



# Grundpraktikum II Organisch Präparativer Teil

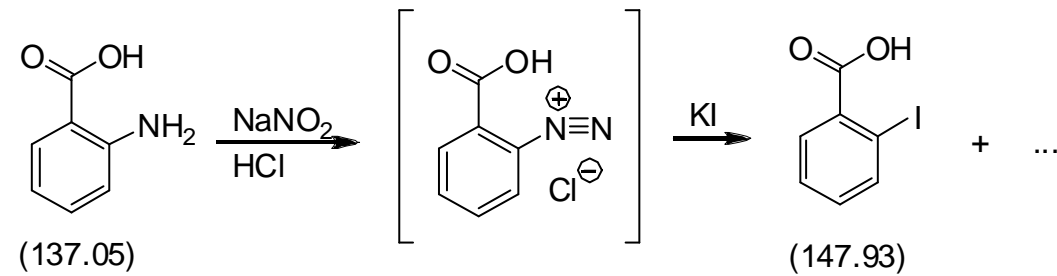
## Beispiele 6-10

<http://orgchem.univie.ac.at/studium-lehre/chemisches-grundpraktikum-ii/organisch-praeparativer-teil/>

*Institut für Organische Chemie, Universität Wien, Währinger Str. 38,  
A-1090 Wien*

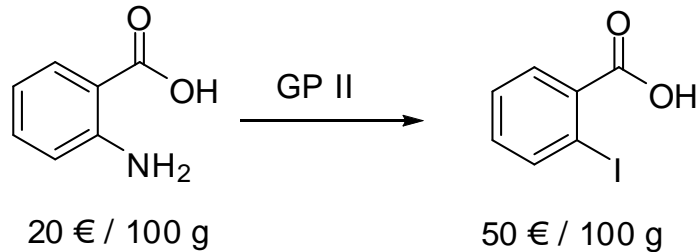
# 6

## Diazotierung

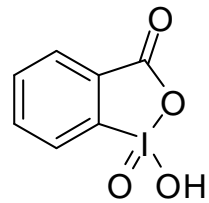


- **Synthese des Dess-Martin-Periodinans**
- **Theorie und Reaktionsmechanismus**
- **Eigenschaften der Reaktanden**

# Dess-Martin-Periodinan (1983)



KBrO<sub>3</sub>  
oder  
Oxone

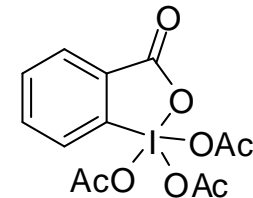


IBX

2-Iodoxybenzoesäure  
800 € / 100 g

- Oxidiert Alkohole zu Carbonylverbindungen
- Unlöslich in organischen Lösungsmitteln
- Stoß- und hitzeempfindlich

Ac<sub>2</sub>O



Dess-Martin-Periodinan  
1800 € / 100 g

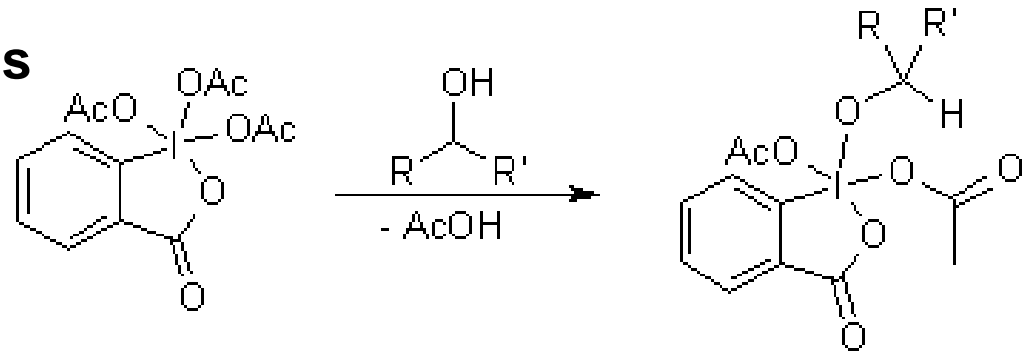
- Oxidiert Alkohole zu Carbonylverbindungen
- Gut löslich in organischen Lösungsmitteln
- Leichte Entfernung

HOHE SELEKTIVITÄT

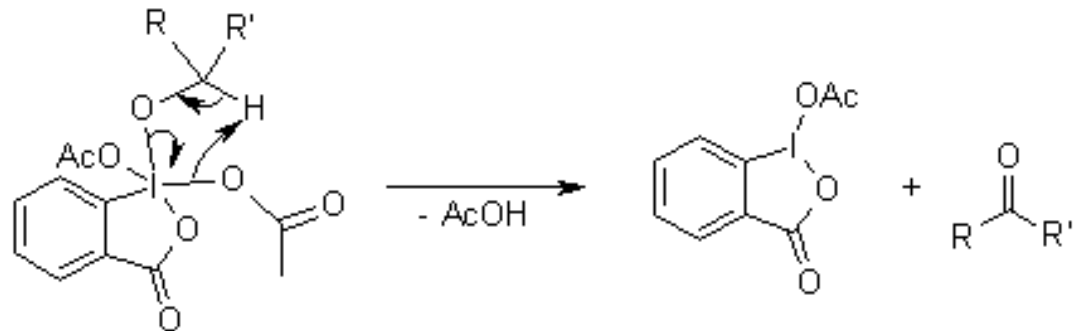
# Dess-Martin-Oxidation

- Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden unter milden Bedingungen (RT)

## 1) Einbau des Alkohols → Selektiv



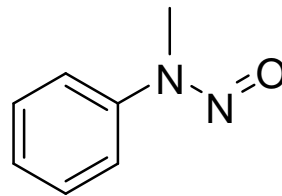
## 2) Protonentransfer





# Diazotierung

- **Sekundäre Amine bleiben auf der Stufe des Nitrosamins. Sie können nicht tautomerisieren.**



- **Tertiäre Amine reagieren nicht.**
- **Aliphatische Diazonium-Ionen reagieren in situ.**

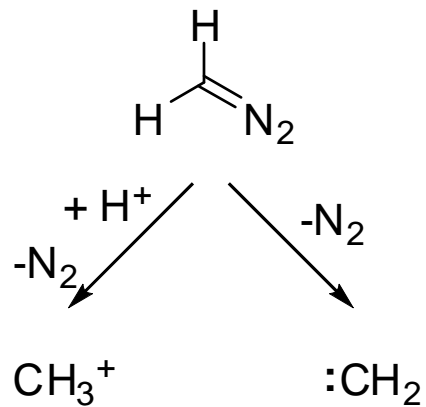


**Leichte nukleophile Substitution, bzw. Erzeugung eines “stabilen” Kations.**

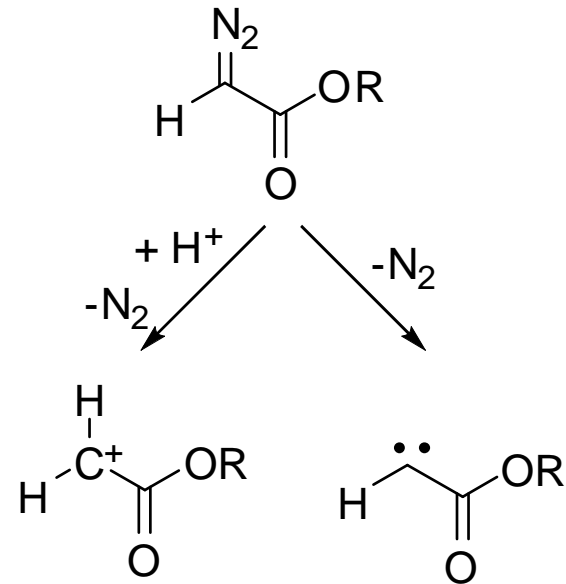
# Diazoverbindungen

- **Ausnahmen**

Diazomethan



Diazoessigester



- **Die Stickstoffabspaltung führt zu keinem stabilisiertem Carbenium-Ion.**

# Diazoverbindungen



- **Isolierte bzw. trockene Diazoverbindungen und Diazoniumionen sind hochexplosiv und gegen Schlag und Hitze empfindlich.**
- **Salze mit nicht-nucleophilen Gegenionen (Sulfate, Tetrafluoroborate, Hexafluorophosphate) sind am stabilsten, fallen aus und können sogar isoliert werden.**

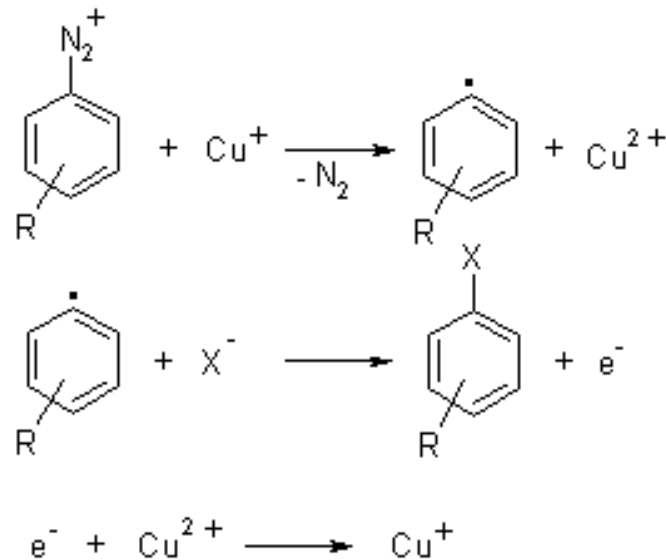
# Umsetzung von Aryldiazonium-Salzen

---

- **Mild (radikalisch)**
  - 1) Sandmeyer-Reaktion
  - 2) Reaktion mit KI
  - 3) Dediazonierung
  - 4) Gomberg-Bachmann-Reaktion
  
- **Drastisch (Eliminierung)**
  - 1) Verkochung zu Phenolen
  - 2) Schiemann-Reaktion
  - 3) Benzyn-Bildung

# Sandmeyer-Reaktion

- Umsetzung von einem Diazoniumsalz mit einem Cu(I)-Salz führt zur Bildung von Arylhalogeniden (mit CuCl, CuBr) und Pseudohalogeniden (X = CN, SCN)

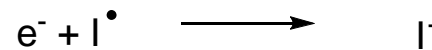
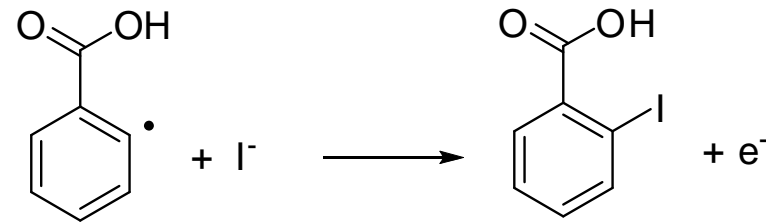
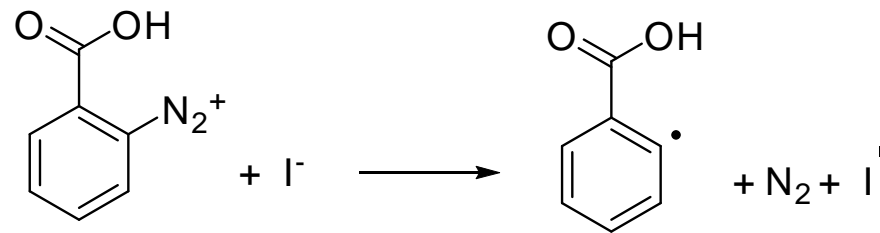


1) Reduktion

2) Verknüpfung

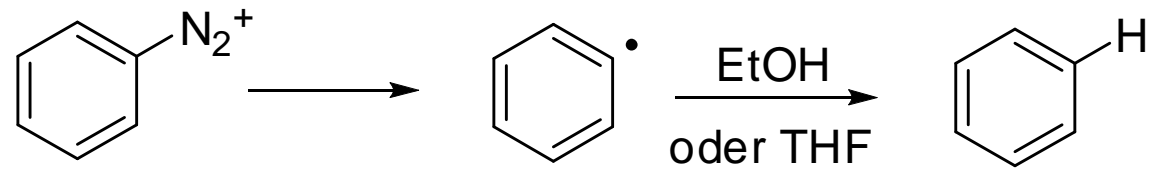
# Umsetzung mit KI

- Cu(I)-Zugabe ist nicht nötig; I<sup>-</sup> ist ein gutes Reduktionsmittel

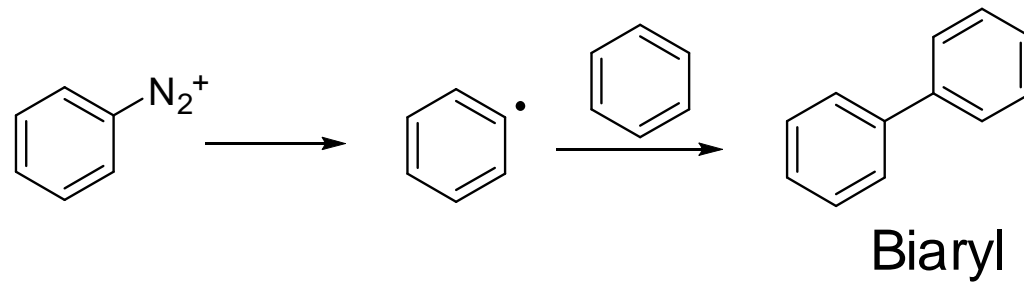


# Mögliche Nebenprodukte

- **Dediazonierung**

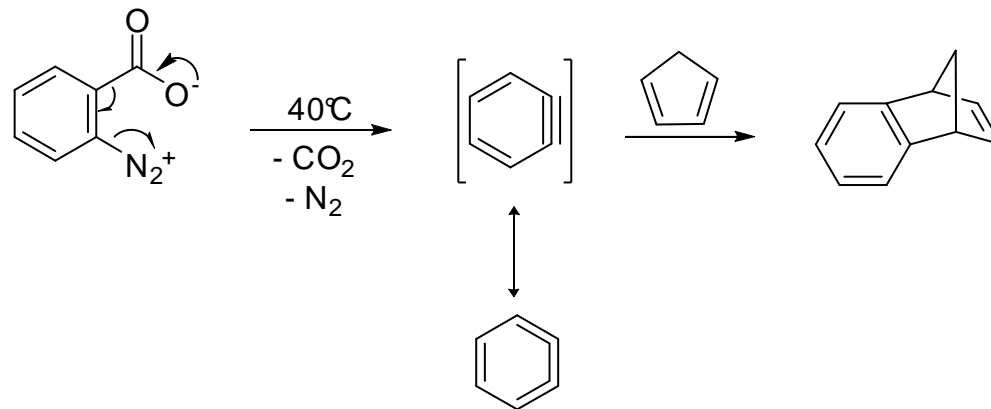


- **Aryldimerisierung**



# Mögliche Nebenprodukte

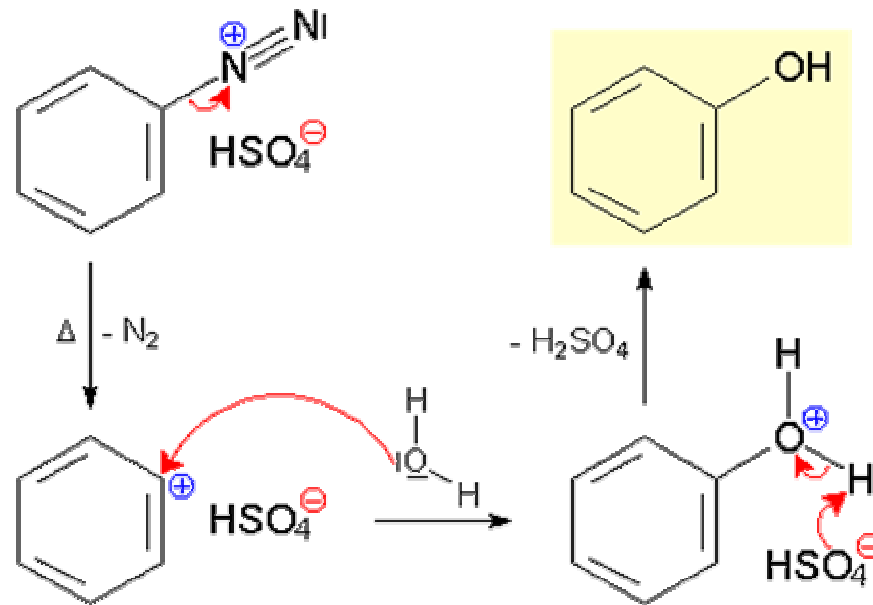
- **Bildung von Benzyn**



- **Eine reaktive Zwischenstufe, die über eine Diels-Alder-Reaktion abgefangen werden könnte.**

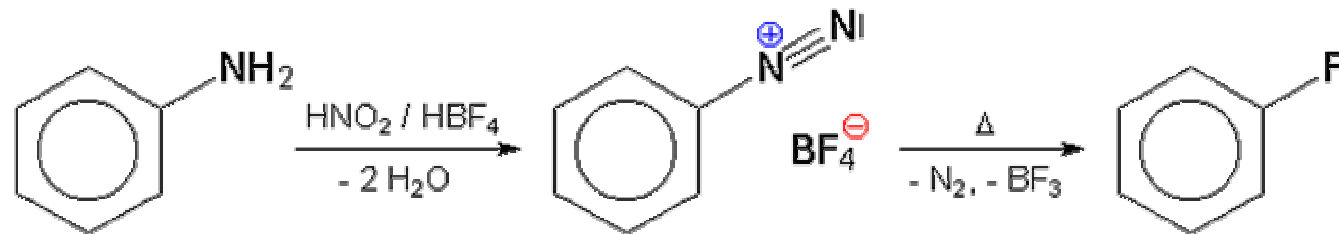
# Mögliche Nebenprodukte

- Phenole durch Verkochen von Diazonium-Salzen



# Schiemann-Reaktion

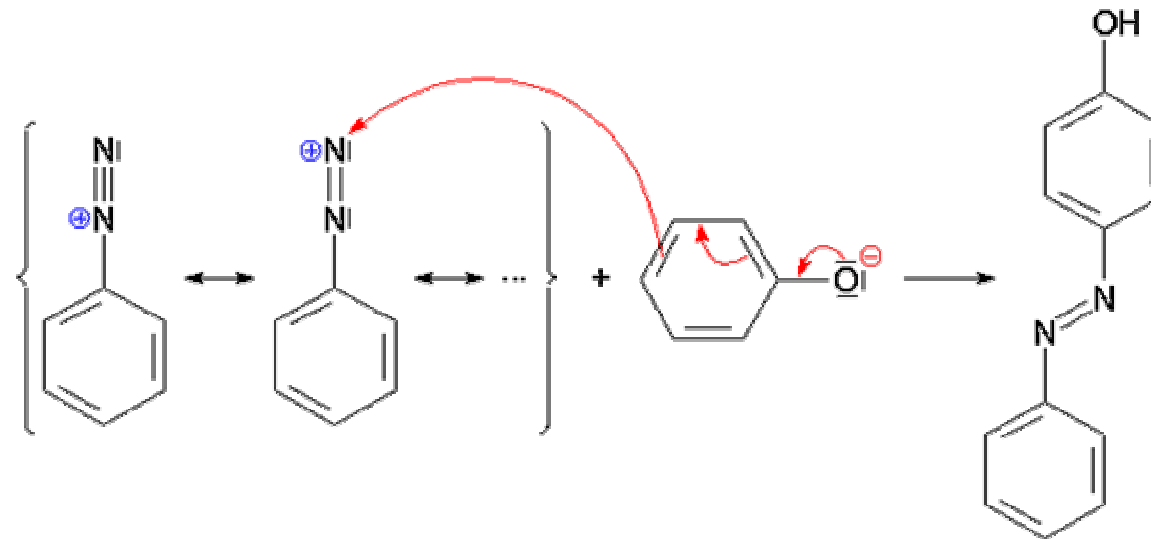
- Pyrolyse des Tetrafluoroborat-Salzes zur Darstellung von Arylfluoriden



- Die Reaktion verläuft über das Arylkation. ( $\text{S}_{\text{N}}1$  Mechanismus !)

# Azokupplung

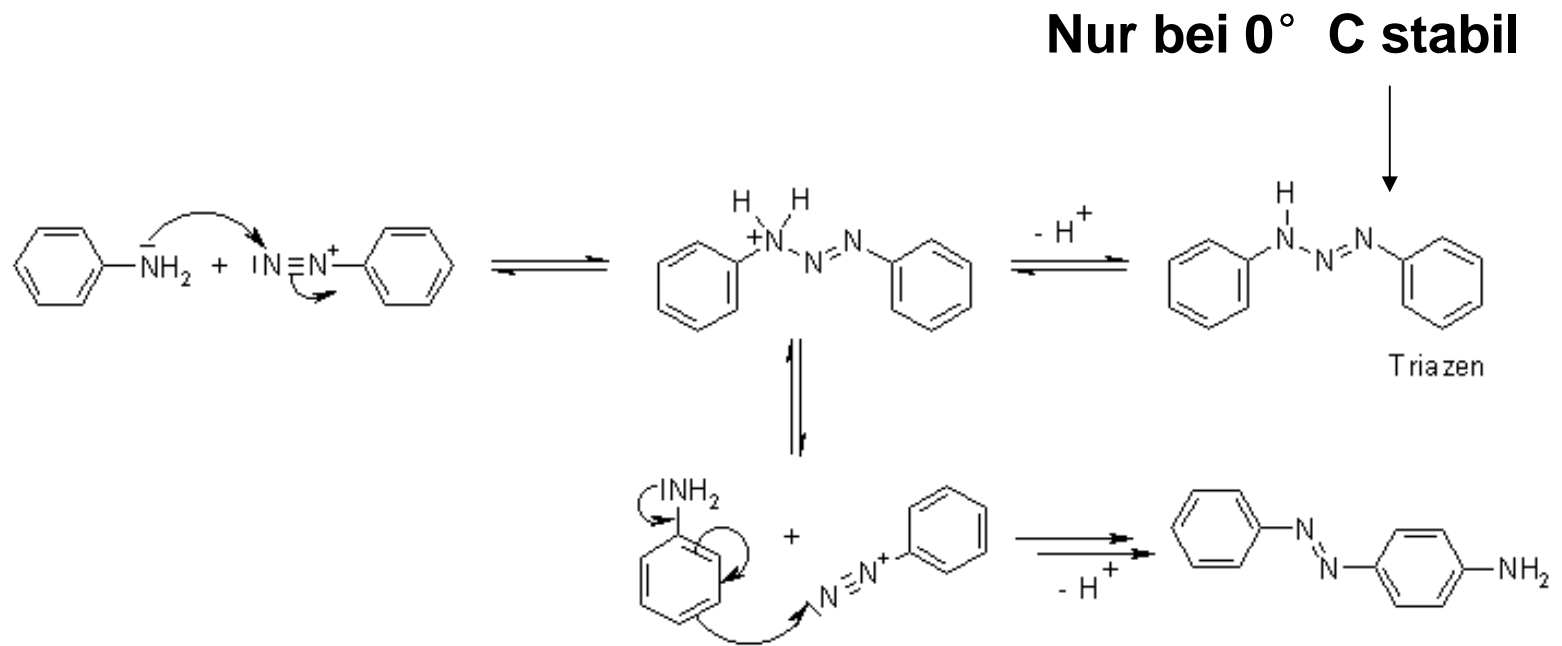
- Azoverbindungen durch Umsetzung eines Diazoniumsalzes mit einem elektronenreichen Aromaten (Phenolate, Amine)
- → para-Substitution (Wenn belegt, ortho)
- Schwaches Elektrophil → sehr selektiv



- pH-Fenster: Diazonium-Ionen existieren nur im sauren Bereich; Amine und Phenolate nur im alkalischen Medien.

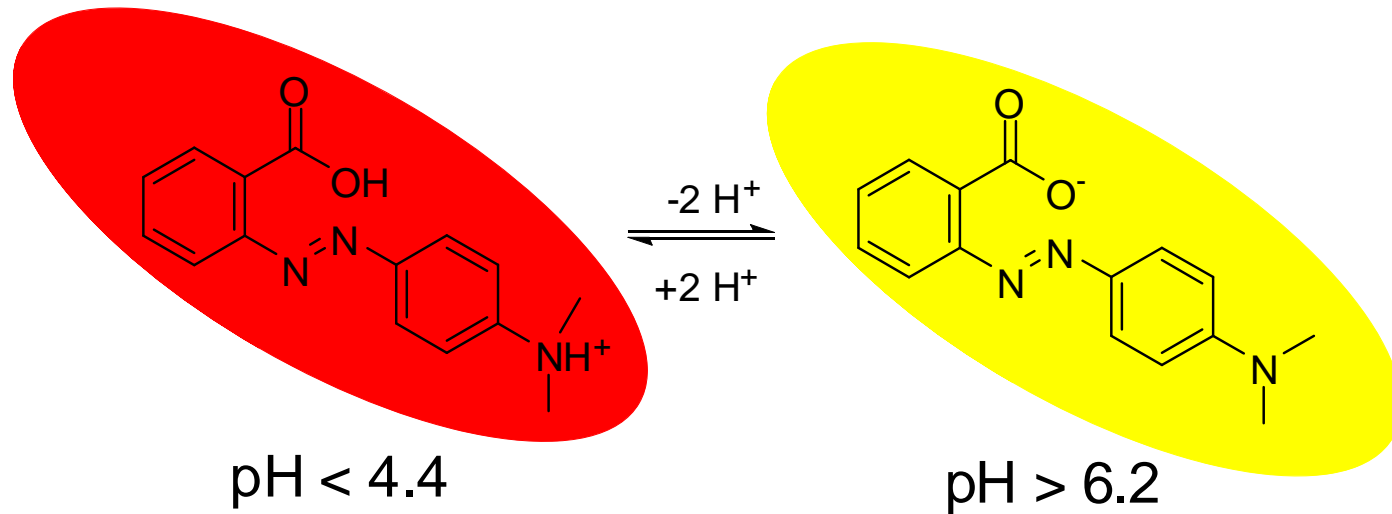
# Azokupplung

- Aniline bilden zunächst ein Triazen



# Azofarbstoffe

- Methylrot

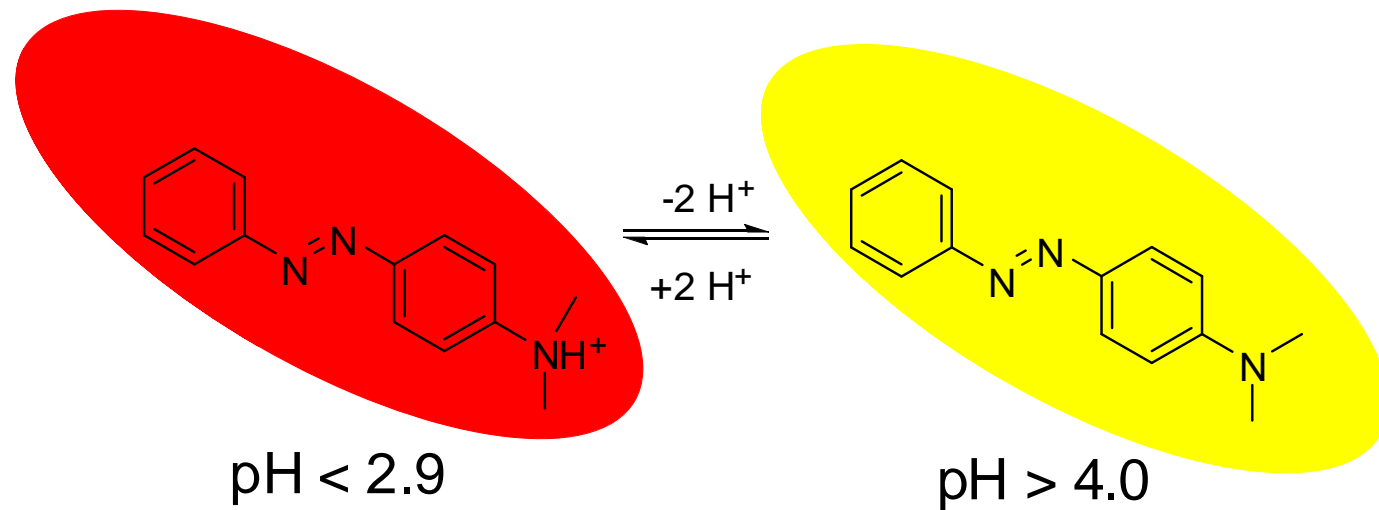


- pH-Indikator

# Azofarbstoffe

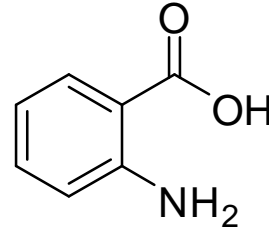


- **Buttergelb (4-Dimethylaminoazobenzol)**



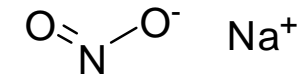
- **Bis 1943 zur Gelbfärbung von Butter verwendet**
- **Krebserregend, wegen reduktiver Spaltung der Azogruppe und Freisetzung von aromatischen Aminen.**

# 2-Aminobenzoessäure



- Anthranilsäure
- Löslichkeit in Wasser: 5.7 g/l  
LD<sub>50</sub> oral Ratte: 4550 mg/kg
- R 36 Reizt die Augen.

# Natriumnitrit



- **Verwendung**  
**E250: Nitritpökelsalz (max. 0.5%)**  
→ verhindert die Entwicklung des **Botulismus-Bakteriums**
- **pH-Wert: 9**  
**LD<sub>50</sub> oral Ratte: 85 mg/kg**  
**Führt zur Bildung von Nitrosaminen**
- **R 8 Feuergefahr bei Berührung mit brennbaren Stoffen.**  
**R 25 Giftig beim Verschlucken.**  
**R 50 Sehr giftig für Wasserorganismen.**  
**S 45 Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen).**  
**S 61 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen.**

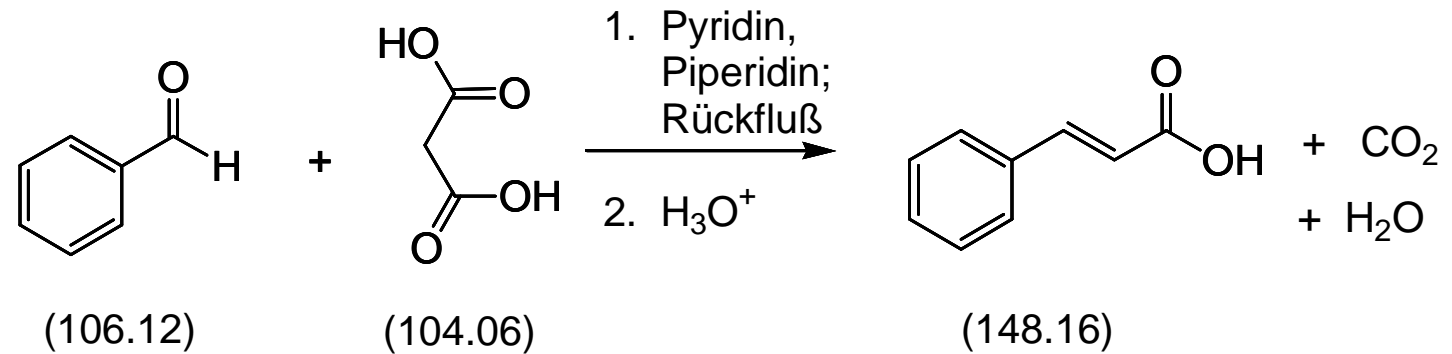
# Literatur

---

- **Arbeitsmethoden in der Organischen Chemie**  
<http://www.ioc-praktikum.de/methoden/skript.html>
- **Integriertes Organisch-Chemisches Praktikum**  
<http://www.ioc-praktikum.de/iocp/index.html>
- **Organikum**
- **Organische Chemie; Vollhardt, Schore**
- **Advanced Organic Chemistry; Jerry March**
- **Wikipedia und Google**
- **Merck Katalog, Römpp Chemielexikon**

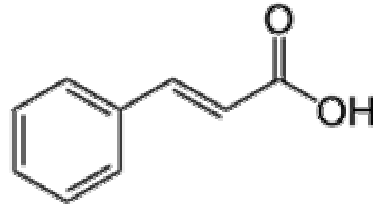
# 7

## Knoevenagel-Reaktion



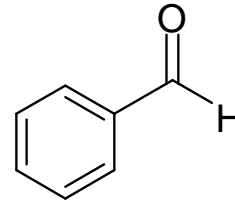
- **Eigenschaften der Reaktanden**
- **Versuchsdurchführung**
- **Reaktionsmechanismus**
- **Weiterführende Fragen**

# Zimtsäure (Cinnamic Acid)



- 3-Phenylacrylsäure, ***trans*-3-Phenylpropensäure**
- **Verwendung:**  
Ester als Riechstoffe, hochwertige Polymere
- **Nebenbestandteil von Zimtöl (75% Zimtaldehyd, Eugenol, Cumarin, ...)**
- **Eigenschaften:**  
Löslichkeit in Wasser: 0.4 g/l; Keine R- und- S-Sätze, keine MAK; LD50 oral Ratte 2500 mg/kg, LD 50 dermal Kaninchen 5000 mg/kg
- **Biosynthese:**  
Desaminierung von Phenylalanin durch die Phenylalanin-Ammonium-Lyase

# Benzaldehyd

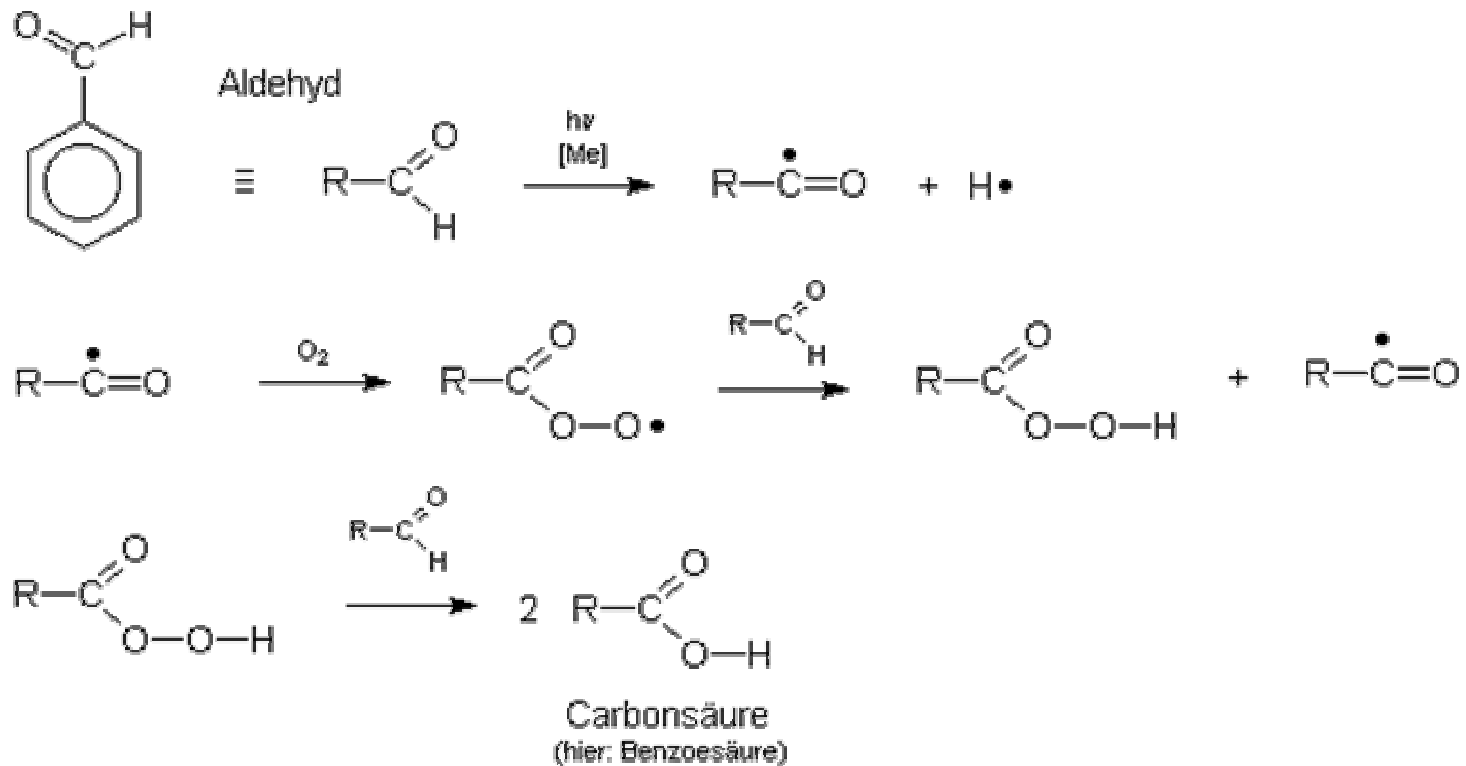


- **Benzcarbaldehyd, Falsches Bittermandelöl, Phenylmethanal**
- **Verwendung:**  
Aromastoff, Baustein für die Synthese
- **Hauptbestandteil von Bittermandelöl (90%)**
- **Geruch:**  
marzipanartig; In großer Verdünnung, Wildkirsche.
- **Industrielle Synthese:**  
Chlorierung oder Oxidation von Toluol
- **Eigenschaften:**  
Löslichkeit in Wasser: 3.3 g/l; LD50 oral Ratte 1300 mg/kg,  
LD 50 dermal Kaninchen 1250 mg/kg

# Benzaldehyd



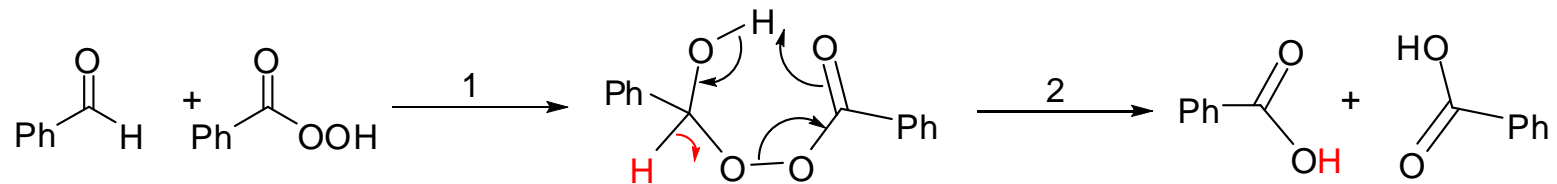
- **Vorsicht!, oxidationsempfindlich, Vorratsflasche sofort verschließen, notfalls frisch destillieren**



- **Kettenreaktion über Radikale (hv, Luft, Schwermetalle)**

# Baeyer-Villiger-Oxidation (1899)

- Umwandlung von Ketonen zu Estern bzw. von Aldehyden zu Säuren mit Hilfe von Persäuren

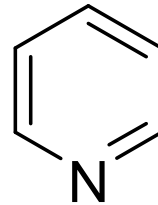


**(1) Addition an der Carbonylgruppe**

**(2) Wanderung des stabilsten Kations**

**Cation stability: H > tertiary alkyl > cyclohexyl > secondary alkyl, aryl > primary alkyl > methyl**

# Pyridin



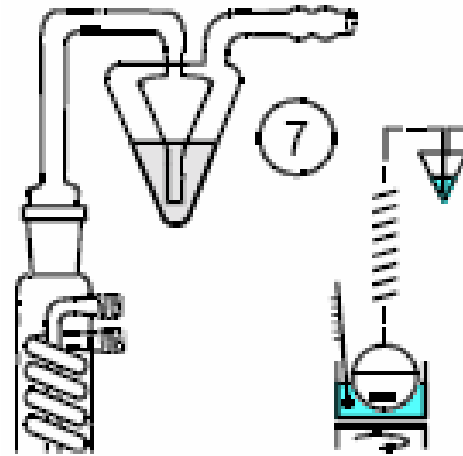
- **Verwendung:**  
Lösungsmittel, schwache aromatische Base  
(pKa der konjugierten Säure: 5,3)
- **Industrielle Synthese:**  
Destillation oder Schwefelsäure-Extraktion aus  
Steinkohlenteer
- **Eigenschaften:**  
Löslich in Wasser; LD50 oral Ratte 891 mg/kg, LD 50 dermal  
Kaninchen 1121 mg/kg
- **Siedepunkt: 115 °C; Schmelzpunkt: -42°C**

# Arbeitsvorschrift

In einem 50 mL (bzw. 100 mL) Einhals-Rundkolben (NS 29) wird Malonsäure in Pyridin **suspendiert**. Nach Abklingen der schwach exothermen Reaktion werden Benzaldehyd und Piperidin zupipettiert (Kolbenpipetten). Um gute Durchmischung zu gewährleisten, wird kräftig umgeschwenkt. Dann wird bis zum Ende der Gasentwicklung (**ca. 1,5 h**) unter Rückfluss erhitzt um die Decarboxylierung der intermediär entstandenen Dicarbonsäure zu gewährleisten. (Ölbad, **Temp. ca. 140 – 150 °C**; Ölbad-Thermometer!). Nach dem **Abkühlen** wird die Lösung unter Rühren auf eine Mischung aus 50 mL Eis, 60 mL Wasser und **20 mL konz. Salzsäure** gegossen. Die ausgefallene Säure wird durch eine Glassinternutsche (= Fritte) abgesaugt, mit **wenig** Eiswasser gewaschen und „**trocken**“ gesaugt. Die rohe Zimtsäure wird aus einer Mischung Wasser–Ethanol 3:1 **umkristallisiert**, in eine Kristallisierschale transferiert und nach Trocknung im Exsikkator werden Schmelzpunkt und Ausbeute bestimmt.

# Verfolgung der Gasentwicklung

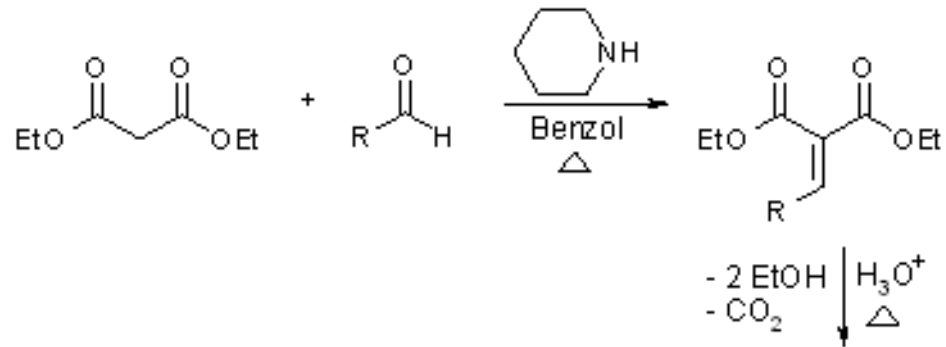
- Blasenähler gefüllt mit Silikonöl



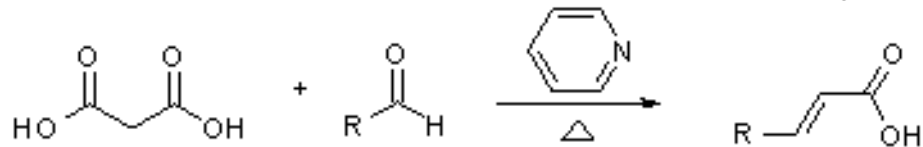
# Knoevenagel-Kondensation

- Kondensation von C-aciden Methylene-Verbindungen mit Aldehyden oder Ketonen zu ungesättigten Verbindungen

- Cope



- Doebner



- Die Methylene-Gruppe wird durch **zwei** elektronenziehenden Gruppen (Z = Carbonyl, Nitril, Ester,...) aktiviert.  
→ besonders große Acidität.
- Die Wasserabspaltung erfolgt besonders leicht wegen der Konjugation mit dem Dicarboxylsystem.

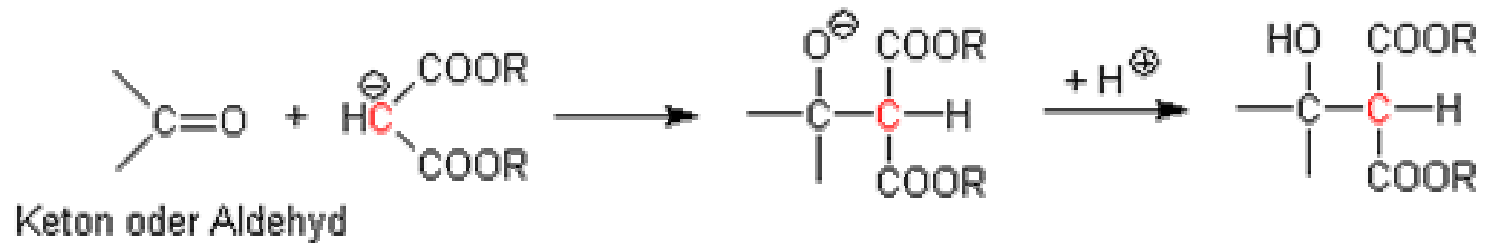
# Knoevenagel-Kondensation

## Reaktionsmechanismus

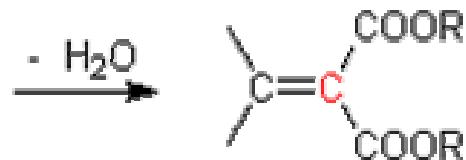


Methylenverbindung

Anion der Methylenverbindung



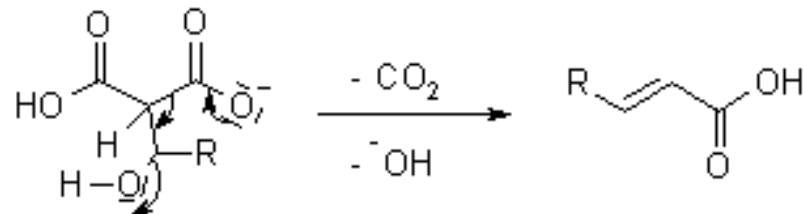
Keton oder Aldehyd



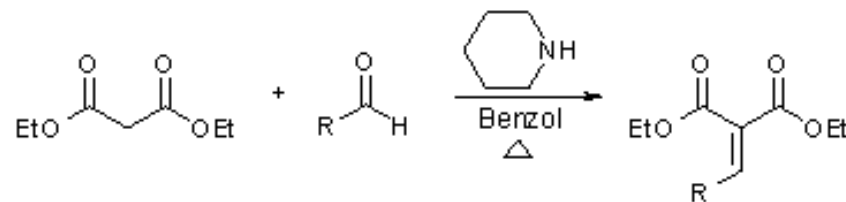
Für R= Alkyl, mit OH<sup>-</sup> als Base

# Varianten

- Gute Ausbeuten mit Aldehyden
- Ketone reagieren glatt nur mit den reaktionsfähigeren Malonitrilen, nur schlecht mit Malonestern.



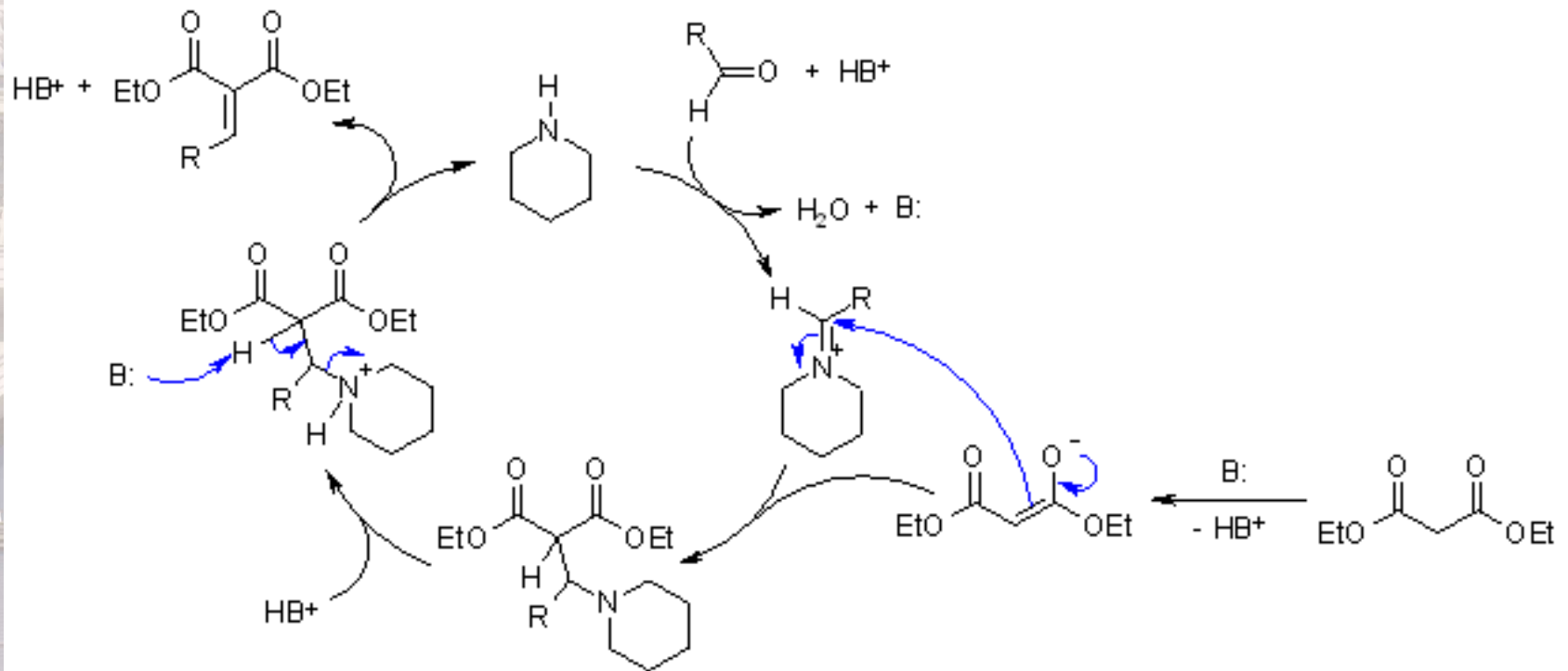
- Variante nach Doebner (mit Malonsäure in Pyridin)  
**Decarboxylierung** als treibende Kraft, meist über 100°C



- Variante nach Cope (mit Estern oder Nitrilen in Benzol)  
**Azeotrope** Destillation des Reaktionswassers

# Aminen als Katalysator

- Die Reaktion kann auch über ein Imin stattfinden.



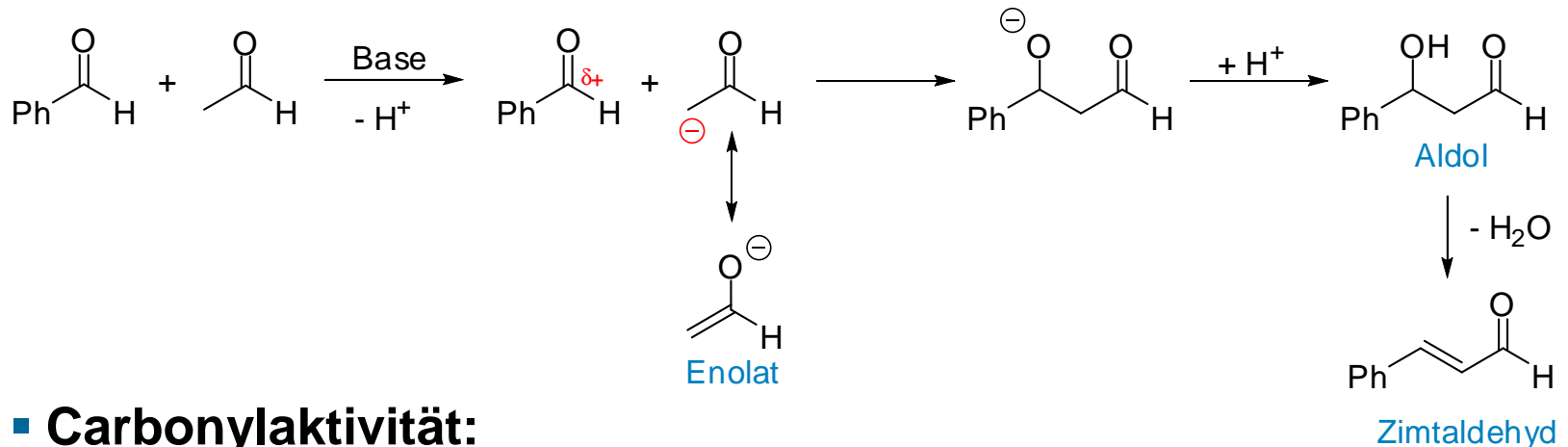
- Verwendung von Piperidin, Alanin, Ammoniumacetat, ...

# Alternative Synthese

- **Aldolreaktion (1872)**

Reaktion eines Enolats als Nukleophil mit einer Carbonylkomponenten als Elektrophil

- →  $\beta$ -Hydroxycarbonylverbindung: Aldol (**Aldehyd+Alkohol**)



- **Carbonylaktivität:**

Formaldehyd > Aldehyde > Ketone

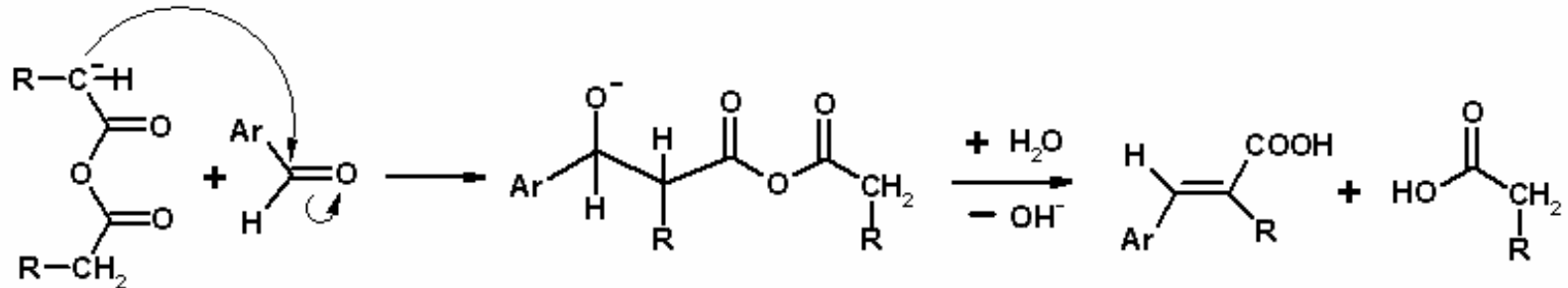
- **Aldole aus aromatischen Aldehyden dehydratisieren sehr leicht (→ konjugiertes System).**

- **Andere Aldole sind leicht zu isolieren.**

# Alternative Synthese

## ■ Perkin-Reaktion (1877)

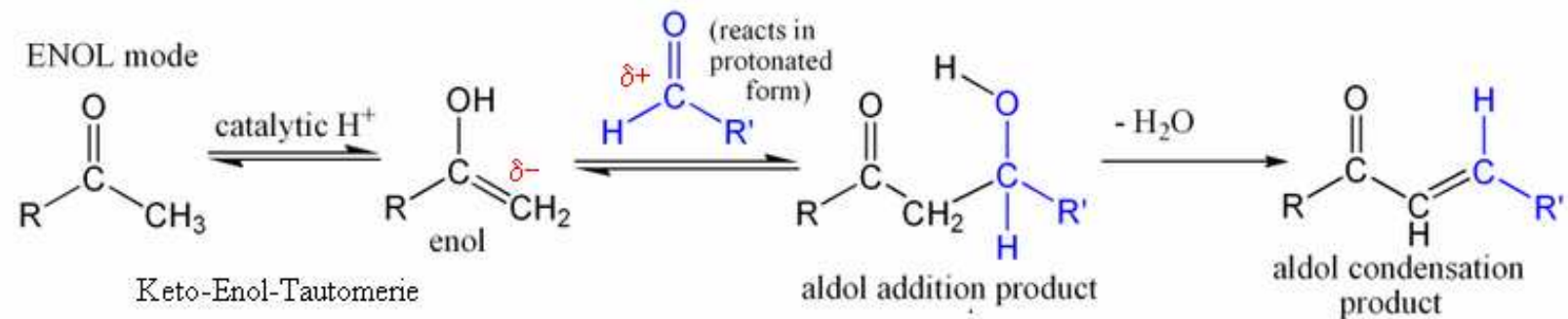
Kondensation aromatischer Aldehyde mit Säureanhydriden zur Bildung von Zimtsäuren



- Mit Natriumacetat als Base bei 170- 200°C
- Spezieller Fall einer Aldolreaktion
- Bevorzugte Entstehung des Z-Isomers
- Wenn nur ein  $\alpha$ -Wasserstoffatom vorhanden ist, bleibt die Reaktion bei der  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure stehen.

# Alternative Synthese

- **Sauer katalysierte Aldolreaktion (Enol Mechanismus)**



- **Wenig Bedeutung in der Praxis**
- **Unter saueren Bedingungen wird das Aldol sofort dehydratisiert.**

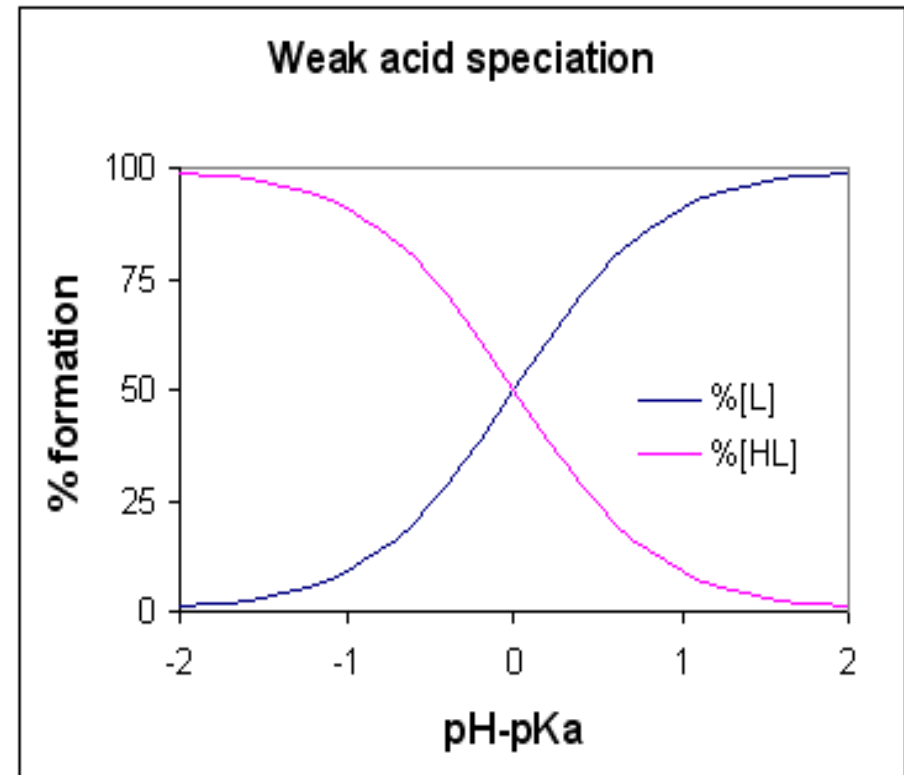
# Freisetzung der Säure

- **Puffergleichung**

$$pH = pK_s + \log_{10} \frac{c(A^-)}{c(HA)}$$

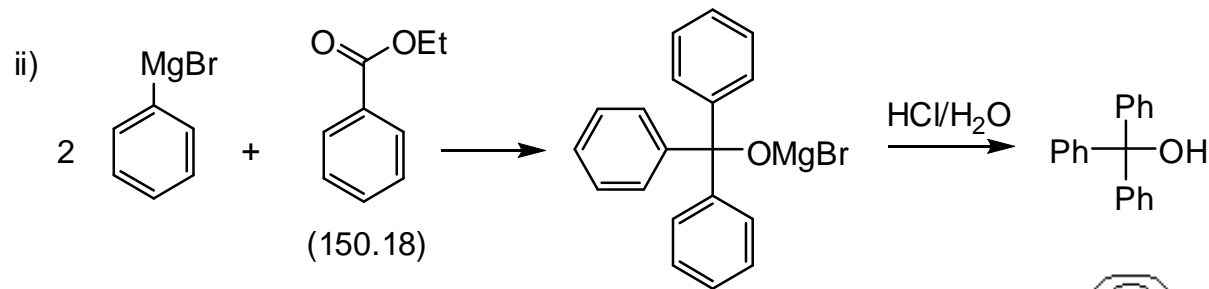
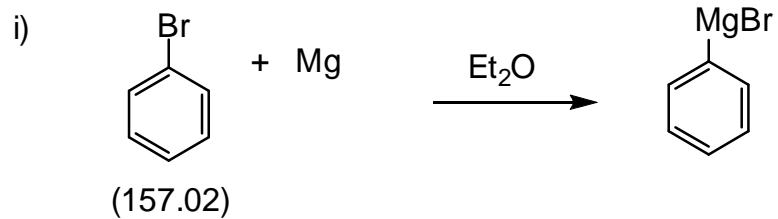
- **für  $c(HA) = 100 \cdot c(A^-)$   
und mit  
 $pK_s \sim 4.25$  (Zimtsäure)**

- **→ Vollständige  
Protonierung unter  
 $pH = 2.25$**

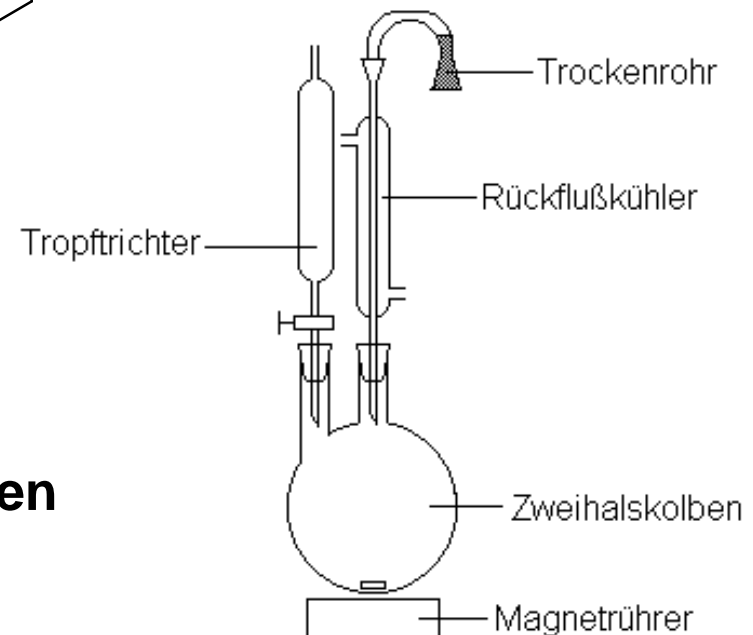


# 8

## Grignard-Reaktion



- Versuchsdurchführung
- Reaktionsmechanismus
- Eigenschaften der Reaktanden



# Arbeitsvorschrift

## • Alle Glasgeräte müssen trocken sein (Trockenschrank).

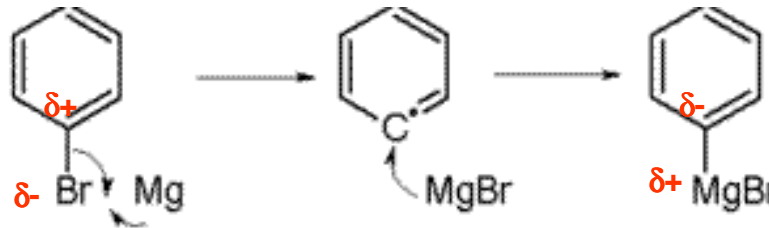
2.43 g Mg-Späne werden in den mit Magnetrührkern versehenen Dreihalskolben vorgelegt (Pulvertrichter verwenden). Der Rückflusskühler wird auf den mittleren, der Tropftrichter auf den seitlichen Hals gesetzt und das Calciumchlorid-Rohr auf den Rückflusskühler. Das Brombenzol wird zunächst in 25 mL **absoluten** Ether gelöst und in den Tropftrichter gefüllt. Dann läßt man zunächst 5 mL der etherischen Brombenzollösung zu und erwärmt vorsichtig mit dem Fön unter Rühren einige Minuten. Sobald sich die Lösung trübt und der Ether ohne weitere Wärmezufuhr siedet, ist die Reaktion „**angesprungen**“ und die restliche Brombenzollösung wird zugetropft. Sollte die Reaktion auf diese Weise nicht anspringen, so werden 1-2 kleine Iod-Kristalle hinzugegeben und evtl. nochmals erhitzt. Sobald die Reaktion etwas nachläßt, beginnt man mit dem Zutropfen der restlichen Brombenzollösung – Dabei ist die Tropfgeschwindigkeit so einzustellen, dass die Reaktionsmischung **kontinuierlich schwach siedet**. Wird die **Reaktion zu heftig, kühlt man von außen (kurz!) mit Wasser**. Nach Beendigung der Zugabe wird zur Vervollständigung noch eine halbe Stunde unter Rückfluss erhitzt (Ölbad ca. 60 °C).

## Arbeitsvorschrift

Die Grignard-Lösung wird im Eisbad gekühlt, unter Rühren tropft man langsam die Lösung von 40.0 mmol Benzoessäureethylester in 20 ml trockenem Ether zu. Nach der Zugabe wird noch 30 min unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Zu der erkalteten Reaktionsmischung gibt man etwa 10 g fein zerstoßenes Eis und anschließend unter Rühren 10 ml eiskalte, halbkonzentrierte Salzsäure. Man rührt so lange, bis sich Wasser- und Etherphase sauber getrennt haben (evtl. noch etwas Salzsäure zugeben!), überführt in einen Scheidetrichter und trennt die organische Phase ab. Die Wasserphase wird noch 2x mit **Ether** ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird vom Trockenmittel abgesaugt und mit 10–20 ml Ether nachgewaschen. Der Ether wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. **Vom kristallinen Rohprodukt werden Ausbeute (g) bestimmt.** Zur Reinigung wird das Rohprodukt aus wenig Toluol (ca. 6 ml) **umkristallisiert**. Die Kristallisation kann verzögert einsetzen. Das umkristallisierte Produkt wird mit Petrolether gewaschen, gründlich in der Nutsche und dann im Vakuumexsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Bestimmen Sie Ausbeute und Schmelzpunkt des Reinprodukts.

# Grignard-Reaktion

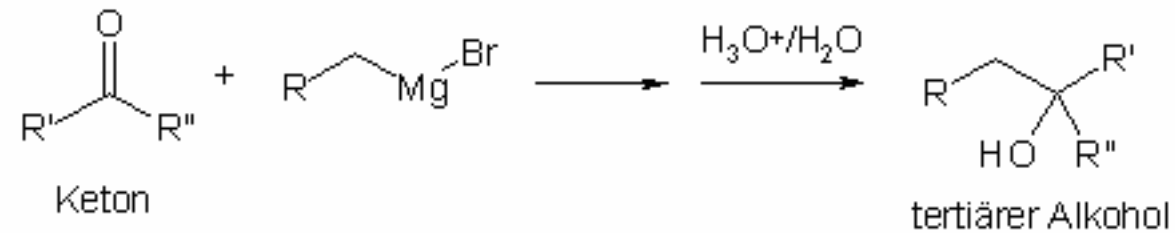
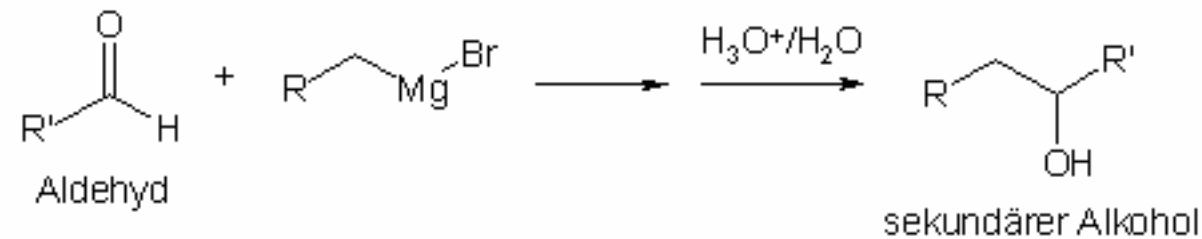
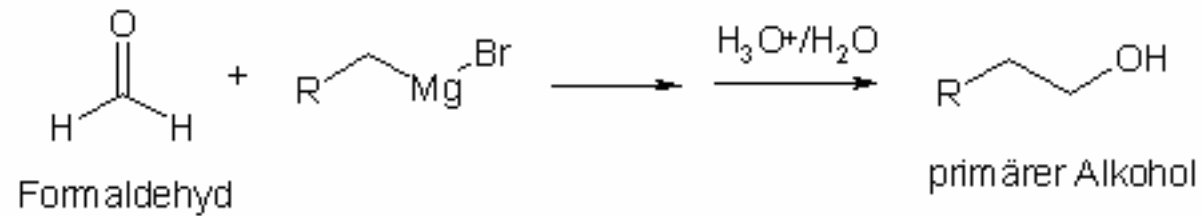
- Addition von Organomagnesiumverbindungen an Elektrophile



- **Synthese: radikalischer Mechanismus**
  - 1: Brom-Abstraktion
  - 2: Rekombination
- Reaktionsgeschwindigkeit bei der Erzeugung:  
Iodid > Bromid > Chlorid  
Chloride geben bessere Ausbeuten
- Durchführung in Ether oder THF
- Ähnliche Ergebnisse mit Lithium

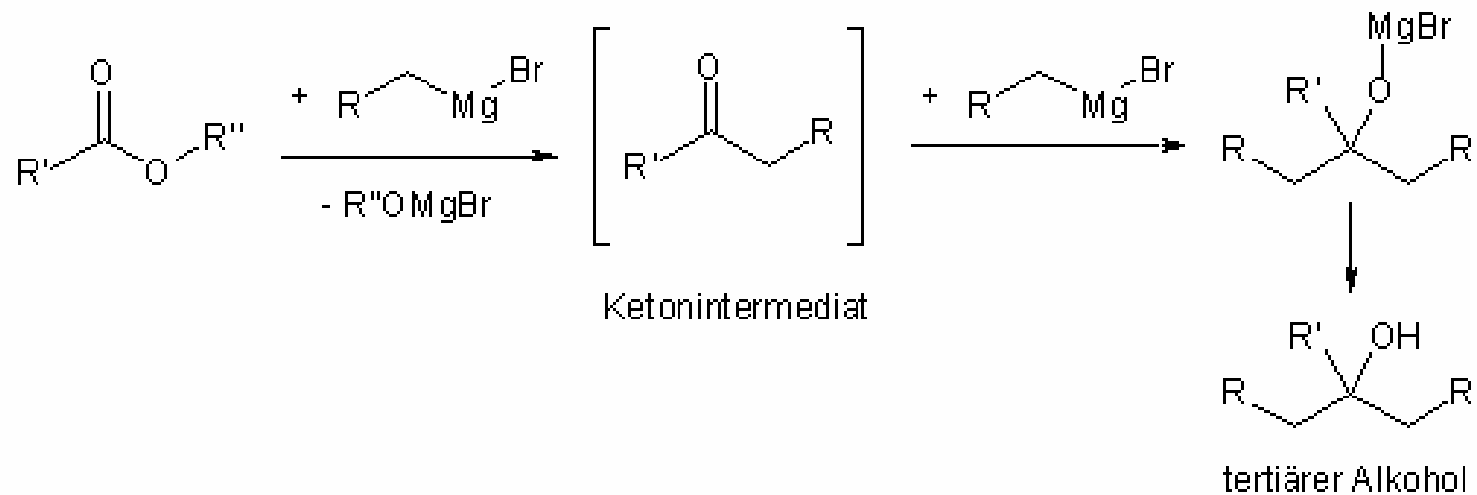
# Grignard-Reaktion

- Umsetzung des Reagenzes mit :

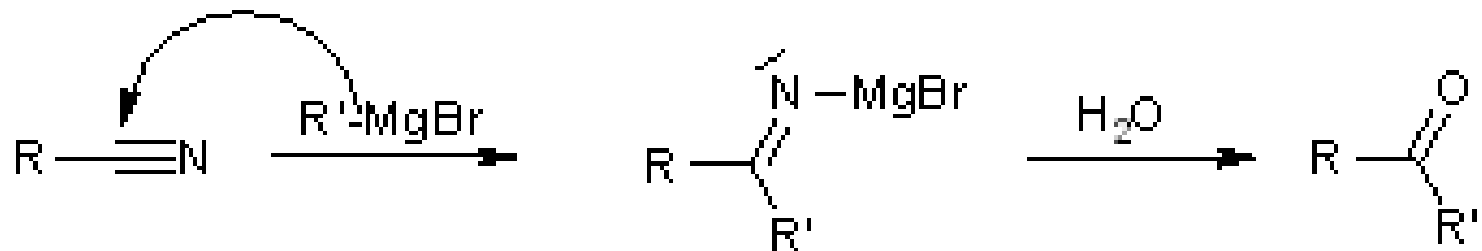


# Grignard-Reaktion

- Umsetzung des Reagenzes mit Estern:

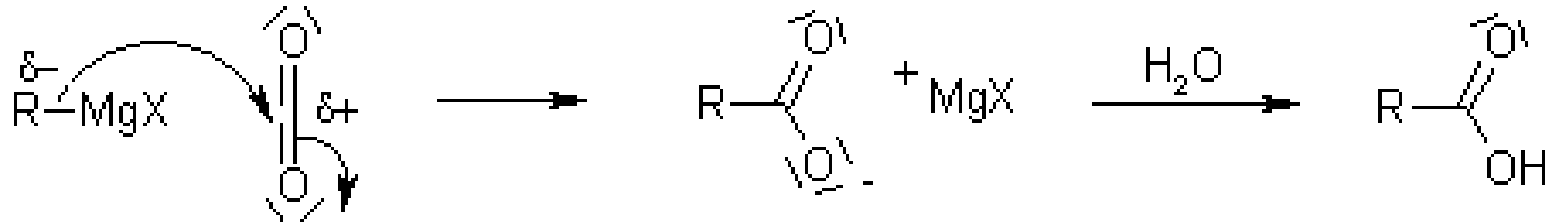


- Mit Nitrilen:

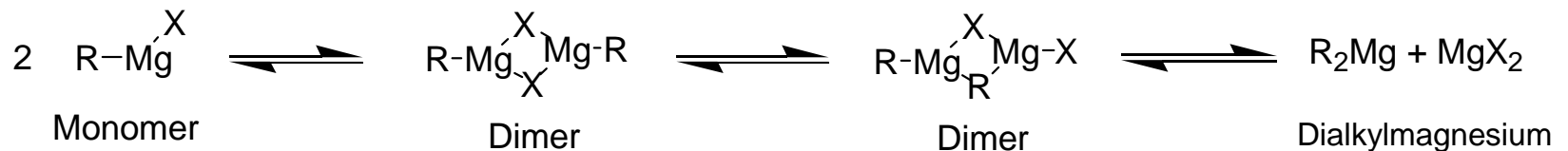


# Grignard-Reaktion

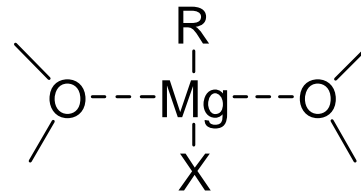
- Umsetzung mit Kohlendioxid zu Carbonsäuren



- Schlenk-Gleichgewicht  
Abhängig vom Lösungsmittel und Konzentration  
→Reaktivitätsunterschiede



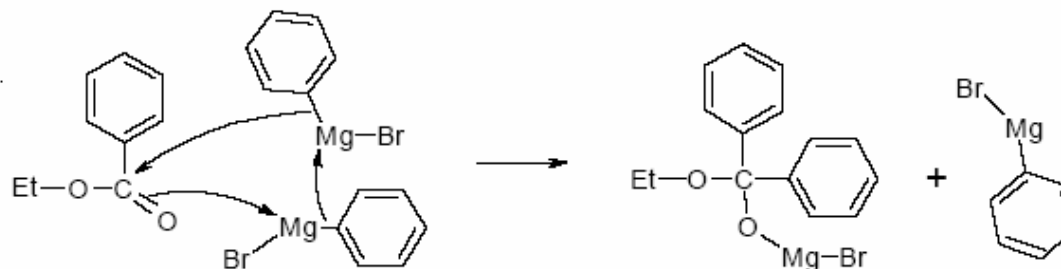
- In Dioxan, nur  $\text{R}_2\text{Mg}$ , weil  $\text{MgX}_2$  unlöslich ist.



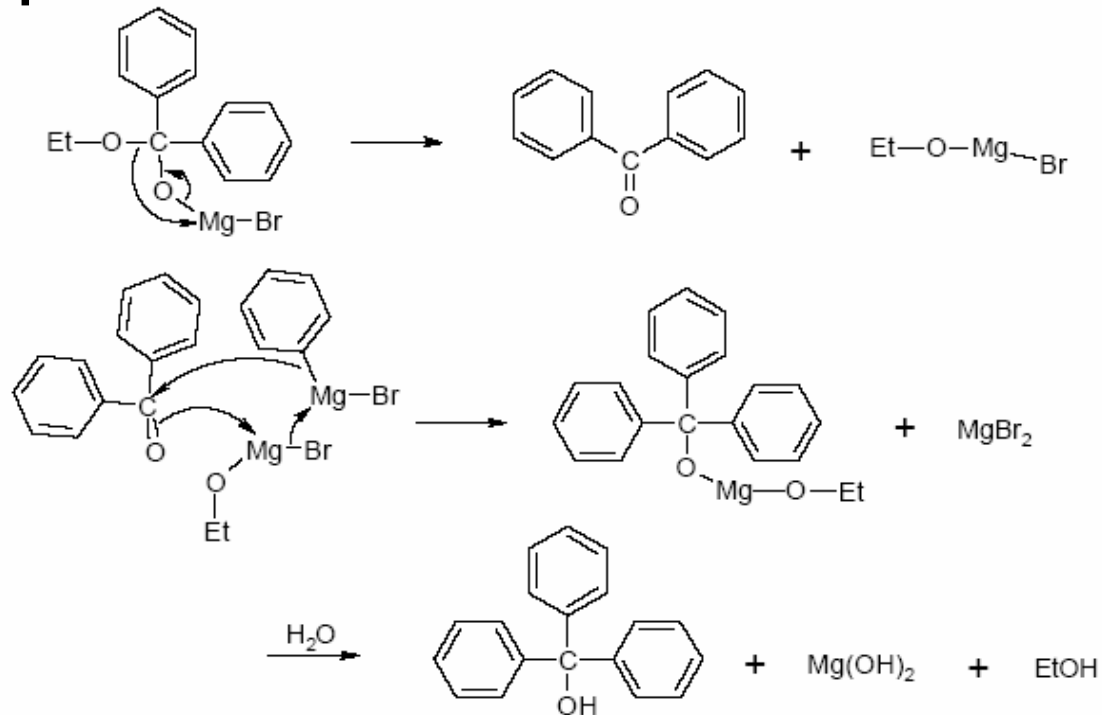
- Das Lösungsmittel ist am Mg komplex gebunden.

# Reaktionmechanismus

- Sechsgliedriger Übergangszustand mit 2 Molekülen des Reagenzes (meistens)

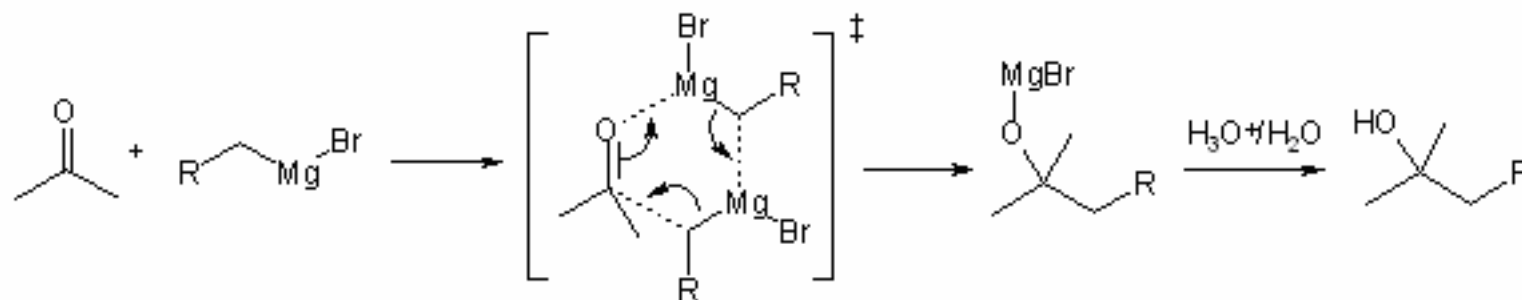


- Benzophenon als Zwischenstufe:

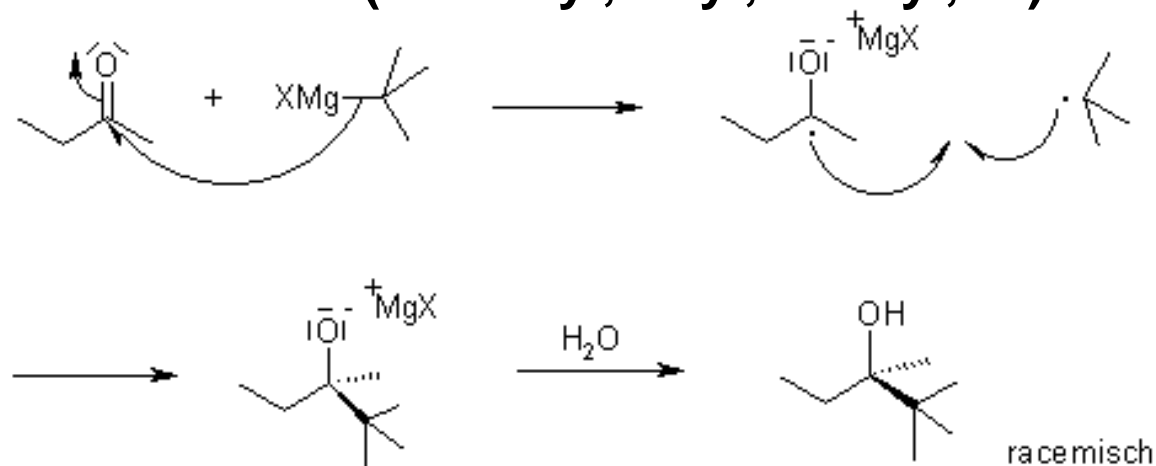


# Reaktionmechanismus

- Sechsgliedriger Übergangszustand mit 2 Molekülen des Reagenzes (meistens)

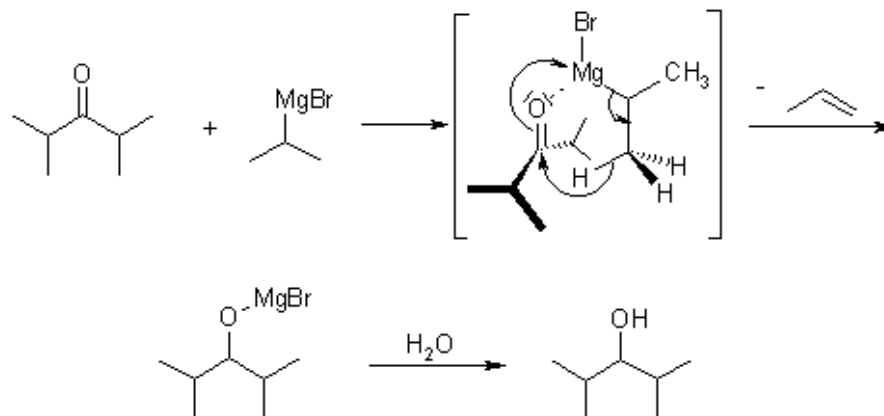


- Radikalischer Verlauf falls das Grignard-Reagenz Radikale gut stabilisieren kann (*tert*-Alkyl, Allyl, Benzyl, ...)



# Nebenprodukte bei der Grignard-Reaktion

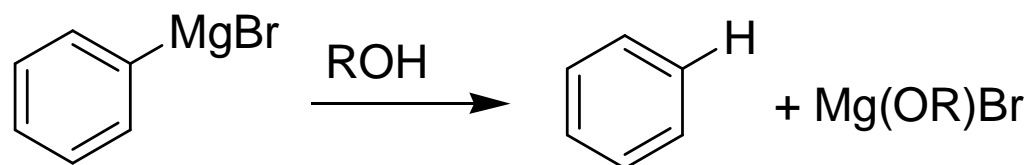
- Reduktion (für Reagenz mit  $\beta$ -Wasserstoff)



- Wurtz-Kopplung (für stabile Radikale)



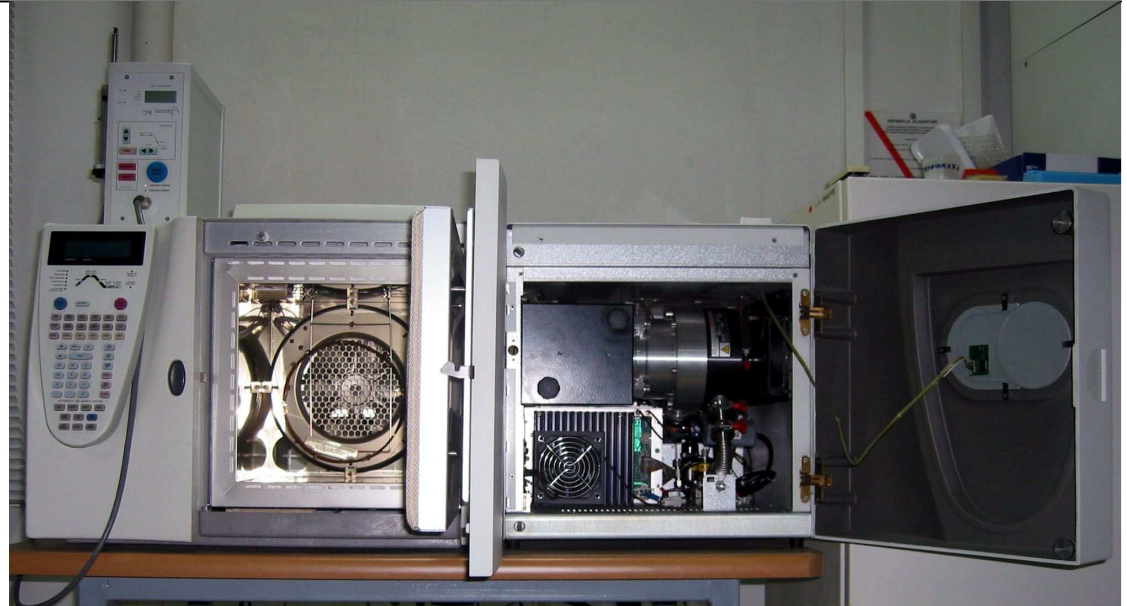
- Reaktion mit aktiven Wasserstoffen (Wasser, Alkohole, ...)



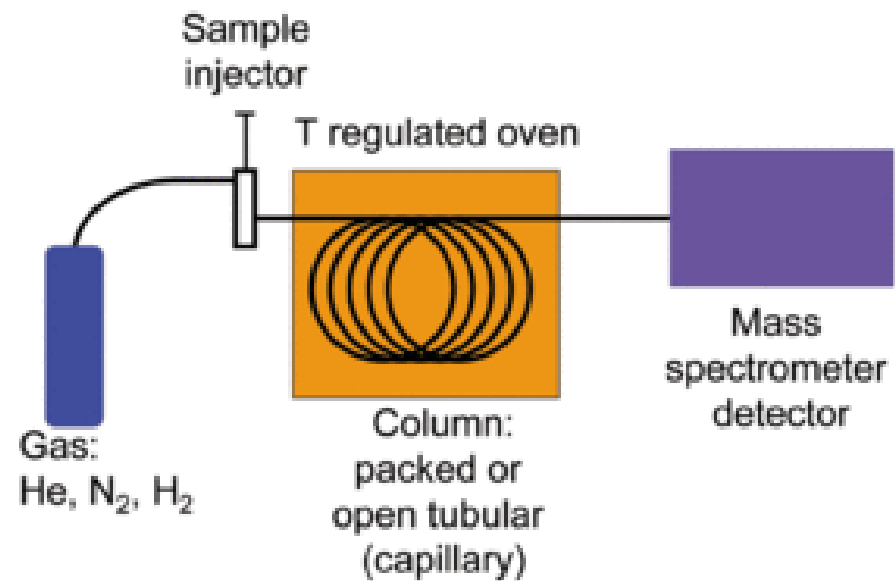
# Nebenprodukte

- **GC-MS Analyse:**  
Kopplung eines Gas-Chromatographie-gerätes (GC) mit einem Massenspektrometer (MS)

Offenes Gerät

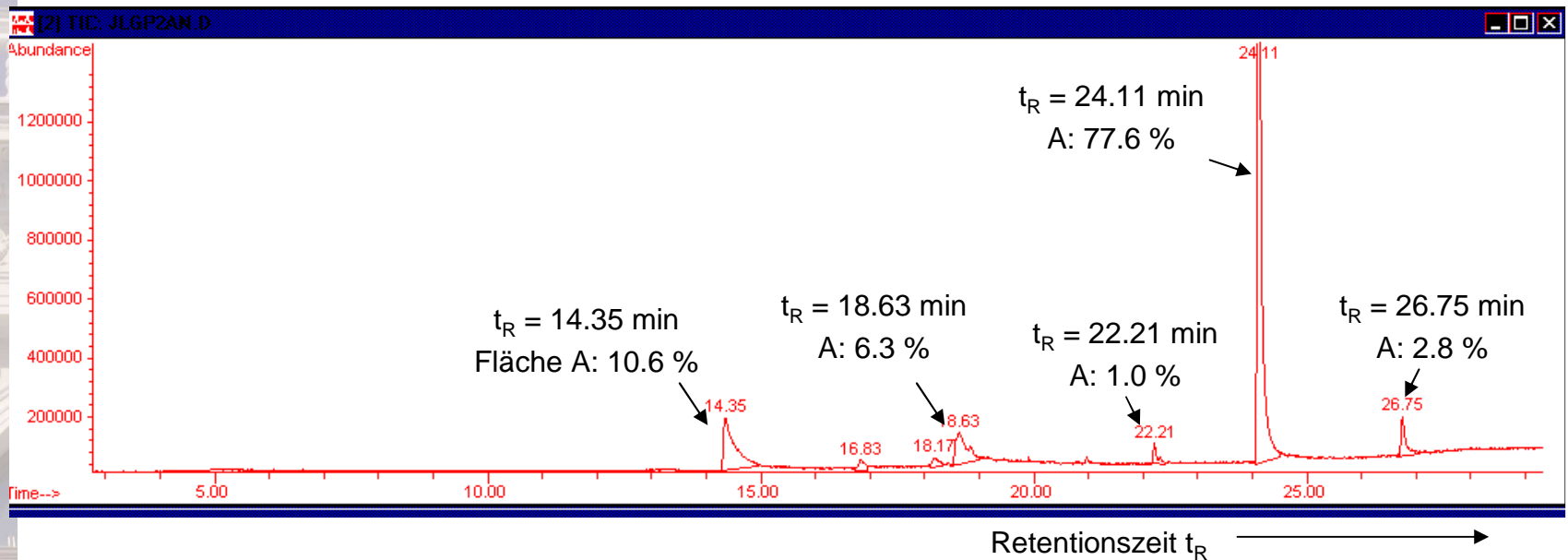


Schema



# Nebenprodukte

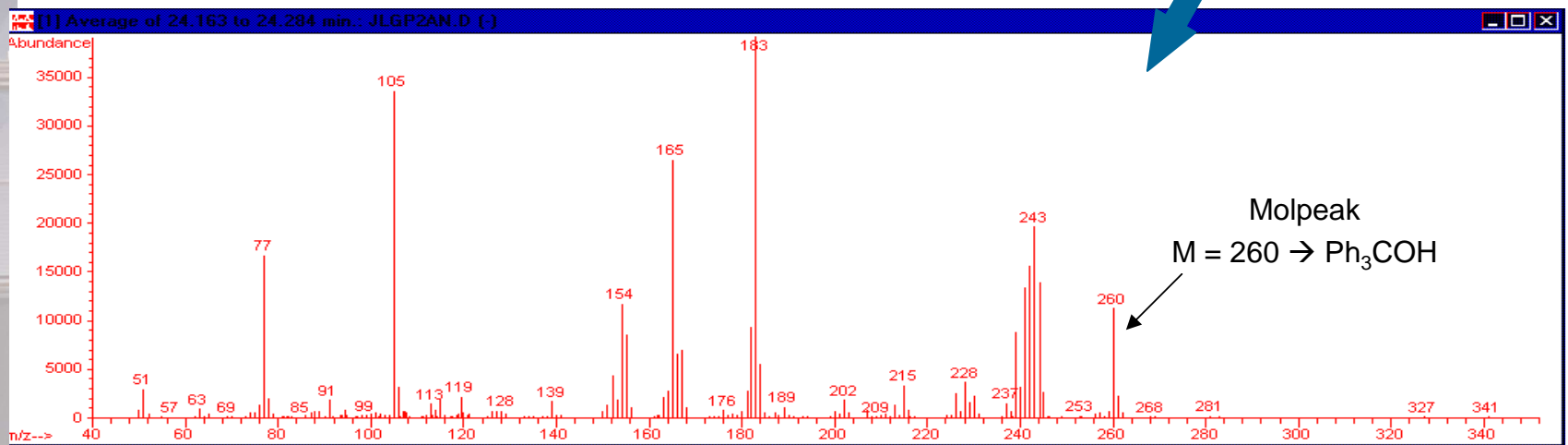
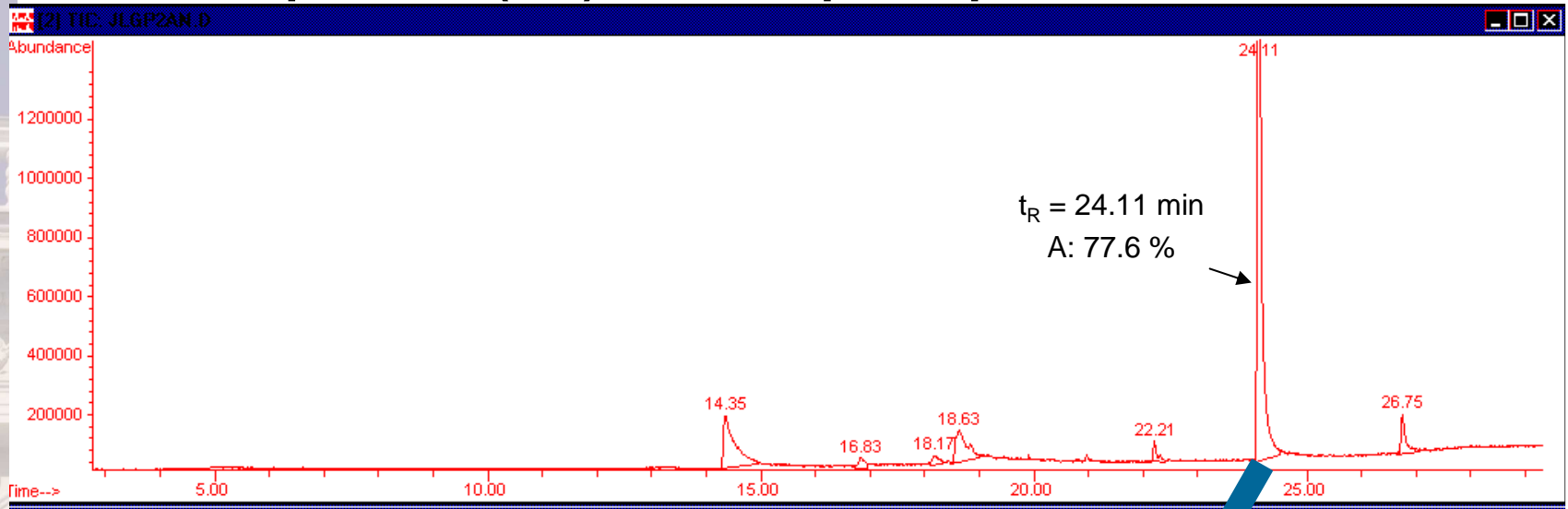
- Chromatogramm (GC) vor dem Umkristallisieren.



- Apolare Säule trennen nach Siedepunkten (ungefähr).
- Die Peakfläche ermöglicht eine qualitative Quantifizierung (Kalibrieren nötig).

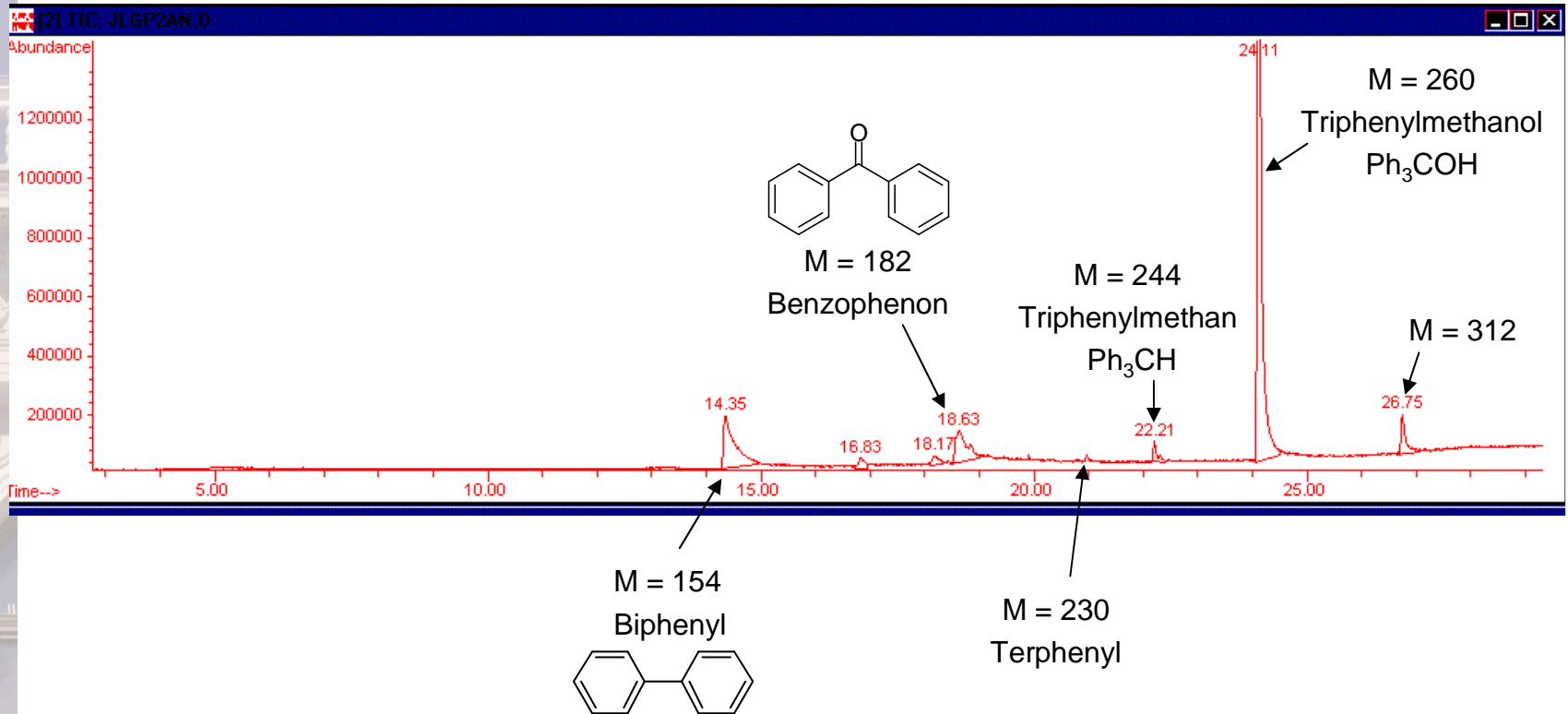
# Nebenprodukte

- Massenspektrum (MS) vom Hauptkomponent



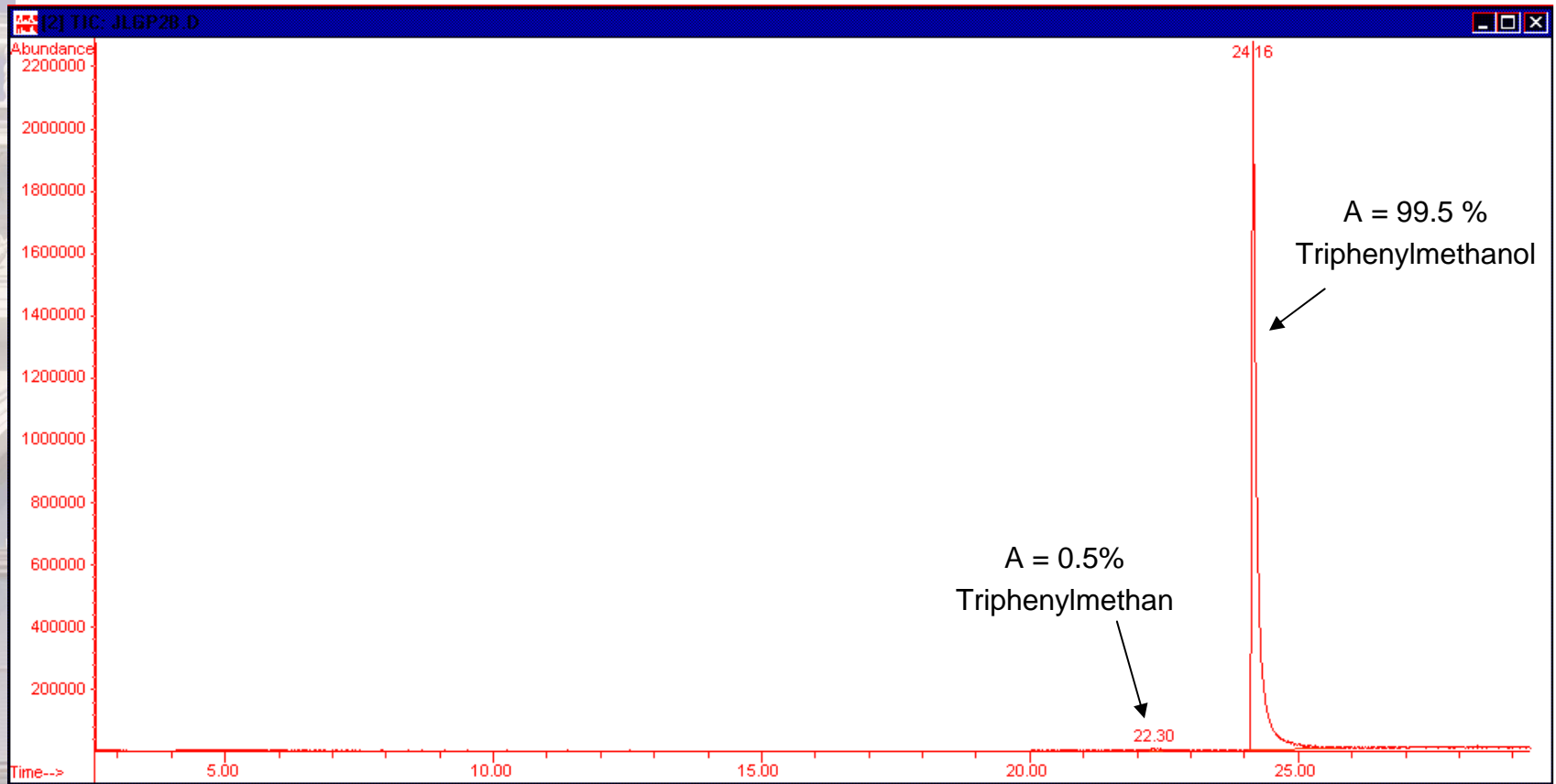
# Nebenprodukte

- Zusammensetzung des Rohprodukts



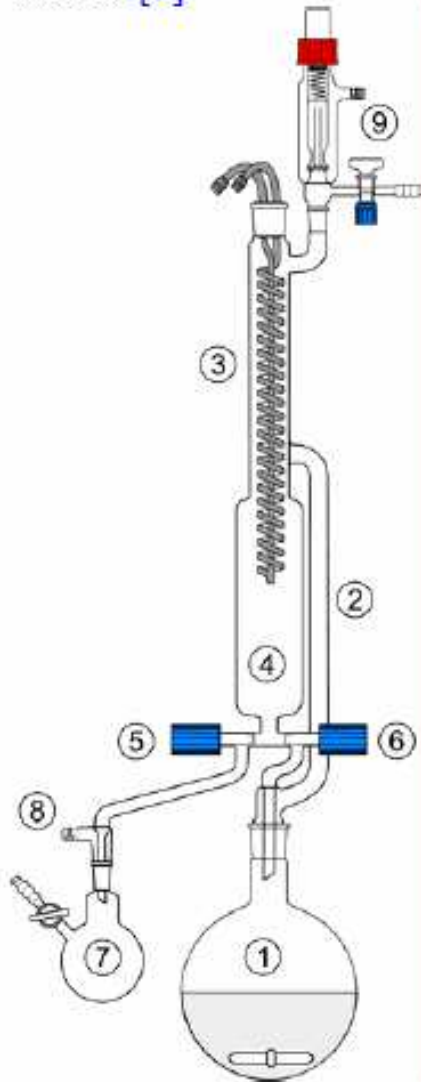
# Nebenprodukte

- Chromatogramm des umkristallisierten Produkts



# Absolutieren

Abb. 11.3: Umlaufapparatur nach Bösherz zur kontinuierlichen Trocknung von Lösungsmitteln [2].



- 1 Destillationskolben mit Lösungsmittel und Trockenmittel
- 2 Steigrohr
- 3 Rückflusskühler mit Metallkühlwendel
- 4 Sammelgefäß
- 5 Ablasshahn für Lösungsmittelentnahme
- 6 Rücklaufhahn zum Ablassen des Lösungsmittels in den Destillationskolben
- 7 Kolben mit seitlichem Hahn (Schlenk-Kolben)
- 8 Druckausgleichöffnung
- 9 Überdruckventil nach *Stutz* mit Einlasshahn für Inertgas

- = Trocknen von Lösungsmitteln (bzw. alle Verunreinigungen entfernen wie  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2$ , Stabilisatoren, ...)

# Absolutieren

- **Trocknen von Ethern**

1. **Vortrocknen:**  
**Mehrere Tage über  $\text{CaCl}_2$  stehen lassen.**

2. **Trocknen:**
  - **Natriumdraht + Benzophenon oder**
  - **4 g/L NaH**

**Mehrere Stunden refluxieren dann destillieren.**

**Alkohole, Acetaldehyd, Peroxide und Stabilisatoren werden auch entfernt.**

3. **Über Molekularsieb lagern oder frisch entnehmen.**

**Von der Verwendung von Kalium ist abzuraten.**

# Trocknen von halogenierten Lösungsmitteln

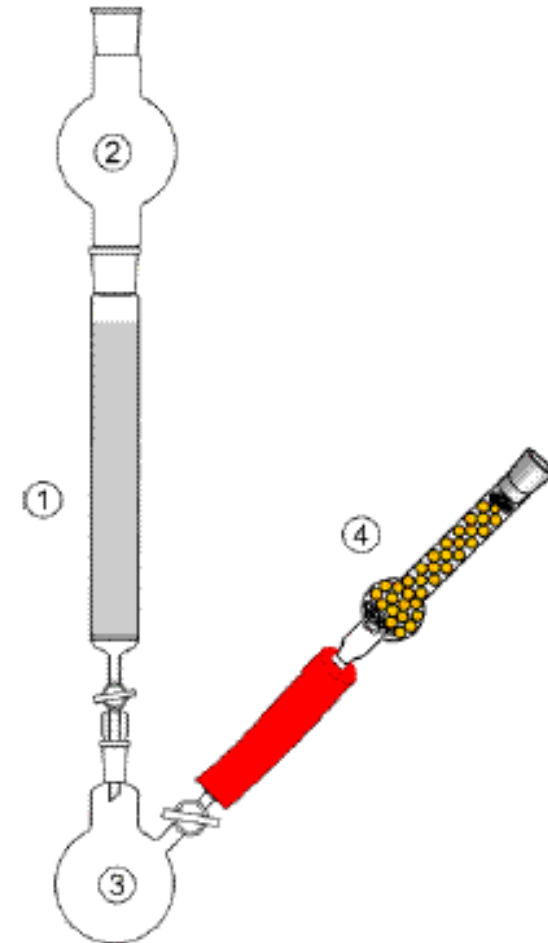
- **Niemals Natrium oder starke Basen verwenden!**
- **Heftige Reaktion unter Bildung von Carbanionen und Carbenen.**
- **$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{CHCl}_3$  werden über 10g/l  $\text{P}_2\text{O}_5$  gekocht und abdestilliert.**
  
- **Kohlenwasserstoffe:  
NaH oder Na**

# Dynamische Trocknung

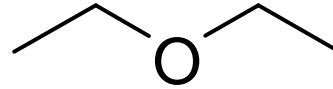
- **Mit Aluminiumoxid**
  - Chromatographiesäule mit 150 g basischem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  pro Liter Solvens füllen. Die erste 100 ml erneut laufen lassen.
  - Teure Methode für teure Lösungsmittel ( $\text{CDCl}_3, \dots$ ) oder für kleine Mengen.

- **Mit Molekularsieben**
  - 250 g für 10 L Solvens.
  - Regenerierbar !

Molsieb 3A: MeCN, MeOH, EtOH, PrOH  
Molsieb 4A: Fast alle Anderen: grosse apolare Lösungsmittel (DCM, THF, ...)



# Ether



- Diethylether, Ethoxyethan
- Synthese  
Destillation aus EtOH/Schwefelsäure
- Lösungsmittel für metallorganische Reaktionen, Extraktionen, Umkristallisationen, Chromatographie, ...
- Eigenschaften  
Löslichkeit in Wasser: 65 g/l;  
Siedepunkt: 34.6°C ;  
Schmelzpunkt: -116°C;  
LD50 oral Ratte 1213 mg/kg

# Ether



- **R-Satz: 12-19-22-66-67**

**Hochentzündlich.**

**Kann explosionsfähige Peroxide bilden.**

**Gesundheitsschädlich beim Verschlucken. Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen. Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.**

- **S-Satz: 9-16-29-33**

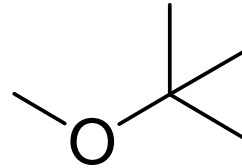
**Behälter an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren.**

**Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen.**

**Nicht in die Kanalisation gelangen lassen.**

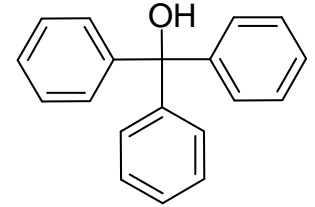
**Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen.**

# Methyl-*tert*-butylether

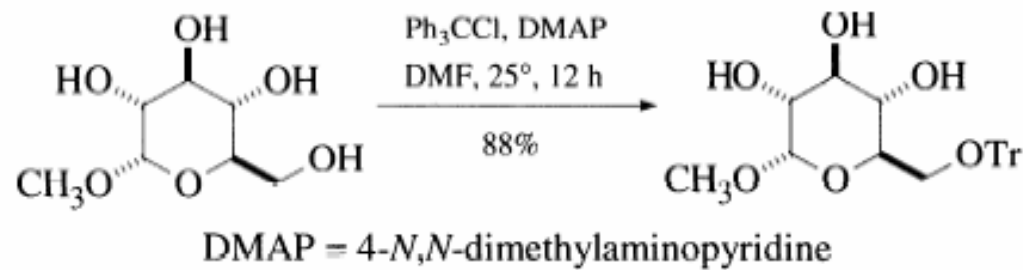


- **MTBE, Methoxy-2-methylpropan**
- **Synthese**  
Säurekatalysiert aus Isobuten und Methanol
- **Verwendung**  
Klopfschutzmittel, industrielle Lösungsmittel
- **Bildet kaum Peroxide!** (keine aktivierte C—H Bindung)  
Ersatz für Diethylether als Extraktionsmittel
- **Eigenschaften**  
Löslichkeit in Wasser: 26 g/l;  
Siedepunkt: 55.2°C;  
Schmelzpunkt: -108°C;  
LD50 oral Ratte 4000 mg/kg

# Triphenylmethanol



- Tritylalkohol, Triphenylcarbinol, Tritanol, (Trityl = Tr)
- Unlöslich in Wasser und Petrolether.
- Verwendung
  - Sperrige Schutzgruppe für primäre Alkohole

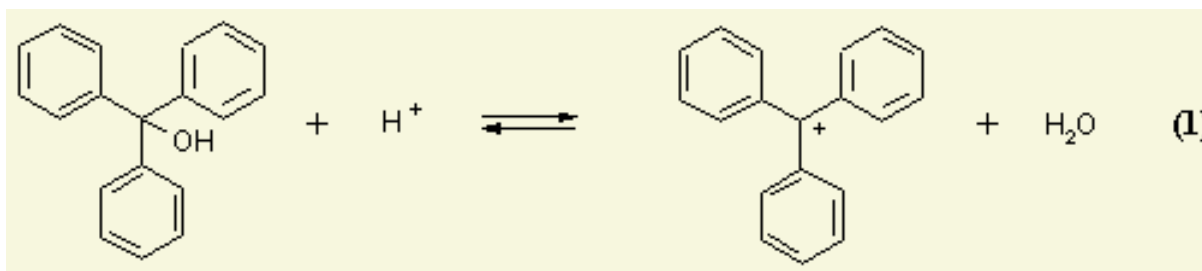


Einführung als TrCl

- Spaltbar mit schwachen Säuren
- → Triphenylmethanfarbstoffe

# Triphenylmethanfarbstoffe

- Triphenylmethanol bildet ein stabiles Kation in konz. Schwefelsäure

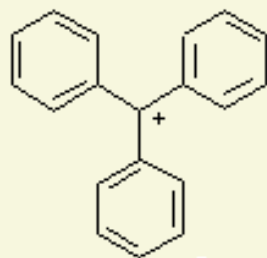


- Isolierbar und kristallisierbar mit Gegenionen, die schlechte Nukleophile sind ( $BF_4^-$ ,  $SbCl_6^-$ )
- Stabil, weil:
  - tertiäres Kation
  - starke Delokalisation über die Benzolringe.

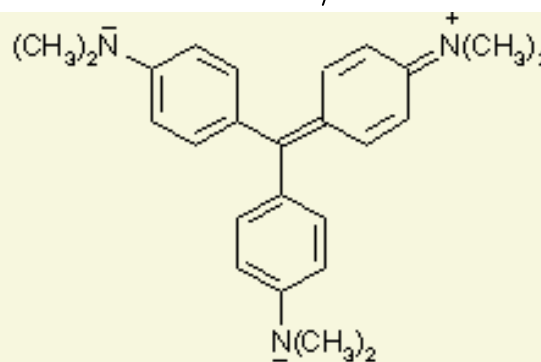
# Triphenylmethanfarbstoffe

- Triphenylmethanol bildet ein stabiles Kation in konz. Schwefelsäure

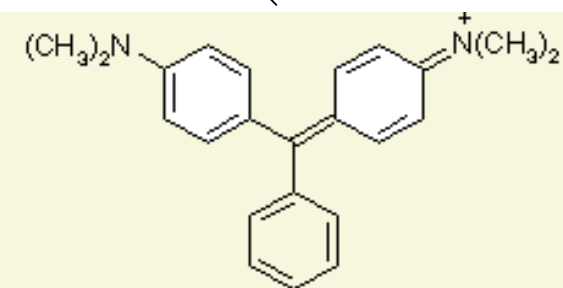
$\lambda_{\max} =$       431 nm      590 nm      623 nm



Triphenylmethyl-Kation



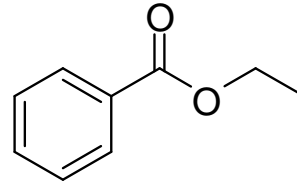
Kristallviolett



Malachitgrün

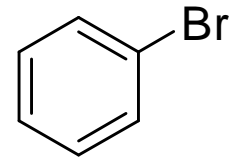
(2)

# Benzoessäureethylester (Ethylbenzoat)



- **Vorkommen**  
Obst (Äpfel, Bananen, Beeren, ...); Ylang-Ylang-Öl (5-18%)
- **Verwendung**  
Parfümerie, künstliches Fruchtaroma
- **Eigenschaften**  
Löslichkeit in Wasser: 0.5 g/l  
LD50 oral Ratte: 2100 oder 6480 mg/kg
- **R-Sätze: 36/38**  
Reizt die Augen und die Haut.

# Brombenzol (Phenylbromid)



## ■ **Synthese**

**Bromierung von Benzol (elektrophile Substitution, Fe-kat.)**

## ■ **Eigenschaften**

**Löslichkeit in Wasser: 0.45 g/l; Siedepunkt: 156°C**

**LD<sub>50</sub> oral Ratte 2383 mg/kg**

## ■ **R-Satz: 10-38-51/53**

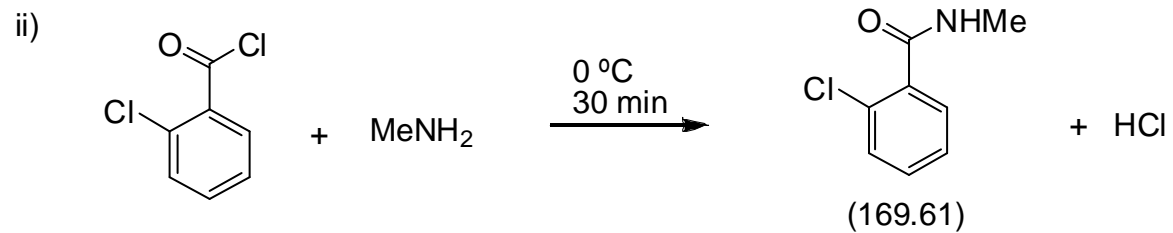
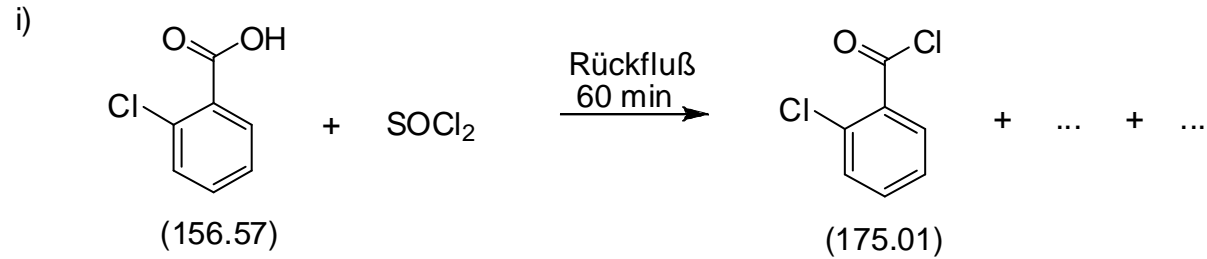
**Entzündlich. Reizt die Haut. Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.**

## ■ **S-Satz: 61**

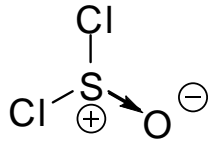
**Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen.**

# 9

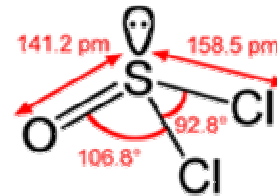
## Amidbildung



- Eigenschaften der Reaktanden
- Theorie und Reaktionsmechanismus
- Versuchsdurchführung

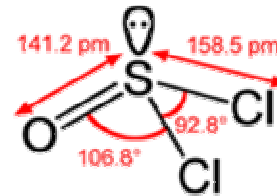


# Thionylchlorid



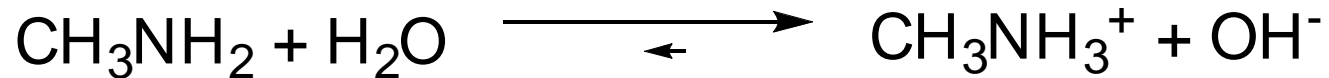
- HCl-Entwicklung (feuchte Luft, Wasser)  
→ im Abzug arbeiten
- Verwendung  
Darstellung von Säurechloriden aus Säuren und Alkylchloriden aus Alkoholen  
Vorteil: alle Nebenprodukte sind gasförmig.
- Eigenschaften  
Schmelzpunkt:  $-104.5^{\circ}\text{C}$ ; Siedepunkt:  $75.3^{\circ}\text{C}$   
 $\text{LD}_{50}$  oral Ratte 324 mg/kg

# Thionylchlorid



- **R-Sätze: 14-20/22-29-35**  
Reagiert heftig mit Wasser. Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken. Entwickelt bei Berührung mit Wasser giftige Gase. Verursacht schwere Verätzungen.
- **S-Sätze: 26-36/37/39-45**  
Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren. Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/ Gesichtsschutz tragen. Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen).

# Methylamin (40 %ig in Wasser)



- **Eigenschaften**

Schmelzpunkt: -40°C; Siedepunkt: 48°C;

pKa von Methylammonium: 10.6; LD<sub>50</sub> oral Ratte: 698 mg/kg

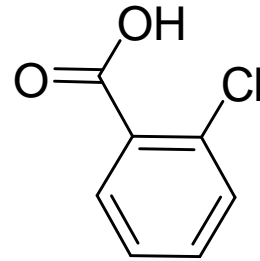
- **R: 11-20/22-34**

Leichtentzündlich. Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken. Verursacht Verätzungen.

- **S: 13-16-26-29-36/37/39-45**

Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten. Von Zündquellen fernhalten – Nicht rauchen. Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren. Nicht in die Kanalisation gelangen lassen. Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen. Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen).

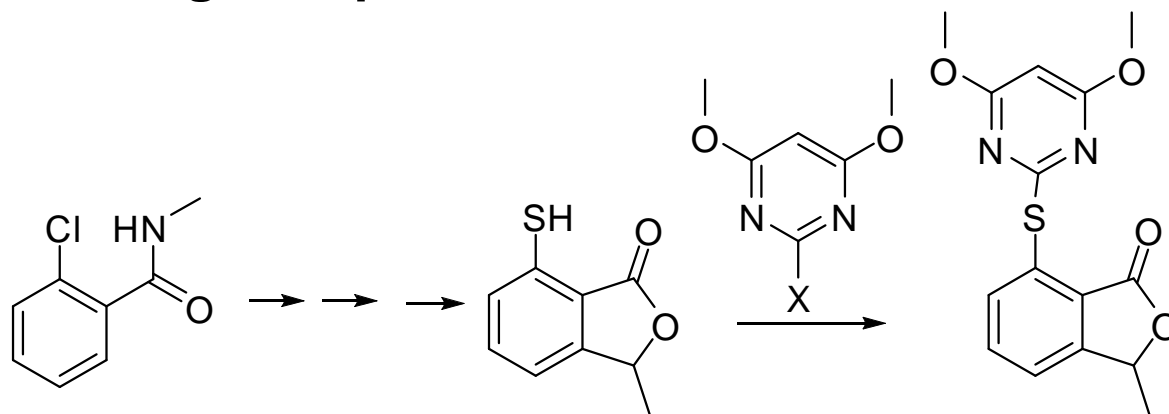
# 2-Chlorbenzoesäure



- **Eigenschaften**  
Löslichkeit in Wasser: 2.1 g/l  
LD<sub>50</sub> oral Ratte: 2465 mg/kg
- **R-Sätze: 36/38**  
Reizt die Augen und die Haut.

# N-Methyl-2-chlorbenzamid

## ■ Anwendungsbeispiel



**Synthese eines Pflanzenschutzmittels (Inhibitor der Acetolactatsynthase)**

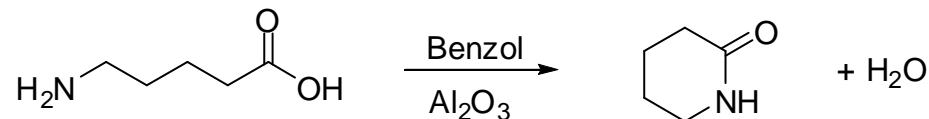
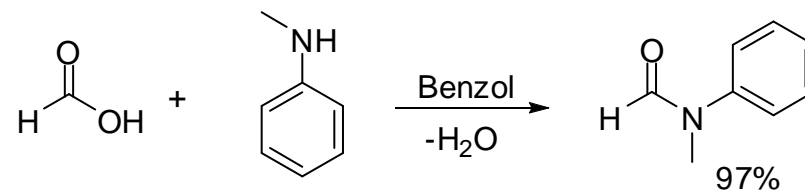
# Reaktionsmechanismus

- Direkte Umsetzung führt nur zur Salzbildung



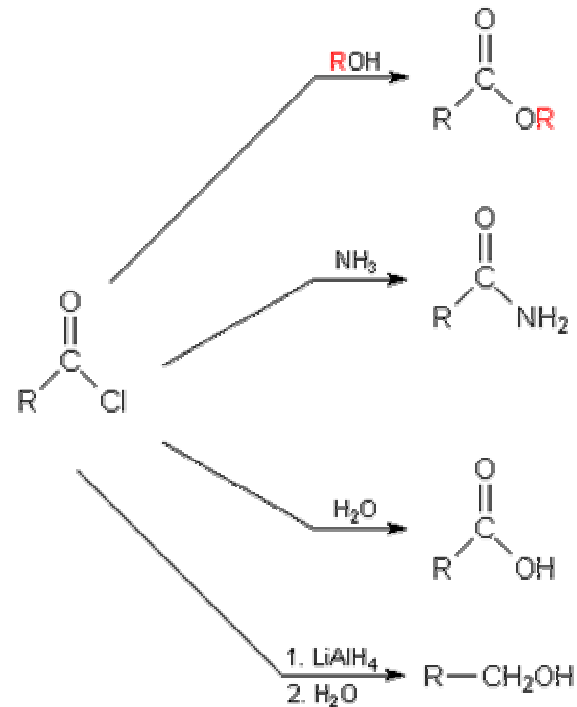
**Pyrolyse vom Salz ergeben nur geringe Ausbeuten.**

- Ausnahmen:

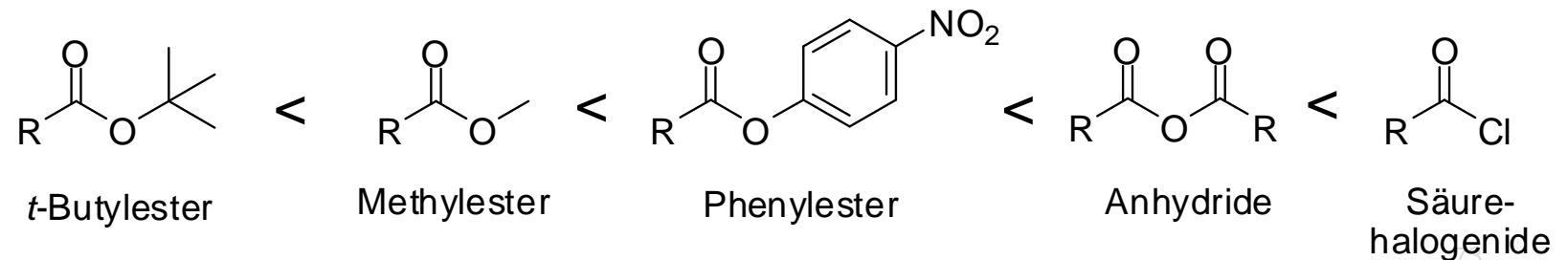


# Reaktionsmechanismus

- Umweg über die reaktiveren Säurechloride

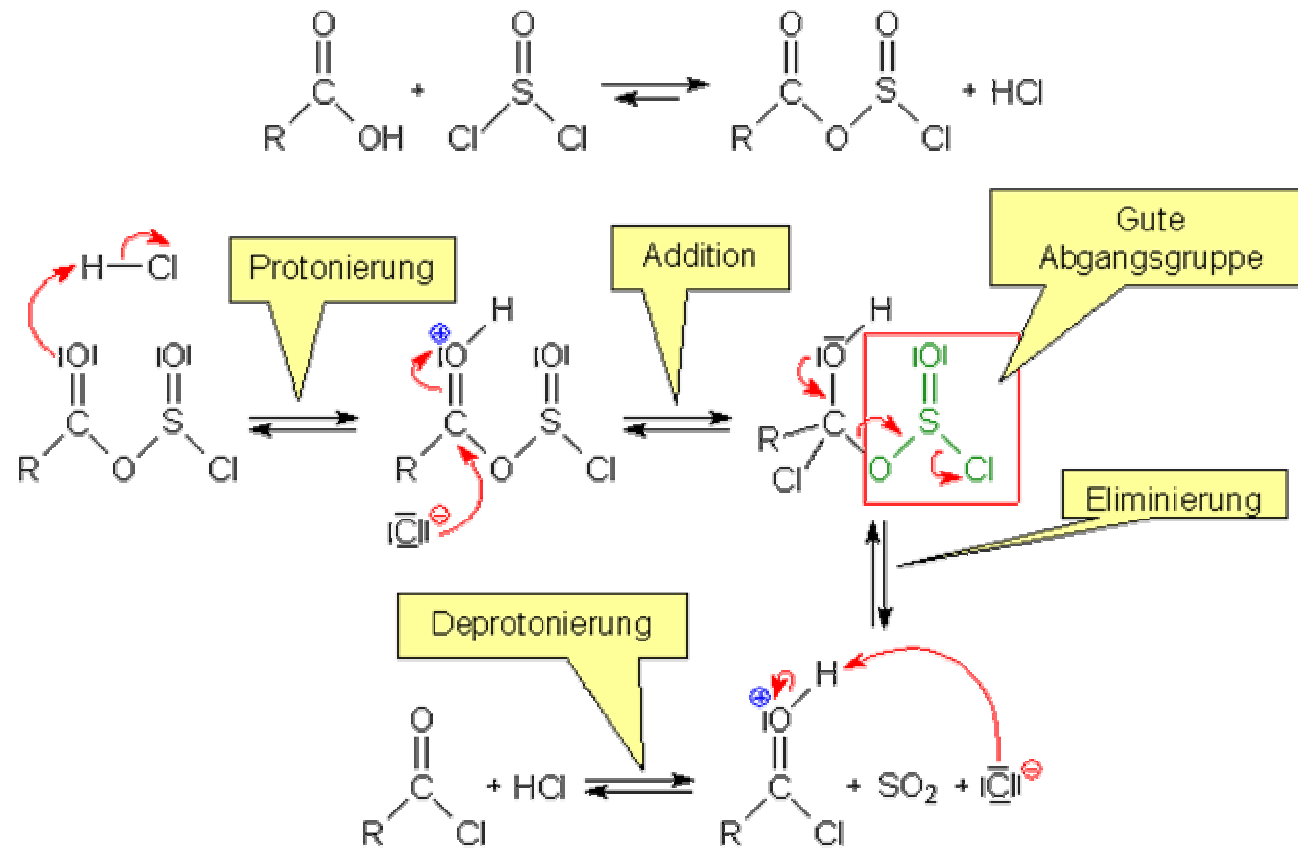


- Steigende Reaktivitätsskala (gute Abgangsgruppe)



# Reaktionsmechanismus

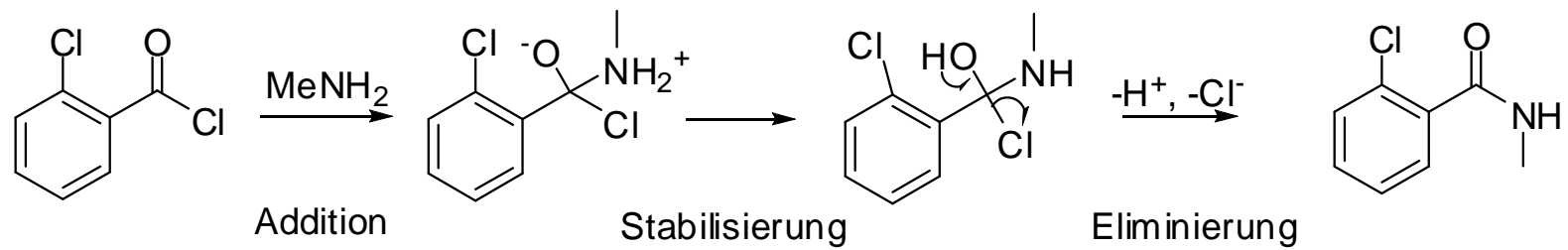
## Umsetzung mit Thionylchlorid



Alternativ dazu kann PCl<sub>5</sub> verwendet werden.

# Reaktionsmechanismus

## ■ Zweiter Schritt

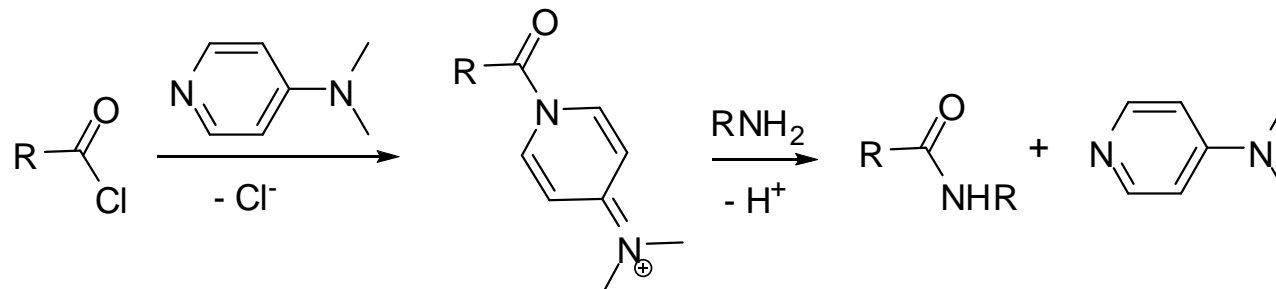


# Optimierung der Reaktivität

- HCl binden, falls das Amin nicht im Überschuß verwendet wird.

1) Schotten–Baumann Prozedur  
(2-Phasen-System: aq. NaOH/DCM)

2) Basen verwenden, die nicht an die Carbonylgruppe addieren können (NEt<sub>3</sub>, Pyridin, DMAP)

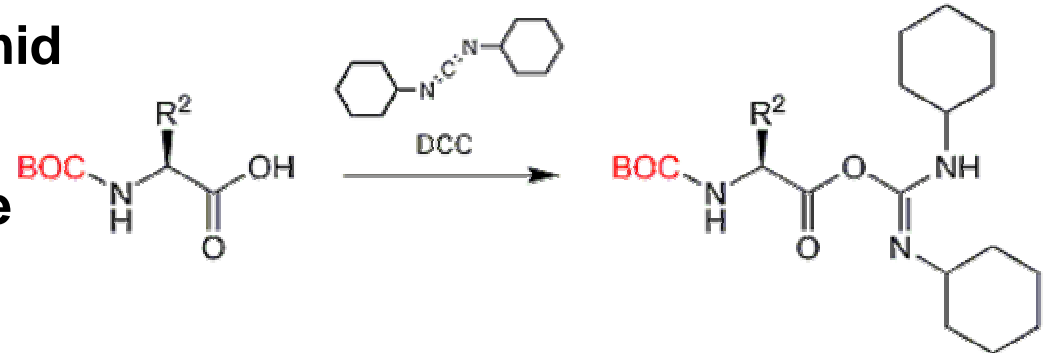


**DMAP = 4-Dimethylaminopyridin**

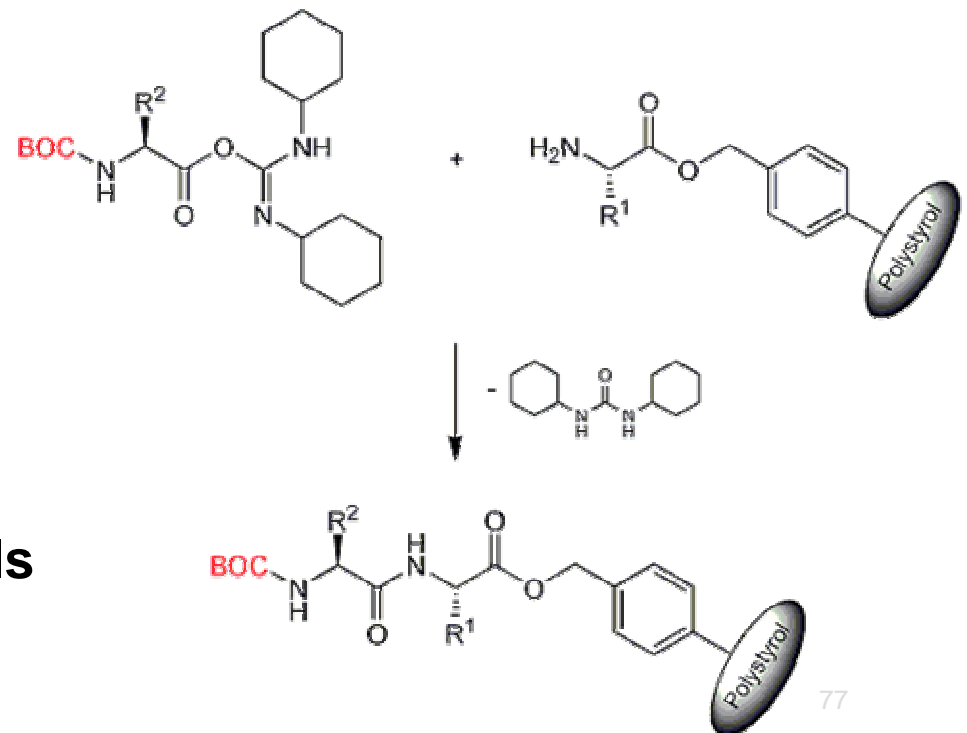
# Peptidsynthese

- Verwendung von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)

## 1) Aktivierung der Säure



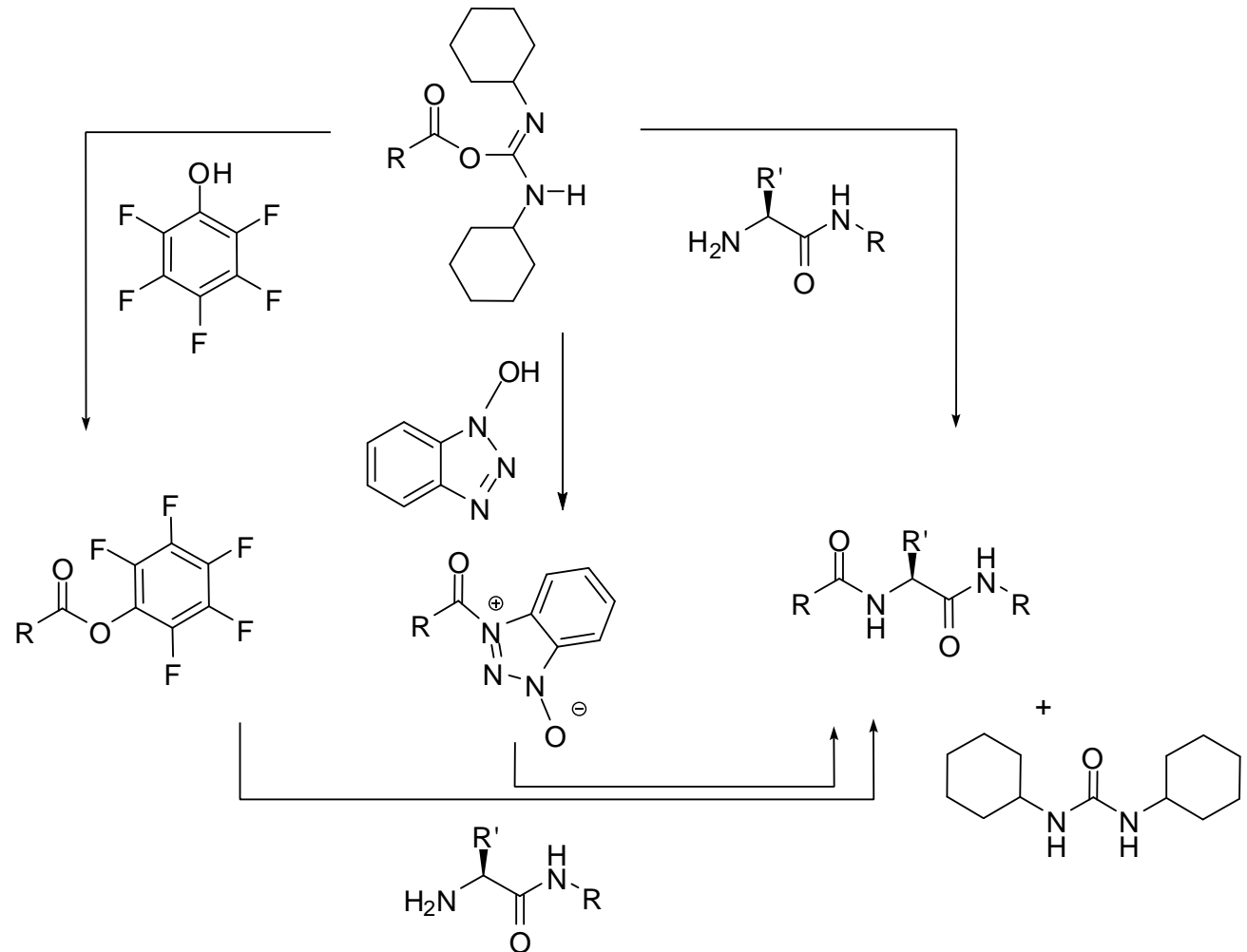
## 2) Bildung des Dipeptids – Umsetzung mit der Aminogruppe



- Oft auf Polystyrolträger als Festphasensynthese durchgeführt.

# Peptidsynthese

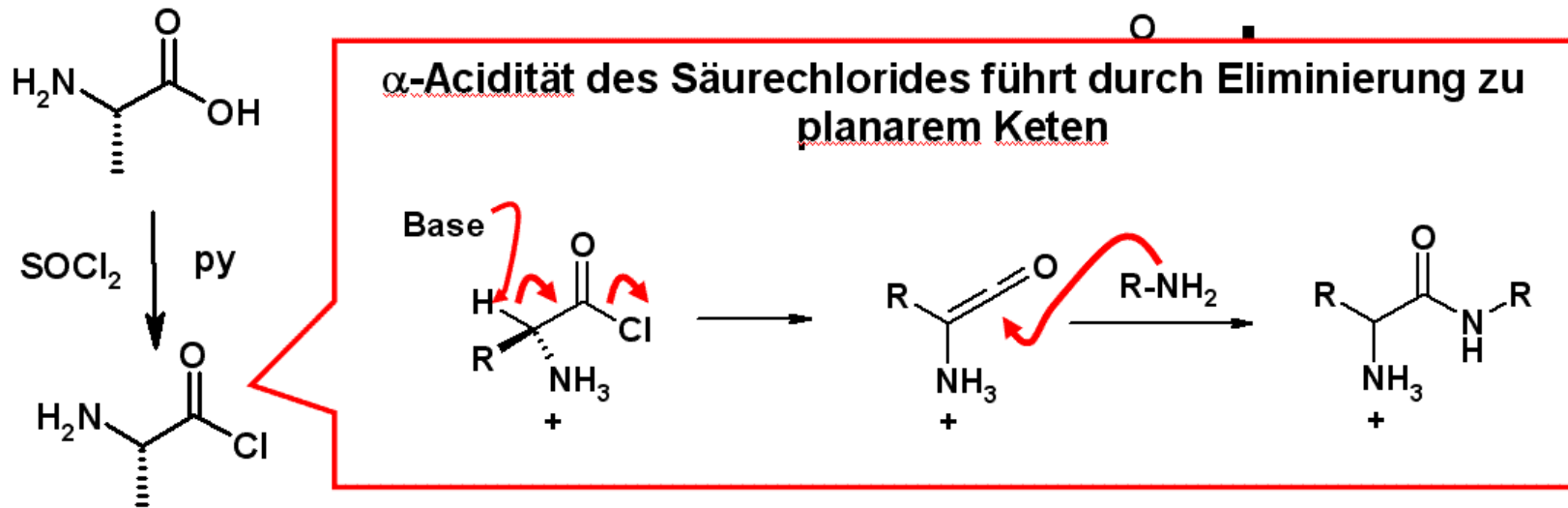
## ■ Varianten



- Mit Pentafluorphenol, Hydroxybenzotriazol, DMAP, ... , um die Racemisierung vollständig zu unterdrücken.

# Amidbildung

- Racemisierung



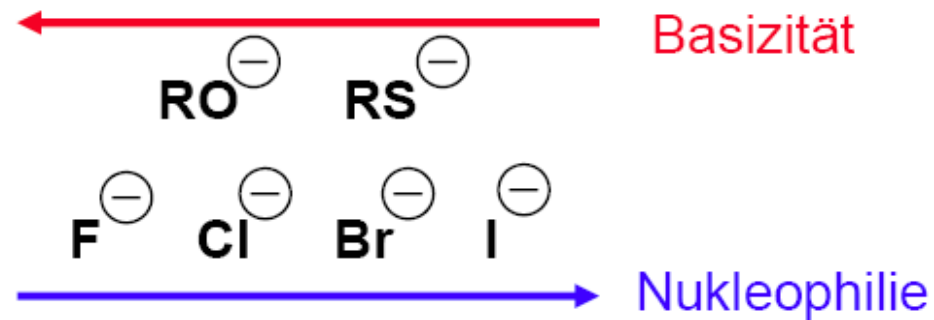
# Nukleophilieskala

- **Nukleophil: Elektronenpaardonor (hängt vom Substrat ab; der Carbonylkohlenstoff ist etwas härter als ein Alkylkohlenstoff)**
  - **Base: Elektronenpaardonor für ein Proton (eine sehr harte Säure, siehe HSAB-Prinzip)**
- 1) **Ein Anion ist immer nukleophiler als seine konjugierte Säure:  $\text{OH}^- > \text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{NH}_2^- > \text{NH}_3$ .**
  - 2) **Innerhalb einer Reihe im Periodensystem: Nukleophilie korreliert mit Basizität.**



# Nukleophilieskala

- 3) Innerhalb einer Gruppe:  
Nukleophilie korreliert mit der Polierbarkeit in protischen Lösungsmitteln (Kleine Ionen sind stark solvatisiert und dementsprechend wenig reaktiv).

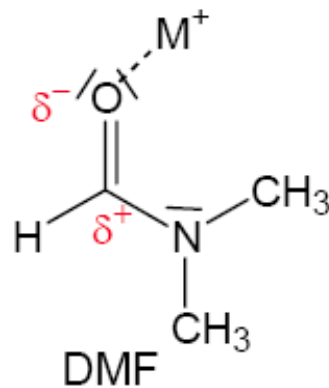
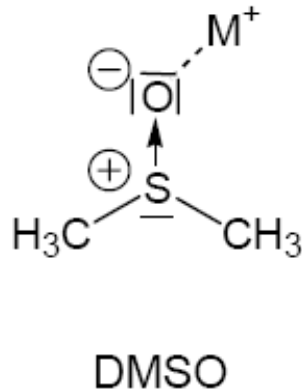


# Nukleophilieskala

4) Nackte Anionen reagieren schneller (die kleinen zuerst).

→ Verwendung von polaren aprotischen Lösungsmitteln

DMSO und DMF



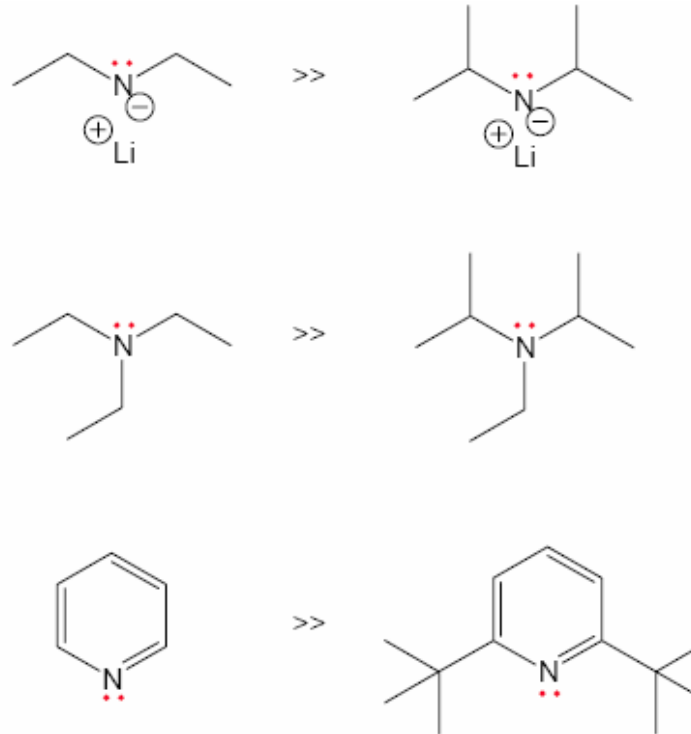
⇒ Solvatisieren Kationen, aber keine Anionen. Es resultieren „nackte“ Anionen. Sehr gut für  $S_N2$   
⇒ Nukleophil besonders wirksam

→ Verwendung von  $Bu_4N^+$ -Salzen oder Kronenethern (Vermeidung von Kontaktionenpaaren)

# Nukeophilieskala

5) Sperrige Reaktanden haben eine stark reduzierte Nukleophilie, aber behalten ihre Basizität.

gute Nukleophile  $\gg$  schlechte Nukleophile



$\text{MeO}^-$

$\gg$

$t\text{-BuO}^-$

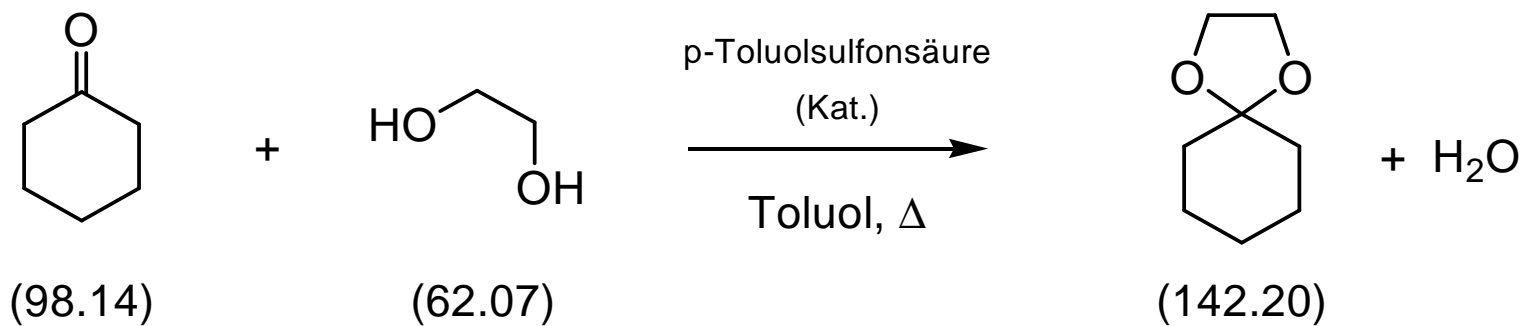
# Arbeitsvorschrift

Carbonsäure → Carbonsäurechlorid (**im Abzug!**): In einem 100 mL Einhals-**Rundkolben** (NS 29) wird die Säure vorgelegt, Thionylchlorid wird mit der Kolbenpipette zugegeben, und der Rückflusskühler, versehen mit einem **Trockenrohr** (gefüllt mit gekörntem Calciumchlorid), wird aufgesetzt. Die Suspension der Reaktanden wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, wobei bald eine klare Lösung entsteht. Nach Abkühlen des Kolbens wird das überschüssige **Thionylchlorid** unter Rühren an der Wasserstrahlpumpe abgezogen (**Sicherheitsflasche verwenden!**), wobei das Säurechlorid in für die folgende Reaktion hinreichender Reinheit übrig bleibt. Carbonsäurechlorid → Carbonsäureamid: In einem 50 mL-Erlenmeyerkolben wird Methylamin (40% in H<sub>2</sub>O) vorgelegt, in einem Eisbad gut gekühlt und mittels Magnetührer heftig gerührt. Das Säurechlorid wird mit einer Pasteurpipette **vorsichtig** zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird noch 30 min weitergerührt. Das Produkt wird abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und trocken gesaugt. Man erhält 8.14 g (96 %) rohes Produkt. Zur Reinigung wird **aus Ethanol/Wasser umkristallisiert**, d. h. man löst in 5 mL siedendem Ethanol (95 %) und gibt 11 mL dest. Wasser zu. Nach dem Erkalten zerstößt man die erstarrte Kristallmasse mit der Spatel, saugt ab (die Mutterlauge wird wiederholt dazu verwendet, die restlichen Kristalle vom Kolben auf die Nutsche zu transferieren) und wäscht mit wenig Ethanol-Wasser-Gemisch (1:2). Das Produkt wird im Exsikkator getrocknet, die Ausbeute notiert und der Schmelzpunkt bestimmt.

# 10

## Ketalisierung

- Einführung einer Schutzgruppe



# Schutzgruppen

- **Warum Schutzgruppen?**

- **Umgehen der Inkompatibilität funktioneller Gruppen bei der Synthese komplexer organischer Strukturen.**

- **Anforderungen an effiziente Schutzgruppen:**

- **käuflich oder leicht darstellbar**

- **einfache und effiziente Einführung in das Molekül**

- **Stabil ggü. einem breitem Spektrum von Reaktionsbedingungen, Aufarbeitungs- und Reinigungsmethoden (z.B. Chromatographie)**

- **einfach und selektiv unter hochspezifischen Bedingungen abspaltbar**

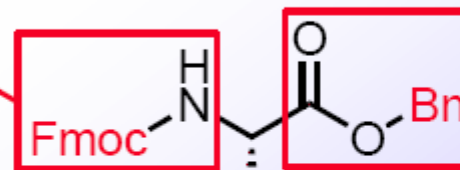
# Schutzgruppen

- **Orthogonalitätsprinzip:**

→ In einem Satz orthogonaler Schutzgruppen ist im Idealfall jede Schutzgruppe in beliebiger Reihenfolge unter solchen Reaktionsbedingungen abspaltbar, die keine der anderen Schutzgruppen angreifen.

## Beispiel: Orthogonal geschütztes L-Tyrosin

9-Fluorenylmethoxy-carbonyl-Amin:  
Basisch spaltbar

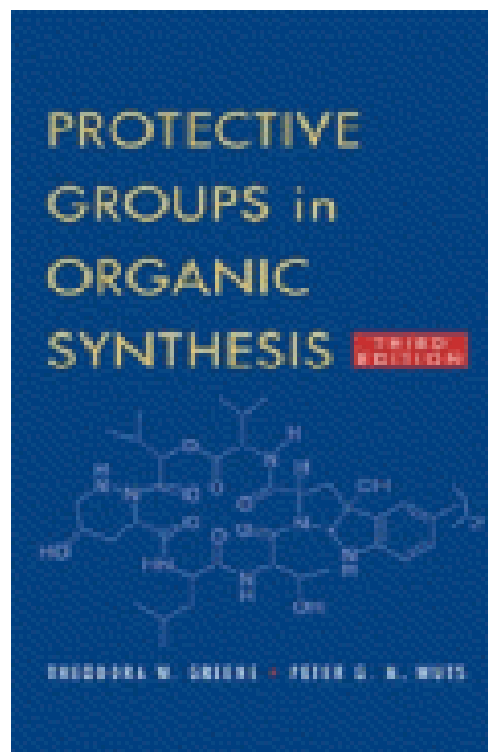


Benzyl-Ester:  
Hydrogenolytisch spaltbar

*t*-Butyl-Ether:  
Sauer spaltbar

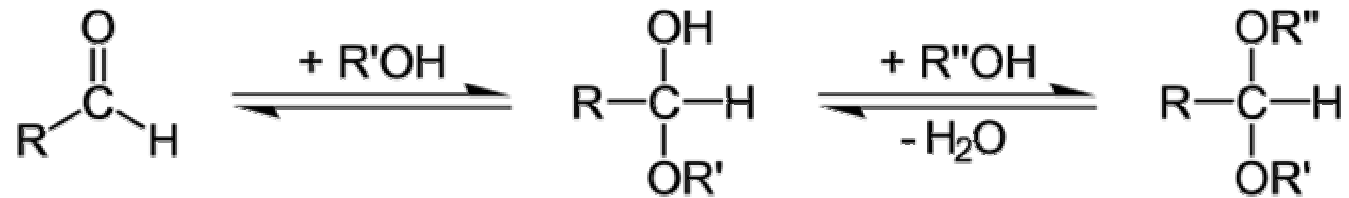
# Schutzgruppen

- **Protective Groups in Organic Synthesis**  
Theodora W. Greene / Peter G. M. Wuts, 816 pages  
Third Edition, 1999, J. Wiley & sons, Inc.



# Schutz von Carbonylgruppen

- **Aldehyde und Ketone**  
Empfindlich gegenüber Nucleophilen, Reduktionsmitteln, Oxidationsmitteln, Basen, ...
- **Acetale und Ketale**  
Stabil unter den meisten Bedingungen,  
Spalten sich in die Ausgangsverbindungen mit verdünnten Säuren



Aldehyd

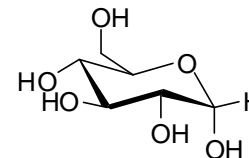
Halbacetal

Acetal

instabil, nicht isolierbar

Ausnahme:

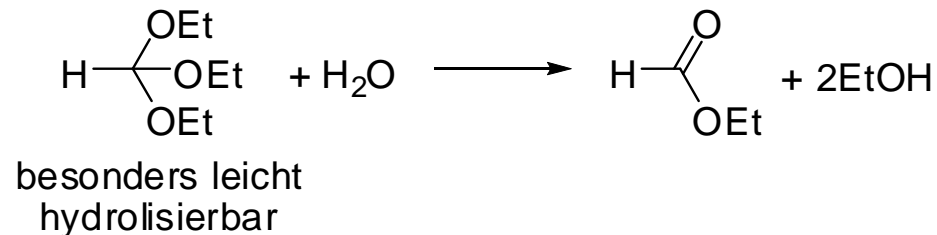
Glucose



# Gleichgewichtsverschiebung

Bei der Ketalbildung = Wasser entziehen

- **Azeotrope Destillation mit Toluol**
- **Verwendung von wasserbindenden Mitteln (Dimethylsulfit, Molsieb,.. )**
- **Bildung von Diethylketalen mit Orthoameisensäuretriethylester**



Bei der Ketalsspaltung = verdünnte Säure

- **Aceton/Wasser/HCl**
- **THF/Wasser/Schwefelsäure**

# Reaktionsmechanismus

- **Halbacetalbildung**

- 1. Protonierung der Carbonylgruppe eines Aldehyds:**



- 2. Nucleophiler Angriff der Hydroxygruppe**



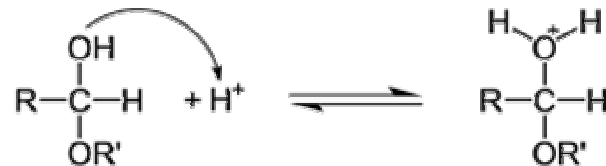
- 3. Abgabe eines Protons (Rückgewinnung des Katalysators):**



# Reaktionsmechanismus

## ■ Vollacetalbildung

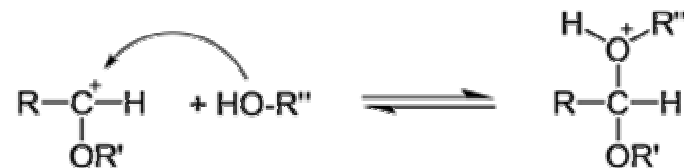
### 1. Protonierung der Hydroxygruppe des Halbacetals:



### 2. Eliminierung von Wasser (H<sub>2</sub>O):



### 3. Nucleophiler Angriff



### 4. Abspaltung eines Protons:

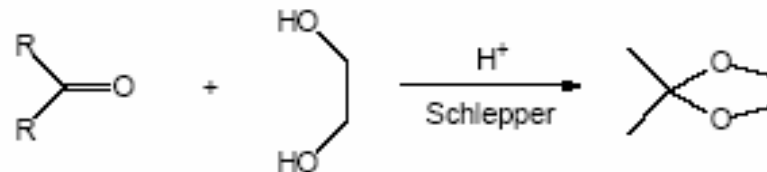


# Schutz von Carbonylgruppen

- **Dimethylacetal:**  
Leichte Darstellung nur mit Aldehyden und reaktiven Ketonen, leicht abspaltbar im sauren Milieu

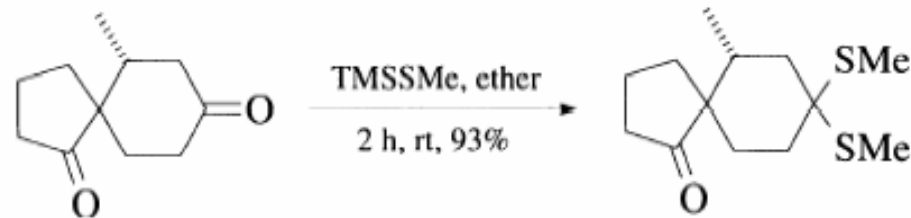


- **Cyclische Acetale:**  
Gebräuchlichste Carbonyl-Schutzgruppe, schwerer abzuspalten



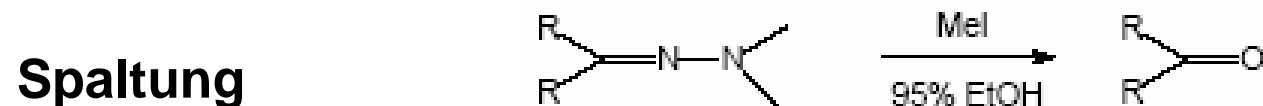
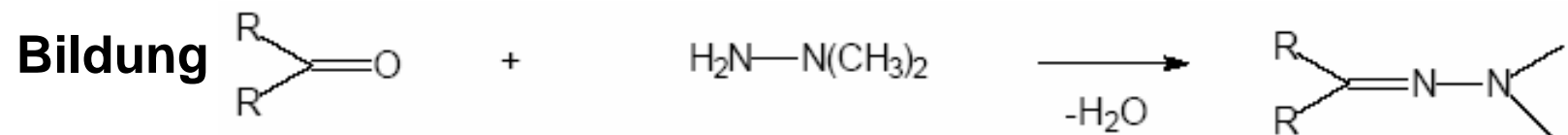
# Schutz von Carbonylgruppen

- **Thioacetal:**  
Leichtere Addition, stabil im schwach sauren Milieu



Abspaltung durch Alkylierung (MeI, Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>, ...), Oxidation (Br<sub>2</sub>, NBS, ...) oder Metall-Koordination (Hg, Ag).

- **Dimethylhydrazon:**



# Arbeitsvorschrift

Man mischt Cyclohexanon mit ca. 50 mL Toluol in einem 100 mL Einhals-Rundkolben (NS 29) und fügt danach Ethylenglycol und eine katalytische Menge *p*-Toluolsulfonsäure, sowie 2 **Siedesteinchen** zu. Auf den Rundkolben wird ein Wasserabscheider und auf diesen ein Rückflusskühler aufgesetzt. Nun füllt man durch den Kühler den Teil des Wasserabscheiders, der den Hahn trägt, mit Toluol soweit auf, bis das Lösungsmittel durch den seitlichen Schenkel in den Reaktionskolben überzufließen beginnt. Der Kolbeninhalt wird zum **starken Sieden** erhitzt (Ölbad ca. 140 °C); das während der Reaktion gebildete Wasser sammelt sich im Wasserabscheider. Wenn sich kein Wasser mehr abscheidet - jedoch nach längstens 2 Stunden - kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisbad und transferiert es in einen Scheidetrichter (möglichst Plastikstoppel benutzen). Man extrahiert mit je 30 mL **10%ige wässriger Natriumhydroxidlösung**, Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung. Anschließend wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel **bei vermindertem Druck** im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus einem passenden Rundkolben im Wasserstrahlvakuum destilliert (Vakuumdestillation). Protokolliert werden neben der **Ausbeute** und dem Brechungsindex des Produkts auch noch der exakte Siedepunkt (oder das Siedeintervall) beim abgelesenen Druck.

# Besondere Sicherheitshinweise

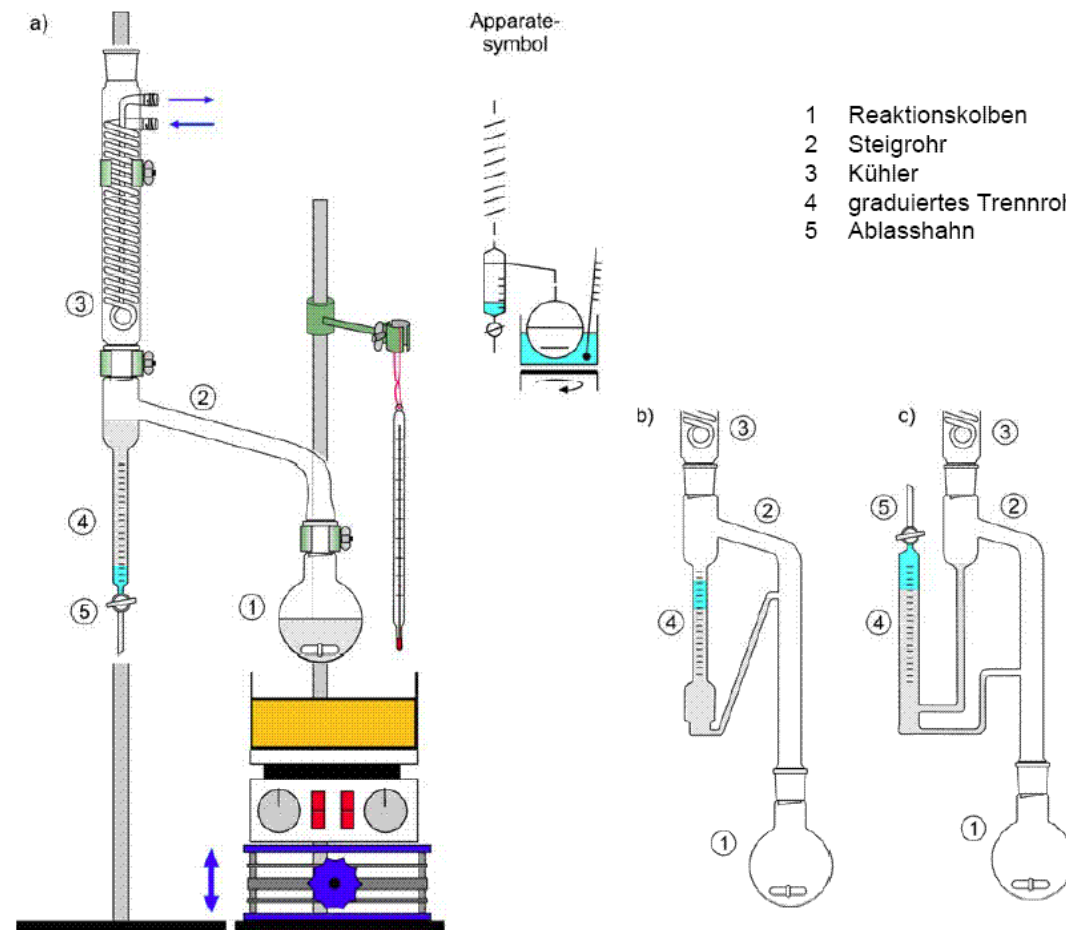
---

- **Achten Sie bei der Vakuumdestillation darauf, dass alle eingesetzten Glasgeräte keine Beschädigungen (Sprünge, Sternchen) aufweisen.**
- **Verwenden Sie eine Sicherheitsflache!**
- **Apparaturaufbau, Einfetten**

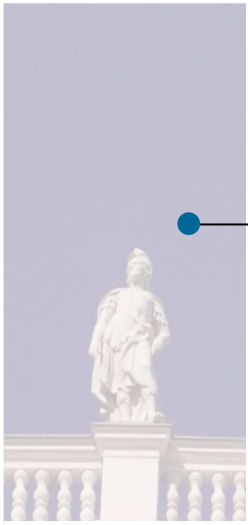
# Azeotrope Destillation

Abb 4.19: Apparaturen zum Auskreisen von Wasser.

- Wasserabscheider (**Dean-Stark-Falle**) zum Auskreisen von Wasser mit spezifisch leichteren Solventien (Benzol, Toluol, Cyclohexan).
- Wasserabscheider zum Auskreisen von Wasser mit spezifisch schwereren Solventien (z. B. Chloroform, Dichlormethan).
- Wasserabscheider zum Auskreisen von Wasser mit spezifisch schwereren Solventien mit Möglichkeit zur Entnahme des Reaktionswassers.



# Azeotrope Destillation



Tab. 4.5: Azeotrope Gemische mit Wasser

Komponenten	Organisches Solvens Sdp. [°C]	Azeotrop Sdp. [°C]	Wassergehalt im Azeotrop
H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40.1	38.8	1 %
H <sub>2</sub> O/MTB	55.0	53.0	4 %
H <sub>2</sub> O/Ethylacetat	78.0	70.0	9 %
H <sub>2</sub> O/CCl <sub>4</sub>	77.0	66.0	4 %
H <sub>2</sub> O/Cyclohexan	81.0	70.0	9 %
H <sub>2</sub> O/Benzol	80.6	69.2	9 %
H <sub>2</sub> O/Toluol	110.6	84.1	20 %