

Organolithiumreagentien

Heteroaggregate von Aryl- und Alkylolithiumreagentien: Faszinierende Strukturen mit grundlegender Bedeutung

Robert A. Gossage,* Johann T. B. H. Jastrzebski und Gerard van Koten*

Stichwörter:

Aggregation · Chiralität · Lithium ·

Organolithiumreagentien · Synthesemethoden

Organolithiumverbindungen werden oft als einkernige Spezies dargestellt. Tatsächlich lagern sich diese Verbindungen aber zusammen, wobei Heteroaggregate mit verschiedenen organischen Gruppen, auch solchen mit Heteroatomen, entstehen können. Bei Reaktionen mit Organolithiumreagentien wird oft nicht beachtet, dass sich das „reine“ lithiumorganische Homoaggregat in ein Heteroaggregat mit abweichender Struktur und Reaktivität umwandeln kann. Wenn das Organolithiumreagens oder das Substrat chirale Zentren enthält, kann auch diastereoselektive Selbstorganisation auftreten (die bevorzugte Bildung eines bestimmten Aggregat-Diastereomers). Die Auswirkungen dieses Verhaltens auf Struktur und Reaktivitätsmuster von Organolithiumreagentien ist das Thema dieses Kurzaufsatzes.

1. Einführung

Die Verwendung von Organolithiumverbindungen – vor 60 Jahren aus akademischem Forscherdrang heraus entwickelt – [1a,b] ist heute eine wichtige Methode in der organischen Synthese. [1c–g] Diese Organometallreagentien werden in einer Vielzahl von chemischen Reaktionen eingesetzt, deren Spektrum vom universitären Anfängerpraktikum bis zu Anwendungen im industriellen Maßstab reicht. [2]

Oft werden Organolithiumreagentien als einkernige Spezies dargestellt (in dem Sinn, dass sie nur ein Lithiumatom und eine „R“-Gruppe enthalten, z. B. „nBuLi“ für n-Butyllithium), allerdings ist die Chemie und die Struktur dieser Verbindungen sehr viel komplexer. Das Verständnis dieser

Komplexität ist entscheidend, um neue Reaktionswege zu beschreiben und Informationen über Reaktionsmechanismen zu interpretieren. Zur Verdeutlichung: nBuLi liegt im festen Zustand als Hexamer [nBu₆Li₆] vor, dessen Kern aus alternierenden Li- und C-

Atomen besteht. [3] In apolaren Lösungsmitteln wird diese Homoaggregat-Struktur zumindest teilweise beibehalten, während in Diethylether Tetramere und Dimere vorherrschen. Schon für einfache Organolithiumverbindungen kann nicht nur die Struktur, sondern auch die Reaktivität der verschiedenen Aggregate sehr komplex sein. [1c–g] Faktoren wie Lösungsmiteigenschaften, Konzentration, Temperatur, das Vorhandensein von potenziellen Donorliganden, Salzen (z. B. LiX) und/oder anderen Organolithiumverbindungen beeinflussen die Reaktivität erheblich. [1c–g,4]

2. Bildung von Heteroaggregaten

Die Bedeutung der Aggregationseigenschaften der (RLi)_x-Spezies spiegelt sich in ihren starken Auswirkungen auf die Reaktivität wider. [5] Zwei grundlegende Beispiele hierfür sind der „LiX-Effekt“ und der ähnliche Einfluss von Lithiumalkoxiden (R'OLi)_y und -amiden (R₂NLi)_y auf die Reaktivität von Organolithiumverbindungen. Der „LiX-Effekt“ [6] beruht auf der In-situ-Bildung von [(RLi)_x(LiX)_y]-Aggregaten nach Zugabe und/oder Entstehung von LiX (X = Cl, Br oder I) in einer Lösung von RLi. Das Heteroaggregat ist also stabiler als die Homoaggregate (RLi)_n und (LiX)_n. Derartige mehrkernige Lithiumkomplexe sind seit einiger Zeit bekannt. [7] Die Bedeutung dieser Heteroaggregate liegt darin, dass die nucleophilen Eigenschaften von R (beobachtet als Reaktionsgeschwindigkeit oder Selektivität) messbar von

[*] Prof. Dr. R. A. Gossage

The Chester Woodleigh Small Laboratory of Organic Chemistry
Department of Chemistry
Acadia University
Wolfville, Nova Scotia B4P2R6 (Kanada)
Fax: (+1) 902-585-1114
E-mail: rgossage@acadiau.ca

Dr. J. T. B. H. Jastrzebski, Prof. Dr. G. van Koten
Debye Institute
Department of Metal-Mediated Synthesis
Utrecht University
Padualaan 8, 3584 CH Utrecht (Niederlande)
Fax: (+31) 30-252-3615
E-mail: g.vankoten@chem.uu.nl

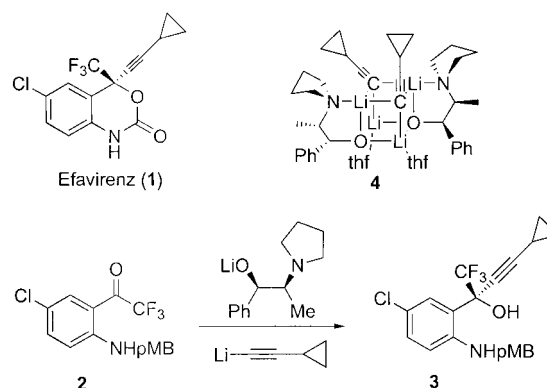
denjenigen der ursprünglichen $(\text{RLi})_x$ -Spezies abweichen. In der Organischen Chemie und der Polymerchemie ist die Zugabe solcher Salze heute gängige Praxis, um die Ausbeuten von Reaktionen mit Organolithiumreagentien zu optimieren; allerdings wird auf das Wesen der RLi-LiX -Wechselwirkung und die Ursachen für den Einfluss auf die Reaktivität kaum detailliert eingegangen.^[6]

Eine Folge dieses Aggregationsverhaltens sei anhand eines hypothetischen Beispiels dargestellt: Oft werden Reaktionen mit in situ gebildeten Organolithiumkomponenten durch Zugabe von elektrophilen Verbindungen E-X abgebrochen (z. B. $\text{E} = \text{Me}_3\text{Si}$ (TMS); $\text{X} = \text{Cl}$). Dabei entsteht LiX , das als Keim für die Bildung von Heteroaggregaten mit noch nicht umgesetztem RLi dienen kann. Das Auftreten dieser Heteroaggregate kann den Reaktionsverlauf modifizieren, denn die freien Verbindungen $(\text{RLi})_n$ reagieren oft anders mit E-X als die Heteroaggregate $[(\text{RLi})_x(\text{LiX})_y]$.^[8] Man beachte, dass ein solches Heteroaggregat $[(\text{RLi})_x(\text{LiX})_y]$ als „Ruhezustand“ angesehen werden kann, der sich mit E-X als kinetisches Zwischenprodukt bildet, und aus dem das Endprodukt hervorgeht. Dieses Verhalten könnte die oft erhebliche Verbesserung der Ausbeute erklären, die beobachtet wird, wenn man TMS-OTf ($\text{OTf} = \text{Triflat} = \text{SO}_3\text{CF}_3$) anstelle von TMS-Cl als Elektrophil verwendet. Das OTf^- -Ion ist zwar eine bessere Abgangsgruppe als das Chloridion, aber wenn auch LiOTf ein Heteroaggregat bildet, wird dieses in jedem Fall unterschiedliche Struktureigenschaften und eine andere kinetische Reaktivität mit E-X aufweisen.

Sehr ähnliche Heteroaggregate bilden auch $(\text{R}'\text{OLi})_n$ oder $(\text{R}'_2\text{NLi})_n$ in Lösungen von RLi .^[9,10] Bei Synthesen kommt es häufig zu dieser Situation, denn Reagentien wie Lithiumdiisopropylamid (LDA ; verwendet zur RLi -Erzeugung) oder Lithiumalkoxid-Verunreinigungen (gebildet durch Hydrolyse von RLi) liegen neben der erwünschten Verbindung RLi in der Lösung vor. Ebenso kann die Bildung von Heteroaggregaten $[(\text{RLi})_x(\text{R}'_2\text{NLi})_y(\text{sol})_z]$ ($\text{sol} = \text{Solvens}$) in einer Reaktionsmischung einen großen Einfluss auf das Verhalten von Organolithiumkomponenten ausüben. Diese Effekte und die strukturellen Eigenschaften der Amido-Addukte von Organolithiumverbindungen in Lösung wurden untersucht.^[1c-g,10] Beispielhaft für die Rolle von Lithiumalkoxiden sind aktuelle Untersuchungen von Collum und Mitarbeitern,^[11] die die Bedeutung der Heteroaggregate $[(\text{RLi})_x(\text{R}^*\text{OLi})_y(\text{sol})_z]$ ($\text{R}^*\text{O} = \text{Ephedrenato}$) für die enantioselektive

Addition von Lithiumacetylid an Chinazolinone aufzeigen.^[1c-g,4,11]

Einem Sonderfall für diese enantioselektive Addition begegnet man bei der mehrstufigen Synthese des Anti-HIV-Medikaments Efavirenz (**1**, Schema 1).^[9a] Ein entscheidender



Schema 1. Der zentrale enantioselektive Schritt in der Synthese von Efavirenz (**1**). pMB = *p*-Methoxybenzyl.

Schritt ist die Bildung der Zwischenstufe **3** durch enantioselektive Addition von Lithiumcyclopropylacetylid an Chinazolinon **2** bei tiefer Temperatur. Dabei wurde das Heteroaggregat **4** als wichtige Zwischenstufe identifiziert, die die enantioselektive Umsetzung zu **3** durch Addition an **2** induziert. Dieses Heteroaggregat **4** entsteht beim Zusatz von $[\text{R}^*\text{OLi}]$ zu Lithiumcyclopropylacetylid nach einer ausreichend langen Induktionsperiode.^[4,8,10]

Die Strukturen von gemischten Aryllithium- und Alkyl-lithium-Heteroaggregaten $[(\text{RLi})_x(\text{R}'\text{Li})_y(\text{sol})_z]$ sind viel seltener diskutiert worden.^[1c-g,10f,10k,11-14] Dies überrascht etwas, denn an der Bildung einer Aryllithiumverbindung sind normalerweise entweder Li-X - oder Li-H -Austauschreaktionen beteiligt. Bei einem Li-H -Austausch wird ArLi in demselben Maß gebildet wie das Lithierungsreagens (z. B. $n\text{BuLi}$) verbraucht wird. Diese Situation ist ideal für die Bildung von Heteroaggregaten. Gemischte Spezies, die aus verschiedenen Alkyl- und/oder Arylcarbanion-Quellen entstehen, üben einen beträchtlichen Einfluss auf das Ergebnis chemischer Synthesen mit Organolithiumreagentien aus. Beispielsweise ist seit Längerem bekannt, dass $t\text{BuLi}$ in Lösungen, die



Gerard van Koten ist seit 1986 Professor für organische Synthese und Katalyse am Debye-Institut der Universität Utrecht, 2004 wurde er dort zum Distinguished Professor ernannt. Vor kurzem wurde er zudem zum Vorsitzenden des niederländischen Komitees zur Erstellung der Chemielehrpläne für weiterführende Schulen berufen. Seine Forschungsinteressen umfassen metallorganische Reaktionen und die Anwendung metallorganischer Komplexe als Homogenkatalysatoren sowie die Entwicklung katalytisch aktiver supramolekularer Systeme wie homogener Metallodendrimerkatalysatoren.



Johann Jastrzebski wurde 1954 in Maarsseveld (Niederlande) geboren. Er beschäftigt sich seit 1974 mit metallorganischer Chemie, anfangs als technischer Mitarbeiter am Organisch Chemisch Instituut TNO, Utrecht (Niederlande) bei Prof. G. J. M. van der Kerk, seit 1979 am Inorganic Chemistry Department der Universität Amsterdam (Prof. K. Vrieze und Prof. G. van Koten). 1986 schloss er sich der Gruppe von Prof. G. van Koten am Organic Chemistry Department der Universität Utrecht an, wo er 1991 promovierte. Seine Interessen gelten der metallvermittelten organischen Synthese, der metallorganischen Chemie der Hauptgruppenmetalle und der homogenen Katalyse.

eine äquimolare Menge *i*PrLi enthalten, um mindestens eine Größenordnung reaktiver ist.^[5] Organolithium-Heteroaggregate dieser Klasse sind bisher selten detailliert untersucht worden, aber ihre Bildung und somit ihr Einfluss auf chemische Synthesen sind wohl verbreiteter als allgemein angenommen.

Erst 1993 wurde über die strukturelle Charakterisierung eines derartigen Organolithium-Heteroaggregats im Festkörper berichtet.^[13] Der Komplex $[(n\text{BuLi})_2(2,4,6\text{-}t\text{Bu}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{Li})_2]$ (**5**) bildet sich bei der Reaktion von 2,4,6-*t*Bu₃C₆H₂Br mit *n*BuLi in Hexan. In dieser ungewöhnlichen Struktur verbrücken Kohlenwasserstoff-Fragmente zwei chemisch verschiedene Lithiumatome (Abbildung 1): Ein Lithiumatom bindet

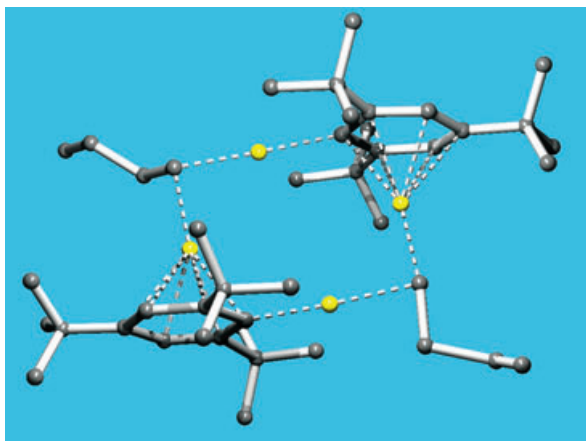


Abbildung 1. Röntgenstrukturanalytisch ermittelte Struktur von $[(n\text{BuLi})_2(2,4,6\text{-}t\text{Bu}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{Li})_2]$ (**5**) im Festkörper. Li gelb.^[13]

im η^6 -Koordinationsmodus an den Arylring, das andere im η^1 -Modus an die Butylgruppe. Offenbar ist dieses Heteroaggregat das Produkt der Aggregation von 2,4,6-*t*Bu₃C₆H₂Li und *n*BuLi im molaren Verhältnis 1:1; man beachte, dass bei diesem Prozess ein Äquivalent 2,4,6-*t*Bu₃C₆H₂Br in der Reaktionslösung bleibt. Die überraschende Entstehung eines derartigen Heteroaggregats zeigte, dass sich bei Li-Br-Austauschreaktionen stabile Heteroaggregate bilden können, die gegenüber einer weiteren Reaktion mit Arylbromiden kinetisch inert sind. Die Bildung dieses Organolithium-Heteroaggregats verringert also nicht nur die Ausbeute an dem

erwünschten Homoaggregat, sondern führt auch zu einem unerwünschten Nebenprodukt, das einen Teil des eingesetzten Alkylolithiumreagens bindet. Diese Spezies sind daher zu beachten, wenn man eine Reaktion so steuern möchte, dass die In-situ-Bildung der erwünschten RLi-Spezies maximiert wird,^[15] und/oder der regio- oder stereochemische Verlauf einer Synthese beeinflusst werden soll.^[1c-g,5,6,8-11]

Im Verlauf unserer Untersuchungen über die Metallierung von Liganden mit tertiären Stickstoffdonoren für die Organokupferchemie haben wir 1989 als Erste die Bedeutung dieses Konzepts beschrieben.^[15] Die Reaktion von *n*BuLi mit (*R*)-(1-Dimethylamino)ethylbenzol (**6**, dmaebH) in Diethylether sollte durch gesteuerte *ortho*-Metallierung (directed *ortho* metalation, DoM) das erwünschte lithiierte Produkt **7** ergeben (Schema 2).^[16] Für das achirale *N,N*-Dimethylbenzylamin (dmabH) war ein analoger Reaktionsweg mit einer DoM bereits bekannt, der in sehr guter Ausbeute (> 95 %) das *ortho*-lithiierte Produkt (dmabLi) ergab.^[17,18] Wie erwartet lief bei der Zugabe von *n*BuLi zu **6** tatsächlich eine selektive Metallierung ab, allerdings führte der Abbruch der Reaktion durch Zusatz eines Elektrophils wie D₂O zu einer enttäuschenden Ausbeute (50 %) an *ortho*-metalliertem Produkt.

Dieses verwirrende Ergebnis zeigt, dass derartige Synthesemethoden für weiterführende Reaktionen mit Spezies wie CuX nicht geeignet sind, da die Reaktionsmischung neben nicht umgesetztem **6** auch nicht verbrauchtes *n*BuLi enthalten kann. Die Ausbeuten können auch durch Zugabe eines Überschusses an *n*BuLi nicht erhöht werden. Dieses Verhalten wird oft „sterischen Effekten“ oder der „schwachen“ Nucleophilie des Butylanions von *n*BuLi zugeschrieben. Als Begründung für „schwache“ Nucleophilie wird die Beobachtung angeführt, dass mit *t*BuLi eine vollständige *ortho*-Lithiierung von **6** zu **7** (Abbildung 2) erreicht werden kann.^[19] Dies unterstützt die Hypothese, wonach das *t*Bu⁻-Ion lediglich ein stärkeres oder „härteres“ Nucleophil ist als das *n*Bu⁻-Ion. Allerdings ließen NMR-spektroskopische Untersuchungen einer 1:1-Mischung von *n*BuLi und **6** einen Unterschied zur Reaktion mit dmabH erkennen: Das Produkt der DoM (Verbindung **7**) bildet bereitwillig mit weiteren Äquivalenten

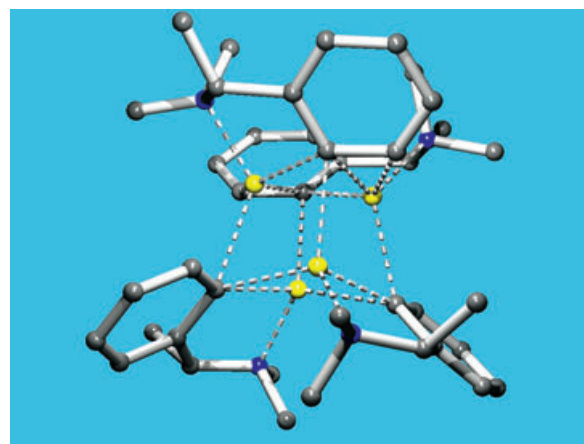
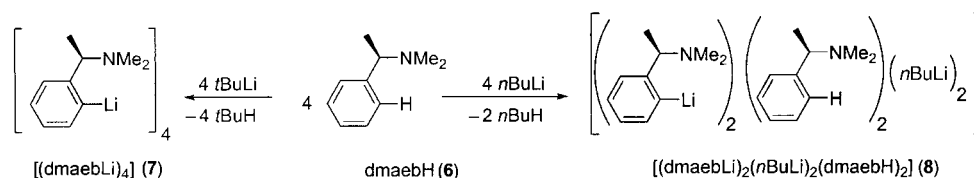


Abbildung 2. Röntgenstrukturanalytisch ermittelte Struktur von $[(\text{dmaebLi})_4]$ (**7**) im Festkörper. N blau, Li gelb.^[19]



Robert A. Gossage wurde in Burlington, Ontario (Kanada), geboren. Er studierte Chemie, erhielt 1989 seinen BSc-Titel an der University of Guelph (Kanada) und promovierte 1996 bei Prof. S. R. Stobart. Während der nächsten beiden Jahre forschte er als Postdoktorand bei Prof. G. van Koten (Utrecht) über siliciumorganische Chemie und Dendrimerchemie. Nach einer Industrietätigkeit bei AnorMED wechselte er 1999 als Assistant Professor an die Acadia University (Kanada). Er beschäftigt sich mit der Anwendung von Oxazolinen und ähnlichen

Heterocyclen in der Koordinationschemie, medizinischen Chemie und Katalyse.



Schema 2.

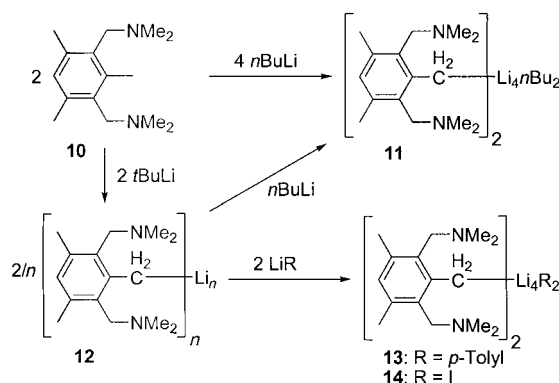
*n*BuLi und verbliebenem **6** die gemischte, vermutlich thermodynamisch stabile Spezies $[(\text{dmaebLi})_2(n\text{BuLi})_2(\text{dmaebH})_2]$ (**8**, Schema 2). Das Heteroaggregat **8** ist offenbar so stabil, dass jedes Äquivalent von **7**, das entsteht, ein Äquivalent *n*BuLi und ein Äquivalent **6** bindet (vergleiche dazu Verbindung **5**, Abbildung 1).

Das beschriebene Verhalten bei der DoM ergibt sich wahrscheinlich direkt aus der Stabilität des in situ gebildeten Heteroaggregats **8** und nicht aus den sterischen Effekten oder der schwachen Nucleophilie des Butylanions von *n*BuLi. Die Effizienz von *t*BuLi kann demnach mit der Hypothese erklärt werden, dass Heteroaggregate, die zu **8** analoge Strukturen aufweisen, aber sterisch anspruchsvollere Alkylolithiumspezies enthalten, entweder deutlich weniger stabil sind oder eher dazu neigen, weitere DoM-Reaktionen zu initiieren – mit anderen Worten: Derartige Heteroaggregate sind entweder Intermediate oder kurzlebige, geordnete Übergangszustände (Schema 2); mit *t*BuLi läuft die DoM daher vollständig ab. Die Stabilität von Aggregaten wie **8** zeigt sich auch darin, dass das reine Homoaggregat **7** in apolaren Solventien bereitwillig (> 90 % Ausbeute) mit *n*BuLi das Heteroaggregat $[(\text{dmaebLi})_2(n\text{BuLi})_2]$ (**9**) bildet, das kein dmaebH (**6**) enthält. Wir konnten den Komplex **9** in reiner Form isolieren und mit NMR-Spektroskopie, Kryoskopie und Einkristall-Röntgenstrukturanalyse charakterisieren (Abbildung 3).^[20]

Da den Ausbeuten bei Synthesen mit in situ gebildeten Organolithiumreagentien entscheidende Bedeutung zukommt, sollten die beiden oben beschriebenen Beispiele alle Praktiker zur Vorsicht bei der Verwendung von RLi mahnen. Dies gilt besonders für Fälle, in denen auffällige Ausbeuten

wie 50 % oder 75 % erhalten werden, die die Bildung von Heteroaggregaten mit ganzzahligen Verhältnissen nahelegen. Beispielsweise ist eine Ausbeute von 75 % wahrscheinlich auf ein Heteroaggregat $[(\text{RLi})(\text{R}'\text{Li})_3]$ aus dem erwünschten Produkt R'Li und dem ursprünglich eingesetzten RLi im Verhältnis 3:1 zurückzuführen. Geht man vereinfachend davon aus, dass sich Organolithiumreagentien wie einkernige Spezies verhalten, so sind diese Aggregationsphänomene unvorgesehen, und ihre Bedeutung für die organische (und metallorganische) Synthesechemie ist immens.

Vergleichbare Heteroaggregate können mithilfe von modifizierten tertiären Aminen in NCN-Pinzetten-Liganden^[21] gebildet werden; ein Beispiel ist die Metallierung von 1,3-Bis[(dimethylamino)methyl]-2,4,6-trimethylbenzol (**10**).^[22] Die Reaktion von **10** mit 2 Äquivalenten *n*BuLi (genauer gesagt $\frac{1}{3}$ Äquivalent $[n\text{Bu}_6\text{Li}_6]$) in Hexan ergibt das Heteroaggregat **11** (Schema 3). Die Struktur von **11** im Festkörper (Abbildung 4) entspricht eher der für Organolithiumverbin-



Schema 3.

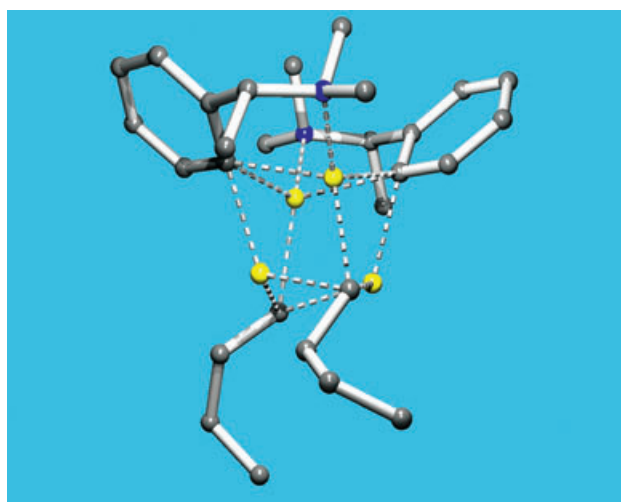


Abbildung 3. Röntgenstrukturanalytisch ermittelte Struktur von $[(\text{dmaebLi})_2(n\text{BuLi})_2]$ (**9**) im Festkörper. N blau, Li gelb.^[20]

dungen typischen Struktur als derjenigen, die Power et al. für den Komplex **5** bestimmt hatten.^[13] Zu dieser Zeit war **11** erst das zweite derartige Heteroaggregat, das durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse charakterisiert werden konnte.

Wie oben für **6** diskutiert, führt die Reaktion mit *t*BuLi zu einer vollständigen Monodeprotonierung von **10** an der Methylgruppe in 2-Position unter Bildung von **12** (der zweifach *ortho*-substituierten Benzylolithiumverbindung); in ähnlicher Weise reagiert das Homoaggregat **12** mit *n*BuLi zum Heteroaggregat **11**. Dieses Verhalten legt die Bildung von thermodynamisch stabilen Heteroaggregaten nahe: **11** entspricht einem Minimum der potentiellen Energie, das direkt aus **10** oder auf dem Umweg über **12** erreicht werden kann. Dieses Verhalten ist nicht auf *n*BuLi-Aggregate beschränkt: Strukturell analoge und stabile Heteroaggregate

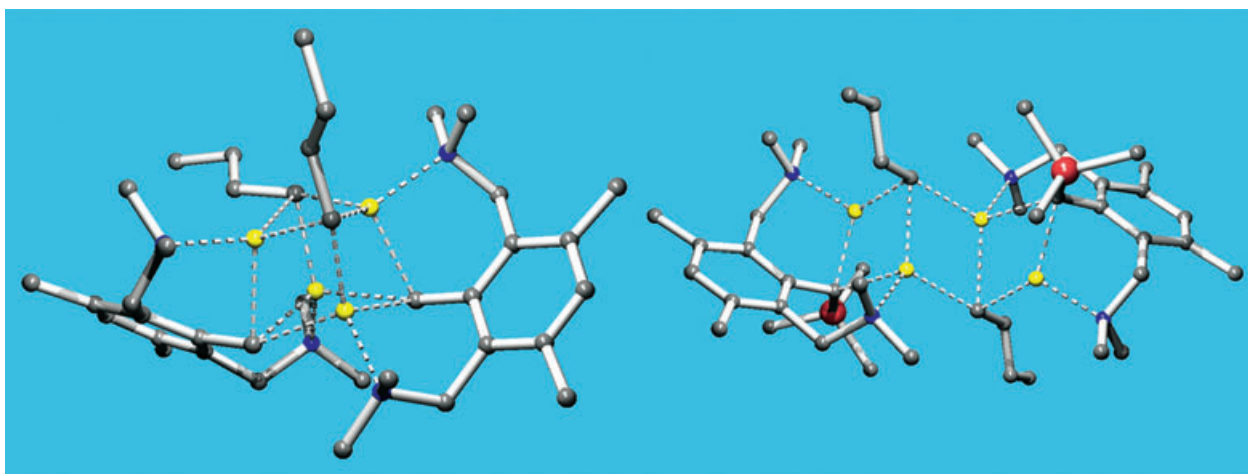
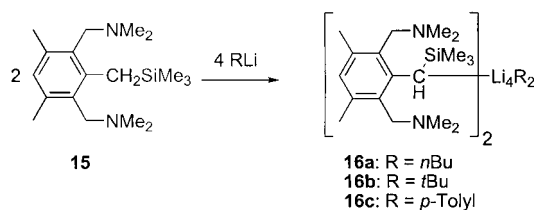


Abbildung 4. Röntgenstrukturanalytisch ermittelte Strukturen von **11** (links) und **16a** (rechts) im Festkörper. N blau, Li gelb, Si rot.

von **10** mit $[(\text{NCN})_2\text{Li}_4]^{2+}$ -Kern, die Verbindungen **13** und **14**, werden aus **12** und *p*-Tolyl-Anionen bzw. Iodidionen aufgebaut (Schema 3, LiX-Effekt).^[23] Auch kann 1,3-Bis[(dimethylamino)methyl]-2-(trimethylsilyl)methyl-4,6-dimethylbenzol (**15**) mit *n*BuLi, *t*BuLi oder *p*-Tolylolithium selektiv an der Silylmethylen-Position deprotoniert werden; so entstehen die Lithiumcluster **16a–c**, die 2:2-Heteroaggregaten entsprechen (Schema 4).^[24] Der $[\text{R}_2\text{Li}_4]^{2+}$ -Kern dieser Heteroaggregate von lithiierten Pinzettenliganden unterscheidet sich im Festkörper strukturell von der entsprechenden Einheit in **11** (Abbildung 4).^[25]



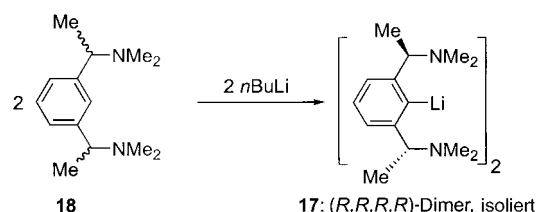
Schema 4.

3. Diastereoselektive Aggregation

Wir haben postuliert, dass die Bildung von Alkylolithium- oder Aryllithium-Heteroaggregaten beträchtliche Auswirkungen auf die Reaktivität haben kann. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die induzierte chirale Selektion während der Aggregatbildung. Die Lithiumatome sind in diesen Organolithiumstrukturen normalerweise tetraedrisch koordiniert (wie in den meisten Organolithiumverbindungen). Sind vier chemisch verschiedene Gruppen an das Lithiumatom gebunden, so hat dies die Bildung eines stereogenen Lithiumzentrums zur Folge. Da die einzelnen Moleküle, die die Bestandteile dieser Aggregate bilden, zumeist achiral sind, erscheint eine enantioselektive Aggregatbildung intuitiv unwahrscheinlich – und doch ist sie bereits beobachtet worden.

Ein frühes Beispiel dafür war die gezielte Synthese von Komplex **16a** (Schema 4)^[24,26] und, unabhängig davon, unsere

Isolierung von $(R,R,R,R)-[(\text{NCNLi})_2]$ (NCN = 2,6-[Me₂NCH(Me)]₂C₆H₃) aus *rac/meso*-Mischungen (1:1) von 2,6-Bis[1-(dimethylamino)ethyl]-1-lithiobenzol (**17**, Schema 5).^[27] Die Lithiierung des Arens **18**, das bekanntermaßen als *rac/meso*-Mischung (1:1) vorliegt, führt zur Isolierung des Dimers **17** (Schema 5; Abbildung 5).^[27] Nach der Lithiierung aggregiert die *R,R*-Form von $[(\text{NCNLi})]$ selektiv mit einer weiteren Einheit identischer Chiralität unter Bildung von $(R,R,R,R)-[(\text{NCNLi})_2]$.^[27] In diesem Fall waren bereits vor der Aggregatbildung Chiralitätszentren vorhanden (an den Benzylpositionen der einzelnen Moleküle), und es wurde lediglich von einer *rac/meso*-Isomerenmischung ausgegangen. Dieses Ergebnis legt nahe, dass eine erst durch die Lithiierung



Schema 5.

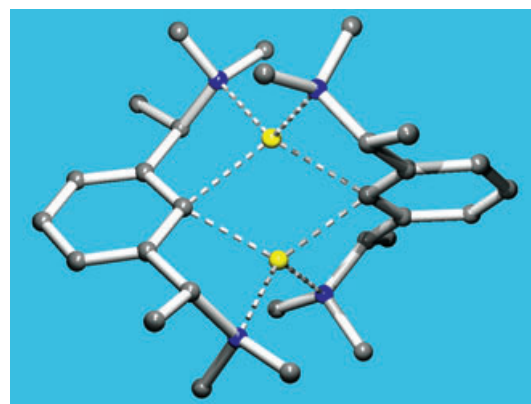
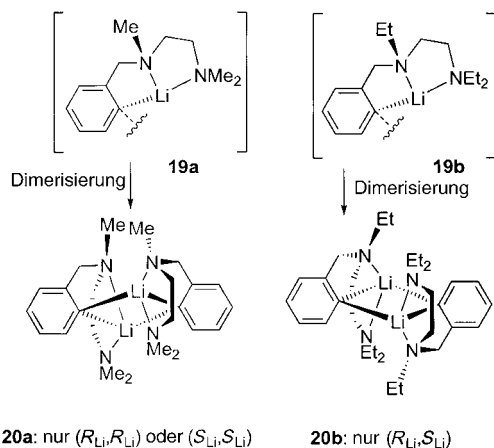


Abbildung 5. Röntgenstrukturanalytisch ermittelte Struktur von $(R,R,R,R)-[(\text{NCNLi})_2]$ (**17**) im Festkörper. N blau, Li gelb.

eingeführte Chiralität die gleiche Art von Selektivität induzieren könnte.

In den Fragmenten **19a** ($R = \text{Me}$) und **19b** ($R = \text{Et}$, Schema 6), die aus $o\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N(R)CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ durch einen Li-Br-Austausch gebildet werden, sind potenziell jeweils zwei stereogene Zentren vorhanden: Ein Stereozentrum mit einer stabilen Konfiguration liegt in jedem Fall am Benzyl-Stickstoffatom vor, und ein zweites am Lithium entsteht, wenn zwei $[(\text{CNN})\text{Li}]$ -Einheiten zu den Dimeren **20a** bzw. **20b** aggregieren (Schema 6).^[28] Im Fall von **19a** wird die stabile Spezies immer aus zwei $[(\text{CNN})\text{Li}]$ -Fragmenten mit derselben Konfiguration am Lithiumatom gebildet –



Schema 6.

$(R_{\text{Li}}, R_{\text{Li}})-[(\text{CNN})_2\text{Li}_2]$ (Abbildung 6) und $(S_{\text{Li}}, S_{\text{Li}})-[(\text{CNN})_2\text{Li}_2]$ entstehen selektiv (die Konfigurationsangaben beziehen sich auf die Lithiumzentren). Die „*meso*“-Form des Dimers von **19a**, $(R_{\text{Li}}, S_{\text{Li}})-[(\text{CNN})_2\text{Li}_2]$, ist kein thermodynamisch stabiles Aggregat und die Dimerisierung verläuft enantioselektiv. Wenn zwei $[(\text{CNN})\text{Li}]$ -Einheiten von **19b** kombinieren, liegt die umgekehrte Situation vor. In diesem Fall wird, möglicherweise aus sterischen Gründen, nur die *meso*-Form $(R_{\text{Li}}, S_{\text{Li}})-[(\text{CNN})_2\text{Li}_2]$ gebildet (Abbildung 6). Die Aggregation kann also Chiralität induzieren und beeinflussen. Der Komplex **20b** ist ein Aryllithium-Aryllithium-Heteroaggregat, in dem sich die Fragmente nur durch ihre Chiralität unterscheiden.

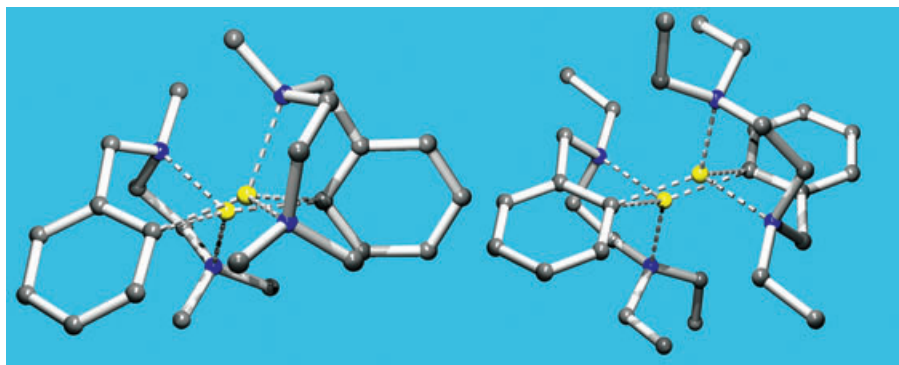
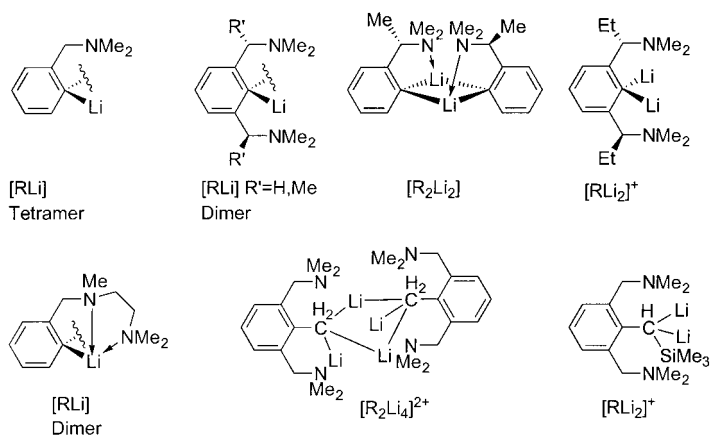


Abbildung 6. Röntgenstrukturanalytisch ermittelte Strukturen von $(R_{\text{Li}}, R_{\text{Li}})-[(\text{CNN})_2\text{Li}_2]$ (**20a**, links) und $(R_{\text{Li}}, S_{\text{Li}})-[(\text{CNN})_2\text{Li}_2]$ (**20b**, rechts) im Festkörper. N blau, Li gelb.

Dieses Konzept könnte besonders bei Organolithium-Heteroaggregaten wichtig sein, die chirale und/oder achirale Fragmente enthalten. Zuvor eingeführte Chiralität könnte ermöglichen oder – wichtiger noch – verhindern, dass bestimmte Aggregate entstehen. Die subtilen Unterschiede in den Liganden der Einheiten **19a** und **19b**, die über die Bildung von **20a** bzw. **20b** entscheiden, stehen beispielhaft für die einzigartigen (enantioselektiven) Reaktionswege solcher Spezies.

4. Abschließende Bemerkungen

Schema 7 zeigt verschiedene Fragmente, die mit sich selbst, miteinander oder mit anderen Organolithiumspezies aggregieren. Man beachte, dass die dimeren Fragmente strukturell der klassischen „Monomer“-Darstellung („ RLi “)



Schema 7.

von Organolithiumverbindungen ähneln; die Lithiumatome fungieren als Brücken zwischen den Einheiten. Die Aggregate der Fragmente RLi können als thermodynamisch stabile Ruhezustände der reaktiven, formal anionischen Gruppe R angesehen werden. Der Einfluss dieses Zustands auf die Funktion von R in einer chemischen Synthese lässt sich direkt durch die relative Stabilität des aggregierten Zustands fest-

legen (die Tiefe des Minimums der potentiellen Energie) – ein Konzept, das häufig in der enantioselektiven Katalyse verwendet wird. Dieser Aspekt der Chemie von Organolithiumverbindungen und seine Auswirkungen auf die Synthese verdienen daher weitere Beachtung.

R.A.G. dankt dem NSERC (Kanada) für finanzielle Unterstützung. Wir danken den jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern, Doktoranden und Postdoktoranden, die über vie-

le Jahre zu unseren Untersuchungen in der metallorganischen Chemie beigetragen haben.

Eingegangen am 24. September 2004

Übersetzt von Dr. Christian Bahr, Schildow

- [1] a) K. Ziegler, H. Colonius, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1930**, 479, 123–134; b) H. Gilman, W. Langham, F. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2327–2335; c) „Organolithiums in Enantioselective Synthesis“: *Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: D. M. Hodgson), Springer, Berlin, **2003**; d) *The Chemistry of Organolithium Compounds* (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2004**; e) *Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview* (Hrsg.: A.-M. Sapse, P. von R. Schleyer), Wiley, Chichester, **1995**; f) „Organoalkali Chemistry“: M. Schlosser in *Organometallics in Synthesis: A Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **2002**, Kap. 1; g) B. J. Wakefield, *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon, New York, **1974**.
- [2] a) G. Fuelling, *Spec. Chem.* **1995**, 15, 116–119; b) G. Fuelling, *Spec. Chem.* **1995**, 15, 161–162.
- [3] T. Kottke, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 619–621; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 580–582.
- [4] L. M. Pratt, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 1, 209–217.
- [5] W. Peascoe, D. E. Applequist, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1510–1512.
- [6] a) S. K. Varshney, J. P. Hautekeer, R. Fayt, R. Jérôme, P. Teyssié, *Macromolecules* **1990**, 23, 2618–2622; b) L. M. Jackman, F. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1202–1210; c) D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 227–234; d) J. S. Wang, R. Warin, R. Jérôme, P. Teyssié, *Macromolecules* **1993**, 26, 6776–6781; e) R. E. Ewin, A. M. MacLeod, D. A. Price, N. S. Simpkins, A. P. Watt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 401–415.
- [7] a) D. Y. Curtin, E. W. Flynn, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4714–4719; b) W. Glaze, R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4437.
- [8] a) B. H. Lipshutz, M. R. Wood, C. W. Lindsley, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4385–4388; b) M. Majewski, R. Lazny, P. Nowak, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5465–5468; c) D. A. Price, N. S. Simpkins, A. M. MacLeod, A. P. Watt, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6159–6162; d) M. Majewski, D. M. Gleave, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3599–3605.
- [9] a) X. Fu, R. A. Reamer, R. Tillyer, J. M. Cummins, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, D. B. Collum, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11212–11218; b) L. M. Pratt, A. W. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2830–2838.
- [10] a) P. I. Arvidsson, P. Ahlberg, G. Hilmersson, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1348–1354; b) C. H. Galka, D. J. M. Trösch, M. Schubart, L. H. Gade, S. Radojevic, I. J. Scowen, M. McPartlin, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2577–2583; c) G. Hilmersson, B. Malmros, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 337–341; d) P. I. Arvidsson, G. Hilmersson, Ö. Davidsson, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3814–3822; e) J. S. DePue, D. A. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5524–5533; f) A. Ramírez, E. Lobkovsky, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15376–15387; g) R. E. Mulvey, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 339–346; h) A. E. H. Wheatley, *New J. Chem.* **2004**, 28, 435–443; i) J. E. Davis, P. R. Raithby, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *Chem. Commun.* **1997**, 1721–1722; j) R. P. Davies, P. R. Raithby, G. P. Shields, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *Organometallics* **1997**, 16, 2223–2225; k) H. J. Reich, W. S. Goldenberg, A. W. Sanders, K. L. Jantzi, C. C. Tzschucke, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3509–3521.
- [11] T. F. Briggs, M. D. Winemiller, D. B. Collum, R. L. Parsons, A. H. Davulcu, G. D. Harris, J. M. Fortunak, P. N. Confalone, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5427–5435, zit. Lit.
- [12] C. Strohmann, B. C. Abele, *Organometallics* **2000**, 19, 4173–4175.
- [13] K. Ruhlandt-Senge, J. J. Ellison, R. J. Wehmschulte, F. Pauer, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11353–11357.
- [14] a) N. J. Hardman, B. Twamley, M. Stender, R. Baldwin, S. Hino, B. Schiemenz, S. M. Kauzlarich, P. P. Power, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643–644, 461–467; b) J. Arnold, V. Knapp, J. A. R. Schmidt, A. Shafir, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 3273–3274.
- [15] G. van Koten, J. T. B. H. Jastrzebski, *Tetrahedron* **1989**, 45, 569–578.
- [16] a) N. Sotomayor, E. Lete, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 275–300; b) E. J.-G. Ancil, V. Snieckus, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 150–160; c) L. Green, B. Chauder, V. Snieckus, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1453–1468; d) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879–933; e) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306–312; f) I. Omae, *Chem. Rev.* **1979**, 79, 287–321; g) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, 26, 1–360.
- [17] a) F. N. Jones, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 701–702; b) F. N. Jones, M. F. Zinn, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 663–665; c) F. N. Jones, R. L. Vaulx, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3461–3465.
- [18] Die Struktur von dmbaLi im Festkörper entspricht $[\text{Li}_4(\text{dmba})_4]$; diese Struktur wird in unpolaren Solventien beibehalten, zerfällt aber in polaren Solventien wie THF in Dimere: J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, M. Konijn, C. H. Stam, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5490–5492.
- [19] C. M. P. Kronenburg, E. Rijnberg, J. T. B. H. Jastrzebski, H. Kooijman, A. L. Spek, G. van Koten, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 153–159.
- [20] C. M. P. Kronenburg, E. Rijnberg, J. T. B. H. Jastrzebski, H. Kooijman, A. L. Spek, R. A. Gossage, G. van Koten, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 253–261.
- [21] a) M. Albrecht, G. van Koten, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3866–3898; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3750–3781, zit. Lit.; b) M. H. P. Rietveld, D. M. Grove, G. van Koten, *New J. Chem.* **1997**, 21, 751–771; c) G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1155–1159; d) G. van Koten, *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 1681–1689.
- [22] P. Wijkens, E. M. van Koten, M. D. Janssen, J. T. B. H. Jastrzebski, A. L. Spek, G. van Koten, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 239–242; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 219–222.
- [23] Die Struktur eines ähnlichen Lithiumkomplexes mit CNN-Pinzettenligand, der LiBr enthielt, wurde aufgeklärt: I. C. M. Wehman-Ooyevaar, G. M. Kapteijn, D. M. Grove, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 452, C1–C3.
- [24] P. Wijkens, J. T. B. H. Jastrzebski, N. Veldman, A. L. Spek, G. van Koten, *Chem. Commun.* **1997**, 2143–2144.
- [25] Komplex **16a** weist eine offene, leiterartige Struktur auf, während **11** eine geschlossene tetraedrische Li_4 -Einheit enthält. Für eine eingehendere Diskussion derartiger Strukturaspekte siehe Lit. [19, 22, 24].
- [26] Komplex **16a** enthält ein Chiralitätszentrum am Methanid-Kohlenstoffatom; dabei aggregiert eine R-Einheit mit einer S-Einheit zu **16a**, sodass **16a** eine Spiegelebene aufweist. Die Kombination von Fragmenten mit identischer Konfiguration ist offenbar thermodynamisch ungünstig.
- [27] J. G. Donkervoort, J. L. Vicario, E. Rijnberg, J. T. B. H. Jastrzebski, H. Kooijman, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 550, 463–467.
- [28] a) M. H. P. Rietveld, I. C. M. Wehman-Ooyevaar, G. M. Kapteijn, D. M. Grove, W. J. J. Smeets, H. Kooijman, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1994**, 13, 3782–3787; b) A. M. Arink, C. M. P. Kronenburg, J. T. B. H. Jastrzebski, M. Lutz, A. L. Spek, R. A. Gossage, G. van Koten, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16249–16258.