

1 Stoffe und ihre Zusammensetzung

Organische Chemie und organische Stoffe ... 1 | Zusammensetzung und Reinheit
organischer Stoffe ... 3 | Trennung von homogenen Stoffgemischen ... 4

1.1 Organische Chemie und organische Stoffe

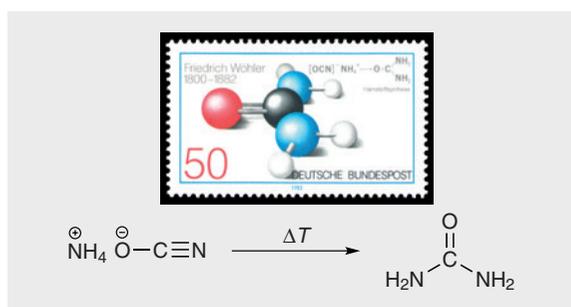
Die Zeit des Übergangs von der Alchemie als Naturphilosophie zur Chemie als Naturwissenschaft im 17./18. Jahrhundert ging einher mit einer zunehmenden Aufteilung der Chemie in verschiedene Teilbereiche wie die Anorganische und die Organische Chemie. Neben Mineralien wurden nun auch Stoffe des Pflanzen- und Tierreichs in naturwissenschaftliche Experimente mit einbezogen. Die enge chemische Verwandtschaft der Stoffe aus Tieren und Pflanzen einerseits und das im Vergleich dazu auf den ersten Blick scheinbar andere Verhalten anorganischer Substanzen wie Metalle und Erze führte im Laufe der Zeit zu einer immer stärkeren Abgrenzung organischer von anorganischen Verbindungen.

Anfangs wurden vor allem von *Scheele* seit der Mitte des 18. Jahrhunderts aus pflanzlichen oder tierischen Produkten isolierte Säuren analysiert, wie Oxalsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Milchsäure, Harnsäure sowie die aus Fetten oder Ölen gewonnenen Fettsäuren. Einblicke in die elementaren Zusammensetzungen organischer Stoffe waren jedoch erst möglich, nachdem *Lavoisier* (1779), fußend auf den Erkenntnissen von *Scheele* (1771, publiziert 1777) und *Priestley* (1774), die Bedeutung des Sauerstoffs bei Verbrennungsprozessen erkannte. Er widerlegte die damals weit verbreitete **Phlogiston**-Lehre (zurückgehend auf *Becher* 1667), die eine hypothetische Substanz namens Phlogiston postulierte, welche in allen brennbaren Stoffen enthalten sei und bei einer Verbrennung frei werden sollte. *Lavoisier* stellte hingegen fest, dass jede Verbrennung mit der Aufnahme von Sauerstoff verbunden ist. Die Entstehung von Kohlendioxid, Wasser, Stickstoff oder Stickoxiden bei der Verbrennung von pflanzlichen oder tierischen Stoffen zeigte damit die Anwesenheit der Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff in der verbrannten Substanz an. Entstanden Kohlendioxid und Wasser auch bei Verbrennung unter Luftausschluss,

bewies dies die Anwesenheit von Sauerstoff in den untersuchten Substanzen.

Die Bezeichnung „Organische Chemie“ wurde als eigenständiger Begriff erstmalig 1784 von *Bergman* geprägt. Sie geht auf die Vorstellung zurück, dass es sich dabei um die Chemie der belebten Natur handelt. Die damalige Auffassung war, dass sich diese Organische Chemie grundsätzlich von der Anorganischen Chemie unterscheidet und nur in lebenden Organismen möglich sei, die über eine besondere Lebenskraft (*vis vitalis*) verfügen. Diese als Vitalismus bezeichnete Auffassung wurde durch Experimente wie die im Jahre 1828 von *Wöhler* durchgeführte **Harnstoffsynthese** widerlegt. *Wöhler* gelang es, Ammoniumcyanat, NH_4OCN , ein typisch anorganisches Salz, durch Erhitzen in **Harnstoff** zu überführen (● Abb. 1.1). Harnstoff ist eine typisch organische, körpereigene Substanz, die *Rouelle* als wichtiges Stoffwechselprodukt bereits 1773 aus dem Harn isoliert hatte (daher stammt auch der Name).

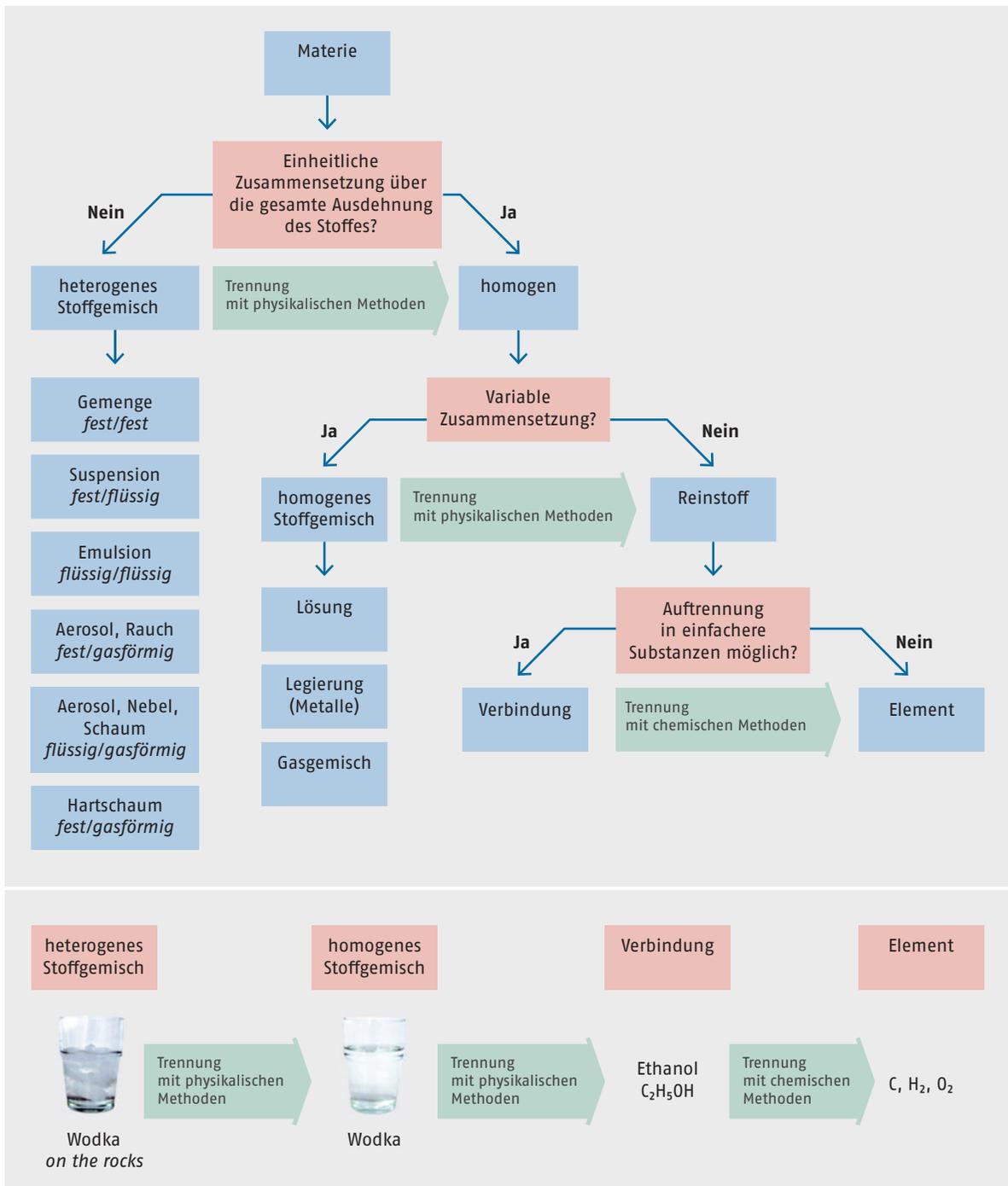
Trotz dieses und ähnlicher Experimente hielt sich die vorherrschende Vitalismus-Theorie noch eine erstaunlich lange Zeit. Erst als in der Folgezeit nicht nur bereits bekannte, aus der belebten Natur isolierte Stoffe, sondern auch neuartige, nicht natürlich vorkommende organische Substanzen synthetisiert wurden, erkannte man, dass auch die Organische Chemie einer breiten präparativen Bearbeitung im Labor zugänglich ist und sich nicht grundsätzlich von der Chemie der unbelebten Natur unterscheidet.



● Abb. 1.1 Harnstoffsynthese aus Ammoniumcyanat

In der Mitte des 19. Jahrhunderts setzte sich letztlich die Erkenntnis durch, dass die Gegenwart von **Kohlenstoff** die Grundvoraussetzung für eine organische Substanz ist. Dies führte dazu, die organischen Substanzen als Kohlenstoffverbindungen (*Gmelin, Kolbe, Kekulé*) oder als **Carbogene** (*Corey 1989*) zu bezeichnen. So werden laut IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry, Compendium of Chemical Terminology*, www.goldbook.iupac.org), die Begriffe „organo-“ oder „organyl-“ allgemein für Verbindungen verwendet, die Kohlenstoffatome beinhalten. Die IUPAC ist eine internationale Institution, die in der Chemie alle Empfehlungen, z. B. die Terminologie und Nomenklatur betreffend, festlegt. Die meisten organischen Verbindungen enthalten außer Kohlenstoff nur wenige andere Elemente, vor allem Wasserstoff und die Hetero-

logy, www.goldbook.iupac.org), die Begriffe „organo-“ oder „organyl-“ allgemein für Verbindungen verwendet, die Kohlenstoffatome beinhalten. Die IUPAC ist eine internationale Institution, die in der Chemie alle Empfehlungen, z. B. die Terminologie und Nomenklatur betreffend, festlegt. Die meisten organischen Verbindungen enthalten außer Kohlenstoff nur wenige andere Elemente, vor allem Wasserstoff und die Hetero-



• **Abb. 1.2** Materie ist letztlich aus Verbindungen aufgebaut, die aus Molekülen bestehen, die wiederum aus Elementen aufgebaut sind.

atome (so nennt man alle anderen Elemente außer C und H) Sauerstoff und Stickstoff. Ferner treten als weitere Heteroatome häufig u. a. Schwefel, Phosphor und Halogene auf. Grundsätzlich lässt sich fast jedes Element des Periodensystems in organische Verbindungen einbauen, so auch Metalle. Man spricht dann von organometallischen Verbindungen. Dazu werden auch Verbindungen gezählt, die neben den traditionellen Metallen und Halbmetallen auch Bor, Silicium, Arsen oder z. B. Selen enthalten. Von den weit über 70 Millionen derzeit bekannten chemischen Verbindungen leiten sich mehr als 80 % vom Kohlenstoff ab.

1.2 Zusammensetzung und Reinheit organischer Stoffe

1.2.1 Reinsubstanzen und Stoffgemische

Die Chemie beschäftigt sich mit den Eigenschaften von Materie und ihrem Aufbau aus Molekülen bzw. Atomen. Unter Materie versteht man alles Stoffliche, also alles, was **Masse** besitzt und **Raum** einnimmt. Während die meisten Stoffe, mit denen man täglich in Berührung kommt, **Stoffgemische** sind, ist das Ziel organisch-präparativer Arbeiten normalerweise die Herstellung und Isolierung reiner Substanzen, die aus Molekülen gleicher Art bestehen. Stoffgemische mit einheitlicher Zusammensetzung und einheitlichem Erscheinungsbild über die gesamte Ausdehnung des Stoffes (die also nur aus einer Phase bestehen) werden als **homogene Gemische** (Lösungen, Legierungen, Gasmische) bezeichnet. Sie können durch physikalische Trennmethoden (►Kap. 1.3) in **Reinsubstanzen** getrennt werden (◉Abb. 1.2). Bei diesen wiederum kann es sich entweder um Elemente handeln, die nicht weiter in einfachere

Substanzen zerlegt werden können, oder um **Verbindungen**, bestehend aus zwei oder mehreren **Elementen**. Verbindungen können zwar nicht durch physikalische, aber prinzipiell durch chemische Methoden in die in ihnen enthaltenen Elemente zerlegt werden. **Heterogene Stoffgemische** bestehen aus mindestens zwei Phasen und werden entsprechend der Aggregatzustände ihrer Phasen in Gemenge, Suspensionen, Emulsionen, Aerosole (Nebel, Rauch) und Schäume unterteilt. Eine Emulsion ist z. B. eine heterogene Mischung zweier nichtmischbarer flüssiger Phasen.

1.2.2 Charakterisierung organischer Verbindungen

Wird eine neue, bis dato unbekannte Verbindung synthetisiert, durch biotechnologische Methoden hergestellt oder durch Isolierung aus in der Natur vorkommendem Material (z. B. Pflanzen, marine Schwämme, Bakterien- oder Pilzkulturen) gewonnen, muss ihre Struktur analysiert und bewiesen werden. Die elementare Zusammensetzung wird mithilfe der **quantitativen Elementaranalyse** (►Exkurs: Quantitative Elementaranalyse; ►Exkurs: Ermittlung chemischer Formeln) bestimmt, die oft auch als Reinheitskriterium herangezogen wird. Die genaue Identifizierung und Strukturklärung einer neuen organischen Substanz erfolgt dann normalerweise mithilfe spektroskopischer Methoden (◉Abb. 1.3; ►Kap. 2). Neben den NMR-, IR-, MS- und UV/Vis-Daten werden bei Feststoffen der Schmelzpunkt (Smp., Festpunkt, Fp.), bei Flüssigkeiten der Siedepunkt (Sdp., Kochpunkt, Kp.) und seltener Brechungsindex oder Dichte genutzt. Chirale Verbindungen erfordern Angaben zur optischen Aktivität und zur absoluten Konfiguration, sei es durch Polarimetrie, durch Messung der ORD (optische Rotationsdispersion)

Compound Characterization Checklist		Corresponding Author _____																			
Compound	Identity										Purity		Computational Data in Si*								
Compound, structure, or table-entry number	New	Known	Melting point range	IR	UV-VIS	¹ H NMR	¹³ C NMR	NMR	MS	HRMS	Optical rotation/ORD/CD	Enantiomeric/diastereomeric ratio	X-ray (ORTEP and CIF in Si*)	Copy of ¹ H/ ¹³ C NMR spectrum in Si*	Copy of chromatogram in Si*	Quant. GC, HPLC, or electrophoresis	Elemental analysis	Cartesian coordinates or Z-matrix	# of imaginary frequencies	Total energy	

Si* = Supporting information

◉ Abb. 1.3 Checkliste physikalischer und spektroskopischer Daten für eine neue organische Verbindung, entsprechend den Anforderungen des *Journal of Organic Chemistry* der *American Chemical Society* an Identität und Reinheit

Exkurs: Quantitative Elementaranalyse

Zur Ermittlung der **Verhältnisformel** (empirische Summenformel) ist eine quantitative Bestimmung der Massenanteile der chemisch gebundenen Elemente in einer Verbindung notwendig. Die Grundlagen solcher Analysen wurden u. a. von *Liebig* (1803–1873) erarbeitet. Man unterwirft eine genau eingewogene Menge (in der Mikroelementaranalyse werden wenige Milligramm, in der Ultramikroanalyse nur 10–100 µg Substanz benötigt) der Analysesubstanz einer Verbrennung mit Sauerstoff bei hohen Temperaturen (bis zu 1800 °C). Kohlenstoff, Wasserstoff, Schwefel und Stickstoff werden dabei zu CO₂, Wasser, SO₂ und einem Gemisch aus N₂ und Stickoxiden NO_x umgesetzt. Im Labor kann die Oxidation auch durch Verbrennung in Anwesenheit von CuO durchgeführt werden.

Die **Verbrennung (Oxidation) organischer Stoffe zu Nichtmetalloxiden** verläuft nach folgendem Schema:



Die Stickoxide werden anschließend an einem 600–900 °C heißen Kupfer-Kontakt zu N₂ reduziert. Die Gase werden gaschromatographisch (als Trägergas wird Helium verwendet) durch Adsorption/Desorption an geeigneten Adsorptionssäulen (► Kap. 1.3.5) getrennt und in Wärmeleitfähigkeitsdetektoren identifiziert und quantifiziert. Die Detektion und Quantifizierung von CO₂, H₂O und SO₂ kann auch mittels IR-Spektroskopie (NDIR, nichtdispersive Infrarot-Spektroskopie) erfolgen; weitere Detektionsmöglichkeiten für Stickstoff und Schwefel sind die Chemolumineszenz bzw. UV-Fluoreszenz. Der Sauerstoffgehalt ergibt sich aus

sion) oder mittels CD-Spektroskopie (Circulardichroismus, ► Kap. 2). Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS; ► Kap. 2), quantitative HPLC bzw. GC oder auch die NMR-Spektroskopie (► Kap. 2), seltener die Elektrophorese oder kapillarelektrophoretische Verfahren werden für die Analytik der Reinheit einer organischen Verbindung herangezogen.

Die klassische **Röntgenstrukturanalyse** liefert neben der exakten Konstitution (die Reihenfolge und Art der Verknüpfung der einzelnen Atome miteinander) auch die Konformation (die dreidimensionale Gestalt) (► Kap. 3), die das Molekül im Kristall einnimmt (◉ Abb. 1.4). Die Konformation in Lösung, die sich allerdings deutlich von der im Kristall unterscheiden kann, kann z. B. mithilfe NMR-spektroskopischer Methoden analysiert werden.

Durch experimentelle Elektronendichtebestimmungen, die durch hochaufgelöste Einkristall-Röntgen-, -Synchrotron- oder Neutronenbeugungsdaten aus Experimenten bei tiefen Temperaturen möglich sind,

der Differenz der Summe der Gehalte der anderen Elemente und 100 %. Die Sauerstoffbestimmung kann auch separat in einem Pyrolyseofen erfolgen. Der in der zu analysierenden Substanz gebundene Sauerstoff wird hier bei 1350 °C am Kohlekontakt zuerst zu CO und anschließend weiter zu CO₂ oxidiert. Halogene werden nach Aufschluss der Verbindung und Überführung in anorganisches Halogenid titrimetrisch bestimmt. In modernen Elementaranalysatoren kann der Chlorgehalt (als HCl) auch direkt zusammen mit den anderen Elementen bestimmt werden, die Detektion erfolgt dann in einer Coulometerzelle. Phosphor wird nach Aufschluss als Phosphat quantifiziert.

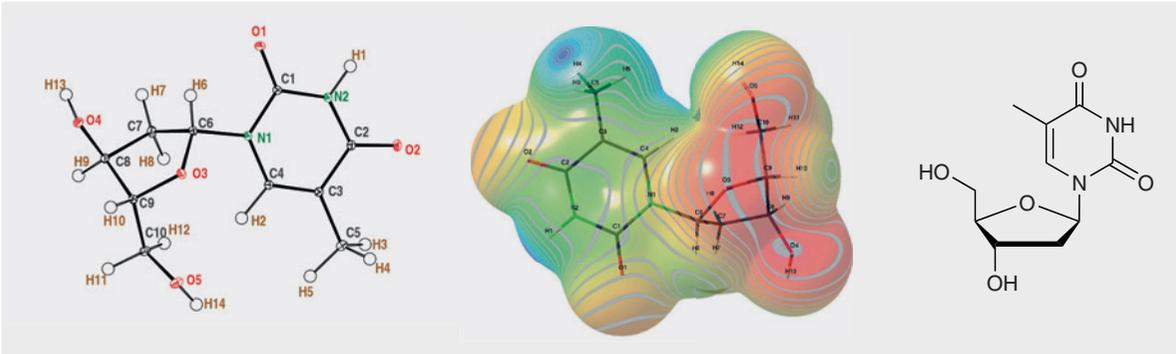


Letztendlich lassen sich mit diesen Verfahren die prozentualen Anteile aller in einer chemischen Verbindung enthaltenen Elemente quantitativ angeben. Daraus kann dann durch die zusätzliche Bestimmung der molaren Masse auch die exakte Summenformel der Verbindung berechnet werden (► Exkurs: Ermittlung chemischer Formeln).

können – in Kombination mit Methoden der Computerchemie – auch quantitative Aussagen über die vorliegenden Bindungstypen und -stärken, die intermolekularen Wechselwirkungen zu Nachbarmolekülen sowie über die topologischen und elektronischen Eigenschaften der Verbindungen (z. B. elektrostatisches Oberflächenpotenzial, reaktive Oberfläche, räumliche Verteilung freier Elektronenpaare) gemacht werden (◉ Abb. 1.4).

1.3 Trennung von homogenen Stoffgemischen

Um die stöchiometrische Zusammensetzung einer Substanz, ihre Struktur und ihre Eigenschaften ermitteln zu können, muss die Substanz in möglichst reiner Form vorliegen. Dafür ist nach ihrer Synthese oder Gewinnung aus einer natürlichen Quelle meist die Abtrennung aus mehr oder weniger komplexen Stoffgemischen



• **Abb. 1.4** Links: Struktur und Gestalt des Desoxyribonucleosids Thymidin (besser: Desoxythymidin, Strukturformel rechts), einem Baustein der DNA (► Kap. 38), erhalten aus der Röntgenstrukturanalyse, dargestellt als sogenannter ORTEP-Plot (*Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*); Mitte: elektrostatisches Oberflächenpotenzial von Thymidin, erhalten aus experimentellen Elektronendichtebestimmungen bei 20 K. Die Farben symbolisieren Bereiche hoher (rot) und niedriger Elektronendichte (blau). Das elektrostatische Oberflächenpotenzial ist auch durch quantenchemische Rechnungen zugänglich.

1

Exkurs: Ermittlung chemischer Formeln

Grundlage zur Aufstellung der **Summenformel** einer unbekannt organischen Substanz sind die aus der quantitativen **Elementaranalyse** (► Exkurs: Quantitative Elementaranalyse) ermittelten prozentualen Massenanteile der Elemente, aus denen die Substanz aufgebaut ist. Dividiert man diese durch die relative Atommasse A_r des betreffenden Elementes (vereinfacht C: 12; H: 1; N: 14; O: 16), erhält man das **Atomzahlenverhältnis** der Verbindung. Die einfachste **Verhältnissformel** (**empirische Summenformel**) ergibt sich dann durch Division dieser Werte durch den kleinsten der Werte (im nachfolgenden Beispiel der Wert für Sauerstoff oder Stickstoff: 1,69). Um die tatsächliche **Summenformel** (**Molekularformel**, **Molekülformel**) der Verbindung zu erhalten, muss zudem noch die relative Molekülmasse M_r der Verbindung ermittelt werden (► Kap. 2). Die quantitative Elementaranalyse einer unbekannt Substanz liefert z. B.:

C: 40,67%; H: 8,53%; N: 23,71%

Daraus ergibt sich für Sauerstoff ein prozentualer Massenanteil von 27,09%:

O: $100\% - (40,67\% + 8,53\% + 23,71\%) = 27,09\%$

Diese Massenanteile, dividiert durch die relativen Atommassen der jeweiligen Elemente, liefern das **Atomzahlenverhältnis**:

C; H; N; O = 3,38; 8,53; 1,69; 1,69

Nach Division durch den kleinsten Wert erhält man die empirische Formel: $C_2H_5N_1O_1$ (empirische Formelmass: $2 \cdot 12 + 5 \cdot 1 + 1 \cdot 14 + 1 \cdot 16 = 59$).

Man beachte, dass die quantitative Elementaranalyse aufgrund experimenteller Fehler meist nicht solche exakten Werte liefert!

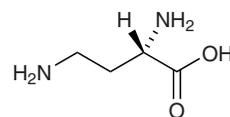
Bei einer experimentell bestimmten relativen Molekülmasse M_r von hier z. B. 118,07 ergibt sich die tatsächliche Summenformel folgendermaßen:

Man ermittelt den ganzzahligen Faktor, mit dem die empirische Formel multipliziert werden muss. Der Faktor ergibt sich durch Division der relativen Molekülmasse durch die empirische Formelmass:

$$\text{Faktor} = \frac{\text{tatsächliche relative Molekülmasse}}{\text{empirische Formelmass}} = \frac{118,07}{59} \cong 2$$

Damit erhält man die Summenformel: $C_4H_{10}N_2O_2$

Die **Strukturaufklärung** mit verschiedenen spektroskopischen Methoden (► Kap. 2) könnte hier nun z. B. zu folgender Molekülstruktur führen:

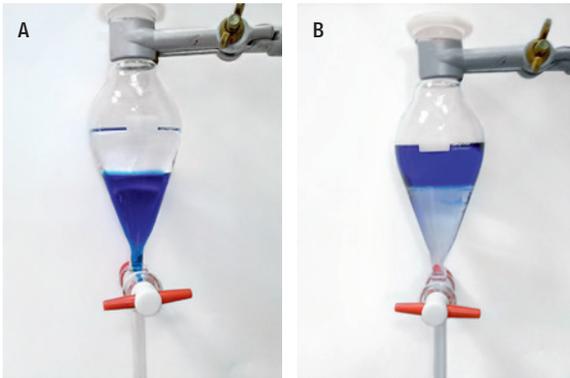


Es handelt sich um (*S*)-2,4-Diaminobutansäure (L-DAB, (*S*)-2,4-Diaminobuttersäure), eine Aminosäure, die z. B. in Peptidantibiotika wie den Polymyxinen auftritt.

schen notwendig. Hierzu bedient man sich physikalischer Trennmethode wie Extraktion, Kristallisation, Destillation, Sublimation oder chromatographischer Verfahren.

1.3.1 Extraktion

Eine Methode zur Reinigung und Isolierung organischer Verbindungen ist die Extraktion, bei der aus einem Gemisch fester oder flüssiger Substanzen durch ein Lösemittel eine Substanz aufgrund besserer **Löslichkeit** in diesem Lösemittel extrahiert wird. Auf diese



● **Abb. 1.5** Extraktion eines blauen, in Wasser (untere Phase) gelösten Farbstoffs mit *n*-Octanol (obere Phase). Vor der Extraktion (A), nach einmaliger Extraktion mit dem gleichen Volumen *n*-Octanol (B)

Weise lassen sich z. B. aus wässrigen Lösungen mit leicht flüchtigen Lösemitteln, die nicht mit Wasser mischbar sind (● Abb. 1.5), organische Substanzen herauslösen und durch Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wieder gewinnen. Als hochwirksame und schonende Extraktionsmittel können auch hochverdichtete, überkritische Fluide (z. B. überkritisches CO₂) verwendet werden.

1.3.2 Kristallisation

Diese Trennmethode beruht auf der unterschiedlichen Löslichkeit fester organischer Verbindungen in den einzelnen Lösemitteln. Sind die Begleitsubstanzen in dem gewählten Lösemittel leichter löslich als das Hauptprodukt, so bereitet dessen Isolierung keine besonderen Schwierigkeiten. Es kristallisiert aus der heiß gesättigten Lösung aus (● Abb. 1.6) und kann durch Filtration abgetrennt und anschließend getrocknet werden, während die Verunreinigungen in der erkalteten Lösung, der sogenannten „Mutterlauge“, gelöst bleiben. Infolge der unterschiedlichen Kristallisationsgeschwindigkeit tritt eine fast vollständige Abscheidung der relativ reinen Substanz häufig erst nach Stunden oder Tagen ein. Aus übersättigten Lösungen lässt sich die erwartete organische Verbindung oft durch Eintragen von **Impfkristallen** als Kristallisationskeime ausfällen.



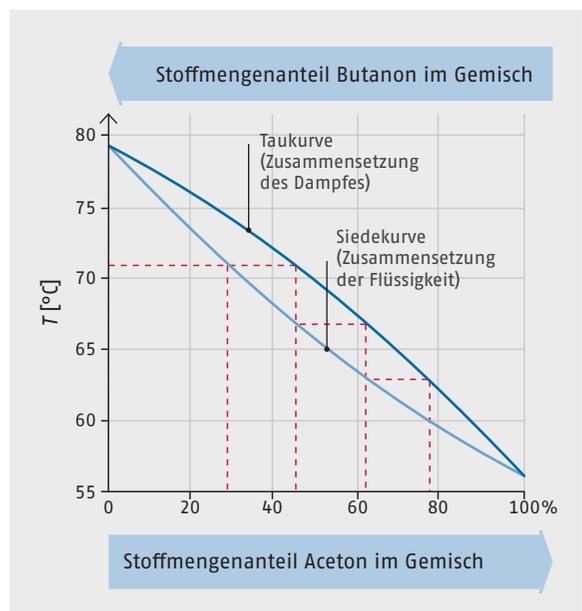
● **Abb. 1.6** Umkristallisation einer organischen Substanz

1.3.3 Destillation

Die Trennung von flüssigen Gemischen durch Destillation basiert auf den unterschiedlichen Siedepunkten der einzelnen Flüssigkeiten, genauer gesagt auf ihren unterschiedlichen **Dampfdrücken** bei gleicher Temperatur. Eine Trennung gelingt umso leichter, je größer die Differenz der Siedepunkte ist. Die Trennwirkung beruht auf der unterschiedlichen Zusammensetzung der siedenden Flüssigkeit und des Dampfes; im Dampf wird die leichter siedende Komponente angereichert (● Abb. 1.7).

Bei der **fraktionierenden Destillation** wird das Gemisch in einzelne Fraktionen zerlegt, deren immer wieder erneute Destillation letztendlich zu dem erwünschten Reinheitsgrad führt (● Abb. 1.7). Die Methode versagt bei **Azeotropen**, d. h. bei flüssigen Gemischen aus zwei oder mehr Komponenten, deren Dampf die gleiche Zusammensetzung wie die flüssige Phase aufweist.

Während man bei einfachen Destillationen im Gleichstrom arbeitet, erfordert die Trennung von Gemischen mit nahe beieinander liegenden Siedepunkten die Anwendung des Gegenstromprinzips. Diese Methode bezeichnet man als **Rektifikation**. Hierbei wird zwischen Destillierblase und Kondensator als Zwischenstück eine Kolonne eingeschaltet (● Abb. 1.8). In dieser langen Säule steigen die heißen Dämpfe nach oben, und zugleich fließt eine kältere Flüssigkeit zurück,



● **Abb. 1.7** Siedediagramm eines binären Gemischs (Sdp. ca. 71 °C) aus Aceton (Sdp. 56 °C) und Butanon (Sdp. 80 °C, ca. 29% Aceton) bei 1013 mbar (1013 hPa). Beispielhaft ist die Anreicherung von Aceton auf ca. 78% im Gemisch durch dreimalige Destillation gezeigt. Der Trennvorgang in Destillationskolonnen lässt sich als Folge vieler wiederholter, einzelner Destillationschritte auffassen.

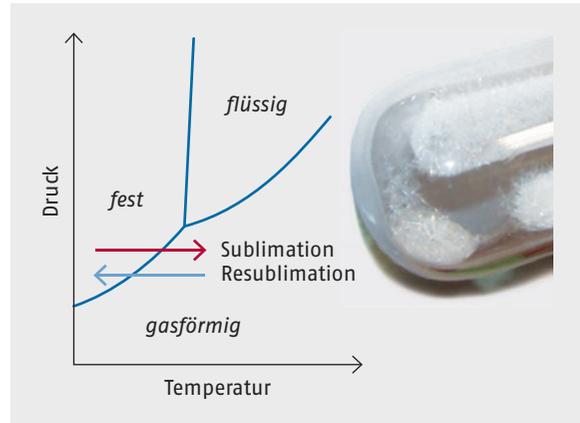


● **Abb. 1.8** Mikrodestillationsanlage zur fraktionierenden Destillation über eine Destillationskolonne (Vigreux-Kolonne)

wobei zwischen Gas- und Flüssigphase ein Stoff- und Wärmeaustausch erfolgt. Die Dämpfe kühlen sich ab und höher siedende Anteile werden kondensiert. Durch die frei werdende Kondensationswärme werden umgekehrt niedriger siedende Anteile aus der Flüssigkeit verdampft. Es kommt somit innerhalb der Kolonne zu einer stufenweisen Anreicherung der niedriger siedenden Komponenten in den aufsteigenden Dämpfen und der höher siedenden Komponenten im flüssigen Rücklauf (● Abb. 1.7).

Aus den Gleichgewichtskurven (sie stellen über den gesamten Konzentrationsbereich die Zusammensetzung der Dampfphase als Funktion der Zusammensetzung der Flüssigphase einer Komponente dar) der zu trennenden Gemische lässt sich die Anzahl der „**theoretischen Böden**“ (► Kap. 1.3.5) einer Kolonne errechnen, die für den gewünschten Trenneffekt erforderlich sind. Bei hochsiedenden oder leicht zersetzlichen Flüssigkeiten führt man die Destillation im Vakuum bei etwa 16 mbar (16 hPa, klassische im Labor verwendete Membranpumpe), im Fein- (1 bis 10^{-3} hPa) oder Hochvakuum (10^{-3} bis 10^{-6} hPa) durch.

Die **Wasserdampfdestillation** beruht darauf, dass viele Substanzen, deren Siedepunkte wesentlich höher liegen als der des Wassers, durch eingeblassenen Wasserdampf in Abhängigkeit von ihrem Dampfdruck verflüchtigt und anschließend im absteigenden Kühler zusammen mit dem Wasserdampf wieder kondensiert werden. Ist die zu reinigende Substanz in Wasser praktisch unlöslich, so werden sich die beiden Dampfdrücke gegenseitig kaum beeinflussen. Sobald jedoch beim Erhitzen die Summe der Partialdampfdrücke beider Substanzen dem jeweiligen Atmosphärendruck entspricht, tritt Sieden ein. Die zu isolierende Substanz ist so schon bei sehr viel niedrigeren Temperaturen flüchtig als es ihrem eigenen Siedepunkt entspricht. Die Wasserdampfdestillation stellt eine besonders schonende Methode zur Isolierung von Naturstoffen z. B. aus Pflanzenextrakten dar.



● **Abb. 1.9** Phasendiagramm (Abhängigkeit des Aggregatzustands von Druck und Temperatur) einer Substanz und deren Reinigung (hier: Benzoesäure) durch Sublimation und Resublimation an einem Kühlfinger. Benzoesäure sublimiert bei Normaldruck ab ca. 100 °C.

1

1.3.4 Sublimation – Resublimation

Unter **Sublimation – Resublimation** versteht man das Verdampfen einer festen Substanz und ihre Abscheidung ohne vorherige Verflüssigung nach dem Schema: fest \rightarrow gasförmig \rightarrow fest (● Abb. 1.9). Diese Art der Reinigung kommt vor allem für Substanzen in Frage, die sich sehr schwer lösen oder die auch durch wiederholtes Umkristallisieren nicht rein isolierbar sind. Die Sublimation wird zweckmäßig im Fein- oder Hochvakuum ausgeführt. Voraussetzung für diese Art der Reinigung ist, dass bei einem entsprechend niedrigen Druck gearbeitet werden kann, bei dem die Substanz entsprechend ihres Phasendiagramms (● Abb. 1.9) direkt und ohne Zersetzung vom festen in den gasförmigen Zustand übergeht.

Die **Gefriertrocknung** (Lyophilisation) ist ein Verfahren zur schonenden Evaporation verschiedenster Lösemittel. Sie wird insbesondere für wässrige Proben verwendet. Diese werden eingefroren und im Vakuum bei niedrigen Temperaturen direkt sublimiert, sodass das Wasser der Probe entzogen wird und das gelöste Probenmaterial zurück bleibt. Da das Probenmaterial zudem thermisch nicht belastet wird, handelt es sich wiederum um eine sehr schonende Trennmethode.

1.3.5 Chromatographie

Bei chromatographischen Methoden erfolgt die Trennung durch **Verteilungs-** und/oder **Adsorptionsvorgänge** oder auch durch andere physikalisch-chemische Vorgänge wie Ionenaustausch, Ionenpaarbildung, Siebeffekte (Größenausschluss) oder Affinität zu bestimmten Makromolekülen. Es sind zwei nicht miteinander mischbare Phasen notwendig, wovon sich eine stationär im Trennsystem befindet (**stationäre Phase**, Sor-

bens). Mithilfe der **mobilen Phase** (Eluent, Elutionsmittel, Trägergas) wird das Substanzgemisch über die stationäre Phase transportiert und dabei in seine Bestandteile getrennt (►Exkurs: Verteilung und Adsorption). Durch Kombination verschiedener stationärer (fest, flüssig) und mobiler Phasen (flüssig, überkritisches Fluid, Gas) ergeben sich verschiedene Techniken.

Als wichtigste Methode zur **präparativen Trennung** von Substanzgemischen hat sich die **Säulenchromatographie** (SC) in Form der hydrostatischen SC, Flash-Chromatographie (Arbeiten unter mäßigem Überdruck), der Vakuumflüssigchromatographie (*dry column vacuum chromatography*, Arbeiten unter Unterdruck), MPLC (*middle pressure liquid chromatography*) oder HPLC (*high pressure LC, high performance LC*) etabliert. Die Trenneffizienz ist dabei unter anderem von der Größe der Partikel der stationären Phase und der Füllqualität der Säule abhängig. Dicht und gleichmäßig gepackte Säulen mit Partikeln kleiner Teilchendurchmesser besitzen eine höhere Trennleistung, erfordern aber auch erhöhten Druck (daher *high pressure*), um die mobile Phase über die stationäre Phase zu transportieren.

Bei der SC werden als stationäre Phasen meist polares Kieselgel (**Normalphase**), Aluminiumoxid, unpo-

lare Umkehrphasen (**RP-Phasen**, *reversed phase*, meist RP-8, Octylsilyl-, und RP-18, Octadecylsilyl-Gruppen) oder Cellulose verwendet. Sowohl Normal- als auch RP-Phasen sind heute in vielen verschiedenen modifizierten Varianten erhältlich (z. B. Einführung von Dihydroxypropyl, Aminopropyl-, Cyanopropyl-Gruppen), die die Trennung von Substanzen verschiedenster Polaritäten erlauben.

Aber auch die **Dünnschichtchromatographie** (DC, in Form der HPTLC, *high performance thin layer chromatography*) oder die **Gaschromatographie** können für präparative Trennungen eingesetzt werden.

Die Wahl des Elutionsmittelgemischs, **isokratisch** (also mit fester, sich während der Trennung nicht verändernder Zusammensetzung) oder als **Gradient**, richtet sich nach den Polaritäten der stationären Phase und der zu trennenden Substanzen. Bei RP-Phasen werden als Elutionsmittel meist Wasser oder wässrige Puffer im Gemisch mit Methanol, Acetonitril oder Tetrahydrofuran, bei Normalphasen und Aluminiumoxid eher unpolare Lösungsmittel (Hexan, Cyclohexan, im Gemisch mit Ethylacetat, Toluol, o.Ä.) eingesetzt. Bezogen auf Kieselgel besitzt Hexan die niedrigste, Wasser die größte Elutionskraft. An RP-Phasen, an denen unpolare Substanzen eher zurückgehalten wer-

Exkurs: Verteilung und Adsorption

Bei verteilungschromatographischen Verfahren beruht die Trennung auf der unterschiedlichen Verteilung der zu trennenden Substanzen in zwei nicht miteinander mischbaren Phasen (vgl. auch ►Kap.1.3.1). Der Grad der Verteilung zwischen den beiden Phasen wird durch den **Nernstschen Verteilungskoeffizienten** K , eine bei gegebener Temperatur für das Trennsystem (Substanz, mobile Phase, stationäre Phase) stofftypische Konstante, beschrieben.

$$K = \frac{[A]_{\text{Phase 2}}}{[A]_{\text{Phase 1}}} \quad \text{Gleichung 1.1}$$

[A] Konzentration des Stoffes A in den nicht miteinander mischbaren Phasen 1 und 2

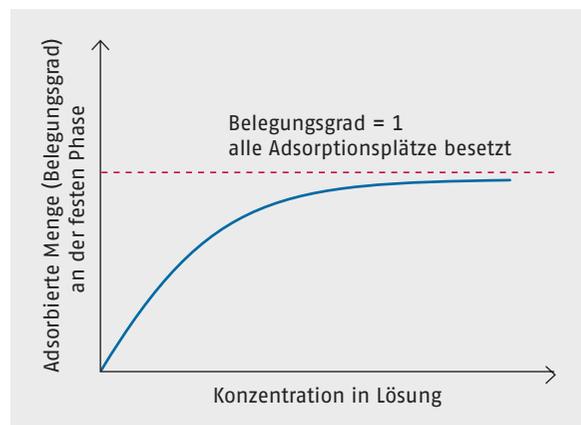
K Nernstscher Verteilungskoeffizient

Typische Beispiele für Trennungen, die hauptsächlich auf Verteilungschromatographie beruhen, sind die Papier- und die Gas-Flüssig-Chromatographie.

Bei adsorptionschromatographischen Trennungen reichern sich die zu trennenden Substanzen durch spezifische Wechselwirkungen der polaren/unpolaren Gruppen der Substanz an der polaren/unpolaren Oberfläche des Sorbens (stationäre Phase) an (Adsorption). Je größer die Oberfläche, desto mehr Substanz kann adsorbiert werden. Die Konzentration des Stoffes im Sorbens und seine Konzentration in der angrenzenden Phase hängen bei konstanter Temperatur über die **Adsorptionsisotherme** (►Abb. 1.10) zusammen.

Mithilfe der mobilen Phase wird die adsorbierte Substanz wieder von der Oberfläche des Sorbens abgelöst (Desorption). Eine Trennung wird umso besser sein, je mehr sich die zu trennenden Substanzen in ihrer **Polarität** und in der **Löslichkeit** in der mobilen Phase unterscheiden.

Bei den meisten säulenchromatographischen Trennungen finden sowohl Adsorptions- als auch Verteilungsvorgänge statt.



► **Abb. 1.10** Die Adsorptionsisotherme beschreibt den Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes in Lösung (mobile Phase) und seiner adsorbierten Menge an der festen Phase.

den, dreht sich die **elutrope Reihe** um, die Elutionsstärke nimmt mit zunehmender Polarität des Elutionsmittels ab.

Will man Substanzen aufgrund ihrer unterschiedlichen Molekülgröße trennen (Größenausschluss), bietet sich die **Gelpermeations-** (organische Elutionsmittel) oder **Gelfiltrationschromatographie** (wässrige Elutionsmittel) an. Als Trennmaterial dienen z. B. polymere Gele mit definierter Porengröße.

Für Trennungen von Enantiomeren (►Kap. 3) wird die temporäre Bildung diastereomerer Komplexe an einer chiralen stationären oder in einer chiralen mobilen Phase ausgenutzt. Hier kommen häufig **Cyclodextrine** (►Kap. 17.3) zum Einsatz.

Allen genannten Trennmechanismen ist gemeinsam, dass die Wechselwirkungen der zu trennenden Substanzen mit den beiden Phasen nicht nur einmal, sondern in vielen aufeinander folgenden Einzelvorgängen ablaufen. Je häufiger die entsprechende Wechselwirkung stattfindet, desto besser wird die Trennleistung.

Als **theoretische Trennstufe** versteht man dabei denjenigen Teil einer chromatographischen Säule, in dem eine abgeschlossene Wechselwirkung stattfindet. Je größer demnach die Anzahl der Trennstufen (**Bodenzahl** N ; vgl. auch ►Kap. 1.3.3) in einer Trennsäule ist und je niedriger die **Bodenhöhe** H der Säule (definiert als Verhältnis zwischen Säulenlänge L und Bodenzahl N , $H = L/N$), desto größer ist die Trenneffizienz.

Die Lokalisation der zu trennenden Substanzen in den nach der Trennung erhaltenen Fraktionen erfolgt bei der SC meist mittels DC (Detektion anhand der Fluoreszenzeigenschaften der Substanzen z. B. bei 366 nm, Fluoreszenzlöschung des im Kieselgel der DC-Platte enthaltenen **Fluoreszenzindikators** bei 254 nm oder durch Detektionsreagenzien). Bei MPLC- und HPLC-Verfahren können je nach Eigenschaften der Substanzen verschiedenste **Detektoren** eingesetzt werden (z. B. UV/Vis-, Fluoreszenz-, Brechungsindex-, Leitfähigkeitsdetektor, elektrochemischer Detektor, massenselektiver Detektor, Lichtstreuungsdetektor).

3 Struktur organischer Verbindungen und Stereochemie

Konstitution und Struktur ... 53 | Isomerie ... 54 | Konformation ... 58 | Optische Isomerie und Chiralität ... 63 | Diastereoisomerie ... 79 | Prochiralität und Topizität ... 84 | Pseudochiralität ... 87 | Stereochemie von Cycloalkanen ... 88 | Konformation von Peptiden ... 98

3.1 Konstitution und Struktur

3.1.1 Historische Aspekte

Erste Einblicke in den Aufbau organischer Moleküle gehen auf *Kekulé* und *Couper* (1857) zurück, die unabhängig voneinander feststellten, dass sich die Atome der einzelnen Elemente nicht willkürlich, sondern immer nur mit einer ganz bestimmten, für jedes Element charakteristischen Anzahl anderer Atome verbinden. Sie ordneten daher jedem Atom eine bestimmte Anzahl von „Affinitätseinheiten“ zu, für die sie den Ausdruck „Atomigkeit“ prägten. Je nachdem, ob das betreffende Atom eine oder mehrere solcher „Affinitätseinheiten“ besaß, unterschied man damals zwischen ein- und mehratomigen Elementen. Gleichzeitig stellte *Kekulé* rein empirisch aus der stöchiometrischen Zusammensetzung organischer Verbindungen die „Vieratomigkeit“ von Kohlenstoff fest. Darüber hinaus erkannte er, dass sich die Kohlenstoffatome auch untereinander verbinden können. Später wurde die „Atomigkeit“ durch den Begriff **Valenz** oder **Wertigkeit** ersetzt. *A. Crum Brown* (1865) führte zur Wiedergabe dieser Valenzen in den chemischen Formeln den Bindungsstrich ein. Zuvor hatte *Butlerow* im Jahr 1861 erstmals den Begriff der **chemischen Struktur** geprägt. Er verstand darunter die Art und Weise, wie Atome in einem Molekül miteinander verbunden sind. Gleichzeitig stellte er die These auf, dass die chemischen Eigenschaften der Stoffe von ihrer chemischen Struktur bestimmt werden. Einen weiteren wichtigen Beitrag für die organische Strukturlehre leisteten *van't Hoff* und *Le Bel* (1874), die unabhängig voneinander aus der optischen Aktivität bestimmter Kohlenstoffverbindungen folgerten, dass die vier Bindungen des Kohlenstoffatoms nicht in einer Ebene, sondern dreidimensional im Raum – und zwar **tetraedrisch** – angeordnet sein müssen.

3.1.2 Konstitution, Konnektivität und Darstellungsweisen organischer Verbindungen (Formeln)

Die oben geschilderten Erkenntnisse und die systematische Weiterentwicklung der experimentellen organisch-chemischen Forschung führten zu der heute gültigen Strukturtheorie organischer Verbindungen. Seither ist es eine der wichtigsten Aufgaben des organischen Chemikers, für jede neue chemische Verbindung die richtige Konstitutions- und Strukturformel zu ermitteln. Erst aus der **Konstitutionsformel**, die angibt, wie die laut Summenformel in einem Molekül vorhandenen Atome miteinander verbunden sind, kann auf die Stoffklasse und die enthaltenen funktionellen Gruppen der betreffenden organischen Verbindung – Alkohol, Aldehyd, Keton, Carbonsäure, Ester, Amin, Amid usw. – geschlossen werden. Die Konstitutionsformel gibt also Aufschluss über den **materiellen Aufbau** (Art und Anzahl der Atome) sowie über die **Topologie** einer Verbindung (Konnektivität und Bindungstypen, z. B. Einfach- oder Mehrfachbindung).

■ MERKE

Konnektivität: Unter Konnektivität versteht man die Information, die eine einfache Strichformel enthält, jedoch ohne Berücksichtigung der Bindungstypen (Einfach- bzw. Mehrfachbindung). Konnektivität = vollständiges Atomgerüst.

Konstitution: Durch die Konstitution einer Verbindung werden die Zahl, die Art und die Reihenfolge der Atome sowie die Art ihrer Verknüpfung (Bindungstypen) angegeben, wobei die räumliche Anordnung unberücksichtigt bleibt. Der Begriff Struktur wird häufig synonym verwendet, obwohl er auch räumliche Aspekte einschließt.

Eine Konstitutionsformel enthält keine Aussage über die dreidimensionale Struktur einer Verbindung. In einer Konstitutionsformel werden z. B. die vier Bindun-

gen eines Kohlenstoffatoms planar in der Papierebene gezeichnet. Wir wissen aber, dass diese vier Bindungen in die Ecken eines gleichseitigen Tetraeders zeigen, also eine genau definierte dreidimensionale Anordnung aufweisen. Um solche weitergehenden Informationen über die **dreidimensionale Geometrie** (also die **Topographie**) und damit auch über die **Stereochemie** einer Verbindung (**Konfigurationen**, **Konformation**, ▶Kap. 3.2.2) in der Formel auszudrücken, gibt es neben der einfachen Strichformel eine Reihe weiterer spezieller Formeldarstellungen (allgemein als **Strukturformeln** bezeichnet, engl. *structural formula*). Die IUPAC (▶Kap. 1.1) unterscheidet neben der **Strichformel** (*line formula*), die nur die Konstitution (also die Konnektivität und die Bindungstypen) wiedergibt, und der **Lewis-Formel** (engl. *Lewis formula*, *electron dot formula*), die Valenzelektronen (also **Bindungs-** und **freie Elektronen**) in Form von **Punkten** darstellt, außerdem noch **perspektivische Formeln** (engl. *perspective formula*), **Projektionsformeln** (engl. *projection formula*) und **Stereoformeln** (engl. *stereochemical formula*, *space formula*, *stereoformula*). Allerdings sind die Definitionen und gegenseitigen Abgrenzungen nicht immer ganz eindeutig. Alle Formeln sind entweder Darstellungen der dreidimensionalen Struktur eines Moleküls aus bestimmten Blickrichtungen (Perspektiven, z. B. *Newman-Projektion*, *Sägebock-Darstellung*) oder verschiedene Projektionen in die (zweidimensionale) Papierebene (z. B. *Fischer-Projektion*, *Zickzack-Formel*). In der **Keilstrichschreibweise** und **Zickzack-Darstellung** (engl. *zig-zag projection*) z. B. bedeuten durchgezogene Bindungsstriche (—R), dass sich die Bindung in der Papierebene befindet, bei einem Keil (◄R) zeigt die Bindung vor die Papierebene, während eine gestrichelte Bindung (⋯R) hinter die Papierebene zeigt. In der **Fischer-Projektion** (▶Kap. 3.4.3) bedeuten dagegen ein senkrechter Bindungsstrich, dass sich die Bindung hinter der Papierebene, und ein waagerechter Bindungsstrich, dass sich die Bindung vor der Papierebene befindet. Mithilfe der *Newman-* oder *Sägebock-Darstellung* werden insbesondere **Konformationen** (▶Kap. 3.3) wiedergegeben. Die verschiedenen Darstellungsweisen sind in ◉Abb. 3.1 am Beispiel von D-Glycerinaldehyd, (R)-2,3-Dihydroxypropanal, verdeutlicht.

Um Verbindungen in elektronischen Datenbanken zu erfassen, z. B. für das Computer-gestützte Drug Design (CADD, *computer-aided drug design*), werden Moleküle z. B. in SMILES (*simplified molecular input line entry specification*) codiert. Die Struktur wird stark vereinfacht als ASCII-Zeichenkette wiedergegeben. Mit Moleküleditoren können aus diesen Dateien zwei- und dreidimensionale Modelle erzeugt werden. Die IUPAC verwendet eine eigene Identifikationszeichenfolge für die Moleküldarstellung, die als InChI (*international chemical identifier*) bezeichnet wird.

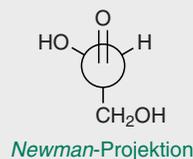
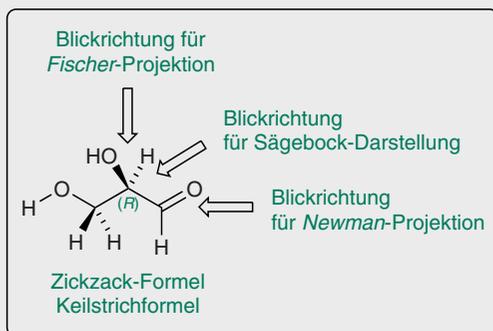
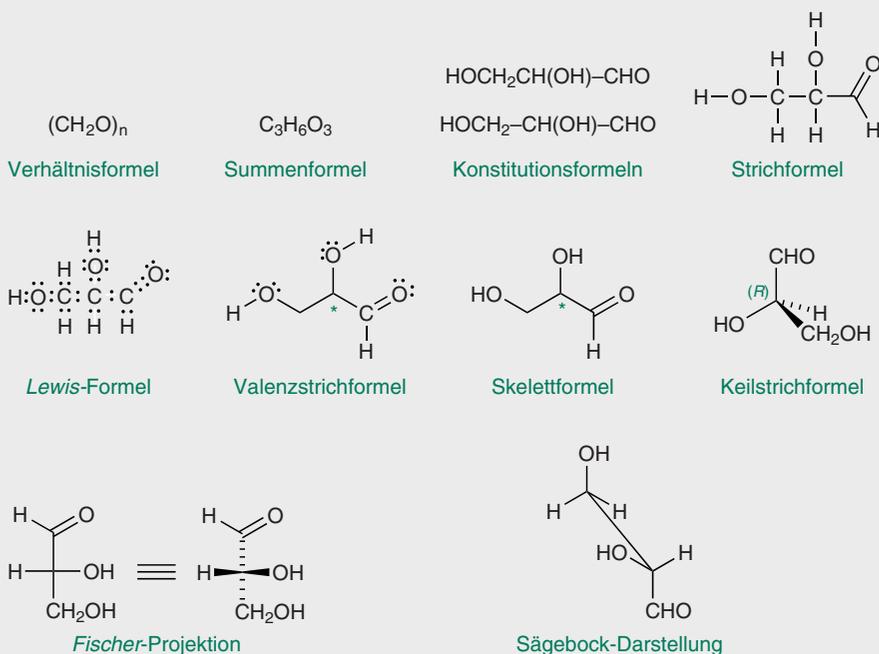
3.2 Isomerie

Die Summenformel (vgl. Molekularformel, ▶Kap. 1.2.2) sagt nichts über die Verknüpfung der einzelnen Atome in einem Molekül aus. So gibt es organische Verbindungen, die trotz gleicher Summenformel ein sehr unterschiedliches physikalisches und chemisches Verhalten zeigen. In diesen Verbindungen sind die einzelnen Atome jeweils auf eine andere Art und Weise miteinander verbunden und angeordnet. Solche Verbindungen, die zwar die gleiche Summenformel besitzen, aber nicht identisch sind, nennt man **Isomere**.

3.2.1 Konstitutions- und Stereoisomere

Isomere mit unterschiedlicher Konstitution nennt man **Konstitutionsisomere** (◉Abb. 3.2). Dazu gehören: **Tautomere**, **Valenzisomere**, **Regioisomere** (Positionsisomere, Stellungsisomere) und **funktionelle Isomere** (Funktionsisomere). Valenzisomere (Bindungsisomere) unterscheiden sich in der Anzahl und den Positionen der π - und σ -Bindungen und damit in der Lage, in der Länge und in den Winkeln der Bindungen. Die Atome wechseln dabei nicht ihre Plätze. Valenzisomere sind häufig durch pericyclische Reaktionen ineinander umwandelbar. Beispiele (◉Abb. 3.2A) sind Propadien/Propin, Benzenoxid/Oxepin, Cyclooctatetraen/Bicyclo[4.2]octatrien oder Benzen/Prisman (▶Kap. 18.1.1). Als Regioisomere bezeichnet man spezielle Konstitutionsisomere, die zwar die gleichen funktionellen Gruppen aufweisen, aber an unterschiedlichen Positionen im Molekül, z. B. 4-Hydroxybenzoesäure und 2-Hydroxybenzoesäure (◉Abb. 3.2B). Darunter fallen auch sogenannte **Skelettisomere**; sie besitzen die gleiche funktionelle Gruppe an unterschiedlich verzweigten Kohlenstoffgerüsten (z. B. *n*-Butanol und 2-Methylpropan-1-ol, ◉Abb. 3.2C). Funktionelle Isomere besitzen bei gleicher Summenformel unterschiedliche funktionelle Gruppen, z. B. Dimethylether und Ethanol (◉Abb. 3.2D).

Isomere mit **gleicher Konstitution** nennt man **Stereoisomere**. Diese unterscheiden sich also nur durch die relative dreidimensionale Anordnung der Atome im Molekül. In der Regel unterteilt man Stereoisomere in zwei Klassen, je nachdem, ob die Isomere durch Drehung um Einfachbindungen bei Raumtemperatur ineinander überführbar sind oder nicht. Stereoisomere, die bei Raumtemperatur ineinander überführt werden können, bei denen also die **Aktivierungsenergie** für die Umwandlung weniger als ca. 80–100 kJ/mol beträgt, nennt man **Konformationsisomere**. Sind die Stereoisomere hingegen bei Raumtemperatur nicht ineinander überführbar, bezeichnet man sie als **Konfigurationsisomere**. Eine weitere Unterteilung der Stereoisomere erfolgt nach der **Symmetrie** der Stereoisomere: Verhalten sich die Stereoisomere wie Bild und Spiegelbild,



O=C(C([H])(C([H])([H])O[H])O[H])([H])

O[C@]([H])(CO)C=O

O=C[C@H](O)[C@H2]O

O=C([H])C(CO[H])O[H]

[H]C(C(O)CO)=O

SMILES-Codes

InChI=1/C3H6O3/c4-1-3(6)2-5/h1,3,5-6H,2H2/t3-/m0/s1

InChI=1/C3H6O3/c4-1-3(6)2-5/h1,3,5-6H,2H2

InChI-Codes

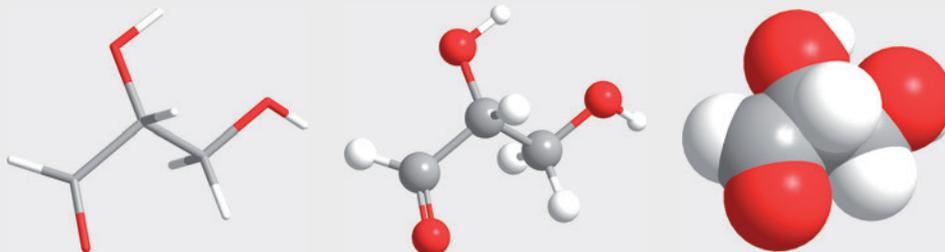
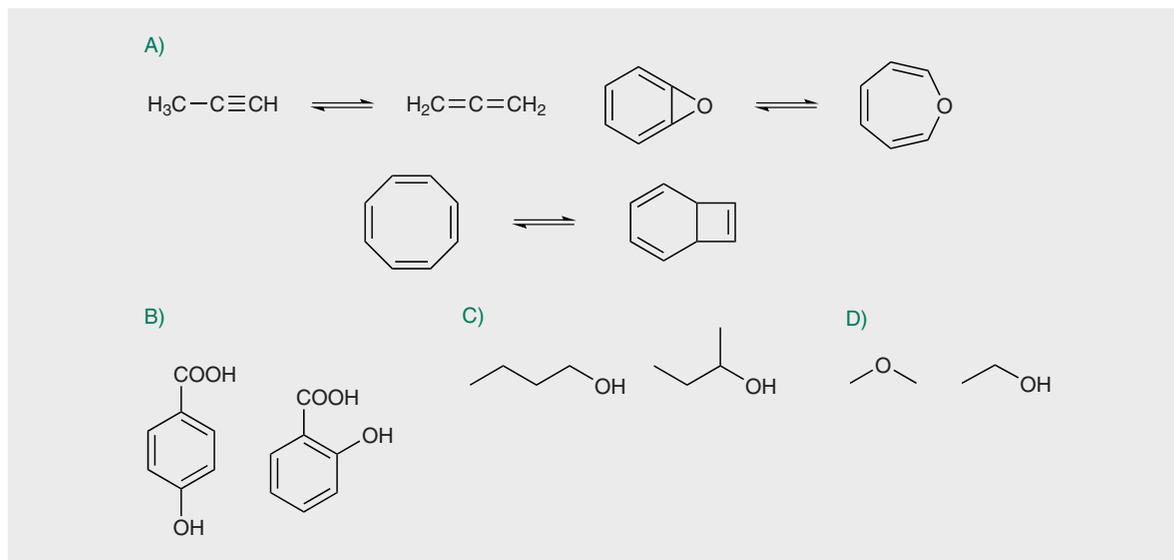


Abb. 3.1 Struktur- und Konstitutionsformeln (in der Literatur auch als Halbstrukturformeln bezeichnet) von (*R*)-2,3-Dihydroxypropanal (D-Glyceraldehyd, D-Glyceraldehyd); die früher üblichen Striche für freie, nichtbindende Elektronenpaare sollen laut IUPAC-Empfehlung durch zwei Punkte ersetzt werden. Aus den Konstitutionsformeln, der Lewis-Formel und der Valenzstrichformel bzw. Skelettformel – die letzteren beiden Schreibweisen sind zwar nicht IUPAC-konform, werden aber aufgrund der Einfachheit auch in diesem Buch verwendet – geht die absolute Konfiguration am Chiralitätszentrum (*) nicht hervor. Zur absoluten Konfiguration von D-Glyceraldehyd nach CIP (*R*) ► Kap. 3.4.4. 3D-Modelle (unten): Stäbchenmodell (engl. *sticks*), Kugel-Stab-Modell (engl. *ball and sticks*) und Kalottenmodell (engl. *calotte model*, *space-filling model*)



● Abb. 3.2 Beispiele für Konstitutionsisomerie: Valenzisomere (A), Regioisomere (B), Skelettisomere (C), Funktionsisomere (D)

sind es **Enantiomere** (► Kap. 3.4.3). Verhalten sie sich nicht wie Bild und Spiegelbild, dann handelt es sich um **Diastereomere** (► Kap. 3.5). ● Abb. 3.3 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Formen der Isomerie.

■ MERKE

- Isomere sind unterschiedliche chemische Verbindungen mit identischer Summenformel (*Berzelius* 1830; griech. *isos* = gleich, *meros* = Teil).
- Isomere mit unterschiedlicher Konstitution nennt man **Konstitutionsisomere**:
 - Tautomere (► Kap. 3.2.3),
 - Valenzisomere (► Kap. 18.1.1),
 - Regioisomere (Positionsisomere, Stellungsisomere),
 - Funktionsisomere (funktionelle Isomere).
- Isomere mit gleicher Konstitution bezeichnet man als **Stereoisomere**. Je nachdem, welches Kriterium (Höhe der Energiebarriere für die gegenseitige Umwandlung oder Symmetrie) zugrunde gelegt wird, unterscheidet man:
 - Konformationsisomere und Konfigurationsisomere,
 - Enantiomere und Diastereomere.

3.2.2 Konfigurations- und Konformationsisomere

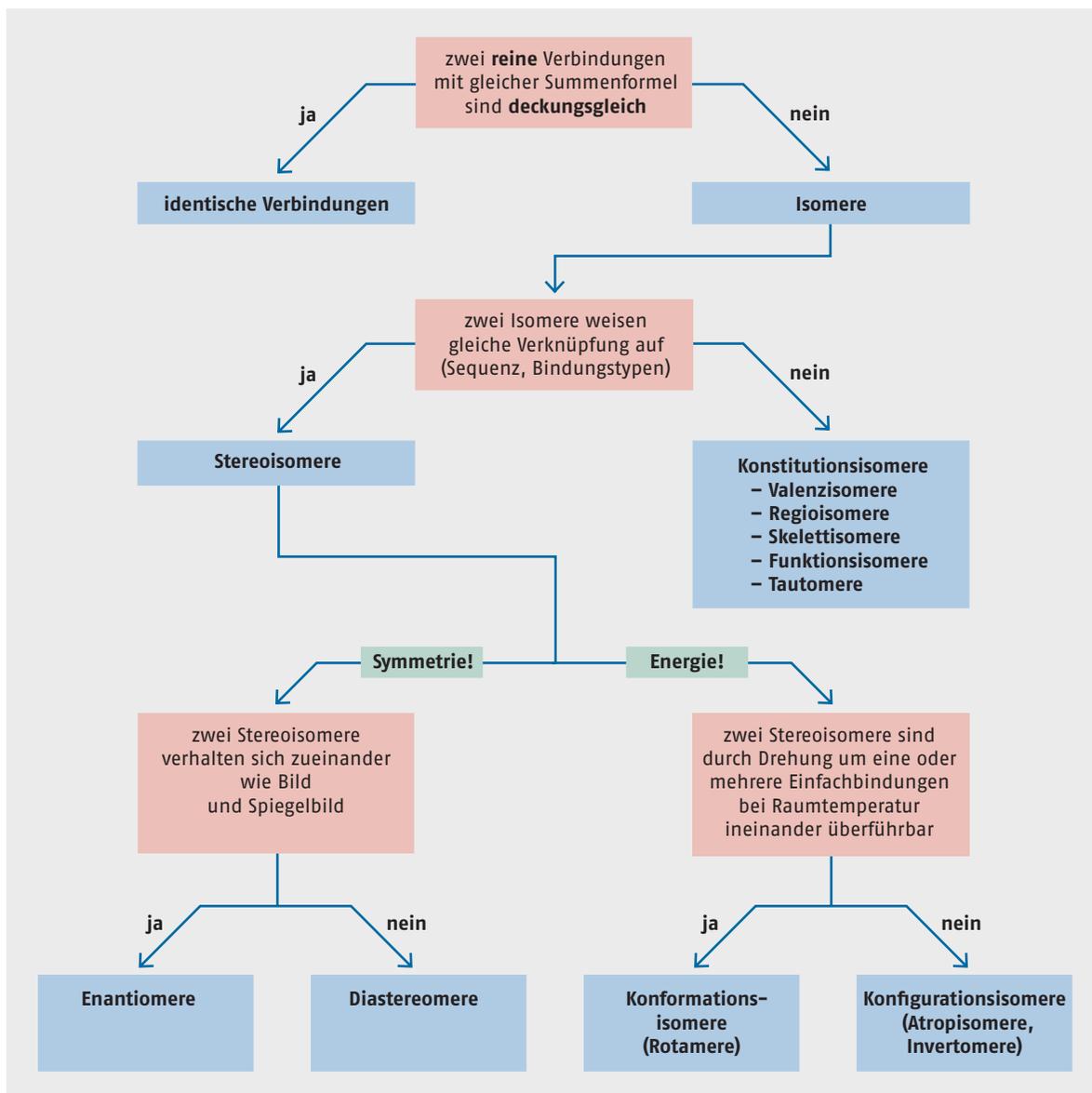
Die **Konfiguration** beschreibt bei gegebener Konstitution die Anordnung der Atome eines Moleküls im Raum, soweit sie von **Drehungen um Einfachbindungen nicht beeinflusst** wird. Die **Konformation** ist die exakte Anordnung der Atome eines Moleküls im Raum (bei gegebener Konstitution und Konfiguration). Verschiedene Konformationsisomere können alleine **durch Dre-**

hung um Einfachbindungen ineinander überführt werden. Ein Molekül kann theoretisch in unendlich vielen Konformationen vorliegen, die jedoch unterschiedliche Energieinhalte besitzen und auch nicht alle stabil sind. Solche Konformationsisomere, die Energieminima darstellen, heißen **Konformere**. Ist die Drehung um die Einfachbindung eingeschränkt, nennt man die Konformationsisomere auch **Rotamere**. Können diese bei Raumtemperatur getrennt isoliert werden, bezeichnet man sie als **Atropisomere**. Die Energiebarriere für die Umwandlung der Isomere ineinander ist dann größer als 80–100 kJ/mol. Ob es sich um Konformations- oder Konfigurationsisomere handelt, ist also letztlich eine Frage der Energiebarriere für die Umwandlung der Isomere ineinander und damit der Trennbarkeit und Isolierbarkeit der Isomere bei Raumtemperatur. Atropisomere oder Isomere, die aufgrund eingeschränkter Drehbarkeit um Bindungen mit partiellem Doppelbindungscharakter (**Rotamere**, z. B. Amide; ► Kap. 3.9, ● Abb. 3.73) oder aufgrund eingeschränkter pyramidalen Inversion (**Invertomere**, ► Kap. 3.5.2, ► Exkurs: Inversion – ein Begriff mit unterschiedlichen Bedeutungen) an einem dreifach koordinierten N-Atom **konfigurationsstabil** sind, kann man auch den Konfigurationsisomeren zuordnen.

3.2.3 Tautomerie

Wenn Konstitutionsisomere durch eine **chemische Gleichgewichtsreaktion** ineinander umgewandelt werden können, spricht man von **Tautomerie**. Die beiden **Tautomere** stehen dann in einem dynamischen Gleichgewicht miteinander und werden durch eine chemische Reaktion ineinander überführt (häufig z. B. durch Protonierung und Deprotonierung). Es handelt sich um eine Isomerie der folgenden, allgemeinen Form:

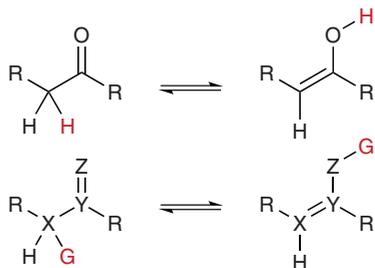




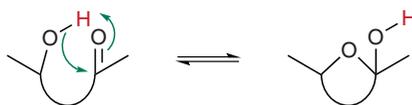
• Abb. 3.3 Übersicht über die verschiedenen Isomerie-Formen

X, Y und Z sind typischerweise die Atome C, H, O und S. G ist eine Gruppe, die während der Isomerisierung zu einem Elektrofug oder Nucleofug (z. B. H^+) wird. Häufig werden dabei Protonen verschoben: Protonenisomerie = **Prototropie**.

Beispiel: Keto-Enol-Tautomerie

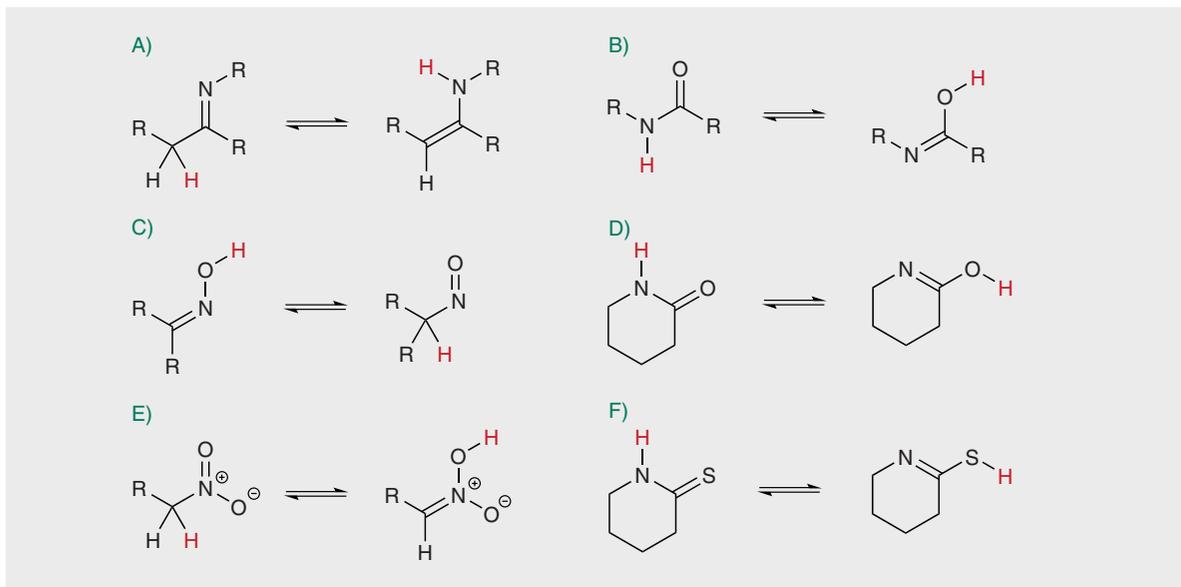


Beachte: Auch das Gleichgewicht zwischen der Aldehyd- und Halbacetalform eines Monosaccharids ist eine Form der Tautomerie (**Ring-Ketten-Tautomerie**):



Das chemische Gleichgewicht zwischen den Tautomeren kann mehr oder weniger weit auf der einen oder der anderen Seite liegen. Die Gleichgewicht-Einstellung kann zumindest bei der Prototropie durch Säuren oder Basen katalysiert werden. Weitere Beispiele für eine Prototropie (• Abb. 3.4) sind:

- Imin-Enamin-Tautomerie (► Kap. 12.2.3),
- Amid-Iminol-Tautomerie (► Kap. 32.1.3),



● Abb. 3.4 Tautomerie-Formen: z. B. Imin-Enamin- (A), Amid-Iminol- (B), Oxim-Nitroso- (C), Lactam-Lactim- (D), Nitro-*aci*-Nitro- (E), Thiolactam-Thiolactim-Tautomerie (F)

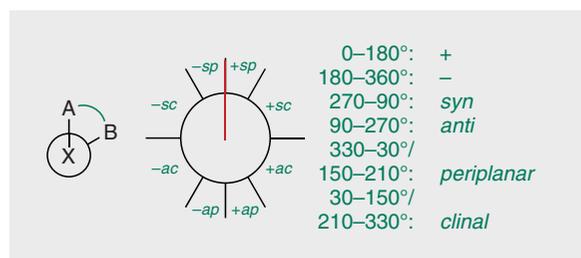
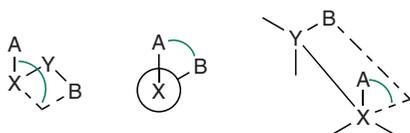
- Oxim-Nitroso-Tautomerie (► Kap. 12.2.3),
- Lactam-Lactim-Tautomerie,
- Nitro-*aci*-Nitro-Tautomerie (► Kap. 10.3.1),
- Thiolactam-Thiolactim-Tautomerie.

3.3 Konformation

Der Begriff der **Konformation** (*Haworth* 1929) lässt sich am besten am Beispiel der Alkane veranschaulichen. Als Konformationen eines Moleküls bezeichnet man die räumlichen Strukturen, die sich **nur durch Drehung um eine Einfachbindung** unterscheiden und nicht miteinander zur Deckung gebracht werden können. Konformere sind im Allgemeinen nicht isolierbar, da die Aktivierungsenergie für den Übergang von der einen in die andere Konformation so niedrig ist (< ca. 80–100 kJ/mol), dass sich die Konformationen schon bei Raumtemperatur schnell ineinander umwandeln.

3.3.1 Torsionswinkel

Bei der Betrachtung von Konformationen ist der **Torsionswinkel φ** (**Diederwinkel**, **Interplanarwinkel**) wichtig. In einem Molekül mit den Atomen/Gruppen A—X—Y—B ist der Torsionswinkel derjenige Winkel, der zwischen der Strecke AX und der Strecke YB entlang der X—Y-Richtung aufgespannt wird.



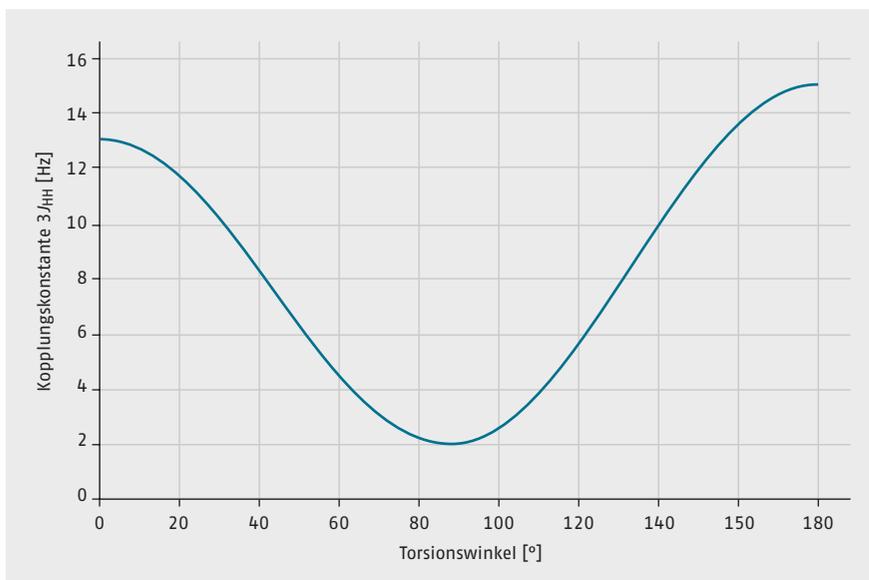
● Abb. 3.5 Konformationsbezeichnungen im *Klyne-Prelog-System*: *s* = *syn*; *a* = *anti*; *c* = *clinal*; *p* = *periplanar*; z. B.: +*sp* = +*synperiplanar*

Die Bezeichnungen für die verschiedenen Konformationen im sogenannten *Klyne-Prelog-System* richten sich nach dem Diederwinkel zwischen A und B (● Abb. 3.5).

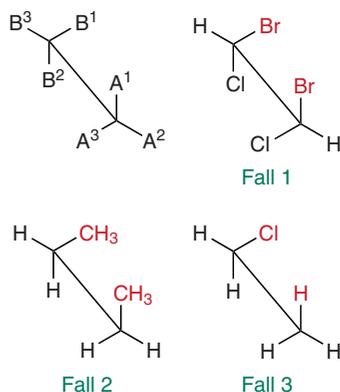
Neben diesen systematischen Bezeichnungen sind noch die folgenden Begriffe üblich:

- ekliptisch (griech. *ekleipsis* = Mondfinsternis) oder verdeckt (*fully eclipsed*) für *synperiplanar*,
- windschief (*skew, gauche*) für *synclinal* (griech. *klinein* = neigen),
- teilweise verdeckt (*partially eclipsed*) für *anticlinal*,
- gestaffelt (*staggered*) für *antiperiplanar*.

Für die Auswahl der Atome/Gruppen A und B, auf die sich die Bezeichnungen der Konformationen beziehen, gibt es verschiedene Regeln, die in den nachfolgenden Molekülen (alle in der +*sc*-Konformation), für die Atome/Gruppen A₁ bis A₃ am vorderen C-Atom aufgelistet sind.



● **Abb. 3.6 Karplus-Kurve:** Aus den vicinalen Kopplungskonstanten 3J der ^1H -NMR-Spektren lassen sich Aussagen über die Konformation ableiten, weil die 3J -Werte von den Torsionswinkeln der koppelnden Protonen abhängen.



Fall 1: $A_1 \neq A_2 \neq A_3$; Bezugsatom (-gruppe) ist dasjenige mit der höchsten Priorität nach den CIP-Regeln (► Kap. 3.4.4), in diesem Fall das Bromatom.

Fall 2: $A_1 \neq A_2 = A_3$; A_1 ist Bezugsatom (-gruppe), in diesem Fall die Methylgruppen.

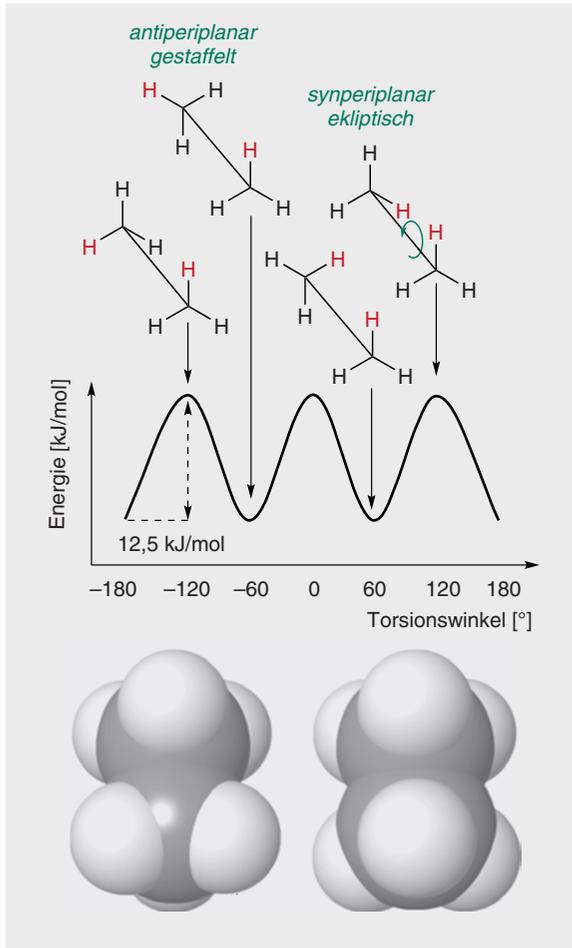
Fall 3: $A_1 = A_2 = A_3$; Atom (Gruppe) mit kleinstem Diederwinkel zur Bezugsgruppe B ist Bezugsatom (-gruppe) A, in diesem Fall das rote Wasserstoffatom.

Für die Atome/Gruppen B gelten die gleichen Regeln.

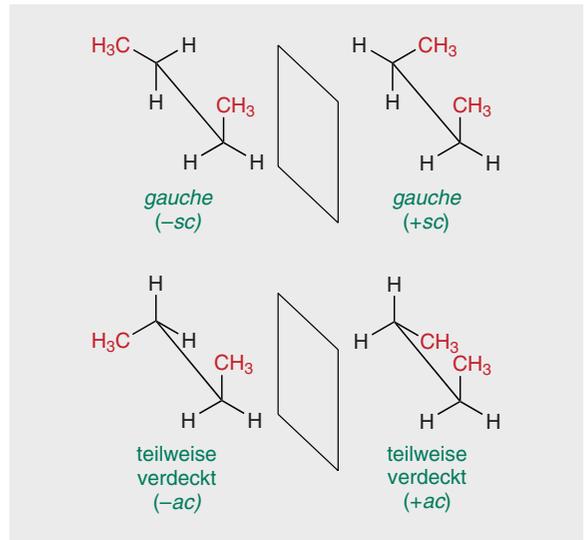
Aus den vicinalen Kopplungskonstanten 3J der ^1H -NMR-Spektren (► Kap. 2.5.5) lassen sich mithilfe der **Karplus-Beziehung** Aussagen über die Konformation ableiten, weil die 3J -Werte von den Torsionswinkeln der koppelnden Protonen abhängen (● Abb. 3.6). Die Werte sind am größten bei 180° (*trans*-Kopplung, $^3J = 10\text{--}16\text{ Hz}$) und am kleinsten bei 90° ($0\text{--}2\text{ Hz}$); bei 60° beobachtet man eine *gauche*-Kopplung (3J) von $3\text{--}5\text{ Hz}$, weiterhin gilt $^3J_{180^\circ} > ^3J_{0^\circ} > ^3J_{60^\circ}$. Bei Ethanderivaten findet man einen statistischen Mittelwert von etwa 7 Hz .

3.3.2 Ethan-Konformationen

Im Ethanmolekül können die beiden Methylgruppen um die zentrale C—C-Einfachbindung zwar frei rotieren, dennoch sind von den geometrisch möglichen Anordnungen (= Konformationen) nur einige wenige auch energetisch begünstigt (● Abb. 3.7). Stabile Konformationen, also Konformere, sind nur diejenigen Anordnungen, bei denen die CH-Bindungen an den beiden C-Atomen jeweils „auf Lücke“ stehen (*staggered* oder gestaffelte Konformation; ● Abb. 3.7). Die Energiebarriere, die bei der Rotation zu überwinden ist, um von einer gestaffelten Konformer zur nächsten zu gelangen, beträgt nach Berechnungen von *Pitzer* etwa 13 kJ/mol . Als Energiemaximum wird dabei eine ekliptische Anordnung durchlaufen, bei der die CH-Bindungen genau auf Deckung stehen. Die ekliptische Konformation ist also der Übergangszustand beim Übergang von einer gestaffelten Konformation in eine andere. Den Energieunterschied der ekliptischen gegenüber der gestaffelten Konformation nennt man **Pitzer-Spannung** (► Kap. 3.8.1). Die Ursache für diesen Energieunterschied scheint ein quantenchemischer Effekt zu sein, die sogenannte *Pauli*-Abstoßung zwischen den Bindungselektronen der sich gegenüberstehenden C—H-Bindungen in der ekliptischen Konformation. Daneben wird auch eine zusätzliche Stabilisierung der gestaffelten Konformation durch eine Hyperkonjugation als Ursache für die *Pitzer*-Spannung diskutiert. Die sterische Wechselwirkung der H-Atome in der ekliptischen Konformation ist hingegen nur von untergeordneter Bedeutung. Sie trägt weniger als 10% zur Energiebarriere bei. Bei den meisten Molekülen ist die energieärmste und stabilste Konformation diejenige, bei der die *Pitzer*-Spannung möglichst minimiert wird.



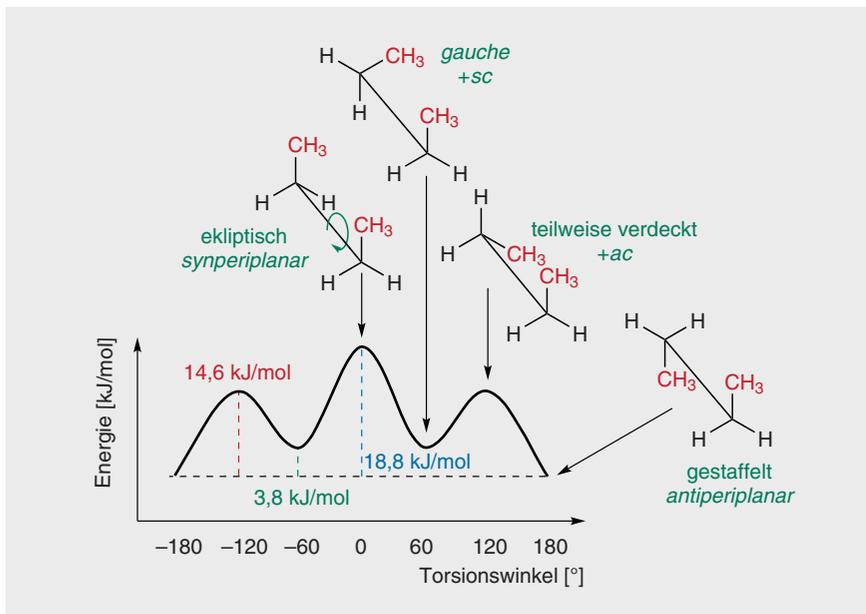
● **Abb. 3.7** Potenzielle Energie der Konformationen von Ethan (*antiperiplanar* und *synperiplanar*) als Funktion des Torsionswinkels (zwischen den rot gekennzeichneten H-Atomen); unten: Klottenmodelle der gestaffelten (links) und ekliptischen (rechts) Konformationen



● **Abb. 3.9** Die beiden *gauche*- (*synclinalen*) bzw. *anti-clinalen* *n*-Butan-Konformationen sind jeweils Spiegelbilder voneinander (Enantiomere) und damit energiegleich. Die Barriere zwischen den beiden *gauche*-Konformationen beträgt 15 kJ/mol (= 18,8–3,8 kJ/mol), der Übergangszustand entspricht der *synperiplanaren* Konformation.

3.3.3 *n*-Butan-Konformationen

Bei *n*-Butan können sechs ausgezeichnete Konformationen unterschieden werden, und zwar drei gestaffelte und drei verdeckte, die sich durch eine Drehung der hinteren Methyl-Gruppe um jeweils 60° unterscheiden. Die *+sc*- und *-sc*-Konformation sowie die *+ac*- und *-ac*-Konformation sind Spiegelbilder voneinander und somit energiegleich (● Abb. 3.8, ● Abb. 3.9). Es handelt sich um **Enantiomere** (► Kap. 3.4.1).

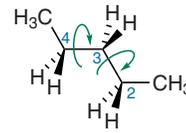


● **Abb. 3.8** Potenzielle Energie der Konformationen von *n*-Butan als Funktion des Torsionswinkels (zwischen den Methylgruppen)

Aus Elektronenbeugungsaufnahmen geht hervor, dass *n*-Butan im gasförmigen Zustand zu etwa 75 % in der *antiperiplanaren* Konformation und zu 25 % in einer der beiden *gauche*-Konformationen vorliegt. Bei Raumtemperatur ist das Verhältnis 82:18. Dies entspricht einer Energiedifferenz von 3,8 kJ/mol zwischen diesen Konformationen. Danach ist die *antiperiplanare* Konformation, in der die Methylgruppen am weitesten voneinander entfernt sind, die stabilste. Es folgen die beiden zueinander spiegelbildlichen und damit energiegleichen *gauche*-Konformationen, in denen die Methylgruppen zwar auch auf Lücke stehen, jedoch durch ihre größere räumliche Nähe eine stärkere sterische Wechselwirkung aufeinander ausüben. Die verdeckten und teilweise verdeckten Konformationen sind nicht nachweisbar. Sie sind Energiemaxima, also Übergangszustände, die nur bei der Umwandlung der stabilen Konformationen ineinander durchlaufen werden. Die Barriere zwischen der *antiperiplanaren* Konformation und den *gauche*-Konformationen beträgt 14,6 kJ/mol, d.h. die Konformere wandeln sich bei Raumtemperatur mehrere Milliarden Mal pro Sekunde ineinander um.

3.3.4 *n*-Pentan-Konformationen

Etwas komplizierter wird es bei den Konformationen von *n*-Pentan, die sich bei der Drehung um die zwei zentralen C—C-Bindungen ergeben, also bei Drehung um die C2—C3- und die C3—C4-Bindung.



Es sind damit zwei Diederwinkel zu betrachten. Trägt man die potenzielle Energie des Moleküls in Abhängigkeit von diesen beiden Torsionswinkeln auf, erhält man eine **Energiehyperfläche** (Potenzialhyperfläche), vergleichbar mit einer Gebirgslandschaft. Man kann diese auch als **Konformationskarte**, vergleichbar mit einer Höhenlinienkarte, darstellen (Abb. 3.10).

In der „Konformationslandschaft“ von *n*-Pentan gibt es 9 mehr oder weniger tiefe Täler (d.h. 9 Vorzugskonformationen) sowie einige Bergspitzen und Sattelpunkte. Die energetisch tiefste Stelle ist das **globale Minimum** (relative Energie 0 kJ/mol). Dabei handelt es sich um die Konformation, in der beide Torsionswinkel 180° betragen: die Zickzack-Konformation (Abb. 3.11). Die anderen Täler sind energetisch etwas höher liegende **lokale Minima**. Die energetisch höchste Stelle ist diejenige, bei der beide Torsionswinkel 0° betragen. Betrachtet man *n*-Pentan aus zwei *n*-Butan-Einheiten zusammengesetzt, so liegt in den 9 Minima jede Butan-Einheit entweder in einer *antiperiplanaren* (a, *trans*, t, Diederwinkel $\pm 180^\circ$) oder in zwei verschiedenen *gauche*-Stellungen (g, Diederwinkel $\pm 60^\circ$) vor. Die Konformationen bezeichnet man dementsprechend als aa (= tt), g^-g^+ , g^+g^- , g^-g^- , g^+g^+ , ag^- , ag^+ , g^+a , g^-a , wobei „+“

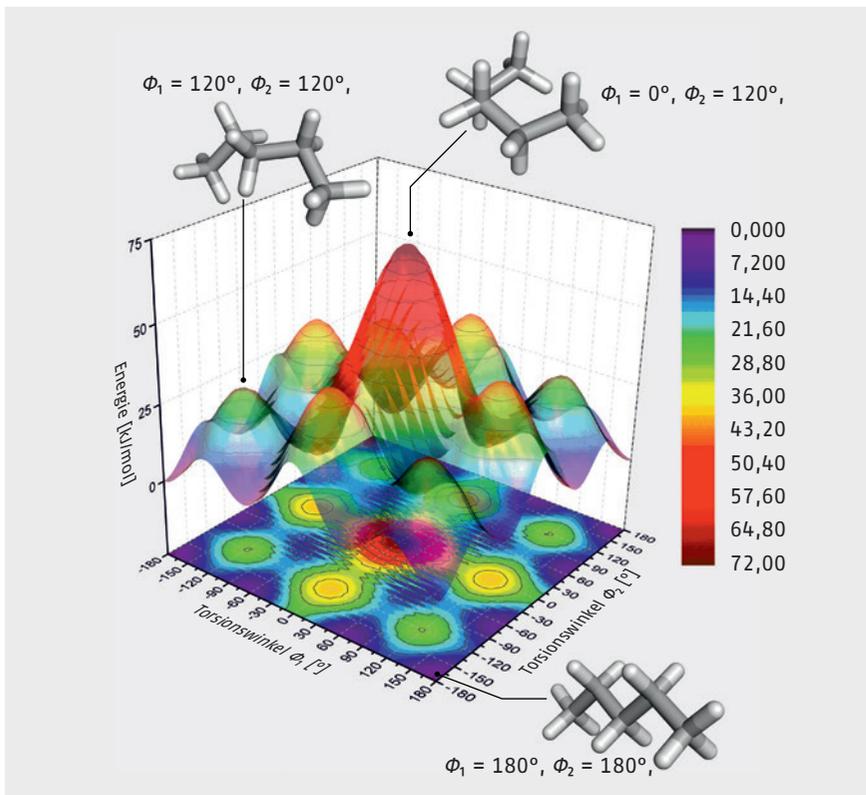
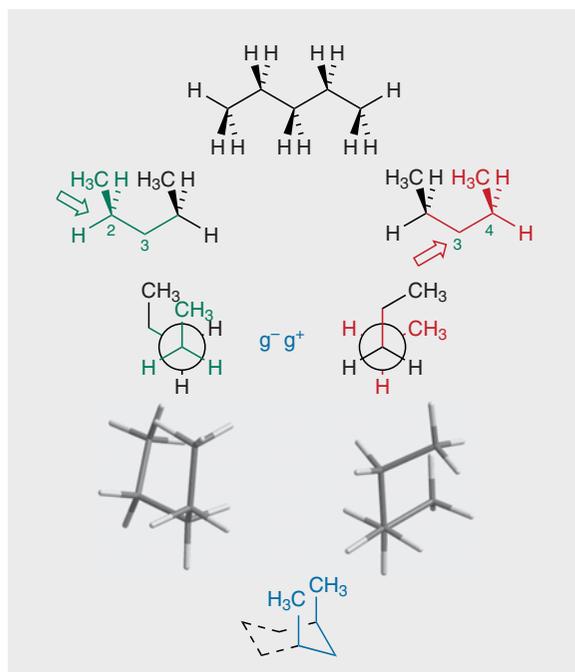


Abb. 3.10 Konformationen von *n*-Pentan, die sich durch Drehung um die beiden zentralen C—C-Bindungen ergeben: Energiehyperfläche (oben) und Konformationskarte (unten). Aufgetragen ist die relative potenzielle Energie des Moleküls (bezogen auf die energetisch günstigste Konformation mit einer relativen Energie von 0 kJ/mol) in Abhängigkeit von den beiden Torsionswinkeln.



• Abb. 3.11 Die energetisch günstigste *n*-Pentan-Konformation ist die, in der beide Torsionswinkel 180° betragen, d. h. die Zickzack-Konformation (aa = tt, oben). Verschiedene Darstellungen der aufgrund der 1,3-*syn*-diaxialen Wechselwirkung energetisch ungünstigen g^-g^+ -Konformation von *n*-Pentan sowie *Newman*-Projektion entlang der C2–C3-Bindung (grün, Mitte links) und entlang der C3–C4-Bindung (rot, Mitte rechts). 1,3-*syn*-diaxiale Wechselwirkungen (Pentan-Effekt) können auch in cyclischen Verbindungen auftreten (unten).

und „–“ jeweils die Drehung nach rechts bzw. links angeben.

Die Konformationen, in denen die Butan-Einheiten g^-g^+ bzw. g^+g^- zueinander stehen (Torsionswinkel 60° bzw. -60°), sind nicht sehr stabil, da sich die beiden Methylgruppen abstoßen. (Genaugenommen sind diese Konformationen auch keine Energieminima, also Täler auf der Hyperfläche, sondern Sattelpunkte, die durch zwei lokale Minima, in denen die Torsionswinkel geringfügig von $\pm 60^\circ$ abweichen, separiert sind.) Bei Raumtemperatur können diese Konformationen vernachlässigt werden, da nur ein sehr geringer Anteil an Pentanmolekülen in diesen Konformationen vorliegt. Die Destabilisierung einer solchen Konformation durch die Abstoßung der beiden Methylgruppen bezeichnet man allgemein als *Pentan-* oder *syn-Pentan-Effekt* (1,3-*syn*-diaxiale-Wechselwirkung, *skew*-Pentan-Effekt, *Newman-Spannung*; ▶ Kap. 3.8.1). Der Effekt tritt auf, wenn entlang einer Kohlenstoffkette die Diederwinkel aufeinanderfolgender Substituenten jeweils $+60^\circ$ (g^+) und -60° ($= 300^\circ$, g^-) betragen.

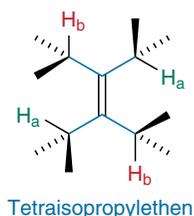
Die verschiedenen stabilen Konformationen von *n*-Pentan wandeln sich entlang der Sattelpunkte und

nicht über die Bergspitzen ineinander um, d. h. es findet keine gleichzeitige Rotation um die 2,3- und 3,4-Bindung statt, sondern die Konformationsumwandlung erfolgt schrittweise. Bereits bei Raumtemperatur ist das globale Minimum aa (tt) nicht mehr das häufigste Konformer, da die anderen Konformere zwar energetisch ungünstiger aber dafür entropisch gegenüber der aa(tt)-Konformation bevorzugt sind, was mit zunehmender Temperatur immer wichtiger wird (bei 300 K liegen 47% aa (= tt) Konformer neben 47% ag^\pm bzw. $g^\pm a$ und 6% $g^\pm g^\pm$ vor).

Die Konformationsanalyse hat nicht nur bei Alkanen und deren Substitutionsprodukten, sondern vor allem bei Cycloalkanen, insbesondere Cyclohexanen, und Peptiden Bedeutung erlangt (▶ Kap. 3.8 und ▶ Kap. 3.9).

Zahnradeffekt

Auch Rotationen um C–C-Einfachbindungen können in sterisch sehr anspruchsvollen Molekülen sehr viel höherer Energiebarrieren aufweisen als in einfachen Alkanen wie Ethan oder Pentan und damit eingeschränkt sein. Im Tetraisopropylethen beispielsweise sind die Methinprotonen in der stabilsten Konformation in zwei Paaren in der Ebene so angeordnet, dass die Protonen H_a in die Richtung der Doppelbindung weisen, die Protonen H_b dagegen von der Doppelbindung wegweisen. Im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet man daher bei tiefer Temperatur getrennte Signale für die Protonen H_a und H_b . Die Rotation um die C–C-Einfachbindungen, die die relativen Positionen der Protonen H_a und H_b miteinander vertauscht und damit zu einem Zusammenfallen der NMR-Signale führt, ist offensichtlich sehr langsam. Erst bei erhöhter Temperatur findet die Rotation so schnell statt, dass nur noch ein gemeinsames, gemittelttes Signal für die beiden Protonen H_a und H_b beobachtet werden kann. Aufgrund der sterisch anspruchsvollen Isopropylgruppen kann eine Drehung um die (blauen) C–C-Bindungen anscheinend nur stattfinden, wenn alle vier Isopropylgruppen gleichzeitig synchron gedreht werden. Dieses Phänomen nennt man nach *Kwart* und *Roussel* **Zahnradeffekt** (engl. *gear effect*, *cogwheel effect*), weil sich die Methylgruppen wie die Zähne von Zahnrädern aneinander vorbeidrehen müssen. Die Barriere für die Isomerisierung beträgt 70 kJ/mol; im Vergleich zur Rotationsbarriere einer normalen C–C-Bindung in einem Alkan von < 20 kJ/mol ein sehr hoher Wert.



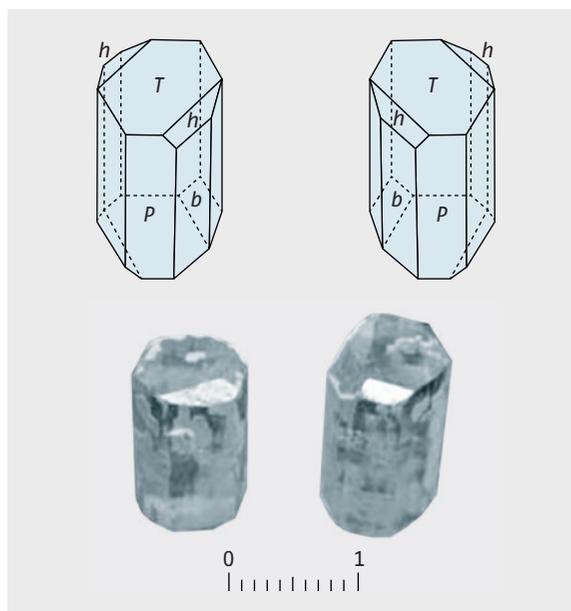
3.4 Optische Isomerie und Chiralität

3.4.1 Chiralitäts- und Symmetrieelemente

1815 entdeckte *Biot*, dass eine alkoholische Lösung von Campher, einem bicyclischen Terpen (►Kap. 26), die Schwingungsebene von **linear polarisiertem Licht** um einen bestimmten Winkel dreht, d. h., die Lösung weist eine sogenannte **optische Aktivität** (►Kap. 3.4.2) auf. Diese physikalische Erscheinung wurde von *Pasteur* (1848) an **Weinsäure** näher untersucht. Es gelang ihm, aus den Kristallen des Natrium-Ammonium-Salzes einer optisch inaktiven Weinsäure durch Aussortieren zwei verschiedene Isomere zu isolieren, die jedes für sich optisch aktiv waren. In Lösung drehen beide Isomeren die Polarisationssebene des linear polarisierten Lichtes um den gleichen Betrag, jedoch in entgegengesetzte Richtung. Das eine Isomere dreht nach rechts, was man durch ein Pluszeichen (+) angibt, das andere nach links, was entsprechend durch ein Minuszeichen (-) angegeben wird. Die eingesetzte optisch inaktive Weinsäure war also in Wahrheit eine 1:1-Mischung zweier optisch aktiver Weinsäuren, deren optische Aktivität sich in Lösung aber gerade gegenseitig aufhebt. Eine genauere Untersuchung des für die Kristallisation genutzten Natrium-Ammonium-Salzes der Weinsäure zeigte, dass die Kristallformen der beiden optisch aktiven Tartrate **enantiomorph** sind. Das heißt, die Kristalle weisen gleiche Flächen und Winkel auf, lassen sich aber nicht zur Deckung bringen (◉Abb. 3.12). Sie verhalten sich wie **Bild und Spiegelbild** oder wie **nichtkongruente Spiegelbilder**.

Moleküle, die wie Campher oder Weinsäure optisch aktiv sind, bezeichnet man als **chirale Moleküle**. Die beiden unterschiedlichen Formen, die sich nur im Vorzeichen der optischen Drehung unterscheiden, werden **Enantiomere** (Spiegelbildisomere, optische Isomere) genannt. Eine 1:1-Mischung der beiden Enantiomere ist entsprechend optisch inaktiv, da sich die optische Drehung der beiden Enantiomere gerade aufhebt. Man spricht von einer **racemischen Mischung** bzw. einem **Racemat**. *Pasteur* war damit die erste **Racemattrennung** (**Racematspaltung**) der Geschichte gelungen. Er trennte die optisch inaktive racemische Weinsäure durch mechanisches Aussortieren der Kristalle in die beiden optisch aktiven Enantiomere.

Genauere Untersuchungen zeigten dann, dass die Ursache der optischen Aktivität im räumlichen Bau der betreffenden Verbindungen zu suchen ist. 1860 postulierte *Pasteur*, dass alle optisch aktiven Moleküle asymmetrisch gebaut sein müssen; d. h. ihre Moleküle weisen keinerlei Symmetrie auf. *van't Hoff* und *le Bel* entdeckten 1874 unabhängig voneinander, dass sämtliche bis dahin bekannten, optisch aktiven organischen Verbindungen mindestens ein **asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom**, d. h. ein **mit vier verschiedenen Atomen**



◉ **Abb. 3.12** Die Kristalle der Enantiomeren von Natrium-Ammonium-Tartrat, die *Pasteur* durch Kristallisation erhielt, sind zueinander spiegelbildlich (enantiomorphe Kristalle) und können durch Aussortieren getrennt werden. Das Salz kristallisiert als Konglomerat (racemische Mischung) aus, d. h., in einem Kristall sind nur Moleküle eines Enantiomeren enthalten. *Pasteur* hatte Glück: Bei Temperaturen über 27 °C kristallisiert das Salz als racemische Verbindung (echtes Racemat; ►Kap. 3.4.6, ►Exkurs: Racemat und Konglomerat) aus, also in Form von Kristallen, die beide Enantiomere enthalten.

men oder Atomgruppen verbundenes C-Atom, enthalten (◉Abb. 3.13). Aus dieser Tatsache folgerte *van't Hoff*, dass die vier Substituenten eines C-Atoms nicht in einer Ebene liegen können, sondern in den Ecken eines Tetraeders lokalisiert sind, in dessen Mittelpunkt das C-Atom steht.

Asymmetrie (also die Abwesenheit jeglicher Symmetrieelemente außer C_1 -Symmetrie) ist zwar eine hinreichende, aber keine notwendige Bedingung für die Existenz von Enantiomeren. Auch dissymmetrische Moleküle, also z. B. solche, die C_2 - oder D_2 -Symmetrie besitzen, sind chiral. Der 1893 von *Lord Kelvin* geprägte Begriff der **Chiralität**, mit „Händigkeit“ (griech. *cheir*: Hand) übersetzt, bringt die notwendige und hinreichende Bedingung für die Existenz von Enantiomeren genauer zum Ausdruck: **Moleküle sind dann chiral, wenn sich Bild und Spiegelbild, so wie auch unsere Hände, nicht zur Deckung bringen lassen**. Optische Aktivität wird jedoch nur beobachtet, wenn eine hinreichende Menge **homochiraler** Moleküle vorliegt, also eine makroskopische Menge einer chiralen Verbindung.

Das asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatom ist ein **Chiralitätszentrum** (*Prelog*) oder stereogenes Zen-

MERKE**Wann ist ein Molekül chiral?**

Ein Molekül ist chiral, wenn es mit seinem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden kann (Abb. 3.13, oben). Es kann mit seinem Spiegelbild dann zur Deckung gebracht werden, wenn es symmetrisch ist. Eine **symmetrische Verbindung ist demnach achiral**.

Es gibt zwei Möglichkeiten, um herauszufinden, ob eine Verbindung chiral ist:

1. Man konstruiert das Spiegelbild der Verbindung und überprüft, ob es mit dem ursprünglichen Molekül deckungsgleich ist (\rightarrow achiral) oder nicht (\rightarrow chiral).
2. Man findet heraus, ob die Verbindung symmetrisch ist (\rightarrow achiral) oder nicht (\rightarrow chiral).

Wann ist ein Molekül symmetrisch?

Die Antwort lautet: Wenn es sich durch eine räumliche Umorientierung (= Symmetrieeoperation) auf sich selbst abbilden lässt (Abb. 3.13, unten).

Symmetrieeoperationen werden an Symmetrieelementen durchgeführt. Man unterscheidet zwischen Symmetrieelementen der 1. Art (Drehachse) und Symmetrieelementen der 2. Art (Spiegelebene, Inversionszentrum, Drehspiegelachse; siehe „Symmetrieeoperationen“).

Beachte: Chiralität ist die Eigenschaft eines Objektes. Ein

Molekül kann chiral sein, ein Atom nicht. Daher sollte man von einem Chiralitätszentrum (*chirality centre*, *asymmetric centre*) sprechen, d. h. von einem Zentrum, das zur Chiralität führt, nicht aber von einem „chiralen Zentrum“ oder „chiralen Atom“. Diese Begriffe sind falsch. Ebenso wenig gibt es „chirale Synthesen“, sondern nur Synthesen mit chiralen Katalysatoren usw.

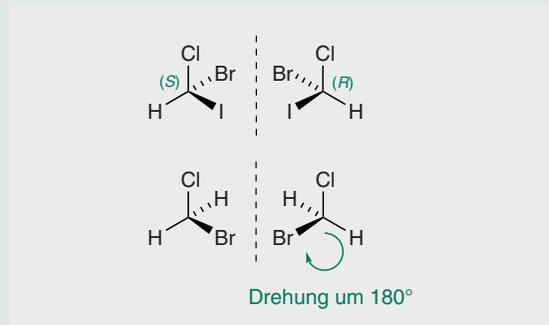


Abb. 3.13 Bromchloriodmethan ist chiral, es existieren Bild und Spiegelbild, die nicht zur Deckung zu bringen sind (oben). Bromchlormethan dagegen ist achiral (unten), das Spiegelbild ist mit dem Bild identisch (um das zu erkennen, muss man das Spiegelbild um 180° drehen).

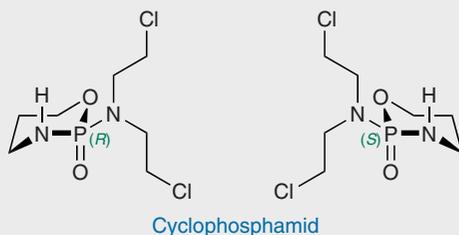
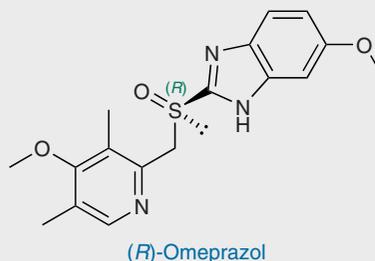
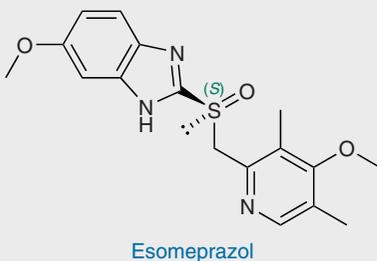
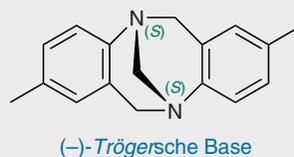
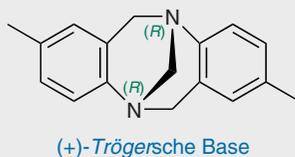


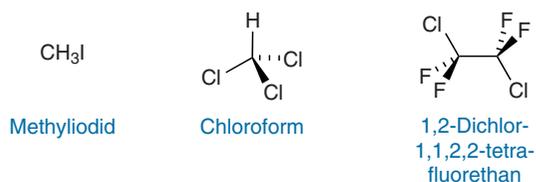
Abb. 3.14 Moleküle mit einem Heteroatom als Chiralitätszentrum. Die Trögersche Base besitzt zwei Stickstoffatome als Chiralitätszentren. Diese sind Brückenkopf-atome, was eine pyramidale Inversion und damit eine Racemisierung unmöglich macht. Die Enantiomere sind daher trennbar. Omeprazol ist ein Protonenpumpenblocker, er wird als Racemat oder als (S)-Enantiomer eingesetzt (Esomeprazol). Cyclophosphamid, ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantzen, besitzt ein Phosphoratom als Chiralitätszentrum.

7 Halogenalkane

Monohalogenalkane (Alkylhalogenide) ... 203 | Mehrfach halogenierte Alkane ... 212 |

Fluorierte Kohlenwasserstoffe ... 216

Substituiert man mindestens ein Wasserstoffatom eines Alkans $R-H$ durch ein Halogenatom X ($X = F, Cl, Br$ oder I), erhält man ein **Halogenalkan** $R-X$. Halogenalkane werden in monohalogenierte (auch **Alkylhalogenide** genannt) und höher halogenierte Alkane unterschieden. Die typischen Reaktionen der Alkylhalogenide sind die nucleophile Substitution und die Eliminierung. Eine Sonderstellung in Bezug auf Darstellung und chemisches Verhalten nehmen allerdings die fluorierten Kohlenwasserstoffe ein, die in der Regel wenig reaktiv sind.



7.1 Monohalogenalkane (Alkylhalogenide)

Die einfachsten Vertreter der Alkylhalogenide sind Verbindungen, bei denen ein H-Atom im Methan CH_4 durch ein Halogenatom X substituiert wurde. Beispiele sind die technisch häufig verwendeten Methylierungsreagenzien Methylchlorid CH_3Cl und Methyliodid CH_3I . In der homologen Reihe der Monohalogenalkane $C_nH_{2n+1}X$ folgen entsprechend die Ethylhalogenide, wie z. B. Ethylchlorid C_2H_5Cl . Aus dem Propan und allen höheren Alkanen gehen konstitutionsisomere Alkylhalogenide hervor. Dabei steigt die Zahl der Isomere mit wachsender Kettenlänge an. Je nachdem, ob das Halogen an ein primäres, sekundäres oder tertiäres C-Atom gebunden ist, wird zwischen einem primären, sekundären und tertiären Halogenalkan unterschieden (Abb. 7.1).

Die Namen der Alkylhalogenide leiten sich vom Alkylrest und dem entsprechenden Halogenatom ab. In der offiziellen IUPAC-Nomenklatur (Abb. 7.2, Beschriftung in Klammern) wird das Halogen als Substituent angesehen und daher dem Namen des Alkans vorangestellt (z. B. Iodmethan). In einer älteren, aber immer noch gebräuchlichen Bezeichnungsweise (Abb. 7.2) stellt man den Namen des Alkylrestes der Endsilbe „-halogenid“ voran (z. B. Methyliodid).

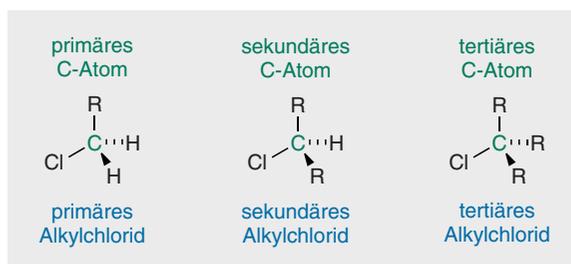


Abb. 7.1 Unterscheidung primärer, sekundärer und tertiärer Alkylhalogenide

7.1.1 Struktur und Eigenschaften

Die C—X-Bindung der Alkylhalogenide resultiert aus der Überlappung eines sp^3 -Orbitals des C-Atoms mit einem sp^3 - (Fluor) bzw. einem p-Orbital (Chlor, Brom, Iod) des Halogenatoms. Die Bindung zeichnet sich durch ihren **polaren Charakter** aus, da die Halogene eine höhere Elektronegativität aufweisen als der Kohlenstoff. Somit ist in Halogenalkanen das C-Atom positiv polarisiert, während das Halogenatom negativ polarisiert ist. Mit zunehmender Größe der Halogene wird die C—X-Bindung schwächer und somit länger (Abb. 7.3). Dies ist auf die Verschlechterung der Überlappung mit den innerhalb einer Hauptgruppe von oben nach unten größer werdenden Orbitalen am Halogenatom zurückzuführen. Die C—F-Bindung ist mit 451 kJ/mol und 134 pm die stärkste und kürzeste C—X-Bindung; die C—I-Bindung entsprechend die längste (214 pm) und schwächste (239 kJ/mol). Die C—Cl-Bindung (350 kJ/mol, 178 pm) und die C—Br-Bindung (294 kJ/mol, 193 pm) liegen dazwischen. Die Unterschiede in der Bindungsstärke spiegeln sich auch in der Reaktivität der Verbindungen wider: Alkyljodide sind die reaktivsten Alkylhalogenide, während Alkyl-

fluoride aufgrund der sehr starken C—F-Bindung eher wenig reaktiv sind.

Durch den Halogensubstituent weisen Alkylhalogenide Eigenschaften auf, die sich deutlich von den Alkanen (Kap. 4.1) unterscheiden. So sind die Schmelz- und Siedepunkte von Halogenalkanen deutlich höher als die der analogen Alkane. Die einfacheren Vertreter der Alkylhalogenide sind bei Raumtemperatur gasförmig (Tab. 7.1). Die höheren Glieder der homologen Reihe sind meist flüssig, einige wenige fest. Die Zunahme der Siedetemperaturen ist im Wesentlichen auf eine Zunahme der *Van-der-Waals*-Wechselwirkungen zurückzuführen, die mit der Größe der Elektronenwolke und damit auch mit der Größe des Halogenatoms stärker werden. Elektronen, die sich weiter vom Kern entfernt befinden, sind lockerer an diesen gebunden als kernnahe Elektronen. Somit lässt sich die Elektronenwolke größerer Atome leichter verzerren als die kleinerer Atome; diese Moleküle sind also leichter polarisierbar und weisen stärkere *Van-der-Waals*-Wechselwirkungen mit anderen Molekülen auf.

■ MERKE Die Polarisierbarkeit gibt an, wie leicht sich die Elektronenwolke eines Atoms durch eine äußere (Partial-)Ladung deformieren lässt. Mit steigender Polarisierbarkeit eines Atoms werden die *Van-der-Waals*-Wechselwirkungen stärker.

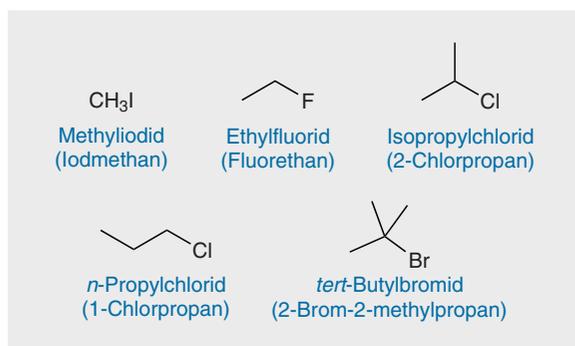


Abb. 7.2 Nomenklatur der Alkylhalogenide. Die Beschriftung in Klammern entspricht der IUPAC-Nomenklatur.

Alkylhalogenide sind zwar in gewissem Maße polar, können jedoch, bis auf Alkylfluoride, keine Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Daher beschränkt sich ihre Löslichkeit im Allgemeinen auf organische Lösemittel. Sie sind in Wasser fast unlöslich, mischen sich aber mit Alkoholen oder Ethern. Eine Ausnahme sind die Alkylfluoride, deren Löslichkeit in Wasser im Vergleich zu den anderen Alkylhalogeniden aufgrund der stärkeren Polarität größer ist.

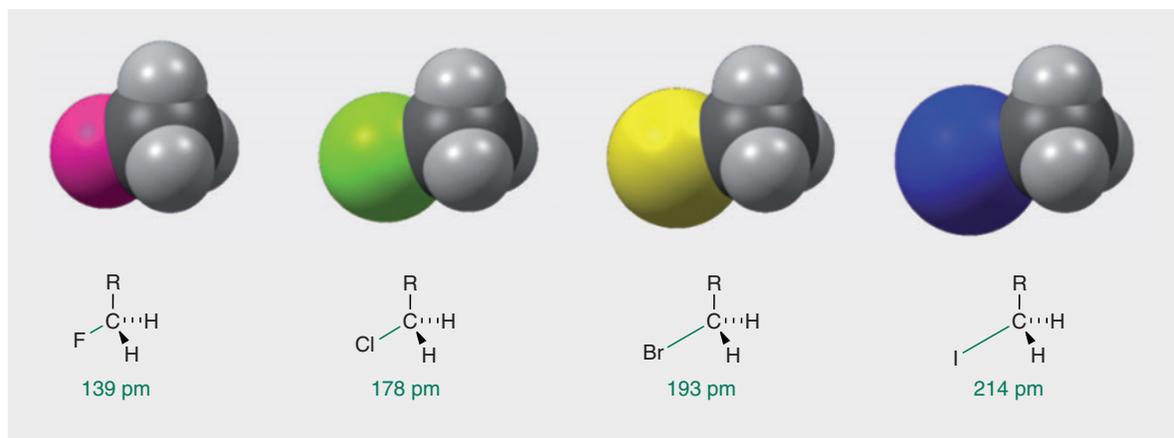


Abb. 7.3 CPK-Darstellung der primären Alkylhalogenide. Die C—X-Bindung wird mit zunehmender Größe der Halogenatome immer schwächer und somit länger.

▣ Tab. 7.1 Siedepunkte der Alkylhalogenide

Alkylhalogenid	Siedepunkt in °C			
	X = F	X = Cl	X = Br	X = I
CH ₃ -X	-78,4	-23,8	3,6	42,4
CH ₃ CH ₂ -X	-37,1	12,3	38,4	71,0
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -X	-3,0	46,6	71,0	102,0
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -X	32,5	78,4	101,6	130,5

7.1.2 Gewinnung und Synthese

Alkylhalogenide lassen sich auf verschiedene Arten synthetisieren (● Abb. 7.4). Eine sowohl in der Technik als auch im Labor vielfach angewandte Methode ist die Umsetzung von Alkoholen mit Halogenwasserstoffsäuren (vor allem HI, HBr, HCl). Alkylhalogenide können somit als Ester der Halogenwasserstoffsäuren aufgefasst werden (daher stammt auch die Bezeichnung als Alkylhalogenid). Am leichtesten reagiert Iodwasserstoff mit Alkoholen; bei Brom- bzw. Chlorwasserstoff sind meist höhere Temperaturen oder Katalysatoren, z. B. konzentrierte Schwefelsäure oder wasserfreies Zinkchlorid, erforderlich. Eine analoge Umsetzung mit Fluorwasserstoff ist i. d. R. präparativ nicht sinnvoll. Daneben können Alkohole auch mit Phosphorhalogeniden (PCl₃, PCl₅, PBr₃, PI₃ usw.) umgesetzt werden, um Alkylhalogenide zu erhalten. Hierbei lässt man zum Beispiel Phosphor(III)-bromid durch Eintragen von Phosphor und Zutropfen von Brom in die Reaktionslösung *in situ* entstehen und trennt dann das entstehende Ethylbromid durch Destillation ab. Anstelle der Phosphorhalogenide benutzt man auch Thionylchlorid, das zunächst mit dem Alkohol ein instabiles Chloralkylsulfid bildet. Dieses zerfällt schon bei geringem Erwärmen in ein Alkylchlorid und Schwefeldioxid. Pyridin wird häufig bei dieser Reaktion als Lösemittel verwendet, da es zum einen die Bildung von HCl und HBr unterdrückt und zum anderen selbst keine störenden Nebenreaktionen eingeht.

Eine weitere Alternative ist die Reaktion von Alkoholen mit Tetrachlor- oder Tetrabrommethan und Triphenylphosphin oder Tri-*n*-octylphosphin. Diese sogenannte **Appel-Reaktion** ist eine milde Methode zur Darstellung von Alkylhalogeniden. Alkohole reagieren dabei mit Tetrahalogenmethanen in Gegenwart tertiärer Phosphine zu dem entsprechenden Alkylhalogenid und Haloform. Die Triebkraft der Reaktion ist die Bildung von Triphenylphosphinoxid, welches in einer **Arbuzow-Umlagerung** aus dem tertiären Phosphin entsteht. Eine weitere Methode zur Synthese von Alkylhalogeniden ist die **Hunsdiecker-Reaktion**. Hierbei werden die Silbersalze aliphatischer Carbonsäuren mit Brom (oder Iod) – am besten in Tetrachlormethan –

unter Bildung der Alkylhalogenide decarboxyliert. Dieses Verfahren dient besonders zur selektiven Darstellung offenkettiger oder cyclischer Monoalkylhalogenide und verläuft über eine radikalische Kettenreaktion (● Abb. 7.6). Alkylhalogenide können im Labor auch einfach durch die Anlagerung von Halogenwasserstoffsäuren an Alkene synthetisiert werden.

Die direkte Halogenierung von Alkanen führt ebenfalls zu Halogenalkanen, ist aber häufig aufgrund der fehlenden Selektivität (Bildung von Isomeren, Mehrfachhalogenierung) keine sinnvolle Reaktion im Labor. Technisch spielen solche Prozesse aber eine große Rolle, da sich die entstehenden Produktgemische anschließend trennen lassen. So führt z. B. die direkte Chlorierung des Methans in der Gasphase unter stufenweiser Substitution zu einem Gemisch aus Methylchlorid, Methylenchlorid, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff (● Abb. 7.5). Durch Variation der Versuchsbedingungen (Photohalogenierung, thermische bzw. katalytische Halogenierung oder Zugabe von Inhibitoren, z. B. Hydrochinon) kann eines der chlorierten Methane zum Hauptprodukt werden. Entsprechend lassen sich auch höhere Alkane chlorieren bzw. bromieren. Man erhält dann aber nicht nur Produktgemische durch Mehrfachhalogenierung, sondern auch durch die Bildung von Regioisomeren. So entstehen z. B. bei der Chlorierung von Propan die beiden möglichen Monochlorsubstitutionsprodukte, 1-Chlorpropan und 2-Chlorpropan, in etwa gleichen Mengen. Bei der Iodierung von Alkanen handelt es sich um eine endotherme Reaktion; aufgrund der positiven Reaktionsenthalpie ist sie auf diesem Wege nicht zu erreichen (► Exkurs: Direkte Iodierung von Alkanen mit Tetraiodmethan).

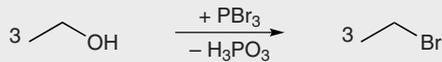
■ **MERKE** Substitutionen, die nur unter dem Einfluss von Licht oder in Gegenwart von Peroxidkatalysatoren stattfinden, verlaufen nach einem radikalischen Mechanismus.

Bei der Photochlorierung von Alkanen handelt es sich um eine **Radikal-Kettenreaktion** (● Abb. 7.6). Als Startreaktion findet eine Aufspaltung des Chlormoleküls in zwei Chloratome statt (Homolyse). Dieses Chloratom abstrahiert vom Kohlenwasserstoff ein H-Atom unter Bildung von Chlorwasserstoff. Es bleibt ein Alkylradikal zurück, das nun mit einem weiteren Chlormolekül zum Alkylchlorid reagiert. Das hierbei freiwerdende Chloratom tritt erneut in die Kettenreaktion ein. Stößt ein Chloratom z. B. mit einem Alkylradikal zusammen, so erfolgt ein Kettenabbruch. Obwohl in den Alkanen die C—C-Bindungsenthalpien deutlich niedriger sind als die der C—H-Bindungen (346 kJ/mol gegenüber 414 kJ/mol), werden durch die Radikale fast ausschließlich C—H-Bindungen angegriffen. Die Kohlenstoffkette eines Alkans ist nämlich von C—H-Bindungen

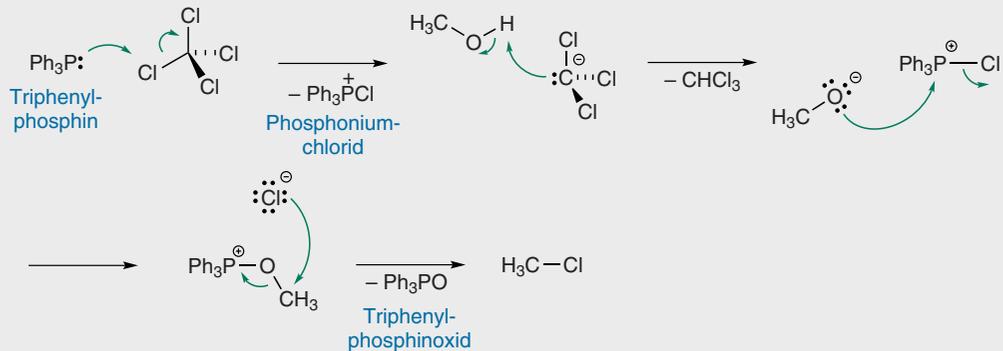
Umsetzung von Alkoholen mit Halogenwasserstoffsäuren



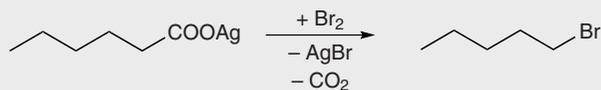
Umsetzung von Alkoholen mit Phosphorhalogeniden



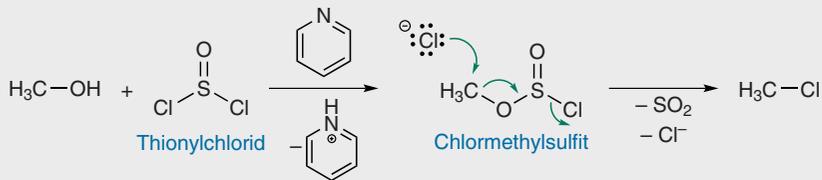
Appel-Reaktion



Hunsdiecker-Reaktion



Umsetzung von Alkoholen mit Thionylchlorid



• Abb. 7.4 Darstellungsmöglichkeiten der Alkylhalogenide

umschlossen, sodass ein Angriff der Radikale auf die C—C-Bindungen aus sterischen Gründen erschwert ist. Einen entscheidenden Einfluss auf das Produktverhältnis bei der Halogenierung übt die Stabilität der intermediär entstehenden Alkylradikale aus: tertiäre Alkylradikale sind stabiler als sekundäre und diese wiederum stabiler als primäre (Stabilisierung des Radikals infolge Hyperkonjugation durch die Alkylgruppen). In der gleichen Reihenfolge nimmt daher die Stabilität der C—H-Bindungen zu, so dass die Abspaltung eines *tertiären* H-Atoms durch das angreifende Halogenatom energetisch leichter (und damit auch schneller) ist, als die Abspaltung eines primären H-Atoms. Dabei nimmt

die Selektivität deutlich zu, je weniger reaktiver das angreifende Teilchen ist (vgl. *Hammond*-Postulat, ► Kap. 19.1.2). Während bei der Chlorierung von Propan die beiden Regioisomeren im Verhältnis 1:1 entstehen, bildet sich bei der Bromierung deutlich mehr 2-Brompropan als 1-Brompropan. Brom ist weniger reaktiver und damit selektiver als Chlor.

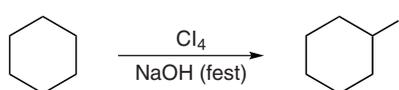
Halogenalkane können also auf verschiedene Art und Weise technisch bzw. im Labor synthetisiert werden. Es gibt jedoch auch Vertreter, die natürlich vorkommen. Methylchlorid wird beispielsweise von der Kartoffelknolle produziert und direkt nach der Ernte freigesetzt sowie bei der Brandrodung oder bei Vul-

kanausbrüchen emittiert (◉Abb.7.7). Es ist auch ein Stoffwechselprodukt von Meeresorganismen: jährlich werden etwa $5 \cdot 10^6$ t Methylchlorid aus den Ozeanen an die Atmosphäre abgegeben. Beim Vermodern und bei der Verbrennung entsteht es aus den Methylestergruppen der Pektine (►Kap.17.1) aus dem Holz und den Blättern von Landpflanzen. Methylbromid ist ebenfalls ein Stoffwechselprodukt mariner und terrestrischer Mikroorganismen. Seine Volumenkonzentration in der Atmosphäre beträgt etwa 10 ppt (1 ppt = 1 parts per trillion = $1:10^{12}$), und es hat in der Atmosphäre eine Verweilzeit von etwa einem Jahr. Methylchlorid und

Methylbromid sind am Abbau der Ozonschicht in der Stratosphäre beteiligt (►Kap.7.3.3). Andere natürliche Quellen für Methylbromid sind z.B. Broccoli oder Raps.

Exkurs: Direkte Iodierung von Alkanen mit Tetraiodmethan

Cyclohexan, in dem pulverförmiges Natriumhydroxid suspendiert ist, lässt sich mit Tetraiodmethan zu Cyclohexyliodid umsetzen.

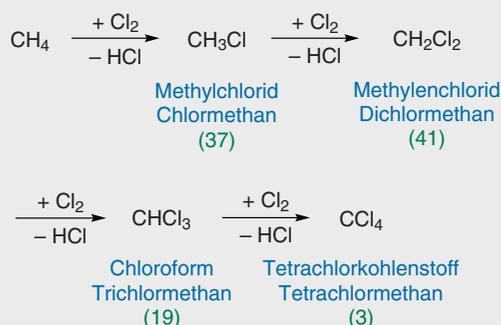


Diese direkte Iodierung eines nicht aktivierten aliphatischen Kohlenwasserstoffes ist ebenfalls eine Radikalkettenreaktion. Sie verläuft über Triiodmethylradikale $\cdot\text{Cl}_3$, die wahrscheinlich an der Oberfläche des festen Alkalis entstehen.

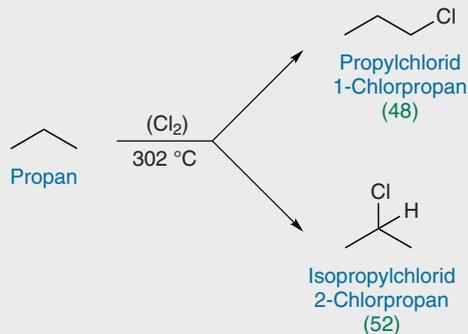
Da Triiodmethan mit Methyleneiodid und Tetraiodmethan in einem Gleichgewicht steht, kann die Synthese auch mit dem wesentlich leichter zugänglichen Iodoform in guter Ausbeute vorgenommen werden.



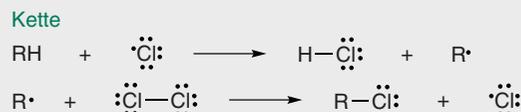
Chlorierung von Methan



Chlorierung von Propan



◉ Abb. 7.5 Chlorierung von Methan und Propan. Die Zahlen in Klammern geben die Ausbeuten in Mol-% an, die bei einem äquimolaren Verhältnis von Cl_2 und CH_4 erhalten werden.



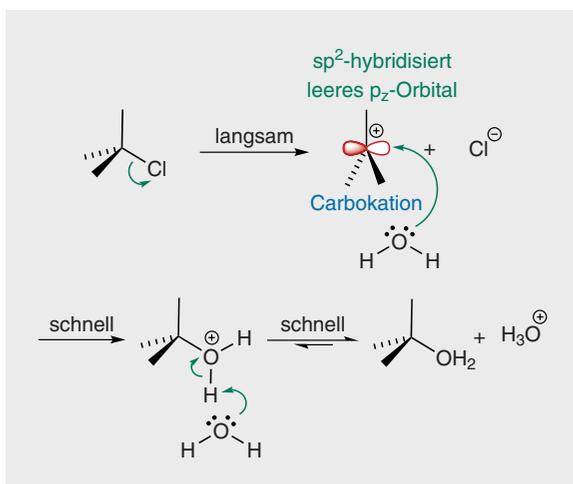
◉ Abb. 7.6 Mechanismus der Radikal-Kettenreaktion bei der Photochlorierung von Alkanen



◉ Abb. 7.7 Natürliche Quellen für Alkylhalogenide sind beispielsweise Raps (A) oder Vulkanausbrüche (B).



● **Abb. 7.8** Sir *Christopher Kelk Ingold* (1893–1970) war ein britischer Chemiker und einer der Pioniere der Untersuchung organisch-chemischer Reaktionsmechanismen.



● **Abb. 7.9** Mechanismus der S_N1 -Reaktion

7.1.3 Reaktionen und Anwendungen

Die größte Bedeutung haben Halogenalkane in der chemischen Synthese als **Lösemittel** (Dichlormethan, Chloroform) oder als **Alkylierungsmittel**. Sie dienen zudem als Ausgangsstoffe für die Herstellung einer Vielzahl anderer organischer Stoffklassen – Alkane nach *Wurtz*, Alkene, Alkohole, Mercaptane, Ether, Sulfide (Thioether), Amine, Nitrile sowie für *Grignard*- und *Friedel-Crafts*-Reagenzien.

Die wichtigsten Reaktionen der Halogenalkane werden nachfolgend kurz beschrieben:

Nucleophile Substitution

Polare Bindungen wie die C–X-Bindung in einem Alkylhalogenid können relativ leicht heterolytisch gespalten werden. Dabei wird das Halogen durch andere funktionelle Gruppen substituiert. Da Alkylhalogenide wie oben schon erwähnt i. d. R. unpolar sind, ist die Umsetzung mit polaren, insbesondere geladenen Nucleophilen wie z. B. NaOH oder NaCN häufig aufgrund von Löslichkeitsproblemen schwierig. In solchen Fällen hat sich die Verwendung der sogenannten Phasentransferkatalyse als nützlich erwiesen (► Exkurs: Phasentransferkatalyse).

Unter einer Substitutionsreaktion versteht man allgemein den Austausch eines Substituenten X (ein Atom oder eine funktionelle Gruppe, das stabile Anionen bilden kann) durch einen anderen Substituenten Y. Bei den Alkylhalogeniden erfolgt die Substitution durch Angriff eines Nucleophils (kernliebendes Teilchen) an das positiv polarisierte und damit elektrophile C-Atom der polaren C–X-Bindung:



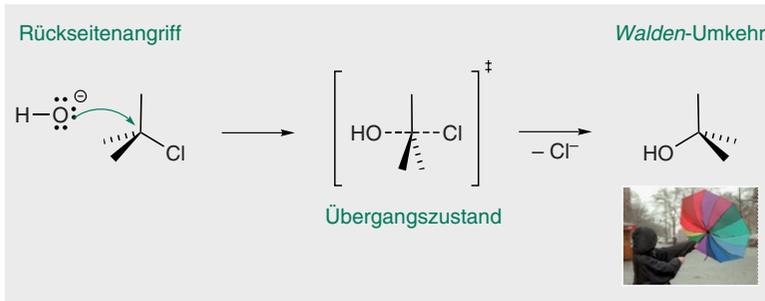
Derjenige Substituent, der das Molekül verlässt, wird Austrittsgruppe (Abgangsgruppe) genannt. Je nachdem, ob die Geschwindigkeit der Reaktion nur von der Konzentration des Alkylhalogenids oder auch von der des angreifenden Nucleophils abhängt, wird zwischen der S_N1 - und der S_N2 -Reaktion unterschieden. Diese mechanistischen Grenzfälle wurden in den 1930er Jahren von *C. K. Ingold* (● Abb. 7.8) ausführlich beschrieben.

S_N1 -Reaktion

Die S_N1 -Reaktion (● Abb. 7.9) verläuft stufenweise. Im ersten Schritt, der langsam und damit geschwindigkeitsbestimmend ist, erfolgt eine heterolytische Bindungsspaltung der C–X-Bindung, wobei die Austrittsgruppe das Elektronenpaar der Bindung mit sich nimmt. Es entsteht ein **Carbokation** als Zwischenstufe. Das trigonal-planare Carbokation ist sp^2 -hybridisiert und wird in einem zweiten, schnellen Schritt von einem Nucleophil wie z. B. Wasser angegriffen. Es entsteht ein Oxoniumion, welches schnell von Wasser deprotoniert werden kann. Dabei bilden sich ein Alkohol und H_3O^+ . Sitzt die Austrittsgruppe an einem Chiralitätszentrum, ist also das Alkylhalogenid chiral, erhält man als Produkt ein Racemat, also ein Enantiomerenpaar, da das gebildete planare Carbokation mit gleicher Wahrscheinlichkeit von beiden Seiten vom Nucleophil angegriffen werden kann. Da am geschwindigkeitsbestimmenden, ersten Schritt nur das Alkylhalogenid beteiligt ist, handelt es sich bei der Gesamtreaktion um eine Kinetik 1. Ordnung. Die Reaktion verläuft **unimolekular** (deshalb die „1“ in S_N1), da am geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt nur ein Teilchen beteiligt ist.

S_N2 -Reaktion

Die S_N2 -Reaktion (● Abb. 7.10) verläuft im Gegensatz zur S_N1 -Reaktion in einem einzigen Schritt (konzentriert) und damit ohne Zwischenstufe ab. Dies bedeutet, dass im gleichen Maße wie die C–X-Bindung gespalten wird, die neue C–Y-Bindung entsteht. Da an diesem Reaktionsschritt beide Reaktanden beteiligt sind, ist die Reaktion **bimolekular**. Die Geschwindigkeit dieser bimolekularen Reaktion hängt sowohl von der Kon-



● **Abb. 7.10** Mechanismus der S_N2 -Reaktion

□ **Tab. 7.2** Vergleich der S_N1 - und der S_N2 -Reaktion

	S_N1	S_N2
Kinetik	Kinetik 1. Ordnung $RG = k_1[R-X]$	Kinetik 2. Ordnung $RG = k_2[R-X][Nu]$
Reaktionsverlauf	Stufenweiser Mechanismus (Zwischenstufe: Carbokation)	Konzertierter Mechanismus (keine Zwischenstufe)
Molekularität	Unimolekular im geschwindigkeitsbestimmenden 1. Schritt	Bimolekular
Reaktionsbedingungen	Polare protische Lösemittel	Polare, aprotische Lösemittel, die das Nucleophil nicht gut solvatisieren
Stereochemie	Partielle bis vollständige Racemisierung (sp^2 -hybridisiertes Carbokation) bei asymmetrisch substituierten C-Atomen	Rückseitenangriff, Inversion der Konfiguration (<i>Walden-Umkehr</i>)
Bestimmender Parameter	Stabilität der Carbokationen (dabei treten Umlagerungsreaktionen wie z. B. die <i>Wagner-Meerwein-Umlagerung</i> auf)	Sterische Zugänglichkeit des elektrophilen C-Atoms
Reaktivität des Substrates	<i>tert</i> > <i>sek</i> > <i>prim</i> > Methyl	Methyl > <i>prim</i> > <i>sek</i> > <i>tert</i>

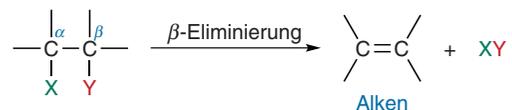
RG: Reaktionsgeschwindigkeit

zentration des Nucleophils als auch von der des Elektrophils ab und folgt daher einer Kinetik 2. Ordnung. Der Angriff des Nucleophils erfolgt immer (!) von der Rückseite der C—X-Bindung. Bei der Reaktion wird ein pentavalenter Übergangszustand durchlaufen. Durch den **Rückseitenangriff** kommt es wie bei einem umklappenden Regenschirm zu einer Inversion der Konfiguration des angegriffenen C-Atoms (*Walden-Umkehr*, ▶Kap.3.8.1). Das bedeutet, dass die Anordnung der Substituenten um das C-Atom herum im Produkt genau umgekehrt zu der des Edukts ist (□Tab.7.2). Wenn der neu eintretende Substituent die gleiche Priorität besitzt wie der austretende Substituent, ändert sich entsprechend auch die absolute Konfiguration (angegeben als (*R*) oder (*S*)).

Eliminierung

Als Konkurrenzreaktion tritt bei der nucleophilen Substitution fast immer auch eine Eliminierungsreaktion auf. Bei einer Eliminierungsreaktion werden zwei Sub-

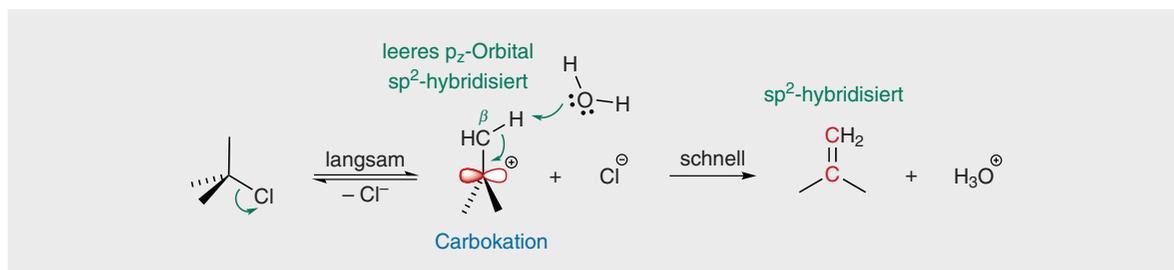
stituenten (Atome oder funktionelle Gruppen) aus einem Molekül von zwei, meist unmittelbar benachbarten C-Atomen abgespalten (sog. **β -Eliminierung**):



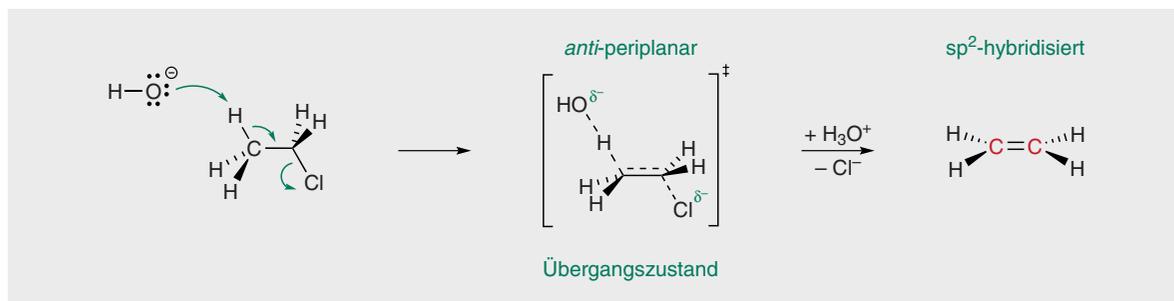
Da jedes Nucleophil zugleich eine Base ist, kann neben dem nucleophilen Angriff des positiven oder positiv polarisierten C-Atoms auch ein Angriff auf das ebenfalls leicht positiv polarisierte benachbarte Proton erfolgen. Daher findet bei Alkylhalogeniden unter Einwirkung einer Base eine Abspaltung von HX statt. Auch bei der Eliminierung kann zwischen einer Reaktion 1. und 2. Ordnung unterschieden werden.

E1-Reaktion

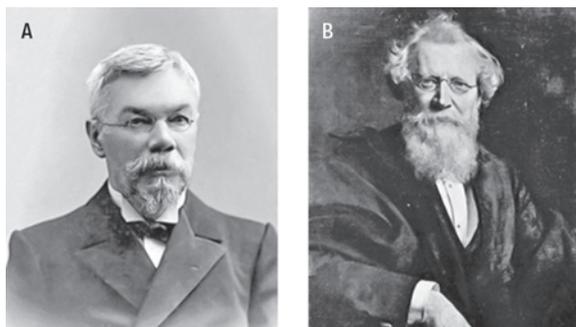
Die E1-Reaktion verläuft zunächst analog zur S_N1 -Reaktion. Die polare C—X-Bindung wird heterolytisch



● Abb. 7.11 Mechanismus der E1-Reaktion



● Abb. 7.12 Mechanismus der E2-Reaktion



● Abb. 7.13 Alexander M. Saytzeff (1841–1910) war ein russischer Chemiker (A). August Wilhelm von Hofmann (1818–1892) war ein deutscher Chemiker und der erste Vorsitzende der Deutschen Chemischen Gesellschaft (heute Gesellschaft Deutscher Chemiker, GDCh) (B).

gespalten und es bildet sich ein Carbokation (● Abb. 7.11). Dieser Schritt ist geschwindigkeitsbestimmend, weshalb die Reaktion wie die $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion nach einer Kinetik 1. Ordnung abläuft. Im zweiten Schritt wird ein Proton vom benachbarten C-Atom abgespalten. Es entsteht eine π -Bindung zwischen den benachbarten C-Atomen.

E2-Reaktion

Bei der E2-Reaktion werden die $\text{C}-\text{X}$ -Bindung und eine $anti$ -periplanar dazu stehende $\text{C}-\text{H}$ -Bindung am benachbarten C-Atom gleichzeitig gebrochen (● Abb. 7.12). Dabei entsteht eine π -Bindung zwischen den benachbarten C-Atomen, und die Hybridisierung der beiden C-Atome ändert sich während der Reaktion von sp^3 zu sp^2 . Die Reaktion erfolgt ähnlich wie die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion in einem einzigen Reaktionsschritt, sie ist

konzentriert. Da beide Reaktionspartner an dem Reaktionsschritt beteiligt sind, handelt es sich um eine bimolekulare Reaktion. Die Reaktion folgt daher einer Kinetik 2. Ordnung, da der einzige und damit geschwindigkeitsbestimmende Schritt von der Konzentration beider Reaktanden abhängen muss (■ Tab. 7.3).

Stehen mehrere β -ständige H-Atome für die Eliminierungsreaktion zur Verfügung, bildet sich häufig eines der möglichen Reaktionsprodukte bevorzugt. Das Hauptprodukt ist dabei in der Regel das höher substituierte Alken (*Saytzeff-Regel*, oft auch *Zaitsev* geschrieben; ● Abb. 7.13, links). Je mehr Alkylreste an den sp^2 -hybridisierten C-Atomen eines Alkyls gebunden sind, desto thermodynamisch stabiler ist das Alken. Das höher substituierte Alken ist somit das thermodynamisch stabilere Produkt, das bei der kinetisch-kontrollierten E2-Reaktion auch schneller gebildet wird. Man spricht von *product development control* („Produktkontrolle“). Bei der sogenannten *Hofmann-Eliminierung* (● Abb. 7.13, rechts) mit sterisch anspruchsvollen Basen und schlechten Abgangsgruppen wird hingegen bevorzugt das niedriger substituierte Alken schneller gebildet.

Fragmentierungsreaktionen

Neben der nucleophilen Substitution und der Eliminierung ist beim Austritt eines Substituenten aus einem Molekül unter Mitnahme des Bindungselektronenpaares noch ein weiterer Reaktionsablauf möglich, der nach *Grob* als **Fragmentierung** (● Abb. 7.14) bezeichnet wird. Diese Reaktion ähnelt der β -Eliminierung. Allerdings wird kein Proton vom β -C-Atom abgespalten, sondern ein Carbokation, was aber nur möglich ist, wenn dieses

Tab. 7.3 Vergleich der E1- und der E2-Reaktion

	E1	E2
Kinetik	Kinetik 1. Ordnung $RG = k_1[R-X]$	Kinetik 2. Ordnung $RG = k_2[R-X][Base]$
Reaktionsverlauf	Stufenweiser Mechanismus (Zwischenstufe: Carbokation)	Konzertierter Mechanismus, keine Zwischenstufe
Molekularität	Unimolekular im 1. geschwindigkeitsbestimmenden Schritt	Bimolekular
Reaktionsbedingungen	Neutrale bis saure Bedingungen	Starke Basen und eine hohe Konzentration begünstigen die E2-Eliminierung
Stereochemie	Hauptsächlich <i>Saytzeff</i> -Produkte	<i>Saytzeff</i> - und <i>Hoffmann</i> -Produkte
Umlagerung	Umlagerungsreaktionen (z. B. <i>Wagner-Meerwein</i> -Umlagerung), Bildung stabilerer Carbokationen	Keine Umlagerungsreaktionen
Reaktivität der Substrate	<i>tert</i> > <i>sek</i> > <i>prim</i> > Methyl	Methyl, <i>prim</i> , <i>sek</i> , <i>tert</i> (relativ gleich gut)

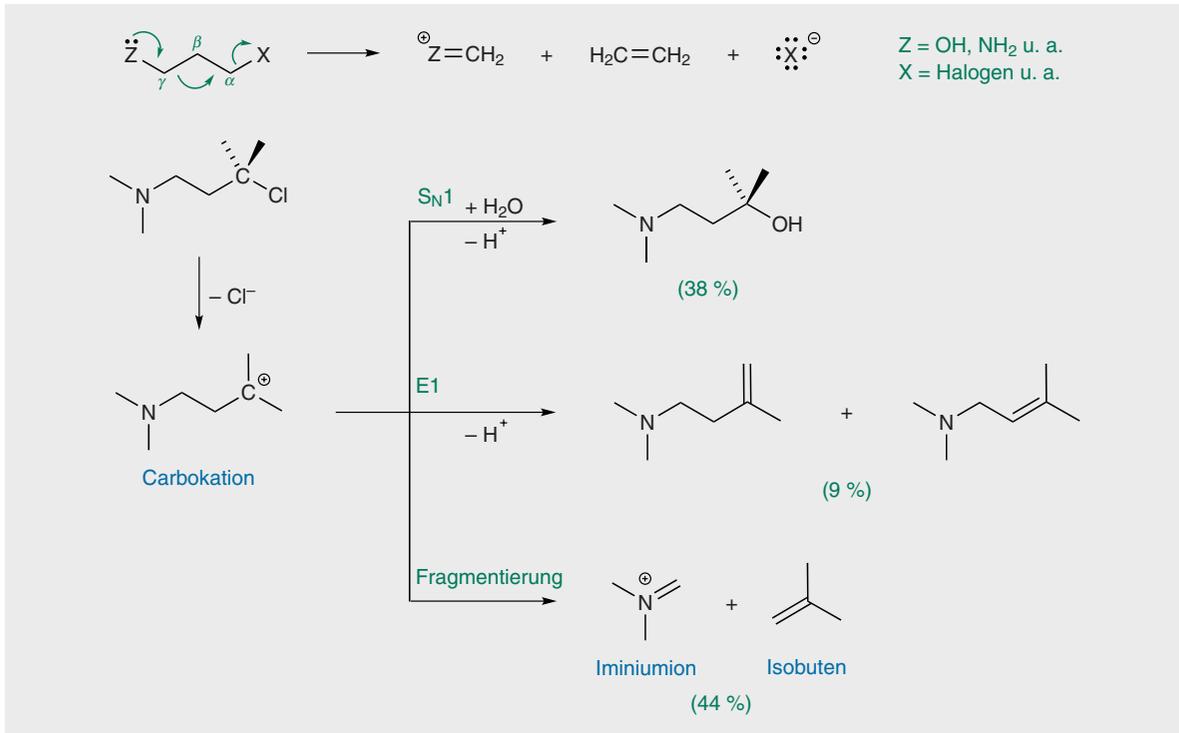


Abb. 7.14 Bei der *Grob*-Fragmentierung zerfallen 1,3-disubstituierte Kohlenstoffketten in das entsprechende Halogenid, das Alken aus dem α - und β -ständigen C-Atom sowie ein kationisches Fragment am γ -ständigen C-Atom. Die Fragmentierungsreaktion kann als Konkurrenzreaktion zur nucleophilen Substitution oder zur Eliminierung ablaufen.

durch eine stark elektronenschiebende, γ -ständige funktionelle Gruppe (Z) stabilisiert wird. Der C—C-Bindungsbruch kann nach dem Austritt oder synchron mit dem Austritt des Substituenten X erfolgen. Bei der alkalischen Hydrolyse des 1,1-Dimethyl-3-dimethylamino-*n*-propylchlorids laufen z. B. schon bei 0 °C über

das primär entstehende Carbokation nebeneinander Substitution (38 %), Eliminierung (9 %) und Fragmentierung (44 %) ab. Das bei der Fragmentierung neben Isobuten gebildete Iminium-Ion (► Kap. 8.1.2) wird im alkalischen Medium weiter zu Dimethylamin und Formaldehyd hydrolysiert.

Exkurs: Phasentransferkatalyse (PTC)

Tetraalkylammonium- oder Phosphoniumsalze (Q^+X^-) sind in der Lage, Reaktionen zweier Substanzen, die sich in nicht miteinander mischbaren Phasen befinden, um mehrere Größenordnungen zu beschleunigen. Um diese Eigenschaft der quartären Oniumsals zu beschreiben, führte *Starks* 1971 den Begriff des **Phasentransferkatalysators** ein. Ein Beispiel für eine Phasentransferkatalyse-Reaktion (Abb. 7.15) ist die Substitutionsreaktion von 1-Chlorpentan mit wässriger Natriumcyanidlösung zu 1-Cyanopentan und Natriumchlorid in Gegenwart von Hexadecyltributyl-

phosphoniumchlorid (QCl). Durch die Bildung eines quartären Phosphoniumcyanids (QCN) wird das Cyanid-Anion in der organischen Phase löslich und somit dort als Nucleophil verfügbar. Die PTC wurde schon seit 1965 besonders von *Makosza* erforscht und hat sich für Reaktionen von Halogenalkanen mit anorganischen oder organischen Anionen hervorragend bewährt. Durch Verwendung chiraler Ammoniumsalze als Katalysator (Kap. 34.4.3) können bei asymmetrischen Alkylierungen hohe Stereoselektivitäten (ee 84–95 %) erzielt werden.

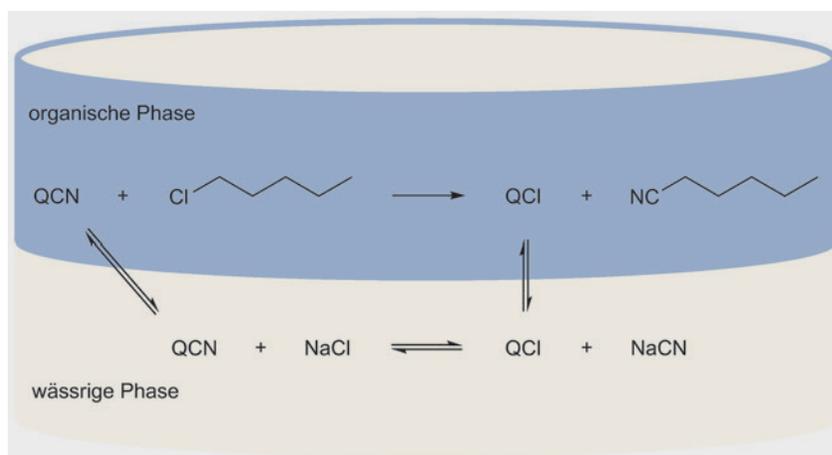


Abb. 7.15 Schematische Darstellung der Phasentransferkatalyse

7.1.4 Ausgewählte Verbindungen

Methylchlorid und Methylbromid werden im Labor als Methylierungsmittel verwendet, wobei CH_3Br reaktionsfähiger als CH_3Cl ist. Es ist aber auch ein starkes Nervengift. Methylbromid wird zuweilen als Fungizid, Insektizid und Nematizid (gegen Nematoden = Fadenwürmer) zum Pflanzenschutz verwendet. **Methyliodid** ist ein sehr reaktives Methylierungsmittel, da das Iodatome leicht substituierbar ist. Gleichzeitig ist es aber auch mit großer Vorsicht zu handhaben, da es wie jedes Methylierungsmittel cancerogen ist. Dies beruht darauf, dass Methyliodid als gutes Elektrophil auch leicht mit körpereigenen Nucleophilen wie den DNA-Basen nucleophile Substitutionsreaktionen eingehen kann. Dabei wird die DNA methyliert, wodurch diese bei der Zellteilung nicht mehr korrekt von der DNA-Polymerase abgelesen werden kann. Es können Mutationen entstehen, die in der Folge zu Krebs führen können. **Ethylchlorid** (veralteter Name: Chloräthyl) kann als Lokalanästhetikum (Vereisung) bei Sportverletzungen und kleineren Operationen benutzt werden. Technisch diente es bis in die 1990er Jahre als Ausgangsverbindung für die Herstellung von Tetraethylblei, $Pb(C_2H_5)_4$, ein dem Benzin zugesetzten Antiklopffmittel.

7.2 Mehrfach halogenierte Alkane

Die mehrfach halogenierten Alkane zeigen im Wesentlichen ein ähnliches chemisches Verhalten wie die monohalogenierten Verbindungen. Im Folgenden sollen lediglich die mehrfach halogenierten Methanderivate exemplarisch besprochen werden. Die hier zu behandelnden Vertreter dieser Stoffklasse sind die Methylendihalogenide CH_2X_2 (Methylendihalogenide), die Haloforme CHX_3 (Chloroform, Bromoform, Iodoform) sowie die Tetrahalogenmethane CX_4 . Die fluorierten Derivate werden gesondert behandelt (Kap. 7.3).

7.2.1 Struktur und Eigenschaften Methylendihalogenide

Methylendichlorid (Methylenchlorid, Dichlormethan), CH_2Cl_2 , ist eine leicht flüchtige Flüssigkeit (Sdp. $40,6^\circ C$, Tab. 1.4), die als gesundheitsschädlich eingestuft wird. Verglichen mit Methylchlorid ist Dichlormethan erstaunlich wenig reaktiv und kann sogar bei nucleophilen Substitutionsreaktionen als Lösemittel eingesetzt werden. Die geringe Reaktivität von CH_2Cl_2 geht auf eine stereoelektronische Stabilisierung zurück (ähnlich dem anomeren Effekt, vgl. hierzu auch Kap. 17). Im Dichlormethan steht stets ein freies Elektronenpaar

▣ Tab. 7.4 Siedepunkte der mehrfach halogenierten Methanderivate

Halogenalkan	Siedepunkt in °C		
	X = Cl	X = Br	X = I
CH_2X_2	40,6	96,5	181,0
CHX_3	61,2	149,5	218,0
CX_4	76,7	189,5	171,0 (Zersetzung)

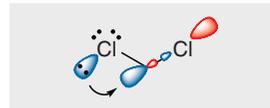
eines Chloratoms *anti*-periplanar zu der jeweils anderen C—Cl-Bindung, sodass Elektronendichte aus diesem freien Elektronenpaar in das antibindende Orbital der C—Cl-Bindung übertragen werden kann (● Abb. 7.16). Durch diese Wechselwirkung (eine sogenannte **negative Hyperkonjugation**) wird das Molekül insgesamt stabilisiert.

Methylen dibromid (CH_2Br_2) und **Methylen diiodid** (CH_2I_2) sind farblose, nicht entflammare Flüssigkeiten. Methylen dibromid ist leicht flüchtig, süßlich riechend und mit Alkohol, Ether und Aceton mischbar. Methylen diiodid ist eine charakteristisch riechende Flüssigkeit, die stark lichtbrechend ist und an Luft aufgrund von Zersetzung und Abspaltung von elementarem Iod nachdunkelt. Sie ist mit Alkohol und Ether mischbar, aber wenig löslich in Wasser.

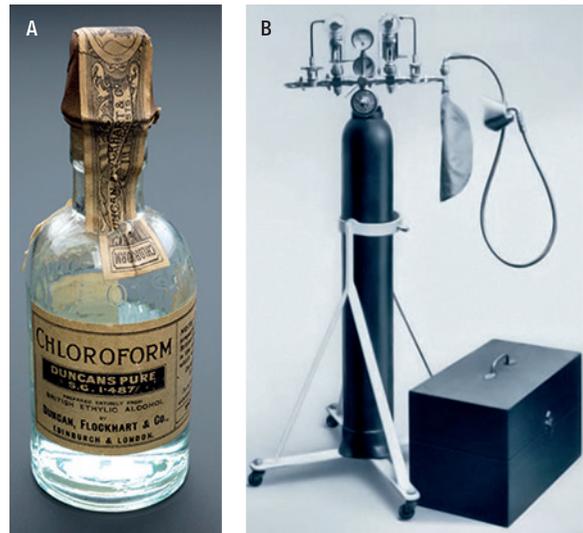
Haloforme

Chloroform, CHCl_3 , ist eine farblose, süßlich riechende Flüssigkeit, die sich in Wasser wenig löst und sich mit Ethanol und Ether mischt. Es zersetzt sich bei längerem Stehenlassen an feuchter Luft durch Lichteinfall unter Bildung des äußerst giftigen Phosgens COCl_2 . Daher bewahrte man Chloroform in braunen Flaschen auf und fügte dem früher zur Narkose eingesetzten Chloroform etwa 1% Ethanol zu, mit dem das entstehende Phosgen sofort zu unschädlichem Kohlensäurediethylester, $\text{OC}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, reagiert. Die narkotisierende Wirkung des Chloroforms wurde schon in den 1840er Jahren durch den britischen Arzt *R. M. Glover* nachgewiesen, aber erst durch den Geburtshelfer *J. Y. Simpson* im Jahre 1847 zu anästhetischen Zwecken eingeführt (● Abb. 7.17). Heutzutage wird Chloroform nicht mehr als Narkosemittel angewendet, da es leber- und herzscheidend wirkt und im Verdacht steht krebserregend zu sein.

Bromoform, CHBr_3 , ähnelt in seinen chemischen Eigenschaften weitgehend dem Chloroform. Es ist ein Stoffwechselprodukt der Algen und kommt somit im Meerwasser in einem Konzentrationsbereich von einigen ng/L (10^{-9} g/L) vor. Aus dem Meer wird es auch an die Atmosphäre abgegeben. **Iodoform** (CHI_3) bildet gelbe Blättchen, die sich nicht in Wasser, aber in Ethanol



● Abb. 7.16 Stereoelektronische Stabilisierung von Dichlormethan durch negative Hyperkonjugation



● Abb. 7.17 Chloroform (A) ruft beim Einatmen Bewusstlosigkeit hervor (*Simpson* 1847), daher wurde es früher in der Medizin als Narkosemittel verwendet (B).

und Ether lösen. Es besitzt einen charakteristischen Geruch und entsteht bei der Iodoform-Reaktion (► Kap. 12.2.4).

Tetrahalogenmethane

Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff, Kohlenstofftetrachlorid), CCl_4 , ist eine farblose, unangenehm süßlich riechende Flüssigkeit. Es gilt als krebserregend. Die Anwendung, Herstellung und Verbreitung von Tetrachlormethan ist seit Einführung der Chemikalienverbotsverordnung von 1993 stark eingeschränkt. **Tetrabrommethan** liegt in Form farbloser, monokliner Kristalle vor, die in Ethanol, Diethylether und Trichlormethan löslich und in Wasser unlöslich sind. Tetrabrommethan geht stark exotherme Reaktionen mit Metallpulvern, Alkalimetallen und Aminen ein. **Tetraiodmethan** bildet rote Oktaeder, die unlöslich in kaltem Wasser sind und sich in heißem Wasser zersetzen. Es ist löslich in Diethylether.

7.2.2 Gewinnung und Synthese

Methylenchlorid, Methylenbromid, Methyleniodid

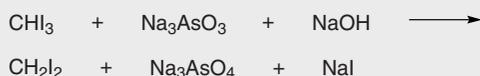
Die Methylenehalogenide lassen sich durch partielle Reduktion der Haloforme erhalten, z. B. entsteht aus Iodoform mit alkalischer Natriumarsenit-Lösung in sehr guter Ausbeute Methyleniodid. Technisch wird Methylenchlorid durch Methanchlorierung und anschließende Isolierung aus dem entstehenden Produktgemische hergestellt. Die Herstellung von Methylenbromid kann aus

Methylenchlorid durch Umsetzung mit Brom/Aluminium oder HBr/AlCl_3 über das intermediär gebildete Bromchlormethan erfolgen (● Abb. 7.18).

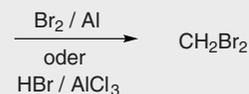
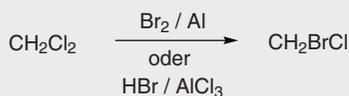
Haloforme

Chloroform (Trichlormethan) kann technisch außer durch Methanchlorierung auch durch Einwirkung von Chlorkalk (Calciumhypochlorit) auf Ethanol (oder Aceton) in wässriger Lösung gewonnen werden (● Abb. 7.19). Hierbei übt Chlorkalk eine doppelte Funktion aus, indem er zunächst Ethanol zu Acetaldehyd oxidiert und diesen dann zum Chloral (Trichloracetaldehyd, ► Kap. 12.1) chloriert. Wie bei der nachfolgend beschriebenen Iofodorm-Reaktion wird Chloral

Partielle Reduktion der Halogenoforme



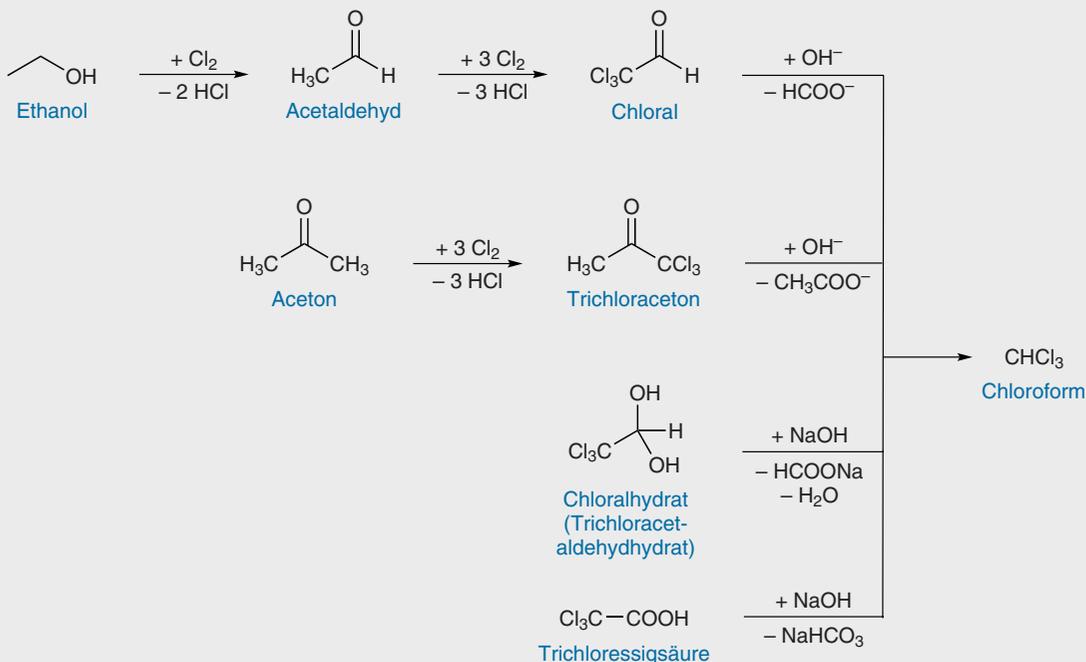
Umwandlung von Methylenehalogeniden



● Abb. 7.18 Darstellungsmöglichkeiten von Methylenehalogeniden

durch das anwesende Calciumhydroxid, eine starke Base, in Chloroform und Calciumformiat gespalten (Liebig u. Soubeiran 1831). Ausgehend von Aceton findet Chlorierung zum Trichloraceton und nachfolgende Spaltung in Chloroform und Calciumacetat statt. Analog lassen sich Bromoform (Tribrommethan), CHBr_3 , und Iodoform (Triiodmethan), CHI_3 , darstellen. Sehr reines Chloroform erhält man beim Erhitzen von Chloralhydrat oder Trichloressigsäure mit Alkali. Nimmt man die alkalische Spaltung des Chloralhydrats in schwerem Wasser (D_2O) vor, so entsteht das für die NMR-Spektroskopie als Lösemittel vielfach verwendete CDCl_3 (Chloroform-*d*, Deuteriochloroform). Chloroform ist das Trichlorid der Orthoameisensäure, seine Hydrolyse liefert Ameisensäure und Chlorid-Ionen (► Kap. 14.4). Die Endung „-form“ in Chloroform leitet sich daher von dem lateinischen Wort für Ameise *formica* ab.

Im basischen Milieu lassen sich Methylketone mit Halogenen zu Haloformen und Carbonsäuren umsetzen (Haloform-Reaktion, ● Abb. 7.20). Hierbei findet zuerst eine Halogenierung der Methylgruppe statt. Anschließend greift das Hydroxidion als Nucleophil die Carbonylgruppe an. Es entsteht ein tetraedrisches Intermediat, das unter Abspaltung der besten Austrittsgruppe, in diesem Fall das Haloform-Anion, zur Carbonsäure und eben einem Haloform-Anion zerfällt. Abschließende Protonenübertragung führt zum Haloform und zum Carboxylat. Chloroform bildet sich auch durch Haloform-Reaktion, die bei der Trinkwasser-



● Abb. 7.19 Technische Darstellungsmöglichkeiten von Chloroform

Chlorierung oder bei der Abwasserbehandlung mit chlorfreien Oxidationsmitteln in Gegenwart von Chlorid abläuft.

Auch die Haloforme kommen natürlich vor. In der marinen Rotalge *Asparagopsis taxiformis* wurden Bromoform und Dibromiodmethan als Hauptbestandteile neben einer größeren Zahl von organischen Halogenverbindungen nachgewiesen. Iodoform wurde über Seetangfeldern gefunden (Abb. 7.21).

Tetrahalogenmethane

Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff, Kohlenstofftetrachlorid) wird technisch durch die Hochdruck-Chlorolyse von Kohlenwasserstoffen gewonnen. Dabei wird eine chlorierende Pyrolyse z. B. von Propan bei hohen Temperaturen und Drücken durchgeführt (Abb. 7.22). Neben Tetrachlormethan kann dabei auch Tetrachlorethen entstehen, wobei das genaue Pro-

duktverhältnis durch ein temperaturabhängiges Gleichgewicht bestimmt wird.

Auch Schwefelkohlenstoff CS_2 kann über einen zweistufigen Prozess chloriert werden (Abb. 7.23). Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, dass letztendlich das gesamte eingesetzte Chlor an Kohlenstoff gebunden wird, denn auch das im ersten Reaktionsschritt gebildete Dischwefeldichlorid (S_2Cl_2) kann erneut mit überschüssigem CS_2 unter Bildung von CCl_4 reagieren. Zudem kann der Schwefel auskristallisiert werden, sodass sich das Gleichgewicht der Reaktion auf die Produktseite verschiebt und somit hohe Ausbeuten erreicht werden können. Der Schwefel wird anschließend wieder in CS_2 überführt.

7.2.3 Reaktionen und Anwendungen

Methylenchlorid, Methylenbromid, Methyleniodid

Methylenchlorid (Dichlormethan) wird im Wesentlichen als Lösemittel verwendet, so ist es beispielsweise wegen seiner sehr guten Lösungseigenschaften ein Hauptbestandteil von Abbeizmitteln.

Methyleniodid (und seltener Methylenbromid) wird im Labor zur Herstellung von Cyclopropanen in der *Simmons-Smith-Reaktion* verwendet.

Haloform-Reaktion

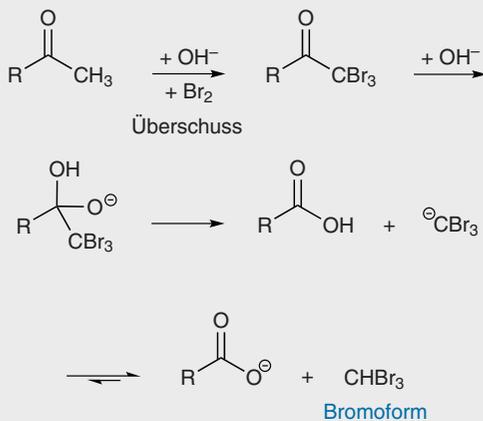


Abb. 7.20 Bei der Haloformreaktion werden im basischen Milieu Methylketone mit Halogenen zu Haloformen umgesetzt.



Abb. 7.21 Zu den natürlichen Quellen für Haloforme zählt beispielsweise der Seetang.

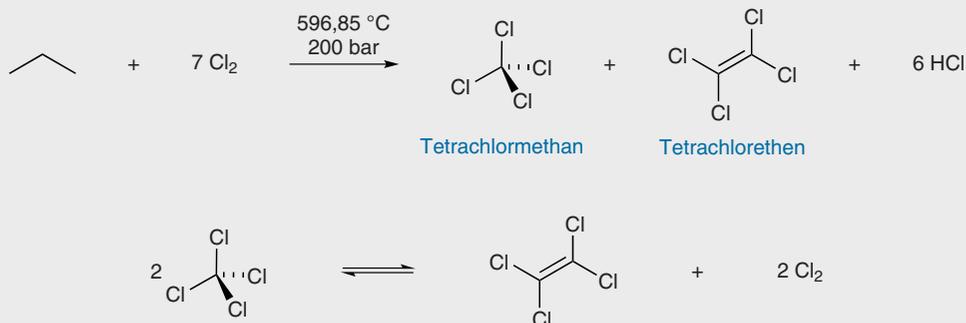


Abb. 7.22 Technische Darstellung von Tetrachlormethan durch Pyrolyse von Propan. Das Produktverhältnis von Tetrachlormethan und Tetrachlorethen hängt von der Reaktionstemperatur ab.

22 Aromatische Stickstoffverbindungen

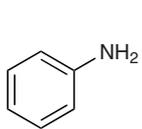
Aromatische Amine ... 619 | Aromatische Azo- und Diazoniumverbindungen ... 627

Bei den **aromatischen Aminen** ist eine Aminogruppe —NR_2 ($\text{R} = \text{H}$, Alkyl- oder Arylgruppe) direkt mit einem C-Atom des Benzenkerns verbunden. Wie in der aliphatischen Reihe unterscheidet man zwischen primären, sekundären und tertiären Aminen und unterteilt diese in aliphatisch-aromatische (wie z. B. *N*-Methylamin) und aromatische Amine (z. B. Diphenylamin). Aus primären aromatischen Aminen lassen sich durch Diazotierung sogenannte **Diazoniumsalze** erhalten, die wichtige Intermediate für die Herstellung von Azoverbindungen darstellen. Letztere haben als **Azofarbstoffe** auch technische Bedeutung.

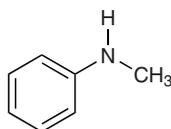
22.1 Aromatische Amine

22.1.1 Struktur und Eigenschaften

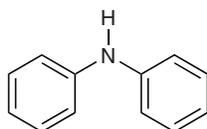
Der wichtigste Vertreter der aromatischen Amine ist **Anilin** (Aminobenzol), $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, das erstmals vom Apotheker *Otto Unverdorben* (1826) durch Kalkdestillation von natürlichem Indigo erhalten wurde. Im Jahr 1834 isolierte *F. F. Runge* Anilin mittels Chlorkalkreaktion aus Steinkohlenteer. Im Jahr 1841 entdeckte *Fritsche* die Verbindung als Spaltprodukt des Indigos (portugiesisch: *anil*) wieder, und nannte es Anilin. Frisch destilliertes Anilin ist ein farbloses, unangenehm riechendes Öl mit einem Siedepunkt von 184°C , das sich an der Luft infolge Autoxidation rasch braun färbt. Es ist fast unlöslich in Wasser, aber mit Wasserdampf flüchtig. Seine Dämpfe wirken giftig und rufen ein Schwindelgefühl hervor. Zum Nachweis von Anilin dient die *Rungesche* Chlorkalkreaktion, die bereits Spuren freien Anilins – jedoch nicht der Salze! – durch eine rotviolette Färbung anzeigt. Die Konstitution der bei dieser Oxidation aus Anilin entstehenden Farbstoffe ist bislang unbekannt.



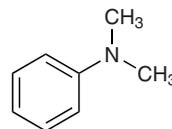
Anilin
(prim. Amin)



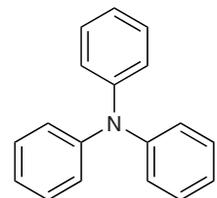
N-Methylanilin
(sek. Amin)



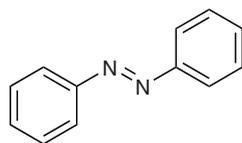
Diphenylamin
(sek. Amin)



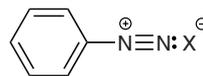
N,N-Dimethylanilin
(tert. Amin)



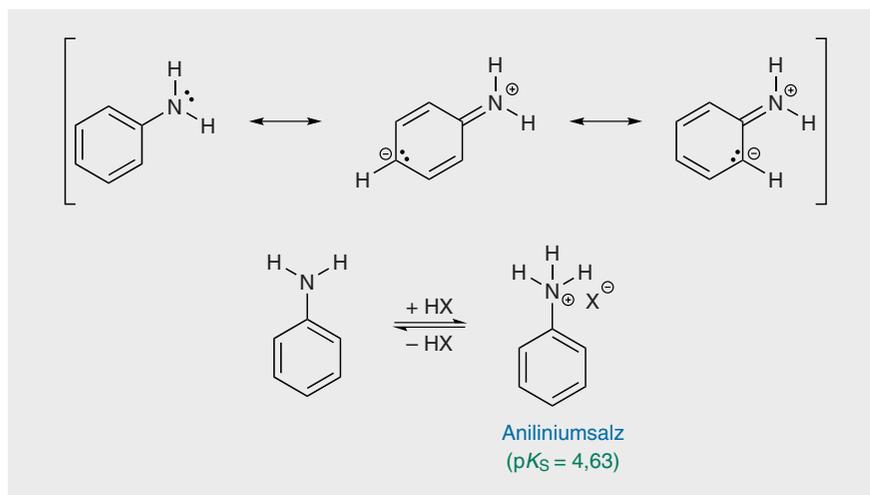
Triphenylamin
(tert. Amin)



Azobenzol



Benzendiazoniumsalz
 $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{HSO}_4, \text{NO}_3$ usw.



● **Abb. 22.1** Aufgrund des ausgeprägten +M-Effekts ist Anilin ein elektronenreicher und damit besonders reaktiver Aromat (oben), der aber gleichzeitig deutlich weniger basisch ist als ein aliphatisches Amin (unten).

■ **Tab. 22.1** pK_S -Werte der protonierten Formen von Anilin, seinen *N*-methylierten Derivaten sowie von drei konstitutionsisomeren Nitroanilinen im Vergleich zu Cyclohexylamin

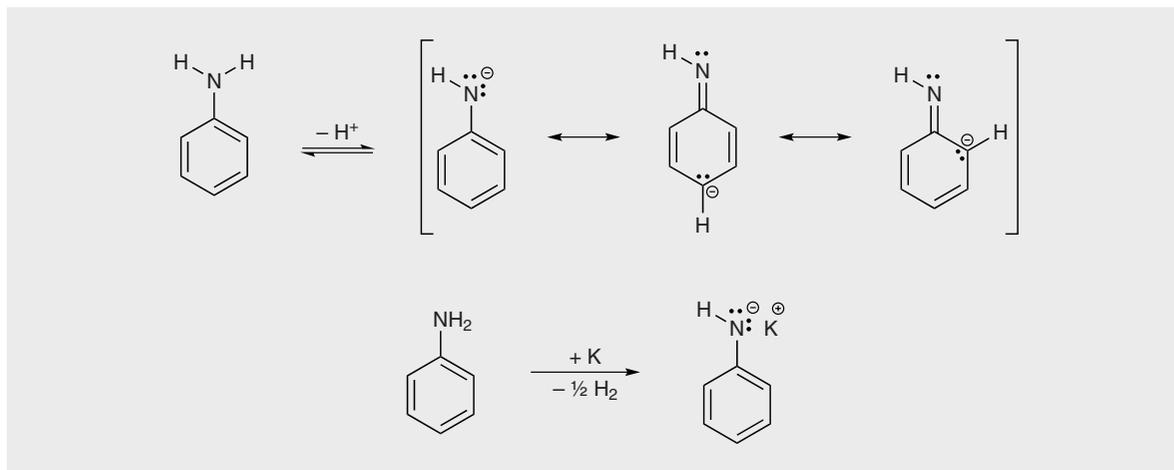
Verbindung	pK_S -Wert der korrespondierenden Säure (Ammoniumion)
Anilin	4,63
<i>N</i> -Methylanilin	4,85
<i>N,N</i> -Dimethylanilin	5,15
Cyclohexylamin	10,64
<i>o</i> -Nitroanilin	-0,28
<i>p</i> -Nitroanilin	0,98
<i>m</i> -Nitroanilin	2,45

Ähnlich wie die OH-Gruppe in Phenolen (►Kap.20.1) hat auch die Aminogruppe am Benzencern einen ausgeprägten +M-Effekt, weil sich das freie Elektronenpaar des N-Atoms an der Mesomerie des aromatischen Bindungssystems beteiligt (●Abb.22.1, oben). Anilin ist also ein **elektronenreicher Aromat** und damit bei elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktionen besonders reaktiv. Als Folge des +M-Effekts ist das freie Elektronenpaar von Stickstoff – im Gegensatz zu aliphatischen Aminen (z. B. Cyclohexylamin) – aufgrund der Delokalisierung für die Aufnahme eines Protons nur noch schwer zugänglich. Dies bedingt die geringere Basizität der primären aromatischen Amine; eine wässrige Anilininlösung färbt beispielsweise rotes Lackmuspapier nicht blau. Die geringere Basizität wird auch anhand der in ■Tab. 22.1 aufgeführten pK_S -Werte der protonierten Formen von Anilin und seiner *N*-methylierten Derivate im Vergleich zu Cyclohexylamin deutlich. Anilin bildet daher erst mit

starken Mineralsäuren Aniliniumsalze (●Abb. 22.1, unten; $pK_S = 4,63$), die als Salze einer schwachen Base in wässriger Lösung durch Protolyse sauer reagieren. Noch schwächer basisch sind die mehrfach arylierten Amine wie Diphenylamin, da jeder weitere Phenylring die Basizität des N-Atoms zusätzlich schwächt.

Die Phenylgruppe verstärkt andererseits, ähnlich wie bei Phenolen (►Kap.20.1), auch die Acidität der Aminogruppe, da die bei Deprotonierung (z. B. bei der Umsetzung mit Alkalimetallen) entstehenden Anionen (**Anilide**) resonanzstabilisiert sind (●Abb. 22.2).

Noch schwächer basisch als Anilin sind die drei **Nitroaniline**, die nur mit starken Säuren Salze bilden. Die Basizität nimmt hierbei von *o*- über *p*- zu *m*-Nitroanilin zu, wie aus den in ■Tab. 22.1 angegebenen pK_S -Werten hervorgeht. *o*-Nitroanilin bildet gelbe Blättchen (Smp. 71 °C), *m*-Nitroanilin gelbe Nadeln (Smp. 114 °C), und *p*-Nitroanilin hellgelbe Nadeln (Smp. 148 °C). *o*- und *m*-Nitroanilin sind mit Wasserdampf flüchtig. Während Nitroaniline eine intensiv gelbe Farbe aufweisen, sind ihre Salze farblos. Der farbvertiefende (bathochrome) Einfluss der freien Aminogruppe auf das in reiner Form fast farblose Nitrobenzen wird durch die Salzbildung aufgehoben, da die protonierte Ammoniumgruppe keinen +M-Effekt mehr aufweist (sondern im Gegenteil einen starken induktiven elektronenziehenden Effekt). Im Gegensatz zu Anilin kann die Aminogruppe in *o*- und *p*-Nitroanilin (nicht in *m*-Nitroanilin!) durch Erwärmen mit Alkali nucleophil gegen eine Hydroxygruppe unter Bildung von *o*- bzw. *p*-Nitrophenol ausgetauscht werden (●Abb. 22.3). Aufgrund der stark elektronenziehenden Nitrogruppe ist eine nucleophile aromatische Substitution nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus möglich. Diese erfolgt besonders leicht bei **2,4,6-Trinitroanilin** (Pikramid), welches bei der Reaktion mit Alkali Pikrinsäure und Ammoniak ergibt.



• Abb. 22.2 Die Aminofunktion von Anilin kann durch sehr starke Basen oder die Einwirkung von Alkalimetallen deprotoniert werden. Man erhält ein resonanzstabilisiertes Anilidanion.

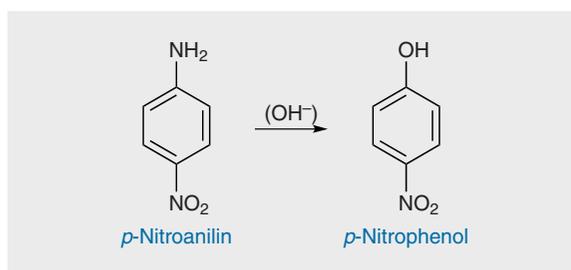
22.1.2 Gewinnung und Synthese Anilin

Die Stammverbindung der aromatischen Amine wurde erstmalig durch Reduktion von Nitrobenzen mit Zinn und Salzsäure erhalten (Zinin 1841). Auch heute noch wird Anilin vereinzelt auf Basis dieses Verfahrens gewonnen. Im sogenannten *Béchamp*-Verfahren wurde Nitrobenzen mit Eisen und Wasser in Gegenwart von 1/40 der berechneten Menge Salzsäure zu Anilin reduziert, wobei der zur Reduktion erforderliche Wasserstoff größtenteils aus dem Wasser stammt (• Abb. 22.4, oben). Nach beendeter Reduktion wird mit Calciumoxid neutralisiert und Anilin mit Wasserdampf aus der Reaktionsmischung ausgetrieben. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Eisen wird dabei zu Fe_3O_4 oxidiert, das als Pigment weiterverwendet werden kann. Deshalb war das Verfahren noch längere Zeit im Einsatz, obwohl bereits wirtschaftlichere Reduktionsverfahren verfügbar waren.

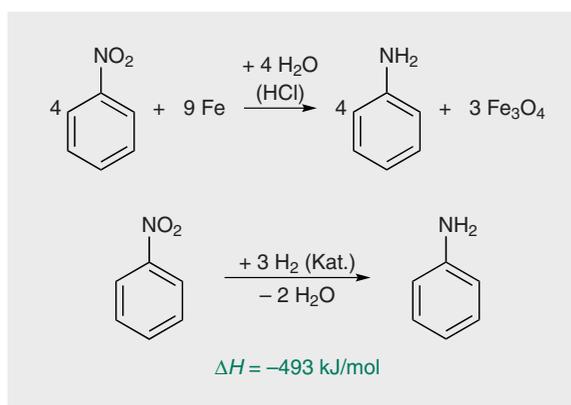
Heutzutage hat die katalytische Hydrierung von Nitrobenzen in Gegenwart verschiedener Metalle wie Kupfer, Palladium oder Nickel die Reduktion mit Eisen weitgehend verdrängt (• Abb. 22.4, unten). Die Hydrierung erfolgt je nach Hersteller unter verschiedensten Bedingungen in der Gas- oder Flüssigphase. Im Labor führt man die Reduktion aromatischer Nitroverbindungen gewöhnlich mit Zinn und Salzsäure durch.

Sekundäre und tertiäre aromatische Amine

Ähnlich wie bei aliphatischen Aminen lassen sich auch die H-Atome der Aminogruppe von Anilin durch Alkylreste ersetzen, wodurch man *N*-alkylierte Aniline erhält. *N*-Methylanilin lässt sich beispielsweise durch die Alkylierung von Anilin mit einem Methylhalogenid (z. B. Chlormethan) gewinnen (• Abb. 22.5, oben). Hierbei entstehen außerdem *N,N*-Dimethylanilin sowie das quartäre Trimethylaniliniumhalogenid. Zur techni-

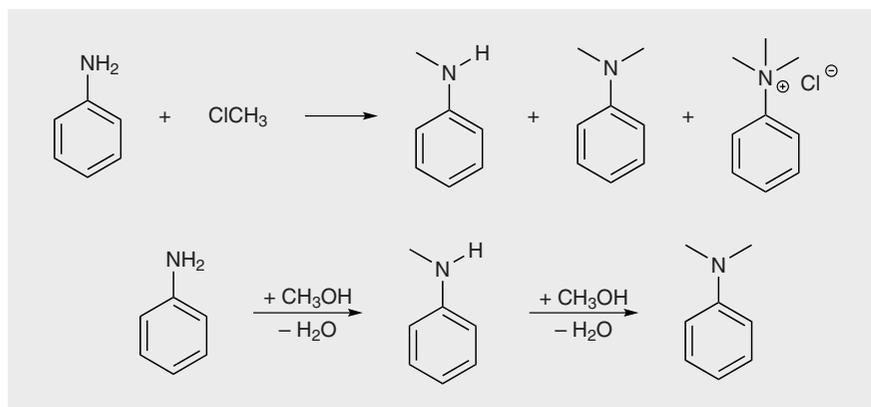


• Abb. 22.3 Austausch der Aminogruppe von *o*-Nitroanilin gegen eine Hydroxygruppe durch eine nucleophile aromatische Substitution nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus

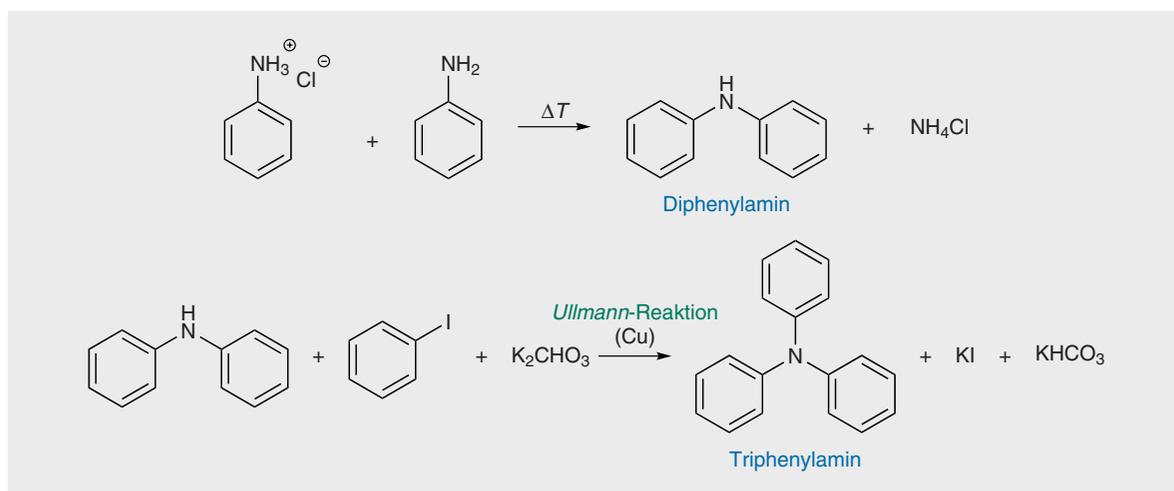


• Abb. 22.4 Technische Synthesen von Anilin

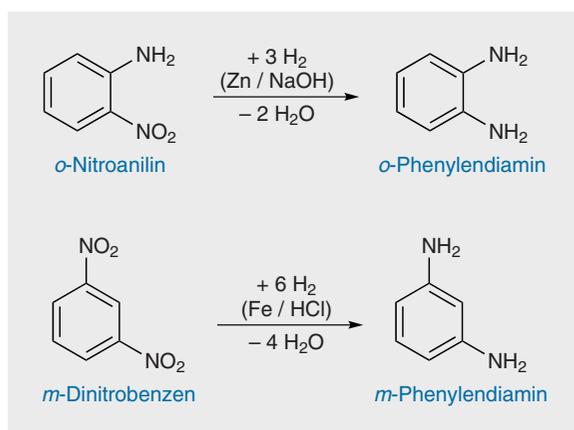
schen Darstellung werden Anilin und Methanol mit Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen von 180–230 °C unter erhöhtem Druck erhitzt (• Abb. 22.5, unten). Auch hier erhält man neben *N*-Methylanilin das dialkylierte Derivat. Setzt man Alkohol in großem Überschuss ein, erhält man als Hauptprodukt *N,N*-Dimethylanilin. Aufgrund der ähnlichen Siedepunkte (*N*-Methylanilin: 196 °C; *N,N*-Dimethylanilin: 194 °C) lassen sich die beiden Verbindungen nicht destillativ



● Abb. 22.5 Synthese von sekundären und tertiären aromatischen Aminen



● Abb. 22.6 Synthese von Diphenyl- und Triphenylamin



● Abb. 22.7 Methoden zur Darstellung von Phenyldiaminen

trennen. Stattdessen wird das Monomethylderivat acetyliert und als *N*-Methylacetanilid abgetrennt. Analog lassen sich auch Ethyl- oder andere Alkylreste einführen.

Aromatischen Amine gewinnt man durch Erhitzen äquimolarer Mengen von Anilin und Anilininhydrochlorid auf etwa 200 °C (Phenylierung), wodurch man zunächst **Diphenylamin** erhält (● Abb. 22.6, oben). Aus

diesem lässt sich in der **Ullmann-Reaktion** mit Iodbenzen, Kaliumcarbonat und etwas Kupferbronze in Nitrobenzen als Lösemittel **Triphenylamin** darstellen (● Abb. 22.6, unten).

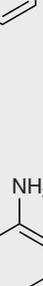
Die Darstellungsmethoden für **Phenyldiamine** unterscheiden sich nicht wesentlich von denen einfacher aromatischer Amine. Sie werden meist durch Reduktion der entsprechenden Dinitroverbindungen bzw. Nitroaniline gewonnen. ***o*-Phenyldiamin** wird am besten durch Reduktion von *o*-Nitroanilin mit Zinkstaub und alkoholischer Natronlauge erhalten (● Abb. 22.7, oben). Analog entsteht ***p*-Phenyldiamin** aus *p*-Nitroanilin. ***m*-Phenyldiamin** stellt man technisch durch Reduktion von *m*-Dinitrobenzen mit Eisen und Salzsäure her (● Abb. 22.7, unten). Die drei konstitutionsisomeren Phenyldiamine sind farblose, kristalline Substanzen, die sich in Alkohol und Ether leicht lösen. Ähnlich wie die mehrwertigen Phenole (► Kap. 20.2) werden sie an der Luft allmählich unter Verfärbung bzw. Zersetzung oxidiert, ihre Salze hingegen sind beständig. Das chemische Verhalten der *o*-Phenyldiamine wird vorwiegend durch die *ortho*-Stellung der Aminogruppen im Benzenkern bestimmt. Aufgrund der direkten Nachbarschaft entstehen z. B.

bei Kondensationsreaktionen heterocyclische Verbindungen.

22.1.3 Reaktionen und Anwendungen *N*-substituierte Anilin-Derivate

Die vielseitige Reaktivität von Anilin zeigt sich in den nachfolgend beschriebenen Umsetzungen. Anilin lässt sich z. B. durch Erhitzen mit Acetanhydrid (alternativ auch Acetylchlorid oder Eisessig) zu **Acetanilid** acetylieren. Verwendet man als Ausgangsprodukt an Stelle von Anilin *p*-Aminophenol, erhält man das analgetisch und antipyretisch wirksame *p*-Hydroxyacetanilid (**Paracetamol**;  Abb. 22.8, oben). Setzt man Anilin mit aromatischen Aldehyden wie z. B. Benzaldehyd um, erhält man meist in guten Ausbeuten unter Wasserabspaltung die entsprechenden **Schiffschen Basen** (Azomethine;  Abb. 22.8, unten;  Kap. 21.1.3). Sie wurden vor allem früher zur Identifizierung primärer Arylamine anhand der jeweiligen Schmelzpunkte eingesetzt. Analog liefert die Kondensation von Anilin mit Nitroverbindungen die entsprechenden Azoverbindungen, z. B. Azobenzen aus Anilin und Nitrosobenzen ( Abb. 22.20;  Kap. 22.2.2).

Aus primären aromatischen Aminen erhält man analog zu aliphatischen Aminen ( Kap. 8.1) in der **Isonitrilreaktion** mit Chloroform und alkoholischer Kalilauge die unangenehm riechenden Isonitrile ( Abb. 22.9, oben;  Kap. 16.3). Eine Möglichkeit zur Darstellung von Phe-

nylthiocyanat (Phenylsenfö) geht von Anilin und Schwefelkohlenstoff aus: In Anwesenheit von Ammoniak entsteht diese Verbindung über Ammonium-*N*-phenyl-dithiocarbamat als Zwischenprodukt und anschließender H_2S -Abspaltung mit Blei(II)-Salzen ( Abb. 22.9, Mitte).

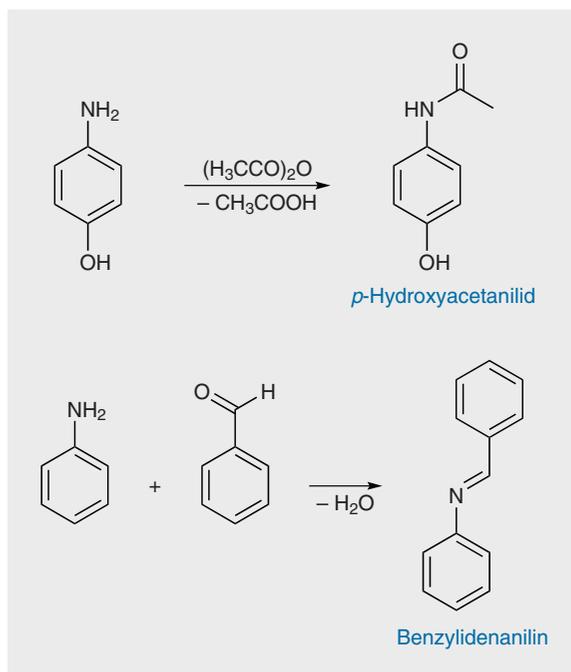


 Abb. 22.8 Darstellung *N*-substituierter Anilinderivate

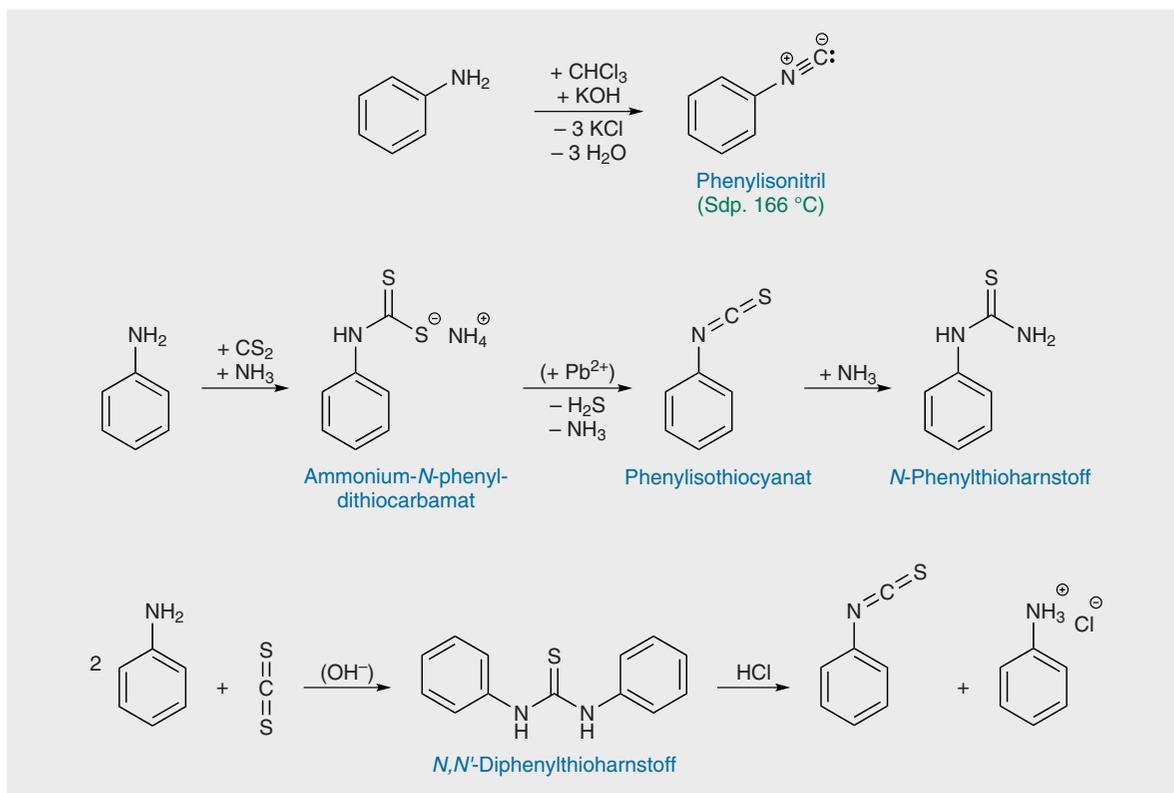
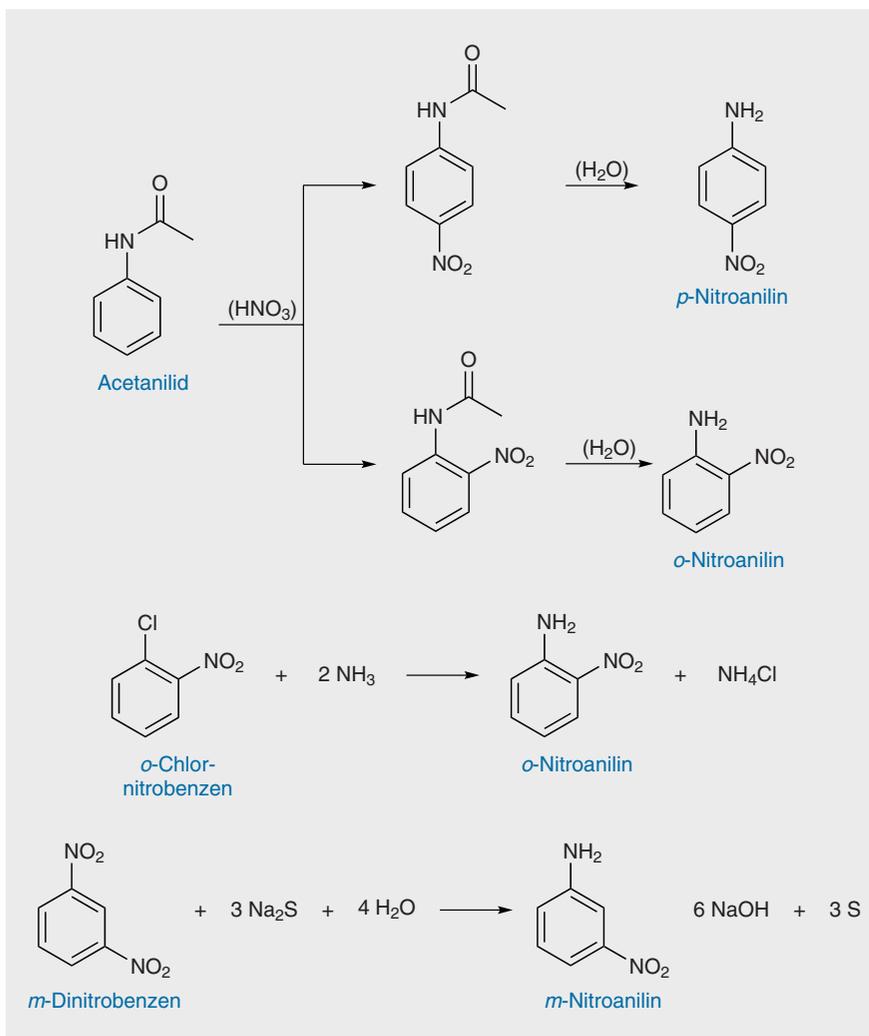


 Abb. 22.9 Isonitrilreaktion von Anilin (oben); Reaktionen von Anilin mit Schwefelkohlenstoff (Mitte, unten)



● Abb. 22.10 Synthese der drei stellungsisomeren Nitroaniline

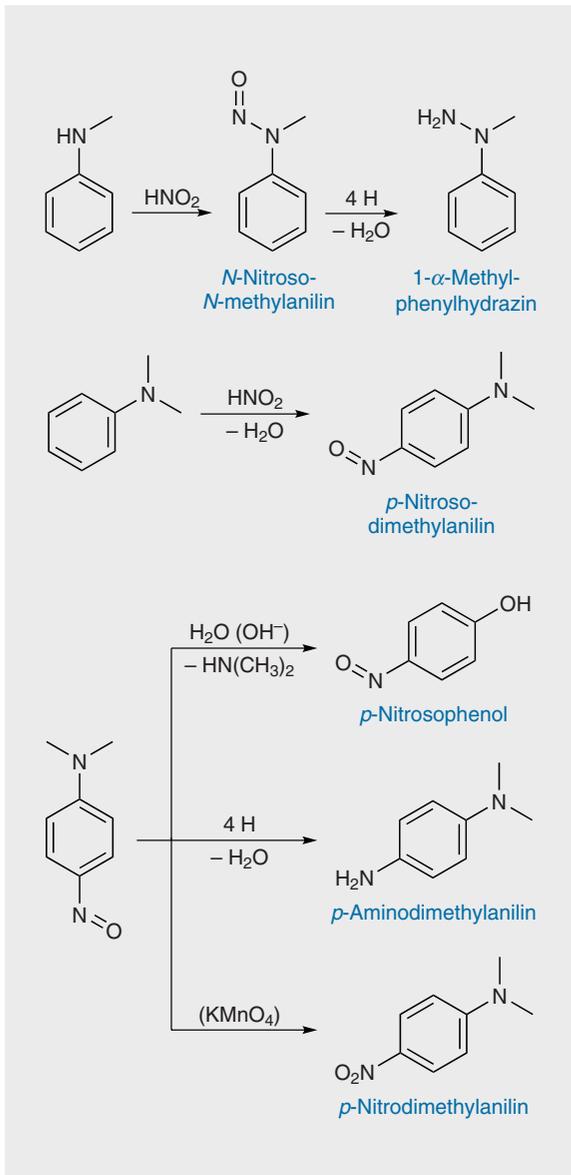
Werden dagegen Anilin und Schwefelkohlenstoff mit Alkali in Alkohol erhitzt, erhält man unter H₂S-Abspaltung *N,N'*-Diphenylthioharnstoff (Thiocarbamilid; ● Abb. 22.9, unten). Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure erhält man unter Abspaltung von Anilin Phenylisothiocyanat. *N,N'*-Diphenylthioharnstoff wird als Vulkanisationsbeschleuniger für Kautschuk (► Kap. 26.2) eingesetzt.

Substitutionsprodukte von Anilin

Die beiden stellungsisomeren *o*- und *p*-Nitroaniline erhält man durch Nitrierung von Acetanilid. Die Acetylgruppe dient hierbei als Schutzgruppe der Aminofunktion, da bei der Einwirkung von konzentrierter Salpetersäure auf aromatische Amine neben der Nitrierung ansonsten auch eine Oxidation auftritt. Bei der Nitrierung von Acetanilid erhält man als Hauptprodukt *p*-Nitroacetanilid neben wenig *o*-Acetanilid (● Abb. 22.10, oben). Die acetylierte Aminogruppe dirigiert also genau wie die freie Aminogruppe in *ortho*- und *para*-Stellung. Die Bevorzugung der *para*-Position ergibt sich aus der

sterischen Hinderung der *ortho*-Position durch die sperrige Acetanilidgruppe. Nach der Trennung der beiden Produkte wird die Acetylgruppe durch alkalische Hydrolyse abgespalten und man erhält die entsprechenden Nitroaniline. Technisch gewinnt man die beiden Stellungsisomere durch Erhitzen von *o*- bzw. *p*-Chlornitrobenzen mit alkoholischem Ammoniak unter Druck (● Abb. 22.10, Mitte). *m*-Nitroanilin wird technisch durch partielle Reduktion des synthetisch leicht aus Benzen zugänglichen *m*-Dinitrobenzens mit Natriumsulfidlösung hergestellt (● Abb. 22.10, unten).

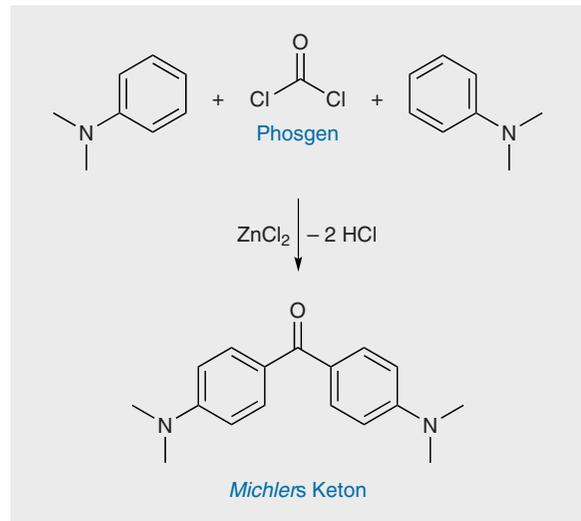
Setzt man *N*-Methylanilin mit salpetriger Säure um, erhält man ein gelb gefärbtes Nitrosammin, das mit Natriumamalgam zu 1(α)-Methylphenylhydrazin reduziert werden kann (● Abb. 22.11, oben). Tertiäre aromatische Amine wie *N,N*-Dimethylanilin reagieren mit salpetriger Säure unter elektrophiler Substitution in der *p*-Stellung zu den entsprechenden *p*-Nitrosoderivaten, z. B. *p*-Nitrosodimethylanilin (● Abb. 22.11, Mitte). Ist die *p*-Stellung besetzt, entsteht das *o*-Nitrosoderivat. Das Hydrochlorid von *p*-Nitrosodimethylanilin bildet



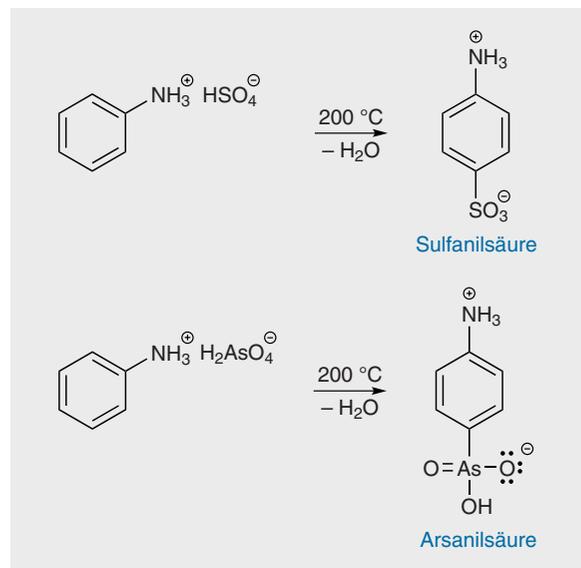
• Abb. 22.11 Umsetzung von *N*-Methylanilin mit salpत्री Säure (oben); Synthese (Mitte) und Reaktionen (unten) von *p*-Nitrosodimethylanilin

orangerote Nadeln, die freie Nitroverbindung glänzende, grüne Blättchen mit einem Schmelzpunkt von 88 °C. Durch die Einführung der Nitrosogruppe wird die Dimethylaminogruppe aktiviert, z. B. erfolgt beim Erhitzen mit verdünnter Natronlauge Hydrolyse in Dimethylamin und *p*-Nitrosophenol (• Abb. 22.11, unten). Durch Reduktion von *p*-Nitrosodimethylanilin erhält man *p*-Aminodimethylanilin (Smp. 41 °C), die Oxidation mit Kaliumpermanganat liefert *p*-Nitrodimehtylanilin als gelbe, stahlblau glänzende Nadeln (Smp. 164 °C).

In Gegenwart von Zinkchlorid reagiert *N,N*-Dimethylanilin mit Phosgen unter Bildung von **Michlers Keton** (4,4'-Bisdimehtylaninobenzophenon, Smp.



• Abb. 22.12 Darstellung von Michlers Keton, ausgehend von *N,N*-Dimethylanilin



• Abb. 22.13 Darstellung von Sulfanilsäure und Arsanilsäure

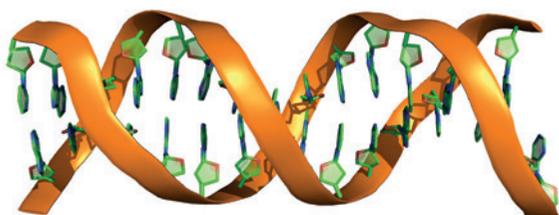
179 °C; • Abb. 22.12). **Michlers Keton** wird in der chemischen Industrie hauptsächlich zur Synthese von Farbstoffen wie Kristallviolett (► Kap. 22.1.4) verwendet.

Sulfanilsäure (*p*-Aminobenzensulfonsäure) ist die wichtigste der drei stellungsisomeren **Anilinsulfonsäuren** und wird technisch durch „Verbacken“ von Aniliniumhydrogensulfat bei einer Temperatur von 200 °C hergestellt (• Abb. 22.13, oben). Sulfanilsäure ist ein kristallines Pulver, das sich erst beim Erhitzen auf 280–300 °C zersetzt. Sie ist in organischen Lösungsmitteln und auch in Wasser unlöslich, in wässrigen Alkalien löslich, jedoch nicht in wässriger Säure. Diese Eigenschaften weisen darauf hin, dass hier ein **Zwitterion** (Betain) vorliegt. Sulfanilsäure dient in der Industrie als Edukt zur Herstellung von Azofarbstoffen (► Kap. 2.5.4).

38 Nucleinsäuren

Nucleobasen, Nucleoside und Nucleotide ... 979 | RNA und DNA ... 985

Nucleinsäuren sind aus Nucleotiden aufgebaute lineare Biopolymere. Nucleotide bestehen aus einer Nucleobase, einem Zucker und einem Phosphatrest. Die analogen Bausteine aus einer Nucleobase und einem Zucker, aber ohne den Phosphatrest, bezeichnet man als Nucleoside. Zu den bekanntesten Funktionen von Nucleinsäuren gehört die Speicherung der genetischen Information in der **Desoxyribonucleinsäure (DNA, *deoxyribonucleic acid*)**, die in Form einer Doppelhelix vorliegt. Die Erbinformation, also die Bauanleitung für Proteine, ist dabei in der Abfolge der Nucleotide in der DNA codiert (**genetischer Code**). Zur Proteinherstellung wird die DNA durch die **Transkription** in Ribonucleinsäure (RNA, *ribonucleic acid*) umgeschrieben, aus der dann in einem **Translation** genannten Vorgang letztendlich die Proteine hergestellt werden. Zur Bestimmung der Nucleinsäuresequenzen wurde eine Reihe von Sequenzierungstechniken (►Kap. 38.2.3) entwickelt, die sich die unterschiedliche chemische Reaktivität der verschiedenen Nucleotide gegenüber unterschiedlichen chemischen Reagenzien zunutze macht. Insbesondere **Ribonucleinsäuren (RNA, *ribonucleic acid*)** dienen jedoch nicht nur als Informationsträger, sondern können aufgrund ihrer komplexen dreidimensionalen Strukturen auch Bindungstaschen für andere Moleküle ausbilden und als Biokatalysatoren wirken (►Kap. 38.2.4). Nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms versucht man zudem zunehmend, sich den Informationsgehalt der ca. $3 \cdot 10^9$ Nucleotide des menschlichen Genoms zur Entwicklung von therapeutischen Nucleinsäuren z. B. in Form von **Antisense-Nucleinsäuren** zu Nutze zu machen.



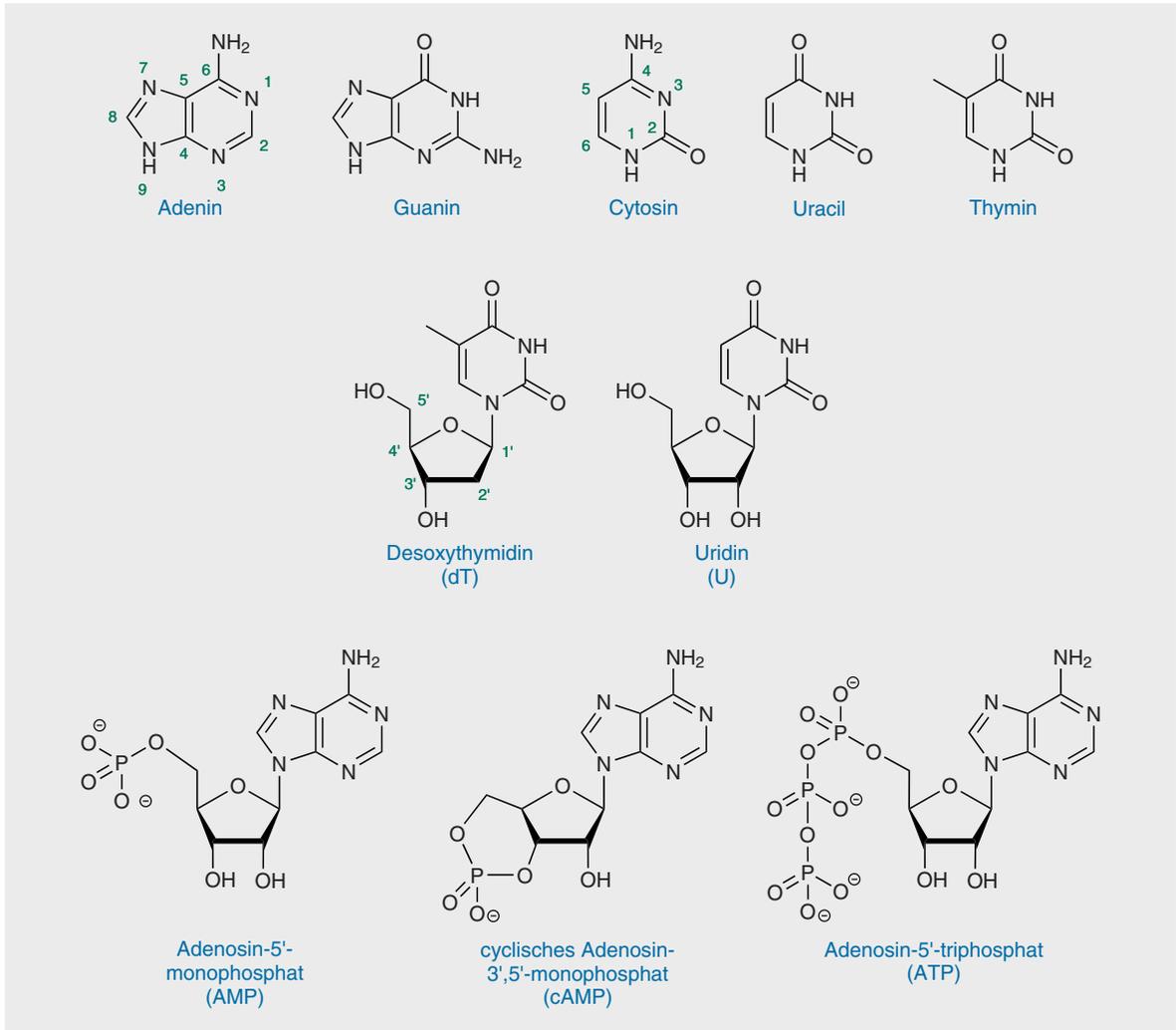
38.1 Nucleobasen, Nucleoside und Nucleotide

38.1.1 Struktur und Eigenschaften

Die monomere Einheit von Nucleinsäuren besteht aus einem Stickstoffheterocyclus, der **Nucleobase**, sowie einem Zucker- und einem Phosphatrest. Verbindungen aus Nucleobase und Zucker bezeichnet man als **Nucleoside**, die Phosphorsäureester von Nucleosiden als **Nucleotide**. Die Nucleobasen sind entweder Derivate des Pyrimidins (►Kap. 34.1) oder des Purins (►Kap. 35.1). Die Strukturformeln der biologisch wichtigsten Pyrimidin-Basen **Cytosin**, **Uracil** und **Thymin** sowie der Purin-Basen **Guanin** und **Adenin** sind in ◉Abb. 38.1 (oben) dargestellt.

Durch glycosidische Verknüpfung (►Kap. 17) am N1 der Pyrimidine bzw. am N9 der Purine mit dem anomeren C1-Kohlenstoff einer Ribose erhält man die **Nucleoside** Cytidin (C), Uridin (U) und Thymidin (T) sowie Guanosin (G) und Adenosin (A). Die Ribonucleoside C, U, G und A bilden dabei Bausteine von Ribonucleinsäure (RNA, *ribonucleic acid*). In der Desoxyribonucleinsäure (DNA, *desoxyribonucleic acid*) ist der Zuckerbaustein die Desoxyribose, die sich formal von der Ribose durch die Entfernung der 2'-OH-Gruppe ableitet. In der DNA kommen die Nucleoside dC, dT, dG und dA vor. Anstelle des Uridins in der RNA findet sich in der DNA also das Thymidin. Die Phosphorylierung der Nucleoside, in der Regel an der 5'-OH-Gruppe des Zuckers, führt zu den **Nucleotiden**; in ◉Abb. 38.1 (unten) wird dies am Beispiel verschiedener Adenosin-Nucleotide verdeutlicht.

Die exocyclischen Heteroatome der Nucleobasen oder auch die Methylgruppe im Thymin werden kursiv und mit hochgestellten Indizes bezeichnet (*N*², *N*⁴, *N*⁶, *O*², *O*⁴, *O*⁶, *C*⁵), während endocyclische Atome mit nicht hochgestellten Zahlen indiziert werden. Diese können mit der Abkürzung des entsprechenden Nucleosids kombiniert sein, z. B. N1-A für den endocyclischen Stickstoff 1 des Adenins bzw. des Adenosins. Atome und



• **Abb. 38.1** Strukturformeln der fünf wichtigsten Nucleobasen (Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin) mit exemplarischer Nummerierung der Ringatome (oben). Strukturformeln von Desoxythymidin (Thymidin, Thymin-2'-desoxyribosid, dT; mit Nummerierung der Ringatome im Zuckeranteil) und Uridin (Uracilribosid, U) (Mitte). Strukturformeln der unter physiologischen Bedingungen überwiegend vorliegenden anionischen Formen der Ribonucleotide Adenosin-5'-monophosphat (AMP), cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) und Adenosin-5'-triphosphat (ATP) (unten)

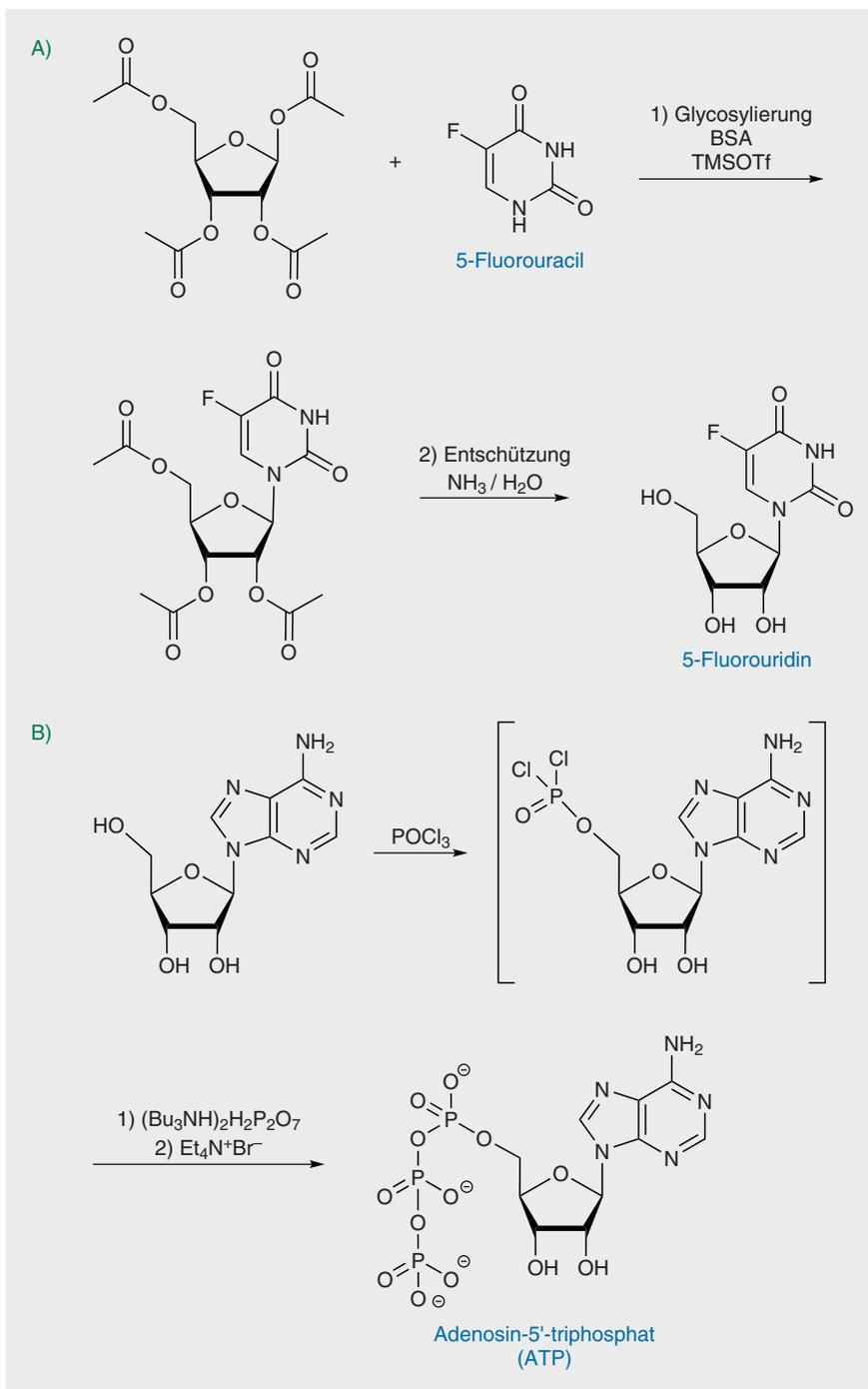
Funktionalitäten der Ribose werden mit C1' bis C5' bzw. 2'-OH etc. gekennzeichnet.

Die Nucleobasen können im Prinzip in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen, die jeweils durch ihre NH und C=O Gruppen in unterschiedlicher Form intermolekulare H-Brücken ausbilden können. Bei den einzelnen Nucleobasen der DNA bzw. RNA überwiegt aber im Gleichgewicht in der Regel eine der möglichen tautomeren Formen, sodass jede Nucleobase eine spezifische Abfolge von H-Brücken-Donoren und -Akzeptoren aufweist. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, mit einer anderen Nucleobase mit komplementärer Abfolge von H-Brücken-Donoren und -Akzeptoren eine spezifische Wechselwirkung einzugehen (sog. **Basenpaarung**). Erst diese Basenpaarung ermöglicht das Auslesen der genetischen Information eines DNA-Stranges sowohl

bei der Replikation (d. h. bei der Vervielfältigung der DNA) als auch bei der Transkription (Umschreibung der DNA in RNA) und der Translation (Übersetzung der genetischen Information in die Aminosäuresequenz eines Proteins). Auch für die dreidimensionale Faltung (Tertiärstruktur) von Nucleinsäuren ist die spezifische Basenpaarung von großer Bedeutung (►Kap. 38.2.1).

38.1.2 Gewinnung und Synthese Chemische Synthese der Nucleobasen und der Nucleotide

Die Synthese von **Purinen** und **Pyrimidinen** gelingt ganz allgemein durch **Kondensationsreaktionen** von Carbonylverbindungen oder Säurederivaten mit entsprechenden stickstoffhaltigen Verbindungen. Für genauere Informationen sei auf die entsprechenden

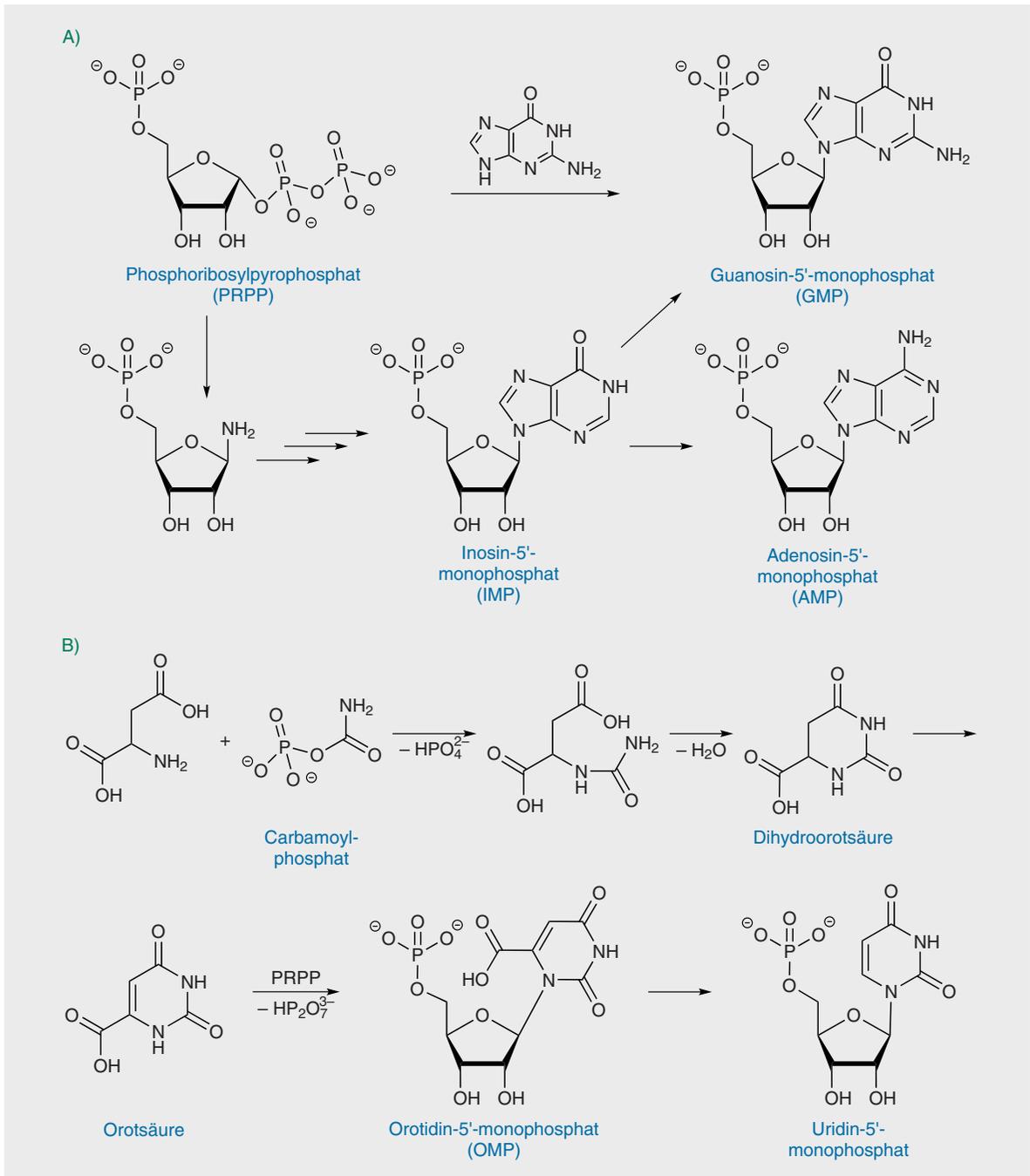


● **Abb. 38.2** Synthese von Nucleosiden (A) aus Nucleobasen und Zuckerbausteinen; vor der Glycosylierung werden die Sauerstoffatome des Pyrimidins *in situ* durch BSA und TMSOTf silyliert. Die intermediär vorliegenden Silylenolether werden bei der anschließenden Aufarbeitung aber direkt wieder zum Pyrimidin hydrolysiert. Synthese von Nucleotiden (B) durch Phosphorylierung von Nucleosiden

Ausführungen zu den jeweiligen Heterocyclen verweisen (►Kap. 34.1, ►Kap. 35.1).

Zur Synthese von **Nucleosiden** werden die exocyclisch geschützten Nucleobasen als N-Nucleophile mit geeignet geschützten Ribose- bzw. Desoxyribosederivaten unter Substitution einer Abgangsgruppe am anomeren C-Atom umgesetzt (●Abb. 38.2A). Nach der Bildung der glycosidischen Bindung werden die freien Nucleoside durch Abspalten der Schutzgruppen an der Nucleobase erhalten.

Nucleotide können durch die Einführung von Phosphatgruppen an den verschiedenen Hydroxyfunktionen der Zucker der Nucleoside mit Phosphorylierungsreagenzien, z.B. mit Phosphorylchlorid, hergestellt werden. Das auftretende Intermediat kann beispielsweise zum Nucleosidmonophosphat aufgearbeitet oder mit Pyrophosphat zum Nucleosidtriphosphat (NTP) umgesetzt werden (●Abb. 38.2B).



● **Abb. 38.3** Biosynthese von Nucleotiden: Purinbiosynthese am Zuckergerüst (A); Biosynthese von Orotsäure und Verknüpfung mit Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) zum Nucleotid (Nucleosidmonophosphat) (B)

Biosynthese

Auch in der Biosynthese der Nucleoside entsteht die glycosidische Bindung aus einem Stickstoffnucleophil und einem elektrophilen Zucker. **Purinnucleoside** werden entweder durch Wiederverwertung (engl. *salvage pathway*) freier Purinbasen wie Guanin mit Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) gebildet oder durch eine *De-novo*-Synthese des Purinheterocyclus am Zuckergerüst (● Abb. 38.3 A). Die *De-novo*-Synthese beginnt mit

der Bildung eines Halbaminals durch Einbau von Ammoniak am anomeren C-Atom des PRPP, gefolgt vom Aufbau des Puringerüsts am Halbaminal. Dazu werden formal ein Molekül Glycin, ein Molekül Kohlensäure (also CO_2), zwei Moleküle Ameisensäure sowie zwei Moleküle Ammoniak benötigt. Die biochemische Synthese erfolgt natürlich über die enzymatisch katalysierte Umsetzung entsprechend aktivierter Derivate dieser Moleküle. Das zunächst gebildete Purinnu-

cleotid, **Inosinmonophosphat**, ist Vorläufer sowohl von **Adenosinmonophosphat**, das durch eine Aminierung an Position 6 entsteht, als auch von **Guanosinmonophosphat**. Die Biosynthese des Letzteren beginnt mit der einzigen bekannten Redoxreaktion in der Purinbiosynthese, der Oxidation an Position 2 am Inosin, gefolgt von einer Aminierung des entstehenden Xanthinmonophosphates. Alle Bindungsknüpfungen zwischen Kohlenstoff und Stickstoff sind Kondensationsreaktionen, bei denen Carbonsäurederivate elektrophil aktiviert werden, indem z. B. durch Phosphorylierung (unter Hydrolyse von ATP) ein gemischtes Anhydrid gebildet wird. Dies gilt sowohl für die Reaktionen, die am Aufbau des Ringsystems beteiligt sind als auch für die exocyclischen Aminierungen der 2- und 6-Positionen der Purine.

Vergleichbares gilt auch für die Biosynthese der **Pyrimidinnucleoside** (◉ Abb. 38.3B). Hier verläuft die Heterocyclensynthese zunächst unabhängig vom Zucker durch cyclische Kondensation von Aspartat und Carbamoylphosphat. Letzteres entstammt dem Harnstoffcyclus und entsteht wiederum unter ATP-Verbrauch durch Kondensation von Kohlendioxid bzw. Bicarbonat mit einem Äquivalent Ammoniak. Nach der Cyclisierung wird das entstandene **Dihydroorotat** zum Orotat oxidiert. Anschließend erfolgt die Glycosylierung mit PRPP. Durch Decarboxylierung entsteht **Uridin-5'-monophosphat** (UMP). **Cytidin-5'-monophosphat** kann durch eine Aminierungsreaktion nach Aktivierung des O4 durch ATP synthetisiert werden. Alle Nucleosidtriphosphate, die in RNA oder DNA eingebaut werden, können durch weitere Phosphorylierung unter ATP-Verbrauch aus ihren Monophosphaten entstehen.

38.1.3 Reaktionen und Anwendungen Reaktivität gegenüber Elektrophilen

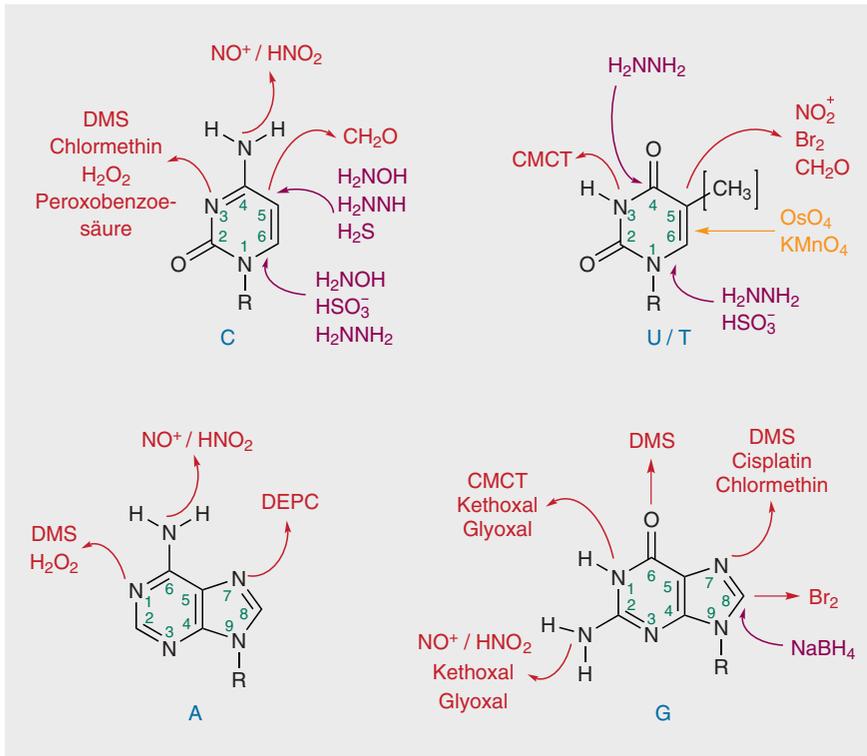
Eine besondere Bedeutung kommt der Reaktivität von Nucleosiden gegenüber **erbgutschädigenden Substanzen** zu, unter denen alkylierende Reagenzien und Elektrophile wie Cisplatin besonders gut erforscht sind. Die hier diskutierten Reaktivitäten (◉ Abb. 38.4) sind im Wesentlichen auch auf die biopolymeren Formen DNA und RNA übertragbar.

Die Stickstoffatome der Heterocyclen reagieren als typische Nucleophile mit Alkylanzien wie **Dimethylsulfat** (DMS), allerdings mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Dabei haben die Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung der Nucleobasen mit Elektrophilen einen starken Einfluss auf die Selektivität. So entstehen bei Behandlung mit Dimethylsulfat in wässriger Lösung vor allem die Methylierungsprodukte von N1-A, N3-C und N7-G, d. h., es entstehen am N1 methylierte Adenin-, am N3 methylierte Cytosin- und am N7 methylierte Guanin-Derivate (► Kap. 35.1). Noch reaktiver Alkylanzien wie **Ethylnitrosoharnstoff**, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—}$

N(N=O)—CONH_2 , können je nach Reaktionsbedingungen nicht nur mit allen Stickstoffatomen, sondern sogar mit den exocyclischen Sauerstoffatomen reagieren. **Stickstoff-Lost-Derivate** wie Chlormethin, Bis(2-chloroethyl)methylamin, alkylieren bevorzugt N7 von Guanin und N3 von Cytosin (N7-G, N3-C). Da es sich bei diesen Elektrophilen um bifunktionelle Verbindungen handelt, können sie mehrere Nucleobasen kovalent verbrücken und so zu einer Schädigung der Nucleinsäuren führen. Die weiteren biochemischen Grundlagen der als mutagen bzw. carcinogen eingestuftes Toxizität der erwähnten Alkylanzien werden in ► Kap. 38.2.3 diskutiert. Ähnliches gilt für das Cytostatikum **Cisplatin**, für dessen Bildung von Koordinationskomplexen die besondere Nucleophilie des N7 im Imidazolring von Purinen, insbesondere von Guanin, eine wichtige Rolle spielt. Auch die cancerogene Wirkung von **polycyclischen Aromaten**, wie dem beim Grillen entstehenden Benzopyren, geht auf eine Alkylierung der Nucleobasen der DNA durch die aus den Aromaten *in vivo* gebildeten elektrophilen Arenoxide zurück (► Kap. 24.6).

Das N7 von Adenin (N7-A) reagiert sehr selektiv mit **Diethylpyrocarbonat** (DEPC), wobei die entstehende Acylimidazolstruktur instabil ist und in wässriger Lösung unter Ringöffnung zerfällt. Die exocyclischen Aminogruppen am C4 von Cytosin (N⁴-C), am C6 von Adenin (N⁶-A) und am C2 von Guanin (N²-G) können z. B. mit **Acetanhydrid** acyliert werden.

Salpetrige Säure und andere Reagenzien, aus denen NO^+ gebildet werden kann, führen über die Bildung von Diazoniumionen zur **Desaminierung** der exocyclischen Aminogruppen am C4 von Cytosin (N⁴-C), am C6 von Adenin (N⁶-A) und am C2 von Guanin (N²-G). Dabei wird aus dem Nucleosid Cytidin Uridin, aus Adenosin Inosin und aus Guanosin Xanthin (► Kap. 35.1). Diese Reaktionen sind von biologischer Bedeutung, da die desaminierten Basen ein anderes *Watson-Crick*-Paarungsverhalten aufweisen als die ursprünglichen Nucleotide. Beim Ablesen solchermaßen geschädigter DNA kommt es daher zum Einbau einer „falschen“ Base in den Komplementärstrang. Dies führt zu Mutationen und im schlimmsten Fall zur Entstehung von Krebs. Bei der Umsetzung von Uridin mit Nitroniumionen (NO_2^+) findet eine Nitrierung an C5 statt. Diese Position hat auch in anderen aromatischen elektrophilen Substitutionsreaktionen den am stärksten ausgeprägten nucleophilen Charakter, etwa bei der Hydroxymethylierung mit Formaldehyd oder bei Aminomethylierungsreaktionen vom *Mannich*-Typ (► Kap. 21.2.3). Halogenierungen der Pyrimidine etwa mit Br_2 finden ebenfalls an der C5-Position statt, bei Guanosin hingegen an der C8-Position. Die Doppelbindungen in Thymin und Uracil lassen sich selektiv mit Permanganat oder Osmiumtetroxid zum Glycol oxidieren.



● **Abb. 38.4** Reaktivität von Nucleosiden. Gezeigt sind die Angriffspunkte einiger präparativ, biochemisch oder physiologisch wichtiger Nucleophile (violett, z. B. Hydroxylamin, Hydrazin, Schwefelwasserstoff, Hydrogensulfit), Reduktionsmittel für die N=C-Doppelbindung (violett, NaBH_4), Elektrophile (rot, z. B. Dimethylsulfat, DMS; Diethylpyrocarbonat, DEPC; 1-Cyclohexyl-(2-morpholinoethyl)carbodiimidmetho-*p*-toluensulfonat, CMCT) und Oxidationsmittel (orange). Die Reaktionen laufen z. T. bei stark unterschiedlichen pH-Werten ab, daher sind die Reaktivitäten verschiedener Nucleoside nicht unmittelbar miteinander vergleichbar.

Reaktivität gegenüber Nucleophilen

Pyrimidine reagieren mit Nucleophilen an der 5,6-Doppelbindung in einer *Michael*-Addition (►Kap. 12). Die Addition von starken Nucleophilen wie Hydrazin, Hydroxylamin oder Thiolaten sowie die Addition von Hydrogensulfit („Bisulfit“) erfolgt an der 6-Position (●Abb. 38.4). Die entstehenden Anionen haben Enolat-Charakter und gelten als Zwischenstufe bei der enzymatischen Methylierung der 5-Position (►Kap. 38.2.3, ●Abb. 38.15). Unter besonders stringenten Bedingungen können nach der 5,6-Addition auch nucleophile Angriffe an C4 erfolgen. Bei der sogenannten **Bisulfit-Sequenzierung** folgt nach der 5,6-Addition von Bisulfit ein Angriff eines Hydroxidions am C4. Dies führt zu einer Desaminierung: Alle Cytidine werden in Uridine umgewandelt. 5-Methylcytidine können identifiziert werden, weil sie deutlich langsamer reagieren. Konzentriertes Hydrazin führt nach zweifacher Addition an C6 und C4 zum Abbau des Heterocyclus, wodurch die Oligodesoxyribonucleotide anfälliger für einen Strangbruch durch Einwirkung von Piperidin (●Abb. 38.12) werden. Diese Reaktionsfolge ist beim Sequenzieren nach *Gilbert* wichtig (►Kap. 38.2.3).

38.1.4 Ausgewählte Verbindungen

Therapeutische Nucleosidanaloga

Synthetische Analoga der fünf erwähnten biologischen Nucleobasen und Nucleoside, die auf die Hemmung von Enzymen des Nucleinsäuremetabolismus zielen, finden vielfältigen Einsatz als gegen Viren wirksame **Anti-**

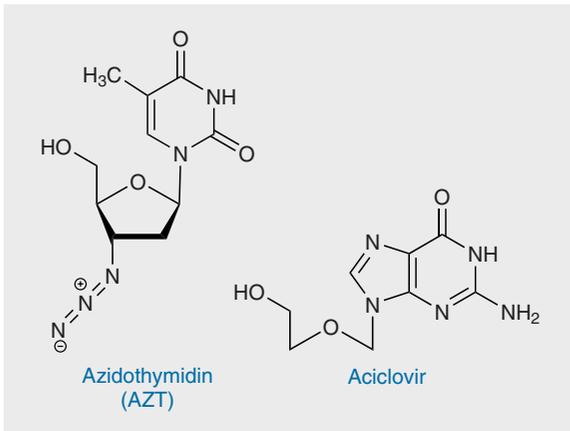
infektiva (**Virustatika**) und **Cytostatika**. So wird z. B. das Basenanaloga **5-Fluorouracil** (●Abb. 38.2), ein Cytostatikum, *in vivo* zum Nucleosid umgesetzt und inhibiert die Thymidinnucleotidsynthese, da die 5-Methylierung durch die Thymidylatsynthese am 5-Fluorouracil nicht stattfinden kann.

Azidothymidin (3'-Azido-2'-desoxythymidin, AZT, Zidovudin, Retrovir[®]) wird durch die Reverse Transkriptase des für AIDS verantwortlichen HI-Virus anstelle von Thymidin bei der Umprogrammierung der Erbinformation der befallenen Wirtszelle in die DNA eingebaut. Die entstandene DNA kann dann aber wegen der fehlenden 3'-OH-Gruppe nicht mehr weiter verlängert werden, sodass die DNA-Synthese an dieser Stelle abbricht. AZT wird bei der Kombinationstherapie gegen HIV eingesetzt.

Eines der meistgenutzten Virustatika ist **Aciclovir** (●Abb. 38.5). Es entfaltet seine Aktivität selektiv in Zellen, die durch Herpesviren infiziert sind, da es zuvor durch virale Enzyme aktiviert und erst dann in die Virus-DNA eingebaut werden kann.

Phosphoramidite

Zur chemischen Synthese von Nucleinsäuren an der Festphase (►Kap. 38.2.2) werden Bausteine eingesetzt, in denen die exocyclischen Funktionalitäten sowie die 5'- und die 2'-OH-Gruppen geschützt sind und die 3'-OH-Gruppe für eine Kupplung aktiviert ist. Die Methode, die am häufigsten für die Aktivierung genutzt wird, verwendet **Phosphoramidite**. Phosphoramidite,



● **Abb. 38.5** Strukturformeln der therapeutischen Nucleosidanaloga Azidothymidin (AZT) zur Behandlung einer HIV-Infektion und Aciclovir, das gegen Herpesviren eingesetzt wird. Die gezeigte Konformation des Ethers am N1 unterstreicht die strukturelle Analogie zu einer Desoxyribose.

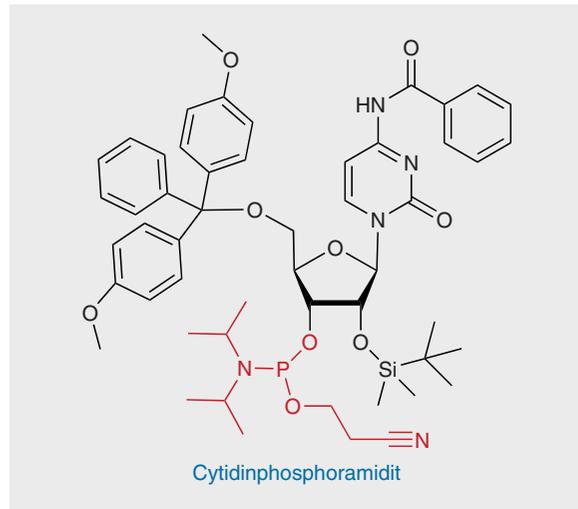
(RO)₂PNR₂, sind Monoamide von Phosphitdiestern. Zu deren Synthese werden sequenziell die exocyclischen Aminogruppen acyliert, die 5'-OH-Gruppe mit Dimethoxytritylchlorid trityliert, die 2'-OH-Gruppe silyliert und die 3'-OH-Gruppe mit 2-Cyanoethyl-diisopropylchlorophosphoramidit phosphityliert. Dabei wird ein Phosphor(III)-Derivat eingeführt, welches während der späteren Festphasensynthese als Elektrophil aktiviert wird. ● **Abb. 38.6** zeigt ein vollgeschütztes Phosphoramidit des Cytidins. Die Abspaltung der Schutzgruppen im Laufe der Festphasensynthese werden in ► **Kap. 38.2.2** besprochen.

38.2 RNA und DNA

Ribonucleinsäure (RNA) und Desoxyribonucleinsäure (DNA) gehören zu den wichtigsten natürlich vorkommenden Biopolymeren und spielen eine zentrale Rolle in allen Bereichen der Lebenswissenschaften. Sie finden potenzielle Anwendungen in der medizinischen Therapie, und ihre Möglichkeiten, sowohl Informationen zu speichern als auch definierte Strukturen auszubilden, machen sie zudem für die Materialwissenschaften interessant.

38.2.1 Struktur und Eigenschaften

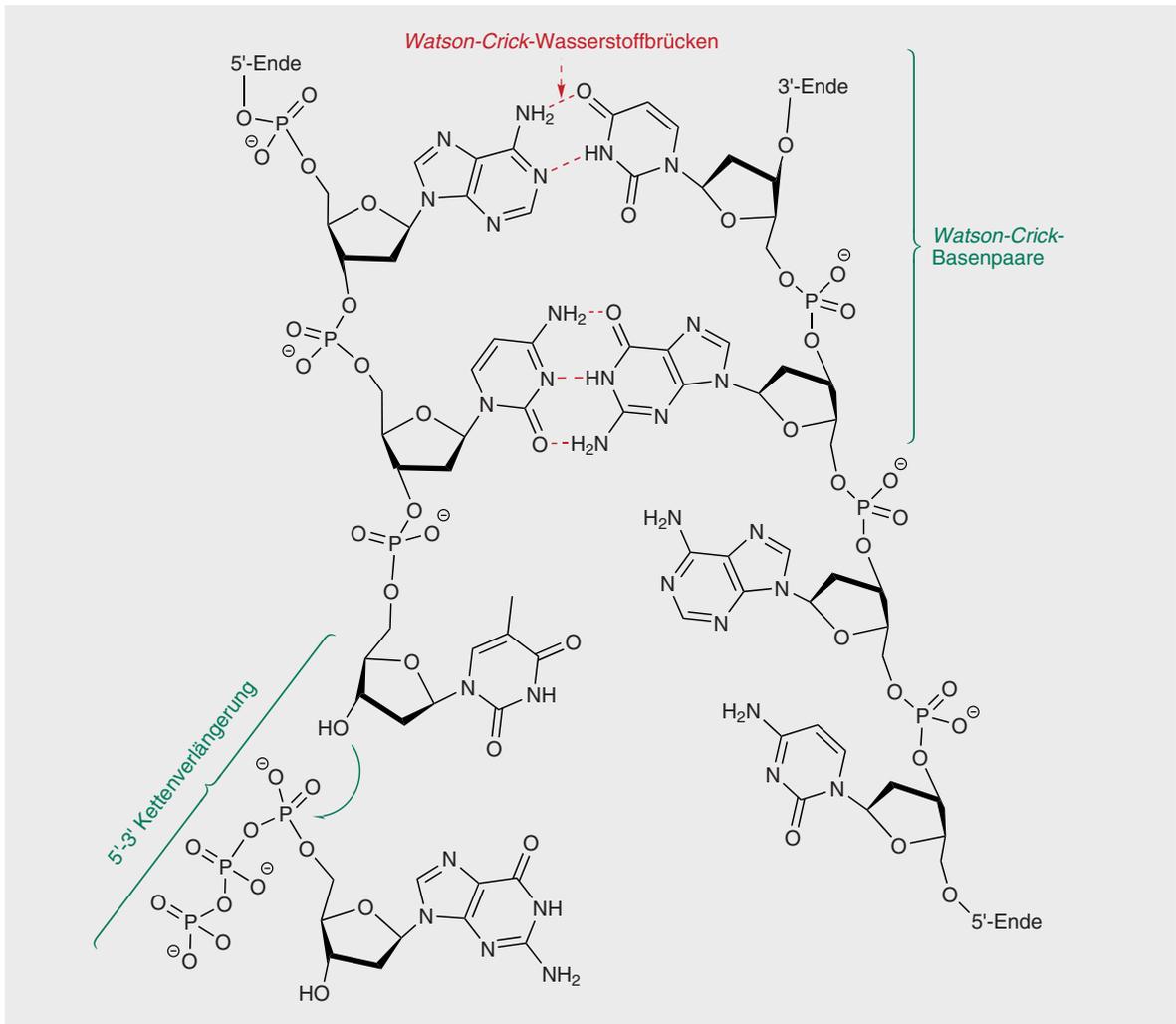
RNA und DNA sind lineare Biopolymere, in denen Nucleotide über Phosphodiesterbindungen zwischen der Phosphatgruppe des einen Nucleotids und der 5'-OH-Gruppe des Zuckerbausteines eines anderen Nucleotids miteinander verknüpft sind. Diese Art der Verknüpfung der Nucleotide führt dazu, dass die beiden Enden des Nucleinsäurestrangs nicht identisch sind. Per Konvention wird das 5'-Ende dabei als Anfang



● **Abb. 38.6** Geschützter Phosphoramiditbaustein zum Einbau eines Cytidins bei der Festphasensynthese einer RNA.

eines Stranges definiert. Die RNA enthält als Zuckerbaustein die Ribofuranose, die DNA die 2'-Desoxyribofuranose. Von der RNA unterscheidet sich die DNA außerdem durch die Nucleobase Thymin, die anstelle von Uracil vorkommt. Durch das Fehlen der 2'-OH-Gruppe in der DNA sind die Phosphodiesterbindungen zwischen den Nucleotiden – anders als in der RNA – zudem sehr viel stabiler gegenüber Hydrolyse, was für ihre biologische Funktion von großer Bedeutung ist. Denn die DNA ist der **Speicherort der Erbinformation**, die in der Sequenz des Biopolymers, also in der Abfolge der Nucleoside bzw. Nucleobasen codiert ist. Im Idealfall soll diese genetische Information ein ganzes Leben lang verfügbar sein, wofür eine hohe chemische Stabilität des Speichermoleküls wichtig ist. Die Abfolge der Nucleobasen bezeichnet man in Analogie zur Situation bei den Proteinen als die **Primärstruktur** der Nucleinsäuren.

Jede Nucleobase wechselwirkt bevorzugt mit genau einer anderen Nucleobase über eine definierte Abfolge von Wasserstoffbrückenbindungen. In den klassischen **Watson-Crick-Basenpaarungen** (► **Kap. 34.1.4**) paart Guanin immer mit Cytosin, Adenin paart immer mit Thymin (bzw. mit Uracil in RNA). Bei den Pyrimidin-Nucleobasen sind auf der sogenannten **Watson-Crick-Seite** Wasserstoffbrückendonatoren und -akzeptoren in den Positionen 2, 3 und 4, bei den Purin-Nucleobasen in den Positionen 1, 2 und 6 involviert (● **Abb. 38.7**). Diese sogenannten **Watson-Crick-Basenpaarungen** bildet die Grundlage sowohl für die Übertragung der genetischen Information bei der Transkription bzw. der Translation als auch für die Ausbildung der berühmten **DNA-Doppelhelix**, die auch als **Sekundärstruktur** bezeichnet wird. Die **Doppelhelix** besteht aus zwei linearen DNA-Einzelsträngen mit *anti*-paralleler Ausrich-



● Abb. 38.7 Ausbildung eines DNA-Doppelstranges durch Wasserstoffbrückenbindungen vom *Watson-Crick*-Typ

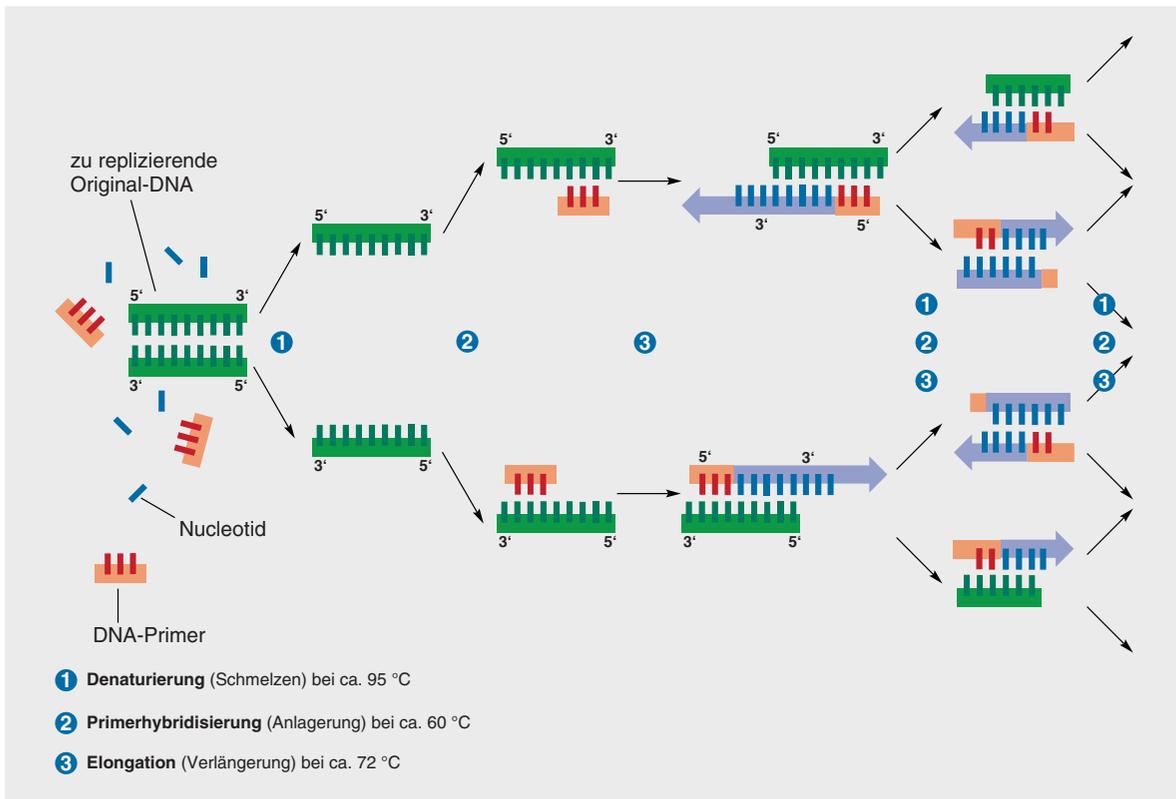
tung bezüglich der 5'- und der 3'-Enden (● Abb. 38.7). In der DNA und noch ausgeprägter in der RNA können die verbliebenen, für die Basenpaarung nicht genutzten Wasserstoffbrückendonatoren und -akzeptoren der Heterocyclus weitere H-Brücken ausbilden, die entweder zu nichtkanonischen Basenpaarungen innerhalb der Sekundärstruktur oder zur Ausbildung von **Tertiärstrukturen** beitragen, z. B. durch eine Faltung der Nucleinsäure. Insbesondere RNA bildet auf diese Art komplexe dreidimensionale Strukturen aus, z. B. Bindungstaschen für kleine Moleküle und katalytische aktive Zentren.

38.2.2 Gewinnung und Synthese Biosynthese durch Polymerasen, Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

In lebenden Zellen werden Nucleinsäuren durch Enzyme, die Polymerasen, synthetisiert, die Desoxyribonucleotidtriphosphate (dNTPs) bzw. Ribonucleotidtriphosphate (NTPs) als aktivierte Bausteine nutzen

und jeweils zwei Nucleotide unter Abspaltung von Pyrophosphat über eine Phosphordiesterbindung miteinander verknüpfen. Die thermodynamische Triebkraft entstammt somit im Wesentlichen der Umwandlung eines Phosphorsäureanhydrids in einen Phosphorsäureester.

Bei der sogenannten **Replikation** der DNA wird diese vervielfältigt, indem ein Strang als Vorlage („Matrize“) dient, dessen Basenabfolge bei der Polymerisation in Form eines Negativabdrucks erhalten bleibt. Dies ist möglich, weil die **DNA-Polymerase** in den entstehenden Strang genau die zum ursprünglichen Strang im *Watson-Crick*-Sinne komplementäre Nucleobase einbaut. Gegenüber von A wird also T eingebaut (und umgekehrt) und gegenüber von G entsprechend C (und umgekehrt). Somit weist der neu synthetisierte DNA-Strang die gleiche Information auf, wie der ursprüngliche Strang. Bei der Replikation liest die Polymerase die Information vom 3'-Ende in Richtung 5'-Ende der Matrize ab und synthetisiert somit den neuen Strang



● **Abb. 38.8** Bei der Polymerasekettenreaktion (PCR) wird DNA *in vitro* vervielfältigt. Dazu wird zuerst der DNA-Doppelstrang thermisch denaturiert, dann mit Primern versetzt und nach Zugabe der Nucleotide und einer Polymerase dupliziert. Durch erneute thermische Denaturierung wird der nächste Synthesecyclus eingeleitet. Auf diese Weise wird die DNA in jedem Schritt verdoppelt, und auch aus kleinsten Mengen von DNA-Fragmenten können in kürzester Zeit ausreichende Mengen DNA für weitere Untersuchungen (z. B. Sequenzierung) hergestellt werden.

vom 5'-Ende in Richtung 3'-Ende, d. h., das 5'-Ende des neuen dNTP wird am 3'-Ende des neu entstehenden Stranges eingebaut. Die Biosynthese von RNA erfolgt in analoger Weise mit NTP-Substraten und einer DNA-Matrize durch eine RNA-Polymerase. Man kennt sowohl RNA-Polymerasen als auch DNA-Polymerasen, die auch RNA als Matrize benutzen. Im letzteren Fall handelt es sich um **Reverse Transkriptasen**, die vor allem bei Viren vorkommen, die ihre Erbinformation nicht in Form von DNA, sondern als RNA enthalten (sog. Retroviren). Um diese virale Erbinformation in das Erbgut der infizierten Zelle einzubauen, muss die virale RNA in DNA umgeschrieben werden. Die reversen Transkriptasen sind wichtige Ziele in der antiretroviralen Therapie, wie wir bereits am Beispiel des Nucleosidanalogons Azidothymidin (Zidovudin, AZT) gesehen haben (► Kap. 38.1.4).

Die oben beschriebenen enzymatischen Polymerisationen von Nucleotiden zu Nucleinsäuren können auch *in vitro* durchgeführt werden, um größere Mengen von Nucleinsäuren mit definierter Sequenz zu erhalten. Dazu werden biotechnologisch hergestellte Polymerasen verwendet. Doppelsträngige DNA als Matrize kann aus lebenden Organismen isoliert oder chemisch per

Festphasensynthese hergestellt werden. Auch Nucleosidtriphosphate können sowohl aus lebenden Organismen isoliert als auch chemisch synthetisiert werden (► Kap. 38.1.2). Durch die *In-vitro*-Synthese ist zudem der Einbau von modifizierten Nucleobasen mit speziellen Eigenschaften möglich. Die am häufigsten eingesetzte Methode zur *In-vitro*-Synthese von Nucleinsäuren ist die **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR, engl. *polymerase chain reaction*, ● Abb. 38.8), für deren Entdeckung der Nobelpreis für Chemie im Jahr 1993 an *Kary Mullis* verliehen wurde. Die PCR wird u. a. in der Gentechnik, der forensischen Analytik, der medizinischen Diagnostik oder in der Archäologie eingesetzt, um eine vorhandene DNA zu vervielfältigen. Dazu wird zuerst der DNA-Doppelstrang bei einer Temperatur von ca. 95 °C denaturiert, d. h. in die beiden Einzelstränge dissoziiert. Dann werden bei ca. 68 °C zwei kurze synthetische Oligodesoxynucleotide, die sogenannten Primer, zugesetzt. Diese hybridisieren mit den beiden DNA-Einzelsträngen, den Matrizen, d. h., sie bilden *Watson-Crick*-Basenpaarungen zu komplementären Sequenzen aus. Anschließend wird die Temperatur etwas erhöht, in der Regel auf 72 °C, und die beiden mit den Primern hybridisierten DNA-Stränge werden

Wichtige Reaktionen und Begriffe in der Organischen Chemie

Acyloin-Kondensation	Reduktive Dimerisierung von aliphatischen Carbonsäureestern bei der Einwirkung von Natrium zu α -Hydroxyketonen	► S. 115
Adams-Katalysator	Hydrierungskatalysator: Platin, das sich aus Platin(IV)-oxid (PtO_2) während der Hydrierung bildet	► S. 139
Amadori-Umlagerung	Umlagerung eines Aldose- <i>N</i> -glykosids (<i>N</i> -Glykosylamin) in eine 1-Amino-1-desoxy-2-ketose	► S. 487
Additionsreaktionen	Typische Reaktion der Alkene, verlaufen i. d. R. radikalisch oder elektrophil	► S. 132
A+G-Reaktion	Reaktion zur Sequenzanalyse von DNA, bei der alle Purine abgespalten werden	► S. 992
Andrussow-Verfahren	Katalytische Oxidation von Methan und Ammoniak zu Blausäure	► S. 393
Appel-Reaktion	Methode zur Darstellung von Alkylhalogeniden durch Reaktion von Alkoholen mit einem Tetrahalogenmethan und Triphenylphosphin	► S. 205
Arbuzow-Umlagerung	Aus einer dreiwertigen nucleophilen Phosphorverbindung, z. B. Triphenylphosphin, wird eine fünfwertige, z. B. Triphenylphosphin-oxid, gebildet (Teil der Appel-Reaktion).	► S. 205
Arndt-Eistert-Synthese	Überführung einer Carbonsäure in die homologe Säure durch Umsetzung eines Carbonsäurechlorids mit Diazomethan	► S. 236 ► S. 377
Aza-Wittig-Reaktion	Ein Iminophosphoran als Aza-Analogon zu einem Phosphor-Ylid wird mit Aldehyden zu Iminen umgesetzt.	► S. 242
Baeyer-Probe	Qualitativer Nachweis für C=C-Doppelbindungen durch Entfärbung von Kaliumpermanganat	► S. 28 ► S. 138
Baeyersche Spannungstheorie	Die sich aus der Abweichung der Innenwinkel in einem ebenen cyclischen Kohlenwasserstoff vom Tetraederwinkel ($109^\circ 28'$) ergebende Ringspannung	► S. 88
Baeyer-Villiger-Reaktion	Oxidation von Ketonen zu Estern durch das Einwirken von Persäuren	► S. 597
Baljet-Reaktion	Nachweis CH-acider Verbindungen durch Deprotonierung und Reaktion mit Pikrinsäure als Polynitroaromat zu einem Meisenheimer-Komplex	► S. 29
Balz-Schiemann-Reaktion	Darstellung von Fluorbenzen durch trockenes Erhitzen von Benzendiazoniumtetrafluorborat	► S. 529
Barbier-Reaktion	Einstufige metallorganische Synthese mit Magnesium (vgl. Grignard-Reaktion)	► S. 287
Bart-Reaktion	Darstellung von Benzenaronsäure aus Benzendiazoniumchlorid und Natriumarsenat(III)	► S. 630
Béchamp-Verfahren	Verfahren zur Synthese von Anilin aus Nitrobenzen durch Reduktion mit Eisen	► S. 621
Beckmann-Umlagerung	Umwandlung von Oximen in substituierte Säureamide durch Einwirken starker Säuren	► S. 595
Beilstein-Probe	Qualitativer Nachweis von Halogenen in organischen Verbindungen	► S. 27

Benzilsäure-Umlagerung	Umlagerung von α -Diketonen bei der Einwirkung von Hydroxid in α -Hydroxycarbonsäuren	► S. 769
Benzoin-Kondensation	Dimerisierung von Benzaldehyd zu einem α -Hydroxyaldehyd (Benzoin) in Gegenwart von Cyanid-Ionen, Beispiel für eine Umpolungsreaktion	► S. 591
Bial-Reaktion	Nachweis-Reaktion für Kohlenhydrate mit Orcin und FeCl_3	► S. 30
Birch-Reduktion	Selektive 1,4-Reduktion aromatischer Verbindungen, z. B. durch Natrium in flüssigem Ammoniak	► S. 667
Bischler-Napieralski-Reaktion	Intramolekulare Cyclisierung von <i>N</i> -Acyl- α -phenylethylaminen zu 3,4-Dihydroisochinolin	► S. 849
Blanc-Reaktion	Einführung einer Chlormethylgruppe in den aromatischen Kern mit Formaldehyd und Chlorwasserstoff in Gegenwart z. B. von Zinkchlorid	► S. 533
Bone-Jerdan-Verfahren	Technisches Verfahren zur Darstellung von Methan aus den Elementen	► S. 104
Boudouard-Gleichgewicht	Thermodynamisches Gleichgewicht zwischen festem Kohlenstoff und gasförmigem Kohlendioxid auf der einen Seite und Kohlenmonoxid auf der anderen	► S. 457
Bouveault-Blanc-Reduktion	Reduktion von Carbonsäureestern zu primären Alkoholen mit Natrium und Alkohol	► S. 520
v. Braun-Reaktion	Umsetzung von tertiären Aminen mit Bromcyan zu disubstituierten Cyanamiden	► S. 454
Bucherer-Reaktion	Darstellung von α -Naphthylamin aus α -Naphthol mit Ammoniumhydrogensulfid und konzentriertem Ammoniak	► S. 670
Bucherer-Bergs-Reaktion	Variante der Strecker-Synthese von Aminosäuren: Aus einem Aminonitril wird mit Kohlenstoffdioxid ein Hydantoin, dessen Hydrolyse und Decarboxylierung die Aminosäure liefert.	► S. 416
Cannizzaro-Reaktion	Baseninduzierte Disproportionierung von Aldehyden, die kein zur Carbonylgruppe α -ständiges Wasserstoffatom besitzen, zu den entsprechenden Alkoholen und Carbonsäure-Anionen	► S. 315
Carosche Säure	Peroxoschwefelsäure	► S. 409 ► S. 536
Claisen-Kondensation	Baseninduzierte Kondensation eines Carbonsäureesters, der eine aktive α -Methylengruppe enthält, mit einem weiteren Estermolekül zum α -Ketoester	► S. 425
Claisen-Umlagerung, auch Oxo-Claisen-Umlagerung	Thermische Umlagerung der Allylether von Phenolen und Enolen zu <i>o</i> -Allylphenolen oder γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindungen	► S. 571
Thio-Claisen-Umlagerung	Claisen-Umlagerung eines Allyl-Aryl-Sulfides	► S. 572
Clemmensen-Reduktion	Reduktion der Carbonylgruppe von Ketonen (und auch Aldehyden) zur Methylengruppe mit amalgamiertem Zink und Salzsäure	► S. 330
Collins Reagenz	Aus Chromtrioxid in Pyridin hergestelltes Reagenz zur Oxidation oder Dehydrierung primärer Alkohole zu Aldehyden	► S. 306 ► S. 323
Cope-Eliminierung	Thermische <i>syn</i> -Eliminierung von Aminoxiden zu einem Alken unter Abspaltung eines Hydroxylaminderivates	► S. 228

<i>Cope</i> -Umlagerung	Thermische Isomerisierung von 1,5-Dienen in einer sigmatropen [3,3]-Reaktion	► S. 156
Diaza- <i>Cope</i> -Umlagerung	Umlagerungsschritt bei der <i>Fischerschen</i> Indolsynthese	► S. 776
<i>Corey</i> -Lacton	Bicyclisches Lactonderivat zur Synthese von Prostaglandinen	► S. 413
<i>Corey-Seebach</i> -Methode	Umwandlung von Aldehyden in Ketone unter Umpolung der Carbonylgruppe durch Überführung in ein 1,3-Dithian und anschließende Deprotonierung	► S. 325
<i>Criegee</i> -Mechanismus	Mechanismus der Ozonolyse eines Alkens zu einem Ozonid	► S. 138
<i>Criegee</i> -Reaktion	Oxidative Spaltung von 1,2-Glykolen mit Bleitetraacetat in Eisessig	► S. 188
<i>Curtius</i> -Abbau	Umwandlung von Carbonsäureaziden in Aminderivate durch Erhitzen. Intermediär wird ein Isocyanat durchlaufen.	► S. 226
Cycloaddition	Zwei ungesättigte Verbindungen reagieren in einer pericyclischen Reaktion unter Ringschluss. Prominentestes Beispiel ist die <i>Diels-Alder</i> -Reaktion.	► S. 111–112
<i>Demjanow</i> -Reaktion	Ringerweiterung bei der Umsetzung der Aminomethylenderivate kleiner Ringverbindungen mit salpetriger Säure. Bei Cyclobutylamin findet auch eine Ringverengung zu einem Cyclopropanderivat statt.	► S. 116
<i>Dieckmann</i> -Kondensation	Intramolekulare Cyclisierung von Dicarbonsäureestern unter den Bedingungen der <i>Claisen</i> -Kondensation	► S. 115
<i>Diels-Alder</i> -Reaktion (Diensynthese)	Cycloaddition eines konjugierten 1,3-Diens mit einem Alken unter Bildung eines Cyclohexenderivates	► S. 368
<i>Doebner-v. Miller</i> -Chinaldinsynthese	Darstellung von Chinolinderivaten, z. B. von Chinaldin aus Anilin und Crotonaldehyd	► S. 848
<i>Drawinol</i> -Verfahren	Verfahren zur Trocknung von Ethanol mit Trichlorethen als „Schlepper“	► S. 179
<i>Duff</i> -Synthese	Formylierung von Phenol zu Salicylaldehyd	► S. 584
<i>Edman</i> -Abbau	Schrittweiser Abbau einer Peptidkette von der <i>N</i> -terminalen Aminosäure her mit Phenylisocyanat	► S. 959
<i>Eglinton</i> -Kupplung	Variante der <i>Glaser</i> -Kupplung	► S. 689
<i>Einhorn</i> -Verfahren	Einführung der Benzoylgruppe mit Benzoylchlorid und Pyridin	► S. 602
Eliminierung	Aus einem Molekül werden zwei Atome oder Atomgruppen eliminiert (abgespalten); Umkehrreaktion zur Addition.	► S. 209
En-Reaktion	Pericyclische Reaktion: Umsetzung eines Alkens, das ein allylisches H-Atom besitzt, mit einem Enophil, d. h. einer Verbindung mit aktivierter π -Bindung	► S. 373
<i>Eschweiler-Clarke</i> -Reaktion, auch <i>Eschweiler-Clarke</i> -Methylierung	Methylierung von primären oder sekundären Aminen zu tertiären Aminen durch Umsetzung mit Formaldehyd und Ameisensäure (Speziellfall einer reduktiven Aminierung) (vgl. <i>Leuckart-Wallach</i> -Reaktion)	► S. 225
<i>Evans</i> -Auxiliar	Chirales 2-Oxazolidon, das zur stereoselektiven Umsetzung (Alkylierung, Acylierung) von Carbonsäurederivaten verwendet wird	► S. 322
<i>Evans</i> -Synthese	Asymmetrische Aldolreaktion	► S. 322 ► S. 813

<i>Favorskii</i> -Umlagerung	Auf einer α -Halogenketon \rightarrow Carbonsäure-Umlagerung beruhende Ringverengungsreaktion	► S. 114
<i>Fehling</i> -Reaktion	Nachweisreaktion auf Aldehyde, besonders für reduzierende Zucker, z. B. von Glucose mittels des Reagenzes	► S. 308
<i>Fehlingsche</i> Lösung	Lösung, die aus Kupfersulfatlösung und einer alkalischen Lösung von Kaliumnatriumtartrat bereitet wird	► S. 308
<i>Fischersche</i> Indolsynthese	Darstellung von Indolderivaten durch Ringschluss von Phenylhydrazonen	► S. 776
<i>Fischer-Tropsch</i> -Synthese	Darstellung von Kraftstoffen aus mit Wasserstoff angereichertem Synthesegas	► S. 106
<i>Frank-Caro</i> -Verfahren	Darstellung von Calciumcyanid aus Calciumcarbid und Stickstoff	► S. 452
<i>Friedel-Crafts</i> -Acylierung	Umsetzung aromatischer Verbindungen mit Säurechloriden oder Säureanhydriden zu Ketonen in Gegenwart von <i>Lewis</i> - oder <i>Brønstedt</i> -Säuren	► S. 592
<i>Friedel-Crafts</i> -Alkylierung	Alkylierung aromatischer Kohlenwasserstoffe mit Alkylhalogeniden oder Alkenen in Gegenwart von <i>Lewis</i> - oder <i>Brønstedt</i> -Säuren	► S. 517
<i>Friedländer</i> -Synthese	Darstellung von Chinolinderivaten durch basenkatalysierte Kondensation von <i>o</i> -Aminobenzaldehyd mit Aldehyden oder Ketonen	► S. 848
<i>Fries</i> -Umlagerung	Umlagerung von Phenylestern aromatischer Carbonsäuren in Acylphenole in Gegenwart von <i>Lewis</i> -Säuren, z. B. Aluminiumchlorid	► S. 556
<i>Gabriel</i> -Synthese	Darstellung primärer Amine aus Alkylhalogeniden und Phthalimid	► S. 226
<i>Gabriel</i> -Synthese, <i>Ing-Manske</i> -Variante	Synthese von Aminen aus Kaliumphthalimid und Halogenalkan zu <i>N</i> -Alkylphthalimiden, nachfolgende Reaktion mit Hydrazin zu Phthalhydrazid und Amin	► S. 227
<i>Gattermann</i> -Aldehydsynthese	Darstellung von Phenolaldehyden oder Phenoletaldehyden durch Einwirkung von Blausäure und Chlorwasserstoff auf aromatische Verbindungen	► S. 582
<i>Gattermann-Koch</i> -Synthese	Formylierung aromatischer Verbindungen durch Einwirkung von Kohlenstoffmonoxid und Chlorwasserstoff	► S. 581
<i>Gibbs-Wohl</i> -Verfahren	Großtechnische Synthese von Phthalsäureanhydrid durch Oxidation von <i>o</i> -Xylen	► S. 380
<i>Gilbert-Maxam</i> -Sequenzierung	Chemische Nucleinsäuresequenzierung durch basenspezifische Spaltung und Längenvergleich der Fragmente mittels Elektrophorese	► S. 992
<i>Gilmans</i> Reagenz	Reagenz zum Nachweis von <i>Grignard</i> -Verbindungen	► S. 286
<i>Girards</i> Reagenz	Bildet mit Carbonylverbindungen wasserlösliche Hydrazone, die sich von unlöslichen Begleitstoffen abtrennen lassen	► S. 418
<i>Glaser</i> -Kupplung	Oxidative Kupplung von Acetylen zu Diacetylen in Gegenwart von Kupfersalzen in Pyridin	► S. 171
<i>Gomberg-Bachmann</i> -Reaktion	Arylierung von Diazoniumsalzen in Gegenwart von Alkali	► S. 631
<i>Graebe-Ullmann</i> -Synthese	Darstellung von Carbazol durch Diazotierung von <i>o</i> -Aminodiphenylamin und anschließenden Ringschluss durch intramolekulare Kupplung	► S. 791

<i>Grignard</i> -Reagenz	Organomagnesiumverbindung, die meist aus Magnesium und einem Alkylhalogenid frisch bereitet und als etherische <i>Grignard</i> -Lösung verwendet wird	► S. 286
<i>Grignard</i> -Reaktion	Addition von Organomagnesiumverbindungen an polare Mehrfachbindungen, insbesondere Carbonylgruppen, bei der entweder polare oder radikalische Zwischenstufen durchlaufen werden	► S. 287
<i>Grignard</i> -Verbindung	In Lösung vorwiegend als dimolekularer Komplex vorliegende Organomagnesiumverbindung	► S. 286
<i>Gutknecht</i> -Kondensation	Pyrazinsynthese aus α -Aminoketonen	► S. 876
<i>Hafnersche</i> Azulensynthese	Synthese von Azulen aus <i>Zincke</i> -Salz und <i>N</i> -Methylanilin	► S. 693
<i>Hantzschsche</i> Dihydropyridinsynthese	Cyclisierende Kondensation von α -Ketosäureester, Aldehyd und Ammoniak im Molverhältnis 2 : 1 : 1 zur Darstellung von Pyridin-Homologen	► S. 836
<i>Hantzschsche</i> Thiazolsynthese	Cyclisierende Kondensation von α -Halogenketonen mit Thioamiden zu Thiazolen (Tandem- oder Dominoreaktion)	► S. 815
<i>Haworth</i> -Synthese	Darstellung polycyclischer Aromaten aus dem nächst kleineren Homologen (z. B. Phenanthren aus Naphthalen oder Naphthalen aus Benzen)	► S. 681
<i>Heck</i> -Reaktion	Palladium-katalysierte Substitution von Olefinen	► S. 300
<i>Hell-Volhard-Zelinsky</i> -Reaktion	Methode zur selektiven Darstellung von α -Halogen-carbonsäuren	► S. 400
<i>Heumannsche</i> Indigosynthese	Synthese von Indigo aus Phenylglycin oder aus Phenylglycin- <i>o</i> -carbonsäure in alkalischer Schmelze (Natriumamid)	► S. 778
<i>Hinsberg</i> -Reaktion	Unterscheidung primärer und sekundärer Amine mit der Benzen-sulfochloridmethode	► S. 547
<i>Hock</i> -Reaktion	Großtechnische Darstellung von Phenolen aus Isopropylaromaten	► S. 554
<i>Hoechst-Knapsack</i> -Verfahren	Großtechnische Synthese von Acetanhydrid durch Oxidation von Acetaldehyd	► S. 380
<i>Hoesch</i> -Ketonsynthese	Darstellung aromatischer Ketone aus mehrwertigen Phenolen und aus Nitrilen in Gegenwart von Chlorwasserstoff	► S. 593
<i>Hofmann</i> -Abbau, auch <i>Hofmann</i> -Umlagerung	Abbau primärer Amide zu primären Aminen, die ein Kohlenstoffatom weniger enthalten, durch Einwirkung von Hypohalogeniten oder hypervalenten Iodiden	► S. 837
<i>Hofmann</i> -Eliminierung	Bildung von Alkenen aus Tetraalkylammoniumhydroxiden	► S. 226
<i>Horner-Emmons</i> -Reaktion	Olefinierung von Carbonylverbindungen mit Phosphonsäureestern oder Phosphinoxiden (PO-aktivierte Olefinierung)	► S. 524
<i>Horner-Wadsworth-Emmons</i> -Reaktion	Überführung von Carbonylverbindungen in Alkene durch Reaktion mit Phosphonsäureestern; Alternative zur <i>Wittig</i> -Reaktion	► S. 276
<i>Huang-Minlon</i> -Methode	Präparativ wertvolle Variante der <i>Wolff-Kishner</i> -Reduktion	► S. 330
<i>Hünig</i> -Base	Ethyl-diisopropylamin, eine nicht-nucleophile Aminbase	► S. 231
<i>Huisgen</i> -Reaktion	1,3-dipolare Cycloaddition mit Azid als 1,3-Dipol und Alkin als Dipolarophil zu Triazolen	► S. 242

<i>Hunsdiecker</i> -Reaktion	Darstellung von Alkylhalogeniden aus den Silbersalzen von Carbonsäuren	► S. 205
<i>Ing-Manske</i> -Variante der <i>Gabriel</i> -Synthese	Synthese von Aminen aus Kaliumphthalimid und Halogenalkan zu <i>N</i> -Alkylphthalimiden, nachfolgende Reaktion mit Hydrazin zu Phthalhydrazid und Amin	► S. 227
Isonitril-Reaktion	Nachweisreaktion für primäre Amine: Durch Reaktion mit Chloroform in Alkali entstehen stark riechende Isonitrile	► S. 230
<i>Iwanow</i> -Reaktion	Umsetzung von Phenylelessigsäure mit überschüssigem <i>Grignard</i> -Reagenz zu einer Zwischenstufe, die sich mit Carbonylverbindungen in substituierte β -Hydroxysäuren umwandelt.	► S. 610
<i>Jacobsen</i> -Epoxidierung	Stereoselektive Epoxidierung von Alkenen mit Salen-Komplexen des Mangans	► S. 587
<i>Jones</i> -Reagenz	Chrom(VI)-oxid in schwefelsaurer Lösung, häufig genutzt zur Gewinnung von Ketonen aus sekundären Alkoholen	► S. 323
<i>Kiliani-Fischer</i> -Synthese	Kettenverlängerung einer Aldose durch Cyanhydrinsynthese, Hydrolyse zur Aldonsäure und anschließende Reduktion	► S. 474
<i>Kiliani-Fischer</i> -Umkehrung	<i>Wohl</i> -Abbau: Kettenverkürzung von Aldosen über Aldoxime, deren Dehydratisierung zu Nitrilen und Abspaltung von Blausäure	► S. 476
<i>Kipping</i> -Synthese	Darstellung von Alkylsilanen durch Einwirken von <i>Grignard</i> -Verbindungen auf Tetrachlorsilan	► S. 277
<i>Kjeldahl</i> -Methode	Methode zur quantitativen Bestimmung des Stickstoffgehaltes einer Verbindung	► S. 436
KKK-Regel	Die Umsetzung von Alkylbenzenen mit Chlor oder Brom in Gegenwart eines Katalysators in der Kälte führt zur Halogenierung am aromatischen Kern.	► S. 532
<i>Knoevenagel</i> -Reaktion	Eine zur <i>Claisen</i> - bzw. Aldolkondensation analoge Umsetzung eines Malonesters mit Aldehyden und Ketonen	► S. 354
<i>Knorr</i> sche Pyrrolsynthese	Darstellung substituierter Pyrrole durch Kondensation einer α -Aminoketo-Verbindung mit einem α -Ketosäureester	► S. 754–755
<i>Koch-Haaf</i> -Reaktion	Darstellung tertiärer Carbonsäuren, z. B. der Pivalinsäure durch Carbonylierung von Olefinen mit Kohlenmonoxid in saurer Lösung	► S. 344
<i>Königsches</i> Salz	Produkt der Umsetzung von <i>N</i> -Cyanpyridiniumbromid mit <i>N</i> -Methylanilin, Zwischenprodukt bei der Azulen-Synthese nach <i>Ziegler</i> und <i>Haffner</i>	► S. 692 ► S. 838
<i>Königs-Knorr</i> -Methode	Stereospezifische Synthese von β -Glycosiden aus α -Glycosylhalogeniden	► S. 483
<i>Kolbe</i> -Elektrolyse	Decarboxylierende Dimerisierung von Carbonsäuren durch anodische Oxidation	► S. 104
<i>Kolbe</i> -Nitrilsynthese	Darstellung von Nitrilen aus Alkylhalogeniden und Kaliumcyanid	► S. 394
<i>Kolbe-Schmitt</i> -Synthese	Darstellung von Salicylsäure aus Natriumphenolat und Kohlendioxid	► S. 672
<i>Koppeschaar</i> -Titration	Quantitative bromometrische Bestimmung von Phenolen	► S. 555
<i>Lawesson</i> -Reagenz	Reagenz zum Ersatz des Sauerstoffs in Säurederivaten durch Schwefel	► S. 392
<i>Leblanc</i> -Verfahren	Verfahren für die Gewinnung von Seifen	► S. 364

<i>Leuchs</i> -Anhydrid	Aus Glycin und Phosgen hergestelltes Glycin- <i>N</i> -carbonsäure-anhydrid	► S. 956
<i>Leuckart-Wallach</i> -Reaktion	Reduktive Aminierung von Ketonen, z. B. mit Ammoniumformiat, wobei die Ameisensäure als Reduktionsmittel wirkt	► S. 225
<i>Lewis</i> -Base	Verbindung, die als Elektronenpaar-Donator wirken kann	► S. 21
<i>Lewis</i> -Säure	Verbindung mit einer Elektronenlücke, die als Elektronenpaar-Akzeptor wirken kann	► S. 21
<i>Ley-Griffith</i> -Reaktion	Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden mit Tetrapropylammonium-perruthenat	► S. 886
<i>Li-Barbier</i> -Reaktion	<i>Barbier</i> -Reaktion mit Lithium statt Magnesium	► S. 287
<i>Liebermann</i> -Reaktion	Farbreaktion zum Nachweis von Nitrit und Nitrosogruppen	► S. 562
<i>Linde</i> -Verfahren	Tiefemperaturzerlegung von Gasen	► S. 456
<i>Lobry-deBruyn-van Ekenstein</i> -Umlagerung	Durch Basen katalysierte Gleichgewichtseinstellung zwischen Glycerolaldehyd und Dihydroxyaceton	► S. 575
<i>Lossen</i> -Abbau	Thermische Umlagerung von Hydroxamsäuren zu Isocyanaten, deren Hydrolyse unter Abspaltung von Kohlendioxid zu primären Aminen führt	► S. 396
<i>Lunge</i> -Reagenz	Reagenz zum Nachweis von Nitrit (Sulfanilsäure + α -Naphthylamin); es entsteht ein Azofarbstoff	► S. 29 ► S. 548
<i>Madelung</i> -Synthese	Darstellung von Indolderivaten durch intramolekulare Cyclisierung von <i>N</i> -Acytoluidinen, z. B. 2'-Methylformanilid mit starken Basen bei hoher Temperatur	► S. 776
<i>Maillard</i> -Reaktion	Nichtenzymatische Bräunung von reduzierenden Zuckern durch Reaktion mit der Aminogruppe von Aminosäuren, Peptiden oder Proteinen	► S. 485
<i>Malaprade</i> -Spaltung	Oxidative Spaltung von Glycolen mit Periodat	► S. 188 ► S. 479
<i>Mannich</i> -Base	Das bei der <i>Mannich</i> -Reaktion entstehende α -Aminoketon	► S. 594
<i>Mannich</i> -Reaktion	Kondensation einer CH-aciden Verbindung mit Formaldehyd und primären oder sekundären Aminen. Es erfolgt dabei eine α -Aminomethylierung am CH-aciden Zentrum.	► S. 594
<i>Marfey</i> -Reagenz	Mit L-Alaninamid modifiziertes <i>Sanger</i> -Reagenz zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit von Aminosäuren	► S. 78
<i>Marker</i> -Abbau	Abbau der Spiroketalgruppierung in Diosgenin zur Seitenkette der Steroidhormone	► S. 751
<i>Marquis</i> -Reagenz	Reagenz zum Nachweis von Phenolen und Anilinen (Formaldehyd + Schwefelsäure)	► S. 31
<i>Maxam-Gilbert</i> -Verfahren	Chemisches Verfahren zur Sequenzanalyse von DNA	► S. 992
<i>McLafferty</i> -Umlagerung	Bei der Massenspektrometrie häufig ablaufende Umlagerung ungesättigter Verbindungen, die in der γ -Stellung zur Doppelbindung eine CH-Gruppierung enthalten	► S. 327
<i>McMurry</i> -Reaktion	Titaninduzierte, reduktive Kupplung von Carbonylverbindungen zu Alkenen	► S. 331

<i>Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion</i>	Reduktion einer Carbonylgruppe zur Alkoholgruppe in Gegenwart eines Aluminiumalkoholates, z. B. Aluminium-Isopropylat	► S. 314
<i>Meerwein-Schuster-Reaktion</i>	Arylierung von Olefinen (vor allem α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen) mit Aryldiazoniumsalzen in Gegenwart von Kupfersalzen	► S. 631
<i>Meisenheimer-Komplex</i>	Isolierbare Zwischenstufe bei der nucleophilen aromatischen Substitution	► S. 29
<i>Merrifield-Synthese</i>	Automatisierte Festphasensynthese von Peptiden	► S. 957
Metathese-Reaktion (Olefin-Metathese)	Metall-katalysierter Austausch der Alkylidengruppen zwischen zwei Olefinen (Umalkylierung); kann als Ringschluss-, Ringöffnungs- und Kreuzmetathese ablaufen	► S. 130 ► S. 131
<i>Michael-Addition</i> , auch <i>Michael-Reaktion</i>	Nucleophile Addition an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen	► S. 354 ► S. 367
<i>Michaelis-Arbusow-Reaktion</i>	Herstellung von Alkanphosphonsäureestern durch Umsetzung von Trialkylphosphiten mit Alkylhalogeniden	► S. 273
<i>Michlers Keton</i>	4,4'-Bis-dimethylamino-benzophenon, das aus Phosgen und <i>N,N</i> -Dimethylanilin in Gegenwart von Zinkchlorid dargestellt wird	► S. 286 ► S. 625
<i>Mitsunobu-Reaktion</i>	Aktivierung von Alkoholen für nachfolgende nucleophile Substitutionsreaktionen durch Umsetzung des Alkohols mit Azodicarbonsäureester und Triarylphosphinen	► S. 385
<i>Moffatt-Oxidation</i>	Variante der <i>Swern-Oxidation</i>	► S. 306
<i>Molisch-Reaktion</i>	Nachweis von Aldehyden mit 1-Naphthol	► S. 30
<i>Monsanto-Prozess</i>	Synthese von L-DOPA, Schlüsselschritt ist eine stereoselektive Hydrierung mit chiraalem Katalysator.	► S. 299
	Großtechnische Synthese von Essigsäure aus Methanol	► S. 346
<i>Mukaiyama-Aldoladdition</i>	Gekreuzte Aldoladdition unter Verwendung eines Silylenolethers	► S. 322
<i>Müller-Rochow-Synthese</i>	Darstellung von Dichlordimethylsilan aus Methylenchlorid und Silicium mit Kupfer als Katalysator	► S. 277
<i>Nash-Reaktion</i>	Nachweisreaktion für Aldehyde durch <i>Hantzschsche</i> Dihydropyridin-Synthese	► S. 309
<i>Natta-Katalysator</i>	Katalysator zur stereoregulären Polymerisation unsymmetrischer Monoolefine wie Propen nach dem <i>Natta-Verfahren</i>	► S. 141
<i>Nef-Reaktion</i>	Darstellung von Aldehyden und Ketonen aus den Salzen von Nitroalkanen mit Schwefelsäure (Aci-Nitroalkan-Spaltung)	► S. 272
<i>Negishi-Kupplung</i>	Umsetzung von Arylhalogeniden mit Organozinkverbindungen zu alkylierten Aromaten	► S. 291
<i>Nesmejanow-Reaktion</i>	Darstellung von Arylquecksilberchloriden aus Diazoniumsalzen und Quecksilber(II)-chlorid	► S. 630
Ninhydrin-Reaktion	Nachweisreaktion für Aminosäuren mit Ninhydrin (Hydrat von 1,2,3-Indantrion) zu <i>Ruhemanns</i> Purpur	► S. 663
<i>Norrish-Typ-I-Spaltung</i>	Homolytische Spaltung einer photochemisch angeregten Carbonylverbindung zu einem Acyl- und einem Alkylradikal	► S. 327
<i>Norrish-Typ-II-Spaltung</i>	Intramolekulare Verschiebung eines Wasserstoffatoms in photochemisch angeregten Aldehyden oder Ketonen unter Bildung eines Diradikals, das zu je einem Alken und Enol zerfällt	► S. 327