

3. Addition von H-Nucleophilen und Metallorganyle an Carbonylverbindungen

Hydrid-Ion

- H^- , z.B. im NaH (Natriumchlorid-Struktur)
- Natriumhydrid ist eine starke Base (nach Brønsted)
- so gut wie nicht nucleophil!

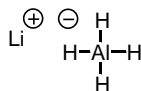
Reduktion von Ketonen und Aldehyden – 1

Allgemeines

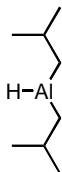
- Zu den präparativ wichtigen Reduktionsmitteln zählen unter anderem:
- H_2 /Katalysator
- Metalle (häufig in elementarer Form)
- **Hydrid-Donoren (H-Nucleophile)**
- Organische Moleküle (Isopropanol, Ameisensäure, Dihydropyridine, Hydrochinone etc.)
- technisch: Kohlenstoff als Reduktionsmittel

Drei Strukturtypen bei Hydrid-Donoren

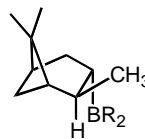
- Ionische lösliche Hydridokomplexe von B oder Al (komplexe Hydride)
- Kovalenzverbindungen mit mindestens 1 B-H oder Al-H Bindung
- Organometallverbindungen mit einem H-Atom am β -C



LiAlH_4



Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL)



(+)-Alpine-Boran

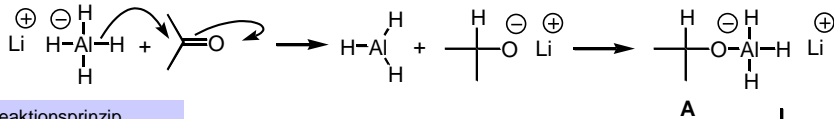
Reduktion von Ketonen und Aldehyden – 2

Reduktion mit komplexen Hydriden

- Besonders leicht können Metallhydride, wie LiAlH_4 , NaBH_4 , LiBH_4 , etc. Hydridionen (H^-) auf Carbonylgruppen übertragen (H^- ist weicher somit nucleophiler, negative Ladung ist auf mehrere Zentren verteilt)
- Alle vier Hydride sind i. d. R. nutzbar; in der Praxis setzt man aber eher mehr an Metallhydrid ein

Reduktion mit LiAlH_4

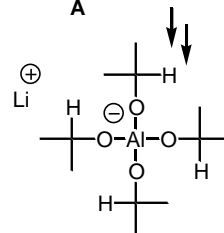
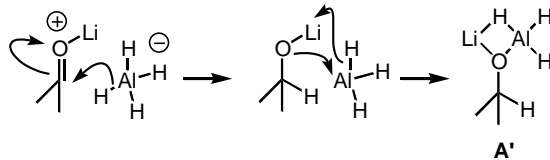
- H^- ist relativ schwach am Al gebunden, daher starkes Reduktionsmittel
- Lösungsmittel: Ether wie THF, Dioxan, Diethylether



Reaktionsprinzip

Vorgeschlagener Mechanismus

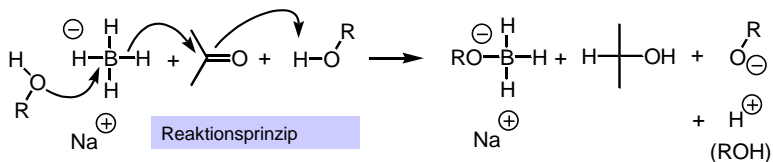
- Hinweis: Li^+ ist 4-fach koordiniert (je nach dem 2-3 Ethermoleküle)
- Komplexierung der Carbonylgruppe durch das Li^+ -Kation
- **A** und **A'** entsprechen sich



Reduktion von Ketonen und Aldehyden – 3

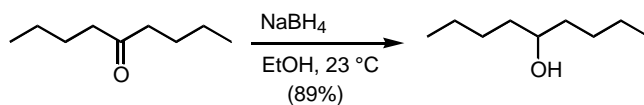
Reduktion mit NaBH_4

- H^- ist stark am Bor gebunden, daher **relativ schwaches** Reduktionsmittel
- Einsetzbar in MeOH, EtOH, und bedingt sogar in AcOH
- Na^+ ist offenbar nicht unmittelbar am TS beteiligt, stattdessen ist ein Alkoholmolekül involviert



Reaktionsprinzip

Beispiel: 5-Nonanol



Übersicht - Reduktionsmittel

Selektivität

- Verwendung verschiedener komplexer Hydride und Variation des Lösungsmittels

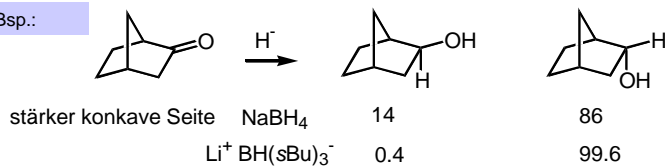
	LiAlH ₄ Et ₂ O	LiAlH(OtBu) ₃ THF	Disiamylboran THF	BH ₃ THF	AlH ₃ THF	LiBEt ₃ H	NaBH ₄ EtOH
R-COCl	+	+	-	+	+	+	+
R-COR'(H)	+	+	+	+	+	+	+
R-CO ₂ R'	+	±	-	±	+	+	-
R-CONR' ₂	+	-	+	+	+	-	-
R-CN	+	-	-	+	+	±	-
R-NO ₂	+	-	-	+	-	-	-
R-CH=CHR'	-	-	+	+	-	+	-

Stereoselektivität der Reduktion

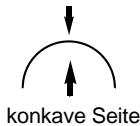
Regel

- große Reagenzien (z.B. Li⁺ BH(sBu)₃⁻) greifen Carbonylgruppen von der sterisch am wenigsten gehinderten Seite an

Bsp.:



konvexe Seite (gut zugänglich)



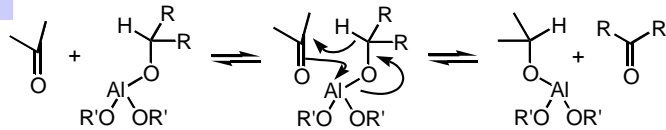
Viele bi- oder polycyclische Substrate sind grob von der Form

Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion

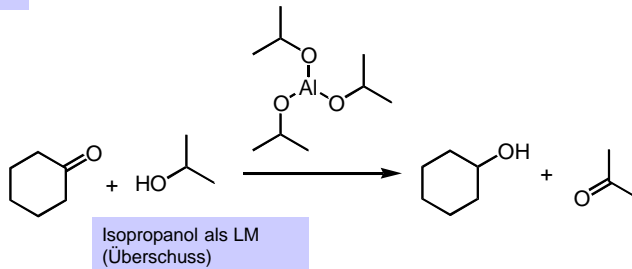
Reduktion von Ketonen oder Aldehyden mit Aluminium-Alkoholaten

- kat. Mengen Aluminium-Alkoholat genügen im Prinzip
- cyclischer ÜZ
- Aluminium erhöht als Lewis-Säure die Elektrophilie der Carbonylgruppe
- Umkehrung ist unter dem Namen Oppenauer-Oxidation bekannt

Prinzip



Bsp.:



Carbonylverbindungen und Kohlenstoffnucleophile

Organometall-Verbindungen - Wichtige Nucleophile

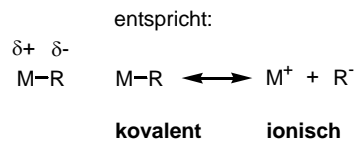
- Alkylolithium-Verbindungen
- Alkyl-Grignard-Verbindungen
- Alkenyllithium-Verbindungen
- Alkenyl-Grignard-Verbindungen
- Aryllithium-Verbindungen
- Aryl-Grignard-Verbindungen



Grignard-Verbindung



X = Halogen



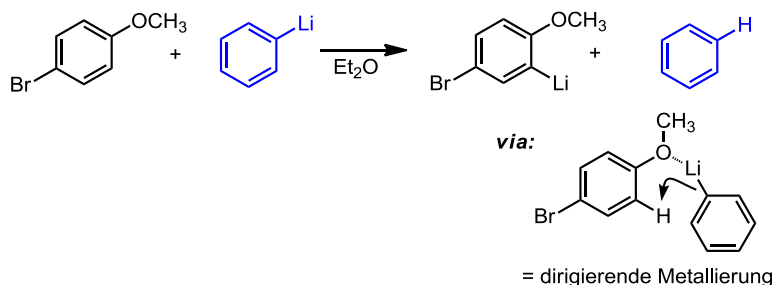
ionischer Anteil:

Metall	%
H	0
Li	35
Na	50
K	65
Cs	75

Zum Mechanismus des Halogen-Metall-Austausch

Beobachtung 1

- Mit PhLi erfolgt Deprotonierung neben der Methoxygruppe von *p*-Bromanisol (**dirigierende Metallierung**, Phenyllithium wird durch Komplexierung am Ether-Sauerstoff in die Nachbarschaft zum *ortho*-H gebracht)



Literatur

erstes Bsp.: Wittig, G.; Pockels, U.; Dröge, H.: Über die Austauschbarkeit von aromatisch gebundenem Wasserstoff gegen Lithium mittels Phenyl-lithiums. *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1938**, *71*, 1903-1912 (<http://dx.doi.org/10.1002/cber.19380710922>)

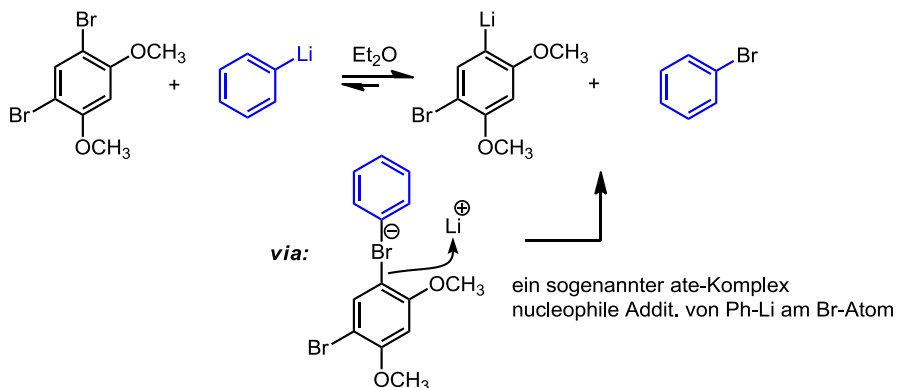
Übersichtsartikel: (a) Reich, H. J.: Role of Organolithium Aggregates and Mixed Aggregates in Organolithium Mechanisms. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130-7178 (<http://dx.doi.org/10.1021/cr400187u>)

(b) Bailey, W. F.; Patricia, J. J.: The mechanism of the lithium - halogen Interchange reaction : a review of the literature. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1-46 ([http://dx.doi.org/10.1016/0022-328X\(88\)83017-1](http://dx.doi.org/10.1016/0022-328X(88)83017-1))

Mechanismus

Beobachtung 2

- mit dem Substrat 1,3-Dimethoxy-4,6-dibrombenzol findet dagegen Halogen-Metallaustausch statt
- „Es hat sich also die folgende, jedem chemischen Gefühl widerstrebende Reaktion abgespielt“



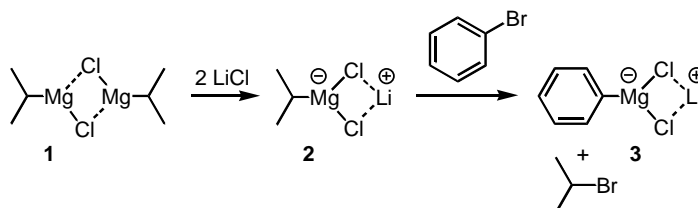
Fazit

- andere Mechanismen (4-gliedriger ÜZ, quasi Metathese) oder via Elektronentransfer (radikalischer Prozess) sind eher unwahrscheinlich bzw. treten nur bei bestimmten Substraten auf $\{R-Br\}^- + [Bu-Li]^+ \rightarrow R \cdot + LiBr + Bu \cdot \rightarrow R-Li + Bu-Br$

TurboGrignard

Postulierter Mechanismus des LiCl katalysierten Br/Mg-Austausches

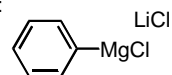
- Dimere **1** werden aufgebrochen
- Bildung eines reaktiven Komplexes **2** (Magnesiats-Charakter = verstärkte Reaktivität)
- ebenfalls Magnesiats-Charakter nach der Transmetallierung (reaktivere Grignard-Verbindung **3**)



Chemetal GmbH

- seit 2006 kommerziell verfügbar
- Jahresproduktion an Turbo-Grignard: mehrere Tonnen

bzw.:



Krasovskiy, A.; Knochel, P.: A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396-3399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336.

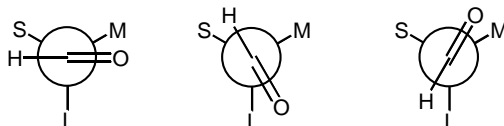
Nucleophile Additionen an acyclische Carbonylverbindungen

Diastereomere Produkte sind prinzipiell möglich

- Problem: mehrere Konformere müssen berücksichtigt werden
- Für jedes Konformer gilt es dann den bevorzugten Angriff zu ermitteln

Bsp.: Carbonylverbindung mit Stereozentrum in α -Stellung

- denkbar sind 6 Konformere (kleinstes gemeinsames Vielfaches aus 2 und 3)
- H-C=O jeweils **orthogonal** zu einer Bindung (z.B. C-L)



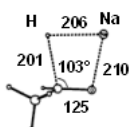
plus 3 weitere Konformere (O und H jeweils vertauscht)

Frage: Wie nähern sich Nucleophile?

- Winkel
- Bindungslängen im ÜZ

Berechnung: Acetaldehyd + NaH (in der Gasphase)

- Normale Längen:
- C-H: 110 pm
- C=O: 121 pm
- C-O: 143 pm



Historisch: Cram'sche Regel

Deutung von diastereoselektiven Additionsreaktionen

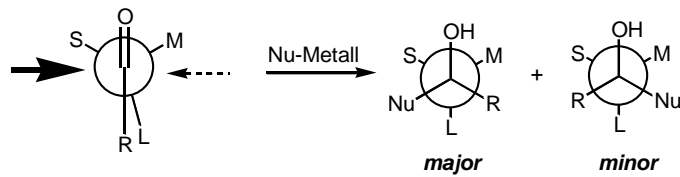
- war rein empirisch und sollte lediglich die experimentellen Befunde wiedergeben

Lit.:

- J. Mulzer *Nach. Chem. Tech. Lab.* **1984**, 32, 16
- O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 1191-1223

Cram'sche Regel

- **Annahme:** Eine Reaktivkonformation, die Addition erfolgt bevorzugt von einer der beiden möglichen Seiten
- L und R ekliptisch

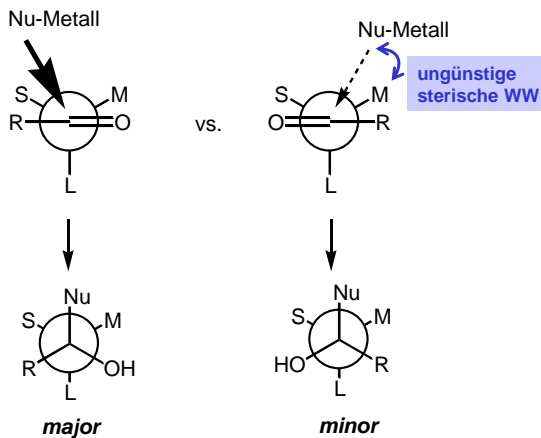


Felkin-Anh-Modell

Annahmen

- **non-perpendicular attack** (Bürgi-Dunitz-Trajektorie)
 - wegen abstoßender WW zw. Nucleophil und den freien Elektronenpaaren der C=O-Bindung
- **Ursprung der Selektivität**
 - WW Nu-Met <-> S-Rest kleiner als
 - WW Nu-Met <-> M-Rest
- Im Gegensatz zum Cram'schen Modell werden **zwei Reaktivkonformationen**, von denen eine bevorzugt angegriffen wird, betrachtet

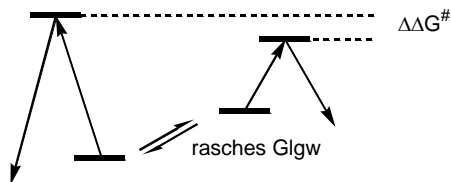
merke: MOL



Felkin-Anh-Modell

Wichtig

- es gilt das **Curtin-Hammett-Prinzip**
- Komplexierung der Carbonylgruppe (z.B. durch Lewis-Säuren od. das Metallkation) erhöht die Elektrophilie der Carbonylgruppe
- L = größter bzw. elektronegativer Substituent (Cl, OR, NR₂)



Curtin-Hammett

Verhältnis wird nur durch $\Delta\Delta G^\ddagger$ bestimmt

$\Delta\Delta G^\circ$ spielt praktisch keine Rolle

-> Betrachtung der ÜZ ist entscheidend

Weitere Faktoren für die Diastereoselektivität der Addition

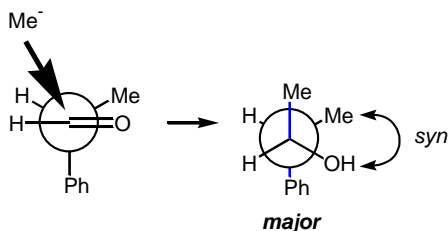
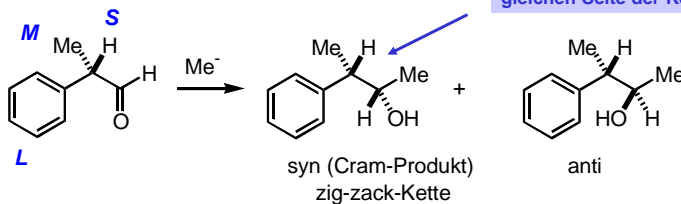
- Lösungsmittel
- Gegenion
- Art des Reagenz
- Zusätze

Beispiele

Klassisches Substrat: 2-Phenylpropanal

- Cram-Selektivitäten sind i.d.R. sind nicht sonderlich hoch
- 6:1-Verhältnis ist bereits ordentlich

Me und OH auf der gleichen Seite der Kette

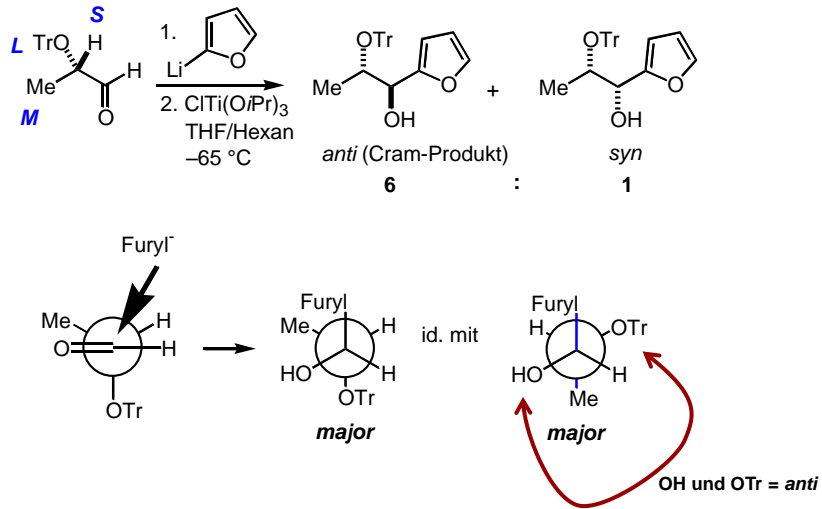


Reagenz	Cram / anti-Cram
MeLi	65 : 35
MeTi(O <i>i</i> Pr) ₃	88 : 12
MeTi(OPh) ₃	97 : 03

Beispiele

α -Alkoxy-Aldehyd

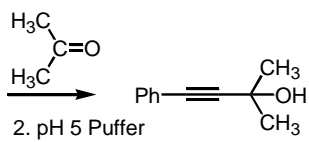
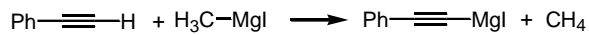
- OH-Gruppe muss mit großer Schutzgruppe geschützt sein
- Cram bevorzugt [= OH und OR *anti*, da der Alkylrest (M) Teil der Zick-Zack-Anordnung wird]



Alkinylierung von Carbonylverbindungen

Alkinylierung

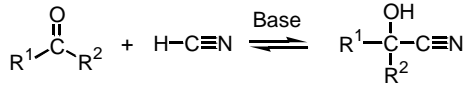
- Aufgrund der relativ hohen Acidität ($pK_s = 25$) lassen sich Acetylene mit Grignard-Verbindungen deprotonieren.
- Die entsprechenden Acetylide gehen eine Addition an Aldehyde oder Ketone ein
- **Hinweis:** Die Ethinylierung von Ketonen kann auch mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak oder Li-Acetyliden (Acetylene + *n*BuLi) durchgeführt werden



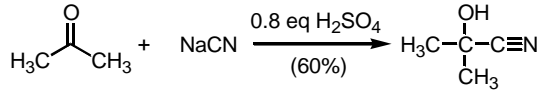
Cyanhydrin-Reaktion

Anlagerung von Blausäure an Aldehyde oder Ketone

- wird durch Basen katalysiert
- Reaktion ist reversibel (werden durch Laugen wieder gespalten, wird zum Abbau von Zuckern genutzt)
- Cyanhydrine sind prinzipiell giftig



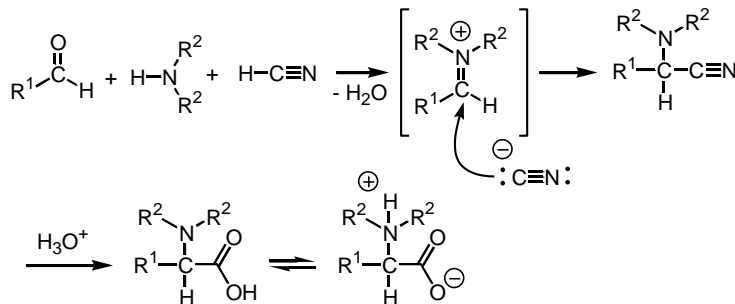
Beispiel



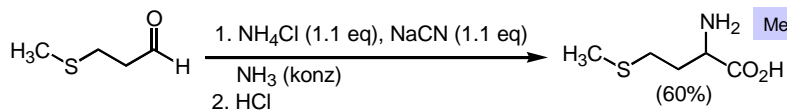
Strecker-Synthese

Darstellung von Aminosäuren

- Umsetzung Aldehyden mit Blausäure in Gegenwart von equimolaren Mengen Ammoniak (od. prim. bzw. sek. Amine)
- Zunächst Bildung eines Imins bzw. Iminium-Ions (wahrscheinlicher), dann Addition von Cyanid
- Saure Hydrolyse der Cyanogruppe ergibt α -Aminosäuren



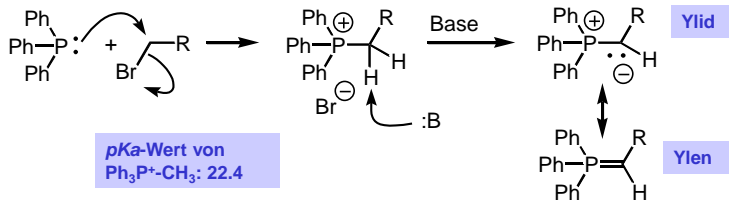
Beispiel



Wittig-Reaktion

Carbonylolefinierung

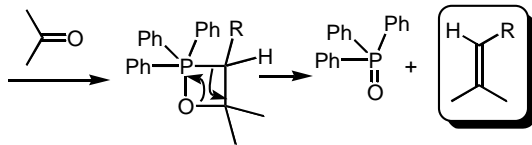
- Triphenylphosphan lässt sich mit Alkylhalogeniden (primäre u. sekundäre) alkylieren (S_N2)
- Alkyltriphenylphosphoniumsalze werden deprotoniert, wobei ein Phosphor-Ylid entsteht
- Dieses greift Carbonyle (Aldehyde oder Ketone) unter Bildung eines **Oxaphosphetans** an
- Die **Oxophilie** des Phosphors bewirkt, dass ein Alken und Triphenylphosphinoxid entstehen
- Wittig, G.; Schöllkopf, U.: Über Triphenylphosphinmethylene als olefinbildende Reagenzien. I. *Chem. Ber.* **1954**, *97*, 1318-1330 (Reaktion wurde in Tübingen entdeckt)



pK_a -Wert von $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH}_3$: 22.4



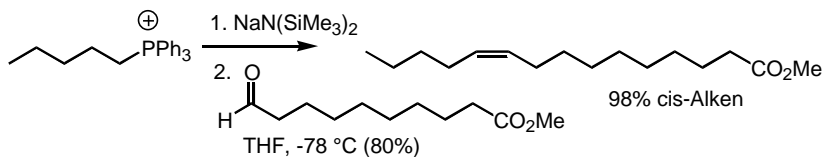
Georg Wittig
1897-1987
Nobelpreis 1979



Wittig-Reaktion

Beispiel

- Substituierte Ylide und Aldehyde ergeben i.d.R. das Z-Alken (aus dem *cis*-Oxaphosphetan)

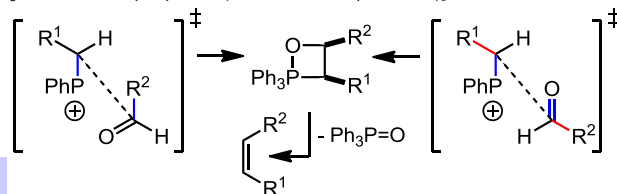


Hinweis

- Weitere Varianten dieser Reaktion sind bekannt (Wittig-Horner-Reaktion, Schlosser-Variante etc.)

Warum bevorzugt Z-Alken?

- zwei Modelle
 - a) [2+2]-Cycloaddition zum Oxaphosphetan
 - b) offener Übergangszustand [die beiden großen Reste (PPh_3 und R^2) sind im ÜZ antiperiplanar, bzw. R^1/R^2 und $\text{PPh}_3/\text{C=O}$ sind antiperiplanar (wahrscheinlich plausibler)]

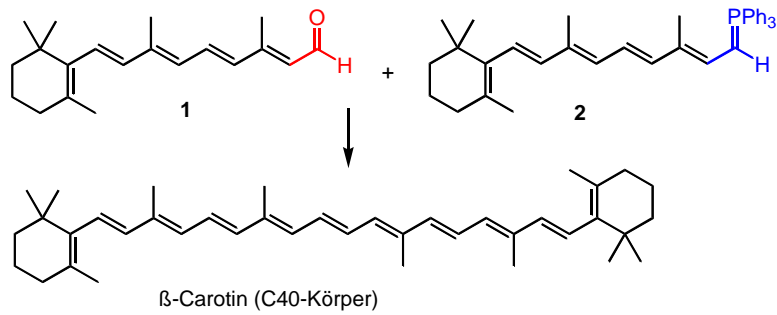


Ph_3P^+ und R^2 :
maximaler Abstand

Wittig-Reaktion – Beispiel

Synthese von β -Carotin

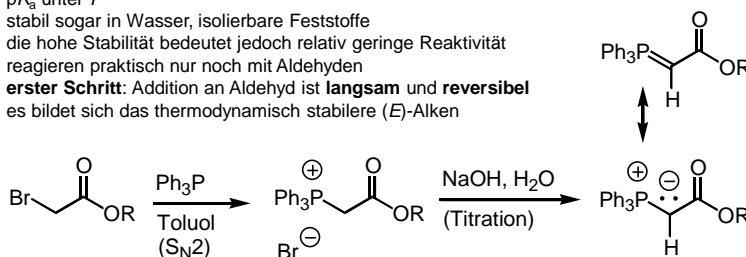
- in Orangen, Karotten
- in der Lebensmittelindustrie: Färbung von Margarine, Zusatz zu Fruchtsäften
- möglicherweise schützt β -Carotin vor Krebs
- Synthese (BASF) über Wittig-Reaktion aus Vitamin A Aldehyd **1** und dem Ylid **2** (stabilisiert, daher *E*-Alken)



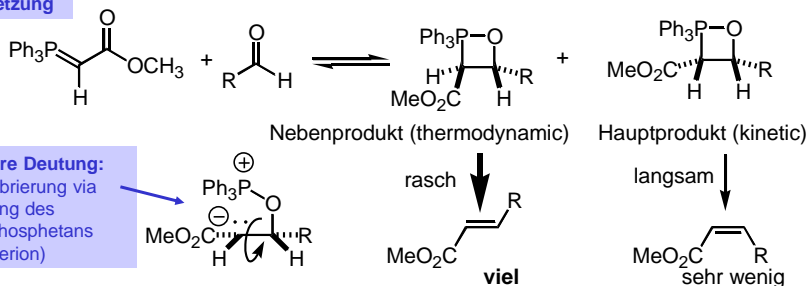
Stabilisierte Ylide

Neben Phosphoniumsalz eine weitere elektronenziehende Gruppe (-M, -I)

- Phosphoniumsalz wird sehr acide
- pK_a unter 7
- stabil sogar in Wasser, isolierbare Feststoffe
- die hohe Stabilität bedeutet jedoch relativ geringe Reaktivität
- reagieren praktisch nur noch mit Aldehyden
- **erster Schritt:** Addition an Aldehyd ist **langsam** und **reversibel**
- es bildet sich das thermodynamisch stabilere (*E*)-Alken



Umsetzung

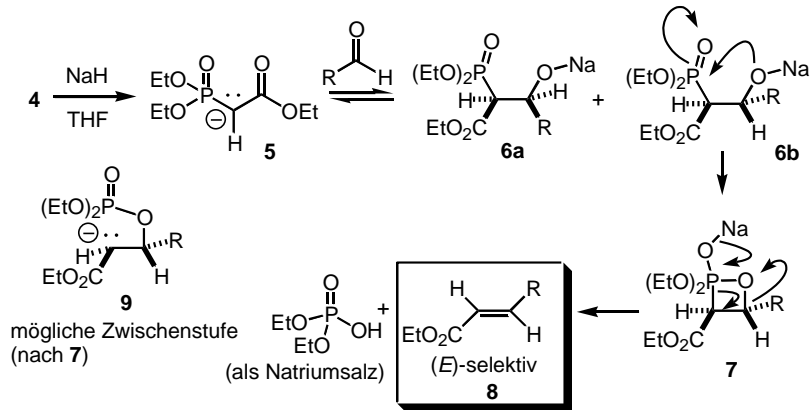


Andere Deutung:
Equilibrierung via
Öffnung des
Oxaphosphetans
(Zwitterion)

Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE)

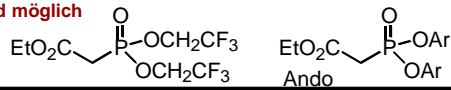
Anion des Phosphonats

- mesomerie-stabilisiert
- wegen der negativen Ladung sehr nucleophil, reagiert auch gut mit Ketonen
- **weiterer Vorteil:** es entsteht ein wasserlöslicher Phosphorsäurediester



Hinweis: Z-selektive Wittig-Horner-Reaktionen sind möglich

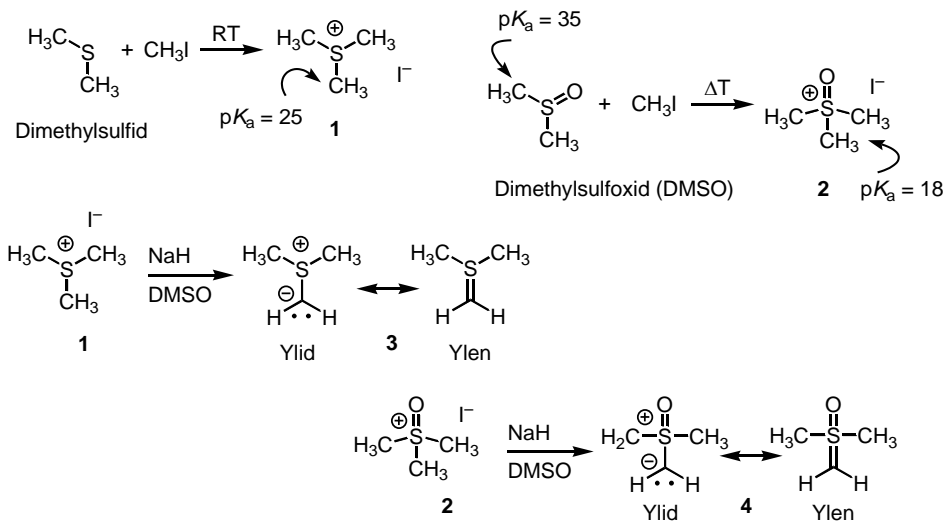
- Still, Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405
- Ando, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745



Schwefel-Ylide

Aus Trimethylsulfonium- oder Trimethylsulfoxoniumiodid

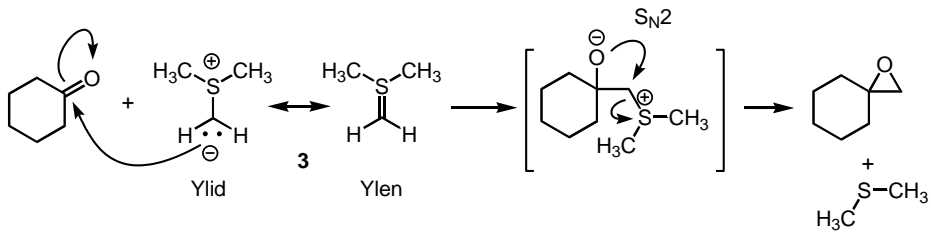
- im Unterschied zu den Phosphoryliden reagieren Schwefel-Ylide mit Carbonylverbindungen nicht unter Bildung von 4-Ring-Zwischenstufen \rightarrow Epoxide anstelle von Alkenen



Schwefel-Ylide – Epoxid- und Cyclopropanbildung

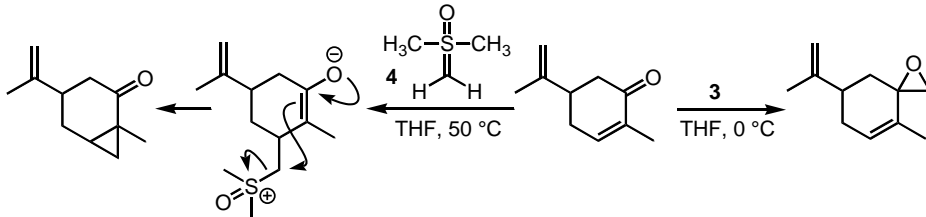
Angriff des partiell negativ geladenen C an der Carbonylgruppe

- Zwitterion-Zwischenstufe unterliegt einer intramolekularen S_N2 -Reaktion zum Epoxid



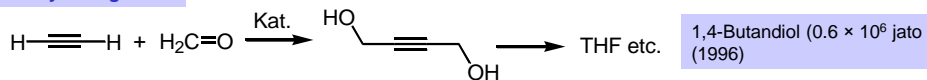
Bei Enonen:

- Ylid $\mathbf{3}$ greift am Keton an, während Ylid $\mathbf{4}$ eine konjugierte Addition macht und ein Cyclopropan ergibt stabiler, somit weniger nucleophil, weicher, Addit. möglicherweise reversibel

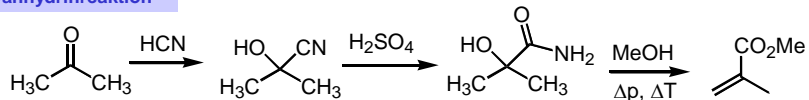


Technische Additions-Reaktionen an Carbonylverbindungen

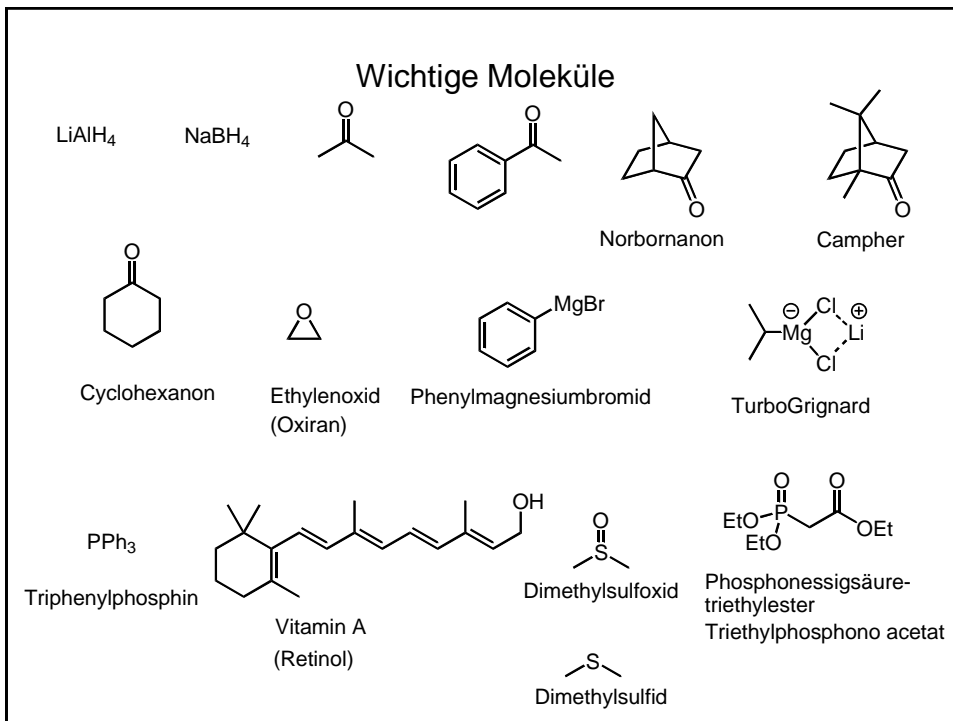
Ethinylierung



Cyanhydrinreaktion



Methacrylsäuremethylester (2.2 $\times 10^6$ tajo (1995) aus Aceton und Blausäure



Zusammenfassung – Carbonyle + H- bzw. C- Nucleophile

- Hydrid-Ion als Prototyp einer Brønstedt-Base
- Hydrid-Reduktionsmittel (NaBH_4 , LiAlH_4)
- Reduktion von Ketonen und Aldehyden
- Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion
- Organomagnesium-Verbindungen (Grignard)
 - aus den entsprechenden Halogeniden
- Organolithium-Verbindungen
- Grignard + Keton (Aldehyd): Alkohol
- Grignard + Ester: tertiärer Alkohol (2 identische Reste)
- TurboGrignard
- Diastereoselektivität der Addition an cyclische und acyclische Carbonylverbindungen
 - Felkin-Anh-Modell
- Alkinylierung von Carbonylverbindungen, Acidität von terminalen Alkinen)
- Cyanhydrin-Reaktion
- Strecker-Synthese (Synthese von Aminosäuren)
- Wittig-Reaktion
- Stabilisierte Ylide
- Horner-Wadsworth-Emmons (*trans*-Enoate)
- Schwefel-Ylide (Epoxide, Cyclopropane)