

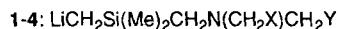
- [18] Alle neuen Verbindungen ergaben Elementaranalysen und Spektren in Übereinstimmung mit den zugeordneten Strukturen.
- [19] $^1\text{H-NMR}$ -Experimente bei verschiedenen Konzentrationen deuten darauf hin, daß 1 und 2 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ -Mischungen mit weniger als 5 Vol.-% $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ aggregieren. Guanosin dimerisiert wenig in reinem DMSO.
- [20] a) C. S. Wilcox in *Frontiers of Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, 1990, S. 123–143; b) T. Wang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *J. Heterocycl. Chem.* 1994, 31, 1097–1114.
- [21] S. C. Zimmerman, M. Mrksich, M. Baloga, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8528–8530.
- [22] a) S. C. Zimmerman, T. J. Murry, *Computational Approaches in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: W. Wipf) (*NATO ASI Ser.* 1994, 426, 109–115); b) W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2008–2010.
- [23] T. W. Bell, D. L. Beckles, P. J. Cragg, J. Liu, J. Maiorillo, A. T. Papouli, V. J. Santora, *Fluorescent Chemosensors of Ion and Molecule Recognition* (Hrsg.: A. W. Czarnik) (*ACS Symp. Ser.* 1993, 538, 85–103).

Zum Einfluß von Lewis-Base-Komplexierung und Aggregationsgrad von Alkylolithiumverbindungen auf das Verhältnis, in dem sie mit Ketonen Additionsprodukt und Enolat bilden

Hendrikus Luitjes, Marius Schakel, Robert F. Schmitz und Gerhard W. Klumpp*

Obwohl sich die Bedeutung der σ -Organolithiumverbindungen (σ -RLi) in der synthetischen Chemie kaum überbewerten läßt, spielen bei ihren Anwendungen Empirie und sich darauf gründende Faustregeln noch immer eine große Rolle. So gilt für eine ihrer wichtigsten Umsetzungen, die Reaktion mit Aldehyden und Ketonen^[1]: „Enolization is favoured by steric hindrance in either the carbonyl compound or the organometallic reagent^[2] [...]. Addition is favoured [...] by non-polar solvents.“ Detaillierte Reaktionsmechanismen, die eigentlichen Wegweiser bei der Reaktionsplanung, lassen sich wegen der dynamischen Natur von σ -RLi nur schwer ermitteln: In Gegenwart häufig verwendet Lewis-Basen [LB (Ether, tertiäre Amine)] liegen diese Reagentien als Gemische mehrerer Komplexe $\text{R}_m\text{Li}_m \cdot n\text{LB}$ ($m, n: 4, 1–4; 2, 4; 1, 3$)^[3] vor. Da die Einstellung von Gleichgewichten zwischen diesen Komplexen oft schneller ist als die zu untersuchende Reaktion, können Einzelbeiträge der verschiedenen Teilchen zur Reaktionsgeschwindigkeit und zu Chemo-, Regio- oder Stereoselektivität nicht bestimmt werden; die jeweiligen Anteile der Komplexe am Gemisch sind während des Experiments konstant^[4].

Beim Studium der Organolithiumverbindungen 1–3^[6], 4 und *tert*-Butyllithium erhielten wir nun erstmals Daten zum Einfluß der LB-abhängigen Aggregation von σ -RLi auf das Verhältnis, in dem sie mit Ketonen Additionsprodukt und Enolat bilden.

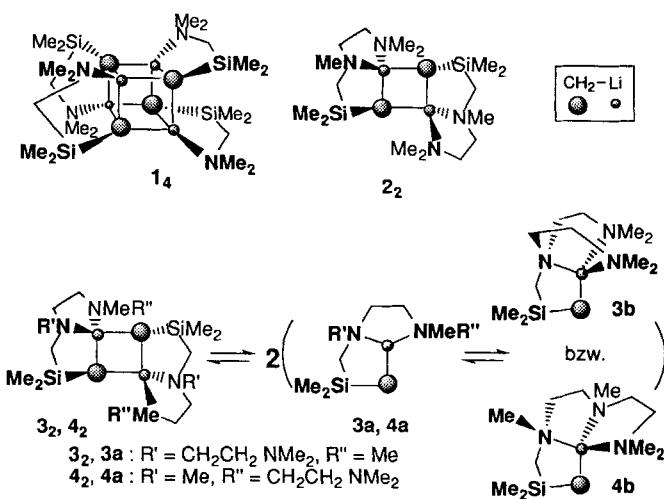


1: X = Y = H 2: X = CH_2NMe_2 , Y = H 3: X = Y = CH_2NMe_2



* Prof. Dr. G. W. Klumpp, Dr. Ing. H. Luitjes, Dr. M. Schakel, R. F. Schmitz
Scheikundig Laboratorium Vrije Universiteit
De Boelelaan 1083, NL-1018 HV Amsterdam (Niederlande)
Telefax: Int. + 20/4447488

Ihre NMR-Spektren zeigen, daß 1 (Li/N = 1/1) und 2 (Li/N = 1/2) unter den Reaktionsbedingungen (-70°C , Pentan) als Tetramer 1₄ bzw. Dimer 2₂ vorliegen und allenfalls langsam auf der NMR-Zeitskala an Austauschprozessen mit nicht detektierbaren Mengen anderer Spezies teilnehmen^[6]. Dagegen liegen 3^[6] und sehr wahrscheinlich auch 4 (Li/N = 1/3) bei -70°C als Gleichgewichtsgemische von schnell austauschenden Monomeren 3a und 3b (4a und 4b) und Dimeren 3₂ (4₂)^[7] vor.



Da sich Strukturunterschiede zwischen 1, 2, 3 und 4 nur weitab vom anionischen Kohlenstoffatom, jenseits des gemeinsamen Bausteins $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{X})_2$ finden, nehmen wir an, daß Unterschiede in der Reaktivität (nahezu) ausschließlich auf Unterschiede im Aggregationsgrad zurückgeführt werden können.

Bei -70°C gab man zu den leicht gelben Lösungen von 1–4 in Pentan jeweils die äquivalente Menge eines Ketons $\text{R}^1\text{R}^2\text{C=O}$, was zu augenblicklicher Entfärbung führte. Nach 0.5 h fügte man Chlortrimethylsilan im Überschuß hinzu, ließ das Gemisch auf Raumtemperatur kommen, arbeitete auf übliche Weise auf und ermittelte das Verhältnis von Enolat zu Additionsprodukt (E/A) durch gaschromatographische Bestimmung des Verhältnisses 5:{6 (R = H) + 6 (R = SiMe₃)}. Tabelle 1 enthält die Resultate der quantitativen Umsetzungen.

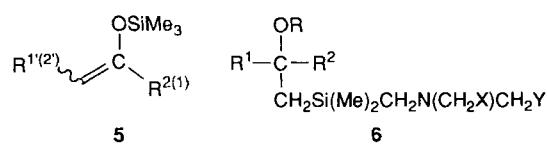
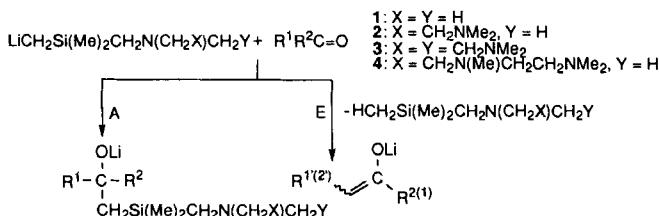


Tabelle 1. Verhältnis von Enolat zu Additionsprodukt (E/A) in den Reaktionen von 1, 2, 3 und 4 mit Ketonen $\text{R}^1\text{R}^2\text{C=O}$ in Pentan bei -70°C (siehe Schema 1).

| $\text{R}^1\text{R}^2\text{C=O}$ | 1 | 1 [a] | 2 | 3 | 4 |
|----------------------------------|------------|-------|-----------|-------|------------|
| Pinakolon | 5:95 | 68:32 | 44:56 | 45:55 | 96:4 |
| Cyclohexanon | 29:71 [18] | 56:44 | 40:60 | 69:31 | 94:6 |
| 3-Hexanon [b] | 5:95 | 50:50 | 35:65 | 48:52 | 86:14 |
| 2-Hexanon [b] | 5:95 | 46:54 | 5:95 [18] | 46:54 | 62:38 [18] |

[a] In THF/Pentan (3:1). [b] Mit allen Lithiumverbindungen wurden mehrere Enolate gebildet. Strukturen wurden nicht ermittelt.



Schema 1.

Im Rahmen unserer Prämisse werten wir die unterschiedlichen E/A-Profilen von **1**, **2** und **4** in Pentan als Indizien für reagierendes Tetramer **1₄**, Dimer **2₂**^[8] und Monomer **4**. Die E/A-Profilen von **1** in THF/Pentan (3:1) und von **3** ähneln dem von **2₂** ($1:2 < E/A < 2:1$) und zeigen demnach die Reaktion von Dimeren an: **3₂** und, wie (für THF) durch Kryoskopie und NMR belegt, **1₂ · n** THF^[19]. Es ist unbekannt, warum im Gegensatz zum über das Monomer reagierenden **4** das Dimer **3₂** die reaktivste Komponente im System $3_2 \rightleftharpoons 2$ (**3a** \rightleftharpoons **3b**) ist. Für die Reaktion mit Triphenylmethan fanden wir jedoch, daß monomeres **3** nur wenig reaktiver ist als **2₂**^[6], woraus wir schließen, daß geringfügige Unterschiede, möglicherweise sterischer Art, den Ausschlag geben könnten, welches Teilchen in dynamischen Dimer/Monomer/LB-Gleichgewichten den günstigsten Übergangszustand bildet. Ähnliche E/A-Verhältnisse gegenüber Cyclohexanon (-70°C) fanden wir für *tert*-Butyllithium: $t\text{BuLi} \cdot \text{TMTAN}$, THF^[10]: 88:12 (Reaktion des Monomers); $t\text{BuLi}$, THF: 46:54 (Reaktion des Dimers)^[11]; $t\text{BuLi}$, Hexan: 0:100 (Reaktion des Tetramers)^[3b, 12] (TMTAN = 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-triazaacyclonanon). Die Ähnlichkeit der E/A-Profilen von **1₂ · n** THF und **2₂** (Pantan) und der Cyclohexanon-E/A-Werte von $t\text{BuLi} \cdot \text{TMTAN}$ bzw. $t\text{Bu}_2\text{Li}_2 \cdot n$ THF und **4** bzw. **2₂** läßt vermuten, daß die E/A-Werte von σ -RLi aggregatspezifisch sind (Tetramer: ca. 1:20, Dimer: 1:2–2:1, Monomer: >6:1) und nur in relativ geringem Maße von LB und R beeinflußt werden^[15, 17, 18]. Deutlich ist: Die Ursache erhöhter E/A-Werte liegt nicht, wie man aus dem ersten Teil der eingangs erwähnten Faustregel schließen könnte, in von R ausgehenden sterischen Effekten – ist es doch unwahrscheinlich, daß in den Übergangszuständen der Additionen der Monomere **4** und $t\text{BuLi} \cdot \text{TMTAN}$ sterische Effekte stärker sind als in denen der Additionen von **1₄** und $t\text{Bu}_4\text{Li}_4^-$, sondern hauptsächlich in der Art der Aggregate, wie es die Aussage der Faustregel bezüglich des Lösungsmittels bereits andeutet (siehe Lit.^[3])^[18]. Überlegungen nach möglichen Ursachen führen zum Charakter der Kohlenstoff-Lithium-Bindungen in Monomeren und in Aggregaten von σ -RLi^[19]. Theoretischen Untersuchungen stellen sich folgende Fragen: 1) Welche Bindungseigenschaften liegen der Verschiebung der Vorzugsreakтивität von Deprotonierung bei Monomeren mit C-Li-Zweizentrenbindungen zu Addition an die C=O-Bindung bei Aggregaten mit C-Li-Mehrzentrenbindungen zugrunde? 2) Welcher Art sind die entsprechenden Übergangszustände^[20, 21]?

Eingegangen am 31. März,
ergänzte Fassung am 6. Juli 1995 [Z 7853]

Stichworte:

Lithiumverbindungen · Reaktionsmechanismen

- [1] B. J. Wakefield in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 7 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, 1982, S. 24–25.
- [2] Mesityllithium: A. K. Beck, M. S. Hoekstra, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1187; 2,4,6-Tris(*tert*-butyl)phenyllithium: M. Yoshifuji, T. Nakamura, N. Inamoto, *ibid.* **1987**, 28, 6325; 2,4,6-Tris[bis(trimethylsilyl)methyl]phenyllithium: R. Okazaki, M. Umo, N. Imamoto, *Chem. Lett.* **1989**, 791.
- [3] a) K. C. Williams, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4134; b) H. L. Lewis, T. L. Brown, *ibid.* **1970**, 92, 4664; c) J. Heinzer, J. F. M. Oth, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1848; d) T. F. Bates, M. T. Clarke, R. D. Thomas,

- J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5109; c) G. Fraenkel, A. Chow, W. R. Winchester, *ibid.* **1990**, 112, 6190, und die darin enthaltenen Zitate 1–12.
- [4] Nur in wenigen Fällen war die Ermittlung relativer Reaktivitäten mehrerer nebeneinander vorliegender Aggregate oder ihrer Modellverbindungen [5] möglich: a) P. West, R. Waak, P. I. Purmont, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 840; b) T. Holm, *Acta Chem. Scand. B* **1978**, 32, 162; c) J. F. McGarry, C. A. Ogle, Z. Brich, H.-R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1810; d) H. J. Reich, D. P. Green, N. H. Phillips, *ibid.* **1991**, 113, 1414; siehe auch Lit. [3d].
- [5] a) W. H. Glaze, C. H. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7198; b) M. Vos, F. J. J. de Kanter, M. Schakel, N. J. R. van Eikema Hommes, G. W. Klumpp, *ibid.* **1987**, 109, 2187; c) B. O. T. Kammermeier, G. W. Klumpp, K. Kolthoff, M. Vos, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3111.
- [6] H. Luitjes, F. J. J. de Kanter, M. Schakel, R. F. Schmitz, G. W. Klumpp, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4179.
- [7] Die komplizierten Tieftemperatur-¹³C-NMR-Spektren von ⁶Li-haltigem **4** in Pentan zeigen keine Aufspaltung des C_x -Signals (vermutlich wegen zu hoher Geschwindigkeit intermolekularer Austauschprozesse), doch ergab Kryoskopie in Benzol den Aggregationsgrad 1.
- [8] Folgendes spricht dafür, daß **2₂** die einzige reaktive Spezies ist: 1) Die Reaktionsordnung (0.83) der Umsetzung von **2₂** mit Triphenylmethan (Benzol, 23°C) [6] schließt eine Reaktion über sich sehr schnell nachbildungende, nicht detektierbare Gleichgewichtsanteile von potentiell reaktivem **2** und von **2₄** aus. Für die wesentlich schnellere Reaktion mit Ketonen bei -70°C erscheint eine Rolle dieser Teilchen daher unwahrscheinlich. 2) Aufgrund der Aufspaltung des NMR-Signals der Protonen in den diastereotopen Dimethylsilylgruppen von **2₂** [$\Delta\nu$ (22°C) = 16 Hz] [6] und bekannter Aktivierungsparameter (ΔH^+ , ΔS^\ddagger): $\{3_2 \rightarrow 2$ (**3a** \rightleftharpoons **3b**) $\}: 39 \text{ kJ mol}^{-1}$, $50 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$; H. Luitjes, unveröffentlicht) schätzt man die mittlere Lebensdauer von **2₂** im System $2_2 \rightleftharpoons 2$ bei -70°C auf mehr als 40 s. 3) Das Massenspektrum von **2₂** zeigt keinerlei Hinweise auf Dissoziation in Monomere.
- [9] Zu erkennen sind zwei Dimere unbekannter Struktur. **1₂**, ¹³C-NMR (62.88 MHz, THF/[D₈]THF 10:1, -119°C , TMS): $\delta = -11.51$ (Septett, $^1J(\text{Li}, ^{13}\text{C}) = 14.6 \text{ Hz}$, CH_2Li), 3.41 + 3.56 (ca. 2:1, SiCH_3), ca. 5.49 + 5.59 (überlappend, ca. 1:2, SiCH_3), 47.88 + 48.64 (ca. 2:1, NCH_3), 52.23 (NCH_3), 56.20 + 56.53 (ca. 2:1, NCH_2).
- [10] $t\text{Bu}^6\text{Li} \cdot \text{TMTAN}$, ¹³C-NMR (62.88 MHz, [D₈]THF, -108°C , TMS): $\delta = 17.49$ (t, $^1J(\text{Li}, ^{13}\text{C}) = 14.3 \text{ Hz}$, ClLi), 39.85 (CH_3), 45.45 (NCH_3), 50.60 (NCH_2), 56.40 (NCH_2).
- [11] Zum Auftreten von Etheraddukten von $t\text{Bu}_2\text{Li}_2$: T. Kottke, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 619; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 580; sowie [3d, 16].
- [12] Ähnliche Daten für Cyclohexanon und andere Ketone: J. D. Buhler, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 904; für 4-*tert*-Butylcyclohexanon: E. Juaristi, J. S. Cruz-Sánchez, F. R. Ramos-Morales, *ibid.* **1984**, 49, 4912. Weitere E/A-Werte, die denen von **1₄** entsprechen: EtLi/LiBr, Et_2O , 20°C , 2-Octanon: 1.6:98.4 [13]; PhLi/LiBr, Et_2O , 20°C , Acetophenon: 4:96 [14].
- [13] T. Holm, *Acta Chem. Scand.* **1994**, 48, 362.
- [14] W. I. O'Sullivan, F. W. Swamer, W. J. Humphlett, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2306.
- [15] Die ausschließliche Enolatbildung durch „Kronenetherkomplexierung“ von Alkyllithiumverbindungen (J. L. Pierre, H. Handel, R. Perraud, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2013) dürfte in Wirklichkeit die Reaktion von Lithiumalkoxid sein, das durch Zersetzung des Kronenethers [16] entstanden ist.
- [16] W. Bauer, W. R. Winchester, P. von R. Schleyer, *Organometallics* **1987**, 6, 2371.
- [17] Die Durchführung der hier beschriebenen Experimente entspricht der Arbeitsweise der präparativen Chemie. Unsere Dimer- und Tetramer-E/A-Werte sind somit die Resultate der Reaktionen von Familien von Komplexen $R_{m-n}R'_{n-m}O_n\text{Li}_m \cdot xLB$ ($m = 2, 4$; $n \leq m$), die während eines Experiments durch Einbau der Reaktionsprodukte in die reagierenden Aggregate nach und nach entstehen. Detaillierte mechanistische Schlüssefolgerungen erfordern die Bestimmung *anfänglicher*, sich nur auf das eingesetzte Reagens $R_{m-n} \cdot nLB$ beziehender Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden Transformationen (E, A) und der diesbezüglichen *Anfangsmolekularitäten*. Aus letzteren wird auch die Rolle von Präkomplexen von Keton und Reagens (D. R. Hay, S. G. Song, S. G. Smith, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8145, zit. Lit.) ersichtlich werden.
- [18] Extreme Positionen von Cyclohexanon und 2-Hexanon auf einigen E/A-Profilen (z.B. **1₄** bzw. **2₂** und **4**, siehe auch Lit. [21]) können zur Zeit noch nicht gedeutet werden.
- [19] G. Graham, S. Richtsmeier, D. A. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5759; E. Kaufmann, K. Raghavachari, A. E. Reed, P. von R. Schleyer, *Organometallics* **1988**, 7, 1597.
- [20] Neben der polaren Addition von RLi an Ketone (E. Kaufmann, P. von R. Schleyer, K. N. Houk, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5560) wird die Möglichkeit der Addition via Elektronentransfer diskutiert [13].
- [21] Nachtrag (6. Juli 1995): Inzwischen fanden wir, daß **2** und **4** in THF bei -100°C monomer sind und in THF/Pentan (3:1, -70°C) Monomer-E/A-Profile zeigen: Pinakolon, Cyclohexanon, 3-Hexanon, 2-Hexanon (siehe Tabelle 1): **2**: 95:5, 65:35 [18], 77:23, 84:16 bzw. **4**: 95:5, 25:75 [18], 95:5, 95:5. Diese Resultate bestätigen unsere Prämisse. Geringe Variationen der E/A-Profilen sind die Folge des Ersatzes von Li-N durch Li-THF.