

3. C-C-Knüpfungen (Carbonylreaktionen)	26
3.1 Reaktionen an der Carbonylgruppe	26
3.1.1 Selektivität bei Carbonyladditionen	26
a) Chemoselektivität	26
b) Stereoselektivität	27
3.1.2 Additionen metallorganischer Reagentien	30
a) Alkylierungen	30
b) Allylierungen	33
3.1.3 Additionen anderer C-Nucleophile	34
a) Cyanid	34
b) Isonitrile	35
3.1.4 Olefinierungs-Reaktionen	37
a) Wittig-Reaktion	37
1) <i>cis</i> -Selektivität	37
2) <i>trans</i> -Selektivität	38
b) Horner-Wadworth-Emmons-Reaktion	38
c) Julia-Lythgoe-Olefinierung	38
d) Olefinierung über Metall-Carben-Komplexe	39
1) Tebbe-Reagenz	39
2) Petasis-Reagenz	39
3) Nozaki-Olefinierung	40
3.1.5 Reduktive Carbonylkupplungen	40
a) Pinacol-Kupplung	40
b) McMurry-Kupplung	41
3.2 Reaktionen α zur Carbonylgruppe	41
3.2.1 Aldolreaktionen	42
3.2.2 Claisen-Umlagerungen	44
3.2.3 Enolat-Alkylierungen	45
Literatur zu Carbonylreaktionen	47

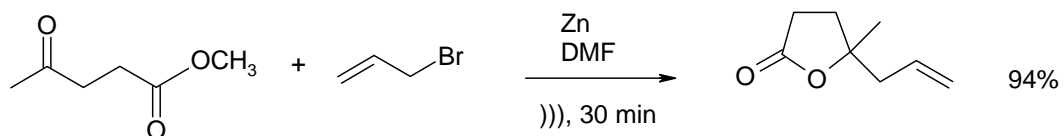
3. Carbonylreaktionen

3.1 Reaktionen an der Carbonylgruppe

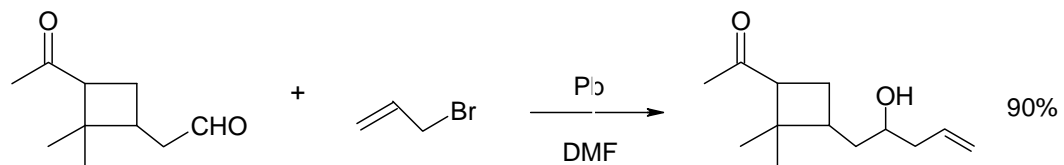
3.1.1 Selektivität bei Carbonyladditionen

a) **Chemoselektivität** trivial: Selektive Umsetzung der reaktiveren Carbonylgruppe

Bsp.: Barbier-Reaktion



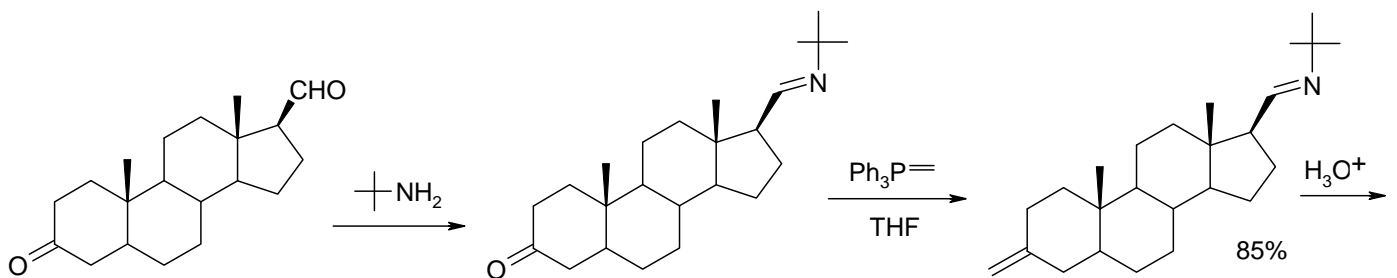
Chem Lett. **1990**, 449.



Chem Lett. **1986**, 1611.

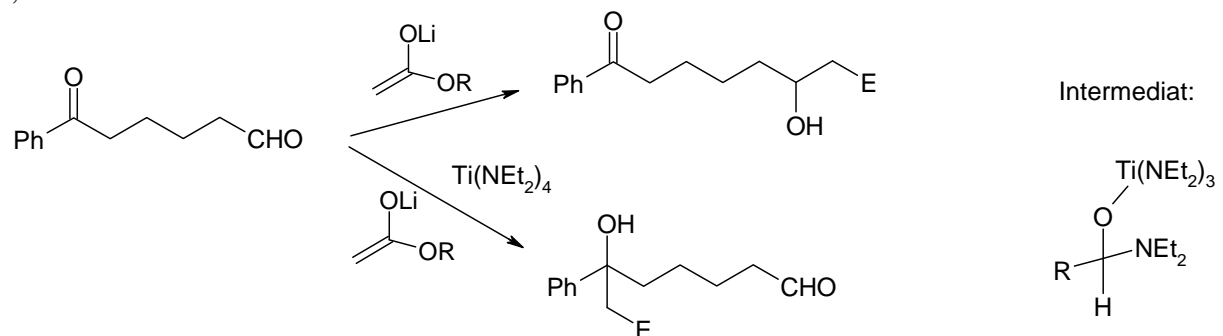
• Keton neben Aldehyd

über Schutzgruppe:



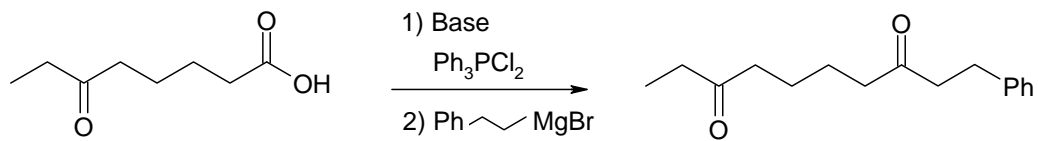
Tetrahedron **1983**, 39, 2709.

„In situ“-Schutz:



J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1983**, 406.

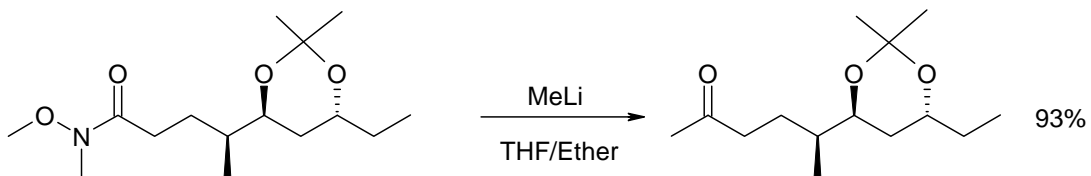
- Säure neben Keton



Chem. Lett. **1983**, 1267.

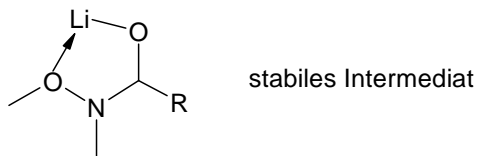
- selektive Umsetzung von Carbonsäurederivaten auf Ketonstufe

Beispiel: über „Weinreb-Amide“



J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 7001.

Erklärung:

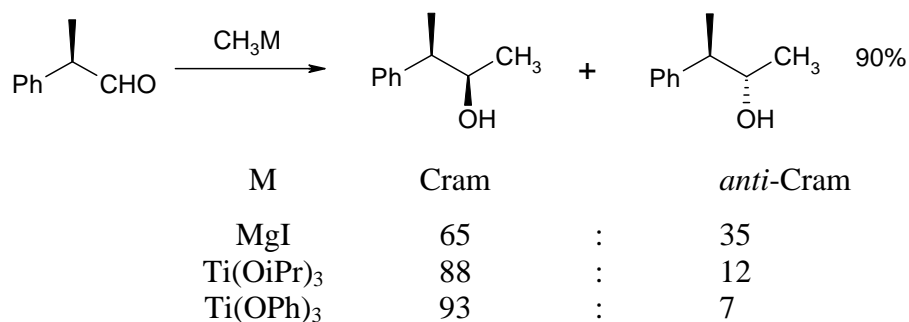


b) Stereoselektivität

- Acyclische Stereokontrolle

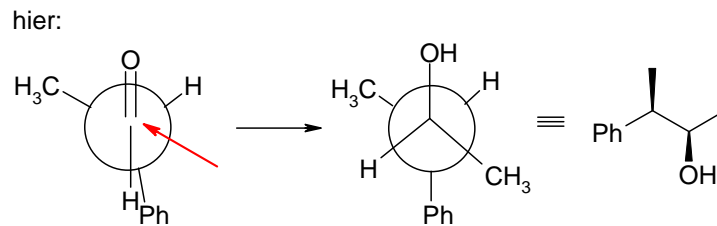
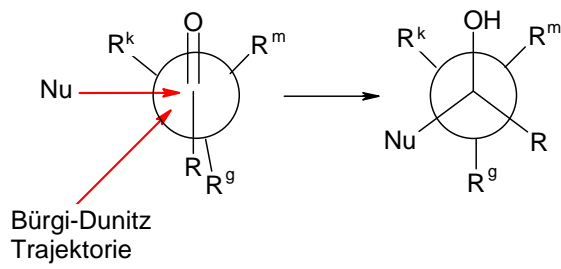
Cram'sche Regel Nucleophile Addition an chirale Carbonylverbindung

Beispiel:



Angew. Chem. **1980**, 92, 1044; *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1441.

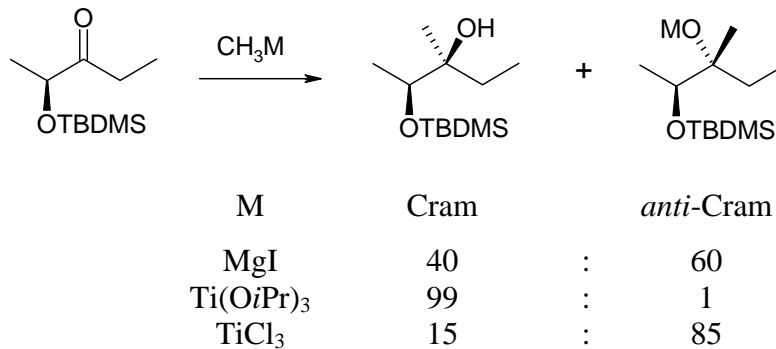
Erklärung:



J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 5828.

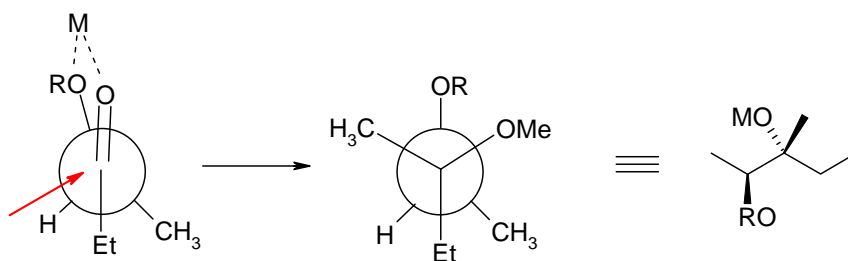
Besitzt Substrat Heteroatome die Chelatkomplexe bilden können → Chelatkontrolle möglich

Beispiel:



J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1986**, 1600.

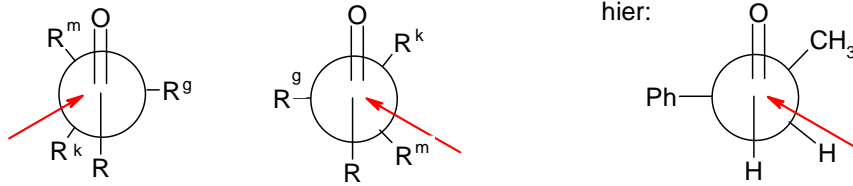
Erklärung:



Review: *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542.

Felkin-Ahn-Modell:

Felkin: großer Rest senkrecht zur Carbonylgruppe



Tetrahedron Lett. **1968**, 2199.

Trong Ahn: elektronenziehender Rest senkrecht zur Carbonylgruppe (Ergebnis von MO-Berechnungen)

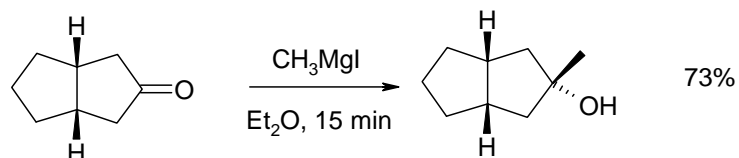


Top. Curr. Chem. **1980**, 88, 145.

- Cyclische Stereokontrolle

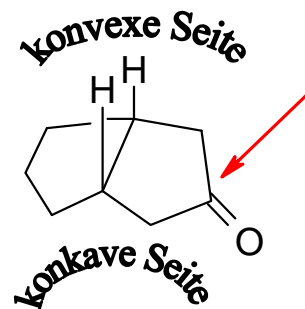
konvex-konkav-Steuerung

Beispiel:



J. Org. Chem. **1985**, 50, 2179.

Erklärung:



3.1.2 Additionen metallorganischer Reagentien

viele Möglichkeiten, starker Einfluß des Metalls

Transmetallierung:



1) Alkylierungen

a) Magnesium

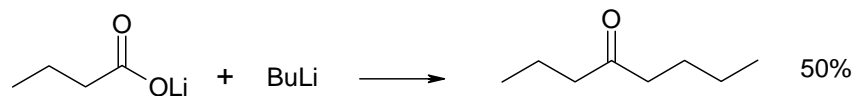
Grignard-Reaktion: Reagenz leicht herstellbar, aber wenig selektiv (Stereo-, Chemo-)

b) Lithium

Reagentien teilweise käuflich, hoch reaktiv aber wenig selektiv

Spezialität des Lithiums: **Gilman-Reaktion**

Beispiel:

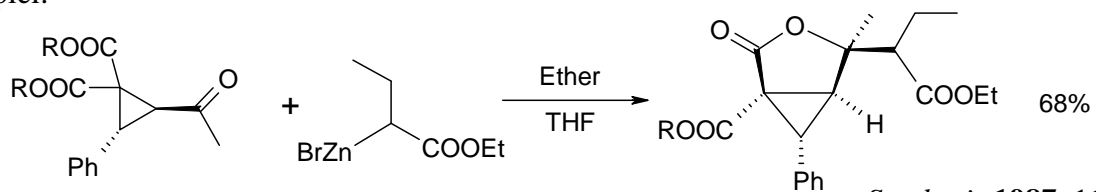


J. Am. Chem. Soc. **1933**, 55, 1258.

c) Zink

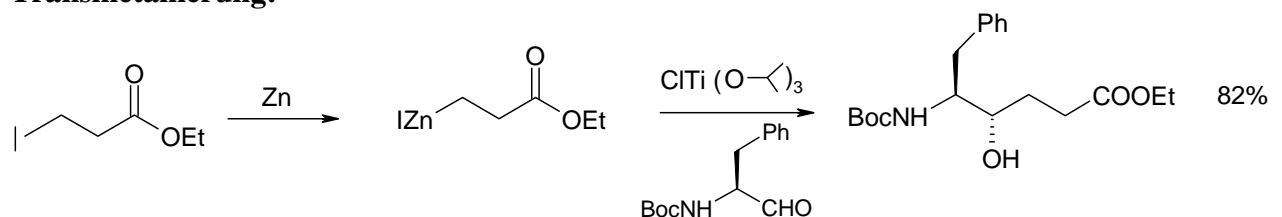
Zinkorganyle reagieren nicht mit Estern → **Reformatsky-Reaktion**

Beispiel:



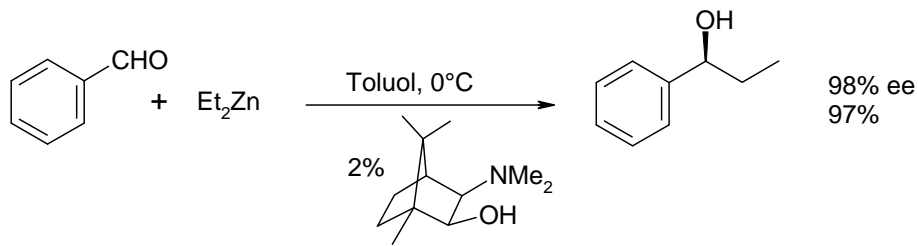
Synthesis **1987**, 1130.

Transmetallierung:



Tetrahedron Lett. **1991**, 32, 1867.

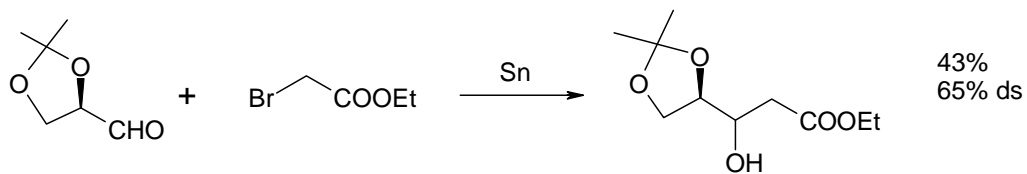
asymmetrische Synthese in Gegenwart chiraler Liganden:



J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 6071

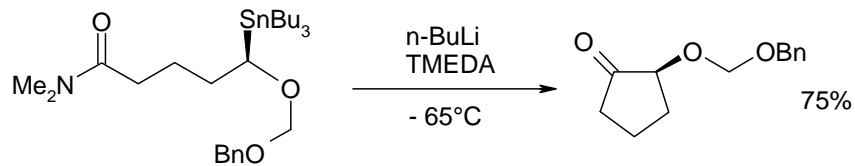
d) Zinn

Beispiel: **Barbier-Reaktion**



Chem. Lett. **1982**, 161.

Zinn-Verbindungen: relativ konfigurationsstabil \rightarrow „chirale metallorg. Reagentien“



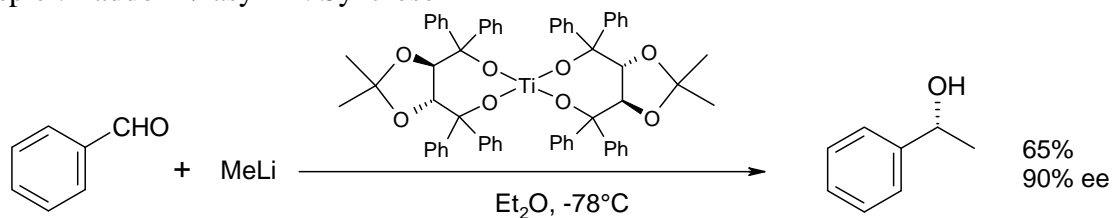
J. Org. Chem. **1985**, 50, 4655.

ebenfalls wichtig: Allylzinn-Verbindungen \rightarrow Allylierungsreaktionen

e) Titan

Reaktivität und Selektivität durch Liganden am Titan steuerbar \rightarrow „ligand tuning“

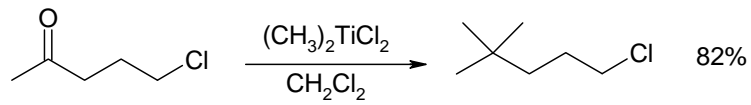
Beispiel: Taddol \rightarrow asymm. Synthese



Angew. Chem. **1991**, 103, 100.

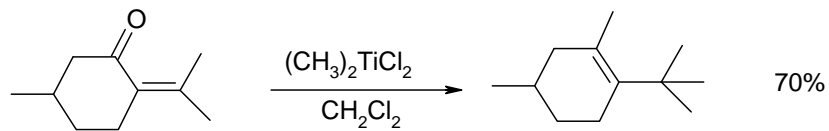
Spezialität: **geminale Dimethylierung**

Beispiel:

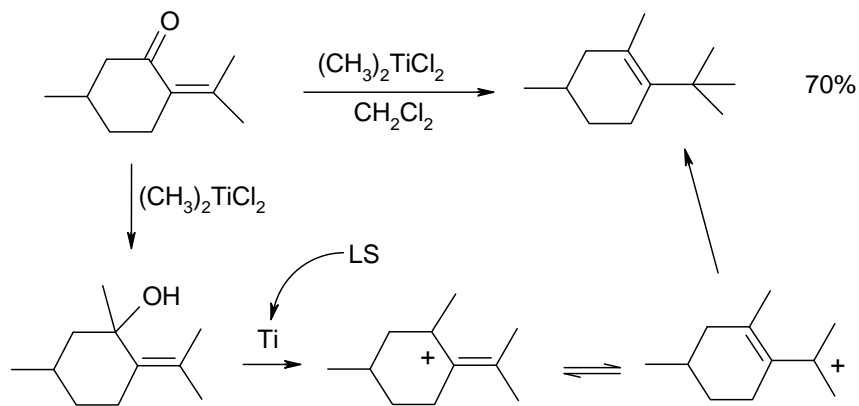


Chem. Ber. **1985**, 118, 1050.

Interessanter Fall:



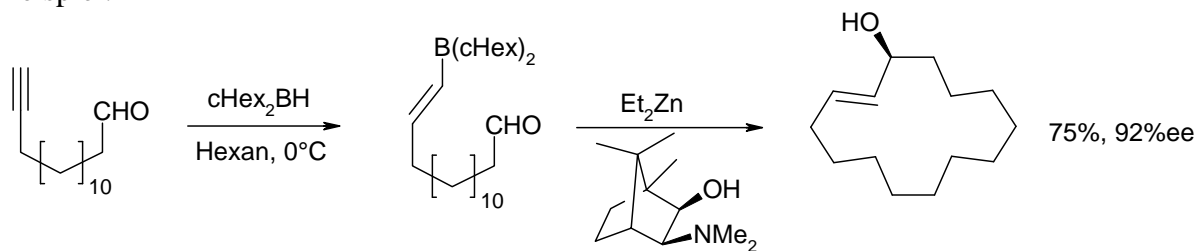
Erklärung:



f) Bor

Alkylborane leicht herstellbar (Hydroborierung) aber ungeeignet für Carbonylreaktionen →
Transmetallierung

Beispiel:



J. Am. Chem. Soc. **1993**, 115, 1593.

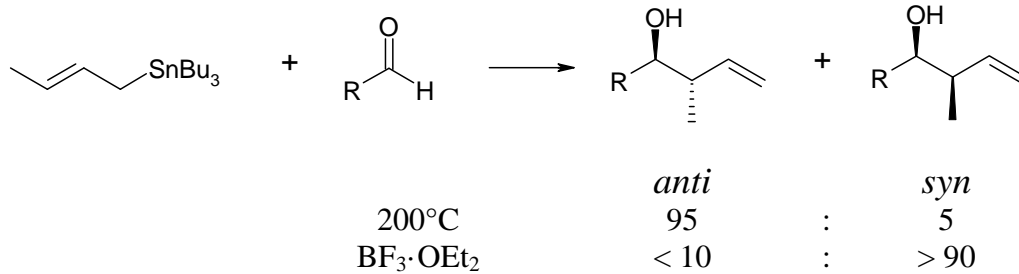
ebenfalls wichtig: Allylierungen.

2) Allylierungen

wichtige Reaktion, vor allem mit Sn, B

Besonderheit: **Allylinversion**

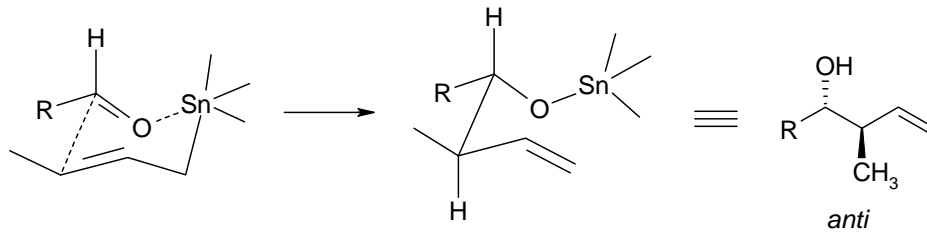
Beispiel:



J. Organomet. Chem. **1972**, 35, C20; *Tetrahedron* **1984**, 40, 2239.

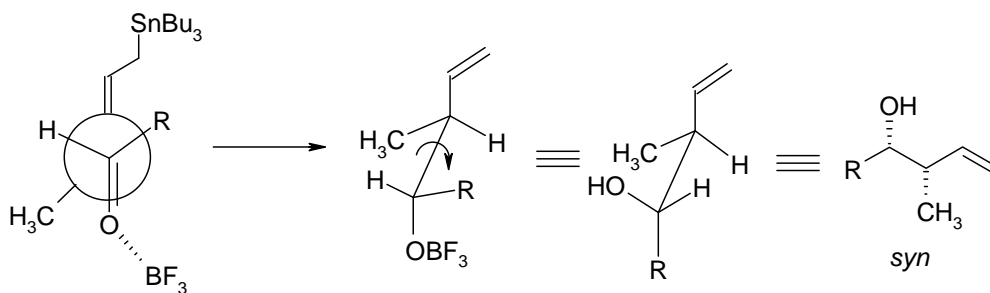
Erklärung:

a) thermisch



cyclischer Übergangszustand

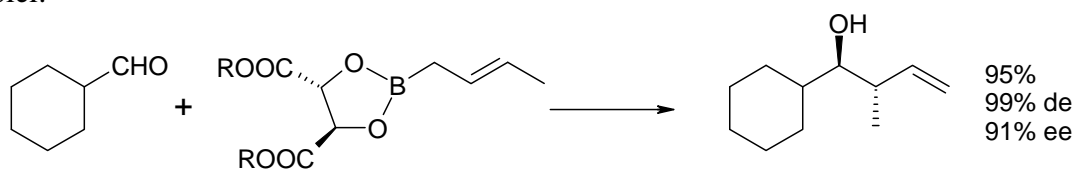
b) Lewis-Säure-katalysiert



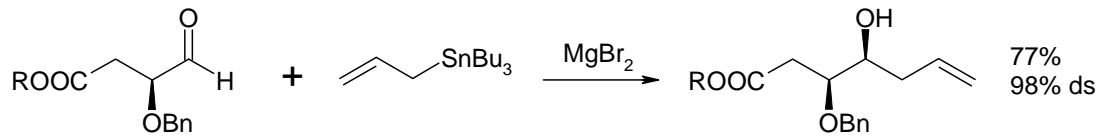
offener Übergangszustand
antiperiplanare Anordnung

asymmetrische Allylierung:

Beispiel:



J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 6339.



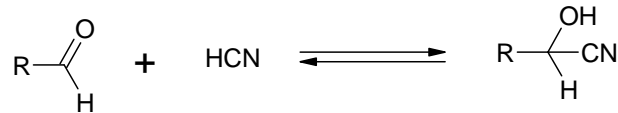
J. Org. Chem. **1991**, *56*, 417.

3.1.3 Additionen anderer C-Nucleophile

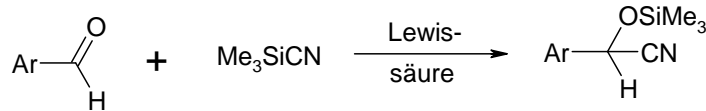
1) Cyanid

- Cyanhydrin-Reaktion**

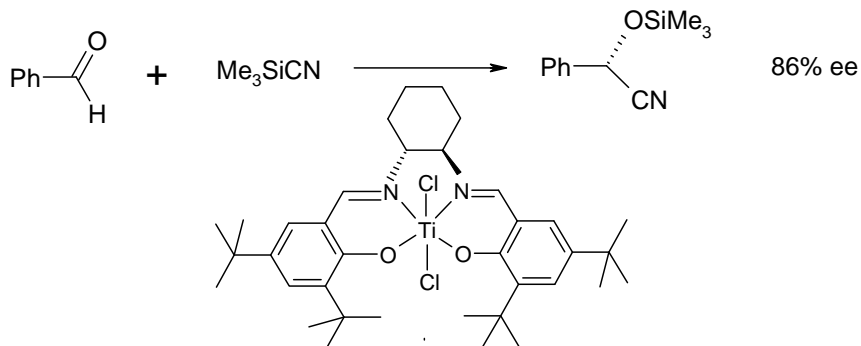
klassisch:



bessere Variante:



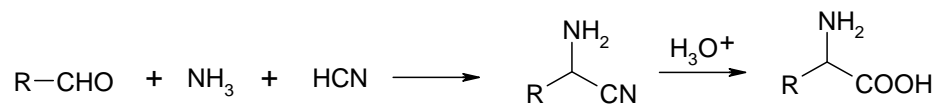
Beispiel:



Chem. Comm. 1998, 389.

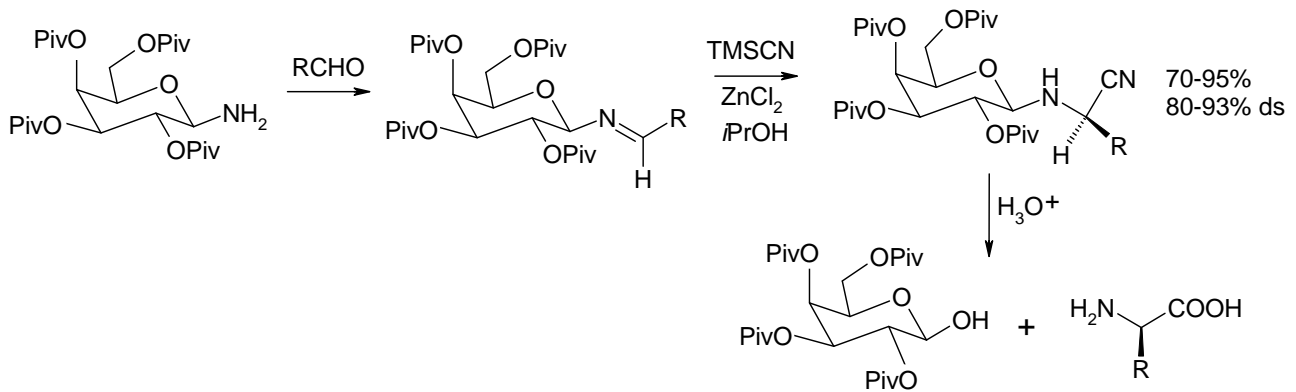
- Strecker-Synthese von Aminosäuren**

klassisch:



asymmetrische Variante bei Verwendung chiraler Amine

Beispiel:



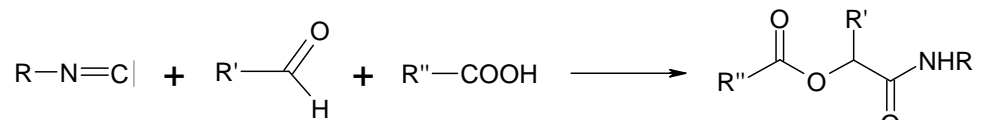
Angew. Chem. **1987**, 99, 595.

2) Isonitrile

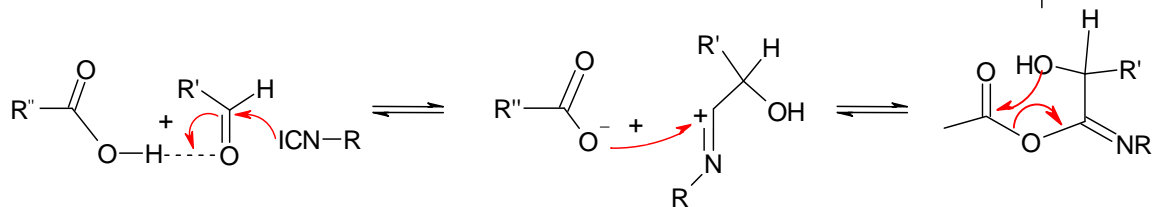
- **Passerini-Reaktion**

3-Komponenten-Kupplung **Atomökonomie**

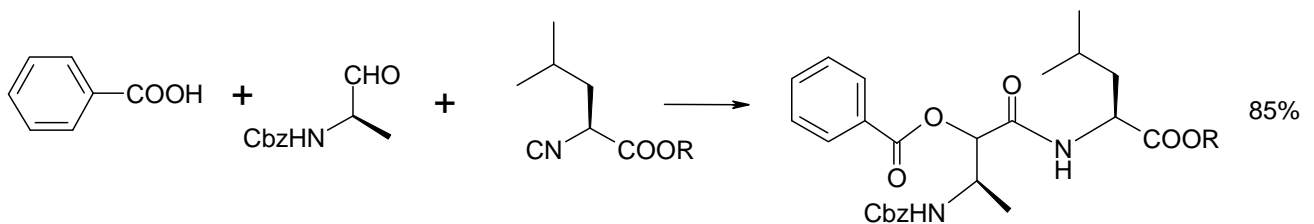
Prinzip:



Mechanismus:



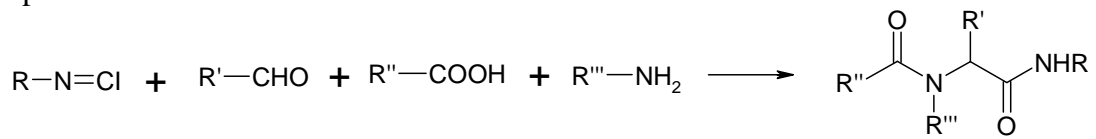
Beispiel:



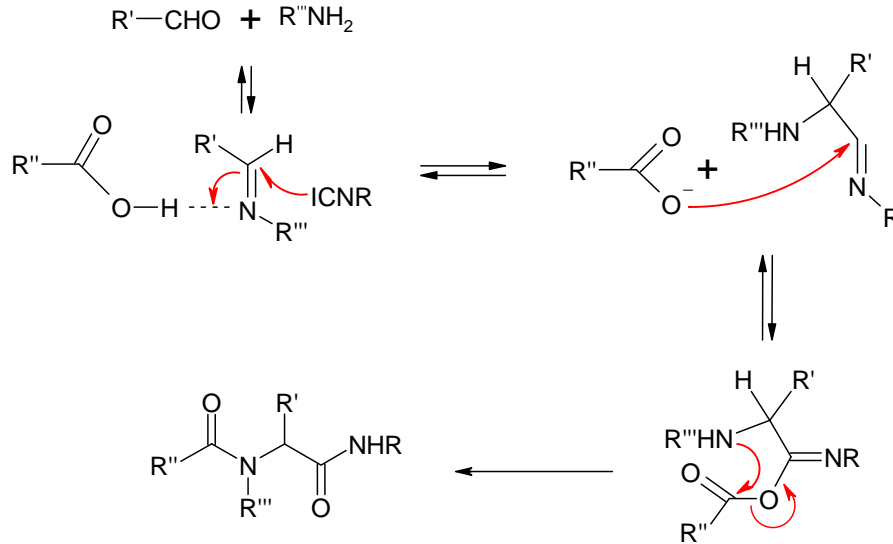
Chem Commun. **1994**, 103.

• **Ugi-Reaktion** 4-Komponenten-Kupplung Erweiterung der Passerini-Reaktion

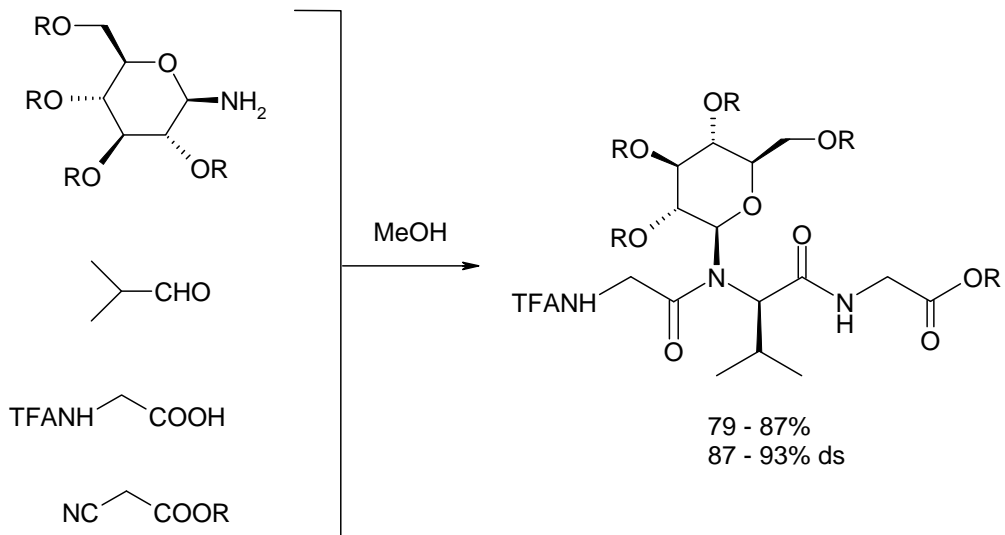
Prinzip:



Mechanismus:



Beispiel:



Synthesis **1991**, 1095.

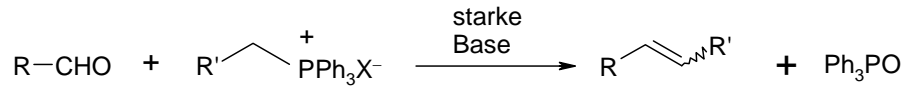
Weltrekord: 7-Komponenten-Reaktion

Review: *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300.

3.1.4 Olefinierungs-Reaktionen

1) Wittig-Reaktion

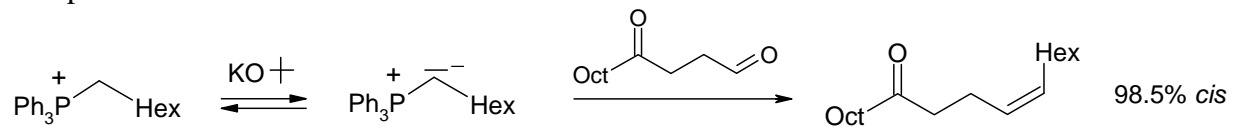
Prinzip:



a) *cis*-Selektivität

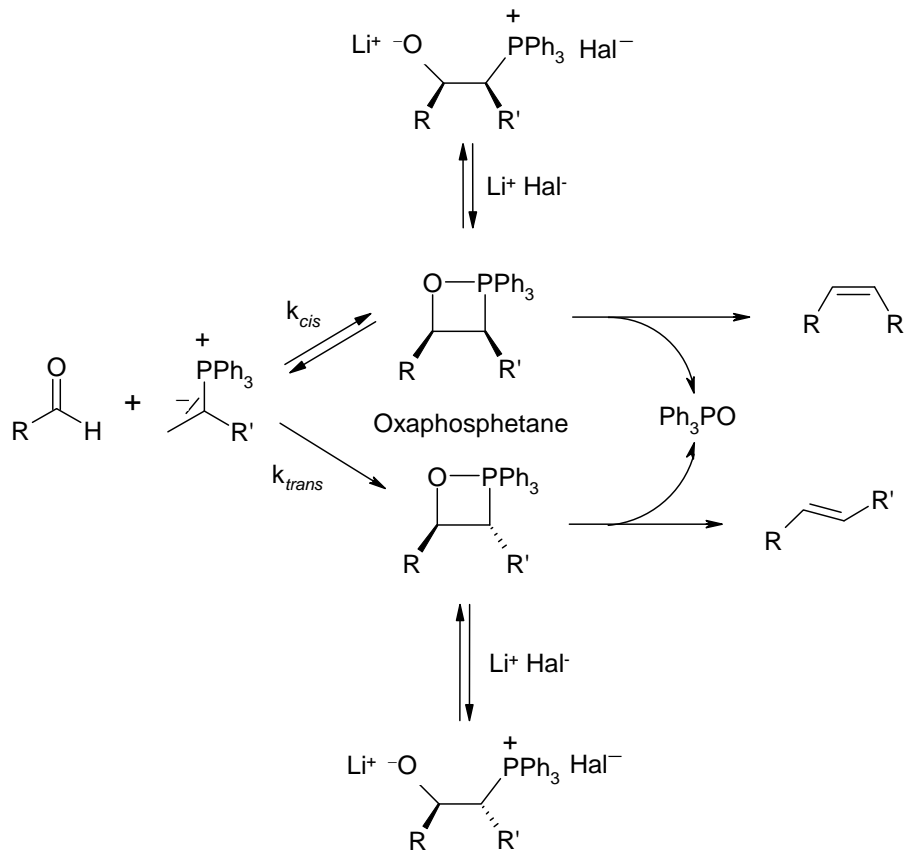
bei Alkylphosphonium-Yliden (nicht stabilisiert) und Abwesenheit von Lithium-Salzen → „salzfreier Wittig“

Beispiel:

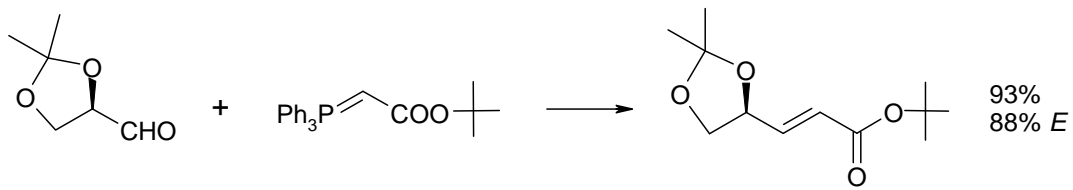


J. Org. Chem. **1991**, 56, 1822.

Mechanismus:



b) *trans*-Selektivität bei „stabilisierten“ Yliden

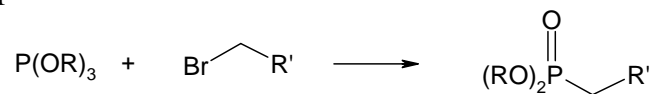


Helv. Chim. Acta. **1989**, 1095.

2) Horner-Wadworth-Emmons-Reaktion

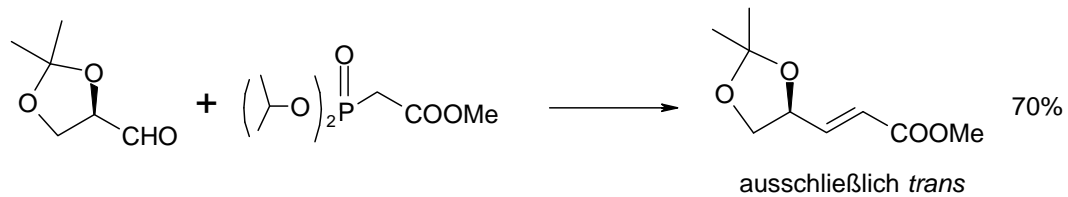
über Phosphonate

Herstellung der Phosphonate:



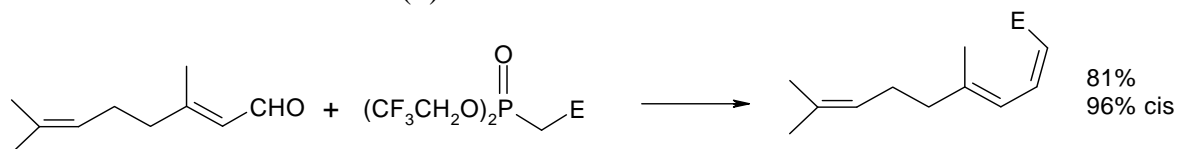
sehr hohe *trans*-Selektivität mit Phosphonestern

Beispiel:



J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 284.

Still-Genari-Variante \rightarrow *cis* (*Z*)-Produkt

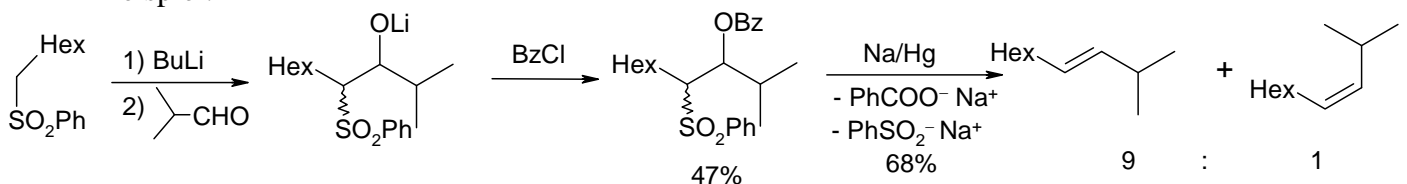


Tetrahedron Lett. **1983**, 24, 4405.

3) Julia-Lythgoe-Olefinierung

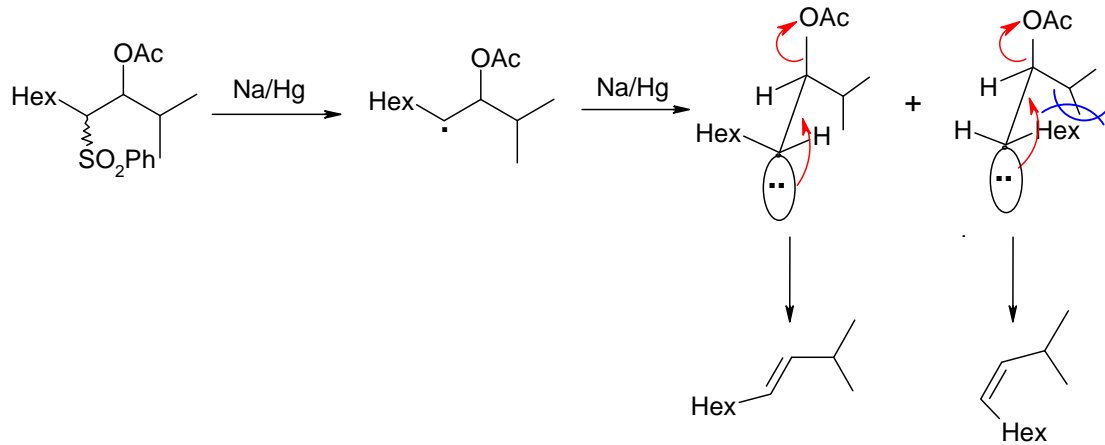
erlaubt stereoselektive *trans*-Olefinierung

Beispiel:



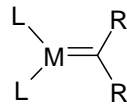
J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1980**, 1045.

Mechanismus:



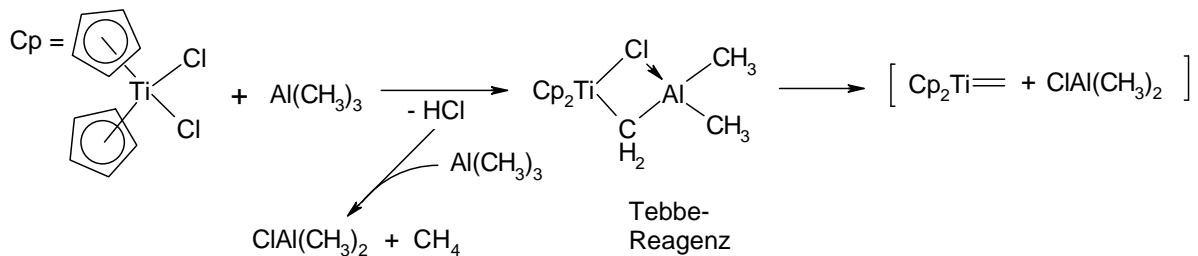
4) Olefinierung über Metall-Carben-Komplexe

Metall-Carben-Komplex:



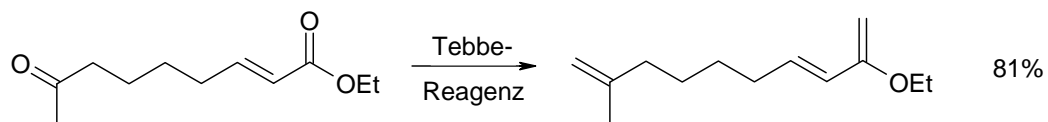
für Olefinierungen: Ti-Carbene

a) Tebbe-Reagenz



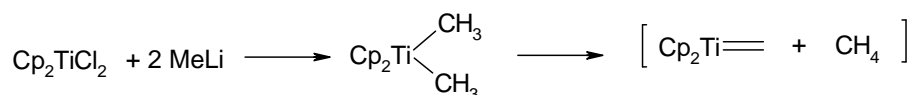
Tebbe-Reagenz überträgt Methylen nicht nur auf Aldehyde und Ketone sondern auch auf Ester!

Beispiel:



J. Am. Chem. Soc. **1980**, *102*, 3270.

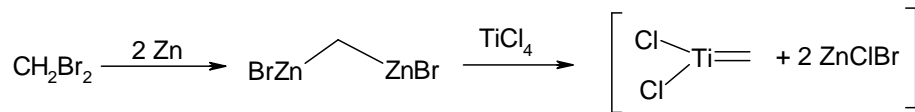
b) Petasis-Reagenz im Prinzip analog



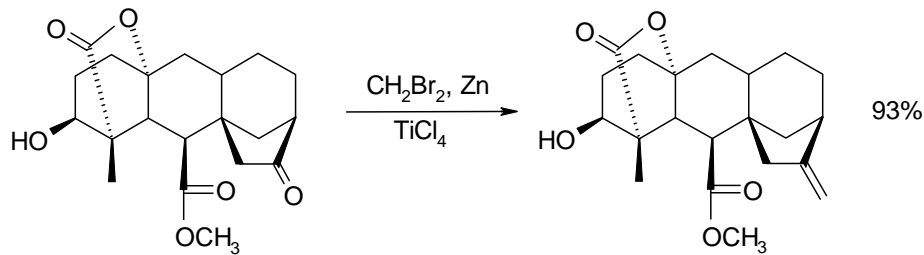
c) Nozaki-Olefinierung

hervorragend geeignet zur Olefinierung von Ketonen

Prinzip:



Beispiel:

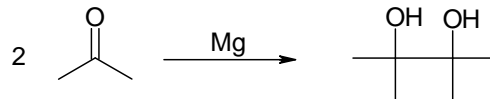


Tetrahedron Lett. **1982**, 23, 4293.

31.5 Reduktive Carbonylkupplungen

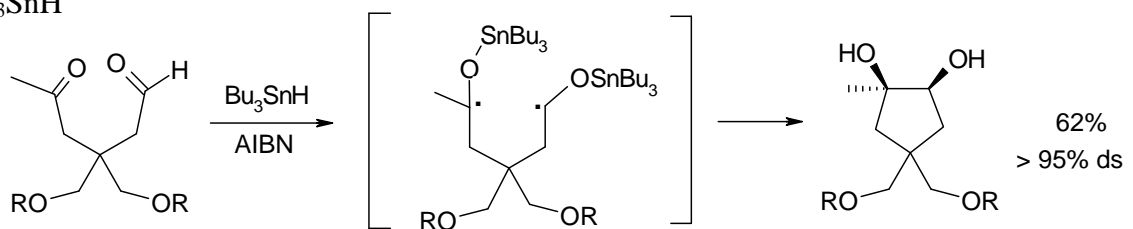
a) Pinakol-Kupplung

klassisch:



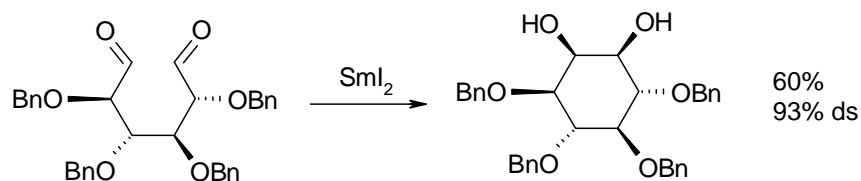
neuere Varianten:

- Bu_3SnH



J. Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 7283.

- SmI_2



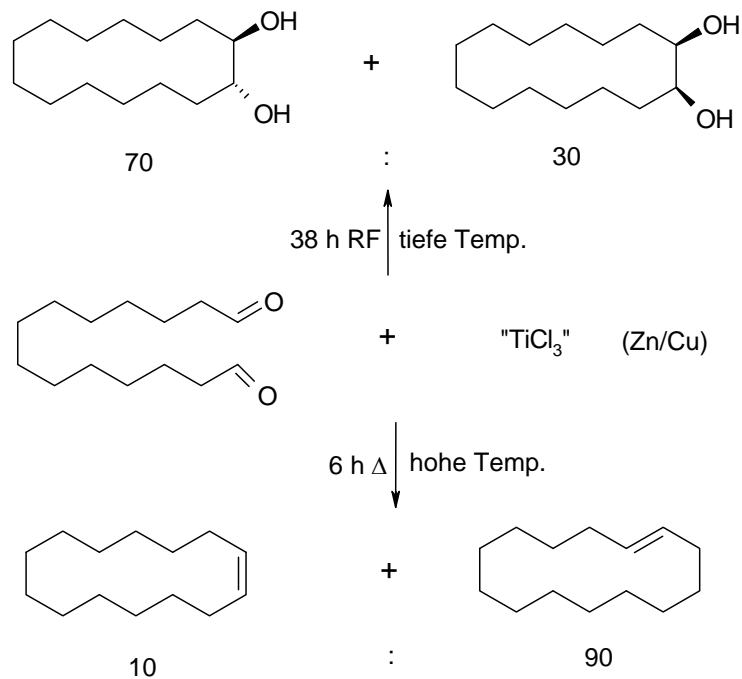
Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 2969.

Auch gut geeignet: „niedervalentes Titan“ $\text{TiCl}_4 \xrightarrow{\text{LiAlH}_4} \text{Ti(II)/Ti(III)-chlorid} \xleftarrow{\text{Zn/Cu}} \text{TiCl}_4$

b) McMurry-Kupplung

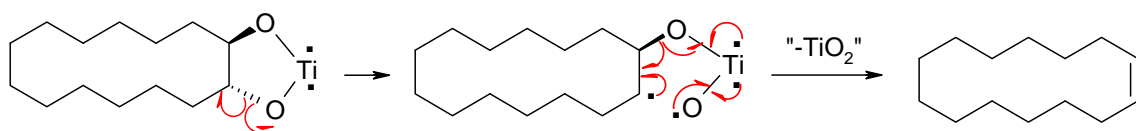
eng verwandt mit Pinacol-Kupplung

Beispiel:

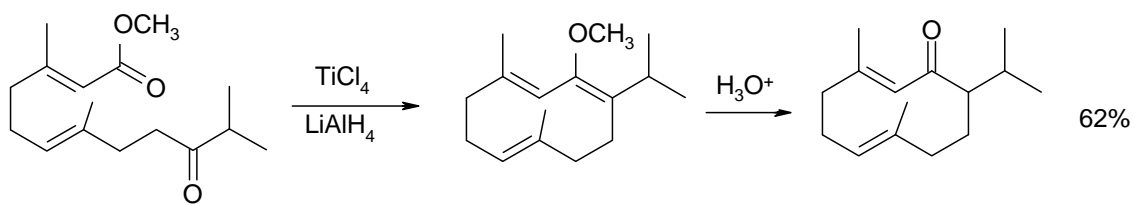


J. Org. Chem. **1989**, 54, 3748.
Tetrahedron Lett. **1989**, 30, 1169.

Mechanismus:



gekreuzte McMurry-Reaktion:



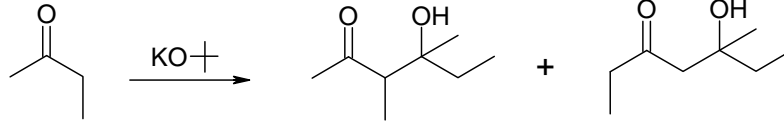
Synthesis **1994**, 267.

3.2 Reaktionen α zur Carbonylgruppe

3.2.1 Aldolreaktionen

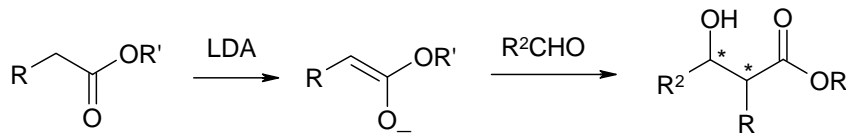
eine der wichtigsten Reaktionen

klassisch:

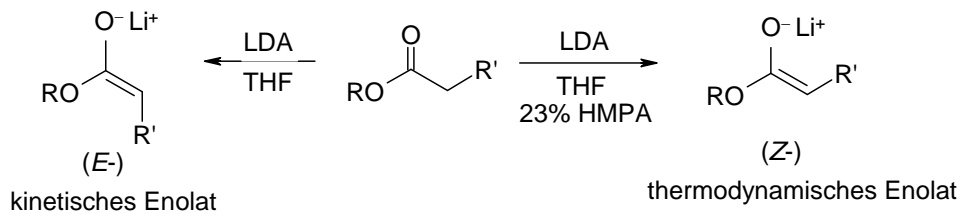


gekreuzte Aldolreaktionen: Verwendung starker Basen

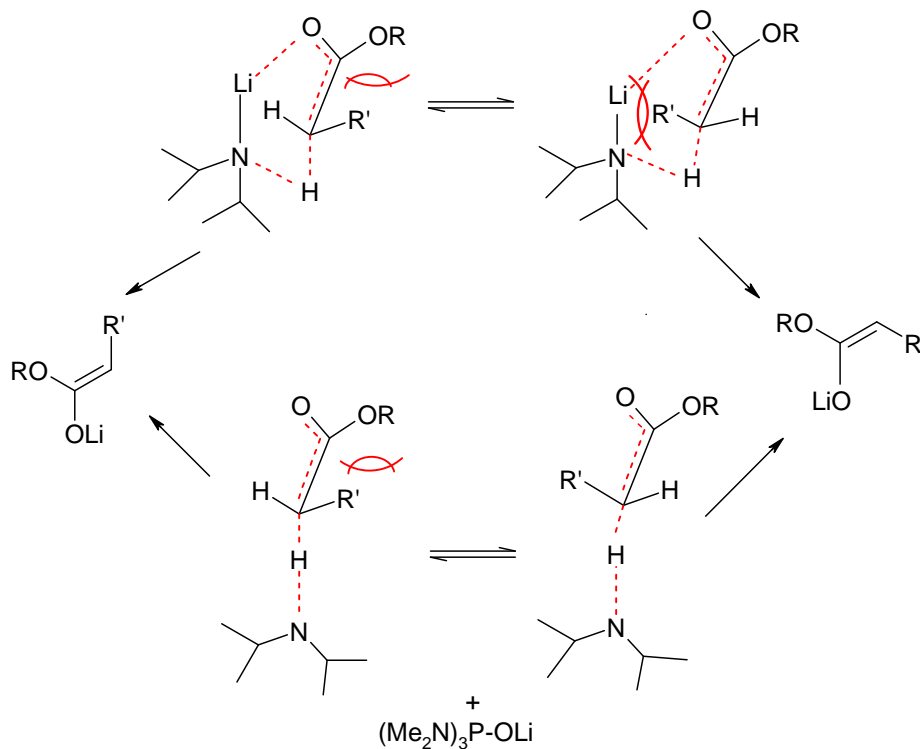
Beispiel:



Enolatbildung:



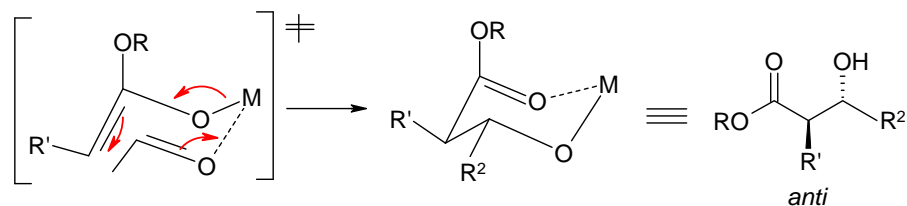
Erklärung:



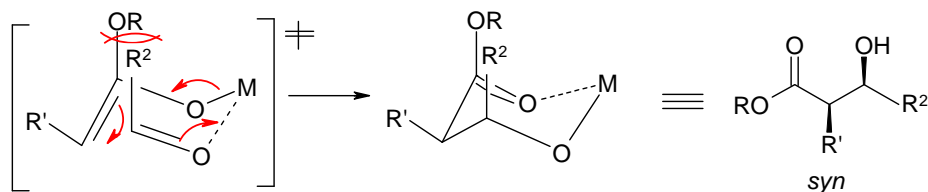
J. Am. Chem. Soc. **1976**, 98, 2868.

Übergangszustände: (Zimmermann und Traxler, 1956)

Beispiel: (*E*)-Enolat



günstiger Übergangszustand



ungünstiger Übergangszustand

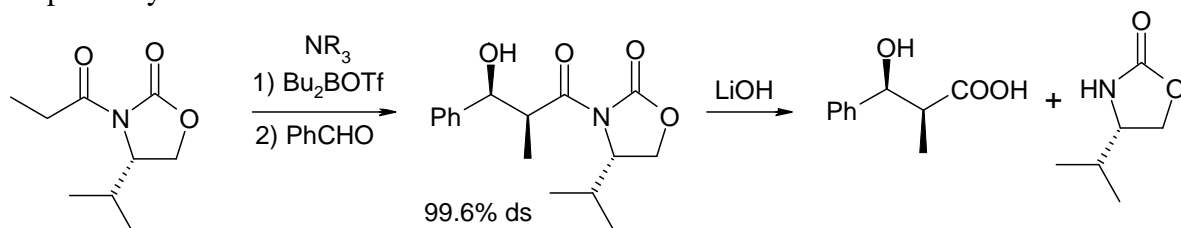
simple Diastereoselektivität

mit (*Z*)-Enolate genau die entgegengesetzte Konfiguration.

Borenolate:

oft selektiver als Lithiumenolate, bilden bevorzugt thermodynamisches Enolat → *syn*-Produkt

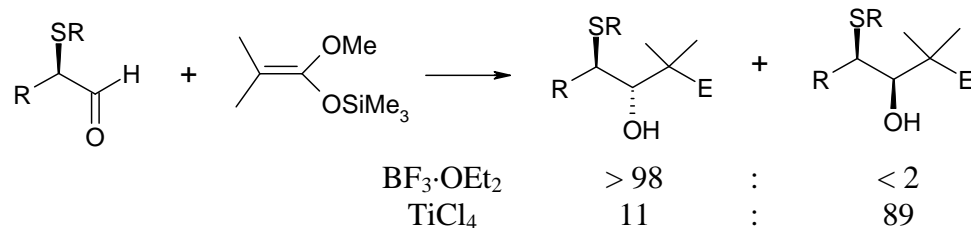
Beispiel: asym. Aldol mit chiraem Auxiliar



J. Org. Chem. **1990**, *55*, 173.

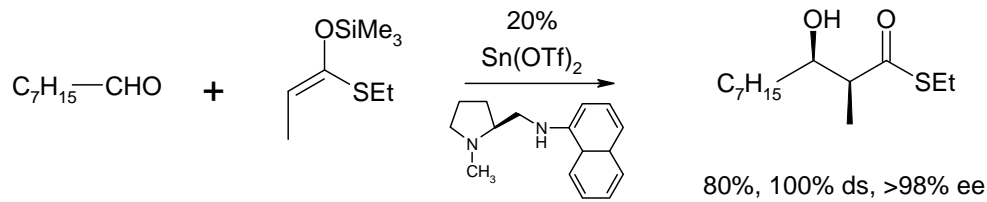
• Mukaijama-Aldol-Reaktion mit Silylenolethern

Beispiel:



J. Org. Chem. **1992**, *57*, 456.

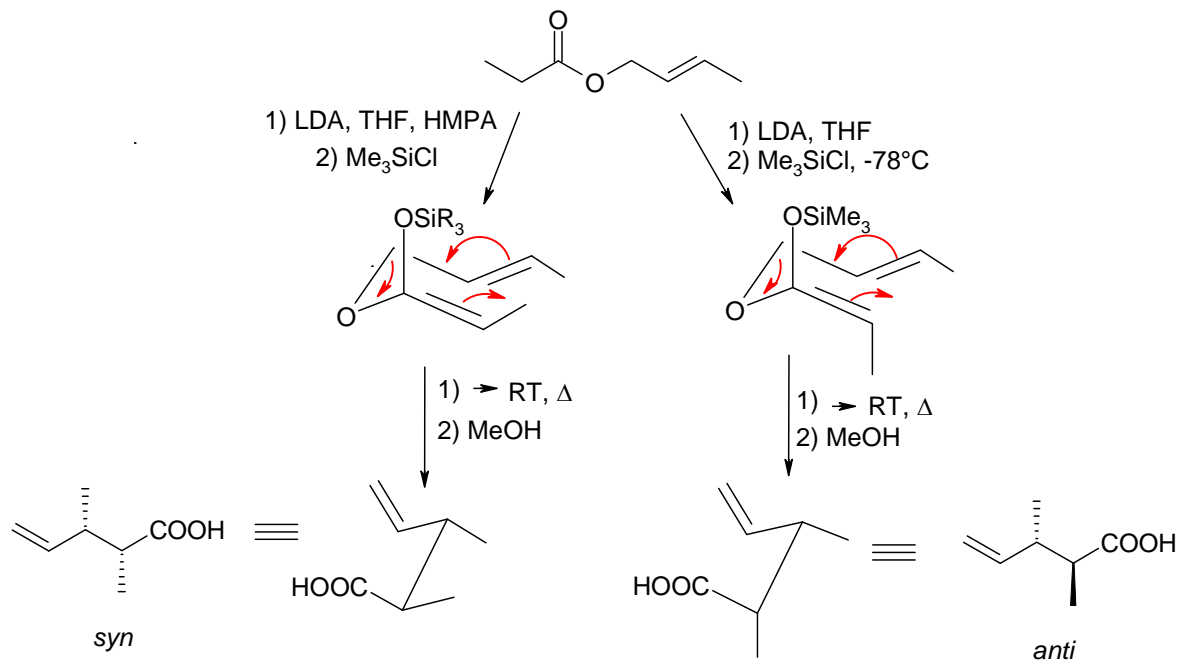
asym. Aldol:



J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 4247

3.2.2 Claisen-Umlagerungen geben wichtige Information über Enolatgeometrie

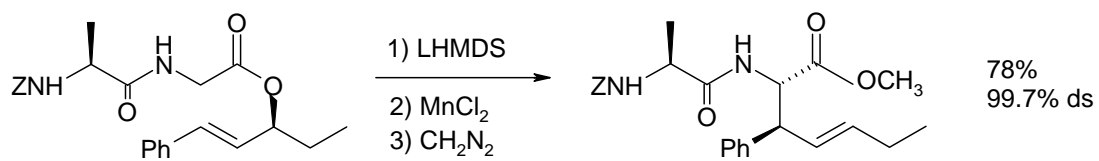
- **Ireland-Claisen-Umlagerung** gut für Esterenolate



J. Am. Chem. Soc. **1972**, *94*, 5897.

asymmetrische Claisen-Umlagerung

Beispiel: Ester chiraler Allylalkohole



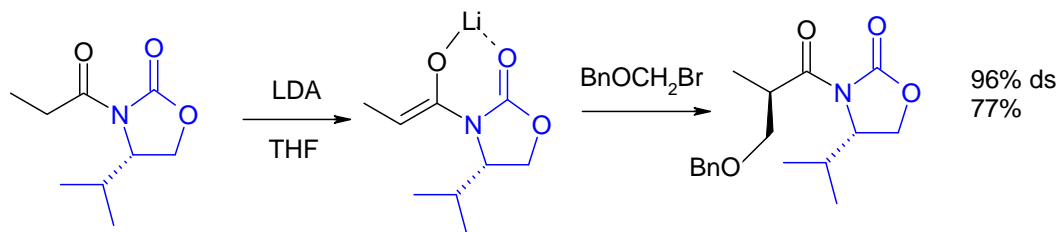
Eur. J. Org. Chem. **2000**, 1241.

3.2.3 Enolat-Alkylierungen

asymmetrische Alkylierung durch Verwendung chiraler Auxiliare

- **Esterenolate**

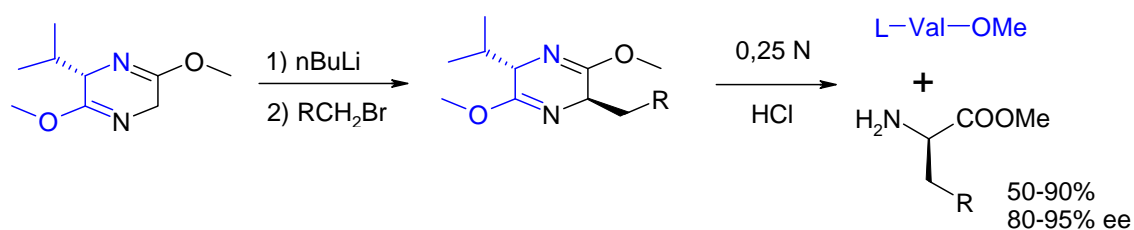
Beispiel: **Evans-Auxiliar**



J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 1737.

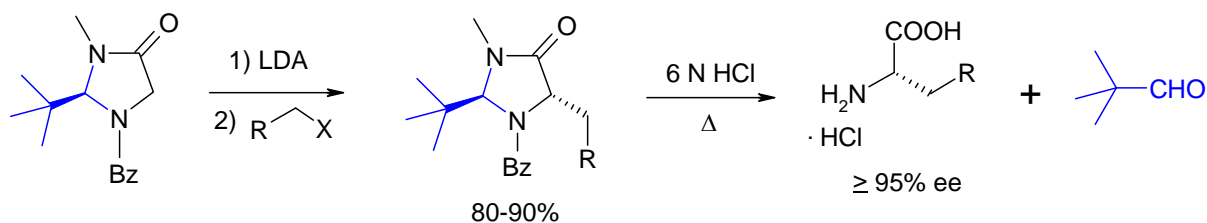
Synthese von **Aminosäuren** → chirale Glycinenolate

Beispiel: **Schöllkopf-Auxiliar**



Angew. Chem. **1981**, 93, 793.

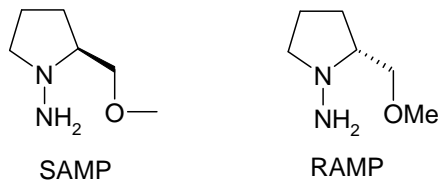
Beispiel: **Seebach-Auxiliar**



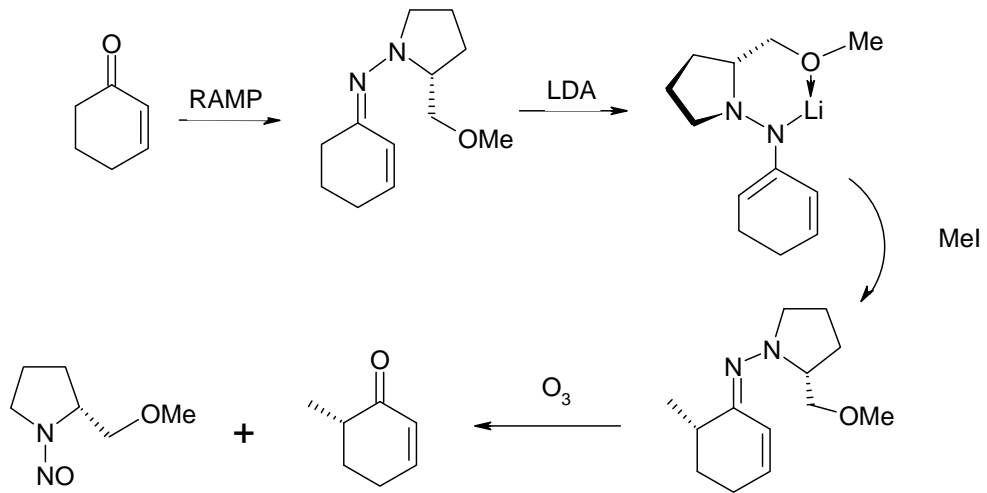
Helv. Chim. Acta **1987**, 70, 237.

- **Keton-Enolate**

Beispiel: **Enders-Auxiliar**



Beispiel:



Chem. Ber. **1979**, 112, 2933.

Literatur

Carbonylreaktionen

Allgemeine Lehrbücher: s. S. 24

Aktuelle Reviews zum Thema Carbonylreaktionen:

Reaction of carbonyl compounds with Vilsmeier reagent, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3659.

Carbonyl methylenation and alkyldination using titanium based reagents, *Organic Reactions* **1993**, 43, 1-91.

Recent advances in stereoselective aldol reactions of ester and thioester enolates, *J. Prakt. Chem./ Chem. Ztg.* **1993**, 335, 653.

Structural, mechanistic and theoretical aspects of chelation controlled carbonyl additions, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462.

Selective reactions using allylic metals, *Chem. Ber.* **1993**, 2207.

Tebbe's reagent, *J. Prakt. Chem./ Chem. Ztg.* **1994**, 336, 632.

Synthetic applications of metalated phosphonium ylides, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1299.

Stereochemistry and mechanism in the Wittig reaction, *Top. Stereochem.* **1994**, 21, 1.

Asym. alkylation of amide enolates with pseudoephedrine and ephedrin as chiral auxiliaries, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 475.

Aqueous Barbier-Grignard type reactions. Scope, mechanism and synthetic applications, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643.

Asym. synthesis with (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (SAMP), *Synthesis* **1996**, 1403.

Enantioselective catalytic hydrogenation, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 444.

Synthesis and reactions of the intermediates of the Wittig-, Peterson- and related reactions, *Synlett* **1996**, 600.

Asym. aldol reactions using boron enolates, *Organic Reactions* **1997**, 51, 1-200.

The Wittig and related reactions in natural product synthesis, *Lieb. Ann. /Recl.* **1997**, 1283.

Enantioselective Ru-mediated hydrogenations: developments and applications, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 163.

Asym. allylation, an effective strategy for the convergent synthesis of highly funct. homoallylic alcohols, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7251.

Diastereoselection in Lewis-acid mediated aldol reactions, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095.

Recent synthetic applications of the nonclassical Wittig reaction, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1999**, 3049.

Asym. Claisen rearrangements, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 43.

Advances in asym. enolate methodology, *Tetrahedron* **2000**, 56, 917.

Isonitrile in Mehrkomponentenreaktionen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3300.

Catalytic asym. organozinc addition to carbonyl compounds, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757.

Neue Entwicklungen in der asymmetrischen Mehrkomponenten-Reaktion, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1628.

Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.

Aldolreaktionen in der Naturstoffsynthese, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7668.