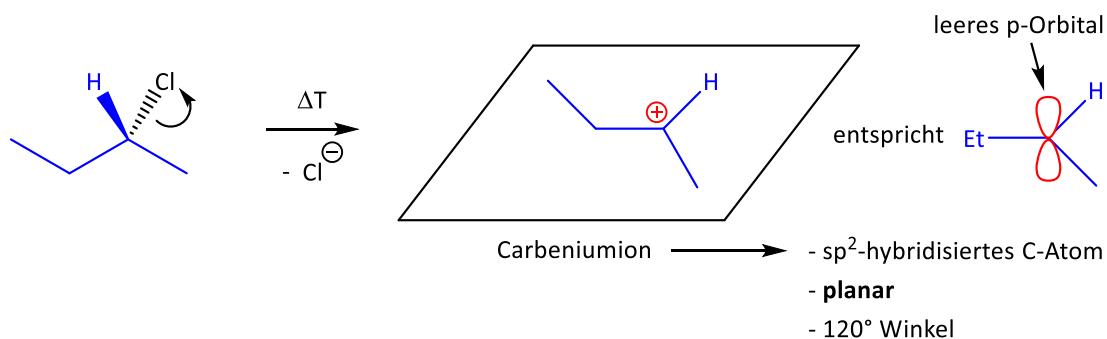


Abbildung 79: Detaillierte Betrachtung des Carbeniumion-Intermediates bei S_N1 -Reaktionen.

4.5.2. Energieverlauf und Kinetik

Im vorherigen Unterkapitel wurde der Kinetik der Reaktionsschritte im Mechanismus keine Beachtung geschenkt. Eine Besonderheit der S_N1 ist aber namensgebend für den Reaktionstyp und die Reaktionsgeschwindigkeit. Man kann die S_N1 in zwei Schritte unterteilen (Abbildung 80).

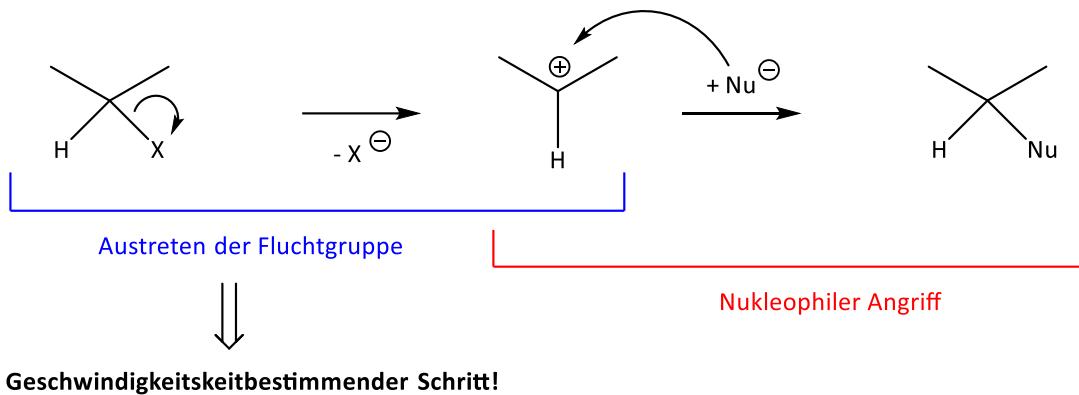


Abbildung 80: Kinetische Beurteilung des Mechanismus der S_N1 .

Im ersten Schritt (blau) verlässt das Nukleofug das Edukt. An diesem Schritt ist nur ein Molekül beteiligt, es handelt sich um eine Reaktion erster Ordnung. Im Gegensatz sind am nukleophilen Angriff zwei Moleküle beteiligt, es liegt also eine Kinetik zweiter Ordnung vor.

$$v_{Schritt\ 1} = -\frac{d[RX]}{dt} = k [RX]$$

$$v_{Schritt\ 2} = -\frac{d[R^+]}{dt} = k [R^+][Nu]$$

Mit $[RX]$, der Konzentration des Edukts und $[R^+]$, der Konzentration des Carbeniumions. Ein Blick auf die Geschwindigkeitsgesetze lässt eine Aussage darüber zu, welcher Teilschritt schneller abläuft. In den Angriff des Nukleophils gehen die Konzentrationen zweiter Spezies mit ein, die Geschwindigkeit ist größer.

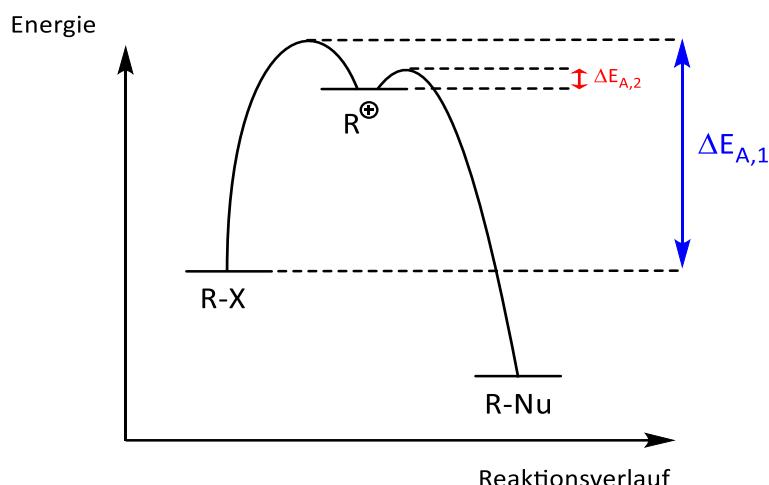
Diesen Umstand kann man sich auch qualitativ herleiten. Im ersten Schritt muss eine Bindung nur durch thermische Energie gebrochen werden. Im zweiten Schritt begünstigen die gute Erreichbarkeit des Reaktionszentrums (planar) und die starke elektrostatische Anziehung zwischen dem Carbeniumion und dem Nukleophil die Bindungsbildung.

Da der zweite Schritt sehr viel schneller abläuft als der erste Teilschritt, kann man die Kinetik der Reaktion annähern. Indem man davon ausgeht, dass der Großteil der Reaktionszeit vom Austritt der Fluchtgruppe stammt (geschwindigkeitsbestimmender Schritt) und der nukleophile Angriff nur einen verschwindend kleinen Zeitraum benötigt, kann für die Gesamtreaktion eine Kinetik erster Ordnung angenommen werden.

Aus diesem Grund heißt die S_N1 monomolekulare Nukleophile Substitution, weil am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt nur *ein Molekül* beteiligt ist. Das Geschwindigkeitsgesetz der S_N1 -Reaktion lautet folglich:

$$v_{SN\ 1} = -\frac{d[RX]}{dt} = k [RX]$$

Energieverläufe wurden in einem vorausgehenden Kapitel bereits eingeführt. Der energetische Verlauf der S_N1 Reaktion ist in Abbildung 81 gezeigt. Die Energiekurve hat eine Senke, die das Carbeniumion als isolierbares, aber nicht sehr stabiles⁶, Intermediat darstellt. Zu beachten ist, dass die Aktivierungsenergie des zweiten Reaktionsschritts (rot) kleiner ist als die des ersten Schritts. Das Maximum der Kurve nach der Senke liegt ebenfalls unter dem Energiemaximum des Teilschrittes.



Zusammenfassung S_N1 :

Die S_N1 wird über folgende Eigenschaften definiert:

- Isolierbares *Carbeniumion* als Intermediat.
- *Zweischrittiger Reaktionsmechanismus.*
- *Kinetik erster Ordnung.*
- Energieverlauf mit *Senke* (*Carbeniumion*).

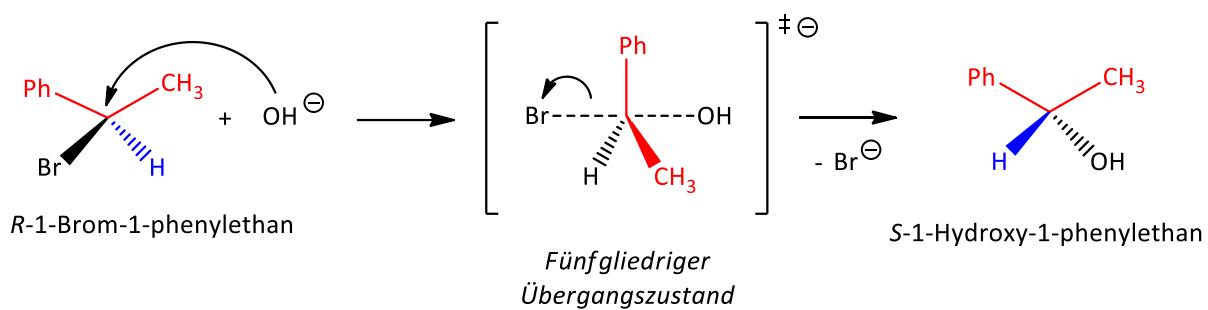
⁶ Stabilisierte Carbeniumionen, deren Ladung oft auf die Substituenten delokalisiert ist, können isoliert und unter Wasserausschluss gehandhabt werden.

4.6. Bimolekulare Nukleophile Substitution – S_N2

4.6.1. Mechanismus

Der Reaktionsmechanismus (Abbildung 82) der bimolekularen S_N unterscheidet sich stark im Verlauf von der S_N1 , was sich in der Stereochemie und der Kinetik widerspiegelt. Das Nukleophil greift das partiell positiv geladene Kohlenstoffatom an, während die (zukünftige) Fluchtgruppe das Edukt noch nicht verlassen hat. Im Anschluss wird ein fünfgliedriger Übergangszustand durchlaufen, aus dem die Fluchtgruppe entweicht. Das Produkt zeigt die genau umgekehrte Stereokonfiguration im Bezug auf das Edukt.

Der Übergangszustand ist ein theoretisches Modell, mit dem die Umkehrung der Stereochemie erklärt wird. Man kann ihn nicht isolieren und nicht spektroskopisch nachweisen. Ein **fünfbindiges Kohlenstoffatom gibt es nicht** und kann es nicht geben. Die gestrichelten Linien zum Nukleophil und zur Fluchtgruppe sollen brechende (Bromid) und sich bildende (Hydroxid) Bindungen andeuten.



4.6.2. Stereochemie

Die Umkehr der Stereochemie ist eine Besonderheit von S_N2 Reaktionen und wird als Walden-Umkehr oder auch als Inversion bezeichnet. Zustande kommt sie durch den in gezeigten Übergangszustand, der eine annähernd trigonal bipyramidale Geometrie aufweist.

Abbildung 83 zeigt den Übergangszustand der S_N2 Reaktion im Detail. Die Substituenten am Reaktionszentrum liegen im Edukt (tetraedisch) auf der „rechten“ Seite der Fluchtgruppe. Im Übergangszustand vergrößert sich der Winkel zwischen den Substituenten auf 120° und sie nehmen eine trigonal planare Stellung zueinander ein. Die Substituenten sind „zur Fluchtgruppe gerutscht“. Mit den brechenden/bildenden Bindungen liegt eine trigonale Bipyramide vor.

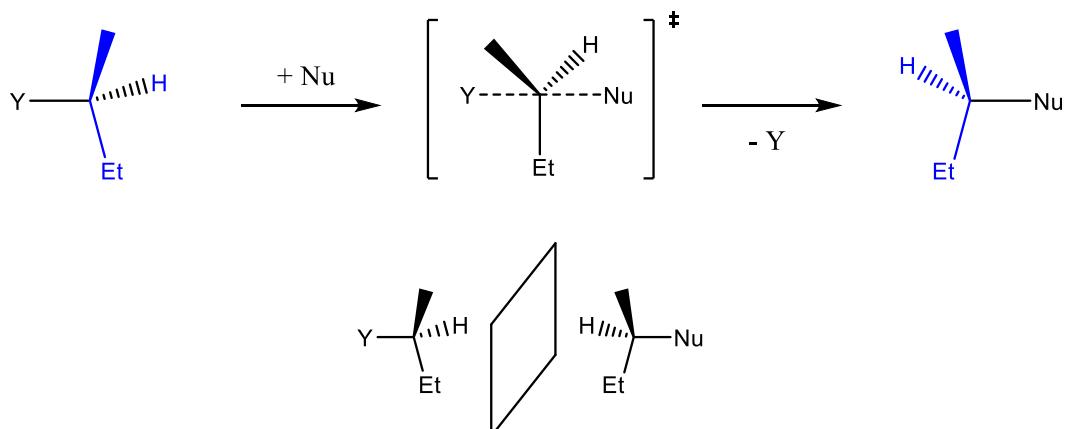


Abbildung 83: Zustandekommen der Waldenumkehr.

Während die Fluchtgruppe das Molekül vollständig verlässt, nehmen die Substituenten wieder einen Tetraederwinkel zueinander ein. Ihre „alten“ Positionen sind aber jetzt durch das Nukleophil besetzt. Um die richtige Geometrie einnehmen zu können, müssen sie „nach links ausweichen“. Im Produkt befinden sich die Reste am Reaktionszentrum jetzt auf der „linken“ Seite der neu eingeführten Gruppe. Dieser Vorgang wird oft mit dem Umstülpen eines Regenschirms verglichen, wenn dieser in den Wind gehalten wird (auch WALDEN Umkehr genannt).

4.6.3. Energieverlauf und Kinetik

Die Reaktionskinetik der S_N2 ist simpler zu verstehen als die der S_N1 . Die Reaktion verläuft über einen Übergangszustand (ÜZ) der nicht isolierbar ist und das Maximum des Energieverlaufs darstellt. Vom ÜZ zum Produkt muss keine Energiebarriere überwunden werden, was einer sehr, sehr schnellen Reaktion gleichkommt.

An der Reaktion sind zwei Moleküle (*bimolekular!*) beteiligt, das Edukt und das Nukleophil. Beide gehen in das Geschwindigkeitsgesetz mit ein, was eine Reaktionskinetik zweiter Ordnung bedeutet. S_N2 Reaktionen sind daher deutlich schneller als die monomolekulare Variante.

$$v_{S_N2} = -\frac{d[RX]}{dt} = k [RX][Nu]$$

Das Energiediagramm der S_N2 zeigt keine Senke, sondern nur einen Verlauf vom Edukt zum Produkt über den Übergangszustand. Da dieser kein Intermediat darstellt, wird kein Plateau in der Kurve gezeigt. Die Aktivierungsenergie ist schlichtweg die Energiedifferenz zwischen ÜZ und Edukt.

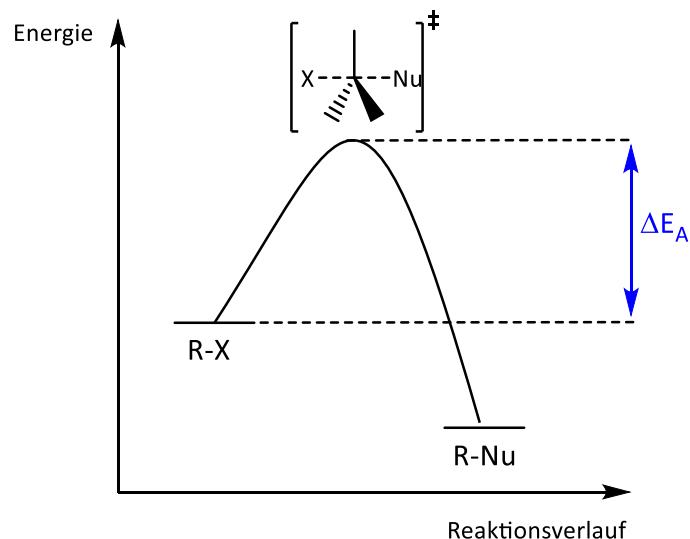


Abbildung 84: Energiediagramm einer S_N2 Reaktion.

Zusammenfassung S_N2 :

Die S_N2 wird über folgende Eigenschaften definiert:

- Reaktion verläuft über einen *Übergangszustand* und kein Intermediat.
- *Einschrittiger* Reaktionsmechanismus.
- Das Nukleophil *greift* direkt am sp^3 -Zentrum an.
- Kinetik *zweiter Ordnung*.

4.7. Beeinflussung des Reaktionstyps

In den vorherigen Kapiteln wurden die beiden möglichen Reaktionstypen für S_N Reaktionen besprochen. Anhand der Stereochemie des Produktes (Racemat oder Inversion) kann man eine Aussage darüber treffen, welcher Mechanismus abgelaufen ist. Meist tritt eine Mischung aus S_N1 und S_N2 auf, in vielen Fällen überwiegt aber ein Typ. Folgende Frage muss sich ein Chemiker in dieser Situation stellen:

„Kann man durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflussen, nach welchem Mechanismus die Substitution durch das Nukleophil abläuft?“

Hierbei handelt es sich um eine wichtige Fragestellung, denn es ist nicht immer erwünscht dass ein Racemat erhalten wird. Manchmal kann Inversion der Stereochemie in Reaktionspfaden bewusst eingeplant werden, in anderen Fällen ist sie unerwünscht. In den folgenden Absätzen wird auf die Möglichkeiten eingegangen, die man zur Verfügung hat um die Reaktion nach den eigenen Wünschen ablaufen zu lassen und welcher Reaktionstyp bei gegebenen Bedingungen zu erwarten ist.

Die Ursachen für bevorzugt ablaufende Reaktionen liegen in den Zwischenstufen der Mechanismen begründet. Um diese zu verstehen, muss man sich bewusst machen, was die Zwischenstufen der Reaktionen auszeichnet.

Tabelle 5: Unterschiede der Reaktionsmechanismen.

S_N1	S_N2
Nukleophil greift eine echte Ladung an	Nukleophil greift eine Partialladung an.
Fluchtgruppe verlässt anfangs das Edukt	Fluchtgruppe verlässt im ÜZ das Edukt
Carbeniumion als Zwischenstufe	Übergangszustand
Planares Ziel für das Nukleophil	Tetraedrisches Ziel für das Nukleophil

4.7.1. Einfluss des Nukleophils

Das eingesetzte Nukleophil hat durch die Stärke seiner Nukleophilie einen Einfluss auf den Reaktionstyp. Wir erweitern an dieser Stelle die Definition am Anfang des Kapitels:

Obwohl es auf den ersten Blick so erscheint, als beschrieben Nucleophilie und Basizität ähnliche Phänomene, gilt es beide Begriffe klar von einander abzugrenzen.

Unter *Nukleophilie* versteht man *Bestreben eines (partiell) negativ geladenen Teilchens Reaktionen mit einem (partiell) positiv geladenen Teilchen einzugehen*. Die Nukleophilie beschreibt somit wie schnell ein Teilchen mit einem Elektrophil reagiert, es handelt sich um eine kinetische Größe.

Die *Basizität* nach Brönsted hingegen beschreibt das Bestreben eines Teilchens Protonen zu abstrahieren. Die Basizität einer Verbindung beschreibt die Lage des Gleichgewichts, welches sich bei der Reaktion der Base mit einem Proton einstellt. Bei der Basizität handelt es sich, im Gegensatz zur Nukleophilie, um eine thermodynamische Größe.

Oftmals ist die *Nukleophilie proportional zur Basizität*, für diese Nährung gibt es jedoch zahlreiche Ausnahmen, da andere Reaktionsparameter, wie zum Beispiel die Solvatation durch das Lösungsmittel eine Rolle spielen.

Zieht man Tabelle 5 zur Rate, wird klar welche Art von Nukleophil welchen Reaktionstyp bevorzugt. Hat das Nukleophil eine stark ausgebildete Ladung (Hydroxidionen, OH^-), kann es auch noch mit schwachen Elektrophilen reagieren. Ist es hingegen schwach negativ geladen (Wasser, H_2O), wird eine Reaktion nur mit stark positivierten Elektrophilen möglich sein.

Bei sonst identischen Reaktionsbedingungen bevorzugen *schwache Nukleophile* eine S_N1 , wohingegen *starke Nukleophile* eine S_N2 begünstigen.

Diese Aussage ist nur dann vollständig gültig, wenn man Nukleophile mit echten negativen Ladungen mit nur partiell negativ geladenen Nukleophilen vergleicht.

Da die Sonderbedingung für diese Faustregel nicht immer gegeben ist, muss der Angriff des Nukleophils genauer betrachtet werden:

- In S_N1 Reaktionen wird der Angriff über *Coulombkräfte* bestimmt.
- In S_N2 Reaktionen wird der Angriff über *Orbitalwechselwirkungen* bestimmt.

Coulombwechselwirkungen sind aus der Physik bekannt und beruhen auf der Anziehung von unterschiedlich geladenen Teilchen. Die Orbitalwechselwirkungen sind nicht so trivial zu

verstehen und können anhand einer Beispielreaktion deutlich gemacht werden. Dabei reagieren jeweils ein Alkoholat und ein Thiolat mit Isopropylbromid.

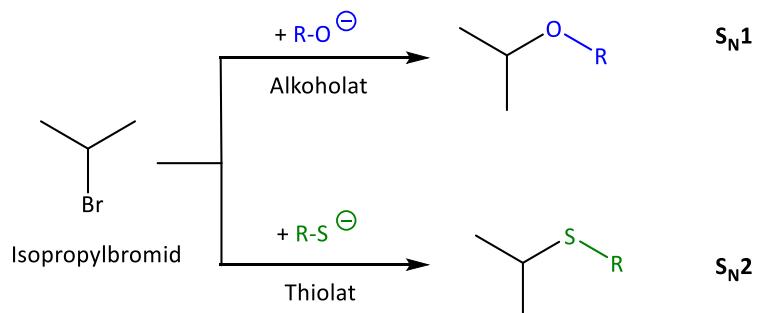


Abbildung 85: Substitutionstyp bei Einsatz eines harten bzw. weichen Nukleophils.

Die Reaktion mit dem Alkoholat lief zum Großteil über einen S_N1 Mechanismus, das Thiolat zeigt eine Bevorzugung der S_N2 Reaktion. Beide Nukleophile haben eine einfach negative Ladung und sind Homologe im Periodensystem. Dennoch werden unterschiedliche Mechanismen gefunden. Der Grund liegt in der Pearson-Härte der nukleophilen Atome. Sauerstoff als Element der zweiten Periode in kleiner und somit härter als das höhere Homolog Schwefel. Die Pearsonhärte lässt sich direkt in die Molekülorbitaltheorie übertragen (Abbildung 86).

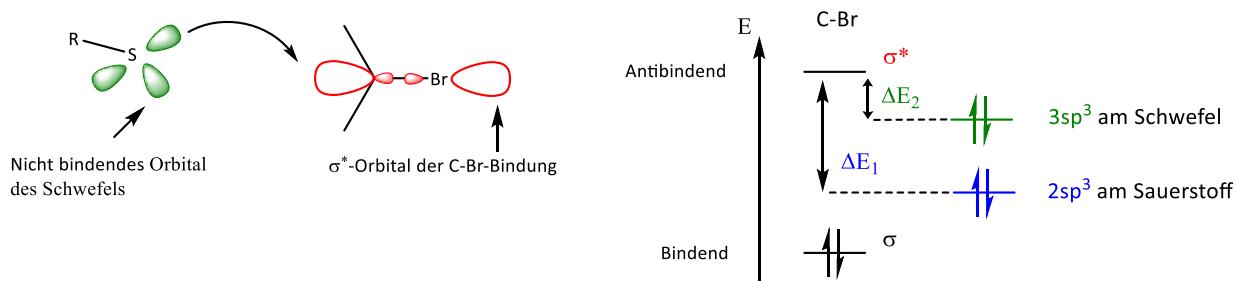


Abbildung 86: Orbitalangriff durch Nukleophilie in S_N2 Reaktionen mit MO-Schema.

Bei nukleophilen Angriffen muss das Nukleophil mit seinen besetzten, nicht bindenden Orbitalen eine Bindung zu einem unbesetzten Orbital des Elektrophils aufbauen. In S_N1 Reaktionen ist diese Voraussetzung einfach ersichtlich, da das Carbeniumion ein leeres p-Orbital aufweist.

Bei S_N2 Reaktionen greift das Nukleophil nicht die „Partialladung“ an, sondern wechselwirkt mit dem antibindenden σ^* -Orbital der C-X-Bindung im Elektrophil. Dadurch wird das antibindende Orbital teilweise besetzt und im Umkehrschluss die Bindung zur Fluchtgruppe geschwächt. Für die Wechselwirkung mit dem energetisch hohen σ^* -Orbital ist für das Nukleophil von Vorteil, wenn die besetzten Orbitale möglichst nah an diesem Energieniveau liegen. Aus diesem Grund ist *Thiolate bessere Nukleophile für S_N2 Reaktionen als Alkoholate*. Dieser Befund ist interessant, da Thiolate zwar nukleophiler sind, aber eine geringere Basizität aufweisen als Alkoholate (Ausnahme zur Faustregel oben).

Je *weicher* ein Nukleophil, desto eher wird ein S_N2 Mechanismus bevorzugt.

Je *härter* ein Nukleophil, desto günstiger wird der S_N1 Mechanismus.

Es ergeben sich aus dieser Erkenntnis folgende Reihenfolgen für Nukleophilien von vergleichbaren Nukleophilen:

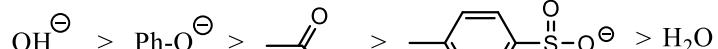
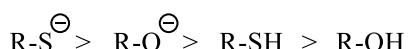
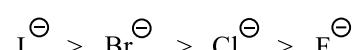
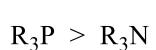


Abbildung 87: Typische Nukleophile, nach ihrer Nukleophilie geordnet.

4.7.2. Einfluss der Fluchtgruppe

Die Wahl der Fluchtgruppe hat einen Effekt auf S_N Reaktionen, da sich der Zeitpunkt ihres Austrittes in den beiden Fällen unterscheidet (Tabelle 5). Als gute Fluchtgruppen, also Heteroatome mit Bindung zum Kohlenstoffatom, bezeichnet man solche Gruppen, deren „C-Heteroatom“-Bindung leicht *heterolytisch* spaltbar ist. Falls eine Fluchtgruppe leicht das Edukt als Anion verlässt, kann eine Ablösung ohne externe Schwächung der Bindung stattfinden. Zur Verdeutlichung dient der Vergleich zwischen Alkyliodiden und –fluoriden.

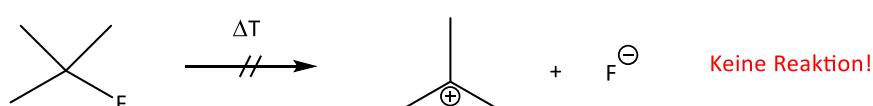
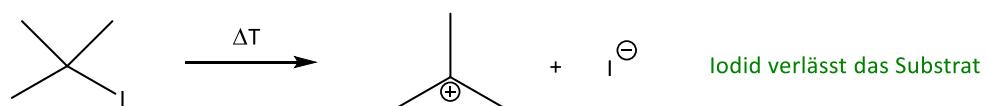


Abbildung 88: Fluchtgruppenvergleich von *tert*-Butyliodid und *tert*-Butylfluorid.

Thermische Energie ist ausreichend um die C-I-Bindung zu spalten. Der Grund warum Fluorid eine schlechte Fluchtgruppe ist, liegt auch hier in der Pearsonhärte bzw. in den Orbitalenergien. Die C-F-Bindung wird ausschließlich zwischen 2sp^3 -Hybridorbitalen aufgebaut, diese Orbitale haben in beiden Bindungspartnern etwa dieselbe Energie. Eine C-I-Bindung besteht hingegen aus einem 2sp^3 -Orbital und einem 5sp^3 -Orbital (Iod), was eine wesentlich schlechtere Orbitalüberlappung bedeutet, da die Orbitale des Iods energetisch viel höher liegen.

Argumentiert man über die Ladungen, muss man sich vor Augen führen, dass hohe Ladungen an Atomen in der Natur stets ungünstig (energetisch hoch) sind. Wird eine Ladung aber durch mesomere Effekte ausgeglichen (auf ein π -Elektronensystem verteilt), ist die Ladungsdichte am Heteroatom geringer als ohne den mesomeren Effekt.

Ein Vergleich von Fluchtgruppen findet sich in Abbildung 89 .

Schwache Lewis-Basen sind gute Fluchtgruppen.

Weiche Anionen sind gute Fluchtgruppen, harte Anionen hingegen schlechte Fluchtgruppen.

Wird die negative Ladung im Anion durch Mesomerie abgeschwächt, wird das Anion als bessere Fluchtgruppe als vergleichbare Anionen ohne Mesomerie reagieren.

Je ähnlicher sich die Orbitalenergien in der C-Y-Bindung sind, desto schlechter wird das Heteroatom Y als Fluchtgruppe agieren

Edukt	R-OH_2^+	R-NR_3^+	R-OH	R-NH_2
Fluchtgruppe	H_2O	NR_3^+	OH^-	NH_2^-
Edukt	R-I	R-Br	R-Cl	R-F
Fluchtgruppe	I^-	Br^-	Cl^-	F^-

Andere gute Fluchtgruppen (farbig):

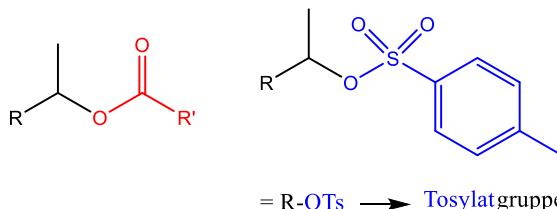
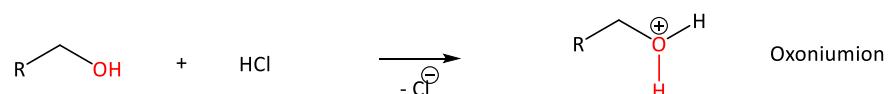
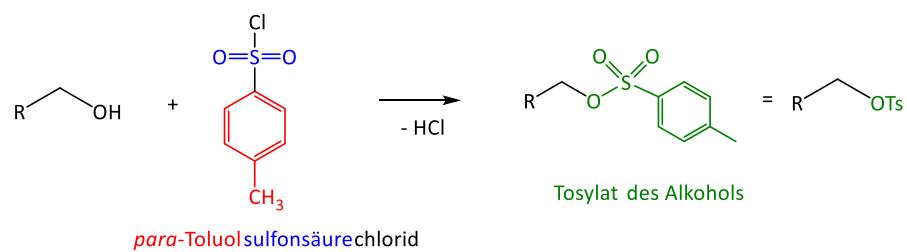


Abbildung 89: Vergleich unterschiedlicher Fluchtgruppen.

Zu den schlechtesten Fluchtgruppen gehören Hydroxygruppen, Alkoxygruppen (Ether), Amine und Fluor. Die entstehenden Anionen haben alle eine gemeinsame Eigenschaft: Sie sind starke Lewis-Basen. Um dennoch S_{N} Reaktionen mit diesen funktionellen Gruppen durchzuführen, müssen sie durch vorgeschaltete Umwandlung in bessere Fluchtgruppen transformiert werden (Abbildung 90). Dabei wird im Allgemeinen die Basizität herabgesetzt:

Alkohole:



Amine:

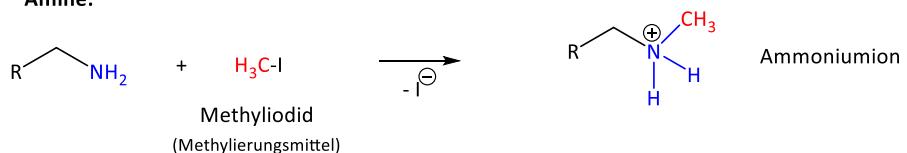
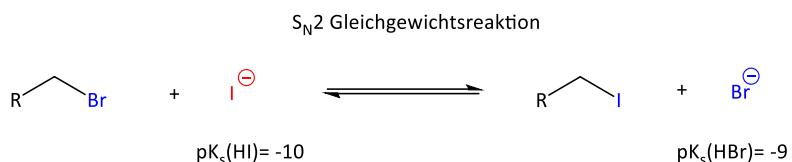


Abbildung 90: Umwandlung schlechter Fluchtgruppen in gute Fluchtgruppen.

Falls die Differenz der Basizität der Fluchtgruppe und die des Nukleophils sehr ähnlich sind, beobachtet man eine Gleichgewichtsreaktion:



Die Reaktion verläuft reversibel, da die pK_s Werte der konjuguierten Säuren relativ ähnlich sind.

4.7.3. Einfluss des Lösungsmittels

Das Lösungsmittel kann über zwei Wege die Reaktion beeinflussen. Dabei spielen dessen Eigenschaften eine wichtige Rolle. Man unterteilt in folgende Kategorien:

- *Polare* Lösungsmittel (hohe Dielektrizitätskonstanten, polarisierte Bindungen)
- *Unpolare* Lösungsmittel (niedrige Dielektrizitätskonstanten)
- *Protische* Lösungsmittel (Acides Proton bzw stark polarisierte O-H-Bindung vorhanden)
- *Aprotische* Lösungsmittel (kein acides Proton vorhanden)

Durch Kombinieren ergeben sich vier (Haupt-)Lösungsmittelarten. Wie diese Eigenschaften S_N Reaktionen beeinflussen ist das Thema dieses Kapitels.

a) Polare Lösungsmittel

Polare Lösungsmittel haben ein hohes Dipolmoment und sind daher in der Lage Coulombwechselwirkungen einzugehen. Typische Vertreter polarer Lösungsmittel sind Wasser, DMF, DMSO, Aceton und kurzketige Alkohole. In S_N Reaktionen bieten sich zwei Ziele für Coulombanziehungen an.

Zum Einen kann das Kation des Nukleophils (falls vorhanden) von einer Lösungsmittelschicht umhüllt (solvatisiert) und somit stabilisiert werden und zum anderen kann das in S_N1 Reaktionen auftretende Carbeniumion ebenfalls solvatisiert werden.

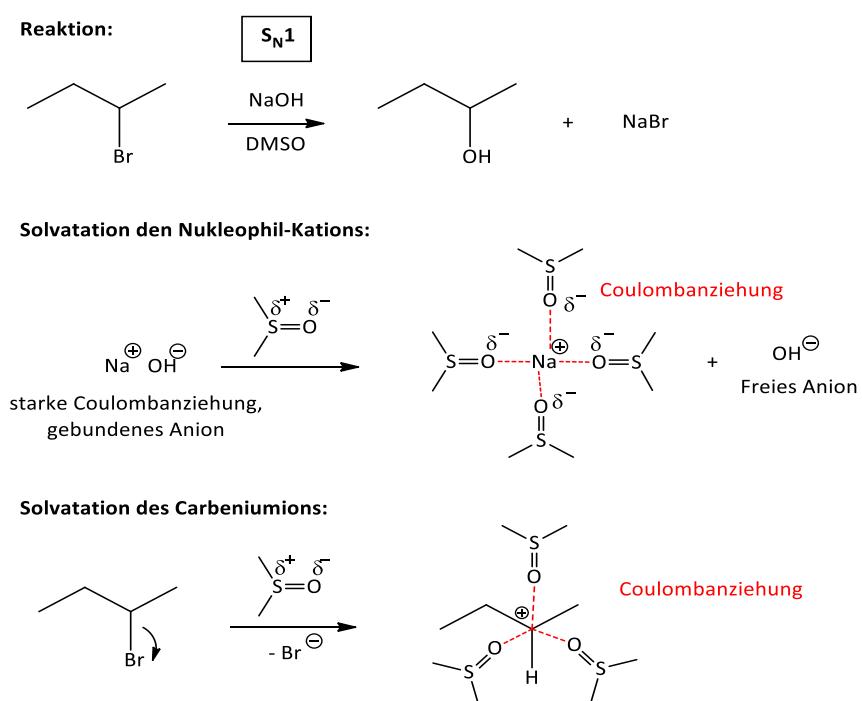


Abbildung 91: Solvation von Kationen und Carbeniumionen durch polare Lösungsmittel.

Die Solvatisierung von Kationen durch Lösungsmittel hat in den beiden Fällen unterschiedliche Konsequenzen. Falls das Gegenkation des Nukleophils stabilisiert wird, nimmt das Lösungsmittel der negativen Ladung des Nukleophils seinen Gegenpart. Als Folge wird die Ladung am Anion nicht mehr stabilisiert, was eine sehr viel stärkere negative Ladung bedeutet. Mit der Ladung steigt die Nukleophilie und damit die Möglichkeit selbst mit schwachen Elektrophilen zu reagieren.

Der Einsatz von polaren Lösungsmitteln zur Gegenkationensolvatation verstärkt die Nukleophilie und somit die Tendenz zu S_N2 Reaktionen. Dieser Schluss wird verständlich, wenn

man Tabelle 5 zur Rate zieht. Ein S_N2 Mechanismus erfordert einen nukleophilen Angriff an eine Partialladung, welcher von stärkeren Nukleophilen sehr viel leichter durchzuführen ist.

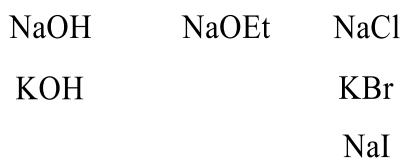


Abbildung 92: Beispiele für Nukleophile, deren Kationen solvatisiert werden können.

Setzt man polare Lösungsmittel ein um Carbeniumionen zu stabilisieren, wird dessen Bildung beschleunigt. Im Grunde stellt die Abspaltung der Fluchtgruppe in S_N1 Reaktionen eine Gleichgewichtsreaktion dar, deren Gleichgewichtslage durch den Einsatz von polaren Lösungsmitteln auf die Seite des Produkts (des Carbeniumions) verschoben werden kann.

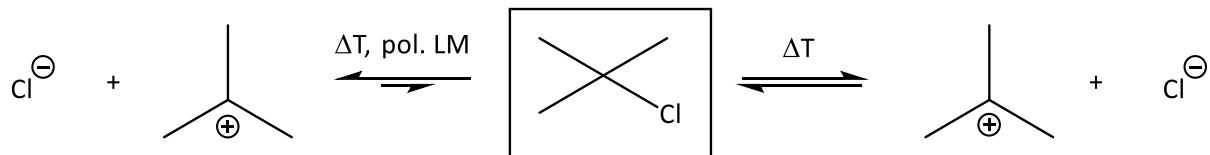


Abbildung 93: Begünstigte Bildung des Carbeniumions durch Einsatz eines polaren Lösungsmittels.

S_N1 Reaktionen werden hingegen durch polare Lösungsmittel begünstigt. Es ist wichtig zu unterscheiden, dass eine Begünstigung eines Reaktionstyps **nicht zwingend** eine Benachteiligung des anderen zur Folge hat!

Solvatation der Kationen von Nukleophilen durch polare Lösungsmittel begünstigt die S_N2 und benachteiligt die S_N1 .

Hat das Nukleophil kein Kation, hat ein polares Lösungsmittel keinen starken Einfluss auf den Reaktionstyp.

Solvatation des Carbeniumions durch polare Lösungsmittel begünstigt die S_N1 und hat keinen Einfluss auf die S_N2 .

Unpolare Lösungsmittel benachteiligen die S_N1 , da keine Solvatation möglich ist.

b) Protische Lösungsmittel

Protische Lösungsmittel zeichnen sich durch ihre polare, acide O-H-Bindung aus. Dadurch sind sie in der Lage Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden und, wie Wasser selbst, negative Ladungen zu stabilisieren. Vertreter protischer Lösungsmittel wären Wasser und Alkohole. An dieser Stelle wird deutlich, dass protische Lösungsmittel im Allgemeinen auch polar sind.

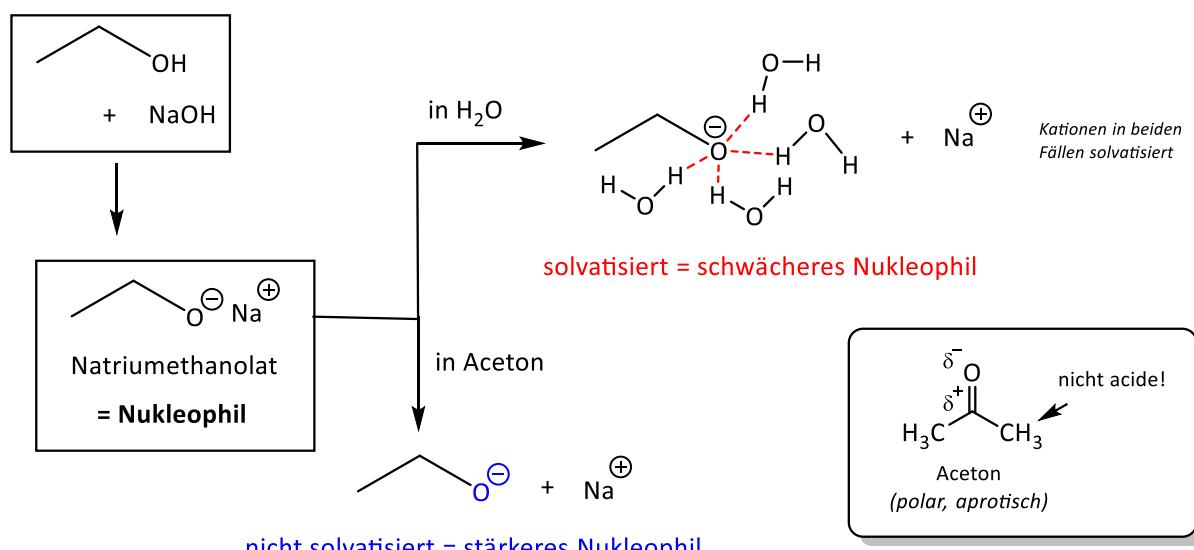


Abbildung 94: Solvatisierung von Nukleophilen in protischen und aprotischen Lösungsmitteln.

Die Stabilisierung des Nukleophils über Wasserstoffbrückenbindungen führt zu einer teilweisen Kompensation der negativen Ladung, was einen schwächer basischen Charakter und damit geringere Nukleophilie zur Folge hat. Aceton als aprotisches Lösungsmittel (Methylgruppen sind nicht polar) ist nicht in der Lage das Ethanolat mit einer Solvationshülle zu umgeben. Setzt man bei sonst identischen Bedingungen in einem Fall Wasser und im anderen Aceton als Lösungsmittel ein, so wird das Ethanolat in Aceton weitaus nukleophiler sein.

Wie in Tabelle 5 und in den früheren Unterkapiteln erwähnt, sind schwache Nukleophile schlecht in der Lage Reaktionen mit sp^3 -hybridisierten, partiell positiv geladenen Zentren einzugehen ($\text{S}_{\text{N}}2$ Reaktion). Dieser Umstand wird in der MO Theorie damit erklärt, dass Wasserstoffbrückenbindungen die besetzten, nicht bindenden Orbitale des Nukleophils energetisch absetzen. Die Folge ist eine größere Energiedifferenz zum σ^* -Orbital des Elektrophils.

Protische Lösungsmittel benachteiligen die $\text{S}_{\text{N}}2$ durch Abschwächung des Nukleophil mit Wasserstoffbrückenbindungen.

In Lehrbüchern findet man häufig die Aussage, dass aprotische, polare Lösungsmittel die S_N2 begünstigen. Diese Aussage ist mit Vorsicht zu genießen, da aprotische, polare Lösungsmittel im Grunde nur die S_N1 **nicht erleichtern**!

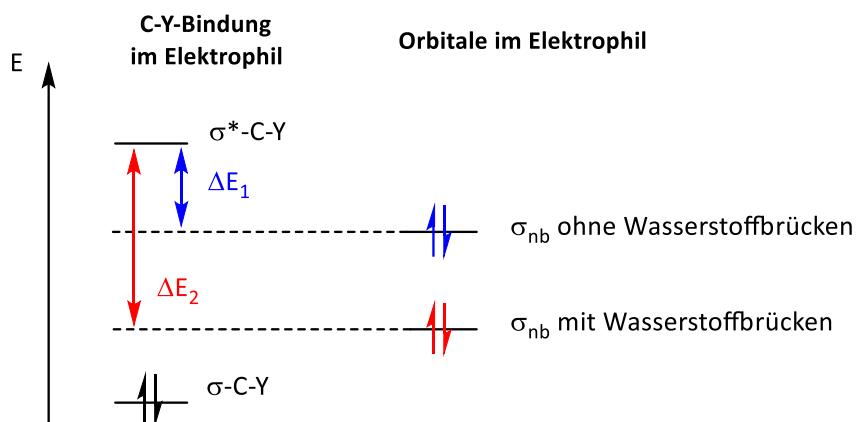


Abbildung 95: MO-Betrachtung der Solvation von Nukleophilen.

4.7.4. Einfluss des Eduktes

Bislang wurden hauptsächlich Möglichkeiten vorgestellt, wie man als Chemiker „von außen“ Einfluss auf den Reaktionstyp nehmen kann, nach welchem das gewünschte Molekül reagieren soll. Aber was wenn das Edukt selber Einfluss auf den Reaktionstyp hat?

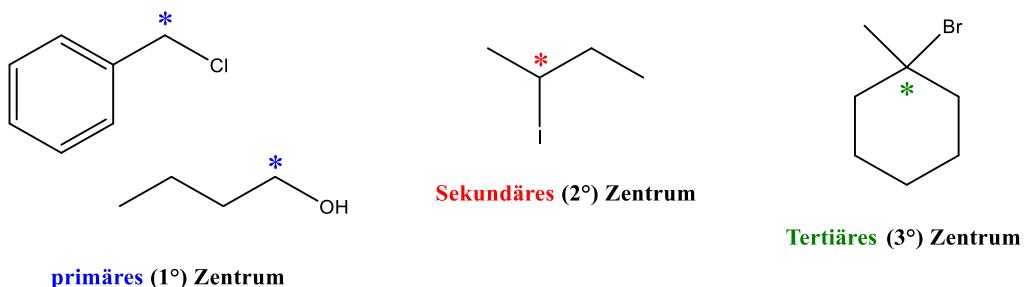


Abbildung 96: Elektrophile Zentren für Nukleophile Substitutionen.

In der Tat reagieren manche elektrophile Zentren anders als andere. Man unterscheidet zwischen primären, sekundären und tertiären Zentren. Inwiefern diese einen Reaktionstyp bevorzugen, kann durch die Zwischenschritte der Mechanismen verstanden werden. In S_N2 Reaktionen durchläuft die Reaktion einen fünfgliedrigen Übergangszustand. Diesem vorgelagert ist die Wechselwirkung der Orbitale des Nukleophils mit dem σ^* -Orbital des Elektrophils (Abbildung 86: Orbitalangriff durch Nukleophilie in S_N2 Reaktionen mit MO-Schema.). Dafür muss das Nukleophil sich dem Orbital in einer tetraedrischen Umgebung nähern. Dabei sind die Reste am Reaktionszentrum „im Weg“. Diese sterische Hinderung wird umso ausgeprägter, je voluminöser die Reste sind.

Wasserstoffatome üben keine signifikante sterische Hinderung aus, Methylgruppen (und größere Alkylgruppen) schirmen das Reaktionszentrum hingegen sehr viel stärker ab. Geringe Abschirmung bevorzugt aufgrund der guten Erreichbarkeit S_N2 Reaktionen.

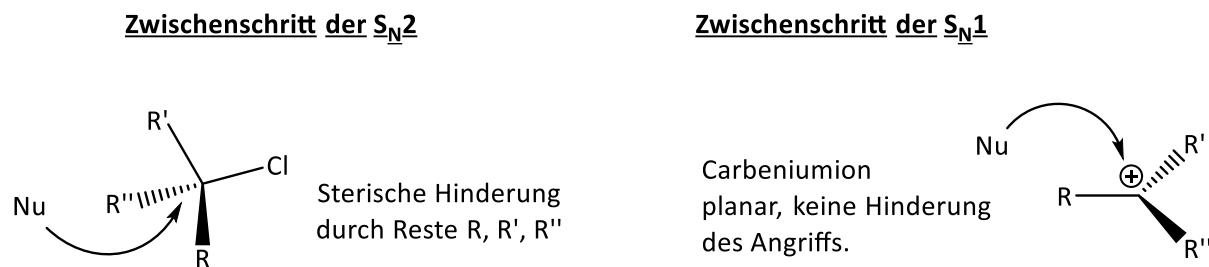


Abbildung 97: Einfluss der Sterik auf die Zwischenschritte in Nukleophilen Substitutionen.

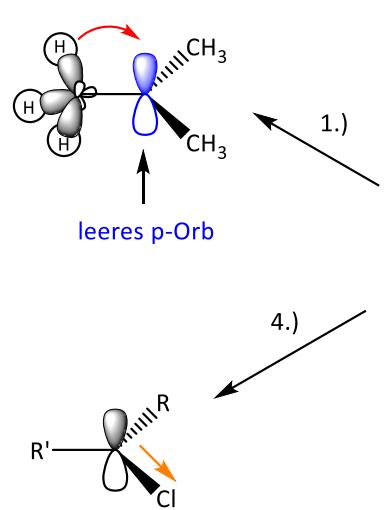
Primäre Elektrophile sind am wenigsten sterisch gehindert und reagieren bevorzugt nach dem S_N2 Mechanismus.

Sekundäre Elektrophile reagieren in Mischtypen und können durch die Wahl der Reaktionsbedingungen entweder zu S_N1 oder zu S_N2 gelenkt werden.

Tertiäre Elektrophile sind sterisch stark gehindert und reagieren nach dem S_N1 Mechanismus.

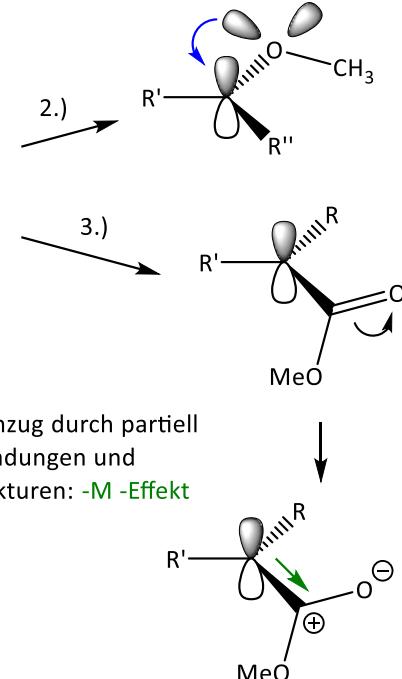
Die Sterik ist aber nicht der einzige Effekt, den zusätzliche Reste am Reaktionszentrum auslösen. Das Carbeniumion in S_N1 Reaktionen wird aufgrund seiner ionischen Natur auch von elektronischen Effekten beeinflusst (Abbildung 98: Elektronische Effekte von Nachbargruppen auf Carbeniumionen. Abbildung 98).

Elektronenschub durch C-H-Bindungen ins p-Orbital: **Hyperkonjugation** und **+I-Effekt**



Elektronenzug durch elektronegative Elemente: **-I-Effekt**

Elektronenschub durch nicht bindende Orbitale ins p-Orbital: **+M-Effekt**



3.)

4.)

Elektronenzug durch partiell positive Ladungen und Grenzstrukturen: **-M-Effekt**

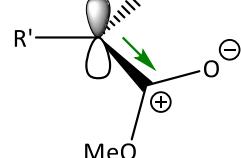


Abbildung 98: Elektronische Effekte von Nachbargruppen auf Carbeniumionen.

4.8. S_N -Reaktionen in der Synthese

4.8.1. Alkohole/Thiole

Alkohole und ihre Schwefelanaloga können durch Hydrolyse (Reaktion mit Wasser) von Elektrophilen mit guten Fluchtgruppen erhalten werden. Meist werden Alkylhalogenide als Edukte verwendet. Aufgrund der schlechten Nukleophilie von Wasser arbeitet man in alkalischer Lösung, was milder Bedingungen erlaubt.

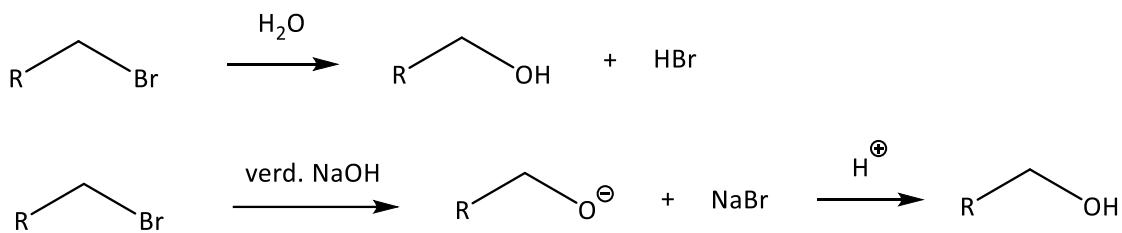


Abbildung 99: Alkohole aus Hydrolyse von Alkylhalogeniden.

Im Basischen sind die entstandenen Alkohole oft deprotoniert, was nach vollständiger Hydrolyse ein Ansäuern der Lösung erfordert. Dabei handelt es sich um eine schlichte Säure-Base-Reaktion und um keinen Teil der S_N !

Zu Basische Bedingungen fördern Nebenreaktionen mit Alkylhalogeniden als Edukten.⁷ Die Reaktion von Alkylhalogeniden zu Thiolen ist leichter als zu Alkoholen (~ vier Größenordnungen schneller), was von der größeren Nukleophilie von Schwefel herrührt (Abbildung 86). Aus diesem Grund kann es vorkommen, dass ein bereits entstandenes Thiol mit einem zweiten Äquivalent des Eduktes weiter reagiert.

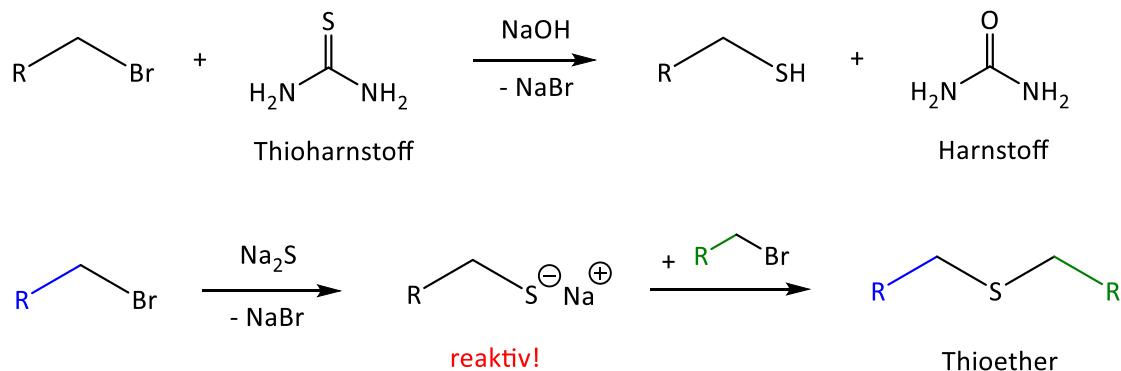


Abbildung 100: Thiole und Thioether aus Alkylhalogeniden.

4.8.2. Ether

Ether sind leicht synthetisierbar, wenn man die Bedingungen entsprechend wählt um die Nebenreaktion der Alkoholsynthese zur Hauptreaktion zu machen.

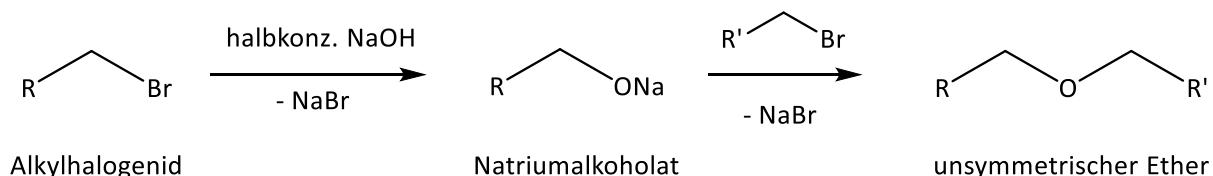


Abbildung 101: WILLIAMSON Ethersynthese.

Diese Reaktion ist von besonderer Bedeutung, da mit ihr unsymmetrische Ether (R, R') zugänglich sind. Im Vergleich dazu liefert die Nebenreaktion der Alkoholsynthese nur symmetrische Ether. Die *WILLIAMSON Ethersynthese* stellt im ersten Schritt ein Alkoholat her (mit Hydroxid als Nukleophil), das im zweiten Schritt selbst als Nukleophil mit einem anderen Elektrophil reagiert.

4.8.3. Alkylhalogenide

Alkylchloride und -bromide werden im Labor im Allgemeinen nicht über S_N Reaktionen hergestellt, da die großtechnische Synthese über radikalische Reaktionen kostengünstiger ist. Von synthetischem Interesse ist hingegen die Reaktion zu Alkyliodiden, da diese nicht über S_R

⁷ Ethersynthese, siehe unten.

zugänglich sind (das Iodradikal ist zu stabil/unreaktiv). Für den Austausch von Halogeniden wird die Finkelsteinreaktion verwendet.

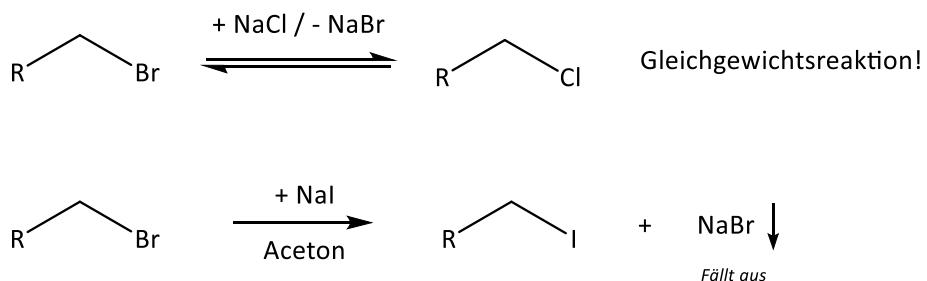


Abbildung 102: Alkyliode per Finkelsteinreaktion.

Das Nukleophil ist ein Salz des einzuführenden Halogenids. Setzt man Chloride und Bromide miteinander um, stellt sich ein Gleichgewicht ein und es entsteht ein Produktgemisch. Wählt man Aceton als Lösungsmittel, kann die Reaktion irreversibel gemacht werden. Dabei wird ausgenutzt, dass Natriumiodid in Aceton löslich ist, Natriumbromid (und -chlorid) aber nicht. Das unlösliche Beiprodukt fällt aus der Reaktionslösung aus, kann keine Rückreaktion auslösen und treibt das Gleichgewicht auf die Produktseite. Auf diese Weise sind Alkyliodide zu erhalten, die sonst nicht einfach zu synthetisieren sind.

4.8.4. Amine

Amine sind durch Reaktion von Elektrophilen mit Ammoniak synthetisierbar. Problematisch bei dieser Reaktion ist, dass das Produkt (ein 1° Amin), ebenfalls als Nukleophil reagieren kann. Das aus der Folgereaktion entstandene sekundäre Amin (2° Amin) hat weiterhin ein freies Elektronenpaar und kann ebenfalls mit dem Elektrophil reagieren. Die Reaktion stoppt erst beim vierfach alkylierten Ammoniumion.

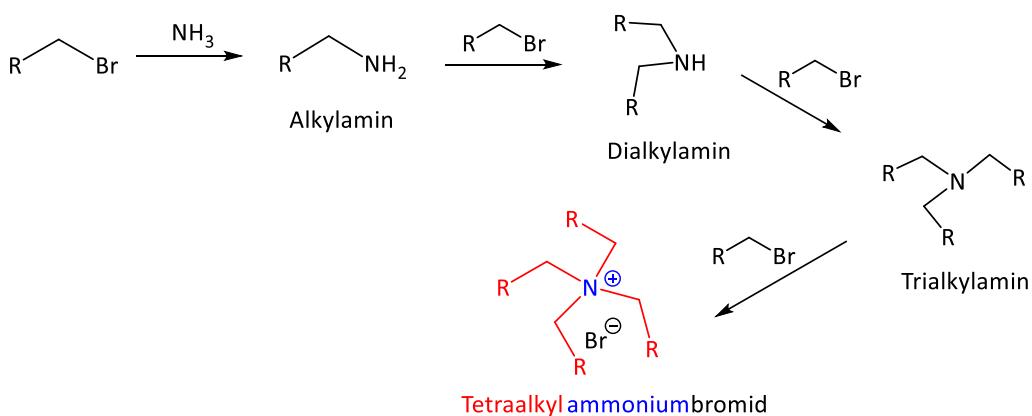


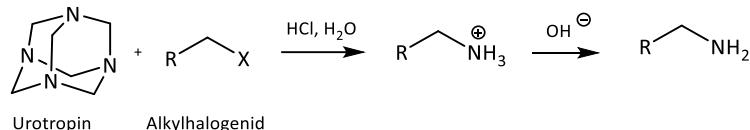
Abbildung 103: Aminsynthese mit Überalkylierung.

Die unterschiedlich oft alkylierten Amine sind in ihrer Nukleophile ungefähr gleich. Jede weitere Alkylierung erhöht über den +I-Effekt der Alkylketten zwar die Elektronendichte und

Einführung in die Organische Chemie

die Nukleophilie am Stickstoff, bringt aber auch eine sterische Hinderung als abschwächenden Effekt in das Molekül ein. Selektive Synthesen zur Herstellung von primären Aminen wären die Delépine-Reaktion oder die Gabriel-Synthese.

Delépine Reaktion:



Gabriel Synthese:

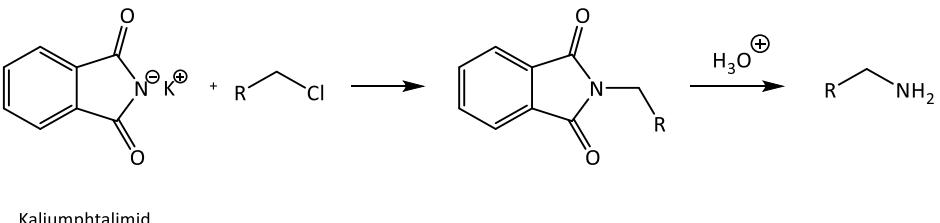


Abbildung 104: Delépine und Gabriel-Synthese von primären Aminen.

4.8.5. Nitrile

Nitrile werden durch Nukleophile Substitution mit Cyaniden als Nukleophil synthetisiert. Diese Reaktion wurde maßgeblich von Hermann Kolbe als die sog. Kolbe-Nitrilsynthese geprägt.

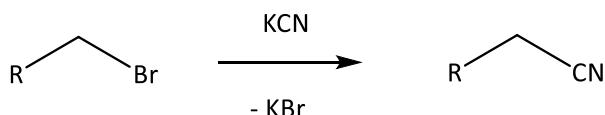


Abbildung 105: Kolbe-Nitrilsynthese

Andere Synthesen sind meistens industrielle Prozesse oder benötigen kompliziertere Reaktionsmechanismen, die über den Umfang dieses Skriptes hinausgehen. An dieser Stelle sollen nur die Hydrocyanierung von Olefinen mit Blausäure und die Ammonoxidation von Olefinen mit Sauerstoff und Ammoniak erwähnt werden.

4.9. Unreaktive Stoffklassen

Auf den ersten Blick erscheinen alle Substanzen mit Fluchtgruppen (Halogenide etc) als potentielle Edukte für S_N Reaktionen. Man muss sich vor Augen halten, dass nur sp^3 -hybridisierte, polarisierte Kohlenstoffzentren als Angriffspunkt für Nukleophile dienen können. Welche Stoffklassen nicht per S_N Mechanismen reagieren können, soll in diesem Kapitel verdeutlicht werden.

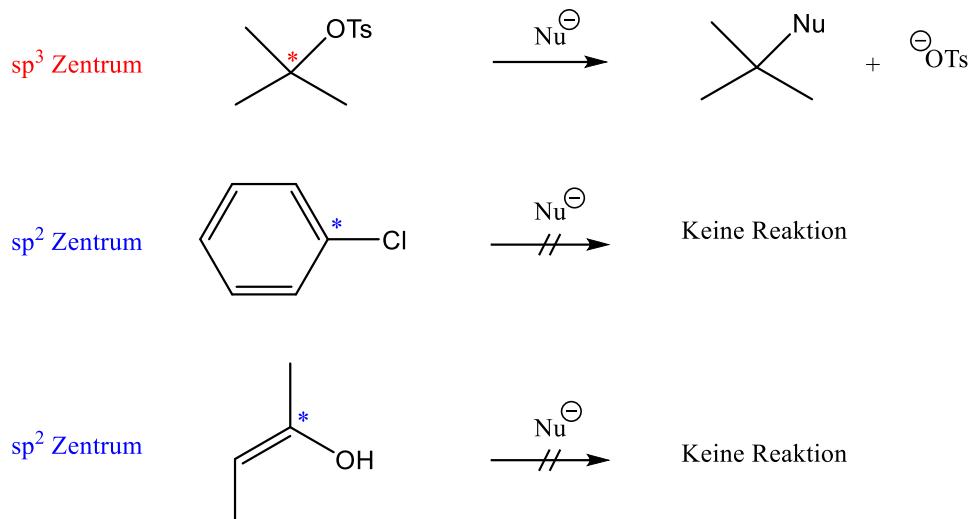


Abbildung 106: Vergleich von Alkanen und Olefinen/Aromaten.

Abbildung 106 zeigt, dass Aromaten und Olefine nicht mit Nukleophilen nach S_N Mechanismen reagieren können.

Die S_N1 kann nicht stattfinden, weil ein Carbeniumion mit nur zwei Resten erzeugt werden würde. Die Geometrie von Olefinen lässt das nicht zu. Eine S_N2 Reaktion benötigt für den nukleophilen Angriff ein sp^3 Zentrum, was an Olefinen/Aromaten nicht vorhanden ist.

Ein Sonderfall sind verbrückte Alkane mit potentiellen Fluchtgruppen an den Brückenköpfen (Verbrückungsstellen). Das Austreten einer Fluchtgruppe würde ein Carbeniumion erzeugen, dessen Geometrie durch die anderen Bindungen im Bicyclus nicht möglich ist. Ein solches Carbeniumion hätte soviel Energie, dass es schlichtweg nicht durch Energiezufuhr erreichbar ist. Ebenso wenig kann der Übergangszustand einer S_N2 Reaktion nicht gebildet werden, da die Sterik des Ringgerüstes das verhindert. Man nennt den Umstand, dass an Brückenköpfen keine S_N Reaktionen stattfinden können die „Bredt-Regel“. An anderen Stellen des Bicyclus sind S_N Reaktionen aber durchaus möglich.

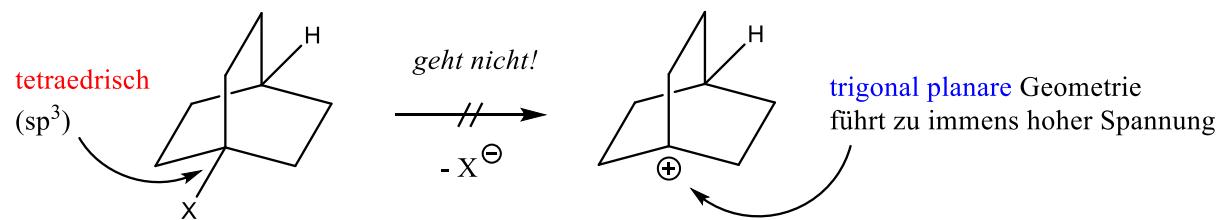


Abbildung 107: Theoretischer Fluchtgruppenaustritt aus Bicyclen.

4.10. Zusammenfassung

	Monomolekulare Subst. S _N 1	Bimolekulare Subst. S _N 2
Substrat	Tertiäres Substrat	Primäres Substrat
Lösungsmittel	Polar, protisch	Unpolar / polar, aprotisch
Fluchtgruppe	Gute Fluchtgruppe	Mittlere/schlechte Fluchtgruppe
Kinetik	1te Ordnung	2te Ordnung
Nukleophil	Schwaches Nukleophil	Starkes Nukleophil
Intermediat	Isolierbares Carbeniumion	Theoretischer Übergangszustand
Geometrie des Intermediats	Trigonal planar	Trigonal bipyramidal
Stereochemie	Racemat	Inversion
Nebenreaktionen	Eliminierungen/Umlagerungen	Eliminierungen

Die Eliminierung als Nebenreaktion der beiden Substitutionsarten und als gewünschte Hauptreaktion wird im folgenden Kapitel genauer behandelt. Eine andere mögliche Nebenreaktion bei S_N1 Reaktionen sind Umlagerungen. Diesen liegt ein komplizierter Reaktionsmechanismus zu Grunde, der über dieses Skript hinausgeht, aber in der „Vorlesung zum Organisch-Chemischen Grundpraktikum“ behandelt wird. An dieser Stelle wird nur eine Beispielreaktion angeben und das Grundprinzip von Umlagerungsreaktionen angerissen.

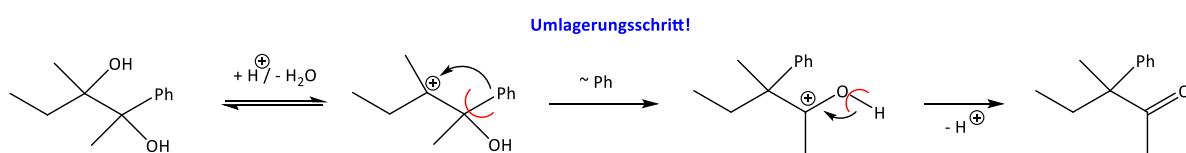


Abbildung 108: Beispiel einer Umlagerungsreaktion an 1,2-Diolen.

Bei Umlagerungen „wandert“ ein Kohlenstoffrest über ein konjugiertes p-Elektronensystem (oder zu einer direkt benachbarten, positiven Ladung) und knüpft dort eine neue Bindung. Dabei lagert sich der Rest mitsamt den Bindungselektronen um. Es entsteht aber **kein** Anion!

S_N1 Reaktionen sind mit Nachteilen behaftet, da sie mehrere Nebenreaktionen eingehen können, eine racemische Mischung an Stereoisomeren erzeugen und langsamer als S_N2 Reaktionen sind.

S_N2 Reaktionen haben nicht das Risiko einer Umlagerung (kein Carbeniumion), haben einen klaren Verlauf der Stereochemie (Inversion) und sind schneller als S_N2 Reaktionen (Kinetik 2ter Ordnung).

S_N2 Reaktionen sind der S_N1 Variante in der Syntheseplanung stets vorzuziehen!

5. Eliminierungen

5.1. Definitionen

Als *Eliminierungsreaktion* bezeichnet man das Abspalten zweier benachbarter Substituenten aus einem Molekül unter *Bildung einer Doppelbindung*.

Eliminierungen stellen die *Umkehrreaktion* der *elektrophilen Addition* an Doppelbindungen dar.

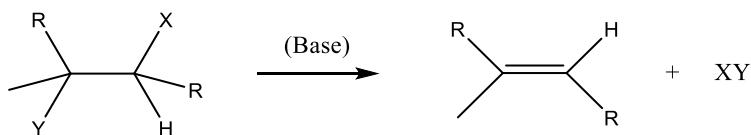


Abbildung 109: Allgemeine Reaktionsgleichung von Eliminierungsreaktionen.

Eliminierungen finden meist erst durch Einsatz hoher Temperaturen oder durch Einwirkung von Basen statt. An dieser Stelle wird klar, warum am Ende des vorhergegangen Kapitels Eliminierungen als Nebenreaktionen von S_N1 Reaktionen aufgeführt wurden. Beide Effekte, die Eliminierungen bevorzugen begünstigen in gewissen Maße Substitutionen (und umgekehrt). Im Laufe dieses Kapitels werden die Mechanismen von Eliminierungen und die Rolle der Base deutlich gemacht.

	Substitution	Eliminierung
Hitze	Austreten der Fluchtgruppe (S_N1)	Abspalten des Fluchtmoleküls
Base	Nukleophile sind oft basisch	Ermöglicht Abstraktion von H^+

5.2. Eliminierungstypen

Analog zu S_N -Reaktionen gibt es bei Eliminierungen zwei Typen, die monomolekulare (E1) und die bimolekulare Eliminierung (E2). Deren Ablauf ist zu großen Teilen analog zu S_N -Reaktionen (Abbildung 110 und Abbildung 111).

5.2.1. Monomolekulare Eliminierung – E1

Bei monomolekularen Eliminierungen tritt (wie bei der S_N1) im ersten Schritt eine Fluchtgruppe aus dem Molekül aus und es bildet sich ein Carbeniumion. Im Gegensatz zur S_N wird aber ein zum Carbeniumion α -ständiges (direkt benachbartes) Proton abgespalten. Dessen Bindungselektronen (rot) bilden eine neue π -Bindung zum sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff des Carbeniumions auf, wobei ein Olefin entsteht. Die Abstraktion kann von alleine geschehen oder (meist) durch eine Base erleichtert werden.

Wie ist der energetische Verlauf dieser Reaktion?

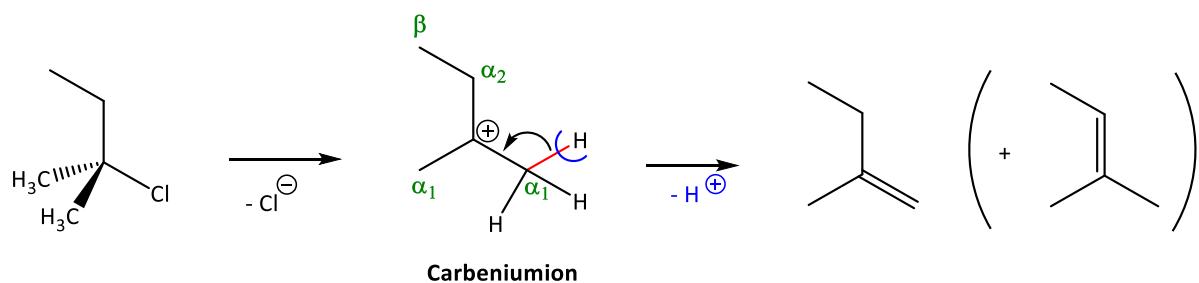


Abbildung 110: Ablauf der monomolekularen Eliminierung.

Da zwei unterschiedliche Protonen (die an Methylgruppen und Ethylgruppen) im 2-Chlor-2-methylbutan vorhanden sind, kann das abgespaltene Proton aus der α_1 oder der α_2 Stellung kommen. Aus diesem Grund ist ein Produktgemisch zu erwarten.

5.2.2. Bimolekulare Eliminierung – E2

E2 Reaktionen zeichnen sich durch einen simultanen Austritt der Fluchtgruppe und des Protons (bzw. der zweiten Fluchtgruppe) aus. Analog zur S_N2 wird ein Übergangszustand anstelle eines isolierbaren Intermediates durchlaufen (Maximum im Energiediagramm).

Dabei greift die Base an der Peripherie der Fluchtgruppe an und abstrahiert Protonen in α -Stellung. Auch E2- Reaktionen können ohne Basenzusatz ablaufen, sind aber bedeutend schneller in Anwesenheit einer Base. Abhängig davon an welcher Stelle das Edukt deprotoniert wird (blau/rot), können unterschiedliche Produkte entstehen (But-1-en (blau), bzw. But-2-en (rot) in Abbildung 111).

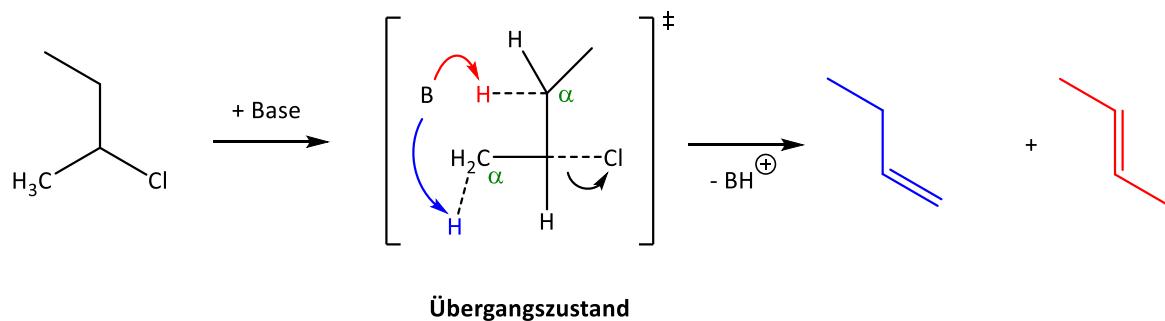


Abbildung 111: Ablauf der biomolekularen Eliminierung.

5.3. Reaktionsmechanismen der Eliminierungen

5.3.1. Monomolekulare Eliminierung – E1

Der Mechanismus der E1 ist in Abbildung 112 gezeigt. Die schlechte Hydroxid-Fluchtgruppe (*warum?*) wird durch eine Säure in ein Oxoniumion überführt, welches eine weitaus bessere Fluchtgruppe darstellt (Wasser wird abgespalten). Vom Carbeniumion ausgehend bildet sich durch Abspaltung eines Protons ein Alken.

OH- Gruppen können durch Protonierung (als Wasser) aus Molekülen eliminiert werden!

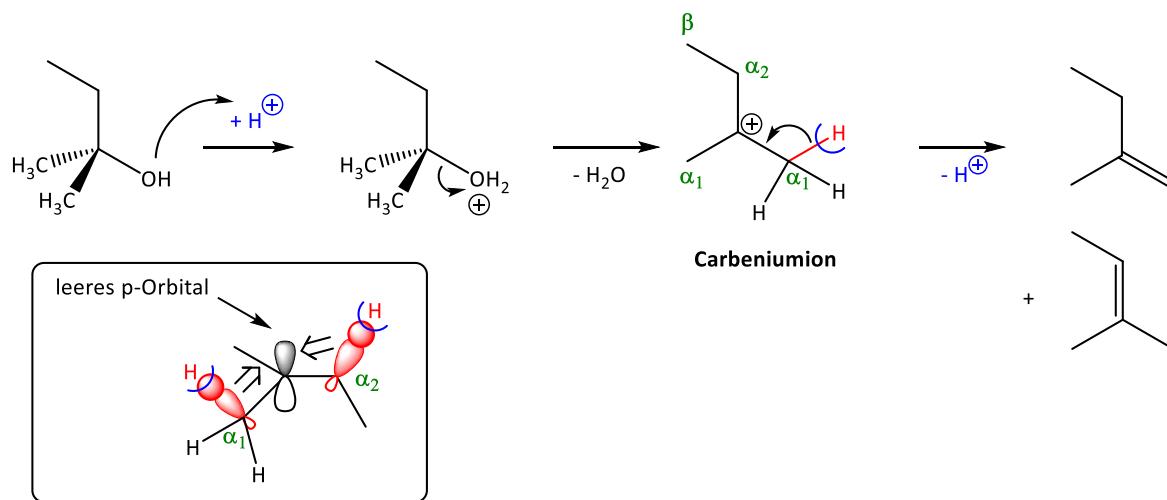


Abbildung 112: Mechanismus der E1 Reaktion anhand der säurekatalysierten Eliminierung eines *tertiären Alkohols*.

Interessant ist die Frage nach dem *bevorzugt abgespaltenen Proton*: Beide Protonen werden von sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen abstrahiert und die Acidität ist nur marginal unterschiedlich. Der einzige Unterschied liegt im entstandenen Produkt: In einem Fall entsteht ein Olefin mit drei Substituenten, im anderen eines mit zwei Alkylresten.

Da Olefine mit vielen Alkylresten stabiler als weniger substituierte Olefine sind, ist die Zuordnung von Haupt- und Nebenprodukt eindeutig. Der Grund für die unterschiedlichen Stabilitäten liegt in der energetischen Absenkung der π -Bindung. Die C-H-Bindungen der Alkylreste bauen Molekülorbitale mit dem LUMO (π^* -Orbital) der Doppelbindung auf und senken dieses energetisch ab (Hyperkonjugation, d.h. partielle Delokalisierung der Elektronen, was eine Absenkung der Orbitalenergien bewirkt). Außerdem ist der Abstand der Alkylsubstituenten erhöht. Für die Eliminierung von Bromid aus 2-Brombutan wurden folgende Mengenverhältnisse gefunden.

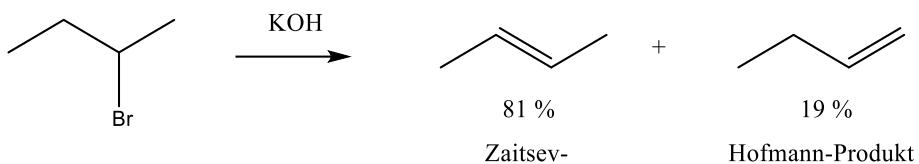


Abbildung 113: Eliminierung von Bromid aus 2-Brombutan mit Hofmann und Zaitsev-Produkt.

Das Eliminierungsprodukt mit der höher substituierten Doppelbindung wird Zaitsev (Zaitseff, Saytzeff, Saytzev, man findet viele Schreibweisen) – Produkt genannt. Das weniger substituierte Olefin bezeichnet man als Hofmann-Produkt (die beiden Bezeichnungen sind historisch bedingt). Als Eliminierungen bekannt wurden, konnten beide Chemiker Reaktionen präsentieren, in denen die von Ihnen postulierte Reaktionsrichtung als Hauptprodukt auftrat. Dass beide Recht hatten ging in den meist hitzigen Debatten lange Zeit unter.

Unter welchen Bedingungen die jeweiligen Produkte die Hauptkomponente darstellen, wird durch die Intermediate/Übergangszustände bestimmt. Dabei beeinflussen dieselben Lösungsmittel/Substrate etc die E1 positiv, wie es auch für S_N1 Reaktionen der Fall ist.

Bei **E1 Reaktionen** entsteht für gewöhnlich das **Zaitsev-Produkt** (höher subst. Doppelbindung) als Hauptprodukt!

E1 Reaktionen werden positiv von Bedingungen beeinflusst, die das Carbeniumion stabilisieren:

- Polare, protische Lösungsmittel
- Hohe Temperaturen
- Tertiäre Substrate, R₃C-X

Im Allgemeinen hat eine höhere Temperatur mehr Eliminierungsprodukt zur Folge (im Vergleich zur Substitution).

5.3.2. Bimolekulare Eliminierung – E2

Der Mechanismus der E2 verläuft ähnlich dem der S_N2. In beiden Fällen wird ein Übergangszustand durchlaufen, ohne dass ein isolierbares Intermediat entsteht. In Abbildung 114 ist die Eliminierung von Chlor aus 2-Chlor-3-cyclopropylpropan gezeigt. Initiiert wird die Reaktion durch die Annäherung eines Hydroxidions an das Wasserstoffatom in α -Stellung zur Fluchtgruppe (Chlorid). Der Übergangszustand zeichnet sich durch die Abspaltung eines Chloridions, die Bildung einer π -Bindung und die Abstraktion eines Protons aus. Diese drei Schritte laufen **gleichzeitig** ab. Ein Übergangszustand mit Ladungen existiert nicht!

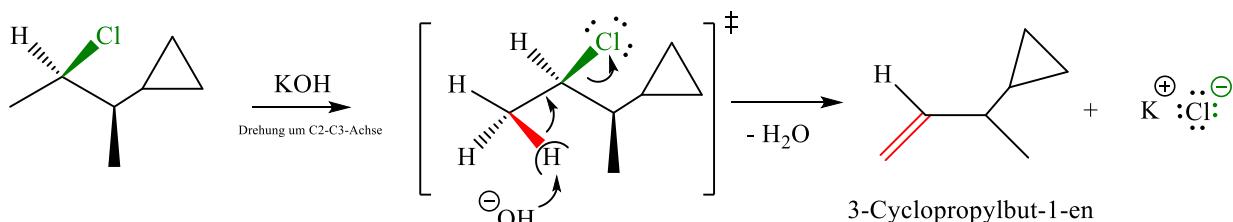


Abbildung 114: Mechanismus der E2 Reaktion am Beispiel von 2-Chlor-3-cyclopropylbutan.

Der Übergangszustand benötigt an dieser Stelle weitere Erläuterung. In Abbildung 115 sind die ablaufenden Teilschritte an einem anderen Beispiel genauer wiedergegeben. Vor dem Übergangszustand reagiert das Konformer des Moleküls, in dem die beiden brechenden Bindungen **antiparallel zueinander** stehen. Der energetisch höchste (instabilste) Punkt im Reaktionsverlauf ist der Zeitpunkt, zu dem beide Bindungen bis kurz vor der Dissoziation gestreckt sind („Während des ÜZ“). Sobald das Chloridion und das Proton das Molekül verlassen haben, liegen ein leeres p-Orbital (alte C-Cl-Bindung) und ein gefülltes p-Orbital (alte C-H-Bindung) vor. Diese Orbitale bilden sofort eine π -Bindung aus.

Da für die Bildung der Doppelbindung die p-Orbitale parallel stehen müssen (sonst keine Überlappung), ist es von großer Wichtigkeit, dass vor dem ÜZ die beiden intakten σ -Bindungen parallel zueinander stehen müssen. Wäre durch eine Spannung im Molekül o.ä. die parallele Stellung nicht möglich, würde die Eliminierung schlecht oder gar nicht ablaufen.

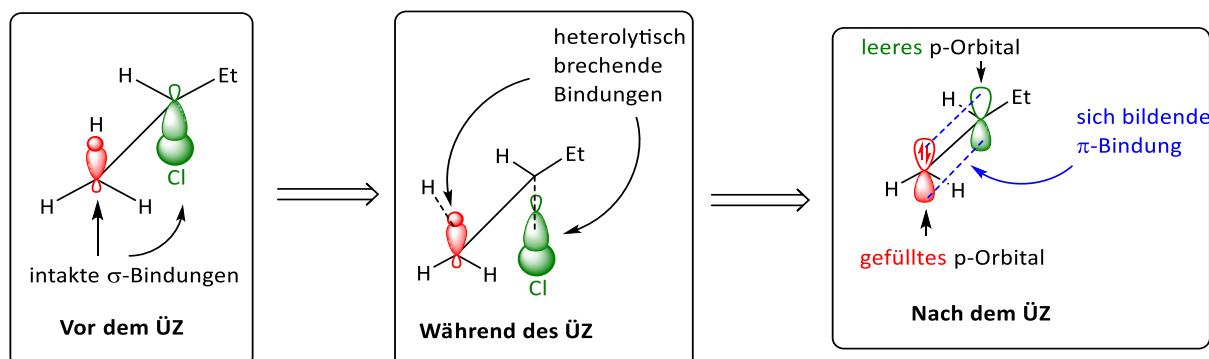
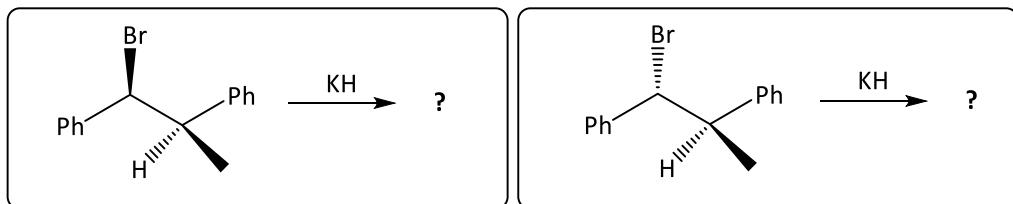


Abbildung 115: Detaillierte Beschreibung der Vorgänge vor/im/nach dem Übergangszustand während E2 Reaktionen.

Für die Betrachtung der E2 Reaktion wird oft die Sägebock- oder die Newmanprojektion benutzt, da man so besser die Stellung der Substituenten zueinander deutlich machen kann. An folgendem Beispiel (Abbildung 116) soll klar werden, warum es bei E2 Eliminierungen wichtig sein kann die Sägebockprojektion zu verwenden:



Beispiel:

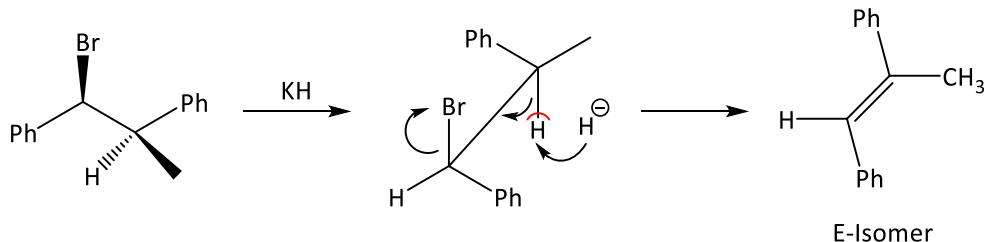


Abbildung 116: Einfluss der Stereochemie des Eduktes auf die Stereochemie des Olefins.

Wie weiter oben erwähnt müssen die zu eliminierenden Atome und deren Bindungen **anti-periplanar** (entgegengesetzt-parallel) stehen. Da die absolute Stereochemie durch die Methylgruppe vorgegeben ist, müssen die beiden Phenylsubstituenten und die Methylgruppe eine klar definierte Stellung zueinander einnehmen damit die Eliminierung von stattfindet. Dadurch kann nur das E-Isomer des Olefins entstehen. Überträgt man die Überlegungen auf das zweite Eduktmolekül (umgekehrte Stereochemie am C2), erhält man das Z-Isomer als Produkt der Reaktion.

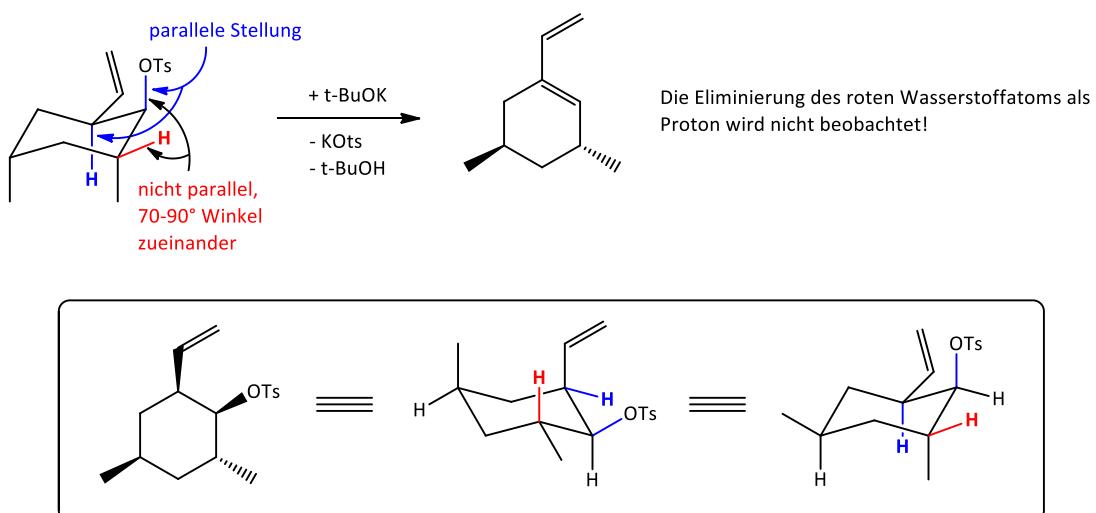


Abbildung 117: Eliminierungen aus substituierten Cyclohexanen.

Die Stereochemie des Eduktes ist aber nicht nur bei rotierbaren C-C-Bindungen in offenkettigen, aliphatischen Verbindungen von Bedeutung. Findet die E2 in einer cyclischen Verbindung statt, ist keine Rotation möglich und man betrachtet die Sesselform der Verbindung (Abbildung 117) um das Produkt vorherzusagen. Das Tosylat ist die Fluchtgruppe und kann entweder mit dem blauen (in Nachbarschaft zur Vinylgruppe) oder mit dem roten Wasserstoffatom (neben der Methylgruppe) zusammen eliminiert werden.

In beiden Sesselkonformeren können die C-OTs und die rote C-H Bindung nicht in eine anti-periplanare Position gebracht werden. Die blaue C-H-Bindung ist im rechten Sesselkonformer aber in dieser Stellung zur Fluchtgruppe und kann dementsprechend eliminiert werden.

Zurück zum vorherigen Beispiel (Abbildung 114: Mechanismus der E2 Reaktion am Beispiel von 2-Chlor-3-cyclopropylbutan. Zu allerletzt muss geklärt werden, warum das terminale Proton an der Methylgruppe und nicht das Proton in Nachbarschaft zum Cyclopropylrest abstrahiert wurde. In E1 Reaktionen entsteht bevorzugt das höher substituierte, stabilere Alken, warum führt die E2 aber zum weniger stabilen, weniger substituierten Alken (i.e. Hofmann Produkt)? Der Grund liegt im Übergangszustand, genauer gesagt in der Deprotonierung:

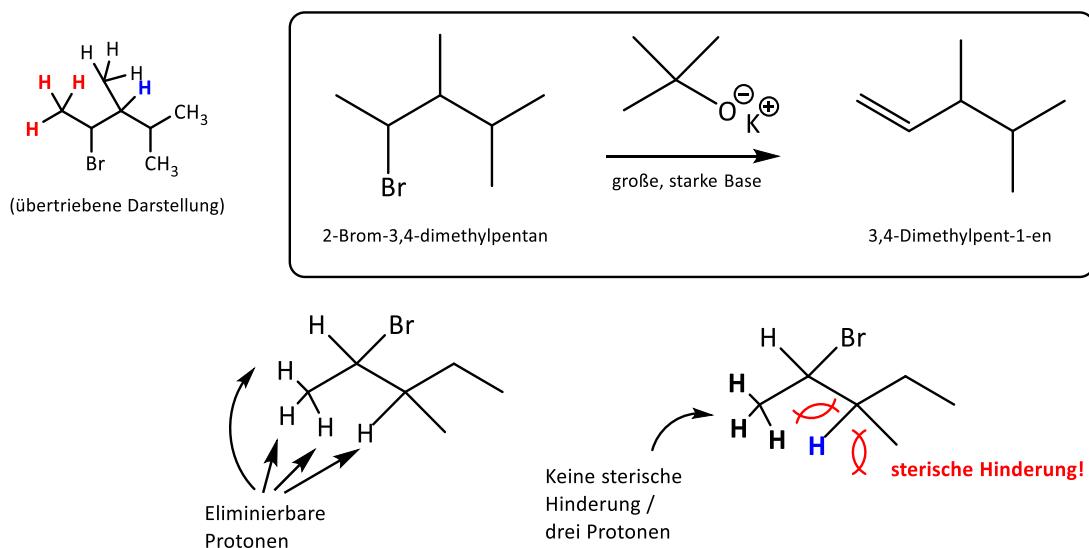


Abbildung 118: Einfluss sterischer Hinderungen auf die E2.

Für das terminale Alken stehen im obigen Beispiel drei Protonen zur Verfügung. Das thermodynamisch günstigere Produkt (höher substituiertes Alken) kann nur durch Abstraktion eines einzelnen Protons erzeugt werden. Allein aus statistischen Betrachtungen heraus ist das Hofmann- Produkt bevorzugt.

Der Haupteinfluss wird aber durch die Base selber ausgeübt. In Abbildung 118 wurde Kalium-*tert*-butanolat (*t*-BuOK) verwendet, eine starke, große Base, deren basisches Zentrum von drei Methylgruppen räumlich abgeschirmt wird. Ein Angriff auf Positionen im Molekül, die selbst räumlich abgeschirmt sind, ist erschwert, weil die Elektronenwolken der Base und des

Einführung in die Organische Chemie

Moleküls sich abstoßen. Eine große Base erreicht die terminalen Protonen einer Methylgruppe (wie im Beispiel) sehr viel leichter und wird daher an dieser Stelle deprotonieren.

Der Grund für das Entstehen einer terminalen Doppelbindung bei E2 Reaktionen ist daher die sterische Abschirmung von Protonen. Man spricht in diesem Fall von einer *kinetisch kontrollierten* Reaktion. Beim Gegenteil, den thermodynamisch kontrollierten Reaktionen, entsteht das energetisch günstigere Produkt.

Thermodynamisch kontrolliert

Kinetisch kontrolliert

Energetisch tiefer liegendes Molekül entsteht. Reaktionsweg mit der niedrigeren Aktivierungsenergie wird beschritten.

Unter Verwendung einer großen Base wird der Reaktionsweg bevorzugt auftreten, bei dem die Abstössungen minimal sind. Dieser Weg ist im Allgemeinen der des „geringsten Widerstandes“ und somit der Pfad mit der niedrigsten Aktivierungsenergie.

E2 Reaktionen werden positiv von Konditionen beeinflusst, die den Übergangszustand erleichtern/stabilisieren:

- Polare, aprotische oder unpolare Lösungsmittel
- Hohe Temperaturen
- Primäre Substrate, $R-CH_2-X$
- Schlechte Fluchtgruppen
- Starke, große Basen.

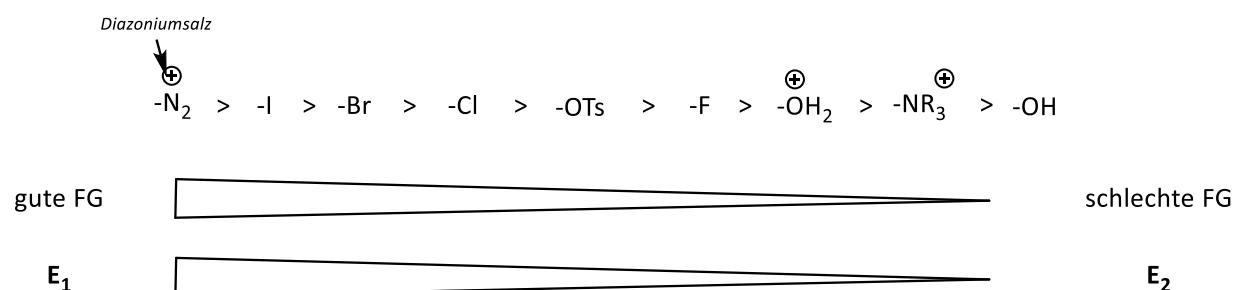
Im Allgemeinen hat eine höhere Temperatur mehr Eliminierungsprodukt zur Folge (im Vergleich zur Substitution).

Bei E2 Reaktionen entsteht bevorzugt das **Hofmann-Produkt**, also das Alken mit der niedrigeren Anzahl an Alkyl-Resten an den beiden C-Atomen der Doppelbindung.

Abschließend ist zu bimolekularen Eliminierungen zu sagen:

5.3.3. Einfluss der Fluchtgruppen auf den Eliminierungsmechanismus

Die Fluchtgruppe spielt, wie bei Substitutionsreaktionen, eine entscheidende Rolle bei Eliminierungen. Dabei übt diese im Allgemeinen einen Einfluss auf die Intermediate/Übergangszustände aus. Damit ein Carbeniumion entstehen kann, muss die Fluchtgruppe das Edukt gut verlassen können (schwache C-FG-Bindung = gute Fluchtgruppe). Falls die Fluchtgruppe eine zu stabile Bindung zum Kohlenstoff ausbildet oder als Anion (Molekül) wenig stabil wäre, ist der Bindungsbruch unwahrscheinlich. In diesem Fall bildet sich kein Carbeniumion und die Reaktion verläuft (wenn überhaupt) über einen Übergangszustand (E2).



Diazoniumsalze ($R-N_2^+$) sind die besten Fluchtgruppen, da Stickstoff das Molekül verlässt. Die Fluchtgruppeneigenschaften der Halogenide korrelieren mit ihrer Pearson-Härte. Hydroxylgruppen und quaternäre Ammoniumsalze ($-NR_3^+$) gehören zu den schlechtesten Fluchtgruppen.

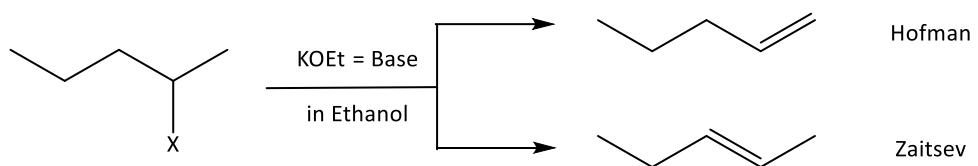


Tabelle 6: Einfluss der Fluchtgrupp auf das Eliminierungsprodukt.

%	F	Cl	Br	I
Zaitsev	17	64	75	80
Hofmann	83	36	25	20

5.3.4. Einfluss der Basen auf den Eliminierungsmechanismus

Die Eigenschaften der eingesetzten Base haben einen großen Einfluss auf den Eliminierungsmechanismus. Dabei spielen zwei Faktoren eine Rolle: Die Basizität und die Größe der Base. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) ist eine nicht nukleophile „große“ Base, die oft bei Eliminierungsreaktionen eingesetzt wird und oft „Superbase“ (pK_{aH} ca. 12) bezeichnet wird.

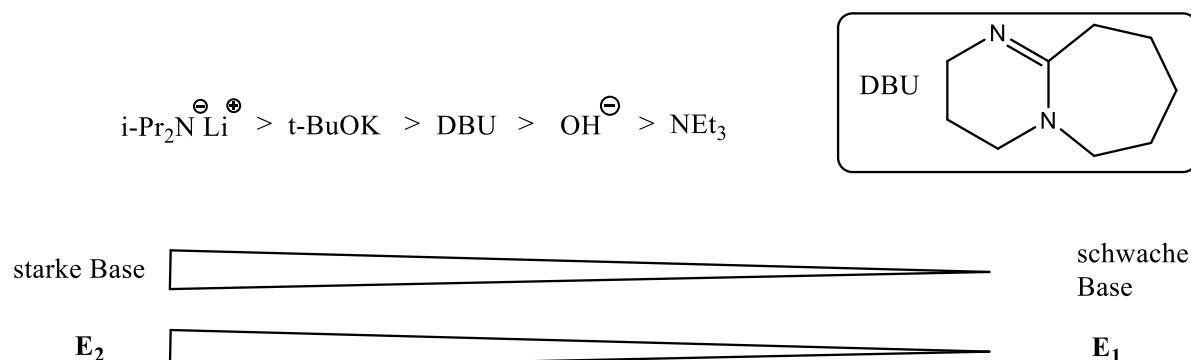


Abbildung 119: Einfluss der Basizität auf den Eliminierungsmechanismus.

Im Allgemeinen steigt der Anteil an E_2 und somit an Hofmann Produkt, je stärker die Base ist. Verstanden werden kann dieser Trend, wenn man sich vor Augen hält, an welcher Art Molekül die Base angreift. Im Fall E_1 wird in direkter Nachbarschaft zum Carbeniumion deprotoniert, die C-H-Bindung ist daher elektronenarm und schwach (da durch Bildung der Doppelbindung die ungünstige Situation (positive Ladung) am Nachbaratom entfernt werden kann). Eine schwache (schwächere) Base genügt daher für E_1 Reaktionen. Bei bimolekularen Eliminierungen (E_2) wird ein neutrales Molekül deprotoniert, weswegen in diesem Fall eine höhere Basizität notwendig ist.

Die Größe der Base und deren Einfluss auf die Reaktion ist in Tabelle 7 gezeigt. Mit zunehmender Größe der Alkoholatbase von Ethanolat über Isopropanolat zu *tert*-Butanolat steigt der Anteil an Hofmannprodukt. Der Grund für diesen Effekt ist in Abbildung 118 am Mechanismus erklärt.

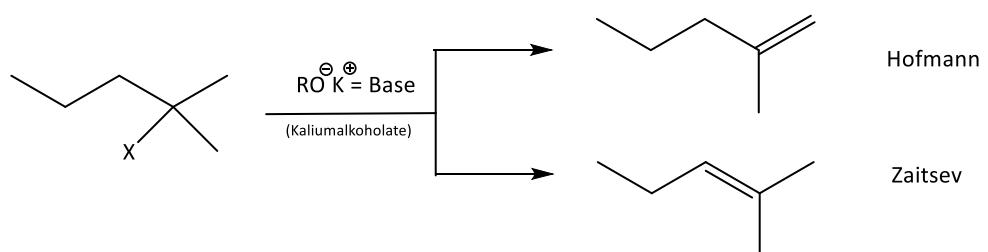
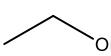
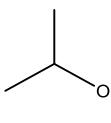
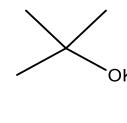


Tabelle 7: Einfluss der Basengröße auf die Eliminierung.

%			
Z	60	27	10
H	40	73	90

5.4. Dehydratisierung – Eliminierungen aus Alkoholen

Alkohole spalten bei entsprechenden Bedingungen unter Bildung von Olefinen Wasser ab. Der Mechanismus ist bereits in (Abbildung 112: Mechanismus der E1 Reaktion anhand der säurekatalysierten Eliminierung eines tertiären Alkohols. gezeigt worden. Da Hydroxygruppen aber zu den schlechtesten Fluchtgruppen gehören, sind die Bedingungen oft harsch und für labile Moleküle ungeeignet.

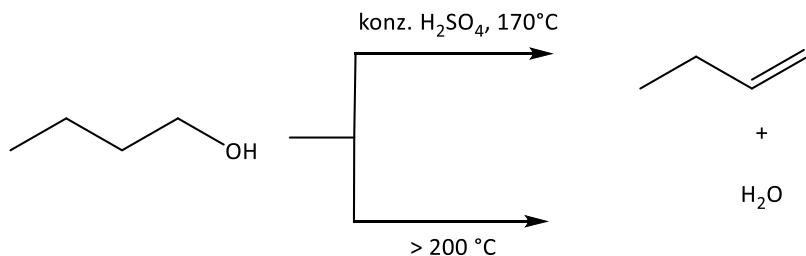


Abbildung 120: Eliminierungen als primären Alkoholen.

Dehydratisierungen können erleichtert werden, indem man wasserentziehenden Mittel zusetzt (konz. Schwefelsäure, H_3PO_4) oder die Hydroxylgruppe aktiviert und in eine gute Fluchtgruppe überführt. Möglichkeiten zur Aktivierung basieren meist darauf, dass Elektronendichte aus der C-O-Bindung durch eine (Lewis-) Säure entzogen wird.

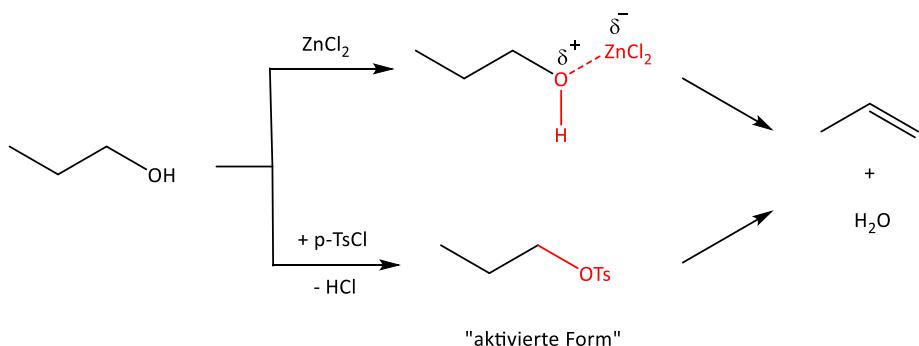


Abbildung 121: Aktivierungsmöglichkeiten für die Eliminierung aus Alkoholen

Unmodifizierte Alkohole sind oft nicht per E2 zu dehydratisieren, da der Einsatz einer starken Base dazu führt, dass der Alkohol deprotoniert wird. Das entstehende Alkoholat ist nicht mehr zur Eliminierung befähigt. Die Reaktivität steigt bei E1 Reaktionen erwartungsgemäß mit der Anzahl der Alkylketten am C-OH Kohlenstoffatom.

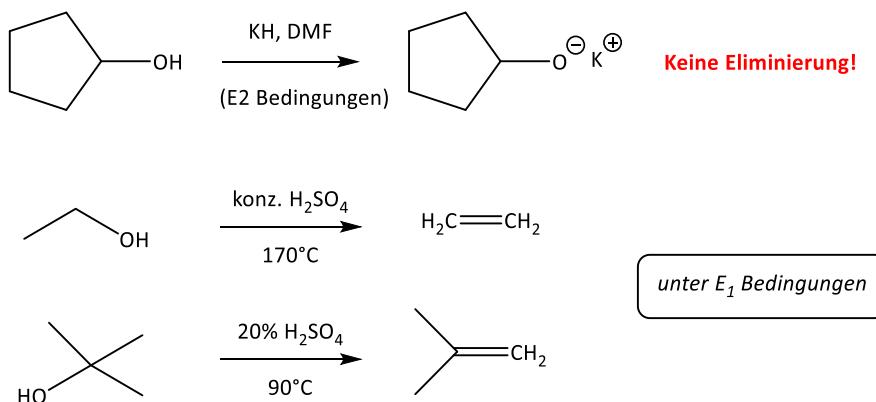


Abbildung 122: E2 aus unaktivierten Alkoholen und Reaktivitätsunterschiede bei E₁ Bedingungen

5.5. Eliminierungen aus Alkylhalogeniden

Die Eliminierung von Halogenwasserstoffen aus den Alkylhalogeniden hat im Labor praktisch keine Bedeutung. Für die Bildung von Olefinen gibt es mildere Methoden und die selektive Einführung eines Halogensubstituenten ist -wenn überhaupt- nur in Sonderfällen möglich. In der Industrie können Alkylhalogenide aber in entsprechenden Anlagen bei hohen Temperaturen zu den Olefinen umgesetzt und die Produktgemische destillativ aufgetrennt werden.

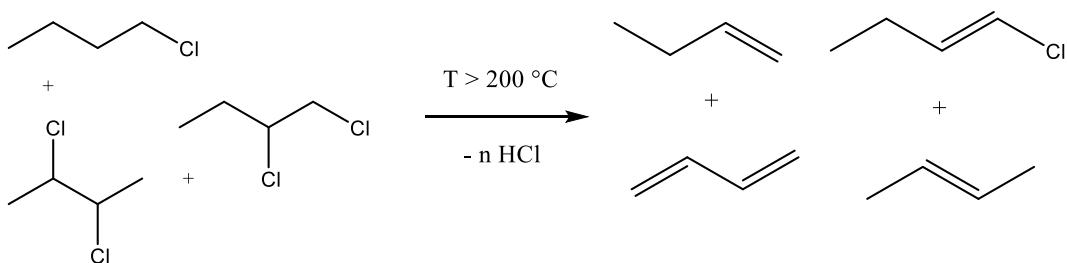


Abbildung 123: Eliminierung von Chlorwasserstoff aus einem Alkylchloridgemisch.

5.6. Monomolekulare Eliminierung „conjugated base“ – E1cB

Die E1cB ist ein Sonderfall der monomolekularen Eliminierung, der „umgekehrt“ zur E1 abläuft. Anstelle der E1-Reihenfolge (Fluchtgruppe verlässt das Molekül \rightarrow Deprotonierung \rightarrow Bildung der C=C) tritt bei der E1cB zuerst die Deprotonierung auf, woraufhin ein Carbanion entsteht. Dieser Mechanismus wird nur unter Einwirkung einer starken Base und bei sehr aciden C-H-Bindungen beobachtet.

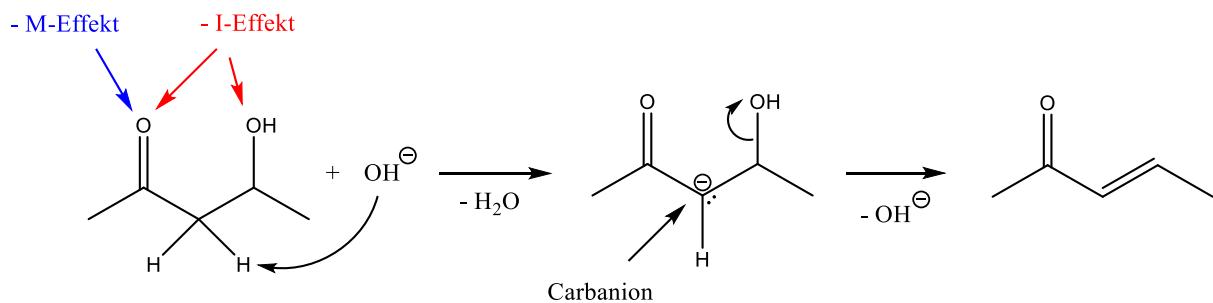


Abbildung 124: Mechanismus der E1cB.

Die E1cB erhält ihren Namen von der Tatsache, dass das Olefin aus einem Carbanion gebildet wird, also der konjuguierten Base der Eduktverbindung.

5.7. Zusammenfassung

	Monomol. Eliminierung E1	Bimol. Eliminierung E2
Substrat	Tertiäres Substrat	Primäres Substrat
Produkt	Zaitsev, hoch substituierte Doppelbindung	Hofmann, wenig substituierte DB
Lösungsmittel	Polar, protisch	Unpolar / polar, aprotisch
Fluchtgruppe	Gute Fluchtgruppe	Mittlere/schlechte Fluchtgruppe
Kinetik	1te Ordnung	2te Ordnung
Base	Schwache, kleine Base	Große, starke Base
Intermediat	Isolierbares Carbeniumion	Theoretischer Übergangszustand
Angriff der Base	In α -Stellung zum Carbeniumion	In α -Stellung zur Fluchtgruppe
Orientierung der Fluchtgruppe zur C-H-Bindung	Keine Präferenz	Anti-periplanare Orientierung
Nebenreaktionen	S_N1 /Umlagerungen	S_N2

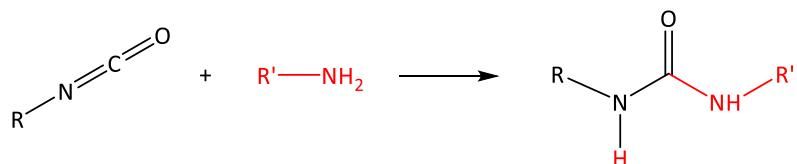
6. Addition an Doppelbindungen

6.1. Definitionen

Unter einer *Additionsreaktion* versteht man die *Verknüpfung von mindestens einem Molekül mit einer anderen Verbindung, ohne dass bei der Reaktion ein neues Molekül das Additionsprodukt verlässt*.

Unter einer *elektrophilen Addition (A_E)* versteht man im Allgemeinen eine Additionsreaktion, bei der ein elektronenarmes Elektrophil an eine π -Bindung eines Alkens addiert.

(Nukleophile) Additionsreaktion:



Elektrophile Addition an eine Doppelbindung:

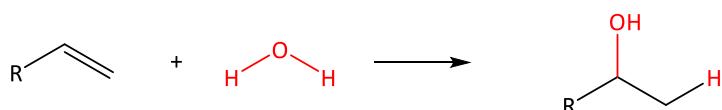


Abbildung 125: Beispiele für unterschiedliche Additionsreaktionen.

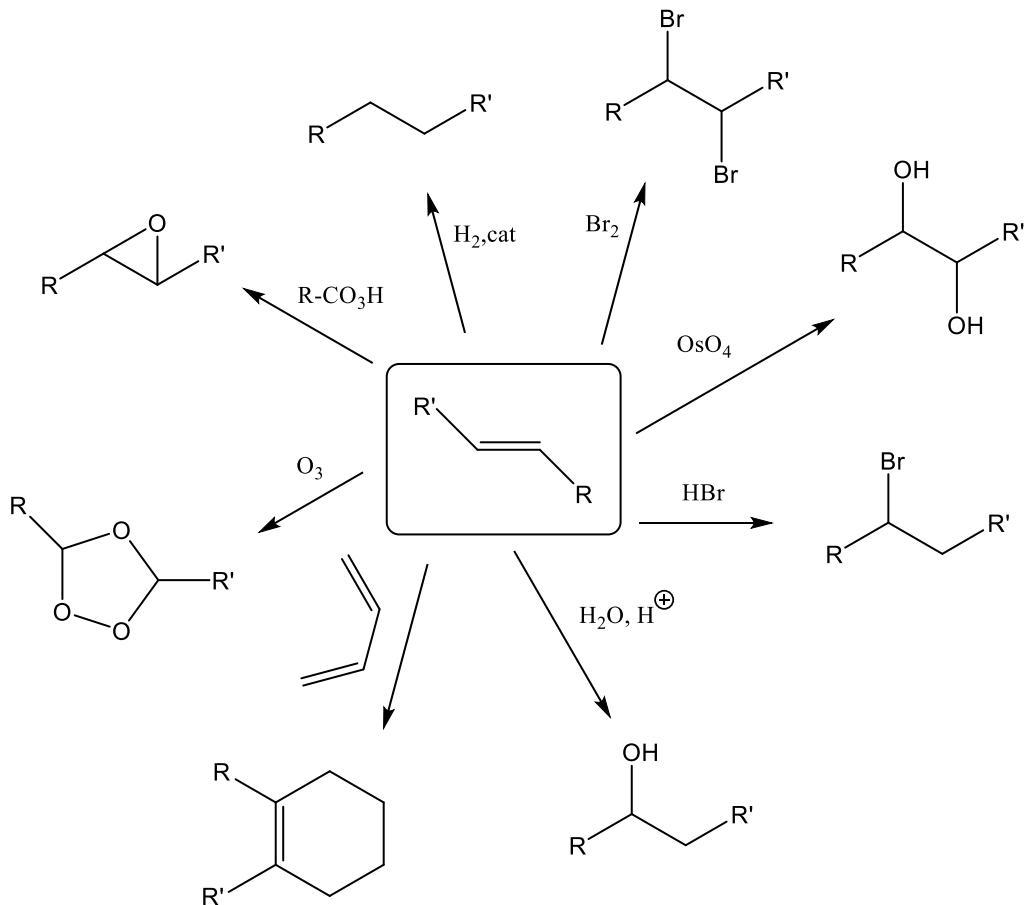


Abbildung 126: Beispiele für Reaktionen an Doppelbindungen.

6.2. Elektrophile Additionen -- A_E

6.2.1. Allgemeines und Mechanismus

Elektrophile Additionen, A_E , sind Reaktionen bei denen ein Molekül ohne Abspaltungsprodukt an ein Olefin addiert. Die Auswahl an möglichen Reagenzien ist hoch, doch müssen entsprechende Anforderungen erfüllt werden. In Abbildung 126 sind einige Beispiele für Reaktionen von und an Olefinen gezeigt, die im Weiteren erläutert werden.

Die Bezeichnung „Elektrophile Addition“ gibt bereits Auskunft darüber, was das zu addierende Reagenz ausmachen muss. Da A_E Reaktionen ionischer Natur sind, muss das Elektrophil eine **polarisierte oder polarisierbare Bindung** besitzen. Das heißt: Heteroatomare Bindungen mit hohem Dipolcharakter und homoatomare Bindungen Elemente tiefer Perioden (3+) sind zu A_E Reaktionen befähigt. *Beachte: Der Name A_E darf nicht verwechselt werden mit der Richtung der Elektronenbewegung! Jede Reaktion hat ein Elektrophil und ein Nukleophil. Bei der A_E von Brom an Doppelbindungen (siehe unten) ist Brom das Elektrophil (es addiert) und die C=C das Nukleophil. In Reaktionsmechanismen schreibt man immer Pfeile in Richtung der Elektronenbewegung (also vom Nukleophil zum Elektrophil).*

Am Beispiel der Addition von Brom soll erklärt werden, was „polarisierbar“ bedeutet. Gibt man flüssiges, braunrotes Brom, Br_2 , auf eine farblose Lösung eines Alkens, färbt der Tropfen für den Bruchteil einer Sekunde die Lösung ein. Sehr schnell entfärbt sich das Gemisch wieder, die dabei ablaufende Reaktion ist in Abbildung 127 gezeigt und ist eine typische Nachweisreaktion für ungesättigte Verbindungen.

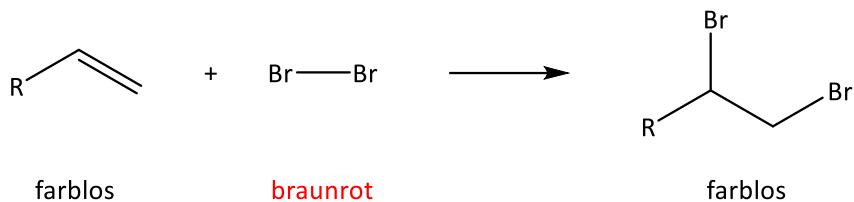


Abbildung 127: Addition von Brom an einer terminalen Doppelbindung.

Wie eine ionische Reaktion ablaufen kann, obwohl keiner der Reaktionspartner geladen ist, wird durch den Mechanismus in der folgenden Abbildung deutlich. Im ersten Schritt wird die Bindung des Brommoleküls heterolytisch gespalten. Ermöglicht wird der Bindungsbruch durch eine Wechselwirkung des π -Orbitals des Alkens mit dem σ^* -Orbital des Brommoleküls. Das besetzte π -Orbital wirkt hier also als Nukleophil und schiebt Elektronen in das antibindende σ^* -Orbital des Broms (das leer ist). Wird jedoch ein antibindendes Orbital mit Elektronendichte „beladen“, schwächt dies die σ -Bindung (hier die Br-Br-Bindung). Ein Bromkation bildet sich auf einer Position zwischen den Kohlenstoffatomen der ehemaligen π -Bindung (wird ermöglicht durch freie Elektronenpaare am Brom): es entsteht ein Bromoniumion (Dreiring). Dieses gespannte Kation kann nun durch andere Nukleophile angegriffen und geöffnet werden. Das verbleibende Bromidion (Br^-) greift das C-Atom mit der größten positiven Teilladung an, was zur Bildung des 1,2-Dibromids (auch vicinales Dibromid genannt) führt. Alkine durchlaufen denselben Mechanismus (siehe später).

Beachte: Falls im Reaktionsgemisch noch andere Nukleophile vorhanden sind, kann es hier zu Konkurrenzreaktionen führen, z.B. Wasser (Hydrine).

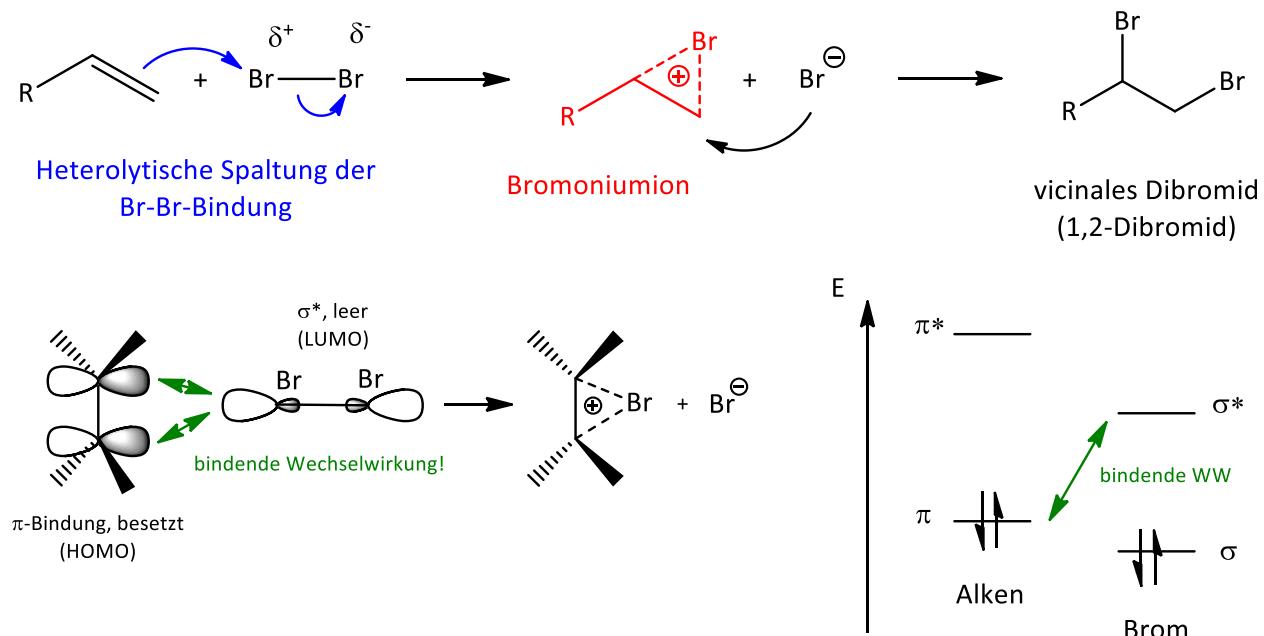


Abbildung 128: Mechanismus der Addition von Brom an eine Doppelbindung.

Alkene/Alkine können durch Wechselwirkung mit *antibindenden Orbitalen* homomolekulare Bindungen polarisieren und spalten.

Ist die Bindung des Reaktionspartners bereits polar, wird die Abspaltung des positiven Bindungspartners zunehmend ionischer Natur anstatt orbitalkontrolliert.

In Elektrophilen Additionen reagieren Alkene/Alkine als *Nukleophile*.

6.2.2. Unsymmetrische Addition an Doppelbindung

Die Addition von Brom (und anderen homomolekularen Teilchen) an Alkene lässt, unter Vernachlässigung der Stereochemie (dazu später), nur ein Produkt zu, da an beiden Kohlenstoffatomen jeweils dasselbe Molekül addiert. Was für Reaktionen und Angriffspositionen sind zu erwarten, wenn das Elektrophil aus zwei unterschiedlichen Atomen/Molekülen (z.B HCl, HBr) besteht?

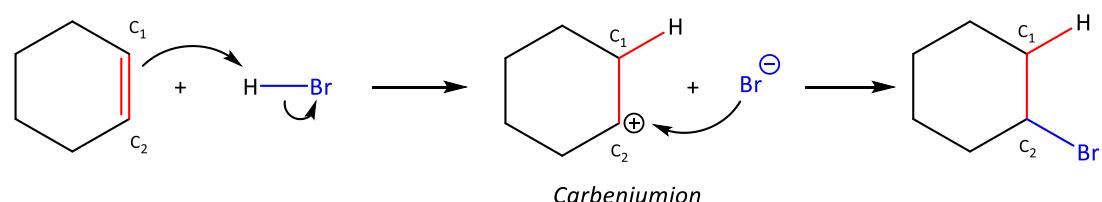


Abbildung 129: Addition von HBr an Cyclohexen.

Die Addition von Bromwasserstoff an Cyclohexen verläuft ähnlich zur Addition von Brom. Zuerst wird der positivere Bindungspartner nukleophil vom Alken angegriffen und über die (ehemaligen) Elektronen der π -Bindung am C₁ gebunden. Im Unterschied zur Bromierung wird hier kein Dreiring (Bromoniumion) gebildet, da ein Proton keine freien Elektronenpaare hat; sondern es bildet sich ein Carbeniumion am C₂. Da Cyclohexen aber symmetrisch ist, ist das Produkt auf bei einer Additionsreihenfolge von C₂ (Proton) \rightarrow C₁ (Bromid) immer 1-Bromcyclohexan. Bei unsymmetrischen Substraten wird die Reaktion komplizierter.

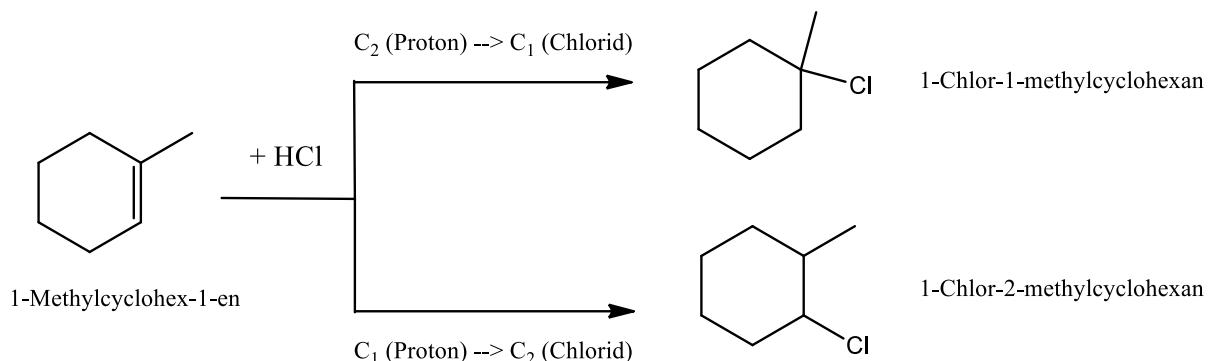


Abbildung 130: E_A an unsymmetrischen Alkenen.

Es können in der Theorie zwei Produkte erhalten werden, da das Carbeniumion an zwei Stellen (C₁ oder C₂) entstehen kann. Welches Produkt entsteht, hängt wie bei S_N/Eliminierungsreaktionen von der Stabilität des Intermediates ab. Im obigen Beispiel können im ersten Fall ein tertiäres Carbeniumion und im zweiten Fall ein sekundäres Carbeniumion entstehen. Da Carbeniumionen durch Hyperkonjugation von Alkylresten stabilisiert werden, ist der Fall mit den meisten Alkylgruppen bevorzugt. Es bildet sich das Carbeniumion mit den meisten (und längsten) Alkylgruppen. Man nennt diese Regel die **Markownikow-Regel**.

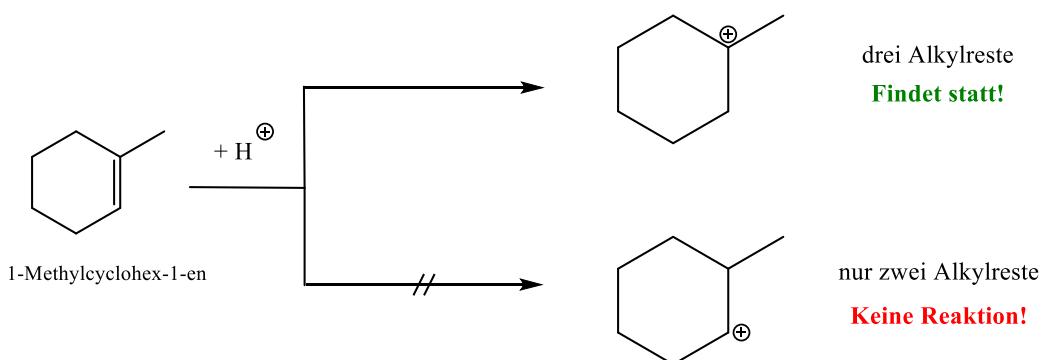


Abbildung 131: Addition von Protonen an Alkene.

Die **Markownikow-Regel** besagt, dass bei Addition von Protonensäuren an Mehrfachbindungen das Proton an das Kohlenstoffatom mit der niedrigeren Anzahl an stabilisierenden Effekten (+I/+M-Effekte) addiert.

Eine andere Formulierung wäre: „Bei Additionen von Protonensäuren an Mehrfachbindungen entsteht das Carbeniumion mit der maximal möglichen Anzahl von stabilisierenden Effekten“

Die **Markownikow-Regel** ist ein Fall von *Reioselektivität* bei chemischen Reaktionen.

6.3. Oxidation von Alkenen – Epoxidbildung

Alle A_F Reaktionen sind Oxidationen von Olefinen im Sinne der allgemeinen Definition: „Oxidationen sind Elektronenabgaben“. Im üblichen Gebrauch werden Oxidationen aber meist umgangssprachlich mit „Reaktion mit Sauerstoff“ gleichgesetzt. Will man Sauerstoff an Doppelbindungen addieren, entstehen sogenannte Oxirane oder Epoxide (vgl. Epoxidharz im Baumarkt).

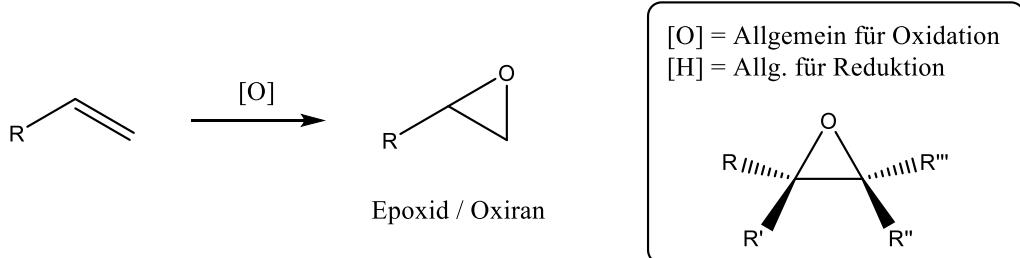


Abbildung 132: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Bildung von Epoxiden.

Meist werden Dreiringe mit einem Sauerstoffatom als Epoxid bezeichnet, der IUPAC-konforme Name für diese Ringsysteme ist aber „Oxiran“. Über die Sauerstoffquelle für die Bildung von Epoxiden kann mit dem bisherigen Wissensstand Folgendes gesagt werden:

- Es muss sich um Sauerstoffatome in einer reduzierbaren Oxidationsstufe handeln.
- Die Bindung des Sauerstoffatoms zu seinen Bindungspartnern muss schwach und leicht polarisierbar sein.

Da Sauerstoff in seiner molekularen Form (Oxidationsstufe „0“) aber zu reaktiv ist und bei Zündung zur Verbrennung führt, muss ein milderes Reagenz verwendet werden. Die einzige Alternative wären Verbindungen mit Sauerstoff in der Oxidationsstufe „-1“, was auf die Peroxide zutrifft. Im Labor werden meistens Persäuren (Peroxocarbonsäuren) mit der allgemeinen Summenformel $R-CO_3H$ verwendet.

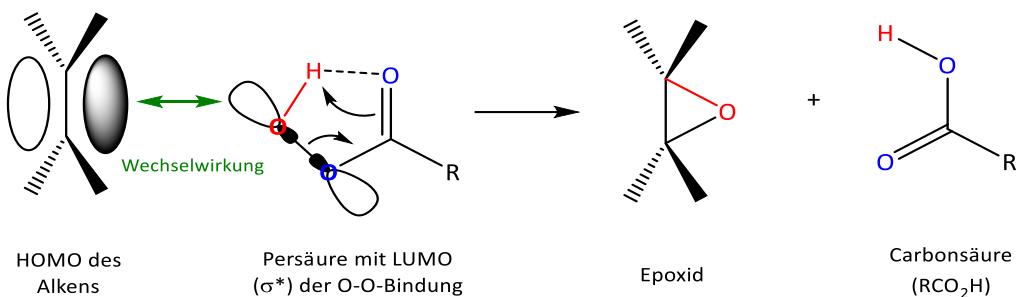


Abbildung 133: Orbitalbetrachtung der Epoxidierung mit Peroxosäuren.

Das häufigste Reagenz zur Epoxidierung von Alkenen ist **mCPBA** (meta-chloroperbenzoic acid = *m*-Chlorperbenzoësäure). Der Mechanismus kann auch zum besseren Verständnis mit Pfeilen angegeben werden, doch ist dabei zu beachten, dass ein *Übergangszustand* auftritt und *keine ionischen Zwischenprodukte* entstehen.

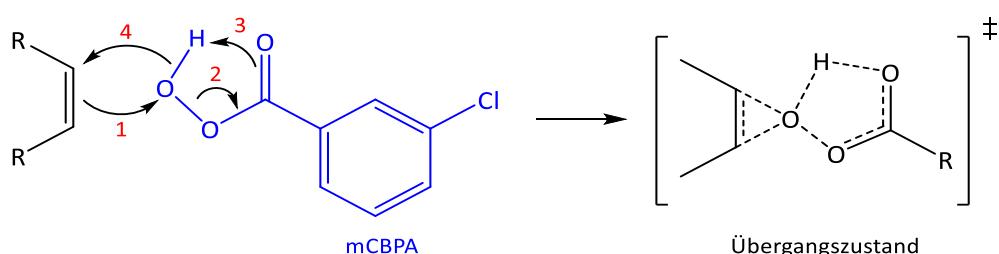


Abbildung 134: Mechanismus und Übergangszustand der Epoxidierung mit mCBPA.

Substituenten am Alken verändern die Reaktivität durch ihren Elektronenschub/-zug zur Doppelbindung. Ein Elektronenschub (+I/+M-Effekt) hebt das HOMO der Doppelbindung energetisch an und bringt es näher zum LUMO der O-O-Bindung (vgl Abbildung 127). Daher sind höher alkylsubstituierte Olefine nukleophiler als ihre weniger substituierten Analoga.

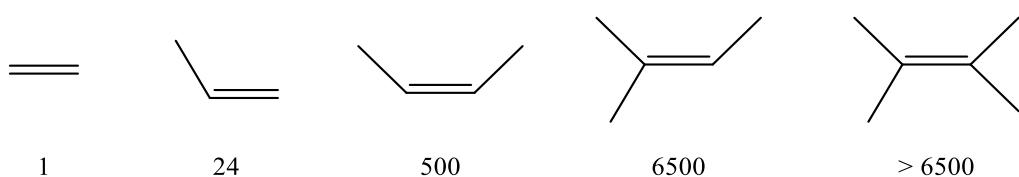


Abbildung 135: Relative Epoxidierungsgeschwindigkeiten von Alkenen.

- *Elektrophile Additionen* sind *Oxidationen* von Alkenen/Alkinen.
- Die *Doppelbindung* reagiert als *Nukleophil* mit einem *Elektrophil*.
- *Elektronenreiche* Alkene reagieren *schneller* als elektronenarme.
- Additionen von *homoatomaren Elektrophilen* sind nicht *regiospezifisch*, *unsymmetrische Elektrophile* reagieren nach der *Regel von Markownikow*.

6.4. Die Diels-Alder Reaktion – [4+2] Cycloaddition

Die Diels Alder Reaktion, benannt nach Otto Diels und Kurt Alder (Nobelpreis 1950), ist ein Spezialfall der Addition an Doppelbindungen. Sie unterscheidet sich in drei Kernpunkten deutlich von den bisher bekannten Additionen:

- Zwei Alkene reagieren miteinander, anstelle von einem Alken und einem anderen Molekül.
- Es treten keine positiven/negativen Ladungen auf, man spricht nicht von Nukleophilen und Elektrophilen.
- Die Reaktion läuft „konzertiert“ (in einem Schritt) ab, es existieren keine Zwischenstufen.

Die Diels-Alder Reaktion ist eines der bekanntesten Beispiele einer [4+2]-Cycloaddition, da ein Dien mit vier π -Elektronen und ein Alken mit zwei π -Elektronen zur Reaktion beitragen. Die sechs beteiligten Elektronen „wandern im Kreis“ und bilden neue C-C Bindungen aus (Abbildung 136). Diels-Alder Reaktionen beginnen mit sechs π -Elektronen und drei π -Bindungen. Im Laufe der Reaktion „wandert“ eine π -Bindung und aus den beiden anderen entstehen zwei neue σ -Bindungen. Bei DA-Synthesen ist das Produkt immer ein 4,5-substituiertes Cyclohex-1-en.

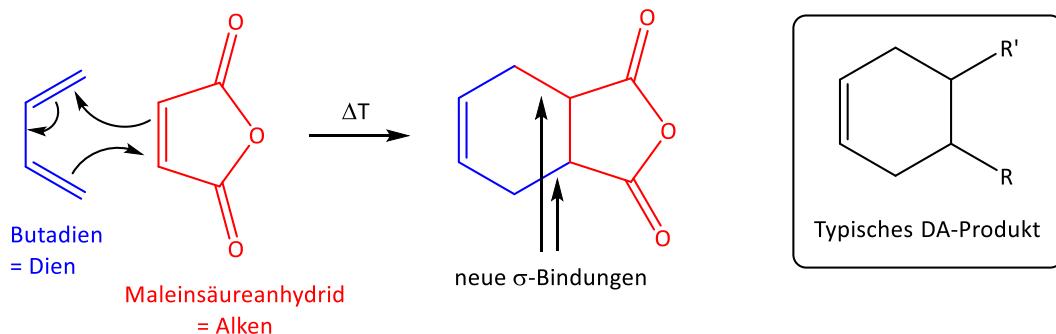


Abbildung 136: Reaktionsgleichung der Diels-Alder Reaktion.

Die Pfeile sind nur formale Orbitalüberlappungen und nicht, wie bisher verwendet, Elektronenbewegungen. Eine korrektere Darstellung der Vorgänge während der Reaktion ist in Abbildung 134 gezeigt. Damit die Orbitale in der korrekten Stellung zueinanderstehen, müssen die Doppelbindungen des Dien in *cis*-Stellung zueinander stehen. Andernfalls kommt keine DA-Reaktion zu Stande. Man unterscheidet je nach Position des zweiten Rings im Bicyclus zwischen *Exo* und *Endo* Isomeren. Die *Endo*form ist aufgrund sekundärer Orbitalwechselwirkungen bevorzugt.

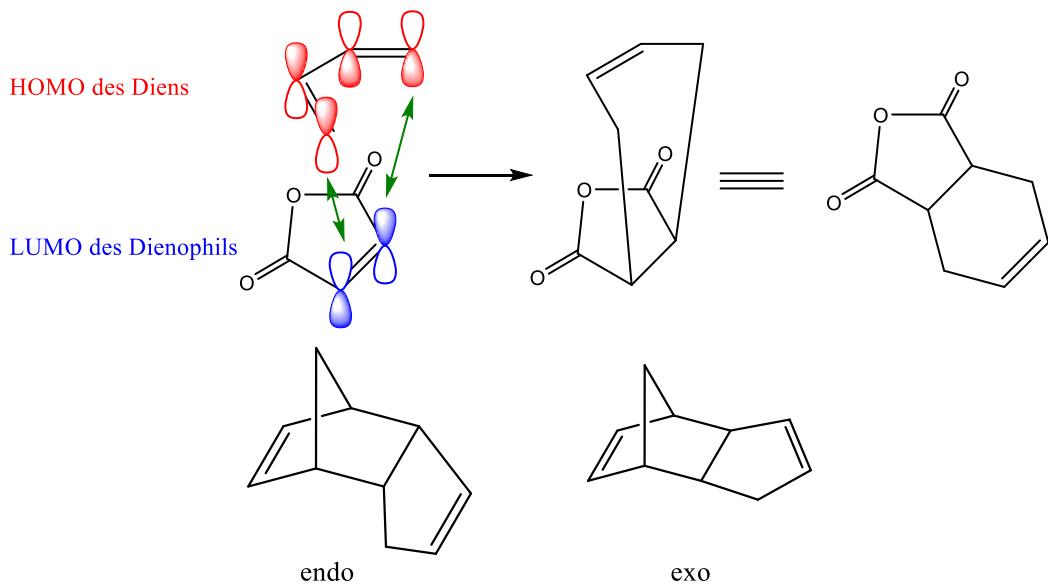


Abbildung 137: Orbitalwechselwirkungen bei Diels-Alder Reaktionen.

- Diels-Alder Reaktionen laufen konzertiert ab, es gibt keine Zwischenstufen.
- Bei DA-Reaktionen „wandert“ eine π -Bindung und die beiden anderen bilden neue σ -Bindungen.
- Die Edukte sind ein Dien und ein Alken (Dienophil), das Produkt ein 4,5-substituiertes Cyclohexen.

6.5. Hydroborierungen – Anti-Markownikow-Additionen

Normalerweise reagieren Elektrophile mit Olefinen nach Markownikow, der elektrophile Angriff erfolgt regioselektiv und das stabilste Carbeniumion entsteht. Aus diesem Grund ist die Bildung von primären Alkoholen bei A_E nicht möglich.

Um trotzdem primäre Alkohole („Anti-Markownikow-Alkohole“) herzustellen, muss man den Vorgang der Addition genauer betrachten. Die Regioselektivität nach Markownikow kommt zustande, indem das Alken den elektrophileren (elekropositiveren) Bindungspartner des zu addierenden Moleküls angreift. Da Sauerstoff eine hohe Elektronegativität hat, kann man kein Reagenz einsetzen, indem Sauerstoff der elektropositivere Partner ist (außer bei Peroxiden). Die Hydroborierung verwendet Borane zur Synthese von Alkylboranen mit anschließender oxidativer Aufarbeitung als Zugang zu primären Alkoholen.

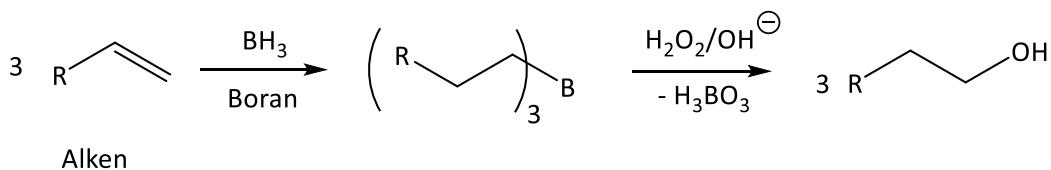


Abbildung 138: Reaktionsgleichung der Hydroborierung eines primären Alkens mit anschließender oxidativer Aufarbeitung.

Im ersten Schritt bildet sich über einen viergliedrigen Übergangszustand das Alkylboran. Man verwendet Borane, da der Elektronegativitätsunterschied groß genug ist um Wasserstoff als elektronegativeren Bindungspartner zu erhalten. Da das primäre Alkylboran noch zwei weitere Wasserstoffatome beinhaltet, läuft die Hydroborierung noch zwei Mal ab. Es ist wichtig zu bemerken, dass die Hydroborierung mit dem trisubstituierten Alkylboran beendet ist und erst die Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid den primären Alkohol liefert.

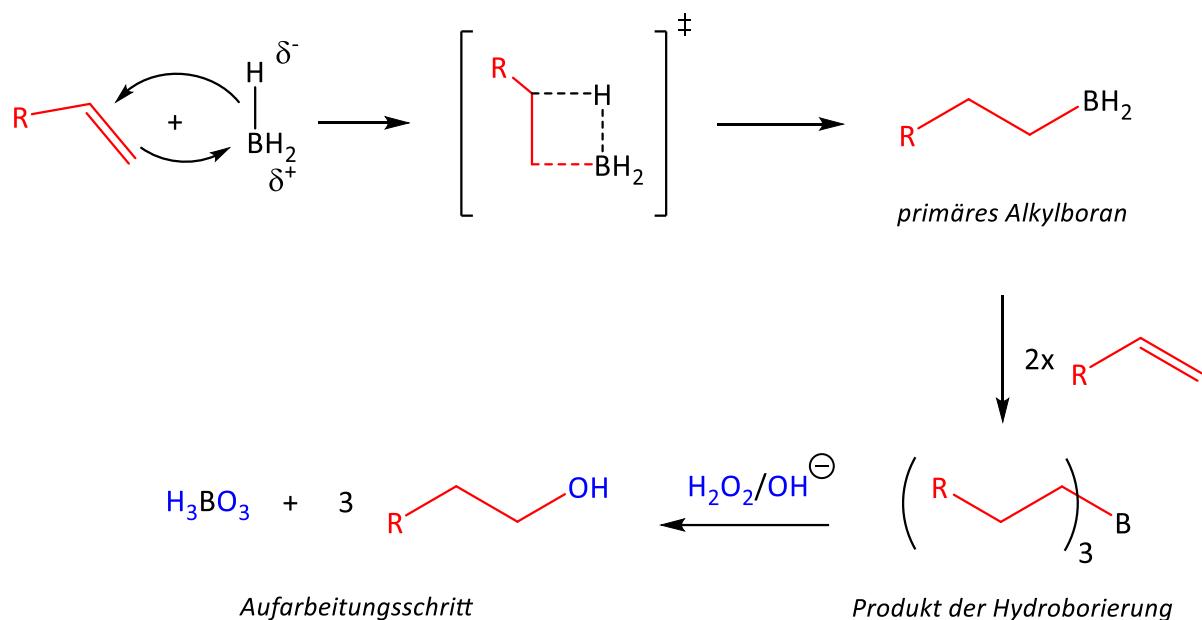


Abbildung 139: Mechanismus der Hydroborierung.

Boran (BH_3) ist als Monomer nicht fassbar. Im Allgemeinen wird aus Bortrichlorid mit einem Reduktionsmittel Diboran freigesetzt:



6.6. Dihydroxylierung

Alkene können epoxidiert werden (siehe oben). Epoxide können anschließend sauer geöffnet werden, hierbei entstehen Anti-Diole (entgegen gesetzte Stereochemie)! Syn-Diole können aus Alkenen durch Oxidation mit Osmiumtetroxid (OsO_4) hergestellt werden. Hierbei wird OsO_4 meist nur katalytisch eingesetzt und das entstehende Os(VI) in situ wieder oxidiert, z.B. durch Zugabe von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO).

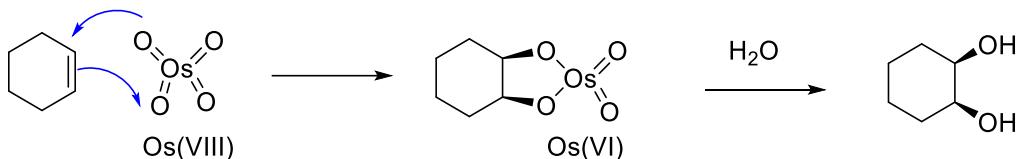


Abbildung 140: syn-Alkohole aus Alkenen.

6.7. Alkine

Alkine sind ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit Dreifachbindungen. Dreifachbindungen sind linear (sp- hybridisierte Kohlenstoffatome) und besitzen ähnlich wie Alkene eine hohe Elektronendichte, die jedoch noch höher ist. Alkine reagieren in den meisten Reaktionen analog den Alkenen (als Nukleophile). So wird die elektrophile Addition von Brom im ersten Additionsschritt ein bromiertes Alken bilden, welches weiter reagieren kann zum doppelt bromierten Alkan. Eine wichtige Eigenschaft von Alkinen ist die Acidität des terminalen Protons: mit starken Basen können diese deprotoniert werden (pK_s Werte ca. 25). Die entstehenden Carbanionen sind sehr basisch und auf Grund ihrer linearen Struktur auch sehr gute Nukleophile.

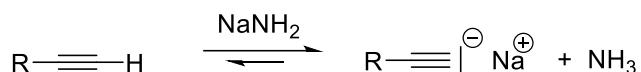


Abbildung 141: Acidität von Alkinen.

7. Ether und Epoxide

7.1. Ether

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Eigenschaften, Synthesen und Reaktionen von linearen und cyclischen Ethern. Die allgemeine Strukturformel der Ether ist R-O-R, wobei die Reste Alkyle oder Aryle sein können, symmetrisch oder unsymmetrisch substituiert. Ether besitzen ein Dipolmoment der Winkel der Substituenten ist nicht 180°. Ether sind sehr inert und finden als Lösungsmittel vielseitige Anwendung.

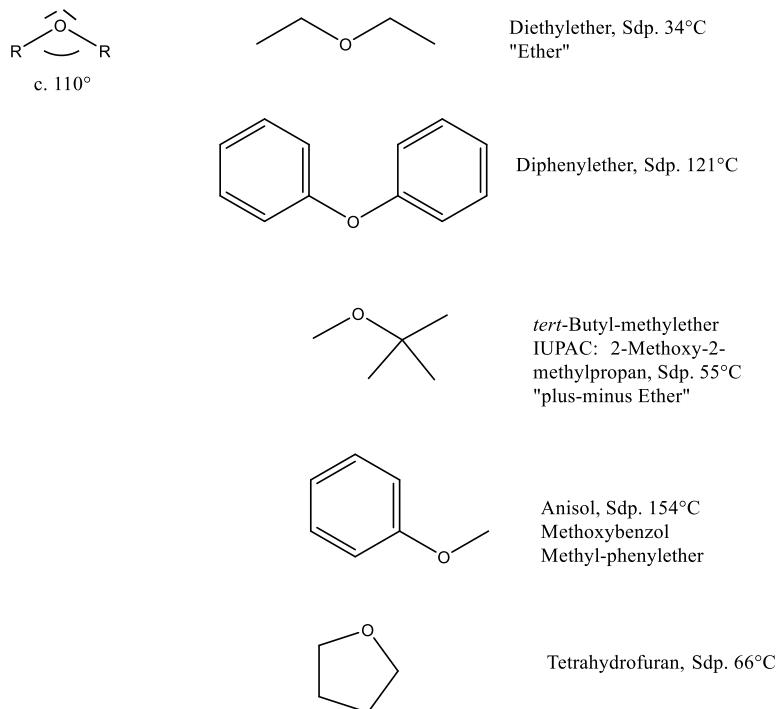


Abbildung 142: Einige Strukturen bekannter Ether.

Die physikalischen Eigenschaften unterscheiden sich von den Alkoholen z.B. durch das Fehlen von Wasserstoffbrücken (niedrigere Siedepunkte der Ether). Bei gleicher Summenformel haben Ethanol (Sdp 78,4°C) und Dimethylether (C₂H₆O) mit (-25°C) stark unterschiedliche Siedepunkte.

Eine wichtige Reaktion der Ether ist die Autoxidation. Diese Oxidation kann bei längerer Aufbewahrung der Ether passieren und es entstehen explosive Peroxide (an Luft und Licht).

Diese Peroxide können sich beim Destillieren aufkonzentrieren und detonativ zersetzen. Ältere Flaschen mit Ethern sind deshalb immer auf Peroxide zu untersuchen (auch Lösungsmittelabfälle nach längerer Lagerzeit!).

Nachweisreaktionen für Peroxide sind z.B. Reduktion durch Kaliumiodid (in Gegenwart der Peroxide scheidet sich Jod ab). Typisch ist auch die Nachweisreaktion mit Eisen(II)rhodanit, bei dem sich rotes Eisen(III)rhodanit abscheidet.



Zerstörung der Peroxide ist also durch Eisen(II)-Salze möglich. Ether werden außerdem oft über KOH gelagert.

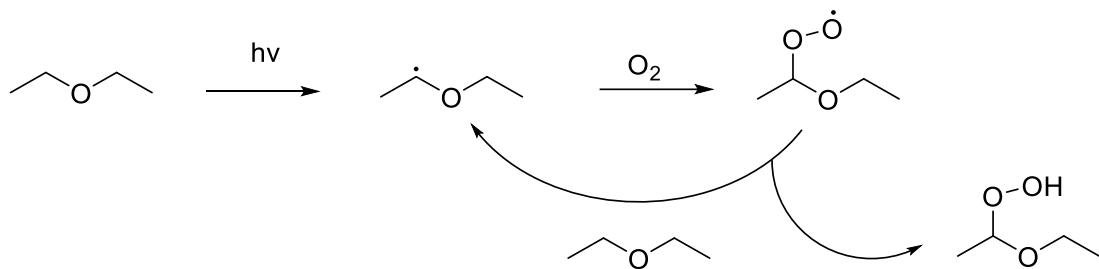


Abbildung 143: Radikalischer Mechanismus der Autoxidation.

Großtechnisch werden Ether durch Einwirkung von Schwefelsäure bei hohen Temperaturen auf Alkohole hergestellt (Dehydratisierung). Nebenreaktion ist hier oft die Eliminierung und Bildung von Alkenen, dies ist jedoch industriell durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen kalkulierbar.

Im Labor verwendet man oft die WILLIAMSON Ethersynthese, eine nukleophile Substitution von Alkylhalogeniden mit Alkoxiden. Mit dieser Reaktion lassen sich symmetrische und unsymmetrische Aryl/Alkylether darstellen. Besonders gut verläuft diese Reaktion bei primären Reagenzien, z.B. in DMF oder DMSO unter S_N2-Bedingungen. Bei Phenolen verwendet man oft Cäsiumcarbonat als Base, um die Nukleophilie der Phenolate zu maximieren.

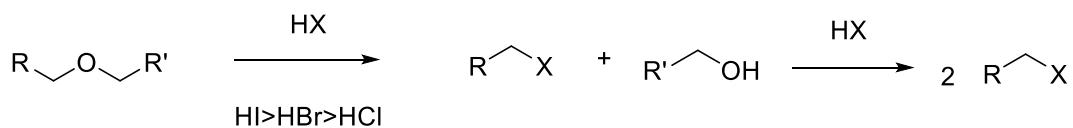
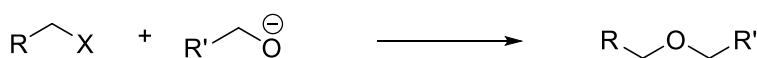


Abbildung 144: WILLIAMSON Ethersynthese und saure Etherspaltung.

Ether sind im Allgemeinen sehr reaktionsträge und relativ stabil gegen Basen und Reduktions- sowie Oxidationsmittel. Gegen Säuren sind sie leidlich stabil, können jedoch unter stark sauren Bedingungen gespalten werden (RO^- ist Fluchtgruppe).

7.2. Epoxide / Oxirane

Epoxide sind cyclische Dreiringe mit einem Ringsauerstoff. Auf Grund der hohen Ringspannung im Dreiring sind diese Systeme wesentlich reaktiver als die offenkettigen Ether. Die Reaktivität von cyclischen Ethern nimmt mit der Ringgröße schnell ab.

Das einfachste und technisch interessanteste Epoxid ist das Ethylenoxid (Ethenoxid, EO, Sdp. 11°C). Es wird durch Oxidation von Ethen mit einem Silberkatalysator hergestellt (heterogene Katalyse). Pro Jahr werden etwa 19 Mio Tonnen EO hergestellt (Stand 2009).

Aufgrund der in einem Dreiring herrschenden Ringspannung (ca. 115 kJ/mol) reagieren Epoxide in nukleophilen Substituenten unter Ringöffnung, Ringspannung wird frei. Dabei wird das C-Atom relativ leicht angegriffen. Das Sauerstoffatom des Epoxidrings ist bei dieser Reaktion zwar die Abgangsgruppe, bleibt aber mit einem C-Atom des Epoxids verbunden und ist somit weiterhin Bestandteil des Moleküls; so können Alkohole erzeugt werden.

Die Ringspannung ist auch Grund für die hohe Toxizität von Ethylenoxid, da es mit allen im Körper befindlichen Nukleophilen (Aminosäuren, DNA, etc.) reagieren kann und deshalb kanzerogen wirkt. Polymere aus EO, das Polyethylenoxid oder Polyethylenglykol ist ungiftig ab einem Molekulargewicht von ca. 1000 g/mol und wird in der Kosmetik, pharmazeutischen Industrie und Lebensmittelindustrie verwendet. Epoxide finden auch Verwendung in Epoxidklebstoffen, -harzen.

Epoxide können im Labor durch Reaktion mit Alkenen dargestellt werden (Epoxidierung).

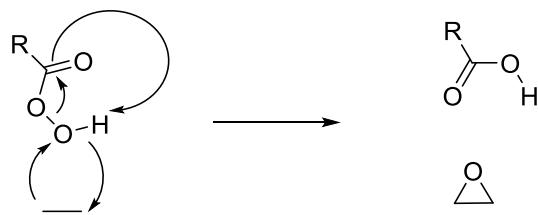


Abbildung 145: Epoxidierung von Alkenen.

Oft verwendet man meta-Chlorperbenzoësäure (*m*CPBA), da diese relativ stabil ist und als kristalliner Feststoff leicht handzuhaben.

7.3. Nukleophile Substitutionen von Epoxiden

Durch die Ringspannung gehen Epoxide leichter S_N Reaktionen ein als lineare oder andere cyclische Ether, trotz gleicher Fluchtgruppe (Ringspannung, d.h. die freie Enthalpie von Epoxiden liegt höher als von anderen Ethern!).

Epoxide können mit Säuren am Ringsauerstoff protoniert werden, der entstehende Oxonium-Ring kann dann auch von schwachen Nukleophilen wie Halogeniden, Wasser geöffnet werden. Diese Reaktionen laufen für gewöhnlich bei Raumtemperatur ab.

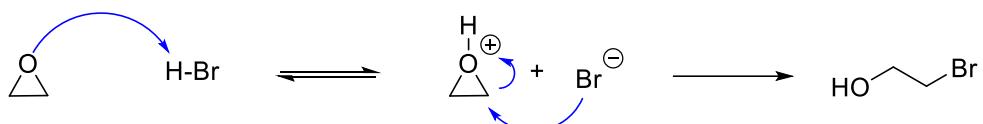


Abbildung 146: Saure Ringöffnung von Epoxiden.

Bei nicht symmetrisch substituierten Epoxiden muss mit verschiedenen Produkten gerechnet werden. Hier gilt wieder die Stabilität von Zwischenstufen (das Ausgleichen von Ladungen). Im Beispiel unten würde man intuitiv erwarten, die sterisch weniger beanspruchte Methylengruppe wird angegriffen, jedoch öffnet sich der Ring genau auf der anderen Seite – die Ladungsverteilungen erklären warum: nimmt man einen S_N1 Mechanismus (schwache Nukleophile sind anwesend) an, so kann entweder ein sekundäres oder ein primäres Carbeniumion ausgebildet werden – die Reaktion läuft selektiv über die stabilere sekundäre Variante.

Bei protonierten Epoxiden öffnet sich mit $MeOH$ als Nukleophil der Ring am höchstsubstituierten C-Atom, da dieser die positive Partialladung am besten stabilisiert.

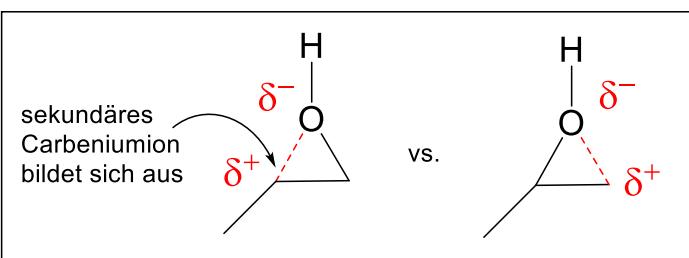
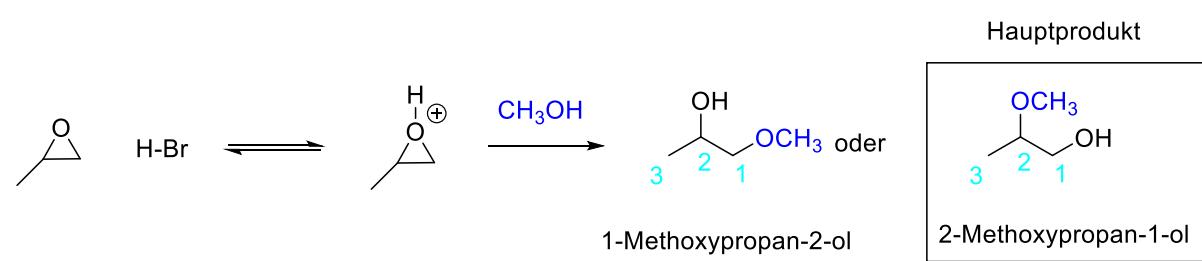


Abbildung 147: Saure Ringöffnung von unsymmetrisch substituierten Epoxiden.

Da Epoxide eine sehr hohe Ringspannung haben, können sie auch ohne vorherige Protonierung durch gute Nukleophile (Amine, Alkoxide) geöffnet werden. Bei „basischer“ Ringöffnung wird jedoch das weniger substituierte C-Atom nukleophil angegriffen. Der Grund hierfür ist die Sterik, der Mechanismus verläuft eher nach S_N2 und hat einen späten Übergangszustand (beide Reaktanden sind sich nahe). Hierbei ist natürlich auch die Bildung von Chiralitätszentren zu beachten!

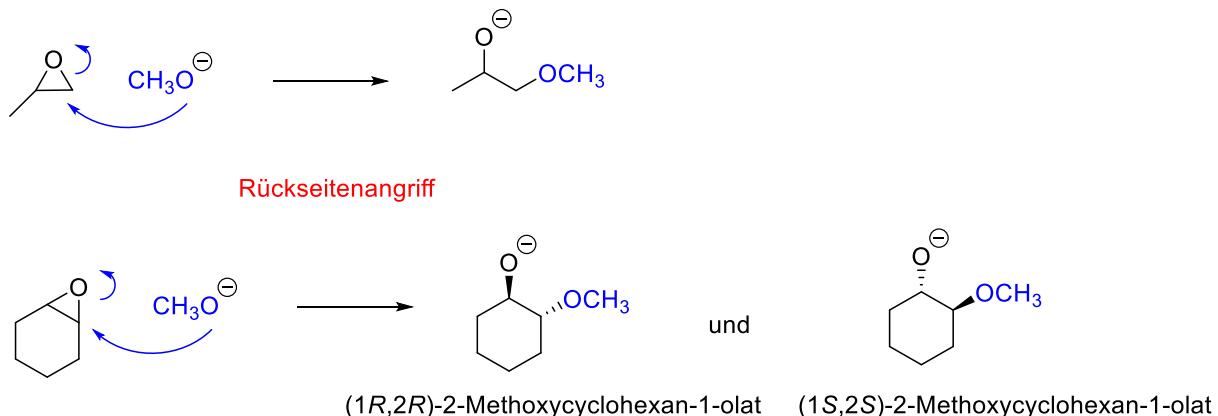


Abbildung 148: Basische Ringöffnung von Epoxiden.

7.4. Kronenether.

Wichtige Vertreter der Ether sind die sogenannten Kronenether, die als Einschlussverbindungen für Kationen benutzt werden. Kronenether sind meist cyclische Oligomere des Ethylenglykols. Ihre Nomenklatur $[X]$ -Krone- y beschreibt mit der Zahl in eckigen Klammern die Anzahl der Ringatome (X) und mit der nachgestellten Zahl die Anzahl der Sauerstoffe im Ring.

Der Durchmesser von [15]-Krone-5, z.B. ist mit 170-220 pm ideal für das Natriumkation mit 180 pm Durchmesser. Das Lithiumkation hingegen ist mit 120 pm zu klein, dieses „passt“ in [12]-Krone-4. Kronenether lösen anorganische Salze in organischen Lösungsmitteln und werden oft für Phasentransferreaktionen eingesetzt, außerdem erhöht die Komplexierung des Kations die Nukleophilie des zurückbleibenden Anions.

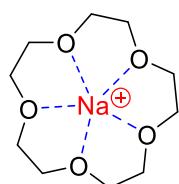


Abbildung 149: Kronenether mit Natrium.

8. Elektrophile Substitution am Aromaten

8.1. Aromaten

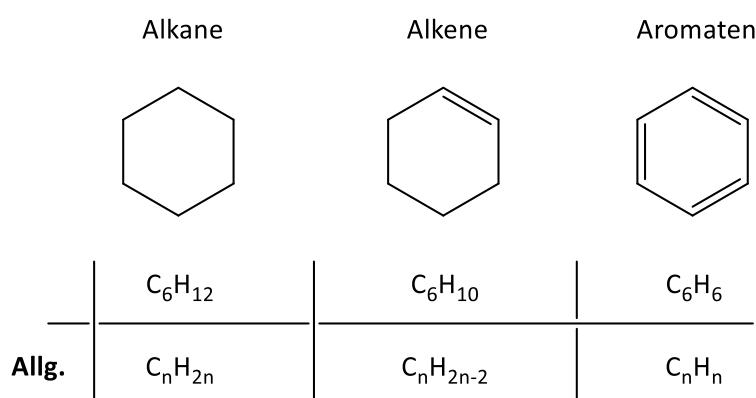


Abbildung 150: Summenformeln von Alkanen, Alkenen und Aromaten.

8.1.1. Kriterien für Aromatizität

Aromaten sind eine Klasse von Verbindungen, die sich grundlegend von den übrigen Kohlenwasserstoffen, die wir bisher kennengelernt haben, unterscheiden. Die wichtigste Eigenschaft von Aromaten ist ihre große Stabilität, d.h. mangelnde Reaktivität bezüglich Hitze oder Reagenzien, die auf Alkane/Alkene/Alkine Wirkung zeigen. Ihre Stabilität wurde experimentell festgestellt und im Anschluss auch theoretisch bewiesen: Am einfachsten fällt die Erklärung der Aromatizität, wenn man die Enthalpieänderungen bei der Hydrierung von Alkenen und Aromaten betrachtet.

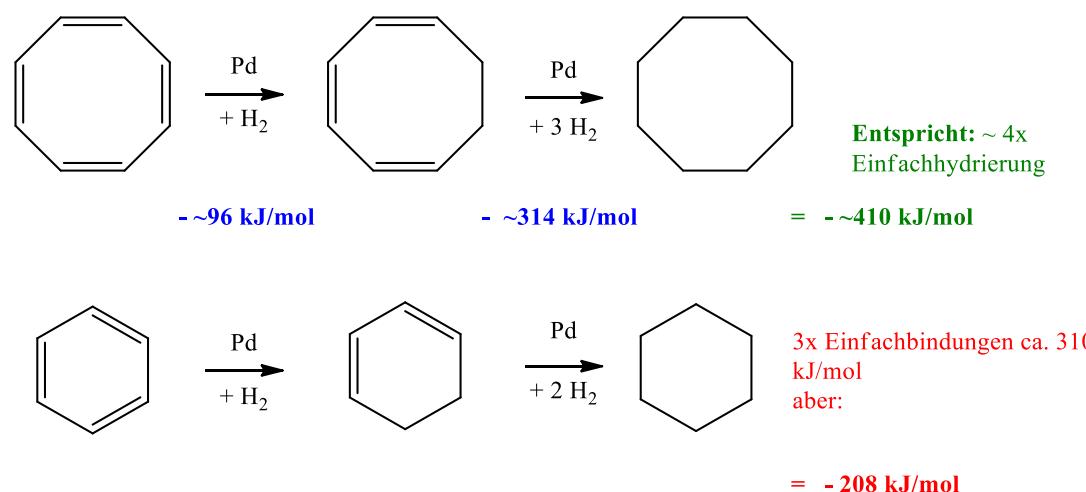


Abbildung 151: Energiegewinn bei der Hydrierung von Cyclooctatetraen vs. Benzol.

Von der planaren Strukturformel sehen Cyclooctatetraen (COT) und Cyclohexatrien aus wie Analoga unterschiedlicher Ringgröße. COT ist ein Alken (siehe unten) und liefert bei der Hydrierungsreaktion eine Reaktionswärme, die etwa dem vierfachen Wert der Einfachhydrierung entspricht. Das bedeutet, dass die Doppelbindungen quasi unabhängig voneinander reagieren/ hydriert werden können. Hydriert man Benzol (Cyclohexatrien), wird eine weitaus geringere Reaktionswärme gemessen als durch die Energie einer Einfachhydrierung (etwa -120 kJ/mol) erwartet wurde. Diese Differenz nennt man Stabilisierungsenergie der Aromaten (Resonanz). Der Aromat Benzol muss daher energetisch niedriger liegen als das hypothetische Alken Cyclohexatrien.

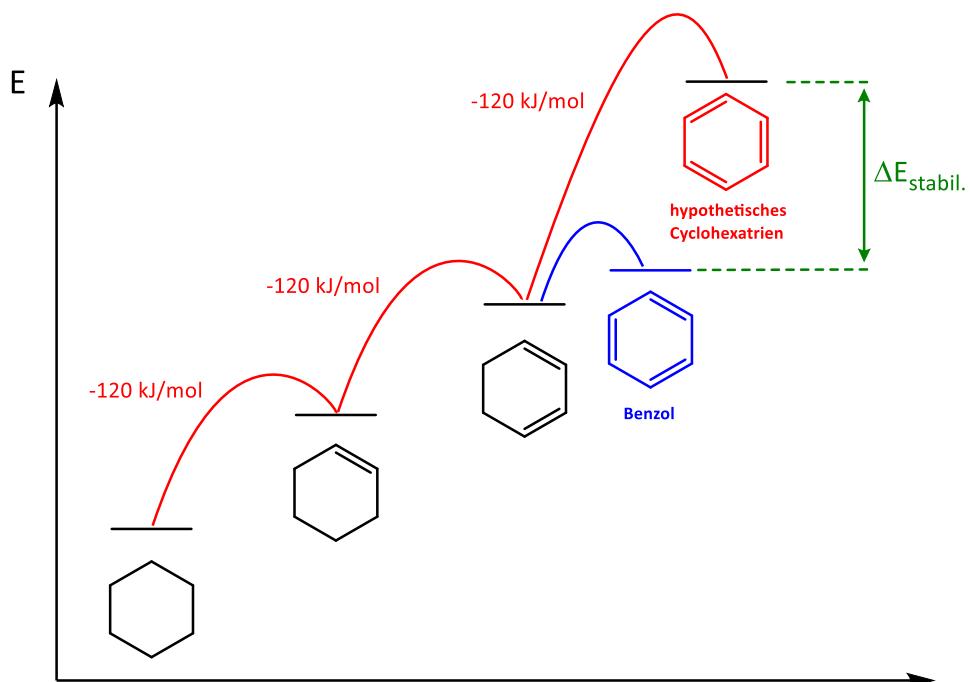


Abbildung 152: Energiediagramm der Hydrierung von Benzol.

Abbildung 152 zeigt den Energieunterschied zwischen Benzol und Cyclohexatrien. Die Stabilisierungsenergie nennt man Resonanzenergie. Dieser Energiebetrag ist ein Maß für die Aromatizität eines Aromaten und steigt, je „aromatischer“ die Verbindung ist.

Das Schlüsselkriterium für Aromaten ist durch die Resonanzstabilisierung gegeben, aber warum ist Cyclooctatetraen kein Aromat, Benzol aber schon? Der Grund liegt in der Geometrie der Verbindungen und daraus folgend in der Stellung der π -Orbitale der π -Bindungen zueinander (Abbildung 153).

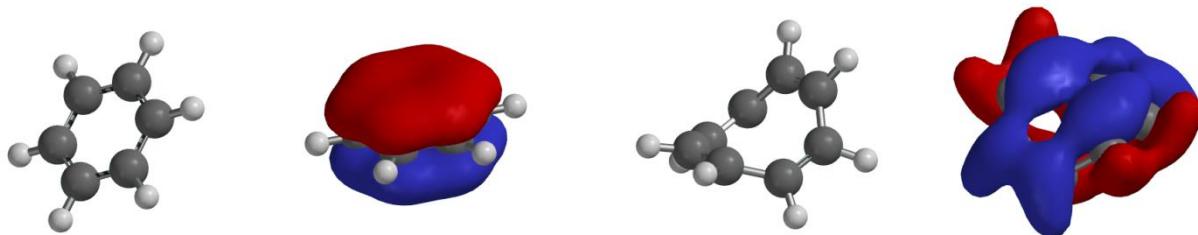
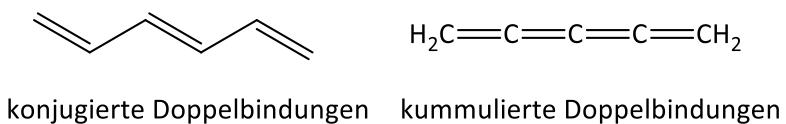


Abbildung 153: Geometrie und Molekülorbitale von Benzol und Cyclooctatetraen.

Man erkennt, dass die p-Orbitale im Benzol perfekt parallel zueinander stehen und ein Molekülorbital aus sechs p-Orbitalen aufspannen (6 sp^2 hybridisierte C-Atome im Benzol = 6 p-Orbitale = 6 Elektronen). Im Cyclooctatetraen hingegen ist das Molekülorbital nicht eben, sondern über das wannenförmige Molekül verteilt.

Dieser Umstand führt zum zweiten Informationsgewinn bezüglich der Aromatizität von Molekülen: Die p-Orbitale der Kohlenstoffatome müssen parallel zueinander stehen. Damit diese Stellung erreicht werden kann muss das Molekül planar sein, was nur bei konjugiert sp^2 hybridisierten, cyclischen Molekülen der Fall ist. Je weniger parallel die p-Orbitale zueinander stehen, desto schlechter wird die Konjugation.



Die letzte Eigenschaft von Aromaten wird deutlich, wenn man Benzol und die beiden Moleküle in Abbildung 154 vergleicht. Die beiden Vergleichsmoleküle erfüllen alle Anforderungen für Aromaten, es ist aber keine Resonanzstabilisierung für die messbar. Es muss also noch ein fünftes Kriterium existieren.

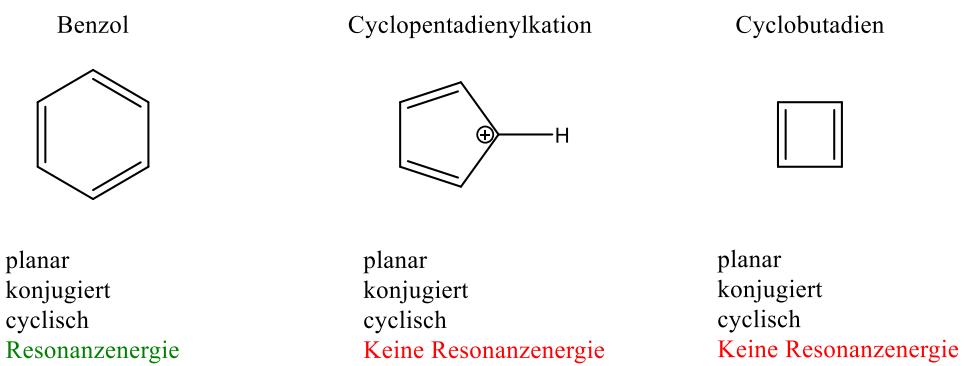


Abbildung 154: Vergleich zwischen Aromaten und Antiaromaten.

Der Unterschied zwischen den Molekülen in Abbildung 154 ist die Anzahl der konjugierten π -Bindungen. Für Aromaten existiert die sogenannte **Hückel-Regel**, nach der Moleküle nur

aromatisch sein können, wenn sie $4n+2$ (mit $n = 0,1,2,3\dots$) π -Elektronen besitzen. Demnach müssen 2, 6, 10 oder 14 (usw) π -Elektronen (zwei pro Bindung) vorhanden sein. Da das Cyclopentadienylkation und Cyclobutadien nur vier π -Elektronen besitzen, können sie nicht aromatisch sein.

Man nennt Verbindungen, die alle Kriterien erfüllen aber nur $4n$ - π -Elektronen haben **Antiaromaten**. Moleküle die zwar konjugierte Doppelbindungen besitzen, cyclisch sind und $4n$ - π -Elektronen haben, aber nicht planar sind, werden **Nicht-Aromaten** genannt und sind faktisch cyclische Alkene (vgl Cyclooctatetraen).

8.1.2. Reaktivität von Aromaten

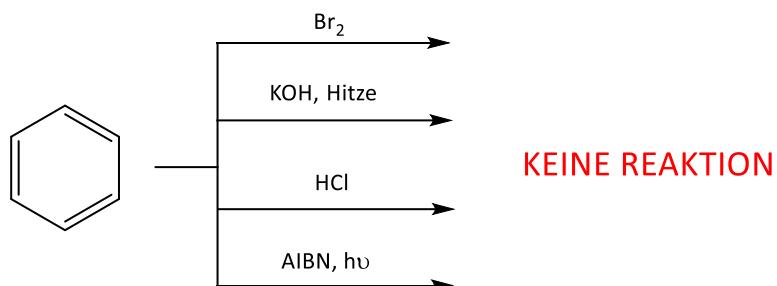


Abbildung 155: Stabilität von Benzol gegenüber aktiven Reagenzien

Aromaten sind bezüglich vielen physikalischen (Hitze) und chemischen (radikale, nukleo-/elektrophile) Einflüssen stabil. Um Reaktionen an Aromaten durchzuführen benötigt man meist reaktive Substanzen oder Katalysatoren die die Reaktivität von Reagenzien erhöhen. Im Laufe dieses Kapitels werden Methoden vorgestellt, die funktionelle Gruppen in Aromaten einführen und inwiefern jene weitere Reaktionen beeinflussen.

Aromaten zeichnen sich aus durch:

- Hohe Hitzestabilität
- Reaktionsträger bezüglich radikalischen/nukleophilen/elektrophilen Angriffen

Die Anforderungen an das Molekül für Aromatizität sind:

- Resonanzenergie
- Planar
- cyclisch
- Konjugierte Doppelbindungen
- Hückelregel erfüllt ($4n+2$ π -Elektronen)

8.2. Hetero- und ionische Aromaten

Unter Heteroaromaten versteht man aromatische Verbindungen, die nicht nur aus Kohlenstoff und Wasserstoff bestehen, sondern auch Heteroatome wie Stickstoff/Sauerstoff/Schwefel im Ring beinhalten.

Die meisten Heteroaromaten haben Stickstoff oder Sauerstoff als Heteroatom und unterscheiden sich in ihren Eigenschaften/Reaktivitäten deutlich von den Kohlenwasserstoffaromaten. Dabei spielt das/die freien Elektronenpaare der Heteroatome und die Stellung der Orbitale zueinander eine entscheidende Rolle. Als typisches Beispiel dient Pyridin, ein streng riechender Stickstoffheteroaromat der in vielen Naturstoffen vorkommt und ein Grundbaustein der chemischen Industrie ist.

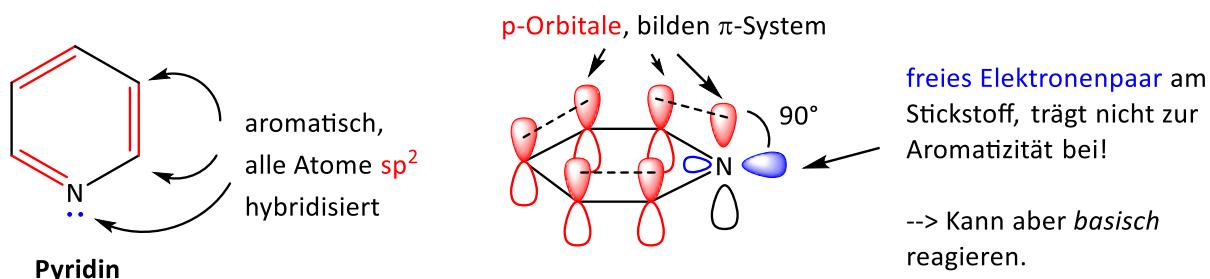


Abbildung 156: Orbitalbetrachtung von Pyridin.

Das Stickstoffatom im Pyridin ist sp^2 -hybridisiert und besitzt somit ein p-Orbital, das senkrecht auf der Ringebene steht. Eine Konjugation mit den übrigen fünf p-Orbitalen der Kohlenstoffatome ist möglich, was zu einem aromatischen System führt. Das freie Elektronenpaar liegt in der Ringebene und ist nicht am π -System beteiligt, Pyridin ist also nur ein 6- π -Elektronenaromat.

Andere Heteroaromaten, bei denen die räumliche Stellung des freien Elektronenpaars („lone pair“) wichtig ist, sind die Fünfringe Pyrrol/Furan/Thiophen (Abbildung 157). Bei diesen Aromaten ist das lone pair fast parallel zu den p-Orbitalen, was eine Konjugation ermöglicht. Pyrrol ist ein klassischer elektronenreicher Aromat, da sich sechs Elektronen auf einen Fünfring verteilen, anstatt sechs Elektronen auf einen Sechsring (wie im Benzol). Für Furan und Thiophen nimmt die Elektronendichte ab, was mit der höheren Elektronegativität (Sauerstoff) und der steigenden Größe (Schwefel) zu tun hat. Eine genauere Betrachtung dieser Effekte ist Teil von Spezialvorlesungen.

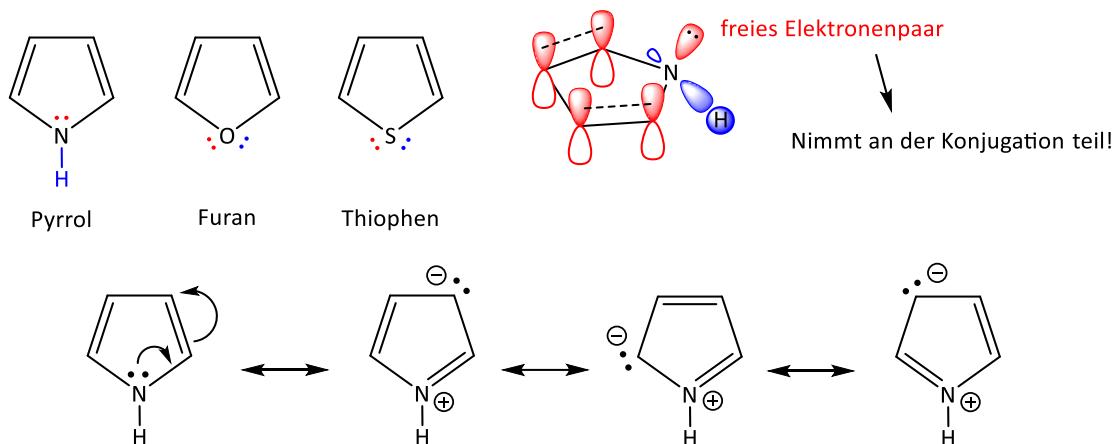


Abbildung 157: Beispiele für Fünfring-Heteroaromaten.

Zum Verständnis der Aromatizität von Heteroaromaten muss man die Hybridisierung des Heteroatoms und die Stellung der Orbitale berücksichtigen.

Die Elektronendichte eines Heteroaromaten wird hauptsächlich beeinflusst von:

- Der Elektronegativität des Heteroatoms
- Der Ringgröße (bzw Anzahl π -Elektronen pro Ringgröße)

Zusätzlich zu den Heteroaromaten gibt es cyclisch konjugierte Verbindungen die aromatisch sind, obwohl (bzw. gerade weil) sie eine Ladung besitzen. Beispiele sind das Cyclopentadienyl-Anion (Cp^-) und das Cycloheptatrien-Kation. Beide sind 6- π -Elektronenaromaten, die durch ein volles oder leeres p-Orbital ihre Aromatizität gewinnen. Die jeweiligen p-Orbitale entstehen im ersten Fall durch Deprotonieren von Cyclopentadien (Cp), was ungewöhnlich leicht für einen Kohlenwasserstoff von Statten geht. Der pK_s -Wert von Cp liegt bei 15, andere KWs besitzen pK_s -Werte im Bereich von 40-60. Cp^- ist ein typischer Ligand in der metallorganischen Chemie (vgl. Ferrocen).

Aromatische Stabilisierung wird besonders deutlich im Fall des Brom-substituierten Heptatriens. Dieses sehr unpolare Molekül löst sich freiwillig in Wasser durch Bruch der C-Cr-Bindung, weil der entstehende Aromat (Kation) energetisch günstiger ist.

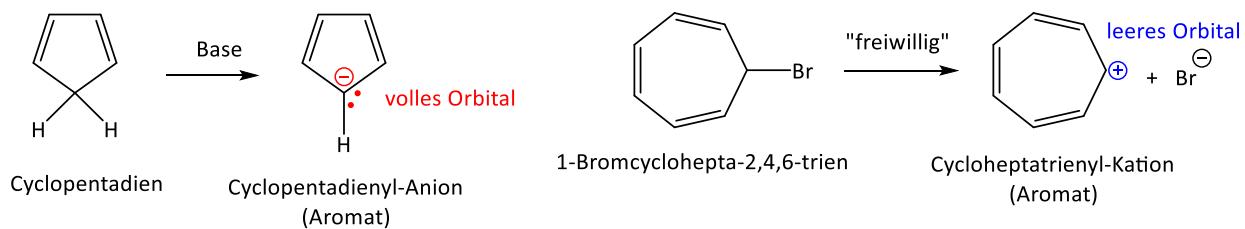


Abbildung 158: Aromatizität von Cp^- und Heptatrienyl-Kationen.

8.3. Elektrophile Substitution am Aromaten -- $S_E\text{-Ar}$

Da Aromaten durch ihre Resonanzenergie energetisch tiefer liegen (stabiler sind) als Alkene, reagieren sie anders. Alle Reaktionen, bei denen das aromatische π -Elektronensystem bleibend zerstört wird laufen an Aromaten nicht oder nur unter drastischen Bedingungen ab. Man beobachtet **keine Additionsreaktionen an Aromaten!** Zusätzlich erschwert ist der Angriff an die π -Elektronen, weil deren Aufenthaltsdichte über den gesamten Ring delokalisiert (verwischt) ist. Man visualisiert diesen Umstand durch sogenannte „*Resonanzstrukturen*“ oder „*mesomere Grenzformeln/-strukturen*“. Je mehr Grenzformeln man schreiben kann, desto stabiler sind die Moleküle (vgl. hier auch stabile Radikale, GOMBERG Radikal). Gekennzeichnet werden Resonanzstrukturen untereinander durch Mesomeriepfeile (Doppelpfeile! Keine Gleichgewichtspfeile) und umklappen von Elektronenpaaren im Molekül selbst (Abbildung 159). Delokalisierte Doppelbindungen konnten nachgewiesen werden, als für die C-C-Bindungslänge im Benzol ein Abstand von 139 pm gemessen wurde. Der Bindungsabstand befindet sich daher zwischen dem einer C=C-Doppel-(134 pm) und einer C-C-Einfachbindung (154 pm).

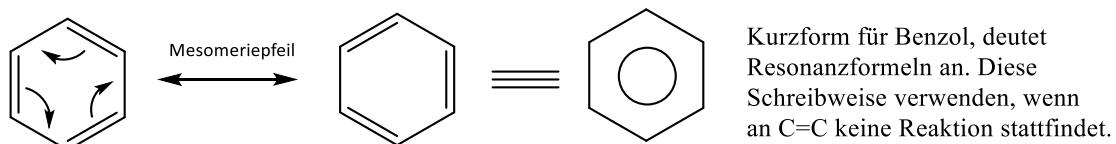
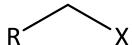
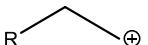
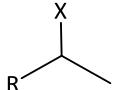
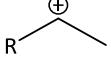
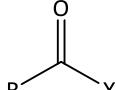
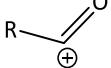


Abbildung 159: Mesomerie in Aromaten.

- Aromaten gehen keine Additionsreaktionen am aromatischen System ein.
- Elektronen im Aromat sind delokalisiert, ihre Aufenthaltsdichte erstreckt sich über den gesamten Ring.
- Überführen von mesomeren Grenzstrukturen wird mit Mesomeriepfeilen gekennzeichnet.

Obwohl die Elektronendichte im Aromat delokalisiert ist, besitzen aromatische Ringe dennoch eine vergleichsweise hohe Elektronendichte. Aus diesem Grund können Aromaten mit sehr reaktiven Reaktionspartnern (Elektrophilen) Substitutionsreaktionen, anstelle von A_E Reaktionen der Alkene, eingehen. Wie bei A_E Reaktionen werden solche Reaktionspartner benötigt, die polarisierbare Bindungen besitzen oder positiv geladen sind. Da Aromaten aber keine ausreichend lokalisierte Elektronendichte besitzen, müssen meist noch Hilfsreagenzien eingesetzt werden, die die Polarisation erleichtern.

Tabelle 8: Auflistung bekannter Reagenzien, Hilfsreagenzien und Produkte

Reagenz	Hilfsreagenz	Elektrophil	Produkt
	AlCl ₃		Ar-R
	H ₃ PO ₄		Ar-R
HNO ₃	H ₂ SO ₄		Ar-NO ₂
H ₂ SO ₄ /SO ₃	H ₂ SO ₄		Ar-SO ₃ H
	AlCl ₃		Ar-CO-R
X ₂	AlX ₃		Ar-X

Elektrophile Substitutionen (S_E) laufen nach dem in Abbildung 160 abgebildeten Mechanismus ab. Zuerst wird durch die katalytisch wirkende Lewis-Säure Aluminiumbromid die Br-Br-Bindung polarisiert und Br⁺ freigesetzt. Dieses Kation ist stark genug um elektrophil mit den π -Elektronen des Aromaten zu reagieren. Der sich daraus bildende σ -Komplex (aus einer π -Bindung wird eine σ -Bindung) wird durch die Mesomerie der benachbarten Doppelbindungen stabilisiert und hat mindestens drei Grenzstrukturen. Dieses Carbeniumion ist nicht mehr aromatisch! Das Carbenium wird nun nicht, wie bei der A_E von einem Nukleophil angegriffen, da sonst das aromatische π -System fortwährend zerstört würde. Es stabilisiert sich durch Rearomatisierung, indem ein Proton in Nachbarstellung abgegeben wird (Summe: Substitution eines Wasserstoffs gegen Brom), welches mit AlBr₄⁻ reagiert und den Katalysator wieder freisetzt.

Das „extra“-Bromid dient bei der Abstraktion des Protons als Base (interessant: *HBr ist eine starke Säure, aber das nicht aromatische Carbenium ist hier stärker sauer!*).

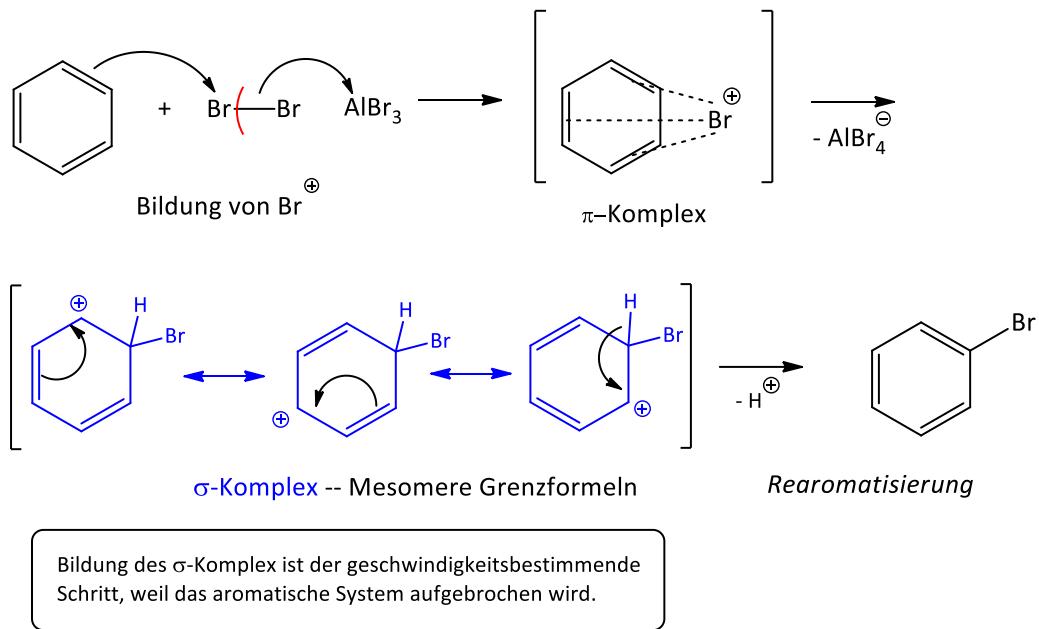


Abbildung 160: Mechanismus der Substitution von Benzol mit Brom unter AlBr_3 Katalyse.

Alle S_{E} -Ar Reaktionen laufen nach demselben Schema ab:

- 1) Bildung des Elektrophils
- 2) Annäherung des Elektrophils an das π -System, Bildung des π -Komplexes
- 3) Elektrophiler Angriff, Bildung des σ -Komplexes
- 4) Rearomatisierung
- 5) Rückbildung des Katalysators

Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen funktionellen Gruppen eingegangen, die per S_{E} -Ar in das Molekül einzuführen sind. Im Anschluss werden die Effekte vorgestellt, die bereits eingeführte Substituenten auf die Zweit- bzw. Mehrfachsubstitution haben.

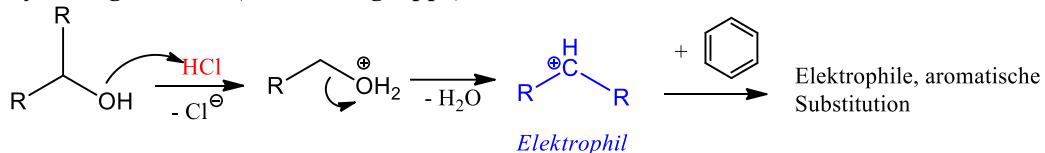
8.3.1. Alkylierungen

Alkylierungen führen Alkylgruppen in den Aromaten ein. Als Substrat dienen Aliphaten, die eine gute Fluchtgruppe tragen, damit ein Carbeniumion freigesetzt werden kann. Auch Alkene können mit starken Säuren protoniert werden (siehe A_{E} Reaktionen) und im Anschluss mit dem Aromaten reagieren. Ein Spezialfall der Alkylierung ist die Friedel-Crafts-Alkylierung, bei der ein Alkylhalogenid eingesetzt wird, das mit dem entsprechenden Aluminiumhalogenid in ein Elektrophil umgewandelt werden kann.

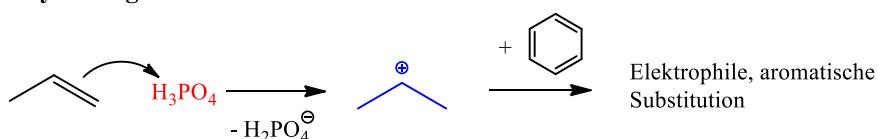
Alkylierungen sind oft wenig selektive Reaktionen, da jeder eingeführte Alkylsubstituent die Reaktivität des Aromaten weiter steigert. Nicht selten erhält man zwei- und dreifach alkylierte

Verbindungen. Es handelt sich bei Alkylierungen am Aromaten um eine selbstbeschleunigende (thermodynamischer Natur, keine Temperaturerhöhung durch Exothermie) Reaktion. Ferner haben wir schon bei S_N -Reaktionen gesehen, dass sich Carbeniumionen umlagern können (Bildung von stabileren Kationen), auch dies führt hier zu Produktgemischen.

Alkylierung mit R-Y (Y = Fluchtgruppe)



Alkylierung mit Olefinen



Friedel-Crafts-Alkylierung

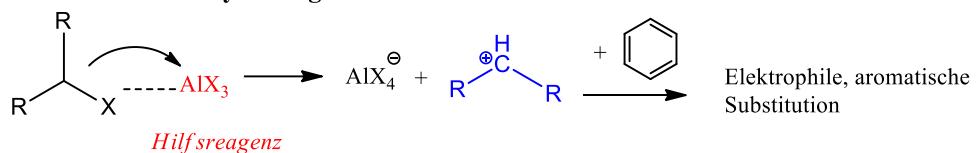
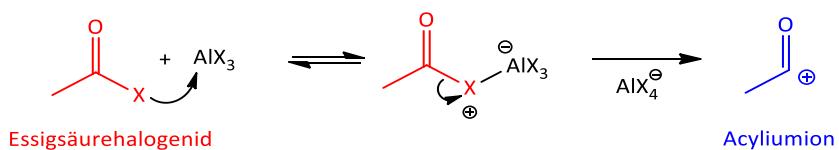


Abbildung 161: Alkylierungen von Aromaten.

8.3.2. Friedel-Crafts-Acylierung

Die FC-Acylierung ist eine Möglichkeit Ketone ($\text{R}-\text{CO}-\text{R}'$) mit aromatischen Substituenten herzustellen. Genauso gut kann sie auch verwendet werden, um desaktivierende Reste (s. unten) am Aromaten anzubringen. Als Reagenz werden Carbonsäurehalogenide verwendet, die mit Lewis-Säuren aktiviert werden und Acyliumionen freisetzen die als das Elektrophil agieren.

Aktivierung des Carbonsäurehalogenids:



Elektrophiler Angriff am Aromaten:

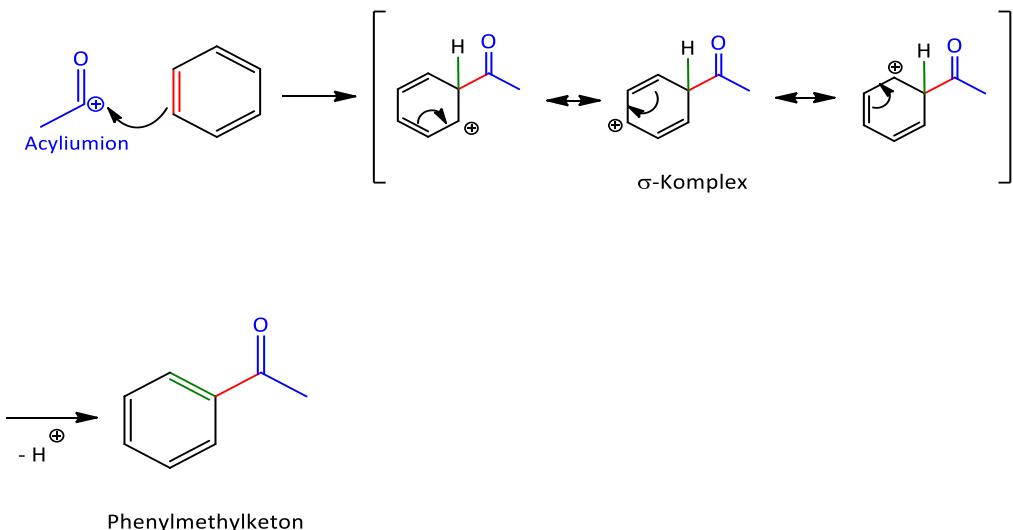
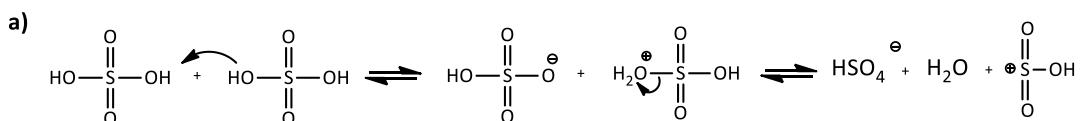


Abbildung 162: Allgemeine Reaktionsgleichung der Friedel-Crafts-Acylierung von Benzol mit einem Essigsäurehalogenid.

8.3.3. Sulfonierung am Aromaten

Sulfonierungsreaktionen (Abbildung 163) gehören zu den wichtigsten Methoden um Sulfonsäuren und Sulfonsäurechloride herzustellen. Diese werden im Allgemeinen zur Herstellung von Seifen bzw. Tensiden im Allgemeinen genutzt, können aber auch als wichtige Reagenzien in der organischen Synthese verwendet werden.

Bildung des Elektrophils



ODER



Elektrophiler Angriff am Aromaten

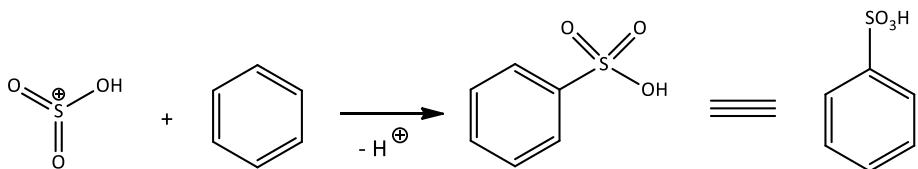


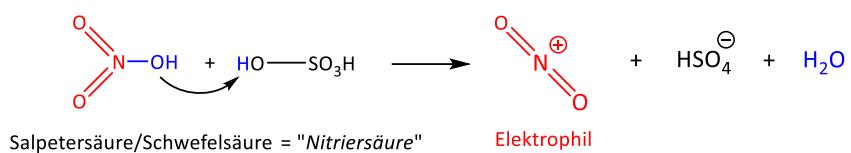
Abbildung 163: Sulfonierung von Benzol mit a) Schwefelsäure und b) Oleum ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SO}_3$)

Das Elektrophil in Sulfonierungen ist HSO_3^+ , was entweder durch intermolekulare Säure-Base-Reaktion von Schwefelsäure oder (effektiver) durch eine Lösung von Schwefeltrioxid in Schwefelsäure („Oleum“) erzeugt wird.

8.3.4. Nitrierung am Aromaten

Nitroaromaten sind wichtige Zwischenverbindungen in der Synthese von Pharmazeutika und Naturstoffen, da aus ihnen durch Reduktion der Nitrogruppe (Oxidationszahl = +III) aromatische Amine (OZ = -III) gewonnen werden können. Als Elektrophil dient das NO_2^+ -Kation, das durch eine Säure-Base-Reaktion von Schwefelsäure mit Salpetersäure erzeugt werden kann (analog zur Sulfonierung). Manche elektronenreiche Aromaten sind so reaktiv, dass konzentrierte Salpetersäure ausreicht um entsprechende Mengen des Elektrophils freizusetzen. Nitrierungen sind hoch exotherme Reaktionen und somit in großen Ansätzen (> 2000 mL) potentiell explosionsgefährlich, weil sie sich selber beschleunigen.

Bildung des Elektrophils aus Nitriersäure:



Nitrierung des Aromaten:

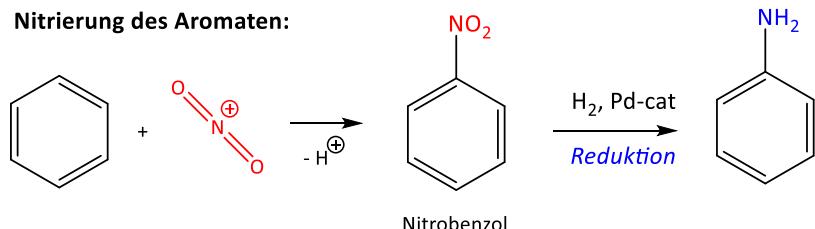


Abbildung 164: Allgemeine Reaktionsgleichung der Nitrierung von Aromaten mit Nitriersäure.

8.3.5. Mehrfachsubstitutionen am Aromaten

In den vorherigen Absätzen wurden öfter Begriffe wie „aktivierter“ oder „reaktiver“ Aromat verwendet, womit die Reaktivität gegenüber einer/mehreren elektrophilen Substitutionen gemeint war. Da es sich um „elektrophile“ Reaktionen handelt, reagieren Aromaten deren π -Systeme elektronenreich sind sehr viel schneller als Verbindungen mit elektronenarmen π -Systemen. Was einen Aromat reaktiv/elektronenreich macht, sind seine Substituenten. Man unterscheidet zwischen elektronenschiebenden ($+I/+M$ -Effekt) oder –ziehenden ($-I/-M$ -Effekt) Substituenten, deren Fähigkeit zur Mesomeriestabilisierung, Elektronegativität und Ladung die Reaktivität beeinflussen.

Ein Blick in Tabelle 9 zeigt, dass Substituenten, die freie Elektronenpaare haben, im Allgemeinen positive mesomere Effekte besitzen. Elektronegative Atome im Substituent üben einen Elektronenzug aus und haben daher einen negativen Induktiven Effekt. Im Fall dass die beiden Effekte gegenläufig sind, überwiegt im Allgemeinen der mesomere Effekt (Ausnahme: Halogenide).

Sind am Aromaten positive I/M -Effekte, läuft die S_EAr leichter ab.

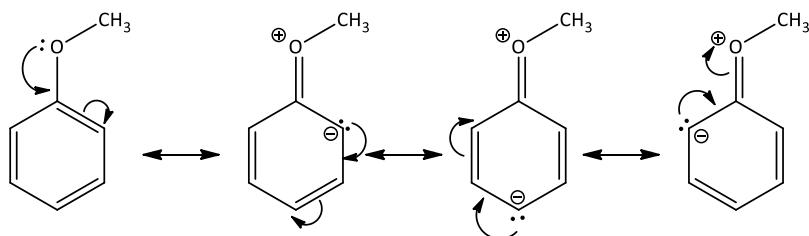
Substituenten mit freien Elektronenpaaren haben $+M$ -Effekte. Geht das lone pair durch Protonierung/Alkylierung ($-NH_2 \rightarrow -NH_3^+$) verloren, verschwindet auch der mesomere Effekt.

Der aktivierende $+M$ -Effekt überkompeniert einen desaktivierenden $-I$ -Effekt (außer bei Halogeniden).

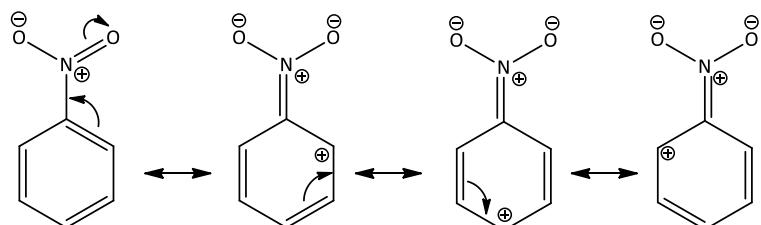
Tabelle 9: Klassische Substituenten an Aromaten und ihre jeweiligen mesomeren/induktiven Effekte. Positive (+) und negative (-) Effekte sind mit den jeweiligen Zeichen gekennzeichnet.

Substituent	M-Effekt	I-Effekt	Reaktivität	Dirigiert nach
-OH	+	-	++	o/p
-OCH ₃	+	-	+	o/p
-NH ₂	+	-	++	o/p
-NHAc	+	-	+	o/p
-Alkyl	n.v.	+	+	o/p
-Phenyl	n.v.	+	+	o/p
-O ⁻	+	-	++	o/p
-NO ₂	-	-	-	m
-SO ₃ H	-	-	-	m
-CN	-	-	-	m
-NR ₃ ⁺	n.v	-	-	m
-(CO)-R	-	-	-	m
(Ketone, Aldehyde)				
-COOH	-	-	-	m
-Halogenid	+	-	-	o/p

Aktivierender Effekt im Anisol



Desaktivierender Effekt im Nitrobenzol



Desaktivierender Effekt im Pyridin

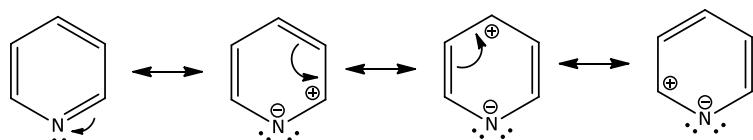
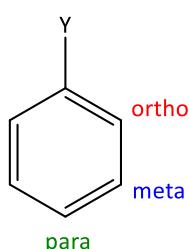


Abbildung 165: Aktivierende und desaktivierende Effekte in substituierten Aromaten.

Wie Substituenten den Reaktionsverlauf weiterer Substitutionen am Aromaten beeinflussen, kann durch die mesomeren und induktiven Effekte qualitativ beschrieben werden. Was noch nicht im Detail verstanden werden kann, ist die Position der Zweitsubstitution. Relativ zum ersten Substituenten gibt es drei mögliche Positionen, die ortho (2x), die meta (2x) und die para-Substitution.



An welcher Stelle das Elektrophil ein Wasserstoffatom substituiert, hängt von der Elektronendichte an dieser Position ab. Je mehr die Elektronendichte an einer gegebenen Position von einem Erstsubstituenten vergrößert wird, desto eher wird die Reaktion an dieser Stelle stattfinden. Insofern kann Abbildung 165 teilweise zur Beurteilung hinzugezogen werden. Aktivierende Substituenten (Anisol) erzeugen negative Ladungen in den Grenzstrukturen in ortho (o)- und para (p)- Position, was einer negativen Partialladung über alle Grenzstrukturen gemittelt gleichkommt. Bei desaktivierenden Gruppen ist das Gegenteil der Fall.

Entscheidend für die Beurteilung des *Hauptproduktes ist die energetische Lage des Übergangszustandes* bei einer Zweitsubstitution. Beim Angriff eines zweiten Elektrophils können drei mögliche ÜZ ($\text{ÜZ}_{o/m/p}$) entstehen. In diesen entstehen positive Partialladungen in *o/p-Position relativ zum Angriffspunkt (rot)*. Gleichzeitig erzeugt der Erstsubstituent negative Partialladungen in *o/p-Position relativ zu seiner Position (blau)* und eine stärkere Partialladung an *seiner Position (grün)*. Befinden sich positive und negative Ladungen an derselben Stelle (rot/blau), erzeugt die Kompensation einen Energiegewinn. Wird eine positive Partialladung stark kompensiert (rot/grün), ist der stabilisierende Effekt noch viel größer und die Aktivierungsenergie sinkt stärker, weil *das stabilste Kation entsteht*.

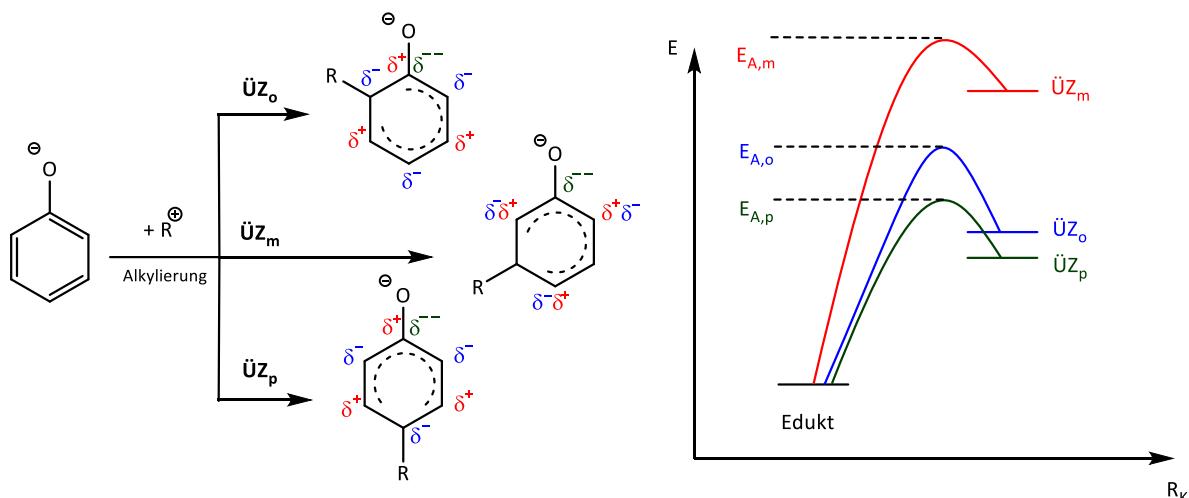
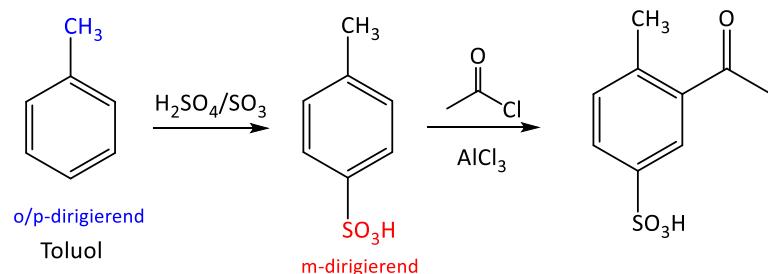


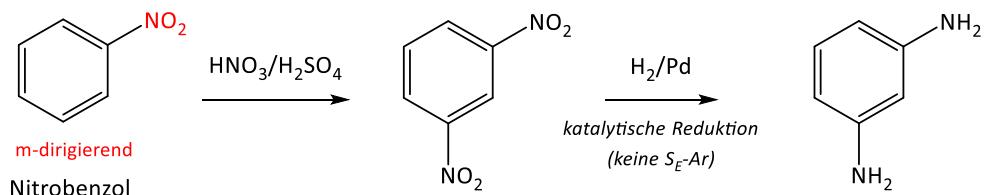
Abbildung 166: Energetische Lage der möglichen Übergangszustände der S_2Ar an einem Phenolat (Gegenion nicht abgebildet, Grenzstrukturen durch gestrichelten Halbkreis angedeutet).

Die dirigierende Wirkung von Substituenten auf die Zweitsubstitution ist also auf eine energetische Erniedrigung des Übergangszustandes zurückzuführen. Zwar kann der Effekt auch über die Grenzstrukturen des monosubstituierten Aromaten verstanden werden, eine Quantifizierung ist für einige Fälle mit Hilfe der Hammett-Gleichung möglich, welche sich mit freien linearen Entgalpiebeziehungen befasst. Durch Kenntnis der M/I-Effekte von Substituenten können Syntheserouten für mehrfachsubstituierte Aromaten entworfen werden.

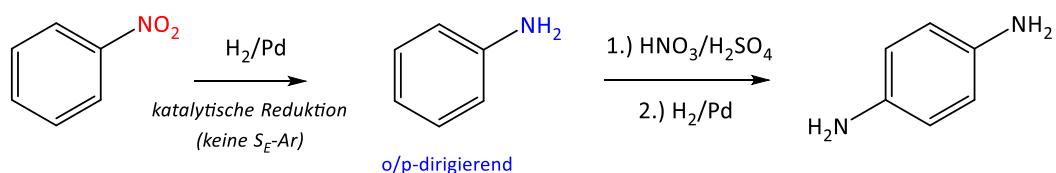
Route 1: 3-Acyl-4-methylbenzolsulfonsäure



Route 2: 3-Aminoanilin



Route 3: 4-Aminoaniline



Route 3: 5-Brom-2,4-dichlornitrobenzol

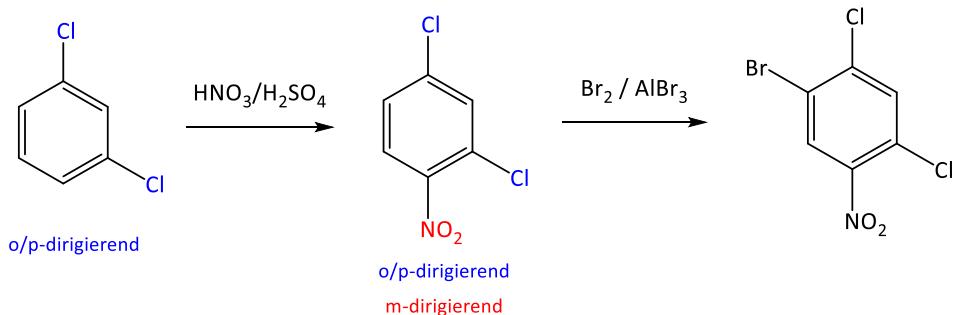


Abbildung 167: Beispiele für Syntheserouten an Aromaten mit aktiver Nutzung von dirigierenden Effekten.

Dadurch, dass nicht von jedem Heteroatom/jeder funktionellen Gruppe ein Elektrophil erzeugt werden kann, sind den synthetischen Möglichkeiten Grenzen vorgegeben. Manche Aromaten lassen sich nur schwer direkt und oft nicht praktikabel im Labormaßstab herstellen. In der Industrie hingegen existieren für die meisten Aromaten Syntheseverfahren, die spezielle Katalysatoren/hohe Temperaturen/hohe Drücke erfordern. Zu den nur über Umwege zugänglichen Aromaten gehören unter anderem Phenole, Amine (Reduktion von Nitrogruppen) und Nitrile.

Vorhandene Substituenten am Aromaten...

- ...können weitere Substitutionen beschleunigen oder verlangsamen.
- ...steuern die Position jeder weiteren Substitution.

8.3.6. Reaktionen an Aromaten mit Alkylseitenketten.

Der Ablauf von elektrophilen Substitutionen am Aromaten wurde nun im Detail besprochen. Was offen bleibt ist die Frage:

„Reagiert das Elektrophil in Anwesenheit eines Aromaten immer mit dem Aromaten oder können auch Reaktionen an der Seitenkette auftreten?“

Es können in der Tat Reaktionen mit Seitenketten auftreten, doch sind diese oft durch die Wahl der Reaktionsbedingungen einstellbar. Als Beispielreaktionen betrachten wir Fälle, in denen die Temperatur und die Reagenzien den Unterschied zwischen den möglichen Produkten machen.

8.3.6.1. Temperatur

Als Beispiel für den Einfluss der Temperatur soll die Reaktion in Abbildung 168 dienen, in der es zu einer Konkurrenzreaktion zwischen Eliminierung und $S_E\text{-Ar}$ kommt. Da der aromatische Kern im Edukt bereits durch die Carbonylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Ring desaktiviert ist (blau), wird für eine weitere Substitution eine hohe Aktivierungsenergie benötigt. Da die Seitenkette aber ein primäres Alkylhalogenid darstellt (rot), können S_N - und Eliminierungsreaktionen auftreten. Nitriersäure liefert kein Nukleophil, insofern wird keine S_N beobachtet werden. Weil Eliminierungen aber bei hohen Temperaturen an Bedeutung gewinnen, erhält man in diesem Fall ein Produktgemisch.

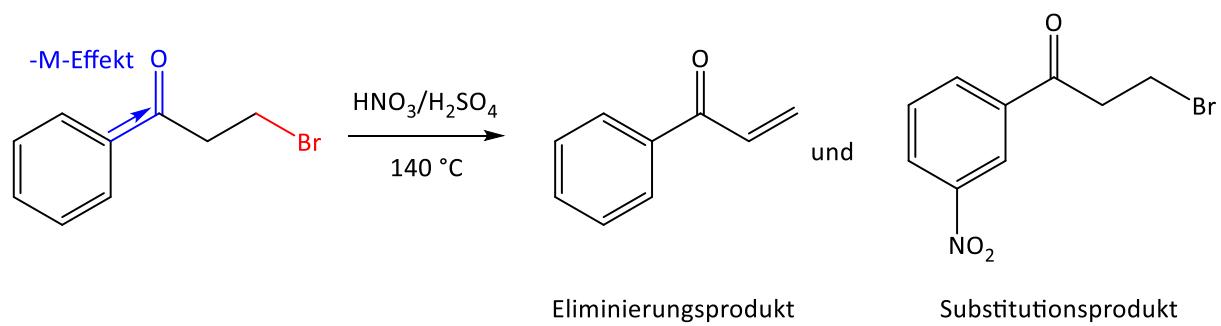


Abbildung 168: Konkurrenzreaktion bei der Nitrierung eines desaktivierten Aromaten.

Für die Syntheseplanung stellt dieser Fall ein nicht einfach lösbares Problem dar. In der Theorie sollte a) die Nitrierung vor Einführung der Seitenkette durchgeführt werden oder b) das Alkylhalogenid nach der Nitrierung synthetisiert werden.

8.3.6.2. Wahl der Reagenzien

Ein anderes Beispiel ist die Alkylierung von Aromaten, die nukleophile Substituenten (rot) oder Seitenketten tragen. Oft lässt sich die Alkylierung der Seitenkette problemlos durchführen, weil der Aromat zu wenig nukleophil ist und einen Katalysator benötigt. Setzt man eine Lewis-Säure hinzu, erhöht sich die Anzahl der möglichen Produkte um das Friedel-Crafts-Produkt.

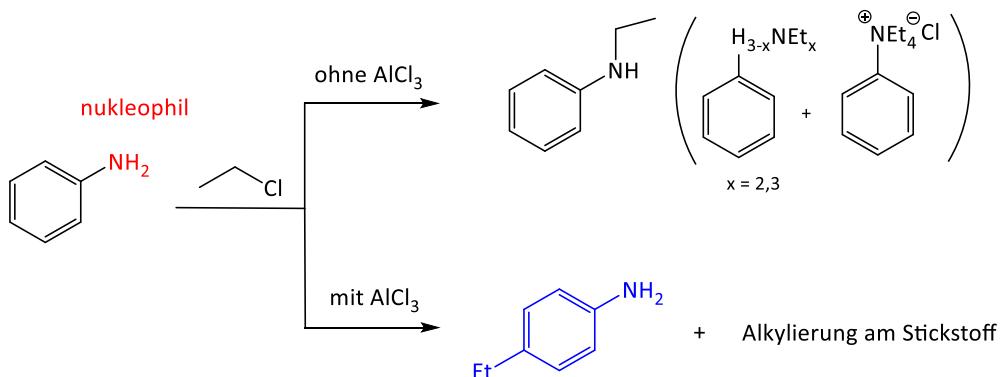


Abbildung 169: Friedel-Crafts-Alkylierung an Anilin mit N-Alkylierung als Nebenreaktion.

Eine Lösung dieses Problems wäre es, den nukleophilen Charakter der Aminogruppe *reversibel* zu entschärfen oder zu entfernen. Möglich ist das durch Acylierung der Aminogruppe (umsetzen mit Essigsäurechlorid/-anhydrid). Die Reaktivität des Aromaten wird nur leicht verringert (Tabelle 9, R-NHAc), die Nukleophilie hingegen stark eingeschränkt:

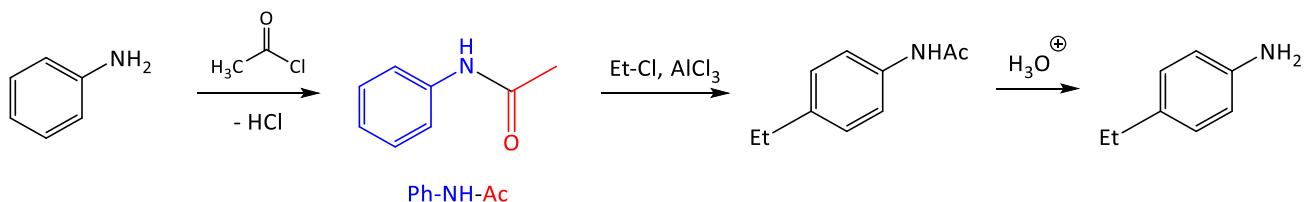


Abbildung 170: Alkylierung von Anilin zu p-Ethylanilin mit einer Acylierung als Zwischenschritt.

8.3.6.3. SSS- und KKK-Regel: Reaktionen von Halogenen mit alkylierten Aromaten

Die Halogenierung von Aromaten ist der Standardfall einer Reaktion, in der eine S_E -Ar mit einer anderen Reaktion konkurriert. Als simples Beispiel soll die Bromierung von Toluol dienen. Halogene können durch Einwirkung von Licht/Wärme homolytisch in Radikale gespalten werden und S_R -Reaktionen eingehen. Durch Einsatz einer Lewis-Säure als Katalysator kann aber eine aromatische Substitution stattfinden:

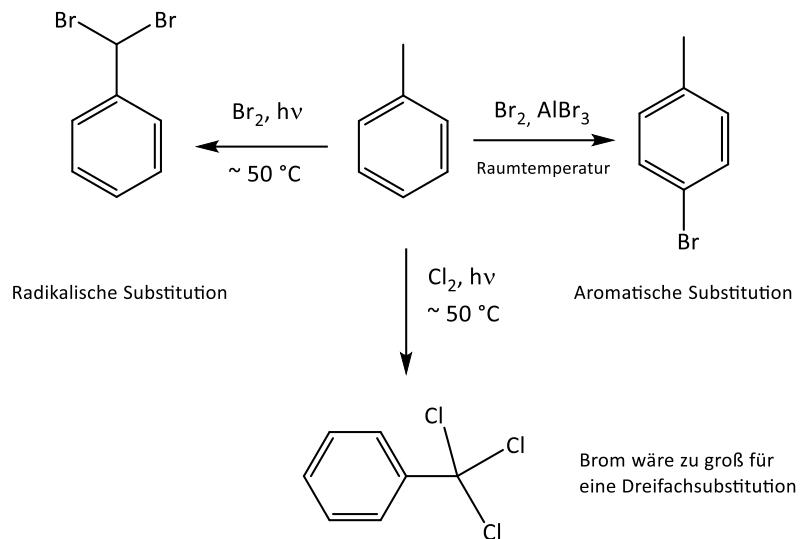


Abbildung 171: Bromierung von Toluol an der Seitenkette und am aromatischen Kern.

Erhöht man die Temperatur und lässt Licht einwirken, erhält man eine Bromierung an der Methylgruppe. Der Katalysator kann bei Lichtausschluss und Raumtemperatur die Br-Br-Bindung heterolytisch spalten und ein Bromkation freisetzen, das am Ring substituiert. Für diese Art der Reaktionskontrolle gibt es zwei Faustregeln:

SSS – Siedehitze, Sonnenlicht, Seitenkette → Radikalische Subst. an der Seitenkette.

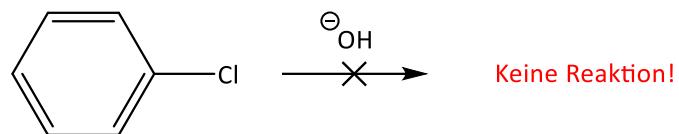
KKK – Kälte, Katalysator, Kern → Elektrophile Subst. am Aromaten.

Bei $S_E\text{-Ar}$ Reaktionen müssen funktionelle Substituenten und Gruppen an Seitenketten berücksichtigt werden, da Nebenreaktionen stattfinden können.

Ohne einen Katalysator findet keine $S_E\text{-Ar}$ statt und die Nebenreaktion wird zur Hauptreaktion.

Erhöhte Temperaturen begünstigen im Allgemeinen die Nebenreaktionen.

8.4. Nukleophile Substitution am Aromaten – $S_N\text{-Ar}$



Unter normalen Umständen ist an Aromaten keine S_N möglich, da die π -Elektronenwolke eine Annäherung von (partiell) negativ geladenen Nukleophilen verhindert (Abstoßung). Nukleophile Reaktionen an aromatischen Kernen sind aber von besonderem Interesse, da man durch $S_E\text{-Ar}$ Reaktionen keine Phenole/Amine auf direktem Wege herstellen kann, weil keine verlässliche Methode besteht, Sauerstoff/Stickstoff ausreichend zu positivieren.

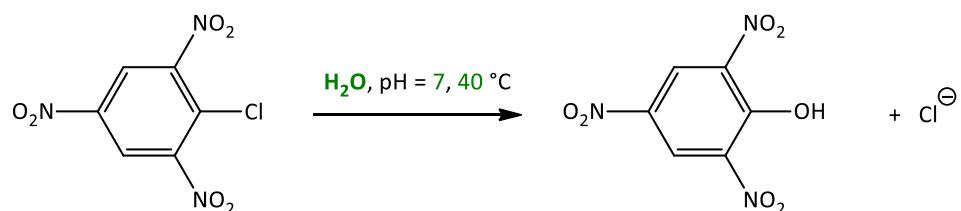
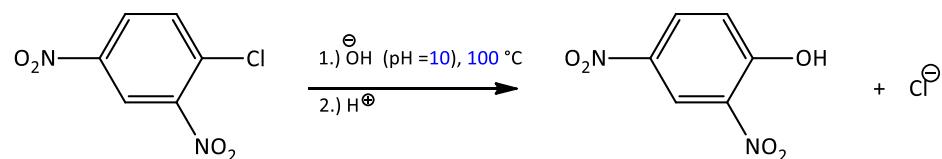
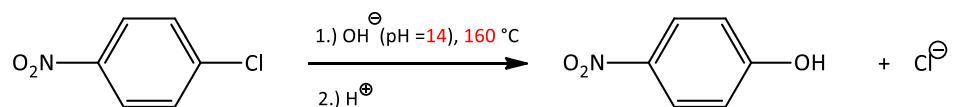


Abbildung 172: Reaktionsbedingungen von nukleophilen Substitutionen an mono/di/tri-nitrosubstituierten Chlorbenzolen mit Alkalilaugen/Wasser.

Die beiden Ansatzpunkte für den Chemiker sind also entweder die Elektronendichte durch Modifikation des Moleküls zu reduzieren oder reaktive Elektrophile herzustellen. Letzteres ist nicht möglich, weswegen der Umweg über elektronenarme Aromaten gewählt werden muss. Abbildung 172 zeigt einen Vergleich von zunehmend nitrosubstituierten Aromaten und die Reaktionsbedingungen, die für eine S_N mit Hydroxidionen notwendig sind.

Mit jeder weiteren Nitrogruppe (-M-Effekt) sinkt die Elektronendichte im Aromaten, was jeweils eine Reduktion der Temperatur um 60 °C und eine Senkung des pH Wertes um 3-4 Einheiten möglich macht. Im Falle des Trinitrochlorbenzols kann sogar Wasser bei neutralem pH-Wert als Nukleophil verwendet werden. Der Mechanismus der $S_N\text{-Ar}$ macht klar, warum elektronenziehende Reste eine nukleophile Substitution möglich machen:

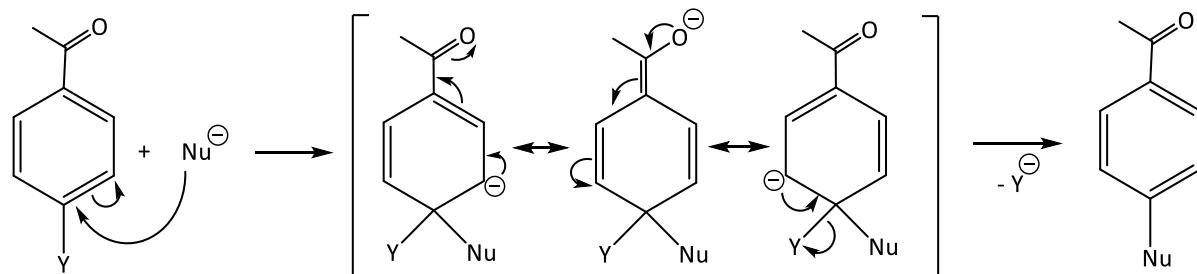


Abbildung 173: Mechanismus der nukleophilen Substitution am Aromaten.

In dem einleuchtenden Mechanismus bleiben aber zwei Fragen offen. Nämlich a) Warum ist Y die Fluchtgruppe und nicht ein Wasserstoffion und b) Warum greift das Nukleophil nicht in meta-Stellung zur Acylgruppe an?

Frage a) ist mit den bereits bekannten Konzepten aus den S_N Reaktionen an Aliphaten zu beantworten. Vergleicht man die Stabilität von Fluchtgruppen wie Halogeniden und Hydridionen, wird klar, dass die bessere Fluchtgruppe das Molekül verlassen wird. Die Angriffsposition des Nukleophils wird durch den elektronenziehenden Effekt der Acylgruppe vorgegeben, da diese nur negative Ladungen in meta-Stellung relativ zu sich stabilisieren kann.

+M/+I Effekte aktivieren die S_E -Ar und desaktivieren für die S_N -Ar. Umgekehrt verhält es sich für -M/-I-Effekte.

Nukleophile Substitutionen sind nur an Aromaten möglich, die eine gute Fluchtgruppe (Halogenide) und eine elektronenziehende Gruppe tragen.

Je mehr funktionelle Gruppen mit -M-Effekten am Aromaten vorhanden sind, desto schneller geht die S_N vonstatten.

9. Amine und Stickstoffderivate

9.1. Eigenschaften und Klassifizierung von Aminen

Die beiden häufigsten stickstoffhaltigen Verbindungen in der Organischen Chemie sind Amine und (Carbonsäure-)Amide. Bisher bekannt sind die Amine aus S_N -Reaktionen, die dort als Nukleophile reagieren können. In diesem Kapitel soll genauer auf die Synthese, Eigenschaften und den Nutzen von Aminen/Amiden und einigen anderen ausgewählten stickstoffhaltigen Substanzklassen für die Chemie eingegangen werden.

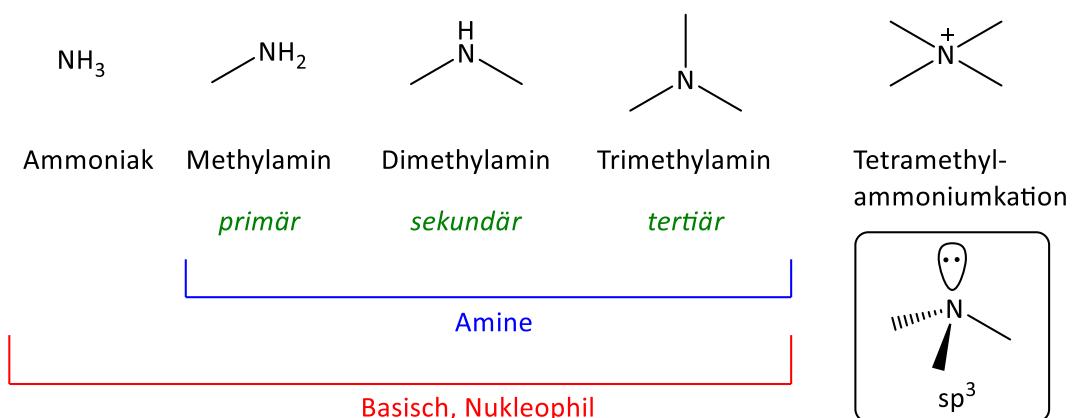


Abbildung 174: Klassifizierung von Aminen.

Die meisten Stickstoffverbindungen sind formal Derivate des Ammoniaks. Am häufigsten begegnen dem Chemiker aber Amine, gefolgt von Ammoniumsalzen. Ammoniakgas wird häufig nur in der Synthese von Grundbausteinen verwendet oder wenn das Edukt keinerlei weitere Funktionalitäten trägt, die Nebenreaktionen eingehen können (schwierige Dosierbarkeit des Gases, typischerweise Kondensieren und Verwendung bei tiefen Temperaturen).

Die Nomenklatur ist festgelegt durch „Anzahl der Substituenten gleichen Typs“ – „Bezeichnung des Substituenten“ – Endung „-amin“. Alternativ stehen noch zwei anerkannte Wege offen.

- 1) Benennung der Funktionalität als Seitenkette, z.B. „2-Aminopropan“.
- 2) Über Trivialnamen.

Tabelle 10: Nomenklatur von Aminen.

Nomenklatur				
IUPAC	Isopropylamin	1-Naphtylamin	Phenylamin	<i>N,N</i> -Dimethylphenylamin
Seitenkette	2-Aminopropan	1-Aminonaphthalin	Aminobenzol	<i>N,N</i> -Dimethylaminobenzol
Trivialname	//	//	Anilin	<i>N,N</i> -Dimethylanilin

Cyclische Amine werden hauptsächlich über die jeweiligen Trivialnamen benannt. Die offizielle IUPAC-Nomenklatur sprengt den Umfang dieses Skripts und ist Teil der Vorlesung „Heteroaromaten und –aliphaten“. *Beachte: bei gedrucktem Text müssen die „N“ kursiv geschrieben sein, „N,N-Dimethylanilin“.*

9.2. Basizität von Stickstoffverbindungen

Wie bereits in Abbildung 1 angedeutet sind alle Amine in der Lage ein Proton aufzunehmen, sie sind alle mehr oder weniger basisch. Sie reagieren im Wässrigen nach dem in Abbildung 2 gezeigten Gleichgewicht:

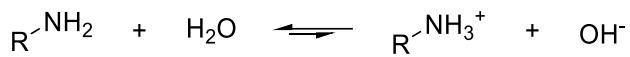


Abbildung 175: Protonierungsgleichgewicht von Aminen im Wässrigen.

Man beachte die Lage des Gleichgewichts auf der linken Seite: Hydroxid Anionen sind in der Regel basischer als Amine. Als Stärke dieser Basizität kann die Tendenz des freien Elektronenpaares gesehen werden, Protonen zu abstrahieren. Entscheidend für die Reaktivitäts- und Basizitätsunterschiede verschiedener Amine ist demnach die Elektronendichte am Stickstoffatom. Je höher die Elektronendichte, desto reaktiver das freie Elektronenpaar und desto besser kann die resultierende positive Ladung stabilisiert werden. In Einklang mit dieser Theorie reagieren tertiäre Amine basischer als sekundäre und diese basischer als primäre Amine. Grund hierfür ist der +I-Effekt der Alkylgruppen, welcher an vorheriger Stelle bereits erklärt wurde und für eine erhöhte Elektronendichte am Stickstoff sorgt. Konsequenterweise reagieren aromatische Amine wie zum Beispiel Anilin weit weniger basisch (und nukleophil) als aliphatische Amine. Das freie Elektronenpaar des nun sp^2 hybridisierten Stickstoffes befindet sich nun in einem p -Orbital. Dieses steht senkrecht zur C-N σ -Bindung und ist daher im π -System des aromatischen Rings delokalisiert.

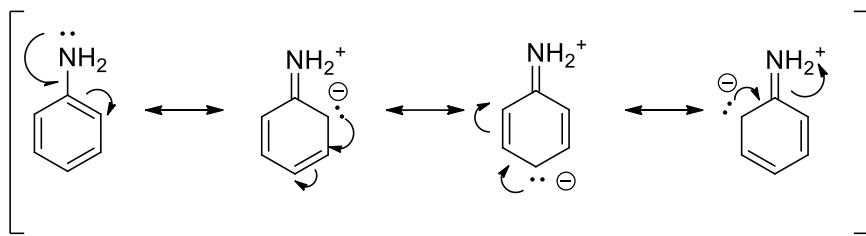


Abbildung 176: Mesomere Grenzformeln von Anilin.

Die Anlagerung eines Protons würde die Delokalisierung zum Stickstoff unterbrechen und zu einem energetisch weniger günstigen Zustand führen.

Tabelle 11: pKs Werte einiger Amine.

IUPAC-Name	Strukturformel	pKs- des Ammoniumions
Ammoniak	NH_3	9,26
Ethylamin	CH_3NH_2	10,75
Diethylamin	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	10,94
Triethylamin	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$	9,79
Anilin	$\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	4,63

Eine zweite wichtige Eigenschaft von Aminen, welche auf die Reaktivität des freien Elektronenpaares zurückzuführen ist, ist die Tendenz, Wasserstoffbrücken auszubilden. Analog zu Alkoholen bilden Amine Wasserstoffbrücken untereinander und mit anderen H-Brücken-Donoren/Akzeptoren aus. Dies spiegelt sich auch in den, verglichen mit den verwandten Alkanen, hohen Siedepunkten wieder.

9.3. Darstellung von Aminen durch S_N und Reduktionen

Aminogruppen können auf vielseitige Weise in eine organische Verbindung eingeführt werden. Die wichtigsten Methoden sind die Umsetzung alkylierender Reagenzien mit einem Amin, die Einführung durch S_N Reaktionen, oder die Reduktion einer bereits vorhandenen stickstoffhaltigen funktionellen Gruppe. Die einfachste Methode ist demnach die Alkylierung von Ammoniak mit Hilfe von Alkylhalogeniden:

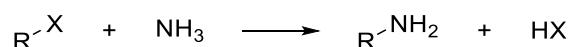


Abbildung 177: Theoretische Alkylierung von Ammoniak.

Diese relativ einfach anmutende Reaktion birgt in der praktischen Laboranwendung ein entscheidendes Problem: Durch den +I-Effekt der Alkylketten am dargestellten primären Amin wird das Produkt nukleophiler und somit reaktiver für weitere Alkylierungen als Ammoniak. Die in Abbildung 4 gezeigte Reaktion lässt sich also nur in Ausnahmefällen (z.B. wenn sterische Effekte eine Zweit-/ Drittsubstitution nicht zulassen) auf Stufe des primären oder sekundären Amins stoppen. Die Reaktion verläuft normalerweise bis zum Ammoniumsalz. Auch der Einsatz stöchiometrischer Mengen Alkylierungsmittel wird aufgrund der großen Reaktivitätsunterschiede zu einem Produktgemisch führen.

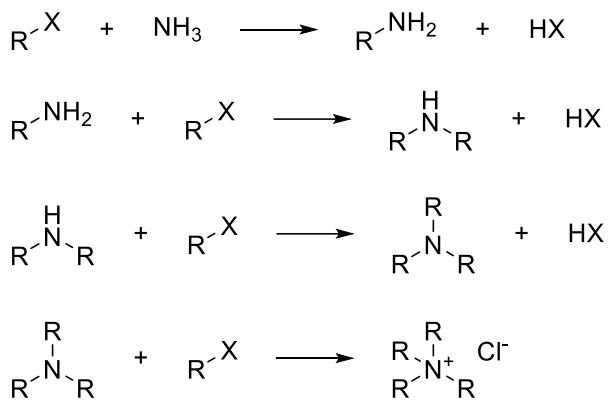


Abbildung 178: Erschöpfende Alkylierung von Ammoniak.

Die erhöhte Nukleophilie von substituierten Aminen kann jedoch präparativ genutzt werden um effektiv intramolekulare Substitutionsreaktionen durchzuführen. Ein Beispiel ist der letzte Schritt in der Synthese von racemischem Nikotin, einer intramolekularen S_N2 Reaktion unter Bildung des *N*-methyl-pyrrolidins:

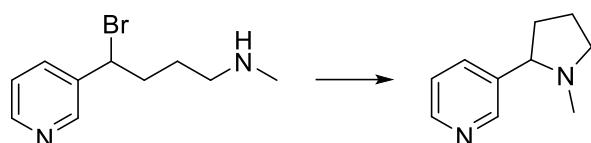


Abbildung 179: Intramolekulare S_N2 Reaktion unter Bildung von racemischem Nikotin.

Die gezielte Darstellung primärer und sekundärer Amine erfolgt meistens über Umwege. Der eleganteste Weg ist meist die Reduktion anderer stickstoffhaltiger funktioneller Gruppen wie Nitrogruppen, Amide und Nitrile zu den jeweiligen Aminen. Diese Gruppen lassen sich selektiv in organische Verbindungen einbauen und unter geeigneten Bedingungen quantitativ zu Aminogruppen reduzieren.

Nitrogruppen, sowohl an aliphatische als auch aromatische Reste gebunden, lassen sich mit Hilfe von Raney-Nickel, einer grobporen Nickel-Aluminium Legierung in einer H₂ Atmosphäre (heterogene Katalyse, fest-flüssig) zu den jeweiligen Aminen reduzieren. Andere geeignete Reduktionsmittel wären LiAlH₄ (heterogen fest-flüssig) bzw. SnCl₂ / HCl oder andere Metallsalze in saurer Lösung (homogen flüssig-flüssig):

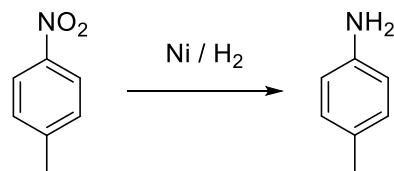


Abbildung 180: Reduktion von *p*-Nitrotoluol zu *p*-Toluidin.

Für die Reduktion von Nitrilen, welche leicht aus der Reaktion eines halogenierten Substrates mit Cyanid-Ionen zugänglich sind, eignet sich vor allem die Reduktion mit LiAlH_4 oder Raney-Nickel.

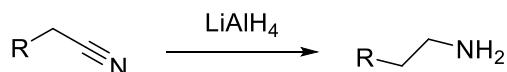


Abbildung 181: Beispielhafte Reduktion von Nitrilen mit LiAlH_4 .

Sekundäre Amine sind selektiv durch Reduktion von Amiden zugänglich. Auch hier bietet sich LiAlH_4 aufgrund seiner starken Hydrid-Übertragungstendenz als Reduktionsmittel an.

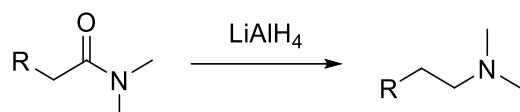


Abbildung 182: Beispielhafte Reduktion von Amiden mit LiAlH_4 .

Bei all diesen Reduktionen muss auf die Anwesenheit von störenden Gruppen geachtet werden. Viele empfindliche Gruppen müssen vor Reduktion der Stickstoffverbindung geschützt werden.

9.4. Carbonsäurederivate

Entsprechend ihrer Basizität reagieren Amine mit (Carbon-) Säuren unter Salzbildung. Da die Salze viel polarer sind als die korrespondierenden Amine, lassen sich diese durch Extraktion organischer Lösungen mit verdünnter Säure leicht aus Gemischen trennen. Prominente Beispiele finden sich in der Gewinnung von Alkaloiden aus Pflanzenextrakten. Kokain wird zum Beispiel durch Extraktion mit CaCl_2 Lösung in sein Hydrochlorid überführt, isoliert und mit Ammoniak wieder in die freie, wasserunlösliche Base überführt. Diese fällt aus der wässrigen Lösung aus.

Um die Kondensationsprodukte aus Aminen und Carbonsäuren, die Amide, zu erhalten muss folglich die in diesem Fall ungewollte Salzbildung unterbunden werden. Dies wird praktisch durch die Überführung der Säure in ein reaktiveres, nicht sauer reagierendes Derivat erreicht. Am bekanntesten ist die Variante nach SCHOTTEN-BAUMANN, in der ein Amin nukleophil mit einem Säurechlorid reagiert. Aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeiten von Amin und Säurechlorid kann diese Reaktion zweiphasig verlaufen, sodass die Reaktion an der

Grenzfläche der organischen (Säurechlorid) und wässrigen (kurzkettiges Amin) Phase stattfinden kann. Diese Reaktion kann auch zur Synthese von Nylon 6-6 genutzt werden:

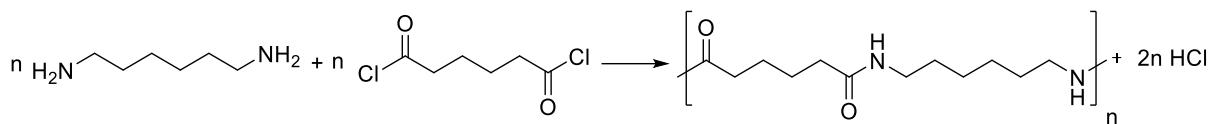


Abbildung 183: Synthese von Nylon 6-6 nach SCHOTTEN-BAUMANN.

Weitere Synthesemöglichkeiten liegen im Nutzen von Säureanhydriden und Estern. All diese Reaktionen umgehen die Protonierung und somit Inaktivierung des Amins und ermöglichen somit die gewollte Kondensation und Bildung des Amids.

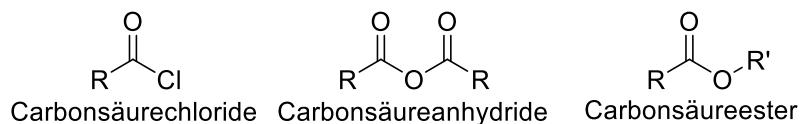


Abbildung 184: Aktivierte Carbonsäurederivate.

Anders als die korrespondierenden Amine, reagieren Amide nicht basisch. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs befindet sich in Konjugation mit den Elektronen des Carbonyl-Sauerstoffs:

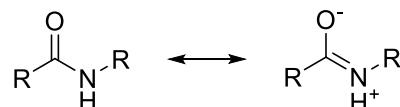


Abbildung 185: Mesomere Grenzstrukturen der Amidresonanz.

Aus diesen Resonanzstrukturen ist ersichtlich, warum man bei der Amidbindung von einer Bindung mit partiellem Doppelbindungscharakter spricht. Dieser verhindert eine freie Rotation um die C-N Bindung und ist essenziell für alle lebenswichtigen Vorgänge. Diese Rotationsbarriere verhindert eine Racemisierung der Stereozentren in Proteinen und ermöglicht so die enzymatisch katalysierten, stereospezifischen Reaktionen innerhalb jeder Zelle. Man unterscheidet auch die beiden Reste am Amidstickstoff: ähnlich wie in *cis*/ *trans* Verbindungen können sekundäre und tertiäre Amide unterschiedliche Isomere haben.

9.5. Diazoniumsalze

Eine weitere synthetisch wichtige stickstoffhaltige Substanzklasse stellen die Diazoniumsalze dar (vgl. Kapitel Aromaten). Diese werden bei der Umsetzung von Aminen mit salpetriger Säure (bzw. deren Salze) und einer weiteren starken Säure erhalten. Hierbei wird zunächst die salpetrige Säure protoniert und es kommt (im Wässrigen) *in situ* zur Bildung des stark elektrophilen Nitrosonium-Kations:

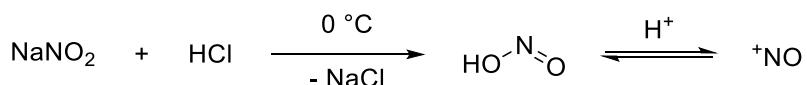


Abbildung 186: Bildung des Nitrosonium-Kations.

Abhängig von der Natur des als Reaktionspartner genutzten Amins kann die nachfolgende Reaktion unterschiedliche Produkte liefern. In Falle primärer und sekundärer Amine findet der Angriff des freien Elektronenpaares des Amins am Stickstoff des Nitrosonium-Kations statt, da die positive Ladung dort am ehesten lokalisiert ist. Die resultierende positive Ladung im Produkt kann in Form eines Protons entfernt werden. Aufgrund des Fehlens einer geeigneten Abgangsgruppe, welche die positive Ladung stabilisiert, reagieren tertiäre Amine nicht mit Nitrosonium-Kationen. Aromatische tertiäre Amine, wie zum Beispiel *N,N*-Dimethylanilin reagieren unter elektrophiler aromatischer Substitution:

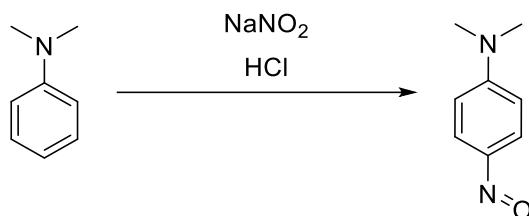


Abbildung 187: Elektrophile aromatische Substitution von *N,N*-Dimethylanilin mit salpetriger Säure.

Sekundäre Amine reagieren, wie oben erwähnt, durch Angriff des freien Elektronenpaares am Stickstoff unter Bildung von Nitrosoaminen. Diese werden durch Abspaltung der positiven Ladung in Form eines Protons stabilisiert:

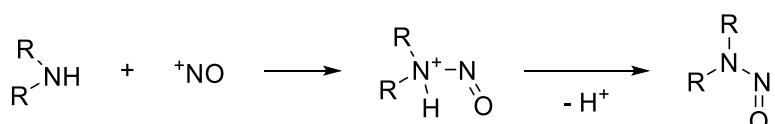


Abbildung 188: Bildung von Nitrosaminen.

Obwohl Nitrosamine keine großtechnische Bedeutung haben, sind sie vor allem in der Toxikologie von entscheidendem Interesse. Nitrosamine sind Präkanzerogenen und werden in der Leber zu reaktiven Intermediaten umgewandelt, welche kanzerogen sind. Problematisch an dieser Reaktion ist die Tatsache, dass die Reaktion auch durch Aufnahme größerer Mengen an Natriumnitrit (Pökelsalz) im stark sauren Milieu des Magens mit den terminalen Aminogruppen zahlreicher Proteine stattfinden kann. So deuten Studien auf einen Zusammenhang zwischen Nitritaufnahme und Magenkarzinomen hin.

Die wichtigste Funktion der Nitrosylierung fällt in der synthetischen Chemie der Umsetzung von primären Aminen zu. Unter den stark sauren Bedingungen der Reaktion kann das intermediär gebildete Nitrosamin nochmals am Sauerstoff protoniert werden und als Wasser abgespalten werden. Hierbei bilden sich die sogenannten Diazoniumverbindungen:

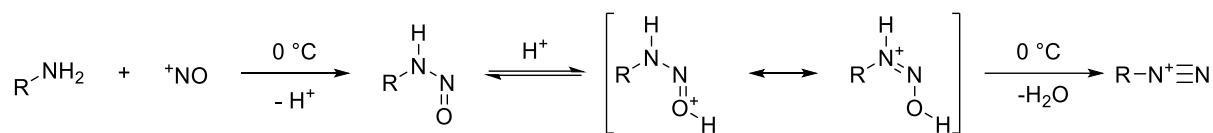


Abbildung 189: Bildung von Diazoniumverbindungen.

Die gebildete Diazoniumgruppe stellt die perfekte Abgangsgruppe für Eliminierungen und Substitutionsreaktionen da, da die N_2 Dreifachbindung bereits vorgebildet ist (vgl. entsprechende Kapitel). Aliphatische Diazoniumionen spalten selbst bei 0°C sehr schnell quantitativ N_2 ab und sind unter Umständen explosiv:



Abbildung 190: Stickstoffabspaltung von Diazoniumverbindungen

Wichtiger, da stabiler, sind die aromatischen Diazoniumsalze. Diese sind in Lösung unter Eiskühlung über mehrere Stunden stabil und daher für Folgereaktionen geeignet. Die Darstellung erfolgt analog zu den aliphatischen Diazoniumionen aus der Nitrosylierung von aromatischen, primären Aminen, wie zum Beispiel Anilin. Durch anschließende Substitution der Diazoniumgruppe können funktionelle Gruppen am Aromaten eingeführt werden, die durch elektrophile aromatische Substitution nur schwer oder gar nicht zugänglich sind:

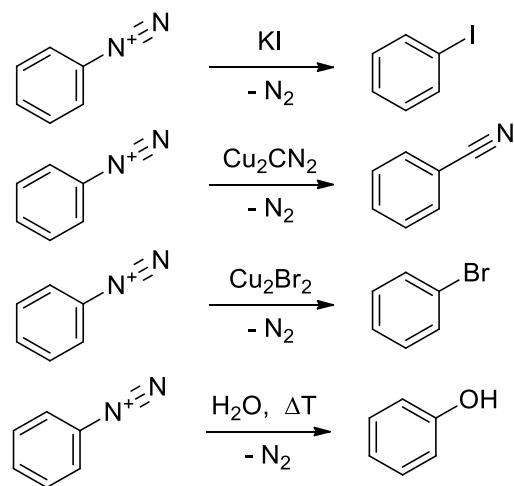


Abbildung 191: Reaktionen von aromatischen Diazoniumsalzen

Die beiden in Abb. 16 gezeigten Cu(I)-haltigen Reaktionen verlaufen nach einem alternativen Reaktionsmechanismus. Bei diesen sogenannten SANDMEYER-Reaktionen wird die Diazoniumverbindung zunächst unter Oxidation des Cu(I) zu Cu(II) reduziert. Anschließend wird N_2 unter Bildung eines Arylradikals abgespalten. Dieses Radikal kann nun mit dem Gegenion des Kupfersalzes unter Ausbildung einer Sigma-Bindung reagieren, wobei die Cu(I) Spezies wiederhergestellt wird.

9.6. Isocyanate und Lactame

Isocyanate sind Ester der Isocyaninsäure und sind praktisch über die Umsetzung primärer Amine mit Phosgen (Phosgen ist gasförmig und sehr giftig! Es kann als toluolische Lösung erworben werden oder man verwendet Di- oder Triphosgen als leichter handhabbare Alternativen) erhältlich:

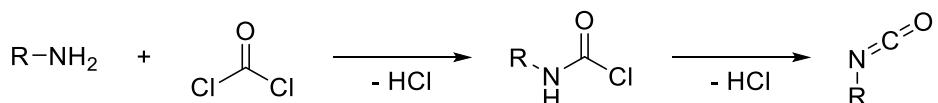


Abbildung 192: Synthese von Isocyanaten

Isocyanate reagieren mit Wasser, Alkoholen und Aminen sehr schnell unter Addition und bilden so Carbamidsäuren (instabil, zerfallen unter CO_2 Abspaltung), Urethane oder Harnstoffderivate. Dies macht Isocyanate nicht nur in der synthetischen Chemie, sondern auch in der großtechnischen Anwendung unverzichtbar. Diisocyanate wie z.B. Toluol-2,4-diisocyanat reagieren mit Diolen quantitativ und sehr schnell zu Polyurethanen.

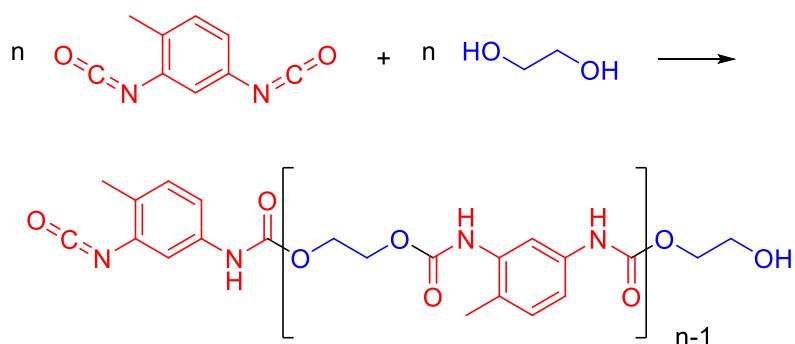


Abbildung 193: Poly(urethan)bildung am Beispiel von Toluol-2,4-diisocyanat mit Ethylenglycol.

Kleine Mengen Wasser im Reaktionsgemisch führen zur Bildung von Carbamidsäuren, welche unter CO_2 Abspaltung zu Aminen reagieren. Die Amine wiederum reagieren weiter mit überschüssigem Isocyanat zu Harnstoffderivaten.

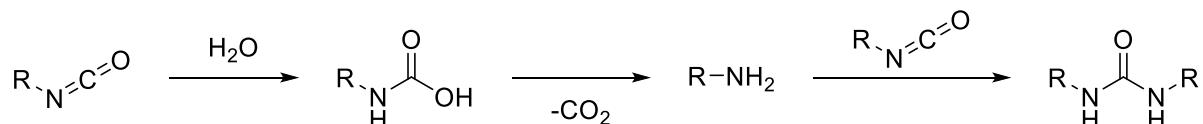


Abbildung 194: Aufschäumen von Poly(urethanen) durch Zugabe von Wasser unter Ausbildung von Harnstoffen.

Diese Harnstoffe sind in der Regel aufgrund der Ausbildung von Wasserstoffbrücken kristallin und erhöhen die mechanische Stabilität des Materials. Das entstehende CO_2 wiederum lässt das Polymer aufschäumen und es entstehen PU-Schäume.

Durch Variation der eingesetzten Isocyanate, Alkohole und Menge an eingesetztem Wasser lassen sich die mechanischen und thermischen Eigenschaften des Materials sowie die Polymerisationsgeschwindigkeit sehr fein regulieren.

Lactame sind cyclische Amide und die Produkte der intramolekularen Kondensation von Amino-Carbonsäuren. Die Nomenklatur richtet sich nach der Position der Aminogruppe im Edukt. So ist im ϵ -Caprolactam die Aminogruppe am ϵ -Kohlenstoffatom des Eduktes 6-Aminohexansäure. ϵ -Caprolactam wird großtechnisch zur Synthese von Perlon, einem wichtigen faserbildenden Polyamid, genutzt:

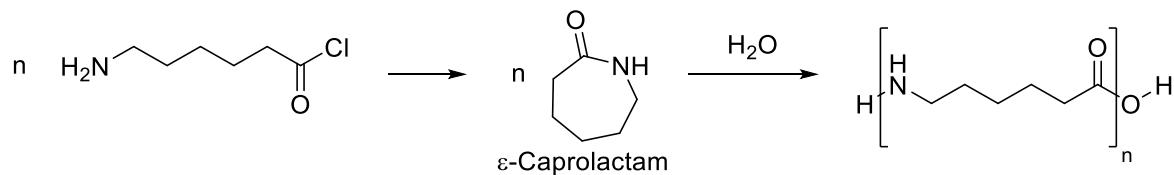


Abbildung 195: Synthese von Perlon aus ϵ -Caprolactam.

10. Carbonylverbindungen

10.1. Allgemeine Definition und Reaktivitäten

Die Carbonylgruppe ist wahrscheinlich die vielseitigste funktionelle Gruppe der organischen Chemie. Unter der Carbonylgruppe versteht man das in Abbildung 1 gezeigte Strukturmerkmal ($R_2C=O$): ein sp^2 hybridisiertes Kohlenstoffzentrum, das mit einer polarisierten Doppelbindung zum elektronegativen Sauerstoff gebunden ist. Die übrigen beiden Substituenten am Kohlenstoff definieren die einzelnen Subgruppen, welche sich in ihrer Reaktivität unterscheiden. Den Kohlenstoff welcher dem Carbonyl-Kohlenstoff (**blaue Markierung**) benachbart ist, nennt man *alpha*-Kohlenstoff (**rote Markierung**). Durch den Elektronenzug des Carbonylsauerstoffes, wird die C-H Acidität in dieser Position verstärkt und Reaktionen sind möglich (siehe weiterer Verlauf dieses Kapitels).

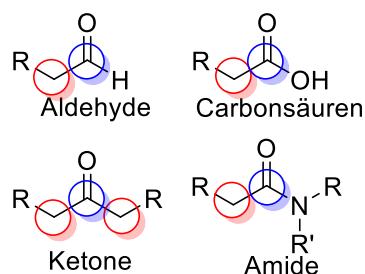


Abbildung 196: wichtigste Subtypen an Carbonylverbindungen

Wichtigstes Merkmal und maßgeblich für die Reaktivität der Carbonylgruppe verantwortlich ist die Polarisierung der $C=O$ Bindung. Aufgrund der höheren Elektronegativität des Sauerstoffes ist die Elektronendichte in der π -Bindung am Kohlenstoff gering. Der Carbonylkohlenstoff ist also positiv polarisiert und kann von Nukleophilen angegriffen werden. Dies kann anschaulich mit Hilfe der mesomeren Grenzformen gezeigt werden.

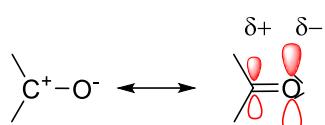


Abbildung 197: Elektronendichtheverteilung und Polarisierung der Carbonylgruppe.

Auch C-C-Doppelbindungen, die in Konjugation mit der Carbonylgruppe stehen zeigen denselben Effekt: Die partielle positive Ladung ist dann am Ende des konjugierten (z.B. vinologen) Systems am größten (vgl. MICHAEL Addition).

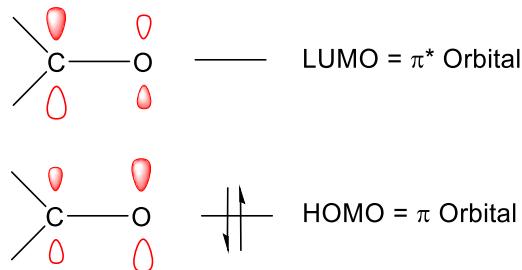


Abbildung 198: HOMO und LUMO der Carbonylgruppe.

Im Falle einer nukleophilen Addition an die Carbonylgruppe greift das freie Elektronenpaar des Nukleophils (d.h. mit dem HOMO des Nukleophils) das freie, unbesetzte π^* -Orbital (LUMO der Carbonylgruppe) an. Da dieser den größten Koeffizienten am Kohlenstoffatom hat, findet der Angriff selektiv am Kohlenstoff statt. Durch die Population des antibindenden π^* -Orbitals bricht die C=O Doppelbindung und der vorher sp^2 hybridisierte Kohlenstoff geht in einen sp^3 hybridisierten Kohlenstoff mit vier Substituenten über (die σ -Bindung bleibt dabei natürlich erhalten, weil nur π -Orbitale involviert sind).

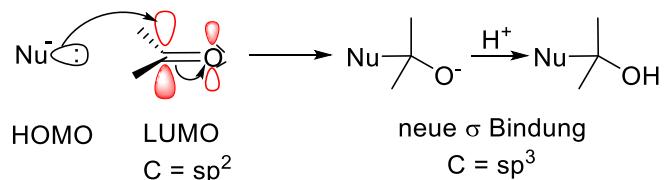


Abbildung 199: Mechanismus der Nukleophilen Addition an Carbonylbindungen.

Aufgrund der planaren Struktur des sp^2 hybridisierten Carbonylkohlenstoffs ist ein Angriff des Nukleophils von oben oder unten her möglich. Im Falle prochiraler Verbindungen können durch diese Reaktionen also Racemate entstehen.

Der Angriff von nukleophilen Reagenzien an der Carbonylgruppe findet am Carbonylkohlenstoff statt und führt (zumindest intermediär) zur Bildung eines tetraedrischen, sp^3 -hybridisierten Zwischenproduktes.

10.2. Aldehyde und Ketone

Aldehyde (endständige C=O) und Ketone (doppelt substituierte C=O) sind die einfachsten Carbonylverbindungen. Ihre Nomenklatur setzt sich aus dem Namen des Stammsystems plus der Endung -al (Aldehyd) bzw. -on (Keton) zusammen (*beachte: der Aldehyd, nicht das Aldehyd! Aber das Keton*). Eine Positionsangabe vor der Endung wird nach der üblichen IUPAC-Nomenklaturvorschrift durchgeführt. Das am Carbonyl-Kohlenstoff befindliche Wasserstoffatom der Aldehyde sollte, um Verwechslungen zu vermeiden, stets mitgezeichnet werden (*beachte: wird aber oft auch weggelassen*).

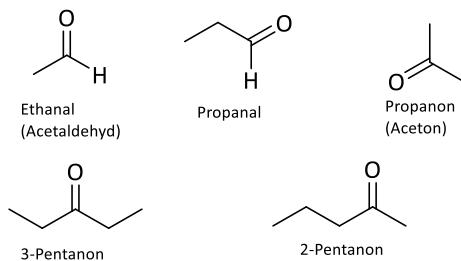


Abbildung 200: Beispiele der Aldehyd/Keton Nomenklatur.

Tabelle 12: physikalische Daten einiger wichtiger Aldehyde und Ketone.

IUPAC-Name	Trivialname / Abkürzung	Strukturformel	Schmelzpunkt / °C	Siedepunkt / °C
Methanal	Formaldehyd		-92	-21
Ethanal	Acetaldehyd		-121	21
Propanal	Propionaldehyd		-81	49
Propanon	Aceton		-95	56
Methylethylketon	MEK		-86	80
Phenylmethanal	Benzaldehyd		-28	179
Phenylmethylketon	Acetophenon		20	202
Diphenylketon	Benzophenon		49	305

Formaldehyd

Formaldehyd ist der reaktivste Aldehyd. Dies liegt an fehlenden sterischen Effekten, die bei jedem Substituenten am Carbonylkohlenstoff größer sind als bei Wasserstoffen. Er ist so reaktiv, dass er in wässrigen Lösungen mit dem schwachen Nukleophil Wasser reagiert. Solche nukleophile Additionen (A_N) sind meist Gleichgewichtsreaktionen (besonders bei schwachen Nukleophilen). Im Falle des Formaldehyds ist dieses Gleichgewicht zu beinahe 100 % zur Hydratform verschoben. Aufgrund der hohen Reaktivität des Aldehyds wird dieses, nach ERELMEYER verbotene, Hydrat gebildet:

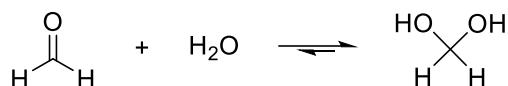


Abbildung 201: Hydratisierung von Formaldehyd.

Eine weitere für Formaldehyd einmalige Eigenschaft ist die spontane Polymerisation zu Paraformaldehyd (Oligo-/Polyoxymethylen):



Abbildung 202: Polymerisation von Formaldehyd zu Paraformaldehyd.

Lösungen von Paraformaldehyd in Wasser (37 %) werden in der Medizin und Biologie als Konservierungsmedium für Gewebe unter dem Namen Formalin genutzt. In der organischen Chemie wird es als Acylierungsmittel genutzt und kann mit Phenol unter Säurekatalyse zu sogenannten Phenol-Formaldehyd Harzen polymerisieren. Diese wurden 1907 erstmals unter dem Markennamen „Bakelit“ großtechnisch hergestellt.

Die Technische Herstellung von Formaldehyd erfolgt aus Ethanol mit Hilfe eines Silberkatalysators bei 600°C. Es werden jährlich mehr als 21 Mio. Tonnen hergestellt (Stand 2007):

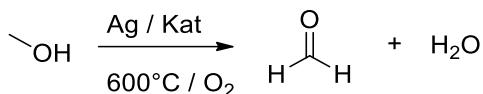


Abbildung 203: Technisches Verfahren zur Herstellung von Formaldehyd.

10.3. Reaktionen von Carbonylverbindungen

10.3.1. Reaktivitätsreihenfolge der Carbonylgruppe

Wie in 10.1 erwähnt richtet sich die *Reaktivität der Carbonylgruppe nach der Stärke der positiven Partialladung*, also der effektiven Elektronendichte am Carbonylkohlenstoff. Dementsprechend reagieren verschiedene Carbonylverbindungen unterschiedlich gut mit Nukleophilen. Je geringer die Elektronendichte am Carbonylkohlenstoff, desto reaktiver, d.h. elektrophiler, ist die Carbonylgruppe für nukleophile Angriffe. Entscheidend für die Elektronendichte an diesem Kohlenstoff sind die Substituenten am Carbonylkohlenstoff, die α -Substituenten.

Substituenten, die die Elektronendichte am Carbonylkohlenstoff durch -I oder -M Effekten erniedrigen, erhöhen die Carbonylreakтивität (weniger Elektronendichte am C=O), Substituenten mit +I und +M Effekten erniedrigen die Carbonylreakтивität (Elektronenschub auf den C=O). Sterische Effekte beeinflussen ebenso die Reaktivität, da sterisch anspruchsvolle Substituenten den Angriff des Nukleophils erschweren (Platzproblem). Experimentell wurde folgende Carbonylreakтивität gefunden (Richtwerte, kann im Einzelfall abweichen):

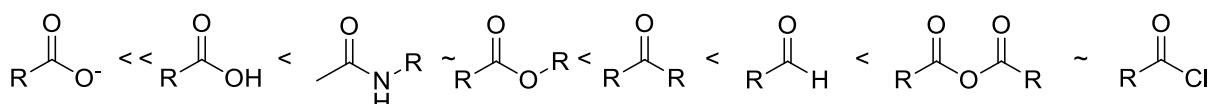


Abbildung 204: Reaktivitätsreihenfolge der Carbonylverbindungen.

Warum ist das Carboxylatanion so unreaktiv (RCOO^-)? Im Carboxylatanion ist die negative Ladung über die Carbonylgruppe delokalisiert, was die positive Partialladung am Carbonylkohlenstoff stark reduziert und sie reagieren nicht (oder nur schwer) mit Nukleophilen. Hingegen kann das Carboxylatanion selbst als schwaches Nukleophil reagieren.

Carbonsäuren, Ester und Amide besitzen einen elektronegativen Substituenten, der jedoch auch über einen stark ausgeprägten +M Effekt verfügt. Sie reagieren nur mit guten Nukleophilen unter Addition (weitere Reaktionsmöglichkeiten später in diesem Kapitel). Die Alkylsubstituenten in Ketonen und Aldehyden besitzen einen schwachen +I Effekt, dieser wirkt sich jedoch nur schwach auf die Elektronendichte aus. Der -M Effekt des Carbonylsauerstoffs wirkt sich stärker auf die Elektronendichte aus als die Alkylsubstituenten. Aldehyde sind aufgrund des geringen sterischen Anspruchs des H-Substituenten reaktiver als Ketone.

Carbonsäureanhydride und -chloride (-halogenide im Allgemeinen) sind die reaktivsten Carbonylverbindungen. Der starke -M (-I) Effekt sorgt für einen ausgeprägten Elektronenmangel am Carbonylkohlenstoff. Diese Verbindungen sind so reaktiv dass sie oft nur als Intermediate genutzt und nur selten für lange Zeit isoliert gelagert werden können. Sie reagieren auch heftig mit Wasser.

10.3.2. **A_N von Wasser an Aldehyde / Ketone**

Wie in 10.1 gezeigt sind Moleküle mit freien Elektronenpaaren in der Lage das LUMO der C=O Bindung nukleophil anzugreifen. Zu dieser nukleophilen Addition an die Carbonylgruppe sind auch Wasser und Alkohole fähig. Jede Carbonylgruppe unterliegt im wässrigen Milieu folgenden Gleichgewicht:

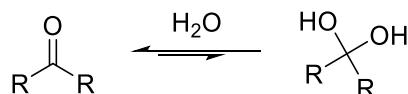


Abbildung 205: Hydratbildung: A_N von Wasser an Carbonyle.

Das sich bildende tetraedrische Addukt wird als Hydrat des jeweiligen Aldehyden/ Ketons bezeichnet. Wie bei jeder Gleichgewichtsreaktion besitzt auch in diesem Fall jede Carbonylverbindung eine andere Gleichgewichtskonstante. Im Allgemeinen liegt das Gleichgewicht stark auf der Seite der Carbonylgruppe. EMIL ERLENMEYER formulierte diese Beobachtung und postulierte, dass chemische Verbindungen, welche mehr als eine Hydroxylgruppe am selben Kohlenstoffatom tragen instabil sind und zur Wasserabspaltung tendieren. Diese ursprünglich empirisch aufgestellte ERLENMEYER-Regel wird heute hauptsächlich mit zwei Argumenten gestützt:

- 1) Die Bindungsenergie einer C=O Doppelbindung (745 kJ/mol) ist höher als die Bindungsenergie zweier C-O Einfachbindungen ($2 \times 358 \text{ kJ/mol} = 716 \text{ kJ/mol}$).
- 2) Durch den Übergang vom sp^2 hybridisierten, planaren Carbonylkohlenstoff zum sp^3 hybridisierten, tetraedrischen Kohlenstoff reduziert sich der Bindungswinkel von 120° auf 109° . Dadurch werden die Substituenten zusammengedrückt und ihre Elektronenwolken stoßen sich gegenseitig mehr ab. Durch diesen sterischen Effekt erhöht sich die potentielle Energie des Systems und die Bildung dieses energiereicheren Hydrats wird ungünstig.

Die ERLENMEYER-Regel

Chemische Verbindungen, die an einem Kohlenstoff mehr als eine Hydroxylgruppe tragen, sind nicht stabil und neigen zur Abspaltung von Wasser. Diese Regel ist auch auf Alkoxy- und Aminogruppen anwendbar (vgl. Acetale).

Es finden sich jedoch Ausnahmen dieser Regel: Aufgrund des geringen sterischen Anspruchs der Wasserstoffsubstituenten im Falle von Formaldehyd liegt dieser im wässrigen hauptsächlich als Hydrat vor. Sehr reaktive Carbonylgruppen liegen im wässrigen ebenfalls als Hydrat vor. Ein Beispiel hierfür ist Chloral (2,2,2-Trichlor-acetaldehyd), welches aufgrund der drei stark elektronegativen Substituenten am α -Kohlenstoff eine hohe Polarisierung am Carbonyl-Kohlenstoff aufweist. Durch die starke Aktivierung des Carbonylkohlenstoffes wird die Hydratbildung begünstigt.

hohe Reaktivität:

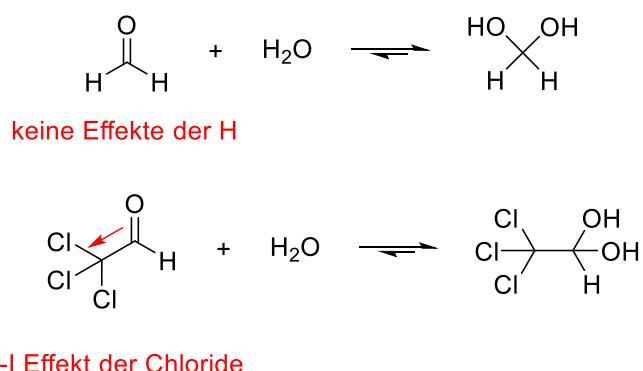


Abbildung 206: Hydratbildung von Formaldehyd und Chloral.

10.3.3. Addition von Alkoholen an Aldehyde und Ketone

Genau wie Wasser können auch Alkohole nukleophil an Carbonylverbindungen addieren. Da diese jedoch bessere Nukleophile als Wasser sind, reagieren sie schneller zu den entsprechenden Addukten. Auch hier gilt die Erlenmeyer-Regel und das Gleichgewicht liegt auf der Seite der Carbonylverbindung. Das Produkt der zweifachen Addition von Alkoholen an eine Carbonylverbindung nennt man Acetale bzw. Ketale. Zwischenstufe in der Bildung dieser Verbindungen ist jeweils das sogenannte Halbacetal und -ketal, welches dem Additionsprodukt aus einem Äquivalent Alkohol an die Carbonylgruppe entspricht.

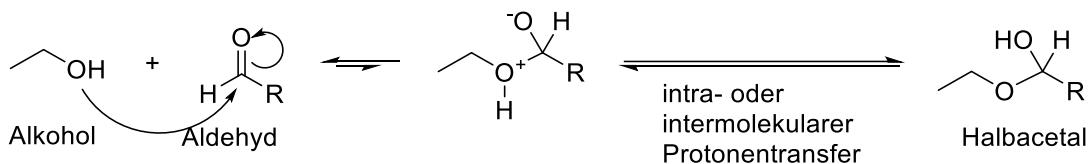


Abbildung 207: Bildung eines Halbacetals am Beispiel der Addition von Ethanol an einen Aldehyd.

Diese Reaktion kann sowohl sauer, als auch basisch katalysiert werden. Bei saurer Katalyse wird die Carbonylgruppe protoniert, wodurch die Ladungsdichte am Carbonylkohlenstoff erniedrigt wird. Die Reaktivität der Carbonylgruppe wird also erhöht. Im Falle der basischen Katalyse wird der angreifende Alkohol (partiell) deprotoniert und somit in das stärker nukleophile Alkoholat überführt, die Reaktivität des Nukleophils wird also erhöht.

Katalyse der A_N: Säuren erhöhen die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs, Basen erhöhen die Nukleophilie der angreifenden Spezies (Alkoholat, Hydroxid).

Die Bildung des entsprechenden Acetals / Ketals entspricht dann der Addition eines weiteren Nukleophils an das Halbacetal / -ketal. Formal handelt es sich hierbei um die Bildung eines geminalen Diethers. Die Acetal-/Ketalbildung erfolgt jedoch nur unter saurer Katalyse, da nur so das für den Angriff des Nukleophils entscheidende Oxoniumion gebildet werden kann:

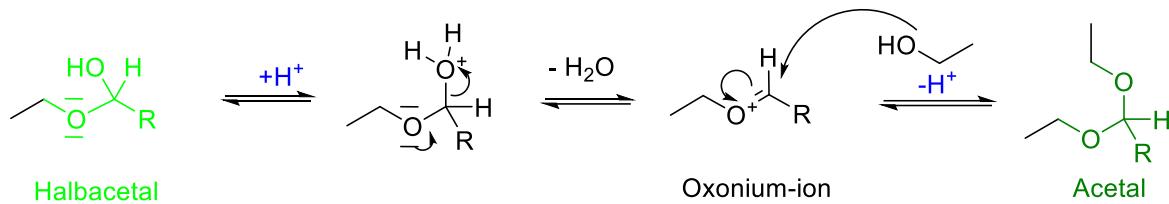


Abbildung 208: Sauer katalysierte Bildung eines Acetals.

Typische Säuren, die man verwendet sind Schwefelsäure oder Toluolsulfonsäure in katalytischen Mengen.

Ohne Bildung des intermediären Oxoiumions wäre ein nukleophiler Angriff des Alkohols am ehemaligen Carbonylkohlenstoff nicht möglich, da im Halbacetal nur eine sehr schwach ausgeprägte Partialladung am Kohlenstoff vorliegt.

Genauso wie die Hydratbildung ist auch die Bildung von (Halb)acetalen eine Gleichgewichtsreaktion die meist auf Seiten der Carbonylverbindungen liegt. Daher können diese, vor allem unter katalysierten Bedingungen, auch wieder rückgängig gemacht werden. Einen Sonderfall bilden die cyclischen Acetale / Ketale, da diese aufgrund der hohen Stabilität des sich bildenden Ringes stabiler sind als die linearen Verbindungen. So liegt zum Beispiel Glucose in wässriger Lösung zu 99% als cyclisches Halbacetal vor. Aber auch hier ist es ein Gleichgewicht, d.h. entzieht man dem Gleichgewichtsgemisch eine Komponente wird das ursprüngliche Gleichgewicht wiederhergestellt (vgl. hierzu FEHLING Probe oder Silberspiegel).

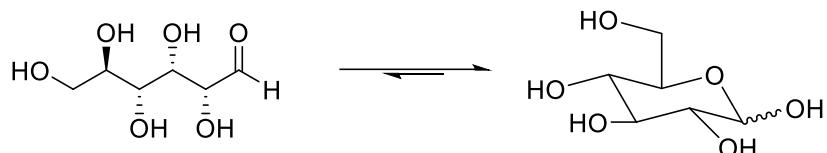


Abbildung 209: Halbacetalbildung von Glucose.

Aus diesem Grund können cyclische **Acetale / Ketale** als Schutzgruppen zum Schutz von vicinalen Diolen und Carbonylgruppen eingesetzt werden. Diese sind einfach in der Darstellung, leicht durch schwache Säuren wieder abspaltbar und sehr stabil gegen Basen oder Oxidationsmittel. Viele moderne Synthesen nutzen Acetale / Ketale als **Schutzgruppen für Alkohole** um zu verhindern, dass Alkohole ungewollte nukleophile Reaktionen eingehen.

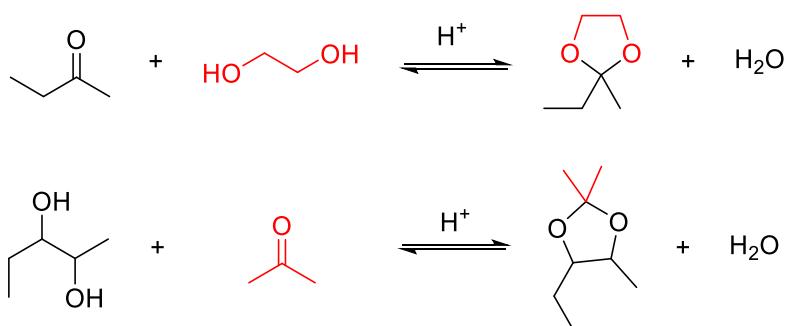


Abbildung 210: Nutzen von Ketalen als Schutzgruppe für Carbonylverbindungen und Diole.

Eine Herausforderung aller Gleichgewichtsreaktionen ist das Isolieren des gewünschten Produkts. Dies kann praktisch durch Einsatz eines Überschusses an Alkohol oder Carbonylverbindung oder dem Entfernen des Wassers aus der Reaktionsmischung auf die Seite des Kondensationsproduktes geschoben werden. Hierfür bietet sich der Einsatz starker Säuren wie *p*-Toluolsulfonsäure, konzentrierte Schwefelsäure und trockenem HCl_(g) an. Auch azeotrope Entfernung von Wasser mit Hilfe eines Wasserabscheidens oder Entfernung des Wassers durch Molekularsiebe sind gängige Methoden.

Die Spaltung von Acetalen erfolgt in der Regel mild unter schwach sauren Bedingungen (z.B. mit Essigsäure oder verdünnter Salzsäure) und gleichzeitigem Entfernen einer Reaktionskomponente als Rückreaktion der Acetal-/ Ketalbildung.

Ein Beispiel für die Leistungsfähigkeit von Ketalen als Schutzgruppe ist in der folgenden Abbildung gezeigt. Ziel ist die Oxidation der nicht konjuguierten Doppelbindung zum Dialkohol mit Hilfe von Kaliumpermanganat.

Ohne Schutzgruppe würde der Aldehyd zur Carbonsäure oxidiert und müsste selektiv wieder zum Aldehyd reduziert werden. Durch Überführung des Aldehyds in das cyclische Acetal mit Hilfe von Ethyenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure ist dieser gegenüber weiterer Oxidation geschützt. Die Oxidation mit KMnO₄ liefert so ausschließlich das gewünschte Diol, welches durch Umsetzung mit einer schwachen Säure wieder freigesetzt (ugs.: „entschützt“) werden kann:

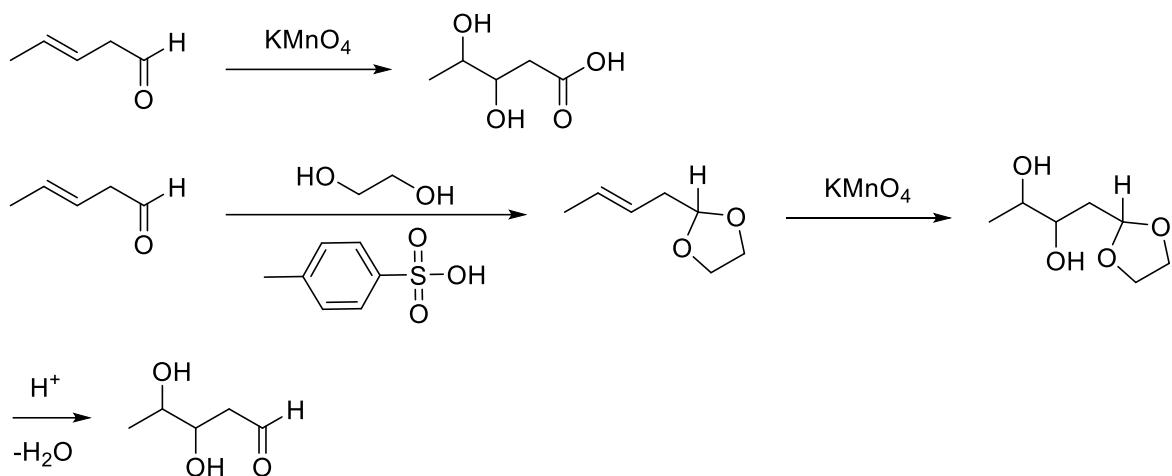


Abbildung 211: Beispiel der Leistungsfähigkeit von Acetalen als Schutzgruppe.

10.3.4. Addition von Aminen an Aldehyde und Ketone

Analog zu Alkoholen und Wasser können auch Amine an Carbonylgruppen nukleophil addieren. Aufgrund der höheren Nukleophilie verlaufen diese Reaktionen schneller als die Addition von Alkoholen. Die Addition verläuft im ersten Schritt analog der Halbacetal /-ketalbildung und es bildet sich zunächst das **Halbaminal**, wie am Beispiel Reaktion von

Benzaldehyd mit Anilin gezeigt. Das primäre Amin addiert unter Bildung des zwitterionischen Zwischenproduktes welches unter Protonenaustausch zum Halbaminal wird.

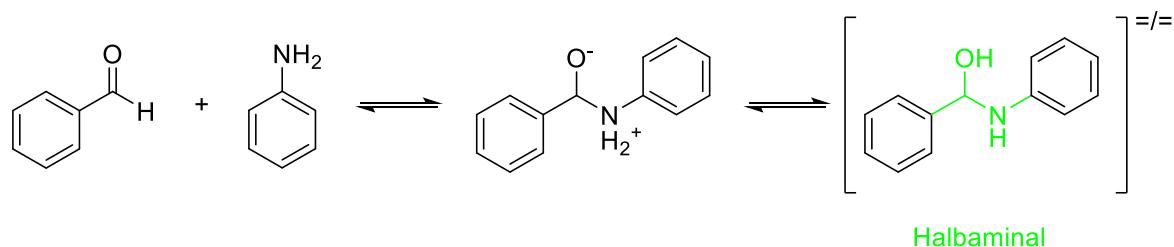


Abbildung 212: Reaktion von Benzaldehyd mit Anilin.

Dieses Halbaminal ist jedoch nur in den seltensten Fällen isolierbar, da diese Verbindungen sich aufgrund des Wasserstoffes am Stickstoff, anders als Halbacetale, selbst stabilisieren können. Analog zur Bildung von Acetalen erfolgt auch diese Reaktion im sauren Millieu. Unter diesen Bedingungen kann die gebildete Hydroxylgruppe protoniert und als Wasser eliminiert werden. Anders als bei Oxoniumionen ist jedoch der Stickstoff in der Lage durch Entfernen eines Protons die positive Ladung zu entfernen und das System so zu stabilisieren. Das Produkt dieser Reaktion nennt man **Imin** (oder SCHIFF'sche Base). *Beachte: auch diese Reaktionen sind alles Gleichgewichte!*

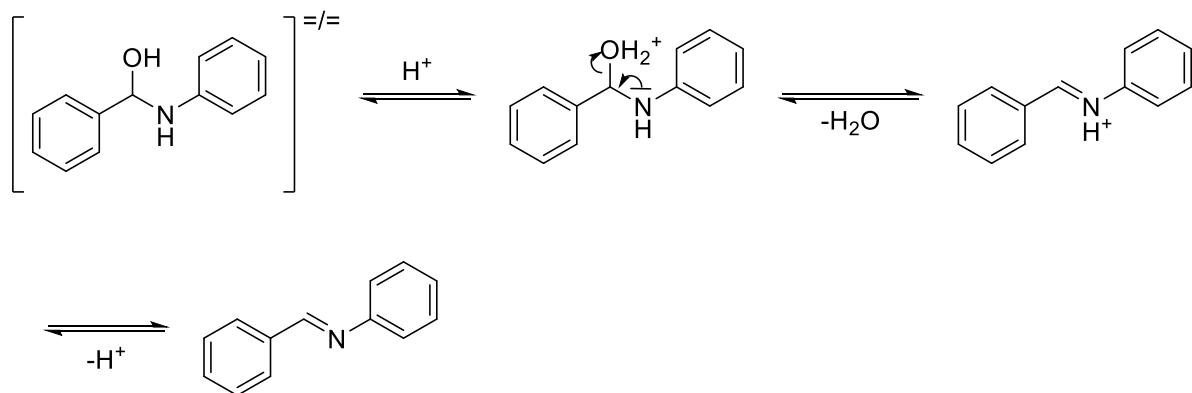


Abbildung 213: Bildung von Iminen am Beispiel von *N*-Benzylidenanilin.

Iminen sind Derivate von Carbonylverbindungen, aufgrund der geringeren Elektronegativität des Stickstoffs verglichen mit Sauerstoff sind sie weniger reaktiv für weitere Additionsreaktionen. Aus diesem Grund fällt bei der Iminbildung die Addition eines zweiten Amins aus.

Bildung von Iminen:

Die Reaktion aus Carbonylverbindungen und primären Aminen führt zur Bildung von Iminen.

Bei der Darstellung von Iminen im Labor muss wie bei der Darstellung von Acetalen / Ketalen Wasser entfernt werden. Außerdem ist die Verwendung des richtigen pH Werts für diese Reaktion wichtig. Ist die Reaktion nicht sauer genug eingestellt, verläuft die Reaktion nur sehr langsam, ist es aber zu sauer, wird das Amin (*Amine sind basisch!*) protoniert und ist nicht mehr nukleophil genug für einen Angriff am Carbonylkohlenstoff. Anders als Acetale / Ketale hydrolysierten Imine auch im Basischen leicht unter Rückbildung der Ausgangsverbindungen. Imine mit aromatischen Substituenten entweder am Stickstoff oder am ehemaligen Carbonylkohlenstoff sind jedoch stabil genug um isoliert werden zu können.

Imine finden in der Synthese zahlreicher Naturstoffe ihre Anwendung. So kann eine reaktive Carbonylgruppe (z.B. ein Aldehyd) in Gegenwart einer weniger reaktiven Gruppe (z.B. Keton) reversibel aber selektiv als Imin „geschützt“ werden, sodass das Keton alleine für ein anderes Nukleophil zur Verfügung steht. Eine weitere synthetisch wichtige Anwendung liegt in der selektiven Reduktion von Iminen zu sekundären Aminen. Die Schwierigkeiten in der Darstellung sekundärer Amine über alternative Routen wurde bereits in Kapitel 9 erläutert.

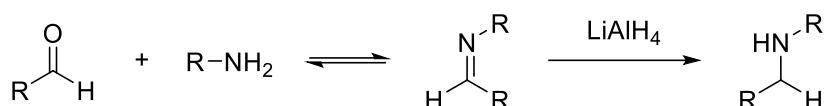


Abbildung 214: Reduktive Aminierung von Carbonylen.

Sekundäre Amine können auch nukleophil an Carbonylverbindungen addieren. Auch sie bilden zunächst das Halbaminal, besitzen jedoch kein Proton am Stickstoff um die entstandene Ladung zu neutralisieren. Die einzige Möglichkeit zur Stabilisierung des Systems ist die Eliminierung eines zur Carbonylgruppe α -ständigen Wasserstoffs. Hierdurch bildet sich im Produkt eine Doppelbindung aus, welche in Konjugation zum freien Elektronenpaar am Stickstoff steht. Diese Konjugation liefert die benötigte Stabilisierungsenergie. Das Produkt dieser Reaktion nennt man ein **Enamin**, nach der Doppelbindung (-en) und dem Amin (-amin) benannt.

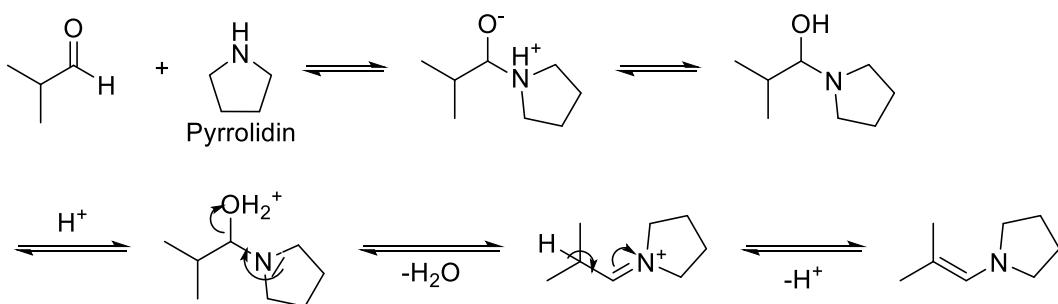


Abbildung 215: Bildung von Enaminen.

Bildung von Enaminen:

Sekundären Amine addieren an Carbonylverbindungen und bilden Enamine.

Tertiäre Amine können nicht unter Bildung eines stabilen Produktes an Carbonylgruppen addieren. Selbst die Bildung des instabilen intermediären Halbaminals ist aufgrund des fehlenden Wasserstoffes am Stickstoff nicht möglich. Die Reaktion eines tertiären Amins mit einer Carbonylverbindung liefert also kein stabiles Produkt und die Rückreaktion ist immer begünstigt. Oftmals sind tertiäre Amine auch aus sterischen Gründen nicht in der Lage nukleophile Angriffe durchzuführen.

10.3.5. Addition anderer stickstoffhaltiger Stoffgruppen an Aldehyde / Ketone

Auch andere stickstoffhaltige Substanzen können nukleophil mit Carbonylgruppen reagieren. Am wichtigsten neben den Aminen sind die Hydrazine und Oxime.

Die Reaktion von **Hydroxylamin** mit einer Carbonylverbindung erfolgt analog zur Addition von Aminen über den nukleophileren Stickstoff. Aufgrund des freien Elektronenpaares am Sauerstoff des Hydroxylamins, welches mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff wechselwirken kann, sind Hydroxylamine um ein Vielfaches nukleophiler als Amine. Derselbe, sogenannte α -Effekt, erklärt auch die ungewöhnlich große Nukleophilie von Hydrazin und Peroxid-Anionen. Unter Wasserabspaltung bildet sich aus oben genannter Reaktion dann in guter Ausbeute das sogenannte **Oxim**. Die Reaktion ist folgender Abbildung am Beispiel der Reaktion von Pyruvat mit Hydroxylamin gezeigt. Der Angriff des Hydroxylamins findet ausschließlich am Keton statt, da die Säuregruppe im ersten, vorgeschalteten (und hier nicht gezeigten) Gleichgewicht vollständig deprotoniert wird. (siehe Reaktivitätsreihenfolge der Carbonylgruppe).

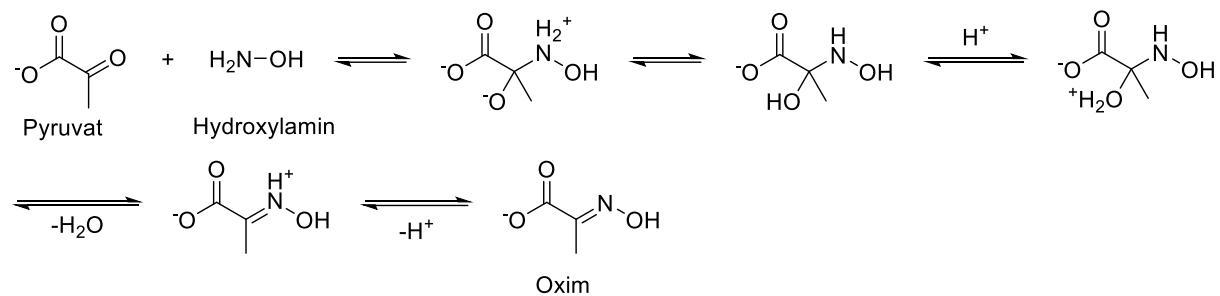


Abbildung 216: Bildung von Oximen am Beispiel der Reaktion von Pyruvat mit Hydroxylamin.

Anders als Imine sind auch aliphatisch substituierte Oxime stabil, da das freie Elektronenpaar des Sauerstoffes mit der „Imin-Doppelbindung“ im Oxim konjugiert ist und somit für genug Stabilisierung sorgt.

Einen analogen Fall findet man in der Reaktion von Carbonylgruppen mit **Hydrazinen** zu den **Hydrazenen**. Auch hier sorgt der α -Effekt für eine erhöhte Nukleophilie des Stickstoffes und das freie Elektronenpaar im Hydrazon sorgt für eine ausreichende Stabilisierung der „Imin-Doppelbindung“.

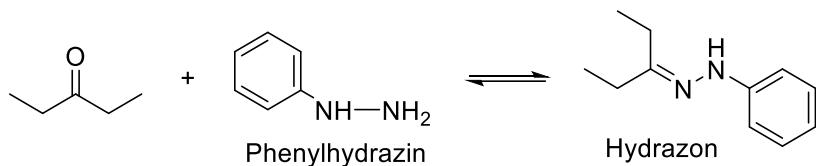


Abbildung 217: Bildung von Hydrazonen am Beispiel der Reaktion von Phenylhydrazin mit Pent-3-on.

Hydrazone sind oftmals sehr stabile, kristalline Verbindungen die früher eine entscheidende Rolle in der Strukturaufklärung spielten, da ihre Schmelzpunkte genutzt wurden um Rückschlüsse über die Struktur des umgesetzten Ketons zu ziehen. Mit Einsatz moderner Spektroskopien und Massenspektrometrie wurde das Verfahren jedoch obsolet.

Oxime und Hydrazone:

Die Reaktion von Carbonylverbindungen mit Hydroxylamin und Hydrazinen führt zur Bildung von Oximen und Hydrazonen. Beide Substanzklassen sind aufgrund des freien Elektronenpaares am dem Stickstoff benachbarten Atom in der Lage die „Imin-Doppelbindung“ zu stabilisieren.

10.3.6. Reaktion von GRIGNARD-Verbindungen mit Carbonylgruppen

GRIGNARD Verbindungen sind metallorganische Reagenzien die aus einem Alkylhalogenid und elementarem Magnesium gebildet werden. Die Bildung findet auf der Oberfläche des Metalls statt, welche für eine schnellere Umsetzung mit I₂ „angeätzt“ werden kann. Die Reaktion findet nach einem radikalischen Mechanismus statt und muss in trockenen, nicht aziden, nukleophilen Lösungsmittel, vorzugsweise Ethern, durchgeführt werden. Die Ether binden dann an die freien Koordinationsstellen des Metalls und vervollständigen damit die Koordinationssphäre. Trotzdem sind GRIGNARD-Verbindungen auch in Ethern nur hinlänglich stabil und können meist nicht auf Dauer gelagert werden. Sie werden deshalb oft zur direkten Weiterverwendung hergestellt.

Die entscheidende Eigenschaft aller metallorganischer Verbindungen ist die umgekehrte Polarisierung des Kohlenstoffs verglichen mit dem Alkylhalogenid aus dem sie hergestellt wurde: Durch die niedrige Elektronegativität des Metalls liegt nun eine negative Partialladung am Kohlenstoff vor, i.e. Carbanion. Diese ist entscheidend für die Reaktivität der GRIGNARD Reagenzien: Das Carbanion reagiert als starkes Nukleophil (und starke Base, deshalb muss immer wasserfrei gearbeitet werden).

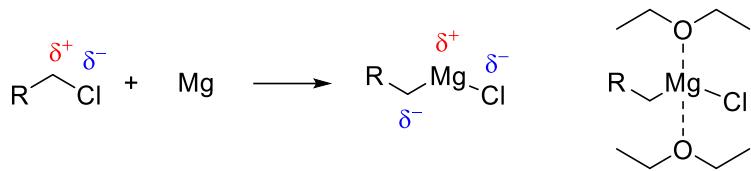


Abbildung 218: Schematische Bildung und Polarität in Grignard Verbindungen. (links)
Absättigung der Koordinationsphäre mit Diethylether. (rechts)

GRIGNARD Verbindungen liegen in Lösung in einem komplexen Gleichgewicht mit zahlreichen, teils oligomeren metallorganischen Spezies vor. Die Umwandlung der einzelnen Spezies ineinander wird als SCHLENK-Gleichgewicht bezeichnet. Sie sind äußerst starke Nukleophile, welche meist vor der Reaktion hergestellt werden müssen. GRIGNARD Reagenzien können aufgrund ihrer hohen Nukleophilie unter Alkylkettenübertragung mit Carbonylgruppen reagieren. Hierbei wird die Carbonylverbindung nach abschließender saurer Aufarbeitung in den entsprechenden Alkohol überführt. Die Reaktion ist schematisch hier gezeigt:

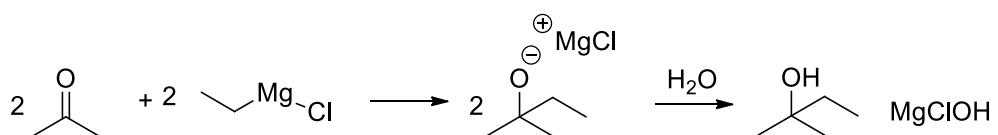


Abbildung 219: Reaktionsgleichung der Reaktion von Ethylmagnesiumchlorid mit Aceton.

Der Mechanismus dieser Reaktion beinhaltet einen cyklischen sechsgliedrigen Übergangszustand in dem zwei Moleküle Grignard Reagenz und ein Molekül der Carbonylverbindung involviert sind. Wichtig ist zu erkennen, dass diese Reaktion im Gegensatz zu den vorher behandelten, keine Gleichgewichtsreaktion ist! Da der entstandene Alkohol nicht nukleophil angegriffen werden kann, findet ausschließlich ein einmaliger Angriff statt.

Im Falle, dass die Carbonylgruppe eine Abgangsgruppe trägt, wie zum Beispiel bei Estern, Säurechloriden oder Anhydriden, findet eine sequenzielle Reaktion statt, da die Fluchtgruppe durch Bildung eines Carbonyls abgespalten wird. Dieses intermediär gebildete Keton kann erneut mit der Grignard Verbindung (oder einer anderen) reagieren:



Abbildung 220: Zweifache Reaktion von Grignard Verbindungen mit Estern.

10.3.7. Reduktion von Aldehyden und Ketonen

Aldehyde und Ketone lassen sich mit den geeigneten Reduktionsmitteln entweder zu den korrespondierenden Alkoholen oder Alkanen reduzieren. Aldehyde liefern hierbei primäre, Ketone sekundäre Alkohole. Im Labor verwendet man für diese Reduktion Metallhydride, wie LiAlH_4 : hier greift formal das Hydrid-Anion (H^-) nukleophil an der Carbonylgruppe an. Unterstützt wird die Reaktion durch Koordination des Metalls an den Sauerstoff der Carbonylgruppe. Diese Koordination ist oftmals so stark, dass die gebildeten Alkoholate nach Abschluss der Reduktion sauer hydrolysiert werden müssen. Beispielhaft wird dies an der Reduktion von Cyclopentanon mit LiAlH_4 gezeigt:

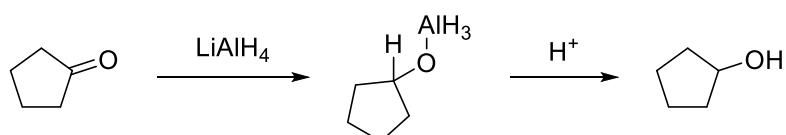


Abbildung 221: Reduktion von Cyclopentanon mit LiAlH_4 .

LiAlH_4 ist ein sehr starkes Reduktionsmittel und viele reaktive Gruppen innerhalb eines komplexen Moleküls werden unter diesen Bedingungen ebenfalls reduziert werden. Deutlich schonender ist NaBH_4 , welches Ketone / Aldehyde z.B. selektiv in Gegenwart von Doppelbindungen reduziert.

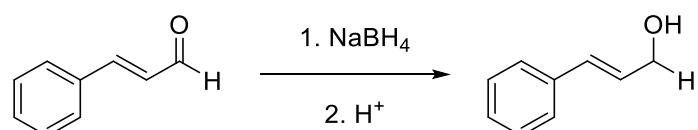


Abbildung 222: Reduktion von Zimtaldehyd unter Erhalt der konjuguierten Doppelbindung.

Eine wie oben erwähnte komplettete Entfernung der Funktionalität bietet die CLEMMENSEN Reduktion. Hierbei wird die Carbonylgruppe in Gegenwart von Zinkamalgam ($\text{Zn}/\text{Hg}_2\text{Cl}_2$) im stark sauren Medium entfernt:

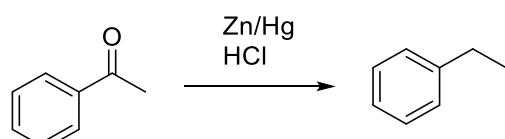


Abbildung 223: CLEMMENSEN Reduktion von Acetophenon zu Ethylbenzol.

Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft über zwei Ein-Elektronen-Übertragungen (single electron transfer = SET) an der Metalloberfläche.

10.4. Carbonsäuren und Carbonsäurederivate

10.4.1. Physikalische Eigenschaften und Säurestärken von Carbonsäuren

Carbonsäuren sind organische BRØNSTED-Säuren. Sie sind in der Regel weniger starke Säuren als anorganische Säuren wie HCl , H_2SO_4 u.ä. und zählen zu den schwachen Säuren. Ihre pK_s Werte liegen meist im Bereich von 3 – 4, nur in Ausnahmefällen finden sich deutlich stärkere Säuren mit pK_s Werten um 0,5. Die Fähigkeit der Carboxylgruppe, als Säure zu fungieren basiert auf der Acidität des Wasserstoffes der Carboxylgruppe, welche in folgendem Gleichgewicht liegt:

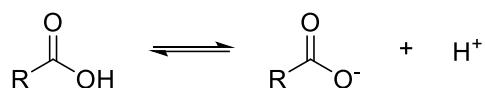


Abbildung 224: Deprotonierungsgleichgewicht in Carbonsäuren.

Da die Carboxylgruppe sowohl als Wasserstoffbrückendonor als auch –akzeptor dient, bilden die Verbindungen sehr starke Wasserstoffbrücken aus und sind polar. Ihr Lösungsverhalten ist daher den homologen Alkoholen ähnlich. Die ersten vier Glieder der homologen Reihe lösen sich in Wasser, danach wird der Effekt der Carboxylgruppe zu klein um vollständige Hydratisierung zu gewährleisten. Langkettige Carbonsäuren sind oftmals oberflächenaktiv und können als Emulgatoren (Seifen) Einsatz finden. Aufgrund der starken Wasserstoffbrücken zwischen den Carboxylgruppen liegen die Siedepunkte der Carbonsäuren im Allgemeinen höher als die der analogen Alkohole.

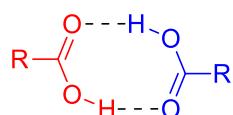


Abbildung 225: Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei Carbonsäuren.

Die Salze (Carboxylate) sind in der Regel wasserlösliche, als Reinsubstanz unschmelzbare Feststoffe, die bei hohen Temperaturen CO_2 abspalten.

In der deprotonierten Form der Carbonsäure, dem Carboxylat, existieren zwei mesomere Grenzstrukturen, in dem die negative Ladung über die komplette Carboxylatgruppe delokalisiert ist (siehe Carbonylgruppenreaktivität). Dies wurde anhand der gefundenen Bindungslängen im Carboxylat bestätigt.

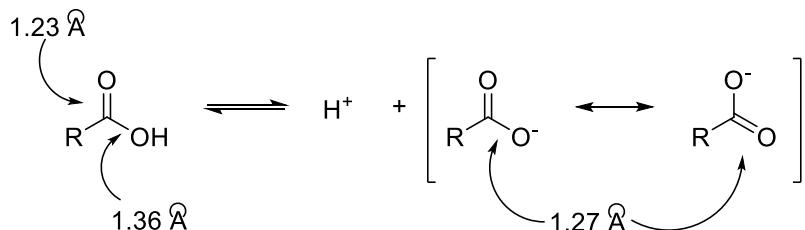
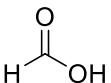
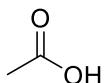
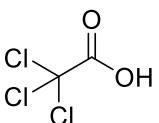
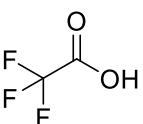
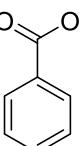
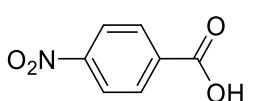
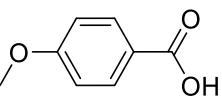


Abbildung 226: Bindungslängen in der Carboxylgruppe und im Carboxylat-Anion.

Die Säurestärke wird maßgeblich von der Stabilität des Carboxylat-Anions bestimmt. Je stabiler das Anion, desto stärker die konjugierte Säure. Deshalb haben Carbonsäuren mit stark elektronenziehenden Substituenten am α -Kohlenstoff besonders kleine pK_s Werte (entsprechend einer hohen Säurestärke). Durch den $-I$ Effekt wird die Elektronendichte an der Carboxylgruppe erniedrigt und die negative Ladung im Anion stabilisiert. Analog destabilisieren elektronenschiebende Gruppen ($+I$ Effekt) die negative Ladung und erniedrigen somit die Säurestärke. Die Ausprägung dieses Effekts nimmt mit zunehmender Entfernung des Substituenten zur Carboxylgruppe ab. Analog verhält es sich mit $-M$ und $+M$ Effekten, welche die Säurestärke analog zum induktiven Effekt beeinflussen.

Tabelle 13: Säurestärken ausgewählter Carbonsäuren. Je kleiner der pK_s , desto stärker die Säure.

	Struktur	Effekt	pK_s
Methansäure		-	3.77
Ethansäure		+I	4.76
Trichloressigsäure		-I	0.65
Trifluoroessigsäure		-I	0.50
Benzoesäure		+M	4.20
4-Nitrobenzoësäure		+M, Elektronendichte im Ring erniedrigt bezogen auf Benzoesäure	3.42
4-Methoxybenzoësäure		+M, Elektronendichte im Ring erhöht bezogen auf Benzoesäure	4.47

Säurestärke von Carbonsäuren:

Die Säurestärke von Carbonsäuren wird maßgeblich von der Stabilität des gebildeten Carboxylats bestimmt. Substituenten, welche die Elektronendichte im Carboxylat-Anion erniedrigen (-I und -M Effekt) stabilisieren dieses und erhöhen damit die Säurestärke der konjugierten Carbonsäure. Der umgekehrte Effekt ergibt sich bei +I und +M Substituenten.

10.4.2. Nomenklatur von Carbonsäuren

Die offizielle Nomenklatur der Carbonsäuren nach IUPAC richtet sich nach der längsten Alkylkette plus der Endung „-säure“. Die im Laborjargon gebräuchliche Nomenklatur weicht bei vielen dieser schon lange bekannten Verbindungsklasse aber von der offiziellen Nomenklatur ab. So werden Substituenten oft nicht nach den IUPAC Regeln durch Ziffern sondern griechischen Buchstaben bezeichnet. Diese richten sich nach der Entfernung zur Säuregruppe nach α , β , γ , δ ,.... Oftmals werden viele Säuren nur mit Trivialnamen bezeichnet. Diese weisen zumeist auf die Quellen hin, in denen die Säure zuerst entdeckt wurde. So wurde Methansäure erstmalig durch Destillation von Ameisen isoliert und erhielt so den Trivialnamen Ameisensäure.

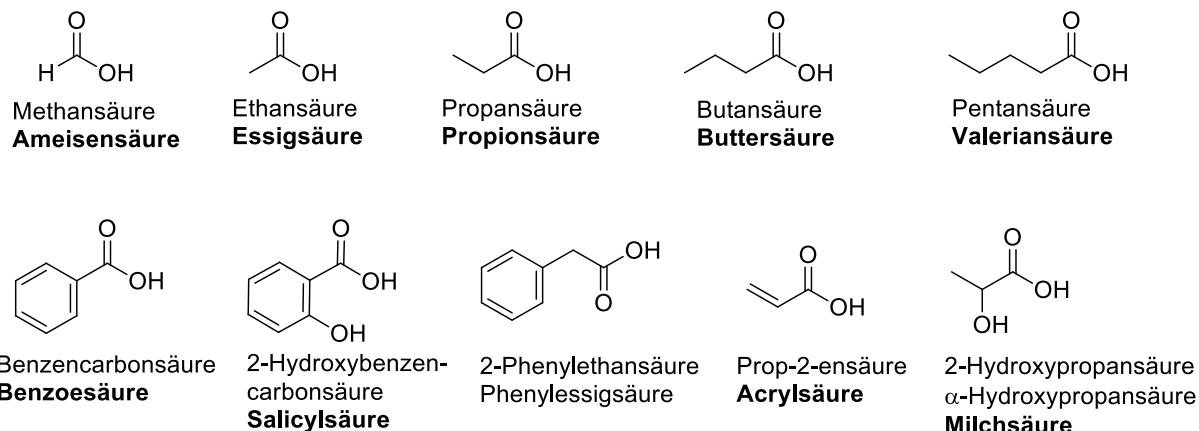


Abbildung 227: IUPAC (oben) und Trivialnamen (unten) einiger wichtiger Carbonsäuren.

Auch die wichtigsten Dicarbonsäuren werden in der Literatur oft nur in Form ihrer Trivialnamen erwähnt:

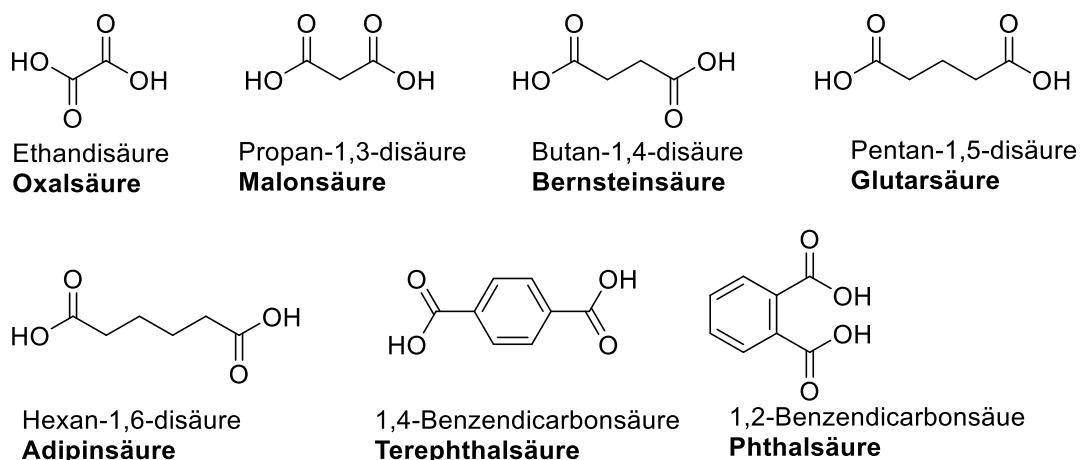


Abbildung 228: IUPAC (oben) und Trivialnamen (unten) einiger wichtiger Dicarbonsäuren.

Neben ihrer Bedeutung in der synthetischen Chemie sind die Dicarbonsäuren auch in der technischen Produktion von Kunststoffen unverzichtbar. So können die Diester von Dicarbonsäuren mit Diolen zu Polyestern polykondensiert werden.

Auf diese Art erhält man zum Beispiel aus Terephthalsäurediethylester und Ethylenglykol Polyethylenterephthalat, PET. Die jährliche Produktion dieses Polymers beläuft sich auf über 40 Millionen Tonnen (Stand 2008).

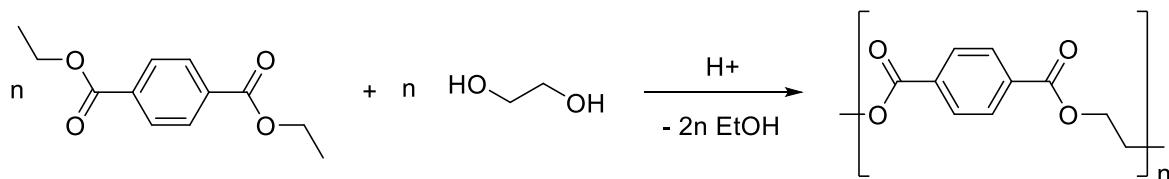


Abbildung 229: Polykondensation von Ethylenglykol mit Terephthalsäurediethylester.

10.4.3. Darstellung von Carbonsäuren

Die Darstellung von Carbonsäuren kann auf vielfache Art erfolgen. Am verbreitetsten ist die Oxidation primärer Alkohole mit starken Oxidationsmitteln, wie KMnO_4 , aber auch aliphatische Kohlenwasserstoffe können mit den geeigneten Oxidationsmitteln in ihre Säuren überführt werden. So kann *o*-Xylol (1,2-Methylbenzol) mit Hilfe von Sauerstoff und einem geeigneten Katalysator in Phthalsäure überführt werden:

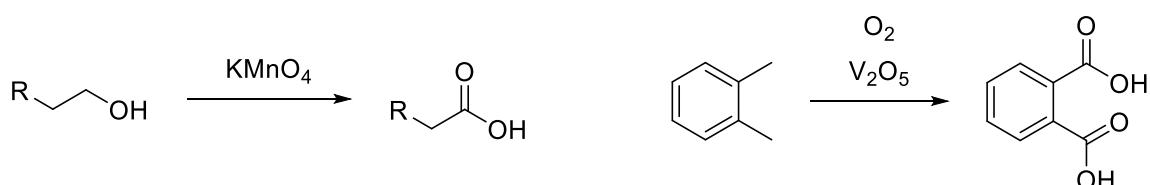


Abbildung 230: Oxidation primärer Alkohole mit KMnO_4 (links) und Oxidation von Xylol zu Phthalsäure (rechts)

Auch die großtechnische Herstellung der am meisten genutzten Carbonsäure, Essigsäure, erfolgt über Oxidation. Hierbei wird Acetaldehyd in Gegenwart von Mn(OAc)_2 und O_2 zur Essigsäure oxidiert.

Weitere Herstellungsmethoden beruhen auf der Hydrolyse von halogenierten Substanzen, Nitrilen, aus der Natur erhältlichen Carbonsäureestern oder der Reaktion eines Grignard Reagenz mit CO_2 .

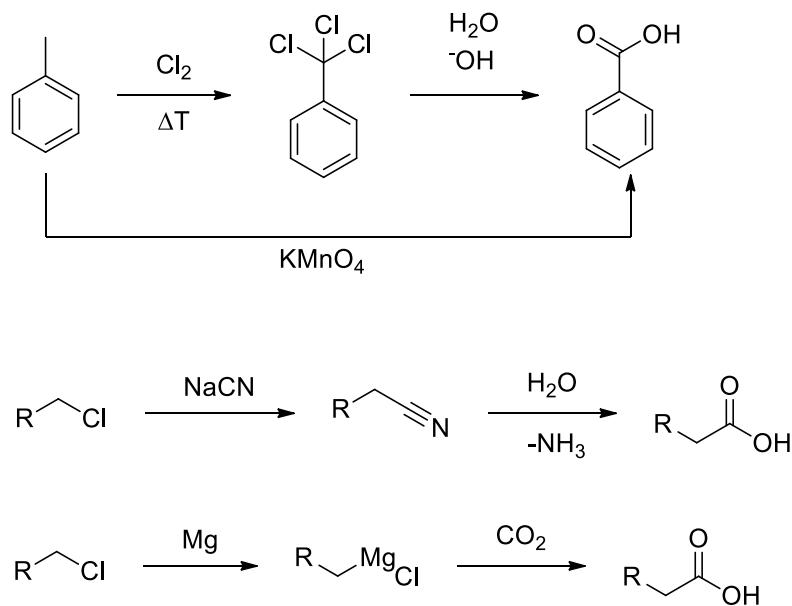


Abbildung 231: Weitere wichtige Darstellungsmethoden von Carbonsäuren.

10.4.4. Reaktionen von Carbonsäuren

10.4.4.1. Reduktion

Carbonsäuren können in ihre homologen Alkohole durch Reduktion überführt werden. Die Reduktion erfolgt bei Wahl des geeigneten Reduktionsmittels zumeist in sehr guten Ausbeuten. Im großtechnischen Maßstab erfolgt die Reduktion oft katalytisch auf Metallocberflächen mit Wasserstoff. Im Labor ist die Umsetzung mit Metallhydriden wie LiAlH_4 typisch. Aufgrund der hohen Reaktivität von LiAlH_4 erfolgt hier jedoch keine Unterscheidung zwischen verschiedenen Carbonylverbindungen. Eine selektivere Methode erfolgt schonender über die Reduktion mit BH_3 .

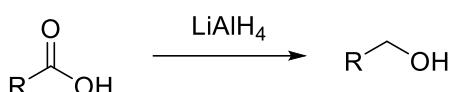


Abbildung 232: Reduktion von Carbonsäuren mit LiAlH_4 .

10.4.4.2. Hell-Volhard-Zelinsky Reaktion

Eine weitere, oft genutzte Reaktion, ist die Einführung von Substituenten in α -Stellung zum Carbonylkohlenstoff. Solche Reaktionskaskaden werden meist durch Halogenierung in α -Stellung begonnen, umso weitere Funktionalisierungen zu ermöglichen. Diese α -Halogenierung wird in der Literatur als HELL-VOLHARD-ZELINSKY Reaktion bezeichnet und erfolgt durch Umsetzung mit dem gewünschten Halogen in Gegenwart katalytischer Mengen Phosphor oder Phosphortrihalogenid:

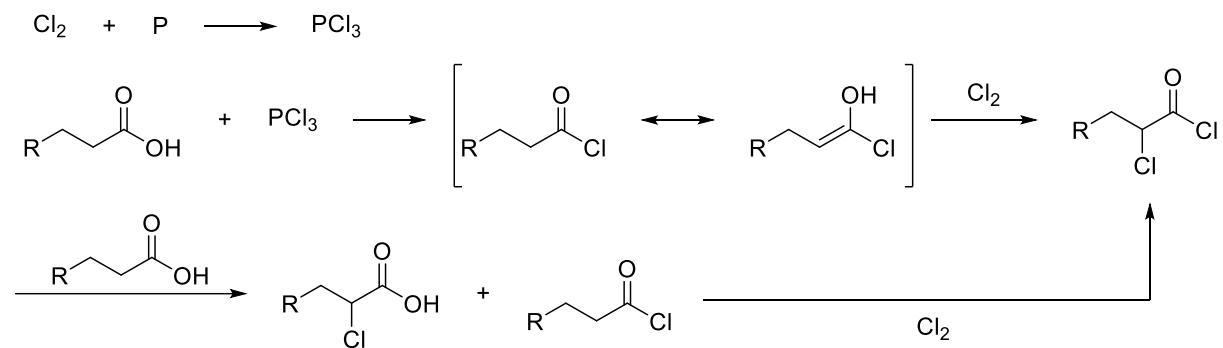


Abbildung 233: Reaktionsschema der Hell-Volhard-Zelinsky Reaktion.

Im ersten, vorgelagerten, Schritt der Reaktion bildet sich aus Chlor und Phosphor das sehr reaktive Phosphortrichlorid, das die Carbonsäure in ihr Säurechlorid überführt (für weitere Chlorierungsmethoden, siehe unten). Im Gegensatz zu Carbonsäuren sind Säurechloride in der Lage zu enolisieren. Das reaktive Enol (Details siehe Kapitel 11) kann nun nukleophil am Halogenmolekül angreifen und so das chlorierte Halogensäurechlorid bilden. Dieses kann dann mit einem Überschuss an Säure unter Chlorid Übertragung zur α -halogenierten Carbonsäure reagieren. Das dabei gebildete Säurechlorid steht für eine weitere α -

Halogenierung zur Verfügung. Die α -halogenierten Carbonsäuren sind wichtige und nützliche Intermediate in der organischen Synthese. Aufgrund der Nachbarschaft zur Carbonylgruppe ist das Halogenatom besonders reaktiv in Substitutionsreaktionen.

10.4.4.3. Veresterung und Verseifung

Die wohl wichtigste und am meisten genutzte Derivatisierung von Carbonsäuren stellt die Veresterung dar. Durch Reaktion einer Carbonsäure mit einem Alkohol entsteht ein Carbonsäureester. Diese sind Intermediate in vielen organischen Reaktionen, ermöglichen effektive A_N am Carbonylkohlenstoff der Carboxylgruppe (keine Konjugation des Carboxylates mehr möglich, siehe Reaktivitätsreihenfolge der Carbonylgruppe) und sind oftmals auch als Reaktionsprodukte gewünscht, z.B. Duftstoffe.

Aufgrund der fehlenden Carbonylaktivität des Carboxylats durch Deprotonierung der Säure im Basischen, muss die Reaktion unter saurer Katalyse (*Katalyse: zu Beginn wird H^+ benötigt, im letzten Schritt wieder frei!*) ablaufen. In diesem Fall findet zunächst eine Protonierung der Carbonylgruppe (am O) statt, welche dann durch das freie Elektronenpaar am Sauerstoffatom des Alkohols angegriffen werden kann. Unter Wassersabspaltung bildet sich dann der Ester. Wichtig ist, dass es sich auch hierbei um eine Gleichgewichtsreaktion handelt und für einen guten Umsatz das Reaktions- oder Kondensationsprodukt aus der Reaktionsmischung entfernt werden muss (z.B. Wasserabscheider).

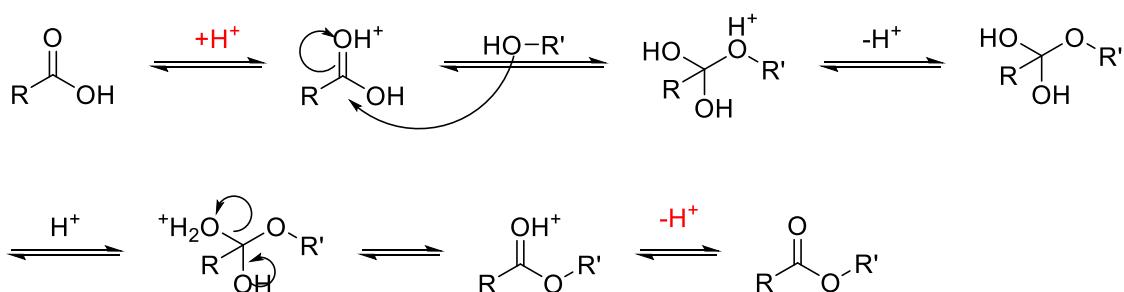


Abbildung 234: Veresterung einer Carbonsäure.

Die Nomenklatur dieser Verbindung richtet sich nach den bei der Esterbildung beteiligten Substanzen. So wird als Grundgerüst der Name der Säure in Kombination mit dem Alkylrest des Alkohols und der Endung „-ester“ genutzt.

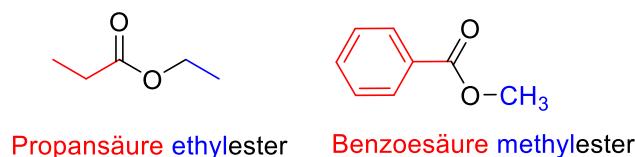


Abbildung 235: Beispiele für Nomenklatur von Estern.

Carbonsäureester sind in der Natur sehr weit verbreitete Stoffe. Die kurzkettigen Ester sind oftmals wasserlöslich und besitzen meist einen angenehm fruchtigen Geruch. Alle

längerkettigen Ester sind hydrophob. In der Natur liegen die meisten Carbonsäuren hauptsächlich als Triester des Triols Glycerin vor. Die langkettigen Carbonsäuretriester werden als **Fette** bezeichnet und bilden einen lebenswichtigen Bestandteil aller Zellen aus, die Zellmembranen. Sie können ebenso als Energiespeicher genutzt werden und sind wichtige Botenstoffe.

Synthese von Carbonsäureestern:

Die säurekatalysierte Reaktion von Carbonsäuren mit Alkoholen liefert Carbonsäureester. Die Bildung erfolgt über eine Gleichgewichtsreaktion und erfordert die kontinuierliche Entfernung eines Reaktionsproduktes, zumeist Wasser, aus der Reaktionslösung.

Verseifung. Die Rückreaktion der Veresterung, die Esterspaltung, ist eine Reaktion die sowohl im Sauren als auch im Basischen ablaufen kann. Die Reaktion verläuft im Sauren als Rückreaktion der gezeigten Gleichgewichte im Mechanismus der Veresterung. Auch hier muss eines der Produkte entfernt werden.

Im Basischen verläuft die Reaktion jedoch irreversibel aufgrund der letzten Deprotonierung der entstandenen Carbonsäure. Das Carboxylat kann dann nicht mehr vom freigesetzten Alkohol angegriffen werden und die Rückreaktion wird unterbunden.

Lactone. Eine besondere Stellung in der homologen Reihe der Ester haben die Lactone, cyclische Ester. Hierbei handelt es sich um die Kondensationsprodukte einer hydroxylierten Carbonsäure. Diese cyclischen Produkte werden als Lactone bezeichnet und werden vor allem in Naturstoffen, als Reaktionsintermediate und als gespannte Ringsysteme zur Synthese von Polyestern genutzt.

Lactone werden durch die Endung **–olid** benannt, wobei die Position des die am Ringschluss beteiligten Hydroxylgruppe tragenden Kohlenstoffes als Ziffer angegeben wird. Die (nicht IUPAC konforme) Nomenklatur ist jedoch gerade bei den technisch bedeutenden Lactonen häufiger genutzt und richtet sich nach der Anzahl der Kohlenstoffatome im Ring zwischen dem Carbonylkohlenstoff und der Hydroxylgruppe. Die Anzahl wird in Form griechischer Buchstaben angegeben:

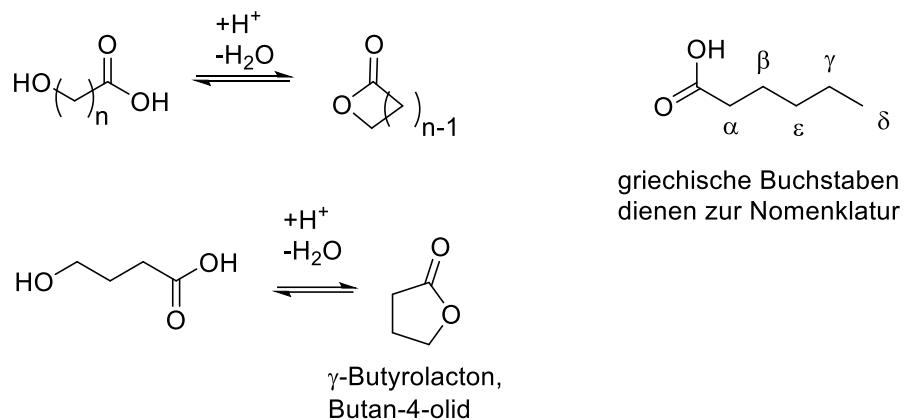


Abbildung 236: Lactonbildung und Nomenklatur am Beispiel des Butan-4-olids.

Weitere wichtige Vertreter sind das ϵ -Caprolacton und das aus Milchsäure gewonnene „Dilactid“, welche beide zur Synthese wichtiger bioabbaubarer Kunststoffe genutzt werden. Die Nomenklatur der in Kapitel 9 bereits angesprochenen *aza*-analogen Verbindungen, der Lactame (cyclische Amide), verhält sich analog.

10.4.4.4. Säureanhydride und Säurechloride - Reaktive Carbonylkomponenten

Die für Carbonylreaktionen reaktivsten Derivate der Carbonsäuren sind die Säureanhydride und Säurechloride (analog die Säurebromide). Aufgrund des stark ausgeprägten $-I$ Effektes der jeweiligen Substituenten besteht ein ausgeprägter Elektronenmangel am Carbonylkohlenstoff. Diese Verbindungsklassen stellen daher wichtige und sehr reaktive Intermediate in der organischen Chemie dar. Die Darstellung dieser Verbindungen erfordert den Einsatz reaktiver wasserziehender/ chlorierender Substanzen und das Produkt muss, um spontane Hydrolyse zu verhindern, trocken gelagert oder sofort weiter umgesetzt werden.

Für die Synthese von Carbonsäureanhydriden werden stark wasserziehende Substanzen benötigt welche die Kondensation zweier Carbonsäuren unter Wasserabspaltung ermöglichen:

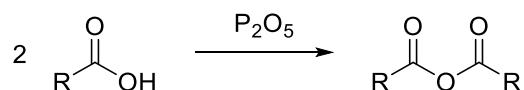


Abbildung 237: Bildung von Carbonsäureanhydriden mit Phosphorpentoxid.

Geeignete wasserziehende Mittel sind vor allem konzentrierte Schwefelsäure und Phosphorpentoxid. Die wichtigsten kommerziellen Anhydride sind Essigsäureanhydrid und Phthalsäureanhydrid. Anhydride können auch in FRIEDEL-CRAFTS Acylierungsreaktionen eingesetzt werden.

Carbonsäurechloride können aus den jeweiligen Carbonsäuren mit Hilfe von Chlorierungsmitteln wie Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid und Oxalylchlorid (sinkende Reaktivität) gewonnen werden:

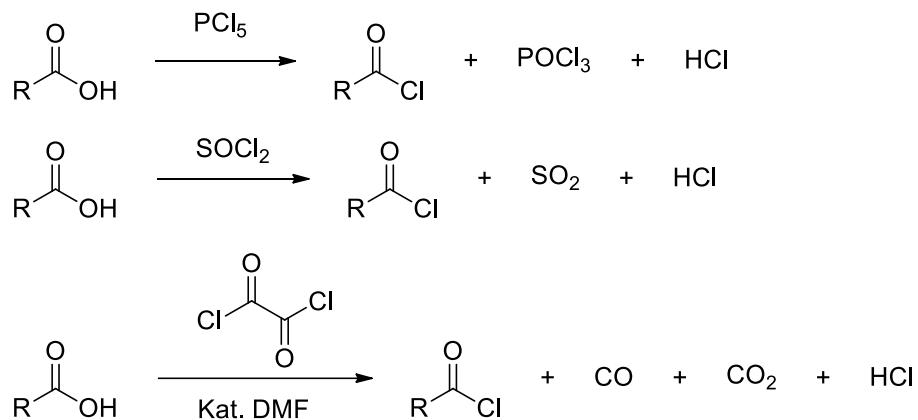


Abbildung 238: Synthese von Säurechloriden aus Phosphorpentachlorid (oben), Thionylchlorid (mitte) und Oxalylchlorid (unten).

Die Säurechloride werden oft als Intermediate der Estersynthese genutzt. Der Umweg über das reaktive Säurechlorid ermöglicht die schnelle und oft quantitative Umsetzung der Carbonsäure in den jeweiligen Ester durch nucleophile Substitution mit Alkoholen.

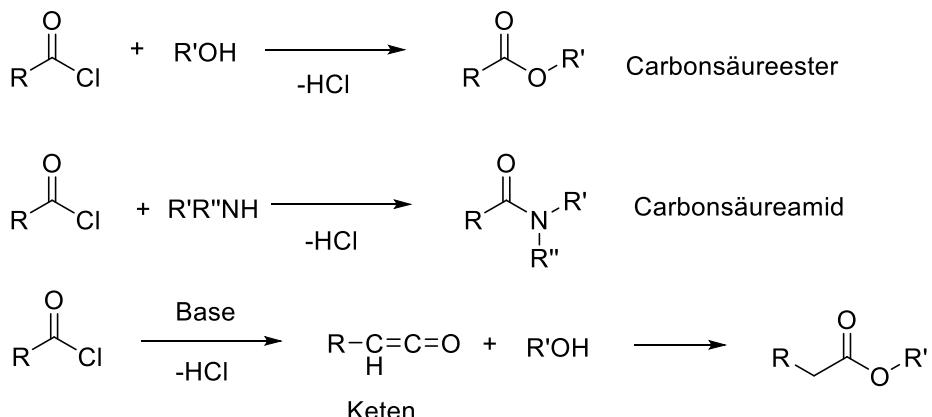


Abbildung 239: Ester/Amidsynthese aus Carbonsäurechloriden und Ketenen.

Carbonsäurechloride ermöglichen aber ebenso die effektive Synthese von **Carbonsäureamiden**. Die Reaktion von Carbonsäuren und Aminen ergibt aufgrund der Salzbildung (Amin: basisch, Carbonsäure: sauer, Produkt Ammoniumsalz) unter normalen Bedingungen nicht das gewünschte Amid (Durch hohe Temperaturen kann auch hier Reaktion erzwungen werden). Durch Überführung der Säure in das Säurechlorid (oder –anhydrid) wird die quantitative Umsetzung ermöglicht. (siehe Kapitel 9.4). Carbonsäurechloride können auch in eine weitere reaktive Form der Carbonylverbindungen umgewandelt werden, den **Ketenen**. Diese wiederum reagieren mit Alkoholen zu Estern.

Carbonsäureamide können auch thermisch durch Erhitzen der entsprechenden Ammoniumsalze erzeugt werden oder durch Aminolyse von Carbonsäureestern mit Ammoniak oder Aminen. Hydrolyse von Carbonsäureamiden benötigt drastischere Bedingungen als die Hydrolyse der entsprechenden Ester. Im Allgemeinen sind Carbonsäureamide stabiler als Carbonsäureester (vergleiche hierzu auch Kapitel Aminosäuren, Proteine).

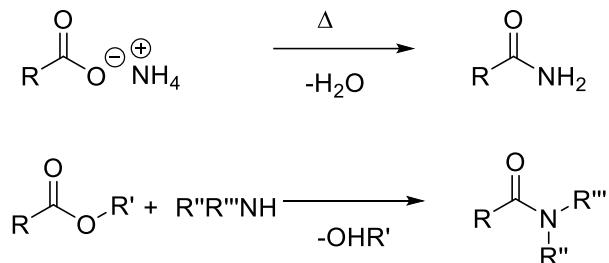


Abbildung 240: Synthese von Carbonsäureamiden.

10.4.4.5. Nitrile

haben wir bereits im Kapitel S_{N} -Reaktionen kennengelernt. Sie werden dargestellt durch KOLBE-Nitrilsynthese oder durch Wasserabspaltung aus Oximen durch Erhitzen oder Säureamiden durch wasserziehende Mittel. Hydrolyse von Nitrilen liefert Carbonsäuren.

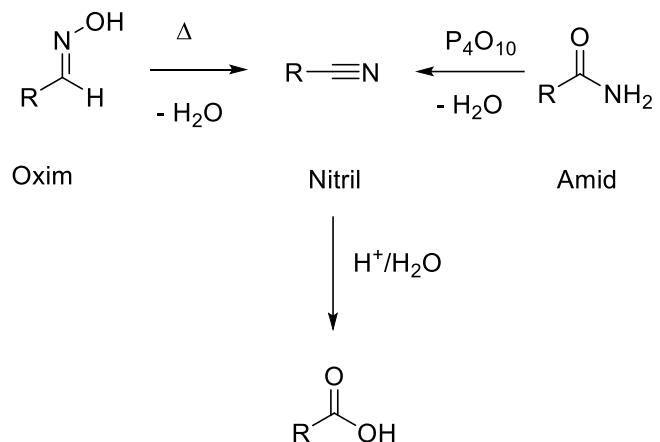


Abbildung 241: Darstellung und Hydrolyse von Nitrilen.

11. Enole und Enolate

11.1. Bildung und Reaktivität von Enolen und Enolaten

Kapitel 10 behandelte die Reaktivität von Carbonylverbindungen am Carbonylkohlenstoff durch A_N . Dies erklärt sich aufgrund der starken Polarisierung der $\text{C}=\text{O}$ Doppelbindung aus welcher eine mehr oder weniger stark ausgeprägte positive Partialladung am Kohlenstoff resultiert. Viele Reaktionen von Carbonylverbindungen lassen sich mit Hilfe dieses Mechanismus erklären. Die bereits in Kapitel 8 beschriebene und als HELL-VOLLHARD-ZELINSKY Reaktion bekannte Chlorierung von Carbonsäuren in α -Position lässt sich so jedoch nicht komplett erklären. Den entscheidenden Reaktionsschritt stellt die Reaktion einer Carbonylverbindung mit Chlor am α -Kohlenstoff dar:

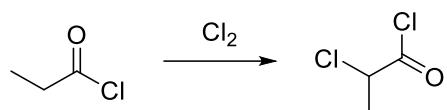


Abbildung 242: Chlorierung während der Hell-Vollhard-Zelinsky Reaktion.

Formal lässt sich diese Reaktion nur durch einen nukleophilen Angriff des α -Kohlenstoffes am Chlor Molekül erklären, da bei der Reaktion HCl frei wird. Um diese Reaktivität zu erklären muss man sich bewusst machen, dass **alle Carbonylverbindungen in Lösung in einem Gleichgewicht vorliegen**:



Abbildung 243: Keto-Enol Tautomerie.

Aufgrund der außerordentlichen Wichtigkeit dieses Gleichgewichtes nennt man dieses **Keto-Enol Tautomerie**. Eine Tautomerie ist eine Reaktion bei der die Übertragung nur eines Protons beteiligt ist und deshalb ein Gleichgewicht! (Nicht zu verwechseln mit Mesomerie: hier „klappen“ nur Elektronen) Sie bezeichnet den Wechsel von Carbonylverbindungen von der Keto-Form (Nomenklatur stammt vom Wort Keton ab, wird aber auch in allen anderen Carbonylgruppen Keto-Form genannt) in die Enol-Form, in der eine Doppelbindung (-en) mit einer Hydroxygruppe (-ol) in Konjugation steht („Vinylalkohol“). Grundvoraussetzung für diese Tautomerie ist die Anwesenheit von mindestens einem Wasserstoffsubstituenten am α -Kohlenstoff. Das Gleichgewicht liegt im Allgemeinen weit auf der Seite der Keto-Form. So liegt Aceton in neutralem Medium nur zu etwa 0,0003% in der Enol-Form vor. Nur in Ausnahmefällen ist die Enol-Form bevorzugt. So liegt 2,4-Pentadion zu 76% in der einmal enolisierten Form vor. Dieser Unterschied liegt zum einen an der sich ausbildenden Konjugation zwischen der Enol-Doppelbindung und der noch vorhandenen C=O Doppelbindung. Zum anderen fixiert die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindung

zusätzlich das System in einem stabilen sechsgliedrigen Zustand. Phenol (Hydroxybenzol) liegt hingegen zu 100% in der Enol-Form vor (Grund: Aromatisierung).



Abbildung 244: Keto-Enol Tautomerie von Aceton (links) und 2,4,-Pentadion (rechts).

Trotz der (im Allgemeinen) geringen Konzentration an Enol in Lösung ist diese Spezies doch ausschlaggebend für viele Reaktionen. Das liegt daran, dass das Enol während der Reaktion immer wieder aus dem Keto-Enol Gleichgewicht entfernt und somit immer wieder nachgebildet wird. Das der eigentlichen Reaktion (im Beispiel der HELL-VOLLHARD-ZELINSKY Reaktion) vorgelagerte Gleichgewicht wird also durch die danach ablaufende Reaktion immer weiter in Richtigung des Enols verschoben.

Voraussetzung für die Enolisierung ist die Anwesenheit eines Protons am α -Kohlenstoff der Carbonylverbindung. Im neutralen Medium ist die Enolisierung eine sehr langsame Reaktion. Sie kann jedoch sowohl sauer als auch basisch katalysiert werden. Im sauren Medium findet zunächst eine Protonierung der Carbonylgruppe statt, welcher eine Eliminierung des α -Wasserstoffatoms folgt. Vor allem die basenkatalysierte Enolisierung mit sehr starken Basen hat sich jedoch in der Praxis bewährt weil die Gegenionen (oft Li^+) in der Lage sind das Enol-Anion, das Enolat, zu stabilisieren. Da das im Basischen gebildete Enolat zusätzlich zu dieser Stabilisierung auch Resonanzstabilisiert ist lassen sich so mit den stärksten Basen viele Carbonylverbindungen nahezu quantitativ in die Enolate überführen. Vorsichtig muss hier nur bei der Enolisierung von sehr reaktiven Substanzen wie Aldehyden gearbeitet werden. Die gebildeten Enolate können in solchen Fällen schnell mit den noch nicht enolisierten Carbonylgruppen eine Selbstkondensation (siehe unten) eingehen. Die reaktiven Stellen des Enolates sind bei beiden Resonanzstrukturen ersichtlich: entweder kann das Alkoxid oder das Carbanion nukleophil reagieren (die meisten im Folgenden behandelten Reaktionen laufen über das Carbanion).

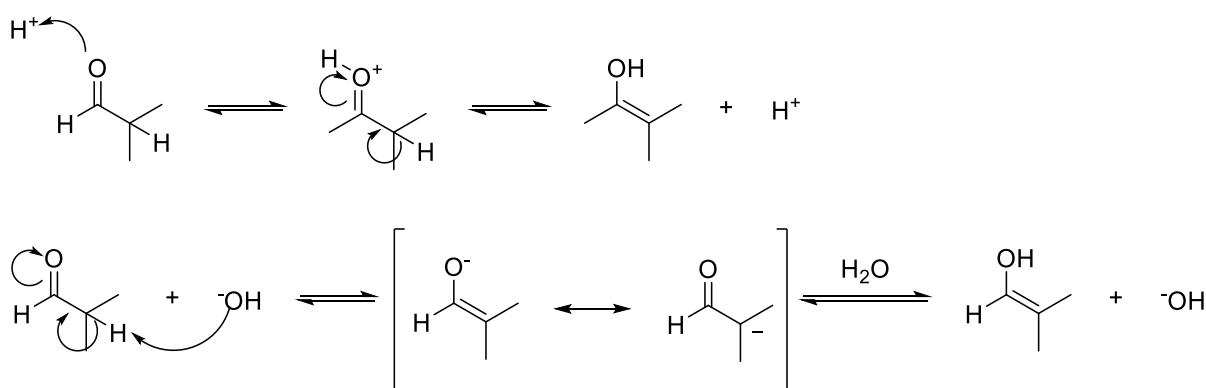


Abbildung 245: Sauer (oben) und basisch (unten) katalysierte Enolisierung.

Aufgrund der weiteren möglichen Stabilisierung des Enolats durch die geeignete Wahl eines Gegenions (plus Mesomerie) ist die basenkatalysierte Enolbildung in der Praxis meist bevorzugt. Zum Deprotonieren des α -Wasserstoffs (immernoch eine C-H Bindung, die gespalten werden muss) werden jedoch in der Regel äußerst starke Basen gebraucht.

Der pK_s Wert eines Protons an einem „normalen“ aliphatischen Kohlenwasserstoff liegt mit ca. 50 (für Ethan) sehr hoch und ist praktisch nicht deprotonierbar. Die Anwesenheit der Elektronen ziehenden Carbonylgruppe jedoch ändert dies dramatisch:

Durch die mögliche Mesomeriestabilisierung des Enolats sinkt der pK_s - Wert des α -Wasserstoffs und die C-H Azidität steigt. Der α -Wasserstoff in Ethanal besitzt einen pK_s -Wert von ca. 17 (abhängig vom Lösungsmittel) und ist somit im Labor einfach zu deprotonieren.

Tabelle 14: pK_s Werte einiger C-H-azider Carbonylverbindungen.

Name	Struktur	pK_s
Essigsäureethylester		25
Aceton		20
Ethanal		17
Pentan-2,4-dion		8,9
Nitroethan		8,6
3-Oxobutanal		5,9

Besonders erfolgreich ist die Darstellung von Enolaten mit starken Basen wie Lithiidiisopropylamid (LDA, ist kommerziell meist in Lösung erhältlich), welche in der Lage ist, die meisten Carbonylverbindungen quantitativ zu deprotonieren (keine Gleichgewichte, zusätzliche Stabilisierung durch Bindung des Alkoxids/ Enolats mit Lithium):

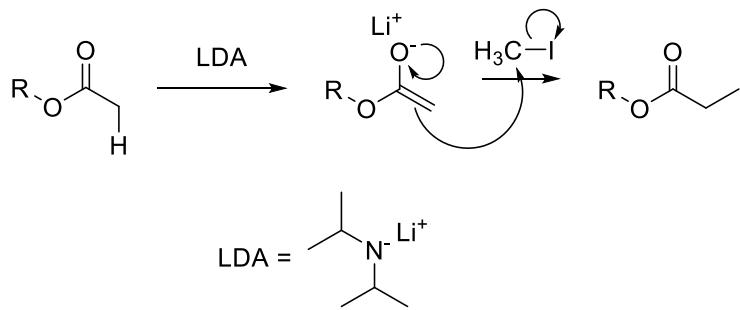


Abbildung 246: Mechanismus der C-Alkylierung von Estern mit LDA als Base.

Mit Hilfe der beiden gezeigten Resonanzstrukturen lässt sich nun die Reaktivität von Enolen und Enolaten erklären. Aktiviert durch den Schub der freien Elektronenpaare am Sauerstoff ist die Enol-Doppelbindung in der Lage als Nukleophil andere Moleküle anzugreifen (Merke: *Carbonylgruppen reagieren mit Nukleophilen als Elektrophil in der A_N, Enolate sind hingegen selbst Nukleophile!*). Eine weitere Reaktion ist jedoch auch noch denkbar: Der direkte nukleophile Angriff des negativ geladenen Sauerstoffes des Enols. Enole und Enolate sind also in der Lage entweder am Sauerstoff- oder Kohlenstoffatom zu reagieren, sie sind amphiphil. Dies ist in folgender Abbildung schematisch gezeigt:

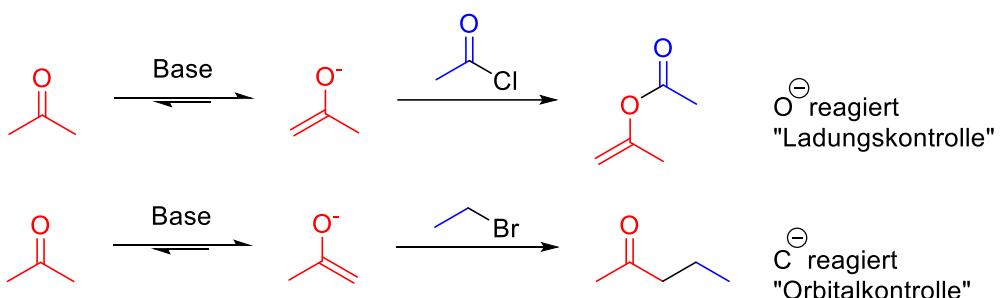


Abbildung 247: O- und C-Alkylierung / Acylierung von Aceton im basischen.

Wie kann nun die Reaktivität dieser äußerst wichtigen bifunktionellen Verbindungen vorausgesagt oder manipuliert werden? Hier hilft das aus der anorganischen Chemie bekannte HSAB Prinzip, das Prinzip der harten und weichen Säuren und Basen, weiter: Nach diesem von PEARSON empirisch aufgestellten Prinzip reagieren weiche Säuren bevorzugt mit weichen Basen und harte Säuren bevorzugt mit harten Basen. Dieses Prinzip lässt sich auch auf organische Reaktionen anwenden. Schaut man sich die MO-theoretische Betrachtung von Enolaten an, so stellt man fest, dass die negative Ladung zu größten Teilen am Sauerstoff lokalisiert ist. Anschaulich lässt sich das auch anhand der Elektronegativitätsunterschiede zwischen Sauerstoff und Kohlenstoff erklären. Laut Pearson ist die Stelle in einem bifunktionellen Molekül mit der größten Ladungsdichte (und geringem Ionenradius) die „härteste“ Stelle im Molekül. „Harte“ Zentren sind die Stellen im Molekül mit der höchsten Elektronendichte und geringstem Atom-/ Ionenradius. Auf das Enolat Anion bezogen ist der Sauerstoff also das „harte“ Zentrum des Moleküls und reagiert daher bevorzugt mit „harten“ Nukleophilen wie zum Beispiel Säurechloriden oder Säureanhydriden. Man spricht in diesem Fall von „ladungskontrollierten Reaktion“. Konsequenterweise bezeichnet man den Enol-

Kohlenstoff als „weiches“ Zentrum des Moleküls. „Weiche“ Zentren werden durch große und leicht verzerrbare Orbitale gekennzeichnet. An dieser Stelle reagiert das Enolat bevorzugt unter Alkylierung mit Alkylhalogeniden und ähnlich weichen Verbindungen und man spricht von einer „orbitalkontrollierten Reaktion“.

Mechanistisch gesehen handelt es sich bei diese O- oder C-Alkylierungen / Acylierungen um S_N2 Reaktionen mit dem Enolat als Nukleophil.

In Kapitel 9 wurden Enamine als Reaktionsprodukte aus Carbonylverbindungen mit sekundären Aminen vorgestellt. Formal handelt es sich bei dieser Substanzklasse um ein stabilisiertes Enol und analog reagieren sie genauso wie diese. Aufgrund der geringeren Elektronegativität des Stickstoffs verglichen mit Sauerstoff reagieren Enamine mit elektrophilen Verbindungen schneller als Enole. Oft ist es daher sinnvoll eine unreaktive Verbindung zunächst in das reaktivere Enamin zu überführen und nach erfolgreicher Alkylierung wieder in die ehemalige Carbonylgruppe zu hydrolysieren:

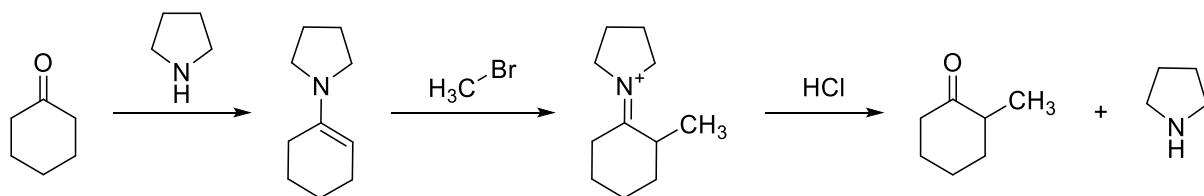


Abbildung 248: Alkylierung von Cyclohexanon mit Enaminbildung als Zwischenschritt.

Alle Carbonylverbindungen mit α -Wasserstoffatom(en) können sowohl im basischen als auch im sauren Medium **enolisieren**. Aufgrund der ausschließlichen Wanderung eines Protons in diesem Gleichgewicht spricht man von **Keto-Enol-Tautomerie**. Obwohl dieses Gleichgewicht zumeist auf Seiten der Carbonylverbindung liegt dominiert die Enolform die Reaktionen aller Carbonylverbindungen mit nukleophilen Verbindungen. Enole können mit elektrophilen Verbindungen unter Rückbildung der Ketoform reagieren.

11.2. Die Aldolreaktion

Die säure- oder basenkatalysierte Reaktion zwischen zwei Carbonylverbindungen wurde 1872 zuerst an der Selbstkondensation von Acetaldehyd entdeckt. Bei der Zugabe von wenig NaOH zu Acetaldehyd findet eine Reaktion statt aus der 3-Hydroxybutanal hervorgeht:

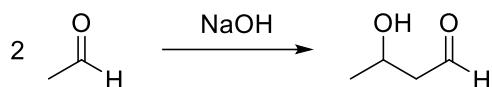


Abbildung 249: Dimerisierung von Acetaldehyd im basischen.

Die Reaktion lässt sich mechanistisch durch die Enolisierung eines Moleküls Acetaldehyd gefolgt mit einem nukleophilen Angriffs des Enolats an der Carbonylgruppe des zweiten Moleküls Acetaldehyd erklären. Dies ist besonders dann bevorzugt, wenn eine relativ schwache Base verwendet wird, was zu unvollständiger Deprotonierung führt. Der geringe Anteil an Enolat, kann dann mit nicht deprotoniertem Aldehyd/ Keton reagieren. Das enolisierte Acetaldehyd wird umgangssprachlich als „**Methylenkomponente**“, das nukleophil angegriffene Acetaldehyd als „**Carbonylkomponente**“ bezeichnet.

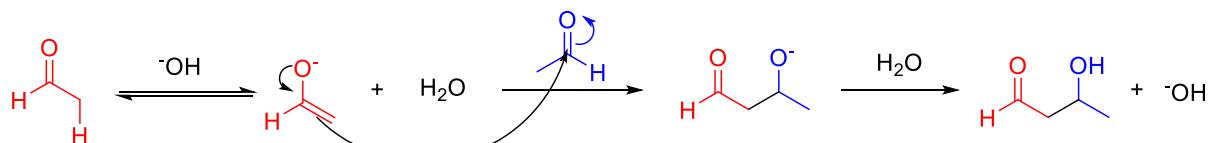


Abbildung 250: Mechanismus der basenkatalysierten Selbstkondensation von Acetaldehyd.

Aufgrund der im Produkt enthaltenen Carbonyl- und Alkoholgruppe wird diese Produktklasse als **Aldol (Aldehyd/Alkohol)** bezeichnet und ist somit namensgebend für die Reaktion. Durch die Umprotonierung im letzten Schritt wird die anfangs genutzte Base wieder regeneriert und muss nur in katalytischen Mengen eingesetzt werden. Bei einem Überschuss an Base würde eine weitere Aldolreaktion stattfinden. Im Allgemeinen ist jedoch das Aldol aufgrund der höheren sterischen Anforderungen schwerer zu deprotonieren als die Ausgangsverbindungen.

Da eine Enolisierung auch im Sauren stattfinden kann, ist auch eine säurekatalysierte Aldolreaktion durchführbar. Im ersten Schritt findet eine Enolisierung der Methylenkomponente statt, welche dann nukleophil an der nächsten Carbonylgruppe angreifen kann. Das aus der Reaktion resultierende Aldol kann im stark sauren Millieu jedoch weiterreagieren. Eine Protonierung der Hydroxylgruppe ermöglicht die Eliminierung von Wasser unter Ausbildung einer konjuguierten Doppelbindung. Der Austritt der guten Abgangsgruppe Wasser, die Erhöhung der Entropie des Systems und die Ausbildung des konjuguierten Systems verschieben das Gleichgewicht zu gunsten der Eliminierungsreaktion. Im Sauren findet daher fast immer eine Eliminierung des Aldols statt. Aufgrund der Abspaltung von Wasser (als Kondensationsprodukt) spricht man daher bei der **sauer katalysierten Aldolreaktion von der Aldolkondensation**. Die Kondensation kann auch im Basischen geschehen, jedoch nur unter drastischeren Bedingungen.

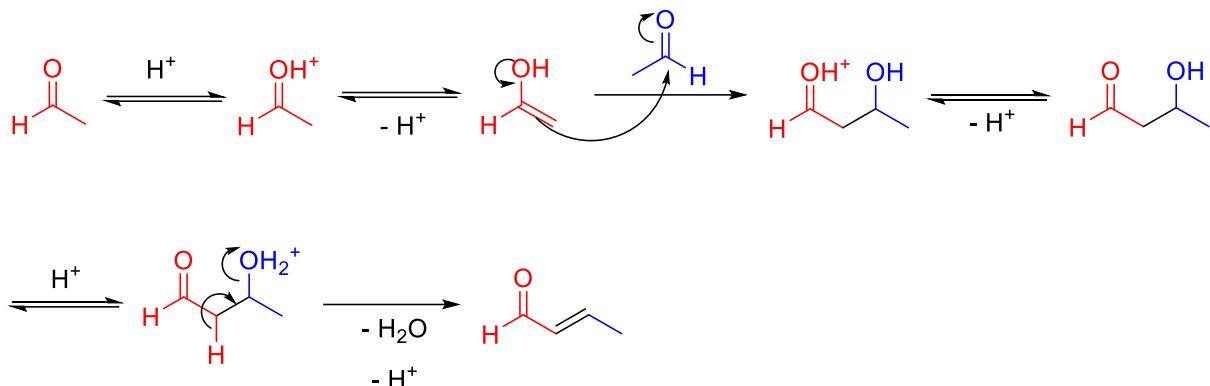


Abbildung 251: Sauer katalysierte Aldol Kondensation von Acetaldehyd.

Die Aldolreaktion stellt eine der wichtigsten und einfachsten Methoden zur C-C Bindungsknüpfung dar. Ihre Anwendung ist daher nicht auf die Selbstkondensation von Aldehyden beschränkt, sondern ermöglicht auch, unter bestimmten Bedingungen, die Verknüpfung zweier verschiedener Carbonylverbindungen. Bei dieser Kreuzkondensation reagiert eine Carbonylverbindung mit hoher Carbonylreakтивität als Carbonylkomponente mit einer weniger reaktiven aber enolisierbaren Carbonylverbindung. Die Reaktivitätsunterschiede müssen möglichst groß sein, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Alternativ kann auch eine Carbonylverbindung eingesetzt werden, die nicht enolisiert werden kann, da α -Wasserstoffe fehlen. So reagiert zum Beispiel in der Reaktion von *p*-Nitrobenzaldehyd mit Acetophenon ausschließlich der Aldehyd als Carbonylkomponente. Einerseits ist der Aldehyd reaktiver als das Keton, andererseits kann *p*-Nitrobenzaldehyd aufgrund der fehlenden α -Wasserstoffe nicht enolisiert werden. Auch die Selbstkondensation von Benzaldehyd wird aufgrund der viel höheren Carbonylreakтивität des Aldehyden nicht stattfinden.

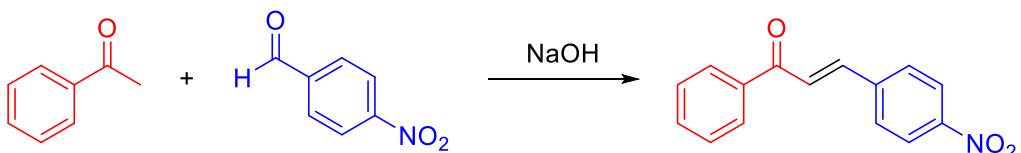


Abbildung 252: Kreuzkondensation von Acetophenon mit *p*-Nitrobenzaldehyd.

In diesem Fall findet auch im Basischen eine Aldolkondensation statt, weil sich dadurch ein ausgeprägtes konjuguiertes System ergibt.

Ein weiterer wichtiger Faktor der Aldolreaktion sind sterische Einflüsse. Das Nukleophil ist meist sterisch sehr anspruchsvoll und daher darf keine der beteiligten Komponenten zu voluminös sein. Ein ungehinderter Angriff am π^* Orbital der Carbonylkomponente (siehe Kapitel 10. Reaktivität von Carbonylgruppen) muss möglich sein. So wird bei der hypothetischen Reaktion aus Acetaldehyd und Benzophenon ausschließlich dimerisierter Acetaldehyd isoliert.

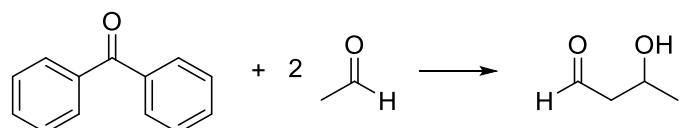


Abbildung 253: Selbstkondensation von Acetaldehyd trotz Gegenwart von Benzophenon.

Kompliziert wird die gekreuzte Aldolreaktion, wenn beide Carbonylverbindungen enolisierbar sind und zusätzlich mehrere Enole pro Verbindung denkbar sind. So ist die gekreuzte Aldolreaktion aus Butan-2-on und 2-Methylpentan-3-on praktisch wenig sinnvoll, da acht mögliche Aldolreaktionen denkbar und ähnlich wahrscheinlich sind (Produktgemisch).

Einen Sonderfall der Kreuzkondensation stellen alle Kondensationen dar, die Formaldehyd beinhalten. Theoretisch sollte Formaldehyd die optimale Carbonylkomponente sein, da es nicht enolisieren kann und eine sehr hohe Carbonylaktivität besitzt. Diese hohe Reaktivität ist aber gleichzeitig das größte Problem dieser Reaktionen, da Folgereaktionen zwischen dem gebildeten Aldol (beinhaltet eine enolisierbare Carbonylgruppe) und überschüssigem Formaldehyd nicht vermieden werden können. So bildet sich bei der Reaktion von Formaldehyd mit Acetaldehyd im basischen Millieu nicht das gewünschte Enol, sondern Pentaerythrit.

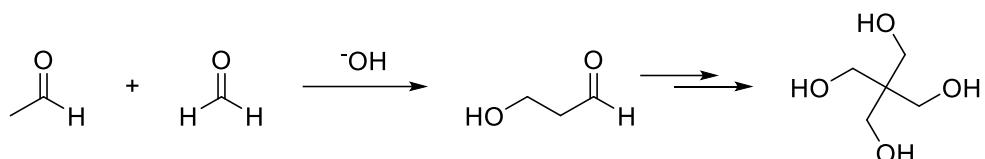


Abbildung 254: Bildung von Pentaerythrit aus Acetaldehyd und Formaldehyd im Basischen.

Mechanistisch betrachtet sind die ersten drei Schritte der Reaktion allein aufgrund von Enolisierungen und Aldolreaktionen erklärbar. Das aus der Reaktion von Formaldehyd und Acetaldehyd gebildete Aldol kann im basischen Millieu wieder enolisieren und ein weiteres Molekül Formaldehyd angreifen. Auch das daraus gebildete Enol besitzt noch ein α -Wasserstoffatom, welches es zur Enolisierung befähigt. Nach weiterer Addition von Formaldehyd liegt ein nicht weiter enolisierbares Aldol vor:

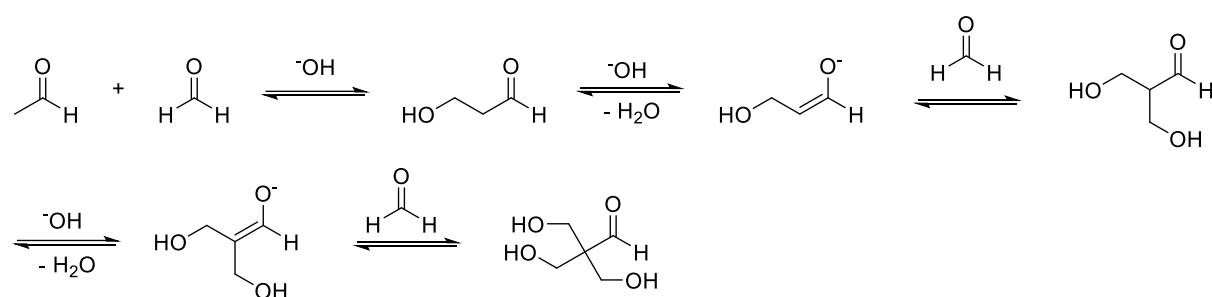


Abbildung 255: Reaktion von Acetaldehyd im Basischen mit drei Molekülen Formaldehyd.

Der finale Schritt der Reaktion erfordert eine Reduktion des Aldehyds zum Alkohol. Eine solche Reaktion kann im stark basischen Millieu bei Carbonylverbindungen stattfinden, wenn diese nicht enolisierbar sind und keine alternativen Reaktionswege offenstehen. Die einzige

Möglichkeit des Systems liegt in der Addition von Base (^-OH) an die reaktivste Carbonylverbindung, in diesem Falle Formaldehyd. Hierbei bildet sich intermediär das Hydrat, welches deprotoniert werden kann:

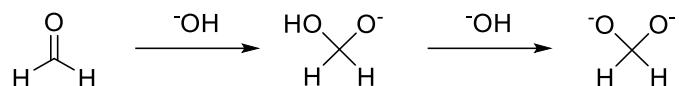


Abbildung 256: Addition von Hydroxyionen an Formaldehyd und folgende Deprotonierung des Hydrats.

Das so gebildete Intermediat besitzt aufgrund der beiden negativen geladenen Sauerstoffe am selben Kohlenstoff eine sehr hohe potentielle Energie und das System ist bemüht diese abzubauen. Die einzige Möglichkeit hierfür liegt in der Abspaltung einer „Abgangsgruppe“. Hierfür stehen potentiell H^- und O^{2-} zur Verfügung. Beide sind keine guten Abgangsgruppen, jedoch ist unter diesen Bedingungen die Abspaltung von H^- , dem Hydrid-Anion, wahrscheinlicher, sofern ein geeigneter Akzeptor vorhanden ist. Der einzige Hydrid Akzeptor ist die Carbonylgruppe des in Abbildung 254 gebildeten Aldols. Bei dieser Übertragung wird der Aldehyd reduziert und Formaldehyd oxidiert:

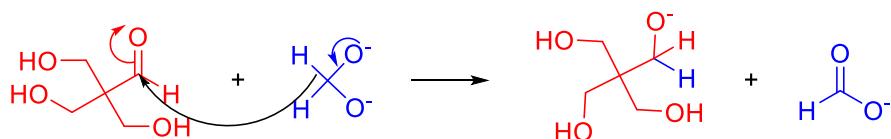


Abbildung 257: Reduktion von 3-Hydroxy-2,2-bis-hydroxymethyl-propan-1-al mit Formaldehydhydrat.

Diese Reaktion ist als **CANNIZZARO Reaktion** bekannt. Sie findet immer statt, wenn nicht enolisierbare Carbonylverbindungen im stark basischen Millieu bearbeitet werden. Oft wird die Reaktion durch erhöhte Temperaturen beschleunigt. Formaldehyd ist dabei immer die Komponente, die oxidiert wird.

Bei der **CANNIZZARO Reaktion** werden nicht enolisierbare Aldehyde oxidiert und reduziert (Redoxreaktion). Brauchbar ist Formaldehyd, der als Reduktionsmittel wirkt.

Die Aldolreaktion ist eine wichtige Methode zur C-C Bindungsknüpfung. Hierbei reagieren eine enolierte Carbonylverbindung (Methylenkomponente) mit einer nicht enolierten Carbonylverbindung (Carbonylkomponente) unter C-C Bindungsausbildung. Die Enolisierbarkeit und Carbonylreakтивität der beteiligten Komponenten ist entscheidend für eine kontrolliert ablaufende Reaktion.

11.3. CLAISEN-Esterkondensation

Eine weitere wichtige Abwandlung der Aldolreaktion ist die CLAISEN-Esterkondensation. Hierbei reagieren zwei Carbonsäureester, einer als Methylen- und einer als Carbonylkomponente unter Bildung von β -Ketoestern. Hierbei ist darauf zu achten, dass als Base keine Basen genutzt werden, die den Ester spalten könnten. Es bietet sich an, das Alkoholat des veresterten Alkohols zu nutzen (d.h. Ethanolat bei Ethylestern, Methanolat bei Methylestern).

Die Besonderheit dieser Reaktion liegt darin, dass im intermediär gebildeten tetraedrischen Zwischenprodukt eine Abgangsgruppe in Form eines Alkohols vorhanden ist. Unter Abspaltung des Alkoholats (entspricht Regeneration der Katalysatorbase) bildet sich der β -Ketoester als Produkt.

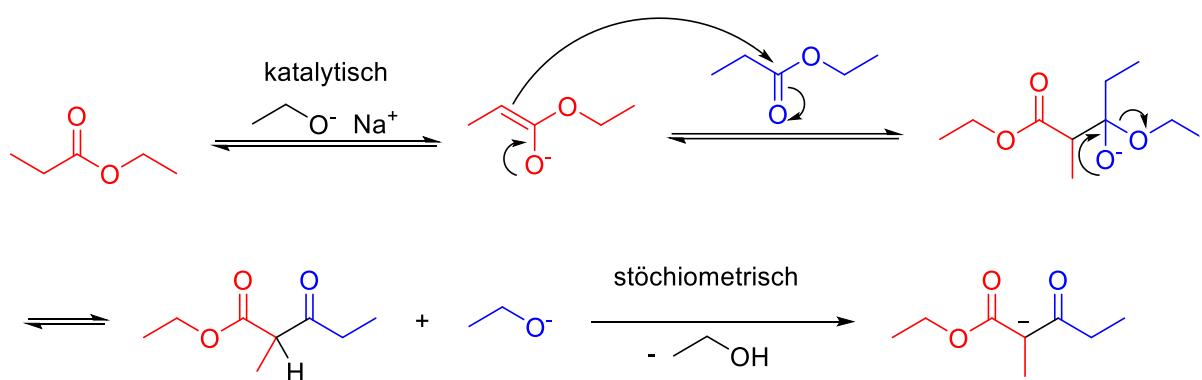


Abbildung 258: Claisen-Esterkondensation von Essigsäureethylester mit Natriumethanolat.

All diese Reaktionsschritte sind Gleichgewichtsreaktionen. Das freigesetzte Alkoholat im letzten Schritt kann wieder am Carbonylkohlenstoff angreifen und so die Rückreaktion ermöglichen. Durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen Base wird der (deutlich azidere) β -Ketoester irreversibel deprotoniert. Durch das entstandene konjugierte System sinkt die Carbonylreakтивität dramatisch ab und eine Rückreaktion wird vermieden.

Wenn zwei verschiedene Ester kondensiert werden sollen muss sichergestellt werden, dass der gewünschte Ester enolisiert wird. Hierfür kann ein Ester vorgelegt und mit LDA (sehr basisch, nicht nukleophil) vollständig in das Enolat überführt werden. Gibt man anschließend langsam den zweiten Ester hinzu kann eine erfolgreiche Kreuzkondensation durchgeführt werden.

11.4. Reaktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen

α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen besitzen aufgrund der Konjugation der Doppelbindung zur Carbonylgruppe eine besonders interessante Reaktivität. Die in nicht konjugierten Carbonylverbindungen am Carbonylkohlenstoff lokalisierte Partialladung ist in diesem speziellen Fall auch teilweise am β -Kohlenstoff lokalisiert.

Dies wird durch das Aufzeichnen der mesomeren Grenzformeln ersichtlich:

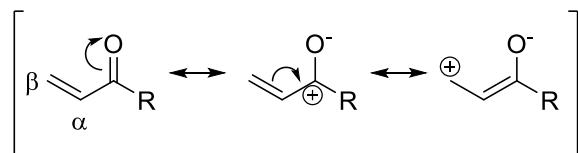


Abbildung 259: Mesomerie in α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.

Die Reaktivität von Carbonylgruppen ist gekennzeichnet durch den nukleophilen Angriff am Carbonylkohlenstoff bzw. den nukleophilen Angriff von Enolen an elektrophilen Verbindungen. Im Falle von ungesättigten Carbonylverbindungen ist die für die erste Reaktion benötigte Ladung aber nun an zwei Zentren lokalisiert. Der Angriff einer nukleophilen Verbindung kann also am Carbonylkohlenstoff als auch am β -Kohlenstoff erfolgen. Man spricht in diesem Fall von einem 1,2-Angriff bzw. von einem 1,4-Angriff:

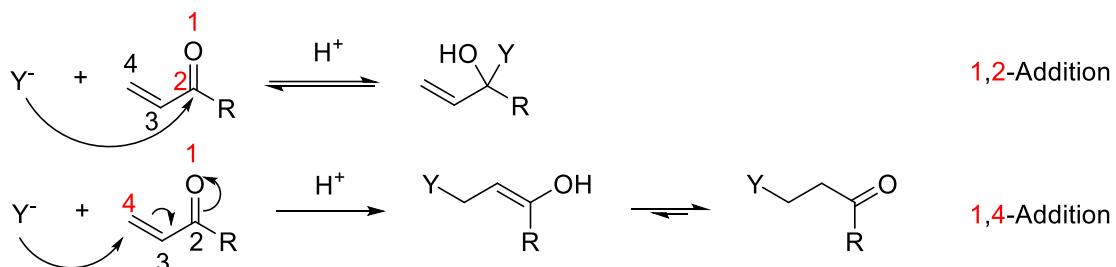


Abbildung 260: Mögliche nukleophile Angriffe an α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.

Die präparativ entscheidende Frage ist nun, ob man in der Synthese die 1,2- von der 1,4-Addition unterscheiden lässt:

Hier hilft das HSAB Konzept weiter: Aufgrund der direkten Bindung zum Carbonyl-Sauerstoff ist die 2- Position im Vergleich zur 4-Position deutlich „härter“ und reagiert deshalb bevorzugt mit „harten“ Zentren. Dieser Unterschied kann durch Lewis-Säure Katalyse weiter verschärft werden. Dementsprechend reagieren harte, kleine und hoch geladene Nukleophile bevorzugt unter 1,2- Addition. Vor allem die Anwesenheit von harten Metallionen begünstigt diese Reaktion. Weiche, voluminöse und nur schwach polarisierte Nukleophile reagieren bevorzugt unter 1,4-Addition. Oftmals ist es aber gewünscht, entgegen dieser Theorie, dennoch ein weiches Nukleophil unter 1,2-Addition in ein Molekül einzuführen (oder umgekehrt ein hartes Nukleophil unter 1,4-Addition). Zur genauen Kontrolle der Reaktivität im Labor benötigt man also andere Mittel der Kontrolle. Eine Möglichkeit bietet die Wahl eines geeigneten Katalysatormetalls. So kann ein hartes magnesiumorganisches Reagenz in Gegenwart von

Kupferionen in ein weiches Cuprat überführt werden. Häufig wird auch die unterschiedliche Reaktivität der entstehenden Produkte und die Bildungstendenz der Enole genutzt.

Im Falle einer 1,2-Addition bildet sich zunächst das thermodynamisch instabile tetraedrische Zwischenprodukt. Diese Gleichgewichtsreaktion ist solange reversibel bis das System unter Abspaltung einer Fluchtgruppe stabilisiert wird. Aufgrund des ausgeprägteren Elektronenmangels am Carbonylkohlenstoff erfolgt dieser Angriff im Allgemeinen schneller als am konjuguierten System. Zusammenfassend kann man also sagen, dass eine 1,2-Addition kinetisch kontrolliert wird. Das Produkt bildet sich sehr schnell, kann aber bei längerer Reaktionsdauer aufgrund der Gleichgewichtslage wieder zurückreagieren.

Die 1,4-Addition hingegen ist die thermodynamisch begünstigte Reaktion. Obige Abbildung zeigt, dass das Produkt der 1,4-Addition eine Verbindung mit einer sehr stabilen Carbonylgruppe ist. Die Addition an sich ist langsamer als bei der 1,2-Addition, aber eine Rückreaktion ist nicht möglich.

Eine Unterscheidung der 1,2- von der 1,4-Addition ist also aufgrund der Reaktionsführung machbar: kurze Reaktionsdauern bei niedrigen Temperaturen begünstigen die kinetisch kontrollierte 1,2-Addition wohingegen die thermodynamisch begünstigtere 1,4-Addition eher bei langen Reaktionszeiten und hohen Temperaturen begünstigt ist.

Ein weiterer nicht zu unterschätzender Faktor in der Chemoselektivität vieler Reaktionen ist der sterische Anspruch der Reaktionspartner. In der Reaktion von Phenyl-vinyl-keton mit Phenylmagnesiumbromid würde man anhand der oben erwähnten Faktoren eine 1,2-Addition erwarten, da Phenylmagnesiumbromid ein sehr hartes Nukleophil ist. Aufgrund des großen sterischen Anspruches der beiden aromatischen Ringe in beiden Verbindungen ist eine 1,2-Addition jedoch nur sehr unwahrscheinlich. Es findet sich in Übereinstimmung zu dieser Überlegung tatsächlich als Hauptprodukt das 1,4-Addukt:

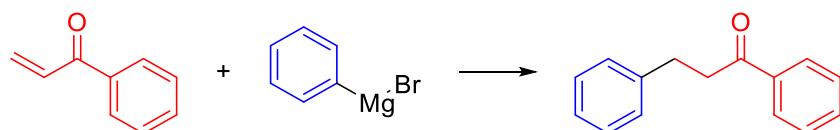


Abbildung 261: Einfluss sterischer Effekte auf die Regioselektivität der Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.

α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen können unter 1,2- und 1,4-Addition reagieren. Prinzipiell sind beide Reaktionswege offen, jedoch begünstigen harte Nukleophile bei kurzer Reaktionsdauer (kinetische Kontrolle) die 1,2-Addition. Die 1,4-Addition hingegen wird bei weichen Nukleophilen und langer Reaktionsdauer (thermodynamische Kontrolle) begünstigt.

11.4.1. MICHAEL-Addition

Ein besonders wichtiger Spezialfall der Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ist als MICHAEL-Addition bekannt. Hierunter versteht man die Reaktion eines Enolats mit einer α,β -ungesättigte Carbonylverbindung. Da das Enolat-Anion (Carbanioncharakter) sehr weich ist, findet mit Enolaten als Nukleophile immer eine 1,4-Addition statt. Die Reaktion wird oft zum Aufbau komplexer organischer Verbindungen genutzt.

Eine Kombination aus einer MICHAEL-Addition und einer intramolekularen Aldol-Kondensation stellt die ROBINSON-Anellierung dar. Hierbei reagiert eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung mit einem cyclischen Keton unter basischen Bedingungen. Das Produkt ist dann ein bicyclisches konjugiertes Cyclohexenon:

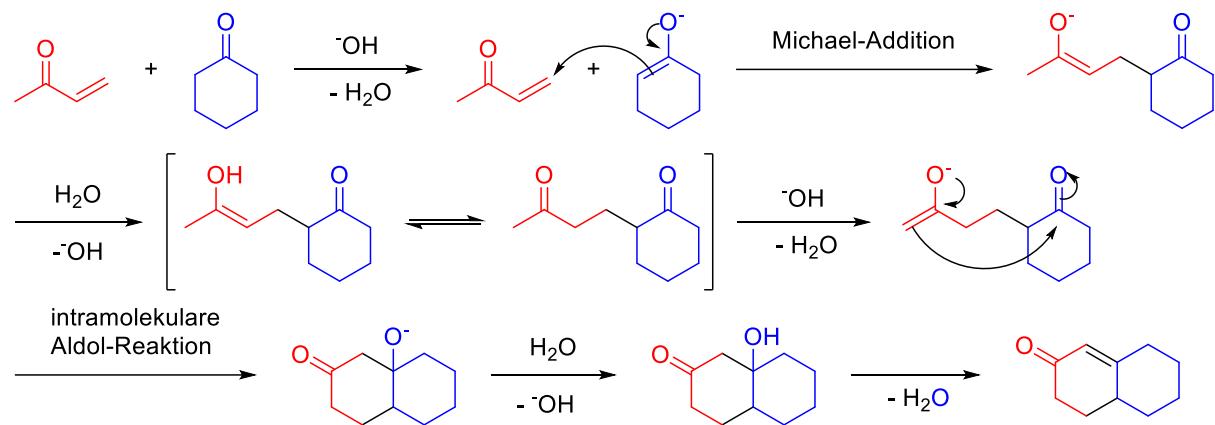


Abbildung 262: ROBINSON-Anellierung als Beispiel für eine kombinierte MICHAEL-Addition und Aldol-Kondensation.

12. Aminosäuren, Peptide und Proteine

12.1. Allgemeine Informationen zu Aminosäuren

Aminosäuren sind Verbindungen, die sowohl Amino- als auch Carbonsäuregruppen tragen. In diesem Kapitel werden nur die biologisch wichtigen α -Aminocarbonsäuren besprochen.

Diese hier angegebenen 20 biogenen Aminosäuren sind die Bausteine aller Peptide und Proteine und daher lebenswichtig für alle Lebewesen. Proteine machen den größten nicht wässrigen Anteil des menschlichen Körpers aus. Eine ausreichende Versorgung mit Aminosäuren aus der Nahrung ist daher überlebenswichtig, um alle Funktionen des Körpers aufrecht zu erhalten. Bei Mangel kann es unter anderem zu Verlust von Muskel- und Organmasse, einer erniedrigten Aktivität wichtiger Enzyme, stark nachlassender Wundheilung, einer nachlassenden Immunabwehr und schlussendlich einem totalen Ausfall aller Organfunktionen kommen. Folgende Abbildung zeigt alle 20 biogenen Aminosäuren in ihrer neutralen Struktur:

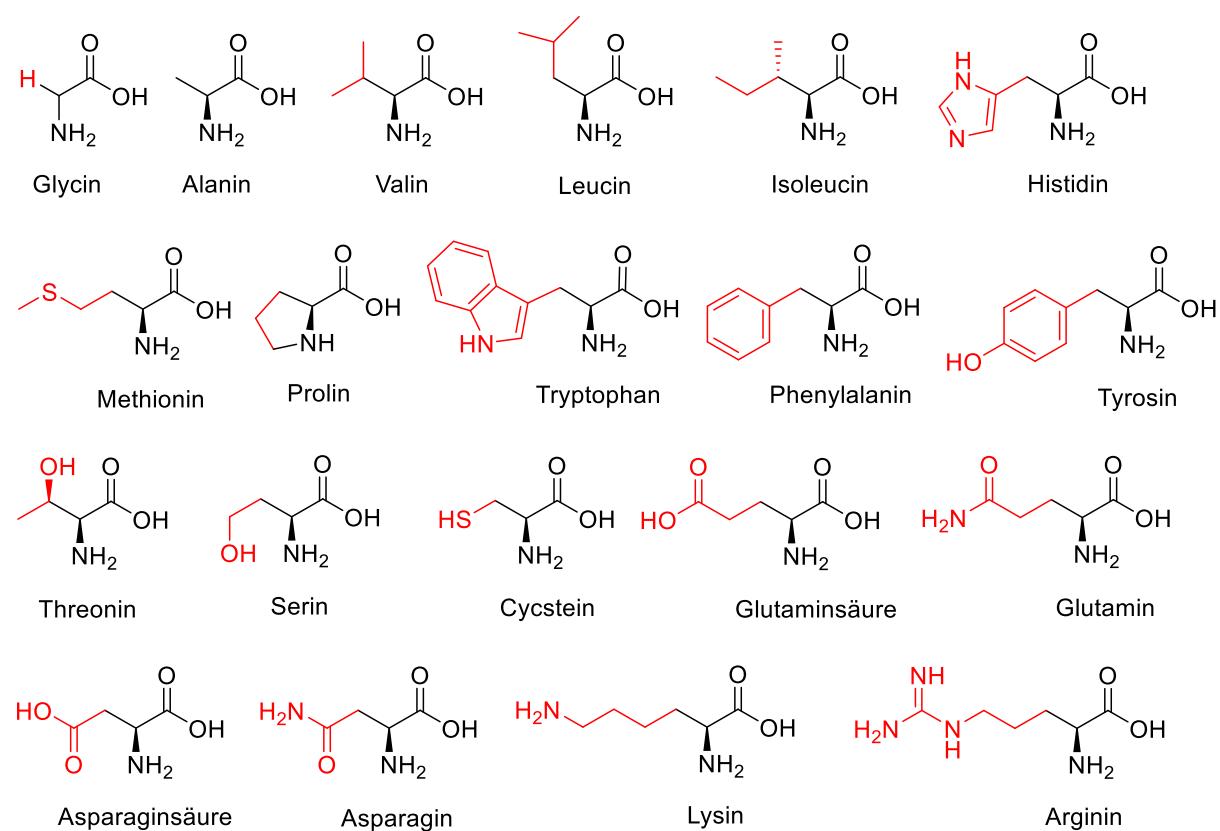


Abbildung 263: Biogene Aminosäuren mit Stereoinformation. Namengebende Seitenkette in rot.

Alle Aminosäuren außer Glycin sind chiral. Sie können demnach in der (R) und (S) Form vorliegen, die natürlichen Aminosäuren liegen aber immer in der (S)-Konfiguration vor. Ausnahme ist Cystein, welches als natürliche Aminosäure in der (R)-Konfiguration vorkommt, da die Priorität der Seitenkette des Schwefels wegen höher ist als die der Carboxylgruppe.

Da diese Verbindungen sowohl eine saure als auch eine basische Gruppe tragen liegen sie im physiologischen pH-Bereich meist als zwitterionische Verbindungen vor und bilden ein internes Salz (Betain). Diese interne Salzbildung erklärt auch die auf den ersten Blick vielleicht überraschenden physikalischen Eigenschaften der Aminosäuren, wie zum Beispiel ihre hohe Kristallinität, den hohen Schmelzpunkt und die ausgezeichnete Wasserlöslichkeit bzw. die Unlöslichkeit in fast allen organischen Lösemitteln.

Die Fähigkeit, zwitterionische Strukturen auszubilden, lässt sich auch mittels Titration nachweisen. Die Titrationskurve für Glycin pH-Wert gegen die Menge an zugegebener NaOH ist in folgender Abbildung zu sehen:

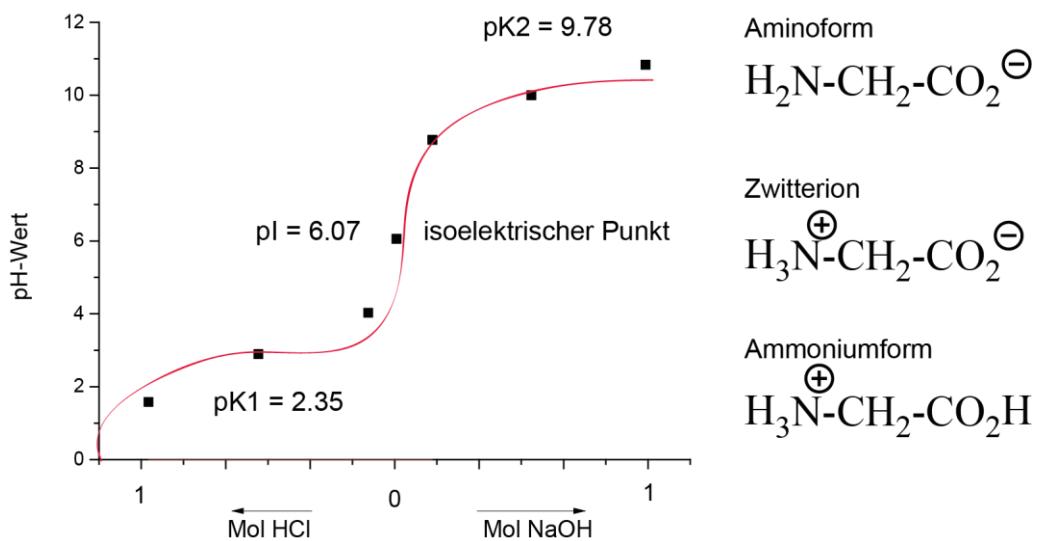


Abbildung 264: Titrationskurve Glycin.

Im sauren Bereich um den ersten pKs Wert (2.35) liegt Glycin als Kation vor: $\text{H}_3\text{N}^+ \text{-CH}_2\text{-COOH}$. Der isoelektrische Punkt ist definiert als der pH-Wert, an dem die Nettoladungen sich genau aufheben. An diesem pH Wert (6.07) liegt Glycin als Zwitterion $\text{H}_3\text{N}^+ \text{-CH}_2\text{-COO}^-$ vor. Im basischen Bereich um den zweiten pKs Wert (9.78) liegt es als Anion vor und nur die Carboxylgruppe ist deprotoniert: $\text{H}_2\text{N} \text{-CH}_2\text{-COO}^-$. Die genauen Werte variieren von Aminosäure zu Aminosäure, befinden sich aber immer in einem ähnlichen pH-Bereich.

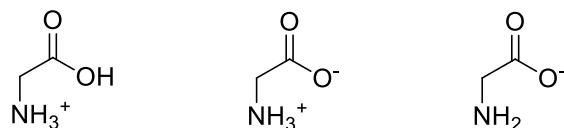


Abbildung 265: Die drei möglichen Protonierungsstufen von Glycin.

12.2. Synthese von Aminosäuren

Aufgrund ihrer großen Bedeutung in der Medizin, organischen Chemie und als Lebensmittelergänzungsstoffe wurde viel in die Entwicklung leistungsstarker Aminosäuresynthesen investiert. Die erste bekannte Synthese wurde 1850 von Adolf Strecker publiziert. In dieser als STRECKER-Synthese bekannten Reaktion wird ein Aldehyd zunächst mit Ammoniak zum Imin kondensiert und anschließend mit Natriumcyanid zum Aminonitril umgesetzt. Dieses kann anschließend zur α -Aminocarbonsäure hydrolysiert werden. Die in folgender Abbildung rot markierten Seitenketten können über die Alkylkette des Aldehyd eingeführt werden. Größter Nachteil der Synthese, abseits der hohen Toxizität von Natriumcyanid, ist die fehlende asymmetrische Induktion während der Reaktion. Das Symmetriezentrum der Aminosäure wird während des Angriffs des Cyanid-Ions an das Imin gebildet. Hierbei stehen dem Ion jedoch zwei gleich günstige Angriffsroute zur Verfügung und somit entsteht immer ein racemisches Gemisch der Aminosäuren. Das Racemat muss anschließend aufwendig aufgetrennt werden wodurch die Ausbeute an enantiomerenreinem Produkt auf maximal 50% beschränkt wird

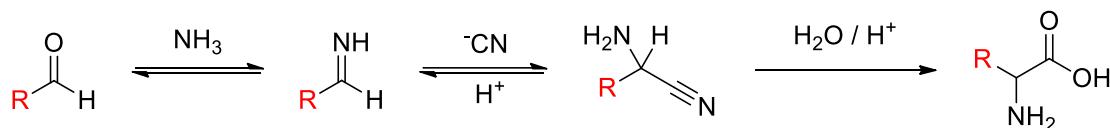


Abbildung 266: Reaktionsgleichung der STRECKER-Synthese.

Eine elegante Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren stellt das SCHÖLLKOPF-Verfahren dar. Hierbei macht man sich den chiralen Pool zu Nutzen. Hierunter versteht man in der Natur enantiomerenrein vorkommende Verbindungen die in großem Maße zugänglich sind. Durch geschickte Wahl dieser Verbindungen kann man bestimmte Reaktionspfade gezielt blockieren und so die Bildung von Racematen unterdrücken. Im Falle der SCHÖLLKOPF Methode wird zunächst Glycin mit (R)-Valin (aus dem chiralen Pool) zu einem cyclischen Amid umgesetzt:

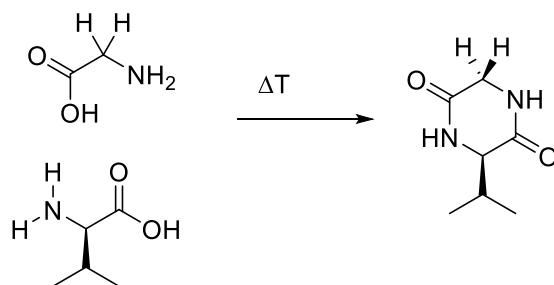


Abbildung 267: Kondensation von Glycin und Valin im ersten Schritt der Schöllkopf-Synthese.

Aufgrund der Enantiomerenreinheit von (R)-Valin ist das erhaltene Produkt auch enantiomerenrein. Im nächsten Schritt wird dann das erhaltene Dioxopiperazin an beiden Sauerstoffen methyliert um einen Bislactimether zu erhalten:

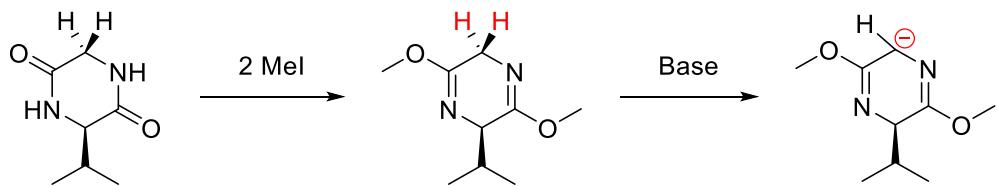


Abbildung 268: Methylierung eines Diazopiperazins zum Bislactimether gefolgt mit anschließender Deprotonierung.

An dieser Verbindung fällt nun auf, dass die beiden aus Glycin stammenden Wasserstoffe nun α -ständig zu einem Imin sind. Sie sind also, wie bereits im Kapitel über Enole besprochen, α -azide und können durch starke Basen entfernt werden. Der nun folgende Schritt ist für die Enantiomerenreinheit des Produkts entscheidend. Durch die aus Valin stammende Isopropylgruppe auf der Oberseite des Ringes ist diese Seite des Carbanions für elektrophile Reagenzien sterisch abgeschirmt. Elektrophile können also nun ausschließlich von der Unterseite des Ringes aus angegriffen werden:

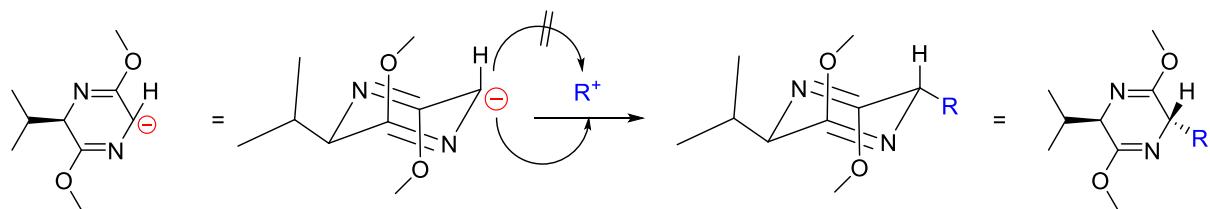


Abbildung 269: Enantioselektiver Angriff des Bislactimethers an einem Methylierungsmittel.

Durch Hydrolyse des entstandenen Produktes kann dann der Methylester der gewünschten Aminosäure unter Rückgewinnung von Valin erhalten werden. Hierbei sind sehr gute Enantiomerenreinheiten möglich. Aufgrund der niedrigen Atomökonomie ist die Synthese jedoch auf kleine Ansätze im Labormaßstab beschränkt und dient vor allem der Synthese exotischer Aminosäuren:

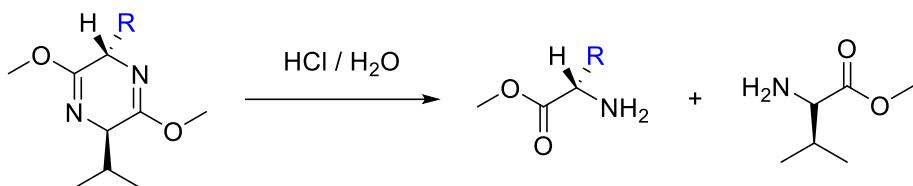


Abbildung 270: Hydrolyse des Bislactimethers unter enantiomerenreiner Bildung der gewünschten Aminosäure.

12.3. Peptide und Proteine

Peptide sind Polykondensationsprodukte der Aminosäuren, also Oligo- oder Polyamide. Der Begriff „Peptid“ geht auf Emil Fischer zurück, der 1902 erstmals den Abbauprodukten des Pepsins den Namen Peptid (von griechisch *peptos*: verdaut) gab. Ab einer Länge von ca. 50 Aminosäuren spricht man in der Regel nicht mehr von Peptiden sondern von Proteinen. Proteine sind elementare Bestandteile allen Lebens. Sie machen ca. 17% des Gesamtgewichts eines Menschen aus und sind an allen biochemischen Reaktionen als Katalysatoren beteiligt. Proteine haben jedoch noch eine Vielzahl anderer Funktionen. Einige Beispiele sind Transportproteine, Signalproteine und viele mehr, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll. Chiralität ist für Enzyme von entscheidender Bedeutung, so können D-Aminosäuren generell vom Menschen nicht verdaut werden, sie kommen jedoch in Pflanzen teilweise vor oder im zentralen Nervensystem.

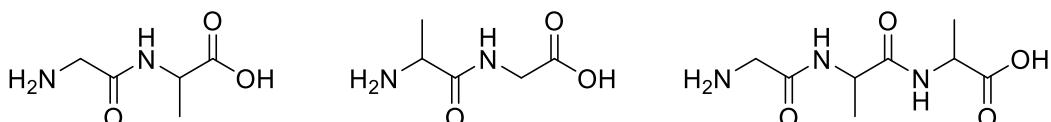


Abbildung 271: Beispiele für Di- und Tripeptide: Gly-Ala (links), Ala-Gly (mitte), Gly-Ala-Ala (rechts).

In Peptiden wird als Konvention wird der H₂N-Terminus („N-Terminus“) des Peptids immer links gezeichnet und diese Aminosäure als „erste“ Aminosäure der Sequenz betrachtet. Der „C-Terminus“ ist dementsprechend rechts angeordnet. Aminosäuren werden typischerweise mit drei oder einem Buchstaben abgekürzt (beim täglichen Umgang mit Aminosäuren gewöhnt man sich schnell an diese Abkürzungen).

Aufgrund der in Kapitel 9 besprochenen Rotationsbarriere der Amidbindung (wdh. Mesomere Grenzformeln, partieller Doppelbindungscharakter) sind Peptide/Proteine in ihren möglichen Konfigurationen eingeschränkt: die Peptidbindung ist planar! Da die Aminosäuresequenz eines jeden Proteins die katalytische Wirkung bedingt, muss diese für jedes Protein gleichen Typs exakt gleich sein. Biochemisch geschieht dies hochgradig selektiv am Ribosom, in der organischen, makromolekularen Chemie steht diese Möglichkeit jedoch bislang nicht zur Verfügung.

Da die exakte Einhaltung dieser sogenannten „Primärstruktur“ nötig ist, bedarf es bei der gezielten Peptidsynthese des Einsatzes von Schutzgruppen. Diese Problematik wird am Beispiel der Kondensation von Glycin mit Alanin klar. Soll das gewünschte Produkt Gly-Ala hergestellt werden, so wird bei der Reaktion aus Glycin und Alanin Gemisch der beiden Peptide Gly-Ala und Ala-Gly entstehen (aufgrund der sehr ähnlichen Reaktivität der beteiligten Gruppen können auch Homodimere Ala-Ala oder Gly-Gly entstehen):

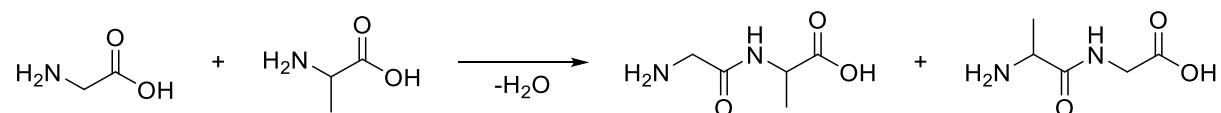


Abbildung 272: Kondensation von Glycin und Alanin.

Um nun selektive Kupplung zu erhalten müssen einzelne Gruppen blockiert, d.h. geschützt werden. Schutzgruppen haben wir schon für Aldehyde und Alkohole (vgl. Acetale) kennen gelernt. Im Falle der Peptidsynthese haben sich vor allem drei Schutzgruppen (entweder für die Carbonsäure- oder Aminfunktion) bewährt, welche unter verschiedenen Bedingungen eingeführt und wieder entfernt werden können:

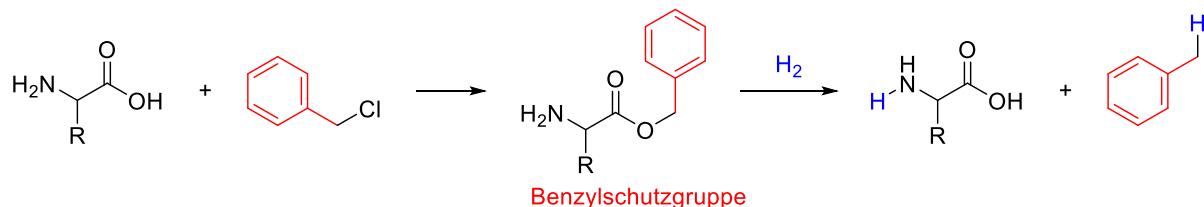


Abbildung 273: Benzylschutzgruppe für Carboxylgruppen (C-Terminus).

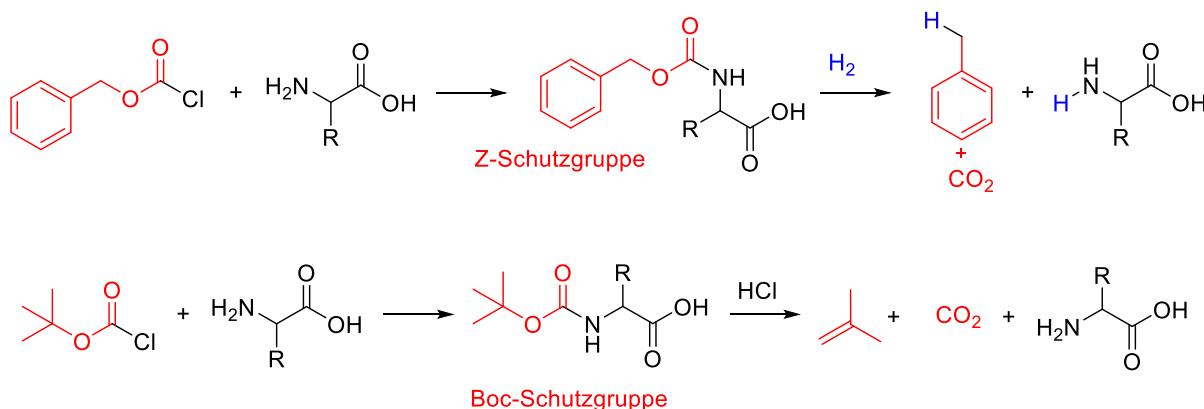


Abbildung 274: Schutzgruppen für Aminogruppen (N-Terminus).

Die gewünschte Peptidbindung wird dann in einer typischen Kondensationsreaktion zwischen einer N-terminal und einer C-terminal geschützten Aminosäure durchgeführt. Um die Reaktivität zusätzlich zu erhöhen und Salzbildungen zu unterdrücken wird oft die Carboxylgruppe der einen Aminosäure zunächst in einen „Aktivester“ überführt. Darunter versteht man einen hydrolyseempfindlichen Ester, welcher dann in der Amidbildung sehr schnell und möglichst quantitativ reagiert. Der im Labor gängige Vertreter ist die Aktivierung der Carbonsäure durch Reaktion mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC):

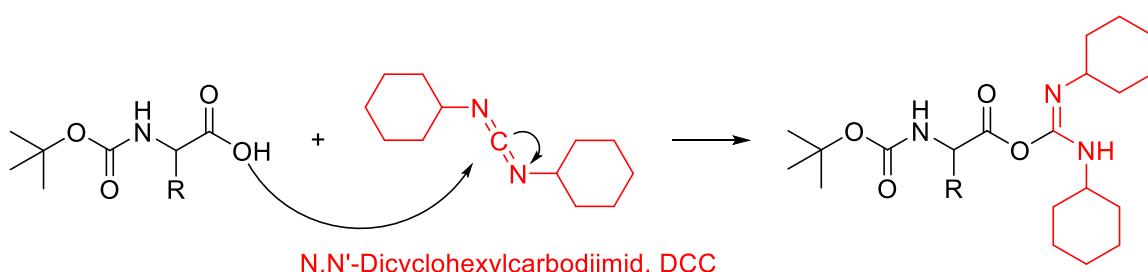


Abbildung 275: Aktivierung der Carboxylgruppe mit DCC.

Dieser Aktivester kann dann mit der Aminogruppe einer anderen Aminogruppe reagieren. Hierbei wird *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff freigesetzt. Der starke Elektronenzug des Aktivesters ermöglicht eine schnelle Reaktion durch Aktivierung der Carboxylgruppe. Die Stabilität des freiwerdenden Harnstoffs zieht die Reaktion in Richtung des Peptids:

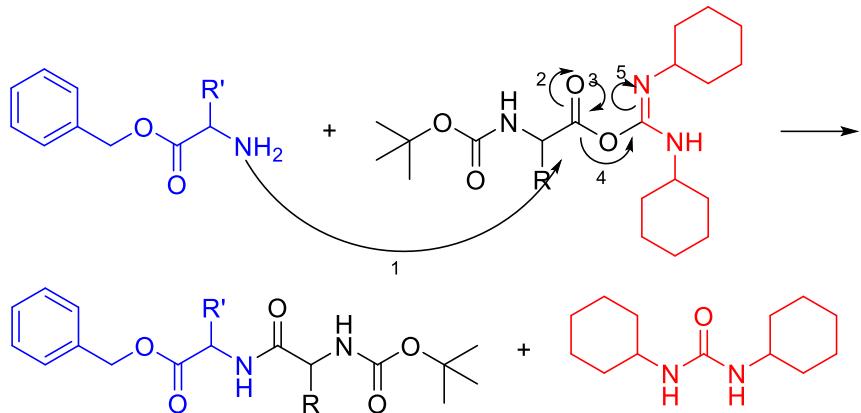


Abbildung 276: Kupplung mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid.

Ein großer Nachteil dieser Synthese besteht in der aufwendigen Auftrennung der Reaktionsmischung. Trotz allem sind die oben genannten Reaktionen, vor allem die DCC vermittelte Kopplung, nicht mit einem 100%igem Umsatz verbunden. Nach Beendigung der Reaktion liegt also ein Gemisch aus Produkten und nicht umgesetzten Ausgangsverbindungen vor. Gerade bei der Synthese von langen Peptidketten wird dieses Problem immer schwerwiegender, da die Aufreinigung immer komplexer wird. Dieses Problem wird in der heute genutzten, vollautomatisierten Polypeptidsynthese nach MERRIFIELD auf elegante Art gelöst:

In der MERRIFIELD-Synthese wird die erste einzubauende Aminosäure am C-Terminus kovalent an unlösliche kleine Polystyrol-Partikel angeheftet. An den N-Terminus dieser Aminosäure wird dann Schritt für Schritt eine weitere Aminosäure mit Hilfe von Kupplungsreagenzien wie DCC kondensiert. Nach jeder Reaktion kann überschüssiges Substrat mit Lösemittel weggewaschen werden. Nur die auf den Partikeln fixierte, wachsende Kette verbleibt im Reaktionsgefäß. Wichtig ist es zu beachten, dass die Synthese vom C- zum N-Terminus verläuft, die erste Aminosäure in der Synthese also formal der letzten Aminosäure im Polypeptid entspricht.

Mit Hilfe der MERRIFIELD-Synthese (und verschiedenen Abwandlungen) lassen sich vollautomatisch und hoch effizient Polypeptide mit bis zu 70 Aminosäuren gezielt herstellen.

Im ersten Schritt muss die „letzte“ Aminosäure an das Polystyrol-Harz angeheftet werden (heute lassen sich auch viele vorfunktionalisierte Harze kaufen). Dies geschieht über eine nukleophile Substitution eines reaktiven Benzylchlorids durch die Carboxylgruppe der Aminosäure:

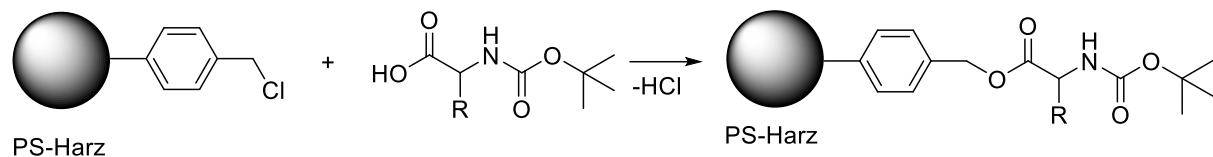


Abbildung 277: Erster Schritt der Merrifield-Synthese, Kopplung der „letzten“ Aminosäure an das PS-Harz.

Nach saurer Entfernung der Schutzgruppe kann dann die nächste, N-terminal geschützte und C-terminal mit DCC aktivierte Aminosäure in die Reaktionsmischung geleitet werden:

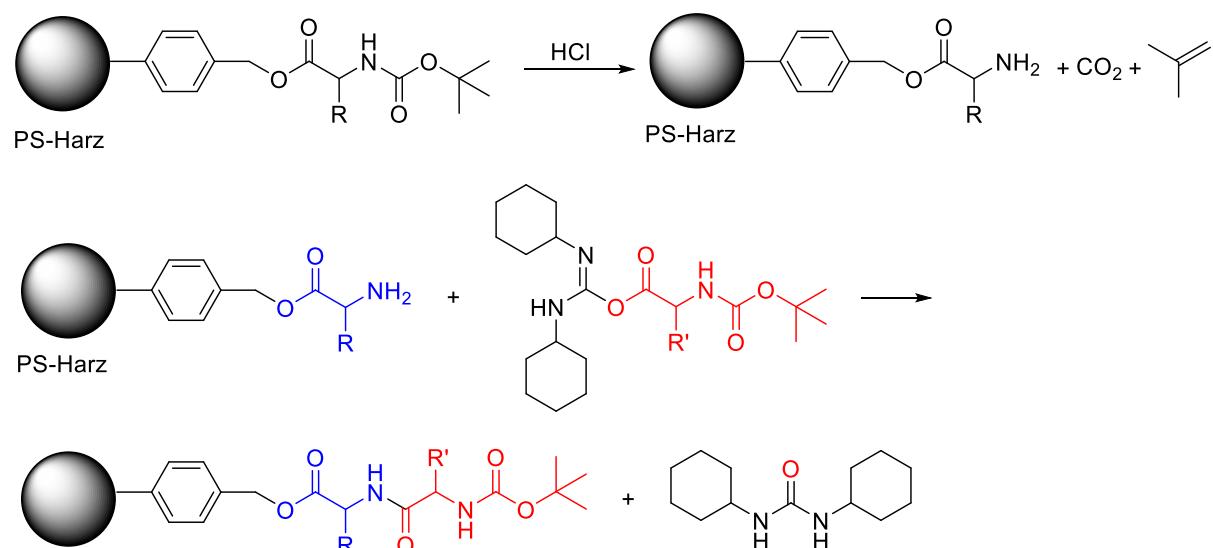


Abbildung 278: Zweiter und dritter Schritt der Merrifield-Synthese, Entschützung und Kopplung der nächsten Aminosäure.

Nach dieser Reaktion kann überschüssiges Substrat abgewaschen werden und das Dipeptid liegt in reiner Form vor. Diese Schritte werden dann wiederholt bis das gewünschte Peptid erhalten wurde. Im letzten Schritt erfolgt noch die Esterspaltung um die erste Aminosäure vom Harz zu lösen. Dies erfolgt mit Hilfe von HF (andere Harze verfügen über leichter abspaltbare „Linker“-Gruppen, weshalb die Original Merrifield Variante heute nur noch selten verwendet wird):

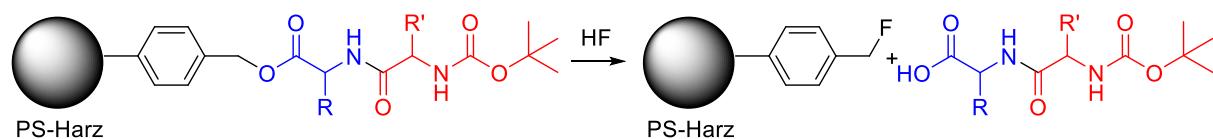


Abbildung 279: Abspaltung des Trägermaterials.

Anschließend kann das fertige Peptid vom Träger gespült und in Reinform erhalten werden. Da das Wissen über die genaue Primärstruktur bei der Proteinanalyse von absoluter Wichtigkeit ist wurden schon relativ früh chemische Methoden entwickelt, diese zu bestimmen. Eine von Sangers entwickelte Methode dient der Bestimmung der ersten, N-

terminalen Aminosäure. Trotz des auf den ersten Blick scheinbar geringen Nutzen in der Proteinanalytik erhielt Sangers für die Entwicklung dieser Methode 1958 den Nobelpreis in Chemie.

Die Reaktion basiert auf der elektrophilen aromatischen Substitution eines 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzols durch den N-Terminus des Proteins. Das restliche Peptid kann dann sauer hydrolysiert und die modifizierte Aminosäure bestimmt werden:

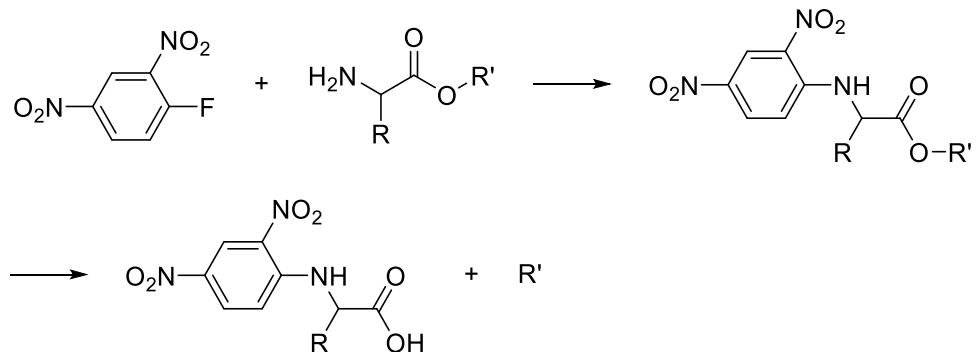


Abbildung 280: SANGERS Abbau.

Mehr Informationen über die Primärstruktur können mit Hilfe einer 1949 von Pehr Edman entwickelten Methode gewonnen werden. Mittels dieses „EDMAN-Abbaus“ können ca. die ersten 50 Aminosäuren eines Peptids genau bestimmt werden. Danach ist das System üblicherweise so stark mit Resten der vorherigen Reaktionen verunreinigt, dass eine genaue Identifikation der nächsten Aminosäure nicht mehr möglich ist.

Der Abbau basiert auf einer Kondensationsreaktion aus dem Aminoterminal des Peptids und einem Isothiocyanat, welche unter Ringschluss eine Abspaltung vom Peptidrückgrad eingehen. Das entstandene Produkt kann dann chromatographisch aufgereinigt und analysiert werden. Die Bestimmung der Alkylkette in Position 4 des Ringes gibt dann Aufschluss über die Natur der umgesetzten Aminosäure. Der genaue Mechanismus geht über den Rahmen dieses Skripts hinaus und nur grob beschrieben:

Im ersten Schritt findet ein Angriff des freien Elektronenpaares der Aminogruppe am stark polarisierten Kohlenstoff der Isothiocyanatgruppe statt. Hierbei wird das Thioharnstoffderivat gebildet, welches unter Cyclisierung weiterreagieren kann zum Hydantoinderivat:

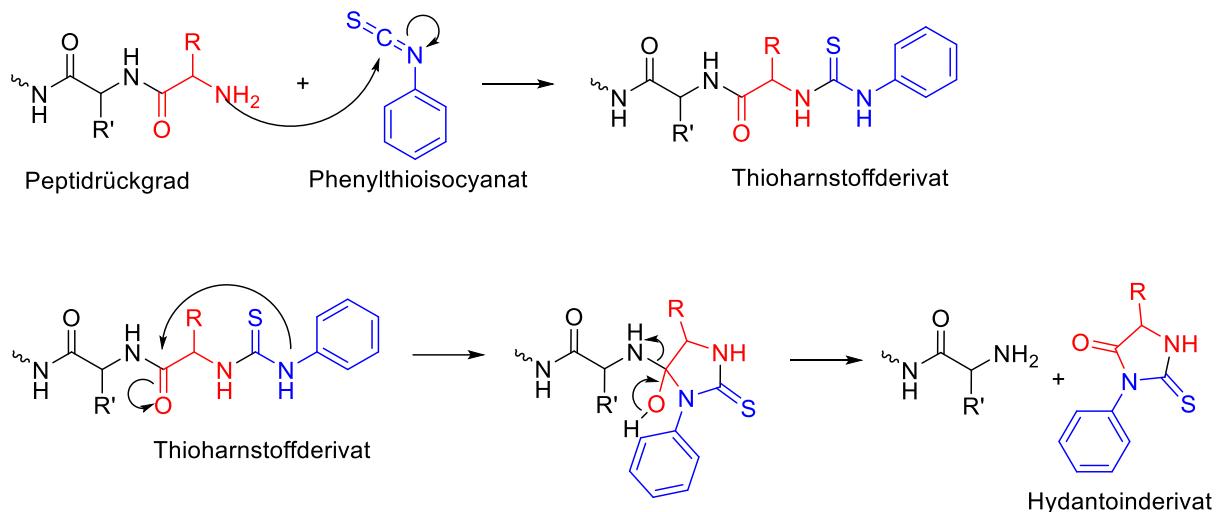


Abbildung 281: Vereinfachter Mechanismus des Edman-Abbaus.

Da die ehemalige Amidbindung während des Abbaus gespalten und ein neuer Aminoterminus freigesetzt wird, kann die Reaktion oft wiederholt und so viel Information über die Primärsequenz des Peptids erhalten werden.

12.4. Überstrukturen

Aufgrund der vielen Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Aminosäuren einer Peptidkette kommt es bei den meisten Proteinen zur Ausbildung von Überstrukturen. Diese werden durch

- Wasserstoffbrückenbindungen
- Disulfidbindungen
- Ionische Wechselwirkungen
- Van-der-Waals Wechselwirkungen

stabilisiert. So kommt es, abhängig von den vorhandenen Seitenketten in den einzelnen Segmenten des primären Peptidrückgrades zur Ausbildung von genau definierten Strukturen, wie α -Helices und β -Faltblattstrukturen. Die Ausbildung dieser Strukturmerkmale wird als „**Sekundärstruktur**“ des Peptides bezeichnet und ist ebenfalls maßgeblich an der Funktion des Proteins beteiligt, da nur so entfernt liegende aber funktionell wichtige Aminosäuren in unmittelbare Nachbarschaft gebracht werden können.

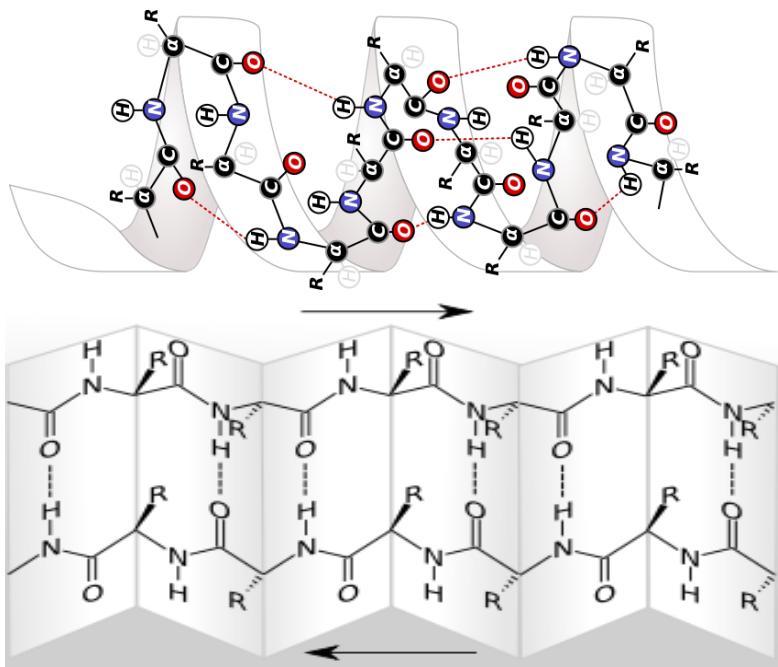


Abbildung 282: α -Helix (oben) und β -Faltblatt (unten).

Aufgrund der intramolekularen Wechselwirkungen können sich diese Strukturen zu noch komplexeren Überstrukturen zusammenlagern. Die so gebildete Struktur wird als „**Tertiärstruktur**“ bezeichnet und stellt die funktionelle Einheit vieler Proteine dar (z.B. Interferone). In einigen Fällen lagern sich jedoch noch mehrere Peptidketten (durch intermolekulare Wechselwirkungen) zusammen und bilden „**Quartärstrukturen**“ aus um ein vollständiges Protein zu generieren (Hämoglobin ist z.B. aus vier Untereinheiten zusammengesetzt):

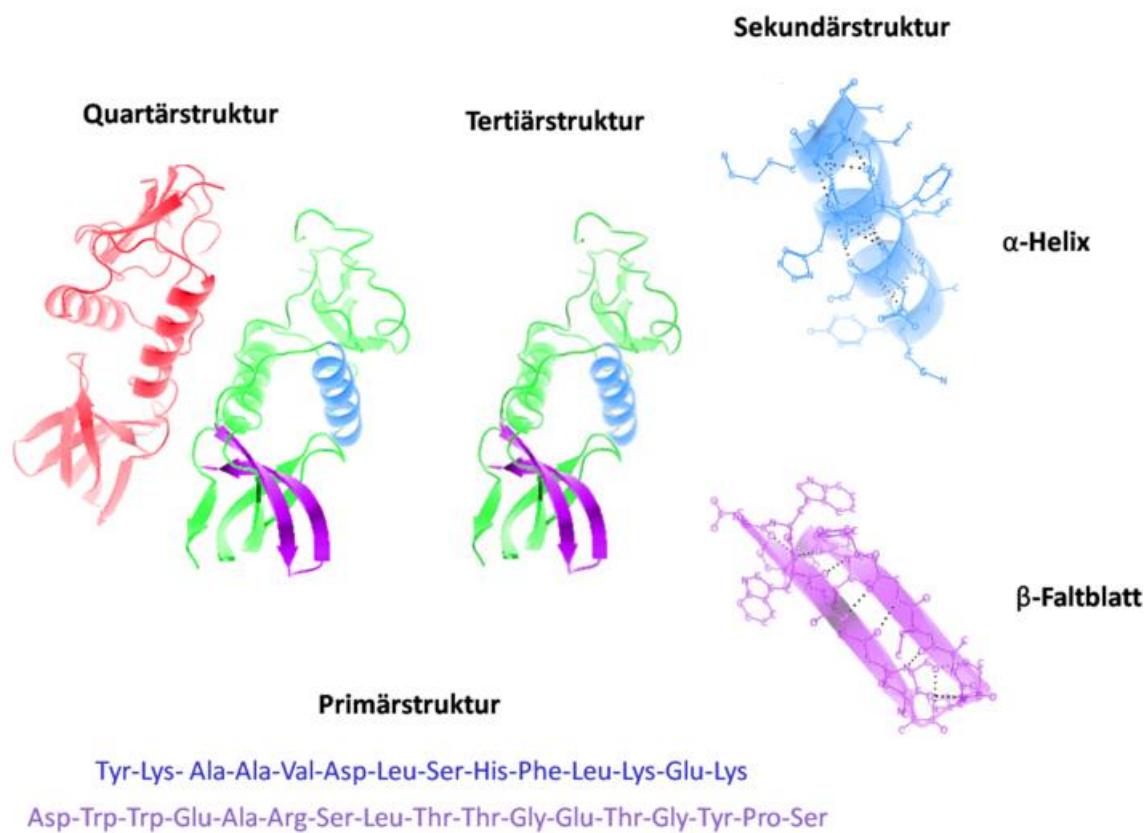


Abbildung 283: Komplette Proteinbildung von Primär- zu Quartärstruktur am Beispiel des Proteins 1EFN.

Durch diese Zusammenlagerung vieler Peptidstränge können Proteine gewaltige Ausmaße annehmen. Das 20S Proteasom, ein Enzym dessen Aufgabe es ist ganze Proteine aufzunehmen und langsam abzubauen, besteht zum Beispiel aus 28 Peptidketten und insgesamt ca. 7000 Aminosäuren. Damit ergibt sich ein Molekulargewicht von über 700000 g/mol. Noch hat kein synthetischer Ansatz eine solche Komplexität bei absoluter Kontrolle solche Makromoleküle erzeugen können.