

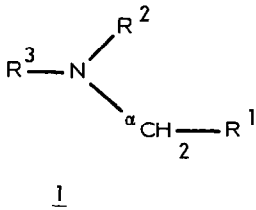
α -METALLIERTE AMINE DURCH DEPROTONIERUNG ALIPHATISCHER N-METHYLAMINE

Hubertus Ahlbrecht * und Horst Dollinger ¹

Institut für Organische Chemie, Justus-Liebig-Universität, Heinrich-Buff-Ring 58,
 D-6300 Gießen, W.-Germany

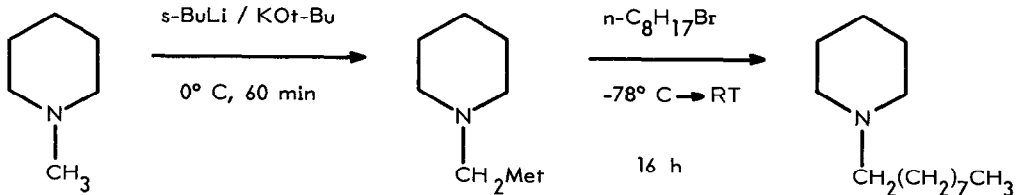
ABSTRACT: Aliphatic N-methylamines can be deprotonated directly by means of *s*-butyllithium/potassium *t*-butoxide to give dialkylaminomethyl potassium or after metal exchange the more nucleophilic dialkylaminomethyl lithium.

Die Deprotonierung von Aminen 1 in α -Stellung gelang bisher nur mit Hilfe aktivierender Substituenten am α -Kohlenstoffatom oder am Stickstoffatom. Befanden sie sich am Kohlenstoff (R^1 etwa Vinyl ², Phenyl ³, Carbalkoxyl ⁴ oder Cyano ⁵), bildeten sich



sich *mesomeriestabilisierte* Carbanionen, befanden sie sich am Stickstoff (R^2 etwa Nitroso, Acyl oder Thioacyl ⁶), bildeten sich sogenannte *dipolstabilisierte* ⁷ Carbanionen. *Nicht stabilisierte* α -metallierte Amine wie 3 b waren gut nur durch Ummetallierung zugänglich ($R^1 = \text{Sn}(n\text{-Bu})_3$) ⁸.

Die direkte Metallierung mit Alkylolithiumverbindungen wurde zwar beobachtet, erfolgte aber nur in sehr geringem Ausmaß ⁹.



2

3 a Met = K

4 (70%)¹⁰

b Met = Li

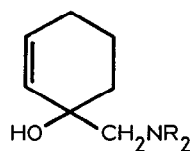
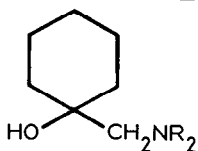
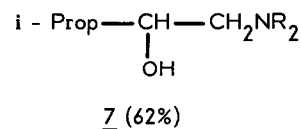
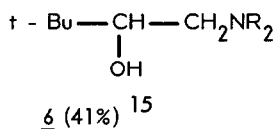
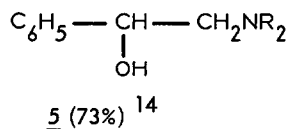
Wir fanden nun, daß das kürzlich auch für die Metallierung von *t*-Butylmethylether ¹¹ erfolgreich eingesetzte Basensystem *s*-Butyllithium/Kalium-*t*-butoxid ¹² die Deprotonierung bewirkt, wenn man überschüssiges Amin als Lösungsmittel verwendet.

Tropft man unter Argon 12 mmol *s*-Butyllithium (~ 12 ml einer käuflichen Lösung des Reagens in Isopentan) bei -78°C zu 10 ml *N*-Methylpiperidin 2 und 12 mmol Kalium-*t*-butoxid und rührt anschließend 1 h bei 0°C , so erhält man eine braunschwarze Suspension der Kaliumverbindung 3 a. Diese wird auf -78°C gekühlt und mit 10 mmol *n*-Octylbromid (gelöst in 5 ml Ether) umgesetzt. Man läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen (~ 16 h) und arbeitet wäßrig auf. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Destillation erhält man das Amin 4 in einer Ausbeute von 70%.

Unter den gleichen Bedingungen wurden mit anderen Metallierungsreagentien (*s*-BuLi, *t*-BuLi, *t*-BuLi/KOt-Bu, *n*-BuLi/KOt-Bu) keine oder nur sehr geringfügige Umsetzungen beobachtet. Auch durch Einwirkung von *s*-Butyllithium/Kalium-*t*-butoxid in Petrolether auf equimolare Mengen 2 bildete sich kein 3 a.

Das Kaliumsalz 3 a ist offenbar ein stark basisches und wenig nucleophiles Reagens, denn bei Reaktion mit enolisierbaren Carbonylverbindungen konnten nur relativ geringe Mengen an Hydroxyalkylierungsprodukt isoliert werden.

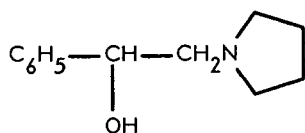
Wir haben daher mit Lithiumbromid ¹³ in Ether das Lithiumsalz 3 b erzeugt, das mit den entsprechenden Carbonylverbindungen die β -Hydroxyamine 5 - 9 in deutlich besseren, wenn auch noch nicht voll befriedigenden Ausbeuten liefert ($\text{NR}_2 = \text{Piperidino}$). Hierzu gibt man zu einer wie oben hergestellten Suspension von 3 a bei -78°C 40 ml einer $\sim 0,33$ molaren Lösung von Lithiumbromid in Diethylether. Nach 1 h Rühren bei 0°C liegt die orangebraune Suspension von 3 b vor. Man tropft bei -78°C 10 mmol Carbonylverbindung (gelöst in 5 ml Ether) zu und läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen (~ 16 h).



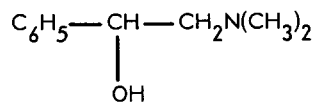
Mit Cyclohexenon bildet sich - auch in Gegenwart von HMPT ¹⁷ - nur das 1,2-Addukt 9.

Unter den gleichen Bedingungen wie 2 läßt sich auch N-Methylpyrrolidin und Trimethylamin deprotonieren, wie die Umsetzung mit Benzaldehyd zu 10 und 11 zeigt.

Die analytischen und spektroskopischen Daten aller dargestellten Verbindungen stimmen mit den angegebenen Strukturen überein.¹⁸



10 (51%)¹⁴



11 (68%)¹⁴

Die Deprotonierungsreaktion dürfte daher allgemein auf aliphatische N-Methylamine anwendbar sein. Es zeichnet sich somit ein einfacher und direkter Weg der nucleophilen Dialkylaminomethylierung ab, vor allem, wenn es gelingt, die Nucleophilie von Reagentien wie 3 etwa durch Übergang zu noch weniger elektropositiven Metallen weiter zu steigern.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Literaturverzeichnis

- ¹ H. Dollinger, Dissertation Universität Gießen, in Vorbereitung.
- ² H. Ahlbrecht und J. Eichler, Synthesis 1974, 672; S. F. Martin und M. T. DuPriest, Tetrahedron Lett. 1977, 3925.
- ³ F. T. Oakes und J. F. Sebastian, J. Organometal. Chem. 159, 363 (1978).
- ⁴ A. M. Touzin, Tetrahedron Lett. 1975, 1477.
- ⁵ R. E. Smith, G. F. Morris und C. R. Hauser, J. Org. Chem. 33, 2562 (1968).
- ⁶ Jüngste Zusammenfassung s. D. Seebach, J. J. Lohmann, M. A. Syfrig und M. Yoshifuji, Tetrahedron 39, 1963 (1983).
- ⁷ P. Beak und D. B. Reitz, Chem. Rev. 78, 275 (1978).
- ⁸ D. J. Peterson, J. Am. Chem. Soc. 93, 4027 (1971); D. J. Peterson und J. F. Ward, J. Organometal. Chem. 66, 209 (1974).

- ⁹ D. J. Peterson und H. R. Hays, J. Org. Chem. 30, 1939 (1965).
¹⁰ R. K. Joshi, L. Krasnec und I. Lacko, Helv. Chim. Acta 54, 112 (1971).
¹¹ E. J. Corey und T. M. Eckrich, Tetrahedron Lett. 1983, 3165.
¹² L. Lochmann, J. Pospisil und D. Lim, Tetrahedron Lett. 1966, 257; M. Schlosser, J. Organometal. Chem. 8, 9 (1967).
¹³ M. Schlosser und J. Hartmann, Angew. Chem. 85, 544 (1973); Angew.Chem.Internat.Ed. 12, 508 (1973).
¹⁴ S. L. Shapiro, H. Soloway und L. Freedman, J. Am. Chem. Soc. 80, 6060 (1958).
¹⁵ A. S. Angeloni, S. Marzocchi und G. Scapini, Gazz. Chim. Ital. 107, 421 (1977).
¹⁶ S. Hayashi, M. Furukawa, Y. Fujino und T. Ohkawara, Chem.Pharm. Bull. (Tokyo) 17, 1054 (1969); Chem. Abstr. 72, 55190 d (1970).
¹⁷ A. Krief, Tetrahedron 36, 2531 (1980).
¹⁸ ¹³C-NMR-Daten (20 MHz, CDCl₃) der Verbindungen 4 - 11:
4: 14.1 (q), 22.8, 24.7, 26.2, 27.2, 27.9, 29.5, 29.8, 32.1, 54.8 (t), 59.8 (t).
5: 24.2 (t), 26.0 (t), 54.5 (t) 67.2 (t), 68.8 (d), 125.8 (d), 127.1 (d), 128.1 (d), 142.8 (s).
6: 24.5 (t), 25.7 (q), 26.3 (t), 33.3 (s), 54.7 (t), 60.0 (t), 72.9 (d).
7: 18.3 (q), 24.5 (t), 26.3 (t), 32.5 (d), 54.8 (t), 62.8 (t), 70.8 (d).
8: 22.3 (t), 24.1 (t), 26.1 (t), 26.6 (t), 37.0 (t), 57.4 (t), 68.6 (t), 69.9 (s).
9: 19.2 (t), 24.0 (t), 25.3 (t), 26.5 (t), 35.2 (t), 57.0 (t), 68.2 (t), 68.6 (s), 129.0 (d), 132.7 (d).
10: 23.6 (t), 54.0 (t), 64.6 (t), 71.0 (d), 125.8 (d), 127.1 (d), 128.1 (d), 143.1 (s).
11: 45.3 (q), 67.8 (t), 69.8 (d), 125.9 (d), 127.4 (d), 128.3 (d), 142.5 (s).

(Received in Germany 23 December 1983)