

Struktur und Reaktivität von Lithiumenolaten, vom Pinakolon zur selektiven C-Alkylierung von Peptiden – Schwierigkeiten und Möglichkeiten durch komplexe Strukturen

Von Dieter Seebach*

Am Beispiel der Li-Enolate läßt sich zeigen, daß komplexe, durch nicht-kovalente Bindungen zusammengehaltene Gebilde („Übermoleküle“) das Ergebnis von scheinbar einfachen Standardreaktionen der organisch-chemischen Synthese beeinflussen können. Kristallographische Untersuchungen zahlreicher Li-Enolate und analoger Derivate ergaben eine Fülle detaillierter Strukturinformationen. Auffälligste Merkmale der Strukturen sind die Aggregation zu Dimeren, Tetrameren und zum Teil noch höheren Oligomeren, die Komplexierung der Metallzentren mit Solvensmolekülen und Chelatbildnern sowie die Wasserstoffbrückenbindung schwacher Säuren (z. B. sekundärer Amine) mit anionoiden Komponenten der Li-Enolate. Durch NMR-spektroskopische, osmometrische und calorimetrische Messungen ist die Anwesenheit derselben Übermoleküle in unpolaren Lösungsmitteln (Kohlenwasserstoffen und Ethern) wie in den Kristallen nachgewiesen worden. Mit ab-initio-Berechnungen wurden außer den Strukturen auch die Größenordnung der Wechselwirkungen qualitativ reproduziert. Wichtig für die Praxis der organischen Synthese mit Li-Enolaten ist schließlich, daß Übermoleküle auch produktbildende Spezies sein können. Die Reaktivität von Li-Enolaten ist besser zu verstehen, wenn ihre komplexen Strukturen berücksichtigt werden. So kann der störende Einfluß von sekundären Aminen, den Nebenprodukten bei der üblichen Enolaterzeugung, durch Deprotonierung vermieden werden; in Mischungen aus achiralen Li-Enolaten und chiralen Li-Amiden finden enantioselektive Reaktionen statt; durch Zusatz von LiX werden die Eigenschaften von Li-Enolaten drastisch verändert; vor allem vielfach lithiierte Verbindungen können durch LiX auch solubilisiert werden. Offenkettige Oligopeptide lassen sich an der CH₂-Gruppe von N-Methylglycin(Sarkosin)-Einheiten alkylieren. In Gegenwart von überschüssigem Lithiumdiisopropylamid oder von bis zu 30 Äquivalenten LiCl wird das cyclische Undecapeptid Cyclosporin, ein potentes Immunsuppressivum, über ein in Tetrahydrofuran lösliches Hexalithium-Derivat (ohne Epimerisierung stereogener Zentren) mit Elektrophilen umgesetzt. Dabei entsteht, je nach Art des LiX-Zusatzes, selektiv ein neues stereogenes Zentrum mit (*R*)- oder (*S*)-Konfiguration in der Peptidkette. Die so zugänglichen Abkömmlinge des Cyclosporins sind Musterbeispiele für das Studium von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

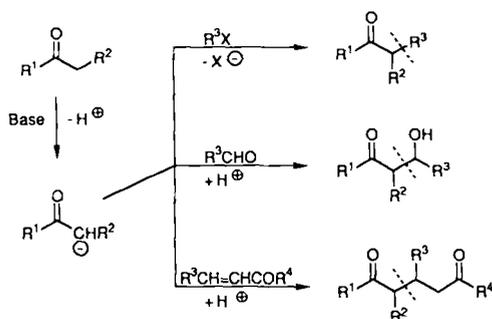
*Nowadays, the molecular program of chemistry
has arrived at its successful termination.
H. Primas, ETH Zürich (1982)*

1. Einleitung – von den α -Carbonyl-Carbanionen zu den Metallenolaten

CC-Verknüpfungen in α -Stellung zu Carbonylgruppen zählen zu den wichtigsten Prozessen zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten. Von Anbeginn^[1] wurden die unter basischen Bedingungen ablaufenden Reaktionen dieses Typs über Enolate formuliert, die meist – pragmatisch – in der Form mit negativem Kohlenstoff dargestellt wurden, denn dort reagieren sie ja (siehe Schema 1). Dabei blieb es dann auch, vor allem in der Lehre, obwohl man bei der Durchführung derartiger Reaktionen längst das wäßrig-alkoholische, protische Medium verlassen hatte, in dem al-

lenfalls noch vom Gegenion freie, solvatisierte Ionen vorkommen, und obwohl man realisierte, daß die negative Ladung sich überwiegend am elektronegativeren Sauerstoff befindet. Als dann die Silylenolether („Silylenolate“) für synthetische Zwecke entdeckt wurden^[2] – sie lassen sich durch Ummetallierung, mit Lewis-Säuren^[3] oder mit Fluorid-Ionen^[4] für direkte oder konjugierte Additionen an Carbonylgruppen aktivieren –, und als man feststellte, daß der sterische Verlauf der Aldoladdition^[5-7] und anderer Folgereaktionen^[8] der Lithium-, Bor-, Magnesium- und Zinn(II)-enolate^[9,10] durch deren Doppelbindungskonfiguration festgelegt wird, erkannte man die entscheidende Rolle des Metalls klar. Die meisten dieser Reaktionen werden in unpolaren Lösungsmitteln (Kohlenwasserstoffen, Chlorkohlenwasserstoffen, offenkettigen und cyclischen Ethern, Aminen)^[11] bevorzugt bei tiefen Temperaturen durchgeführt, also unter Bedingungen, die für die Bildung von Ionen, für eine Ladungstrennung ungünstig sind^[12-14].

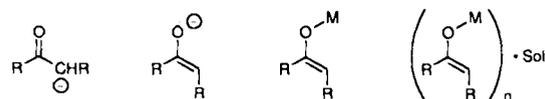
[*] Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)



Schema 1. Drei klassische Reaktionen von Carbonylverbindungen: Die α -Alkylierung, die Aldoladdition und eine Michael-Addition.

Während die Bedeutung der Natur des eingesetzten Metalls für den Ausgang von „Enolat“-Reaktionen schnell in die Planung der Synthetiker Eingang fand, blieb eine andere Eigenschaft vor allem der polaren Alkali- und Erdalkalimetalenolate lange „Geheimwissenschaft“ einiger weniger Spezialisten: die *Aggregation zu Gebilden höherer Ordnung*. Es war bekannt, daß z. B. Kalium-*tert*-butylalkoholat im festen und wahrscheinlich auch im gasförmigen Zustand eine würfelförmige Anordnung von vier Kalium- und vier Sauerstoffatomen enthält^[15] und daß sogar Alkalimetalenolate von β -Diketonen im Kristall dimer sind^[16-18]. Ebullioskopische Messungen^[19] und NMR-Untersuchungen^[20,21] haben zu Strukturvorschlägen geführt, nach denen Li- und Na-Enolate von Ketonen und entsprechende Phenolate auch in Lösung als dimere oder tetramere Aggregate vorliegen^[22] (zumindest in den oben erwähnten unpolaren oder schwach polaren Lösemitteln)^[11]. Dafür, daß solche Aggregate den Verlauf von Enolatreaktionen entscheidend beeinflussen können, gab es immer wieder Hinweise, die man in synthetischen Arbeiten bevorzugt in Fußnoten findet. Von Organolithium-Derivaten mit LiC-Bindung ist seit bald 30 Jahren bekannt, daß Aggregate die produktbildenden Spezies sein können^[23,24] (siehe hierzu die Diskussion und zahlreiche Zitate in der leider nie ins Englische übersetzten, als klassisch zu bezeichnenden Monographie über Struktur und Reaktivität organischer Alkali- und Erdalkalimetall-Verbindungen^[25] sowie neuere Bücher oder Buchkapitel^[26-36] und Übersichtsartikel – allgemein^[37-41], NMR-Spektroskopie^[42-46], Röntgenstrukturanalysen^[47-53]).

Im folgenden werden Befunde aus der letzten Dekade zusammengefaßt, durch welche unser Verständnis der Vorgänge bei Reaktionen von Li-Enolaten vertieft wurde, durch die aber auch die Anwendungsmöglichkeiten dieser im Forschungslabor und vermehrt auch bei der industriellen Synthese von Pharmaka, Agroprodukten und Feinchemikalien so wichtigen Reagentien und ihrer Stickstoff-Analoga maßgeblich erweitert wurden^[53]. Die Auswahl der besprochenen Beispiele wird naturgemäß durch persönliche Erfahrungen des Autors beeinflusst sein, der mit einem Teil seiner Arbeitsgruppe seit etwa zehn Jahren versucht, durch Strukturuntersuchungen an synthetisch wichtigen Lithium-Derivaten^[53] Frustrationen abzubauen, die dadurch entstehen, daß ein Teil der Gruppe überraschend und für uns oft unverständlich hochselektive Reaktionen dieser Derivate entdeckt^[54-57]. Es wird also auch der in Schema 2 angedeutete Weg des Zauberlehrlings beschrieben.

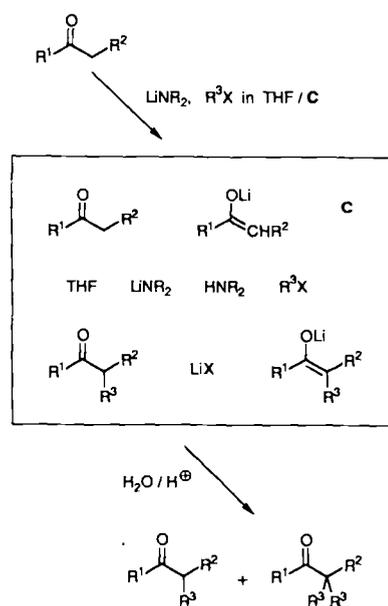


Schema 2. Vom deprotonierten Carbonyl-Derivat über das Metalenolat (M = Metall) zu solvatisierten und durch Zusätze komplexierten Aggregaten („Übermolekülen“ [58]) (Sol = Solvensmoleküle (Liganden) in der Koordinationssphäre des Metalls).

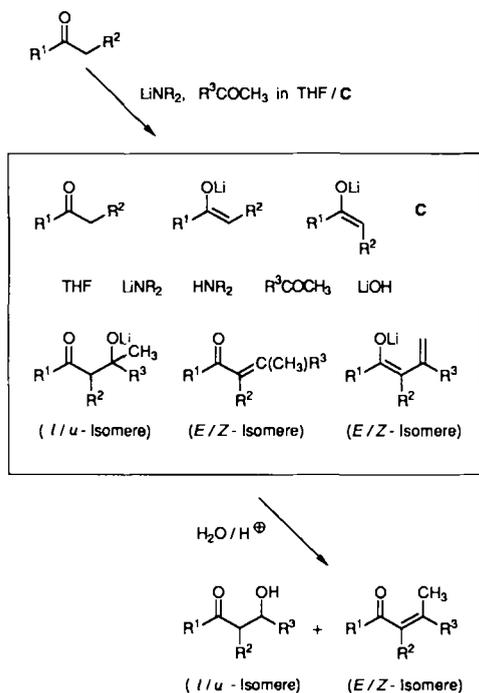
2. Die komplexe Welt der Li-Enolate – im Kristall und in Lösung

Die heutige Standardmethode zur Durchführung von Enolatreaktionen ist die Deprotonierung mit einer Lithiumamidbase, z. B. Lithiumdiisopropylamid (LDA)^[59], -tetramethylpiperidid (LTMP)^[60] oder -hexamethyldisilazolid (LHMDS)^[61] in THF mit oder ohne Zusatz eines Cosolvens^[8,62-65] oder eines Komplexbildners^[26,52,66]. Zur so erzeugten Enolatlösung gibt man ein Elektrophil, für CC-Verknüpfungen in der Regel ein Alkylhalogenid (Schema 3) oder eine Carbonylverbindung (Aldehyd/Keton^[67]; Schema 4). Während dieser Prozedur treten Gemische der in den Schemata 3 und 4 eingerahmten Komponenten auf.

Seit der erstmaligen Kristallstrukturanalyse der Li-Enolat-Aggregate zweier Ketone^[68] im Jahre 1981 hat man zahlreiche Aggregate und Komplexe zwischen diesen Komponenten in Lösung nachgewiesen und/oder als Einkristall isoliert, thermochemische Daten über sie gesammelt, Kraftfeldrechnungen durchgeführt und sie mit quantenmechanischen Berechnungen „untersucht“. Hierüber sei zunächst in den folgenden Abschnitten die Rede, bevor wir uns der Frage zuwenden, ob diese komplexen Gebilde bei den Reaktionen von Li-Enolaten eine Rolle spielen^[69].



Schema 3. Komponenten, die in einem Reaktionsgemisch unter den zur Alkylierung einer Carbonylverbindung üblichen Bedingungen nebeneinander vorliegen können. C soll einen Zusatz andeuten [Cosolvens, komplexierende Verbindungen, z. B. Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) [62], „Dimethyl-trimethylen-harnstoff“ (1,3-Dimethyltetrahydropyrimidin-2(1H)-on, DMPU) [63], *N,N,N',N'*-Tetramethylethylen-diamin (TMEDA) [26], *N,N,N'*-Trimethylethylen-diamin (TriMEDA) [66], Pentamethyldiethylen-triamin (PMDET) [26], Dimethoxyethan (DME)].



Schema 4. Komponenten in einer Aldolreaktion, die mit einem durch R₂NLi erzeugten Enolat durchgeführt wird. C ist ein Zusatz (siehe Angaben in Schema 3).

2.1. Li-Enolate und Ingredientien im Kristall

*... la virtù della geometria esser il più
potente strumento d'ogni alto per acuir
l'ingegno e disporlo al perfettamente
discorrere e specolare.^[*]*
Galileo Galilei

Alle kristallinen Li-Enolate, von denen bisher eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden konnte, liegen als dimere, tetramere oder hexamere Aggregate vor, wobei der Aggregationsgrad weniger von der Enolatstruktur als vom Lösungsmittel und vom zugesetzten Komplexbildner abhängt. Wie aus den in Abbildung 1–12 gezeigten Strukturen hervorgeht, wird die Bildung dimerer Aggregate durch Ethylendiamine begünstigt und die Bildung tetramerer Aggregate durch einfache Ether wie THF, während in Abwesenheit eines Donor-Lösungsmittels ein Hexamer kristallisieren kann. Aus naheliegenden Gründen gelangen besonders viele Strukturbestimmungen am Li-Enolat von 3,3-Dimethyl-2-butanon (Pinakolon) (hohe Stabilität, nur ein Enolat möglich; Abb. 1 bis 3) und seinen Derivaten (Abb. 7, 8, 10).

Li-Enolate von Estern sind wegen der bekannten Instabilität gegen Alkoholat-Eliminierung zu Ketenen selbst im kristallinen Zustand nicht sehr stabil^[72, 73] und erfordern spezielle Techniken^[73] zur Erzeugung und Isolierung von geeigneten Einkristallen bei genügend tiefen Temperaturen^[51, 67c, 87] (Abb. 4 und 13); Amidonolate sind viel stabiler (Abb. 5 und 6, LiNR₂ schlechtere Abgangsgruppe als LiOR!). Auch diese beiden Typen von Enolaten mit zusätzlichen Heteroatomen kristallisieren aus ether- oder

[*] Wer die Geometrie begreift, vermag in dieser Welt alles zu verstehen.

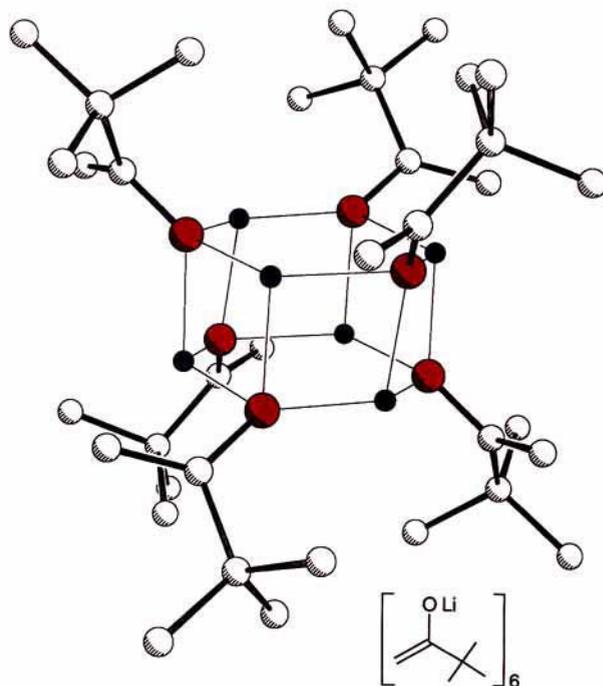


Abb. 1. Hexameres Pinakolon-Li-Enolat (aus einer mit LDA erzeugten Enolatlösung in Heptan). Der Kristall enthält kein Lösungsmittel. Die Lithiumatome sind nur dreifach koordiniert. Drei quadratische Dimereinheiten haben sich zu einem sechseckigen Prisma zusammengelagert. Senkrecht zu den sechseckigen Basisflächen verläuft eine dreizählige Achse. Die Koordinaten sind in der *Cambridge Structural Database*, im folgenden *CSD* abgekürzt, unter dem Code CUYVOH deponiert [70, 71]. – Hier und in allen anderen Abbildungen mit Kristallstrukturen (Abb. 1–12, 14–21, 23, 25 sowie Strukturen in [115]) sind die Atome entsprechend obigem Schlüssel farblich markiert. Andere Nicht-Kohlenstoffatome sind durch ihr chemisches Symbol gekennzeichnet. Durchweg ist die zentrale Koordinationssphäre der Metalle durch dünne Verbindungslinien dargestellt, die neutralen Liganden oder Lösungsmittelmoleküle sind meist nur andeutungsweise eingezeichnet, während die anionischen Liganden durch kräftigere Bindungslinien und größere Kugeln hervorgehoben sind.

ethylendiaminhaltigen Lösungen als dimere oder tetramere Aggregate. Andere Komponenten der bei Erzeugung und Umsetzung von Li-Enolaten auftretenden Mischungen konnten in den letzten Jahren ebenfalls kristallisiert und der Röntgenstrukturanalyse unterworfen werden. Es ergaben sich oligomere Aggregate von Lithiumamiden (Abb. 9, Dimer), von einem Aldolat (Abb. 7, Tetramer), von einem Dienolat (Abb. 8, Dimer) sowie von Solvaten der Aggregate mit Carbonylverbindungen (Abb. 7, 8, 11), mit sekundären Aminen (Abb. 3, 5) und mit HMPT (Abb. 12). Aber nicht nur gleichartige Komponenten können sich „zusammentun“: Es bilden sich auch gemischte Aggregate [(LiX)_n(LiY)_m] aus unterschiedlichen Li-Derivaten, z. B. das komplexe Gerüst aus LDA und einem siloxysubstituierten Lithiumenolat in Abbildung 10.

Da Lithium in der Regel vierfach koordiniert ist, kann man – mit aller gebotenen Vorsicht – den Aggregationsgrad von Li-Enolaten, -Alkoholaten, -Phenolaten^[90] und von Stickstoff-Analoga aus der stöchiometrischen Zusammensetzung von isolierten Proben ableiten: Im Tetramer

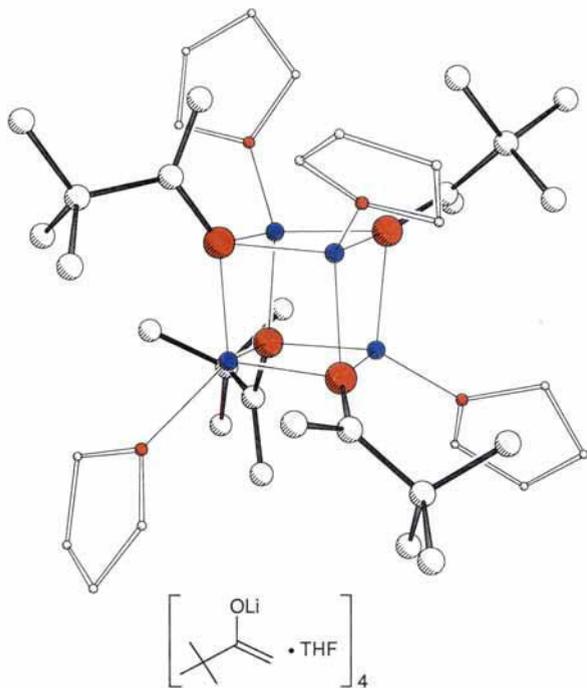


Abb. 2. Tetrameres Pinakolon-Li-Enolat aus THF kristallisiert. Ein fast perfekter Würfel aus vier Li- und vier O-Atomen ist in eine „Schale“ organischer Einheiten – das Enolatkohlenstoffgerüst und die THF-Moleküle – eingebettet. Die Li-Atome sind je von drei Enolat- und einem THF-Sauerstoff umgeben, so daß eine verzerrt tetraedrische Koordinationssphäre entsteht (CSD: BEDYOY). Das ähnlich gebaute tetramere Cyclopentanon-Li-Enolat ist in derselben Veröffentlichung beschrieben [68], die zugehörigen Koordinaten sind unter dem CSD-Code BEDYVE deponiert.

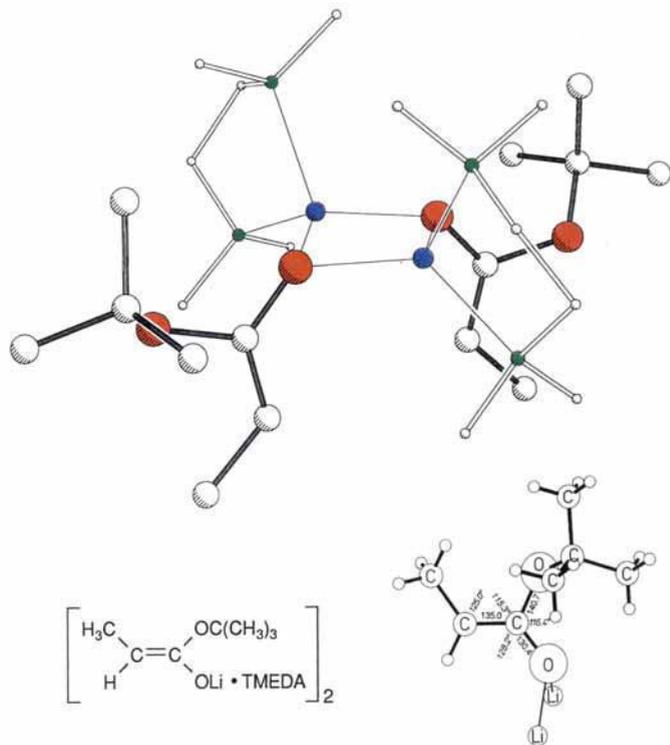


Abb. 4. Dimeres (*Z*)-Propionsäure-*tert*-butylester-Li-Enolat in Gegenwart von TMEDA kristallisiert. Die beiden Enolatheinheiten stehen *cis* zueinander am LiOLiO-Vierling, durch dessen Mitte eine C₂-Achse des dimeren Aggregates verläuft. Auch im Kristall ist das Esterenolat oberhalb von –30°C instabil. Sein Zerfall zu einem Keten [72, 73] und *Li-tert*-Butylalkoholat deutet sich vielleicht durch die unterschiedlichen CO-Bindungsängen (141 vs. 130 pm) und C=C–O-Bindungswinkel (ca. 115 vs. 128°) am trigonalen O-substituierten Zentrum der Doppelbindung an [73]. Die *tert*-Butylgruppe steht beinahe senkrecht zur Enolathebene (CSD: DEDXEP).

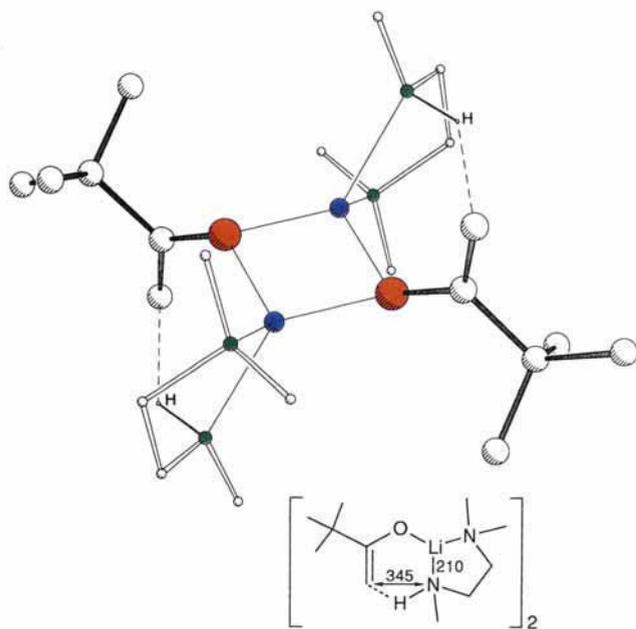


Abb. 3. Dimeres Pinakolon-Li-Enolat in Gegenwart von TriMEDA kristallisiert [66] (CSD: DETRAV). Die Stickstoffatome des zweizähligen Chelatliganden und zwei Enolat-O-Atome bilden eine pseudotetraedrische Umgebung des Li-Atoms. Der Abstand zwischen dem N-Wasserstoff der sekundären Aminogruppe und dem endständigen C-Atom der Enolatdoppelbindung beträgt ca. 260 pm. Die Ebene, in der die Atome H...C=C liegen, bildet mit der Doppelbindungsebene einen Winkel von ca. 60°. In der Mitte des LiOLiO-Vierecks befindet sich ein Symmetriezentrum, d. h. die Enolatheinheiten stehen *trans* zueinander (wie auch im TriMEDA-Komplex von Abb. 5 und im Dienolat von Abb. 8, aber anders als in den mit TMEDA oder THF „solvatisierten“ Dimeren von Abb. 4 und 6).

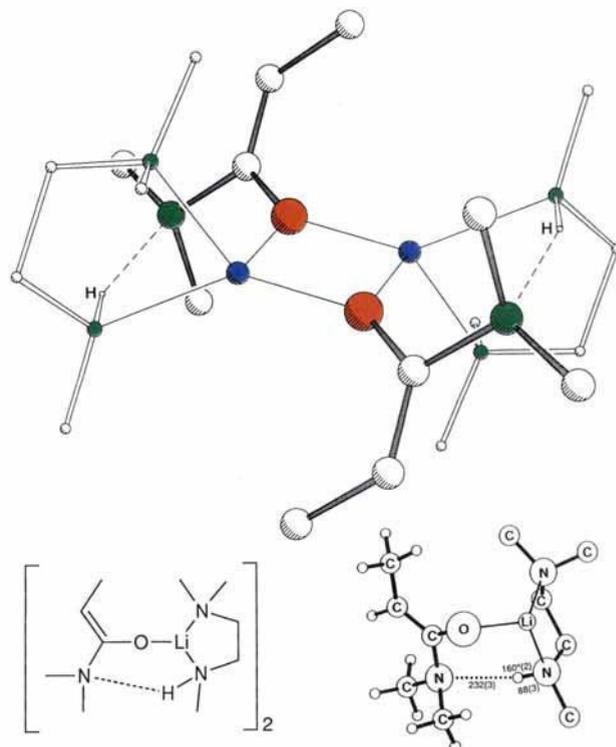


Abb. 5. Mit TriMEDA kristallisiertes dimeres (*Z*)-*N,N*-Dimethylpropionamid-Li-Enolat. Der Mittelpunkt des LiOLiO-Vierlings ist ein Inversionszentrum des Aggregates. Die Dimethylaminogruppe am Enolat ist wie in Enaminen [74], nur viel stärker, pyramidalisiert; das H-Atom der sekundären Aminogruppe steht in Richtung auf das virtuelle Elektronenpaar an diesem Enaminstickstoff (Längen von Wasserstoffbrückenbindungen siehe [75, 76]) (CSD: DETPUN) [66].

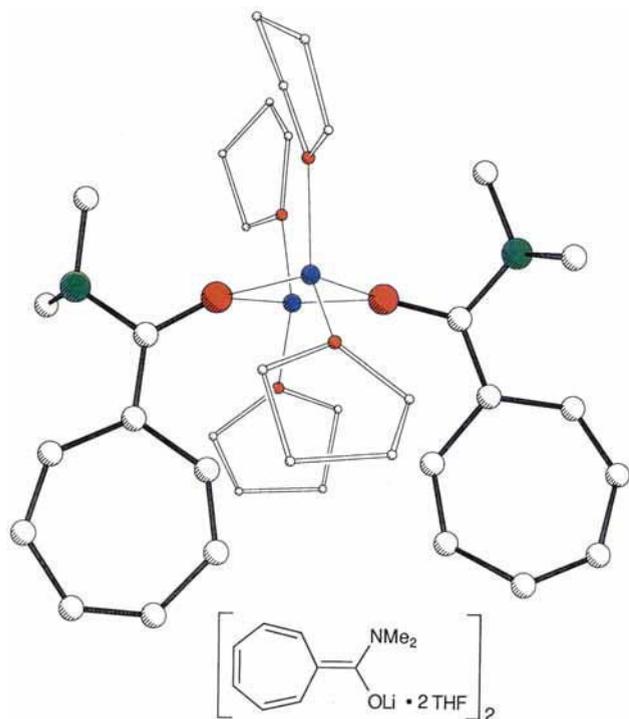


Abb. 6. Mit THF kristallisiertes dimeres *N,N*-Dimethylcycloheptatrienecarbonsäureamid-Li-Enolat. Wie in den dimeren Li-Enolaten von Estern (Abb. 4) stehen die Enolateinheiten *cis* zueinander am LiOLiO-Vierring (mit annähernder C_2 -Achse durch die Ringmitte). Je ein THF-Molekül nimmt eine quasi-axiale und eine quasi-äquatoriale Lage an den Li-Atomen des gefalteten Vierringes ein (Faltungswinkel zwischen den OLiO-Ebenen 68.6° , zwischen den LiOLi-Ebenen 47.3°). Die ausgedehnten π -Systeme nehmen nicht an der Komplexierung der Li-Atome teil. Die Me_2N -Gruppe ist aus der π -Ebene herausgedreht, und der Stickstoff ist wie derjenige im Propionamid enolat (Abb. 5) pyramidal ($\Delta = 36.5$ pm) [77].

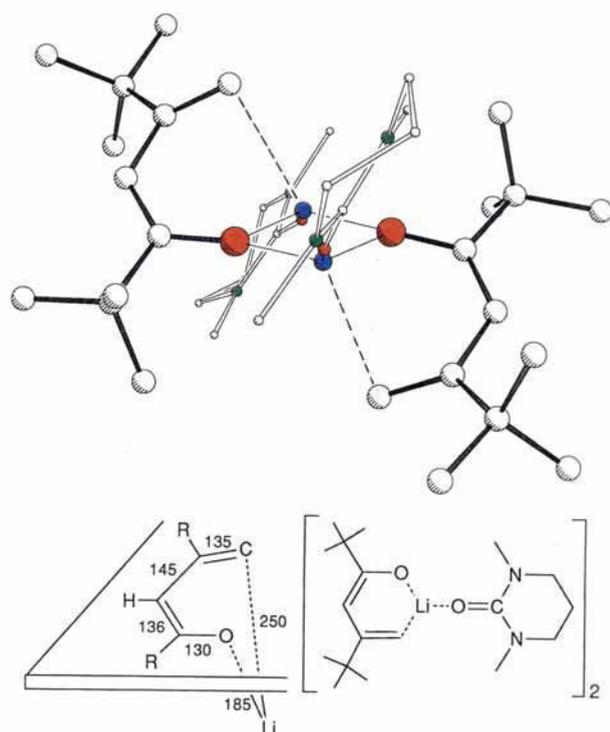


Abb. 8. Mit DMPU kristallisiertes dimeres (*Z*)-Li-Dienolat von 2,2,5,6,6-Pentamethylhept-4-en-3-on (Aldolkondensationsprodukt aus zwei Pinakolonmolekülen) [79]. Das Carbonyl-O-Atom des Dienolates und das endständige C-Atom des Dienolates ($Li \cdots C$ -Abstand 250 pm, vgl. Trityllithium 223 pm [80]) sowie zwei O-Atome des LiOLiO-Ringes umgeben das Li-Atom im nahezu zentrosymmetrischen dimeren Aggregat (CSD: DIXWIQ).

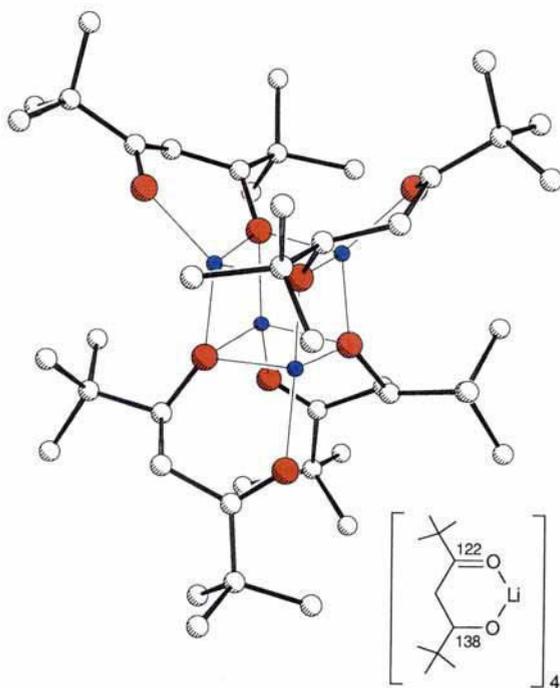


Abb. 7. Tetrameres Li-Aldolat des Produkts aus Pinakolon und Pivalaldehyd [78]. Die negativ geladenen Alkoholat-O-Atome und vier Li-Atome bilden einen verzerrten Würfel (Li -O-Abstände 191–195 pm), während die Carbonyl-O-Atome unter Bildung eines Sechsrings „von außen“ (wie sonst O-Atome des Lösungsmittels oder N-Atome der Ethylendiamineinheit) an die Li-Atome gebunden sind (Li -O-Abstand 197 pm). Das Tetramer kristallisiert aus Pentan (CSD: DEWBIQ).

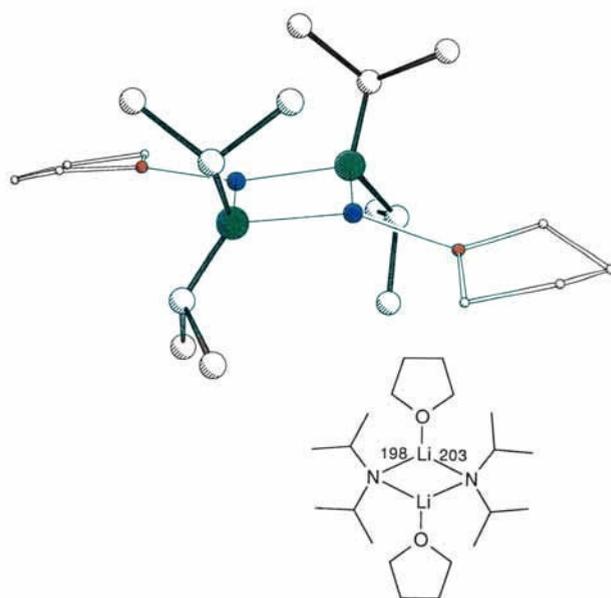


Abb. 9. Dimeres Lithiumdiisopropylamid aus THF $[(LDA)_2 \cdot (THF)_2]$ [81]. Die Methylgruppen der Isopropyleinheiten stehen jeweils über dem $LiNLiN$ -Vierring. Das Lithium ist dreifach koordiniert, wie in vielen anderen Li-Amiden (sterische Behinderung?). Weitere $LiNR_2$ -Strukturen (monomer, Vierring-Dimer, Sechsring-Trimer und Achtring-Tetramer) sind im Übersichtsartikel [47] über Li-Strukturen gezeigt; darunter befinden sich auch Lithiumtetramethylpiperidid und -hexamethyldisilazanid. Neuere Strukturbestimmungen von Li-Anilid-Derivaten siehe [82–84].

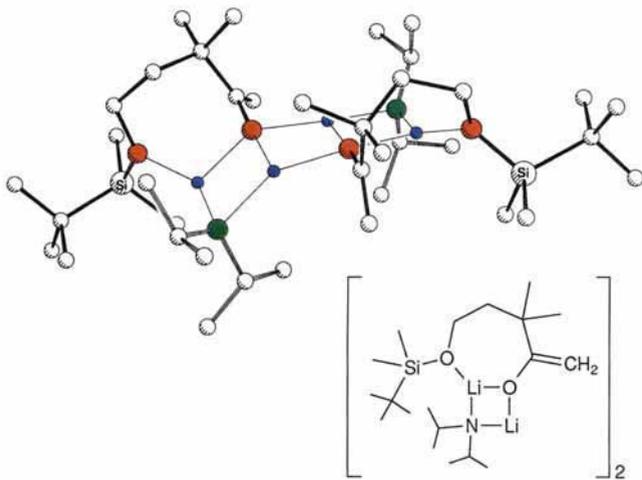


Abb. 10. Gemischtes Aggregat aus einem siloxysubstituierten Li-Enolat des Methylketons 5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-3,3-dimethylpentan-2-on und LDA. Drei LiXLiY-Vierringe sind zu einem treppenartigen Gebilde angegliedert. Der Siloxy-Sauerstoff dient als „externer“ Ligand am Li [85].

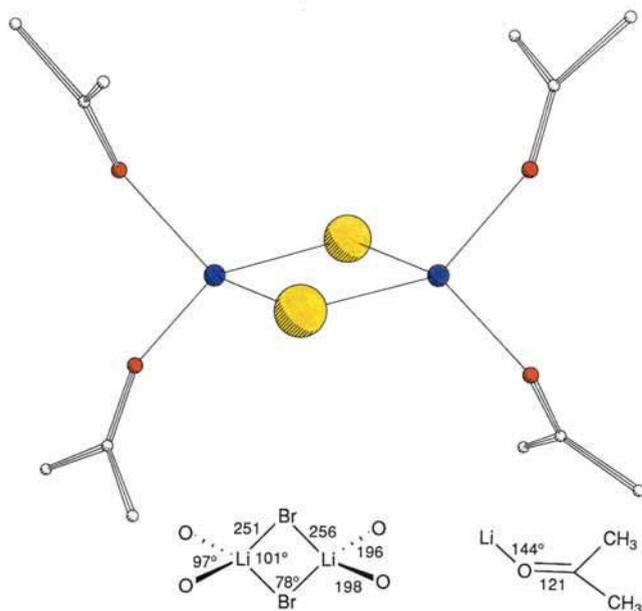


Abb. 11. Kristallines LiBr-Dimer aus Aceton. Zwei Br- und zwei Li-Atome bilden einen Rhombus mit den spitzen Winkeln an den Br-Atomen. Wie in protonierten Carbonylverbindungen ist auch in der mit Lithium komplexierten Verbindung der Bindungswinkel am Sauerstoff kleiner als 180° (CSD: DECXEO 01) (siehe auch andere Addukte von Alkalimetall-Derivaten an Carbonylverbindungen in Abb. 7, 8, 16 und in Tabelle 1, 2, 4, 7 sowie die Diskussionen in [79] und in den Abschnitten 2.3, 3 und 4).

braucht jedes Lithiumatom einen, im Dimer zwei und im Monomer drei „externe“ Ligandatome. Die Angaben in Tabelle 1 bestätigen, daß die Aggregation der Li-Enolate im festen Zustand auch nach diesem Kriterium ein allgemeines Phänomen ist. Wie weiter aus Tabelle 1 ersichtlich, müssen auch lithiierte Nitrile (Li-Ketenimide) und Iminoester (Li-Enamide) aggregiert vorliegen, was inzwischen ebenfalls durch Röntgenstrukturanalysen belegt ist^[98]. Einige Beispiele sind in Tabelle 2 zusammengestellt, und stellvertretend sind in den Abbildungen 14 und 15 die Strukturen eines Lithio-„bislactimers“ (Reagens für die enantioselektive Aminosäuresynthese^[99,100]) bzw. des mit HMPT solvatisierten Lithio-malononitrils gezeigt.

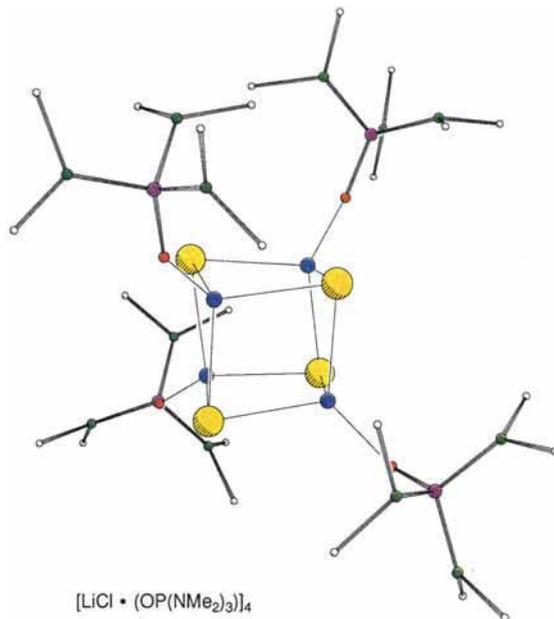


Abb. 12. LiCl-Tetramer mit vier HMPT-Molekülen, die über Sauerstoff an Li gebunden sind [durch „utterly fortuitous *in situ* preparation in high yield“ aus LiNCBu₂, HMPT, AlCl₃ (1:1:0.3) in Hexan/Ether] [86] (CSD: CAWSIC) (weitere Kristallstrukturen mit HMPT als „Solvatligand“ am Metall siehe die Übersicht [47], vgl. auch Abb. 15).

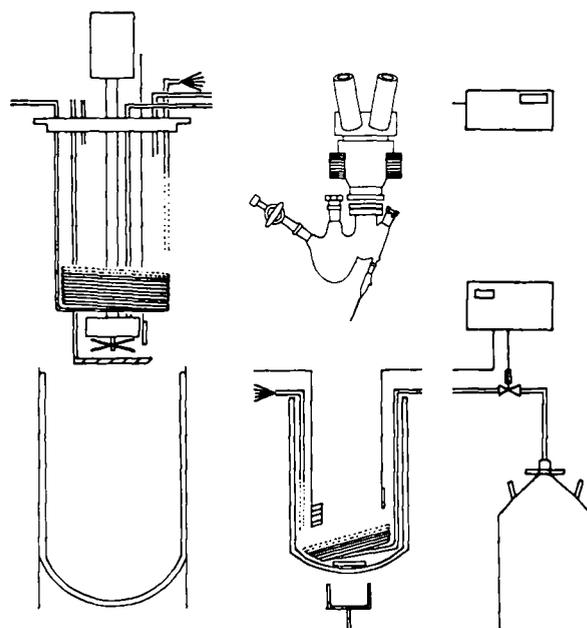


Abb. 13. Apparatur zur Präparation von Einkristallen bei tiefen Temperaturen unter Inertgasatmosphäre nach [67c, 73]; hiermit wurden Kristalle der Esterenolate [73] (Abb. 4) und eines sehr instabilen lithiierten Allylthioethers [87] erhalten (vgl. auch die Röntgenstrukturanalysen von aliphatischen Carbokation-Derivaten [88, 89] und den Übersichtsartikel [51]).

Schließlich genüge ein Hinweis auf die Strukturen je eines Natrium-, Magnesium-, Aluminium- und Zinkenolates in den Abbildungen 16 bis 19, um daran zu erinnern, daß die Aggregation polarer Metallolates nicht auf die Li-Derivate beschränkt ist^[115].

Viele Kristallographen, Anorganiker und Komplexchemiker können die Begeisterung von uns Organikern über die hier besprochenen Strukturen nicht ohne weiteres nachempfinden, weil für sie die Bildung von Aggregaten und Clustern „quer durch das Periodensystem“ selbst-

Tabelle 1. Zusammensetzung kristalliner Proben von Li-Enolaten und Stickstoff-Analoga. Die Proben wurden im Rahmen der Versuche zur Kristallisation für die Röntgenstrukturanalyse hergestellt, ohne daß bisher die Strukturbestimmung gelungen wäre. Der Lösungsmittelgehalt wurde durch Versetzen im Hochvakuum getrockneter Kristalle mit CD₃COOD im NMR-Röhrchen und Integration geeigneter Signale im resultierenden Spektrum ermittelt [91-94] (weitere Beispiele siehe in [66]).

Aldehyde	
Offenkettige Ketone	
Cyclische Ketone	
Lactame	
N - Analoga	

[a] Scheidet sich in wunderschönen Kristallen aus THF ab, das mit BuLi und Hexan bei Raumtemperatur versetzt worden war [95]. Kristalle leider ungeeignet für Röntgenstrukturanalyse. [b] Vgl. das durch Pinakolon solvatisierte Na-Enolat in Abb. 16. [c] Inzwischen gelang die Röntgenstrukturanalyse des dimeren Li-Phenylacetonitril-TMEDA-Komplexes mit einem Molekül Benzol pro Aggregateinheit [96]. [d] Kristallstruktur des Enhydrazids aus 2-Naphthylmethylketon und *N*-Aminoprolinol-methylether (monomer, 2 THF und CH₃O am Li) siehe [97].

verständlich ist^[115]. Für den Synthetiker^[116] sind diese Kristallstrukturen aus folgenden Gründen von großer Bedeutung: a) Es liegen erstmals detaillierte Strukturparameter über die reaktiven Zwischenstufen der wichtigsten Umsetzungen zur CC-Verknüpfung vor – mit einer Genauigkeit, wie sie nur die Röntgenstrukturanalyse liefern kann. b) Durch Anwendung des Struktur-Reaktivitäts-Korrelationsprinzips^[117-124] können mit zunehmender Zahl von Strukturen verlässlicher werdende Schlußfolgerungen über mechanistische Details von Reaktionen dieser Spezies gezogen werden. c) Es zeigt sich, daß die Strukturen um so mehr Hinweise auf die Reaktivität der zugehörigen Spezies liefern, je weniger stabil diese sind; aus Verzerrungen können Reaktionstrajektorien abgelesen werden^[73, 87-89]. d) Schließlich ergibt sich eine Signalwirkung, die Überfülle

Tabelle 2. Schematische Darstellung einiger durch Röntgenbeugung ermittelter Kristallstrukturen von N-Analoga der Li-Enolate. Zwei weitere Beispiele sind in den Abbildungen 14 und 15 als PLUTO-Zeichnungen wiedergegeben (siehe auch die Übersicht [47] mit Literatur bis Anfang 1984).

	Li-Enamid des Produktes aus Cyclohexanon und Anilin [101]
	Polymeres Li-Enhydrazid des Produktes aus 1,1-Dimethylhydrazin und Cyclohexanon [102]
	Dimeres Li-Enhydrazid des Produktes aus 1,1-Dimethylhydrazin und 1-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ester. Die Verbindung enthält zwei sehr "verschiedene" Lithium-Atome [101a] (vgl. dazu auch Abb. 14)
	Dimeres Li - Ketenimid aus Phenylacetonitril und TMEDA mit einem Molekül "Kristallbenzol" [96,98] ("einfache" Li - Imide siehe [103 - 105])
	Ausschnitt aus der polymeren Struktur des Li - Nitronats von Phenylnitromethan [PhCH=NO ₂ Li·EtOH] _n [106]

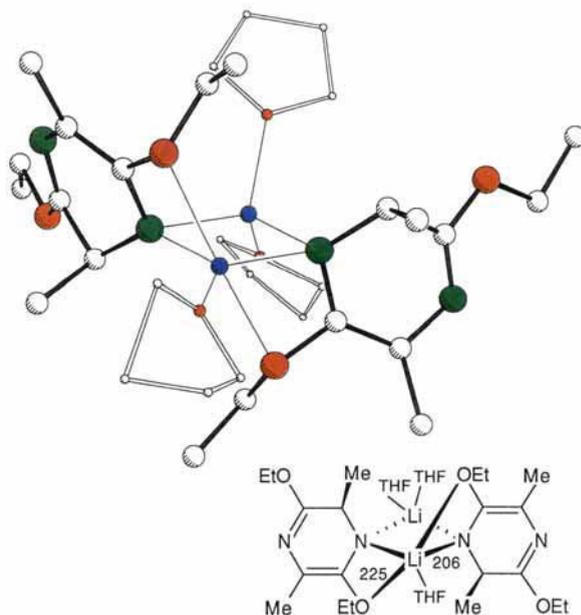


Abb. 14. Dimeres Aggregat des von Alanin abgeleiteten Li-Bisactimethers [107] (CSD: CIFBO1). Die beiden Li-Atome haben eine sehr verschiedene Umgebung; eines ist, wenn man die LiLi-Nachbarschaft nicht mitzählt, fünf-fach, das andere vierfach koordiniert, wodurch die diastereotopen Seiten der Dihydropyrazinringe stärker differenziert werden als durch die Methylgruppe am stereogenen Zentrum (vgl. auch die Struktur des lithiierten Oxo-cyclohexancarbonsäure-Derivates in Tabelle 2).

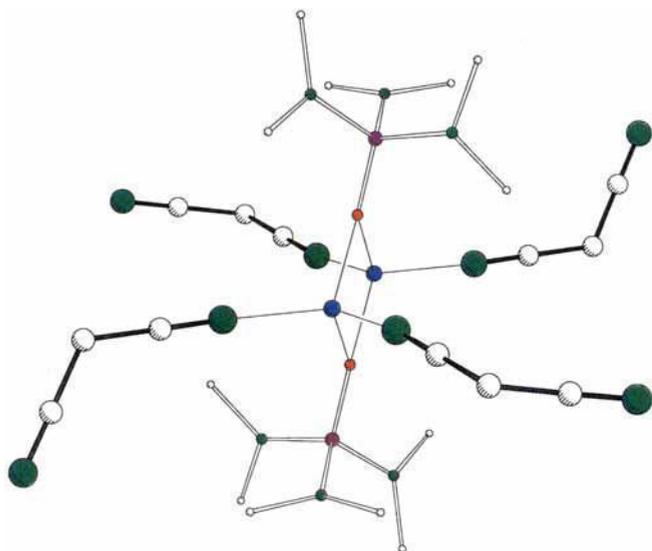


Abb. 15. Ausschnitt aus der polymeren Struktur von lithiiertem Malononitril, das aus einer Mischung von HMPT, Hexan und THF kristallisierte [108] $[\text{LiCH}(\text{CN})_2 \cdot \text{HMPT}]_n$. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß nicht wie üblich Heteroatome des Gegenions (hier Stickstoff), sondern Sauerstoff-Atome von HMPT mit dem Lithium den LiLiX -Vierring bilden. Die N-Atome des Dicyanmethanids befinden sich „draußen“ an den Li-Atomen. In der LiCl -Struktur in Abb. 12 sind die HMPT-Sauerstoff-Atome „draußen“ (vgl. dazu den durch keine damals bekannte Struktur gerechtfertigten Vorschlag zur Deutung der HMPT-Effekte auf Enolatreaktionen [69] und Schema 9).

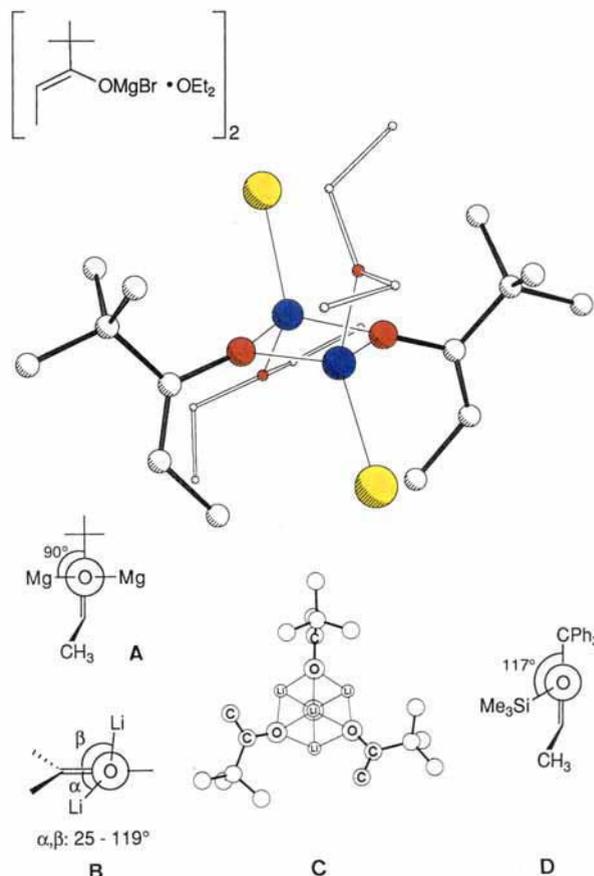


Abb. 17. Dimeres Brommagnesium-(Z)-Enolat von *tert*-Butylethylketon (2,2-Dimethylpentan-3-on), aus Diethylether kristallisiert (CSD: D1LPUJ) [109]. Die Ebenen des MgOMgO -Vierrings und des Enolates stehen etwa senkrecht zueinander (A). Auch in den Li-Enolat-Dimeren liegen die Li-Atome außerhalb der Doppelbindungsebene (Abb. 3 bis 6), mit sehr verschiedenen $\text{LiOC}=\text{C}$ -Diederwinkeln (B), während im Tetramer (Abb. 2) ein Li in der Enolatebene liegt (C). In einem kristallinen Silylenolether (CSD: DIWXOW) bildet die SiO -Bindung einen Winkel von 117° mit der Enolatebene [110] (D).

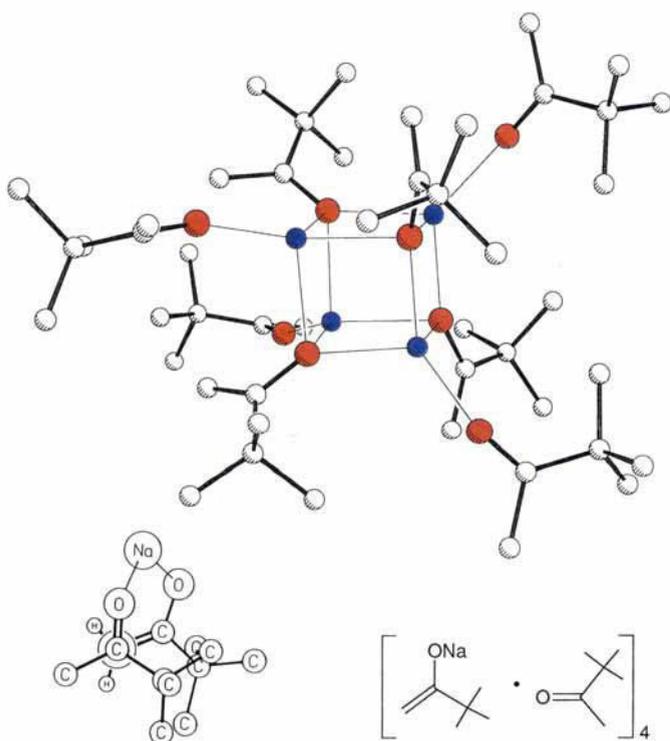


Abb. 16. Tetrameres Na-Enolat von Pinakolon mit Pinakolonmolekülen als „Solvatmoleküle“ [71] (CSD: D1PSAW). Ein Ausschnitt zeigt, daß die Ebenen der von Na zusammengehaltenen π -Systeme des Enolats und des Ketons etwa parallel zueinander liegen, wie es für eine Reaktion zwischen dem elektrophilen Carbonyl- und dem nucleophilen Enolat-C-Atom (Abstand 380 pm) nötig wäre. Die Struktur des hexameren THF-solvatisierten Pinakolon-K-Enolates ist in derselben Arbeit beschrieben [$t\text{BuC}(\text{OK})\text{CH}_2 \cdot \text{THF}_6$] (CSD: D1PSEA). Eine vollständige Zusammenstellung der Organometallverbindungen von Na, K, Rb und Cs ist 1987 veröffentlicht worden [48].

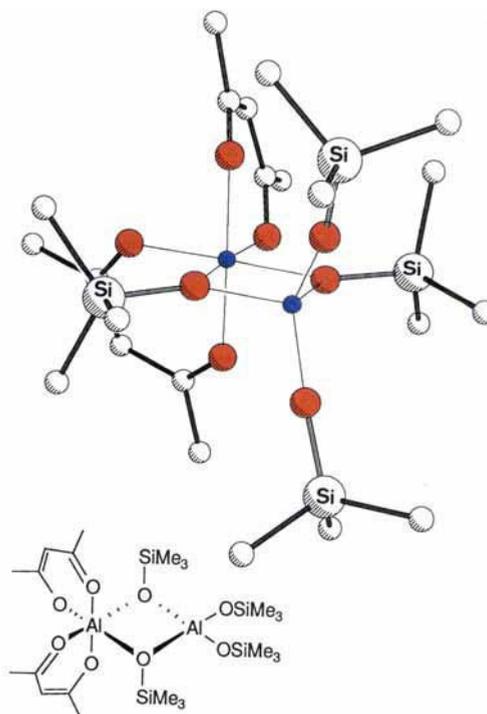


Abb. 18. $[\text{Al}(\text{OSiMe}_3)_2(\text{acac})]_2$ mit zwei sehr verschieden umgebenen Al-Atomen [111] (CSD: C1RMOF). Nach Meinung der Autoren muß man die unerwartet komplexen Strukturen derartiger Al-Derivate bei deren Anwendung als Katalysatoren und Vorläufer für keramische Stoffe berücksichtigen!

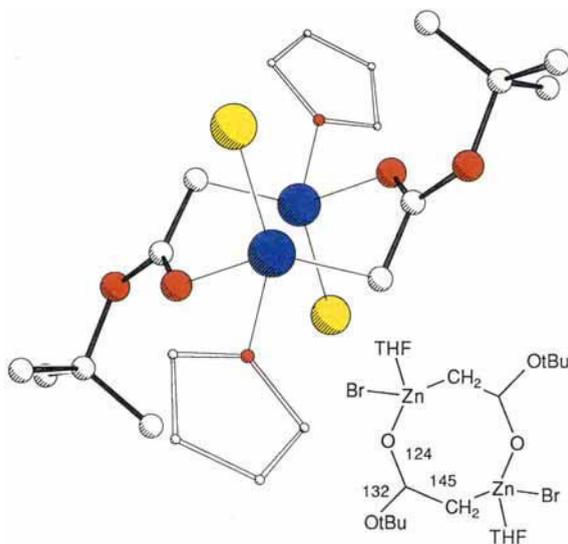


Abb. 19. Reformatsky-Reagens $[\text{BrZnCH}_2\text{CO}(\text{tBu})\cdot\text{THF}]_2$ [112] (CSD: BUDKAM), aus THF kristallisiert. Es liegt ein Achtring vor, der je zwei Zn, CH_2 , $\text{C}(\text{OtBu})$ und O enthält. Das Zink trägt als „Substituenten“ ein Br und ein THF. Im Gegensatz zu den Alkalimetall- und Mg-Enolaten, in denen die Metallatome stets an den Sauerstoff gebunden sind, ist das Zn-Atom hier an die CH_2 -Gruppe der einen und zugleich an die CO-Gruppe der anderen Enolatinheit gebunden (siehe auch die CC- und CO-Bindungslängen innerhalb des Achtringes). – Eine Diskussion über die Strukturen von Cyclopropan- und Aziridincarbonsäureesterenolaten, in denen auch ein α -Metallcarbonyl-Derivat statt des üblichen Metall-Enolates vorliegen könnte, findet sich in [113, 114]. Es fällt auf, daß das Zink am Sauerstoff σ -, am Kohlenstoff dagegen π -koordiniert ist (Torsionswinkel Zn-O-C-O 164° , Zn-C-C-O -83°).

an hervorragenden präparativen Ergebnissen, Rezepturen und Kochvorschriften auf diesem Gebiet im Lichte der Komplexität der beteiligten Reagentien neu zu betrachten und systematischer als bisher vorzugehen.

Bevor wir dies tun, sollen die Ergebnisse von Strukturuntersuchungen über Li-Enolate in Lösung kurz zusammengefaßt werden.

2.2. Li-Enolat-Strukturen in Lösung – auch nicht einfach

2.2.1. Osmometrische Messungen – kolligative Eigenschaften

Aus Effekten, die von der Teilchenzahl abhängen, lassen sich die mittleren Molmassen und damit im vorliegenden Fall die Aggregationsgrade von Li-Enolaten in Lösung errechnen. Ebullioskopie, Dampfdruckosmometrie, Differentialdampfdruckbarometrie und Kryoskopie wurden auf Enolate angewendet und ergaben Aggregationsgrade zwischen 1.0 und über 4.0, je nach Art der Verbindung, nach Lösungsmittel und nach Temperatur^[22, 25, 27, 30, 94, 125, 126]. Weil viele Li-Enolatreaktionen bevorzugt bei Trockeneis-temperatur in THF durchgeführt werden, sind die aus Schmelzpunktserniedrigungen in diesem Lösungsmittel ($F_p = -107^\circ\text{C}$) ermittelten Werte^[94] besonders „wirklichkeitsnah“. Man fand so, daß z. B. das Li-Enolat von Cyclopentanon einen Aggregationsgrad von 2.6 bis 2.8 hat, was einem Tetramer/Dimer-Verhältnis von etwa 1 : 2 entspricht (im Kristall aus THF Tetramer, siehe Abb. 2^[68]). Auch Li-Phenolate erweisen sich laut Dampfdruckmessungen bei höherer Temperatur in etherischen Lösungsmitteln als

weitgehend tetramer^[127] [das Entropieglied kann im Falle von polaren metallorganischen Verbindungen bewirken, daß bei höherer Temperatur größere Aggregate (weniger Lösungsmittelmoleküle gebunden) und bei tieferer Temperatur kleinere Aggregate vorliegen^[42c]].

2.2.2. Kernresonanzspektroskopie – mehr Details

Genauere Informationen über den Aufbau von Aggregaten in Lösung kann man aus kolligativen Effekten per definitionem (*W. Wundt* und *W. Ostwald*) natürlich nicht erhalten. Die Methode der Wahl zur Untersuchung von Strukturen in Lösung ist heute die NMR-Spektroskopie. Durch ihre modernen Varianten, die Pulstechniken (2D, 3D^[128–131]), die Bestimmung von Nachbarschaften zwischen Kernen (Kern-Overhauser-Effekte), die Vermessung von Relaxationszeiten und die Quadrupolresonanz – und das alles bei verschiedenen Temperaturen und eventuell mit isotopenmarkierten Proben (^6Li , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O) – erhält man eine Vielfalt von Informationen über die Gleichgewichte zwischen den Spezies^[132]. Im Falle von C-metallierten, „echten“ Organolithiumverbindungen ist die Messung der direkten ^6Li , ^{13}C -Kopplung eine besonders wertvolle Methode der Bestimmung von Aggregationsgrad und Lebensdauer der Aggregate (die Multiplizität der ^{13}C -Signale gibt an, wieviele Li-Atome an das betreffende C-Atom gebunden sind^[133]). Entsprechend hat man neuerdings auch aus ^6Li , ^{15}N -Kopplungen den Aggregationsgrad von LiNR_2 -Derivaten in schwach polaren Lösungsmitteln ermitteln können^[101b, 132b, c, 134, 135]. Bei sauerstoffgebundenem Lithium in Enolaten und Phenolaten wurde bisher nicht über Li,O-Kopplungen berichtet; es ist entsprechend viel schwieriger, die Strukturen dieser Spezies in Lösung zu studieren. Wir verdanken die Vermessung von Li-Enolaten und -Phenolaten im wesentlichen einer einzigen Arbeitsgruppe^[21, 22, 127, 136–140]. Aus NMR-Relaxationsmessungen und aus Quadrupol-Kopplungskonstanten wurden detaillierte Informationen über diese Derivate erhalten, wobei das nicht isomerisierungsfähige Li-Enolat von Isobutyrophenon als ein sehr stabiler Vertreter dieser Substanzklasse im Mittelpunkt des Interesses stand. Man fand nicht nur Beweise für das Vorliegen von dimeren und tetrameren Aggregaten in Lösung, sondern es gelang auch, gemischte Aggregate zwischen diesem Li-Enolat und LiBr, LiCl oder LiClO_4 nachzuweisen. Neuerdings wurde das (Z)-Li-Enolat von Propiophenon in THF ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch untersucht^[141]. Die Meßergebnisse wurden folgendermaßen interpretiert: a) Es liegen Gemische von dimerem und tetramerem Aggregat vor. b) das Dimer, aber nicht das Tetramer, bildet ein gemischtes Aggregat mit LDA. c) Zwischen dem Enolat und Diisopropylamin bildet sich ein Komplex, und zwar wahrscheinlich ein stabilerer mit dem Tetramer als mit dem Dimer. d) In Gegenwart von HMPT sind noch immer dimere und tetramere Aggregate vorhanden. e) Mit LiCl bilden sich gemischte Aggregate. Der einfachste Vertreter der Reihe, Acetaldehyd-Li-Enolat, liegt in THF laut NMR-Messungen tetramer vor^[142] (vgl. Tabelle 1 und Abschnitt 3). Schließlich wurden auch dimere Aggregate von Li-Amiden und gemischte Aggregate mit LiBr in Lösung nachgewiesen^[101b, 102b, 132b, c, 143].

2.2.3. at-Komplexe – auch von Li-Enolaten?

Anfang der fünfziger Jahre interpretierte *Wittig* den Befund, daß Organolithiumverbindungen „assoziieren“, als eine *Autokomplex-Bildung*^[144a] und stellte das in Ether dimere Phenyllithium als $[\text{Ph}_2\text{Li}]_2\text{Li}$ in eine Reihe mit den

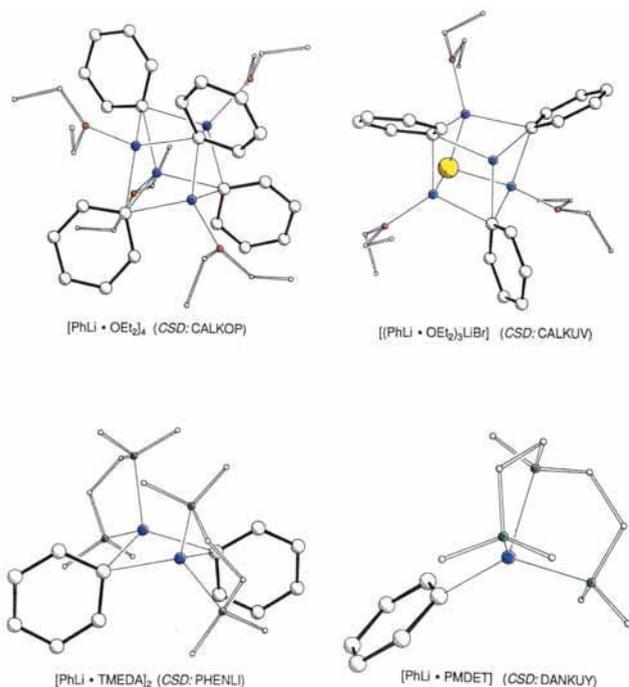


Abb. 20. Vier Formen von Phenyllithium im Kristall. Aus Ether kristallisiert ein Tetramer (im Zentrum zwei ineinander „verschachtelte“ Tetraeder, ein größeres aus vier C-Atomen und ein kleineres aus vier Li-Atomen) [145]. In Gegenwart von LiBr kristallisiert ein gemischtes tetrameres Aggregat aus drei PhLi und einem LiBr; nur drei der vier Li-Atome sind im gemischten Aggregat mit Ethersauerstoffatomen solvatisiert, das dem Brom diagonal gegenüberliegende vierte nicht [145]. Mit TMEDA kann ein dimeres Aggregat kristallisiert werden [147], mit dem Triamin PMDET gar ein Monomer [148] (neuere Arbeiten über PhLi-Strukturen in Lösung siehe [42a, 94, 149]). – Vom „Abbau“ von Aggregaten in Lösung zur Vermeidung typischer „Aggregatprobleme“ durch Zusatz von PMDET wird bisher in der präparativen Anwendung von Li-Verbindungen viel zu wenig Gebrauch gemacht.

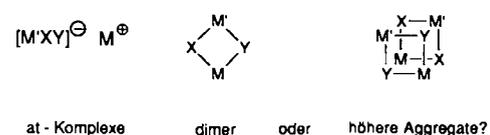
Komplexen $[\text{Ph}_3\text{Be}]_2\text{Li}$ und $[\text{Ph}_4\text{B}]_2\text{Li}$. Später wurden derartige Komplexe in Analogie zu den *onium*-Komplexen (z. B. $[\text{Me}_4\text{N}]\text{Cl}$) *at*-Komplexe genannt^[144b]. Man realisierte schnell, vor allem als die ersten Röntgenstrukturanalysen von Li,C- und Li,O-Verbindungen erschienen, daß die at-Komplexbildung vor allem bei Beteiligung zweier unterschiedlicher Metall-Ionen oder Anionen eintritt. Nachdem nachgewiesen ist, daß sowohl im Kristall^[145, 146] (Abb. 20) als auch in Lösung^[27] Li-Verbindungen mit Li-Halogeniden gemischte Aggregate und nicht – unter zumindest teilweiser Ladungstrennung^[150] – at-Komplexe bilden, erhebt sich die Frage, ob es diese in unpolaren Lösungsmitteln bei den üblichen tiefen Temperaturen der praktizierten Enolatchemie überhaupt gibt. Die einzigen Li-Enolate, für welche at-Strukturen nachgewiesen wurden, leiten sich von β -Dicarbonylverbindungen ab (z. B. Acetylaceton, Acetessigester; siehe die Diskussion im Übersichtsartikel^[22]). Einige neuere Beispiele sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Sie zeigen, daß vor allem Zusätze wie HMPT und Cryptanden die Bildung von Li-at-Komplexen begünstigen.

Tabelle 3. Beispiele für den Nachweis von Lithium-at-Komplexen im Kristall und in Lösung. Der anionische Ligand am Lithium ist in den ausgewählten Fällen Sauerstoff, Stickstoff oder Kohlenstoff.

Li - at - Komplex	Nachweis- methode	Lit.
$\left[\left(\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OEt} \right)_2 \text{Li} \right]^\ominus \left[\text{Li} \cdot \text{Crypt} (2.1.1) \right]^\oplus$	NMR	[151]
$\left[\left(\text{Ph}_2\text{N} \right)_2 \text{Li}(\text{HMPT})_n \right]^\ominus \left[\text{Li}(\text{HMPT})_4 \right]^\oplus$	NMR	[135]
$\left[\left(\text{R} \right)_2 \text{N} \right]_2 \text{Li} \left[\text{Li} \cdot \text{Crypt} (2.1.1) \right]^\oplus$	NMR	[102b]
$\left[(\text{Ph}_2\text{C}=\text{N})_6\text{Li}_5 \cdot \text{HMPT} \right]^\ominus \left[\text{Li}(\text{HMPT})_4 \right]^\oplus$	Kristall- struktur	[103]
$\left\{ \left[(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{C} \right]_2\text{Li} \right\}^\ominus \left[\text{Li}(\text{THF})_4 \right]^\oplus$ (C-Li-C linear, C, Li: 216-220 pm)	Kristall- struktur	[152]
$\left[\text{Ph}_4\text{Li} \right] \left[\text{Na} \cdot \text{TMEDA} \right]_3$	Kristall- struktur	[153]

Die in Schema 5 gezeigten „Komplexe“ aus zwei unterschiedlichen Basen haben völlig andere Eigenschaften als die Komponenten, aus denen sie sich aufbauen. Inwieweit diese Spezies als at-Komplexe vorliegen und so ihre besondere Wirkung entwickeln oder als dimere oder tetramere Aggregate, ist bisher nicht bekannt^[158].

NaOR / NaR "Komplexe"^[154]
 NaNH₂ / NaOR "Komplexe Basen"^[155]
 KOtBu / LiBu "Superbasen"^[156, 157]



Schema 5. Mischungen aus unterschiedlichen Basen können Reaktionsgeschwindigkeitssteigerungen gegenüber jeder der Komponenten von vielen Zehnerpotenzen bewirken (z. B. bei Deprotonierungen oder Eliminierungen in THF).

2.3. Thermodynamische Daten

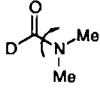
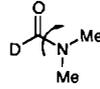
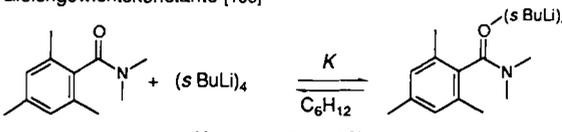
Einige für unsere Diskussion relevante thermodynamische Daten sind in den Tabellen 4 bis 6 zusammengestellt.

Wiederum ist zu bemerken, daß auch in dieser Beziehung viel mehr über Verbindungen mit LiC- als mit LiO-Bindung bekannt ist^[22-53, 150]. Die Aggregation von Li-Enolaten und -Alkoholaten läßt sich vielleicht am einfachsten als Folge der Anziehung von Ladungen interpretieren. In

Tabelle 4. Solvatisierungs-, Dimerisierungs- und Komplexierungsenthalpien von Li[⊕] oder von LiX.

Gasphasen - Solvationsenthalpien ΔH_{sol} (kcal mol ⁻¹) des Lithium - Ions mit Wasser ^[159] und Ammoniak ^[160]						
	$\text{Li}^{\oplus} + n \text{H}_2\text{X} \longrightarrow [\text{Li} \cdot (\text{H}_2\text{O})_n]^{\oplus} \text{ oder } [\text{Li} \cdot (\text{NH}_3)_n]^{\oplus}$					
n	1	2	3	4	5	6
$\Delta H_{sol}^{\text{H}_2\text{O}}$	-34	-60	-81	-97	-111	-123
$\Delta H_{sol}^{\text{NH}_3}$	-39	-72	-93	-109	-121	-130

Gasphasen - Dimerisierungsenthalpien ΔH_{dim} (kcal mol ⁻¹) von Lithiumhalogeniden ^[161]				
	$2 \text{LiX} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{X} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Li} \quad \text{Li} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{X} \end{array}$			
X	F	Cl	Br	I
ΔH_{dim}	-60	-49	-48	-43

Komplexierung von LiX mit Amidin			
Rotationsbarriere ^[162]			LiCl
E_a	21.6	25.0	kcal mol ⁻¹
ΔG^\ddagger	21.2	21.8	kcal mol ⁻¹
ΔS^\ddagger	-1.0	+5.8	cal K ⁻¹ mol ⁻¹
Gleichgewichtskonstante ^[163]			
	$K = 300 \pm 50 \text{ (25}^\circ\text{C)}$		

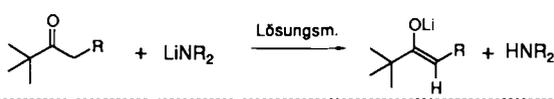
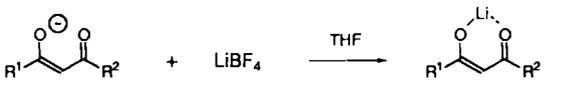
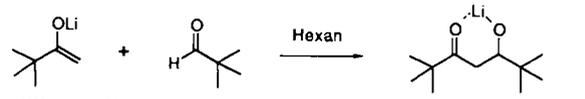
diesem Modell ist Li[⊕] eine kleine, positiv geladene Kugel hoher Ladungsdichte. In einem Li-Enolat-Dimer ist jedes Li durch zwei Gegenionen „neutralisiert“ (und umgekehrt), in einem Tetramer durch drei (im rein ionischen Kristallgitter entspricht dies der Stabilisierung durch die Madelung-Energie). Entsprechend groß ist die Solvatisierungsenthalpie von Li[⊕] (interessanterweise 7 kcal mol⁻¹ höher für NH₃ als für H₂O) und die Exothermie der Dimerisierung von LiX, welche man wohl als den ersten Schritt auf dem Weg zu einem anorganischen, ionischen Kristallgitter auffassen kann (Tabelle 4).

Erst vor kurzem wurde die Deprotonierung von Carbonylverbindungen durch Lithiumamide und die Addition eines einfachen Li-Enolates an einen Aldehyd zu einem Aldolat calorimetrisch vermessen (Tabelle 5). Je nach Lösungsmittel ist sie um 18 (THF) bis 30 kcal mol⁻¹ (Hexan) exotherm (in der Gesamtbilanz der mittleren Bindungs-

energieänderung wird eine CC-Doppelbindung in zwei Einfachbindungen umgewandelt, $\Delta mBE = -19.4 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Die Bedeutung der Ladungsneutralisation und der Komplexierung von Li-Atomen durch O-Atome geht aus den angegebenen calorimetrischen Meßwerten klar hervor. Die Reaktionen sind teilweise so stark exotherm, daß man damit rechnen muß, daß ihre Übergangszustände den Ausgangsstoffen ähnlich sind.

Tabelle 5. Calorimetrische Vermessung einzelner Schritte der Li-Enolat-Aldolreaktion bei 25°C nach Arnett et al. ^[164]. Alle angegebenen ΔH -Werte in kcal mol⁻¹ (vgl. mit den Strukturen in Abb. 3, 5, 7, 8, 11, 16). ΔH_{dep} , ΔH_{comp} und ΔH_{ald} bedeuten Enthalpie der Deprotonierung, der Komplexierung bzw. der Aldoladdition.

				
	LDA		LHMDS	
	in C ₆ H ₁₂	1 Äq. THF [b] in C ₆ H ₁₂	in C ₆ H ₁₂	in THF [c]
R = H [a]	-29.6	-30.9	-22.6	-10.4
ΔH_{dep}				
R = COCMe ₃ [a]	-50.9	-46.2	-38.7	-30.0
				
	[K·Crypt (2.2.2)] [⊕]		[K·Crypt (2.2.2)] [⊕] BF ₄ [⊖]	
R ¹	tBu	tBu	C ₆ H ₅	OCH ₃
R ²	tBu	OCH ₃	C ₆ H ₅	OCH ₃
ΔH_{comp}	-26.2	-25.7	-24.9	-22.4
				
	ohne Zusatz	1 Äq. TMEDA	1 Äq. DME	1 Äq. THF
ΔH_{ald}	-30.2	-20.9	-19.0	-17.9

[a] pK_a (DMSO-Skala ^[165]) von Pinakolon 27.7, von Dipivaloymethan 15.4. [b] Andere Ketone und 1,3-Dicarbonylverbindungen ergeben unter diesen Bedingungen ähnliche Werte: Cyclohexanon -34.9, Malonsäuredimethylester -52.5 kcal mol⁻¹. [c] Unter diesen Bedingungen findet man für die Deprotonierung von 1-Phenylethanol [PhCH(OH)CH₃] und von Ephedrin-Derivaten [PhCH(OH)CH(CH₃)NR₂] ΔH_{dep} -Werte zwischen -18.7 und -20.6 kcal mol⁻¹ [kein Hinweis auf (OLi...N)-Chelatierung, vgl. dazu aber ^[166-169]].

In Tabelle 6 sind schließlich einige Angaben über Eigenschaften von Li-Enolaten zusammengetragen, z. B. die Gleichgewichtsverhältnisse regio- und konfigurationsisomerer Enolate (die E/Z-Konfiguration legt den sterischen Verlauf von Aldoladditionen und anderen Umsetzungen fest^[5-10, 72a, 173, 174]).

Tabelle 6. Rotationsbarrieren in Li-Enolaten und relative Stabilität isomerer Li-Enolate aus Äquilibrierungsstudien unter verschiedenen Bedingungen.

Rotationsbarrieren	NMR - spektroskopisch bestimmt																								
Gleichgewichte	Ph ₃ Cl als Base / Ketonüberschuss DME als Lösungsmittel bei Raumtemperatur [2, 170,171]																								
	94 : 6																								
	65 : 22 : 13																								
	LiNR ₂ in THF bei 0°C verschiedene sekundäre Amine mit / ohne Zusatz von HMPT / TMEDA [64]																								
	Äquilibrierungen mit cat. PhHgCl bei 25°C in THF [172]																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Z</th> <th>E</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R¹</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>tBu</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>R²</td> <td>Me</td> <td>tBu</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>tBu</td> </tr> <tr> <td>Z/E</td> <td>82 : 18</td> <td>20 : 80</td> <td>99.8 : 0.2</td> <td>65 : 35</td> <td>3.5 : 96.5</td> </tr> </tbody> </table>		Z	E				R ¹	Me	Me	tBu	H	H	R ²	Me	tBu	Me	Me	tBu	Z/E	82 : 18	20 : 80	99.8 : 0.2	65 : 35	3.5 : 96.5	
	Z	E																							
R ¹	Me	Me	tBu	H	H																				
R ²	Me	tBu	Me	Me	tBu																				
Z/E	82 : 18	20 : 80	99.8 : 0.2	65 : 35	3.5 : 96.5																				

3. Berechnungen über Bildung und Umsetzungen von Li-Enolaten – Beiträge von Kraftfeldrechnungen und Quantenchemie

Mit der Verfügbarkeit von immer mehr und immer größeren Rechnern sowie von ab-initio-Programmen^[175] und Kraftfeldprogrammen mit steigender Zahl besserer Parameter^[176] ist es nicht verwunderlich, daß sich fast alle namhaften Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet in den letzten Jahren auch mit Berechnungen über Strukturen von Grund- und Übergangszuständen Li-organischer Reagentien und Reaktionen beschäftigt haben. Der Versuch, auch nur einigermaßen gerecht die Ergebnisse und Diskussionen hier wiederzugeben, würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Daher wird wieder die Tabellenform zur Darstellung einiger Berechnungen gewählt – natürlich ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

Aus Tabelle 7 geht die Größe der Übermoleküle hervor, die heute bereits der Berechnung zugänglich sind (siehe auch Abb. 21), aber auch, daß die Solvatisierung der polaren Li-Derivate eine entscheidende Bedeutung für die Strukturen hat. So findet man beim offenkettigen Li-Dienediolat und beim Dioxanon-Li-Enolat (4. und 5. Beispiel in Tabelle 7) erst dann Übereinstimmung mit experimentellen Parametern, wenn man das Li-Atom solvatisiert oder „ge-

waltsam“ von einem intramolekular vorhandenen, chelatisierenden Sauerstoffatom trennt.

Tabelle 7. Berechnungen zur Komplexierung, Aggregation und Struktur von Li-Enolaten.

Berechnete Struktur, Bemerkungen und Hinweise auf experimentelle Befunde	Methode (Basissatz)	Lit.
	lineare Struktur am stabilsten (vgl. Abb. 7, 8, 11, 16)	3 - 21G 6 - 31G *
$4 \text{ LiX} \rightarrow (\text{LiX})_4$	X F OH NH ₂ ΔH -188 -190 -167 kcal mol ⁻¹	6 - 31G + sp + d // 3 - 21G
	stabiler bei X = NH ₂ stabiler bei X = F, OH	(siehe Zitate in Abb. 9) (vgl. Abb. 1 - 12 und Tab. 4)
	Kraftfeldparameter für Li - Enolate [a]	MM2 [172]
	Berechnung und Vergleich mit NMR - Daten (vgl. Abb. 8)[b]	STO - 3G [178] [179]
	Pyramidalisierung und Reaktivität (vgl. Abb. 4 und 17)	3 - 21G [182]
	Modellierung und ab - initio - Berechnungen (siehe auch Abb. 2 und 21)	Modellierung 3 - 21G [183] [184]

[a] Aus Isomerisierungsgleichgewichten (siehe Tabelle 6) und Kristallstrukturdaten. [b] Vgl. auch 3-21+G, 4-31G und 6-31+G* Berechnungen von lithiiertem Acetaldoxim [180], von E/Z-isomeren Enamid-, Enhydrazid- und Oximat-Ionen [181] und von lithiierten Thioallylethern [87].

In Tabelle 8 sind einige Modellierungen und Berechnungen von Reaktionen und Übergangszuständen aufgeführt. Wiederum staunt der Laie über die Möglichkeiten der Theorie, Aussagen über extrem komplexe Gebilde, sogar unter Einbeziehung größerer Atome wie Zink, machen zu können.

Prinzipiell haben wir beim Übergang zu den Berechnungen auch den Schritt in die Gasphase vollzogen, in der sich die Strukturen vielleicht noch mehr von denen in Lösung unterscheiden als im Kristall. Wie aus einigen der Beispiele zu ersehen, beginnt man, Lösungsmittelmoleküle mit einzubeziehen, so daß zu erwarten ist, daß in nicht allzu ferner Zukunft Diskrepanzen zwischen berechneten und experimentell bestimmten Faktoren kleiner werden. Bisher vollzieht die Theorie auf diesem Gebiet die experimentellen Ergebnisse nach; es gibt keinen der berechneten Me-

Tabelle 8. Berechnungen verschiedener Reaktionswege zur nucleophilen Addition an Carbonylgruppen, einschließlich der Li-Enolat-Aldol-Addition.

α - Deprotonierung von Carbonylverbindungen	
	mechanistische Vorschläge [8.63-65,185]
	Modell nach Kristallstruktur [66]
	MM2 - Berechnungen[a] [186]
	3-21+G // MNDO und 3-21+G // 3-21+G[b] [187a]
$\text{CH}_3\text{CHO} + \text{LiNH}_2 \rightarrow \text{CH}_2=\text{CH-O}^-\text{Li}^+\text{NH}_3 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{CHO} + \text{NH}_3 + \text{LiOH}$	[187a]
Hydridübertragung von Li - Amid auf Formaldehyd	
	3-21+G // MNDO und 3-21+G // 3-21+G [187b]
Addition von RLi an Formaldehyd	
	Vergleich Dimer / Monomer (R = H, CH ₃) [188,189]
	3-21G // 3-21G bis MP2 / 6-31+G* // HF / 6-31G*
Aldoladditionen	
	Dipol- und Grenzorbitalwechselwirkungen [c] (STO - 3G) [190]
	3-21G // 3-21G [d] [193]
	48° Sofa - Konformation
Reformatsky - Reaktion	
	MNDO Vergleich Monomer / Dimer [e-h] [195]

[a] Berechnungen ohne Berücksichtigung experimenteller Befunde. [b] Auch die Protonierung des Enolat-Ammoniak-Komplexes wurde berechnet, vgl. dazu die Diskussion in Abschnitt 4.1 (R₂NH-Effekt). [c] Vgl. auch das Modell von der „verunglückten Cycloaddition“ [19], frühere Hinweise auf die Bedeutung von HOMO-LUMO-Wechselwirkungen [192], das „Chelatmodell“ [5, 12] und die die Bürgi-Dunitz-Trajektorie berücksichtigende allgemeine topologische Regel für die Vereinigung trigonaler Zentren [13, 14]; siehe auch D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* 94 (1982) 696-702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 654-660. [d] MNDO-Berechnung der Aldoladdition von E/Z-isomeren Borenolaten an Aldehyde siehe [194]. [e] Die vom dimeren Reformatsky-Reagens, wie es im Kristall vorliegt (Abb. 19), ausgehende Reaktion hat nach diesen Berechnungen eine um ca. 15 kcal mol⁻¹ höhere Aktivierungsenergie. [f] Die Berechnung ergibt, daß die Reaktion ausgehend vom α-Zn-Ester (C-metalliertes Enolat), formal eine [3.1]-sigmatrope Verschiebung, eine um 15 kcal mol⁻¹ höhere Aktivierungsenergie hat. [g] Ein allgemeiner Vergleich der Aldoladdition und anderer Umsetzungen von Metall-Derivaten in unpolaren Lösungsmitteln mit pericyclischen Prozessen (à la Woodward-Hoffmann) drängt sich zwar auf [102c, 195] - man müßte von einer [3.3]-sigmatropen Verschiebung [196], von einer Metalla-oxa-Claisen- oder Metalla-dioxa-Cope-Umlagerung [197] sprechen -, sollte aber in Anbetracht der beteiligten stark polaren (ionischen?) Bindungen, noch mehr bei Anwesenheit von Elementen höherer Perioden, eher als ein Formalismus angesehen werden. [h] Nach dem von Baldwin [198] vorgeschlagenen Formalismus könnte man bei der an einem Metallatom ablaufenden Aldoladdition zwischen den beiden trigonalen Kohlenstoffatomen der Carbonyl- und der Enolat-Doppelbindung auch von einem bis(6-endo-trig)-Prozeß sprechen, während die unter [f] erwähnte 1.3-Verschiebung ein - „verbotener“ - (4-endo-trig)-Prozeß wäre!

chanismen, welcher nicht vorher schon aufgrund von Strukturinformationen aus fester und flüssiger Phase^[199] oder aufgrund präparativer Ergebnisse und chemischer Intuition vorgeschlagen worden wäre.

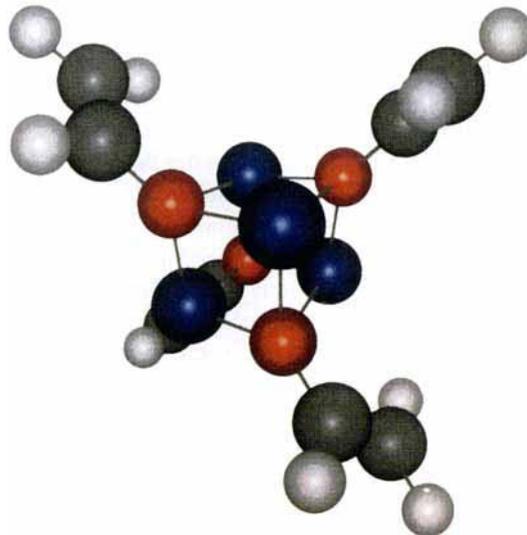
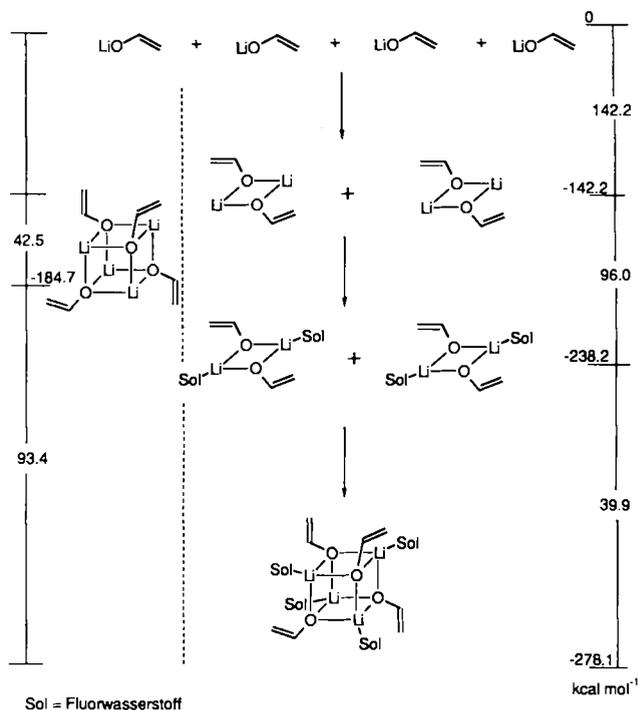


Abb. 21. Berechnete (ab initio, 3-21G) Aggregations- und Solvatisierungsenthalpien des Li-Enolates von Acetaldehyd (vgl. Tabelle 1) mit HF als Solvensmolekül (Sol) [184]. Bei der Anlagerung von zwei weiteren Solvensmolekülen an das Dimer [(EnOLi)₂·Sol₂→(EnOLi)₂·Sol₄] (En = CH₂=CH) werden nach diesen Berechnungen 33.5 kcal mol⁻¹ frei, so daß sich - ohne Berücksichtigung von Entropieeffekten [42c] - ein Unterschied in der Stabilität zwischen Dimer und Tetramer von 27 kcal mol⁻¹ zugunsten des Dimers ergibt. In THF ist der Unterschied bedeutend kleiner, man beobachtet häufig beide Spezies nebeneinander (siehe auch Abschnitt 2.2). - Das farbige Bild des nicht solvatisierten Tetramers wurde aus den berechneten Koordinaten mit dem Programm MacModel [184] erzeugt.

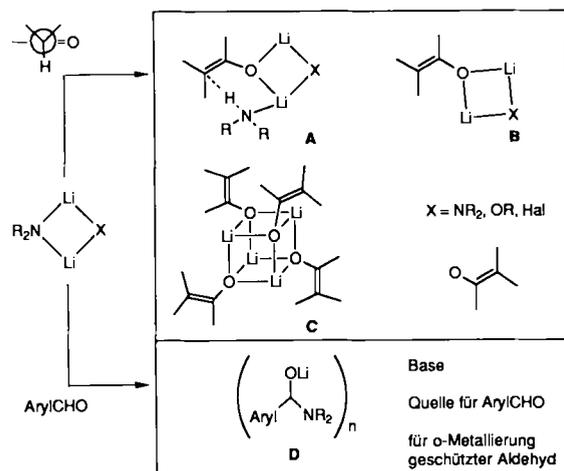
4. Reaktionen von Li-Enolaten - Übermoleküle als produktbildende Spezies

Das Verhalten und die Eigenschaften jedes organisierten Systems beruhen nicht nur auf seinen Teilen, sondern auch auf der Art, in der sie angeordnet sind.^[200]

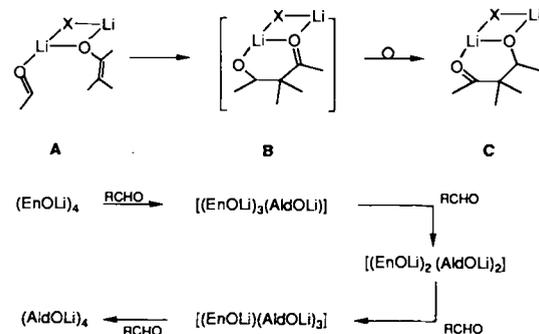
Der Befund, daß Li-Enolate mehr oder weniger aggregiert vorliegen, sagt zunächst gar nichts über die reaktive

Form dieser Reagentien aus. Wie bei den Li,C-Derivaten ist der Nachweis der Beteiligung von Aggregaten am produktbildenden Schritt^[24, 25] gar nicht so einfach; er erfordert z. B. aufwendige physikalisch-chemische Messungen der Kinetik meist schneller Reaktionen von luftempfindlichen Substanzen. Vor allem mit der NMR-Spektroskopie ist es gelungen zu zeigen, daß Aggregate sich direkt an Reaktionen beteiligen können. So hängt das Verhältnis O/C-Alkylierung der Li-Enolate vom Aggregationsgrad und von der Anwesenheit von Li-Salzen ab^[21, 137, 138, 201], woraus man schloß, daß Ionenpaaraggregate die wahren Reaktanten sind^[137]. Derartige Untersuchungen haben auch ergeben, daß dimere Aggregate reaktiver sind als tetramere^[138]. Tiefe mechanistische Einblicke hat eine neue NMR-Technik, die Methode der schnellen Injektion (RINMR)^[202, 203], gewährt, bei der die Reaktanten – auch in der Kälte – blitzschnell gemischt werden und schon nach weniger als einer Sekunde das erste Spektrum registriert werden kann^[204–206]. Auf diese Weise wurde festgestellt, daß in einem Gemisch von dimerem und tetramerem Li-Enolat das Dimer viel schneller mit einem zugesetzten Aldehyd reagiert als es sich aus dem Tetramer nachbildet^[141] (geringere sterische Behinderung und höhere negative Ladungsdichte an einer nur durch zwei Li neutralisierten Enolateinheit). Entsprechend würde man erwarten, daß ein monomeres Li-Enolat noch viel reaktiver ist^[207] und ein at-Komplex eine weiter erhöhte Reaktivität aufweist (nur durch 1/2 Li neutralisierte Enolateinheiten!)^[208, 209].

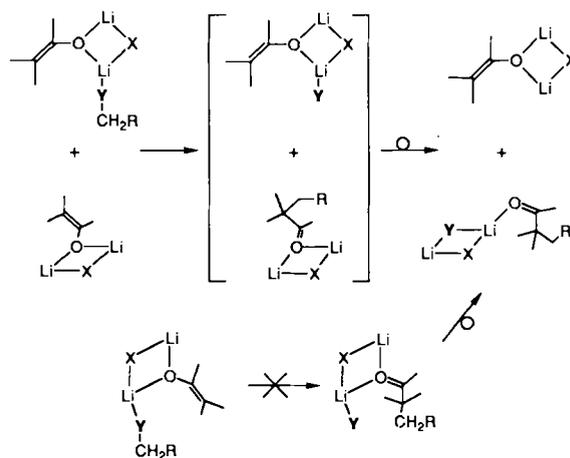
Viel leichter ist der Nachweis der Beteiligung komplexer Strukturen bei Li-Enolatreaktionen für den präparativ arbeitenden Chemiker, der dann aber darüber spekulieren muß, welche Spezies die Produktbildung bewirkt, wenn er feststellt, daß das Ergebnis einer Reaktion unmöglich von einem einfachen Reagensmolekül herrühren kann! Es ist leicht zu erkennen, daß Aggregation und Komplexierung eine Vielfalt an Komplikationen für so fundamentale Prozesse wie Deprotonierung einer Carbonylverbindung (Schema 6), Aldoladdition (Schema 7), Alkylierung in α -Stellung zu einer Carbonylgruppe (Schema 8) oder Zusatz



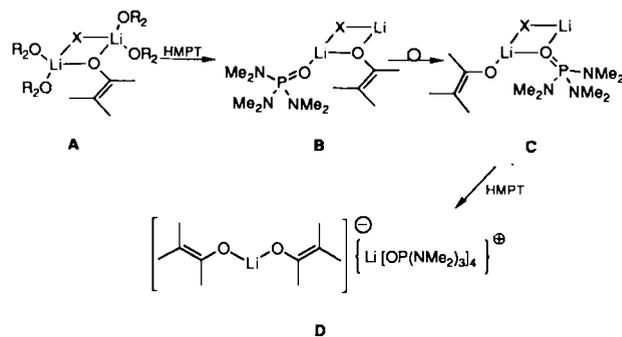
Schema 6. Reaktion einer Carbonylverbindung mit LDA, LDA/Li-Halogenid- oder -Alkoholat-Gemisch (vgl. die Strukturen in Abb. 2–4, 9, 10). A: Dimeres Li-Enolat oder gemischtes Aggregat, mit dem sekundären Amin komplexiert. B: Reines oder gemischtes Aggregat aus zwei LiX-Einheiten. C: Tetrameres Aggregat. D: Addukt des Li-Amids an einen nicht enolisierbaren aromatischen Aldehyd [210–212].



Schema 7. Mögliche Reaktionen von Li-Enolat-Aggregaten mit einem Aldehyd (vgl. Strukturen in Abb. 2, 7 und 16). Bei der CC-Verknüpfung geht der Komplex A über ein Addukt B mit dem negativen Sauerstoff in „Außenposition“ in das Aldolat C über. Die Reaktion eines Li-Enolat-Tetramers (EnOLi)₄ könnte über vier Stufen zum Aldolat-Tetramer ablaufen!



Schema 8. Mögliche Reaktion zwischen zwei Li-Enolat-Aggregaten und einem Alkylhalogenid (RCH₂Y) zu einem α -alkylierten Keton und Li-Halogenid (vgl. Strukturen in Abb. 11, 20). Da die Alkylierung von Li-Enolaten unter Inversion am alkylierenden C-Atom verläuft [213], sollte sie nicht „intraübermolekular“ („intraaggregativ“) stattfinden können [214].



Schema 9. Strukturen, die sich aus einem Li-Enolat in unpolarem Medium bei Zugabe von HMPT unter Erhöhung der Reaktivität bilden können. Die Enolateinheit in A (Enolat innen, vgl. Abb. 3–6) kann durch Komplexierung von Li mit einem HMPT-Sauerstoff erhöhte Ladungsdichte erlangen (B); das Enolat-O-Atom ist noch immer durch zwei Li „neutralisiert“ (vgl. das LiCl-Tetramer mit HMPT-Komplexierung in Abb. 12). Durch eine Umorganisation kann der HMPT-Sauerstoff Teil des Aggregatkernes werden (C), der Enolatsauerstoff ist außen nur noch durch ein Li „neutralisiert“, wodurch die Nucleophilie/Basizität erhöht sein sollte (vgl. Abb. 15). Im at-Komplex D (vgl. Tabelle 3) ist das Enolat noch stärker aktiviert. Praktisch gleichartige Effekte wie mit HMPT findet man mit dem cyclischen Harnstoff DMPU (siehe Abb. 8 und [63]) [215].

eines aprotisch dipolaren Cosolvens (Schema 9) mit sich bringen können^[216].

Es ergibt sich ein beinahe verwirrendes Bild^[217], in dem bei der „einfachen“ Umsetzung eines Li-Enolates mit einem Elektrophil zahlreiche strukturell verschiedene Enolat-haltige Reagentien unterschiedlicher Reaktivität auftreten können^[218], ein Alptraum für den Synthetiker – wie derjenige des Kristallographen, welcher statt der Zeichnung einer schönen Struktur durch einen Bedienungsfehler das in Abbildung 22 gezeigte Chaos erzeugt hat.

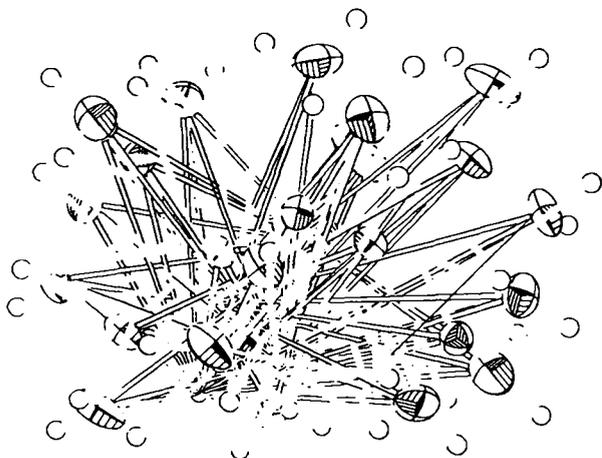


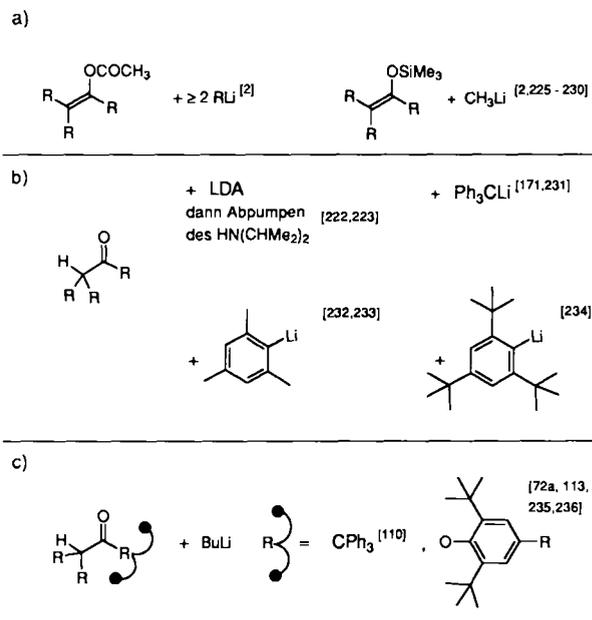
Abb. 22. Wegen fehlerhafter Dateneingabe mißglückte ORTEP-Zeichnung der in Abb. 5 gezeigten Struktur eines TriMEDA-komplexierten Amid-Li-Enolates.

Im Grunde ist es überraschend, wie gut wir mit dem einfachen Modell bisher gefahren sind, wie „geduldig“ die Li-Enolate sind. In den folgenden Abschnitten werden Ergebnisse beschrieben, die uns Wege weisen, wie wir die „gewonnene“ Komplexität sogar zu unseren Gunsten ausnutzen können, oder wie wir sie durch geeignete Maßnahmen verringern können. Wiederum sei erwähnt, daß andere polare metallorganische Verbindungen sich ähnlich verhalten wie Li-Enolate, daß wir also zu allgemein anwendbaren Schlußfolgerungen kommen werden^[219, 220].

4.1. Der R₂NH-Effekt

Seit Beginn der LDA-Ära^[59, 221] war bekannt, daß das bei der Enolaterzeugung durch Deprotonierung mit LDA entstehende sekundäre Amin die Reaktivität der Li-Enolate beeinflussen kann^[67b, 222–224] und daß aminfreie Li-Enolat-lösungen in vielen Fällen bessere Ergebnisse bei Umsetzungen mit Elektrophilen liefern. Einige Beispiele für die Erzeugung solcher aminfreier Lösungen sind in Schema 10 zusammengestellt; diese Verfahren sind zum Teil wesentlich älter als die LDA-Methode.

In neuerer Zeit wurde eine Reihe von Beispielen für völlig unerwartete Ergebnisse von Li-Enolat-Reaktionen in Gegenwart sekundärer Amine, vor allem von Diisopropylamin, bekannt: Die Zugabe von Deuterierungs- und Alkylierungsmitteln DX bzw. RX ergibt nicht das gewünschte α -deuterte oder α -alkylierte Carbonyl-Derivat, sondern eine mehr oder weniger weitgehend protonierte Carbonylverbindung, also das Ausgangsmaterial, wobei bewiesen wurde, daß das Proton nur vom sekundären Amin kom-

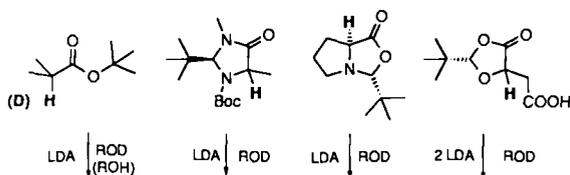
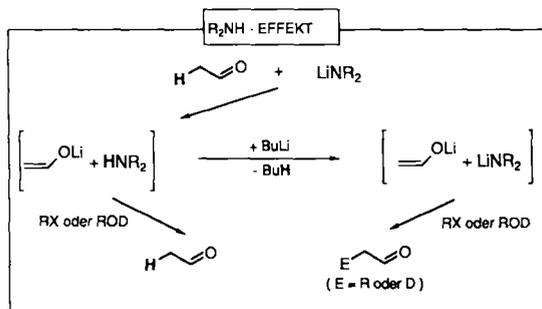


Schema 10. Erzeugung aminfreier Li-Enolatlösungen a) aus Enolestern oder Silylenolethern, b) mit LDA (und anschließendem Abpumpen des sekundärenamins) oder mit sperrigen und damit regioselektiv wirksamen Organolithiumverbindungen (unter Bildung eines Kohlenwasserstoffs) aus dem Carbonyl-Derivat, c) mit Butyllithium aus einer Verbindung mit sterisch geschützter, aber elektronisch wirksamer [237] Carbonylgruppe [238].

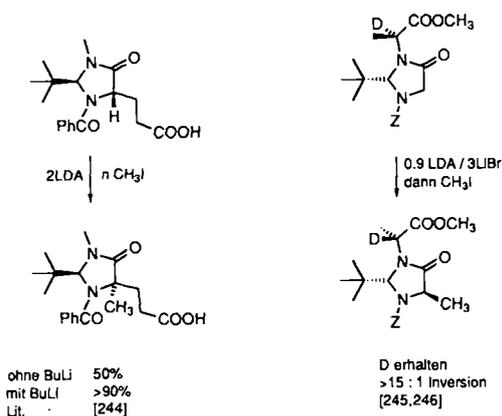
men kann^[239]. Gibt man vor dem Elektrophil ein Äquivalent BuLi zu, erhält man häufig das erwartete Produkt in guter Ausbeute. Das Amin als Säure (Effekt des „versteckten“ Protons) gegenüber viel zu schwachen Basen wurde vor allem häufig bei Molekülen mit mehr als einem sauren Proton beobachtet^[240]. Die Verhältnisse sind in Schema 11 zusammen mit einigen Beispielen dargestellt.

Offensichtlich liegen die im Kristall entdeckten^[66] Komplexe (Abb. 3 und 5) auch in Lösung vor. Bei den Abfangversuchen von Li-Enolaten, die mit LDA erzeugt worden waren, läuft eine „intra-übermolekulare“ Protonenübertragung zwischen den durch eine H-Brücke verknüpften Komponenten^[247, 248] dem erwarteten intermolekularen Angriff des Elektrophils den Rang ab^[249]. Formal treten bei den Deuterierungsversuchen riesige Isotopeneffekte auf, wenn etwa die Enolat/Amin-Lösung langsam zu einem vieltausendfachen Überschuß an Perdeuterioessigsäure gegeben wird. Die Rückkehr des ursprünglich entfernten Protons erinnert auch an den von *Cram* vor vielen Jahren als „Tour mit Fremdenführer“ bezeichneten Effekt bei Ionenpaarreaktionen^[250–252] sowie an Protonenübertragungsmechanismen^[253, 254], wie sie für aktive Zentren von Enzymen diskutiert werden (z. B. Serin-Proteasen^[255]).

Natürlich ist die Behandlung eines LDA-erzeugten Enolates mit BuLi zur Entfernung des störenden NH-Protons eine „Roßkur“, die nicht immer zum Erfolg führen kann: Man erzeugt durch diesen Schritt ein LDA/Enolat-Gemisch, welches wiederum andere Eigenschaften hat als das Enolat allein (siehe Abschnitt 4.2). Zudem setzt man bei diesem Vorgehen das aus Enolat und Elektrophil gebildete Produkt dem LDA aus. Deshalb sind die in Schema 10 angegebenen Methoden zur Erzeugung amin- und amidfreier Enolatlösungen so wichtig. Auch der Übergang zu stärker behinderten Li-Amiden wie Lithium-*tert*-butyl(1,1,3,3-te-



	% D (H) anstelle des durch Fettdruck hervorgehobenen H			
ohne BuLi	30	60	25	≤50
mit BuLi	98	>95	>95	
Lit.	[66]	[241]	[242]	[243]



Schema 11. Reaktionen von Li-Enolat-Diisopropylamin-Komplexen in THF. Oben: Der Enolat/Amin-Komplex wird unter dem Einfluß von Elektrophilen teilweise reprotioniert; durch Entfernen des freienamins mit BuLi können die Ausbeuten an gewünschtem Produkt verbessert werden. Mitte: Beispiele für Deuterolyse. Erst nach Entfernen des jeweils fett gezeichneten Protons wird ein hoher Deuterierungsgrad erreicht; der Gegenversuch mit deuteriertem Vorläufer liefert ein komplementäres Ergebnis: Auch D läßt sich erst durch Nachbehandlung mit BuLi vollständig durch H ersetzen. Unten: Versetzen von LDA-erzeugten Enolaten mit Methyljodid. Links: Erst nach Entfernen der R₂NH-Protonen gute Ausbeute am α -Methylglutaminsäure-Derivat. Rechts: Das deuterierte, von Glycylalanin abgeleitete Imidazolidinon wird durch Behandeln mit LDA/LiBr (LDA allein führt nicht zu einem „sauberen“ Reaktionsverlauf) und CH₃I ohne Verlust oder Verteilung des Deuterons auf die beiden α -Carbonylpositionen epimerisiert und alkyliert (mit Essigsäure statt CH₃I erhält man den Ausgangsstoff – ohne D-Verlust und ohne Epimerisierung – zurück).

tramethylbutyl)amid (auch als LOBA \equiv Lithium-*tert*-octyl-*tert*-butylamid^[65] bezeichnet) oder den zwar weniger basischen, aber auch weniger stark aggregierten Li- und K-Disilazaniden^[256] (LHMDS, KHMDS), die bei der Deprotonierung das schlechter komplexierende HN(SiMe₃)₂ liefern, führt zur Vermeidung vieler Komplikationen.

Eine Beteiligung der hier behandelten Komplexe aus sekundären Aminen und Enolaten an den im nächsten Abschnitt diskutierten Prozessen, bei denen achirale Enolate mit chiralen Li-Amiden erzeugt werden, ist in einigen Fällen wahrscheinlich.

4.2. Der LiX-Effekt bei Li-Enolat-Reaktionen

*Gedanken ohne Inhalt sind leer,
Anschauungen ohne Begriffe sind blind.
Immanuel Kant^[*]*

Neben dem im vorigen Abschnitt besprochenen Effekt sekundärer Amine auf den Ausgang von Enolatreaktionen muß es nach den in den Schemata 6 bis 8 formulierten Gleichungen auch einen Effekt von LiX-Komponenten in der Reaktionsmischung geben. Die Beteiligung gemischter Aggregate unter den üblichen Bedingungen (unpolares Lösungsmittel und tiefe Temperatur) läßt Folgendes erwarten:

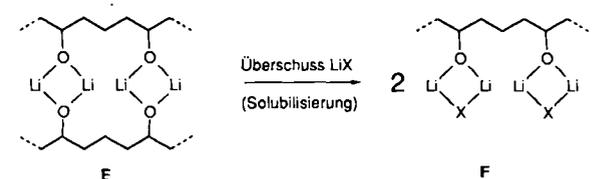
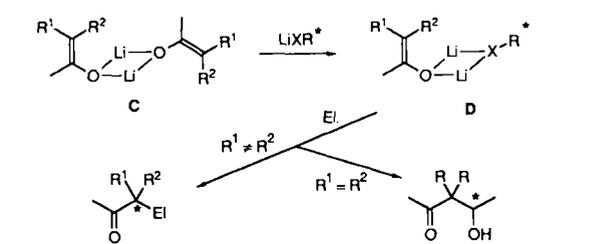
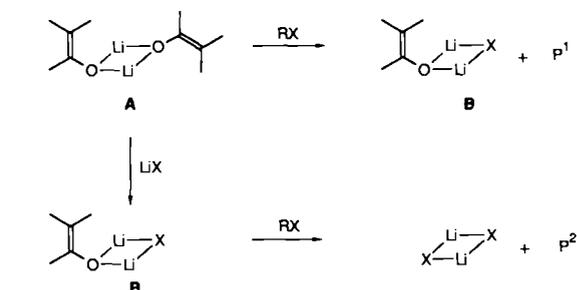
a) Das zur Deprotonierung verwendete Li-Amid wirkt vor allem bei komplizierter gebauten Substraten unterschiedlich, je nachdem, ob es allein oder in Gegenwart von LiX-Zusätzen eingesetzt wird.

b) Das Enolat hat am Anfang (reines Aggregat) und am Ende der Reaktion (gemischtes Aggregat mit dem gebildeten LiX) unterschiedliche Reaktivität.

c) Der Zugabemodus hat einen starken Einfluß.

d) Nicht an der stöchiometrischen Gleichung beteiligte LiX-Zusätze ändern die Eigenschaften des Enolates.

Im oberen Teil von Schema 12 ist am Beispiel eines dimeren Li-Enolats skizziert, daß Zugabe von LiX das reine Dimer in ein gemischtes Dimer überführen kann, wie es



Schema 12. Zugabe von LiX zu einer Enolatlösung könnte zur Bildung eines gemischten Aggregates führen (A \rightarrow B) und dadurch das Produktverhältnis P¹/P² verändern. Ein chiraler Zusatz versetzte so ein achirales Enolat in eine chirale Umgebung (C \rightarrow D); dabei könnten enantiomerenangereicherte Produkte entstehen. Bei polylihierten Derivaten kann die LiX-Zugabe einen solubilisierenden Effekt haben (E \rightarrow F).

[*] Kritik der reinen Vernunft, B75.

bei der Alkylierung mit einem Alkylhalogenid oder -sulfonat während der Reaktion entsteht. Man könnte sich vorstellen, daß im Extremfall das dimere Enolat ausschließlich ein Produkt, das gemischte Aggregat aus Enolat und LiX dagegen ein anderes Produkt liefert; ohne Interaggregataustausch würde dies zu einem 1 : 1-Gemisch der beiden Produkte führen. Zugabe von LiX im Überschuß zum Enolat könnte das reine Dimer in das gemischte Aggregat umwandeln, dessen Umsetzung mit dem Elektrophil dann nur noch ein einziges Produkt ergäbe. Ein Spezialfall des gleichen Effektes ist in der Mitte von Schema 12 gezeigt: Zugabe eines chiralen Li-Derivates LiXR* überführt ein achirales dimeres Li-Enolat in ein chirales gemischtes Aggregat, dessen Enolatkomponente je nach Substituenten an der Doppelbindung diastereotope Seiten hat, auf jeden Fall aber enantiotopie Seiten eines Reaktionspartners sollte unterscheiden können. Im unteren Teil des Schemas ist skizziert, wie eine mit ihresgleichen aggregierte polyolithierte Verbindung von LiX in ein Mischaggregat umgewandelt wird, was zu besserer Löslichkeit führen kann (eine Art Quervernetzung wird aufgehoben).

Selbstverständlich ist das hier entworfene Bild des LiX-Effektes eine starke Vereinfachung, vielleicht eine einseitige Betrachtungsweise: Die Zugabe von Lithiumhalogeniden, -thiolaten, -alkoholaten, -enolaten und -amiden, vor allem in größeren Anteilen, verändert zusätzlich das Medium^[257]: Es wird stärker polar („Salzeffekt“)^[150], und die Bildung ionisierter Gebilde^[258] (at-Komplexe, Ionenpaare) wird auch bei tiefer Temperatur wahrscheinlicher. Trotzdem erwies sich die Idee von den gemischten Aggregaten zumindest in unseren Arbeiten als äußerst fruchtbar.

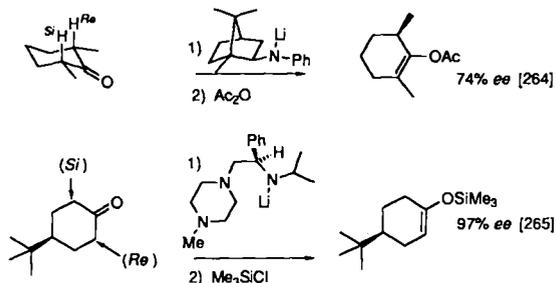
4.3. Achirale Enolate für die Herstellung enantiomerenangereicherter Produkte – aus der Not eine Tugend gemacht

Im Abschnitt 4.1 war von der Umgehung der Schwierigkeiten die Rede, welche die Komplexierung der Enolate mit sekundären Aminen verursacht. Hier sollen möglicherweise sehr nützliche Prozesse behandelt werden, bei denen man auf die Komplexierung zwischen Enolat und Li-Amid baut. Statt das Enolat mit einem chiralen Hilfsstoff kovalent zu verknüpfen – der später wieder abgespalten werden muß –, verbindet man hier die Komponenten über eine Komplexierung – die bei der wäßrigen Aufarbeitung zerfällt! Wie in einem chiralen Lösungsmittel^[259, 260] kann man so zwei achirale Reaktionspartner, z. B. ein Enolat und einen Aldehyd, zu enantiomerenangereicherten Produkten umsetzen (Schema 12). Dieses Vorgehen unterscheidet sich prinzipiell von den enantioselektiven Deprotonierungen mit chiralen Li-Amiden^[261] oder Protonierungen mit chiralen Säuren^[262, 263] (Schema 13). Beispiele sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Wie man sieht, können auch andere Metalle als Lithium eingesetzt werden.

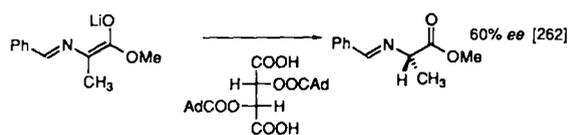
Chirale Alkoholate haben einen kleineren Effekt als Amide, und in der Regel ergibt ein Verhältnis Li-Enolat zu LiNR₂ von 1 : 3 die größten Enantiomerenüberschüsse^[278]. Die meisten der eingesetzten chiralen Li-Amide leiten sich von 1-Phenylethylamin oder von Aminosäuren ab und sind somit leicht zugänglich. Da bisher zu wenig Strukturunter-

suchungen (vgl. Abb. 10) über die Komplexe aus Li-Amiden und Li-Enolaten vorliegen, sind alle Versuche zur Deutung der Ergebnisse höchst spekulativ und sollen hier nicht wiedergegeben werden.

Enantioselektive Deprotonierung zu chiraalem Enolat



Enantioselektive Protonierung eines achiralen Enolates



Schema 13. Enantioselektive Protonierungen/Deprotonierungen unter Beteiligung von Li-Enolaten. Das chirale Reagens (Base oder Säure) greift selektiv enantiotopie Gruppen oder Seiten an [266–268]. (Bei den Protonierungen kann der in Abschnitt 4.1 diskutierte R₂NH-Effekt zum beobachteten Resultat beitragen, bei den Deprotonierungen der LiX-Effekt – nur in einem Fall sorgfältig ausgeschlossen [264, 269].)

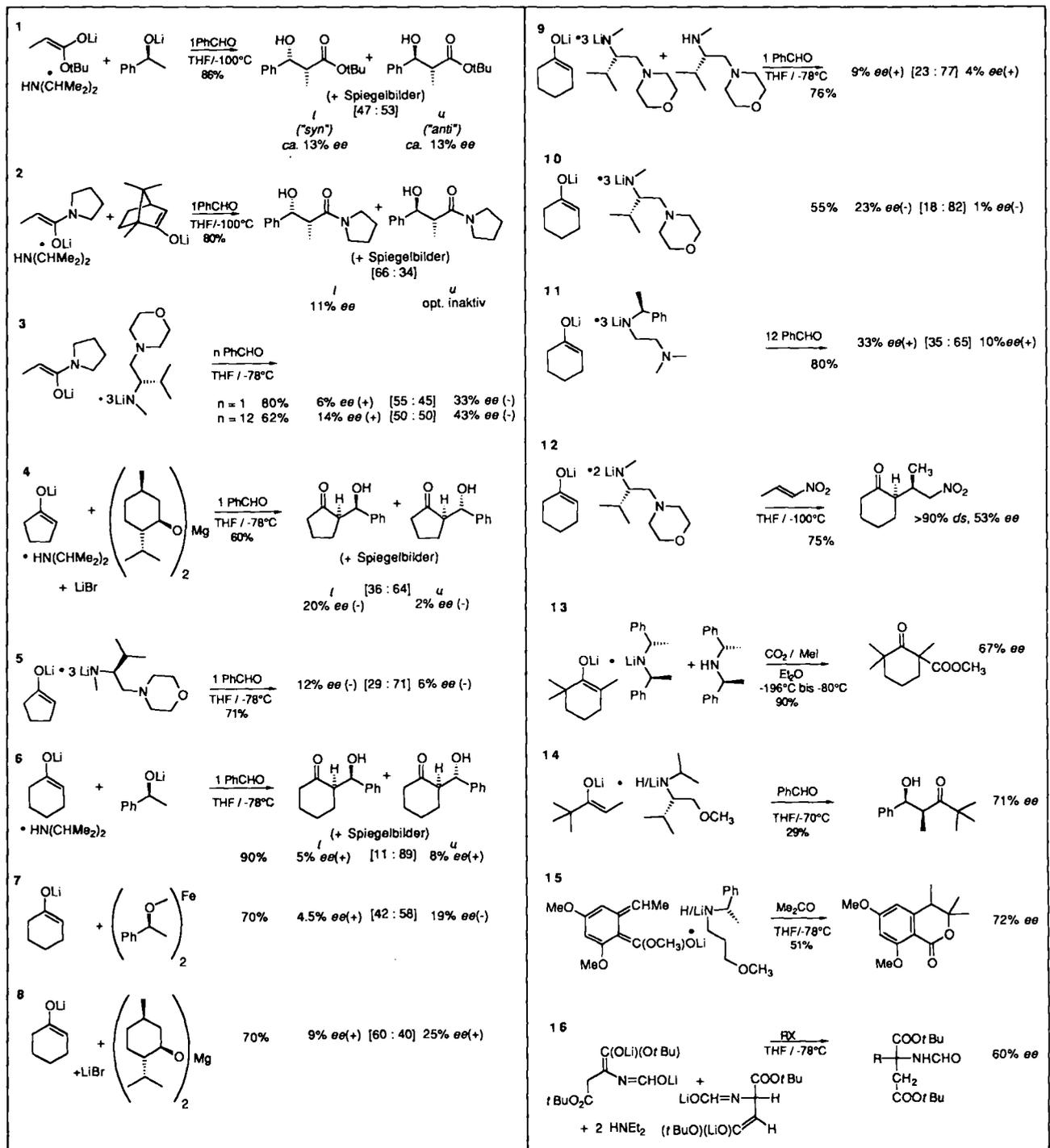
5. Alkylierungen von Peptiden an Sarkosineinheiten – von der Erwartung zur Überraschung

Das aus dem Studium von Struktur und Reaktivität der Li-Enolate Gelernte konnten wir zur Bearbeitung einer scheinbar ganz anderen Frage erfolgreich anwenden. Seit einigen Jahren beschäftigen wir uns mit der Entwicklung neuer Methoden zur Herstellung nicht proteinogener Aminosäuren^[56, 100]. Diese werden unter anderem für den Einbau in Peptide benötigt, deren biologische Eigenschaften modifiziert werden sollen^[279]. Normalerweise ist für jedes Peptidanalogen eine getrennte Synthese notwendig [Schema 14, Weg (a)]. Eine Methode, die es ermöglichte, eine Glycineinheit in einem gegebenen Oligopeptid durch direkte C-Alkylierung in andere Aminosäureeinheiten umzuwandeln, wäre nicht nur viel effizienter, sondern würde auch wertvolle Informationen über den Einfluß der Chiralitätszentren in den Nachbaraminosäuren auf die Entstehung eines neuen stereogenen Zentrums in einem offenkettigen Peptidderivat^[280] liefern [Schema 14, Weg (b)].

Die Idee, in einer Peptidkette eine Enolatinheit erzeugen zu wollen, erscheint absurd,

erstens, weil selbst in Abwesenheit von seitenkettenfunktionalisierten Aminosäuren in der Kette pro Baustein ein acides Amid-Wasserstoffatom ($pK_s < 20$) vorhanden ist, welches entfernt werden muß, bevor man die CH₂-Gruppe eines Glycinbausteins deprotonieren kann,

Tabelle 9. Enantioselective Aldoladditionen, Michael-Addition an ein Nitroolefin, Carboxylierung und Alkylierung von achiralen Enolaten unter Zusatz von chiralen Li-Alkoholaten und Amidien. Die Beispiele Nr. 1-12 und 16 stammen aus unseren Untersuchungen [53, 91-93, 270-273], Nr. 13 [274], 14 [275] und 15 [276] sind anderen Arbeiten entnommen. Aminfreie Enolatlösungen wurden entweder durch Zugabe von BuLi zu den mit LiNR₂ erzeugten Li-Enolaten oder durch Verwendung der Silylenolether erhalten. Die angegebenen Konfigurationen und Enantiomerenverhältnisse wurden NMR-spektroskopisch oder mit chiralen HPLC-Säulen bestimmt [277].



zweitens, weil sicherlich stark basische Bedingungen nötig sind, unter denen die stereogenen Zentren der Aminosäuren epimerisieren dürften, was bei einem n-Peptid zu maximal 2ⁿ möglichen Stereoisomeren führt, und

drittens, weil zur Erzeugung von Li-Enolaten aprotische Bedingungen bei tiefer Temperatur nötig sind, unter denen man für ein Oligopeptid – und noch viel mehr für ein polyolithiertes – geringe Löslichkeit erwarten würde.

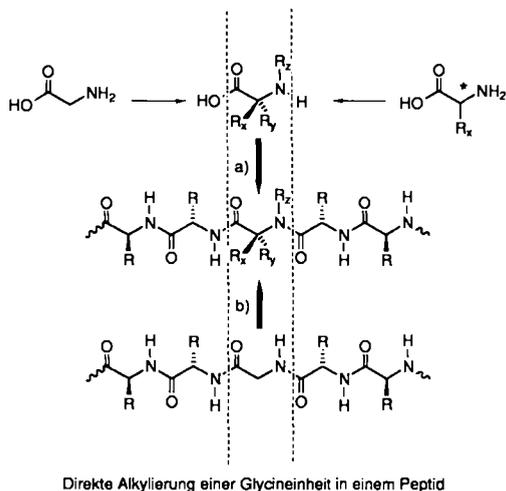
Am Anfang unserer Untersuchungen standen nicht der-

artige Überlegungen, sondern das mutige Experiment eines besonders begabten jungen Chemikers^[281] mit einem schon recht großen Oligopeptid. Aus Gründen der Systematik soll die Geschichte dieses Arbeitsgebietes aber nicht in historischer, sondern in umgekehrter Reihenfolge beschrieben werden.

Zunächst ein Nicht-Peptid-Fall, an dem der LiX-Effekt zur Solubilisierung demonstriert werden kann: Der in Schema 15 gezeigte (R)-N-Benzoyl-3-aminobuttersäure-

ester läßt sich über ein Dilithium-Derivat in 2-Stellung alkylieren^[41i, 282]. Bei Trockeneistemperatur ist das Dilithium-Derivat unlöslich, so daß z. B. zur Methylierung mit CH₃I aufgewärmt werden muß. Durchführung der Reak-

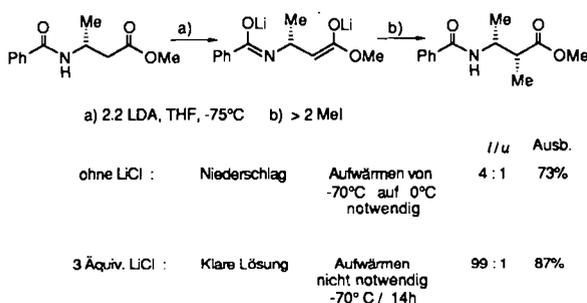
Schrittweiser Aufbau unter Verwendung modifizierter Aminosäuren



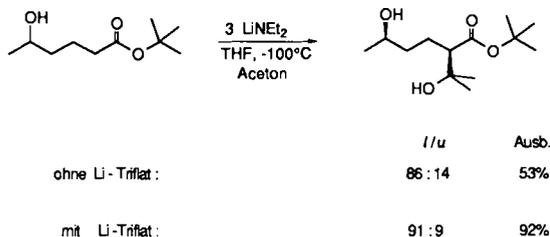
Schema 14. Synthese modifizierter Peptide a) durch schrittweisen Aufbau mit modifizierten Aminosäurebausteinen [279b] und b) durch Umsetzungen an einer Aminosäure unter Einführung einer Seitenkette; viele analoge Derivate könnten so aus einem einmal hergestellten Peptid erhalten werden.

tion in Gegenwart von LiCl^[285] ergibt dagegen ein homogenes Reaktionsgemisch mit entsprechend verbessertem Resultat! Andere Li-Salze wie LiBr, LiClO₄ und LiOSO₂R zeigen ähnliche Effekte (siehe z. B. den unteren Teil^[283] von Schema 15).

LiX-Effekt:
bei der α -Methylierung eines β -Aminobuttersäurederivates



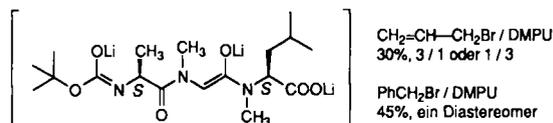
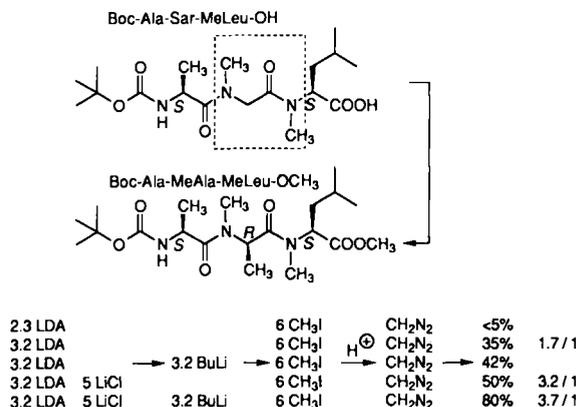
LiX-Effekt:
bei der Aldoladdition eines δ -Hydroxysäureesters



Schema 15. LiX-Effekt auf Erzeugung und Umsetzungen zweier Dilithium-Derivate [41i, 282, 283]. Im Falle des *N*-Benzoylaminosäureesters (oben) wird das Reagens für die Alkylierung durch das zugesetzte LiCl löslich [41i]. In beiden Fällen erhöhen sich Ausbeute und Stereoselektivität der Reaktion (C=C- und C=N-Konfiguration hier, in Schema 16 bis 19 und in Abb. 24 willkürlich gezeichnet!) [284].

5.1. Offenkettige Tri-, Tetra- und Hexapeptide

Zur C-Alkylierung offenkettiger Peptide haben wir zunächst solche gewählt, die a) eine Sarkosin-(*N*-Methylglycin)-Einheit enthalten (in Schema 16 markiert, Sarkosin = *N*-Methylglycin), b) am Aminoende *tert*-butoxycarbonyl(Boc)-geschützt sind und c) eine freie Säureendgruppe aufweisen. Beim Zusammenbringen solcher Peptide mit der zur Entfernung des Carboxywasserstoffs und aller Amin-Wasserstoffatome nötigen Anteile LDA entstehen mehr oder weniger dichte Niederschläge. Im Falle des in Schema 16 gezeigten Tripeptids bildet sich durch Zu-

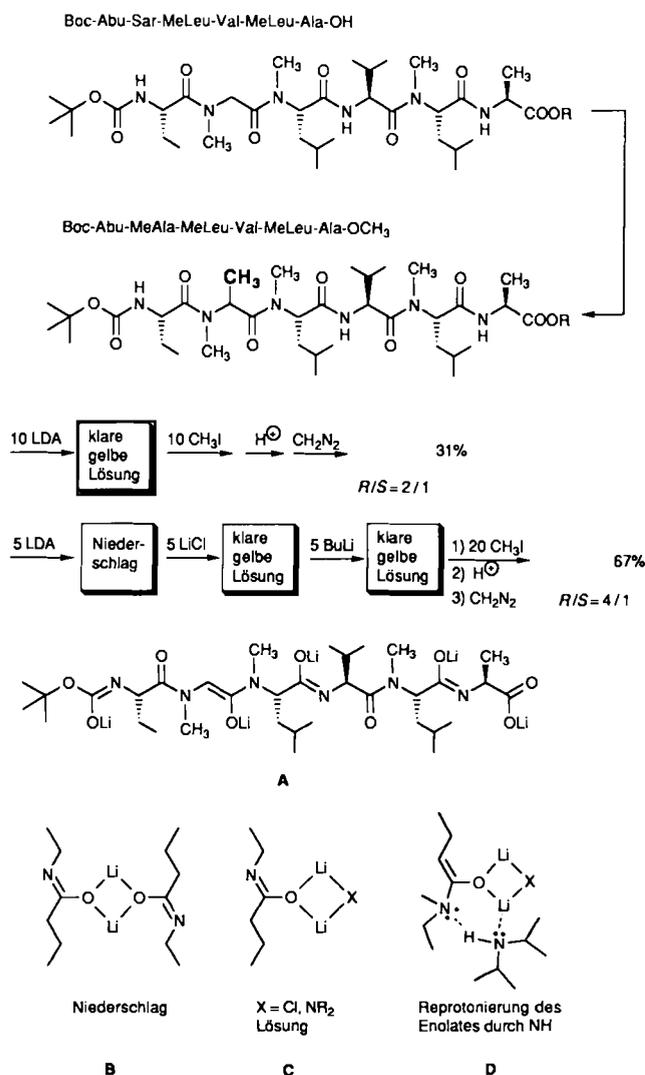


Schema 16. Diastereoselektive Alkylierungen am Sarkosinteil eines Boc-geschützten Tripeptids [286]. Bei der Allylierung und Benzylierung mußte zur Erzielung der angegebenen Ausbeuten des Cosolvens DMPU [63] zugesetzt werden.

gabe von etwas mehr als drei Äquivalenten LDA offensichtlich ein Enolat am Sarkosinteil, denn Zugabe von Methylidiod liefert in 35% Ausbeute ein neues Tripeptid-Derivat mit *N*-Methylalanin anstelle des Sarkosins! Entfernen des bei der Deprotonierung entstandenen Diisopropylamins mit BuLi (vgl. Abschnitt 4.1) steigerte die Ausbeute nur unwesentlich, aber bei Durchführung der Reaktion in Gegenwart von LiCl und BuLi-Zugabe nach der Deprotonierung mit LDA ließen sich 80% des neuen Tripeptids isolieren. Noch wichtiger als die Ausbeute ist aber, daß die Reaktion diastereoselektiv (*R*-MeAla/*S*-MeAla fast 4:1) und ohne Epimerisierung an den beiden schon im Edukt vorhandenen stereogenen Zentren verlaufen ist! Die Konfiguration wurde durch Vergleich mit authentischen Proben bewiesen^[286-288].

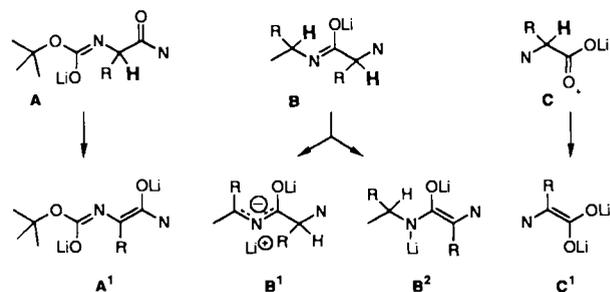
Auch das in Schema 17 gezeigte Hexapeptid enthält einen Sarkosinbaustein und daneben mehrere saure Wasserstoffatome. Mit der stöchiometrischen Menge LDA bildet sich ein Niederschlag, der durch Zugabe der doppelten Menge LDA^[289] oder von LiCl^[285] aufgelöst werden kann^[290]. Es entsteht eine gelbe, nicht viskose und auch bei Trockeneistemperatur leicht rührbare homogene THF-Lösung, wie sie in der Reihe der unter LiX-Zusatz erzeugten polyolithierten Derivate typisch ist. Zugabe von Methylidiod, wäßrige Aufarbeitung und Veresterung der Säureendgruppe mit Diazomethan - zur Erleichterung der Reinigung und Isolierung - liefert in 30-67% Ausbeute bevor-

zugt das (*R*-MeAla)-Derivat. Wiederum sind Ausbeute und Selektivität im LiCl-Ansatz mit BuLi-Nachbehandlung viel höher als ohne Nachbehandlung^[285]. Das pentalithiierte Hexapeptid **A**, welches für die *C*-Alkylierung maßgeblich sein muß, ist im unteren Teil von Schema 17 gezeigt. Wiederum entsteht bevorzugt ein neues stereogenes Zentrum mit *R*-Konfiguration, laut Vergleich mit authentischen Proben^[288].



Schema 17. Fünffache Deprotonierung eines Boc-geschützten Hexapeptids aus drei *N*-Methyl- und drei normalen Aminosäurebausteinen mit LDA und diastereoselektive Methylierung an einer Sarkosineinheit [285]. Die angegebenen Ausbeuten wurden durch einfache Säulenchromatographie erhalten und beziehen sich auf die Summe der beiden Epimere [2-(*R*-MeAla) und 2-(*S*-MeAla)]; die Konfiguration an den anderen stereogenen Zentren ist wie im Edukt. **A**: Pentalithium-Derivat; **B**: Aggregate aus **A**, schwerlöslich; **C**: Solubilisierung mit LDA oder LiCl, wahrscheinlich durch Bildung gemischter Aggregate (vgl. Abb. 10 und 20); **D**: Komplexierung mit Diisopropylamin führt zu „Reptonierung“, schlechtere Ausbeuten ohne BuLi-„Nachbehandlung“ (vgl. Abb. 5 und Abschnitt 4.1).

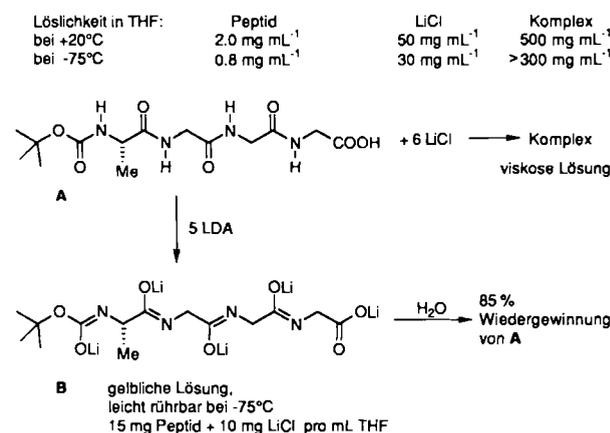
Wenn man die Enolate in Schema 16 und 17 betrachtet, fallen zwei strukturelle Merkmale auf: a) neben jedem stereogenen Zentrum hat eine Deprotonierung stattgefunden, so daß ein gewisser Schutz vor weiterer Deprotonierung und damit vor einer Epimerisierung gegeben ist (Schema 18); b) die eingesetzten Peptide haben aliphatische Seiten-



Schema 18. Die Deprotonierung der Carbamat- und Amidgruppe von Boc-Peptiden, wie sie für die in Schema 16 und 17 gezeigten Reaktionen eingesetzt wurden, schützt das benachbarte Zentrum vor Epimerisierung; die hervorgehobenen Wasserstoffatome sind weniger acid als ohne anionische Nachbargruppe. Die Erzeugung von doppelt lithiierten Systemen **A'**, **B'**, **B''** und **C'** aus den Vorläufern **A**, **B** bzw. **C** ist, wie an einfachen Beispielen gezeigt wurde [126, 248, 291–293], zwar möglich, erfordert aber schärfere Bedingungen (der Schutz von Carbonylgruppen gegen Reduktion durch Metallhydrid und gegen Addition von CH₃Li durch gezielte Li-Enolatbildung in Di- und Tricarbonylverbindungen ist schon lange bekannt [294, 295]).

ketten und sind somit lipophil, was die Löslichkeit ihrer Li-Derivate im unpolaren Lösungsmittel THF, besonders unter Ausnutzung des Li-Effektes, erhöhen sollte. Falls diese Eigenschaften für die erfolgreiche Alkylierung ausschlaggebend sein sollten, wäre die Methode sehr speziell. Die nächsten beiden Beispiele zeigen, daß dies nicht der Fall ist.

Als ein besonders hydrophiles Oligopeptid, das man in der Tat kaum mehr aus Wasser „herausholen“ kann, wählen wir das Boc-geschützte Alanyl-glycyl-glycyl-glycin und entdeckten dabei noch einen weiteren Effekt von Lithiumsalzen auf die Löslichkeit gewisser Peptide. Wie aus Schema 19 zu ersehen, bildet das in THF bei Raumtemperatur sehr schwer lösliche Peptid mit LiCl einen sogar bei tiefer Temperatur gut löslichen Komplex, und auch die Zugabe von fünf Äquivalenten LDA bewirkt weder ein Ausfällen noch Zersetzung, denn die Hydrolyse führt zur Rückgewinnung des Peptids. Die Möglichkeit der Durchführung von Reaktionen mit den so hergestellten Lösungen wird zur Zeit überprüft. Die gute Löslichkeit eines Peptid-LiCl-Komplexes in einem organischen Lösungsmit-



Schema 19. Enorme Steigerung der Löslichkeit einer 1:6-Mischung von Boc-Ala-Gly-Gly-Gly-OH und wasserfreiem LiCl in THF im Vergleich zu den Komponenten. Beim Entfernen des Lösungsmittels (5 h/10⁻³ Torr/20°C) verbleibt ein Feststoff, der Peptid, LiCl und THF im Verhältnis 1:6:2.5 enthält. Auch mit 5 LDA entsteht aus der Mischung von **A** und LiCl bei -75°C eine klare Lösung, die wahrscheinlich das Pentalithium-Derivat **B** enthält [296, 297].

tel ist sehr überraschend; die Tatsache aber, daß Peptide mit Lithiumsalzen Komplexe bilden, die manchmal sogar aus wäßrigen Lösungen wasserfrei kristallisieren, ist seit Anfang dieses Jahrhunderts bekannt (Pfeiffer'sche „Neutralsalzverbindungen der Polypeptide und Eiweißkörper“^[298)]^[299], und in einer Patentschrift wird über die Solubilisierung eines Protein-Antigens in Wasser durch Zugabe von LiBr berichtet^[300]. Einige Amid-, Peptid- und Harnstoffkomplexe von Lithiumsalzen sind durch Kristallstrukturanalysen belegt^[301]; eine der Strukturen ist in Abbildung 23 gezeigt^[303].

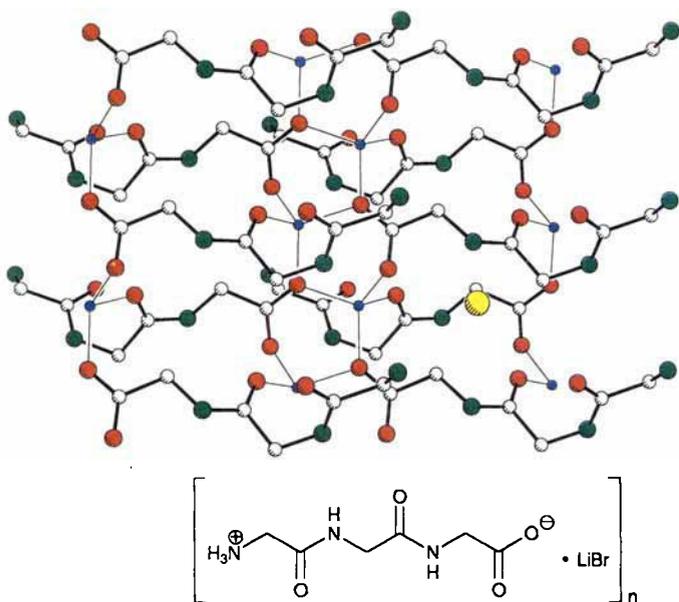


Abb. 23. Kristallstruktur des LiBr-Komplexes von Glycyl-glycyl-glycin [302] (Ausschnitt aus der polymeren Anordnung, nur eines der Bromid-Ionen ist dargestellt; CSD: GLYLIB) (vgl. die Komplexe von LiX mit Amiden in Tabelle 4 und die Strukturen in Abb. 8, 11, 16). Nach Pfeiffer nimmt die „Additionsfähigkeit“ der Li-Salze für Aminosäuren in den folgenden Reihen ab: Li > Na > K und I > Br > Cl [298b].

5.2. Cyclosporin A

Nescire quaedam magna pars est sapientiae^{[304][*]}

Das größte Peptid, in dem wir bisher eine Sarkosineinheit C-alkylieren konnten, und zugleich eines mit einer ganzen Reihe von Aminosäurebausteinen, die nicht auf die in Schema 18 dargestellte Weise vor Epimerisierung geschützt sind, ist Cyclosporin A (CyA)^[305,306]; das gleiche gilt für einige seiner Analoga^[307-311]. CyA ist ein neuartiges Immunsuppressivum^[312], dessen Einsatz für die stürmische Entwicklung der Organtransplantation ebenso wichtig ist wie chirurgisches Geschick. CyA, ein cyclisches Undeca-peptid, enthält sieben N-Methylaminosäuren (Abb. 24), von denen vier direkt miteinander verknüpft sind (Nr. 9, 10, 11, 1). Die Aminosäure Nr. 3 ist Sarkosin, dem als Nr. 4 eine weitere N-Methylaminosäure, MeLeu, folgt. Durch die aliphatischen Seitenketten und die internen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen gegenüberliegenden NH- und CO-Gruppen im faltblattartigen Teil des Moleküls ist

[*] Das Nichtwissen ist ein Teil der Weisheit, und nicht der geringste.

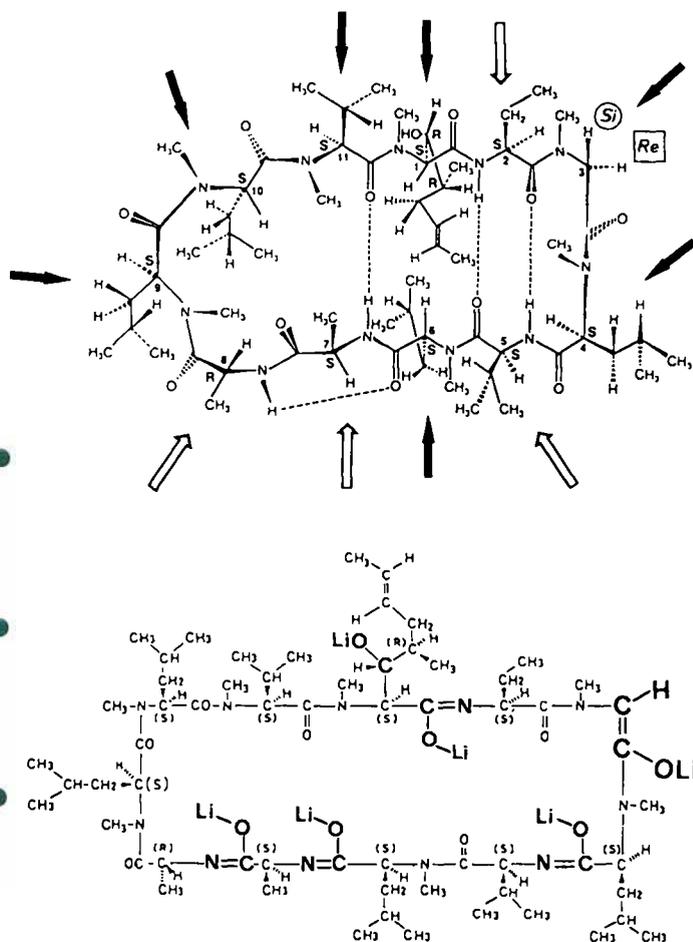


Abb. 24. Cyclosporin A (oben) und sein Hexalithio-Derivat (unten). Die sieben N-Methylaminosäurebausteine sind durch gefüllte, die vier normalen durch offene Pfeile markiert. Die Konformation von CyA ist bis auf die Lage der Seitenketten der Aminosäuren Nr. 1 und Nr. 11 im Kristall [306] und in Lösung [130a, 313] gleich. - Über das Li-Derivat gibt es keine Strukturinformation (E/Z an CC- und CO-Doppelbindungen willkürlich gezeichnet); es liegt in THF-Lösung in Gegenwart von Diisopropylamin, von LDA, von Lithiumchlorid oder deren Mischungen vor. Die gelbe, bei -75°C erzeugte CyA-Lösung ($\geq 20\text{ g L}^{-1}$) kann zumindest kurzfristig ohne Zersetzung bis $+20^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt werden.

die Verbindung lipophil und in Wasser schwerlöslich. In organischen Lösungsmitteln löst sie sich ausgezeichnet ($> 600\text{ mg mL}^{-1}$ in THF bei Raumtemperatur und $> 300\text{ mg mL}^{-1}$ bei -75°C). Mit Lithiumchlorid und anderen Li-Salzen tritt gravimetrisch und NMR-spektroskopisch nachweisbare Komplexbildung ein^[314]; zum Vergleich ist der LiBr-Komplex des cyclischen Decapeptids Antamanid gezeigt (Abb. 25).

Durch Behandeln der THF-Lösungen von Cyclosporinen mit den notwendigen Anteilen LDA kann man durch Deprotonierung der Sarkosin- CH_2 -Gruppe ohne Zerstörung des Peptidringes Li-Enolate erzeugen und mit Elektrophilen alkylieren, oder es können andere Substituenten an dieser Position eingeführt werden^[281,285,286,289,314,317]. Mit CyA und LDA allein entsteht ab vier Äquivalenten Zugabe bei -78°C ein Niederschlag oder eine immer viskoser werdende Mischung, die gallertartig erstarren kann. Gibt man mehr als sechs Äquivalente LDA zu - die für vier NH-, eine OH- und eine CH_2 -Gruppe nötig sind - so bildet sich eine klare, gelbe, leicht rührbare Lösung (bis 15 Äq. LDA), aus der durch Versetzen mit Wasser über 90% CyA zurückgewonnen werden. Epimerisierungen treten

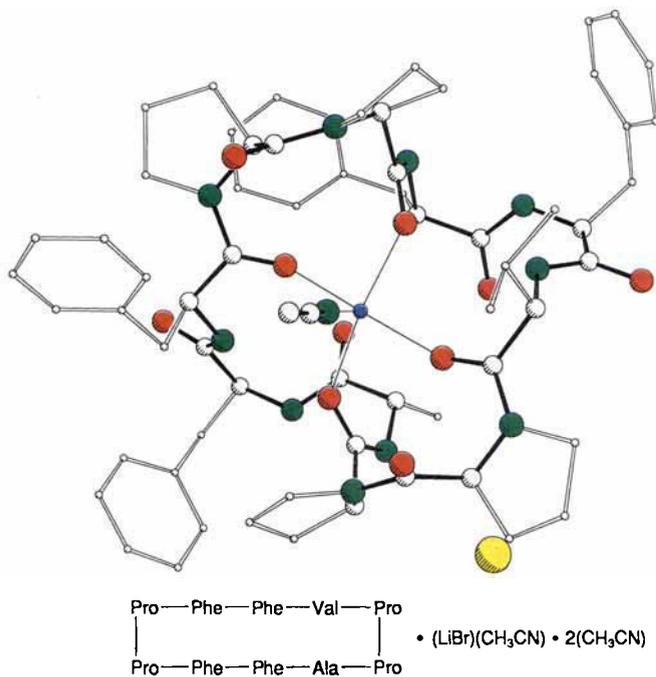


Abb. 25. LiBr-Komplex von Antamanid, *cyclo*(Val-Pro-Pro-Ala-Phe-Phe-Pro-Pro-Phe-Phe), aus Acetonitril kristallisiert (CSD: ANTAML 10) [315]. Die vier an Li gebundenen Carbonylsauerstoffatome bilden die Basis einer annähernd quadratischen Pyramide mit dem Acetonitrilstickstoff an der Spitze. Das cyclische Decapeptid stammt aus dem grünen Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) [316]. Zwei weitere Acetonitril-Moleküle pro Antamanid sind im Kristall vorhanden.

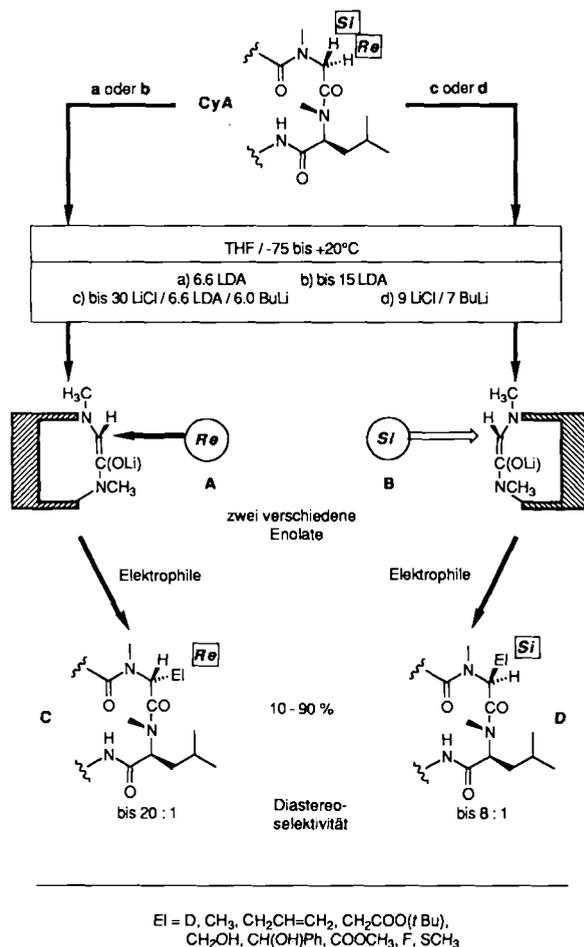
nur in ganz geringem Umfang auf, und zwar, wie erwartet, überwiegend an den Aminosäuren 9, 10 und 11, die nicht wie in Schema 18 besprochen geschützt sind. Durch einfache Säulenchromatographie kann CyA von den so entstandenen Verunreinigungen befreit werden. Mit anderen Elektrophilen als Wasser entstehen Produkte unter bevorzugter Substitution (>90%) des diastereotopen *Re*-Wasserstoffatoms des Sarkosinbausteins (*Sar*³) in Ausbeuten zwischen 10 und 50%, wobei meist ein großer Anteil unverändertes CyA zurückerhalten wird. Einige der so in CyA eingeführten Substituenten sind in Schema 20 angegeben.

Zu unserer Freude fanden wir, daß auch die durch Angriff der Elektrophile von der *Si*-Seite des Enolats entstehenden Produkte selektiv hergestellt werden können, und zwar durch Deprotonierung mit stöchiometrischen Mengen LDA in Gegenwart eines großen Überschusses (bis 30 Äquivalente) Lithiumchlorid, wobei die besten Ausbeuten (über 90%) mit „BuLi-Nachbehandlung“ erhalten wurden. Wir wissen noch nicht, ob die beiden Enolate konfigurativer verschieden sind (*E/Z* an C=N und/oder C=C) oder sich nur durch den LiX-Effekt unterscheiden; in jedem Fall muß im einen die *Re*-Seite, im anderen die *Si*-Seite der Enolatdoppelbindung, wie in Schema 20 angedeutet, durch die Anordnung des makrocyclischen Ringes abgeschirmt sein.

Die Produkte lassen sich leicht durch Mitteldruckchromatographie an Silicagel rein isolieren. Wie durch ein Wunder laufen z. B. CyA ($M_r = 1202$) und die beiden isomeren Methylierungsprodukte [(*N*-Me-*R*-Ala³)CyA und (*N*-Me-*S*-Ala³)CyA, $M_r = 1216$] auf einer einfachen Dünnschichtplatte zu deutlich getrennten „Flecken“ auseinander^[319]. Die Strukturzuordnung der stereoisomeren Methy-

lierungsprodukte gelang durch NMR-spektroskopischen Vergleich mit Proben aus Totalsynthesen^[287,288].

Spaltungen des Peptidgerüsts oder Alkylierungen an anderen Aminosäurebausteinen als Sarkosin erfolgen nur



Schema 20. Alkylierungen von Cyclosporin A an der Sarkosineinheit über das in Abb. 24 (unten) gezeigte Li-Enolat [317]. Je nach Deprotonierungsbedingungen entsteht ein Enolat A, das bevorzugt von der *Re*-Seite angegriffen wird, oder ein Enolat B mit *Si*-Selektivität (siehe die Produkte C bzw. D) [318]. Die Ausbeuten sind unter den „aminfreien LiCl-Bedingungen“ [c und d], die Selektivitäten unter den „LDA-Bedingungen“ [a und b] am höchsten. Als Elektrophile wurden CD₃COOD, CH₃I, Bromide, Aldehyde, CO₂/CH₂N₂, FClO₃ sowie Disulfide im Überschuß eingesetzt. Die gezeigten Produkte C und D können chromatographisch abgetrennt und rein isoliert werden.

in untergeordnetem Maße. Bei der Deprotonierung in Gegenwart von LiCl mit BuLi (Schema 20, d) können, wenn man es darauf anlegt, größere Anteile eines Butylketons auftreten, das durch Angriff an der Carbonylgruppe von Aminosäure Nr. 9 entsteht („ungeschützte“ Stelle).

Die biologische Aktivität der erhaltenen Produkte folgt einer einfachen Regel: in der *Re*-Position substituierte Derivate zeigen zum Teil noch mit CyA vergleichbare immunsuppressive Eigenschaften, in *Si*-Position substituierte nicht. Der Grund hierfür ist aus Modellen ersichtlich (Abb. 26): Der *Re*-Wasserstoff am Sarkosin nimmt eine quasi-äquatoriale Stellung ein, der *Si*-Wasserstoff eine quasi-axiale, und Einführung eines Substituenten in diese Position führt zu so massiver sterischer Behinderung mit

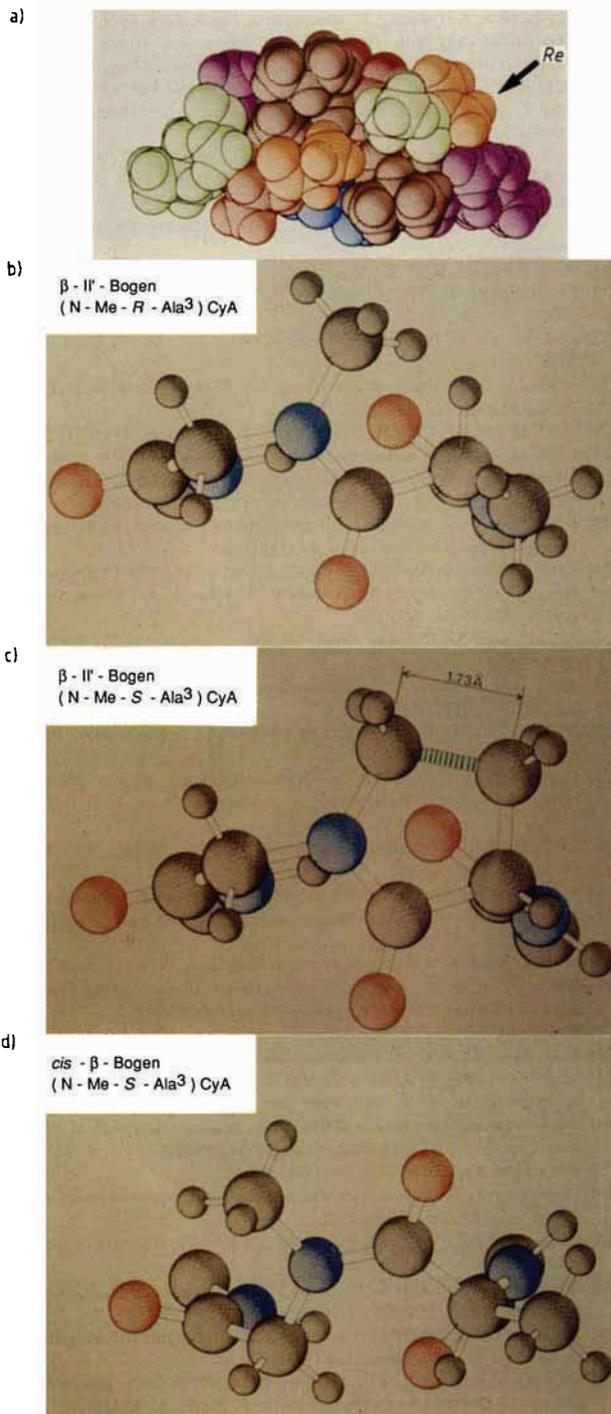


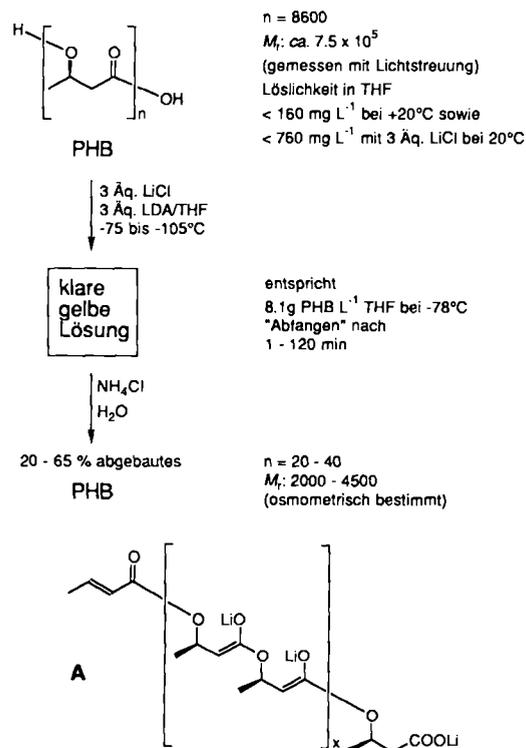
Abb. 26. Mit den Daten der Strukturanalyse von Cyclosporin A generiertes raumfüllendes Modell des gesamten Moleküls und Kugel-Stab-Modell des β -Bogen-Bereiches, in welchem die stereoselektive Alkylierung über ein Li-Enolat erfolgt (Abb. 24 und Schema 20). a) Gesamtansicht, mit dem *Re*-Wasserstoff am Sarkosin hervorgehoben; der *Si*-Wasserstoff und die benachbarte NCH_3 -Gruppe stehen quasi-1,3-diaxial zueinander dem Betrachter entgegen. b) $\text{H}(\text{Re})$ durch CH_3 ersetzt, keine sterische Behinderung [die NMR-Spektren von CyA und (*N*-Me-*R*-Ala³)CyA sind weitgehend deckungsgleich]. c) $\text{H}(\text{Si})$ durch CH_3 ersetzt, starke Durchdringung der van-der-Waals-Radien der beiden CH_3 -Gruppen unter Beibehaltung des β -II'-Bogens. d) Äquatoriale (*Si*)- CH_3 -Gruppen in einem *cis*- β -Bogen unter Bildung einer *cisoiden* Peptidbindung [die NMR-Spektren von *R*- und *S*-Derivat unterscheiden sich stark].

der NCH_3 -Gruppe der benachbarten Aminosäure, daß die Peptidkette eine andere Konformation einnehmen muß, was die Gestalt des gesamten Moleküls ändert.

6. Ausblick – auf noch komplexere Systeme

*An experiment is in progress
but it is uncertain
if we are in control
or just observers
Roald Hoffmann^[320]*

Die Solubilisierung von polyolithierten organischen Verbindungen wie den Peptiden durch Zusätze anorganischer Li-Salze hat uns Mut gemacht, auch ganz andere Systeme zu untersuchen. Dabei fanden wir z. B., daß aus einer Suspension des Biopolymers PHB (Polyhydroxybuttersäureester, $M_r = 7.5 \times 10^5$), eines in Wasser und THF praktisch unlöslichen Stoffes, in Gegenwart von LiCl mit LDA im Überschuß bei tiefer Temperatur eine klare THF-Lösung entsteht. Durch Versetzen mit Wasser erhält man bis 65% eines Polymers mit niedrigerem Molekulargewicht (Schema 21)^[321, 322]. Die Tatsache, daß das Polyester-Li-Enolat nicht bis zum Monomer (Li-Crotonat) zerfällt, sondern daß ein unerwartet langlebiges Enolatgebilde aus etwa 30 Bausteinen überlebt, hat wohl mit dessen Struktur zu tun, die wir aber nicht kennen^[323].



Schema 21. Deprotonierende Solubilisierung und partieller Abbau von Poly[(*R*)-3-hydroxybutyrat] PHB mit LDA/LiCl in THF bei tiefer Temperatur [321, 322]. Die angegebenen Löslichkeiten von PHB in THF sind obere Grenzwerte, die sich rechnerisch aus Versuchen in kleineren Volumina als 1 L ergeben. Die obere Grenze der durch Zugabe von LDA/LiCl erreichbaren Löslichkeit wurde nicht getestet. Das Enolat könnte statt durch β -Eliminierung (Crotonat-Endgruppe, siehe A) auch durch α -Eliminierung [72] (Lithiooxybutyrat-Endgruppe) bis zum Polymer aus ca. 30 Einheiten zerfallen. Hinweise auf direkten Angriff von LDA an den Estercarbonylgruppen des Polymers (Aminolyse unter Bildung von Carbonsäureamid-Endgruppen) gibt es nicht.

Der Weg ins Reich der Strukturen von Li-Enolaten und die Frage nach deren Bedeutung für Reaktionen haben nicht nur eine Reihe wichtiger Erkenntnisse gebracht, sie

haben uns auch zurück ins Laboratorium geführt. Dabei sind wir bei Systemen von einer Komplexität angelangt, auf deren Erfassung wir am Anfang des Weges nicht hoffen konnten, und deren Reaktionen wir voller Spannung und Freude beobachten, auch wenn wir sie nicht verstehen.

Eine weitere Lehre ist zu ziehen: Auch der synthetisch arbeitende organische Chemiker muß sehr komplexe Strukturen – Übermoleküle im Lehnschen Sinne – in seine Betrachtungen einbeziehen. Der folgenden Aussage von Lord Todd^[324] ist nichts hinzuzufügen: „Abgesehen von der Wasserstoffbrückenbindung haben wir organischen Chemiker uns praktisch ausschließlich um die kovalenten Bindungen gekümmert. Ich glaube, daß es unsere Pflicht ist, in der Zukunft die schwachen, nichtbindenden Wechselwirkungen zu untersuchen, welche für die großen Makromoleküle der Natur von so enormer Bedeutung sind. Dies wird zu einer neuen Blüte der organischen Chemie führen“.

Mein herzlichster Dank gilt den Mitarbeitern, die wesentliche Beiträge zu den in diesem Artikel beschriebenen Themen geleistet haben; ihre Namen sind in der Literaturliste angegeben. Die Zusammenarbeit mit ihnen war und ist für mich eine Quelle vieler Freuden. – Meinem Kollegen Jack Dunitz danke ich für zahlreiche erleuchtende Diskussionen. – Die Anfertigung dieser Übersicht wäre nicht ohne Frau S. Sigrist (Text) und die Herren A. K. Beck (Literaturliste), B. Lamatsch und T. Maetzke (Abbildungen), G. Stucky und G. Adam (Schemata und Tabellen), U. Misslitz (Korrekturen), H. Gründler (Anwendung der Programme Word® und Chem Draw®) sowie E. Dziadulewicz, R. Fitzi und S. Y. Ko (Teile der englischen Version) möglich gewesen, die mir mit viel Liebe zum Detail und mit großem Engagement geholfen haben.

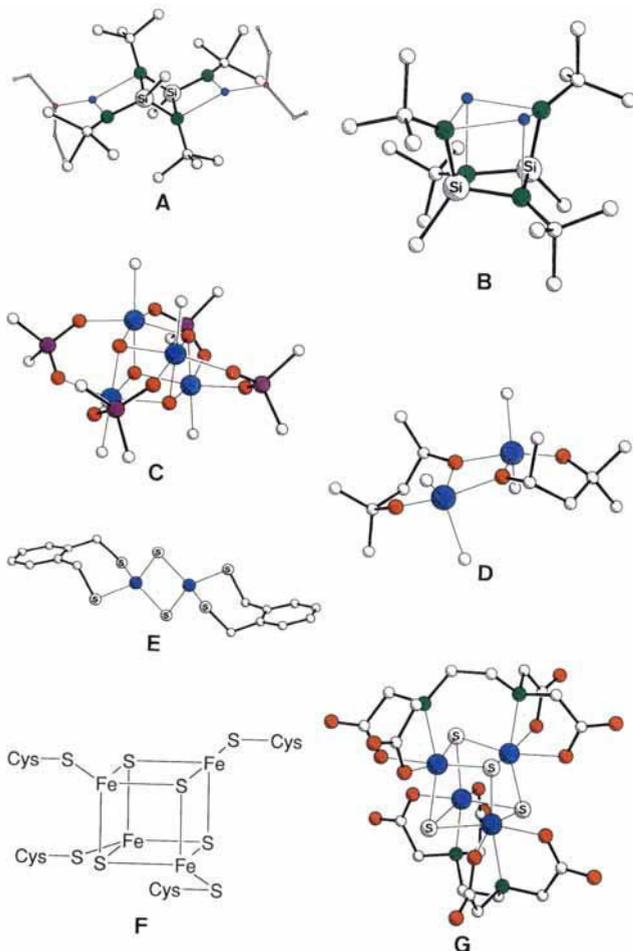
Eingegangen am 14. September 1988 [A 702]

- [1] Lesenswerte Artikel über dieses Thema: A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* 79 (1901) 1265; 121 (1922) 416 (Reaktivität und alternierende Polarität); R. Robinson in H. Grossmann (Hrsg.): *Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, Neue Folge, Heft 14*, F. Enke Verlag, Stuttgart 1932; C. K. Ingold, *Chem. Rev.* 15 (1934) 225–274 (Elektronentheorie organischer Reaktionen). – C. R. Hauser, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 62 (1940) 2389; H. B. Watson, *Trans. Faraday Soc.* 37 (1941) 707; V. Franzen, *Chem.-Ztg.* 80 (1956) 446 (Aldol-Addition und -Kondensation). – Sir Robert Robinson: *Memoirs of a Minor Prophet (70 Years of Organic Chemistry)*, Elsevier, Amsterdam 1976. – D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 239–258 (Umpolung der Reaktivität – auch von Carbonylverbindungen).
- [2] H. O. House: *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., W. A. Benjamin, Menlo Park 1972.
- [3] T. Mukaiyama, *Org. React.* 28 (1982) 203–331.
- [4] R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1598; I. Kuwajima, E. Nakamura, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 181.
- [5] a) P. Fellmann, J.-E. Dubois, *Tetrahedron* 34 (1978) 1349; b) C. H. Heathcock: The Aldol Addition Reaction, in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando 1984, S. 111–212.
- [6] D. A. Evans: Stereoselective Alkylation Reactions of Chiral Metal Enolates, in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando 1984, S. 1–110.
- [7] Doppelte Stereodifferenzierung und eine neue Strategie zur Stereokontrolle in der organischen Synthese: S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1–30.
- [8] R. E. Ireland, R. H. Müller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 2868.
- [9] T. Mukaiyama, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 3215; T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* 1976, 559.

- [10] E. Shimada, K. Inomata, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1974, 689.
- [11] Die Auswirkung von polaren Cosolventien wie Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) oder „Dimethyl-trimethylen-harnstoff“ (DMPU), von chelatisierenden Zusätzen oder gar von Kronenethern oder Cryptanden wird weiter unten diskutiert, siehe Schemata 3, 5, 9, Tabelle 3, Abb. 12, 15 und Abschnitt 2.2.3.
- [12] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 1920.
- [13] D. Seebach, J. Goliński, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1413.
- [14] M. A. Brook, D. Seebach, *Can. J. Chem.* 65 (1987) 836.
- [15] E. Weiss, H. Alsdorf, H. Kühr, H.-F. Grützmaier, *Chem. Ber.* 101 (1968) 3777.
- [16] F. A. Schröder, H. P. Weber, *Acta Crystallogr. B* 31 (1975) 1745.
- [17] D. Bright, G. H. W. Milburn, M. R. Truter, *J. Chem. Soc. A* 1971, 1582.
- [18] D. E. Fenton, C. Nave, M. R. Truter, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1973, 2188.
- [19] H. D. Zook, T. J. Russo, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 1258; H. D. Zook, W. L. Gumby, *ibid.* 82 (1960) 1386.
- [20] H. O. House, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 2361.
- [21] L. M. Jackman, N. Szeverenyi, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4954.
- [22] Übersichtsartikel: Structure and Reactivity of Alkali Metal Enolates: L. M. Jackman, B. C. Lange, *Tetrahedron* 33 (1977) 2737–2769.
- [23] Reaktion von Benzylchlorid mit Ethyllithium (hexamer) in Benzol: R. West, W. Glaze, *J. Chem. Phys.* 34 (1961) 685.
- [24] Reaktion von Ethylen mit *tert*-Butyllithium (tetramer) in Diethylether/Hexan: P. D. Bartlett, C. V. Goebel, W. P. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 7425.
- [25] M. Schlosser: *Struktur und Reaktivität polarer Organometalle*, Springer, Berlin 1973.
- [26] A. W. Langer (Hrsg.): *Polyamine-Chelated Alkali Metal Compounds*, *Adv. Chem. Ser.* 130 (1974).
- [27] B. J. Wakefield: *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon Press, Oxford 1974.
- [28] Organolithium Compounds in Organic Synthesis. Recent Developments: D. Seebach, K.-H. Geiss, *J. Organomet. Chem. Libr.* 1 (1976) 1–92.
- [29] J. C. Stowell: *Carbanions in Organic Synthesis*, Wiley, New York 1979.
- [30] B. J. Wakefield in D. H. R. Barton, W. D. Ollis (Hrsg.): *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon Press, Oxford 1979, Part 15, S. 943–1012.
- [31] M. E. O'Neill, K. Wade, J. L. Wardell, N. A. Bell, W. E. Lindsell in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 1, Pergamon Press, Oxford 1982, S. 1–252; B. J. Wakefield, *ibid.* Vol. 7, S. 1–110.
- [32] R. B. Bates, C. A. Ogle: *Carbanion Chemistry*, Springer, Berlin 1983.
- [33] R. O. Bach (Hrsg.): *Lithium-Current Applications in Science, Medicine and Technology*, Wiley, New York 1985.
- [34] Symposium on Advances in Carbanion Chemistry, Division of Petroleum Chemistry, ACS-Meeting, Chicago (September 1985): *Prepr. Div. Pet. Chem. Am. Chem. Soc.* 30 (1985) No. 4.
- [35] L. Brandsma, H. Verkruisje: *Preparative Polar Organometallic Chemistry – I*, Springer, Berlin 1987.
- [36] C. Eilschenbroich, A. Salzer: *Organometallic Chemie*, Teubner, Stuttgart 1986.
- [37] Heteroatom-Facilitated Lithiations: H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* 26 (1979) 1–360.
- [38] Lithium Halocarbenoids – Carbanions of High Synthetic Versatility: H. Siegel, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 55–78.
- [39] Stereo- and Regiocontrol by Complex Induced Proximity Effects: Reactions of Organolithium Compounds: P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* 19 (1986) 356–363.
- [40] Oxygen- and Nitrogen-assisted Lithiation and Carbolithiation of Non-aromatic Compounds; Properties of Non-aromatic Organolithium Compounds Capable of Intramolecular Coordination to Oxygen and Nitrogen: G. W. Klumpp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 105 (1986) 1–21.
- [41] Einige Übersichtsartikel über polyliithierte Verbindungen: a) T. M. Harris, C. M. Harris, *Org. React.* 17 (1969) 155–211; b) E. M. Kaiser, J. D. Petty, P. L. A. Knutson, *Synthesis* 1977, 509–550; c) D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia* 33 (1979) 1–18; d) D. Seebach, M. Pohmakotr, *Tetrahedron* 37 (1981) 4047–4058; e) P. von R. Schleyer, *Pure Appl. Chem.* 56 (1984) 151–162; f) B. Bogdanović, *Angew. Chem.* 97 (1985) 253–264; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 262–273; g) A. Maercker, M. Theis, *Top. Curr. Chem.* 128 (1987) 1–61; h) K. Müllen, *Angew. Chem.* 99 (1987) 192–205; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 204–217; i) D. Seebach, H. Estermann, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988), im Druck.
- [42] a) ¹³C-NMR-Spektroskopie von Organolithiumverbindungen bei tiefen Temperaturen. Strukturinformation aus der ¹³C-⁶Li-Kopplung: D. Seebach, R. Hässig, J. Gabriel, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 308–337; b) Low Temperature ¹³C-NMR Spectra of ⁶Li- and ¹³C-Labelled Sulfur- and Selenium-Substituted Organolithium Derivatives: D. Seebach, J. Gabriel, R. Hässig, *ibid.* 67 (1984) 1083–1099; c) J. Heinzer, J. F. M. Oth, D. Seebach, *ibid.* 68 (1985) 1848–1862.

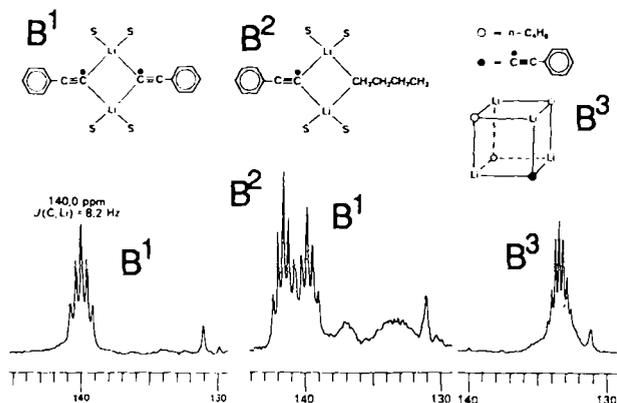
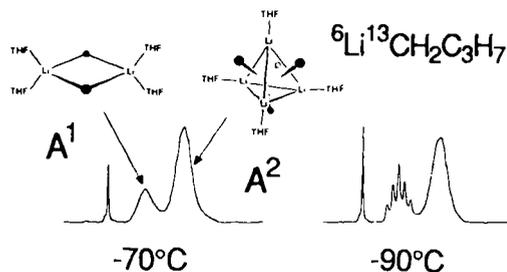
- [43] The Structure and Dynamic Behaviour of Organolithium Compounds in Solution. ^{13}C -, ^6Li -, and ^7Li -NMR: G. Fraenkel, H. Hsu, B. M. Su, siehe [33], Kap. 19, S. 273-290.
- [44] Hochauflösende NMR-Spektroskopie von Metallkernen: R. Benn, H. Ruffinika, *Angew. Chem.* 98 (1986) 851-871; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 861-881.
- [45] Aggregation States and Exchange Properties of Alkylolithium Compounds in Hydrocarbon Solvent from ^{13}C - ^6Li Coupling: R. D. Thomas, R. M. Jensen, T. C. Young, *Organometallics* 6 (1987) 565.
- [46] Moderne NMR-Spektroskopie von Organolithium-Verbindungen: H. Günther, D. Moskau, P. Bast, D. Schmalz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1242-1250; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1212-1220.
- [47] X-Ray Structural Analyses of Organolithium Compounds: W. N. Setzer, P. von R. Schleyer, *Adv. Organomet. Chem.* 24 (1985) 353-451.
- [48] Sodium, Potassium, Rubidium and Cesium - X-Ray Structural Analysis of Their Organoalkali Compounds: C. Schade, P. von R. Schleyer, *Adv. Organomet. Chem.* 27 (1987) 169-278.
- [49] Hochauflösende Röntgen-Strukturanalyse - eine experimentelle Methode zur Beschreibung chemischer Bindungen: K. Angermund, K. H. Claus, R. Goddard, C. Krüger, *Angew. Chem.* 97 (1985) 241-252; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 237-247.
- [50] Ungesättigte Moleküle mit Hauptgruppenmetallen: M. Veith, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1-14; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1-14.
- [51] Low-Temperature X-ray Structure Techniques for the Characterization of Thermolabile Molecules: M. Veith, W. Frank, *Chem. Rev.* 88 (1988) 81-92.
- [52] Free Inorganic, Organic, and Organometallic Ions by Treatment of Their Lithium Salts with 12-Crown-4: P. P. Power, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 147-152.
- [53] Ein Zwischenbericht über unsere Arbeiten, der nur wenig Beachtung fand, erschien in einem Tagungsband: Crystal Structures and Stereoselective Reactions of Organic Lithium Derivatives: D. Seebach, *Proc. Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res. 27: Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry* (7.-9. Nov. 1983), Houston, TX 1984, S. 93-145.
- [54] Übersicht: B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* 95 (1983) 12-26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 31-45.
- [55] D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods, Vol. 3*. Salle + Sauerländer, Aarau/Wiley, New York 1983, S. 217-353.
- [56] D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods, Vol. 4*, Springer, Berlin 1986, S. 125-259.
- [57] D. Seebach, R. Roggo, J. Zimmermann in W. Bartmann, K. B. Sharpless (Hrsg.): *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations, Workshop Conferences Hoechst, Vol. 17*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987, S. 85-126.
- [58] Übersicht, Nobel-Vortrag: J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* 100 (1988) 91-116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 89-112.
- [59] G. Wittig, H. Reiff, *Angew. Chem.* 80 (1968) 8; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 7; G. Wittig, A. Hesse, *Org. Synth.* 50 (1970) 66.
- [60] R. A. Olofson, C. M. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 581, 582.
- [61] M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 3222.
- [62] H. Normant, *Angew. Chem.* 79 (1967) 1029-1050; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 1046-1067.
- [63] Ersatz des mutagen wirksamen Phosphoramids HMPT durch DMPU und andere Cosolventen (siehe auch Schema 3): T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 385; D. Seebach, *Chem. Br.* 21 (1985) 632.
- [64] Z. A. Fataftah, I. E. Kopka, M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3959.
- [65] E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 495.
- [66] T. Laube, J. D. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1373.
- [67] Zur Herstellung von 1,3-Dicarbonylverbindungen über Li-Enolate müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um Doppeladdition zu vermeiden. a) Eine altbekannte, vor allem zur Synthese von Methylketonen angewendete Methode ist der Einsatz von Li-Carboxylaten als Acylierungsmittel. Übersicht: M. J. Jorgenson, *Org. React.* 18 (1970) 1-97. b) Direkt mit Säurechloriden gelingt die Acylierung durch (inverse) Zugabe des Li-Enolates bei sehr tiefen Temperaturen, sogar mit 3-Nitropropion- und 4-Nitrobuttersäurechlorid: D. Seebach, T. Weller, G. Protschuk, A. K. Beck, M. S. Hoekstra, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 716; c) Übersicht über Synthesen unterhalb -80°C : D. Seebach, A. Hidber, *Chimia* 37 (1983) 449-462. d) Ein Trick, der Komplikationen vermeidet, ist die Umsetzung des Enolates mit Acylcyaniden, die zunächst Cyanhydrin-Derivate liefert: S. Hünig, R. Schaller, *Angew. Chem.* 94 (1982) 1-15; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 36-49 (Übersicht); L. N. Mander, S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5425.
- [68] R. Amstutz, W. B. Schweizer, D. Seebach, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2617.
- [69] D. Seebach, R. Amstutz, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2622.
- [70] P. G. Williard, G. B. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3345.
- [71] P. G. Williard, G. B. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 462.
- [72] a) R. Häner, T. Laube, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5396; b) H. R. Seikaly, T. T. Tidwell, *Tetrahedron* 42 (1986) 2587-2613 (Übersicht); c) C. Fehr, J. Galindo, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1828.
- [73] D. Seebach, R. Amstutz, T. Laube, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5403. In dieser Arbeit sind auch die Strukturen des 2-Methylpropionsäure-*tert*-butylester-Li-Enolates (dimer mit TMEDA; CSD: DEDXIT) und des mit vier THF-Molekülen solvatisierten tetrameren (Z)-3,3-Dimethylbuttersäuremethylester-Li-Enolates beschrieben (CSD: DEDXOZ). Es ist auffällig, daß in allen dimeren Ester- und Amid-enolaten mit THF und TMEDA als Liganden die beiden Enolateinheiten auf derselben Seite des OLiLi-Vierlings stehen, als ob es sich um halbierte Würfel handeln würde, in denen ja die Enolate zwangsläufig *cisoid* stehen müssen!
- [74] a) L. Ghosez, J. Marchand-Brynaert in H. Böhme, H. G. Viehe (Hrsg.): *Iminium Salts in Organic Chemistry, Part 1*, Wiley, New York 1976, S. 421-532, dort besonders S. 465-467; b) K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 3108; c) A. Kümin, E. Maverick, P. Seiler, N. Vanier, L. Damm, R. Hobi, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, *ibid.* 63 (1980) 1158; d) S. J. Blarer, W. B. Schweizer, D. Seebach, *ibid.* 65 (1982) 1637; e) neueste umfassende Übersicht über die Struktur von Enaminen: A. G. Cook (Hrsg.): *Enamines*, 2. Aufl., Marcel Dekker, New York 1988, Kap. 1, S. 1-101.
- [75] Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals: R. Taylor, O. Kennard, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 320-326.
- [76] W. Saenger: *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, Berlin 1984.
- [77] W. Bauer, T. Laube, D. Seebach, *Chem. Ber.* 118 (1985) 764.
- [78] P. G. Williard, J. M. Salvino, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3931.
- [79] R. Amstutz, J. D. Dunitz, T. Laube, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Chem. Ber.* 119 (1986) 434.
- [80] J. J. Brooks, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 7333.
- [81] P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988), im Druck. Ich danke Professor Williard für die Zusendung des Manuskriptes und für die Überlassung der Koordinaten der Struktur von [(LDA)₂(THF)₂] vor der Publikation.
- [82] T. Fjeldberg, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, A. J. Thorne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 822.
- [83] R. Hacker, E. Kaufmann, P. von R. Schleyer, W. Mahdi, H. Dietrich, *Chem. Ber.* 120 (1987) 1533.
- [84] D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith, D. S. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 716.
- [85] P. G. Williard, M. J. Hintze, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5539. Ich danke Professor Williard für die Übermittlung der Koordinaten dieser Struktur vor deren Aufnahme in die Cambridge Structural Database.
- [86] D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 79.
- [87] Isolierung eines oberhalb -30°C instabilen lithiierten Allylthioethers: D. Seebach, T. Maetzke, R. K. Haynes, M. N. Paddon-Row, S. S. Wong, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 299.
- [88] T. Laube, *Angew. Chem.* 98 (1986) 368; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 349.
- [89] T. Laube, *Angew. Chem.* 99 (1987) 580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 560.
- [90] Beispiele für Kristallstrukturanalysen von Li-Phenolat-Aggregaten finden sich in folgenden beiden Arbeiten: a) B. Cetinkaya, I. Gümrükcü, M. F. Lappert, J. L. Atwood, R. Shakir, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2086; b) J. C. Huffman, R. L. Geerts, K. G. Caulton, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* 14 (1984) 541.
- [91] R. Amstutz: *Struktur und Reaktivität von Lithiumorganischen Verbindungen, Dissertation Nr. 7210*, ETH Zürich 1982.
- [92] T. Laube: *Beiträge zu Struktur und Reaktivität von Ester- und Amid-Lithiumenolaten, Dissertation Nr. 7649*, ETH Zürich 1984.
- [93] J. Hansen: *Beiträge zu Struktur und Reaktivität aggregierter Lithiumorganischer Verbindungen, Dissertation Nr. 7863*, ETH Zürich 1985.
- [94] W. Bauer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1972.
- [95] R. B. Bates, L. M. Kroppski, D. E. Potter, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 560.
- [96] G. Boche, M. Marsch, K. Harms, *Angew. Chem.* 98 (1986) 373; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 373.
- [97] D. Enders, G. Bachstädter, K. A. M. Kremer, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1522.
- [98] Übersichten über die Strukturen lithiiertes Nitrile, Nitroalkane, Sulfide, Sulfoxide und Sulfone (vgl. auch Arbeiten von G. Boche und H.-J. Gais): G. Boche, *Angew. Chem.* 101 (1989) und *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989), im Druck.
- [99] U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* 109 (1983) 65-84.
- [100] Tetrahedron Symposium-in-Print über die Methoden der α -Aminosäuresynthese unter CC-Verknüpfung am stereogenen Zentrum: *Tetrahedron* 44 (1988), No. 33.
- [101] a) Röntgenstrukturanalyse: R. A. Wanat, D. B. Collum, G. Van Duyne, J. Clardy, R. T. De Pue, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3415; b) ^6Li , ^{13}C , ^{15}N -NMR-Untersuchung derselben Verbindung: N. Kallman, D. B. Collum, *ibid.* 109 (1987) 7466.

- [102] a) Röntgenstrukturanalyse: D. B. Collum, D. Kahne, S. A. Gut, R. T. De Pue, F. Mohamadi, R. A. Wanat, J. Clardy, G. Van Duyne, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4865; b) ^6Li , ^{23}Na -NMR der Alkalimetall-Derivate: A. S. Galiano-Roth, D. B. Collum, *ibid.* 110 (1988) 3546; c) kinetische Messungen: R. A. Wanat, D. B. Collum, *ibid.* 107 (1985) 2078.
- [103] D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 226.
- [104] D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 285.
- [105] D. Barr, W. Clegg, R. E. Mulvey, R. Snaith, K. Wade, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 295.
- [106] G. Klebe, K. H. Böhn, M. Marsch, G. Boche, *Angew. Chem.* 99 (1987) 62; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 78.
- [107] D. Seebach, W. Bauer, J. Hansen, T. Laube, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 853.
- [108] K. Jens, J. Kopf, N. P. Lorenzen, E. Weiss, *Chem. Ber.* 121 (1988) 1201.
- [109] P. G. Williard, J. M. Salvino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 153.
- [110] a) D. Seebach, M. Ertas, R. Locher, W. B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 264; b) M. Ertas, D. Seebach, *ibid.* 68 (1985) 961.
- [111] J. H. Wengrovius, M. F. Garbaskas, E. A. Williams, R. C. Going, P. E. Donahue, J. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 982; M. F. Garbaskas, J. H. Wengrovius, R. C. Going, J. S. Kasper, *Acta Crystallogr. Sect. C* 40 (1984) 1536.
- [112] J. Dekker, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 553; J. Dekker, P. H. M. Budzelaar, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, A. L. Spek, *Organometallics* 3 (1984) 1403.
- [113] R. Häner, T. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1655.
- [114] R. Häner, B. Olano, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1676.
- [115] Einige zum Teil auch für die Biologie wichtige Strukturen mit (Metall) $_2$ X $_2$ -Vierring-Bauelementen von Si, Sn und Übergangselementen



[(*t*BuN) $_2$ (CH $_3$ Si)Li] $_2$ · 2 OEt $_2$ A
 [(*t*BuN) $_2$ (CH $_3$ Si)Li] $_2$ B
 [BuSn(O)O $_2$ P(C $_6$ H $_{11}$) $_4$] C
 [Me $_2$ TiOC(Me $_2$)CH $_2$ CH(Me)O] $_2$ D
 [(RS) $_2$ FeS] $_2$ E
 F, G siehe Text

- sind: die treppenartige Anordnung in A, der verzerrte Würfel im Lösungsmittelfreien B, der verzerrte Würfel in C (von den Butyl- und Cyclohexylgruppen ist jeweils nur das am Metall gebundene C-Atom eingezeichnet), das Dimer eines Dimethyltitanats in D, das Dimer der allgemeinen Formel E sowie ein Modell für die (FeS) $_2$ -Einheiten in den Oxo-Transferasen mit Eisen F oder Molybdän G am aktiven Zentrum. A, B: M. Veith, F. Goffing, V. Huch, *Chem. Ber.* 121 (1988) 943, siehe auch [50]; C: K. C. K. Swamy, R. O. Day, R. R. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5546 (Herrn Professor R. O. Day, University of Massachusetts, Amherst, MA, danke ich für die Überlassung der Koordinaten von Struktur C); D (CSD: MPTIDM): A. Yoshino, Y. Shuto, Y. Iitaka, *Acta Crystallogr. Ser. B* 26 (1970) 744; E (CSD: XLDTSF), F: R. H. Holm, *Acc. Chem. Res.* 10 (1977) 427-434; G (CSD: CESX1H): T. Shibahara, H. Kuroya, K. Matsumoto, S. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 789. Weitere Beispiele siehe [50] und im Übersichtsartikel „Cluster valenzelektronenarmer Metalle – Strukturen, Bindung, Eigenschaften“: A. Simon, *Angew. Chem.* 100 (1988) 163-188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 159-183.
- [116] An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß in der Diskussion der Strukturen Formeln gezeichnet sind und eine Sprache verwendet wird, die nicht den üblichen Konventionen in der organischen Chemie entsprechen, sondern eher denen in der Kristallographie. Ein Strich zwischen zwei Atomen entspricht dabei nicht einem Elektronenpaar, sondern er deutet an, daß ihr Abstand kleiner als die Summe der van-der-Waals-Radien ist. Die Oktettregel wird dabei nicht beachtet, sonst müßte z. B. an den Sauerstoffatomen der an Lithium gebundenen THF-Moleküle überall ein $^{\ominus}$ -Zeichen geschrieben werden. Auch ist die Rede von einem Atom X, nicht von einem Kation Li $^{\oplus}$ oder einem Anion RO $^{\ominus}$! (Siehe auch die Bemerkungen in der Legende von Abb. 1.)
- [117] H.-B. Bürgi, *Angew. Chem.* 87 (1975) 461-496; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 460-473.
- [118] J. D. Dunitz: *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*, Cornell University Press, Ithaca 1979, Kap. 7, S. 301-390.
- [119] H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 153-161.
- [120] P. G. Jones, A. J. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6207.
- [121] H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2924; H.-B. Bürgi, K. C. Dubler-Steudle, *ibid.* 110 (1988), im Druck.
- [122] H.-B. Bürgi, K. C. Dubler-Steudle, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4953; H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr. Ser. B* 44 (1988) 445.
- [123] Siehe auch die Diskussion über Protonierung/Deprotonierung in unserer Arbeit über TriMEDA-Li-Enolat-Komplexe [66].
- [124] Anwendung der Struktur-Reaktivitäts-Korrelation auf Reaktionen α , β -ungesättigter Carbonylverbindungen [D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4763] und auf die Addition an Carbonylgruppen [T. Laube, H. U. Stütz, *ibid.* 109 (1987) 5876].
- [125] J. L. Wardell in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry. Vol. 1*, Pergamon Press, Oxford 1982, Kap. 2, S. 43-120.
- [126] Bei doppelt lithiierten Carbonsäuren R $_2$ C=C(OLi) $_2$ wurden Aggregationsgrade in THF von 65-250 gemessen („colloidale“ Lösungen): P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 3290.
- [127] L. M. Jackman, C. W. DeBrosse, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4177.
- [128] a) Two-Dimensional NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for the Investigation of Molecular Structure and Dynamics: R. R. Ernst, *Chimia* 41 (1987) 323-340; b) K. Wüthrich: *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, Wiley-Interscience, New York 1986.
- [129] W. R. Croasmun, R. M. K. Carlson (Hrsg.): *Two Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987.
- [130] a) Konformation und biologische Wirkung von cyclischen Peptiden: H. Kessler, *Angew. Chem.* 94 (1982) 509-520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 512-523; b) Zweidimensionale NMR-Spektroskopie – Grundlagen und Übersicht über die Experimente: H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, *Angew. Chem.* 10 (1988) 507-554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 490-536.
- [131] 3-D-NMR-Techniken: C. Griesinger, O. W. Sorensen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 73 (1987) 474; *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7227; H. Oschkinat, C. Griesinger, P. J. Kraulis, O. W. Sorensen, R. R. Ernst, A. M. Gronenborn, G. M. Clore, *Nature (London)* 332 (1988) 374.
- [132] Siehe die oben zitierten allgemeinen Übersichten [34, 42-46] und spezielle Arbeiten [101b, 102b] sowie: a) W. Bauer, G. Müller, R. Pi, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1103 (^6Li , ^1H -2D HOESY); b) A. S. Galiano-Roth, E. M. Michaelides, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 2658 (^6Li , ^{13}C , ^{15}N -NMR von Cyclohexyl(isopropyl)lithiumamid); c) J. S. DePue, D. B. Collum, *ibid.* 110 (1988) 5524; d) *ibid.* 110 (1988) 5518.
- [133] a) Wie die folgenden Ausschnitte aus ^{13}C -NMR-Spektren (A 1 und A 2) zeigen, nimmt beim Abkühlen einer Lösung von Butyllithium (THF) der Gehalt an dimerem Aggregat zu, und dynamische Prozesse, die die ^6Li , ^{13}C -Kopplung bei -70°C „verwischen“, sind bei -90°C eingefroren, so daß man die Kopplung von zwei ^6Li ($I=1$) mit dem beobachteten ^{13}C -Atom aus der Pentuplet-Aufspaltung erkennt [42a, c].

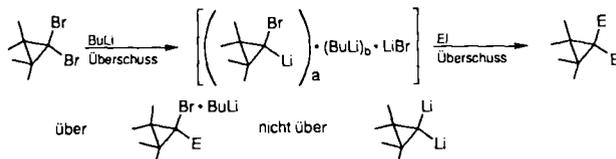


b) Gemischte Aggregate ($R^1Li \cdot nR^2Li$)_m bilden sich bei der Zugabe von Bu⁶Li zur Lösung von ⁶Li,¹³C-markiertem Li-Phenylacetylid: Das reine Acetylid-Dimer (B¹) setzt sich zunächst mit dem gemischten Dimer (B²) ins Gleichgewicht, und nach Zugabe von 6 Äquiv. BuLi liegt nur noch das gemischte Tetramer (B³) vor: R. Hässig, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2269.

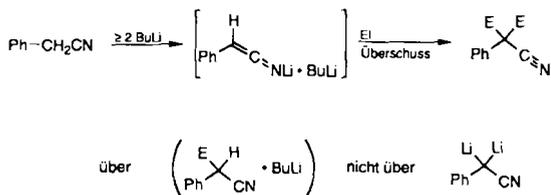
- [134] L. M. Jackman, L. M. Scarmoutzos, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5348.
- [135] L. M. Jackman, L. M. Scarmoutzos, W. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6524.
- [136] L. M. Jackman, R. C. Haddon, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 3687.
- [137] L. M. Jackman, B. C. Lange, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4494.
- [138] L. M. Jackman, T. S. Dunne, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2805.
- [139] L. M. Jackman, L. M. Scarmoutzos, C. W. De Brosse, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5355.
- [140] L. M. Jackman, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3829.
- [141] R. R. Hunna, R. Cloux, A. Haider, Universität Lausanne, bisher unveröffentlichte Arbeiten. Ich danke den genannten Kollegen sowie Herrn Professor H. Dahn für die Mitteilung der Ergebnisse vor dem Erscheinen von Publikationen.
- [142] J. Q. Wen, J. B. Grutzner, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 4220.
- [143] Diese Fußnote muß für den Hinweis genügen, daß auch die N-Analoga der Li-Enolate in Lösung Aggregate, gemischte Aggregate und all die komplexen Anordnungen bilden, was vor allem von Collum und seiner Gruppe gezeigt wurde [101, 102, 132]. - Auch höhere Alkalimetalle können in Lösung in komplexen Strukturen vorliegen (siehe auch die Diskussion über at-Komplexe in Abschnitt 2.2.3). - Bei der pK_a-Bestimmung von Caesium-Ionenpaaraciditäten in THF (Streitwieser-Skala) treten ebenfalls Aggregationseffekte auf: M. J. Kaufman, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6092.
- [144] a) G. Wittig, F. J. Meyer, G. Lange, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 571 (1951) 167; G. Wittig, R. Ludwig, R. Polster, *Chem. Ber.* 88 (1955) 294; b) Übersichten: G. Wittig, *Angew. Chem.* 70 (1958) 65-71; *Q. Rev. Chem. Soc.* 20 (1966) 191-210; W. Tochtermann, *Angew. Chem.* 78 (1966) 355-375; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 351-371.
- [145] H. Hope, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5320.
- [146] H. Schmidbauer, A. Schier, U. Schubert, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1938 (Röntgenstrukturanalyse von [Li₂(Cyclopropyl)Br·(OEt₂)₂]₂, eines tetrameren Aggregates aus 2 LiBr und 2 Cyclopropyllithium mit 4 Ethermolekülen).
- [147] D. Thoennes, E. Weiss, *Chem. Ber.* 111 (1978) 3157.
- [148] U. Schumann, J. Kopf, E. Weiss, *Angew. Chem.* 97 (1985) 222; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 215.
- [149] L. M. Jackman, L. M. Scarmoutzos, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4627.
- [150] M. Szwarc (Hrsg.): *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions. Vol. 1*, 2. Wiley, New York 1972 bzw. 1974.

- [151] C. Cambillau, M. Ourevitch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 996.
- [152] C. Eaborn, P. B. Hitchcock, J. D. Smith, A. C. Sullivan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 827.
- [153] U. Schumann, E. Weiss, *Angew. Chem.* 100 (1988) 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 584.
- [154] A. A. Morton, C. E. Claff, Jr., F. W. Collins, *J. Org. Chem.* 20 (1955) 428.
- [155] Übersichten über „Komplexe Basen“: P. Caubère, *Acc. Chem. Res.* 7 (1974) 301-308; *Top. Curr. Chem.* 73 (1978) 49-124; *Angew. Chem.* 95 (1983) 597-611; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 599-613; *Pure Appl. Chem.* 57 (1985) 1875-1882. Zwei neuere Arbeiten über interessante Anwendungen von komplexen Gemischen aus NaH/NaOR/MX_n (mit oder ohne Me₃SiCl): A. Feghouli, Y. Fort, R. Vanderesse, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 1379, 1383.
- [156] L. Lochmann, J. Pospíšil, J. Vodňanský, J. Trekoval, D. Lim, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 30 (1965) 2187; L. Lochmann, J. Pospíšil, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* 1966, 257.
- [157] M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* 8 (1967) 9; M. Schlosser, J. Hartmann, M. Stähle, J. Kramar, A. Walde, A. Mordini, *Chimia* 40 (1986) 306.
- [158] Immer mehr Strukturinformationen über die Cuprate (Kupfer-at-Komplexe, Gilman-Reagentien) werden in letzter Zeit zugänglich gemacht. Röntgenstrukturanalysen von Hope und Power sowie von van Koten und NMR-Untersuchungen von Lipshutz und Bertz sind in einer kürzlich erschienenen Mitteilung zusammengestellt: S. H. Bertz, G. Dabagh, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3668. - Enantioselektive Cuprate: E. J. Corey, R. Naef, F. J. Hannon, *ibid.* 108 (1986) 7114; R. K. Dieter, M. Tokles, *ibid.* 109 (1987) 2040; K. Yamamoto, M. Kanoh, N. Yamamoto, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6347. - Umfassende Übersicht über Strukturen von Organokupferreagentien siehe auch Gmelin, *Handbook of Inorganic Chemistry, Part 1-4*, 8. Aufl., Springer, Berlin 1983-1987.
- [159] P. Kebarle, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 28 (1977) 445.
- [160] A. W. Castleman, Jr., P. M. Holland, D. M. Lindsay, K. I. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 6039.
- [161] V. G. Solomonik, K. S. Krasnov, *Russ. J. Phys. Chem. (Engl. Transl.)* 53 (1979) 161, zit. Lit.
- [162] K. G. Rao, E. D. Becker, C. N. R. Rao, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 350. Rotationsbarrieren von Dimethylacetamid: M. Feigel, *ibid.* 1980, 456.
- [163] Aus „stop-flow“-IR-spektroskopischen Messungen: M. Al-Aseer, P. Beak, D. Hay, D. J. Kempf, S. Mills, S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2080.
- [164] E. M. Arnett, F. J. Fisher, M. A. Nichols, *22nd Reaction Mechanism Conference*, Pittsburgh, 12.-16. Juni 1988 (Poster Session 1, 1); auch vorgetragen auf der Herbstversammlung der Am. Chem. Soc. in Los Angeles, September 1988. Siehe auch frühere Arbeiten dieser Gruppe: E. M. Arnett, S. G. Maroldo, S. L. Schilling, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6759, zit. Lit. Ich danke Herrn Professor Arnett (Duke University, Durham, NC) für eine ausführliche Zusammenfassung seiner Vorträge vor deren Publikation.
- [165] F. G. Bordwell, *Pure Appl. Chem.* 49 (1977) 963-968; neuere Arbeit über Acidität in DMSO: F. G. Bordwell, D. J. Algrim, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 2964.
- [166] Chelatisierung bei der Reaktion von α-Alkoxyketonen mit Grignard-Reagentien: S. V. Frye, E. L. Eliel, R. Cloux, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1862.
- [167] P. J. A. Geurink, G. W. Klumpp, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 538; G. W. Klumpp, M. J. Sinnige, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2247.
- [168] P. Beak, B. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 6803.
- [169] Das heute „Chelatisierungskontrolle“ genannte „cyclische Modell“ der Cram-Regel wurde vor etwa 30 Jahren formuliert: a) D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 2748; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542-555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556-569 (Chelat- oder Nicht-Chelat-Kontrolle bei Additionsreaktionen von chiralen α- und β-Alkoxy-carbonyl-Verbindungen).
- [170] H. O. House, V. Kramar, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 3362.
- [171] H. O. House, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* 30 (1965) 1341.
- [172] G. W. Spears, C. E. Caulfield, W. C. Still, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 1226.
- [173] R. Häner, T. Laube, D. Seebach, *Chimia* 38 (1984) 255.
- [174] R. Häner, W. B. Schweizer, P. Seiler, D. Seebach, *Chimia* 40 (1986) 97.
- [175] W. J. Hehre, L. Radom, P. von R. Schleyer, J. A. Pople: *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. Wiley, New York 1986; R. D. Amos, J. E. Rice: *The Cambridge Analytical Derivatives Package*, Issue 4.0, Cambridge 1987.
- [176] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8127; U. Burkert, N. L. Allinger: *Molecular Mechanics. ACS Monogr.* 177 (1982); W. C. Still: *MacroModel*. Columbia University, New York 1986.
- [177] a) J. E. Del Bene, M. J. Frisch, K. Raghavachari, J. A. Pople, P. von R. Schleyer, *J. Phys. Chem.* 87 (1983) 73; b) A.-M. Sapse, K. Raghavachari, P. von R. Schleyer, E. Kaufmann, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6483.

- [178] a) Siehe auch das interessante Dienolat von Cyclogeraniol und die Diskussion möglicher Strukturen, die die Reaktivität erklären würden: C. Fehr, J. Galindo, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1823 und [72]; b) C. Fehr, J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.* (1988), im Druck (ich danke Herrn Dr. Fehr für die Zusendung des Manuskriptes).
- [179] A. Bongini, M. Orena, S. Sandri, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 50.
- [180] R. Glaser, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1258.
- [181] K. N. Houk, R. W. Strozier, N. G. Rondan, R. R. Fraser, N. Chuaqui-Offermanns, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1426.
- [182] J. Zimmermann, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1143.
- [183] J. H. Horner, M. Vera, J. B. Grutzner, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 4212.
- [184] S. D. Kahn, Vorträge und Poster; *The Third Chemical Congress of North America*, Toronto, 5.–11. Juni 1988; *22nd Reaction Mechanism Conference*, Pittsburgh, 12.–16. Juni 1988. Ich danke Herrn Professor Kahn (School of Chemical Sciences, University of Illinois at Urbana-Champaign, IL) für die Übersendung eines Manuskriptes und für die Erlaubnis, die Daten vor der Veröffentlichung hier zu zitieren und das mit dem Programm *MacModel* generierte und mit einem Tektronix 4693 D ausgedruckte Farbbild hier wiederzugeben.
- [185] A. S. Narula, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4119.
- [186] D. W. Moreland, W. G. Dauben, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2264.
- [187] a) M. L. McKee, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 559; b) *ibid.* 107 (1985) 7284.
- [188] E. Kaufmann, P. von R. Schleyer, K. N. Houk, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5560. Ähnliche Berechnungen über die Addition von LiH und LiCH₃ an Ethylen und Acetylen: K. N. Houk, N. G. Rondan, P. von R. Schleyer, E. Kaufmann, T. Clark, *ibid.* 107 (1985) 2821.
- [189] S. M. Bachrach, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3946; Berichtigung: *ibid.* 109 (1987) 5888.
- [190] N.-T. Anh, B.-T. Thanh, *Nouv. J. Chim.* 10 (1986) 681.
- [191] J. Mulzer, G. Brüntrup, J. Finke, M. Zippel, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 7723.
- [192] G. Kyriakou, A. Loupy, J. Seyden-Penne, *J. Chem. Res. Synop.* 1978, 8.
- [193] Y. Li, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3684.
- [194] C. Gennari, R. Todeschini, M. G. Beretta, G. Favini, C. Scolastico, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 612.
- [195] M. J. S. Dewar, K. M. Merz, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6553.
- [196] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81 (1969) 797–869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 781–853.
- [197] W. von E. Doering, W. R. Roth, *Tetrahedron* 18 (1962) 67–74; *Angew. Chem.* 75 (1963) 27–35; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 115–122.
- [198] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734.
- [199] Auch im Gaszustand liegen nicht nur nach den in Abschnitt 3 erwähnten Berechnungen komplexe Strukturen vor [15, 25], siehe das durch Elektronenbeugung in der Gasphase entdeckte [82] Dimer [Li₂(SiMe₃)₂]₂ oder die massenspektroskopisch nachgewiesenen Oligomere von polyolithierten Alkanen [41g]: L. A. Shimp, J. A. Morrison, J. A. Gurak, J. W. Chinn, Jr., R. J. Lagow, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5951; J. A. Gurak, J. W. Chinn, Jr., R. J. Lagow, *ibid.* 104 (1982) 2637; F. J. Landro, J. A. Gurak, J. W. Chinn, Jr., R. M. Newman, R. J. Lagow, *ibid.* 104 (1982) 7345; H. Kawa, B. C. Manley, R. J. Lagow, *ibid.* 107 (1985) 5313.
- [200] R. E. Dickerson, I. Geis: *Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1981, S. 458.
- [201] So wurde über „dramatische Induktionsperioden“ bei Umsetzungen von Li-Derivaten mit Alkylhalogeniden berichtet, das gebildete Li-Halogenid wirkte beschleunigend [102b, 132d].
- [202] J. F. McGarrity, J. Prodolliet, T. Smyth, *Org. Magn. Reson.* 17 (1981) 59.
- [203] J. F. McGarrity, J. Prodolliet, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4465.
- [204] J. F. McGarrity, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1805.
- [205] J. F. McGarrity, C. A. Ogle, Z. Brich, H.-R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1810.
- [206] So wurde bei –60 bis –85°C die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung [204, 205] zwischen dimerem und tetramerem BuLi in THF (vgl. [42a, c, 133]), sowie der Reaktion von Butyllithium mit Sauerstoff [204], mit Cyclopentadien und mit Benzaldehyd [205] gemessen. Wichtigste Befunde: kein Hinweis auf monomeres BuLi bis zu Konzentrationen von 10⁻⁴ M; sowohl (BuLi)₂ als auch das gemischte Aggregat [Bu₂(BuO);Li]₂ reagieren etwa zehnmal schneller mit PhCHO als (BuLi)₂; das aus BuLi und PhCHO resultierende Alkoholat PhCH(OLi)C₆H₅ addiert sich an Benzaldehyd zum Alkoholat eines Halbacetals (vgl. die präparativen Ergebnisse, Schema 6 und dazu zit. Lit.). Siehe auch die RfNMR-Vermessung der Addition von Grignard-Verbindungen an Alkoxyketone [166].
- [207] Im Falle eines Li-Enhydrazids wurde aus kinetischen Messungen der Alkylierung geschlossen, daß nicht das hauptsächlich in der Reaktionslösung vorliegende Aggregat, sondern die monomere Spezies produktbildend ist [102c].
- [208] Siehe Schemata 5, 9, Tabelle 3 und Abschnitt 2.2.3.
- [209] Noch reaktiver muß natürlich ein „freies“ Anion sein (durch kein Li neutralisiert). Ein „ziemlich freies“ Carbanion wurde vor kurzem aufgrund von Sn/Mg-Austauschprozessen bei der Reaktion von Me₃Sn-substituierten Arylbromiden als produktbildende Spezies vorgeschlagen: H. J. R. de Boer, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *Angew. Chem.* 100 (1988) 735; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 687.
- [210] a) LiNR₂-Addukte an aromatische Aldehyde für ortho-Metallierungen: U. Michael, S. Gronowitz, *Acta Chem. Scand.* 22 (1968) 1353; D. L. Comins, J. D. Brown, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4213; D. L. Comins, J. D. Brown, N. B. Mantlo, *ibid.* 23 (1982) 3979; b) LiNR₂-Addukte an aromatische Aldehyde für aminierende Alkylierungen und reduktive aminierende Kupplung mit niedervalentem Titan: D. Seebach, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 2598; D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1807–1822; D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1593; C. Betschart, D. Seebach, *ibid.* 70 (1987) 2215.
- [211] LiNR₂- und LiOR-Addukte [tBuOCH(OLi)R] an nicht enolisierbare Aldehyde als Basen und Vorläufer für die in-situ-Freisetzung eines Aldehyds: D. Seebach, T. Weber, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3315; *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1650.
- [212] Schwefelanaloge [ArylCH(SLi)SR]: D. Seebach, K.-H. Geiß, *Angew. Chem.* 86 (1974) 202; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 202; K.-H. Geiß, D. Seebach, B. Seuring, *Chem. Ber.* 110 (1977) 1833.
- [213] L. M. Jackman, B. C. Lange, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 4789.
- [214] L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 2059.
- [215] Siehe auch die Amidkomplexe in Tabelle 4. Harnstoff- und Amidkomplexe von Li in Kristallen [47] und die Diskussion über LiX-Effekte bei Peptiden in Abschnitt 5.
- [216] Die meisten der in den Schemata 6 bis 9 formulierten Reaktionswege über Aggregate wurden schon 1981 [69] und 1983 [53] von uns vorgeschlagen; es ändert sich nur die Komplexität, nicht das Prinzip, wenn man die Reaktionen an tetrameren statt, wie hier geschehen, an dimeren Aggregaten formuliert.
- [217] Das Szenarium erweitert sich noch, wenn man bedenkt, daß Einelektronenübertragungsprozesse (SET) mit zunehmendem Aggregationsgrad polarer Organometallverbindungen wahrscheinlicher werden; ein Übermolekül kann eher ein Elektron abgeben (wie im gegenwärtigen Fall) oder aufnehmen als eine seiner Komponenten, weil sich das entstehende Ladungsdefizit über einen größeren Bereich verteilt (höher liegendes HOMO, tiefer liegendes LUMO). – So wurde z. B. soeben nachgewiesen, daß die Tendenz zur Einelektronenübertragung aus einem Li-Amid stark mit dessen Aggregationsgrad zunimmt [P. Renaud, M. A. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5702]. – Auch wurde zur Deutung der Umkehr der Stereoselektivität von Reaktionen der Li-Enamide aus Diketopiperazin-bisactimethern beim Übergang von „normalen“ Elektrophilen [99] zu C₂Cl₆ [U. Schöllkopf, H.-J. Neubauer, M. Hauptreiß, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1065; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1066] ein SET-Mechanismus unter Beteiligung des Aggregates (Abb. 14) vorgeschlagen [56].
- [218] Bei Beteiligung von Aggregaten an der Produktbildung sind auch verschiedene Ergebnisse möglich, je nachdem, ob man entsprechende Enolate als racemische Gemische, die diastereoisomere Aggregate bilden können, oder als enantiomerenreine Reagentien einsetzt! Vgl. hierzu die nicht lineare Abhängigkeit der Produkt-ee-Werte zahlreicher enantioselektiver Reaktionen von der Enantiomerenreinheit der Reagentien. Einige Beispiele finden sich in den folgenden Zitaten: [53]; A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* 1969, 3121; C. Agami, C. Puchot, H. Sevestre, *ibid.* 27 (1986) 1501; C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2353.
- [219] Zwei „Aggregateneffekte“ mögen dies belegen: a) Bei der Umsetzung mit Butyllithium im Überschuss und anschließendem Versetzen mit überschüssigem Elektrophil entstehen aus gem.-Dibromcyclopropanen Produkte der doppelten Substitution, was ursprünglich als Beweis für das Auftreten von gem.-Dilithiocyclopropanen angesehen wurde. Diese Spezies konnte aber NMR-spektroskopisch an ⁶Li- und ¹³C-markierten Proben nicht nachgewiesen werden. Es liegt vielmehr ein Gemisch aus Bromlithiumcarbenoid und BuLi vor. Die eingesetzten Elektrophile reagieren schneller mit dem Carbenoid als mit BuLi, und „intraaggregative“ Br/Li-Austausch führt zum beobachteten Ergebnis, siehe Formelbild (R. Dammann, *Dissertation Nr. 6277*, ETH Zürich 1978).

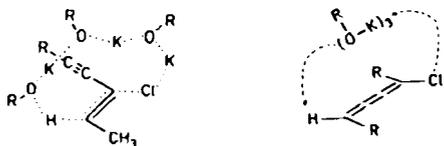


b) Auch bei der Umsetzung von Phenylacetone mit 2 BuLi (siehe Struktur in Tabelle 2) ist wahrscheinlich nicht ein Dilithium-Derivat, sondern schnelle „intraaggregative“ Protonenübertragung während der Elektrophilzugabe für die Bildung von Doppelsubstitutionsprodukten maßgeblich [P. J. Crowley, M. R. Leach, O. Meth-Cohn, B. J. Wakefield, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2909].



c) Vgl. auch die Diskussion in: P. Beak, T. J. Musick, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3538.

- [220] Formelbilder aus Veröffentlichungen von Schlosser zeigen, was aus kinetischen Messungen der HCl-Eliminierung mit Kaliumalkoholaten geschlossen wurde: Alkoholat-Bündel („Aggregate“) und ihre Rolle bei Alkin-bildenden Eliminierungsreaktionen: M. Schlosser, T. D. An, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1114; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 1039; M. Schlosser, C. Tarchini, T. D. An, R. Ruzziconi, P. J. Bauer, *ibid.* 93 (1981) 1116 bzw. 20 (1981) 1041.

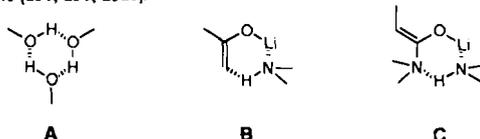


- [221] G. Wittig, *Top. Curr. Chem.* 67 (1976) 1–14.
 [222] M. Schlosser, G. Heinz, *Chem. Ber.* 102 (1969) 1944.
 [223] D. Seebach, V. Ehrig, M. Teschner, *Liebigs Ann. Chem.* 1976, 1357.
 [224] R. P. Woodbury, M. W. Rathke, *Tetrahedron Lett.* 1978, 709.
 [225] G. Stork, P. F. Hudrlík, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 4462, 4464.
 [226] J. K. Rasmussen, *Synthesis* 1977, 91–110.
 [227] E. Colvin: *Silicon in Organic Synthesis*. Butterworths, London 1981.
 [228] E. W. Colvin: Preparation and Use of Organosilicon Compounds in Organic Synthesis, in F. R. Hartley (Hrsg.): *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond. Vol. 4*. Wiley, New York 1987, Kap. 6, S. 539–621.
 [229] E. W. Colvin: *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London 1988.
 [230] W. P. Weber: *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1983.
 [231] P. J. Reider, R. S. E. Conn, P. Davis, V. J. Grenda, A. J. Zambito, E. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 3326.
 [232] A. K. Beck, M. S. Hoekstra, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1187.
 [233] D. Seebach, T. Weller, G. Protschuk, A. K. Beck, M. S. Hoekstra, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 716.
 [234] M. Yoshifuji, T. Nakamura, N. Inamoto, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6325.
 [235] C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, S. D. Young, J. P. Hagen, E. T. Jarvi, U. Badertscher, H.-P. Märki, S. H. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8161, und dort zitierte Arbeiten dieser Gruppe.
 [236] R. Häner, D. Seebach, *Chimia* 39 (1985) 356; D. Seebach, R. Häner, T. Vettiger, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1507.
 [237] T. Hassel, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2237, und dort zitierte Arbeiten unserer Gruppe.
 [238] P. Beak, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* 78 (1978) 275–316; P. Beak, W. J. Zajdel, D. B. Reitz, *ibid.* 84 (1984) 471–523.
 [239] Alkyliertes Diisopropylamin kann sich dabei unter Bedingungen bilden, unter denen reines Diisopropylamin nicht alkyliert würde (-80°C , in THF), so daß man schließen muß, das Amin werde durch das Li-Enolat für die Alkylierung zum tertiären Amin aktiviert! (siehe [244]).
 [240] a) Der Effekt des „versteckten Protons“ ist bei Substraten mit mehreren sauren Stellen auch in Abwesenheit sekundärer Amine beobachtet worden, siehe z. B. die Protonierungsergebnisse an Schiff-Basen des Penicillaminbenzylesters: R. A. Firestone, N. Schelechow, D. B. R. Johnston, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* 1972, 375; R. A. Firestone, N. S. Maciejewicz, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 437; R. A. Firestone, B. G. Christensen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 288. b) Doppelt deprotonierte Spezies (Diendiolate) können stabiler sein als die zugehörigen einfach deprotonierten, siehe die folgenden neueren Arbeiten und darin zit. Lit.: K. G. Bilyard, P. J. Garratt, R. Hunter, E. Lete, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 4731; K. Furuta, A. Misumi, A. Mori, N. Ikeda, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 669. – Solvation und Chelatisierung (siehe Tabelle 4, 5) können die normale Aciditätsreihenfolge umkehren: S. M. Bachrach, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6406. – Als Warnung muß aber auch hier auf die in [219] erwähnten Intraaggregateffekte hingewiesen werden.
 [241] E. Dziadulewicz, Postdoktorand, ETH Zürich, 1987/88, bisher unveröffentlichte Ergebnisse.
 [242] D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5390.
 [243] P. Strazewski, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1041; P. Strazewski, *Dissertation*, Universität Basel 1986.
 [244] J. D. Aebi, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1507.

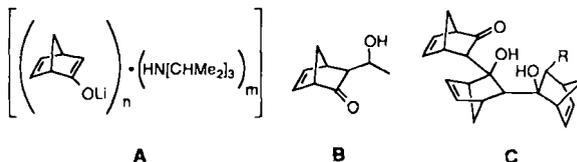
- [245] R. Polt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1930; *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989), im Druck.
 [246] Vgl. hierzu die Protonierungen und Alkylierungen von Enolaten der Schiff-Basen aus Aminosäuren und Hydroxypinanon; die epimeren Vorläufer liefern unter sonst gleichen Bedingungen zwei Enolate **A** und **B**, die sich sehr verschieden verhalten (beide sollten (*E*)-Konfiguration der Enolat-Doppelbindung haben!); A. El Achqar, M.-L. Roumestant, P. Viallefont, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 2441.



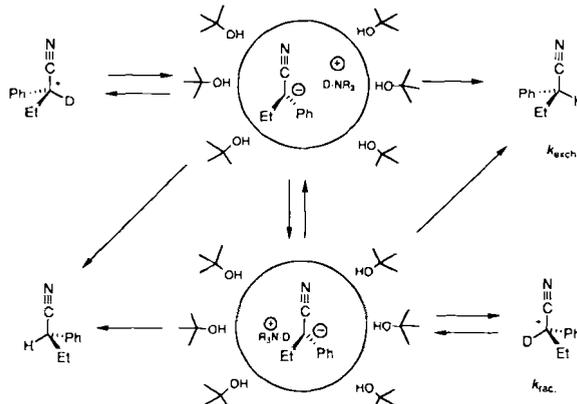
- [247] Vgl. die kooperativen H-Brücken [76] in vielen biologisch wichtigen Strukturen, in denen z. B. drei H-Brücken cyclisch angeordnet sind, **A**, mit den hier vorliegenden Komplexen **B** und **C** (Abb. 3, 5, Tabelle 2). Hier wie dort ist die Bindungsstärke größer als aufgrund einfacher $\text{O} \cdots \text{HO}$ -, $\text{N} \cdots \text{HN}$ - oder $\pi\text{C} \cdots \text{HN}$ -Wasserstoffbrücken zu erwarten wäre. Viel stärker sind H-Brücken zwischen Ionen und neutralen Molekülen; siehe [250, 251, 252c].



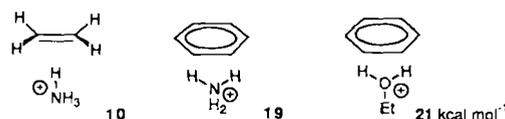
- [248] Bei doppelt metallierten Toluylsäuren sowie aliphatischen oder alicyclischen Carbonsäuren ist der Effekt der Komplexbildung des Li-Carboxylats (oder des $\text{RR}'\text{C}=\text{C}(\text{OLi})_2$ -Derivats) mit dem sekundären Amin und der „Rückkehr“ des Protons beim Versuch der Deuterierung schon Anfang der siebziger Jahre diskutiert worden: P. L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 1396, 1397; P. E. Pfeffer, L. S. Silbert, J. M. Chirinko, Jr., *J. Org. Chem.* 37 (1972) 451.
 [249] Berichte über die Beobachtung solcher Effekte bei Carbonyladditionen, die sehr viel schneller ablaufen als nucleophile Substitutionen, sind uns nicht bekannt. – Das mit LDA erzeugte Enolat **A** addiert sich z. B. glatt an Acetaldehyd zum erwarteten Produkt **B** (84%), während mit CH_3I ein 3:1-Produkt **C**, $\text{R} = \text{CH}_3$, in ca. 50% Ausbeute entsteht, was auf das Vorliegen von tetrameren Aggregaten zurückgeführt wurde [183].



- [250] D. J. Cram: *Fundamentals of Carbanion Chemistry*. Academic Press, New York 1965. Trotz protischen Mediums ist die Geschwindigkeit der Racemisierung (k_{rac}) größer als die des D/H-Austausches (k_{exch}) über ein Ionenpaar. Die Formeln zeigen die „Tour mit Fremdenführer“ (Cram), $k_{\text{rac}}:k_{\text{exch}} = 20:1$. Vgl. auch A.-M. Weidler, G. Bergson, *Act. Chem. Scand.* 18 (1964) 1487; K. Bott, *Tetrahedron Lett.* 1965, 4569.

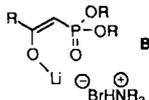
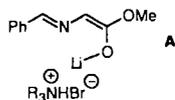


- [251] Zwischen Ammonium- oder Oxonium-Ionen und π -Systemen bilden sich sehr starke H-Brücken: C. A. Deakne, M. Meot-Ner (Mautner), *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 474 (Messungen und ab-initio-Berechnungen), vgl. auch [257].



H-Brücke zwischen einem Amin-NH und dem Fluorenyl-Carbanion: S. Buchholz, K. Harms, M. Marsch, G. Boche, *Angew. Chem. und Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, im Druck. - Intramolekulare H-Brücke zwischen einer OH-Gruppe und einem Indenyl-Carbanion: P. Ahlberg, B. Johnson, I. McEwen, M. Rönqvist, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1500.

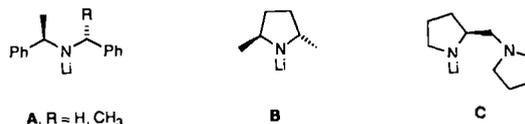
- [252] Neuere Übersichten über H-Brücken siehe [75, 76] und a) A. C. Legon, D. J. Millen, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 39; b) E. B. Wilson, Z. Smith, *ibid.* 20 (1987) 257; c) H. A. Staab, T. Saupe, *Angew. Chem.* 100 (1988) 895-909; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 865-879.
- [253] C. F. Bernasconi, D. E. Fairchild, C. J. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3409, und dort zit. Arbeiten dieser Gruppe.
- [254] Theoretical Studies of Proton Transfers: S. Scheiner, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 174-180.
- [255] S. Sprang, T. Standing, R. J. Fletterick, R. M. Stroud, J. Finer-Moore, N.-H. Xuong, R. Hamlin, W. J. Rutter, C. S. Craik, *Science (Washington, DC)* 237 (1987) 905; C. S. Craik, S. Roczniak, C. Largman, W. J. Rutter, *ibid.* 237 (1987) 909.
- [256] Siehe [47, 61, 82], Tabelle 5 und Arbeiten über Basizität [LiAlEt_2 ($pK_s = 35.7$)/ $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ($pK_s = 29.5$)] und über Aggregation in Lösung: B. Y. Kimura, T. L. Brown, *J. Organomet. Chem.* 26 (1971) 57; R. R. Fraser, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3442.
- [257] Effekt von LiClO_4 auf die Diels-Alder-Reaktion: R. Braun, J. Sauer, *Chem. Ber.* 119 (1986) 1269. - In Gegenwart von LiClO_4 erhöht sich die Gleichgewichtskonstante der Deprotonierung von Tropolon mit Pyridin in Et_2O um den Faktor 12500, was mit Ionenpaaren und Aggregaten des Li-Salzes in Zusammenhang gebracht wurde: Y. Pocker, J. C. Ciula, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 2904. - Einfluß von LiClO_4 auf die C- ν -Alkylierung von Li-Enolaten siehe [138], auf die Addition von MeLi an Ketone: E. C. Ashby, S. A. Noding, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 4371, auf die $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion von MeLi mit Vinyloxiranen: J. C. Sadtler, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2112.
- [258] Mischungen aus LiBr und einem tertiären Amin können zur α -Alkylierung spezieller basenlabiler und/oder polymerisationsfreudiger Carbonylverbindungen eingesetzt werden, wobei z. B. „Komplexe“ wie **A** und **B** als reaktive Spezies formuliert werden (vgl. Daten in [251]).



A: O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Yoshioka, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1384; **B**: M. A. Blanchette, W. Choy, J. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2183; M. W. Rathke, M. Nowak, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 2624; T. Rosen, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3731. - Vgl. auch eine enantioselective Version: T. Yamashita, H. Mitsui, H. Watanabe, N. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 961.

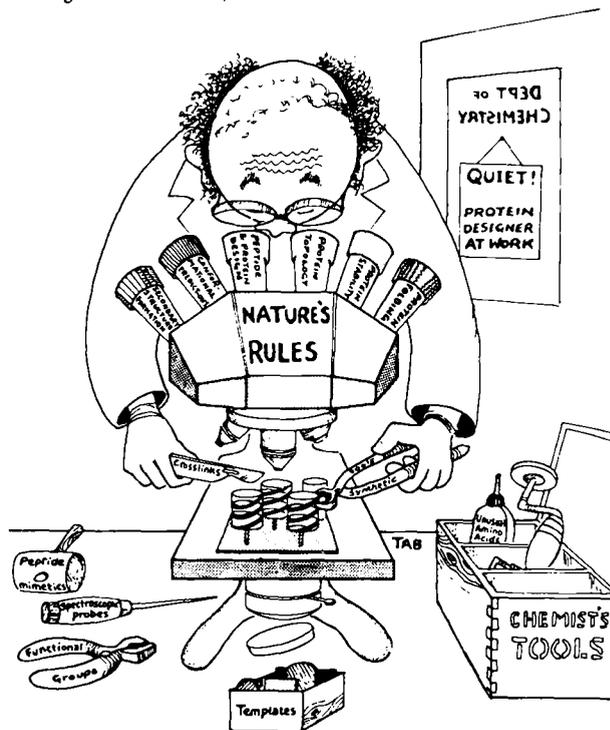
- [259] D. Seebach, H. Dörr, B. Bastani, V. Ehrig, *Angew. Chem.* 81 (1969) 1002; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 982; D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. Dupreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 301; D. Seebach, W. Langer, *ibid.* 62 (1979) 1701.
- [260] Vgl. auch chirale Ethylendiamin-Derivate aus Prolin mit und ohne Alkoholatfunktion für die enantioselective Addition von Li-Verbindungen und von Zinnolaten an Aldehyde (zum Teil sehr hohe ee-Werte); siehe Literaturzitate in T. Mukaiyama: *Organic Synthetic Reactions*, Tokyo Kagaku Dojin, Tokyo 1987 (ISBN 4-8079-0286-5), Kap. 11.3 bzw. 13.2. (Eine englische Übersetzung dieses in Japanisch erschienenen Buches ist in Vorbereitung und wird unter dem Titel *Challenges in Synthetic Organic Chemistry* erscheinen.) - Chirales Binaphthyl-substituiertes Ethylendiamin zur enantioselectiven Addition von Alkylolithium an Aldehyde: J.-P. Mazaleyat, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4585.
- [261] J. K. Whitesell, S. W. Felman, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 755.
- [262] L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7415; Übersicht: L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Launay, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1984, II 421-430.
- [263] H. Hogeveen, L. Zwart, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 105.
- [264] N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 88.
- [265] R. Shirai, M. Tanaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 543.
- [266] Weitere enantioselective Protonierungen von achiralen Enolaten und N-Analoga mit chiralen Säuren oder in Gegenwart von chiralen Aminen/Li-Amiden: [178b, 262, 263] und L. Duhamel, S. Fouquay, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4975; U. Gerlach, S. Hüning, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1323; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1283; *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5805.
- [267] Diastereoselective Protonierungen: H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 263-268; ... von Nitronaten: D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1101; T. M. Williams, R. Crumbie, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 91; M. Eyer, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3601; U. Brändli, M. Eyer, D. Seebach, *Chem. Ber.* 119 (1986) 575.

[268] Weitere enantioselective Deprotonierungen wurden z. B. mit den Basen A-C durchgeführt (siehe auch Tabelle 9 und N. S. Simpkins, Vortrag beim Symposium der Society of Chemical Industry: *Chirality Recognition in Synthesis*, London, 17. März 1988).

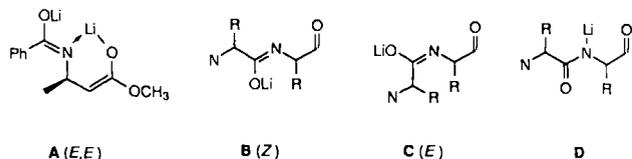


Zu **A** siehe [261, 263, 264] und J. A. Marshall, J. Lebreton, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 3323; *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 2925; L. Duhamel, A. Ravard, J.-C. Plaquevent, D. Davoust, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5517; zu **B** siehe [261]; zu **C** siehe M. Asami, *Chem. Lett.* 1984, 829; *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5803; M. Asami, H. Kiriwara, *Chem. Lett.* 1987, 389; S. K. Hendrie, J. Leonhard, *Tetrahedron* 43 (1987) 3289.

- [269] Wenn der Vorläufer des achiralen Enolates ein Enantiomerenmisch ist und eine chirale Base für die Deprotonierung verwendet wird, kann eine kinetische Enantiomerentrennung die optische Aktivität des Produkts bewirken, was vor allem bei Ausbeuten unter 50% zu beachten ist; siehe z. B.: M. B. Elveland, H. Hogeveen, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 631.
- [270] M. Simson, *Diplomarbeit*, ETH Zürich 1982.
- [271] T. Mukhopadhyay, Postdoktorand an der ETH Zürich, 1981-1982.
- [272] D. Wasmuth, *Dissertation Nr. 7033*, ETH Zürich 1982.
- [273] D. Seebach, D. Wasmuth, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1007; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 971.
- [274] H. Hogeveen, W. M. P. B. Menge, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2767.
- [275] A. Ando, T. Shioiri, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1620; vgl. auch *ibid.* 1987, 656.
- [276] A. C. Regan, J. Staunton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 764; vgl. auch T. A. Carpenter, G. E. Evans, F. J. Leeper, J. Staunton, M. R. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 1043; A. C. Regan, J. Staunton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 520. Aus diesen Arbeiten geht nicht klar hervor, ob und wieviel LiNR_2 -Überschuß verwendet wurde. - Vgl. auch die Komplexe aus Li-Toluylsäureanion-Derivaten und Diisopropylamin [248].
- [277] Bei den aldolartigen Produkten (Nr. 1-11) mit chiralem Verschiebungsgagens Eu(dmc), nach der Mosher-Methode oder mit Pirkle-Säulen [93]. Beim Nitroketon (Nr. 12) mit $\text{Eu}(\text{fca})$, und durch NMR-Vergleich [93] mit authentischer *rac.* Probe [173].
- [278] Inwieweit bei den Aldoladditionen an Benzaldehyd (Nr. 1-11 von Tabelle 9), die ja bei Verwendung eines großen Aldehydüberschusses am selektivsten verlaufen (Nr. 3, 11), die in Schema 6 gezeigten Addukte **D** beteiligt sind, ist nicht untersucht worden.
- [279] a) A. F. Spatola in B. Weinstein (Hrsg.): *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins*, Vol. 7, Marcel Dekker, New York 1983, S. 267-357. - Siehe auch die Artikel von Benner, *Fersht und Kaiser* in: S. A. Benner (Hrsg.): *Redesigning the Molecules of Life*, Springer, Berlin 1988; b) M. Mutter, *Trends Biochem. Sci.* 13 (1988) 260. Ich danke Herrn Professor Mutter für die freundliche Überlassung des Copyright für folgenden Cartoon (gezeichnet von der graphischen Abteilung der Zeitschrift *Trends in Biochemical Sciences* („TIBS“) nach Vorlage von Prof. Mutter):



- [280] Vgl. dazu den Weg über cyclische Di-peptid-Derivate, Schema 11 (unten rechts) und [245].
- [281] R. Naef, ETH Zürich 1983, bisher unveröffentlichte Versuche.
- [282] D. Seebach, H. Estermann, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 3103.
- [283] K. Narasaka, Y. Ukaji, K. Watanabe, *Chem. Lett.* 1986, 1755.
- [284] Die Konfiguration an der CC- und CN-Doppelbindung des im Schema 15 gezeichneten Enolates ist wie bei allen deprotonierten Peptiden dieses Abschnittes (Schemata 15-19 und Abb. 24) willkürlich – oder vielleicht besser gesagt „darstellungstechnisch“ – gewählt, es liegen keine Strukturuntersuchungen vor; an der Position von Li am elektronegativeren Heteroatom Sauerstoff ist wohl nicht zu zweifeln? (A–C vs. D). Von den vier möglichen geometrischen Isomeren des Buttersäure-Derivates erscheint **A** besonders „attraktiv“. Für lithiierte Peptide kommen neben dem Z-Isomeren **B** auch E-Isomere Anordnungen **C** infrage; siehe auch Fall Nr. 16 in Tabelle 9.



- [285] Die ersten Versuche zur Solubilisierung und Alkylierung polyolithierter offenkettiger Peptide unter Zusatz von LiCl führte S. Shoda (Postdoktorand, ETH Zürich 1984-1986) in unserem Laboratorium durch.
- [286] H. Gründler, Teil der geplanten *Dissertation*, ETH Zürich.
- [287] a) R. M. Wenger, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 502; *Angew. Chem.* 97 (1985) 88-96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 77-85; *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 50 (1986) 123-168; *Prog. Allergy* 38 (1986) 46-64; R. M. Wenger, T. G. Payne, M. H. Schreier, *Prog. Clin. Biochem. Med.* 3 (1986) 157-191.
- [288] Ich danke Herrn Dr. R. M. Wenger von der Sandoz AG, Basel, herzlich für die vorübergehende Aufnahme von Mitarbeitern aus meiner Gruppe in seinem Laboratorium, für zahlreiche Diskussionen über Oligopeptide und über Cyclosporin sowie für Vergleichsproben und Hilfe bei der Identifizierung unserer Produkte; er hat freundlicherweise auch die farbigen Vorlagen für Abb. 26 zur Verfügung gestellt.
- [289] Den solubilisierenden Effekt von LDA im Überschuß auf polyolithierte Peptide beobachtete zuerst C. W. Murtishaw (Postdoktorand, ETH Zürich 1983-1984) in unserem Laboratorium.
- [290] Wahrscheinlich lassen sich so auch andere hochgradig aggregierte Li-Derivate solubilisieren, z. B. die von Carbonsäuren abgeleiteten geminalen Endiolate $R_2C=C(OLi)_2$, von denen in THF „Polymerisationsgrade“ bis 250 nachgewiesen wurden [126].
- [291] A. P. Krapcho, E. A. Dundulis, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2205.
- [292] D. A. Evans, P. J. Sidebottom, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 753.
- [293] Eine allgemeine Diskussion von 4-Atom-6-Elektronen- und von 6-Atom-8-Elektronen- π -Systemen findet sich in [41c, d] und in: R. Schlecker, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 1459.
- [294] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, C. Wiltshire, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1017.
- [295] D. J. Goldsmith, A. J. Lewis, W. C. Still, Jr., *Tetrahedron Lett.* 1973, 4807.
- [296] A. Thaler, *Diplomarbeit*, ETH Zürich 1987.
- [297] D. Seebach, A. K. Beck, A. Thaler, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988), im Druck.
- [298] a) P. Pfeiffer, J. von Modelski, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 81 (1912) 331; 85 (1913) 1; b) P. Pfeiffer, *ibid.* 133 (1924) 22.
- [299] Es ist denkbar, daß die Komplexbildung von Li mit Peptiden im Zusammenhang mit der Anwendung von Li-Salzen in der Langzeittherapie von Depressionen steht; der Mechanismus dieser Therapie ist bisher unbekannt; siehe [33] und F. N. Johnson: *The History of Lithium Therapy and The Psychopharmacology of Lithium*, Macmillan Press, London 1984.
- [300] T. H. Haskell, S. Hanessian, US-Pat. 3.405.218 (8. Okt. 1968); *Chem. Abstr.* 68 (1968) 89875 p.
- [301] Siehe [47], dort Zitate [113, 122, 123, 135].
- [302] R. Meulemans, P. Piret, M. van Meerse, *Acta Crystallogr. Sect. B* 27 (1971) 1187.
- [303] Die Solubilisierung von Proteinen in wäßrig/organischen Lösungsmittelgemischen ist eine wichtige Methode in der Proteinchemie. Übersichtsartikel: P. Douzou, C. Balny, *Adv. Protein Chem.* 32 (1978) 77-189.

- [304] P. T. d'Holbach: *Système de la nature ou des lois du monde physique et du monde moral*: deutsche Übersetzung: *System der Natur* (Ersterscheinung 1770), Suhrkamp, Frankfurt 1978.
- [305] Cyclosporin A (CyA): A. Rügger, M. Kuhn, H. Lichti, H.-R. Loosli, R. Huguenin, C. Quiquerez, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 1075.
- [306] Röntgenstrukturanalyse eines Derivates von CyA: T. J. Petcher, H.-P. Weber, A. Rügger, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 1480.
- [307] CyC: R. Traber, M. Kuhn, A. Rügger, H. Lichti, H.-R. Loosli, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 1247.
- [308] CyB,D,E: R. Traber, M. Kuhn, H.-R. Loosli, W. Pache, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 1568.
- [309] CyE,F,G,H,I: R. Traber, H.-R. Loosli, H. Hofmann, M. Kuhn, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1655.
- [310] CyK bis Z: R. Traber, H. Hofmann, H.-R. Loosli, M. Ponelle, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 13.
- [311] Totalsynthese von CyA und von Analoga siehe [287] und D. H. Rich, M. K. Dhaon, B. Dunlap, S. P. F. Miller, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 978; R. D. Tung, M. K. Dhaon, D. H. Rich, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3350; I. J. Galpin, A. K. A. Mohammed, A. Patel, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6517.
- [312] J. F. Borel in D. J. G. White (Hrsg.): *Cyclosporine*, Elsevier, Amsterdam 1982, S. 5-17.
- [313] H. Kessler, H.-R. Loosli, H. Oschkinat, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 661; H.-R. Loosli, H. Kessler, H. Oschkinat, H.-P. Weber, T. J. Petcher, A. Widmer, *ibid.* 68 (1985) 682.
- [314] A. Thaler, Teil der geplanten *Dissertation*, ETH Zürich.
- [315] I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 4000.
- [316] Weitere Alkalimetallkomplexe von cyclischen Peptiden sind in der folgenden Monographie zusammengestellt: M. Dobler: *Ionophores and Their Structures*, Wiley, New York 1981.
- [317] D. Seebach, P. Bollinger, C. Gerber, H. Gründler, S. Y. Ko, M. Krieger, H.-R. Loosli, C. W. Murtishaw, R. Naef, S. Shoda, A. Thaler, R. M. Wenger, *Helv. Chim. Acta*, im Druck (bisher unveröffentlichte Versuche an der ETH Zürich und bei der Sandoz AG, Basel).
- [318] Bei allen gezeigten El-Gruppen, außer $COOCH_3$, hat die neue Aminosäure in C R-, in D S-Konfiguration. Durch Änderung der CIP-Prioritätsreihenfolge ist es beim Aminomalonsäurebaustein (El = $COOCH_3$) umgekehrt – eine Demonstration dafür, daß die pro-R/pro-S-Spezifika-tion nicht konstitutionell invariant ist! El = F und El = SCH_3 , bei denen die CIP-Priorität ebenfalls geändert ist, werden zu Substituenten höchster Priorität am betrachteten Zentrum, so daß wieder C R- und D S-Spezifika-tion erhält. Wenn man den allgemeinen Fall betrachtet, wird bei einer Substitution des C⁺-Liganden an einem Tetraeder ABXC₂ durch eine neue Gruppe D (\rightarrow ABCDX) in genau 50% der Fälle ein R- und in 50% der Fälle ein S-Zentrum entstehen, je nachdem ob D in der Prioritätsreihenfolge Nr. 1, 2, 3 oder 4 wird!
- [319] R_r-Werte bei 10% MeOH in Et₂O: (R)-Ala³ 0.56, (S)-Ala³ 0.51, CyA 0.47.
- [320] Aus dem Gedicht „Flag of Poland“ in *The Metamict State*, Poems by Roald Hoffmann, University Presses of Florida 1987.
- [321] U. Brändli, *Dissertation Nr. 8680*, ETH Zürich 1988.
- [322] D. Müller, *Diplomarbeit*, ETH Zürich 1988.
- [323] a) Es gibt Hinweise darauf, daß in situ gebildetes LiCl das Lösevermögen aprotischer Lösungsmittel (z. B. DMF) für Poly-benzamide erhöht („Lösevermittler“): F. Schultze-Geibhart in B. von Falkai (Hrsg.): *Synthese-fasern*, Verlag Chemie, Weinheim 1981, Kap. II, S. 452; Z. A. Rogowin: *Chemiefasern*, Thieme, Stuttgart 1982, Kap. 30, S. 375. b) Die Deprotonierung und Umsetzung mit Elektrophilen von Polyamiden durch Deprotonierung der Amidgruppen mit NaH im aprotisch-polaren Lösungsmittel DMSO wird neuerdings zur Modifizierung der Eigenschaften der Polymere verwendet: M. Takayanagi, T. Katayose, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* 19 (1981) 1133; D. R. Moore, L. J. Mathias, *J. Appl. Polym. Sci.* 32 (1986) 6299; M. Takayanagi, S. Ueta, W.-Y. Lei, K. Koga, *Polym. J.* 19 (1987) 467. c) Die Deprotonierung unter Solubilisierung mit LiX erinnert auch an die Xanthogenat-Methode zur Herstellung von Viskoseseyde aus Cellulose: M.-L. Kehren, A. Reichle: *Cellulose-Chemiefasern in Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie*, 4. Aufl., Band 9, Verlag Chemie, Weinheim 1975, S. 213-226.
- [324] Frei übersetzt aus einer in Frankfurt gehaltenen Rede, siehe [130a] (Engl. Ausgabe).