

Superaktive Alkalimetallhydrid-Metallierungsreagentien: LiH, NaH und KH**

Von Peter A. A. Klusener, Lambert Brandsma*, Hermann D. Verkruisse, Paul von Ragué Schleyer*, Thomas Friedl und Rafael Pi

Im Prinzip sollten die Hydride der Alkalimetalle ideale Reagentien für den Austausch eines aciden H-Atoms gegen ein Metallatom sein^[1-10], da Wasserstoff das einzige Nebenprodukt ist und die Reaktion durch die Gasentwicklung bequem verfolgt werden kann. Additions- (z. B. von *n*-Butyllithium (BuLi) an Carbonylgruppen) und Reduktionsreaktionen (z. B. durch Alkalimetalle) werden weitestgehend (aber nicht vollständig) vermieden. Die hohe Gitterenergie der Metallhydride, besonders von LiH^[11], vermindert aber ihre Reaktivität. Sowohl kommerziell erhältliches KH als auch NaH wurden in gewissem Umfang als Basen verwendet^[1-6], LiH fast überhaupt nicht^[12]. Aktiviert mit Tetramethylethyldiamin (TMEDA) metalliert käufliches Lithiumhydrid Dibenzylketon, jedoch dauert die Reaktion vier Tage^[10]. C. A. Brown^[11] zeigte, daß käufliches Kaliumhydrid reaktiver als Natriumhydrid ist, und beschrieb Lithiumhydrid als im Grunde genommen inert. Wir berichten nun über die einfache Darstellung äußerst aktiver, „superbasischer“ NaH-, KH- und sogar LiH-Reagentien unter milden Bedingungen.

Gilman et al.^[11] fanden, daß einige Organolithium- und auch andere Organometallverbindungen mit Wasserstoff zu den entsprechenden Metallhydriden reduziert werden können. Obwohl diese langsamen Reaktionen mit Ethern oder tertiären Aminen beschleunigt werden können^[12], sind sie ohne praktischen Wert^[9]. Bank et al.^[13] haben ein außerordentlich aktives Natriumhydrid durch Reduktion von Naphthalinnatrium mit Wasserstoff dargestellt, jedoch wurde nur über wenige Reaktionen dieses vielversprechenden Reagens berichtet. Brown^[11] konnte auf diese Weise kein KH erhalten.

Einen enormen Fortschritt brachte die Hydrogenierung von BuLi in Hexan in Gegenwart von TMEDA. Das dabei entstehende, fein verteilte LiH metalliert Dibenzylketon und 1,1,2,2-Tetraphenylacetone exotherm und fast augenblicklich bei Raumtemperatur; es wurden hohe Ausbeuten (ca. 80%) an Absangprodukten (z. B. silylierte Enolether mit $(CH_3)_3SiCl$) erhalten.

BuNa und BuK wurden zuerst durch die Reaktion von NaOtBu oder KOtBu mit BuLi in Hexan/TMEDA dargestellt^[14-16] und anschließend mit Wasserstoff reduziert. t BuCOCH₃ wurde durch dieses KH-Reagens bei -20°C praktisch sofort metalliert. NaH reagierte weniger heftig, aber bei 0-20°C war die Enolatbildung innerhalb von 20 Minuten vollständig. In beiden Fällen wurden mit Me₃SiCl hohe Ausbeuten an t BuC(OSiMe₃)=CH₂ erzielt (ca. 90%); der Anteil des Additionsprodukts t BuCH(CH₃)OSiMe₃ war gering. Mit dem gleichen Keton gab LiH bei der Absangreaktion mit Me₃SiCl die beiden

Produkte etwa im Verhältnis 1:1. Im Gegensatz dazu wird mit kommerziell erhältlichem NaH und LiH von 20% bzw. 2% Ausbeute berichtet^[11]. Das schwierig zu enolisierende Dicyclopropylketon wurde sowohl mit KH als auch mit LiH zum Alkohol (95%) reduziert, aber die Geschwindigkeit war in beiden Fällen viel größer als die für käufliches NaH mitgeteilte^[17]. Kommerzielles LiH reagiert überhaupt nicht. Unser KH metallierte bei -20°C augenblicklich Dibenzylketon (80% Ausbeute an Me₃SiCl-Absangprodukt), jedoch bewirkte ein Tag unter Rückfluß keine Umsetzung zu der bekannten dimettallierten Spezies^[10].

Brown verglich die Reaktivitäten der Alkalimetallhydride, indem er die Geschwindigkeit der Wasserstoffentwicklung bei ihrer Umsetzung z. B. mit Dimethylsulfoxid im Überschuß maß^[11]. Bei 25°C reagierte KH vollständig in 8 min, NaH ergab selbst bei 50°C nur eine teilweise Umsetzung, und LiH war inert. Unsere Reagentien sind tatsächlich „superaktiv“: Unter den gleichen Bedingungen, jedoch bei 0°C, reagierten KH, NaH und LiH innerhalb von 1-5 min. Bei 20°C metallierte unser KH Pyrrolidin (Überschuß) in einer Minute vollständig; LiH reagierte etwas langsamer und unvollständig (70%); NaH ergab nur zu 40% H₂, aber das innerhalb einer Minute. Unvollständige Reaktionen beruhen besonders bei NaH auf der geringen Löslichkeit. Die metallierten Produkte scheinen die Metallhydridooberfläche zu belegen und dadurch die Weiterreaktion zu verhindern. Deshalb ist ein Überschuß an Hydridreagens erforderlich.

Arbeitsvorschriften

Herstellung der NaH- und KH-Reagentien: Ein Gemisch von 0.10 mol NaOtBu (9.6 g) oder KOtBu (11.2 g) und 50 mL Hexan (getrocknet durch Destillation über LiAlH₄) wird auf unter -20°C gekühlt. 11.6 g (0.10 mol) wasserfreies TMEDA werden zugegeben und dann bei -30°C 6.4 g (0.10 mol) BuLi in ungefähr 70 mL Hexan [14, 15]. Nach 15 min wird unter starkem Röhren Wasserstoffgas so eingeleitet, daß praktisch alles Gas absorbiert wird. Es bilden sich Suspensionen von feinverteiltem KH bzw. NaH. Die Reaktionen sind stark exotherm; die Reaktionstemperatur muß zwischen -20 und -25°C (KH) bzw. -10 und -15°C (NaH) gehalten werden. Wenn die Geschwindigkeit der Absorption abnimmt, erhöht man den H₂-Fluß auf ungefähr 0.5 L/min und läßt die Temperatur langsam auf +10°C oder etwas höher steigen. Wenn kein Wasserstoff mehr absorbiert wird, kann die Reaktion beendet werden. **Warnung:** Die aktiven Alkalimetallhydride sind an Luft pyrophor!

Herstellung des LiH-Reagens: Eine äquimolare Menge (oder ein bis zu 1.2-facher Überschuß) von TMEDA wird zu einer Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan bei Raumtemperatur gegeben. Anschließend leitet man unter starkem Röhren Wasserstoffgas ein und hält die resultierende Suspension bei 30-35°C (30-60 min), bis kein Wasserstoff mehr absorbiert wird. Die zu metallierende Substanz kann dann zugegeben werden. Die Reaktion wird über die Menge des entwickelten H₂ und die Geschwindigkeit seiner Bildung verfolgt. Ohne TMEDA reagiert BuLi unter sonst gleichen Bedingungen nicht mit Wasserstoff.

Eingegangen am 16. Januar,
ergänzt am 14. Februar 1986 [Z 1626]

[*] Prof. Dr. L. Brandsma, P. A. A. Klusener, H. D. Verkruisse
Department of Organic Chemistry of the University of Utrecht
Padualaan 8, NL-3584 CH-Utrecht (Niederlande)

Prof. Dr. P. von R. Schleyer, T. Friedl, Dr. R. Pi
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

[**] Diese Arbeit wurde in Utrecht von der Netherlands Science Foundation (S.O.N.) und in Erlangen von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und durch ein Stipendium der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (an R. P.) gefördert. Wir danken C. Schade für seine Mitarbeit bei der Entwicklung der BuNa- und BuK-Reagentien.

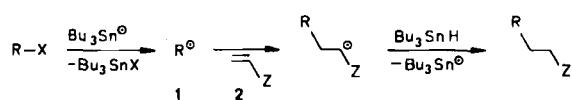
- [1] C. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 982, 4100; *J. Org. Chem.* 39 (1974) 1324, 3913, zit. Lit.
- [2] J. P. Bays, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 38.
- [3] A. A. Millard, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1834.
- [4] P. Groenewegen, H. Kallenberg, A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.* 1978, 491, 2817.
- [5] D. Ladjama, J. Riehl, *Synthesis* 1979, 504; F. Jung, D. Ladjama, J. Riehl, *ibid.* 1979, 507.
- [6] E. Buncel, B. Menon in E. Buncel, T. Durst (Hrsg.): *Comprehensive Carbanion Chemistry, Part A*, Elsevier, Amsterdam 1980, S. 112-113, 120.
- [7] J.-L. Pierre, P. Arnould, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 2107; P. Caubère, J. Moreau, *ibid.* 1971, 3276; Übersicht: P. Caubère, *Angew. Chem. 95* (1983) 597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 599.
- [8] K. M. Pietrusiewicz, J. Monkiewicz, R. Bodalski, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 788; K. M. Pietrusiewicz, J. Monkiewicz, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 739.

- [9] B. J. Wakefield: *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon, New York 1974.
- [10] D. W. Wilhelm, T. Clark, P. von R. Schleyer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1984, 915; H. Dietrich, W. Mahdi, D. Wilhelm, T. Clark, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* 96 (1984) 623; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 621.
- [11] H. Gilman, A. L. Jacoby, H. Ludeman, *J. Am. Chem. Soc.* 60 (1938) 2336.
- [12] C. G. Screttas, J. F. Eastham, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 5668; C. G. Screttas, J. F. Eastham, C. W. Kamienski, *Chimia* 24 (1970) 109.
- [13] S. Bank, T. A. Lois, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 4505; S. Bank, M. C. Prislopski, *Chem. Commun.* 1970, 1624, zit. Lit.; aktives MgH₂ erhält man auch durch Hydrogenierung: B. Bogdanović, *Angew. Chem.* 97 (1985) 253; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 262.
- [14] C. Schade, W. Bauer, P. von R. Schleyer, *J. Organomet. Chem.* 295 (1985) C25; R. Pi, W. Bauer, B. Brix, C. Schade, P. von R. Schleyer, *ibid.*, in Druck.
- [15] L. Brandsma, H. D. Verkrijssse: *Preparative Polar Organometallic Chemistry*, Vol. 1, Springer, Berlin 1986.
- [16] Man kann BuNa und BuK durch Filtration und Waschen von LiO/Bu trennen; Suspensionsierung in Hexan/TMEDA und Hydrogenierung ergibt LiO/Bu-freies NaH bzw. KH. Diese Reagenzien sind jedoch weniger reaktiv und bieten keine präparativen Vorteile.

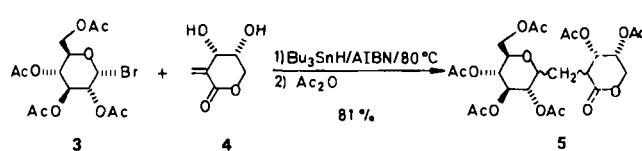
Synthese von „C-Disacchariden“ durch radikalische C-C-Verknüpfung**

Von Bernd Giese* und Tom Witzel

Über Kohlenstoff verknüpfte Disaccharide („C-Disaccharide“)^[1] sind wegen ihrer möglichen Wirkung als Enzyminhibitoren und der Untersuchung des Kohlenhydratmetabolismus von Interesse. Bisher gelang es nur, die Pyranosyl-Bausteine direkt^[2], durch eine Hydroxymethylen-^[3] oder eine CH₂-CH₂-Gruppe^[1] zu verknüpfen. Wir konnten nun ein „C-Disaccharid“ synthetisieren, bei dem die Pyranosylringe durch eine Methylengruppe miteinander verbunden sind, wobei wir unsere Methode zur Knüpfung einer C-C-Bindung durch Addition von Radikalen 1 an Alkene 2 anwendeten^[4].

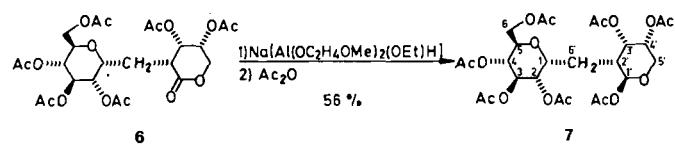


Die als ein Reaktant benötigten Glycosyl-Radikale lassen sich aus Glycosylhalogeniden, z. B. 3, selektiv erzeugen^[4]. Der zweite Reaktant, ein „Kohlenhydrat-Alken“ mit exocyclischer Doppelbindung, ist z. B. das Methylenlacton 4, das durch diastereoselektive Synthese aus D-Glycerinaldehyd aufgebaut wurde^[5].

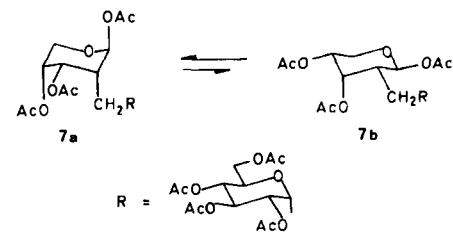


Aus 3 und 4 wurden die „C-Glycoside“ 5 in einem $\alpha:\beta$ -Verhältnis von 10:1 erhalten (AIBN = Azoisobutyronitril). Im Gegensatz zur hohen Stereoselektivität der Reaktion von Alkenen und Glycosyl-Radikal^[4] ist die H-Übertragung von Tri-n-butylzinnhydrid auf das Addukt-Radikal nur wenig selektiv (60:40). Beim Rühren der eingegangten Re-

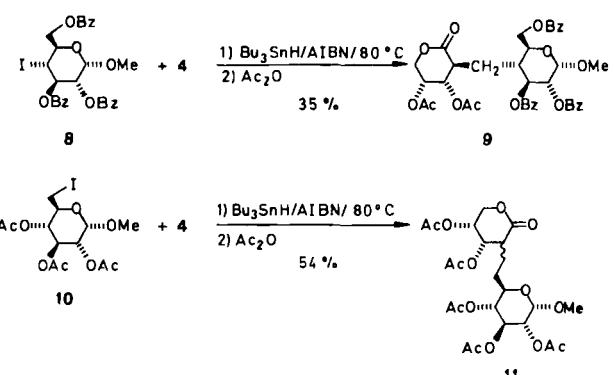
aktionsmischung mit Ether fiel das Isomer 6 in 22proz. Gesamtausbeute analysenrein aus^[6]. Durch Reduktion von 6 mit Natrium-ethoxy-bis(2-methoxyethoxy)hydridoaluminat^[7] und anschließende Acetylierung wurde das „C-Disaccharid“ 7 in 56proz. Ausbeute erhalten^[8].



Zur Ermittlung der Stereochemie an C-1' wurden ¹H-NMR-Spektren bei mehreren Temperaturen aufgenommen. Ein bei 20°C beobachtetes Dublett für H-1' ($J(1',2') = 5.1$ Hz) spaltete bei -80°C in ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 8.5 Hz und ein verbreiterteres Singulett auf. Diese Aufspaltung ist für Tetra-O-acetyl-ribopyranose bekannt^[9] und weist auf die trans-Anordnung der Substituenten an C-1' und C-2' hin. Bei -80°C beträgt das Verhältnis 7a : 7b 70:30, d. h. der Energiegewinn durch den anomeren Effekt in 7a kompensiert weitgehend den Energieverlust durch die axiale Anordnung der CH₂R-Gruppe an C-2'.



Der Vorteil dieser radikalischen C-C-Verknüpfung ist die Variabilität des Radikalbausteins, weil sich aus Xanthogenaten, Halogeniden, Seleniden und Nitroverbindungen mit der NO₂-Gruppe an einem tertiären C-Atom selektiv Kohlenhydrat-Radikale mit dem Radikalzentrum an je-



dem beliebigen C-Atom erzeugen lassen^[4]. So reagieren die Iodide 8 und 10 unter ähnlichen Bedingungen wie 3 mit dem Alken 4 zu den C-C-verknüpften Produkten 9 bzw. 11.

Arbeitsvorschrift:

5: 8.63 g (21.0 mmol) 3 und 2.02 g (14.0 mmol) 4 werden in siedendem 1,2-Dimethoxyethan unter Zusatz katalytischer Mengen AIBN mit 6.11 g (21.0 mmol) Tri-n-butylzinnhydrid umgesetzt. Nach Acetylierung isoliert man 6.30 g (81%) 5.

Eingegangen am 15. Januar 1986 [Z 1624]

[*] Prof. Dr. B. Giese, Dipl.-Ing. T. Witzel
Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Technischen Hochschule
Petersestraße 22, D-6100 Darmstadt

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.