

Geminale Disubstitution

DOI: 10.1002/ange.201003823

Erzeugung sekundärer, tertiärer und quartärer Zentren durch geminale Disubstitution von Carbonyl-Sauerstoffatomen

Dieter Seebach*

Albert Eschenmoser zum 85. Geburtstag gewidmet

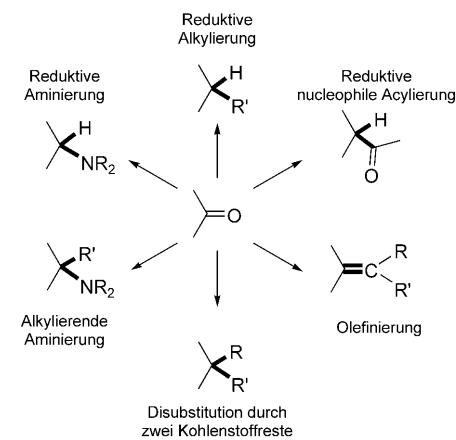
Amide · Metallorganische Reagentien ·
Quartäre Kohlenstoffzentren ·
Tertiäre Alkylamine · Thioamide

Methoden zum Ersatz des Carbonylsauerstoffs durch zwei neue Substituenten ($C=O \rightarrow CR^1R^2$) werden beschrieben. Die Substituenten R können H , NR_2 , Alkyl-, Allyl-, Benzyl-, Vinyl-, Alkinyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Acyl-Gruppen sein. Häufigste Ausgangsverbindungen für die geminale Disubstitution unter Bildung zweier neuer C,C -Bindungen ($R^1, R^2 \neq H, NR_2$) sind Amide und Thioamide, die mit metallorganischen Nucleophilen $R-M$ ($M = Li, MgX, CeX_2, TiX_3, ZrX_3$) in tertiäre sec- und tert-Alkylamine überführt werden. Mit Me_3Al , $MeTiCl_3$ oder Me_2TiCl_2 und Ketonen können andererseits direkt quartäre Zentren aufgebaut werden ($R^1R^2C=O \rightarrow R^1R^2CMe_2$). Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden und Reaktionsmechanismen werden diskutiert. Die erstaunliche Vielfalt der so zugänglichen Strukturen wird an zahlreichen Beispielen demonstriert.

Die Carbonylgruppe spielt die zentrale Rolle in der organischen Syntheseschemie.^[1-3] Besonders interessant ist eine Gruppe von Umsetzungen, in denen das Carbonyl-Sauerstoffatom in *einem* präparativen Schritt, welcher aus mehr als einem Reaktionsschritt besteht, also *in situ* durch zwei neue Substituenten ersetzt wird. Hierzu gehören die Carbonyl-Methylen-Reduktion, die reduktive Aminierung, Alkylierung, Acylierung und Carboxylierung, die alkylierende oder Carbo-Aminierung, die geminale Disubstitution durch zwei Kohlenstoffreste (Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl); und auch die Carbonyl-Olefinierung kann hinzugezählt werden (Schema 1).^[4]

Eine der in Schema 1 zusammengefassten Umwandlungen hat in den vergangenen Jahren besondere Aufmerksamkeit erfahren: der Ersatz des Carbonylsauerstoffs durch zwei

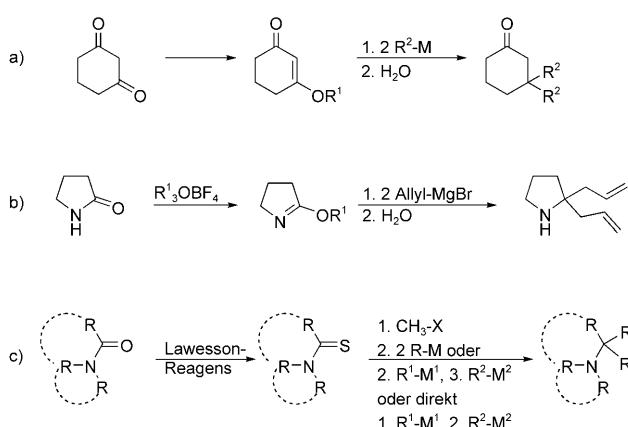
nem oder mehreren getrennten Schritt(en) mit metallorganischen Reagentien umgesetzt wurden (Schema 2).



Schema 1. Umsetzungen, bei denen das Carbonyl-Sauerstoffatom durch zwei neue Substituenten ersetzt wird. Die hier verwendete Darstellung stammt aus Publikationen von 1982 (Schema 1 in Lit. [5]) und 1983 (Schema 12 in Lit. [6]) sowie aus einer Dissertation von 1986 (Schema 5 in Lit. [7]).

[*] Prof. Dr. D. Seebach

Laboratorium für Organische Chemie, Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften, ETH-Zürich
Hönggerberg HCI H331, Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-632-1144
E-Mail: seebach@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://infosee.ethz.ch/seebach/seebach.html>



Schema 2. Geminale Disubstitution von Carbonyl-Sauerstoffatomen über isolierte Zwischenstufen. a) β -Alkoxyenone und b) Imidatester^[9] reagieren unter Addition/Eliminierung/Addition. c) Thioamide können durch S-Methylierung in situ aktiviert und dann mit metallorganischen Reagentien umgesetzt werden;^[10–12] auch die direkte Addition von 2 Äquivalenten einer metallorganischen Verbindung oder von je einem Äquivalent zweier verschiedener Metallderivate gelingt.^[13–15] $M = Li$, MgX oder $CeCl_2$. Für Beispiele siehe Schema 3.

Die erfolgreichsten Zwischenprodukte waren dabei Thioamide zur Herstellung tertiärer Amine mit einem *sec*- oder *tert*-Kohlenstoffatom am Stickstoff, die für verschiedenste Zwecke wichtige Zielmoleküle sind.^[16] Methylierung am Schwefelatom der Thioamide (mit MeI oder $MeOTf$) zu Methylthioiminium-Salzen und In-situ-Addition einer lithiumorganischen Verbindung führen zu – isolierbaren^[10,11] – N,S -Acetalen bzw. Ketalen, die in der Regel direkt mit einem Grignard-Reagens weiter zu den gewünschten Produkten der geminalen Disubstitution umgesetzt wurden (Schema 2c, Schema 3a). Sollen zwei gleiche Substituenten neben dem Stickstoff angebracht werden, behandelt man die in situ erzeugten Methylthioiminium-Salze direkt mit überschüssigem $RMgX$ oder $RCeCl_2$.^[12]

Thioformamide reagieren auch *direkt*, d. h. ohne vorherige S-Methylierung, mit Li- und Mg-organischen Reagentien zu tertiären *sec*-Alkylaminen.^[13–15] Dies ist aus zwei Gründen bemerkenswert: Das Wasserstoffatom der Thioformylgruppe

($CH=S$)^[20] ist ebenso wie dasjenige der Formylgruppe ($CH=O$)^[21,22] in Formamiden acid und wird von Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert ($\rightarrow R_2N-CX-Li$),^[23] während offensichtlich RLi und $RMgX$ bevorzugt addieren. Außerdem muss in diesem Fall beim Übergang vom Primärraddukt zum Produkt $LiSMgX$ oder $S(MgX)_2$ als – ungewöhnliche! – Abgangsgruppe fungieren (Schema 3b).^[24]

Zur Vermeidung des Einsatzes von Lawesson-Reagens und der Bildung von übelriechenden Zwischen- und Nebenprodukten ($MeSH$, H_2S) wäre es vorzuziehen, den Sauerstoff der Amide direkt durch zwei R-Gruppen zu ersetzen. Hierzu ist eine schärfere Aktivierung als bei den Thioamiden oder der Einsatz von stark oxophilen Metallderivaten notwendig.^[17–19] Die zuerst genannte Variante wurde soeben realisiert:^[17] Amide oder Lactame wurden mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid/2,6-Di(*tert*-butyl)-4-methylpyridin (DTBMP) am Sauerstoff trifliert und in situ mit Grignard-Reagentien umgesetzt; dies gelingt in der Regel sauber und selektiv auch durch schrittweise Zugabe zweier unterschiedlicher Magnesiumverbindungen R^1MgX/R^2MgX (Schema 3c). Die Methode hat ihren Preis: 50 g $(CF_3SO_2)_2O$ kosten rund 300 € und 25 g DTBMP rund 410 €.^[25a]

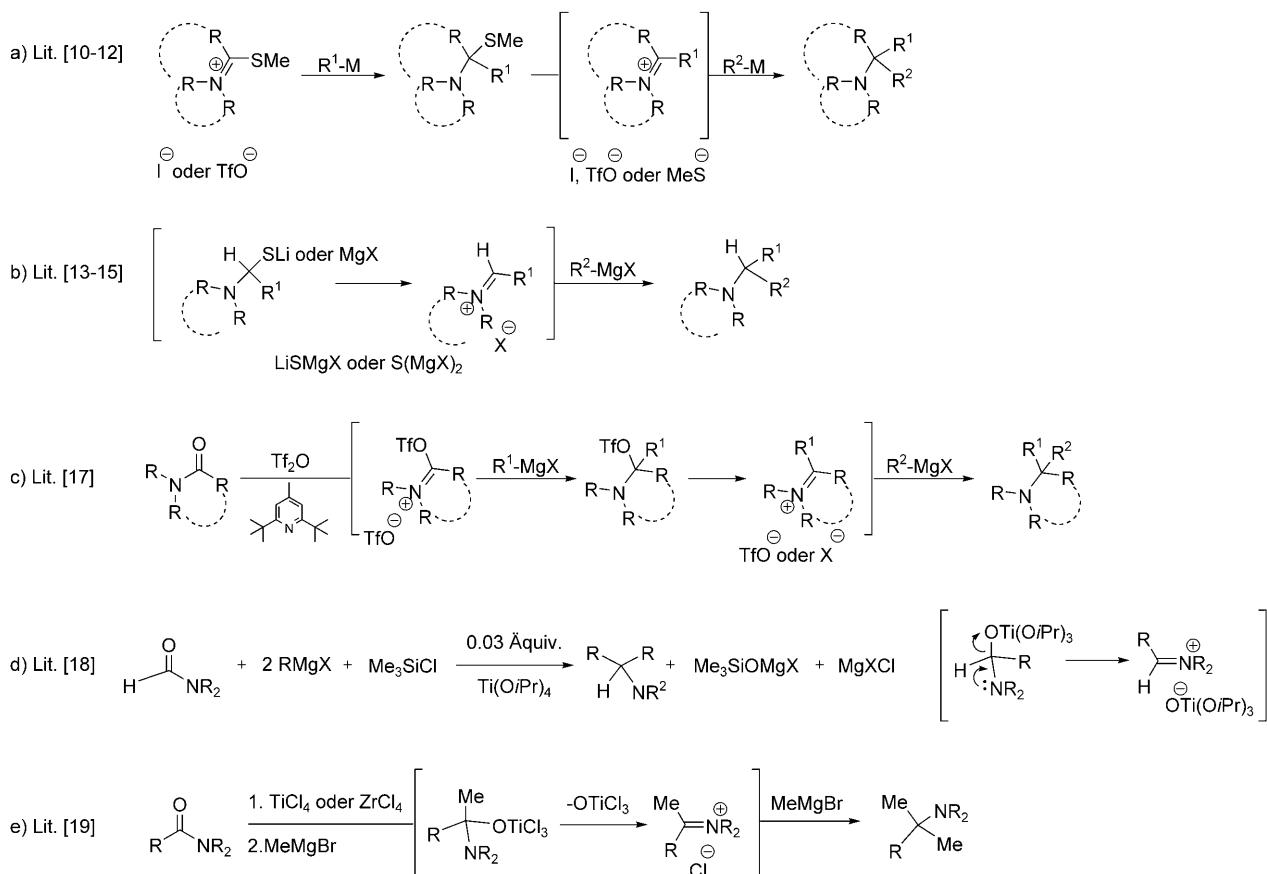
Preiswerter ist der Einsatz von Si-, Ti- und Zr-Derivaten. Diese Metalle haben eine hohe Affinität zu Sauerstoff (Bindungsenergie Me_3Si-O 122, $(iPrO)_3Ti-OiPr$ 115, $(iPrO)_3Zr-OiPr$ 132 kcal mol⁻¹)^[25b] und vermögen diesen förmlich aus organischen Molekülen „herauszusaugen“, wofür es zahlreiche Anwendungen gibt.^[26–31] Eine auf Formamide beschränkte Methode zur Herstellung von tertiären *sec*-Alkylaminen ist die in Schema 3d gezeigte $Ti(OiPr)_4$ -katalysierte Umsetzung mit 2 Äquivalenten Grignard-Reagens und äquimolaren Mengen $ClSiMe_3$; Verwendung einer 1:1-Mischung von $MeMgCl$ und $ArLiMgBr$ führt dabei überraschenderweise zu den „gemischten“ Produkten $R_2N-CHMe-ArLi$.^[18] Tertiäre *tert*-Alkylamine der allgemeinen Struktur $R_2N-CMe_2R^2$ werden aus verschiedensten Amiden, $MeMgBr$ und $TiCl_4$ (1:3:1) gebildet (Schema 3e); die Reaktion ist auf Methylierungen beschränkt^[19,32] (siehe unten die fast 20 Jahre vorher veröffentlichten Arbeiten über geminale Dimethylierungen mit Ti-Reagentien^[30,31]).

Eine allgemeiner anwendbare Methode ist in Schema 4 skizziert: Nach der Addition einer Li-organischen Verbindung an die Carbonylgruppe eines Amids^[34] wird mit $TiCl_4$ zu einem α -Aminotitanalkoholat ummetalliert, das als Vorläufer für ein Iminiumion fungiert, an welches sich wiederum eine zweite Li-Verbindung zum Disubstitutionsprodukt addieren kann; Beispiele sind in der Tabelle 2 am Ende des Textes zusammengestellt.^[35] Die mäßigen bis guten Ausbeuten sind insofern doch erstaunlich, als Amide (ebenso wie Thioamide) und Carbamate durch RLi auch neben dem Stickstoff metalliert ($\rightarrow R^1-CX-NR^2(CHLiR^3)$)^[36–39] oder an N-Arylgruppen *ortho*-metalliert^[40] werden können. Die 1986 in einer Dissertation^[7] beschriebene Methode wurde bisher nicht publiziert (nach dem Motto: „Wer zu spät kommt, der hat Pech gehabt“).

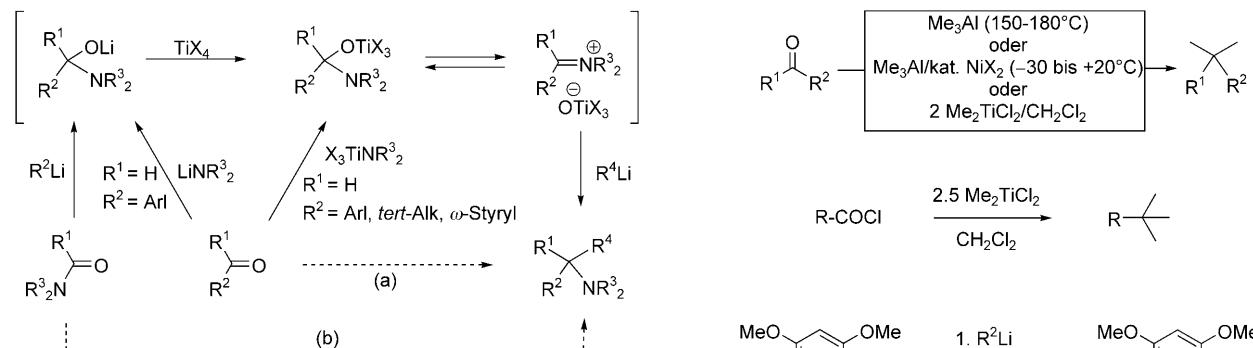
Alle bisher besprochenen geminalen Disubstitutionen von Carbonylsauerstoff wurden mit Amiden und Thioamiden bzw. mit Lactamen und Thiolactamen durchgeführt, durchlaufen wohl die relativ stabilen Iminiumionen $R_2C=NR_2^+$ als reaktive Zwischenstufen (Schemata 3 und 4) und liefern



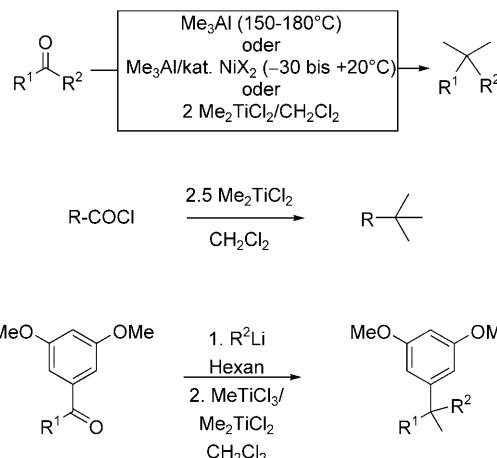
Dieter Seebach, 1937 in Karlsruhe geboren, studierte an der dortigen Technischen Hochschule Chemie und promovierte 1964 mit einer Arbeit über kleine Ringe und Peroxide (bei R. Criegee). Nach einem Aufenthalt an der Harvard Universität als Postdoktorand (bei E. J. Corey) und Lecturer kehrte er nach Karlsruhe zurück und habilitierte sich 1969 mit einer Arbeit über S- und Se-stabilisierte Carbanion- und Carbenderivate. Er folgte 1971 einem Ruf auf ein Ordinariat an die Universität Gießen und 1977 einem an die ETH Zürich. Längere Gastprofessuren hatte er an der Universität in Madison (Wisconsin), am Caltech (Pasadena) und an der Harvard Universität inne. Seit 2003 ist er emeritiert und forscht noch mit einer Gruppe von Postdoktoranden über β -Peptide und den Mechanismus der Organokatalyse.



Schema 3. Vorgehen bei der geminalen Disubstitution von Carbonylsauerstoffatomen unter Bildung von tertiären *sec*- und *tert*-Alkylaminen, und vorgeschlagene reaktive Zwischenstufen.^[10-15, 17-19] Die Thioamid-Vorstufen für die Reaktionen (a) und (b) werden aus Amiden bzw. Lactamen mit Lawesson-Reagens hergestellt. Beispiele siehe Tabelle 1.



Schema 4. a) Alkylierende Aminierung aromatischer (oder anderer nicht enolisierbarer) Aldehyde^[5-7, 27-31, 33] und b) geminale Disubstitution von Amid-Sauerstoffen^[7] über α -Amino-Li- und α -Ti-alkoholate. Wenn R^4Li ein Enolat ist, entsteht eine Mannich-Base.^[33b] Beispiele siehe Tabelle 2.



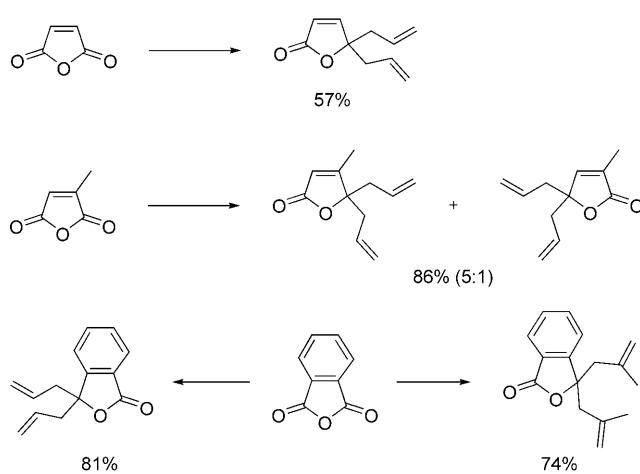
Schema 5. Di- und Trimethylierung sowie methylierende Alkylierung von Ketonen und Säurechloriden mit Me_3Al ^[42] bzw. Me-Ti -Reagentien. Übersichten siehe Lit. [30, 31], Beispiele siehe Tabelle 3.

demnach tertiäre *sec*- und *tert*-Alkylamine.^[41] *Quartäre* Zentren können nach vor 36 bzw. 29 Jahren erstmals publizierten^[42, 43] Methoden durch Umsetzung von Ketonen oder Säurechloriden mit Trimethylaluminium oder Methyltitanchloriden^[30, 31] erzeugt werden (Schema 5). In keiner der

neueren Arbeiten^[10-15, 17-19] über geminale Dialkylierung wird auf diese Verfahren verwiesen, nach denen auch eine Alky- und eine Methylgruppe übertragen werden können (Motto:

„Wer seiner Zeit voraus ist, wird oft nicht beachtet“).^[44] Nachteil dieser auf den ersten Blick bestechend einfachen Eintopfreaktionen ist die Notwendigkeit des Arbeitens mit Lösungen von pyrophorem Me_3Al und Me_2Zn (vgl. $t\text{BuLi}!$): So wird das eigentliche Ti-Reagens ($\text{Me}_2\text{TiCl}_2/\text{ZnCl}_2$) in situ aus Me_2Zn und TiCl_4 in CH_2Cl_2 erzeugt.^[43] Auch wenn anzunehmen ist,^[30,31,42-44] dass die Reaktionen über *tert*-Carbokationen verlaufen, wurden weder Wagner-Meerwein-Umlagerungen noch Cyclopropan-Ringöffnungen oder transannulare Reaktionen beobachtet (siehe die Beispiele in der Tabelle 3 am Ende des Textes).

Eine auch nicht über Iminium-Ionen verlaufende geminale Disubstitution wurde bei der Umsetzung von Maleinsäure- oder Phthalsäureanhydrid mit Allylhalogeniden und Indium-Metallpulver beobachtet (Schema 6);^[45] mit in 3-



Schema 6. Geminale Diallylierung^[45] von Maleinsäure- und Phthalsäureanhydriden mit Indiumpulver und Allylhalogeniden (Verhältnis 1:2:3 Äquiv.) in DMF bei Raumtemperatur (1 h). Durch Metathese sollen Cyclopenten-Derivate gebildet werden.

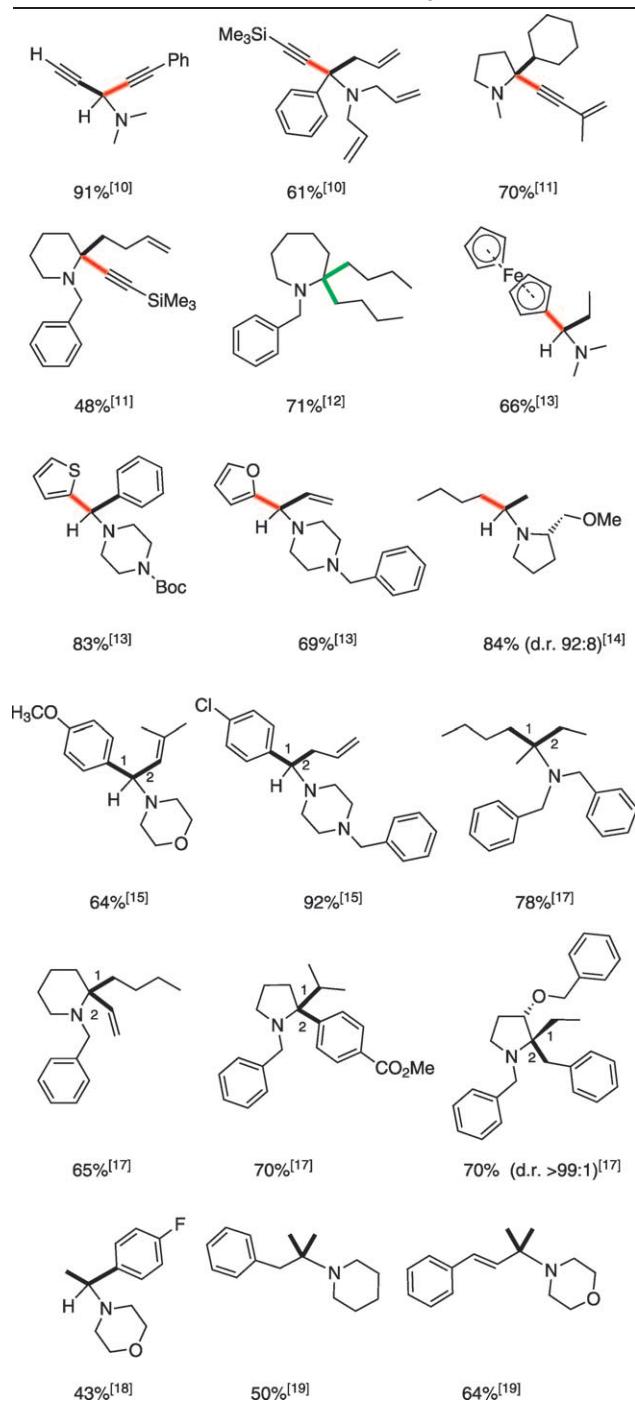
Stellung substituierten allylischen Halogeniden ($\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$) erfolgt nur einfache Addition zu Hydroxylactonen. Der Mechanismus der Reaktion ist unbekannt (siehe auch Fußnote [8a]).

Die enorme Vielfalt von Verbindungen mit sekundären, tertiären und quartären Zentren, die durch geminale Disubstitution von Carbonylsauerstoffen zugänglich sind, geht aus den in den Tabellen 1, 2 und 3 und in Schema 6 zusammengestellten Beispielen hervor. Andere Methoden zur – auch enantioselektiven – Erzeugung tertiärer und quartärer Zentren („a formidable challenge“)^[46] wurden in einer 2005 erschienenen Monographie,^[47] in neueren Übersichtsartikeln^[48] und in einem neuesten *Synlett Cluster*^[46,49] zusammengefasst.^[50,51]

Ich danke A. K. Beck und Dr. A. Lukaszuk für die Hilfe bei der Anfertigung des Manuskripts.

Eingegangen am 23. Juni 2010
Online veröffentlicht am 9. Dezember 2010

Tabelle 1: Strukturformeln der aus Amiden hergestellten Amine.^[a]



[a] Über die Referenznummern ist die Zuordnung zur verwendeten Methode (Schema 3) möglich. Die fett gezeichneten Bindungen entstanden jeweils bei der geminalen Disubstitution. Bei den rot/schwarz-Kombinationen zeigt die rote Markierung die zuerst mit RLi eingeführte Gruppe an, die schwarze Markierung steht für die mit RMgX entstandene Bindung. Bei den schwarz/schwarz-Kombinationen ist durch die Zahlen 1 und 2 angegeben, in welcher Reihenfolge die Bindungen mit Grignard-Reagentien gebildet wurden. Die grün markierten Bindungen entstanden mit RCeCl_2 -Reagens.

Tabelle 2: Geminale Disubstitution des Amid-Carbonylsauerstoffatoms (Schema 4 b) durch aufeinanderfolgende Zugabe von R^2Li (1 Äquiv.), $TiCl_4$ (1 Äquiv.) und R^4Li (2 Äquiv.) zur Toluollösung des Amids ($R^1-CO-NR^3_2$ in Schema 4).^[a]

Amid	R^2Li	R^4Li	Produkt	Ausb.[%]
	MeLi	MeLi		70
	MeLi	MeLi		20
	BuLi	MeLi		74
	BuLi	$\begin{matrix} OLi \\ \diagup \\ OiBu \end{matrix}$		67
	MeLi	MeLi		70
	MeLi	MeLi		39
	BuLi	MeLi		42

[a] Typische Prozeduren siehe Lit. [35] und Lit. [7].

Tabelle 3: Geminale Dimethylierung und Alkylierung/Methylierung von Ketonen sowie Trimethylierung von Säurechloriden nach Schema 5.^[a]

	54% ^[42]		21% ^[42]		55% ^[42]
	72% ^[43b]		84% ^[43b]		73% ^[43b]
	34% ^[43a]		82% ^[43b]		58% ^[43b]
	77% ^[43b]		74% ^[43b]		90% ^[43b]
	35% ^[43b]		80% ^[44]		68% ^[44]

[a] Übersichten siehe Lit. [6, 27, 28, 30, 31]. Die gebildeten C,C-Bindungen sind schwarz markiert; 1 und 2 gibt die Reihenfolge ihrer Bildung an.

[1] Siehe die Diskussion in: R. E. Ireland, *Organic Synthesis*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, **1969**, S. 4. Miteinbezogen sind natürlich die Carbonyl-analogen $C=N$ - und $C=S$ -Gruppen.

[2] Beim Durchblättern der drei neueren Bücher von K. C. Nicolaou et al. wird klar, dass das auch heute noch gilt: K. C. Nicolaou, E. J. Sorenson, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**; K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; K. C. Nicolaou, T. Montagon, *Molecules that Changed the World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

[3] So ist das zur Zeit vielleicht „heißeste“ Teilgebiet der organischen Synthesekemie, die Organokatalyse mit Derivaten von *sec*-Aminen, nichts anderes als die Chemie von Carbonylverbindungen. Für neuere Übersichten zur Organokatalyse, in denen auch historische Aspekte besprochen werden, siehe: C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42; D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304; B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730.

[4] Über die meisten dieser Transformationen gibt es Übersichtsartikel, Buchkapitel oder ganze Monographien. Für einige ältere Referenzen siehe Abschnitt 7 in Lit. [6]. An diesen Prozessen sind zahlreiche klassische – und deshalb – *Namensreaktionen* beteiligt (Leuckart-Wallach, Wolff-Kishner, Mannich, Knoevenagel, Strecker, Michael, Henry, Wittig, Horner-Emmons-Wadsworth usw.). Bücher über Namensreaktionen siehe: H. Krauch, W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie*, Hüthig, Heidelberg, **1997**; A. Hassner, C. Stumer, *Organic Syntheses Based on Name Reactions*, Pergamon, Amsterdam, **2002**; L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier, Amsterdam, **2005**. Am besten findet man heutzutage Beispiele mit Literaturangaben für solche Transformationen durch eine Reaktionssuche in den Datenbanken *Scifinder*, *Beilstein* oder *Houben-Weyl* („Science of Synthesis“).

[5] D. Seebach, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2598.

[6] B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 31.

[7] M. Schiess, Diss. ETH Nr. 7935, ETH Zürich, **1986**.

[8] a) Die Reaktion von Estern mit überschüssigem Grignard-Reagens unter Bildung tertiärer Alkohole: $R^1-CO-OR^2 + 2R^2MgX \rightarrow R^1(R^2)_2C-OH + R^2OH$; erfolgt *nicht unter Ersatz* des Carbonylsauerstoffs durch zwei R-Gruppen. b) Es gibt natürlich zahlreiche stufenweise durchgeführte, klassische Reaktionsfolgen zur Realisierung derartiger Transformationen, wofür hier zwei Beispiele angeführt seien. 1) Die nucleophile Addition an eine Formyl- oder Ketogruppe mit anschließender nucleophiler Substitution: $R^1_2C=O \rightarrow R^1_2CR^2(OH) \rightarrow R^1_2CR^2R^3$; Beispiel aus der neuesten Literatur: M. Niggemann, M. J. Meel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3684. 2) Die Aldolkondensation bzw. die Olefinierung mit stabilisierten Yliden oder Phosphonaten mit anschließender Michael-Addition: $R^1_2C=O \rightarrow R^1_2C=CH-EWG \rightarrow R^1_2R^2C-CH_2-EWG$; Beispiel: B. List, C. Castello, *Synlett* **2001**, 1687.

[9] M. F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, A. Chong, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2507.

[10] T. Murai, Y. Mutoh, Y. Ohta, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5968.

[11] T. Murai, R. Toshio, Y. Mutoh, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6312.

[12] A. Agostì, S. Britto, P. Renaud, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1417.

[13] T. Murai, F. Asai, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 780.

[14] T. Murai, F. Asai, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9518.

[15] T. Murai, K. Ui, Narengerile, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5703.

[16] Zum Beispiel als sperrige, nicht nucleophile Basen, zum Schutz vor enzymatischer Oxidation in α -Stellung zum Stickstoff, als

- Zwischenprodukte in Synthesen, z. B. von Azaspirocyclen, zur Bildung und Stabilisierung von Ringen (Thorpe-Ingold-Effekt).
- [17] K.-J. Xiao, J.-M. Luo, K.-Y. Ye, Y. Wang, P.-Q. Huang, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3037.
- [18] O. Tomashenko, V. Sokolov, A. Tomashevskiy, H. A. Buchholz, U. Welz-Biermann, V. Chaplinski, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5107.
- [19] S. M. Denton, A. Wood, *Synlett* **1999**, 55.
- [20] Im Rahmen unserer Arbeiten über Umpolung der Reaktivität von Aminen bzw. Iminen haben wir Anfang der 1970er Jahre lithiierte Thioformamide mit Elektrophilen umgesetzt und danach entschwefelt: $R_2N\text{-CHS} \rightarrow R_2N\text{-CS-Li} \rightarrow R_2N\text{-CS-R}^{\text{El}} \rightarrow R_2N\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{El}}$; D. Enders, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 1104; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 1014; D. Seebach, D. Enders, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 15; D. Seebach, W. Lubosch, D. Enders, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1309.
- [21] B. Bánhidai, U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 861; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 836.
- [22] R. R. Fraser, P. R. Hubert, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 185.
- [23] Die Deprotonierungsgeschwindigkeit („kinetische Acidität“) von DMF ist so hoch, dass bei Zugabe von LDA zu einem Gemisch aus Me_2NCHO und einem Aldehyd oder Keton (z. B. Cyclohexanon) in $\text{THF}/\text{Et}_2\text{O}/-75^\circ\text{C}$ Addukte des Typs $\text{Me}_2\text{N-CO-CR}^1\text{R}^2(\text{OH})$ in Ausbeuten von 45–85 % entstehen.^[21]
- [24] Die H_2S -Derivate LiSMgX und $\text{S}(\text{MgX})_2$ wurden durch Abfangen mit PhCOCl bzw. Phthaloyldichlorid nachgewiesen.^[13,15]
- [25] a) Aldrich-Preise vom 10.6.2010; b) Y.-R. Luo, *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC, Boca Raton, **2007**; Tabelle 4 auf S. 37 in Lit. [31].
- [26] Siehe z. B. die Olefinierung nach McMurry, die Enaminsynthese nach Weingarten, die Tebbe- und Peterson-Olefinierung oder unsere alkylierende Aminierung.^[5,7] Für Literatur über Organotitanium- und -Zr-Chemie siehe die Übersichtsartikel [6,27–30] und eine Monographie.^[31]
- [27] D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in *Modern Synthetic Methods 1983* (Hrsg.: R. Scheffold), Salle + Sauerländer, Wiley, Aarau, **1983**, S. 217.
- [28] D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1807.
- [29] C. Betschart, D. Seebach, *Chimia* **1989**, *43*, 39.
- [30] M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1.
- [31] M. T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **1986**.
- [32] Wegen β -H-Abstraktion in $\text{R}-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-TiX}_3$, vgl. die Kulinkovich-Reaktion, formal auch eine geminale Dialkylierung: $\text{RCO}_2\text{Me} + \text{EtMgBr} + \text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4 \rightarrow (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{OH})\text{R}$; O. G. Kulinkovich, S. V. Sviridov, D. A. Vasilevskiy, *Synthesis* **1990**, 234; E. J. Corey, S. A. Rao, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9345; A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, J. K. Gawronski, A. I. Savchenko, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2033.
- [33] Additionen von LiNR_2 an nicht enolisierbare Aldehyde: a) D. L. Comins, J. D. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4213; D. L. Comins, J. D. Brown, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3979; D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078; b) D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1593; D. Seebach, M. Schiess, W. B. Schweizer, *Chimia* **1985**, *39*, 272; c) D. Seebach, T. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3315; D. Seebach, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1650; P. E. O'Bannon, W. P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9244.
- [34] H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, *26*, 1, zit. Lit.
- [35] Beispiel für die Durchführung der Reaktion: *N*-(2-Hexyl)-piperidin aus *N*-Formylpiperidin, BuLi und MeLi :^[7] Piperidin-formamid (1.13 g, 10 mmol) wurde in Toluol (70 mL) gelöst und bei -73°C mit BuLi (10 mmol, in Hexan) versetzt; während 3.5 h beließ man die Temperatur bei ca. -73°C und ließ in 10 min auf -47°C aufwärmen. Zu der erneut abgekühlten Reaktionslösung wurde bei -75°C TiCl_4 (1.1 mL, 10 mmol) gegeben (Spritze), nach 3 h Röhren bei ca. -70°C wurde binnen 30 min auf Raumtemperatur aufgewärmt, abgekühlt und anschließend bei -76°C mit MeLi (20 mmol, in Et_2O) versetzt und über Nacht wieder auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Wegen Suspensionsbildung muss stets heftig gerührt werden. Die Suspension wurde mit Et_2O in einen Erlenmeyer-Kolben überführt, der eine ca. 2 N KOH-Lösung enthielt. Das Gemisch wurde so lange heftig gerührt, bis eine weiße Suspension entstanden war, die über Celite filtriert wurde. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x) extrahiert, und aus den vereinigten organischen Phasen das Amin in 1 N HCl extrahiert. Aus dieser Lösung wurde das Amin schließlich mit 2 N KOH freigesetzt (pH 9–10) und in Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert (ca. $180^\circ\text{C}/12$ Torr), was Hexylpiperidin (1.25 g, 74 %) als farblose Flüssigkeit ergab. Schmp. (Picrat): 107.5 – 108.5°C (EtOH). $^1\text{H-NMR}$ (Varian 90 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.7$ – 1.76 (m, 18H), 2.3–2.66 ppm (m, 5H, CH_2 , NCH); MS (Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6M): 169 (M^+ , 2.1), 154 (11), 113 (8), 112 (100), 84 (4); Elementaranalyse (%) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_4$ (Picrat): C 51.25, H 6.58, N 14.06; gef.: C 51.37, H 6.53, N 13.38.
- [36] P. Beak, R. Farney, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4771; P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552.
- [37] D. Seebach, W. Lubosch, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 339; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 313; R. Schlecker, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1459; R. Schlecker, D. Seebach, W. Lubosch, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 512; D. Seebach, T. Hassel, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 296; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 274; T. Hassel, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2237; W. Lubosch, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 102; J.-J. Lohmann, D. Seebach, M. A. Syfrig, M. Yoshifumi, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 125; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 128; D. Seebach, M. A. Syfrig, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 235; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 248; D. Seebach, J. Hansen, P. Seiler, J. M. Gromek, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 1; D. Seebach, I. M. P. Huber, *Chimia* **1985**, *39*, 233; D. Seebach, I. M. P. Huber, M. A. Syfrig, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1357; E. Pfammatter, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1323; D. Seebach, E. Pfammatter, V. Gramlich, T. Bremi, F. Kühnle, S. Portmann, I. Tironi, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1145.
- [38] D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 932; D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282; V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5268; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5142.
- [39] Eine soeben erschienene Veröffentlichung beschreibt die Lithiierung von *N*-Thiopivaloylazetidin am Vierring: D. M. Hodgson, J. Kloesges, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2962; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2900.
- [40] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 2206.
- [41] Aus einer soeben erschienenen Mitteilung kann man schließen, dass die bei der Weinreb-Reaktion auftretenden Primäraddukte unter dem Einfluss von Lewis-Säuren zu *N*-Methoxyiminium-Ionen zerfallen können: $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{OM})\text{NMe}(\text{OMe}) \rightarrow \text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{N}^+\text{Me}(\text{OMe}) \rightarrow \text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{C}-\text{NMe}(\text{OMe})$; K. Shirokane, Y. Kuroaki, T. Sato, N. Chida, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6513; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 6369.
- [42] A. Meisters, T. Mole, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1655; E. A. Jeffery, A. Meisters, T. Mole, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 2569.

- [43] a) M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 237; b) M. T. Reetz, J. Westermann, S.-H. Kyung, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1050.
- [44] M. T. Reetz, J. Westermann, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 254.
- [45] S. Araki, N. Katsumura, H. Ito, Y. Butsugan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1581.
- [46] L. E. Overman, *Synlett* **2010**, 1692.
- [47] J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [48] J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473; B. M. Trost, C. H. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369; O. Riant, J. Hannedouche, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 873; M. Shibasaki, M. Kanai, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2853; M. M. Hussain, P. J. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 883; M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583.
- [49] D. Müller, C. Hawner, M. Tissot, L. Palais, A. Alexakis, *Synlett* **2010**, 1694; T. Seiser, G. Cathomen, N. Cramer, *Synlett* **2010**, 1699; F. Pesciaoli, X. Tian, G. Bencivenni, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett* **2010**, 1704; J. C. Hsieh, S. Ebata, Y. Nakao, T. Hiyama, *Synlett* **2010**, 1709; N. T. McDougal, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Synlett* **2010**, 1712; Z. Gu, A. T. Herrmann, C. E. Stivala, A. Zakarian, *Synlett* **2010**, 1717; S. E. Denmark, T. W. Wilson, *Synlett* **2010**, 1723.
- [50] Die Faszination über dieses Thema geht auch daraus hervor, dass man vor lauter Begeisterung die Logik der Sprache vergaß und von „Stereoselective Synthesis of Quaternary Carbons“ sprach,^[46,49] statt z. B. vom „Enantioselektiven Aufbau quartärer Sterozentren“ (J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591).
- [51] Für eine Kupplung zweier tertiärer Zentren unter Bildung einer hexasubstituierten Ethan-Einheit aus 2-Chlor-2-methylcyclohexanontosylhydrazone und einem tertiären Grignard-Reagens unter CuCl-Katalyse siehe: J. M. Hatcher, D. M. Coltart, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4546.

Stellenanzeige



D E R E I G E N E W E G

GRÜNENTHAL is an independent, family-owned and research-driven pharmaceutical company based in Aachen, Germany. We are passionate about globally being the preferred partner in pain management for patients, health care professionals, and payors.

As part of our growing Global Drug Discovery activities we are offering positions for

PhD Medicinal Chemistry/Medicinal Chemistry Technologies (f/m)

within the Global Preclinical R&D Division located at our campus. You should hold a university PhD degree in Organic Chemistry and have broad knowledge of modern organic synthesis.

You should have the desire to contribute to our research projects with creativity, passion and innovation. You should be prepared to take on responsibility, have very good knowledge of English language and communications skills.

You should ideally have several years experience in the pharmaceutical or biotech industry.

We offer you an attractive research position working in interdisciplinary research teams having the goal to discover our medicines of the future. Your direct responsibility will span a broad range from conception and synthesis of innovative molecules to intellectual property protection amongst many other aspects of Drug Discovery. You should also be capable of coordinating international collaborations.

You are a scientist with an interdisciplinary mindset, outstanding commitment, team oriented work-style and are willing to solve problems.

The positions will be based in our headquarters in Aachen, Germany. We offer attractive conditions and further development opportunities.

Have we aroused your interest?

Then take the next step forward in your career and submit your application to Ms Rita Hugo-Olbertz, Grünenthal GmbH, Global Human Resources, Zieglerstraße 6 – W5, 52078 Aachen, Germany.

