

Kapitel 4

Reaktionen der Carbonylfunktion in Aldehyden, Ketonen, Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten

Übersicht

4.1 Reaktionen von Aldehyden und Ketonen mit O- und N-Nucleophilen

4.1.1 Darstellung von Acetalen und Ketalen durch Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Orthoestern oder Alkoholen

4.1.2 Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Aminen und Derivaten zu Schiff-Basen, Enaminen und Folgeprodukten

4.2 Reaktionen von Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten mit O- und N-Nucleophilen

4.2.1 Umsetzung von Carbonsäuren mit Alkoholen zu Carbonsäureestern

4.2.2 Umsetzung von Carbonsäurederivaten mit N- und O-Nucleophilen zu Carbonsäureamiden und –estern, Carbonsäurenitrile

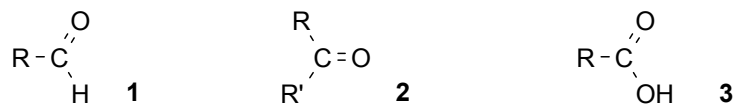
4.3 Reduktion von Aldehyden, Ketonen, Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten mit Hydridionen und C-Nucleophilen

4.3.1 Reduktion von Aldehyden, Ketonen, Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten zu Alkoholen mit Hydridreagentien als Nucleophile

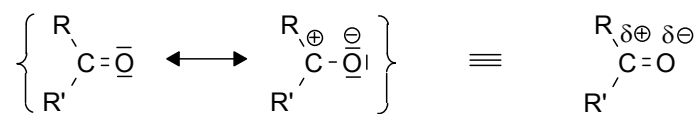
4.3.2 Umsetzungen von Aldehyden, Ketonen und Carbonsäurederivaten mit Kohlenstoff-Nucleophilen (*Grignard*-, *Wittig*-Reaktionen)

Übersicht

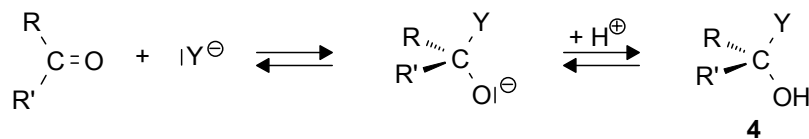
- Die Carbonylgruppe in Aldehyden **1**, Ketonen **2** und Carbonsäuren **3** (R, R' = Alkyl, Aryl, Heteroaryl) gehört zu den Heterodoppelbindungen:



Entsprechend der C/O-Elektronegativitätsdifferenz ist die Doppelbindung polarisiert:

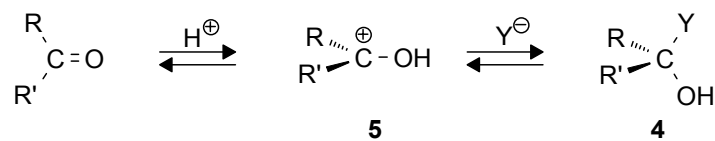


Demgemäß ist der wichtigste Reaktionstyp der Carbonylverbindungen die Addition von Nucleophilen am Carbonylkohlenstoff. Hierbei geht der sp^2 -hybridisierte Carbonylkohlenstoff in das Addukt **4** mit sp^3 -hybridisiertem Kohlenstoff über.

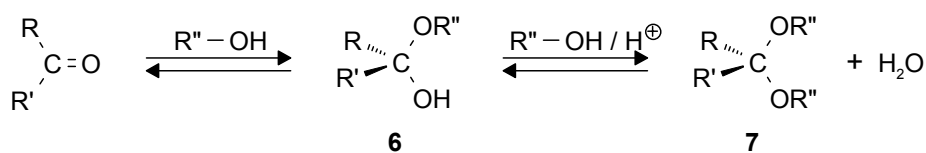


- Die Reaktivität der Aldehyde und Ketone hängt stark von den Substituenten R, R' ab. Aldehyde, und hier insbesondere Formaldehyd und niedermolekulare, unverzweigte Vertreter sind wesentlich reaktiver als Ketone.

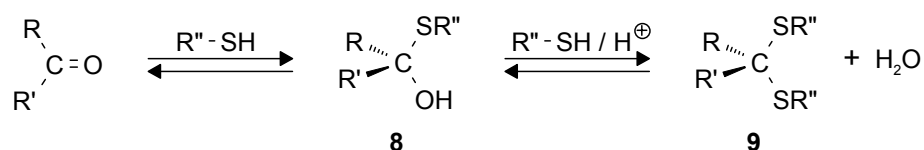
Durch Protonierung des Sauerstoffs der Carbonylgruppe zu **5** lassen sich Carbonylverbindungen für die nucleophile Addition aktivieren:



- Mit Alkoholen reagieren Aldehyde und Ketone säure- und basenkatalysiert zu Halb-acetalen (R = H) bzw. Halbketalen (R = Alkyl, Aryl) **6**, H^{\oplus} -katalysiert zu Acetalen bzw. Ketalen **7**.^[1]



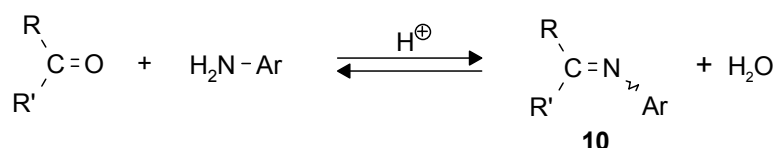
- Thioalkohole reagieren wegen ihrer höheren Nucleophilie bereits unter milden Bedingungen zu den gegenüber den O-Verbindungen stabileren Thiohalbacetalen **8** und Dithioacetalen **9**.



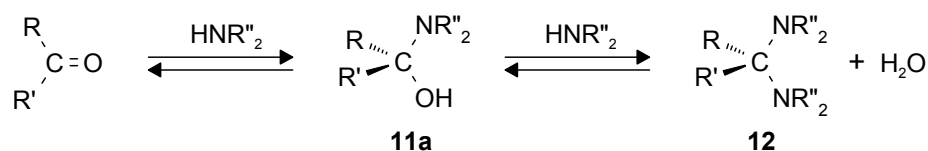
- Acetale und Ketale finden im neutralen und basischen Milieu Verwendung als Schutzgruppen, säurekatalysiert wird die Carbonylfunktion wieder freigesetzt.

Auch Thioacetale bzw. Thioketale finden als Schutzgruppen Verwendung. Sie sind in der Regel auch unter sauren Reaktionsbedingungen hydrolysebeständig. Zur Freisetzung der Carbonylfunktion wird der Schwefel zunächst aktiviert (z.B. durch Oxidation mit *tert*-Butylhypochlorit oder DDQ), anschließend kann hydrolysiert werden.

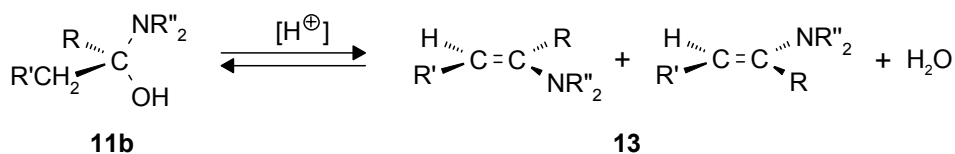
- Die H^{\oplus} -induzierten Umsetzungsprodukte von Aldehyden und Ketonen mit N-Nucleophilen zeichnen sich durch eine große Vielfalt aus. Mit primären Aminen, insbesondere Arylaminen, bilden sich stabile Imine, sog. *Schiff*-Basen **10**.



Sekundäre Amine reagieren mit Aldehyden und Ketonen über die Halbaminale **11a** zu den Aminen **12**.^[2]



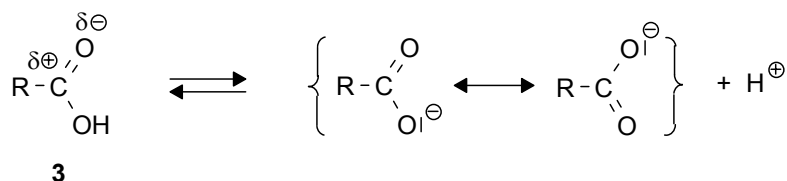
Wenn einer der Substituenten R,R' einen α -ständigen Wasserstoff trägt, kann aus den Halbaminalen **11b** H^{\oplus} -katalysiert Wasser abgespalten werden zu den präparativ wichtigen Enaminen **13**, die bei Anwesenheit von β -CH auch aus **12** durch thermische Eliminierung von $\text{R}''_2\text{NH}$ entstehen können.^[2,3]



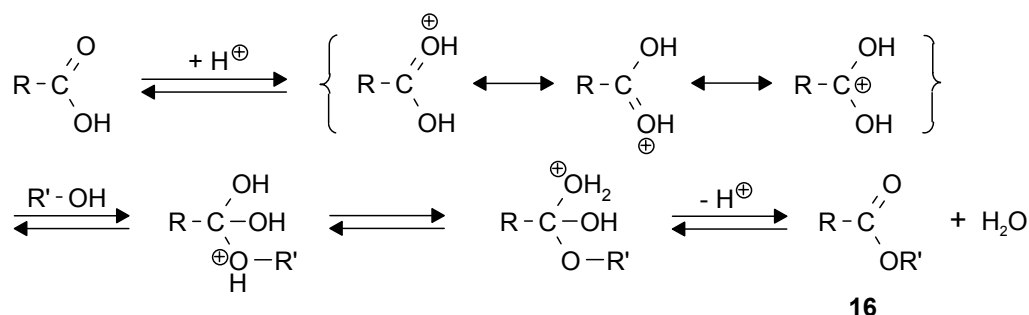
- Die Kondensationsprodukte mit Hydroxylamin zu Oximen **14** und Arylhydrazinen zu Hydrazone **15** besitzen synthetischen und analytischen Wert.^[4]

**14****15**

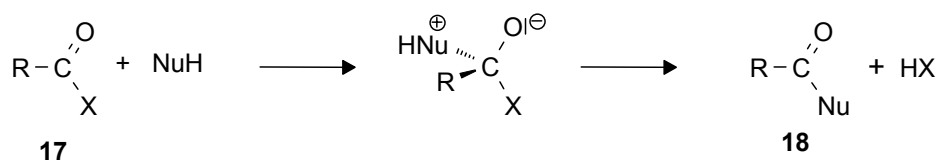
- Die Carbonylgruppe in Carbonsäuren ist Ursache für deren höhere Acidität ($pK_s = 3-5$) im Vergleich zu Alkoholen ($pK_s = 16-20$).



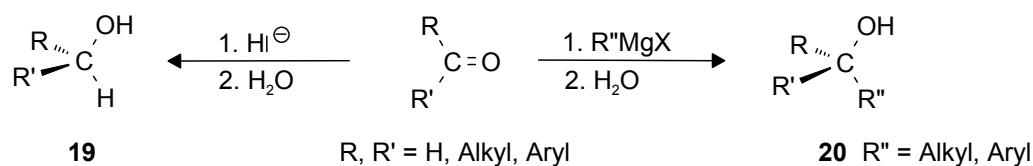
- Durch Protonierung der Carbonsäuren wird ihre Reaktivität erhöht, bei der Umsetzung mit Alkoholen entstehen unter Abspaltung von Wasser Carbonsäureester **16**.^[5]



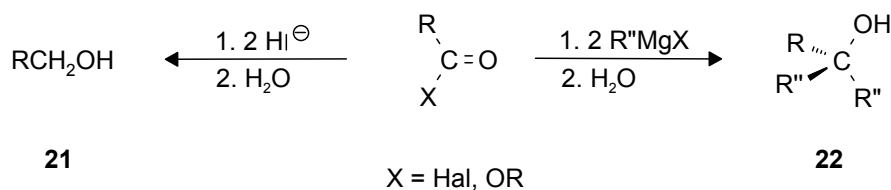
Durch den Austausch der OH-Gruppe durch bessere Abgangsgruppen X (X = Hal: Carbonsäurehalogenide; X = OC(O)R: Carbonsäureanhydride) werden reaktive Carbonsäurederivate **17** erhalten, die mit Nucleophilen nach einem Additions/Eliminierungs-Mechanismus zu reaktionsträgeren Carbonsäurederivaten, z. B. Carbonsäureamiden **18** (Nu = NH₂, RNH, R₂N) abreagieren.



- Die Addition von Hydridionen^[6] und C-Nucleophilen (z. B. R''MgX) an die Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen führt unter Reduktion zu Alkoholen **19** bzw. **20**.



- Die Addition von Hydridionen und C-Nucleophilen an die Carbonylgruppe von Carbonsäurederivaten führt zu primären bzw. tertiären Alkoholen **21** bzw. **22**.



Aus Gründen der Systematik wird die Reduktion der Carbonylverbindungen in diesem Kapitel behandelt.

Literatur

- [1] F.A.J. Meskens, *Synthesis* **1981**, 501–522.
- [2] a) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. Benjamin Inc., Menlo Park, **1972**, S. 570–596; b) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222.
- [3] A.G. Cook, *Enamines*, 2. Aufl. Marcel Dekker, New York **1988**, S. 165–180.
- [4] J. Buckingham, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1969**, *23*, 37–56.
- [5] E. Haslam, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2409–2433.
- [6] a) N.G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, John Wiley and Sons, New York **1956**, S. 177–230; b) H.C. Brown, P.V. Ramachandran, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16–24; c) J.S. Cha, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4727–4731; d) J. Málek, Teil I, *Org. React.* **1985**, *34*, 1–317, Teil II, *Org. React.* **1988**, *36*, 249–593; e) $(iso-Bu)_2AlH$: E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617–630.

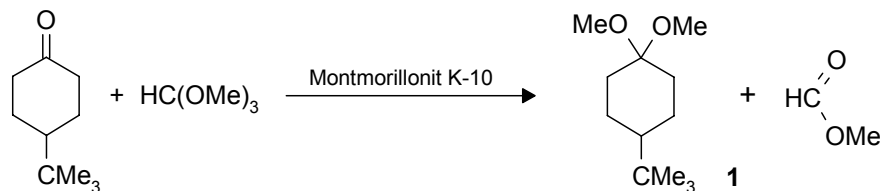
Übersichtsartikel und Monographien zu Kapitel 4

- Ester Cleavages via S_N2 -Type Dealkylation*, J.E. McMurry, *Org. React.* **1976**, *24*, 187–224.
- Acetic formic anhydride: A Review*. P. Strazzolini, A.G. Giumanini, S. Cauci, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1081–1118.
- Wie entsteht eine Grignard-Verbindung? Die entscheidende Rolle der Metalloberfläche*, H.M. Walborsky, *Chem. unserer Zeit* **1991**, *25*, 108–116.
- Di-Grignard-Verbindungen und Metallacyclen*, F. Bickelhaupt, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1020–1035.
- Grignard Reagents from Chemically Activated Magnesium*, Y.-H. Lai, *Synthesis* **1981**, 585–604.
- Organozinc Mediated Reactions*, P. Knochel, J.J.A. Perea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275–8319.
- Neue Anwendungen für polyfunktionalisierte Organometallverbindungen in der organischen Synthese*, A. Boudier, L.O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584–4606.
- Warum denn Kupfer? – Strukturen und Reaktionsmechanismen von Organocupratclustern in der Organischen Chemie*, E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902–3924.
- Organocopper Reagents: Substitution, Conjugate Addition, Carbo/Metallocupration and Other Reactions*, B.H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135–631.
- The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Posphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism and Selected Synthetic Aspects*. B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- The Wittig Reaction*, A. Maercker, *Org. React.* **1965**, *14*, 270–490.
- The Peterson Olefination Reaction*, D.J. Ager, *Org. React.* **1990**, *38*, 1–224.
- Expanding the Analogy between Phosphorus-Carbon and Carbon-Carbon Double Bonds*, F. Mathey, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 90–96.

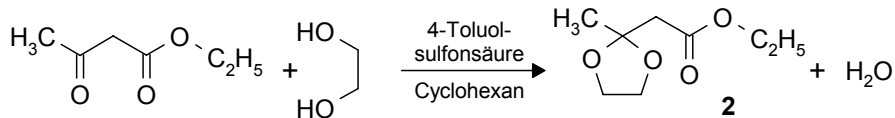
4.1.1 Darstellung von Acetalen und Ketalen durch Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Orthoestern oder Alkoholen

Einführung

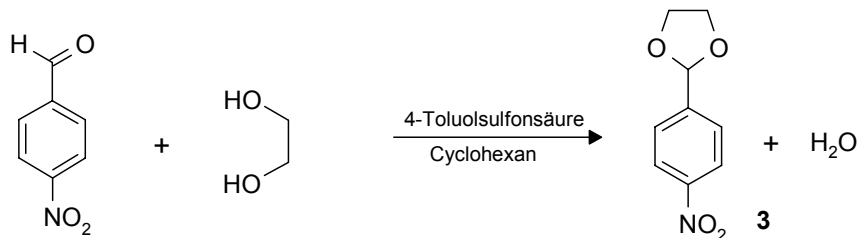
4.1.1.1 Umsetzung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon mit Orthoameisensäuretrimethylester in Gegenwart von Montmorillonit K-10 zu 4-*tert*-Butylcyclohexanondimethylketal (**1**)



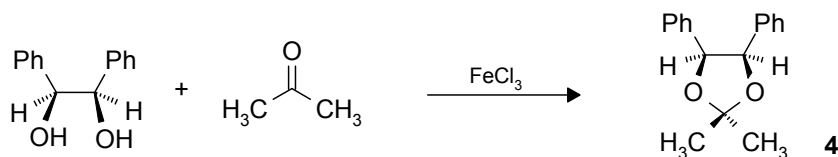
4.1.1.2 Säurekatalysierte Ketalisierung von Ethylacetoacetat (Acetessigsäureethylester) mit Ethandiol (Ethylenglykol) zum 1,3-Dioxolan **2**



4.1.1.3 Säurekatalysierte Acetalisierung von 4-Nitrobenzaldehyd mit Ethandiol (Ethylenglykol) zum 1,3-Dioxolan **3**

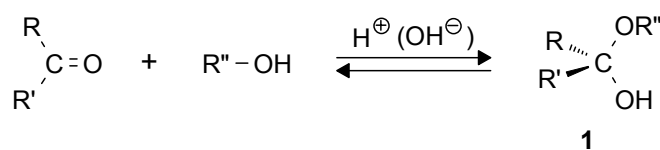


4.1.1.4 Umsetzung von *meso*-1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol mit Aceton zum Acetonid **4** (2,2-Dimethyl-*cis*-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan).

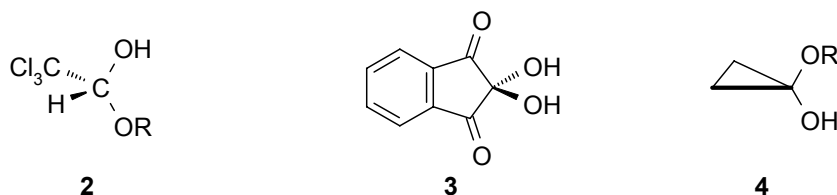


Einführung

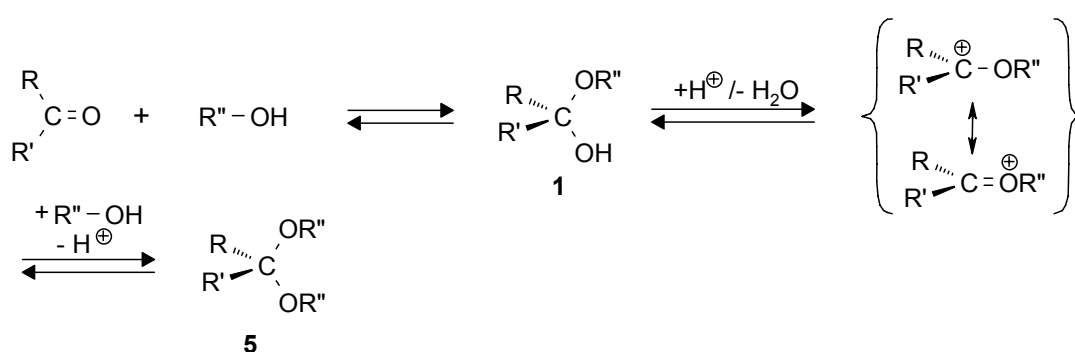
- Aldehyde und Ketone reagieren sowohl säure- als auch basenkatalysiert mit Alkoholen zu Halbacetalen bzw. Halbketalen **1**; die Lage des Gleichgewichts ist stark abhängig von den Substituenten R und R' (Formaldehyd liegt in Wasser bei 20 °C zu 99.99%, Acetaldehyd nur zu 58% als Hydrat vor, bei Aceton ist das Hydrat nicht mehr direkt nachweisbar). Untersuchungen mit H_2^{18}O bestätigen aber auch hier die Hydratbildung.



- Während Halbacetale ebenso wie Hydrate meist nur in Lösung existieren, reagieren Carbonylverbindungen mit stark elektronenziehenden Substituenten (-I, -M), z.B. Chloral^[1] oder Ninhydrin und ringgespannte Systeme wie Cyclopropanon,^[2] spontan zu stabilen, isolierbaren Halbacetalen bzw. Hydraten und Halbketalen **2, 3, 4**:



- Die Darstellung von Acetalen und Ketalen **5**^[3] durch Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Alkoholen gelingt nur H^\oplus -katalysiert:

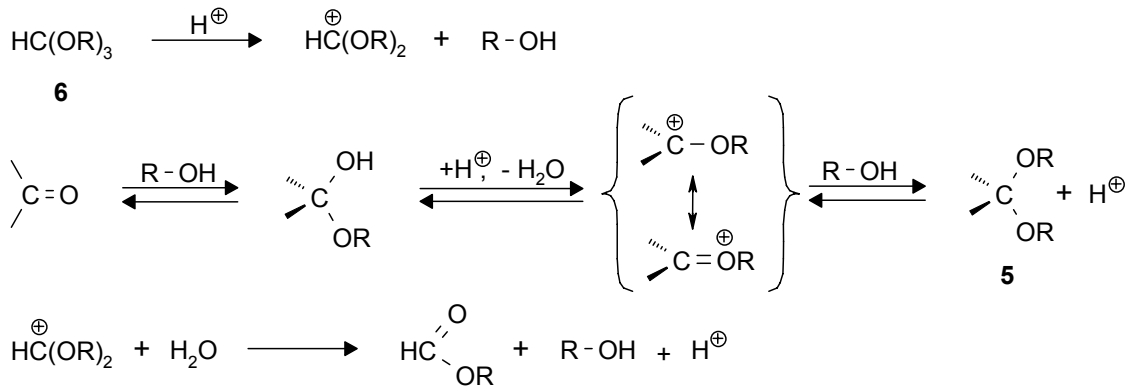


Als saure Katalysatoren werden z. B. eingesetzt: 4-Toluolsulfonsäure ($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$), stark saure Ionenaustauscher (z.B. Amberlyst[®])^[4,6] oder Montmorillonit ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4 \text{SiO}_2 \cdot n \text{H}_2\text{O}$).^[5]

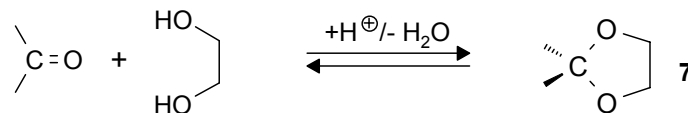
- Um das Gleichgewicht zugunsten der Acetalbildung zu verschieben, muss in den meisten Fällen das Reaktionswasser aus dem Gleichgewicht entfernt werden. Dies gelingt physikalisch durch azeotrope Destillation mit Benzol (91.2% Benzol / 8.8% Wasser, Sdp. 69 °C), Xylol (64.2% Xylol / 35.8% Wasser, Sdp. 92 °C) oder Cyclohexan (91% Cyclo-

hexan / 9% Wasser, Sdp. 69 °C). Als Reagentien für den Wasserentzug werden z. B. eingesetzt: CaSO_4 ,^[6] CuSO_4 ,^[7] Aluminiumoxid^[8] oder Molekularsiebe.^[3,9]

- Elegante Reagentien zur Entfernung des Reaktionswassers sind Orthoester **6**^[10] (Trimethyl-, Triethylorthoameisensäureester), die mit $\text{H}^\oplus/\text{H}_2\text{O}$ zu Ameisensäureester, Ameisensäure und Ethanol bzw. Methanol abreagieren.

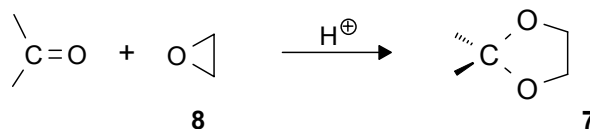


- Mit Ethylenglykol entstehen die 1,3-Dioxolane **7**, die als cyclische Acetale (Ketale) wesentlich leichter als die offenkettigen Vertreter gebildet werden.^[3]

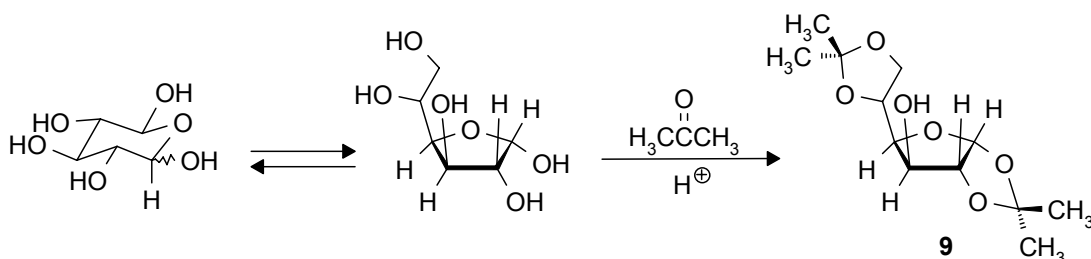


Sterisch gehinderte Ketone reagieren nur sehr langsam zu den entsprechenden Ketalen, hier liefert die Umsetzung unter Hochdruck (15 kPa) befriedigende Ergebnisse.^[11]

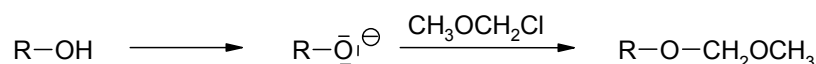
Eine sehr elegante Methode zur Darstellung von 1,3-Dioxolanen **7** ist die durch Montmorillonit K-10, CuSO_4 oder $[\text{NEt}_4]\text{Br}$ katalysierte Umsetzung von Oxiran **8** mit Aldehyden bzw. Ketonen.^[3]



- Wegen der Stabilität der Acetale und Ketale in neutralen und basischen Medien dienen sie als Schutzgruppen für Aldehyde und Ketone. Mit der Synthese von cyclischen Acetalen des Acetons (z. B. in Kohlenhydraten) können 1,2-Diole als Acetonide **9** geschützt werden.^[12]



- Hydroxygruppen können durch Umsetzung mit Chlormethylmethylether unter Bildung von Acetalen geschützt werden:



Die Schutzgruppe ist Methoxymethyl (MOM), die Produkte werden auch als MOM-Ether bezeichnet. Der Nachteil dieser Methode ist die Canzerogenität von Chlormethylmethylether.

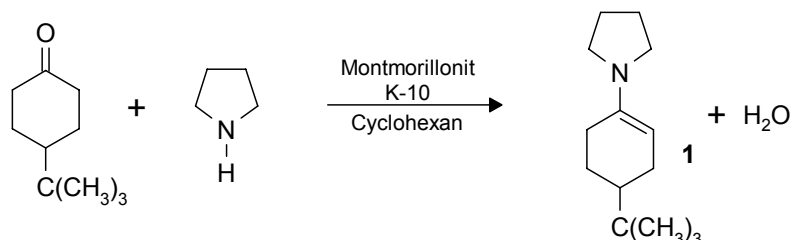
Literatur

- [1] a) C. D. Hurd, *J. Chem. Educ.* **1966**, *43*, 527; b) F. I. Luknitskii, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 259–289; c) E. M. Schulman, O. D. Bonner, D. R. Schulman, F. M. Laskovics, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3793–3799.
- [2] a) H.H. Wasserman, G.M. Clark, P.C. Turley, *Topics Curr. Chem.* **1974**, *47*, 73–156; b) P. Lipp, J. Buchkremer, H. Seeles, *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *499*, 1–25; c) D. Krois, H. Lehner, *Monatsh. Chem.* **1982**, *113*, 1019–1024.
- [3] F. A. J. Meskens; *Synthesis*, **1981**, 501–522.
- [4] a) S. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2642–2646; b) S.A. Patwardhan, S.U.K.H. Dev, *Synthesis* **1974**, 348–349.
- [5] Katalysator der Süd-Chemie AG; a) E.C. Taylor, C.-S. Chiang, *Synthesis* **1977**, 467; b) siehe auch H. K. Patney, *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 1523–1526.
- [6] V.I. Stenberg, D. A. Kubik, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2815–2816.
- [7] R. P. Hanzlik, M. Leinwetter, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 438–440.
- [8] G. Schill, G. Doerjer, E. Logemann, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3603–3615.
- [9] D.P. Roelofsen, H. van Bekkum, *Synthesis* **1972**, 419–420.
- [10] a) C. A. MacKenzie, J. H. Stocker, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1695–1701; b) Vu Moc Thuy, P. Maitte, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1975**, 2558–2560; c) G. A. Olah, S. C. Narang, D. Meidar, G.F. Salem, *Synthesis* **1981**, 282–283 (Nafion-H als saurer Katalysator, perfluorierte Harzsäure als feste „superacid“, aus dem im Handel befindlichen K-Salz mit Salpetersäure erhältlich); d) R. A. Wohl, *Synthesis*, **1974**, 38–39.
- [11] W.G. Dauben, J. M. Gerdes. G.C. Look, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4964–4970.
- [12] a) E. Recondo, H. Rinderknecht, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 1653–1656; b) Acetonide aus 2,2-Dimethoxypropan: M. Tanabe and B. Bigley, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 756–757; c) S. D. Sabnis, H. H. Mathur, S. C. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc.* *1963*, 2477–2478

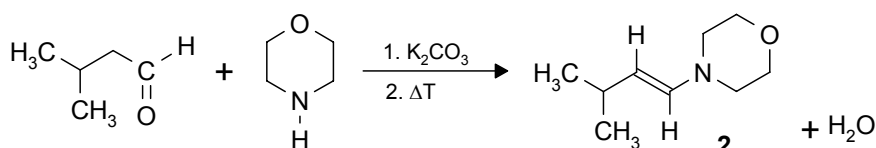
4.1.2 Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Aminen und Derivaten zu Schiff-Basen, Enaminen und Folgeprodukten

Einführung

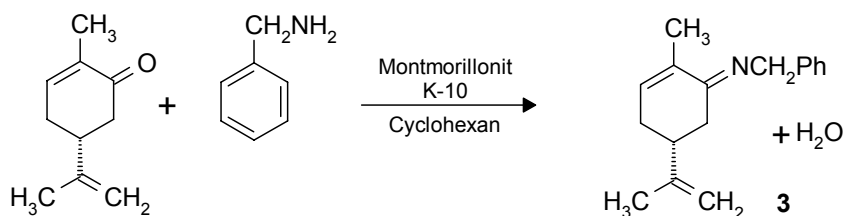
4.1.2.1 Umsetzung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon mit Pyrrolidin in Gegenwart von Montmorillonit K-10 zu 4-*tert*-Butyl-1-*N*-pyrrolidino-cyclohexen (**1**)



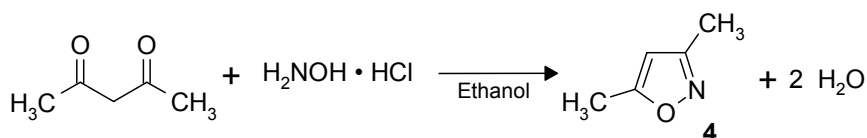
4.1.2.2 Umsetzung von 3-Methylbutyraldehyd mit Morpholin in Gegenwart von Kaliumcarbonat zu 3-Methyl-1-*N*-morpholino-1-buten (**2**).



4.1.2.3 Umsetzung von (*R*)-(-)-Carvon mit Benzylamin in Gegenwart von Montmorillonit K-10 zur Schiffbase **3**

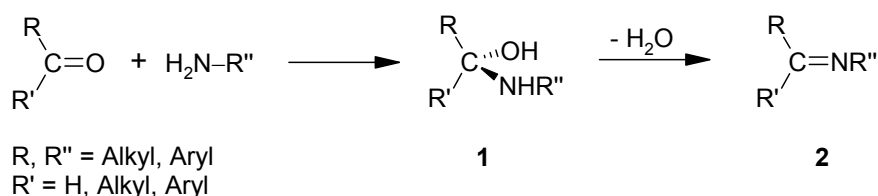


4.1.2.4 Umsetzung von 2,4-Pentandion (Acetylaceton) mit Hydroxylamin zu 3,5-Dimethylisoxazol (**4**)



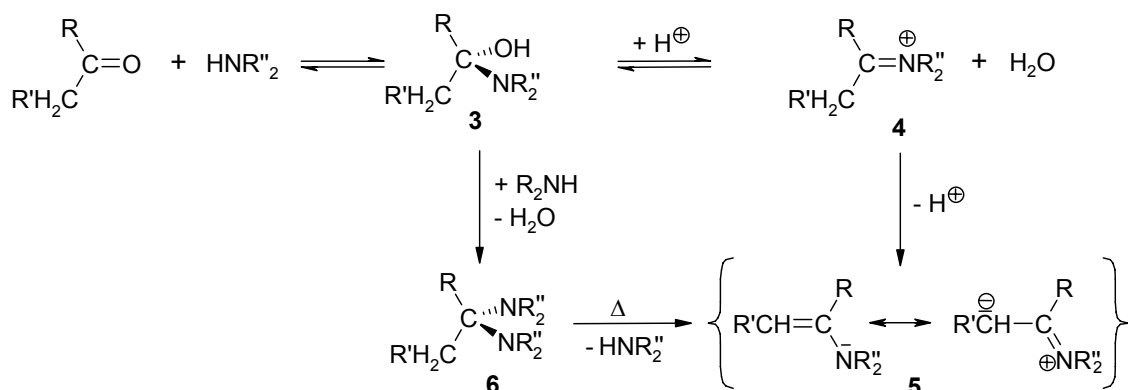
Einführung

- Die Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit primären Aminen führt über die Halbaminale **1** zu den Aldiminen bzw. Ketiminen **2** (*Schiff-Basen*).^[1]



Diese Umsetzungen sind generell säurekatalysiert, die reaktiveren Aldehyde reagieren meist auch unkatalysiert.

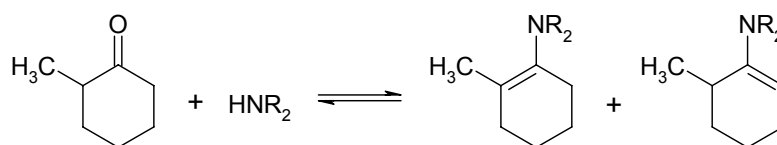
- Aldehyde und Ketone mit α -ständigem CH reagieren säurekatalysiert mit sekundären Aminen über die Halbaminale **3** unter Wasserabspaltung zu den Enaminen **5**, dabei wird das Iminiumion **4** als Zwischenstufe durchlaufen.^[2] Die Entfernung des Reaktionswassers aus dem Gleichgewicht erfolgt meist durch azeotrope Destillation.



Bei Abwesenheit von Säuren bzw. bei Amin-Überschuss können Aminale (*N,N*-Acetale) **6** entstehen, die thermisch ebenfalls in Enamine **5** übergehen.^[3]

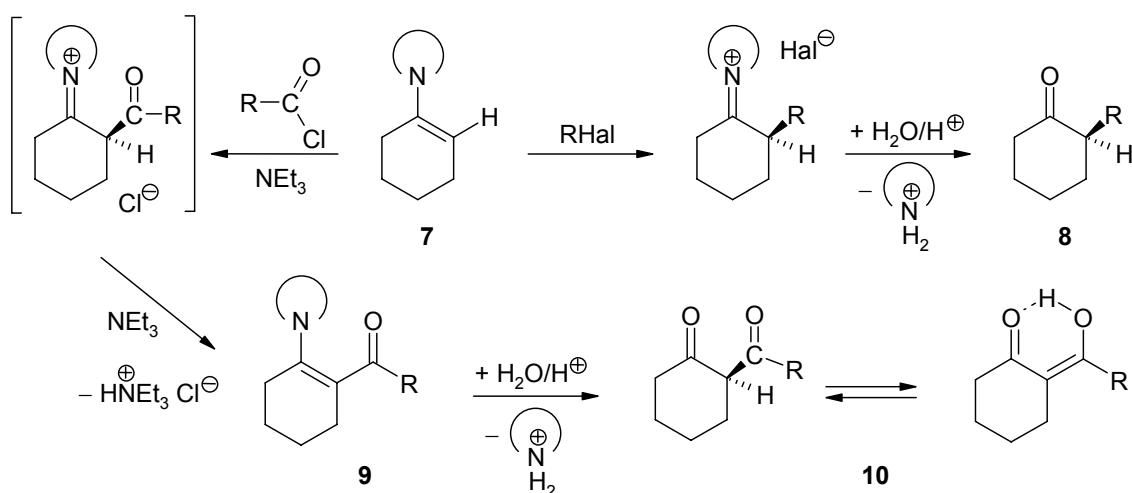
- Die am häufigsten eingesetzten sekundären Amine sind Pyrrolidin, Piperidin und Morpholin. Als Katalysatoren für die Enaminbildung werden bevorzugt eingesetzt:
 - 4-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH)^[4]
 - CaCl₂^[5]
 - TiCl₄,^[6,8b] SnCl₄^[7]
 - Molekularsieb^[8]
 - Montmorillonit K-10^[9]
 - Me₃SiCl (stöchiometrische Menge). Mit dem sek. Amin bildet sich R¹R²N-SiMe₃, das mit der Carbonylverbindung glatt zum Enamin abreagiert.^[10]

Unsymmetrische Ketone bilden ein Gemisch regioisomerer Enamine:^[11]



- Enamine sind wertvolle reaktive Zwischenprodukte. Die Alkylierung liefert nach der Hydrolyse α -monoalkylsubstituierte Aldehyde und Ketone, z.B. **8** (*Stork-Enamin-Reaktion*),^[12] während die Enolate der den Enaminen zugrundeliegenden Ketone häufig mehrfach alkyliert werden.

Die Acylierung (in Gegenwart von NEt_3 als Hilfsbase) liefert die mesomeriestabilisierten acylierten Enamine **9**, die zu den 1,3-Dicarbonylverbindungen **10** hydrolysiert werden (siehe auch [Kapitel 5.2](#)).^[13]



- Schiff-Basen sind Zwischenstufen in zahlreichen Heterocyclen-Synthesen. Beispiele: Chinolinsynthese nach *Friedländer*,^[14] Chinaldinsynthese nach *Doebner-Miller*.^[15] Mit Hydrazinen reagieren 1,3-Dicarbonylverbindungen zu Pyrazol-Derivaten,^[16] mit Aldehyden bzw. Ketonen / ZnCl_2 zu Indolen (Indolsynthese nach *Fischer*),^[17] mit Hydroxylamin bilden sich Isoxazole.^[18]

Literatur

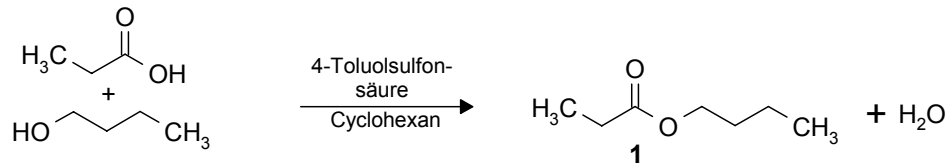
- [1] Siehe z.B.: a) J.J. Eisch, R. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1848–1852; b) H. Ahlbrecht, J. Blecher, F. Kröhnke, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *6*, 439–442; c) R.W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489–510; d) H. Schiff, *Liebigs Ann. Chem.* **1866**, *140*, 75–86.
- [2] a) A.G. Cook, *Enamines*, 2. Aufl. Marcel Dekker, New York **1988**; b) P.W. Hickmott, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2989–3091; c) P.W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975–2050; d) P.W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3363–3446; e) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl. Benjamin, Menlo Park, **1972**, Alkylierung: S. 570–596, Acylierung: S. 766–772.

- [3] a) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222; b) siehe auch L.-F. Tietze, Th. Eicher, 2. Aufl. 1991, Thieme, Stuttgart-New York, G-17, S. 115; c) P. Duhamel, J. Cantacuzène, *Bull. Soc. Chim. France*, **1962**, 1843–1846.
- [4] Siehe z.B.: a) L.H. Hellberg, R.J. Milligan, R.N. Wilke, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 35–38; b) W.D. Gurowitz, M.A. Joseph, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3289–3292; c) S. Hünig, E. Lücke, W. Brenninger, *Org. Synth.* **1961**, *41*, 65; d) M.E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5400–5404.
- [5] a) E.P. Blanchard Jr., *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1397–1398; a) E.P. Blanchard Jr., *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213–214.
- [6] a) W.A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213–214; b) H. Weingarten, J.P. Chupp, W.A. White, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3246–3249; c) H. Weingarten, W.A. White, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4041–4042; d) H. Weingarten, M.G. Miles, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1506–1508.
- [7] D.W. Boerth, F.A. Van-Catledge, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3319–3322.
- [8] a) K. Taguchi, F.H. Westheimer, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570–1572; b) R. Carlson, R. Phan Tan Luu, D. Mathieu, F.S. Ahouande, A. Babadjamian, J. Metzger, *Acta Chem. Scand.* **1978**, *B32*, 335–342.
- [9] Katalysator der Südchemie AG; E.C. Taylor, C.-S. Chiang, *Synthesis* **1977**, 467.
- [10] R. Comi, R.W. Franck, M. Reitano, S.M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3107–3109.
- [11] W.D. Gurowitz, M.A. Joseph, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3289–3292.
- [12] a) J.K. Whitesell, M.A. Whitesell, *Synthesis* **1983**, 517–536; b) M.E. Kuehne, *Synthesis*. **1970**, 510–537; c) siehe auch J. Szmuszkowicz, *Adv. Org. Chem.* **1968**, *4*, 1–113.
- [13] a) P.W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975–2050; b) P.W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3363–3446; c) P. W. Hickmott, *Chem. Ind. (London)* **1974**, 731–736; d) S. Hünig, H. Koch, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970**, *14*, 235–293.
- [14] a) C.-C. Cheng, S. Yan, *Org. Reactions* **1982**, *28*, 37–201; b) R.H. Manske, *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 113–144.
- [15] a) F.W. Bergstrom, *Chem. Reviews*, **1944**, *35*, 77–277, siehe S. 152ff; b) R.C. Elderfield in *Heterocyclic Compounds*, Band 4, (Hrsg. R.C. Elderfield), John Wiley & Sons, New York, **1952**, S. 10; c) O. Doebner, W.v. Müller, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1881**, *14*, 2812–2817.
- [16] A.N. Kost, I.I. Grandberg, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1966**, *6*, 347–389.
- [17] a) B. Robinson, *Chem. Reviews*, **1963**, *63*, 373–401; b) B. Robinson, *Chem. Reviews*, **1969**, *69*, 227–250; c) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241–2245.
- [18] *Chemie der Heterocyclen*, Th. Eicher, S. Hauptmann, G. Thieme Verlag Stuttgart-New York, **1994**, S. 141.

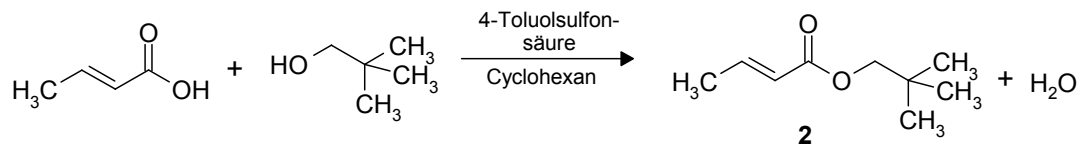
4.2.1 Umsetzung von Carbonsäuren mit Alkoholen zu Carbonsäureestern

Einführung

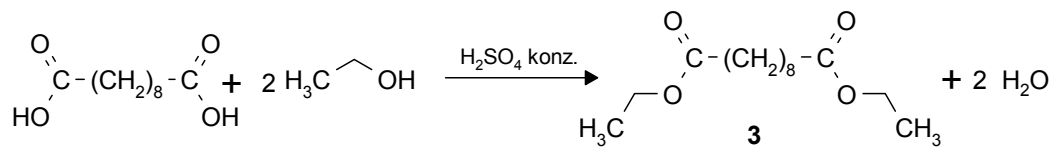
4.2.1.1 Säurekatalysierte Veresterung von Propionsäure mit 1-Butanol zu Propionsäure-1-butylester (1) unter azeotroper Abdestillation des Reaktionswassers



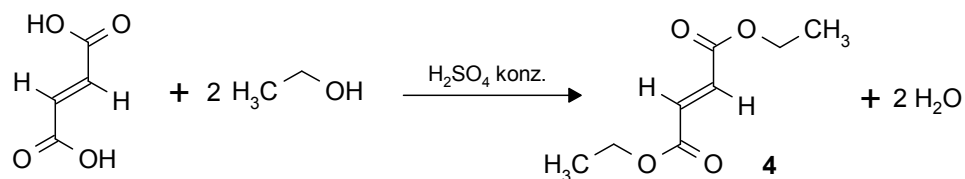
4.2.1.2 Säurekatalysierte Veresterung von Crotonsäure mit 2,2-Dimethyl-1-propanol zu Crotonsäure-(2,2-dimethyl-propyl)-ester (2) unter azeotroper Abdestillation des Reaktionswassers



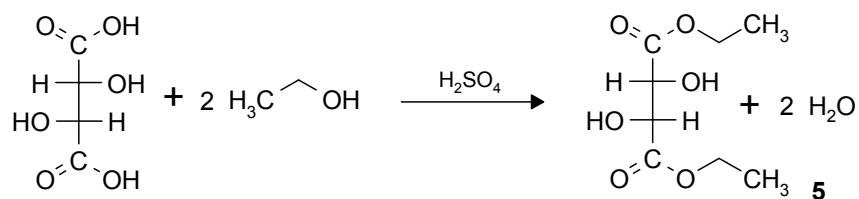
4.2.1.3 Säurekatalysierte Veresterung von Sebacinsäure mit Ethanol zu Sebacinsäurediethylester (3)



4.2.1.4 Säurekatalysierte Veresterung von Fumarsäure mit Ethanol zu Fumarsäurediethylester (4)

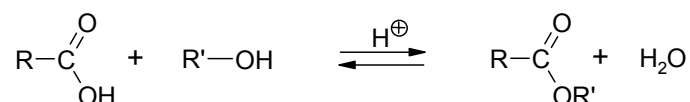


4.2.1.5 Säurekatalysierte Veresterung von L-(+)-Weinsäure mit Ethanol zu L-Weinsäurediethylester (5)



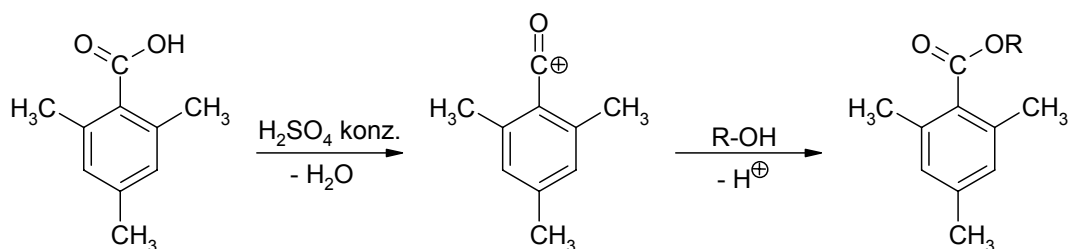
Einführung

- Die H^{\oplus} -katalysierte Veresterung von Carbonsäuren mit primären und sekundären Alkoholen zu Carbonsäureestern ist eine klassische Gleichgewichtsreaktion:



Die Verschiebung des Gleichgewichts nach rechts gelingt auf verschiedene Weise:

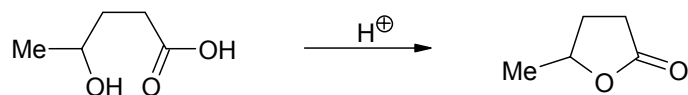
- Überschuss von einem Reagens, meist $R'-\text{OH}$
- Entfernung des Reaktionswassers durch Destillation
- Entfernung des Reaktionswassers durch azeotrope Destillation (z.B. Benzol/ H_2O ; Cyclohexan/ H_2O)
- Entfernung des Reaktionswassers durch wasserentziehende Reagentien (siehe unten)
- Mechanistisch verläuft die Veresterung nach einem $A_{AC}2$ -, seltener (bei sterischer Hinderung) nach einem $A_{AC}1$ -Mechanismus. Beim $A_{AC}1$ -Mechanismus sind Acyliumionen Zwischenstufen, z.B.:^[1]



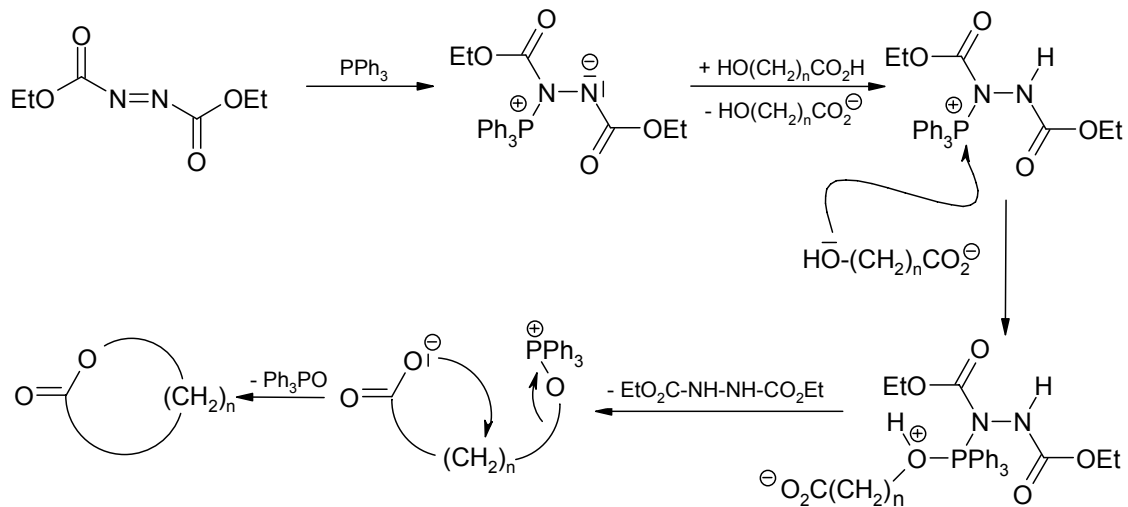
- Als saure Katalysatoren werden eingesetzt: H_2SO_4 konz.; p -TsOH;^[2] p -TsCl;^[3] Me_3SiCl ;^[4] Acetylchlorid;^[5,6] $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$;^[7] CsF ;^[8] SOCl_2 ;^[9] Graphit-bisulfat;^[10] $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$;^[11] saure Ionenaustauscher, z.B. Amberlyst-15;^[12] Molekularsiebe.^[13]

Die wichtigsten wasserentziehenden Reagentien sind: Dicyclohexylcarbodiimid (DCC);^[14] N,N' -Carbonyldiimidazol. Es handelt sich mechanistisch um Mehrstufenreaktionen.^[15]

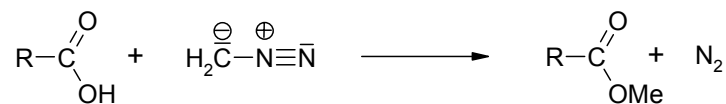
- γ - und δ -Hydroxycarbonsäuren bilden H^{\oplus} -katalysiert cyclische Carbonsäureester \equiv **Lactone**. Macrocyclische Lactone sind wichtige Antibiotika (Makrolide).^[18]



- Die **Mitsunobu-Reaktion** erlaubt die Bildung cyclischer Ester (Lactone) aus ω -Hydroxycarbonsäuren, Azodicarbonsäureestern und Triphenylphosphan:^[16]

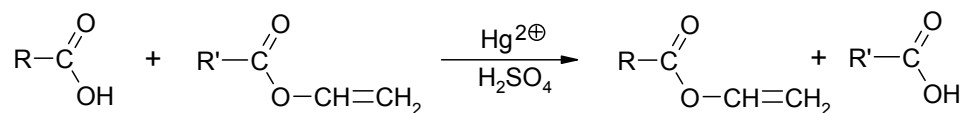


- Eine sehr schonende Methode zur Darstellung von Methylestern ist die Umsetzung von Carbonsäuren mit Diazomethan:^[17]



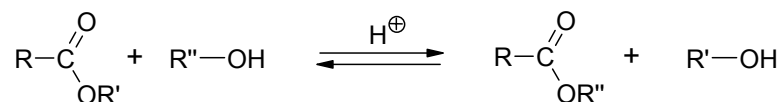
- Eine wichtige, vielseitige Veresterungsmethode ist die so genannte **Umesterung**, die unter verschiedenen Aspekten eingesetzt wird:

- o Synthese von Enolestern, die direkt nicht zugänglich sind.^[19]



- o Enolester als reaktive Carbonsäureester.^[20]

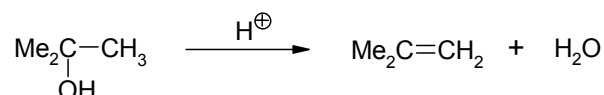
- o Normale Umesterung.^[21]



Verschiebung des Gleichgewichts durch Abdestillieren des niedriger siedenden Alkohols $\text{R}'-\text{OH}$. Die $\text{Ti}(\text{OR})_4$ -katalysierte Umesterung empfiehlt sich besonders bei säurelabilen Substraten.^[22]

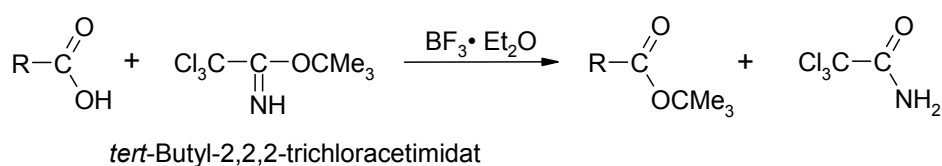
- o Regioselektive Umesterung mit Enzymen (Lipasen) als Katalysatoren.^[23]

- Tertiäre Alkohole werden H^{\oplus} -katalysiert zu Alkenen dehydratisiert:

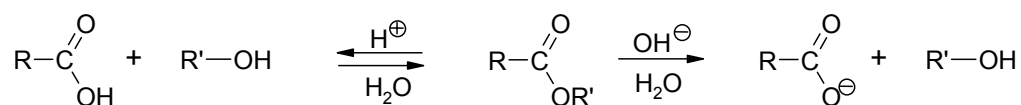


Für die Synthese von **Estern mit *tert*-Alkoholen** stehen folgende Methoden zur Verfügung:

- Einleiten von Isobuten in eine Lösung der Carbonsäure unter Säurekatalyse.
- Eine ebenso einfache wie elegante und sehr allgemein anwendbare Synthese ist die Umsetzung der Carbonsäure mit *tert*-Butanol in Gegenwart einer Dispersion von konz. H₂SO₄ auf MgSO₄.^[24]
- In Gegenwart von aktiviertem Aluminiumoxid als Katalysator^[25] oder *N,N*-Dimethylanilin als Base reagieren auch Carbonsäurechloride mit tertiären Alkoholen zu den entsprechenden Estern.^[26]
- Die Umesterung von Carbonsäuren mit *tert*-Butyl-2,2,2-trichloracetimidat liefert ebenfalls *tert*-Butylester.^[27]



- Die Umkehrung der Veresterung von Carbonsäuren ist die Hydrolyse (Verseifung) von Carbonsäureestern. Sie kann säurekatalysiert oder stöchiometrisch mit Basen durchgeführt werden:



Die stöchiometrisch verlaufende, basische Hydrolyse ist keine Gleichgewichtsreaktion, sie wird deshalb am häufigsten angewendet.

Die Esterhydrolyse kann auch durch Metallsalze katalysiert werden.^[28] Andere Reagentien sind Ionenaustauscher (z.B. Dowex 50),^[29] Me₃SiI^[30] oder Me₃SiCl/NaI.^[31] Außerordentliches Interesse haben in den letzten Jahren enzymatische Esterhydrolysen mit Esterasen, z.B. Schweineleber-Esterasen gefunden.^[32]

Literatur

- [1] a) H.P. Treffers, L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1708–1712; b) M.L. Bender, M.C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 37–40.
- [2] Fieser & Fieser, „*Reagents for Organic Synthesis*“, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, 1172.
- [3] J.H. Brewster, O.J. Ciotti Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6214–6215.
- [4] a) R. Nakao, K. Oka, T. Fukumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1267–1268; b) M.A. Brook, T.H. Chan, *Synthesis* **1983**, 201–203.
- [5] U. Gerlach, Th. Haubenreich, S. Hünig, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1969–1980.
- [6] A. Nudelman, Y. Bechor, E. Falb, B. Fischer, B.A. Wexler, A. Nudelman, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 471–474.

- [7] a) J.L. Marshall, K.C. Erickson, T.K. Folsom, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4011–4012; b) P.K. Kadaba, *Synthesis* **1972**, 628–630; c) P.K. Kadaba, *Synth. Commun.* **1974**, 4, 167–181.
- [8] S. Shoda, T. Mukaiyama, *Chem. Letters* **1980**, 391–392.
- [9] J.F. Normant, H. Deshayes, *Bull. Soc.* **1972**, 2854–2859.
- [10] J. Bertin, H.B. Kagan, J.-L. Luche, R. Setton, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8113–8115.
- [11] Yi-Qun Li, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3901–3903.
- [12] M. Petrini, R. Ballini, E. Marcantoni, G. Rosini, *Synth. Commun.* **1988**, 18, 847–853.
- [13] Fieser & Fieser, „*Reagents for Organic Synthesis*“, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, S. 703–705.
- [14] a) Fieser & Fieser, „*Reagents for Organic Synthesis*“, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, S. 231–236; b) K. Holmberg, B. Hansen, *Acta Chem. Scand.* **1979**, B33, 410–412; c) B.J. Balcom, N.O. Petersen, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1922–1927.
- [15] a) H. Staab, W. Rohr, *Newer Methods Prep. Org. Chem.* **1968**, 5, 61–108; b) R.C. Morton, D. Mangroo, G.E. Gerber, *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 1701–1705.
- [16] a) D. Camp; I.D. Jenkins, *Austr. J. Chem.* **1988**, 41, 1835–1839; b) D. Camp; I.D. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3045–3049; c) D. Camp; I.D. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3049–3054.
- [17] *Synthetic Reagents*, Vol. 2, **1974**, 65–142.
- [18] a) S. Masamune, D.W. Brooks, L. D.-L. Lu, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 76–77; b) S. Masamune, T.G. Bates, J.W. Corcoran, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 602–624.
- [19] a) M.A.S. Mondal, R. van der Meer, A.L. German, D. Heikens, *Tetrahedron* **1974**, 70, 4205–4207; b) P.M. Henry, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 16–24.
- [20] J. Otera, T. Yano, A. Kawabata, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2383–2386.
- [21] Umesterung mit Aluminiumoxid als Katalysator: G.H. Posner, M. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5003–5006.
- [22] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Züger, *Synthesis*, **1982**, 138.
- [23] a) M. Therisod, A.M. Klivanov, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3977–3981; b) Y.-F. Wang, J.J. Lalonde, M. Momongan, D.E. Bergbreiter, C.H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7200–7205.
- [24] St.W. Wright, D.L. Hageman, A.S. Wright, L.D. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7345–7348.
- [25] K. Nagasawa, S. Yoshitake, T. Amiya, K. Ito, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2033.
- [26] D.S. Breslow, E. Baumgarten, C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1286–1288.
- [27] A. Armstrong, I. Brackenridge, R.F.W. Jackson, J.M. Kirk, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2483–2486.
- [28] R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed., Wiley-VCH New York, **1999**, S. 1959–1968.
- [29] M.K. Basu, D.C. Sarkar, B.C. Ranu, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 627.
- [30] G.A. Olah, S.C. Narang, B.G.B. Gupta, R. Malhotra, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 648–649.
- [31] G.A. Olah, A. Husain, B.P. Singh, A.K. Mehrota, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3667–3672.
- [32] a) L. Zhu, M.C. Tedford, *Tetrahedron* **1990**, 46, 6587–6611; b) M. Ohno, M. Otsuka, *Org. React.* **1989**, 37, 1–55; c) G.M. Whitesides, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 617–638.

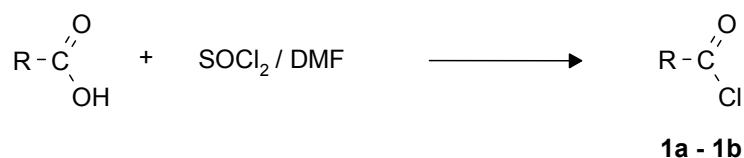
4.2.2 Umsetzung von Carbonsäurederivaten mit N- und O-Nucleophilen zu Carbonsäureamiden und -estern, Carbonsäurenitrile

Einführung

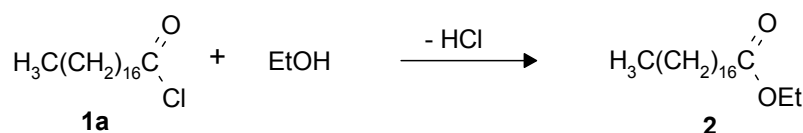
4.2.2.1 Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Carbonsäuren zu Carbonsäurehalogeniden mit Thionylchlorid in Gegenwart von DMF

a) Umsetzung von Stearinsäure zu Stearinsäurechlorid (**1a**)

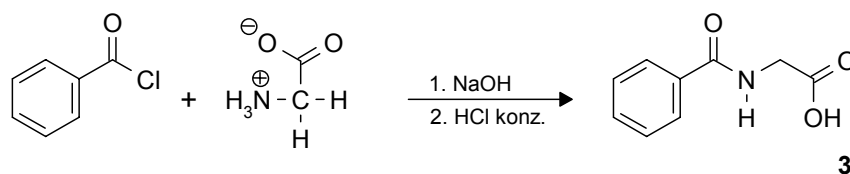
b) Umsetzung von *trans*-Zimtsäure zu *trans*-Zimtsäurechlorid (**1b**)



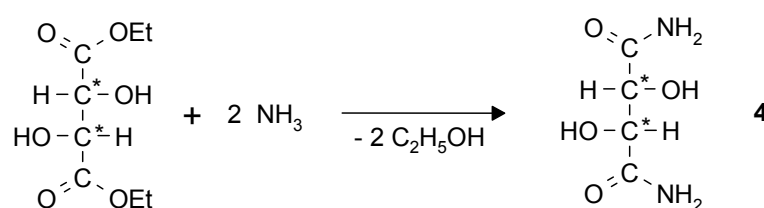
4.2.2.2 Umsetzung von Stearinsäurechlorid (**1a**) mit Ethanol zu Stearinsäureethylester (**2**)



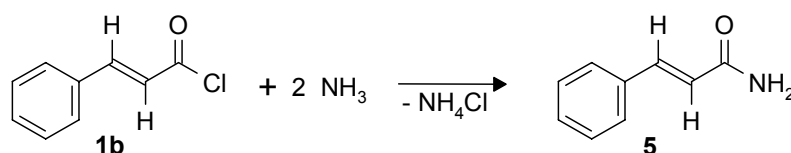
4.2.2.3 Umsetzung von Glycin mit Benzoylchlorid zu Hippursäure (**3**)



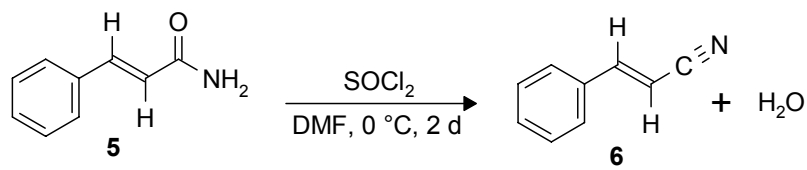
4.2.2.4 Umsetzung von L-(+)-Diethyltartrat mit Ammoniak zu L -(+)-Weinsäureamid (**4**)



4.2.2.5 Umsetzung von Zimtsäurechlorid (**1b**) mit Ammoniak zu Zimtsäureamid (**5**)



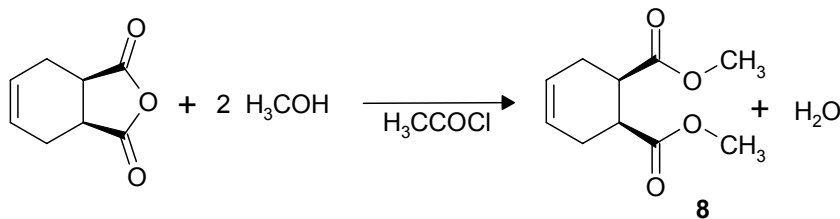
4.2.2.6 Dehydratisierung von Zimtsäureamid mit Thionylchlorid in Dimethylformamid zu Zimtsäurenitril (**6**)



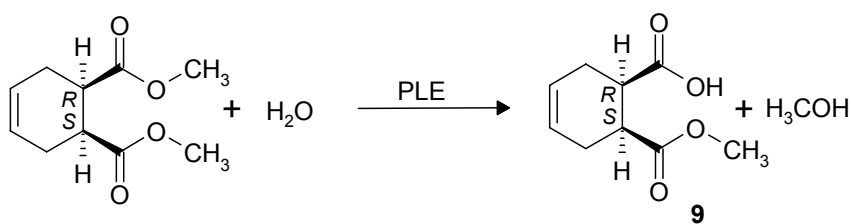
4.2.2.7 Umsetzung von Ethylcyanoacetat mit Harnstoff zum 6-Aminourazil (**7**)



4.2.2.8 Umsetzung von 4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid mit Methanol zu *cis*-4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäuredimethylester (**8**) in Gegenwart von Acetylchlorid

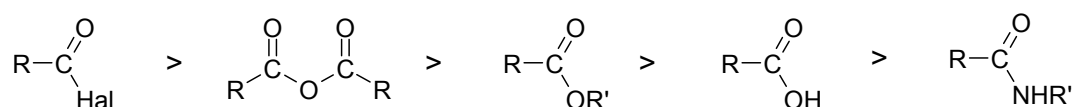


4.2.2.9 Enzymatische Hydrolyse von *meso*-4-Cyclohexen-*cis*-1,2-dicarbonsäuredimethylester (**8**) zu (1*S*,2*R*)-4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäure-1-methylester (**9**) mit Schweineleberesterase (PLE)

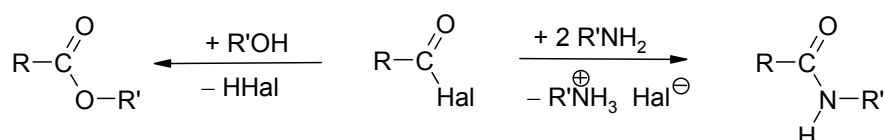


Einführung

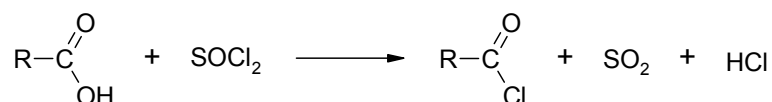
- Die Reaktivität der Carbonsäurederivate gegenüber Nucleophilen nimmt von den Carbonsäurehalogeniden zu den Carbonsäureamiden ab:



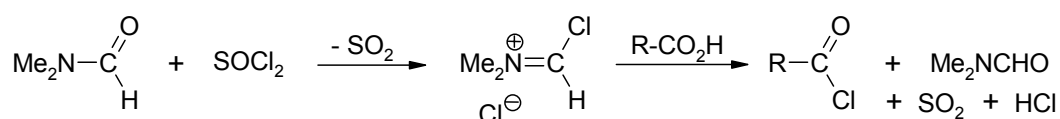
Dementsprechend reagieren Säurehalogenide mit allen O- und N-Nucleophilen, Carbonsäureester nur noch mit N-Nucleophilen.



- Die beste Methode zur Darstellung von Carbonsäurechloriden ist die Umsetzung von Carbonsäuren mit überschüssigem **Thionylchlorid**.^[1]

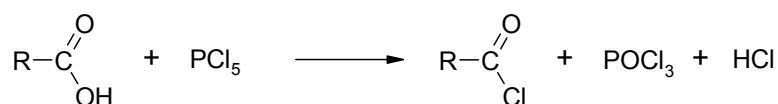


Da die Umsetzungsprodukte gasförmig sind, muss nur auf die Möglichkeit einer destillativen Trennung von Carbonsäurechlorid und überschüssigem SOCl_2 geachtet werden (Sdp. SOCl_2 : 75–76 °C). In Gegenwart katalytischer Mengen Dimethylformamid (DMF) genügen stöchiometrische Mengen Thionylchlorid, das Dimethylformamidchlorid ist hier das eigentliche Reagens.^[2]



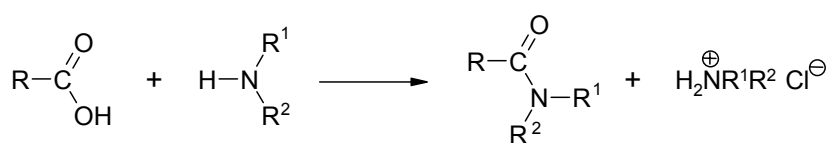
An Stelle von SOCl_2 können Phosgen oder Oxalylchlorid^[3] eingesetzt werden. Analog DMF/ SOCl_2 reagieren HMPT (Hexamethylphosphorsäuretriamid)/ SOCl_2 ^[4] und Imidazol bzw. DBU (Diazabicycloundecan)/ COCl_2 .^[5]

- Phosphor(V)-chlorid** (PCl_5) reagiert in stöchiometrischen Mengen bereits bei Raumtemperatur.



Voraussetzung ist die destillative Trennbarkeit der Produkte (Sdp. POCl_3 : 107 °C).

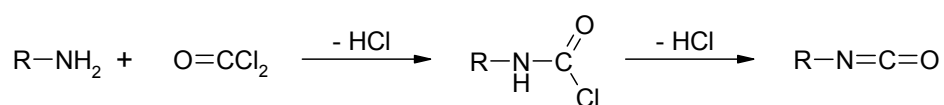
- Weitere Reagentien zur Darstellung von Carbonsäurehalogeniden sind:
 - $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ (Umsetzung ohne saure Nebenprodukte ($\text{Ph}_3\text{PO} + \text{CHCl}_3$)).^[6]
 - Oxalylchlorid (-bromid) (Reaktionsprodukt $\text{CO}_2 + \text{CO} + \text{HCl}$).^[7]
 - Carbonsäureanhydride + $\text{HF} \rightarrow \text{RCOF}$.^[8]
 - $\text{KF}/\text{HOAc} + \text{Carbonsäurechlorid} \rightarrow \text{RCOF}$.^[8]
- Für die Umsetzung mit O- und N-Nucleophilen werden meist die reaktiven, billigen Säurechloride eingesetzt. Die wichtigsten Reaktionen sind die Umsetzungen mit N-Nucleophilen. Mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen entstehen in exothermer Reaktion die Carbonsäureamide. Mit Hydroxylamin bilden sich die Hydroxamsäuren, mit Hydrazin die Carbonsäurehydrazide:



$\text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{H}$: Hydroxamsäuren
 $\text{R}^1 = \text{NH}_2, \text{R}^2 = \text{H}$: Hydrazide

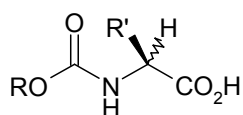
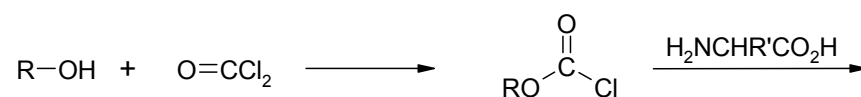
Wenn die Umsetzungen der Säurechloride in Gegenwart von wässrigen Alkali oder Pyridin – zum Binden der freiwerdenden Salzsäure – durchgeführt werden, spricht man von der **Schotten-Baumann-Acylierung**.^[9a] Pyridin, besonders aber 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP),^[9b] erhöhen die Reaktivität der Säurechloride durch Bildung von Acyliumionen.

- Primäre Amine reagieren mit Phosgen als Säurechlorid über die Carbamidsäurechloride zu den Isocyanaten, die zur Darstellung von Polyurethanen großtechnische Bedeutung haben.^[10]



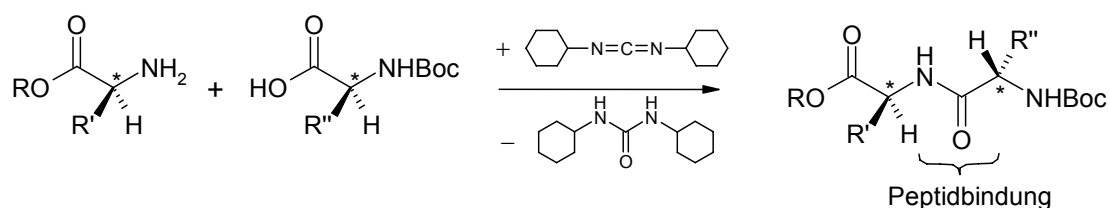
An Stelle von Phosgen kann Trichlormethylchloroformiat ($\text{Cl}_3\text{COCOC}_2\text{H}_5$, „Diphosgen“) eingesetzt werden.^[11]

- Chloroformiate sind zur Einführung von Schutzgruppen für freie primäre Aminogruppen in der Peptidchemie von großer Bedeutung.



$\text{R} = \text{PhCH}_2$: Carbobenzyloxy (Cbz)^[12]
 Me_3C : *tert*-Butoxy (Boc)^[13]

- Die Knüpfung der Säureamidbindung aus der freien Carboxylgruppe und primärem Amin mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) spielt in der Peptidchemie eine überragende Rolle.

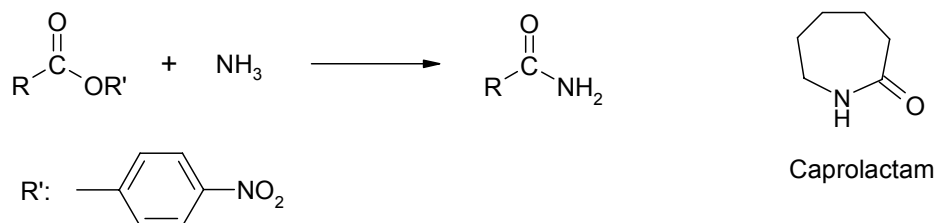


Wenn R an eine feste Phase gebunden ist, z.B. an Polystyrolharz, liegt das Prinzip der **Merrifield-Synthesen** (solid phase synthesis) vor.^[14]

- Bei der Umsetzung von **Carbonsäureanhydriden** mit Alkoholen bzw. Aminen zu Estern bzw. Amiden gehen 50% der eingesetzten Carbonsäure verloren:

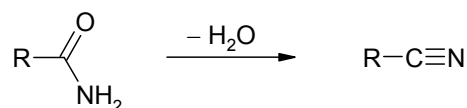


Carbonsäureester reagieren mit N-Nucleophilen zur gleichen Produktpalette wie die Säurechloride, die Umsetzungen verlangen aber drastischere Reaktionsbedingungen oder aktivierte Carbonsäureester:



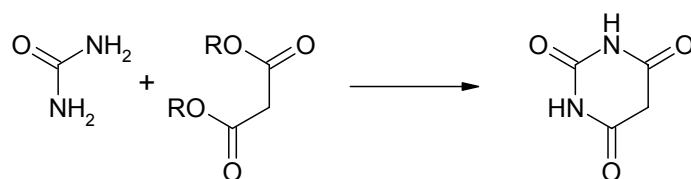
Cyclische, intramolekulare Carbonsäureamide nennt man **Lactame**. Caprolactam ist ein großtechnisches Produkt zur Darstellung des Polyamids Perlon[®].

- Die Dehydratisierung von Carbonsäureamiden liefert Carbonsäurenitrile.



Das klassische Verfahren ist die Wasserabspaltung mit P₂O₅.^[15] Eleganter ist das Reagens DMF/SOCl₂ (intermediäre Bildung von Dimethylformamidchlorid).^[2] Di-*n*-butylzinnoxid (*n*-Bu₂SnO) in siedendem Toluol erlaubt die Nitrilbildung unter neutralen Bedingungen.^[16]

- Die cyclisierende Kondensation von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Diaminen oder Diamiden stellt die wichtigste Synthese von Pyrimidinderivaten dar, z.B. Barbitursäure.^[17]



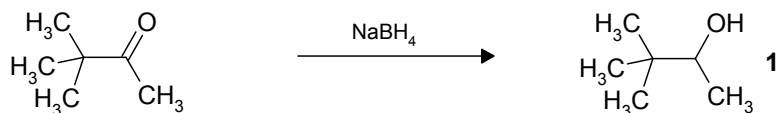
Literatur

- [1] Fieser & Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, S. 1158–1163.
- [2] a) Fieser & Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, S. 286–289; b) H. Eilingsfeld, M. Seefelder, H. Weidinger, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 836–845; c) Y. Egawa, M. Suzuki, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, 11, 589–596.
- [3] P.A. Stadler, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1675–1681.
- [4] J.F. Normant, J.P. Foulon, H. Deshayes, *Compt. Rend (C)* **1969**, 1325–1328.
- [5] C.F. Hauser, L.F. Theiling, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1134–1136.
- [6] J.B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3440–3441.
- [7] J. Meinwald, J.C. Shelton, G.L. Buchanan, A. Courtin, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 99–105.
- [8] a) G.A. Olah, S.J. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2380–2382; b) G.A. Olah, S.J. Kuhn, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 237–238.
- [9] a) C.S. Marvel, W.A. Lazier in *Organic Syntheses Coll. Vol. 1*, 2nd Ed. (Hrsg. H. Gilman, A.H. Blatt), J. Wiley & Sons, New York, **1941**, S. 99–101; b) W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 1001.
- [10] a) H.J. Twitchett, *Chem. Soc. Rev.* **1974**, 3, 209–230; b) S. Ozaki, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 457–496.
- [11] K. Kurita, Y. Iwakura in *Organic Syntheses Coll. Vol. 6* (Hrsg. W.E. Noland), J. Wiley & Sons, New York, **1988**, S. 715–718.
- [12] W.H. Hartung, R. Simonoff, *Org. React.* **1953**, 7, 263–326.
- [13] a) O. Keller, W.E. Keller, G. van Look, G. Wersin in *Organic Syntheses Coll. Vol. 7* (Hrsg. J. P. Freeman), J. Wiley & Sons, New York, **1990**, S. 70–75; b) W.J. Paleveda, F.W. Holly, D.F. Veber in *Organic Syntheses Coll. Vol. 7* (Hrsg. J.P. Freeman), J. Wiley & Sons, New York, **1990**, S. 75–77.
- [14] E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 117–133.
- [15] z.B. D.B. Reisner, E.C. Horwing in *Organic Syntheses Coll. Vol. 4* (Hrsg. N. Rabjohn), J. Wiley & Sons, New York, **1963**, S. 144–145.
- [16] D.S. Bose, B. Jayalakshmi, P.R. Goud, *Synthesis.* **1999**, 1724–1726.
- [17] J.T. Bojarski, J.L. Mokrosz, H.J. Barton, M.H. Paluchowska, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, 38, 229–297.

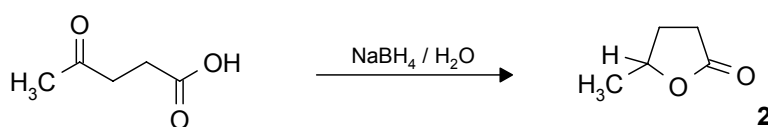
4.3.1 Reduktion von Aldehyden, Ketonen, Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten zu Alkoholen mit Hydridreagentien als Nucleophile

Einführung

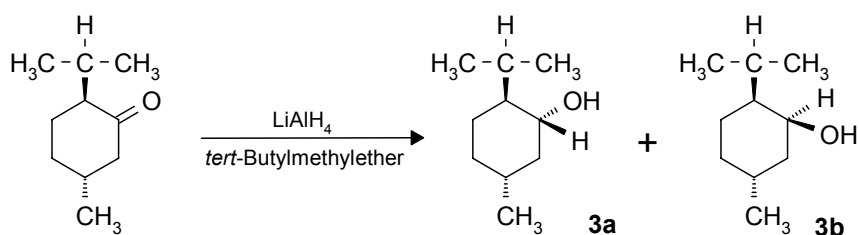
4.3.1.1 Reduktion von 3,3-Dimethyl-2-butanon (Pinacolon) mit Natriumborant (Natriumborhydrid) zu 3,3-Dimethyl-2-butanol (1)



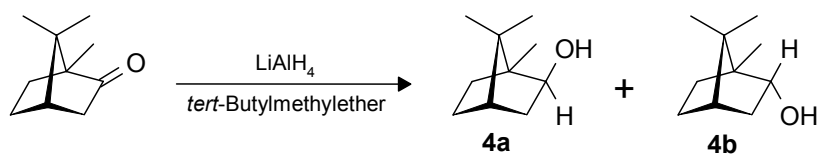
4.3.1.2 Umsetzung von Lävulinsäure mit Natriumborant zu γ -Valerolacton (2)



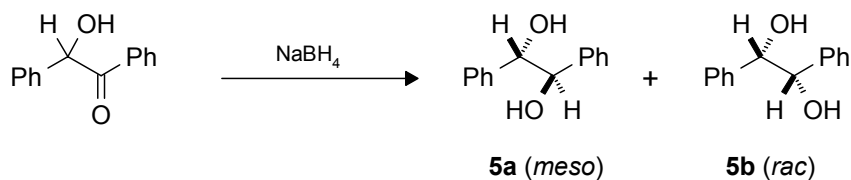
4.3.1.3 Reduktion von L(-)-Menthon mit Lithiumaluminiumhydrid zu einem Isomerengemisch (-)-Menthol (3a)/(+)-Neomenthol (3b)



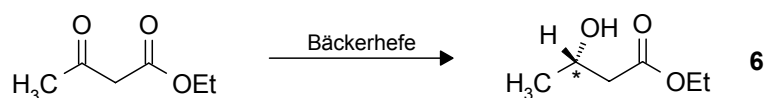
4.3.1.4 Reduktion von D-(+)-Campher mit Lithiumaluminiumhydrid zu einem Isomerengemisch (-)-Isoborneol (4a)/(+)-Borneol (4b)



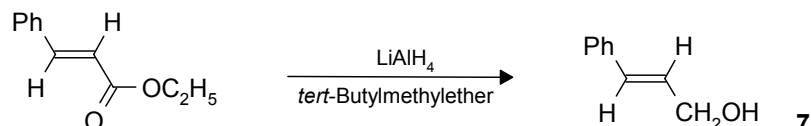
4.3.1.5 Diastereoselektive Reduktion von *rac*-Benzoin mit Natriumborant zu Diastereomeren von 1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol (5a/5b)



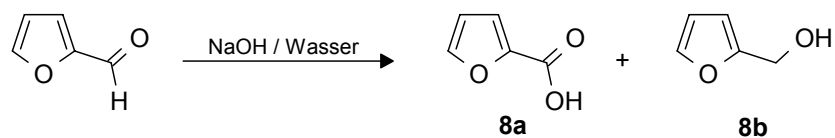
4.3.1.6 Enantioselektive Reduktion von Acetessigsäureethylester mit Bäckerhefe zu 3-Hydroxybuttersäureethylester (**6**)



4.3.1.7 Reduktion von Zimtsäureethylester mit Lithiumaluminiumhydrid zu Zimtalkohol (**7**)

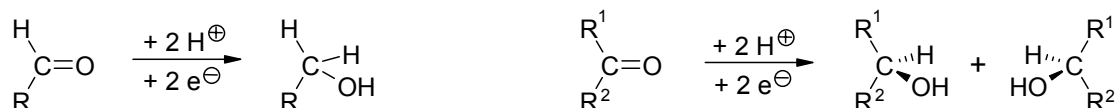


4.3.1.8 Disproportionierung von Furan-2-carbaldehyd (Furfural) mit Natronlauge zu Furan-2-carbonsäure (**8a**) und 2-Furylmethanol (**8b**) (Cannizzaro-Reaktion)

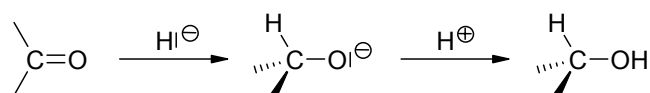


Einführung

- **Aldehyde und Ketone** werden zu primären bzw. sekundären Alkoholen reduziert. Pro-chirale Ketone ($R^1 \neq R^2$) liefern racemische Alkohole:



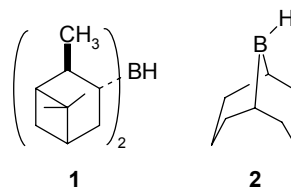
Mechanistisch wird durch komplexe Metallhydride ein Hydridion auf das Carbonyl-C-Atom übertragen:



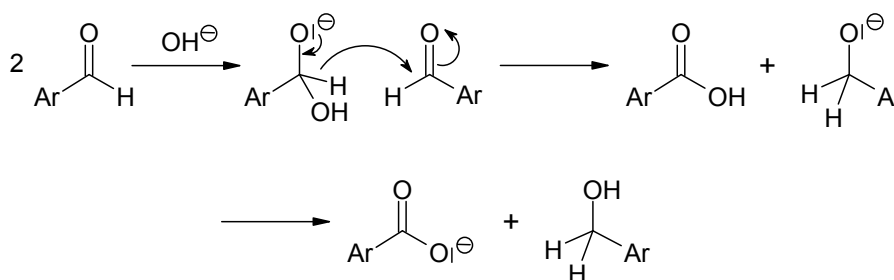
Bevor komplexe Metallhydride zugänglich wurden, waren Natrium/2-Propanol in siedendem Toluol (**Bouveault-Blanc-Reduktion**)^[1] bzw. Aluminiumamalgam (Al/Hg)^[2] die wichtigsten Reduktionsmittel.

- **Komplexe Metallhydride** stehen inzwischen in großer Zahl mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften zu Verfügung:
 - LiAlH_4 :^[3] Reduktion von Aldehyden, Ketonen, Carbonsäuren, Estern zu Alkoholen ($\text{R}-\text{NO}_2 \rightarrow \text{R}-\text{NH}_2$; $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N} \rightarrow \text{RCH}_2\text{NH}_2$; $\text{R}-\text{CONR}'_2 \rightarrow \text{RCH}_2\text{NR}'_2$); Solventien: Ether, THF. LiAlH_4 ist extrem empfindlich gegenüber Wasser und Alkoholen, Selbstentzündung!
 - $\text{Li}[\text{Al}(\text{OCMe}_3)_3\text{H}]$:^[4] Reduktion von Aldehyden, Ketonen bei 0 °C, hohe Stereoselektivität^[5] (keine Reduktion von Estern und Nitrilen; Säurechloride \rightarrow Aldehyde).
 - NaBH_4 :^[7] Weniger reaktiv als LiAlH_4 , Aldehyde, Ketone werden zu Alkoholen reduziert (keine Reduktion von Carbonsäuren, Estern, Nitrilen, Nitroverbindungen); unlöslich in Ether, löslich in Ethanol, keine bzw. langsame Reaktion mit Wasser, Alkoholen, keine Selbstentzündung.
 - Me_4NBH_4 ,^[8] $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$,^[9] $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$:^[10] In unpolaren Solventien, Ether, Benzol löslich, *threo*, *erythro*-Selektivität.
 - $\text{Li}[\text{B}(\text{Et})_3\text{H}]$:^[11] Stereoselektive Reduktion von γ -Hydroxylactonen.
 - $\text{Li}[\text{B}(\textit{sek-Butyl})_3\text{H}]$ (L-Selektride):^[12] Reduktion von cyclischen und bicyclischen Ketonen mit hoher Stereoselektivität.
 - $3 \text{NaBH}_4 \cdot 1 \text{AlCl}_3$:^[13] Reduktion von Amidinen zu Aminen.

- **Aluminiumhydride, Borwasserstoffe** als Reduktionsmittel:
 - (*iso*-Butyl)₂AlH (Diisobutylaluminiumhydrid, DIBA):^[14] Reduktion von Enonen zu ungesättigten Alkoholen, stereoselektive Reduktionen.
 - Aminoborane, z.B. Me₃NBH₃, PyBH₃:^[8,15] Reduktion von Aldehyden und Ketonen.
- Stereoselektive Reduktion von Ketonen von der sterisch am wenigsten gehinderten Seite mit **Dialkylboranen**:^[16]
 - (C₆H₁₁)₂BH (Dicyclohexylboran)^[17]
 - Di-3-Pinanylboran **1**
 - 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) **2**^[18]
- Die **Cannizzaro-Reaktion** ist die Redoxdisproportionierung aromatischer und heteroaromatischer Aldehyde zu Alkoholen und Carbonsäuren unter Einwirkung starker Basen (15–50proz. KOH, alkoholische KOH).^[19]

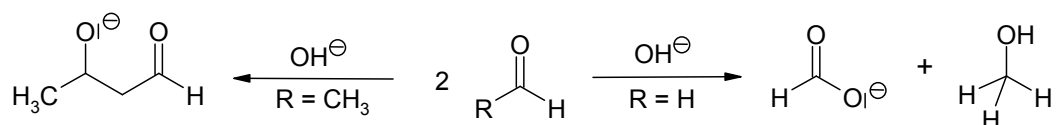


Der Addition von OH⁻ an die Formylgruppe folgt ein Hydridtransfer auf eine zweite Formylgruppe unter Reduktion zum Alkohol und Oxidation zur Carbonsäure. Die Ausbeuten sind demgemäß jeweils maximal 50%.^[20]



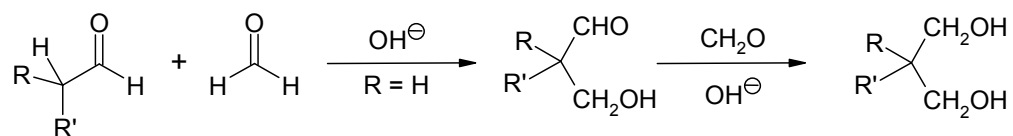
Die Arylgruppen der Aldehyde können mono-, di-, tri- und tetrasubstituiert sein, eine *ortho*-Position muss unsubstituiert sein.

- Aliphatische Aldehyde gehen die *Cannizzaro*-Reaktion nur ein, wenn sie kein α -Proton besitzen (z.B. Me₃C-CHO, Formaldehyd), andernfalls dominiert die Aldolreaktion:



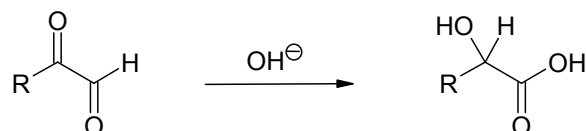
- Bei der gekreuzten *Cannizzaro*-Reaktion wird Formaldehyd im großen Überschuss als eine Formylkomponente eingesetzt, aus dem zweiten Aldehyd werden die Alkohole in 85–95% Ausbeute erhalten. Arylaldehyde können mit Paraformaldehyd durch Erhitzen in der Mikrowelle ohne Lösungsmittel in ausgezeichneten Ausbeuten zu den Arylalkoholen umgesetzt werden.^[21]

- Aliphatische Aldehyde mit α -Proton bilden mit Formaldehyd das Aldolladdukt, das mit einem zweiten Mol Formaldehyd eine gekreuzte *Cannizzaro*-Reaktion eingeht.^[22]

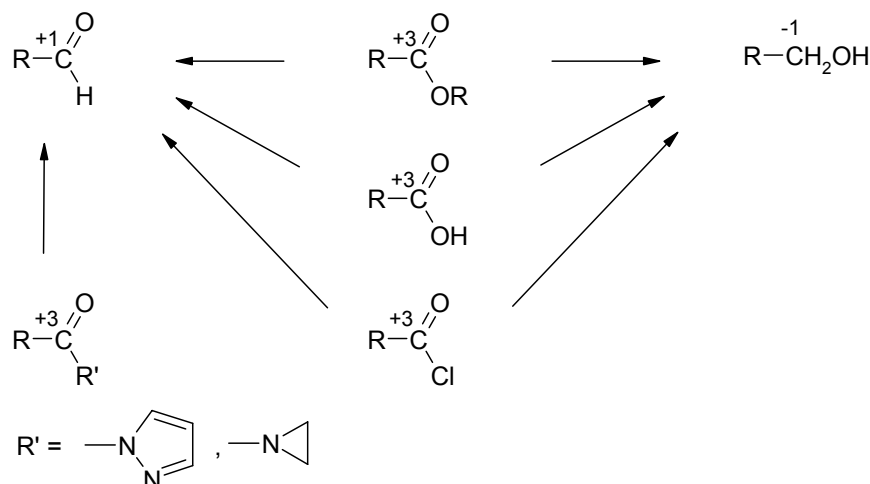


Aus Acetaldehyd bildet sich so Pentaerythrol ($\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_4$) in 70% Ausbeute.^[22e]

- α -Ketoaldehyde reagieren in einer intramolekularen *Cannizzaro*-Reaktion zu α -Hydroxycarbonsäuren.^[23]



- **Carbonsäuren, Carbonsäureester und Carbonsäurehalogenide** können sowohl zu primären Alkoholen als auch zu Aldehyden reduziert werden.



- Durch LiAlH_4 ^[3c] werden Carbonsäuren, Ester und Carbonsäurechloride zu primären Alkoholen reduziert. Die aus Säurechloriden zugänglichen Imidazolide und Acylaziridine werden zu Aldehyden reduziert.^[24] LiAlH_4 ist extrem empfindlich gegenüber Wasser und Alkoholen, Selbstzündung!
- NaBH_4 :^[7] Reduktion von Aldehyden, Ketonen, keine Reaktion mit Carbonsäuren und Carbonsäurederivaten. Mit NaBH_4 in DMF/THF bei -70°C werden Carbonsäurechloride zu Aldehyden reduziert.^[25]
- $\text{NaBH}_4 \cdot \text{CdCl}_2/\text{DMF}$ (DMA, HMPT):^[26] Reduktion von Carbonsäurechloriden zu Aldehyden.
- $\text{NaBH}_4 \cdot \text{TiCl}_4$ (3:1):^[27] Reduktion von Carbonsäuren zu primären Alkoholen.
- $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$:^[13] Glatte Reduktion von Carbonsäuren, Carbonsäureestern und Säurechloriden zu primären Alkoholen.

- NaBH_4/I_2 :^[28] Reduktion von Carbonsäuren zu Alkoholen, von α -Aminosäuren zu Aminoalkoholen.
- LiBH_4 :^[29] Nur Aldehyde, Ketone und Säurechloride werden reduziert.
- Bu_4NBH_4 :^[30] Selektive Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden.
- $\text{Na}[\text{B}(\text{OMe})_3\text{H}]$:^[31] Säurechloride und Säureanhydride werden zu Alkoholen reduziert, Ester und Nitrile reagieren nicht.
- $\text{Li}[\text{B}(\text{Et})_3\text{H}]$:^[31] Stereoselektive Reduktion von γ -Hydroxylactonen.
- $\text{Li}[\text{B}(\text{Et})_3\text{H}]$ (L-Selektrid):^[32] Selektive Reduktion von Estern zu Alkoholen
- $(\text{iso-Butyl})_2\text{AlH}$ (Diisobutylaluminiumhydrid, DIBA):^[14] Selektive Reduktion von Carbonsäureestern zu Aldehyden.
- $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$:^[33] Selektive Reduktion von Carbonsäurechloriden zu Aldehyden.

Literatur

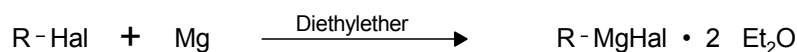
- [1] H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W.A. Benjamin Inc. New York, Amsterdam **1965**, S. 54–70.
- [2] M.S. Newman, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 582.
- [3] a) H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W.A. Benjamin Inc. New York, Amsterdam **1965**, S. 23–41; b) N.G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience Publ., New York **1956**, S. 107; c) Fieser & Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, 581–599.
- [4] a) H.C. Brown, R.F. McFarlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5372–5376; b) H.C. Brown, C.J. Shoaf, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1079–1085; c) siehe auch: Fieser & Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, S. 620–25.
- [5] H. Haubenstock, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1765–1767.
- [6] M. Capka, V. Chvalovský, K. Kochloefl, M. Kraus, *Czech. Commun.* **1969**, 34, 118–124.
- [7] Fieser & Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, S. 1048–1055.
- [8] E.A. Sullivan, A.A. Hinckley, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3731–3733.
- [9] a) B.C. Ranu, *Synlett* **1993**, 885–892; b) S. Narasimhan, R. Balakumar, *Aldrichimica Acta* **1998**, 31, 19–26.
- [10] L. Lévai, G. Fodor, K. Ritvay-Emandity, O. Fuchs, A. Hajós, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 387–392.
- [11] R. Baker, P.D. Ravenscroft, C.J. Swain, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 74.
- [12] H.C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7159–7161.
- [13] H.C. Brown, B.C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2582–2588.
- [14] E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617–630.
- [15] a) C.F. Lane, *Aldrichimica Acta* **1973**, 6, 51–58; b) J. Chen, K.A. Wayman, M.A. Belshe, M. DiMare, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 523–527.
- [16] H.C. Brown, V. Varma, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1631–1636.

- [17] Darstellung von Dicyclohexylboran: G. Zweifel, N.R. Ayyangar, H.C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2072–2075.
- [18] H.C. Brown, S. Krishnamurthy, N.M. Yoon, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1778–1791.
- [19] a) S. Cannizzaro, *Liebigs Ann. Chem.* **1853**, *88*, 129–130; b) T.A. Geissmann, *Org. React.* **1944**, *2*, 94–113.
- [20] a) C.R. Hauser, P.J. Hamrick, Jr., A.T. Stewart, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 260; b) C.G. Swain, A.L. Powell, W.A. Sheppard, C.R. Morgan, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3576–3583.
- [21] a) D. Davidson, M.T. Bogert, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 905; J.A. Thakuria, M. Baruah, J.S. Sandhu, *Chem. Lett.* **1999**, 995–996.
- [22] a) A. Franke, *Monatsh. Chem.* **1913**, *34*, 1893–1913; b) A. Campbell, H. Rydon, *J. Chem. Soc.* **1953**, *77*, 1089–1092; c) J. Lee, J.J. Barchi, V.E. Marquez, *Chem. Lett.* **1995**, 299–301; d) J. Yu, X.Z. Wearing, J.M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3937–3940; e) H. B. J. Schurink in *Organic Syntheses Coll. Vol. 1*, 2nd Ed. (Hrsg. H. Gilman, A.H. Blatt), J. Wiley & Sons, New York, **1941**, S. 425–427.
- [23] a) W.v.E. Doering, T.I. Taylor, E.F. Schoenewaldt, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 289; b) P. Salomaa, *Act. Chem. Scand.* **1956**, *10*, 311–319.
- [24] a) H.C. Brown, A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4549–4552; b) H.A. Staab, H. Bräunling, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *654*, 119–130.
- [25] J.H. Babler, B.J. Invergo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 11–14.
- [26] I.D. Entwistle, P. Boehm, R.A.W. Johnstone, R.P. Telford, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 27–30.
- [27] S. Kano, Y. Tanaka, E. Sugino, S. Hibino, *Synthesis*, **1980**, 695–697.
- [28] a) J.V.B. Kanth, M. Periasamy, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964–5965; b) M.J. McKennon, A.I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.
- [29] H.C. Brown, *Hydroboration*, Benjamin **1962**, S. 245.
- [30] D.J. Raber, W.C. Guida, *Synthesis*, **1974**, 808–809.
- [31] H.C. Brown, E.J. Mead, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6263–6265.
- [32] C.F. Lane, *Aldrichimica Acta*, **1974**, *7*, 32–33.
- [33] F. Guibe, P. Four, H. Riviere, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 432–433.

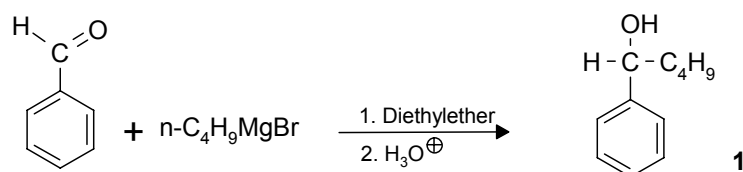
4.3.2 Umsetzungen von Aldehyden, Ketonen und Carbonsäurederivaten mit Kohlenstoff-Nucleophilen (*Grignard*-, *Wittig*-Reaktionen)

Einführung

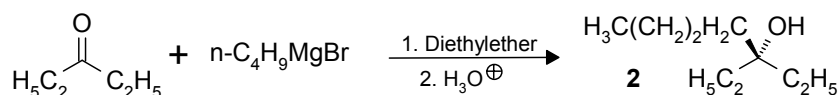
4.3.2 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Grignard-Verbindungen aus Alkyl-, Arylhalogeniden und Magnesiumspänen



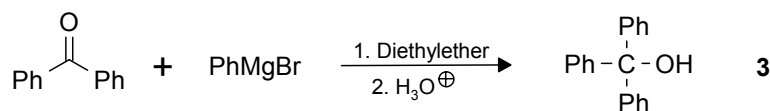
4.3.2.1 Reaktion von Benzaldehyd mit *n*-Butylmagnesiumbromid zu 1-Phenyl-pentan-1-ol (1)



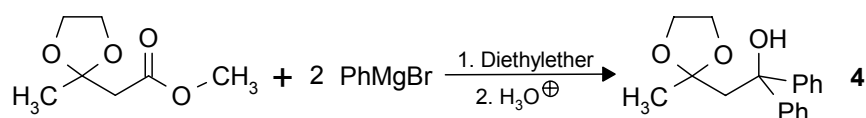
4.3.2.2 Reaktion von Diethylketon mit *n*-Butylmagnesiumbromid zu 3-Ethyl-heptan-3-ol (2)



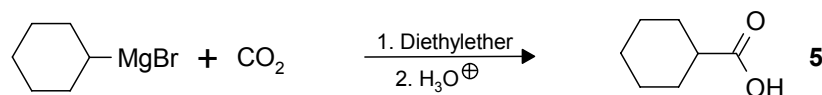
4.3.2.3 Reaktion von Benzophenon mit Phenylmagnesiumbromid zu Triphenylmethanol (3)



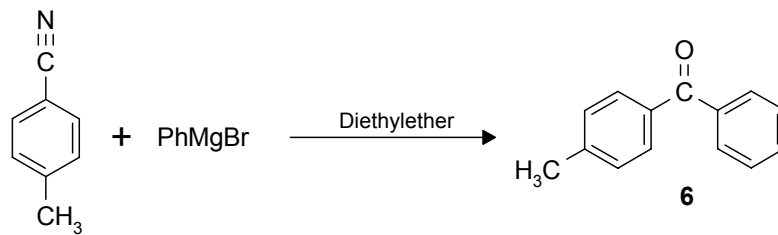
4.3.2.4 Reaktion des 1,3-Dioxolans von Acetessigsäureethylester mit Phenylmagnesiumbromid zum 1,3-Dioxolan 4 von 4,4-Diphenyl-butan-4-ol-2-on



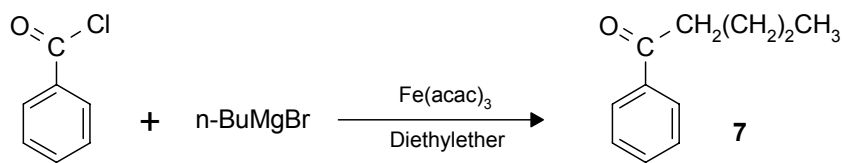
4.3.2.5 Reaktion von Cyclohexylmagnesiumbromid mit Trockeneis zu Cyclohexancarbonsäure (5)



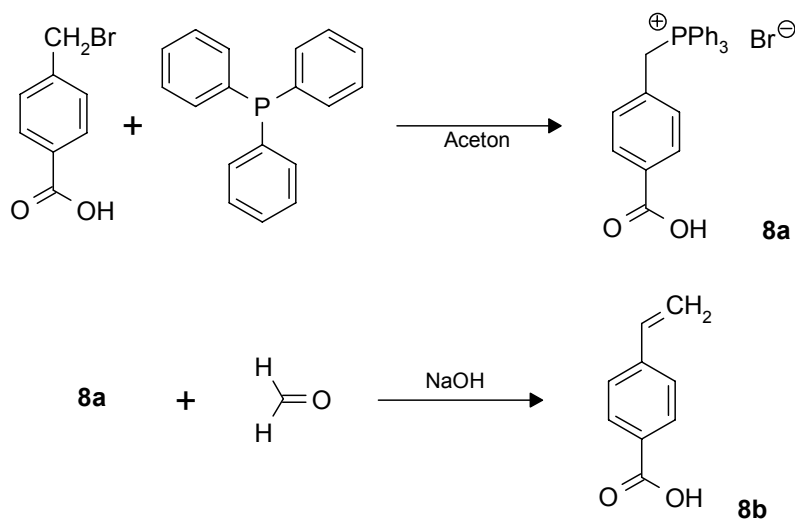
4.3.2.6 Reaktion von 4-Methylbenzonnitril (*p*-Tolunitril) mit Phenylmagnesiumbromid zu 4-Methylbenzophenon (**6**)



4.3.2.7 Reaktion von Benzoylchlorid mit *n*-Butylmagnesiumbromid in Gegenwart von Eisen-(III)-acetylacetonat zu *n*-Butyl-phenylketon (Valerophenon) (**7**)



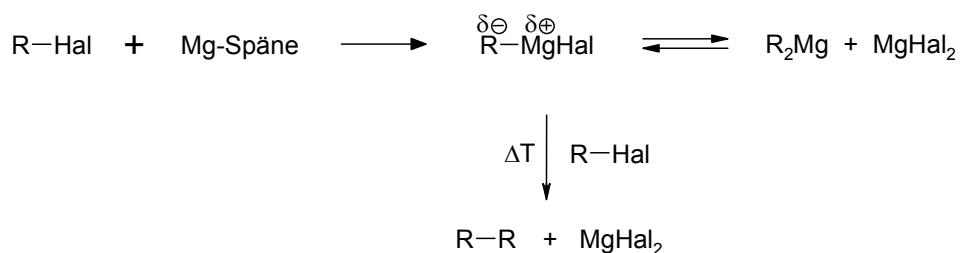
4.3.2.8 Quartärsalzbildung von Triphenylphosphan mit 4-(Brommethyl)-benzoesäure zu (4-Carboxybenzyl)-triphenylphosphoniumbromid (**8a**), Umsetzung von **8a** mit wässriger Formaldehydlösung zu 4-Vinylbenzoesäure (**8b**)



Einführung

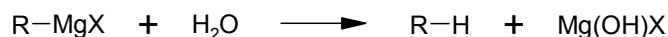
- Organomagnesiumverbindungen \equiv **Grignard-Verbindungen** (*Victor Grignard*) sind die wichtigsten metallorganischen Verbindungen in der organischen Synthese.^[1,2] Ihre Darstellung ist einfach, Schutzgas ist im allgemeinen nicht erforderlich.

Wenn die Bildung der Grignard-Verbindung zu stürmisch abläuft, muss mit *Wurtz*-ähnlichen Kupplungsreaktionen gerechnet werden:

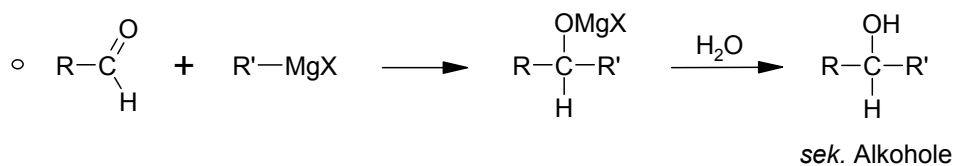


Da die Grignardverbindungen als Ether-Komplexe vorliegen, sind Ether für ihre Darstellung essentiell. Die Kohlenstoff-Magnesiumbindung ist stark polar, die Reste R reagieren formal als Carbanionen.

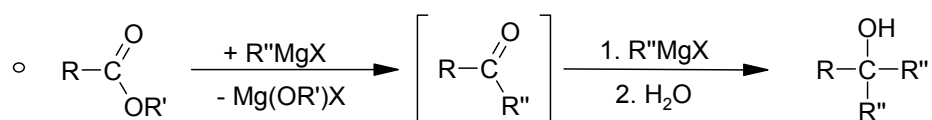
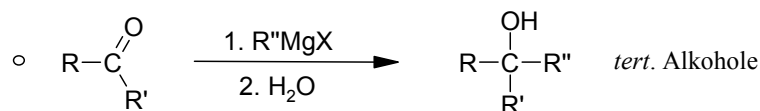
- Grignardverbindungen werden durch Wasser und protische Verbindungen (Carbonsäuren, Alkohole, CH-Säuren, prim. und sek. Amine) zersetzt, z.B.:



- Die wichtigsten Reaktionen der Grignardverbindungen sind Additionen an die Carbonylgruppe von Aldehyden, Ketonen, Carbonsäureestern und Säurechloriden.^[3]

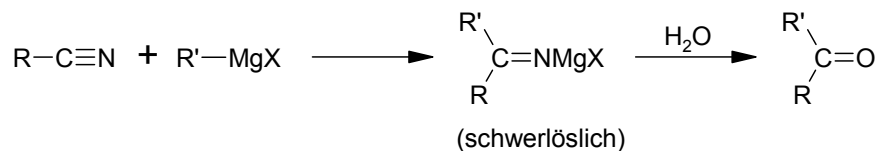


Mit Formaldehyd (R = H) entstehen primäre Alkohole, mit Ameisensäureestern (R = H) sekundäre Alkohole.

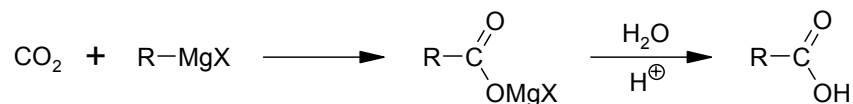


Die bei der Umsetzung von Carbonsäureestern intermediär entstehenden Ketone können nicht isoliert werden.

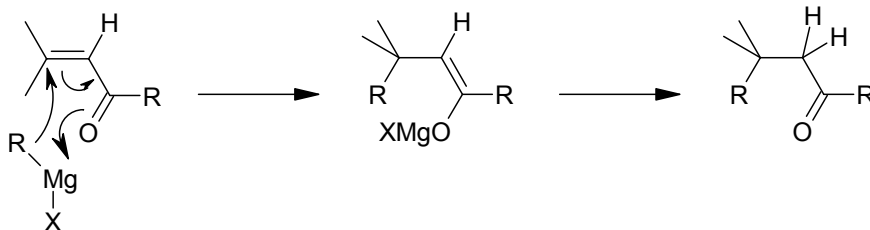
- Aus Carbonsäurechloriden entstehen wie aus Carbonsäureestern im Normalfall tertiäre Alkohole. In Gegenwart von Fe(III)-Komplexen (z.B. Fe(acetylacetonat)₃) wird der erste Reaktionsschritt, die Bildung eines Ketons, (über eine Elektronentransferreaktion) so beschleunigt, dass die Ketone isoliert werden können.^[4]
- Nitrile reagieren mit Grignard-Verbindungen zu Ketonen:^[5]



- Mit gasförmigem Kohlendioxid oder festem CO₂ (Trockeneis) werden Carbonsäuren gebildet:^[6]

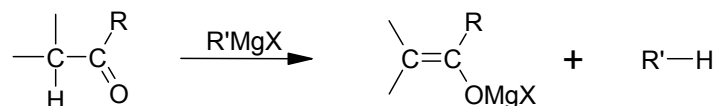


- α,β -Ungesättigte Aldehyde und Ketone reagieren sowohl als Carbonylverbindung (1,2-Addition) wie als *Michael*-Systeme (1,4-Addition):^[7]

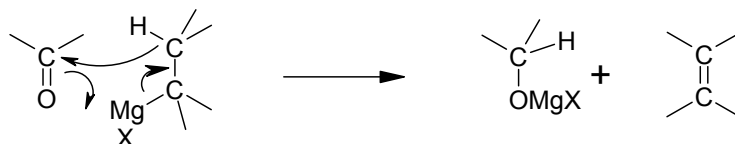


- Die durch Umsetzung von Organolithiumverbindungen^[8] mit CuCl entstehenden Lithiocuprate ($\text{RLi} + \text{CuCl} \rightarrow \text{CuR} + \text{LiCl}$; $\text{CuR} + \text{RLi} \rightarrow \text{Li}(\text{CuR}_2)$)^[9] reagieren mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen ausschließlich unter 1,4-Addition.
- Mit sterisch gehinderten Ketonen oder mit sterisch anspruchsvollen Grignardverbindungen können Nebenreaktionen dominant werden:

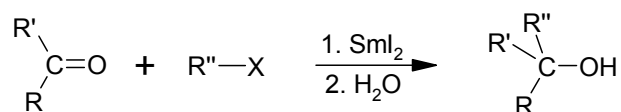
- Enolatbildung:



- Reduktion:

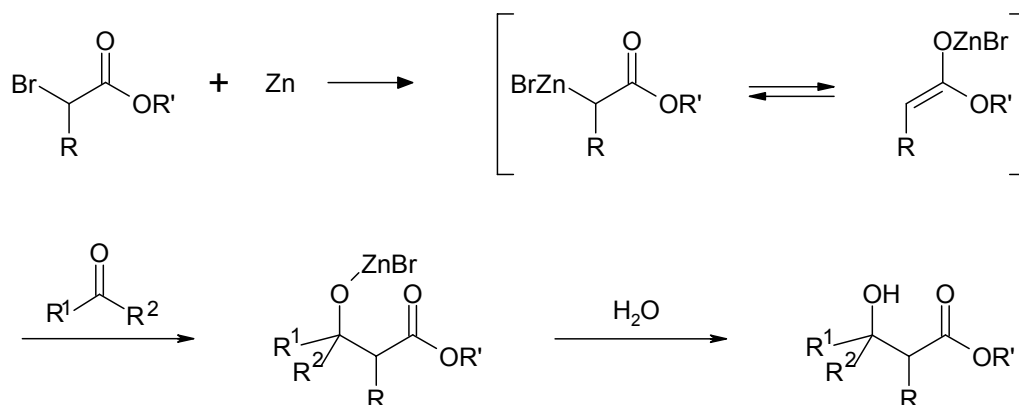


- Eine interessante Analogie zur Chemie der Grignardverbindungen ist die durch SmI_2 -katalysierte Alkylierung von Ketonen mit Alkylhalogeniden, -mesylaten oder -tosylaten^[10]



- Da *Grignard*-Verbindungen mit Carbonyl- und Nitrilgruppen reagieren, sind Alkyl-, Arylhalogenide mit diesen funktionellen Gruppen im Molekül zu ihrer Darstellung nicht geeignet. Im Gegensatz hierzu tolerieren Zn-organische Verbindungen funktionelle Gruppen, z. B. Carbonsäureester.

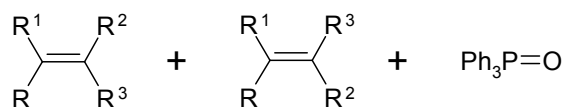
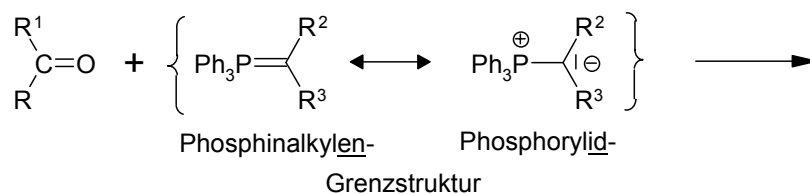
α -Bromcarbonsäureester reagieren mit **aktiviertem Zink** zu den metallierten Estern, die sich an Aldehyd- und Ketocarbonylgruppen addieren, die Hydrolyse liefert β -Hydroxycarbonsäureester. Die Zink-organische Verbindung liegt als Enolat vor:



Nach ihrem Entdecker bezeichnet man diese Sequenz als **Reformatsky-Reaktion**.^[11]

Aktiviertes Zink erhält man z. B. durch Vorbehandlung von Zn-Wolle oder Zn-Staub mit Iod, Me_3SiCl oder Cu(I)-halogeniden. Umsetzungen in einem Ultraschallbad führen ebenfalls zur Bildung der Zn-organischen Verbindung.

- Die von *G. Wittig* und *U. Schöllkopf* 1954 entdeckte^[12] „Carbonylolefinierung“ (**Wittig-Reaktion**) von Aldehyden und Ketonen mit Phospinalkylenen (Phosphoryliden) ist die wichtigste und allgemeinste Methode zur Umwandlung von Carbonylverbindungen in Alkene:^[13]

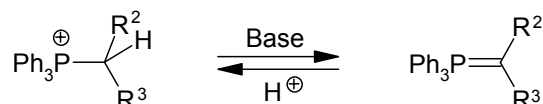


$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{Aryl}, \text{Heteroaryl}$

Das *E/Z*-Verhältnis wird von der Natur des Phosphorylids und den Reaktionsbedingungen bestimmt.

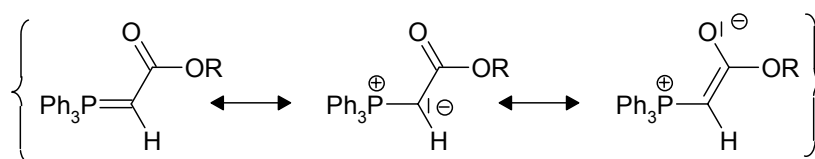
Die *Wittig*-Reaktion mit mesomeriestabilisierten Yliden führt bevorzugt zu *E*-Alkenen, nichtstabilisierte Ylide führen bevorzugt zu den *Z*-Alkenen.

- Die allgemeinste Darstellung von Phosphoryliden ist die Deprotonierung der entsprechenden Phosphoniumsalze:

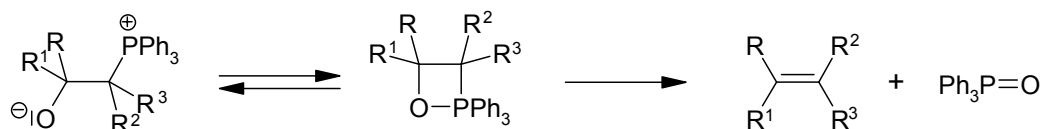


Die Darstellung der Phosphorylide mit $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{Aryl}$ erfordert starke Basen (z.B. *n*-BuLi/Et₂O, NaNH₂/NH₃(fl.); KO^tBu/Toluol; H₃CSOCH₂Na/DMSO).

Mesomeriestabilisierte Phosphorylide ($\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{R}, \text{CHO}, \text{COR}', \text{CN}$) werden aus den Salzen bereits mit wässriger Natronlauge erhalten:

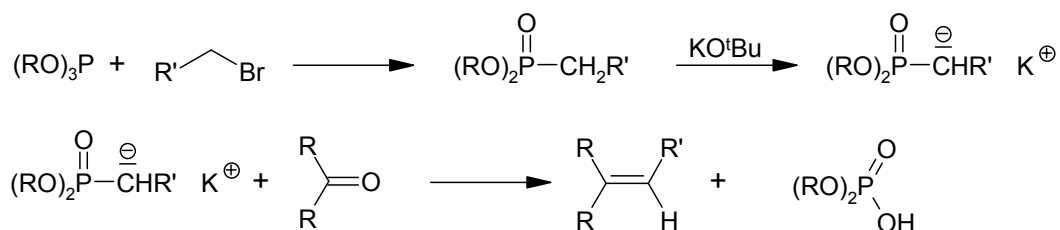


- Mechanistisch verläuft die *Wittig*-Reaktion über die 4-gliedrigen Oxaphosphetane:^[14]

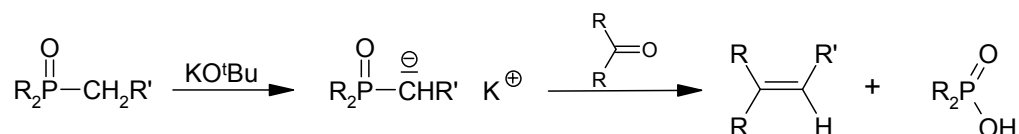


Treibende Kraft der Reaktion ist die Bildung des Phosphinoxids. Wahrscheinlich ist die Bildung des Oxaphosphetans über eine [2+2]-Cycloaddition der primäre Reaktionsschritt, Oxaphosphetan-Zwischenstufen wurden bei tiefen Temperaturen spektroskopisch beobachtet. Die Betain-Struktur wurde früher als Zwischenstufe diskutiert, nach neueren Untersuchungen treten sie unter bestimmten Reaktionsbedingungen als "Sackgassen-Gleichgewicht" auf.

- Varianten der *Wittig*-Reaktion sind die **Wadsworth-Emmons-Reaktion**^[15]



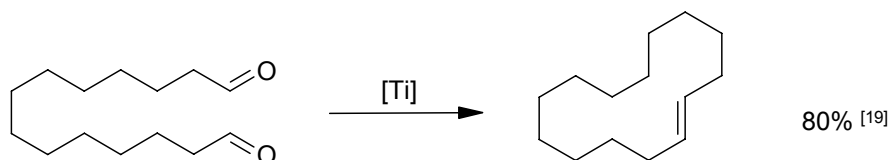
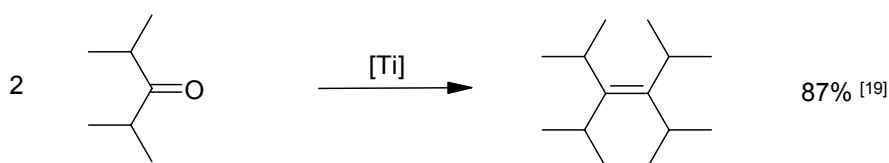
und die **Horner'sche PO-aktivierte Olefinierung**:^[16]



Der Vorzug beider Methoden ist unter anderem die im Vergleich zum Triphenylphosphinoxid leichtere Abtrennbarkeit des Phosphats und der Phosphonsäure.

- Die nach der *Wittig*-Reaktion wohl wichtigste Reaktion zur Darstellung von Alkenen aus Carbonylverbindungen ist die 1974 von *McMurry* entdeckte und nach ihm benannte dimerisierende reduktive Kupplung von Aldehyden und Ketonen mit niedervalentem Titan.^[17]

Die **McMurry-Kupplung** ist sowohl inter- als auch intramolekular möglich. Sie eignet sich auch zur Darstellung sterisch gehinderter oder gespannter Alkene. Die Reaktion an der Ti-Oberfläche und der daraus resultierende Entropiefaktor erklärt, dass sich auch mittlere und große Ringe bei der intramolekularen Dimerisierung mit relativ guten Ausbeuten bilden. Zahlreiche funktionelle Gruppen in den Edukten (z. B. Amine, Alkohole, Acetale u. a.) stören die *McMurry*-Reaktion nicht.^[18]



Die reaktiven, niedervalenten Ti-Spezies werden in situ dargestellt durch Reduktion von TiCl_3 mit Zn/Cu (zink-copper-couple), LiAlH_4 , Li, K, Zn/ Me_3SiCl , K-Graphit (C_8K) oder von TiCl_4 mit z.B. Zn oder Mg.

Literatur

- [1] a) S. Patai, *The Chemistry of the Carbonyl Group*, pt. 1; Wiley, New York **1966**, 621–693; b) S. Patai, *The Chemistry of the Metal-Carbon-Bond*, Vol. 2,3,4, Wiley, New York **1985–1987**.
- [2] Fieser & Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, 415–424.
- [3] G.E. Coates, K. Wade, *Organometallic Compounds*, Vol 1, Methuen, London **1967**.
- [4] a) G. Marchese, V. Fiandanese, V. Martina L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4805–4808; b) C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2053–2056.
- [5] a) S. Patai, *The Chemistry of the Carbonyl Group*, pt. 1; Wiley, New York **1966**, S. 767–845; b) F.J. Weiberth, S.S. Hall, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3901–3904.
- [6] M.E. Volpin, I.S. Kolomnikov, *Organomet. React.* **1975**, 5, 313–386.
- [7] Fieser & Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc. Vol. 1, S. 797–801
- [8] B.J. Wakefield, *Organolithium Methods*, Academic Press New York **1988**, S. 67–75.
- [9] a) G.H. Posner, *Org. React.* **1972**, 19, 1–113; b) H.O. House, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 59–67.
- [10] a) F.C. Whitmore, R.S. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1239–1242; b) P. Girard, J.L. Namy, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693–2698.
- [11] a) R. Ocampo, W.R. Dolbier Jr., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9325–9374; b) M.W. Rathke, *Org. React.* **1975**, 22, 423–463; c) R.L. Shriner, *Org. React.* **1942**, 1, 1–37.
- [12] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318–1330.
- [13] a) A. Maerker, *Org. Reactions* **1965**, 14, 270–490; b) S. Tripett, *Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 259–269; c) U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 260–273; d) H.J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 609–613; e) H.J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 651–666; f) H.J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 850–858; g) H.J. Bestmann, R. Zimmermann, *Phosphinalkylene und ihre präparativen Aspekte, Fortschritte der chemischen Forschung*, Springer Verlag **1971**.
- [14] a) E. Vedejs, C.F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3905–3909; b) E. Vedejs, G.P. Meier, K.A.J. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2823–2831; c) B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, M.S. Mutter, R.R. Inners, H.R. Almond, R.R. Whittle, R.A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7664–7678.
- [15] a) W.S. Wadsworth Jr., W.D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738; b) W.S. Wadsworth Jr., *Org. React.* **1977**, 25, 73–253; c) J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87–99; d) W.J. Stec, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 411–417.
- [16] a) L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61–63; b) L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499–2505.
- [17] J.E. McMurry, M.P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4708–4709.
- [18] a) A. Fürstner in *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd Ed., Ed. M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim **2004**, Vol. 1, 449–468; b) M. Ephritikhine, *Chem. Commun.* **1998**, 2549–2554; c) J.E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1513–1524; d) J.E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 405–411; e) D. Lenoir, *Synthesis* **1989**, 883–897; f) C. Betschart, D. Seebach, *Chimia* **1989**, 43, 39–49.
- [19] J.E. McMurry, T. Lectka, J.G. Rico, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3748–3749.