

ist der Stickstoff mit großer Wahrscheinlichkeit „end-on“ gebunden. Für „edge-on“ gebundene N₂-Moleküle fehlt aber ein so einfaches Nachweisverfahren wie die IR-Bande bei ca. 2100 cm⁻¹ für „end-on“. Außer durch Elementaranalyse wären solche Komplexe nur durch ihr Raman-Spektrum in verhältnismäßig einfacher Weise zu erkennen. Wer weiß, ob nicht so mancher „edge-on“-Komplex bereits durch die Hände der Chemiker gegangen ist, ohne entdeckt worden zu sein?

Was die aktiven Spezies bei den Reduktions-Prozessen N₂→2N³ anbelangt, so muß die Frage der Bindung des Stickstoffs vorerst unbeantwortet bleiben, da diese Zwischenstufen nicht isoliert werden können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Untersuchungen der bisher bekannten Systeme einiges über die Wechselbeziehungen zwischen Übergangsmetall-Spezies und Stickstoff-Molekül gelehrt haben. Vor allem aber haben sie gezeigt, wie die Weichen gestellt werden müssen, welche Wege zu einem toten Ende führen, und in welcher Richtung weiter gearbeitet werden soll.

Unser Dank gilt Herrn Professor Dr. H. H. Zeiss, Monsanto Research S.A., der uns auf das interessante Arbeitsgebiet der Stickstoff-Fixierung aufmerksam gemacht hat, sowie Herrn Professor Dr. J. Chatt, University of Sussex, für anregende Diskussion.

Eingegangen am 16. Juni 1969 [A 713]

Methoden und Möglichkeiten der nucleophilen Acylierung^[1]

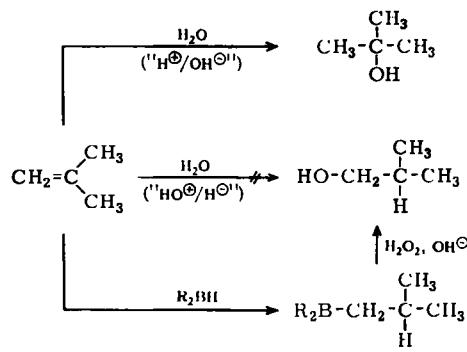
Von D. Seebach^[*]

Unter nucleophiler Acylierung versteht man die Einführung einer R-C=O-Gruppe an einem elektrophilen Zentrum. Nach einer kurzen Diskussion der Vorteile, die solche Acylierungsmittel bei Synthesen bringen können, werden die direkten Methoden (Reaktionen mit Metallocacylverbindungen) und die über „verkappte“ Acylanionen verlaufenden Verfahren behandelt. Diese verwenden entweder metallierte Vinylätherderivate oder Carbanionen, die sich von Acetalen ableiten. Dabei spielen Lithiumorganyle von Schwefelstabilisierten Carbanionen eine wichtige Rolle.

1. Einführung

Die Synthese-Methoden der organischen Chemie erfuhrn immer dann eine wertvolle Bereicherung, wenn es gelang, die Reaktionsweise eines Reagens direkt oder indirekt „umzupolen“. So läßt sich Wasser an eine Verbindung mit unsymmetrisch substituierter Doppelbindung nur derart addieren, daß die OH-Gruppe am höher alkylsubstituierten C-Atom zu stehen kommt (Regel von *Markownikow*). Eine allgemeine Methode, die die umgekehrte Art der Addition gestattet, würde HO[⊖] als Elektrophil benötigen, dessen Primärangriff von der „Neutralisation“ des Zwischenproduktes durch ein H[⊕] gefolgt sein müßte. Dies ist direkt nicht möglich, wohl aber auf dem Umweg der Hydroborierung nach *H. C. Brown*^[2].

Die Reaktionsweise des Wassers wird dabei, wenn man nur Ausgangs- und Endprodukt betrachtet, umgekehrt. Man kann dies auch eine „Symmetrisierung“^[3] der Reaktivität nennen (Schema 1).



Schema 1.

Hier soll die Rede von der Umpolung der Reaktionsweise des Carbonylkohlenstoffatoms sein. Wenn wir die üblichen Acylierungsmittel (1), X = Halogen, OR, NR₂ usw. mit Carbanionen umsetzen^[4], so verwenden wir – meist zwar nicht als „echtes“ Zwischenprodukt – formal ein Acylkation (1'), also ein Elektrophil, als acylierende Komponente. Sinngemäß müßte dann eine nucleophile Acylierung die Addition eines Acylanions (2') an ein positiviertes C-Atom sein. Die üblichen, lange bekannten Acylierungsmittel (1) sind Elektrophile, während ein nucleophiles Acylierungsmittel (2) zumindest auf den ersten Blick als ein Unding erscheint. Acylierungsmittel beider Arten sollten

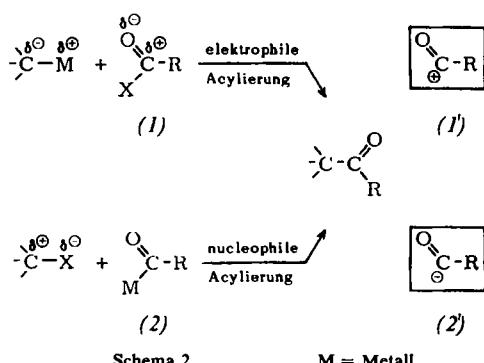
[4] Mit Ausnahme der Si- und Ge-Acylierung sollen hier ausschließlich C-Acylierungen betrachtet werden.

[*] Priv.-Doz. Dr. D. Seebach
Institut für Organische Chemie der Universität
75 Karlsruhe, Richard-Wilstätter-Allee

[1] Über die Dithianmethode zur nucleophilen Acylierung liegt eine getrennte Zusammenfassung vor [84].

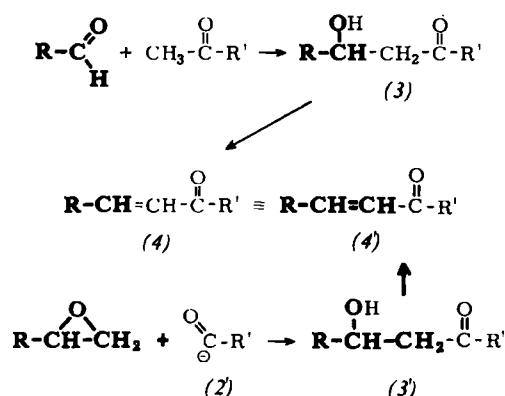
[2] *H. C. Brown*: Hydroboration. Benjamin, New York 1962.

[3] *E. J. Corey*, Pure appl. Chem. 14, 19 (1967).



Schema 2. **M** ≡ Metall

zwar zu gleichen Produkten führen – wir dürfen nicht erwarten, daß wir mit (2) neuartige Carbonylverbindungen herstellen können – es lassen sich jedoch grundverschiedene Ausgangsprodukte einsetzen (Schema 2). Statt eines Metallderivates mit negativiertem wird ein Halogenid mit positiviertem C-Atom verwendet. Am Beispiel der Herstellung eines α,β -unge-sättigten Ketons sei die Möglichkeit der Verwendung verschiedener Bauelemente demonstriert (Schema 3).



Schema 3

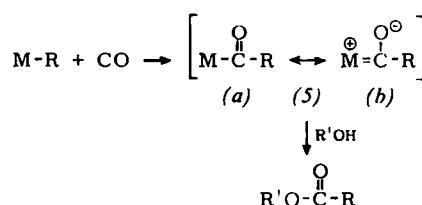
Nach der klassischen Carbonylchemie läßt sich das Aldol (3) aus Aldehyd und Methylketon herstellen; mit einem nucleophilen Acylierungsagens könnten wir das gleiche Aldol (3') aus einem Epoxid erhalten. Die Wasserabspaltung führt zu den identischen Olefinen (4) und (4'). Da sich das Epoxid leicht aus dem Olefin bildet, ist beim Übergang zu (4') im Endeffekt eines der Wasserstoffatome am niedriger substituierten Olefin-C-Atom durch eine Acylgruppe ersetzt worden. Bei Synthesen ist oft ein Ausgangsprodukt vorgegeben, so daß die Variation der Bauelemente („Synthons“^[31]) von großem Vorteil sein kann.

2. „Direkte“ Acyl-Metall-Verbindungen (2)

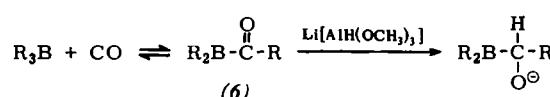
Die am längsten bekannten Acyl-Metall-Verbindungen erhält man durch Einschiebung von CO in Metall-Kohlenstoff-Bindungen von Übergangsmetallen der VI.–VIII. Nebengruppe^[5]. Die Acylderivate (5), für

[5] *J. P. Caudlin, K. A. Taylor u. D. T. Thompson*: Reactions of Transition-Metal Complexes. Elsevier, Amsterdam 1968, S. 119 bis 134; *J. Tsuji*, Accounts chem. Res. 2, 144 (1969); vgl. *T. Yukawa u. S. Tsutsumi*, J. org. Chemistry 34, 738 (1969).

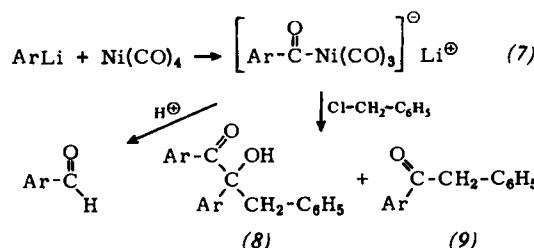
welche man aus der IR-Frequenz auf eine Beteiligung von Grenzstrukturen (*b*) schließt, sind aber im allgemeinen ebensowenig nucleophile Acylierungsmittel.



wie die Borylketone (6), die man z. B. aus Boranen und Kohlenmonoxid erhält [6], oder die unten erwähnten Silyl- und Germanylketone. Die Übergangsmetallverbindungen (5) reagieren mit Alkoholen zu Estern, die Borylketone (6) mit komplexem Hydrid zu Alkoholaten: beide zeigen also die übliche Elektrophilie des

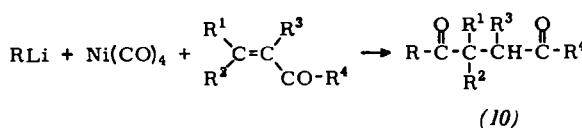


Carbonylkohlenstoffatoms. Mit ionischen Verbindungen des Typs (5), in denen die Acylgruppe im Anion enthalten ist, wurden dagegen nucleophile Acylierungen beobachtet. So entstehen bei der Umsetzung



von Tetracarbonylnickel mit Aryllithiumverbindungen^[7a, 8a] komplexe Salze (7), die beim Behandeln mit Säure Aldehyde liefern und bei der Umsetzung mit Benzylchlorid das α -Hydroxyketon (8) neben wenig Keton (9). Das Keton (9) ist das Produkt der Aroylierung von Benzylchlorid, das Hydroxyketon wahrscheinlich das Produkt der nucleophilen Acylierung des Ketons (9).

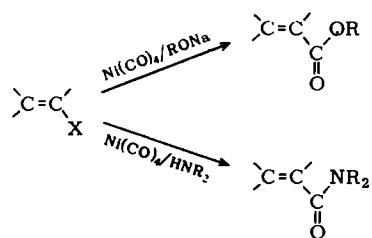
Eine nützliche Anwendung derartiger Reagentien fanden *Corey* und *Hegedus*^[7b]: Die bei der Umsetzung von Methyl-, n-Butyl- und Phenyllithium mit Tetracarbonylnickel entstehenden zu (7) analogen Reagentien addieren sich in hoher Ausbeute an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen in 1,4-Stellung, also nach Art einer Michael-Addition; nach der Hydrolyse kann man die 1,4-Dioxoverbindungen (10) isolieren.



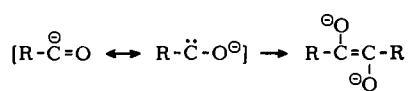
[6] H. C. Brown, Accounts chem. Res. 2, 65 (1969).

[7] a) *M. Ryang, S. Kwang-Myeong, Y. Sawa u. S. Tsutsumi, J. organometallic Chem. 5, 305 (1966); Y. Sawa, I. Hishimoto, M. Ryang u. S. Tsutsumi, J. org. Chemistry 33, 2159 (1968), und dort zit. b); b) *E. J. Corey u. L. S. Hegedus, J. Amer. chem. Soc., im Druck; c) 91, 1233 (1969).**

Mechanistisch verwandt sind sicherlich auch die Alkoxy carbonylierungen und Carbamoylierungen von Vinylhalogeniden mit Tetracarbonylnickel und Alkoholaten bzw. Aminen [7c].

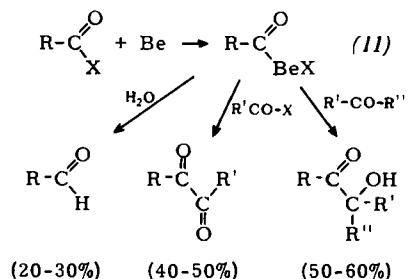


Auch bei der Reaktion von Phenyllithium, Phenyl-natrium und Phenylmagnesiumbromid mit Kohlenmonoxid darf man vielleicht ein Benzoylanion als Zwischenprodukt annehmen [8b,c], um die Bildung der Produkte (Benzhydryl-phenylketon, Benzoin, Benzophenon, Triphenylmethanol) zu deuten. Die Entstehung von Benzoin läßt den Schluß zu, daß alkalioorganische Acyl-Metall-Verbindungen, deren Anionen in einer mesomeren Grenzform Carbene sind, zu den von der Acyloinreaktion her bekannten Di-alkalisalzen von Endiolen dimerisieren können [13b].



Bei allen *direkten* nucleophilen Acylierungen kann außerdem das Problem der Folgereaktionen [z.B. (7) \rightarrow (9) \rightarrow (8)] auftreten, da ja die bei der Umsetzung mit Elektrophilen entstehenden *freien* Carbonylderivate ihrerseits Elektrophile sind.

Vor drei Jahren beschrieben Lapkin et al. [9] die Reaktion von Säurechloriden, -bromiden und -iodiden mit Beryllium, die wie die Bildung des Grignardreagens exotherm abläuft. Die entstehenden, in Äther löslichen Berylliumderivate werden als (11) formuliert und zeigen die erwarteten Reaktionen von Acyli-anionen: Hydrolyse liefert Aldehyde, Acylierung 1,2-Diketone, Umsetzung mit Ketonen α -Hydroxyketone in den angegebenen Ausbeuten. Die Anwendungsbreite

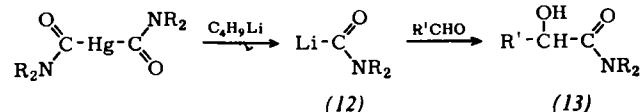


[8] a) Vgl. Reaktion von Phenyllithium mit Hexacarbonylwolfram zu Lithium-benzoylatpentacarbonylwolframat(0): E. O. Fischer u. A. Maasböhl, Angew. Chem. 76, 645 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 580 (1964); Chem. Ber. 100, 2445 (1967); b) M. Schlosser, Angew. Chem. 76, 124 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 287 (1964), und dort zit. Lit.; c) vgl. auch Hg-Derivate: D. Seydel u. R. J. Spohn, J. Amer. chem. Soc. 91, 3037 (1969).

[9] I. I. Lapkin, G. Y. Anvarova u. T. N. Povarnitsyna, Ž. obšč. Chim. 36, 1952 (1966); J. gen. Chem. (USSR) (Engl. Übers.) 36, 1945 (1966).

dieser neuen Reagentien ist unseres Wissens noch nicht untersucht worden [10].

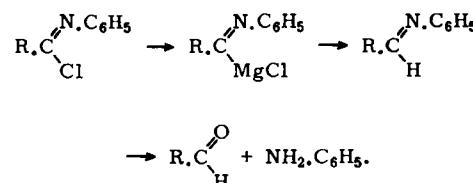
Erst vor kurzem fanden Schöllkopf und Gerhart [11], daß beim Behandeln von Bis(carbamoyl)quecksilberverbindungen mit zwei mol Butyllithium Agentien (12) entstehen, die zur nucleophilen Carbamoylierung befähigt sind; mit Aldehyden liefern sie z. B. α -Hydroxyamide (13).



(11) und (12) sind bisher die einfachsten direkten nucleophilen Acylierungsmittel.

Daß eine Acyl-Metall-Verbindung synthetisch wertvoll sein könnte, formulierte Staudinger – auf der Suche nach einer Aldehydsynthese – schon vor über 60 Jahren [12]:

„Ließen sich Säurechloride (-bromide) in die entsprechenden Grignardschen Verbindungen überführen, so hätte man eine allgemeine Methode zur Reduktion der COOH- in die COH-Gruppe, da die Grignardschen Verbindungen mit Wasser in Aldehyde gespalten werden müßten.“



Bei den Säurechloriden ist dieser Prozeß nicht durchführbar; wohl aber gelingt eine ähnliche Reaktion bei den *Imidchloriden*, da hier das *Chloratom* mit *Magnesium* reagiert“ [13].

In dieser wenig beachteten [14] Arbeit Staudingers wird beschrieben, daß z. B. *N*-Phenyl-benzimidchlorid mit Magnesium in Äther exotherm reagiert und daß nach der Hydrolyse Benzylidenanilid isoliert werden kann, welches sich leicht in Benzaldehyd überführen läßt. Die Grignardverbindung des Imidsäurechlorids wäre [15] ein Carbonylanaloges von (11) und (12).

[10] Die Leichtigkeit, mit der sich (11) erzeugen läßt, hängt offensichtlich sehr von der Reinheit des verwendeten Metalls ab (vgl. manche Grignardreaktionen): Wir konnten die Ausbeuten mit 98.5-proz. Berylliumpulver nicht erreichen; die Reaktion sprang nur schwer an.

[11] U. Schöllkopf u. F. Gerhart, Angew. Chem. 79, 819, 990 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 805, 970 (1967).

[12] H. Staudinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 2217 (1908).

[13] a) Auch neuerliche Versuche, „Acyliergrignardverbindungen“ herzustellen, scheiterten (A. Eschenmoser, persönliche Mitteilung); b) setzt man Benzoylchlorid mit Naphthalin-Natrium um und hydrolysiert, so erhält man Benzoin, was durch Dimerisierung von intermediärem Benzoylnatrium erklärt wurde [W. Schlenk u. E. Bergmann, Liebigs Ann. Chem. 463, 19 (1928)]; die Reaktion könnte aber auch radikalisch verlaufen (s. Ketyle und Acyloinreaktion).

[14] F. Runge: Organometallverbindungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1944, S. 490.

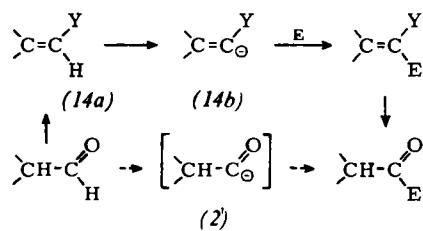
[15] Unter den von Staudinger angewendeten Bedingungen (Äther/Essigester) entsteht kein Mg-Derivat des Imidsäurechlorids: bei der Hydrolyse des Reaktionsproduktes mit D_2O

3. Möglichkeiten zur indirekten nucleophilen Acylierung

Solche Carbanionen – genauer gesagt, metallorganische Verbindungen – deren Produkte *hydrolytisch* in Carbonylverbindungen überführt werden können, sollen im folgenden „verkappte“ nucleophile Acylierungsmittel genannt werden. Dazu muß das Wasserstoffatom am Carbonylkohlenstoff eines Aldehyds als Proton entfernt, also der Aldehyd in seine konjugierte Base überführt werden. Dies sollte nach zwei allgemeinen Verfahren möglich sein.

3.1. Metallierte Enolderivate

Man überführt den Aldehyd in ein Enolderivat (14a), das sich zu (14b) metallieren läßt. (14b) ist ein verkapptes Acylanion, denn Reaktion mit einem Elektrophil und anschließende Hydrolyse überführen es in ein Keton, in dem der Aldehydwasserstoff elektrophil substituiert ist (unterbrochene Pfeile). Dies kann nur eine beschränkt anwendbare Methode sein, denn der



E = Elektrophil

Aldehyd muß mindestens ein α -Wasserstoffatom besitzen; da Arylaldehyde nicht eingesetzt werden können, ist z. B. keine nucleophile Benzoylierung möglich. Die Metallierung von (14a) wird durch anion-stabilisierende Gruppen Y begünstigt. Sauerstoff destabilisiert (s. u.) ein α -Carbanion: Bisher wurde nur ein Derivat eines α -Alkoxy-carbanions präparativ erzeugt ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-Li}$ ^[16]). Obwohl bekanntlich sp^2 -gebundener Wasserstoff acider ist als sp^3 -gebundener, lassen sich Enoläther (14a), Y = OR, nur unter schärfsten Bedingungen (Amylnatrium^[17a], tert.-Butyllithium/N,N,N',N'-Tetramethyläthyldiamin^[17b]) im obigen Sinne metallieren. Furan wird – wie Thiophen (s. u.) – von Amylnatrium sogar doppelt metalliert [zu (15a)],^[18a] (15a) ist das verkappte Succinyl-dianion (15b).

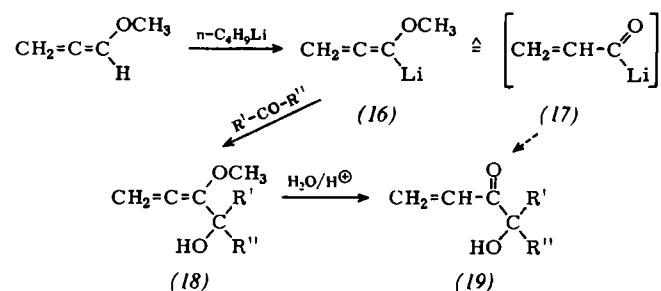
erhielten wir ausschließlich nicht-deuterierten (nach dem ¹H-NMR-Spektrum) Benzaldehyd (Ausb. wie in [12]). Bei Variation der Reaktionsbedingungen (Äther, THF; 20–65 °C) gelang es nicht, in Abwesenheit von Essigester nach der angegebenen Reaktionsfolge mehr als 2% d.Th. an Aldehyd nachzuweisen.

[16] U. Schöllkopf u. H. Küppers, Tetrahedron Letters 1964, 1503.
 [17] a) R. Paul u. S. Tchelitchew, C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 235, 1226 (1952); Bull. Soc. chim. France, Documentation 19, 808 (1952); b) U. Schöllkopf, persönliche Mitteilung, 24. April 1969.

[18] a) A. A. Morton u. C. E. Calf, J. Amer. chem. Soc. 76, 4935 (1954); b) S. Hoff, L. Brandsma u. J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 87, 916, 1179 (1968).



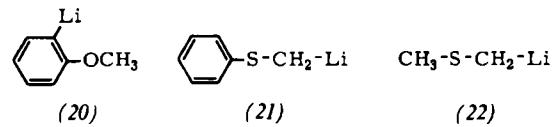
Besonders interessant ist die glatte Metallierbarkeit von Alkylallenyläthern^[18b] (leicht aus Propargyläthern darstellbar); man erhält das Lithiumderivat (16) unter „Standardbedingungen“ (Äther/Tetrahydrofuran,



–20 °C). Deuterolyse, Alkylierung, Hydroxyalkylierung und Thiolierung führen zu den erwarteten Produkten. Das durch Addition an eine Carbonylverbindung erhaltene Produkt (18) wird unter sehr milden Bedingungen (0 bis 5 °C, 1 Std.) zum Hydroxyketon (19) hydrolysiert, aus dessen Struktur hervorgeht, daß (16) ein verkapptes Lithiumacylderivat des Acroleins [(17)] ist (s. unterbrochener Pfeil). Von den präparativ brauchbaren indirekten Acylierungsmitteln ist (16) insofern der bisher beste Vertreter, als die „Demaskierung“ der Produkte [z. B. (18) → (19)] unter den mildesten Bedingungen gelingt.

Ersetzt man den Sauerstoff von Enoläthern durch Schwefel [(14a), (14b), Y = SR], so ist eine beträchtliche Stabilisierung des Vinylanions zu erwarten.

Über den stabilisierenden Effekt von Schwefel – auch im zweibindigen Zustand – auf benachbarte anionische Zentren gibt es heute keinen Zweifel mehr. Bei der Metallierung von Anisol und Thioanisol mit Butyllithium stellten Gilman und Webb^[19a] fest, daß Anisol in α -Stellung zum Sauerstoff ein



sp²-gebundenes Proton vom Kern austauscht [→(20)], Thioanisol aber ein sp³-gebundenes Proton von der Methylgruppe [→(21)]. Zur quantitativen Erzeugung von (21)^[19b, c] und (22)^[20] aus den zugrundeliegenden CH-Verbindungen ist noch amin-aktiviertes^[21] n-Butyllithium notwendig, während sich die Derivate (23) von Allylthioäthern^[22, 23], (24)

[19] a) H. Gilman u. F. J. Webb, J. Amer. chem. Soc. 62, 987 (1940); 71, 4062 (1949); b) E. J. Corey u. D. Seebach, J. org. Chemistry 31, 4097 (1966); c) s. aber: D. A. Shirley u. B. J. Reeves, J. organometallic Chem. 16, 1 (1969).

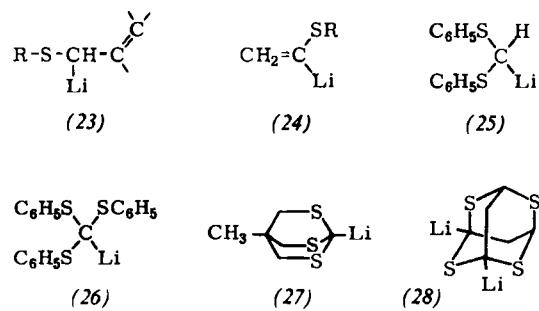
[20] D. J. Peterson, J. org. Chemistry 32, 1717 (1967).

[21] G. G. Eberhardt, Organometallic Chem. Rev. I, 491 (1966); G. G. Eberhardt u. W. A. Buite, J. org. Chemistry 29, 2928 (1964).

[22] E. J. Corey u. B. W. Erickson, unveröffentlichte Versuche, 1967.

[23] J. F. Biellmann u. J. B. Ducep, Tetrahedron Letters 1968, 5629; J. F. Biellmann, persönliche Mitteilung (16. Mai 1969).

von Vinylthioäthern [22], (25) von Thioacetalen [19b, 24] und (26) von Ortho-trithioameisensäureestern [24–27] mit Butyllithium in Tetrahydrofuran herstellen lassen. Da sich (26) aus Tris(phenylthio)methan mit Trityllithium bildet [26a], muß der pK_s -Wert dieser Schwefelverbindung mindestens um zwei Zehnerpotenzen unter dem von Triphenylmethan (pK_s -Wert je nach Skala 28–32 [28]) liegen.



Es wird allgemein angenommen, daß die Stabilisierung dieser Anionen durch Überlappung des „Anionorbital“ mit d-Schalen des Schwefels zustande kommt [28–38]. Diese Vorstellung der d-Orbitalüberlappung ist vielleicht zu primitiv [39].

[24] J. F. Arens, M. Fröling u. A. Fröling, Recueil. Trav. chim. Pays-Bas 78, 663 (1959); A. Fröling u. J. F. Arens, ibid. 81, 1009 (1962).

[25] J. Hine, R. P. Bayer u. G. G. Hammer, J. Amer. chem. Soc. 84, 1751 (1962).

[26] a) D. Seebach, Angew. Chem. 79, 468 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 442 (1967); b) D. Seebach, Angew. Chem. 79, 469 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 443 (1967); c) D. Seebach u. A. K. Beck, J. Amer. chem. Soc. 91, 1540 (1969); d) D. Seebach u. N. Peleties, Angew. Chem. 81, 465 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 450 (1969).

[27] G. A. Wildschut, H. J. T. Bos, L. Brandsma u. J. F. Arens, Mh. Chem. 98, 1043 (1967).

[28] D. J. Cram: Fundamentals of Carbanion Chemistry. Academic Press, New York 1965.

[29] D. S. Tarbell u. M. A. MacCall, J. Amer. chem. Soc. 74, 48 (1952).

[30] a) G. Cilento, Chem. Reviews 60, 147 (1960); b) W. G. Salmond, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 22, 253 (1968); c) D. L. Coffen, Rec. chem. Progr., im Druck.

[31] A. B. Burg in N. Kharash: Organic Sulfur Compounds. Pergamon Press, Oxford 1961, Bd. 1, S. 30.

[32] C. C. Price u. S. Oae: Sulfur Bonding. Ronald Press, London 1962; s. auch C. C. Price, Chem. Engng. News 42, Nr. 48, S. 58 (1964).

[33] a) S. Oae, W. Tagaki u. A. Ohno, Tetrahedron 20, 417–447 (1964); b) L. R. Slaugh u. E. Bergman, J. org. Chemistry 26, 3158 (1961); c) R. Breslow u. E. Mohacsy, J. Amer. chem. Soc. 85, 431 (1963).

[34] H. H. Jaffé u. M. Orchin: Theory and Application of UV-Spectroscopy. Wiley, New York 1965, S. 466–507.

[35] A. W. Johnson: Ylid Chemistry. Academic Press, New York 1966.

[36] H. A. Bent in N. Kharash: Organic Sulfur Compounds. Pergamon Press, Oxford 1966, Bd. 2, S. 1.

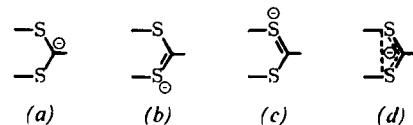
[37] R. Gleiter u. R. Hoffmann, Tetrahedron 24, 5899 (1968), und persönliche Mitteilung von R. Hoffmann.

[38] D. P. Craig, A. MacColl, R. S. Nyholm, L. E. Orgel u. L. E. Sutton, J. chem. Soc. (London) 1954, 332; D. P. Craig u. E. A. Magnusson, ibid. 1956, 4895; D. P. Craig, Chem. Soc. (London), Special Publication Nr. 12, 343 (1958); D. W. Cruckshank, B. C. Webster u. D. F. Mayers, J. chem. Physics 40, 3733 (1964).

[39] Siehe die neuartigen Bindungsmodelle für hypervalente Moleküle [J. I. Musher, Angew. Chem. 81, 68 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 54 (1969)], bei denen nicht mehr die Rede von d-Schalen ist; neuere Arbeiten über hypervalente Schwefelverbindungen s. M. P. Cava u. N. M. Pollack, J. Amer. chem. Soc. 89, 3639 (1967); M. P. Cava, N. M. Pollack u. D. A. Repella, ibid. 89, 3640 (1967); R. H. Schlessinger u. I. S. Ponticello, ibid. 89, 3641 (1967); M. Polk, M. Siskin u. C. C. Price, ibid. 91, 1206 (1969); B. M. Trost, R. LaRochelle u. R. C. Atkins, ibid. 91, 2175 (1969); R. H. Schlessinger, J. M. Hoffmann jr. u. I. S. Ponticello,

aber sicherlich sehr nützlich. Die geringen stereoelektronischen Anforderungen für eine Stabilisierung gehen aus dem Vergleich der Li-Derivate (21)–(28) hervor: In den Anionen von (21)–(23), (25) und (26) kann das zentrale C-Atom sp^2 -hybridisiert sein, was zu einer p-d-Überlappung führt; in (24) könnte das C^\ominus -Atom sp -hybridisiert (p-d-Überlappung) oder sp^2 -hybridisiert (sp²-d-Überlappung) sein, während in den Anionen von (27) [26a] und (28) [30c, 41] wohl kaum eine Coplanarität des anionischen C-Atoms mit den benachbarten Schwefelatomen erzwungen werden kann, so daß eine sp^3 -d-Überlappung vorliegen müßte [vgl. das von (27) abgeleitete Trisulfon [42]; die Stabilisierung von α -Sulfonylcarbanionen kommt vielleicht ohne Beteiligung von d-Schalen zustande [43]]. In den undissozierten Li-Verbindungen (21)–(28) ist – mit Ausnahme von (24) – ohnehin nur eine Stabilisierung durch sp^3 -d-Überlappung möglich [30c]. Das Metallatom und das verwendete Medium spielen bei Stabilitätsbetrachtungen eine entscheidende Rolle.

Die Ergebnisse von D/H- und T/H-Austauschversuchen an Thioacetalen [33a] und Ortho-trithioameisensäureestern [33] (s. auch Tabelle 1) wurden mit der Annahme gedeutet [33a], daß nicht nur die – entsprechend auch für Monothiocarbonionen maßgeblichen – identischen Grenzstrukturen (b) und (c), sondern auch eine Delokalisierung durch „1,3-Überlappung“ der d-Orbitale zweier oder gegebenenfalls dreier Schwefelatome beteiligt ist, wie in (d) für ein Dithiocarbonanion angedeutet. Auch zweibindiges Selen, dessen d-Schalen im Energieniveau höher liegen und die diffuser [38] sein sollten als die des Schwefels, stabilisiert Carbanionen [26d].



Ähnliche Schlüsse wurden aus den UV-Spektren [30c, 33a, 34, 44, 45] von Thioacetalen gezogen; dort nimmt man zwitterionische [44] oder biradikalische [33a] angeregte Zustände mit Delokalisierungen (d) an. Auch zur Stabilisierung von Sextetspezies (Carben [26b, 26c], Nitren) wurden Aczeptoreigenschaften des Schwefels herangezogen [37]. Die rechnerische Erfassung [30c, 37, 38, 43] der d-Orbitale, die ja normalerweise unbesetzt („nicht vorhanden“) sind, ist deshalb schwierig, weil man weder ihre Ausdehnung noch ihre Energie hinreichend genau kennt, also gerade zwei Größen, die für das Ergebnis von Berechnungen nach der Hückel-Approximation von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Nach dieser „Begründung“ darf man also erwarten, daß Anionen vom Typ (14b), $Y = SR$, z.B. als Li-Derivate (24) sehr viel günstigere Agentien für nucleophile Acylierungen sind als die oben erwähnten metallierten Enoläther. Eine sorgfältige Untersuchung an (14a), $Y = SC_6H_5$, SC_2H_5 und S-tert.- C_4H_9 sowie

157th ACS-Meeting 1969, ORGN Nr. 21; M. P. Cava u. G. E. M. Husbands, J. Amer. chem. Soc. 91, 3952 (1969); J. M. Hoffman u. R. H. Schlessinger, ibid. 91, 3953 (1969); auch nach dem Konzept der „Weichen und Harten Säuren und Basen“ [40] wird die Stabilisierung von Anionen durch Schwefel „plausibel“.

[40] R. G. Pearson, Science (Washington) 151, 172 (1966); s. auch B. Saville, Angew. Chem. 79, 966 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 928 (1967), und dort zit. Lit.; R. G. Pearson, Chem. Engng. News 43, Nr. 22, S. 90 (1965).

[41] K. C. Bank u. D. L. Coffen, Chem. Commun. 1969, 8.

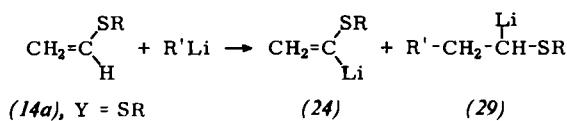
[42] W. v. E. Doering u. L. K. Levi, J. Amer. chem. Soc. 83, 4100 (1961).

[43] S. Wolfe, A. Rauk u. I. G. Csizmadia, J. Amer. chem. Soc. 91, 1567 (1969).

[44] E. A. Fehnel u. M. Carmack, J. Amer. chem. Soc. 71, 84 (1949).

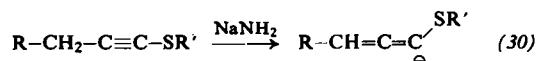
[45] E. E. Campagne u. G. F. Schaefer, Bol. col. quim. Puerto Rico 9, 25 (1952).

R'Li = n-Butyl-, tert.-Butyl- und Phenyllithium als Metallierungsmittel ergab, daß unter optimalen Bedingungen nur etwa 80% des gewünschten H/Li-Austausches zu (24) erzielt werden können^[22]; die störende Konkurrenzreaktion der Addition der Li-Verbindungen zu (29)^[22,46] konnte nicht vollständig unterbunden werden. Verwendet man durch N,N,N',N'-Tetramethyläthylendiamin oder Triäthylendiamin „aktiviertes“ Butyllithium (dessen Basizität in diesen



Komplexen auf Kosten der Nucleophilie erhöht ist), dann scheinen solche Schwierigkeiten verringert zu sein^[23]. Die Nucleophilie des Vinylolithiums (24), R = C₆H₅, erwies sich als gut: Es reagiert mit D₂O, CO₂, CH₃J, Aldehyden und Ketonen in guten Ausbeuten zu den erwarteten Produkten^[22,23]. Thiophen kann zu einer Dinatriumverbindung vom Typ (24) metalliert werden^[8b,18a] (s. o. bei Furan). Die saure Hydrolyse^[47b-d] von Thioenoläthern (s. auch Abschnitt 3.2.1) zu Carbonylverbindungen verläuft in Gegenwart von HgCl₂^[47a,62a] besonders glatt.

Anionen (30) von Allenylthioäthern erhält man aus Alkinylthioäthern und Natriumamid in flüssigem Ammoniak [48, 49], also bei Bedingungen, unter denen auch die einfachen Metallderivate (24) von Thienoläthern zugänglich sein dürften, da die Nucleophilie von NH₂ wesentlich geringer ist als die der verwendeten Lithiumderivate und die Nebenreaktion der Addition unterbleiben sollte.



Prinzipiell wäre auch die Verwendung halogenhaltiger Verbindungen wie $\text{CH}_2=\text{CClLi}$ ^[50a] in Erwägung zu ziehen. Die geringe Stabilität derartiger Carbenoide und die große Hydrolysebeständigkeit [vgl. Cl_3CH mit $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, $\text{R}-\text{CCl}_2\text{R}'$ mit $\text{R}-\text{C}(\text{OCH}_3)_2-\text{R}'$ oder $\text{CH}_2=\text{CRCI}$ mit $\text{CH}_2=\text{CR(OR)}$] der Produkte haben bisher eine Anwendung als nucleophile Acylierungsmittel verhindert.

Zum Typ der enolätherartigen, verkappten Metallacycle gehören auch Acetylide. Ihre Produkte mit Elektrophilen gehen *hydrolytisch* ($Hg^{(II)}$ -Salz-katalysierte)

[46] W. E. Parham u. R. F. Motter, J. Amer. chem. Soc. 81, 2146 (1959); W. E. Parham, M. A. Kalnins u. D. R. Theissen, J. org. Chemistry 27, 2698 (1962).

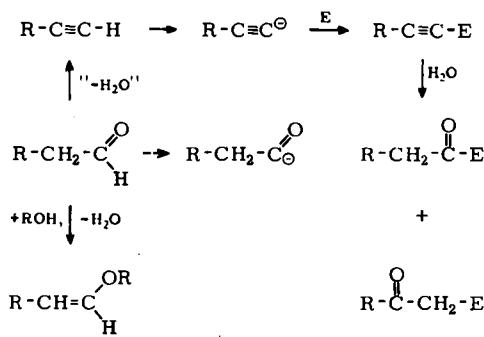
[47] a) *J. H. S. Weiland* u. *J. F. Arens*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 79, 1293 (1960); b) *M. Green*, J. chem. Soc. (London) 1963, 1324; c) *B. S. Kuprin* u. *A. A. Petrov*, *Z. org. Chim.* 3, 975 (1967); Chem. Abstr. 67, 99786 (1967); d) *T. Mukaiyama*, *S. Fukuyama* u. *T. Kumamoto*, Tetrahedron Letters 1968, 3787.

[48] J. F. Arens et al., Recueil Trav. chim. Pays-Bas 80, 244 (1961); 82, 1040 (1963); 85, 580 (1966); 87, 97 (1968).

[49] L. Brandsma, C. Jonker u. M. H. Berg, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 84, 560 (1965).

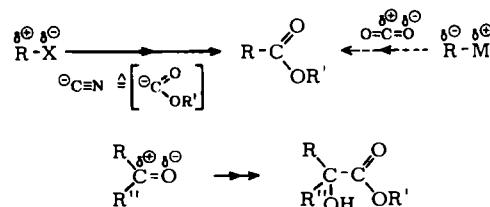
[50] a) G. Köbrich, Angew. Chem. 79, 15 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 41 (1967), und dort zit. Lit.; b) P. Blumbergs u. M. P. LaMontagne, 157th ACS-Meeting 1969, ORGN Nr. 40; c) G. Köbrich u. W. Werner, Tetrahedron Letters 1969, 2181.

Addition von Wasser) in Carbonylverbindungen über. Die Richtung der Addition von Wasser kann allerdings meist nicht gesteuert werden^[51a]; es entstehen zwei isomere Carbonylverbindungen, von denen nur die eine als acyliertes Elektrophil gelten kann (Schemma 4).



Schema 4. E = Elektrophil

Ein wohlbekanntes indirektes nucleophiles Carboxylierungsmittel – das Pendant zu Kohlendioxid (unterbrochener Pfeil in Schema 5) – ist das Cyanidion^[51b], mit dem man eine ROOC-Gruppe an einem elektrophilen Zentrum einführen kann. Ein Nachteil bei der



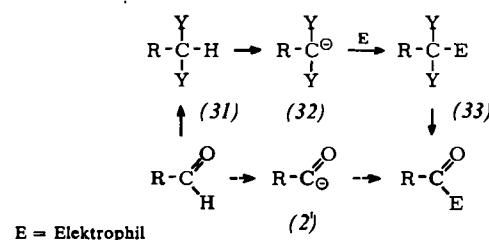
Schema 5

Synthese empfindlicher Verbindungen können die relativ drastischen Bedingungen der sauren oder alkalischen, vollständigen Hydrolyse bis zur Stufe der Säuren sein (vgl. dazu Abschnitt 3.2.2).

3.2. Metallderivate von Acetalen und verwandten Verbindungen

3.2.1. Prinzip und mögliche Reagentien

Neben Enolderivaten (14a) sollten acetalartige Abkömmlinge (31) von Aldehyden zur Erzeugung verkappter Acylanionen (32) geeignet sein. Im weitesten Sinne sollen dabei solche Derivate (31) und (33) als



[51] a) z. B. G. Stork u. R. Borch, J. Amer. chem. Soc. 86, 935 (1964); b) s. auch die neuen, außerordentlich reaktionsfähigen Aluminiumcyanidreagentien, W. Nagata, M. Yoshioka, S. Hara u. T. Okumura, Tetrahedron Letters 1962, 461; 1966, 847, 1913.

acetalartig aufgefaßt werden, die man *hydrolytisch* in die freien Carbonylverbindungen überführen kann. Wie die Vinylanionen (14b) müßten Anionen (32), d.h. konjugierte Basen von Aldehyden, als Acylierungsmittel dienen können. Auf den ersten Blick erscheinen sie ungünstiger, weil (32) ein trisubstituiertes Carbanion ist, dessen Nucleophilie wegen sterischer Behinderung gering, dessen Basizität aber aus dem gleichen Grunde groß sein kann. R könnte hier auch eine über ein trisubstituiertes C-Atom verknüpfte Gruppe oder ein aromatischer Rest sein. Die in Abschnitt 3.1 erwähnte Einschränkung bei der Verwendung metallierter Enolätherderivate – daß der zugrundeliegende Aldehyd noch mindestens ein α -Wasserstoffatom tragen muß – gilt also nicht.

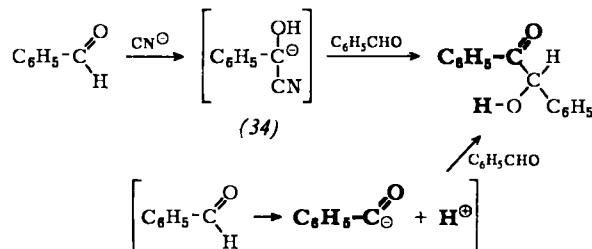
Die Umwandlung eines Aldehyds über (31), (32) und (33) in ein Keton (unterbrochene Pfeile) wäre nach der in Abschnitt 1 gegebenen Definition eine „reversible Symmetrisierung“ der Reaktionsweise der Carbonylgruppe: Das elektrophile Carbonyl-C-Atom des Aldehyds ist in (32) nucleophil geworden, und nach der Reaktion mit einem Elektrophil kann das Produkt (33) unter Rückbildung des elektrophilen Carbonyl-C-Atoms hydrolysiert werden. Wir stellen somit an ein allgemein anwendbares, verkapptes nucleophiles Acylierungsmittel des Typs (32) folgende Anforderung: Die Gruppen Y müssen so beschaffen sein, daß

5. kein carbenoider Zerfall [(32)] \rightarrow R-C-Y + Y $^{\ominus}$ oder sonstige Umlagerungen eintreten und

6. die Hydrolyse der Reaktionsprodukte (33) unter möglichst milden, aber auch möglichst spezifischen Bedingungen durchgeführt werden kann.

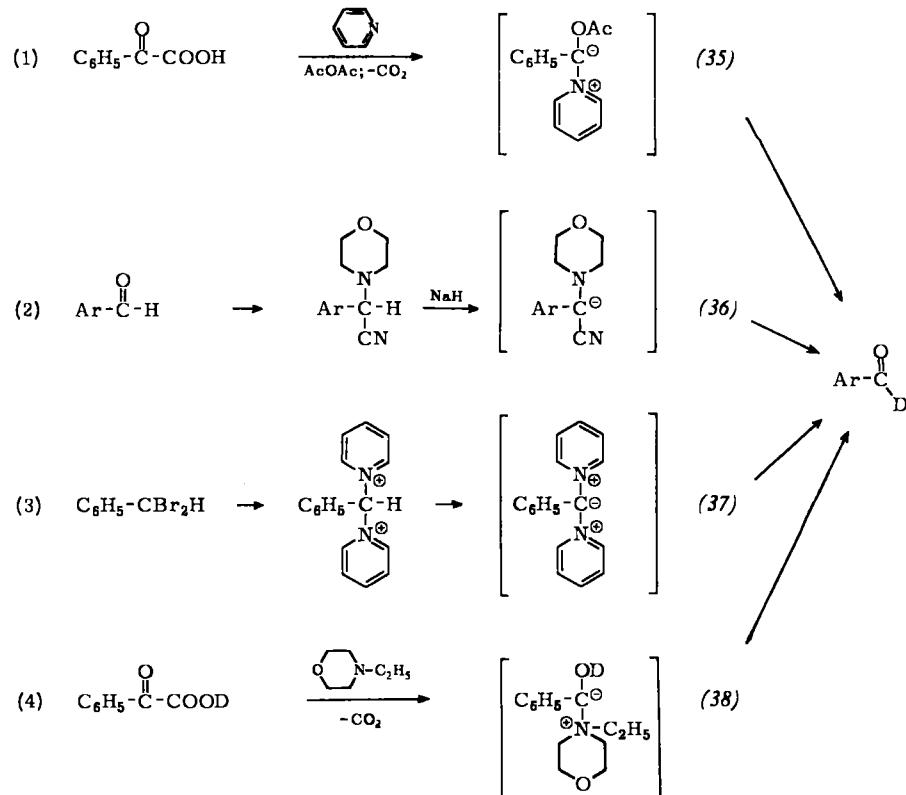
Kompromisse scheinen bei so vielen Bedingungen unumgänglich zu sein.

Die am längsten bekannte Reaktion, bei der „verkappte“ Acylanionen des Typs (32) beteiligt sind, ist die Darstellung von Benzoinen aus aromatischen Alde-



Schema 6.

hyden^[52], wie am Beispiel des Benzaldehyds in Schema 6 gezeigt wird. Als entscheidendes Zwischenprodukt nimmt man dabei ein Anion (34) an, das sich an ein Molekül Aldehyd addiert. Das Endprodukt ist formal durch Addition eines Benzoylanions und eines



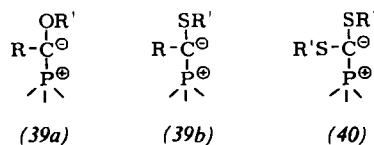
- (31) präparativ leicht zugänglich ist,
- die Überführung in das Anion (32) einfach und quantitativ gelingt,
- das Anion nicht so stabil ist, daß es keine hohe Reaktivität mehr zeigt,
- das carbanionische Zentrum möglichst wenig behindert wird,

Protons an Benzaldehyd zustandegekommen; (34) ist mechanistisch einem Acylanion äquivalent. Die Reaktion ist nur auf Aldehyde ohne α -Wasserstoffatome anwendbar (sonst Konkurrenz der Aldolreaktion); versucht man, gemischte Acyloine darzustellen, so

[52] M. S. Ide u. J. S. Buck, Org. Reactions 4, 269 (1948); vgl. auch S. M. McElvain, ibid. 4, 256 (1948).

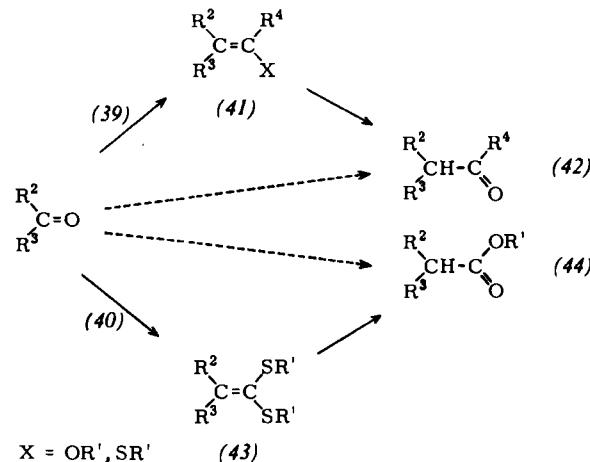
muß mit Produktgemischen gerechnet werden. Eine quantitative Erzeugung von Anionen wie (34) ist nicht möglich.

In den letzten Jahren wurden mehrere Methoden publiziert, nach denen man deuterierte aromatische Aldehyde erhält. In allen Fällen [Gl. (1)–(4)] wurden Zwischenprodukte (35)–(38) angenommen oder erzeugt, die dem Zwischenprodukt (34) ähneln. Zum Beweis wurden sie mit D_2O umgesetzt, oder es wurden deuteriumhaltige Substanzen eingesetzt; dabei entstanden deuterierte Aldehyde^{[53]–[56]}. Als allgemein anwendbare Reagentien zur Einführung von Acylgruppen sind die Verbindungen (35)–(38) nicht

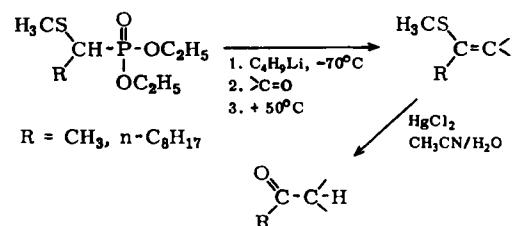


brauchbar, weil sie entweder nicht in hoher Konzentration entstehen und/oder sterisch stark gehindert sind [(37) ist z.B. vom Triaryl-methyl-Typ], also die obengenannten Bedingungen nicht erfüllen; selbst die Acylierung von D^{\oplus} ist präparativ bisher nur nach der in Gl. (2) beschriebenen Reaktion^[54] an mehreren Beispielen ausgearbeitet worden.

In gewissem Sinne sind auch Alkyloxy-(thio-) (39) und Di-alkylthiomethylen-phosphorane (40) nucleophile Acylie-



rungs- bzw. Carboxylierungsmittel. Bei der Umsetzung mit Carbonylverbindungen entstehen im einen Fall Enoläther

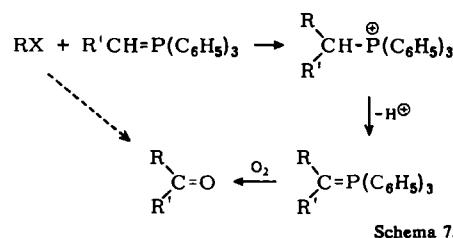


[53] T. Cohen u. I. H. Song, J. Amer. chem. Soc. 87, 3780 (1965).

[54] D. J. Bennett, G. W. Kirby u. V. A. Moss, Chem. Commun. 1967, 218.

[55] R. A. Olofson u. D. M. Zimmerman, J. Amer. chem. Soc. 89, 5057 (1967).

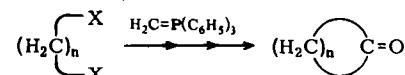
[56] J. C. Craig u. L. R. Kray, J. org. Chemistry 33, 871 (1968).



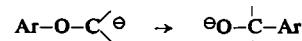
(Thioenoläther) (41)^[47d, 57–59], im anderen, bisher nur mit den Schwefelerivaten (40) verifizierten Fall Ketenthioacetale (43)^[26b, 60–62]. Die Hydrolyse^[47, 62a, 84] liefert die Carbonylverbindungen (42) bzw. (44). Im Endeffekt (unterbrochene Pfeile) unterscheiden sich diese Reaktionen von den nucleophilen Acylierungen nur dadurch, daß die α -Hydroxygruppe im Endprodukt fehlt; das Sauerstoffatom wird beim Methylenierungsschritt mit dem Phosphor herausgenommen.

Eine neuere Anwendung dieses Prinzips unter Verwendung von Phosphonaten^[62a] ist im Formelbild (links unten) angegeben.

Betrachtet man nur die Gesamtreaktion in Schema 7 (unterbrochener Pfeil), so ist auch die dort angegebene Reaktionsfolge^[35] eine nucleophile Acylierung. Das Endprodukt, die freie Carbonylverbindung, bildet sich hierbei aber durch einen oxidativen Prozeß. Nach dieser Methode können in guten Ausbeuten Cyclanone dargestellt werden^[63].



Da sich die Acetalgruppierung leicht hydrolysieren läßt, wäre ein Anion (45) ein willkommenes verkappetes Acylierungsmittel, dessen Produkte auch der Bedingung genügen würden, daß die Carbonylgruppe unter milden und spezifischen Bedingungen durch Hydrolyse leicht freigesetzt werden sollte: Acetale sind bekanntlich in alkalischer Lösung beständig, lassen sich aber leicht sauer hydrolysieren. Wie schon bei den metallierten Enolätherderivaten erwähnt, sind aber α -Alkoxy- und α -Aryloxy-carbanionen nicht allgemein zugänglich; der Äthersauerstoff stabilisiert negative Ladungen nicht, während er ja für Carboniumionen ein ausgezeichneter Stabilisator ist. Aryloxy-carbanionen können Wittig-Umlagerung erleiden^[64].



[57] S. G. Levine, J. Amer. chem. Soc. 80, 6150 (1958); G. Wittig u. E. Knauss, Angew. Chem. 71, 127 (1959).

[58] Zusammenfassung s. [35].

[59] Siehe auch Halogen- und Dihalogen-methylen-phosphorane, z.B. A. J. Spezzale, K. W. Ratts u. D. E. Bissing, Org. Syntheses 45, 33 (1965) und [35].

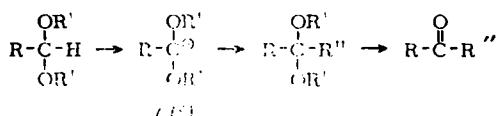
[60] Die Reaktion gelingt nur mit Aldehyden. Triphenylphosphorane: D. M. Lemal u. E. H. Bannit, Tetrahedron Letters 1964, 245. Trimethoxyphosphoran [61]: E. J. Corey u. G. Märkl, ibid. 1967, 3201.

[61] Man erhält das Ylid $(CH_3O)_3P=C(SC_6H_5)_2$ aus $(C_6H_5S)_3CLi$ [26] und Trimethylphosphit und kann so Derivate (43), $R^3 = H$, $R' = C_6H_5$, herstellen [62b].

[62] a) E. J. Corey u. J. I. Shulman, unveröffentlichte Versuche, 1969; b) D. Seebach u. H.-D. Herrmann, unveröffentlichte Versuche, 1969.

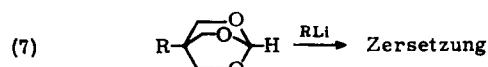
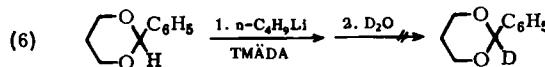
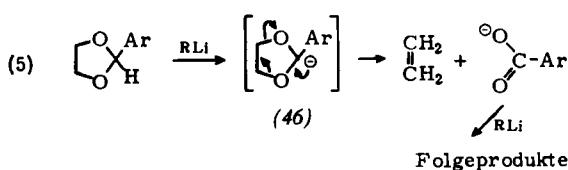
[63] A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. 603, 115 (1957); H. J. Bestmann u. H. Häberlein, Z. Naturforsch. 17b, 787 (1962); P. T. Keough u. M. Grayson, J. org. Chemistry 29, 631 (1964); K. V. Scherer u. R. S. Lunt, ibid. 30, 3215 (1965); H. J. Bestmann u. E. Kranz, Chem. Ber. 102, 1802 (1969).

[64] G. Wittig, Angew. Chem. 66, 10 (1954); s. auch [28], dort S. 230–233.



Der einzige einfache, präparativ erzeugbare Alkoxy-carbanionabkömmling ist das schon erwähnte Methoxymethylolithium [16]. Dialkoxy- oder Diaryloxy-carbanionen vom Typ (45) ließen sich bisher nicht darstellen.

Wie man aus H-Isotopenaustauschversuchen [33] (s. auch Tabelle 1) und aus Leitfähigkeitsmessungen [24] weiß, ist die kinetische und thermodynamische Acidität [28] von Aldehydacetalen so gering, daß man sie direkt nicht messen kann; durch indirekte Methoden wurde gezeigt, daß die kinetische Acidität eines α -Alkoxy-Protons ($\text{CH}-\text{OR}$) um etwa sechs Zehnerpotenzen unter der eines α -Alkylthio-Protons ($\text{CH}-\text{SR}$) liegt [33]. Dies sagt noch nichts über die thermodynamische Stabilität entsprechender Carbanionen aus: Versuche, Dialkoxyacetale mit starken Basen zu metallieren, blieben entweder erfolglos oder führten zur Spaltung der eingesetzten Verbindung. So tritt beim Zusammengesetzen von Organolithiumverbindungen mit 2-Aryldioxolanen bei Zimmertemperatur in Äther eine exotherme Reaktion ein, die – wie



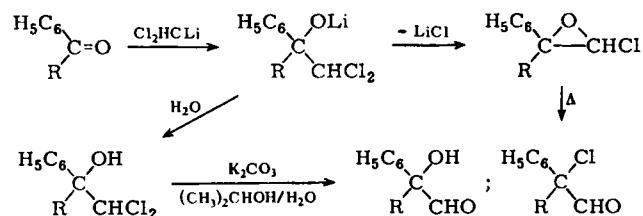
man aus den Folgeprodukten schließen kann – über ein Anion (46) abläuft. Wie in Gl. (5) angedeutet, zerfällt dieses in Äthylen und Aren-carboxylat [65] (vgl. die Olefinsynthese nach Corey und Winter [66]). Auch bei Versuchen mit 2-Phenyl-1,3-dioxan [Gl. (6)], dessen Anion nicht in diesem Sinne „fragmentieren“ könnte, mit dem sehr wirksamen Metallierungsmittel n-Butyllithium / *N,N,N',N'*-Tetramethyläthylendiamin [21] (TMÄDA) in Tetrahydrofuran bei -78 bis +20 °C ließ sich ein Anion, das ja wie (46) als benzylartiges Carbanion durch Konjugation mit dem aromatischen System stabilisiert werden sollte, nicht nachweisen [62b]. (Unter den gleichen Bedingungen wird Toluol zu

[65] a) K. D. Berlin u. B. S. Rathore, Tetrahedron Letters 1964, 2547; K. D. Berlin, B. S. Rathore u. M. Peterson, J. org. Chemistry 30, 226 (1965); b) P. S. Wharton, G. A. Hiegel u. S. Ramaswami, ibid. 29, 2441 (1964).

[66] E. J. Corey u. R. A. E. Winter, J. Amer. chem. Soc. 85, 2677 (1963); E. J. Corey, F. A. Carey u. R. A. E. Winter, ibid. 87, 934 (1965); E. J. Corey u. J. I. Shulman, Tetrahedron Letters 1968, 3655.

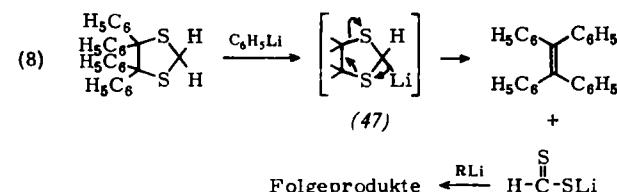
Benzyllithium metalliert [21, 67]; kinetisch acidifiziert eine α -Phenylgruppe etwa zehnmal so stark wie eine α -Äthylthiogruppe [33a].) Auch das in Gl. (7) gezeigte Orthoameisensäurederivat lieferte kein direkt nachweisbares Anion, sondern zersetzte sich mit Butyllithium in Äther über Carbene oder Carbenoide [65a]. In allen diesen Fällen gelingt es also nicht, die gewünschten metallierten Acetale oder Orthoester unter Bedingungen zu erzeugen, unter denen sie noch stabil sind.

Chlor- und Bromcarbenoide [50] ($\text{R}-\text{CCl}_2-\text{Li}$, $\text{R}-\text{CBr}_2-\text{Li}$) lassen sich aus den gleichen Gründen wie Vinyl-Halogen-Carbenoide (s. Abschnitt 3.1) nur begrenzt als verkappte Acyllithiumverbindungen verwenden. Erst kürzlich wurde bekannt [50b, c], daß man mit dem unterhalb -90 °C stabilen Dichlormethylolithium Arylketone in α -Hydroxy- und α -Chloraldehyde verwandeln kann:



Nach den in Abschnitt 3.1 angeführten Befunden über die Stabilisierung von Carbanionen durch benachbarten zweibindigen Schwefel [s. Li-Derivate der Anionen (21)–(28)] ist es nicht verwunderlich, daß man unter den Thioacetalen präparativ brauchbare Reagenzien vom Typ (32) fand [68]. [Entsprechende „Diphosphinoacetale“, z. B. Bis(diphenylphosphino)-methan, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, scheinen wesentlich stärker methylenaktiv als Thioacetale zu sein [69, 70]; über eine Verwendbarkeit metallierter Derivate (32), $\text{Y} = \text{PR}_2$, zur nucleophilen Acylierung ist nichts bekannt.]

Als erste erzeugten wohl Schönberg et al. [71] eine Di-thiomethylolithiumverbindung (47), als sie Tetraphenyl-1,3-dithiolan in Äther mit Phenyllithium umsetzten [Gl. (8)]. Sie beobachteten die nach Gl. (5) viel später auch bei den Dioxolanen fundene Olefinbildung.



[67] Vgl. auch [19b, 20] und J. F. Eastham u. G. W. Gibson, J. Amer. chem. Soc. 85, 2171 (1963); C. G. Scettas u. J. F. Eastham, ibid. 87, 3276 (1965); 88, 5668 (1966); M. Schlosser, J. organometallic Chem. 8, 9 (1967).

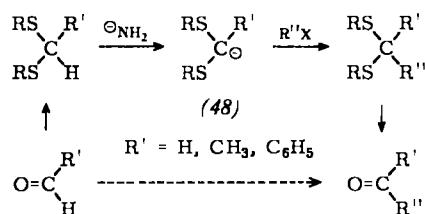
[68] E. J. Corey u. D. Seebach, Angew. Chem. 77, 1134, 1135 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 1035, 1037 (1965).

[69] K. Issleib u. S. Häusler, Chem. Ber. 94, 113 (1961).

[70] D. J. Peterson, J. organometallic. Chem. 8, 199 (1967), und dort zit. Lit.

[71] A. Schönberg, D. Cernik u. W. Urban, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2577 (1931).

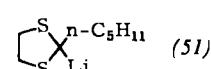
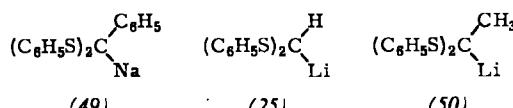
1959 und 1962 beschrieben Arens und Fröling^[24] die Darstellung von Lösungen, die Alkaliderivate von Dithiocarbanionen (48) enthielten. Beim Behandeln offenkettiger Aldehydthioacetale in flüssigem Ammoniak mit Alkalihamiden entstehen farbige Lösungen, und man kann nach Zugabe eines Alkylhalogenids Ketonthioacetale erhalten. Die Autoren erkannten die Bedeutung der Reaktionsfolge als neuartige Methode zur Herstellung von höheren Aldehyden aus Formaldehyd ($R' = H$) und von Ketonen aus Aldehyden (unterbrochener Pfeil in Schema 8). Sie stellten aber auch fest, daß dieses Verfahren nur begrenzt anwendbar ist, und verzichteten auf weitere Untersuchungen: 1. Nur Thioacetale von Formaldehyd, Acetaldehyd und Benzaldehyd ließen sich auf diese Weise



Schema 8.

metallieren. 2. Zur Erzielung guter Ausbeuten mußte man überschüssiges Amid und damit auch Halogenid im Überschuß einsetzen. 3. Nur das Anion des Formaldehyd-bis(phenylthio)acetals (48), $R = C_6H_5$, $R' = H$, reagierte – in mäßigen Ausbeuten – mit Carbonylverbindungen. 4. Sehr reaktionsfähige Elektrophile, z.B. Säurechloride, lassen sich im verwendeten Medium nicht umsetzen. 5. Die Hydrolyse von Thioacetalen, also der letzte Schritt des Zyklus, gilt als schwierig^[72].

Truce und Roberts^[73], die aus Literaturhinweisen schlossen^[71, 74], daß Phenyl- und n-Butyllithium Thioacetale spalten, erzeugten das Natriumderivat (49) des Benzaldehyd-bis(phenylthio)acetals in Dimethylformamid mit Natriumhydrid; (49) ließ sich alkylieren und acylieren. Durch Hydrolyse sowie Entschwefelung (Raney-Ni oder $NiCl_2/NaBH_4$) gelangten sie zu schwefelfreien Produkten. Das Na-Derivat (49) erhielten Normant und Cuvigny^[75] mit NaH in Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), während andere Thioacetale in diesem Lösungsmittel von Natriumamid gespalten werden. Zur Herstellung von Bis-



[72] L. F. Fieser u. M. Fieser: Organische Chemie. Verlag Chemie, Weinheim 1965, S. 525.

[73] W. E. Truce u. F. E. Roberts, J. org. Chemistry 28, 961 (1963).

[74] E. E. Reid: Organic Chemistry of Bivalent Sulfur. Vol. III, Chem. Publishing Co., New York 1960, S. 332.

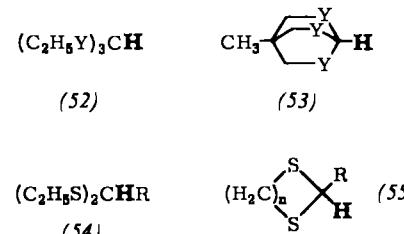
[75] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1881.

(phenylthio)methylolithium (25), aus der CH_2 -Verbindung ist n-Butyllithium in Tetrahydrofuran hervorragend geeignet^[19b]; diese einfache Methode versagt jedoch schon beim Versuch, das entsprechende Acetaldehydderivat zu (50) zu metallieren. Bei Thioacetalen mit Dithiolanstruktur macht man unter diesen Bedingungen dieselben Erfahrungen wie schon Schönberg: (51) zerfällt^[76] unter den Entstehungsbedingungen (-20°C) [vgl. Gl. (5) und (8)].

3.2.2. Dithian- und Trithianmethode

Obwohl nach den in Tabelle 1 zusammengestellten relativen Aciditäten (kinetische Aciditäten ergeben wie erwähnt oft keine zuverlässigen Aussagen über die thermodynamischen Stabilitäten der von den CH-Verbindungen abgeleiteten Metallderivate oder deren Anionen) kein übermäßig starker Unterschied zwischen offenkettigen und sechsgliedrigen Thioacetalen [vgl. (54b) mit (55e)] zu erwarten war, konnten Corey und Seebach^[68, 76] zeigen, daß die 1,3-Dithiane (55), $n = 3$, eine Ausnahmestellung einnehmen.

Tabelle 1. Relative Geschwindigkeiten des D/H- oder T/H-Austausches von Acetales, Thioacetaten, Orthoameisensäureestern und Trithioorthoameisensäureestern mit K-tert.-Butanolat in tert.-Butanol [33a]. H = D oder T.

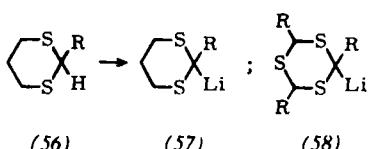


Verb.	Y	n	R	rel. Geschwindigkeit
(52a)	O			[a]
(52b)	S			$1.5 \cdot 10^4$
(53a)	O			[a]
(53b)	S			$1.8 \cdot 10^7$
(54a)			H	40
(54b)			C_2H_5	1
(55a)		2	H	515
(55b)		2	C_2H_5	20
(55c)		3	H	215
(55d)		3	CH_3	0.4
(55e)		3	C_2H_5	1.5
(55f)		3	$(CH_3)_2CH$	1.3
(55g)		3	$(CH_3)_3C$	1.2
(55h)		4	C_2H_5	5.4

[a] Kein Austausch in 20 Std. bei $110-140^\circ\text{C}$.

Unter den obengenannten Bedingungen (Tetrahydrofuran, n-Butyllithium, -20°C , 1–5 Std.) läßt sich eine Vielzahl von Dithianen (56) mit den verschiedensten Gruppen R in quantitativer Ausbeute zu den unterhalb 0°C stabilen 1,3-Dithian-2-yl-lithium-Verbindungen (57) metallieren. Die Reagentien (57) zeigen gute nucleophile Eigenschaften, und ihre Produkte mit Elektrophilen lassen sich unter milden Bedingun-

[76] E. J. Corey u. D. Seebach, unveröffentlichte Versuche, 1965/1966.



gen hydrolysieren. Auch s-Trithian-2-yl-lithium-Verbindungen (58) können verwendet werden [76–78].

Die Dithianmethode ist die bisher am eingehendsten untersuchte Methode der nucleophilen Acylierung überhaupt. Sie hat sich zur Darstellung von 1-deuterierten Aldehyden [79], von Silyl- und Germanylketonen [80], von optisch aktiven Aldehyden und Ketonen [77, 81], von cyclischen Carbonylverbindungen und Kohlenwasserstoffen [82] sowie bei der bisher ergiebigsten Prostaglandinsynthese [83] bewährt. Ein Vorteil ist die chemische Beständigkeit der Dithianylschutzgruppe für die Carbonylgruppe unter vielerlei Bedingungen, so daß man mit den Reaktionsprodukten von (57) und (58) Umsetzungen an den Substituenten an C-2 des Dithian- bzw. Trithiansystems vornehmen kann. Durch Hydrolyse wird die Carbonylverbindung zum gewünschten „Zeitpunkt“ freigesetzt. Da eine ausführliche Zusammenfassung über die Chemie der 1,3-Dithian-2-yl-lithium-Verbindungen bereits vorliegt [84], sei hier nur die Anwendung auf die in der Einführung erwähnte Darstellung von Aldolen und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen demonstriert [68, 76, 77].

Die Li-Verbindungen (57) addieren sich in hoher Ausbeute an Epoxide; aus dem n-Hexanalabkömmling (59) und Propylenoxid entsteht so das Dithianlderivat (60) eines Aldols (90%). Die Hydrolyse mit Quecksilberchlorid/Quecksilberoxid liefert das freie Aldol (62) (90%), das anschließend zum Aldolkondensationsprodukt (61) dehydratisiert wird (85%). [Die milde und äußerst spezifische Hydrolyse führt nicht direkt zum dehydratisierten Produkt (61)!] Man braucht zur Herstellung eines Li-Dithians (57) nicht den dem Thioacetal (56) zugrundeliegenden

[77] D. Seebach u. D. Steinmüller, Angew. Chem. 80, 617 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 619 (1968).

[78] D. N. Crouse u. D. Seebach, Chem. Ber. 101, 3113 (1968).

[79] D. Seebach, B. W. Erickson u. G. Sing, J. org. Chemistry 31, 4303 (1966).

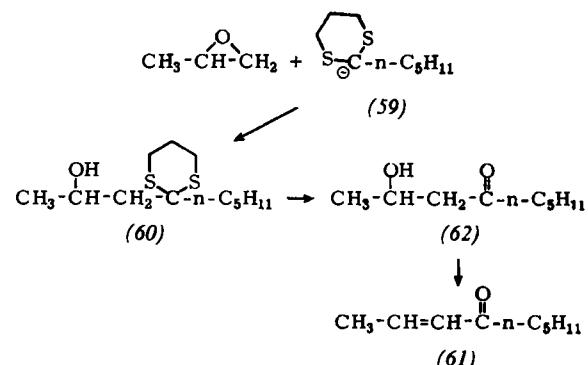
[80] E. J. Corey, D. Seebach u. R. Freedman, J. Amer. chem. Soc. 89, 434 (1967); A. G. Brook et al., ibid. 89, 431 (1967); 90, 1076 (1968).

[81] D. Seebach, D. Steinmüller u. F. Demuth, Angew. Chem. 80, 618 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 620 (1968).

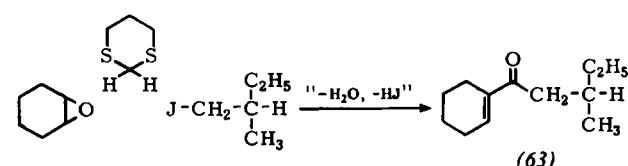
[82] D. Seebach, N. R. Jones u. E. J. Corey, J. org. Chemistry 33, 300 (1968); T. Hylton u. V. Boekelheide, J. Amer. chem. Soc. 90, 6887 (1968).

[83] E. J. Corey et al., J. Amer. chem. Soc. 90, 3245, 5947 (1968); 91, 535 (1969).

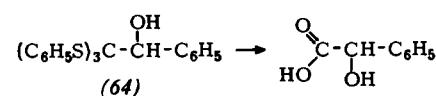
[84] D. Seebach, Synthesis, im Druck.



Aldehyd: Aus unsubstituiertem Dithian [82] erhält man z. B. durch aufeinanderfolgende Umsetzung mit (*S*)-(+)-1-Jod-2-methylbutan und 1,2-Epoxyhexan in *einem* Reaktionsgefäß sowie Hydrolyse und Dehydratisierung das optisch aktive Keton (63) mit einer Gesamtausbeute von 40% aus einfachen Bausteinen.



Entsprechend lassen sich metallierte Orthothiobameisensäureester, z. B. (26) und (27), zur nucleophilen Carboxylierung einsetzen: Die Hydrolyse des Produktes (64) aus (26) und Benzaldehyd zu Mandelsäure kann durch bloßes Rühren einer Lösung in Aceton in Gegenwart von Quecksilbersalzen bei Zimmertemperatur bewirkt werden [26a].



Bei den Trithiocarbanionederivaten ist allerdings eine der Anforderungen, die wir oben an ein „gutes“ verkapptes nucleophiles Acylierungsmittel stellten, nur bedingt erfüllt. Sie neigen – im Gegensatz zu den Li-Dithianen – zum carbenoiden Zerfall [24–27].

Der hier gegebene Abriß der Methoden der nucleophilen Acylierung soll die Aufmerksamkeit der synthetisch interessierten Chemiker auf diese Variante der Carbonylchemie lenken, die es erlaubt, wenig beachtete „Abkürzungen“ bei Synthesen zu beschreiben. Gerade deshalb dürfen die Entwicklung neuer Methoden und der Ausbau der bereits bekannten Prinzipien der nucleophilen Acylierung nicht vernachlässigt werden.

Eingegangen am 19. Juni 1969 [A 714]