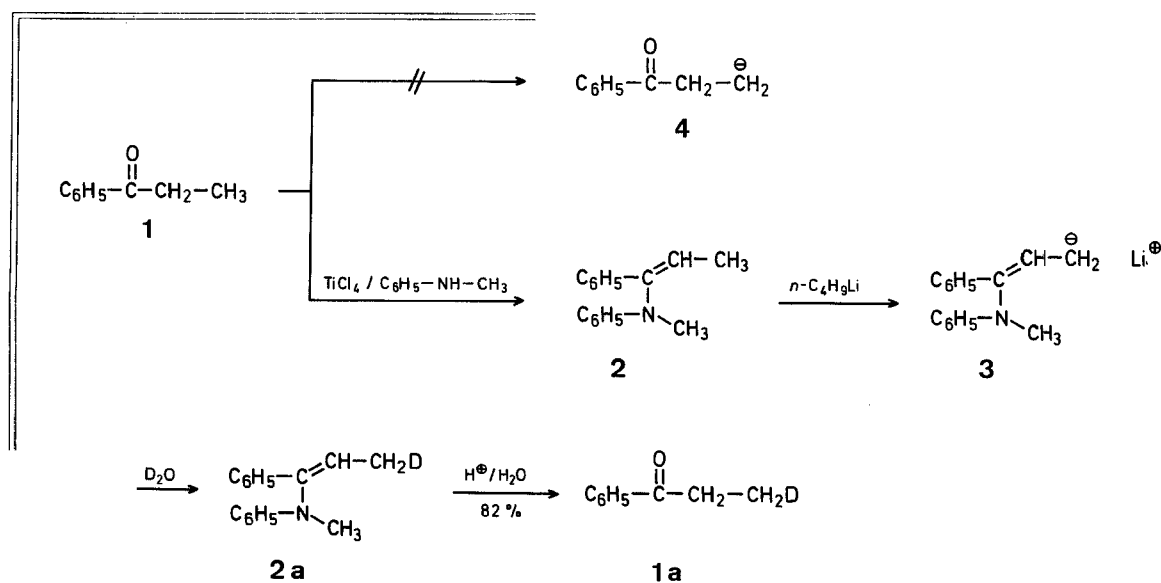


3-Metallierte Enamine, I.**Eine neue Methode zur Bildung maskierter 3-Oxo-carbanionen**H. AHLBRECHT* und G. RAUCHSCHWALBE¹Institut für Organische Chemie der Universität Gießen
D-63 Gießen, Ludwigstr. 21

Elektrophiler Angriff in 3-Stellung von Carbonylverbindungen ist im allgemeinen nicht möglich. Wir berichten über eine neue Methode zur Blockierung der 2- und Aktivierung der 3-Stellung von Phenylketonen gegenüber der elektrophilen Substitution. Das aus Propiophenon **1** und N-Methylanilin nach der Titan(IV)-chlorid-Methode² bequem zugängliche Enamin **2** läßt sich mit Butyl-lithium in Tetrahydrofuran (THF) leicht quantitativ in 3-Stellung zu **3** metallieren:



Abfangen mit Deuteriumoxid liefert in 87% Ausbeute **2a**, das durch saure Hydrolyse in ω -Deutero-propio-phenon **1a** übergeht (82% isolierte Ausbeute im Eintopfverfahren). Damit ist **3** synthetisch dem direkt nicht erhältlichen 3-Oxo-carbanion **4** äquivalent.

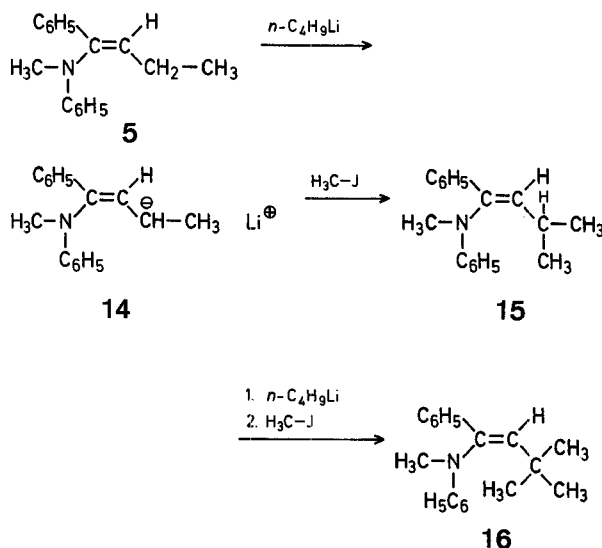
Die folgende Übersicht zeigt, daß **3** ein sehr potentes Nucleophil darstellt. Es reagiert mit einer Anzahl von Elektrophilen ausschließlich am endständigen C-Atom.

Mit Methyljodid erhält man unter Homologisierung das Butyrophenenamin **5** in 85% Ausbeute.

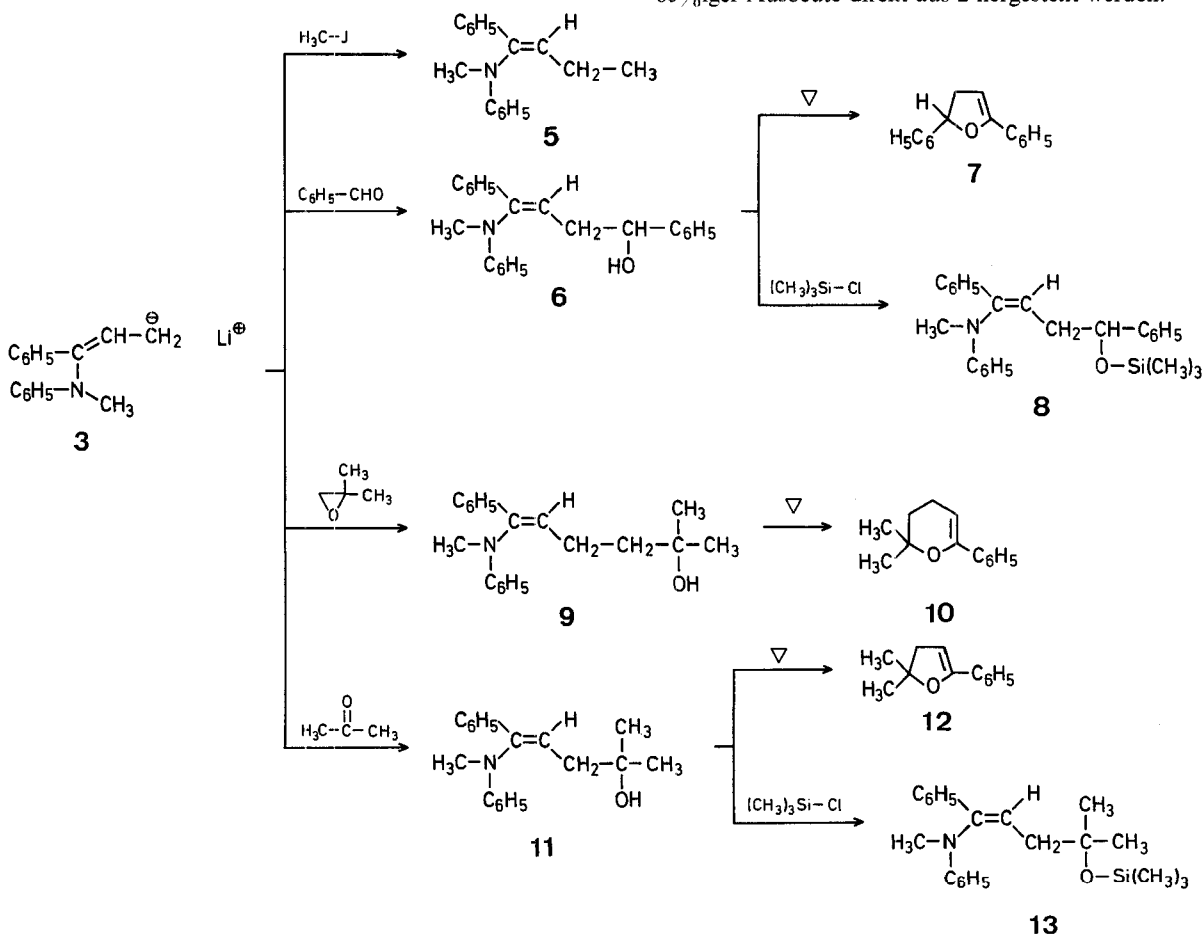
Das mit Benzaldehyd zu erwartende 4-Hydroxy-enamin **6** konnte bisher nur als Rohprodukt erhalten werden. Bei der Destillation spaltet **6** N-Methyl-anilin ab und bildet das 2,3-Dihydro-furan **7** (80%). Dagegen läßt sich das primär entstehende Lithiumsalz von **6** mit Trimethylchlorsilan glatt zu **8** abfangen (90%).

Wie die Reaktion mit dem schwach elektrophilen 2,2-Dimethyl-oxiran zeigt, ist **3** ein starkes Nucleophil. Man erhält über das 5-Hydroxy-enamin **9** (als Rohprodukt in 85%iger Ausbeute) bei der Destillation unter Abspaltung von N-Methyl-anilin das 3,4-Dihydro-2H-pyran **10**. Allerdings gelingt die Abtrennung des N-Methyl-anilins nur unvollkommen. Ausbeute (70%) und Reinheit (70%) sind gaschromatographisch bestimmt. Wie bei Reaktionen anderer Carbanionen erfolgt der Angriff am weniger substituierten C-Atom des Oxirans.

3 ist nicht nur stark nucleophil, sondern auch schwach basisch, denn mit Aceton tritt keine Reprotonierung zu **2** ein. Man erhält über den Alkohol **11** (nur als Rohprodukt zugänglich), analog zu **6** bei der Destillation **12**. Die Abtrennung des dabei abgespaltenen N-Methyl-anilins gelingt nur teilweise. Durch gaschromatographische Analyse wurden Ausbeute und Reinheit zu je 65% bestimmt. Das Lithiumsalz von **11** kann in situ zum Trimethylsilyläther (**13**) umgesetzt werden (Ausbeute 84%).

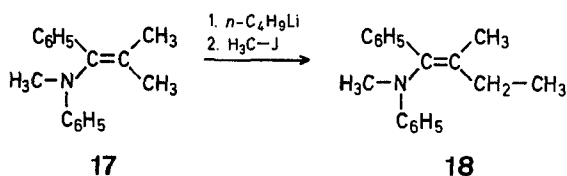


Die 3-Metallierung ist nicht auf das Enamin **2** beschränkt. Es gelingt glatt, **5** in **14** zu überführen und mit Methyljodid zu **15** abzufangen. **15** kann auch im Eintopfverfahren in 85%iger Ausbeute direkt aus **2** hergestellt werden.



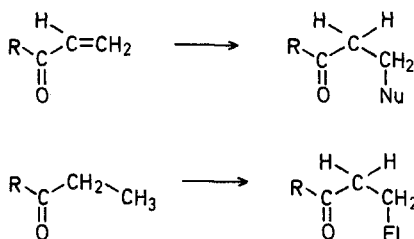
Selbst das tertiäre H-Atom in **15** läßt sich noch abstrahieren, mit Methyljodid erhält man **16**. Allerdings beträgt der Metallierungsgrad (nach der N.M.R.-spektroskopischen Analyse des bei der Reaktion anfallenden Gemisches aus **15** und **16**) bisher erst 80%.

Auch das Enamin **17** läßt sich metallieren und mit Methyljodid zu **18** abfangen. Wie bei der Herstellung von **16** kann ein vollständiger Umsatz nicht erreicht werden; er beträgt für **18** bisher etwa 70%.



2 und seine offenkettigen Abkömmlinge liegen als *Z*-Isomere vor³. *E*-Isomere in geringer Menge werden nur bei **15** gefunden.

Von der Struktur der Endprodukte nach der Verseifung der Enamine betrachtet, stellt die von uns gefundene Reaktion eine Michael-Addition mit „umgepoltem“⁴ Akzeptor dar.



Sie ergänzt in willkommener Weise die entsprechenden Methoden von Büchi und Wüest⁵, Corey⁶, Trost⁷, Eaton⁸ sowie Seebach⁹.

(1-N-Methyl-anilino)-1-phenyl-propen (**2**):

Propiophenon (20,1 g; 0,15 mol) und N-Methyl-anilin (55,6 g; 0,52 mol) werden in 250 ml trockenem Benzol gelöst. Bei 0° wird unter starkem Rühren eine Lösung von Titan(IV)-chlorid (19,6 g; 0,1 mol) in 50 ml trockenem Benzol zugetropft. Anschließend wird 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, unter Luftausschluß filtriert und destilliert. Im Verlauf geht N-Methyl-anilin über; Ausbeute: 24 g (73%) gelbes Öl, das beim Stehen langsam erstarrt; Kp 106°/0,1 torr; F: 57–58°.

C₁₆H₁₇N ber. C 86,05 H 7,67 N 6,27
(223,32) gef. 85,58 7,37 6,46

2-Methyl-1-(N-methyl-anilino)-1-phenyl-propen (**17**):

Analog zu **2**; als Lösungsmittel wird Dibutyläther verwendet. Aus 0,15 mol Isobutyrophäenon erhält man 19,7 g (55,2%) gelbes Öl; Kp 103°/0,1 torr.

¹H-N.M.R.: δ = 1.63/1.83 ppm (s/s, 3H/3H, —CH₃).

C₁₇H₁₉N ber. C 86,03 H 8,07 N 5,90
(237,35) gef. 85,74 7,92 6,02

Metallierung von **2**:

In einen ausgeheizten, mit trockenem Argon gefüllten 100-ml-Zweihalskolben mit Argoneinlaß gibt man zu **2** (2,23 g, 10 mmol) absol. Tetrahydrofuran (25 ml), verschließt mit einer Gummikappe und kühlt auf 0°. Unter Rühren (Magnetrührer) gibt man mit einer medizinischen Spritze durch die Gummikappe langsam Butyllithium (11 mmol, als Lösung in Diäthyläther, salzhaltig, 1,40 N) und danach trockenes Hexamethylphosphorsäuretriamid (2–3 ml) dazu. Die Lösung färbt sich dabei tiefrot. Man hält bis zum vollständigen Ablauf der Metallierung nach zwei Stunden unter leichtem Argonüberdruck (Quecksilberventil), um das Eindringen von Luft zu verhindern.

Metallierung von 5: wie bei **2**; Dauer etwa 10 Stunden.

Metallierung von 15: wie bei **2**; man setzt jedoch 15 mmol Butyllithium ein. Die Reaktion erreicht nach 30 Stunden einen Umsatz von 80%, danach sinkt die Ausbeute an Abfangprodukt.

Metallierung von 17: wie bei **2**; man setzt Butyllithium (15 mmol) in Hexan, Tetramethyläthylendiamin (15 mmol) und Hexamethylphosphorsäuretriamid (6 ml) zu. Es bilden sich zwei flüssige Phasen, die noch 24 Stunden gerührt werden. Der Metallierungsgrad erreicht dann 70%.

Abfangen der Carbanionen:

A/B) Durch die Gummikappe spritzt man bei 0° (Variante A) bzw. bei –78° (Variante B) das elektrophile Reagens in äquimolarer Menge (bez. auf Butyllithium) ein und rührt noch 1 Stunde.

C) **8** und **13** werden erhalten, indem man in die nach B erhaltene Lösung bei –78° 12 mmol Trimethylchlorsilan einspritzt und noch 1 Stunde rührt.

Aufarbeitung:

D) Die Reaktionsmischung wird mit Äther (30 ml) verdünnt und durch 3- bis 4maliges Ausschütteln mit je 30 ml Wasser von Hexamethylphosphorsäuretriamid und dem größten Teil des Tetrahydrofurans befreit. Alkoholate werden dabei protoniert. Die ätherische Phase wird über Nacht mit Molekularsieb (Merck, 3 Å) getrocknet. Man filtriert und zieht im Vakuum das Lösungsmittel ab.

E) Danach wird ein- oder zweimal destilliert.

F) **1a** wird erhalten, indem man die Lösung, die beim Abfangen von **3** mit Deuteriumoxid anfällt, mit 10 ml 2 N-Salzsäure ansäuert und 1 Stunde unter Rückfluß kocht.

Die NMR-Spektren wurden auf einem Gerät T-60 der Fa. Varian bzw. auf einem Gerät MNH-100 der Firma JEOL in CCl₄ mit TMS (TMS = 0 ppm) als internem Standard aufgenommen (Ausnahme: **12**; TMS als externer Standard, unverdünnte Substanz im Mikroröhrchen). Auf Angabe der IR-Daten wurde verzichtet, sie stehen mit den angegebenen Strukturen im Einklang.

Der Reinheitsgrad wurde durch direkten Vergleich der Peakflächen des Gaschromatogramms erhalten (Wärmeleitfähigkeitsdetektor, Digitalintegrator).

Die zum Teil geringen Substanzmengen wurden in einer Mikroapparatur destilliert; Siedepunkte und -vakua sind daher nur als Näherungswerte anzusehen.

3-Deutero-1-(N-methyl-anilino)-1-phenyl-propen (**2a**)

Aus **3** und Deuteriumoxid; nach A/D/E; hellgelber Feststoff; Ausbeute: 87%; Kp. 100°/0,05 torr; F: 57–58°.

C₁₆H₁₆DN ber. C 85,67 H 7,68 N 6,24
(224,33) gef. 85,21 7,73 6,06

¹H-N.M.R.: δ = 1.56 (d/t, 2H, J = 7 Hz/J_{HD} = 2 Hz, —CH₂D), 5.90 ppm (t/t, 1H, J = 7 Hz/J_{HD} = 0.8 Hz, =CH—).

ω-Deutero-propiophenon (**1a**)

Aus **3** und Deuteriumoxid; nach A/F/D/E; farblose Flüssigkeit; Ausbeute: 82% (Reinheit: 97%); Kp. 98°/14 torr.

C₉H₉DO ber. C 79,96 H 7,53
(135,19) gef. 79,12 7,39

¹H-N.M.R.: δ = 1.13 (t/t, 2H, J = 7 Hz/J_{HD} = 2 Hz, —CH₂D), 2.89 ppm (t/t, 2H, J = 7 Hz/J_{HD} = 0.8 Hz, —CH₂—).

1-(N-Methyl-anilino)-1-phenyl-1-buten (**5**)

Aus **3** und Methyljodid; nach A/D/E; blaßgelbe Flüssigkeit; Ausbeute: 85% (Reinheit 97%); Kp. 100°/0,05 torr.

C₁₇H₁₉N ber. C 86,03 H 8,07 N 5,90
(237,35) gef. 86,17 8,07 5,64

¹H-N.M.R.: δ = 0.96 (t, 3H, J = 7 Hz, —CH₃), 2.03 (d/q, 2H, J = 7/7 Hz, —CH₂—), 5.87 ppm (t, 1H, J = 7 Hz, =CH—).

1-(N-Methyl-anilino)-1,4-diphenyl-but-1-en-4-ol (**6**)

Aus **3** und Benzaldehyd; nach B/D; gelbes viskoses Öl, das hartnäckig Tetrahydrofuran festhält.

C₂₃H₂₃NO (329,44)

¹H-N.M.R.: δ = 2.37 (d/d, 2H, J = 6/7 Hz, —CH₂—), 4.55 (t, 1H, J = 6 Hz, C₆H₅—CH—), 5.95 ppm (t, 1H, J = 7 Hz, =CH—).

2,5-Diphenyl-2,3-dihydro-furan (7)

Aus **3** und Benzaldehyd; nach *B/D/E* (zweimal); oder aus **6**; nach *E* (zweimal); blaßgelbe Flüssigkeit, die langsam erstarrt; Ausbeute 80% (Reinheit 94%); Kp. 120°/0.01 torr; F: 40–41°.

$C_{16}H_{14}O$ ber. C 86.45 H 6.35
(222.29) gef. 86.36 6.73

1H -N.M.R.: $\delta = 2.86$ (m, 2H, ABMX-Muster, $J = 3/8/10/16$ Hz, $-CH_2-$), 5.19 (t, 1H, $J = 3$ Hz, $=CH-$), 5.55 ppm (d/d, 1H, $J = 8/10$ Hz, $-CH-$).

1-(N-Methyl-anilino)-1,4-diphenyl-4-trimethylsilyloxy-1-buten (8)
Aus **3** und Benzaldehyd/Trimethylchlorsilan nach *B/C/D/E*; gelbes viskoses Öl; Ausbeute 90%; Kp. 165°/0.001 torr.

$C_{26}H_{31}NOSi$ ber. C 77.76 H 7.78 N 3.49
(401.63) gef. 78.17 7.60 3.93

1H -N.M.R.: $\delta = 2.33$ (d/d, 2H, $J = 6/7$ Hz, $-CH_2-$), 4.73 (t, 1H, $J = 6$ Hz, C_6H_5-CH-), 5.98 ppm (t, 1H, $J = 7$ Hz, $=CH-$).

5-Methyl-1-(N-methyl-anilino)-1-phenyl-hex-1-en-5-ol (9)

Aus **3** und 2,2-Dimethyl-oxiran; nach *A/D*; gelbes Öl; Ausbeute: 85% (Rohprodukt).

$C_{20}H_{25}NO$ ber. C 81.83 H 8.52 N 4.74
(295.43) gef. 81.10 8.52 4.76

1H -N.M.R.: $\delta = 1.02$ (s, 6H, $-C(CH_3)_2-$), 1.44 (t, 2H, $J = 8$ Hz, $-CH_2-$), 2.05 (d/t, 2H, $J = 7/8$ Hz, $=CH-CH_2-$), 5.85 ppm (t, 1H, $J = 7$ Hz, $=CH-$).

2,2-Dimethyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran (10)

Aus **3** und 2,2-Dimethyl-oxiran nach *A/D/E* (zweimal); farblose Flüssigkeit, die nach zweimaligem Destillieren (ohne Kolonne) noch 26% N-Methyl-anilin enthält; für Analyse und Spektren wurde eine Probe verwendet, die durch präparative Gaschromatographie erhalten wurde; Ausbeute: 70% (Reinheit: 71%) (beide gaschromatographisch bestimmt); Kp. 91–108°/0.01 torr.

$C_{13}H_{16}O$ ber. C 82.93 H 8.56
(188.27) gef. 82.43 8.56

1H -N.M.R. (externer Standard): $\delta = 0.90$ (s, 6H, $-C(CH_3)_2-$), 1.17 (t, 2H, $J = 6$ Hz, $-CH_2-$), 1.17 (t, 2H, $J = 6$ Hz, $-CH_2-$), 1.73 (d/t, 2H, $J = 4/6$ Hz, $=CH-CH_2-$), 4.88 ppm (t, 1H, $J = 4$ Hz, $=CH-$).

4-Methyl-1-(N-methyl-anilino)-1-phenyl-pent-1-en-4-ol (11)

Aus **3** und Aceton nach *B/D*; gelbes viskoses Öl, das hartnäckig Tetrahydrofuran festhält.

$C_{19}H_{23}NO$ (281.40)

1H -N.M.R.: $\delta = 1.12$ (s, 6H, $-C(CH_3)_2-$), 2.15 (d, 2H, $J = 7$ Hz, $=CH_2-$), 6.13 ppm (t, 1H, $J = 7$ Hz, $=CH-$).

2,2-Dimethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-furan (12)

Aus **3** und Aceton nach *B/D/E*; oder aus **11** nach *E*; farblose Flüssigkeit, die nach zweimaligem Destillieren (ohne Kolonne) noch 26% N-Methyl-anilin enthält; präparative Gaschromatographie liefert kein reines Produkt. (Zur thermischen Isomerisierung von 2,3-Dihydro-furan zu Acylcyclopropanen siehe ¹⁰); Ausbeute: 65% (Reinheit: 64%) (beide gaschromatographisch bestimmt); Kp. 65–70°/0.005 torr.

4-Methyl-1-(N-methyl-anilino)-1-phenyl-4-trimethylsilyloxy-1-penten (13)

Aus **3** und Aceton/Trimethylchlorsilan; nach *B/C/D/E*; gelbes viskoses Öl; Ausbeute: 84%; Kp. 130°/0.08 torr.

$C_{22}H_{31}NOSi$ ber. C 74.73 H 8.83 N 3.96
(353.58) gef. 75.07 8.49 4.01

1H -N.M.R.: $\delta = 1.20$ (s, 6H, $-C(CH_3)_2-$), 2.20 (d, 2H, $J = 7$ Hz, $-CH_2-$), 6.10 ppm (t, 1H, $J = 7$ Hz, $=CH-$).

3-Methyl-1-(N-methyl-anilino)-1-phenyl-1-buten (15)

Aus **14** und Methyljodid; nach *A/D/E*; bzw. aus **3** (Eintopfverfahren) nach *A*, Zugabe von Butyl-lithium und Metallierung zu **14**, *A/D/E*; blaßgelbe Flüssigkeit; Ausbeute: 85%; Kp. 109–114°/0.05 torr (*E/Z*-Isomere).

$C_{18}H_{21}N$ ber. C 86.01 H 8.42 N 5.57
(251.37) gef. 85.85 8.53 5.69

1H -N.M.R.: *Z*-Isomer $\delta = 1.00$ (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, $-C(CH_3)_2-$), 2.55 (d/sept, 1H, $J = 9.5/6.5$ Hz, $-CH-$), 5.88 ppm (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, $=CH-$). *E*-Isomer $\delta = 1.06$ (d, 6H, $J = 6.5$ Hz,

$-C(CH_3)_2-$), 5.18 ppm (d, 1H, $J = 10$ Hz, $=CH-$). (Das Signal für $-CH-$ wird durch das entsprechende Signal des *Z*-Isomers verdeckt.)

3,3-Dimethyl-1-(N-methyl-anilino)-1-phenyl-1-buten (16)

Aus **15**, Umsatz mit Butyl-lithium und Methyljodid; nach *A/D/E*; Umsatz 80%.

$C_{19}H_{23}N$ (265.40)

1H -N.M.R.: $\delta = 1.06$ (s, 9H, $(CH_3)_3C-$), 5.90 ppm (s, 1H, $=CH-$).

2-Methyl-1-(N-methyl-anilino)-1-phenyl-1-buten (18)

Aus **17**, Umsatz mit Butyl-lithium und Methyljodid; nach *A/D/E*; Umsatz 70%.

$C_{18}H_{21}N$ (251.37)

1H -N.M.R.: $\delta = 0.98/1.05$ (t/t, 3H/3H, $J = 7.5/7.5$ Hz, CH_3-CH_2-), 1.63/1.83 (s/s, 3H/3H, $CH_3-CH=$), 2.06/2.38 ppm (q/q, 2H/2H, $J = 7.5/7.5$ Hz, $-CH_2-$). *E/Z*-Isomere in etwa gleicher Menge.

* *Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. F. Kröhnke, zu seinem 70. Geburtstag gewidmet.*

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit, G. R. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Stipendium.

Eingang: 13. April 1973

¹ Teil der geplanten Dissertation, Gießen.

² Nach H. Weingarten, W. White, *J. Org. Chem.* **31**, 2874, 4041 (1966).

H. Weingarten, M. Miles, *J. Org. Chem.* **33**, 1506 (1968).

Auch die Methode von J. Hoch, *C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci.* **200**, 938 (1935) kann herangezogen werden; sie erfordert aber höhere Temperaturen.

³ H. Ahlbrecht, G. Papke, unveröffentlichte Versuche.

⁴ D. Seebach, *Angew. Chem.* **81**, 690 (1969).

⁵ G. Büchi, H. Wüest, *J. Org. Chem.* **34**, 1122 (1969).

⁶ E. J. Corey, D. Cane, *J. Org. Chem.* **35**, 3405 (1969).

E. J. Corey, B. W. Erickson, R. Noyori, *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 1724 (1971).

⁷ B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 4777 (1972).

M. J. Bogdanowicz, T. Ambelang, B. M. Trost, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 923.

⁸ P. E. Eaton, G. F. Cooper, R. C. Johnson, R. H. Mueller, *J. Org. Chem.* **37**, 1947 (1972).

⁹ D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17, und Privatmitteilungen.

¹⁰ A. T. Cocks, K. W. Egger, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1973**, 197.