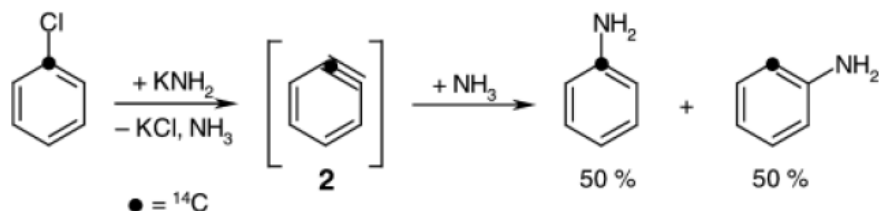


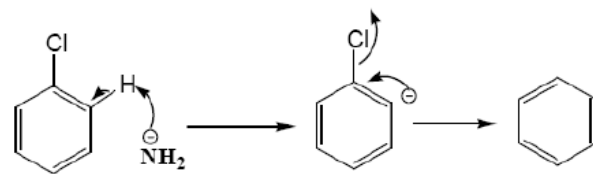
Arine

Nucleophile aromatische Substitution

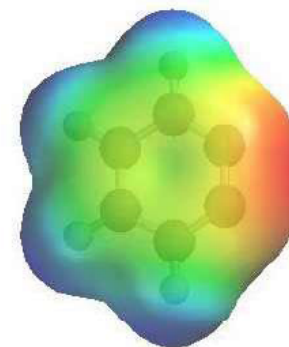
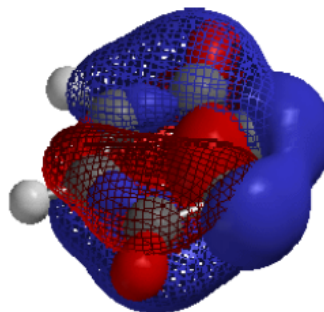
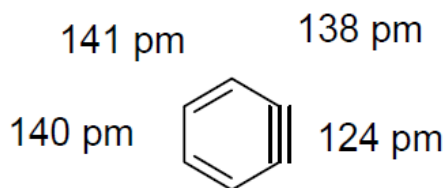
Arine treten als Zwischenstufen bei nucleophilen aromatischen Substitutionen auf



Arin-Bildung: $\text{E}_{1\text{cB}}$ -Eliminierung mit anschließender Addition des Nucleophils [bei $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ evtl. auch E2]



Arine sind extrem-instabile Teilchen



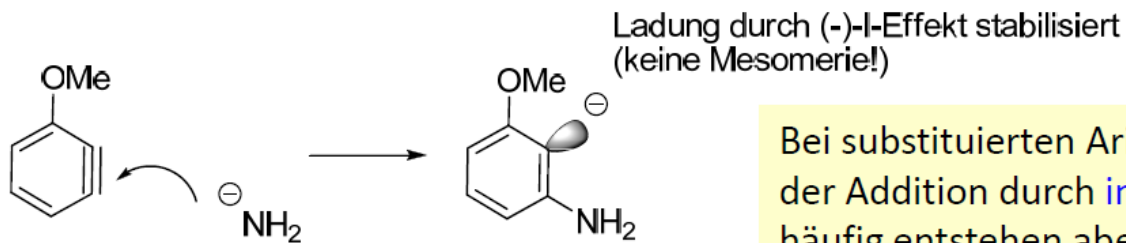
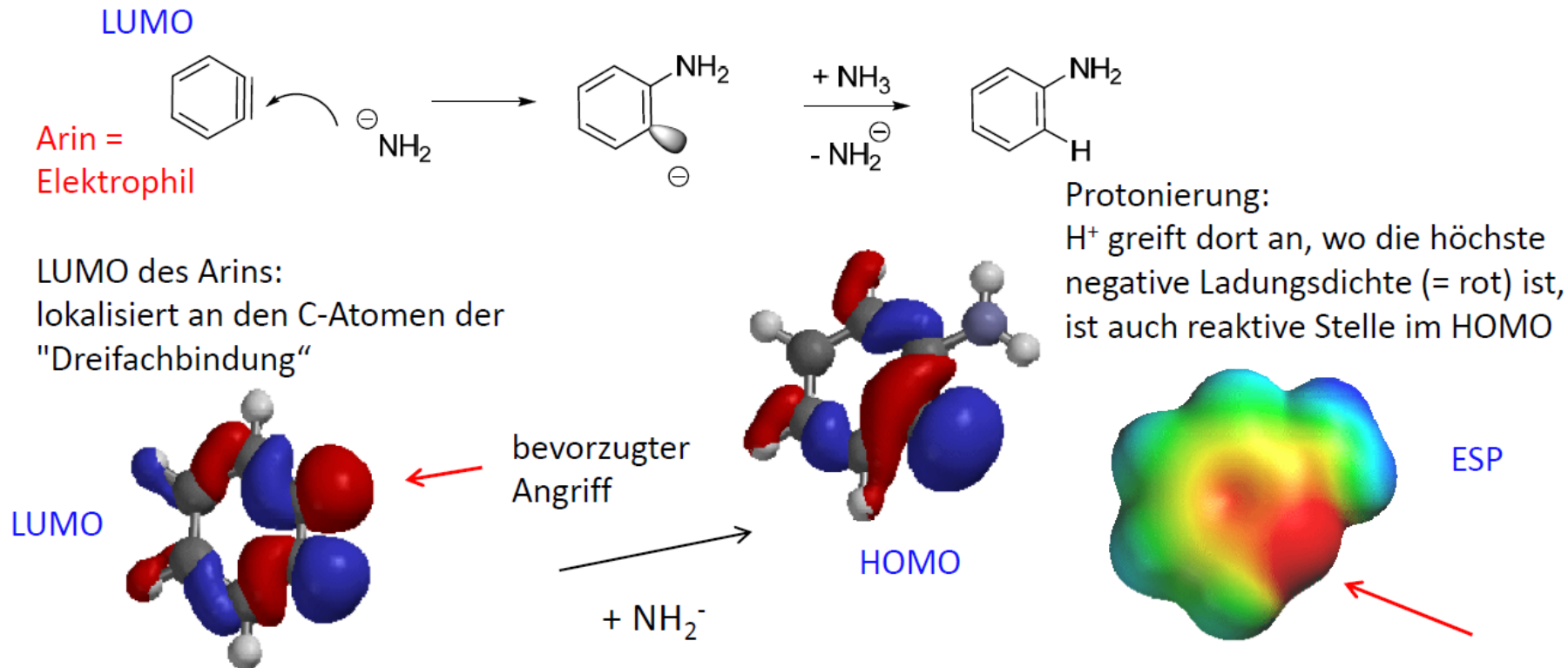
ESP

Angew. Chem. **1997**, 109, 2929

HOMO (massiv) & HOMO (-1) (Gitternetz)

Arin = gespanntes Alkin; Winkelspannung bedingt Reaktivität
 Delokalisiertes π -System noch weitgehend intakt [vgl. HOMO (-1)]

Nucleophiler Abfang von Arinen: MO-Bild

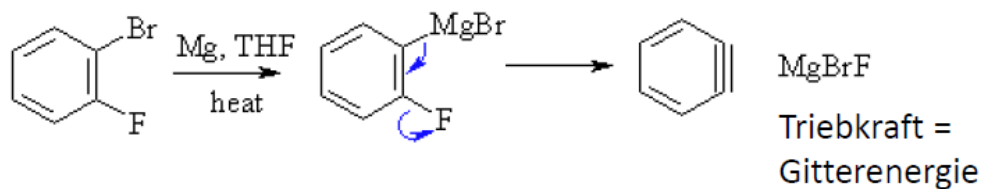


Bei substituierten Arinen wird die **Regioselektivität** der Addition durch **induktive Effekte** bestimmt, häufig entstehen aber Gemische

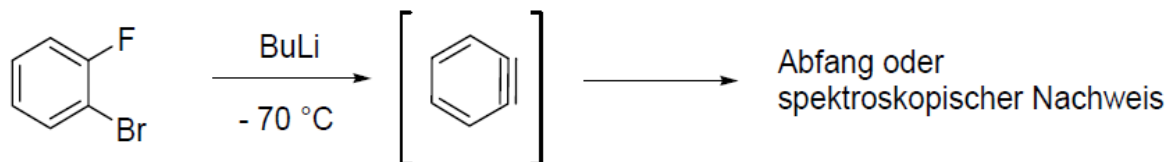
Herstellung und Abfang von Arinen

Erzeugt man Arine in Abwesenheit einer starken Base (= gutes Nucleophil), dann lässt sich das Arin abfangen bzw. spektroskopisch nachweisen

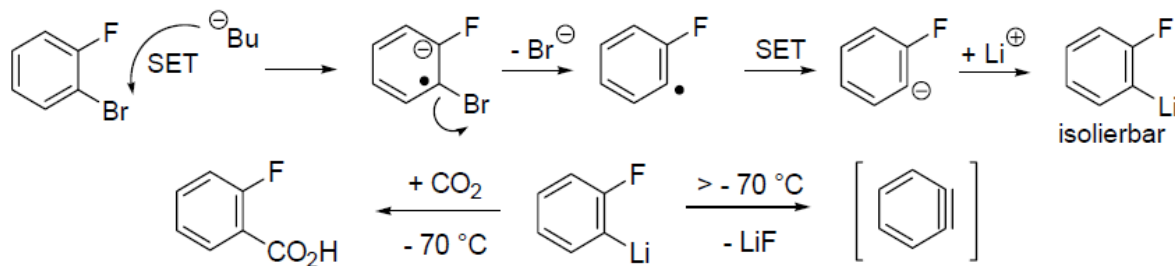
- reduktive Dehalogenierung (Wittig 1956)



- heutzutage Halogen-Metall-Austausch mit BuLi

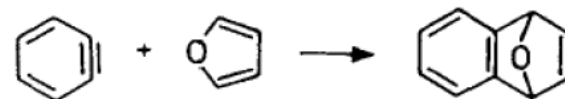


SET, BuLi als Reduktionsmittel (andere Rkt. wg tiefer Temp. zu langsam)

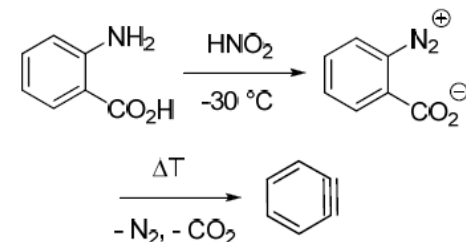


typische Abfangreaktion:

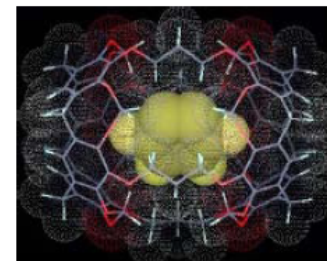
Diels-Alder-Reaktion [Wittig, 1956]



Darstellung aus Anthranilsäure



isoliert in einem Carceranden

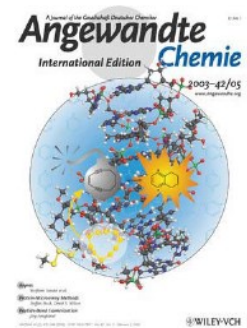


Angew. Chem. **1997**, 109, 1406

Endiin-Cytostatika

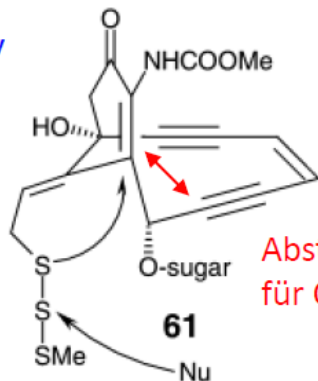
Endiine entstehen aus polyungesättigten Fettsäuren

- nach Aktivierung bildet sich durch **Bergmann-Cyclisierung** ein aromatisches Diradikal (para-Arin), welches DNA-Doppelstrangbrüche auslöst
- interessant als Antitumorwirkstoffe



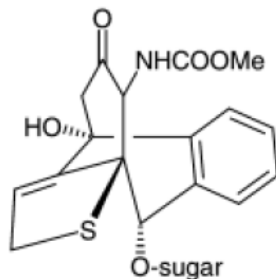
Beispiel: Calicheamicine

inaktiv

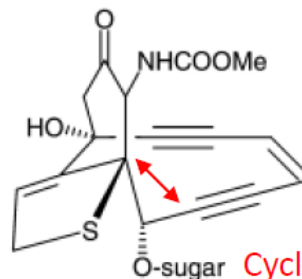


Abstand zu groß
für Cyclisierung

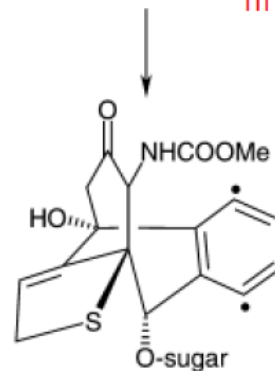
= Aktivierung



Abstand verkleinert
nach Michael-Addition

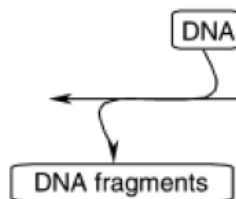


Cyclisierung
findet statt

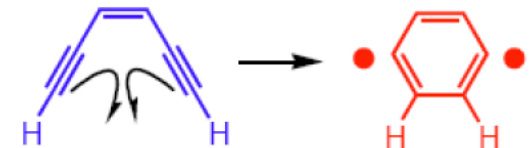


reaktiv

Diradikal



Bergmann-Cyclisierung



Accts. Chem. Res. **1973**, 6, 25

Geschwindigkeit der Cyclisierung
hängt vom Abstand und der
Spannung im Endiin-System ab.

r (Å, calc.)	stability at 25 °C
3.25	half life=18 hrs
3.61	stable
3.90	stable

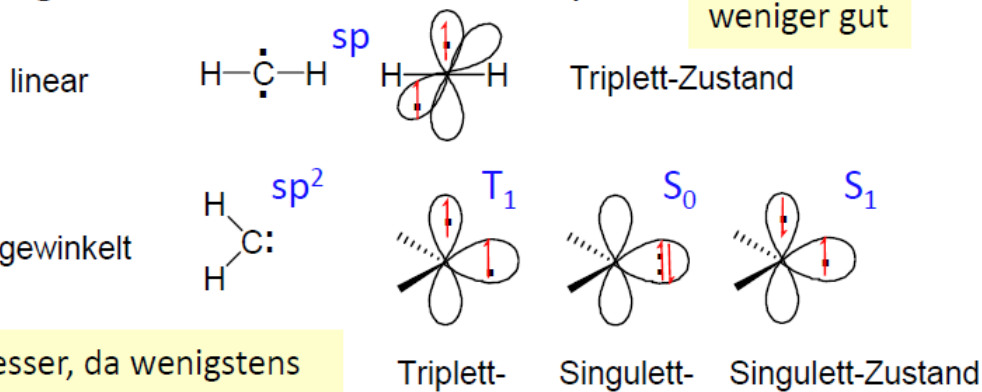
Angew. Chem. **1991**, 103, 1453

Carbene und Nitrene

Struktur und Eigenschaften von Carbenen

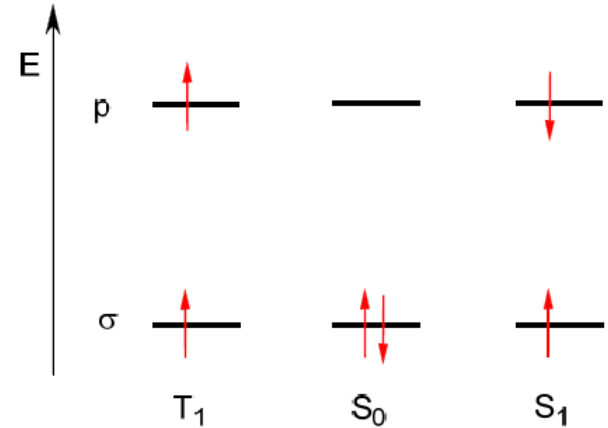
Carbene = Verbindungen mit zweibindigem Kohlenstoff, der ein **Elektronensextett** besitzt
→ i.d.R starke Elektrophile, instabil und sehr reaktiv

mögliche Strukturen von Methylen

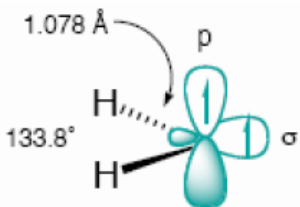


besser, da wenigstens
1 e in einem stabileren
sp²-Orbital

CH₂ hat einen Triplet Grundzustand und ist gewinkelt

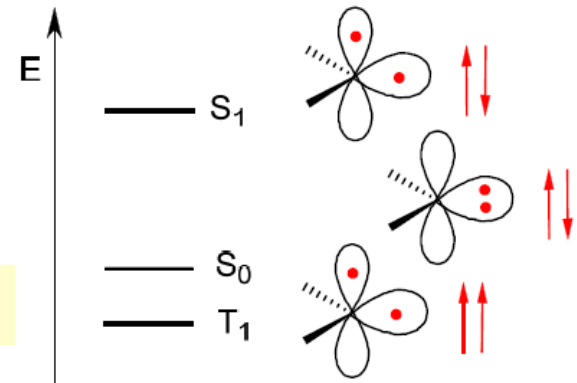


Elektronenkorrelationsenergie = Paarung der beiden
Elektronen im σ -Orbital kostet Energie → bei geringem Abstand
zwischen σ - und π -Orbital werden beide einfach besetzt → T₁



S₀-T₁-Aufspaltung ca. 32 - 42 kJ/mol

JACS **1977**, 99, 7106.

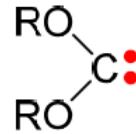
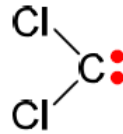


Vorlesung OC-V

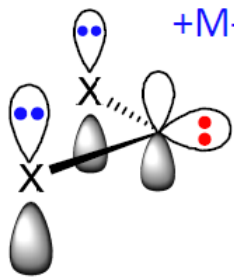
Substituierte Carbene

Substituenten beeinflussen die elektronische Struktur und damit Eigenschaften

Carbene mit π -Donoren (X, O, N, Ph) haben Singulett-Grundzustand



Singulett-Carbene



+M-Effekt

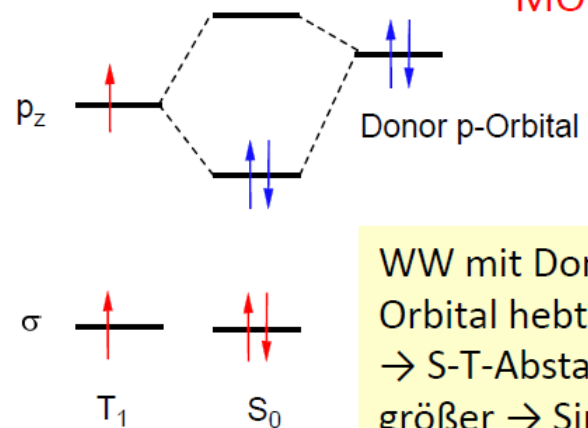
nur bei leerem p_z -Orbital möglich

VB-Bild



zusätzlich: (-)-I-Effekt stabilisiert Elektronen im sp^2

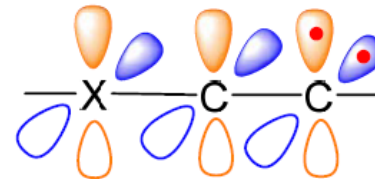
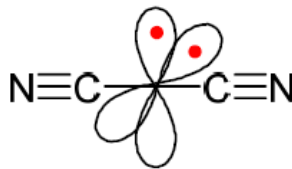
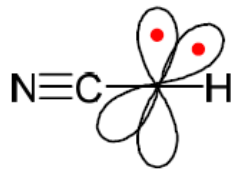
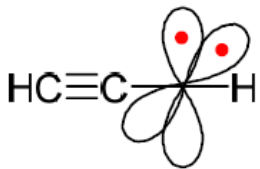
E



MO-Bild

WW mit Donor p-Orbital hebt p_z an
→ S-T-Abstand größer → Singulett

Carbene mit Cyano- oder Alkingruppen sind linear

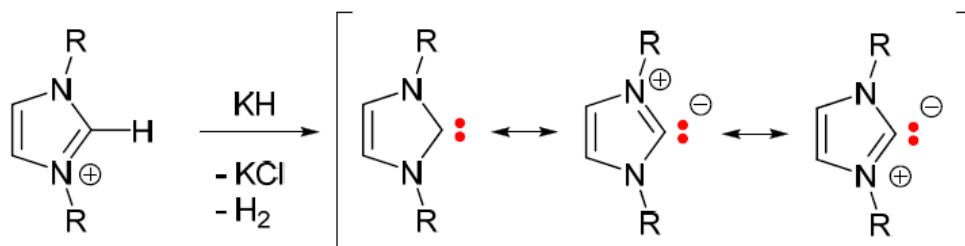


Resonanz mit beiden p_z -Orbitalen

Vorlesung OC-V

N-Heterocyclische Carbene

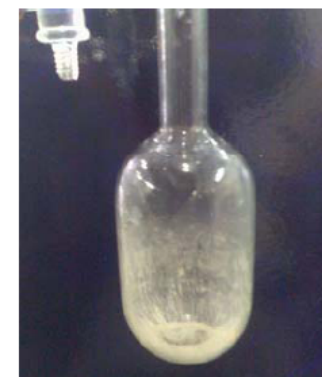
Bei elektronischer Stabilisierung und sterischer Abschirmung sind Carbene stabil



farbloser Feststoff
Schmp. 240 °C
stabil in Abwesenheit von O₂

„Arduengo-Carben“

JACS **1992**, 114, 5530

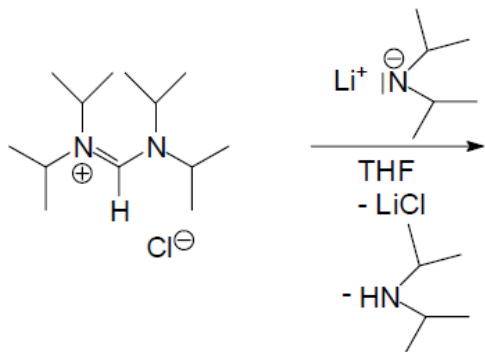


R = Adamantyl

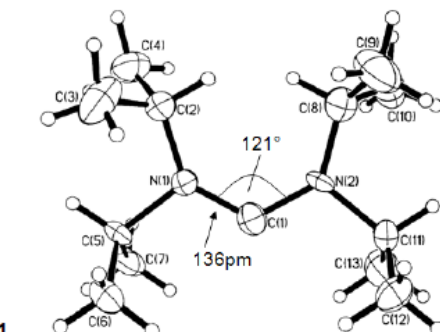
sterisch anspruchsvoller Rest

resonanzstabilisiertes Carben

Aromat nach Hückel



Dimerisierung
sterisch
gehindert



JACS **1994**, 116, 6812

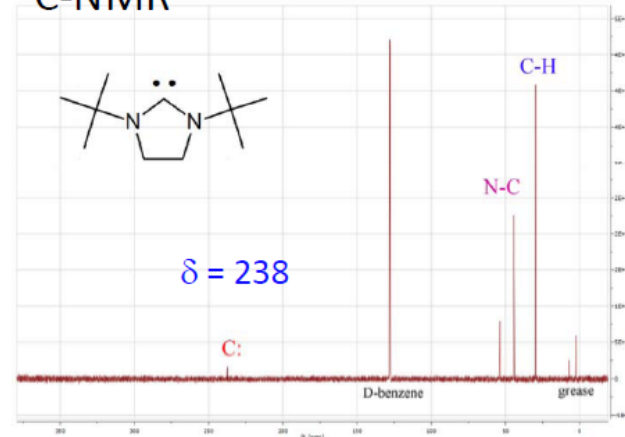
Übersichten

ChiuZ **1998**, 32, 6-14

Angew. Chem. **2004**, 116, 1799-1801

Chem. Rev. **2000**, 100, 39-91

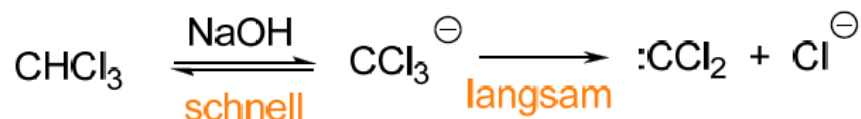
¹³C-NMR



Vorlesung OC-V

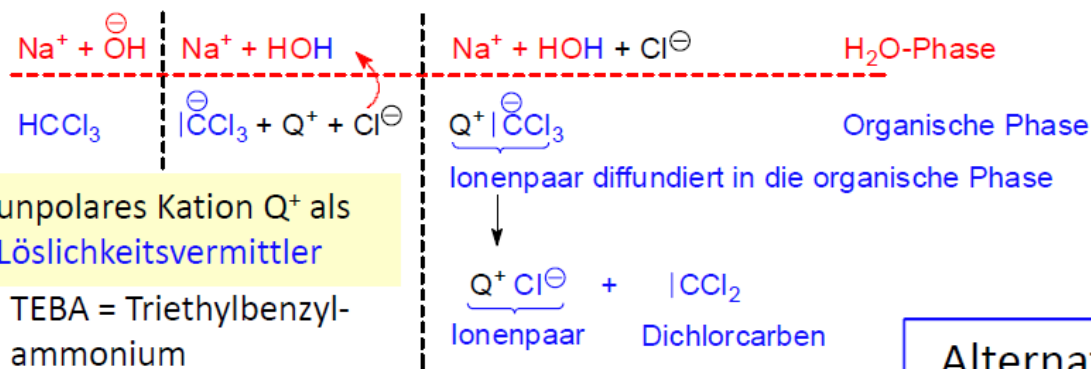
Darstellung von Carbenen

α -Eliminierung: Darstellung von Dichlorcarbenen

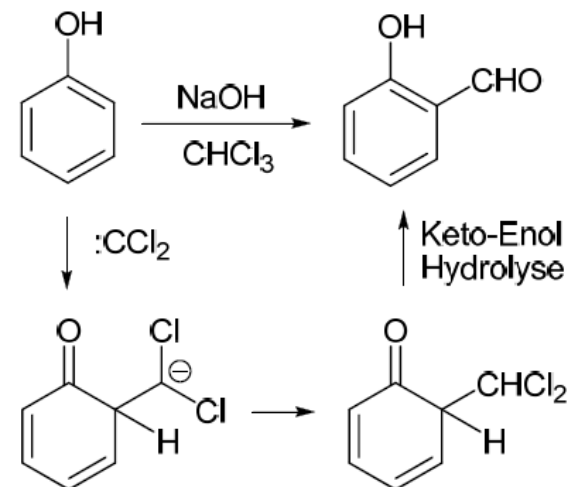


Vorgelagertes Gleichgewicht
→ Einbau von Deuterium

heutzutage besser: **Phasen-Transfer-Katalyse**



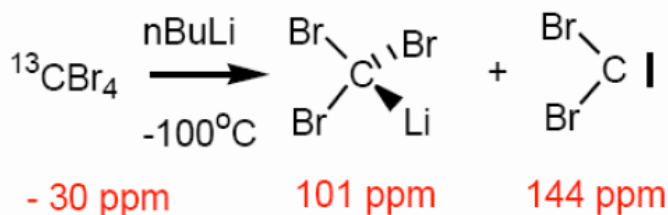
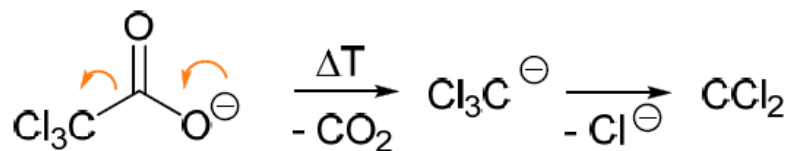
Reimer-Tiemann-Reaktion



nur bei e-reichen Aromaten
Ausbeuten schlecht (< 50 %)

Alternative: Dehmow Methode

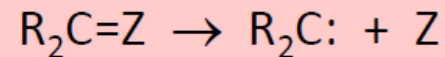
Zersetzung wasserfreier Trichloracetate



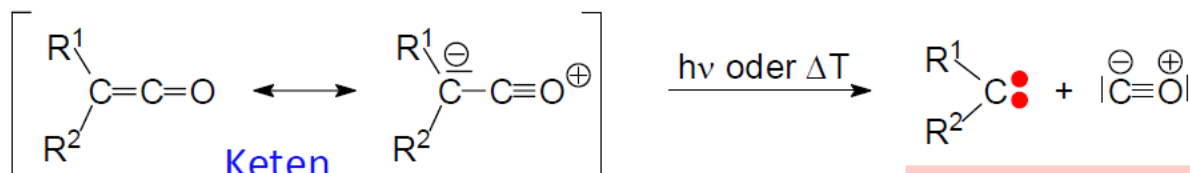
Seebach *Angew. Chem.* **1979**, 845

Vorlesung OC-V

Aus Diazoalkanen und Ketenen



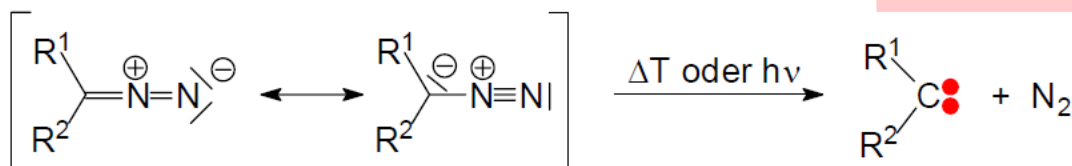
Prinzip: Abspaltung eines kleinen, stabilen Moleküls Z (z.B. CO, N₂) aus einem Vorläufer thermisch oder photochemisch



isoelektronisch zum Diazoalkan

Keten

Triebkraft (enthalpisch & entropisch)
= Freisetzung von CO bzw. N₂

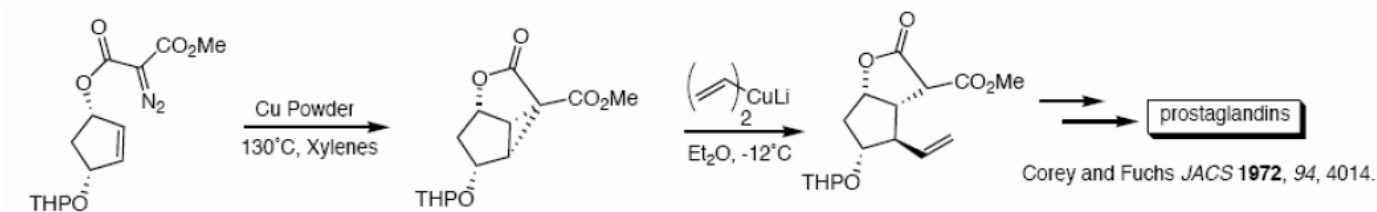


Diazoalkan

Heute: ÜM-katalysierte Zersetzung Methode der Wahl bei komplexen Synthesen, da mildere Bedingungen

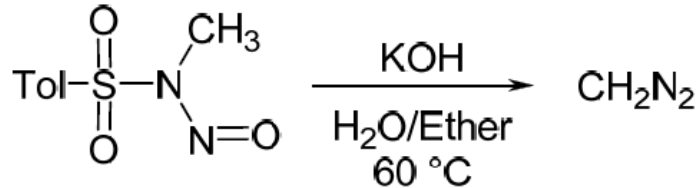
Zerfall kann auch durch Übergangsmetallsalze wie CuCl oder Pd(OAc)₂ induziert werden → Carbenoide

Chem. Rev. **1986**, 86, 919



Diazomethan

Darstellung: in-situ



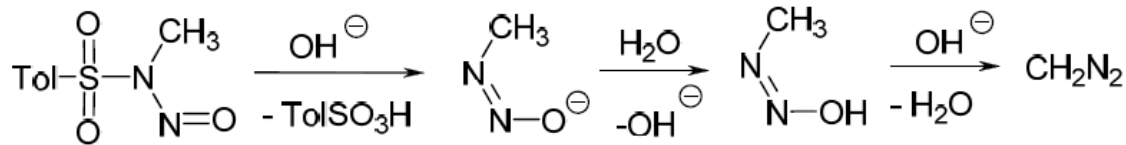
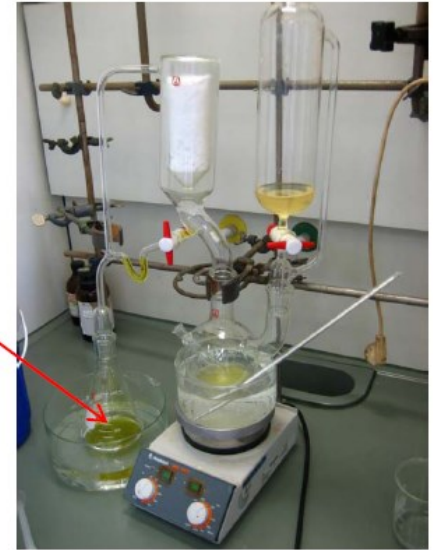
„Diazald“ (kommerziell erhältlich)

N-Methyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamid

gelbe Lösung in Ether
explosiv und giftig!

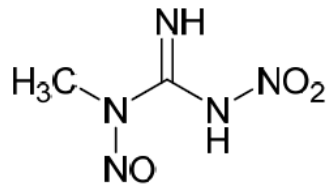
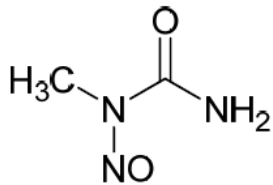
Konzentrationsbestimmung

- photometrisch (410 nm)
- Umsetzung mit Benzoesäure und Rücktitration

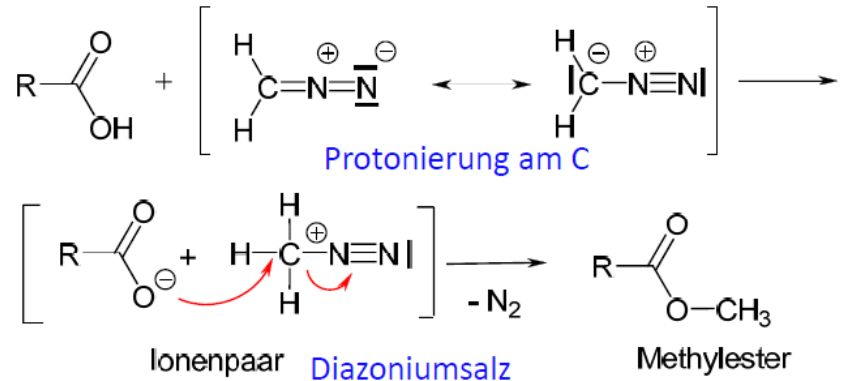


oder N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MMNG)

früher: N-Methyl-N-nitroso-Harnstoff; ist aber instabiler als Diazald oder MMNG



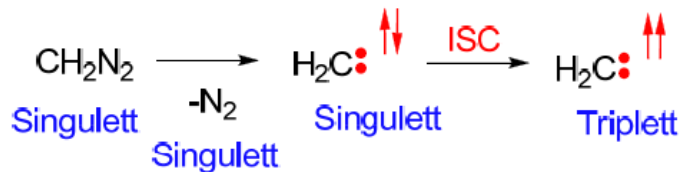
Diazomethan ist ein gutes Methylierungsmittel



Vorlesung OC-V

Zerfall von Diazoverbindungen: Spinzustand des Carbens

Carbene entstehen aufgrund der **Spinerhaltung** zuerst im Singulett-Zustand

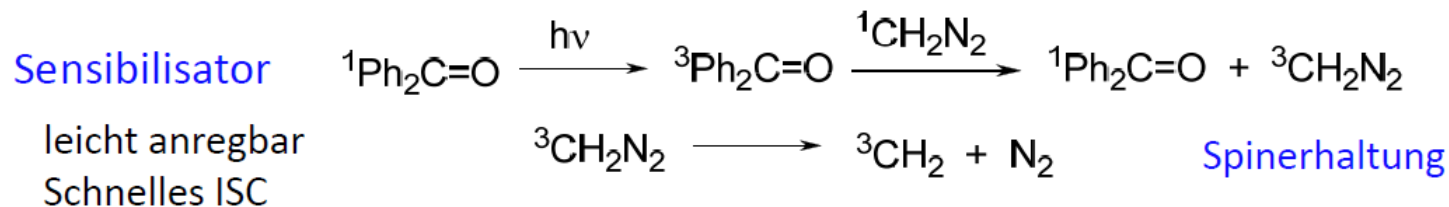


Singulett-Carben geht innerhalb von 30-50 μs durch **Intersystem-Crossing (ISC)** in das stabilere Triplett-Carben über

→ Zerfall ergibt i.d.R. Gemisch aus $^1\text{CH}_2$ und $^3\text{CH}_2$

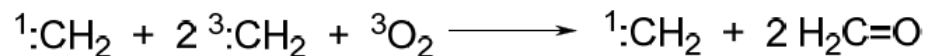
direkte Beobachtung von $^1\text{CH}_2$ erschwert

Sensibilisierte Bestrahlung liefert reines Triplett



Reines Singulett-Carben erhält man durch Abfang von $^3\text{CH}_2$ mit O_2

Reaktion von $^1\text{CH}_2$ mit O_2 ist spinverboten



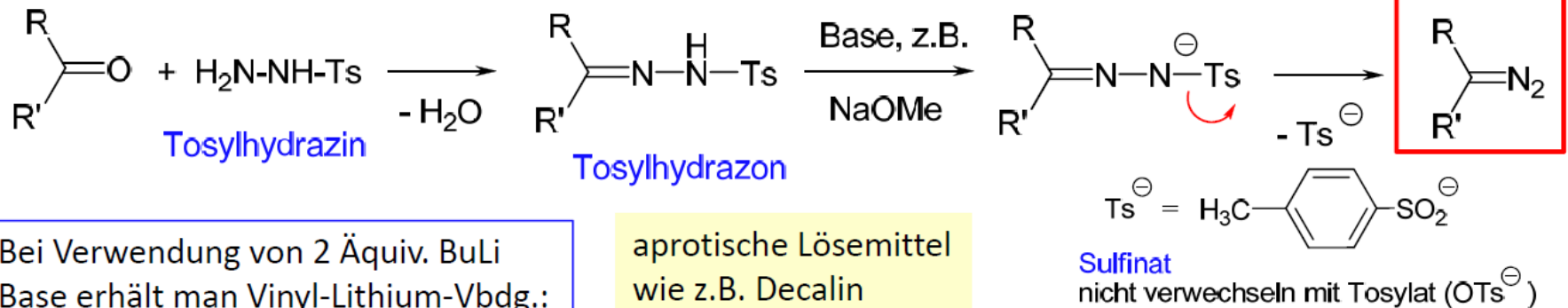
Spinzustand des Carbens wichtig, da Reaktionsverhalten anders

Vorlesung OC-V

Darstellung von Alkyldiazoverbindungen

Andere Alkyldiazoverbindungen lassen sich über die **Bamford-Stevens-Reaktion** darstellen

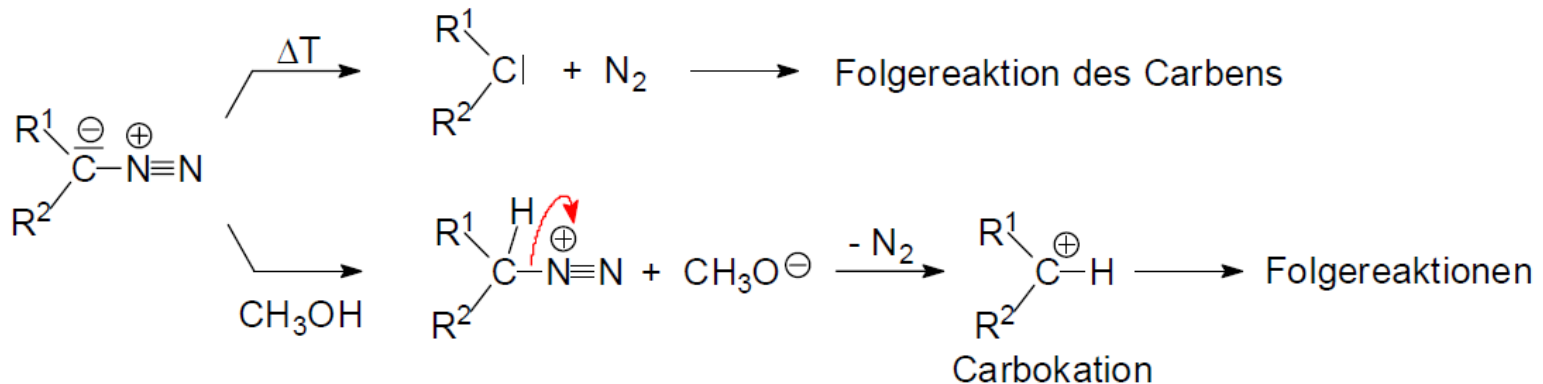
J. Chem. Soc. **1952**, 4735



Bei Verwendung von 2 Äquiv. BuLi
Base erhält man Vinyl-Lithium-Vbdg.:
Shapiro-Reaktion

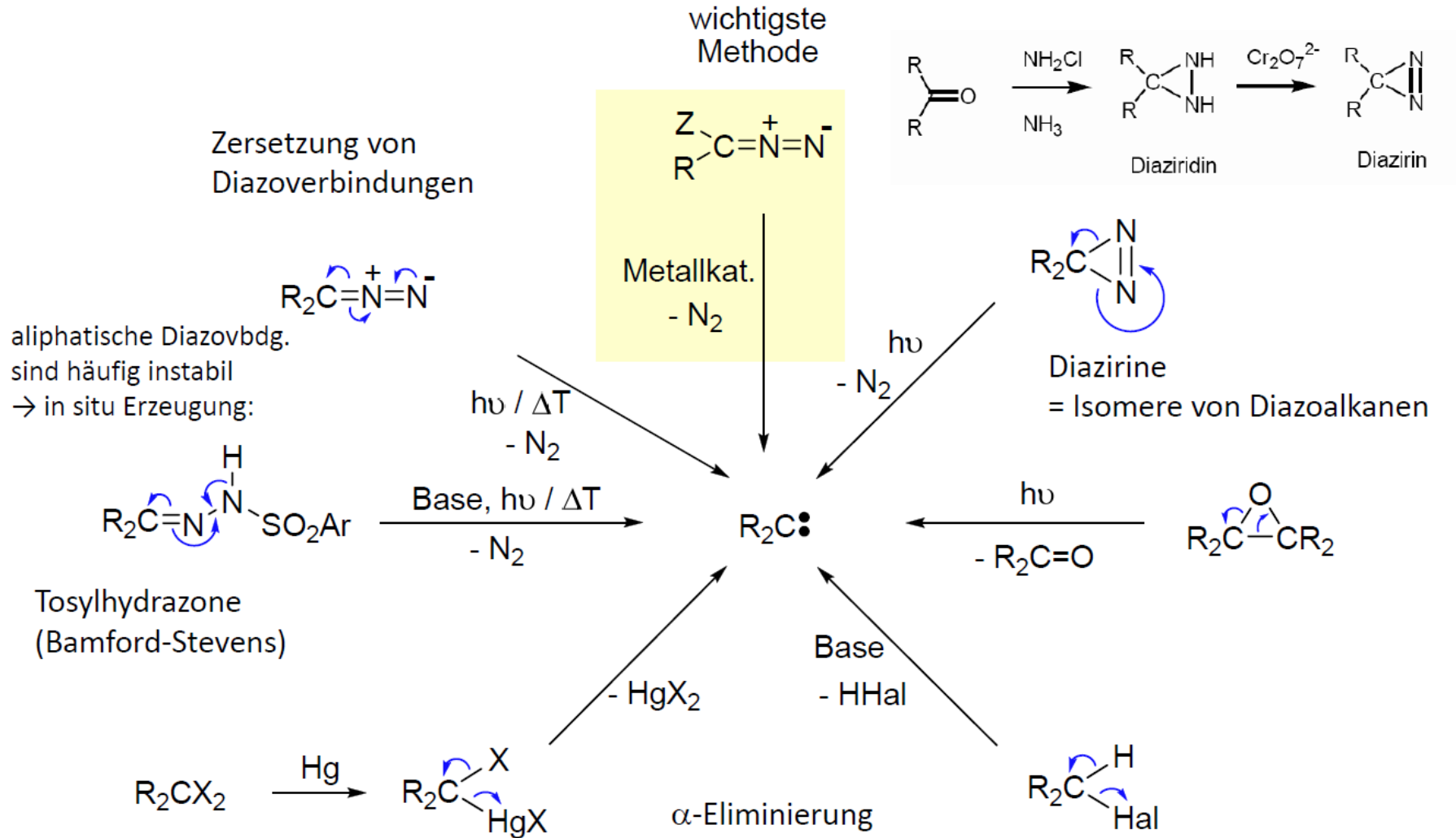
aprotische Lösemittel
wie z.B. Decalin

Achtung: In protischer Lösung kann es zur Protonierung der Diazoverbindung kommen
→ Diazoniumkation → Zerfall in ein Carbeniumion → kationische Folgereaktion



Vorlesung OC-V

Darstellung von Carbenen: Übersicht



Vorlesung OC-V

Reaktionen von Carbenen

Carbene gehen im Wesentlichen zwei typische Reaktionen ein

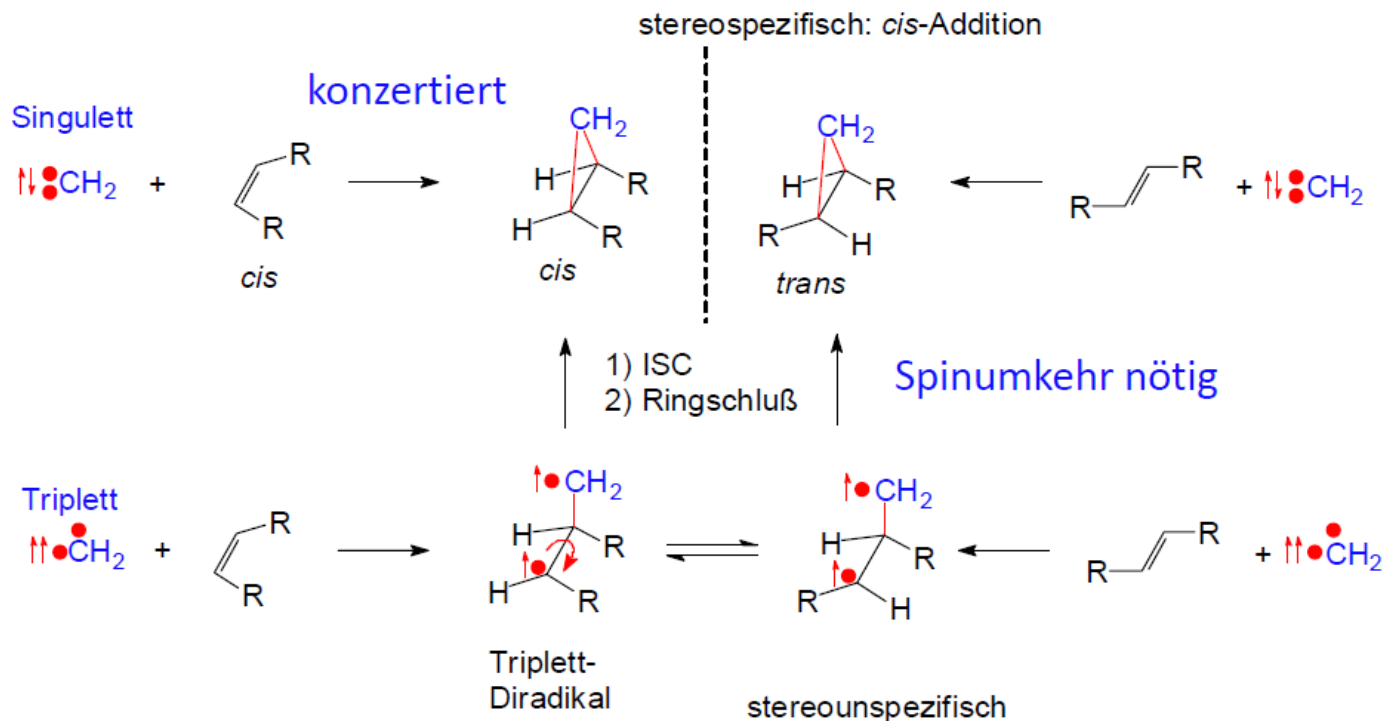
- Addition an C=X Bindungen, meistens C=C → Bildung von Cyclopropanen
- Insertion in C-H-Bindungen

Reaktionsverhalten hängt vom Spinzustand ab:
Triplett = Diradikal → schrittweise Reaktionen
Singulett: konzertierte Reaktionen

Skell-Woodwarth-Kriterium

Stereospezifität der Addition als
Nachweis des Spinzustands

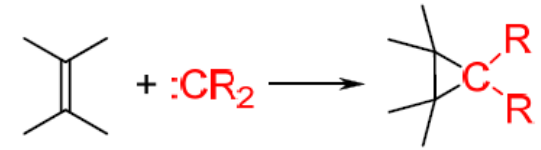
JACS **1986**, 78, 4496; ibid **1959**, 81, 3383



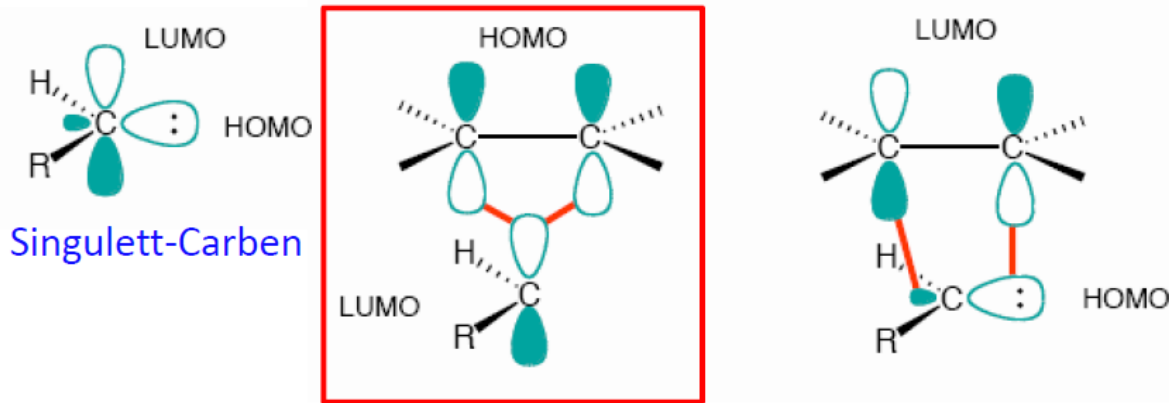
Vorlesung OC-V

Addition von Singulett-Carbenen an Doppelbindungen

Singulett-Carbene addieren konzertiert an C=X-Bindungen.
Der Angriff erfolgt über einer seitlichen Annäherung:



stark exotherme Reaktion
 $\Delta H^0 \approx -420 \text{ kJ/mol}$

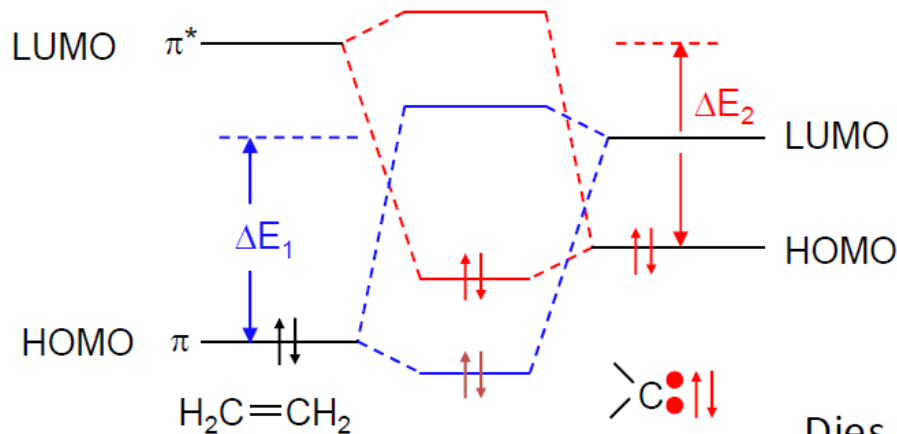


Singulett-Carben

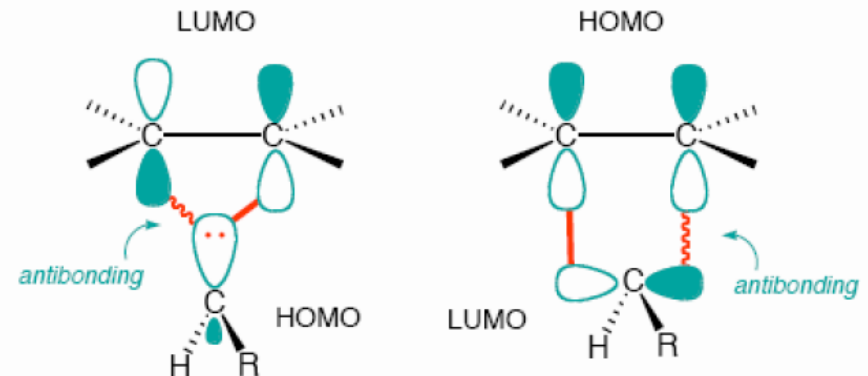
→ früher ÜZ
→ Grenzorbitalbetrachtung

vgl. Kap. pericyclische Reaktionen

die meisten Carbene sind elektrophil ($\Delta E_1 < \Delta E_2$)



Linearer Angriff ist Orbitalsymmetrie-verboten



Dies ist ein Beispiel für eine cheletrope Reaktion.

Vorlesung OC-V

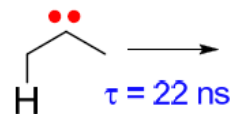
Insertion in CH-Bindungen

CH₂ reagiert mit Kohlenwasserstoffen unter Insertion in sämtliche CH-Bindungen

kaum Selektivität, ³CH₂ ist etwas selektiver als ¹CH₂

C-H	tert.	sek.	prim.
¹ CH ₂	1.5	1.2	1
³ CH ₂	7	2	1

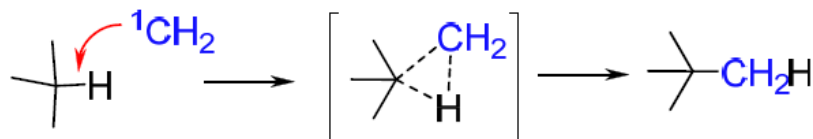
C-H-Insertion auch intramolekular
→ begrenzt Lebensdauer von Alkylcarbenen



in Pentan

JACS **1993**, 115, 10424

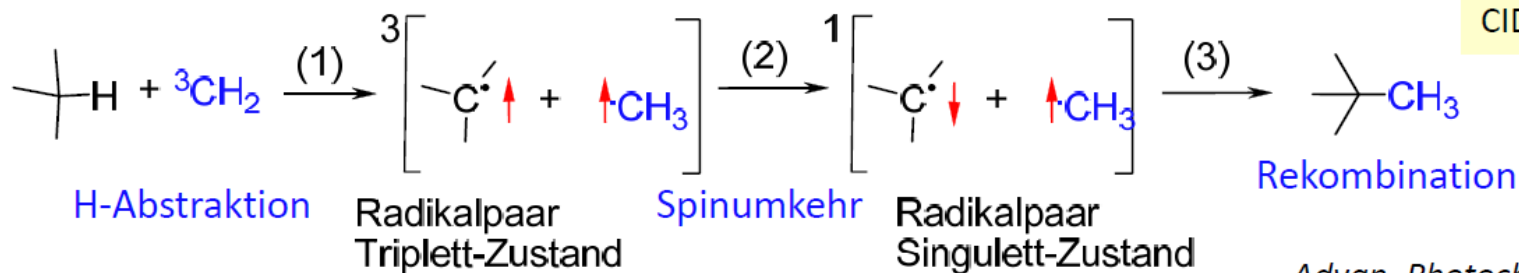
Insertion eines Singulett-Carbens ist konzertiert: Doering-Prinzbach-Mechanismus



Tetrahedron **1959**, 6, 24-30

stereospezifisch unter Retention!

Triplett-Carben kann nicht konzertiert reagieren, da Spinumkehr erfolgen muss.
mehrstufiger Mechanismus: Benson-DeMore-Mechanismus

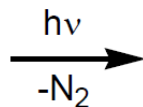
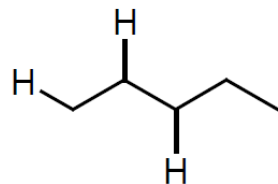


Radikalpaar per
CIDNP nachweisbar

Advan. Photochem. **1964**, 2, 219

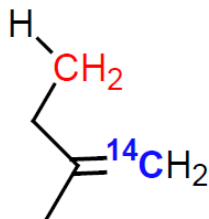
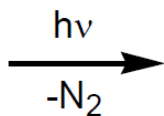
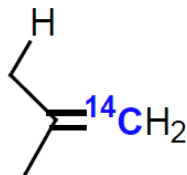
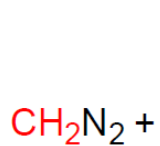
Vorlesung OC-V

Insertion in CH-Bindungen



J. Am. Chem. Soc. **1956**, 78, 3224

exper.	ber.
 48%	50%
 35%	33%
 17%	17%



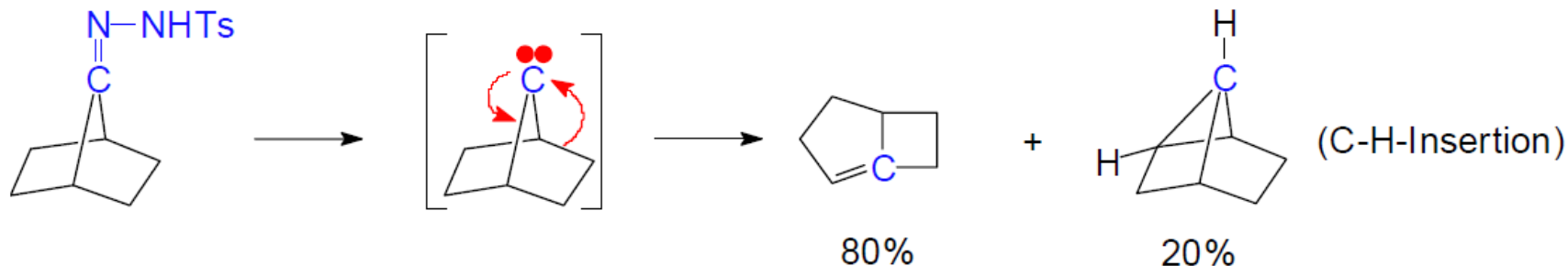
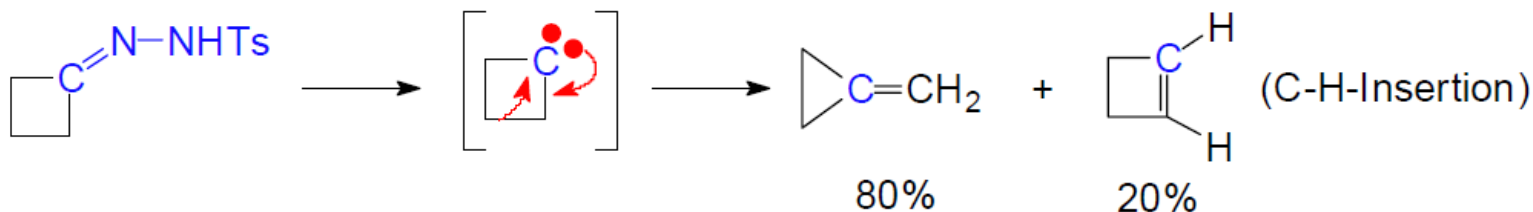
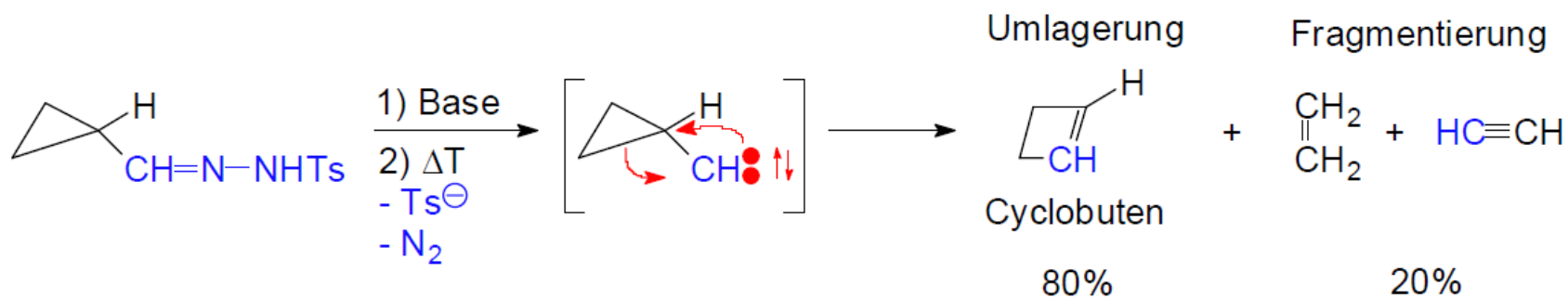
d.h. nicht über



Intramolekulare Reaktionen von Carbenen

Carbene reagieren sehr schnell intramolekular

→ intramolekulare Varianten von Einschiebungs- und Additions-Reaktionen

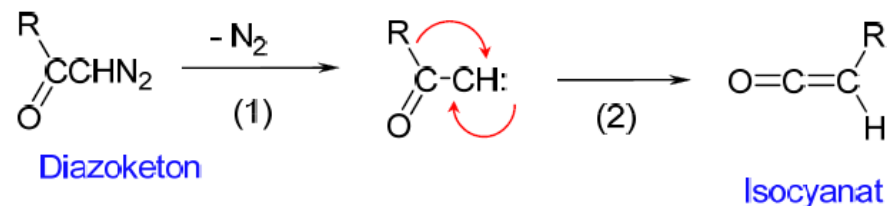


Vorlesung OC-V

Wolff-Umlagerung

synthetisch wichtigste Carben-Umlagerung

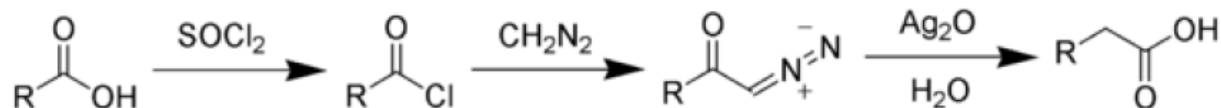
- photochemisch oder durch Ag-Salz induziert
- Abfang des Isocyanats durch H_2O , ROH o.Ä.



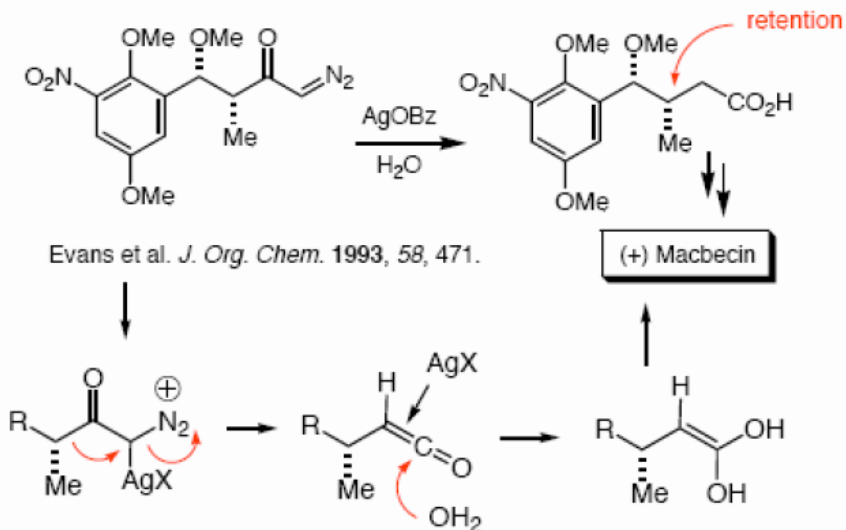
Schritt (1) und (2) wohl konzertiert

Angew. Chem. Int. Ed. **1975**, 14, 32

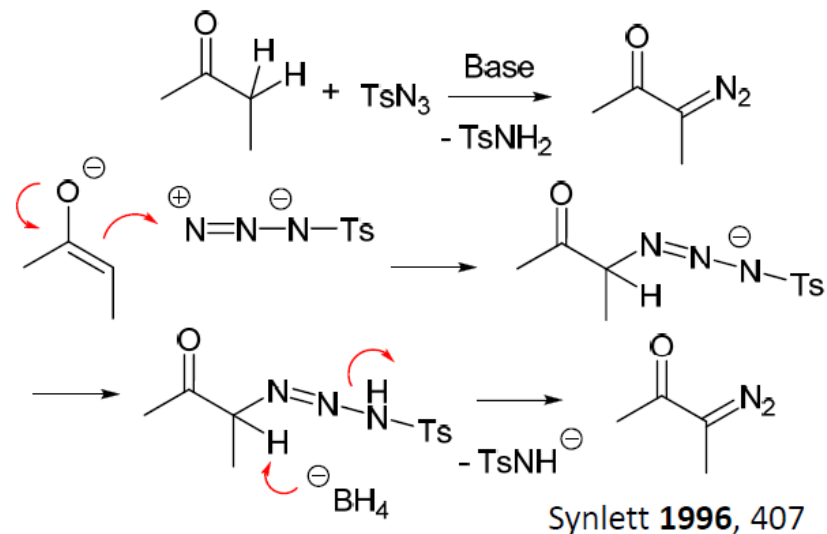
Wichtig bei der **Arndt-Eistert-Reaktion** = Homologisierung von Carbonsäuren



Beispiel für synthetische Anwendung



andere Darstellung von Diazoketonen



Vorlesung OC-V

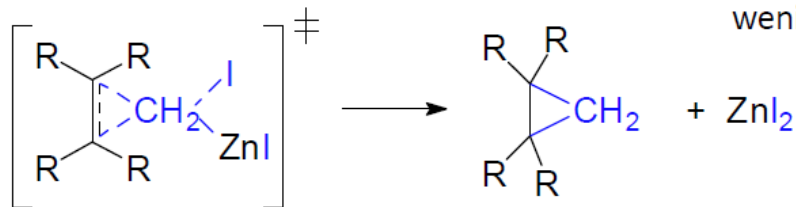
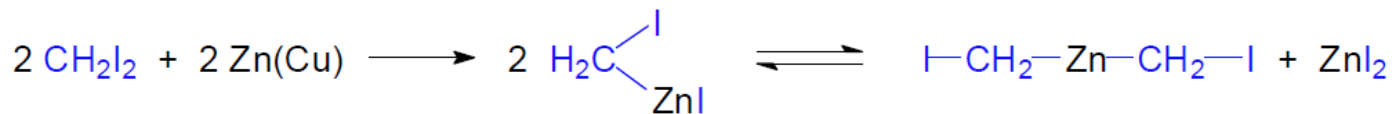
Carbenoide

Carben-ähnliche Vorstufen, verhalten sich wie Carbene, aber freie Carbene treten nicht auf
→ immer, wenn Metalle im Spiel sind

Bsp: Simmons-Smith-Reaktion

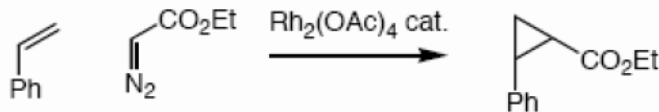
Organic Reactions **2001**, 58, 1-415

Mechanismus der Cyclopropanierung

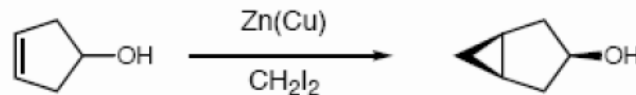


weniger reaktiv als CH_2

Übergangsmetall-katalysierte Zersetzung von
Diazo-Verbindungen → Carbenoide



aber wenig exp. Daten zum Auftreten von Carbenoiden



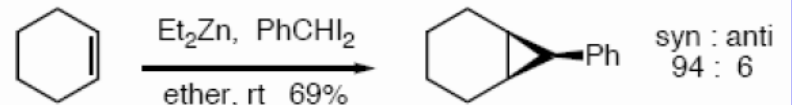
150:1 cis: trans
75% yield

Winstein et al.
JACS, **1961**, 91,3235

OH-Gruppe koordiniert Carbenoid
→ Angriff von der gleichen Seite

Chem. Rev. **1993**, 93, 1307

Furukawa Simmons-Smith Variante



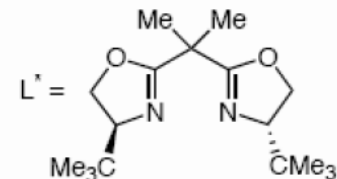
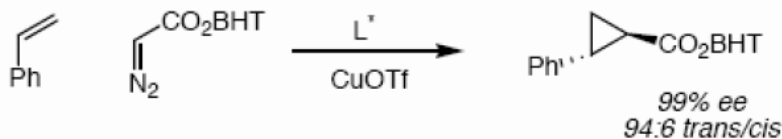
Kodacek, *Science* **1992**, 256, 1544

Vorlesung OC-V

Stereoselektive Cyclopropanierung

Die Metall-vermittelte Cyclopropanierung über Carbenoide eröffnet die Möglichkeit zur stereoselektiven Reaktion bei Verwendung chiraler Metallkomplexe.

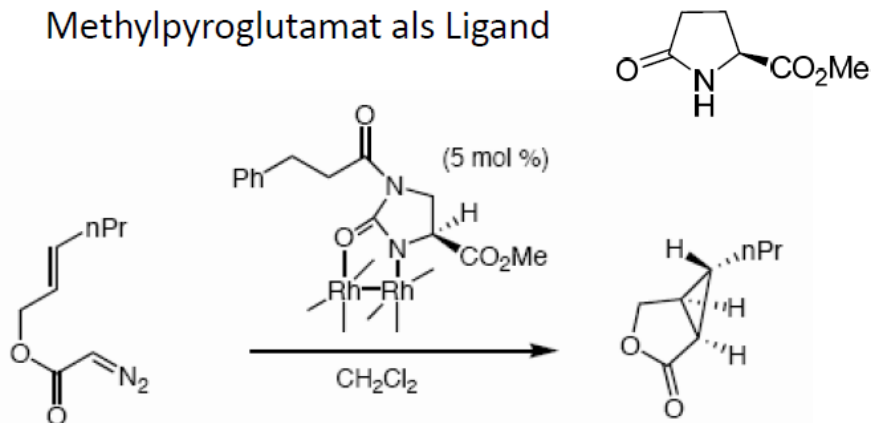
Cu(I) + chiraler Bis-Oxazolin-Ligand



chirales Bis-Oxazolin

oder chirale Rhodium(II)-Komplexe

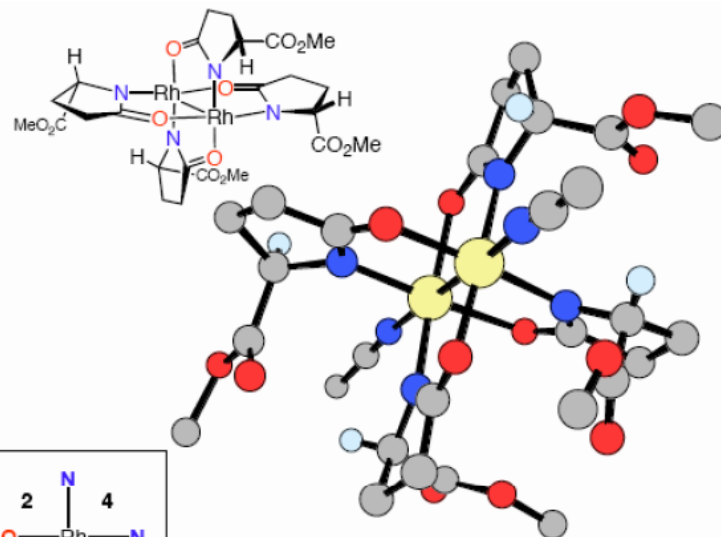
Methylpyrrolidinat als Ligand



Doyle et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 7579.

95% ee

Doyle, *JACS* 1993, 115, 9968

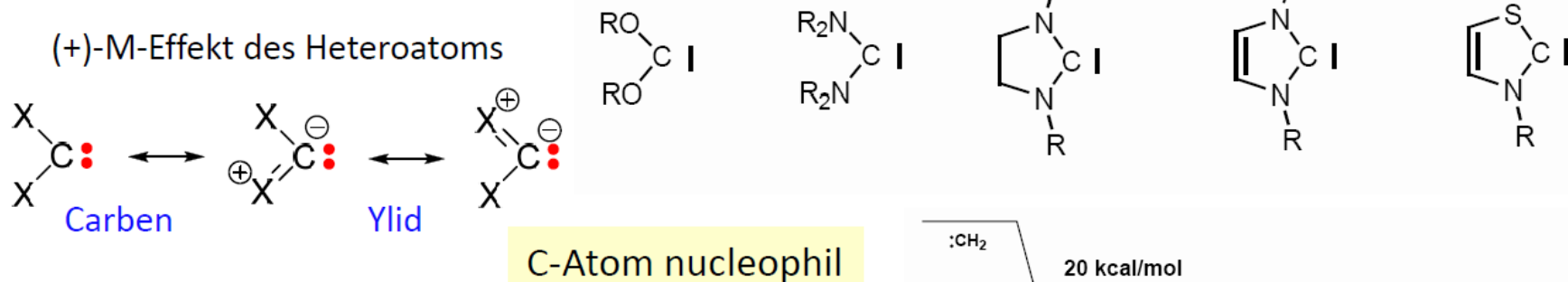


Numbers designate increasing steric hindrance in each quadrant

Vorlesung OC-V

Nucleophile Carbene

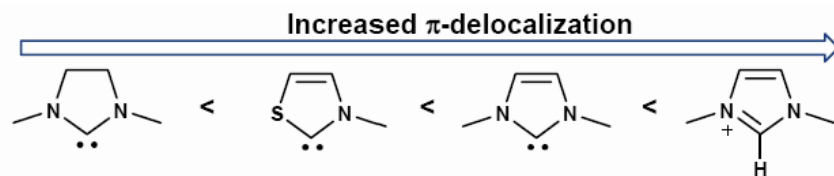
Im Gegensatz zu den bisher betrachteten elektrophilen Carbenen sind O, N, S substituierte Carbene **nucleophil**



push-pull-Stabilisierung

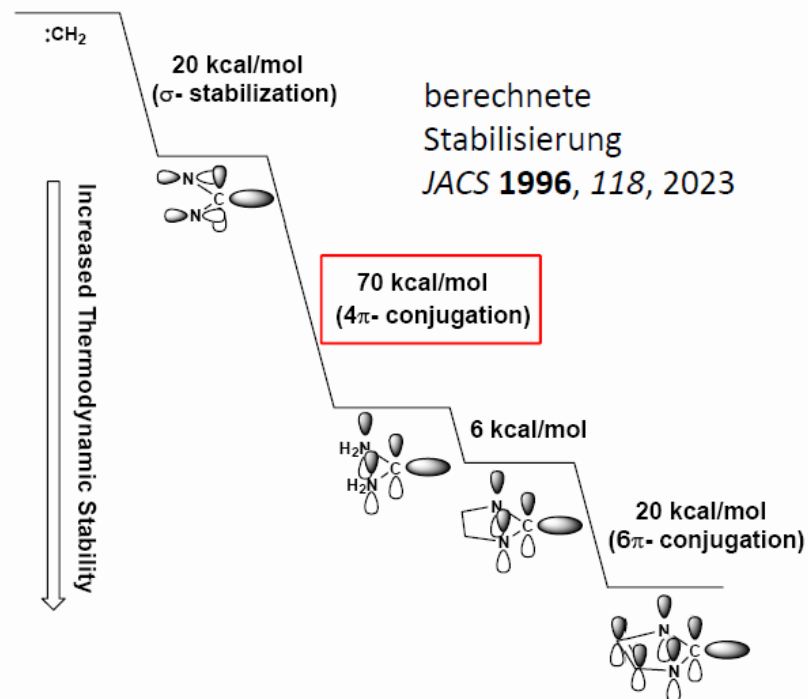
(-)-I-Effekt von X zieht e-Dichte vom sp^2 -Orbital ab
(+)-M-Effekt überträgt e-Dichte ins leere p_z -Orbital

Rechnungen zeigen: π -Delokalisierung wichtiger



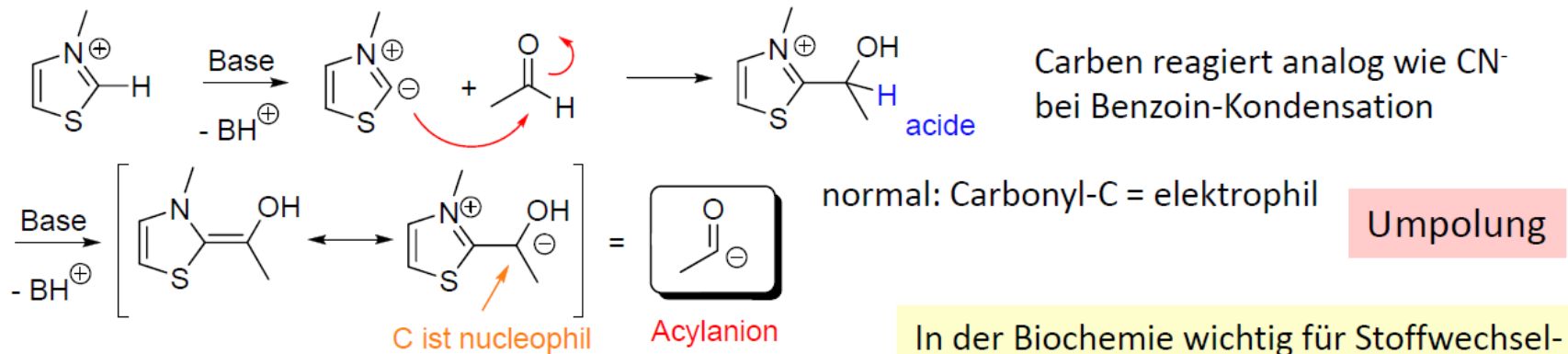
aromatische Systeme

JACS **1996**, 118, 2039



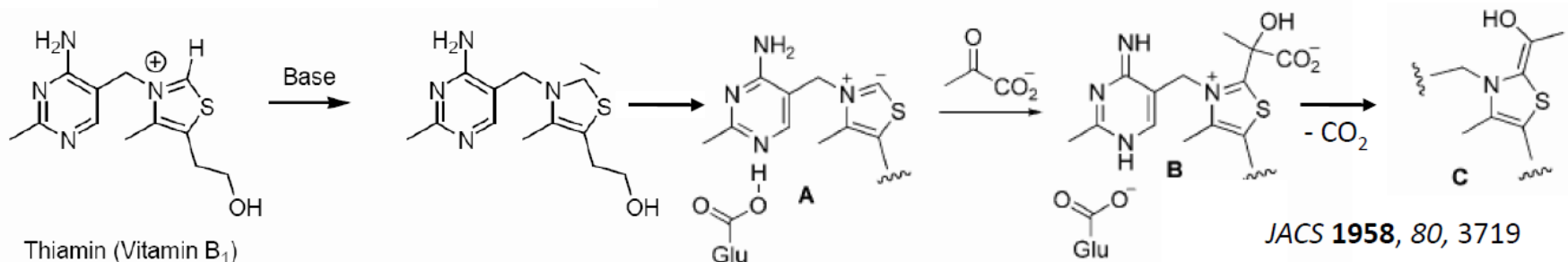
Umpolung durch nucleophile Carbene

Mit Carbonylgruppen reagieren nucleophilen Carbenen zu **Acylanionen-Äquivalenten**

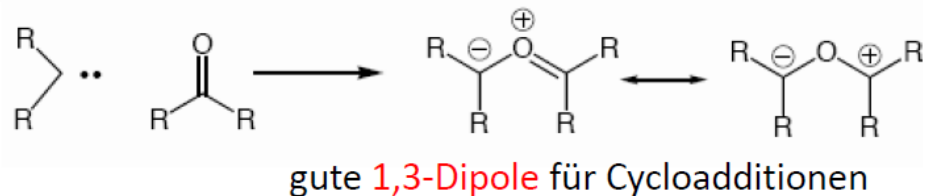


In der Biochemie wichtig für Stoffwechselreaktionen: Thiamin (Vitamin B₁)

Decarboxylierung von Pyruvat

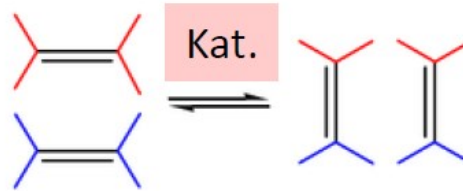


Achtung: normale (= elektrophile) Carbene addieren an das Carbonyl-Atom
 → Ylidbildung → Epoxid bzw. Cycloadditionen



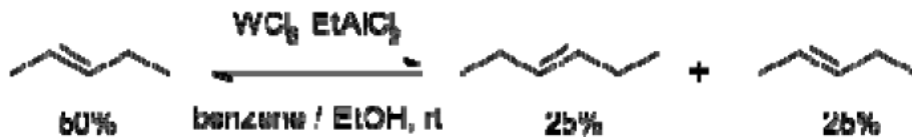
Vorlesung OC-V

Metathese



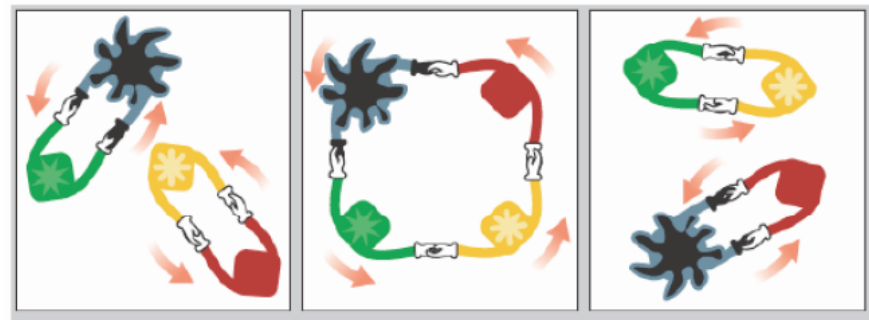
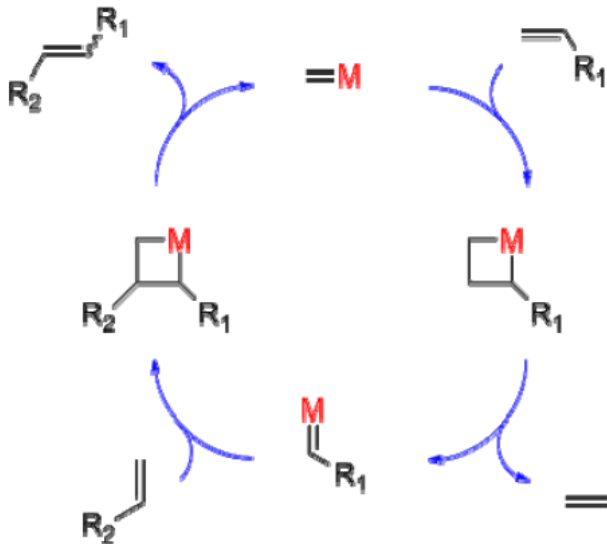
In den 1970iger: technische Prozesse mit Katalysatoren wie $\text{WCl}_6\text{-EtOH-EtAlCl}_2$: [Shell-higher-olefin-process](#)

Darstellung langkettiger Olefine ($> \text{C}_{20}$) aus kleinen Olefinen



1. Beispiel mit diesem Katalysator (Forscher bei Goodyear; erstmals als Olefin-Metathese bezeichnet)

[Mechanismus](#) (Chauvin, 1971): Addition von Metallcarbenoiden an $\text{C}=\text{C} \rightarrow$ [Metallacyclobutane](#)



The “catalyst pair” and the “alkene pair” dance round and change partners with one another.

Vorlesung OC-V

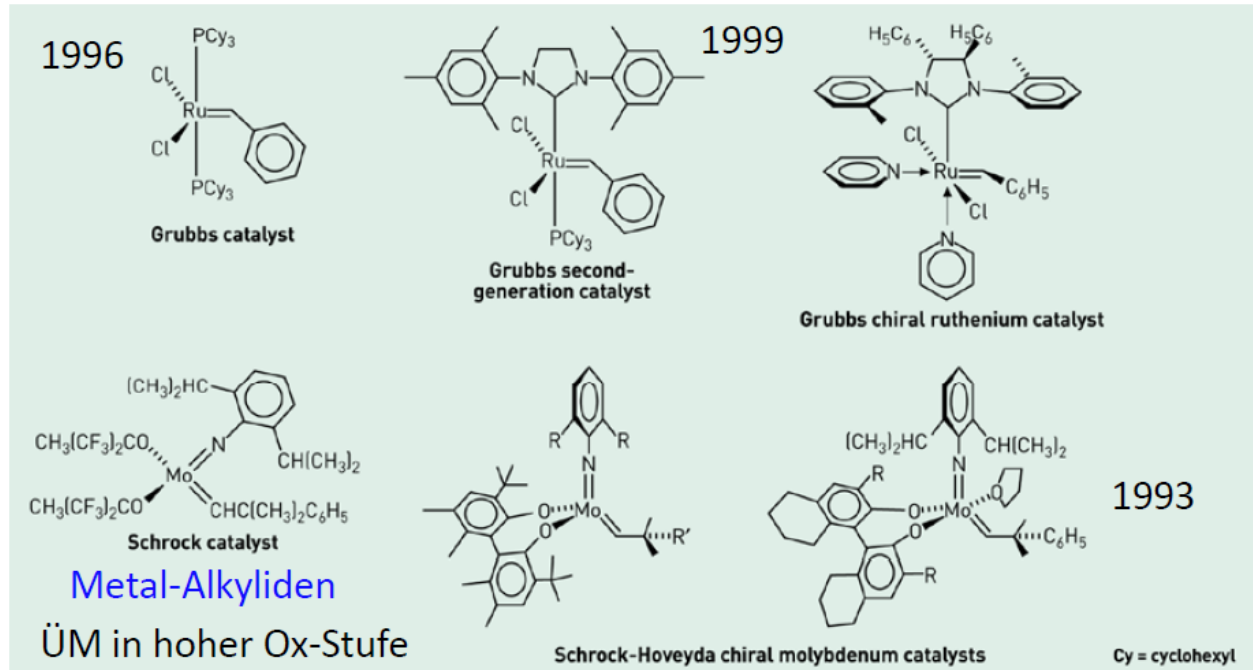
Metathese-Katalysatoren: Metallcarbene

Grubbs-Katalysatoren:

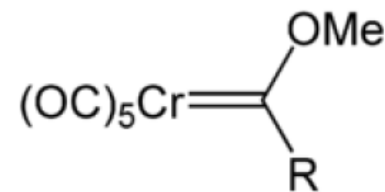
- geringere Reaktivität
- hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen
- leichte Handhabung (stabil gegenüber Sauerstoff und Wasser)

Schrock-Katalysatoren:

- sehr reaktiv
- gut bei sterisch anspruchsvollen Olefinen
- Luft- und H₂O-empfindlich
- reagieren auch mit C=O etc.



Hinweis: Metallcarbene wurden erstmals von E.O. Fischer 1964 synthetisiert (NP 1973)



Fischer-Carbene

C-Atom ist elektrophil

frühe ÜM in niedrigen Ox.-Stufen

Schöne Übersichten zur historischen Entwicklung der Metathese:

Dalton Trans. **2007**, 2479

Chemical & Engineering News **2002**, 80, 29; ibid 34

Varianten der Metathese

Reactions are reversible

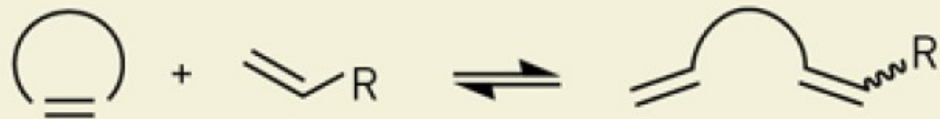
Cross-metathesis



Ring-closing metathesis



Ring-opening metathesis



Ring-opening metathesis polymerization

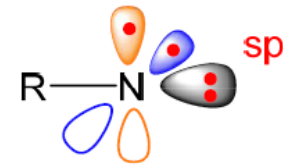


Acyclic diene metathesis polymerization



Thermodynamik bestimmt Reaktionsverlauf

Nitrene



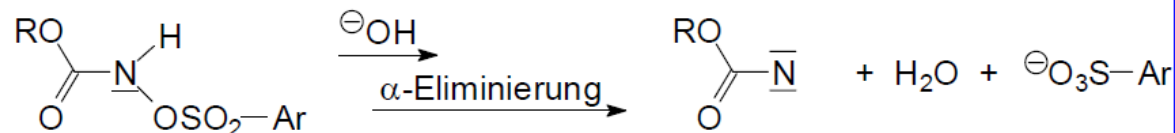
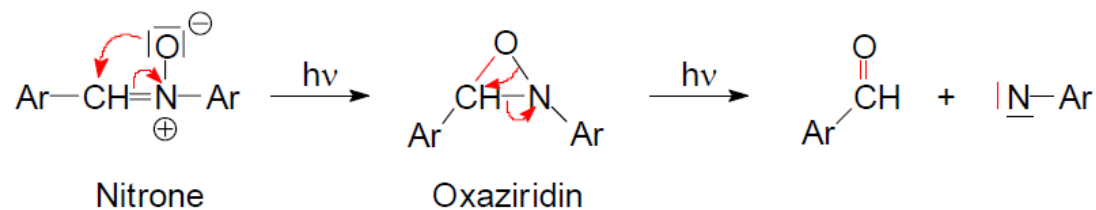
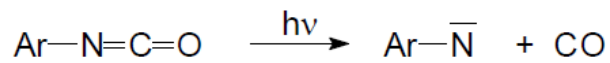
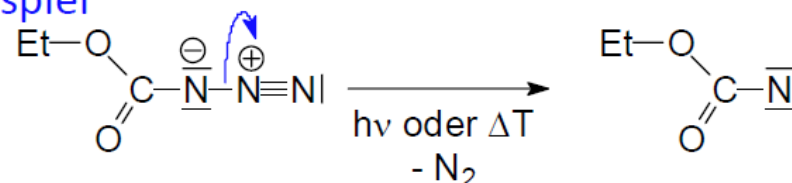
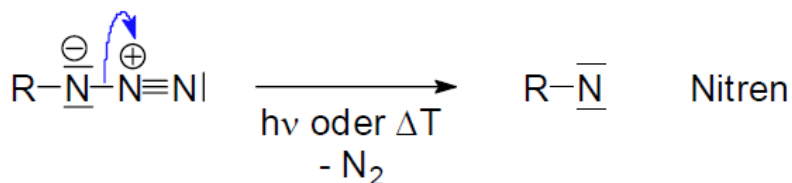
Isoelektronisch zu Carbenen: linear, N ist sp-hybridisiert: zwei entartete 2p-AOs, jeweils einfach besetzt (Hundsche Regel) → **Triplett-Grundzustand**

Triplett-Singulett Energiedifferenz ist größer als bei Carbenen (für H-N 145 kJ/mol)

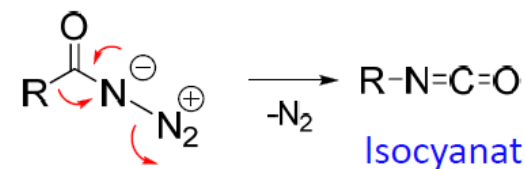
z. Vgl. CH₂ ca. 40 kJ/mol

Darstellung ähnlich wie bei Carbenen

Beispiel



Hinweis: normale Acylazide lagern um, es tritt *kein* freies Nitren auf:



Curtius- bzw. Schmidt-Abbau
von Carbonsäuren
ähnlich auch bei Hoffmann-
und Lossen-Abbau

Reaktionen von Nitrenen

Nitrene sind generell stabiler, damit weniger reaktiv aber selektiver als Carbene

