

# Lithium

Seminarvortrag am 22.1.2009  
von Josefine Martin und Bettina  
Nägele

# Gliederung

- 1. Einführung
- 2. organische Synthese
- 3. Verwendung von Lithiumorgananylen in der organischen Synthese
- 4. Literatur

## 1. Einleitung

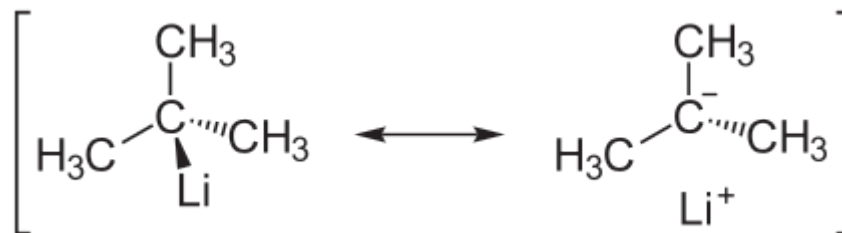
Kommerziell erhältliche Lithium Organyle

- **n-BuLi: erhältlich in verschiedenen LM z.B. 800ml 1.6M in Hexan (ca. 100 €), Flammpkt.: -21°C**
- **Sec-BuLi: z.B. 800ml 1.3M in Cyclohexan (ca. 146 €), Flammpkt.: -17°C**
- **Tert-BuLi: z.B. 800ml 1.6M in Pentan (ca. 150 €), Flammpkt.: -49°C**
- **LDA: z.B. 800ml 2M in n-Hexan (ca. 215 €), Flammpkt.: -18°C**

# 1. Einleitung

kommerziell erhältliche Lithium Organyle

- **nBuLi: pyrophor**
- **sec-BuLi: pyrophor, reaktiver als nBuLi**
- **tBuLi: pyrophor, stark polar**



# 1. Einleitung

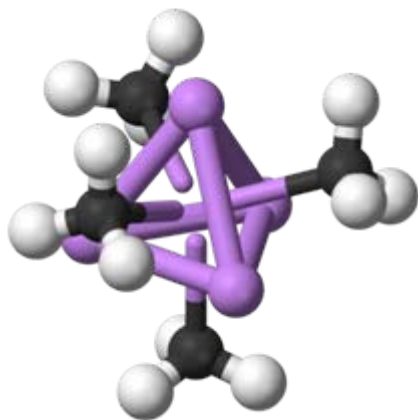
## Eigenschaften

- hochreaktive Kohlenstoffnukleophile
- Reaktion mit fast allen Elektrophilen
- stark basisch  
LDA < nBuLi < sec-BuLi < tBuLi
- Reaktionen in polaren, aprotischen Lösungsmitteln (Ether, DMF, Dioxan, THF)
- wasserfreie Reaktionsbedingungen

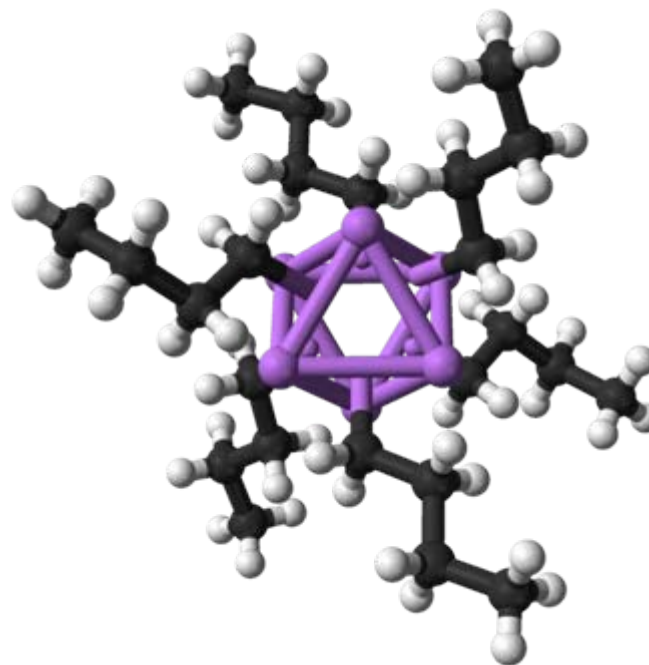
# 1. Einleitung Struktur

- Lithium bevorzugt KZ 4
- Bildung von Oligomeren
- Ausbildung von Mehrzentren-Mehrelektronen-Bindungen
  
- Tetramere:  $(\text{MeLi})_4$ ,  $(\text{tBuLi})_4$
- Hexamer:  $(\text{nBuLi})_6$

# 1. Einleitung Struktur



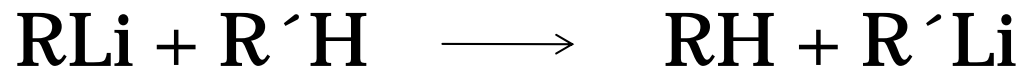
$(\text{MeLi})_4$



$(\text{nBuLi})_6$

## 2. Organische Synthese

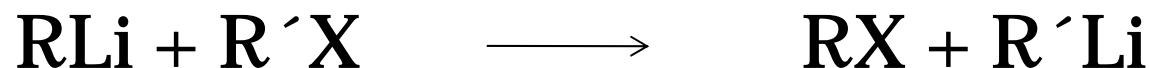
### Deprotonierungsreaktion



- Entstandenes Carbanion leicht mit Elektrophilen umsetzbar
- Komplexierung führt zur Reaktivitätssteigerung
- Deprotonierung von C-H aciden Verbindungen, Aminen und Alkoholen

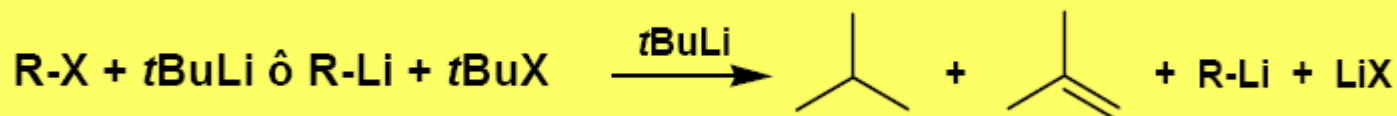
## 2. Organische Synthese

### Lithium -Halogen Austauschreaktion



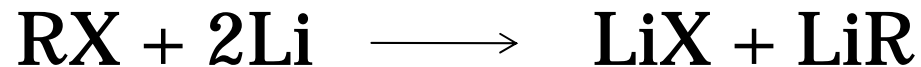
- gelingt gut, wenn R-H acider als R'-H ist
- mögliche Nebenreaktion: R-R'

Umgehen der Reaktion: Zugabe von 2 eq tBuLi



## 2. Organische Synthese

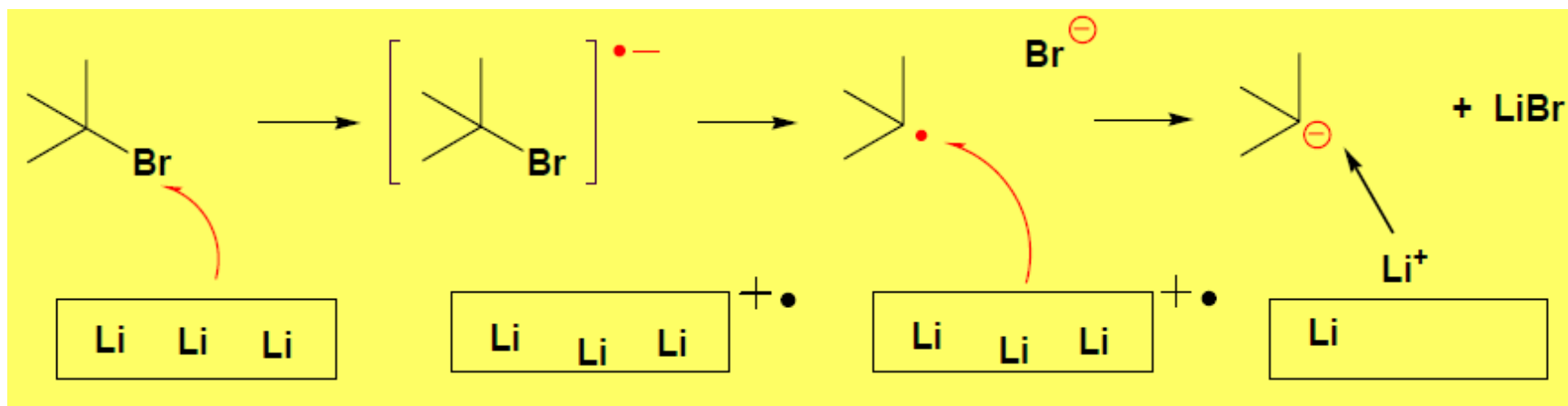
### Direktsynthese



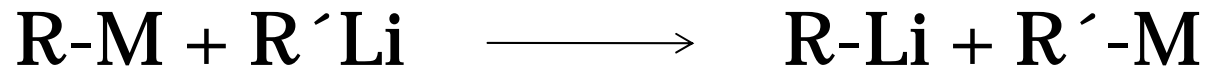
- Hohe Triebkraft: Salzbildung (LiX)
- Langsame Reaktion durch Passivierung der Metalloberfläche
- SET - Mechanismus

## 2. Organische Synthese Direktsynthese

### SET – Mechanismus (single electron transfer)



## 2. Organische Synthese Transmetallierung



- gut, wenn R-H acider als R'-H ist
- gut, wenn ein Produkt aus dem Gleichgewicht entfernt werden kann

### 3. Verwendung von Lithiumorganylen in der organischen Synthese

#### 1. n-Buthyllithium

- Herstellung und Beispielreaktionen

#### 2. LDA

- Herstellung und Beispielreaktionen

#### 3. Sec / tert-Buthyllithium

### 3.1 n-Butyllithium

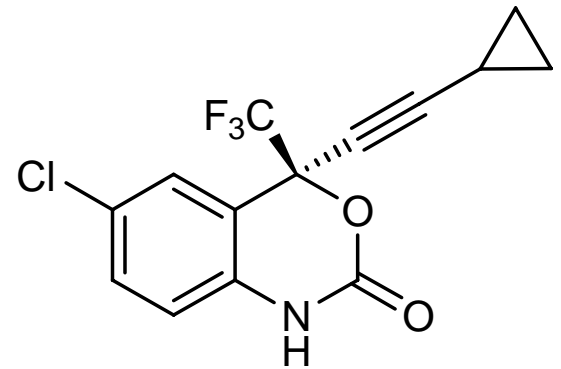
- Darstellung: analog zur Herstellung von Grignard-Verbindungen :



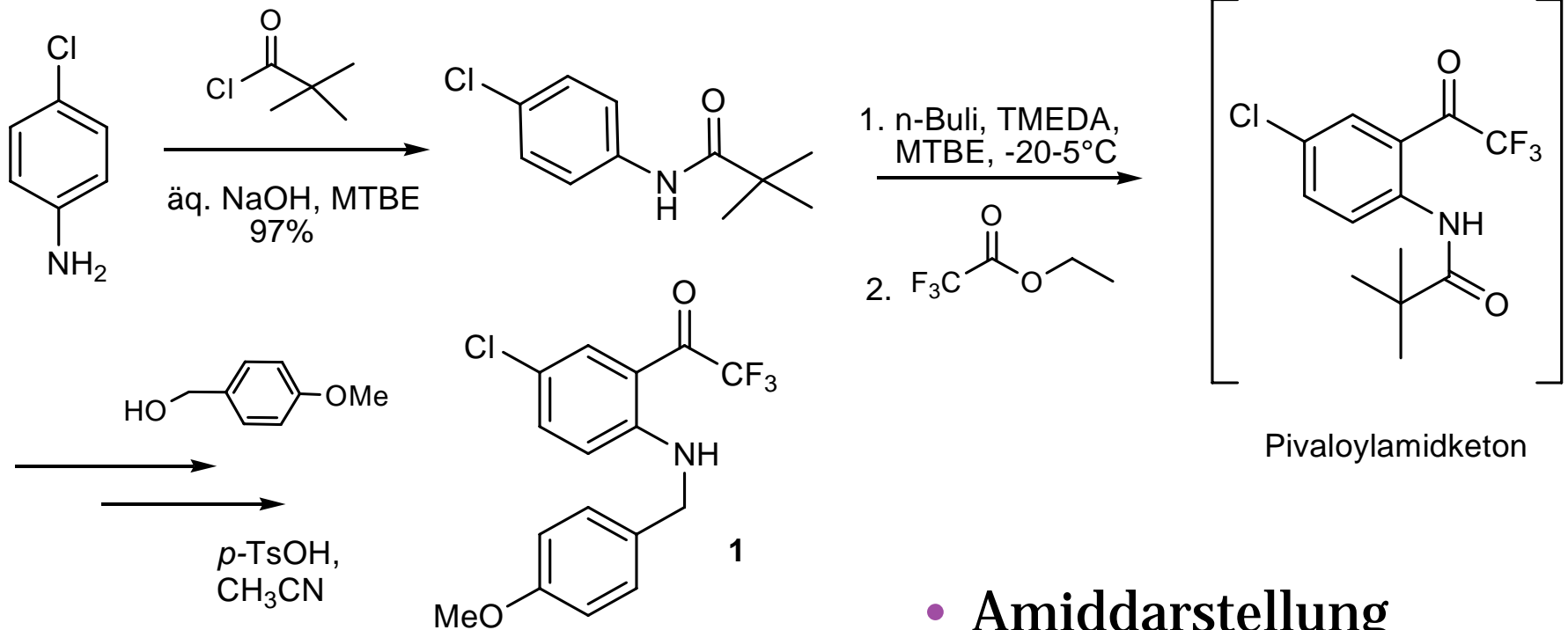
- Wirkung: starke Base bzw. Lithiierungsreagenz (Deprotonierungsreagenz)

## Anwendung in der Pharmazeutischen Industrie

- **Herstellung von Efavirenz: NNHRT-Inhibitor**
- **Medikament zur Behandlung von HIV Infektion**
- **Handelsname: Sustiva® , Stocrin®**
- **Entwickelt von Bristo-Meyers Sqibb**

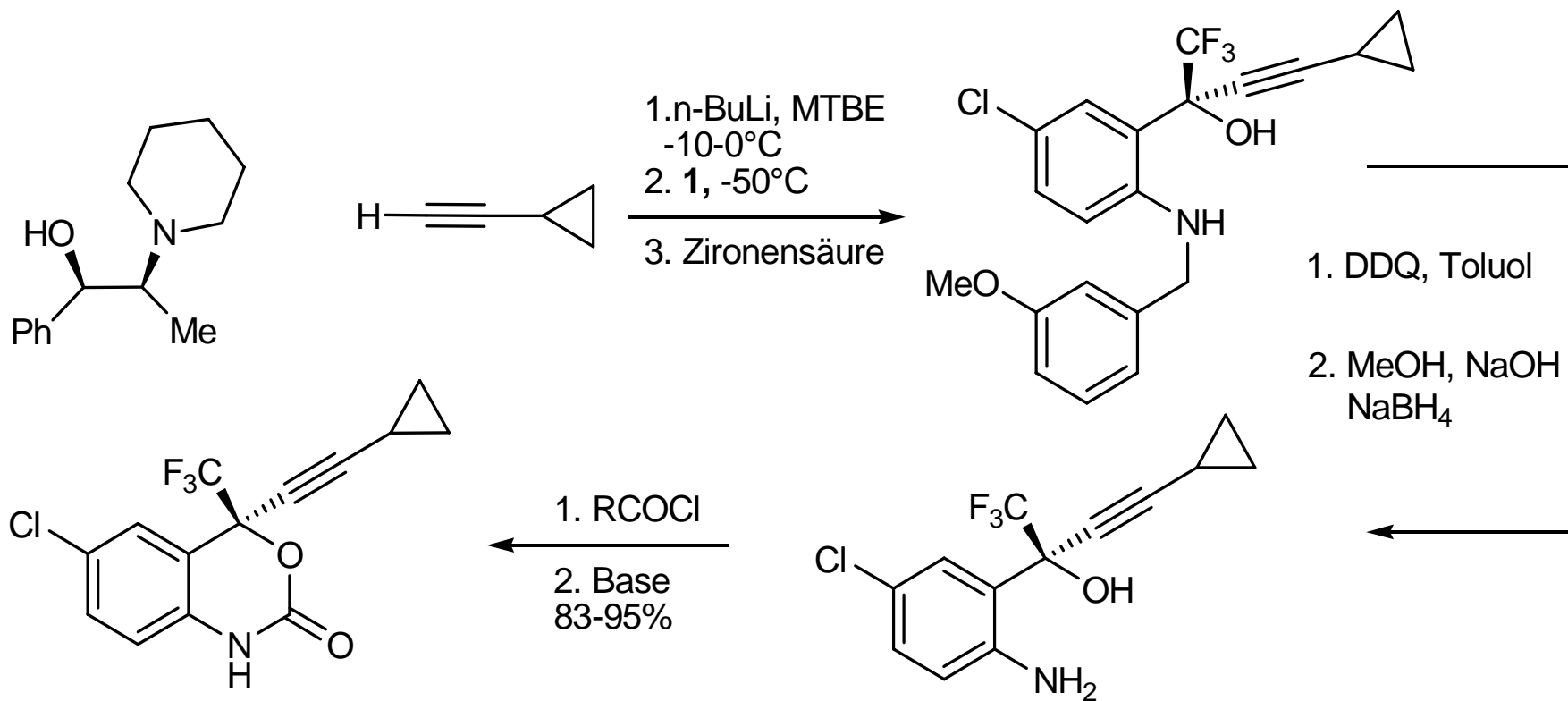


# Mehrstufige Synthese von Efavirenz I



- Amiddarstellung
- Ortho-Lithiierung
- Amin über Reduktion

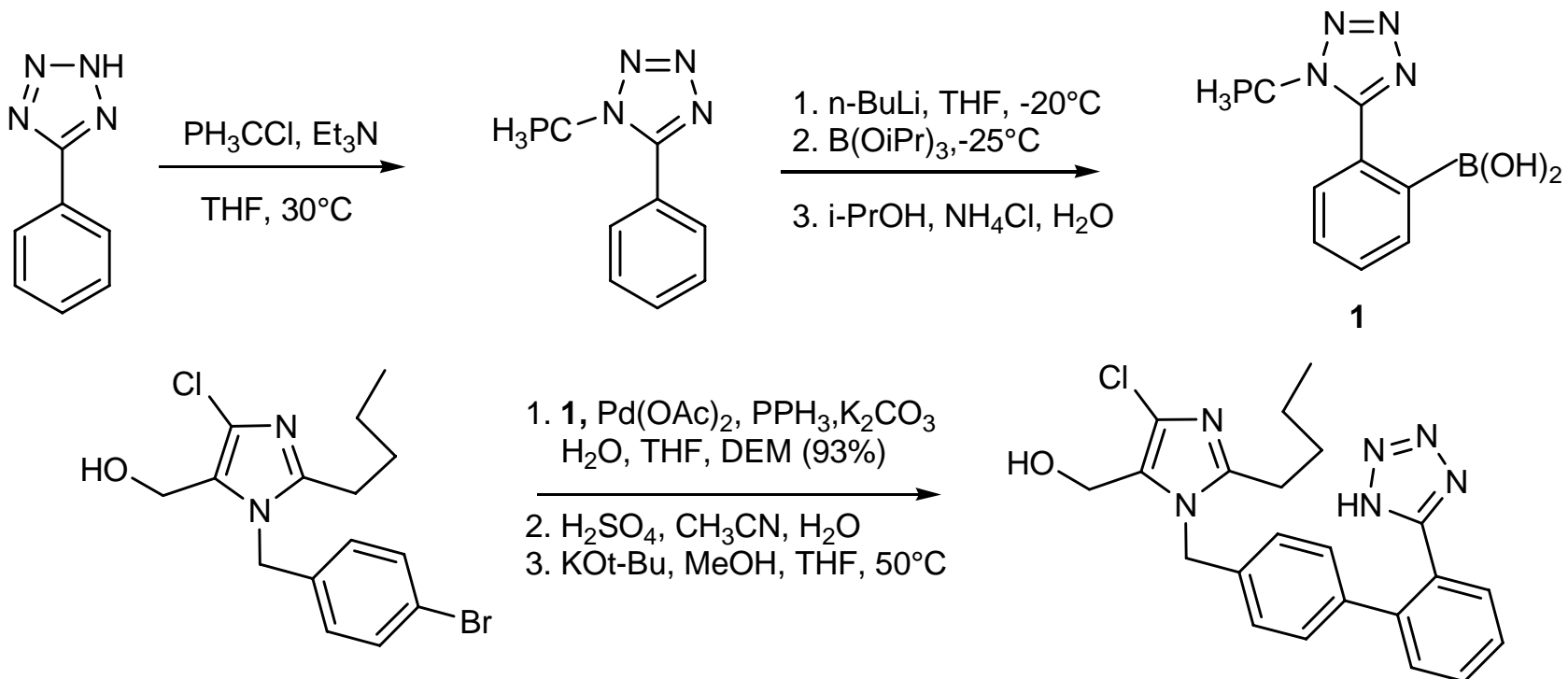
## Mehrstufige Synthese von Efavirenz II



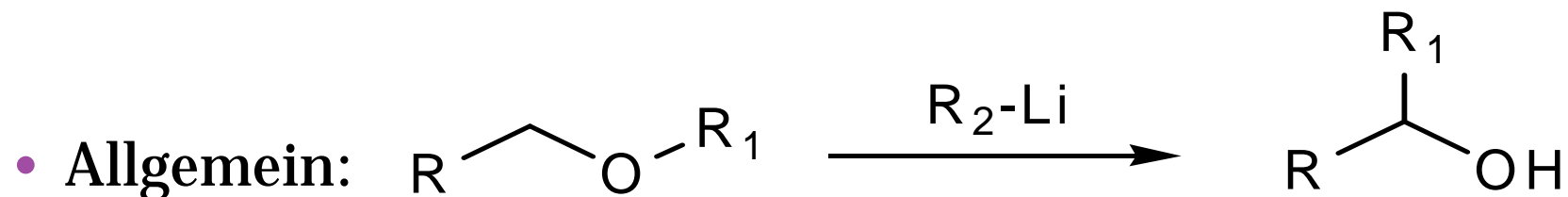
- Corey and Cimreca 1994

## Losartan: Angiotensin AT<sub>1</sub>

- Arzneistoff aus der Gruppe der AT<sub>1</sub> Antagonisten zur Behandlung von Bluthochdruck
- Handelsname: Cozaar®

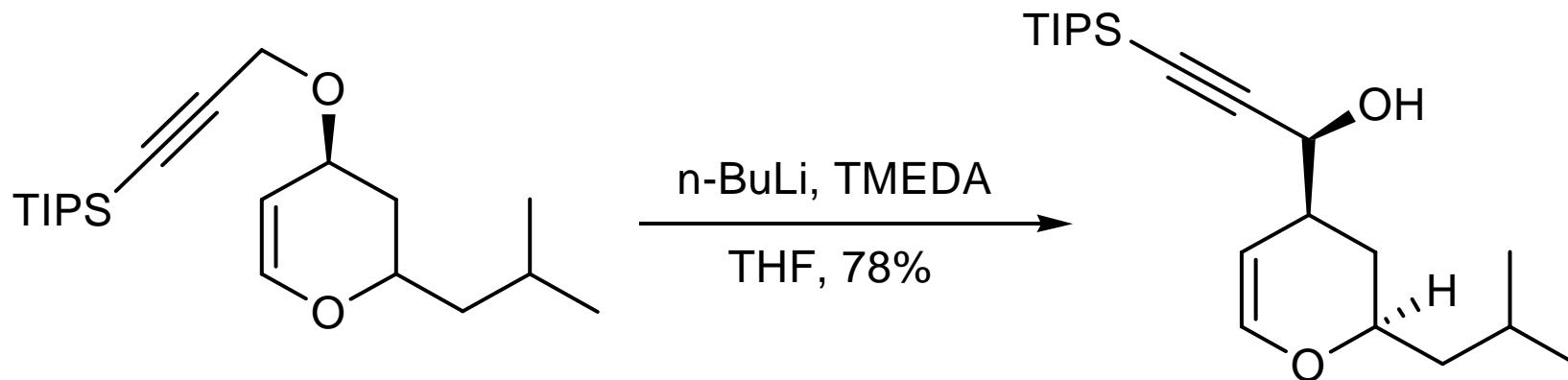


## [1,2] -Wittig Umlagerung

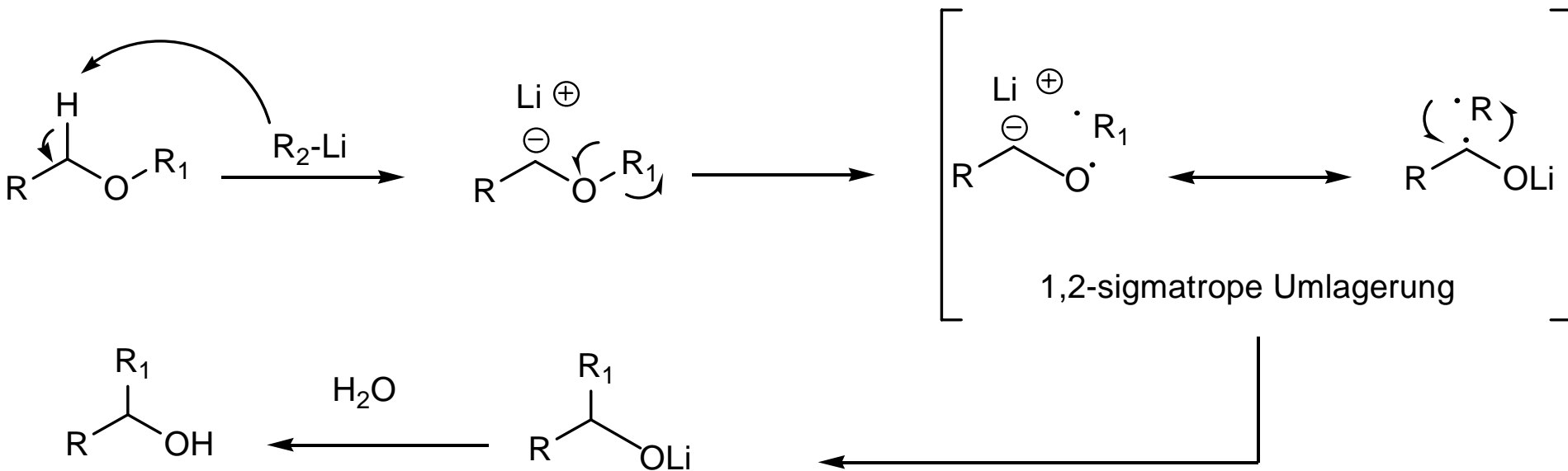


R = H, Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkynyl, -COOR  
 R<sub>1</sub> = Alkyl, Allyl, Benzyl, Aryl

- Beispiel unter Verwendung von BuLi:



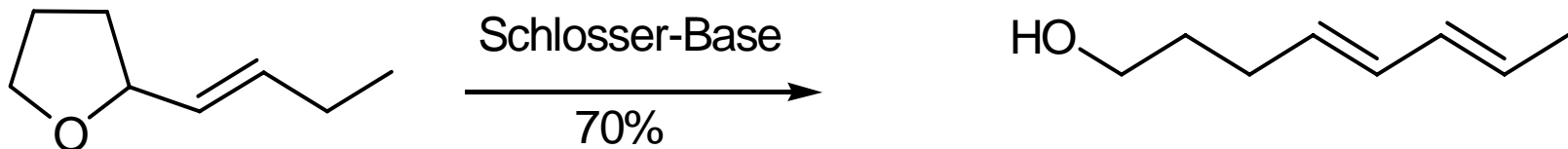
## Mechanismus der sigmatropen Umlagerung:



Auch 1,2-Aza Wittig Umlagerung möglich

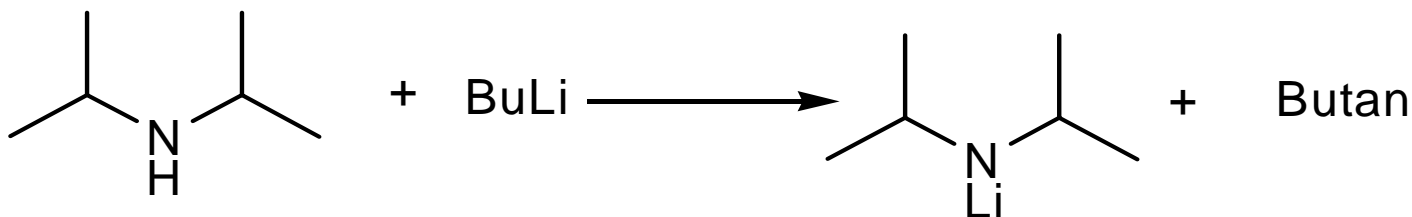
## Weitere Anwendungsmöglichkeiten:

- Bei Polymerisationen von Isopren, Butadien, Phenolen (dient als Katalysator)
- Erhöhung der Basizität von n-BuLi durch Zugabe von t-BuOK möglich: **Schlosser Base**
- Kann eine C-H Bindung mit  $pK_a$  um 30-50 austauschen

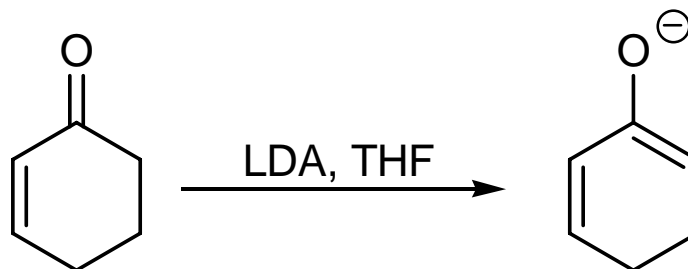


## 3.2 LDA: Lithiumdiisopropylamid

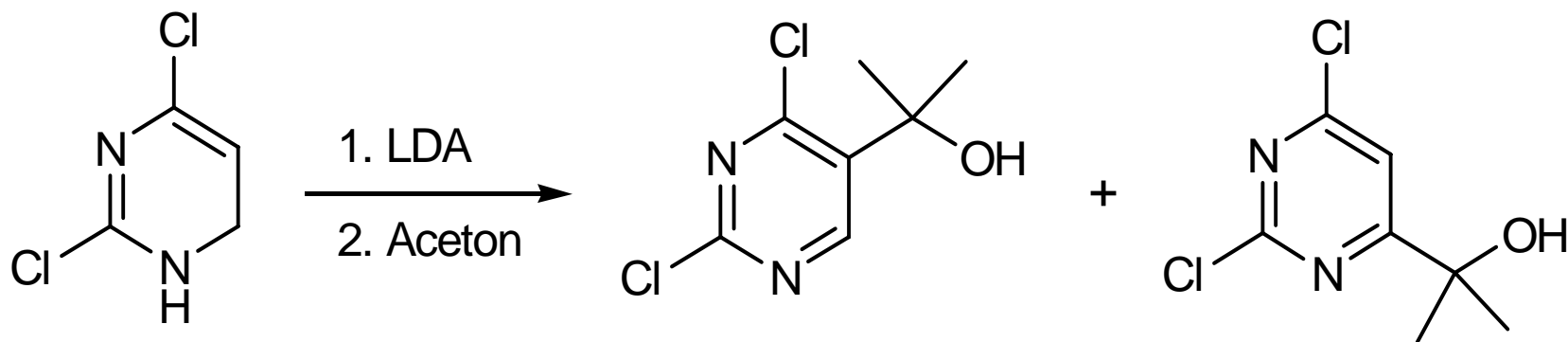
- In situ Erzeugung unter Verwendung von BuLi



- LDA ebenfalls starke Base (LDA < n-BuLi < sec-BuLi < tert-Buli)
- Kein gutes Nu ( $pK_s=40$ )
- Verwendung um Carbonylverbindungen in Enolate zu überführen



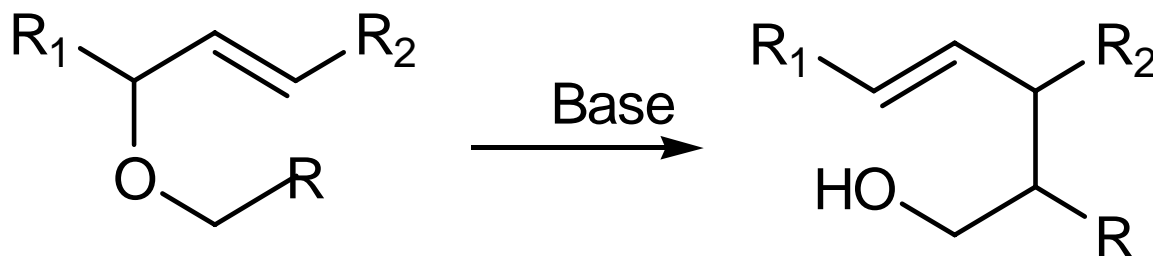
## Enolisierung von ungesättigten Systemen



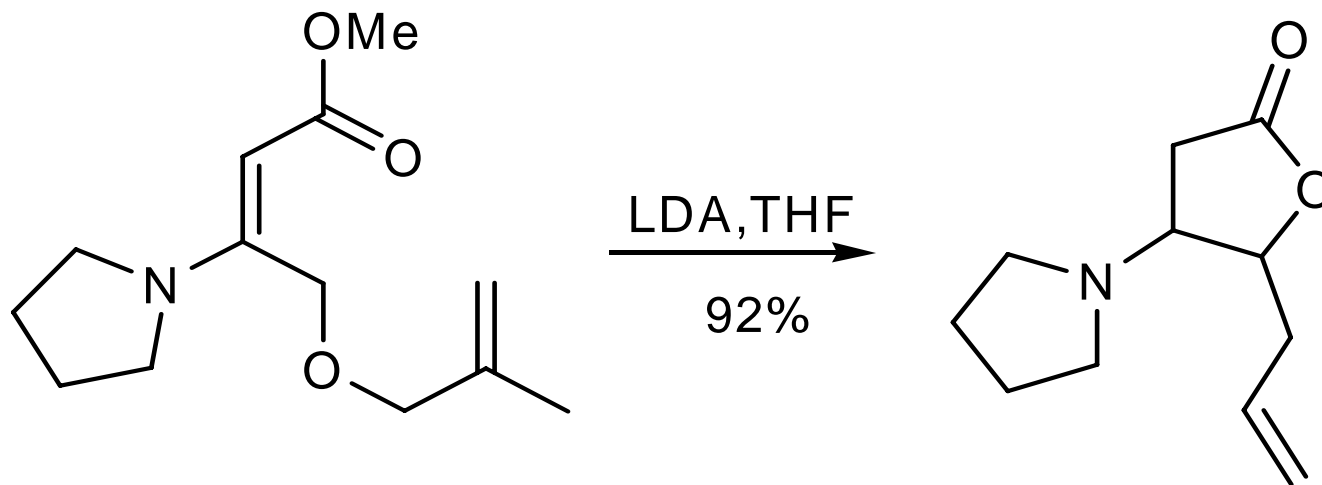
Base	Ausbeute (%)	
LDA	100	0
LTMP	35	65

## [2,3]-Wittig Umlagerung

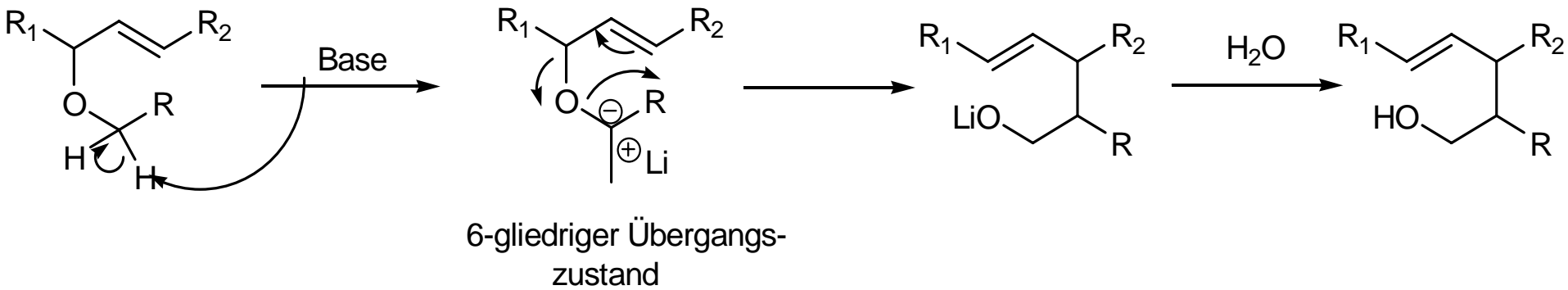
- Allgemein:



- Beispiel unter Verwendung von LDA:



# Mechanismus der [2,3]-Wittig Umlagerung



### 3.3 Sec -und tert- Butyllithium

- **Darstellung der beiden Organo-Lithiumverbindungen aus t-Butylbromid bzw. 2-Chlorbutan mit elementarem Lithium**
- **Verwendbar im Labormaßstab, wird aber in der Pharmazeutischen Industrie aufgrund des hohen Gefahrenpotentials im größeren Maßstab vermieden**
- **Alternativen werden beim Scale-up Prozess benötigt**
- **Nur Unternehmen mit Lizenz dürfen mit t-BuLi in großen Maßstäben arbeiten**

## 4. Literatur

- **Organometallics in Synthesis, M. Schlosser**
- **[www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)**