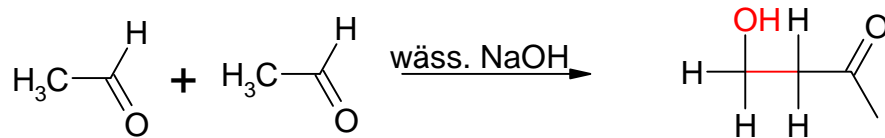


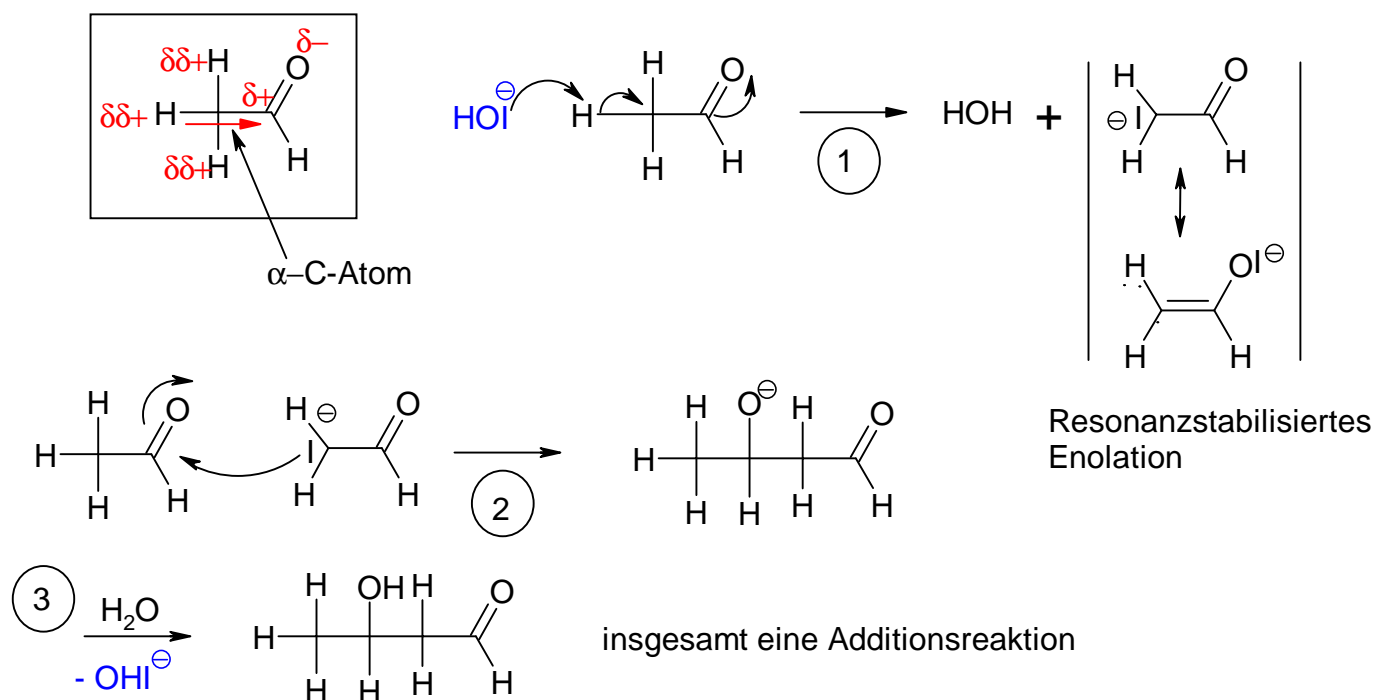
5: C-C-Verknüpfungen mit C-H-aciden Verbindungen

Fallbeispiel: die Aldoladdition am Acetaldehyd 5.1. Selbstreaktionen der niederen Aldehyde



Es handelt sich um eine Additionsreaktion.

Ursache ist die **C-H-Acidität** der CH-Bindungen in der **α-Stellung** zu einer Carbonylfunktion.



Der Aldehyd hat duale Reaktivität:

Der undissoziierte Aldehyd besitzt ein **elektrophiles C-Atom**

Der α-deprotonierte Aldehyd ist ein **C-Nucleophil!**

Im Falle des Acetaldehyds und seiner Homologen ist der Schritt 1 der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, alle anderen Schritte sind schneller. (Bei Ketonen ist die Reaktion ein Gleichgewicht)

Wichtige Erkenntnis: die C-H-Bindungen in der α-Position zu einer Carbonylverbindung sind CH-acid.

Wie stark sich die CH-Acidität manifestiert, hängt von der Art der Carbonylfunktion ab.

Als nächstes werden wir die CH-Aciditäten diverser CH-Bindungen in Form ihrer pKs-Werte einordnen.

Als erstes ein Vergleich von anorganischen Säuren, organischer Säuren und schließlich von CH-Säuren.

Folien 1,2 Aciditäten

Vergleich anorganischer Säuren und organischer OH-Säuren

CH-Skala der Kohlenwasserstoffe:

Vom Methan bis zum Cyclopentadien: über fast 30 pKs-Einheiten!

Methan und Ethan sind natürlich keine "Säuren". Es gibt kein Medium in dem Methylanionen stabilisiert werden könnten. Die pKs-Werte der Alkane sind einfach das Ende der "Fahnenstange".

Die Reaktivität des "Methylanions" ist aber z.B. in Verbindungen wie Methyllithium oder Methylmagnesiumjodid realisiert.

Die Liste der pKs-Werte zeigt aber deutliche Unterschiede für verschiedene CH-Bindungen.

Regeln:

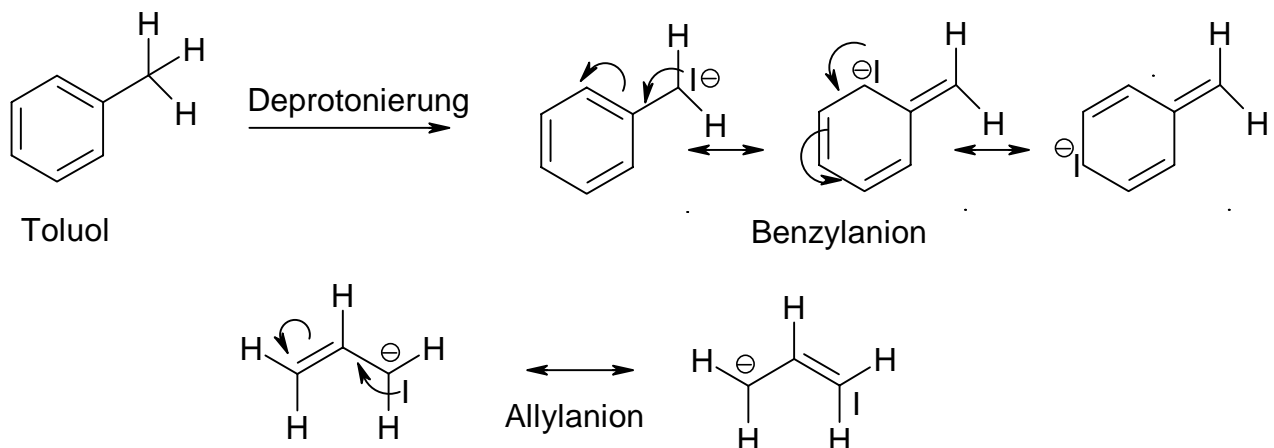
1. Die Polarität der einer einfachen CH-Bindung ist abhängig von der Hybridisierung! pKs Alkyl-H (sp³) > Alkenyl (sp²) > Alkynyl (sp).

Mit steigendem s-Charakter nimmt die Acidität zu.

Siehe Beispiel: Acetylen und Phenylacetylen mit pKs 25 bzw. 21.

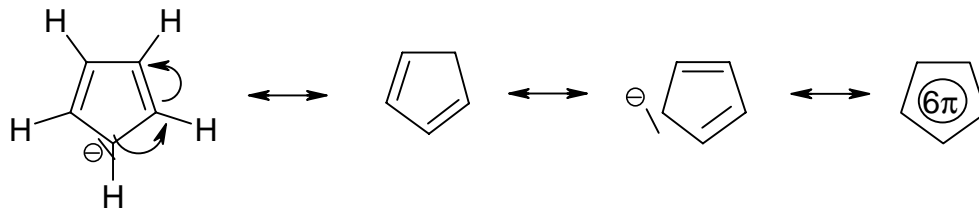
2. Moleküle mit der Möglichkeit der Delokalisierung der negativen Ladung sind stärker

Beispiel:

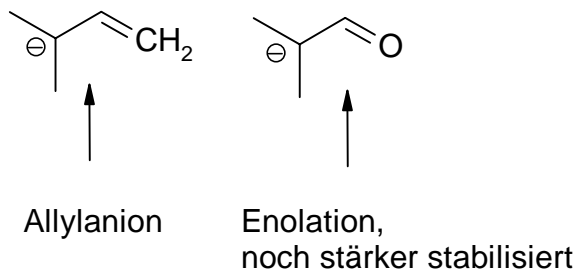


Spezialfall Cyclopentadien:

Man kann sogleich **zwei** Allylsysteme entdecken, aber es wird noch mehr zu sehen:



Das Cyclopentadienylanion ist ein Hückel-Aromat, somit durch die Resonanzenergie stark stabilisiert!



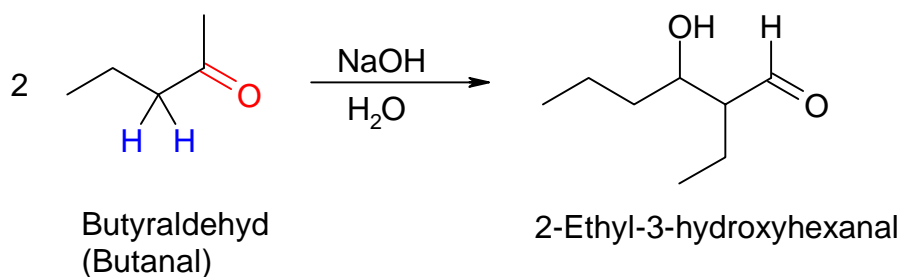
Zurück zu Carbonylverbindungen: **Tabelle Folie 2**

Entsprechend der Elektronegativität des Substituenten "Z" und zusätzlich der Mesomeriemöglichkeit sinkt die CH-Acidität bei der Nitrogruppe bis hin zum $pK_s = 10$. D.h. Nitromethan ist bereits im Wasser eine deutliche Säure vergleichbar dem Ammoniumion.

Wie die Tabelle kann die Acidifizierung der CH-Acidität mit mehreren elektronegativen Substitution soweit getrieben, dass echte Säuren resultieren,

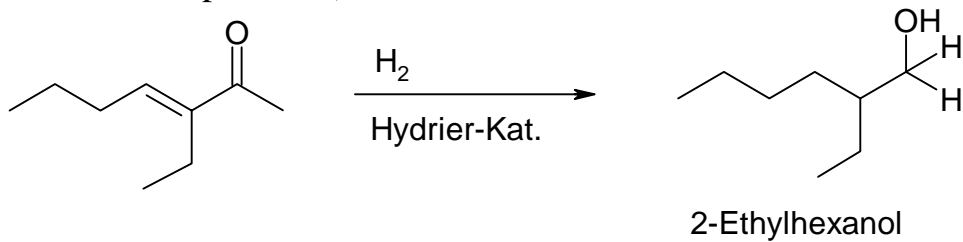
H-C(NO₂)₃ Trinitromethan ist in Wasser eine der Salzsäure vergleichbare Säure.

Weitere Beispiele zur Aldoladdition:



Ein Bsp. einer großtechnischen Produktpalette

Mit Na-Ethanolat statt NaOH erfolgt bereits die Wasserabspaltung (werden wir in Kürze interpretieren)

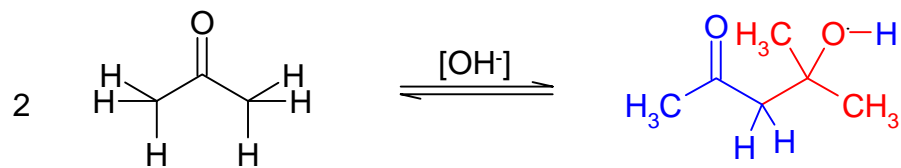


Dieser Alkohol ist weitverbreitet in vielen technischen Formulierungen, z.B. als Komponenten in Farben und Lacken, insbesondere als Esterkomponente in Phthalsäurediester als Weichmacher in Plastikmaterialien. Wurde als schädliche für Kinderspielzeug gebrandmarkt!

Die Aldolreaktion zwischen **zwei verschiedenen Aldehyden** ist möglich, allerdings wird man dabei 4 verschiedene Aldole erwarten, also wenig sinnvoll.

Aldoladditionen mit Ketonen sind auch möglich. Die Reaktion verläuft viel langsamer als die von Aldehyden (vgl. pKs-Werte !)

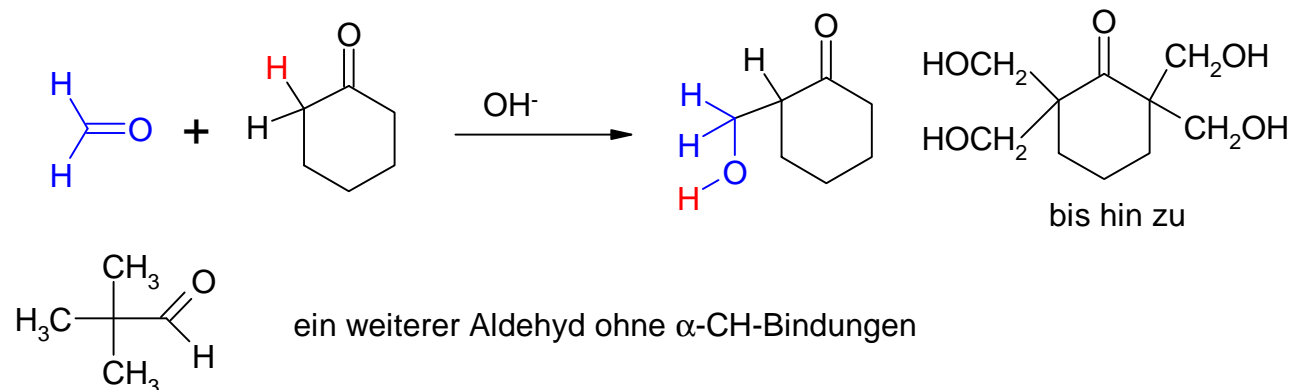
Aceton:



Es gibt Tricks, die Reaktion vollständig ablaufen zu lassen.

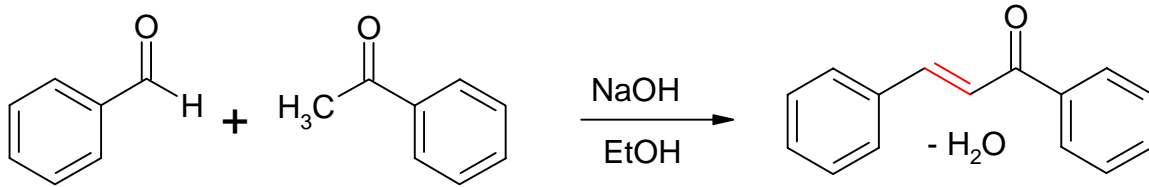
Die Kombination eines Aldehyds mit einem Keton würde man im wesentlichen nur das Aldolprodukt beobachten.

Eine vernünftige Reaktion ist dagegen die Kombination eines Aldehyds ohne α-CH-Bindungen:

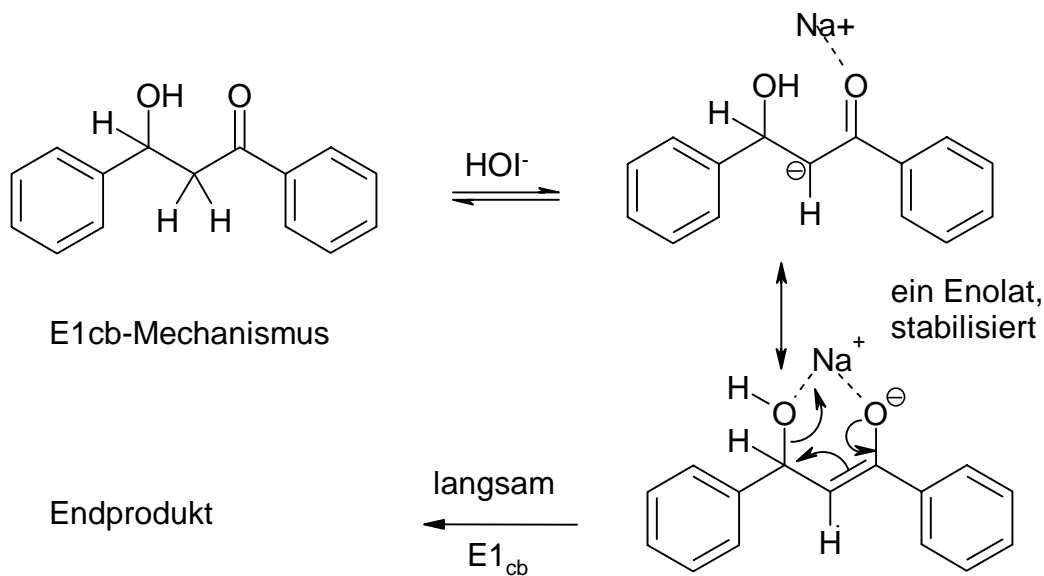


Aldolkondensationen nennt man solche Reaktionen, die spontan unter Wasserabspaltung zu α,β -ungesättigten Aldehyden oder Ketonen.

Ein sehr gebräuchliches Beispiel:

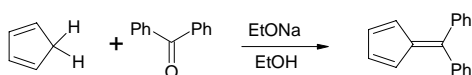
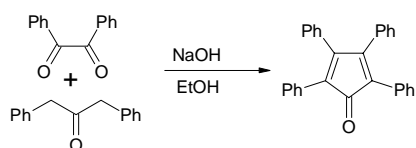
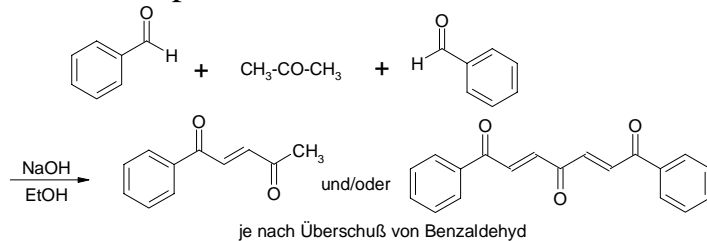


Der Reaktion zum Produkt geht ein Aldolprodukt zuvor:



Weiteres Argument: durch die Möglichkeit der Konjugation der Phenylgruppe und der Carbonylgruppe wird die Bildung der Doppelbindung erleichtert.

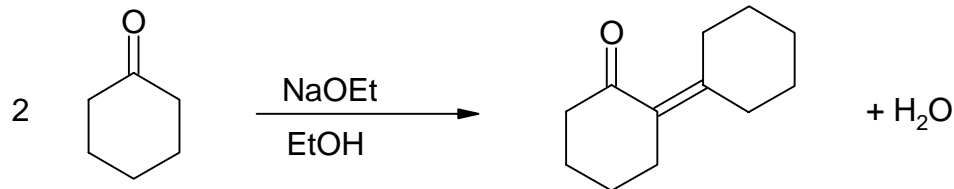
Weitere Bsp.:



Mit der stärkeren Base Natriumethanolat können auch aliphatische Aldehyde Ketone im Sinne einer Aldolkondensation umgesetzt werden.

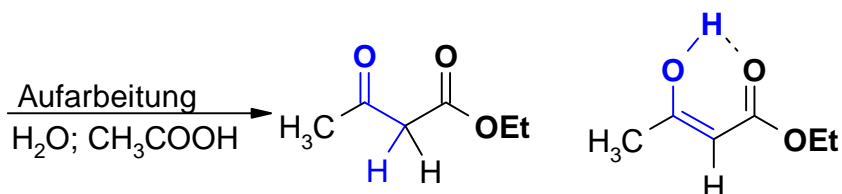
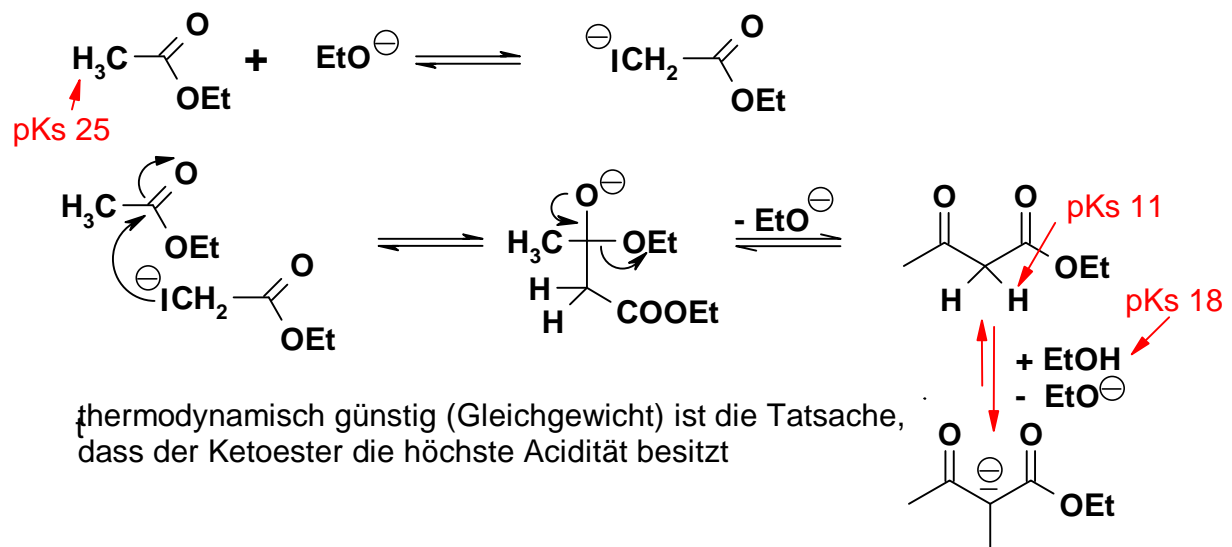
a) Butyraldehyd s.o.

b)



CC-Verknüpfung von Estern (CLAISEN-Kondensation)

Darstellung von β -Ketoestern, Bsp. Acetessigsäureethylester
(Folie 5)

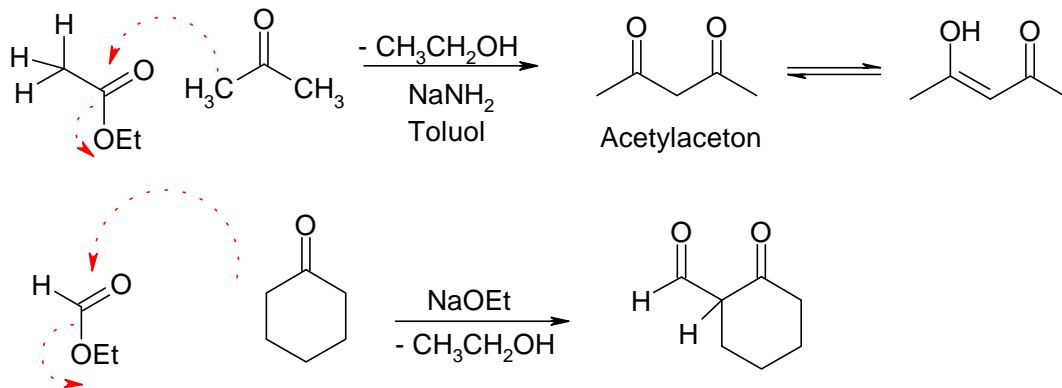
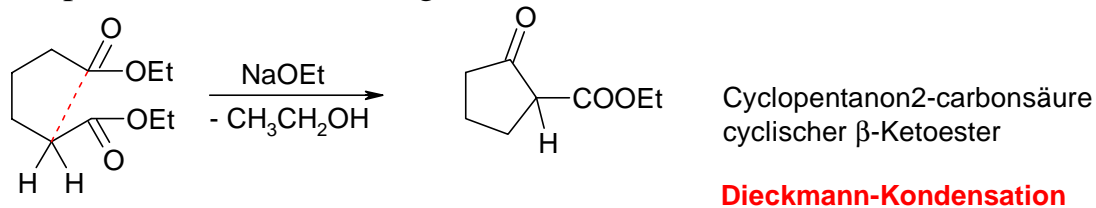


Nach erfolgter Reaktion wird der Ansatz mit Essigsäure auf pH ca. 4-5 gebracht, erst dann kann das Produkt, der AE, durch Destillation gewonnen werden.

Acetessigsäureester ist das Paradeferd für die Familie der β -Ketoester, β -Formylester, 1,3-Diketone und β -Ketoaldehyde.

Bei der Synthese ist mindestens eine Komponente ein Carbonsäureester.

Beispiele (nach Aufarbeitung):

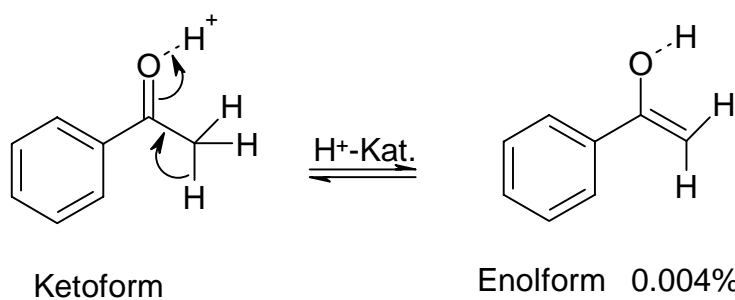


Eigenschaften und Verwendungen der 1,3-Dicarbonylverbindungen:

- a hoher Enolgehalt, Liganden für Metallionen Formel: Cu-Komplex
- b hohe CH-Acidität
- c C-Nucleophile, vielseitige Synthesebausteine

zu a:

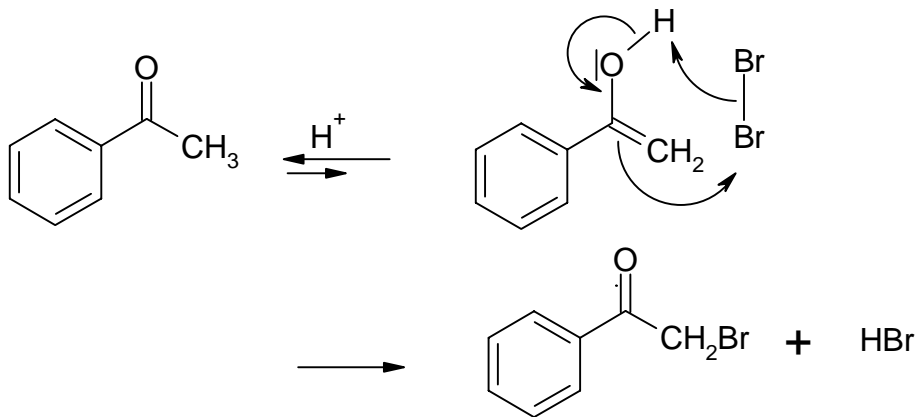
Aldehyde und Ketone mit α -ständigen CH-Bindungen stehen im Gleichgewicht mit den entsprechenden Enolformen. z.B. Acetophenon



Die Enolform liegt nur in geringer Konzentration vor, ist aber sehr reaktiv. Das Gleichgewicht wird sehr schnell wenn man in saurer Lösung arbeitet.

Die Enolform ist z.B. eine Zwischenstufe bei der Bromierung von Ketonen und Aldehyden. Die Doppelbindung des Enols ist sehr nucleophil.

Bsp. Bromierung von Acetophenon



Die Kinetik der Halogenierung eines Ketons ist nur abhängig von der Konzentration des Ketons und des pH-Werts. Mit allen Halogenen X_2 beobachtet man die gleiche RG.

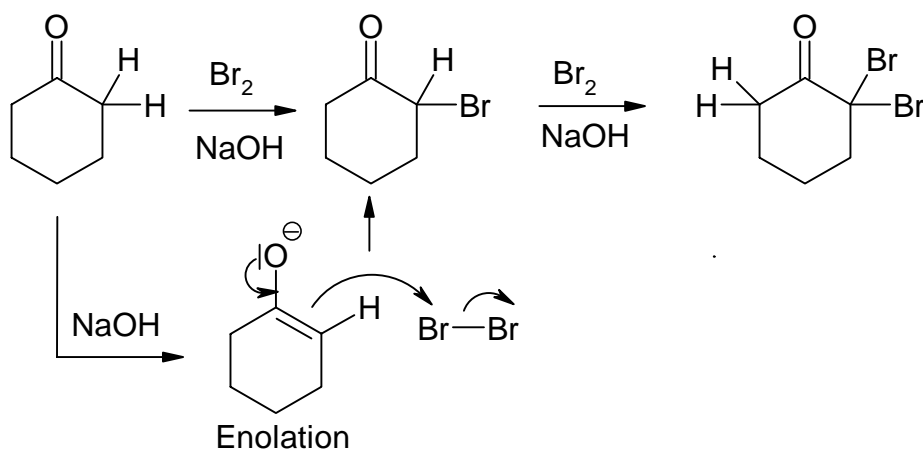
Man sieht dass in der Reaktion zusätzlich HBr gebildet wird: ein Fall von Autokatalyse!

Nach der Monobromierung ist eine weitere Bromierung viel langsamer, weil das Brom-Enolat durch den elektronenziehenden Bromsubstituenten viel weniger elektronenreich ist als vorher.

Die Bromierung des Acetessigsäureesters als Schauversuch müßten Sie in der 2. Sem. Vorlesung gesehen haben. **Spontane Br_2 -Reaktion, Enolgehalt!**

Anmerkung: α -Bromaldehyde und -ketone sind berüchtigte Lachrymatoren (Tränengas) und Allergene. Gerade das Bromacetophenon ist in hektischeren Zeiten viel gesprüht worden. Am meisten hat es die Polizisten geschlagen – mehrfache Einwirkung führt oft zu handfesten Allergien.

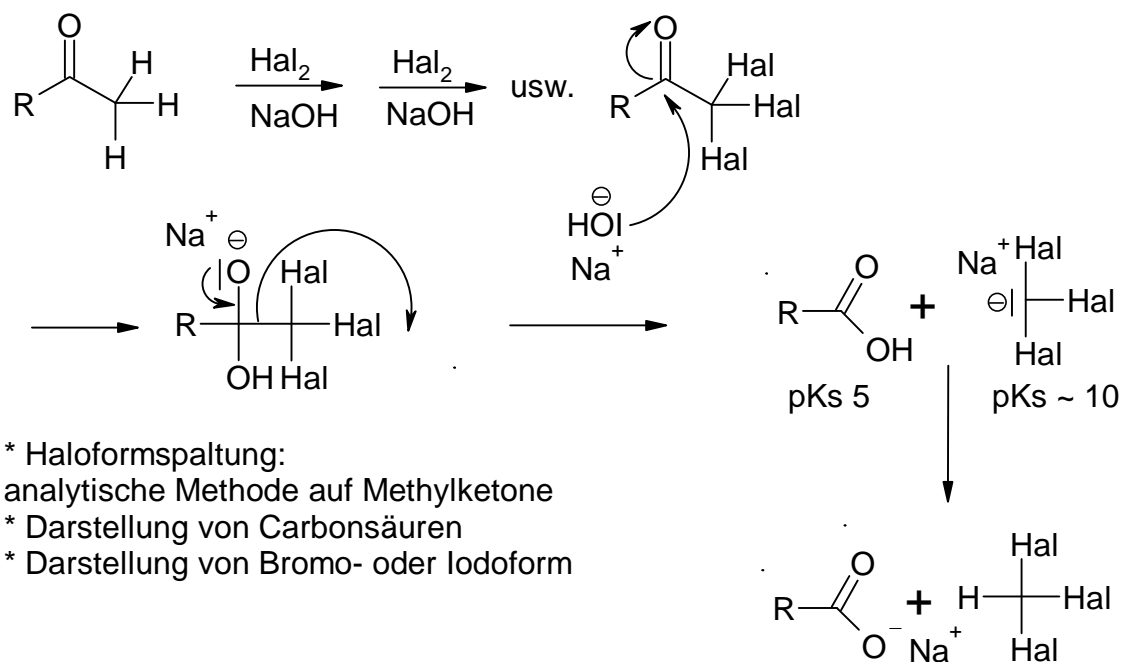
Bromierungen von Aldehyden und Ketonen verlaufen auch im Alkalischen sehr rasch.



Mit der Einführung des Halogensubstituenten in der α -Position werden die weiteren H-Bindungen durch $-I$ -Effekt noch acider, deshalb verläuft Zweitbromierung am gleichen α -C-Atom noch leichter.

Will man also nur *einen* Halogensubstituenten einführen, ist die protonenkatalysierte Methode angesagt, will man mehrere Halogene an einem C-Atom einführen, dann im alkalischen.

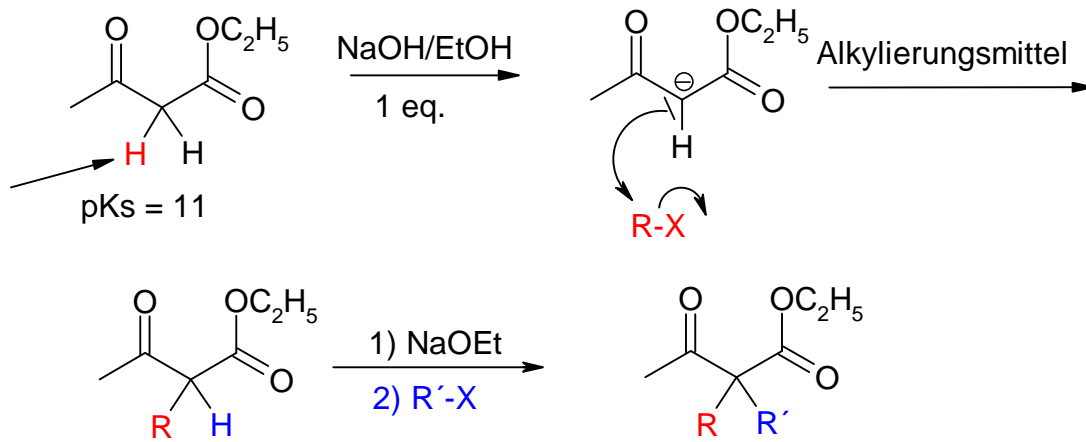
Eine besondere Situation gibt es bei Methylketonen mit Überschuß an Brom, Iod oder Chlor:



Die starke Oxidationswirkung des Halogens im Alkalischen und weiter zum Acetaldehyd. Weiterhin läuft die Halogenspaltung ab unter Bildung des jeweiligen Haloforms und Ameisensäure (R = H). ("Iodoformprobe")

Alkylierung von "Acetessigester"

Zurück zum Acetessigester und seiner Verwandtschaft:

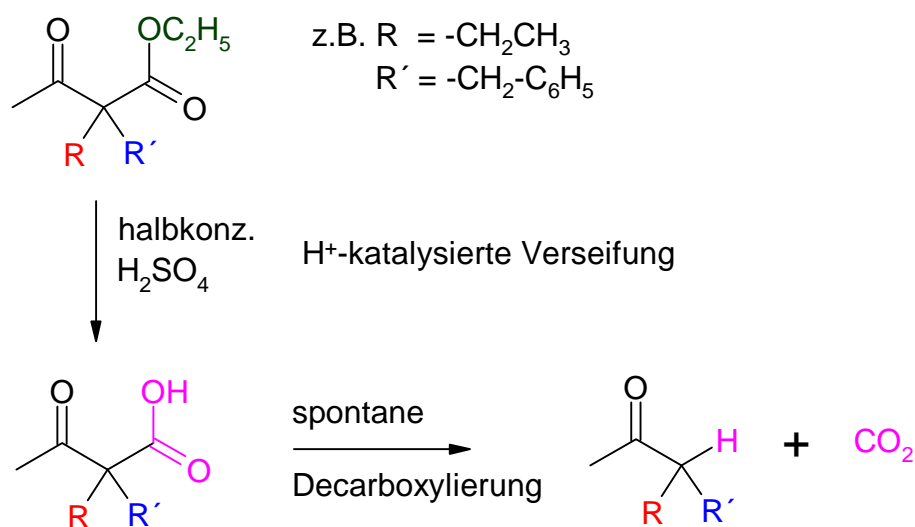


Das Anion des Acetessigsäureesters lässt sich leicht erzeugen, es ist ein C-Nucleophil. Eine neue Reaktion, die zu einem erweiterten Kohlenstoffskelett führt.

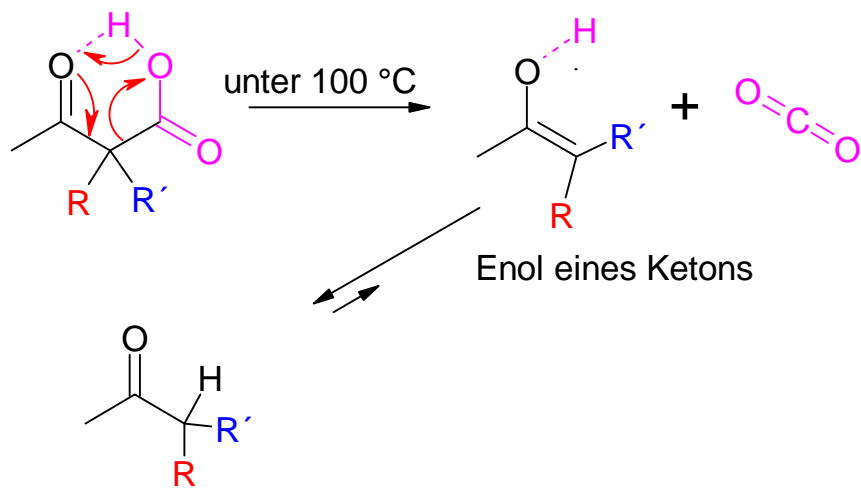
Synthesemöglichkeiten mit substituierten Acetessigestern

Ketonspaltung und Säurespaltung alkylierter Acetessigsäureester.

Ketonspaltung

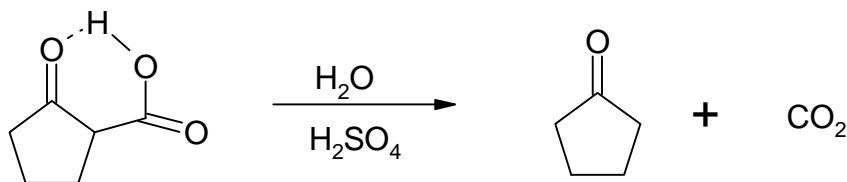


β -Ketosäuren sind unbeständig, die Carbonsäure decarboxyliert! Die sog. Fragmentierung verläuft in einem cyclischen Übergangszustand:



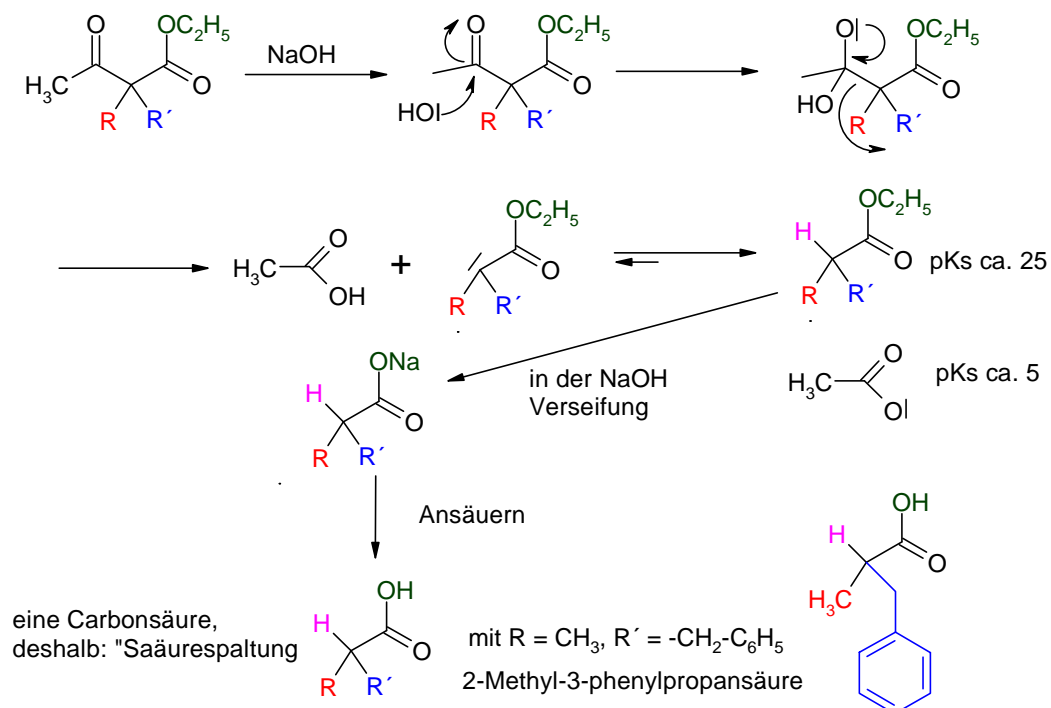
Wegen der Entstehung eines Ketons heißt diese Reaktion **"Ketonspaltung"**

Weiteres, etwas versteckteres Bsp.



Säurespaltung

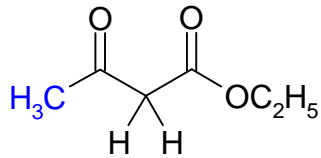
Ganz anders verläuft die Säurespaltung, wir nehmen den gleichen substituierten Acetessigsäureester wie oben. Reaktionsbedingungen: halbkonzentrierte NaOH.



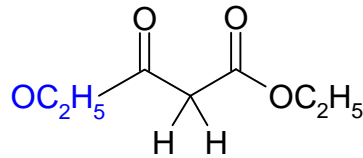
Man sieht also, dass man mit den Ketoestern sehr viel anfangen kann.

Malonsäureester-Synthesen

Der Malonsäureester (1,3-Propanoic acid) ist ein Verwandter des Acetessigester

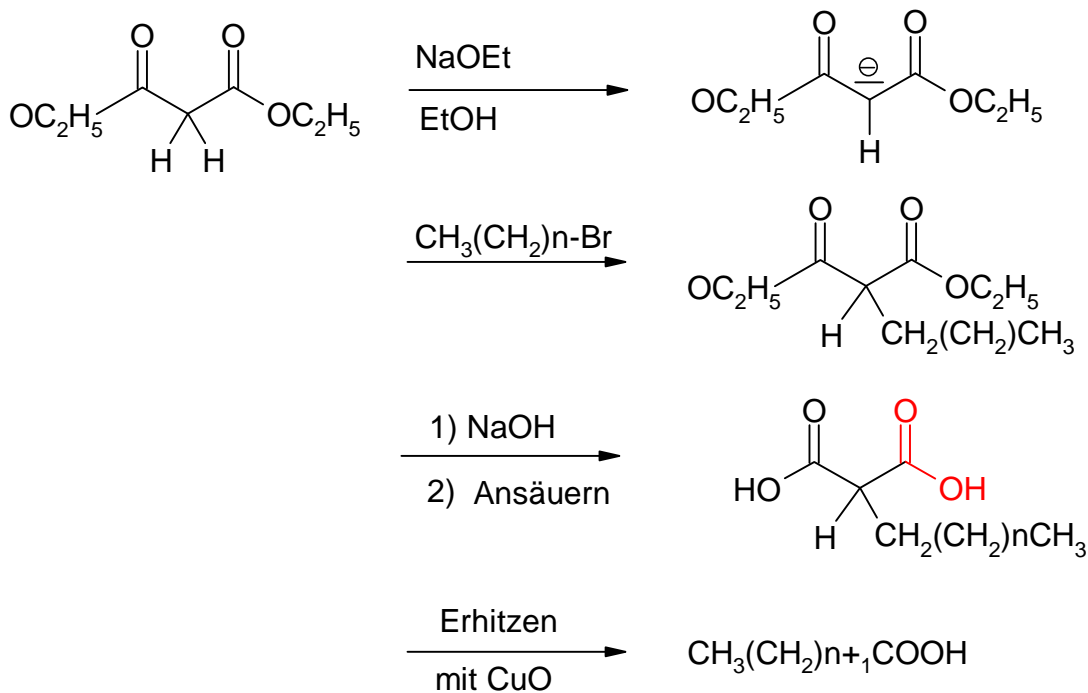


Acetessigester
pKs 11

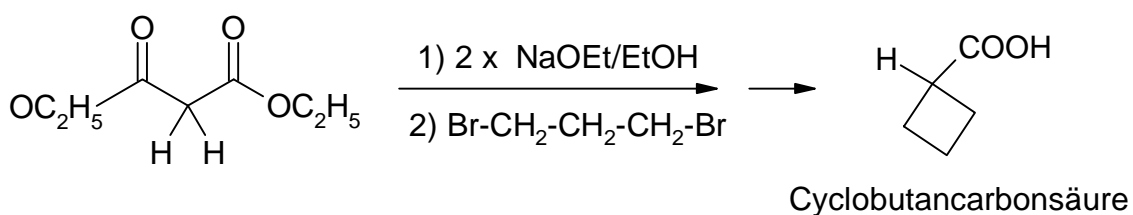


Malonsäurediethylester
pKs 13

Entsprechend kann man Malonester mit NaOEt deprotonieren, und in einer S_N2 -Reaktion alkylieren.



Weiteres Bsp.:

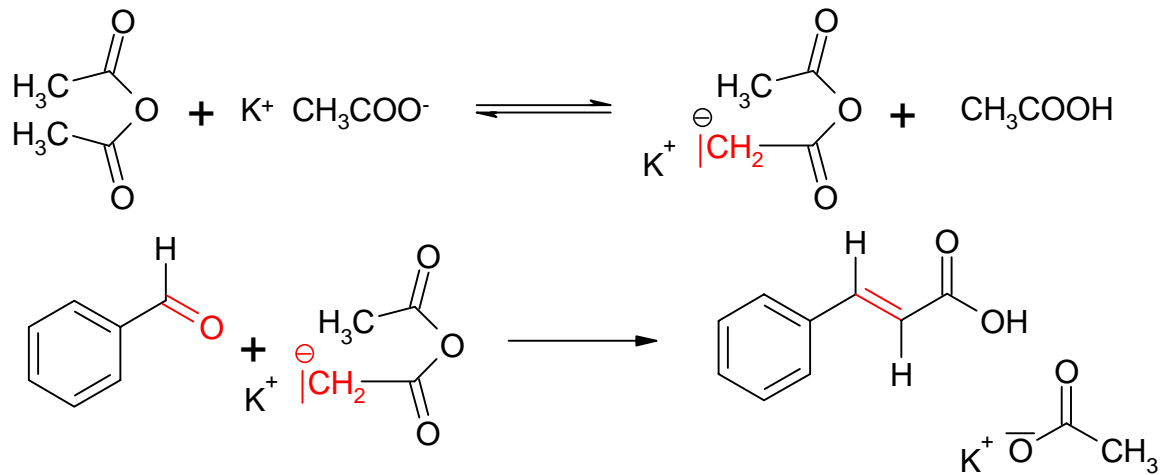


Weitere verwandte CC-Verknüpfungreaktionen

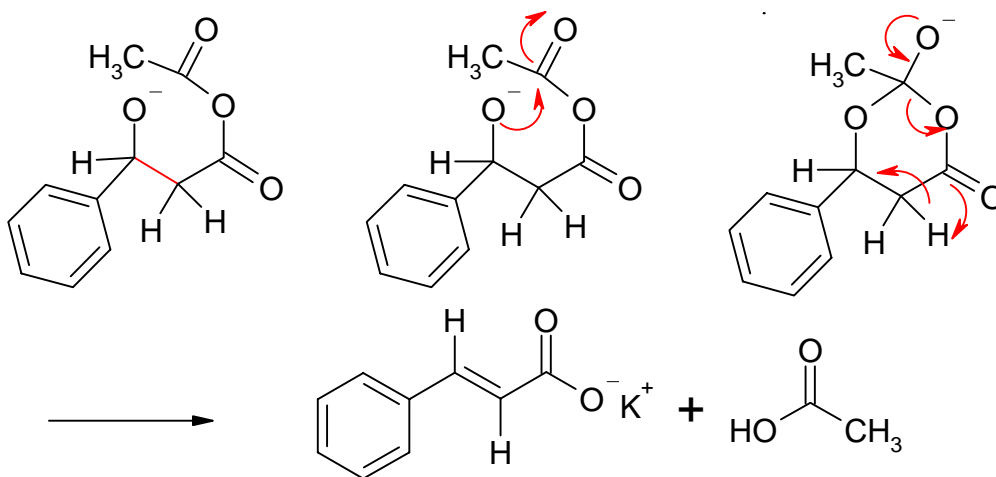
PERKINSche Zimtsäuresynthese

Vgl. Seminar im ersten Teil, besprochen.

Wichtig: nur NaOAc oder KOAc ist als Base geeignet, andere Basen spalten das Anhydrid!

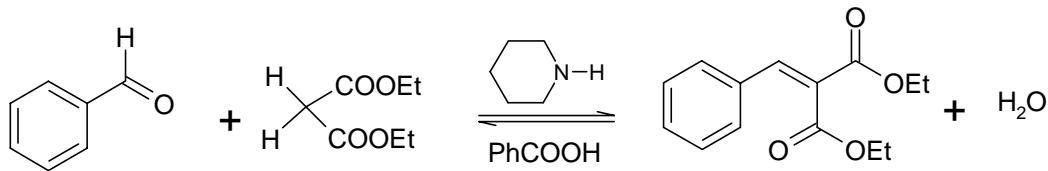


eine moderne Interpretation des Mechanismus:

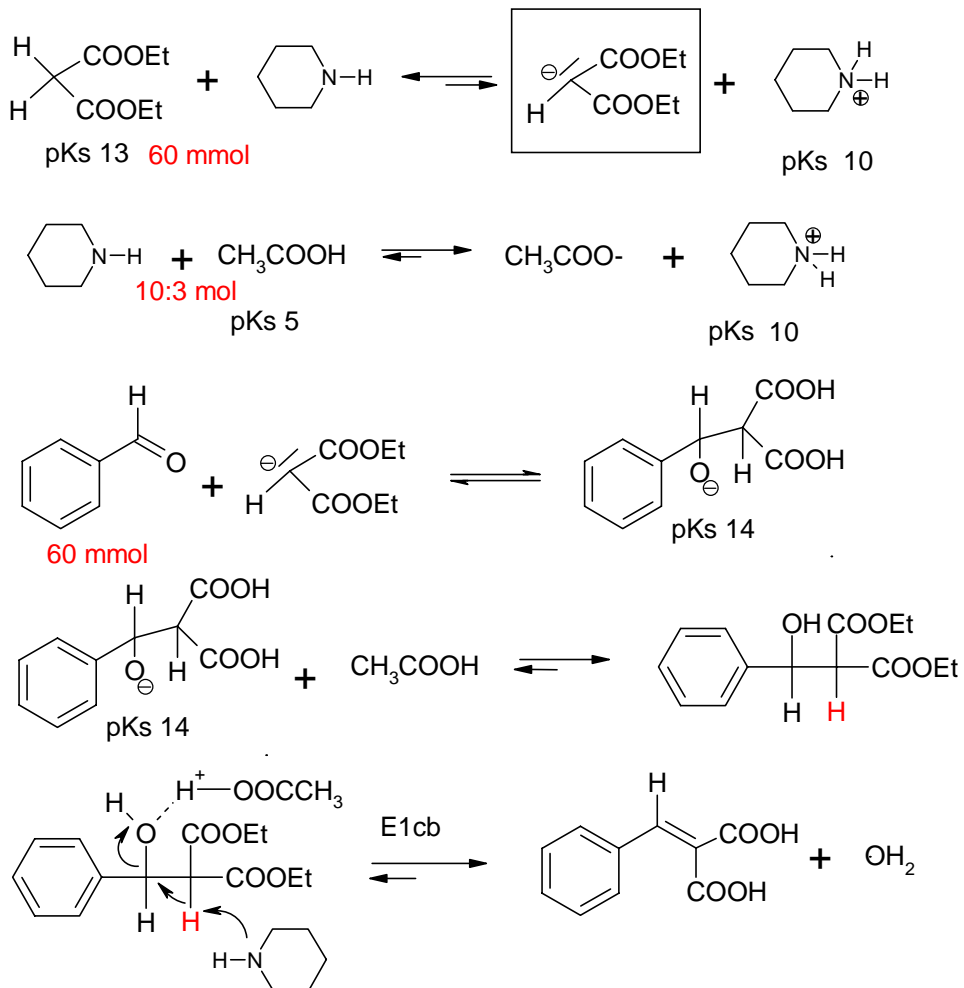


KNOEVENAGEL – Kondensation

Ebenfalls im Praktikum bearbeitet. Hierbei wird ein aromatischer Aldehyd mit Malonsäureester umgesetzt. Solvens und Katalysatoren sind etwas ungewöhnlich.



Mechanismus:



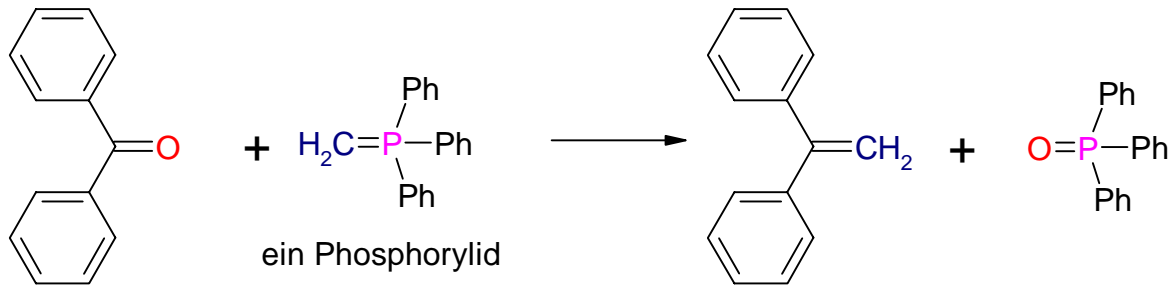
Eine Gleichgewichtsreaktion: das Wasser wird mit Cyclohexan aus dem Gleichgewicht geschleppt, sonst keine guten Ausbeuten.

WITTIG-Olefinierung

Es gibt eine Reihe anderer CH-acider Verbindungen. Von denen ist vor allem die Wittig-Reaktion (1954) besonders wichtig.

Gehört zu den moderneren Reaktionen die in mannigfaltigen Versionen weiter ausgearbeitet worden ist.

Ein klassisches Beispiel:

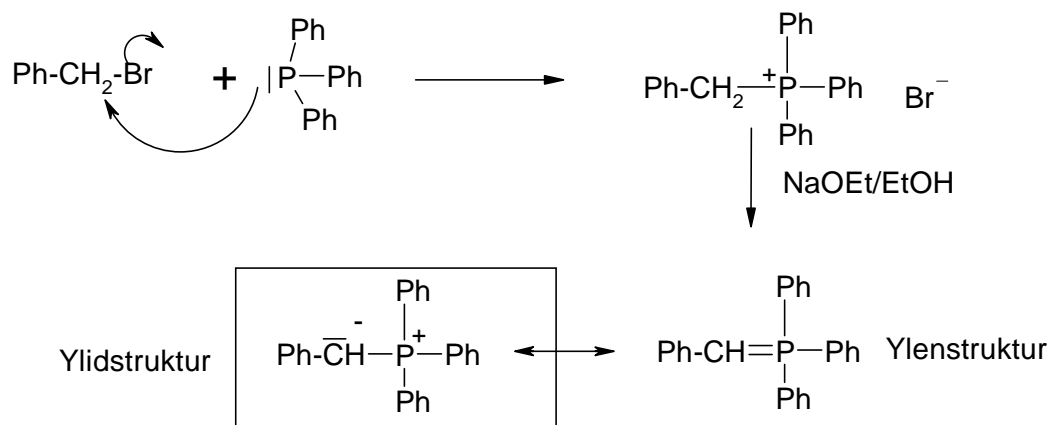


Eine Doppelbindung wird aus zwei Komponenten aufgebaut!

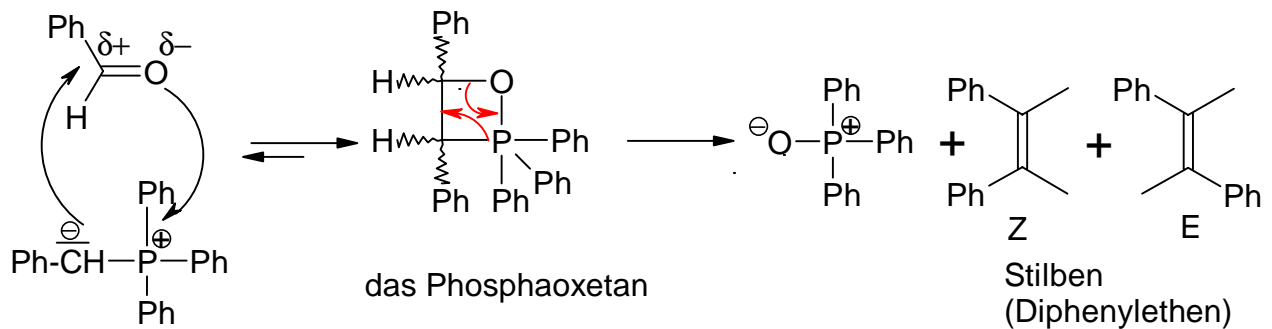
Wie geht man vor, wie sind die Reaktionsbedingungen?

1. Stufe: Ein Alkylhalogenid reagiert mit Triphenylphosphan in einer S_N2-Reaktion. Es entsteht ein Phosphoniumsalz mit dem entsprechenden Halogenidion.
2. Mit einer starken Base (mindestens NaOEt in abs. EtOH, besser CH₃Li oder BuLi oder Di-*i*-propyllithium in THF)
Es bildet sich das Phosphoniumylid und das Salz des Halogenids mit dem Metall der Base.

Hier im konkreten Beispiel:



3. Der Aldehyd im gewählten Solvens wird zugetropft, dabei laufen folgende Reaktionsschritte ab:

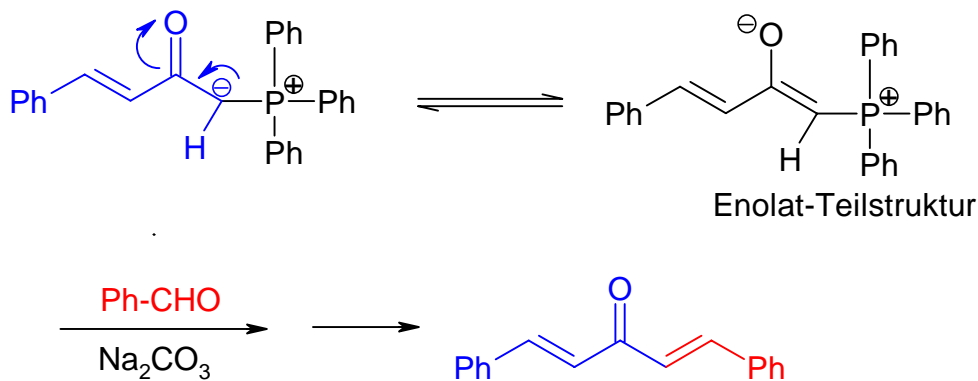


Die Triebkraft ist die Bildung der starken P=O-Bindung!

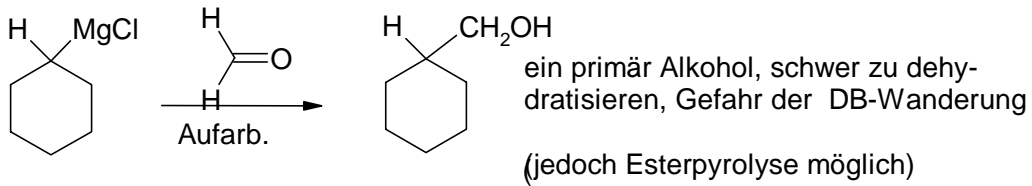
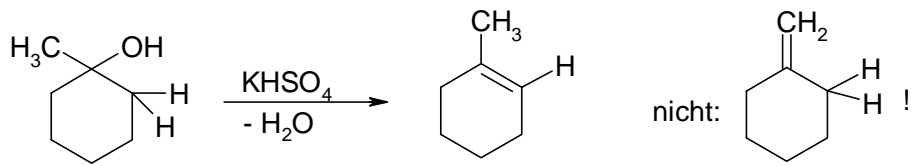
In Ethanol beobachtet man überwiegend die E-Verbindung (in THF überwiegend die Z-Verbindung).

Erklärung: in Ethanol ist der erste Schritt reversibel, und das energieärmere Phosphaoxetan mit den *trans*-ständigen Phenylgruppen reagiert somit zu E; in weniger polaren THF bildet sich kinetisch das cis-Phosphaoxetan das irreversibel zum cis-

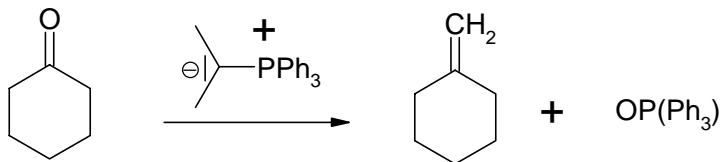
Es gibt auch Phosphoniumsalze, die sich bereits mit Na_2CO_3 zum Ylid deprotonieren lassen:



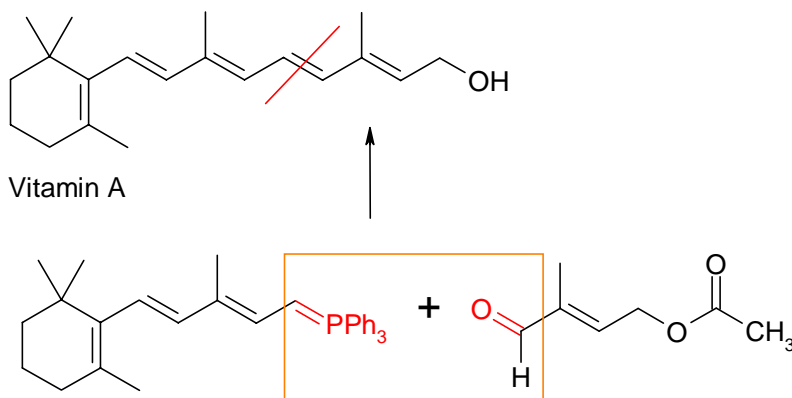
Ein Vorzug der W.-Reaktion ist die **absolute Position** der Doppelbindung (evt. cis-trans-Probleme sind lösbar, aber wir wollen sie in dieser Vorlesung außer Acht lassen). Ein Beispiel dazu



WITTIG-Variante



Industrielle Anwendung: Synthese von Vitamin-A-Acetat

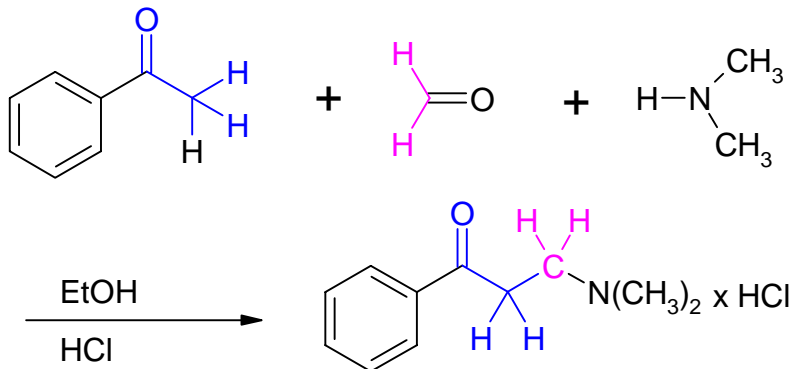


Ca. 1000 t pro Jahr für Mensch und Tier

Die Wittig-Reaktion nützt die CH-Acidität des Phosphoniumsalzes, weiterhin ist das Wittig-Reagens ein Reduktionsmittel, der Phosphor nimmt den Sauerstoff mit! Inzwischen gibt es viele verwandte Reaktionen, die sehr häufig in der Wirkstoffsynthese eingesetzt werden.

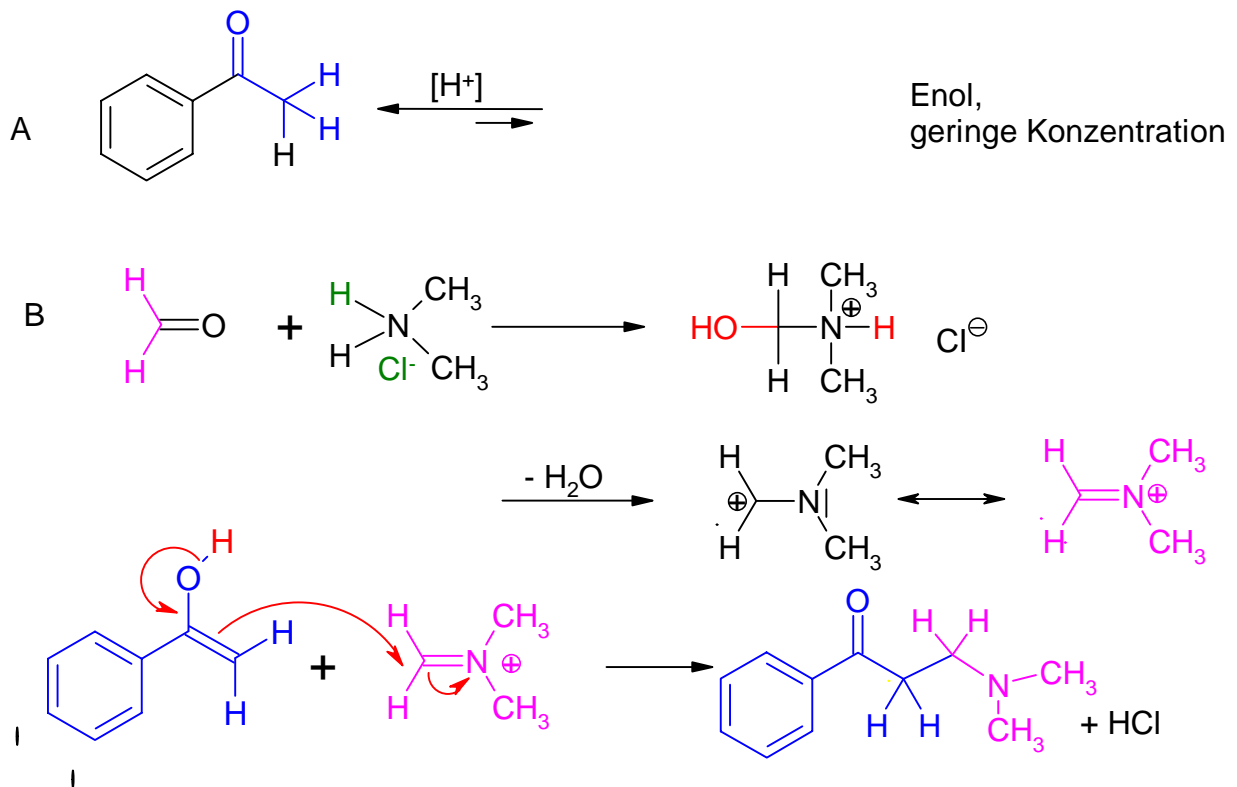
MANNICH-Reaktion

Hier handelt es sich um eine Enol-Reaktion:



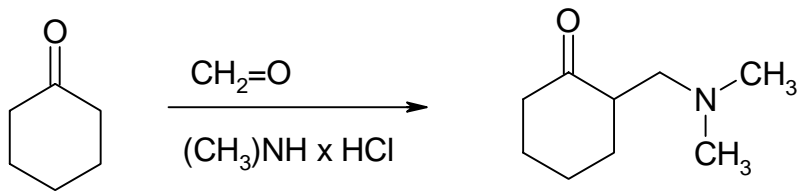
Das Produkt ist eine "MANNICH-Base", diese sind sehr empfindlich, deshalb werden sie als Hydrochloridsalze aufbewahrt.

Hier laufen zwei Reaktionen ab, die zu **zwei** reaktiven Zwischenstufen führen, die schließlich zum Endprodukt zusammengefügt werden.

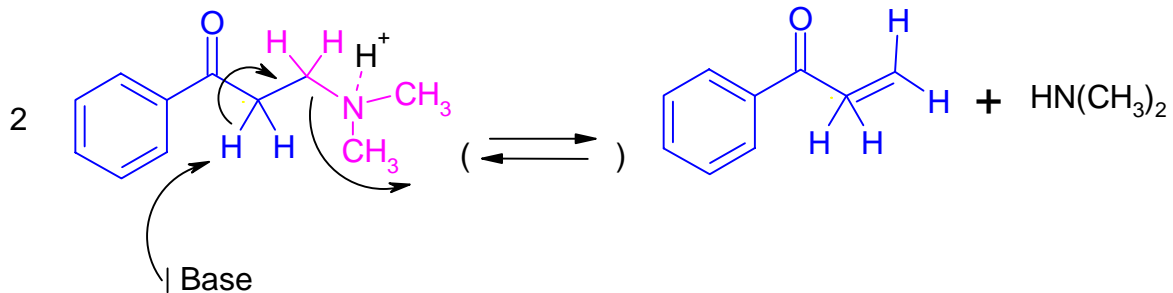


Die Reaktion wird auch Aminoalkylierung genannt, vielseitiges Ensemble.

Weiteres Bsp.



Die freien **Mannichbasen** spalten beim Erhitzen leicht das Amin ab:

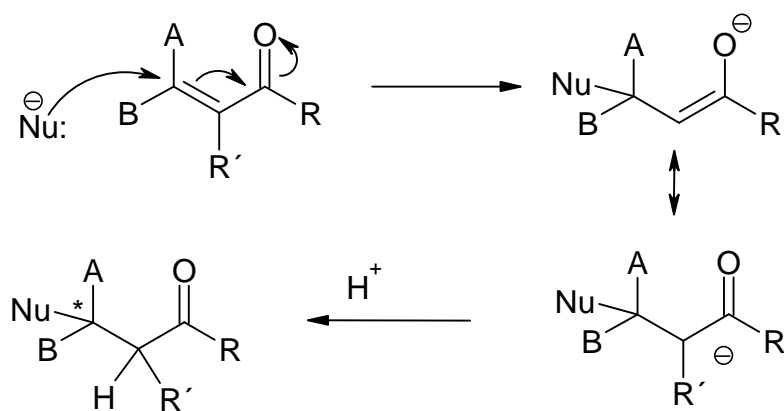


Die M.-Base selbst sorgt für die Deprotonierung und das Anspringen der Reaktion.

Die Rückreaktion gehört zu den **MICHAEL-Additionsreaktionen** (Michael wird amerikanisch ausgesprochen, Claisen wird deutsch ausgesprochen!)

Sauerstoff-, Stickstoff-, Schwefel-, und Kohlenstoffnucleophile können sich an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (Aldehyde, Ketone, Carbonsäurederivate) anlagern.

Allgemeiner Reaktionsmechanismus:

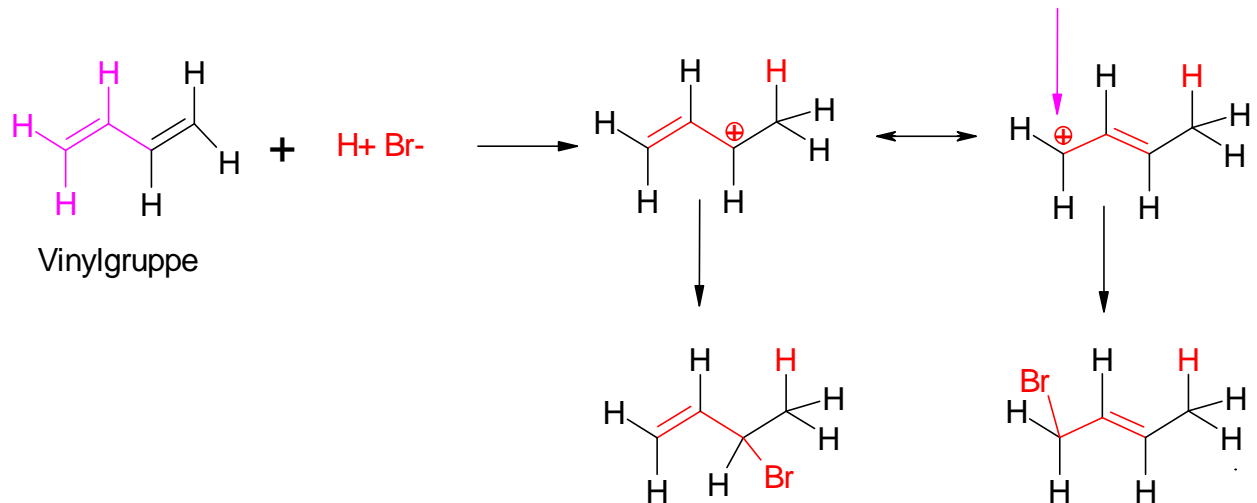


MICHAEL-Reaktionen (Arthur Michael, 1853-1942)

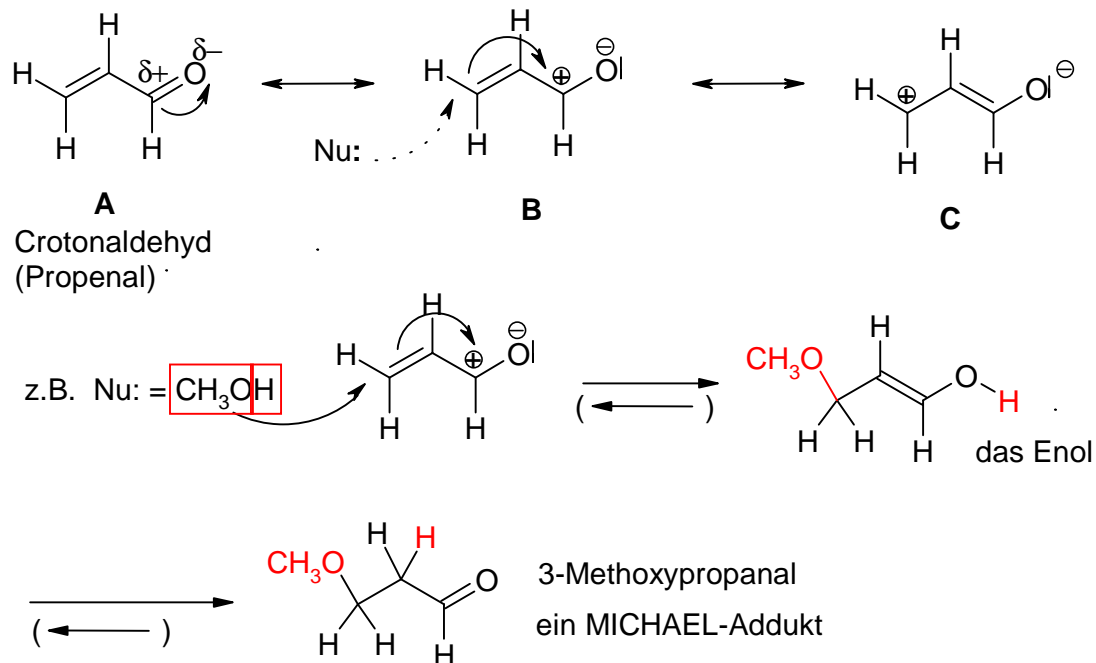
Etwas ausholen: Wdh. Das "Vinylogie-Prinzip"

Beispiele:

Addition von HBr an Butadien:



Addition eines Nucleophils an eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung:



Die MICHAEL-Addition ist ausserordentlich vielseitig.

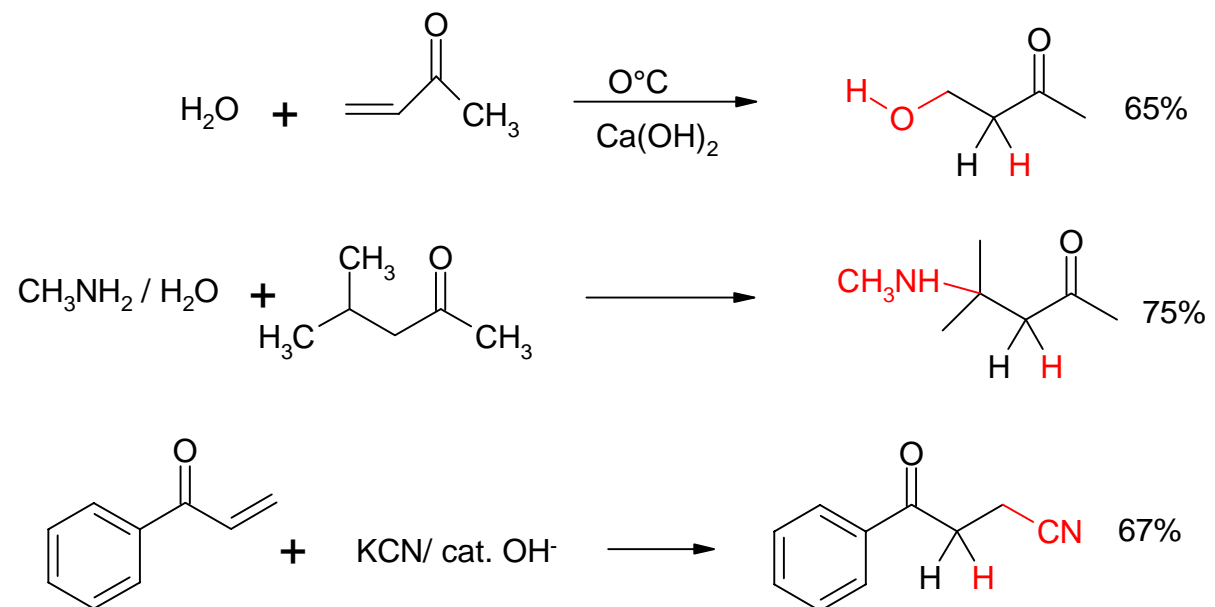
Die α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen können sein:

Aldehyde, Ketone, Schiffische Basen (Imine), Carbonsäureester u.a.

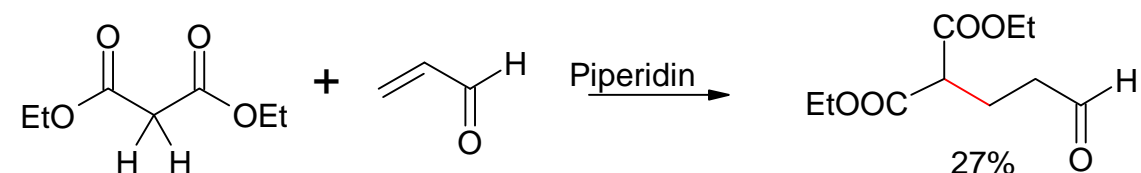
Als angreifende Nucleophile kommen N,S,O- und auch C-Nucleophile in Betracht.

Es gibt auch "Retro-MICHAEL-Additionen)
(wird im Hauptstudium der vertieften LA's noch erweitert)

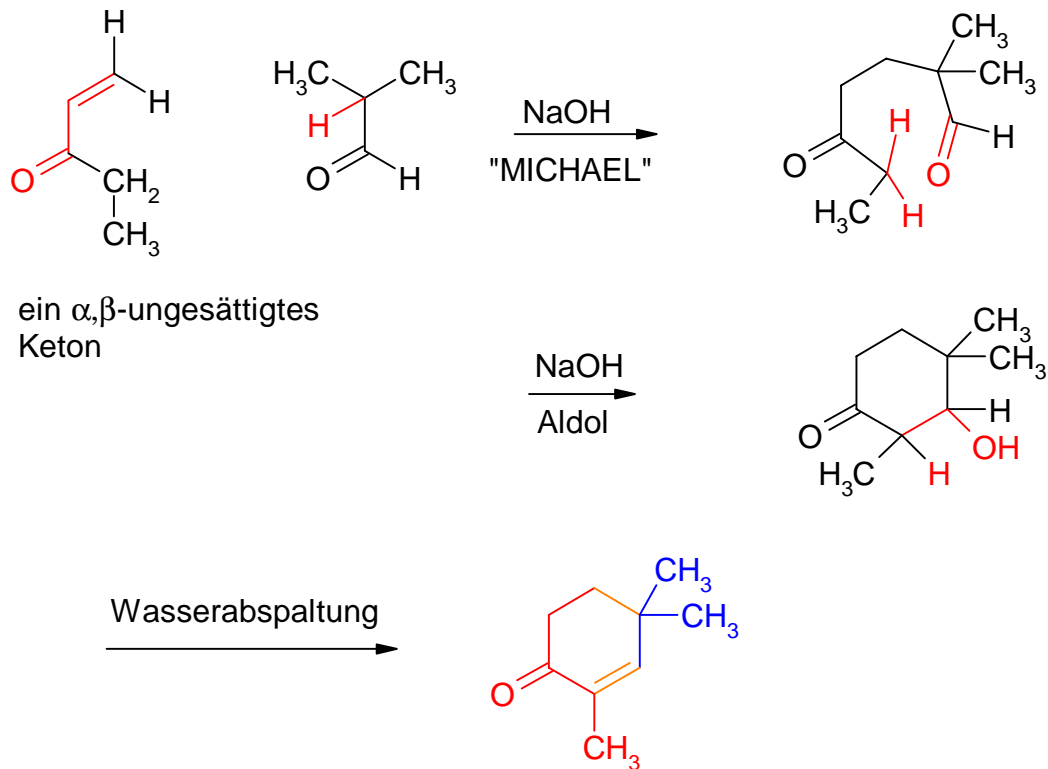
Einige Bsp. für diese Reaktionstyp



Die "eigentliche" M-Addition: Addition des Malonesteranions an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen



Die ROBINSON-Anellierung: eine Kombination von MICHAEL-Addition und Aldolkondensation:



Anwendungen für Steroidsynthesen und andere Ringschlüsse