# OC-7 Organische Chemie (MSc Chemie)

## Struktur, Eigenschaften und Reaktivität organischer Moleküle

**Vorlesung als Präsenzveranstaltung im SS25**
Di in Hörsaal C
**12:15** – 13:45 Uhr (VL)

**Die Übungen finden im Rahmen der Syntheseübung statt**
Do in Hörsaal C
**14:00** – 15:30 Uhr (UE und Prüfungsvorbereitung)

Die VL richtet sich an Studierende im MSc Chemie und Pharmazeuten mit Spezialisierung Medizinische Chemie. Anhand von Molekülen und Stoffklassen, die Bedeutung als physiologisch aktive Strukturen besitzen, werden Prinzipien der Organischen Synthese, Syntheseplanung und NMR-spektroskopischer Strukturaufklärung vermittelt.

Das Skript ***http://molecularbionic.bplaced.net*** wird wöchentlich aktualisiert und dient zur Ergänzung Ihrer Vorlesungsmitschrift.

**Das Skript ist kein Ersatz für den Besuch der Vorlesung!**

**Ausgewählte Themen**
Vom Naturstoff zum Wirkstoff - Innovation auf molekularer Ebene
Drug design mit unnatürlichen Aminosäuren
Energie in gerichtete Bewegung umsetzen: Das Nanoauto
Molekulare Erkennung und supramolekulare Chemie
Ketten und Ringe formen: Konformationsdesign
Chemie und AI: Was lohnt es zu lernen?

**Vermittelte Techniken**
Methoden, Strategie und Taktik der Syntheseplanung
Analytische Experimente zu Kinetik und Thermodynamik im Reaktionsverlauf
Relative Konfigurationen, konformationelle Beweglichkeit und Wechselwirkungen NMR-spektroskopisch quantifizieren
Nutzung von Computermodellen zur Darstellung organischer Molekülgerüste

# Reaktive Zwischenstufen: Vom Carbeniumion zum Medikament

Die vier Themenblöcke der heutigen Doppelstunde:
**Die „Entdeckung“ der Carbeniumionen**
***merged mechanisms or mechanistic duality:* An der Grenze zwischen $S_N1$ und $S_N2$ Substitution**
**Planung von Enzym-Inhibitoren auf der Basis von Reaktionsmechanismen**
**Vom Naturstoff zum Medikament: Sind Glycosidaseinhibitoren wirklich *transition state analogs?***

Der **Reaktionsmechanismus** ist ein unverzichtbares Hilfsmittel der organischen Chemie, um
- den Einfluss von Reagenzien, Katalysatoren, bzw. ganz allgemein der Reaktionsbedingungen nachvollziehen zu können
- die Bildung von Nebenprodukten zu erklären
- neue Reaktionen zu entwerfen
- *Transition-state*-Analoga als Enzyminhibitoren (Antimetabolite, potentielle Medikamente) vorzuschlagen.

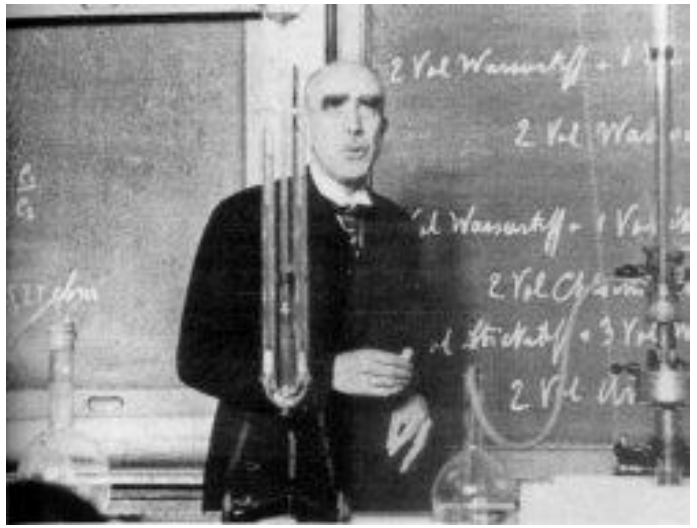
Kurzlebige Reaktionsintermediate (Zwischenstufen = lokale Energieminima) unterscheiden sich grundsätzlich von Übergangszuständen (transition state = lokale Energiemaxima) im Reaktionsverlauf. Erstere kann man spektroskopisch nachweisen. Zweitere sind ein Erklärungsvorschlag für den Reaktionsverlauf. Die Beobachtung einer reaktiven Zwischenstufe beweist keinen Reaktionsverlauf aber man kann damit alternative mechanistische Vorschläge ausschließen.

Enzyme sind evolutionär auf Aktivität und Selektivität optimierte Katalysatoren. Das scheinbar gut verstandene Lysozym lässt sich zwar keinem einfachen Reaktionsmechanismus unterordnen aber an diesem Enzym lässt sich nachvollziehen wie Glycosidase-Inhibitoren funktionieren, die als Medikamente Verwendung finden.

# Reaktive Zwischenstufen

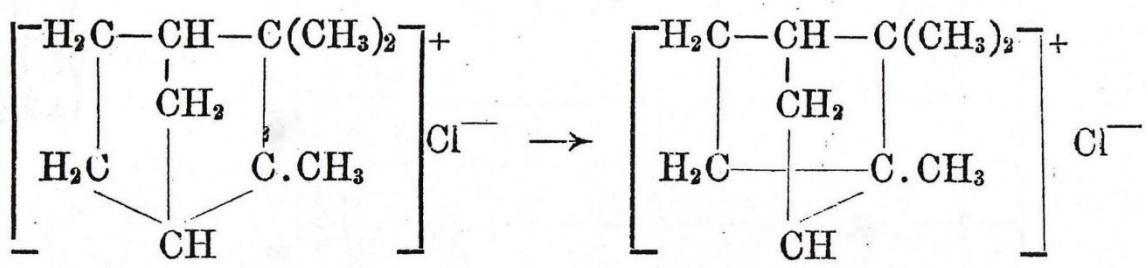
## **Hans Meerwein** (1878-1965) Marburg

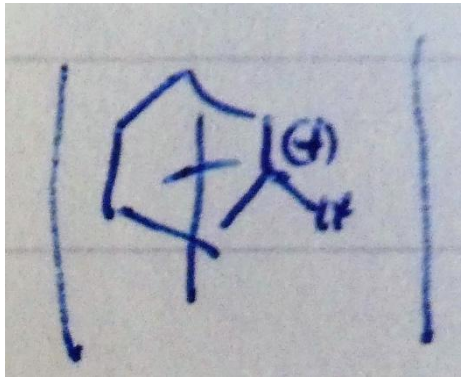
Ein von Hans Meerwein 1922 vorgeschlagenes Kation gilt als die erste instabile Zwischenstufe, womit man die Umlagerung von Terpenen erklären konnte. Heute sind reaktive Zwischenstufen grundlegend für ein mechanistisches Verständnis organischer Synthese.



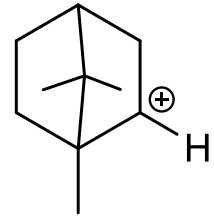
Hier die Abbildung aus der Originalpublikation von 1922 und daneben eine spätere eigenhändige Zeichnung von ihm.

Der Übergang des Camphenchlorhydrats in Isobornylchlorid besteht also in Wirklichkeit nicht in einer Wanderung des Chloratoms, sondern in einer Umgruppierung des Kations, wie es durch folgende Formeln zum Ausdruck gebracht wird:



= 



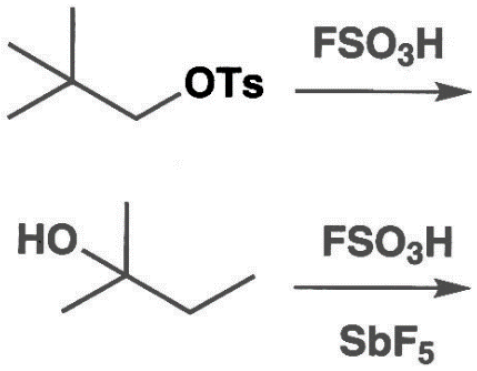

So würde man es heute zeichnen.

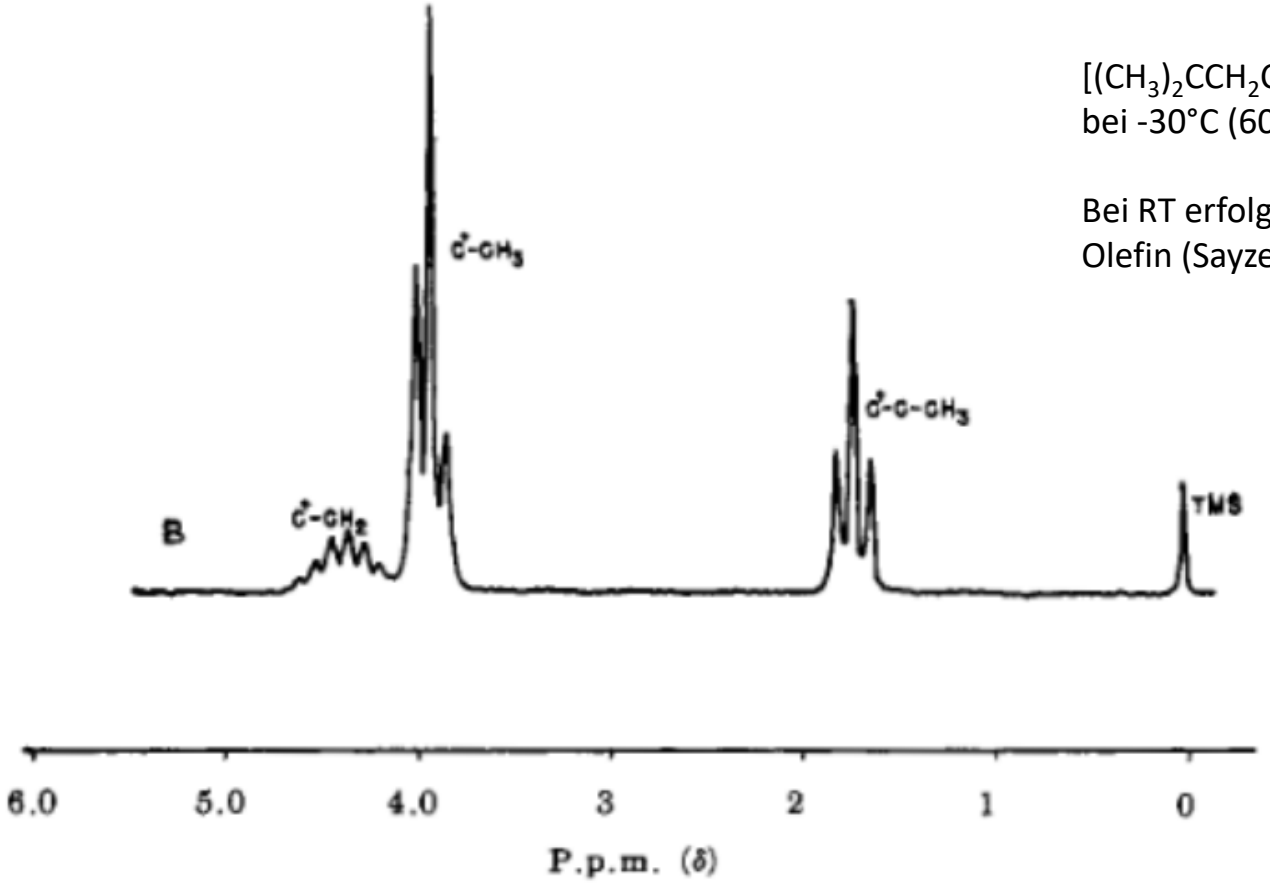
Alle weiteren Erklärungen an der Tafel!

H. Meerwein, K. van Emster, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 55, 1922, 2500.

## Reaktive Zwischenstufen in Lösung anreichern

**Carbeniumionen** werden in der OC häufig als reaktive Zwischenstufen formuliert. Erzeugt man sie im NMR-Röhrchen, kann man sie als Hauptprodukt vermessen. Die unterschiedlichen Edukte führen zum selben Carbeniumion, da eines eine Wagner-Meerwein-Umlagerung macht. Der Elektronenmangel führt zur Entschirmung der Signale im $^1$H-NMR. Die **Hyperkonjugation wird als $^4J$-Kopplung im $^1$H-NMR** beobachtet. Die Beiden Methylgruppen erscheinen nicht als Singulett mit der Intensität 6H sondern als Triplett ($^4J_{CH3,CH2}$).



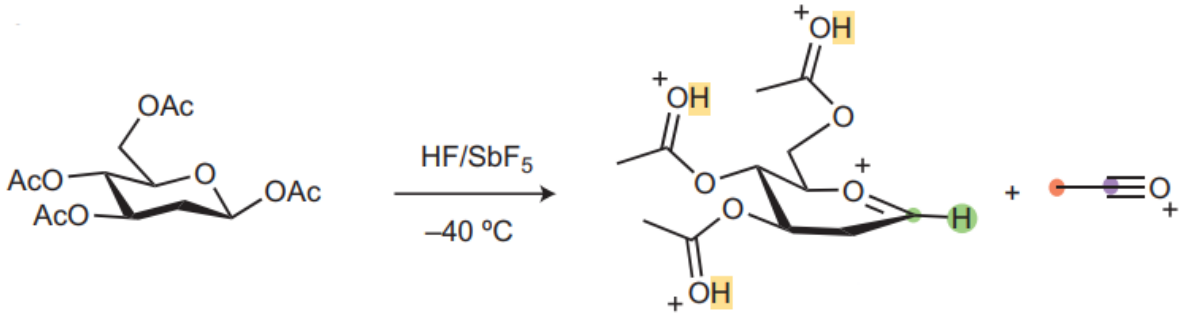



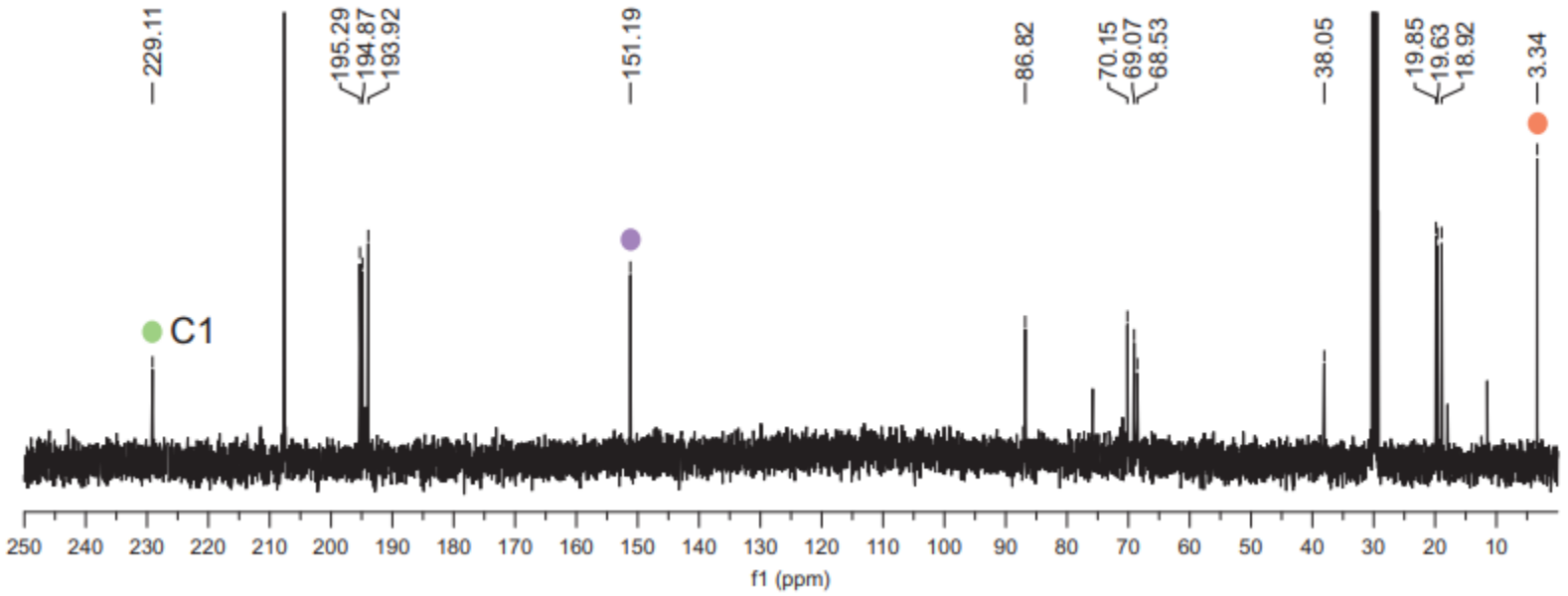

$[(CH_3)_2CCH_2CH_3]^+ [SbF_6]^-$ in $SO_2/SbF_5$
bei -30°C (60 MHz)

Bei RT erfolgt langsame Deprotonierung zum Olefin (Sayzeff und Hofmann).

G. Olah 1964 JACS 1360

# $^{13}$C-NMR Spektrum des 2-Deoxyglucosyl-oxocarbeniumions in $HF/SbF_5$ bei –40 °C

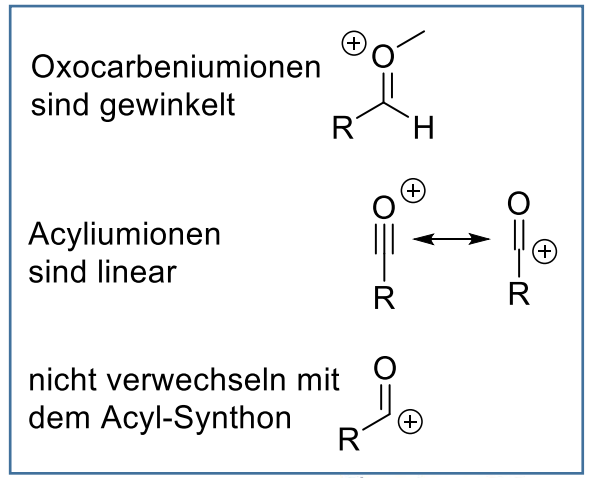



**Hexafluorantimonsäure** wird zu den **Supersäuren** gezählt und ist eine der stärksten bekannten Säuren. Sie ist eine Mischung der sehr starken Lewis-Säure Antimon(V)-fluorid und der Brønsted-Säure HF in unterschiedlichen Anteilen.

Das **2-Deoxyglucosyl-oxocarbeniumion** zeigt das anomere Proton bei δ = 8.89 ppm und den **anomeren Kohlenstoff** bei **δ = 229.1 ppm**.

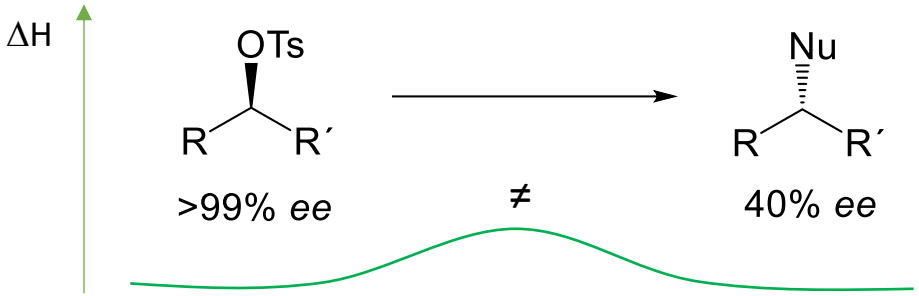
Das **Methyl-acyliumion** (δ = 150.7 ppm (Carbonium), δ = 3.8 ppm (Methyl-C) und 2.57 ppm (Methyl-H) beweist die Abspaltung des protonierten anomeren Acetats, welchers weiter dissoziiert zum Methyl-acyliumion und Wasser.

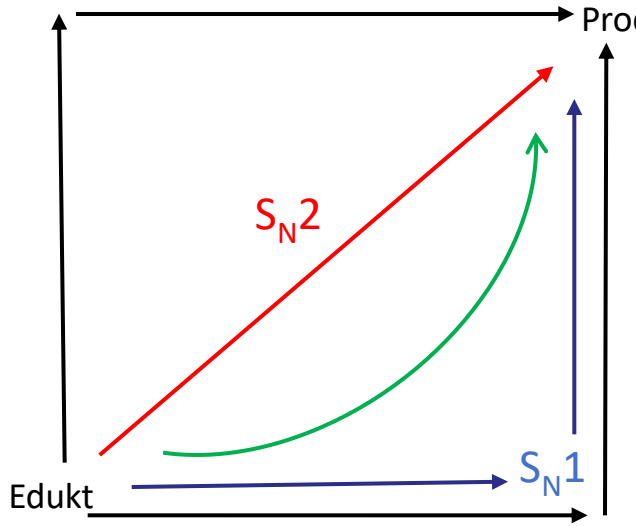



Abbildungen aus DOI: 10.1038/NCHEM.2399 Kationen im Kreis zeichnen, so wie rechts.

## *Merging mechanisms/mechanistic duality* werden durch **O´Ferrall-Jencks-Diagramme** beschrieben.

An Stelle der vereinfachten graphischen Darstellung der *transition state theory* (Marcus theory) mit Reaktionsfortschritt (x-Achse) und Energie (y-Achse) werden für ein O´Ferrall-Jencks-Diagramm zwei Bindungslängen in einem x,y-Koordinatensystem aufgetragen. Die z-Achse ist die Energie (rechts nicht dargestellt).
Rechts: Die nukleophile Substitution verläuft über die Diagonale (rot, $S_N2$, prim C) oder zweistufig über die Ecke (blau, $S_N1$, tert. C). Am sekundären C liegt der ÜZ dazwischen (grün).




Mit Energiebarriere als dritte Dimension:

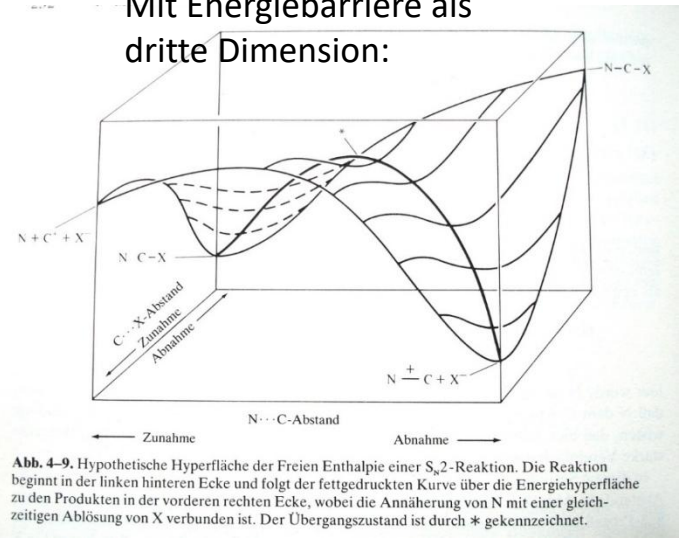



**Abb. 4–9.** Hypothetische Hyperfläche der Freien Enthalpie einer $S_N2$-Reaktion. Die Reaktion beginnt in der linken hinteren Ecke und folgt der fettgedruckten Kurve über die Energiehyperfläche zu den Produkten in der vorderen rechten Ecke, wobei die Annäherung von N mit einer gleichzeitigen Ablösung von X verbunden ist. Der Übergangszustand ist durch ∗ gekennzeichnet.

$S_N1$-Mechanismus (blau)

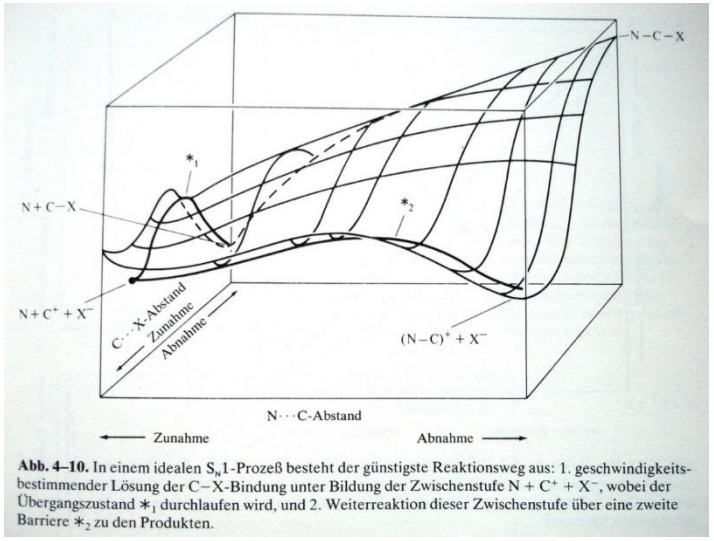
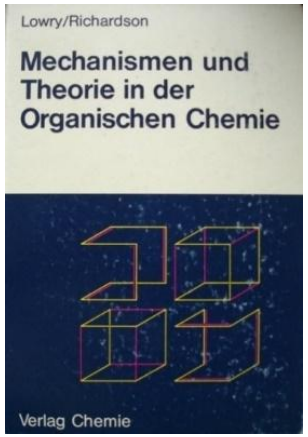



**Abb. 4–10.** In einem idealen $S_N1$-Prozeß besteht der günstigste Reaktionsweg aus: 1. geschwindigkeitsbestimmender Lösung der C–X-Bindung unter Bildung der Zwischenstufe N + C⁺ + X⁻, wobei der Übergangszustand $*_1$ durchlaufen wird, und 2. Weiterreaktion dieser Zwischenstufe über eine zweite Barriere $*_2$ zu den Produkten.

Führt die nucleophile Substitution eines enantiomerenreinen sekundären Tosylats (>99% ee) zu einem Produkt mit nur noch 40% *ee*, so bedeutet das nicht, dass **60%** der Moleküle nach **$S_N1$** und **40 %** nach **$S_N2$** auf zwei unterschiedlichen Reaktionswegen reagieren. Vielmehr ist in dem frühen ÜZ der Reaktion die Bindung der Abgangsgruppe so stark geschwächt d. h. verlängert, dass das Nukleophil nicht unbedingt von der Rückseite angreifen muss. Dabei tritt noch kein freies Carbeniumion auf. im O´Ferrall-Jencks Diagramm ist der ÜZ seitlich versetzt vom Idealfall der Diagonale ($S_N2$).

Abb. aus:



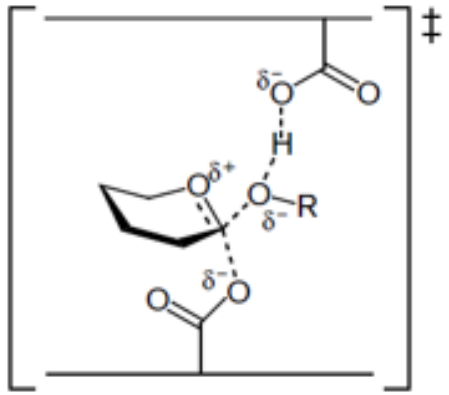
**Enzymkatalyse**

Lysozym hydrolysiert das β-glycosidisch verknüpfte Substrat zum β-Halbacetal (Retention = doppelte Inversion). Eine grundsätzliche Frage lautet: **Ist die Zwischenstufe ein Kontaktionenpaar ($S_N1$) oder ist sie kovalent gebunden ($S_N2$)?**

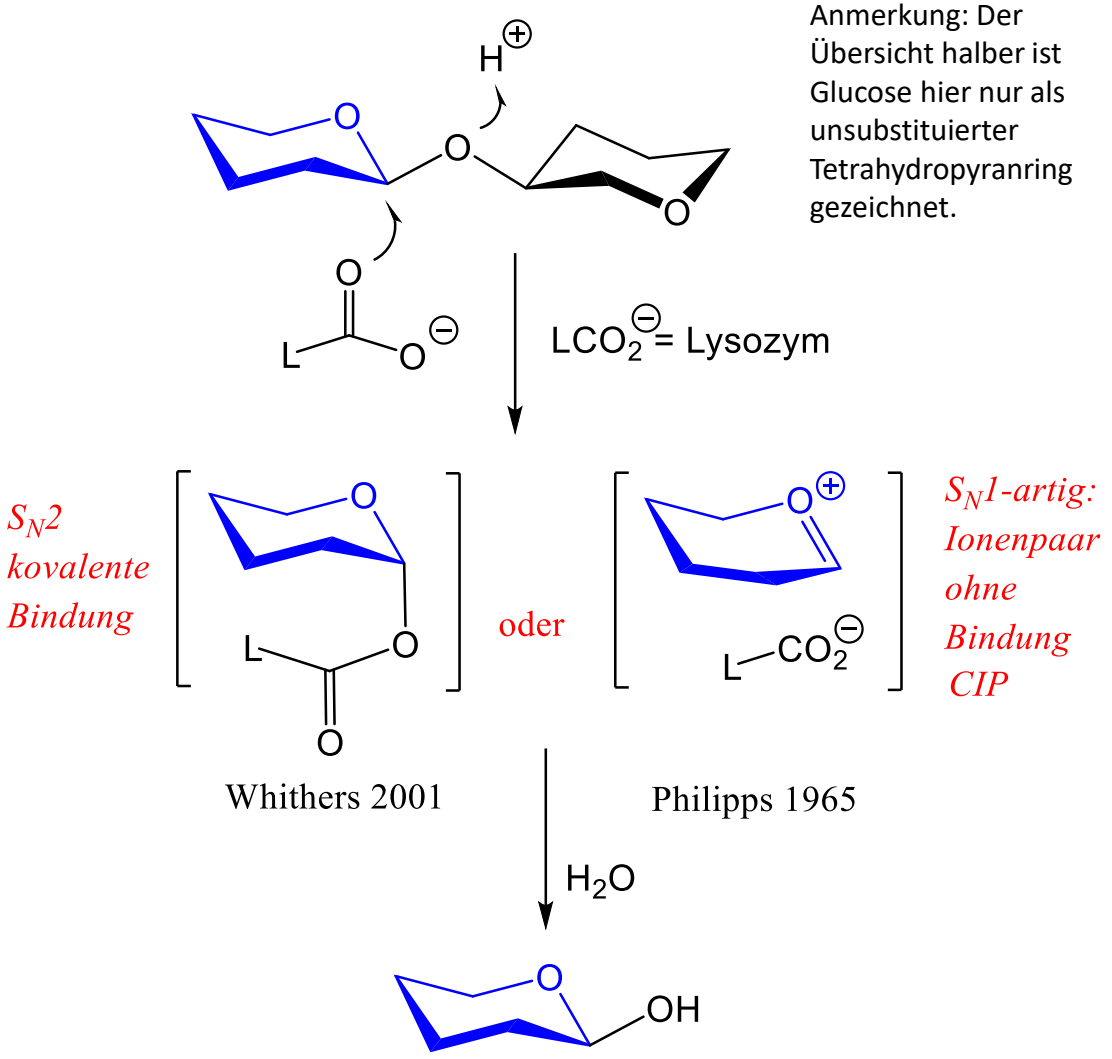
Biochemie-Lehrbücher zeigen dazu den **Phillips-Mechanismus** ohne kovalente Zwischenstufe. Dieser wurde 1965 auf der Basis der ersten Enzym-Kristallstruktur vorgeschlagen. Whithers findet 2001 Hinweise für eine kovalente Zwischenstufe. Recht haben sie beide: Diese scheinbar unterschiedlichen Reaktionsmechanismen sind die beiden **Grenzfälle** eines *„merged mechanism“* bzw „mechanistic duality“.

Je effizienter die Glycosidase, umso kurzlebiger die kovalente Zwischenstufe und umso höher der Charakter eines Kontaktionenpaars (engl. CIP). Da Lysozym zu den effizientesten Glycosidasen zählt, ist hier der Nachweis der kovalenten Zwischenstufe aufwendiger als bei anderen Glycosidasen.

Anstatt einer Unterscheidung der beiden Grenzfälle $S_N1$-artig oder $S_N2$-artig, sieht man oft Darstellungen von ÜZ (doppelt gestrichenes Kreuz) mit möglichst vielen gestrichelten Linien: **Geringe Aussagekraft**

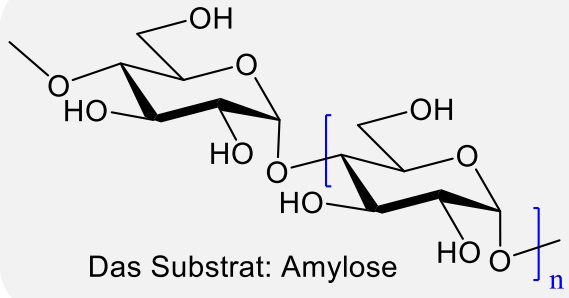


Anmerkung: Der Übersicht halber ist Glucose hier nur als unsubstituierter Tetrahydropyranring gezeichnet.

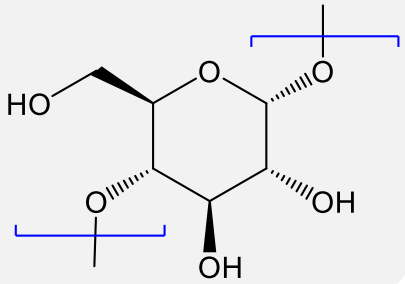


# Von der reaktiven Zwischenstufe zum Medikament

Eine **Glycosidase** hydrolysiert die **α-glycosidische Bindung** des Substrats Amylose (Stärke). Ein **Glycosidaseinhibitor** ähnelt dem Enzymsubstrat. Das Enzym verwechselt den Inhibitor mit Amylose. Je fester (gemessen als Verhältnis von on- zur off-Rate, nicht Bindungsstärke) der Inhibitor gebunden wird, umso besser ist dieser Inhibitor, denn umso geringer ist die verbleibende katalytische Aktivität des Enzyms. Einige dieser Inhibitoren sind Medikamente zur Behandlung von Stoffwechselkrankheiten, wie z.B. Diabetes.

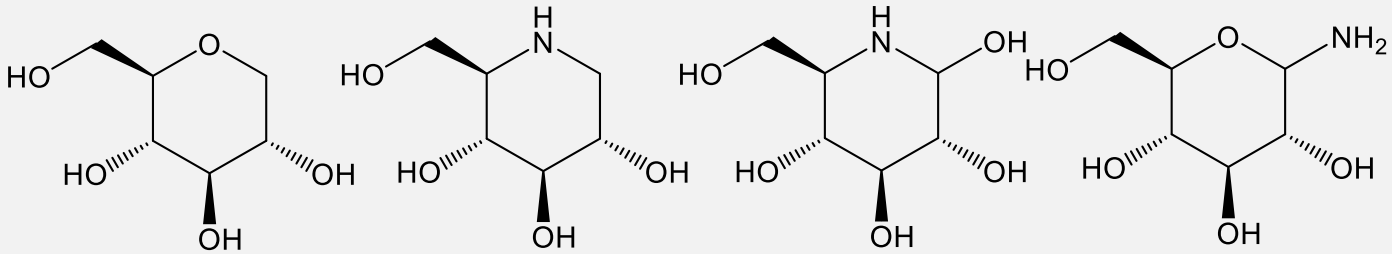


Das Substrat: Amylose




Linus Pauling: *„A **transition state analog** mimics the transition state of an enzymatic reaction.“* Soweit die Theorie. In der Praxis sind die meisten Inhibitoren sind wohl eher **Analoga reaktiver Zwischenstufen**. Bei der Hydrolyse eines Acetals ist dies ein Oxocarbeniumion.

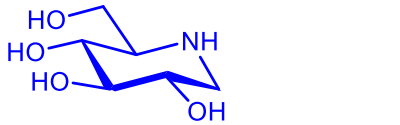
Was ist molekulare Ähnlichkeit? Diese Moleküle sind zweifellos „ähnlich“ aber aufgrund geringer chemischer Stabilität oder fehlender kationischer Ladung eignen sich nicht alle gleich gut als Glycosidaseinhibitoren. Unterscheiden Sie!




Pauling spricht von ***mimicry*** = nachahmen, tarnen, um zu täuschen.
Welche molekulare Ähnlichkeit ist entscheidend für die Eignung als Glycosidaseinhibitor?
Diskutieren Sie dazu funktionelle Gruppen, Ladung und Ringkonformation.
Ist es wirklich der ÜZ oder eine reaktive Zwischenstufe, die durch einen Glycosidaseinhibitor nachgeahmt wird?

# Struktur und Wirkmechanismen von Iminozuckern

Mit **1-Deoxynojirimycin (DNJ)** schützt sich der Maulbeerbaum vor Fraßinsekten. Diese verhungern beim Fressen, da ihr Verdauungsenzym α-Glycosidase gehemmt wird. DNJ diente als Vorlage für die Medikamente N-hydroxyethyl-deoxynojirimycin (Miglitol) und N-butyl-deoxynojirimycin (Miglustat).

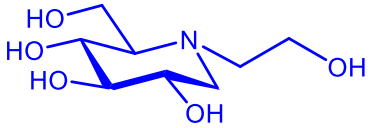



Insektizid **DNJ**

Naturstoff

1.

Die **Biologin** isoliert und beschreibt den Naturstoff.

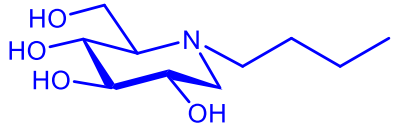



Anti-Diabetes

*drug*

2.

Die **organische Chemikerin** entwickelt einen Syntheseweg: **Syntheseübung am 15.5.2025!** Struktur-Wirkungsbeziehungen (O vs N, Sessel vs Wanne) sind die Basis für synthetische Strukturvariationen durch die **medizinische Chemikerin**.




Gaucher-Syndrom

*drug*

3.

Innovative Forschung „drug design“ findet auf molekularer Ebene statt.

5.

Die **Medizinerin** entwickelt die Therapie

4.

Die **Pharmazeutin** bestimmt Haupt- und Nebenwirkungen

6.

Die **Patientin** weiß nichts von 1. - 4. und sieht nur 5.

Anmerkung: Der Name Iminozucker ist etwas irreführend, da es sich um ein sekundäres oder tertäres Amin handelt. Diese Piperidine (und Pyrrolidine) sind Alkaloide aber keine Zucker, obwohl diese gerne als **chiral pool-Edukte** für die Synthese verwendet werden. Als **Aminozucker** werden exocyclische Amine von Halbacetalen oder Glycosiden bezeichnet. Nukleoside sind keine Aminozucker! Glycosyliertes Asn hingegen schon, Chitin ebenso.

**Reaktionsmechanismen im Abschlußgespräch**
Tipp: Nehmen Sie sich ein leeres Blatt Papier und zeichnen Sie Moleküle und Mechanismusvorschläge. Sessel sollten dabei immer deutllich unterscheidbare ax und eq Substituenten zeigen.

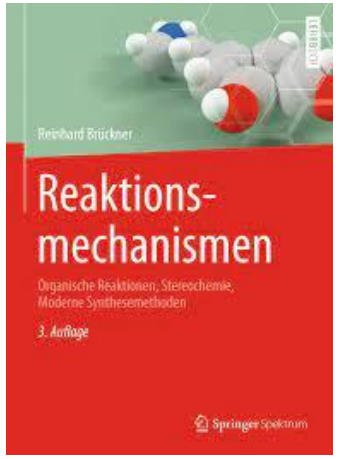
Wie erzeugt man aus einem Acetal ein Oxocarbeniumion und in welchem Bereich erwarten Sie dessen chemische Verschiebung im $^{13}$C-NMR?
Geben Sie ein Beispiel für eine Reaktion, bei der ein Kontaktionenpaar auftritt.
Begründen Sie mit dem Mechanismus der sauren Acetalspaltung, warum ein guter b-Glycosidase-Inhibitor auch a-Glycosidasen inhibiert.
Andere Inhibitoren sind Valerolactone oder Cyclohexenderivate. Erklären Sie dies mit Pauling´s *transition state mimicry*.

*Literatur*
Lehrbuch: Lowry u. Richardson, Mechanismen und Theorie in der OC
O´Ferrall-Jencks-Diagramme: W.P. Jencks ACR80,161

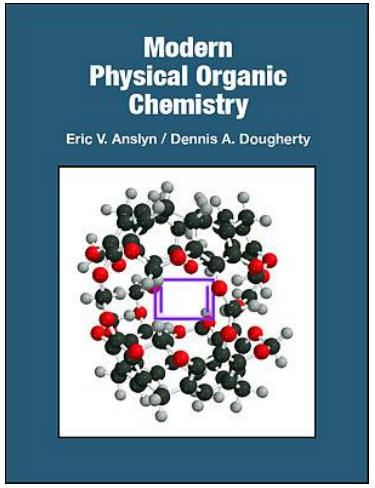
Kovalente Zwischenstufe der Glycolyse durch Lysozym
Nature Struct. Biol. 10, 737

*Weitere Literatur*
Mechanisms of inverting and retaining glycosidases: G. J. Davis et al.,
Biochem. Soc. Transactions (2003) Vol. 31, part 3, 523

Hypothesen sind nicht beweisbar, nur widerlegbar: (Science 1964, 347)




Reaktionsmechanismen R. Brückner Download:
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-662-45684-2.pdf




Modern Physical Organic Chemistry Anslyn/Dougherty