

Carbanionen mit zwei N-Substituenten als nucleophile Acyltransfer-Reagentien**

Daniel Bojer, Ina Kamps, Xin Tian, Alexander Hepp, Tania Pape, Roland Fröhlich und Norbert W. Mitzel*

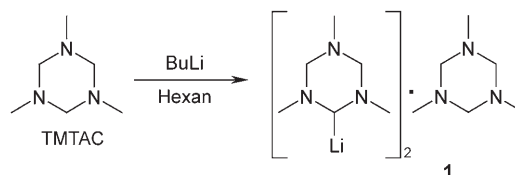
Professor Helge Willner zum 60. Geburtstag gewidmet

Unter den vielen verschiedenen carbanionischen Systemen nehmen solche, in denen das Carbanion an ein N-Atom gebunden ist, eine besondere Stellung ein, weil sie zu der Gruppe formal nicht- oder destabilisierter Carbanionen gehören.^[1] Dies wird verständlich, wenn man die Abstoßung zwischen dem Carbanion und dem freien Elektronenpaar am N-Atom berücksichtigt. Aus diesem Grund sind α -lithiierte Amine generell nur schwierig direkt durch Deprotonierung aus den entsprechenden Aminen zu gewinnen. Die üblichen Synthesestrategien umfassen deshalb die Transmetallierung,^[2] die Spaltung von C-S- oder C-Te-Bindungen^[3] oder den Einsatz maskierter α -metallierter Amine in Form der leichter zu deprotonierenden Amin-BF₃-Addukte.^[4] Bisher sind nur wenige Ausnahmen bekannt: Die Aminale RMeNCH₂NMeR beispielsweise können mit *t*BuLi an beiden Methylgruppen gleichzeitig direkt lithiiert werden,^[5] 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-triazacyclononan wird bereits von *n*BuLi an einer Methylgruppe lithiiert,^[6] und *N*-Methylpiperidin kann unter Zuhilfenahme von Schlossers Base an der Methylgruppe lithiiert werden.^[7] Die Schwierigkeiten bei der α -Li-thiierung sind auch im Kontext der ansonsten erleichterten Deprotonierung von am Seitenarm donorfunktionalisierten Systemen^[8] zu sehen, die nennenswerte Möglichkeiten in der Synthese eröffnet.^[9]

Versuche, unsere kürzlich gefundene Methode zur Synthese α -metallierter Amine mit Gruppe-13-Elementen aus niedervalenten Elementhalogeniden (InCl, GaI usw.) und Iminiumchloriden^[10] auf Formamidiniumsysteme zu übertragen, schlugen fehl, weil bevorzugt eine Disproportionierung zu Hexahalogenodimetallaten eintritt, wobei die Formamidiniumionen unverändert bleiben.^[11] Es gibt also bisher keine

Carbanionen, die direkt an zwei Aminofunktionen gebunden sind, und die Verbindungen, die diesen Vorgaben noch am nächsten kommen, sind die doppelt^[12] und dreifach^[13] pyrazolysubstituierten Carbanionen.

Jetzt haben wir gefunden, dass die Reaktion von 1,3,5-Trimethyl-1,3,5-triazacyclohexan (TMTAC) mit *n*BuLi in Hexan unerwartet glatt verläuft, wobei – im Unterschied zur doppelten terminalen Lithiierung des verwandten Me₂NCH₂NMe₂ – selektiv eine Position zwischen zwei N-Atomen lithiiert wird (Schema 1).



Schema 1. Lithiierung von TMTAC.

Die Lithiierung findet dabei immer selektiv an einer Methyleneneinheit statt, unabhängig davon in welchem Kohlenwasserstoff oder Ether als Lösungsmittel und bei welcher Temperatur (zwischen –78°C und Raumtemperatur) gearbeitet wird, und unabhängig von der eingesetzten Base (*n*-, *s*- oder *t*BuLi). Die besten Ausbeuten werden aber mit *t*BuLi in Hexan erzielt. In allen Fällen entsteht ein Produkt, das aus zwei Äquivalenten deprotoniertem und einem Äquivalent freiem TMTAC besteht. Der Grund dafür erschließt sich aus der Struktur der Verbindung im Kristall (Abbildung 1).^[14]

Das Kettenaggregat **1** besteht aus zwei kristallographisch unabhängigen Einheiten von dimerem 2-Lithio-TMTAC (Abbildung 2), die abwechselnd angeordnet über zwei N-Atome eines nichtlithiierten TMTAC-Moleküls verknüpft sind. Diese Dimere sind zentrosymmetrisch, und das Li-Atom ist zugleich an das carbanionische C-Atom eines Rings gebunden sowie an zwei N-Atome eines zweiten Ringes. Die vierte Koordinationsstelle des Li-Atoms wird von einem N-Atom der verbrückenden TMTAC-Einheit gesättigt. Einen Hinweis auf eine Abstoßung zwischen den Carbanionen und den daran gebundenen N-Atomen liefern die für diesen Fall längeren C-N-Bindungen (Durchschnitt für vier Bindungen: 1.489 Å) im Vergleich zu den C-N-Bindungen derselben N-Atome im Ring zu den benachbarten CH₂-Gruppen (durchschnittliche Bindungslänge 1.456 Å).

[*] D. Bojer, I. Kamps, Dr. X. Tian, Dr. A. Hepp, T. Pape, Prof. Dr. N. W. Mitzel
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 30, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36007
E-Mail: mitzel@uni-muenster.de

Dr. R. Fröhlich
Organisch-chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)

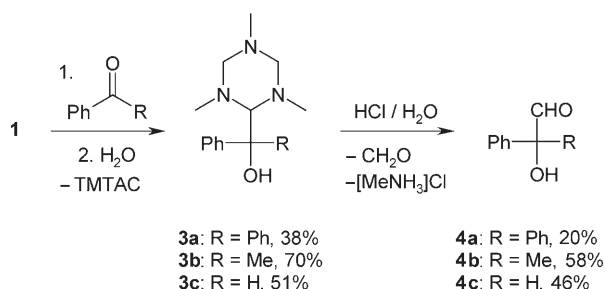
[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

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

weiteres Li-Atom Li1' koordiniert (N-Li 2.043(4) und 2.035(4) Å), das dem carbanionischen C-Atom des Rings sogar näher ist als das Atom Li1 (Li1'-C 2.107(4) Å). Dieser Li-C-Abstand ist am unteren Ende eines Bereichs von Li-C-Abständen in α -lithiierten Aminen einzuordnen (2.101–2.375 Å).^[18] Jedes Li-Atom ist vierfach koordiniert, aber weit von einer tetraedrischen Koordinationssphäre entfernt. Die *t*BuLi-Tetramere sind in ihrer Struktur denjenigen in reinem *t*BuLi sehr ähnlich.^[19]

Verbindung **2** wurde zusätzlich durch Abfangen mit D₂O charakterisiert, wobei 2-Deuterio-1,3-dimethyl-1,3-diazacyclohexan erhalten und anhand von NMR- und Massenspektren identifiziert wurde. Die experimentellen Daten zeigen also, dass die Ringstruktur der Grund für die Regioselektivität der Lithiierung von TMTAC ist, obwohl wir bisher keinen detaillierten Mechanismus vorschlagen können.

Verbindung **1** ist mit den Dialkoxymethylithium-Verbindungen^[20] und den Corey-Seebach-Reagentien verwandt; diese 2-Lithio-1,3-dithiane^[21] sind die Paradebeispiele für das Prinzip der Umpolung.^[22] Wie die Dithiane kann **1** als nucleophiles Transferreagens für Acylgruppen eingesetzt werden, was es als vielversprechend für die organische Synthese erscheinen lässt. Wir haben dies prinzipiell an einigen Reaktionen von **1** mit verschiedenen Elektrophilen bestätigt (Schema 2).



Schema 2. Nucleophile Acylierung von Carbonylverbindungen mit **1**.

Die saure hydrolytische Aufarbeitung führt dabei zu einem Abbau des TMTAC-Rings (der ein Polyaminalsystem darstellt), wobei das acylierte Produkt freigesetzt wird. Der bemerkenswerteste Aspekt bei dieser Prozedur ist, dass sie ohne Quecksilber- oder Thallium-Reagentien auskommt, was erhebliche Vorteile gegenüber der klassischen Corey-Seebach-Methode im Hinblick auf Einfachheit und ökologische Aspekte ergibt. Dieser Fortentwicklung von Corey-Seebach-Reagentien nehmen sich derzeit auch Degl'Innocenti, Policino und Capperucci mit dem Einsatz von Silylheterocyclen als Formylanion-Äquivalenten intensiv an.^[23]

Wir haben ein Hydroxymethylderivat von TMTAC, das Produkt der Reaktion von **1** mit Benzophenon, nach sorgfältiger Hydrolyse isoliert und kristallisiert: 2-(Hydroxydiphenylmethyl)-1,3,5-trimethyl-1,3,5-triazacyclohexan (**3a**). Die Molekülstruktur von **3a** im Kristall^[12] ist in Abbildung 5 gezeigt.

In einer weiteren Testreaktion von **1** trat mit Bromdiphenylmethan keine Addition der TMTAC-Funktion auf,

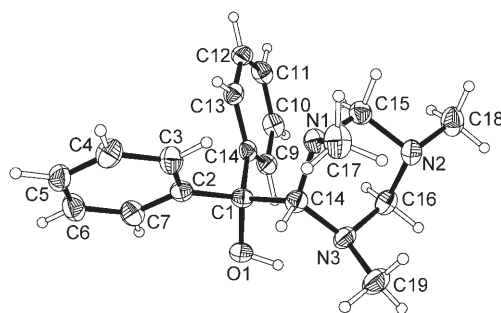


Abbildung 5. Molekülstruktur von **3a**. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: C1-C2 1.531(2), C1-C14 1.583(2), C1-O1 1.422(2); O1-C1-C14 106.1(1), C2-C1-C14 110.9(1).

sondern eine reduktive Kupplung von Ph₂CHBr zum 1,1,2,2-Tetraphenylethan in 72 % Ausbeute.

Die Ausgangsverbindungen und Bedingungen dieser Acylierungen haben ein großes Potenzial bezüglich einer weiteren Optimierung: Dabei wird nach dem besten cyclischen (Poly)Aminalsubstrat gesucht, um eine einfache Deprotonierung in der korrekten Position und eine effiziente saure Hydrolyse zum Acylierungsprodukt zu finden. An diesen Aspekten arbeiten wir derzeit ebenso wie an der Aufklärung des Reaktionsmechanismus, für den ein komplexinduzierter Näherungseffekt^[24] wahrscheinlich ist.

Eingegangen am 9. Januar 2007
 Online veröffentlicht am 20. April 2007

Stichwörter: Acylierungen · Aggregation · Lithiierungen · Regioselektivität · Umpolung

- a) G. Boche, J. C. W. Lohrenz, A. Opel in *Lithium Chemistry* (Hrsg.: A.-M. Sapse, P. von R. Schleyer), Wiley, New York, **1995**, S. 195; b) N. R. Bordwell, R. Vanler, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9856.
- a) D. Seyferth, M. A. Weiner, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1395; b) D. J. Peterson, *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* **1972**, *7*, 295; c) D. J. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4027; d) D. J. Peterson, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 63.
- a) R. E. Gawley, Q. Zhang, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5763; b) J.-P. Quintard, B. Elisondo, B. Jousseau, *Synthesis* **1984**, 495; c) *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**; d) C. Strohmman, B. C. Abele, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2515; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2378.
- S. V. Kessar, P. Singh, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 721.
- H. H. Karsch, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 483.
- J. Arnold, V. Knapp, J. A. R. Schmidt, A. Shafir, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 3273.
- a) M. Schlosser, J. Hartmann, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 508; b) W. Bauer, L. Lochmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7482.
- a) S. Harder, J. Boersma, L. Brandsma, J. A. Kanters, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *339*, 7; b) S. Harder, L. Brandsma, J. Kanters, A. J. M. Duisenberg, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1987**, *43*, 1537.
- a) D. Seebach, W. Bauer, J. Hansen, T. Laube, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 853; b) H. Gornitzka, D. Stalke, *Organometallics* **1994**, *13*, 4398.
- X. Tian, T. Pape, N. W. Mitzel, *Z. Naturforsch. B* **2004**, *59*, 1524.

- [11] X. Tian, M. Hagemann, R. Fröhlich, T. Pape, N. W. Mitzel, *Z. Naturforsch. B* **2006**, 61, 1524.
- [12] A. Otero, J. Fernández-Baeza, J. Tejada, A. Antiñolo, F. Carrillo-Hermosilla, E. Díez-Barra, A. Lara-Sánchez, M. Fernández-López, M. Lanfranchi, M. A. Pellinghelli, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 3537.
- [13] a) P. K. Byers, A. J. Canty, R. T. Honeyman, R. M. Claramunt, C. Lopez, J. L. Lavandera, J. Elguero, *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, 122, 341; b) W. Kläui, M. Berghahn, G. Rheinwald, H. Lang, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2464.
- [14] Daten zu den Kristallstrukturbestimmungen: **1**: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Li}_2\text{N}_9$, triklin, $P\bar{1}$, $a = 9.092(1)$, $b = 11.037(1)$, $c = 12.942(1)$ Å, $\alpha = 77.92(1)$, $\beta = 82.23(1)$, $\gamma = 80.92(1)^\circ$, $V = 1247.0(2)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.064$ g cm⁻³, $\lambda = 0.71073$ Å, $2\theta_{\text{max.}} = 55.8^\circ$, $T = 192(2)$ K, $\mu = 0.067$ mm⁻¹. 16280 gemessene und 5934 unabhängige Reflexe ($R_{\text{int}} = 0.067$). 269 Parameter, $R_1 = 0.053$ für 3387 Reflexe mit $F_o > 4\sigma(F_o)$ und $wR_2 = 0.145$ für alle 5934 Daten. Max./min. Restelektronendichte $-0.18/0.20$ e Å⁻³. **2**: $\text{C}_6\text{H}_{20}\text{Li}_2\text{N}_3$, tetragonal, $I\bar{4}$, $a = 17.460(2)$, $c = 8.2195(14)$ Å, $V = 2505.8(6)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 0.976$ g cm⁻³, $\lambda = 0.71073$ Å, $2\theta_{\text{max.}} = 50.0^\circ$, $T = 153(2)$ K, $\mu = 0.055$ mm⁻¹. 10172 gemessene und 2219 unabhängige Reflexe ($R_{\text{int}} = 0.039$). 130 Parameter, $R_1 = 0.052$ für 1881 Reflexe mit $F_o > 4\sigma(F_o)$ und $wR_2 = 0.145$ für alle 2219 Daten. Max./min. Restelektronendichte $-0.15/0.23$ e Å⁻³. **3**: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$, monoklin, $P2_1/n$, $a = 9.009(4)$, $b = 9.489(4)$, $c = 19.599(9)$ Å, $\beta = 92.5(9)$, $V = 1673.9(13)$ Å³, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.236$ g cm⁻³, $\lambda = 0.71073$ Å, $2\theta_{\text{max.}} = 50.0^\circ$, $T = 153(2)$ K, $\mu = 0.078$ mm⁻¹. 13043 gemessene und 2951 unabhängige Reflexe ($R_{\text{int}} = 0.043$). 215 Parameter, $R_1 = 0.042$ für 2393 Reflexe mit $F_o > 4\sigma(F_o)$ und $wR_2 = 0.094$ für alle 2951 Daten. Max./min. Restelektronendichte $-0.22/0.18$ e Å⁻³. Programme: a) SHELXTL 6.10, Bruker-AXS X-Ray Instrumentation Inc., Madison, WI, **2000**; b) G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Program for Crystal Structure Refinement, Universität Göttingen, **1993**. CCDC-632841 (**1**), CCDC-632842 (**2**) und CCDC-632843 (**3a**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [15] R. D. Köhn, G. Seifert, G. Kociok-Köhn, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1327.
- [16] F. G. Bordwell, N. R. Vanier, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9856.
- [17] K. Ruhlandt-Senge, J. J. Ellison, R. J. Wehmschulte, F. Pauer, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11353.
- [18] a) S. Harder, M. Lutz, *Organometallics* **1994**, 13, 5173; b) F. Becke, F. W. Heinemann, T. Rüffer, P. Wiegeleben, R. Boese, D. Bläser, D. Steinborn, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 548, 205; c) C. Bruhn, F. Becke, D. Steinborn, *Organometallics* **1998**, 17, 2124; d) G. Müller, T. Schätzle, *Z. Naturforsch. B* **2004**, 59, 1400; e) X. Tian, M. Woski, C. Lustig, T. Pape, R. Fröhlich, D. Le Van, K. Bergander, N. W. Mitzel, *Organometallics* **2005**, 24, 82; f) A. Hildebrand, P. Lönnecke, L. Silaghi-Dumitrescu, I. Silaghi-Dumitrescu, E. Hey-Hawkins, *Dalton Trans.* **2006**, 967.
- [19] T. Kottke, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 619; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 580.
- [20] C. S. Shiner, T. Tsunada, B. A. Goodman, S. Ingham, S. Lee, P. E. Vorndam, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1381.
- [21] D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 231.
- [22] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239.
- [23] A. Degl'Innocenti, S. Policino, A. Capperucci, *Chem. Commun.* **2006**, 4881.
- [24] M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2206.