

INHALTSVERZEICHNIS

1. **Allgemeine Einführung**
2. **Struktur und Bindung organischer Moleküle**
3. **Organische Verbindungen – Einordnung nach funktionellen Gruppen**
4. **Organische Reaktionen – Einordnung nach Mechanismen**
5. **Alkene – Kohlenwasserstoffe mit Doppelbindungen**
6. **Alkine – Kohlenwasserstoffe mit Dreifachbindungen**
7. **Aromatische Kohlenwasserstoffe**
8. **Heterocyclische Verbindungen**
9. **Stereochemie**
10. **Halogenalkane**
11. **Alkohole, Ether und Phenole**
12. **Die Carbonylgruppe: Aldehyde und Ketone – Nucleophile Additionen**
13. **Carbonsäuren und ihre Derivate – Nucleophile Addition-Eliminierung**
14. **Amine und ihre Derivate**

Zur Vertiefung und Erweiterung des Stoffes sind zusätzliche Unterlagen im pdf-Format separat beigelegt (im Rahmen des Moduls CH 430 nicht explizit besprochen):

- a) aus der Vorlesung "Organische Chemie für die Biologie" (CHE 172.1, Prof. J.A. Robinson):
 - **Strukturaufklärung in der Organischen Chemie**
 - **Biomoleküle: Kohlehydrate**
 - **Biomoleküle: Aminosäuren, Peptide und Proteine**
 - **Biomoleküle: Nucleinsäuren**
- b) aus der Vorlesung im Rahmen des Nebenfaches Umweltwissenschaften (Pflichtkurs bis WS 2004/05, Prof. P. Rüedi):
 - **Grundlagen der Umweltchemie – Organisch Chemischer Teil**

1. Allgemeine Einführung

1.1. Literatur (Auswahl)

Lehrbücher (geordnet nach zunehmender Schwierigkeit)

A. Zeeck, S.C. Fischer, S. Grond, I. Papastavrou

Chemie für Mediziner. 5., völlig überarbeitete Auflage, Urban & Fischer 2003 (ISBN 3-437-42441-6)
(enthält auch Anorganische Chemie)

H. Kaufmann

Grundlagen der organischen Chemie. 11., überarbeitete und erweiterte Auflage, Birkhäuser 2005
(ISBN 3-7643-7040-8)

H. Hart, L.E. Craine, D.J. Hart

Organische Chemie. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Wiley-VCH 2002 (ISBN 3-527-30379-0)

A. Wollrab

Organische Chemie – Eine Einführung für Lehramts- und Nebenfachstudenten. 2. Auflage, Springer 2002 (ISBN 3-540-43998-6)

Vorlesungen und Übungen

H. Heimgartner

Vorlesung zu Allgemeiner Chemie für Studierende der Human-, Zahn- und Veterinärmedizin
(Organisch-chemischer Teil)

J.A. Robinson

Vorlesung Organische Chemie für die Biologie (CHE 172.1)

(für Studierende des Sekundarlehramts bis SS 2004 obligatorische Grundvorlesung)

http://www.oci.unizh.ch/edu/lectures/material/AC_BII/

P. Rüedi

Repetitorium zu Allgemeine Chemie B, Teil 2 (bis SS 2004)

<http://www.oci.unizh.ch/group/pages/ruedi/Vorlesungen.html>

Experimentierbücher mit einfachen, gut dokumentierten Versuchen

G. Schwedt

Experimente mit Supermarktprodukten – Das Periodensystem als Wegweiser.

Wiley-VCH 2003 (ISBN 3-527-30988-8).

G. Schwedt

Noch mehr Experimente mit Supermarktprodukten – Eine chemische Warenkunde.

2. korrigierte und aktualisierte Auflage, Wiley-VCH 2003 (ISBN 3-527-30809-1).

Weiterbildung, nützliche Links

Prof. Blumes Bildungsserver für Chemie, Unterrichtsmaterialien

<http://dc2.uni-bielefeld.de/dc2/lehrmat.htm>

Chemistry, Biology and related disciplines in the WWW. Education: Organic Chemistry

http://www.infochembio.ethz.ch/links/en/orgchem_lehrmittel.html

University of Liverpool/Periodic Table

<http://www.liv.ac.uk/Chemistry/Links/links.html>

<http://www.Webelements.com/index.html>

1.2. Was ist organische Chemie? Ein erster Blick in die strukturelle Vielfalt

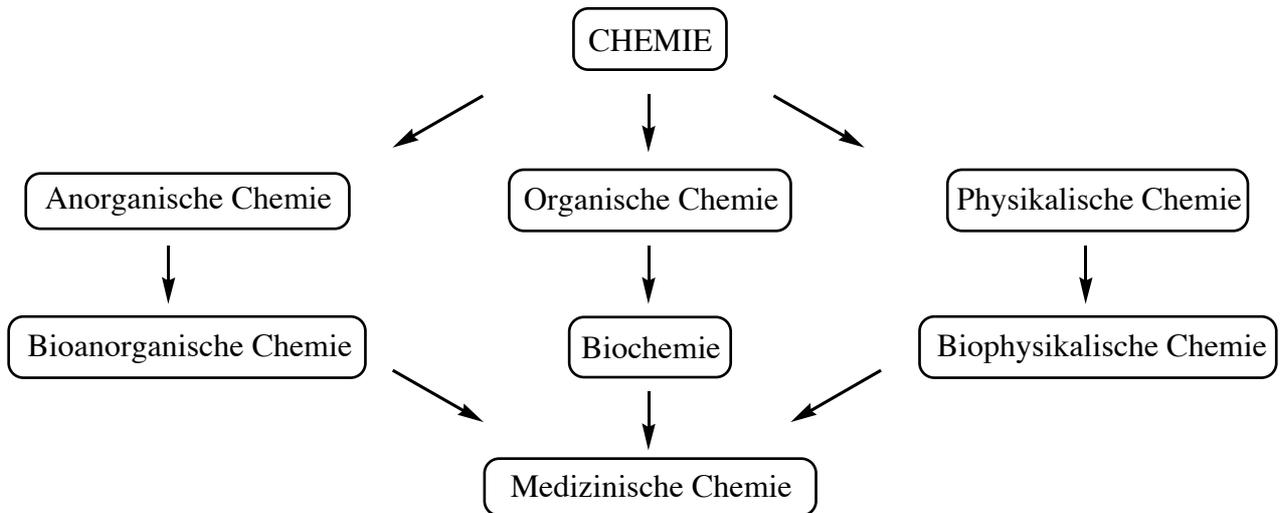
Die Frage der Definition von "Leben" war grundlegend bei der ursprünglichen Aufteilung der Wissenschaft Chemie in die anorganische (= Chemie der unbelebten Natur) und die organische Chemie (= Chemie der belebten Natur). Deren Problematik zeigt sich am Beispiel der Kohlensäure und ihrer Derivate: Kohlendioxid und Natriumcarbonat werden den anorganischen Stoffen zugeordnet, während Harnstoff als Diamid der Kohlensäure eindeutig als organische Verbindung gilt. In der modernen Chemie überlappen sich die Teilgebiete stark und die historische Unterteilung ist heute obsolet.

Zentrale Aufgabe der Chemie ist die Beschreibung der Struktur von Molekülen und der Gesetzmässigkeiten ihrer Wechselwirkungen und Reaktionen sowie die Herstellung von Verbindungen. Als organische Chemie bezeichnet man heute die Chemie der Kohlenstoffverbindungen. Die Sonderstatus des Kohlenstoffs und die strukturellen Konsequenzen sind durch die atomphysikalischen Parameter gegeben:

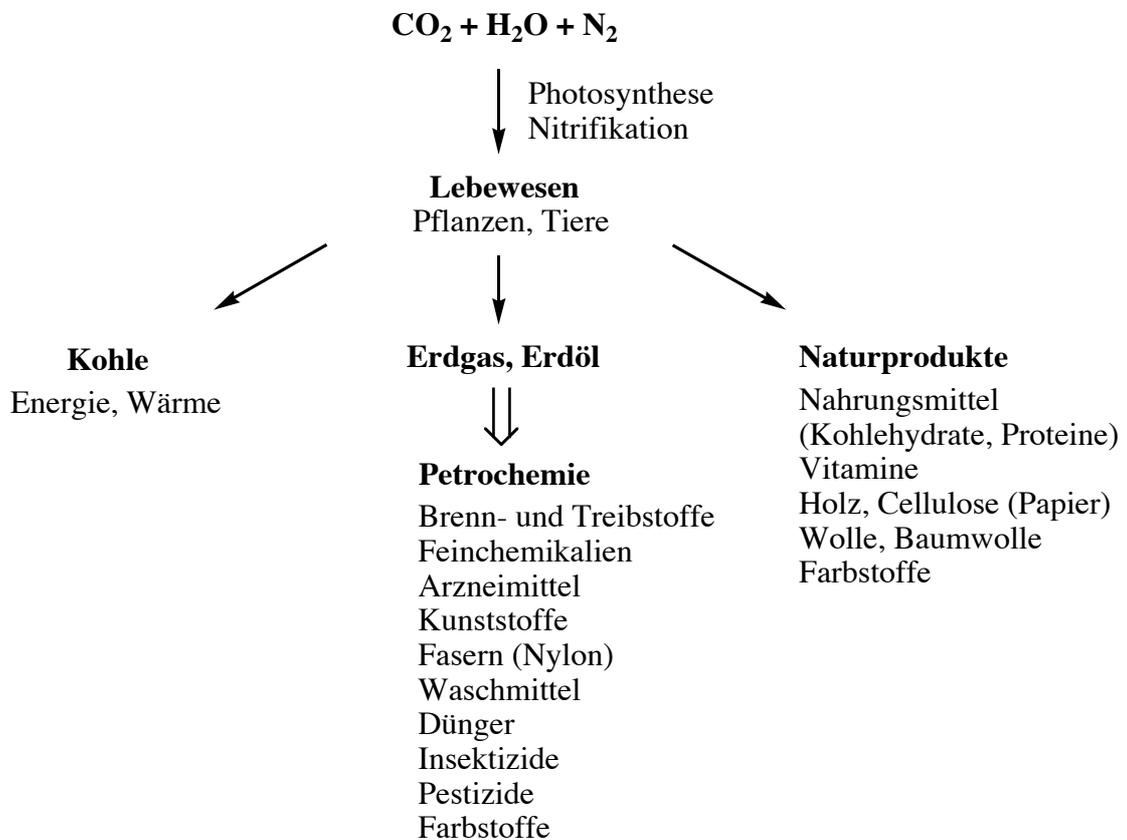
- a) Bildung langer und/oder verzweigter Ketten. Nebst Kohlenstoff ist nur noch Silizium und teilweise Schwefel dazu in der Lage. Andere Elemente bilden unendliche Gitter.
- b) Bildung von Mehrfachbindungen mit sich selbst und anderen Elementen. Kohlenstoff teilt diese Fähigkeit nur noch mit Stickstoff und –stark eingeschränkt– mit Sauerstoff. Im Vergleich zu diesen Elementen ergeben sich wegen der höheren Koordinationszahl wiederum vielfältigere Variationsmöglichkeiten.
- c) Bildung stabiler Bindungen mit Wasserstoff, welche insbesondere durch Wasser nicht gespalten werden. Diese Eigenschaft besitzen –teilweise eingeschränkt– auch Stickstoff, Sauerstoff, Silizium, Phosphor und Schwefel.
- d) Bildung stabiler Verbindungen mit einer Vielzahl anderer Elemente. Kohlenstoff übertrifft dabei die übrigen Elemente sowohl in der Breite des Periodensystems als auch durch das Fehlen einer ausgeprägten Bevorzugung bestimmter Elemente, wie z.B. Silizium für Sauerstoff und Fluor.

Auch die Natur bedient sich der nahezu unendlichen Vielfalt von Kohlenstoffverbindungen. Die Chemie der biologisch relevanten Verbindungen –auch Naturstoffchemie genannt– ist ein zentrales Teilgebiet der organischen Chemie. Zentrale Forschungsgebiete in der modernen Biologie und Medizin tragen heute viel zum Verständnis der Abläufe in lebenden Zellen auf molekularer Ebene bei. Als Beispiele seien enzymatische Umsetzungen, Genexpression oder die chemische Kommunikation zwischen den Zellen genannt. Ein wichtiges Ziel ist dabei immer die Aufklärung der Struktur und Eigenschaften sowie die Synthese der beteiligten Moleküle, meistens von "organischen" Molekülen. Somit trägt die Chemie durch Fortschritte in organisch-chemischen Synthesen und analytischen Methoden grundlegend zum Verständnis biologischer Phänomene bei. Sie ist die Grundlagenwissenschaft der "Life Sciences", wie Biochemie, Pharmazie, Pharmakologie, Physiologie, Endokrinologie, Toxikologie und Umweltwissenschaften.

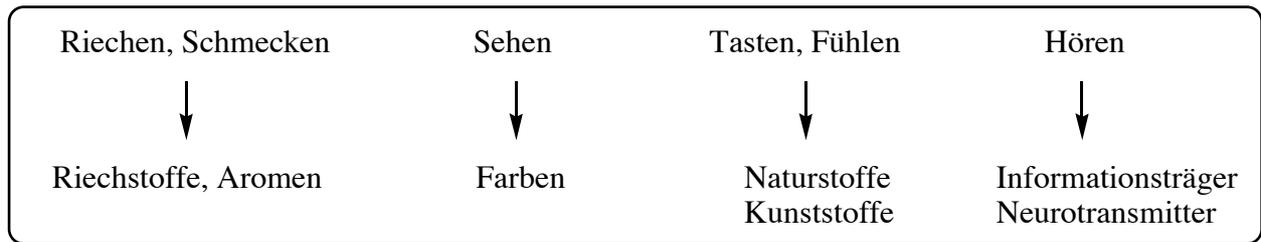
Die Sparten der Chemie



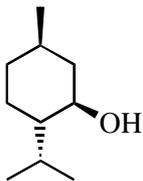
Leben ist an organische Moleküle gebunden



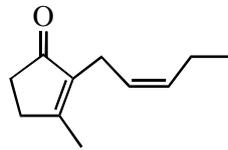
Organische Moleküle sind auch verantwortlich für die Wahrnehmung chemischer Reize, z.B.



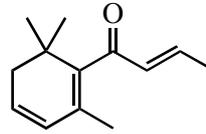
Riech- und Geschmacksstoffe



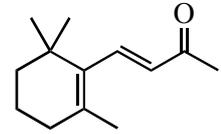
Menthol



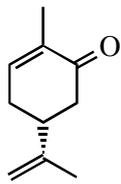
cis-Jasmon
(Jasmingeruch)



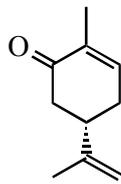
Damascenon
(Rosenduft)



β -Ionon
(Veilchenduft)

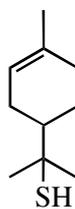


(*R*)-Carvon
(riecht nach
Pfefferminze)



(*S*)-Carvon
(riecht nach
Kümmel)

Bild und Spiegelbild
(Enantiomere)



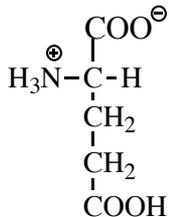
Geschmacksstoff
der Grapefruit



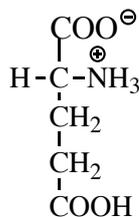
2,4-Dithiapentan
(Geruchsstoff des
schwarzen Trüffels)



Propan-2,2-dithiol
(der schlimmste Stinkstoff!)

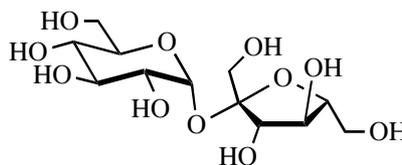


L-Glutaminsäure
(schmeckt nach
'Maggi')

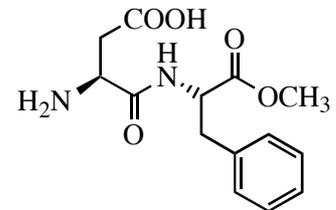


D-Glutaminsäure
(schmeckt salzig)

Bild und Spiegelbild
(Enantiomere)

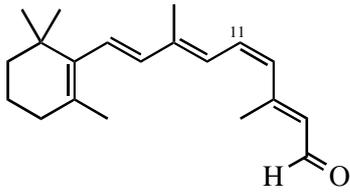


Sucrose
(normaler Rohrzucker)



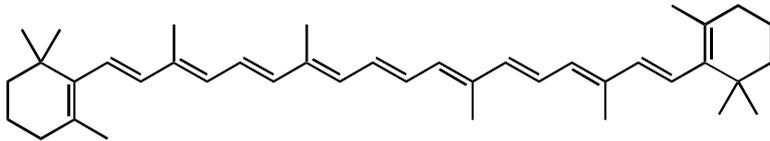
Aspartam
(20x süßter als Zucker)

Sehen und gesehen werden

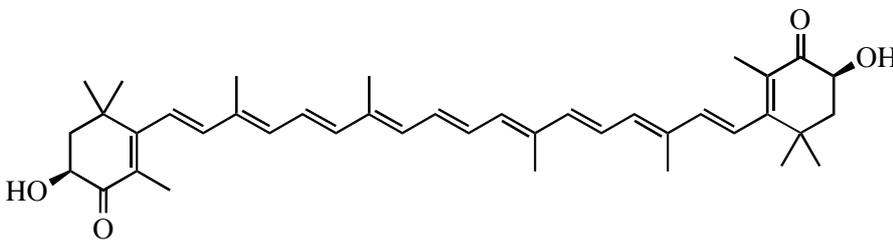


11-*cis*-Retinal

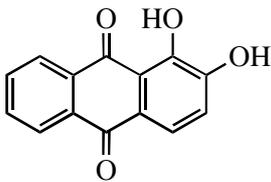
Durch Licht bewirkte Änderung der Molekülstruktur ermöglicht das Sehen



β -Carotin (gelborange)
in Karotten (Vorläufer von Retinal)

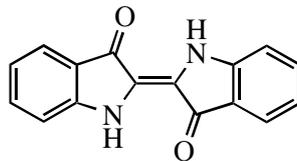


Astaxanthin (rot)
in Lachs, Crustaceen



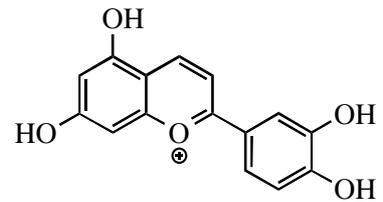
1,2-Dihydroxyanthrachinon

Alizarin aus der Krappwurzel
bildet mit Al^{3+} rote Farblacke
Klasse: Beizenfarbstoffe



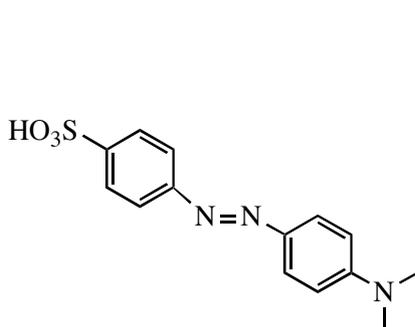
Indigo

aus der Indigopflanze
das 'Blau' schlechthin (Denim)
Klasse: Küpenfarbstoffe



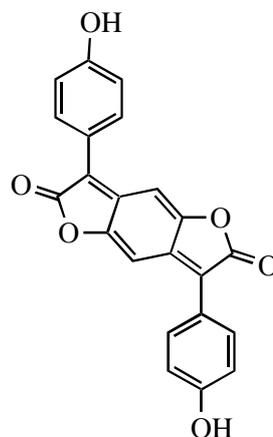
Cyanidin (rot)

aus Rosen, Klasse: Anthocyane



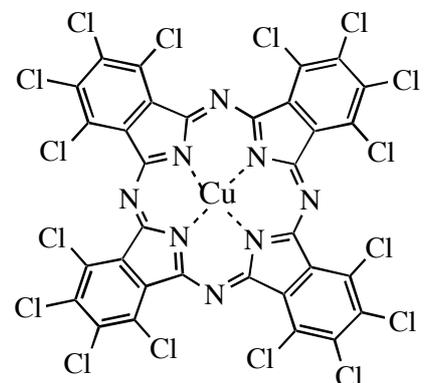
Methylorange

Klasse: Azofarbstoffe



Dispersol (ICI)

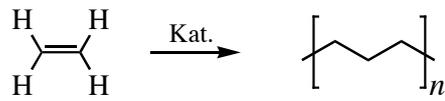
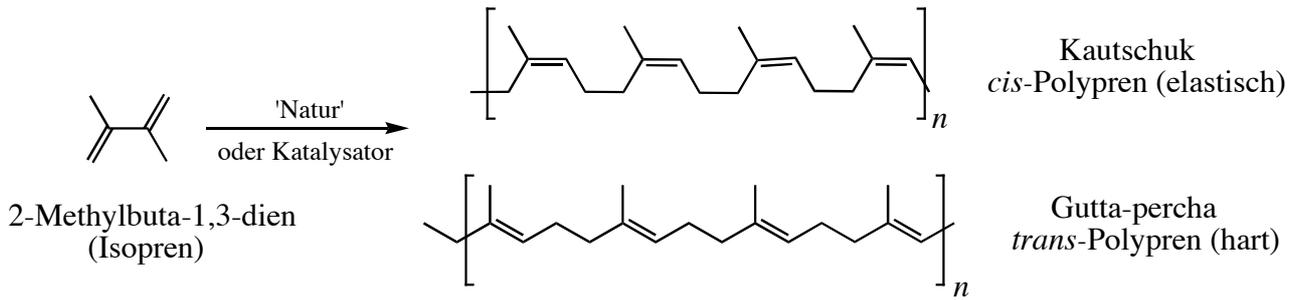
roter Farbstoff für Polyester
Klasse: Benzodifuranone



'Monastral Green' (ICI)

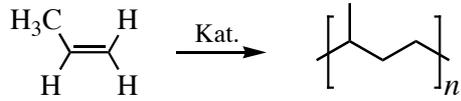
Farbstoff für Plastik
Klasse: Phthalocyanine

Kunststoffe, Kunstfasern, Polymere



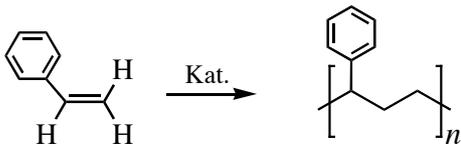
Ethen
(Ethylen)

Polyethylen



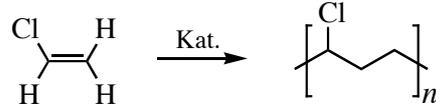
Propen
(Propylen)

Polypropylen



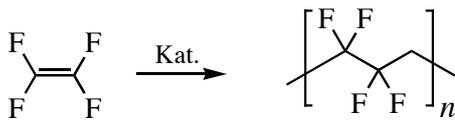
Styrol

Polystyrol



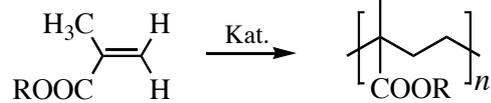
Chloreth(yl)en
(Vinylchlorid)

Polyvinylchlorid
(PVC)



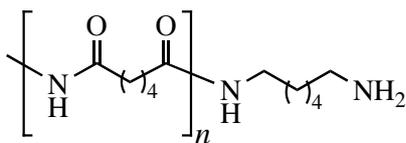
Tetrafluoreth(yl)en

Polytetrafluoethylen
(PTFE, Teflon)

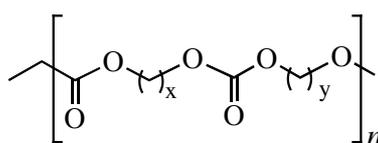


Methacrylate
(R = Me, Et, etc.)

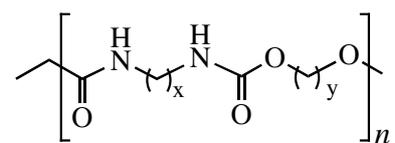
Polymethacrylate
Plexiglas, Haftlinsen



Nylon
der Urtyp einer Polyamidfaser



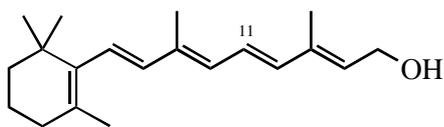
ein Polyester



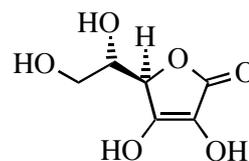
ein Polyurethan

Chemische Wirkstoffe

Vitamine

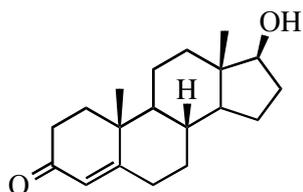


Vitamin A (Retinol)
(Vorläufer von Retinal)
Klasse: fettlösliche Vitamine

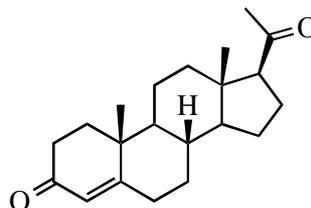


Vitamin C (Ascorbinsäure)
Klasse: wasserlösliche Vitamine

Hormone

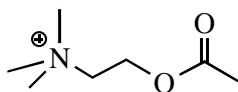


Testosteron
(männl. Keimdrüsenhormon)
Klasse: Steroide, Androstane

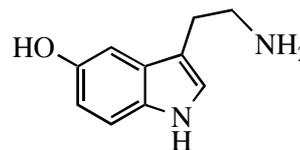


Progesteron
(Schwangerschaftshormon)
Klasse: Steroide, Pregnane

Neurotransmitter

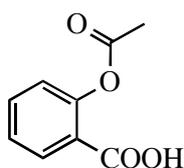


Acetylcholin
Klasse: Ester, β -Aminoalkohole

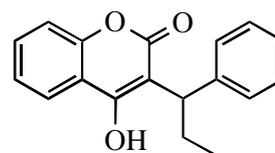


Serotonin
(‘Stimmungshormon’)
Klasse: Indole, biogene Amine

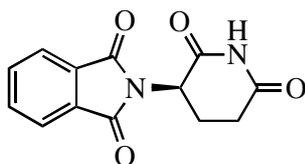
Pharmawirkstoffe 1



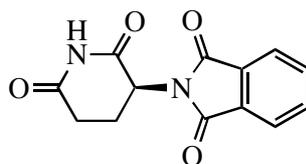
Aspirin (Acetylsalicylsäure)
Analgeticum, Antipyreticum, etc.,
seit über 100 Jahren erfolgreich



Marcoumar (Falithrom, Liquamar)
Anticoagulans, seit über 50 Jahren erfolgreich



(R)-Thalidomid
Schlafmittel



(S)-Thalidomid
teratogen! (Missbildung bei Föten)

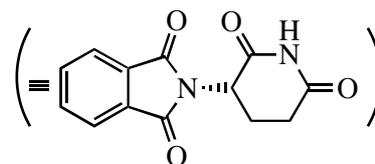
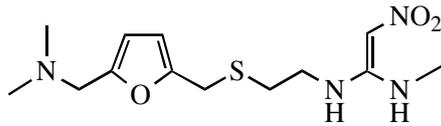
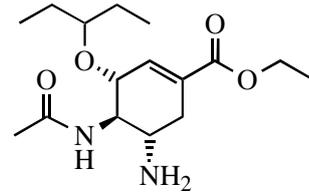


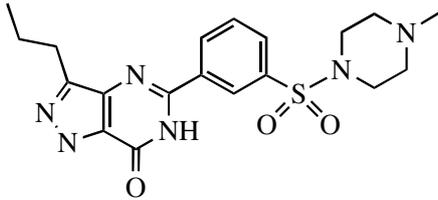
Bild und Spiegelbild
(Enantiomere)

Pharmawirkstoffe 2**Rantidin (Glaxo-Wellcome)**

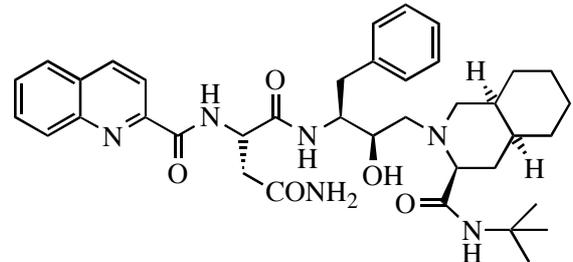
Antiulcus Mittel (hindert H^+ -Ausschüttung)
weltweiter Verkauf >£ 1'000'000'000 pro Jahr!

**Tamiflu (Roche)**

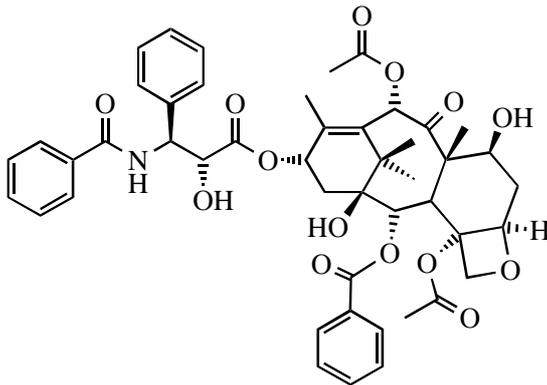
Grippevirus-Neuraminidase Inhibitor

**Sildenafil (Viagra, Pfizer)**

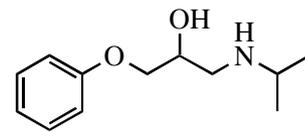
3'000'000 'zufriedene' Kunden 1998

**Saquinavir (Roche)**

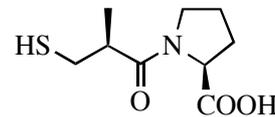
HIV-Protease Inhibitor

**Taxol**

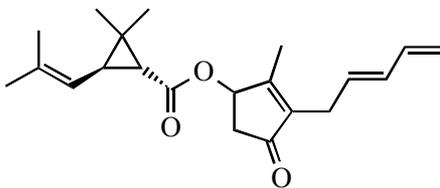
aus der Rinde der Pazifischen Eibe
eines der wirksamsten Chemotherapeutika
(heute synthetisch und gentechnisch hergestellt)

**Tenormin (Zeneca)**

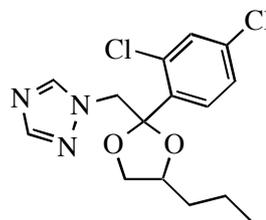
Vorbeugung und Behandlung von Herz-
infarkten. Blockiert Adrenalin-Wirkung

**Captopril (Squibb)**

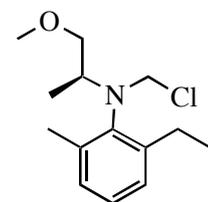
Spezifischer Enzym-Inhibitor (Acetylcholin-
esterase) zur Vorbeugung und Behandlung von
Bluthochdruck

Agrochemikalien**Pyrethrin I**

ein natürliches Insektizid
aus Chrysanthemum-Arten

**Propiconazol**

ein Triazol-Fungizid

**Metolachlor**

(Ciba-Geigy/Syngenta)
Herbizid

Die Elektronenkonfigurationen für verschiedene Elemente können so beschrieben werden, z.B.:

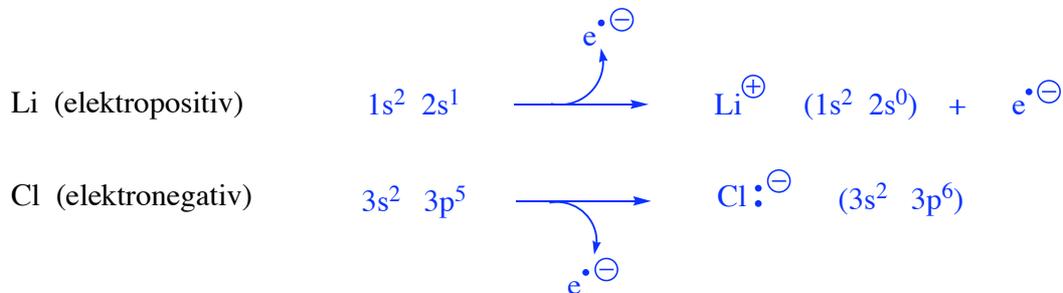
Element	Ordnungszahl	Elektron. Konfig.	Element	Ordnungszahl	Elektron. Konfig.
H	1	$1s^1$	Ne	10	$2p^6$ $2s^2$
Li	3	$2s^1$ $1s^2$	Cl	17	$1s^2$ $3p^5$ $3s^2$
C	6	$2p^2$ $2s^2$ $1s^2$			$2p^6$ $2s^2$ $1s^2$

Es ist leicht zu erkennen warum Elektronen-Oktetts und -Duetts besonders stabile Konfigurationen darstellen (**Edelgasregel**). Diese Zahlen von Elektronen ergeben abgeschlossene Konfigurationen mit vollständig besetzten Orbitalen (vgl. He, Ne Ar, Kr, Xe, Rn).

2.3. Bindungstypen: Ionische- und kovalente Bindungen

Atome gehen untereinander Bindungen ein, da das resultierende Produkt energetisch günstiger (stabiler) ist als die getrennten Atome.

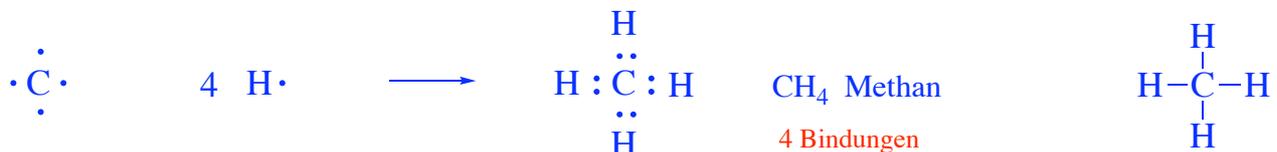
Eine einfache **Ionenbindung** entsteht zwischen einem **elektronegativen** und einem **elektropositiven** Atom, z.B.:



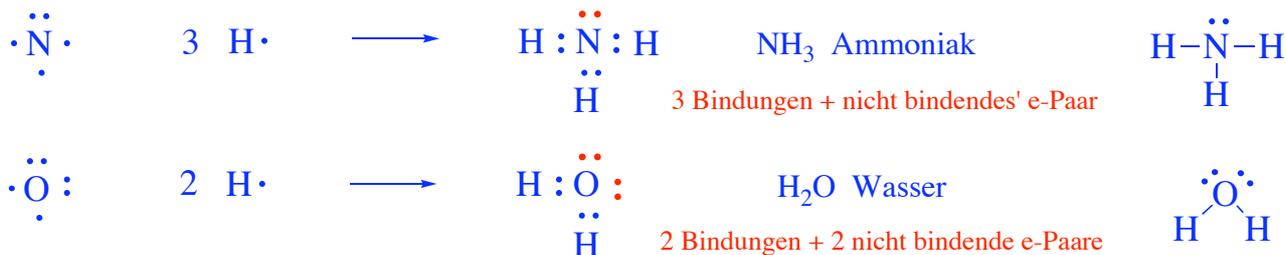
Die ionische Bindung kommt durch elektrostatische Anziehungskräfte zwischen den unterschiedlich geladenen Ionen zustande.

Elemente der ganz rechten und der ganz linken Seiten des Periodensystems bilden also Ionenbindungen durch den Verlust beziehungsweise Gewinn von Elektronen.

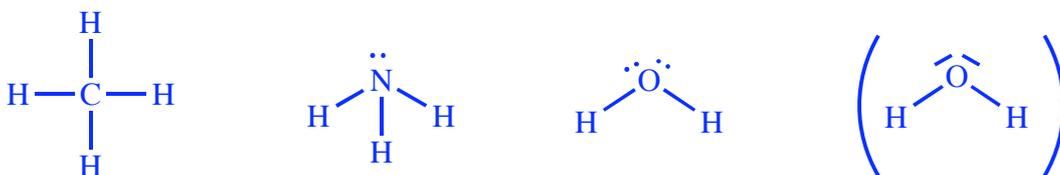
Das Kohlenstoffatom ($1s^2 2s^2 2p^2$) kann jedoch nicht 4 Elektronen gewinnen oder verlieren, um eine Edelgaskonfiguration zu erlangen. Deshalb bilden C-Atome Bindungen zu anderen Atomen, indem die aneinander gebundenen Atome Elektronen miteinander teilen. Jedes Atom erhält damit formal ein äusseres Elektronenoktett, z.B:



Ähnliches gilt für Stickstoff, Sauerstoff und viele andere Elemente.



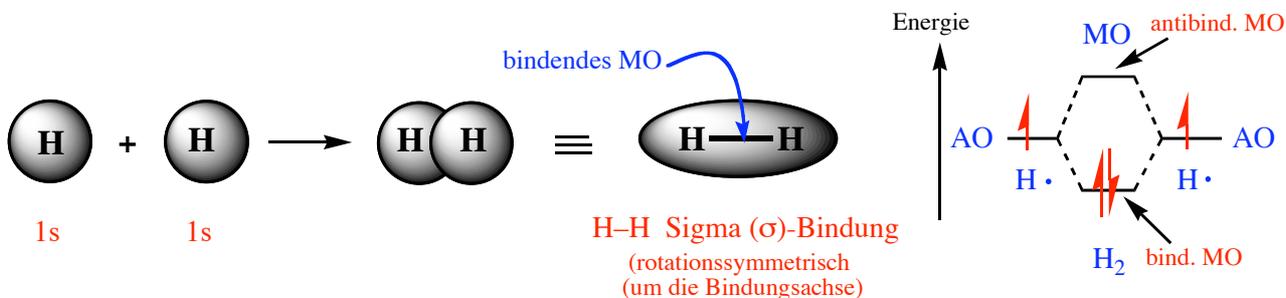
Derartige Bindungen bezeichnet man als **kovalente Einfachbindungen**. Bei den Zeichnungen nach *Lewis* werden die einzelnen Valenzelektronen durch Punkte dargestellt. Vereinfacht, werden aneinander gebundene Atome durch Striche zwischen den Atomen symbolisiert. Einsame (nicht bindende oder "freie") Elektronenpaare zeichnet man als Doppelpunkte (oder Striche) dar, oder lässt sie einfach weg (*Kekulé* Strukturen).



Die Anzahl der Bindungen, welche ein Atom eingehen kann, wird durch die Zahl seiner AussenElektronen in Verbindung mit der Edelgasregel festgelegt

2.4. Kovalente Bindungen

Kovalente Bindungen entstehen durch Überlappung von Atomorbitalen, z.B:



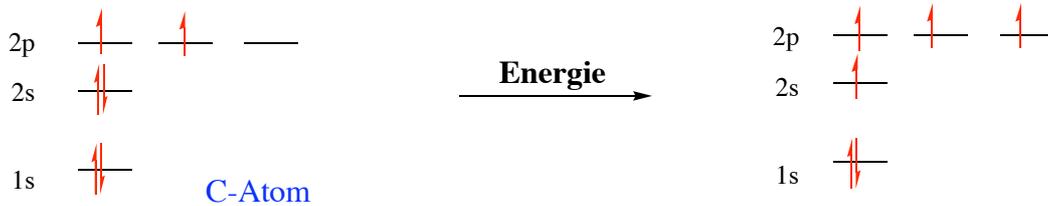
Durch Überlappung der beiden 1s-Orbitale entsteht ein neues Orbital mit niedrigerer Energie als die beiden ursprünglichen Atomorbitale – das **bindende Molekülorbital**.

Bringt man zwei Wasserstoffatome so nahe zusammen, dass zwischen ihnen eine Bindung geknüpft wird, wird eine Energie von 435 kJ/mol (104 kcal/mol) frei. Entsprechend ist zum Aufbrechen einer solchen Bindung Energie erforderlich, und zwar ebenfalls 435 kJ/mol Diese Energie bezeichnet man als **Bindungsdissoziationsenergie ΔH** .

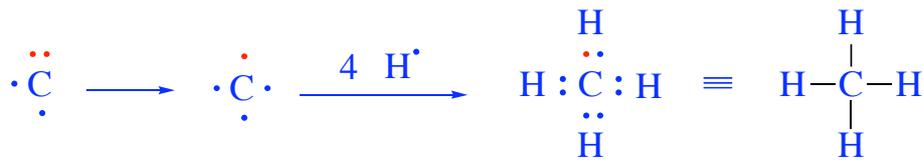
2.5. Hybridisierung von Orbitalen

Die Bindungsbildung im H₂-Molekül lässt sich einfach beschreiben, schwieriger wird die Situation in komplexen organischen Molekülen mit tetravalentem Kohlenstoff. Das soll am Beispiel des Methans (CH₄) gezeigt werden:

Kohlenstoff besitzt als Atom der 4. Hauptgruppe des Periodensystems vier Elektronen in seiner Valenzschale ($2s^2, 2p^2$) und kann somit vier kovalente Bindungen eingehen.

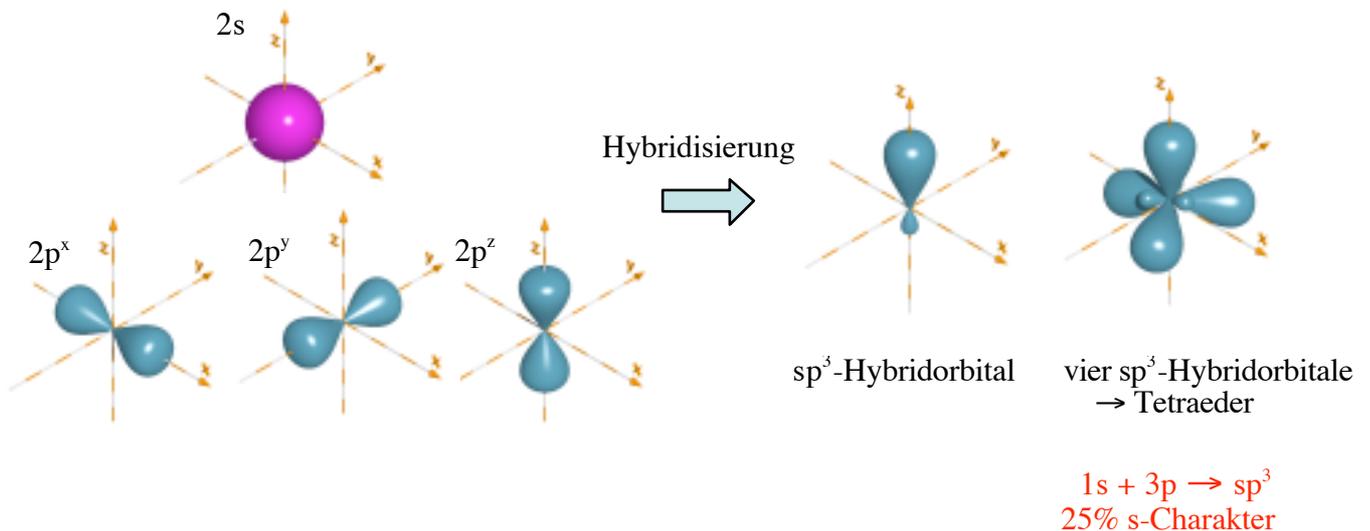


In dieser Elektronenkonfiguration ist C in der Lage vier chemische Bindungen einzugehen, z.B. mit Wasserstoff, in *Lewis* Strukturen:



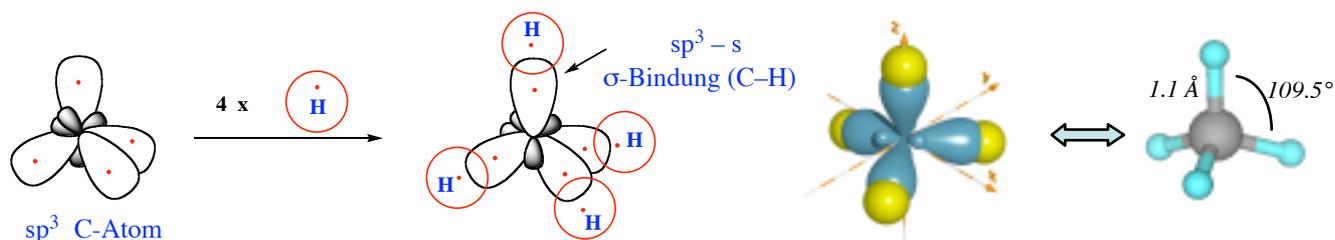
Nach dieser Darstellung werden Elektronen aus zwei Orbitaltypen ($2s$ und $2p$) zur Bindungsbildung verwendet und man könnte annehmen, dass Methan zwei Typen von C–H-Bindungen aufweist. Tatsächlich sind aber alle vier C–H-Bindungen identisch und weisen in die Ecken eines regulären Tetraeders.

Eine Erklärung wurde 1931 von *Pauling* gegeben, indem er zeigte, dass ein s-Orbital und drei p-Orbitale miteinander "gemischt" (= **hybridisiert**) werden können, um vier energetisch gleichwertige Atomorbitale mit tetraedrischer Orientierung zu erhalten. Diese tetraedrischen Orbitale nennt man **sp^3 -Hybridorbitale**, wobei der Exponent 3 angibt, wieviele Atomorbitale des jeweiligen Typs an der Bildung des Hybridorbitals beteiligt sind (formal $s^1p^3 \rightarrow sp^3$).



Das Konzept der Hybridisierung beschreibt, **wie** Kohlenstoff vier gleichwertige tetraedrische Bindungen ausbildet, erklärt jedoch nicht **warum**. Die Form des Hybridorbitals liefert dafür die Antwort. Wenn ein s-Orbital mit drei p-Orbitalen hybridisiert, sind die resultierenden Hybridorbitale unsymmetrisch hinsichtlich des Atomkerns. Eine der beiden Keulen wird grösser gegenüber der anderen und kann somit besser mit einem anderen Orbital überlappen, um eine Bindung zu bilden. Damit wird deutlich, dass sp^3 -Hybridorbitale stärkere Bindungen bilden können als unhybridisierte s- oder p-Orbitale.

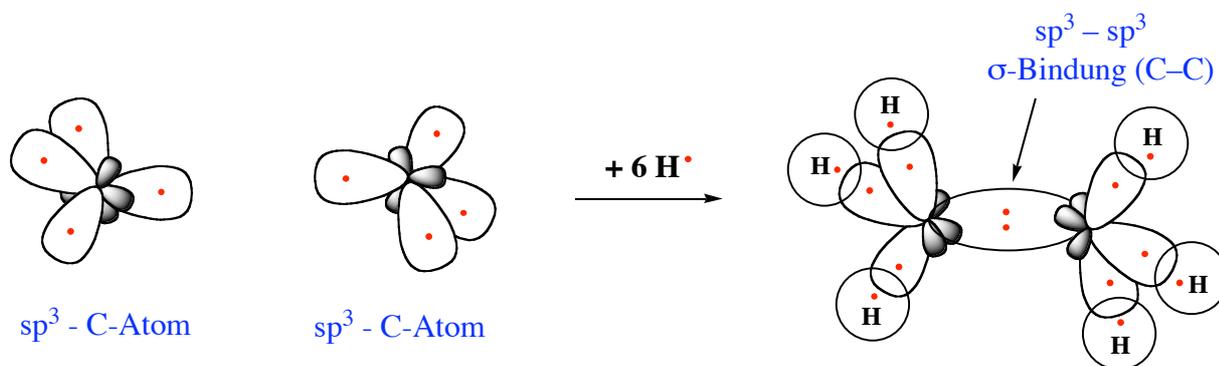
Überlappen nun die vier identischen Orbitale eines sp^3 hybridisierten Kohlenstoffatoms mit den $1s$ -Orbitalen von vier Wasserstoffatomen, werden vier identische C–H-Bindungen gebildet.



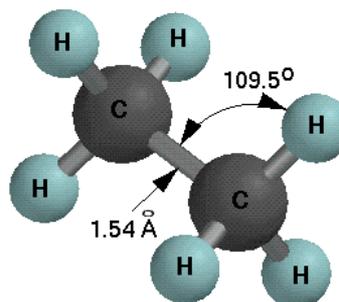
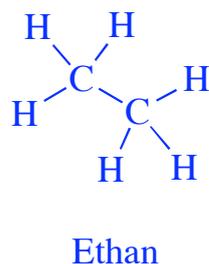
Die C–H-Bindung hat eine Bindungsdissoziationsenergie von 440 kJ/mol (105 kcal/mol) und eine Bindungslänge von 1.1 Å. Der H–C–H Bindungswinkel beträgt 109.5° (Tetraederwinkel).

2.6. Die Struktur von Ethan

Die sp^3 -Hybridorbitale können auch mit anderen Orbitalen kombinieren. Durch Überlappung mit vier Chlor-p-Orbitalen entsteht Tetrachlormethan (CCl_4 , Tetrachlorkohlenstoff). Auch C–C-Bindungen werden durch Überlappung zweier Hybridorbitale gebildet:

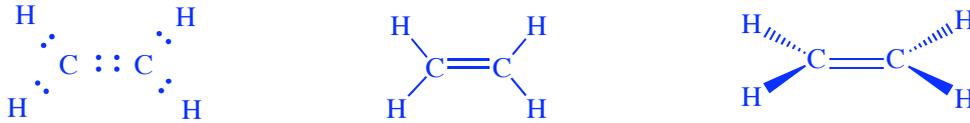


Im Ethan beträgt die C–C Bindungslänge 1.54 Å, die C–C Bindungsdissoziationsenergie ist 370 kJ/mol (88 kcal/mol) und die Bindungswinkel sind alle 109.5° .

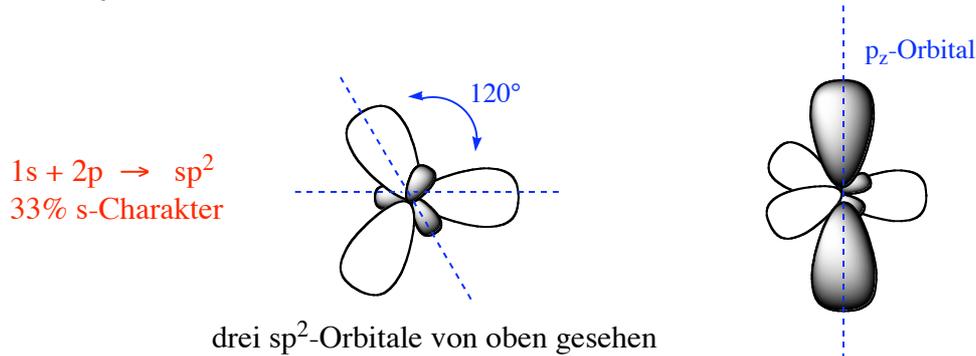


2.7. sp^2 -Hybride zur Darstellung von trigonalen Strukturen; die Doppelbindung

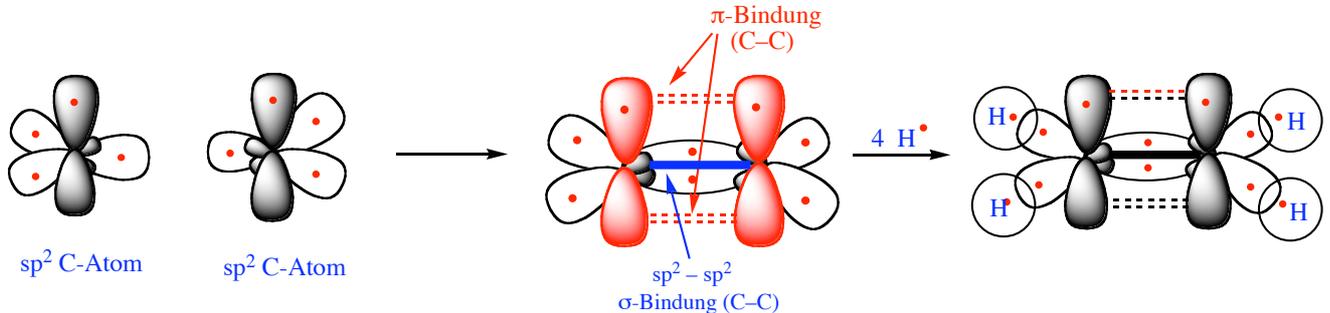
Im Ethen (Ethylen) teilen die zwei C-Atome **vier** Elektronen. Sie werden durch eine Doppelbindung verknüpft:



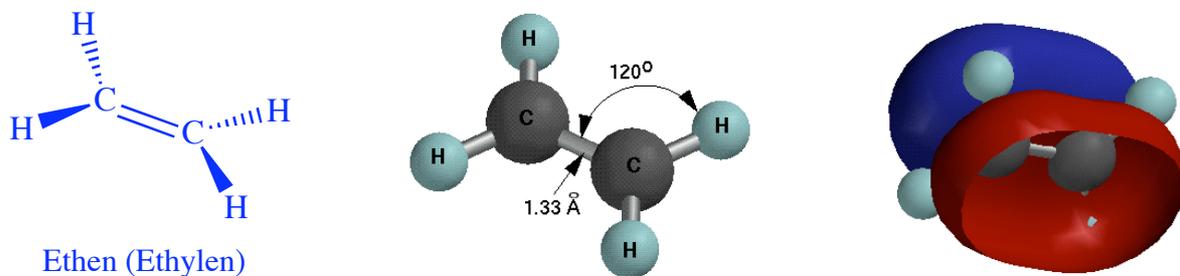
Eine sp^3 -Hybridisierung kann diese Struktur nicht erklären. Statt dessen wird das $2s$ -Orbital am C mit nur zwei $2p$ -Orbitalen hybridisiert, um **drei sp^2 -Hybridorbitale** zu bilden. Ein p -Orbital bleibt unverändert (nicht hybridisiert):



Wenn zwei sp^2 -hybridisierte C-Atome sich annähern kann durch Überlappung von zwei sp^2 -Orbitalen eine σ -Bindung entstehen. Gleichzeitig überlappen die zwei nicht-hybridisierten p -Orbitale **seitlich** und bilden dadurch eine neue **π (π)-Bindung**.

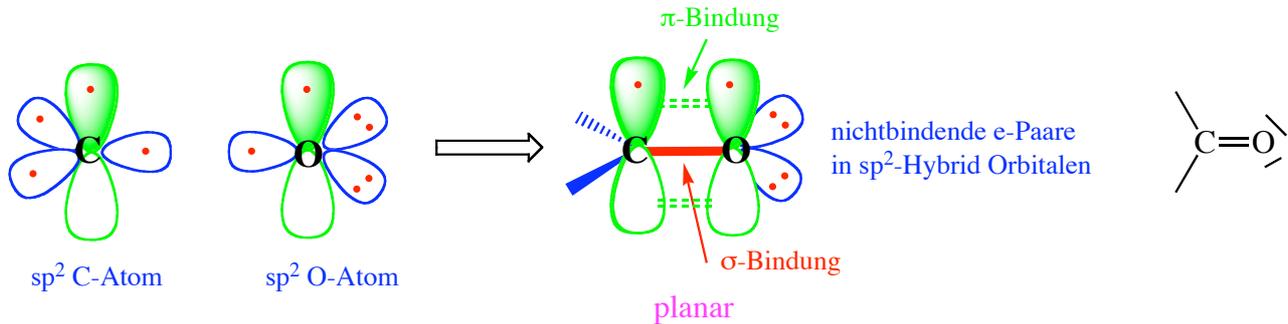


Durch die Überlappung von p -Orbitalen entstehen π -Bindungen. Die Überlappung der vier übrigen sp^2 -Hybridorbitale mit $1s$ -Orbitalen des Wasserstoffs ergibt dann das Ethylenmolekül.



Ethen hat eine flache Struktur mit $H-C-H$ - und $H-C-C$ -Bindungswinkeln von 120° . Die $C-H$ -Bindungslänge beträgt 1.08 \AA und die $C-H$ -Bindungsdissoziationsenergie 431 kJ/mol (103 kcal/mol). Die $C=C$ -Bindungslänge ist 1.33 \AA (vgl. Ethan 1.54 \AA) und die Bindungsdissoziationsenergie beträgt 635 kJ/mol (152 kcal/mol ; vgl. Ethan 88 kcal/mol). Die Doppelbindung ist damit wie erwartet kürzer und stärker als eine $C-C$ -Einfachbindung.

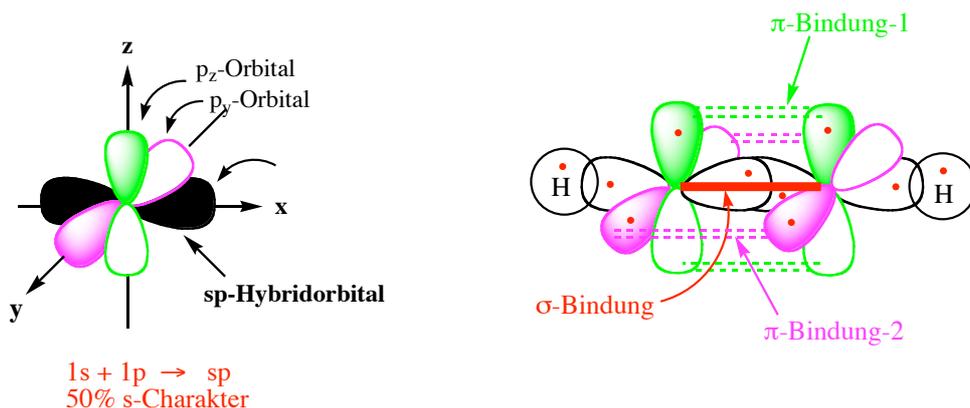
Die Carbonylgruppe in Aldehyden, Ketonen und Carbonsäuren enthält eine C=O Doppelbindung. Das Carbonyl-C ist auch sp^2 -hybridisiert und bildet drei σ -Bindungen. Das vierte Valenzelektron bleibt in einem p-Orbital und wird an einer π -Bindung mit dem Sauerstoff beteiligt:



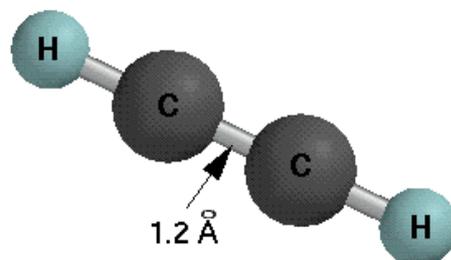
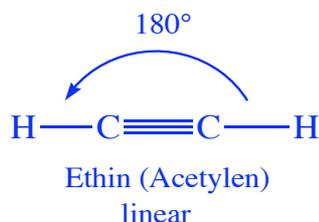
Wie Alkene haben Carbonylgruppen eine ebene Struktur und einen Bindungswinkel von ca. 120° .

2.8. sp -Hybride zur Darstellung von linearen Strukturen; die Dreifachbindung

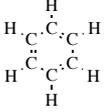
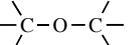
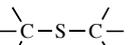
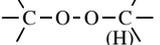
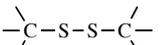
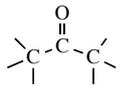
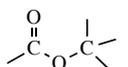
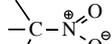
Im Ethin (Acetylen) teilen zwei C-Atome sechs Elektronen. Hier entstehen andere Hybridorbitale durch die Mischung von dem 2s-Orbital und einem 2p-Orbital. Zwei sp -Hybridorbitale entstehen und bilden eine lineare Geometrie. Die anderen p-Orbitale stehen senkrecht zueinander:



Wenn zwei sp -hybridisierte C-Atome sich annähern, entsteht durch die Überlappung der sp -Hybridorbitale eine starke σ -Bindung und durch die Überlappung der zwei **p-Orbitale zwei π -Bindungen** (d.h. eine **Dreifachbindung**). Die übrigen sp -Hybridorbitale können wieder σ -Bindungen mit dem 1s-Orbital des Wasserstoffes bilden.



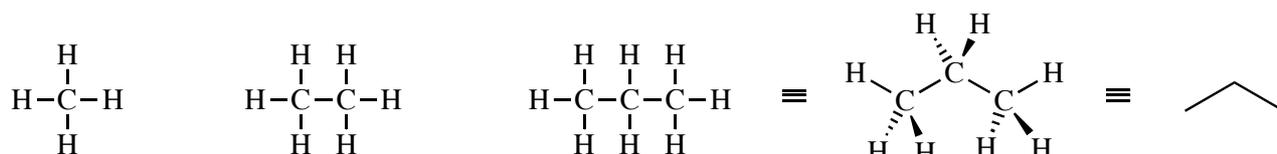
Auf Grund der sp -Hybridisierung ist Acetylen ein lineares Molekül mit einem H-C-C-Bindungswinkel von 180° , einer C-H-Bindungslänge von 1,06 Å, einer C-C-Bindungslänge von 1,2 Å und Bindungsdissoziationsenergien von 523 kJ/mol (125 kcal/mol) (C-H) und 837 kJ/mol (200 kcal/mol) (C-C).

Typ	Funktionelle Gruppe	Beispiel	Name	Endung
Alken (Doppelbindung)		$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$	Propen	-en
Alkin (Dreifachbindung)	$-\text{C}\equiv\text{C}-$	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{CH}$	Propin	-in
Aren (aromatische Kohlenwasserstoffe)			Benzol, Benzen	keine
Halogenid	 X = F, Cl, Br, I	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{I}$	Jodethan	keine
Alkohol		$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$	Ethanol	-ol
Thioalkohol (Mercaptane)		$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{SH}$	Ethanthiol (Thioethanol)	-thiol
Ether		$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Ethoxyethan (Diethylether)	-ether
Thioether (Sulfide)		$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_3$	Dimethylsulfid	-sulfid
Peroxid (Hydroperoxid)		$\text{CH}_3-\text{O}-\text{OH}$	Methylhydroperoxid	-peroxid
Disulfid		$\text{CH}_3-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$	Dimethyldisulfid	-disulfid
Amin		$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	Ethanamin (Ethylamin)	-amin
Imin (Schiff'sche Base)		$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{NH}$	Ethanimin (Ethylimin)	-imin
Aldehyd		$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	Ethanal (Acetaldehyd)	-al
Keton		$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	2-Propanon (Aceton)	-on
Carbonsäure		$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	Ethansäure (Essigsäure)	-säure
Sulfonsäure		$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	Ethansulfonsäure	-sulfonsäure
Ester		$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$	Ethylethanoat (Ethylacetat, Essigester)	-oat
Carbonsäurehalogenid (Alkanoylhalogenid) X meist = Cl		$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$	Ethanoylchlorid (Acetylchlorid)	-oylhalogenid
Amid		$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	Ethanamid (Acetamid)	-amid
Alkannitril	$-\text{C}\equiv\text{N}$	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{N}$	Ethannitril (Acetonitril)	-onitril
Nitro		$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NO}_2$	Nitroethan	keine
Organometallisch	 (M = Metall)	CH_3-Li	Methyl lithium	keine

3.2. Alkane (Moleküle ohne eigentliche funktionelle Gruppen): Nomenklatur, Isomerie, Konformation.

Moleküle, deren empirische Formel der allgemeinen Form C_xH_y entspricht, bezeichnet man als **Kohlenwasserstoffe**. Kohlenwasserstoffe, die nur Einfachbindungen enthalten haben sp^3 -hybridisierte C-Atome (tetraedrisch) und werden **Alkane** oder **gesättigte Kohlenwasserstoffe** genannt. Ihre allgemeine Summenformel ist C_nH_{2n+2} .

Sie lassen sich aufgrund ihrer Struktur in verschiedene Typen unterteilen: die **geradekettigen** Alkane, die **verzweigten** Alkane, in denen sich in der Kohlenstoffkette ein oder mehrere Verzweigungspunkte befinden, und die cyclischen Alkane oder **Cycloalkane** sowie die komplizierteren bi-, tri- und polycyclischen Alkane.



Methan

Ethan

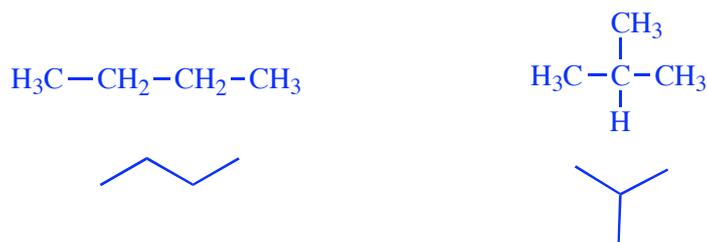
Propan

Moleküle, welche die gleiche Molekularformel (Summenformel) haben, aber unterschiedliche chemische oder physikalische Eigenschaften besitzen, nennt man **Isomere**. So existieren z.B. zwei C_4H_{10} Moleküle und die drei mögliche C_5H_{12} Moleküle. Mit der Summenformel $C_{30}H_{62}$ gibt es 4'111'846'763 mögliche Isomere.

Grundsätzlich unterscheidet man zwei Arten von Isomerie: **Konstitutionsisomerie** und **Stereoisomerie**. Beide kommen in allen organischen Stoffklassen vor (Stereoisomerie wird später behandelt).

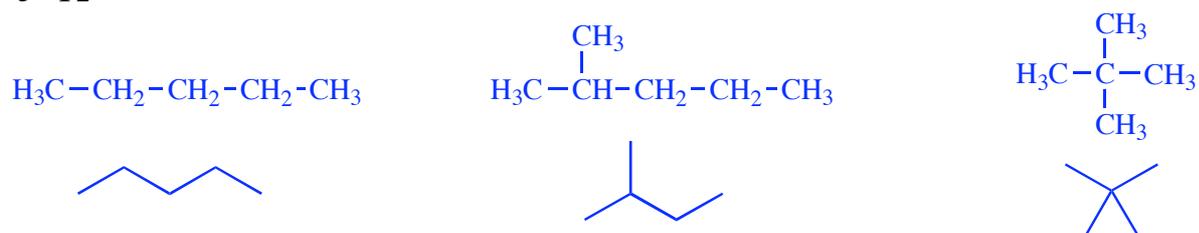
Konstitutionsisomere besitzen die gleiche Summenformel, aber sie unterscheiden sich durch die Verknüpfungsweise ihrer Atome und Gruppen. Sie unterscheiden sich also in ihren **Konstitutionen** (Atomverknüpfungen, Konnektivitäten): z.B.

C_4H_{10}

*n*-Butan

2-Methylpropan

C_5H_{12}

*n*-Pentan

2-Methylbutan

2,2-Dimethylpropan

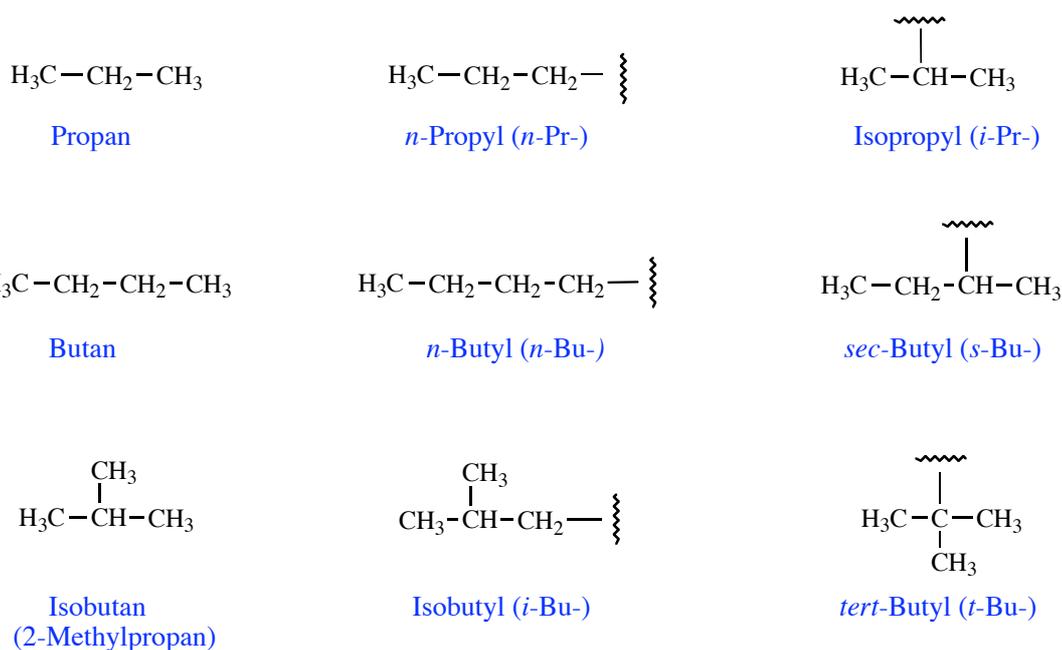
Die ersten vier Alkane haben eigene Namen, die in das IUPAC-System mit aufgenommen wurden (International Union of Pure and Applied Chemistry), aber alle enden auf **-an**.

Namen der geradkettigen Alkane C_nH_{2n+2} :

Mit Ausnahme der vier ersten setzen sich die Namen der Alkane aus dem griechischen Zahlwort für die Anzahl der C-Atome und der Endung **-an** zusammen.

n	Name	FORMEL
1	Methan	CH_4
2	Ethan	CH_3CH_3
3	Propan	$CH_3CH_2CH_3$
4	Butan	$CH_3CH_2CH_2CH_3$
5	Pentan	$CH_3(CH_2)_3CH_3$
6	Hexan	$CH_3(CH_2)_4CH_3$
7	Heptan	$CH_3(CH_2)_5CH_3$
8	Octan	$CH_3(CH_2)_6CH_3$
9	Nonan	$CH_3(CH_2)_7CH_3$
10	Decan	$CH_3(CH_2)_8CH_3$
11	Undecan	$CH_3(CH_2)_9CH_3$
12	Dodecan	$CH_3(CH_2)_{10}CH_3$
13	Tridecan	$CH_3(CH_2)_{11}CH_3$
14	Tetradecan	$CH_3(CH_2)_{12}CH_3$
15	Pentadecan	$CH_3(CH_2)_{13}CH_3$
16	Hexadecan	$CH_3(CH_2)_{14}CH_3$
17	Heptadecan	$CH_3(CH_2)_{15}CH_3$
18	Octadecan	$CH_3(CH_2)_{16}CH_3$
19	Nonadecan	$CH_3(CH_2)_{17}CH_3$
20	Eicosan	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$

Die formal durch Abspaltung eines H-Atoms gebildete Gruppe ($-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$ ) erhält die Endung **-yl** (Methyl, Ethyl,).



Wenn man verzweigte Alkane benennen möchte, muss man den IUPAC-Nomenklatur-Regeln folgen, z.B. http://www.iupac.org/dhtml_home.html <http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature>

- Suchen Sie die längste Kette von Kohlenstoffatomen im Molekül und benennen Sie diese (bei zwei Ketten mit der gleichen Länge, hat die mit mehr Substituenten Vorrang)
- Bestimmen Sie die Namen der an die längste Kette gebundenen Alkylgruppen
- Nummerieren Sie die Kohlenstoffatome der längsten Kette von dem Ende her, das einer Substitution am nächsten ist



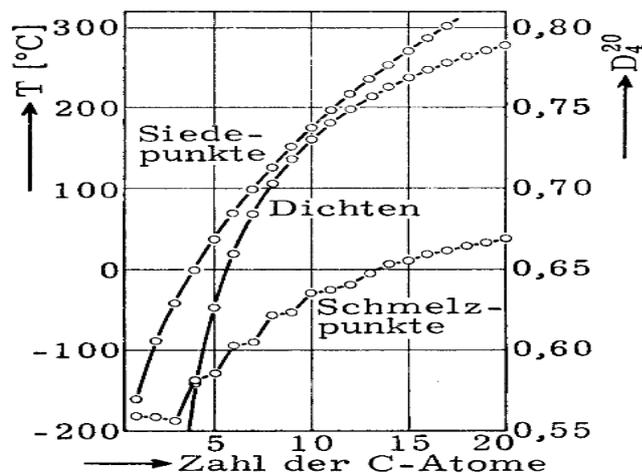
- Schreiben Sie den Namen des Alkans, indem Sie zunächst die Namen der Seitenketten in alphabetischer Reihenfolge ordnen (jedem geht die Nummer des Kohlenstoffatoms, an das es gebunden ist und ein Bindestrich voraus), und fügen sie dann den Namen des Stammalkans, wie am Rand gezeigt, hinzu

Zur Illustration



3.3. Physikalische Eigenschaften der Alkane

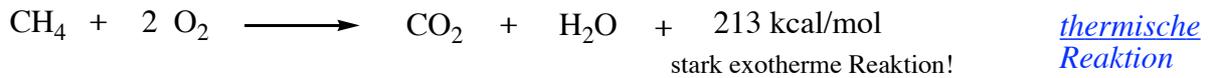
Bei Raumtemperatur sind die homologen Alkane mit kleinerer molarer Masse Gase oder farblose Flüssigkeiten, die mit grösserer molarer Masse Feststoffe:



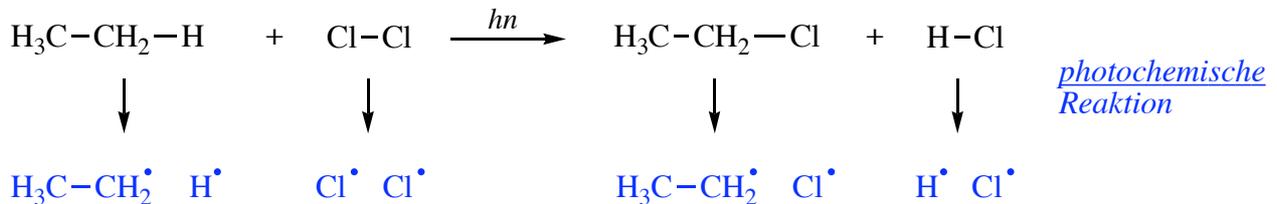
Je stärker verzweigt ("kugeligere" Gestalt), desto tiefer ist der Siedepunkt; das am stärksten verzweigte Isomer hat meist auch einen relativ hohen Schmelzpunkt.

3.4. Chemische Eigenschaften

Bei Raumtemperatur sind die Alkane gegenüber den meisten Reagenzien nahezu völlig inert. Ausnahmen sind die Verbrennung (bzw. Explosion von Gas/Luft-Gemischen), z.B. Methan:

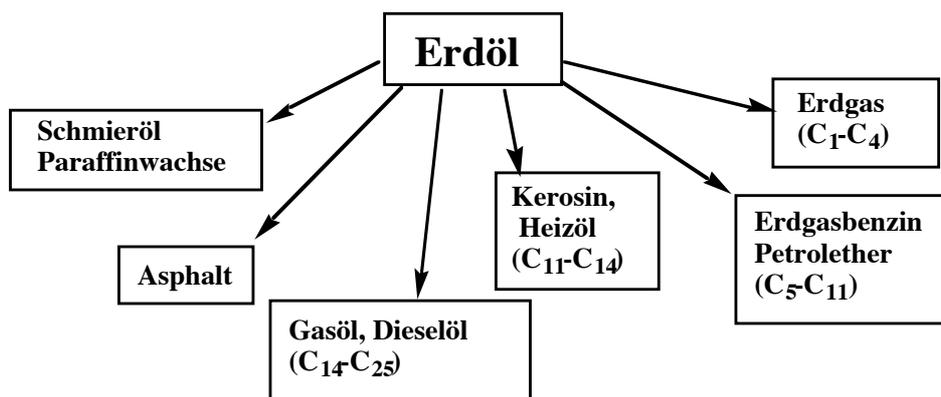


sowie die Halogenierung nach intensivem Belichten ($h\nu$) mit Chlor oder Brom, z.B. Ethan:



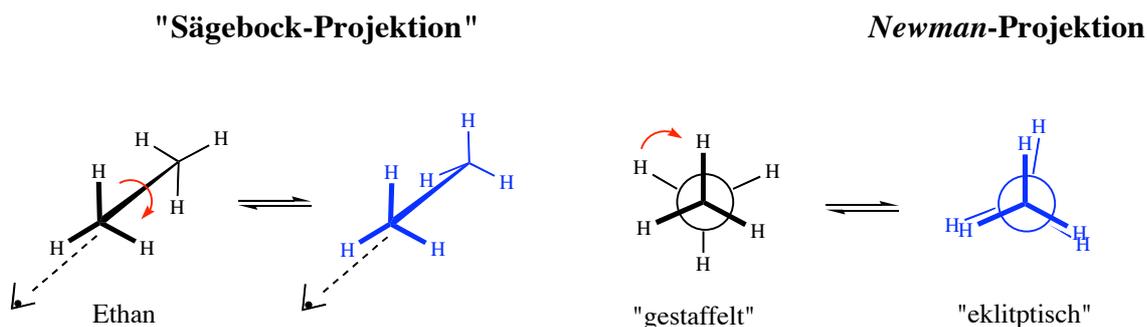
Beide Reaktionen laufen unter homolytischer Bindungsspaltung ab (Radikalketten-Reaktion).

Die grösste natürlichen Quelle von Alkanen ist das Erdöl (vgl. S. 4). In den USA stammen ca. 99% aller organischen Rohstoffe aus Erdöl:

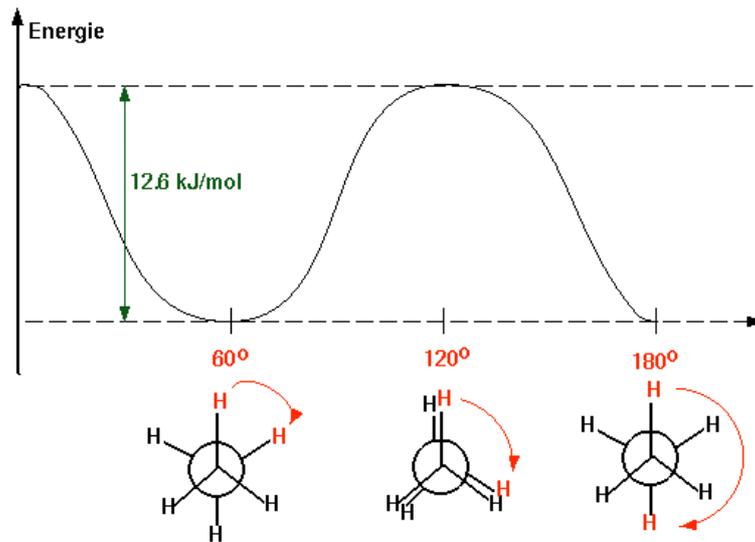


3.5. Konformation

Die Drehung um C-C-Einfachbindungen (σ -Bindungen) benötigt nur wenig Energie ("freie Drehbarkeit"). Dadurch sind **rotationsisomere**, räumlich verschiedene geometrische Anordnungen der Atome möglich, **Konformationen** genannt. Zur räumlichen Schreibweise können verschiedene **Projektionen** verwendet werden:

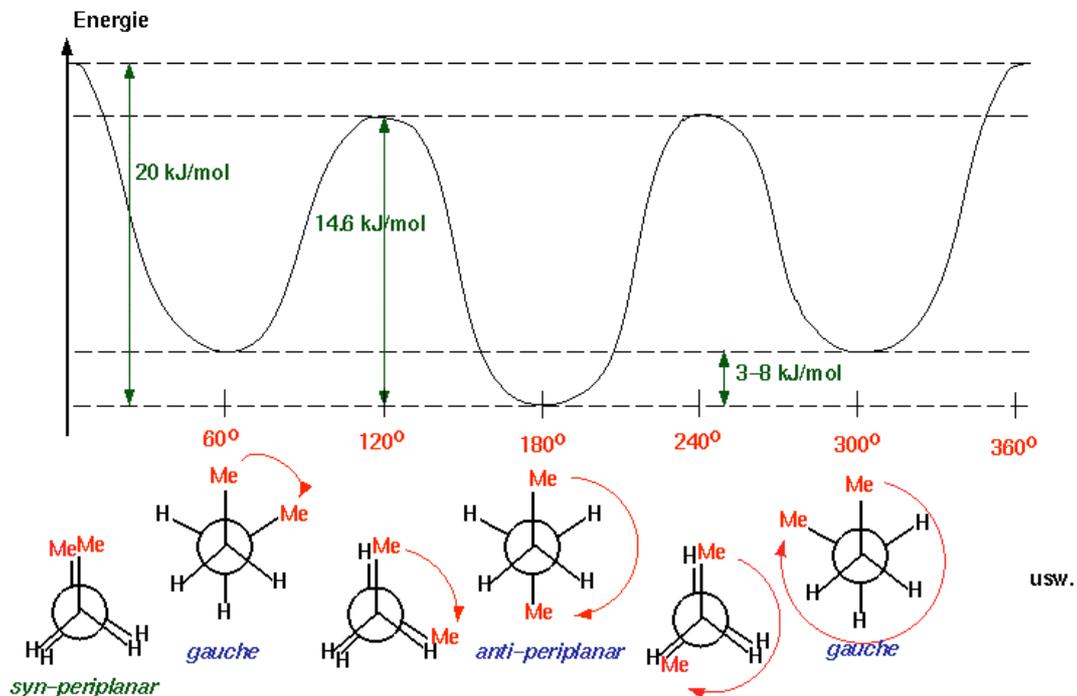


Die potentielle Energie der Konformationen ist eine Funktion des Torsionswinkels



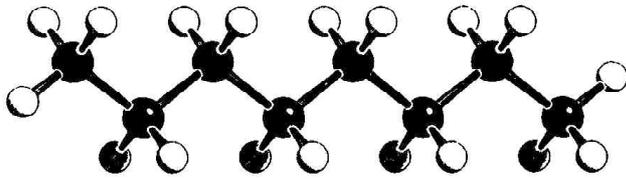
Moleküle, die in Konformationen vorliegen, welche den Energieminima entsprechen, nennt man **Konformere** (Merke: zwischen den energetisch ausgezeichneten Konformeren gibt es eine unendliche Zahl verschiedener Konformationen).

Während beim *n*-Propan die zusätzliche Methylgruppe im Vergleich mit *Ethan* keinen grossen energetischen Einfluss hat, unterscheiden sich im *n*-Butan wegen der grösseren Wechselwirkungen zwischen zwei Methylgruppen die verschiedenen Konformationen energetisch stärker von einander:

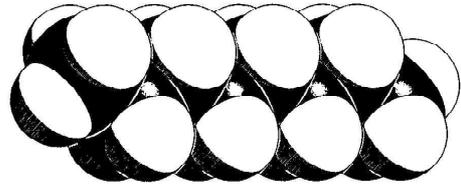


Bei höheren Alkanen sind natürlich noch viel mehr verschiedene ausgezeichnete Konformationen möglich als beim *Ethan* oder *n*-Butan. Die Energieunterschiede zwischen ihnen sind jedoch ebenfalls nur gering, so dass die Konformeren nicht als Substanzen fassbar sind. Im festen Zustand treten am

häufigsten nur zickzackförmige Ketten auf, wobei die Wasserstoffatome durchwegs in **anti-periplanarer** Stellung zu einander stehen:



“Ball & Stick”- Modell



Kalottenmodell (zeigt die eigentliche Raumerfüllung)
Van der Waals Radien (→ Raumerfüllung, etc.)

3.6. Cyclische Alkane

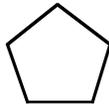
Die Nomenklatur dieser Verbindungsklasse ist einfach: Dem Namen des offenkettigen Alkans mit derselben Zahl von Kohlenstoffatomen wird einfach die Vorsilbe **cyclo** vorangesetzt:



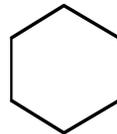
Cyclopropan



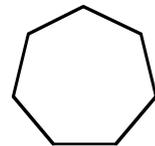
Cyclobutan



Cyclopentan



Cyclohexan



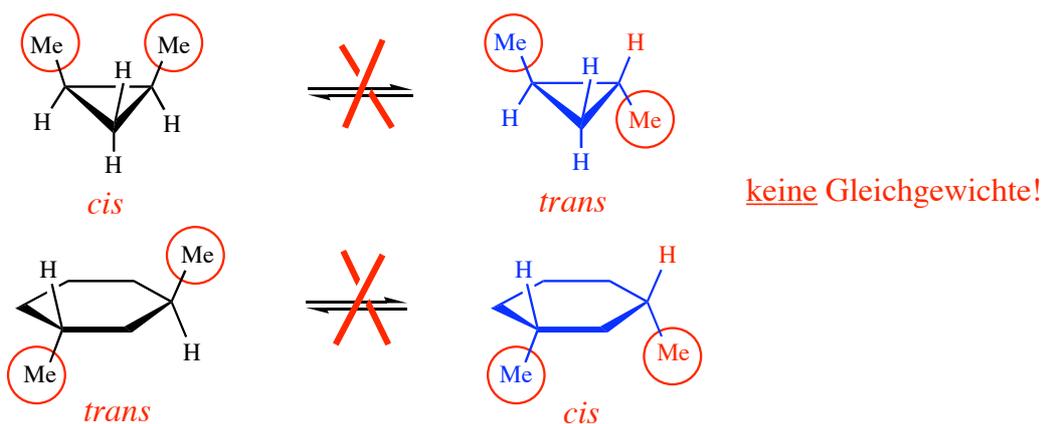
Cycloheptan

Die Geometrie und die Gestalt der Ringe wird durch zwei Faktoren bestimmt

- den Bindungswinkel (*Bayer-Ringspannung* = Winkelspannung)
- die relative Anordnung der Substituenten (*Pitzer-Spannung* = ekliptische Spannung, Konformation)

Mit Ausnahme des Cyclopropan sind alle **Cycloalkane nicht eben** gebaut.

Für Cycloalkane mit Substituenten an unterschiedlichen Kohlenstoffatomen existieren verschiedene Isomere, z.B.

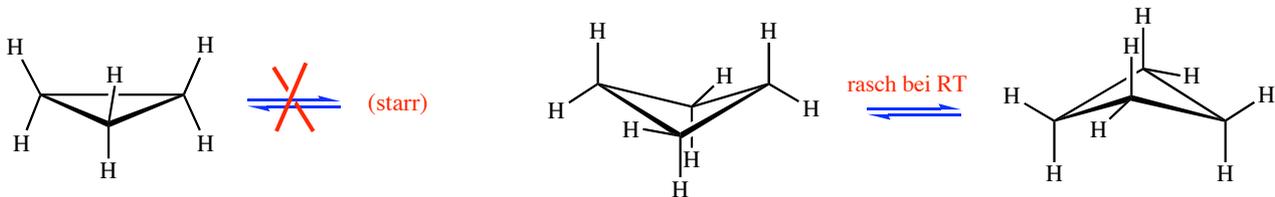


Hier handelt es sich nicht um Konstitutions-Isomere, sondern um **Stereoisomere**. Stereoisomere haben dieselbe Konstitution aber unterschiedliche Geometrien und Topographien. Sie unterscheiden sich in der räumlichen Anordnung der gebundenen Atome oder Gruppen.

3.7. Die Struktur und Konformation der Cycloalkane

Cyclopropan besitzt die Gestalt eines ebenen gleichseitigen Dreiecks, die C–C–C-Winkel betragen daher 60° , was eine beträchtliche Abweichung vom Tetraederwinkel ist. Das Molekül ist stark gespannt und deshalb für ein Alkan aussergewöhnlich reaktiv. Die Spannungsenergie pro CH_2 -Gruppe beträgt $38,5 \text{ kJ/mol}$.

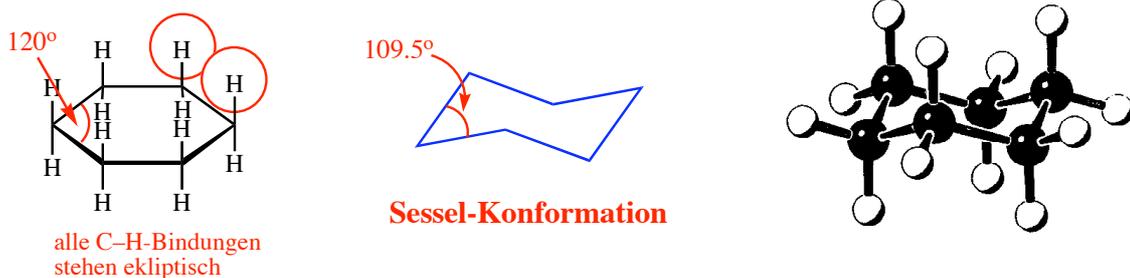
Die Struktur von *Cyclobutan* zeigt, dass das Molekül nicht eben, sondern gefaltet ist. Die Spannung, die durch die acht ekliptisch stehenden Wasserstoffatome entsteht, wird hierdurch teilweise verringert. (Spannungsenergie $27,2 \text{ kJ/mol}$).



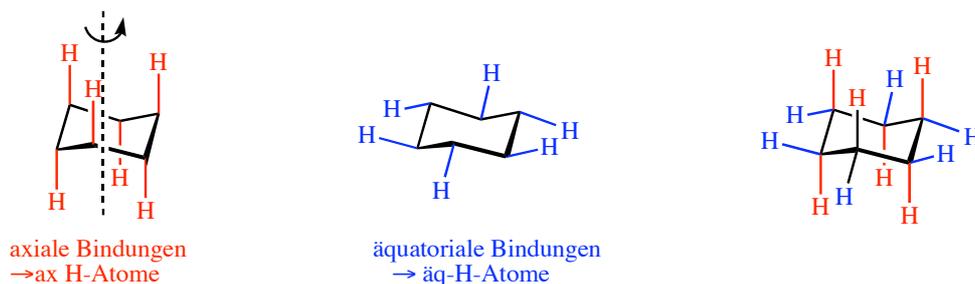
Für *Cyclopentan* könnte man erwarten, dass die Verbindung eben gebaut ist, da die Winkel in einem regelmässigen Fünfeck 108° betragen. Eine solche planare Anordnung wäre jedoch mit zehn ungünstigen ekliptischen H–H-Wechselwirkungen verbunden. Dies wird durch Falten des Ringes umgangen (sog. Envelope-Konformation). Die Spannungsenergie beträgt noch $5,5 \text{ kJ/mol}$.



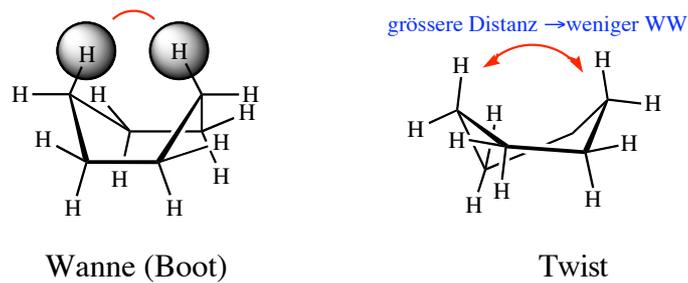
Der *Cyclohexanring* ist eine der am häufigsten vorkommenden und wichtigsten Struktureinheiten in der Organischen Chemie. Ein hypothetisches ebenes Cyclohexan enthält zwölf ekliptische H–H-Wechselwirkungen und eine sechsfache Winkelspannung. Es gibt jedoch eine nahezu spannungsfreie Konformation des Cyclohexans: die **Sesselkonformation**:



Sechs C–H Bindungen stehen parallel zu der Drehachse des Moleküls, und werden als **axial** bezeichnet. Die anderen sechs stehen senkrecht zu dieser Achse – sie werden **äquatorial** genannt:



Es gibt noch weitere (weniger stabile) Konformationen des Cyclohexans. Eine von ihnen ist die **Wannen- (Boot-) Form**. Sie ist \approx ca.30 kJ/mol energiereicher als die Sesselform.



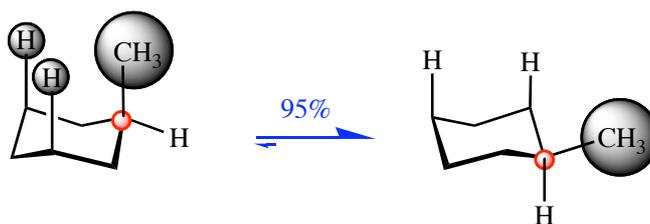
Rotiert man eine der C-C-Bindungen des Ringes relativ zu der benachbarten, stabilisiert sich die Konformation etwas, weil die Wechselwirkungen zwischen den inneren Wasserstoffatomen aufgehoben werden. Diese neue Konformation bezeichnet man als **Twist-Form** (ca. 23 kJ/mol energiereicher als die Sesselform).

Cyclohexan ist kein starres Gebilde! Eine Sesselkonformation geht in die andere über, wodurch axiale und äquatoriale Wasserstoffatome ihrer Positionen tauschen, d.h. dass beim **Umklappen des Ringes** alle axialen Wasserstoffatome zu äquatorialen werden und umgekehrt:



Die Aktivierungsenergie für diesen Prozess ist mit ca. 45 kJ/mol so tief, dass die **Konformationsänderungen** bei Raumtemperatur ausserordentlich rasch erfolgen.

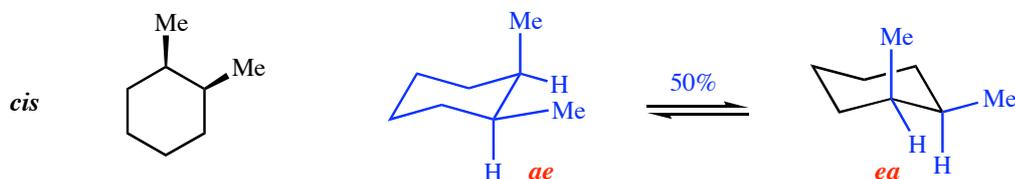
Bei substituierten Cyclohexanen ist die Sesselkonformation mit äquatorialer Lage des Substituenten energetisch günstiger, da die sogenannten **1,3-diaxialen Wechselwirkungen** wegfallen, z.B. Methylcyclohexan:

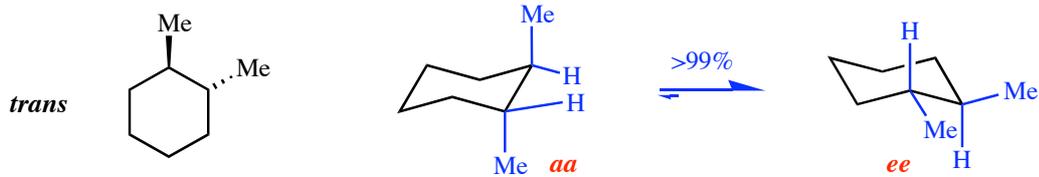


3.8. Mehrfach substituierte Cyclohexane

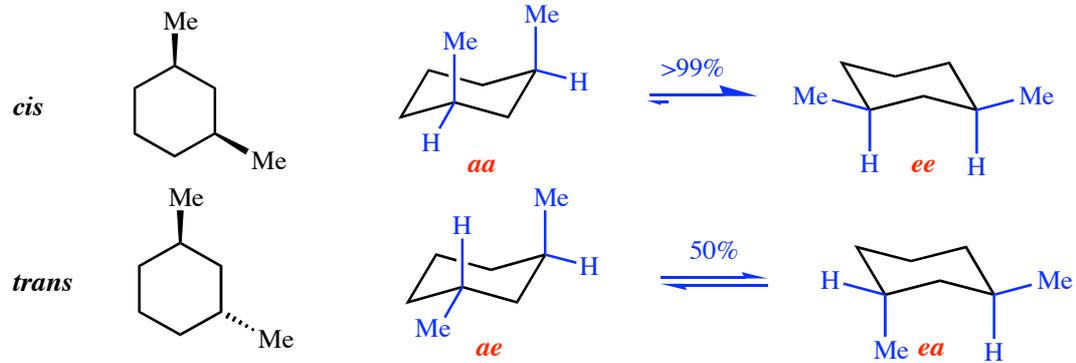
Bei disubstituierten Cyclohexanen ist allgemein die Konformation mit der grössten Zahl von äquatorialen Substituenten die bevorzugte. Z.B.:

1,2-Dimethylcyclohexan





1,3-Dimethylcyclohexan

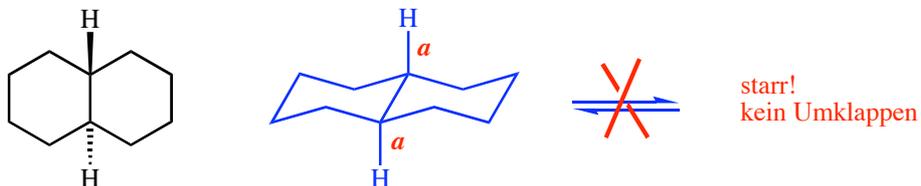


und 1,4-Dimethylcyclohexan ?

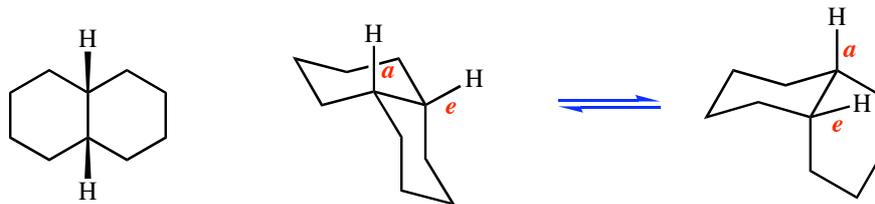
3.9. Polycyclische Alkane

Im **Decalin**-Molekül teilen zwei Cyclohexanringe zwei Kohlenstoffatome miteinander, beide Ringe sind **kondensiert** oder **anneliert** ;

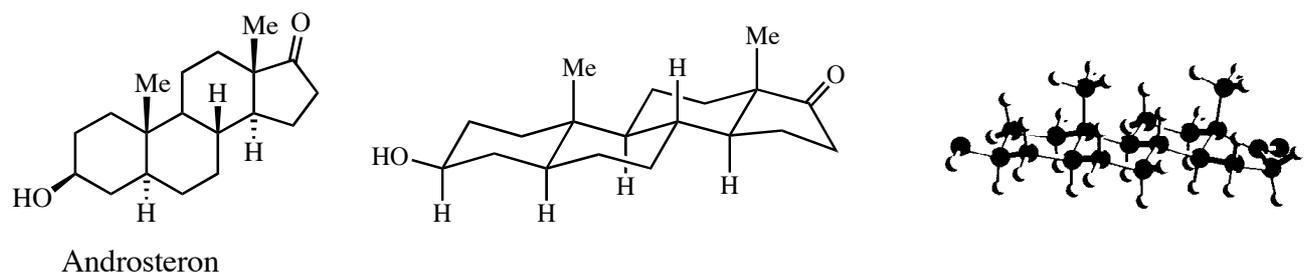
trans-Decalin



cis-Decalin



Steroide kommen häufig in der Natur vor, und eine Reihe von Steroiden wirken als *Hormone*. z.B.

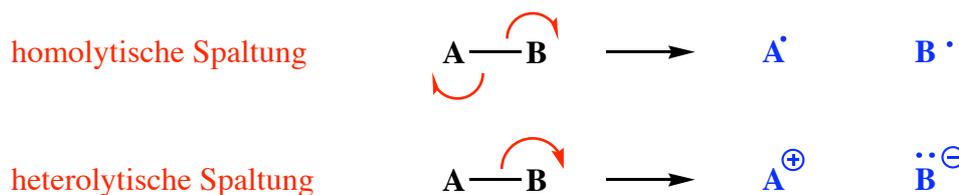


4. Organische Reaktionen – Einordnung nach Mechanismen

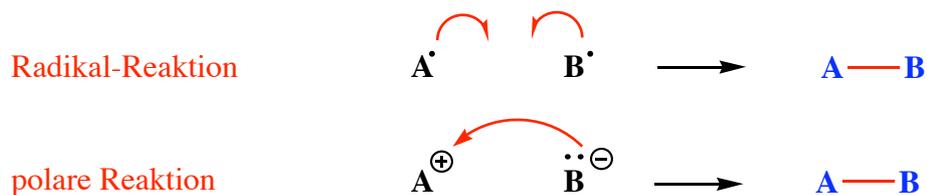
Da verschiedene funktionelle Gruppen gleichartige chemische Reaktionen zeigen, gliedert man das Gesamtgebiet der organischen Chemie nach *Reaktionstypen*. Betrachtet man nur die Veränderungen des *Molekülskelettes* und lässt den genauen Ablauf unberücksichtigt, unterscheidet man vier Haupttypen von Reaktionen:

Additionen, Substitutionen, Eliminationen und Umlagerungen

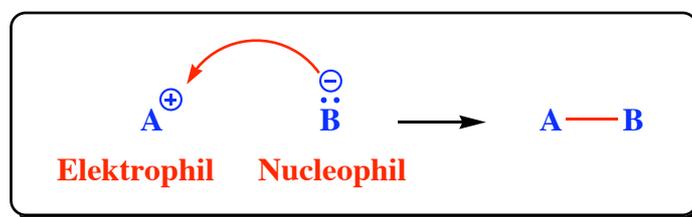
In chemischen Reaktionen werden kovalente Bindungen gebrochen und gebildet. Diese können auf zwei Arten gebrochen werden:



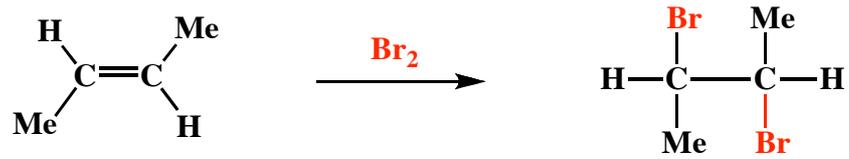
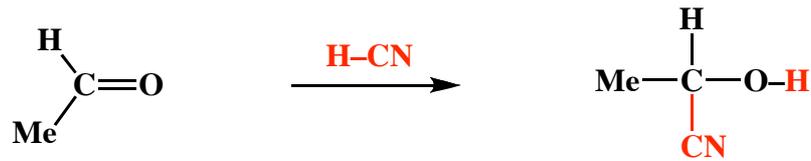
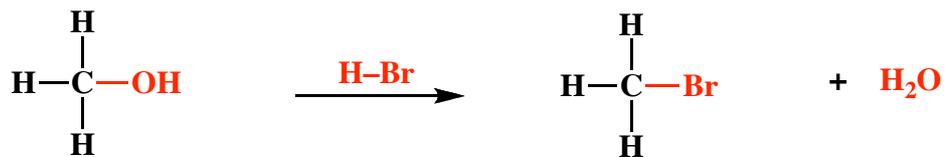
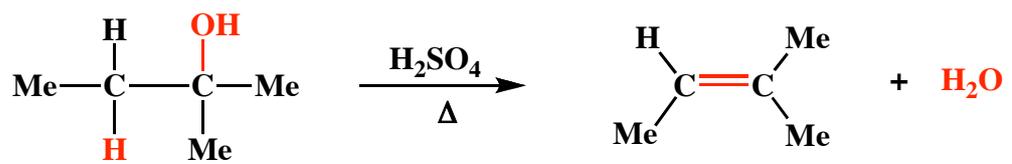
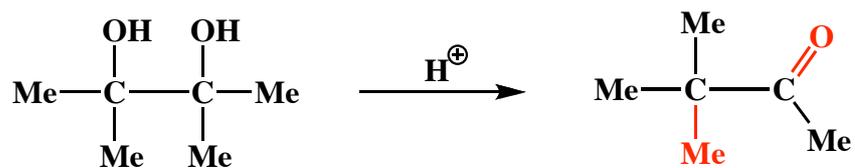
Bei der **homolytischen Bindungstrennung** entstehen Atome und/oder **Radikale**, während bei der **heterolytischen Bindungstrennung** Ionen, eventuell auch neutrale Moleküle gebildet werden können. Umgekehrt, eine neue kovalente Bindung durch einen **Radikal-** oder durch einen **polaren Prozess** gebildet werden:



In polaren Reaktionen werden die Verschiebungen der Elektronen mit Pfeilen bezeichnet. Dabei überträgt ein **Nucleophil** ("nucleus-loving", ein elektronreiches Atom oder Atomgruppe) seine Elektronen auf ein **Elektrophil** ("electron-loving", ein elektronarmes Atom oder Atomgruppe), unter Ausbildung einer neuen kovalenten Bindung. Dabei geht die Pfeilrichtung definitionsgemäss immer vom Nucleophil zum Elektrophil.



Nachstehend folgt eine Übersicht über die Haupttypen der Reaktionsmechanismen mit repräsentativen Beispielen. Einzelne Reaktionen und der mechanistische Ablauf werden später genauer diskutiert.

Additionelektrophile Addition (Br^\oplus)nucleophile Addition (CN^\ominus)**Substitution****Elimination****Umlagerung**

5. Alkene: Kohlenwasserstoffe mit Doppelbindungen

5.1. Die Nomenklatur der Alkene

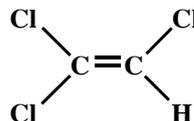
Die C=C-Doppelbindung ist die funktionelle Gruppe, die für die **Alkene (Olefine)** charakteristisch ist. Da die Alkene gegenüber den Alkanen weniger H-Atome pro C-Atom haben, werden sie als **ungesättigt** bezeichnet. Wie bei den Alkanen werden für die Nomenklatur die IUPAC-Regeln angewendet; dabei erhalten die Alkene die Endung **-en** (das Suffix **-ylen** ist teilweise noch in Gebrauch – vor allem bei Trivialnamen –, ist aber nicht IUPAC-konform).



Ethen



Propen



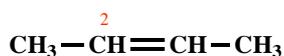
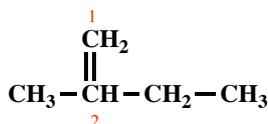
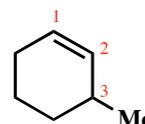
Trichlorethen



Cyclopenten

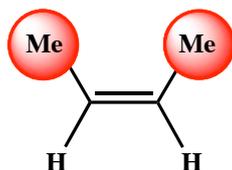
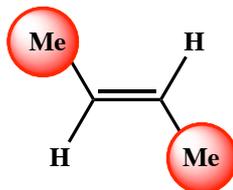
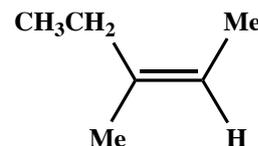
Die Nomenklaturregeln sind grundsätzlich gleich wie bei den Alkanen (vgl. S.22). Die Anwesenheit einer Doppelbindung führt zu einer zusätzlichen Art von Konstitutions- und Stereoisomeren

- Finden Sie die längste Kohlenstoff-Kette, die beide an der Doppelbindung beteiligte C-Atome enthält
- Die Nummerierung beginnt an dem Ende, das der Doppelbindung näher ist. In Cycloalkenen sind die Kohlenstoffatome 1 und 2 immer die, zwischen denen die Doppelbindung liegt

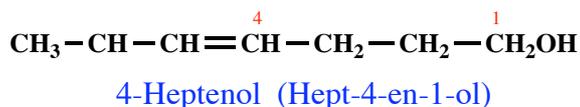
1-Buten
(But-1-en)2-Buten
(But-2-en)2-Methyl-1-buten
(2-Methylbut-1-en)3-Methyl-1-cyclohexen
(3-Methylcyclohex-1-en)

- Zwei Substituenten können auf derselben oder auf der entgegengesetzten Seite der Doppelbindung stehen. Die erste stereochemische Anordnung wird **cis (Z)** genannt, die zweite **trans (E)**. Dabei wird die relative Grösse der Substituenten betrachtet ("Prioritätsregel")

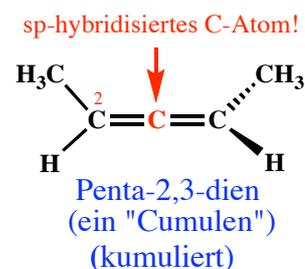
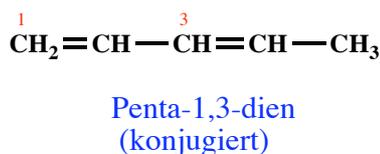
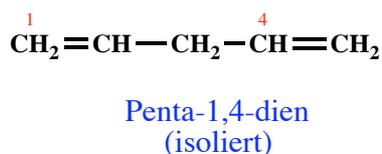
Das **(E/Z)-System** ist ein alternatives und allgemeineres System zur Benennung von *cis-/trans*-Isomeren (*E* = entgegen, *Z* = zusammen). Streng genommen, gelten die Bezeichnungen *cis*- und *trans*- für Stereoisomere in Ringen (vgl. S. 25 ff.).

*cis*-2-Buten
(*Z*)-2-Buten(sowie alternative Nomenklatur, s. oben): z.B. (*Z*)-3-Methylpent-2-en)*trans*-2-Buten
(*E*)-2-Buten*cis*-3-Methyl-2-penten
(*Z*)-3-Methyl-2-penten

iv) Funktionelle Gruppen mit Heteroatomen können gegenüber der Doppelbindung Vorrang haben, z.B. Alkenole



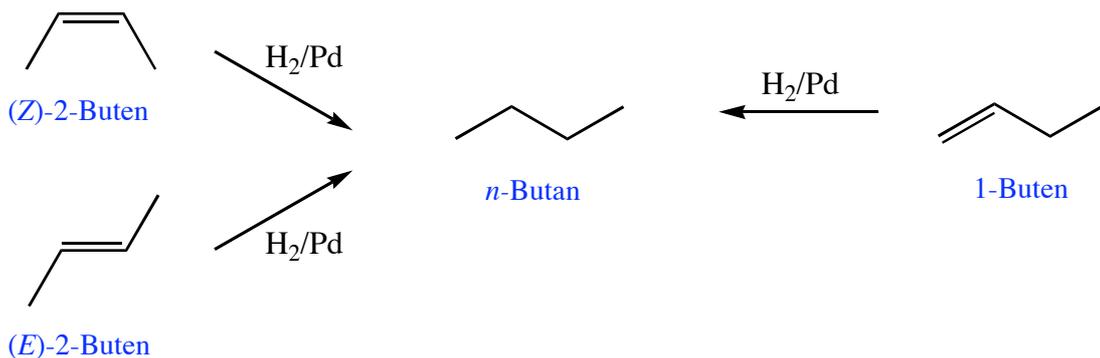
Liegen mehrere Doppelbindungen vor können diese isoliert, konjugiert oder kumuliert sein. Ihre Anzahl wird mit den griechischen Zahlwörtern di-, tri-, tetra- etc. angegeben.



5.2. Additionsreaktionen an Alkene

Eine C=C-Doppelbindung (und ebenso eine Dreifachbindung) stellt ein Zentrum von *relativ hoher negativer Ladungsdichte* dar. Es ist deshalb verständlich, dass sie besonders leicht von **elektrophilen** Reagentien angreifbar ist: d.h. C=C-Doppelbindungen verhalten sich als **Nucleophil**.

Die typische Reaktion von Alkenen ist die elektrophile Addition



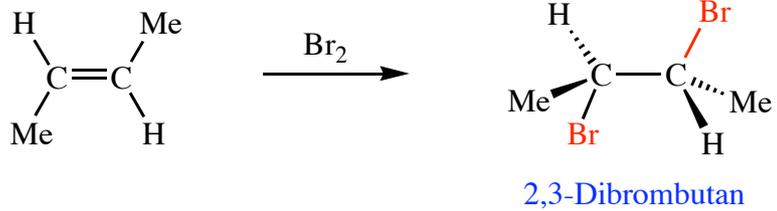
Mechanismus



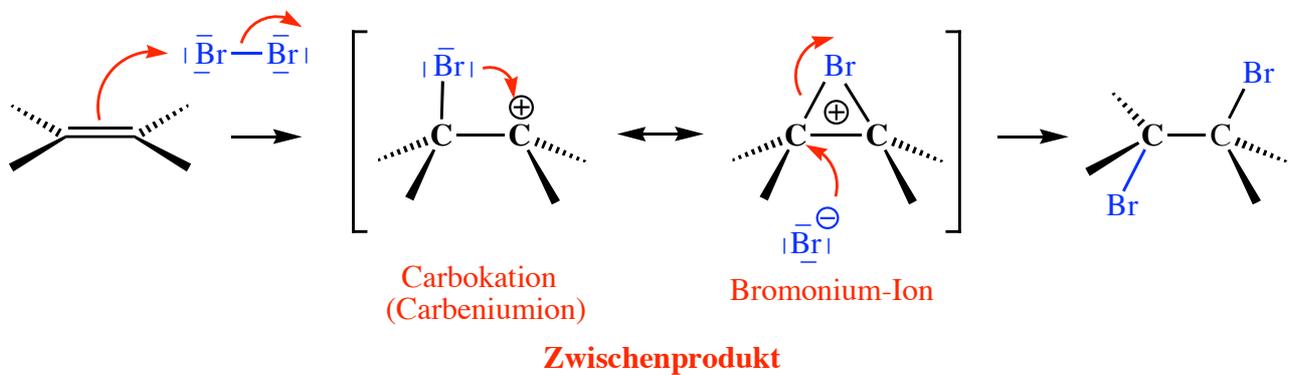
Der Wasserstoff wird an der Oberfläche des Katalysators angelagert und aktiviert (Chemisorption → atomarer H₂). Die H₂-Übertragung findet von der gleichen Seite her statt (*syn*-Addition).

Merke: C–C-Bindungen werden nicht gespalten (Ausnahme: Cyclopropan)

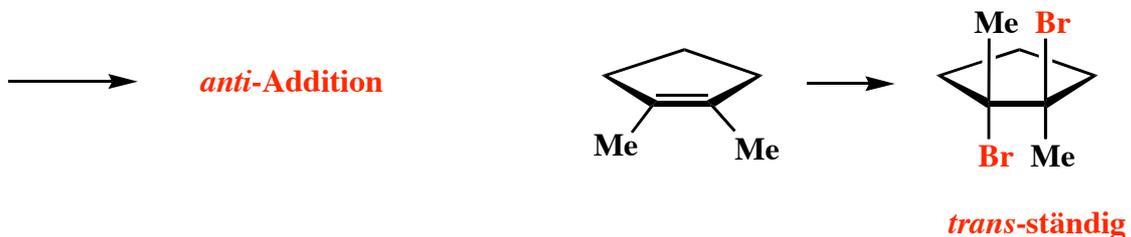
ii) **Addition von Brom:**



Mechanismus

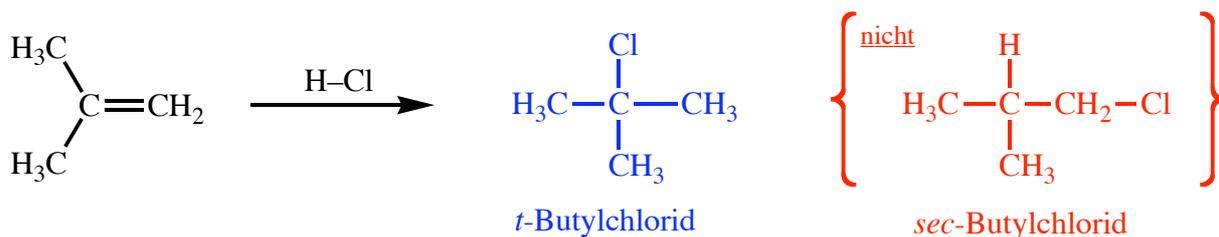


Die Annäherung der elektronenreichen (nucleophilen) Doppelbindung an ein Brommolekül führt zu einer Polarisierung und schliesslich zum Bruch der relativ schwachen Br–Br-Bindung. Das so entstandene Elektrophil (Br⁺) reagiert unter Ausbildung einer kovalenten Bindung weiter zu einem **mesomeren Zwischenprodukt** (Carbokation (Carbenium-Ion) ↔ Bromonium-Ion). Dieses ist sehr voluminös und kann vom 2. Nucleophil (Br[−]) nur von der entgegengesetzten Seite her (*anti*) angegriffen werden

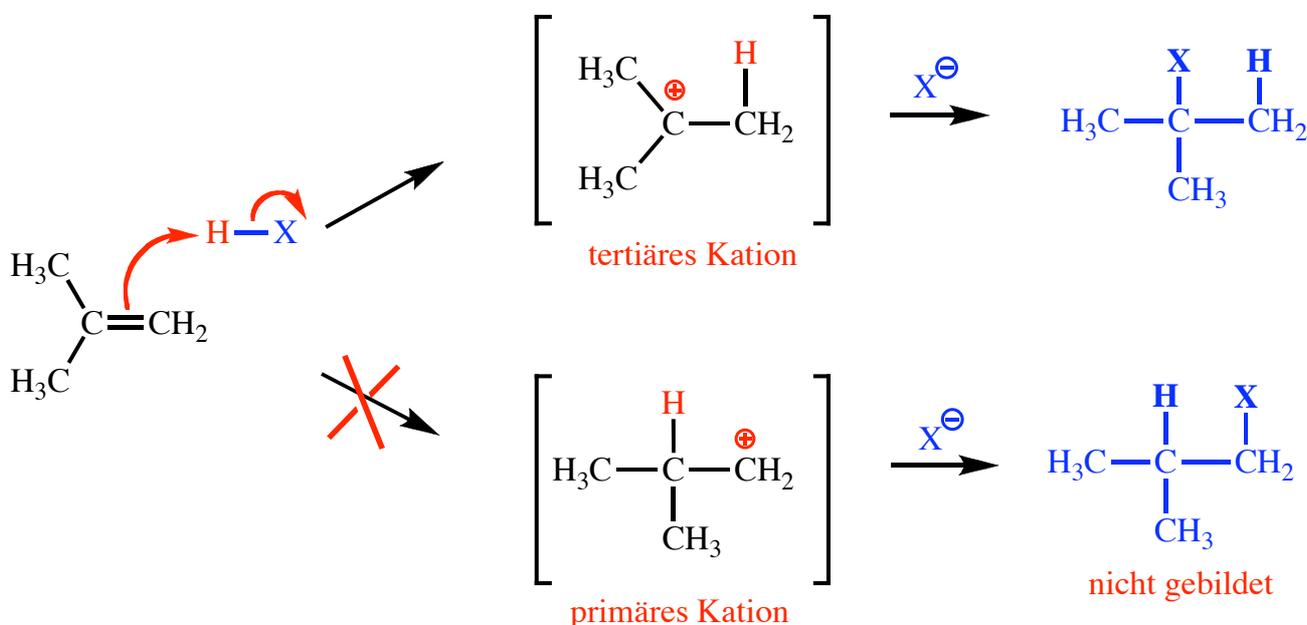


iii) Addition von H-X (X = Halogen; X = OH → Hydratisierung)

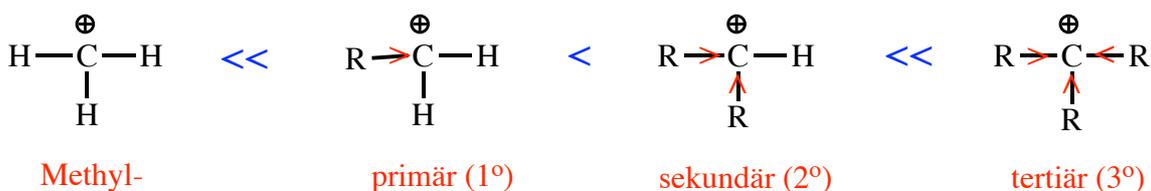
Die Addition von H-X an unsymmetrische Doppelbindungen verläuft **regioselektiv**, z.B.:



Bei der Addition von H-X an ein unsymmetrisch substituiertes Alken ist dasjenige Addukt bevorzugt, bei dem das Proton (Elektrophil) des H-X an das weniger substituierte C-Atom ("Wasserstoff zu Wasserstoff") und das X (Nucleophil) an das höher substituierte C-Atom gebunden wird (**Regel von Markownikov**).



Die mechanistische Erklärung liegt in der unterschiedlichen Stabilität der kationischen Zwischenprodukte. Der Grund der Stabilisierung der positiven Ladung ist die σ -Donorwirkung (+I-Effekt) der Alkylgruppen (am stärksten ausgeprägt bei Methylgruppen).



R = Alkyl-Gruppen
(+I-Effekt)

Zunahme der Stabilität

Setzt man ein Alken einer *wässrigen* Lösung einer Säure (= H_3O^+) aus, die ein schwach nucleophiles Gegenion besitzt, wie z.B. H_2SO_4 , übernimmt das Wasser die Rolle des abgefangenen Nucleophils (Verlauf nach *Markovnikov*).

Da insgesamt die Bestandteile des **Wassers** addiert werden, heisst diese Reaktion **Hydratisierung einer Doppelbindung**, z.B.:

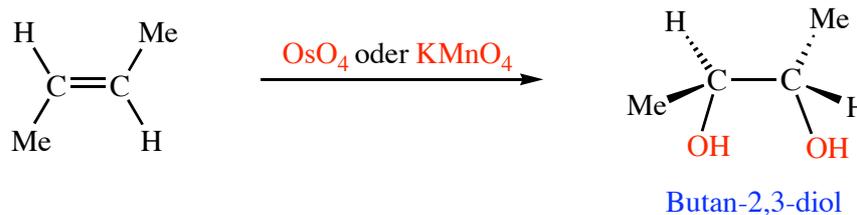


Ethanol (globaler Jahresbedarf mehrere Mio. Tonnen) wird durch Hydratisierung von Ethen grosstechnisch produziert.

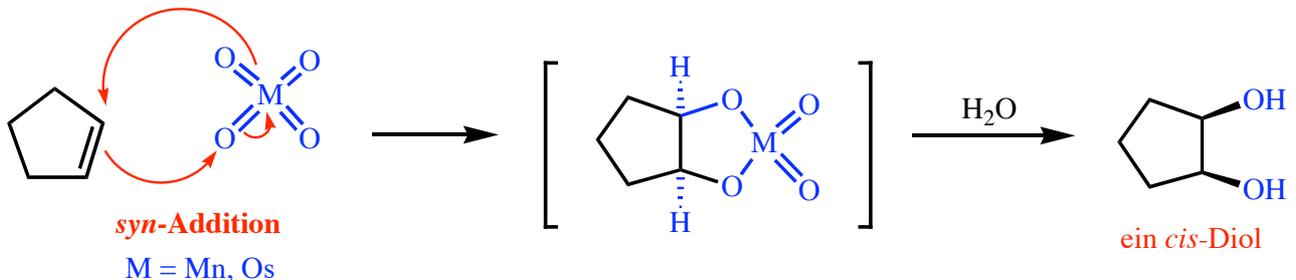
Die Hydratisierung ist von der nachfolgenden Reaktion – die Hydroxylierung – zu unterscheiden.

iv) Hydroxylierung

KMnO_4 oder OsO_4 reagieren unter neutralen Bedingungen mit Alkenen unter Bildung der entsprechenden vicinalen *syn*-Diole, z.B.:

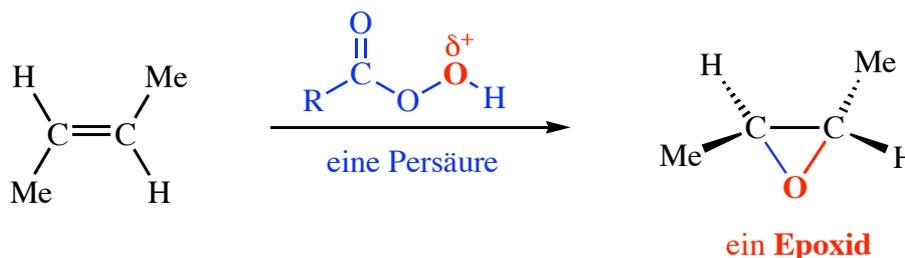


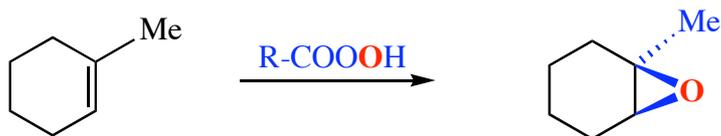
Mechanismus



v) Epoxidierung

Epoxide (Oxirane) werden durch die Reaktion von Alkenen mit Persäuren erhalten, z.B.:





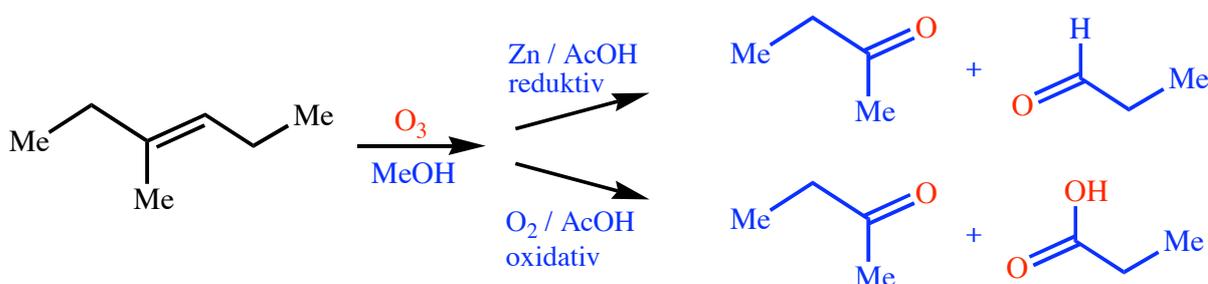
Epoxide sind immer *cis*

Epoxide sind reaktive Verbindungen (gespannter Dreiring!) und somit wertvolle Zwischenprodukte für Synthesen.

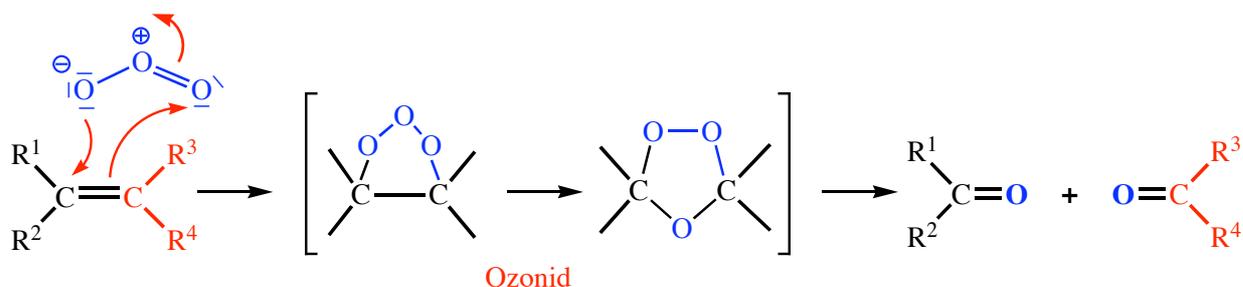
vi) Addition von Ozon (O₃) – die Ozonolyse



z.B.



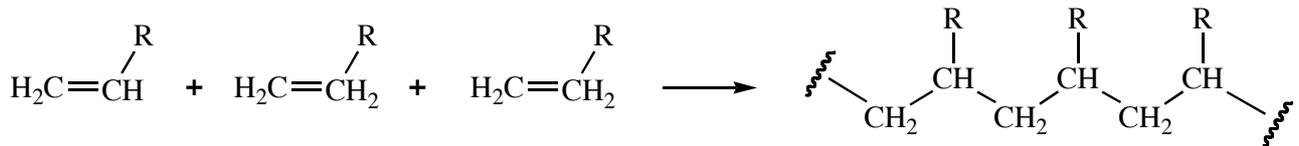
Mechanismus



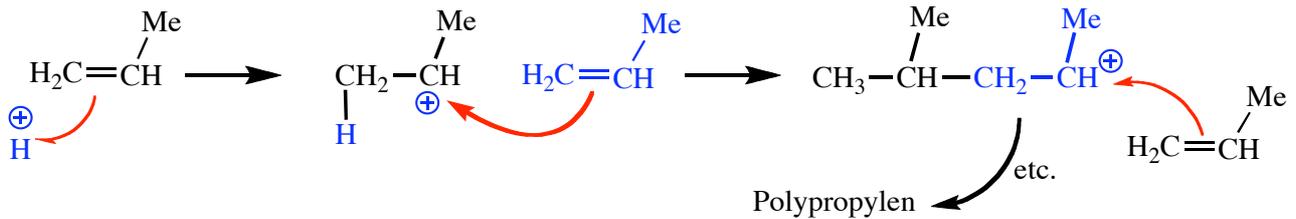
Neben ihrer Bedeutung als synthetische Reaktion, ist die Ozonolyse auch eine umweltrelevante Reaktion: In der Atmosphäre werden ungesättigte Verbindungen aus Abgasen, etc. mit dem Umweltschadstoff Ozon (aus NO_x und Luft-O₂ gebildet, vgl. physikalisch-chemischer Teil) zu reaktiven Aldehyden, Ketonen und Carbonsäuren umgewandelt.

5.3. Polymerisation von Alkenen

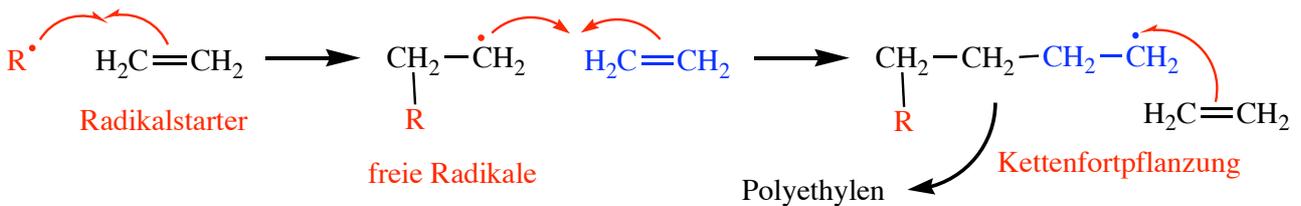
Alkene können unter geeigneten Bedingungen mit ihresgleichen reagieren, wobei die ungesättigten Zentren des Alken-Monomeren unter Bildung von Dimeren, Trimeren, **Oligomeren** und schliesslich **Polymeren** verbunden werden. Diese Prozesse sind von grosser industrieller Bedeutung (vgl. S. 7).



Säurekatalysierte Polymerisationen werden mit H_2SO_4 , HF oder BF_3 durchgeführt. Da hier Kationen als Intermediate auftreten, werden sie kationische Polymerisationen genannt:



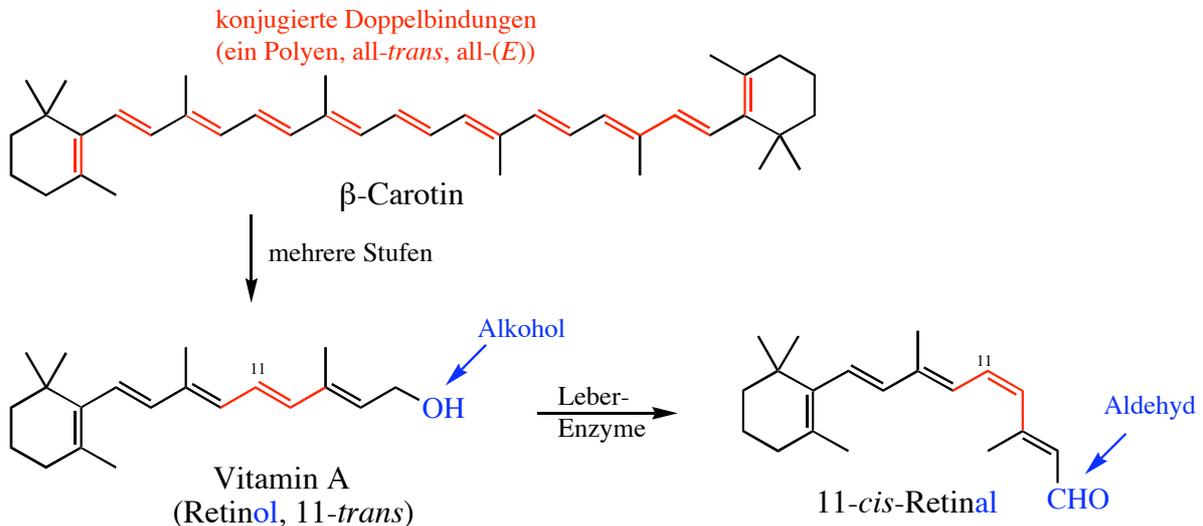
Andere Mechanismen sind radikalische, anionische oder metallkatalysierte Polymerisationen:



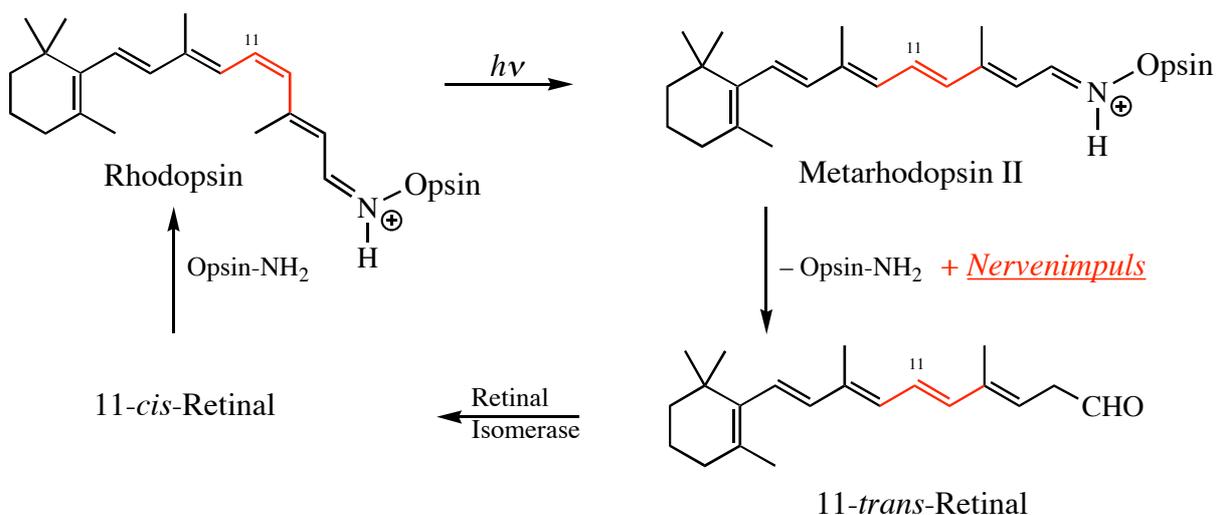
Monomer		Polymer
Ethen	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	Polyethylen
Chlorethen (Vinylchlorid)	$\text{CH}_2=\overset{\text{Cl}}{\text{CH}}$	Polyvinylchlorid (PVC)
Tetrafluorethen	$\text{CF}_2=\text{CF}_2$	Teflon
Phenylethen (Styrol)	$\text{CH}_2=\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}$	Polystyrol
Propennitril (Acrylnitril)	$\text{CH}_2=\overset{\text{CN}}{\text{CH}}$	Orlon
Methyl-2-methyl- propenoat (Methylmethacrylat)	$\text{CH}_2=\overset{\text{Me}}{\text{C}}\text{---}\overset{\text{COOMe}}{\text{---}}$	Plexiglas (Perspex)

5.4. Polyene und die Chemie des Sehvorgangs

Organische Moleküle sind in der Regel farbig, wenn sie ausgedehnte konjugierte π -Systeme enthalten. Ein Beispiel ist β -Carotin, ein orangefarbener Farbstoff, der in Karotten und vielen anderen Pflanzen vorkommt. Dieser Kohlenwasserstoff ist die biologische Vorstufe zu Vitamin A (Retinol), das seinerseits zu 11-*cis*-Retinal, der Schlüsselverbindung des Sehvorgangs umgewandelt wird.



Die *cis/trans*-Isomerie (genauer: (*E*)/(*Z*)-Isomerie) spielt die Schlüsselrolle beim Sehvorgang. Die Stäbchenzellen in der Netzhaut enthalten das rote lichtempfindliche Pigment Rhodopsin. Dieses besteht aus dem Protein Opsin, das an seinem aktiven Zentrum mit 11-*cis*-Retinal verbunden ist (ein Imin). Wenn sichtbares Licht geeigneter Energie (Wellenlänge!) von Rhodopsin absorbiert wird, isomerisiert das komplexierte 11-*cis*-Retinal extrem rasch ($>10^{-12}$ sec!) zum 11-*trans*-Isomer. Das *trans*-Retinal-Addukt mit Opsin (Metarhodopsin II) ist instabiler als der *cis*-Retinal-Komplex und dissoziiert in Opsin und *trans*-Retinal. Diese geometrische Veränderung löst einen Impuls in den Stäbchennervenzellen aus, der an das Gehirn weitergeleitet wird und dort als Abbildung eines Objektes wahrgenommen wird. In Gegenwart von Licht wandelt das Enzym Retinal-Isomerase das *trans*-Retinal wieder in das 11-*cis*-Isomer um, so dass der Kreislauf von neuem beginnen kann.

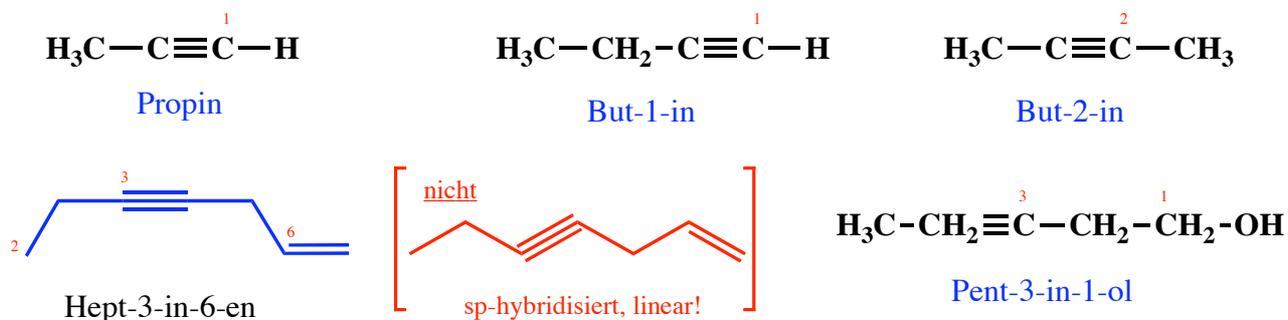


Der Vorgang ist hier sehr vereinfacht dargestellt und auf das strukturell Wesentliche reduziert.

6. Alkine: Kohlenwasserstoffe mit Dreifachbindungen

6.1. Nomenklatur

Die IUPAC-Regeln zur Benennung von Alkanen und Alkenen werden auch auf Alkine angewandt, wobei die Endung **-in** verwendet wird. Liegen Doppel- und Dreifachbindungen vor, haben letztere Priorität; ebenso funktionelle Gruppen mit Heteroatomen (vgl. S. 29):



Alkine der allgemeinen Struktur $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ heissen *terminale* Alkine, wogegen solche der allgemeinen Struktur $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$ als *interne* Alkine bezeichnet werden.

6.2. Reaktivität

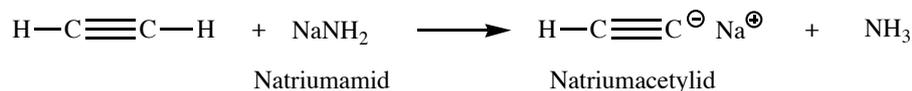
Da die Kohlenstoffatome an der Dreifachbindung sp-hybridisiert sind, ist die Struktur der Alkine linear. Der hohe s-Charakter (50%) der Hybridorbitale und die damit verbundene höhere Elektronendichte am Kohlenstoff führt zu einer Polarisierung (σ -Akzeptor, $-I$ -Effekt der Dreifachbindung), wenn es sich nicht um ein symmetrisches Alkin handelt:



Deshalb sind terminale Alkine azider ("saurer") als die entsprechenden Alkene oder Alkane und können mit sehr starken Basen deprotoniert werden:

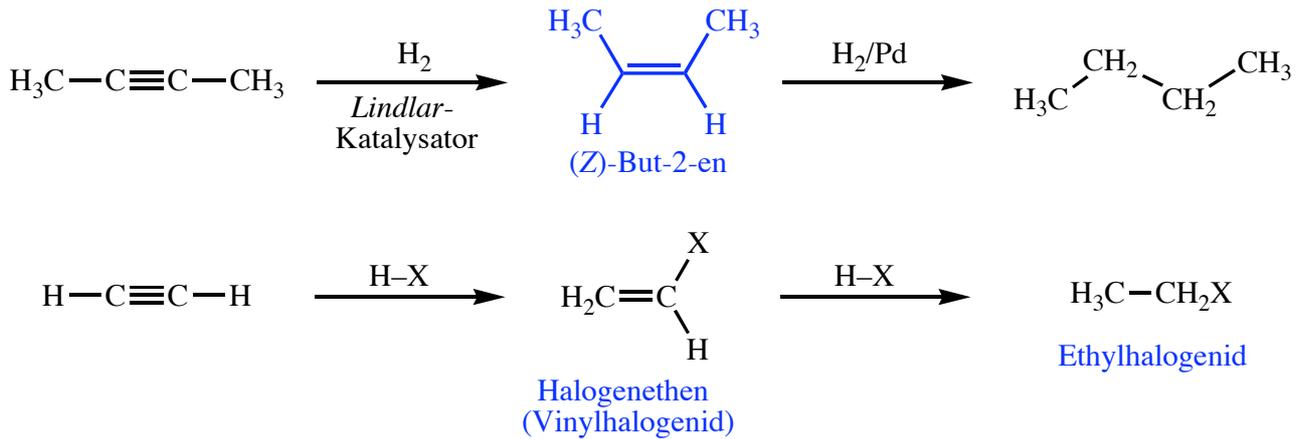


z.B.



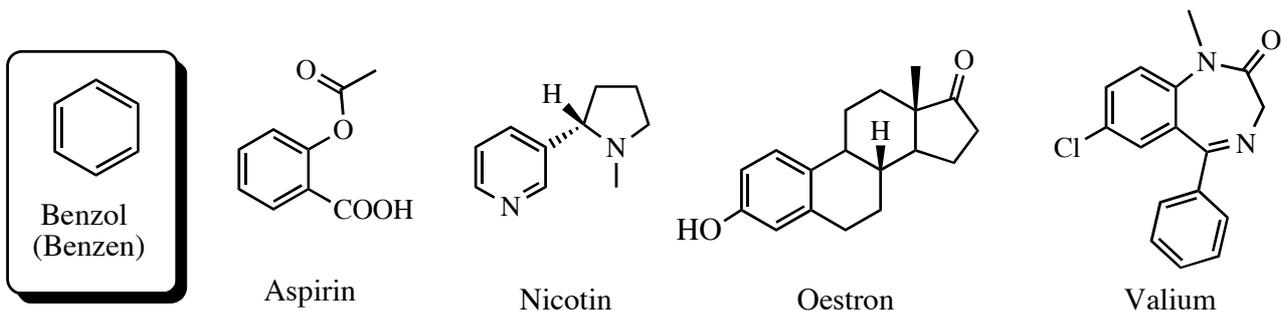
Diese Eigenschaft ist präparativ nützlich, da das Alkynyl-Anion ein sehr gutes Nucleophil ist und in zahlreichen **Additions-** oder **Substitutions-Reaktionen** zur Verlängerung von C-Ketten eingesetzt werden kann.

Grundsätzlich reagieren Alkine ähnlich wie die Alkene unter Anlagerung von Elektrophilen an die Dreifachbindung; sie sind allerdings reaktionsträger. Die dabei entstehenden Alkene sind meist reaktiver und addieren ein weiteres Elektrophil, so dass es oft nur unter speziellen Bedingungen möglich ist, die Reaktion auf der Alken-Stufe anzuhalten, z.B.:



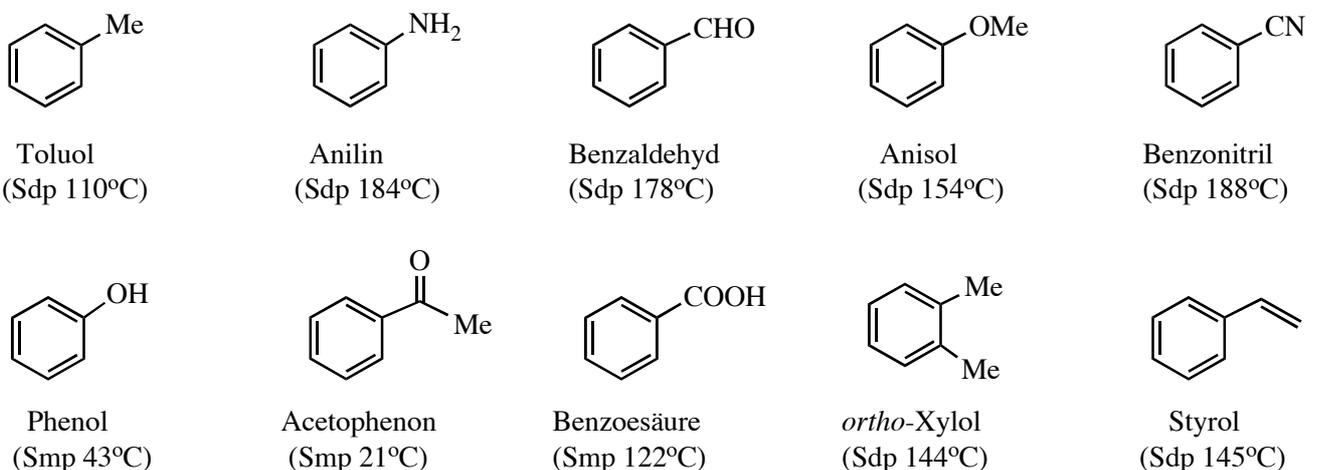
7. Aromatische Kohlenwasserstoffe

In der Chemie ist es zweckmässig, die organischen Verbindungen in zwei grosse Klassen einzuteilen: in *aliphatische* (fettartig) und *aromatische* (wohlriechend) Verbindungen. Zu den Aliphaten zählen alle bisher besprochenen Substanzen, Aromaten sind das Benzol (Benzen) und ihm verwandte Verbindungen; dabei gilt Benzol als die eigentliche Stammverbindung der Aromaten. Aromatische Ringe kommen in vielen Naturstoffen und biologisch wirksamen Substanzen vor (vgl. S. 5–9).



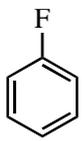
7.1. Die Nomenklatur von Benzolderivaten

Der allgemeine Ausdruck für substituierte Benzolderivate lautet **Arene**. Ein Aren als Substituent heisst **Arylgruppe**, abgekürzt **Ar-**. Die einfachste Arylgruppe heisst **Phenyl-**, **C₆H₅-**, abgekürzt **Ph-**. Einige häufig vorkommende Trivialnamen:

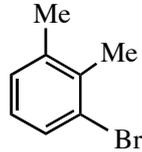


Viele monosubstituierte Benzolderivate benennt man, indem man den Namen des Substituenten dem Wort "Benzol" voranstellt.

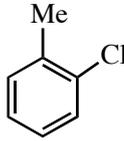
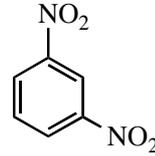
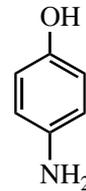
Bei disubstituierten Benzolderivaten können die Substituenten drei mögliche Stellungen zueinander einnehmen: benachbarte Substituenten **1,2-** (*ortho*), für 1,3-disubstituierte Verbindungen **1,3-** (*meta*), für 1,4-disubstituierte Verbindungen **1,4-** (*para*). Die Substituenten werden in alphabetischer Reihenfolge genannt.



Fluorbenzol



1-Brom-2,3-dimethylbenzol

*o*-Chlortoluol
(1,2-)*m*-Dinitrobenzol
(1,3-)*p*-Aminophenol
(1,4-)

7.2. Die Struktur von Benzol – Aromatizität

1825 isolierte *Faraday* eine farblose Flüssigkeit mit der empirischen Formel CH . Diese Verbindung war mit der Theorie, nach der jeder Kohlenstoff vier Valenzen zu anderen Atomen ausbilden musste, nicht einfach in Einklang zu bringen. Besonders die ungewöhnliche Stabilität und chemische Trägheit dieser Substanz fiel auf. Man nannte die Verbindung **Benzol** und stellte schliesslich die Summenformel C_6H_6 dafür auf. Eine entsprechende Struktur zu formulieren war damals sehr schwierig. Als Lösung schlug *Kekulé* im Jahre 1865 vor, dass Benzol aus sich rasch ineinander umwandelnden *Isomeren von Cyclohexatrien* bestehen sollte. Nach der modernen Elektronentheorie kann man Benzol durch zwei äquivalente Resonanzstrukturen des Cyclohexatriens beschreiben:



Die Valenz-Struktur-Beschreibung des Benzols

Die Struktur von Benzol kann durch zwei gleichwertige Resonanzstrukturen von "Cyclohexatrien" wiedergegeben werden:

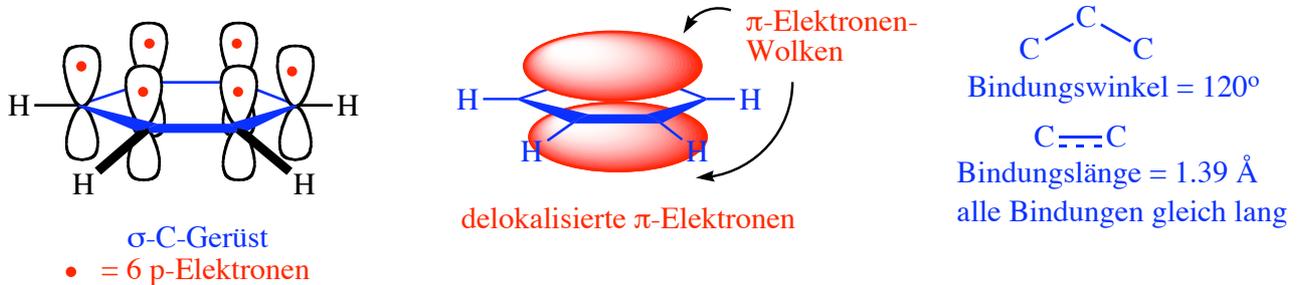


Der wirkliche Zustand wird dann als "*Zwischenzustand*" oder "*Resonanz-Hybrid*" zwischen diesen **Grenzstrukturen** wiedergegeben. Das Zeichen \longleftrightarrow bedeutet nicht etwa ein dynamisches Gleichgewicht zwischen zwei verschiedenen Molekülarten, sondern dass der tatsächliche Zustand zwischen den Grenzstrukturen liegt und von diesen gewissermassen "umschrieben" wird.

Die Beschreibung einer wirklichen Struktur durch Kombination von nicht existierender Grenzstrukturen nennt man **Resonanz** oder **Mesomerie**.

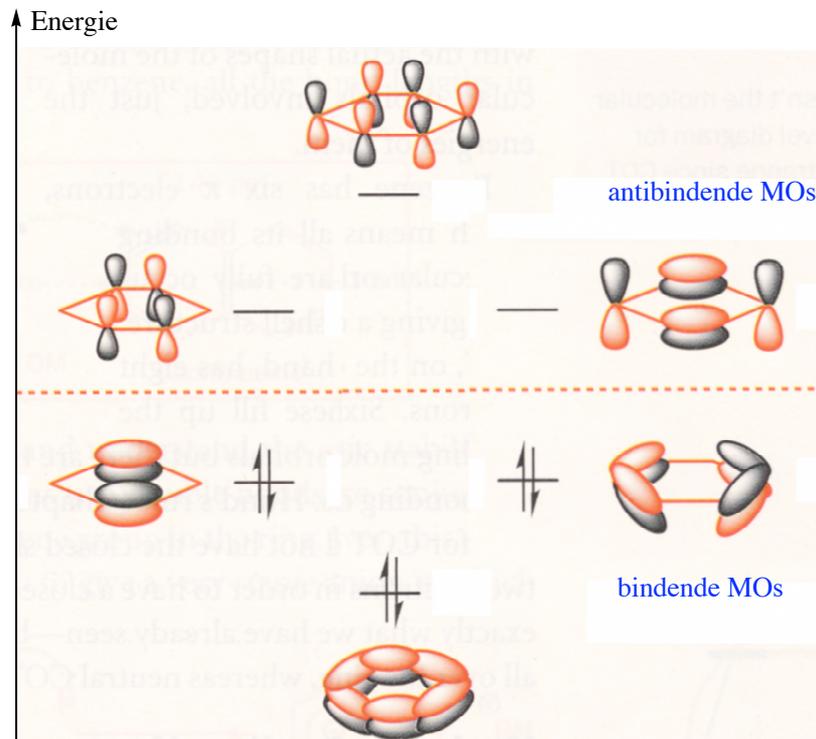
Das Molekülorbital-Modell des Benzols

Die Abbildungen zeigen die elektronische Struktur des Benzolrings. Alle Kohlenstoffatome sind sp^2 -hybridisiert und jedes p -Orbital überlappt gleichmässig mit seinen beiden Nachbarn. Die auf diese Weise delokalisierten Elektronen bilden eine π -Elektronen-Wolke oberhalb und unterhalb der Ringebene.



Das Benzolmolekül ist somit ein regelmässiges Sechseck aus sechs sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen und ist **planar**. Die Länge der aromatischen C-C-Bindung liegt zwischen der einer Einfach- und der einer Doppelbindung.

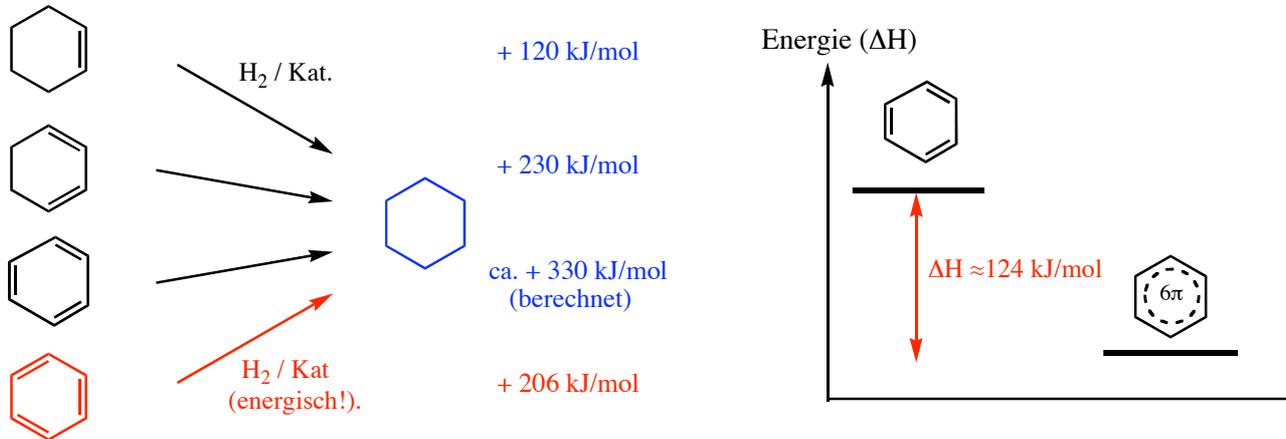
Die sechs cyclisch angeordneten, überlappenden p -Orbitale bilden einen Satz von sechs Molekülorbitalen (3 bindende, mit den 6 p -Elektronen besetzte und 3 antibindende). Die übliche Darstellung entspricht dabei dem tiefsten besetzten (energetisch günstigsten) MO.



Benzol ist ungewöhnlich reaktionsträge. Es geht keine Additionsreaktionen wie normale Alkene ein.

7.3. Die Stabilität von Benzol

Um ein Maß für die relative Stabilität einer Reihe von Alkenen zu bekommen, kann man ihre Hydrierungswärmen (und die Bildungsenthalpien) bestimmen. Ein ähnliches Experiment können wir mit Benzol durchführen, und seine Hydrierungswärme mit derjenigen von Cyclohexen, Cyclohexa-1,3-dien und den berechneten Werten für das hypothetische Cyclohexatrien vergleichen



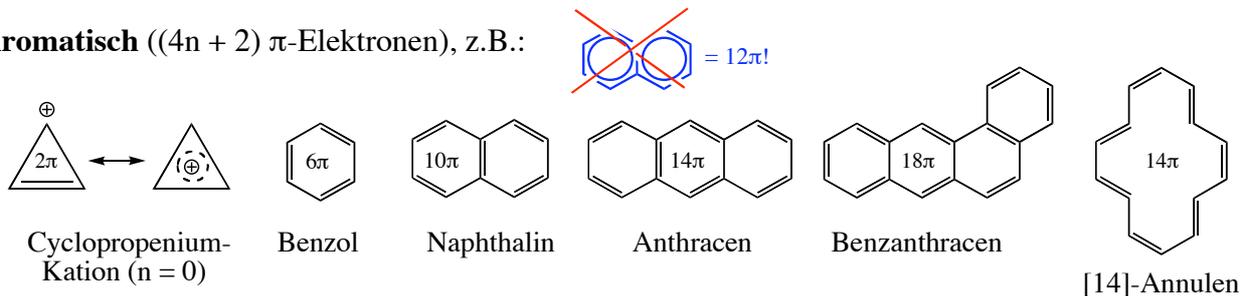
Obwohl Benzol nur schwer hydriert wird, läuft die Reaktion unter energischen Bedingungen katalytisch ab und man erhält für Benzol einen Wert von $\Delta H^\circ -206 \text{ kJ/mol}$. Verglichen mit "Cyclohexatrien" beträgt der Unterschied zwischen den Hydrierungswärmen ca. 124 kJ/mol. Dieser signifikante Energieunterschied wird als **Delokalisierungsenergie** bezeichnet; andere Namen dafür sind, Resonanzenergie aromatische Stabilisierung, oder einfach **Aromatizität**.

7.4. Kriterien der Aromatizität – die Hückel-Regel

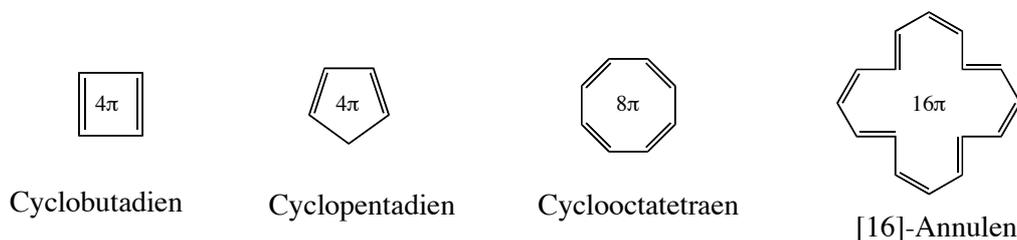
Damit eine Verbindung aromatischen Charakter hat, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Cyclische Systeme mit konjugierten Doppelbindungen (bzw. π -Elektronenpaaren)
- planare Verbindungen (alle Atome sp^2 -hybridisiert)
- $(4n + 2) \pi$ -Elektronen, die cyclisch delokalisiert sind (Hückel-Regel), wobei $n = 0, 1, 2, \dots$ ($n = \text{ganze Zahl}$)

Aromatisch ($(4n + 2) \pi$ -Elektronen), z.B.:



Nicht-aromatisch ($4n \pi$ -Elektronen), z.B.:

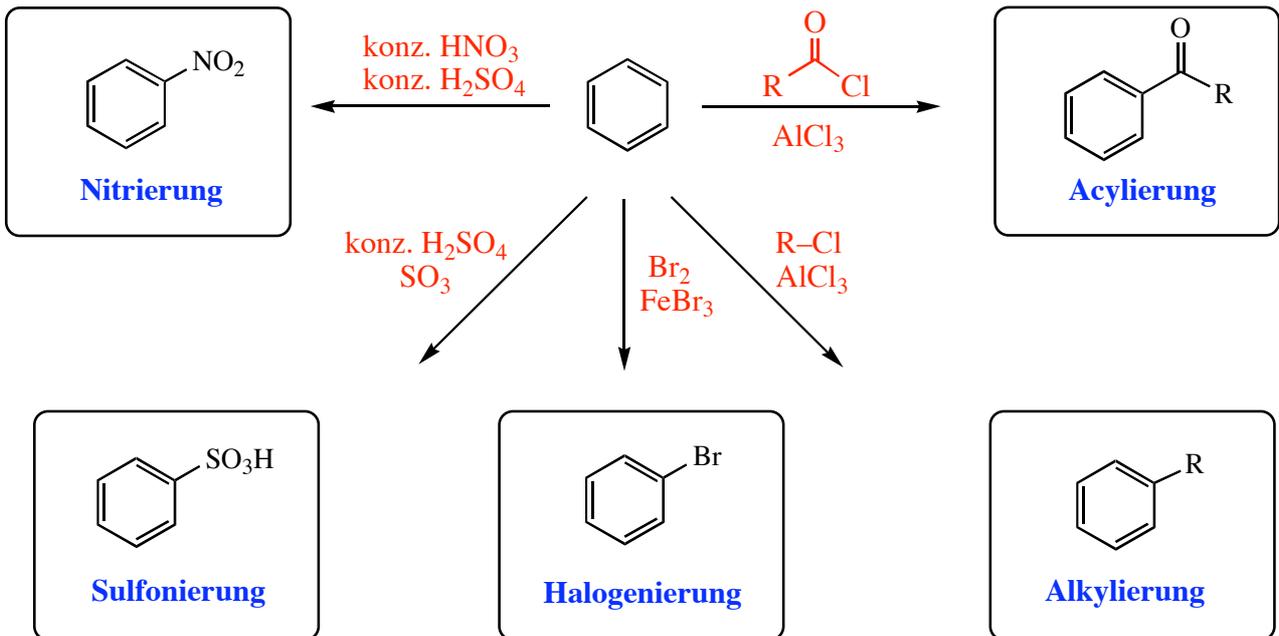


7.5. Die elektrophile aromatische Substitution

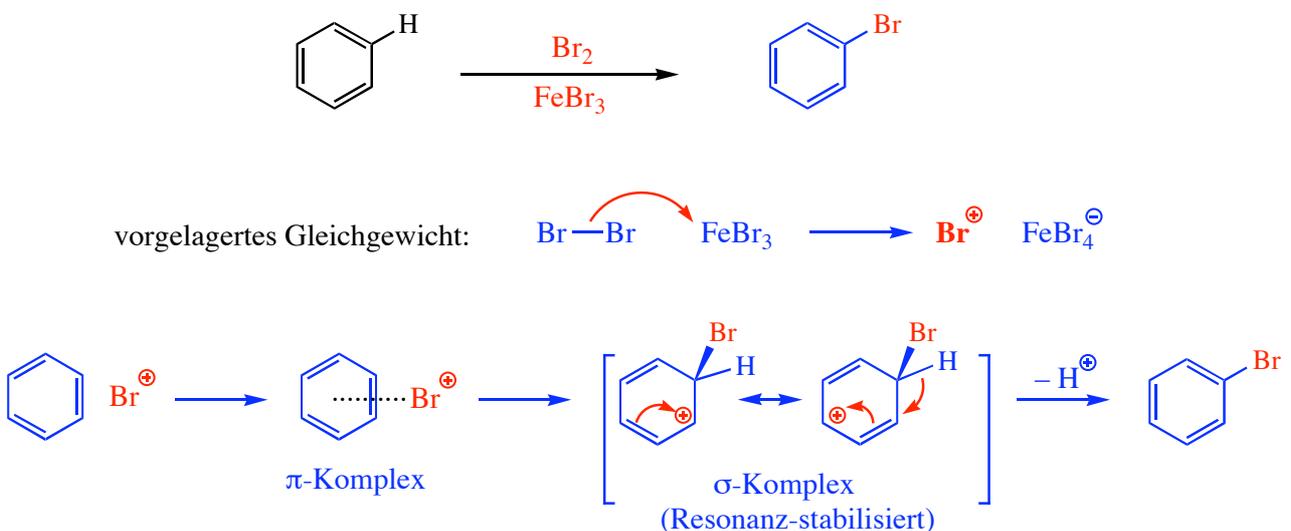
Aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol reagieren chemisch überraschend einheitlich. Da das aromatische System sehr stabil ist, werden praktisch *nie Additionsreaktionen* beobachtet. Die charakteristische Reaktion ist der Austausch von einem oder mehreren H-Atomen gegen andere funktionelle Gruppen (Substitution).

Die typische Reaktion von Aromaten ist die elektrophile Substitution

Beispiele

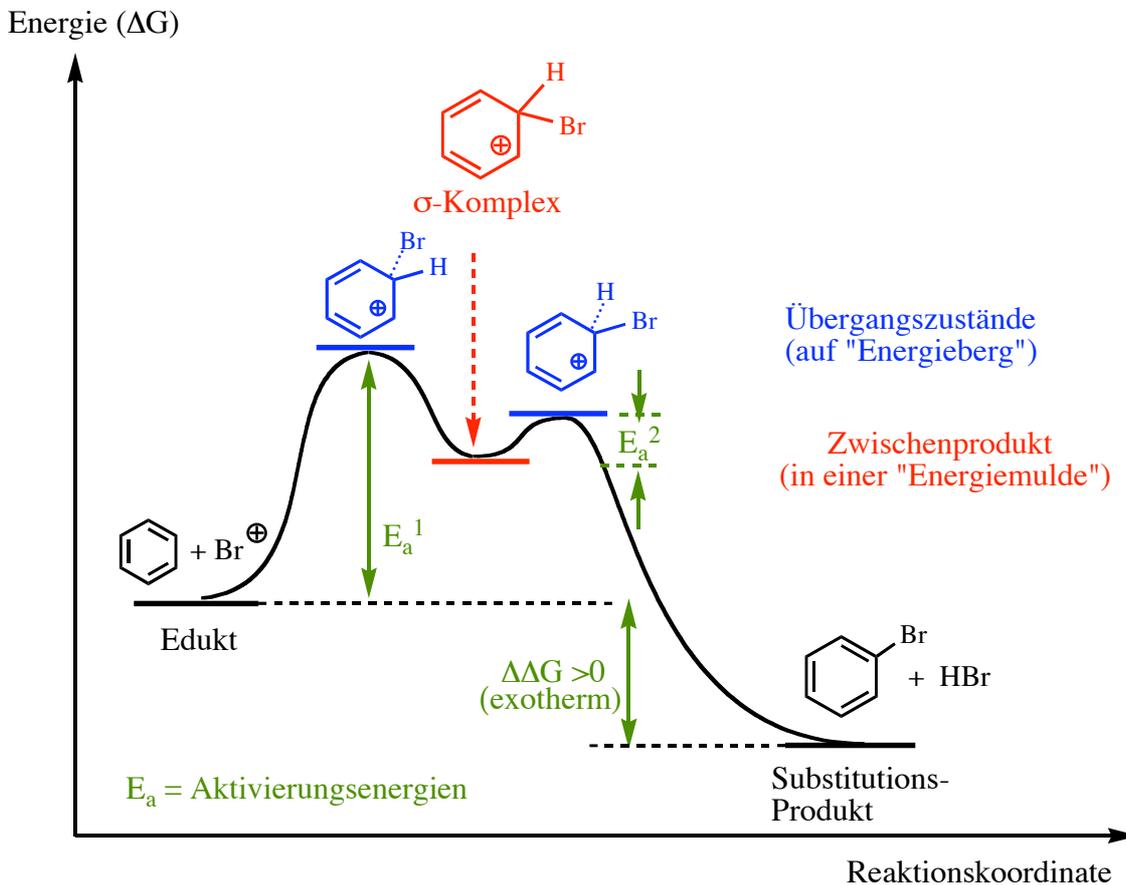


Der Mechanismus der elektrophilen aromatischen Substitution verläuft ebenfalls sehr einheitlich so, dass das elektronenreiche π -System (Nucleophil) von einem Elektrophil angegriffen wird. Dabei muss das Elektrophil zuerst in einem *vorgelagerten Gleichgewicht* generiert werden, z.B. die **Bromierung** in Gegenwart einer *Lewis-Säure*:

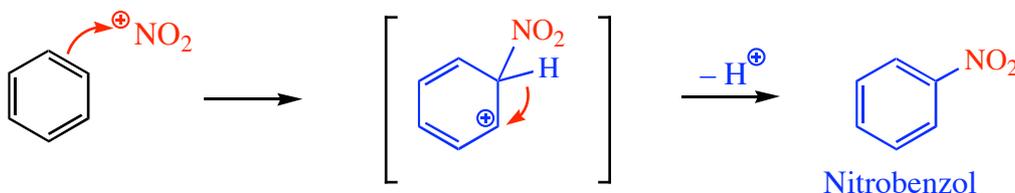


Der Bildung des σ -Komplexes ist thermodynamisch ungünstig, da dabei die Delokalisierung und damit der aromatische Charakter verloren gehen. Nach diesem Schritt wird der aromatische Ring wieder regeneriert, indem das Proton von dem sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff rasch abgespalten wird.

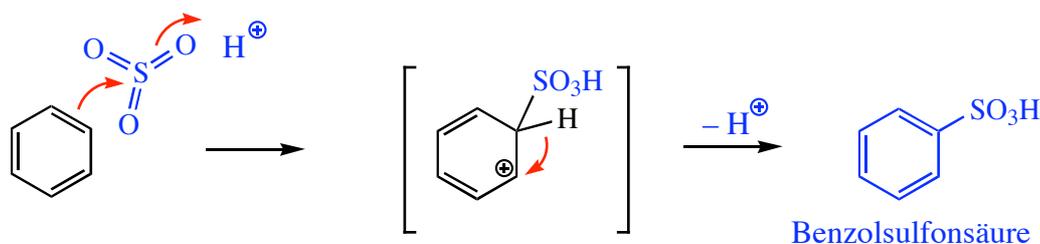
Anhand eines Energiediagramms lassen sich die Energieverhältnisse während der elektrophilen aromatischen Substitution zeigen. Die Bildung des 1. Übergangszustandes benötigt die grösste Aktivierungsenergie und ist geschwindigkeitsbestimmend.



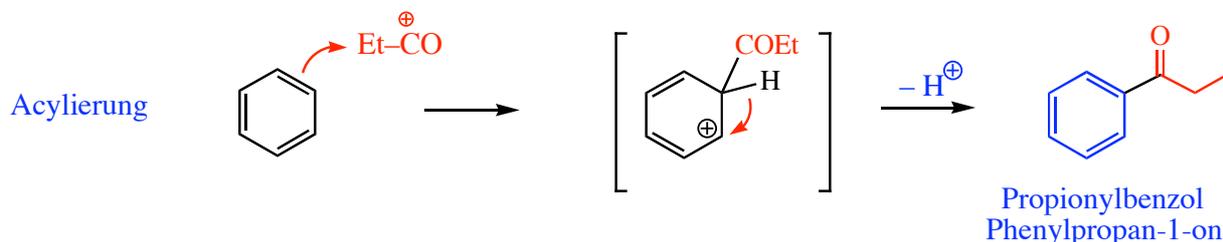
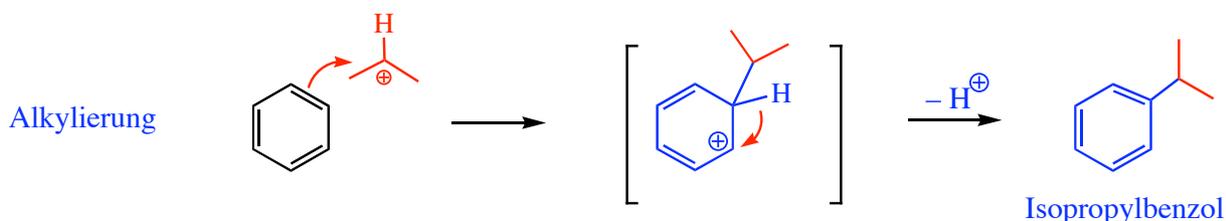
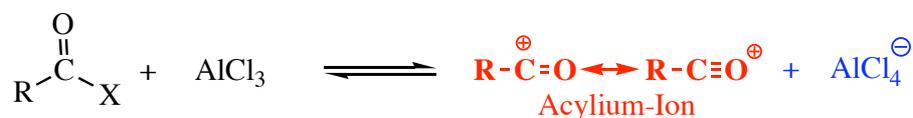
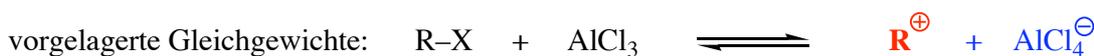
Die Reaktion von Benzol mit konz. $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ bei mässig erhöhter Temperatur führt zur **Nitrierung** des Benzolrings:



Konz. H_2SO_4 reagiert bei RT nicht mit Benzol, sieht man von der Protonierung ab. "Rauchende Schwefelsäure" (Oleum) greift jedoch elektrophil an, da sie SO_3 enthält. Aufgrund der stark elektronenziehenden Wirkung der drei Sauerstoffatome ist das S-Atom in SO_3 so elektrophil, dass es Benzol direkt angreifen kann:



In *Friedel-Crafts*-Reaktionen entstehen **neue C-C-Bindungen**. In Gegenwart einer *Lewis*-Säure, häufig AlCl_3 , greifen Halogenalkane Aromaten unter Bildung von Alkylaryl-Derivaten an (*Friedel-Crafts Alkylierung*), Alkanoylhalogenide ergeben Alkanoylderivate (*Friedel-Crafts Acylierung*):



7.6. Induktive- und Resonanz-Effekte in Aromaten – der Ort der Zweitsubstitution

Ein Substituent des Benzolrings übt einen elektronischen Effekt aus und beeinflusst das chemische Verhalten stark. Er wirkt **aktivierend**, indem er Elektronendichte in den Kern liefert oder **desaktivierend**, indem er Elektronendichte abzieht. So kann eine elektrophile aromatische Substitutionsreaktion schneller oder langsamer ablaufen als mit Benzol. Der bereits vorhandene Substituent beeinflusst auch den Ort der Zweitsubstitution entscheidend. Das Liefern oder Abziehen von Elektronen kommt durch **Induktive-** und durch **Resonanz-Effekte** zustande.

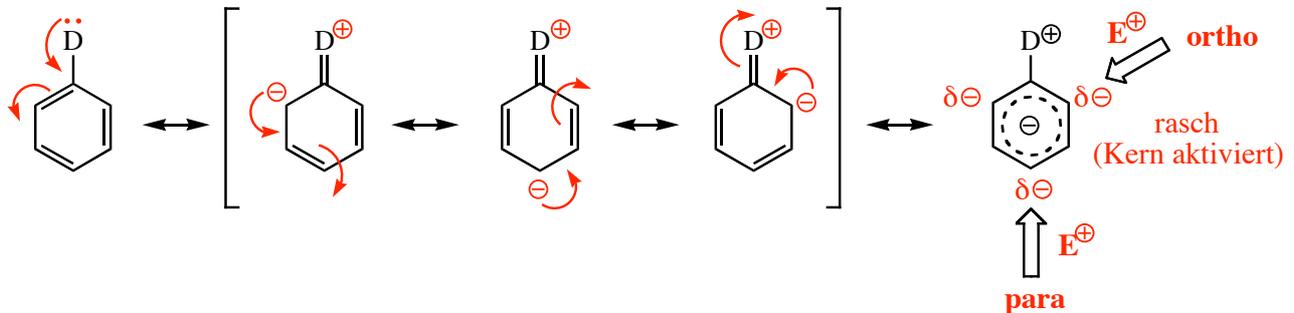
Induktive- Effekte ($\pm I$ -, $\pm \sigma$ -) sind Polarisierungseffekte, die durch σ -Bindungen übertragen werden, siehe S. 17.

Ein Substituent mit kann aber auch mit mit den π -Elektronen des aromatischen Ringes in Konjugation treten und dadurch entweder negative Ladung in das ungesättigte System liefern oder abziehen.

Polarisationseffekte, die durch Elektronen anziehende oder -abstossende Substituenten bewirkt und über **π -Bindungen übertragen** werden, nennt man **Resonanz- oder mesomere Effekte**. Je nachdem, ob das "Schlüsselatom" des Substituenten Elektronen liefert oder anzieht, spricht man von **+M** oder **-M-Effekten**. Die Substituenten werden oft auch als **π -Donoren (D, elektronen-liefernd, + π)** oder **π -Akzeptoren (A, elektronen-anziehend, - π)** oder bezeichnet.

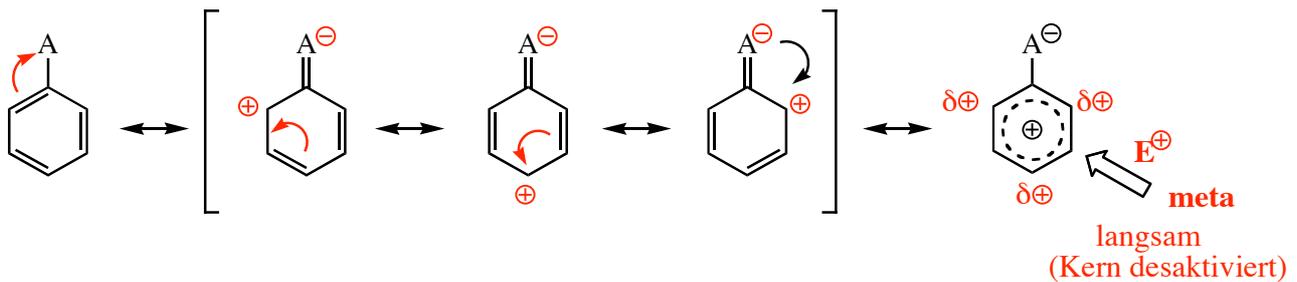
Entsprechend können verschiedene Resonanz-Grenzstrukturen aufgezeichnet werden. Anhand dieser grundlegenden Grenzstrukturen, lassen sich der Verlauf der elektrophilen aromatischen Substitution an substituierten Aromaten verstehen und die Produkte voraussagen:

π -Donoren



Die negativen Partialladungen in den *ortho*- und *para*-Stellungen erleichtern einen Angriff des Elektrophils an diesen Positionen.

π -Akzeptoren



Die positiven Partialladungen in den *ortho*- und *para*-Stellungen verhindern einen elektrophilen Angriff an diesen Positionen. Die relativ am wenigsten desaktivierte *meta*-Position reagiert langsam.

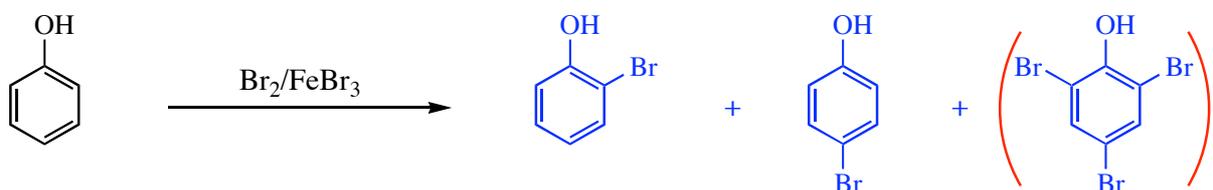
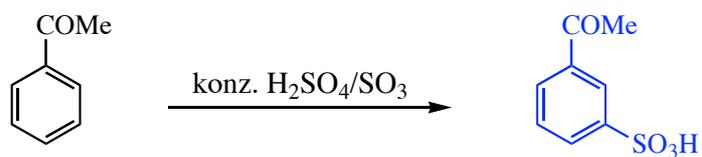
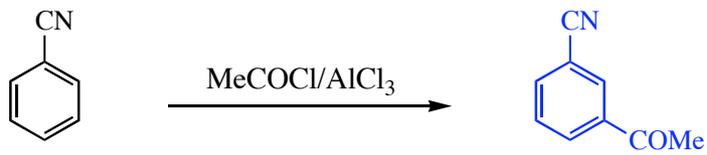
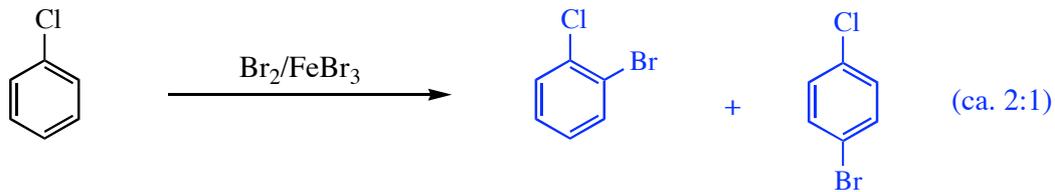
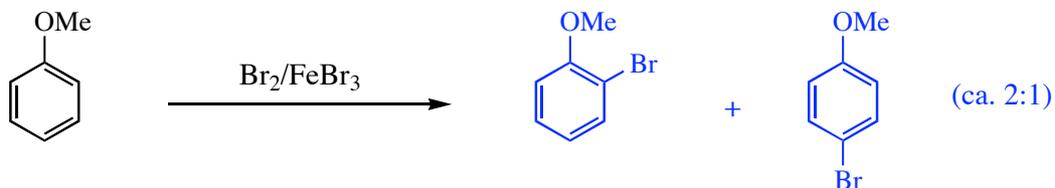
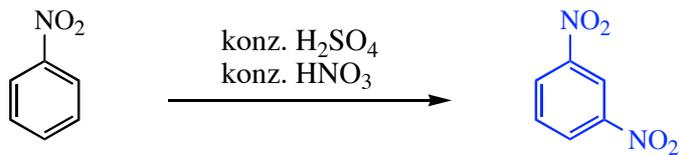
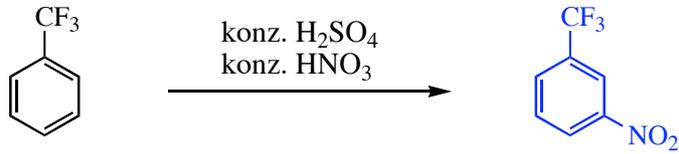
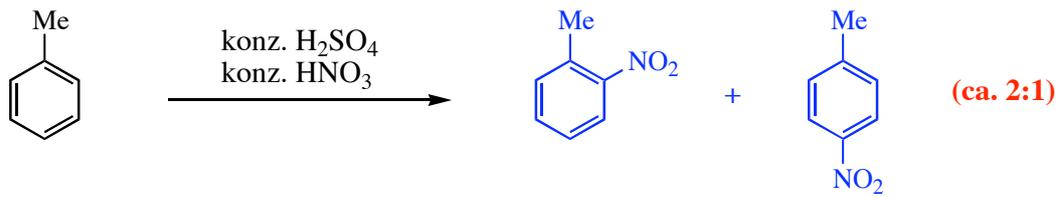
Dirigierende Wirkung von Substituenten bei der elektrophilen aromatischen Substitution

(aktivierende Gruppen beschleunigen die Reaktion, desaktivierende verlangsamen sie)

→ <i>ortho</i> - und <i>para</i> -aktivierend	→ <i>ortho</i> - und <i>para</i> -desaktivierend	→ <i>meta</i> -desaktivierend
π-Donor	σ-Akzeptor- π-Donor	σ- und π-Akzeptor
-NH₂ -NHR -NR ₂	-F -Cl -Br -I	-NO₂ -CF₃
-NH-COR		-SO ₃ H -CN
-OH -OR		-NR ₃ ⁺ -COOH
-R (Alkyl, Aryl) v.a. Me (!)		-COOR -CO-R

Die Substituenten haben strukturell bedingte, unterschiedliche Wirkungsstärke (**stärkste**)

Einige Beispiele

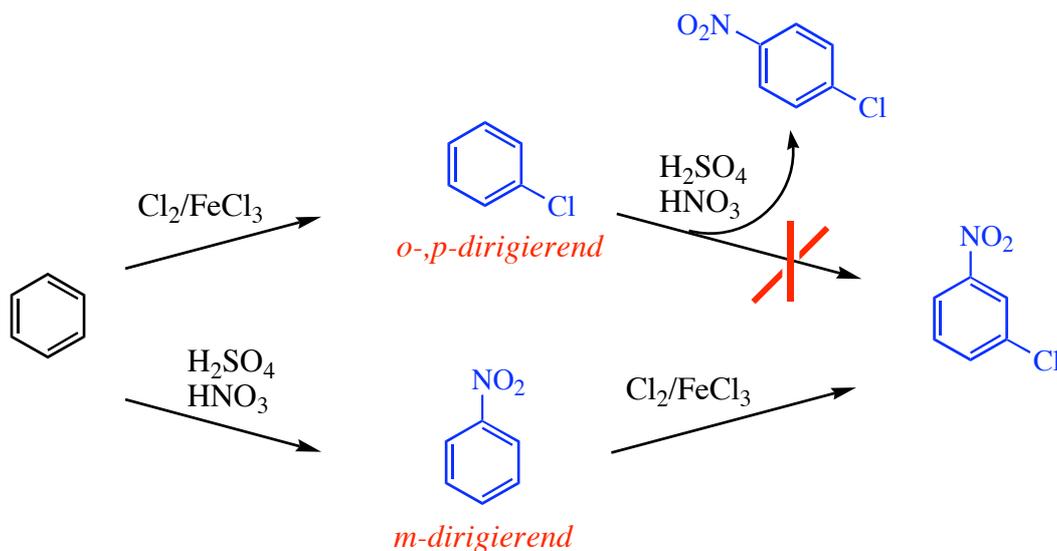


7.7. Synthetische Aspekte

Bei Reaktionen an mehrfach substituierten Aromaten ist eine Voraussage nur nach eingehender Prüfung der elektronischen Eigenschaften der Substituenten möglich. Oft sind die Einflüsse gegenläufig und eine Entscheidung ist nur in Kenntnis der individuellen Stärke möglich. Für den Ort der Neusubstitution sind jedoch grundsätzlich immer die M-Effekte (π) gegenüber den I-Effekten (σ) dominant. Letztere beeinflussen vor allem die relative Reaktionsgeschwindigkeit.

Bei der Synthese eines spezifischen Benzolderivats hängt alles davon ab, ob der erste eingeführte Substituent weitere Substituenten in die richtige Position dirigiert.

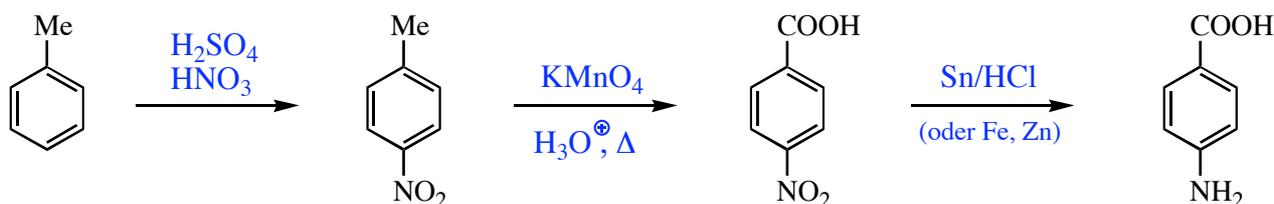
z.B. Herstellung von 1-Chlor-3-nitrobenzol



Durch bestimmte Reaktionen lässt sich die dirigierende Wirkung eines Substituenten umkehren. Der Aromat ist wegen seiner Resonanzenergie oxidations- und reduktionsbeständig. Hingegen kann eine Alkyl-Seitenkette (*ortho*- und *para*-dirigierend) zu einer Carbonsäure (*meta*-dirigierend) oxidiert werden; die *meta*-dirigierende Nitrogruppe kann in die *ortho*- und *para*-dirigierende Aminogruppe reduziert werden:



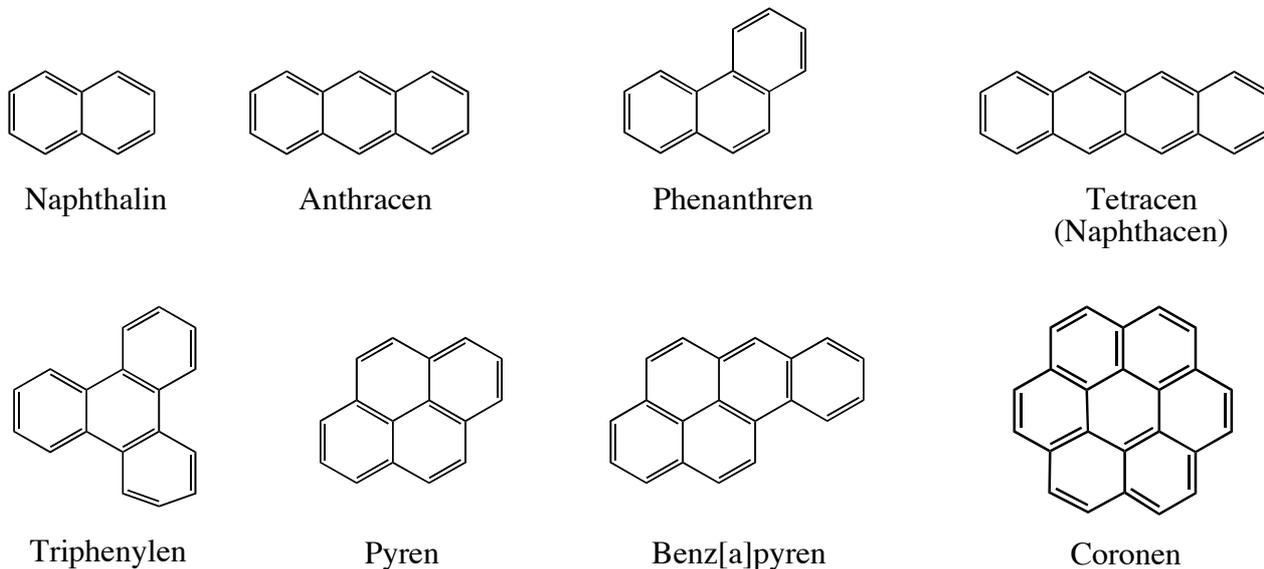
Anwendung: Synthese von *p*-Aminobenzoesäure (ein Bestandteil des Vitamins Tetrahydrofolsäure) :



7.8. Mehrkernige aromatische Kohlenwasserstoffe

Durch Kondensation oder Annelierung mehrerer Benzolringe ergibt sich eine Verbindungsklasse, die man als **mehrkernige benzoide Kohlenwasserstoffe** oder **polycyclische Aromaten** bezeichnet.

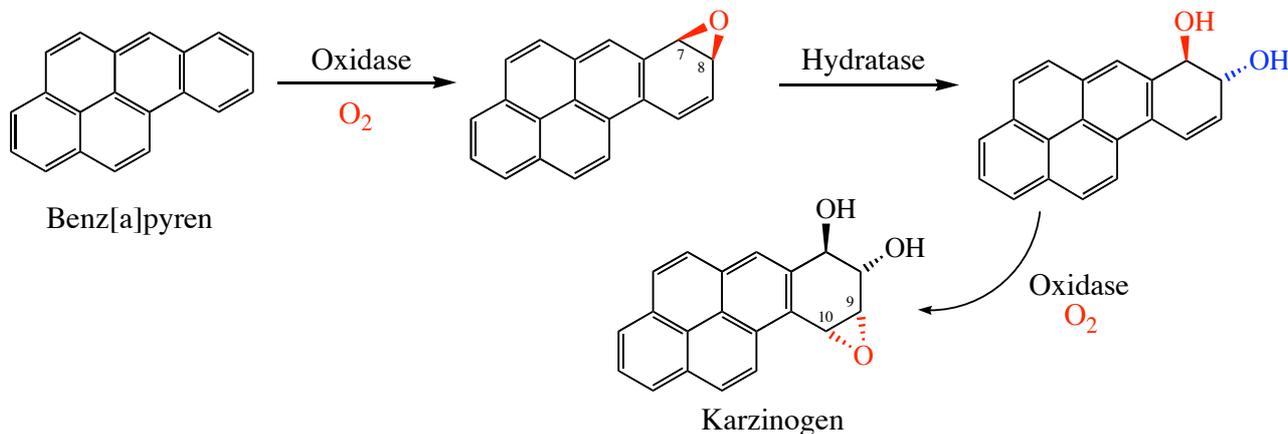
z.B.



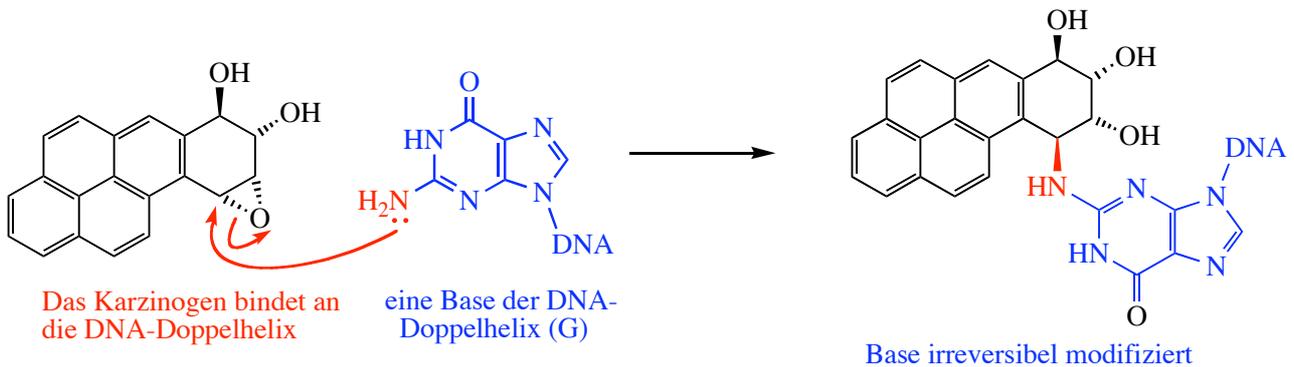
An diesen Ringen kann man, wie zu erwarten ist, elektrophile Substitutionen durchführen, die nach demselben Mechanismus wie die entsprechenden Reaktionen an Benzol und seinen Derivaten verlaufen. Der neue Hauptschwerpunkt liegt in der Regioselektivität solcher Prozesse, die hier aber nicht betrachtet werden. Speziell ist, dass nicht alle Ringe uneingeschränkt aromatischen Charakter aufweisen, da bei vielen Vertretern die Gesamtzahl der π -Elektronen die *Hückel*-Regel nicht erfüllt (z.B. 20 in Benz[a]pyren, 24 in Coronen).

Viele der polycyclischen Aromaten sind karzinogen (krebserregend). Eine besonders gut untersuchte Verbindung ist Benz[a]pyren. Es entsteht bei der Verbrennung fossiler Brennstoffe (Treibstoffe (v.a. Diesel!) und Erdöl), bei der Müllverbrennung, bei Waldbränden, man findet es im Tabakrauch und in gegrilltem Fleisch.

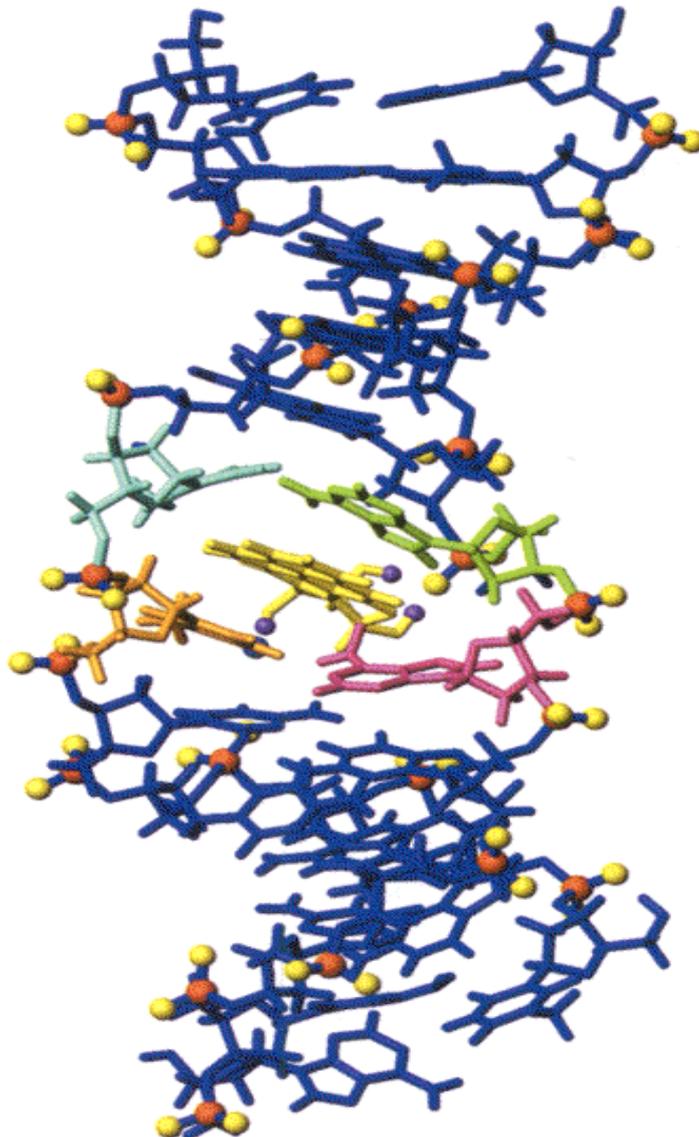
Die karzinogene Wirkung von Benz[a]pyren wird wie folgt erklärt: Ein oxidierendes Enzym (eine *Oxidase*) aus der Leber wandelt den Kohlenwasserstoff in das C(7)–C(8)-Epoxid um. Ein anderes Enzym (*Epoxid-Hydratase*) katalysiert die Hydratisierung des Produkts zum *trans*-Diol. Durch eine weitere Oxidation entsteht dann das eigentliche Karzinogen, das C(9)–C(10)-Epoxid:



Vermutlich erfolgt das krebsauslösende Ereignis dann, wenn der Aminstickstoff des Guanins, einer der Basen im DNA-Strang, das Epoxid nucleophil angreift:



Bei dieser Reaktion wird die Struktur eines DNA-Basenpaares verändert, was zu Fehlern und Störungen bei der DNA-Replikation führt (Codierung, etc.). Diese Fehler können zu einer Veränderung (Mutation) der genetischen Information führen, wodurch dann unter Umständen das Wachstum einer Linie von rasch und undifferenziert wuchernden Zellen ausgelöst wird, was typisch für Krebs ist.



8. Heterocyclische Verbindungen

Als *carbocyclisch* bezeichnet man cyclische Moleküle, deren Ringe nur aus Kohlenstoffatomen aufgebaut sind. In den sogenannten **Heterocyclen** ist mindestens ein Kohlenstoff des Rings durch ein Heteroatom wie N, O, oder S ersetzt (möglich sind auch andere Heteroatome, wie Si, P, etc.). Über die Hälfte aller Naturstoffe sind Heterocyclen, und heterocyclische Ringe sind in sehr vielen pharmakologisch wirksamen Molekülen enthalten.

8.1. Die Nomenklatur der Heterocyclen

Die Nomenklatur ist nicht einfach, weil es mehrere Nomenklatursysteme für Heterocyclen gibt und häufig Trivialnamen verwendet werden. Oft wird die Art des Heteroatoms durch einen Namensvorsatz angegeben: **Aza-** für N, **oxa-** für O, **thia-** für S. In der systematischen Nomenklatur bezeichnet man die Ringgröße: 3 = *-ir*, 4 = *-et*, 5 = *-ol(!)*, 6 = *-in(!)*, 7 = *-ep*, 8 = *-oc*, 9 = *on(!)*, 10 = *-ec*.

Gesättigte Heterocyclen



Oxacyclopropan
(Oxiran, Ethylenoxid)



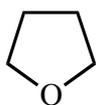
Azacyclopropan
(Aziridin)



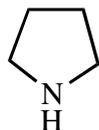
Oxacyclobutan
(Oxetan)



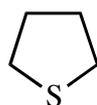
Azacyclobutan
(Azetidin)



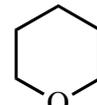
Tetrahydrofuran
(THF)



Pyrrolidin



Tetrahydrothiophen



Tetrahydropyran



Piperidin

Aromatische Heterocyclen



Furan



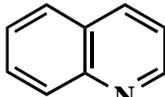
Pyrrol



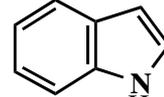
Thiophen



Pyridin



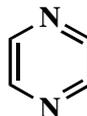
Chinolin



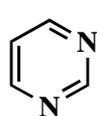
Indol



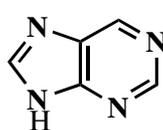
Imidazol



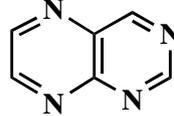
Pyrazin



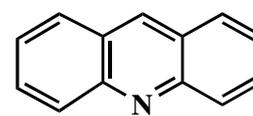
Pyrimidin



Purin



Pteridin

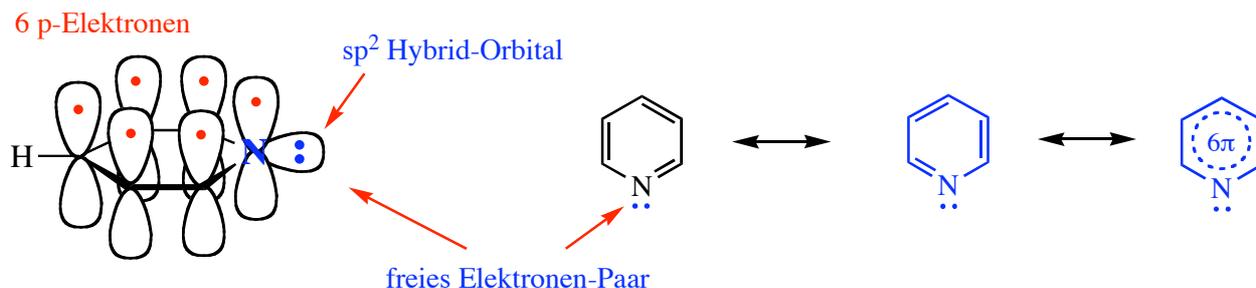


Acridin

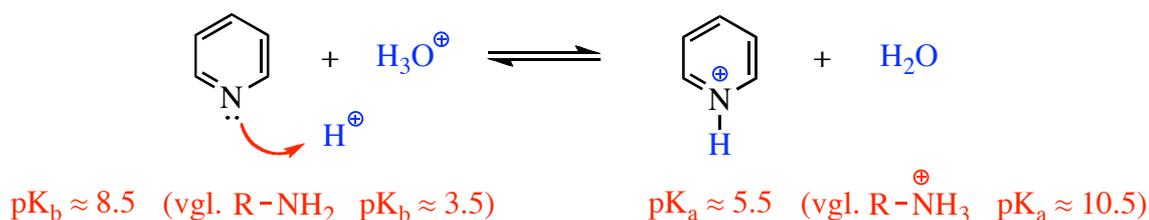
8.2. Aromatische Heterocyclen

Die Chemie der aromatischen Heterocyclen ist ein umfangreiches Spezialgebiet. Hier werden nur wichtige Aspekte ihrer Strukturen und chemischen Eigenschaften kurz vorgestellt.

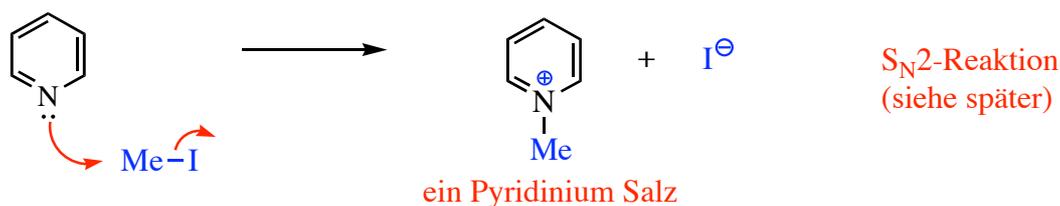
Durch Ersetzen einer CH-Einheit im Benzol durch einen sp^2 -hybridisierten Stickstoff erhält man formal das Molekül des Pyridins:



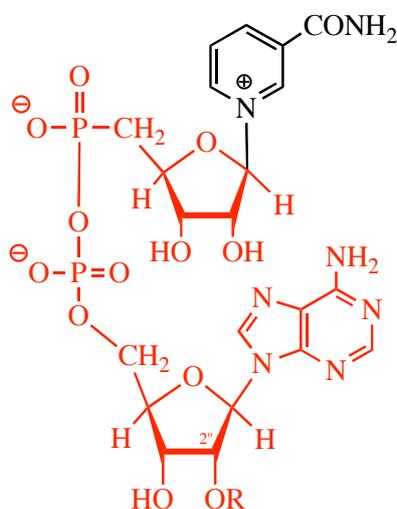
Pyridin ist aromatisch (6π -Elektronen); das freie Elektronenpaar bleibt auf dem Stickstoff und befindet sich in einem der sp^2 -Orbitale in der Molekülebene (nicht in einem p-Orbital). Da es nicht an der Konjugation teilnimmt, **reagiert Pyridin als schwache Base**:



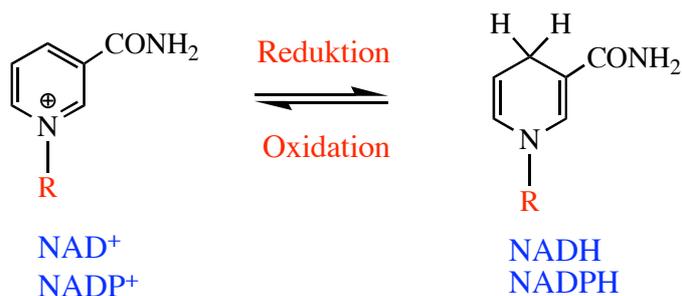
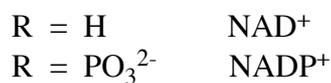
Das freie Elektronenpaar ist auch für andere Elektrophile zugänglich, z.B.:



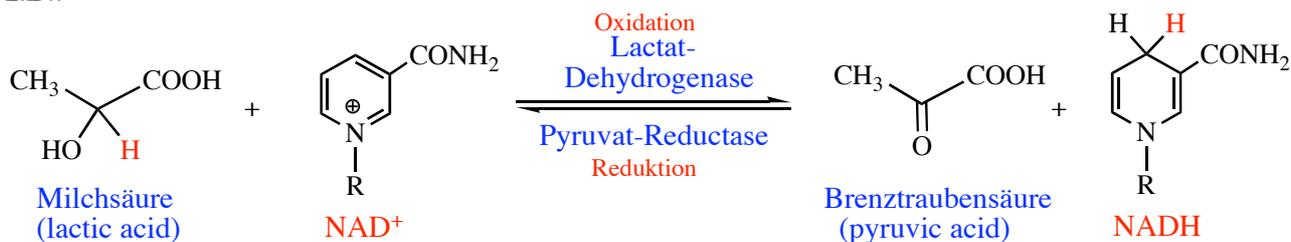
Durch solche Reaktionen entstehen Pyridiniumsalze, die auch in der Natur vorkommen, z.B. das Pyridin-nucleotid NAD^+ und sein 2"-Phosphat. Es sind wichtige Coenzyme in einer Reihe von enzymatischen Oxidations- und Reduktions-Reaktionen:



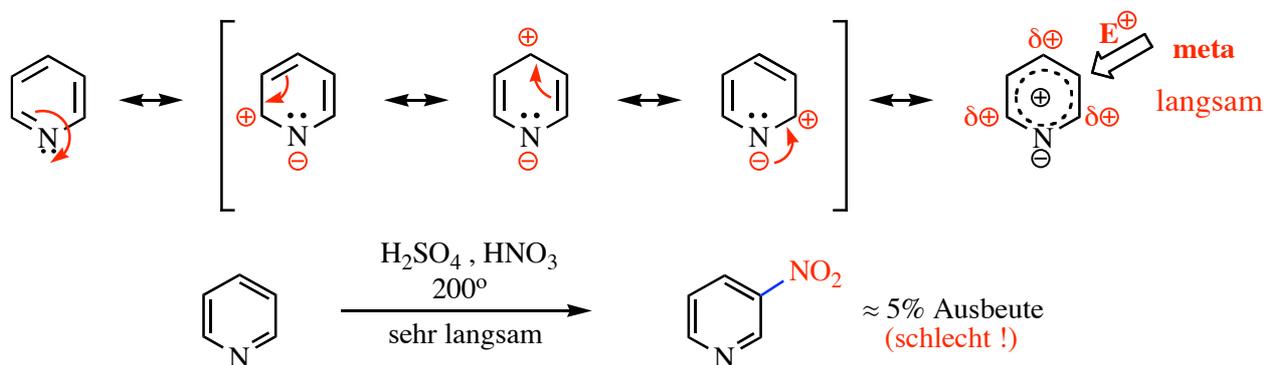
Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD)



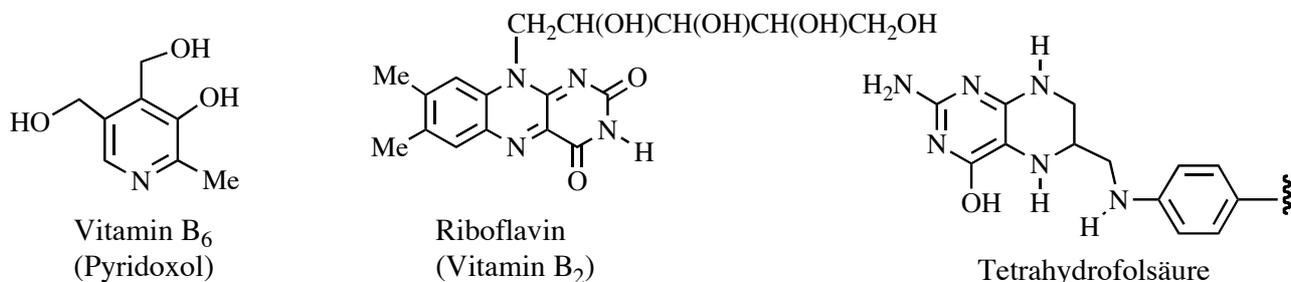
z.B.:



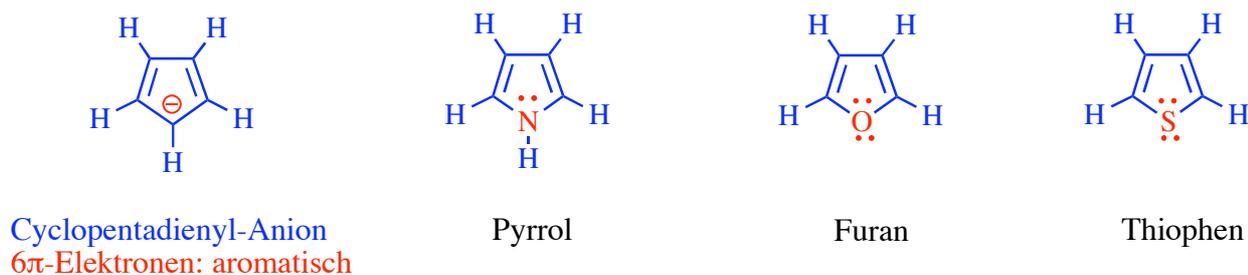
Weil N elektronegativer als C ist, zieht es induktiv ($-\sigma$) und über Resonanz ($-\pi$) Elektronendichte aus dem Ring: eine elektrophile aromatische Substitution an diesem deaktivierten System ist nur unter grossen Schwierigkeiten durchführbar und die Reaktionen verlaufen um Grössenordnungen langsamer als bei Benzol:



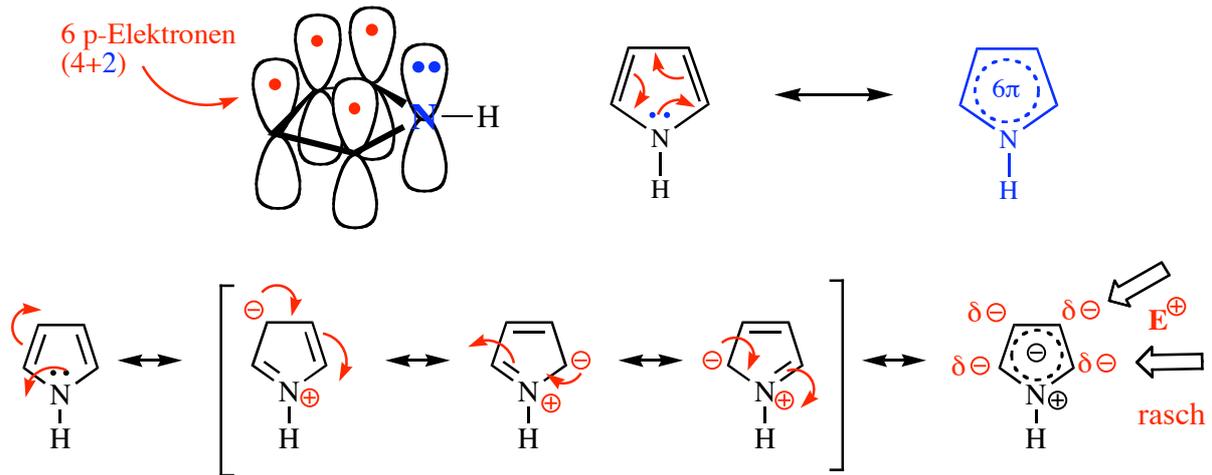
Pyridin ist der einfachste Vertreter der Reihe der Azabenzole, die häufig in wichtigen Naturstoffen vorkommen:



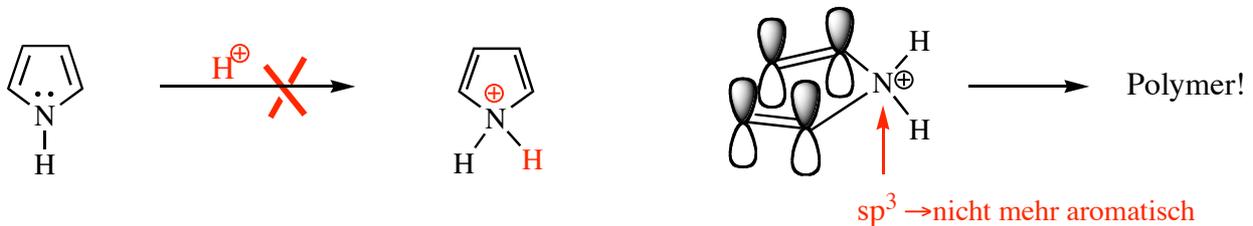
Die Elektronenstruktur der drei Heterocyclen **Pyrrrol**, **Furan** und **Thiophen** ist ähnlich wie die des Cyclopentadienyl-Anions:



Bei diesen Heterocyclen befindet sich ein neutrales Atom mit einem bzw. zwei freien Elektronenpaaren an Stelle eines negativ geladenen Kohlenstoffes.



Das freie Elektronenpaar am Stickstoff ist an den aromatischen 6π -Elektronen beteiligt, d.h. **Pyrrol ist nicht basisch**:

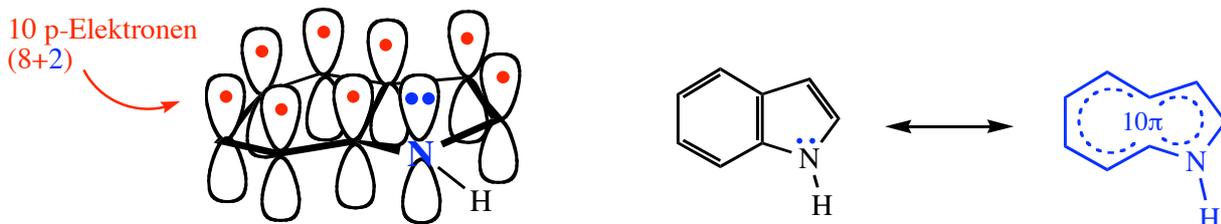


Zwar lässt sich Pyrrol mit sehr starken Säuren protonieren, es reagiert dann aber wie ein aktiviertes Alka-1,3-dien und polymerisiert rasch.

Den Grenzstrukturen kann man entnehmen, dass der Kern aktiviert ist; dies wird durch das Reaktionsverhalten dieser Verbindungen bestätigt. Wie man es für aromatische Systeme erwartet, gehen Pyrrol, Furan und Thiophen viel rascher als Benzol elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen ein. Die Position der eintretenden Substituenten hängt dabei von den Reaktionsbedingungen ab.

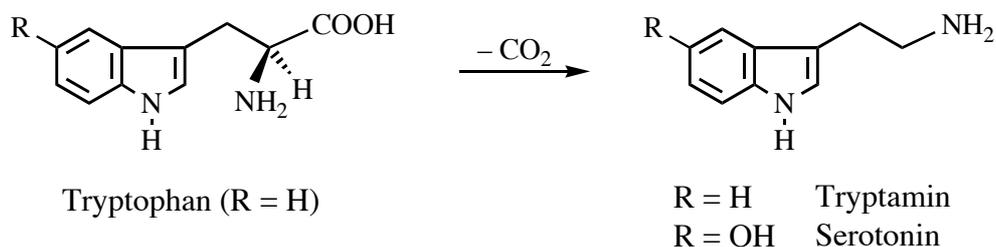
Zwei der wichtigsten N-Heteroaromaten in der Natur sind das **Indol** und das **Imidazol**. Sie kommen in den proteinogenen Aminosäuren Tryptophan und Histidin und deren biologischen Umwandlungsprodukten vor.

Indole reagieren (wie Pyrrol) kaum basisch, mit Elektrophilen gehen sie jedoch rasch elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen ein (hier nicht diskutiert).

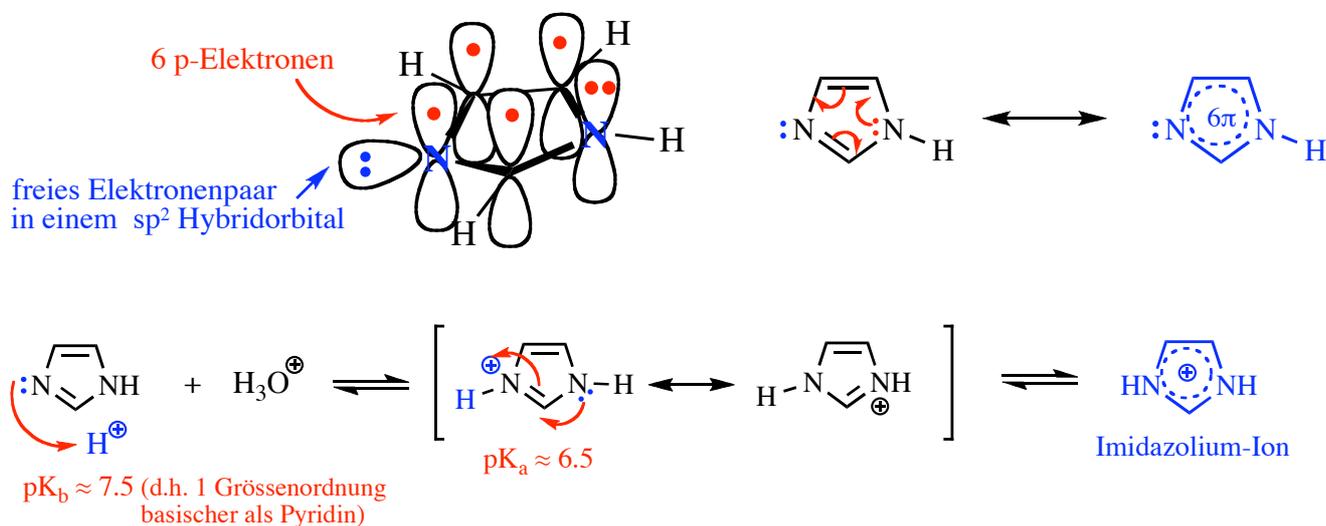


Durch enzymatische Abspaltung der Carboxylgruppe (Decarboxylierung) entsteht aus der Aminosäure **Tryptophan** das biogene Amin **Tryptamin**. Verschiedene Verbindungen mit dem Indolgerüst üben einen nachhaltigen Effekt auf das Gehirn und das Nervensystem aus.

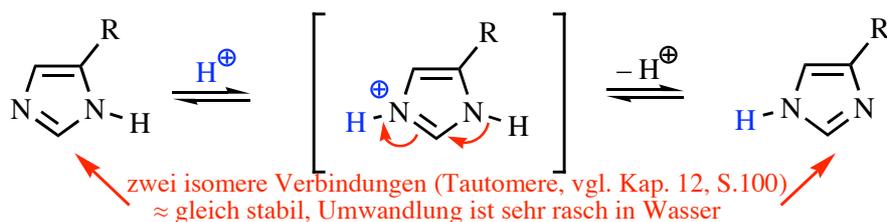
Ein Beispiel ist **Serotonin** (5-Hydroxytryptamin), ein Neurotransmitter und Gefäßverenger, der im Zentralnervensystem aktiv wird ("Stimmungshormon").



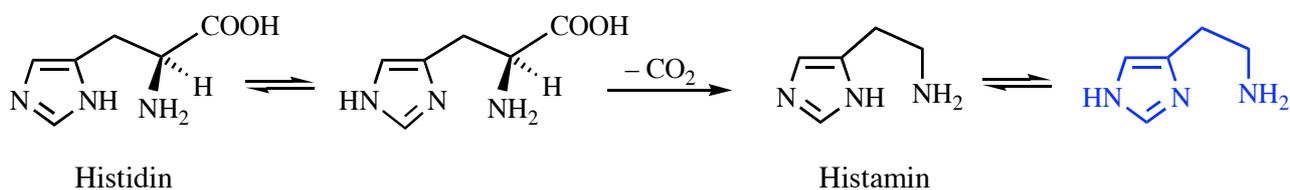
Imidazole sind im Gegensatz zu Pyrrol und Indol deutlich basisch. Wegen der Stabilität der konjugierten Säure ist Imidazol bedeutend stärker basisch ($\text{pK}_a \approx 6.5$); die Protonierung erfolgt am freien Elektronenpaar des N-Atoms (vgl. Pyridin):



In freier Lösung werden beide möglichen protonierten Formen von substituierten Imidazolen vorliegen:

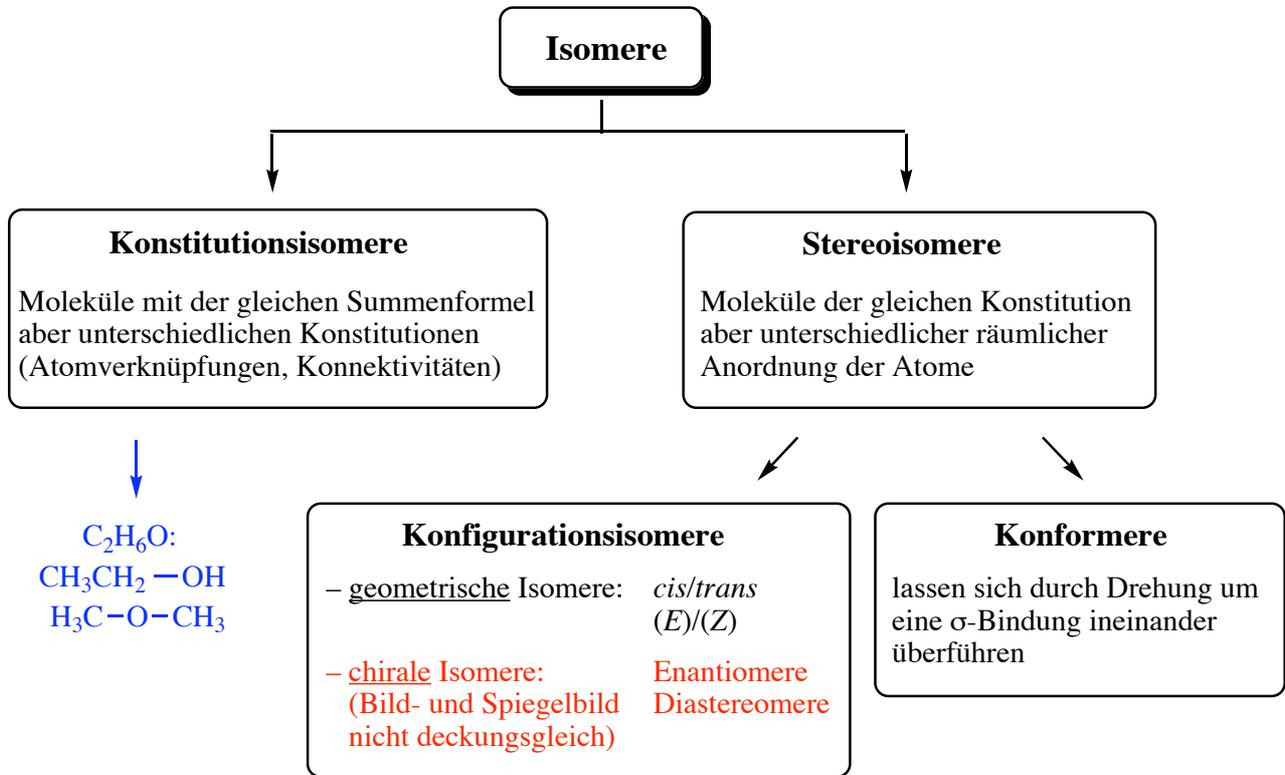


Durch Decarboxylierung von **Histidin** bildet sich das in allen Geweben in kleinen Mengen vorhandene **Histamin**. Übermäßige Mengen von freiem Histamin gelten als Ursache vieler Allergien; entsprechend werden Medikamente gegen solche Allergien als Antihistaminika bezeichnet.



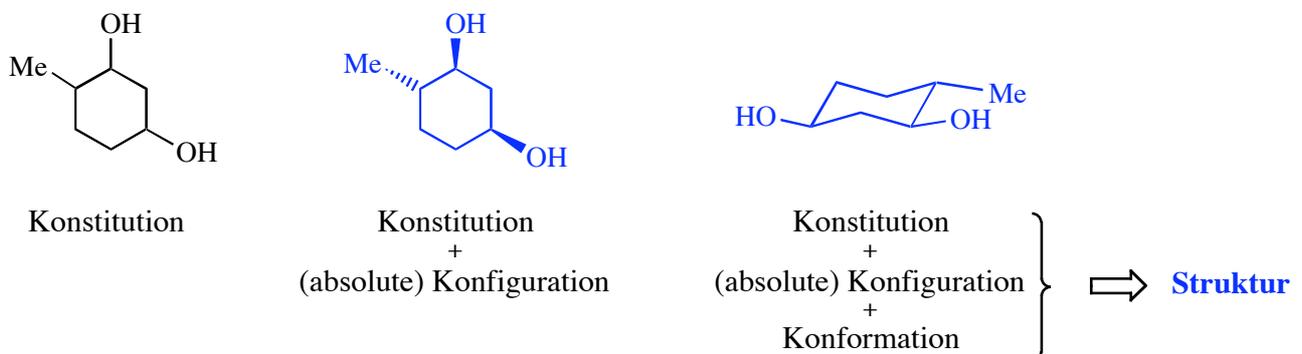
9. Stereochemie

In den vorhergehenden Kapiteln wurden zwei Arten von Isomerie vorgestellt, die **Konstitutionsisomerie** und die **Stereoisomerie**.



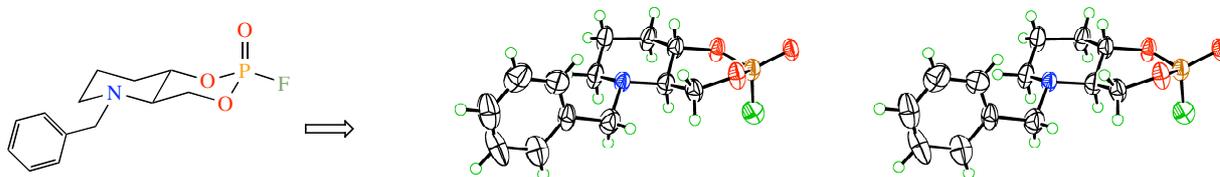
Die moderne Stereochemie befasst sich mit der Geometrie (oder Struktur) und Topographie (oder Chiralität) von Molekülen, ihren dynamischen Aspekten und die Verhältnisse zwischen diesen und der Reaktivität des Moleküls.

Der Begriff **Struktur** wird wie folgt definiert: die Art und relative Position von Atomen im dreidimensionalen Raum, die ein stabiles Molekularsystem darstellt. Die Struktur beinhaltet somit die *Konstitution*, die (*absolute*) *Konfiguration* und die *Konformation* eines Moleküls.



Die Konformation ist vor allem bei höher molekularen Verbindungen (Peptide, Proteine) entscheidend, können doch konstitutionell und konfigurativ identische Moleküle unterschiedliche Konformationen einnehmen, die unterschiedlich reagieren (z.B. Prionen).

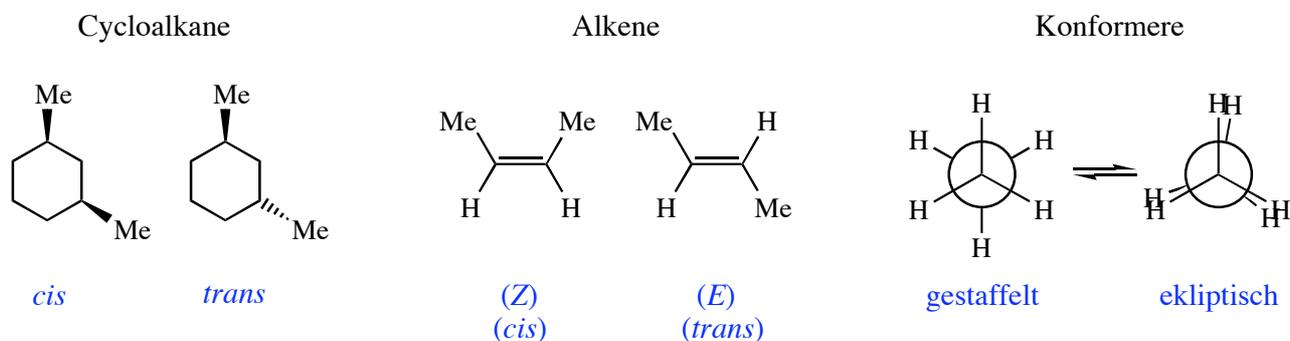
Durch eine Röntgenstrukturanalyse lässt sich die Struktur eines Moleküls im kristallinen Zustand aufklären. Nach der Bestimmung der exakten Positionen der Atome kann man Bindungslängen und -Winkel sowie andere geometrische Faktoren herleiten. Man erhält schlussendlich ein genaues Abbild des Moleküls:



Mit einer Stereobrille oder etwas Übung kann man die 3-dimensionale Struktur sehen.

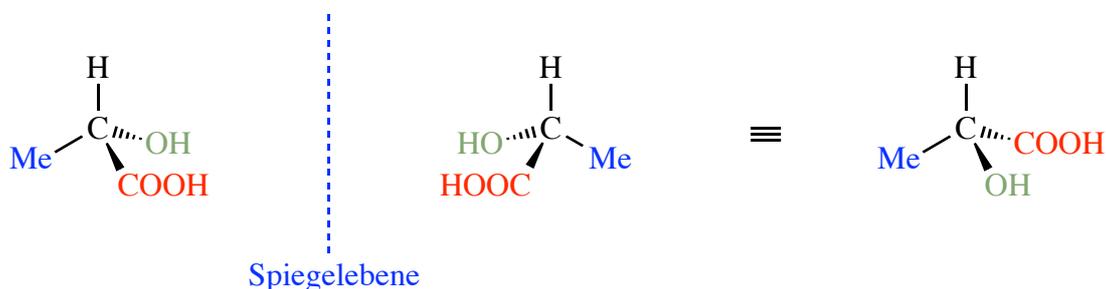
9.1. Chirale Moleküle

Bisher wurden folgende Typen von Stereoisomeren diskutiert:



In diesem Kapitel wird ein weiterer Typ der Stereoisomerie vorgestellt, der sich aus der "**Händigkeit**" oder **Chiralität** (griech. *cheir* = Hand) bestimmter Moleküle ergibt. Es gibt Strukturen, die sich nicht mit ihrem Spiegelbild zur Deckung bringen lassen, genauso wie die linke Hand nicht deckungsgleich mit der rechten ist. Beide Strukturen sind daher verschiedene Substanzen, sie haben unterschiedliche Eigenschaften und reagieren verschieden (vgl. S. 5 und 8!).

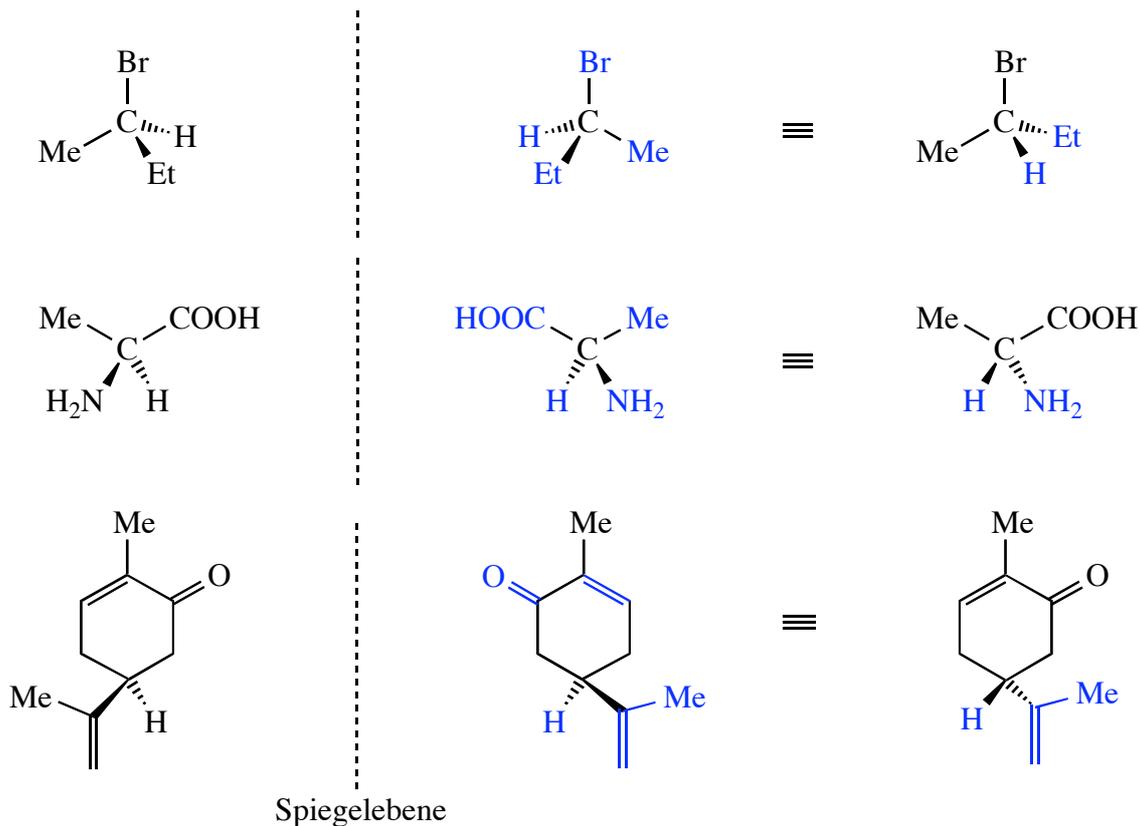
Betrachten wir das Molekül Milchsäure, das in zwei Formen existiert:



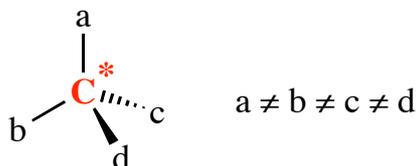
Beide Moleküle stehen zueinander wie Bild und Spiegelbild und lassen sich nicht zur Deckung bringen. Wollte man eines in das andere überführen, müsste man Bindungen aufbrechen und neu knüpfen. Paare von Molekülen, die sich zueinander spiegelbildlich verhalten, aber nicht deckungsgleich sind, bezeichnet man als **Enantiomere**. Moleküle, die in zwei enantiomeren Formen vorkommen können, sind **chiral**.

Ein 1 : 1-Gemisch von Enantiomeren bezeichnet man als **Racemat** oder **racemisches Gemisch**.

Weitere Beispiele:



In den obigen Beispielen enthalten alle gezeigten Moleküle ein C-Atom, an das vier verschiedene Substituenten gebunden sind. Man bezeichnet es als **asymmetrisches C-Atom** oder **Chiralitätszentrum**.



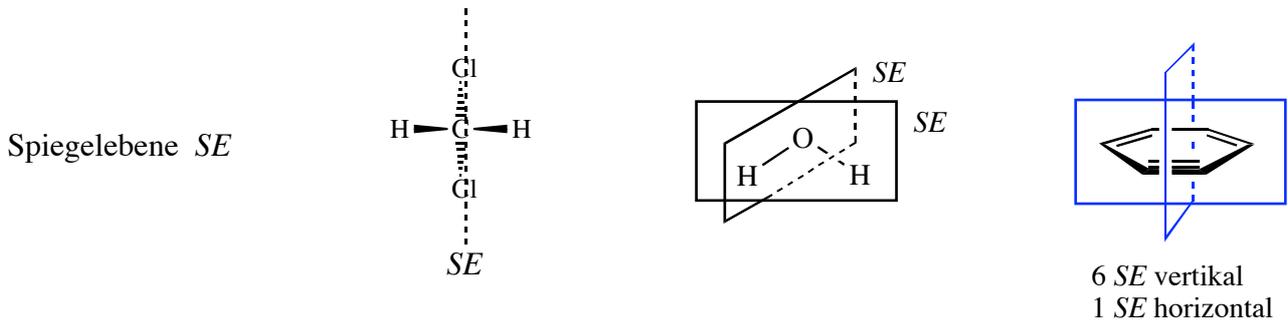
9.2. Symmetrieelemente und – Operationen

Das asymmetrische Kohlenstoffatom ist das einfachste und am leichtesten zu erkennende Kriterium der Chiralität; es ist jedoch der Spezialfall! Prinzipiell sind alle Elemente, die vier (oder mehr) verschiedene Substituenten tragen, Chiralitätszentren (am häufigsten kommen N, S und P vor). **Viele chirale Moleküle haben kein Chiralitätszentrum.**

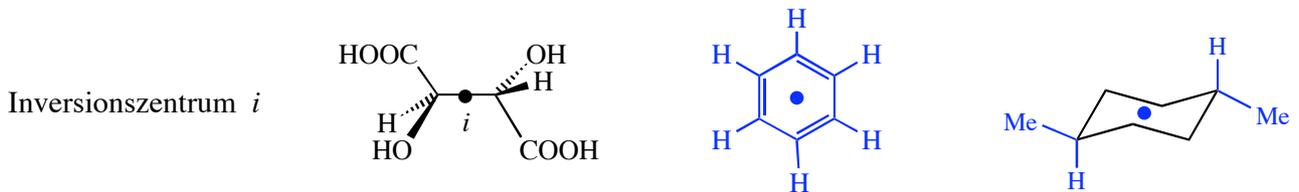
Deshalb ist es nicht immer einfach zu sehen, ob eine Verbindung chiral ist oder nicht. Absolut sicher ist es, Modelle des Moleküls und seines Spiegelbildes zu bauen und zu untersuchen, ob man sie zur Deckung bringen kann. Leider erfordert dieses Verfahren meist viel Zeit. Aber es gibt Hilfen, mit denen man schnell feststellen kann, ob ein Molekül chiral ist oder nicht. Sie basieren auf den **Symmetrieeigenschaften** des Moleküls.

Durch bestimmte Symmetrieeoperationen, die man am Molekül vornehmen kann, bleiben dessen Struktur und die Position der Atome im Raum unverändert. Die drei wichtigsten sind: Die **Spiegelebene** (*SE*, **Symmetrieebene**), das **Inversionszentrum** (*i*, **Symmetriezentrum**) und die **Drehachse** (C_n , **Symmetrieachse**)

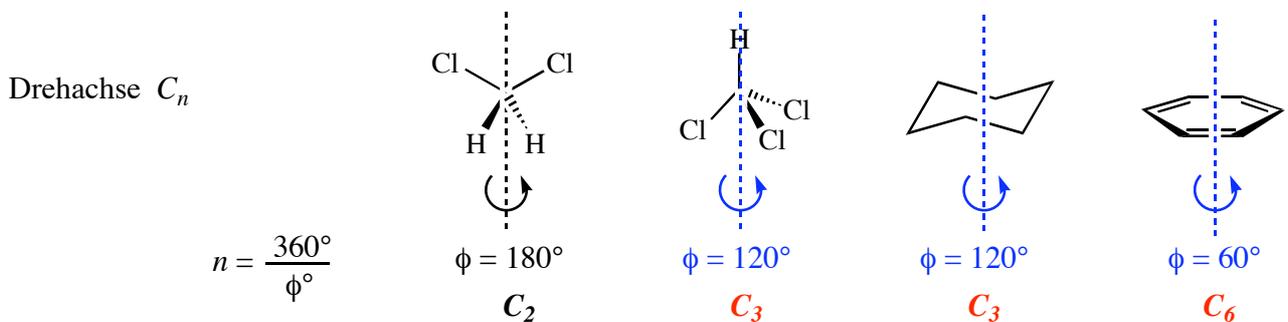
Eine **Spiegelebene** schneidet das Molekül derart, dass der Teil der Struktur, der auf der einen Seite der Ebene liegt, das Spiegelbild des Teils auf der anderen Seite ist, z.B.:



Ein **Inversionszentrum** ist ein Punkt in einem Molekül, der jede Gerade, die durch ihn gezeichnet wird, in zwei gleichgrosse Gruppen von Punkten auf jeder Seite mit derselben Umgebung teilt. Es kann immer nur einen solchen Punkt geben, z.B.:



Eine **Drehachse** ist eine Linie, die so durch ein Molekül verläuft, dass man bei einer Drehung des Moleküls um $360^\circ/n$ um diese Achse wieder die ursprüngliche Anordnung erhält.

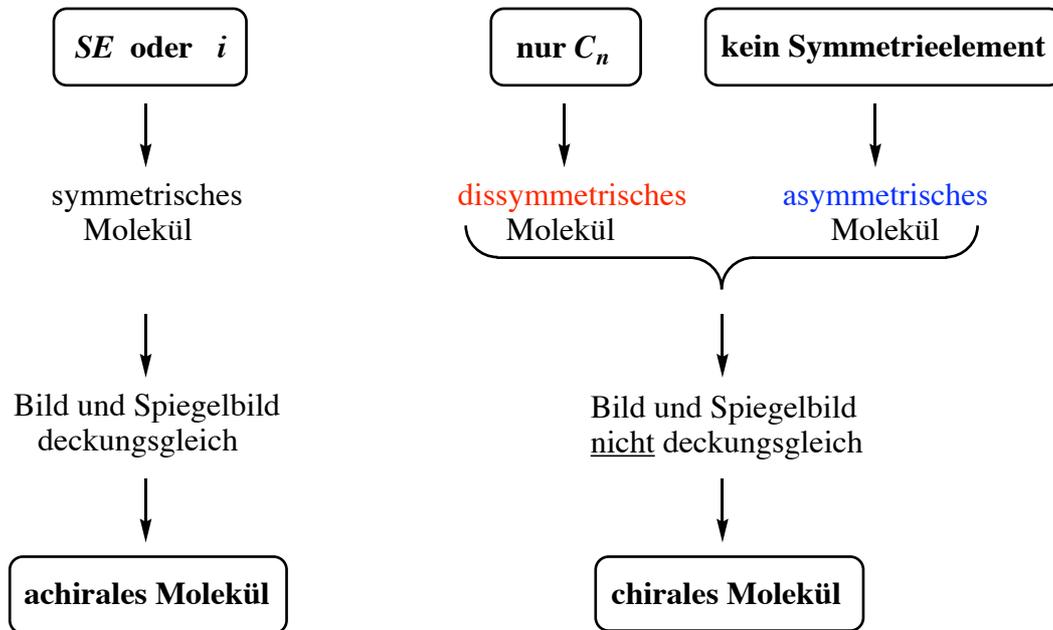


In vielen Fällen treten diese Symmetrieelemente kombiniert auf. Je mehr Symmetrieelemente in einem Molekül vorhanden sind, desto höher ist seine Symmetrie:

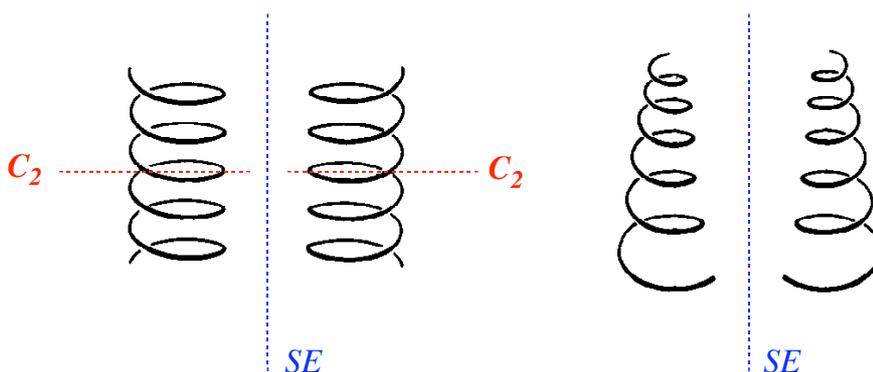


Um ein chirales Molekül von einem achiralen zu unterscheiden, müssen wir uns nur merken, **dass chirale Moleküle weder ein Symmetriezentrum noch eine Symmetrieebene enthalten dürfen.** (d.h. keine Spiegelsymmetrie). Liegt eines der beiden Symmetrieelementen vor, ist das Molekül achiral.

Chirale Moleküle dürfen jedoch eine Drehachse besitzen!



Damit ist klar, dass "**chiral**" **nicht ein Synonym für "asymmetrisch"** ist. Insbesondere ist eine zylindrische Helix symmetrisch (dissymmetrisch) aber chiral (nur eine C_2 -Achse!), eine konische Helix ist jedoch asymmetrisch



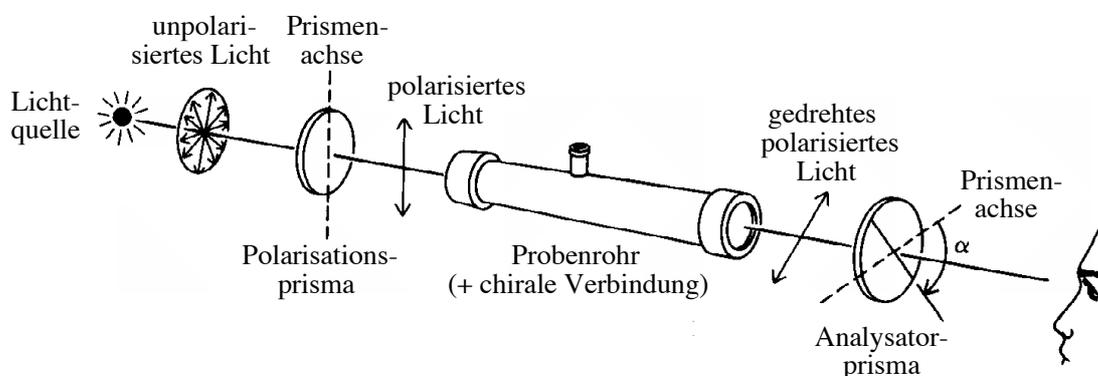
Zusammengefasst: Chirale Moleküle sind Stereoisomere, bei denen Bild- und Spiegelbild nicht deckungsgleich sind. Man bezeichnet die beiden Isomere als Enantiomere. Ein 1:1-Gemisch der beiden Enantiomeren bezeichnet man als Racemat oder racemisches Gemisch. In vielen chiralen organischen Molekülen ist ein Chiralitätszentrum enthalten, in anderen nicht. Ein chirales Molekül besitzt keine Spiegelsymmetrie (weder eine Symmetrieebene noch ein Symmetriezentrum). Liegen nur Drehachsen vor, ist das Molekül chiral.

9.3. Optische Aktivität

Wie kann nun bestimmt werden, welches Enantiomer welches ist; und gibt es eine Möglichkeit, wie man ein Enantiomer eindeutig benennen und es von seinem Spiegelbild unterscheiden kann?

Enantiomere Moleküle sind sehr ähnlich, weil sie identische Strukturen haben; d.h. identische Bindungslängen, Bindungswinkel, und somit **denselben Energieinhalt**. Aus diesem Grund haben **Enantiomere identische physikalische** (Schmelzpunkt, Siedepunkt, etc.) **und chemische Eigenschaften, mit Ausnahme ihrer Wechselwirkung zu anderen chiralen Molekülen und Objekten**. Sie können auch nicht durch normale Verfahren (Kristallisation, fraktionierende Destillation, verschiedene chromatographische Methoden) getrennt werden.

Schickt man in einem Polarimeter einen Strahl von linear polarisiertem Licht durch eine Probe eines der beiden Enantiomere, wird die Schwingungsebene des einfallenden Lichtes um einen bestimmten Betrag in eine Richtung gedreht (entweder im oder gegen den Uhrzeigersinn). Wiederholt man das Experiment mit dem anderen Enantiomer, wird die Schwingungsebene um genau denselben Betrag, nur in die andere Richtung, gedreht.



Ein Enantiomer, das die Ebene des polarisierten Lichts im Uhrzeigersinn dreht, bezeichnet man als **rechtsdrehend (dextrorotatory)** und nennt es willkürlich (+)-Enantiomer. Entsprechend ist das andere Enantiomer, das die Ebene gegen den Uhrzeigersinn dreht, das **linksdrehende (levorotatory)** oder das (-)-Enantiomer.

Die gemessene Drehung ist eine makroskopische Eigenschaft – die Summe über alle Rotationen durch die einzelnen Moleküle. Man bezeichnet dies als **optische Drehung**, und eine Probe, die Anlass zu einer optischen Drehung gibt, als **optisch aktiv**.

Enthält das **Polarimeter** achirale Moleküle, bleibt die Richtung unverändert, die Probe ist **optisch inaktiv**.

Der Wert der beobachteten optischer Drehung hängt von der Konzentration und Struktur des optisch aktiven Moleküls ab, der Länge der Messzelle, der Wellenlänge des Lichtes, des Lösungsmittel und der Temperatur. Deshalb wird die **spezifische Drehung** angegeben:

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{l \times c}$$

$[\alpha]_D^{25}$ = spezifische Drehung bei 589 nm und 25°C.
 α = beobachtete Drehung
 l = Länge der Messzelle in **dm** (1 dm = 10 cm)
 c = Konzentration in **g/ml**

Die spezifische Drehung einer optisch aktiven Verbindung ist eine physikalische Konstante, die für diese Substanz charakteristisch ist, genauso wie der Smp., der Sdp. und die Dichte.

Beispiel:

Campher (1.5 g) wird in Chloroform (10 ml) gelöst. In einer 10 cm Zelle wird eine Drehung (α) von $+6.65^\circ$ gemessen. Berechnen Sie die spezifische Drehung $[\alpha]_D$.

Das (+)-Enantiomer von Campher dreht die Ebene im Uhrzeigersinn, und besitzt eine spezifische Drehung von $+44.3$, das Spiegelbild (–)-Campher eine solche von 44.3 gegen den Uhrzeigersinn. Man bezeichnet die beiden Enantiomeren oft auch als **optische Antipoden**.

Daraus folgt, dass die optische Drehung eines Racemats null ist. Es ist optisch inaktiv.

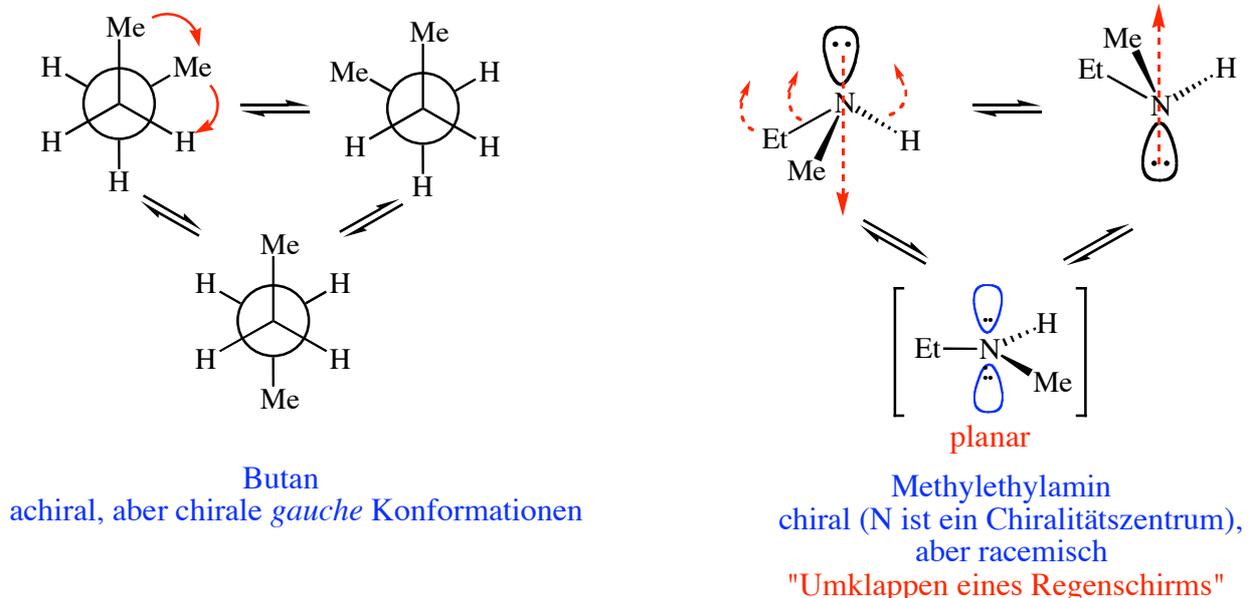
(Die einzelnen Komponenten –und damit auch das racemische Gemisch– sind aber nach wie vor chiral!). Racemischen Campher kann man als (\pm)-Campher bezeichnen.

Um an einem Enantiomergemisch optische Aktivität beobachten zu können, muss eines von beiden Enantiomeren im Überschuss vorliegen. Mit Hilfe des Wertes der spezifischen Drehung kann die Zusammensetzung von Gemischen zweier Enantiomeren berechnet werden:

$$\text{optische Reinheit (\%)} = \frac{[\alpha]_{D \text{ gemessen}}}{[\alpha]_{D \text{ Lit.}}} \times 100$$

Wird ein Enantiomer über irgendeinen Prozess mit seinem Spiegelbild ins Gleichgewicht gebracht, spricht man von **Racemisierung**.

Eine Racemisierung kann z.B. durch Konformationsänderungen oder "Durchschwingen" eines freien Elektronenpaares –z.B. am Stickstoff– erfolgen. Dabei wird immer eine achirale Konformation durchlaufen:

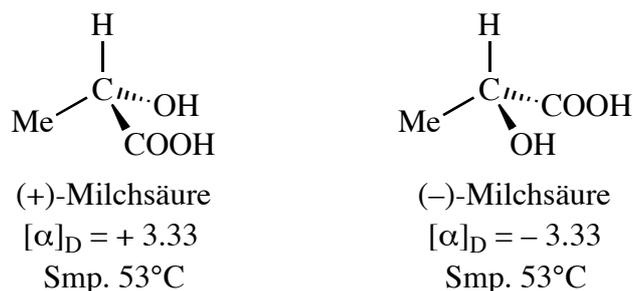


Da solche Prozesse nur wenig Energie brauchen, können die beiden enantiomeren Konformationen nicht voneinander getrennt und in enantiomerenreiner Form erhalten werden. Bei entsprechend substituierten Cycloalkanen ist der Energiebetrag des Umklappens wesentlich grösser und verschiedene Konformationen können bei sehr tiefer Temperatur "ausgefroren" und nebeneinander nachgewiesen werden.

9.4. Die absolute Konfiguration – die R/S-Sequenzregeln

Wie kann man die Molekülstruktur eines reinen Enantiomers einer chiralen Verbindung ermitteln?

z.B.:



Moleküle wie (+)- und (-)-Milchsäure, die sich zueinander spiegelbildlich verhalten (d.h. Enantiomere sind), unterscheiden sich in ihren **Topographien (aber nicht in ihren Strukturen)**. Sie haben aber verschiedene räumliche Anordnungen der Substituenten um das Chiralitätszentrum, d.h. sie haben unterschiedliche Chiralität, oder unterschiedliche **absolute Konfigurationen**.

Es ist nicht möglich, die absolute Konfiguration eines Enantiomers durch Messen des spezifischen Drehwerts zu bestimmen, da keine eindeutige Beziehung zwischen dem Vorzeichen des Drehwerts und der absoluten Konfiguration besteht!

Um Enantiomere eindeutig zu benennen, benutzt man das System von *Cahn, Ingold* (London) und *Prelog* (ETH Zürich), mit dessen Hilfe wir die Händigkeit des Moleküls angeben können. Wir werden uns im folgenden auf die Regeln beschränken, die für Stereoisomerie mit asymmetrischen C-Atomen entwickelt wurden. Vorgehen:

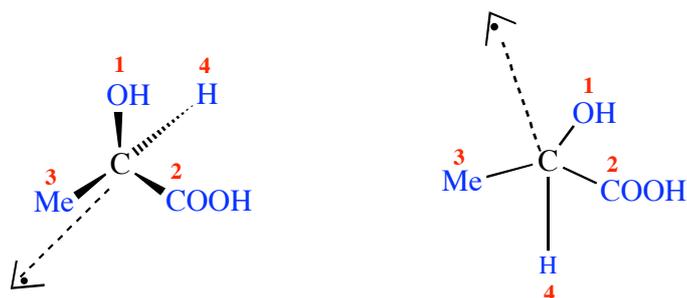
1) Feststellen der **Prioritäten** der Substituenten *a, b, c* und *d*. Dabei gelten folgende **Sequenzregeln**:

- i) Höhere vor niedriger Ordnungszahl ($S > P > O > N > C$, etc.)
- ii) Bei Isotopen höhere vor niedriger Masse ($^{14}\text{C} > ^{13}\text{C} > ^{12}\text{C}$; $^3\text{H}(\text{T}) > ^2\text{H}(\text{D}) > ^1\text{H}$)
- iii) Dreifachbindung > Doppelbindung > Einfachbindung
(Die Sequenzregeln umfassen noch weitere Regeln für Spezialfälle)

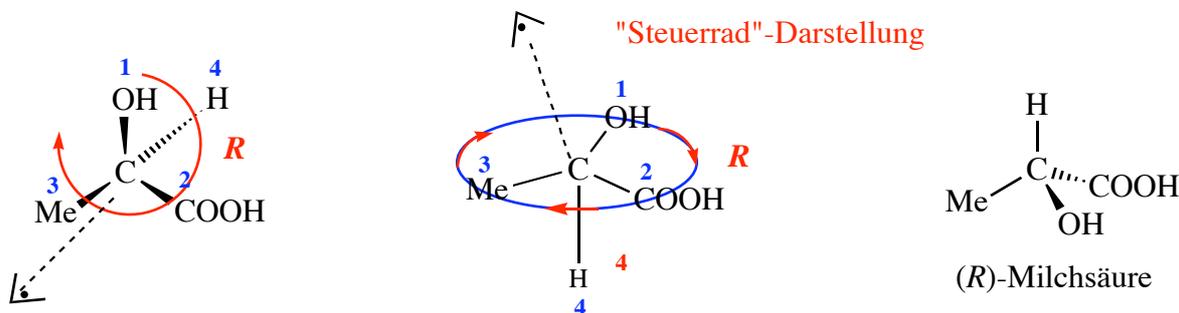
2) Anwendung der Sequenzregeln: Einordnen der vier Substituenten nach **abnehmender Priorität**:



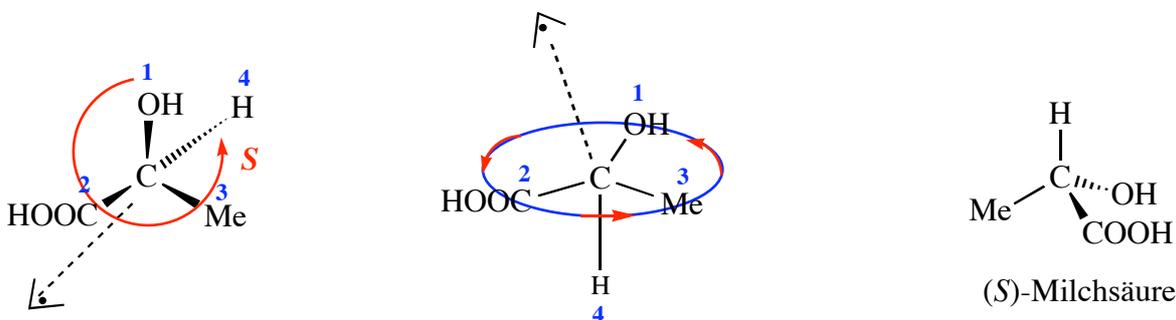
3) Das Molekül so drehen, dass der Substituent mit der geringsten Priorität am weitesten vom Betrachter entfernt ist (d.h. nach hinten oder nach unten schaut):



- 4) Bewegt man sich, um von 1 über 2 nach 3 zu gelangen, im Uhrzeigersinn, besitzt das Chiralitätszentrum die absolute Konfiguration **R** (lat. *rectus* = rechts). Bewegt man sich im anderen Fall gegen den Uhrzeigersinn, ist die absolute Konfiguration **S** (lat. *sinister* = links). Das Symbol **R** oder **S** wird in Klammern vor den Namen der chiralen Verbindung gesetzt.

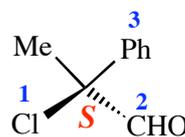
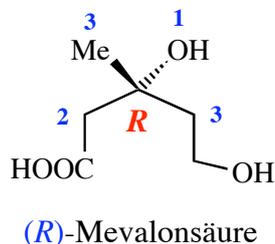
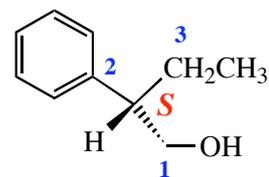
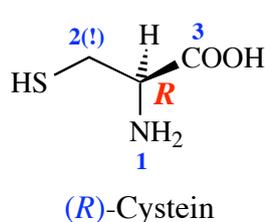
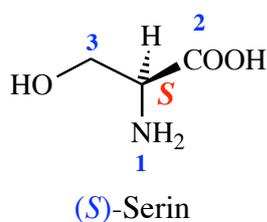


Für das Enantiomer gilt sinngemäss:



Unter Berücksichtigung der spezifischen Drehung können die Milchsäuren somit vollständig als (R)-(-)-Milchsäure und (S)-(+)-Milchsäure bezeichnet werden.

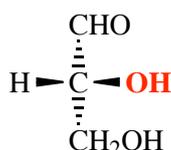
Weitere Beispiele :



Die absolute Konfiguration eines Enantiomers lässt sich meist nur mit indirekten Methoden herleiten. Klassisch ist die *chemische Korrelation* mit einer Verbindung, deren absolute Konfiguration eindeutig bekannt ist. Eine andere Möglichkeit ist die Derivatisierung mit einer optisch reinen Verbindung bekannter absoluter Konfiguration und *Röntgenstrukturanalyse* des Derivates (z.B. Ester, Amid, etc.). In gewissen Fällen (Anwesenheit von Schweratomen) kann die absolute Konfiguration durch eine bestimmte Form der *Röntgenstrukturanalyse* –die anomale Dispersion– direkt ermittelt werden.

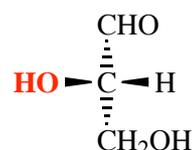
9.5. Die absolute Konfiguration – eine historische Betrachtung

Vor der Entdeckung der Röntgenstrukturanalyse war die absolute Konfiguration chiraler Moleküle unbekannt. Um ein einheitliches System von relativen Konfigurationen zu schaffen, wurden den beiden Enantiomeren von 2,3 Dihydroxypropanal (Glycerinaldehyd) **willkürlich** Konfigurationen zugeordnet. Man postulierte, dass das rechtsdrehende Enantiomer eine Struktur besäße, die mit D-Glycerinaldehyd (lat. *dexter* = rechts) bezeichnet wurde, entsprechend bezeichnete man das linksdrehende Isomer als L-Glycerinaldehyd (lat. *laevus* = links). Die beiden Enantiomeren wurden dann so geschrieben, dass die OH-Gruppe am Chiralitätszentrum in der D-Form nach rechts bzw. in der L-Form nach links zeigt:



D- oder (*R*)-(+)-Glycerinaldehyd

$$[\alpha]_{\text{D}} = + 8.7$$



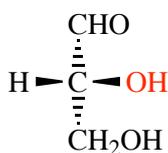
L- oder (*S*)-(–)-Glycerinaldehyd

$$[\alpha]_{\text{D}} = - 8.7$$

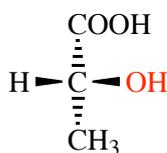
Obwohl zwar ein ursprünglicher Zusammenhang bestand, beziehen sich die Bezeichnungen D und L nicht auf das Vorzeichen der Drehung des linear polarisierten Lichts, sondern auf die willkürlich zugeordnete relative Anordnung der Substituenten am Chiralitätszentrum in dieser speziellen Schreibweise.

Damit die Buchstaben D und L, nicht mit dem Drehsinn verwechselt werden, schreibt man das Vorzeichen des Drehsinns (+ oder –) in Klammern hinter die Angabe der Konfiguration und vor den Namen der Verbindung. Allen chiralen Verbindungen, die durch chemische Prozesse mit D-(+)-Glycerinaldehyd korreliert werden konnten –das bedeutet, dass man sie mit Hilfe von chemischen Reaktionen, welche die Konfiguration am chiralen Kohlenstoff nicht verändern, in (+)-Glycerinaldehyd überführen konnte– wurde die D-Konfiguration zugeordnet, ihren Enantiomeren die L-Konfiguration. Erst im Jahre 1951 gelang es mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse, die absolute Konfiguration des D-Glycerinaldehyds zu bestimmen. **Zufälligerweise stimmten Drehsinn und die Bezeichnung der absoluten Konfiguration im D/L-System überein! Zufälligerweise hat auch das D-Enantiomer (*R*)-Konfiguration.**

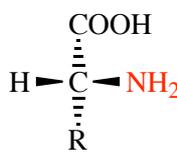
Beispiele für Moleküle mit D- und L-Konfiguration:



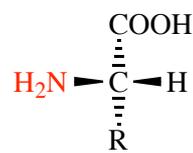
D-Glycerinaldehyd



D-Milchsäure



D-Aminosäure



L-Aminosäure

Leider findet man in der älteren Literatur noch eine zusätzliche Bezeichnung für die Angabe des Drehsinns: *d* und *l*, wobei *d* die rechtsdrehende (+)-Form, *l* die linksdrehende (–)-Form bezeichnet. Somit findet man für optisch aktive Verbindungen oft verschiedene Bezeichnungen, die letztlich aber Synonyme sind, z.B.: (–)-Milchsäure, *l*-Milchsäure, D-(–)-Milchsäure, (*R*)-(–)-Milchsäure. Entsprechend sind die Bezeichnungen für die **racemische** Verbindung: (\pm)-Milchsäure, (*dl*)-Milchsäure, **DL**-Milchsäure und (*RS*)-Milchsäure (bei den letzteren ist (\pm) nicht nötig).

Die D/L-Nomenklatur wird heute noch bei den Zuckern und den Aminosäuren verwendet. So gehören alle natürlichen Zucker der D-Reihe an, alle natürlichen Aminosäuren der L-Reihe.

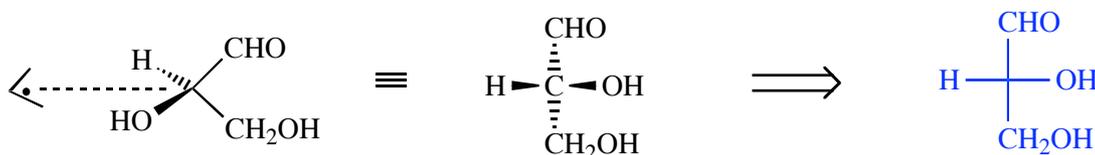
9.6. Fischer-Projektionen

Diese Darstellung ist eine Standardmethode zur zweidimensionalen Abbildung tetraedrischer C-Atome. Dabei wird das Molekül als Kreuz mit dem chiralen Kohlenstoff im Schnittpunkt der beiden Achsen gezeichnet. Die waagerechten Linien stellen Bindungen dar, die auf den Betrachter zu gerichtet sind (nach vorne), senkrechte Linien weisen von ihm weg (nach hinten):

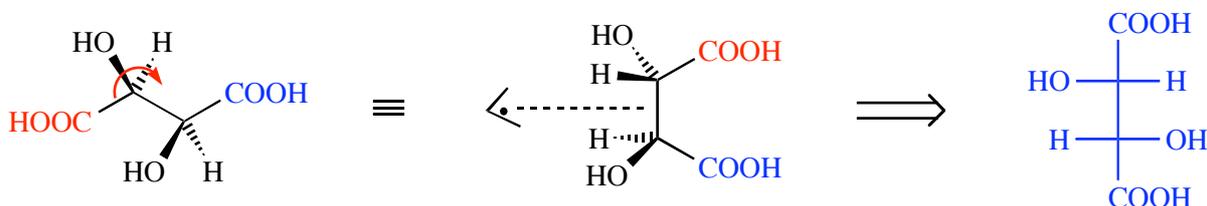


Beim Aufzeichnen der *Fischer*-Projektionen gelten folgende Regeln:

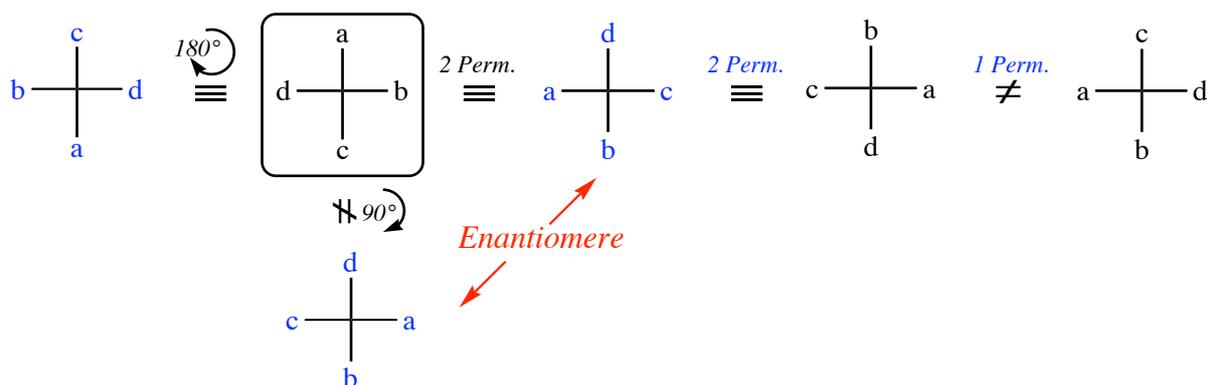
- 1) Die längste C-Kette steht senkrecht
- 2) Das höchst-oxidierte C-Atom der Kette steht oben
- 3) Durch Drehen werden die C-Atome so angeordnet, dass die Liganden nach vorne und die C-Kette nach hinten aus der Papierebene hinausschauen
- 4) C-Kette und Liganden werden auf die Papierebene projiziert



Im Falle von mehreren Chiralitätszentren:



An *Fischer*-Projektionen sind nur Manipulationen erlaubt, die diese Anordnung nicht prinzipiell verändern, also **geradzahlige Permutationen** der Liganden oder **Drehung** der Projektion in der Papierebene um 180° . Nicht erlaubt ist insbesondere die Drehung um 90° in der Papierebene, denn sie führt –wie ungeradzahlige Permutationen– zum Enantiomeren! Drehungen aus der Papierebene sind nicht erlaubt.

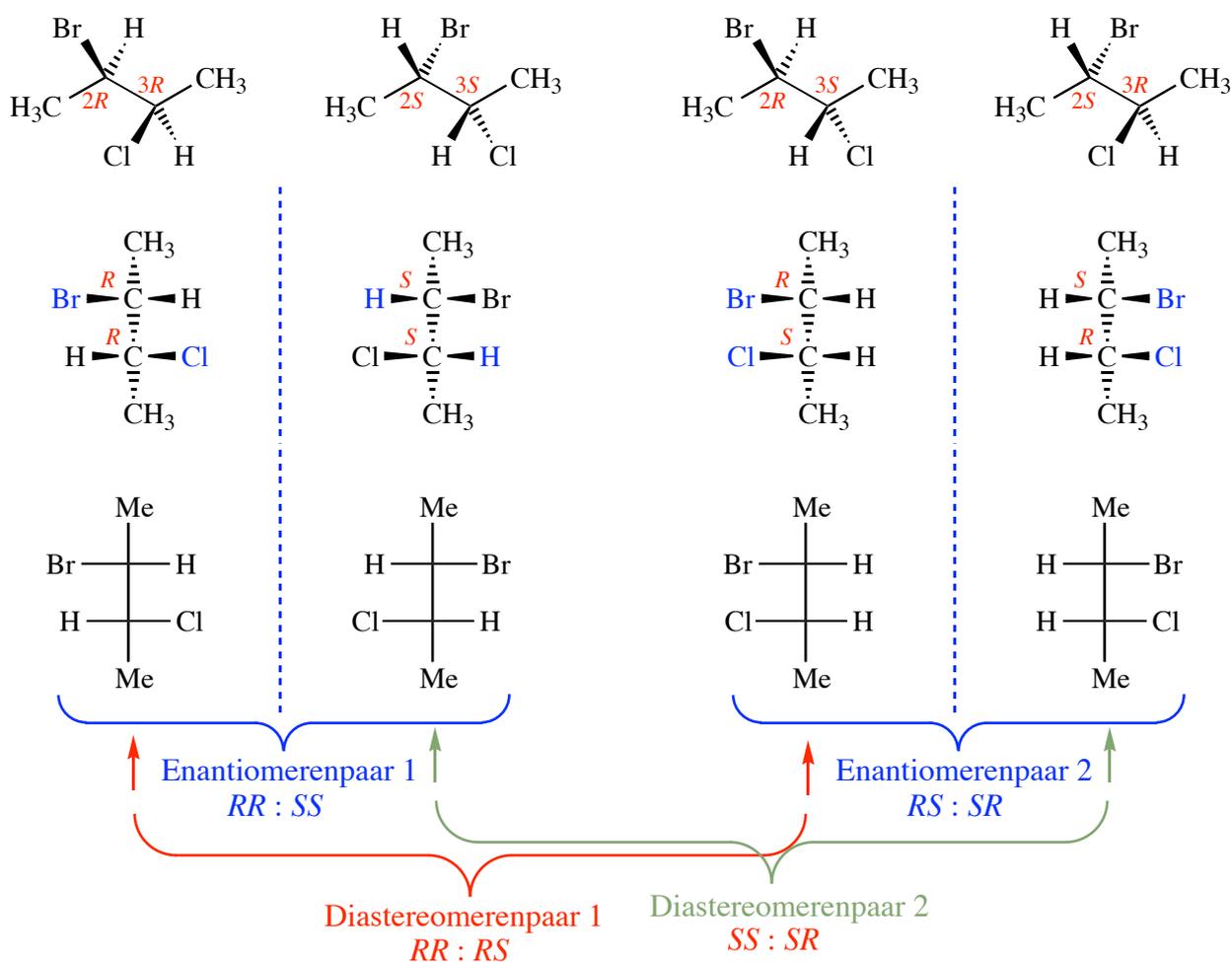


9.7. Moleküle mit mehreren Chiralitätszentren – Diastereomere

Liegen mehrere Chiralitätszentren vor, sind mehrere Stereoisomere möglich. Es ist wichtig bestimmen zu können, wie viele Isomere in einem solchen Fall existieren und in welcher Beziehung sie zueinander stehen, z.B. 2-Brom-3-chlorbutan:



Wie durch die Sterne angegeben, sind 2 Stereozentren vorhanden, von denen jedes (*R*)- oder (*S*)-Konfiguration annehmen kann (die Wellenlinien in der rechten Formel bedeuten, dass die Konfigurationen nicht bekannt sind). Insgesamt sind also vier Stereoisomere möglich (*2R,3R*), (*2S,3S*), (*2R,3S*) und (*2S,3R*):

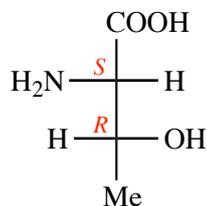


Wie verhalten sich die Stereoisomeren zueinander? Betrachtet man die Beziehung zwischen dem (*2R,3R*)- und dem (*2S,3S*)-Isomer, sieht man, dass diese Formen spiegelbildlich sind. Dasselbe trifft auf die (*2R,3S*)- und (*2S,3R*)-Isomeren zu. Es handelt sich somit um *Enantiomerenpaare*.

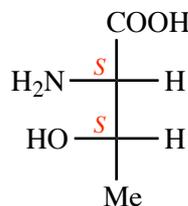
Hingegen verhalten sich das (*2R,3R*)- und das (*2R,3S*)-Isomer *nicht* wie Bild und Spiegelbild, das sie an *C(2)* *dieselbe* Konfiguration aufweisen. Sie sind zweifellos Stereoisomere, aber keine Enantiomere. Für ein derartiges Stereoisomerenpaar verwendet man den Ausdruck **Diastereomere**.

Stereoisomere, die sich nicht wie Bild und Spiegelbild verhalten, sind Diastereomere.

Diastereomere haben unterschiedliche Strukturen (oder Geometrien). Betrachtet man jede entsprechende Bindungslänge, Bindungswinkel und Torsionswinkel stellt man fest, dass sich die Diastereomeren in mindestens einem dieser Werte unterscheiden. Das bedeutet, dass Diastereomere unterschiedliche Energieinhalte haben, und im Gegensatz zu Enantiomeren, **unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften haben**, z.B.:



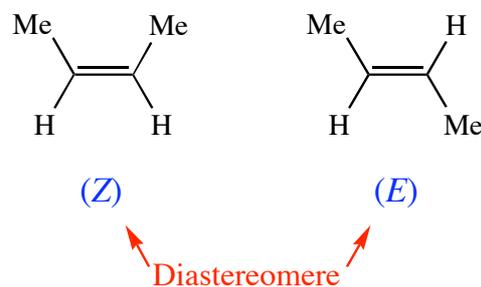
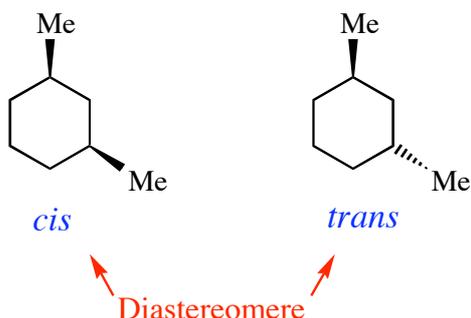
L-(-)-Threonin
 $[\alpha]_D = -27.4$
 Smp. 256°C



L-(+)-*allo*-Threonin
 $[\alpha]_D = +9.0$
 Smp. 272°C

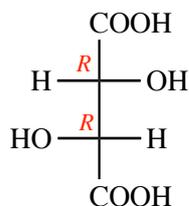
Sie unterscheiden sich in ihrem Schmelz- und Siedepunkt und in ihrer Dichte –genau wie Konstitutionsisomere– und haben verschiedene spezifische Drehwerte. Sie lassen sich z.B. durch fraktionierte Destillation bzw. Kristallisation oder durch chromatographische Methoden trennen.

Dieselbe stereochemische Beziehung gilt auch für Systeme, bei denen Stereozentren durch ein oder mehrere Atome getrennt sind, z.B.:

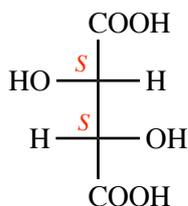


9.8. Meso-Verbindungen

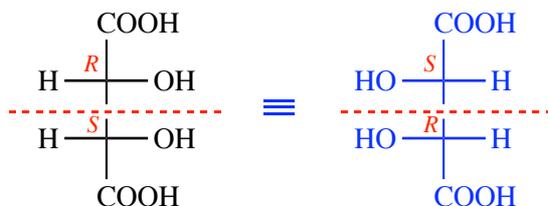
Wieviele Stereoisomere kann man erwarten, wenn beide Zentren gleich substituiert sind?
 z.B. Weinsäure (tartaric acid):



(2*R*,3*R*)-(+)-Weinsäure
 $[\alpha]_D = +12.0$
 Smp. 168°C



(2*S*,3*S*)-(-)-Weinsäure
 $[\alpha]_D = -12.0$
 Smp. 168°C

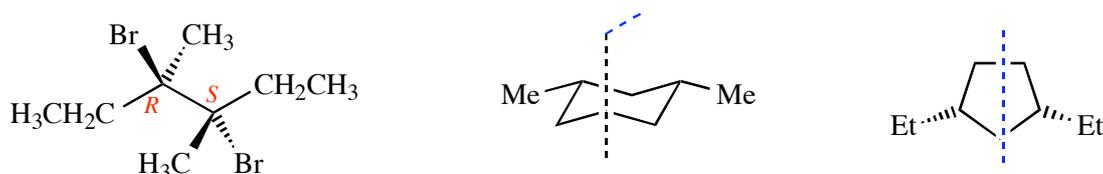


meso-Weinsäure
 $[\alpha]_D = 0$
 Smp. 146°C

Beim ersten Paar der Stereoisomeren, den (*R,R*)- und (*S,S*)-Isomeren, lässt sich klar erkennen, dass es sich um ein Enantiomerenpaar handelt. Betrachtet man das zweite Paar jedoch genauer, sieht man dass sich Bild (*R,S*) und Spiegelbild (*S,R*) zur Deckung bringen lassen. Beide Moleküle sind daher identisch!

Das (*2R,3S*)-Isomer von Weinsäure ist achiral und deswegen nicht optisch aktiv, obwohl es zwei Chiralitätszentren enthält. Eine Verbindung, die zwei (oder mehr) Chiralitätszentren enthält, aber deckungsgleich mit ihrem Spiegelbild ist, bezeichnet man als **meso-Verbindung**. Alle *meso*-Verbindungen *besitzen eine Spiegelebene*, die das eine Chiralitätszentrum auf das andere abbildet. **In einer Gruppe von Stereoisomeren ist die meso-Form das achirale Diastereomer.**

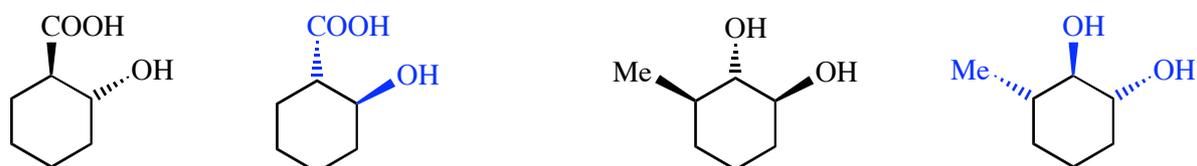
Noch einige Beispiele:



Es sei hier wiederholt, dass es nur zwei Kriterien für Chiralität gibt: 1) Kann das Molekül mit seinem Spiegelbild zur Deckung gebracht werden? Wenn nicht, ist es chiral. 2) Enthält das Molekül ein Symmetriezentrum oder eine Spiegelebene? Wenn nicht, ist es chiral.

9.9. Die relative Konfiguration

Diastereomere besitzen unterschiedliche **relative Konfigurationen**. Die relative Konfiguration ist die Beziehung zwischen der absoluten Konfiguration der Chiralitätszentren, z.B.:



Die Verbindungspaare haben die gleiche relative Konfiguration (*cis*-/*trans*-Beziehungen), aber unterschiedliche absolute Konfiguration.

9.10. Mehr als zwei Chiralitätszentren – noch mehr Stereoisomere

Welche strukturelle Vielfalt ist bei einer Verbindung mit drei Chiralitätszentren erwarten? Dieses Problem kann wieder durch Permutieren der verschiedenen Möglichkeiten gelöst werden. Kennzeichnen wir die drei Zentren nacheinander *R* oder *S*, ergeben sich die folgenden möglichen Stereoisomeren :

R-R-R *R-R-S* *R-S-R* *S-R-R* *R-S-S* *S-R-S* *S-S-R* *S-S-S*

also, insgesamt acht Stereoisomere. Sie lassen sich zu folgenden vier Enantiomerenpaaren ordnen:

Bild	<i>R-R-R</i>	<i>R-R-S</i>	<i>R-S-S</i>	<i>R-S-R</i>
Spiegelbild	<i>S-S-S</i>	<i>S-S-R</i>	<i>S-R-R</i>	<i>S-R-S</i>

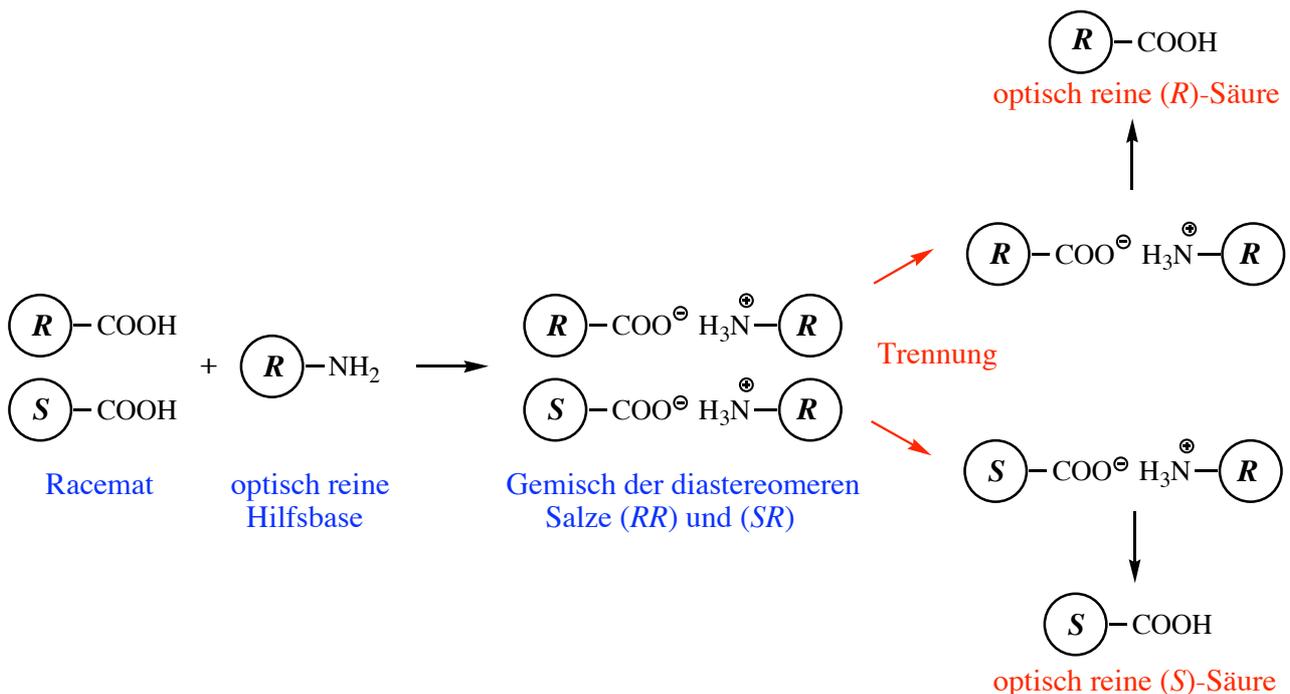
Die Zahl der möglichen Stereoisomeren nimmt ab, wenn *meso*-Formen und gewisse cyclische Systeme auftreten. Allgemein gilt, dass eine Verbindung mit n Chiralitätszentren *maximal* 2^n Stereoisomere haben kann. Bei grösseren Systemen ergeben sich somit enorme strukturelle Möglichkeiten.

9.11. Trennung von Enantiomeren – die Racematspaltung

Oftmals entstehen bei chemischen Umsetzungen racemische Gemische, erwünscht sind jedoch meist die optisch reinen Verbindungen. Da Enantiomere identische chemische Eigenschaften haben, können Racemate nicht *direkt* in die reinen Enantiomeren aufgetrennt werden. Hingegen zeigen sie unterschiedliche Wechselwirkungen mit anderen chiralen Molekülen und Phänomenen (z.B. polarisiertes Licht). Die Trennung eines Racemats beruht somit auf der Bildung von Diastereomeren. Dies kann auf verschiedene Arten erreicht werden:

- durch enzymatische Spaltung: nur ein Enantiomer reagiert mit dem Enzym
- Spaltung mit chiralen Hilfsreagenzien unter Bildung von diastereomeren Salzen, Komplexen oder kovalent gebundenen Derivaten. Diese können aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften getrennt werden (z.B. durch Umkristallisation, fraktionierte Destillation, Chromatographie, etc.).

Prinzipielles Vorgehen am Beispiel der Enantiomerentrennung einer racemischen Carbonsäure:

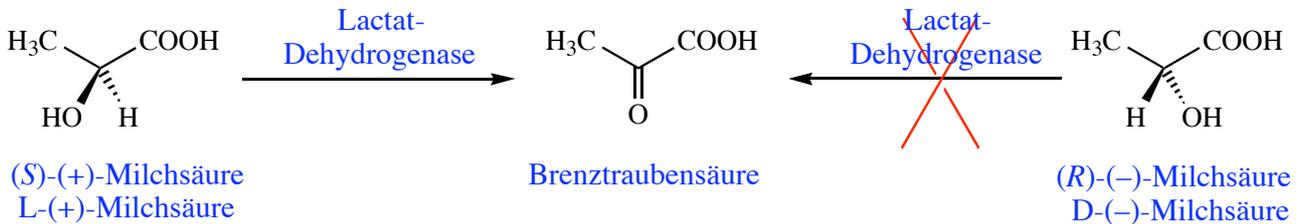


9.12. Chiralität in der Natur

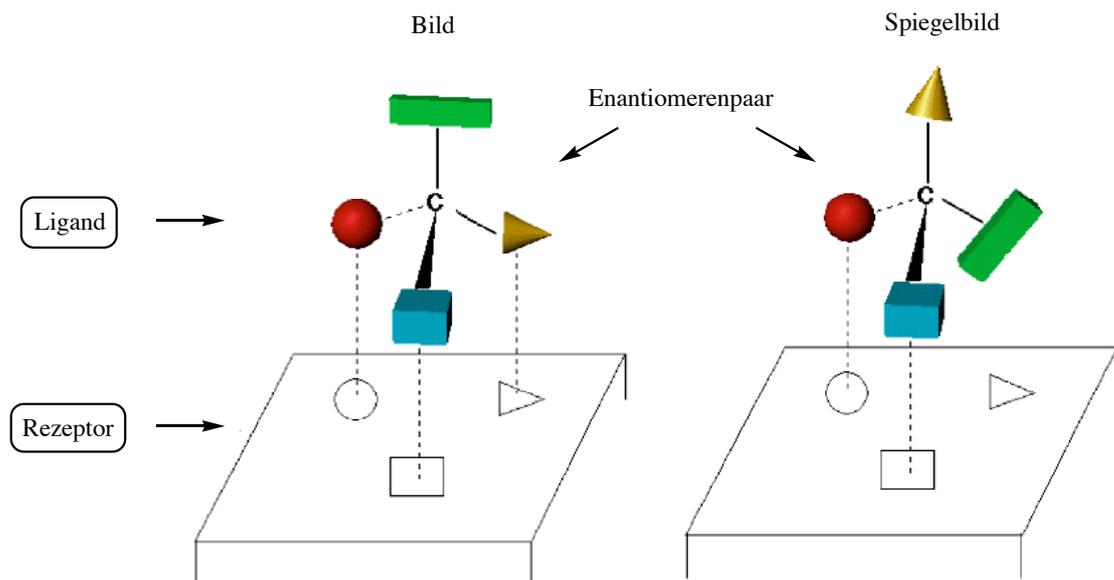
Wir haben in den vorangehenden Kapiteln gesehen, dass Diastereomere unterschiedliche physikalische Eigenschaften besitzen und sich durch fraktionierte Kristillation, Destillation oder Chromatographie trennen lassen. Sie besitzen auch unterschiedliche chemische Eigenschaften, was unterschiedliche Reaktivitäten gegenüber (chiralen) Reagenzien bedeuten kann oder nach einer Reaktion zu unterschiedlichen Produkten führen kann.

Es wurde auch mehrfach erwähnt, dass Enantiomere mit Ausnahme ihrer Wechselwirkung zu anderen chiralen Molekülen und Phänomenen identische physikalische und chemische Eigenschaften besitzen.

Fast alle biologisch wichtigen Moleküle sind chiral und kommen in der Natur in optisch reiner Form vor. Das heisst, sie gehen mit anderen enantiomerenreinen Molekülen (Enzyme, etc.) diastereomere Wechselwirkungen ein, was zu unterschiedlichen Produkten oder Resultaten führt (vgl. dazu Kap. 1, S. 5 und 8). Insbesondere laufen alle enzymatischen Reaktionen stereospezifisch ab. So kann z.B. die Lactat-Dehydrogenase (s. S. 54) nur eine der beiden Milchsäuren oxidieren.



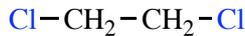
Diese Phänomene lassen sich anschaulich mit einem einfachen Modell erklären (*Ogston-Modell*, "Schlüssel-Schloss" Prinzip). Um ihren biologischen Effekt auszuüben, müssen die Moleküle mit anderen Biomolekülen (Proteinen oder DNA, z.B.) Komplexe bilden. Ein chirales Molekül muss zu seinem spezifischen Rezeptor passen. Als Beispiel wird in der folgenden Abbildung eine spezifische Wechselwirkung zwischen dem Rezeptor für Adrenalin und den zwei Adrenalin-Stereoisomeren dargestellt:



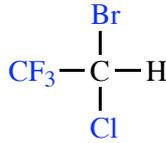
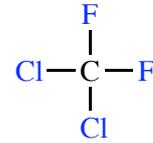
Nur einer der zwei Diastereomeren-Komplexe ist stabil, weil nur in einer Anordnung jeder Substituent genau in seine Bindungsstelle passt (3 Punkte-Wechselwirkung).

10. Halogenalkane: Nucleophile Substitutions- und Eliminationsreaktionen

Halogenalkane sind als Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte in der organischen Synthese sehr wichtig. Sie werden auch in der Industrie als Lösungsmittel, in der Medizin als Anästhesiemittel und im täglichen Leben als Kühlmittel verwendet:

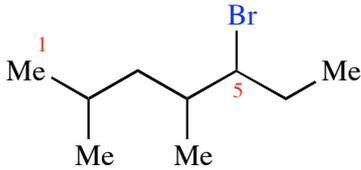


1,2-Dichlorethan

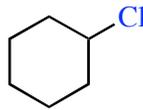
Halothan
(Anästhesie)Freon 12
(Kühlmittel)

10.1. Nomenklatur der Halogenalkane

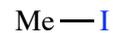
Ähnlich wie man Alkane kurz mit R-H bezeichnet, werden Halogenalkane mit R-X abgekürzt, wobei X für Halogen steht. In der IUPAC-Nomenklatur gilt das Halogen als Substituent des Alkangerüsts; das Halogen wird wie ein Alkylsubstituent ohne Priorität behandelt:



5-Brom-2,4-dimethylheptan



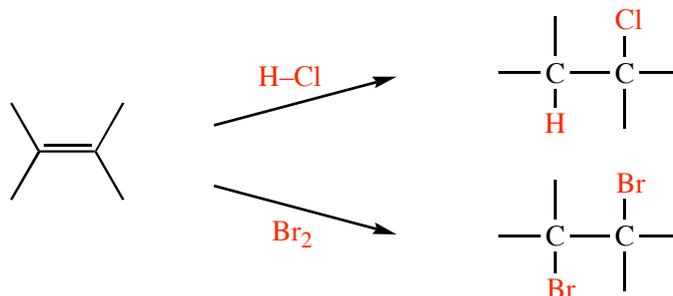
Chlorcyclohexan

Jodmethan
(Methyliodid)

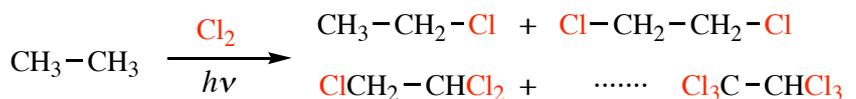
10.2. Herstellung von Halogenalkanen

Zwei Methoden wurden bereits vorgestellt:

*Elektrophile Addition
an Alkene*

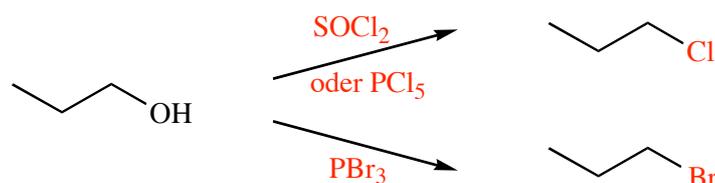


*Photochemische Halogenierung
von Alkanen*



Solche Reaktionen sind meist schwierig zu kontrollieren. Sie ergeben Produktgemische, da sie über reaktive Radikale verlaufen (s. S. 23, 29).

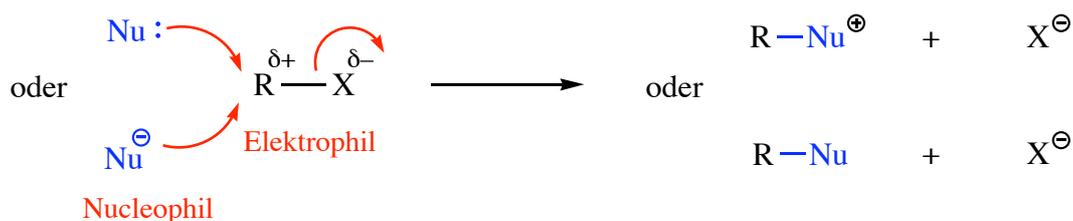
Eine Standardmethode zur Herstellung von Alkylhalogeniden ist die Behandlung eines Alkohols mit SOCl_2 , PCl_5 oder PBr_3 :



10.3. Nucleophile Substitution an sp^3 -Zentren (S_N -Reaktionen)

Die Polarität der C–X Bindung erzeugt eine Partialladung auf dem C-Atom (s. S. 17), wodurch dieses **elektrophil** wird. Die elektronenreichen Verbindungen, die mit elektrophilen Zentren reagieren, sind **Nucleophile**. Die aus der Ausgangsverbindung austretende Gruppe nennt man **Abgangsgruppe** (Weggangsgruppe, Nucleofug). Der Ausdruck *nucleophile Substitution* könnte nahelegen, dass das Nucleophil die angreifende Spezies ist. In gewissem Sinne trifft diese Bezeichnung nicht exakt zu, da die Reaktivität zwischen Nucleophil und Elektrophil immer gegenseitig ist (vgl. auch Redox).

Die typische Reaktion von Alkylhalogeniden ist die nucleophile Substitution



Nucleophile Substitutionsreaktionen bilden eine der wichtigsten Klassen von Reaktionen in der organischen Chemie. Weil eine Vielzahl von Nucleophilen zur Verfügung steht, können aus Halogenalkanen viele Produkte hergestellt werden, z.B.:

$\text{Nu}^- + \text{R}-\text{CH}_2-\text{Br} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}_2-\text{Nu} + \text{Br}^-$		
	angreifendes Nucleophil	Produkt
H^-	Hydrid	Alkan
HS^-	Hydrosulfid	Alkanthiol
MeS^-	Methanthiolat	Methyl-alkylsulfid
CN^-	Cyanid	Alkylnitril
Cl^-	Chlorid	Chloralkan (Alkylchlorid)
I^-	Iodid	Iodalkan (Alkyljodid)
OH^-	Hydroxid	Alkohol
MeO^-	Methanolat	Alkyl-methylether
N_3^-	Azid	Alkylazid
RCOO^-	Carboxylat	Alkylester
$:\text{NH}_3$	Ammoniak	Alkyl-ammoniumbromid
$\text{Me}_3\text{N}:$	Trimethylamin	quaternäres Ammoniumbromid
$\text{Ph}_3\text{P}:$	Triphenylphosphin	Alkyl-triphenylphosphoniumbromid

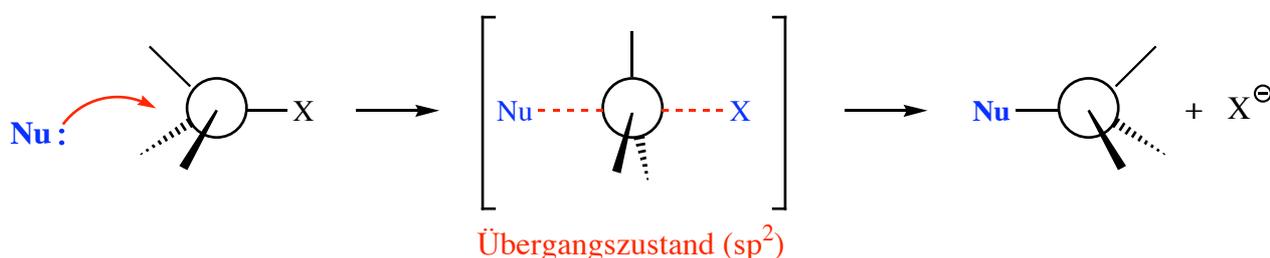
10.4. Die Mechanismen der nucleophilen Substitution

i) Die S_N2-Reaktion

Analysiert man die Reaktionsgeschwindigkeit (Kinetik) von S_N-Reaktionen, so beobachtet man häufig, dass die Reaktionsgeschwindigkeit abhängig von den Konzentrationen *beider* Reaktionspartner ist:

$$\frac{d[\text{Produkt}]}{dt} = k [\text{Nucleophil}] \cdot [\text{Halogenalkan}]$$

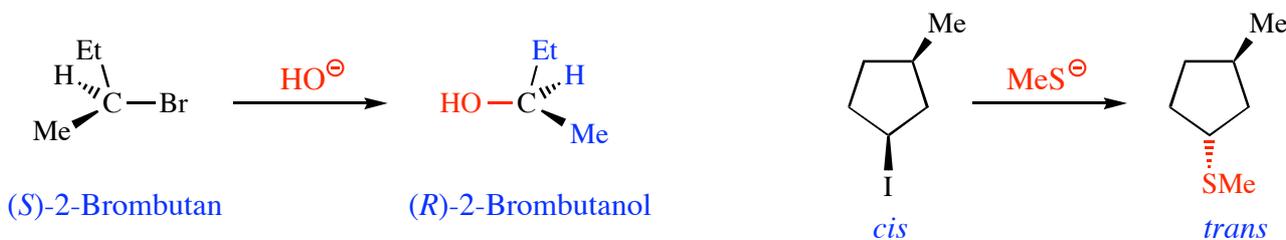
Dies ist eine Reaktion 2. Ordnung, eine **S_N2-Reaktion**. Mechanistisch gesehen handelt es sich um eine *Einschritt-Reaktion* (*konzertierte* Reaktion): In einem Reaktionsschritt nähert sich das Nucleophil dem Halogenalkan, bildet eine Bindung zum C-Atom aus, während sich das Halogenatom *gleichzeitig* ablöst. Im Übergangszustand ist das C-Atom sp²-hybridisiert; das übrigbleibende p-Orbital vermittelt die Bindung zum Nucleophil und – auf der entgegengesetzten Seite – zum Halogenatom.



Wegen des Angriffs des Nucleophils von der zum Halogen entgegengesetzten Seite und durch die Umhybridisierung des C-Atoms "klappt" das Bindungsgerüst im Verlauf der Reaktion um wie ein "Regenschirm im Sturm" (*Walden'sche Umkehrung*).

Als Konsequenz tritt bei S_N2-Reaktionen an Chiralitätszentren eine **Inversion der Konfiguration** ein,

z.B.:



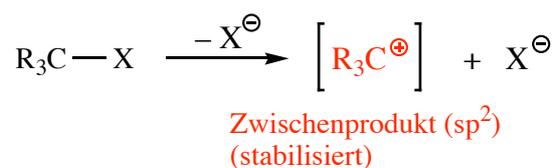
ii) Die S_N1-Reaktion

In anderen Fällen ergibt die kinetische Analyse der Substitutionsreaktionen, dass ein *Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung* vorliegt:

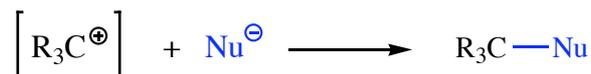
$$\frac{d[\text{Produkt}]}{dt} = k [\text{Halogenalkan}]$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit ist also unabhängig von der Konzentration des Nucleophils. Diesen Reaktionsweg findet man bei Halogenalkanen, bei welchen das Halogenatom an einem tertiären C-Atom gebunden ist. Der Mechanismus dieser **S_N1-Reaktion** verläuft über zwei Schritte.

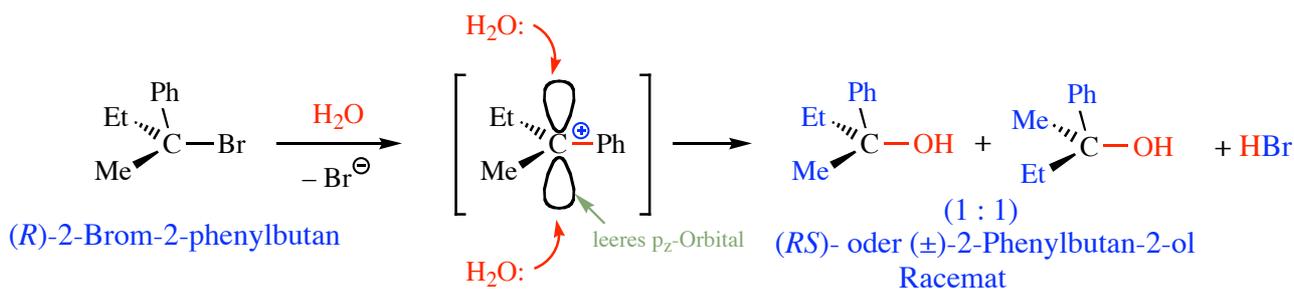
Zuerst wird ein Halogenid-Ion vom Alkylhalogenid abgespalten:



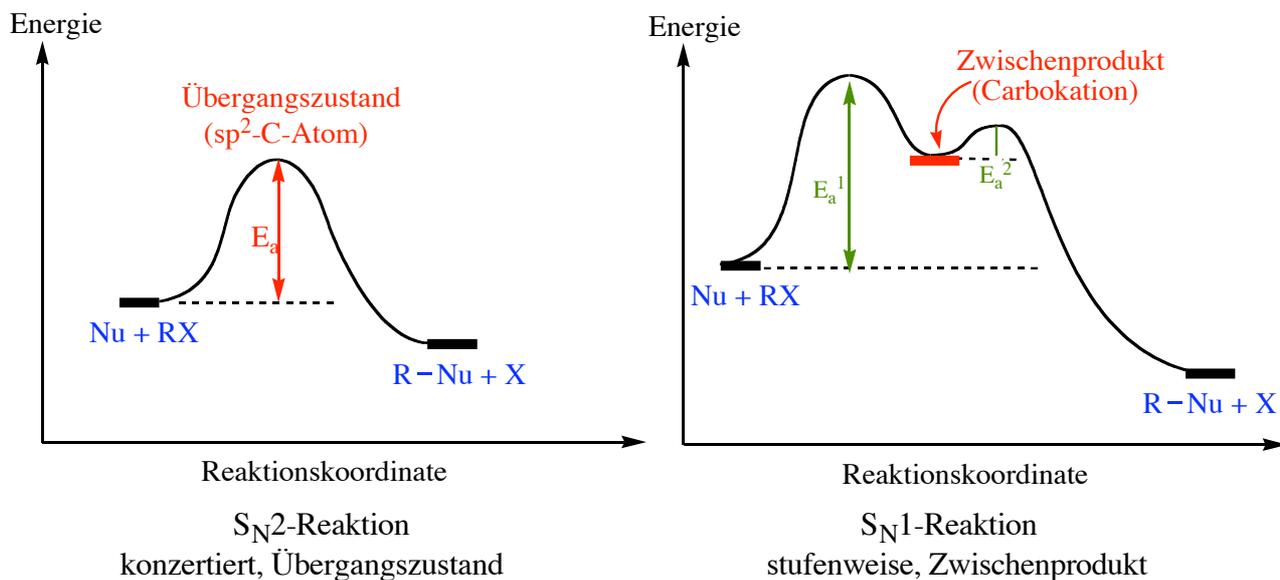
Dieser Reaktionsschritt ist langsam (geschwindigkeitsbestimmend); das Nucleophil spielt keine Rolle. Es bildet sich ein Zwischenprodukt, ein tertiäres Kation (Carbenium-Ion), welches sehr schnell mit dem Nucleophil zum Produkt reagiert:



Die $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion beobachtet man nur bei Halogenalkanen, welche gut stabilisierte Carbokationen bilden können. Die intermediär auftretenden Carbokationen sind planar (sp^2 -hybridisiert, im Gegensatz zu der oben diskutierten $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion ist das p-Orbital jedoch leer). Da der Angriff des Nucleophils von beiden Seiten her gleich wahrscheinlich ist, beobachtet man **bei $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen an Chiralitätszentren Racemisierung**.

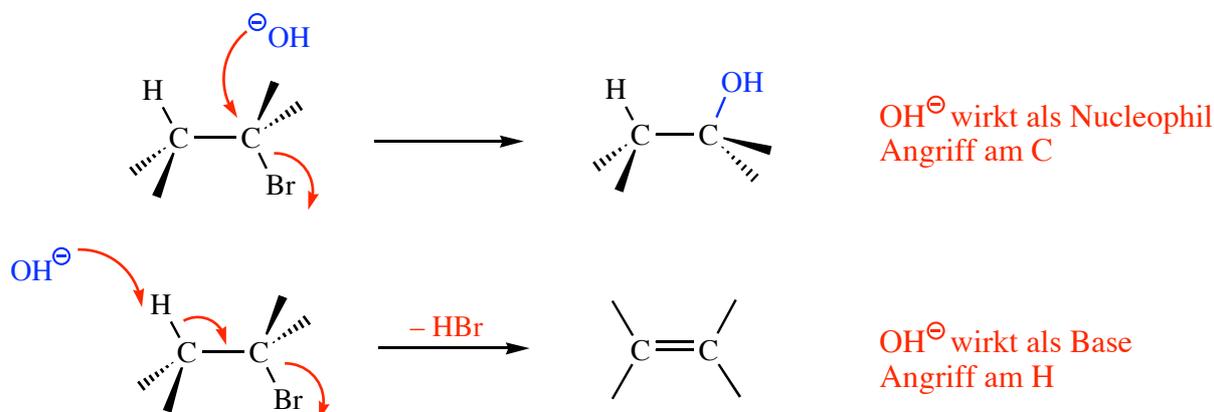


Nachstehend sind die Energiediagramme (Reaktionsprofile) für die beiden S_{N} -Reaktionstypen dargestellt



10.5. Eliminationsreaktionen

Da gute Nucleophile meist auch gute **Basen** sind können Halogenalkanen neben Substitutionsreaktionen auch **Eliminierungen** eingehen:

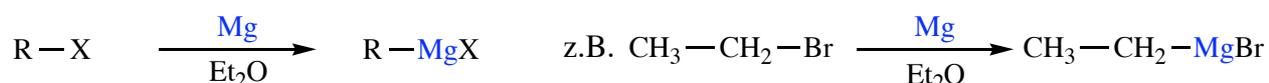


Eliminationsreaktionen sind sehr nützlich für die Herstellung von Alkenen. Halogenalkanen können also Substitutions- und Eliminationsreaktionen eingehen. Welche bevorzugt wird, ist eine Frage der Reaktionsbedingungen. Aus mechanistischer Sicht sind Substitutions- und Eliminationsreaktionen ähnlich (Verlauf, Reaktionsprofile). Wie bei den nucleophilen Substitutionen gibt es zwei Mechanismen für Eliminationsreaktionen; sie werden im Rahmen dieser Vorlesung nicht behandelt.

10.6. Grignard-Verbindungen

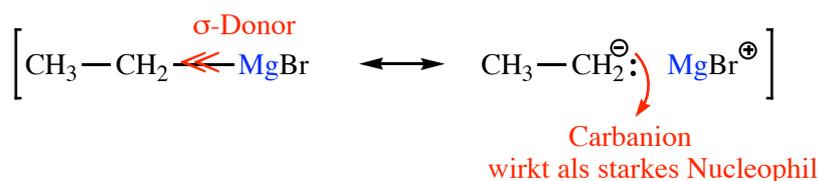
In diesem Abschnitt wird gezeigt, wie man ein Reagenz mit einem **nucleophilen Kohlenstoffatom** herstellen kann. Diese neue Klasse von Verbindungen, die **organometallischen Reagenzien**, enthalten ein Metallatom (meist Lithium oder Magnesium) kovalent gebunden an ein Kohlenstoffatom eines organischen Moleküls. Sie zeichnen sich durch starke Basizität und Nucleophilie aus und spielen in organischen Synthesen eine sehr wichtige Rolle.

Organomagnesium-Verbindungen, **R-Mg-X**, nennt man nach ihrem Entdecker *V. Grignard* auch **Grignard-Verbindungen**. Diese Verbindungen entstehen durch eine Reaktion zwischen Magnesium-Metall und einem Halogenalkan, suspendiert in einem inerten Lösungsmittel wie Diethylether oder Tetrahydrofuran (THF), z.B.:



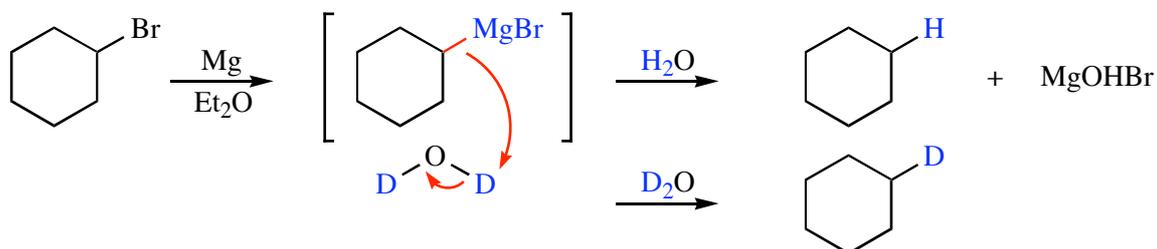
X = Cl, Br, I

Die C-Metall-Bindung ist zwar kovalent, jedoch durch das elektropositive Metall stark negativ polarisiert (s. S. 17):



Das chemische Verhalten solcher Verbindungen entspricht dem eines negativ geladenen Kohlenstoffatoms, eines **Carbanions**. Solche Verbindungen besitzen starke nucleophile und basische Eigenschaften und reagieren deshalb rasch mit Elektrophilen.

- i) Sie reagieren heftig mit Säuren wie HCl, H₂O oder ROH (Alkoholen) unter Bildung von Alkanen und MgOHX. Deshalb müssen die metallorganischen Verbindungen unter striktem Feuchtigkeitsausschluss in einem inerten, nicht protischen Lösungsmittel hergestellt werden (in Ethern wie z.B. Et₂O oder THF). Durch Zugabe von D₂O erhält man spezifisch deuterierte Verbindungen:

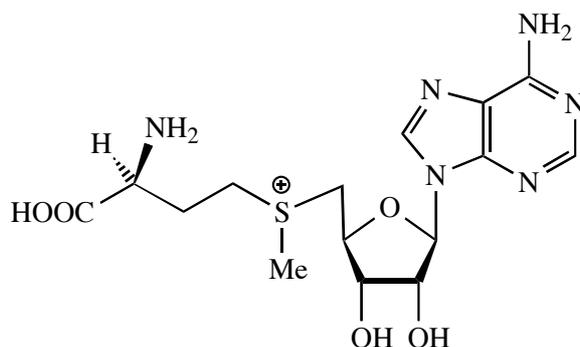


- ii) Viel nützlicher ist die Ausnutzung der Nucleophilie der an das Metall gebundenen Alkylgruppe zur C-Kettenverlängerung durch die Umsetzung von *Grignard*-Reagenzien mit C-Elektrophilen (v. a. Carbonylverbindungen, etc. s. folgende Kapitel), allgemein formuliert:



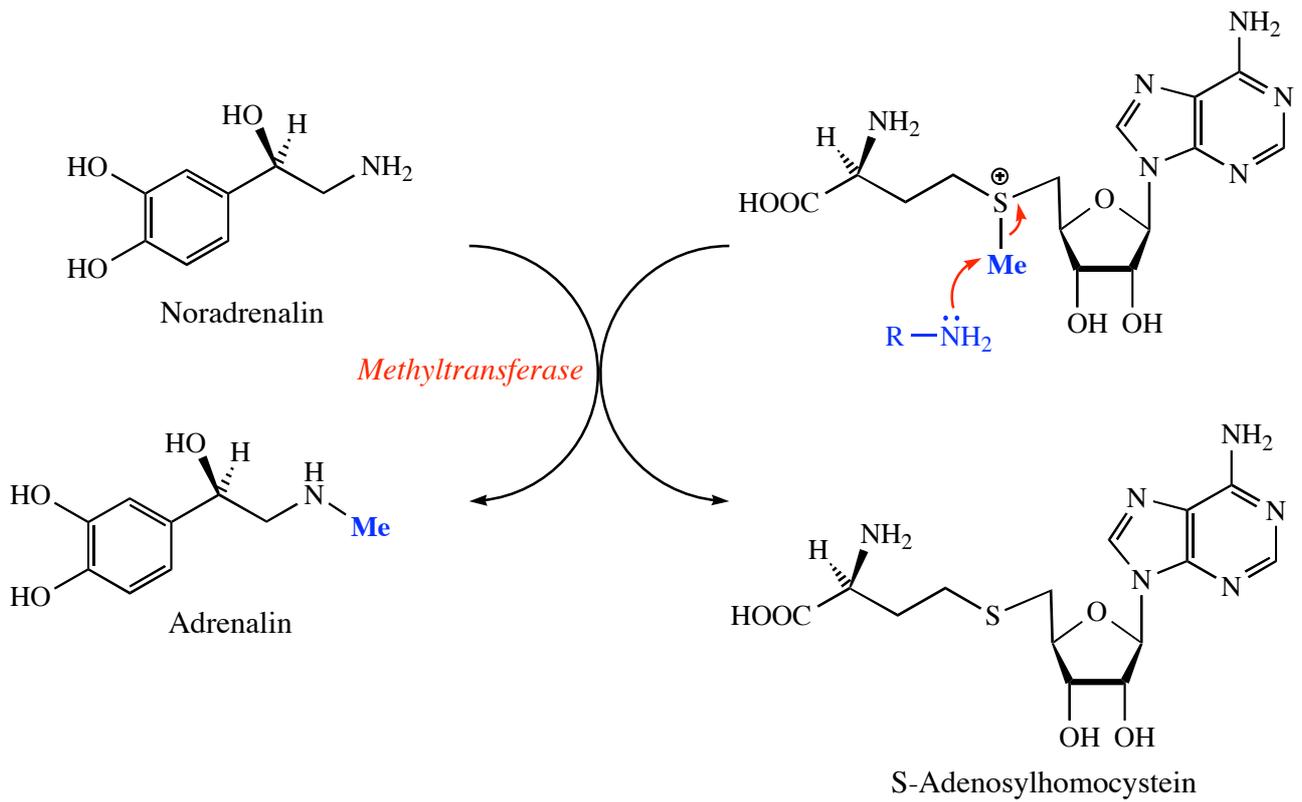
10.7. Biologische Substitutionsreaktionen

Gewisse Reaktionen in biologischen Systemen sind auch nucleophile Substitutionsreaktionen an sp³-Zentren. Eines der am häufigsten vorkommenden Beispiele ist die *Methylierung* – die Überführung einer Methylgruppe von einem Elektrophil an ein Nucleophil. Im Labor würde man für diesen Zweck Methyljodid verwenden. In der Natur wird oft S-Adenosylmethionin (SAM) gebraucht:

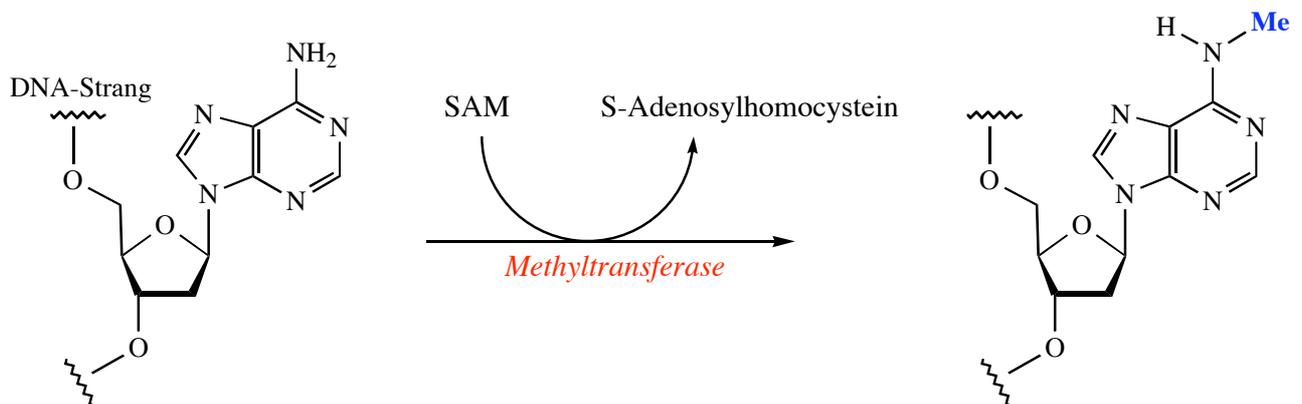


S-Adenosylmethionin

Der Schwefel des S-Adenosylmethionins hat eine positive Ladung, und ist deswegen eine gute Abgangsgruppe in einer S_N2-Reaktion. Zum Beispiel wird im Gehirn Adrenalin von Noradrenalin aufgebaut, wobei eine Methylgruppe in einer enzymkatalysierten S_N2-Reaktion von SAM auf Noradrenalin übertragen wird:



Ein weiteres Beispiel ist eine der vielen Methyltransferasen, die Basen in DNA methylieren, um dadurch Restriktionsschnittstellen zu modifizieren:

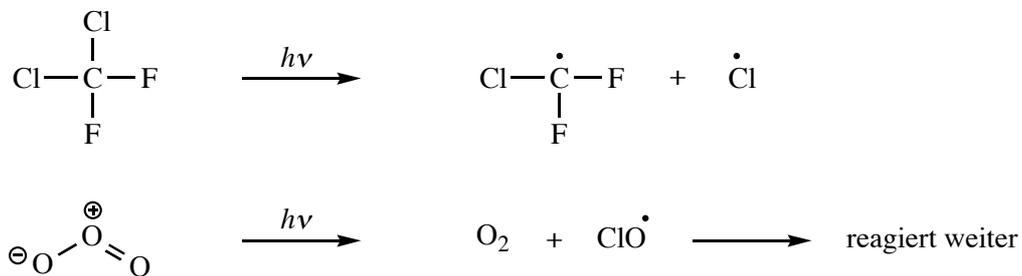


10.8. Halogenalkane und das Ozon-Loch

Seit längerer Zeit werden Chlorfluorkohlenwasserstoffe (FCKWs oder Freone) häufig als Kühlmittel in Kühlaggregaten (Klimaanlagen!) und als Treibmittel in Spraydosen verwendet. Die zwei am häufigsten eingesetzten Treibmittel sind FCCl_3 (= Freon 11) und Cl_2CF_2 (= Freon 12). Sie sind inert (reagieren nicht mit dem Inhalt der Dose), geruchlos, feuersicher und verdampfen vollständig beim Gebrauch – aber in die Atmosphäre!

Die Ozonschicht ist ein Band zwischen 20 und 40km hoch in der Atmosphäre. Obwohl O_3 in hohen Konzentrationen toxisch ist, hat es in der Atmosphäre eine wichtige Schutzfunktion, weil es die UV-Strahlung absorbiert. UV-Licht kann Mutationen in DNA erzeugen.

1976 wurde erstmals ein signifikanter Abbau des Ozon-Bandes über dem Südpol entdeckt. Der Mechanismus dieser Ozon-Zerstörung ist bekannt und verläuft über hochreaktive Radikale als Zwischenprodukte, die durch photochemische Dissoziation der Freone entstehen. Deshalb sind solche Verwendungen von Chlorfluorkohlenwasserstoffen in vielen Ländern heute untersagt.



Für ihre Pionier-Arbeiten auf diesem Gebiet erhielten *P. Crutzen*, *M. Molina* und *F. Sherwood* den *Nobel-Preis* 1995 für Chemie.

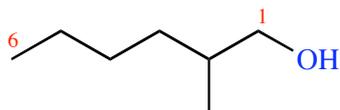
11. Alkohole, Ether und Phenole

Dieses Kapitel beinhaltet folgende Schwerpunkte: 1) Struktur, Reaktionen und Herstellung von Alkoholen, Ethern und Phenolen und 2) Alkohole und Phenole als Säuren und Basen.

11.1. Nomenklatur

i) Alkohole

Alkohole sind hydroxylierte Alkane oder Cycloalkane und formal Monosubstitutionsprodukte von Wasser. Nach der IUPAC-Nomenklatur werden Alkohole als Alkanderivate behandelt. Dem Namen des Alkans wird die Endung -ol angehängt. Bei komplizierten verzweigten Systemen richtet sich der Name des Alkohols nach der längsten Kette, die den OH-Substituenten trägt:

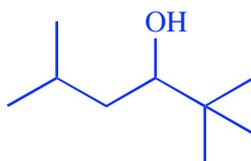


ein 1-Hexanol-Derivat
(2-Methylhexan-1-ol)

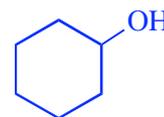
Um den Platz der funktionellen Gruppe im Molekül festzulegen, beginnt man mit der Zählung so, dass die OH-Gruppe eine möglichst niedrige Nummer erhält. Die Namen der Substituenten werden dem Alkohol vorangestellt:



1-Butanol
Butan-1-ol



2,2,5-trimethyl-3-hexanol
2,2,5-Trimethylhexan-3-ol



Cyclohexanol

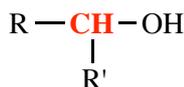
Wie Alkylsubstituenten und Halogenalkane teilt man Alkohole in **primäre**, **sekundäre** und **tertiäre** Alkohole ein:



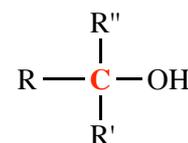
Methanol



1° Alkohol



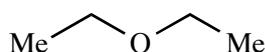
2° Alkohol



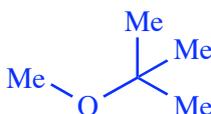
3° Alkohol

ii) Ether

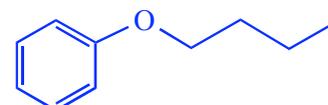
Ether sind formal Disubstitutionsprodukte von Wasser. Die IUPAC-Nomenklatur behandelt sie als Alkan mit einem Alkoxy-Substituent, also als Alkoxyalkan. Der kleinere Substituent gilt als Teil der Alkoxygruppe, der grössere Substituent bildet den Stamm des Moleküls. Aromaten können auch Teil der Ether sein (Alkylaryl-Ether, Diaryl-Ether) :



Ethoxyethan
(Diethylether)



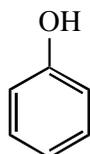
2-Methoxy-2-methylpropan
(*t*-Butylmethylether)



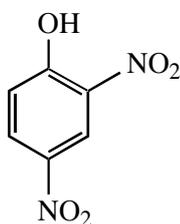
Butylphenylether

iii) Phenole

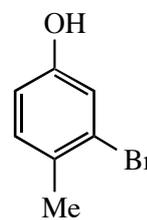
Verbindungen mit Hydroxygruppen am Benzolring bezeichnet man als Phenole. Bei der Benennung der substituierten Benzole haben die Carboxy- und die Carbonylgruppe eine höhere Priorität als die Hydroxygruppe:



Phenol



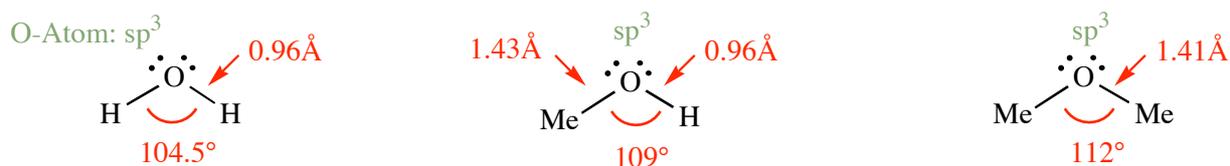
2,4-Dinitrophenol



3-Brom-4-methylphenol

11.2. Physikalische Eigenschaften der Alkohole, Phenole und Ether

Die Struktur der Alkohole ist ähnlich der von Wasser. Unten werden die Strukturen von Wasser, Methanol und Dimethylether miteinander verglichen:



Die Elektronegativität des Sauerstoffatoms bewirkt eine ungleichmässige Ladungsverteilung im Molekül, sodass ein Dipolmoment ähnlich dem von Wasser entsteht:



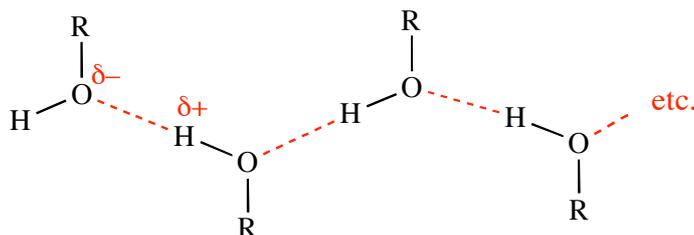
Alkohole haben im Vergleich zu Alkanen und Chloralkanen unterschiedliche physikalische Eigenschaften; besonders auffallend sind die höheren Siedepunkte.

Siedepunkte verschiedener Alkane, Chloralkane und Alkohole

Alkylgruppe, R	Alkane, R-H	Chloralkane, R-Cl	Alkohole, R-OH
CH ₃ -	- 162	- 24	64.5
CH ₃ CH ₂ -	- 88.5	12.5	78.3
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	- 42	46.6	97
(CH ₃) ₂ CH-	- 42	36.5	82.5
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	- 0.5	83.5	117
(CH ₃) ₃ C-	- 12	51	83

Auch Phenole und aromatische Kohlenwasserstoffe haben unterschiedliche Siedepunkte: z.B. Toluol Sdp. 110°C, Phenol Sdp. 182°C.

Der Grund dafür liegt in der Ausbildung von **Wasserstoffbrücken**. Diese werden zwischen dem Sauerstoffatom des einen Moleküls und dem Hydroxy-Wasserstoffatom eines anderen Moleküls gebildet:

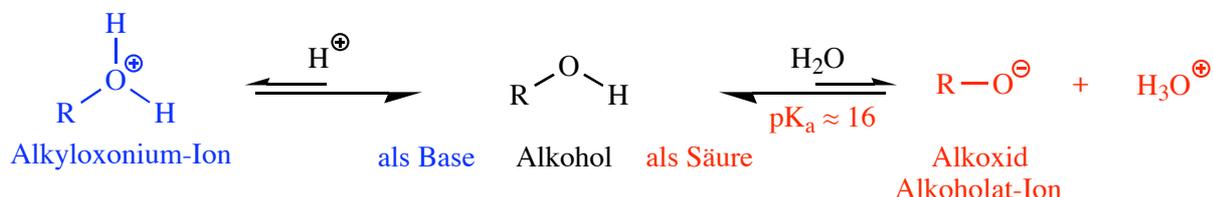


Diese Wechselwirkung führt zu einem räumlich weiten Netz derart verknüpfter Moleküle. Obwohl eine **H-Brücke viel schwächer (21 KJ/mol) als eine kovalente O-H Bindung (435 KJ/mol)** ist, erschwert die Vielzahl der vorhandenen Wasserstoffbrücken den Siedevorgang. Dies führt zu verhältnismässig hohen Siedepunkten. Im Wasser ist dieser Effekt noch stärker ausgeprägt (vgl. anorganische Chemie).

Kleinere Alkohole sind gut bis unbeschränkt wasserlöslich und auch gute Lösungsmittel für polare Verbindungen (H-Brücken!), da die *hydrophile* OH-Gruppe das Verhalten bestimmt. Bei längerer C-Atom-Kette dominiert der *lipophile (hydrophobe)* Alkylrest und die Alkohole verhalten sich mit zunehmender Grösse des Alkylanteils wie die entsprechenden Alkane.

11.3. Alkohole als Säuren und Basen

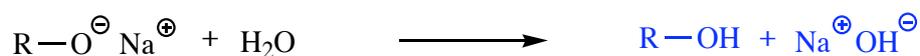
Wie Wasser sind Alkohole amphotere Substanzen. Ihre Säurestärke ist etwas geringer als die von Wasser, da die Alkylgruppe einen schwachen σ -Donor-Effekt (+I) ausübt und daher die Ablösung des Protons erschwert. Die Basizität der Alkohole ist etwa gleich wie die von Wasser:



Mit sehr starken Basen oder (besser) mit Alkalimetallen in wasserfreiem Milieu bilden sich in einer **Redox-Reaktion** (keine Protolyse!) Alkoholat-Ionen, die mit Alkali-Kationen Salze bilden.



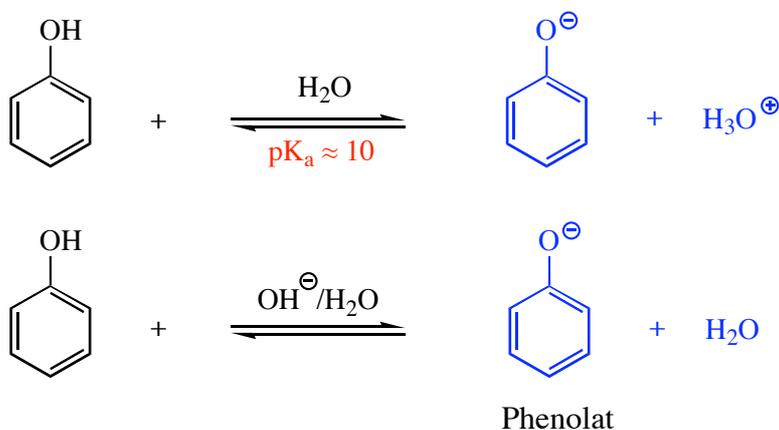
Wegen der höheren Azidität von Wasser werden die Alkoholate in Wasser unter Rückbildung des Alkohols zersetzt.



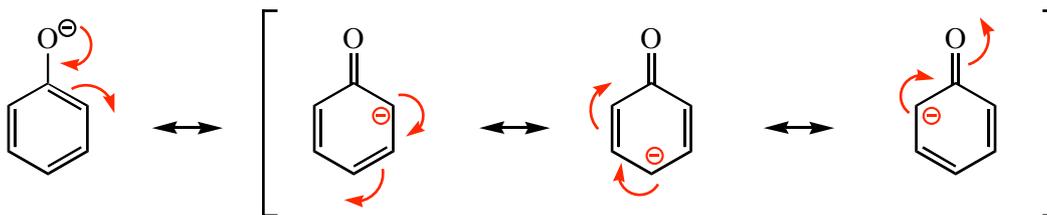
Ether haben kein Wasserstoffatom am O und sind deshalb nicht sauer. **Sie verhalten sich neutral.**

11.4. Phenole als Säuren

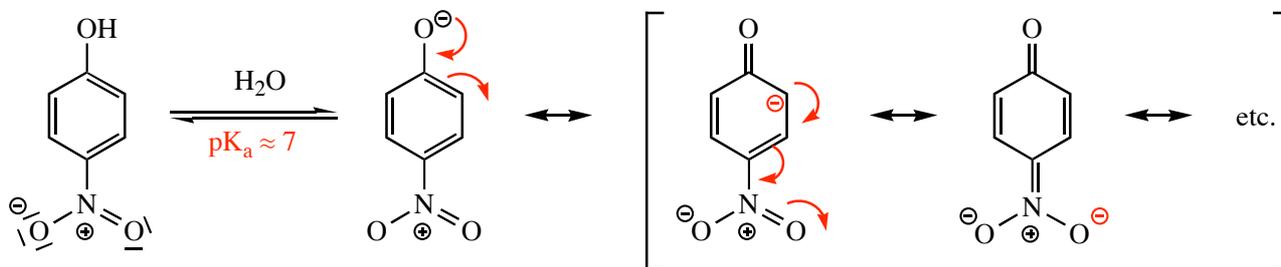
Phenole können formal als tertiäre Alkohole betrachtet werden: die OH-Gruppen sind an C-Atome gebunden, die keine weiteren H-Atome tragen. Sie sind jedoch grundsätzlich verschieden, da im Gegensatz zu den Alkoholen die OH-Gruppe an ein sp^2 -hybridisiertes C-Atom gebunden ist und das aromatische System die Reaktionsweise zusätzlich beeinflusst. Insbesondere ist die Säurestärke von Phenolen erheblich grösser und sie können bereits mit wässrigen Basen deprotoniert werden.



Der Grund dafür ist die Resonanz-Stabilisierung des entstehenden Phenolat-Anions:



Elektronische Effekte von Substituenten (s. S. 46) beeinflussen die Säurestärke von substituierten Phenolen um Größenordnungen. Aktivierende Substituenten in *o*- und *p*-Stellung führen zu erhöhter Azidität, deaktivierende erniedrigen sie (voll wirksame π - und σ -Effekte). Der Einfluss von Substituenten in *m*-Stellung ist wesentlich geringer (nur σ -Effekte wirksam).



Zur Beurteilung der Säurestärke eines substituierten Phenols können grundsätzlich zwei Argumente verwendet werden:

- erleichtere (oder erschwerte) Dissoziation des Protons (Kinetik) *oder*
- Stabilisierung des gebildeten Anions; je besser, desto saurer (Thermodynamik)

Diese Kriterien gelten auch für Carbonsäuren.

Einige pK_a -Werte von substituierten Phenolen zur Illustration (vgl. Essigsäure: $pK_a = 4.76$):

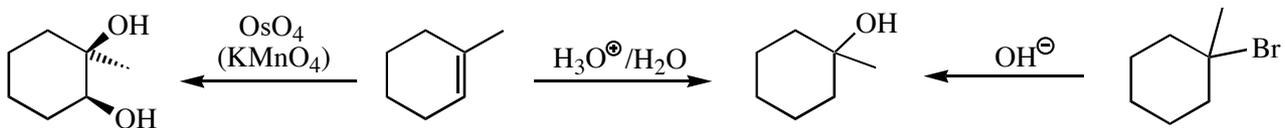
<i>p</i> -Brom-	9.25	<i>o</i> -Methyl-	10.3
<i>o</i> -Nitro-	7.2	<i>m</i> -Methyl-	10.1
<i>m</i> -Nitro-	8.35		
<i>p</i> -Nitro-	7.15		
2,4-Dinitro-	4.01		
2,4,6-Trinitro-	1.02		
(Pikrinsäure)			

11.5. Herstellung von Alkoholen

Alkohole besetzen eine zentrale Position in der organischen Chemie. Sie können ausgehend von verschiedenen funktionellen Gruppen hergestellt werden und lassen sich in zahlreiche andere funktionelle Gruppen umwandeln.

Bereits behandelt wurden:

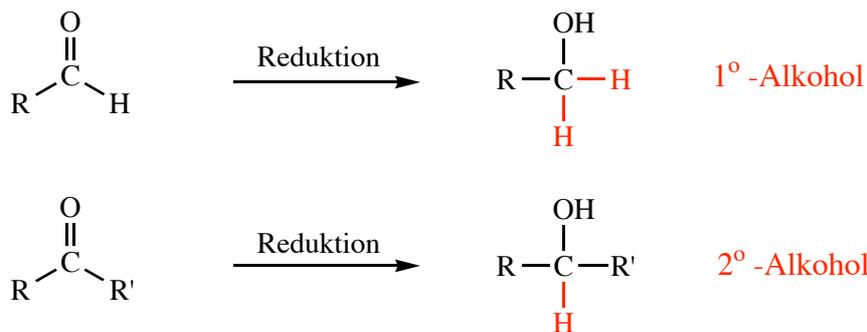
- Hydratisierung und Hydroxylierung von Alkenen (s. S. 34, 35)
- Nucleophile Substitution mit OH^- (s. S. 74)



Ein wichtiger weiterer Zugang zu Alkoholen ist die **Reduktion von Carbonyl-Verbindungen** (die Carbonylgruppe und ihre Reaktivität wird erst in den anschließenden Kapiteln behandelt).

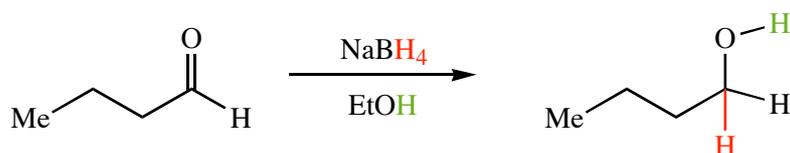
i) Reduktion von Aldehyden und Ketonen

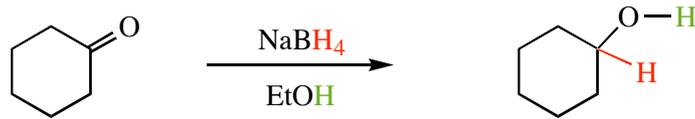
Dieser Prozess wird allgemein wie folgt formuliert:



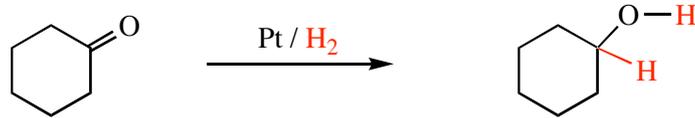
Es gibt mehrere Reagenzien, die für diese Reaktionen geeignet sind. Hier werden zwei vorgestellt, weil sie einen breiten Anwendungsbereich haben.

– Reduktion mit Natriumborhydrid (NaBH_4):





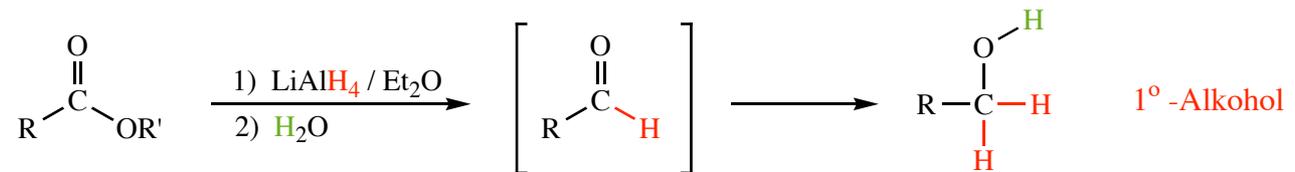
– Reduktion durch heterogene Katalysatoren mit Wasserstoff:



Diese Bedingungen werden auch für die Reduktion von Alkenen und Alkinen zu Alkanen verwendet (s. S. 32/40). Alkene und Alkine können jedoch nicht mit NaBH_4 reduziert werden.

ii) Reduktion von Estern und Carbonsäuren

Ester und Säuren können mit *Lithiumaluminiumhydrid* (LiAlH_4) zu primären Alkoholen reduziert werden:

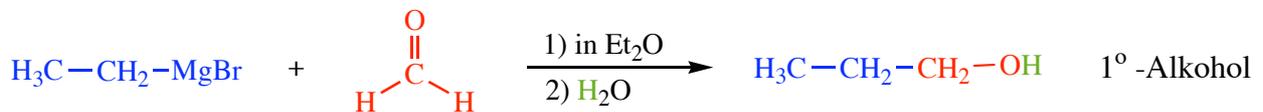


Ester und Carbonsäuren sind weniger elektrophil als Aldehyde und Ketone und reagieren nicht mit NaBH_4 ; LiAlH_4 ist das viel stärkere Reduktionsmittel. Die Reduktion erfolgt stufenweise *via* die nicht isolierbaren Aldehyde.

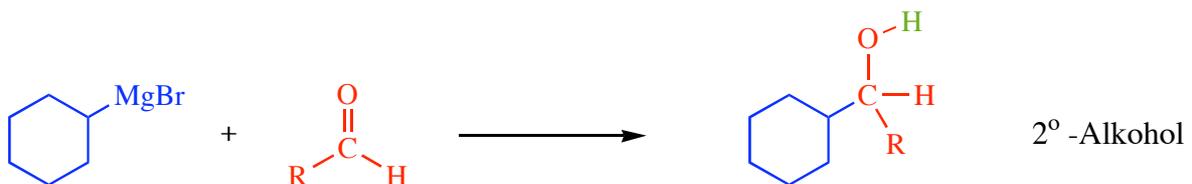
iii) Nucleophile Addition von Grignard-Reagenzien an Carbonyl-Verbindungen

Dieses Thema wird in den nächsten Kapiteln genauer behandelt. *Grignard*-Reagenzien können für die Synthese von 1°-, 2°- und 3°-Alkoholen eingesetzt werden, z.B.

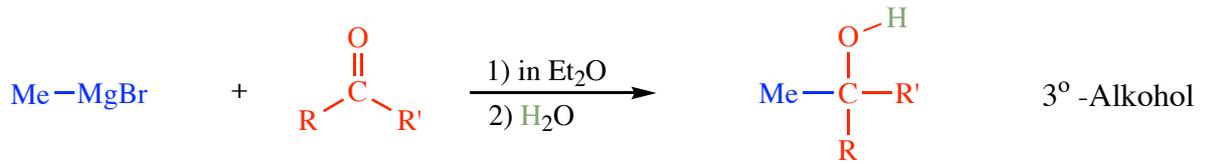
mit Formaldehyd:



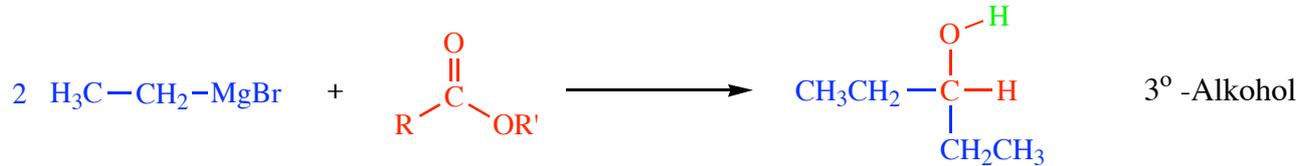
mit anderen Aldehyden:



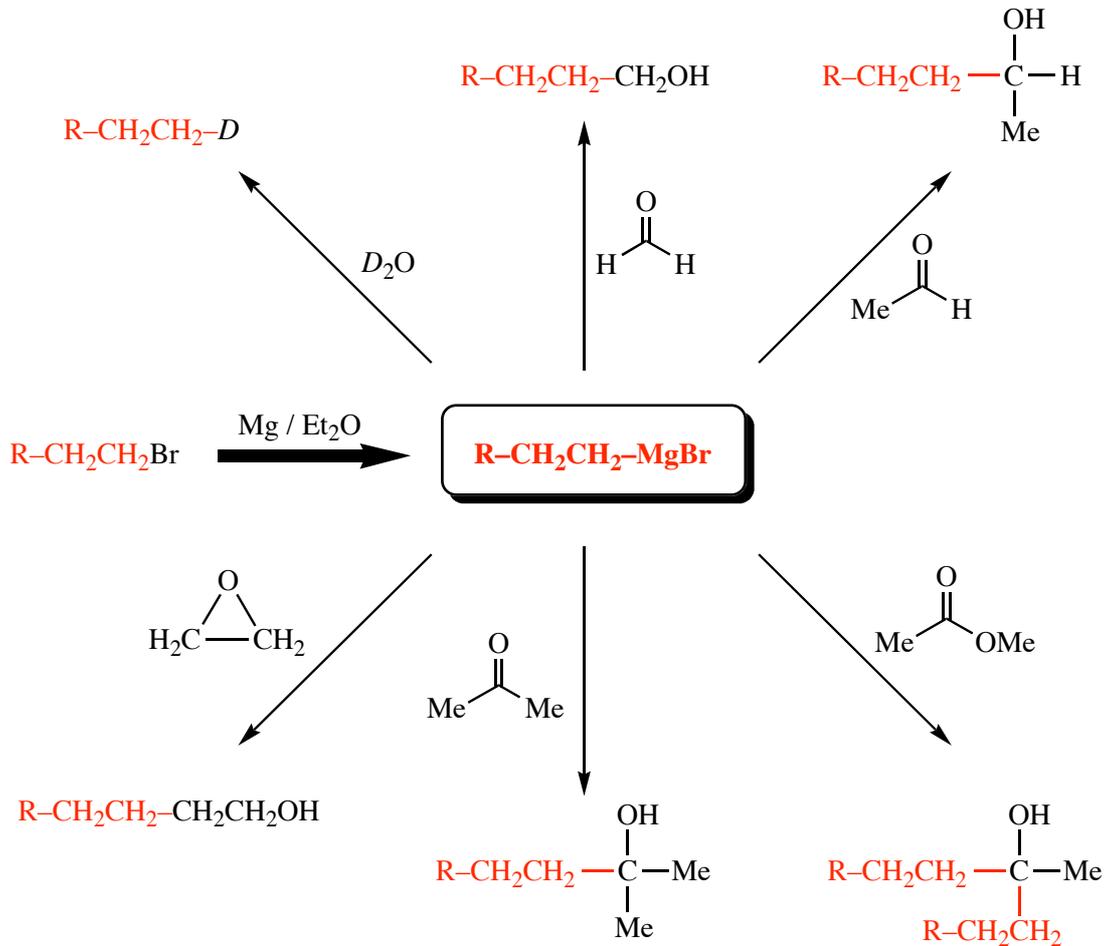
mit Ketonen:



mit Estern:

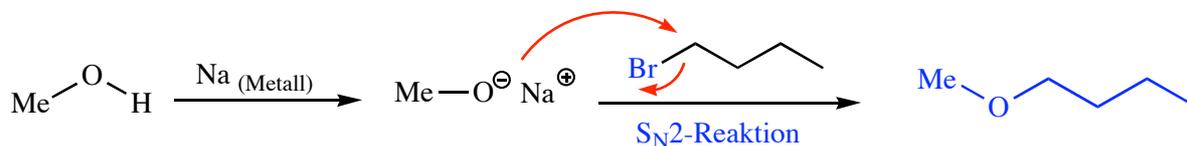


Eine Zusammenfassung der synthetischen Anwendungen von *Grignard*-Reagenzien:



11.6. Herstellung von Ethern aus Alkoholen

Ether stellt man am einfachsten durch die Reaktion eines Alkoxids mit einem primären Halogenalkan (oder eine andere gute Weggangsgruppe) unter typischen S_N2 -Bedingungen her. Dieses Verfahren ist als **Williamson-Ethersynthese** bekannt, z.B.:



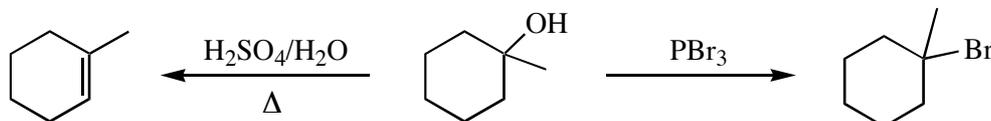
Da Alkoxide starke Basen sind, bleibt ihre Anwendung bei der Ethersynthese auf primäre ungehinderte Alkylhalogenide beschränkt, da sonst ein erheblicher Anteil an Eliminationsprodukt entstehen würde.

11.7. Reaktivität von Alkoholen

Die Reaktivität der Alkohole wird durch die polare OH-Gruppe dominiert. Wie vorher beschrieben, hat sie sowohl Säure- als auch Base-Eigenschaften. Die OH-Gruppe kann **substituiert**, **eliminiert** und als **Nucleophil addiert** werden.

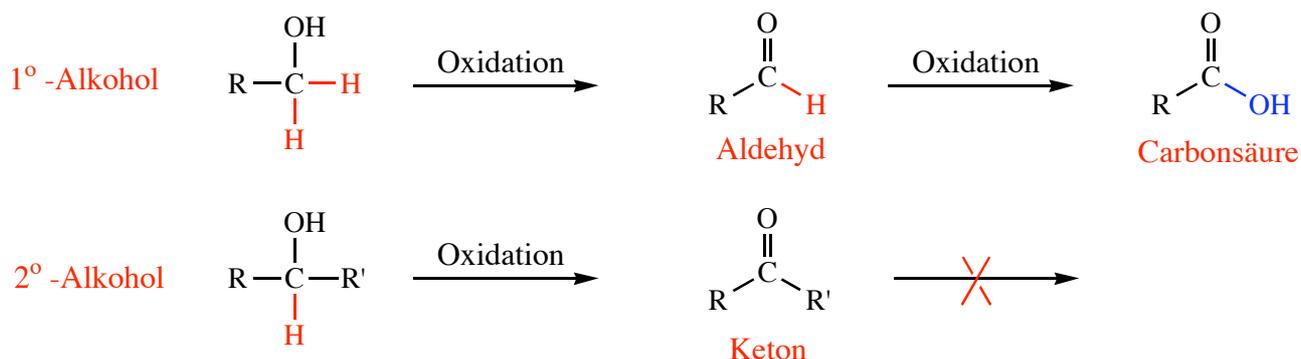
i) Dehydratisierung und Bildung von Alkylhalogeniden

Es handelt sich hier um die Rückreaktionen der in Abschnitt 11.5. erwähnten Umsetzungen zur Herstellung von Alkoholen:



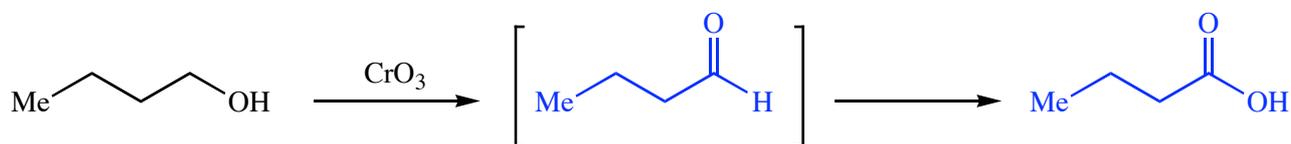
ii) Oxidation von Alkoholen

Im Abschnitt 11.5. i) und ii) wurde die Herstellung von Alkoholen aus Aldehyden, Ketonen und Carbonsäuren beschrieben, die mit geeigneten Reduktionsmitteln reduziert werden. Auch die umgekehrte Reaktion, die **Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden, Ketonen oder Carbonsäuren** ist möglich. Oxidationsreaktionen gehören zu den wichtigsten Reaktionen der Alkohole, auch im Hinblick auf die Umwandlung von funktionellen Gruppen in mehrstufigen Synthesen.

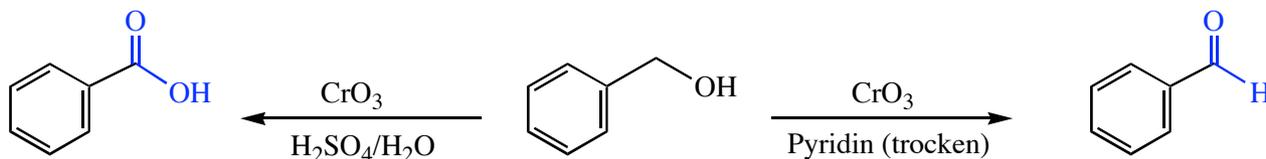


Primäre Alkohole können entweder zu Aldehyden oder zu Carbonsäuren oxidiert werden; welches Produkt gebildet wird, hängt von den Reagenzien und Reaktionsbedingungen ab. Sekundäre Alkohole liefern nur Ketone; Ketone können nicht unzerstört weiter oxidiert werden.

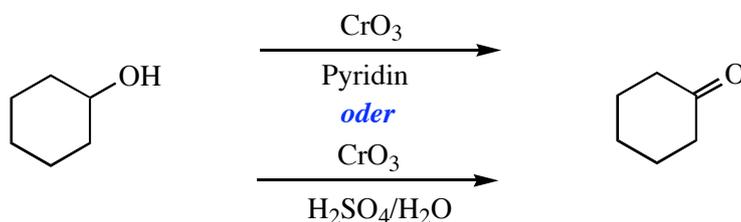
Ein häufig verwendetes Reagenz zur Oxidation von Alkoholen ist Chrom (VI), ein Übergangsmetall in einer hohen Oxidationsstufe. In dieser Form ist Chrom gewöhnlich gelb bis orange. Bei der Umsetzung mit einem Alkohol wird Chrom (VI) zu tiefgrünem Chrom (III) reduziert.



Die primär gebildeten Aldehyde treten als Zwischenprodukte auf; sie sind im Normalfall reaktiver als der Alkohol und werden weiter oxidiert. Diese Oxidation zur Säure lässt sich vermeiden, wenn man wasserfrei arbeitet, da dann der Aldehyd stabil ist. Wird die Oxidation in wässriger Lösung durchgeführt, erhält man ausgehend von primären Alkoholen Carbonsäuren:



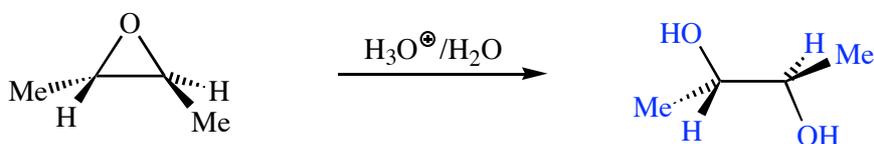
Sekundäre Alkohole werden sowohl unter wasserfreien Bedingungen als auch in wässriger Lösung zu Ketonen oxidiert:

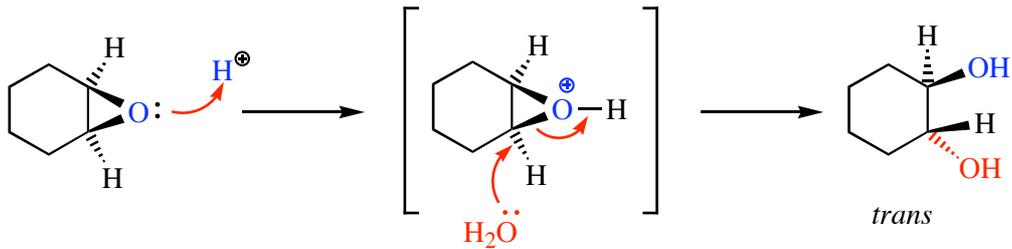


11.8. Reaktionen der Ether – Epoxide

Ether sehr recht reaktionsträge. Sie sind unter den meisten Bedingungen inert und werden deswegen als Lösungsmittel verwendet. Viele Ether reagieren jedoch langsam mit Sauerstoff zu Hydroperoxiden und Peroxiden nach einem radikalischen Mechanismus. Peroxide sind gefährlich, da sie sich explosionsartig zersetzen können.

Obwohl gewöhnliche Ether relativ inert sind, kann der gespannte Ring von Epoxiden (Oxacyclopropane, Oxirane) eine Reihe von Ringöffnungsreaktionen mit Nucleophilen (z.B. mit *Grignard*-Reagenzien) eingehen. Unter milden sauren Bedingungen reagieren Epoxide sehr schnell:



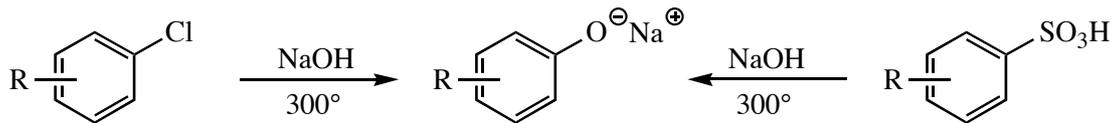


Jährlich werden zwei Millionen Tonnen Ethylenglycol für Automobil Frostschutzmittel durch säurekatalysierte Hydratisierung aus Ethylenoxid grosstechnisch hergestellt.

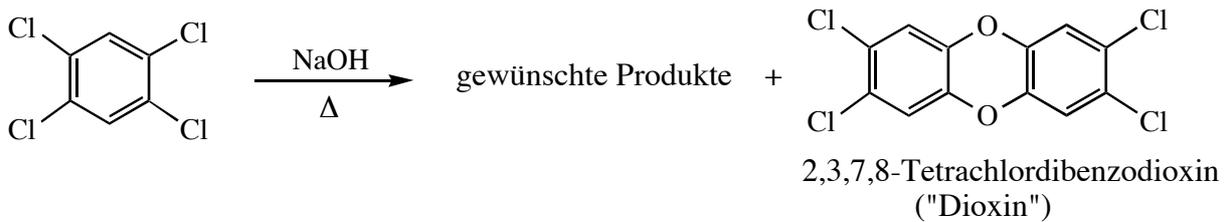


11.9. Phenole: Herstellung und Reaktionen

Die direkte Einführung einer OH-Gruppe an Aromaten ist schwierig, da Reagenzien, die eine elektrophile OH-Gruppe wie OH^+ erzeugen können, sehr selten sind. Man kann aber Phenole aus Chlorbenzolen oder Benzolsulfonsäuren durch Erhitzen in geschmolzenem NaOH herstellen:

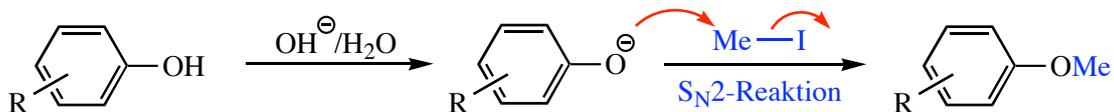


Diese Reaktion wird grosstechnisch verwendet um halogenierte Phenole herzustellen (Desinfektions- und Duftstoffe). Bei ungenauen Reaktionsbedingungen können als Nebenprodukte Dioxine entstehen:

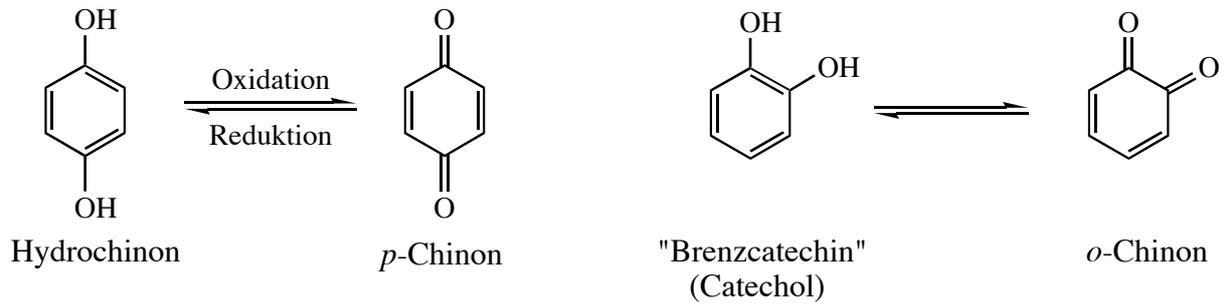


Phenole können nicht mit Säure dehydratisiert werden und sie lassen nicht mit HX in Arylhalogene überführen. Phenole als elektronenreiche Aromaten gehen jedoch leicht elektrophile Substitutionsreaktionen ein (s. S. 47, 48).

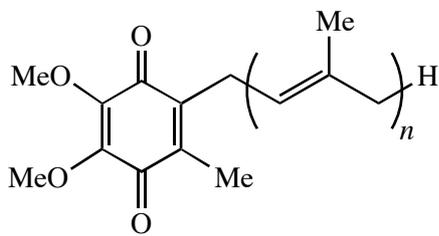
Phenole können mit der *Williamson*-Ethersynthese zu Arylalkylethern umgesetzt werden, z.B.:



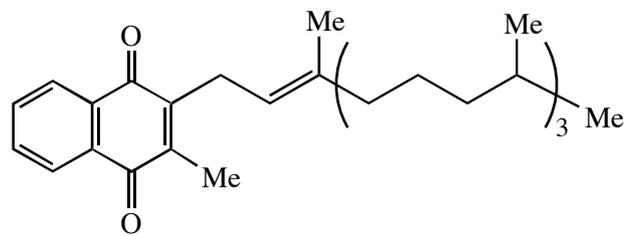
o- und *p*-Dihydroxybenzole (**Hydrochinone**) können leicht oxidiert werden und bilden **Chinone** (1,2-, bzw. 1,4-Cyclohexadienone), z.B.:



Die Chinone wirken als milde Oxidationsmittel, wobei die Dion-Einheit zurück zum Diol reduziert wird (**Redoxpaar**). Chinone kommen in wichtigen Naturstoffen vor, wie dem Ubichinon (Coenzym Q) und dem Vitamin K.



Ubichinon
(Coenzym Q)



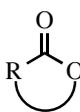
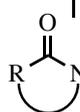
Vitamin K₁
(ein Naphthochinon)

12. Die Carbonylgruppe: Aldehyde und Ketone – Nucleophile Addition

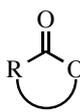
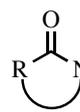
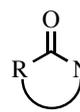
Die C=O-Doppelbindung – der **Carbonylgruppe** – ist die wichtigste funktionelle Gruppe der organischen Chemie. Dieses Kapitel befasst sich mit der Chemie der **Aldehyde** und **Ketone**.

12.1. Arten von Carbonylgruppen

Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten Klassen von Carbonyl-Verbindungen (s. auch S. 19):

Aldehyd	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	-al	
Keton	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	-on	
Carbonsäure	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{H}$	-säure	
Alkanoylhalogenid	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$	-säurechlorid -oylchlorid	
Anhydrid	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	-säureanhydrid	
Ester	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}'$	-oat	Thioester $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{R}'$
Lacton (cyclischer Ester)		-lacton	
Amid	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{R}'$	-amid	
Lactam (cyclisches Amid)		-lactam	

Es ist sinnvoll, die Carbonyl-Verbindungen in zwei Klassen zu unterteilen: in die eigentlichen *Carbonyl*- und in die *Carboxyl*-verbindungen (die C=O-Gruppe heisst immer "Carbonyl").

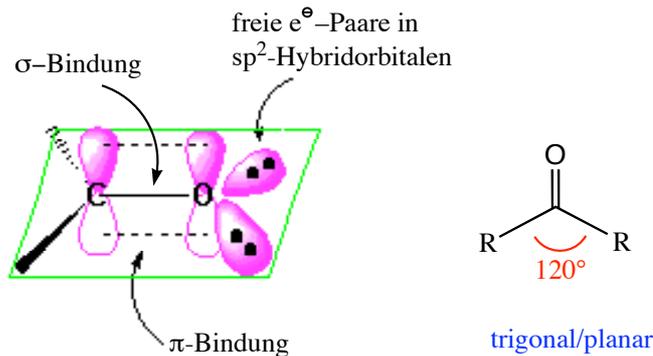
Aldehyde	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	Carbonsäuren	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{H}$	Alkanoylhalogenide	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$
Ketone	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	Anhydride	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	Ester	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}'$
				Thioester	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{S}-\text{R}'$
		Amide	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{R}'$	Lactone	
		Lactame		Lactame	

Aldehyde und Ketone besitzen entweder ein H-Atom oder eine Alkyl- oder Arylgruppe. Solche Gruppen können keine negative Ladung tragen. Sie sind deshalb keine Weggangsgruppen. Aldehyde und Ketone besitzen ähnliche chemische Eigenschaften und Reaktionsweisen; generell sind die Aldehyde etwas reaktionsfreudiger. Beide unterscheiden sich deutlich von den Säurederivaten.

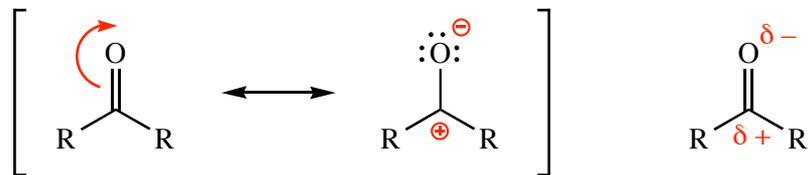
Der Acyl-Rest (RCO) in Carbonsäuren und ihren Derivaten ist an ein Heteroatom gebunden ($-\text{Cl}$, $-\text{OR}$, $-\text{NR}_2$). Diese elektronegativen Heteroatome können eine negative Ladung tragen und sind potentielle Wegganggruppen. Die Reaktivität dieser Carbonyl-Verbindungen ist deswegen untereinander sehr ähnlich.

12.2. Struktur und chemische Eigenschaften der Carbonylgruppe

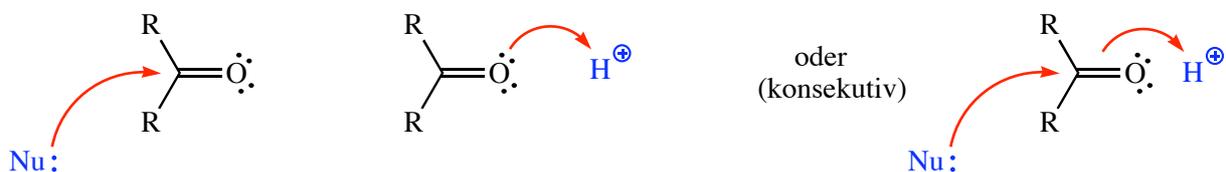
Das Sauerstoff- und das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe sind sp^2 -hybridisiert und liegen daher in der gleichen Ebene wie die beiden anderen Nachbaratome des Kohlenstoffatoms (s. S. 16).



Der Vergleich mit der elektronischen Struktur der Doppelbindung in Alkenen zeigt zwei wesentliche Unterschiede: Das Sauerstoffatom trägt zwei nichtbindende (freie) Elektronenpaare und ist auch stärker elektronegativer als C. Das letztere beeinflusst die π -Elektronenwolke so, dass eine nennenswerte Polarisierung der $\text{C}=\text{O}$ -Bindung zu beobachten ist:



Auf diese Weise wird das **Kohlenstoffatom elektrophil** und das **Sauerstoffatom nucleophil** und leicht basisch:



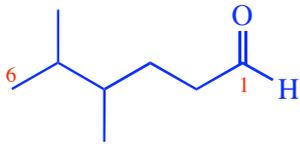
12.3. Nomenklatur der Aldehyde und Ketone

Die Vertreter dieser Klasse von Verbindungen werden, mit systematischen und mit Trivialnamen benannt.

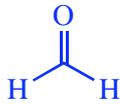
i) Aldehyde

Die systematischen Namen der Aldehyde leiten sich von denen der entsprechenden Alkane durch Hinzufügen der Endung **-al** ab. Die Position der $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe wird nicht spezifiziert. Definitionsgemäss

ist ihr C-Atom C-1. Solange die Aldehydfunktion der längsten Kohlenstoffkette angehört, ist auch die Nummerierung der anderen C-Atome eindeutig festgelegt. Verbindungen, die nicht so einfach durch die Endung **-al** benannt werden können, werden als **Carbaldehyde** bezeichnet.



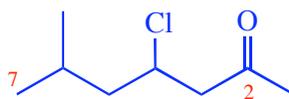
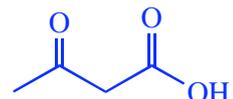
4,5-Dimethylhexanal

Methanal
(Formaldehyd)Ethanal
(Acetaldehyd)

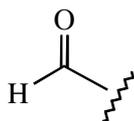
Cyclohexancarbaldehyd

ii) Ketone

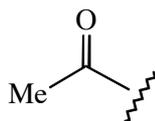
Entsprechend den IUPAC-Regeln heißen Ketone **Alkanone**, dabei wird die Endung **-on** an den Namen des entsprechenden Alkans angehängt. Die Position der Carbonylgruppe in der längsten Kette wird durch Nummerierung in der Weise festgelegt, dass das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe die niedrigste mögliche Nummer erhält. Bei komplizierteren Strukturen wird die Bezeichnung **oxo-** benutzt, um die Gegenwart einer Carbonylgruppe deutlich zu machen.

3-Octanon
Octan-3-on4-Chlor-6-methyl-2-heptanon
4-Chlor-6-methylheptan-2-on3-Oxobuttersäure
(Acetessigsäure)

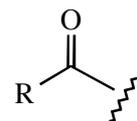
Verschiedene Substituenten, die eine Carbonylgruppe enthalten, haben spezielle Namen, z.B.:



Formyl-



Acetyl-

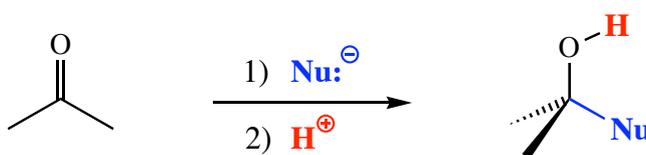


Acyl- (allgemein)

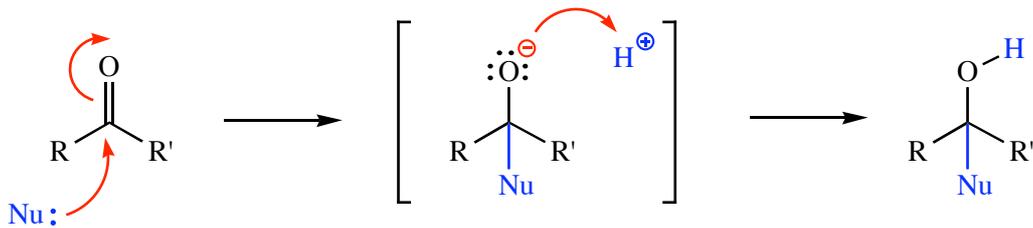
12.4. Reaktionen von Aldehyden und Ketonen: Nucleophile Additionsmechanismen

Die Carbonylgruppe ist stark polarisiert, und demzufolge greifen Elektrophile das Sauerstoffatom und Nucleophile das Kohlenstoffatom an (s. oben).

Die typische Reaktion der Carbonylgruppe ist die nucleophile Addition

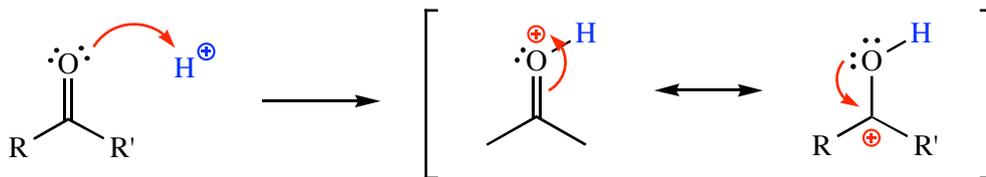


Es gilt der folgende *allgemeine* Reaktionsmechanismus der Addition von Nucleophilen an Carbonylgruppen (Nu : = C-, N-, O-, S-Nucleophile, s. die Zusammenstellung S. 74):



Das Elektronenpaar an dem Nucleophil greift das elektrophile Carbonyl-C-Atom an; dabei ist der Angriff von "vorne" und von "hinten" ("oben" und "unten") gleich wahrscheinlich (d.h. keine Stereoselektivität). Die zwei p-Elektronen in der C=O-Doppelbindung werden auf das O-Atom verschoben. Das tetraedrische Zwischenprodukt nimmt ein Proton aus dem Lösungsmittel auf und ergibt ein neutrales Produkt. Das Carbonyl-C-Atom wird von sp^2 zu sp^3 umhybridisiert.

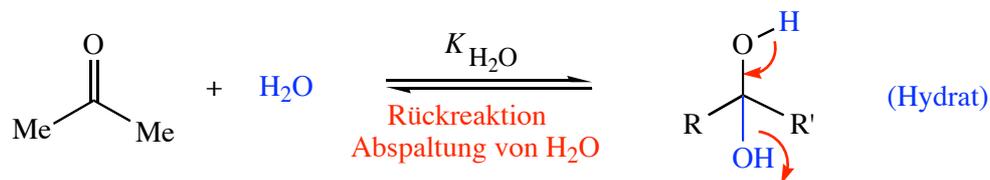
Die Reaktion wird erleichtert, wenn sie in saurer Lösung geschieht (Säurekatalyse). Die Carbonylgruppe wird vor der Addition des Nucleophils **aktiviert** und es bildet sich ein Carbokation (starkes Elektrophil), das durch die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs resonanzstabilisiert wird:



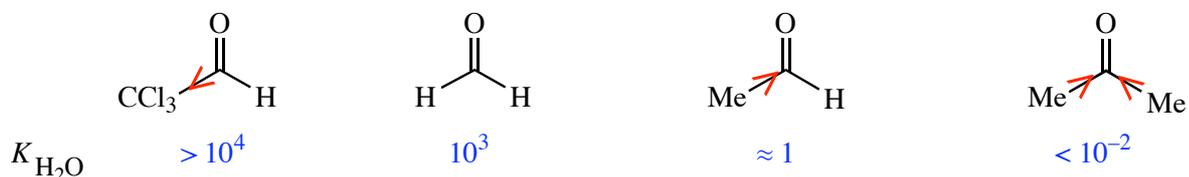
Im Folgenden werden einige grundlegende Mechanismen ausführlicher diskutiert. Alle auf S. 74 zusammengestellten Nucleophile gehen mit Carbonylverbindungen Additionsreaktionen ein. Die Reaktionsmechanismen sind analog zu formulieren (*Grignard*-Reaktionen, Hydrid-Reduktionen, etc).

i) Die Addition von Wasser – Hydrate

Wasser wirkt als Nucleophil, obwohl seine Nucleophilie nicht stark ausgeprägt ist. In der wässrigen Lösung entsteht ein Gleichgewicht zwischen der Carbonylverbindung und dem entsprechenden **geminalen Diol**, das auch als **Carbonylhydrat** bezeichnet wird:



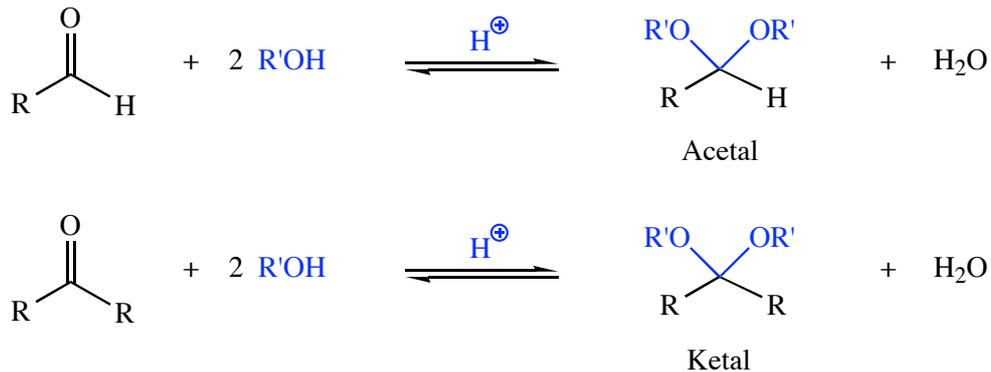
Den Reaktionsgleichungen ist zu entnehmen, dass die Hydrat-Bildung reversibel ist. Für Ketone liegt das Gleichgewicht normalerweise auf der linken Seite, für Formaldehyd (wässrige Lösung = Formalin) und Aldehyde mit elektronenziehende Gruppen rechts. Die Reihenfolge zeigt auch die erhöhte Reaktivität (Elektrophilie) der Aldehyde gegenüber den Ketonen:



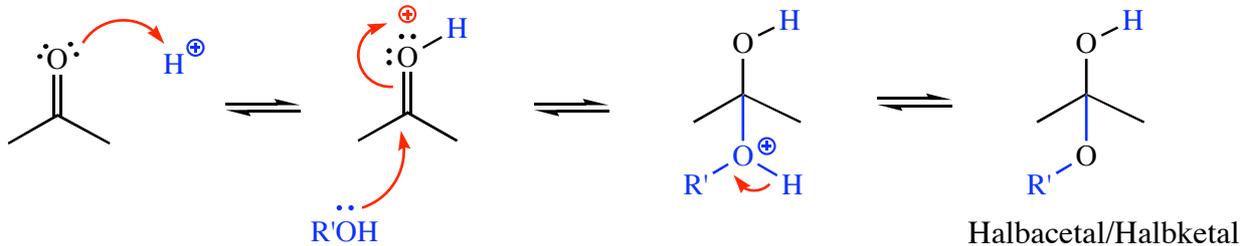
Carbonylhydrate entstehen nur langsam in Wasser bei pH 7, werden aber in Gegenwart von Säuren oder Basen beträchtlich schneller gebildet. Die Reaktion wird also durch Säure oder Base katalysiert. Die Gleichgewichtskonstante bleibt identisch, die Reaktion erreicht die Gleichgewichtslage aber schneller.

ii) Die Addition von Alkoholen – (Halb)Acetale und -Ketale

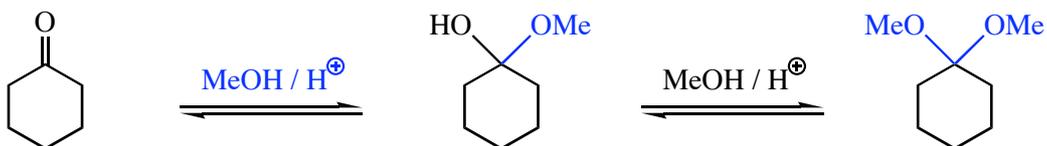
Aldehyde und Ketone reagieren mit Alkoholen in Gegenwart eines *wasserfreien* Säure-Katalysators und geben **Acetale** und **Ketale** als Produkte, z.B.:



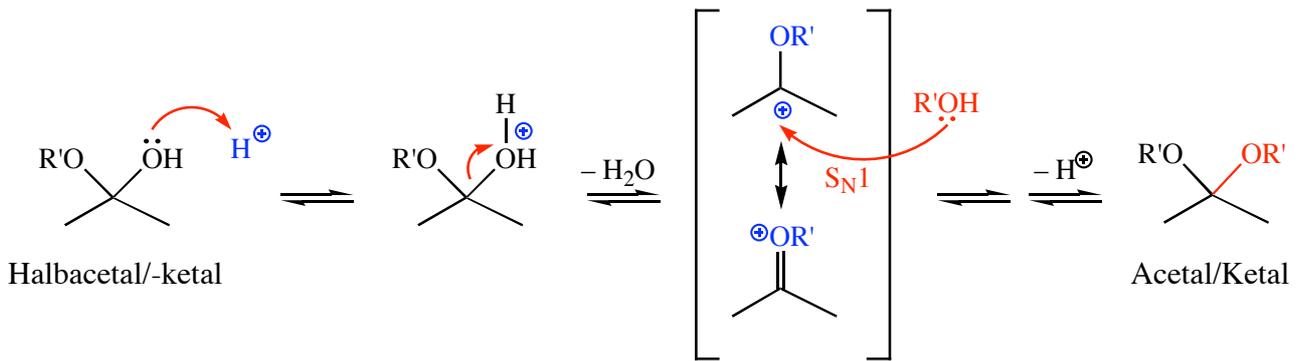
Es überrascht nicht, dass auch Alkohole an Aldehyde und Ketone addieren, wobei der Mechanismus dem der Hydratisierung praktisch gleicht. Die primär erhaltenen Produkte nennt man **Halbacetale** oder **Halbketale**:



Diese Additionsreaktionen werden ebenfalls von einem **Gleichgewicht** beherrscht, das normalerweise auf der Seite der Carbonylverbindung liegt. In Gegenwart eines Überschusses an Alkohol geht die säurekatalysierte Reaktion mit Aldehyden oder Ketonen über die Halbacetal-Stufe hinaus:

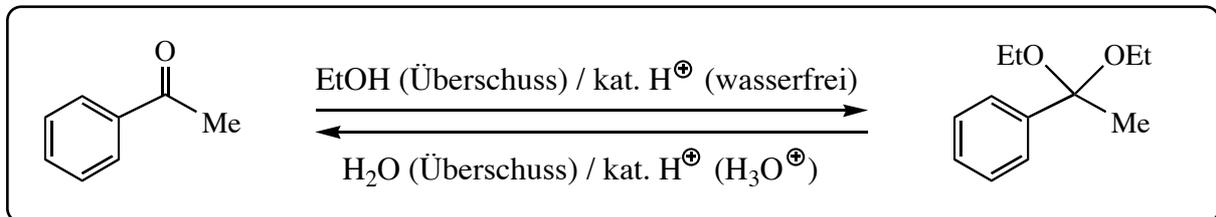


Die Hydroxygruppe des Halbacetals wird protoniert, wodurch eine gute Abgangsgruppe (Wasser) entsteht. Das resultierende resonanzstabilisierte Carbokation wird von einem zweiten Molekül Alkohol nucleophil angegriffen, was zu einem protonierten Acetal führt, das dann zum Endprodukt deprotoniert wird (s. oben):



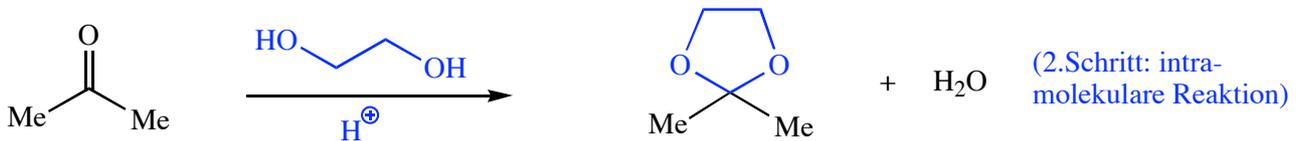
Dabei ist der 2. Schritt eine **S_N1-Reaktion**. Die gesamte Reaktionsfolge von der Carbonylverbindung bis zum Acetal ist reversibel und daher ein Gleichgewichtsprozess. Durch Variation der Reaktionsbedingungen kann das Gleichgewicht nach rechts oder nach links verschoben werden:

Die Acetal/Ketal-Bildung benötigt einen Überschuss an Alkohol



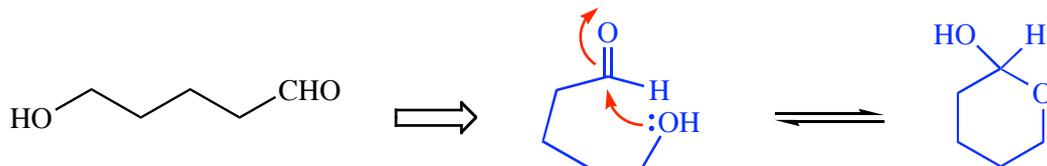
Die Acetal/Ketal-Spaltung (Hydrolyse) benötigt einen Überschuss an Wasser

1,2-Ethandiol (Glycol) und ähnliche Dirole reagieren mit Aldehyden und Ketonen in Gegenwart katalytischer Mengen Säure zu cyclischen Acetalen und Ketalen:



Eine wichtige Eigenschaft der Acetale und Ketale ist ihre relative Inertheit gegenüber Basen und Nucleophilen. Man kann Acetale und Ketale als "maskierte" Aldehyde oder Ketone betrachten. Insbesondere die cyclischen Verbindungen werden in der synthetischen Chemie als **Schutzgruppen** für die Carbonylfunktion in Aldehyden und Ketonen verwendet.

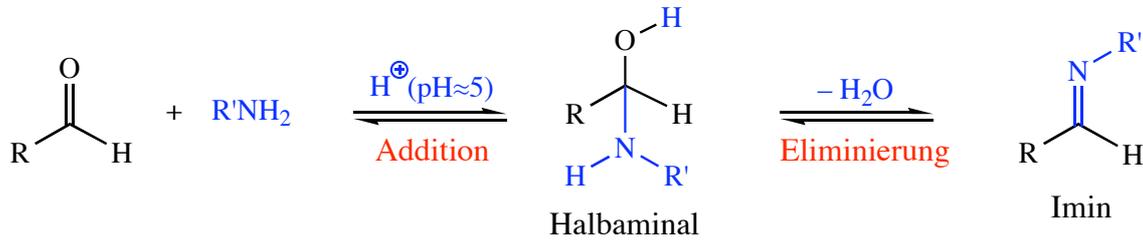
Halbacetale und Halbketale sind meist nicht isolierbar. Man kann aber Halbacetale oder Halbketale von Hydroxyaldehyden oder Hydroxyketonen isolieren, wenn ein **intramolekularer Ringschluss** zur Bildung von relativ spannungsfreien Fünf- oder Sechsringen führt:



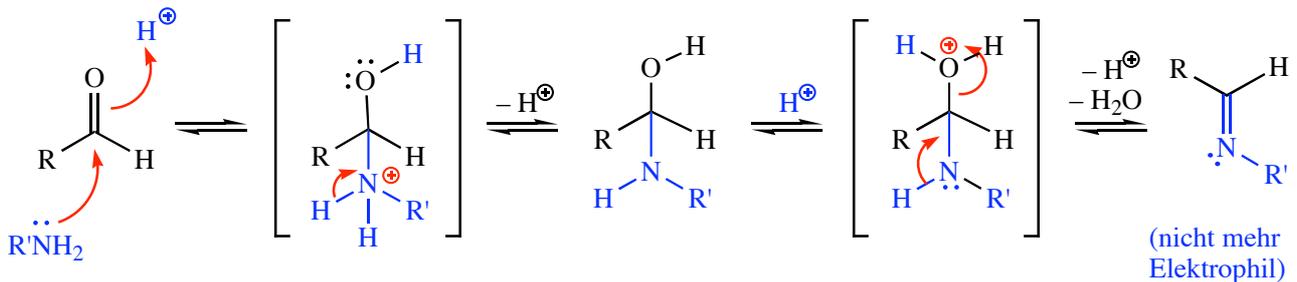
Die intramolekulare Bildung von Halbacetalen hat in der Chemie der Zucker (Kohlenhydrate) grosse Bedeutung.

iii) Die Addition von Aminen – Imine, Oxime, Hydrazone

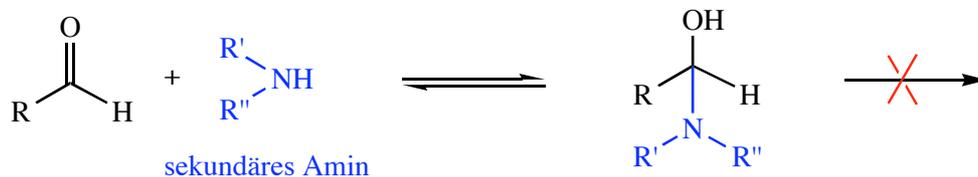
Amine sind formal die N-Analoga der Alkohole. Das N-Atom ist jedoch stärker nucleophil als das O-Atom, und daher addieren Amine leicht an die Carbonylgruppen von Aldehyden und Ketonen, zunächst unter Bildung von **Halbaminale**n und dann von **Iminen**:



Mechanismus:

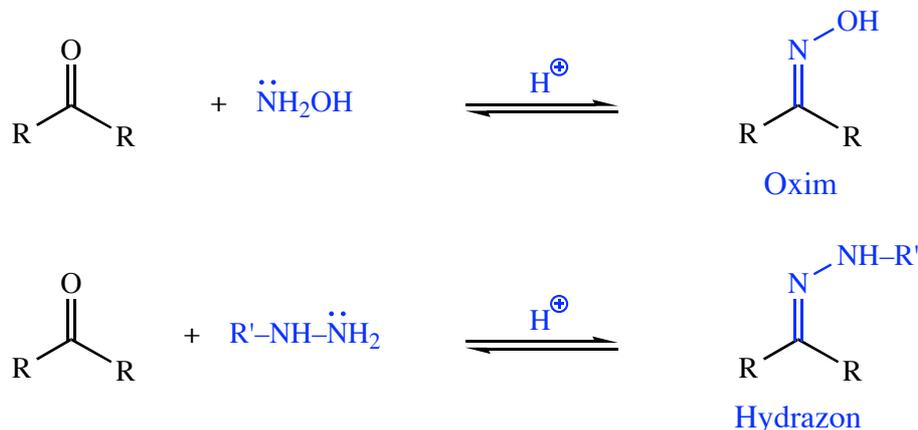


Der wesentliche Unterschied gegenüber der Addition von O-Nucleophilen besteht darin, dass die entstehenden Additionsprodukte spontan Wasser abspalten, wenn sich am N-Atom noch ein H-Atom befindet. Die Reaktion mit sekundären Aminen bleibt auf der Halbaminalestufe stehen.



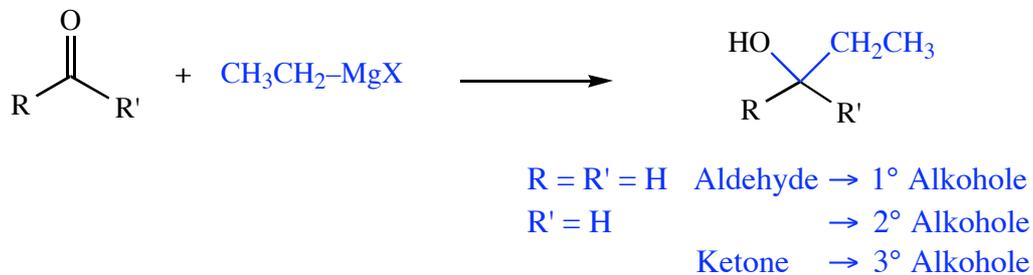
Die Bildung eines Imines ist auch ein reversibler Prozess: Durch Behandlung mit wässriger Säure wird das Imine wieder zum Ausgangs-Aldehyd oder -Keton hydrolysiert.

Eine Reihe von ähnlichen Carbonyl-Derivaten kann durch die Reaktion zwischen einem Aldehyd oder Keton und einem Amin-Derivat ($\text{H}_2\text{N}-\text{X}$) hergestellt werden:

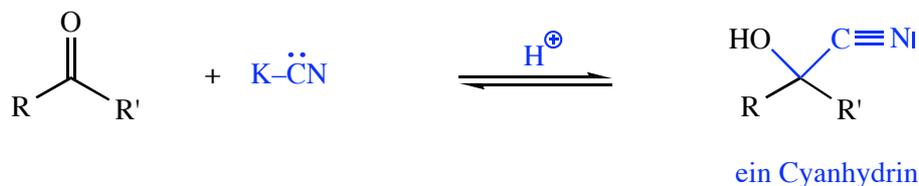


iv) Die Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen – C–C-Kettenverlängerung

Neben Alkoholen und Aminen können zahlreiche andere Nucleophile mit der Carbonylgruppe reagieren (s. S. 74). Besonders wichtig sind Kohlenstoff-Nucleophile, da auf diesem Wege neue C–C-Bindungen gebildet werden. Bereits diskutiert wurden die *Grignard*-Verbindungen (s. S. 86/87) im Zusammenhang mit der Herstellung von Alkoholen:



Addition von Cyanid (HCN, KCN) an Carbonylverbindungen, führt zu Hydroxyalkannitrilen (Cyanhydrine) und zur Kettenverlängerung um ein C-Atom:



Die Reaktion ist präparativ wichtig, da die Nitrile leicht in andere funktionelle Gruppen umgewandelt werden können.

12.5. Die Herstellung von Aldehyden und Ketonen

Es gibt zahlreiche Methoden zur Darstellung von Aldehyden und Ketonen, von denen einige der wichtigsten bereits im Zusammenhang mit der Besprechung anderer funktioneller Gruppen erwähnt wurden:

– Chromsäure-Oxidation von Alkoholen (S. 88/89)



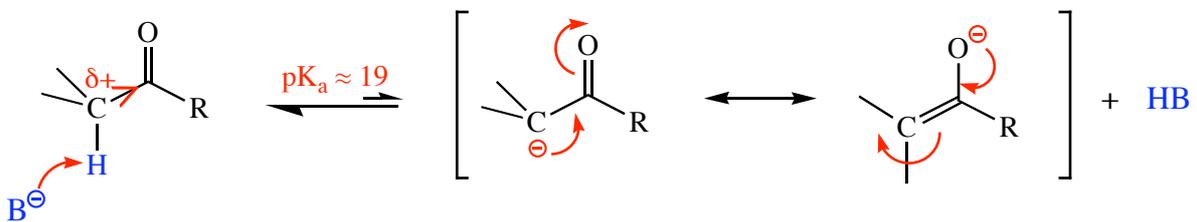
– *Friedel-Crafts*-Acylierung von Aromaten (S. 44/46)



12.6. Die Reaktivität der Carbonylgruppe in α -Stellung

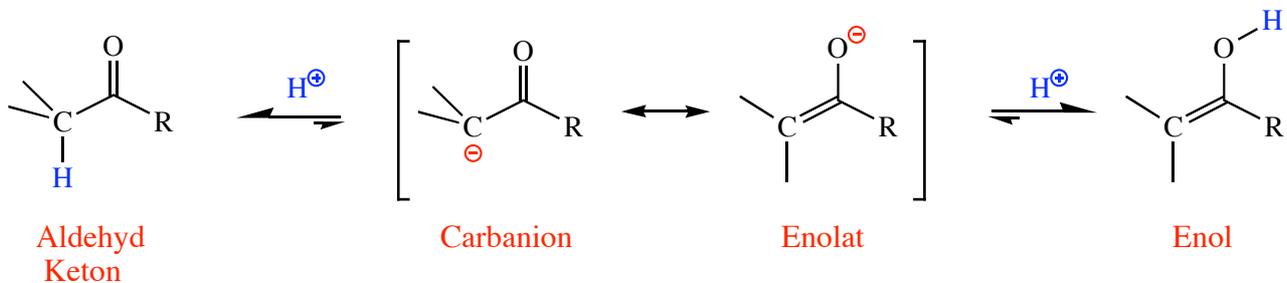
Vorab wurde gezeigt, dass die Carbonylgruppe von Elektrophilen am Sauerstoff und von Nucleophilen am Kohlenstoff angegriffen wird. Eine andere Art der Reaktivität tritt an den die Carbonylgruppe flankierenden C-Atomen auf.

Durch die stark positive Polarisierung ($-I$ -Effekt, $-\sigma$ -Effekt) des Carbonyl-C-Atoms wird auf das der Carbonylgruppe unmittelbar benachbarte C-Atom (das " α -C-Atom") ebenfalls ein induktiver Effekt ausgeübt, so dass auch dieses Atom etwas positiviert wird. Dadurch wird die Bindung zu dem an diesem C-Atom gebundenen H-Atom geschwächt und es kann als Proton an eine (starke) Base abgegeben werden. Carbonylverbindungen können also – abweichend von der Regel, dass C-H-Bindungen nicht sauer (azid) sind – als eine, wenn auch sehr schwache Säure reagieren (typische pK_a -Werte: ca. 17 für Aldehyde, bzw. 19 für Ketone). Diese Art der induzierten Säurewirkung bezeichnet man als *C-H-Azidität*. Sie wird zusätzlich verstärkt durch eine Resonanzstabilisierung des entstehenden Anions:

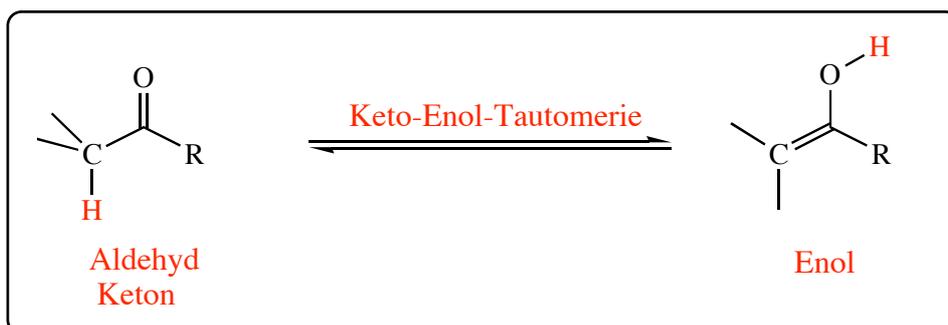


i) Die Keto-Enol Tautomerie

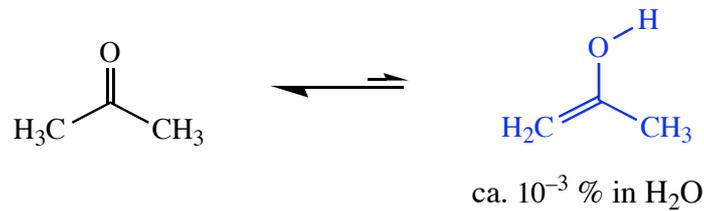
Wird durch eine Base ein α -H-Atom abgespalten, entsteht das mesomere Anion (ein Carbanion), die konjugierte Base der Carbonylverbindung. Behandelt man diese mit Säure, so kann das Proton entweder am α -C-Atom oder am O-Atom angreifen:



Im ersten Fall bildet sich die Carbonylverbindung zurück, im zweiten bildet sich jedoch ein sogenanntes **Enol** (OH-Gruppe direkt an der Doppelbindung; OH an einem sp^2 -C-Atom, vgl. Phenole). Die beiden Isomere heißen **Tautomere**, weil sie durch eine Proton-Transfer-Reaktion rasch ineinander umgewandelt werden können.



Das Tautomeren-Gleichgewicht stellt sich abhängig vom pH-Wert der Lösung, über die resonanz-stabilisierte Zwischenstufe der konjugierten Base ein. Meist ist die Carbonylform (*Keto-Form*) stabiler; im Gleichgewicht liegt dann nur ein sehr kleiner Anteil der Enolform vor. Arbeitet man in Wasser bei pH 7, findet man bei typischen Aldehyden und Ketonen nur Spuren des Enol-Tautomers:



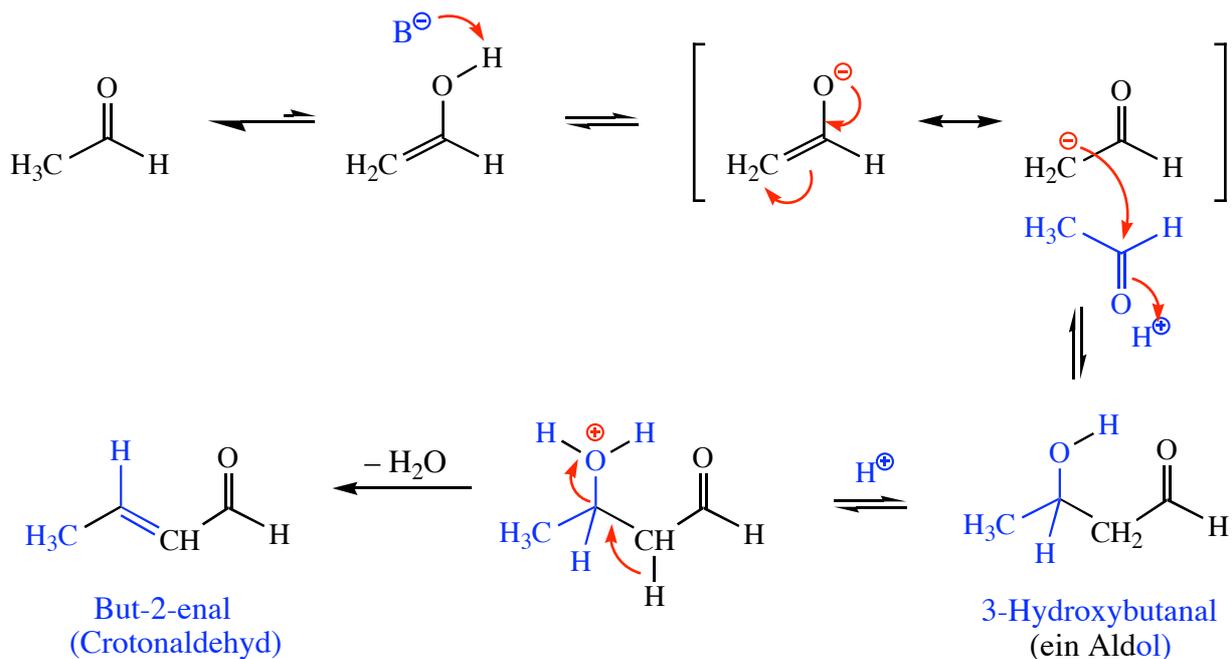
Die Keto-Enol-Tautomerie wird durch Säuren und Basen katalysiert. Unter **Säure-Katalyse** wird das Carbonyl-O-Atom zuerst protoniert (Aktivierung, s. S. 95), und schliesslich wird ein Proton vom α -C abgespalten. Bei der **basen-katalysierten Tautomerisierung** wird das α -C Atom direkt deprotoniert. Es entsteht ein **Enolat-Anion** welches wieder ein Proton aus dem Lösungsmittel aufnehmen kann, um die Enol-Form zu bilden.

Merke: Nur Protonen in der α -Stellung sind leicht azid. Protonen an anderen Stellen können nicht abgespalten werden, denn die resultierenden Anionen können nicht durch eine benachbarte Carbonylgruppe stabilisiert werden. Carbonylverbindungen ohne α -H-Atome können weder enolisieren noch ein Proton abspalten.

ii) Die Aldolkondensation

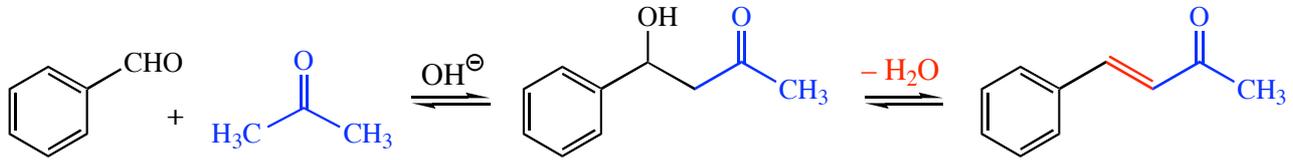
Die aus den Tautomerengleichgewichten entstehenden **Enole** und ihre deprotonierten Formen, die **Enolate** und **Carbanionen** sind **Nucleophile**, während die Ausgangs-**Carbonylverbindungen Elektrophile** sind. Somit können die beiden **miteinander reagieren**.

Eine zentrale Reaktion ist die Aldolkondensation. Darunter versteht man die nucleophile Addition der konjugierten Base einer Carbonylverbindung an die Carbonylgruppe eines zweiten Moleküls dieser Verbindung, z.B. Ethanal (Acetaldehyd):



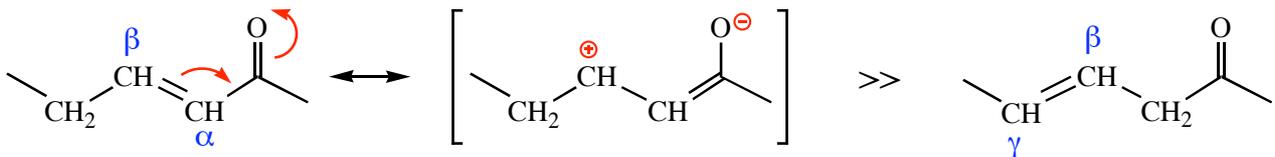
Werden zwei unterschiedliche Carbonylverbindungen in einer Aldolkondensation umgesetzt ("gekreuzte" Aldolreaktion), entsteht ein Gemisch der vier möglichen Kondensationsprodukte.

Besitzt eine Carbonylverbindung keine α -H-Atom, kann sie in der Aldolaraktion nicht als Nucleophil wirken (keine Enolisierung). Dies kann ausgenutzt werden, wenn mit unterschiedlichen Carbonylkomponenten eine selektive Reaktion erhalten werden soll, z.B.:



Die Aldolkondensation ist reversibel (die Rückreaktion heisst *Retro*-Aldolreaktion); die Gleichgewichtslage ist stark von den Reaktionsbedingungen abhängig. Das Aldol-Produkt reagiert nicht weiter, wenn die Reaktion bei niedriger Temperatur (5°C – RT) ausgeführt wird. Bei erhöhter Temperatur reagiert das Aldol-Produkt (β -Hydroxy-Aldehyd/Keton) weiter unter Eliminierung von Wasser und Bildung eines konjugierten-Enons (α,β -ungesättigte Carbonylverbindung) (**Aldol-Kondensation**).

Die meisten **Alkohole** gehen keine Wasser-Eliminierungsreaktionen ein. Eine **Hydroxygruppe in β -Stellung zu einer Carbonylgruppe** wird jedoch in Gegenwart von Säure oder Base leicht abgespalten, wobei ein konjugiertes Enon-System entsteht. Dieses ist thermodynamisch viel stabiler (Resonanz) als das entsprechende nicht konjugierte System:

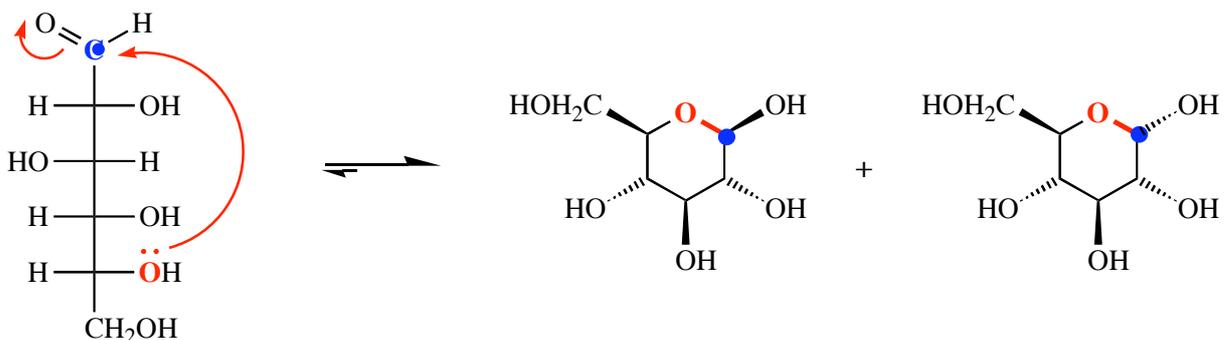


Der synthetische Nutzen der Aldolkondensation liegt darin, dass eine neue C-C-Bindung gebildet wird, wobei entweder eine β -Hydroxycarbonylgruppierung oder eine (α,β -ungesättigte Carbonylverbindung) gebildet wird. Sie hat auch eine zentrale Bedeutung in der biologischen Chemie.

12.7. Carbonylreaktionen – Beispiele aus der biologischen Chemie

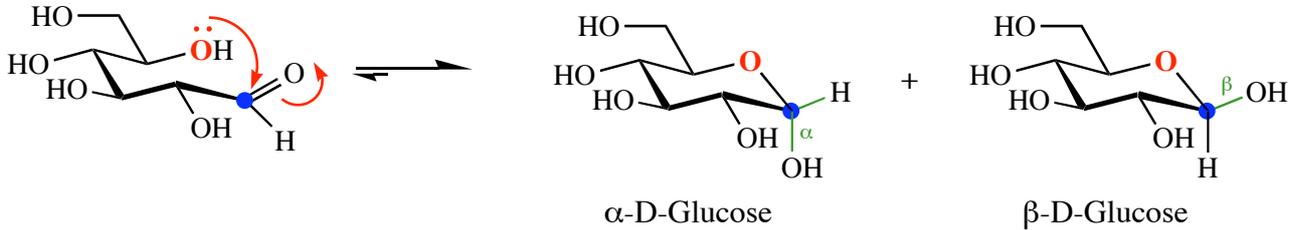
i) Strukturen der Zucker (Kohlehydrate) (vgl. Praktikumsversuch Va)

Zucker sind Polyhydroxy-Aldehyde und -Ketone und bilden leicht intramolekulare Halbacetale und -ketale. Löst man einen Zucker in Wasser, kann die Aldehydfunktion spektroskopisch nicht nachgewiesen werden, z.B. D-Glucose (in der Natur einer der häufigsten Zucker):



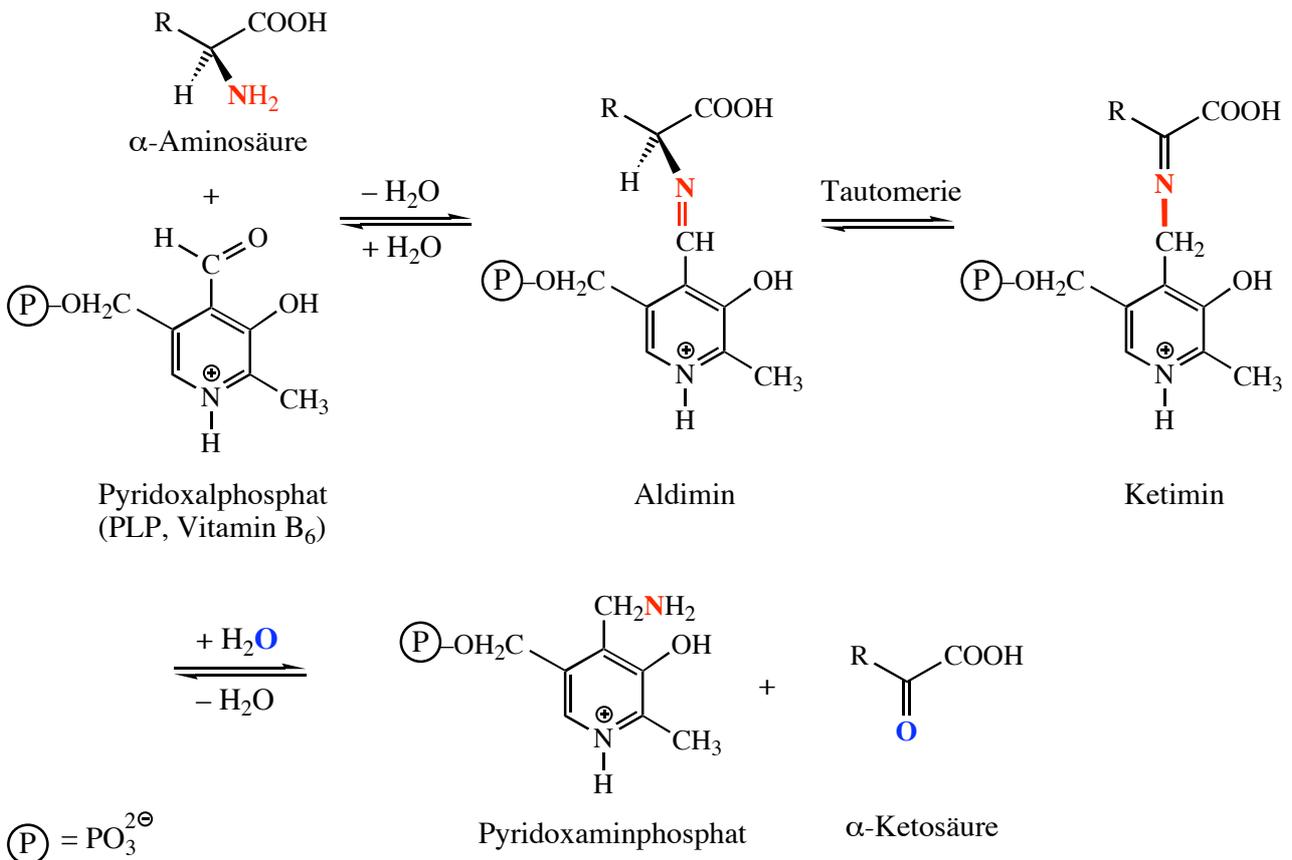
D-Glucose
offene Form, *Fischer*-Projektion

Theoretisch können alle OH-Gruppen die Carbonylgruppe angreifen, die Bildung des stabilen 6-Rings ist jedoch stark bevorzugt (insbesondere werden die 3- und 4-Ringverbindungen nicht gebildet). Da die Carbonylgruppe planar ist, ist der intramolekulare Angriff des OH-Nucleophils von beiden Seiten ("oben" und "unten") gleich wahrscheinlich, so dass 2 Diastereomere gebildet werden. Diese werden in der Kohlehydratchemie mit α - und β -bezeichnet.



ii) Transaminierung

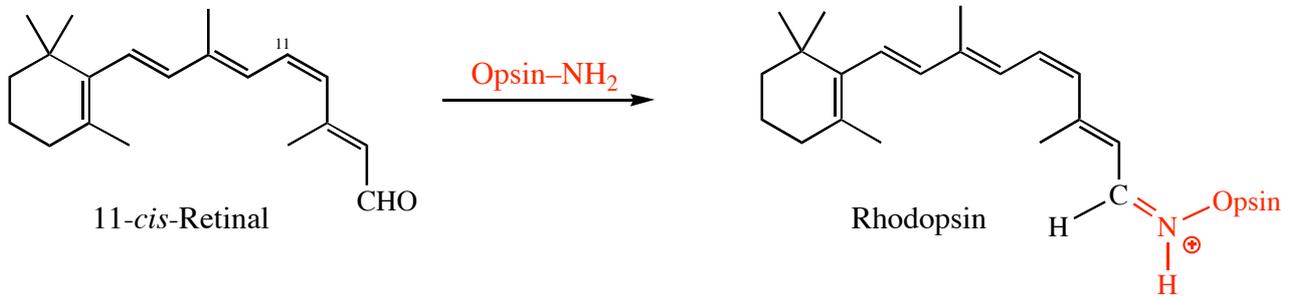
In der Biochemie spielen Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Aminen eine zentrale Rolle im Stoffwechsel. Durch Reaktionen mit Coenzymen oder Cofaktoren können Carbonylverbindungen und Amine ihre funktionellen Gruppen austauschen. Die einzelnen Schritte sind durch Enzyme (Transaminasen, Hydro- und Dehydrogenasen) katalysiert.



Da alle Reaktionsschritte reversibel sind, können mit diesem Prozess auch aus Ketosäuren Aminosäuren entstehen. Die Aminosäuren sind essentiell für den Aufbau von Peptiden und Proteinen; die Ketosäuren sind wichtige Zwischenstufen im Stoffwechsel.

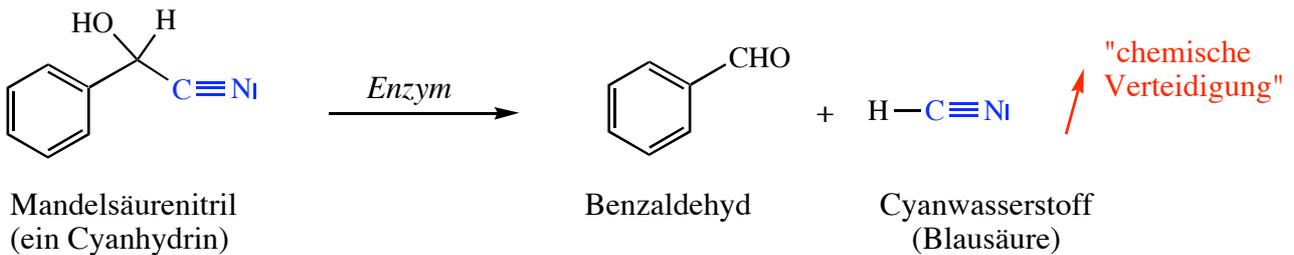
iii) Der Sehvorgang (s. auch Kap. 5.4, S. 38)

In Kapitel 5.4. wurde vor allem die (*E/Z*)-Isomerisierung hervorgehoben. Dieser Mechanismus wird jedoch nur an Rhodopsin (ein protoniertes Imin) operativ. Die enzymatische Bildung eines Imins aus einem Aldehyd ist somit die eigentliche Basis für den Sehprozess.



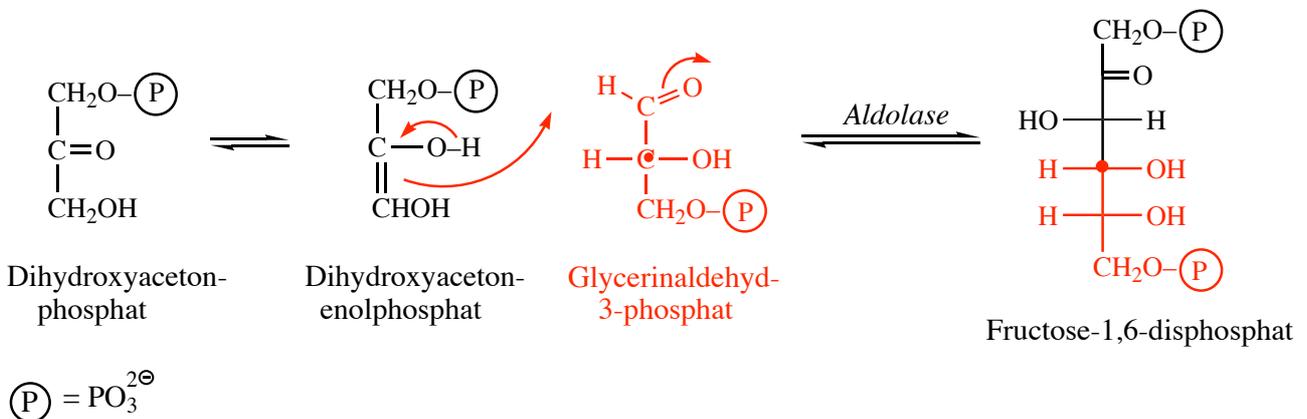
iv) Cyanhydrine als chemische Waffe

Natürlich vorkommende Cyanhydrine spielen eine interessante Rolle in chemischen Verteidigungsmechanismen. Werden z.B. gewisse Tausendfüßlerarten angegriffen, wird Mandelsäurenitril enzymatisch sehr rasch in Benzaldehyd und Blausäure gespalten und die Angreifer mit dem hochgiftigen Stoff "beschossen".



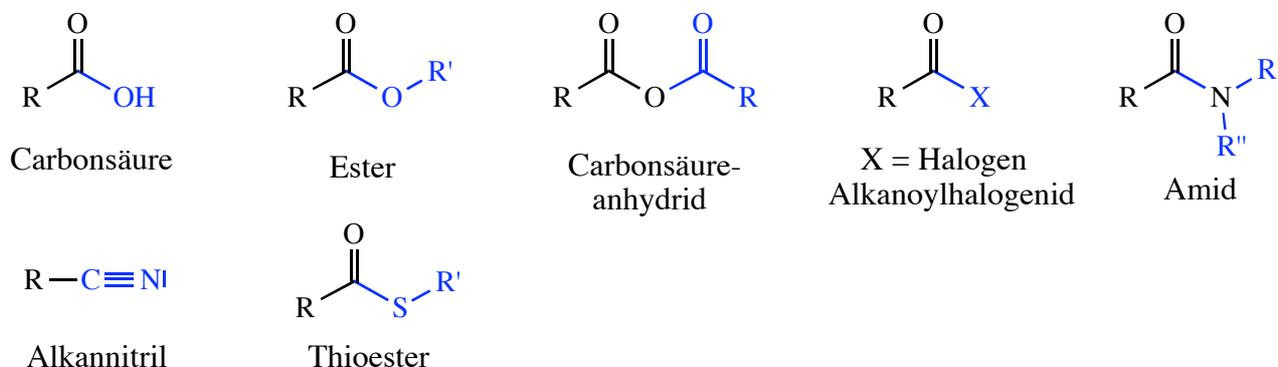
v) Aufbau und Abbau von Kohlehydraten

Wie bereits gezeigt, besitzen Kohlehydrate Aldolstrukturen. Die Zelle benützt im Stoffwechsel Aldolreaktionen sowohl zum Aufbau wie auch zum Abbau (Glykolyse, eine *Retro*-Aldolreaktion) von Zuckern, z.B. der Aufbau von D-Fructose aus Glyzerinaldehyd und Dihydroxyaceton (je durch Phosphorylierung aktiviert), wie auch deren *Retro*-Spaltung. Die Reaktionsschritte sind durch das Enzym Aldolase katalysiert.



13. Carbonsäuren und ihre Derivate – Nucleophile Addition-Eliminierung

Ist an das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe eine Hydroxygruppe gebunden, ergibt sich eine neue funktionelle Gruppe, die **Carboxylgruppe**, die für die **Carbonsäuren und ihre Derivate** charakteristisch ist:

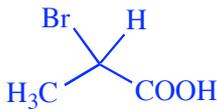


13.1. Nomenklatur

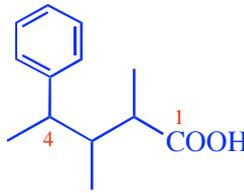
i) Carbonsäuren

Von vielen Carbonsäuren sind die Trivialnamen gebräuchlich. Im IUPAC-System wird der Name einer Carbonsäure aus dem Namen des Stammalkans durch Anhängen des Wortes **-säure** abgeleitet. Der Stamm wird so nummeriert, dass der Kohlenstoff der Carboxylgruppe die 1 erhält. Alle Substituenten entlang der längsten Kette, die die funktionelle Gruppe enthält, werden dann mit einem entsprechenden Zahlenvorsatz versehen. Die Carboxylgruppe hat eine höhere Priorität als alle anderen bisher diskutierten Gruppen. Gesättigte cyclische Säuren bezeichnet man als **Cycloalkan-Carbonsäuren**. Dicarbonsäuren werden systematisch als **Alkandisäuren**, häufig jedoch mit ihrem Trivialnamen, benannt.

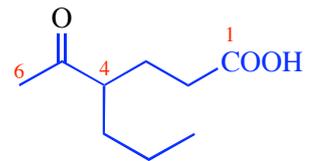
Struktur	Carbonsäure Name	Natürliches Vorkommen	Acylgruppe Name	konj. Base Name
HCOOH	Ameisensäure (Formic)	Ameisen	Formyl	Formiat
CH ₃ COOH	Essigsäure (Acetic)	Essig	Acetyl	Acetat
CH ₃ CH ₂ COOH	Propionsäure (Propionic) (Propansäure)	Milchprodukte	Propionyl (Propanoyl)	Propionat
CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	Buttersäure (Butyric) (Butansäure)	ranzige Butter	Butyryl (Butanoyl)	Butyrat
CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	Valerianäure (Valeric) (Pentansäure)	Baldrianwurzeln	Valeroyl (Pentanoyl)	Valer(o)at
CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	Capronäure (Caproic) (Hexansäure)	Ziegengeruch	Caproyl (Hexanoyl)	Capr(o)at
CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	Palmitinsäure (Hexadecansäure)	Palmöl	Palmityl	Palmitat
CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	Stearinsäure (Octadecansäure)	Fette und Öle	Stearyl	Stearat
Ph-COOH	Benzoessäure (Phenylmethansäure)	Früchte	Benzoyl	Benzoat
HOOC-COOH	Oxalsäure (Oxalic)	Sauerklee	Oxalyl	Oxalat
HOOC-CH ₂ -COOH	Malonsäure (Malonic)	Holz	Malonyl	Malonat
HOOC-CH ₂ CH ₂ -COOH	Bernsteinsäure (Succinic)	Fossilien, Pilze,	Succinyl	Succinat
H ₂ C=CHCOOH	Acrylsäure (Acrylic)		Acryloyl	Acrylat



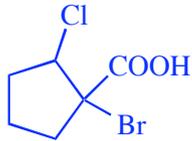
2-Brompropansäure
(α -Brompropionsäure)



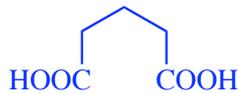
2,3-Dimethyl-4-phenylpentansäure
(α,β -Dimethyl- γ -phenylvaleriansäure)



5-Oxo-4-propylhexansäure



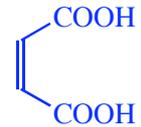
1-Brom-2-chlorcyclo-
pentancarbonsäure



Pentandisäure
(Glutarsäure)



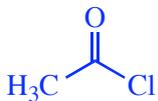
Hexandisäure
(Adipinsäure)



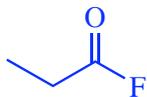
(Z)-But-2-endicarbon-
säure (Maleinsäure)

ii) Alkanoylhalogenide

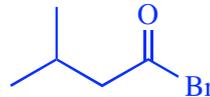
Die Verbindungen des Typs RCOX benennt man nach der IUPAC-Nomenklatur derart, dass man an den Namen des Stammalkans der Carbonsäure, von der sie sich ableiten, die Endung **-oylhalogenid** anhängt. In der noch meist verwendeten Nomenklatur wird der Name aus der Bezeichnung des Stamms der Säuregruppe und der Endung **-halogenid** gebildet. Das Chlorid der Essigsäure heißt nach der neuesten Nomenklatur Ethanoylchlorid, gebräuchlich ist jedoch "Acetylchlorid":



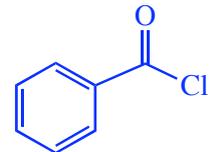
Ethanoylchlorid
(Acetylchlorid)



Propanoylfluorid



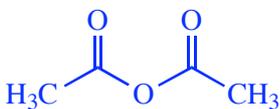
3-Methylbutanoylbromid
(Isovaleroylbromid)



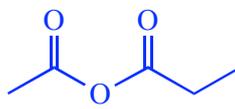
Benzoylchlorid

iii) Carbonsäureanhydride

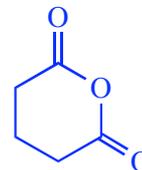
Carbonsäureanhydride entstehen aus den Carbonsäuren durch Dehydratisierung. Entsprechend werden sie auch benannt, indem man das Wort **-anhydrid** an den Namen der Säure hängt:



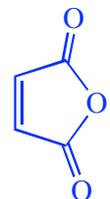
Essigsäureanhydrid
(Acetanhydrid)



Ethansäure-Propansäure-
anhydrid
(ein "gemischtes" Anhydrid)



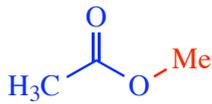
Hexandisäureanhydrid
(Adipinsäureanhydrid)



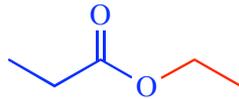
Maleinsäure-
anhydrid

iv) Ester

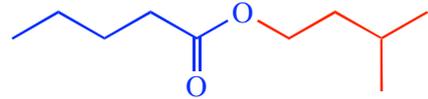
Nach der neuesten IUPAC-Nomenklatur bezeichnet man Ester als Alkylalkanoate. Im deutschen Sprachraum werden allerdings drei unterschiedliche Nomenklaturen benutzt, z.B.:



Methylethanoat
(Essigsäure**methylester**)
(**Methylacetat**)

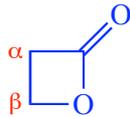


Ethylpropanoat
(Propionsäure**ethylester**)
(**Ethylpropionat**)



3-Methylbutylpentanoat
(Valeriansäure**isopentylester**)

Cyclische Ester bezeichnet man als **Lactone**:



β -Propiolacton



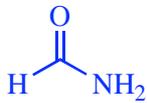
γ -Butyrolacton



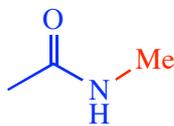
δ -Valerolacton

v) Amide

Systematisch bezeichnet man Amide als **Alkanamide**, bei den Trivialnamen wird an den Wortstamm der Säure die Endung **-amid** angehängt. Substituenten am Stickstoff werden durch den Vorsatz N- oder N,N-, je nach Anzahl der gebundenen Gruppen gekennzeichnet. Je nach Substitutionsgrad am Stickstoff unterscheidet man primäre, sekundäre und tertiäre Amide. Cyclische Amide nennt man **Lactame**:



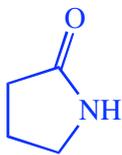
Methanamid
(Formamid)
 1° Amid



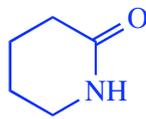
N-Methylethanamid
(**N-Methylacetamid**)
 2° Amid



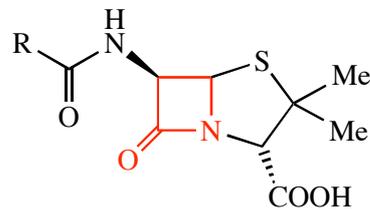
4-Brom-**N-ethyl-N-methyl**pentanamid
 3° Amid



γ -Butyrolactam



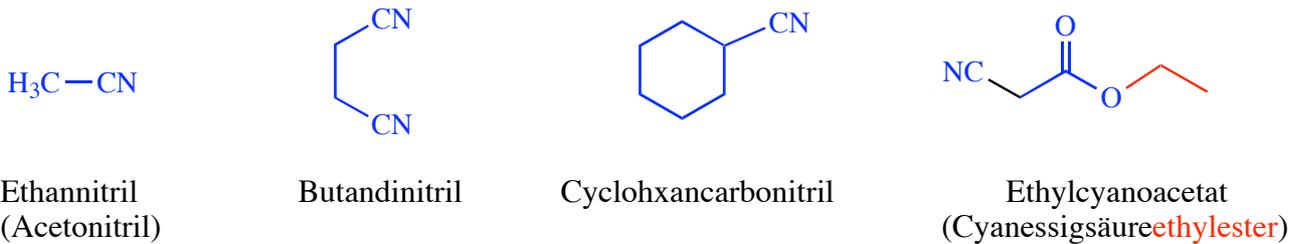
δ -Valerolactam



Penicillin
(ein β -Lactam-Derivat)

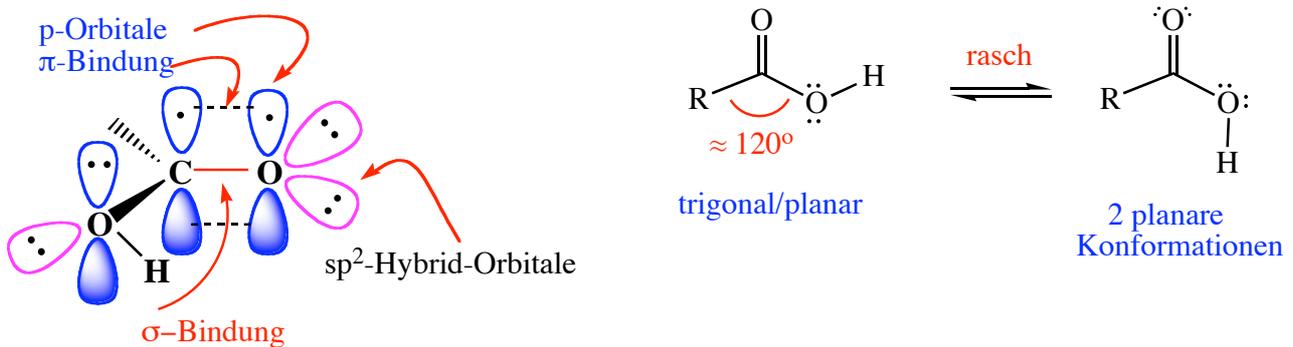
vi) Nitrile

Systematisch bezeichnet man diese Verbindungsklasse als **Alkannitrile**. Bei dem Trivialnamen wird gewöhnlich an den Wortstamm der Säure die Endung **-nitril** angehängt. Gelegentlich hängt man auch an den Namen der Alkylgruppe die Endung **-cyanid** an:

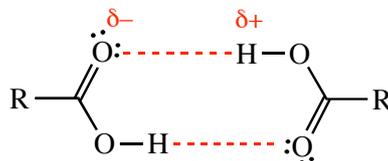


13.2. Struktur und Eigenschaften von Carbonsäuren

Wie bei Ketonen ist das Carboxyl-Kohlenstoffatom sp^2 -hybridisiert und deshalb planar:



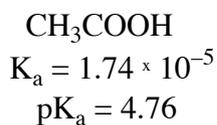
Die Carboxylgruppe ist aufgrund der polarisierbaren Carbonyl-Doppelbindung und der Hydroxygruppe stark polar. Als reine Flüssigkeiten und sogar in verdünnten Lösungen liegen Carbonsäuren grösstenteils als über Wasserstoffbrücken gebundene Dimere vor:



Aufgrund ihrer Fähigkeit, im festen und im flüssigen Zustand Wasserstoffbrücken auszubilden, haben Carbonsäuren relativ hohe Schmelz- und Siedepunkte (vgl. Ethan: Sdp. -88.6°C , Ethylchlorid: 12.3°C , Ethanol: 78.5°C , Essigsäure: 118.2°C).

13.3. Azidität von Carbonsäuren

Wie schon der Name erkennen lässt, reagieren Carbonsäuren in wässriger Lösung sauer. Das saure Verhalten ist weitaus stärker ausgeprägt als bei den Alkoholen, da die **konjugierte Base Mesomerie-stabilisiert** ist. Carbonsäuren sind mittelstarke Säuren: vgl. HCl und Essigsäure.



d.h. in einer 0.1M Lösung sind 1% der Essigsäuremoleküle ionisiert (vgl. 0.1M HCl-Lösung: 100% ionisiert; $\text{p}K_a \approx -7$)

Die Säurestärke einer Carbonsäure wird massgeblich durch Substituenten in Nachbarschaft zur Carboxylgruppe beeinflusst:

Carbonsäure	pK _a	Carbonsäure	pK _a	Carbonsäure	pK _a
CH₃COOH	4.76 (Standard)				
Ph -COOH	4.19				
H -COOH	3.75				
CH₃O -CH ₂ COOH	3.53	Cl ₂ CHCOOH	1.26	(CH ₃) ₃ COOH	5.05
I -CH ₂ COOH	3.12	Cl ₃ CCOOH	0.64	CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	4.9
Br -CH ₂ COOH	2.86	F ₃ CCOOH	0.23	Cl CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	4.5
Cl -CH ₂ COOH	2.86			CH ₃ CH Cl CH ₂ COOH	4.1
F -CH ₂ COOH	2.64			CH ₃ CH ₂ CH Cl COOH	3.8
CN -CH ₂ COOH	2.47				
NO₂ -CH ₂ COOH	1.68				

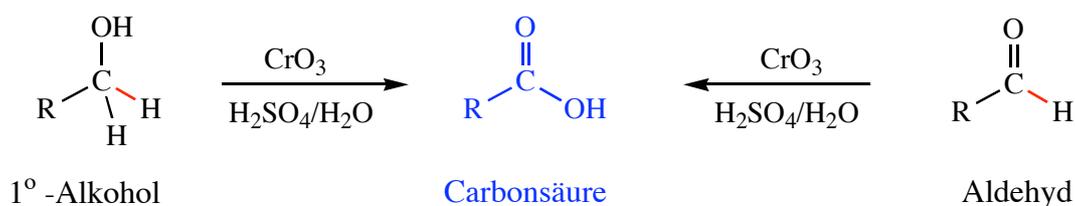
Wie bereits bei den Phenolen beschrieben (s. S. 84), wird dieses Verhalten mit der unterschiedlichen Stabilisierung des Anions erklärt: Elektronenakzeptoren erhöhen die Azidität, Elektronendonoren erniedrigen sie (vgl. auch Thermodynamik und Kinetik!). Die pK_a-Werte in der Tabelle sind dabei ein direktes Mass für diese Substituenteneffekte; darüberhinaus zeigen sie die Abnahme ihrer Wirkung mit dem Abstand zum Schlüsselatom (s. S. 17).

13.4. Herstellung von Carbonsäuren

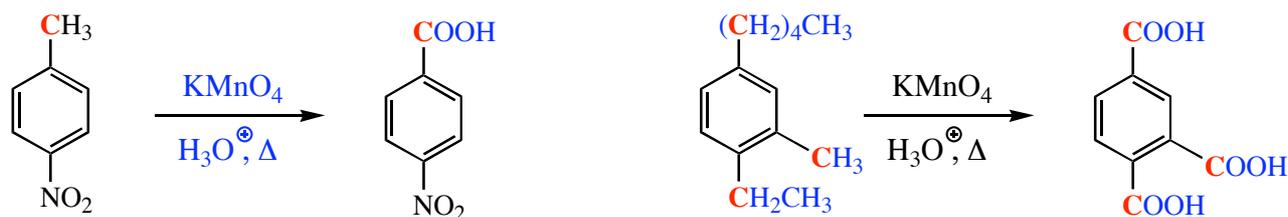
Die meisten der Verfahren wurden schon bei der Beschreibung der Chemie anderer funktionellen Gruppen erwähnt.

i) Oxidation

Primäre Alkohole und **Aldehyde** können zu Carbonsäuren oxidiert werden (s. S. 88/89):

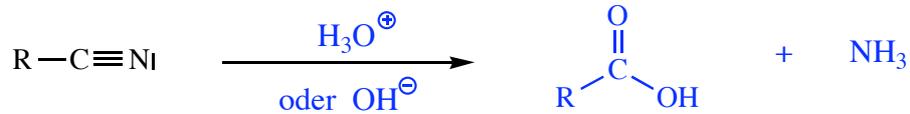


Alkylgruppen an aromatischen Ringen können mit Kaliumpermanganat zu Carboxylgruppen oxidiert werden (s. S. 49), Dabei werden alle vorhandenen Alkylketten (auch verzweigte) je zur Carbonsäure abgebaut ("Seitenkettenoxidation"), z.B:

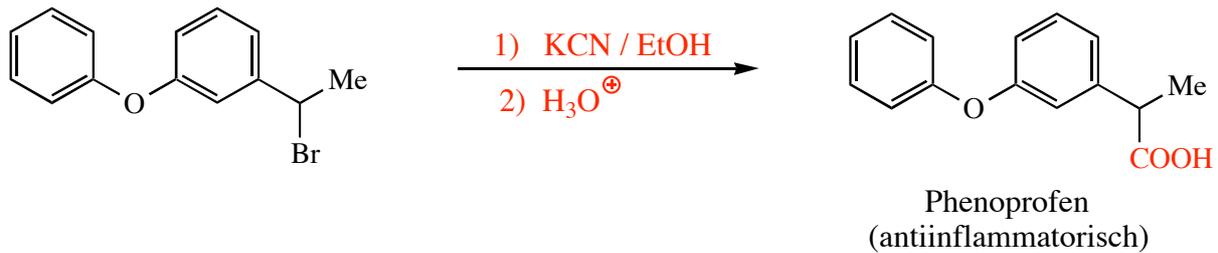


ii) Hydrolyse von Nitrilen

Nitrile werden durch wässrige Säure oder Base zu den entsprechenden Carbonsäuren hydrolysiert:

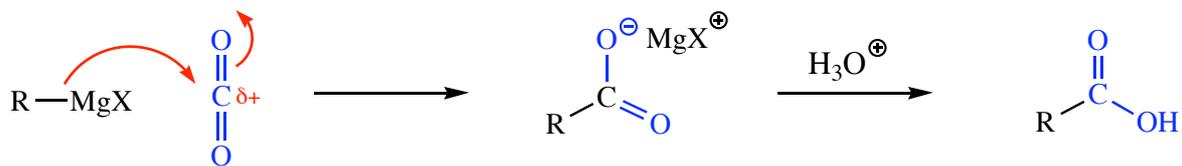


Weil Nitrile oft aus Halogenalkanen hergestellt werden, können also Halogenalkanen in zwei Schritten zu Carbonsäuren umgewandelt werden :

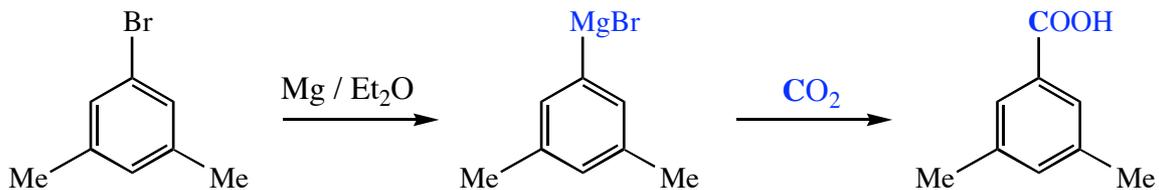


iii) Carboxylierung von Grignard-Reagenzien

Analog zu den Additionen an Aldehyde und Ketone (s. S 86/87). wird auch Kohlendioxid von Grignard-Reagenzien angegriffen. Es entsteht dabei ein Carboxylat, aus dem man nach wässriger Aufarbeitung und Ansäuern die Säure erhält:



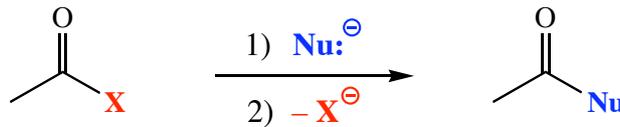
Dies ist eine weitere Methode für die Herstellung von Carbonsäuren aus den entsprechenden Halogenalkanen (vgl. iii):



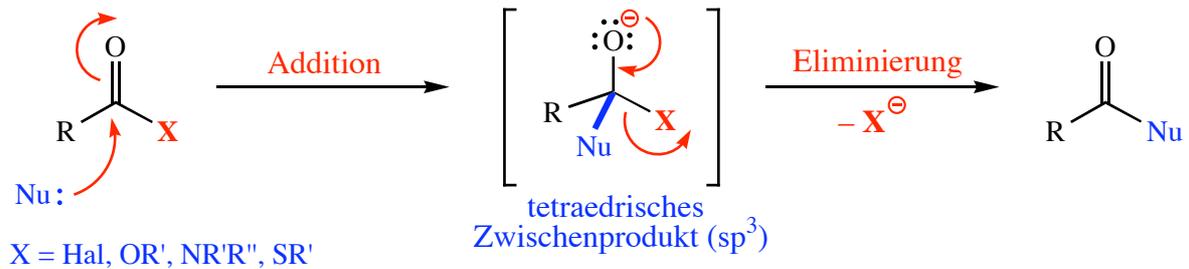
13.5. Nucleophile Reaktionen an Carbonsäure-Derivaten – der Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Der Carbonyl-Kohlenstoff der Carbonsäure-Derivate (RCOX) wird wie bei den Aldehyden und Ketonen nucleophil angegriffen. Die Gesamtreaktion verläuft hingegen anders, da diese keine guten Weggangsgruppen haben (s. S. 93). Im Gegensatz zu den Additionsprodukten der Aldehyde und Ketone kann das intermediäre Additionsprodukt durch die Abspaltung von X^- zerfallen. Diese Reaktion, in der das Nucleophil an Stelle der X-Gruppe in das Molekül eintritt, ist ein **Additions-Eliminierungs-Prozess** (keine eigentliche Substitution, obwohl die X-Gruppe formal durch das Nucleophil ersetzt wird).

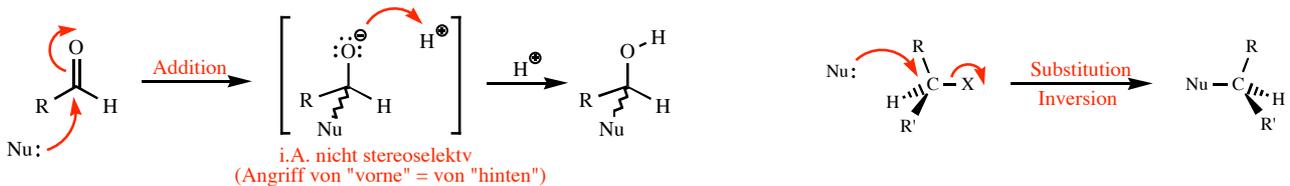
Die typische Reaktion von Carbonsäure-Derivaten ist die nucleophile Addition – Eliminierung



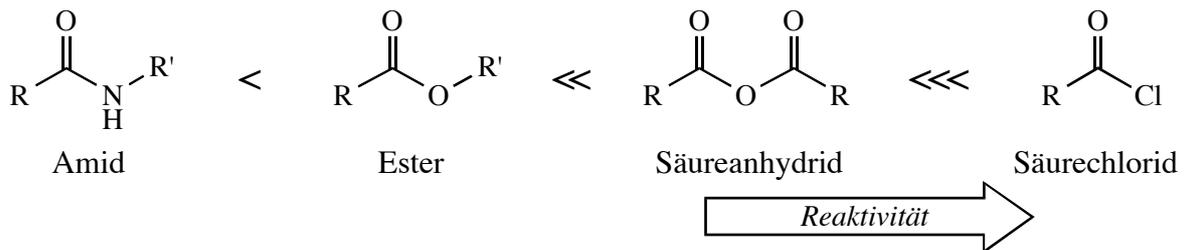
Bei Carbonsäuren und ihren Derivaten gilt der folgende *allgemeine* Reaktionsmechanismus:



Zur Erinnerung und zum Vergleich mit dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus sind hier nochmals die Mechanismen der nucleophilen Addition an Aldehyde und Ketone (S. 94/95) sowie die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion (S. 75) zusammengestellt.



Vergleicht man die Reaktivität der verschiedenen Acyl-Derivate, wird folgende Reihenfolge beobachtet:

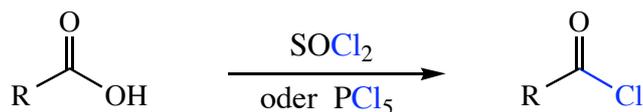


Sie widerspiegelt die elektronenziehenden Eigenschaften und das Austrittsvermögen des an die Carbonylgruppe gebundenen Substituenten (d.h. die unterschiedliche Elektrophilie des Carbonyl-C-Atoms). Eine wichtige Anwendung dieser unterschiedlichen Reaktivitäten ist die Möglichkeit, ein reaktives Derivat in ein weniger reaktives umzuwandeln.

Ausgehend von Carbonsäuren, können Säurechloride, Anhydride, Ester und Amide hergestellt werden. Die Mechanismen sind analog zu formulieren.

i) Überführung in Säurechloride

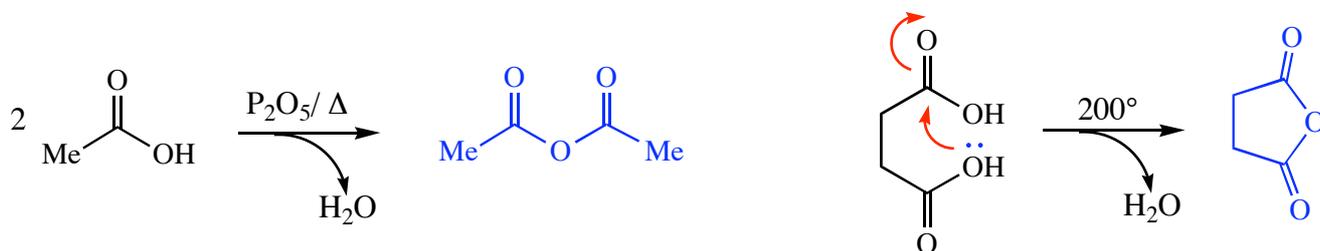
Die Reaktion einer Carbonsäure mit Thionylchlorid (SOCl_2) oder Phosphorpentachlorid (PCl_5) ergibt die entsprechenden **Alkanoylchloride**. Dadurch wird die OH-Gruppe durch eine $-\text{Cl}$ Gruppe ersetzt:



Die OH-Gruppe ist nicht nur bei $\text{S}_{\text{N}}2$ -, sondern auch bei Additions-Eliminierungs-Reaktionen eine schlechte Abgangsgruppe. Da Halogene sehr gute Abgangsgruppen sind und die benachbarte Carbonylfunktion stark **aktivieren**, sind die Alkanoylhalogenide wertvolle synthetische Zwischenprodukte bei der Herstellung anderer Derivate.

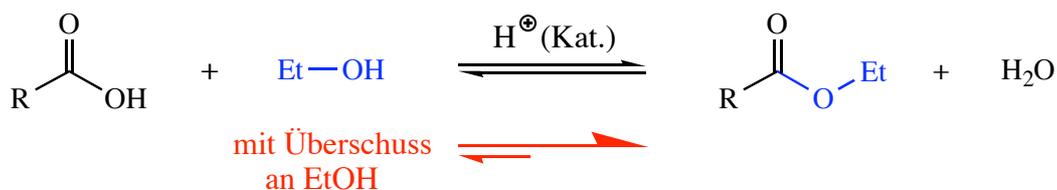
ii) Überführung in Säureanhydride

Wie aus dem Namen ersichtlich, leiten sich die Anhydride der Carbonsäuren formal von diesen durch Abspaltung von Wasser ab. Säureanhydride werden mit wasserabspaltenden Reagenzien wie Phosphorpentoxid (P_2O_5) hergestellt. Gewisse *Dicarbonsäuren* gehen leicht eine intramolekulare Wasserspaltung zu *cyclischen Anhydriden* ein:

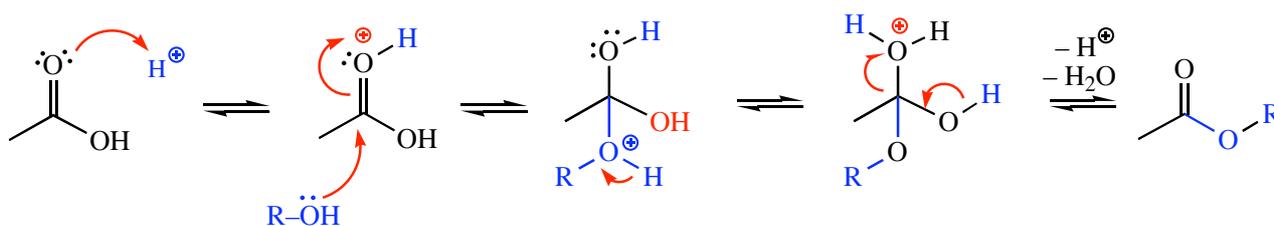


iii) Überführung in Ester

In den Estern ist die OH-Gruppe formal durch einen Alkoholrest ersetzt. Gibt man eine Carbonsäure und einen Alkohol zusammen, findet keine Reaktion statt. Bei Zugabe katalytischer Mengen einer wasserfreien anorganischen Säure (H_2SO_4 , oder HCl) reagieren jedoch beide Komponenten langsam miteinander, wobei ein **Ester** und Wasser gebildet werden, z.B.:



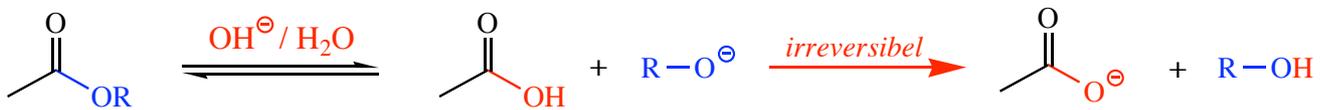
Das Gleichgewicht lässt sich in Richtung der Produkte verschieben, indem entweder eine der beiden Ausgangsverbindungen im Überschuss eingesetzt wird, oder indem man den Ester oder das Wasser selektiv aus dem Reaktionsgemisch entfernt. So werden Veresterungen häufig in dem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel durchgeführt (**Fischer-Veresterung**).



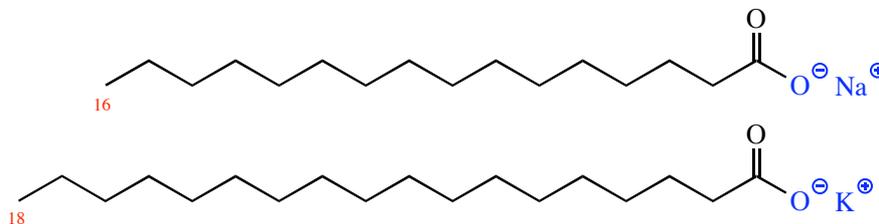
Der Mechanismus der Veresterung ist sehr ähnlich der (Halb)acetal- und Iminbildung (s. S. 96, 98).

Die Esterbildung ist **reversibel**; die Rückreaktion ist die **Esterhydrolyse**. Sie wird unter denselben Bedingungen wie die Veresterung durchgeführt, nur verwendet man zur Verschiebung des Gleichgewichts einen Überschuss an Wasser und arbeitet in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel.

Effizienter ist jedoch die basische Hydrolyse. Wird die Esterhydrolyse unter wässrig basischen Bedingungen durchgeführt, läuft die Reaktion vollständig ab, da das entstehende Alkoxid (sehr starke Base) die Carbonsäure deprotoniert.



Die basisch katalysierte Hydrolyse von Estern wird aus historischen Gründen als **Verseifung** bezeichnet: Gewöhnliche Fette sind Ester langkettiger Carbonsäuren sogenannter Fettsäuren (z. B. Palmitin- und Stearinsäure) mit Glycerin (1,2,3-Propantriol), s. S. 114, 120. Durch Kochen von Fetten mit verdünnter Natron-lauge (NaOH) oder Kalilauge (KOH) werden Seifen gewonnen ("Seifensiederei"). **Seifen sind die Natrium- oder Kaliumsalze von Fettsäuren.**



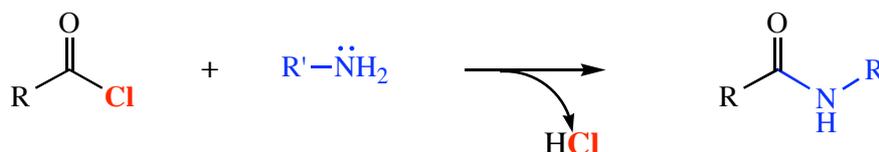
iv) Überführung in Amide

Formal ist die OH-Gruppe durch einen Aminrest ersetzt. Als **Bauprinzip der Peptide und Proteine** sind die Amide eine zentrale funktionelle Gruppe.

Amine sind nucleophiler und basischer als Alkohole, und sie können auf beide Arten mit Carbonsäuren reagieren. Gibt man eine Säure und ein Amin zusammen, bildet sich in einer Säure-Base-Reaktion sofort das **Ammoniumsalz** (nicht das Amid!):



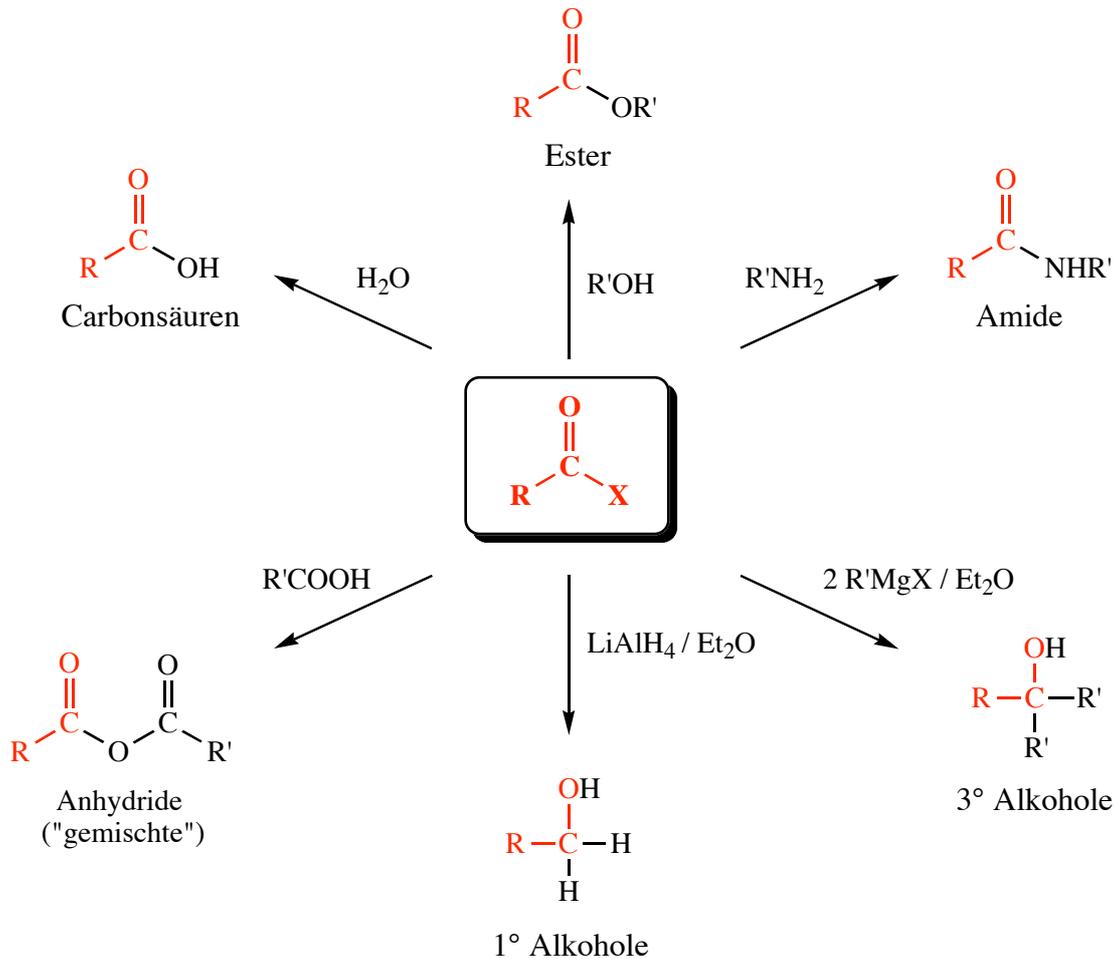
Das Carboxylat ist nicht elektrophil und reagiert nicht weiter. Deshalb verwendet man zur Amidbildung **aktivierte Säure-Derivate** (meist **Säurechloride** oder **Säureanhydride**):



13.6. Die Chemie der Alkanoylhalogenide und der Anhydride

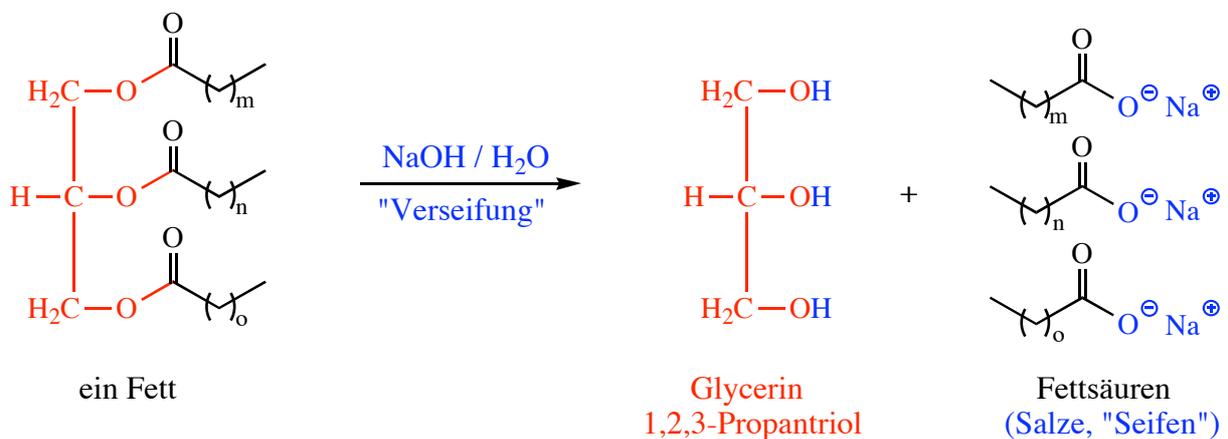
Sie sind die reaktivsten Derivate und lassen sich mit Nucleophilen über den allgemeinen Additions-Eliminierungs-Mechanismus in zahlreiche andere funktionelle Gruppen überführen. Die Reaktionen sind **nicht reversibel**.

Die wichtigsten Reaktionen lassen sich schematisch zusammenfassen; **X** = Halogen oder O-COR' (Anhydrid):



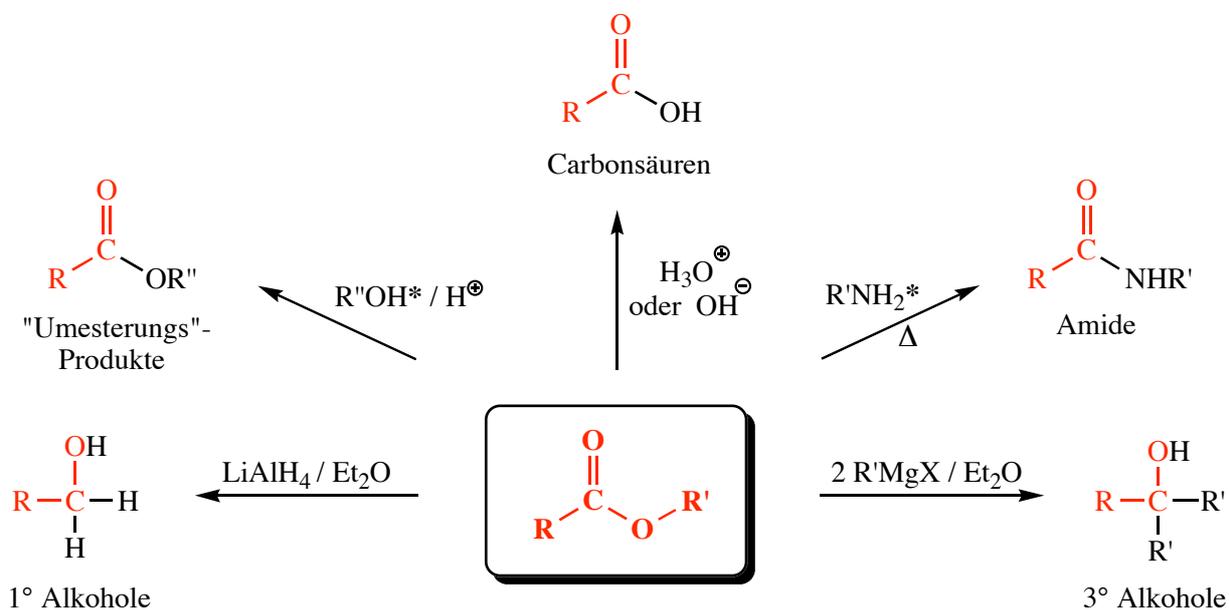
13.7. Die Chemie der Ester

Die Ester sind eine der wichtigsten Klassen von Carbonsäure-Derivaten. Viele Ester haben einen charakteristischen, angenehmen Geruch. Sie sind wichtige Komponenten von natürlichen und künstlichen Fruchtaromen. Ester langkettiger Carbonsäuren und Alkohole (meist Polyalkohole, z.B. Glycerin, s. S. 113) sind die Hauptbestandteile der tierischen und pflanzlichen **Wachse**. Fette und Wachse gehören zu den **Lipiden**. Sie dienen als "Brennstoff" und Energiedepot und sind Bestandteile von biologischen *Membranen* (s. Kap. 13.11., S. 120).



i) Umwandlungen der funktionellen Gruppe

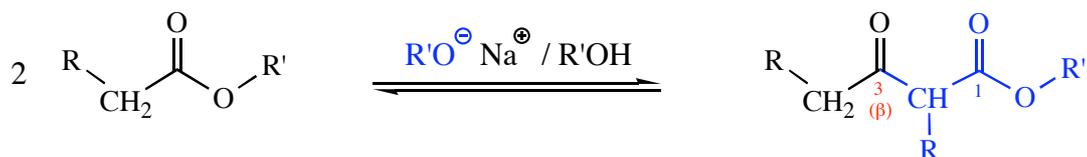
Die wichtigsten Transformationen der Esterfunktion in andere funktionelle Gruppen sind unten schematisch zusammengestellt (* bedeutet, dass das Reagenz im Überschuss eingesetzt werden muss → Beeinflussung des Gleichgewichts):



ii) Die Ester-Kondensation

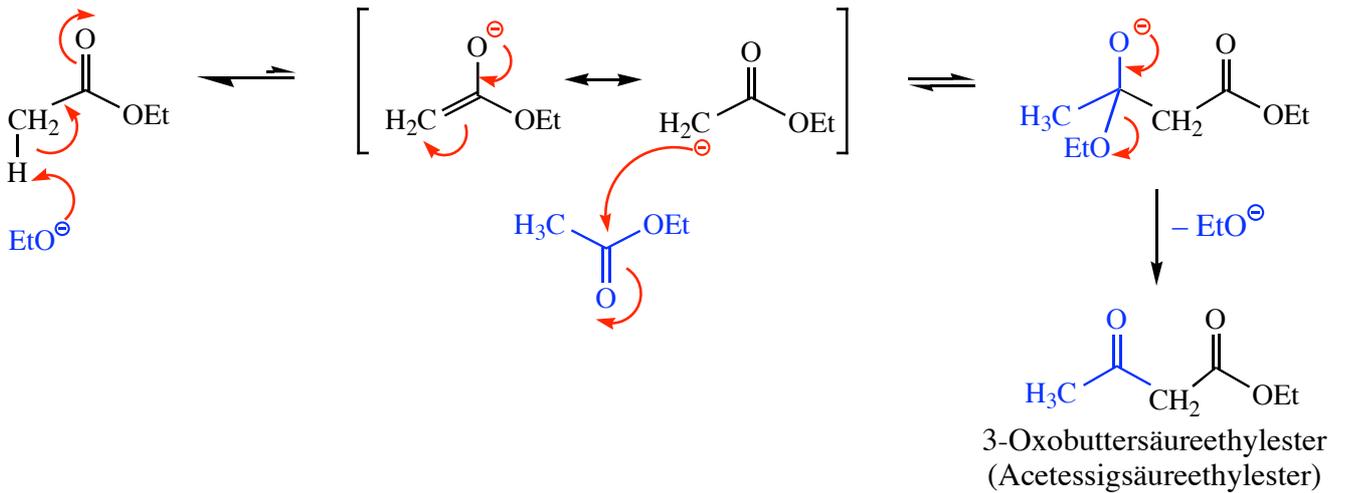
Die Azidität der α -H-Atome ist bei Estern noch genügend stark ($\text{pK}_a \approx 25$), um in Gegenwart von starken (nicht wässrigen) Basen zur Bildung von **Ester-Enolaten** zu führen. Diese reagieren wie die Enolate von Aldehyden und Ketonen als Nucleophile indem sie die Ester-Carbonylgruppe angreifen und Alkylierungen und Kondensationen eingehen.

Bei dieser Umsetzung, die als **Claisen-Kondensation** bekannt ist, reagiert das Enolat-Ion des Esters über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus mit der Esterfunktion eines zweiten Estermoleküls, wobei unter Eliminierung des Alkohols ein 3-Oxo-Ester (β -Keto-Ester) entsteht:

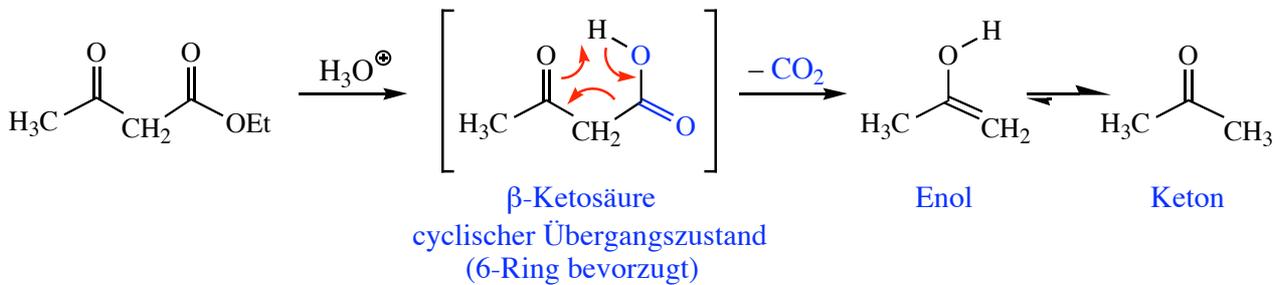


Die Oxo-Ester sind wichtige Zwischenprodukte in der Synthese, da sie an der Keto-Carbonylgruppe Folgereaktionen eingehen können, z.B. Reduktionen, Wasserabspaltung zu α,β -ungesättigten Estern oder aldolartige C-C-Kettenverlängerungen. Aufgrund der 1,3-Dioxo-Struktur ist der α -H-Wasserstoff deutlich azider ($\text{pK}_a \approx 10-13$, vgl. Aldehyde und Ketone $\text{pK}_a \approx 17-19$) und wird relativ leicht unter Bildung der nucleophilen Enolate abgespalten.

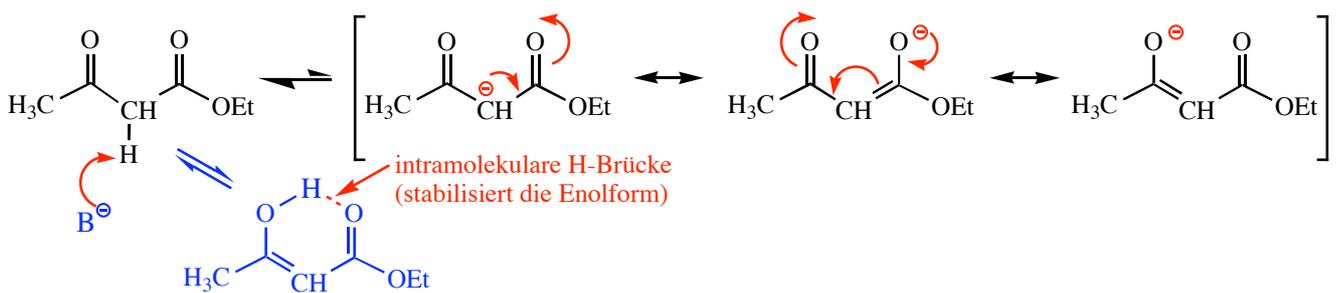
Der Mechanismus ist demjenigen der Aldolkondensation ähnlich. Die Unterschiede bestehen darin, dass die Ester-Carbonylgruppe nicht durch Säure aktiviert werden muss und die ursprüngliche Ester-Alkoholgruppe als Weggangsgruppe abgespalten wird. Damit keine Umesterungen eintreten, wird die Alkohol-Esterkomponente als Alkoxid und der entsprechende Alkohol als Lösungsmittel eingesetzt:



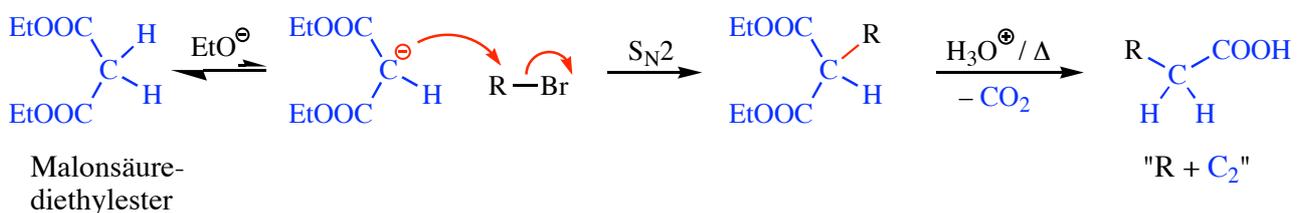
Eine besondere Eigenschaft der 1,3-Ketocarbonsäuren und 1,3-Dicarbonsäuren ist, dass sie beim Erhitzen mit Säure CO_2 abspalten (**Decarboxylierung**):



Die ausgeprägt höhere C-H-Azidität der 1,3-Dioxyverbindungen erklärt sich durch die leichtere Enolisierbarkeit und vor allem durch die optimale Delokalisierung des gebildeten Anions (Enolat):

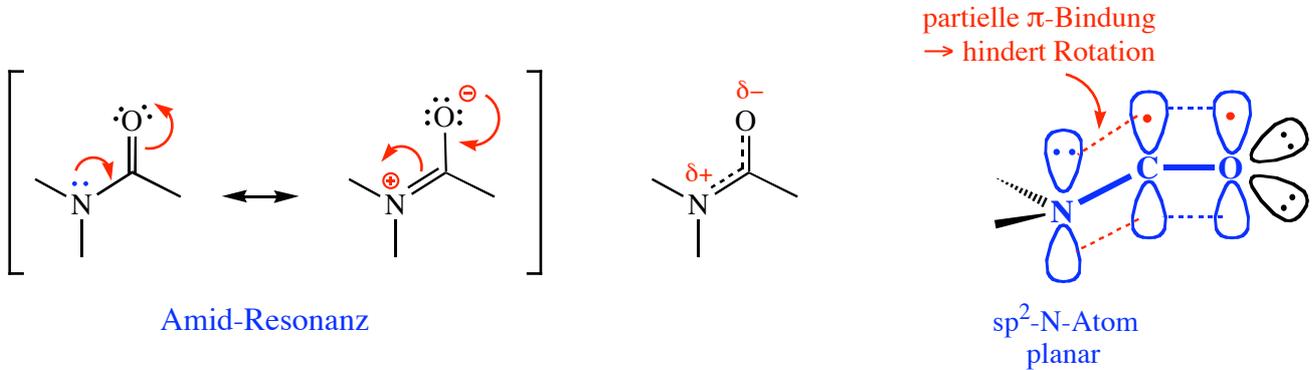


Deshalb werden diese Verbindungen in der synthetischen Chemie als Alkylierungsmittel eingesetzt. So kann z.B. mit der **Malonestersynthese** die Kette (R) um zwei C-Atome verlängert werden:



13.8. Die Chemie der Amide

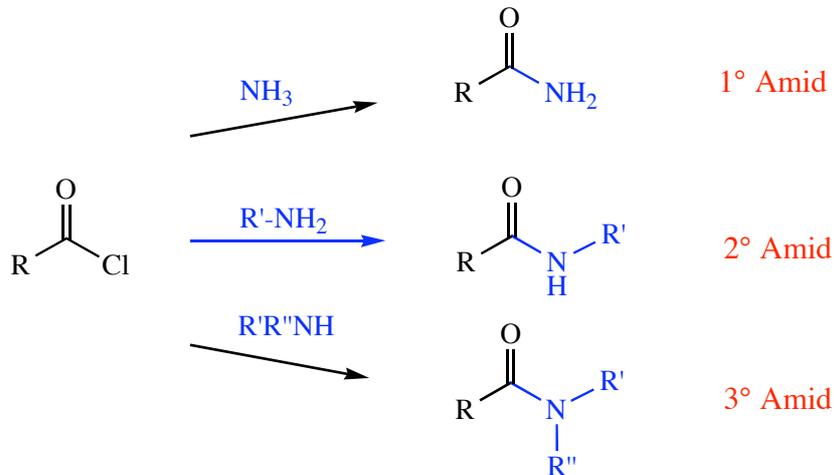
Die Carbonylgruppe der Carbonsäureamide wird von allen Carbonsäure-Derivaten am wenigsten leicht von Nucleophilen angegriffen. Das nicht bindende Elektronenpaar am Stickstoff kann mit der Carbonylgruppe in Resonanz treten und setzt so deren Elektrophilie herab. Aufgrund dieser **Amidresonanz** sind Amidgruppen **planar** (strukturell sehr wichtig in **Peptiden** und **Proteinen**) und **nicht basisch!**



An Amiden können nucleophile Additions-Eliminierungs-Reaktionen nur unter energischen Bedingungen (hohe Temperatur, etc.) durchgeführt werden.

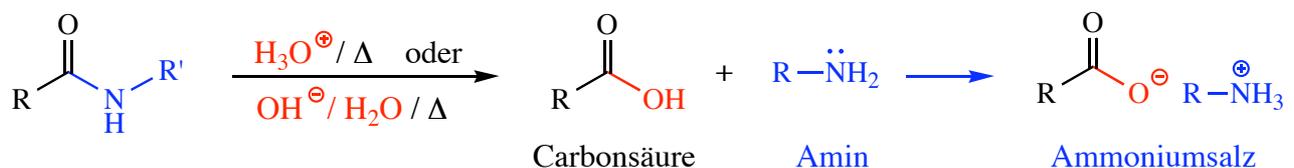
i) Herstellung von Amiden

Wie bereits erwähnt, werden Amide normalerweise ausgehend von Säurechloriden (oder Anhydriden) und einem entsprechenden Amin hergestellt:



ii) Hydrolyse von Amiden

Die Amidbindung ist sehr stabil. Die Hydrolyse erfolgt nur bei langem Erhitzen in stark saurer (HCl) oder basischer (NaOH) wässriger Lösung:

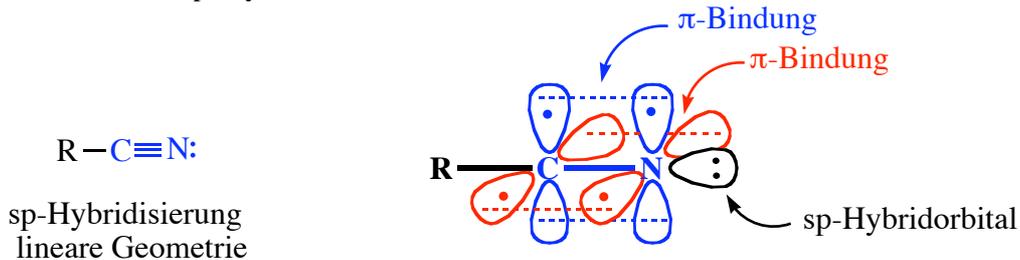


Die Reaktion verläuft gleich wie die Hydrolyse (oder Verseifung) der Ester, hier unter Freisetzung der Aminkomponente. In wässriger Lösung bei pH 7 werden Amide mit einer Halbwertszeit von ca. 500 Jahren (!) hydrolysiert.

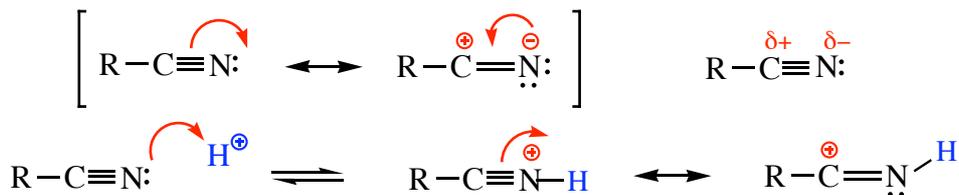
13.9. Die Chemie der Nitrile

Nitrile sind Derivate der Carbonsäuren, weil der Kohlenstoff in den Nitrilen in derselben Oxidationsstufe wie in der Carboxylgruppe vorliegt, und weil sich Nitrile leicht in andere Derivate von Carbonsäuren überführen oder aus ihnen herstellen lassen.

In den Nitrilen sind beide Atome der funktionellen Gruppen sp -hybridisiert, das freie Elektronenpaar am Stickstoff besetzt ein sp -Hybridorbital:



Der elektronenziehende Effekt des N-Atoms ($-I$, $-M$) in der Nitrilgruppe zeigt sich in der dipolaren Resonanzstruktur. Das Nitril-C-Atom ist elektrophil; durch Protonieren des Stickstoffes wird die C-Elektrophilie erhöht (vgl. die Carbonylgruppe).



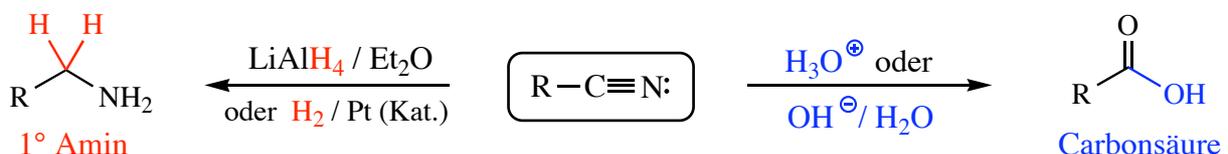
i) Herstellung von Nitrilen

Die einfachsten Methoden Nitrile herzustellen sind die S_N2 -Reaktion an Halogenalkanen und die Addition an Carbonylgruppen (\rightarrow Cyanhydrine). Man beachte, dass die negative Ladung im Cyanid-Anion auf dem Kohlenstoff lokalisiert ist!



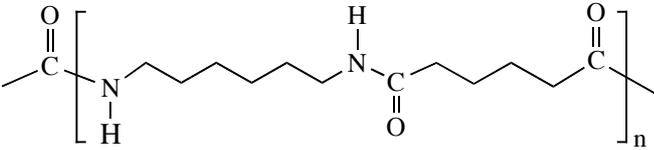
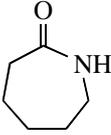
ii) Transformationen von Nitrilen

Ein Vergleich zwischen Carbonyl-Verbindungen und Nitrilen zeigt eine grosse Ähnlichkeit in ihrer Reaktivität gegenüber Nucleophilen. Die wichtigsten Reaktionen sind die Reduktion und die Hydrolyse:

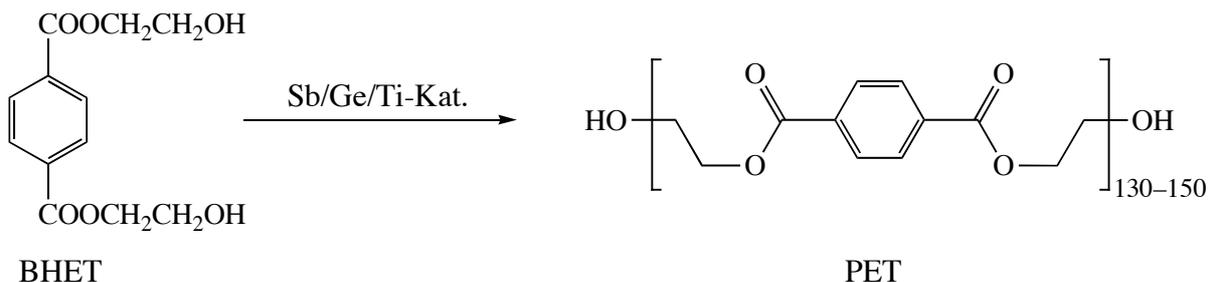


13.10. Polyester, Polyamide und verwandte synthetische Polymere

Die Polymerisierung von Alkenen wurde schon vorgestellt (s. S. 36/37). Die Gewinnung von Polyethylen, PVC und verwandten Polymeren läuft über Kettenreaktionen (**Kettenwachstumspolymerisation**). **Stufenwachstumspolymere** entstehen durch eine Reaktion zwischen zwei unterschiedlichen Monomeren. Hier handelt es sich meist um eine *nucleophile Acyl-Substitutionsreaktion*. Einige Beispiele folgen (s. auch S. 7):

Monomere	Strukturen	Handelsname	Anwendung
Adipinsäure	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$	Nylon 66	Fasern Kleider Reifen-Korde
Hexamethylendiamin	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2$		
		Nylon 66	
Ethylenglykol	$\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$	Dacron Terylen Mylar PET	Fasern Kleider Reifen-Korde
Dimethylterephthalat	$\text{MeOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOMe}$		
Caprolactam		Nylon 6 Perlon	Fasern andere Artikel
1,4-Benzoldicarbonsäure	$\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	Kevlar	Ski Kugelsichere Westen
1,4-Diaminobenzol	$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$		

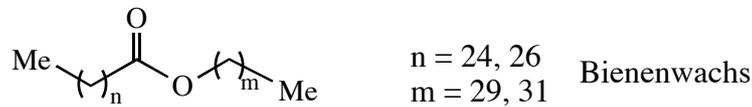
Die PET-Trinkflaschen bestehen aus Polyethylen-Terephthalat. Dieses Polymer wird in zwei Stufen hergestellt. Zuerst wird Ethylenglykol und Terephthalsäure (oder Dimethylterephthalat) zu *bis*-(2-Hydroxyethylterephthalat (BHET)) umgesetzt. Anschliessend wird BHET mit einem Sb/Ge/Ti-Katalysator polymerisiert. Momentan werden jährlich ca. 10 Millionen Tonnen PET produziert.



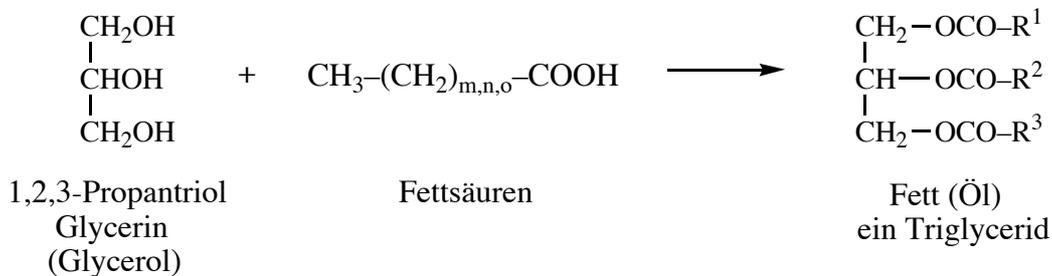
13.11. Lipide – Fette und Öle

Unter dieser Bezeichnung werden die *Wachse*, die *Fette*, die "*fetten Öle*" und die *Phospholipide* zusammengefasst. Es handelt sich bei dabei um Verbindungen, die sowohl im Pflanzen- wie im Tierreich weit verbreitet sind, und die alle Ester höherer Carbonsäuren sind.

Ester langkettiger Carbonsäuren und langkettiger Alkohole sind die Hauptbestandteile der tierischen und pflanzlichen **Wachse**, z.B.:



Die pflanzlichen und tierischen **Öle** und **Fette** sind Triester von 1,2,3-Propantriol (Glycerin). Man bezeichnet sie auch als **Triglyceride**; ihre Grundstruktur wurde bereits vorgestellt (S. 114). Zwischen Fetten und Ölen besteht chemisch kein Unterschied; Fette sind bei Raumtemperatur fest. Öle enthalten gewöhnlich einen höheren Anteil von ungesättigten Fettsäuren. Sie lassen sich durch katalytische Hydrierung in feste Fette überführen.

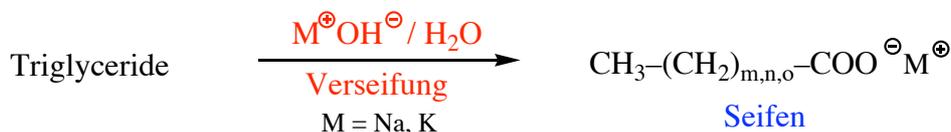


Einige der natürlich vorkommenden Fettsäuren sind unten angegeben:

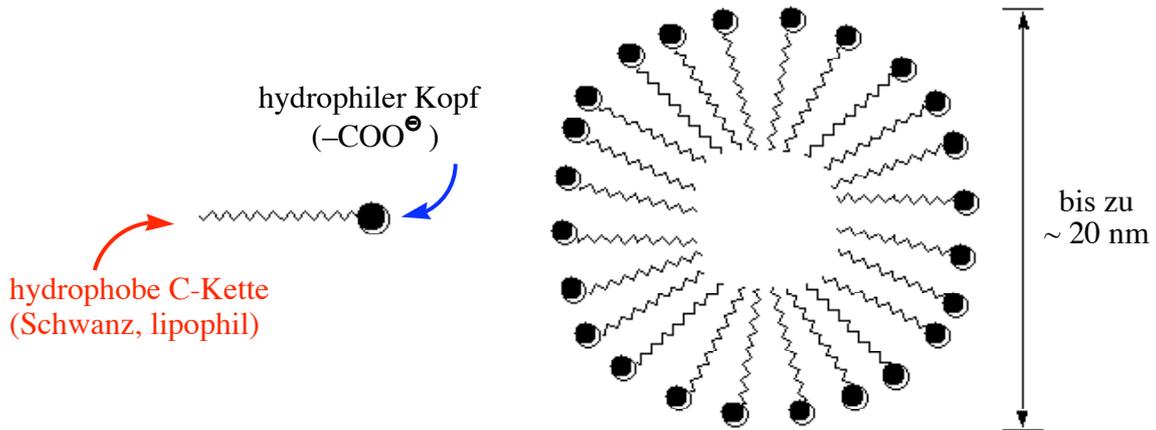
Name	C-Atome	Struktur	Schmp. °C
<i>Gesättigte</i>			
Laurinsäure (Lauric acid)	12	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	44
Myristinsäure (Myristic acid)	14	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	58
Palmitinsäure (Palmitic acid)	16	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	63
Stearinsäure (Stearic acid)	18	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	70
Arachinsäure (Arachidic acid)	20	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	75
<i>Ungesättigte</i>			
Palmitoleinsäure (Palmitoleic acid)	16	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH (Z)	32
Oleinsäure (Oleic acid)	18	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH (Z)	4
Ricinsäure (Ricinoleic acid)	18	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH(OH)CH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH (Z)	5
Linolsäure (Linoleic acid)	18	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH (Z,Z)	-5
Arachidonsäure (Arachidonic acid)	20	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₄ (CH ₂) ₂ COOH (Z)	-50

Ungesättigte Fettsäuren haben normalerweise einen tieferen Schmelzpunkt als voll gesättigte Fettsäuren.

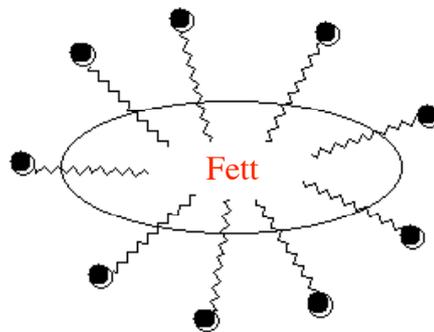
Kocht man Fette mit Hydroxid- oder Carbonatlösung, so entstehen die *Alkalisalze der Fettsäuren* (**Seifen**):



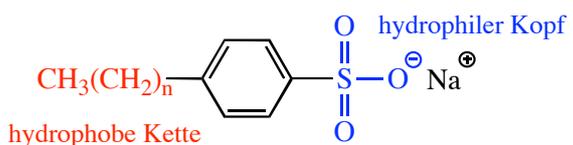
Die reinigende Wirkung der Seife beruht auf der besonderen Molekülstruktur. Ein Ende enthält eine *hydrophile*, negativ geladene und wasserlösliche -COO^- Gruppe, das andere eine lange aliphatische *hydrophobe* und wasserunlösliche Kohlenstoff-Kette. Deshalb bilden sie in wässriger Lösung **Micellen**:



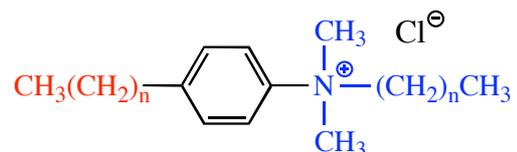
Seifen-Moleküle bedecken auch kleinere Fetttropfchen an der Oberfläche mit einem dünnen Film von Seifen-Anionen, wobei die lipophilen Ketten wiederum gegen das Innere des Fettes gerichtet sind. Damit werden aber die Fetttropfchen elektrisch aufgeladen und stoßen sich gegenseitig ab, so dass sie nicht zusammenfließen, sondern eine im Wasser haltbare Emulsion bilden:



Calcium- und Magnesiumsalze von Fettmolekülen sind im Wasser schwer löslich und fallen aus (Verkalken elektrischer Geräte wie Waschmaschinen usw.). Heutzutage werden synthetische Detergenzien (**Tenside**) verwendet, die wasserlösliche Metallsalze bilden, z.B.:

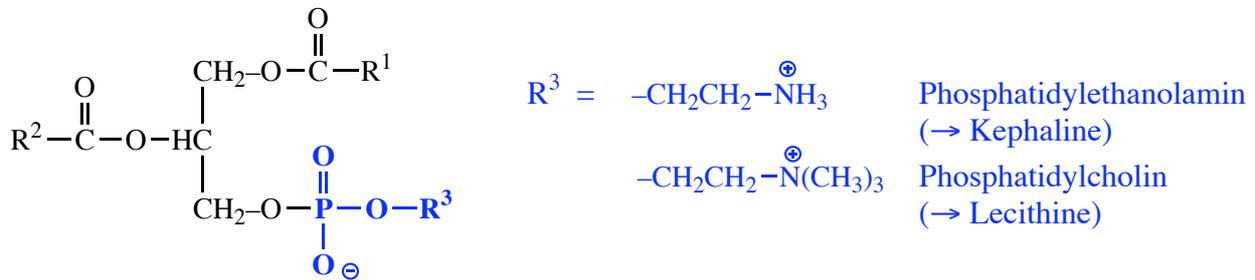


anionisches Tensid



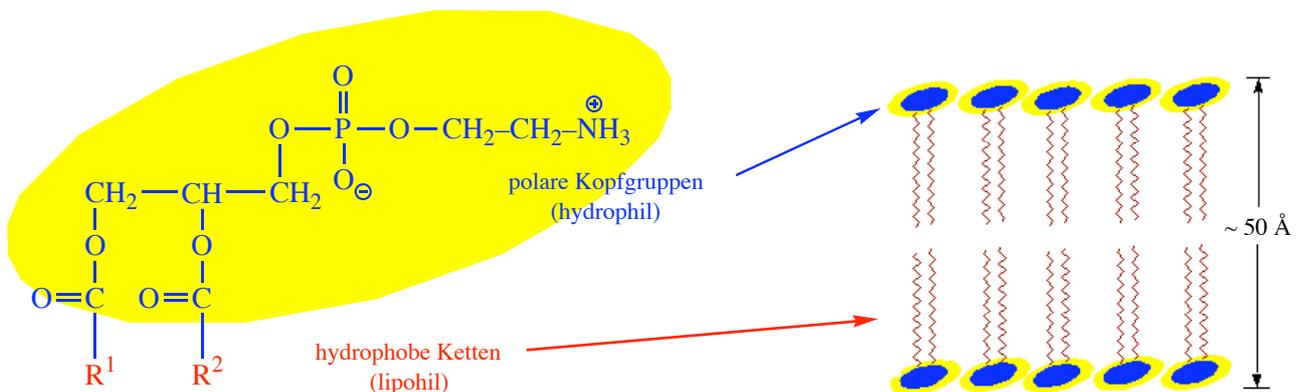
kationisches Tensid

Eine wichtige Klasse von Membranlipiden sind die **Phospholipide**, Di- und Triester, in denen Alkohole mit Carbonsäuren und Phosphorsäure verestert sind. In den **Phosphoglyceriden** ist ein Molekül Glycerin mit zwei Fettsäuremolekülen in Nachbarstellung sowie einer Phosphat-Einheit verestert, an die noch ein weiterer Alkoholsubstituent wie Cholin oder Ethanolamin gebunden ist, z.B.:



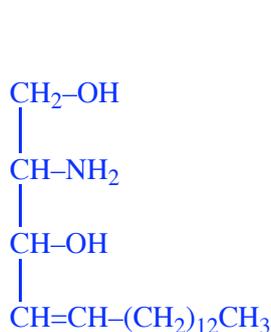
Die wichtigsten Phosphoglyceride heissen *Lecithin* und *Kephalin*.

Phosphoglyceride können nicht nur Micellen, sondern auch Schichten bilden, in der immer zwei Lipid-Moleküle einander gegenüber liegen. Man bezeichnet sie als **Lipid-Doppelschicht**:

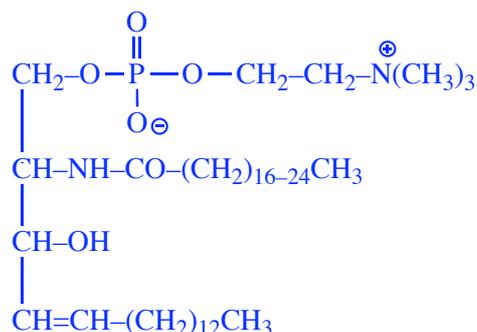


Diese Eigenschaft ist sehr bemerkenswert, denn die Grösse von Micellen ist gewöhnlich begrenzt (Durchmesser < 200 Å). Diese Doppelschichten können 1 mm Länge erreichen. Sie sind daher die idealen Bausteine für Zellmembranen, die als durchlässige Barrieren zur Regulierung des Molekültransports in und aus der Zelle fungieren.

Eine dritte Hauptgruppe von Phospholipiden bilden die **Sphingolipide**, die besonders häufig im Nervengewebe vorkommen. Diese Lipide haben ein kompliziertes Dihydroxyamin als Rückgrat:



Sphingosin

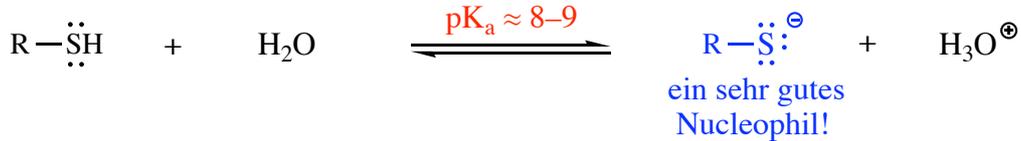


Sphingomyelin

13.12. Thioester in der biologischen Chemie

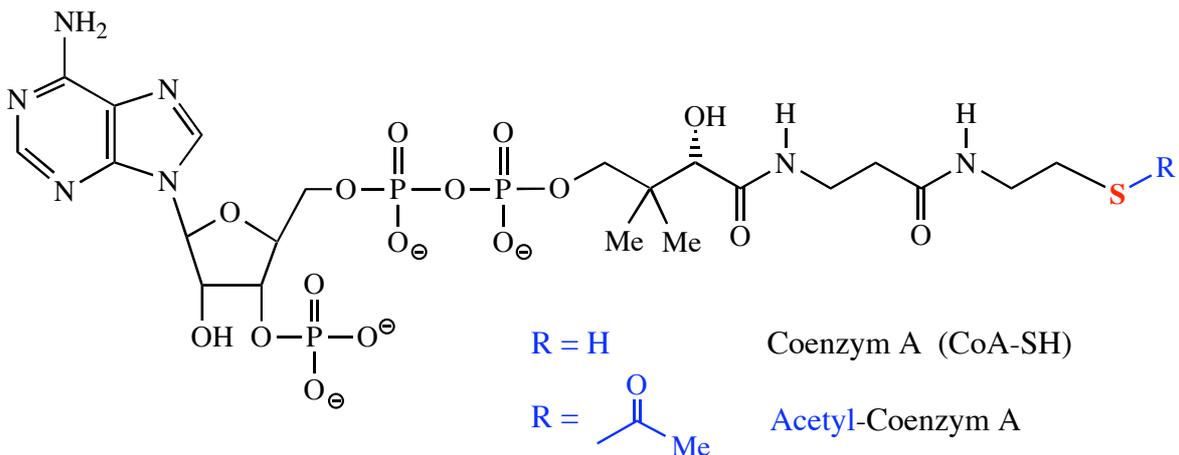
Nucleophile Acylierungen (Addition-Eliminierung) sind wichtige Reaktionen im Stoffwechsel. Da alle metabolischen Prozesse in wässrigem Milieu ablaufen, können die in den Laborsynthesen gebräuchlichen aktivierten Zwischenprodukte (Säurehalogenide, Anhydride) nicht existieren. An ihrer Stelle werden in der Natur **Thioester als aktivierende Gruppen** verwendet.

Ein Vergleich der pK_a -Werte von **Alkylthiolen** mit Alkoholen und Carbonsäuren zeigt, dass ihre Azidität dazwischen liegt:

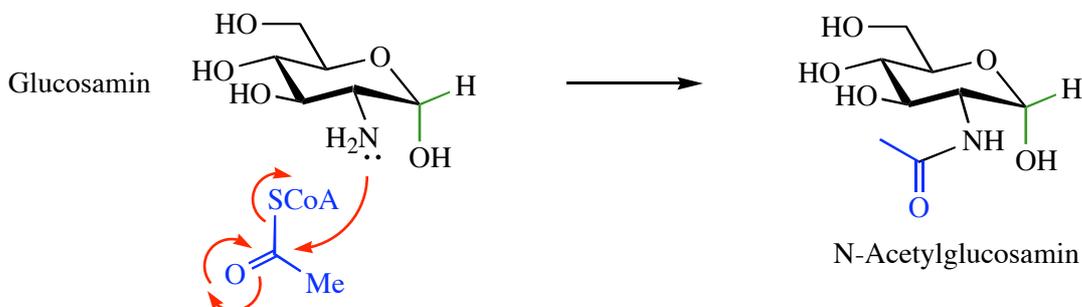


Dass heisst, das Thiolat-Anion ist nicht nur ein **sehr gutes Nucleophil**, es ist auch in nucleophilen Acyl-Reaktionen **eine sehr gute Abgangsgruppe**. In ihrer Reaktivität liegen Thioester zwischen Carbonsäureanhydriden und normalen Estern.

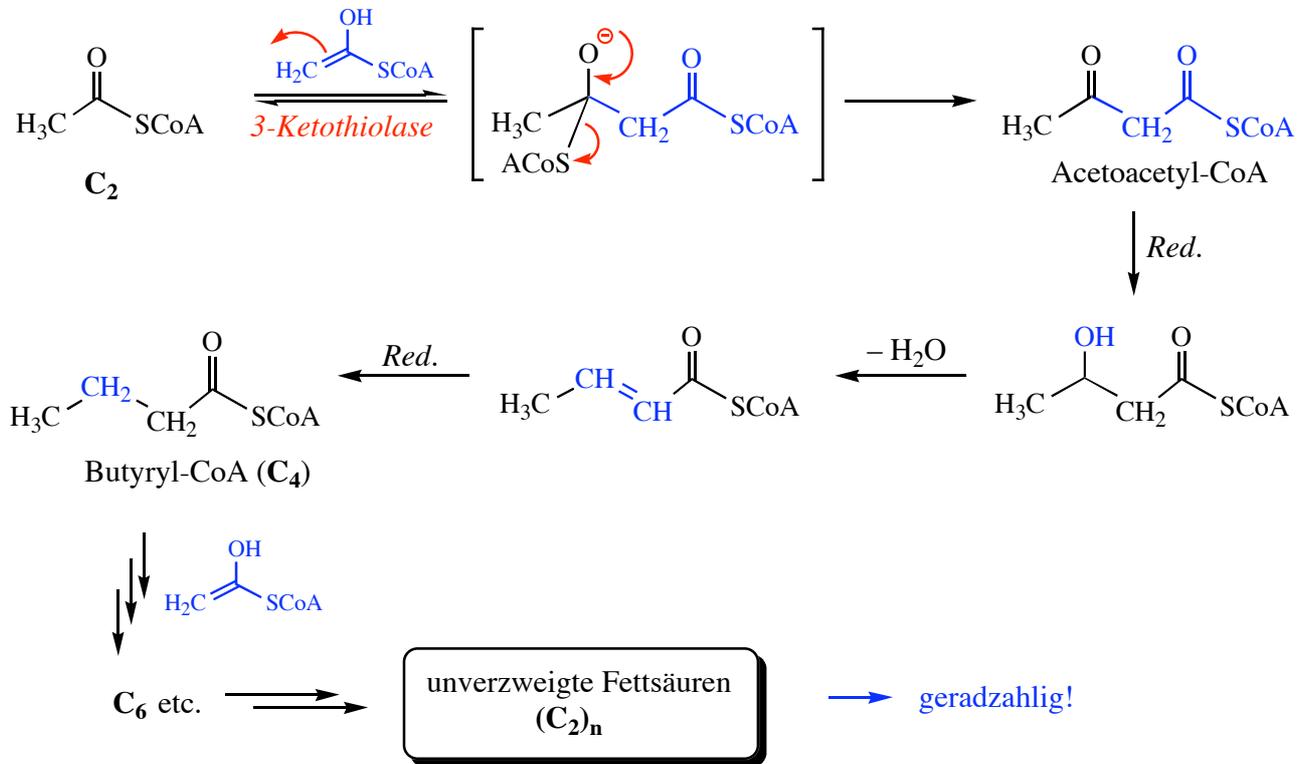
Coenzym-A ist das am häufigsten vorkommende Thiol in der Natur. Acetyl-CoA übernimmt dieselbe Rolle in der Natur wie Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid und reagiert genau gleich, nur dass die Struktur von Acetyl-CoA etwas komplizierter ist :



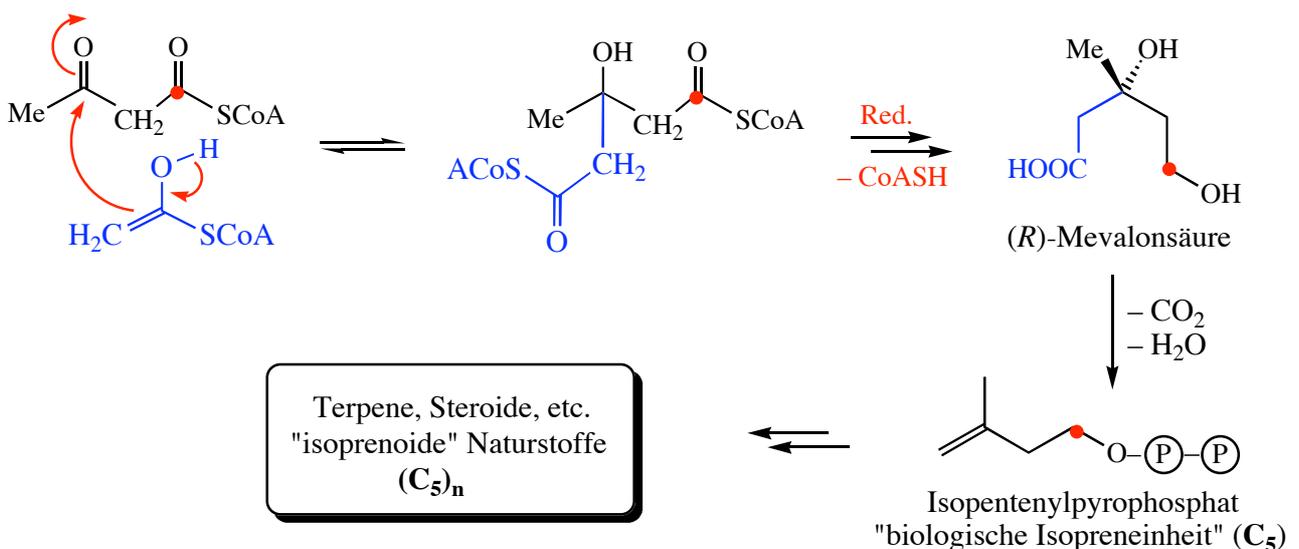
In der Natur wirkt Acetyl-CoA als Acetylierungsreagenz (Ester- oder Amidbildung), z.B. in der Biosynthese von N-Acetylglucosamin, einem wichtigen Bestandteil von bakteriellen Zellmembranen:



In biochemischen Prozessen ist Acetyl-CoA auch an anderen wichtigen Reaktionen beteiligt, die als biologische Variante der *Claisen*-Ester-Kondensation gelten. Die Enol- oder Enolat-Form von Acetyl-CoA reagiert dann mit sich selbst (Ketoform) oder greift andere Carbonylverbindungen an. Eine wichtige Anwendung dieser Kondensation ist die **Biosynthese der Fettsäuren**. Die Reaktionsmechanismen sind grundsätzlich analog, nur die Abgangsgruppe ist "biologisch" und alle biosynthetischen Schritte sind durch spezifische Enzyme katalysiert (Reduktasen, Decarboxylasen, Hydro- und Dehydrogenasen).



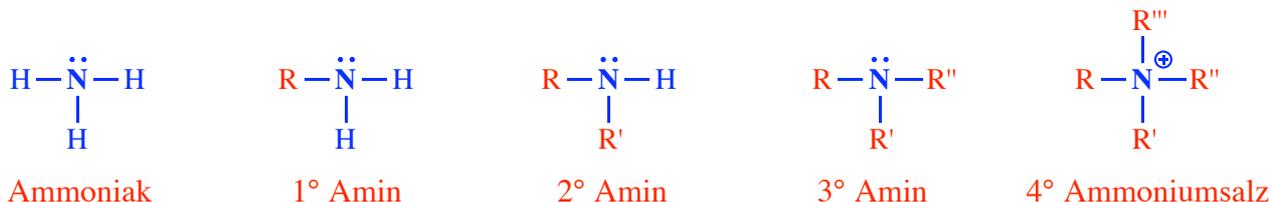
Tritt eine **nucleophile Addition** an der **Ketogruppe** von **Acetoacetyl-CoA** ein, entstehen **verzweigte** Verbindungen, die **Isoprenoide**:



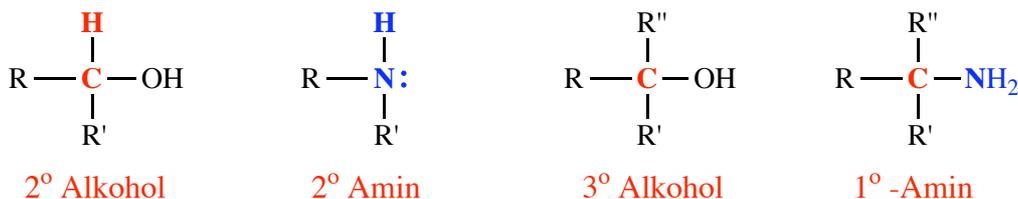
Die isoprenoiden Naturstoffe gehören ebenfalls zu den Lipiden, sie sind jedoch nicht verseifbar und bilden eine eigene *umfangreiche, chemisch und biologisch sehr interessante* Gruppe.

14. Amine und ihre Derivate

Amine sind Derivate des Ammoniaks, bei dem ein bis drei Wasserstoffatome durch Alkyl- oder Arylgruppen ersetzt wurden. Entsprechend gibt es primäre, sekundäre und tertiäre Amine:



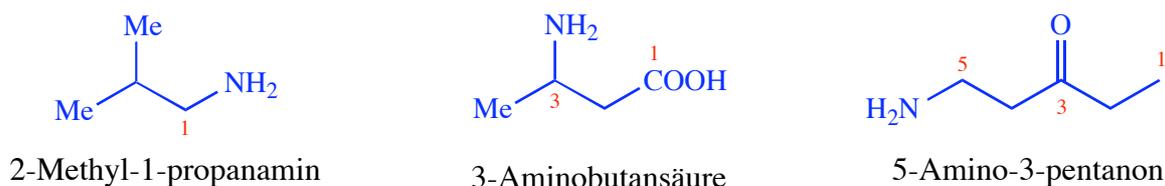
Aber: Bei den Alkoholen sind die Substituenten am C-Atom, in den Aminen am N:



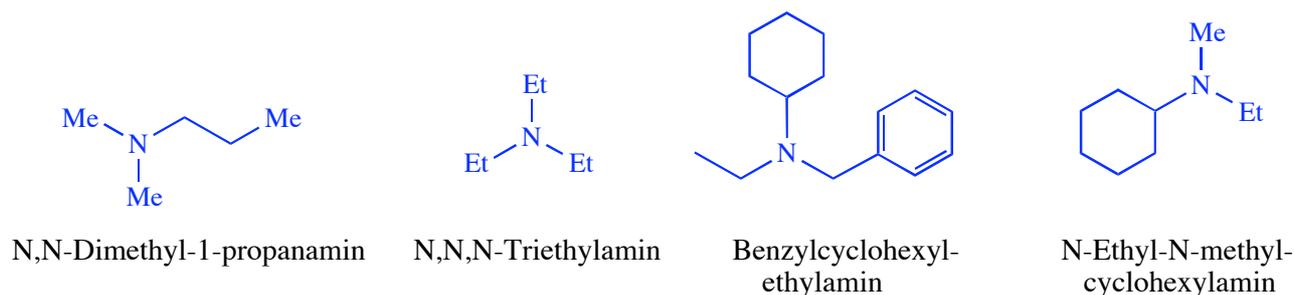
Eine Verbindung mit vier Substituenten am N-Atom ist ein quartäres Ammoniumsalz, ein Amin mit Alkylsubstituenten nennt man Alkylamin und Amine mit Arylsubstituenten (aromatischen Ringen) sind Arylamine; es gibt auch Alkylarylamine (vgl. die Ether).

14.1. Nomenklatur der Amine

Wie auch bei anderen funktionellen Gruppen wird man durch die Vielzahl von Trivialnamen in der Literatur verwirrt. Am besten benennt man aliphatische Amine nach dem *Chemical-Abstracts-System*, d.h. man betrachtet sie als **Alkanamine**, bei denen dem Namen des Alkans das Wort "amin" angefügt wird. Die Stellung der funktionellen Gruppe wird durch die Nummerierung des daran gebundenen Kohlenstoffatoms angegeben, wie bei den Alkoholen, z.B.:

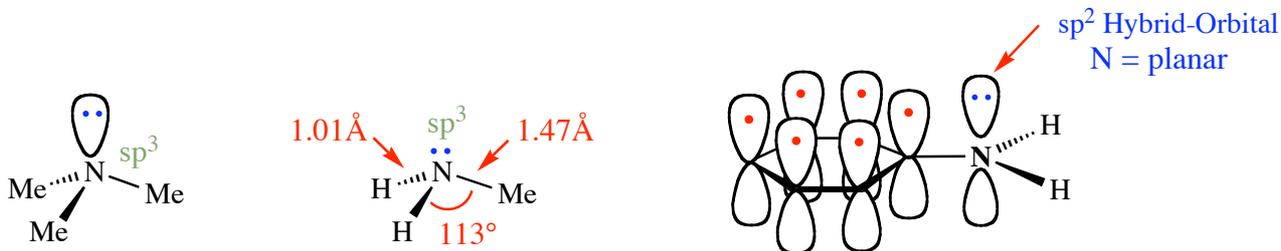


Bei sekundären und tertiären Aminen ist der grösste Alkylsubstituent der namensgebende Stamm des Alkanamins, die anderen an das N-Atom gebundenen Gruppen werden durch ein ihrem Namen vorangestelltes N-gekennzeichnet, z.B.:



14.2. Struktur und physikalische Eigenschaften der Amine

Das Stickstoffatom in **Alkylaminen** ist sp^3 -hybridisiert und bildet deshalb einen nahezu regulären Tetraeder. Die Substituenten nehmen drei der Tetraederecken ein – in die vierte weist das freie Elektronenpaar des N-Atoms. Das Stickstoffatom in **Arylaminen** ist hingegen sp^2 -hybridisiert und deshalb **planar**. Das nicht bindende Elektronenpaar befindet sich in einem p-Orbital:

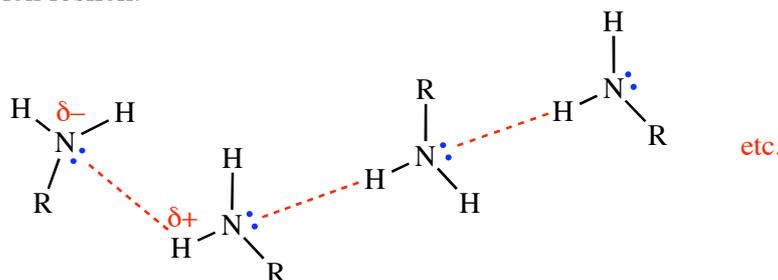


Die tetraedrische Geometrie am N-Atom im Alkylamin ist jedoch nicht starr, da eine rasche **Inversion** stattfinden kann (s. S. 63). Für diese Bewegung muss in einfachen Aminen eine Energiebarriere von ca. 21–29 KJ/mol überwunden werden:



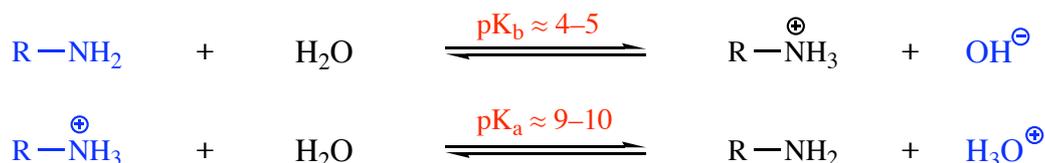
Es ist deshalb nicht möglich ein optisch reine di- oder trialkylierte Amine bei RT zu erhalten. Die Inversion findet bei RT sehr rasch statt.

Die besondere Fähigkeit der Alkohole, Wasserstoffbrücken auszubilden, ist für ihre hohen Siedepunkte verantwortlich. Die gleichen Eigenschaften finden wir auch bei den Aminen. Sie bilden jedoch schwächere Wasserstoffbrücken als Alkohole. Die Siedepunkte der Amine liegen im allgemeinen zwischen denen der entsprechenden Alkane und Alkohole. Einfache Amine sind in Wasser und Alkoholen löslich.



14.3. Basizität von Aminen

Die Chemie der Amine wird durch ihr nicht bindendes Elektronenpaar am N-Atom dominiert. Deshalb besitzen Amine **basische** und **nucleophile** Eigenschaften. Amine sind, wie erwartet, stärker basisch als Alkohole. Amine deprotonieren Wasser in geringem Ausmass, so dass Ammonium- und Hydroxid-Ionen entstehen:



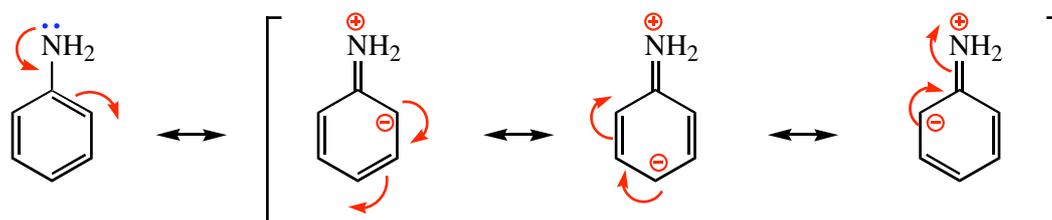
Eine Möglichkeit die relative Basizität von Aminen zu vergleichen ist durch ihre pK_b -Werte oder die pK_a -Werte der entsprechenden konjugierten Säuren (Ammonium-Ionen):

Amin	Struktur	pK_b der Base	pK_a der konjugierten Säure
Ammoniak	NH₃	4.75	9.25 (Standard)
<i>Primäre Amine</i>			
Methylamin	CH ₃ NH ₂	3.36	10.64
Ethylamin	CH ₃ CH ₂ NH ₂	3.33	10.67
Anilin	Ph-NH ₂	9.38	4.63
<i>Sekundäre Amine</i>			
Dimethylamin	(CH ₃) ₂ NH	3.23	10.77
Diethylamin	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	3.07	10.93
<i>Tertiäre Amine</i>			
Trimethylamin	(CH ₃) ₃ N	4.21 → <i>sterisch!</i>	9.79
Triethylamin	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	3.12	10.88

Die unterschiedlichen Basenstärken können wiederum mit den Substituenteneffekten rationalisiert werden: Elektronendonoren erhöhen die Basizität am nicht bindenden ("basischen") Elektronenpaar (Kinetik) und stabilisieren das Ammonium-Kation (Thermodynamik). Elektronenakzeptoren erniedrigen die Basizität und destabilisieren die konjugierte Säure.

Grundsätzlich gelten die gleichen Überlegungen und Argumente wie bei den Säuren und Phenolen, nur mit "umgekehrtem Vorzeichen".

Arylamine, wie Anilin, sind wesentlich **schwächere** Basen. Offensichtlich ist die protonierte Form weniger bevorzugt als bei den Alkylaminen. Den Grund dafür findet man, wenn man die Resonanz-Strukturen beider Formen vergleicht:

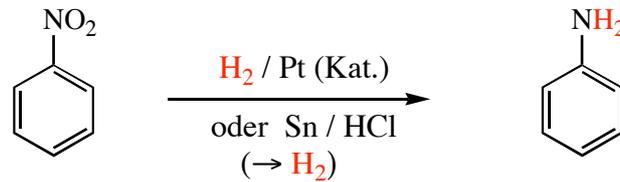


Arylamine sind stabiler als Alkylamine weil es für Arylamine mehrere Resonanz-Strukturen gibt, wobei das freie Elektronenpaar über den aromatischen Ring delokalisiert wird (sie sind also "weniger zugänglich" für eine Protonierung). **Dieser Resonanz-Effekt geht bei der Protonierung verloren** und entsprechend ist die protonierte Form weniger bevorzugt.

Zur Erinnerung: In den **Amiden** ist das N-Atom überhaupt nicht basisch (**Amidresonanz!** s. S. 117). Amide verhalten sich in Hinsicht auf Säure-Base-Eigenschaften **neutral**.

iii) Reduktion von Nitroaromaten

Für die Synthese von Arylaminen ist die einfachste Methode die Reduktion des entsprechenden Nitro-Aromaten. Die Reduktion der Nitrogruppe kann unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden, z.B.:



14.5. Reaktionen von Aminen

Das chemische Verhalten der Amine wird von der Nucleophilie des Stickstoffatoms wesentlich bestimmt. In vorangehenden Abschnitten wurde diese Eigenschaft im Zusammenhang mit anderen funktionellen Gruppen bereits verschiedentlich erwähnt:

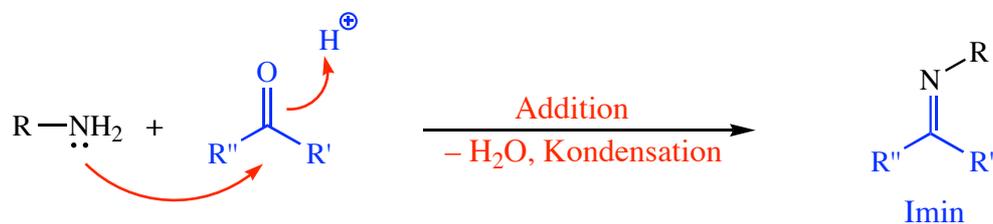
i) Amin + Halogenalkan



ii) Amin + Säurechlorid



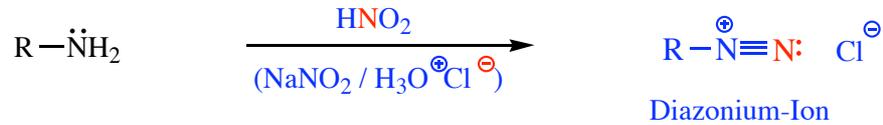
iii) Amin + Aldehyd/Keton



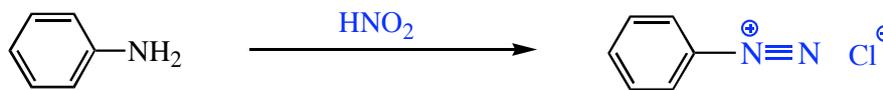
In den zwei letzten Prozessen reagieren tertiäre Amine nicht, weil sie kein Wasserstoffatom am N-Atom tragen, das abgespalten werden könnte. Durch nucleophilen Angriff eines Amins auf ein Halogenalkan entsteht ein Ammonium-Ion. Bei einem quartären Ion ist keine weitere Alkylierung möglich, da keine substituierbaren Protonen mehr vorhanden sind, und das freie Elektronenpaar am N-Atom steht auch nicht zur Verfügung.

iv) Aryl-Diazoniumsalze

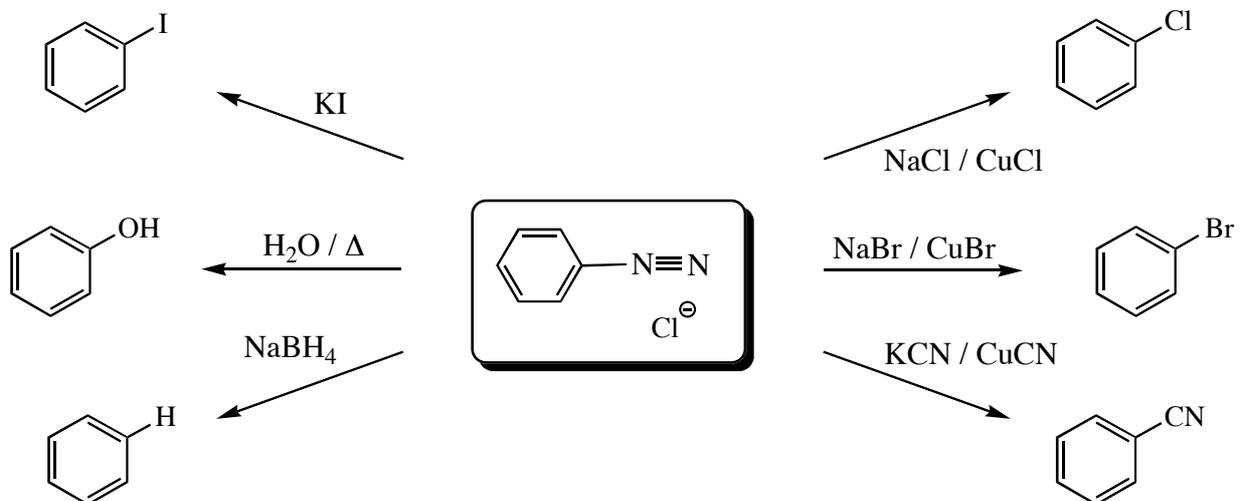
Primäre Amine reagieren mit HNO_2 (**salpetrige Säure** – nicht Salpetersäure HNO_3) und bilden Diazoniumsalze:



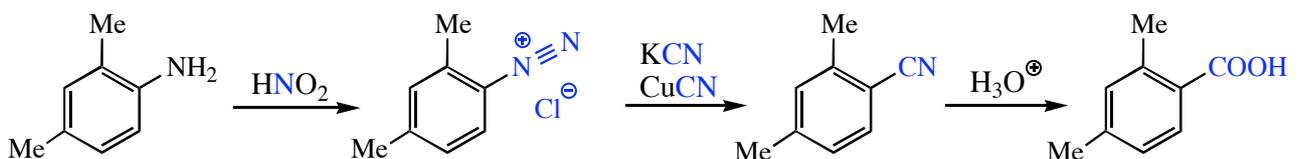
Obwohl **Alkyldiazoniumsalze** sehr reaktiv sind (exzellente Abgangsgruppe!) und nicht isoliert werden können, sind **Aryldiazoniumsalze** stabiler und können für die Synthese von verschiedenen substituierten Aryl-Derivaten angewendet werden.



Aryldiazoniumsalze sind wichtige Zwischenprodukte in der Synthese, da sie sich in zahlreiche anders substituierte Aromaten überführen lassen. Dabei wird die $-\text{N}_2^+$ Gruppe durch verschiedene Nucleophile ersetzt. Es handelt sich hier formal um eine **nucleophile Substitution am Aromaten**.

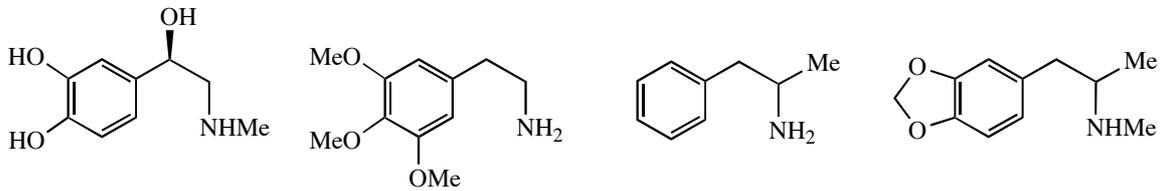


Auf diese Weise können viele spezifisch substituierte Aromaten erhalten werden – vor allem auch solche, die mit einer elektrophilen aromatischen Substitution nicht direkt zugänglich sind (vgl. S. 49), z.B.:



14.6. Amine in der Natur – Alkaloide

Stickstoff ist in einer grossen Anzahl physiologisch aktiver Verbindungen enthalten. Viele bekannte Naturstoffe enthalten Amingruppen und viele andere synthetische medizinisch wirksame Substanzen enthalten N-Atome in Form von Amingruppen, z..B.:

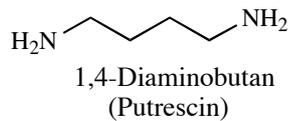


Adrenalin
(Neurotransmitter)

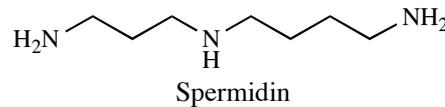
Mescaline
(Halluzinogen)

Amphetamin
("Speed")

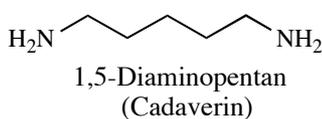
"Ecstasy"



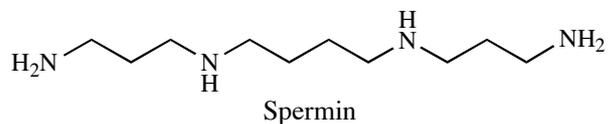
1,4-Diaminobutan
(Putrescin)



Spermidin



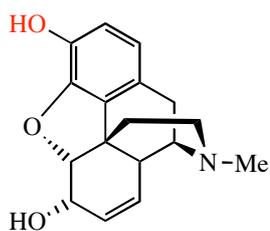
1,5-Diaminopentan
(Cadaverin)



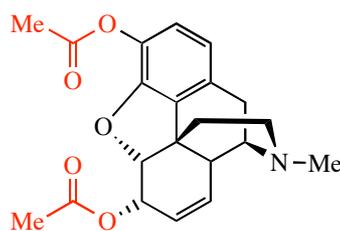
Spermin

Verbindungen, die das Strukturelement 2-Phenylethylamin (β -Phenylethylamin) enthalten, sind pharmakologisch interessant: Sie stimulieren das Zentralnervensystem, steigern die Aktivität von Herz und Kreislauf, erhöhen die Körpertemperatur und verringern den Appetit. Ihr Missbrauch kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen; höhere Dosierungen sind akut toxisch.

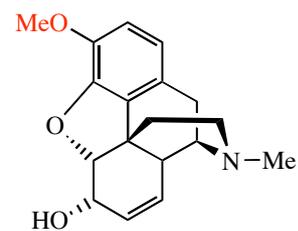
Alkaloide sind natürliche stickstoffhaltige Verbindungen, die vor allem in Pflanzen vorkommen. Der Name leitet sich davon ab, dass alle Alkaloide charakteristische basische (alkali-ähnliche) Eigenschaften zeigen, die durch das freie Elektronenpaar am N-Atom zustandekommen. Viele Alkaloide haben ausserordentlich starke pharmakologische Wirkungen und sind wichtige Arzneimittel:



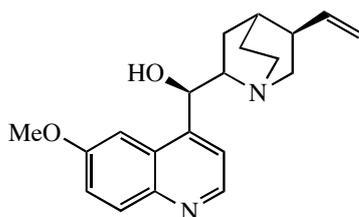
Morphin



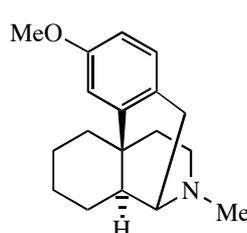
Heroin



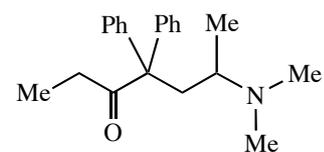
Codein
(Hustenmittel!)



Chinin
(anti-Malaria)



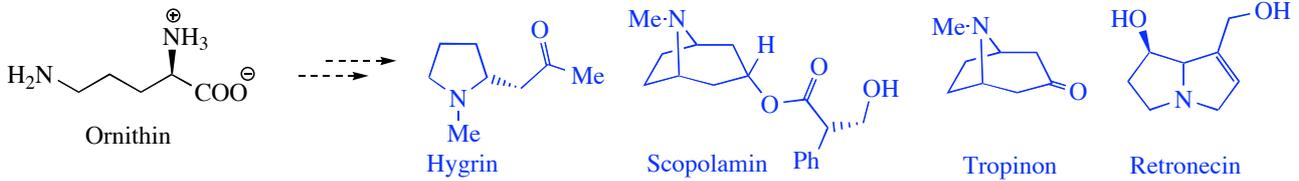
Dextromethorphan



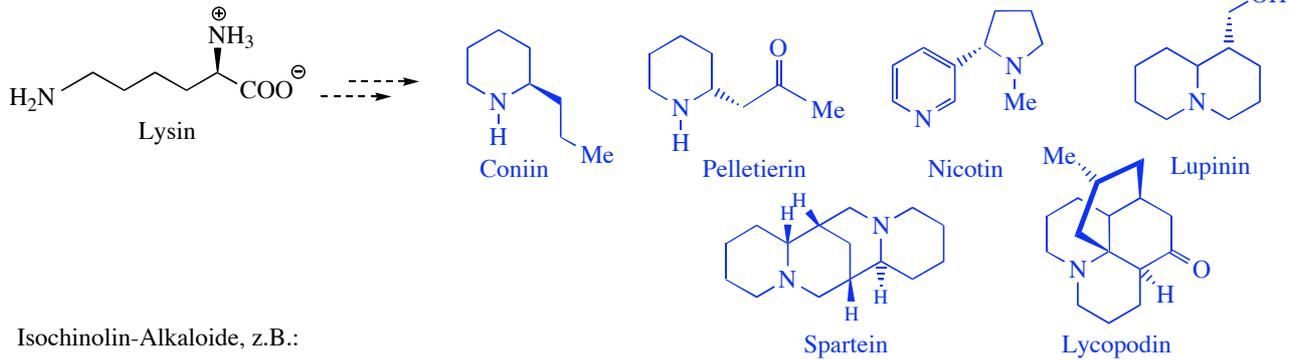
Methadon
(Heroin-Antagonist)

Biosynthetisch leiten sich die Alkaloide von den Aminosäuren ab. Durch Decarboxylierung entstehen die **biogenen Amine** (vgl. S. 55/56), welche ihrerseits starke physiologische Aktivität haben und weiter zu komplizierten Gerüsten auf- und umgebaut werden.

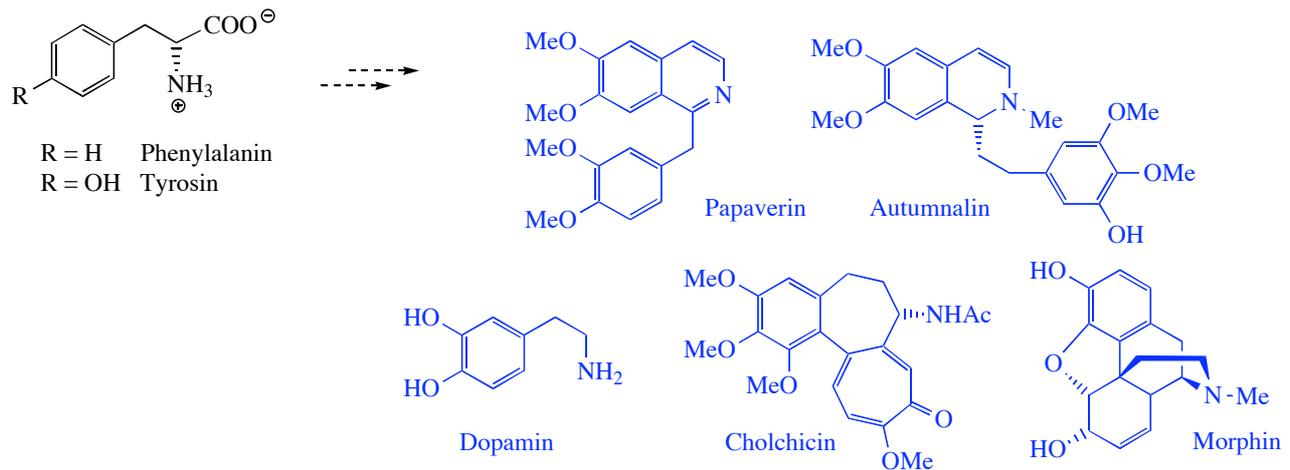
Pyrrolidin-, Pyrrolidizin- und Tropan-Alkaloide, z.B.:



Piperidin-, Pyridin- und Chinolizidin-Alkaloide, z.B.:



Isochinolin-Alkaloide, z.B.:



Indol-Alkaloide, z.B.:

