

**Script zur Vorlesung Organische Chemie IIb:
Synthetisch wichtige Organische Reaktionen**

erstellt von Sebastian Gohr
mit Hilfe von Tim Becker & Jan Driller
FU Berlin 2008/09

überarbeitet von Prof. Dr. Christoph A. Schalley
FU Berlin WS 2010/11

Vorwort

Das vorliegende Script basiert auf älteren Scripten zur früher dreigeteilten Vorlesung OCII "*Mechanismen Organischer Reaktionen*" von Prof. Dr. Holger Frauenrath und Prof. Dr. Christian Stark. Dank gebührt beiden nicht nur für die Erstellung dieser Scripten, sondern auch für die Zustimmung, ihre Scripten als Basis für die vorliegende Version nutzen zu dürfen.

Durch eine Umstellung und teilweise Neukonzeption der Vorlesungsinhalte im Zusammenhang mit der Einführung des Biochemie-Bachelorstudiengangs wurde die vorliegende Neufassung erforderlich, die der neuen Vorlesungsstruktur und in stärkerem Maße der in der Vorlesung und insbesondere in den Übungen behandelten Syntheseplanung und Retrosynthese Rechnung trägt.

Mein besonders herzlicher Dank geht an Sebastian Gohr, Tim Becker und Jan Driller, die dieses Script im Wintersemester 2008/09 selbständig vorbereitet haben und mir so mit ihrem Einsatz eine große Hilfe waren. Dank geht auch an Prof. Dr. Christoph Tzschucke für die Durchsicht des Skripts und die Erlaubnis, seine Übungsaufgaben mitverwenden zu dürfen.

Im Zuge der Vorlesung im Wintersemester 2010/11 habe ich das Script ergänzt und etwas überarbeitet. Eine Reihe von Übungsaufgaben sind nun mit im Script integriert (grau unterlegt), einige direkt an den Stellen, an denen sie thematisch passen. Das dient der direkten Überprüfung Ihres Verständnisses. Nutzen Sie diese Aufgaben, um sich selbst zu testen. Andere finden Sie als Sammlung am Ende des jeweiligen Script-Kapitels. Da meine Erfahrung ist, dass nicht immer der Stoff aus der OCI-Vorlesung perfekt beherrscht wird, sind am Ende einiger Kapitel auch noch einige Aufgaben zur Wiederholung eingebaut - beispielsweise die Stereochemie am Ende des ersten Kapitels und die radikalische Halogenierung von Alkanen am Ende des Radikalkapitels. Die, die die Lösungen gern auch hier finden würden, verstehen, hoffe ich, dass ich sage: Das wäre nicht gut für Sie, denn Sie müssen sich selbst mit dem Stoff auseinandersetzen und nicht vorgefertigte Lösungen auswendig lernen.

Berlin, 17.2.2011

Christoph A. Schalley

Inhaltsverzeichnis

Einführung

In der Vorlesung OCI wurde Ihnen die Organische Chemie nach Stoffklassen gegliedert präsentiert. Wesentliche Lernziele waren, die organischen Verbindungen je nach den darin vorkommenden funktionellen Gruppen Stoffklassen mit ihren jeweils typischen Eigenschaften zuordnen zu können, wichtige Umwandlungen verschiedener funktioneller Gruppen ineinander kennen zu lernen, grundlegende Konzepte wie die Stereochemie einzuüben und die organisch-chemische Nomenklatur zu erlernen. Bei der Besprechung organischer Reaktionen wurden auch erste einfachere Beispiele für Reaktionsmechanismen eingeführt, beispielsweise die nukleophile Substitution, die elektrophile Substitution am Aromaten, Additionen und Eliminierungen. Die Grundbegriffe mit denen Reaktivität und Reaktionsmechanismen beschrieben werden - z.B. Potentialenergiefläche, Thermodynamik, Kinetik, Nukleophilie und Elektrophilie etc. - sollten Ihnen daher bekannt sein.

In der Vorlesung OCIIa wurde das in der OCI vermittelte Wissen durch die genauere Besprechung einer größeren Zahl von Reaktionsmechanismen quervernetzt. Selbstverständlich lernen Sie bei dieser Gelegenheit auch noch einmal, welche Stoffklassen mit Hilfe welcher Reaktionen in welche anderen Stoffklassen überführt werden können. Ebenso werden Sie mit einer größeren Zahl von so genannten Namensreaktionen vertraut, was einen wichtigen Beitrag zur Fachsprache bedeutet.

Aufgabe des zweiten Teils der OCII-Vorlesung ist es nun, Ihnen synthetisch wichtige organische Reaktionen nahe zu bringen. Dabei spielen naturgemäß Methoden zur Syntheseplanung und damit auch das Konzept der Retrosynthese eine wichtige Rolle, die an einfacheren Molekülen eingeübt werden sollen. Diese Moleküle finden Sie insbesondere auch in den Übungen zur Vorlesung. Eine der Forderungen der retrosynthetischen Analyse ist die Verwendung sinnvoller Mechanismen. Daher wird die Besprechung der Mechanismen der in diesem Teil vorgestellten Reaktionen mit der Retrosynthese verflochten. Damit kommen drei wesentliche Koordinaten der Organischen Chemie in diesen drei Vorlesungen zusammen: *Struktur und Stoffklassen - Reaktivität und Mechanismen - Retrosynthese und Syntheseplanung*. Es ist sehr empfehlenswert, jede Reaktion, die Sie lernen entsprechend unter allen diesen drei Aspekten zu verinnerlichen. Lernen Sie nicht nur den Namen der Reaktion und die Edukte, sondern auch vom Produkt rückwärts die retrosynthetische Zerlegung. Machen Sie sich die Mechanismen mit ihren jeweiligen Intermediaten klar.

Kapitel 1: Syntheseplanung und Retrosynthese

Wenn ein komplizierteres Molekül synthetisiert werden soll, ist es in der Regel nicht klar, von welchen Ausgangsstoffen man ausgehen sollte. Daher beschreibt man bei der Syntheseplanung oft den umgekehrten Weg. Man startet mit dem Zielmolekül und arbeitet sich rückwärts in Richtung auf einfachere Bausteine zurück, bis man Moleküle erreicht hat, die leicht zugänglich sind. Dabei sind Umwandlungen einer funktionellen Gruppe in eine andere mitunter zwar nötig, die eigentlich wichtige Aufgabe besteht jedoch im Aufbau des Kohlenstoffgerüsts. Sie sehen also, dass Reaktionen zur C-C-Bindungsknüpfung besonders wertvoll und wichtig sind.

1.1 Definitionen einiger Begriffe

Zielmolekül (target molecule):

Das gewünschte Endprodukt der Synthese, zugleich der Startpunkt für Überlegungen zur Retrosynthese

Retrosynthetische Analyse (retrosynthetic analysis):

Identifikation möglicher und sinnvoller Bindungsschnitte im Zielmolekül, die zu effizienten Syntheseschritten und -sequenzen führen. Oft gibt es verschiedene Möglichkeiten, die dann gegeneinander abgewogen werden müssen.

Retrosynthesepfeil: =>

Um zu kennzeichnen, dass eine Retrosynthese und keine Synthese gemeint ist, wird in der retrosynthetischen Analyse der gezeigte Doppelpfeil verwendet.

Leicht zugängliches Startmaterial (ready accesible starting material = RASM):

Der Endpunkt der Retrosynthese. Ein leicht zugängliches Startmaterial ist entweder kommerziell erhältlich oder über eine einfache literaturbekannte Synthese herstellbar.

Zerlegung (disconnection):

Retrosynthetisch gedacht ein Bindungsschnitt, in der Synthese erfolgt an dieser Stelle eine Bindungsknüpfung

Synthon:

Ein idealisiertes, in der Regel nicht real erhältliches Synthesefragment. Das Synthon zeigt jedoch, welche Reaktivität an den Positionen benötigt wird, zwischen denen die Bin-

dungsknüpfung stattfindet. Beispielsweise werden Nucleophile mit einer negativen (Formal-)Ladung gekennzeichnet, Elektrophile mit einer positiven (Formal-)Ladung.

Syntheseäquivalent (synthetic equivalent):

Tatsächlich einsetzbares Reagenz, das einem Synthon entspricht und die erforderliche Reaktivität besitzt.

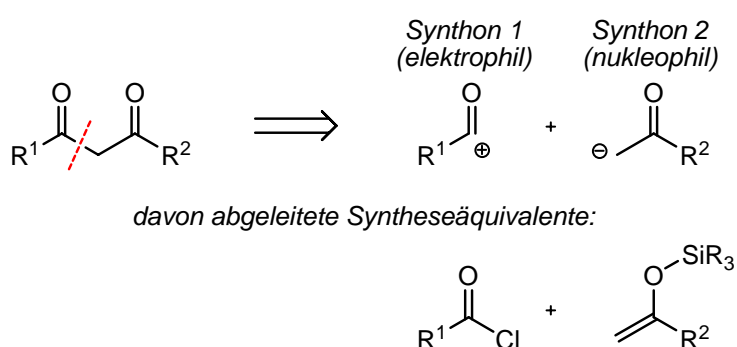
Transformation funktioneller Gruppen (functional group interconversion FGI):

Umwandlung einer funktionellen Gruppe in eine andere. In einer Retrosynthese können FGI erforderlich werden, wenn in einem Schritt eine funktionelle Gruppe A nötig wäre, man aber im nächsten Retrosyntheseschritt eine Gruppe B benötigt. Dann kann eine Transformation A => B dazwischengeschaltet werden.

1.2 Die Verwendung von Synthons

Ein Synthon ist ein hypothetischer Baustein, es existiert nicht als eigenständiges Molekül, sondern nur als Struktureinheit in einem Molekül. Synthons sind besonders für die Planungen von Retrosynthesen wichtig. Zunächst zerlegt man das zu synthetisierende Molekül in Synthons, die die jeweilige Reaktivität der einzelnen Bausteine widerspiegeln. Daraus ergeben sich dann die zu verwendenden Syntheseäquivalente, also die erforderlichen Reagenzien.

Beispiel:



In diesem Beispiel eines unsymmetrisch substituierten Diketons ist das Säurechlorid am Carbonyl-C-Atom elektrophil, während der Silylenolether ein verstecktes Enolat darstellt. Beide können unter Lewis-Säure-Katalyse miteinander zur Reaktion gebracht werden. Die unsymmetrische Substitution kann durch eindeutige Zuordnung von Nucleophil und Elektrophil gewährleistet werden.

Dabei kann man Synthons nach ihrer Reaktivität in Donoren (abgekürzt mit **d**; nukleophiles Reaktionszentrum) und Akzeptoren (abgekürzt mit **a**; elektrophiles Reaktionszentrum) klassifizieren. Die folgende Hochzahl definiert den Abstand vom Heteroatom einer funktionellen Gruppe, das selbst die Nummer 0 bekommt.

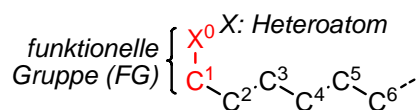


Tabelle 1: Beispiele für Donor- und Akzeptorsynthons und passende Reagenzien.

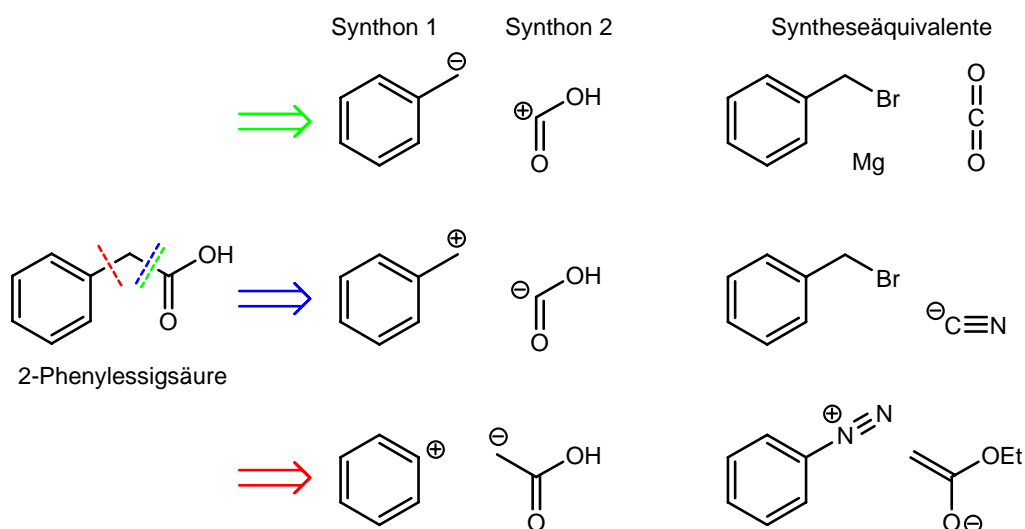
Synthon-Typ	Beispiel-Synthon	passendes Reagenz
d¹		KCN
d²		CH ₃ CHO, Base
d³		
d⁴		, Base
a¹		, Säure
a²		
a³		
a⁴		

Übung: Geben Sie für jedes der aufgeführten Synthons eine Reaktion an, in der sie eine Rolle spielen und formulieren Sie den jeweiligen Mechanismus im Detail. Wieso ist das Hydrazon in Zeile 3 ein **d³**- und das Cyclopropylketon in der letzten Zeile ein **a⁴**-Syntheseäquivalent? Formulieren Sie jeweils die Reaktionsmechanismen dieser beiden Verbindungen mit einem allgemeinen Elektrophil (E⁺) bzw. Nukleophil (Nu⁻)!

1.3 Einfache Beispiele für Retrosynthesen

Beispiel 1: Synthese von 2-Phenyllessigsäure

Die folgende Abbildung zeigt drei mögliche Zerlegungen von 2-Phenyllessigsäure mit ihren jeweils eigenen Synthons und den dazugehörigen Syntheseäquivalenten.



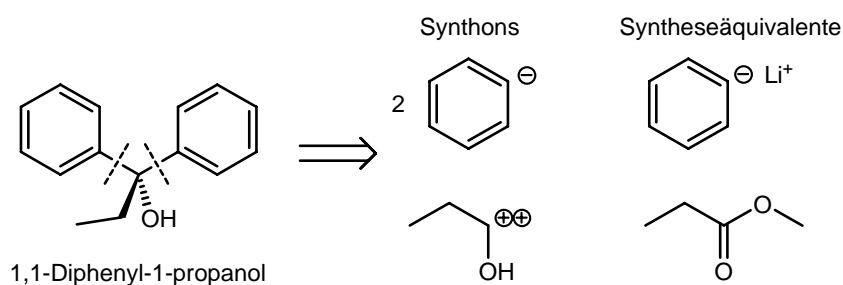
Die grün markierte Zerlegung mündet also schließlich in eine Grignard-Reaktion mit Benzylbromid, die von der Umsetzung des Grignard-Reagenz' mit Trockeneis gefolgt wird. Die blau markierte Zerlegung entspräche einer S_N-Reaktion des Benzylbromids mit Cyanid gefolgt von einer Verseifung des Nitrils und stark sauren Bedingungen. Die rote Variante wäre eine dreistufige Synthese-Sequenz: Herstellung des Diazoniumsalzes, Reaktion mit dem Esterenolat und anschließende Verseifung des Esters.

Wenn Sie beurteilen sollen, welche der drei Varianten die beste ist, müssen Sie nicht nur die Kürze der Synthese einbeziehen. Bei komplexeren Molekülen mit basenlabilen funktionellen Gruppen verböte sich beispielsweise die Grignard-Variante, bei komplexeren Molekülen mit säurelabilen Gruppen die Nitrilverseifung. Ebenso könnte ein Sicherheitsaspekt wichtig sein, wenn Sie beispielsweise einen Praktikumsversuch planen. Hier würden Sie vielleicht die Herstellung des Diazoniumsalzes vermeiden wollen.

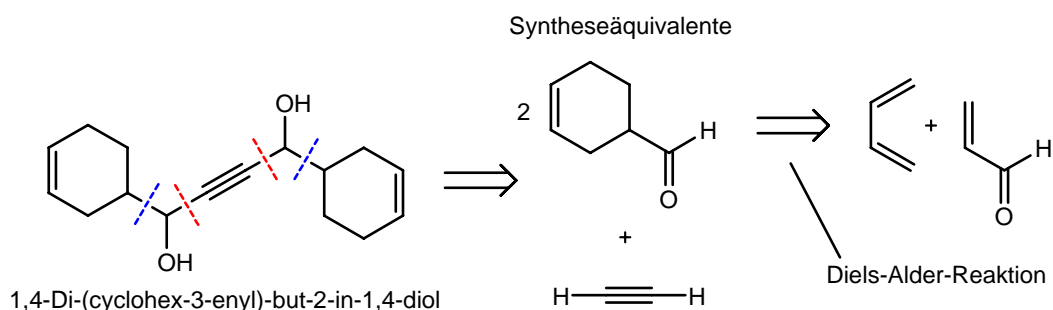
Übung: Formulieren Sie die zu den drei gezeigten Retrosynthesen die Syntheserouten und geben Sie alle Mechanismen im Detail an! Welche Nebenreaktion könnte in der roten Variante ablaufen (Grenzstrukturen von beiden Edukten zeichnen!)?

Beispiel 2: Synthese von 1,1-Diphenyl-1-propanol

1,1-Diphenyl-1-propanol kann unter Ausnutzung der Molekülsymmetrie wie folgt elegant zerlegt werden. Dabei ist Phenyllithium kommerziell erhältlich, so dass eine zusätzliche Stufe (Herstellung des metallorganischen Reagenz') vermieden wird. Ethylacetat eignet sich zur doppelten nukleophilen Addition, da nach dem Angriff des ersten Phenyl-Anions Ethanolat als Abgangsgruppe abgespalten wird. Dabei entsteht Phenyl-propyl-ke-ton, an das ein zweites Anion addieren kann. Mit dieser Strategie erreichen Sie eine schnelle Vereinfachung des C-Gerüsts.


Beispiel 3: Zweistufige Synthese von 1,4-Di-(cyclohex-3-enyl)-but-2-in-1,4-diol

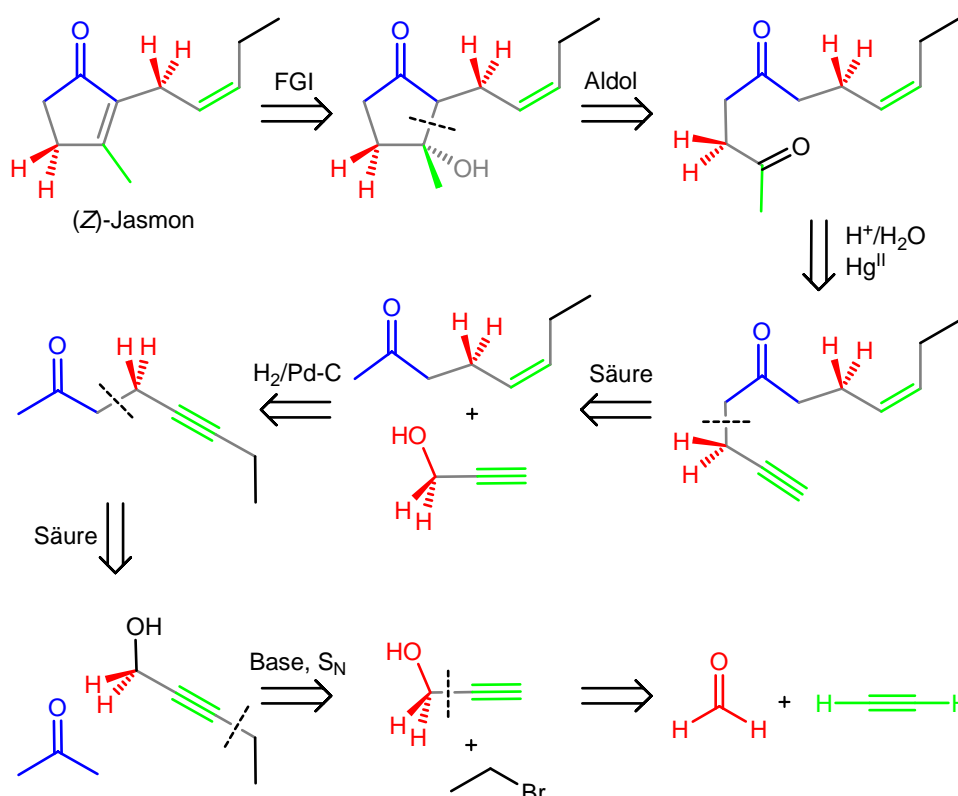
Im folgenden Molekül können Sie wiederum die Symmetrie ausnutzen. Dabei ist die Zerlegung entlang der roten Linien effizienter als entlang der blauen Linien. Das ergibt sich daraus, dass der Cyclohexen-Ring sehr leicht durch eine Diels Alder-Reaktion aufgebaut werden kann, die insbesondere dann gut verläuft, wenn das Dienophil einen elektronenziehenden Substituenten trägt (in diesem Fall die Aldehydgruppe). Ein Schnitt entlang der blauen Linien ist nicht unmöglich; die Synthese der Vorläufersubstanzen ist aber schwieriger zu bewerkstelligen.


Beispiel 4: Mehrstufige Synthese des Naturstoffs (Z)-Jasmon

Als Beispiel für eine schon etwas aufwändigere Retrosynthese mag die Synthese von (Z)-Jasmon dienen. Aufwändiger heißt hier mehrstufig. Sie ist immer noch recht einfach, weil

(Z)-Jasmon zum Beispiel kein Stereozentrum enthält und deswegen keine asymmetrische Synthese erforderlich ist.

Vermutlich hätten Sie nicht auf Anhieb die in der Abbildung farblich codierten Bausteine identifiziert: Zwei Moleküle Formaldehyd (rot), ein Molekül Aceton (blau), zwei Ethinmoleküle (grün) und ein Ethylbromid (schwarz). Die grauen Bindungen sind die, die in den Zerlegungsschritten dieser Retrosynthese geschnitten werden. Genau das ist aber das Ziel der Retrosynthese: Sie zu leiten, eine möglichst effiziente Zerlegung des gewünschten Moleküls zu erreichen.



Diese gezeigte Retrosynthese zeichnet sich unter anderem dadurch aus, dass einige Reaktionsschritte mehrfach vorkommen, beispielsweise der nukleophile Angriff des Acetylids auf Formaldehyd und die Umsetzung des Aceton-Enols mit dem Propargylalkohol. Das spart aufwändige Optimierungsschritte, weil oft die Bedingungen bei ähnlichen Reaktionen ebenfalls ähnlich sind und die Optimierung daher auf eine leicht variierte Reaktion übertragbar ist.

Übung: Die Retrosynthese ist in der Abbildung der Einfachheit halber direkt in Form von Syntheseäquivalenten gezeigt. Formulieren Sie die Synthons der einzelnen Schritte! Diskutieren Sie Vor- und Nachteile verschiedener alternativer Reihenfolgen von

Syntheseschritten! Welche Selektivitätsprobleme ergeben sich möglicherweise? Formulieren Sie die zugehörige Synthese und die Mechanismen der Reaktionen im Detail! Wäre es nicht besser, die beiden letzten Schritte in umgekehrter Reihenfolge abzuarbeiten und zuerst das Ethin mit Ethylbromid zu alkylieren und dann erst die Reaktion mit Formaldehyd durchzuführen?

1.4 Regeln für Retrosynthesen:

Aus den Beispielen können wir eine Reihe von Regeln ableiten, die helfen sollen, effiziente Retrosynthesen zu entwickeln:

- **Möglichst wenige Schritte:** Je kürzer der Syntheseweg, desto weniger Ausbeuteverlust und desto weniger Arbeitsaufwand. In der Industrie bedeutet das bei großtechnischer Produktion immer auch weniger Kosten.
- **Möglichst wenige FGI's:** Die Umwandlungen einer funktionellen Gruppe in eine andere helfen beim Aufbau des Kohlenstoffgerüsts nicht mit. Sie sind mitunter unumgänglich, günstig ist es aber, möglichst wenige solche Transformationen einzuplanen.
- **Möglichst starke Vereinfachung:** Das Zielmolekül und auch die Zwischenstufen der Retrosynthese sollten möglichst in annähernd gleich große Teile zerlegt werden. Das führt zu einer raschen Vereinfachung und hilft kurze Routen zu finden. Unter Ausnutzung von Symmetrien können oft besonders deutliche Vereinfachungen erreicht werden.
- **Schlüssige Mechanismen:** Auch wenn manche Synthons eher ungewöhnlich aussehen, kann es gut geeignete Syntheseäquivalente geben. Jeder Schritt einer Retrosynthese sollte aber einen schlüssigen Mechanismus besitzen. Ist das nicht der Fall kann es passieren, dass Sie erst mühsam die benötigte Reaktivität "einbauen" müssen, was zu Umwegen in den Synthesen führt. Ungewöhnliche Synthons sind in Ordnung, solange sie typischen Intermediaten in den Mechanismen der beteiligten Reaktionen entsprechen.
- **Vorzugsweise konvergente Synthesen:** Sie können Moleküle in einer Synthesesequenz aufbauen, die sich Schritt für Schritt vorarbeitet. Man arbeitet dann alle Reaktionen in Folge ab: $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E$ etc. Bei jedem Schritt kommt es zu Ausbeuteverlusten, was diese Sequenz mühsam werden lässt. Besser und in Einklang mit der Regel der stärksten Vereinfachung ist die Strategie, ein Molekül konvergent herzustellen, also erst einen

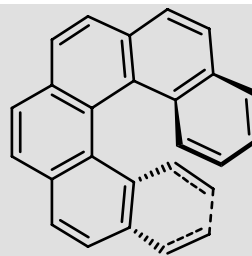
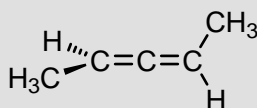
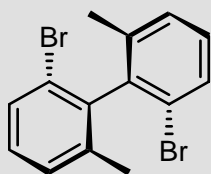
Baustein C durch $A \rightarrow B \rightarrow C$, einen zweiten Baustein F durch $D \rightarrow E \rightarrow F$. Wenn beide Bausteine auf kurzen Wegen fertig gestellt sind, werden sie durch die Reaktion $C + F \rightarrow G$ zum Endprodukt zusammengefügt.

- **Möglichst von vornherein stereokontrolliert arbeiten:** Wenn sie es mit chiralen Molekülen zu tun haben, ist es sinnvoll, direkt stereokontrolliert zu arbeiten. Bei jedem Schritt, bei dem ein Racemat gebildet wird, obwohl ein stereochemisch einheitliches Produkt gesucht wird, wird die Hälfte der Ausbeute verworfen. Diese Regel haben wir in der oben gezeigten Synthese des 2-Butin-1,4-diols verletzt, da das Produkt in Form von drei Stereoisomeren gebildet wird. Allerdings ist die Diels-Alder-Reaktion häufig eine gute Reaktion zur simultanen Kontrolle der relativen Stereochemie an bis zu vier Stereozentren.

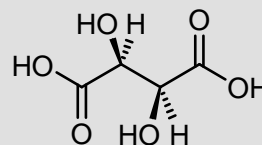
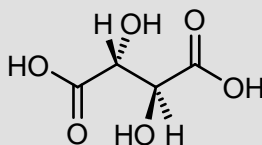
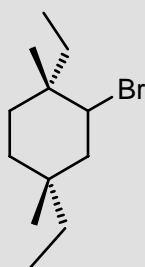
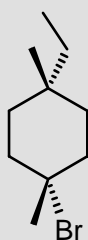
1.5 Trainingaufgaben 1 - Stereochemie und einfache Retrosynthesen

Aufgabe 1

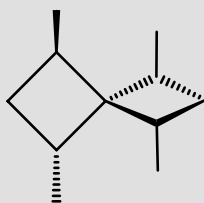
- Wiederholen Sie, was Spiegelebenen, Inversionszentren, Drehachsen (C_n) und Drehspiegelachsen (S_n) sind und wie sie auf ein Objekt wirken! Geben Sie einige Beispiele für Moleküle mit diesen Symmetrieelementen! Was bedeuten die Symbole " C_n " und " S_n "? Was bedeutet insbesondere das tief gestellte "n"?
- Geben Sie alle Symmetrieelemente an, die Sie für das Benzolmolekül finden! Tipp: 7 Spiegelebenen, 7 Drehachsen, 7 Drehspiegelachsen (warum 7, wo Benzol doch 6 Ecken hat...?). Zeichnen Sie Benzol so, dass Sie die verschiedenen Symmetrieelemente räumlich eindeutig einzeichnen können.
- In Prüfungen definieren jüngere und leider oft auch ältere Studierende chirale Moleküle über die Anwesenheit eines Kohlenstoffatoms mit vier verschiedenen Substituenten. Überprüfen Sie, welche der folgenden Moleküle chiral sind, indem Sie das Spiegelbild zeichnen und versuchen, es durch Drehung mit dem ursprünglichen Molekül zur Deckung zu bringen! Welche Symmetrieelemente kommen in den Molekülen vor? Beurteilen Sie, wie gut die "Vier-Substituenten-Definition" ist!



- d) Sehen Sie unter folgenden Molekülen welche mit Kohlenstoffatomen, die vier verschiedene Substituenten haben, aber trotzdem achiral sind? Wenn ja, welche? Was ist eine "meso"-Form?



- e) Wenn die oben genannte "Vier-Substituenten-Definition" offensichtlich unvollständig und sogar irreführend ist, schauen wir doch lieber einmal ins Lehrbuch: Der "Vollhardt/Schore" (3. Auflage, Seite 163 ff) definiert Chiralität ausdrücklich als Abwesenheit von Spiegelebenen und Inversionszentren. Drehachsen sind dagegen bei chiralen Molekülen erlaubt. Überprüfen Sie diese Definition anhand des folgenden Moleküls! Es ist achiral. Welche Symmetrieelemente sind im Molekül vorhanden? Sollten Sie Spiegelebenen oder Inversionszentren gefunden haben, prüfen Sie Ihre Vorstellung von der räumlichen Gestalt des Moleküls mit Hilfe eines Molekülbaukastens! Wie brauchbar ist nach Ihrer Analyse also die Vollhardt/Schore-Definition?



- f) Welche Symmetrieelemente müssen Sie demnach noch ausschließen? Vergleichen Sie die Wirkung einer S_1 -Drehspiegelachse auf ein beliebiges Objekt mit der einer Spiegelebene! Vergleichen Sie ebenso ein Inversionszentrum mit einer S_2 -Drehspiegelachse! Se-

hen Sie, warum alle Moleküle chiral sind, die und genau die keine Drehspiegelachsen enthalten?

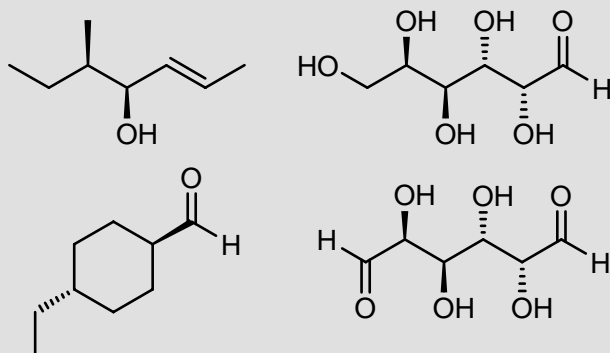
- f) Überlegen Sie nun noch einmal, mit welcher Prozedur Sie oben festgestellt haben, ob ein Molekül chiral ist (*Spiegeln* und das Spiegelbild mit dem Molekül durch *Drehen* zur Deckung bringen)! Erkennen Sie, warum gerade Drehspiegelachsen und nur Drehspiegelachsen ausgeschlossen sind? Sie haben Sie die ganze Zeit über verwendet...

Die Definition von Chiralität ist also knapp, eindeutig und vollständig:

"Ein Molekül ist chiral, wenn es keine Drehspiegelachsen enthält."

Aufgabe 2

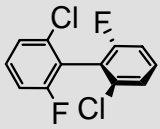
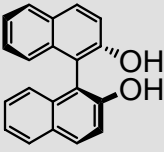
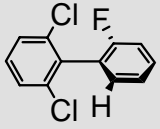
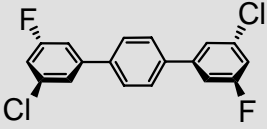
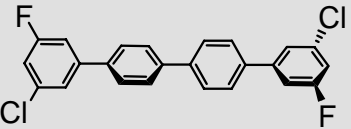
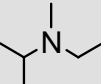
- a) Benennen Sie die Stereozentren in folgenden Molekülen nach der Cahn-Ingold-Prelog-Nomenklatur! Geben Sie den vollständigen IUPAC-Namen an!



- b) Wiederholen Sie, was Sie über die Fischer-Projektion gelernt haben! Übertragen Sie die drei linearen, in der Keilstrichschreibweise gezeigten Moleküle in die Fischer-Projektion! Überlegen Sie, was mit den Molekülen geschieht, wenn Sie zwei Substituenten miteinander vertauschen! Was passiert, wenn Sie die Fischer-Projektion um 90° oder 180° drehen?

Aufgabe 3

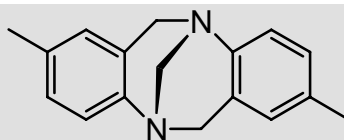
- a) Zeichnen Sie zu jedem der folgenden Moleküle das Spiegelbild! Bestimmen Sie jeweils, ob das Molekül chiral ist! Bestimmen Sie alle Symmetrieelemente und prüfen Sie, ob die Bedingung der Abwesenheit von Drehspiegelachsen erfüllt ist, wenn Sie ein chirales Molekül identifiziert haben! Wo liegt die Drehspiegelachse in den achiralen Molekülen?

	Spiegelbild	chiral? nein ja
	Spiegelbild	chiral? nein ja
	Spiegelbild	chiral? nein ja
	Spiegelbild	chiral? nein ja
	Spiegelbild	chiral? nein ja
	Spiegelbild	chiral? nein ja

b) Bevor Sie zu dem falschen Schluss kommen, das letzte Molekül sei achiral, überlegen Sie noch einmal genau, wie die Molekülgeometrie am Stickstoff aussieht! Wenn das tertiäre Amin aber chiral ist, warum können Sie dennoch die Enantiomere nicht voneinander trennen? Welcher schnelle Prozess verhindert das?

Aufgabe 4

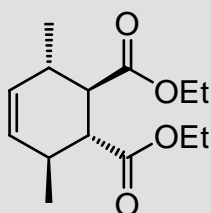
- a) Das folgende Molekül, die Träger'sche Base, hat einige Berühmtheit als chirale Base erlangt. Identifizieren Sie die Chiralitätselemente!
- b) Warum kommt es in diesem Molekül nicht zu einer schnellen Racemisierung?



- c) Wenn Sie Tröger's Base mit einer Spur Säure umsetzen, kommt es zu einer ziemlich langsamen Racemisierung. Formulieren Sie mit Ihrem im ersten Teil der OCII-Vorlesung erworbenen Wissen zur Carbonylchemie einen detaillierten Mechanismus, wie die Racemisierung erfolgen könnte! Wieso eigentlich Carbonylchemie? Wo ist hier eine Carbonylgruppe versteckt?
- d) Testen Sie gleich einmal Ihre retrosynthetischen Fähigkeiten und entwickeln Sie eine Retrosynthese für dieses Molekül! Die Edukte, auf die Sie das Molekül zurückführen sollten, sind 4-Methylanilin und Formaldehyd. Formulieren Sie die in der Synthese ablaufenden Mechanismen. Welche Nebenreaktionen können in Abwesenheit der Methylgruppen auftreten?

Aufgabe 5

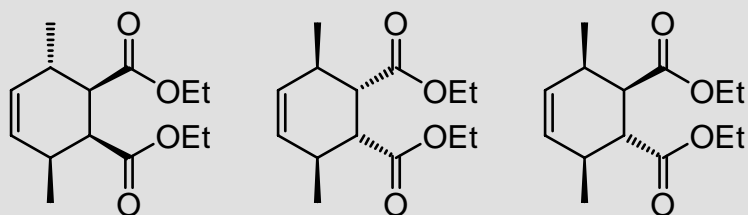
- a) Das folgende Molekül besitzt vier Stereozentren. Wie viele Stereoisomere sollte es einer Ihnen natürlich wohlbekannten Formel nach haben und warum gibt es weniger als die danach errechnete Zahl? Wie viele Stereoisomere sind es tatsächlich?



- b) Zeichnen Sie dieses Molekül so, dass die räumliche Anordnung der Substituenten klar ersichtlich ist! Schlagen Sie zuvor nach, in welcher Konformation Cyclohexene (nicht Cyclohexane) vorliegen! Welche Konformation ist die energetisch günstigste und warum?
- c) Geben Sie eine einfache Retrosynthese an! Ein Schritt sollte Ihnen reichen, um das Molekül auf zwei einfache, käufliche Bausteine zurückzuführen.
- d) Die Reaktion, die Sie in Ihrer Retrosynthese einsetzen, sollte eine weitgehende Kontrolle der vier Stereozentren erlauben. Weitgehend meint hier, dass nur ein Racemat zweier

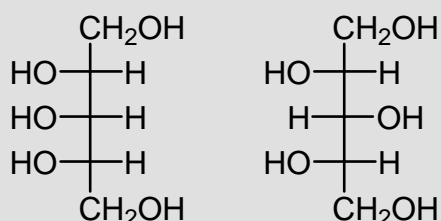
Enantiomere gebildet wird. Alle anderen Stereoisomere können dagegen nicht entstehen, wenn Sie die richtige Reaktion wählen. Die stereochemische Kontrolle ist ein wichtiger Punkt bei der Entwicklung von Retrosynthesen; hier haben Sie ein erstes Beispiel. Welche Konfiguration wählen Sie für die Edukte?

- e) Wenn Sie diese Aufgabe gemeistert haben, können Sie auch durch geeignete Wahl der Edukte die folgenden Stereoisomere leicht mit der gleichen Reaktion herstellen. Geben Sie die Edukte jeweils in der richtigen Konfiguration an! Tipp: Sie entstehen ebenfalls wieder als Racemate. Warum?



Aufgabe 6

- a) Lesen Sie nach, was man unter "Pseudochiralität" versteht und wie "Pseudochiralitätszentren" unter Erweiterung der CIP-Regeln benannt werden!
- b) Wo sind in den folgenden Molekülen Pseudochiralitätszentren vorhanden? Wie viele weitere Stereoisomere gibt es für diese Moleküle? Benennen Sie die beiden Moleküle korrekt nach IUPAC unter Berücksichtigung sowohl der "echten" Stereozentren als auch der Pseudochiralitätszentren! Zeichnen Sie alle möglichen Stereoisomere in der Fischer-Projektion! Warum sind es weniger als die von Ihnen möglicherweise erwarteten acht?

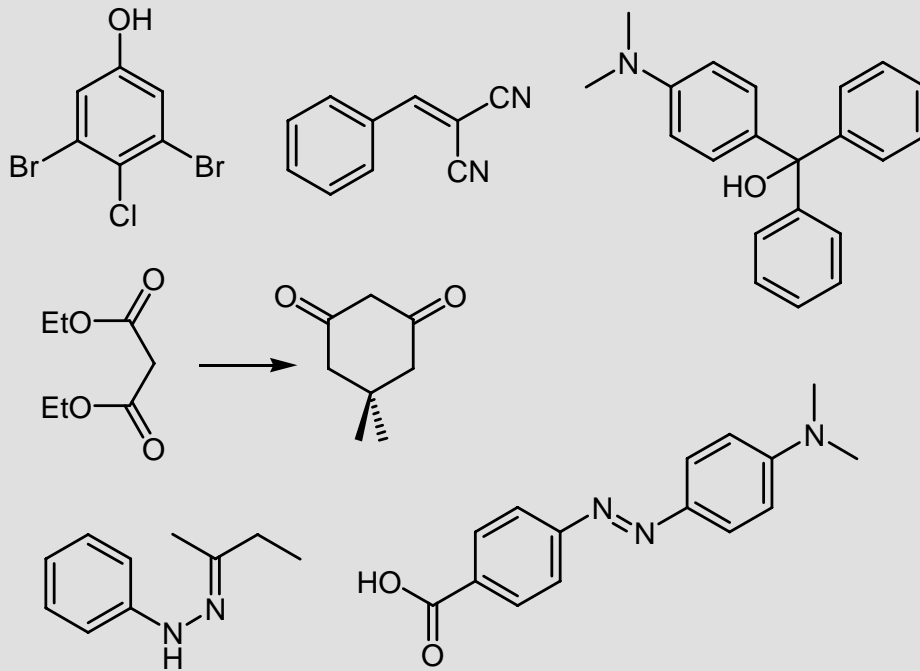


1.6. Trainingsaufgaben 2 - Retrosynthesen

Die folgenden Moleküle sind über manchmal nicht ganz triviale Retrosynthesen zerlegbar. Entwickeln Sie jeweils eine Retrosynthese und formulieren Sie die dazu passenden Synthons und Syntheseäquivalente! Schreiben Sie dann die Synthese inklusive der jeweiligen Mecha-

nismen auf! Mit dem Wissen aus OC1 und OC1a sollten Sie diese Aufgaben lösen können. Die Kombinationsgabe, wie das jeweils geht, werden Sie vermutlich aber noch entwickeln müssen. Da hilft nur Üben...!

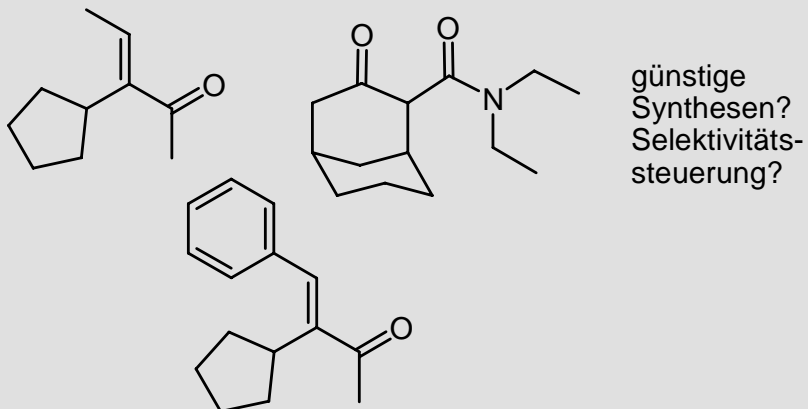
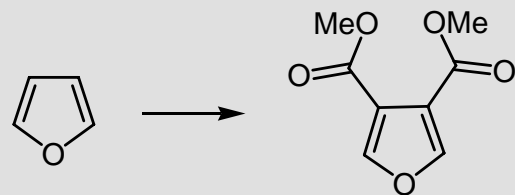
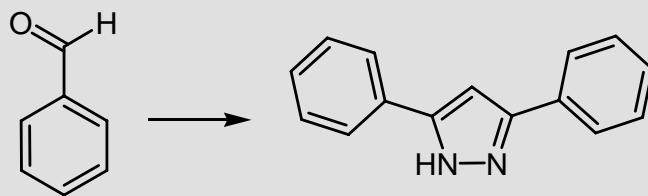
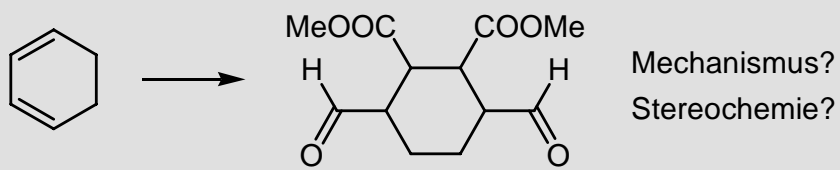
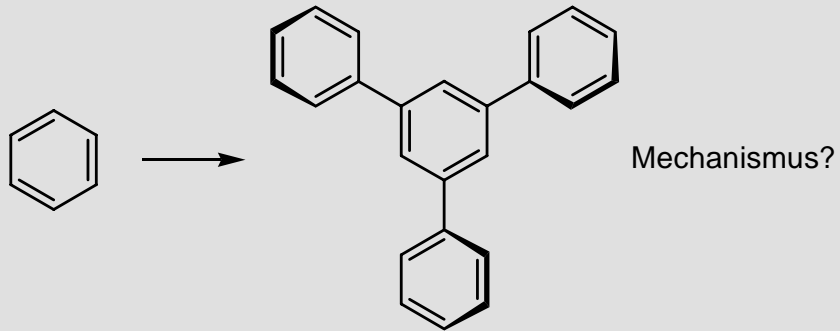
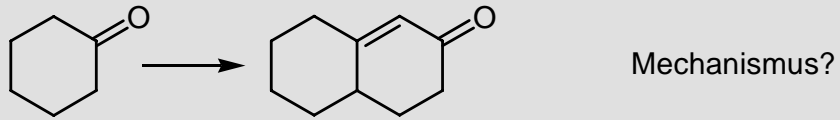
Etwas leichtere Synthesen/Retrosynthesen:



Hinweis: Nicht alle Moleküle bedürfen der C-C-Knüpfung, manchmal ist eher die Reihenfolge wichtig, in der die funktionellen Gruppen eingebaut werden.

Etwas schwierigere Synthesen/Retrosynthesen:

Bei den folgenden etwas schwierigeren Synthesen/Retrosynthesen sind die Edukte mit angegeben, um Ihnen die Wahl der leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen etwas zu erleichtern.

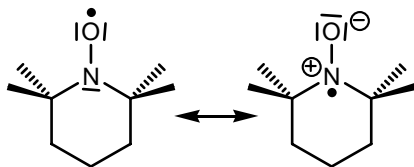


Kapitel 2: Radikalreaktionen

2.1 Grundlagen

Stabile Radikale

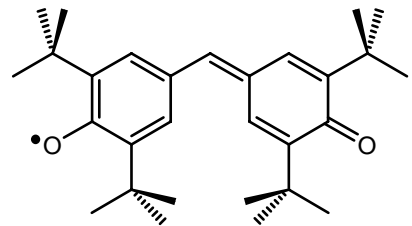
a) Tetramethylpiperidinoxid (TEMPO)



TEMPO ist kommerziell erhältlich und sublimierbar. Die Stabilisierung ist der sterischen Abschirmung der Methylgruppen und der Konjugation des Radikalelektrons mit dem freien Elektronenpaar am benachbarten Stickstoffatom geschuldet (3-Elektronen-2-Zentren-(3e2c)-Bindung). TEMPO wird in der Nitroxid-kontrollierten radikalischen Polymerisation eingesetzt, dient als mildes Oxidationsmittel und wird als Spinsonde verwendet. Bringt man zwei TEMPO-Radikale in Nachbarschaft zueinander kann man mit Hilfe der Elektronenspinresonanz-Spektroskopie (ESR) den Abstand zwischen den beiden Radikalzentren messen.

b) Galvinoxyl

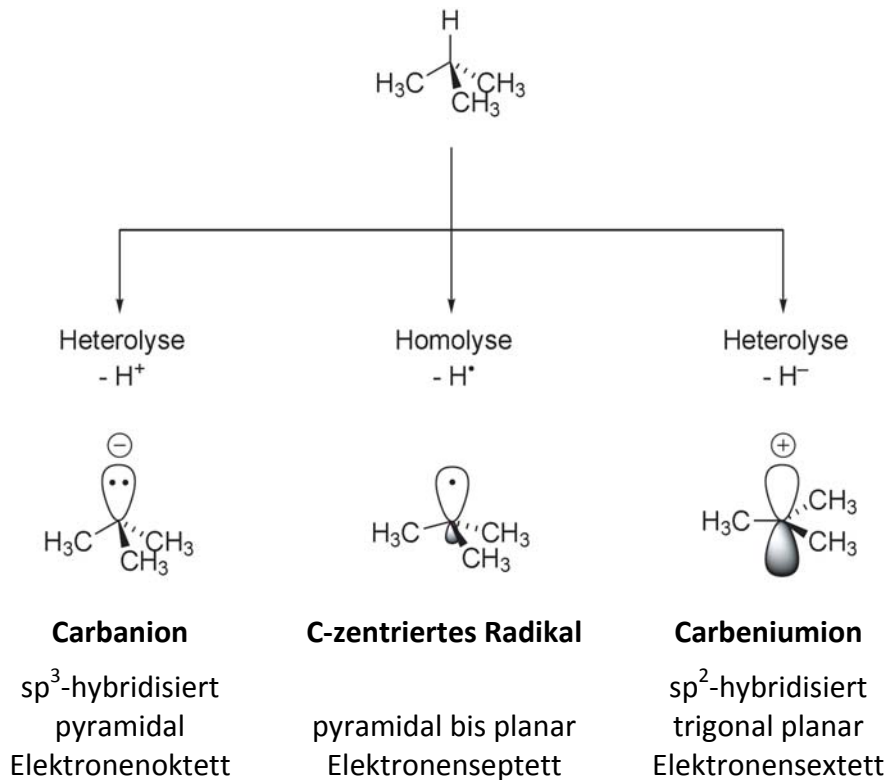
Galvinoxyl wird durch Mesomerie stabilisiert. Die *t*-Butylgruppen blockieren die *ortho*-Positionen, an denen ebenfalls partieller Radikalcharakter vorliegt und schirmen gleichzeitig die beiden Sauerstoffatome sterisch gut ab. Auch Galvinoxyl ist so stabil, dass es von mehreren Firmen kommerziell vertrieben wird.



Übung: Zeichnen Sie alle acht mesomeren Grenzstrukturen von Galvinoxyl!

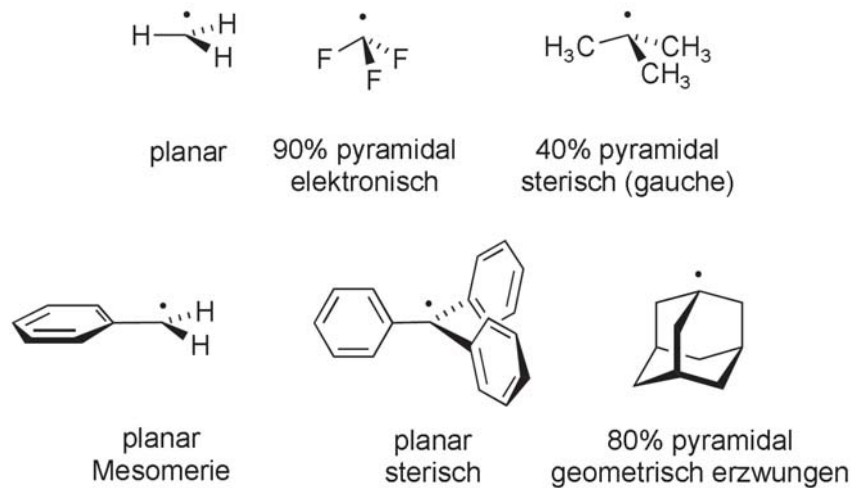
Struktur von Radikalen

Kohlenstoffzentrierte Radikale liegen mit ihren strukturellen Eigenschaften zwischen den durch heterolytischen C-H-Bindungsbruch erzeugten Carbanionen und den entsprechenden Carbeniumionen. Die Struktur ist nicht immer trigonal-planar, sondern kann in Abhängigkeit von den Substituenten erheblich von planar bis fast zu einer pyramidalen Geometrie mit Tetraederwinkeln variieren.



Die Strukturen von Carbanion, Radikal und Carbeniumion lassen sich mit dem VSEPR-Modell (*valence shell electron pair repulsion*) einigermaßen gut voraussagen. Dieses Modell zählt die Bindungselektronenpaare und freie Elektronenpaare an einem Atom und richtet sie so räumlich aus, dass sie sich möglichst günstig im Raum verteilen. Daraus ergibt sich für das Carbanion eine Tetraedergeometrie aus drei Bindungen und einem freien Elektronenpaar. Im Carbeniumion können sich die drei Bindungselektronenpaare günstiger in einer trigonalplanaren Anordnung ausweichen. Das Radikal sollte wegen der gegenüber dem Carbanion verminderten Abstoßung zwischen Radikalelektron und Bindungselektronen nach diesem Modell eine teilweise pyramidalisierte Struktur aufweisen. Dies ist beim einfachsten Radikal, dem Methylradikal jedoch nicht der Fall; es ist trigonal planar.

Dagegen ist das Trifluormethylradikal durch einen elektronischen Effekt sehr deutlich pyramidalisiert. Man kann das vielleicht am besten verstehen, wenn man sich die drei weiteren möglichen mesomeren Grenzformeln der 3-Elektronen-2-Zentren-(3e2c)-Bindungen aufzeichnet, bei denen das C-Atom ein freies Elektronenpaar besitzt und das Radikalzentrum sich an jeweils einem der drei F-Atome befindet. Dadurch wird der Kohlenstoff formal negativ und das F-Atom formal positiv geladen. Das C-Atom bekommt dadurch also einen eher anionischen Charakter und die Geometrie des Radikals ähnelt mehr dem Carbanion.



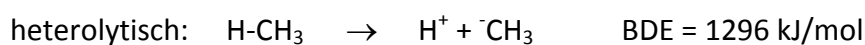
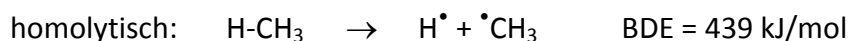
Das Benzylradikal ist wiederum planar, da es mit dem π -System des benachbarten Aromaten konjugiert ist. Das benzyliche Kohlenstoffatom ist daher sp^2 -hybridisiert und stellt ein p-Orbital für die Bildung von gemeinsamen Molekülorbitalen mit den p-Orbitalen der C-Atome im aromatischen Ring zur Verfügung.

Schließlich ist das 1-Adamantyl-Radikal wieder gewinkelt, da der "Korsetteffekt" des Molekülkäfigs keine Planarisierung zulässt.

2.2 Homolytische Bindungsspaltung unpolarer Bindungen

Grundsätzlich gibt es wie oben schon gezeigt, zwei Möglichkeiten, eine chemische Bindung zu brechen. Man spricht von einem heterolytischen Bindungsbruch, wenn beide Bindungselektronen bei einem Fragment verbleiben und die beiden Fragmente gegennamig geladen sind. Ein homolytischer Bindungsbruch führt dagegen zur Bildung von Radikalen. Jedes Fragment erhält eines der beiden Bindungselektronen.

Welcher Bindungsbruch energetisch günstiger ist, hängt von mehreren Parametern ab. Die Polarität der Bindung spielt dabei eine große Rolle. Bei unpolaren Bindungen ist die homolytische Bindungsspaltung in der Regel sehr viel günstiger:



Auch das Medium hat einen wesentlichen Einfluss. Polare, protische Lösemittel sind gut in der Lage, Ladungen zu stabilisieren und bevorzugen daher den heterolytischen Bindungsbruch.

Tabelle 2: Homolytische Bindungsdissoziationsenergien in kJ/mol (BDE, auch oft mit D oder ΔH_{diss} abgekürzt) für Element-Element-, Element-H- und Element-C-Bindungen

Element	E-E-Bindung		E-H-Bindung		E-C-Bindung	
H	H-H	435				
Hal	F-F	159	H-F	568	H ₃ C-F	468
	Cl-Cl	247	H-Cl	426	H ₃ C-Cl	326
	Br-Br	192	H-Br	364	H ₃ C-Br	271
	I-I	150	H-I	297	H ₃ C-I	213
O	HO-OH	213	H-OH	497	H ₃ C-OH	359
	tBuO-OtBu	159				
S	H ₃ CS-SCH ₃	251	H-SH	343	H ₃ C-SH	255
C	H ₃ C-CH ₃	355	H-CH ₃	439		
	tBu-tBu	309	H-CH ₂ CH ₃	418		
			H-tBu	389		

Man kann diese tabellierten Werte ganz einfach nutzen, um eine Voraussage zu machen, welche Radikalreaktionen exotherm sind und welche nicht. Dazu addiert man alle Bindungsenergien, die im Verlauf der Reaktion gebrochen werden und zieht die Bindungsenergien der Bindungen ab, die gebildet werden. Resultiert ein negativer Wert, ist die Reaktion exotherm.



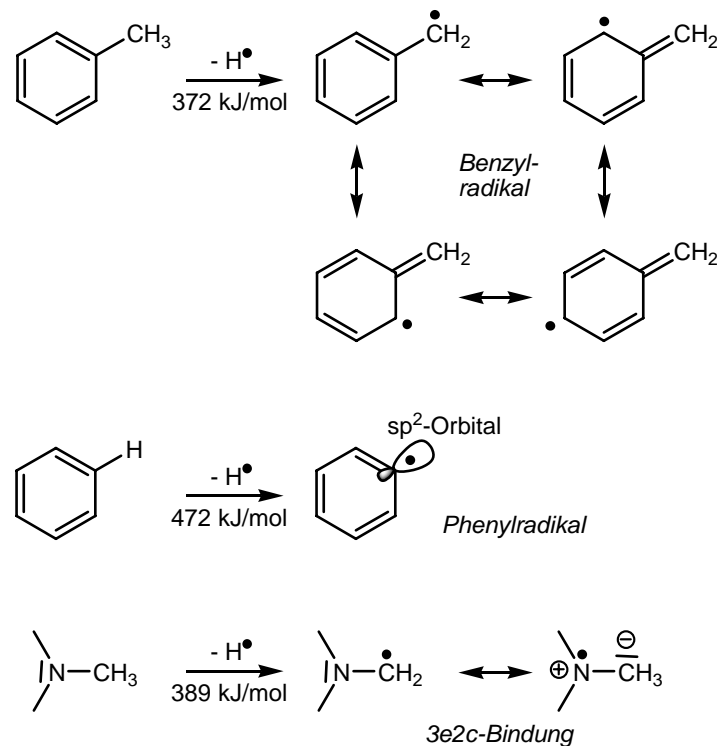
$$\begin{aligned} \Delta H_R &= \text{BDE}(\text{Cl-Cl}) + \text{BDE}(\text{H-CH}_3) - \text{BDE}(\text{H-Cl}) - \text{BDE}(\text{Cl-CH}_3) \\ &= 247 + 439 - 426 - 326 = -66 \text{ kJ/mol} \end{aligned}$$

Die Chlorierung von Methan ist insgesamt also deutlich exotherm und wird freiwillig ablaufen. Man sollte sich der Näherung jedoch bewußt sein, die in dieser Aussage steckt. Eine Reaktion läuft genau genommen dann freiwillig ab, wenn sie exergonisch ist ($G < 0$). Die Abschätzung auf der Basis der in der Tabelle angegebenen Werte vernachlässigt aber die Entropie und kann daher nur eine Abschätzung sein.

Übung: Berechnen Sie die Reaktionsenthalpien für a) die radikalische Bromierung und Iodierung von Methan, b) unter Beachtung der Stoichiometrie die Abstraktion des tertiären Wasserstoffatoms in 2-Methylpropan durch $\cdot\text{OH}$ -Radikale, die Sie aus Wasserstoffperoxid generieren.

2.3 Stabilisierung von Radikalen

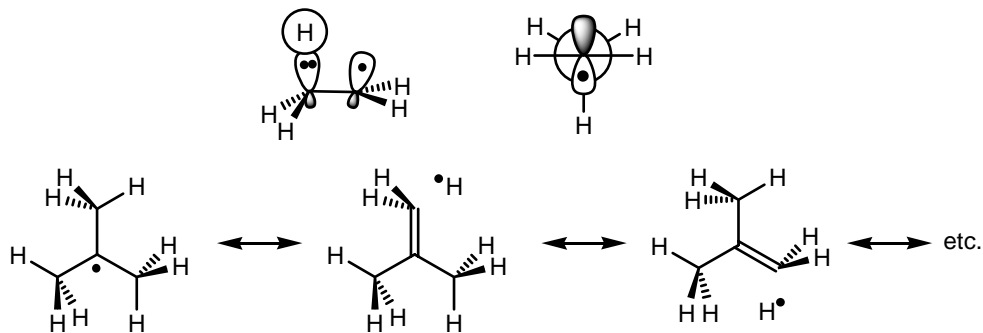
Wenn man die drei folgenden Bindungsenergien einmal mit der von Methan vergleicht (439 kJ/mol), wird deutlich, wie stark die Konjugation eines Radikalzentrums mit einem benachbarten π -System oder freien Elektronenpaar ein Radikal stabilisiert:



Demnach erfährt ein Radikal in Benzylstellung eine Stabilisierung durch Konjugation zum Aromaten von 67 kJ/mol. Selbst, wenn man Ethan als Vergleich heranzieht, um den Substituenten am Radikalzentrum anzunähern, ergibt sich immer noch eine Stabilisierung um 46 kJ/mol. Im scharfen Gegensatz dazu steht das Phenylradikal, bei dem keine Delokalisierung möglich ist, weil das Radikalelektron im σ -Gerüst des Aromaten lokalisiert ist. Die Konjugation mit einem benachbarten freien Elektronenpaar ist energetisch nicht ganz so günstig, liefert aber immer noch eine erhebliche Stabilisierung von 50 kJ/mol im Vergleich zu Methan.

Übung: Das Triphenylmethylradikal ist ein besonders stark durch Konjugation stabilisiertes Radikal. Finden Sie seine genaue Geometrie heraus! Sind alle Phenylringe in einer Ebene? Wenn nicht, was ist der Grund für die auf den ersten Blick vielleicht unerwartete Geometrie? Das Triphenylmethylradikal ist auch als Gomberg-Radikal bekannt und steht in Lösung mit seinem Dimer im Gleichgewicht. Das Dimer ist jedoch nicht Hexaphenylethan. Welche alternative Struktur könnte das Dimer haben?

Vergleichen Sie nun die C-H-Bindungsenergien von Methan, Ethan und 2-Methylpropan in der Tabelle (439, 418, 389 kJ/mol). In diesem Trend zu schwächeren C-H-Bindungen bei höherem Substitutionsgrad drückt sich zugleich der Trend zu stabileren Radikalen aus. Der Grund ist die so genannte Hyperkonjugation des Radikalzentrums mit den Bindungselektronen einer benachbarten C-H- oder C-C-Bindung. Dabei muss das Orbital, in dem sich das Radikalelektron befindet, parallel zu dieser Bindung ausgerichtet sein. Auch die Hyperkonjugation lässt sich durch mesomere Grenzformeln ausdrücken. Bitte beachten Sie, dass die H-Atome in den beiden rechten Strukturen nicht abgespalten sind. Grenzformeln geben jeweils nur ein Extrem wieder. Die Wahrheit liegt dazwischen.



Wir können daher aus diesen beiden (und weiteren analogen) Grenzstrukturen schließen, dass die C-H-Bindung durch benachbarte Substituenten etwas gelockert und verlängert wird. Stattdessen erfahren die C-C-Bindungen durch den partiellen Doppelbindungscharakter eine leichte Verkürzung und Verstärkung.

2.4 Radikalische Halogenierung

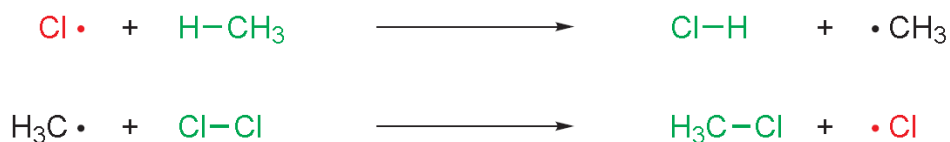
Alkane gehen wegen der ihrer unpolaren C-H-Bindungen bevorzugt homolytische Bindungsspaltungen ein. Die Bruttoreaktion für die radikalische Bromierung von Methan ist:



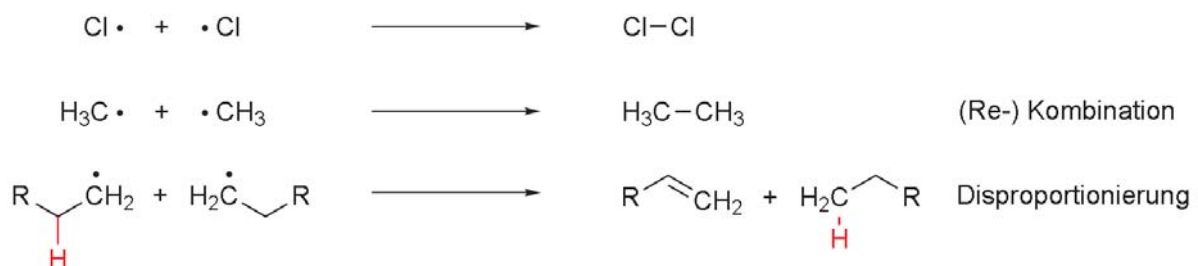
Diese Reaktion verläuft über einen Radikalkettenmechanismus, der mit einer Startreaktion beginnt, bei der zunächst einmal die so genannten kettenträgenden Radikale gebildet werden (hier Chloratome durch thermisch induzierten Bruch der Cl-Cl-Bindung):



Danach setzt die Kettenreaktion ein, die aus zwei Kettenschritten besteht:



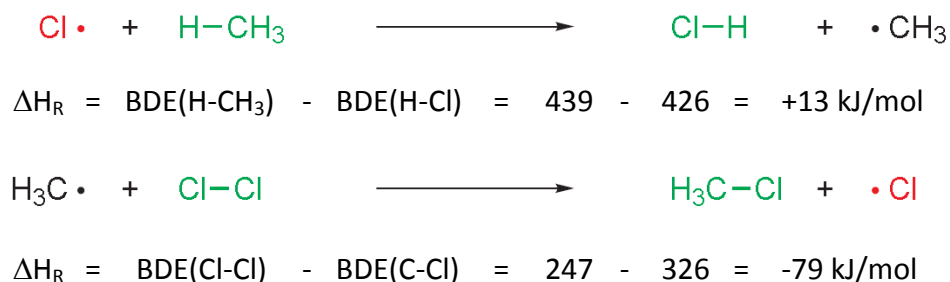
Durch die während der ganzen Reaktion niedrigen Radikalkonzentrationen kann die Kettenreaktion effizient verlaufen. Mitunter gibt es aber Abbruchreaktionen, wenn sich zwei Radikale in einem Drei-Zentren-Stoß treffen. Dabei sind grundsätzlich Radikalrekombinationen oder Disproportionierungen möglich.



Auch bei den Abbruchreaktionen wird etwas Bindungsenergie frei; sie geschehen aber so selten verglichen mit den Kettenschritten, dass sie bei der Energiebilanz nicht ins Gewicht fallen. Wir können uns also auf die beiden Kettenschritte beschränken.

Zur Berechnung der Reaktionsenthalpie für die radikalische Chlorierung von Methan bestimmen Sie aus den homolytischen Bindungsenergien in der Tabelle oben die Beiträge der beiden Kettenschritte. Wie Sie sehen ergibt sich der erste Kettenschritt als leicht endotherm, während der zweite Schritt deutlich exotherm ist. Die Gesamtbilanz ist also wie oben

schon bestimmt um -66 kJ/mol exotherm, so dass die Reaktion sich solange selbst am Leben hält, bis die Edukte aufgebraucht sind.



Wenn man anstatt Chlor Brom verwendet, ergibt sich aus einem deutlich endothermen 1. Kettenschritt (+75 kJ/mol) und einem deutlich exothermen 2. Schritt (-79 kJ/mol) eine insgesamt fast thermoneutrale Reaktion (-4 kJ/mol). Die radikalische Iodierung ist insgesamt endotherm und läuft nicht mehr freiwillig ab.

Wird zur Halogenierung ein Alkan verwendet, das mehrere verschieden hoch substituierte C-Atome enthält, ergeben sich aus den oben diskutierten Radikalstabilitäten unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten für primäre, sekundäre und tertiäre Zentren. Allerdings unterscheiden sich die Selektivitäten für die verschiedenen Halogene, obwohl die intermediär erzeugten Alkylradikale in allen Fällen identisch sind. Über die in der folgenden Tabelle zusammengefassten relativen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_{rel} kann man die Produktverteilungen radikalischer Halogenierungen voraussagen.

Tabelle 3: Relative Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_{rel} für radikalische Halogenierungen an primären, sekundären und tertiären C-Atomen

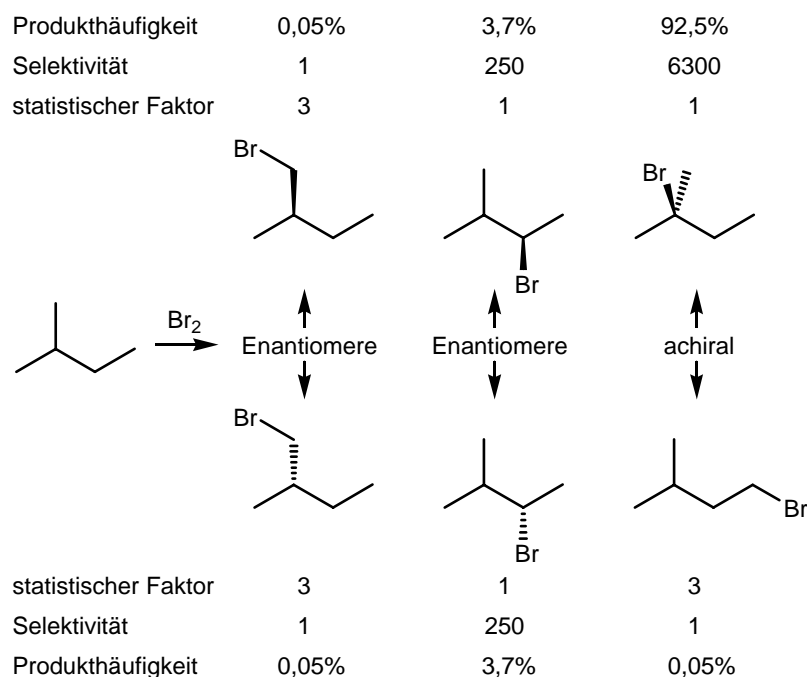
Halogen	primäres Zentrum	sekundäres Zentrum	tertiäres Zentrum
F_2 (25°C)	1	1,2	1,4
Cl_2 (25°C)	1	4	5
Br_2 (98°C)	1	250	6.300

Anmerkung: Mitunter finden Sie andere Zahlenwerte in den Lehrbüchern oder der Literatur, was in der Regel daran liegt, dass die Werte sich auf andere Temperaturen beziehen.

Wenn Sie Produktverteilungen berechnen wollen, gehen Sie in drei Schritten vor: Sie schreiben zunächst alle möglichen Halogenierungsprodukte auf. Beachten Sie, dass Sie möglicherweise chirale Produkte erhalten, bei denen die beiden Enantiomere getrennt betrachtet

werden müssen, weil sie verschieden voneinander sind. Im zweiten Schritt bestimmen Sie für jedes Produkt, wie viele äquivalente Wasserstoffe bei radikalischer Substitution zum identischen Produkt führen würden. Das gibt Ihnen statistische Faktoren (z.B. Methylgruppe: 3 äquivalente Wasserstoffe). Im dritten Schritt multiplizieren Sie die statistischen Faktoren mit den Selektivitäten aus der Tabelle oben und normieren die erhaltenen Werte auf 100%.

Auch wenn im folgenden Beispiel das Edukt nur ein tertiäres Zentrum hat, sind die Selektivitäten der Bromierung so hoch, dass das tertiäre Bromalkan als weit überwiegendes Hauptprodukt entsteht.



Es bleibt noch die Frage, warum die Selektivitäten sich von Halogen zu Halogen so deutlich unterscheiden, obwohl doch die intermediär gebildeten Alkylradikale in allen Reaktionen die gleichen sind.

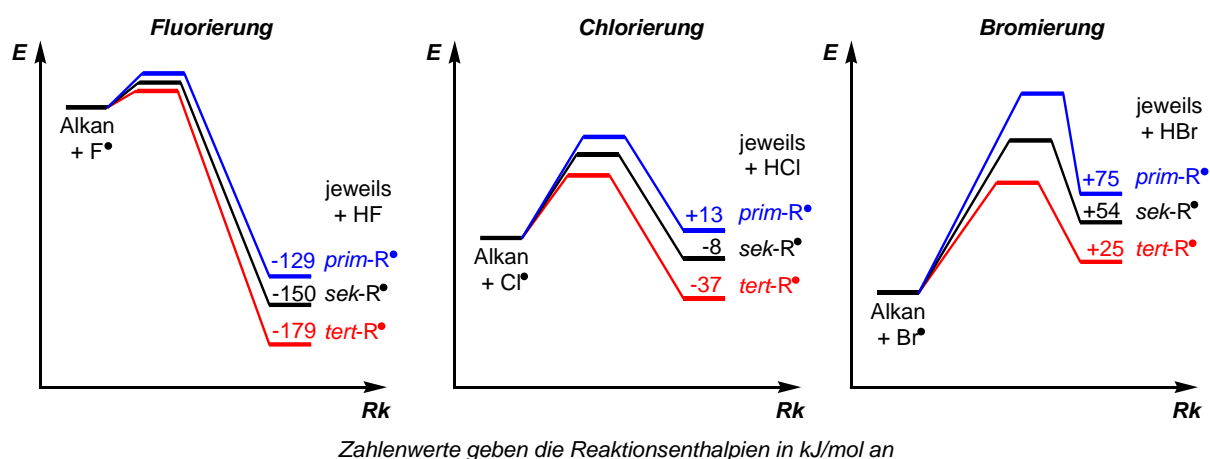
Um das zu verstehen, kann man das Hammond-Polanyi-Postulat heranziehen:

Zwei auf einer Potentialenergiefläche benachbarte Spezies sind sich strukturell ähnlich, wenn sie auch energetisch ähnlich sind und umgekehrt.

Benachbart sind dabei nicht das Edukt und das Produkt, die ja selbst bei einer einstufigen Reaktion noch durch einen Übergangszustand voneinander getrennt sind. Stattdessen sind benachbart Edukt und der nächste ÜZ oder der ÜZ und das direkt folgende Produkt.

Bitte beachten Sie auch, dass das Hammond-Polanyi-Postulat nur für Serien eng verwandter Reaktionen gilt. Sie können also keine S_N2 -Reaktion mit einer Diels-Alder-Reaktion oder einer elektrophilen aromatischen Substitution vergleichen.

Für die jeweils ersten, geschwindigkeitsbestimmenden Kettenschritte der Fluorierung, Chlorierung und Bromierung ergeben sich aus dem Hammond-Polanyi-Postulat die folgenden Potentialenergiekurven. Die angegebenen Reaktionsenthalpien errechnen sich wie oben beschrieben aus den Daten in Tabelle 2.



Da die Fluorierung deutlich exotherm ist, liegen die Übergangszustände energetisch nahe am Edukt. Nach dem Hammond-Polanyi-Postulat sind sie damit auch strukturell dem Edukt ähnlich. Man spricht von eduktähnlichen oder frühen Übergangszuständen. Da sie alle dem Edukt und damit auch einander ähnlich sind, ist die Selektivität der Fluorierung nicht sehr ausgeprägt.

Bei der Chlorierung ist der erste Kettenschritt schon annähernd thermoneutral. Je nach Substitutionsgrad am Radikalzentrum ist die Reaktion leicht endo- oder leicht exotherm. Die Übergangszustände liegen also nach dem Hammond-Polanyi-Postulat etwa in der Mitte der Reaktionskoordinate und unterscheiden sich geometrisch schon deutlicher, was zu einer gewissen Selektivität führt.

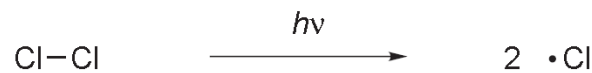
Bei der Bromierung hingegen ist der erste Kettenschritt endotherm. Daher sind nun die Übergangszustände in ihrer Struktur produktähnlicher, denn die Produkte liegen energetisch näher an den Übergangszuständen als die Edukte. Man spricht von produktähnlichen oder späten Übergangszuständen, die sich nun wegen der Produktunterschiede auch deutlich voneinander unterscheiden und damit die Selektivität der Bromierung erklären.

2.5 Möglichkeiten zur Initiation einer Radikalkettenreaktion

Um eine Radikalkettenreaktion zu starten gibt es mehrere Möglichkeiten:

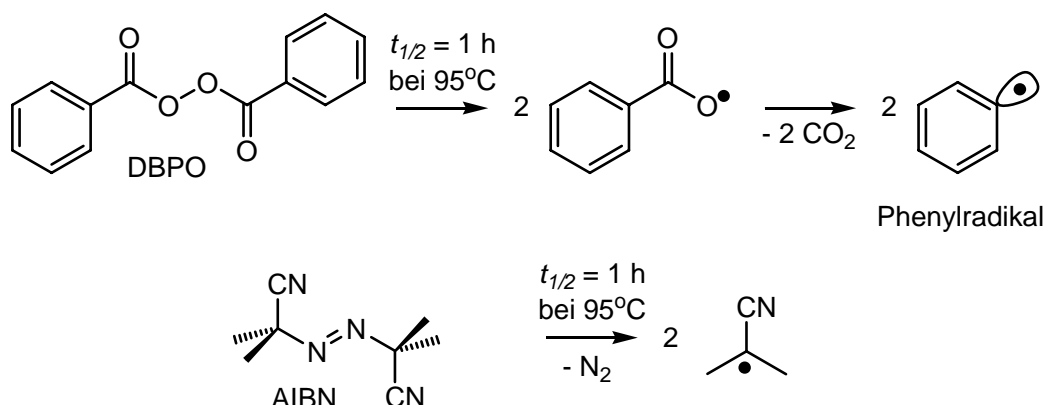
Licht

Bei der Halogenierung haben Sie schon die Radikalketten mit Licht induziert. Wenn Licht der richtigen Wellenlänge (in der Regel im UV-Bereich) eingestrahlt wird, können vor allem schwache Heteroatom-Heteroatom-Bindungen homolytisch gespalten werden.



Initiatoren

Eine zweite Möglichkeit ist, einen Initiator zu verwenden. Zwei sehr weit verbreitete Initiatoren sind Dibenzoylperoxid (DBPO) und Azobisisobutyronitril (AIBN), die beide beim leichten Erwärmen gemäß folgenden Reaktionsschemata zerfallen. Die hierbei generierten Radikale reagieren mit einem der Edukte in der Reduktion durch Erzeugung des kettenträgenden Radikals. Führt man also eine Bromierung mit Br_2 und DBPO durch, abstrahiert das Phenylradikal ein Bromatom aus dem Brommolekül und erzeugt so ein freies Bromradikal, das für die Radikalkettenreaktion zur Verfügung steht. Das Radikalelektron befindet sich beim Phenylradikal nicht im π -System, sondern im σ -Gerüst und ist daher nicht mesomeriestabilisiert und sehr reaktiv. In beiden Fällen liefert die Abspaltung thermodynamisch sehr stabiler Moleküle (CO_2 bzw. N_2) Triebkraft für die Reaktionen.



Ein Vorteil einer solchen Startreaktion ist, dass die Kinetik des Initiatorzerfalls bekannt ist und so verlässlich die Anzahl von Kettenstarts kontrolliert werden kann.

2.6 Bodenstein-Prinzip der Quasistationarität

Die gezeigten Kettenreaktionen lassen die Frage offen, warum eigentlich nicht in jedem Fall die Reaktion zweier Radikale miteinander stattfindet. Der Grund ist die Kinetik: Es reicht eine sehr geringe Anzahl aktiver Radikale zur Umsetzung nach einem Kettenmechanismus, da das kettentragende Radikal laufend regeneriert wird. Die Reaktion zu den Produkten ist eine *Reaktion 1. Ordnung* in Bezug auf das Radikal (also proportional zu $[R^*]$), die Abbruchreaktionen aber sind Reaktionen 2. Ordnung (also proportional zu $[R^*]^2$). Bei geringen Radikalkonzentrationen sind sie daher sehr viel unwahrscheinlicher, d. h. kinetisch benachteiligt.

Man versucht, Radikalreaktionen unter quasi-stationären Bedingungen durchzuführen. Das bedeutet, dass sich bei gegebener Temperatur die Startreaktion und die Abbruchreaktionen die Waage halten sollten und somit die Konzentration der Kettenträger-Radikale konstant und gering bleibt. So stirbt die Reaktion weder ab, noch "geht sie durch". Die Quasistationarität ist weder eine willkürliche Annahme noch eine notwendige Folge des Reaktionsmechanismus ist, sondern eine Konsequenz der gewählten Reaktionsbedingungen. Hieraus ergibt sich das Bodenstein-Prinzip der Quasistationarität:

Radikalkettenreaktionen werden unter quasi-stationären Bedingungen durchgeführt, so dass sich Startreaktion und Abbruchreaktionen die Waage halten und gleich schnell ablaufen. Die Konzentration der kettentragenden Radikale bleibt im Reaktionsverlauf dadurch konstant und gering.

2.7 Synthetisch wichtige Radikalreaktionen:

Allgemein ist die geringe Selektivität der meisten Radikalreaktionen ein Grund dafür, dass sie relativ wenige Anwendungen gefunden haben. Es gibt dennoch einige wichtige Reaktionen, die sich grob unterteilen lassen in

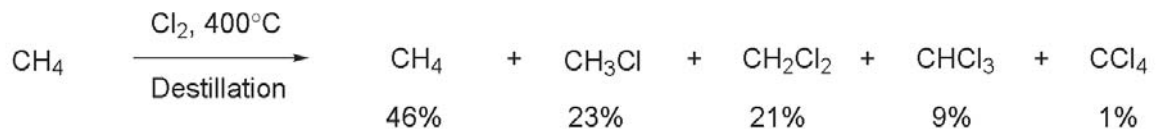
- *Funktionalisierungen*: Substitution von H durch X
- *Umfunktionalisierungen*: Substitution von Y durch X
- *Defunktionalisierungen*: Substitution von Y durch H.

X und Y sind dabei verschiedene funktionelle Gruppen. Im folgenden werden einige wichtige Radikalreaktionen dieser Einteilung folgend besprochen.

2.7.1 Funktionalisierungen

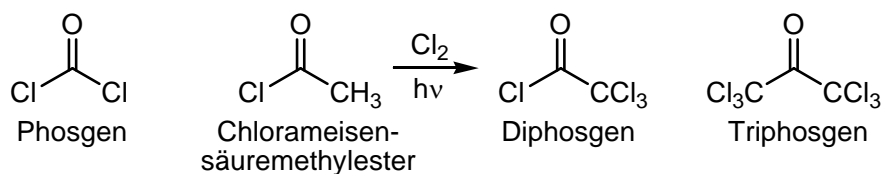
Halogenierungen: Chlorierung von Methan

Obwohl die Chlorierung von Alkanen in der Laborpraxis keine große Rolle spielt, wird sie im großtechnischen Maßstab zur Herstellung von CH_3Cl (Alkylierungsmittel), CH_2Cl_2 (Lösemittel), CHCl_3 (Lösemittel) und CCl_4 (Lösemittel) durchgeführt. Nicht umgesetztes Methan wird in die Reaktion zurückgeführt.



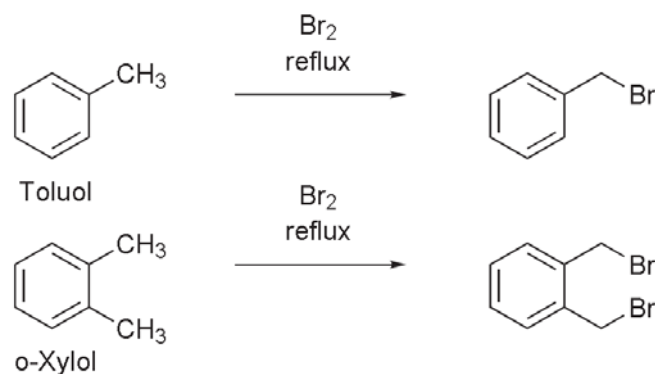
Halogenierungen: Synthese von Di- und Triphosgen

Wegen der hohen Giftigkeit wird Phosgen im Laboralltag gern vermieden. Als Analoga kommen Di- und Triphosgen in Frage, die über radikalische Halogenierung hergestellt werden können.



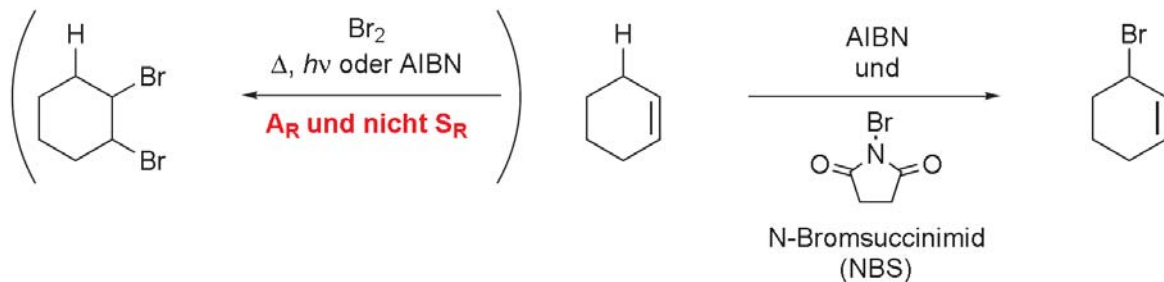
Halogenierungen: Radikalische Halogenierung in Benzylstellung

Wegen der Stabilisierung der intermediär gebildeten Benzylradikale durch Konjugation mit dem p-System des Aromaten sind diese Reaktionen selektiv für die Benzylstellung. Der zweite Halogenierungsschritt ist langsamer als der erste, so dass die Monobromierungsprodukte die Hauptprodukte sind.

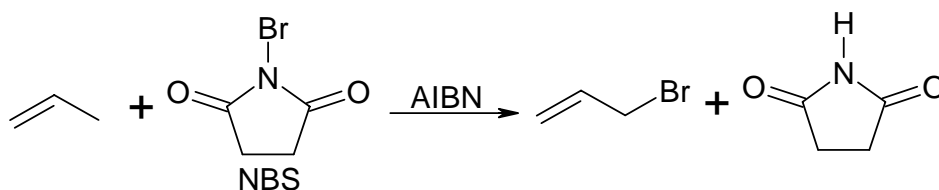


Halogenierung: Wohl-Ziegler-Bromierung (NBS-Bromierung) in Allylstellung

Bei der normalen radikalischen Bromierung von Allylsystemen wird im Unterschied zur Halogenierung in Benzylstellung die Doppelbindung angegriffen und es erfolgt eine Br_2 -Addition. Die Gründe sind zum einen die bessere Konjugation des Radikalzentrums durch den Aromaten und zum anderen die hohe aromatische Resonanzenergie, die eine Bromaddition an den Aromaten verhindert.

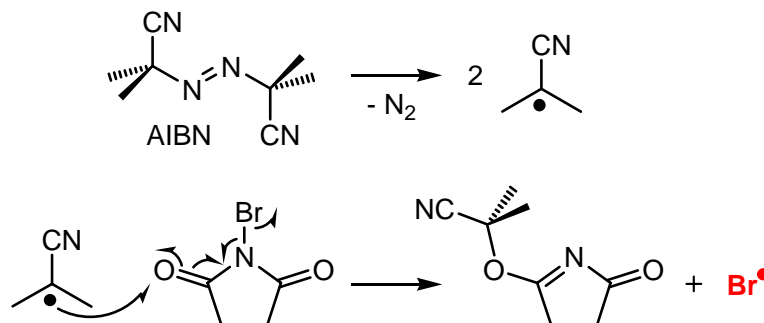


Bei der Wohl-Ziegler-Bromierung wird das Bromatom mit einem Trick in die Allylstellung gebracht. Das Reagenz ist N-Brom-Succinimid (NBS) mit seiner recht schwachen N-Br-Bindung, der Initiator in der Regel AIBN.



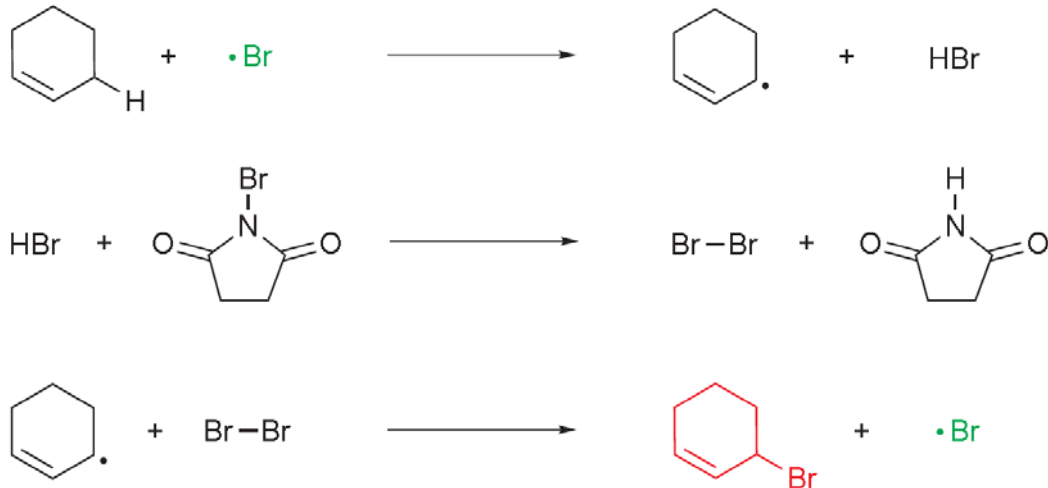
Mechanismus:

1. Schritt: Der oben beschriebene Zerfall des AIBN wird gefolgt von der Bildung des ketten-tragenden Radikals in der Startreaktion.



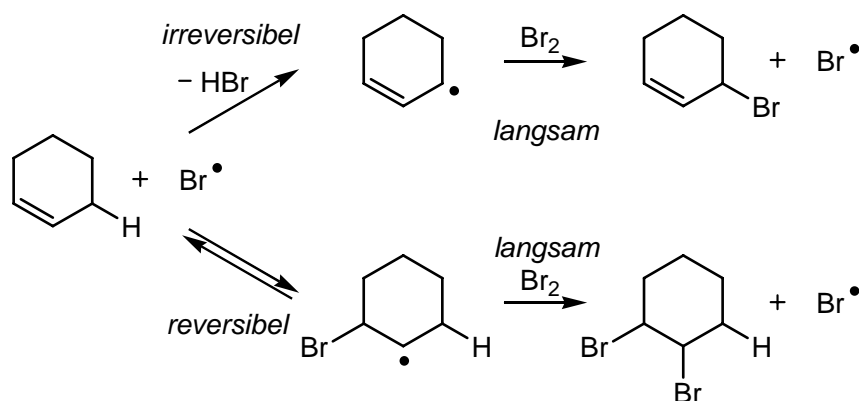
Bitte beachten Sie die „halben“ Pfeile zur Kennzeichnung der Wanderung von nur einem Elektron der Bindung. Die Bindung wird gedanklich in 2 Radikale zerlegt. Eine vollständige Pfeilspitze deutet hingegen immer die Wanderung eines Elektronenpaares an.

2. Schritt: Die Kettenreaktion verläuft mit einem schnellen ionischen Zwischenschritt, in dem im ersten Kettenschritt gebildetes HBr mit weiterem NBS zu einem Brommolekül und NHS abreagieren. Im letzten Kettenschritt bildet sich das kettenträgende Br-Radikal wieder zurück.



3. Schritt: Am Ende der Kette kommt es zu Abbruchreaktionen (Radikalrekombinationen und Disproportionierungen).

Es kommt nicht zu einer Addition von Brom an die Doppelbindung, weil der Reaktionsfortschritt zugleich die Konzentration von HBr und damit die verfügbare Menge an Brom kontrolliert. Beide Konzentrationen sind wie die Konzentration der kettenträgenden Radikale sehr gering. Damit ergibt sich folgende Situation:



Der Angriff des Bromradikals an die Doppelbindung ist ein reversibler Gleichgewichtsprozess. Das intermediär gebildete Radikal kann wegen der geringen Br_2 -Konzentrationen nur langsam abreagieren, so dass die Rückbildung der Edukte und die irreversible Reaktion zum Allylradikal ablaufen kann.

Aus dem Mechanismus ergibt sich bei entsprechend substituierten Edukten die Bildung einer Reihe von Isomeren. Dabei müssen Sie nicht nur Konstitutionsisomere berücksichtigen, sondern auch Stereoisomere.

Übung: Formulieren Sie ausführlich, d.h. mit allen mesomeren Grenzstrukturen und Intermediaten, den Mechanismus der Wohl-Ziegler-Bromierung von (R)-3-Methyl-Cyclohexan! An welchen vier Kohlenstoffatomen kann demnach die Bromierung erfolgen? Das Edukt war enantiomerenrein. Wie viele isomere Produkte erhalten Sie in diesem Fall, wie viele wären es, wenn Sie das Edukt racemisch eingesetzt hätten? Geben Sie jeweils die stereochemischen Beziehungen (Enantio-/Diastereomere) an!

Sulfochlorierung

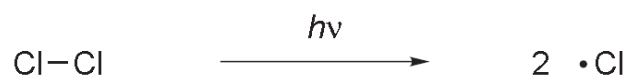
Die Chlorierung von Kohlenwasserstoffen in Anwesenheit von Schwefeldioxid führt selektiv zum Sulfonylchlorid. Anwendungen sind die Synthesen von Mesylchlorid (MsCl; Methylsulfonylchlorid) oder langkettigen Sulfonylchloriden. Diese Säurechloride der Sulfonsäuren werden in der Synthese eingesetzt, um beispielsweise Alkohole in gute Abgangsgruppen zu überführen. Nach der Hydrolyse der Sulfonylchloride zu den entsprechenden Sulfonsäuren dienen die langkettigen Sulfonate als anionische Tenside und haben daher großtechnische Bedeutung.

Nettogleichung:

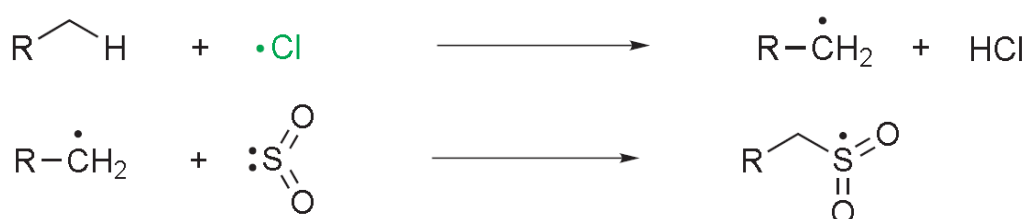


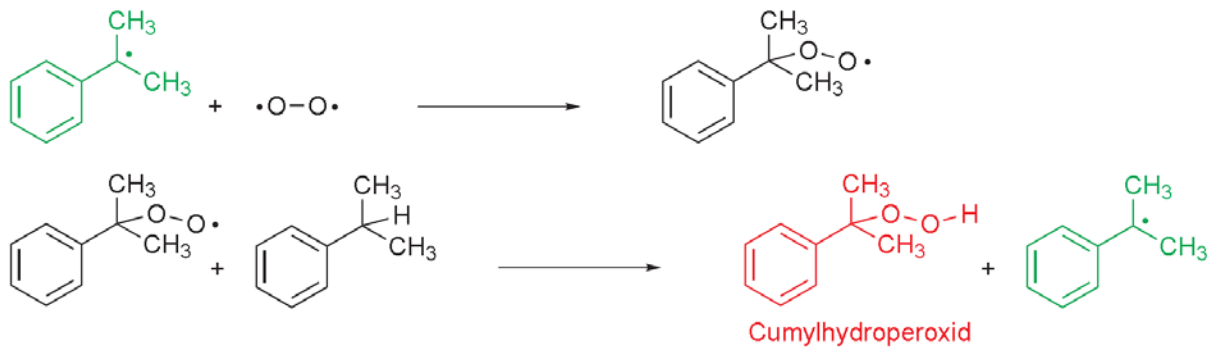
Mechanismus:

1. Startreaktion



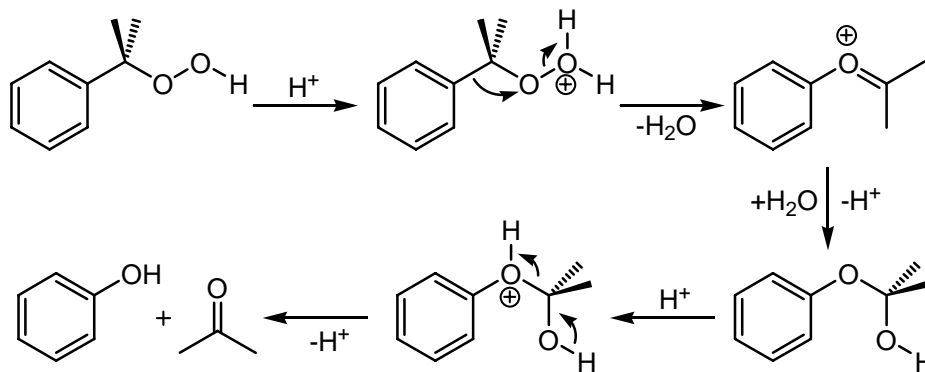
2. Kettenfortpflanzung





3. Abbruchreaktionen: Rekombinationen, Disproportionierungen

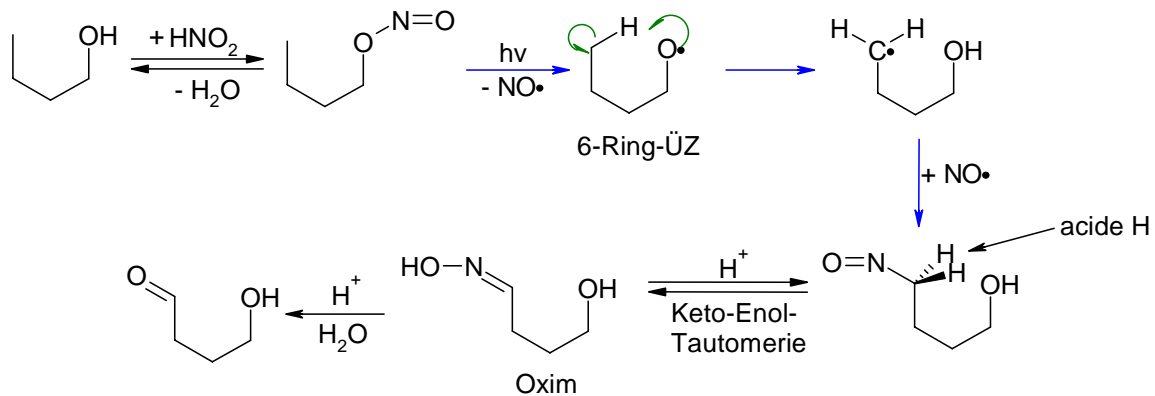
4. Folgereaktion im stark sauren Medium: Sextett-Umlagerung unter Wanderung des Phenylrings.



Übung: Wiederholen Sie aus der OCI-Vorlesung die Autoxidation von Tetrahydrofuran und vergleichen Sie sie mit dem radikalischen Schritt des Cumol-Verfahrens! Diskutieren Sie die Gefahren, die daher von Ethern ausgehen, die lange an Luft gelagert werden und geben Sie Maßnahmen an, mit denen Sie einen gefahrlosen Umgang mit Ethern gewährleisten!

Barton-Reaktion: Photolyse eines Alkylnitrids

Die Barton-Reaktion gehört zu den sogenannten "fern gesteuerten Funktionalisierungen". Eine nicht durch eine funktionelle Gruppe kann in einer radikalischen Reaktion sehr selektiv funktionalisiert werden, weil eine weiter entfernte funktionelle Gruppe eine Steuerungsfunktion hat. In einem vorbereitenden Schritt wird bei der Barton-Reaktion zunächst durch Reaktion salpetriger Säure mit einem Alkohol - der steuernden Gruppe - ein Alkylnitrit gebildet.



Bei Bestrahlung des Alkylnitrits mit Licht geeigneter Wellenlänge wird die schwache N-O-Bindung homolytisch gespalten. Während das relativ stabile NO-Radikal im Lösungsmittelkäfing verbleibt, abstrahiert das O-zentrierte Radikal über einen sechsgliedrigen Übergangszustand ein Wasserstoffatom aus der δ -Stellung. Triebkraft ist hier die O-H-Bindung, die stärker ist als die C-H-Bindung. Im Schema oben sind die radikalischen Schritte durch blaue Pfeile markiert. Die Barton-Reaktion ist keine Radikalkettenreaktion.

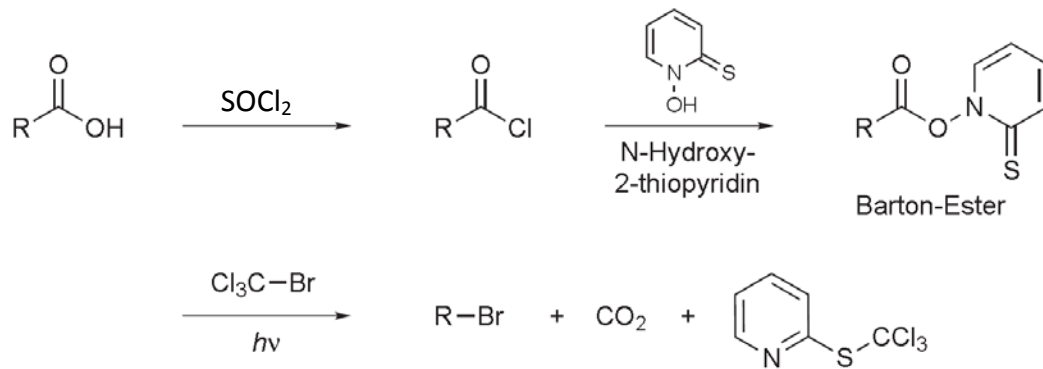
Nach der Rekombination des C-zentrierten Radikals mit dem NO-Radikal und der sich anschließenden Keto-Enol-Tautomerie erhält man ein Oxim, das man zum Aldehyd hydrolysieren kann. Auf diese Weise gelingt also die δ -Funktionalisierung mit Hilfe der steuernden Alkoholfunktion.

Übung: Schlagen Sie folgende Namensreaktionen nach und vergleichen Sie sie mit der Barton-Reaktion: Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion, Norrish-Typ-II-Reaktion und McLafferty-Umlagerung.

2.7.2 Umfunktionalisierungen

Barton-Decarboxylierung

Ziel der Barton-Decarboxylierung ist es, durch Decarboxylierung eine Carbonsäure um ein Kohlenstoffatom abzubauen und anstelle der Carboxylgruppe einen Bromsubstituenten einzuführen, der in weiteren Reaktionen in andere funktionelle Gruppen umgewandelt werden kann. Die Reaktion beginnt mit der Umsetzung der Carbonsäure zum Barton-Ester. Dazu ist eine Aktivierung der Carbonsäure zum Säurechlorid erforderlich, dass dann mit N-Hydroxy-2-thiopyridin umgesetzt wird.



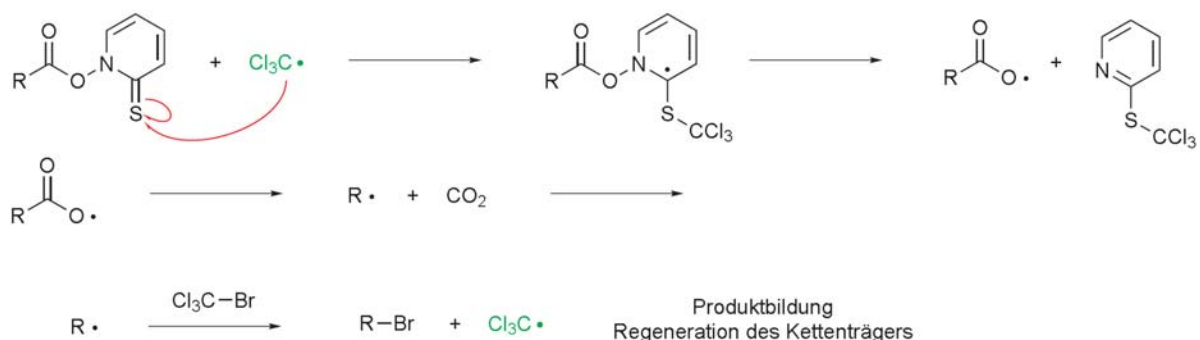
Man kann die Aktivierung der Carbonsäure auch mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid oder Aktivestern erreichen. Die Thiogruppe des Barton-Esters lässt sich leicht durch Radikale angreifen. In der Barton-Decarboxylierung wird als kettenträgendes Radikal das Trichlormethylradikal $\text{Cl}_3\text{C}^\bullet$ verwendet.

Mechanismus:

1. Startreaktion: die C-Cl-Bindung ist stärker als die C-Br-Bindung, so dass die Photolyse von Trichlorbrommethan zur Bildung von $\text{Cl}_3\text{C}^\bullet$ und $^\bullet\text{Br}$ führt:



2. Kettenfortpflanzung: Wird die Thiocarbonylgruppe des Barton-Esters durch das Trichlormethylradikal angegriffen, entsteht ein mesomeriestabilisiertes Radikal im Pyridinring. Beide zum Stickstoffatom α -ständigen C-Atome tragen radikalischen Charakter und es kommt zu einer α -Spaltung der labilen N-O-Bindung (vergleichbar, aber etwas stärker als die O-O-Bindung in Peroxiden).

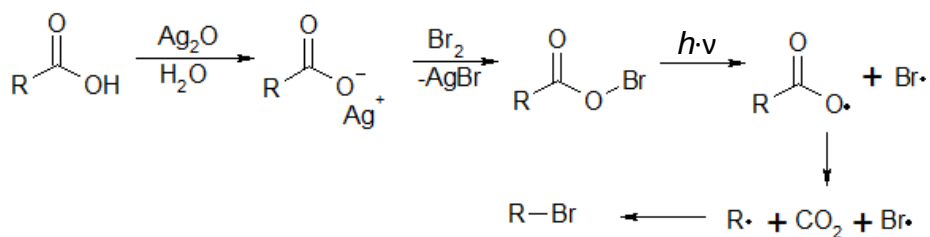


3. Abbruchreaktionen: Rekombinationen, Disproportionierungen (z.B. wenn R^\bullet ein Alkylradikal ist, das in α -Stellung zum Radikalzentrum H-substituiert ist).

Die Erzeugung des Carboxylradikals führt zu einer raschen Decarboxylierung und damit zur Verkürzung der Kette um ein C-Atom.

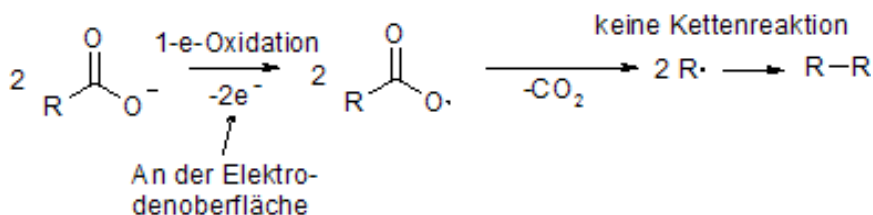
Hunsdiecker-Carbonsäureabbau

Ein zur Barton-Decarboxylierung analoges Ergebnis bewirkt der Hunsdiecker-Carbonsäureabbau. Silbersalze von Carbonsäuren gehen unter Einwirkung von Brom und Licht geeigneter Wellenlänge eine funktionalisierende Decarboxylierung zu Bromalkanen ein. Problematisch ist, dass die Silbersalze vor der Reaktion isoliert werden müssen und dass die Verwendung von elementarem Brom mit vielen funktionellen Gruppen inkompatibel ist. Daher ist in vielen Fällen die mildere Barton-Decarboxylierung vorzuziehen. Auch bei der Hunsdiecker-Reaktion ist eine schwache Heteroatom-Heteroatom-Bindung beteiligt. Nach der Erzeugung des Carboxylradikals erfolgt auch in dieser Reaktion eine Decarboxylierung; die Alkylkette wird wieder um ein C-Atom verkürzt. Der Hunsdiecker-Carbonsäureabbau ist keine Radikalkettenreaktion.



Kolbe-Elektrolyse

Die Decarboxylierung von Carboxylaten ist auch elektrochemisch durch Elektrolyse möglich. Es findet eine Dimerisierung statt, die ebenfalls nicht nach einem Radikalkettenmechanismus verläuft.

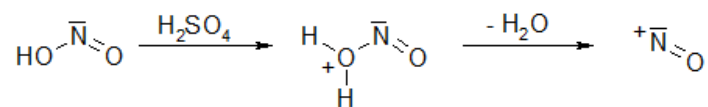


Da die Reaktion an der Elektrodenoberfläche abläuft, erfolgt eine effiziente Rekombination zweier Alkylradikale.

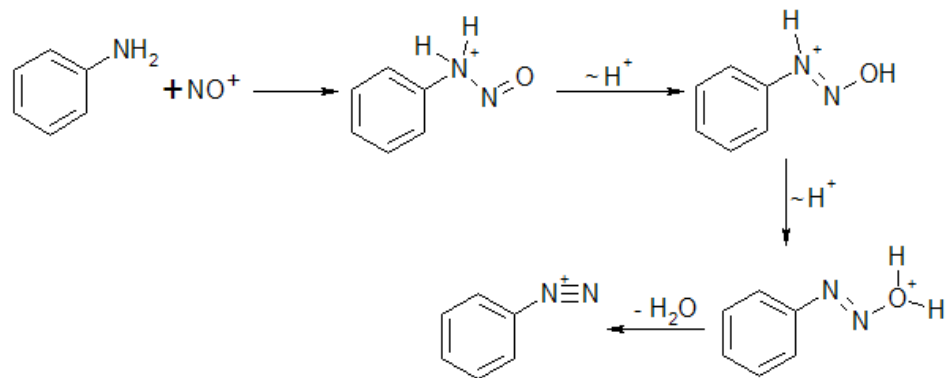
Sandmeyer-Reaktion

Bei der Sandmeyer-Reaktion wird ein Diazoniumion mittels Cu-Katalyse in ein Phenylradikal überführt, das dann mit dem Radikal des Gegenions weiterreagiert. Zunächst muss das Diazoniumion hergestellt werden. Dazu wird ein Anilinderivat durch Reaktion mit NO^+ diazotiert.

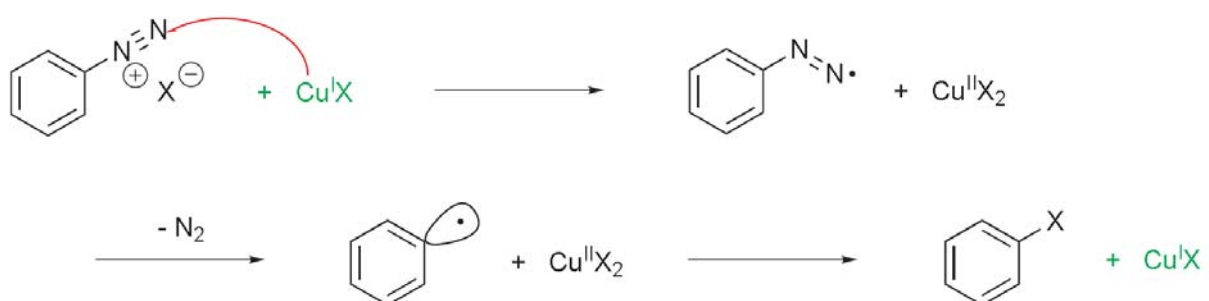
Das NO^+ kann sehr einfach aus NaNO_2 und HCl erhalten werden:



Bildung des Diazonium-Salzes:



Cu(I) -Salze sind typische SET-Katalysator (SET = "single electron transfer"). Das Kupfersalz kann deswegen formal als Kettenträger einer Radikalkettenreaktion gesehen werden, auch wenn kein freies Radikal vorliegt. Eine Startreaktion ist nicht notwendig. Damit ergibt sich als Mechanismus für die Sandmeyer-Reaktion:



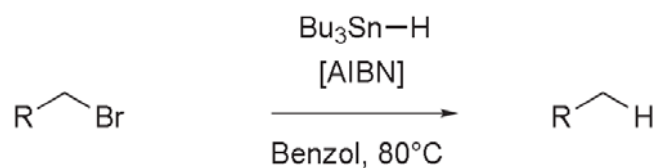
Das zurückgewonnene Cu(I) -Salz steht dann wieder für den nächsten Katalysezyklus bereit. Mit der Sandmeyer-Reaktion können auch andere Substituenten als Br und Cl eingeführt werden.

2.7.3 Defunktionalisierungen

Dehalogenierung mit Tributylzinnhydrid (Bu₃Sn-H):

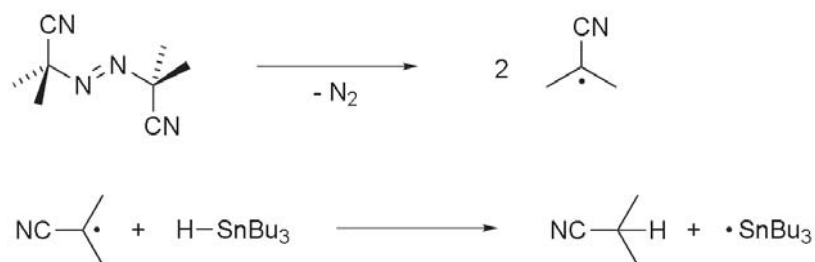
Zinnhydride eignen sich für radikalische Wasserstoffübertragungen durch ihre nahezu unpolare, nicht sehr starke Sn-H-Bindung (Elektronegativitäten: Sn = 1,8, H = 2,1). Die Sn-Hal-Bindung ist hingegen stärker, so dass radikalische Dehalogenierungen mit Zinnhydriden möglich sind. Es können vor allem Br-, und I-Substituenten leicht chemoselektiv entfernt werden. Die Entfernung von Chlor bedarf drastischerer Reaktionsbedingungen

Bruttoreaktion:



Der Mechanismus ist wieder eine Radikalkettenreaktion:

1. Initiatorzerfall und Startreaktion: Das Tributylstannylnradikal ist kettenträgend.



2. Kette:



3. Abbruch: Radikalrekombination; Disproportionierungen

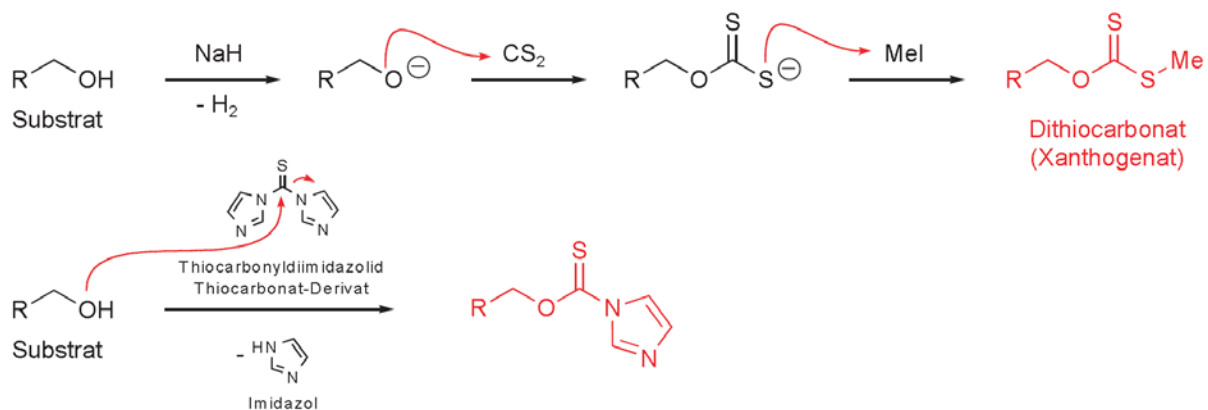
Wegen der hohen Toxizität von Zinnhydriden wird vermehrt auf Silane wie Phenylsilan (PhSiH₃) zurückgegriffen, die aber weniger reaktiv sind. Da die resultierenden Zinnverbindungen nicht vollständig aus den Produkten zu entfernen sind, wird diese Reaktion nicht in der Pharmaindustrie eingesetzt.

Es existieren eine Reihe von Varianten der Zinnhydridmethode, die im folgenden besprochen werden.

Übung: Welche anderen, auch nicht-radikalischen Reaktionen kennen Sie, mit denen Sie Halogene aus aliphatischen Halogenalkanen entfernen können? Diskutieren Sie die Vor- und Nachteile der jeweiligen Reaktionen und grenzen Sie die jeweiligen Einsatzmöglichkeiten hinsichtlich der Anwesenheit anderer funktioneller Gruppen im Molekül ein! Wie drastisch sind die Reaktionsbedingungen, die Sie für die jeweilige Reaktion benötigen? Welche funktionellen Gruppen würden im Laufe der Reaktion angegriffen?

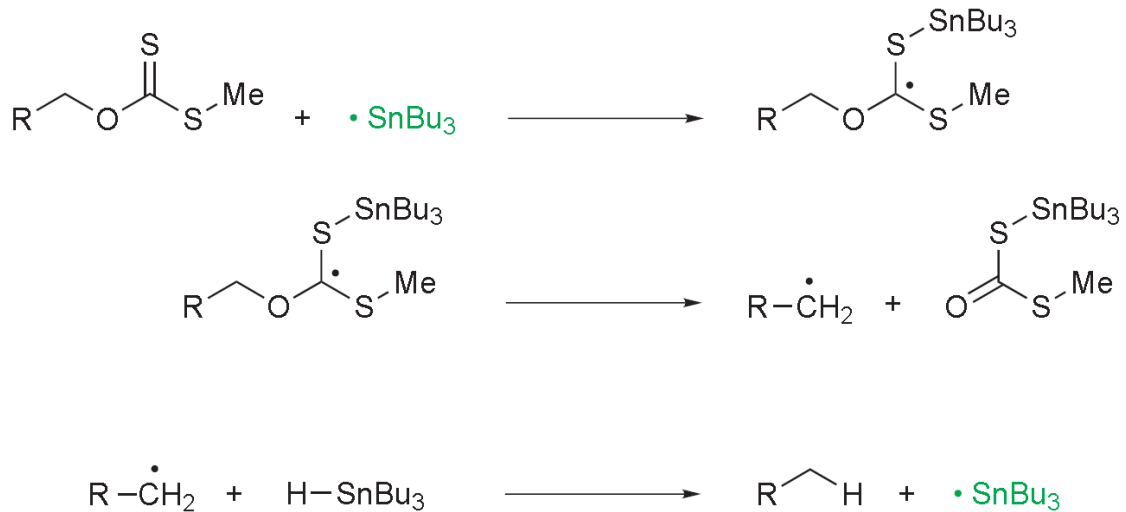
Barton-McCombie-Reaktion

Die Barton-McCombie-Reaktion zielt auf die Entfernung von aliphatischen OH-Gruppen ab und macht sich wiederum die Tatsache zu nutze, dass Schwefelatome leicht radikalisch angreifbar sind. Zur Vorbereitung wird der Alkohol daher ins entsprechende Dihiocarbonat (Xanthogenat) überführt. Dabei können verschiedene Reagenzien zum Einsatz kommen. Gezeigt sind hier der nukleophile Angriff des Alkoholats auf Kohlenstoffdisulfid und die Umsetzung des Alkohols mit Thiocarbonyldiimidazolid.



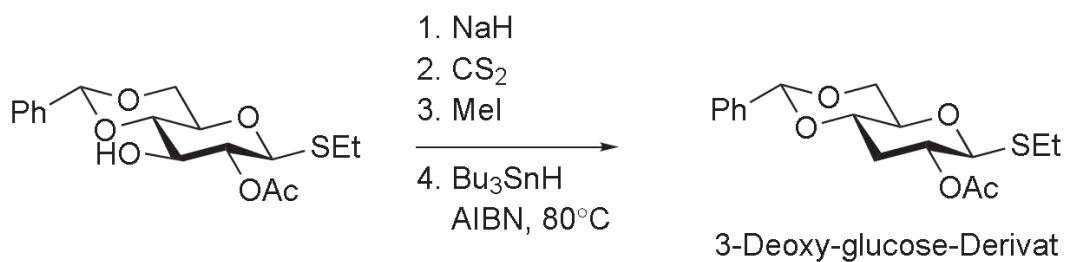
Danach folgt eine radikalische Kettenreaktion mit Tributylzinnhydrid, die nach folgendem Mechanismus abläuft:

1. Initiatorzerfall und Startreaktion erfolgen wie oben gezeigt.
2. Kettenfortpflanzung: Der mittlere Schritt entspricht einer α -Spaltung, d.h. einem Bindungsbruch am direkt neben dem Radikalzentrum befindlichen Atom. Durch den Bruch der C-O-Bindung hier entsteht eine Carbonylgruppe. Da die C-O- π -Bindung stärker als die C-O- σ -Bindung ist, liegt hierin die Triebkraft der Reaktion.



Übung: Vergleichen Sie die Barton-McCombie-Reaktion mit der Barton-Decarboxylierung! Wenden Sie das Vinylogieprinzip an und benennen Sie Gemeinsamkeiten beider Reaktionen!

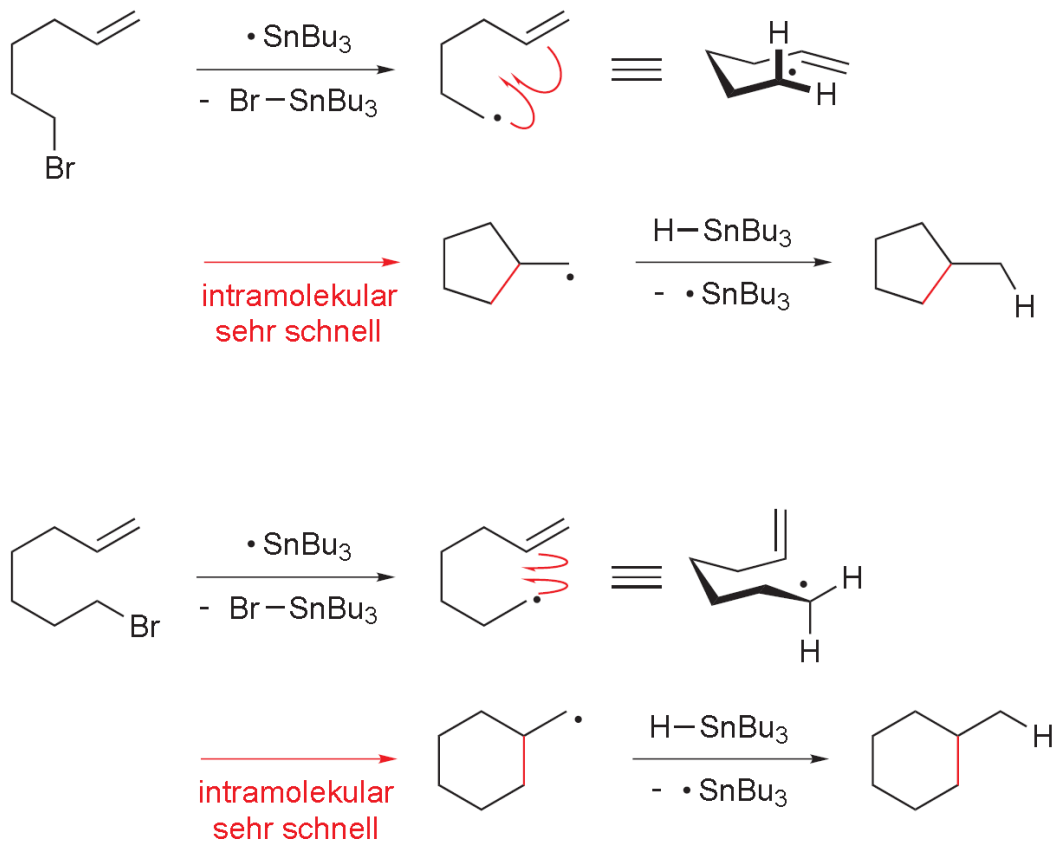
Die Barton-McCombie-Reaktion verläuft unter milden Bedingungen und kann daher auch zur Defunktionalisierung von recht empfindlichen Naturstoffen, wie beispielsweise der Defunktionalisierung von Zuckern eingesetzt werden:



Übung: Das gezeigte Methylacetal der Glucose besitzt vier OH-Gruppen. Wie Sie in der Zeichnung erkennen können, müssen Sie Schutzgruppen verwenden, um gezielt die OH-Gruppe am C(3) zu entfernen. Warum entsteht bei der Umsetzung des Methylacetals der Glucose mit Benzaldehyd nur das Acetal, das die OH-Gruppen an C(4) und C(6) schützt?

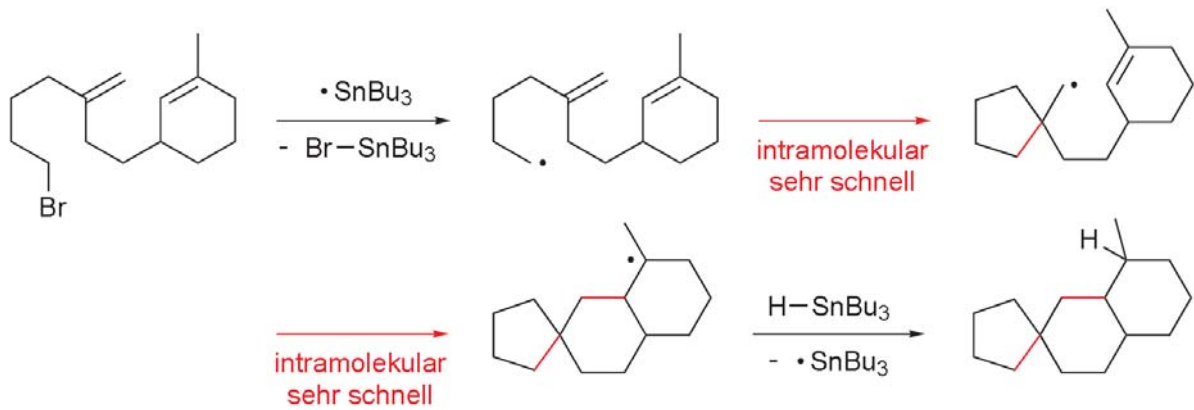
Intramolekulare Cyclisierung von 5-Hexenyl und 6-Heptenylradikalen

Eine weitere Variante der Zinnhydridmethode nutzt aus, dass die intramolekulare Reaktion der intermediären Radikale mit Doppelbindungen im geeigneten Abstand schneller verläuft als die intermolekulare Reaktion mit Tributylzinnhydrid. Auf diese Weise lassen sich Ringschlussreaktionen erreichen, die regelmäßig zu Fünf- oder Sechsringen führen, wobei die Doppelbindung immer am näher am Radikal befindlichen Ende angegriffen wird. Man spricht hier von einem exozyklischen Ringschluss.



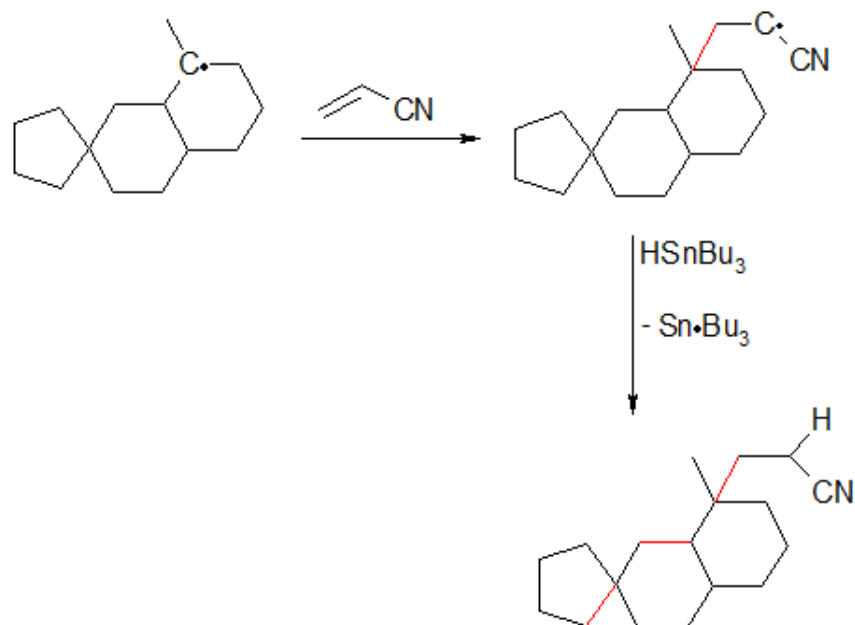
3- und 4-Ringe sind enthalpisch wegen der inhärenten Spannung ungünstig, größere Ringe sind entropisch ungünstig. Die Enden der Kette finden sich nicht mehr so leicht, weil sie viele Konformationen einnehmen können.

Die synthetische Bedeutung liegt in der Möglichkeit des Aufbaus von komplexen oligozyklischen Kohlenstoffgerüsten in einem Schritt. Mit geeignet funktionalisierten Vorläufern können mehrere Ringschlüsse kaskadenartig in einem Schritt erfolgen



Wie Sie in diesem Beispiel sehen, ist mit dieser Reaktion auch der Aufbau von Spirozentren möglich.

Schließlich reagieren elektronenarme Doppelbindungen ebenfalls schneller mit den bei dieser Ringschlussreaktion entstehenden intermediären Radikalen als mit Tributylzinnhydrid. Dadurch wird beispielsweise mit Acrylnitril eine weitere Kettenverlängerung möglich. Das elektronenarme Radikal, das dabei entsteht, reagiert nun schneller mit Tributylzinnhydrid als mit einem weiteren Acrylnitril-Molekül, so dass es nicht zu einer unkontrollierten Polymerisation kommt.



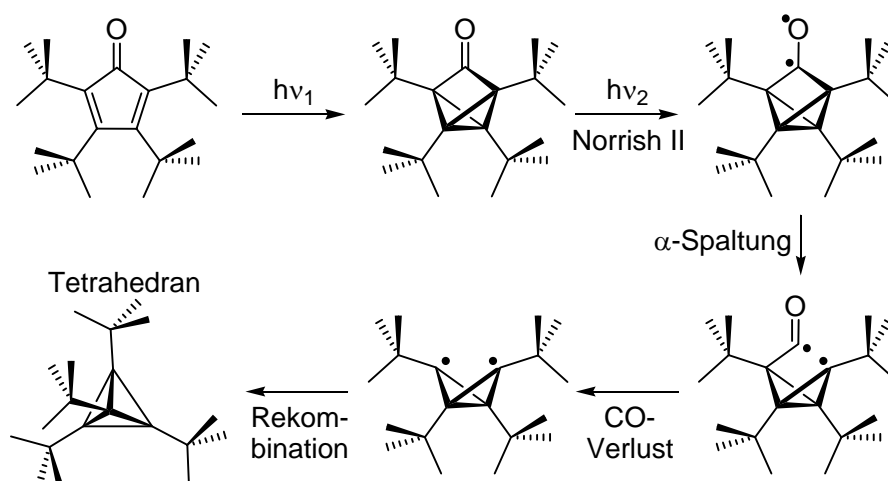
Übung: Trainieren Sie vorwärts wie rückwärts an selbst-erdachten Ringsystemen diese Kaskadenreaktionen, um ein Gefühl dafür zu bekommen, welche Strukturvielfalt an

Kohlenwasserstoffgerüsten hiermit herstellbar ist, und um die retrosynthetische Zerlegung solcher Gerüste zu üben.

Norrish-Young-Reaktion: Photochemisch induzierte α -Spaltungen neben Carbonylgruppen

Diese Reaktion wird auch als Norrish-Typ II-Reaktion bezeichnet. Bei der photochemischen Anregung einer Carbonylgruppe im UV-Bereich wird ein Elektron in ein nicht-besetztes Orbital angehoben, so dass die Carbonylgruppe zu einem Diradikal wird. Das Radikal am Sauerstoffatom induziert α -Spaltungen von Bindungen zum Carbonyl C-Atom. Diese Reaktion kann man sich zur Defunktionalisierung zyklischer Carbonylverbindungen unter gleichzeitiger Ringverengung zu nutze machen, da in einer zweiten Bindungsspaltung Kohlenmonoxid abgespalten werden kann. Das verbleibende Diradikal rekombiniert und schließt so den Zyklus wieder.

Ein bemerkenswertes Beispiel ist die Bildung von Tetrahedranen, die allerdings wegen der extremen Spannung im Molekül nur in einer Matrix aus gefrorenem Edelgas und nur unter Verwendung raumfüllender *t*-Butylgruppen zum gewünschten Produkt führen. Bei Raumtemperatur und ohne große Substituenten würde sich Tetrahedran zu Cyclobutadien umlagern, das dann wiederum mit einem zweiten Molekül Cyclobutadien eine Diels-Alder-Reaktion einginge.



2.8. Trainingsaufgaben 3 - Radikalreaktionen

Leseaufgabe

Vollhardt, Kapitel 3, 12.12, 22.1 oder Streitwieser Kapitel 6, 11.6.7, 21.5.1

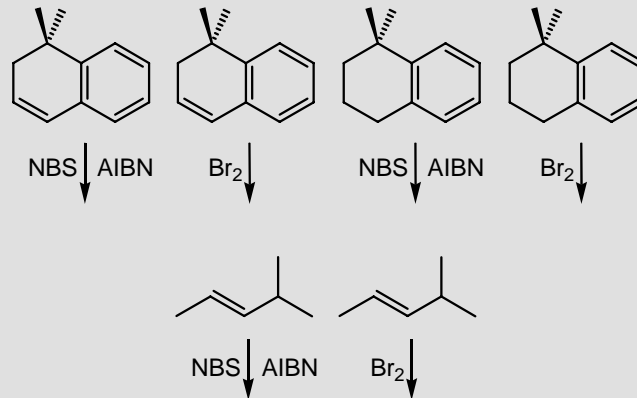
Aufgabe 1

Wiederholen Sie, was Sie in der OCI-Vorlesung über die radikalische Substitution und über Chiralität gelernt haben! Nutzen Sie die folgenden Aufgaben 1a-e, um Ihr Wissen zu testen.

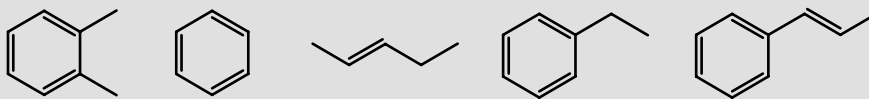
- a) Formulieren Sie den vollständigen Mechanismus für die radikalische Bromierung von Methylcyclopentan am tertiären C-Atom!
- b) Zeichnen Sie alle möglichen Monosubstitutionsprodukte unter Berücksichtigung ihrer Stereochemie! Sie sollten insgesamt 10 verschiedene Produkte erhalten. Sollten Sie auf eine andere Zahl kommen, denken Sie noch einmal genau nach!
- c) Die Selektivität der radikalischen Bromierung ist etwa 1 : 80 : 2000 für die Reaktion an primären, sekundären bzw. tertiären C-Atomen. Geben Sie die erwarteten relativen Häufigkeiten der Produkte für jedes Produkt an! Welches Produktverhältnis erwarten Sie für die Chlorierung (prim. : sek. : tert. = 1 : 2,5 : 4)
- d) Eine interessante experimentelle Feststellung ist, dass direkt neben der Methylgruppe nicht die von Ihnen errechneten Häufigkeiten gefunden werden. Warum stimmen gerade die in 2- und 5-Position am Cyclopentanring gefundenen Werte nicht mit Ihrer Erwartung überein?
- e) Formulieren Sie das Hammond-Postulat vollständig und präzise! Erläutern Sie, was es bedeutet, indem Sie eine Erklärung für die Beobachtung geben, dass die Selektivitäten bei der radikalischen Chlorierung und mehr noch bei der radikalischen Fluorierung deutlich geringer sind als die der Bromierung!
- f) Berechnen Sie die Reaktionsenthalpien für die radikalische Substitution von Ethan mit Fluor, Chlor, Brom und Iod jeweils für die beiden getrennten Kettenschritte und die Bruttoreaktion! Welche Schlussfolgerungen können Sie ziehen?

Aufgabe 2

- a) Geben Sie die Hauptprodukte der folgenden Reaktionen an! Beachten Sie, wenn nötig die Stereochemie und geben Sie alle möglichen isomeren Produkte an!



- b) Formulieren Sie die Mechanismen der zugrunde liegenden Reaktionen und geben Sie an, über welche Zwischenstufen sie verlaufen!
- c) Die folgenden Moleküle werden in Anwesenheit von Radikalstartern mit Br_2 umgesetzt. Geben Sie die Produkte an!



- d) Wie können Sie bei 2-Penten (Mitte) und dem Propenylbenzol (rechts) eine Bromierung in Allylstellung bewirken? Formulieren Sie den vollständigen Mechanismus der Reaktion! Gibt es isomere Produkte?
- e) Schlagen Sie nach, wie man erklären kann, dass bei niedriger Bromkonzentration die allylische Substitution bevorzugt abläuft, bei hoher Bromkonzentration aber die elektrophile Addition von Br_2 an die Doppelbindung!
- f) Was passiert, wenn Sie die vier aromatischen Moleküle mit Br_2 und FeBr_3 umsetzen? Bitte überlegen Sie genau und verfallen Sie nicht in einen Automatismus. Eines der vier Moleküle reagiert anders als die anderen drei!

Aufgabe 3

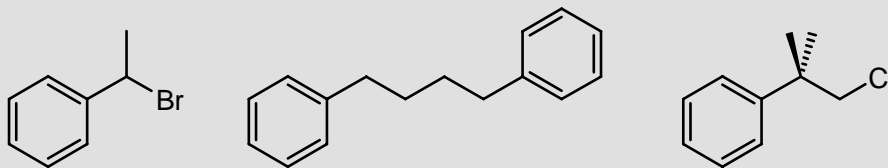
- a) Diskutieren Sie die Geometrien an den Kohlenstoffen, die das Radikalzentrum in folgenden Radikalen darstellen, in Abhängigkeit von den daran gebundenen Substituenten. Geben Sie Gründe an für die Planarität oder Pyramidalisierung des Radikalzentrums!

a1) das Methyl- a2) das *t*-Butyl- a3) das Benzyl- a4) das 1-Adamantylradikal

- b) Begründen Sie die Stabilitätsreihenfolge der Radikale (Me < prim. < sek. < tert.) mit Hilfe von mesomeren Grenzstrukturen! Warum sind Aminomethyl-, Alkoxyradikale, das Benzyl- und das Allylradikal deutlich stabilisiert?
- c) Nennen und zeichnen Sie mindestens zwei stabile Radikale, die sich in Substanz isolieren lassen!
- d) Nennen Sie zwei Verbindungen, die als Radikalstarter (Initiator) wirken können. Formulieren Sie den Mechanismus der Radikalbildung.

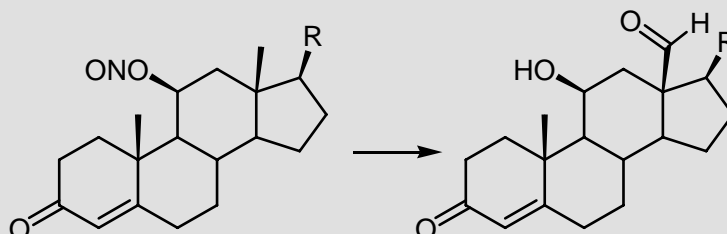
Aufgabe 4

Geben Sie einstufige Darstellungsmethoden für die folgenden Verbindungen an. Formulieren Sie jeweils den vollständigen Mechanismus.



Aufgabe 5

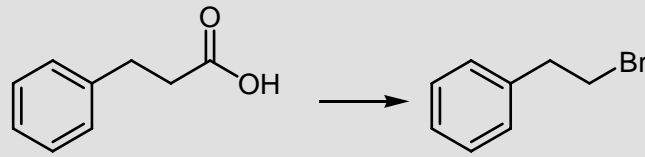
Steroide sind eine wichtige Naturstoffklasse, deren synthetische Modifikation sehr interessant ist. Zeichnen Sie das in der folgenden Reaktionsgleichung gezeigte Edukt so, dass die räumliche Struktur direkt zu erkennen ist! Erläutern Sie, wie die folgende Umsetzung geschehen kann mit Hilfe eines detaillierten Mechanismus! Welche Nebenreaktion könnte auftreten?



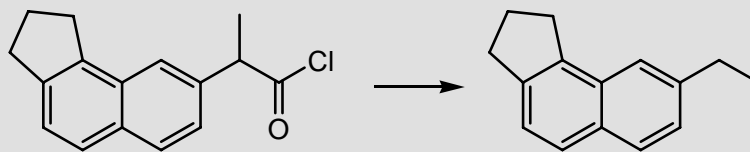
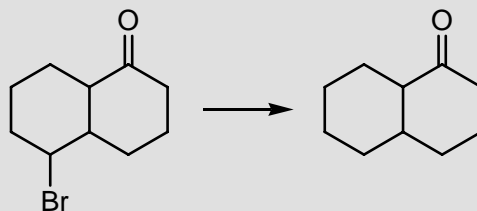
Aufgabe 6

- a) Geben Sie zwei mögliche Reaktionen an, mit deren Hilfe Sie eine Carbonsäure decarboxylieren können! In beiden Fällen ist das entsprechende um ein C-kettenverkürzte Bromal-

kan als Produkt gewünscht, damit direkt eine nachfolgende nukleophile Substitution angeschlossen werden kann. Formulieren Sie die beiden Mechanismen!



- b) Radikalreaktionen können auch zu einer Defunktionalisierung von Alkoholen führen (wichtig in der Zuckerchemie). Mit welchen Reaktionsequenzen lassen sich die folgenden Defunktionalisierungen erreichen? Formulieren Sie den Mechanismus des Defunktionalisierungsschrittes.



Aufgabe 7

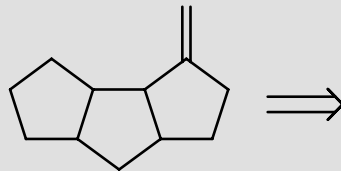
- a) Formulieren Sie den vollständigen Radikalkettenmechanismus der Sulfochlorierung von Ethan! Welche Abbruchreaktion kann noch auftreten außer der Radikalrekombination?
- b) Für welchen industriellen Prozess lässt sich diese Reaktion einsetzen?

Aufgabe 8

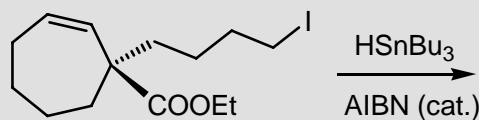
- a) Geben Sie an, wie Sie in großen Mengen industriell Phenol und Aceton herstellen können! Formulieren Sie den genauen Mechanismus der Reaktion, bei der üblicherweise Dibenzoylperoxid als Starter eingesetzt wird!
- b) Netto ist diese Reaktion eine Oxidationsreaktion. Welches terminale Oxidans können Sie umweltfreundlicherweise hier verwenden?

Aufgabe 9

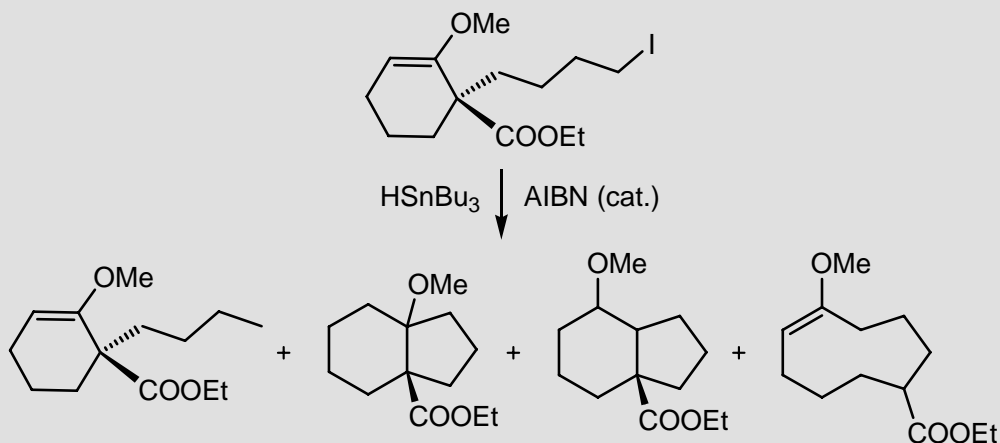
- a) Entwickeln Sie für das im folgenden Schema gezeigte Molekül eine Retrosynthese, die bei einem azyklischen Vorläufer endet! Wenn Sie es geschickt machen, brauchen Sie nur eine einzige Stufe von Ihrem acyclischen Edukt bis hierher. Mit welcher Reaktion können Sie sehr elegant fünfgliedrige Ringe aufbauen? Erläutern Sie den Mechanismus!



- b) Welches Produkt erwarten Sie in der folgenden Umsetzung?

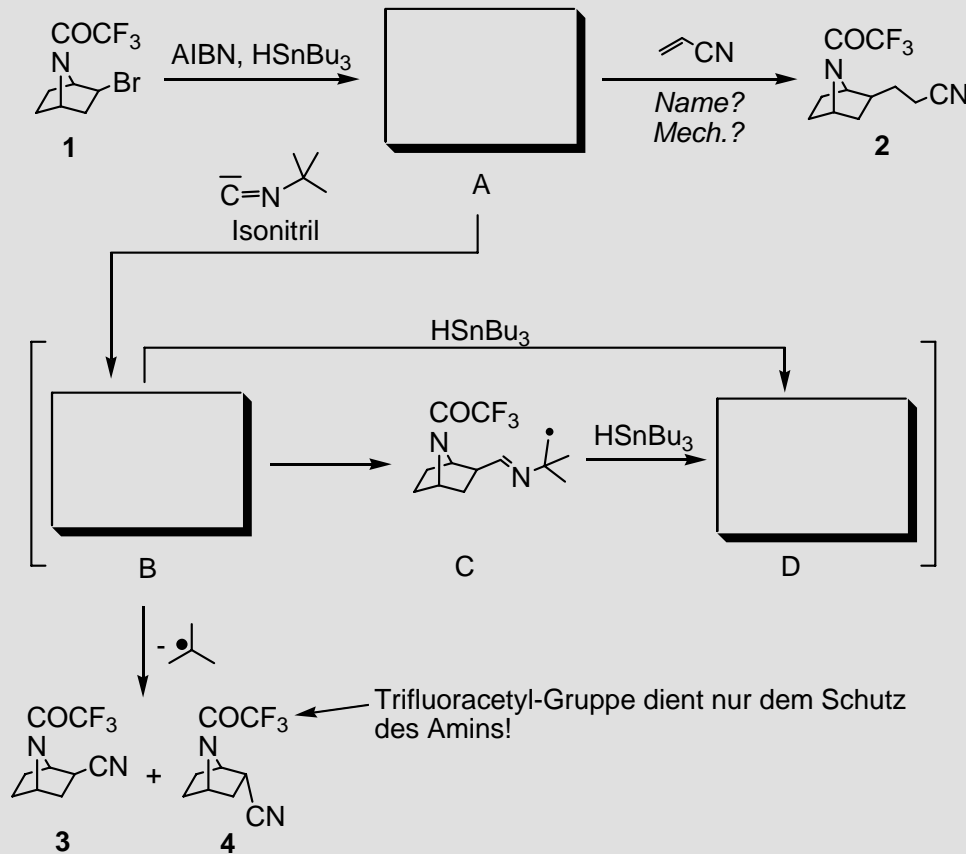


- c) Zum Knobeln: In der folgenden Reaktion wurden vier Produkte beobachtet. Welches hätten Sie, aufgrund des in der Vorlesung gesagten, erwartet? Geben Sie plausible Mechanismen für die Bildung aller vier Produkte an.


Aufgabe 10

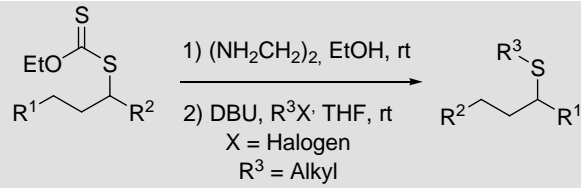
Füllen Sie im folgenden Schema die Kästchen mit den entsprechenden Reaktionsintermediaten aus! Die mit "Name" gekennzeichneten Reaktionen sind Namensreaktionen. Geben Sie den jeweiligen Namen an! Schreiben Sie ausführliche Reaktionsmechanismen mit allen Intermediaten für die mit "Mech." gekennzeichnete Reaktion von **1** nach **2**!

Hinweise: Die Trifluoracetylgruppe ist eine Schutzgruppe für das Amin. Sie bleibt während der Reaktion unverändert erhalten. Auch das Isonitril mag Ihnen ungewohnt erscheinen, gehört aber zu einer Klasse durchaus stabiler Verbindungen. Am Kohlenstoff der Isonitrilgruppe befindet sich ein freies Elektronenpaar. Überlegen Sie, wo ein Radikal am ehesten ein Elektron findet, um eine Bindung zu machen! Welches Atom benötigt noch weitere Bindungspartner?



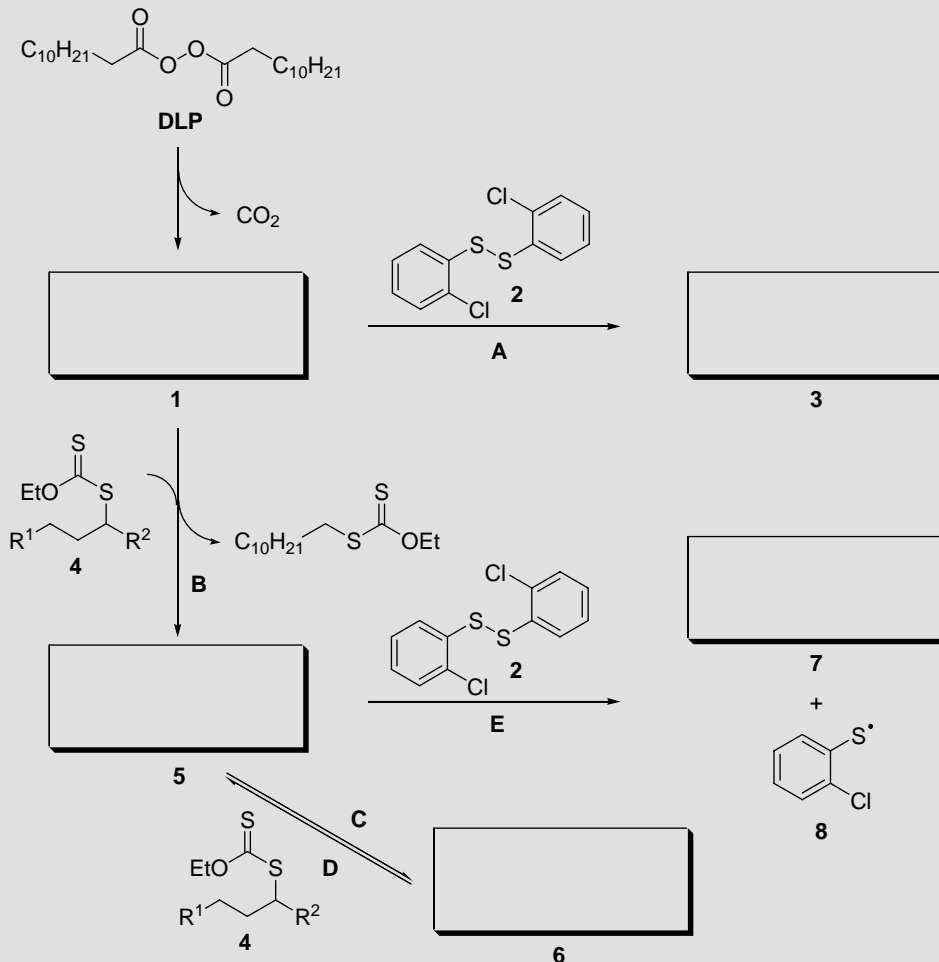
Aufgabe 11

Der im folgenden Bild rechts als Produkt gezeigte Thioether kann durch eine recht komplizierte zweistufige Synthese aus dem Xanthogenat links hergestellt werden (die gezeigten Reagenzien und die Details dieser Reaktionen sind für Sie nicht unbedingt wichtig. Wenn Sie mögen, können Sie ja trotzdem mal darüber nachgrübeln, was hier passiert). Xanthogenate sind Dithioester der Kohlensäure, die Ihnen nicht nur aus der Barton-McCombie-Reaktion schon bekannt sind (s.o.), sondern weiter unten noch auch bei den *syn*-Eliminierungen wieder begegnen werden.



a) Als alternative Synthese kommt eine einfachere, einstufige radikalische Reaktion in Betracht, die der Barton-McCombie-Reaktion ähnelt. Die Reaktion des Xanthogenats mit dem Disulfid **2** und wenig **DLP** liefert eine gute Ausbeute. Füllen Sie im Schema die Kästchen mit Reagenzien und Zwischenprodukten aus!

b) Welche Rolle spielt das Peroxid (**DLP**) in dieser Reaktion?



c) Die Lebensdauer des Intermediats **5** ist in diesem Prozess deutlich erhöht. Nennen Sie einen Grund hierfür!.

d) Das Thiylradikal **8** kann kein weiteres Radikal initiieren, so dass keine Radikalkettenreaktion zustande kommt. Wie ist trotzdem möglich, die Reaktion vollständig zu Ende zu bringen?

Diese Aufgabe ist sicher eher anspruchsvoll. Daher als Tipp für die Kontrolle Ihrer eigenen Lösung: Schlagen Sie die Originalliteratur nach. Der (ziemlich aktuelle) Artikel findet sich in: *Organic Letters* **2008**, *10*, 3579-3582 (gibt es online, wenn Sie von einem FU-Computer aus arbeiten).