

**Das tetraedrische Intermediat bei der Reaktion
einer Carbonylverbindung RC(O)X
(X = (Cl,) SR', OR', NR'₂, OM) mit einem
Nukleophil R'M (M = Li, MgHal)
– Experimentelle Untersuchungen –**

**Das tetraedrische Intermediat bei der Reaktion einer Carbonylverbindung
RC(O)X (X = (Cl,) OR', SR', NR'₂, OM) mit einem Nukleophil R'M (M = Li, MgHal)
– Experimentelle Untersuchungen –**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Sandra Adler
aus Bad Hersfeld

Marburg, November 2001

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation

angenommen am: 12.12.2001

Erstgutachter: Prof. Dr. Gernot Boche

Zweitgutachter: Prof. Dr. Thomas Schrader

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2001

Tag der Promotion: 19.12.2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1997 bis Ende September 2001 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Gernot Boche am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn angefertigt.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Boche für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, seine Geduld, Diskussionsbereitschaft und Unterstützung meiner Arbeit. Ich danke ihm auch für sein freundliches Wesen und sein allgemeines Interesse an den Menschen.

Herrn Prof. Schrader danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre. Insbesondere danke ich Yvonne Niederhöfer für die experimentelle Unterstützung und die Freundschaft während ihrer Ausbildungsphase als Chemielaborantin und auch danach. Michael Marsch danke ich für die Analyse und Messung der Kristallstrukturen und dafür, dass ich ihm einmal dabei über die Schulter schauen durfte.

Wertvolle Arbeiten haben auch die OFP-Praktikanten Mathias Becker und Cornelia Böth während ihrer Vertiefungsphase durchgeführt. Außerdem stellten die OGP-Studentin India Sielaff und der OFP-Student Holger Schuhmann für diese Arbeit notwendige Präparate her. Ich danke ihnen für ihre große Motivation und ihre professionelle Mitarbeit.

Ich danke dem Team der NMR-Abteilung für ihre tatkräftige Unterstützung. Besonderer Dank gilt Alphonse Mbonimana. Er hat nahezu 300 NMR-Experimente vermessen, die zum größten Teil aus bis zu 12 Spektren bestehen. Außerdem hat er „die Adlers“ beim wöchentlichen „Buchen“ nie vergessen.

Herrn Dr. Steinbach danke ich für die Hilfestellungen und Einführungen in die Massenspektroskopie und GC-Messungen.

Meiner Familie danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Fürsorge, im Rahmen dieser Arbeit besonders meinem Schwiegervater für das Korrekturlesen des größten Teils Manuskripts.

Zu größtem Dank bin ich meinem Mann Martin Adler verpflichtet. Er stand mir in „guten und in schlechten Zeiten“ immer liebevoll zur Seite und hat mich stets in Forschung, Beruf und Privatleben unterstützt.

Für Martin

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absoluiert
b	breit
Bn	Benzyl
Bu	n-Butyl
BuLi	Butyllithium
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett oder Dichte (je nach Kontext)
DAP	Doppeladditionsprodukt
DEE	Diethylether
DES	Diethylsulfid
DMBA	Dimethylbenzamid
DME	Dimethoxyethan
DMS	Dimethylsulfid
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
GC	Gaschromatographie
fl.	flüssig
FS	Feststoff
h	Stunde
i	ipso
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Lsg.	Lösung
m	Multipllett oder meta oder molare Masse (je nach Kontext)
M	Metall
MB	Methylbenzoat
Me	Methyl
MeLi	Methyllithium

MP2/6-31+G*//MP2/6-31+G* + ZPE(MP2/6-31+G*)	Geometrieoptimierung und Energiebestimmung mit Møller-Plesset-Störungsrechnung 2. Ordnung und dem 6-31+G*-Basissatz unter Einschluss der Nullpunktschwingungsenergie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OFP	Organisch-chemisches Fortgeschrittenenpraktikum
OGP	Organisch-chemisches Grundpraktikum
o	ortho
p	para
Ph	Phenyl
PhLi	Phenyllithium
PhMgBr	Phenylmagnesiumbromid
Py	Pyridin
q	Quartett
quin	Quintett
RT	Raumtemperatur
Rkt.	Reaktion
s	Singulett
sept	Septett
sext	Sextett
t	Triplett
t-Bu	tert-Butyl
Temp.	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran
TZS	tetraedrische Zwischenstufe
WA	Weinrebamid
ZPE	Zero Point Energy

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Das tetraedrische Intermediat	4
1.2.1 Nachweis des tetraedrischen Intermediats	4
1.2.1.1 Nukleophiler Angriff auf Säurechloride	7
1.2.1.2 Gasphasenuntersuchungen	8
1.2.1.3 Kinetiken	9
1.2.1.4 Quantenchemische Rechnungen	10
1.2.1.5 Spektroskopische Untersuchungen	11
1.2.1.6 Kristallstrukturen	12
1.2.2 Stabilitätskriterien des tetraedrischen Intermediats	15
1.2.3 Folgen der Stabilität des tetraedrischen Intermediats	17
1.3. Bedeutung der Vorkomplexierung und Chelatisierung	20
1.4 Syntheseanwendungen	27
1.5 Biologische Relevanz	33
2 Aufgabenstellung	36
3 Ergebnisse und Diskussion	37
3.1 Untersuchte Verbindungen	37
3.2 Identifizierung von tetraedrischen Intermediaten, Doppeladditions- produkten und Zerfallsprodukten	40
3.3 Nukleophile Addition von Lithiumnukleophilen an Carbonylver- bindungen	45
3.3.1 Intermediate ohne Heteroatoms substituenten	46
3.3.1.1 Intermediat mit X = Ph, Y = Ph und Z = Ph	46
3.3.2 Intermediate mit N-Alkylsubstituenten	47
3.3.2.1 Intermediat mit X = Ph, Y = Ph und Z = NR ₂	47
3.3.2.2 Intermediat mit X = Ph, Y = NR ₂ und Z = NR ₂	54
3.3.2.3 Intermediat mit X = NR ₂ , Y = NR ₂ und Z = NR ₂	58
3.3.3 Intermediate mit O-Alkylsubstituenten	61
3.3.3.1 Intermediat mit X = Ph, Y = Ph und Z = OR	61
3.3.3.2 Intermediat mit X = Ph, Y = OR und Z = OR	63
3.3.3.3 Intermediat mit X = OR, Y = OR und Z = OR	65
3.3.4 Intermediate mit S-Alkylsubstituenten	67

3.3.4.1 Intermediat mit X = Ph, Y = Ph und Z = SR	67
3.3.4.2 Intermediat mit X = Ph, Y = SR und Z = SR	69
3.3.4.3 Intermediat mit X = SR, Y = SR und Z = SR	70
3.3.5 Intermediate mit N- und O-Alkylsubstituenten	72
3.3.5.1 Intermediat mit X = Ph, Y = NR ₂ und Z = OR	72
3.3.5.2 Intermediat mit X = NR ₂ , Y = NR ₂ und Z = OR	74
3.3.5.3 Intermediat mit X = NR ₂ , Y = OR und Z = OR	75
3.3.6 Intermediate mit N- und S-Alkylsubstituenten	78
3.3.6.1 Intermediat mit X = Ph, Y = NR ₂ und Z = SR	78
3.3.6.2 Intermediat mit X = NR ₂ , Y = NR ₂ und Z = SR	80
3.3.6.3 Intermediat mit X = NR ₂ , Y = SR und Z = SR	82
3.3.7 Intermediate mit O- und S-Alkylsubstituenten	83
3.3.7.1 Intermediat mit X = Ph, Y = OR und Z = SR	83
3.3.7.2 Intermediat mit X = OR, Y = OR und Z = SR	85
3.3.7.3 Intermediat mit X = OR, Y = SR und Z = SR	87
3.3.8 Intermediate mit N-, O- und S-Alkylsubstituenten	89
3.3.8.1 Intermediat mit X = NR ₂ , Y = OR und Z = SR	89
3.3.9 Zusammenfassung und Diskussion	91
3.4 Nukleophile Addition von Phenylmagnesiumbromid 199 an Carbonylverbindungen	100
3.4.1 Intermediate aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid 199 an Benzoylderivate mit X = Ph, NR ₂ , OR, SR	101
3.4.1.1 Addition an Benzophenon 140	101
3.4.1.2 Addition an N,N Dimethylbenzamid 64	101
3.4.1.3 Addition an Methylbenzoat 14	102
3.4.1.4 Addition an Methylthiobenzoat 237	103
3.4.2 Intermediate aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid 199 an gleichsubstituierte Carbonylverbindungen mit X = NR ₂ , OR, SR	104
3.4.2.1 Addition an Tetramethylharnstoff 220	104
3.4.2.2 Addition an Kohlensäuredimethylester 229	105
3.4.2.3 Addition an Kohlensäuredimethyldithioester 241	106
3.4.3 Intermediate aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid 199 an ungleich substituierte Carbonylverbindungen mit X bzw. Y = NR ₂ , OR, SR	107
3.4.3.1 Addition an N,N Dimethylcarbamidsäuremethylester 244	107

3.4.3.2 Addition an Dimethylcarbamidsäureethylthioester	251	108
3.4.3.3 Addition an Kohlensäure-O,S-diethylthioester	258	109
3.4.4 Zusammenfassung und Diskussion		110
3.5 Nukleophile Addition von Organometallverbindungen an fluorhaltige Carbonylverbindungen		113
3.5.1 Additionen an Trifluoracetophenon	292	114
3.5.1.1 Addition von Phenyllithium	65 und Phenylmagnesiumbromid	199
3.5.1.2 Addition von Lithiumdimethylamid	193	115
3.5.1.3 Addition von Lithiummethanolat	196	116
3.5.2 Additionen an N,N Diethyltrifluoracetamid	297	117
3.5.2.1 Addition von Organolithiumreagenzien und Phenylmagnesiumbromid	199	117
3.5.2.2 Addition von Lithiumdimethylamid	193	120
3.5.2.3 Addition von Lithiummethanolat	196	121
3.5.3 Additionen an Ethyltrifluoracetat	311	122
3.5.3.1 Addition von Organolithiumreagenzien und Phenylmagnesiumbromid	199	122
3.5.3.2 Addition von Lithiumdimethylamid	193	123
3.5.3.3 Addition von Lithiummethanolat	196	123
3.5.4 Additionen an Ethyltrifluorthioacetat	317	124
3.5.4.1 Addition von Phenyllithium	65 und Phenylmagnesiumbromid	199
3.5.4.2 Addition von Lithiumdimethylamid	193	124
3.5.4.3 Addition von Lithiummethanolat	196	125
3.5.5 Zusammenfassung und Diskussion		126
3.6 Nukleophile Addition von Organometallreagenzien an spezielle Carbonsäureamide		131
3.6.1 Vergleich zwischen Dialkylcarbonsäureamid und Weinrebamid		131
3.6.2 Weinrebanaloga		137
3.6.3 Nukleophile Addition von Lithiumessigsäureethylesterenolat	194 an Carbonylverbindungen	140
3.6.4 Zusammenfassung und Diskussion		141
3.7 Nukleophile Addition an spezielle Ketonsynthesereagenzien		142
3.8 Konkurrenzreaktionen		147
3.9 Nukleophile Addition an Carbonylanaloga		153

4 Zusammenfassung und Ausblick	154
4.1 Zusammenfassung	154
4.2 Ausblick	157
5 Experimenteller Teil	158
5.1 Allgemeine Angaben	158
5.1.1 NMR-Spektroskopie	158
5.1.2 Massenspektroskopie	158
5.1.3 Reinigung von Reagenzien und Lösungsmitteln	159
5.1.4 Schutzgas	159
5.1.5 Vorbereitung der Reaktionsapparaturen	159
5.1.6 Temperaturbäder	160
5.1.7 Dichtebestimmung	160
5.1.8 Umkondensation	160
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	161
5.2.1 Reaktionen im NMR-Rohr (AAV1)	161
5.2.2 Reaktionen im NMR-Rohr für Konkurrenzreaktionen (AAV2)	162
5.2.3 Ketonsynthesen, abgefangen mit 5%iger HCl-Lösung (AAV3)	164
5.2.4 Ketonsynthesen, abgefangen mit Ethanol für GC-Analysen (AAV4)	165
5.2.5 Allgemeine Darstellung von Carbonsäureamiden (AAV5)	166
5.2.6 Allgemeine Darstellung von Lithiumreagenzien aus H-R (AAV6)	167
5.2.7 Allgemeine Kristallisationsversuche (AAV7)	168
5.2.7.1 Kristallisation von Lithiumdiphenyltrifluormethanolat 293a	170
5.2.7.2 Kristallisation von Diphenyltrifluormethanol 293b	171
5.3 Darstellung von Organolithiumverbindungen	172
5.3.1 Darstellung von Lithiumamiden	172
5.3.1.1 Darstellung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) 90	172
5.3.1.2 Darstellung von Lithiumdimethylamid 193	173
5.3.1.3 Darstellung von Lithiummorpholid 54	174
5.3.2 Darstellung von Lithiumalkoholaten	175
5.3.2.1 Darstellung von Lithiummethanolat 196	175
5.3.2.2 Darstellung von Lithiummethanolat 226	176
5.3.3 Darstellung von Lithiumthiolaten	177
5.3.3.1 Darstellung von Lithiumthiobutanolat 359	177
5.3.3.2 Darstellung von Lithiumthioethanolat 240	178

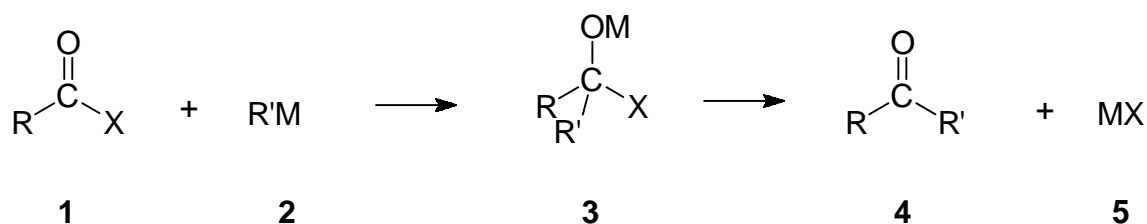
5.3.3.3 Darstellung von Lithiumisothiopropanolat 362	179
5.3.4 Darstellung von Lithiumorganen aus CH-aziden Verbindungen	180
5.3.4.1 Darstellung von Lithiumessigsäureethylesterenolat ⁶¹ 194	180
5.4 Darstellung von Carbonsäurederivaten	181
5.4.1 Darstellung von Carbonsäureamiden	181
5.4.1.1 Darstellung von Benzoylmorpholid 327	181
5.4.1.2 Darstellung von Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid 326	182
5.4.1.2.1 Darstellung von Formaldehyddimethylhydrazon 365	182
5.4.1.2.2 Darstellung von Trimethylhydrazin 366	183
5.4.1.2.3 Darstellung von Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid 326	184
5.4.1.3 Darstellung von N,N-Diethylvaleroylamid 299	185
5.4.1.4 Darstellung von N-Methoxy-N-methyl-1-naphthoylamid 371	186
5.4.1.5 Darstellung von N-Methoxy-N-methyl-2-naphthoylamid 373	187
5.4.1.6 Darstellung von N-Methoxy-N-methylpivaloylamid 375	188
5.4.1.7 Darstellung von N-Benzoyl-N'-methylpiperazid 328	189
5.4.1.8 Darstellung von N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid ^{54a} 335	190
5.4.2 Darstellung von Carbonsäureestern	191
5.4.2.1 Darstellung von O-(2-Pyridyl)benzoat 337	191
5.4.2.2 Darstellung von N,N-Dimethylcarbamidsäureethylester 247	192
5.4.2.3 Darstellung von N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester 244	193
5.4.2.4 Darstellung von 2-Tetrahydrofuranbenzoat ^{58g} 338	194
5.4.3 Darstellung von Carbonsäurethioestern	195
5.4.3.1 Darstellung von Kohlensäure-O,S-diethylthioester 258	195
5.4.3.2 Darstellung von N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester 251	196
5.4.3.3 Darstellung von S-(2-Pyridyl)thiobenzoat ⁵⁷ 336	197
5.4.3.4 Darstellung von Benzoessäurethioethylester 381	198
5.4.3.5 Darstellung von Benzoessäurethiomethylester 237	199
5.4.3.6 Darstellung von Kohlensäuredimethyldithioester 241	200
5.4.4 Darstellung von fluorierten Carbonsäurederivaten	202
5.4.4.1 Darstellung von 2-(Trifluormethyl)benzoessäuremethylester 387	202
5.5 Darstellung von Carbonylanaloga	203
5.5.1 Darstellung von Benzophenonphenylimin 187	203
Literaturverzeichnis	204

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Addition eines Nucleophils **2** (*Abbildung 1.1*) an eine Carbonylverbindung **1** spielt eine zentrale Rolle bei zahlreichen chemischen und biochemischen Reaktionen.¹ Diese Reaktion führt in der Regel zur Ausbildung einer tetraedrischen Verbindung **3**, die eine Abgangsgruppe **X** am zentralen Kohlenstoff unter Bildung einer Carbonylverbindung **4** eliminieren kann. Man spricht dann vom sogenannten Additions-Eliminierungs-Mechanismus über das tetraedrische Intermediat **3** als zentrale Zwischenstufe.

Abbildung 1.1: Addition und Eliminierung an einer Carbonylverbindung.



R = H, Alkyl, Aryl, NR₂, OR, SR

X = (Hal,) SR, OR, NR₂, OM

R' = Alkyl, Aryl, NR₂, OR, SR

M = (H,) Li, Na, MgHal, ZnHal etc.

Durch die höhere Elektronegativität des Sauerstoffs besitzt die Carbonylverbindung ein Dipolmoment. Im Vergleich zu einer einfachen C=C-Doppelbindung, bei der ein Angriff fast nur elektrophil erfolgt, kann eine Reaktion an einer polaren C=O-Bindung durch einen nukleophilen Angriff (durch R[⊖]) am Kohlenstoff oder durch einen elektrophilen Angriff (durch M[⊕]) am Sauerstoff der Carbonylverbindung erfolgen.²

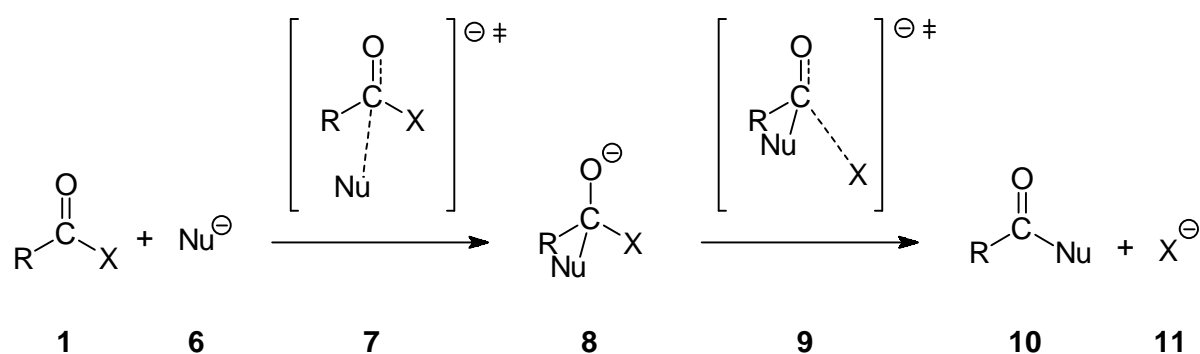
Der *radikalische Angriff* auf eine Carbonylverbindung ist selten.³

Der *elektrophile Angriff* der Carbonylverbindung erfolgt bei der Addition eines Protons. Hierbei geht die schnelle reversible Anlagerung an den Sauerstoff der C=O-Bindung dem Angriff des Nucleophils voran. Durch die Protonierung erhöht sich der elektrophile Charakter des Carbonylkohlenstoffs und damit auch seine Fähigkeit, mit

einem Nucleophil eine Bindung einzugehen.⁴ Bei manchen Lewis-Säuren beobachtet man ein analoges Verhalten.

Beim *nucleophilen Angriff* der Carbonylverbindung (*Abbildung 1.2*) ist der erste Schritt der Angriff des Nucleophils **6** an den elektrophilen Carbonylkohlenstoff der Verbindung **1**, wobei sich dessen positiver Charakter verringert und ein Übergangszustand des Typs **7** durchlaufen wird. Dabei findet eine Spaltung der π -Bindung der Carbonylgruppe statt, und es kommt zur Bildung einer σ -Bindung des Nucleophils mit dem Carbonylkohlenstoff. Die negative Ladung verlagert sich in Form eines dritten freien Elektronenpaares an das Sauerstoffatom.

Abbildung 1.2: Nucleophiler Angriff an eine Carbonylverbindung: Additions-Eliminierungs-Mechanismus.



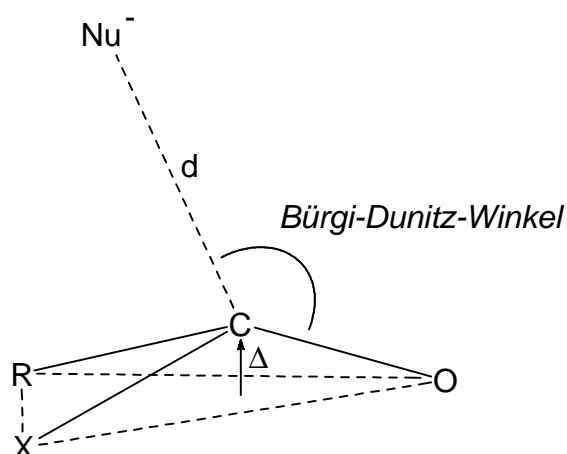
R = H, Alkyl, Aryl, NR_2 , OR, SR

X = Abgangsgruppe

Nu^\ominus = Alkyl, Aryl, NR_2 , OR, SR

Die Annäherung des Nucleophils **6** verläuft im sogenannten *Bürgi-Dunitz-Winkel* (Abbildung 1.3). Mithilfe von quantenchemischen Rechnungen⁵ und später auch durch die Analyse von Kristallstrukturen⁶ konnten *Bürgi und Dunitz* den Winkel der Trajektorie, der größer als 90° ist, ableiten. Die Ursache liegt darin, dass eine bessere Überlappung der Grenzorbitale besteht, wenn der Angriff des Nucleophils auf einer bestimmten Trajektorie in einem Winkel von ca. 100° erfolgt. Während sich der Abstand d des Nucleophils zum Carbonylkohlenstoff verringert und gleichzeitig der Abstand Δ des Carbonylkohlenstoffs zur R-X-O-Ebene vergrößert, nimmt die planare Carbonylverbindung immer stärker eine pyramidale Geometrie an, bis die komplette Addition vollzogen ist und ein tetraedrisches Intermediat **8** entstanden ist.

Abbildung 1.3: Annäherung des Nucleophils an die Carbonylverbindung im Bürgi-Dunitz-Winkel.



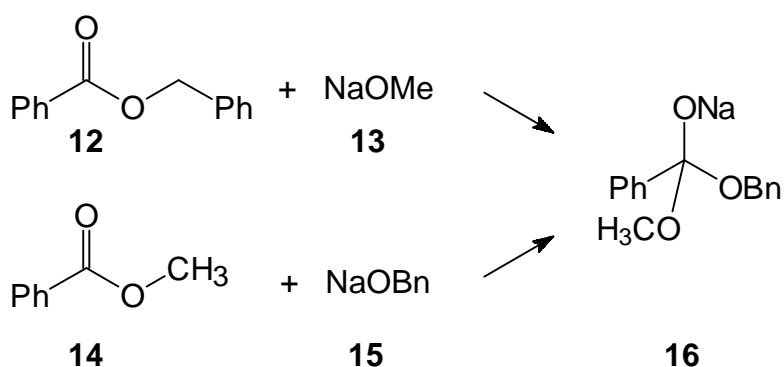
Bei dem in *Abbildung 1.2* (S. 2) gezeigten *Additions-Eliminierungs-Mechanismus* kann aus dem je nach Abgangsgruppenqualität mehr oder weniger stabilen tetraedrischen Intermediat **8** durch Eliminierung der Abgangsgruppe **11** über einen Übergangszustand **9** eine neue Carbonylverbindung **10** gebildet werden. Die Austrittsgruppe **11** bewegt sich vom Carbonylkohlenstoffzentrum ebenfalls im beschriebenen *Bürgi-Dunitz-Winkel*. Der C-X-Bindungsbruch kommt dadurch zustande, dass das freie Elektronenpaar am negativ geladenen Sauerstoff mit dem σ^* -Orbital der C-X-Bindung wechselwirkt und wieder eine C=O-Doppelbindung gebildet wird.

1.2 Das tetraedrische Intermediat

1.2.1 Nachweis des tetraedrischen Intermediats

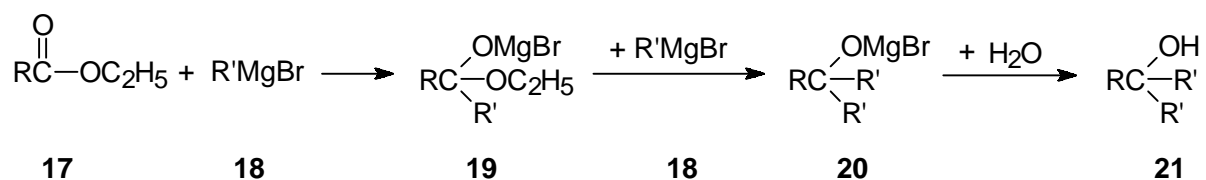
Bereits 1887 beschrieb *Claisen*⁷ (*Abbildung 1.4*), dass er sowohl bei der Umsetzung von Benzylbenzoat **12** mit Natriummethylat **13** als auch bei der Umsetzung von Methylbenzoat **14** mit Natriumbenzylat **15** und jeweiliger anschließender Zersetzung mit Eisessig gleiche Produkte erhielt. Claisen vermutete als Zwischenprodukt „ein und dieselbe additionalle Verbindung“ **16**.

Abbildung 1.4: Vermutung einer tetraedrischen Zwischenstufe.



Auch *Grignard*⁸ beschrieb bereits 1901 (*Abbildung 1.5*) den Verlauf bei der Reaktion seiner Reagenzien **18** mit Estern **17** unter Annahme eines tetraedrischen Intermediats **19**, ohne einen weiteren Beweis dafür zu haben.

Abbildung 1.5: Reaktionsweg nach Grignard.



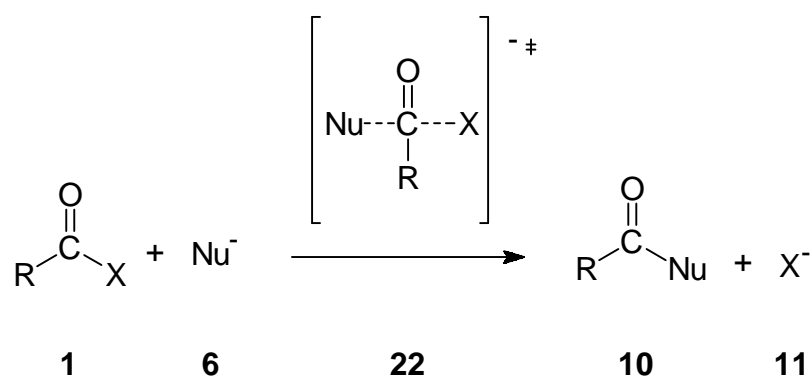
R = Alkyl

R' = Alkyl

Da nach der Hydrolyse der tertiäre Alkohol **21** entstand, ging *Grignard* von einer zweiten Addition des Grignardreagenzes unter Abspaltung einer $\text{BrMgOC}_2\text{H}_5$ -Einheit unter Bildung der Verbindung **20** aus.

Bis in die 50er Jahre war der *Additions-Eliminierungs-Mechanismus* (Abbildung 1.2, S. 2) eine umstrittene Theorie.⁹ Zu dieser Zeit postulierte *Dewar*¹⁰ einen konzentrierten Mechanismus mit dem Übergangszustand **22** (Abbildung 1.6), bei dem während der Addition des Nucleophils **6** die Abgangsgruppe **11** – ähnlich dem S_{N}^2 -Mechanismus – eliminiert wird. Diese Auffassung über einen Mechanismus ohne tetraedrische Zwischenstufe wurde fälschlicherweise lange Zeit als allgemeine Lehrmeinung vertreten.¹¹

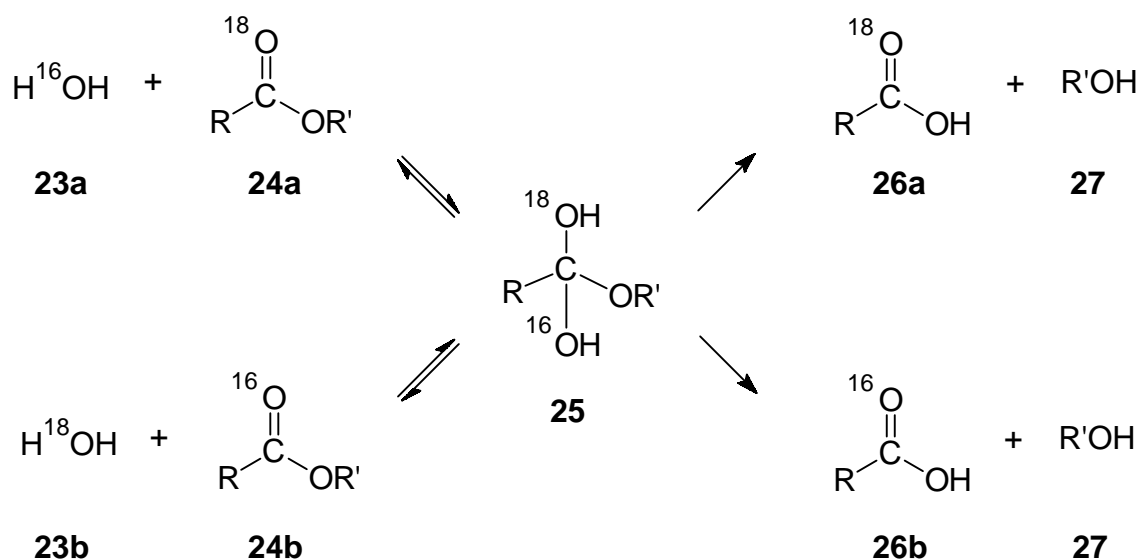
Abbildung 1.6: Mechanismus nach Dewar.



R = Alkyl, Aryl

X = Abgangsgruppe

1951 konnte *Bender*¹² im Fall der unvollständigen Esterhydrolyse (Abbildung 1.7) die Existenz des tetraedrischen Intermediats endlich beweisen, indem er ^{18}O -markierte Ester **24a** mit unmarkiertem Wasser **23a** umsetzte. Er wählte die experimentellen Bedingungen so, dass bei der Esterhydrolyse die Bildung der Carbonsäure **26** irreversibel ist. Noch bevor eine vollständige Hydrolyse erfolgte, untersuchte er den noch vorhandenen Anteil Ester **24** auf seinen ^{18}O -Gehalt und fand heraus, dass der Anteil an ^{18}O -markiertem Sauerstoff abgenommen hatte. Somit musste der Ester **24b** entstanden sein, was nur in einer Gleichgewichtsreaktion über ein tetraedrisches Intermediat **25** möglich ist.

Abbildung 1.7: ^{18}O -Markierungsexperiment nach Bender.

Die Existenz der tetraedrischen Zwischenstufe **25** wurde von *Bender* mithilfe von infrarotspektroskopischen Untersuchungen bestätigt, indem er das Verschwinden der C=O-Infrarotschwingung während der Hydrolyse beobachtete.¹³

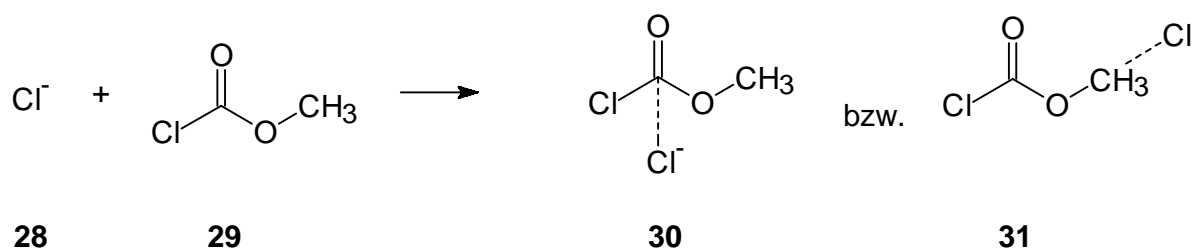
Immer wieder wurde die Existenz von tetraedrischen Intermediaten mittels verschiedener Methoden wie Abfangreaktionen,¹⁴ Gasphasenuntersuchungen,^{20,21,25-28} Kinetiken,²⁹⁻³³ quantenchemischen Rechnungen,^{19,34-36} Spektroskopie^{4,13,19,37-42} und Kristallstrukturanalysen^{19,43-48} untersucht und in vielen Fällen auch bewiesen. Die folgenden Abschnitte 1.2.1.1 bis 1.2.1.6 sollen einen Überblick über die verschiedenen Methoden geben, mit denen tetraedrische Intermediate in Reaktionen mit Carbonylverbindungen identifiziert wurden. Eine Ausnahme macht das Säurechlorid, dessen hohe Reaktivität gegenüber Nukleophilen eine Sonderstellung einnimmt. Die Vielzahl der Arbeiten erlaubt allerdings nur einen kurzen Einblick in die Materie. Es sollen aber für jede Methode einzelne Beispiele dargestellt werden.

1.2.1.1 Nukleophiler Angriff auf Säurechloride

Im Fall der Reaktion eines Nukleophils mit einem Säurechlorid¹⁵ konnte eine Existenz der tetraedrischen Zwischenstufe experimentell nicht nachgewiesen werden.¹⁶ Da das Chlorid eine ausgezeichnete Austrittsgruppe ist, sollte der Zerfall einer eventuellen Zwischenstufe so schnell erfolgen, dass ein eindeutiger Nachweis unter Umständen nicht möglich ist. In quantenchemischen Rechnungen konnten bislang hauptsächlich Übergangszustände¹⁷ tetraedrischer Natur und nur vereinzelt auch tetraedrische Intermediate^{18,19} gezeigt werden. Da quantenchemische Rechnungen lediglich Annäherungen an die Realität sind, ist die Existenz von tetraedrischen Intermediaten im Fall der Säurechloride eher unwahrscheinlich.

Auch in Gasphasen-Experimenten²⁰ mit Säurechloriden konnten höchstens tetraedrische Komplexe gefunden werden, die nicht tetraedrischen Intermediaten entsprechen. Als Beispiel seien hier die Gasphasen-Experimente von *Wilbur und Brauman*²¹ von 1994 genannt (*Abbildung 1.8*). Sie fanden bei dem nukleophilen Angriff eines Chloridions **28** an einen Chlorkohlensäuremethylester **29** keine tetraedrische Zwischenstufe, sondern einen „unsymmetrischen Ionen-Dipolkomplex“, der die Struktur **30** bzw. **31** haben könnte (*Abbildung 1.8*).^{16,22}

Abbildung 1.8: Unsymmetrischer Ionen-Dipolkomplex in der Gasphase.



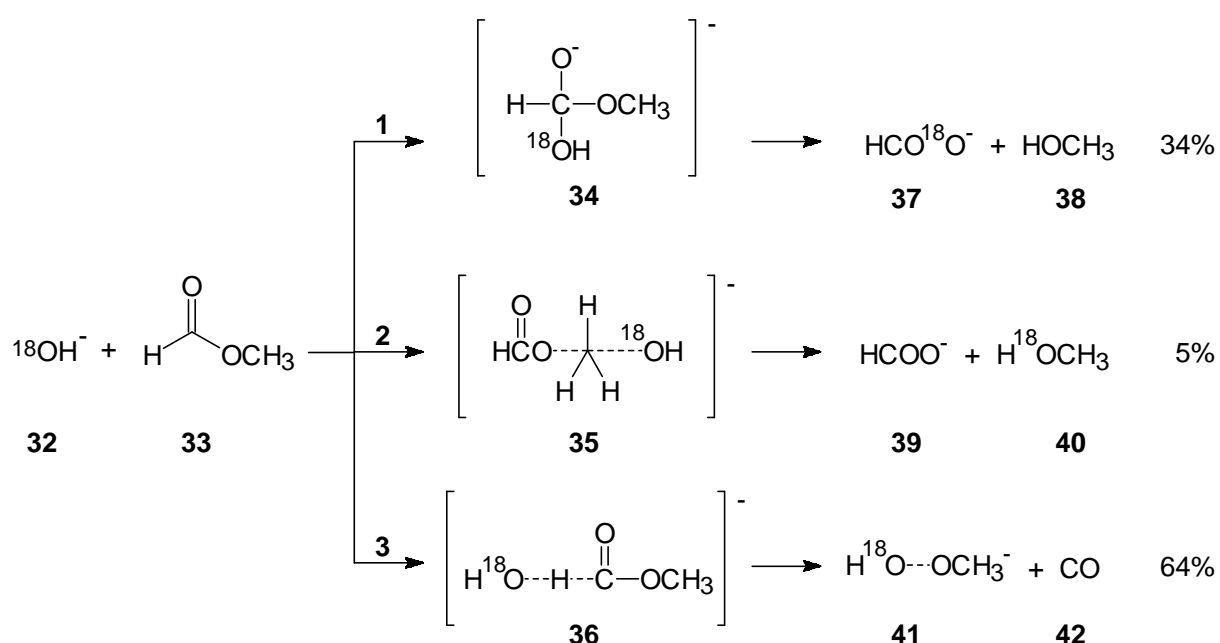
Auch in anderen experimentellen Untersuchungen wie z.B. Kinetiken^{1c,9,23} konnte keine tetraedrische Zwischenstufe bei der Reaktion mit einem Säurechlorid eindeutig nachgewiesen werden.

1.2.1.2 Gasphasenuntersuchungen

Im Allgemeinen reagieren Ester (oder andere heteroatomsubstituierte Carbonylverbindungen) in Lösung mit einem Nukleophil über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus, bei dem eine tetraedrische Zwischenstufe gebildet und nach Spaltung der Acylsauerstoffbindung die neue Carbonylverbindung generiert wird.^{13,24} In der Gasphase sind die Bedingungen jedoch anders und damit die Faktoren des Reaktionsverlaufes komplizierter. Die Beobachtungen verschiedener Autoren bezüglich der tetraedrischen Zwischenstufe sind daher kontrovers.²⁵

Beispielsweise haben *Takashima, Riveros et al.*²⁶ (ohne Abbildung) mithilfe der Cyclotron-Resonanz-Technik gezeigt, dass das tetraedrische Addukt aus Hydroxylanionen (OH^-) mit ^{18}O -markiertem Ameisensäuremethylester ($\text{HC}(^{18}\text{O})\text{OMe}$) in der Gasphase eher einem Übergangszustand als einem stabilen Intermediat entspricht. Dagegen beobachteten *McDonald und Chowdhury*²⁷ bei der Reaktion von F_3C^- mit $(\text{CF}_3)_2\text{C}=\text{O}$ (ohne Abbildung) sehr wohl das tetraedrische Intermediat. *Johlman und Wilkins*^{25j} beschreiben die möglichen Reaktionswege bei der Reaktion von $^{18}\text{OH}^-$ **32** (Abbildung 1.9) mit Methylformiat **33** als Beispiel für eine Vielzahl von Reaktionen von Nukleophilen mit Estern.

Abbildung 1.9: Reaktionswege in der Gasphase nach *Johlman und Wilkins*.



Der Reaktionsweg **1** in *Abbildung 1.9* folgt dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus und wird mit 34% beschriftet.²⁸ Der S_N^2 -Mechanismus auf dem Weg **2** wird mit 5% kaum passiert, und mit 64% ist die H^+ -Abstraktion in **3** der dominierende Reaktionsweg in der Gasphase.

1.2.1.3 Kinetiken

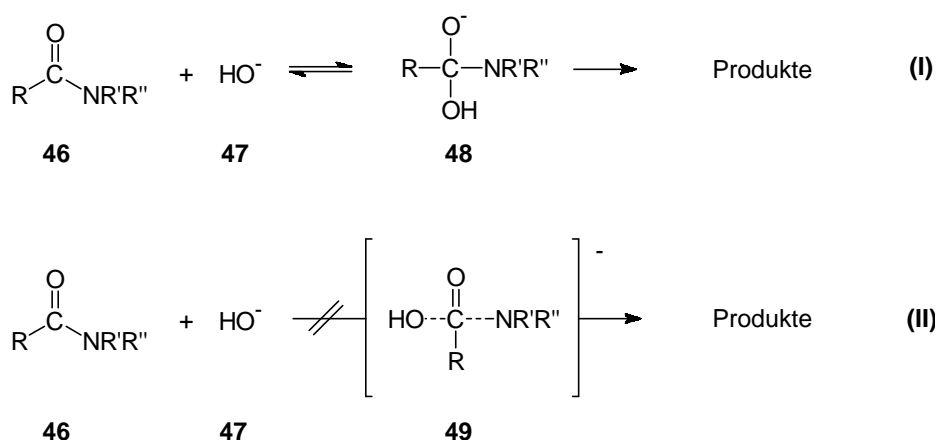
Zahlreiche Kinetiken wurden durchgeführt, bei denen das tetraedrische Intermediat teils eine zentrale Rolle spielt, teils auch nur als Tatsache vorausgesetzt wurde.²⁹

1964 erbrachten *Jencks und Gilchrist*³⁰ den kinetischen Beweis für die Existenz des tetraedrischen Intermediats aus Acetamid **43** und Hydroxylamin **44** und *Fedor und Bruice*³¹ den für die Existenz des tetraedrischen Intermediats bei der wässrigen Solvolyse von Ethyltrifluoräthylacetat **45** (*ohne Abbildungen*).

*Guthrie*³² schätzte anhand von Daten aus Kinetikmessungen die ΔG -Profile (freie Enthalpie) für die Ester- und die Amidhydrolyse ab. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist immer die Bildung des tetraedrischen Intermediats.

Kinetiken aus dem Jahr 1966 von *Schowen, Jayaraman und Kershner*³³ sagen ebenfalls aus, dass die von ihnen untersuchte Amidhydrolyse (*Abbildung 1.10*) über einen zweistufigen Additions-Eliminierungs-Mechanismus **(I)** verläuft und nicht über einen konzertierten Austausch des Amids durch das Hydroxidion ähnlich dem S_N^2 -Mechanismus **(II)**.

Abbildung 1.10: Zweistufiger Verlauf bei Kinetiken der Amidhydrolyse nach Schowen, Jayaraman und Kershner.³³



R = CF₃

R' = Methyl

R'' = Phenyl

1.2.1.4 Quantenchemische Rechnungen

Eine der ersten theoretischen Studien einer nukleophilen Addition von Hydridionen **50** an Formaldehyd **51** wurde von *Bürgi, Dunitz et al.* 1974³⁴ veröffentlicht (*ohne Abbildung*). Es folgte eine Vielzahl an quantenchemischen Rechnungen zu Additionen von Nucleophilen an Carbonylderivate und Additions-Eliminierungs-Mechanismen.³⁵

*Kollman et al.*³⁶ fanden beim unkatalysierten nukleophilen Angriff des Hydrosulfidions **52** an Formamid **53** keine Reaktion zum tetraedrischen Intermediat, während die Addition von Hydroxydionen **47** an Formamid **53** zur Bildung eines Intermediats führt (*ohne Abbildung*). Die Ursache liegt in der unterschiedlichen C-O- und C-S-Bindungsstärke. HS[⊖] **52** addiert allerdings an H₂COH[⊕] (am Sauerstoff protonierter Formaldehyd **51**) und bildet ein Intermediat. Bei der H[⊕]-katalysierten Reaktion von HS[⊖] **52** an Formamid **53** erfolgt nur dann eine Addition, wenn zuvor der Carbonylsauerstoff protoniert wurde und nicht die Aminogruppe, weil NH₃ eine sehr gute Austrittsgruppe ist.

*Martin Adler*¹⁹ berechnete in seiner Dissertation 2001 die Stabilität von lithiierten tetraedrischen Intermediaten mit den Substituenten H^\ominus , NH_2^\ominus , OH^\ominus und SH^\ominus . Er ermittelte die Protonenaffinitäten, die die Stabilisierung des Anions im Intermediat widerspiegeln, und die Lithiumionenaffinitäten, die die Stabilisierung des Anions im Produkt widerspiegeln. Für H^\ominus , NH_2^\ominus und SH^\ominus beobachtet man einen gleichen Trend innerhalb der beiden Affinitätsreihen. Nur die Sauerstoffabgangsgruppe macht eine Ausnahme. Während sich die Protonenaffinität von OH^\ominus zwischen der von NH_2^\ominus und SH^\ominus ansiedelt, besitzt OH^\ominus eine außergewöhnlich starke Lithiumionenaffinität, die sogar stärker als die von NH_2^\ominus ist. Daher ist das Intermediat $\text{HHC}(\text{OLi})\text{OH}$ instabiler als die Intermediate $\text{HHC}(\text{OLi})\text{NH}_2$ und $\text{HHC}(\text{OLi})\text{SH}$.

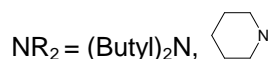
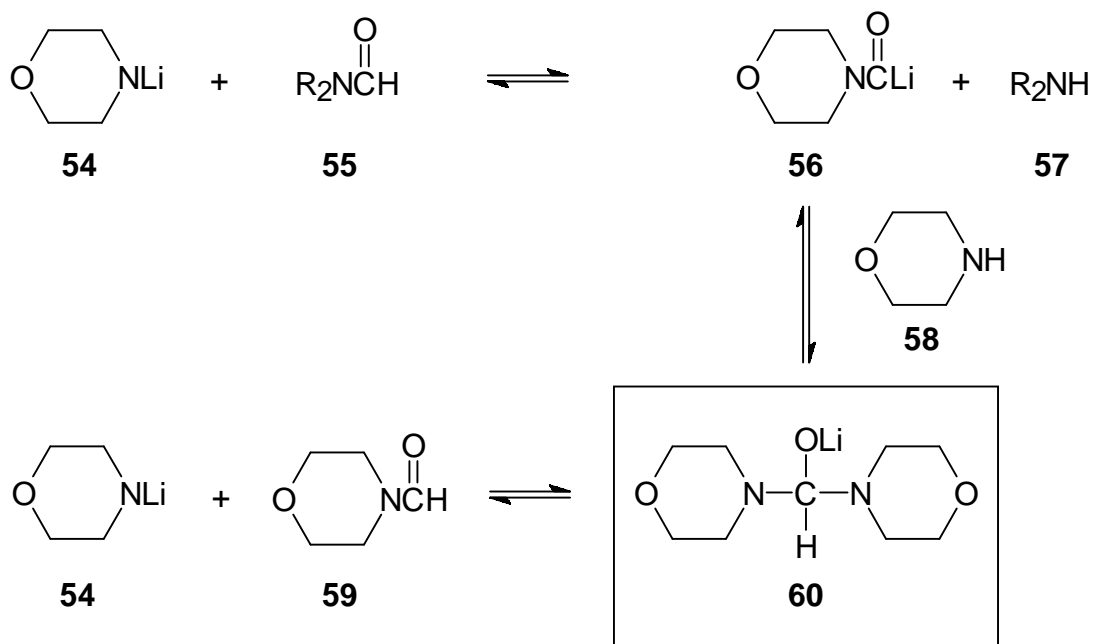
1.2.1.5 Spektroskopische Untersuchungen

Tetraedrische Intermediate wurden mithilfe verschiedener spektroskopischer Methoden (UV,³⁷ IR,^{13,38} NMR^{4,39,40}) untersucht. Da in dieser Arbeit hauptsächlich die NMR-Spektroskopie verwendet wurde, soll hier stellvertretend ein Ausschnitt über NMR-Arbeiten behandelt werden.

Die ersten ^1H -NMR-Untersuchungen an metallierten tetraedrischen Intermediaten wurden von *Fraenkel und Watson* 1975⁴⁰ durchgeführt (Abschnitt 1.3, *Abbildung 1.20*, S. 20).

Bei einer Studie über Acylanionen⁴¹ wurden von *Nudelman und Boche et al.* 1998⁴² bei den Reaktionen zwischen Lithiummorpholid **54** (*Abbildung 1.11*) und den zweifach substituierten Formamiden **55** und **59** die ersten ^{13}C -NMR-Spektren eines lithiierten tetraedrischen Intermediats **60** (Lithiumdimorpholinomethoxid) publiziert.

Abbildung 1.11: Bildung des tetraedrischen Intermediats Lithiumdimorpholinomethoxid **60** aus der Additionsreaktion von Lithiummorpholid **54** und Formamid **55** mit anschließender Bildung von Lithiumcarbamoylmorpholid **56** und Dialkylamin **57** und nachfolgender Addition von Lithiumcarbamoylmorpholid **56** an Morpholin **58**. Lithiumdimorpholinomethoxid **60** steht auch im Gleichgewicht mit Lithiummorpholid **54** und Formamid **59**.

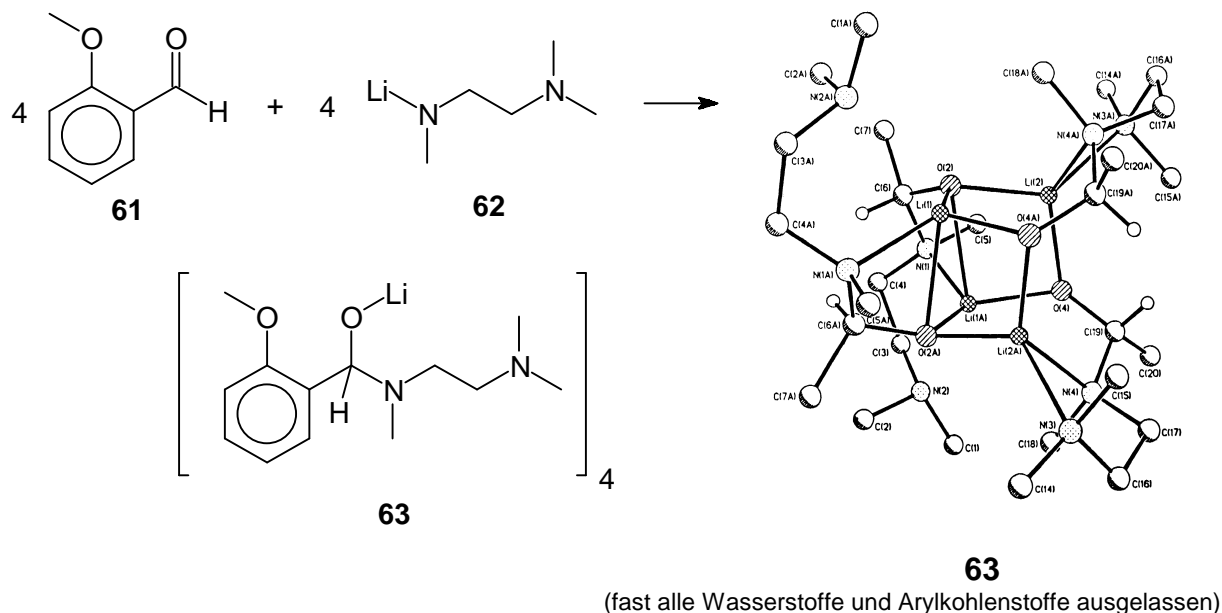


Damit war erstmalig ein lithiiertes Intermediat aus der Reaktion eines Carbonsäureamids mit einem metallierten Nukleophil ¹³C-NMR-spektroskopisch charakterisiert worden und die chemische Verschiebung des Kohlenstoffatoms im Tetraederzentrum bei 108.1 ppm ermittelt worden. Es folgten weitere ¹³C-NMR-Identifizierungen anderer lithierter Intermediate.¹⁹

1.2.1.6 Kristallstrukturen

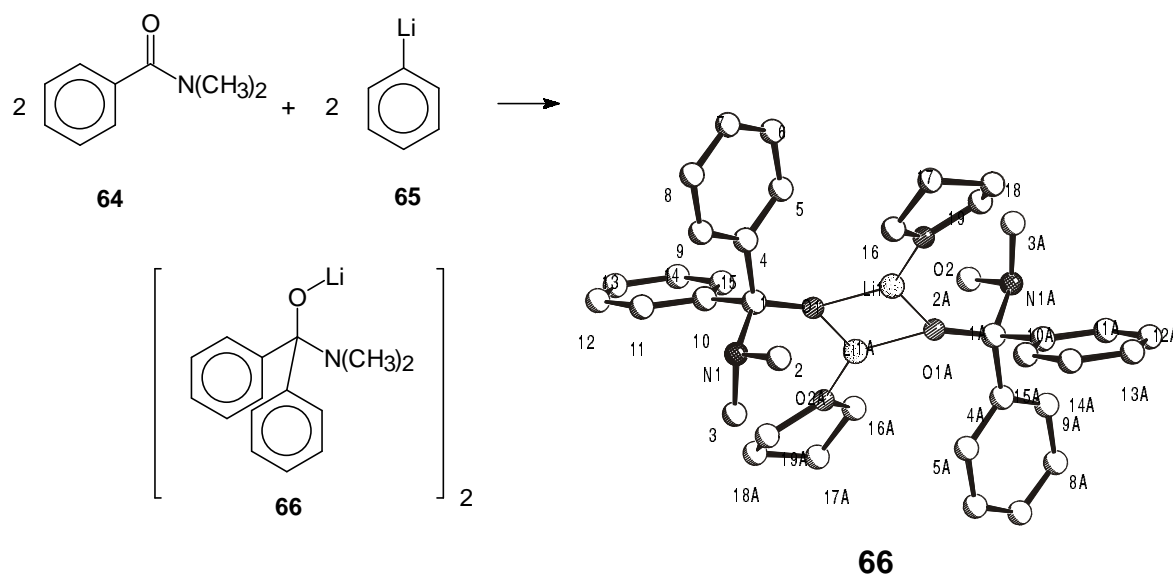
Die erste Kristallstruktur eines lithiierten tetraedrischen Intermediats **63** (Abbildung 1.12) aus der Addition von Lithium-N,N,N'-trimethylethylendiamid **62** an o-Methoxybenzaldehyd **61** wurde von *Wheatley et al.*⁴³ 1997 publiziert, allerdings ohne die Erwähnung, dass diese Verbindung auch gleichzeitig das Intermediat aus der Addition einer Organolithiumverbindung mit einem Carbonsäureamid darstellt.

Abbildung 1.12: Kristallstruktur eines α -Aminolithiumalkoxids **63**. Erste Kristallstruktur eines lithiierten tetraedrischen Intermediats aus der Addition von Lithium-N,N,N'-trimethylethylendi- amid **62** an o-Methoxybenzaldehyd **61** von Wheatley et al.⁴³



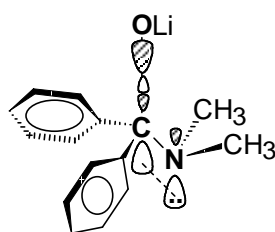
Danach folgten weitere Kristallstrukturen analoger Intermediate.⁴⁴ Erwähnenswert ist die Strukturanalyse einer stabilen tetraedrischen Zwischenstufe **66** von Boche et al.^{19,45} 1999 (Abbildung 1.13) aus der Addition von Phenyllithium **65** an N,N-Dimethylbenzamid **64**.

Abbildung 1.13: $((\text{Ph})_2(\text{NMe}_2)\text{C}(\text{OLi})\cdot\text{THF})_2$ **66**: Dimere Kristallstruktur der tetraedrischen Zwischenstufe **66** aus der Umsetzung von N,N-Dimethylbenzamid **64** mit Phenyllithium **65**.



Das Außergewöhnliche dieser dimeren Kristallstruktur **66** ist die Konformation um die C-N-Bindung. Dadurch, dass diese Verbindung geometrisch kaum eingeschränkt ist, können sich die beiden Methylgruppen der Dimethylaminogruppe so drehen, dass das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms mit dem σ^* -Orbital der C-O-Bindung wechselwirken kann (Abbildung 1.14). Solch eine Wechselwirkung bezeichnet man als *anomeren Effekt*.⁴⁶ Offensichtlich bewirkt dieser anomere Effekt hier die bevorzugte Konformation dieses Intermediats **66**, und es kommt hierbei nicht zu einer günstigen Li-N-Wechselwirkung, die in anderen Kristallen lithierter Intermediate⁴⁴ zu beobachten ist. Letztendlich entscheiden sterische Faktoren darüber, welche Konformation gebildet wird.¹⁹

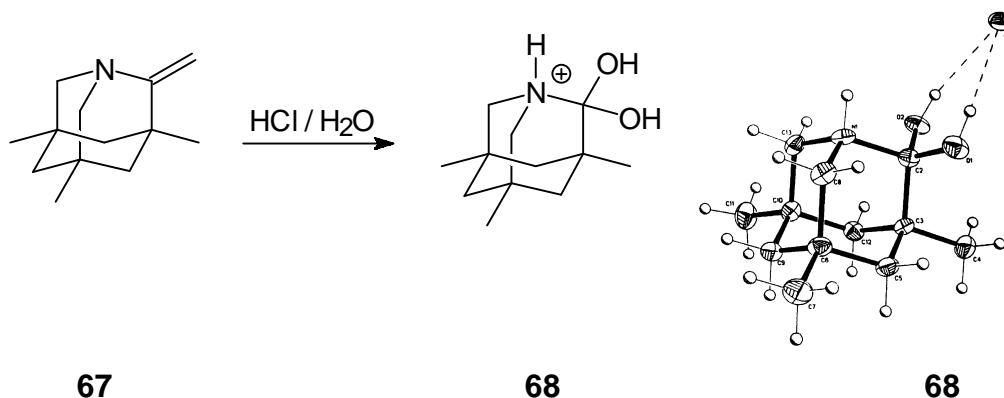
Abbildung 1.14: Struktur des Kristalls **66** mit anomerem Effekt.



66

Die Kristallstrukturanalyse einer tetraedrischen Zwischenstufe **68** (Abbildung 1.15) von Kirby *et al.* 1998⁴⁷ mit zwei Hydroxylgruppen am zentralen Kohlenstoffatom, zeigt, dass eine derartige Spezies existiert, obwohl sie gegen die Erlenmeyer-Regel⁴⁸ verstößt.

Abbildung 1.15 Kristallstruktur eines tetraedrischen Intermediats **68** mit zwei Hydroxylgruppen am zentralen Kohlenstoff.



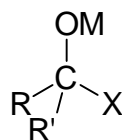
67

68

68

1.2.2 Stabilitätskriterien des tetraedrischen Intermediats

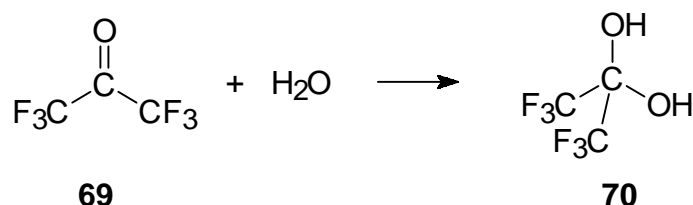
Die Stabilität eines tetraedrischen Intermediats **3** kann unterschiedliche Ursachen haben:



3

1. *Stabilisierung durch Akzeptorsubstituenten:*⁴⁹ Hier sei als Beispiel die Hydratisierung von Hexafluoraceton **69** (Abbildung 1.16) erwähnt.⁵⁰ Elektronenziehende Substituenten erleichtern die Hydratbildung, und das Gleichgewicht liegt (analog dem Chloralhydrat⁵¹) überwiegend auf der Seite des Produkts **70**.

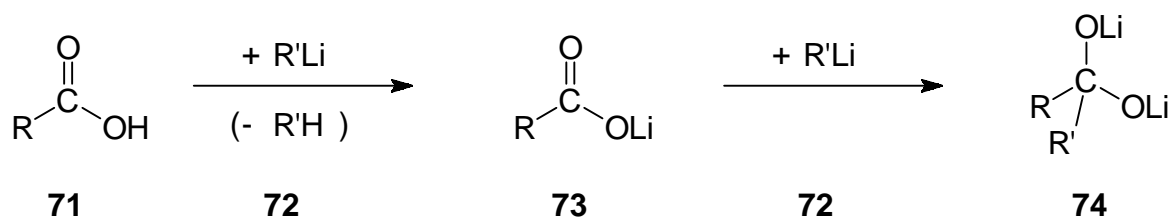
Abbildung 1.16: Stabilisierung durch Akzeptorsubstituenten am Beispiel der Hydratisierung von Hexafluoraceton **69**.



2. *Stabilisierung durch schlechte Abgangsgruppen:*⁵² Gute Abgangsgruppen **11** (X^\ominus , Abbildung 1.2, S. 2) sind in der Lage, ihre negative Ladung gut zu stabilisieren. So erhöht sich die Abgangsgruppenqualität von $\text{R}_2\text{N}^\ominus$ über RO^\ominus zu Cl^\ominus . Eine negative Ladung ist am Stickstoffatom nicht so gut stabilisiert wie am Sauerstoffatom, da Sauerstoff eine höhere Elektronegativität besitzt. Im Fall des Chloridions wird die negative Ladung zusätzlich noch durch eine symmetrische Ladungsverteilung stabilisiert, und es ist daher z. B. in tetraedrischen Intermediaten eine exzellente Abgangsgruppe. Schlechte Abgangsgruppen werden hingegen nur schwer eliminiert. So führt die Deprotonierung einer Carbonsäure **71** (Abbildung 1.17) durch ein Lithiumreagenz **72** zum Lithiumcarboxylat **73** und die nachfolgende Addition eines zweiten Lithiumreagenzes **72** zum tetraedrischen Intermediat **74**, das die schlechte

Abgangsgruppe Li_2O nicht spontan abspalten kann, und daher bis zur wässrigen Aufarbeitung stabil ist.⁵³

Abbildung 1.17: Stabilisierung des tetraedrischen Intermediats **74** durch schlechte Abgangsgruppen am Beispiel der Deprotonierung und anschließenden Additionsreaktion von Lithium-nukleophilen **72** mit Carbonsäuren **71**.



R = Alkyl, Aryl

R' = Alkyl, Aryl

3. *Postulierte Stabilisierung durch Chelatisierung.*⁵⁴ Von Weinreb und Nahm⁵⁵ wurde bei der Addition von metallorganischen Reagenzien **76** (Abbildung 1.18) an N-Methoxy-N-methylcarbonsäureamide **75** eine Fünfringbildung postuliert, die das Intermediat **77** stabilisieren soll. Dieser Sachverhalt wird in Abschnitt 1.3 (S. 20) genauer beleuchtet.

Abbildung 1.18: Postulierte Stabilisierung des tetraedrischen Intermediats **77** durch Chelatisierung bei Weinrebamiden.



R = Alkyl, Aryl

R' = Alkyl, Aryl, H

M = Li, LiAlH_3 , MgHal

1.2.3 Folgen der Stabilität des tetraedrischen Intermediats

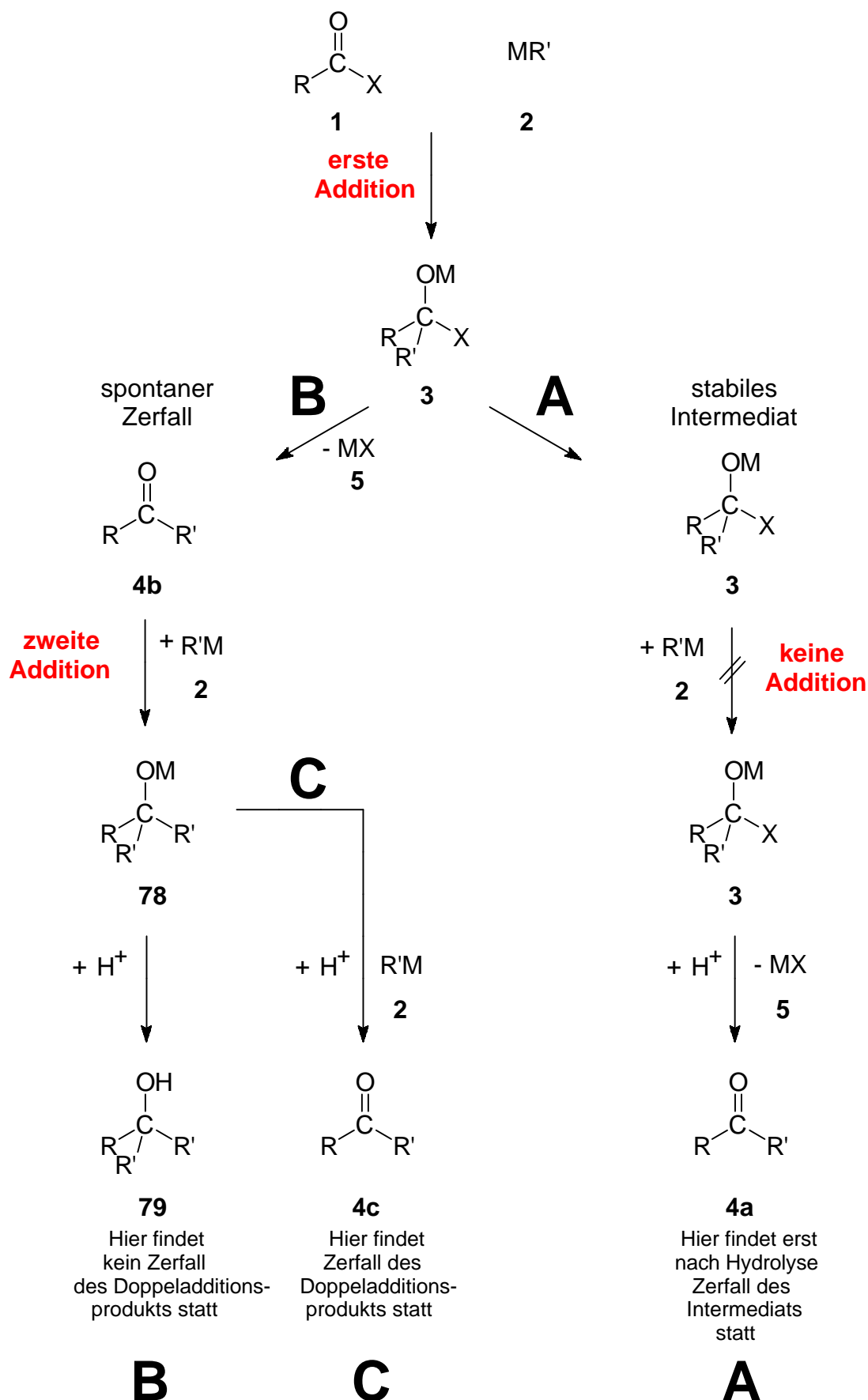
Die Carbonylverbindung **1** in *Abbildung 1.1* (S. 1) besitzt zwei Substituenten R und X. Diese können unterschiedliche Abgangsgruppeneigenschaften haben. Schlechte Abgangsgruppen sind u. a. Wasserstoffe, Alkyl- und Arylreste. Bessere Austrittseigenschaften weisen Aminreste auf, noch bessere Abgangsgruppen sind Alkoholat- und Thioalkoholate. Ein Halogenidion schließlich fungiert als Austrittsgruppe so gut, dass wahrscheinlich keine Zwischenstufe entsteht (Abschnitt 1.2.1.1, S. 7).

Verwendet man als Nukleophil **2** (*Abbildung 1.1*, S. 1) Wasser, Ammoniak, einen Alkohol, einen Thioalkohol oder ein Amin, so entstehen tetraedrische Intermediate mit mäßigen bis guten Austrittsgruppenqualitäten. Hierbei wird das negativ geladene Sauerstoffatom mit einem Proton abgesättigt. Handelt es sich bei dem Nukleophil um ein metallierte Reagenzien wie Alkalialkoholate oder Alkalamide, so übernimmt das Metallkation diese Rolle.

Bei Verwendung von metallorganischen Reagenzien, wie z. B. Organolithiumreagenzien, führt man schlechte Austrittsgruppen (Wasserstoff-, Aryl- und Alkylsubstituenten) in die tetraedrische Zwischenstufe **3** ein.

Je nach Verwendung des entsprechenden Nukleophils **2** (*Abbildung 1.1*, S. 1) eröffnet sich über die Additions-Eliminierungsreaktion ein Weg zur Synthese von heteroatomsubstituierten Carbonylverbindungen (Ester, Amide etc.), Aldehyden oder Ketonen. Dabei spielt die Stabilität der gebildeten tetraedrischen Zwischenstufe **3** eine wichtige Rolle. In *Abbildung 1.19* wird dieser Sachverhalt verdeutlicht. Bei der Addition eines Nukleophils **2** an eine Carbonylverbindung **1** bildet sich eine tetraedrische Zwischenstufe **3**.

Weg A: Ist dieses Intermediat stabil, so kann kein weiteres Nukleophil **2** angreifen, und erst während der Aufarbeitung wird die Abgangsgruppe MX **5** abgespalten, und die tetraedrische Zwischenstufe geht in die gewünschte Carbonylverbindung **4a** über.

Abbildung 1.19: Reaktionswege des tetraedrischen Intermediats **3** bei Zerfall.

Weg B: Ist das Intermediat **3** instabil, so wird es spontan die Abgangsgruppe **MX 5** abspalten, und ein zweites Nukleophil **2** hat jetzt die Möglichkeit, an die neue Carbonylverbindung **4b** zu addieren. Es entsteht das Doppeladditionsprodukt **78**. Dieses kann so stabil sein, dass es während der Aufarbeitung keine Abgangsgruppe **R'M 2** abspaltet. Dadurch wird ein tertiärer Alkohol **79** gebildet.

Weg C: Spaltet das Doppeladditionsprodukt **78** aus *Weg B* spontan oder während der Aufarbeitung das zuvor addierte Nukleophil **R'M 2** wieder ab, entsteht auch hier – trotz instabiler tetraedrischer Zwischenstufe **3** – die gewünschte Carbonylverbindung **4c**.

Die Stabilität des tetraedrischen Intermediats **3** ist also dann wichtig, wenn das eingesetzte Nukleophil **2** in der Lage ist, irreversibel am Carbonylkohlenstoff der entstandenen Carbonylverbindung **4** zum Doppeladditionsprodukt **78** zu addieren.

Der **Weg A** in *Abbildung 1.19* wird bei der Ketonsynthese aus Carbonsäureamiden und Organolithiumverbindungen bestritten.⁵² Hierbei werden stabile tetraedrische Intermediate **3** gebildet, die eine weitere nukleophile Addition nicht ermöglichen.

Über **Weg B** verlaufen beispielsweise die Reaktionen von Metallorganyle und Carbonylverbindungen mit guten Abgangsgruppen (Ethern, Thioestern, etc.), und zwar nur dann, wenn der gebildete Aldehyd oder das gebildete Keton **4b** schneller mit dem Nukleophil **2** reagiert als die Ausgangscarbonylverbindung **1**.⁵⁶

Säurechloride (Abschnitt 1.2.1.1, S. 7) sind so reaktiv, dass sie in der Regel so schnell mit dem Nukleophil reagieren, dass es nicht zu einer zweiten Addition eines Nukleophils an die entstandene Carbonylverbindung **4b** kommt.⁶⁹ Besteht eine Vorkomplexierung der Ausgangscarbonylverbindung **1** mit dem Nukleophil **2**, so ist das Edukt **1** gegenüber dem Nukleophil **2** meist reaktiver als das entstandene Keton (Abschnitt 1.3, S 20).⁵⁷

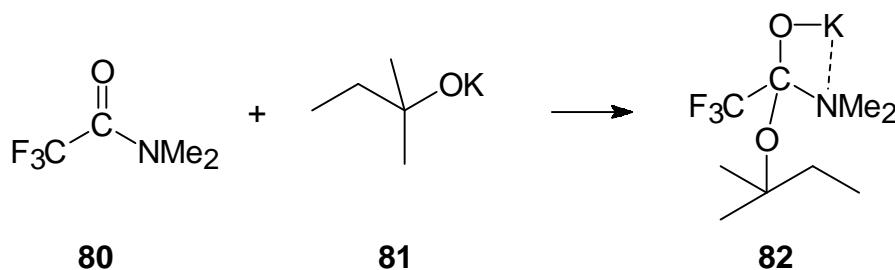
Eine Reaktion über den **Weg C** erfolgt, wenn es sich bei dem Nukleophil **2** um ein Heteroatomnukleophil des Typs $M-NR_2$, $M-OR$, $M-SR$ ($M = Li, MgHal, ZnHal$ etc. ; $R = Alkyl, Aryl, H$) handelt.

1.3. Bedeutung der Vorkomplexierung und Chelatisierung

Die Notwendigkeit der Stabilität der tetraedrischen Zwischenstufe für die erfolgreiche Aldehyd- bzw. Ketonsynthese wurde im vorherigen Abschnitt 1.2.3 (S. 17) erläutert. Wie bereits in Abschnitt 1.2.2 (S. 15) erwähnt, wurde in der Literatur immer wieder die Stabilisierung der tetraedrischen Zwischenstufe durch Chelatisierung oder Komplexierung beschrieben.⁵⁸ Ob dieser stabilisierende Effekt tatsächlich zum Tragen kommt, soll unter anderem Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein. Dass Komplexierung in Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Organometallreagenzien generell eine Rolle spielt, ist jedoch unbestritten.

Fraenkel und Watson beobachteten 1975 bei der Addition von Kalium-*tert*-amylat **81** an *N,N*-Dimethyltrifluoracetamid **80** mittels ¹H-NMR-Untersuchungen (*Abbildung 1.20*) eine zunehmende K-N-Chelatisierung in dem Intermediat **82** bei sinkenden Temperaturen.⁴⁰

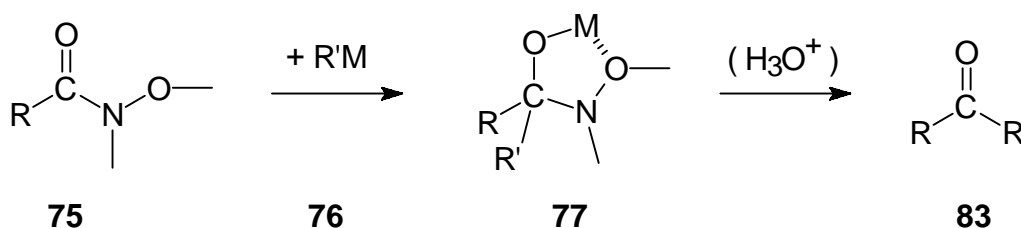
Abbildung 1.20: Additionsreaktion von N,N-Dimethyltrifluoracetamid 80 mit Kalium-tert-amylat 81 für die ¹H-NMR-Beobachtungen der K-N-Wechselwirkung von Fraenkel und Watson.⁴⁰



Die Chelatisierung des Kaliumkations mit dem Stickstoff der Dimethylaminogruppe und dem Sauerstoffanion im gebildeten Intermediat **82** macht sich bemerkbar, indem das Signal für die Methylgruppen im ¹H-NMR-Spektrum mit sinkender Temperatur erst breiter wird und dann in zwei Signale aufspaltet. Die offene Form und die chelatisierte Form stehen miteinander im Gleichgewicht. Mit zunehmend niedrigerer Temperatur wird das Gleichgewicht zur starren, chelatisierten Konfiguration hin verschoben. Die Methylgruppen am Stickstoff sind für die NMR-Spektroskopie dann nicht mehr zueinander, und es kommt zu einer Aufspaltung des Signals.

Weinreb und Nahm⁵⁵ publizierten 1981 eine Aldehyd- und Ketonsynthese unter Verwendung verschiedener N,O-Dimethylhydroxylamide **75** (Abbildung 1.21) in der Reaktion mit verschiedenen Organometallreagenzien und Metallhydriden **76**.

Abbildung 1.21: Ketonsynthese mit Weinrebamiden **75**.⁵⁵



R = Alkyl, Aryl

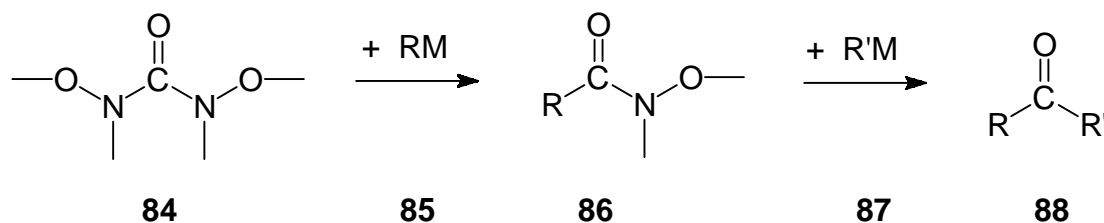
R' = H, Alkyl, Aryl

M = Li, MgHal, LiAlH₃ (R' = H)

Setzt man Weinrebamide **75** für die Aldehyd- bzw. Ketonsynthese ein, erzielt man in den meisten Fällen gute Ausbeuten an den gewünschten Carbonylverbindungen **83** und relativ wenig tertiären Alkohol als Nebenprodukt, der durch eine zweite nukleophile Addition gebildet wird.⁵⁹

Analog hierzu entwickelten Reich und Whipple^{54d} 1991 eine Synthese von unsymmetrischen Ketonen **88** (Abbildung 1.22) aus N,N'-Dimethoxy-N,N'-dimethylharnstoff **84** durch schrittweise Addition der Metallnukleophile **85** und **87**.

Abbildung 1.22: Darstellung von unsymmetrischen Ketonen nach Reich und Whipple.^{54d}



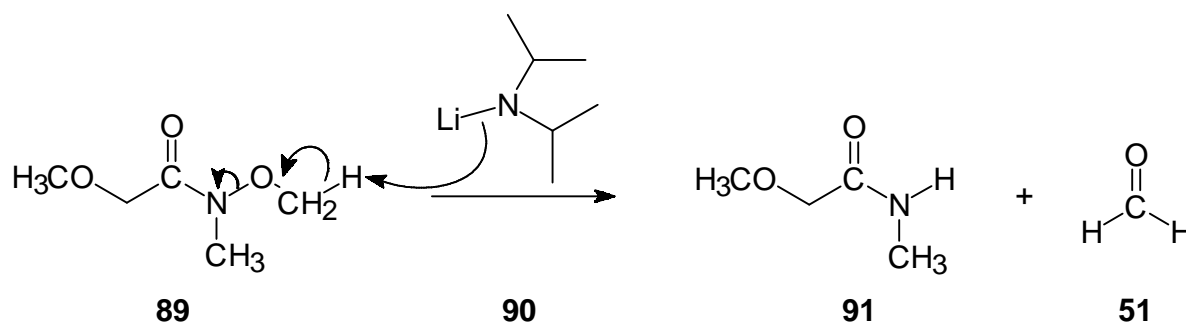
R = Alkyl, Aryl

R' = Alkyl, Aryl

M = Li, MgHal

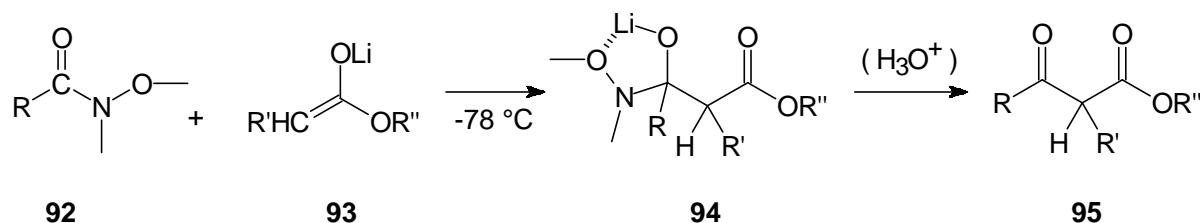
Der Erfolg der Weinrebsynthese ist allerdings eingeschränkt. *Graham und Scholz*⁶⁰ beobachteten 1990 (*Abbildung 1.23*), dass die Reaktion des Weinrebamids **89** mit einer starken und sterisch gehinderten Base wie Lithiumdiisopropylamid **90** zu einer Bildung des Amids vom Typ **91** und Formaldehyd **51** führt.

*Abbildung 1.23: Reaktion des Weinrebamids 89 mit LDA 90.*⁶⁰



*Turner und Jacks*⁶¹ veröffentlichten 1989 die Darstellung von β -Ketoestern **95** (*Abbildung 1.24*) aus Weinrebamiden **92** und Lithiumenolaten **93**.

*Abbildung 1.24: Synthese von β -Ketoestern aus Weinrebamiden 92 und Lithiumenolaten 93.*⁶¹



R = Alkyl, Aryl

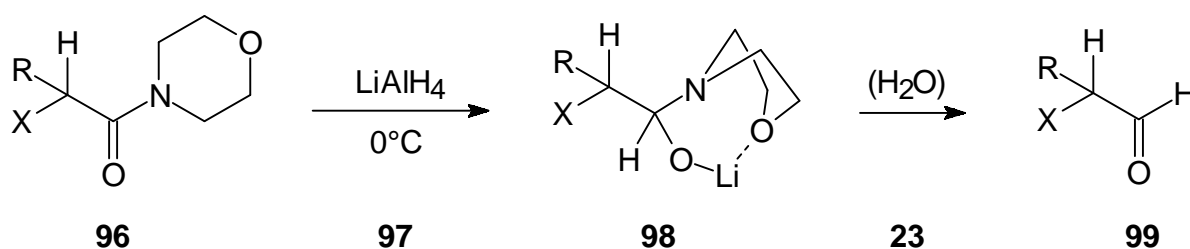
R' = H, F, Alkyl

R'' = Alkyl

Auch hierbei wurde die Bildung des Acylierungsproduktes **95** über ein chelatisiertes tetraedrisches Intermediat **94** begründet, das eine weitere Addition des Enolats **93** verhindert. Im Vergleich hierzu ging N,N-Dimethylhexanamid mit dem Lithiumenolat unter den gleichen Bedingungen keine Reaktion ein (ohne *Abbildung*). Es war also weniger reaktiv gegenüber Lithiumenolaten als das entsprechende Weinrebamid.

Martinez et al. beschrieben 2000 die Synthese von N-geschützten α -Aminoaldehyden **99** (Abbildung 1.25) aus dem entsprechenden Carbonsäuremorpholid **96** mit Lithiumaluminiumhydrid **97**.⁶²

Abbildung 1.25: Synthese von N-geschützten α -Amino-Aldehyden.⁶²

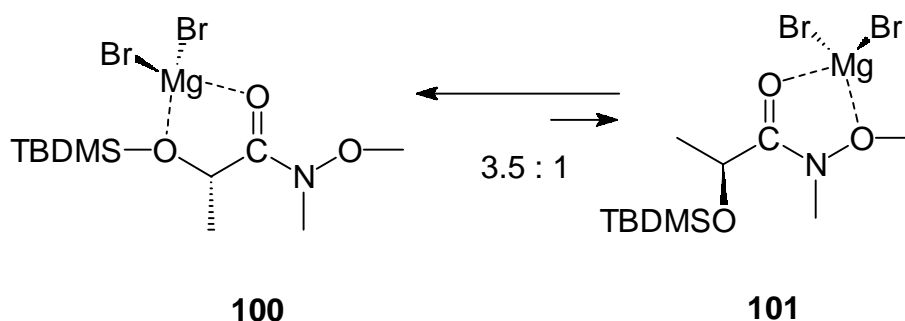


X = NH-Fmoc, NH-Boc

Da sie trotz Überschuss an Hydrid überwiegend den Aldehyd **99** erhielten, gingen sie von einer Zwischenstufe **98** aus, bei der das Lithiumkation auch vom Sauerstoff des Morpholidrestes komplexiert und damit bis zur Aufarbeitung stabilisiert wird.

*Martin et al.*⁶³ fanden 1997, dass Weinrebamide im Fall der Synthese von α -Hydroxycarbonsäurederivaten nicht unbedingt notwendig sind. Schützt man die Hydroxylgruppe mit Benzyl- oder t-Butyldimethylsilylgruppen, so erhält man bei Zugabe von Metallkationen ein zweizähniges Chelat. In NMR-Beobachtungen von *Martin et al.* komplexieren Magnesiumionen aus MgBr_2 bevorzugt zwischen der Benzoyl- bzw. t-Butyldimethylsilyl-Gruppe **100** (Abbildung 1.26) und der Carbonylgruppe und weniger an der N-Methoxygruppe **101**. Sie schlossen daraus, dass auch im tetraedrischen Intermediat der entsprechenden Ketonsynthese bevorzugt eine Chelatierung mit der $\text{C}_\alpha\text{-OR}$ -Gruppe besteht.

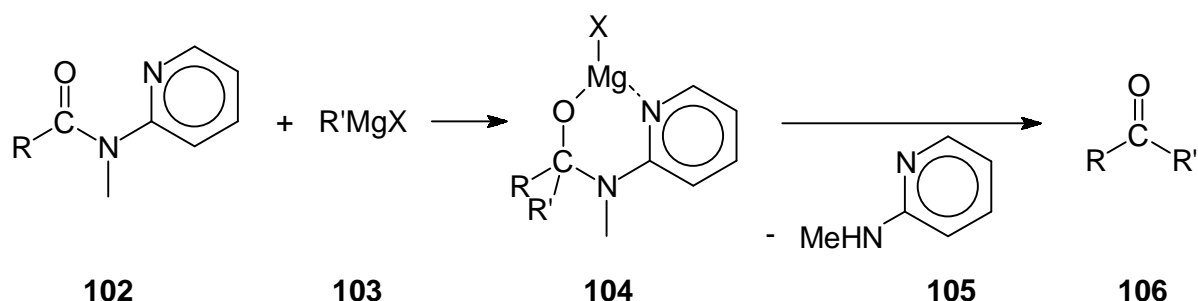
Abbildung 1.26: Bevorzugte Komplexierung von $MgBr_2$ an der C_{α} -OR-Gruppe der geschützten α -Hydroxycarbonsäure **100**.⁶³



Komplexierungsfähigkeit: C_{α} -OBn > C_{α} -OTBDMS > N_{α} -OMe

Meyers und Comins^{54a,b} beschrieben 1978 die Reaktion von Grignardreagenzien **103** (Abbildung 1.27) mit Carbonylverbindungen **102**, die einen N-Methylaminopyridinrest besitzen.

Abbildung 1.27: Ketonsynthese nach Meyers und Comins.^{54a,b}



R = Alkyl, Aryl, H

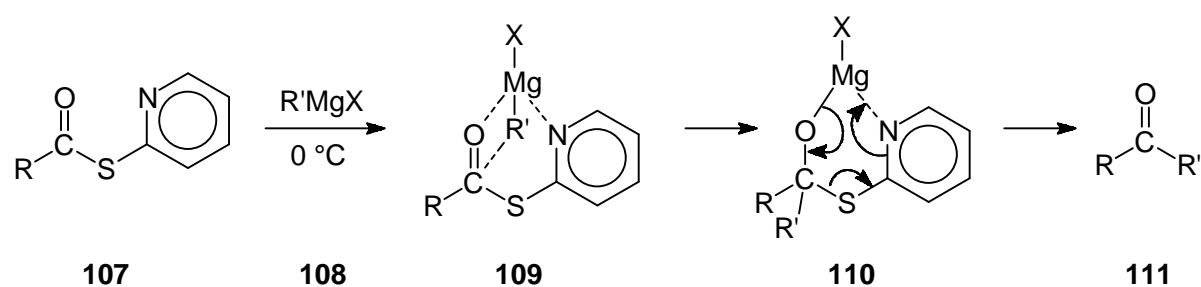
R' = Alkyl, Aryl

X = Hal

Dabei stellten sie fest, dass man aus der Verbindung **102** mit Grignardverbindungen **103** gute Ausbeuten an Aldehyden und Ketonen **106** erhält. Die Ursache dafür begründeten sie mit der zweizähligen Ligandeneigenschaft der Ausgangsverbindung **102**, die in der Reaktion mit dem Grignardreagenz ein Sechsringchelate **104** bildet.

Bereits 1974 beschrieben *Mukaiyama et al.*⁵⁷ die Ester- bzw. Thioestervariante **107** (Abbildung 1.28) der Synthese von *Meyers und Comins*.

Abbildung 1.28: Vorkomplexierung und Reaktion von Grignardreagenzien **108** mit **107** nach *Mukaiyama*.⁵⁷



R = Alkyl, Aryl

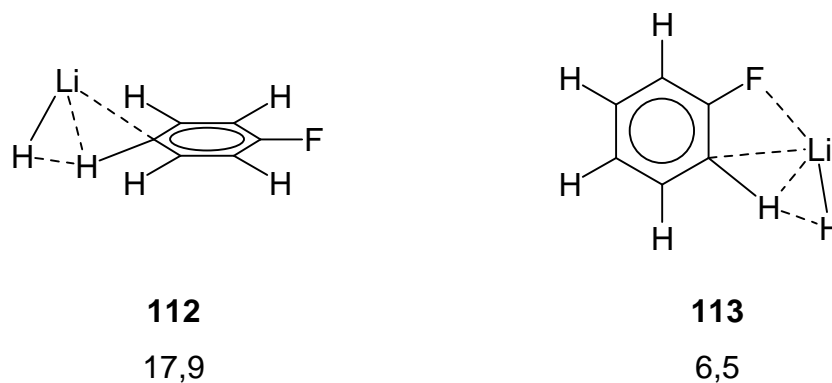
R' = Alkyl, Aryl

X = Hal

Hierbei sprach man nicht mehr von einer chelatisierten stabilen tetraedriscen Zwischenstufe – wie *Mukaiyama et al.* ein Jahr zuvor noch angenommen hatten⁵⁷ –, sondern von einer Vorkomplexierung des Grignardreagenzes an den Pyridinrest **109**, was die Reaktivität von **107** gegenüber der Grignardverbindung **108** wesentlich erhöht, sodass diese schneller mit der Ausgangscarbonylverbindung **107** reagiert als mit der entstandenen Carbonylverbindung **111**. Infrarotspektroskopische Beobachtungen zeigten, dass das tetraedrische Intermediat **110** instabil ist. Es zerfällt spontan über einen electrocyclischen Mechanismus in die Produkte.

Dass eine Chelatbildung im Vorkomplex, wenn sie im Übergangszustand erhalten bleibt, tatsächlich die Aktivierungsenergie von chemischen Reaktionen herabsetzen kann, wurde von *v. R. Schleyer und v. E. Hommes* in einer Arbeit über die ortho-Lithierung gezeigt.⁶⁴ Sie wiesen auch darauf hin, dass die Aktivierungsenergie nur dann herabgesetzt wird, wenn die Stabilisierung des Übergangszustands durch Chelatisierung größer ist als die Stabilisierung der Edukte durch Chelatisierung. *Abbildung 1.29* zeigt die theoretisch möglichen Übergangszustände für die Lithierung von Fluorbenzol. Der nicht chelatisierte Übergangszustand **112** führt mit einer Aktivierungsenergie (ausgehend von einem π -Komplex des aromatischen Systems mit Lithium) von von 17,9 kcal/mol zum para-lithiierten Produkt und ist stark benachteiligt gegenüber dem chelatisierten Übergangszustand **113**, der mit einer Aktivierungsenergie (ausgehend von einem Li-F-Komplex) von 6,5 kcal/mol zum experimentell gefundenen ortho-lithiierten Produkt führt.

*Abbildung 1.29: Von v. R. Schleyer und v. E. Hommes berechnete Übergangszustände der ortho-Lithierung von Fluorbenzol. Aktivierungsenergien in kcal/mol.*⁶⁴

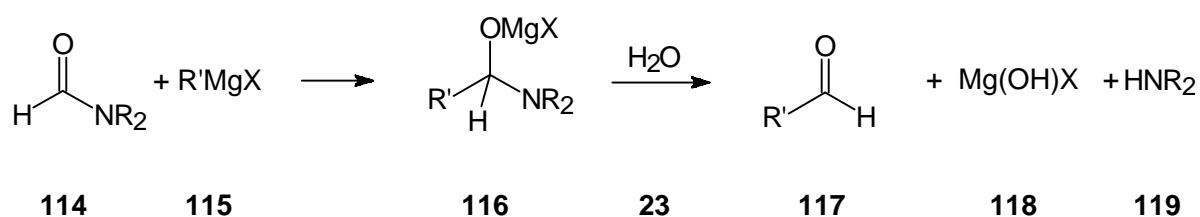


1.4 Syntheseanwendungen

Um die Bedeutung der tetraedrischen Zwischenstufe im chemischen Alltag^{65,66,67,52,57} zu verdeutlichen, sollen hier einige Beispiele angeführt werden, bei denen dieses Intermediat eine wichtige Rolle spielt.

Bereits 1904 entwickelte *Bouveault*⁶⁶ eine Aldehydsynthese aus Dialkylformamiden **114** (*Abbildung 1.30*) mit Grignardreagenzien **115**. Hierbei bildet sich zuerst das stabile metallierte tetraedrische Intermediat **116**, aus dem nach der Hydrolyse der Aldehyd **117** entsteht.

*Abbildung 1.30: Aldehydsynthese nach Bouveault.*⁶⁶

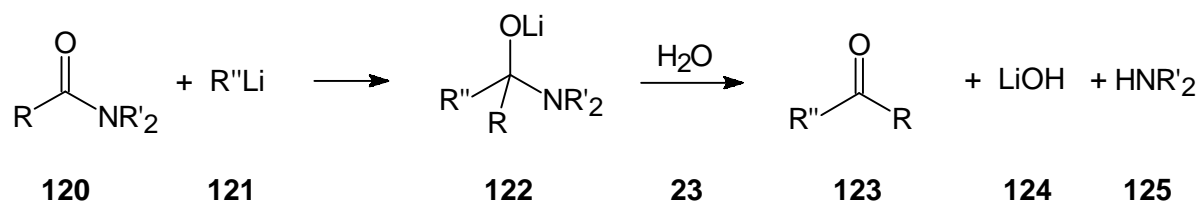


R = Alkyl, Aryl

R' = Alkyl, Aryl

X = Hal

*Evans*⁵² entwickelte 1957 eine analoge Ketonsynthese aus Carbonsäureamiden **120** mit Organolithiumreagenzien **121**, ebenfalls unter Bildung eines stabilen metallierten tetraedrischen Intermediats **122**. Nach wässriger Aufarbeitung wird das Keton **123** gebildet.

Abbildung 1.31: Ketonsynthese nach Evans.⁵²

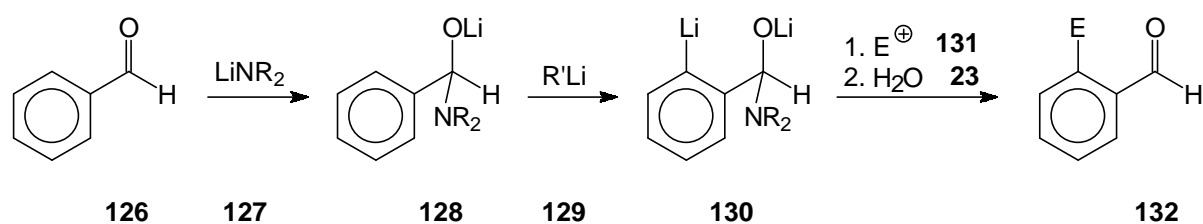
R = Alkyl, Aryl, H

R' = Alkyl, Aryl, H

R'' = Alkyl, Aryl

Außerdem sei an dieser Stelle nochmals die Ketonsynthese nach *Weinreb und Nahm* (1981) (Abbildung 1.21, S. 21) über ein chelatisiertes stabiles tetraedrisches Intermediat erwähnt, bei der auch mit Grignardreagenzien gute Ausbeuten an Carbonylverbindungen erzielt werden.

Interessant ist die Anwendung des stabilen lithiierten tetraedrischen Intermediats **128** (Abbildung 1.32) zur Schützung von aromatischen Aldehyden **126** in ortho-Lithierungsreaktionen nach Comins.^{67c,l} Nach der ortho-Lithierung zu Verbindung **130** und Austausch des ortho-Lithiums durch ein Elektrophil **131** wird das Intermediat durch Hydrolyse in den Aldehyd **132** zurück gespalten.

Abbildung 1.32: Schützung aromatischer Aldehyde in ortho-Lithierungsreaktionen nach Comins.^{67c}

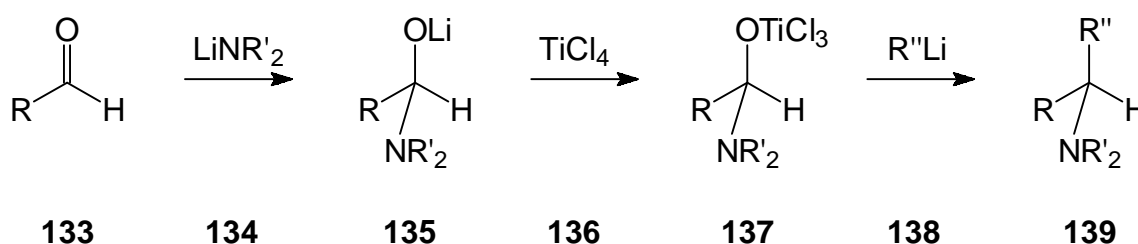
R = Alkyl, Aryl

R' = Alkyl, Aryl

E[⊕] = Elektrophil

Ein weiteres Beispiel, bei dem man sich die Stabilität des analogen Intermediats **135** (*Abbildung 1.33*) zunutze macht, ist die Synthese von tertiären Aminen **139** nach *Seebach et al.*^{67f} 1983. Durch die Zugabe von Titan-tetrachlorid **136** zu dem aus dem Aldehyd **133** und Lithiumamid **134** gewonnenen Intermediat **135** findet eine Ummetallierung statt. Es entsteht die titanierte Zwischenstufe **137**, deren OTiCl₃-Gruppe bei der Reaktion mit Lithiumreagenzien **138** unter Bildung eines tertiären Amins **139** durch den organischen Rest substituiert wird.

Abbildung 1.33: Synthese von tertiären Aminen nach Seebach et al.^{67f}

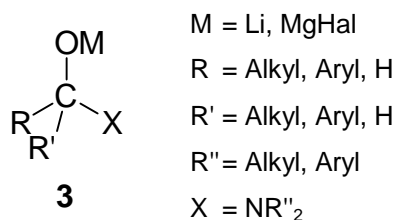


R = Alkyl, Aryl

R' = Alkyl, Aryl

R'' = Alkyl, Aryl

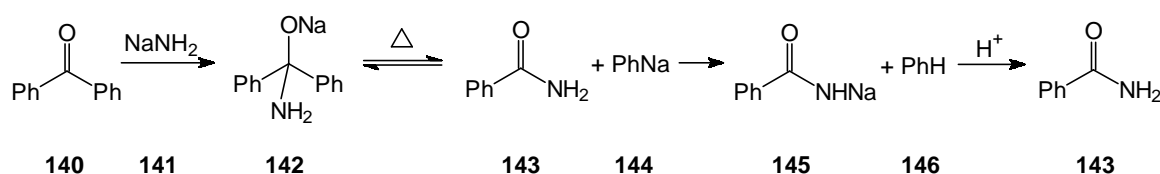
Das in diesem Abschnitt bei unterschiedlichen Reaktionen immer wieder auftauchende stabile Intermediat des allgemeinen Typs **3** kann auch aus der



Umkehrreaktion der Ketonsynthese nach *Evans* – der Addition von Lithiumamiden an Ketone – gebildet werden (*Abbildung 1.11*, S. 12). Bei der wässrigen Aufarbeitung des Intermediats tritt jedoch in diesen Fällen immer die Aminogruppe aus, und es entsteht die entsprechende Carbonylverbindung.

Bei der Haller-Bauer-Reaktion⁶⁸ wird von dem Intermediat **142** (Abbildung 1.34), das Natrium als Metallkation trägt, nicht die C-N- sondern bemerkenswerterweise eine C-C-Bindung gespalten. Hierbei handelt es sich um die Synthese von Benzamid **143** aus der Umsetzung von Benzophenon **140** mit Natriumamid **141** bei hohen Temperaturen.

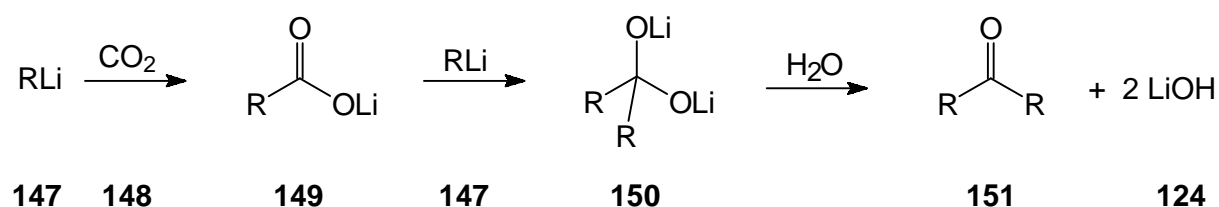
Abbildung 1.34: Haller-Bauer-Reaktion: Synthese von Benzamid.⁶⁸



Das Intermediat **142** steht im Gleichgewicht mit Benzamid **143** und Phenylnatrium **144**, welches wiederum das Benzamid **143** unter Bildung von **145** deprotoniert. Dabei entsteht irreversibel Benzol **146**, was offensichtlich die Triebkraft dieser Reaktion ist. Nach wässriger Aufarbeitung erhält man wieder Benzamid **143**.

Bei der Ketonsynthese nach *Gilman* und *van Ess*⁶⁹ 1933 (Abbildung 1.35) kommt es bei der Umsetzung von Kohlendioxid **148** mit zwei Äquivalenten Organolithiumreagenz **147** zu einem stabilen dilithiierten Intermediat **150**, aus dem durch Hydrolyse ein Keton **151** gebildet wird.

Abbildung 1.35: Ketonsynthese nach *Gilman* und *van Ess*.⁶⁹

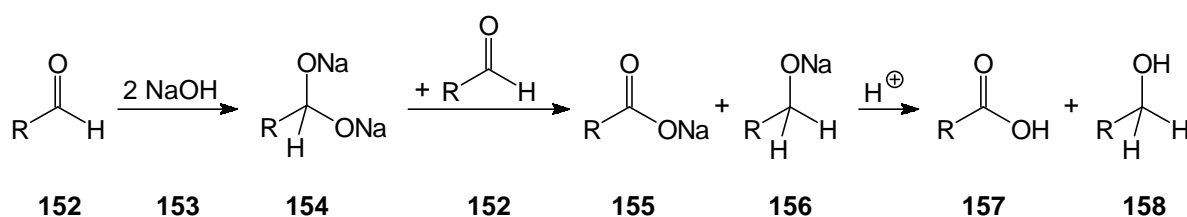


R = Alkyl, Aryl

R' = Alkyl, Aryl

Ein analoges dimetalliertes Intermediat **154** (Abbildung 1.36) mit Natrium tritt bei der *Cannizzaro-Reaktion*⁷⁰ auf. Hier findet formal eine Disproportionierung des Aldehyds **152** zur Carbonsäure **157** und dem primären Alkohol **158** statt. Aus dem Aldehyd **152** und zwei Äquivalenten Natriumhydroxid **153** entsteht das Intermediat **154**, welches in der Lage ist, ein weiteres Äquivalent Aldehyd **152** durch Hydridübertragung zu reduzieren. Hier wird also eine C-H-Bindung gespalten.

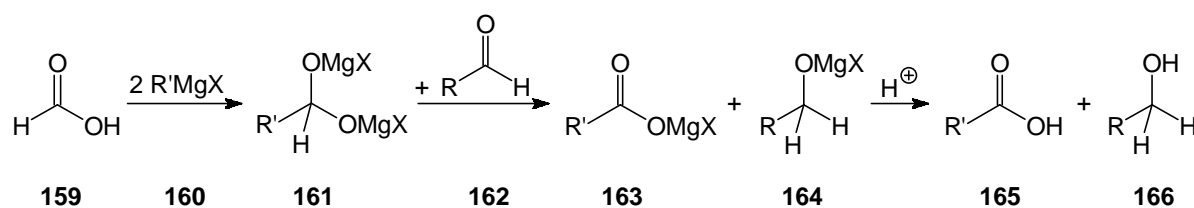
Abbildung 1.36: Die *Cannizzaro-Reaktion*: Reduktion von Aldehyden.⁷⁰



R = Alkyl, Aryl, H

Bei der Reduktion von Aldehyden nach *Babler und Invergo*⁷¹ entsteht bei der Umsetzung von Ameisensäure **159** mit zwei Äquivalenten Grignardreagenz **160** das dimagnesiierte Intermediat **161**, das ebenfalls Aldehyde **162** zu primären Alkoholen **166** reduziert. Auch hier wird eine C-H-Bindung gelöst.

Abbildung 1.37: Reduktion von Aldehyden nach *Babler und Invergo*.⁷¹



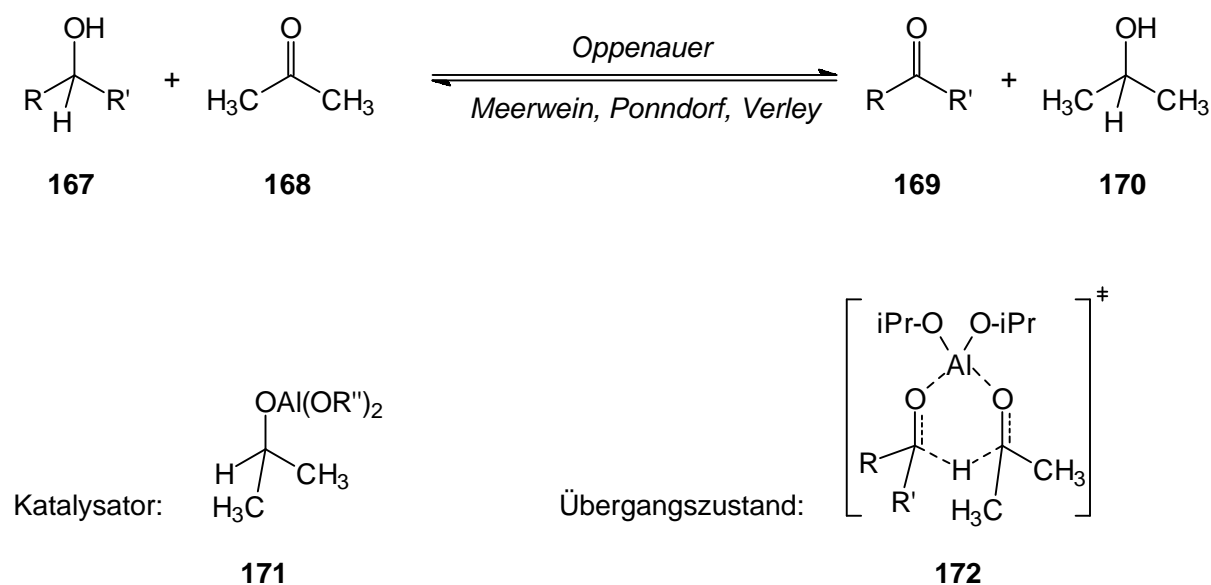
R = Alkyl, Aryl

R' = Alkyl, Aryl

X = Hal

Ein weiteres Beispiel für die Spaltung einer C-H-Bindung ist die *Oppenauer-Oxidation* bzw. die *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion* (Abbildung 1.37). Die hierbei verwendeten katalytischen Mengen Aluminiumalkoholat **171** entsprechen einem aluminieren tetraedrischen Intermediat, das ebenfalls zu einer Hydridübertragung über den Übergangszustand⁷² **172** in der Lage ist.

Abbildung 1.38: *Oppenauer-Oxidation* bzw. *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion*.



R = Alkyl, Aryl

R' = Alkyl, Aryl

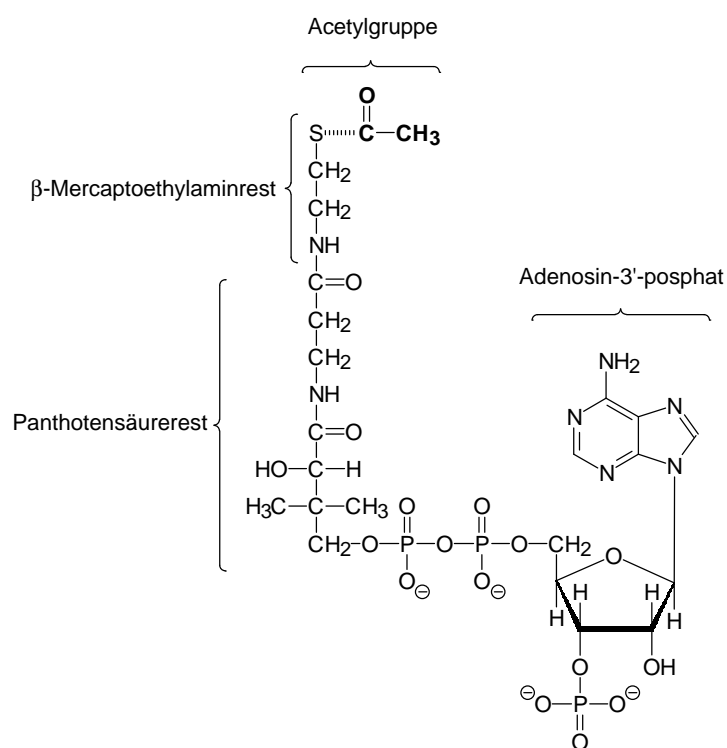
R'' = iPr, tBu

Um das jeweilige Gleichgewicht zu verschieben, wird bei der *Oppenauer-Oxidation* ein Überschuss an Aceton **168** vorgelegt und bei der Rückreaktion, der *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion*, ein Überschuss an Isopropanol **170**. Zusätzlich wird hier das entstehende Aceton **168** durch Destillation während der Reaktion entfernt.

1.5 Biologische Relevanz

Es ist ein allgemeines Phänomen in biochemischen Systemen, dass in den verschiedensten Metabolismen beim Auf- oder Abbau von biochemischen Bausteinen immer wieder das Prinzip der Bildung einer tetraedrischen Zwischenstufe vorkommt.^{73,75} Enzyme katalysieren und steuern diesen Vorgang. Stellvertretend für diese große Anzahl an Beispielen soll das Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) **173** (Abbildung 1.39) stehen; es ist das bedeutendste Acetylübertragungsreagenz in biochemischen Systemen.⁷⁴

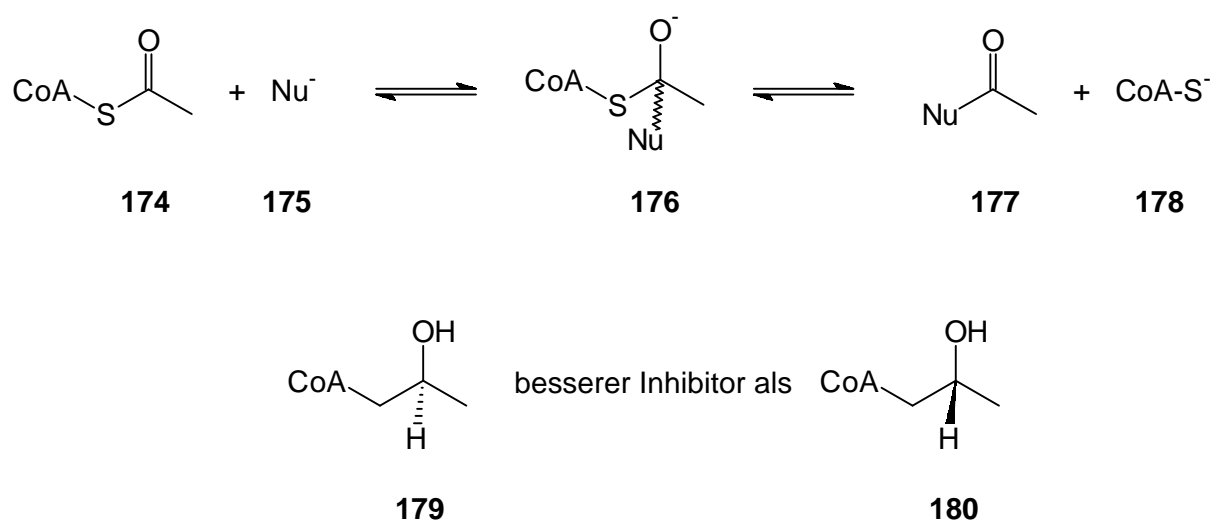
Abbildung 1.39: Acetyl-Coenzym A.



Für diese Eigenschaft muss die Acetylgruppe am Acetyl-CoA leicht abspaltbar sein. Tatsächlich verlaufen die enzymatischen Reaktionen über ein tetraedrisches Intermediat **176** (Abbildung 1.40), wobei die sehr gute Austrittsgruppenqualität der Thio-*l*atgruppe eine wichtige Rolle spielt.

1996 bewiesen *Schwartz und Druckhammer*⁷⁵ die Stereochemie des tetraedrischen Intermediats. Als Inhibitoren von Acetyl-CoA-abhängigen Acetyltransferasen verwendeten sie intermediat analoge sekundäre Alkohole (*Abbildung 1.40*) in beiden möglichen Enantiomeren **179** und **180**.

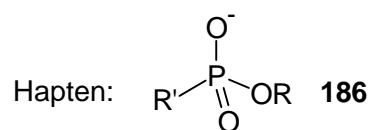
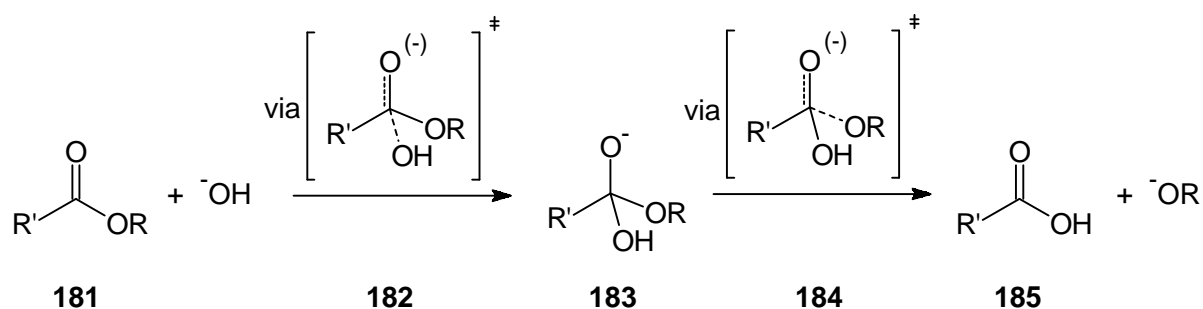
*Abbildung 1.40: Als Inhibitoren verwendete intermediat analoge Enantiomere 179 und 180 für die enzymatische Acetylübertragungsreaktion durch Acetyl-CoA-abhängige Acetyltransferasen.*⁷⁵



Aufgrund der höheren Inhibitorfähigkeit von Verbindung **179** konnte auf das Vorliegen des entsprechenden Enantiomers des Intermediats **176** in den enzymatischen Acylierungsübertragungsreaktionen geschlossen werden.

Interessant ist auch das Zusammenwirken von organischer Chemie und Biochemie, wie in dem Beispiel des Einsatzes katalytischer Antikörper,⁷⁶ die als Reaktion eines biologischen Systems auf Haptene **186** gebildet werden (*Abbildung 1.41*), etwa in Esterhydrolysereaktionen. Die Geometrien und die Ladungsverteilungen der aktiven Zentren dieser Antikörper ähneln den Übergangszuständen **182** und **184** der Bildung und des Zerfalls des tetraedrischen Intermediats **183**.

Abbildung 1.41: Antikörperkatalysierte Esterhydrolyse.⁷⁶



2 Aufgabenstellung

Immer wieder tauchen metallierte tetraedrische Intermediate in organischen Synthesen auf. Hierbei spielt die Stabilität des jeweiligen Intermediats eine entscheidene Rolle (Abschnitt 1.2.2, S. 15), und es stellt sich die Frage, in welcher Stabilitätsreihenfolge Intermediate mit verschiedenen Abgangsgruppen unter vergleichbaren experimentellen Bedingungen relativ zueinander stehen. Kann man unter Verwendung elektronenziehender Substituenten, wie z. B. von CF_3 -Gruppen, die Stabilität eines Intermediats erhöhen?

Was macht Weinrebamide bei der Ketonsynthese im Vergleich zu anderen N-alkylierten Carbonsäureamiden so erfolgreich? Bilden sie als tetraedrisches Intermediat wirklich den von *Weinreb und Nahm* postulierten stabilisierenden Chelatring (*Abbildung 1.21*, S. 21), oder sind sie einfach nur reaktiver gegenüber einem nukleophilen Angriff? Wie verhalten sie sich in Konkurrenz zu anderen Carbonsäurederivaten?

Ein interessanter Blickpunkt ist auch, ob Weinrebanaloga wie Carbonsäureamide mit potenziell komplexierenden Trimethylhydrazin- oder Morpholidresten (*Abbildung 1.25*, S. 23) ein ähnliches Reaktionsverhalten aufweisen.

Bei den Reagenzien für Ketonsynthesen von *Meyers und Comins* (*Abbildung 1.27*, S. 25) handelt es sich um eine spezielle Form von Carbonsäureamiden mit einem N-Methylaminopyridinrest. Bilden sie analog zum Weinrebamid stabile Intermediate, oder verhalten sie sich wie die Reagenzien von *Mukaiyama et al.* (*Abbildung 1.28*, S. 26) mit dem analogen Schwefelpyridinrest, die zwar instabile Intermediate bilden, aber wegen ihrer Möglichkeit zur Vorkomplexierung gegenüber Nukleophilen sehr reaktiv sind (Reaktivitätserhöhung versus Chelatstabilisierung)?

In dieser Arbeit sollen auch grundlegende Unterschiede bei der Verwendung von Lithiumreagenzien und Grignardverbindungen untersucht werden und mit der Reaktivität von Lithiumenolaten verglichen werden.

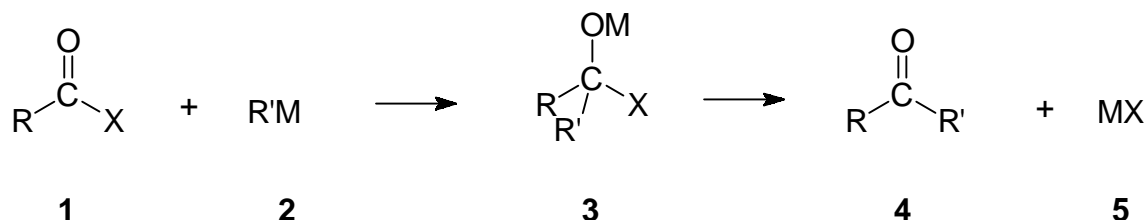
Um diese Sachverhalte zu beleuchten, wurden NMR-spektroskopische und gaschromatographische Untersuchungen sowie Ketonsynthesen mit Carbonylverbindungen und metallorganischen Reagenzien (RLi , RMgHal) durchgeführt.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Untersuchte Verbindungen

Wie in Abschnitt 1.2.3 (S. 17) erläutert, liefert die Kenntnis über die Stabilität und Reaktivität der bei einer nukleophilen Addition (*Abbildung 3.1*) von Organometallverbindungen **2** an Carbonsäurederivaten **1** durchlaufenen tetraedrischen Zwischenstufe **3** einen Einblick in die Ursachen der Produktverteilung. Diese Kenntnisse können z. B. bei der Keton-synthese von Nutzen sein. Um einen Erfolg bei der Keton-synthese zu erzielen, ist es wichtig zu wissen, inwieweit das gebildete tetraedrische Intermediat **3** stabil gegenüber spontanem Zerfall und damit einem eventuellen zweiten nukleophilen Angriff ist (s. Abschnitte 1.2.2, S. 15 und 1.2.3, S. 17) oder wie reaktiv die Ausgangscarbonylverbindung gegenüber dem Nukleophil ist (s. Abschnitte 1.2.1.1, S. 7 und 1.3, S. 20).

Abbildung 3.1: Reaktion von Carbonsäurederivaten mit Organometallverbindungen.



R = H, Alkyl, Aryl, NR₂, OR, SR, Fluoralkyl, Fluoraryl

X = H, (Hal), NR₂, OR, SR, OM

R' = H, Alkyl, Aryl, NR₂, OR, SR

M = Li, MgHal

Ausschlaggebend für die Stabilität der Intermediate **3** sind dabei die Abgangsgruppen, deren Qualität experimentell untersucht wurde und in den Abschnitten 3.3 (S. 45 ff.) und 3.4 (S. 100 ff.) interpretiert werden soll. Hierfür wurden Carbonylverbindungen **1** eingesetzt (X bzw. R = Ph, N(CH₃)₂, OCH₂CH₃, OCH₃, SCH₂CH₃, SCH₃) und mit den Nukleophilen R'M **2** (M = Li, MgBr und R' = Ph, N(CH₃)₂, OCH₂CH₃) zur Reaktion gebracht. Soweit es experimentell durchführbar war, wurden alle möglichen Variationen der Substituenten X, R und R' kombiniert.

Um den Einfluss von elektronenziehenden Substituenten bei tetraedrischen Intermediaten zu studieren (Abschnitt 3.5, S. 113 ff.), wurden Carbonylverbindungen **1** mit $R = \text{CF}_3, \text{Ph}, \text{Ph-CF}_3$ und $X = \text{Ph}, \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{SCH}_2\text{CH}_3$ verwendet und mit verschiedenen Nucleophilen **2** umgesetzt.

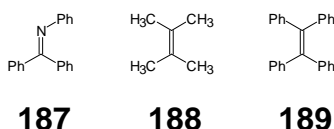
Es wurden (Abschnitt 3.6, S. 131 ff.) auch verschiedene Carbonsäureamide mit $R = \text{Ph}$ und $X = \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{N-CH}_3, \text{N}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_3), \text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{O}$ für vergleichende Experimente benutzt, die Auskunft über chelatisierende Effekte geben sollen.

Hinsichtlich ihrer Reaktion mit Nucleophilen wurde in Abschnitt 3.7 (S. 142 ff.) ein Reihe von literaturbekanntem^{54a,57,58g} Carbonylverbindungen mit $R = \text{Ph}$ und

$X = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{CH}_3, \text{-O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}, \text{-S} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}, \text{-O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ untersucht, die sich für die Ketonsynthese als besonders gut geeignet erwiesen haben.

Konkurrenzreaktionen, bei denen verschiedene Carbonylderivate für die Addition eines Nucleophils zur Verfügung stehen, sollen Aufschluss über die Reaktivität der verschiedenen Carbonylderivate gegenüber dem Nucleophil geben (Abschnitt 3.8, S. 147).

Für die Untersuchung des Reaktionsverhaltens von Carbonylanaloga (statt $\text{C}=\text{O}$ nun $\text{C}=\text{NR}$ bzw. $\text{C}=\text{CR}_2$) gegenüber nucleophiler Addition (Abschnitt 3.9, S. 153) wurden die Verbindungen Benzophenonphenylimin **187**, Tetramethylethen **188** und Tetraphenylethen **189** eingesetzt:



Als Nukleophile R'M **2** wurden in den folgenden Abschnitten und für Kristallisationsversuche (Abschnitt 5.2.7, S. 168 ff.) n- und tert-Butyllithium **190** und **191**, Methylolithium **192**, Phenyllithium **65**, Lithiumdimethylamid **193**, Lithiumessigsäureethylesterenolat **194**, Lithiummethanolat **196**, Lithiummorpholid **54**, n-Butylmagnesiumchlorid **197**, Methylmagnesiumbromid **198**, Phenylmagnesiumbromid **199** und Trimethylsilylmethylmagnesiumbromid **200** eingesetzt.

Eine metallierte Schwefelverbindung konnte nicht als Nukleophil **2** eingesetzt werden, weil alle Versuche, derartige Schwefelverbindungen in Lösung zu bringen, scheiterten (s. Abschnitt 5.3.3, S. 177 ff.).

Die Allgemeinen Arbeitsvorschriften für die Kristallisationsversuche, NMR-Experimente und die Ketonsynthesen mit anschließender GC-Bestimmung befinden sich im experimentellen Teil dieser Arbeit (Abschnitt 5.2, S. 161 ff.).

3.2 Identifizierung von tetraedrischen Intermediaten, Doppeladditionsprodukten und Zerfallsprodukten

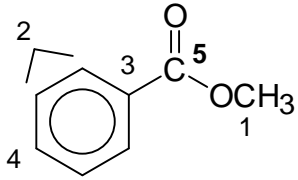
In dieser Arbeit wurden hauptsächlich NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Da bei den NMR-Experimenten verschiedene Substanzen (Edukte, Zwischenstufen, Doppeladditionsprodukte und Zerfallsprodukte, s. Abschnitt 1.2.3, S. 17) gleichzeitig vorliegen können, ist eine genaue Signalzuordnung der einzelnen Verbindungen von großer Wichtigkeit. Für die meisten Edukte und Zerfallsprodukte konnten NMR-Vergleichsspektren aufgenommen oder 300 MHz-Spektren aus dem Aldrich-Spektralatlas⁷⁷ verwendet werden. Die erwarteten tetraedrischen Zwischenstufen und die nicht verfügbaren anderen Produkte (Doppeladditions- und Zerfallsprodukte) wurden mit den entsprechenden kalkulierten Spektren des Programms *ACD-Labs*⁷⁸ verglichen. Allerdings stellen diese berechneten Ergebnisse nur eine Näherung der tatsächlichen Spektren dar, denn in der Realität wird eine Reihe von weiteren Effekten (z. B. Wahl der Lösungsmittel und Temperatur) das Aussehen der Spektren beeinflussen. Außerdem beschränkt sich das Programm auf nicht-metallische Verbindungen, sodass statt lithierter bzw. magnesierter Verbindungen nur die analogen protonierten Verbindungen kalkuliert werden konnten.

Es existieren einige Arbeiten,^{40,42,43,45} in denen NMR-Spektren von metallierten tetraedrischen Zwischenstufen beschrieben werden. Diese Spektren bieten ebenfalls Anhaltspunkte für die chemische Verschiebung dieser speziellen Verbindungen. Insbesondere sind die chemischen Verschiebungen der tertiären Kohlenstoffatome der verschiedenen tetraedrischen Intermediate charakteristisch, sie liegen in ¹³C-NMR-Spektren in einem Bereich von 85 bis 110 ppm.

In *Abbildung 3.2* sind als Beispiele ¹³C-NMR-Spektren einer Carbonylverbindung (Methylbenzoat **14**), eines tetraedrischen Intermediats (N,N-Dimethylaminodiphenyllithiummethanolat **66**) und eines protonierten Doppeladditionsprodukts (Triphenylmethanol **201**) dargestellt, und die chemischen Verschiebungen der einzelnen Kohlenstoffatome wurden in den Spektren zugeordnet. Hierbei wurde das Signal, das als charakteristisch für den Verbindungstyp gilt, durch Fettdruck hervorgehoben.

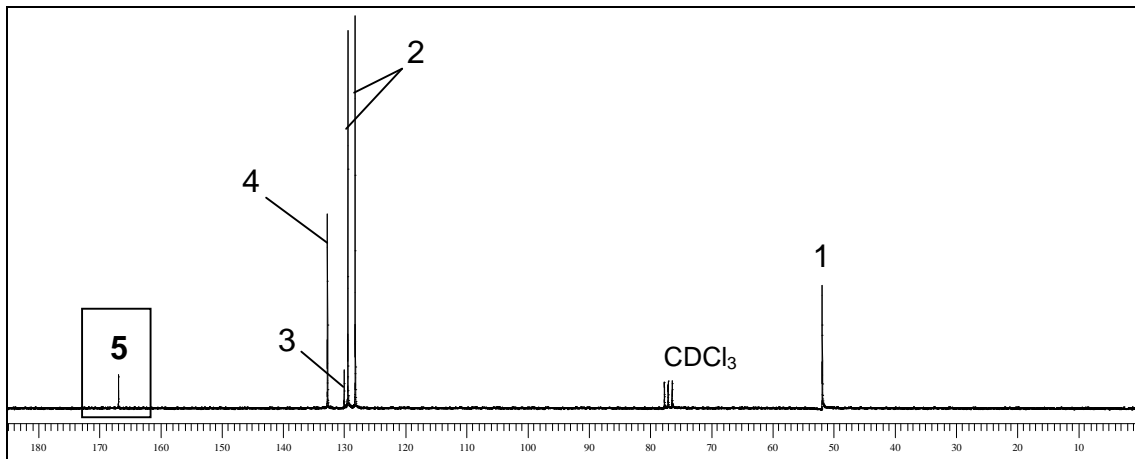
Abbildung 3.2: ^{13}C -NMR-Spektren für Methylbenzoat **14** (Carbonylverbindung), *N,N*-Dimethylamino-diphenyllithiummethanolat **66** (tetraedrisches Intermediat) und Triphenylmethanol **201** (protoniertes Doppeladditionsprodukt). Das für den Verbindungstyp charakteristische Signal ist hervorgehoben (Zahl fett gedruckt).

Methylbenzoat **14**:

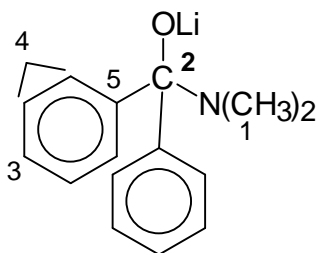


^{13}C -NMR (THF- d_8 , 50 MHz):

$\delta =$ 51.8 (1, 1C, OCH₃),
128.1, 129.4 (2, 4C, o,m-PhC),
130.0 (3, 1C, i-PhC),
132.7 (4, 1C, p-PhC),
166.8 (5, 1C, C=O).

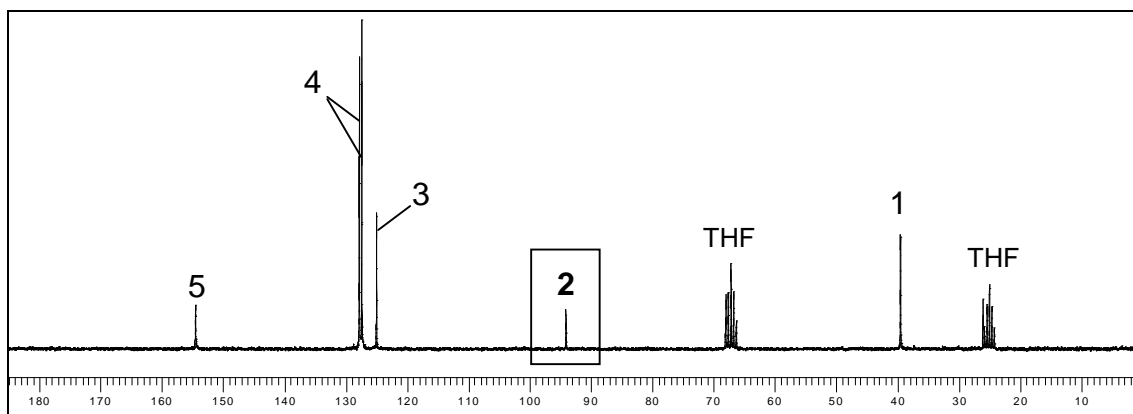


N,N-Dimethylaminodiphenyl-
lithiummethanolat **66**:

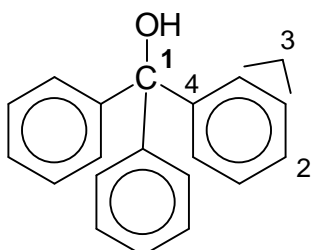


^{13}C -NMR (THF- d_8 , 50 MHz):

$\delta =$ 39.5 (1, 2C, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
94.1 (2, 1C, tert. C),
125.0 (3, 2C, p-PhC),
127.4, 127.8 (4, 8C, o,m-PhC),
154.5 (5, 2C, i-PhC).

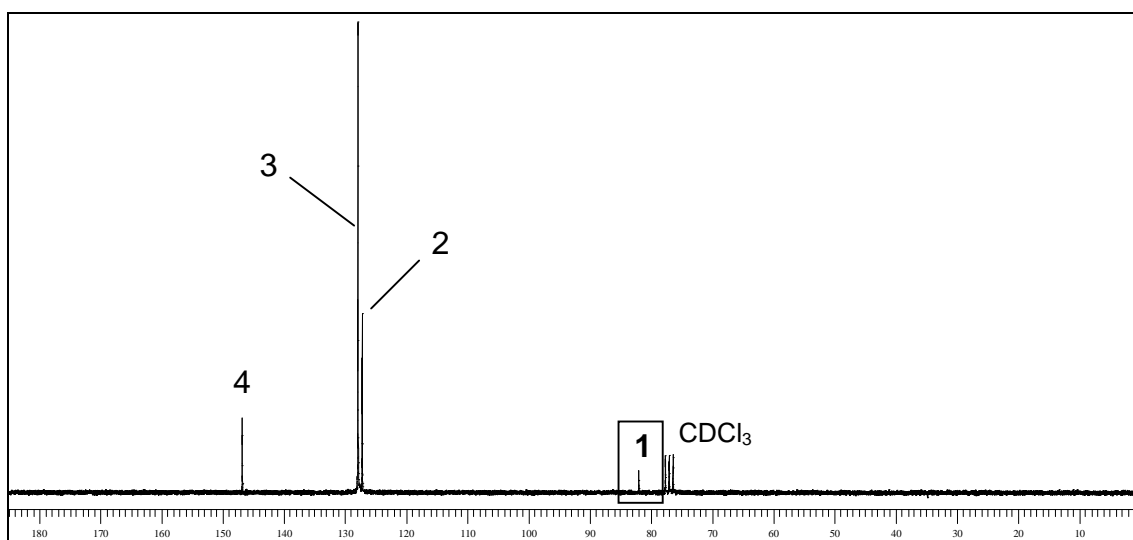


Triphenylmethanol **201**:



^{13}C -NMR (THF- d_8 , 50 MHz):

$\delta =$ 82.0 (1, 1C, tert. C),
127.2 (2, 3C, p-Ph-C),
127.9 (3, 12C, o,m-Ph-C),
146.8 (4, 3C, i-PH-C).



Liegen also in einem NMR-Experiment Edukte, Zwischenstufen und Produkte nebeneinander vor, kann man mit den in *Abbildung 3.2* aufgezeigten charakteristischen Verschiebungen der einzelnen Verbindungstypen im ^{13}C -NMR-Spektrum das Auftreten dieser Verbindungen qualitativ bestimmen.

In *Tabelle 3.1* sind die Bereiche der chemischen Verschiebungen des jeweils charakteristischen Signals der eingesetzten bzw. gebildeten Verbindungen in den NMR-Experimenten aufgelistet.⁷⁹

Tabelle 3.1: Chemische Verschiebung (δ) im ^{13}C -NMR für das charakteristische Signal des jeweiligen Verbindungstyps.

Verbindungstyp	Charakteristisches ^{13}C - Signal	Chemische Verschiebung (δ in (ppm))
Carbonsäureamid	C=O	150–184
Carbonsäureester	C=O	144–190
Carbonsäurethioester	C=O	168–195
Aldehyd und Keton	C=O	170–225
tetraedrisches Intermediat	COM	85*–110
Doppeladditionsprodukt	COH	82**
Doppeladditionsprodukt	COM	85**

M = Li oder MgBr

Falls nötig, wurden für die Abschätzung der Produktverteilung nach der Identifizierung im ^{13}C -NMR-Spektrum ausgewählte Signale im ^1H -NMR-Spektrum der verschiedenen vorkommenden Substanzen integriert und ausgewertet.

* Beeinhaltet auch das Doppeladditionsprodukt als Spezialfall mit X, Y, Z = Phenyl.

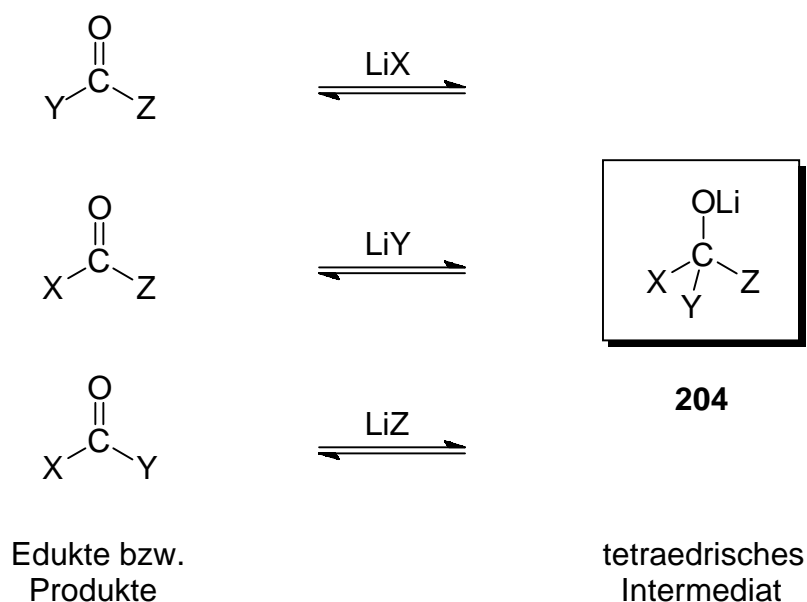
** Die experimentellen Bedingungen wurden so gewählt, dass man bei der Bildung des Doppeladditionsprodukts ausschließlich Triphenylmethanol **201** (im hydrolysierten Fall) bzw. die lithierte oder magnesiierte Form (**202** oder **203**) erhielt. Daher konnten hier für die chemische Verschiebung einzelne Werte angegeben werden.

Neben NMR-Experimenten wurden auch gaschromatographische Messungen durchgeführt. Hierfür mussten alle Edukte und die bei einer Reaktion potentiell entstehenden Produkte zur Verfügung stehen, um sie als Referenzsubstanzen bei der Messung einzusetzen (s. Abschnitt 5.2.4, S. 165). Da man mithilfe des Gaschromatografen keine metallierten tetraedrischen Intermediate detektieren kann, wurden die Reaktionen zuvor mit Ethanol abgebrochen und nur die Produkte bzw. die nicht abregierten Edukte detektiert. Anhand der Produktverteilung lassen sich dann Rückschlüsse auf die Stabilität des Intermediats ziehen.

3.3 Nukleophile Addition von Lithiumnukleophilen an Carbonylverbindungen

Tiefemperatur-NMR-Messreihen sollen Auskunft über relative Stabilitäten und Reaktivitäten von unterschiedlichen lithiierten tetraedrischen Intermediaten **204** (Abbildung 3.3) liefern. Dafür ließ man verschiedene Lithiumnukleophile LiX, LiY und LiZ im NMR-Rohr (s. **AAV1**, Abschnitt 5.2.1, S. 161) mit unterschiedlich substituierten Carbonylverbindungen bei $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ reagieren und nahm anschließend eine ^{13}C -NMR-Temperaturreihe im Bereich von $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf.

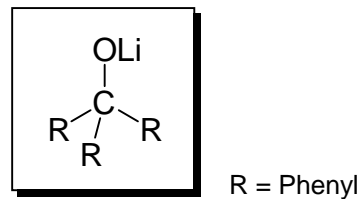
Abbildung 3.3: Das tetraedrische Intermediat **204** mit Edukten und Zerfallsprodukten.



X, Y, Z = Phenyl, NR_2 , OR, SR mit R = CH_3 , CH_2CH_3

Wie in *Abbildung 3.3* schematisch gezeigt, steht das tetraedrische Intermediat **204** nicht nur mit den Edukten, sondern auch mit den Zerfallsprodukten im Gleichgewicht. Aus diesem Grunde wurden die Zeichen + und - bei den allgemeinen Reaktionsgleichungen in den folgenden Abschnitten bewusst weggelassen, und der Reaktionsverlauf wurde mit Pfeilen wiedergegeben. Wie sich die Produktverteilung letztendlich zusammensetzt, hängt von der Natur des jeweiligen Systems ab, nämlich welche Edukte eingesetzt wurden und wie stabil das Intermediat **204** und die Zerfallsprodukte waren.

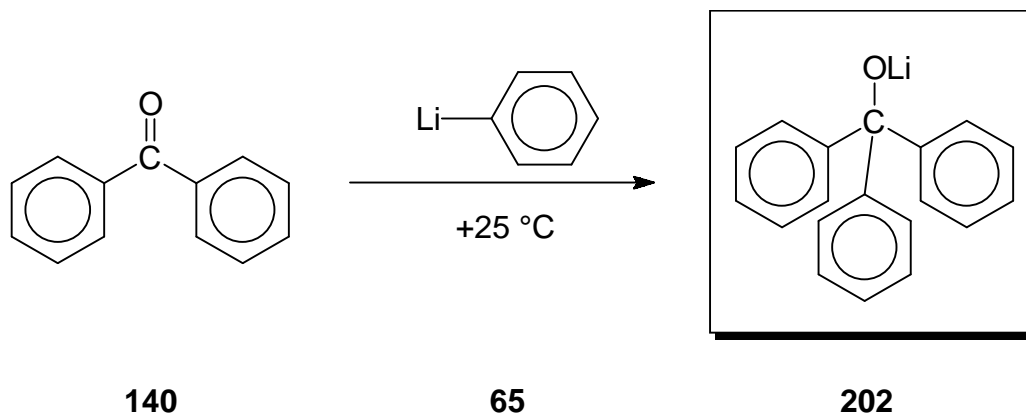
3.3.1 Intermediate ohne Heteroatoms substituenten



3.3.1.1 Intermediat mit X = Ph, Y = Ph und Z = Ph

Bei der Addition von Phenyllithium **65** (Abbildung 3.4) an Benzophenon **140** entsteht Lithiumtriphenylmethanolat **202**, das keine besonders reaktive Zwischenstufe* ist, sondern ein stabiles tertiäres Alkoholat, weil bei seiner Bildung ein starkes Nukleophil (Phenyllithium **65**) mit einem starken Elektrophil (Keton **140**) reagiert. Dieses Alkoholat **202** ist häufig – wie in den folgenden Abschnitten gezeigt wird – das Ergebnis einer Doppeladdition von Phenyllithium an Benzoesäurederivaten.

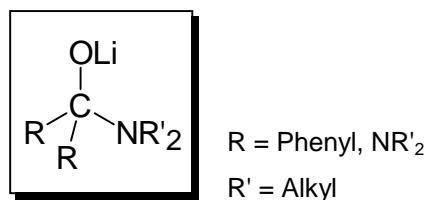
Abbildung 3.4: Bildung von Lithiumtriphenylmethanolat **202** aus Benzophenon **140** und Phenyllithium **65**.



Bei der Hydrolyse des Lithiumtriphenylmethanolats **202** entsteht der entsprechende Alkohol, nämlich Triphenylmethanol **201**.

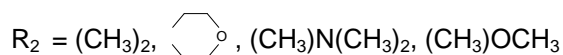
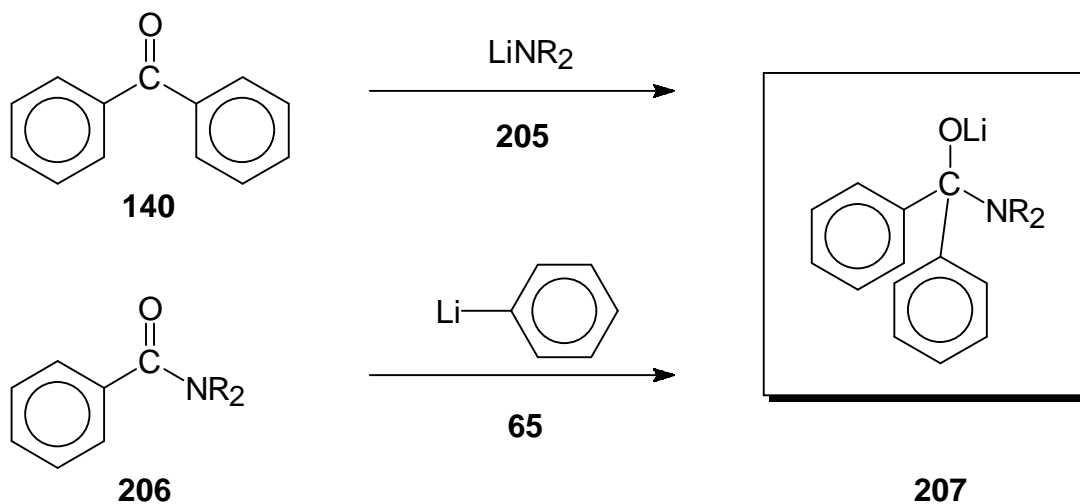
*Dies gilt nur für dieses lithiierte phenylsubstituierte Additionsprodukt und auch nur unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen, denn beispielsweise taucht bei der *Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion* (Abbildung 1.38, S. 32) bzw. der Umkehrreaktion, der *Oppenauer-Oxidation*, als reaktive Spezies ein Aluminiumalkoholat **171** auf, das abgesehen von dem Unterschied der C-H- bzw. C-C-Bindung analog zum Intermediat **202** aufgebaut ist.

3.3.2 Intermediate mit N-Alkylsubstituenten

3.3.2.1 Intermediat mit X = Ph, Y = Ph und Z = NR₂

Ein bei Raumtemperatur stabiles Intermediat **207** (Abbildung 3.5) mit den Substituenten X = Ph, Y = Ph und Z = NR₂ kann man auf zwei verschiedenen Reaktionswegen erhalten: durch die Addition eines Lithiumamids **205** an Benzophenon **140** und durch die Addition von Phenyllithium **65** an ein Carbonsäureamid **206**.⁴⁵

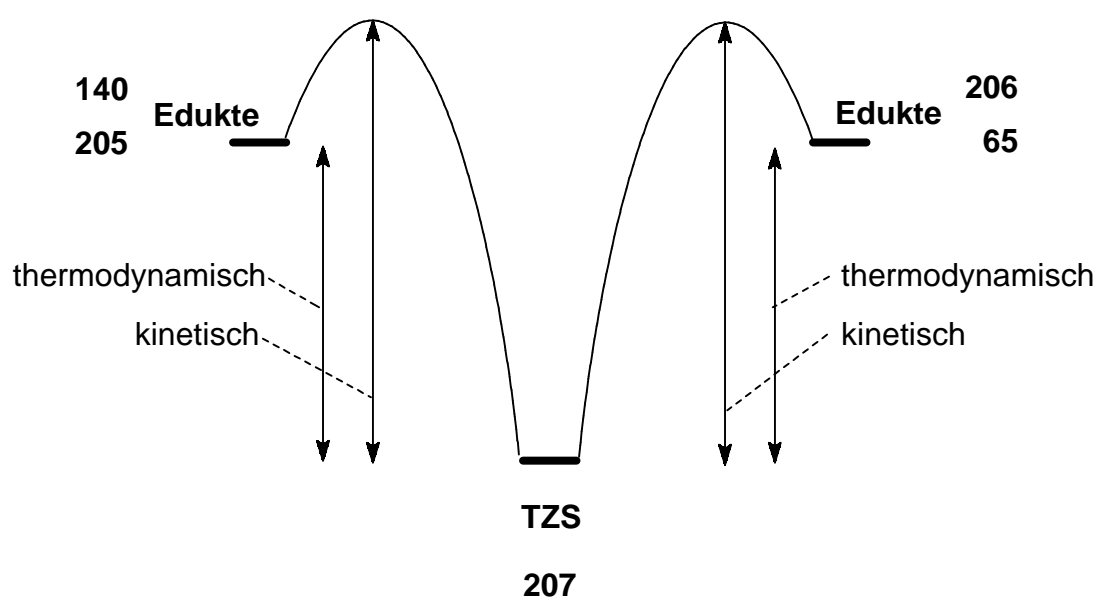
Abbildung 3.5: Stabiles tetraedrisches Intermediat **207** aus der Addition eines Lithiumamids **205** an Benzophenon **140** bzw. von Phenyllithium **65** an ein Carbonsäureamid **206**.



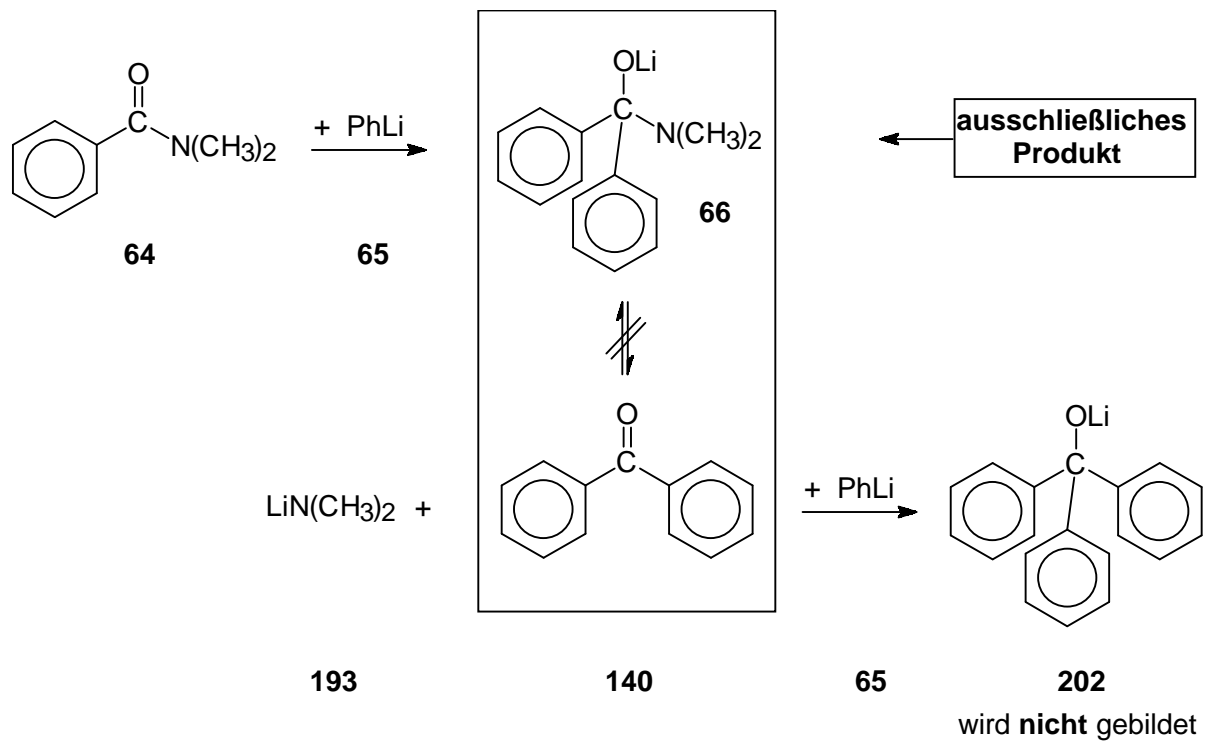
Dadurch, dass auf beiden Reaktionswegen immer das Intermediat **207** entsteht, wird deutlich, dass das Intermediat **207** thermodynamisch günstiger ist als seine Ausgangsverbindungen **140** und **206** (Abbildung 3.6). Auch kinetisch ist die Stabilität

dieser Zwischenstufe **207** begründet: Die Aminogruppe kann im Übergangszustand der Eliminierung eine negative Ladung nicht gut stabilisieren (s. Abschnitt 1.2.2, S. 15 f.). Das bedeutet, dass der Übergangszustand beim Zerfall des Intermediats **207** sehr hoch liegt und bei Raumtemperatur die Populationen nach Boltzmann seitens der Edukte sehr gering sind.

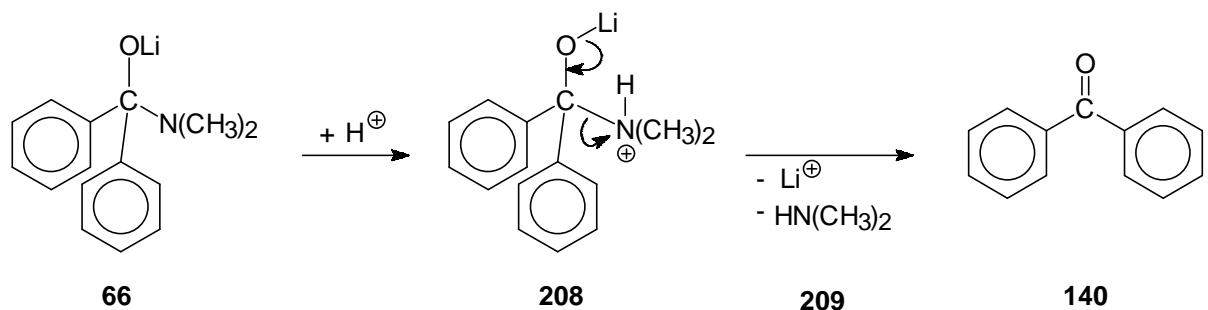
Abbildung 3.6: Schematisch gezeigte thermodynamische und kinetische Stabilität der tetraedrischen Zwischenstufe **207**. Edukte: Benzophenon **140** und Lithiumamid **205** bzw. Carbonsäureamid **206** und Phenyllithium **65**.



Das folgende Experiment verdeutlicht die thermodynamische Stabilität des Intermediats **207**: Gibt man zu N,N-Dimethylbenzamid **64** (Abbildung 3.7) Phenyllithium **65** im Überschuss (2 eq) zu, so entsteht ausschließlich das tetraedrische Intermediat **66** und kein Doppeladditionsprodukt **202**, das auftreten müsste, wenn kleine Mengen des Zerfallsprodukts (Benzophenon **140**) gebildet würden. Dies ist ein direkter Hinweis darauf, dass $\ominus\text{N}(\text{CH}_3)_2$ eine so schlechte Abgangsgruppe ist, dass das Intermediat **66** nicht nennenswert mit Benzophenon **140** und $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$ **193** im Gleichgewicht steht.

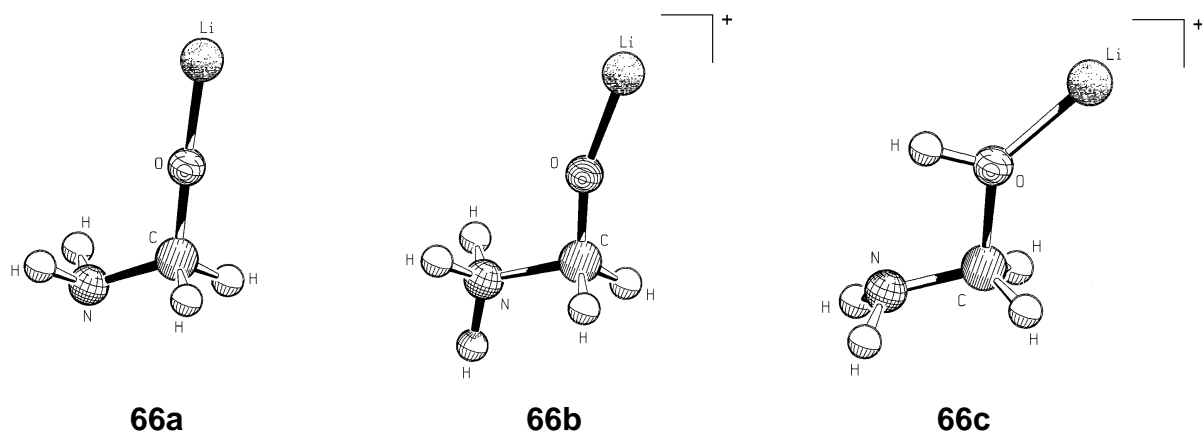
Abbildung 3.7: Reaktion von *N,N*-Dimethylbenzamid **64** mit 2 eq Phenyllithium **65** zu Intermediat **66**.

Erst während der wässrigen Aufarbeitung zerfällt das Intermediat **66** (Abbildung 3.8) in Benzophenon **140** und Dimethylamin **209**. Hier findet eine Übertragung eines Protons auf den Stickstoff statt, sodass der protonierte Dimethylaminrest als stabile Abgangsgruppe vorgebildet (**208**) und dann unter Bildung von Benzophenon **140** abgespalten wird.

Abbildung 3.8: Wässrige Aufarbeitung und Zerfall des Intermediats **66**.

Um diese Annahme zu unterstützen, wurden in der Arbeitsgruppe Boche⁸⁰ die relativen Energien und die C-O- bzw. C-N-Bindungsängen mithilfe von *ab-initio*-Rechnungen (MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G* + ZPE(MP2/6-31+G*)) der zu **66** analogen tetraedrischen Zwischenstufe **66a*** (*Abbildung 3.9*) und zweier protonierter Isomere dieses Intermediats **66a** durchgeführt. Das eine Isomer **66b** ist am Stickstoff protoniert, das andere **66c** am Sauerstoff. Für die quantenchemischen Untersuchungen wurden, um den rechnerischen Aufwand möglichst gering zu halten und trotzdem aussagekräftige Ergebnisse auf hohem Rechnenniveau zu erhalten, die Phenyl- und die Methylgruppen durch Wasserstoffatome ersetzt.

Abbildung 3.9: Drei ab-initio-berechnete Verbindungen: Die tetraedrische Zwischenstufe 66a, das am Stickstoffatom protonierte Isomer 66b und das am Sauerstoffatom protonierte Isomer 66c.



* Intermediat mit gestreckter C-O-Li-Bindung und anomerem Effekt wie im Kristall, *Abbildung 1.13*, S. 13.

In *Tabelle 3.2* sind die berechneten Werte der relativen Energien (kcal/mol) und die Längen (pm) der C-N- bzw. C-O-Bindungen der tetraedrischen Zwischenstufe **66a**, des Isomers **66b** und des Isomers **66c** aufgelistet.

Tabelle 3.2: Auflistung der relativen Energien (kcal/mol), C-N- und C-O-Bindungslängen (pm) aus ab-initio-Berechnungen (MP2/6-31+G/MP2/6-31+G* + ZPE(MP2/6-31+G*)) der tetraedrischen Zwischenstufe **66a**, dem am Stickstoffatom protonierten Isomer **66b** und dem am Sauerstoffatom protonierten Isomer **66c**.*

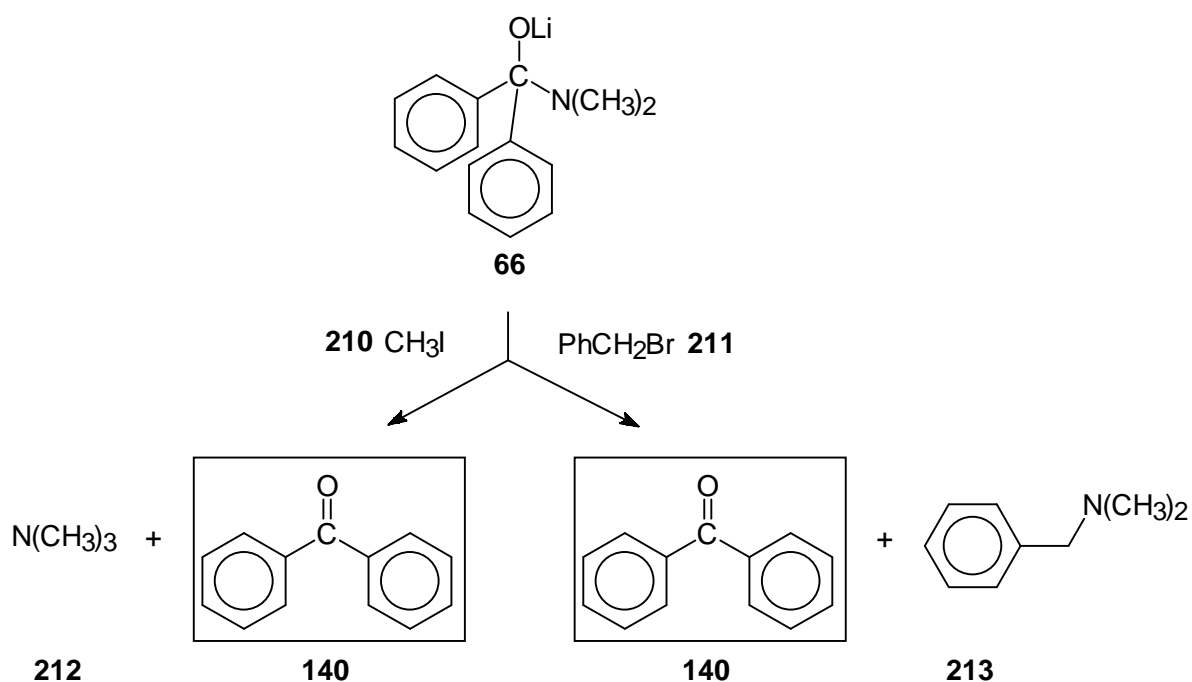
Intermediat	Nummer	rel. Energien (kcal/mol)	C-N- Bdg.-Länge (pm)	C-O- Bdg.-Länge (pm)
nicht protoniert	66a	nicht vergleichbar	146.1	138.8
N-protoniert	66b	0.0	157.3	132.8
O-protoniert	66c	3.6	140.8	150.2

Die relative Energie des Intermediats **66a** ist in *Tabelle 3.2* nicht angegeben, weil diese Energie der nichtprotonierten Form mit denen der protonierten Formen (**66b** und **66c**) wegen ihrer unterschiedlichen Stöchiometrie nicht verglichen werden kann. Beim Vergleich der protonierten Formen erkennt man, dass die O-protonierte Form **66c** um 3.6 kcal/mol instabiler ist als die N-protonierte Form **66b** und letztere daher bevorzugt gebildet wird.

Auch der Vergleich der Bindungslängen offenbart diese Tendenz: In der N-protonierten Form **66b** hat sich die C-N-Bindungslänge gegenüber der nichtprotonierten Form **66a** verlängert und die C-O-Bindungslänge verkürzt. Die C-O-Einfachbindung nähert sich also der C=O-Doppelbindung an, während sich der NH₃-Rest langsam vom tertiären Kohlenstoff entfernt. Bei dem Vergleich mit der O-protonierten Form **66c** macht man eine entgegengesetzte Beobachtung: Die C-N-Bindungslänge verkürzt sich, und die C-O-Bindungslänge ist gegenüber der nichtprotonierten Form **66a** verlängert. Wenn also ein Elektrophil am Sauerstoff des Intermediats wie bei **66c** angreift, müssten andere Zerfallsprodukte entstehen als die bei der wässrigen Aufarbeitung (*Abbildung 3.8*, S. 49) beobachteten.

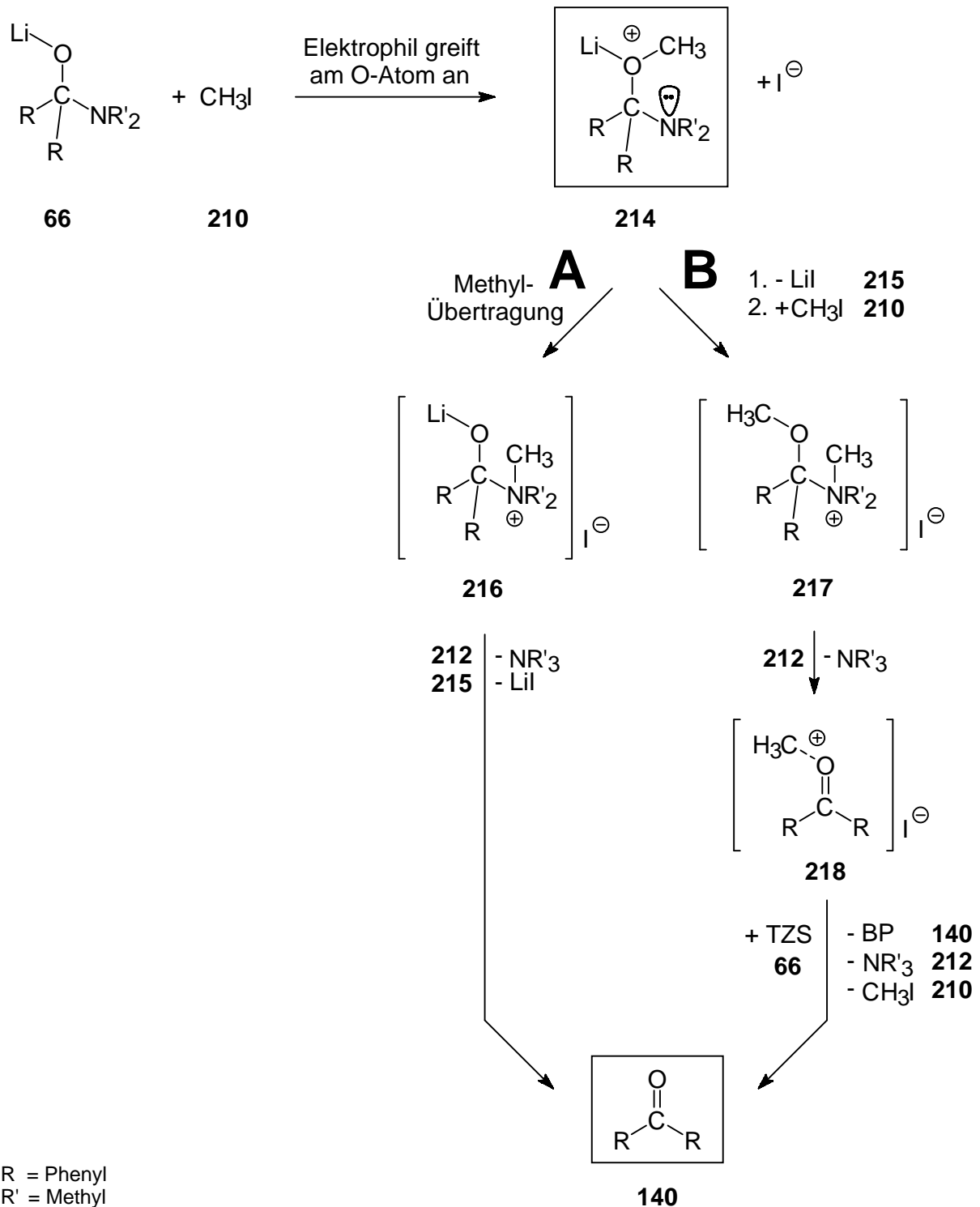
Fängt man in einem weiteren Experiment das Intermediat **66** (Abbildung 3.10) mit einem anderen Elektrophil als H^{\oplus} ab (z. B. Methyljodid **210** oder Benzylbromid **211**), so reagiert es ebenfalls nicht am OLi-Sauerstoff, sondern an der Aminogruppe. Es zerfällt dann in Benzophenon **140** und Trimethylamin **212** bzw. N-Benzyl-N,N-dimethylamin **213**.

Abbildung 3.10: Abfangreaktionen der tetraedrischen Zwischenstufe **66** mit Methyljodid **210** bzw. Benzylbromid **211**.



Reagiert die tetraedrische Zwischenstufe **66** also mit einem Elektrophil (Methyljodid **210**, Benzylbromid **211** oder bei der wässrigen Aufarbeitung mit H^{\oplus}), so wird es bevorzugt am freien Elektronenpaar des Stickstoffs addieren, und ein stabiles Amin **212** bzw. **213** verlässt das Molekül. Aber selbst wenn zu einem geringen Prozentsatz der Sauerstoff elektrophil angegriffen wird, würden die in *Abbildung 3.11* postulierten Reaktionsmechanismen zu den gleichen Produkten führen.

Abbildung 3.11: Hypothetische Mechanismen beim elektrophilen Angriff von Methyljodid **210** auf das Sauerstoffatom im Intermediat **66**.



Addiert also ein Elektrophil (Methyljodid **210**) am Sauerstoff der tetraedrischen Zwischenstufe **66**, so entsteht die O-methylierte Verbindung **214**. Unter Umständen erfolgt dann eine Methylübertragung (**Weg A**) vom Sauerstoff zum Stickstoff mit

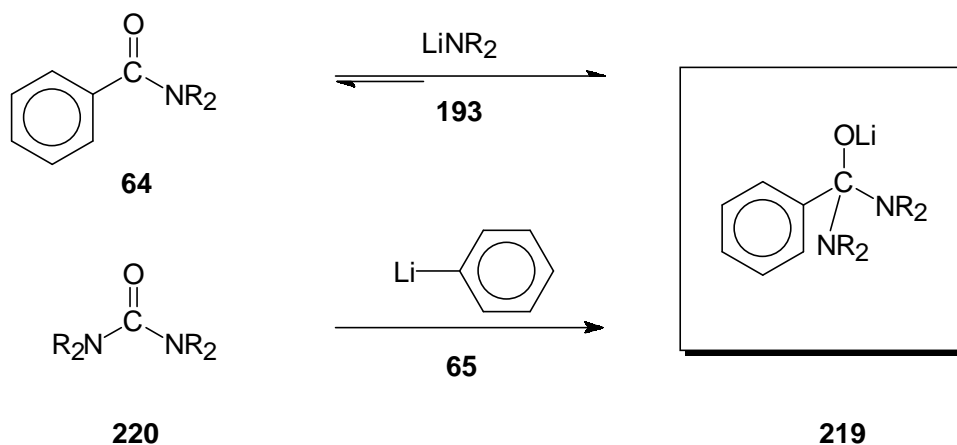
anschließender Amin-Eliminierung unter Bildung des Ketons **140**. Vielleicht wird aber auch erst eine LiI-Einheit abgespalten (**Weg B**), und ein zweites Elektrophil **210** greift die O-methylierte Verbindung diesmal am Stickstoffatom an. Dann käme es nach der Abspaltung der Austrittsgruppe (desamins **212**) zur Bildung eines starken Methylierungsmittels **218**, das wiederum die tetraedrische Zwischenstufe **66** methylieren kann.

In jedem der Fälle, unabhängig davon, ob das Elektrophil am Stickstoff- oder Sauerstoffatom zuerst addiert, entstehen also immer die gleichen Zerfallsprodukte: das Amin (**212**) und Benzophenon **140**. Die quantenchemischen Rechnungen zeigen allerdings einen deutlichen Trend, wonach der elektrophile Angriff am Stickstoffatom erfolgt.

3.3.2.2 Intermediat mit X = Ph, Y = NR₂ und Z = NR₂

Ein bei Raumtemperatur bedingt stabiles Intermediat **219** (*Abbildung 3.12*) mit den Substituenten X = Ph, Y = NR₂ und Z = NR₂ (R = CH₃) kann man auf zwei verschiedenen Reaktionswegen erhalten. Erstens durch die Addition von Lithiumdimethylamid **193** an N,N-Dimethylbenzamid **64** und zweitens durch die Addition von Phenyllithium **65** an Tetramethylharnstoff **220**.

*Abbildung 3.12: Tetraedrisches Intermediat **219** aus der Addition von Lithiumdimethylamid **193** an N,N-Dimethylbenzamid **64** bzw. von Phenyllithium **65** an Tetramethylharnstoff **220**.*

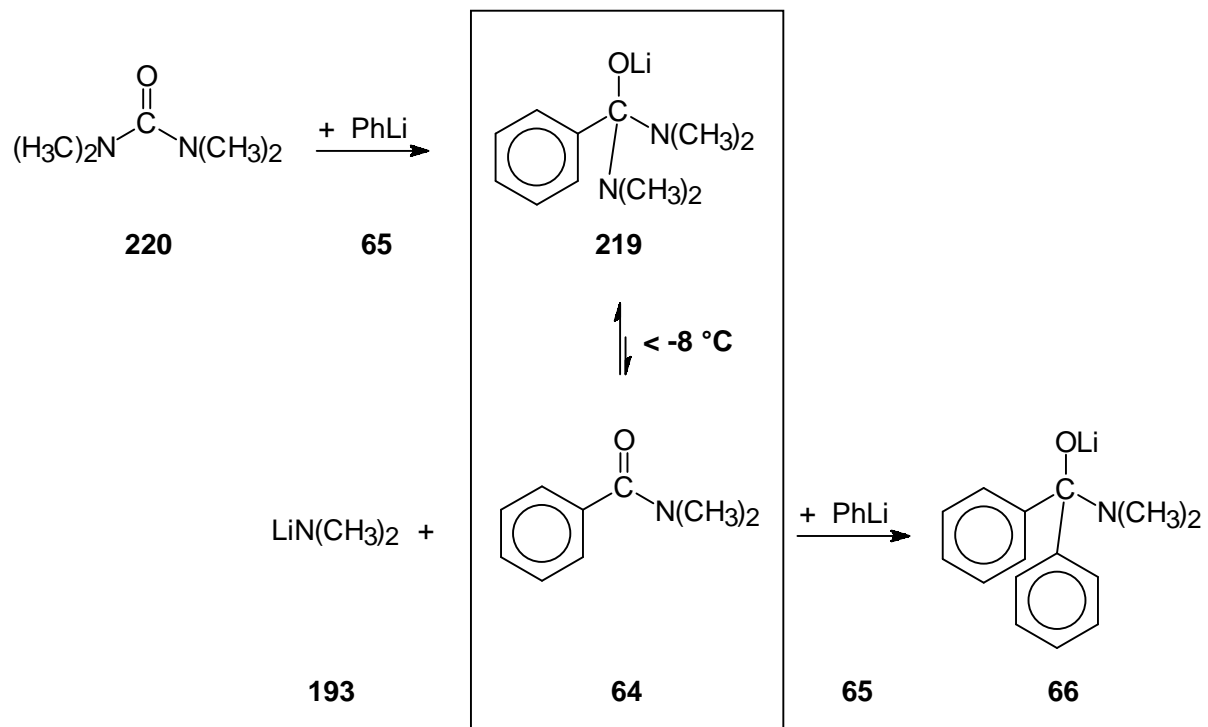


R = Methyl

Lässt man die Edukte im Verhältnis 1:1 miteinander reagieren, so entsteht das tetraedrische Intermediat **219** bereits bei einer Reaktionstemperatur von $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$, ist bis Raumtemperatur stabil und zerfällt erst bei der Hydrolyse zu N,N-Dimethylbenzamid **64**.

Bei der Reaktion von Tetramethylharnstoff **220** (Abbildung 3.13) mit zwei äquivalenten Phenyllithium **65** beobachtet man in NMR-Temperaturmessreihen (AAV1, Abschnitt 5.2.1, S. 161) ab $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine durch einen allmählichen Zerfall des Intermediats **219** bedingte anschließende Doppeladdition zum Intermediat **66**.

Abbildung 3.13: Reaktion von Tetramethylharnstoff **220** mit 2 eq Phenyllithium **65**.

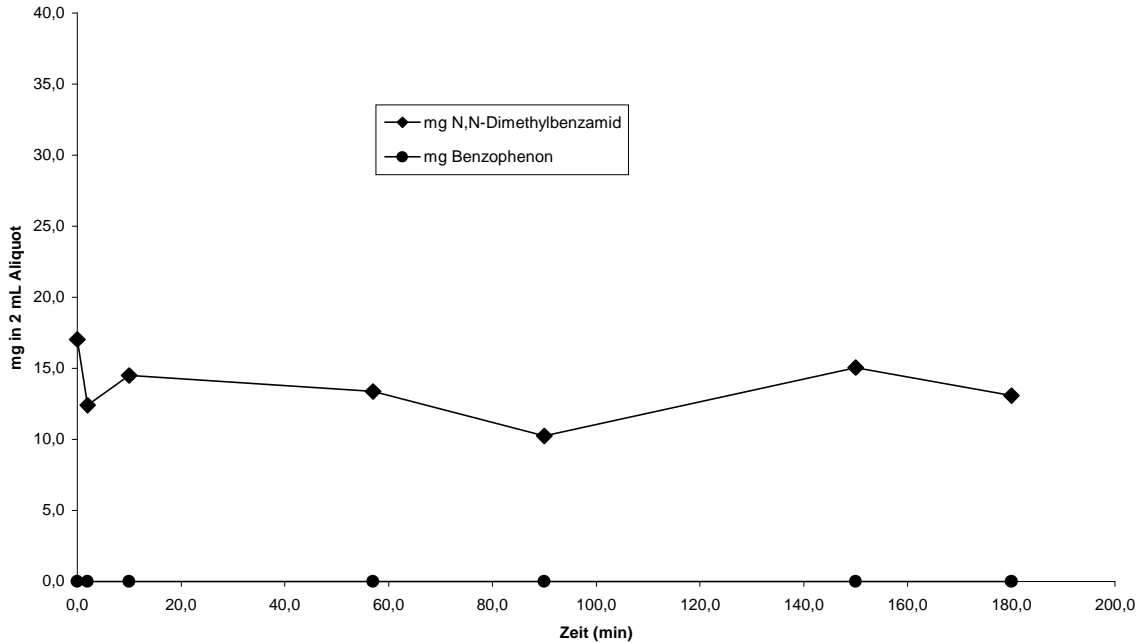


Oberhalb $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ steht also die tetraedrische Zwischenstufe **219** im Gleichgewicht mit N,N-Dimethylbenzamid **64** und Lithiumdimethylamid **193**.

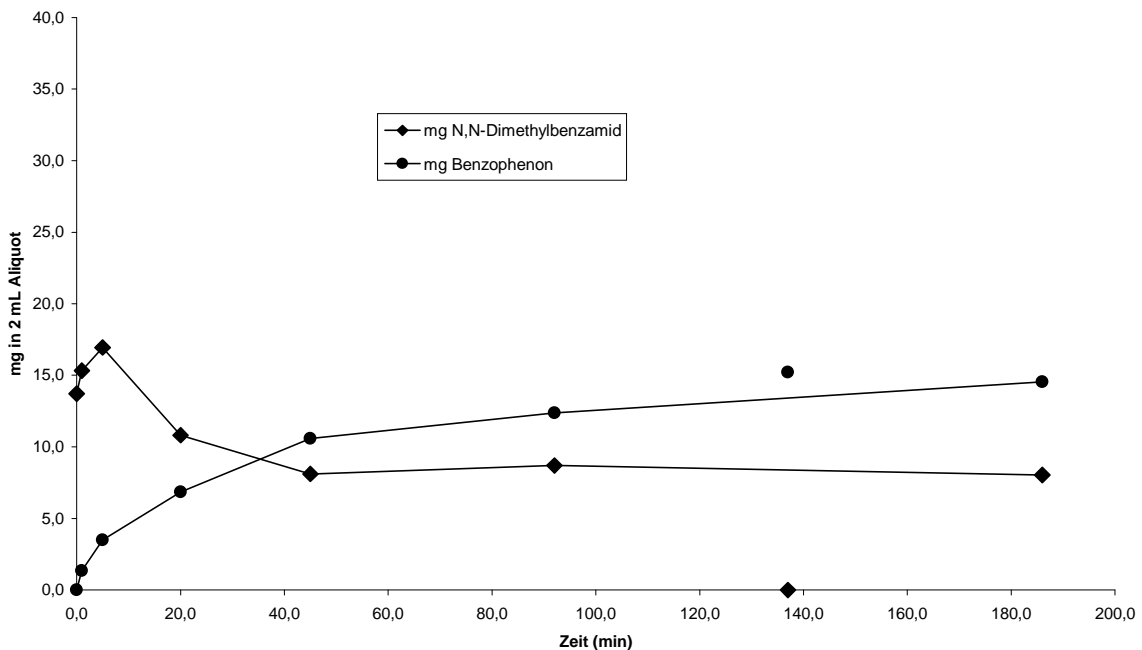
Die folgenden kalibrierten GC-Messreihen (**AAV4**, Abschnitt 5.2.4, S. 165) unterstreichen diesen Sachverhalt nochmals. In zwei getrennten Reaktionen wurden Tetramethylharnstoff **220** und zwei äquivalente Phenyllithium **65** bei den Temperaturen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ bzw. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zusammengegeben. In verschiedenen Zeitabständen wurde jeweils ein Aliquot entnommen und hydrolysiert. In *Abbildung 3.14* sind die Mengen der nach der Hydrolyse entstandenen Produkte (in mg) gegen die Zeit (in Minuten) für die Reaktionstemperaturen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ bzw. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetragen. Man erkennt klar, dass bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ausschließlich das Hydrolyseprodukt (N,N-Dimethylbenzamid **64**) des Intermediats **66** entstanden ist. Findet die gleiche Reaktion allerdings bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ statt, erkennt man eine Zunahme des Hydrolyseprodukts Benzophenon **140**, welches aus der Doppeladditionsreaktion von Tetramethylharnstoff **220** mit 2 eq Phenyllithium **65** resultiert. Diese Versuchsergebnisse demonstrieren deutlich die Temperaturabhängigkeit der Stabilität der tetraedrischen Zwischenstufe **219** und deren Gleichgewichtslage zu den Produkten oberhalb $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Abbildung 3.14: Auftragung der Menge der Reaktionsprodukte (mg / 2 mL Aliquot) nach der Hydrolyse der Reaktion von Tetramethylharnstoff **220** mit 2 eq Phenyllithium **65** bei -10 °C bzw. 0 °C gegen die Zeit (min).*

Reaktion von Tetramethylharnstoff **220** mit PhLi **65** bei -10 °C - Reaktionsprodukte nach Hydrolyse



Reaktion von Tetramethylharnstoff **220** mit PhLi **65** bei 0 °C - Reaktionsprodukte nach Hydrolyse

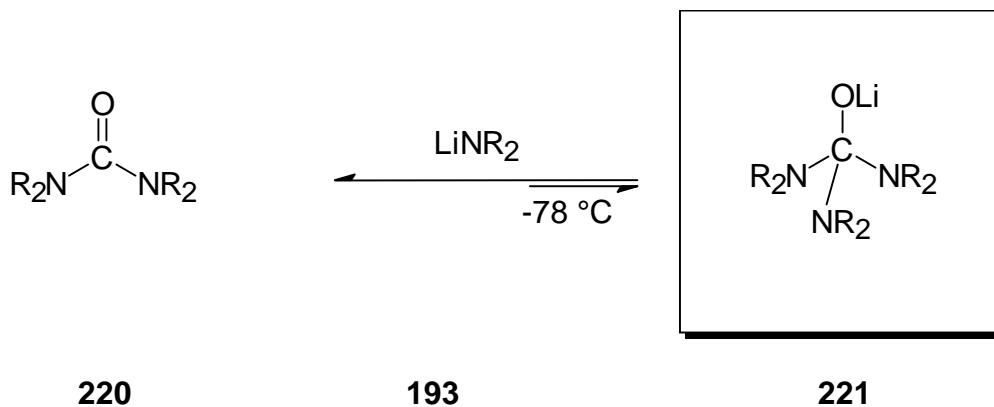


* Die Werte nach 138 Minuten im zweiten Diagramm wurden nicht mit einbezogen, da es sich hier wegen der außergewöhnlich großen Abweichung mit großer Wahrscheinlichkeit um eine Fehlmessung handelte.

3.3.2.3 Intermediat mit $X = \text{NR}_2$, $Y = \text{NR}_2$ und $Z = \text{NR}_2$

Ein Intermediat **221** (Abbildung 3.15) mit den Substituenten $X, Y, Z = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ aus der Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Tetramethylharnstoff **220** kann man nur bei einer Reaktionstemperatur $\leq -78^\circ \text{C}$ beobachten.

Abbildung 3.15: Tetraedrisches Intermediat **221** aus der Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Tetramethylharnstoff **220**.



R = Methyl

Oberhalb -78°C liegt das Gleichgewicht ganz auf der Seite der Edukte **193** und **220**, weil dort überwiegend die Entropie größer ist. Nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung⁸¹ ist die freie Enthalpieänderung ΔG gleich der Differenz der Enthalpieänderung ΔH und dem Produkt aus Temperatur T und der Entropieänderung ΔS .

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

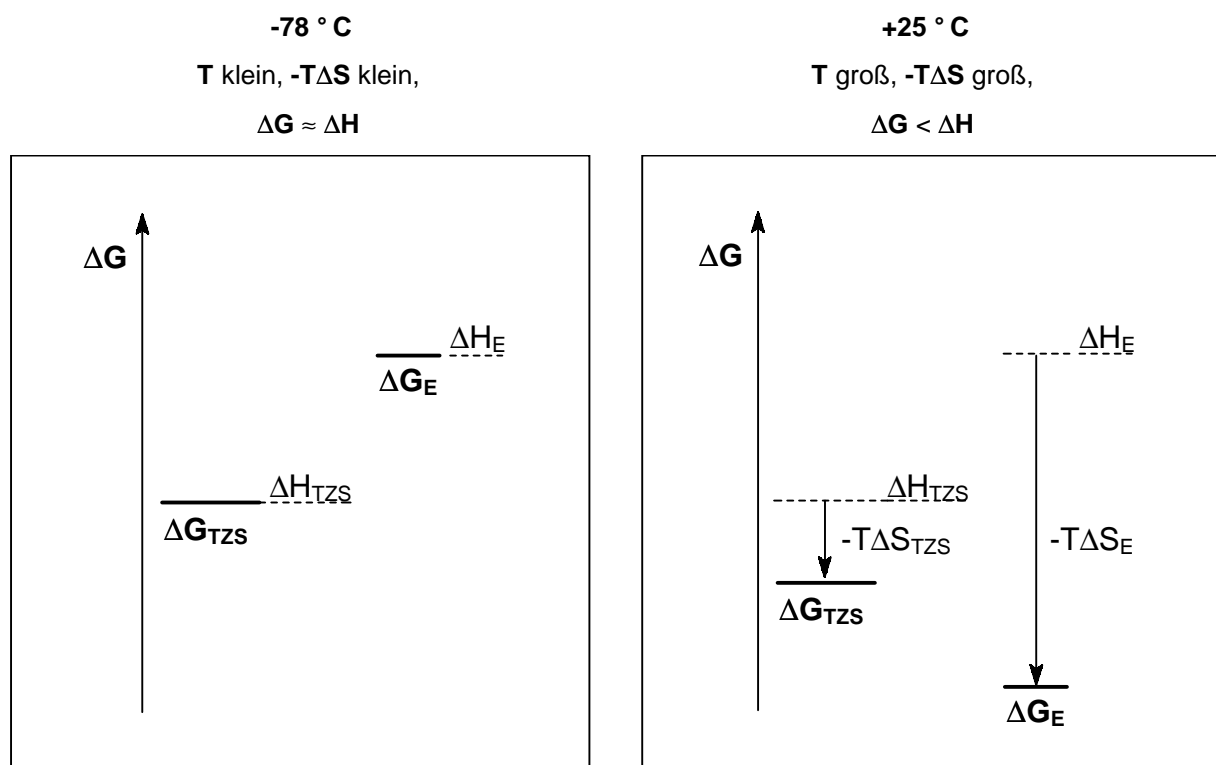
Diese Gleichung sagt aus, dass bei hohen Temperaturen die Entropieänderung ΔS (also der Term $-T\Delta S$) großen Einfluss auf ΔG hat und bei niedrigen Temperaturen unwichtig wird.

Bei tiefen Temperaturen ist der Term $-T\Delta S$ klein, und es gilt: $\Delta G \approx \Delta H$ für $T = \text{klein}$

Bei hohen Temperaturen ist der Term $-T\Delta S$ groß, und es gilt: $\Delta G < \Delta H$ für $T = \text{groß}$

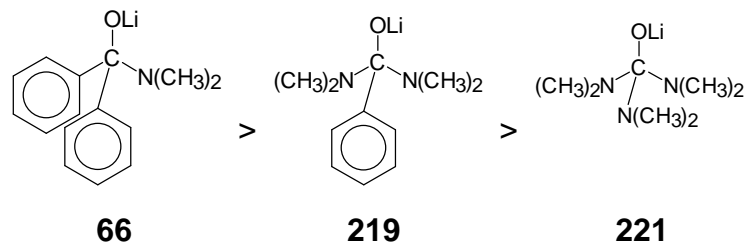
In *Abbildung 3.16* sind die Unterschiede graphisch verdeutlicht: Wenn der Term $-T\Delta S$ keinen Einfluss hat (bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$), dann sind die ΔG -Werte der Edukte (ΔG_E) und der tetraedrischen Zwischenstufe (ΔG_{TZS}) gleich den entsprechenden ΔH -Werten. Bei höheren Temperaturen ($+25\text{ }^\circ\text{C}$), bei denen der Term $-T\Delta S$ eine Rolle spielt, ist zusätzlich die Entropie der Edukte (ΔS_E) größer als die Entropie der tetraedrischen Zwischenstufe (ΔS_{TZS}), und daher ist der ΔG -Wert der Edukte stärker abgesenkt als die ΔG -Werte der tetraedrischen Zwischenstufe, womit sich die energetische Reihenfolge bei Temperaturerhöhung umkehrt.

Abbildung 3.16: Temperatureinfluss auf die freie Enthalpie ΔG . TZS: tetraedrische Zwischenstufe, E: Edukte.



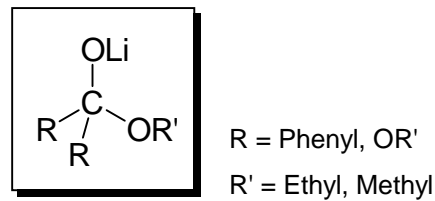
Da man bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ die tetraedrische Zwischenstufe **221** im NMR-Experiment sieht, ist die Temperatur also niedrig genug, um den Term $-T\Delta S$ vernachlässigen zu können, und es gilt $\Delta G \approx \Delta H$ und damit $\Delta G_{TZS} < \Delta G_E$. Bei höheren Temperaturen ist $\Delta G_E < \Delta G_{TZS}$, und das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf der Seite der Edukte.

Bei der tetraedrischen Zwischenstufe **221** handelt es sich um eine Verbindung mit drei äquivalenten Abgangsgruppen, von denen eine austritt. Der Rest $\ominus\text{NR}_2$ ist eigentlich eine schlechte Austrittsgruppe (Abschnitt 1.2.2, S. 15), aber von den 3 Aminosubstituenten der Zwischenstufe **221** wirken zwei auf das tetraedrische Zentrum als Elektronendonoren und üben somit auf die Austrittsgruppe einen elektronischen Druck aus. Elektronendonoren begünstigen die Bildung der Carbonylzerfallsprodukte durch Wechselwirkungen mit dem Carbonyl-C-O- π^* -Orbital (vgl. *Abbildung 3.49*, S. 93) und senken zusätzlich den Übergangszustand der Eliminierungsreaktion durch Wechselwirkung mit dem C-X- σ^* -Orbital (vgl. *Abbildung 3.50*, S. 98) ab.¹⁹ Bei den tetraedrischen Zwischenstufen in Abschnitt 3.3.2 (S. 47 ff.) ist daher die Stabilitätsreihenfolge:



die Anzahl von zerfallsbeschleunigenden Elektronendonoren wächst von links nach rechts.

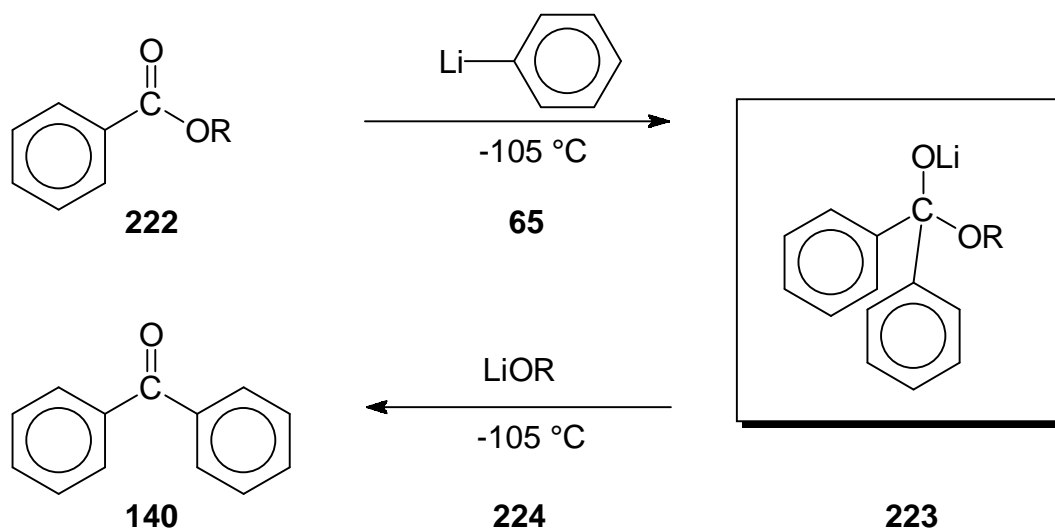
3.3.3 Intermediate mit O-Alkylsubstituenten



3.3.3.1 Intermediat mit X = Ph, Y = Ph und Z = OR

Prinzipiell gibt es zwei Zugangswege für die Darstellung der tetraedrischen Zwischenstufe **223** (Abbildung 3.17): erstens durch Addition von Phenyllithium **65** an einen Benzoessäureester **222**, zweitens durch Addition eines Lithiumalkoholats **224** an Benzophenon **140**.

Abbildung 3.17: Addition von Phenyllithium **65** an Benzoessäureester **222** und Zerfall des Intermediats **223** in Benzophenon **140**.

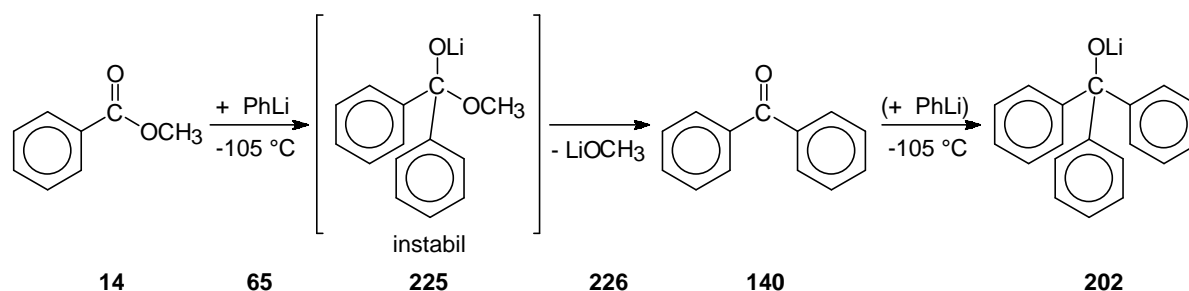


R = Ethyl oder Methyl

In der Praxis sind Lithiumalkoholate **224** jedoch offensichtlich zu schwache Nukleophile, um an die Carbonylgruppe von Benzophenon **140** addieren zu können. Die thermodynamische Lage der Edukte (**140** und **224**) ist also sehr viel günstiger als die des Additionsproduktes **223**.

Bei der Addition von Phenyllithium **65** (Abbildung 3.18) an Methylbenzoat **14** konnte in den NMR-Untersuchungen auch bei der experimentell tiefstmöglichen Temperatur ($-105\text{ }^{\circ}\text{C}$) kein tetraedrische Zwischenstufe **225** beobachtet werden.

Abbildung 3.18: Addition von Phenyllithium **65** an Benzoessäuremethylester **14**.



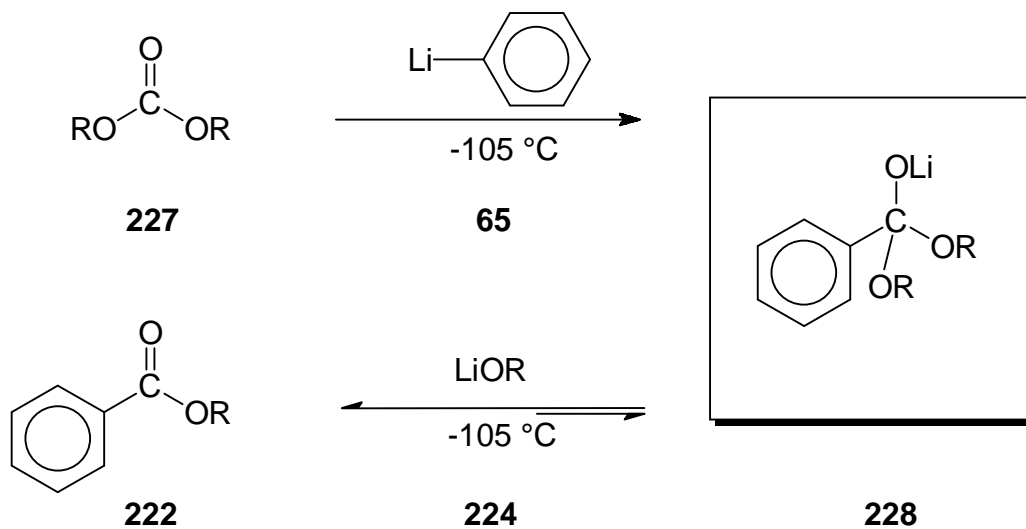
Stattdessen findet man bereits bei $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ das Doppeladditionsprodukt **202**. Das Intermediat **225** ist also derart instabil, dass es spontan zu Lithiummethanolat **226** und Benzophenon **140** zerfällt und daher **140** mit dem Edukt **14** in Konkurrenz für die Addition von Phenyllithium **65** steht. Da die Carbonylgruppe des Ketons **140** elektrophiler ist als die des Esters **14**, reagiert das restliche Phenyllithium **65** schneller mit Benzophenon **140** zum Doppeladditionsprodukt **202** ab.

Der Vergleich dieser instabilen Zwischenstufe **225** mit der analogen stabilen Zwischenstufe **207** (Abschnitt 3.3.2.1, S. 47) mit einem Stickstoffsubstituenten zeigt, dass die Stabilität mit der Abgangsgruppenqualität des jeweiligen Heteroatomsubstituenten verknüpft ist. $\ominus\text{OR}$ ist eine viel bessere Abgangsgruppe als $\ominus\text{NR}_2$. Das ist verständlich, denn Sauerstoff besitzt eine größere Elektronegativität als Stickstoff und kann daher die negative Ladung im Übergangszustand besser stabilisieren.

3.3.3.2 Intermediat mit X = Ph, Y = OR und Z = OR

Zur Untersuchung der tetraedrischen Zwischenstufe **228** (Abbildung 3.19) wurden Alkylcarbonate **227** mit Phenyllithium **65** sowie Benzoesäureester **222** mit Lithiumalkoholat **224** umgesetzt.

Abbildung 3.19: Addition von Phenyllithium **65** an Alkylcarbonat **227** und Zerfallsreaktion des Intermediats **228**.

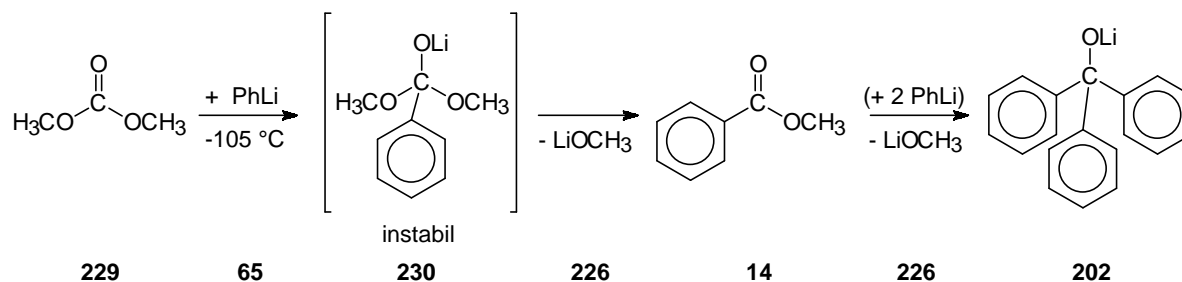


R = Ethyl oder Methyl

Bei der tetraedrischen Zwischenstufe **228** handelt es sich um ein Intermediat, das zwei gute Abgangsgruppen trägt. Eine davon tritt aus, während die andere diesen Austritt durch Elektronendonierung fördert. Die hier behandelte Zwischenstufe **228** sollte also instabiler sein als die in Abschnitt 3.3.3.1 (S. 61) behandelte mit nur einem Sauerstoffsubstituenten **223**, was aber wegen der Instabilität von **223** und **228** unter den gewählten Bedingungen im NMR-Spektrum nicht beobachtet werden kann.

Lässt man Kohlensäuredimethylester **229** (Abbildung 3.20) mit Phenyllithium **65** reagieren, entstehen bereits bei -105 °C als Zerfallsprodukt Methylbenzoat **226** und das daraus resultierende Doppeladditionsprodukt Lithiumtriphenylmethanolat **202**, ohne dass eine tetraedrische Zwischenstufe **230** direkt zu beobachten war.

Abbildung 3.20: Addition von Phenyllithium **65** an Kohlensäuredimethylester **229**.



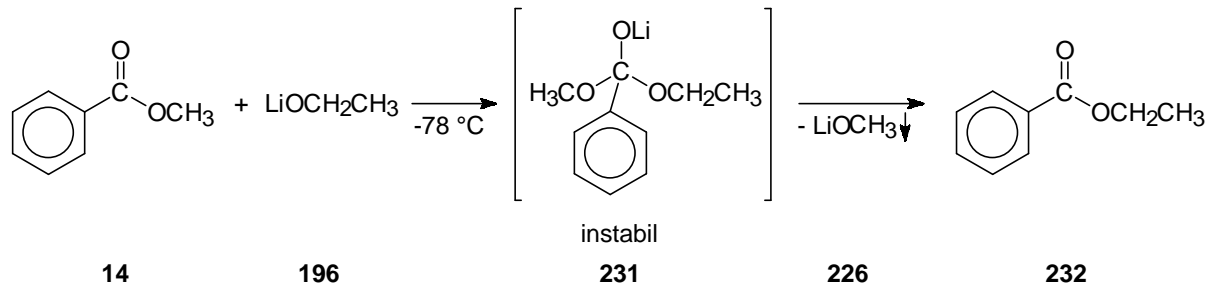
Wie erwartet ist die Lebensdauer des Intermediats **230** so kurz, dass das entstandene Methylbenzoat **14** mit weiterem Phenyllithium **65** reagiert und wie in Abschnitt 3.3.3.1 (S. 61) beschrieben, wieder zu Benzophenon **140** zerfällt, das wiederum mit Phenyllithium **65** zu Lithiumtriphenylmethanolat **202** weiterreagiert. In der Reaktionslösung lagen restliches Edukt **229**, Zerfallsprodukt **14** und sekundäres Doppeladditionsprodukt* **202** nebeneinander vor.

Wegen der hohen Nucleophilie – und damit auch der hohen Reaktivität – des Phenyllithiums **65** kann man hier kein Gleichgewicht zwischen den Edukten bzw. Produkten und der tetraedrischen Zwischenstufe erkennen. Das entstehende primäre Zerfallsprodukt **14** wird sofort von Phenyllithium **65** angegriffen, reagiert irreversibel zu einem stabileren Endprodukt **202** ab und wird so dem Gleichgewicht entzogen.

* Die Konfiguration des (primären) Doppeladditionsprodukts hängt immer von den Edukten und dem nucleophilen Reagenz ab, während das sekundäre Doppeladditionsprodukt immer das Triphenylmethanolat ist, das aber bei Eduktcarbonylverbindungen, die bereits einen Phenylrest tragen, das Doppeladditionsprodukt und bei der Addition von Benzophenon das tetraedrische Intermediat selbst darstellt.

Eine sanftere Reaktion findet bei der Addition von Lithiummethanolat **196** (Abbildung 3.21) an Methylbenzoat **14** statt. Auch hier konnte keine Zwischenstufe **231** beobachtet werden. Aber ab einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ trat Ethylbenzoat **232** als Zerfallsprodukt auf, welches dann bei Raumtemperatur vollständig vorlag.

Abbildung 3.21: Addition von Lithiummethanolat **196** an Benzoessäuremethylester **14**.

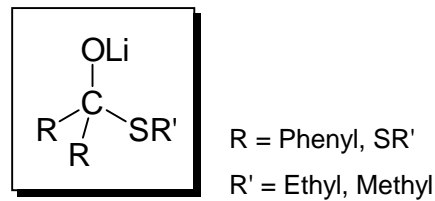


Ab einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ muss also eine Additions-Eliminierungsreaktion stattgefunden haben. Es sollte also ein Gleichgewicht zwischen Edukten bzw. Produkten und dem Intermediat **231** herrschen. Ob das Gleichgewicht auf der Seite der Produkte (**226** und **232**) liegt, weil Lithiummethanolat **226** eine bessere Austrittsgruppe als Lithiumethanolat **196** ist, kann man hieraus nicht eindeutig ableiten. Die Bildung von Lithiummethanolat **226** ist aber wegen seiner schlechten Löslichkeit in THF (Abschnitt 5.3.2.2, S. 176) eine treibende Kraft, um das Gleichgewicht voll und ganz auf die Seite des Zerfallsprodukts **232** zu verschieben.

3.3.3.3 Intermediat mit $X = \text{OR}$, $Y = \text{OR}$ und $Z = \text{OR}$

Zur Untersuchung der tetraedrischen Zwischenstufe **233** (Abbildung 3.22) wurden Alkylcarbonate **227** mit Lithiumalkoholat **224** umgesetzt.

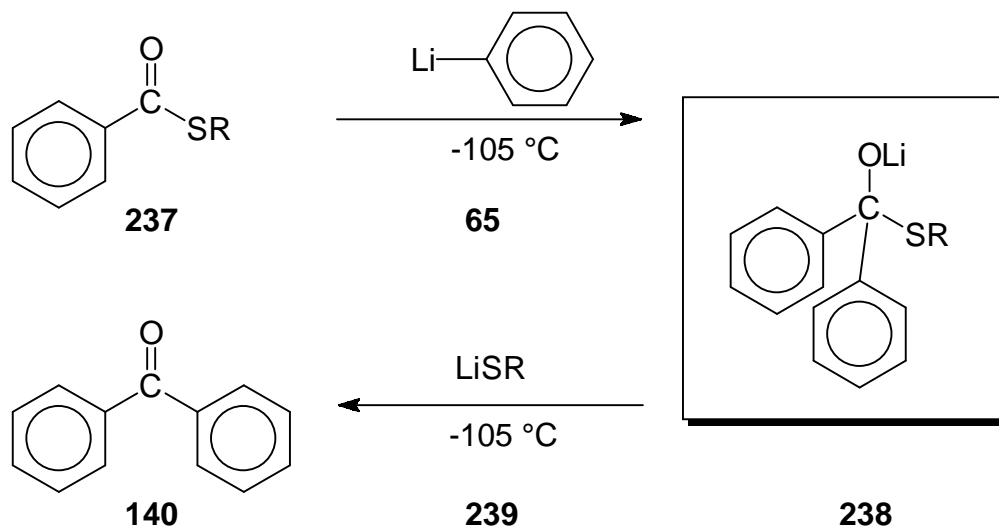
3.3.4 Intermediate mit S-Alkylsubstituenten



3.3.4.1 Intermediat mit X = Ph, Y = Ph und Z = SR

Prinzipiell gibt es auch hier zwei Zugangswege zur Darstellung der tetraedrischen Zwischenstufe **238** (Abbildung 3.24): die Addition von Phenyllithium **65** an Methylthiobenzoat **237** und die Addition eines Lithiumthioalkoholats **239** an Benzophenon **140**.

Abbildung 3.24: Addition von Phenyllithium **65** an Methylthiobenzoat **237** und Zerfall des Intermediats **238** in Benzophenon **140** und Lithiumthiomethanolat **239**.

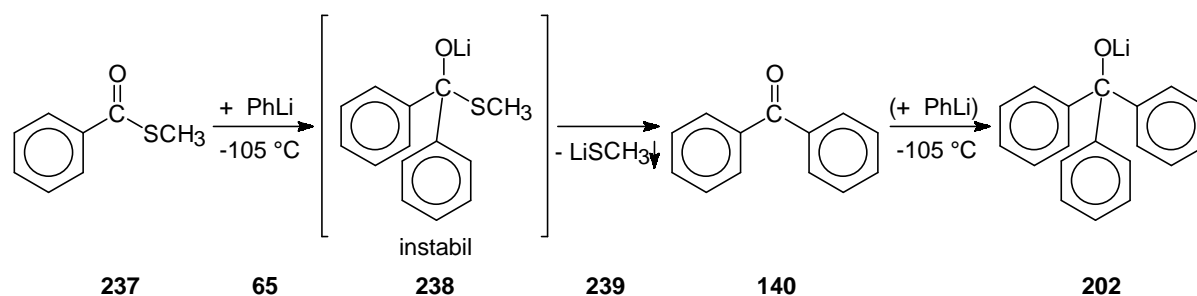


R = Methyl

Die Addition von Phenyllithium **65** (Abbildung 3.25) an Methylthiobenzoat **237** und der anschließende Zerfall zu Benzophenon **140** und Lithiumthiomethanolat **239** erfolgt bereits bei -105 °C so schnell, dass das restliche Phenyllithium **65** bevorzugt mit Benzophenon **140** zum Doppeladditionsprodukt **202** weiterreagiert. Wie im Esterfall

(Abschnitt 3.3.3.1, S. 61) kann auch hier bei der Addition von Phenyllithium **65** an Methylthiobenzoat **237** keine tetraedrische Zwischenstufe **238** im NMR-Spektrum beobachtet werden.

Abbildung 3.25: Addition von Phenyllithium **65** an Methylthiobenzoat **237**.



Vergleicht man mit der äquivalenten Esterreaktion in Abschnitt 3.3.3.1 (Abbildung 3.18, S. 62), so kann man Folgendes diskutieren: Sauerstoff besitzt zwar eine größere Elektronegativität als Schwefel und könnte daher eine negative Ladung im Übergangszustand beim Austritt von $\ominus\text{OR}$ gut stabilisieren, aber Schwefel steht im Periodensystem unter Sauerstoff und hat wegen seiner diffuseren äußeren Orbitale die Möglichkeit, die negative Ladung besser zu verteilen, und die Protonenaffinität von $\ominus\text{SR}$ ist geringer als die von $\ominus\text{OR}$,¹⁹ deswegen ist $\ominus\text{SR}$ die bessere Abgangsgruppe.

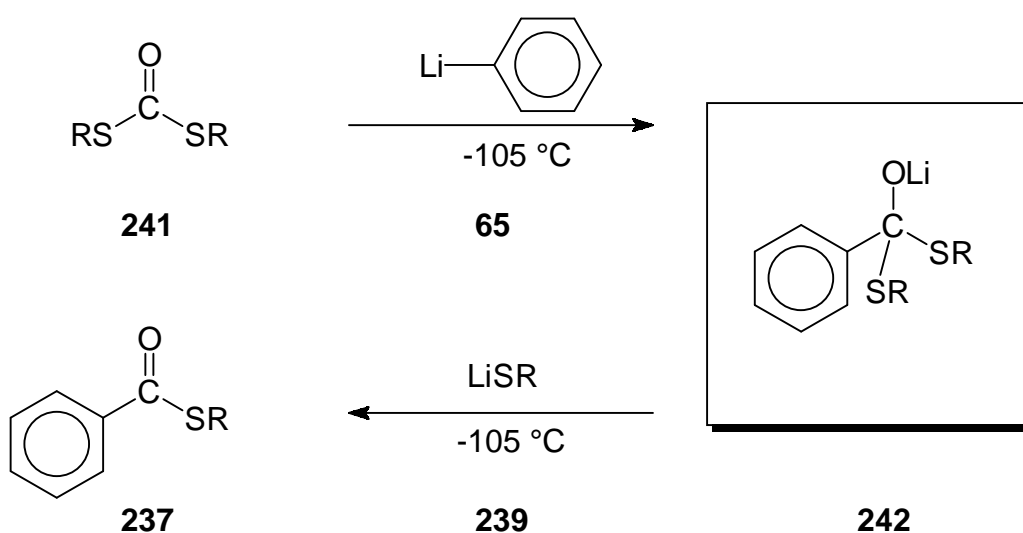
Während sich aber Lithiummethanolat **196** sehr gut in THF- d_8 löst, konnte Lithiumthioethanolat **240** nicht in Lösung gebracht werden (Abschnitt 5.3.3.2, S. 178). Da nun Lithiummethanolat **226** (Abbildung 3.18, S. 62) bereits teilweise aus THF- d_8 ausfällt, ist es es durchaus möglich, dass Lithiumthiomethanolat **239** in der in Abbildung 3.25 gezeigten Reaktion unlöslicher ist. Entstand bei einer Reaktion als Zerfallsprodukt also Lithiummethanolat **226**, so trübte sich die Reaktionslösung, wenn aber als Zerfallsprodukt Lithiumthiomethanolat **239** gebildet wurde, so fiel ein voluminöser Feststoff aus. Bei der Eliminierungsreaktion der tetraedrischen Zwischenstufe **238** fällt Lithiumthiomethanolat **239** vollständig aus der Lösung aus, wird damit dem Gleichgewicht entzogen, und die Reaktion verläuft komplett in Richtung der Zerfallsprodukte **140** und **202**.

Die Addition eines Lithiumthioalkoholats an Benzophenon **140** konnte wegen der erwähnten mangelnden Löslichkeit der Lithiumschwefelverbindung (Abschnitt 5.3.3, S. 177) nicht untersucht werden. Wie in Abschnitt 3.3.3.1 (S. 61) gezeigt, ist bereits Lithiummethanolat **196** ein zu schwaches Nukleophil, um an Benzophenon **140** zu addieren, also sollte die analoge Schwefelverbindung **240** mit noch schwächerer nukleophiler Eigenschaft ebenfalls nicht addieren.

3.3.4.2 Intermediat mit X = Ph, Y = SR und Z = SR

Entsprechend der Sauerstoffvariante in Abschnitt 3.3.3.2 (S. 63) gibt es im schwefel-analogen Fall ebenfalls zwei prinzipielle Zugangswege zum tetraedrischen Intermediat **242** (Abbildung 3.26), nämlich Addition von Phenyllithium **65** an Kohlensäuredimethyldithioester **241** und Addition von Lithiumthioalkoholat **239** an Methylthiobenzoat **237**, wobei letztere Reaktion wegen oben genannter Löslichkeitseigenschaften nicht durchgeführt werden konnte.

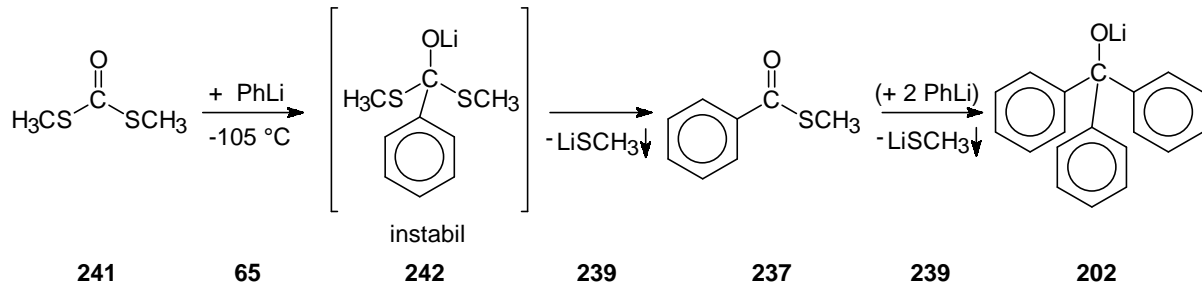
Abbildung 3.26: Addition von Phenyllithium **65** an Kohlensäuredimethyldithioester **241** und Zerfall des Intermediats **242** in Methylthiobenzoat **237** und Lithiumthiomethanolat **239**.



R = Methyl

Analog der in *Abbildung 3.20* (S. 64) dargestellten Reaktion mit dem Carbonat **229** verläuft die Addition von Phenyllithium **65** an Kohensäuredimethyldithioester **241** (*Abbildung 3.27*) unter Bildung des Doppeladditionsprodukts **202**.

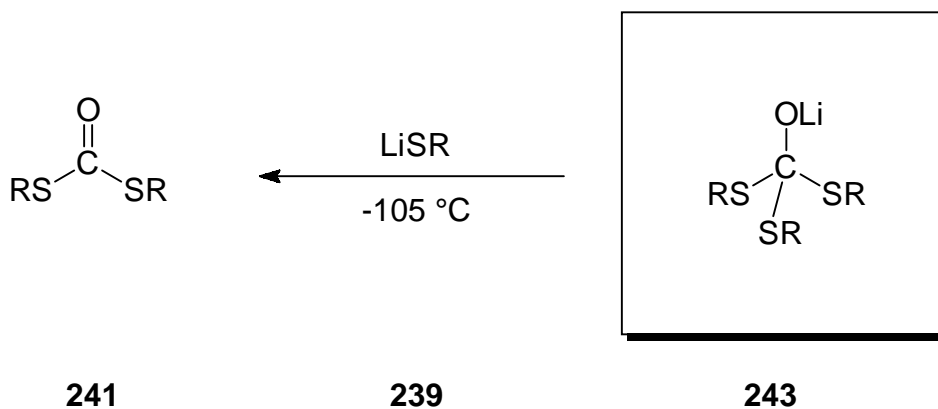
Abbildung 3.27: Addition von Phenyllithium 65 an Kohensäuredimethyldithioester 241.



3.3.4.3 Intermediat mit X = SR, Y = SR und Z = SR

Aufgrund der bereits besprochenen Löslichkeitsschwierigkeiten war es nicht möglich, das tetraedrische Intermediat **243** (*Abbildung 3.28*) aus der Addition eines Lithiumthioalkoholats **239** an einen Kohensäuredialkyldithioester **241** zu untersuchen. Trotzdem sollen hier mittels der Ergebnisse aus den vorherigen Abschnitten hypothetische Aussagen getroffen werden.

Abbildung 3.28: Vermutete Gleichgewichtslage der Addition eines Lithiumthioalkoholats 239 an einen Kohensäuredialkyldithioester 241.



R = Methyl

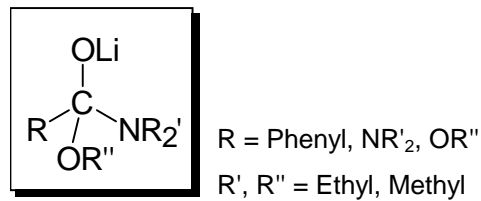
Wegen der schwächeren π -Donorstärke der Schwefelsubstituenten sollte die Additionsreaktion eines Nucleophils an Kohlendimethyldithioester **241** schneller erfolgen als die Additionsreaktion des gleichen Nucleophils an Kohlendimethylester **229**.^{*} Diesem Trend steht die höhere Nucleophilie des Lithiummethanols **196** im Vergleich zum Lithiumthioethanolat **240**¹⁹ bei der Bildung der Intermediate **233** (Abschnitt 3.3.3.3, S. 65 f.) und **243** entgegen.

Beide Intermediate **233** und **243** sind instabil, weil sie jeweils drei gute Abgangsgruppen mit Elektronendonoreigenschaften besitzen. Wird eine Abgangsgruppe eliminiert, so unterstützen die restlichen Heteroatomsubstituenten durch ihren elektronischen Druck, den sie auf das tertiäre Kohlenstoffzentrum ausüben, diesen Austritt. Im Sauerstofffall ist diese Elektronendonoreigenschaft stärker als im Schwefelfall. Gleichzeitig ist $^{\ominus}\text{SR}$ aber wegen der besseren Ladungsstabilisierung im Übergangszustand eine bessere Austrittsgruppe als $^{\ominus}\text{OR}$. Da Lithiumthioalkoholate (**239** und **240**) auch noch schlechter löslich sind als die entsprechenden Lithiumalkoholate (**226** und **196**), ist die Produktbildung der Lithiumthioalkoholate günstiger als die Bildung der Lithiumalkoholate.

Anhand dieser Überlegungen kann man aber keine endgültige Aussage darüber treffen, welche Intermediate stabiler sind: die mit Alkoxysubstituenten oder die mit S-Alkylsubstituenten. In allen Experimenten mit O- bzw. S-Alkylsubstituenten zerfallen die tetraedrischen Zwischenstufen spontan schon bei der tiefstmöglichen Temperatur (-105 °C).

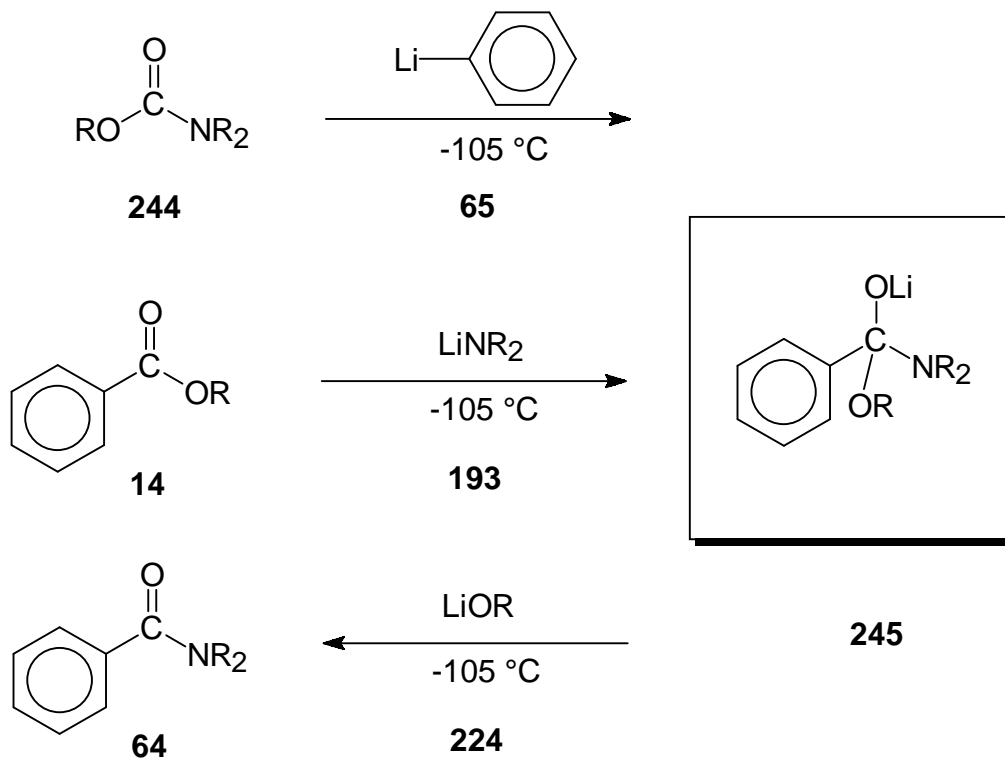
^{*} Der Einfluss der Donorstärke der Substituenten auf die Reaktivitätsabfolge der Carbonylverbindungen gegenüber Lithiumnucleophilen soll in Abschnitt 3.3.9 (S. 93) vertieft behandelt werden.

3.3.5 Intermediate mit N- und O-Alkylsubstituenten

3.3.5.1 Intermediat mit X = Ph, Y = NR₂ und Z = OR

In *Abbildung 3.29* sind die drei durchgeführten Untersuchungsreaktionen für das tetraedrische Intermediat **245** dargestellt: erstens die Addition von Phenyllithium **65** an N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244**, zweitens die Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Methylbenzoat **14** und drittens die Addition von Lithiumalkoholat **224** an N,N-Dimethylbenzamid **64**.

Abbildung 3.29: Synthesewege für die NMR-Untersuchungen der tetraedrischen Zwischenstufe 245.

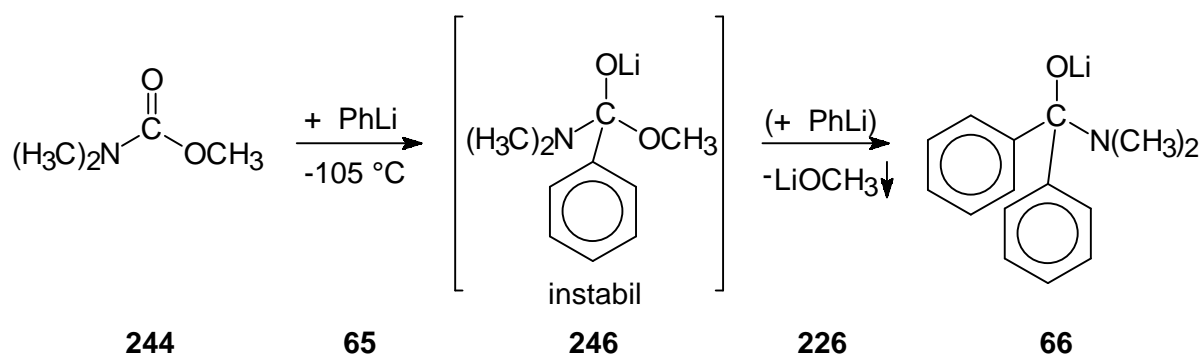


R = Ethyl oder Methyl

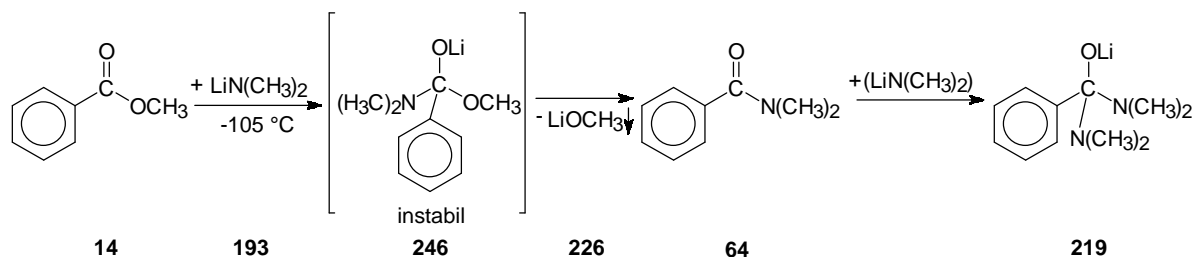
Das Intermediat **245** trägt drei verschiedene Substituenten: Der Phenylrest hat weder ausgeprägte Abgangsgruppen- noch Elektronendoneigenschaften. Der Aminosubstituent ist eine schlechte Abgangsgruppe und ein starker Elektronendonator. Der Alkoxy substituent ist eine gute Abgangsgruppe und ein weniger starker Elektronendonator als der Aminosubstituent. Erwartungsgemäß sollte die tetraedrische Zwischenstufe **245** instabil sein, und die Reihenfolge der Abgangsgruppenqualität ist $OR > NR_2 > Ph$, was bedeutet, dass das N,N-Dimethylbenzamid **64** das thermodynamisch stabilste Zerfallsprodukt ist.

Bei der Addition von Phenyllithium **65** an N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244** (*Abbildung 3.30*) entsteht sofort das Doppeladditionsprodukt **66**, sodass man daraus eindeutig schließen kann, dass bei der Eliminierung des Intermediats **246** der Alkoxyrest als Lithiummethanolat **226** abgespalten wurde.

*Abbildung 3.30: Addition von Phenyllithium **65** an N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244**.*



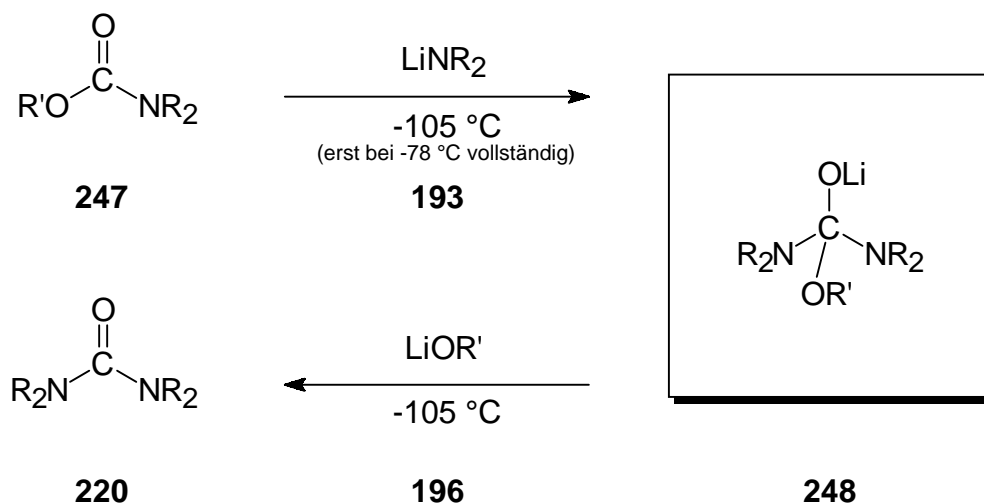
Die bevorzugte Abspaltung des Alkoxy substituenten wird auch in den Einzelreaktionen bei den Additionen von Lithiumdimethylamid **193** an Methylbenzoat **14** (*Abbildung 3.31*) und Lithiummethanolat **196** an N,N-Dimethylbenzamid **64** klar. Bei letzterer fand wie erwartet keine Reaktion statt. Das Lithiummethanolat **196** ist nicht nukleophil genug, um das N,N-Dimethylbenzamid **64** angreifen zu können. Addiert man Lithiumdimethylamid **193** an Methylbenzoat **14**, so kann man zwar das Intermediat **246** nicht direkt beobachten, aber es zerfällt (wiederum durch Austritt von Lithiummethanolat **226**) in N,N-Dimethylbenzamid **64**, welches durch weitere Addition des restlichen Lithiumdimethylamids **193** zu dem in Abschnitt 3.3.2.2 (S. 54) besprochenen stabilen Intermediat **219** reagiert.

Abbildung 3.31: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Methylbenzoat **14**.

3.3.5.2 Intermediat mit X = NR₂, Y = NR₂ und Z = OR

Das tetraedrische Intermediat **248** (Abbildung 3.32) hat zwei stark elektronen-donierende Aminosubstituenten und eine gute Austrittsgruppe, den Alkoxyrest.

Abbildung 3.32: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an N,N-Dimethylcarbamidsäureethylester **247** und Zerfall des Intermediats **248** in N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff **220** und Lithiumethanolat **196**.



R = Methyl

R' = Ethyl

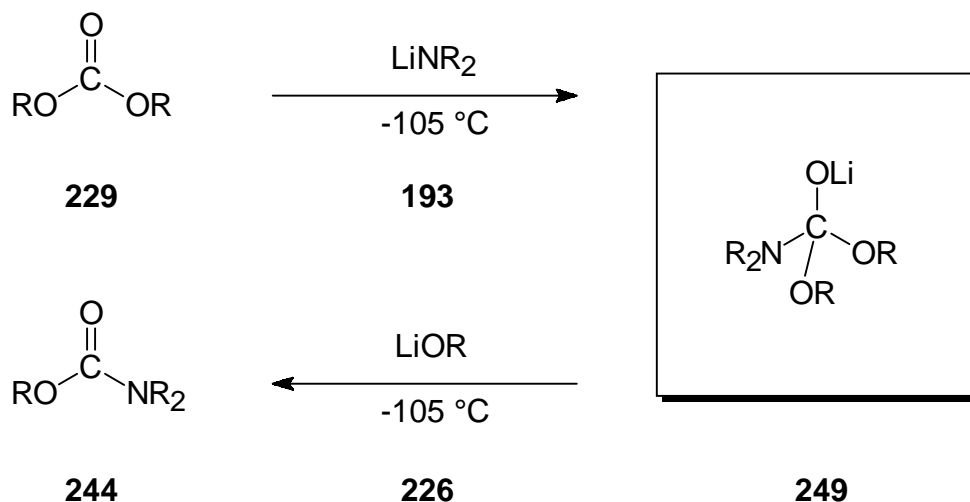
Es ist daher verständlich, dass bei der Addition von Lithiumdimethylamid **193** an N,N-Dimethylcarbamidsäureethylester **247** das instabile und daher im Experiment nicht beobachtete Intermediat **248** ebenfalls bereits bei einer Reaktionstemperatur von $-105\text{ }^\circ\text{C}$ spontan zerfällt und N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff **220** entsteht. Dass

die Additions-Eliminierungsreaktion aber vollständig erst oberhalb einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ stattfindet, könnte an der relativen Erniedrigung der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs von **247** (verglichen mit Kohlensäuredimethylester **229**, bei dem die Reaktion mit LiNMe_2 **193** bereits bei $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ vollständig verlief, s. nachfolgenden Abschnitt) durch die starke π -Donorwirkung des Stickstoffs liegen.

3.3.5.3 Intermediat mit $\text{X} = \text{NR}_2$, $\text{Y} = \text{OR}$ und $\text{Z} = \text{OR}$

Dieses instabile tetraedrische Intermediat **249** (Abbildung 3.33) – resultierend aus der Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Kohlensäuredimethylester **229** – hat einen stark elektronendonierenden Aminosubstituenten und zwei Alkoxyreste, die gute Austrittsgruppen sind.

Abbildung 3.33: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Kohlensäuredimethylester **229** und Zerfall des Intermediats **249** in *N,N*-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244** und Lithiummethanolat **226**.



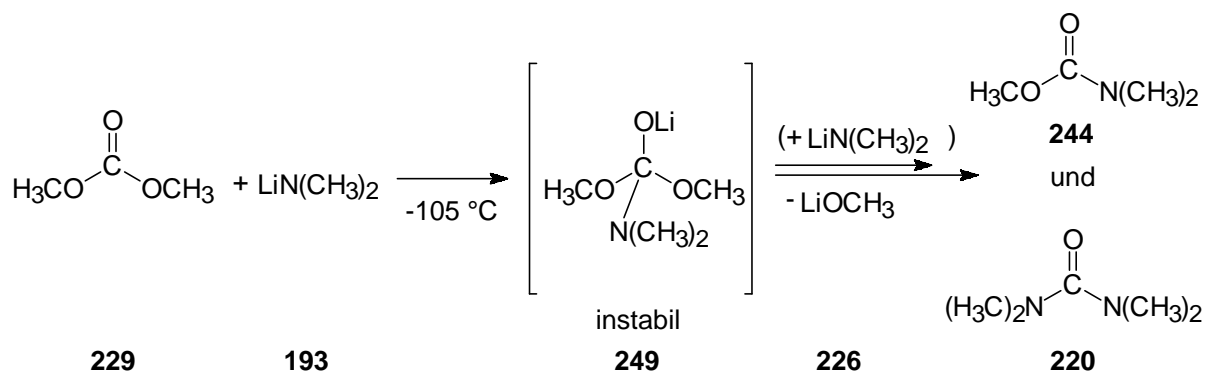
R = Methyl

Während also eine der guten Alkoxyabgangsgruppen im Begriff ist, das Intermediat **249** zu verlassen, wirkt neben dem Aminosubstituenten auch der zweite Alkoxy-substituent elektronendonierend. Erwartungsgemäß konnte auch hier experimentell die tetraedrische Zwischenstufe **249** nicht beobachtet werden, sehr wohl aber die

Zerfallsreaktion, die zugunsten der Bildung von N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244** verläuft.

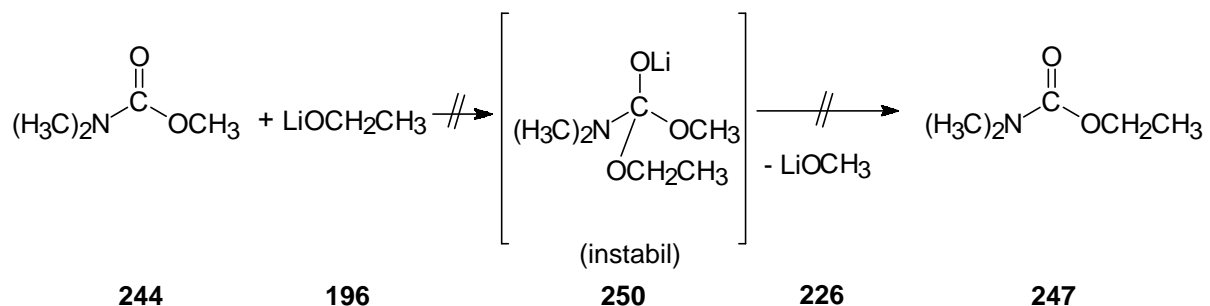
Addiert man Lithiumdimethylamid **193** an Kohlensäuredimethylester **229** (Abbildung 3.34) so findet bei $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine spontane Additions-Eliminierungsreaktion und mit nachfolgender Doppel-Additions-Eliminierungsreaktion des Lithiumdimethylamids **193** an das Zerfallsprodukt N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244** statt.

Abbildung 3.34: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Kohlensäuredimethylester **229**.



Der Versuch, Lithiumethanolat **196** (Abbildung 3.35) an N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244** zu addieren, scheiterte: Bei der Reaktion entstand kein N,N-Dimethylcarbamidsäureethylester **247**.

Abbildung 3.35: Versuchte Addition von Lithiumethanolat **196** an N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244**.

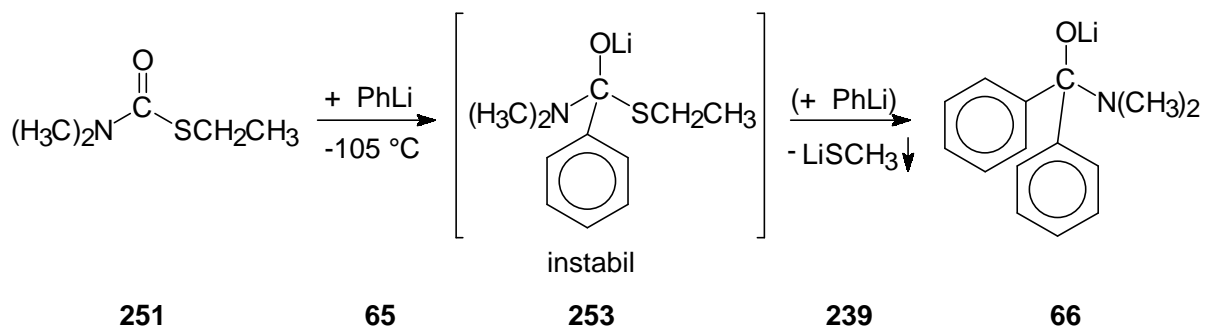


In Abschnitt 3.3.3 (S. 61) wurde bereits erwähnt, dass Lithiummethanolat **226** die bevorzugte Austrittsgruppe gegenüber Lithiumethanolat **196** ist. Wenn also ein Gleichgewicht zwischen den Edukten **244** und **196** und dem Intermediat **250** bestünde, müsste man das Zerfallsprodukt N,N-Dimethylcarbamidsäureethylester **247** in der Reaktionslösung finden. Vermutlich ist auch hier N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244** wegen der höheren Donorstärke des Stickstoffsubstituenten (im Vergleich zum Sauerstoffsubstituenten in Kohlensäuredimethylester **229**) nicht elektrophil genug, um die Addition des schwachen Nucleophils Lithiumethanolat **196** zu ermöglichen.

Die Additions-Eliminierungsreaktionen verlaufen äquivalent zu denen, bei denen ein Sauerstoffalkylrest anstelle des Schwefelalkylrests (Abschnitt 3.3.5.1, S. 72) im Intermediat gebunden ist. Auch hier ist die Reihenfolge der Abgangsgruppenqualitäten also $SR > NR_2 > Ph$, und dies bedeutet, dass auch hier N,N-Dimethylbenzamid **64** das thermodynamisch stabilste Zerfallsprodukt ist.

Bei der Addition von Phenyllithium **65** an N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251** (Abbildung 3.37) findet man bei einer Reaktionstemperatur von $-105\text{ }^\circ\text{C}$ das Doppeladditionsprodukt **66**, das dem stabilen Intermediat **66** aus Abschnitt 3.3.2.1 (S. 47) entspricht.

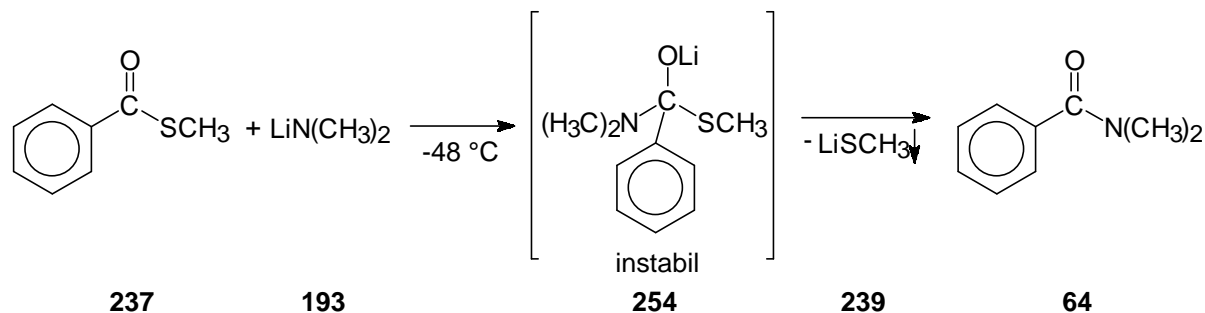
Abbildung 3.37: Addition von Phenyllithium **65** an N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251**.



Daher kann man hier – wie im Sauerstofffall (Abschnitt 3.3.5.1, *Abbildung 3.30*, S. 73) – eindeutig ableiten, dass bei der Eliminierung des Intermediats **253** der Schwefelalkylrest in Form von Lithiumthiomethanolat **239** abgespalten wurde.

Die Additions-Eliminierungsreaktion von Lithiumdimethylamid **193** (Abbildung 3.38) an Methylthiobenzoat **237** erfolgt erst bei einer Reaktionstemperatur von $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ und endet spontan in der Bildung des N,N-Dimethylbenzamids **64**, ohne dass eine Doppeladdition des Lithiumdimethylamids **193** an das Zerfallsprodukt **64** stattfindet.

Abbildung 3.38: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Methylthiobenzoat **237**.

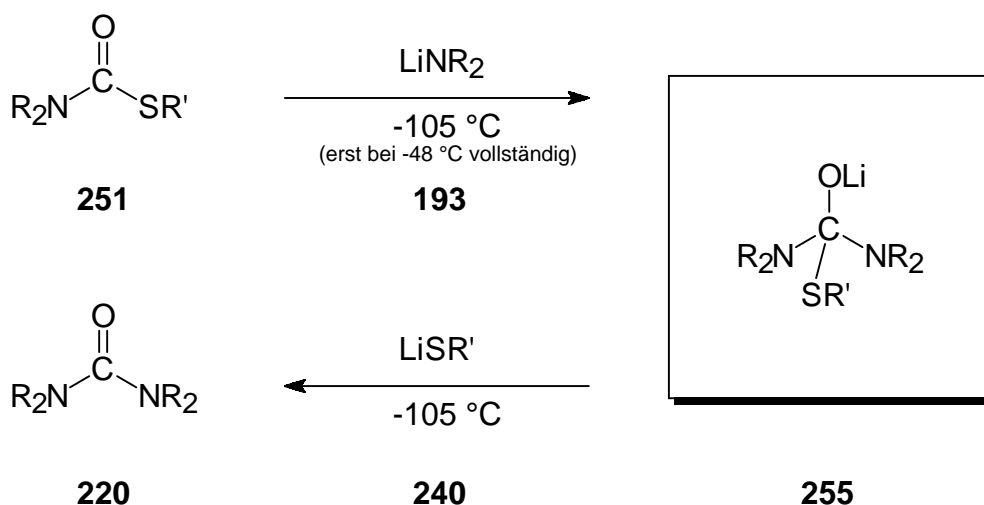


Auch hier kann das Intermediat **254** nicht direkt beobachtet werden. Die π -Donorstärke des Schwefelsubstituenten in Methylthiobenzoat **237** ist sehr viel schwächer als die des Stickstoffsubstituenten des entstehenden N,N-Dimethylbenzamids **64**. Daher ist der Carbonylkohlenstoff in Methylthiobenzoat **237** gegenüber einem nukleophilen Angriff des Lithiumdimethylamids **193** sehr viel reaktiver als der des N,N-Dimethylbenzamids **64**, und folglich entsteht kein Doppeladditionsprodukt (**219**), weil das Nukleophil **193** vollständig mit dem Edukt **237** abreagiert.

3.3.6.2 Intermediat mit $X = \text{NR}_2$, $Y = \text{NR}_2$ und $Z = \text{SR}$

Bereits bei einer Reaktionstemperatur von $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ entstehen die Zerfallsprodukte N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff **220** (Abbildung 3.39) und Lithiumthioethanolat **240** aus der Additions-Eliminierungsreaktion von Lithiumdimethylamid **193** an N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251**, wobei auch hier das tetraedrische Intermediat **255** nicht direkt beobachtet werden konnte.

Abbildung 3.39: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251** und Zerfall zu N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff **220** und Lithiumthioethanolat **240**.



R = Methyl

R' = Ethyl

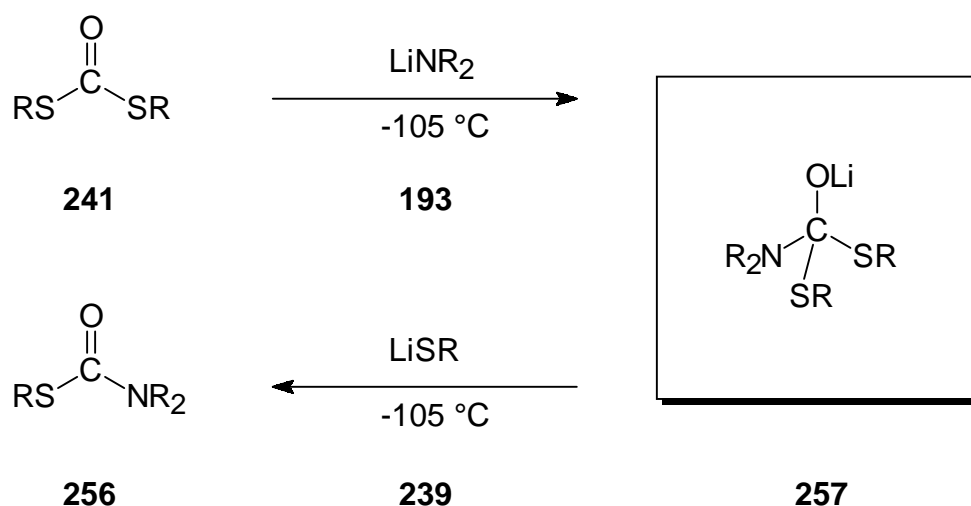
Da das Lithiumdimethylamid **193** ein mäßig gutes Nukleophil ist und durch den Aminosubstituenten des N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioesters **251** die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs (im Vergleich zu Kohlensäuredimethyldithioester **241**, s. nachfolgenden Abschnitt) sinkt, erfolgt erst ab einer Reaktionstemperatur von $-48\text{ }^\circ\text{C}$ eine vollständige Reaktion, und das Intermediat **255** ist wegen der zwei stark elektronendonierenden Aminosubstituenten und der guten Schwefelalkylaustrittsgruppe instabil und zerfällt sofort.

Wegen der π -Donorstärke sollte der Carbonylkohlenstoff in N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251** gegenüber einem nukleophilen Angriff zwar reaktiver sein als in N,N-Dimethylcarbamidsäureethylester **247** (vgl. Abschnitt 3.3.5.2, *Abbildung 3.32*, S 74). In beiden Fällen findet eine Additions-Eliminierungsreaktion aber bereits bei einer Temperatur von $-105\text{ }^\circ\text{C}$ statt, sodass man im Experiment keinen Unterschied feststellen kann.

3.3.6.3 Intermediat mit X = NR₂, Y = SR und Z = SR

Dieses instabile tetraedrische Intermediat **257** (Abbildung 3.40) – resultierend aus der Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Kohlendioxiddimethyldithioester **241** – hat einen elektronendonierenden Aminosubstituenten und zwei Schwefelalkylreste, die gute Austrittsgruppen sind. Es zerfällt spontan in N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylthioester **256** und Lithiumthiomethanolat **239**.

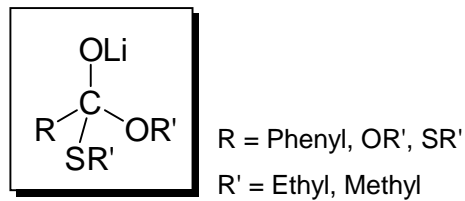
Abbildung 3.40: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Kohlendioxiddimethyldithioester und Zerfall des Intermediats **257** in N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylthioester **256**.



R = Methyl

Vergleicht man Kohlendioxiddimethyldithioester **241** mit N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251** (Abschnitt 3.3.6.2, Abbildung 3.39, S. 81) in der Reaktion mit Lithiumdimethylamid **193**, so stellt man fest, dass die vollständige Additions-Eliminierungsreaktion von **241** mit Lithiumdimethylamid **193** bereits bei -105 °C, und die von **251** erst bei -48 °C erfolgt. Der Grund ist, dass die π -Donorstärke des Aminosubstituenten in N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251** größer ist als die des Schwefelalkylsubstituenten in Kohlendioxiddimethyldithioester **241** und damit die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs in **251** herabsetzt. Der sofortige Zerfall des Intermediats **257** ist in der starken Elektronendonierung des Aminosubstituenten und der guten Schwefelalkylabgangsgruppe begründet.

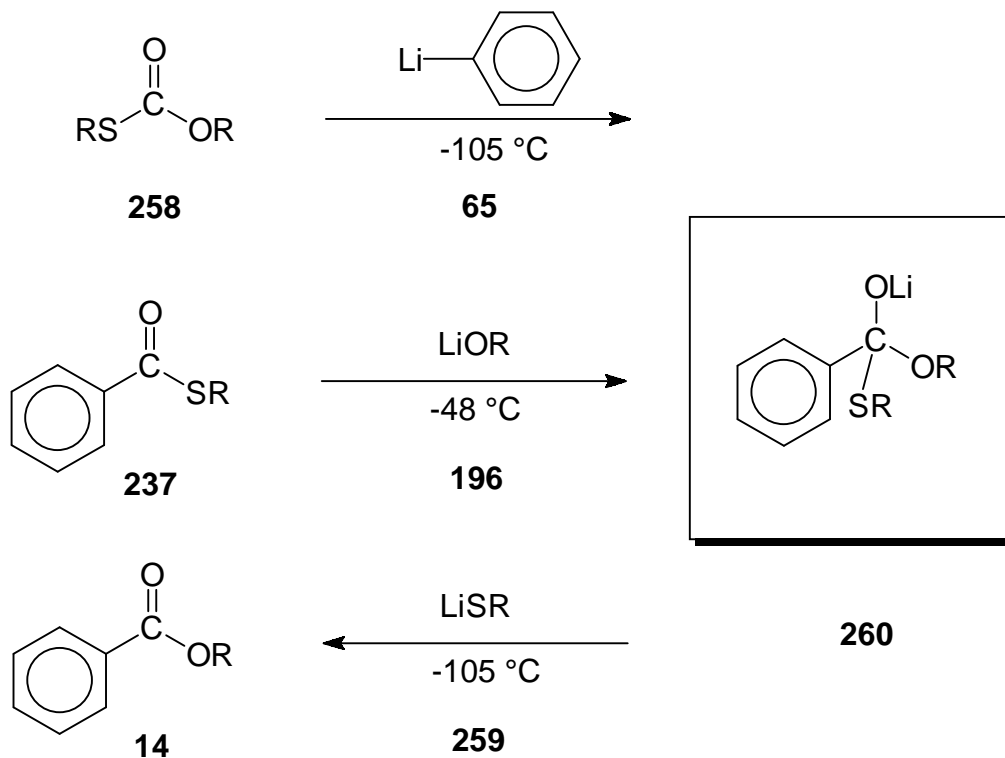
3.3.7 Intermediate mit O- und S-Alkylsubstituenten



3.3.7.1 Intermediat mit X = Ph, Y = OR und Z = SR

In *Abbildung 3.41* sind die drei möglichen Untersuchungsreaktionen für das tetraedrische Intermediat **260** dargestellt: erstens die Addition von Phenyllithium **65** an Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258**, zweitens die Addition von Lithiummethanolat **196** an Methylthiobenzoat **237** und drittens die nicht durchführbare Addition von Lithiumthioalkoholat **259** an Methylbenzoat **14**.

Abbildung 3.41: Synthesewege für die NMR-Untersuchungen der tetraedrischen Zwischenstufe 260.

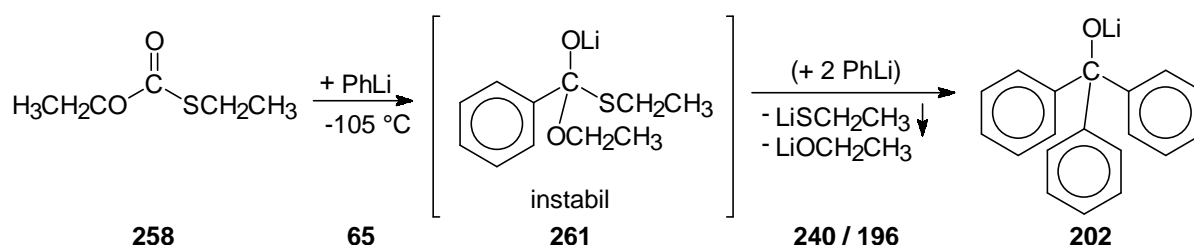


R = Ethyl oder Methyl

Das Intermediat **260** ist instabil und kann in den NMR-Untersuchungen nicht direkt beobachtet werden. Es besitzt zwei gute Austrittsgruppen, die ebenfalls beide π -elektronendonierende Eigenschaften besitzen. Erstens ist der Sauerstoffsubstituent wegen seiner schlechteren negativen Ladungsstabilisierung im Übergangszustand die schlechtere Austrittsgruppe, zweitens hat er aber eine etwas stärkere elektronendonierende Wirkung auf das tertiäre Kohlenstoffzentrum des Intermediats **260** als der Schwefelsubstituent und fördert somit den Austritt von $^{\ominus}\text{SR}$. Daher sollte bei der Additions-Eliminierungsreaktion der Schwefelsubstituent das Intermediat **260** bevorzugt verlassen.

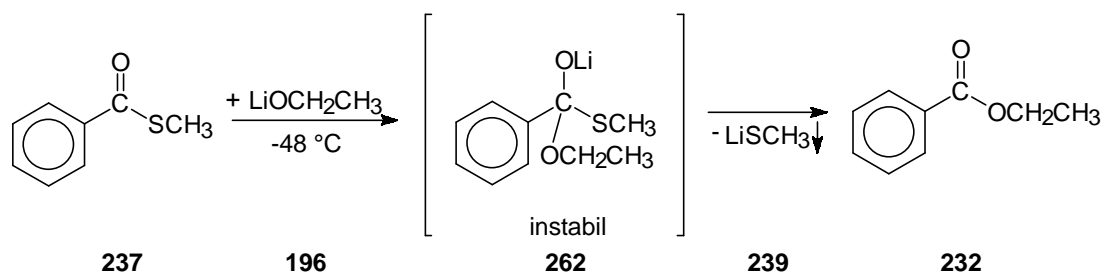
Bei der Additions-Eliminierungsreaktion von Phenyllithium **65** (Abbildung 3.42) an Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258** entsteht schon bei einer Reaktionstemperatur von $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ das sekundäre Doppeadditionsprodukt **202**, sodass man daraus keine Schlüsse ziehen kann, ob erst der Alkoxysubstituent oder erst der Schwefelalkylsubstituent vom Intermediat **261** eliminiert wurde.

Abbildung 3.42: Addition von Phenyllithium **65** an Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258**.



Bei der Additions-Eliminierungsreaktion von Lithiumethanolat **196** (Abbildung 3.43) an Methylthiobenzoat **237** entsteht bei einer Reaktionstemperatur von $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ das Zerfallsprodukt Ethylbenzoat **232**.

Abbildung 3.43: Addition von Lithiumethanolat **196** an Methylthiobenzoat **237**.



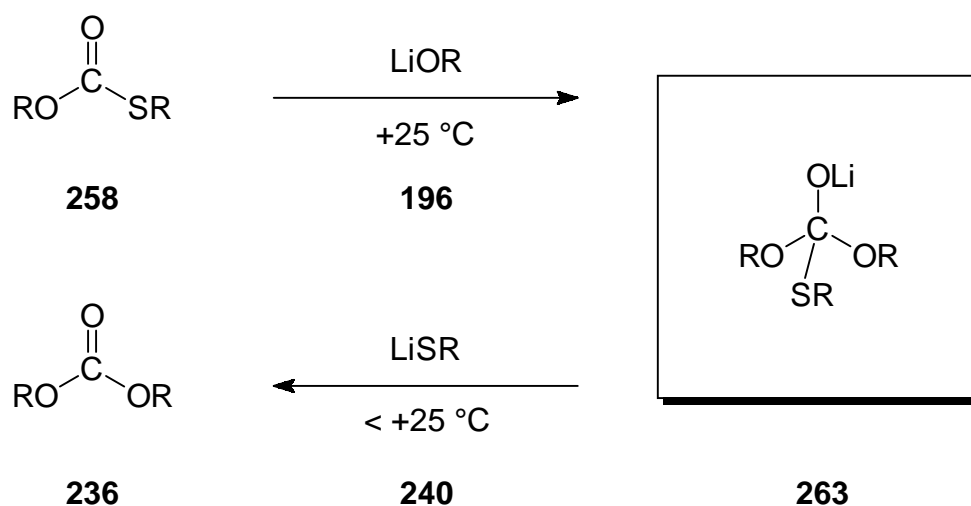
Da Lithiumthiomethanolat **239** aus der Reaktionslösung ausfällt, wird das Gleichgewicht ganz auf die Seite der Produkte hin verschoben. Man kann also auch anhand dieser Reaktion nicht sagen, ob die Abspaltung von $\ominus\text{SR}$ bevorzugt ist. Die Bildung von Lithiumthiomethanolat **239** ist jedenfalls wegen seiner Unlöslichkeit in THF- d_8 thermodynamisch günstiger als Lithiummethanolat **196**.

Quantenchemische Rechnungen im Arbeitskreis *Boche*¹⁹ ergaben, dass in der Konkurrenz zwischen Sauerstoff und Schwefel immer bevorzugt der Schwefelsubstituent abgespalten wird.

3.3.7.2 Intermediat mit X = OR, Y = OR und Z = SR

Die Addition von Lithiummethanolat **196** an Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258** und der sofortige Zerfall des Intermediats **263** zu Kohlensäurediethylester **236** und Lithiumthioethanolat **240** erfolgt erst bei einer Reaktionstemperatur von +25 °C.

Abbildung 3.44: Addition von Lithiummethanolat **196** an Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258**. Zerfall des Intermediats **263** zu Kohlensäurediethylester **236** und Lithiumthioethanolat **240**.



R = Ethyl

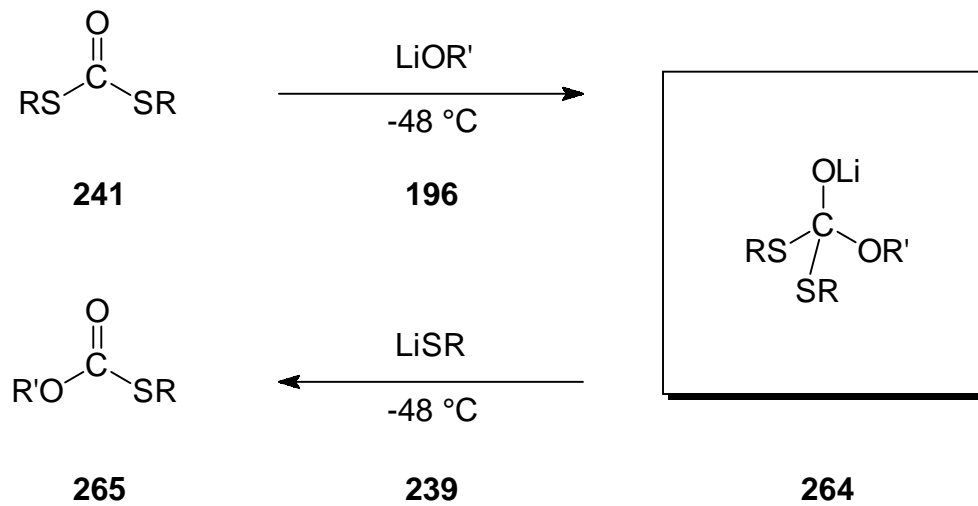
Im Vergleich hierzu erfolgte die Addition von Lithiummethanolat **196** an Methylthiobenzoat **237** (Abschnitt 3.3.7.1, *Abbildung 3.43*, S. 84) bereits bei einer Reaktionstemperatur von $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$. Das Ersetzen des Phenylrestes durch einen Alkoxyrest bewirkt also eine Herabsetzung der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs, weil der Sauerstoff elektronendonierend ist. Das Intermediat **263** besitzt jedoch drei sehr gute Austrittsgruppen, die gleichzeitig die Eliminierung einer Austrittsgruppe durch Elektronendonierung unterstützen. All dies hat zur Folge, dass die Addition von **258** und **196** kinetisch gehindert, das Intermediat **263** instabil und die Eliminierung und damit der Zerfall in die Produkte **236** und **240** thermodynamisch begünstigt ist.

Abgesehen davon, dass Lithiumthioalkoholate im allgemeinen unlöslich sind, würde eine Addition eines Lithiumthioalkoholats **240** an Kohlensäurediethylester **236** sicherlich nicht erfolgen, weil die Lithiumthioalkoholate weniger nukleophil sind als die entsprechenden Lithiumalkoholate und Kohlensäurediethylester **236** weniger reaktiv ist als Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258**.

3.3.7.3 Intermediat mit X = OR, Y = SR und Z = SR

Die Addition von Lithiummethanolat **196** (Abbildung 3.45) an Kohlendimethyldithioester **241** und spontaner Zerfall des Intermediats **264** zu Kohlendimethyldithioester **265** und Lithiumthiomethanolat **239** erfolgt bei einer Reaktionstemperatur von $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Abbildung 3.45: Addition von Lithiummethanolat **196** an Kohlendimethyldithioester **241**. Zerfall des Intermediats **264** zu Kohlendimethyldithioester **265** und Lithiumthiomethanolat **239**.

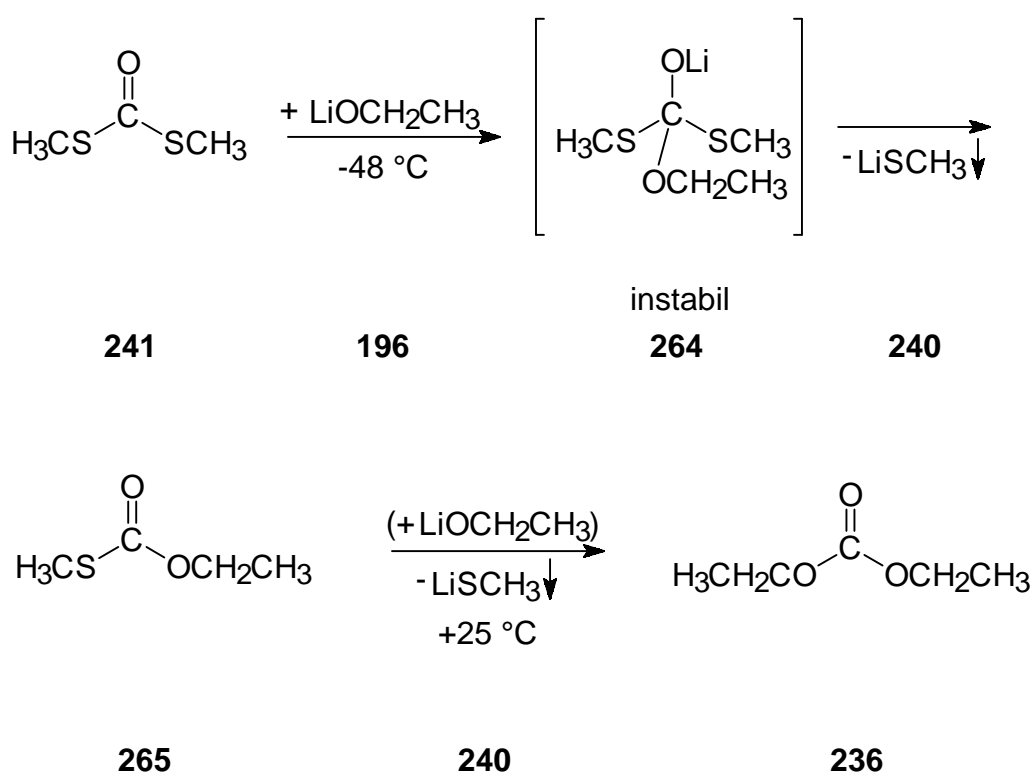


R = Methyl

R' = Ethyl

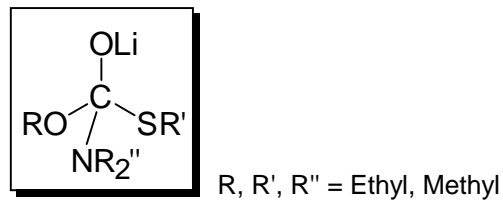
Erhöht man die Temperatur (analog Abschnitt 3.3.7.2 S. 85 f.), so entsteht erst bei Raumtemperatur das Doppeladditionsprodukt Kohlensäurediethylester **236** (Abbildung 3.46). Da in der Reaktionslösung das Edukt **241** und die Zerfallsprodukte **265** sowie **239** vorlagen, war die erste Additions-Eliminierungsreaktion nicht vollständig verlaufen, sodass noch genügend Lithiumethanolat **196** für die Doppeladdition vorhanden war.

Abbildung 3.46: Doppeladditionsreaktion von Lithiumethanolat **196** an Kohlensäuredimethyldithioester **241** bei höheren Temperaturen.



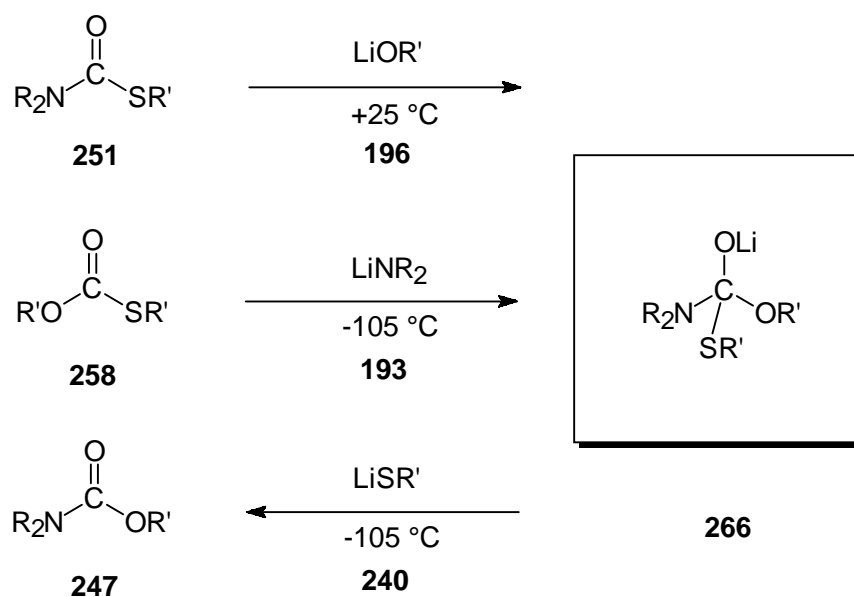
Kohlensäuredimethyldithioester **241** reagiert im Vergleich zu Kohlensäure-O-ethyl-S-methylthioester **265** gegenüber nukleophilem Angriff von Lithiumethanolat **196** bei tieferen Temperaturen (-48 °C bzw. +25 °C). Kohlensäuredimethyldithioester **241** ist reaktiver, weil die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs in **241** mit zwei Schwefelsubstituenten vergleichsweise höher ist als die von **265** mit einem Sauerstoff- und einem Schwefelsubstituenten.

3.3.8 Intermediate mit N-, O- und S-Alkylsubstituenten

3.3.8.1 Intermediat mit X = NR₂, Y = OR und Z = SR

Den vorangegangenen Beobachtungen ist zu entnehmen, dass die Eliminierung der Substituenten von den Intermediaten in der Reihenfolge LiSR, LiOR, LiNR₂ (R = Alkyl) abnimmt. Der Schwefel ist der schwächste Elektronendonator und wird von den anderen, stärker donierenden Substituenten NR und OR verdrängt. Um dies zu beweisen, wurde die Addition von Lithiummethanolat **196** (Abbildung 3.47) an N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251** und die Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258** untersucht. In beiden Fällen zerfällt das Intermediat **266** wie erwartet durch Eliminierung von Lithiumthioethanolat **240** zu N,N-Dimethylcarbamidsäureethylester **247**.

Abbildung 3.47: Synthesewege für die NMR-Untersuchungen der tetraedrischen Zwischenstufe **266**.



R = Methyl

R' = Ethyl

Auch hier erfolgt die Addition von Lithiummethanolat **196** an N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251** erst bei höherer Temperatur (+25 °C) als die Reaktion von Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258** mit Lithiumdimethylamid **193**, weil durch die verglichen mit Sauerstoff stärkere π -Elektronendonierung des Stickstoffs die Elektrophilie am Carbonylkohlenstoff von N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251** erniedrigt wird und weil Lithiummethanolat **196** ein schwächeres Nukleophil als Lithiumdimethylamid **193** ist.

3.3.9 Zusammenfassung und Diskussion

Um einen Überblick über die einzelnen Reaktionen, die für die systematische Untersuchung der tetraedrischen Intermediate mit den Abgangsgruppen $X = \text{NR}_2$, OR , SR (mit $\text{R} = \text{Ethyl}$, Methyl) durchgeführt wurden, zu gewinnen, sollen die Ergebnisse hier noch einmal tabellarisch (*Tabelle 3.3*) zusammengefasst werden.

Der Einfachheit halber sind die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.8 (S. 45 ff.) behandelten Carbonylverbindungen, die tetraedrischen Intermediate und die Lithiumnukleophile mit Buchstaben, die für den jeweiligen Substituententyp stehen, abgekürzt. **Ph** steht für Phenylrest, **N** für einen Amino-, **O** für einen Alkoxy- und **S** für einen Schwefelsubstituenten. Zum Beispiel (*Abbildung 3.48*) werden das Intermediat **266** mit **NOS**, die Carbonylverbindung (Ethylbenzoat **232**) mit **PhO** und Lithiumalkoholat **224** mit **O** bezeichnet. Intermediate bestehen also immer aus einer Kombination dreier Buchstaben, Carbonylverbindungen aus zwei und Lithiumnukleophile aus einem Buchstaben.

Abbildung 3.48: Beispiele für die systematische Bezeichnung der Intermediate, Carbonylverbindung und Lithiumnukleophile als Buchstabenkombinationen, die für den jeweiligen Substitutionstyp stehen.

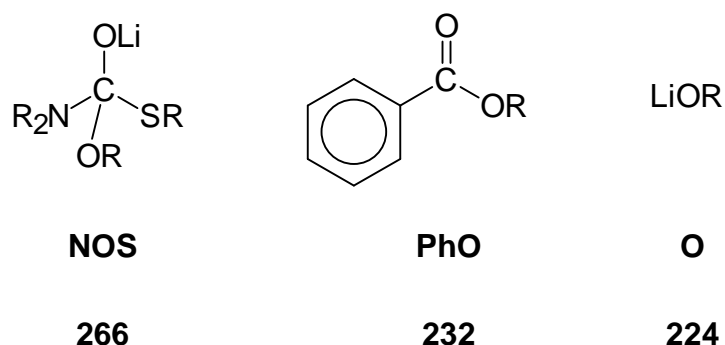


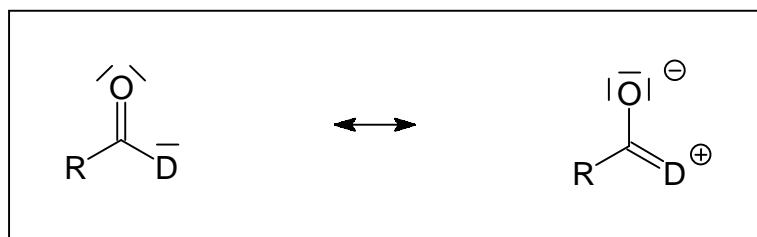
Tabelle 3.3: Tabellarische Zusammenfassung der Reaktionen aus den Abschnitten 3.3.1–3.3.8. Nicht durchgeführte Reaktionen sind kursiv gedruckt.

Edukte		Intermediat	Produkte		Weiterreaktion	Stabilität	Rkt.-Temp.	Zerfalls-Temp.
PhPh	Ph	PhPhPh	PhPhPh		Hydrolyse	stabil	-105 °C	≥ RT
PhN PhPh	Ph N	PhPhN	PhPhN		Hydrolyse	stabil	-105 °C -105 °C	≥ RT
PhN NN	N Ph	PhNN	PhNN		Überschuss PhLi PhPhN	stabil	-105 °C -105 °C	≥ -8 °C
NN	N	NNN	NN	N	-	stabil	-105 °C	≥ -78 °C
PhO PhPh	Ph O	PhPhO	PhPh	O	- -	instabil	-105 °C -	≤ -105 °C
OO PhO	Ph O	PhOO	PhO	O	PhPhPh -	instabil	-105 °C -78 °C	≤ -105 °C
OO	O	OOO	OO	O	-	instabil	-105 °C	≤ -105 °C
PhS <i>PhPh</i>	Ph S	PhPhS	PhPh	S	PhPhPh -	instabil	-105 °C -	≤ -105 °C
SS <i>PhS</i>	Ph S	PhSS	PhPh	S	PhPhPh -	instabil	-105 °C -	≤ -105 °C
SS	S	SSS	SS	S	-	<i>(instabil)</i>	-	<i>(≤ -105 °C)</i>
NO PhO PhN	Ph N O	PhNO	PhN	O	PhPhN PhNN -	instabil	-105 °C -105 °C -	≤ -105 °C
NO NN	N O	NNO	NN	O	-	instabil	-105 °C -	≤ -105 °C
OO NO	N O	NOO	NO	O	NN -	instabil	-105 °C -	≤ -105 °C
NS PhS <i>PhN</i>	Ph N S	PhNS	PhN	S	PhPhN - -	instabil	-105 °C -48 °C -	≤ -105 °C
NS NN	N S	NNS	NN	S	- -	instabil	-105 °C -	≤ -105 °C
SS NS	N S	NSS	NS	S	- -	instabil	-105 °C -	≤ -105 °C
OS PhS PhO	Ph O S	PhOS	PhO	S	PhPhPh - -	instabil	-105 °C -48 °C -	≤ -105 °C
OS OO	O S	OOS	OO	S	-	instabil	RT -	≤ RT
SS OS	O S	OSS	OS	S	OO	instabil	-48 °C -	≤ -48 °C
OS NS NO	N O S	NOS	NO	S	-	instabil	-105 °C RT -	≤ -105 °C

Mithilfe der *Tabelle 3.3* (S. 92) kann man Gesetzmäßigkeiten der Reaktivitäten der lithiierten tetraedrischen Zwischenstufen analysieren.

Die Reaktivität der Eduktcarbonylverbindungen beruht hauptsächlich auf der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs. Diese Eigenschaft wird von direkt gebundenen Donorsubstituenten beeinflusst. Die freien Elektronenpaare dieser Substituenten wechselwirken mit dem π^* -Orbital der C=O-Doppelbindung (*Abbildung 3.49*).

Abbildung 3.49: Mesomere Grenzformeln von donorsubstituierten Carbonylverbindungen.



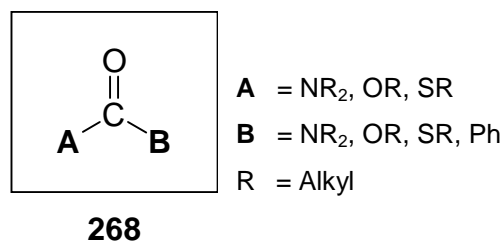
R = Rest

D = Donor

Diese Wechselwirkung bewirkt eine eingeschränkte Drehbarkeit an der C-D-Bindung, deren Rotationsbarriere daher ein Maß für den Donoreffekt ist. Quantenchemische Berechnungen aus der Arbeitsgruppe *Boche*¹⁹ ergaben eine Reihenfolge der Rotationsbarriere von $N > O > S$. Dies deckt sich mit den beobachteten Reaktivitäten der Eduktcarbonylverbindungen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.8 (S. 45 ff.):

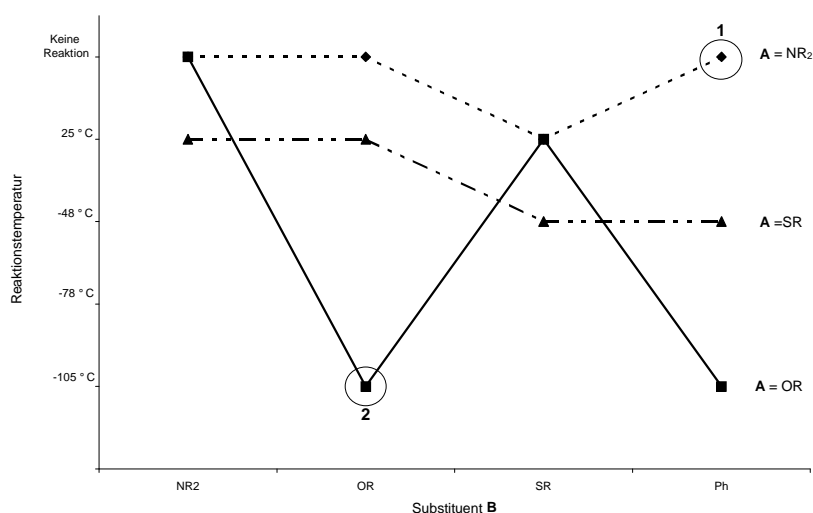
Bei der Addition des sehr starken Nucleophils Phenyllithium **65** (*Abbildung 3.50*) an die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Carbonylverbindungen **268** erfolgte eine Reaktion immer bereits bei der tiefsten Messtemperatur ($-105\text{ }^\circ\text{C}$), sodass man hier keine diskutablen Unterschiede feststellen kann. In den Fällen, bei denen an diese Carbonylverbindungen **268** Lithiumdimethylamid **193** addiert wurde, beobachtet man ebenfalls fast immer eine Reaktion bei $-105\text{ }^\circ\text{C}$, außer bei der Addition an **PhS**. Warum diese Addition erst bei $-48\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgte, bleibt fraglich.

Abbildung 3.50: Allgemeine Bezeichnung der in Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.8 (S. 45 ff.) eingesetzten Carbonylverbindungen **268** mit den Substituenten **A** und **B**.



Wesentliche Reaktivitätsunterschiede ergeben sich aber bei den Additionen von Lithiummethanolat **196** an die Carbonylverbindungen **268**, die in *Abbildung 3.51* dargestellt sind. Für jeweils eine Reihe von Carbonylverbindungen **268** mit dem immer gleichen Substituenten **A** (**A** = NR₂, OR, SR) sind die Messtemperaturen gegen die Variation des Substituenten **B** (**B** = NR₂, OR, SR, Ph) aufgetragen. In *Abbildung 3.51* sind also drei Reihen der Addition von Lithiummethanolat **196** an die Carbonylverbindungen (NR₂)CO-**B**, (OR)CO-**B** und (SR)CO-**B** dargestellt.

Abbildung 3.51: Auftragung der Reaktionstemperaturen (bei der Addition von Lithiummethanolat **196** an die Carbonylverbindungen **268**) gegen den Substituenten **B** (**B** = NR₂, OR, SR, Ph). Jede Kurve steht für einen konstanten Substituenten **A** (**A** = NR₂, OR, SR). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Kurve für **A** = Ph* weggelassen.



* Die Werte für **A** = Ph sind in den Kurven für **A** = NR₂, OR und SR impliziert; außer für die Reaktion von **PhPh** + **O**, bei der die Reaktionstemperatur aus den gleichen Gründen wie bei der Reaktion von **PhN** + **O** (s. Text, **Abweichung 1**, S. 95) nicht ermittelt werden konnte.

Bis auf zwei Abweichungen (in *Abbildung 3.51* mit Kreis **1** und **2** gekennzeichnet) folgen die Reaktivitäten der Carbonylverbindungen **268** einem gemeinsamen Trend: Die Reaktivitäten, abgeleitet aus der Reaktionstemperatur, nehmen in der Reihe der Substituenten **B** $\text{NR}_2 < \text{OR} < \text{SR} < \text{Ph}$ zu, weil in der gleichen Reihenfolge die Donorstärke der Substituenten abnimmt.

Außerdem zeigt der Graph für die Reihe mit **A** = NR_2 eine geringere Reaktivität für die stickstoffsubstituierten Verbindungen als für die schwefelsubstituierten Verbindungen (**A** = SR). Das ist auch verständlich, weil der Stickstoffsubstituent wegen seiner ausgeprägten elektronendonierenden Eigenschaft die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs der Carbonylverbindung herabsetzt. Der Schwefelsubstituent ist ein schwacher Donor, und ein nukleophiler Angriff wird daher erleichtert.

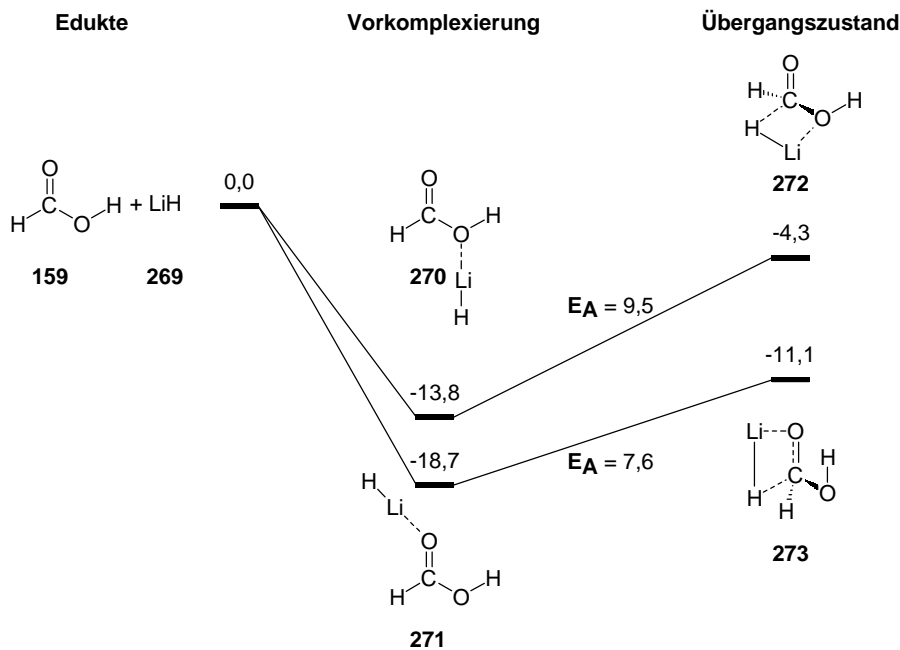
Bei der **Abweichung 1** handelt es sich um die Reaktion von **PhN** + **O** (Addition von Lithiumethanolat **196** an N,N-Dimethylbenzamid **64**, Abschnitt 3.3.5.1, S. 72 f.). Da in dieser Reaktion der Sauerstoffrest, der eigentlich addiert werden soll, gleichzeitig eine sehr gute Abgangsgruppe ist, kann die tatsächliche Reaktionstemperatur der Additions-Eliminierungsreaktion nicht ermittelt werden, weil bei keiner Temperatur eine genügend hohe Konzentration an tetraedrischer Zwischenstufe gebildet wird. In diesem Fall sind die Edukte auch gleichzeitig die Produkte.

Bei der **Abweichung 2** handelt es sich um die Reaktion **OO** + **O** (Addition von Lithiumethanolat **196** an Kohlensäuredimethylester **229**, Abschnitt 3.3.3.3, S. 65 f.). Hier fällt die außergewöhnlich hohe Reaktivität von Kohlensäuredimethylester **229** gegenüber Lithiumethanolat **196** auf. Dieses Phänomen lässt sich möglicherweise erklären, wenn man zwei Ergebnisse aus der Dissertation von *M. Adler*¹⁹ in Betracht zieht. Erstens wurde für sauerstoffhaltige Moleküle eine besonders hohe Komplexierungsenergie mit Lithiumverbindungen quantenchemisch berechnet,* und zweitens ergaben sich bei den Berechnungen der Reaktionspfade für die Addition von Lithiumhydrid **269** an Ameisensäure **159** (*Abbildung 3.52*) nur geringfügige Unterschiede für die relativen Energien der Vorkomplexierung von Lithiumhydrid **269** an den Hydroxysauerstoff (Vorkomplex **270**) und der Vorkomplexierung von Lithiumhydrid **269** an

* Die Komplexierungsenergie von LiH mit H_2O unter Bildung des Komplexes $\text{LiH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ beträgt -19,3 kcal/mol (MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G* inklusive ZPE (MP2/6-31+G*)).

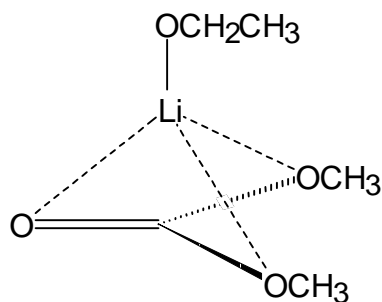
den Carbonylsauerstoff (Vorkomplex **271**). Die Aktivierungsenergien für die Bildung der Übergangszustände **272** und **273** für beide Reaktionspfade sind mit $E_A = 9.5$ kcal/mol und $E_A = 7.6$ kcal/mol ebenfalls so wenig unterschiedlich, dass man nicht voraussagen kann, welcher Reaktionspfad durchlaufen wird.

Abbildung 3.52: Relative Energien und Aktivierungsenergien (in kcal/mol) für die beiden möglichen Reaktionspfade der Addition von Lithiumhydrid **269** an Ameisensäure **159**.



Wegen der guten Komplexierungseigenschaften des Sauerstoffs mit Lithium ist eine Vorkomplexierung bei der Reaktion von Lithiummethanolat **196** an Kohlendimethylester **229** sehr wahrscheinlich. Wie diese hypothetische Vorkomplexierung aussehen könnte, ist in *Abbildung 3.53* dargestellt.

Abbildung 3.53: Hypothetische Vorkomplexierung bei der Addition von Lithiummethanolat **196** an Kohlendimethylester **229**.



Unter gewissen Umständen (s. Abschnitt 1.3, S. 26 f.) führt die Erhaltung des Chelats im Übergangszustand zu einer Verringerung der Aktivierungsenergie,^{19,57,64} und das könnte wiederum die Ursache für die ungewöhnlich hohe Reaktivität des Kohlen-säuredimethylesters **229** in der Reaktion mit Lithiummethanolat **196** sein.

Mittels der *Tabelle 3.3* (S. 92) kann man auch Gesetzmäßigkeiten der Stabilitäten der lithiierten tetraedrischen Zwischenstufen erkennen.

Im oberen Teil der *Tabelle 3.3* erkennt man deutlich, dass alle tetraedrischen Intermediate, deren Substituenten ausschließlich aus Phenylresten oder Aminoresten bestehen, so stabil sind, dass man sie im NMR-Spektrum beobachten kann. Alle anderen hier untersuchten Intermediate, die mindestens einen Sauerstoff- oder Schwefelalkylrest besitzen, sind instabil und zerfallen nach ihrer Bildung sofort in die Zerfallsprodukte. Offensichtlich sind die in den NMR-Messungen beobachteten Intermediate durch die schlechte Austrittsgruppeneigenschaft des Stickstoffs (Abschnitt 1.2.2, S. 15) stabilisiert. Bei der Betrachtung der stabilen Intermediate in *Tabelle 3.4*, in welcher der Anteil der Stickstoffsubstituenten innerhalb einer Intermediatenreihe von oben nach unten zunimmt, kann man sich den Zusammenhang zwischen der Donorstärke der Substituenten und der Stabilität des Intermediats verdeutlichen.

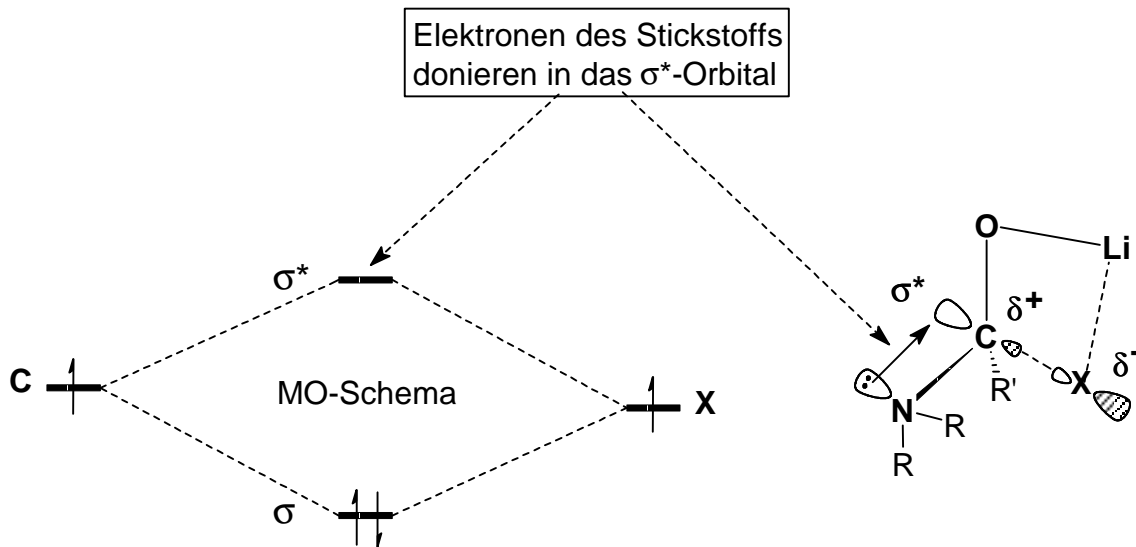
Tabelle 3.4: Von oben nach unten sinkende Stabilität der Intermediate mit steigendem Anteil an Stickstoffsubstituenten.

Edukte		Intermediat	Stabil bis
PhN PhPh	Ph N	PhPhN	≥ RT
PhN NN	N Ph	PhNN	-8 °C
NN	N	NNN	-78 °C

Während das Intermediat **PhPhN** bei Raumtemperatur (und höher) stabil ist, liegt **PhNN** oberhalb einer Temperatur von -8 °C bereits im Gleichgewicht mit seinen Zerfallsprodukten (Abschnitt 3.3.2.2, *Abbildung 3.13*, S. 55), und das Intermediat **NNN** zerfällt schon bei -78 °C. Mit zunehmendem Anteil an Stickstoffsubstituenten nimmt die Stabilität der Intermediate ab. Es wird also die Anzahl elektronendonierender Substituenten erhöht und damit der Druck auf die Abgangsgruppe verstärkt, sodass diese leichter austreten kann. Der in das σ^* -Orbital der C-X-Bin-

ung elektronendonierende Stickstoffsubstituent schwächt im Übergangszustand der C-X-Bindungsspaltung die C-X-Bindung (X = Austrittsgruppe) (Abbildung 3.54).

Abbildung 3.54: Der Stickstoffsubstituent doniert seine Elektronen in das σ^* -Orbital der C-X-Bindung und schwächt damit diese Bindung.



Die C-X-Spaltung verursacht im Übergangszustand eine partielle positive Ladung am zentralen Kohlenstoffatom, die durch die Elektronendonierung des freien Elektronenpaares des Stickstoffs in das σ^* -Orbital abgeschwächt wird und zu einer energetischen Absenkung des Übergangszustands führt. Die Abgangsgruppe $^{\ominus}\text{X}$ tritt aus, und eine C=O-Doppelbindung wird gebildet.

Bei den instabilen Intermediaten können die Abgangsgruppen $^{\ominus}\text{OR}$ bzw. $^{\ominus}\text{SR}$ ihre negative Ladung im Übergangszustand immer gut stabilisieren und werden daher leicht eliminiert. Sind an einem Intermediat gleichzeitig Sauerstoff- und Schwefelsubstituenten gebunden, so verlässt immer erst der Schwefelsubstituent das Molekül (Tabelle 3.3, S. 92), weil der Schwefelsubstituent die bessere Austrittsgruppe und der Sauerstoffsubstituent der stärkere Donor ist.

Zusammenfassend kann man anhand der durchgeführten Experimente sagen, dass die Stabilität der lithiierten tetraedrischen Intermediate von der Abgangsgruppenqualität der Substituenten abhängt, die in der Reihe von $\text{NR}_2 < \text{OR} \leq \text{SR}$ zunimmt. Ob $\ominus\text{OR}$ wirklich die schlechtere Abgangsgruppe als $\ominus\text{SR}$ ist oder in gemischt substituierten Intermediaten einfach nur der stärkere Donor ist (und daher $\ominus\text{SR}$ aus dem Intermediat verdrängt), lässt sich aus den Experimenten nicht endgültig ableiten. Diese Beobachtungen korrelieren mit quantenchemischen Rechnungen in der Arbeitsgruppe *Boche*.¹⁹ Je größer die Protonenaffinitäten der Anionen ist, desto schlechter ist die Ladungsstabilisierung und damit die Qualität der Abgangsgruppe. Die Berechnungen ergaben eine Abnahme der Protonenaffinitäten von $\ominus\text{NR}_2 > \ominus\text{OR} > \ominus\text{SR}$ und bedeuten, dass $\ominus\text{SR}$ von den genannten Gruppen die beste Abgangsgruppe ist.

Die ebenfalls berechneten Lithiumionenaffinitäten, die Auskunft über die Stabilisierung der Zerfallsprodukte geben, stiegen in der Reihenfolge $\ominus\text{SR} < \ominus\text{NR}_2 < \ominus\text{OR}$ an. Die Lithiumionenaffinität im Sauerstofffall ist hierbei am höchsten, und dies bedeutet, dass laut den Rechnungen das Zerfallsprodukt LiOR thermodynamisch am günstigsten sein müsste. Weil sich in den Experimenten LiSR-Verbindungen aber als unlöslich herausstellten, ist LiSR als Zerfallsprodukt thermodynamisch begünstigt. Außerdem korrelieren die Reaktivitäten der Carbonylverbindungen gut mit der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs, die wiederum von der Donorstärke der Substituenten abhängt.

Somit haben sich in den hier beschriebenen Experimenten nicht nur die Gesetzmäßigkeiten für die Stabilität der lithiierten Intermediate, sondern auch für die Reaktivität der eingesetzten Carbonylverbindungen und Organolithiumverbindungen ermitteln lassen.

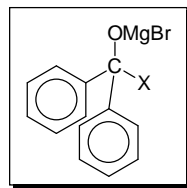
3.4 Nukleophile Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Carbonylverbindungen

In Abschnitt 3.3 (S. 45 ff.) wurden die verschiedenen Additionsreaktionen von Lithiumnukleophilen (mit verschiedenen starken nukleophilen Eigenschaften) an Carbonylverbindungen (mit verschiedenen starken elektrophilen Eigenschaften) betrachtet und die Stabilitäten und Abgangsgruppenqualitäten von lithiierten tetraedrischen Zwischenstufen abgeleitet.

In der Dissertation von *M. Adler*¹⁹ wurde die Stärke der Nukleophilie für LiH **269** und HMgF **274** als Analoga für Phenyllithium **65** und Phenylmagnesiumbromid **199** quantenchemisch berechnet. Diese Rechnungen ergaben – wie erwartet – eine höhere Nukleophilie für Phenyllithium **65**. Jetzt stellte sich die Frage nach dem Reaktionsverhalten eines Grignardreagenzes gegenüber den bereits in Abschnitt 3.3 (S. 45 ff.) behandelten Carbonylverbindungen **268** im Vergleich zu den Lithiumnukleophilen. Dafür ließ man im NMR-Rohr (**AAV1**, Abschnitt 5.2.1, S. 161) Phenylmagnesiumbromid **199** mit den Carbonylverbindungen bei -105 °C reagieren und nahm schließlich jeweils eine ¹³C-NMR-Temperaturreihe im Bereich von -105 °C bis +25 °C auf.

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, reagieren alle Carbonylverbindungen mit Phenyllithium bereits bei -105 °C.

3.4.1 Intermediate aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Benzoylderivate mit X = Ph, NR₂, OR, SR



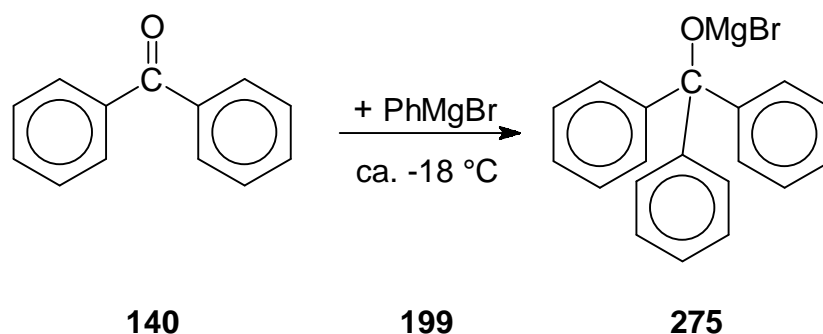
X = Ph, NR₂, OR, SR

R = Methyl

3.4.1.1 Addition an Benzophenon **140**

Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** (Abbildung 3.55) an Benzophenon **140** entsteht bei ca. -18 °C* das stabile tertiäre Alkoholat **275**, das analog zum Lithiumtriphenylmethanolat **202** (Abschnitt 3.3.1.1, S 46) zu sehen ist.

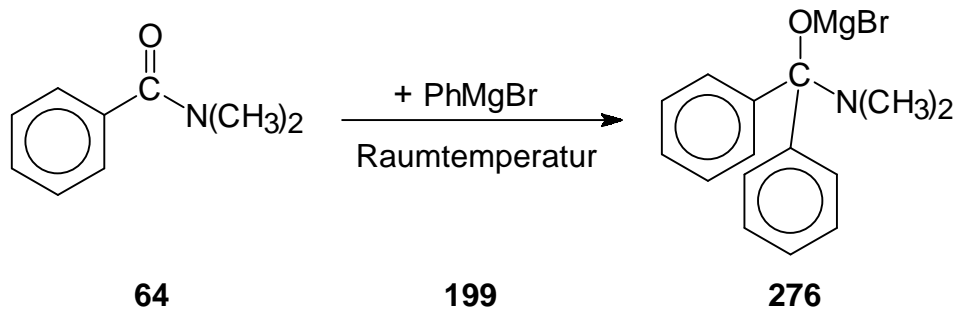
Abbildung 3.55: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Benzophenon **140**.



3.4.1.2 Addition an N,N-Dimethylbenzamid **64**

Addiert man Phenylmagnesiumbromid **199** (Abbildung 3.56) an N,N-Dimethylbenzamid **64**, so erhält man das stabile, dem Intermediat **66** (Abschnitt 3.3.2.1, S. 47) analoge tetraedrische Intermediat **276**.

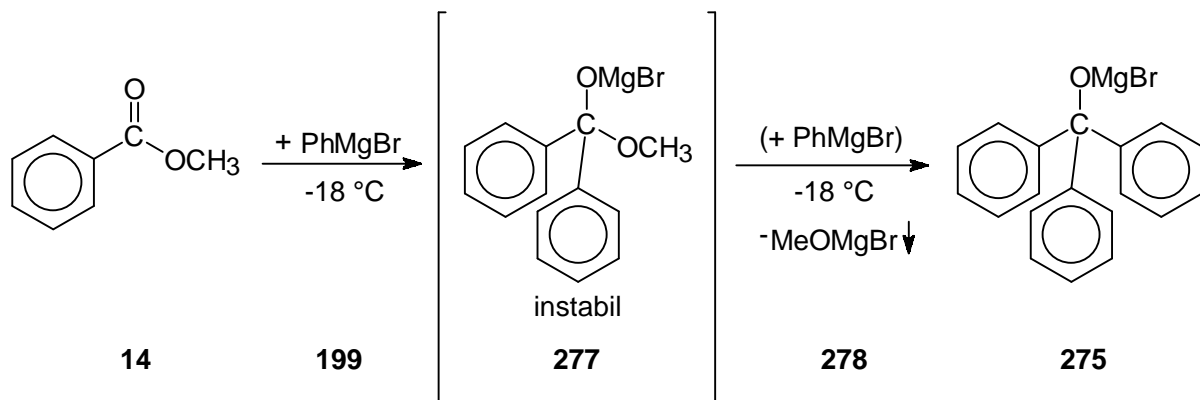
* s. erste Fußnote S. 110

Abbildung 3.56: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an *N,N*-Dimethylbenzamid **64**.

Anders als im Lithiumfall (hier erfolgte die Addition bereits ab $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$) findet im Grignardfall erst bei Raumtemperatur eine Additionsreaktion statt (s. Abschnitt 3.6, S. 131 ff.).

3.4.1.3 Addition an Methylbenzoat **14**

Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Methylbenzoat **14** (Abbildung 3.57) konnte man wie bei der lithiumanalogen Reaktion aus Abbildung 3.18 (Abschnitt 3.3.3.1, S. 62) keine tetraedrische Zwischenstufe **277** bei den NMR-Messungen beobachten.

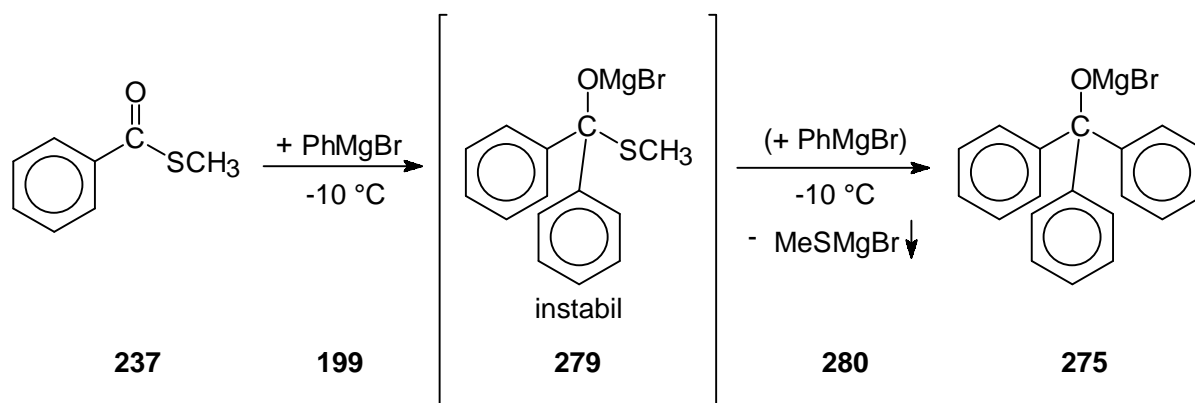
Abbildung 3.57: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Methylbenzoat **14**.

Stattdessen entsteht unter Ausfällung von MeOMgBr **278** spontan das Doppeladditionsprodukt **275**. Jedoch findet im Grignardfall die Additions-Eliminierungsreaktion erst oberhalb einer Reaktionstemperatur von $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ statt

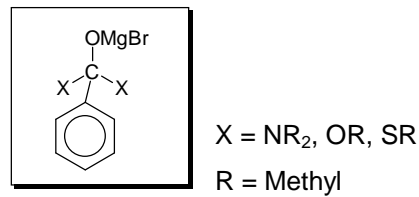
3.4.1.4 Addition an Methylthiobenzoat **237**

Bei dieser Reaktion (*Abbildung 3.58*) konnte ebenfalls keine tetraedrische Zwischenstufe **279** beobachtet werden. Erst bei einer Reaktionstemperatur von $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird wieder das Doppeladditionsprodukt **275** analog zum Sauerstofffall (vorangehender Abschnitt, *Abbildung 3.57*, S. 102) und der lithiumanalogen Reaktion (Abschnitt 3.3.4.1, *Abbildung 3.25*, S. 68) gebildet.

*Abbildung 3.58: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Methylthiobenzoat **237**.*



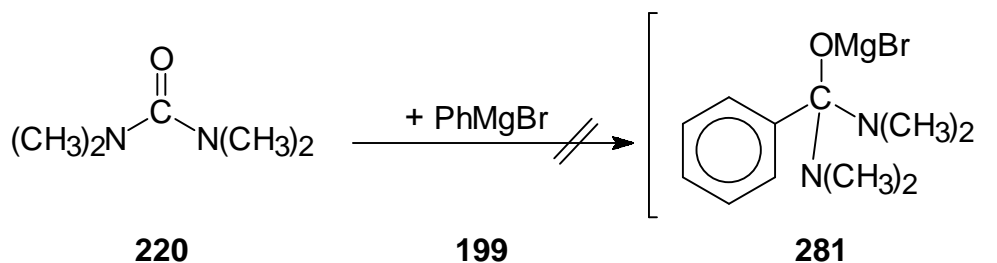
3.4.2 Intermediate aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an gleichsubstituierte Carbonylverbindungen mit $X = \text{NR}_2, \text{OR}, \text{SR}$



3.4.2.1 Addition an Tetramethylharnstoff **220**

Im Gegensatz zur lithiuanalogen Verbindung **219** (Abschnitt 3.3.2.2, S. 54) konnte das tetraedrische Intermediat **281** (Abbildung 3.59) aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Tetramethylharnstoff **220** NMR-spektroskopisch auch bei tiefen Temperaturen ($\leq -78^\circ \text{C}$) nicht beobachtet werden.

Abbildung 3.59: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Tetramethylharnstoff **220**.

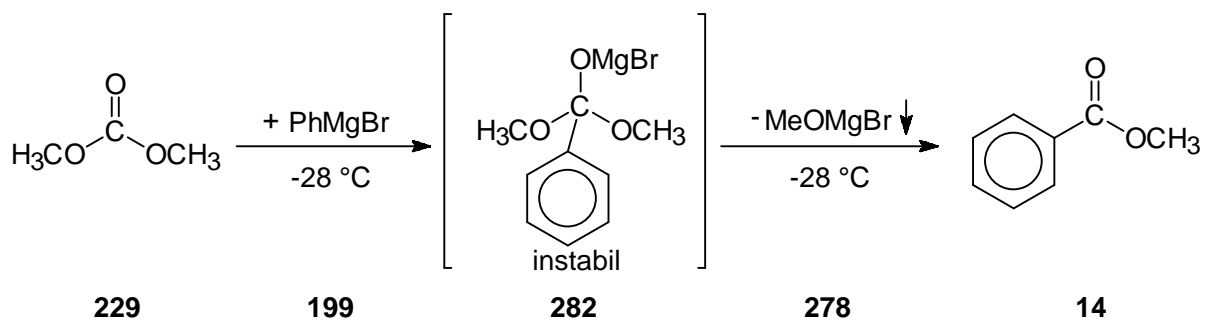


Hier wird deutlich, dass Phenylmagnesiumbromid **199** im Vergleich zu Phenyllithium **65** ein weitaus schwächeres Nukleophil ist, und zwar so schwach, dass eine Reaktion nicht erfolgt.

3.4.2.2 Addition an Kohensäuredimethylester **229**

Erst ab einer Temperatur von $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ reagiert Phenylmagnesiumbromid **199** (Abbildung 3.60) mit Kohensäuredimethylester **229**. Das tetraedrische Intermediat **282** ist analog zum Lithiumfall (Abschnitt 3.3.3.2, Abbildung 3, S. 64) erwartungsgemäß nicht zu beobachten, sondern zerfällt unter Abspaltung einer MeOMgBr -Einheit **278** zu Methylbenzoat **14**.

Abbildung 3.60: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Kohensäuredimethylester **229**.

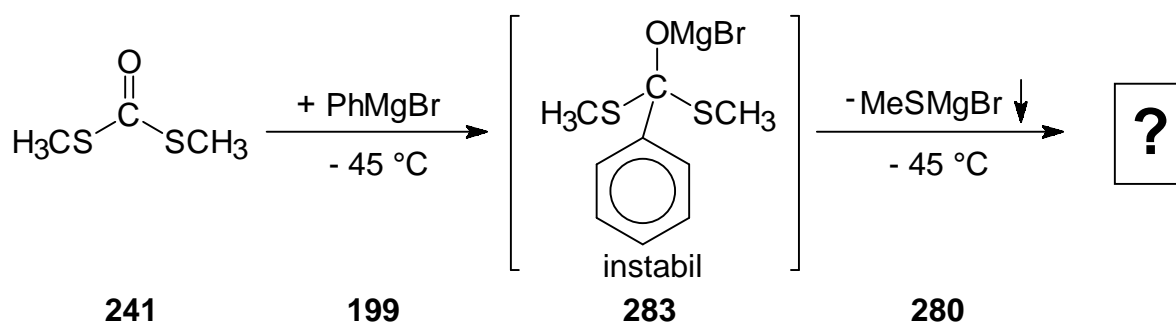


Dass es bei dieser Reaktion nicht zur Bildung des Doppeladditionsprodukts (**275**) kommt, liegt daran, dass Methylbenzoat **14** erst ab einer Temperatur von $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Phenylmagnesiumbromid **199** eine Reaktion eingeht (Abschnitt 3.4.1.3, S. 102). Offensichtlich steht für eine Addition mit dem Grignardreagenz **199** unterhalb $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ nur das Edukt **229** (Kohensäuredimethylester) zur Verfügung.

3.4.2.3 Addition an Kohensäuredimethyldithioester **241**

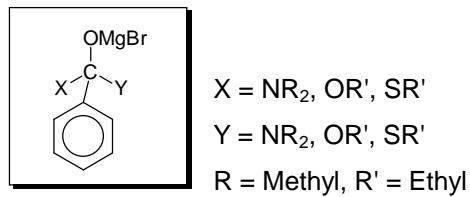
Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Kohensäuredimethyldithioester **241** (*Abbildung 3.61*) konnte man keine tetraedrische Zwischenstufe **283** beobachten. Allerdings fiel bei dieser Reaktion ab $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ soviel Feststoff aus der Lösung aus, dass praktisch keine NMR-Messung mehr möglich war.

*Abbildung 3.61: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Kohensäuredimethyldithioester **241**.*



Es ist zu vermuten, dass die Zwischenstufe **283** (analog Abschnitt 3.3.4.2, *Abbildung 3.27*, S. 70) instabil ist und spontan zerfällt. Dabei wird MeSMgBr **280** abgespalten, welches nicht in THF löslich ist (s. Abschnitt 3.4.1.4, *Abbildung 3.58*, S. 103), was die beobachtete Fällung erklärt. Folglich müsste sich in der Lösung unterhalb $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ das Zerfallsprodukt Methylthiobenzoat (**237**) befinden, das aber aus den genannten Gründen im NMR-Spektrum nicht beobachtet werden konnte.

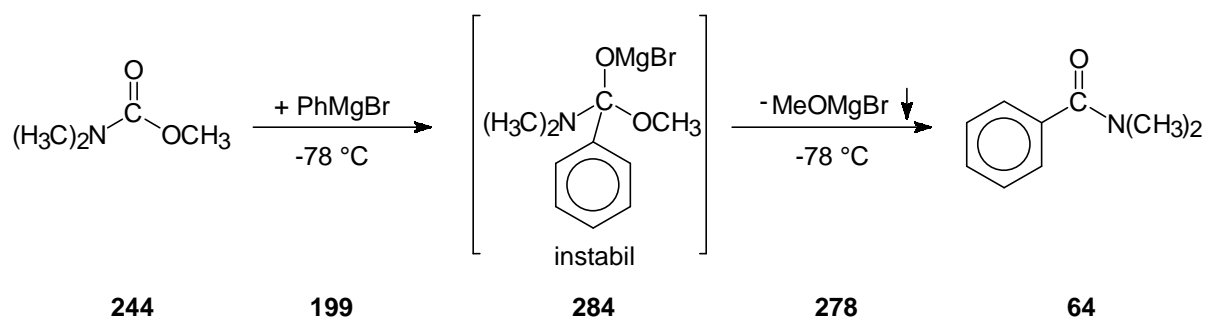
3.4.3 Intermediate aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an ungleich substituierte Carbonylverbindungen mit X bzw. Y = NR₂, OR, SR



3.4.3.1 Addition an N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244**

Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244** entsteht, ohne dass das tetraedrische Intermediat **284** beobachtet werden konnte, unter Eliminierung von MeOMgBr **278** das Zerfallsprodukt N,N-Dimethylbenzamid **64**, welches mit Phenylmagnesiumbromid **199** unterhalb Raumtemperatur nicht reagiert (Abschnitt 3.4.1.2, S. 101 f.). Da aber bereits bei tiefen Temperaturen das Phenylmagnesiumbromid **199** mit dem Edukt **244** vollständig abreagiert, kann hier kein Doppeladditionsprodukt (**276**, Abschnitt 3.4.1.2, Abbildung 3.56, S. 102) mehr entstehen.

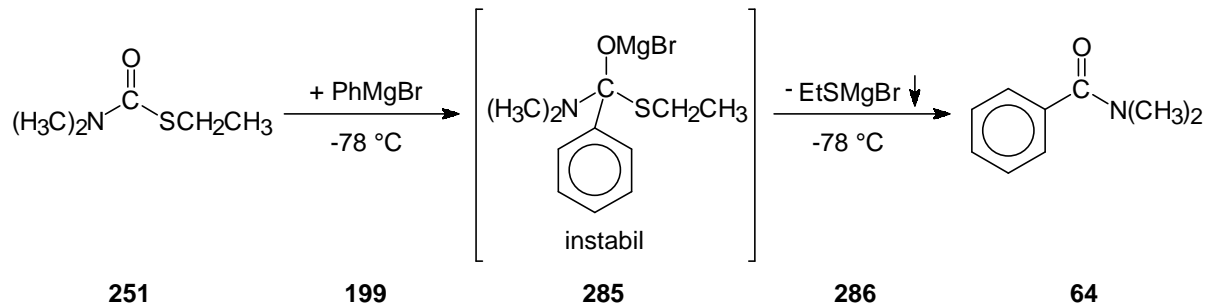
Abbildung 3.62: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244**.



3.4.3.2 Addition an Dimethylcarbamidsäureethylthioester 251

Analog zur Sauerstoffvariante (vorheriger Abschnitt, *Abbildung 3.62*) verläuft die Reaktion von Phenylmagnesiumbromid **199** an Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251** (*Abbildung 3.63*). Auch hier ist die tetraedrische Zwischenstufe **285** nicht zu beobachten. Es entsteht ebenfalls N,N-Dimethylbenzamid **64**, und EtSMgBr **286** fällt aus der Reaktionslösung aus.

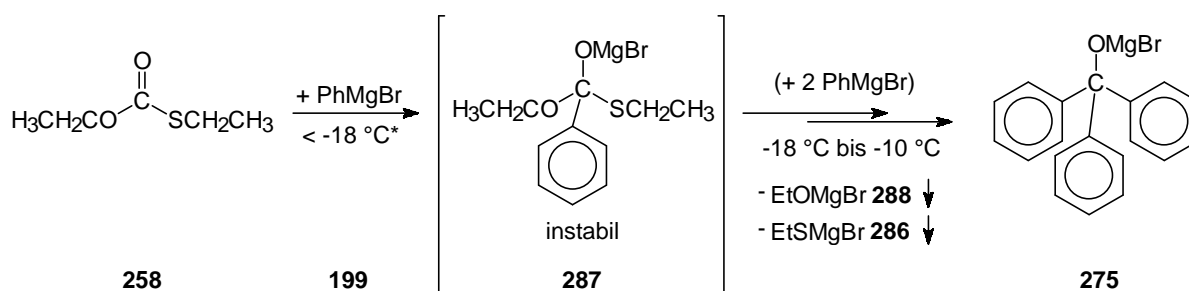
Abbildung 3.63: Addition von Phenylmagnesiumbromid 199 an N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester 251.



3.4.3.3 Addition an Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258**

Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258** (Abbildung 3.64) konnte das tetraedrische Intermediat **287** in den NMR-Spektren nicht beobachtet werden. Ab einer Temperatur von -18 °C fiel wiederum ein voluminöser Feststoff aus, sodass außer nicht umgesetztem Edukt keine andere Spezies sicher identifiziert werden konnte. Da aber bei der Reaktion von Phenylmagnesiumbromid **199** mit Methylbenzoat **14** (Abschnitt 3.4.1.3, S. 102) MeOMgBr **278** und bei der Reaktion von Phenylmagnesiumbromid **199** an Methylthiobenzoat **237** (Abschnitt 3.4.1.4, S. 103) MeSMgBr **280** aus der Lösung ausgefallen ist, kann man im vorliegenden Fall nicht eindeutig sagen, welche Abgangsgruppe zuerst eliminiert wird und als Magnesiumbromidverbindung (**286** oder **288**) ausfällt.

Abbildung 3.64: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258**.



Erst nach der Hydrolyse der Reaktionslösung konnte Triphenylmethanol (**201**) identifiziert werden und damit Rückschlüsse auf die Existenz des Doppeladditionsprodukts **275** gezogen werden.

* Führt man die Reaktion im Reaktionskolben nach **AAV3** (S. 164, Reaktionstemperatur -105 °C , dann langsames Auftauen auf RT) durch, so beginnt die Fällung bereits bei -45 °C .

3.4.4 Zusammenfassung und Diskussion

Die Ergebnisse aus dem Abschnitt 3.4 (S. 100 ff.) sollen tabellarisch aufgelistet werden und den entsprechenden Ergebnissen der analogen Reaktionen mit Phenyllithium **65** aus der *Tabelle 3.3* (Abschnitt 3.3.9, S. 92) gegenübergestellt werden.

*Tabelle 3.5: Gegenüberstellung der Reaktionen von Carbonylverbindungen (Edukte) mit Phenylmagnesiumbromid **199** bzw. Phenyllithium **65** und Bildung der tetraedrischen Zwischenstufen (TZS) und Doppeladditionsprodukten (DAP). Hier wird das gleiche Abkürzungsschema, wie in *Abbildung 3.48* (S. 91) verwendet.*

Carbonyl- Edukte		Umsetzung mit PhMgBr (199)			Umsetzung mit PhLi (65)		
		Rkt.- Temp.	TZS stabil?	entsteht DAP?	Rkt.- Temp.	TZS stabil?	entsteht DAP?
140	PhPh	(< -18 ° C)*	ja	(nein)**	-105 ° C	ja	(nein)**
64	PhN	25 ° C	ja	nein	-105 ° C	ja	nein
14	PhO	-18 ° C	nein	ja	-105 ° C	nein	ja
237	PhS	-10 ° C	nein	ja	-105 ° C	nein	ja
220	NN	keine Rkt.	–	–	-105 ° C	ja	nein
229	OO	-28 ° C	nein	nein	-105 ° C	nein	ja
241	SS	-45 ° C	nein	(nein)***	-105 ° C	nein	ja
274	NO	-78 ° C	nein	nein	-105 ° C	nein	ja
251	NS	-78 ° C	nein	nein	-105 ° C	nein	ja
258	OS	<-18 ° C	nein	(ja)****	-105 ° C	nein	(ja)****

* Die Additionsreaktion von Phenylmagnesiumbromid **199** an Benzophenon **140** wurde nur bei Raumtemperatur durchgeführt, muss aber (wegen DAP-Bildung bei der Reaktion von **14** mit **199**, s. S. 102) unterhalb -18 ° C und oberhalb -28 ° C (wegen nicht stattfindender DAP-Bildung bei **229** und **199**, s. S. 105) erfolgen.

** Aus Metalltriphenylmethanolat (M = Li, MgBr), das hier durch einfache Addition gebildet wird, aber nicht wieder in das Keton zerfällt, entsteht nach wässriger Aufarbeitung Triphenylmethanol **201**.

*** Das sekundäre Doppeladditionsprodukt **268** kann erst oberhalb -10 ° C gebildet werden und kann daher nicht entstehen, dies wurde aber in NMR-Messungen nicht eindeutig bestätigt.

**** Es wurden jeweils die sekundären Doppeladditionsprodukte (Metalltriphenylmethanolat mit M = Li, MgBr) identifiziert.

Bei der Betrachtung der Reaktionstemperaturen in der *Tabelle 3.5* wird die allgemein höhere Nukleophilie und damit die höhere Reaktivität des Phenyllithiums **65** verglichen mit Phenylmagnesiumbromid **199** deutlich. Phenyllithium **65** reagiert mit allen untersuchten Carbonylverbindungen spontan bei der tiefstmöglichen Reaktionstemperatur von $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dabei erfolgt immer in den Fällen, bei denen das tetraedrische Intermediat nicht stabil ist, eine bevorzugte Reaktion des Phenyllithiums **65** mit den Zerfallsprodukten und führt zur Bildung des ungewünschten Nebenprodukts, dem Doppeladditionsprodukt. Wenn das Intermediat instabil ist (wenn es also Sauerstoff- oder Schwefelsubstituenten trägt), wird immer auch das sekundäre Doppeladditionsprodukt (s. Fußnote S. 64) gebildet.

Bei den Umsetzungen der Carbonylverbindungen mit Phenylmagnesiumbromid **199** erhält man im Fall des N,N-Dimethylbenzamid **64** ebenfalls ein stabiles Intermediat, das jedoch erst bei Raumtemperatur gebildet wird. Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff **220** reicht die Nukleophilie des Grignardreagenzes nicht mehr aus, und es findet – im Gegensatz zum Phenyllithium **65** keine Reaktion statt.

Interessant sind die Beobachtungen bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an die Edukte **229**, **241**, **274** und **251**. Wie im Phenyllithiumfall werden keine stabilen Intermediate gebildet, aber die jeweils entstandenen Zerfallsprodukte gehen bei ihrer Bildungstemperatur mit dem restlichen Grignardreagenz **199** keine weitere Reaktion ein, sodass das eingesetzte Phenylmagnesiumbromid **199** vollständig mit dem Edukt abreagiert und damit die Entstehung von Doppeladditionsprodukten vermieden wird. Daher ist es nicht verwunderlich, dass *Sato et al.*^{23a} bei Additionsreaktionen von Grignardverbindungen an sehr reaktionsfreudige Säurechloride bei tiefen Temperaturen exzellente Ausbeuten an Ketonen erhielten, weil bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ keine Weiterreaktionen zum Doppeladditionsprodukt mit Grignardverbindungen möglich sind. Dies konnte durch NMR-Messungen* bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei der Addition von Phenylmagnesiumchlorid **199** mit Benzoylchlorid **289** bestätigt werden: Lässt man diese Reaktion durch langsame Zugabe des Nukleophils bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ablaufen, so erhält man quantitativ Benzophenon **140**. Bei zu schneller Zugabe steigt die

* Sandra Adler, nicht veröffentlichte Ergebnisse.

Temperatur jedoch so hoch, dass man ein Produktverhältnis von Benzophenon **140** zu Doppeladditionsprodukt **275** von 1:0,5 erhält.

Bei stark elektrophilen Carbonylverbindungen mit zwei sehr guten Austrittsgruppen (wie in dem Beispiel des Kohlensäure-O,S-diethylthioesters **258**) kann wie mit Phenyllithium **65** auch mit Phenylmagnesiumbromid **199** die Weiterreaktion zu unerwünschten Produkten nicht verhindert werden.

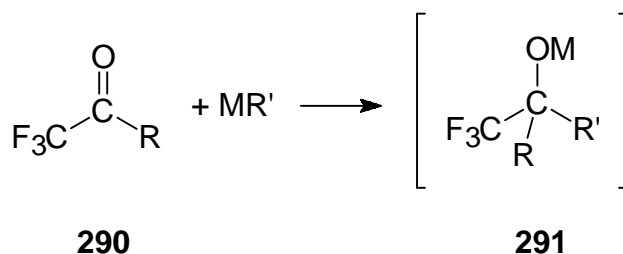
Für die Vermeidung von Nebenprodukten erfordert also das Verwenden von Phenyllithium **65** die Bildung einer stabilen Zwischenstufe, während im Grignardfall – allerdings nicht durchweg – durch Temperaturregelung der Reaktionsverlauf gesteuert werden kann. Grignardreagenzien reagieren aber wegen ihrer geringeren Reaktivität nicht mit jedem Elektrophil.

3.5 Nukleophile Addition von Organometallverbindungen an fluorhaltige Carbonylverbindungen

Wie Abschnitt 3.3 (S. 45 f.) und 3.4 (S. 100 f.) zeigt, ist ein Großteil der Carbonylverbindungen in der Reaktion mit Organometallverbindungen instabil, und die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten ist daher häufig nicht zu vermeiden. In diesem Abschnitt soll untersucht werden, ob elektronenziehende Substituenten, wie beispielsweise fluorsubstituierte Reste, tetraedrische Intermediate stabilisieren können, etwa in der Weise, wie es beim Chloralhydrat der Fall ist, welches eine tetraedrische Zwischenstufe darstellt, die durch die elektronenziehende Trichlormethylgruppe stabilisiert wird.

Hierfür wurden also nach der allgemeinen Reaktionsgleichung in *Abbildung 3.65* Trifluormethylcarbonylverbindungen **290** mit verschiedenen nukleophilen Reagenzien nach **AAV1** (Abschnitt 5.2.1, S. 161) umgesetzt.

Abbildung 3.65: Allgemeine Reaktionsgleichung für die nukleophile Addition an Trifluormethylcarbonylverbindungen 290.



R = Phenyl, N(CH₂CH₃)₂, OCH₂CH₃, SCH₂CH₃,

R' = Butyl, Phenyl, N(CH₃)₂, OCH₂CH₃,

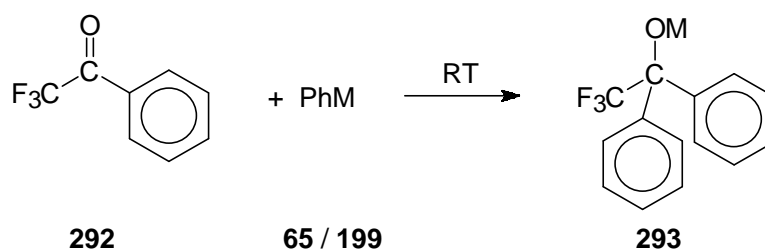
M = Li, MgBr

3.5.1 Additionen an Trifluoracetophenon **292**

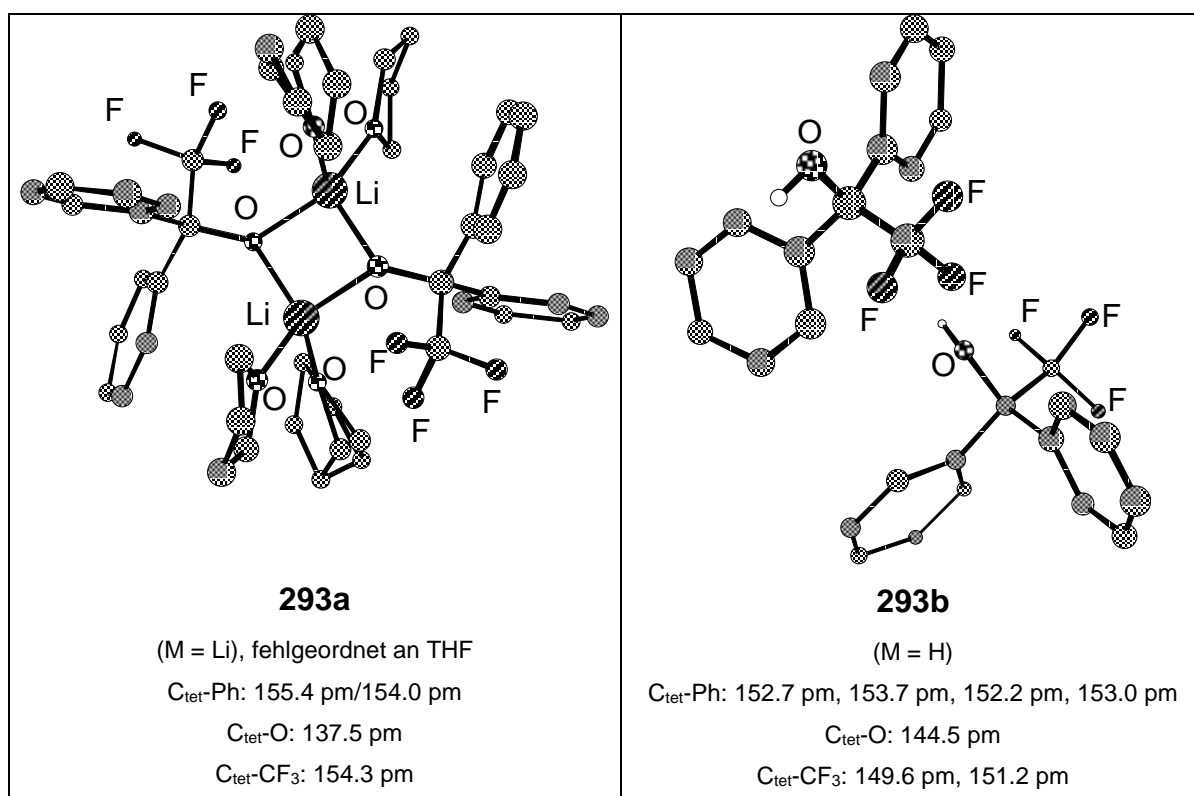
3.5.1.1 Addition von Phenyllithium **65** und Phenylmagnesiumbromid **199**

Bei der Addition von Phenyllithium **65** bzw. Phenylmagnesiumbromid **199** an Trifluoracetophenon **292** beobachtet man (Abbildung 3.66) gemäß den Reaktionen in Abschnitt 3.3.1.1 (S. 46) und Abschnitt 3.4.1.1 (S. 101) das bei Raumtemperatur stabile Addukt **293**, welches (für $M = \text{Li}$ und H) nach **AAV7** (Abschnitt 5.2.7, S. 168 ff.) kristallographisch^{84,85} charakterisiert werden konnte.

Abbildung 3.66: Addition von Phenyllithium **65** bzw. Phenylmagnesiumbromid **199** an Trifluoracetophenon **292**. Bildung des stabilen Intermediats **293**. Kristallstrukturen von **293** mit $M = \text{Li}$ und seinem Hydrolyseprodukt ($M = \text{H}$).



$M = \text{Li}, \text{MgBr}$

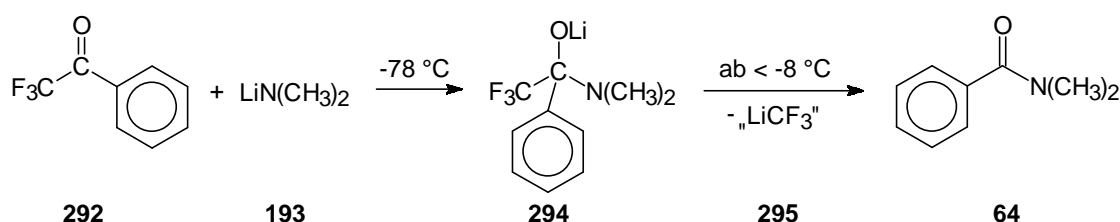


Dass Verbindung **293** tatsächlich ein (wenn auch sehr stabiles) Intermediat darstellt, wird deutlich, wenn man die Bindungslängen im Kristall von **293a** (M = Li) mit den analogen Bindungslängen im Kristall von **293b** (M = H) vergleicht: Die C-O-Bindungslänge ist im Lithiumfall mit 137.5 pm kürzer als im protonierten Fall (144.5 pm), während die C-CF₃-Bindungslänge im Lithiumfall mit 154.3 pm länger ist als im protonierten Fall (durchschnittlich 150.4 pm), was auch darauf hinweist, dass die CF₃-Gruppe eine potentielle Austrittsgruppe darstellt (s. C-C-Bindungsbruch bei der Haller-Bauer-Reaktion, *Abbildung 1.34*, S 30).

3.5.1.2 Addition von Lithiumdimethylamid **193**

Addiert man an das Trifluoracetophenon **292** Lithiumdimethylamid **193** (*Abbildung 3.67*), dann erhält man unterhalb -8 °C das tetraedrische Intermediat **294**. Oberhalb dieser Temperatur beobachtet man im NMR-Spektrum einen Zerfall unter Eliminierung einer „LiCF₃“-Einheit zu N,N-Dimethylbenzamid **64**.

*Abbildung 3.67: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Trifluoracetophenon **292** zum Intermediat **294**. Zerfall oberhalb -8 °C zu N,N-Dimethylbenzamid **64**.*



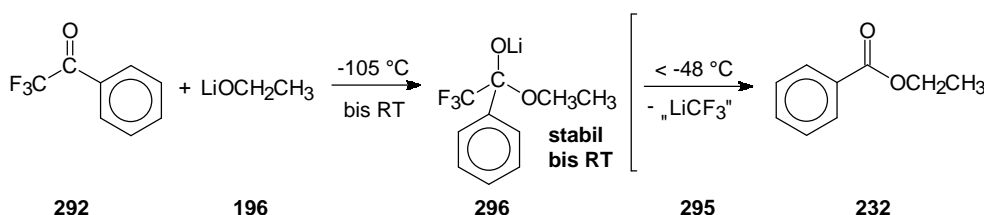
Anders als bei der Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Benzophenon (Abschnitt 3.3.2.1, S. 47 f.) ist das Intermediat **294** nicht so stabil, dass es erst bei der wässrigen Aufarbeitung unter Eliminierung der Aminogruppe zerfällt (*Abbildung 3.8*, S. 49), sondern hier ist „LiCF₃“ **295** – und nicht LiN(CH₃)₂ **193** – die Austrittsgruppe, die spontan eliminiert wird. Der Austritt von Lithiumdimethylamid **193** kann auch nicht dadurch erzwungen werden, dass man bei einer Temperatur, bei der das Intermediat **294** noch stabil ist, Methyljodid **210** bzw. Benzylbromid **211** zusetzt (analog den in *Abbildung 3.10*, S. 52 gezeigten Reaktionen), um das Elektrophil auf den Stickstoff des Aminosubstituenten zu übertragen und damit die Aminoabgangsgruppe zu verbessern: Das Zerfallsverhalten von **294** wird dadurch nicht beeinflusst. Dass „LiCF₃“

die bessere Abgangsgruppe ist, wird in Abschnitt 3.5.2 (*Abbildung 3.70*, S. 118) anhand quantenchemischer Rechnungen erklärt.

3.5.1.3 Addition von Lithiumethanolat **196**

Wird an das Trifluoracetophenon **292** Lithiumethanolat **196** addiert (*Abbildung 3.68*), so kann man hier das tetraedrische Intermediat **296** unter vorsichtigem Auftauen auch bei Raumtemperatur beobachten (vgl. Abschnitt 3.5.3, S. 122). Erfährt die Reaktionslösung eine zu schnelle Erwärmung, so kann bereits bei $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Eliminierung einer „LiCF₃“-Einheit **295** neben dem Intermediat **296** auch Ethylbenzoat **232** vorliegen.

*Abbildung 3.68: Addition von Lithiumethanolat **196** an Trifluoracetophenon **292** zum stabilen Intermediat **296** und möglicher Zerfall zu Ethylbenzoat **232**.*

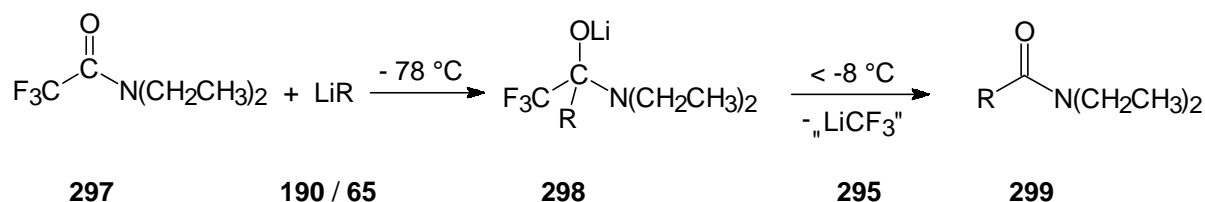


Interessant ist die Stabilität des Intermediats **296**. Wie in Abschnitt 3.3.3.1 (S. 61) gezeigt, erfolgt keine Addition von Lithiumethanolat **196** an Benzophenon **140**, stattdessen zerfällt das analoge Intermediat **225** (aus der Addition von Phenyllithium **65** an Methylbenzoat **14**, *Abbildung 3.18*, S. 62) spontan, indem Lithiumethanolat **226** eliminiert wird. Tatsächlich erhöht die elektronenziehende CF₃-Gruppe die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs in **292** und stabilisiert nach der Addition das Intermediat **296** trotz der guten Alkoholataustrittsgruppe so gut, dass man es in NMR-Messungen beobachten kann. Anhand der relativen Stabilitäten der Intermediate **296** und **294** (vorheriger Abschnitt, *Abbildung 3.67*, S. 115) wird deutlich, dass der elektronische Druck, den der Ethanolatrest auf das tetraedrische Zentrum des Intermediats **296** ausübt, nicht so stark ist wie der, den der Aminorest in Intermediat **294** ausübt. Daher ist das Intermediat **294** mit dem Aminorest instabiler und zerfällt schon bei tieferen Temperaturen.

3.5.2 Additionen an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297**3.5.2.1 Addition von Organolithiumreagenzien und Phenylmagnesiumbromid
199

Addiert man Organolithiumverbindungen wie n-Butyllithium **190** und Phenyllithium **65** an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297** (Abbildung 3.69), so erhält man das tetraedrische Intermediat **298**, das unterhalb $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ stabil ist und dem Intermediat **294** (Abbildung 3.67, S. 115) entspricht.

Abbildung 3.69: Addition von n-Butyllithium **190** bzw. Phenyllithium **65** an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297** zum Intermediat **298**. Zerfall oberhalb $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Carbonsäureamid **299**.

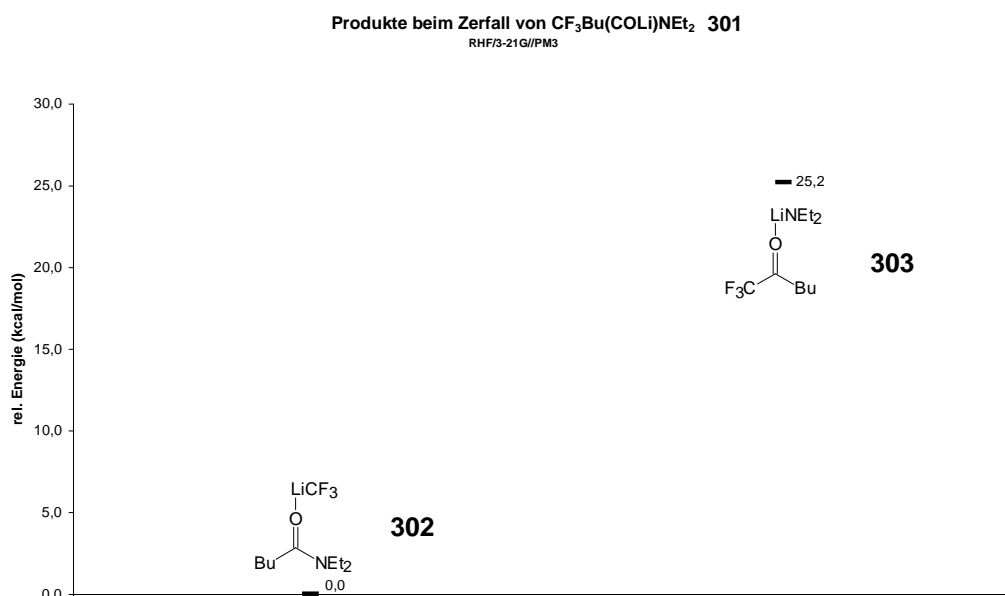


R = n-Butyl, Phenyl

Zerfällt das Intermediat **298** oberhalb $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Abspaltung einer „LiCF₃“-Einheit **295**, dann entsteht N,N-Diethylcarbonsäureamid **299**.* Dass die Eliminierung einer „LiCF₃“-Einheit **295** günstiger ist als die Eliminierung von Lithiumdiethylamid **300** aus dem Intermediat **298**, wird in unveröffentlichten quantenchemischen Rechnungen aus der Arbeitsgruppe Boche⁸⁰ am Beispiel des Zerfalls des Intermediats CF₃Bu(COLi)NEt₂ **301** (Abbildung 3.70) deutlich. Der Zerfall des Intermediats **301** in die Zerfallsprodukte **302** (Austritt von LiCF₃) ist um 25.2 kcal/mol günstiger als in die Zerfallsprodukte **303** (Austritt von LiNEt₂).

* Bei Verwendung von Butyllithium als Nukleophil konnte das entstandene N,N-Diethylvaleroylamid im ¹³C-NMR-Spektrum eindeutig identifiziert werden, weil sein Carbonylsignal nach Zugabe der Reinstanz N,N-Diethylvaleroylamid an Intensität zunahm.

Abbildung 3.70: Relative Energien (RHF/3-21G//PM3) in kcal/mol der Zerfallsprodukte **302** und **303** bei Eliminierung von „LiCF₃“ **295** und LiNEt₂ **300** aus Intermediat **301**.

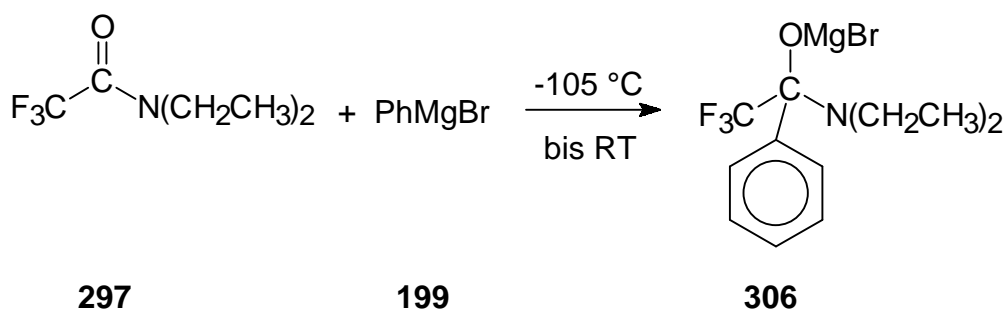


Die austretene „LiCF₃“-Einheit konnte in den NMR-Spektren nicht direkt beobachtet werden. Nur anhand der gebildeten Zerfallscarbonylverbindungen konnte auf die Eliminierung einer „LiCF₃“-Einheit geschlossen werden. In ¹⁹F-NMR-Spektren fand man immer, wenn eine „LiCF₃“-Einheit austrat, bei einer chemischen Verschiebung von -200 ppm einen sehr breiten Peak, der Zerfallsprodukte vermuten lässt, die von „LiCF₃“-Einheiten abzuleiten sind. Außerdem wurde bei diesen Reaktionen stets eine Gasentwicklung beobachtet. Dies alles lässt vermuten, dass Tetrafluorethen **305** oder andere Fluorkohlenstoffverbindungen beim Zerfall gebildet werden. Ein Beweis für die Entstehung von Tetrafluorethen **305** bei den „LiCF₃“-Eliminierungen konnte in Abfangreaktionen* nicht erbracht werden. Allerdings wurden für die Addition von n-Butyllithium **190** an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297** (nach **AAV3**, Abschnitt 5.2.3, S. 164) in GC-MS-Messungen Massenpeaks gefunden, die neben dem erwarteten Zerfallsprodukt N,N-Diethylpentansäureamid **304** auch Molekülen zugeordnet werden können, die aus verschiedenen großen C₂F₄-Einheiten aufgebaut sind.

* Es konnten in Abfangreaktionen mit dem Carbenfänger Tetramethylethen, an das die CF₂-Moleküle bzw. LiCF₃ addieren sollten, keine Addukte gefunden werden.

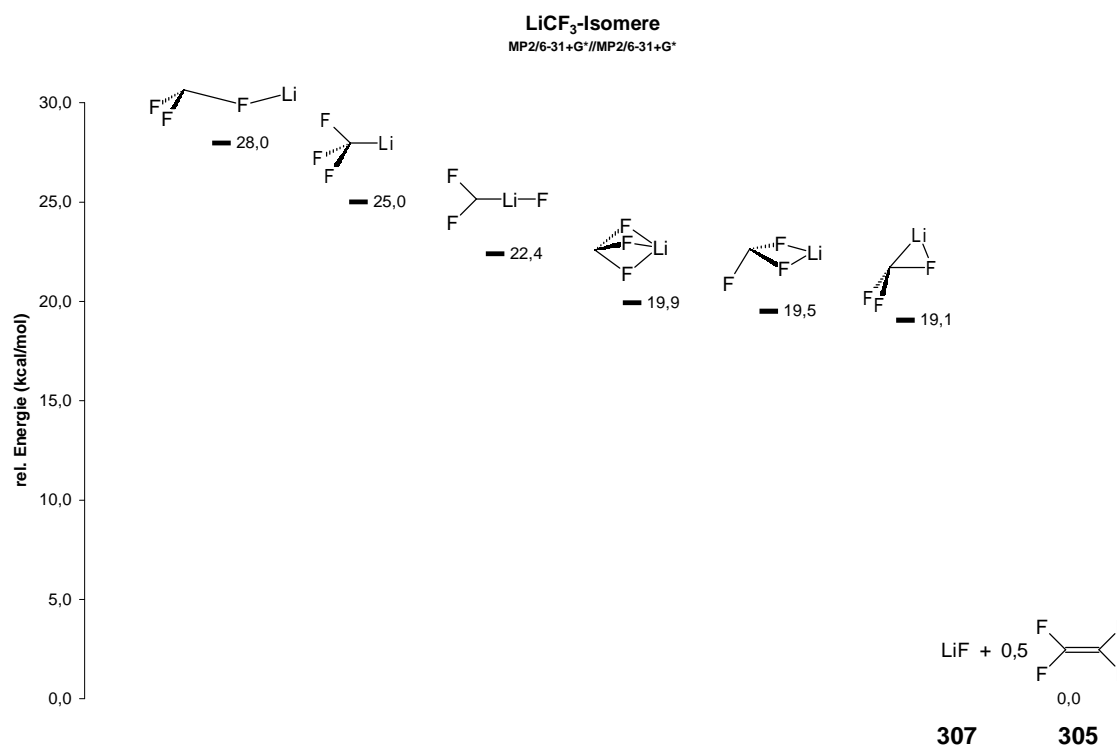
Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297** (Abbildung 3.71) erhält man sogar ein bei Raumtemperatur stabiles tetraedrisches Intermediat **306**.

Abbildung 3.71: Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297** zum stabilen tetraedrischen Intermediat **306**.



Da man bei dieser Reaktion eine größere Stabilität des Intermediats **306** im Vergleich zum Intermediat **298** (Abbildung 3.69, S. 117), welches aus der Addition von Phenyllithium **65** hervorgeht, beobachtet, muss diese unterschiedliche Reaktivität auf die Kationen Li^\oplus bzw. MgBr^\oplus zurückzuführen sein. Einerseits würde sich eine unterschiedliche Polarität der O-Li- bzw. O-MgBr-Bindung auf den Elektronendruck der OM-Einheit auf das Tetraederzentrum auswirken, andererseits könnte man im Lithiumfall eine besonders starke LiF-Wechselwirkung vermuten, die beim Austritt der „LiCF₃“-Abgangsgruppe durch die Koordinierung des Lithiums an ein Fluoratom der CF₃-Gruppe eine Stabilisierung im Übergangszustand verursachen und den Zerfall dadurch erleichtern könnte. Ob dies tatsächlich der Fall ist und ob diese Wechselwirkung entscheidend größer als im Magnesiumfall ist, kann hier nicht beantwortet werden. Dass eine solche Wechselwirkung generell günstig ist, zeigen quantenchemische Rechnungen aus der Arbeitsgruppe Boche⁸⁰: Sie bestätigen eine mögliche LiF-Wechselwirkung im LiCF₃-Molekül (Abbildung 3.72) und zeigen gleichzeitig den mit mehr als 19 kcal/mol exothermen Zerfall des LiCF₃-Moleküls in LiF **307** und Tetrafluorethen **305**, was den Zerfall des Intermediats noch zusätzlich beschleunigen sollte.

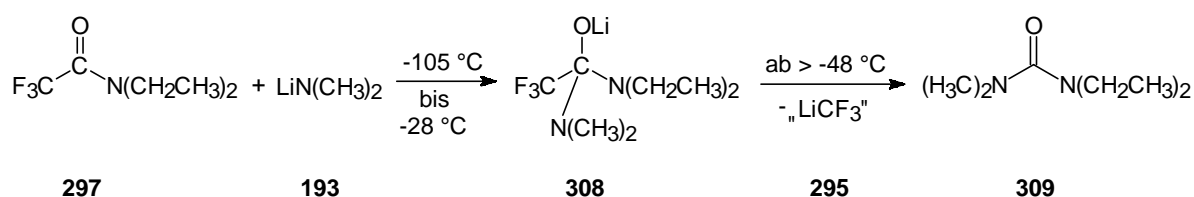
Abbildung 3.72: Relative Energien (MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G*) in kcal/mol für verschiedene LiCF₃-Isomere und für die Zerfallsprodukte LiF **307** und Tetrafluorethen **305**.



3.5.2.2 Addition von Lithiumdimethylamid **193**

Bei der Addition von Lithiumdimethylamid **193** an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297** (Abbildung 3.73) kann man bei tiefen Temperaturen bis $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ das stabile tetraedrische Intermediat **308** beobachten. Allerdings liegt ab einer Reaktionstemperatur von $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ neben dem Intermediat **308** auch schon der durch allmählichen Zerfall (Eliminierung einer „LiCF₃“-Einheit **295**) entstehende N,N-Diethyl-N',N'-dimethylharnstoff **309** vor.

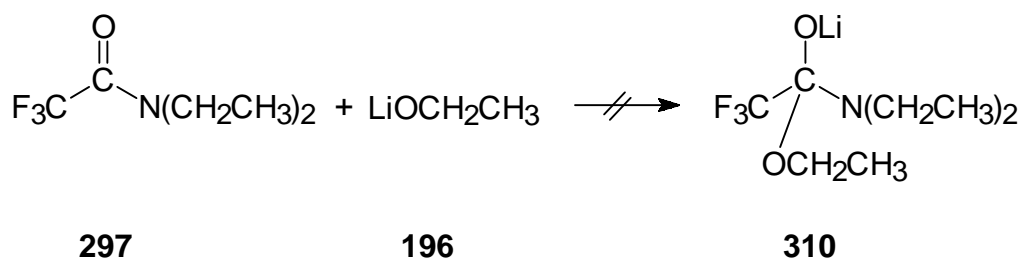
Abbildung 3.73: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297** und Zerfall des tetraedrischen Intermediats **308** in N,N-Diethyl-N',N'-dimethylharnstoff **309**.



3.5.2.3 Addition von Lithiumethanolat **196**

Bei dem Versuch, Lithiumethanolat **196** an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297** (nach **AAV1b**, *Abbildung 3.74*) zu addieren, gelang es weder bei hohen noch bei tiefen Temperaturen (RT und $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), ein tetraedrisches Intermediat **310** darzustellen. Es entstanden auch keinerlei Zerfallsprodukte, die auf ein eventuell instabiles Intermediat **310** gedeutet hätten. Die Nukleophilie von Lithiumethanolat **196** reicht also trotz der durch die CF_3 -Gruppe erhöhten Elektrophilie des Amids **297** nicht für eine Addition aus.

*Abbildung 3.74: Versuchte Addition von Lithiumethanolat **196** an N,N-Diethyltrifluoracetamid **297**.*



Hier soll jedoch vorweggenommen werden, dass man ein dem Intermediat **310** analoges Intermediat (**314**), wie in Abschnitt 3.5.3.2 (S. 123) noch gezeigt wird, bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ darstellen konnte.

Fraenkel und Watson (Abschnitt 1.3, *Abbildung 1.20*, S. 20) gelang es, ein analoges kaliummetalliertes Intermediat **82** bei tiefen Temperaturen zu synthetisieren.

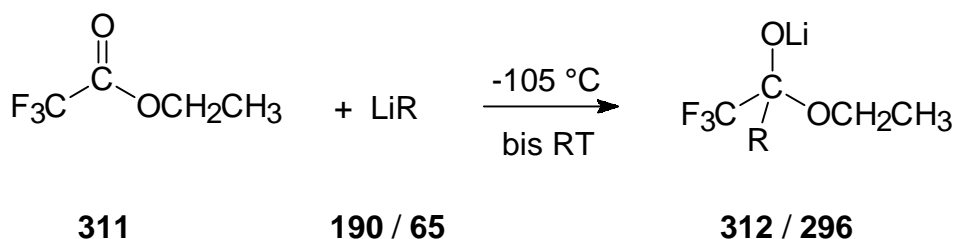
3.5.3 Additionen an Ethyltrifluoracetat 311

3.5.3.1 Addition von Organolithiumreagenzien und Phenylmagnesiumbromid

199

Bei der Addition eines Organometallreagenzes wie Phenyllithium **65** bzw. n-Butyllithium **190** an Ethyltrifluoracetat **311** (Abbildung 3.75) erhält man jeweils ein stabiles Intermediat **296** (entspricht dem Intermediat aus Abbildung 3.68, S. 116) bzw. **312** (im Fall der Addition von n-Butyllithium **190**), das bis Raumtemperatur zu beobachten ist.

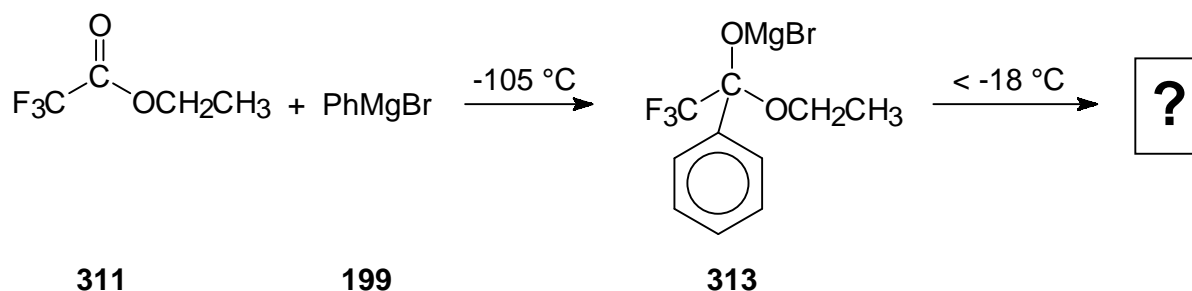
Abbildung 3.75: Addition von Phenyllithium **65** bzw. n-Butyllithium **190** an Ethyltrifluoracetat **311** zum stabilen Intermediat **312** (mit R = n-Butyl) und **296** (mit R = Phenyl).



R = Phenyl, n-Butyl

Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Ethyltrifluoracetat **311** (Abbildung 3.76) kann man bis $-18\text{ }^\circ\text{C}$ ein stabiles tetraedrisches Intermediat **313** NMR-spektroskopisch beobachten. Bei höheren Temperaturen konnten auf Grund starker Fällungen keine interpretierbaren NMR-Spektren aufgenommen werden.

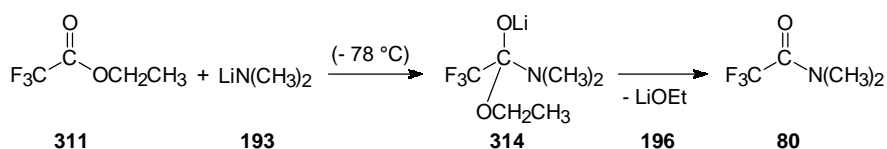
Abbildung 3.76: Addition von von Phenylmagnesiumbromid **199** an Ethyltrifluoracetat **311** zum stabilen tetraedrischen Intermediat **313**.



3.5.3.2 Addition von Lithiumdimethylamid 193

Die Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Ethyltrifluoracetat **311*** (*Abbildung 3.76.2*) erfolgte nach **AAV1b**** (Abschnitt 5.2.1, S. 161) unter Bildung des tetraedrischen Intermediats **314**, das nach Auftauen auf Raumtemperatur in der anschließenden NMR-Messung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ beobachtet werden konnte (vgl. *Abbildung 3.74*, S. 121), jedoch bei der Raumtemperaturmessung neben dem Edukt **311** und Zerfallsprodukt **80** nicht zu identifizieren war.

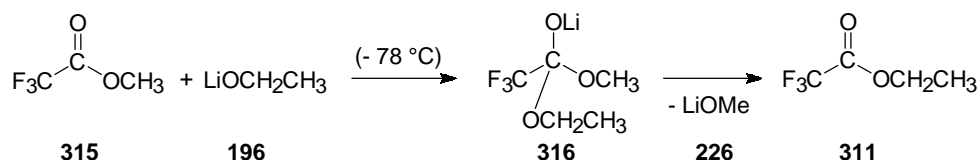
Abbildung 3.76.2: Addition von Lithiumdimethylamid 193 an Ethyltrifluoracetat 311. Bildung des Intermediats 314 und Zerfall zu N,N-Dimethyltrifluoracetamid 80.



3.5.3.3 Addition von Lithiumethanolat 196

Die Addition von Lithiumethanolat **196** an Methyltrifluormethylacetat **315*** (*Abbildung 3.77*) erfolgte nach **AAV1b** (Abschnitt 5.2.1, S. 161) unter Bildung des tetraedrischen Intermediats **316**, das nach Auftauen auf Raumtemperatur in der NMR-Messung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ beobachtet werden konnte, jedoch bei der Raumtemperaturmessung neben dem Edukt **315** und Zerfallsprodukt **311** nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Abbildung 3.77: Addition von Lithiumethanolat 196 an Methyltrifluoracetat 315. Bildung des Intermediats 316 und Zerfall zu Ethyltrifluoracetat 311.



* Die gleiche Reaktion wurde auch mit Methyltrifluoracetat **315** als Edukt durchgeführt.

** Reaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, langsames Auftauen der Probe auf Raumtemperatur über Nacht, NMR-Messung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, anschließend Messung bei Raumtemperatur

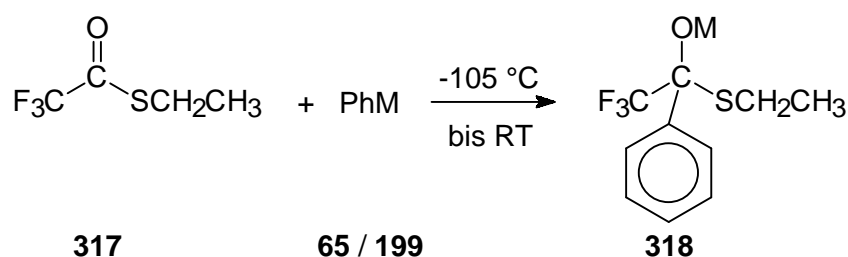
* Die gleiche Reaktion wurde auch mit Ethyltrifluoracetat **311** als Edukt durchgeführt, dabei waren jedoch Zerfallsprodukt und Edukt identische Carbonylverbindungen.

3.5.4 Additionen an Ethyltrifluorthoacetat **317**

3.5.4.1 Addition von Phenyllithium **65** und Phenylmagnesiumbromid **199**

Bei der Addition von Phenyllithium **65** bzw. Phenylmagnesiumbromid **199** an Ethyltrifluorthoacetat **317** (Abbildung 3.78) erhält man das stabile Intermediat **318**.

Abbildung 3.78: Addition von Phenyllithium **65** bzw. Phenylmagnesiumbromid **199** an Ethyltrifluorthoacetat **317**. Bildung des stabilen Intermediats **318**.

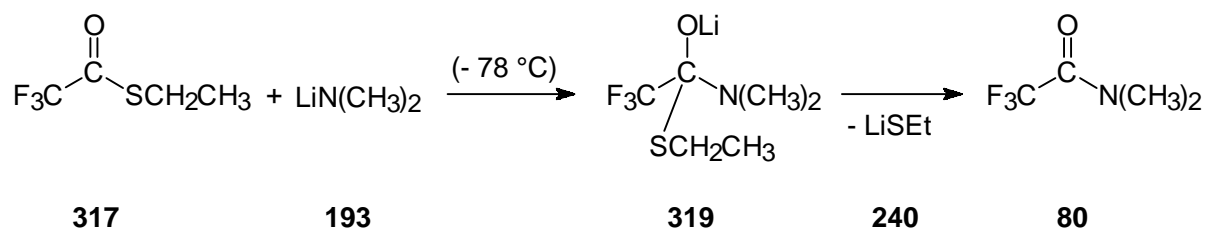


M = Li, MgBr

3.5.4.2 Addition von Lithiumdimethylamid **193**

Die Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Ethyltrifluorthoacetat **317** (Abbildung 3.79) erfolgte nach **AAV1b** (Abschnitt 5.2.1, S. 161) unter Bildung des tetraedrischen Intermediats **319**, das nach Auftauen auf Raumtemperatur in der Messung bei -78 °C beobachtet werden konnte, aber im NMR-Spektrum bei Raumtemperatur neben dem Edukt **317** und Zerfallsprodukt **80** nicht mehr eindeutig zuzuordnen war.

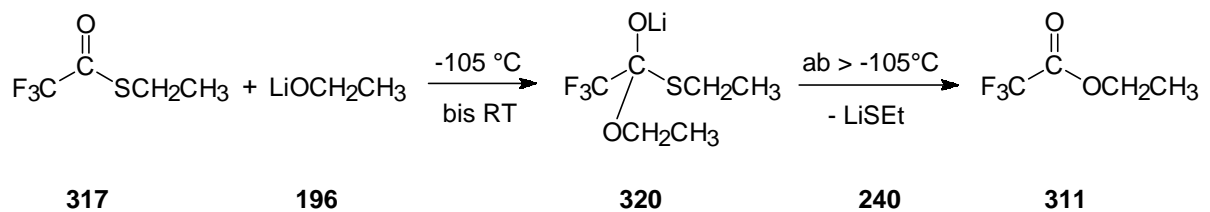
Abbildung 3.79: Addition von Lithiumdimethylamid **193** an Ethyltrifluorthoacetat **317**. Bildung des Intermediats **319** und Zerfall zu *N,N*-Dimethyltrifluoracetamid **80**.



3.5.4.3 Addition von Lithiumethanolat 196

Die *Abbildung 3.80* beschreibt die Addition von Lithiumethanolat **196** an Ethyltrifluor-thioacetat **317** unter Bildung des tetraedrischen Intermediats **320** bereits bei $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$. Obwohl das Intermediat **320** auch bei Raumtemperatur beobachtet werden konnte, fand man daneben ab $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ auch das Zerfallprodukt **311**.

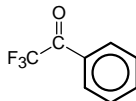
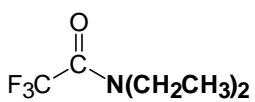
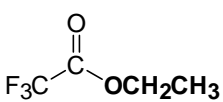
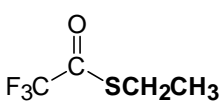
Abbildung 3.80: Addition von Lithiumethanolat 196 an Ethyltrifluor-thioacetat 317. Bildung des Intermediats 320 und Zerfall zu Ethyltrifluoracetat 311.



3.5.5 Zusammenfassung und Diskussion

Die Umsetzungen (Reaktionen **R01** bis **R16**) aus den Abschnitten 3.5.1 bis 3.5.4 (S. 113 f.) der verschiedenen Organometallreagenzien mit den Trifluoracetylderivaten **292**, **297**, **311** und **317** (Tabelle 3.6) und die daraus resultierenden Ergebnisse sollen hier tabellarisch aufgeführt und zusammenfassend diskutiert werden.

Tabelle 3.6: Tabellarische Zusammenfassung der Reaktionen (**R01** bis **R16**) aus den Abschnitten 3.5.1–3.5.4. Die Trifluoracetylderivate **292**, **297**, **311** und **317** (Spalte 1) wurden mit den Organometallreagenzien (Spalte 3) umgesetzt (FS in der letzten Spalte bedeutet, dass Feststoff ausgefallen ist, der auf einen Zerfall des Intermediats hindeutet). Die in Klammern gesetzten Temperaturwerte sind Einzelmessungen nach **AAV1b***.

Carbonylprodukte	Rkt. Nr.	Organometallreagenz	Add. Temp.	TZS Nr.	TZS stabil bis	TZS Zerfall ab	Abgangsgruppe
 292	R01	PhLi	***	293	25 °C	–	–
	R02	PhMgBr	***	293	25 °C	–	–
	R03	LiNMe ₂	-78 °C**	294	-8 °C	-8 °C	LiCF ₃
	R04	LiOEt	-105 °C	296	25 °C	-48 °C	LiCF ₃
 297	R05	PhLi	-78 °C**	298	-8 °C	-8 °C	LiCF ₃
	R06	PhMgBr	-105 °C	306	25 °C	–	–
	R07	LiNMe ₂	-105 °C	308	-28 °C	-28 °C	LiCF ₃
	R08	LiOEt	keine Rkt.	310	keine Rkt.	–	(vgl. R11)
 311	R09	PhLi	-105 °C	296	25 °C	–	–
	R10	PhMgBr	-105 °C	313	≥-18 °C	-18 °C	FS
	R11	LiNMe ₂	***	314	(-78 °C)*	***	OEt
	R12	LiOEt	***	316	(-78 °C)*	***	OEt
 317	R13	PhLi	-105 °C	318	25 °C	–	–
	R14	PhMgBr	-105 °C	318	25 °C	25 °C	FS
	R15	LiNMe ₂	***	319	(-78 °C)*	***	SEt
	R16	LiOEt	-105 °C	320	25 °C	-105 °C	SEt

* Durchführung nach **AAV1b** (Abschnitt 5.2.1, S. 161): Reaktion bei -78 °C, langsames Auftauen der Probe auf Raumtemperatur über Nacht, NMR-Messung bei -78 °C, anschließend bei Raumtemperatur.

** Tiefste Messtemperatur war hier -78 °C.

***Diese Temperatur wurde nicht ermittelt.

Beim Vergleich der Stabilitäten der Intermediate aus *Tabelle 3.6* mit den Stabilitäten der Intermediate ohne CF₃-Reste aus Abschnitt 3.3 (*Tabelle 3.3*, S. 92) erkennt man einen deutlichen Trend, wonach die Intermediate mit CF₃-Resten wesentlich stabiler sind (*Tabelle 3.7*)*. Bei der Addition von Organolithiumreagenzien an die nicht fluorierten Carbonylverbindungen sind alle Intermediate instabil, die mindestens einen Heteroatoms substituenten (abgesehen vom Amin substituenten) tragen, während die Intermediate, die aus der Addition an die Trifluoracetyl derivative resultieren, alle in den NMR-Messungen beobachtbar sind. Außerdem gelang die Addition von Lithiumethanolat **196** an Trifluoracetophenon **292** im Gegensatz zur Addition an Benzophenon **140** wegen der Erhöhung der Elektrophilie durch die CF₃-Gruppe.

Tabelle 3.7: Gegenüberstellung der Stabilitäten der Intermediate, die durch Addition von Organolithiumreagenzien an die Trifluoracetyl derivative (aus Tabelle 3.6) und an die analogen Benzoyl derivative (ohne CF₃-Rest, aus Tabelle 3.3, S. 92) gebildet wurden. Hier wird das gleiche Abkürzungsschema verwendet, wie in Abbildung 3.48 (S. 91) beschrieben.

Umsetzung mit Organolithiumreagenzien				Umsetzung mit Organolithiumreagenzien			
Carbonyl-Edukte		Reagenz	TZS stabil?	Carbonyl-Edukte		Reagenz	TZS stabil?
292	CF ₃ Ph	PhLi	ja	140	PhPh	PhLi	ja
		LiNMe ₂	ja			LiNMe ₂	ja
		LiOEt	ja			LiOEt	keine Rkt.
297	CF ₃ N	PhLi	ja	64	PhN	PhLi	ja
		LiNMe ₂	ja			LiNMe ₂	ja
		LiOEt	keine Rkt.			LiOEt	keine Rkt.
311	CF ₃ O	PhLi	ja	14	PhO	PhLi	nein
		LiNMe ₂	ja			LiNMe ₂	nein
		LiOEt	ja			LiOEt	nein
317	CF ₃ S	PhLi	ja	237	PhS	PhLi	nein
		LiNMe ₂	ja			LiNMe ₂	nein
		LiOEt	ja			LiOEt	nein

* An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass die Additionen von Phenyllithium **65** bzw. von Phenylmagnesiumbromid **199** an ortho-, meta- und para-CF₃-substituierte Methylbenzoate zu keinen stabilen Intermediaten führten, sondern überwiegend Doppeladditionsprodukte entstanden.

Vergleicht man die Stabilitäten der Intermediate aus der Additionsreaktion von Phenylmagnesiumbromid **199** an die Trifluoracetyl-derivate aus *Tabelle 3.6* mit denen aus der Addition an die analogen Benzoyl-derivate ohne CF₃-Rest aus *Tabelle 3.5* (S. 110), dann erkennt man auch hier eine tendenziell höhere Stabilität der Intermediate mit CF₃-Rest (zumindest bei den sauerstoff- bzw. schwefelsubstituierten Verbindungen) und außerdem eine wesentlich höhere Reaktivität, ausgedrückt in der niedrigeren Reaktionstemperatur der Trifluoracetyl-derivate bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** (*Tabelle 3.8*).

Tabelle 3.8: Gegenüberstellung der Additionsreaktionen von Phenylmagnesiumbromid an die Trifluoracetyl-derivate aus Tabelle 3.6 (S. 126) und die analogen Benzoyl-derivate aus Tabelle 3.5 (S. 110). Vergleich der Reaktionstemperaturen und der Stabilitäten der Intermediate. Hier wird das gleiche Abkürzungsschema wie in Abbildung 3.48 (S. 91) verwendet.

Umsetzung mit PhMgBr				Umsetzung mit PhMgBr			
Carbonyl-Edukte		Rkt.-Temp.	TZS stabil?	Carbonyl-Edukte		Rkt.-Temp.	TZS stabil?
292	CF ₃ Ph	–*	ja	140	PhPh	<-18 °C	ja
297	CF ₃ N	-105 °C	ja	64	PhN	25 °C	ja
311	CF ₃ O	-105 °C	ja	14	PhO	-18 °C	nein
317	CF ₃ S	-105 °C	ja	237	PhS	-10 °C	nein

Stellt man diesen Vergleich (analog zu *Tabelle 3.8*) mit den Additionsreaktionen mit Phenyllithium **65** an, so findet man wegen der hohen Reaktivität des Phenyllithiums **65** keine Unterschiede bezüglich der Reaktionstemperaturen. Alle Reaktionen erfolgten bei der tiefsten Messtemperatur. Die generell höheren Stabilitäten der fluorhaltigen Intermediate wurden schon anhand von *Tabelle 3.7* (S. 127) demonstriert.

* Dieser Wert wurde nicht ermittelt.

Bereits in den Abschnitten 3.3.9 (*Tabelle 3.4*, S. 97) und 3.4.4 (S. 110 f.) wurden die besonderen Eigenschaften der stickstoffsubstituierten Verbindungen diskutiert, die nun mit denen aus diesem Abschnitt in *Tabelle 3.9* verglichen werden sollen.

Tabelle 3.9: Gegenüberstellung stickstoffsubstituierter Intermediate ohne CF₃-Gruppe (Tabelle 3.3, S. 92 und 3.5, S. 110) mit den analogen Intermediaten mit CF₃-Gruppe. Vergleich der Stabilitäten der Intermediate mit M = Li und M = MgBr. Hier wird das gleiche Abkürzungsschema verwendet, wie in Abbildung 3.48 (S. 91) beschrieben.

Intermediate	M = Li stabil bis	M = MgBr stabil bis
PhPhN	≥ RT	≥ RT
PhNN	-8 ° C	keine Rkt.
CF ₃ PhN	-8 ° C	≥ RT
CF ₃ NN	-28 ° C	–*

Betrachtet man die Intermediate aus *Tabelle 3.9* für M = Li, so erkennt man sowohl bei den Intermediaten ohne als auch bei denen mit CF₃-Rest einen eindeutigen Trend, wonach die Stabilitäten der Intermediate mit steigendem Anteil an Stickstoffsubstituenten abnehmen. Da der Stickstoffsubstituent stark elektronendonierende Eigenschaften besitzt, bewirkt er in allen Fällen eine Destabilisierung des Intermediats, wenn dieses eine weitere Abgangsgruppe enthält. Absolut gesehen, sind aber die Intermediate mit dem elektronenziehenden CF₃-Rest instabiler als die ohne CF₃-Rest. Ausschlaggebend dabei ist, dass die Abgangsgruppe im nichtfluorierten Fall die Aminogruppe und im CF₃-Fall die CF₃-Gruppe ist. Die elektronendonierende Aminogruppe unterstützt also den Austritt der elektronenziehenden CF₃-Abgangsgruppe. Auffällig ist jedoch die höhere Stabilität des magnesierten Intermediats (CF₃PhN mit M = MgBr) gegenüber dem analogen lithiierten Intermediat (CF₃PhN mit M = Li). Auf diesen Unterschied wurde schon in Abschnitt 3.5.2.1 (S. 119) eingegangen.

* Diese Reaktion wurde nicht durchgeführt.

Interessant ist auch die Beobachtung (*Tabelle 3.6*, S. 126), dass nur dann der CF₃-Rest im Intermediat als Abgangsgruppe fungiert, wenn ausschließlich Stickstoffsubstituenten (bei **R03**, **R05** und **R07**), die Elektronendruck ausüben und gleichzeitig schlechte Austrittsgruppen sind, am Intermediat gebunden sind.

Bei den Reaktionen **R09*** und **R13** (*Tabelle 3.6*) ist der elektronische Druck des Sauerstoff- bzw. Schwefelsubstituenten nicht groß genug, um die CF₃-Gruppe abzuspalten, aber der gleichzeitige Elektronenzug der CF₃-Gruppe verhindert auch die Eliminierung des Heteroatoms substituenten, sodass diese Intermediate durch diese Ausbalancierung stabilisiert werden.

Besitzt das Intermediat zwei Heteroatoms substituenten (**R11**, **R12**, **R15** und **R16**), von denen einer ein Sauerstoff- oder Schwefelsubstituent ist, dann kann die CF₃-Gruppe das Intermediat nicht mehr ausreichend stabilisieren, und es zerfällt, indem einer der Heteroatoms substituenten eliminiert wird.

Sind an einem Intermediat ein Sauerstoff- und ein Schwefelsubstituent gebunden, so wird wie auch bei den nicht fluorierten Verbindungen aus Abschnitt 3.3.9 (S. 98) bevorzugt der Schwefelsubstituent beim Zerfall eliminiert (**R16**, *Tabelle 3.6*).

* Bei **R04** (*Tabelle 3.6*) sind neben dem stabilen Intermediat auch in geringem Maße Zerfallsprodukte durch „LiCF₃“-Eliminierung beobachtet worden. In diesem Einzelfall fand also eine geringfügige Verschiebung der Ausbalancierung zugunsten des Elektronendrucks des Sauerstoffsubstituenten statt.

3.6 Nukleophile Addition von Organometallreagenzien an spezielle Carbonsäureamide

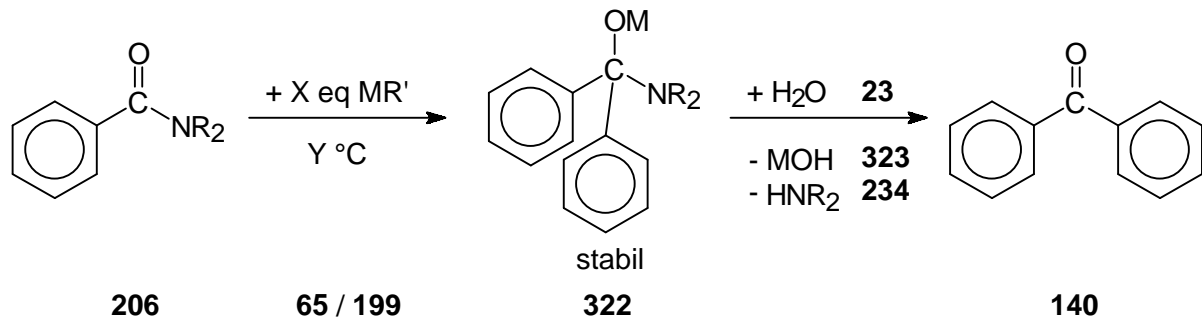
3.6.1 Vergleich zwischen Dialkylcarbonsäureamid und Weinrebamid


Wie bereits unter Abschnitt 1.4 (*Abbildung 1.31*, S. 28) beschrieben, stellte *Evans* Ketone aus Carbonsäureamiden mit Lithiumorganoreagenzien her. *Weinreb und Nahm* (Abschnitt 1.3, *Abbildung 1.21*, S. 21) verfeinerten die Synthese, indem sie sogenannte Weinrebamide einsetzten, mit denen es auch möglich war, Grignardreagenzien, welche einen hohen synthetischen Stellenwert besitzen, als Nukleophile zu verwenden.

Wie bereits in Abschnitt 3.4.4 (S. 110 ff.) diskutiert wurde, sind auch einfache Alkylcarbonsäureamide sehr wohl unter bestimmten Bedingungen in der Lage, mit Grignardreagenzien zu reagieren.

In diesem Abschnitt sollen die Reaktivitätsunterschiede und die verschiedenen experimentellen Bedingungen für Reaktionen eines Dialkylcarbonsäureamids (N,N-Dimethylbenzamid **64**) bzw. eines Weinrebamids (N-Methoxy-N-methylbenzamid **321**) in Reaktionen mit Phenyllithium **65** und Phenylmagnesiumbromid **199** herausgearbeitet werden. Die allgemeine Reaktionsgleichung der verschiedenen durchgeführten Reaktionen ist in *Abbildung 3.81* dargestellt. Sie beschreibt die Reaktion eines Carbonsäureamids **206** mit verschiedenen Anteilen an Organometallreagenz **65** bzw. **199** bei verschiedenen Temperaturen. Dabei wird – unter bestimmten Reaktionsbedingungen (vgl. Abschnitt 3.3.2.1, S. 47 und Abschnitt 3.4.1.2, S. 101) – das stabile Intermediat **322** gebildet. Erst nach wässriger Aufarbeitung entsteht Benzophenon **140**.

Abbildung 3.81: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Addition eines Organometallreagenzes (**65** bzw. **199**) an ein Carbonsäureamid **206**, Bildung des stabilen Intermediats **322** und Bildung von Benzophenon **140** durch Hydrolyse.



$R_2 = (\text{CH}_3)_2$, , $(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$

$R' = \text{Phenyl}$

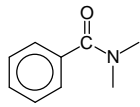
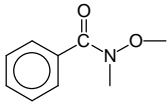
$M = \text{Li, MgBr}$

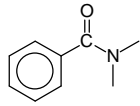
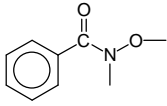
$X = 1, 2$

$Y = -78, -30, 0, 30, 60$

Die Reaktionen wurden nach **AAV4** (Abschnitt 5.2.4, S. 165) durchgeführt und anschließend hydrolysiert. Die speziellen Reaktionsbedingungen nach **AAV4** sind in *Tabelle 3.10* zusammengefasst und geben einen Überblick über die jeweilige Produktverteilung und damit über die Reaktivitäten der Reaktanden.

Tabelle 3.10: Reaktionsbedingungen für die unter Abbildung 3.81 beschriebenen Reaktionen für die Addition von 2 eq PhM ($M = \text{Li}, \text{MgBr}$)^{*} an *N,N*-Dimethylbenzamid **64** und Weinrebamid **321**, Produktverteilungen in % an Edukt **64** bzw. **321**, Benzophenon (BP, **140**) und Doppeladditionsprodukt (DAP, **201**) nach der Hydrolyse (AAV4, S. 165).

Rkt.- Nummer	Edukt	X eq PhLi 65	Rkt.-Temp.	Produktverteilung		
				Edukt %	BP %	DAP %
R17	 64	2	-78 °C	15	85	0
R18		2	-30 °C	19	81	0
R19		2	0 °C	17	83	0
R20		2	30 °C	16	84	0
R21		2	60 °C	18	82	0
R22	 321	2	-78 °C	18	82	0
R23		2	-30 °C	0	100	0
R24		2	0 °C	19	81	0
R25		2	25 °C	0	100	0
R26		2	60 °C	0	100	0

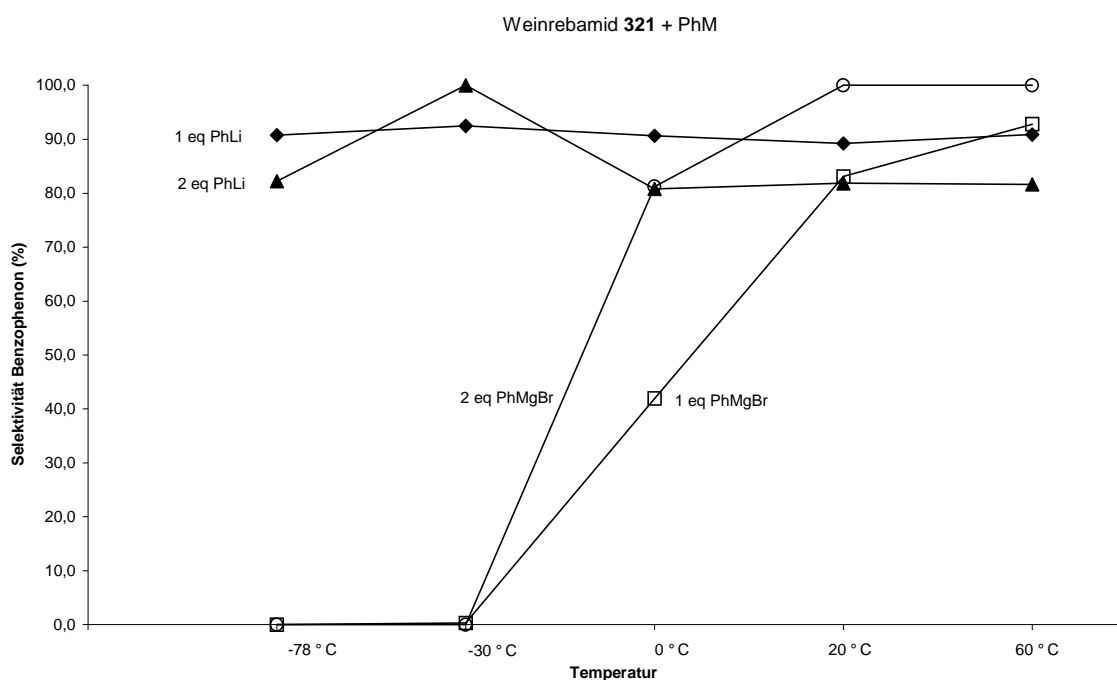
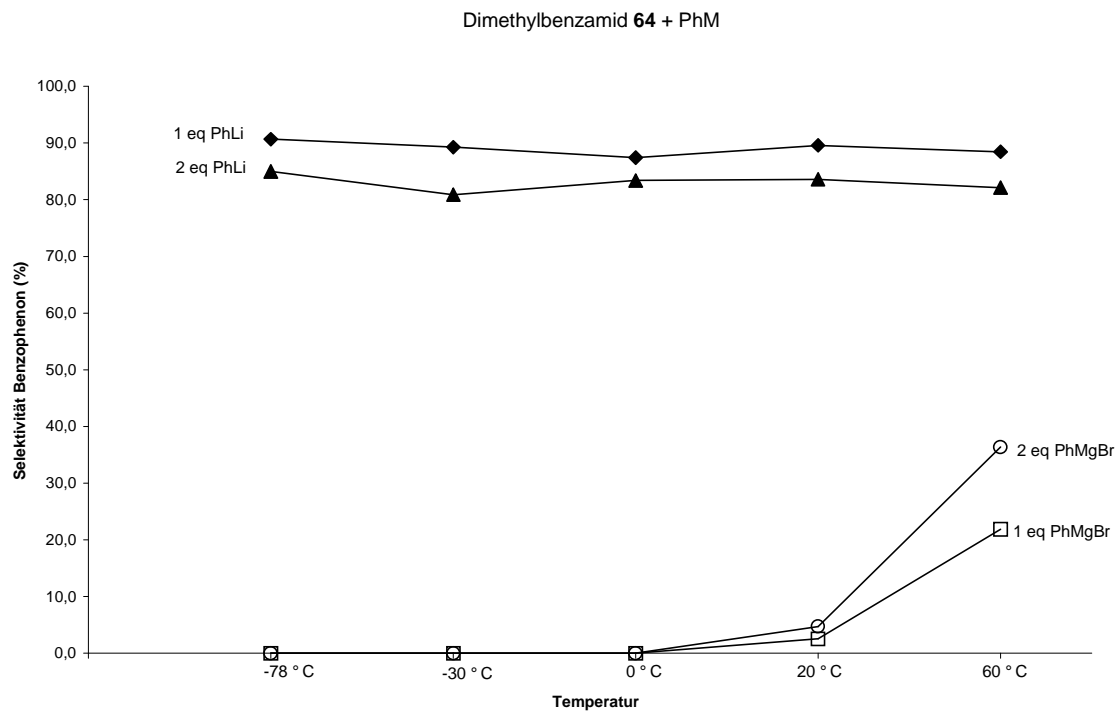
Rkt.- Nummer	Edukt	X eq PhMgBr 199	Rkt.-Temp.	Produktverteilung		
				Edukt %	BP %	DAP %
R17	 64	2	-78 °C	100	0	0
R28		2	-30 °C	100	0	0
R29		2	0 °C	100	0	0
R30		2	25 °C	95	5	0
R31		2	60 °C	64	36	0
R32	 321	2	-78 °C	100	0	0
R33		2	-30 °C	100	0	0
R34		2	0 °C	19	81	0
R35		2	25 °C	0	100	0
R36		2	60 °C	0	100	0

Zur Veranschaulichung sind in *Abbildung 3.82* die nach **AAV4** (Abschnitt 5.2.4, S. 165) erhaltenen Ausbeuten (in %) von Benzophenon **140** als Hydrolyseprodukt

* Die Werte für $X = 1$ eq sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht tabellarisch erfasst, können aber aus den Grafiken in *Abbildung 3.82* abgelesen werden.

des jeweiligen Intermediats gegen die Reaktionstemperatur für jeweils 1 bzw. 2 eq Phenyllithium **65** und 1 bzw. 2 eq Phenylmagnesiumbromid **199** aufgetragen.

Abbildung 3.82: Prozentuale Auftragung vom Benzophenonanteil **140** (Hydrolyseprodukt) gegen die Reaktionstemperatur für die Addition von jeweils 1 und 2 eq Phenyllithium **65** bzw. Phenylmagnesiumbromid **199** (PhM, M = Li, MgBr) an N.N-Dimethylbenzamid **64** (obere Grafik) und Weinrebamid **321** (untere Grafik). Kalibrierte GC-Messung nach Hydrolyse.



Vergleicht man die Ausbeuten an Benzophenon* **140**, so stellt man bei den Umsetzungen mit Phenyllithium **65** bei beiden Carbonsäureamiden (**64** und **321**) keinen Unterschied fest (*obere Tabelle 3.10, Abbildung 3.82*, obere Kurven in beiden Grafiken). Erst bei Verwendung der Grignardverbindung **199** macht sich die deutlich höhere Reaktivität des Weinrebamids **321** bemerkbar (*untere Tabelle 3.10, Abbildung 3.82* untere Kurven in beiden Grafiken). Während bei der Umsetzung von N,N-Dimethylbenzamid **64** bei ≤ 0 °C mit Phenylmagnesiumbromid **199** gar keine Reaktion stattfand und mit steigender Temperatur bis 60 °C nur ein Umsatz von maximal 36% erfolgte, reagierte das Weinrebamid **321** mit Phenylmagnesiumbromid **199** ab einer Reaktionstemperatur von -28 °C** und erzielte hohe Umsätze bis zu 100%.

Da bei keiner Reaktion Doppeladditionsprodukt entstanden ist (das entsprechende Hydrolyseprodukt konnte gaschromatographisch nicht nachgewiesen werden), lässt sich für die Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid feststellen, dass bei 25 °C** im Fall des Weinrebamids vor der Hydrolyse das tetraedrische Intermediat zu 100% vorliegen musste. Im Fall des N,N-Dimethylbenzamids **64** hat jedoch nur ein Teil des Carbonsäureamids mit dem Grignardreagenz **199** zur stabilen tetraedrischen Zwischenstufe reagiert, aus der dann nach der Hydrolyse das Benzophenon **140** resultierte. Das bedeutet, dass diese tetraedrische Zwischenstufe nicht bereits vor der Hydrolyse im Gleichgewicht mit den Zerfallsprodukten (Benzophenon **140** und Lithiumdimethylamid **193**) stand, denn sonst wäre auch eine Doppeladdition erfolgt, und das Doppeladditionsprodukt wäre entstanden (vgl. Abschnitt 3.3.2.1, S. 47).

Es trifft also nicht zu – wie *Weinreb und Nahm* postulierten (*Abbildung 1.21, S. 21*) –, dass das aus dem Weinrebamid **321** und dem Organometallreagenz resultierende Intermediat nur deshalb so gut für die Darstellung von Ketonen geeignet ist, weil es durch die Bildung eines Chelatrings so stabil ist: Das Intermediat aus der Addition von N,N-Dimethylbenzamid **64** und Organometallreagenz kann man im NMR-Spektrum ebenfalls als stabiles Intermediat beobachten (Abschnitt 3.3.2.1, *Abbildung*

* Benzophenon **140** ist das Hydrolyseprodukt des stabilen tetraedrischen Intermediats.

** Aus NMR-Messungen geht hervor, dass das stabile tetraedrische Intermediat aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Weinrebamid **321** ab -28 °C zu beobachten ist (**R38, Tabelle 3.11, S. 138**), aber erst bei RT vollständig vorliegt.

3.7, S. 49 und Abschnitt 3.4.1.2, S. 101), das nicht in Benzophenon und Metallamid. Vielmehr kann hiermit gezeigt werden, dass Weinrebamide wie das N-Methoxy-N-methylbenzamid **321** gegenüber Organometallreagenzien reaktiver sind, verglichen mit einfachen Alkylcarbonsäureamiden wie dem N,N-Dimethylbenzamid **64**. Die Ursache der hohen Reaktivität ist vermutlich auch hier die Chelatisierung des Metallkations im Übergangszustand der Additionsreaktion (vgl. Abschnitt 3.3.9, *Abbildung 3.53*, S. 96), denn nur das reaktivere Weinrebamid hat zusätzlich zum Carbonylsauerstoff die Möglichkeit, über die Methoxygruppe mit dem Organometallreagenz eine Wechselwirkung einzugehen.

In quantenchemischen Rechnungen¹⁹ konnte gezeigt werden, dass im Grignardfall die Aktivierungsenergien* vom Vorkomplex zum chelatisierten Übergangszustand im Fall des Weinrebamids relativ niedrig und im Fall des Formamid ohne Chelatisierung** sehr hoch sind. Dies beruht darauf, dass erstens bei der Addition von Fluor-magnesiumhydrid **274** an N-Hydroxyformamid **325** (für die Rechnung gewählte Analoga) im Übergangszustand ein günstiger Fünfring gebildet wird und zweitens eine partielle Überlappung zwischen dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs und dem π^* -Orbital der Carbonylverbindung erhalten bleibt.

* Aus MP2/6-31+G*/MP2/6-31+G*-Rechnungen ermittelte Aktivierungsenergien (E_A) für die Addition von HMgF **274** an Formamid **53** $E_A = 20,6$ kcal/mol und an N-Hydroxyformamid **325** $E_A = 8,9$ kcal/mol.

** Eine ungünstigere Vierungbildung im Übergangszustand bei der Addition an Formamid **53** würde zusätzlich eine Verdrillung der C-N-Bindung bewirken und ist daher energetisch nicht bevorzugt.

3.6.2 Weinrebanaloga

In dieser Arbeit wurde bereits mehrfach erwähnt, dass nach *Weinreb und Nahm* (*Abbildung 1.21*, S. 21) die Stabilität der Zwischenstufe und damit die Selektivität bei Ketonsynthesen mit Weinrebamiden aus der Fähigkeit, ein Chelat zu bilden, resultieren sollten, was aber in Abschnitt 3.6.1 (S. 131 ff.) nicht bestätigt wurde. *Martinez et al.* beschrieben ebenfalls eine ähnliche Chelatisierung (*Abbildung 1.25*, S. 23) bei Carbonsäuremorpholiden.

In der Dissertation von M. Adler¹⁹ wurden die Aktivierungsenergien von Additionsreaktionen von Organometallreagenzien an das entsprechende Carbonsäureamid quantenchemisch berechnet und gezeigt, dass die Reaktivität durch Chelatisierung im Übergangszustand erhöht wird, die im Weinrebfall durch die zusätzliche Methoxygruppe am Stickstoff ermöglicht wird.

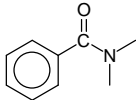
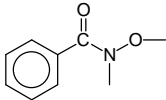
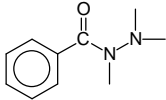
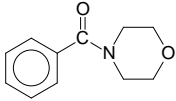
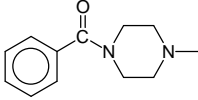
Aus der Erklärung der besonderen Reaktivität von Weinrebamiden durch Chelatisierung im Übergangszustand ergibt sich wiederum die Frage nach dem Reaktionsverhalten analoger Carbonsäureamide, die ebenfalls von ihrer Struktur her in der Lage sein könnten, Chelate zu bilden. Hier sollen neben dem N,N-Dimethylbenzamid **64** (als Beispiel für ein nicht chelatisierendes Carbonsäureamid) und dem Weinrebamid **321** noch drei weitere spezielle Carbonsäureamide (Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid **326**, Benzoylmorpholid **327** und N-Benzoyl-N'-methylpiperazid **328**, *Tabelle 3.11*) im Hinblick auf ihr Reaktionsverhalten untersucht werden.* Da in allen NMR-Experimenten die verwendeten Carbonsäureamide mit Phenyllithium **65** bereits bei den tiefsten Messtemperaturen (-105 °C) das jeweilige stabile tetraedrische Intermediat bilden, ist die Reaktion mit Phenyllithium **65** für die hier angestellte Betrachtung des Reaktionsverhaltens nicht weiter relevant.

Die NMR-Versuchsbedingungen nach **AAV1** (Abschnitt 5.2.1, S. 161) und die Ergebnisse der einzelnen Reaktionen werden der Übersicht halber tabellarisch aufgeführt (*Tabelle 3.11*). Hierfür gilt ebenfalls die allgemeine Reaktionsgleichung aus *Abbildung 3.81* (Abschnitt 3.6.1, S. 132), jedoch ohne den Hydrolyseschritt. Die Tem-

* An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass in Abschnitt 3.7 (S. 142 f.) ein weiteres spezielles Carbonsäureamid (**335**) untersucht wurde, das andere Reaktionseigenschaften aufweist.

peratur, bei der das jeweilige tetraedrische Intermediat auftrat, soll als entscheidender Parameter diskutiert werden.

Tabelle 3.11: NMR-Experimente nach **AAV1** (Abschnitt 5.2.1, S. 161) für die unter Abbildung 3.81 (S. 132) beschriebenen Reaktionen (ohne Hydrolyse) für **64**, **321**, **326**, **327** und **328** mit 1 eq Phenylmagnesiumbromid **199** und das Auftreten von tetraedrischen Intermediaten (TZS) bei den jeweiligen Temperaturen.

Rkt.- Nummer	Edukt umgesetzt mit 1 eq PhMgBr 199	Temp., bei der TZS entsteht
R37	 64	25 °C
R38	 321	-28 °C
R39	 326	25 °C
R40	 327	25 °C
R41	 328	25 °C

Alle hier in NMR-Temperaturmessreihen untersuchten speziellen Carbonsäureamide (**326**, **327** und **328**) außer dem Weinrebamid **321** bildeten erst bei Raumtemperatur in der Addition mit Phenylmagnesiumbromid **199** ein stabiles tetraedrisches Intermediat. Sie verhalten sich also genauso wie das N,N-Dimethylbenzamid **64**.

Obwohl die Affinität von Lithium zu Stickstoff – wie auch zu Sauerstoff – sehr hoch ist,¹⁹ verhält sich das Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid **326** erstaunlicherweise nicht wie das Weinrebamid **321**. Eventuell wird die Bildung des Fünfrings bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an das Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid **326** durch die zwei Methylgruppen am endständigen Stickstoff sterisch erschwert oder erst gar nicht ermöglicht; dann besteht auch keine Stabilisierung des Übergangszu-

stands (wie in Abschnitt 3.6.1, S. 135 f. beschrieben), und das Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid **326** kann nur so reaktiv sein, wie es auch das N,N-Dimethylbenzamid **64** ist.

Dem Benzoylmorpholid **327** steht zwar für eine Chelatisierung ein Sauerstoff im Morpholinrest zur Verfügung, wobei aber nur ein nicht ganz so günstiger Siebenring gebildet werden kann. Außerdem muss die C-N-Bindung verdrillt werden, wodurch die (vermutlich auch noch im Übergangszustand günstige) partielle Wechselwirkung des freien Elektronenpaares am Stickstoff mit dem π -System der Carbonylgruppe verhindert wird. Offensichtlich wird auch hier der Übergangszustand nicht durch eine Chelatisierung energetisch begünstigt.

Bei N-Benzoyl-N'-methylpiperazid **328** fließen die Argumentationen für die beiden vorangegangenen Amide (**326** und **327**) zusammen. Hier wird die Chelatisierungseigenschaft sowohl durch Siebenringbildung als auch durch sterische Faktoren beeinträchtigt, und eine energetische Senkung des Übergangszustands ist nicht gewährleistet.

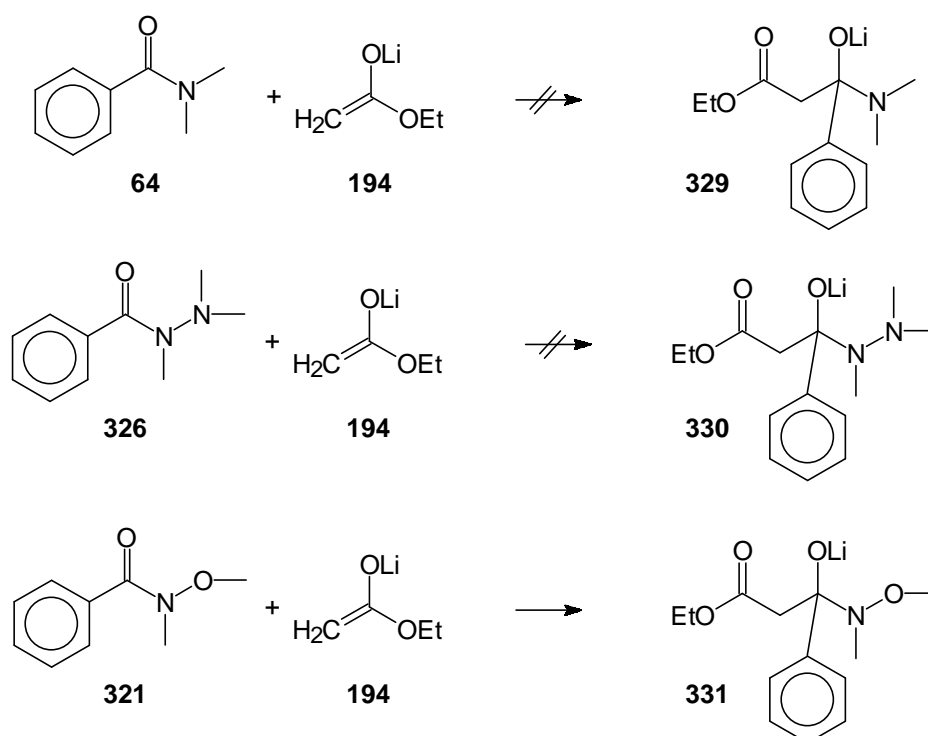
Zusammenfassend konnte man mit keiner der hier untersuchten Verbindungen (**326**, **327**, **328**) die gleichen günstigen Eigenschaften, die das Weinrebamid **321** aufweist, erreichen. Allein beim Weinrebamid **321** wird höhere Reaktivität beobachtet, die auf Stabilisierung durch Chelatisierung im Übergangszustand und damit auf die Absenkung der Aktivierungsenergie hindeutet.

3.6.3 Nukleophile Addition von Lithiumessigsäureethylesterenolat **194** an Carbonylverbindungen

Turner und Jacks⁶¹ entdeckten das Weinrebamid (Abschnitt 1.3, *Abbildung 1.24*, S. 22) als geeignete Ausgangsverbindung für die Darstellung von β -Ketoestern **95** und postulierten bei der Addition von Lithiumenolaten **93** die gleiche Chelatisierung wie *Weinreb und Nahm* (Abschnitt 1.3, *Abbildung 1.21*, S. 21).

Im vorherigen Abschnitt 3.6.2 wurde gezeigt, dass alle Carbonsäureamide außer dem Weinrebamid **321** erst bei Raumtemperatur mit Phenylmagnesiumbromid **199** reagieren. Hier soll an einzelnen Beispielen untersucht werden, wie gut ein schwaches Organolithiumreagenz wie Lithiumessigsäureethylesterenolat **194** an verschiedene Carbonsäureamide addiert. Hierfür wurden nach **AAV1b** (Abschnitt 5.2.1, S. 161) Additionsreaktionen mit den Carbonsäureamiden N,N-Dimethylbenzamid **64**, Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid **326** und dem Weinrebamid **321** (N-Methoxy-N-methylbenzamid) durchgeführt (*Abbildung 3.83*).

*Abbildung 3.83: Addition von Lithiumessigsäureethylesterenolat **194** an N,N-Dimethylbenzamid **64**, Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid **326** und N-Methoxy-N-methylbenzamid **321** bei Raumtemperatur.*



Nur beim Weinrebamid, dem N-Methoxy-N-methylbenzamid **321**, konnte im NMR-Spektrum bei Raumtemperatur das Additionsprodukt **331** beobachtet werden. Auch bei der Addition von Lithiumessigsäureethylesterenolat **194** ragt also das Weinrebamid **321** durch seine höhere Reaktivität heraus und untermauert so die im vorherigen Abschnitt aufgestellte Theorie, dass nur die Methoxygruppe im Weinrebamid in der Lage ist, durch Chelatisierung im Übergangszustand die Aktivierungsenergie signifikant herabzusetzen. Im Vergleich mit den Nukleophilen Phenyllithium **65** und Phenylmagnesiumbromid **199** ergibt sich eine klare Reihenfolge der Nukleophilie: Lithiumessigsäureethylesterenolat **194** < Phenylmagnesiumbromid **199** < Phenyllithium **65**, denn während die Addition von Phenyllithium **65** an die gezeigten Carbonsäureamide schon bei tiefen Temperaturen erfolgte, addierte Phenylmagnesiumbromid **199** unterhalb von Raumtemperatur nur an das Weinrebamid **321**; die Addition an die Amide **64** und **326** fand dagegen erst ab Raumtemperatur statt. Lithiumessigsäureethylesterenolat **194** schließlich reagierte nur noch mit dem Weinrebamid **321**. Auch bei Raumtemperatur erfolgte keine Reaktion mit **64** und **326**.

3.6.4 Zusammenfassung und Diskussion

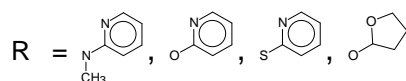
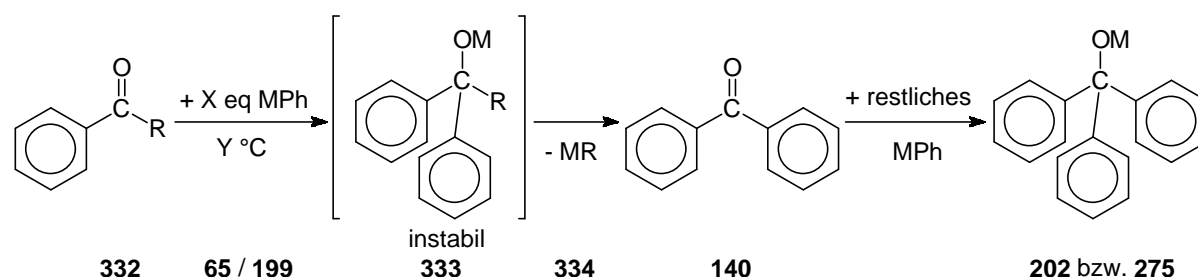
Von den in diesem Kapitel gewählten Carbonsäureamiden hat sich allein das Weinrebamid in der Addition mit Organometallverbindungen als eine besonders reaktive Carbonylverbindung herausgestellt. Es ist anzunehmen, dass nur der Methoxyrest an der Aminogruppe des Weinrebamids eine Chelatisierung ermöglicht, durch die – im Vergleich zu den anderen Carbonsäureamiden, auch denen, bei denen man eine gewisse Chelatisierungsfähigkeit vermuten könnte – im Übergangszustand die Aktivierungsenergie herabgesetzt wird.

3.7 Nukleophile Addition an spezielle Ketonsynthesereagenzien

Unter Abschnitt 1.3 wurden die Reaktionen von *Meyers und Comins* (Abbildung 1.27, S. 24) und von *Mukaiyama et al.* (Abbildung 1.28, S. 25) über die Addition von Grignardreagenzien an Carbonsäureamide und Carbonsäurethioester beschrieben. Beide tragen an ihrem Heteroatomsubstituenten einen Pyridinrest, der auf die Additionsreaktion Einfluss nimmt. Im Zusammenhang mit der Chelatisierung bei Weinrebamiden sollen auch hier eine Reihe von Carbonylverbindungen in der Reaktion mit Phenyllithium **65** und Phenylmagnesiumbromid **199** untersucht werden, die denen von *Mukaiyama et al.* sowie *Meyers und Comins* ähnlich sind (Tabelle 3.12, S. 143).

Die NMR-Messungen wurden gemäß **AAV1** (Abschnitt 5.2.1, S. 161) und die Keton-synthesen gemäß **AAV3** (Abschnitt 5.2.3, S. 164) nach der allgemeinen Reaktionsgleichung aus *Abbildung 3.84* durchgeführt.

Abbildung 3.84: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Reaktionen nach **AAV1** (S. 161) und **AAV3** (S. 164) von Phenyllithium **65** und Phenylmagnesiumbromid **199** mit den Carbonylverbindungen **332**.



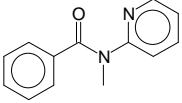
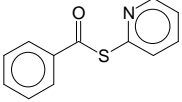
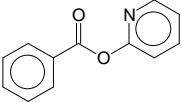
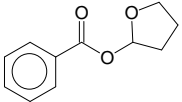
M = Li, MgBr

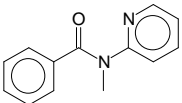
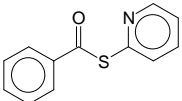
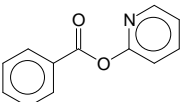
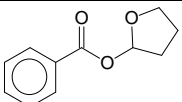
X = 1, 2

Y = -105 bis 25

In allen nach der Reaktionsgleichung aus *Abbildung 3.84* durchgeführten Reaktionen konnten in NMR-Messungen keine stabilen Zwischenstufen **333** beobachtet werden, auch nicht bei dem Carbonsäureamid **335**, dem N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid. Diese Reaktionen sind in *Tabelle 3.12* zusammengefasst.

Tabelle 3.12: NMR-Experimente nach **AAV1** (S. 161) für die in Abbildung 3.84 beschriebenen Reaktionen für die Verbindungen **335**, **336**, **337** und **338** mit 1 eq Phenyllithium **65** bzw. Phenylmagnesiumbromid **199** und das Auftreten der Zerfallsprodukte Benzophenon **140** und (Metall-)Triphenylmethanolat (Doppeladditionsprodukte (DAP) **202** und **275**) bei den jeweiligen Temperaturen.

Rkt.- Nummer	Edukt umgesetzt mit 1 eq PhLi 65	Temperatur, bei der die Zerfallsprodukte entstehen	
		Benzophenon 140	Triphenyl- methanolat 202
R42	 335	(-78 ° C)*	-78 ° C
R43	 336	–	-78 ° C
R44	 337	–	-78 ° C
R45	 338	-105 ° C	-78 ° C

Rkt.- Nummer	Edukt umgesetzt mit 1 eq PhMgBr 199	Temperatur, bei der die Zerfallsprodukte entstehen	
		Benzophenon 140	Triphenyl- methanolat 275
R46	 335	-78 ° C	–
R47	 336	-105 ° C	–
R48	 337	-105 ° C	–
R49	 338	-78 ° C	–

* In den NMR-Spektren wurden nur kleine Mengen an Benzophenon **140** gefunden.

Der *Tabelle 3.12* kann man entnehmen, dass Phenyllithium **65** gegenüber allen Reagenzien (**332 = 335, 336, 337** und **338**) so reaktiv ist, dass durch Doppeladdition überwiegend Lithiumtriphenylmethanolat **202** entsteht und das primäre Zerfallsprodukt (Benzophenon **140**) in den meisten Fällen nicht zu sehen ist. Diese Reagenzien **332** sind also nicht für eine Ketonsynthese mit starken Nucleophilen wie das Phenyllithium **65** geeignet.

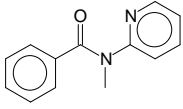
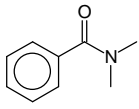
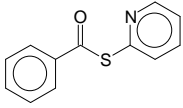
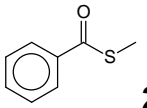
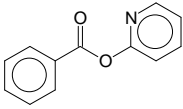
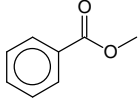
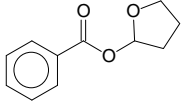
Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an die Reagenzien **332** findet ebenfalls eine spontane Eliminierung der Abgangsgruppe statt, aber das hier entstandene Benzophenon **140** reagiert nicht mit dem restlichen in der Reaktionslösung befindlichen Phenylmagnesiumbromid **199** zum Doppeladditionsprodukt **275** weiter.

Die Hypothese von *Meyers und Comins* (Abschnitt 1.3, *Abbildung 1.27*, S. 24), dass ein Intermediat – aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid **335** – stabil sei, kann hiermit widerlegt werden.

Wie *Mukaiyama et al.* (Abschnitt 1.3, *Abbildung 1.28*, S. 25) bereits infrarotspektroskopisch gezeigt haben, ist auch das Intermediat aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an den analogen Thioester **337** nicht stabil. Sie begründeten die Selektivität des Grignardreagenzes gegenüber dem Thioester **337** damit, dass durch eine Vorkomplexierung das Edukt reaktiver sei als das Zerfallsprodukt. *Mukaiyama et al.* führten ihre Reaktionen bei 0 °C durch, also bei einer Temperatur, bei der die Reaktivität von Phenylmagnesiumbromid **199** gegenüber Benzophenon **140** für eine Doppeladdition ausreicht (s. Abschnitt 3.4.4, S. 110 ff.). Dass sie trotzdem keine Doppeladdition beobachteten, muss daher tatsächlich auf der besonders hohen Reaktivität des *Mukaiyama*-Reagenzes durch Komplexierung beruhen.

Vergleicht man die Reaktionstemperaturen bei den Additionsreaktionen der Verbindungen **332** und stellt sie den äquivalenten Reaktionen aus *Tabelle 3.5* (Abschnitt 3.4.4, S. 110) gegenüber (*Tabelle 3.13*), so ergibt sich, dass in der Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid **199** alle Carbonylverbindungen mit Pyridinrest **332** (und THF-Rest **338**) an ihrer Abgangsgruppe bei weitaus tieferen Temperaturen reagieren als ihre verwandten Carbonsäurederivate (**64**, **237** und **14**).

*Tabelle 3.13: Gegenüberstellung der Reaktionstemperaturen bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an Verbindungen **332** und die äquivalenten Verbindungen aus *Tabelle 3.5* (Abschnitt 3.4.4, S. 110).*

Addition von Phenylmagnesiumbromid 199			
Edukte 332	Rkt.-Temp.	Edukte	Rkt.-Temp.
 335	-78 °C	 64	25 °C
 336	-105 °C	 237	-18 °C
 337	-105 °C	 14	-10 °C
 338	-78 °C		

Aufgrund des extrem hohen Reaktivitätsunterschieds zwischen den chelatbildenden Verbindungen **332** und den nicht chelatbildenden Verbindungen (**64**, **237** und **14**) gegenüber Phenylmagnesiumbromid **199** lässt sich in der Tat auf eine Reaktivitätserhöhung durch Chelatbildung im Vorkomplex (Erklärung nach *Mukaiyama et al.*) oder im Übergangszustand (Erklärung nach *Boche et al.*) schließen.

Ein besonderes Reaktionsverhalten weist die Verbindung N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid **335** auf. Sie reagiert nicht wie N,N-Dimethylbenzamid **64** (Abschnitt 3.6.1, S. 131 ff.). Sie ist sogar noch reaktiver als das Weinrebamid **321** und – was sehr ungewöhnlich für Carbonsäureamide (vgl. Abschnitt 3.6.2, S. 137 ff.) ist – die tetraedrische Zwischenstufe ist nicht stabil. Wahrscheinlich wird die negative Ladung der Abgangsgruppe des aus der Addition von den Organometallverbindungen **65**

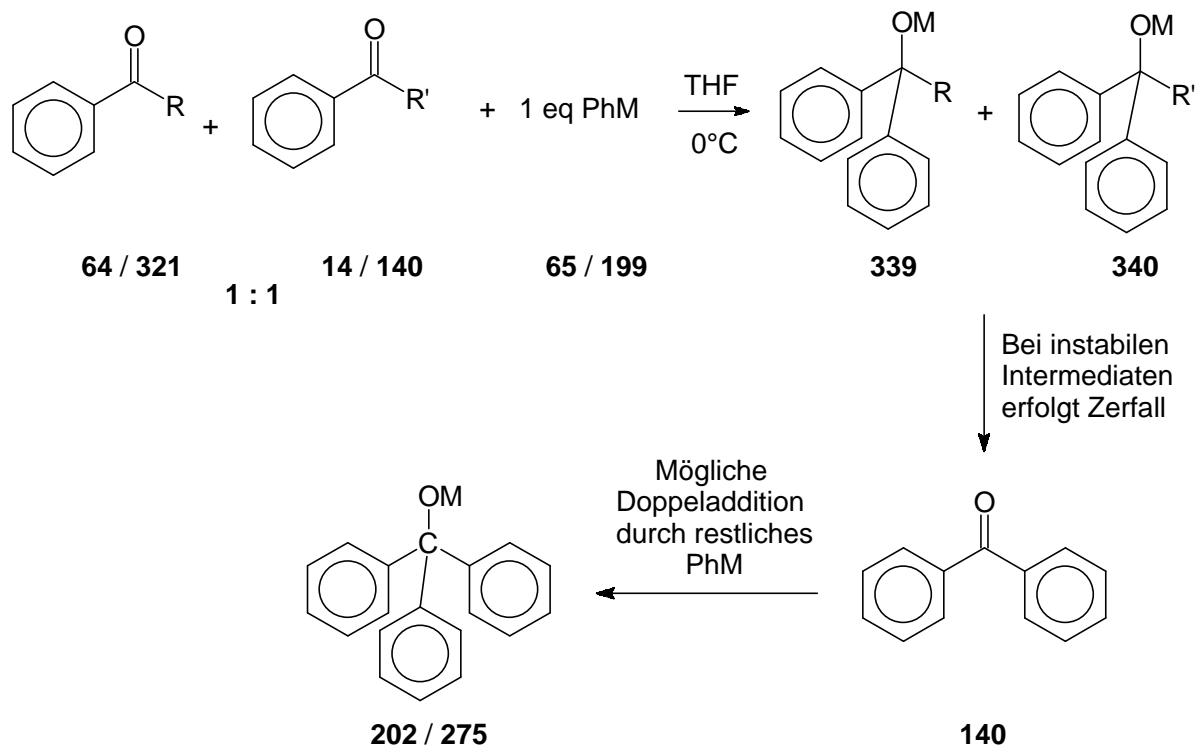
bzw. **199** an N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid **335** gebildeten Intermediats **333** durch den Pyridinrest im Übergangszustand so gut stabilisiert, dass es sich hier um eine sehr gute Austrittsgruppe handelt. Man hat es also auch im Fall von N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid **335** mit Reaktionsverhältnissen ähnlich denen von Carbonsäurechloriden mit Organometallreagenzien (Abschnitt 1.2.1.1, S. 7) zu tun.

Ausgehend von den in diesem Kapitel gezeigten Beobachtungen sind daher besondere elektronische Verhältnisse an dem Pyridinring zu vermuten, die sowohl bei der Chelatisierung im Übergangszustand der Addition als auch im Übergangszustand beim Zerfall des Intermediats eine tragende Rolle spielen.

3.8 Konkurrenzreaktionen

Nachdem in den Abschnitten 3.3 (S. 45 ff.) und 3.4 (S. 100 ff.) die Additionen von Phenyllithium **65** und Phenylmagnesiumbromid **199** an verschiedene Carbonylverbindungen separat untersucht worden sind und unter Abschnitt 3.6 (S. 131 ff.) speziell auf die Reaktionsweisen von Carbonsäureamiden eingegangen wurde, stellte sich hier die Frage nach der Selektivität des Organometallreagenzes, wenn in der Reaktionslösung zwei verschiedene Carbonylverbindungen in Konkurrenz miteinander für eine Additionsreaktion zur Verfügung stehen. Hierfür wurden nach **AAV2** (Abschnitt 5.2.2, S. 162 ff.) und nach der allgemeinen Reaktionsgleichung aus *Abbildung 3.85* die Carbonylverbindungen N-Methoxy-N-methylbenzamid **321**, N,N-Dimethylbenzamid **64**, Methylbenzoat **14** und Benzophenon **140** eingesetzt.

Abbildung 3.85: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Konkurrenzreaktionen nach AAV2 (S. 162 ff.).



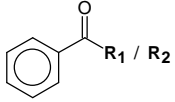
R = N(CH₃)OCH₃, (CH₃)₂, OCH₃, Phenyl

R' = N(CH₃)OCH₃, (CH₃)₂, OCH₃, Phenyl

M = Li, MgBr

Als Vorversuche wurden die Reaktionen mit allen möglichen Eduktkombinationen im Verhältnis 1:1 (nach vereinfachter **AAV2**, nur NMR-Rohr **3** befüllt, Abschnitt 5.2.2, S. 162 ff.) bei 0 °C durchgeführt, bei Raumtemperatur im NMR-Spektrometer gemessen und die Edukt/Produkt-Verhältnisse aus den Spektren relativ zueinander abgeschätzt.* Die Tendenzen der Reaktionsverläufe entnimmt man aus *Tabelle 3.14*.

*Tabelle 3.14: Konkurrenzreaktionen der Verbindungen **321**, **64**, **14** und **140** untereinander (nach vereinfachter **AAV2**, nur NMR-Rohr **3** befüllt, Eduktkombinationen im Verhältnis 1:1, Reaktion bei 0 °C, NMR-Messung bei RT, Abschnitt 5.2.2, S. 162 ff.). Abschätzung* der Edukt/Produkt-Verhältnisse aus den NMR-Spektren nach der Reaktion mit 1 eq Phenyllithium **65**. Zur besseren Übersicht wurde jeder Verbindung und dem aus ihr resultierenden Produkt eine Graustufung zugeordnet.*

	R ₁ : R ₂ (1:1)	+ X eq PhLi	Edukt (1)	Edukt (2)	TZS (1)	TZS (2)	Keton	DAP
R ₁ : 321	NMeOMe	1	viel	viel	wenig	wenig	–	–
R ₂ : 64	NMe ₂							
R ₁ : 321	NMeOMe	1	viel	viel	wenig	–	–	mehr
R ₂ : 14	OMe							
R ₁ : 321	NMeOMe	1	viel	viel	wenig	viel	–	–
R ₂ : 140	Ph							
R ₁ : 64	NMe ₂	1	viel	viel	viel	–	–	wenig
R ₂ : 14	OMe							
R ₁ : 64	NMe ₂	1	viel	viel	viel	viel	–	–
R ₂ : 140	Ph							
R ₁ : 14	OMe	1	viel	wenig**	–	viel**	–	wenig
R ₂ : 140	Ph							

* Die ¹H-NMR-Spektren, die bei Raumtemperatur aufgenommen wurden, sind für eine exakte Integration nicht geeignet, aber die Tendenzen der Substanzverteilungen waren dennoch erkennbar. Spätere NMR-Messungen wurden daher bei -30 °C durchgeführt, bei denen man Spektren mit gut integrierbaren Signalen erhielt.

** TZS (2) und DAP entsprechen bei dieser Reaktion ein und derselben Verbindung, da aber der Anteil an Edukt (2) deutlich weniger wurde, muss Phenyllithium **65** überwiegend mit Edukt (2) eine Reaktion eingegangen sein.

Liegen N-Methoxy-N-methylbenzamid **321** und N,N-Dimethylbenzamid **64** im Verhältnis 1:1 nebeneinander vor und werden mit 1 eq Phenyllithium **65** bei 0 ° C umgesetzt, reagieren beide Carbonylverbindungen gleichermaßen zur jeweiligen Zwischenstufe. Liegen N-Methoxy-N-methylbenzamid **321** und Methylbenzoat **14** vor, dann scheint das Phenyllithium **65** bevorzugt mit Methylbenzoat **14** bis zum Doppeladditionsprodukt zu reagieren. Im Konkurrenzfall von N-Methoxy-N-methylbenzamid **321** und Benzophenon **140** reagiert das Phenyllithium **65** wie erwartet bevorzugt mit dem Keton **140**. Liegen N,N-Dimethylbenzamid **64** und Methylbenzoat **14** vor, reagieren beide Carbonylverbindungen mit Phenyllithium **65**. Im Konkurrenzfall von N,N-Dimethylbenzamid **64** und Benzophenon **140** reagiert das Phenyllithium **65** ebenfalls wie erwartet bevorzugt mit dem Keton **140**. Zuletzt reagiert bei Vorliegen von Methylbenzoat **14** und Benzophenon **140** wiederum das Keton.

Liegt in der Reaktionslösung also Benzophenon **140** vor, so wird es stets bevorzugt von Phenyllithium **65** in Konkurrenz zu den anderen Carbonsäurederivaten angegriffen. Dies ist auf die hohe Elektrophilie von Ketonen zurückzuführen.

Die anderen Reaktionen wurden daraufhin genauer nach **AAV2** (Abschnitt 5.2.2, S. 162 ff.) untersucht. Hierfür wurden nach der allgemeinen Reaktionsgleichung in *Abbildung 3.85* (S. 147) 1 eq Carbonylverbindung (**14**, **64** oder **321**) und 1 eq einer anderen Carbonylverbindung (**14**, **64** oder **321**) mit 1 eq Phenyllithium **65** bzw. mit Phenylmagnesiumbromid **199** bei 0 ° C umgesetzt, die Spektren bei -30 ° C vermessen und quantitativ ausgewertet (*Tabelle 3.15*). Aus den Integralen der ¹H-NMR-Spektren wurden die Mengen der verbleibenden Edukte (**Edukt (1)** und **Edukt (2)**) und der entstandenen Produkte (**TZS (1)** und **TZS (2)**) prozentual ermittelt. Daraus lassen sich die Einzelumsätze für beide Carbonylverbindungen (**EU (1)** und **EU (2)**) berechnen, die zusammen den Gesamtumsatz (**GU**) ergeben.* Der Gesamtumsatz (**GU**) beträgt theoretisch 50%, wenn das gesamte Organometallreagenz reagiert hat, weil einem eq Organometallreagenz insgesamt 2 eq Edukt gegenüberstehen. Der Umsatz aus der Sicht des Organometallreagenzes liegt dann also eigentlich bei

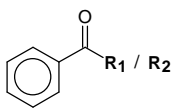
* $EU(1) = TZS(1) / (TZS(1) + Edukt(1))$

$EU(2) = TZS(2) / (TZS(2) + Edukt(2))$

$GU = EU(1) + EU(2); S(1) = EU(1) / GU; S(2) = EU(2) / GU;$

100%. Die Selektivität (**S**) gibt die Reaktivität gegenüber dem Organometallreagenz an und wird über den Quotienten aus Einzelumsatz und Gesamtumsatz berechnet.

Tabelle 3.15: Nach **AAV2** (Abschnitt 5.2.2, S. 162) bei 0 °C durchgeführte Konkurrenzreaktionen der Verbindungen **321**, **64** und **14**. Aus den ¹H-NMR-Spektren quantitativ bestimmte Anteile (%) der Substanzen im Gemisch nach der Addition mit Phenyllithium **65** bzw. Phenylmagnesiumbromid **199**. Zur besseren Übersicht wurde jeder Verbindung und dem aus ihr resultierenden Produkt eine Grauabstufung zugeordnet. Einzelumsatz **EU**, Gesamtumsatz **GU**, Selektivität **S** (in %).

Rkt. Nr.		R ₁ : R ₂ (1:1)	+ 1 eq	Edukt (1)	Edukt (2)	TZS (1)	TZS (2)	EU (1)	EU (2)	GU**	S
R50	R ₁ 321	NMeOMe	PhLi	43%	31%	11%	14%	20%	31%	51%	39%
	R ₂ 64	NMe ₂									61%
R51	R ₁ 321	NMeOMe	PhLi	38%	36%	12%	(14%)*	24%	28%	52%	46%
	R ₂ 14	OMe									54%
R52	R ₁ 64	NMe ₂	PhLi	41%	40%	8%	(10%)*	16%	20%	36%	44%
	R ₂ 14	OMe									56%
R53	R ₁ 321	NMeOMe	PhMgBr	31%	36%	33%	0%	52%	0%	52%	100%
	R ₂ 64	NMe ₂									0%
R54	R ₁ 321	NMeOMe	PhMgBr	20%	60%	20%	(0%)*	50%	0%	50%	100%
	R ₂ 14	OMe									0%
R55	R ₁ 64	NMe ₂	PhMgBr	48%	36%	0%	(16%)*	0%	31%	31%	0%
	R ₂ 14	OMe									100%

Bei der Reaktion **R50** reagieren beide Carbonsäureamide (**321** und **64**) mit Phenyllithium **65**, wobei man für das N,N-Dimethylbenzamid **64** zwar eine etwas höhere Selektivität von 61% verglichen mit N-Methyl-N-Methoxybenzamid **321** findet, die aber nicht gravierend ist. Ebenfalls findet man bei den Reaktionen **R51** und **R52** keine signifikanten Selektivitätsunterschiede. Offensichtlich reagiert Phenyllithium **65** nicht selektiv mit einer der vorgelegten Carbonylverbindungen **321**, **64** und **14**.

* Da hier das tetraedrische Intermediat instabil ist, entsteht bei der Addition von jeweils einem Methylbenzoat **14** mit insgesamt 2 eq Organometallreagenz immer das Doppeladditionsprodukt.

** Dass **GU** nicht immer exakt 50% beträgt, liegt in der Messungengenauigkeit bei der Zugabe des Organometallreagenzes begründet.

Da keine Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** an N,N-Dimethylbenzamid bei 0 °C erfolgt (Abschnitt 3.4.1.2, S. 101 f.), wird folglich auch bei den Reaktionen **R53** und **R55** das Phenylmagnesiumbromid **199** immer mit einer Selektivität von 100% an die andere in der Reaktionslösung befindliche Carbonylverbindung addieren.

Interessant ist die Reaktion **R54**, die Konkurrenzreaktion zwischen N-Methoxy-N-methylbenzamid **321** und Methylbenzoat **14**. Obwohl das Methylbenzoat **14** bereits bei -18 °C in der Lage ist, mit Phenylmagnesiumbromid **199** zu reagieren (Abschnitt 3.4.4, *Tabelle 3.5*, S. 110), und das N-Methoxy-N-methylbenzamid **321** erst ab einer Reaktionstemperatur von 0 °C addiert wird (Abschnitt 3.6.1, *Tabelle 3.10*, S. 133), reagiert, wenn beide Spezies (Ester und Weinrebamid) nebeneinander vorliegen, ausschließlich das N-Methoxy-N-methylbenzamid **321** mit dem Phenylmagnesiumbromid **199**.

Nach quantenchemischen Berechnungen aus der Arbeitsgruppe *Boche*¹⁹, sollten das Organomagnesiumreagenz und auch das Organolithiumreagenz stets schneller mit dem Weinrebamid als mit dem Ester reagieren. Für die Reaktion von Organolithiumreagenzien gibt es auch Beispiele dafür in der Literatur. *Theisen und Heathcock*⁸² formulierten bei der Präparation von Wadsworth-Emmons-Reagenzien eine Addition eines speziellen Lithiumorganoreagenzes an ein Molekül, das sowohl einen Weinrebamid- als auch einen Esterrest beinhaltet, wobei selektiv nur das Weinrebamid nukleophil angegriffen wurde. Auch *Paris et al.*⁸³ beobachteten bei der Addition einer Lithiumaluminiumhydridverbindung an ein Molekül mit einem Weinrebamidrest neben einem Esterrest bei tiefen Temperaturen eine höhere Selektivität für die Addition an das Weinrebamid.

In dieser Arbeit konnte eine höhere Selektivität bei der analogen Addition von Phenyllithium **65** an N-Methoxy-N-methylbenzamid **321** in Gegenwart von Methylbenzoat **14** in **R51** jedoch nicht bestätigt werden, was wohl auf die hohe Reaktivität von Phenyllithium **65** zurückzuführen ist. Bei der Addition von Phenylmagnesiumbromid **199** erkennt man hier in **R54** diesen Trend allerdings deutlich.

Diese Beobachtung wird bei der genaueren Betrachtung der Aktivierungsenergien für die Addition von Lithiumhydrid **269** bzw. Fluormagnesiumhydrid **274** an N-Hydroxyformamid **325** bzw. Ameisensäure **159** aus den quantenchemischen Rechnungen deutlich (*Tabelle 3.16*). Man erhält zwar für den relativen Unterschied der Aktivierungsenergien von Weinrebamid und Ester im Lithium- und Magnesiumfall annähernd gleiche Werte (6.8 kcal/mol und 7.7 kcal/mol), aber absolut gesehen liegen die Aktivierungsenergien im Lithiumfall energetisch um 8–9 kcal/mol tiefer als im Magnesiumfall.

*Tabelle 3.16: Auf (MP2/6-31+G**/MP2/6-31+G* + ZPE(MP2/6-31+G*))-Niveau berechnete Aktivierungsenergien¹⁹ in kcal/mol für die Addition von Organolithium- bzw. Organomagnesiumreagenzien **269** und **274** an das Weinrebamid **325** und den Ester **159**.*

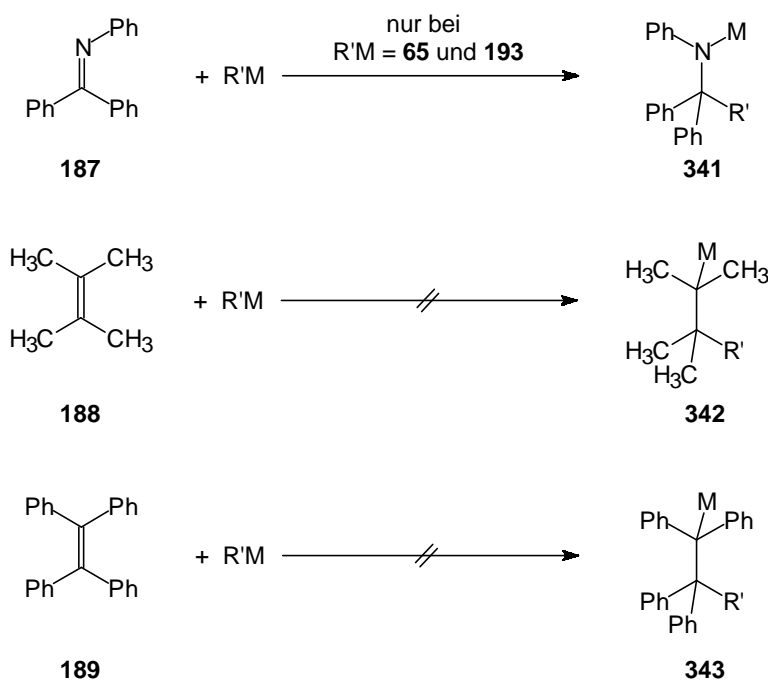
Edukt	Organometallreagenz	Absolute E _A (kcal/mol)	Δ E _A (kcal/mol)
N-Hydroxyformamid 325	LiH 269	0.8	6.8
Ameisensäure 159	LiH 269	7.6	
N-Hydroxyformamid 325	HMgF 274	8.9	7.7
Ameisensäure 159	HMgF 274	16.6	

Wegen der hohen Reaktivität der Organolithiumreagenzien ist also zu erwarten, dass sich dieser energetische Unterschied im Lithiumfall erst bei tieferen Temperaturen oder bei schwächeren Lithiumnukleophilen – also nicht bei Phenyllithium **65** –, wie in den Literaturbeispielen beschrieben, bemerkbar macht.

3.9 Nukleophile Addition an Carbonylanaloga

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, wie reaktiv Carbonylanaloga (*Abbildung 3.86*), wie beispielsweise Benzophenonphenylimin **187**, Tetramethylethen **188** und Tetraphenylethen **189**, in Additionsreaktionen mit Organometallreagenzien sind. Hierfür wurden nach **AAV1b** (Abschnitt 5.2.1, S. 161 ff.) die Carbonylanaloga mit Phenyllithium **65**, Lithiumdimethylamid **193**, Lithiumethanolat **196**, Phenylmagnesiumbromid **199** und Methylmagnesiumbromid **198** nach der allgemeinen Reaktionsgleichung in *Abbildung 3.86* umgesetzt.

*Abbildung 3.86: Additionsreaktionen mit Organometallreagenzien (R'M) an die Carbonylanaloga **187**, **188** und **189**.*



R'M = PhLi **65**, LiN(CH₃)₂ **193**, LiOEt **196**, PhMgBr **199**, CH₃MgBr **198**

Nur bei den Additionen von Phenyllithium **65** und Lithiumdimethylamid **193** – die hier verwendeten stärksten Nucleophile – an Benzophenonphenylimin **187**, das die polarste C=X-Doppelbindung (mit X = N) hat und somit die hier verwendete elektrophilste Verbindung ist, erfolgte eine Reaktion zu den stabilen Intermediaten **341** mit R' = Phenyl bzw. N(CH₃)₂.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Reaktivitäten von Carbonylverbindungen in der Additionsreaktion mit Organometallreagenzien und die Stabilitäten der gebildeten tetraedrischen Intermediate untersucht. Die Reaktivitäten in den Additionsreaktionen beruhen einerseits auf der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs, die wiederum durch die Stärke der elektronendonierenden Substituenten beeinflusst wird, und andererseits auf der Nucleophilie des Organometallreagenzes. Bei den Additionsreaktionen mit einem starken Nucleophil wie Phenyllithium beobachtet man immer in den Fällen, bei denen das tetraedrische Intermediat instabil ist, eine Doppeladdition. Phenyllithium reagiert also unselektiv mit den Edukten und mit den Produkten. Um selektiv durch die Umsetzung einer Carbonylverbindung mit Phenyllithium die gewünschte Verbindung synthetisieren zu können, ist also immer zuerst die Bildung eines stabilen Intermediats erforderlich, das erst nach der Hydrolyse eine Abgangsgruppe eliminiert. Stabile lithiierte Intermediate können nur mit schlechten Abgangsgruppen wie Aminosubstituenten dargestellt werden, wobei zu verzeichnen war, dass mit zunehmendem Anteil an Stickstoffsubstituenten im Intermediat die Stabilität des Intermediats abnimmt, weil durch die Eigenschaft des Stickstoffs, Elektronen im Übergangszustand ins σ^* -Orbital der C-X-Bindung zu donieren, die Eliminierung der anderen Abgangsgruppen X erleichtert wird. Bei gemischt substituierten Intermediaten ist die Reihenfolge des Austritts der Abgangsgruppen der Heteroatomsubstituenten die folgende: $\text{NR}_2 < \text{OR} < \text{SR}$.

Der Vorteil, Additionsreaktionen mit Grignardverbindungen durchzuführen, liegt einerseits in der großen Vielfalt von synthetisierbaren Grignardverbindungen und andererseits darin, dass man – wie im Fall von Phenylmagnesiumbromid gezeigt wurde – nicht unbedingt auf die Stabilität des Intermediats angewiesen ist, sondern dass eine unerwünschte Doppeladdition auf Grund der geringeren Reaktivität von Phenylmagnesiumbromid im Vergleich zu Phenyllithium unter bestimmten Reaktionsbedingungen vermieden wird. Allerdings stößt man an Grenzen, wenn die zu addierende Carbonylverbindung zu wenig elektrophil ist, um mit dem Grignardreagenz zu reagieren.

Elektronenziehende Substituenten wie die CF_3 -Gruppe bewirken eine Erhöhung der Elektrophilie der Carbonylverbindungen und damit auch eine Erhöhung der Reaktivität gegenüber Organometallreagenzien. Außerdem sind die daraus resultierenden Intermediate (bis auf den Fall von Intermediaten mit Stickstoffsubstituenten) gegenüber spontanem Zerfall stabiler als ihre analogen Verbindungen ohne CF_3 -Gruppe. Befindet sich an einem CF_3 -substituierten Intermediat auch ein Stickstoffsubstituent, so wirkt der Elektronendruck des Stickstoffs auf den zentralen Kohlenstoff des Intermediats in die gleiche Richtung wie der Elektronenzug des CF_3 -Substituenten, und die CF_3 -Gruppe fungiert hier als Abgangsgruppe. Auch daraus kann man schlussfolgern, dass der Stickstoffsubstituent immer die Eliminierung anderer Abgangsgruppen im Intermediat fördert.

Eine außergewöhnlich hohe Reaktivität wurde bei der Addition von Lithiumethanolat an Kohlensäuredimethylester (Abschnitt 3.3.3.3, S. 65 f.) beobachtet. Vermutlich beruht dies auf der guten Komplexierungseigenschaft des Sauerstoffs mit Lithium und verursacht eine besonders geartete, chelatisierende Vorkomplexierung von Lithiumethanolat an Kohlensäuredimethylester (Abschnitt 3.3.9, *Abbildung 3.53*, S. 96); eine mögliche Erhaltung des Chelats im Übergangszustand kann nämlich unter Umständen die Aktivierungsenergie der Reaktion senken (Abschnitt 1.3, S. 26 f.).

Eine Absenkung der Aktivierungsenergie durch Chelatisierung im Übergangszustand konnte bei den Additionen von Phenylmagnesiumbromid an Benzoylderivate mit Pyridylresten am Heteroatoms substituenten (Carbonylverbindungen nach *Mukaiyama et al.* und *Meyers und Comins*) auf Grund ihrer beobachteten hohen Reaktivität bereits bei tiefen Temperaturen gezeigt werden. Hier ermöglicht diese hohe Reaktivität ein schnelles Abreagieren des Phenylmagnesiumbromids mit dem Edukt, sodass eine Doppeladdition vermieden wird. Eine Besonderheit wies das N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid auf, das, obwohl es sich um ein Carbonsäureamid handelt, mit Phenylmagnesiumbromid keine stabile Zwischenstufe bildet, sondern sofort zerfällt. Vermutlich bestehen am Pyridinring sowohl bei der Chelatisierung im Übergangszustand der Addition als auch im Übergangszustand des Zerfalls des Intermediats besondere elektronische Verhältnisse. Die Grenze dieser Carbonylverbindungen ist allerdings die Tatsache, dass ihre Intermediate aus Additionsreaktionen mit

Organometallreagenzien nicht stabil sind und daher bei Verwendung von starken Nucleophilen wie Phenyllithium die Bildung von unerwünschten Doppeladditionsprodukten nicht verhindert werden kann.

Alle anderen hier untersuchten Carbonsäureamide bilden mit Organometallreagenzien immer stabile Intermediate, die garantieren, dass keine Nebenprodukte gebildet werden. Verwendet man Phenyllithium bei der Addition an Carbonsäureamide als nucleophiles Reagenz, findet man wegen seiner hohen Nucleophilie eine vollständige Addition und sehr gute Ausbeuten an Keton nach der Hydrolyse. Es ist also nicht notwendig, bei Additionen mit stark nucleophilen Reagenzien spezielle Carbonsäureamide, wie beispielsweise das Weinrebamid, einzusetzen. Verwendet man aber schwächer nucleophile Organometallreagenzien wie das Phenylmagnesiumbromid bei der Addition an normale Carbonsäureamide, so verlaufen die Reaktionen unbefriedigend. Die Verwendung des Weinrebamids, das mit seiner höheren Reaktivität eine Sonderstellung einnimmt, garantiert in diesen Fällen erfolgreiche Ketonsynthesen. Das Weinrebamid kann offenbar im Übergangszustand der Addition mittels seiner Methoxygruppe ein Chelat ausbilden, das eine Senkung der Aktivierungsenergie bewirkt. Dass das Weinrebamid eine so spezielle und damit selektive Reaktivität besitzt, wird auch bei der Reaktion von Phenylmagnesiumbromid an das Weinrebamid deutlich, wenn das Weinrebamid in Konkurrenz zu einem Carbonsäureester steht. Obwohl der Carbonsäureester in Einzelreaktionen bereits bei tieferen Temperaturen reagiert als das Weinrebamid, wird in der Konkurrenzreaktion, wenn beide Carbonylverbindungen vorliegen, selektiv nur das Weinrebamid von Phenylmagnesiumbromid angegriffen.

Während sich also in Reaktionen mit Grignardreagenzien die Carbonylverbindungen mit einem Pyridinrest am Heteroatomsubstituenten durch ihre hohe Reaktivität (aber Instabilität der gebildeten Intermediate) auszeichnen, während die normalen Carbonsäureamide (mit Bildung stabiler tetraedrischer Intermediate) eine geringe Reaktivität besitzen, die zu schlechten Ausbeuten führt, ist das Weinrebamid das Bindeglied, das sich sowohl durch seine relativ hohe Reaktivität und Selektivität als auch durch die Bildung eines stabilen tetraedrischen Intermediats auszeichnet.

4.2 Ausblick

In dieser Arbeit wurden überwiegend einfache Verbindungen für die angestellten Untersuchungen verwendet, damit man daran gewisse Gesetzmäßigkeiten innerhalb analoger Reihen ableiten konnte. Wichtig wäre es nun, diese Erkenntnisse auf den Bereich der Synthese in der Organischen Chemie systematisch auszuweiten. Besonders bei den Additionsreaktionen mit Phenylmagnesiumbromid an Carbonylverbindungen mit Sauerstoff- bzw. Schwefelsubstituenten besteht durch Bestimmung genauer Reaktionsbedingungen ein großes Potential an Synthesewegen, die noch optimiert werden können. Hierfür sind umfangreiche Versuchsreihen mit den hier vorgestellten Carbonylverbindungen und Organometallreagenzien bei verschiedenen Temperaturen und Stöchiometrien erforderlich.

Weiterhin sollte versucht werden, Kristallstrukturen von metallierten tetraedrischen Intermediaten zu erhalten, vor allem von Addukten an Weinrebamide und von CF_3 -stabilisierten Intermediaten mit Sauerstoff- und Schwefelsubstituenten. Derartige Kristallisationsversuche sind im Rahmen der vorliegenden Arbeit zwar in großer Zahl durchgeführt worden, führten aber leider nicht zum Erfolg.

Es wurde beobachtet, dass das Intermediat aus der Addition von Phenyllithium an N,N-Diethyltrifluoracetamid instabiler ist als das aus der Addition von Phenylmagnesiumbromid. Ob die Ursache dafür auf unterschiedliche Li-O- und Mg-O-Bindungsverhältnisse oder eine besondere LiF-Wechselwirkung ist, könnte in quantenchemischen Rechnungen noch genauer beleuchtet werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

5.1.1 NMR-Spektroskopie

^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Bruker ARX-200, Bruker AC-300 (außer ^{19}F -NMR-Messungen) und Bruker DRX-400 (besonders für Tieftemperaturmessungen) der NMR-Abteilung des Fachbereiches Chemie der Universität Marburg aufgenommen. Alle Signalzuordnungen der Spektren beziehen sich auf das eingesetzte deuterierte Lösungsmittel relativ zu Tetramethylsilan. Zur Beschreibung der Spektren werden folgende Abkürzungen für die Signalmultiplizitäten verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quin (Qintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multipllett), b (breites Signal ohne erkennbare Multiplizität).

Die verwendeten deuterierten Lösungsmittel und ihre Zuordnungen in den Spektren sind folgende:

Tetrahydrofuran- d_8 :	^1H -NMR-Spektrum:	1.73 ppm und 3.58 ppm
	^{13}C - NMR-Spektrum:	25.5 ppm und 67.7 ppm
Deuteriochloroform:	^1H -NMR-Spektrum:	7.24 ppm
	^{13}C - NMR-Spektrum:	77.0 ppm

Vergleichsspektren von Verbindungen, die nicht zur Verfügung standen, konnten mit dem Programm ACD-Labs ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren kalkuliert werden.

5.1.2 Massenspektroskopie

Die Massenspektren wurden von der Massenspektroskopie-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg mit dem Gerät CH7A der Firma

Varian MAT aufgenommen. Zur Ionisierung wurde die Elektronenstoßmethode (EI) verwendet.

5.1.3 Reinigung von Reagenzien und Lösungsmitteln

Hexan wurde in einer Umlaufdestille über Natrium unter Rückfluss gekocht.

Tetrahydrofuran wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, abdestilliert und in einer Umlaufdestille über Kalium/Natrium-Legierung unter Rückfluss gekocht.

Morpholin wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, abdestilliert und unter Argon über ausgeheiztem Molekularsieb (3Å) gelagert.

Dimethoxyethan wurde in einer Umlaufdestille über Natrium unter Rückfluss gekocht.

Pyridin wurde über Kaliumhydroxid getrocknet.

Chloroform wurde über Calciumhydrid getrocknet und abdestilliert.

Diethylether wurde in einer Umlaufdestille über Natrium/Kalium-Legierung unter Rückfluss gekocht.

Toluol wurde in einer Umlaufdestille über Natrium unter Rückfluss gekocht.

Die deuterierten Lösungsmittel Diethylether und THF wurden wie die nicht-deuterierten Lösungsmittel getrocknet.

Alle anderen käuflichen Chemikalien wurden über Molekularsieb getrocknet oder ohne weitere Reinigung eingesetzt.

5.1.4 Schutzgas

Ohne weitere Reinigung wurde als Schutzgas Argon verwendet.

5.1.5 Vorbereitung der Reaktionsapparaturen

Die Reaktionsapparaturen wurden im Ölpumpenvakuum mit einem Bunsenbrenner ausgeheizt und anschließend mit Argon befüllt. Spritzen und Kanülen wurden direkt vor dem Gebrauch mit Argon gespült.

5.1.6 Temperaturbäder

Für einen Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100 °C wurde ein Wasserbad eingesetzt. Darüber hinaus (> 100 °C) wurde ein Ölbad verwendet. Temperaturen zwischen 0 °C und -10 °C wurden mit Hilfe eines Natriumchlorid-Eiswasser-Gemisches erhalten. Tiefe Temperaturen bis -78 °C wurden mit Ethanolbädern, gekühlt mit flüssigem Stickstoff oder Trockeneis, erzielt. Temperaturen von -78 °C bis -120 °C wurden mit Diethyletherbädern, gekühlt mit flüssigem Stickstoff, erhalten.

5.1.7 Dichtebestimmung

Die Dichte der hergestellten Substanzen wurde durch Aufziehen von 10 mL bzw. 5 mL der hergestellten Substanz in eine Spritze und anschließendes Differenzwiegen ermittelt.

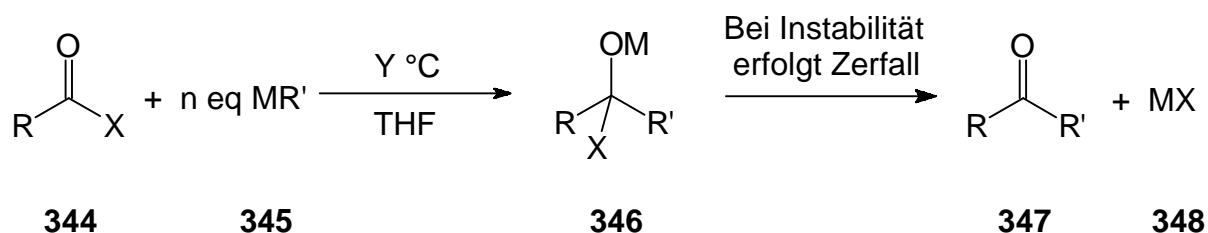
5.1.8 Umkondensation

Flüssige hergestellte Rohsubstanzen, die einen relativ niedrigen Siedepunkt haben oder hitzeunbeständig sind, wurden, wenn nicht anders angegeben, durch Umkondensation statt durch Destillation gereinigt. Hierfür wurde der Vorlagekolben in flüssigem Stickstoff gekühlt und die Apparatur, bestehend aus dem Kolben mit der Rohsubstanz, einer kurzen Etherbrücke und dem Vorlagekolben, mithilfe der Hochvakuumpumpe evakuiert. Falls die Substanz dann nicht bei Raumtemperatur siedete, wurde der Kolben mit dem Rohprodukt soweit erhitzt, bis die Substanz zu sieden begann und in den gekühlten Vorlagekolben umkondensierte.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

5.2.1 Reaktionen im NMR-Rohr (AAV1)

Abbildung 5.1: Allgemeine Reaktionsgleichung für AAV1.



In einem ausgeheizten, mit Argon befüllten und mit einem Septum für NMR-Rohre verschlossenen NMR-Rohr wurden 0.66 mmol der eingesetzten Carbonylverbindung **344** in THF- d_8 vorgelegt und mit Hilfe eines Kälte- oder Wasserbades auf die gewünschte Temperatur gebracht. Je nach Bedarf wurden n eq an metalliertem Reagenz (MR' **345**) unter Argonatmosphäre in einem ausgeheizten 10-mL-Stickstoffkolben unter Vakuum getrocknet und in THF- d_8 gelöst. Insgesamt wurden pro NMR-Probe ca. 0.8 mL THF- d_8 eingesetzt. Die Metallreagenzlösung wurde dann unter Temperaturkonstanthaltung in das NMR-Rohr gespritzt, und die NMR-Probe wurde vermessen.

Da als Lösungsmittel THF- d_8 verwendet wurde, konnten die NMR-Proben ohne zu gefrieren auf minimal -105 °C gekühlt werden.

Wenn nichts speziell angegeben wurde, sind die Reaktionen bei -105 °C durchgeführt worden und die NMR-Messungen sind stufenweise mit steigender Temperatur (-105 °C, -78 °C, -48 °C, -28 °C, -18 °C, -8 °C, 0 °C) bis Raumtemperatur durchgeführt worden.

Bei **AAV1b** wurde die Reaktion bei -78 °C durchgeführt, das NMR-Rohr langsam über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut, anschließend bei -78 °C und dann bei Raumtemperatur vermessen.

Carbonylmischungslösung an der Hochvakuumpumpe getrocknet und anschließend unter Argon in soviel THF-d₈ gelöst, dass das Gesamtvolumen ca. 0.6 mL betrug.

Die Lösung aus Kolben **A** wurde mit einer argongespülten Spritze komplett aufgezogen und zu gleichen Teilen in die NMR-Rohre **1** und **3** gespritzt.

Die Lösung aus Kolben **B** wurde mit einer argongespülten Spritze komplett aufgezogen und zu gleichen Teilen in die NMR-Rohre **2** und **3** gespritzt.

Um die Volumina anzugleichen, wurden in die NMR-Rohre **1** und **2** ca 0.2 mL THF-d₈ dazugespritzt. Alle drei NMR-Rohre waren dann mit ca. 0.4 mL Lösung befüllt.

In NMR-Rohr **1** befindet sich 1 eq der Carbonylverbindung **A** in ca 0.4 mL THF-d₈ gelöst (Referenzlösung **A**).

In NMR-Rohr **2** befindet sich 1 eq der Carbonylverbindung **B** in ca 0.4 mL THF-d₈ gelöst (Referenzlösung **B**).

In NMR-Rohr **3** befinden sich jeweils 1 eq der Carbonylverbindung **A** und **B** in ca. 0.4 mL THF-d₈ gelöst (Konkurrenzreaktionslösung).

Zur Kontrolle wurden von allen drei NMR-Rohren vor der Weiterverarbeitung jeweils ein ¹H- und ein ¹³C-NMR-Spektrum aufgenommen. Aus dem Spektrum von NMR-Rohr **3** (Konkurrenzreaktionslösung) wurde mittels Integration das Verhältniss von Substanz **A** zu **B** bestimmt (im günstigsten Fall ist das Verhältnis 1:1).

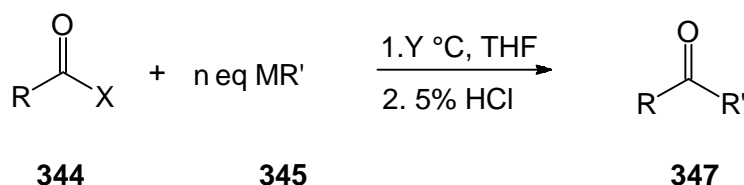
Die befüllten NMR-Rohre wurden auf 0 ° C gekühlt und anschließend mit je 0.2mL Organometallreagenzlösung aus Kolben **C** versetzt und geschüttelt. Falls nötig, wurden die NMR-Proben nach der Reaktion im Gefrierschrank bei -50 ° C bis zur Messung aufbewahrt. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Messungen erfolgten bei einer Messtemperatur von -30 ° C, weil bei dieser Temperatur erfahrungsgemäß die Integration der die NMR-Spektren am zuverlässigsten durchzuführen war.

Auswertung: Zuerst wurde eine qualitative Bestimmung der Substanzen im Reaktionsgemisch mithilfe der ^{13}C -NMR-Spektren durchgeführt. Anschließend folgte die quantitative Bestimmung durch Integration der ^1H -Spektren der verbliebenen Edukte, der Intermediate (falls diese stabil sind), der Zerfallsprodukte (falls die Intermediate instabil sind) und gegebenenfalls des Doppeladditionsprodukts.

Anhand der integrierten ^1H -Spektren der Referenzlösungen **A** und **B** konnte man den Umsatz der jeweiligen Carbonylverbindungen (**A** und **B**) außer Konkurrenz bestimmen. Die genaue Auswertung ist in Abschnitt 3.8 (S. 147 f.) beschrieben.

5.2.3 Ketonsynthesen, abgefangen mit 5%iger HCl-Lösung (AAV3)

Abbildung 5.3: Allgemeine Reaktionsgleichung für AAV3.

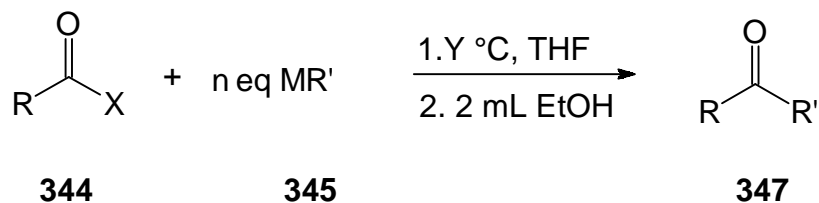


Ein 100-mL-Stickstoffkolben mit Rührfisch, Septum und Hahn wurde unter Argon ausgeheizt. 5 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung **344** wurden in 50 mL abs. THF gelöst und mit Hilfe eines Kälte- oder Wasserbads auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht. Dann wurden unter Rühren n eq metalliertes Reagenz (MR' **345**) langsam zugespritzt. Nach 1–2 Stunden Rühren wurde die Reaktion beendet, indem man die Lösung auf eine Mischung aus 50 mL 5%ige HCl-Lösung und 100 mL Ethanol goss. Die hydrolysierte Lösung wurde in 100 mL gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung, 100 mL Diethylether und 100 mL Dichlormethan aufgenommen und extrahiert. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Gegebenenfalls wurde der Rückstand an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

Der Rückstand wurde für NMR-Messungen in deuteriertem Chloroform (CDCl_3) gelöst.

5.2.4 Ketonsynthesen, abgefangen mit Ethanol für GC-Analysen (AAV4)

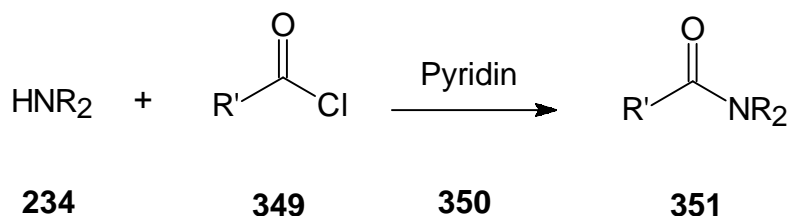
Abbildung 5.4: Allgemeine Reaktionsgleichung für AAV4.



Die allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV4** wurde in Anlehnung an **AAV3** durchgeführt, nur mit anderen Reaktionsansätzen: 3 mmol Carbonylverbindung **344** wurden in 3 mL abs. THF gelöst und nach Einstellen der Reaktionstemperatur (Y °C) mit n eq Organometallreagenzlösung versetzt. Nach 10 min Rühren bei der Reaktionstemperatur wurde die Reaktion beendet, indem man 2 mL Ethanol zur Reaktionslösung zuspritzte. Danach schüttete man die Mischung in Schnappdeckelgläschen und ließ die Lösung über Nacht verdunsten. Den Rückstand nahm man in 1.5 mL Ethanol auf, und die Substanzen wurden gaschromatographisch bestimmt.

5.2.5 Allgemeine Darstellung von Carbonsäureamiden (AAV5)

Abbildung 5.5: Allgemeine Reaktionsgleichung für AAV5.

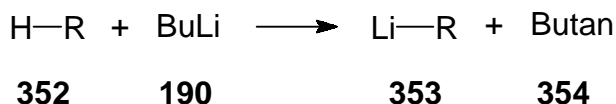


In einem 1-L-Stickstoffkolben mit Rührfisch, Septum und Hahn wurden unter Argon-Atmosphäre 0.25 mol des entsprechendenamins in 700 mL Chloroform gelöst und 0.25 mol in 200 mL CHCl_3 gelöstes Carbonsäurechlorid **349** bei 0°C unter Rühren langsam zugetropft. Anschließend wurden 20.2 mL Pyridin **350** (0.5 mol) zugesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, und der Rückstand wurde in 300 mL Diethylether, 300 mL Dichlormethan und 300 mL gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung und in 60 mL 5%iger HCl-Lösung aufgenommen. Nach der Extraktion wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und danach das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Anschließend wurde die Substanz entweder destilliert oder umkristallisiert.

Wurde das Amin als Hydrochlorid eingesetzt, wurden entsprechend 40.4 mL Pyridin **350** (2 eq, 1.0 mol) eingesetzt.

5.2.6 Allgemeine Darstellung von Lithiumreagenzien aus H-R (AAV6)

Abbildung 5.6: Allgemeine Reaktionsgleichung für AAV6.



H-R sind Amine, Alkohole, Thioalkohole oder CH-acide Verbindungen.

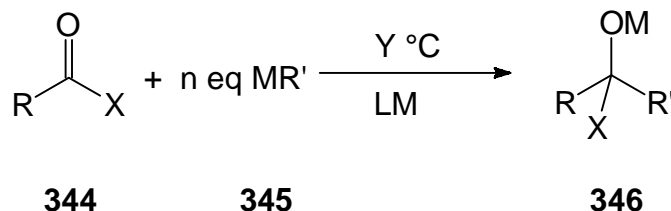
In einem ausgeheizten 10-mL-Stickstoffkolben wurden unter Argon 0.7 mol H-R **352** in 1 mL abs. THF oder abs. Diethylether zugespritzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.41 mL 1.6 M Butyllithiumlösung in Hexanfraktion (0.66 mmol) langsam zugespritzt. Man ließ die Reaktionslösung auf Raumtemperatur auftauen und das Butan **354** entweichen.

Durch Entfernen des Lösungsmittels an der Hochvakuumpumpe konnte die Lithiumverbindung **353** als reines Produkt erhalten werden.

Das Produkt wurde in 0.5 mL THF-d₈ gelöst und wurde für weitere Reaktionen in ein NMR-Rohr überführt.

5.2.7 Allgemeine Kristallisationsversuche (AAV7)

Abbildung 5.7: Allgemeine Reaktionsgleichung für AAV7.



Allgemein benötigte man für jeden Kristallisationsansatz fünf 10-mL-Stickstoffkolben und einen 50-mL-Stickstoffkolben, die ausgeheizt und mit Argon gefüllt wurden. Anschließend wurden 3.35 mmol Carbonylverbindung **344** in X mL abs. Lösungsmittel (LM) gelöst, auf die gewünschte Reaktionstemperatur* (Y °C, bei der das zu kristallisierende Intermediat entsteht und noch stabil ist) gebracht und anschließend mit 3.35 mmol Organometallreagenz (MR' **345**) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei gleicher Temperatur ließ man den Feststoff (Intermediat **346**) absitzen, zog das Lösungsmittel vorsichtig mit einer Spritze ab und wusch den Feststoff vorsichtig mit neuem abs. Lösungsmittel. Der Waschvorgang wurde wiederholt. Danach wurde der Feststoff an der Hochvakuumpumpe getrocknet und in einem anderen Lösungsmittel gelöst. Es wurde nur soviel Lösungsmittel zugegeben, bis sich der Feststoff gerade vollständig gelöst hatte.

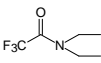







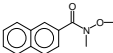


Fällt das Intermediat **346** nicht aus der Reaktionslösung aus, so wurde der Waschschritt übergangen und wie folgt fortgefahren.

Die Lösung, in der das zu kristallisierende Intermediat **346** gelöst ist, wurde zu gleichen Teilen in die fünf 10-mL-Stickstoffkolben aufgeteilt und mit verschiedenen Volumina eines anderen Lösungsmittels versetzt, in dem das jeweilige Intermediat nicht löslich ist. Die Kristallisationskolben wurden nacheinander bei verschiedenen Temperaturen (-78 °C, -25 °C, -5 °C und Raumtemperatur) gelagert und auf Kristallisation hin beobachtet.

* Die Temperatur wurde für jedes Intermediat aus NMR-Versuchen nach **AAV1** ermittelt. Ist das Intermediat bei Raumtemperatur stabil, dann erfolgte die Additionsreaktion bei 0 °C.

Die *Tabelle 5.1* soll einen Überblick über die nach **AAV7** verwendeten Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen für die Umsetzungen der Organometallreagenzien mit verschiedenen Carbonylverbindungen geben. Dabei wurden die Kristallisationsansätze mehrfach wiederholt, wobei Lösungsmittelmenge und -art und die Lagerungstemperatur für die Kristallisation immer wieder variiert wurden. Die in der *Tabelle 5.1* beschriebenen Kristallisationsversuche führten nur zu Fällungen (s. Resultate in *Tabelle 5.1*), die nicht kristallographisch untersucht werden konnten.

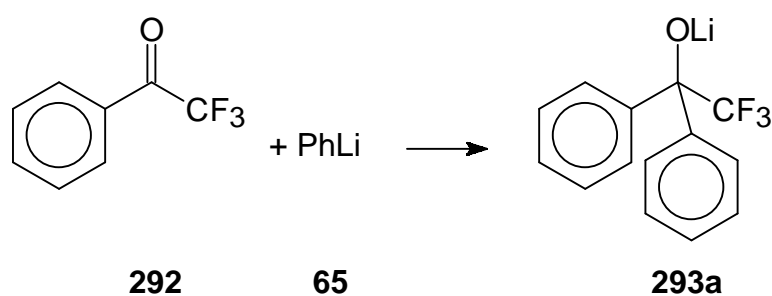
Tabelle 5.1: Kristallisationsversuche nach AAV7. Umsetzung der Reagenzien mit den Edukten bei den gewählten Reaktionstemperaturen.

Edukt	Reagenz	Lösungsmittel	Rkt.-Temperatur	Resultate
	n-BuLi PhLi	Hexan / DEE DEE / Hexan Hexan / DME	-10 °C -78 °C	amorpher FS oder Öl
	LiNMe ₂  PhLi PhMgBr PhMgCl	THF / DEE THF / DEE + Hexan THF / Toluol THF / DEE + Toluol DEE / THF / Hexan Hexan / THF / Hexan Hexan / DME / Hexan Hexan / THF + DME / Hexan Hexan / DEE / Hexan Hexan / THF / Toluol Hexan / DEE / Toluol Hexan / DME / Toluol Hexan / DMS / Hexan Hexan / DES / Hexan	-60 °C -78 °C 0 °C	gelber amorpher FS, teilweise kristallin
	PhLi	THF / DEE THF / Hexan	-78 °C	dunkelgrüne Lsg., gelber FS
	LiNMe ₂ PhLi PhMgBr PhMgCl	THF / DEE DEE / Toluol + DEE DEE / Toluol + Pentan DEE / Hexan DEE / THF / Hexan Hexan / THF / Hexan	0 °C 25 °C	feiner bis amorpher FS Nadeln, dünne Plättchen
	PhLi MeLi PhMgBr (CH ₃) ₃ SiCH ₂ MgCl	DEE / THF / Hexan DEE / Hexan THF / DEE THF / Hexan DEE / THF Hexan / DEE / Hexan	0 °C 25 °C	amorpher FS, teilweise kristallin, Nadeln
	PhLi PhMgBr MeMgCl	DEE / THF / Hexan Hexan / THF / Hexan DEE + Hexan / THF / Hexan	0 °C	amorpher FS, teilweise kristallin
	PhLi MeLi PhMgBr	DEE / THF / Hexan DEE / Hexan THF / DEE THF / Hexan DEE / DME / DEE	0 °C	klare Lösung oder feiner bis amorpher FS, teilweise kristallin, dünne Plättchen Nadeln
	PhLi	DEE / THF / DEE THF / Hexan Hexan / THF / Hexan	0 °C	klare Lösung oder amorpher FS, teilweise kristallin, Nadeln
	PhLi MeLi	Hexan / THF / Hexan Hexan / Toluol DEE / Toluol	0 °C	feiner bis kristalliner FS dünne Plättchen
	PhLi MeLi	Hexan / THF / Hexan THF / Hexan	0 °C	feiner bis kristalliner FS

Zwei Verbindungen konnten kristallographisch charakterisiert werden. Die Kristallisationsdarstellungen dieser Verbindungen soll im folgenden genau beschrieben werden.

5.2.7.1 Kristallisation von Lithiumdiphenyltrifluormethanolat⁸⁴ **293a**

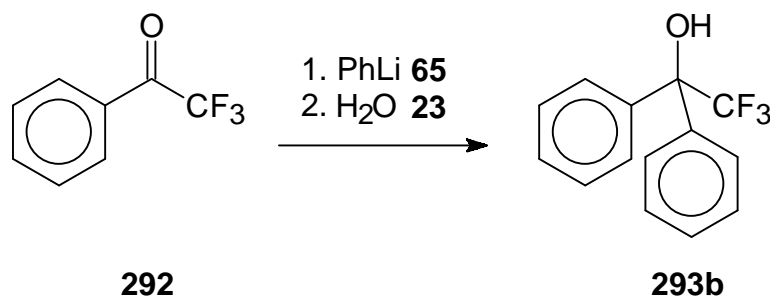
Abbildung 5.8: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiumdiphenyltrifluormethanolat **293a**.



Die Darstellung erfolgte nach **AAV7**. 0.47 mL (3.35 mmol) Trifluoroacetophenon **292** wurden in 20 mL abs. n-Hexan gelöst und bei 0 ° C mit 1.86 mL (3.35 mmol) Phenyl-lithiumlösung **65** (1.8 N in Cyclohexan/Diethylether) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde der Feststoff, das Lithiumdiphenyltrifluormethanolat **293**, zweimal mit abs. n-Hexan gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet. Das Intermediat **293** wurde in 10 mL abs. THF und 1 mL abs. DME gelöst. Je 2 mL der Lösung wurden auf fünf 10-mL-Stickstoffkolben aufgeteilt und mit 0.5, 1.0, 2.5, 3.0 bzw. 4.0 mL abs. n-Hexan versetzt und bei -5 ° C über Nacht gelagert. Am nächsten Tag konnten in den drei letzteren Kolben Kristalle gefunden werden.

5.2.7.2 Kristallisation von Diphenyltrifluormethanol⁸⁵ **293b**

Abbildung 5.9: Reaktionsgleichung für die Darstellung und Kristallisation von Diphenyltrifluormethanol **293b**.



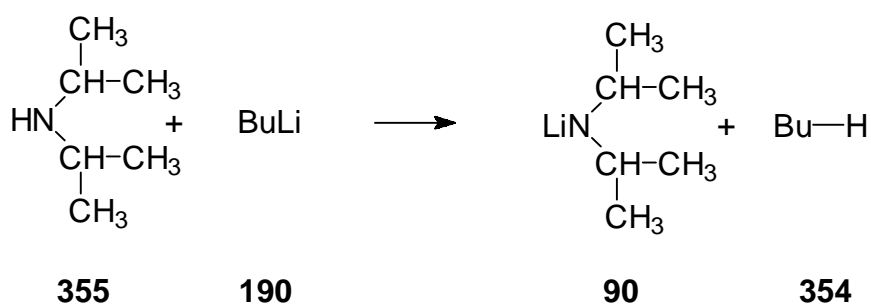
5.0 g (28.7 mmol) Trifluoroacetophenon **292** wurden in 40 mL abs. n-Hexan gelöst und bei 0 °C mit 16.0 mL (28.7 mmol) Phenyllithiumlösung **65** (1.8 N in Cyclohexan/Diethylether) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde der Feststoff, das Diphenyltrifluormethanol **293b**, zweimal mit je 10 mL abs. n-Hexan gewaschen und an der Hochvakuumpumpe getrocknet. Das Intermediat wurde in 20 mL THF gelöst und mit 50 mL Phosphatpuffer (pH = 7) hydrolysiert. Die Lösung wurde mit festem Natriumchlorid gesättigt und anschließend dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an der Hochvakuumpumpe getrocknet. Die Kristalle konnten durch Sublimation gewonnen werden.

5.3 Darstellung von Organolithiumverbindungen

5.3.1 Darstellung von Lithiumamiden

5.3.1.1 Darstellung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) **90**

Abbildung 5.10: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiumdiisopropylamid **90**.



Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV6**.

92 μL Diisopropylamin **355** (0.66 mmol) wurden in 1 mL Diethylether gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.41 mL 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexanfraktion **190** (0.66 mmol) versetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8 , 200 MHz):

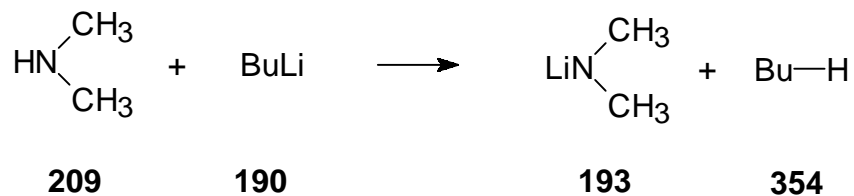
$\delta = 1.00$ (d, 12H, $^3J = 6.0$ Hz, CH_3), 3.01 (sept, 2H, $^3J = 6.2$ Hz, NCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8 , 50 MHz):

$\delta = 28.0$ (4C, CH_3), 52.5 (2C, NCH).

5.3.1.2 Darstellung von Lithiumdimethylamid **193**

Abbildung 5.11: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiumdimethylamid **193**.



Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV6**.

0.35 mL 2 M Dimethylamin-Lösung **209** in THF (Überschuss / 0.7 mmol) wurden auf 0 °C gekühlt und mit 0.41 mL 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexanfraktion **190** (0.66 mmol) versetzt.

In THF-d₈ löste sich der weiße Feststoff und es entstand eine blassrosafarbene Lösung.

¹H-NMR (THF-d₈, 200 MHz):

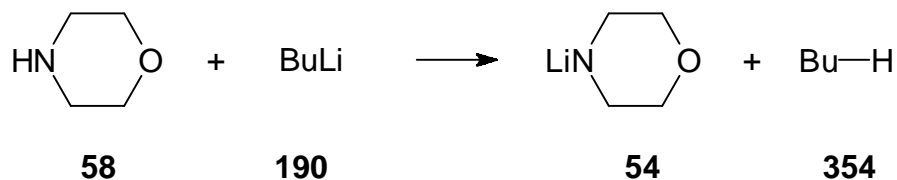
δ = 2.63 (s, 6H, CH₃).

¹³C-NMR (THF-d₈, 50 MHz):

δ = 48.3 (2C, CH₃).

5.3.1.3 Darstellung von Lithiummorpholid **54**

Abbildung 5.12: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiummorpholid **54**.



Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV6**.

58 μL Morpholin **58** (0.66 mmol) wurden in 1 mL THF gelöst, auf 0 ° C gekühlt und mit 0.41 mL 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexanfraktion **190** (0.66 mmol) versetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8 , 200 MHz):

$\delta = 2.91$ (b, 4H, NCH_2), 3.71 (b, 4H, OCH_2).

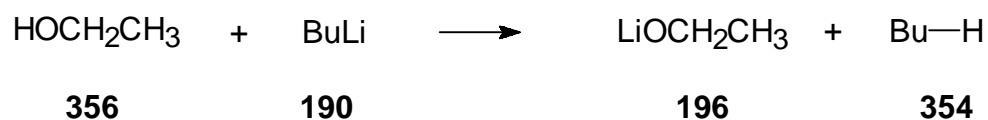
$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8 , 50 MHz):

$\delta = 46.8$ (2C, NCH_2), 68.4 (2C, OCH_2).

5.3.2 Darstellung von Lithiumalkoholaten

5.3.2.1 Darstellung von Lithiumethanolat **196**

Abbildung 5.13: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiumethanolat **196**.



Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV6**.

50 μL Ethanol **356** (Überschuss: 0.85 mmol) wurden in 1 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.41 mL 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexanfraktion **190** (0.66 mmol) versetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8 , 200 MHz):

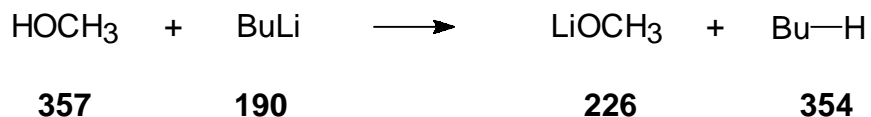
$\delta = 1.11$ (t, 3H, CH_3), 3.63 (q, 2H, OCH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8 , 50 MHz):

$\delta = 21.3$ (1C, CH_3), 58.2 (1C, OCH_2).

5.3.2.2 Darstellung von Lithiummethanolat **226**

Abbildung 5.14: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiummethanolat **226**.



Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV6**.

54 μL Methanol **357** (1.32 mol) wurden in 1 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.82 mL 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexanfraktion **190** (1.32 mmol) versetzt.

Das so dargestellte Lithiummethanolat **226** löste sich nicht vollständig THF- d_8 und war somit für NMR-Versuche nicht geeignet.

5.3.3 Darstellung von Lithiumthiolaten

5.3.3.1 Darstellung von Lithiumthiobutanolat 359

Abbildung 5.15: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiumthiobutanolat 359.



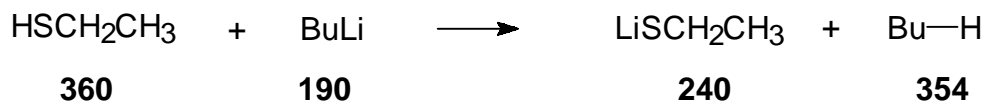
Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV6**.

70 μL Butanthiol **358** (0.66 mol) wurden in 2 mL THF gelöst, auf 0 ° C gekühlt und mit 0.41 mL 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexanfraktion **190** (0.66 mmol) versetzt.

Lithiumthiobutanolat **359** löste sich nicht in THF- d_8 , Et₂O- d_{10} und CDCl₃. Somit war eine Charakterisierung durch NMR-Messungen nicht möglich und Lithiumthiobutanolat **359** für NMR-Versuche nicht geeignet.

5.3.3.2 Darstellung von Lithiumthioethanolat **240**

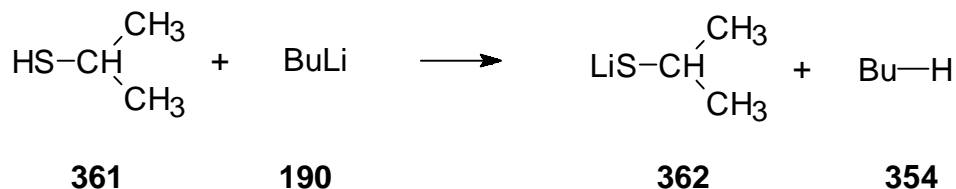
Abbildung 5.16: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiumthioethanolat **240**.



Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV6**.

60 μL Ethanthiol **360** (Überschuss: 0.81 mmol) wurden in 1 mL Diethylether gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.41 mL 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexanfraktion **190** (0.66 mmol) versetzt.

Lithiumthioethanolat **240** löste sich nicht THF- d_8 , Et₂O- d_{10} und DME. Somit war eine Charakterisierung durch NMR-Messungen nicht möglich und Lithiumthioethanolat **240** für NMR-Versuche nicht geeignet.

5.3.3.3 Darstellung von Lithiumisothiopropanolat **362**Abbildung 5.17: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiumisothiopropanolat **362**.

Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV6**.

61 μL Propanthiol **361** (0.66 mol) wurden in 2 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.41 mL 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexanfraktion **190** (0.66 mmol) versetzt.

Lithiumisothiopropanolat **362** löste sich sehr schlecht in THF- d_8 , sodass es zwar für eine Identifizierung im NMR-Spektrum reichte, aber für NMR-Versuche nicht geeignet war. Außerdem war Lithiumisothiopropanolat **362** wegen seines großen sterischen Anspruchs nicht für die in dieser Arbeit untersuchten Additionsreaktionen geeignet.

^1H -NMR (THF- d_8 , 300 MHz):

$\delta = 1.17$ (d, 6H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3), 2.94 (sept, 1H, SCH).

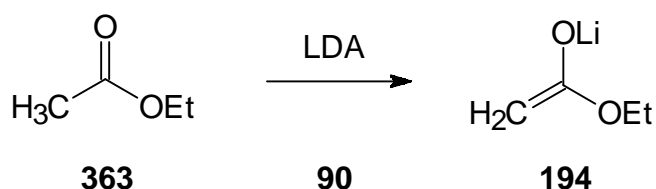
^{13}C -NMR (THF- d_8 , 75 MHz):

$\delta = 30.5$ (1C, SCH), 32.8 (2C, CH_3).

5.3.4 Darstellung von Lithiumorganylen aus CH-aziden Verbindungen

5.3.4.1 Darstellung von Lithiumessigsäureethylesterenolat **194**⁶¹

Abbildung 5.18: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Lithiumessigsäureethylesterenolat **194**.



Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV6**.

0.66 mmol Lithiumdiisopropylamid **90** (Darstellung siehe 3.5.1.1, S. 172) wurden in 1 mL THF gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 65 μL Essigsäureethylester **363** (0.66 mmol) versetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8 , 300 MHz):

$\delta = 1.12$ (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3), 3.68 (b, 1H, $\text{C}=\text{CH}_a$), 3.91 (b, 1H, $\text{C}=\text{CH}_b$),
3.99 (q, 2H, OCH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8 , 75 MHz):

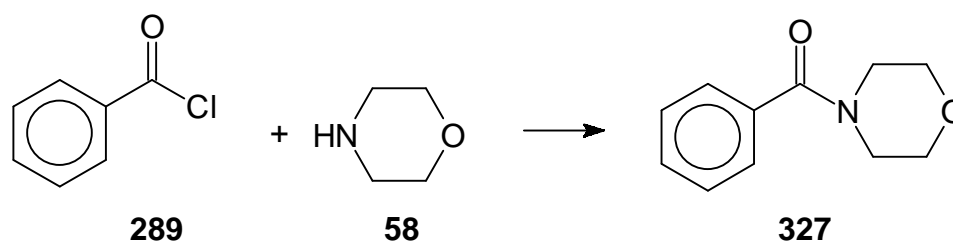
$\delta = 15.3$ (1C, CH_3), 58.1 (1C, CH_2), 59.5 (1C, $=\text{CH}_2$), 84.8 (1C, $=\text{C}(\text{OLi})(\text{OEt})$).

5.4 Darstellung von Carbonsäurederivaten

5.4.1 Darstellung von Carbonsäureamiden

5.4.1.1 Darstellung von Benzoylmorpholid⁵⁵ **327**

Abbildung 5.19: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Benzoylmorpholid **327**.



Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV5**.

22 mL Morpholin **58** (0.25 mol) wurden in 600 mL abs. Chloroform gelöst, und 27 mL Benzoylchlorid **289** (0.23 mol) wurden langsam bei 0 °C zugespritzt. Es wurde dann nach **AAV5** weiterverfahren. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man mit 100%iger Ausbeute ein rein weißes Pulver.

Ausbeute: 18.2 g (0.23 mol, 100% d. Th.)

Schmelzpunkt: 68 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ = 3.48 (b, 4H, NCH₂), 3.68 (b, 4H, OCH₂), 7.39 (b, 5H, PhH).

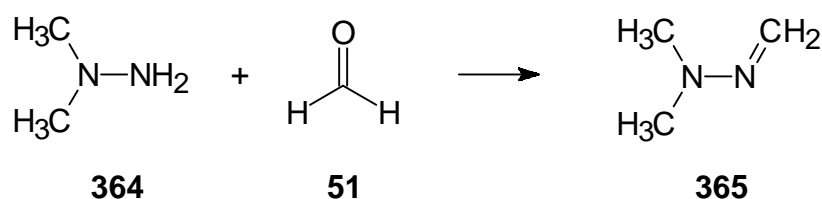
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 43.6 (1C, NC_aH₂), 48.1 (1C, NC_bH₂), 66.9 (2C, OCH₂), 127.1 (1C, m-PhC),
128.5 (1C, o-PhC), 129.8 (1C, p-PhC), 135.3 (1C, i-PhC), 170.4 (1C, C=O).

5.4.1.2 Darstellung von Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid 326

5.4.1.2.1 Darstellung von Formaldehyddimethylhydrazon 365

Abbildung 5.20: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Formaldehyddimethylhydrazon 365.



In einem 500-mL-Dreihalsrundkolben mit Tropftrichter und Rührfisch wurden 79.8 mL (1.05 mol) N,N-Dimethylhydrazin **364** vorgelegt. Unter Rühren wurden 100 mL (1.23 mol) einer 37%igen wässrigen Formaldehydlösung **51** zugegeben, die Temperatur wurde zwischen 25° C und 30° C gehalten. Die Reaktionsmischung wurde nach einer Stunde mit Natriumhydroxid unter Rühren gesättigt, wodurch es zur Phasentrennung kam. Nach weiterer Zugabe von Natriumhydroxid färbte sich die untere Phase unter Wärmeentwicklung gelborange.

Die obere Phase wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in 5.4.1.2.2 eingesetzt.

Ausbeute: 59.3 g (0.82 mol, 78% d. Th.)

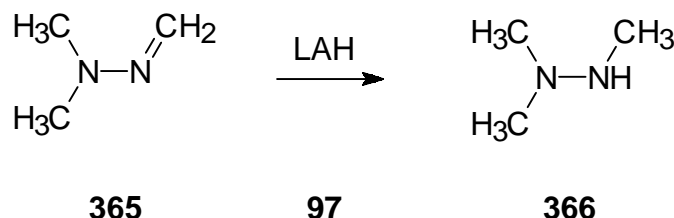
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ = 2.58 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5.85 (d, 1H, ²J= 11.0 Hz, N=CH_aH),

5.93 (d, 1H, ²J= 11.0 Hz, N=CHH_b).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz):

δ = 41.4 (2C, NCH₃), 121.3 (1C, N=CH₂).

5.4.1.2.2 Darstellung von Trimethylhydrazin **366**Abbildung 5.21: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Trimethylhydrazin **366**.

In einem 1-L-Dreihalsrundkolben mit Trichter, Rückflusskühler und Rührfisch wurden 10.0 g (2 eq, 0.41 mol) Lithiumaluminiumhydrid **97** in 250 mL Diethylether suspendiert. Die Zugabe von 59.3 g (0.82 mol) Formaldehyddimethylhydrazon **365** erfolgte unter leichtem Sieden des Ethers (Zugabezeit 3 h). Die Reaktionsmischung wurde eine weitere Stunde unter Rühren unter Rückfluss gekocht. Anschließend gab man vorsichtig so lange Wasser zum Reaktionsgemisch, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war und goss dann weitere 200 mL Wasser hinzu. Nach Zugabe von 450 mL 6 N Salzsäure wurde die Lösung bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer auf 200 mL eingeeengt.

Ein 1-L-Zweihalsrundkolben wurde mit Tropftrichter und Liebigkühler ausgestattet. Die Hydrochloridlösung wurde vorsichtig zu einer im Kolben befindlichen heißen Lösung aus 110 g Natriumhydroxid in 90 mL Wasser zugetropft, wobei die Lösung zu sieden begann. Das klare farblose Trimethylhydrazin **366** erhielt man durch Destillation in der Fraktion zwischen 63 °C und 80 °C.

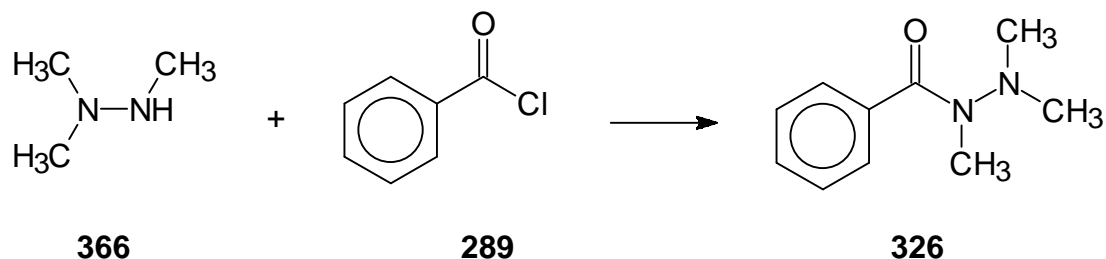
Ausbeute: 49.9 g (0.68 mol, 83% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ = 2.26 (b, 6H, N(CH₃)₂) und (b, 1H, NH), 2.36 (s, 3H, NH(CH₃)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz):

δ = 34.8 (1C, NH(CH₃)), 46.4 (2C, N(CH₃)₂).

5.4.1.2.3 Darstellung von Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid **326**Abbildung 5.22: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid **326**.

Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV5**.

Nach **AAV5** wurden 3.61 g (49.3 mmol) Trimethylhydrazin **366** und 5.3 mL (45.6 mmol) Benzoylchlorid **289** in 200 mL abs. Chloroform gelöst und wie beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, erhielt man farblose Kristalle von Benzoyl-N,N',N'-trimethylhydrazid **326** in einem gelben Öl. Durch Umkristallisation aus Ethanol wurde ein kristalliner, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.18 g (6.6 mmol, 15% d. Th.)

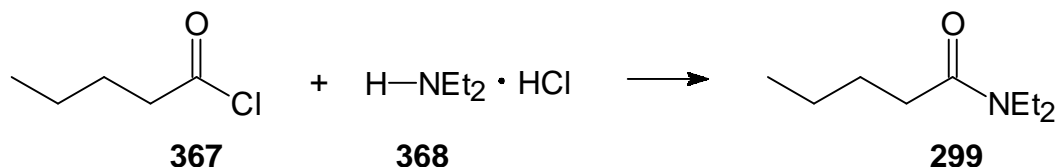
Schmelzpunkt: 87 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz):

$\delta = 2.48$ (b, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.03 (s, 3H, NCH_3), 7.30–7.39 (m, 3H, Ar-H),
7.48–8.03 (m, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz):

$\delta = 25.9$ (2C, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 43.7 (1C, NCH_3), 127.5 (2C, m-C), 127.7 (2C, o-C),
128.6 (1C, i-C), 129.5 (1C, p-C), 170.4 (1C, C=O).

5.4.1.3 Darstellung von N,N-Diethylvaleroylamid **299**Abbildung 5.23: Reaktionsgleichung für die Darstellung von N,N-Diethylvaleroylamid **299**.

Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV5**.

5.9 mL Valeroylchlorid **367** (50.0 mmol) und 6.0 g Diethylamin-Hydrochlorid **368** (54.8 mmol) wurden in 200 mL abs. Chloroform gelöst und anschließend wurden bei 0 ° C 9.6 mL Pyridin langsam zugetropft. Dann wurde nach **AAV5** weiterverfahren.

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Produkt, das N,N-Diethylvaleroylamid **299**, an der Hochvakuumpumpe getrocknet.

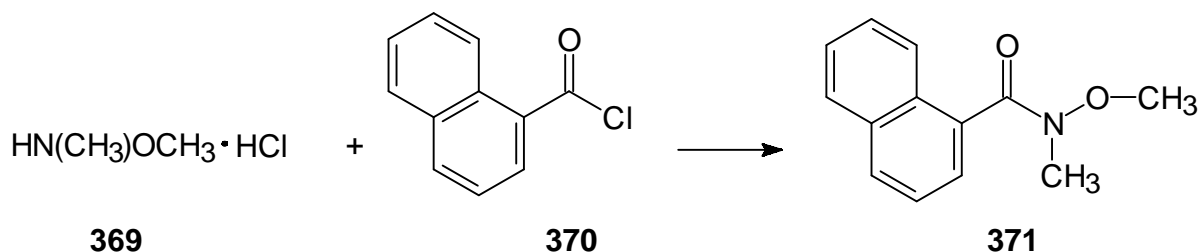
Ausbeute: 4.6 g (30 mmol, 60% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ = 0.85 (t, 3H, ³J = 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.10 (t, 3H, ³J = 7 Hz, NCH₂-CH_{3a}),
 1.11 (t, 3H, ³J = 7 Hz, NCH₂-CH_{3b}), 1.27 (sext, 2H, ³J = 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃),
 1.56 (quin., 2H, ³J = 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.24 t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃),
 3.26 (q, 2H, ³J = 7 Hz, NCH_{2a}), 3.27 (q, 2H, ³J = 7 Hz, NCH_{2b}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz):

δ = 12.8 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.6 (2C, Ethyl-CH₃), 22.3 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃),
 27.4 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 32.6 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 39.9 (1C, NCH_{2a}),
 41.8 (1C, NCH_{2b}), 172.3 (1C, C=O).

5.4.1.4 Darstellung von N-Methoxy-N-methyl-1-naphthoylamid **371**Abbildung 5.24: Reaktionsgleichung für die Darstellung von N-Methoxy-N-methyl-1-naphthoylamid **371**.

Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV5**.

10.8 g (0.11 mol) N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid **369** und 20.0 g (0.1 mol) 1-Naphthoylchlorid **370** wurden in 500 mL abs. Chloroform gelöst und wie unter **AAV5** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Durch Umkristallisation aus Diethylether wurde ein kristalliner, farbloser Feststoff, das N-Methoxy-N-methyl-1-naphthoylamid **371**, erhalten.

Ausbeute: 15.6 g (72.5 mmol, 73% d. Th.)

Schmelzpunkt: 43 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

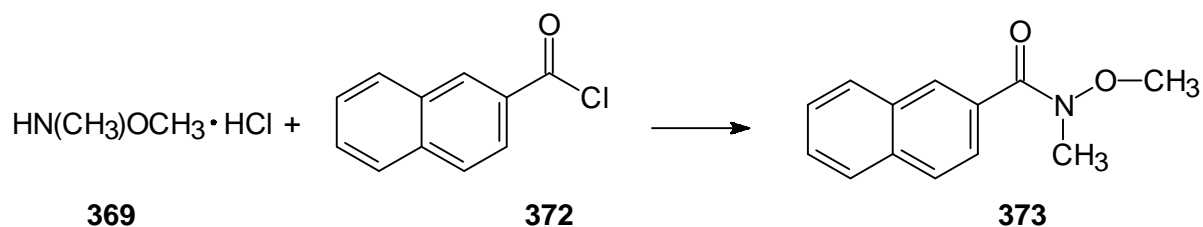
$\delta = 3.20\text{--}3.49$ (b, 6H, NCH_3 und OCH_3), $7.43\text{--}7.54$ (m, 3H, Ar-H),

$7.83\text{--}7.90$ (m, 4H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 32.0$ (1C, NCH_3), 61.5 (1C, OCH_3), $124.0\text{--}129.7$ (9 verschiedene C, Ar-C),

133.0 (1C, i-C), 169.5 (1C, $\text{C}=\text{O}$).

5.4.1.5 Darstellung von N-Methoxy-N-methyl-2-naphthoylamid **373**Abbildung 5.25: Reaktionsgleichung für die Darstellung von N-Methoxy-N-methyl-2-naphthoylamid **373**.

Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV5**.

10.0 g (0.1 mol) N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid **369** und 19.0 g (0.1 mol) 2-Naphthoylchlorid **372** wurden in 500 mL abs. Chloroform gelöst und wie unter **AAV5** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Als Rohprodukt erhielt man ein gelbes, zähes Öl. Durch Umkristallisation aus Pentan/Diethylether (1:1) wurde ein kristalliner, farbloser Feststoff, das N-Methoxy-N-methyl-2-naphthoylamid **373**, erhalten.

Ausbeute: 18.4 g (85.5 mmol, 86% d. Th.)

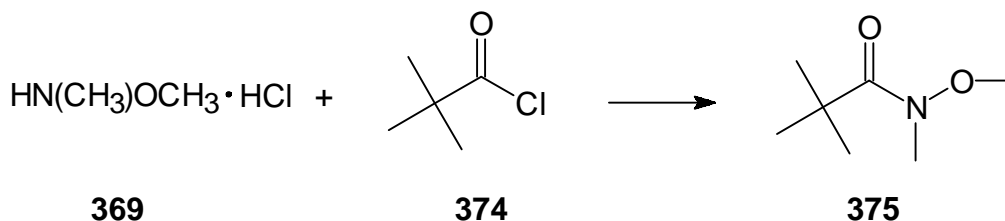
Schmelzpunkt: 35 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz):

$\delta = 3.31$ (s, 3H, NCH_3), 3.44 (s, 3H, OCH_3), $7.40\text{--}7.44$ (m, 2H, Ar-H),
 $7.67\text{--}7.70$ (m, 1H, Ar-H), $7.73\text{--}7.82$ (m, 3H, Ar-H), 7.47 (m, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz):

$\delta = 33.2$ (1C, NCH_3), 60.5 (1C, OCH_3), $124.5\text{--}133.7$ (10 verschiedene C, Ar-C),
 169.3 (1C, C=O).

5.4.1.6 Darstellung von N-Methoxy-N-methylpivaloylamid **375**Abbildung 5.26: Reaktionsgleichung für die Darstellung von N-Methoxy-N-methylpivaloylamid **375**.

Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV5**.

25.0 g (0.25 mol) N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid **369** und 32 mL (0.25 mol) Pivalinsäurechlorid **374** wurden in 700 mL abs. Chloroform gelöst und wie unter **AAV5** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ohne weitere Reinigung reines Produkt, das N-Methoxy-N-methylpivaloylamid **375**, als klare, farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 25.7 g (0.18 mol, 72% d. Th.)

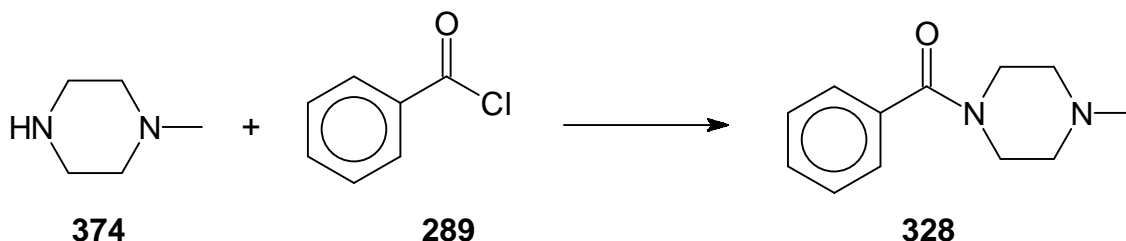
Dichte: 0.917 g/mL

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

$\delta = 0.97$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.89 (s, 3H, NCH₃), 3.40 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

$\delta = 26.9$ (3C, C(CH₃)₃), 33.2 (1C, NCH₃), 38.9 (1C, C(CH₃)₃), 60.1 (1C, OCH₃), 178.7 (1C, C=O).

5.4.1.7 Darstellung von N-Benzoyl-N'-methylpiperazid **328**Abbildung 5.27: Reaktionsgleichung für die Darstellung von N-Benzoyl-N'-methylpiperazid **328**.

Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV5**.

5.3 mL Benzoylchlorid **289** (45.6 mmol) und 4.4 mL Pyridin wurden in 150 mL abs. Chloroform gelöst. 5.0 mL (45 mmol) N-Methylpiperazin **374** wurden in 50 mL abs. Chloroform gelöst und langsam unter ständigem Rühren zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene gelblich weiße Feststoff wurde in 200 mL Wasser gelöst, wobei sich zwei Phasen bildeten. Die organische Phase wurde mit 30 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Man erhielt 8.18 g des flüssigen, gelblichen Rohprodukts von N-Benzoyl-N'-methylpiperazid **328**, welches durch Umkondensation gereinigt wurde.

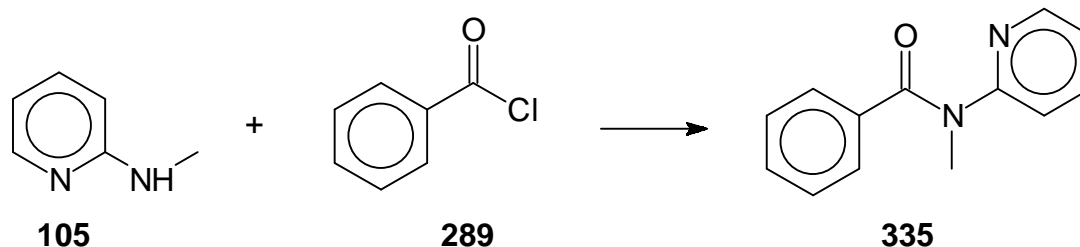
Ausbeute: 7.9 g (38.7 mmol, 86% d. Th.)
 Dichte: 1.100 g/mL
 Rf-Wert: 0.2–0.25 (Dichlormethan/Diethylether 15:10)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz):

$\delta = 2.27$ (s, 3H, CH_3), 2.32–2.42 (b, 2H, MeNCH_2), 3.39 (b, 2H, C(O)NCH_{2a}),
 3.75 (b, 2H, C(O)NCH_{2b}), 7.37 (s, 5H, PhH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz):

$\delta = 41.9$ (2C, MeNCH_2), 45.9 (1C, CH_3), 54.9 (2C, C(O)NCH_2), 126.9 (2C, m-PhC),
 128.4 (2C, o-PhC), 129.6 (1C, p-PhC), 135.8 (1C, i-PhC), 170.2 (1C, C=O).

5.4.1.8 Darstellung von N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid^{54a} **335**Abbildung 5.28: Reaktionsgleichung für die Darstellung von N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid **335**.

Die Darstellung erfolgte analog zu **AAV5**.

6.2 mL (6.5 g, 65 mmol) 2-(Methylamino)pyridin **105** und 7 mL (60 mmol) Benzoylchlorid **289** wurden in 200 mL abs. Chloroform gelöst und wie unter **AAV5** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Als Rohprodukt erhielt man ein Öl, das in 50 mL Pentan aufgenommen wurde. Während die Emulsion unter Rückfluss kochte, wurde solange Diethylether zugetropft, bis eine klare Lösung entstand. Die Lösung wurde von abgesetzten Resten abdekantiert. Ein klares Öl fiel aus, das nach Entfernen des restlichen Lösungsmittels und Zugabe von Impfkristallen zu einem farblosen Feststoff erstarrte. Durch Umkristallisation aus Pentan/Diethylether (1:1) wurde ein kristalliner, farbloser Feststoff, das N-Methyl-N-(2-pyridyl)benzamid **335**, erhalten.

Ausbeute: 12.9 g (56.6 mmol, 94% d. Th.)

Schmelzpunkt: 44 °C

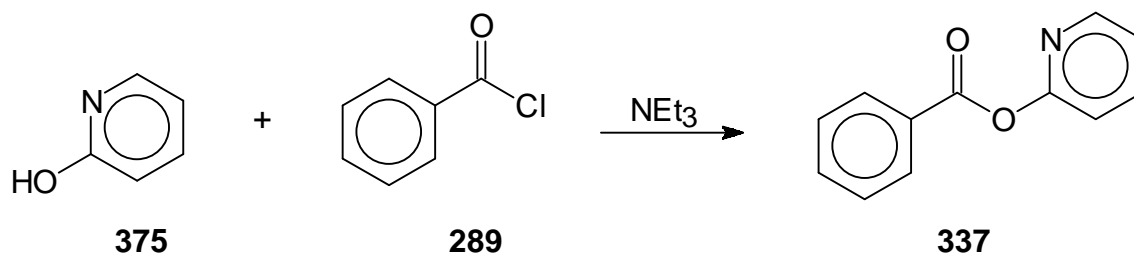
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 3.82 (s, 3H, CH₃), 7.32–7.55 und 7.98–8.08 und 9.02–9.05 (m, m, m, 9H, ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

δ = 35.6 (1C, NCH₃), 120.6 (1C, o-PyC), 121.2 (1C, p-PyC), 127.1 (2C, m-PhC),
128.1 (2C, o-PhC), 131.0 (1C, p-PhC), 131.0 (1C, i-PhC), 137.2 (1C, m-PyC-C),
148.2 (1C, m-PyC-N), 161.9 (1C, i-PyC), 170.5 (1C, C=O).

5.4.2 Darstellung von Carbonsäureestern

5.4.2.1 Darstellung von O-(2-Pyridyl)benzoat⁵⁷ **337**Abbildung 5.29: Reaktionsgleichung für die Darstellung von O-(2-Pyridyl)benzoat **337**.

In einem ausgeheizten 500-mL-Stickstoffkolben wurden unter Argon 9.6 mL Benzoylchlorid **289** (82.5 mmol) und 11.5 mL Triethylamin (82.5 mmol) in 400 mL abs. Diethylether gelöst. Bei 0 °C wurden 7.9 g (82.5 mmol) 2-Hydroxypyridin **375** zugespritzt. Die weiße Suspension wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Triethylamin-Hydrochlorid abfiltriert und danach die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Als Rohprodukt erhielt man ein zähes Öl, das in 300 mL Pentan gelöst wurde. Die Lösung wurde vom braunen Rückstand dekantiert, am Rotationsverdampfer auf 1/3 des Volumens reduziert und auf -15 °C gekühlt, wobei das Produkt, das O-(2-Pyridyl)benzoat **337**, als farbloses Pulver auskristallisierte. Dieser Vorgang wurde mit der Mutterlauge so oft wiederholt, bis kein reiner Feststoff mehr ausfiel.

Ausbeute: 12.2 g (61.2 mmol, 74% d. Th.)

Schmelzpunkt: 45 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz):

δ = 7.09–7.18 (m, 2H, o+p-PyC), 7.37–7.42 (m, 2H, m-PhC),

7.51–7.53 (m, 1H, p-PhC), 7.75 (m, 1H, m-PyC-C), 8.12–8.14 (m, 2H, o-PhC),

8.35–8.36 (m, 1H, (1C, m-PyC-N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz):

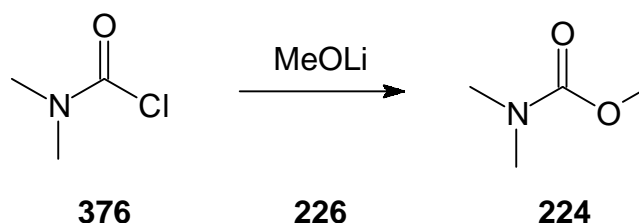
δ = 116.5 (1C, o-PyC), 122.0 (1C, p-PyC), 128.5 (2C, m-PhC), 129.0 (1C, i-PhC),

130.2 (2C, o-PhC), 133.8 (1C, p-PhC), 139.5 (1C, m-PyC-C),

148.5 (1C, m-PyC-N), 158.1 (1C, i-PyC), 164.7 (1C, C=O).

5.4.2.3 Darstellung von N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester 244

Abbildung 5.31: Reaktionsgleichung für die Darstellung von N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244**.



In einem ausgeheizten 100-mL-Stickstoffkolben wurden für die Darstellung von Lithiummethanolat **226** (Abschnitt 5.3.2.2, S. 176) unter Argon 1.2 mL abs. Methanol (50 mmol) in 10 mL abs. THF gelöst und bei 0 °C 30.0 mL 1.6 N Butyllithium in Hexanfraktion langsam zugetropft (50 mmol). Die weiße Lithiummethanolatsuspension wurde langsam auf Raumtemperatur aufgetaut.

In einem weiteren ausgeheizten 100-mL-Stickstoffkolben wurde unter Argon 4.6 mL N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid **376** (50 mmol) in 10 mL abs. Diethylether vorgelegt und bei 0 °C langsam die frisch hergestellte, weiße Lithiummethanolatsuspension in THF zugetropft. Man ließ die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Danach wurde die Reaktionslösung auf 50 mL Eiswasser geschüttet. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 50 mL Diethylether und zweimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Produkt, das N,N-Dimethylcarbamidsäuremethylester **244**, im Vakuum umkondensiert.

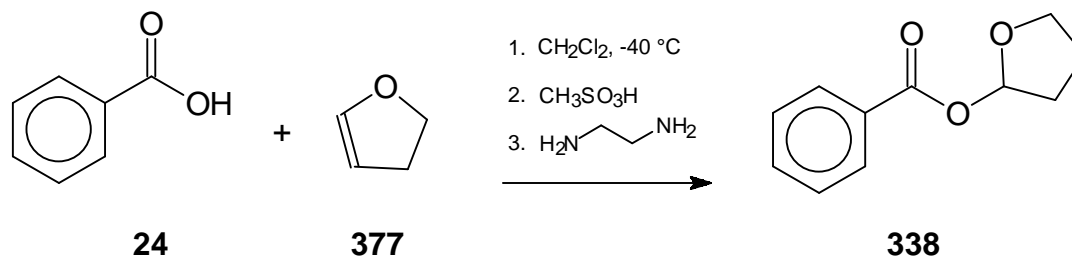
Ausbeute: 2.7 g (26.2 mmol, 52% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ = 2.37 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.44 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz):

δ = 37.1 (2C, N(CH₃)₂), 51.0 (1C, OCH₃), 156.1 (1C, C=O).

5.4.2.4 Darstellung von 2-Tetrahydrofuranylbenzoat^{58g} **338**Abbildung 5.32: Reaktionsgleichung für die Darstellung von 2-Tetrahydrofuranylbenzoat **338**.

In einem ausgeheizten 500-mL-Stickstoffkolben wurden 24.4 g (200 mmol) Benzoesäure **24** in 200 mL abs. Dichlormethan gelöst und 15.1 mL (210 mmol) 2,3-Dihydrofuran **377** zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde auf $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, und unter Rühren wurden 195 μL (0.3 mmol) einer 0.15 mol-%igen Methansulfonsäure-Lösung ($m = 96.10 \text{ g/mol}$, $d = 1.481 \text{ g/mL}$, 10% v/v: 1 mL Methansulfonsäure auf 10 mL mit Dichlormethan auffüllen) zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde langsam (mind. 30 min.) auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend 4 Stunden bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Danach kühlte man die Reaktionslösung auf $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ ab und spritzte dann 800 μL (1.2 mmol) getrocknete 0.60 mol-%ige 1,2-Ethylendiamin-Lösung ($m = 60.10 \text{ g/mol}$, $d = 0.899 \text{ g/mL}$, 10% v/v: 1 mL 1,2-Ethylendiamin auf 10 mL mit Dichlormethan auffüllen) zu. Die Reaktionslösung wurde auf $10 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und auf 450 mL Dichlormethan im Scheidetrichter gegossen. Die organische Lösung wurde mit folgender auf $5 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlter Lösung zweimal (je 200 mL) gewaschen: 1:1:1 Wasser/ges. NaCl-Lösung./ges. NaHCO_3 -Lösung. Die organische Lösung wurde zweimal mit je 100 mL ges. NaCl-Lösung extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei $40 \text{ }^\circ\text{C}$ am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt wurde in 20 mL n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt als Produkt das 2-Tetrahydrofuranylbenzoat **338**, einen farblosen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 34.8 g (181 mmol, 91% d. Th.)

Schmelzpunkt: $29 \text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 1.83\text{--}2.16$ (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), $3.86\text{--}4.09$ (m, 2H, OCH_2),

6.48 (t, 1H, $^3J = 6$ Hz, OCHO), 7.32–7.49 (m, 3H, m-PhH + p-PhH),
7.95–8.04 (m, 2H, o-PhH).

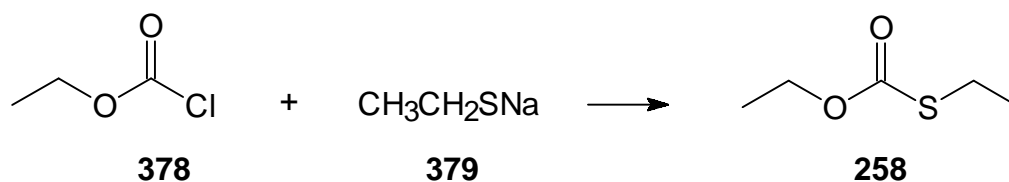
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 22.6$ (1C, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2^-$), 31.9 (1C, O(O)CH-CH_2), 68.7 (1C, OCH_2),
99.3 (1C, O(O)CH), 128.0 (2C, m-PhC), 129.0 (2C, o-PhC), 130.1 (1C, i-PhC),
133.1 1C, p-PhC), 165.5 (1C, C=O).

5.4.3 Darstellung von Carbonsäurethioestern

5.4.3.1 Darstellung von Kohlensäure-O,S-diethylthioester 258

Abbildung 5.33: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258**.



In einem ausgeheizten 250-mL-Dreihalskolben wurden unter Argon 10.8 g Natriumethanthiolat **379** (128 mmol) in 100 mL abs. Diethylether suspendiert und unter Rühren 13.9 g Chlorameisensäureethylester **378** (128 mmol) zugetropft. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit 10 mL Diethylether gewaschen, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt bei $50^\circ\text{--}55^\circ\text{C}$ (26 mbar) destilliert. Man erhielt ein farbloses Öl, den Kohlensäure-O,S-diethylthioester **258**.

Ausbeute: 10.3 g (76 mmol, 59% d. Th.)

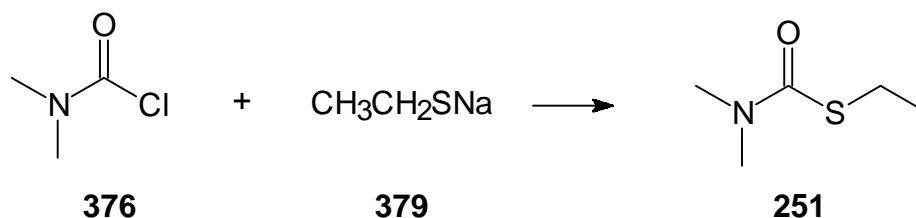
Dichte: 1.000 g/mL

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz):

$\delta = 1.26$ (t, $^3J=7.6$ Hz, 3H, $\text{SCH}_2\text{-CH}_3$), 1.27 (t, $^3J=7.4$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$),
2.82 (q, $^3J=7.4$ Hz, 2H, S- CH_2), 4.23 (q, $^3J=7.1$ Hz, 2H, O- CH_2).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz):

$\delta = 14.2$ (1C, $\text{SCH}_2\text{-CH}_3$), 15.0 (1C, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 25.1 (1C, S- CH_2), 63.2 (1C, O- CH_2),
170.9 (1C, C=O).

5.4.3.2 Darstellung von N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251**Abbildung 5.34: Reaktionsgleichung für die Darstellung von N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251**.

In einem ausgeheizten 1-L-Dreihalskolben wurden unter Argon 24.5 g Natriumethan-thiolat **379** (291 mmol) in 350 mL abs. Toluol suspendiert, und unter Rückfluss kochend wurden 25.5 mL Dimethylcarbamidsäurechlorid **376** (29.7 g, 277 mmol) innerhalb 30 Minuten zugetropft. Die Suspension wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Danach wurde der Feststoff abfiltriert und mit 50 mL Toluol und 70 mL Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt ein gelbes Öl, den N,N-Dimethylcarbamidsäureethylthioester **251**, Zur Reinigung wurde das Öl bei 122–124° C (114 mbar) destilliert.

Ausbeute: 13.7 g (104 mmol, 38% d. Th.)

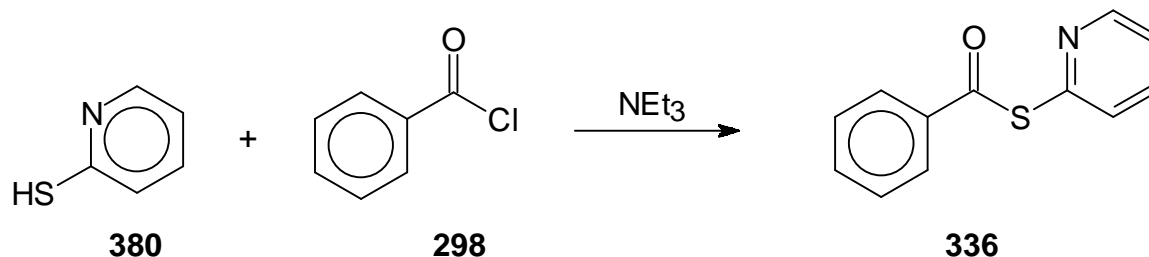
Dichte: 1.096 g/mL

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ = 1.16 (t, ³J=7.6 Hz, 3H, SCH₂-CH₃), 2.77 (q, ³J=7.2 Hz, 2H, S-CH₂),
2.87 (s, 6H, N(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz):

δ = 15.2 (1C, SCH₂-CH₃), 24.5 (1C, S-CH₂), 36.3 (2C, N(CH₃)₂), 168.0 (1C, C=O).

5.4.3.3 Darstellung von S-(2-Pyridyl)thiobenzoat⁵⁷ **336**Abbildung 5.35: Reaktionsgleichung für die Darstellung von S-(2-Pyridyl)thiobenzoat **336**.

In einem ausgeheizten 50-mL-Stickstoffkolben wurden unter Argon 22.2 g 2-Mercapto-1H-pyridin **380** (0.2 mol) und 28.0 mL Triethylamin (20.2 g/0.2 mol) in 200 mL abs. THF gelöst. Bei 0 °C wurden 23.0 mL (0.2 mol) Benzoylchlorid **298** zugetropft, und anschließend wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Triethylamin-Hydrochlorid abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man löste den Rückstand in 150 mL Diethylether, wusch die Etherphase mit 150 mL gesättigter NaCl-Lsg. und trocknete über Na_2SO_4 . Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, und das Rohprodukt, das S-(2-Pyridyl)thiobenzoat **336**, wurde aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 32.1 g (150 mmol, 75% d. Th.)

Schmelzpunkt: 47 °C

¹H-NMR (THF-d₈, 300 MHz):

$\delta = 7.17\text{--}7.19$ (m, 1H, p-Py), $7.31\text{--}7.36$ (m, 2H, o- + m-PyC-C),

$7.44\text{--}7.46$ (m, 1H, p-PhH), $7.59\text{--}7.63$ (m, 2H, m-PhH),

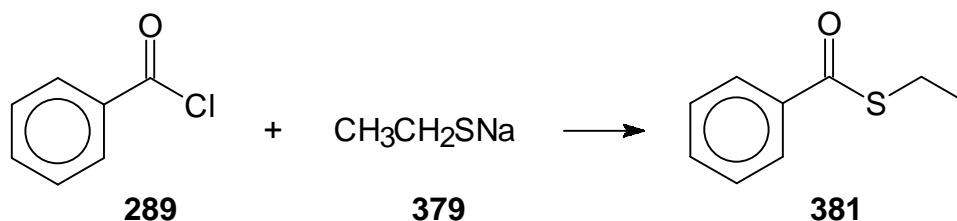
$7.87\text{--}7.90$ (m, 2H, o-PhH), $8.53\text{--}8.54$ (m, 1H, m-PyC-N).

¹³C-NMR (THF-d₈, 75 MHz):

$\delta = 123.2$ (1C, o-PyC), 127.5 (2C, m-PhC), 128.8 (2C, o-PhC), 130.8 (1C, p-PhC),

133.9 (1C, p-PyC), 136.4 (1C, i-PhC), 137.2 (1C, m-PyC-C),

150.4 (1C, m-PyC-N), 151.2 (1C, i-PyC), 189.2 (1C, C=O).

5.4.3.4 Darstellung von Benzoesäurethioethylester⁸⁶ **381**Abbildung 5.36: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Benzoesäurethioethylester **381**.

In einem ausgeheizten 100-mL-Stickstoffkolben wurden unter Argon 7.0 g Natriumthioethanolat **379** (83.6 mmol 1.2 eq) in 50 mL abs. Diethylether gelöst. 8.1 mL Benzoylchlorid **289** (70 mmol) wurden langsam zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat mit 200 mL Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde zweimal mit je 50 mL Wasser gewaschen. Danach wurde die Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt, der Benzoesäurethioethylester **381**, wurde durch Umkondensation im Vakuum gereinigt.

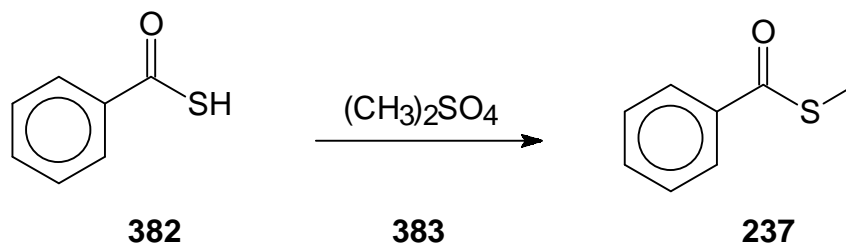
Ausbeute: 6.7 g (40.7 mmol, 58% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz):

$\delta = 1.53$ (t, 3H, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 3.25 (q, 2H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_2),
 $7.45 - 7.73$ (m, 3H, m-PhH + p-PhH), $8.12 - 8.17$ (m, 2H, o-PhH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz):

$\delta = 14.7$ (1C, CH_3), 23.3 (1C, CH_2), 127.1 (2C, m-PhC), 128.5 (2C, o-PhC),
 133.1 (1C, p-PhC), 137.1 (1C, i-PhC) 191.9 (1C, C=O).

5.4.3.5 Darstellung von Benzoessäurethiomethylester **237**Abbildung 5.37: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Benzoessäurethiomethylester **237**.

In einem ausgeheizten 250-mL-Stickstoffkolben wurden unter Argon 25.0 g (181 mmol) Thiobenzoessäure **382** mit 90.5 mL 2 N KOH-Lösung (181 mmol) neutralisiert. Zur Suspension wurden bei 0 °C 18.9 mL Dimethylsulfat **383** (25.0 g, 198 mmol) langsam zugetropft und anschließend 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde mit wenig KOH alkalisch gemacht und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 200 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 100 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, und man erhielt ein gelbes Öl, aus dem nach einer Vakuumdestillation bei 126 °C und 31 mbar der Benzoessäurethiomethylester **237** als klare gelbe Flüssigkeit hervorging.

Ausbeute: 22.07 g (145 mmol, 80% d. Th.)

Dichte: 1.123 g/mL

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

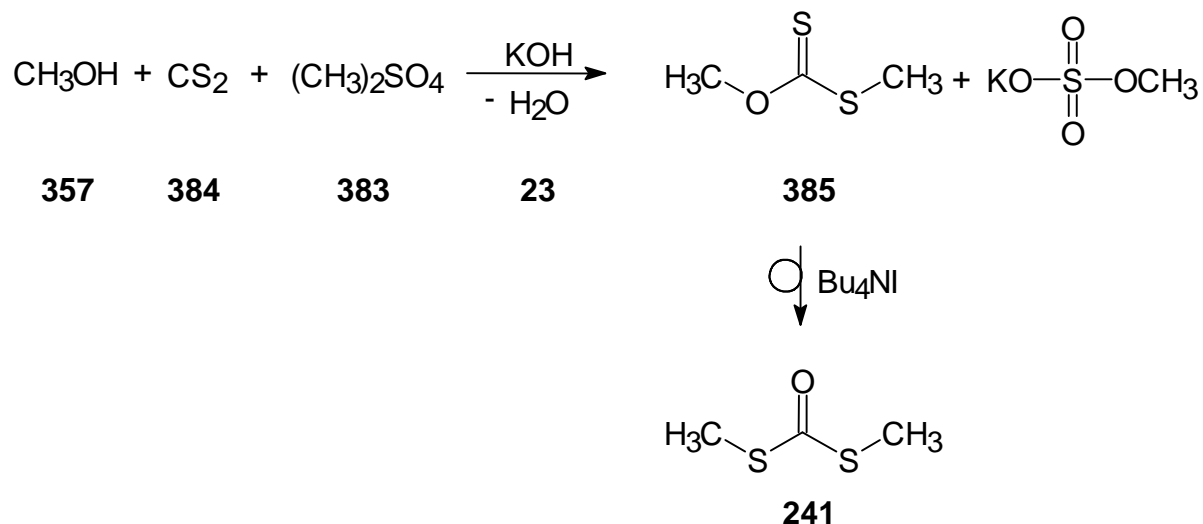
$\delta = 2.43$ (s, 3H, S-CH₃), 7.40 (dd, $^3J=7.8$ Hz, 2H, o-PhH),

7.49 (dd, 1H, $^3J=7.4$ Hz, p-PhH), 7.93 (d, 2H, $^3J=7.5$ Hz, m-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 12.0$ (1C, S-CH₃), 126.9 (2C, o-PhC), 128.5 (2C, m-PhC), 133.0 (1C, p-PhC),

136.9 (1C, i-PhC), 192.1 (1C, C=O).

5.4.3.6 Darstellung von Kohensäuredimethyldithioester **241**Abbildung 5.38: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Kohensäuredimethyldithioester **241**.

In einem ausgeheizten 250-mL-Dreihalskolben wurden 8.4 g (149 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid in 70 mL abs. Diethylether und 70 mL abs. Toluol suspendiert und 6.0 mL (4.8 g, 149 mmol) Methanol **357** zugegeben. Bei 0 °C wurden 8.8 mL (11.1 g, 149 mmol) Kohlenstoffdisulfid **384**, gelöst in 10 mL Toluol, in der Suspension gelöst. Danach wurde die Reaktionslösung 5 Stunden bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurden 13.9 mL (18.2 g, 149 mmol) Dimethylsulfat **383** zugetropft, und es wurde weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, dreimal mit je 20 mL 2 N Salzsäure und dreimal mit je 20 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt zwischen 52 °C und 62 °C (769 torr) destilliert. Man erhielt 12.3 g O,S-Dimethylthiokohlensäurethioester **385**.

Zur Umlagerung wurde das Rohprodukt **385** in einem 50-mL-Rundkolben mit einer katalytischen Menge tert-Butylammoniumchlorid (1.1 g, 1 mmol) versetzt und 18 Stunden auf ca. 110 °C erhitzt. Anschließend wurde durch Extraktion mit Wasser und anschließender Destillation bei 60–62 °C (26 mbar) reiner Kohensäuredimethyldithioester **241** erhalten.

Ausbeute: 6.6 g (54 mmol, 36% d. Th.)

Dichte: 1.225 g/mL

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz):

$\delta = 2.38$ (s, 6H, S- CH_3)

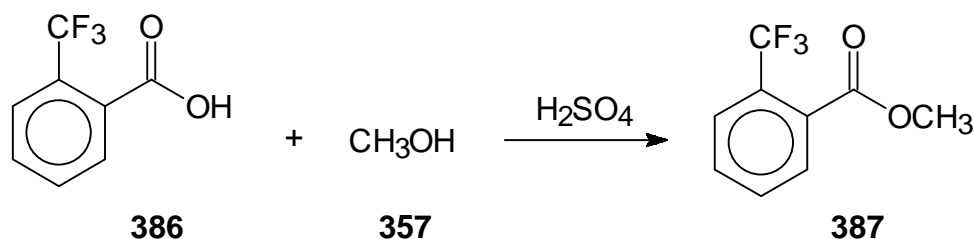
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz):

$\delta = 12.9$ (2C, S- CH_3), 190.0 (1C, C=S)

5.4.4 Darstellung von fluorierten Carbonsäurederivaten

5.4.4.1 Darstellung von 2-(Trifluormethyl)benzoesäuremethylester **387**

Abbildung 5.39: Reaktionsgleichung für die Darstellung von 2-(Trifluormethyl)benzoesäuremethylester **387**.



In einem ausgeheizten 25-mL-Dreihalskolben wurden unter Argon 5.0 g (26 mmol) 2-(Trifluormethyl)benzoesäure **386** in 5.8 mL (130 mmol) Methanol **357** gelöst und mit 0.3 mL konz. H_2SO_4 (5 mmol) versetzt. Danach kochte man die Reaktionslösung 5 Stunden unter Rückfluss. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, schüttete man den Rückstand auf die 5-fache Menge Eiswasser. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung abgestumpft. Danach wurde die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der restliche Diethylether an der Hochvakuumpumpe abgezogen. Der 2-(Trifluormethyl)benzoesäuremethylester **387** wurde ohne weitere Reinigung rein erhalten.

Ausbeute: 5.2 g (124 mmol, 95% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz):

$\delta = 3.87$ (s, 3H, OCH_3), 7.51–7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.65–7.74 (m, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):

$\delta = 52.6$ (1C, OCH_3), 126.6 (1C, m-PhC-(CCF_3)), 126.9 (q, 1C, $^1J = 272$ Hz, CF_3), 128.9 (1C, i-PhC), 130.1 (2C, p-PhC + m-PhC-(CH)), 131.1 (1C, o-PhC- CF_3), 131.7 (1C, o-PhC-H), 167.2 (1C, C=O).

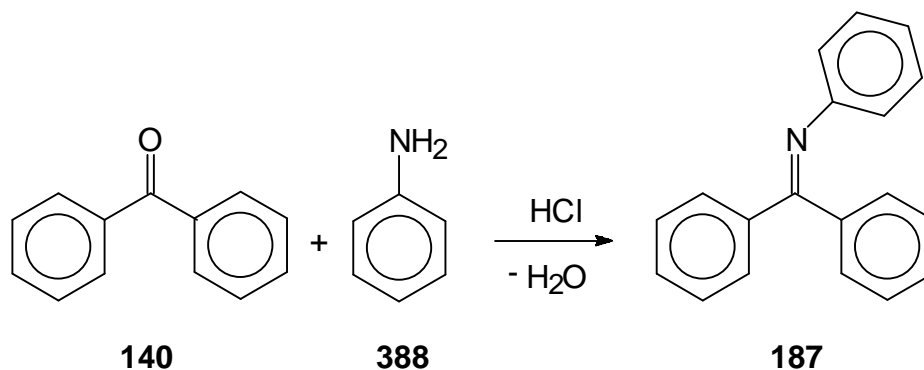
$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 188 MHz):

$\delta = -60.1$ (3F, CF_3).

5.5 Darstellung von Carbonylanaloga

5.5.1 Darstellung von Benzophenonphenylimin⁸⁷ **187**

Abbildung 5.40: Reaktionsgleichung für die Darstellung von Benzophenonphenylimin **187**.



In einem 100-mL-Rundkolben wurden 10.0 g (0.05 mol) Benzophenon **140** mit 9.8 mL (10.0 g, 0.1 mol) Anilin **388** versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1/2 Stunde bei 160 °C (Ölbad) erhitzt, und währenddessen wurden 2.0 g wasserfreies, frisch zerriebenes Zinkchlorid (14.7 mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung abgekühlt war, wurde die gelbe Schmelze mit 25 mL Diethylether ausgekocht. Die heiße Lösung wurde in einen neuen 100-mL-Rundkolben überführt, und das gelbe Benzophenonphenylimin **187** kristallisierte aus. Durch Abkühlen der Mutterlauge auf 0 °C konnte die Ausbeute noch gesteigert werden.

Ausbeute: 10.7 g (41.6 mmol, 83% d. Th.)

Schmelzpunkt: 95 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ = 6.60–7.70 (m, 15H, PhH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz):

δ = 121.0 (2C, N-o-PhC), 123.3 (1C, N-p-PhC), 128.2 (4C, C-m-PhC),
 128.7 (2C, N-m-PhC), 129.5 (4C, C-o-PhC), 130.9 (2C, C-p-PhC),
 137.5 (2C, C-i-PhC), 150.7 (1C, N-i-PhC), 168.5 (1C, C=N).

Literaturverzeichnis

- ¹ a) J. M. Harris, C. C. Wamser, *Fundamentals of Organic Reaction Mechanisms*, Wiley, New York **1967**, Chapter 5
- b) S. Patai, Ed. *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Interscience, New York **1967**
- c) I. G. Csizmadia, M. R. Peterson, C. Kozmutza, M. A. Robb, *The Chemistry of Acid Derivates*, Part 1, Suppl. S. Patai, Ed., Wiley, New York **1979**, Chapter 1
- d) L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw Hill, New York **1940**, 355–357
- e) J. N. Day, C. K. Ingold, *Trans. Faraday Soc.* **1941**, 37, 686 ff.
- f) E. S. Gould, *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*, Holt, Rineharth Wilson, New York **1959**, 316–317
- ² P. Sykes, *Reaktionsmechanismen der organischen Chemie*, VCH, Weinheim, 9. überarbeitete Aufl., **1988**, 237–286
- ³ a) S. K. Pradhan, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6351–6388
- b) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience Publikation, *fourst Edition*, **1992**, New York, 917
- ⁴ P. Greenzaid, Z. Luz, D. Samuel, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 756–759
- ⁵ H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *Acta Cryst.* **1974**, B, 1517–1527
- ⁶ H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 153–161
- ⁷ L. Claisen, *Chem. Ber.* **1887**, 20, 646–650
- ⁸ a) Grignard, *Compt. Rend.* **1901**, 132, 336–338
- b) Grignard, *Ann. Chim. de Phys.* **1901**, 24, 433–490
- ⁹ C. E. Entemann and J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2900–2903
- ¹⁰ M. J. S. Dewar, *The electronic theory of organic chemistry* **1949**, 117–123
- ¹¹ L. F. Fieser, M. Fieser, *Advanced Organic Chemistry*, Reinhard Publishing Corporation, New York, **1961**, 346–347
- ¹² M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1626–1627
- ¹³ M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5986–5990
- ¹⁴ H. E. Zaugg, V. Papendick, R. J. Michaels, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1399–1402
- ¹⁵ K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4177–4236
- ¹⁶ M. Zhong, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2508–2515

-
- ¹⁷ a) S. Yamabe, T. Minato, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2972–2975
b) S. Yamabe, T. Koyama, T. Minato, S. Inagaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1684–1690
- ¹⁸ a) J. S. Francisco, I. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3746–3751
b) J. F. Blake, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3856–3861
- ¹⁹ M. Adler, *Dissertation*, Marburg **2001**
- ²⁰ a) C.-C. Han, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 589–590
b) C.-C. Han, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7835
- ²¹ J. L. Wilbur, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5839–5846
- ²² a) O. I. Asubiojo, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3715–3724
b) O. I. Asubiojo, L. K. Blair, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6685–6688
- ²³ a) F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4303–4306
b) D. A. Shirley, *Org. React.* **1954**, *8*, 28–58
c) E. Blaise, H. Gault, *Bull. Soc. Chim. France* **1911**, (4) **9**, I, 451–464
d) P. Hubbard, W. J. Brittain, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 677–683
e) E. A. Castro, M. G. Ruiz, S. Salinas, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4817–4820
- ²⁴ M. L. Bender, H. d`A. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1211–1220
- ²⁵ a) J. H. Bowie, B. D. Williams, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1923–1927
b) M. Comisarow, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 171–173
c) D. K. Bohme, G. I. Mackay, S. D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 407–409
d) J. E. Bartmess, R. L. Hays, G. Caldwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1338–1344
e) S. D. Tanner, G. I. Mackay, D. K. Bohme, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1615–1621
f) G. Klass, J. C. Sheldon, J. H. Bowie, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2471–2481
g) R. N. McDonald, A. K. Chowdhury, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 901–902
h) J. C. Sheldon, J. H. Bowie, R. N. Hayes, *Nouv. J. Chim.* **1984**, *8*, 79–85
i) J. M. Riveros, S. M. José, K. Takashima, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1985**, *21*, 197 ff.
j) C. L. Johlman, C. L. Wilkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 327–332
- ²⁶ a) K. Takashima, J. M. Riveros, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6128–6132

-
- b) K. Takashima, S. M. José, A. T. do Amaral, J. M. Riveros, *Chem. Commun.* **1983**, 1255–1256
- ²⁷ R. N. McDonald, A. K. Chowdhury, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7267–7271
- ²⁸ C. H. DePuy, E. W. Della, J. Filley, J. J. Grabowski, V. M. Bierbaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2481–2482
- ²⁹ a) T. C. Bruice, G. L. Schmir, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1663–1667
- b) T. C. Bruice, R. Lapinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2265–2267
- c) W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1280–1285
- d) A. Moffat, H. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2082–2086
- e) J. F. Bunnett, G. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 665–674
- f) W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 675–681
- g) W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1778–1786
- h) T. C. Bruice, M. F. Mayah, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3067–3071
- i) W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1743–1750
- j) B. Zerner, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2267–2274
- k) S. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3819–3824
- l) W. P. Jencks, M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2622–2637
- m) T. Maugh, T. C. Bruice, *Chem. Commun.* **1969**, 1056–1057
- n) W. P. Jencks, K. Salvesen, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1419–1427
- o) A. C. Satterthwait, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7018–7031
- p) A. C. Satterthwait, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7031–7044
- q) A. Williams, W. P. Jencks, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1760–1768
- r) J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 202–209
- s) D. J. Hupe, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 451–464
- t) R. A. McClelland, L. J. Santry, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 394–399
- u) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3941–3949
- v) B. A. Kellogg, J. E. Tse, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1731–1735
- w) B. A. Kellogg, A. A. Neverov, A. N. Aman, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10829–10837
- x) H. K. Oh, S. Y. Woo, C. H. Shin, Y. S. Park, I. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5780–5784
- y) M. J. Colthurst, A. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1493–1497

- z) R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, E. Kelderman, L. Mandolini, F. Spadola, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6476–6479
- a1) C. D. Hall, V. T. Le, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1483–1488
- b1) K. S. Venkatasubban, M. Bush, E. Ross, M. Schultz, O. Garza, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6115–6118
- c1) H. J. Koh, C. H. Shin, H. W. Lee, I. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1329–1332
- d1) H. J. Koh, K. L. Han, I. Lee, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4783–4789
- e1) E. A. Castro, L. Leandro, P. Milán, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1953–1957
- f1) E. A. Castro, P. Pavez, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2310–2313
- g1) R. Bakhtiar, C. E. C. A. Hop, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 511–527
- h1) E. A. Castro, P. Garcia, L. Leandro, N. Quesieh, A. Rebolledo, J. G. Santos, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9047–9053
- i1) H. W. Lee, Y. Yun, B. Lee, H. J. Koh, I. Lee, ., *Perkin Trans. 2*, **2000**, 2302–2305
- j1) T. H. Fife, L. Chauffe, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3579–3586
- k1) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *112*, 5529–5538
- ³⁰ a) E. S. Hand, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3505–3514
- b) W. P. Jencks, M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5616–5620
- c) G. M. Blackburn, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2638–2645
- d) W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York **1968**, 465 ff.
- ³¹ a) L. R. Fedor, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5697–5698
- b) L. R. Fedor, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4138–4147
- ³² a) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6999–7002
- b) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3608–3615
- ³³ R. L. Schowen, H. Jayaraman, L. Kershner, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3373–3375
- ³⁴ a) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572
- b) H. B. Bürgi, J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1956–1957
- ³⁵ a) G. Alagona, E. Scrocco, J. Tomasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6976–6983

- b) H. Williams, G. M. Maggiora, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7831–7839
- c) J. C. Sheldon, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1189–1193
- d) A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540–4552
- e) T. Oie, G. H. Loew, S. K. Burt, J. S. Binkley, R. D. MacElroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6169–6174
- f) T. Oie, G. H. Loew, S. K. Burt, R. D. MacElroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2221–2227
- g) E. Kaufmann, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5560–5562
- h) M. J. S. Dewar, D. M. Storch, *Chem. Commun.* **1985**, 94–96
- i) I. H. Williams, D. Spangler, G. M. Maggiora, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7717–7723
- j) H. Yamataka, S. Nagase, T. Ando, T. Hanafusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 601–606
- k) J. D. Madura, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2517–2527
- l) S. M. Bachrach, A. Streitwieser, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3946–3951
- m) K. Taira, D. G. Gorenstein, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3625–3632
- n) W. J. Meijer, M. Sprik, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6345–6355
- o) E. Kaufmann, S. Sieber, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4005–4008
- p) J. H. Jensen, K. K. Baldrige, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 8340–8351
- q) S. Antonczak, M. F. Ruiz-López, J. L. Rivail, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3912–3921
- r) J. Pranata, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 1180–1184
- s) J. F. O'Brien, J. Pranata, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 12759–12763
- t) K. Hori, A. Kamimura, K. Ando, M. Mizumura, Y. Ihara, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4317–4330
- u) H. Adalsteinsson, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3440–3447
- v) B. Kallies, R. Mitzner, *J. Mol. Model.* **1998**, *4*, 183–196
- w) V. Luzhkov, J. Åqvist, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6131–6137
- x) D. Bakowies, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5712–5726
- y) S. Tomoda, T. Senju, *Chem. Commun.* **1999**, 423–424

- z) N. Díaz, D. Suárez, T. L. Sordo, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1045–1054
- a1) F. Hæffner, C. Sun, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12542–12546
- b1) I. Lee, C. K. Kim, H. G. Li, C. K. Sohn, C. K. Kim, H. W. Lee, B.-S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11162–11172
- c1) W. Yang, D. G. Drueckhammer, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4133–4136
- d1) C.-G. Zhan, D. W. Landry, *J. Phys. Chem.* **2001**, *105*, 1296–1301
- e1) J. R. Pliego, Jr., J. M. Riveros, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 169–175
- ³⁶ a) S. J. Weiner, U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2219–2229
- b) A. E. Howard, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7195–7200
- ³⁷ a) D. R. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5007–5010
- b) D. R. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3138–3146
- ³⁸ J. H. Robson, J. Reinhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 498–499
- ³⁹ a) B. Capon, M. J. Dosunmu, M. Sanchez, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1985**, *21*, 37
- b) G. Fodor, F. Letourneau, N. Mandava, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1465–1471
- c) G. A. Rogers, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4452–4453
- d) J. Hine, D. Ricard, R. Perez, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 110–112
- e) G. A. Rogers, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2481–2488
- f) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 588–590
- g) B. Capon, J. H. Gall, D. McL. A. Grieve, *Chem. Commun.* **1976**, 1034–1035
- h) B. Capon, D. McL. A. Grieve, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 300–305
- i) B. Capon, A. K. Ghosh, D. McL. A. Grieve, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 306–312
- ⁴⁰ G. Fraenkel, D. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 231–232
- ⁴¹ a) C. Kowalski, X. Creary, A. J. Rollin, M. C. Burke, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2601–2608
- b) M. L. McKee, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7284–7290
- c) M. Majewski, D. M. Gleave, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 1–16
- ⁴² a) N. S. Nudelman, H. Schulz, G. G. Liñares, A. Bonatti, G. Boche, *Organometallics* **1998**, *17*, 146–150
- b) N. S. Nudelman, G. E. G. Liñares, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1629–1635

-
- ⁴³ J. E. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *Chem. Commun.* **1997**, 1721–1722
- ⁴⁴ a) W. Clegg, S. T. Liddle, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *New. J. Chem.* **1998**, 22, 1323–1326
b) D. R. Armstrong, J. E. Davies, R. P. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *New. J. Chem.* **1999**, 23, 35–41
c) D. R. Armstrong, J. E. Davies, P. R. Raithby, R. Snaith, A. E. H. Wheatley, *New. J. Chem.* **1999**, 23, 499–507
d) C. Cox, H. Wack, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7963–7964
- ⁴⁵ M. Adler, M. Marsch, N. S. Nudelman, G. Boche, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1345–1347
- ⁴⁶ a) S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel, I. G. Csizmadia, *J. Chem. Soc.* **1971**, 136–145
b) J. M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4048–4050
c) J.-M. Lehn, G. Wipff, H. B. Bürgi, *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 493–496
d) G. Wipff, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3269–3270
e) G. A. Jeffrey, J. H. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 820–825
f) P. G. Jones, A. J. Kirby, *Chem. Commun.* **1979**, 288–289
g) J.-M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1347–1354
h) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford **1983**
i) A. J. Briggs, R. Glenn, P. G. Jones, A. J. Kirby, P. Ramaswamy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6200–6206
j) F. H. Allen, A. J. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6197–6200
k) P. G. Jones, A. J. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6207–6212
l) H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2924–2926
m) G. Wipff, S. Boudon, In: *Accurate molecular Structures* **1992**, 16, 380–411
n) U. Salzner, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2138–2155
o) C. L. Perrin, R. E. Engler, D. B. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4877–4881
- ⁴⁷ A. J. Kirby, I. V. Komarov, N. Feeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7101–7102
- ⁴⁸ H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, Hirzel, Stuttgart **1991**, 115

-
- ⁴⁹ a) P. H. Ogden, G. C. Nicholson, *Tetrahedron Lett* **1968**, 32, 3553–3555
b) J. Wiedemann, T. Heiner, G. Mloston, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 880–881
c) G. A. Olah, G. K. S. Prakash, M. Arvanaghi, *Synthesis* **1984**, 228–230
- ⁵⁰ J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 898–906
- ⁵¹ Luknitzkii, *Chem. Rev.* **1975**, 75, 259–289
- ⁵² a) E. A. Evans, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4691–4692
b) E. A. Evans, *Chem. Ind.* **1957**, 1596–1597
- ⁵³ a) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, Oxford **1996**, 197–306
b) M. J. Jorgenson, *Org. React.* **1970**, 18, 1–97
- ⁵⁴ a) A. I. Meyers, D. L. Comins, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5179–5182
b) D. Comins, A. I. Meyers, *Synthesis* **1978**, 403–404
c) D. J. Hlasta, J. J. Court, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1773–1776
d) W. L. Whipple, H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2911–2912
e) T. A. Oster, T. M. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 1851–1854
- ⁵⁵ S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 3815–3818
- ⁵⁶ M. S. Kharash, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, New York **1954**
- ⁵⁷ a) T. Mukaiyama, M. Araki, H. Takei, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4763–4765
b) M. Araki, S. Sakata, H. Takei, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 1777–1780
- ⁵⁸ a) J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, No. 4, 340–347
b) R. Bergman, T. Hansson, O. Sterner, B. Wickberg, *Chem. Commun.* **1990**, 865–867
c) R. Bergman, B. Nilsson, B. Wickberg, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2783–2786
d) D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2506–2526
e) D. A. Evans, D. L. Rieger, T. K. Jones, S. W. Kaldor, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6268–6260

-
- f) D. A. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4457–4460
- g) M. N. Mattson, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6071–6074
- ⁵⁹ a) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434–9453
- b) D. A. Evans, S. J. Miller, M. D. Ennis, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 471–585
- c) M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517–524
- ⁶⁰ S. L. Graham, T. H. Scholz, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6269–6272
- ⁶¹ J. A. Turner, W. S. Jacks, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4229–4231
- ⁶² C. Douat, A. Heitz, J. Martinez, J. A. Fehrentz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 37–40
- ⁶³ R. Martin, O. Pascal, P. Romea. R. Rovira, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1633–1636
- ⁶⁴ N. J. R. van E. Hommes, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1992**, *6*, 768–771
- ⁶⁵ a) H. F. Bluhm, H. V. Donn, H. D. Zook, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4406–4407
- b) A. Streitwieser Jr., J. T. Swanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2502–2503
- c) P. v. R. Schleyer, *P. Appl. Chem.* **1983**, *55*, 355–362
- d) F. Alonso, E. Lorenzo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6058–6059
- ⁶⁶ a) M. L. Bouveault, *Bull. Soc. Ch. Fr.* **1904**, *31*, 1322–1327
- b) N. Maxim, R. Mavrodineanu, *Bull. Soc. Ch. Fr.* **1935**, *2*, 591–600
- c) N. Maxim, R. Mavrodineanu, *Bull. Soc. Ch. Fr.* **1936**, *3*, 1084–1093
- d) G. Barger, A. P. T. Easson, *J. Chem. Soc.* **1938**, 2100–2104
- e) G. Wittig, *Angew. Chem.* **1941**, *53*, 241–247
- f) L. I. Smith, M. Bayliss, *J. Org. Chem.* **1941**, *6*, 437–442
- g) J. Sicé, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3697–3700
- h) K. Heyns, W. Pyrus, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 678–683
- i) E. R. H. Jones, L. Skatterbøl, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1054–1059
- j) G. A. Olah, M. Arvanaghi, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 925–926
- k) C. G. Screttas, B. R. Steele, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5151–5153
- l) A. Gomtsyan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 11–13
- ⁶⁷ a) U. Michael, S. Gronowitz, *Acta. Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1353–1355
- b) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.* **1979**, *26*, 52–53
- c) D. L. Comins, J. D. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4213–4216

-
- d) D. L. Comins, J. D. Brown, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3979–3982
- e) D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1807–1822
- f) D. Seebach, T. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3315–3318
- g) D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1078–1083
- h) D. Seebach, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1650–1661
- i) C. Betschart, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2215–2231
- j) D. L. Comins, M. O. Killpack, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 104–109
- k) D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3730–3732
- l) D. L. Comins, *Synlett* **1992**, 615–625
- m) M. G. Stanton, C. B. Allen, R. M. Kissling, A. L. Lincoln, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5981–5989
- ⁶⁸ a) A. Haller, E. Bauer, *Compt. Rend.* **1908**, 147, 824
- b) K. E. Hamlin, A. W. Weston, *Org. React.* **1957**, 9, 1–36
- ⁶⁹ a) H. Gilman, P. R. van Ess, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 1258–1261
- b) C. Tegnér, *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 782–790
- c) M. J. Jorgenson, *Org. React.* **1970**, 18, 1–97
- ⁷⁰ S. Cannizzaro, *Ann. Chem.* **1853**, 12, 129–130
- ⁷¹ J. H. Babler, B. J. Invergo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 621–622
- ⁷² a) H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920–1923
- b) M. A. Wurtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, 17, 436–442
- ⁷³ a) T. C. Bruice, S. Benkovic, *Bioorganic Mechanisms*, W. A. Benjamin Inc., New York, Amsterdam **1966**
- b) R. M. Sweet, H. T. Wright, C. H. Chothia, D. M. Blow, *Biochemistry* **1974**, 13, 4212–4228
- c) D. M. Blow, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 145–152
- d) E. J. Rodriguez, T. S. Angeles, T. D. Meek, *Biochemistry* **1993**, 32, 12380–12385
- e) A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism*, WH Freeman, New York **1985**
- f) H. Lee, T. A. Darden, L. G. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3946–3950

-
- g) A. Venturini, F. López-Ortiz, J. A. Alvarez, J. González, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1110–1111
- h) M. I. Page, A. P. Laws, *Chem. Commun.* **1998**, 1609–1617
- i) N. Kanomata, M. Suzuki, M. Yoshida, T. Nakata, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1506–1508
- j) R. M. Smith, D. E. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8910–8913
- k) T. Skarzynski, D. H. Kim, W. J. Lees, C. T. Walsh, K. Duncan, *Biochemistry* **1998**, *37*, 2572–2577
- ⁷⁴ a) R. W. McGilvery, *Biochemistry, a Functional Approach*, WB Saunders and Company, Philadelphia **1983**
- b) Y. Modis, R. Wierenga, *Structure* **1998**, *6*, 1345–1350
- ⁷⁵ a) B. Schwartz, D. G. Drueckhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9826–9830
- b) K. W. Vogel, D. G. Drueckhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3275–3283
- ⁷⁶ a) A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1986**, *234*, 1566–1570
- b) S. J. Pollack, J. W. Jacobs, P. G. Schultz, *Science* **1986**, *234*, 1570–1573
- c) J. Jacobs, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2174–2176
- d) P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1336–1348
- e) K. Teraishi, M. Saito, I. Fujii, H. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7153–7156
- f) B. F. Cravatt, J. A. Ashley, K. D. Janda, D. L. Boger, R. A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6013–6014
- g) A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 770–790
- h) E. Keinan, R. A. Lerner, *Isr. J. Chem.* **1996**, *36*, 113–119
- i) G. T. Anderson, M. D. Alexander, S. D. Taylor, D. B. Smithrud, S. J. Benkovic, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 125–132
- j) J. Na, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9204–9205
- k) D. J. Tantillo, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3066–3076
- ⁷⁷ C. J. Pouchert, J. Behnke, *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra*, Aldrich Chemical Company, **1993**
- ⁷⁸ ACD-Labs, Modul H-NMR and C-NMR, Advanced Chemical Design **1994–1996**
- ⁷⁹ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, New York **1995**

-
- 80 M. Adler, unveröffentliche quantenchemische Untersuchungen
- 81 P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim
1990
- 82 a) P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2374–2378
b) M. P. Sibi, *Org. Prep. Preced. Intl.* **1993**, 25, 15–40
- 83 M. Paris, C. Pothion, A. Heitz, J. Martinez, J. A. Fehrentz, *Tetrahedron Lett.*
1998, 39, 1341–1344
- 84 G. Boche, M. Adler, S. Adler, M. Marsch, K. Harms, CCDC 171753, Private
Communication (1078) **2001**
- 85 G. Boche, M. Adler, S. Adler, M. Marsch, K. Harms CCDC 171754, Private
Communication (1078) **2001**
- 86 *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3626 ff.
- 87 H. G. O. Becker et al., *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*,
Barth-Verlag, Leipzig, Berlin, Heidelberg **1993**