

Kapitel 4: Additionsreaktionen an Carbonylverbindungen

4.1. Selbstreaktionen der niederen Aldehyde

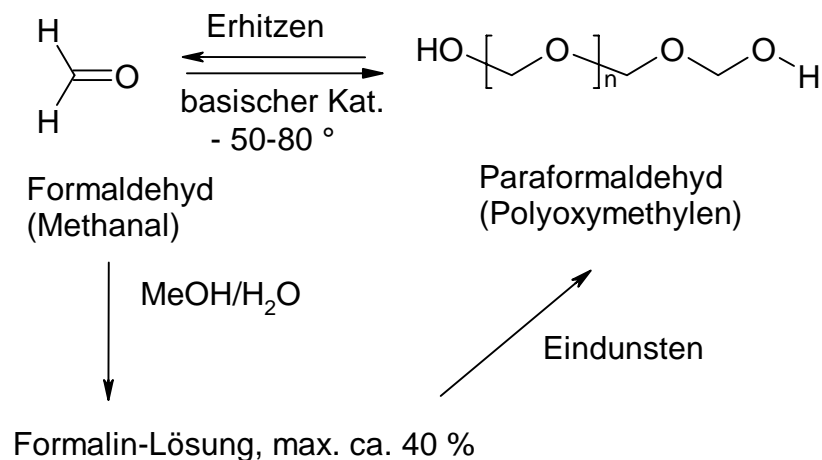
Charakteristische Gruppe der Carbonylverbindungen ist die Kohlenstoff—Sauerstoff—Doppelbindung Bindung. Man findet die in allen Aldehyden und Ketonen sowie in den Carbonsäuren und deren Derivate. Carbonylverbindungen sind sehr reaktive Verbindungen und Ausgangsverbindungen für den Aufbau komplexere Strukturen.

(Folie 1) Elektronik der Carbonylgruppe

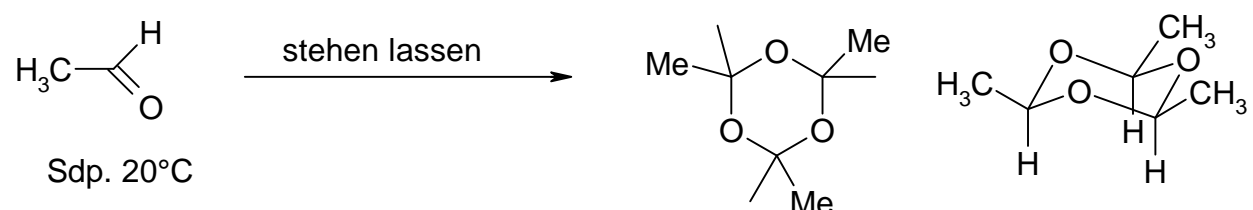
Die einfachsten Aldehyde sind Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, das einfachste Keton ist das Aceton.

Formaldehyd und Acetaldehyd sind so reaktiv, dass sie mit sich selbst reagieren.

Gasförmiges Formaldehyd (Sdp. -21°) ist schon in kleinen Konzentrationen von stechendem, beißenden, unerträglichen Geruch. Formaldehyd polymerisiert in größerer Konzentration zu Paraformaldehyd.



Auch Acetaldehyd zeigt eine hohe Neigung zur Assoziation

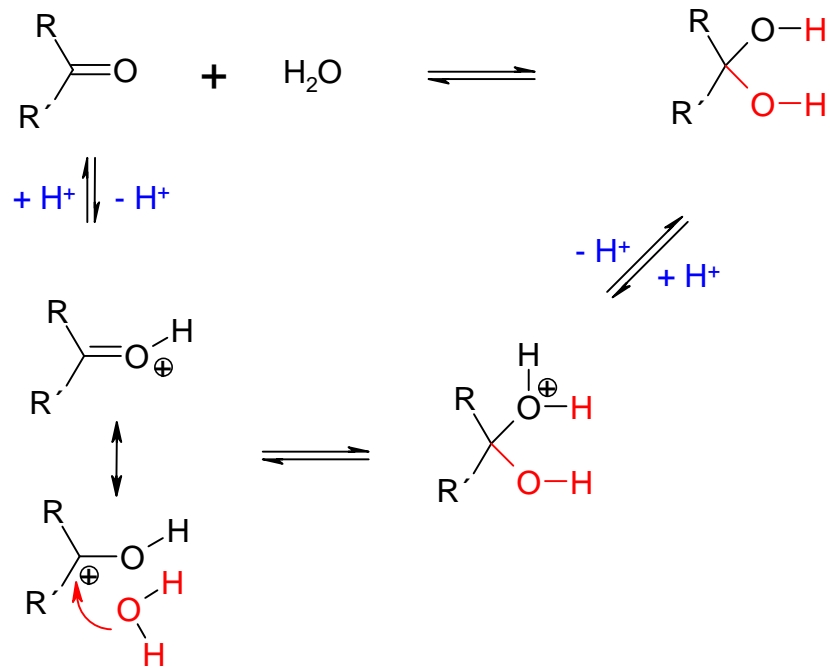


Bei RT äußerst flüchtig, Ethanal in Flaschen ist mehr oder weniger eine Mischung diverser Trimere und höhere Additionsprodukte.

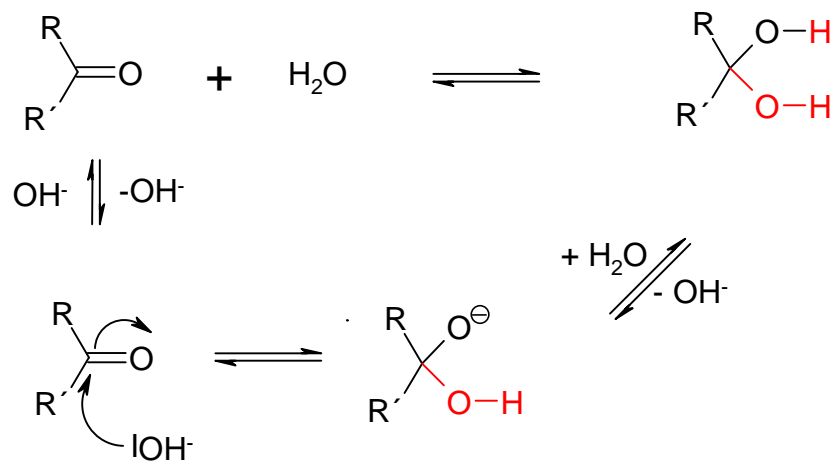
4.2. Erste, einfachste Reaktionen: Bildung von Hydraten

In der Formalinlösung liegt das Formaldehyd zu 98% vor, 2% als Formaldehyd im Gleichgewicht. Auch beim Acetaldehyd, nicht aber beim Aceton. Dennoch kann man die Bildung von Hydraten durch ^{18}O -Austausch mit durch markiertes Wasser nachweisen.

Reaktionsmechanismus: ein typischer Fall



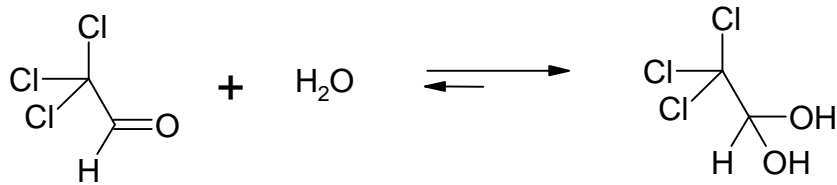
Protonenkatalyse



Hydroxidion-Katalyse

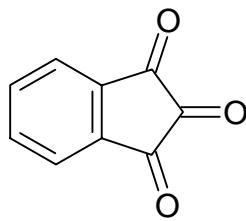
Insgesamt ein Fall von allgemeiner Säure-Base-Katalyse

Stabile Hydrate von Aldehyden und Ketonen:

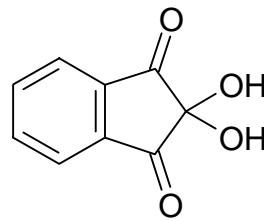


Chloral
(Trichloroacetaldehyd)

Chloralhydrat



Triketoindan



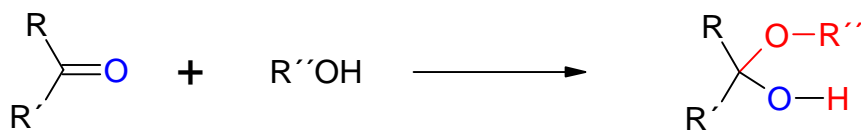
Triketoindanhydrat = **Ninhydrin**

Erlenmeyer'sche (1825-1909) Regel: es gibt keine stabilen organischen Verbindungen mit mehr als einer OH-Gruppe. Es gibt Ausnahmen!

Bei der (reversiblen) Hydratbildung handelt es sich um eine grundlegende, typische, Addition an Carbonylverbindungen.

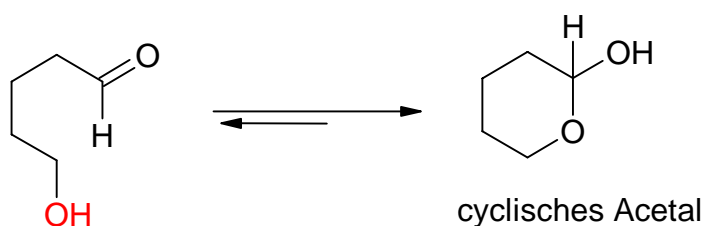
4.3. Halbacetale und Acetale **(Folie 2)**

Diese Reaktion ist völlig analog der Hydratbildung:



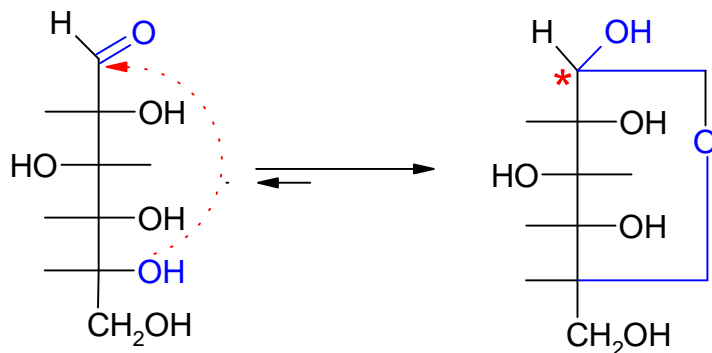
Für stabile Acetale gilt das gleiche wie bei den Hydraten: bei sehr stark elektronenziehenden Substituenten sind sie stabil.

Stabile Halbacetale werden auch stabilisiert wenn sie einen 5- oder 6-Ring bilden:



cyclisches Acetal

In der Natur findet man viele Halbacetale, namentlich die cyclischen Formen der Zucker.

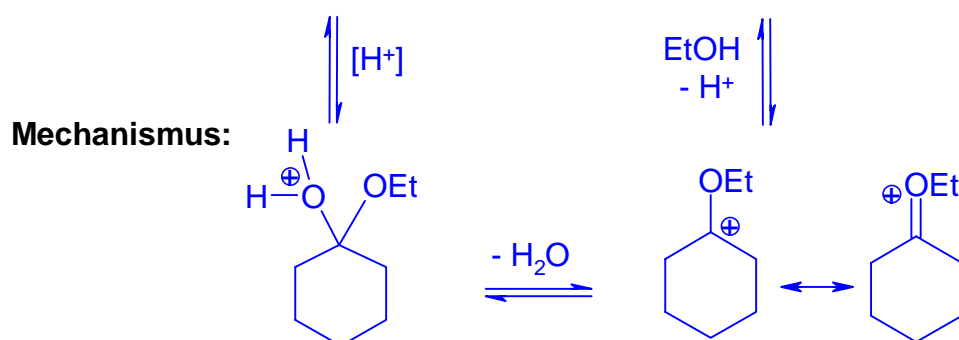
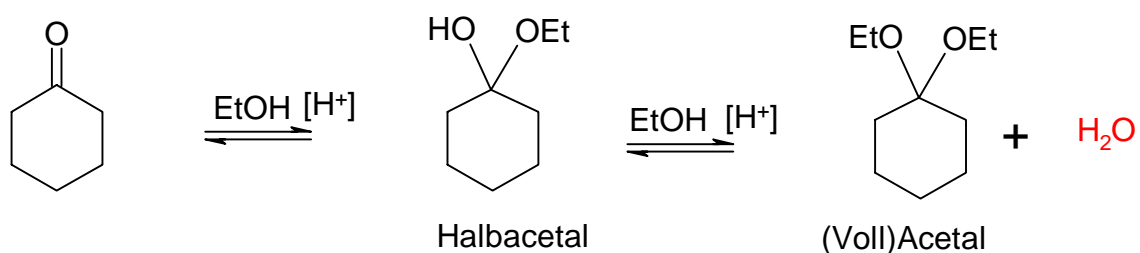


Hier die offene Aldehydform der Glucose und die viel stabilere Acetalform in der FISCHER-Projektion. (das dabei neu entstehende chirale C-Atom soll hier nicht weiter diskutiert werden!)

Wie bei den Hydrate können Acetale unter Säure- oder Basenkatalyse entstehen. Vielfach genügt der Anteil dissoziierte Anteil der Hydroniumionen und Hydroxidionen aus. Mutarotation der α -Glucose zum Gemische der α und β -Glucose! Bei Anwesenheit von Basen oder Säure wird die Reaktion jedoch sehr beschleunigt. **Folie!**

Wenn es Halbacetale muss es auch **Acetale (Vollacetale)** geben.

Ein Beispiel:



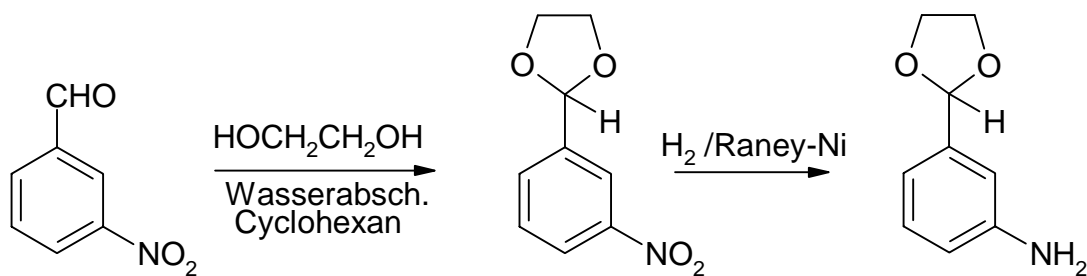
Der zweite Teil erfordert Protonenkatalyse mit deutlich Stärke im Vergleich mit der Bildung des Halbacetals. Protonenquellen: H_2SO_4 , p-Toluolsulfonsäure, stark saure Ionenaustauscher.

Die gesamte Reaktion ist ein Gleichgewicht, im obigen Beispiel liegt das Acetal zu ca. 30 %.

Durch Einsatz eines Wasserabscheiders (Cyclohexan als Schlepper) erhält man fast quantitativ das Acetal.

Beispiele in den Folien: Glucose, Fructose, auch in Sesselschreibweise

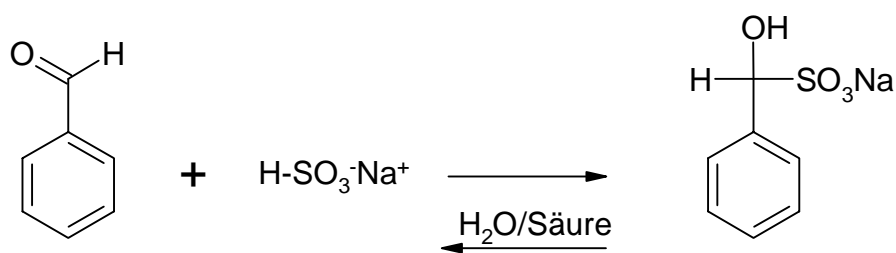
Weiteres Beispiel meta- oder para Nitrobenzaldehyd: schützen der Aldehydfunktion während die Nitrogruppe z.B. zum Amin reduziert wird.



4.4. Schwefelnucleophile

eine etwas singuläre Reaktion ist die Bildung von Hydrogensulfitaddukten mit Aldehyden oder Ketonen (sofern diese eine sterisch zugängliche $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe besitzen).

Beispiel:



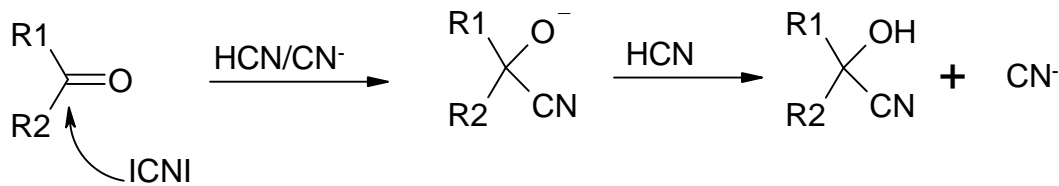
bekannt auch mit Cyclopentanon

In Analogie zur Bildung von Acetalen gibt es auch **Thioacetale!** Darstellung z.B. mit 1,3-Propanedithiol. Schwerer zu entschützen

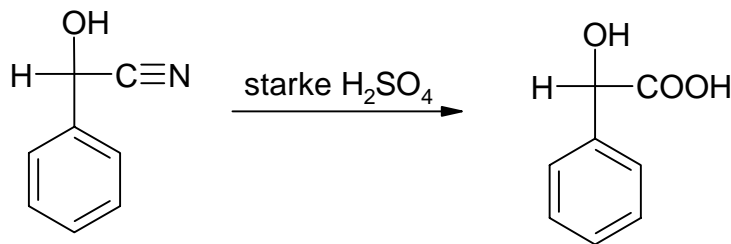
4.5. Ein erstes Beispiel für die Addition eines C-Nucleophils: Cyanhydrine

Die **Cyanogruppe** läßt sich als Nucleophil an die Carbonylgruppe addieren. Reagenz ist Blausäure. Man benötigt einen Katalysator um die wenig dissoziierte Blausäure zu spalten, am besten mit Suren Alkali oder wasserfreie Säure.

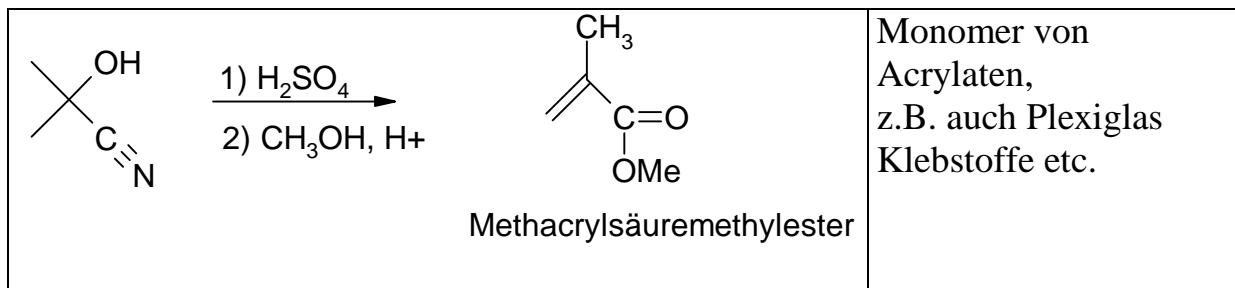
Allgemeine Reaktion:



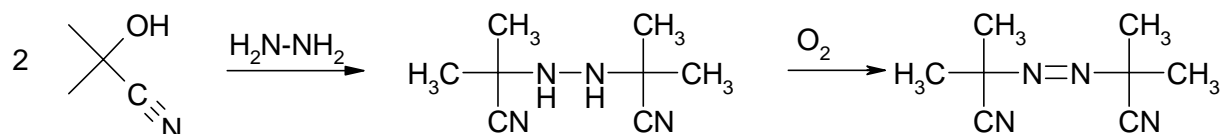
Besonders Beispiel: Addition an Benzaldehyd mit anschließender Hydrolyse zur Mandelsäure. → Amygdalin, bittere Mandeln.



Weiteres Beispiel ist der Weg vom Aceton und dessen Cyanhydrin und um Methacrylsäuremethylester + Polymere



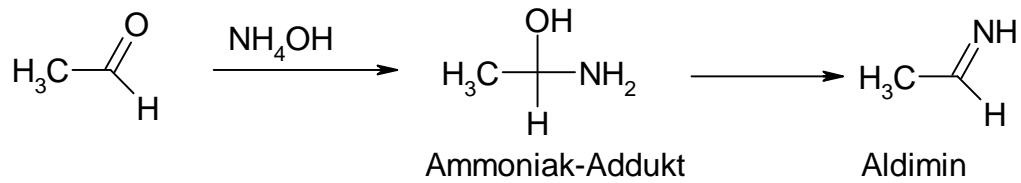
Verwandtschaft auch bei der Synthese von AIBN ausgehend von Aceton und dessen Cyanhydrin, oder auch vom Bisulfataddukt möglich



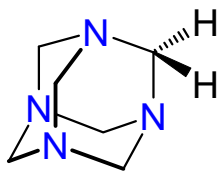
Weitere C-Nucleophile werden wir in Kürze bearbeiten. Zur Zeit interessieren uns Nucleophile, die nach Addition zu sinnvollen neuen Verbindungen führt.

4.6. Stickstoffnucleophile (Folie 3)

Aldehydammoniakate



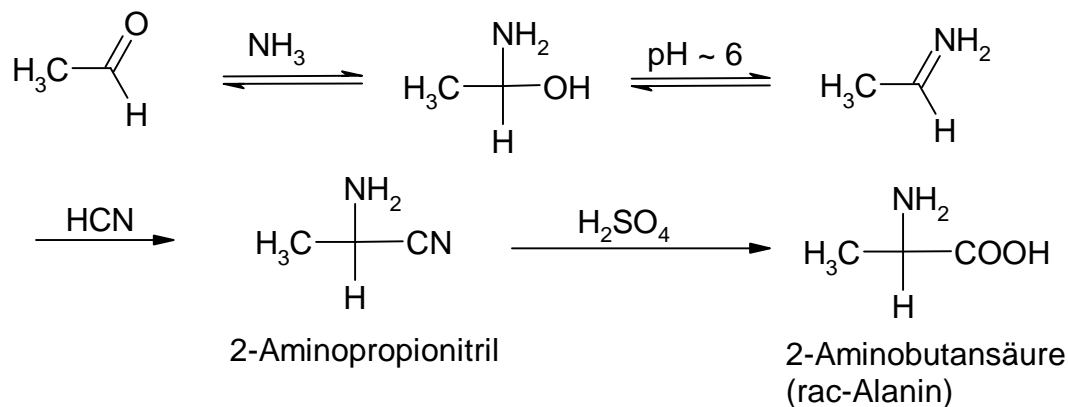
Komplexere Strukturen, z.B. Urotopin.



Hexamethylenetetramin,
Verwendung als Puffer in wässr. Medium, z.B. Fällung von Al

Streckerische Aminosäuresynthese

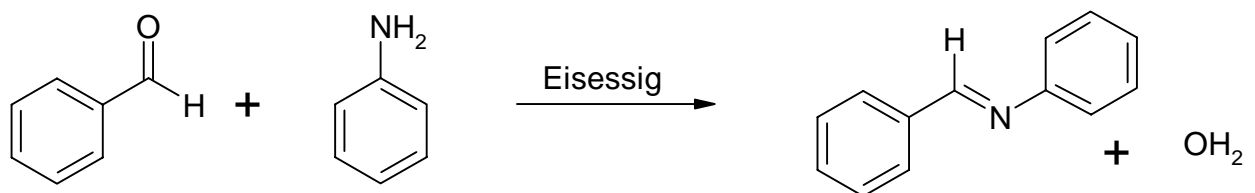
Racemische Synthese von Alanin



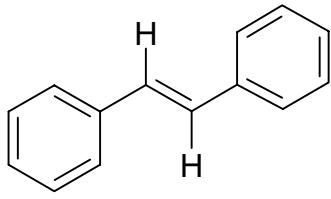
Schiffsche Basen erhält man aus Aldehyden oder Ketonen und primären Aminen:

Alternative Bezeichnungen "Azomethine", "Imine"

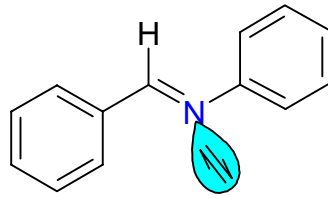
z.B.



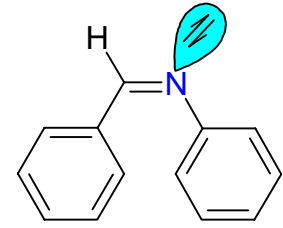
Nomenklatur: Das Azomethin oder die Schiffbase aus Benzaldehyd und Anilin.
Substitutionsmethode.



cis/trans-Stilben
E/Z -1,2-Diphenyl-1-ethen

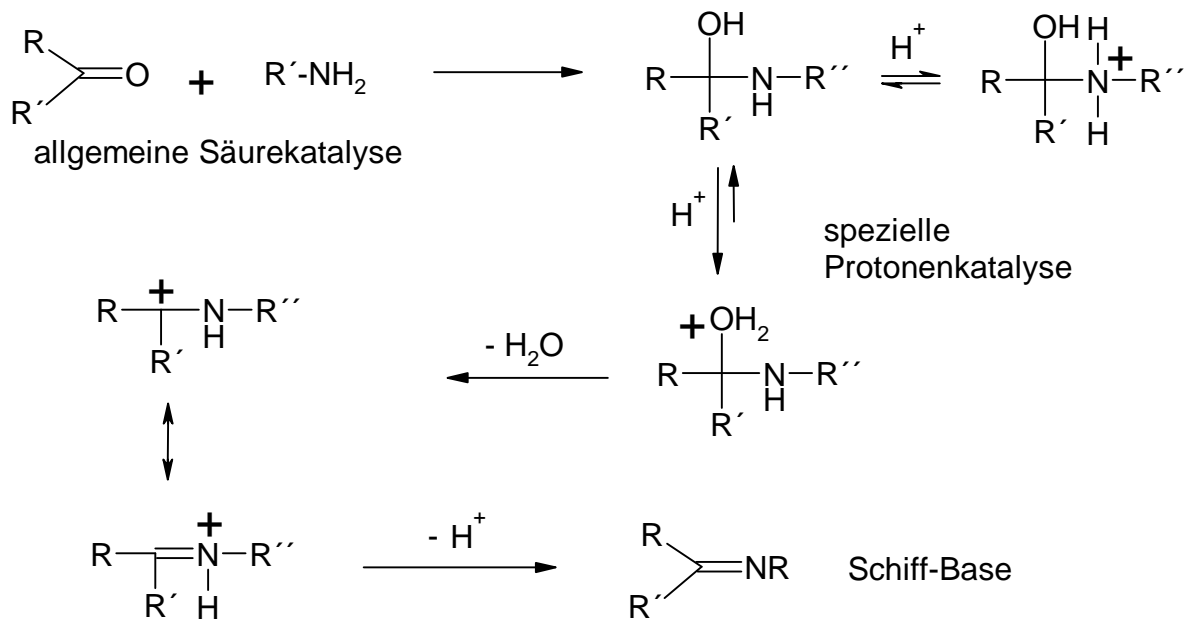


2-trans-Azastilben
E-1,2-Diphenyl-1-azaethen



2-cis-Azastilben
usw.

Mechanismus: erster Schritt ist die Addition des Amins an die Carbonylgruppe:



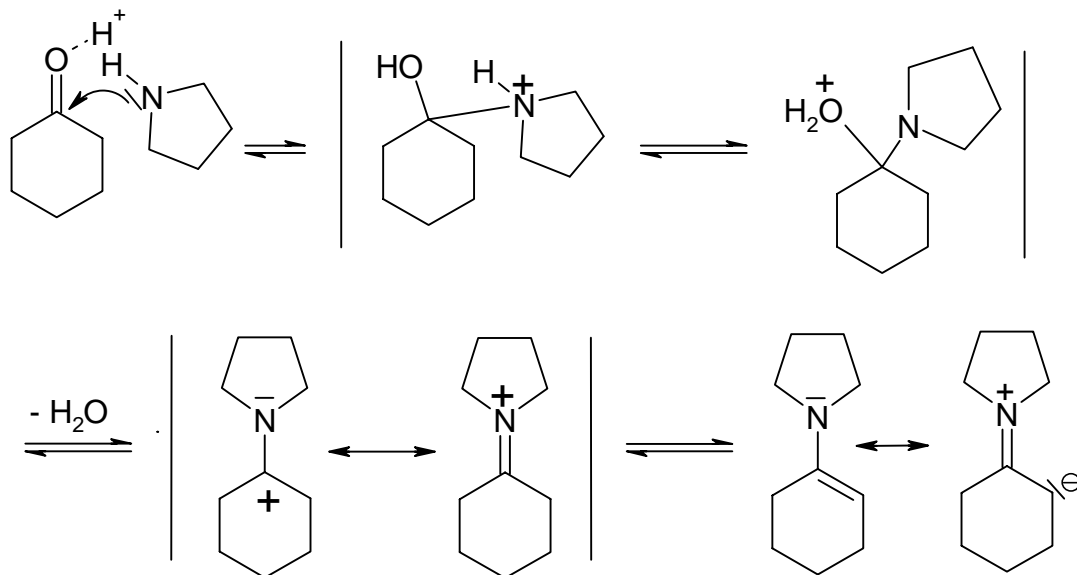
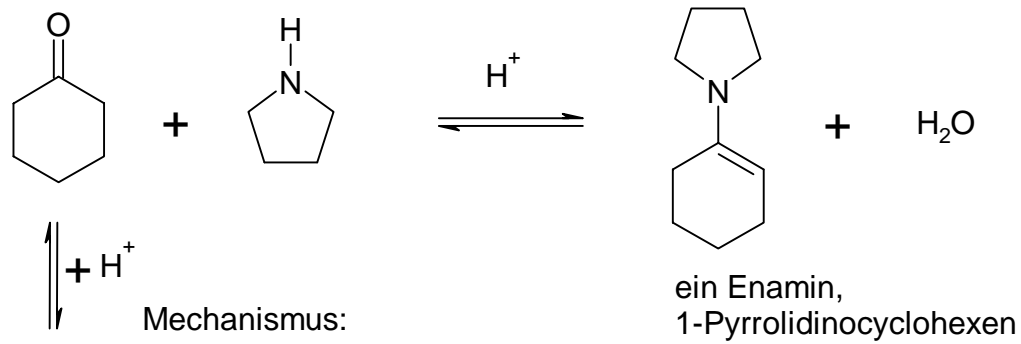
Wichtig: Der Stickstoff ist zwar basischer als der Sauerstoff, aber die Wasserabspaltung ist thermodynamisch günstiger.

Folie 4: charakteristische kristalline Derivate von Aldehyden und Ketonen vom Schiffbase-Typ: DNP-hydrazone, Semicarbazone, Oxime.

4.7. Enamine (siehe auch Folie 3)

Auch sekundäre Amine können mit Aldehyden und Ketonen reagieren zu den sehr hydrolyseempfindlichen Enaminen.

Beispiel:



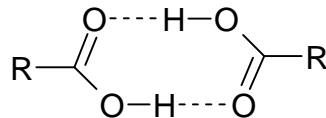
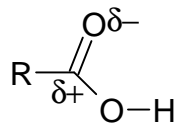
Ein Wasserabscheider ist erforderlich, denn das Enamin wird nur mit geringem Anteil im Gleichgewicht gebildet.

Beachten Sie die Grenzstruktur mit der negativen Ladung im Cyclohexanring!
Ein nucleophiler Kohlenstoff, kann acyliert oder alkyliert werden.

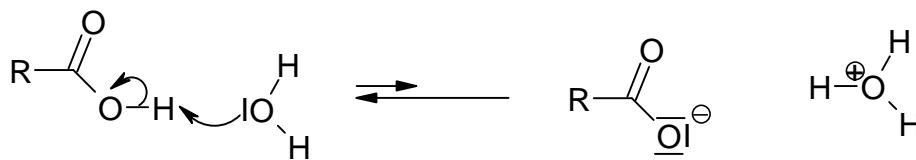
4.8. Carbonsäuren und ihre Derivate

4.8.1. Einführung

Carbonsäuren und ihre Derivate besitzen eine Carbonylgruppe (Doppelbindung C=O) und eine Einfachbindung zu einem Element, das weder Kohlenstoff oder Wasserstoffe ist.



Carbonsäure-Dimere
in flüssiger Form oder Festkörper
z.B. "Eisessig"



typische Diss.Konst. $pK_s = 4.75$

Die chemische Reaktivität ist somit gegeben zum einen durch die acide OH-Gruppe, zum anderen durch die Carbonylgruppe, die wir von den Aldehyden oder Ketonen kennen.

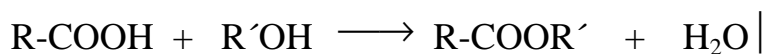
Carbonylreaktionen an Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten verlaufen in aller Regel als Substitutionsreaktionen. Diese verlaufen in einem komplexeren Reaktionsmechanismus in einem Additionsprozess gefolgt von einer Eliminierung.

Die wesentlichen Carbonsäurederivate sind:

Carbonsäurechloride, Carbonsäureanhydride, Carbonsäureamide,
Carbonsäureester.

4.8.2 Protonenkatalysierte Veresterung /Esterhydrolyse

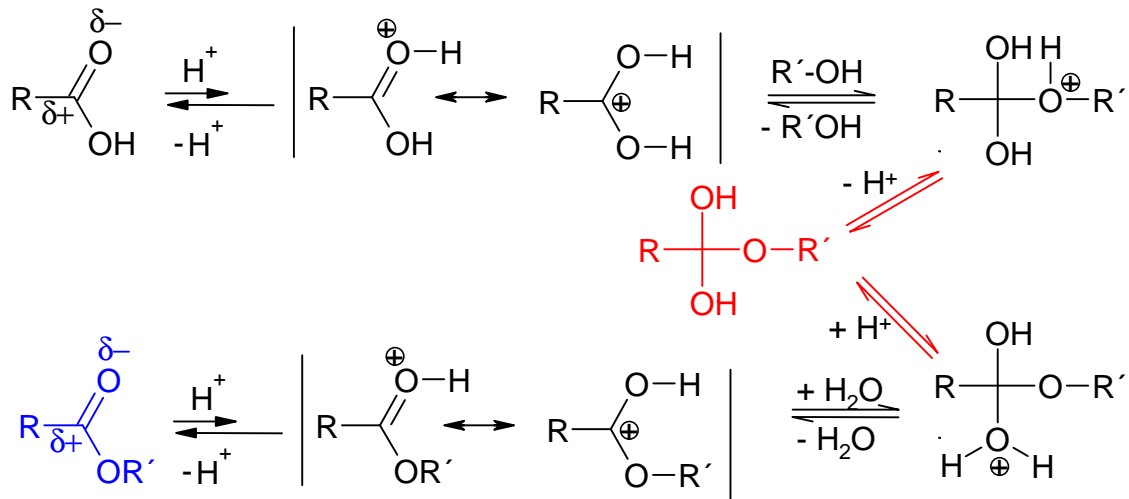
Diese Reaktion ist eine Gleichgewichtsreaktion (Massenwirkungsgesetz, Grundlagen aus dem 1. Und 2. Sem)



Die Gleichgewichtssituation bezüglich des Esterproduktes kann durch einige Kniffe verbessert werden

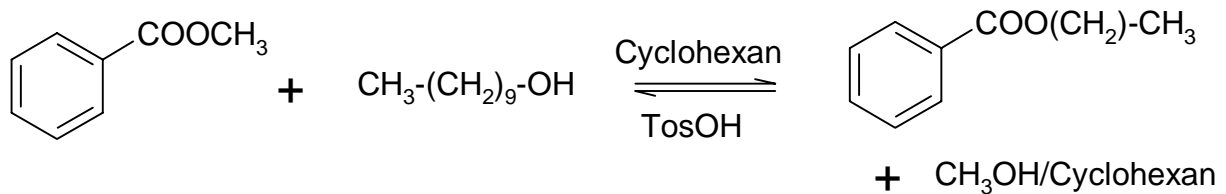
1. eine Komponente in großem Überschuß, meist der Alkohol etwa CH₃OH
2. Einsatz "wasserentziehende Mittel" z.B. konz. H₂SO₄ oder besser
3. Auskreisen des Wasser durch Azeotrope Destillation am Wasserabscheider

Reaktionsmechanismus in schematischer Art



Die "symmetrische" Sequenz legt den Gedanken der Gleichgewichts nahe.

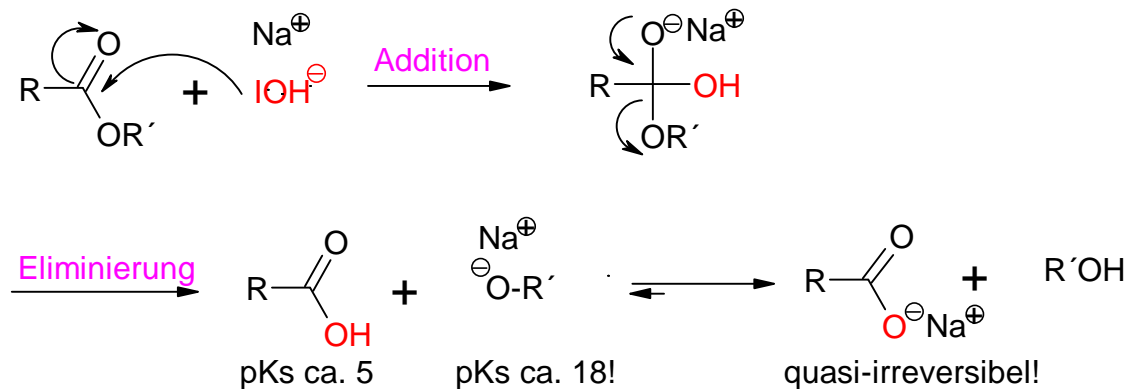
Carbonsäureester können auch durch protonenkatalysierte Umesterung gewonnen werden. Beispiel:



4.8.3. Alkalische Verseifung von Carbonsäureestern; Umesterung mit Natriumalkoholaten

Die meist benutzte Spaltungsmethode für Ester ist die baseninduzierte. Die meist nicht wasserlöslichen Ester werden in Ethanol, oft auch mit etwas Wasserzusatz, ggf. mit einem Überschuß NaOH bei RT in wenigen Std. verseift. Aufarbeitung nach Ansäuern des Ansatzes.

Mechanismus:

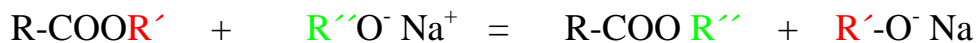


Diese Variante ist viel besser als die H^+ -katalysierte, weil sie vollständig verläuft.

Die Reaktion verläuft *in summa* als eine **nucleophile Substitution**. Die Reaktion ist aber nicht mit der $\text{S}_{\text{N}}1$ oder $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion am $\text{sp}^3\text{-C}$ -Atom zu verwechseln!

Der typische Reaktionsmechanismus der Carbonsäurederivate ist der "**Additions-Eliminierungsmechanismus**", auch als $\text{S}_{\text{N}}2\text{t}$ (t steht für die tetragonale (sp^3) Zwischenstufe).

Etwas anders sieht die Reaktion eines Carbonsäureesters:

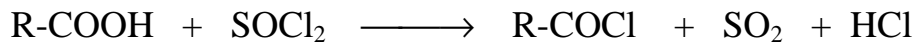


Gleichgewichte können z.B. durch die Unlöslichkeit eines der Alkoholsalze zu einem neuen Carbonsäureester führen.

4.8.4 Aktivierte Carbonsäurederivate (Folie 5)

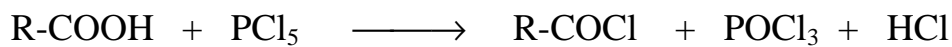
Meist benutzte Derivate sind die **Carbonsäurechloride**.

Herstellung eines Carbonsäurechlorids am Beispiel:



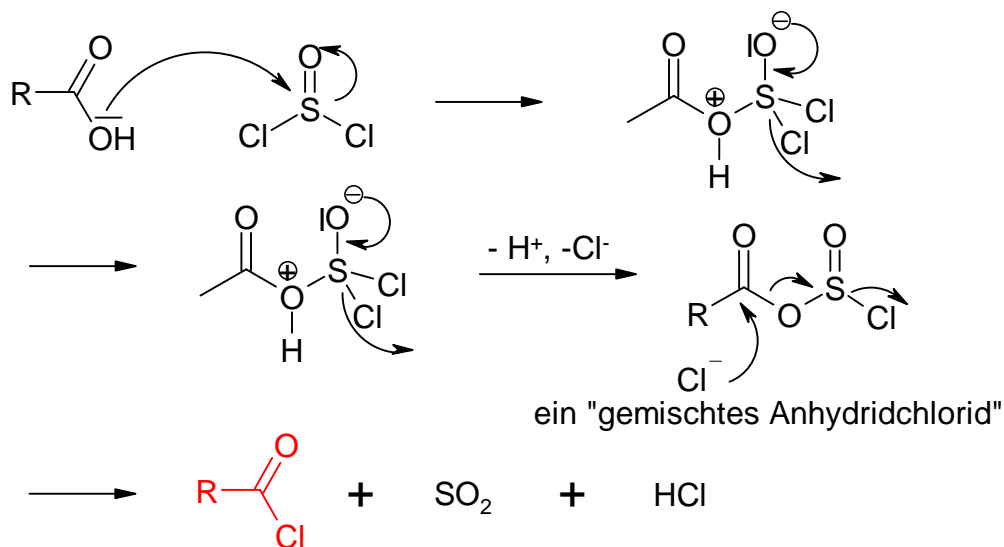
Die flüchtigen Produkte SO_2 und HCl werden leicht abgetrennt

Weitere Möglichkeit:



Carbonsäurechloride sind sehr reaktiv, der Chlorsubstituent ist stark negativ und entzieht der Carbonylgruppe negative Ladung, das Carbonyl-C-Atom wird deshalb im ersten Schritt leicht angegriffen.

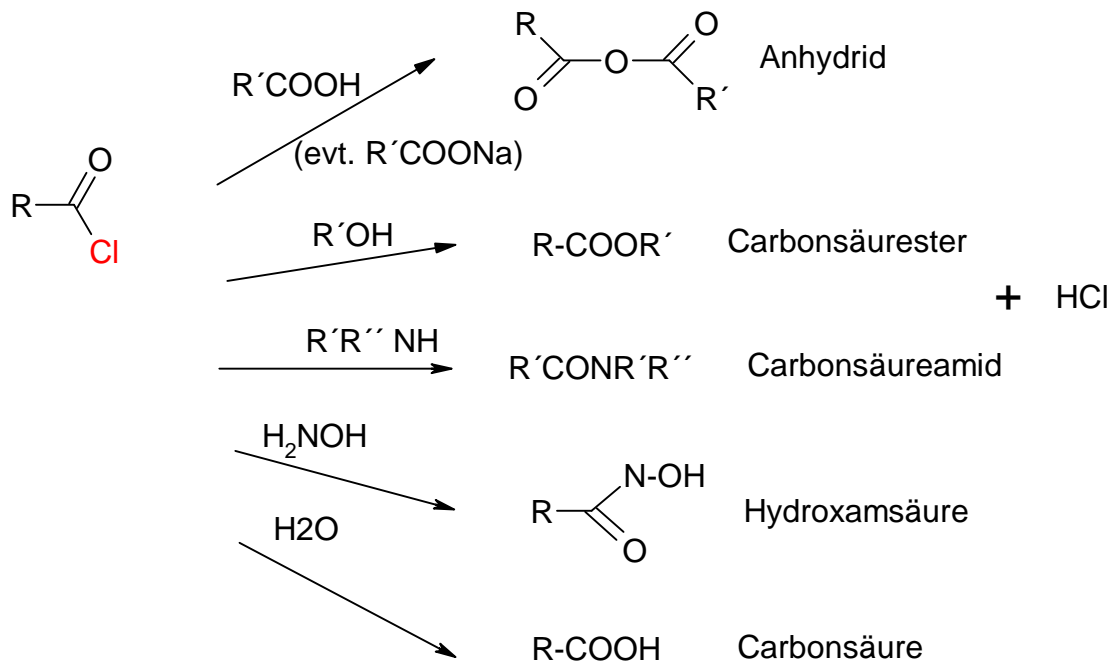
Darstellung:



ähnlich muss man sich die Bildung mit PCl_5 vorstellen

In der Tat sind die Reaktionsmechanismen ebenfalls Additions-Eliminierungs-Reaktionen. Trickreich ist die nucleophile Einsatz des Chloridions im letzten Schritt.

Typische Anwendungen der Carbonsäurechloride:



jeweils unter Bildung von HCl,
die i.d.R. mit einer geeigneten Base
gebunden wird

Einzelbedingungen der Synthesen

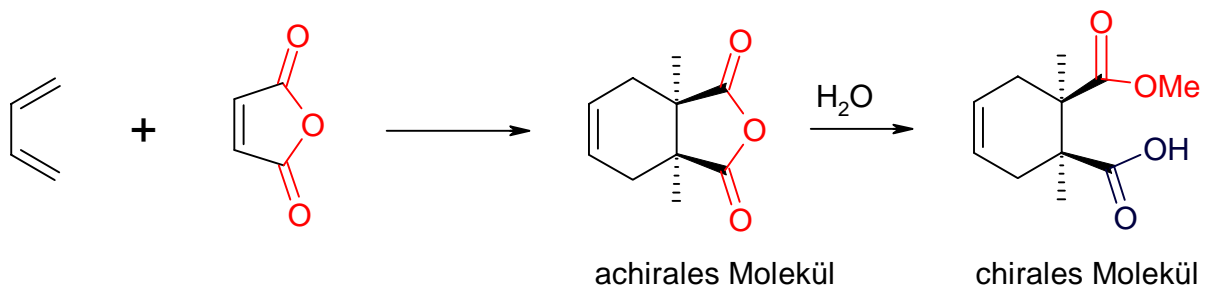
Ester:

Zum Alkohol im Pyridin als Solvens tropft man das Säurechlorid zu. Ist das Säurechlorid fest, kann man es im Dichlormethan lösen.

Unter geeigneten Bedingungen kann auch NaOH als Base zur Bindung der HCl verwendet werden, man muss natürlich aufpassen, dass der gebildete Ester dabei nicht alkalisch gespalten wird.

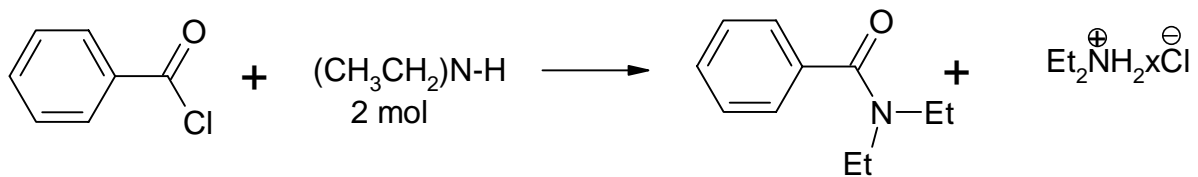
Ester: Carbonsäureanhydride reagieren direkt mit Alkoholen zu Estern, wobei 1 Mol Carbonsäure gebildet werden. Pyridin ist ein guter Katalysator.

Besonders wichtig sind cyclische Anhydride, wie z.B. **Glutarsäureanhydrid**, **Maleinsäure**, **Bernsteinsäure**, **Phthalsäure** usw., deren Alkoholyse zu dem

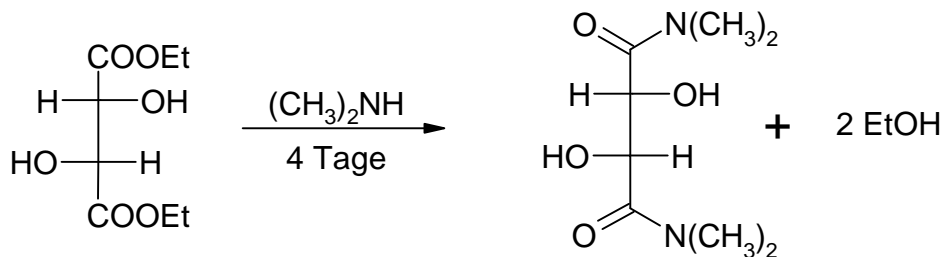


Halbester einer Dicarbonsäure führt. Interessant z.B. sind die dabei erhaltenen chiralen Verbindungen!

Carbonsäureamide: ausgehend von Carbonsäurechloriden oder Carbonsäureanhydriden lassen sich leicht Carbonsäureamide, N-monosubstituierte oder N,N-disubstituierte Amide darstellen. Pyridin oder Triethylamin werden zum Abfangen der HCl verwendet. Die Carbonsäureamide selbst sind nur sehr schwache Basen.

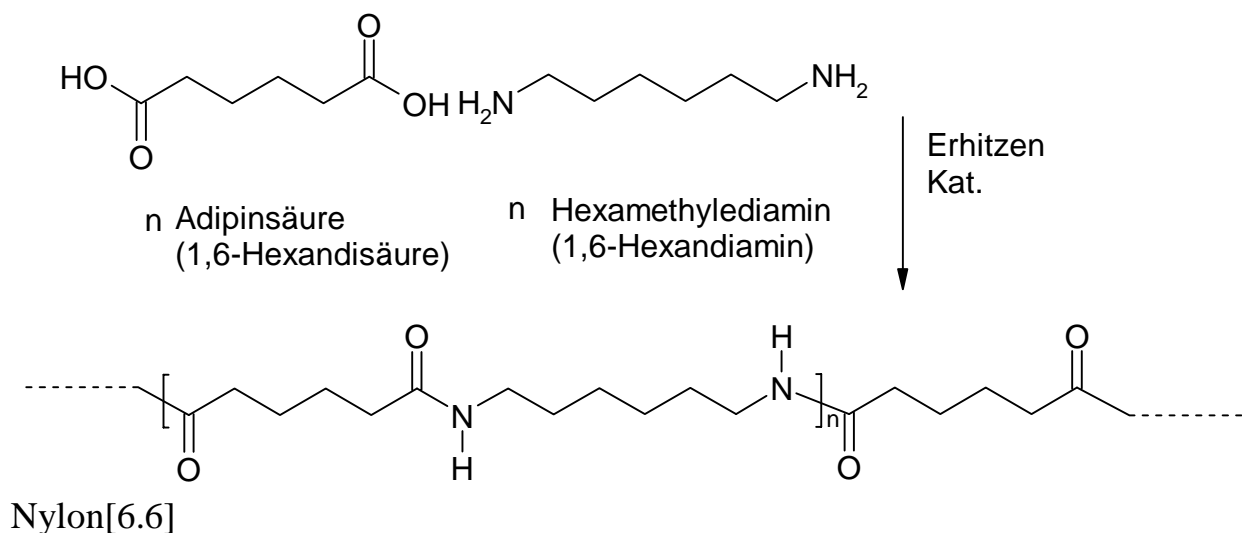


Carbonsäureamide kann man auch aus Estern herstellen. Die Reaktion verläuft mit überschüssigem Amin in Methanol oder Ethanol relativ langsam, aber sehr sauber.

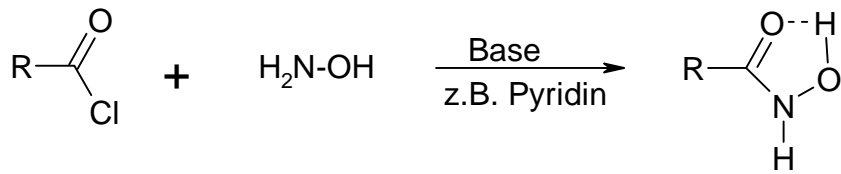


Weinsäureester

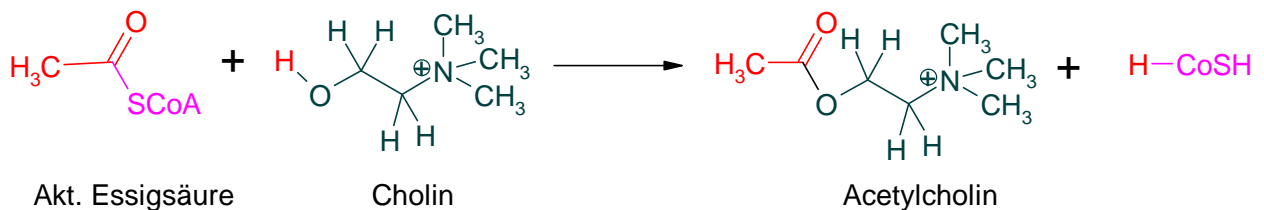
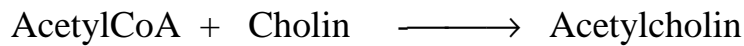
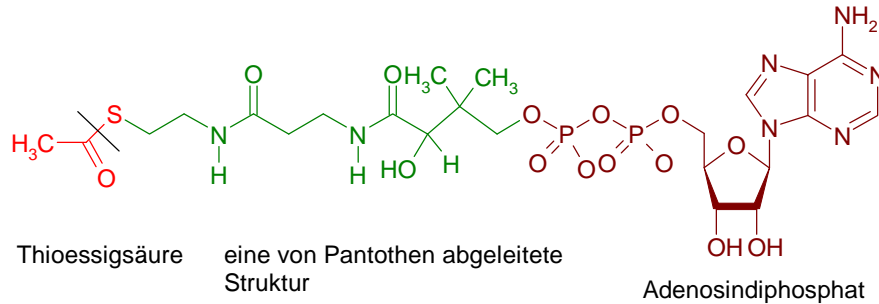
Nicht flüchtige Ammoniumsalze (primäre, sekundäre) von Carbonsäuren können durch Erhitzen unter Wasserabspaltung in die Amine überführt werden z.B.



Ein spezieller Fall eines Amids sind die Hydroxamsäuren

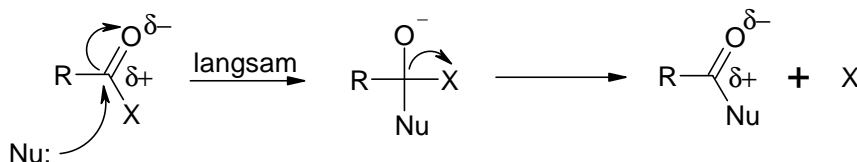


Die aktivierte Essigsäure: (Folie 6)



Neurotransmitter

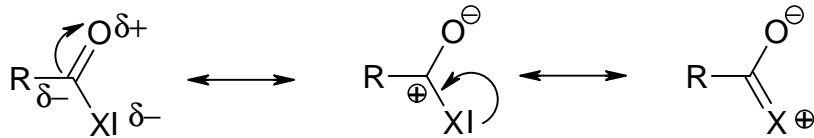
Warum geht es so leicht? In der Tat sind Thioester $\text{R}-\text{C}(=\text{O})(\text{SR}')$ fast so aktiv wie Anhydride und Carbonsäurechloride?



Je stärker das Nucleophil und/oder je besser die Abgangsgruppe umso rascher (leichter wird die Reaktion verlaufen).

Das δ -positive Carbonylkohlenstoffatom ist von Hause aus elektrophil.
Die Reihe der Nucleophile ist $\text{N} > \text{O}$

Alle Abgangsgruppen (-Cl [EN 3.0], -OR[3.5], -NR₂[3.0], -SR[2,5]) sind elektronegativer als Kohlenstoff. Daneben besitzen aber alle erwähnten Abgangsgruppen freie Elektronenpaare, die mit dem positivierten Carbonylkohlenstoff mesomer in Wechselwirkung treten können:



Reaktivitätsreihe: -Cl > -OCOR > -SR > OR > NR₂ > O⁻

Zu den besten Abgangsgruppen gehören Chlorid und Sulfid, sie gehören in die 3. Periode des PSE, ihre π - Orbitale sind zu groß für eine wirksame Resonanz zum Carbonylkohlenstoff. Damit eröffnen eine stärkere positive Ladung und somit eine raschere Reaktion. Die Natur hat es so eingerichtet, dass AcetylCoA vom Molekül Wasser nicht angegriffen wird!

Für die Spaltung von Estern und noch mehr von Amiden sind starke Basen oder Säuren (Abschaltung der Amidresonanz) erforderlich.

4.8.5 Addition von Hydridionen H⁻ an Carbonylverbindungen (Folie 7)

Primäre Alkohole lassen sich durch Oxidation in Aldehyde und weiter zu Carbonsäuren oxidieren. Für die umgekehrte Reaktion gibt es mannigfaltige Methoden entsprechend der Vielzahl von Reduktionsmitteln aus dem ganzen Periodensystem. Im Laboratorien hat man die **Hydrid-Übertragungs-Reagentien** schätzen gelernt.

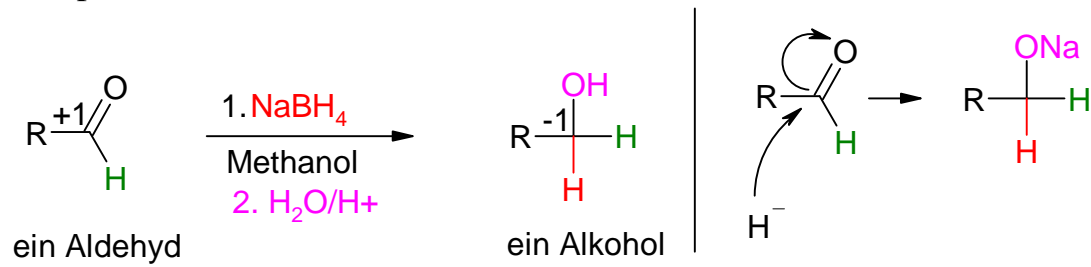
Die meisten Metalle bilden Hydride M ^{$\delta+$} H ^{$\delta-$} Einfache Hydride sind LiH, NaH, KH, CaH₂. Aus diesen werden die komplexen Hydride, insbesondere

Natriumborhydrid
(Natriumtetrahydroborat)

Lithiumaluminiumhydrid
(Lithiumtetrahydridoaluminat)

Diese Reagentien stellen formal **Hydridionen** zur Verfügung, die als **Nucleophile** die Carbonylgruppe von Aldehyden, Ketonen und Carbonsäurederivate. Diese Reaktionen sind gleichzeitig **Reduktionsreaktionen**.

Beispiele:

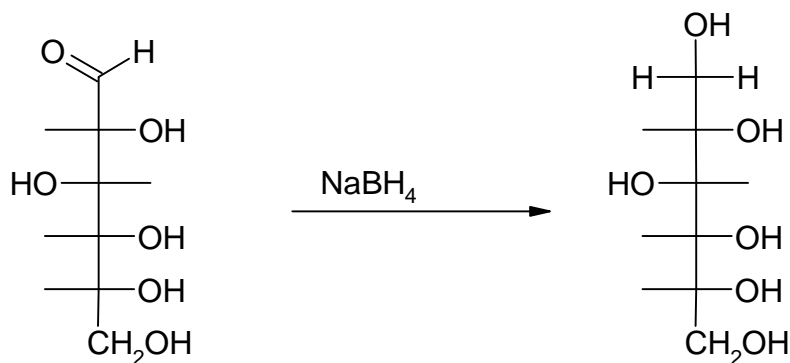


Folien 7 und 8 zu Hydridreagentien

Analog verlaufen Reaktionen a Ketonen

NaBH_4 ist leicht zu handhaben, es kann sogar in schwach basischem Mileu verwendet werden. Durch die Komplexierung wird das Hydridion "gezähmt".

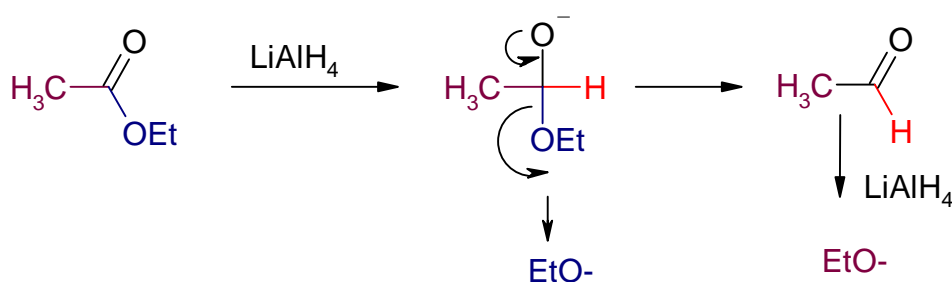
Weiteres Beispiel:



Darstellung eines Zuckeralkohols (Glucit).

Lithiumaluminium ist gefährlicher. Es kann nur in aprotischen Solventien verwendet werden (typisch **wasserfreier** Ether oder THF). Gepulvertes LiAlH_4 kann sich von selbst entzünden. Ist aber ein viel potenteres Mittel als NaBH_4

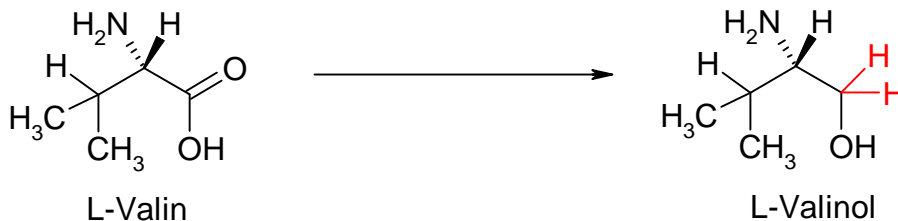
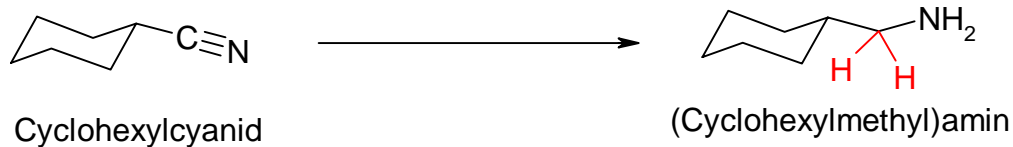
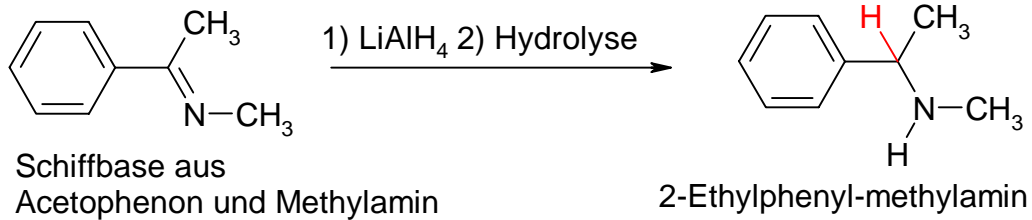
Im Gegensatz zu NaBH_4 kann LiAlH_4 **alle Carbonsäurederivate reduzieren**. Ein wichtiges Beispiel – nicht für die Synthese, sondern die "Vernichtung" von überschüssigem LiAlH_4 . Quenchen mit Wasser kann gefährlich sein!



Es zeigt sich, dass nach wässriger Aufarbeitung ein Ester in zwei Alkoholmoleküle. Es gibt auch Anwendungen für diese Reaktion. Spaltung eines Carbonsäureesters unter gleichzeitiger Reduktion der zutrugrundeliegenden Carbonsäure.

Andere Carbonsäurederivate siehe Folie Nr. im Kapitel IV.

Einige Beispiele zur Synthese von Aminen:

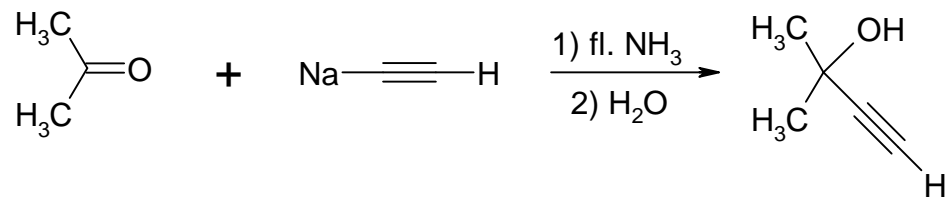


Die komplexen Hydride (es gibt noch viele Varianten, z.B. durch teilweise Austausch von H durch andere Liganden, um z.B. eine spezielle Stereochemie oder z.B. zur Reduktion von Aldehyden in Gegenwart einer Ketogruppe.

4.8.6. Die Grignard-Reaktion

Einleitung: welche C-Nucleophile haben wir bislang kennengelernt?

- Cyanid als C-Nucleophil
- Acetylene (sp -Hybridisierung, 2. Sem!) mit $\equiv\text{C-H}$ – Bindung lassen sich mit Natriumamid in fl. NH_3 deprotonieren. Ein Beispiel Aceton mit NaAcetylid

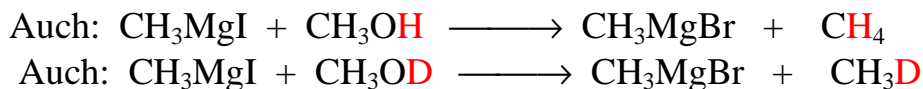
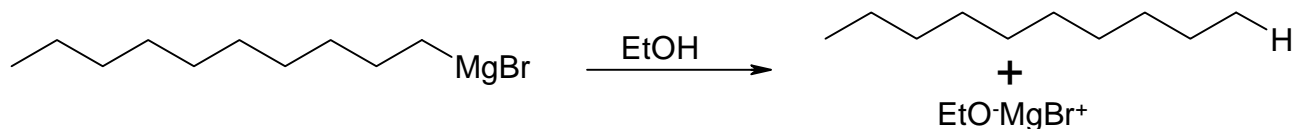


4.8.6.1 Herstellung und Eigenschaften von Organomagnesiumverbindungen.

Victor Grignard 1871-1935, Nobelpreis 1912

Erhielt aus Halogenkohlenwasserstoffen und Magnesium in Ether die Alkyl-Alkenyl- und Aryl-magnesiumverbindungen.

Die Reaktion dieser Verbindungen mit aciden C-H-Verbindungen führte zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen. Dies legte nahe, dass die Polaritäten C^- und MgHal^+ , sein muss.



Acider Wasserstoff kann quantitativ durch Gasvolumenmessungen bestimmt werden.

Im Gegensatz etwa zur $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion können primäre, sekundäre und tertiäre Alkylhydrogenide zu G-Verbindungen umgesetzt werden.

Das Magnesium wird am besten in Form scharfkantiger Späne verwendet. Die Reaktion ist sehr exotherm. Zum "Anspringen" werden das Mg und etwas Ether und wenig Alkylhalogenid vorgelegt. Es gibt viele Tricks. Sicherlich ist die peinliche Abwesenheit von Feuchtigkeit sehr wichtig für ein gutes Gelingen.

Der Reaktionsmechanismus ist komplex, ein-elektronische radikalische Zwischenstufen sind wahrscheinlich. Dafür spricht auch, dass in manchen Fällen auch C-C- Dimerisierungen, z.B. bei der Bildung von Dibenzyl aus Benzylchlorid.

Die Lösung der Grignardverbindung ist ein komplexes Gemisch verschiedener Ether-Assoziate von Monomeren und höheren Aggregaten.

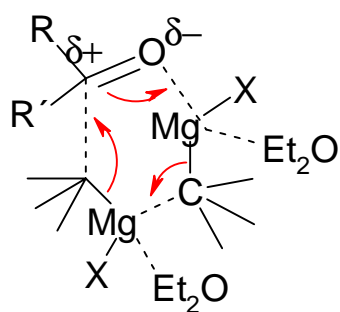
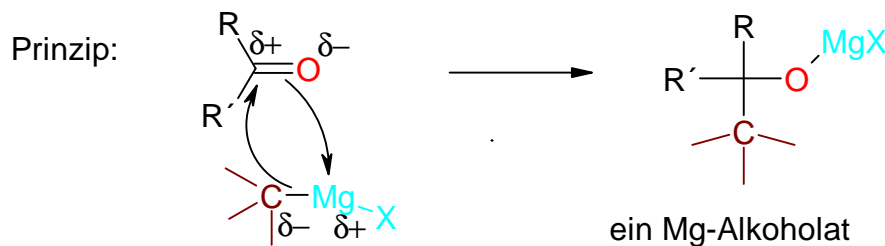
Halogen-acetylenverbindungen sind schwierig herzustellen. Man kann aber terminale Acetylene durch "Umgrignardierung" leicht in

Folie 9: Monomere und dimere Assoziate

4.8.6.2. C-C-Verknüpfungen mit Hilfe von Grignard-Reagentien f3

Die wichtigsten Anwendungen sind allerdings die Reaktionen der Grignardverbindungen mit Aldehyden, Ketonen und Carbonsäurederivaten.

allgemeine Vorstellung des Reaktionsmechanismus:

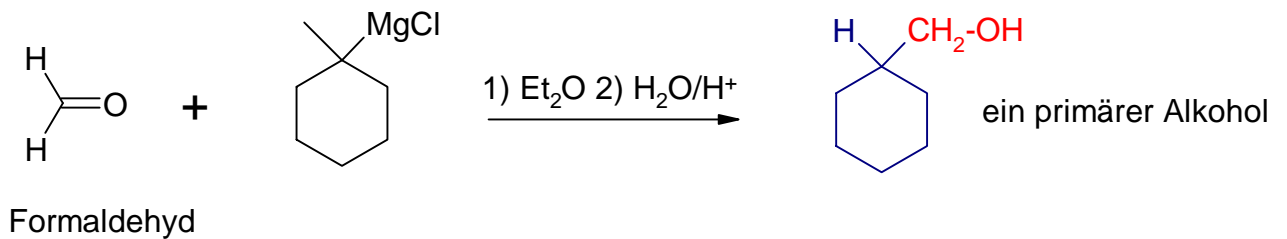
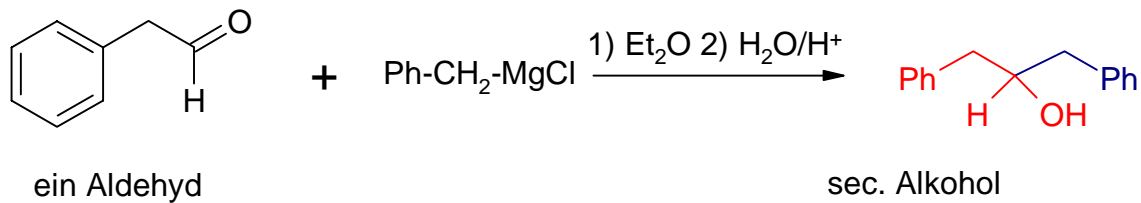
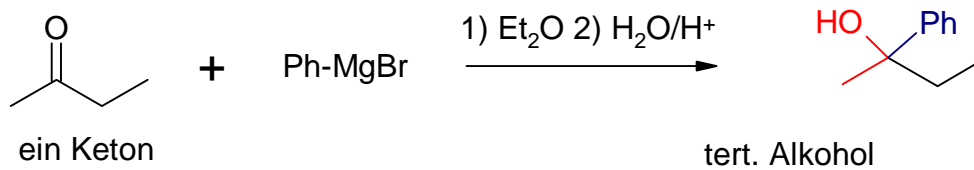


Diskutiert wird auch ein 6-gliedriger Übergangszustand mit Beteiligung eines zweiten Grignardmoleküls (siehe die dimer überbrückte Struktur des Reagens!)

Das Mg-Alkoholat wird mit Wasser zerlegt, üblicherweise mit Mineralsäure zum Auflösen der Mg-Salze.

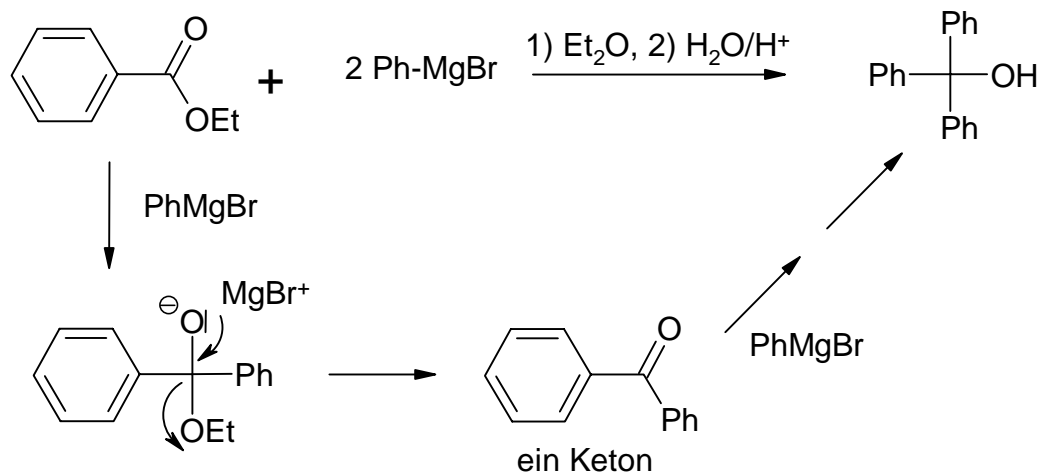
Je nach Struktur der Carbonylkomponente kann man nun primäre, sekundäre oder tertiäre Alkohole herstellen.

Beispiele:



Grignardreagentien reagieren auch mit Carbonsäureestern, wobei in der Regel tertiäre Alkohole gebildet werden:

z.B. Darstellung von Triphenylmethanol



Ketone sind reaktionsfreudiger als Ester, deshalb wird das zunächst gebildete Keton sofort weiter reagieren.

Schließlich ist auch das Kohlendioxid durch Grignardverbindungen angreifbar:

Ein Beispiel:

