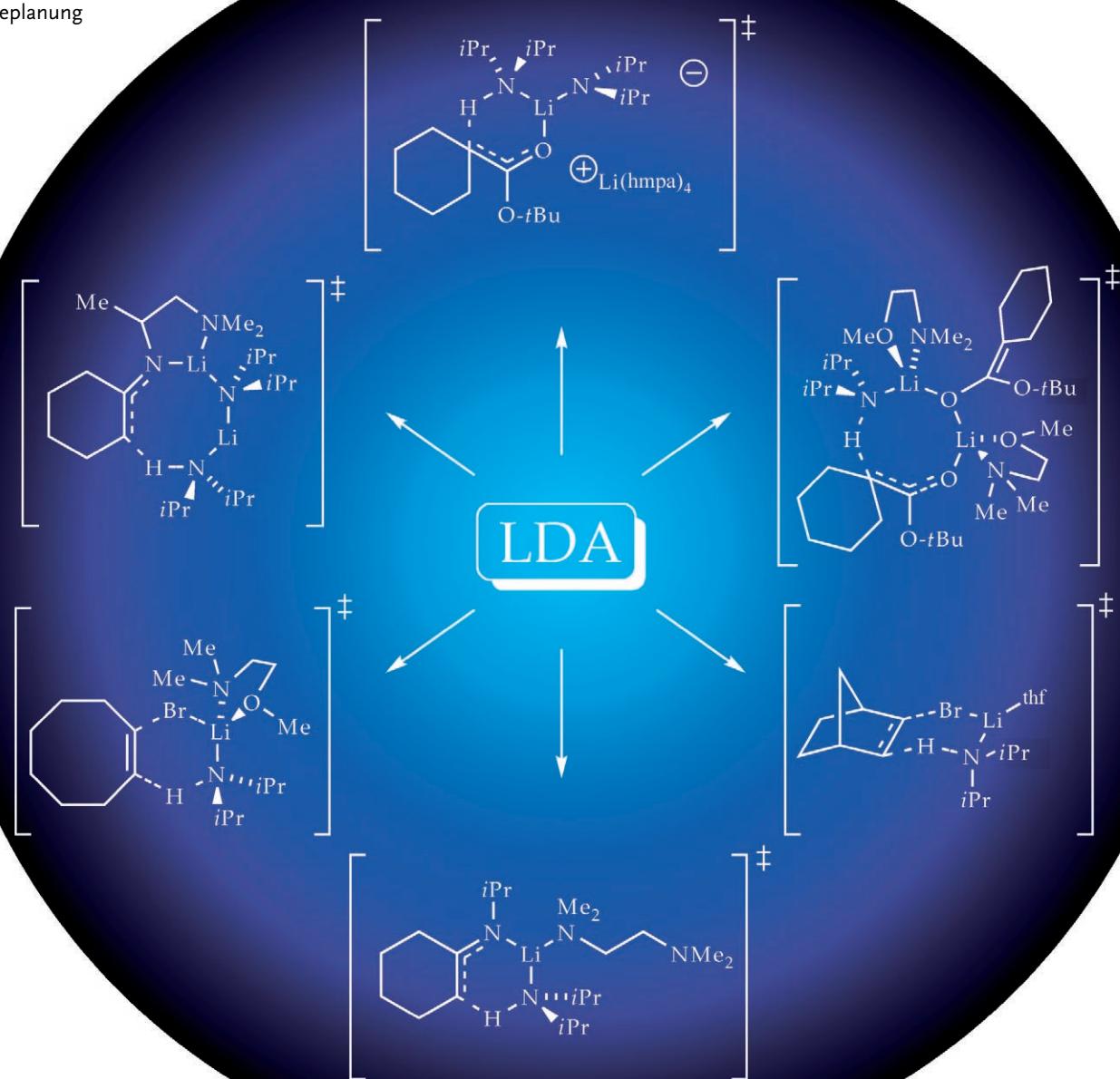


Lithiumdiisopropylamid: Reaktionskinetik in Lösung und Folgerungen für die organische Synthese

David B. Collum,* Anne J. McNeil und Antonio Ramirez

Stichwörter:

Lithiumdiisopropylamid ·
Metallierungen · Reaktionskinetik ·
Solvenseffekte ·
Syntheseplanung



Lithiumdiisopropylamid (LDA) ist ein herausragendes Reagens in der organischen Synthese. Dieser Aufsatz diskutiert kinetische Untersuchungen von LDA-vermittelten Reaktionen, wobei eine Unterteilung in drei Abschnitte vorgenommen wird. Der erste Teil gibt eine Einführung in die Reaktionskinetik von LDA-Lösungen mit Schwerpunkt auf dem charakteristischen Reaktionsgeschwindigkeitsverhalten, das von Solvations- und Aggregationseinflüssen bestimmt wird. Im zweiten Teil werden substrat- und solvensabhängige Mechanismen zusammengefasst, aus denen sich grundlegende Prinzipien der Solvatation und Aggregatbildung ableiten lassen. Im abschließenden Teil werden Vorschläge gemacht, wie sich Erkenntnisse zu den Reaktionsmechanismen mit empirischen Methoden kombinieren lassen, um Ausbeuten, Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten von Organolithiumreaktionen zu optimieren.

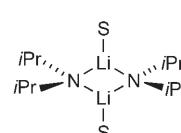
1. Einführung

Im Jahr 1980 stellten wir im Zuge einer Naturstoffsynthese fest, dass bei Alkylierungen von Hydrazonen unerwartete Stereoselektivitäten auftreten, die bei den Alkylierungen der entsprechenden Ketone nicht beobachtet wurden.^[1,2] Zur Klärung dieses Verhaltens – und angeregt von Seebachs kristallographischen Studien zu Lithiumenolaten^[3,4] – nahmen wir eine Röntgenstrukturanalyse vor und erhielten die Kristallstrukturen zweier lithierter Hydrazone, deren ungewöhnliche Strukturmerkmale allerdings mehr Fragen aufwarfen als sie beantworteten.^[2] Kinetische Untersuchungen führten dann zur Formulierung mechanistischer und stereochemischer Modelle^[5] und weckten vor allem unser Interesse daran, die Aggregatbildung und Solvatation der Organolithiumreagentien zu studieren. In den folgenden zwei Jahrzehnten untersuchten wir eine Vielzahl synthetisch wichtiger Organolithiumreaktionen mit dem Ziel, die mechanistischen Grundlagen ihrer Reaktivität und Selektivität zu verstehen. Selbstverständlich ging jeder Untersuchung eine Strukturbestimmung des Organolithiumreagens in Lösung voraus, und häufig schlossen sich numerische Simulationen an, um experimentell schwer zu erfassende Details aufzuklären. Ganz besonders überzeugende und anschauliche Erkenntnisse ließen sich aber aus dem kinetischen Verhalten in Lösung ableiten. Ein Reagens war besonders aufschlussreich: Lithiumdiisopropylamid (LDA).

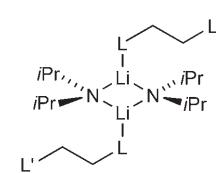
LDA ist eines der wichtigsten basischen Reagentien in der organischen Synthese und wird routinemäßig für eine breite Auswahl von Deprotonierungsreaktionen genutzt.^[6] Darüber hinaus ist LDA ein idealer Prototyp für Reaktivitätsuntersuchungen von Organolithiumverbindungen, da es in monofunktionalisierten Solventien immer in der gleichen Form auftritt, nämlich als das disolvatisierte Dimer **1**.^[7–12] Mit chelatisierenden Liganden ergeben sich die isostrukturellen disolvatisierten Dimere **2**,^[8b,10] wobei das von TMEDA solvatisierte Monomer **3** eine wichtige Ausnahme bildet.^[8b,13] Die Möglichkeit der Strukturkontrolle ist wichtig, da kinetische Untersuchungen an uncharakterisierten Reagentien (oder auch an gut charakterisierten Mischungen) nur be-

Aus dem Inhalt

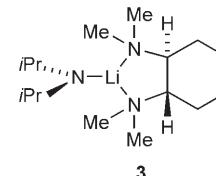
1. Einführung	3061
2. Reaktionskinetik von Organolithiumverbindungen in Lösung: eine Einführung	3062
3. Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen	3066
4. Optimierung von Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten	3073
5. Zusammenfassung und Ausblick	3074



- 1a;** S = thf
1b; S = *n*BuOMe
1c; S = R₂O
1d; S = Me₂NEt
1e; S = hmpta
1f; S = dmpu



- 2a;** L = L' = OMe (dme)
2b; L = L' = NMe₂ (tmada)
2c; L = OMe, L' = NMe₂
2d; L = OR, L' = NR'₂

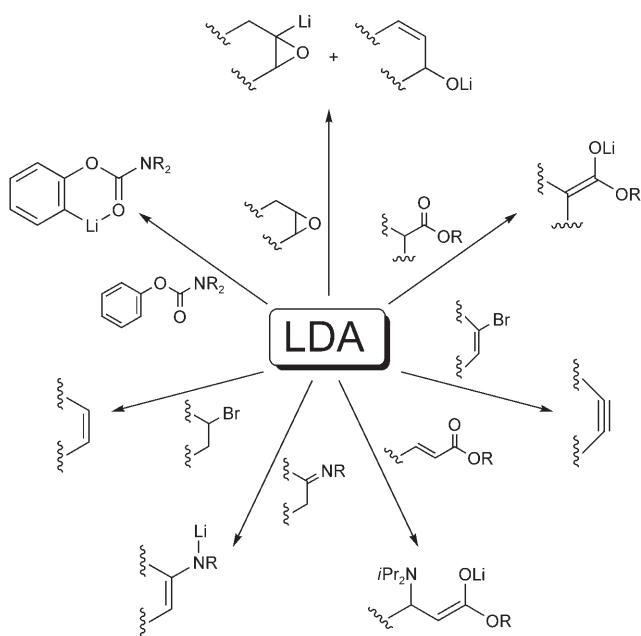


grenzt von Wert sind. Eine Homogenität unter den Strukturen ist auch aus didaktischer Sicht nützlich, denn so gelingt es leichter, sich auf den Reaktionsverlauf zu konzentrieren (was das Wesentliche ist), statt sich von den Strukturen der Reaktionspartner ablenken zu lassen.

Dieser Aufsatz beschäftigt sich mit mechanistischen Untersuchungen der LDA-vermittelten Reaktionen, die in Schema 1 zusammengefasst sind. Ziel ist es dabei nicht, die Reaktionsmechanismen in ihrer ganzen Komplexität vorzustellen, vielmehr wollen wir die Prinzipien aufzeigen, die den charakteristischen Reaktivitätsmustern zugrunde liegen. Abschnitt 2 gibt eine Einführung in die Reaktionskinetik

[*] Prof. D. B. Collum, A. J. McNeil, A. Ramirez
 Department of Chemistry and Chemical Biology
 Baker Laboratory, Cornell University
 Ithaca, NY 14853-1301 (USA)
 Fax: (+1) 607-255-5223
 E-Mail: dbc6@cornell.edu

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 1. Übersicht über LDA-vermittelte Reaktionen.

unter den besonderen Aspekten von Solvations- und Aggregationseinflüssen. Abschnitt 3 beschreibt die allgemeinen Prinzipien der Reaktivität, von denen unserer Meinung nach viele keineswegs selbsterklärend sind. In Abschnitt 4 geben wir schließlich Anhaltspunkte, aus denen sich empirische Strategien zur Optimierung von Ausbeuten und Selektivitäten von Organolithiumreaktionen ableiten lassen.

2. Reaktionskinetik von Organolithiumverbindungen in Lösung: eine Einführung

Ein Bild sagt mehr als tausend Worte. Für den Kinetiker sind es Diagramme, in denen Konzentrationen als Funktion der Zeit oder Geschwindigkeitskonstanten als Funktion der Reagens- und Solvenskonzentrationen aufgetragen sind.^[14] Wir beginnen diese Einführung in die Reaktionskinetik von Organolithiumverbindungen mit einem Grundsatz, der so alt ist wie die Kinetik selbst:

2.1. Das Geschwindigkeitsgesetz liefert die Zusammensetzung („Stöchiometrie“) der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstruktur im Verhältnis zu den Reaktanten.^[15, 16]

Das Reaktionsgeschwindigkeitsgesetz gibt Auskunft über die Änderungen der Aggregations- und Solvationszahlen, die beim Übergang in die geschwindigkeitsbestimmende Übergangsstruktur stattfinden. Wenn die Aggregations- und Solvationszahlen der Reaktanten eindeutig bekannt sind, erhält man somit auch die Aggregations- und Solvationszahlen der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstruktur.

Kinetische Studien zu Organolithiumverbindungen liefern eine ganze Reihe von unterschiedlichen Reaktionsordnungen und Geschwindigkeitsgesetzen. Die Gleichungen (1)–(3) beschreiben einen allgemeinen Reaktionsmechanismus

$$A_2S_2 + \text{Substrat} + S^k \text{Produkt} \quad (1)$$

$$d[\text{Produkt}]/dt = k_{\text{obs}}[\text{Substrat}] \quad (2)$$

$$k_{\text{obs}} = k[A_2S_2]^a[S]^b \quad (3)$$

und das dazugehörige Geschwindigkeitsgesetz. A_2S_2 bezeichnet ein disolvatisiertes Dimer, wobei A für ein $i\text{Pr}_2\text{NLi}$ -Fragment und S für ein Molekül des Lewis-basischen Solvens steht. Die Variablen a und b bezeichnen die zugehörigen Reaktionsordnungen. In Tabelle 1 sind zehn mögliche Mechanismen von LDA-vermittelten Reaktionen und die dazugehörigen Geschwindigkeitsgesetze zusammengefasst (weitere Variablen, die das Geschwindigkeitsverhalten beeinflussen, röhren unter anderem von Substrat-LDA-Komplexen).

Tabelle 1: Zusammenhang zwischen Geschwindigkeitsgesetz [Gl. (2) und (3)] und der Stöchiometrie der Übergangsstruktur.

Nr.	a	b	k_{obs}	Stöchiometrie
1	1/2	-1	$k[A_2S_2]^{1/2}[S]^{-1}$	$[A(\text{Substrat})]^{\pm}$
2	1/2	0	$k[A_2S_2]^{1/2}[S]^0$	$[AS(\text{Substrat})]^{\pm}$
3	1/2	1	$k[A_2S_2]^{1/2}[S]^1$	$[AS_2(\text{Substrat})]^{\pm}$
4	1/2	2	$k[A_2S_2]^{1/2}[S]^2$	$[AS_3(\text{Substrat})]^{\pm}$
5	1/2	3	$k[A_2S_2]^{1/2}[S]^3$	$[AS_4(\text{Substrat})]^{\pm}$
6	1	-2	$k[A_2S_2]^1[S]^{-2}$	$[A_2(\text{Substrat})]^{\pm}$
7	1	-1	$k[A_2S_2]^1[S]^{-1}$	$[A_2S(\text{Substrat})]^{\pm}$
8	1	0	$k[A_2S_2]^1[S]^0$	$[A_2S_2(\text{Substrat})]^{\pm}$
9	1	1	$k[A_2S_2]^1[S]^1$	$[A_2S_3(\text{Substrat})]^{\pm}$
10	1	2	$k[A_2S_2]^1[S]^2$	$[A_2S_4(\text{Substrat})]^{\pm}$



David B. Collum studierte Biologie am College of Agriculture and Life Sciences der Cornell University (BS 1977) und promovierte unter der Anleitung von Professor Clark Still an der Columbia University (PhD 1980). Danach schloss er sich dem Chemie-Institut der Cornell University an, wo er zurzeit Professor für Chemie ist. Seine Forschungsinteressen galten lange der Naturstoffsynthese und der Übergangsmetallorganischen Chemie, in jüngster Zeit widmet er sich aber vor allem den Strukturen und Mechanismen in der Organolithiumchemie.



Anne J. McNeil, geboren 1977 in Buffalo, studierte Chemie am College of William and Mary und erwarb ihren BS-Abschluss 1999 bei Prof. Robert J. Hinkle mit Arbeiten zur physikalischen organischen Chemie. Anschließend promovierte sie an der Cornell University unter der Anleitung von Prof. David B. Collum über die Struktur und Reaktivität von Lithiumenolaten. Seit 2004 ist sie Postdoc am MIT, wo sie sich in der Gruppe von Prof. Timothy M. Swager mit verkapselten konjugierten Polymeren befasst.

xierungen und der Bildung gemischter Aggregate her). An den Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung (k_{obs}) lässt sich ablesen, wie die Reaktionsgeschwindigkeit von der LDA-Konzentration und der Konzentration des koordinierenden Solvens abhängt.

Um den Zugang zur Primärliteratur zu erleichtern, geben wir in Tabelle 2 eine Übersicht über experimentell bestimmte

Tabelle 2: Experimentell gefundene Mechanismen LDA-vermittelter Reaktionen (siehe Schema 1).

Substrat	Solvans (S)	Stöchiometrie ^[a]	Lit.
RBr	THF	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{AS}_2]^{\ddagger}, [\text{AS}_3]^{\ddagger}$	[33, 34a]
RBr	HMPA ^[b]	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{AS}_2]^{\ddagger}, [\text{AS}_3]^{\ddagger}$	[34a]
RBr	MeOCH ₂ CH ₂ L ^[c]	$[\text{AS}]^{\ddagger}$	[33]
RBr	PMDTA ^[d]	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{A}_2\text{S}]^{\ddagger}$	[49]
RBr	TMCDA ^[d]	$[\text{AS}]^{\ddagger}$	[49]
RBr	MeOCH ₂ CH ₂ L ^[c]	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{AS}_2]^{\ddagger}$	[43]
Enoat	HMPA ^[b]	$[\text{A}_2\text{S}_2]^{\ddagger}, [\text{A}_2\text{S}_4]^{\ddagger}$	[34b]
Epoxid	MeOCH ₂ CH ₂ L ^[c]	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{A}_2\text{S}]^{\ddagger}$	[44]
Epoxid	THF	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{A}_2\text{S}_2]^{\ddagger}$	[34b]
Epoxid	HMPA ^[b]	$[\text{A}_2\text{S}_2]^{\ddagger}$	[34b]
Ester	THF	$[\text{AS}_2]^{\ddagger}$	[25a, b]
Ester	HMPA ^[b]	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{A}_2\text{S}_4]^{\ddagger}$	[25a]
Ester	DMPU	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{AS}_2]^{\ddagger}$	[25a]
Ester	tBuOMe	$[\text{A}_2\text{S}]^{\ddagger}$	[25a]
Ester	MeOCH ₂ CH ₂ L ^[c]	$[\text{A}_2\text{S}]^{\ddagger}$	[48]
ArH	THF	$[\text{AS}]^{\ddagger}$	[29]
ArH	nBuOMe	$[\text{A}_2\text{S}]^{\ddagger}$	[29]
Imin	THF	$[\text{AS}]^{\ddagger}$	[9, 32b, 35a, b]
Imin	HMPA ^[b]	$[\text{A}_2\text{S}_4]^{\ddagger}$	[34b]
Imin	TMEDA	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{A}_2]^{\ddagger}$	[10, 35b]
Imin	Me ₂ NEt	$[\text{AS}]^{\ddagger}, [\text{A}_2]^{\ddagger}$	[35b]

[a] Substrat zur besseren Übersicht weggelassen. [b] Cosolvans THF.
[c] L=Et, OR, NR₂. [d] LDA liegt in TMCDA und PMDTA als Monomer vor.

Geschwindigkeitsgesetze für LDA-vermittelte Reaktionen. Sieben davon sind mit den in Abbildung 1 dargestellten Häufigkeiten dokumentiert. Gewöhnlich sprechen wir in diesem Zusammenhang von „idealisierten Geschwindigkeitsgesetzen“, denn mit der Methode des besten Angleichs bestimmte Reaktionsordnungen weisen in Wirklichkeit nur selten ganzzahlige Werte auf.

Abbildung 2 zeigt ein Diagramm der Reaktionsordnung bezüglich LDA, a , als Funktion der Reaktionsordnung bezüglich des Solvens, b . Diese Art der Auftragung scheint eher ungewöhnlich, sie macht aber sehr gut deutlich, wie eine



Antonio Ramirez studierte Pharmazie an der Universität von Barcelona (BS 1992) und promovierte 1997 unter der Anleitung von Prof. Joan Bosch über die Totalsynthese von Indolalkaloïden. Es folgte ein Postdoc-Aufenthalt an der Cornell University, wo er sich in der Gruppe von Prof. David B. Collum mit den Mechanismen von Organolithiumreaktionen befasste. Seit kurzem arbeitet er in der Forschung und Entwicklung bei Bristol-Myers Squibb in New Brunswick.

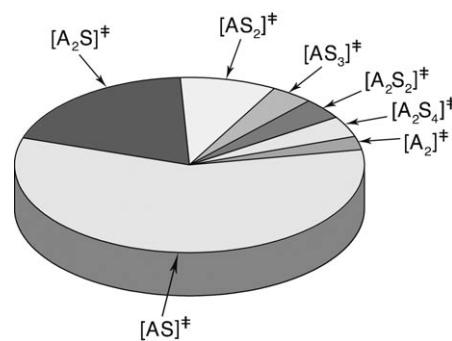


Abbildung 1. Relative Häufigkeiten, mit der die in Tabelle 2 aufgeführten monomer- und dimerbasierten Mechanismen beobachtet wurden.

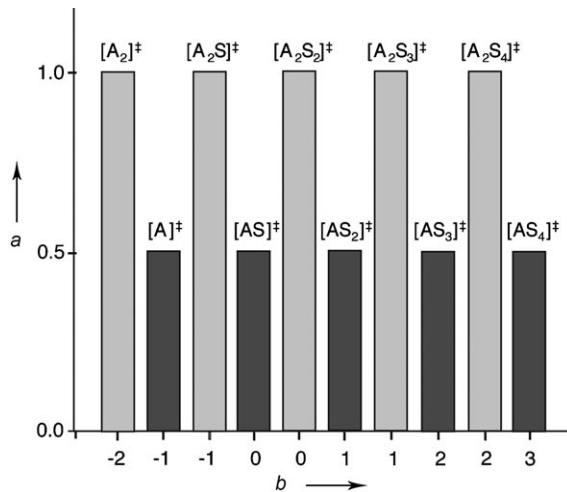


Abbildung 2. Zusammenhang zwischen Reaktionsordnungen und Zusammensetzung der Übergangsstrukturen; für jede Übergangsstruktur ist die Reaktionsordnung bezüglich LDA (a) und die Reaktionsordnung bezüglich des Solvens (b) angegeben.

Änderung der Solvenskonzentration oder sogar eine Änderung der Solvensdipolarität (gleichbedeutend mit einer Bewegung auf der x -Achse von links nach rechts) den Reaktionsmechanismus und die dazugehörigen Geschwindigkeitsgesetze verändern kann. Man erkennt, dass für jede Reaktionsordnung bezüglich des Solvens zwei konkurrierende Reaktionswege existieren, die entweder über einen monomer- oder einen dimerbasierten Mechanismus führen.

2.2. Geschwindigkeitskonstanten sind die „Währung“ der Reaktionskinetik

Eine typische kinetische Studie in unserem Labor läuft in zwei Stufen ab. Zunächst werden analytische Untersuchungen vorgenommen, und es wird entschieden, auf welche Weise der Reaktionsverlauf detektiert wird. Zumeist verwenden wir gaschromatographische Methoden, In-situ-IR-Spektroskopie oder NMR-Spektroskopie.^[17] Bedingungen pseudo-erster Ordnung werden eingestellt, indem das Substrat als geschwindigkeitsbestimmendes Reagens eingesetzt wird (Abbildung 3).^[18] Mit mehreren Methoden lässt sich

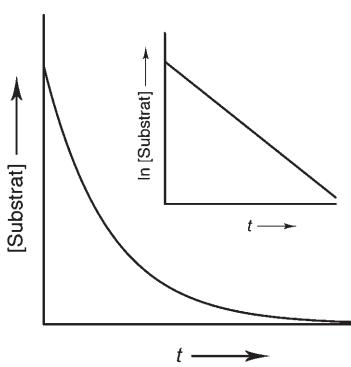


Abbildung 3. Substratkonzentration als Funktion der Zeit für eine Abhängigkeit pseudo-erster Ordnung der Form $[Substrat]_t = [Substrat]_{t=0} \exp(-k_{obs}t)$. Der Einschub zeigt die Linearisierung der Form $\ln [Substrat]_t = \ln [Substrat]_{t=0} - k_{obs}t$.

nachweisen, ob die Reaktion eine Abhängigkeit erster Ordnung bezüglich des Substrats aufweist;^[14] meist werden grafische Methoden genutzt (Abbildung 3, Einschub), unserer Meinung nach sind allerdings Methoden des besten Angleichs (best-fit methods) die bessere Wahl.^[19] Eine Anpassung an die Konzentrations-Zeit-Kurve liefert dann die Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung, k_{obs} .

In der zweiten und in jedem Fall interessanteren Phase wird untersucht, wie die k_{obs} -Werte von den Organolithium- und Solvenskonzentrationen abhängen. Aus diesen Daten lässt sich ableiten, wie sich die Aggregations- und Solvationszustände ändern müssen, um zu den geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstrukturen zu gelangen. Die meisten Erkenntnisse, die wir in diesem Aufsatz erörtern, wurden aus Auftragungen von k_{obs} -Werten gegen Reagenskonzentrationen gewonnen.

2.3. Gebrochene Reaktionsordnungen bezüglich LDA decken Deaggregationsprozesse auf

Aufschluss über das Aggregationsverhalten lässt sich aus der Auftragung von k_{obs} gegen die LDA-Konzentration erhalten. Die Reaktionsordnungen bezüglich der Organolithiumreagentien hängen von der Aggregationszahl der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstruktur ab.^[4] Eine Reaktionsordnung 1/2 bezüglich der LDA-Konzentration ($k_{obs} \propto [LDA]^{1/2}$; Abbildung 4, $a = 1/2$) bedeutet, dass sich das LDA-Monomer – d.h. eine „Hälfte“ des Dimers **1** – an der Reaktion beteiligt. Dagegen weist eine Abhängigkeit erster Ordnung ($k_{obs} \propto [LDA]^1$; Abbildung 4, $a = 1$) auf die Beteiligung des Dimers hin.

2.4. Solventien sind auch Liganden

In Studien zur Solvation von Metallionen bieten kinetische Methoden besondere Vorteile gegenüber anderen Verfahren, die auf einer direkten Beobachtung der beteiligten Spezies beruhen.^[20] Wenn man k_{obs} als Funktion der Konzentration des Lewis-basischen Solvens in Gegenwart eines Kohlenwasserstoffs als Cosolvens bestimmt, lässt sich aus der

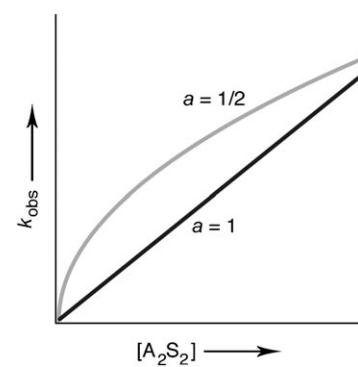


Abbildung 4. Geschwindigkeitskonstante k_{obs} als Funktion der LDA-Konzentration $[A_2S_2]$ für unterschiedliche Reaktionsordnungen a bezüglich LDA.

erhaltenen Reaktionsordnung die Solvationszahl der Übergangsstruktur relativ zum Reaktanten ableiten. Zum Beispiel weist eine Abhängigkeit erster Ordnung vom Solvens (Abbildung 5, $b = 1$) im Falle eines monomerbasierten

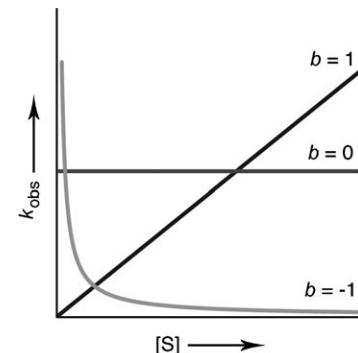


Abbildung 5. Geschwindigkeitskonstante k_{obs} als Funktion der Solvenskonzentration $[S]$ für unterschiedliche Reaktionsordnungen b bezüglich des Solvens.

Mechanismus darauf hin, dass pro Monomer ein zusätzliches Solvensmolekül angelagert wird ($[AS_2(Substrat)]^+$; siehe Tabelle 1, Eintrag 3). Ganz entsprechend zeigt im Falle eines dimerbasierten Mechanismus eine Abhängigkeit erster Ordnung vom Solvens die Anlagerung einer zusätzlichen Solvenceinheit pro Dimer an ($[A_2S_3(Substrat)]^+$; Tabelle 1, Eintrag 9). Eine Abhängigkeit nullter Ordnung (Abbildung 5, $b = 0$) bedeutet, dass über die bereits am LDA angelagerten Solvensmoleküle hinaus keine weiteren Solvensmoleküle benötigt werden ($[AS(Substrat)]^+$ oder $[A_2S_2(Substrat)]^+$; Tabelle 1, Einträge 2 bzw. 8). In diesem Fall spielt das koordinierte Solvens nach wie vor eine wichtige Rolle;^[10,21] die Gegenwart und Konzentration des unkoordinierten Solvens dagegen nicht. Eine inverse Abhängigkeit vom Solvens (Abbildung 5, $b = -1$) bedeutet, dass der Mechanismus mit der Dissoziation einer Solvenceinheit vom LDA-Molekül einhergeht ($[A(Substrat)]^+$ oder $[A_2S(Substrat)]^+$).

2.5. Mehrere Reaktionswege: eine häufig auftretende Komplikation

Wenn eine Reaktion zwei Produkte liefert, muss es zwangsläufig mindestens zwei Reaktionswege geben. Aber auch einfachste Reaktionen, die quantitativ nur ein einzelnes Produkt ergeben, können über sehr komplexe Mechanismen verlaufen. Auf jeden Fall setzen sich die Geschwindigkeitsgesetze auch komplizierter Reaktionen einfach aus den Geschwindigkeitsgesetzen der einzelnen Reaktionswege zusammen, wie sie in Tabelle 1 angegeben sind [siehe z.B. Gl. (4)]. Parallele Reaktionswege lassen sich meist erkennen,

$$k_{\text{obs}} = \underbrace{k' [\text{A}_2\text{S}_2]^1 [\text{S}]^0}_{[\text{A}_2\text{S}_2(\text{Substrat})]^+} + \underbrace{k'' [\text{A}_2\text{S}_2]^{1/2} [\text{S}]^1}_{[\text{AS}_2(\text{Substrat})]^+} \quad (4)$$

wenn man die Abhängigkeiten von der Solvenskonzentration betrachtet. Zum Beispiel enthalten die Auftragungen von k_{obs} als Funktion der Solvenskonzentration dann sowohl einen konzentrationsunabhängigen Anteil (erkennbar am Achsenabschnitt > 0 , $b = 0$) als auch einen konzentrationsabhängigen Anteil (mit einer bestimmten Steigung und Krümmung) (Abbildung 6). Gebrochene Reaktionsordnungen bezüglich des Solvens (z.B. $1.0 < b < 2.0$) und deutliche Abweichungen von den sonst üblichen Reaktionsordnungen bezüglich LDA (z.B. $0.5 < a < 1.0$; Abbildung 4) deuten ebenfalls auf parallele Reaktionswege hin. Reaktionsordnungen bezüglich LDA, die in den Grenzfällen geringer und hoher Solvenskonzentration gemessen werden, können unterschiedliche Werte aufweisen, denn eine Änderung des Aggregationsverhaltens führt zu einer Änderung der Reaktionsordnung bezüglich des Solvens.

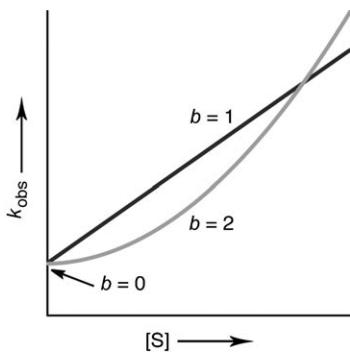


Abbildung 6. Geschwindigkeitskonstante k_{obs} als Funktion der Solvenskonzentration $[\text{S}]$ für unterschiedliche Reaktionsordnungen b bezüglich des Solvens für parallele Reaktionswege.

2.6. Kurzlebige Intermediate vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt sind für die Kinetik ohne Belang

Die Abfolge von Gleichgewichten, die das disolvatisierte Dimer in die geschwindigkeitsbestimmende Übergangsstruktur überführen, ist aller Wahrscheinlichkeit nach kompliziert, und man muss annehmen, dass unterschiedlichste Zwischenprodukte und Reaktionswege eine Rolle spielen können. Glücklicherweise sind Intermediate, die vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt auftreten, in kinetischen Messungen „unsichtbar“, solange sie in nicht-beobachtbaren Konzentrationen vorliegen ($> 5\%$). Wäre dies nicht der Fall, wäre die Bestimmung kinetischer Daten selbst für einfachste Reaktionen kaum zu bewältigen. Andererseits wird häufig vorgeschlagen, dass Organolithiumreaktanten mit den Substraten kurzlebige Komplexe bilden, die die Reaktion über den so genannten Komplex-induzierten Näherungseffekt (complex-induced proximity effect, CIPE) beschleunigen.^[22] Tatsächlich würde eine Stabilisierung der Substrat-Lithium-Wechselwirkungen in der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstruktur die Aktivierungsenergie beeinflussen. Dagegen ist das Auftreten eines kurzlebigen, wenn auch diskreten Komplexes vor der Bildung der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstruktur kinetisch ohne Belang, wie in Abbildung 7 gezeigt ist. Andernfalls wäre die Energie des geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustands wegabhängig, was aber nicht der Fall ist.^[23]

Abbildung 7 zeigt einen Energieprofil, das die Energie des Übergangszustands ΔG^\ddagger als Funktion der Reaktionsfortschrittsvariable darstellt. Die Kurve beginnt bei den „Ausgangsverbindungen“ und steigt zu einer „Übergangsstruktur“ an. Ein gestrichelter Pfeil deutet auf eine „kurzlebige Intermediate“ hin, die auf dem Energieprofil keinen Einfluss auf die Aktivierungsenergie ΔG^\ddagger hat.

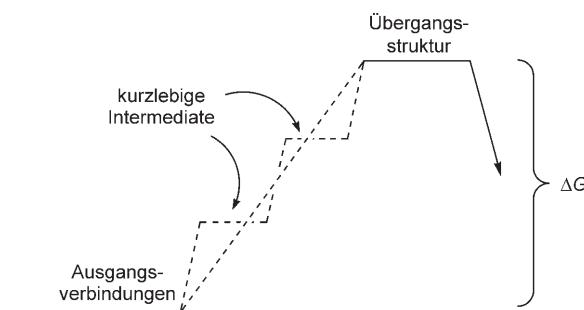
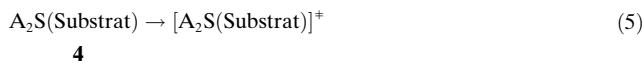


Abbildung 7. Kurzlebige Intermediate haben keinen Einfluss auf ΔG^\ddagger .

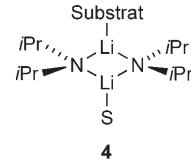
2.7. Beobachtbare LDA-Substrat-Komplexierung beeinflusst die Reaktionsgeschwindigkeit

Die dimeren LDA-Substrat-Komplexe **4**, die gewöhnlich mit In-situ-IR-Spektroskopie nachgewiesen werden,^[21,24] bilden sich typischerweise in schwach koordinierenden Solventien.^[25] Ganz anders als die im vorigen Abschnitt diskutierten kurzlebigen Komplexe haben solche in beobachtbaren Mengen auftretenden Intermediate erhebliche Auswirkungen auf die Konzentrationsabhängigkeiten.^[25] Wenn z.B. der Komplex **4** über ein monosolvatisiertes Dimer als Übergangsstruktur reagiert [Gl. (5)], so folgt eine Abhängigkeit erster Ordnung bezüglich **4**, und die Reaktionsgeschwindigkeit wird unabhängig von den Konzentrationen des freien (nichtkomplexierten) LDA und des Solvens [Gl. (6)].



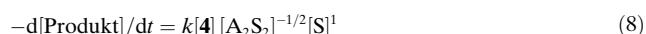
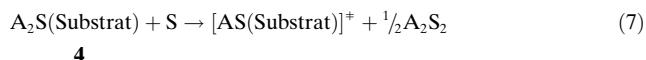
$$-\frac{d[\text{Substrat}]}{dt} = k[\mathbf{4}][\text{A}_2\text{S}_2]^0[\text{S}]^0 \quad (6)$$

Hier tritt ein markanter Unterschied zu den Reaktionsordnungen von -1 (Solvans) und 1 (LDA) zutage, die für die gleiche auf einem monosolvatisierten Dimer basierende



Metallierung beobachtet werden, wenn keine Komplexbildung zwischen Substrat und LDA erfolgt (Tabelle 1, Eintrag 7).^[26] Bei allem ist zu beachten, dass der Dimer-Substrat-Komplex keineswegs die Ursache für den dimerbasierten Reaktionsmechanismus ist; vielmehr sind Komplexbildung und dimerbasierte Reaktivität eine „gemeinsame Antwort“^[27] auf die schwache Solvatation.

Für den Fall, dass der Komplex **4** über ein monosolvatisiertes Monomer reagieren würde, wären sehr ungewöhnliche Ergebnisse zu erwarten: Die LDA-vermittelte Lithierung würde durch überschüssiges LDA inhibiert werden [Gl. (7) und (8)]. Dieses Szenario wurde bisher nicht beobachtet, es ist aber grundsätzlich plausibel.^[28,29]



2.8. Sättigungskurven zeigen oft einen Wechsel der Reagensstruktur an

Nähert sich die experimentelle Geschwindigkeitskonstante einem konstanten Wert an („Sättigungskinetik“; Abbildung 8), weist dies entweder 1) auf einen Wechsel des ge-

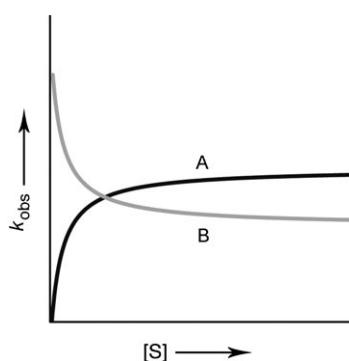
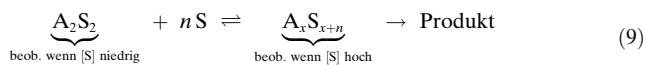


Abbildung 8. Mögliche Verläufe der Geschwindigkeitskonstanten k_{obs} als Funktion der Solvenskonzentration $[\text{S}]$ bei einer Sättigungskinetik: $k_{\text{obs}} = c[\text{S}] / (1 + d[\text{S}])$; c und d sind freie Parameter.

schwindigkeitsbestimmenden Schritts oder 2) auf einen Wechsel der beobachtbaren Form des Reaktanten während des Reaktionsverlaufs hin.^[30] Mathematisch lassen sich beide Modelle nicht unterscheiden, allerdings ist das zweite im Bereich der Organolithiumchemie wahrscheinlicher.^[10,21] Ein Sättigungsverlauf wird in Auftragungen von k_{obs} gegen die Solvenskonzentration [Gl. (9)] häufig beobachtet, wenn ein



solvansabhängiger Wechsel der Aggregations-^[31] oder Solvationszahl auftritt.^[10,21] Ein solches Sättigungsverhalten führt gewöhnlich zu einem Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit

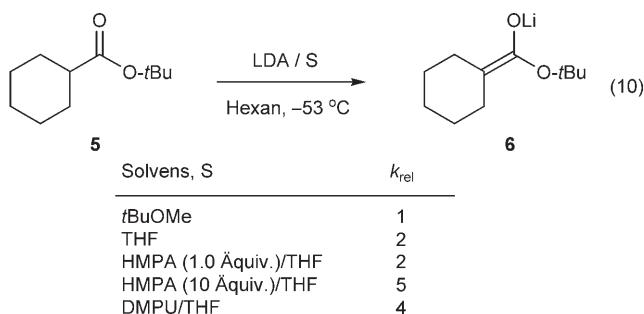
auf einen asymptotischen Grenzwert (Abbildung 8, Kurve A), kann aber auch zur Abnahme auf einen asymptotischen Grenzwert führen, wenn nämlich die stärker solvatisierte Form weniger reaktiv ist (Abbildung 8, Kurve B).^[21]

3. Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen

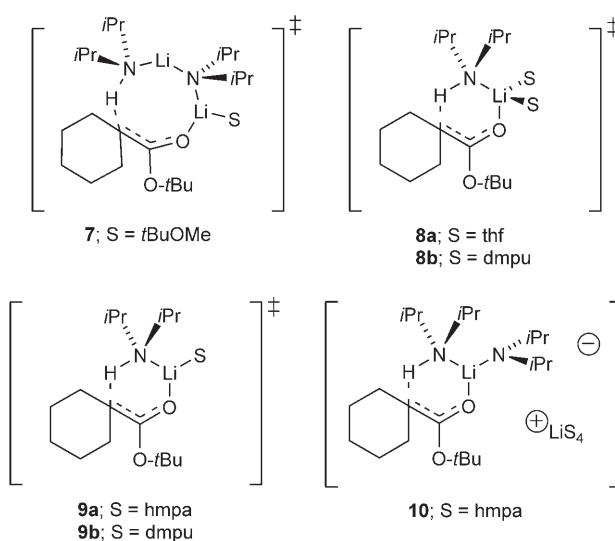
Im Folgenden werden wir einige grundlegende Prinzipien der Solvatation und Aggregatbildung beschreiben, die sich aus den kinetischen Untersuchungen ableiten. Dabei ist stets zu beachten, dass man aus den Geschwindigkeitsgesetzen nur die Stöchiometrie der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstrukturen erhält. Die dargestellten Übergangsstrukturen wurden mithilfe von Strukturanalogen zu Lösungs- und Festkörpern und auf der Basis umfangreicher numerischer Studien formuliert.^[32,33]

3.1. Relative Geschwindigkeitskonstanten verbergen oft mehr als sie enthüllen

Geschwindigkeitskonstanten sind die „Währung“ der Reaktionskinetik, aber relative Geschwindigkeitskonstanten können ebenso zur Verwirrung wie zur Aufklärung beitragen.



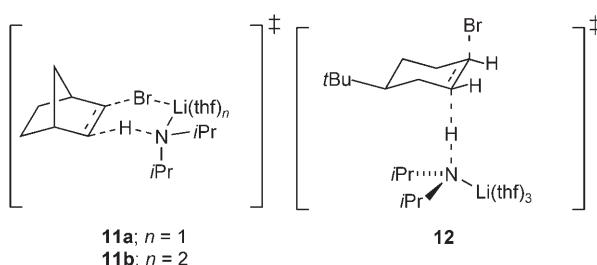
Ester-Enolisierungen geben ein sehr gutes Beispiel dafür [Gl. (10)].^[25] Koordinierende Solventien, angefangen vom kaum koordinierenden *t*BuOMe bis zum stark koordinierenden HMPA, wirken sich anscheinend nur geringfügig auf die Reaktionsgeschwindigkeiten aus. Auf den ersten Blick scheint daher das Solvens ein unwichtiger Faktor zu sein. Allerdings zeigen genaue kinetische Untersuchungen, dass jedes Solvens einen anderen Reaktionsmechanismus zur Folge hat, wie an den Übergangsstrukturen **7–10** abzulesen ist. Auch täuscht der geringe Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit, der bei einer zehnfachen Erhöhung der HMPA-Konzentration auftritt, über den wichtigen Punkt hinweg, dass die Übergangsstruktur vom monosolvatisierten Monomer **9a** zum Ionentriplett **10** wechselt. Dieser Wechsel lässt sich anhand der mit $b = 2$ bezeichneten Exponentialkurve in Abbildung 6 erklären. Ein Wechsel von einem bestimmten Reaktionsmechanismus, der im Grenzfall niedriger Solvenskonzentrationen (am y-Achsenabschnitt der Kurve, $b = 0$) vorliegt, zu einem anderen Mechanismus, der bei hohen Solvenskonzentrationen vorherrschend ist, lässt dem-



nach die Reaktionsgeschwindigkeit nur um einen geringen Faktor ansteigen. In Fällen mit stärker ausgeprägten Änderungen der stereo- oder regiochemischen Verhältnisse könnten derart geringe Geschwindigkeitsänderungen mit erheblichen Selektivitätsänderungen einhergehen.

3.2. Substratabhängige Mechanismen können die Regel und nicht die Ausnahme sein

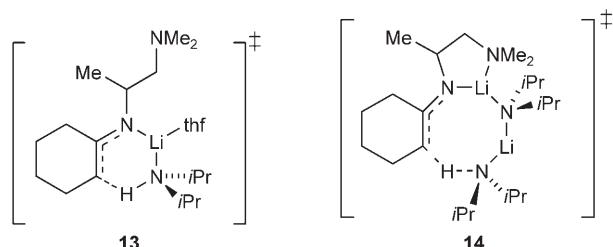
Das obige Beispiel zeigt, dass das Solvens einen erheblichen Einfluss auf den Reaktionsmechanismus haben kann. Allerdings ist die Annahme, die Konstellation von Organolithiumreagens und Solvens sei der alles bestimmende Faktor für den Reaktionsmechanismus, nicht korrekt, selbst nicht innerhalb einer Klasse von Reaktionen. Beispielsweise beobachten wir bei Dehydrobromierungen, dass die Reaktionswege ja nach Art des Alkylbromids wechseln können. Die *syn*-Eliminierung von *exo*-Norbornylbromid mit LDA/THF verläuft über eine Kombination der mono- und disolvatisierten Monomere **11a** und **11b** mit einer vermuteten Br-Li-



Wechselwirkung.^[33] Dagegen tritt beim *tert*-Butylcyclohexylbromid die *trans*-diaxiale Eliminierung auf, die über das tri-solvatisierte Monomer **12** verläuft. Die hohe Solvationszahl resultiert wahrscheinlich daraus, dass sich gleichzeitige Li-Br- und N-H-Wechselwirkungen ausschließen.^[34]

3.3. Dimere können sehr viel reaktiver sein als Monomere

Aus frühen kinetischen Untersuchungen von Alkyllithiumumreaktionen stammt die bis heute verbreitete Auffassung, dass in der Reaktionslösung vorliegende Aggregate zunächst zu Monomeren dissoziieren und diese dann mit dem Substrat reagieren.^[4] Dem steht gegenüber, dass Reaktionen von LDA-Dimeren vielfach beschrieben worden sind (siehe Abbildung 1). LDA/THF-vermittelte Lithiierungen von Iminen mit potenziell chelatisierenden *N*-Alkylgruppen verlaufen bei Raumtemperatur mit normalen Geschwindigkeiten über die monomerbasierte Übergangsstruktur **13**.^[35] Die entsprechen-



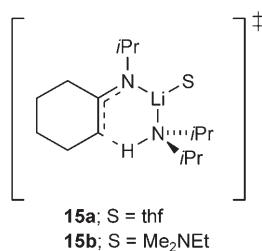
de LDA/Me2N-CH2-CH2-NMe2-vermittelte Lithiierung verläuft dagegen bei -78°C um Größenordnungen schneller ($k_{\text{rel}} > 10^3$), und zwar über die dimerbasierte Übergangsstruktur **14**.^[35] Dimerbasierte Reaktionen herrschen auch bei den Lithiierungen von Epoxiden, Estern und Alkylhalogeniden vor (siehe Tabelle 2).

Der grundsätzliche Vorteil von dimer- und anderen multimerbasierten Reaktionen besteht darin, dass die Aggregationsenergie nicht vollständig verloren geht. Darüber hinaus haben dimerbasierte Lithiierungen günstigere (starker colineare) Orientierungen der N-H-C-Gruppe zur Folge als entsprechende monomerbasierte Lithiierungen, deren Übergangsstrukturen fünf oder sechs Zentren aufweisen.^[32b] Daher stellt sich die Frage, warum aggregatbasierte Reaktionen in früheren Untersuchungen kaum bemerkt wurden. Die Antwort könnte ganz einfach sein: Kinetiker sind meist gezwungen, ihre Experimente auf instrumentell beherrschbare Reaktionen zu beschränken, was zur Folge hat, dass unsere Kenntnisse des Reaktionsmechanismus nur auf der Analyse der langsamsten Reaktionsschritte beruhen. Wir glauben, dass die schnellsten Reaktionen höchstwahrscheinlich aggregatbasiert sind.^[36] Dies erinnert uns oft an den Ausspruch: Wenn du auf einen sprechenden Löwen triffst, wird er dir über normale Löwen gewiss nicht viel sagen.^[37]

3.4. Deaggregation erfordert keine weitere Solvatisierung des Lithiumions

Bisher war es üblich, eine gebrochene Reaktionsordnung bezüglich des Organolithiumreagens – ein Anzeichen für Deaggregation – mit solvenskonzentrationsabhängigen Reaktionsgeschwindigkeiten in Verbindung zu bringen, was zu dem Schluss führen würde, dass Deaggregationen eine zusätzliche Solvatisierung der Lithiumionen verlangen.^[4] Jahrzehntelang bestärkt wurde diese Auffassung durch empirische

Beobachtungen stark solvensabhängiger Reaktionsgeschwindigkeiten, Ausbeuten und Selektivitäten. Deshalb waren wir anfangs überrascht, bei den monomerbasierten Lithiierungen von *N,N*-Dimethylhydrazenen und *N*-Isopropyliminen Reaktionsgeschwindigkeiten zu messen, die von der Solvenskonzentration unabhängig waren.^[9,35] Bedenkt man allerdings die gut dokumentierte Dreifachkoordination von Lithium,^[7] erscheinen monosolvatisierte Monomere wie **15a** und **15b** durchaus vernünftig. In diesem Fall



spielt das koordinierte Solvens nur eine sekundäre Rolle als unbeteiligter Ligand. Reaktionen, deren Geschwindigkeit unabhängig von der Solvenskonzentration ist und bei denen Deaggregationen auftreten, wurden bei nahezu allen Reaktionstypen beobachtet (Tabelle 2). Tatsächlich weisen von den mehr als 70 Geschwindigkeitsgesetzen, die bisher für diverse Kombinationen von LDA, Solvens und Substrat bestimmt wurden, über 60% eine Abhängigkeit 0. Ordnung vom koordinierenden Solvens auf (siehe Abbildung 1).

3.5. Allgemeine Mediumeffekte sind vernachlässigbar

Ersetzt man Kohlenwasserstoffe durch stärker Lewis-basische Soventien, so erhöht sich zwar die effektive Konzentration des koordinierenden Solvens, gleichzeitig steigt aber auch die Polarität des Mediums. So wird bei Reaktionen, die eigentlich eine Abhängigkeit 0. Ordnung von THF aufweisen, häufig ein geringer Anstieg der k_{obs} -Werte beobachtet, wenn man von einer reinen Hexanlösung allmählich zu einer THF-Lösung übergeht. Setzt man anstelle von Hexan das polare, aber nur schwach koordinierende Me₄THF als Cosolvens ein,^[13] so verschwindet dieser Drift (Abbildung 9).^[9] In ähnlicher Weise zeigen Diagramme für Abhängigkeiten 1. Ord-

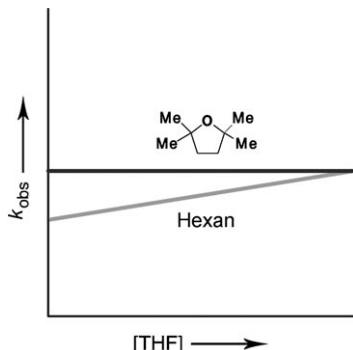
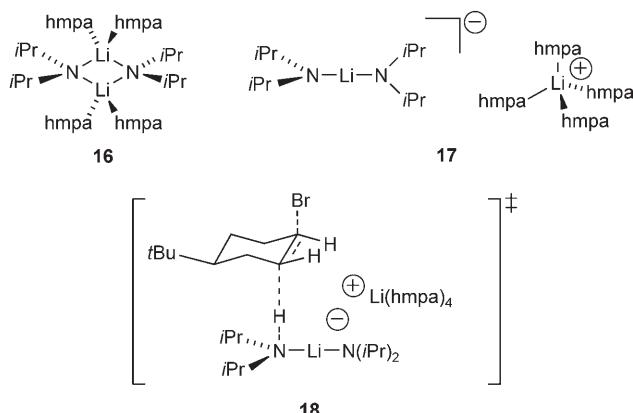


Abbildung 9. Mediumeffekte beim Wechsel des inerten Cosolvens haben nur geringfügigen Einfluss auf die Reaktivität.

nung manchmal geringfügige Krümmungen, die auf Mediumeffekte zurückgeführt werden können.^[18a] Es erscheint überraschend, dass die Polarität des Mediums nur einen minimalen Einfluss auf Reaktionen ausübt, die über Spezies mit einem relativ ausgeprägten ionischen Charakter verlaufen.^[38] Wir müssen allerdings hinzufügen, dass aromatische Kohlenwasserstoffe in manchen Fällen zu erheblichen Abweichungen vom idealen Verhalten führen können.^[39]

3.6. Solventien mit hohem Dipolmoment fördern die Bildung von Ionentripeln

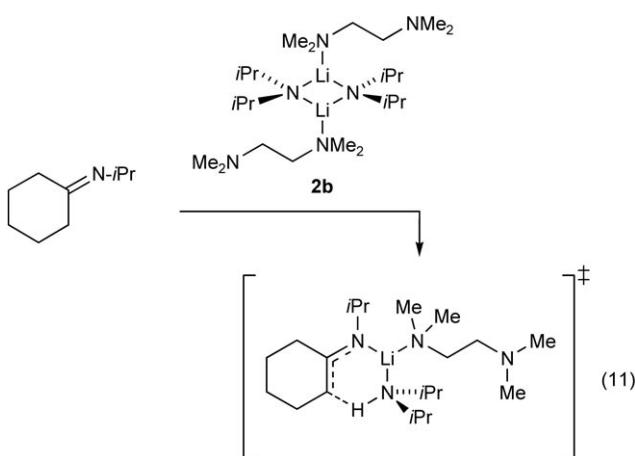
Durch LDA/HMPA vermittelte Enolisierungen^[25] und Dehydrobromierungen^[34] weisen eine starke Abhängigkeit (2. Ordnung) von der HMPA-Konzentration auf. Diese Beobachtung scheint mit der üblichen Sichtweise im Einklang, dass HMPA ein stark koordinierender Ligand ist. Zusammen mit der Beobachtung aber, dass die Reaktion 1. Ordnung von der LDA-Konzentration abhängt, lassen die Geschwindigkeitsgesetze auf die Beteiligung von tetrasolvatisierten Dimeren schließen. Zwar würden man HMPA ohne Weiteres mit hohen Solvationszahlen in Verbindung bringen,^[40] kaum jemand würde aber glauben, dass HMPA oder hohe Solvationszahlen mit einem aggregatbasierten Mechanismus einhergehen sollen. Außerdem ist das tetrasolvatisierte cyclische Dimer **16** sterisch stark überfrachtet und koordi-



nativ gesättigt, sodass kaum Platz für das Substrat bleibt. Dementsprechend haben wir für Enolisierungen ein mechanistisches Modell entwickelt, das auf der Bildung eines Ionentripels der allgemeinen Struktur **17** beruht.^[25] Da Ionentripel in einem gewissen Grad einfach als 'at-Komplexe des Lithiums zu sehen sind, sollten sie analog zu anderen metallorganischen 'at-Komplexen hoch reaktiv sein. Zwar konnten LDA-basierte Ionentripel bisher nicht direkt beobachtet werden, aus LiHMDS/HMPA-^[41] und LiTMP/HMPA-Mischungen^[8a] erhaltene Ionentripel wurden aber vollständig charakterisiert. Wir haben festgestellt, dass Ester-Enolisierungen, die in HMPA über das Ionentripel **10** verlaufen, nur geringfügig schneller sind als monomerbasierte Enolisierungen, die in THF über **8a** verlaufen. Dagegen verläuft die Dehydrobromierung über das Ionentripel **18** ungefähr 1000-mal schneller als über die Übergangsstruktur **12**.^[34]

3.7. Potenziell chelatisierende Liganden müssen nicht chelatisieren

Unsere Vorstellungen über chelatisierende Liganden gingen erstmals bei Untersuchungen ins Wanken, die belegten, dass Lithiierungen einfacher Imine mit LDA/TMEDA zehnmal schneller sind als entsprechende Reaktionen mit LDA/THF.^[10,35] Detaillierte strukturelle und kinetische Untersuchungen zeigten, dass TMEDA an keiner wichtigen Stelle der Reaktionskoordinate als chelatisierender Ligand agiert [Gl. (11)]. Tatsächlich wurde kein Unterschied zwischen



TMEDA und dem nichtchelatisierenden Me_2NEt festgestellt. Bestätigt wurde unser Befund durch Lithiierungen von Iminen mit potenziell chelatisierenden N -Alkylgruppen. Die erhebliche Beschleunigung ($> 10^5$), die bei Verwendung von TMEDA/Hexan anstelle von THF auftrat, ließ sich auf die dimerbasierte Übergangsstruktur **14** zurückführen (siehe Abschnitt 3.3), deren Bildung eine Dissoziation beider schwach koordinierender TMEDA-Liganden vom LDA-Dimer **2b** verlangt.^[35]

Die Situation war verworren. Dass die Reaktion durch TMEDA beschleunigt wurde, erschien uns noch normal, der zugrundeliegende Mechanismus aber ganz und gar nicht. Wir stellten uns daher die sonderbar scheinende Frage, ob TMEDA ein guter Ligand für Lithium sei.^[42] Was als Literaturübersicht begonnen hatte, entwickelte sich zu einer Streitschrift. Wir kamen zu dem Schluss, dass sich TMEDA nicht in jedem Fall wie ein starker Ligand verhielt und dass der Einfluss von TMEDA auf die Strukturen und Reaktivitäten von Organolithiumverbindungen kaum verstanden war. Wir hatten begonnen, unsere elementarsten Prämissen zur Solvatation, Aggregatbildung und Reaktivität in Frage zu stellen.

3.8. Reaktivitäten und Solvationsenergien müssen nicht korrelieren

Das Fehlen einer strengen Korrelation zwischen der Solvationsenergie und der Reaktivität lässt sich anhand des

allgemeinen Energiediagramms in Abbildung 10 A erklären. Als Beispiel betrachten wir den häufigsten Mechanismus, der über monosolvatisierte Monomere verläuft. Die meisten stark koordinierenden Liganden stabilisieren sowohl den

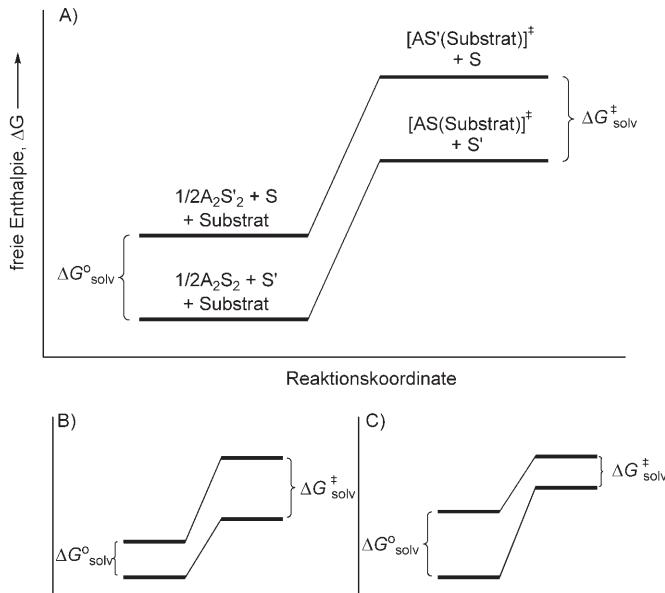


Abbildung 10. Thermochemische Beschreibung solvensabhängiger Reaktionsgeschwindigkeiten.

Grundzustand ($\Delta G^\circ_{\text{solv}}$) als auch den Übergangszustand ($\Delta G^\ddagger_{\text{solv}}$), sodass insgesamt kein Einfluss des Solvens vorhanden ist.^[16] Die weitverbreitete Auffassung, wonach eine hohe Reaktivität mit einer hohen Solvationsenergie korreliert, impliziert jedoch die Beziehung: $\Delta G^\circ_{\text{solv}} < \Delta G^\ddagger_{\text{solv}}$ (Abbildung 10B). Tatsächlich gibt es Fälle, in denen die Übergangsstruktur eine höhere Solvationszahl als das Substrat aufweist (wie sich an einer hohen Reaktionsordnung bezüglich des Solvens ablesen lässt),^[16] sodass stabilisierende Liganden die Reaktion beschleunigen. In der Praxis zeigen viele LDA-vermittelte Lithiierungen Solvensabhängigkeiten 0. oder inverser Ordnung (Abbildung 1, Tabelle 2); der Zusammenhang zwischen $\Delta G^\circ_{\text{solv}}$ und $\Delta G^\ddagger_{\text{solv}}$ ist dann unklar, in manchen Fällen gilt auch $\Delta G^\circ_{\text{solv}} > \Delta G^\ddagger_{\text{solv}}$ (Abbildung 10C). In den folgenden Abschnitten betrachten wir die Auswirkungen auf das kinetische Verhalten, die sich aus der Solvation des Grund- und des Übergangszustands ergeben.

3.9. Schwach koordinierende Solventien können Reaktionen beschleunigen

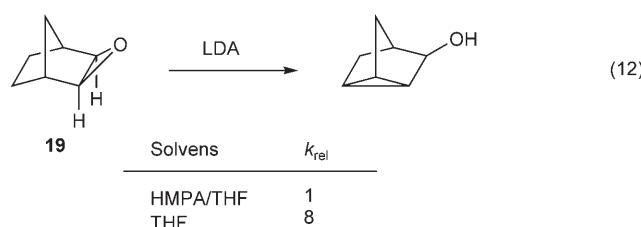
Zunächst ist es aufschlussreich, den Grenzfall schwacher Solvation zu betrachten. Lithiierungen von N -funktionalisierten Iminen, die eine zweifache Dissoziation von schwach koordiniertem Me_2NEt oder TMEDA über die Übergangsstruktur **14** erfordern, verlaufen außerordentlich schnell.^[35] Es liegt nahe, dass schwach koordinierende Solventien Reaktionen begünstigen, die eine Solvensdissoziation erfordern. Weil die einzige Funktion des Solvens in diesem Fall in der

Stabilisierung des LDA-Reaktanten besteht, beobachtet man die schnellsten Lithiierungen tatsächlich in nichtkoordinierenden Kohlenwasserstoffen (augenblickliche Reaktion bei -78°C). Auch Lithiierungen von Epoxiden und Dehydrobromierungen werden in schwach koordinierenden Solventien beschleunigt.^[43,44]

Die leicht stattfindende Solvensdissoziation ist eine Folge des hohen sterischen Anspruchs im überfrachteten LDA-Dimer.^[10,32,35] Allerdings liegt solchen sterisch angetriebenen Beschleunigungen nicht immer ein Mechanismus zugrunde, der eine Solvensdissoziation erfordert. Beispielsweise haben wir bei früheren Untersuchungen von Imin-Lithiierungen beobachtet, dass die Reaktionen mit LDA/THF und LDA/ Me_2NEt über die isostrukturellen Übergangsstrukturen **15a** bzw. **15b** verlaufen, wobei aber der Einsatz von Me_2NEt zu ungefähr zehnfach höheren Reaktionsgeschwindigkeiten führt.^[10] Die Bestimmung der relativen Solvatisierungenergien in den Grund- und Übergangszuständen^[21,32,35b,43] mithilfe eines modifizierten Job-Plots^[45] zeigt, dass THF ein besserer Ligand als das sterisch anspruchsvolle Me_2NEt ist. Die Beschleunigung beruht allein auf der unterschiedlichen Solvatisierungenergie im dimerbasierten Grundzustand und nicht auf der Energiedifferenz im weniger überfrachteten, monomerbasierten Übergangszustand (Abbildung 10, $\Delta G_{\text{solv}}^{\circ} > \Delta G_{\text{solv}}^{\ddagger}$). Diese Schlussfolgerung wird durch theoretische Studien gestützt.^[32] Inverse Korrelationen zwischen Solvatisierungenergien und Reaktivitäten sind besonders markant bei LiHMDS/NR₃-vermittelten Keton-Enolisierungen.^[21]

3.10. Stark koordinierende Solventien bedeuten nicht immer höhere Reaktionsgeschwindigkeiten

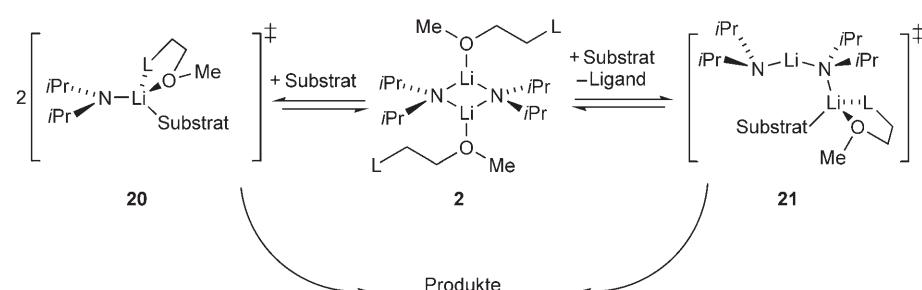
Wie in Abschnitt 3.6 beschrieben wurde, verlaufen LDA/HMPA-vermittelte *syn*- und *anti*-Dehydrobromierungen und Lithiierungen von Iminen schneller als die entsprechenden Reaktionen mit LDA/THF.^[34] Im Unterschied dazu verlaufen Epoxid-Lithiierungen in HMPA langsamer als in THF [Gl. (12)], und bei Ester-Enolisierungen wird kaum ein Unterschied festgestellt.^[34] Eine inhibierende Wirkung von HMPA ist nicht ungewöhnlich, wird aber offenbar nur selten erkannt.^[46]



3.11. Reaktionen werden durch Stabilisierung der Übergangsstrukturen, nicht der Reaktanten beschleunigt

Obige Aussage ist eine Binsenweisheit, und es scheint fast überflüssig, sie hier nochmals zu wiederholen. Dennoch ist Vorsicht angebracht. Eine Diskussion von solvensabhängigen Reaktivitäten, die nur den Solvenseinfluss auf die Übergangszustände betrachtet, wäre blander Unsinn. (Wir reden spaßeshalber von der „Annahme des universellen Grundzustands“)^[33]

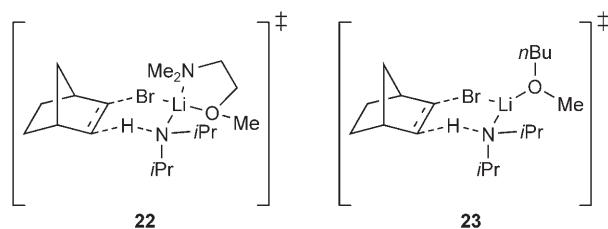
Um selektive Stabilisierungen zu erreichen – und um die Ursachen hierfür besser zu verstehen –, haben wir hemilabile Liganden eingesetzt (d.h. bifunktionelle Liganden, die sowohl eine starke als auch eine schwache Ligationsgruppe enthalten). In der Übergangsmetallchemie werden hemilabile Liganden genutzt, um einerseits eine Stabilisierung in Form von Chelatkomplexen zu erreichen und gleichzeitig den leichten Zugang zu einer Koordinationsstelle zu erlauben.^[47] Wir setzen diese Liganden nun im umgekehrten Sinne ein, wie es in Schema 2 für einen allgemeinen Fall gezeigt wird. In



Schema 2. Durch hemilabile Liganden vermittelte Reaktionen mit monomer- und dimerbasierten Übergangsstrukturen.

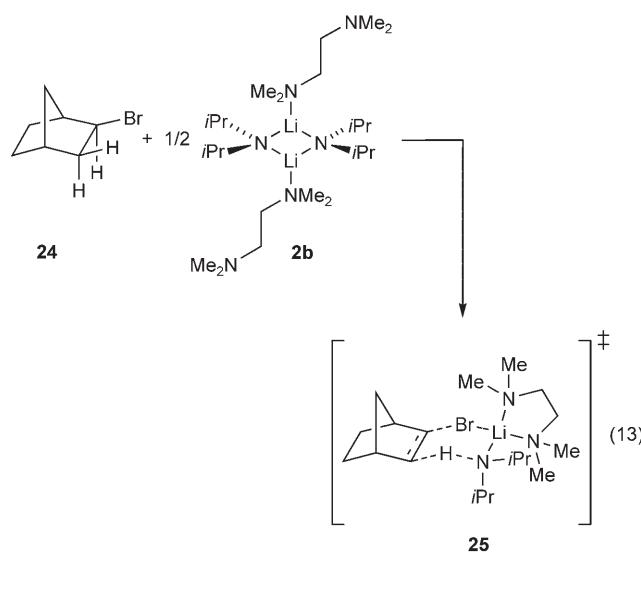
diesem Fall ist der Ligand im Reaktanten η^1 - und in der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangstruktur (**20** oder **21**) η^2 -koordiniert. Dadurch wirkt der Chelatisierungseffekt erst in der Übergangstruktur, ohne dass eine kontraproduktive Stabilisierung des Reaktanten vorliegt.

Lösungen von LDA in hemilabilen Diethern, Diaminen oder Aminoethern (**2a–d**) sind bemerkenswert reaktive Reagenzien. Zum Beispiel verläuft die Dehydrobromierung von Norbornylbromid mit LDA/ $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ (Dimer **2c**) über die Übergangsstruktur **22** 1100-mal schneller als mit



LDA/ $n\text{BuOMe}$ über die Übergangsstruktur **23**,^[44] und durch LDA/ $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ vermittelte Enolisierungen sind 500-mal schneller als Enolisierungen mit LDA/HMPA.^[48]

Interessanterweise werden auch einfache LDA/TMEDA-vermittelte *syn*-Dehydrobromierungen durch hemilabile Liganden erheblich beschleunigt [Gl. (13)],^[49] was ein weiteres Beispiel dafür ist, wie TMEDA die Struktur und Reaktivität von Organolithiumverbindungen beeinflussen kann.



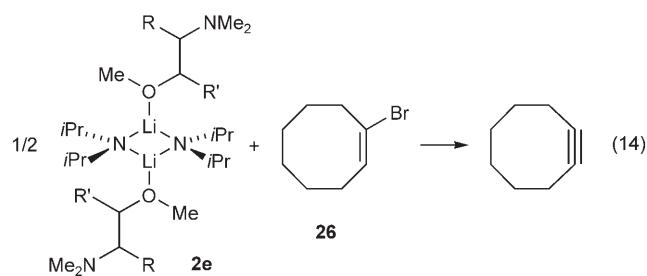
3.12. Der Chelateffekt ist nun gut verstanden

Unsere ersten Untersuchungen zu chelatisierenden Liganden und potenziell chelatisierenden Substraten ergaben ein etwas verworrenes Bild. Außerdem mussten wir feststellen, dass es selbst in der Literatur zur Übergangsmetallchemie an prägnanten Diskussionen des Chelatisierungseffekts mangelt.^[50] Das Problem liegt, zumindest teilweise, in der Wahl eines Referenzzustands. Chelate mögen stabil sein – aber stabil im Vergleich womit? Wir entschieden uns, mithilfe hemilabiler Liganden eine systematischere Untersuchung des Chelateffekts vorzunehmen.

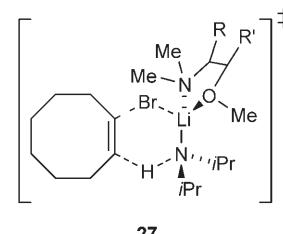
Bifunktionale (hemilabile) Liganden mit der allgemeinen Struktur $\text{MeO}(\text{CH}_2)_n\text{L}$ und die isostrukturelle Verbindung $n\text{BuOMe}$ weisen gleichgroße Affinitäten zu LDA auf.^[43] Wenn man die Chelatisierung der Reaktanten verhindert, dann liefert die Beschleunigung der Reaktion ein eindeutiges, quantitatives Maß für die Chelatstabilitäten in den Übergangsstrukturen. Zum Beispiel ließ sich leicht zeigen, dass fünfgliedrige Chelate am stabilsten und sechsgliedrige Chelate etwas weniger stabil sind, während alle anderen Ringgrößen keine messbare Stabilität aufweisen. Dialkylamino-gruppen ($\text{L} = \text{R}_2\text{N}$) koordinieren stärker als entsprechende Alkoxygruppen (obwohl im LDA-Dimer **2** die MeO-Gruppe bevorzugt wird), wobei die am wenigsten gehinderte Me_2N -Gruppe optimal ist.

Wir vermuteten, dass Substituenten am Kohlenstoffgerüst des hemilabilen Liganden einen erheblichen Einfluss auf das Chelatisierungsvermögen des Liganden in den Übergangsstrukturen ausüben. Dabei nahmen wir an, dass der Thorpe-Ingold-Effekt die Stabilität der Chelate erhöhen könnte.^[51] Doch wir lagen falsch! Am Beispiel der als Modellreaktion

verwendeten HBr-Eliminierung des Cyclooctenylbromids (**26**) [Gl. (14)]^[43a] untersuchten wir das Verhalten von Dut-

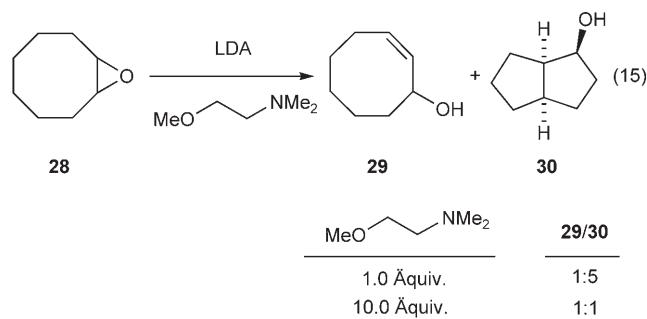


zenden von Diethern und Aminoethern, und wir fanden, dass Substituenten die chelatisierten Übergangsstrukturen **27** stärker destabilisierten als die η^1 -koordinierten Reaktanten **2e**. Numerische Studien legen nahe, dass **27** eine erhebliche sterische Überfrachtung aufweist.

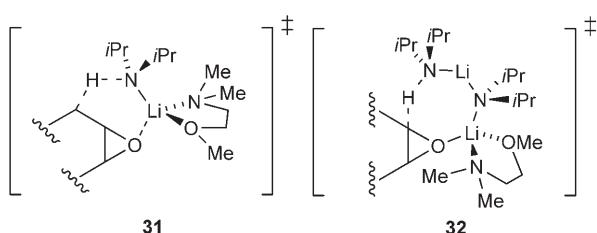


3.13. Selektivität kann über die Solvenskonzentration gesteuert werden

Die gezielte Steuerung von Selektivitäten ist eines der wichtigsten Ziele in der organischen Synthese. Hat man erst einmal verstanden, wie Solvenskonzentrationen die Reaktionsgeschwindigkeiten beeinflussen, so weiß man auch, wie die Selektivitäten von den Solvenskonzentrationen abhängen. Zum Beispiel verläuft die Reaktion von Cyclooctenoxid mit LDA [Gl. (15)] entweder unter α - oder β -Eliminierung, je



nach Konzentration des hemilabilen Aminoethers.^[44] Kinetische Untersuchungen belegen, dass die β -Eliminierung des Epoxids **28** über die monomerbasierte Übergangsstruktur **31** verläuft, während die α -Eliminierung die Bildung des monosolvatisierten Dimers **32** einschließt. Die α -Eliminierung wird bei niedrigen Solvenskonzentrationen wegen der nied-



rigeren Solvationszahl (pro Lithiumatom) von **32** bevorzugt.

3.14. Die Bildung gemischter Aggregate kann Mechanismus, Geschwindigkeit und Selektivität ändern

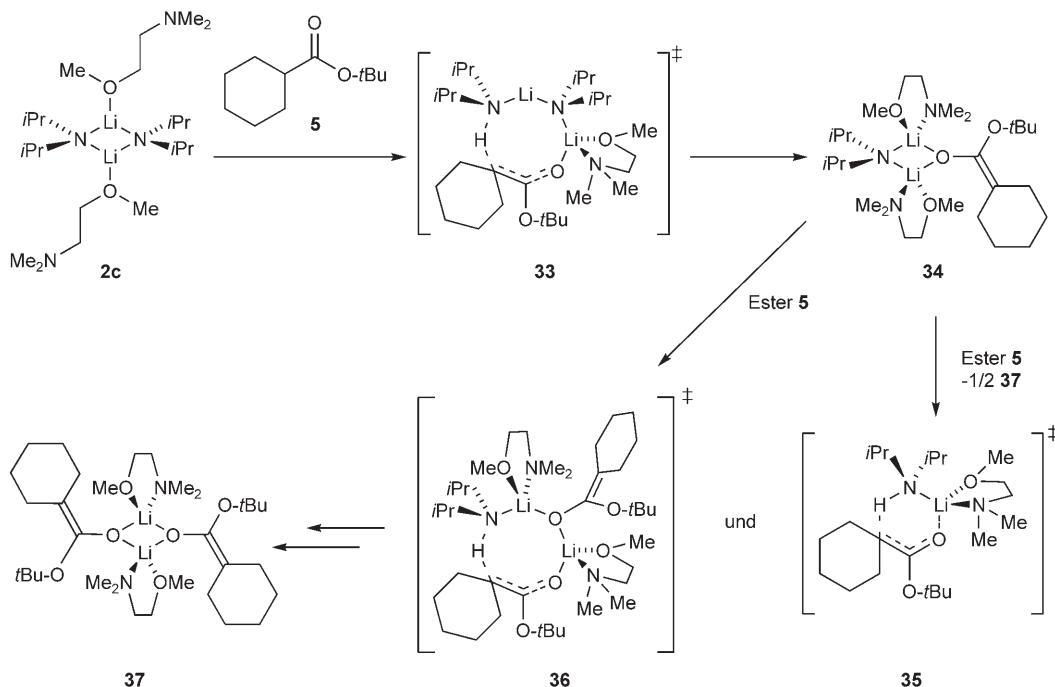
Im Verlauf einer LDA-vermittelten Lithiierung werden neue Lithiumsalze (LiX) gebildet, während LDA verbraucht wird. Spektroskopische Untersuchungen belegen, dass dabei gemischte Aggregate LDA-LiX entstehen können (meist Dimeren), häufig in quantitativen Mengen.^[52] Bereits 1984 wies Seebach darauf hin, dass derartige gemischte Aggregate sehr wahrscheinlich die Selektivität von Reaktionen beeinflussen und dadurch notwendigerweise auch die Reaktionsgeschwindigkeit und den Mechanismus verändern.^[53] Enolisierungen von 3-Pentanon in LDA/THF zeigen z. B. eine deutliche Veränderung der *E/Z*-Selektivität in Abhängigkeit von der Produktkonzentration, was auf den Einfluss von gemischten Dimeren und Trimeren aus LDA und Lithiumenolat zurückgeführt wurde.^[52a]

Bei den meisten unserer kinetischen Studien haben wir die Bildung gemischter Aggregate unterdrückt, indem wir einen großen Überschuss des Organolithiumreagens einsetzen. Qualitative Untersuchungen von LDA-vermittelten

Ester-Enolisierungen^[52b] und *ortho*-Lithiierungen von Aromaten^[52c] mit äquimolaren LDA- und Substratlösungen ergaben jedoch, dass die Lithiierungen nach 50 % Umsatz zum Erliegen kommen. Diese Autoinhibition durch gemischte Aggregate scheint häufig aufzutreten, ihr Ausmaß lässt sich aber durch die Wahl des Solvens beeinflussen.^[52b,c]

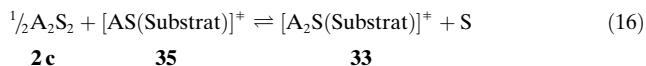
Mechanistische Untersuchungen, die den Einfluss gemischter Aggregate auf Reaktivität und Selektivität aufdecken, werden einen großen Stellenwert in unseren zukünftigen Studien einnehmen.^[53] Schema 3 illustriert, wie ein gemischtes LDA-Lithiumenolat-Aggregat den Mechanismus der Ester-Enolisierung beeinflusst. Am Beginn der Reaktion – bevor gemischte Aggregate auftreten – verläuft die Enolisierung über das offene Dimer **33**. Nach einem Umsatz von 50 % ist nur noch das gemischte Aggregat **34** zu beobachten, und die Reaktion hält an. Kinetische Untersuchungen bei höheren Temperaturen haben ergeben, dass das gemischte Dimer **34** über zwei Mechanismen mit dem Ester **5** reagiert: 1) durch Enolisierung über ein gemischtes Dimer **36**, das zwei koordinierte Aminoether enthält und dessen Bildung durch einen großen Überschuss des homoaggregierten Enolats begünstigt wird; 2) durch Enolisierung über die monomer-basierte Übergangsstruktur **35**, deren Bildung eine Dissoziation (Deaggregation) von Lithiumamid und Enolatfragmenten erfordert und bei niedrigen Konzentrationen des homoaggregierten Enolats begünstigt ist. Das Auftreten der gemischten dimerbasierten Übergangsstruktur **36** ist bemerkenswert; noch weit interessantere Einblicke in das Verhalten gemischter Aggregate bietet aber die monomer-basierte Enolisierung, die die Dissoziation des Enolatfragments erfordert.

Lithiumsalze können einen starken Einfluss auf Stereo- und Regioselektivitäten ausüben, ganz gleich ob sie eigens zugesetzt werden oder im Verlauf der Reaktion entste-



Schema 3. Verhalten von Aggregaten und gemischten Aggregaten in Enolisierungsreaktionen.

hen.^[3c,8a,20] Lange Zeit sahen wir es als selbstverständlich an, dass Lithiumsalze Selektivitäten nur dann beeinflussen, wenn sich die Salze fest an das Organolithiumreagens und das Substrat in der produktbestimmenden Übergangsstruktur anlagern. Hier lagen wir falsch! Beim Auftreten des gemischten Aggregats **34** (Schema 3) wechselt der anfänglich dimerbasierte Reaktionsmechanismus zu einem monomer-basierten Mechanismus, woraus sich die Frage ergibt, wie das Dimer und das gemischte Dimer zu unterschiedlichen Enolat-freien Mechanismen führen können. Man kann sich den Einfluss des gemischten Aggregats auf die Enolat-freien Reaktionswege klar machen, wenn man annimmt, dass sich die monomer- und dimerbasierten Übergangsstrukturen **35** und **33** in einem Gleichgewicht befinden [Gl. (16)]. Ihre je-



weilige Beteiligung am Reaktionsgeschehen hängt von den Konzentrationen des freien LDA-Dimers (**2c**) und des Solvens ab. In dem Ausmaß, in dem die Bildung des gemischten Aggregats **34** die Konzentration des LDA-Dimers verringert (entsprechend dem Prinzip des detaillierten Gleichgewichts),^[54] ist zu erwarten, dass der monomerbasierte Mechanismus zunehmend begünstigt wird [Gl. (16)]. Hinzugesetzte Lithiumsalze können also die Mechanismen und damit die Selektivitäten beeinflussen, ohne sich an das Substrat oder das Lithiumreagens in der produktbestimmenden Übergangsstruktur anzulagern.

4. Optimierung von Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten

Es tritt die Frage auf, was sich mit all diesen Informationen in der Praxis anfangen lässt, um z. B. Ausbeuten und Selektivitäten von Organolithiumreaktionen zu optimieren. Um diese Frage zu beantworten, haben wir eine Liste von Vorschlägen aufgestellt. Viele davon dürften erfahrenen Synthesechemikern wohlvertraut sein, manche sind dagegen alles andere als offensichtlich und bleiben auch in der Literatur weitgehend verborgen. Vor allem geben wir Hinweise darauf, welche Modifizierungen an einem Syntheseprotokoll aus welchen Gründen von Vorteil sein könnten.

4.1. Geschwindigkeiten sind informativer als Ausbeuten

Wie wir in einem früheren Aufsatz^[42] beschrieben haben, lassen sich aus der Ausbeute kaum Rückschlüsse auf den Mechanismus einer Reaktion ziehen. Eine Steigerung der Ausbeute von 60 auf 80 % könnte aus einer nur geringfügigen Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit resultieren und liefert, wenn überhaupt, nur wenig nützliche Informationen. Steigt dagegen die Ausbeute von <1 auf 20 %, so könnte dies eine drastische Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit anzeigen. Quantitative analytische Methoden (GC, HPLC, In-situ-IR-Spektroskopie) sowie Software für lineare und nichtlineare Regressionen sind zur Genüge verfügbar, sodass

kein Grund besteht, auf die Bestimmung von Geschwindigkeitskonstanten oder Anfangsgeschwindigkeiten („Anfangssteigungen“) zu verzichten. Ausführliche Anleitungen, wie man mithilfe zweier kommerziell erhältlicher Statistikprogramme nichtlineare Kleinste-Fehlerquadrate-Rechnungen vornimmt, sind in den Hintergrundinformationen vorhanden. Solche Auswertungen benötigen nicht mehr als 30 Minuten.

4.2. Wechsle die Solvenskonzentration, nicht das Solvens

Ein Wechsel des Solvens ist eine übliche Vorgehensweise bei einem rein empirischen Ansatz zur Reaktionsoptimierung. Allerdings kann dabei häufig nicht entschieden werden, ob die beobachteten Effekte auf eine Beeinflussung des Grundzustands oder des Übergangszustands zurückgehen (Abschnitt 3.8). Eine Änderung der *Konzentration* des Solvens gibt dagegen Aufschluss über dessen Rolle im Reaktionsmechanismus. Hat eine Verringerung der Solvenskonzentration in Gegenwart eines Kohlenwasserstoff-Cosolvens eine lineare (Hinweis auf eine Abhängigkeit 1. Ordnung) oder exponentielle (Hinweis auf eine Abhängigkeit höherer Ordnung) Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge, könnte der Einsatz von stark koordinierenden Solventien oder sogar von zweizähnigen (hemilabilen) Liganden von Vorteil sein. Steigt dagegen die Reaktionsgeschwindigkeit, ist dies ein Hinweis darauf, dass die Reaktion eine Solvensdissoziation erfordert; in diesem Fall könnte der Einsatz von schwach koordinierenden Solventien oder die gänzliche Vermeidung koordinierender Solventien günstig sein. Wenn sich nicht nur die Reaktionsgeschwindigkeiten, sondern auch die Selektivitäten ändern, können auf diese Weise erste Rückschlüsse auf die mechanistischen Grundlagen der Selektivität gezogen werden. Es ist außerdem leicht, für die produktliefernden Reaktionsschritte die Reaktionsordnungen bezüglich des Solvens zu ermitteln. Hierzu genügt es, die Reaktionsgeschwindigkeit als Funktion der Solvenskonzentration zu messen.^[44]

4.3. Minimiere die Konzentration von Donorsolventien

Bezüglich Donorsolventien werden meist Abhängigkeiten 0. Ordnung gefunden. Dies bedeutet, dass zwar die Struktur des Solvens wichtig sein kann, die *Konzentration* des nichtkoordinierenden Solvens dagegen nicht. Ein derartiges Verhalten kann beträchtliche Auswirkungen für praktische Anwendungen haben. Zum Beispiel ist es wahrscheinlich viel billiger, einen als Cosolvens genutzten Kohlenwasserstoff als Reaktionsmedium zu verwenden und ein teures koordinierendes Solvens nur in stöchiometrischen Mengen als Ligand einzusetzen. Im Produktionsmaßstab kann dies eine erhebliche Kostenersparnis zur Folge haben.^[55]

4.4. Vorsicht mit polaren Cosolventien

THF ist ein stark koordinierendes Solvens, das die meisten Liganden vom Lithiumatom verdrängt und sowohl

Strukturen als auch Reaktivitäten diktieren.^[7,8b,35a] Spezialisierte Liganden, z.B. Spartein, können häufig nicht mit reinem THF konkurrieren.^[8b,56] Die Verwendung von Kohlenwasserstoffen als Cosolventien erhöht daher die Wahrscheinlichkeit, dass zugesetzte Liganden auch tatsächlich an der Reaktion teilnehmen. Indem man auf Ethersolventien verzichtet, vermeidet man auch die schlecht verstandene kooperative Solvatation, die bei Ligand/Ether-Mischungen auftreten kann.^[57]

4.5. Verändere die Konzentrationen und Stöchiometrien der Organolithiumreagentien

Es erscheint zwar naheliegend, dass ein Überschuss des Organolithiumreagens bei widerspenstigen Reaktionen von Vorteil ist, aber dies stimmt nicht in jedem Fall. Wenn sich beträchtliche Mengen des Organolithium-Substrat-Komplexes bilden (Abschnitt 2.7), kann der Fall eintreten, dass überschüssiges Organolithiumreagens die Reaktion sogar hemmt.^[21,29] Falls außerdem Autoinhibierung oder Autokatalyse aufgrund der Bildung gemischter Aggregate eine Rolle spielen, können Reaktionsgeschwindigkeiten, Umsätze, Ausbeuten und Selektivitäten erheblich von der eingesetzten Reagensmenge abhängen (Abschnitt 3.14).

4.6. Nutze Zweipunktkurven

Nehmen wir an, dass wir bei einer fünffachen Erhöhung der Organolithiumkonzentration eine fünffache Beschleunigung der Reaktion messen, und nehmen wir außerdem an, dass eine fünffache Erhöhung der Solvenskonzentration eine fünffache Verlangsamung bewirkt. Was sagen uns die drei Experimente? 1) Eine Erhöhung der Organolithiumkonzentration kann von Vorteil sein (wenn wir Effekte von gemischten Aggregaten außer Acht lassen). 2) Die anscheinende Abhängigkeit 1. Ordnung bezüglich des Organolithiumreagens (Abbildung 4, $a=1$) weist darauf hin, dass keine nennenswerten Mengen eines Organolithium-Substrat-Komplexes entstehen (Abschnitt 2.7). 3) Falls das Organolithiumreagens zur Aggregatbildung neigt (Hinweise dazu sollte man der Literatur entnehmen können),^[4,7,20b] dann ist es wahrscheinlich, dass auch in der geschwindigkeitsbestimmenden Übergangsstruktur ein Aggregat auftritt. 4) Die inverse Abhängigkeit 1. Ordnung vom Solvens – eine Zweipunktversion der Kurve $b = -1$ in Abbildung 5 – lässt auf eine notwendige Solvensdissoziation schließen, weshalb in der Übergangsstruktur wahrscheinlich eine stabilisierende Substrat-Lithium-Wechselwirkung auftritt. 5) Schwach oder nicht koordinierende Solventien können die Reaktion beschleunigen.

Wir sehen also, wie sich aus nur drei kinetischen Messungen aussagekräftige Informationen ableiten lassen.

4.7. Verfolge die Selektivitäten im Verlauf der Reaktion

Im Verlauf einer Reaktion können sich Geschwindigkeiten und Selektivitäten aufgrund der Bildung von Lithium-

salzen und gemischten Aggregaten ändern (Abschnitt 3.14). Um Effekte gemischter Aggregate zu erkennen, sollten die Selektivitäten als Funktion des prozentualen Umsatzes verfolgt werden. Verläuft die Reaktion zu schnell, so gibt man das Substrat portionsweise zu und verfolgt dann die Selektivitäten. Der Befund, ob die Selektivitäten im Laufe der Reaktion zunehmen, abnehmen oder gleich bleiben, ist eine entscheidende Information.

4.8. Setze Lithiumsalze zu

Falls ein Einfluss gemischter Aggregate festgestellt wurde, sollte man den Zusatz anderer Lithiumsalze ausprobieren.^[3c,20a] Wenn z.B. die Selektivität einer 1,2-Addition an ein Keton im Verlauf der Reaktion zunimmt, sollte man zu Beginn tertiäre Alkoxide zusetzen. Wenn die Selektivität während der Reaktion abnimmt, könnten Lithiumhalogenide die Selektivität verbessern, indem sie die gebildeten Lithiumsalze verdrängen, die die Reaktion stören. Selbst wenn sich die Selektivitäten während der Reaktion nicht ändern, sollte man Lithiumhalogenide, Lithiumalkoxide oder sogar hochfunktionalisierte Salze wie β -Aminolithiumalkoxide zusetzen.^[53] In dem Ausmaß, in dem Gleichgewichte zwischen Homoaggregaten und gemischten Aggregaten solvensabhängig sind,^[7,52b] weisen solvensabhängige Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten auf mögliche solvensabhängige Effekte gemischter Aggregate hin. Nach unserer Erfahrung treten Effekte gemischter Aggregate vor allem in schwach koordinierenden Solventien auf.^[8d,52b]

4.9. Hemilabile Liganden sind einen Versuch wert

Wir sind zugegebenermaßen voreingenommen, aber die Tatsachen sprechen für sich: Für eine ganze Reihe LDA-vermittelter Lithiierungen wurde nachgewiesen, dass sie um Größenordnungen schneller ablaufen, wenn man anstelle der üblichen LDA/THF- oder LDA/HMPA-Mischungen LDA/MeOCH₂CH₂NMe₂ in Kohlenwasserstoffen einsetzt. Auch DME oder TMEDA können in manchen Reaktionen als hemilabile Liganden fungieren, vicinale Aminoether wie MeOCH₂CH₂NMe₂ dürften aber häufig die bessere Wahl sein. Die Frage liegt nahe, ob man hemilabile Liganden auch zur Beschleunigung anderer Organolithiumreaktionen einsetzen könnte.^[58]

5. Zusammenfassung und Ausblick

„I believe that, for those who seek to discover new reactions, the most insightful lessons come from trying to trace important reactivity principles back to their origins.“

K. Barry Sharpless, 1983^[59]

Die Bedeutung der Organolithiumchemie für die organische Synthese steht außer Frage, mittlerweile auch im industriellen Bereich. Von den Produktionsverfahren, die bei Pfizer Process im Laufe der letzten 20 Jahre für C-C-Kupp-

lungen eingesetzt wurden, basieren 68 % auf Reaktionen von Carbanionen.^[60] Eine kürzlich erschienene Übersicht über Anwendungen von Organolithiumreaktionen für asymmetrische Transformationen in der pharmazeutischen Industrie bestätigt ebenfalls die wichtige Rolle dieser Reagentien in der Prozesschemie.^[61] An Organolithiumreagentien führt in der Tat kein Weg vorbei.^[6b] Wir fügen hinzu, dass auch die Erforschung der zugrundeliegenden Strukturen und Mechanismen künftig große Bedeutung haben wird.

Im ersten Teil dieses Aufsatzes geben wir eine Einführung in die Reaktionskinetik in Lösungen. Wir zeigen, wie sich mit einfachen Prinzipien scheinbar schwierige mechanistische Fragen beantworten lassen. Wir glauben, dass hierzu ein kurzer Blick auf die Prinzipien der Reaktionskinetik angebracht ist. Die physikalische organische Chemie ist dabei, wieder in den Mittelpunkt des Interesses zu rücken, vor allem dank neuer Analysemethoden. Mechanistische Untersuchungen gehören heute in pharmazeutischen Prozesslaboratorien zur alltäglichen Arbeit.^[17,55] Dies war nicht immer so.

Im zweiten Teil dieses Aufsatzes beschreiben wir, was wir aus kinetischen Untersuchungen von LDA-vermittelten Reaktionen über Solvatation und Aggregatbildung lernen können und wie diese beiden Faktoren die Reaktivität bestimmen. Viele althergebrachte Auffassungen über Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen in der Organolithiumchemie halten einer genauen Überprüfung nicht stand. Es ist nun klar zu sehen, dass starke Solventien nicht notwendigerweise zur Bildung kleiner Aggregate führen; auch sind weder kleine Aggregate noch starke Solventien immer mit hoher Reaktivität korreliert. Die Befunde ergeben vielmehr ein sehr komplexes, aber in sich konsistentes Bild.

Der dritte Teil dieses Aufsatzes beschreibt einige Strategien für die Optimierung von Reaktionsgeschwindigkeiten, Ausbeuten und Selektivitäten von Organolithiumreaktionen. Schon die Betrachtung der Mechanismen, nach denen die Reaktionen ablaufen könnten, ist hilfreich für eine Optimierung der Experimente. Die Methoden und Vorgehensweisen der Kinetik können dabei genutzt werden, ohne dass man selbst zum praktizierenden Kinetiker werden müsste.

D.B.C. dankt den vielen talentierten Mitarbeitern, die mit harter Arbeit und Kreativität zum Verständnis der Organolithiumreaktionen beigetragen haben. Die Autoren danken den National Institutes of Health für die Unterstützung dieser Arbeit sowie den Firmen DuPont Pharmaceuticals, Merck Research Laboratories, Pfizer, Sanofi-Aventis, R. W. Johnson, Boehringer-Ingelheim und Schering-Plough.

Eingegangen am 27. Juli 2006

Online veröffentlicht am 23. März 2007

Übersetzt von Dr. Christian Bahr, Schildow

- [1] E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337–1361.
- [2] D. B. Collum, D. Kahne, S. A. Gut, R. T. DePue, F. Mohamadi, R. A. Wanat, J. Clardy, G. Van Duyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4865–4869.
- [3] a) R. Amstutz, W. B. Schweizer, D. Seebach, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2617–2621; b) P. G. Williard in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming),

Pergamon, New York, **1991**, Kap. 1.1; c) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624–1654.

- [4] a) J. L. Wardell in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, New York, **1982**, Kap. 2; b) *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, Vols. 1–2 (Hrsg.: M. Szwarc), Wiley, New York, **1972**.
- [5] R. A. Wanat, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2078–2082.
- [6] a) W. I. I. Bakker, P. L. Wong, V. Snieckus, J. M. Warrington, L. Barriault in *e-EROS* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **2004**; b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- [7] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227–234; K. Gregory, P. von R. Schleyer, R. Snaith, *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 47–142.
- [8] a) F. E. Romesberg, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5751–5757; b) J. F. Remenar, B. L. Lucht, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5567–5572; c) J. L. Rutherford, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 199–202; d) F. E. Romesberg, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198–9202.
- [9] A. S. Galiano-Roth, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6772–6778.
- [10] M. P. Bernstein, F. E. Romesberg, D. J. Fuller, A. T. Harrison, D. B. Collum, Q.-Y. Liu, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5100–5110.
- [11] Y.-J. Kim, M. P. Bernstein, A. S. Galiano-Roth, F. E. Romesberg, P. G. Williard, D. J. Fuller, A. T. Harrison, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4435–4439.
- [12] P. G. Williard, J. M. Salvino, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1–3.
- [13] DME = 1,2-Dimethoxyethan; DMPU = *N,N'*-Dimethylpropenyl-harnstoff; HMPA = Hexamethylphosphoramid; LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid; LiTMP = Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid; Me₄THF = 2,2,5,5-Tetramethyltetrahydrofuran; THF = Tetrahydrofuran; TMCDA = *trans*-*N,N,N',N'*-Tetramethylecyclohexandiamin; TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin; PMDTA = *N,N,N',N',N''*-Pentamethyl-diethylentriamin.
- [14] a) Eine hervorragende Darstellung der Reaktionskinetik in Lösungen: J. H. Espenson, *Chemical Kinetics and Reaction Mechanisms*, 2. Aufl., McGraw-Hill, New York, **1995**; b) sehr gute Aufsätze über die Grundlagen der Reaktionskinetik finden sich im *Journal of Chemical Education*.
- [15] J. O. Edwards, E. F. Greene, J. Ross, *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 381–385.
- [16] Die hier verwendeten Begriffe „Reaktant“ und „Übergangstruktur“ (häufig auch umständlich „Übergangszustandsstruktur“ genannt) beziehen sich auf Strukturen, wogegen sich die Begriffe „Grundzustand“ und „Übergangszustand“ auf Energien beziehen: S. H. Bauer, C. F. Wilcox, Jr., *J. Chem. Educ.* **1995**, *72*, 13–16.
- [17] A. J. Rein, S. M. Donahue, M. A. Pavlosky, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2000**, *3*, 734–742.
- [18] Die Methode der Anfangsgeschwindigkeiten kann sehr nützlich sein und hat den Vorteil, dass alle Spezies in den Konzentrationen vorliegen, die auch bei einer Synthese eingesetzt werden: a) S. T. Chadwick, R. A. Rennels, J. L. Rutherford, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8640–8647; b) J. Casado, M. A. Lopez-Quintela, F. M. Lorenzo-Barral, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 450–452.
- [19] a) J. E. Cortés-Figueroa, D. A. Moore, *J. Chem. Educ.* **2002**, *79*, 1462–1464; b) E. T. Urbansky, *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 921–923; c) eine nichtlineare Best-Fit-Methode zur Bestimmung der Reaktionsordnung bezüglich des geschwindigkeitsbestimmenden Reagens wird beschrieben bei: T. F. Briggs, M. D. Wine-miller, D. B. Collum, R. L. Parsons, Jr., A. K. Davulcu, G. D.

- Harris, J. M. Fortunak, P. N. Confalone, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5427–5435.
- [20] a) B. Tchoubar, A. Loupy, *Salt Effects in Organic and Organometallic Chemistry*, Wiley-VCH, New York, **1992**; b) B. L. Lucht, D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1035–1042.
- [21] P. Zhao, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14411–14424.
- [22] M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. 2004*, *116*, 2256–2276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.
- [23] a) Ähnliche Bedenken zum Konzept des Komplex-induzierten Näherungseffekts finden sich bei: N. J. R. van Eikema Hommes, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 768–771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 755–758; b) siehe auch Lit. [29] und [42].
- [24] a) D. J. Pippel, G. A. Weisenburger, N. C. Faibisoff, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4919–4927; b) M. A. Al-Aseer, B. D. Allison, S. G. Smith, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2715–2719; c) M. A. Al-Aseer, S. G. Smith, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2608–2613.
- [25] a) X. Sun, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2452–2458; b) X. Sun, S. L. Kenkre, J. F. Remenar, J. H. Gilchrist, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4765–4766.
- [26] Isostrukturelle Übergangsstrukturen, die aus strukturell verschiedenen Reaktanten gebildet werden, ergeben deutlich verschiedene Geschwindigkeitsgesetze: S. H. Wiedemann, A. Ramirez, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15893–15901.
- [27] Die „gemeinsame Antwort“ ist Folge einer sogenannten latenten Variablen, die selbst nicht beobachtet wird, aber die beobachteten Größen beeinflusst. a) T. P. Ryan, *Modern Regression Methods*, Wiley, New York, **1997**; b) D. Huff, *How to Lie with Statistics*, Norton, New York, **1993**.
- [28] D. R. Hay, Z. Song, S. G. Smith, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145–8153.
- [29] Inverse gebrochene Reaktionsordnungen bezüglich LDA wurden in Reaktionen von Arylcaramaten beobachtet: K. J. Singh, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13753–13760.
- [30] M. L. Bender, *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Proton to Proteins*, Wiley-Interscience, New York, **1971**.
- [31] P. Zhao, A. Condo, I. Keresztes, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3113–3118; J. S. DePue, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5524–5533.
- [32] a) F. E. Romesberg, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2166–2178; b) S. Liao, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15114–15127; c) siehe auch Lit. [26].
- [33] J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5573–5582.
- [34] a) Y. Ma, A. Ramirez, K. J. Singh, I. Keresztes, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15399–15404; b) Y. Ma, D. B. Collum, Cornell University, Ithaca, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [35] a) M. P. Bernstein, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 789–790; b) M. P. Bernstein, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8008–8018; c) siehe auch Lit. [32b].
- [36] a) Methoden zur Untersuchung schneller Reaktionen von Organolithiumverbindungen: J. F. McGarry, C. A. Ogle, Z. Brich, H.-R. Loosli, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810–1815; C. Z. Carlin, M. D. Murphy, C. A. Ogle, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **2003**, *44*, 396; b) siehe auch Lit. [24c].
- [37] D. C. Dennett, *Consciousness Explained*, Little, Brown, Boston, **1991**.
- [38] A. Streitwieser, S. M. Bachrach, A. Dorigo, P. von R. Schleyer in *Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview* (Hrsg.: A.-M. Sapce, P. von R. Schleyer), Wiley, New York, **1995**, S. 1.
- [39] R. L. Parsons, Jr., J. M. Fortunak, R. L. Dorow, G. D. Harris, G. S. Kauffman, W. A. Nugent, M. D. Winemiller, T. F. Briggs, B. Xiang, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9135–9143.
- [40] a) W. H. Sikorski, H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6527–6535, zit. Lit.; b) in einem Fall wurde geschätzt, dass HMPA 300-mal stärker als THF bindet: H. J. Reich, K. J. Kulicke, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 273–274.
- [41] F. E. Romesberg, M. P. Bernstein, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3475–3483.
- [42] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448–454.
- [43] a) A. Ramirez, E. Lobkovsky, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15376–15387; b) siehe auch Lit. [33].
- [44] A. Ramirez, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11114–11121; weitere mechanistische Untersuchungen LDA-vermittelte Lithiierungen von Epoxiden: K. M. Morgan, J. J. Gajewski, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 820–821.
- [45] a) P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113–203; b) V. M. S. Gil, N. C. Oliveira, *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 473–478.
- [46] HMPA-vermittelte Inhibitierungen: H. J. Reich, A. W. Sanders, A. T. Fiedler, M. J. Bevan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13386–13387; weitere Beispiele HMPA-inhibierter Reaktionen sind in Lit. [25b] zu finden.
- [47] P. Braunstein, F. Naud, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 702–722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680–699.
- [48] A. Ramirez, X. Sun, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10326–10336.
- [49] J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4081–4086.
- [50] a) Führende Literatur zur Chelatisierung von Übergangsmetallen ist in Lit. [43] zitiert; b) führende Literatur zu Chelatbildung in der Organolithiumchemie ist zitiert bei: H. J. Reich, W. S. Goldenberg, A. W. Sanders, K. L. Jantzi, C. C. Tzschucke, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3509–3521.
- [51] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080–1106; C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 305–329; führende Literatur zum Thorpe-Ingold-Effekt in der metallorganischen Chemie ist in Lit. [43a] zitiert.
- [52] a) A. S. Galiano-Roth, Y.-J. Kim, J. H. Gilchrist, A. T. Harrison, D. J. Fuller, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5053–5055; b) X. Sun, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2459–2463; c) siehe auch Lit. [29].
- [53] D. Seebach in *Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemistry and Biochemistry*, Wiley, New York, **1984**, S. 93. Ein hervorragender Aufsatz zum Einfluss gemischter Aggregate auf die Reaktivität von Organolithiumverbindungen: R. A. Gossage, J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1472–1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1448–1454; siehe auch Lit. [3c].
- [54] a) Das Prinzip des detaillierten Gleichgewichts sagt aus, dass in einem Ensemble von Gleichgewichten jedes einzelne Gleichgewicht beibehalten wird. b) R. A. Albery, *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1206–1209.
- [55] a) A. E. Rubin, S. Tummala, D. A. Both, C. Wang, E. J. Delaney, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2794–2810; b) D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4374–4393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4302–4320; c) J. S. Mathew, M. Klussmann, H. Iwamura, F. Valera, A. Futran, E. A. C. Emanuelsson, D. G. Blackmond, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4711–4722; d) E. J. J. Grabowski in *Chemical Process Research, The Art of Practical Organic Synthesis* (Hrsg.: A. F. Abdel-Magid, J. A. Ragan), ACS Symposium Series 870, American Chemical Society, Washington, **2004**, Kap. 1; e) Schwerpunkttheft über Lösungsmittel und Lösungsmittelleffekte: *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *9*, S. 104 ff.
- [56] I. Hoppe, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2328–2330; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2158–2160.

- [57] Durch *n*BuLi/TMEDA vermittelte 1,2-Additionen an Aldiminen werden durch Et₂O beschleunigt: B. Qu, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10820–10821; B. Qu, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9355–9360. Kooperativitätseffekte bei gemischter Solvatation werden ausführlich diskutiert bei: J. L. Rutherford, D. Hoffmann, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 264–271.
- [58] Wir vermuten beispielsweise, dass die hohe Reaktivität von *s*BuLi/TMEDA auf der Hemilabilität des Liganden beruht.
- [59] K. C. Nicolaou, E. J. Sorenson, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH, New York, **1996**; K. B. Sharpless, *Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res. Proc.* **1984**, *27*, 59–89.
- [60] R. W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253–258.
- [61] G. Wu, M. Huang, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596–2616.