

1 Problemaufriss

Experiment 1:

In einem Rundkolben werden unter ständigem Rühren 20 mL Acetophenon mit wenigen Tropfen konzentrierter Kaliumhydroxidlösung versetzt. Bereits nach Zugabe der Base ist ein subtiler Farbumschlag nach Gelb zu beobachten. Diese gelbe Farbe intensiviert sich, nachdem der Kolbeninhalt für eine Stunde auf 70° C erwärmt wurde. Der neu gebildete Stoff fällt aus der Lösung aus, wenn der Kolbeninhalt in einem Eisbad gekühlt wird.



Abb. 1: Bildung eines unbekanntes Stoffes beim Umsetzen von Acetophenon mit KOH

Die in **Experiment 1** beobachtete Farbänderung sowie das Ausfallen eines weißen Niederschlages sind eindeutige Indizien für die Bildung eines neuen Stoffes. Vor der Reaktion befanden sich neben Acetophenon nur geringe Mengen Kaliumhydroxid und Wasser im Kolben. Es drängt sich die Frage auf, welche Stoffe zum unbekanntes, neuen Reaktionsprodukt reagiert haben könnten.

2 CH-Azidität

Um die oben beschriebene Beobachtung zu erklären, ist ein Blick auf die strukturellen Besonderheiten von Carbonylverbindungen notwendig: Aufgrund der hohen Elektronegativitätsdifferenz innerhalb der Carbonylgruppe wird Elektronendichte vom Carbonylkohlenstoff abgezogen. Die daraus resultierenden Ladungsunterschiede sind der Grund dafür, dass der Carbonylkohlenstoff leicht von Nucleophilen angegriffen werden kann (Abb. 1). Solche Reaktionen folgen meist einem allgemeinen Additions-Eliminierungs-Mechanismus.



Abb. 2: Der Carbonylkohlenstoff kann von Nucleophilen angegriffen werden.

Der Elektronenzug des Sauerstoffatoms wirkt allerdings auch auf Kohlenstoffatome, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft zur Carbonylgruppe befinden. Diese Kohlenstoffatome werden als **α -Kohlenstoffatome** bezeichnet und bilden das zweite reaktive Zentrum innerhalb von Carbonylverbindungen (Abb. 2). Der Elektronenzug der Carbonylgruppe polarisiert die Bindung zwischen α -Kohlenstoffatomen und den daran gebundenen Wasserstoffatomen so stark, dass diese durch eine Base abgespalten werden können. Die Eigenschaft von Carbonylverbindungen, Wasserstoffatome in α -Position abspalten zu können, wird als **CH-Azidität** bezeichnet.

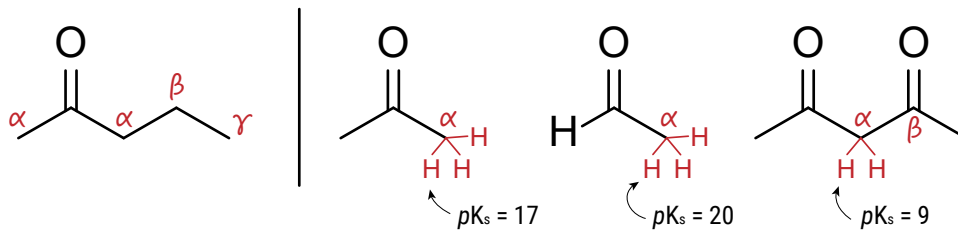


Abb. 3: Bezeichnung von Kohlenstoffatomen mit griech. Buchstaben (li.), pK_s -Werte ausgewählter Carbonylverbindungen (re.)

Aldehyde ($pK_s \approx 16-18$) und Ketone ($pK_s \approx 19-21$) zeigen daher vergleichsweise geringe pK_s -Werte. Noch geringere pK_s -Werte können erreicht werden, wenn weitere elektronenziehende Gruppen in β -Position die Polarität der CH-Bindung an der α -Position weiter erhöhen. Beispielsweise besitzt Acetylaceton wegen der zweiten Carbonylgruppe in β -Position einen pK_s -Wert von 9 (Abb.2).

Nach der Abspaltung des Protons trägt das α -Kohlenstoffatom ein freies Elektronenpaar und eine negative Ladung. Sie wird daher als Carbanion bezeichnet. Das Carbanion kann durch eine weitere mesomere Struktur beschrieben werden, welche Enolation genannt wird. Diese Mesomeriestabilisierung ist ein weiterer Grund für die Azidität von Carbonylverbindungen (Abb. 3).

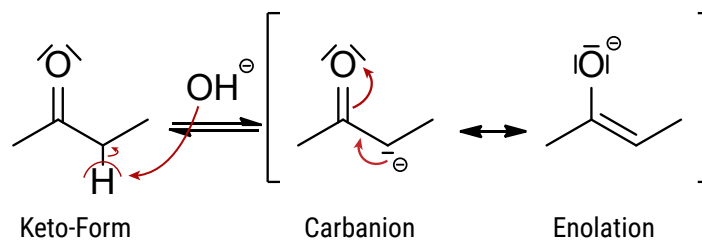
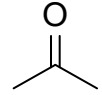
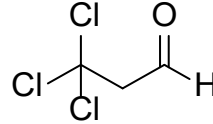
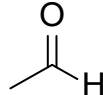
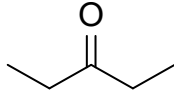
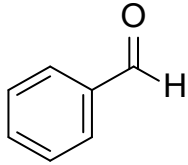


Abb. 4: Die Deprotonierung liefert ein Carbanion, welches durch die Enolation mesomeriestabilisiert werden kann

Das Gleichgewicht dieser Deprotonierungsreaktion liegt für die überwiegende Mehrheit der Carbonylverbindungen auf der linken Seite bei der sogenannten Keto-Form. Die Lage des Gleichgewichts kann allerdings auch verschoben werden, wenn ein entsprechend hoher Elektronenzug auf die α -Position wirkt. Je mehr Elektronendichte vom α -Kohlenstoff abgezogen wird, desto polarer ist auch die Bindung zu Wasserstoffatomen und desto azider sind die Carbonylverbindungen.

Aufgabe 1.1

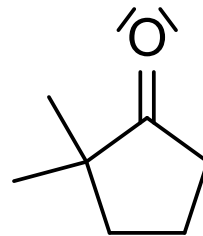
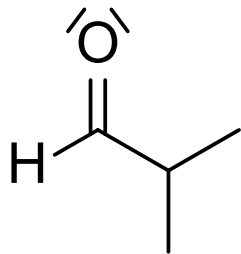
Identifiziere die α -ständigen Wasserstoffatome in folgenden Verbindungen. Erstelle anschließend eine Rangfolge beginnend mit der größten CH-Azidität. (5 Minuten)



Lösungshinweis: Die Erstellung der Rangfolge kann vereinfacht werden, indem die Azidität zunächst zwischen strukturell ähnlichen Verbindungen verglichen wird. Im vorliegenden Fall kann dies beispielsweise über die Stoffgruppen der Aldehyde und Ketone geschehen.

Aufgabe 1.2

Stelle die Bildung der Carbanionen und Enolationen für folgende Carbonylverbindungen dar. Gib dabei mit Hilfe von Pfeilen die Bewegung von Elektronenpaaren an. (3 Minuten)



Lösung Aufgabe 1.1

Zur Lösung der Aufgabe bietet sich zunächst der Vergleich der Verbindungen 2 und 5 an. Beide Moleküle sind Ketone, wobei sich 2 von 5 durch zwei weitere Methylgruppen am α -Kohlenstoff unterscheidet. Diese Methylgruppen haben einen elektronenschiebenden Effekt und erhöhen damit die Elektronendichte der α -Kohlenstoffatome. Folglich ist die Bindung zwischen den α -Kohlenstoffatomen und den daran gebundenen Wasserstoffatomen nicht so stark polarisiert wie in 5. Daher ist 5 azider als 2.

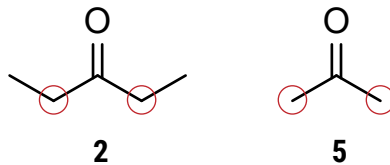


Abb. 5: Wasserstoffatome am α -Kohlenstoff für Ketone

Anschließend werden die Aldehyde 1, 3 und 4 betrachtet. Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass das α -Kohlenstoffatom in Verbindung 1 vier Bindungen zu anderen Kohlenstoffatomen besitzt und daher keine Wasserstoffatome trägt. Daher ist es die am wenigsten bzw. nicht azide Verbindung. 4 unterscheidet sich von 3 durch eine Trichlormethylgruppe am α -Kohlenstoff. Der starke Elektronenzug der Chloratome wirkt auch auf das α -Kohlenstoffatom und polarisiert zusätzlich zur Carbonylgruppe die CH-Bindung. Damit ist 4 azider als 3.

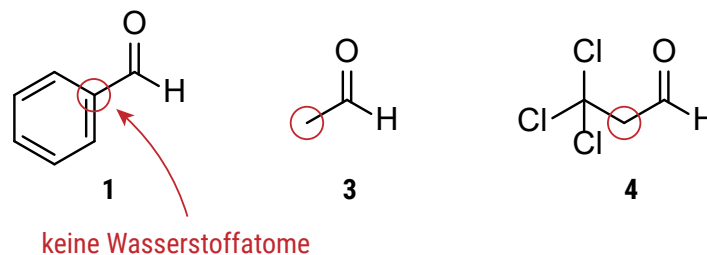


Abb. 6: Wasserstoffatome in α -Position bei Aldehyden

Das Wasserstoffatom am Carbonylkohlenstoff wird auch bei hohen Basenkonzentrationen nicht abgespalten. Zwar ist auch dieses vom Elektronenzug der Carbonylgruppe betroffen, allerdings kann die negative Ladung im Falle einer Abspaltung nicht mesomeriestabilisiert werden, wie das bei einer Abspaltung in α -Position der Fall ist.

Schließlich ist die Frage zu klären, wie sich Ketone und Aldehyde in ihrer CH-Azidität unterscheiden. In Ketonen wirkt der zusätzliche Alkylrest am Carbonylkohlenstoff wegen seines elektronenschiebenden Effekts dem Elektronenzug der Carbonylgruppe entgegen. Folglich wird weniger Elektronendichte vom α -Kohlenstoff abgezogen und die CH-Bindung ist weniger polar. Daher sind Aldehyde CH-azider als Ketone.

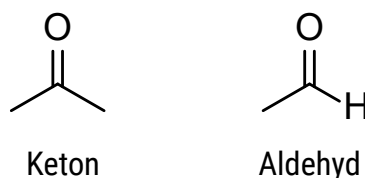


Abb. 7: Vergleich des Molekülbaus für ein Keton und einen Aldehyd

Damit ergibt sich folgende Rangfolge beginnend mit der größten CH-Azidität:



Lösung Aufgabe 1.2

Das 2-Methylpropanal trägt am α -Kohlenstoff ein Wasserstoffatom, welches durch eine Base abgespalten werden kann. Das gebildete Carbanion kann durch ein Enolat mesomeriestabilisiert werden:

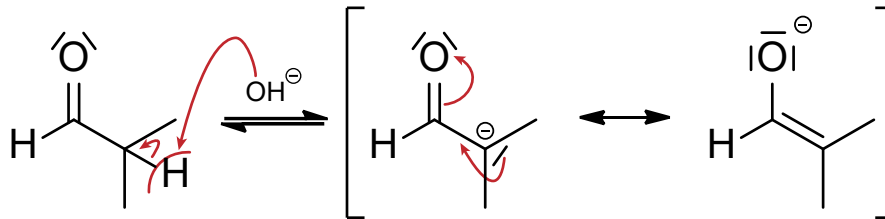


Abb. 8: Deprotonierung von 2-Methylpropanal

2,2-Dimethylcyclopentanon besitzt als Keton 2 α -Kohlenstoffatome. Allerdings trägt nur eines davon (in Abb. 9 rechts) Wasserstoffatome, die als Protonen abgespalten werden können. Das andere α -Kohlenstoffatom besitzt bereits 4 Bindungen zu anderen Kohlenstoffatomen.

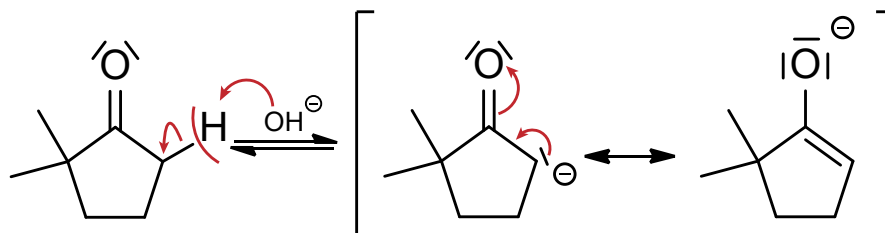


Abb. 9: Deprotonierung von 2,2-Dimethylcyclopentanon

3 Aldoladdition

In Kapitel 2 wurde herausgearbeitet, dass Carbonylverbindungen zwei reaktive Zentren besitzen. Der Carbonylkohlenstoff ist aufgrund seiner geringen Elektronendichte ein sehr gutes **Elektrophil**. Das heißt, dass er leicht von Nucleophilen angegriffen werden kann (Abb. 10).

Nucleophile sind solche Moleküle, die eine hohe Elektronendichte auf einem Atom konzentrieren und dort ein freies Elektronenpaar besitzen, um beim Angriff eine neue Bindung aufbauen zu können. Dieser Definition folgend, kann das Carbanion, welches bei der Deprotonierung von Carbonylverbindungen gebildet wird, als gutes **Nucleophil** bezeichnet werden, da es sehr viel Elektronendichte am α -Kohlenstoff konzentriert und dort ein freies Elektronenpaar besitzt (Abb. 10).

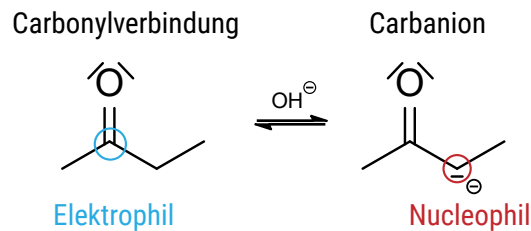


Abb. 10: Carbonylverbindungen reagieren am Carbonylkohlenstoff elektrophil und am α -Kohlenstoff nucleophil

Damit ist das Carbanion in der Lage, seine korrespondierende Carbonylverbindung nucleophil anzugreifen. Dieser Angriff folgt dem für Carbonylverbindungen typischen Additionsmechanismus: Beim Angriff auf den Carbonylkohlenstoff muss die C=O-Doppelbindung aufgespalten werden, da Kohlenstoff sonst fünf Bindungen besitzen würde. Daher wird ein bindendes Elektronenpaar zum Sauerstoff verschoben, der dadurch eine negative Ladung ausbildet. Das gebildete Zwischenprodukt nimmt nun das Proton auf, was im ersten Schritt der Reaktion durch das Hydroxidion aufgespalten wurde. Da das Hydroxidion formal nicht an der Reaktion teilnimmt und nach der Reaktion unverändert vorliegt, nimmt es die Rolle eines Katalysators ein.

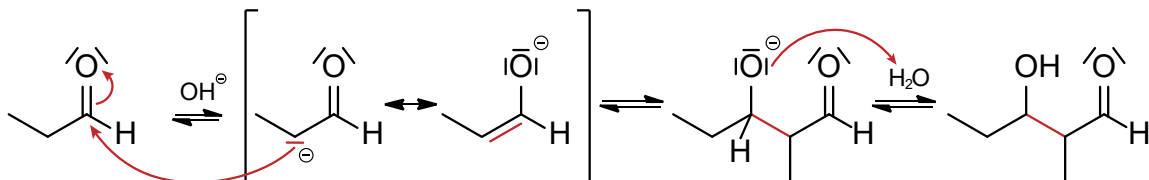


Abb. 11: Reaktion einer Carbonylverbindung mit seinem Carbanion

Das Produkt der Reaktion kann formal als Aldehyd beschrieben werden. Durch die Hydroxylgruppe in β -Position ist es ebenso ein Alkohol. Aus diesem Grund wird das Reaktionsprodukt gelegentlich auch als **Ald-ol** beschrieben. Diese Bezeichnung beschreibt das Reaktionsprodukt allerdings nicht immer korrekt. Wenn Ketone diese Reaktion eingehen, ist das Reaktionsprodukt kein Aldehyd, sondern bleibt ein Keton. Fachlich korrekter ist es daher, das Reaktionsprodukt allgemein als β -Hydroxy-Carbonylverbindung zu bezeichnen. Diese historische Bezeichnung „Aldol“ ist trotzdem namensgebend für die Reaktion, die den Namen **Aldoladdition** trägt.

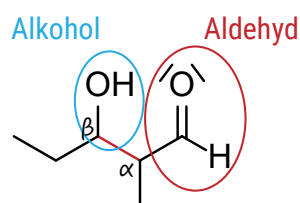


Abb. 12: Das Reaktionsprodukt der Aldoladdition ist eine β -Hydroxy-Carbonylverbindung

Die Beobachtungen aus **Experiment 1** können also auf eine ablaufende Aldoladdition zurückgeführt werden, bei der zu Beginn eine kleine Menge Acetophenon durch die Hydroxidionen deprotoniert wurde. dadurch gebildete Carbanion kann die das Acetophenon nucleophil am Carbonylkohlenstoff angreifen. Das Zwischenprodukte dieses Reaktionsschrittes kann anschließend das Proton aufnehmen, was im ersten Schritt abgespalten wurde, wodurch eine β -Hydroxy-Carbonylverbindung als Reaktionsprodukt gebildet wird (Abb. 13).

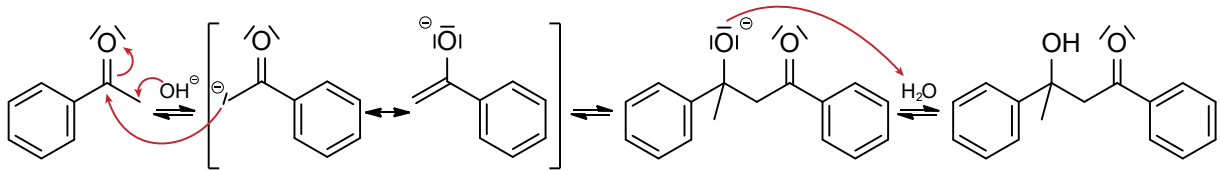
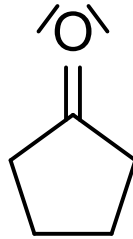


Abb. 13: Reaktionsmechanismus der Aldoladdition für Acetophenon

Aufgabe 2.1

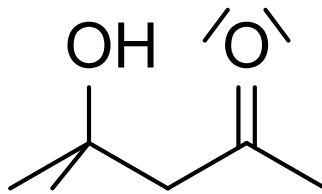
Formuliere den Reaktionsmechanismus für die basenkatalysierte Aldolreaktion von Cyclopentanon. Stelle dabei mit Hilfe von Pfeilen die Bewegung von Elektronenpaaren dar. (4 Minuten)



Lösungshinweis: Nach der Bildung des Carbanions kann dieses gedreht, gespiegelt etc. werden, um den Angriff am Carbonylkohlenstoff im Mechanismus einfacher darstellen zu können.

Aufgabe 2.2

Welche Carbonylverbindung muss eingesetzt werden, um die untenstehende Verbindung darzustellen? Entwickle einen Reaktionsmechanismus, in dem die Bewegung von Elektronenpaaren mit Pfeilen dargestellt wird. (4 Minuten)



Lösung Aufgabe 2.1:

Cyclopentanon ist ein Keton und besitzt daher zwei α -Kohlenstoffatome. Von welchem α -Kohlenstoffatom das Proton abgespalten wird, ist allerdings wegen der Symmetrie des Moleküls irrelevant. Nach der Darstellung des Carbanions wurde dieses zunächst vertikal und anschließend noch horizontal gespiegelt. Damit befindet sich das freie Elektronenpaar am Carbanion in einer günstigen Position zur Entwicklung des Reaktionsmechanismus.

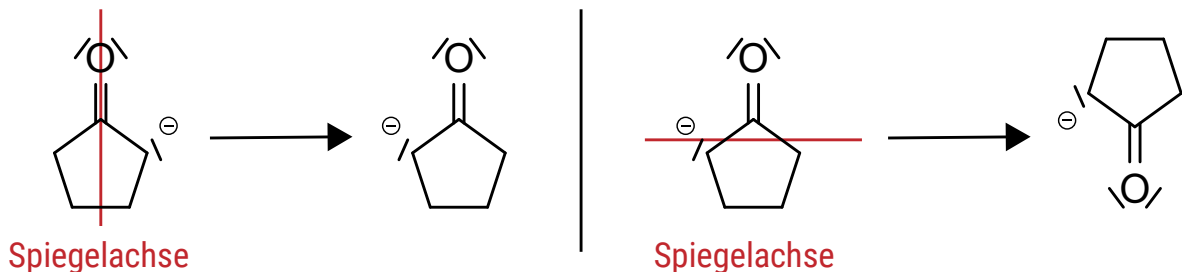


Abb. 14: Spiegelung des Carbanions entlang einer vertikalen und horizontalen Spiegelachse

Das Carbanion greift dann nucleophil am Carbonylkohlenstoff an, wodurch ein Zwischenprodukt gebildet wird. Dieses Zwischenprodukt nimmt dann das Proton auf, was zu Beginn der Reaktion abgespalten wurde und bildet eine β -Hydroxy-Carbonylverbindung.

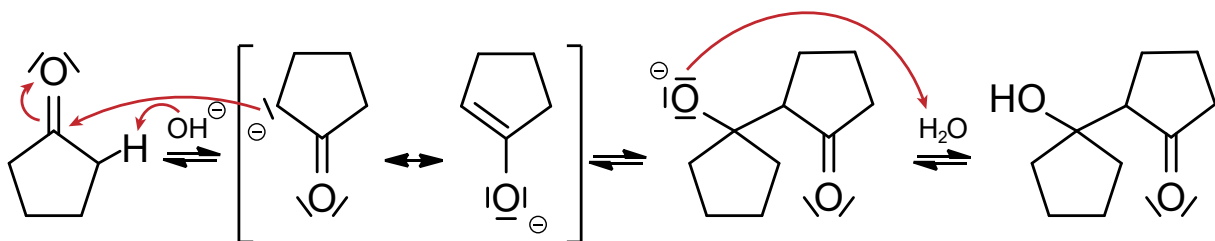


Abb. 15: Mechanismus der Aldoladdition von Cyclopentanon

Lösung Aufgabe 2.2:

Schlüssel zur Lösung der Aufgabe ist es, die charakteristischen Reaktionsschritte der Aldoladdition umzukehren. Im ersten Schritt wird die β -Hydroxy-Carbonylverbindung an der Hydroxylgruppe deprotoniert. In dem gebildeten Zwischenprodukt klappt ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffs in die C-O-Bindung, um die Carbonylfunktionalität wiederherzustellen. Um die Vierbindigkeit des Kohlenstoffs zu bewahren, klappt in diesem Reaktionsschritt auch die neu geknüpfte C-C-Bindung zwischen α - und β -Position zurück auf die α -Position des Nucleophils. Damit werden Elektrophil und Carbanion dargestellt. Schließlich nimmt das Carbanion das Proton eines Wassermoleküls auf. Es wird ersichtlich, dass die Verbindung links durch die Aldoladdition zweier Acetonmoleküle dargestellt werden kann.

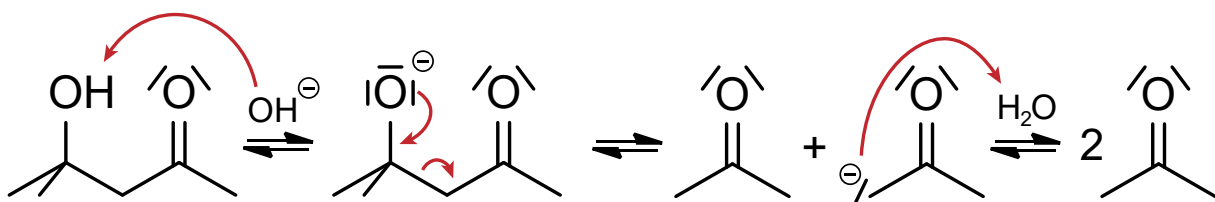


Abb. 16: Retroaldoladdition von 4-Hydroxy,4-Methylpentanal

4 Aldolkondensation

Abb. 17 zeigt das Produkt der Aldoladdition aus **Experiment 1**. Um zu überprüfen, ob die Reaktion so abgelaufen ist, wie vermutet, wurden in **Experiment 2-4** einige Nachweisreaktionen mit dem in Ethanol gelösten Reaktionsprodukt durchgeführt.

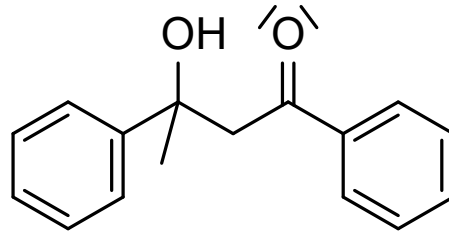


Abb. 17: Reaktionsprodukt der Aldoladdition von Acetophenon

Experiment 2:

Das Reaktionsprodukt wird mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Diese Substanz kann verwendet werden, um Carbonylverbindungen nachzuweisen. Ein positiver Nachweis zeigt einen orangefarbenen Niederschlag. Der Nachweis unterscheidet allerdings nicht zwischen Aldehyden und Ketonen.

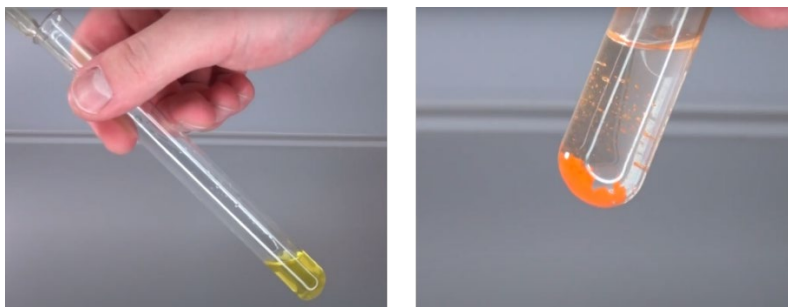


Abb. 18: Nachweis von Carbonylverbindungen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

Experiment 3:

Mit dem Reaktionsprodukt wird die Fehling-Probe durchgeführt. Wegen der reduzierenden Wirkung der Aldehyde werden die Kupfer(II)-Ionen im Wasserbad zu Kupfer(I)-Ionen reduziert, was in einem ziegelroten Niederschlag resultiert. In Gegenwart von Ketonen ist keine Farbänderung zu beobachten.



Abb. 19: Fehling-Probe zur Unterscheidung von Aldehyden und Ketonen

Experiment 2 und **Experiment 3** liefern Ergebnisse, die konsistent mit dem Reaktionsprodukt sind, welches im Falle einer Aldoladdition entstehen würde. Mit **Experiment 2** wurde nachgewiesen, dass es sich bei dem Reaktionsprodukt um eine Carbonylverbindung handelt. In **Experiment 3** konnte konkretisierend nachgewiesen werden, dass es sich nicht um einen Aldehyd handelt. Damit muss das Reaktionsprodukt ein Keton sein.

Experiment 4:

Das gelöste Produkt wurde mit Bromwasser versetzt. Nach dem Mischen beider Stoffe war eine sofortige Entfärbung des Bromwassers zu beobachten.

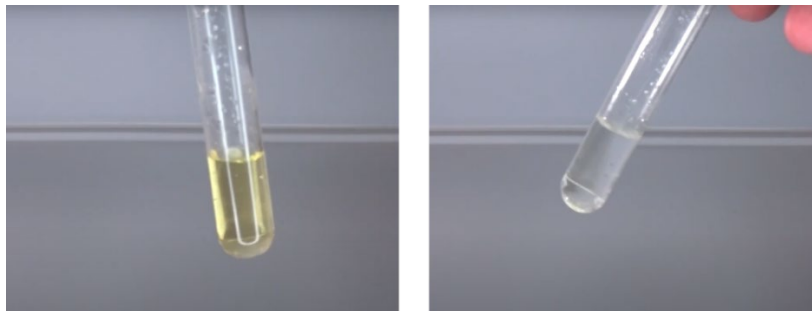


Abb. 20: Nachweis einer Doppelbindung durch die Zugabe von Bromwasser

In **Experiment 4** wurde das gelöste Produkt mit Bromwasser versetzt. Die Entfärbung des Bromwassers ist als positiver Nachweis einer Doppelbindung zu deuten. Dies ist insofern verwunderlich, als dass das vorausgesagte Reaktionsprodukt der Aldoladdition (Abb. 17) keine Doppelbindung besitzt. Hinweis: Die Doppelbindungen der beiden aromatischen Ringe reagieren nicht mit dem Bromwasser, weil dadurch das energetisch günstige aromatische System zerstört werden würde.

Grund für die Beobachtung aus **Experiment 4** ist, dass sich an die Aldoladdition in den allermeisten Fällen eine Folgereaktion anschließt, bei der eine Doppelbindung ausgebildet wird: Die **Aldolkondensation**. Dem Namen dieser Folgereaktion ist zu entnehmen, dass dabei ein Wassermolekül aus dem Produkt der Aldoladdition abgespalten wird.

Diese Abspaltung ist möglich, weil das Produkt der Aldoladdition als Carbonyl auch CH-azide ist und noch immer Wasserstoffatome in α -Position besitzt, die durch Hydroxidionen abgespalten werden können. Theoretisch könnte dieses so gebildete Carbanion eine weitere Aldoladdition eingehen, indem es ein Carbonyl angreift. Allerdings liefert die **Aldolkondensation das energetisch günstigere Produkt**, weshalb sie bevorzugt abläuft. Das ehemals bindende Elektronenpaar der CH-Bindung klappt nun in die C-C-Bindung zwischen α - und β -Kohlenstoff. Infolgedessen wird die Hydroxylgruppe als Hydroxidion abgespalten.

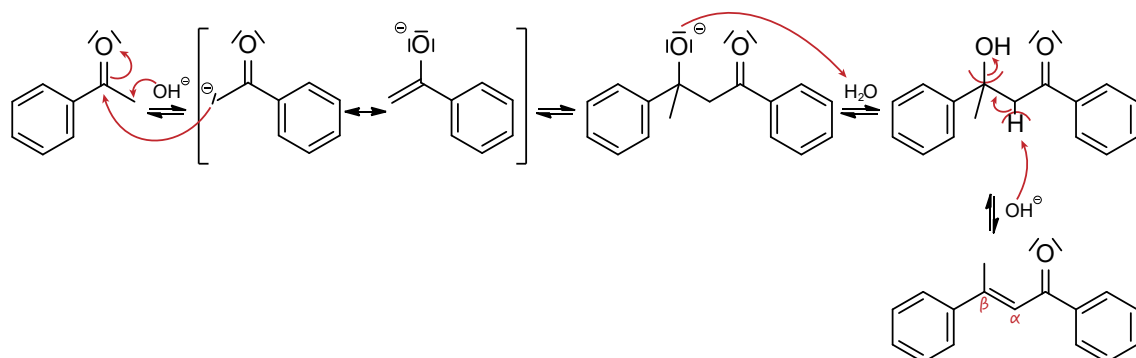


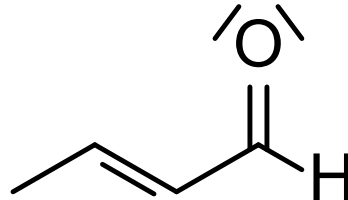
Abb. 21: Mechanismus der Aldolreaktion (= Aldoladdition + Aldolkondensation) von Acetophenon

Die Abspaltung des Hydroxidions ist ein energetisch sehr ungünstiger Schritt, da das Hydroxidion eine sehr schlechte Abgangsgruppe ist. Allerdings ist das Produkt der Kondensation energetisch so günstig, dass dieser Schritt trotzdem ablaufen kann. Der große Energiegewinn resultiert aus der **Bildung eines konjugierten Systems**, welches sich vom Carbonylkohlenstoff, über den β -Kohlenstoff hin zum α -Kohlenstoff erstreckt. Für den Fall des Acetophenons ist dieser Schritt sogar besonders günstig, weil die beiden aromatischen Ringe dieses konjugierte System erheblich vergrößern.

Aldoladdition und Aldolkondensation werden gemeinsam als Aldolreaktion bezeichnet. Das Produkt der Aldolreaktion ist stets eine **α - β -ungesättigte Carbonylverbindung**.

Aufgabe 3.1

Welche Carbonylverbindung muss eingesetzt werden, um die untenstehende Verbindung darzustellen? Entwickle einen Reaktionsmechanismus, in dem die Bewegung von Elektronenpaaren mit Pfeilen dargestellt wird. (4 Minuten)



Lösungshinweis: Bei der Lösung dieser Aufgabe hilft es, die charakteristischen Schritte der Aldolkondensation und Aldoladdition in die entgegengesetzte Richtung ablaufen zu lassen. Also die Abspaltung von Wasser und die Aufspaltung einer Doppelbindung.

Lösung Aufgabe 3.1

Bei dieser Retroaldolreaktion wird im ersten Schritt Wasser an die Doppelbindung zwischen α - und β -Kohlenstoff addiert, wodurch eine β -Hydroxy-Carbonylverbindung entsteht. Diese wird im nächsten Schritt an der Hydroxylgruppe deprotoniert. Eines der freien Elektronenpaare am Sauerstoff klappt dann in die C-O-Bindung, um die Carbonylgruppe wiederherzustellen. Dabei klappt das bindende Elektronenpaar der C-C-Bindung zwischen α - und β -Kohlenstoff auf das α -Kohlenstoffatom. Elektrophil und Nucleophil liegen nun wieder nebeneinander vor. Schließlich nimmt das Carbanion ein Proton auf. Es wird ersichtlich, dass die Verbindung links aus zwei Molekülen Ethanal in einer Aldolreaktion dargestellt werden kann.

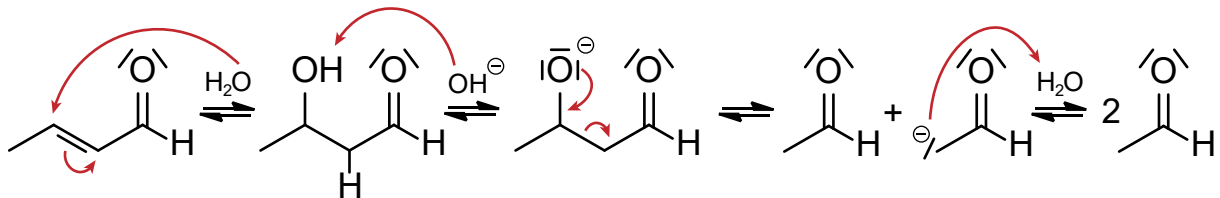


Abb. 22: Retroaldolreaktion von "Crotonaldehyd"

5 Output

Carbonylverbindungen verfügen über zwei reaktive Zentren: Wegen des starken Elektronenzugs innerhalb der Carbonylgruppe besitzt der Carbonylkohlenstoff eine sehr geringe Elektronendichte. Er reagiert daher bevorzugt mit Verbindungen, die viel Elektronendichte auf einem Atom konzentrierten und macht die Carbonylverbindung zu einem Elektrophil.

Das zweite reaktive Zentrum bildet das α -Kohlenstoffatom. Die Wasserstoffatome, die dort gebunden sind, können als Protonen abgespalten werden. Das α -Kohlenstoffatom ist also potenziell Nucleophil, weil es nach der Abspaltung sehr viel Elektronendichte auf dem negativ geladenen Kohlenstoffatom konzentriert.

Durch Basen katalysiert können zwei Carbonylmoleküle die sogenannte Aldoladdition eingehen. Dabei entsteht eine stets β -Hydroxycarbonylverbindung. In den allermeisten Fällen schließt sich daran die Aldolkondensation an, in der durch die Abspaltung eines zweiten Protons in α -Position und eines Hydroxidions eine α,β -ungesättigte Verbindung dargestellt wird.

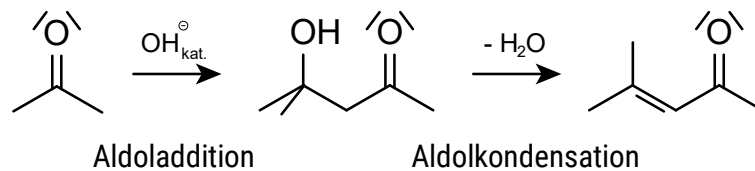


Abb. 23: Reaktionsschema der Aldolreaktion, die aus den Teilschritten Aldoladdition und Aldolkondensation besteht

Beide Reaktionen zusammen werden als Aldolreaktion bezeichnet. Die Triebkraft der Reaktion ist die Ausbildung eines konjugierten Systems rund um die Carbonylgruppe.

