

Umsetzungen von Iminiumsalzen mit Organolithiumverbindungen

Horst Böhme* und Peter Plappert

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg/Lahn,
D-3550 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

Eingegangen am 8. April 1975

Die nucleophile Addition von *n*-Butyllithium bei -60°C an Iminiumsalze **1**, **5**, **12**, die von Aldehyden oder Cyclohexanon abgeleitet sind, führt in guten Ausbeuten zu den tertiären Aminen **2**, **6**, **11**. Derivate des Cyclopentanons (**14**) reagieren schlechter und sehr schlecht solche des Acetons (**7**, **9**). Versuche mit Abkömmlingen des Acetophenons, Benzylmethylketons und Isopropylmethylketons **16**, **22**, **27** lehren, daß der Grund dafür die Bildung von Enaminen durch Deprotonierung zum Iminiumkohlenstoff α -ständiger C–H-Bindungen ist. Das von Benzophenon abgeleitete *N,N*-Dimethyl(diphenylmethylen)ammonium-jodid (**31**) gibt mit *n*-Butyllithium das Additionsprodukt **30**, während Phenyllithium in gleicher Weise wie Arylmagnesiumhalogenide unter Deprotonierung einer Methylgruppe am Iminiumstickstoff *N,N,N'*-Trimethyl-1,1-diphenyläthandiamin (**32**) bildet.

Reactions of Iminium Salts with Organolithium Compounds

The nucleophilic addition of *n*-butyllithium at -60°C to iminium salts **1**, **5**, **12** derived from aldehydes and cyclohexanone leads to the tertiary amines **2**, **6**, **11**. Less reactive are derivatives of cyclopentanone (**14**), very poor results are obtained with iminium salts derived from acetone (**7**, **9**). In these cases, as examined by reactions of derivatives of acetophenone, benzylmethyl and isopropylmethyl ketone **16**, **22**, **27**, enamines are formed by deprotonation in α -position to the iminium carbon. *N,N*-Dimethyl(diphenylmethylen)ammonium iodide (**31**) as a derivative of benzophenone reacts with *n*-butyllithium to form an adduct **30**. With phenyllithium, and with arylmagnesium halides, however, deprotonation of a methyl group on iminium nitrogen leads to formation of *N,N,N'*-trimethyl-1,1-diphenylethanediamine (**32**).

Erst in jüngerer Zeit sind Beispiele für Umsetzungen zwischen Organolithiumverbindungen und Iminiumsalzen in größerem Ausmaß bekannt geworden¹⁾. Zuerst wurde anscheinend die nucleophile Addition von α -Picolylithium an das bicyclische $\Delta^{5,10}$ -Dehydrochinolizidiniumperchlorat beschrieben²⁾, die zugleich auch das bisher einzige Beispiel für die Reaktion eines Ketonderivates zu sein scheint. Mit Phenyllithium wurden bald danach von verschiedenen Aldehyden abgeleitete Iminiumsalze umgesetzt^{3–5)}, später auch mit Phenolätherlithiumverbindungen⁶⁾. Beschrieben sind ferner je eine Addition von *tert*-Butyl- bzw. *n*-Butyllithium an Iminiumsalze^{7, 8)}

¹⁾ Vgl. J. V. Paukstelis in A. G. Cook, Enamines, S. 184, Marcel Dekker, New York und London 1969.

²⁾ N. J. Leonard und A. S. Hay, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 1984 (1956).

³⁾ H. Böhme, H. Ellenberg, O.-E. Herboth und W. Lehnert, Chem. Ber. **92**, 1608 (1959).

⁴⁾ H. Böhme und H. Ellenberg, Chem. Ber. **92**, 2976 (1959).

⁵⁾ G. Opitz und W. Merz, Liebigs Ann. Chem. **652**, 139 (1962).

⁶⁾ H. Böhme und U. Bomke, Arch. Pharm. (Weinheim) **303**, 779 (1970).

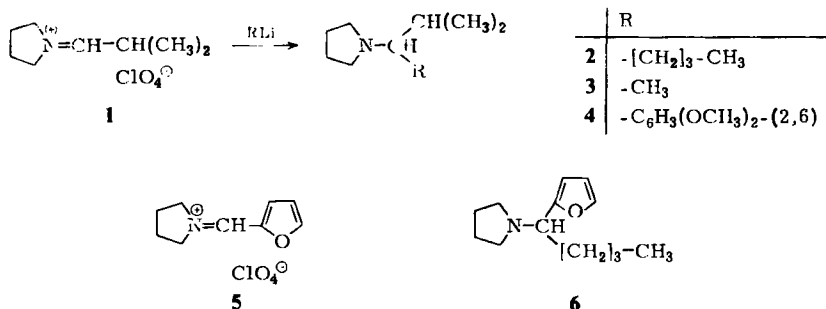
⁷⁾ M. Haake, Dissertation, Univ. Marburg/L. 1966.

⁸⁾ H. Böhme und Y. S. Sadanandam, Arch. Pharm. (Weinheim) **306**, 227 (1973).

sowie eine Reihe derartiger Umsetzungen von solchen Organolithiumverbindungen, die am α -Kohlenstoffatom außerdem Heteroatome wie Sauerstoff^{9,10}, Schwefel^{10,11}, Halogen¹² oder Silicium¹³ gebunden haben.

Insbesondere die Kenntnisse über die Einwirkung von Alkylolithiumverbindungen auf Iminiumsalze erschienen uns ergänzungsbedürftig. Aufgrund von Erfahrungen bei analogen Organomagnesiumverbindungen¹⁴ ließen wir zunächst auf eine ätherische Suspension von 1-Isobutylidenpyrrolidinium-perchlorat (**1**) bei Raumtemperatur *n*-Butyllithium in *n*-Hexan einwirken. Es trat eine exotherme Reaktion unter Abscheidung von Lithiumperchlorat ein, und wir konnten in 44proz. Ausbeute das tertiäre Amin **2** isolieren. Führten wir die Umsetzung bei -60°C durch, so wurden sogar 75% **2** erhalten. Die analoge Reaktion mit Methyllithium lieferte 65% **3**, während mit 2,6-Dimethoxyphenyllithium nur 4% **4** erhalten wurden, wofür sterische Gründe verantwortlich sein dürften.

Als Abkömmling eines heterocyclischen Aldehyds wurde anschließend 1-Furfurylidenpyrrolidinium-perchlorat (**5**) eingesetzt, das mit *n*-Butyllithium 40% **6** lieferte, während ein Additionsprodukt mit 2,6-Dimethoxyphenyllithium nicht zu isolieren war.



Das von Aceton abgeleitete *N,N*-Dimethylisopropylidenammonium-perchlorat (**7**) reagierte mit *n*-Butyllithium bei Raumtemperatur ebenfalls unter Erwärmung und Abscheidung von Lithiumperchlorat; nach dessen Abtrennung wurde aber lediglich eine aminartig riechende, bräunliche Lösung erhalten, die sich schnell dunkler färbte und beim Einengen einen braunschwarzen, nicht destillierbaren Rückstand hinterließ. Arbeitete man bei -60°C , so konnte jedoch, wenn auch nur zu 7% das tert. Amin **8** isoliert werden. Etwa gleichgroß war die Ausbeute an tert. Amin **10** bei dem anderen Acetonderivat **9**, sehr viel besser hingegen (45%) an **11** bei dem Cyclohexanonabkömmling **12**, der sogar mit 2,6-Dimethoxyphenyllithium 8% des Additionsproduktes **13** lieferte. Schlechter reagierte das von Cyclopentanon abgeleitete Iminiumsalz **14**, aus dem mit *n*-Butyllithium 14% des tertiärenamins **15** gewonnen wurden, während mit 2,6-Dimethoxyphenyllithium kein Additionsprodukt zu erhalten war.

⁹⁾ H. Böhme und H. Hitzel, Arch. Pharm. (Weinheim) **306**, 948 (1973).

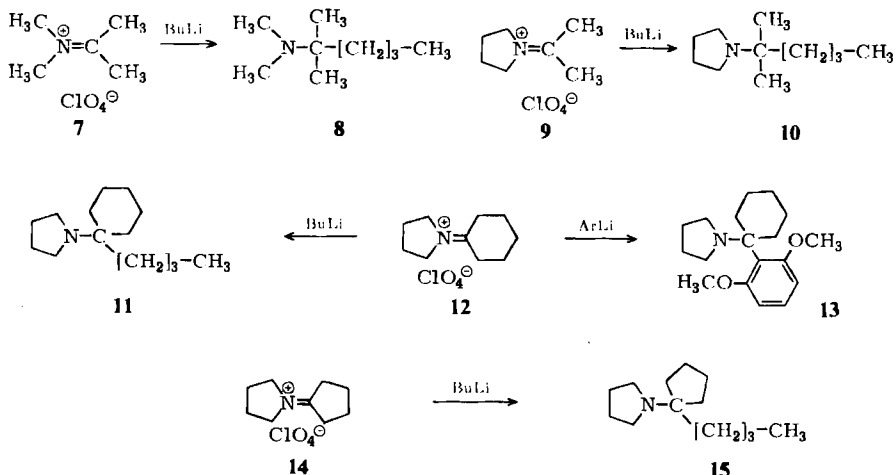
¹⁰⁾ H. Böhme und F. Ziegler, Arch. Pharm. (Weinheim) **307**, 287 (1974).

¹¹⁾ P. Duhamel, L. Duhamel und N. Mancelle, Tetrahedron Lett. **1972**, 2991.

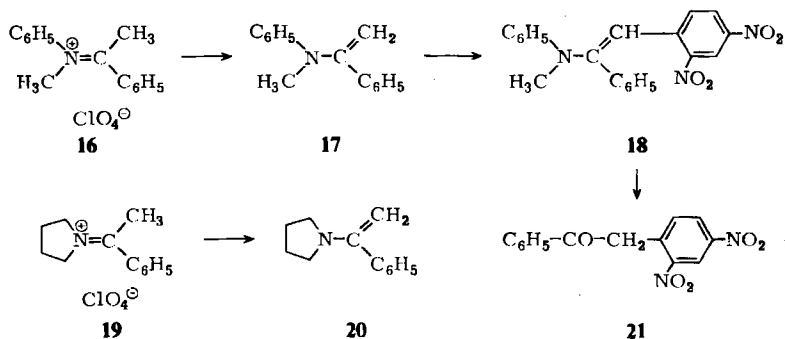
¹²⁾ H. Böhme und W. Stammberger, Liebigs Ann. Chem. **754**, 56 (1971); Arch. Pharm. (Weinheim) **305**, 383, 397 (1972).

¹³⁾ W. Fink, Helv. Chim. Acta **56**, 1117 (1973).

¹⁴⁾ H. Böhme und P. Plappert, Chem. Ber. **108**, 2827 (1975).



Bei tiefen Temperaturen waren somit Additionsprodukte aus Organolithiumverbindungen und von aliphatischen oder cyclischen Ketonen abgeleiteten Iminiumsalzen zu isolieren, wenn auch meist in bescheidenen Ausbeuten. Umsetzungen mit Iminiumsalzen, die sich von aromatischen Ketonen ableiten, gaben eine Erklärung dafür. Ließen wir beispielsweise bei Raumtemperatur *n*-Butyllithium in Hexan auf *N*-Methyl-*N*-(α -methylbenzyliden)anilinium-perchlorat (**16**) in ätherischer Suspension einwirken, so kam der Äther ins Sieden und wir erhielten beim Aufarbeiten neben Lithiumperchlorat eine destillierbare Flüssigkeit, nach Analyse und NMR-Spektrum α -(*N*-Methylanilino)styrol (**17**). Analog wurde in ebenfalls guter Ausbeute aus dem Pyrrolidinderivat **19** α -Pyrrolidino-styrol (**20**) erhalten. Beide Verbindungen sind auf anderem Wege bereits dargestellt worden^{15, 16}.



Daß zum Iminiumkohlenstoff α -ständige C-H-Bindungen durch Basen deprotoniert werden können, ist insbesondere von cyclischen Iminiumsalzen bereits bekannt¹⁷⁻¹⁹.

¹⁵) J. Hoch, C. R. Acad. Sci. **200**, 938 (1935).

¹⁶) R. Dulou, E. Elkik und A. Veillard, Bull. Soc. Chim. France **1960**, 967.

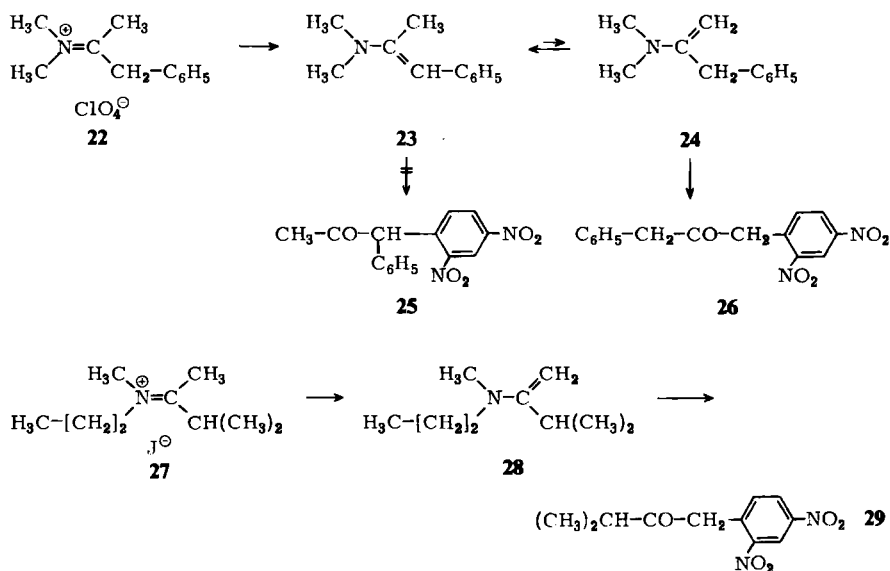
¹⁷) O. Cervinka, Collect. Czech. Chem. Commun. **25**, 1183 (1960).

¹⁸) G. N. Walker und D. Alkalay, J. Org. Chem. **32**, 2213 (1967).

¹⁹) J.-L. Aubagnac, J. Elguero und R. Jacquier, Bull. Soc. Chim. France **1969**, 3316.

Zu verstehen sind damit auch die meist schlechten Ausbeuten bei den zuvor geschilderten, nucleophilen Additionsreaktionen; denn die entstehenden Enamine vermögen sich durch Sekundärreaktionen dem Nachweis zu entziehen. Deshalb suchten wir nach einer Möglichkeit, um diese ohne vorherige Isolierung in stabile Derivate zu überführen. Geeignet hierzu erschien die Umsetzung mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol²⁰⁾. Ließen wir dieses beispielsweise mit dem Enamin **17** und Triäthylamin in absol. Dioxan 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur stehen, so entstand beim Aufarbeiten in wäßrigem Medium unter Hydrolyse in 88proz. Ausbeute das auf anderem Wege bereits dargestellte²¹⁾ (2,4-Dinitrobenzyl)phenylketon (**21**).

Nunmehr untersuchten wir im Hinblick auf die Bildung von Enaminen das Verhalten der von aliphatischen Ketonen abgeleiteten Iminiumsalze. Zunächst stellten wir aus Benzylmethylketon und Dimethylammonium-perchlorat das Iminiumsalz **22** her, das in ätherischer Suspension mit *n*-Butyllithium in 86proz. Ausbeute das auf anderem Wege bereits dargestellte 2-Dimethylamino-1-phenyl-1-propen (**23**) lieferte; sein NMR-Spektrum stimmte mit den Angaben des Schrifttums überein²²⁾ und sprach eindeutig für die angenommene Struktur. Setzten wir **23** zur weiteren Charakterisierung mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol um, so entstand 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-phenyl-2-propanon (**26**), wie ebenfalls das NMR-Spektrum eindeutig zeigte. **23** dürfte also mit 2-Dimethylamino-3-phenyl-1-propen (**24**) im Prototropiegleichgewicht stehen. Als ein nur aliphatische Substituenten aufweisendes Iminiumsalz wurde schließlich **27** mit *n*-Butyllithium bei Raumtemperatur umgesetzt. Es entstand in 60proz. Ausbeute 3-Methyl-2-(methylpropylamino)-1-buten (**28**), das mit Fluordinitrobenzol das erwartete Keton **29** lieferte.



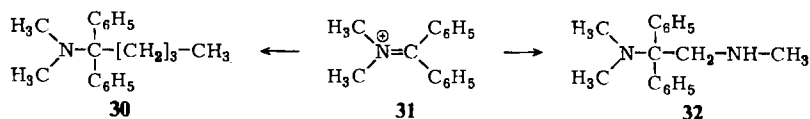
²⁰⁾ Umsetzungen von Enaminen mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol beschrieb *M. E. Kuehne*, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 837 (1962).

²¹⁾ *W. Borsche*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **42**, 601 (1909).

²²⁾ *G. A. Berchtold, G. A. Harvey und G. E. Wilson jr.*, *J. Org. Chem.* **30**, 2642 (1965).

Keinen Erfolg hatten wir jedoch beim Versuch, die Enamine zu isolieren oder abzufangen, die durch Deprotonierung der vom Aceton abgeleiteten Iminiumsalse entstehen. Hier scheinen zur Verharzung führende Sekundärreaktionen schneller zu verlaufen als die Umsetzung mit Fluordinitrobenzol.

Es blieb schließlich noch die Einwirkung von Organolithiumverbindungen auf das von Benzophenon abgeleitete *N,N*-Dimethyl(diphenylmethylen)ammonium-jodid (**31**) zu untersuchen. Mit *n*-Butyllithium erhielten wir in 47proz. Ausbeute das Additionsprodukt *N,N*-Dimethyl(1,1-diphenylpentyl)amin (**30**). Die Einwirkung von Phenyllithium führte hingegen zu dem in ähnlicher Weise bereits mit Arylmagnesiumhalogeniden erhaltenen *N,N,N'*-Trimethyl-1,1-diphenyläthandiamin (**32**)¹⁴, für dessen Bildung als entscheidender Schritt die Deprotonierung einer am Iminiumstickstoff gebundenen Methylgruppe anzunehmen ist.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Hoechst AG danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten, der BASF Aktiengesellschaft für die Überlassung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Kernresonanzspektrometer Varian T 60, IR-Spektren: Spektrophotometer Perkin-Elmer 257.

Umsetzung von Iminiumsalsen mit Organolithiumverbindungen

Unter trockenem Stickstoff tropft man zu der gerührten, auf -60°C gekühlten Suspension von 50 mmol Iminiumsals in 50 ml absol. Äther 75 mmol *n*-Butyllithium in *n*-Hexan. Man entfernt anschließend das Kältebad und rührt weiter, bis das Reaktionsgemisch Raumtemp. angenommen hat. Die organische Phase wird sodann abgetrennt und i. Vak. eingengt, der hinterbleibende Rückstand durch Umkristallisieren oder Destillieren gereinigt. Die Eigenschaften der Reaktionsprodukte sind in Tab. 1 aufgeführt.

Umsetzung der Enamine mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol

Unter trockenem Stickstoff und Rühren tropft man bei Raumtemp. zu einem Gemisch von je 33 mmol Enamin und Triäthylamin eine Lösung von 33 mmol 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol in absol. Dioxan. Nach 24 h engt man i. Vak. ein und rührt den Rückstand 24 h mit 3proz. Salzsäure. Sodann wird die wädr. Phase abgegossen und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Die Eigenschaften der Reaktionsprodukte sind in Tab. 1 aufgeführt.

N,N-Dimethyl(1-benzyläthyliden)ammonium-perchlorat (**22**): 14.5 g Dimethylammoniumperchlorat und 26.8 g 1-Phenyl-2-propanon in 150 ml Benzol werden nach Zugabe von 3 Tropfen Morpholin 72 h unter Rühren am Wasserabscheider erhitzt. Farblose Kristalle, Schmp. 133°C (aus Isopropylalkohol), Ausb. 24.8 g (95%).

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (C=N). — ¹H-NMR (CD₃CN): $\tau = 2.5 - 2.8$ (m, 5 arom. H), 5.9 (s, CH₂), 6.34, 6.43 (2s, 2CH₃), 7.70 (s, CH₃).

C₁₁H₁₆ClNO₄ (261.7) Ber. C 50.48 H 6.16 N 5.35 Gef. C 50.39 H 5.92 N 5.55

Tab. 1. Tertiäre Amine und Enamine mit Folgeprodukten aus Iminiumsalzen und Organolithiumverbindungen

		Summenformel (Mol.-Masse)	Schmp. °C (aus) bzw. Sdp. °C/Torr	% Ausb.	C	H	N
2	1-(1-Isopropylpentyl)pyrrolidin	C ₁₂ H ₂₅ N (183.3)	44/10 ⁻² 90/12	73			
	Perchlorat	C ₁₂ H ₂₆ ClNO ₄ (283.8)	132 (Isopropylalkohol)		Ber. 50.79 Gef. 51.05	9.18 9.24	4.94 5.09
3	1-(1,2-Dimethylpropyl)pyrrolidin	C ₉ H ₁₉ N (141.3)	50/12	65			
	Perchlorat	C ₉ H ₂₀ ClNO ₄ (241.7)	144–145 (Isopropylalkohol)		Ber. 44.72 Gef. 44.40	8.34 8.30	5.79 5.73
4	1-[1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2-methylpropyl]pyrrolidin	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ (263.4)	67–68 (Petroläther)	4	Ber. 72.96 Gef. 72.75	9.56 9.60	5.31 5.34
	Perchlorat	C ₁₆ H ₂₆ ClNO ₆ (363.8)	161–163 (Isopropylalkohol)		Ber. 52.83 Gef. 53.10	7.20 7.05	3.84 3.80
6	1-(α-Butylfurfuryl)pyrrolidin	C ₁₃ H ₂₁ NO (207.3)	65/10 ⁻¹	39	Ber. 75.31 Gef. 75.01	10.21 10.14	6.75 6.71
8	N,N-Dimethyl(1,1-dimethyl-pentyl)amin	C ₉ H ₂₁ N (143.3)	82/12	7			
	Perchlorat	C ₉ H ₂₂ ClNO ₆ (243.7)	138–139 (Äthanol)		Ber. 44.36 Gef. 44.46	9.10 9.26	5.74 5.77
10	1-(1,1-Dimethylpentyl)pyrrolidin	C ₁₁ H ₂₃ N (169.3)	96/12	4			
	Perchlorat	C ₁₁ H ₂₄ ClNO ₄ (269.8)	82–83 (Isopropylalkohol/Äther)		Ber. 48.97 Gef. 49.16	8.97 9.04	5.19 5.06
11	1-(1-Butylcyclohexyl)pyrrolidin	C ₁₄ H ₂₇ N (209.4)	75/10 ⁻²	45	Ber. 80.31 Gef. 80.33	13.00 13.35	6.68 6.60
13	1-[1-(2,6-Dimethoxyphenyl)-cyclohexyl]pyrrolidin	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ (289.4)	69–70 (Petroläther)	8	Ber. 74.70 Gef. 75.01	9.40 9.35	4.83 4.69
	Perchlorat	C ₁₈ H ₂₈ ClNO ₆ (389.9)	147 (Isopropylalkohol)		Ber. 55.45 Gef. 55.28	7.24 7.60	3.59 3.88

Tab. 1 (Fortsetzung)

	Summenformel (Mol.-Masse)	Schmp. °C (aus) bzw. Sdp. °C/Torr	% Ausb.	C	H	N
15	1-(1-Butylcyclopentyl)pyrrolidin $C_{13}H_{25}N$ (195.4)	55/10 ⁻¹	14	Ber. 79.91 Gef. 79.59	12.89 12.93	7.17 7.22
17	α -(N-Methylanilino)styrol ^{a)} $C_{15}H_{15}N$ (209.3)	96/10 ⁻² 157/12	66	Ber. 86.05 Gef. 85.85	7.22 7.39	6.69 6.68
20	α -Pyrrolidinostyrol ^{b)} $C_{12}H_{15}N$ (173.3)	61/10 ⁻²	60	Ber. 83.15 Gef. 82.83	8.73 8.97	8.09 8.12
21	(2,4-Dinitrobenzyl)phenylketon ^{c)} $C_{14}H_{10}N_2O_5$ (286.1)	137 (Lit. ²¹ 136–137) (Äthanol/Chloroform)	88	Ber. 58.77 Gef. 58.55	3.52 3.13	9.78 9.75
26	1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-phenyl-2- propanon ^{d)} $C_{13}H_{12}N_2O_5$ (300.3)	110 (Äthanol)	26	Ber. 60.00 Gef. 59.63	4.03 4.10	9.32 9.27
29	1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-methyl-2- butanon ^{e)} $C_{11}H_{12}N_2O_5$ (252.2)	80 (Äthanol)	74	Ber. 52.38 Gef. 52.37	4.79 4.66	11.10 11.08
30	N,N'-Dimethyl(1,1-diphenyl- penty)amin $C_{19}H_{23}N$ (267.4)	118/10 ⁻²	47	Ber. 85.35 Gef. 85.43	9.42 9.31	5.24 5.22

^{a)} IR (Film) 1690 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR: $\tau = 2.4-3.4$ (m, 10 arom. H), 5.07, 5.29 (2s, CH₂), 7.00 (s, CH₃).

^{b)} IR (Film) 1685 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR: $\tau = 2.4-3.0$ (m, 5 arom. H), 5.97, 6.03 (2s, CH₂).

^{c)} IR (KBr) 1690 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR [(CD₃)₂CO]: τ 4.83 (s, CH₂).

^{d)} IR (KBr) 1720 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR [(CD₃)₂CO]: τ 5.53 (s, CH₂), 6.03 (s, CH₃).

^{e)} Das Ausgangsprodukt 3-Methyl-2-(methylpropylamino)-1-buten (28, Sdp. 46 °C/14 Torr) war nicht analysenrein zu erhalten.

N-Methyl-*N*-propyl-(1,2-dimethylpropyliden)ammoniumjodid (27): Vereinigt man 12.7 g *N*-Propyl(1,2-dimethylpropyliden)amin und 21.3 g Methyljodid, so erwärmt sich das Gemisch nach kurzer Zeit. Die nach 24 h gebildete, rotbraune, zähe Flüssigkeit erstarrt beim Anreiben. Farblose Kristalle, Schmp. 140°C (aus Isopropylalkohol), Ausb. 23.1 g (86%). — IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (C=N).

C₉H₂₀JN (269.2) Ber. C 40.16 H 7.48 N 5.20 Gef. C 39.99 H 7.62 N 5.18

[155/75]