Forschung, Wissenschaft

Synthese bei Temperaturen unter -80°C*

Dieter Seebach** und August Hidber [1]
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

Abstract
Small differences in free enthalpies of activation ($\triangle\triangle G^{\ddagger}$) between competing reactions give rise to high selectivity at low enough temperatures. Special techniques are necessary, in order to exploit this effect in preparative-scale conversions. An experimental set-up is described here with which reactions can conveniently be carried out in up to five liter flasks at temperatures down to -150°C. In one apparatus, the cooling bath is liquid, in another one the reaction vessel is cooled directly by evaporating liquid nitrogen. Applications described are brominations of C,C double bonds and reactions of lithium enolates with electrophiles.

1. Physikalisch-Chemische Grundlagen

Ziel der präparativen Chemie ist die Synthese einheitlicher Reaktionsprodukte. Da die meisten Ausgangsmaterialien auf verschiedene Art miteinander reagieren können, entstehen in der Praxis ausser dem gewünschten Produkt Nebenprodukte. Es ist daher nötig, für eine hohe Selektivität der Reaktion zu sorgen. Eine Möglichkeit, den Reaktionsverlauf zu beeinflussen, ergibt sich durch die unterschiedlichen Temperaturabhängigkeiten der Aktivierungsenergien der einzelnen Konkurrenzreaktionen. Dies sei an einem einfachen Beispiel veranschaulicht (siehe Abb. 1).

Die Umsetzung der Edukte X und Y zu den Produkten P_1 und P_2 erfolgt mit den Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2; als Selektivität der Reaktion bezeichnet man das Verhältnis k_1/k_2 [2]. Da nur *ein* Produkt erwünscht ist, muss die Selektivität so gross wie möglich sein. Nach Gleichung (1) ist das Verhältnis $\log k_1/k_2$ proportional $\triangle\triangle G^{\ddagger}/T$ und wird daher

$$\log \frac{k_1}{k_2} = \frac{\triangle G_2^{\ddagger} - \triangle G_1^{\ddagger}}{2.3RT} = \frac{\triangle\triangle G^{\ddagger}}{2.3RT} \qquad (1)$$

durch eine Temperaturerniedrigung vergrössert. Somit wird bei gegebenem $\triangle\triangle G^{\ddagger}$ durch Herabsetzen der Reaktionstemperatur eine Selektivitätssteigerung erreicht.

Aus Abb. 2 ist die Abhängigkeit des Verhältnisses

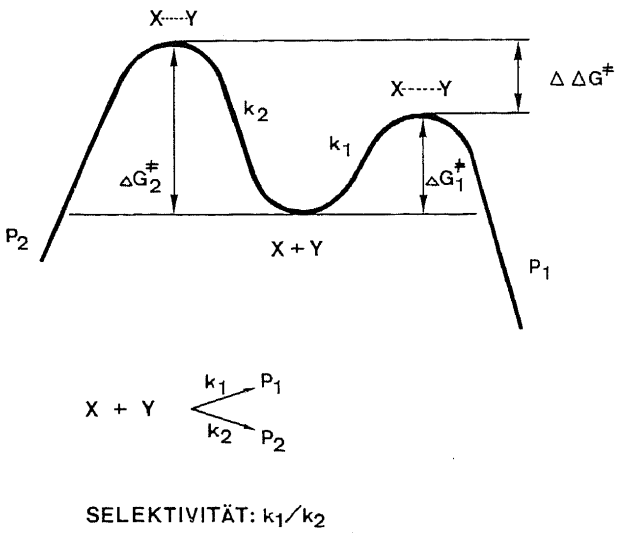


Abb. 1: Die Selektivität einer Reaktion ist vom Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten abhängig.

k_1/k_2 von der Temperatur und der Differenz zwischen den freien Aktivierungsenthalpien ersichtlich. Schon bei geringen Energieunterschieden zwischen den beiden Übergangszuständen sind starke Selektivitätssteigerungen möglich, wenn man zu tiefen Temperaturen übergeht. So ergibt sich für ein $\triangle\triangle G^{\ddagger}$ von nur 1 kcal/Mol bei +100°C eine Selektivität von 4:1, bei -150°C eine solche von 60:1.

Die Tabelle 1 veranschaulicht die Abhängigkeit der Ausbeute des gewünschten Produktes P_1 vom Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_1/k_2 zweier Konkurrenzreaktionen. Je besser die Ausbeute an P_1 bereits ist, umso grösser müssen die Änderungen im Verhältnis k_1/k_2 werden, damit noch eine merkliche Selektivitätsverbesserung bewirkt wird. In *Tabelle 1* sind in der zweiten Spalte die $\triangle\triangle G^{\ddagger}$-Werte angegeben, die notwendig sind, damit bei einer gegebenen Temperatur ein Verhältnis P_1/P_2 von 95/5 resultiert. Ein Vergleich der Werte legt dar, dass dasselbe Verhältnis bei tieferer Temperatur mit

* Eingegangen am 18. Juli 1983
** Korrespondenzautor: Prof. Dr. D. Seebach

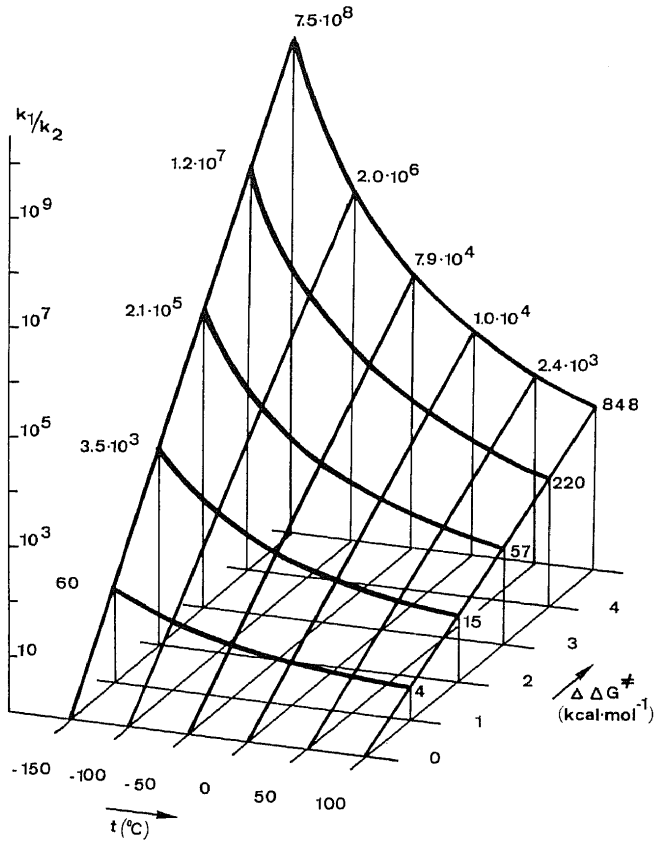


Abb. 2: Abhängigkeit des Verhältnisses k_1/k_2 von der Temperatur und der Differenz zwischen den freien Aktivierungsenthalpien. (Wir danken Herrn *Th. Laube* für die Anfertigung dieses Diagrammes.)

Tabelle 1: Zusammenhang zwischen der Temperatur, der Differenz zwischen den freien Aktivierungsenthalpien und dem Verhältnis zweier Produkte

Temperatur	$P_1/P_2 = \frac{95}{05}$ bei $\Delta\Delta G^{\neq}$	$\Delta\Delta G^{\neq} = 1{,}5$ kcal/mol	
[°C]	[kcal/mol]	P_1/P_2	% P_1
+100	2,2	7,5	88
0	1,6	16,0	94
- 80	1,1	50,0	98
-160	0,7	792,0	99,9

kleineren $\Delta\Delta G^{\neq}$-Werten erreicht werden kann. In der dritten und vierten Spalte sind die Verhältnisse P_1/P_2 bei verschiedenen Temperaturen für eine $\Delta G^{\neq}$-Differenz von 1,5 kcal/Mol zwischen den freien Aktivierungsenthalpien angegeben.

Durch eine tiefe Reaktionstemperatur ergeben sich häufig neben gesteigerter Selektivität noch weitere Vorteile: a) mildere Reaktionsbedingungen; b) bessere Kontrolle exothermer Reaktionen; c) sichere Handhabung instabiler Verbindungen. Das Arbeiten bei tiefen Temperaturen ist experimentell aufwendiger als herkömmliche Arbeitsweisen. Der Mehraufwand muss durch gesteigerte Ausbeute, grössere Reinheit des Produktes und damit vereinfachte Reinigungsoperationen gerechtfertigt sein.

Neben diesen praktischen Bedingungen gibt es prinzipielle Beschränkungen für den Einsatz von tiefen Temperaturen in der Synthese.

(1) Eine Selektivitätssteigerung durch Temperaturerniedrigung ist in einem konkreten Fall nur möglich, wenn die Aktivierungsenergien der Konkurrenzreaktionen die «richtige» Temperaturabhängigkeit haben. Im allgemeinen schneiden sich nämlich in einem *Arrhenius*-Diagramm die Geraden zweier konkurrierender Reaktionen $A \rightarrow B$ und $A \rightarrow C$, siehe Abb. 3: Bei höherer Temperatur läuft die eine Reaktion ($A \rightarrow C$) schneller ab als die andere ($A \rightarrow B$), während bei tieferer Temperatur, jenseits des Punktes X in der Abbildung, das Umgekehrte der Fall ist.

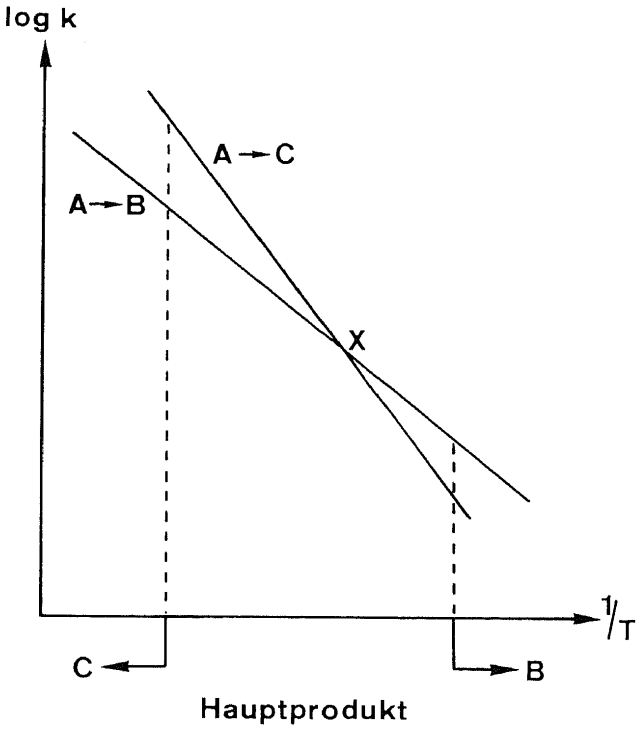


Abb. 3: Die unterschiedliche Abhängigkeit der Aktivierungsenergie von der Temperatur kann bei Konkurrenzreaktionen zu einer Selektivitätsumkehr führen.

(2) Es darf nicht vergessen werden, dass für Reaktionen, die bei tiefer Temperatur durchgeführt werden sollen, die Aktivierungsenergien nicht zu gross sein dürfen, damit in nützlicher Frist ein vernünftiger Umsatz erreicht wird. In der Tabelle 2 sind die Aktivierungsenthalpien für eine Reaktion erster Ordnung bei

Tabelle 2: Aktivierungsenthalpien und zugehörige Temperaturen, bei denen eine Reaktion 1. Ordnung eine Halbwertszeit $t_{1/2}$ von 30 Minuten hat

Temperatur [°C]	$\Delta G^{\neq}$ [kcal/Mol]
100	27,8
0	20,2
- 80	14,1
-160	8,2

verschiedenen Temperaturen und einer Halbwertszeit von 30 Minuten aufgeführt. Je nach der Reaktionsordnung werden für einen bestimmten Umsatz sehr verschiedene Zeiten benötigt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Abhängigkeit des Umsatzes von der Reaktionsordnung bei gegebener Halbwertszeit

Umsatz	Reaktion 1. Ordnung		Reaktion 2. Ordnung	
	$t_{1/2} = 30$ Min	$t_{1/2} = 15$ Min	$t_{1/2} = 30$ Min	$t_{1/2} = 15$ Min
50 %	30 Min	15 Min	30 Min	15 Min
90 %	1 h 40 Min	50 Min	4 h	2 h
99 %	3 h 20 Min	1 h 40 Min	49 h	24 h 30 Min
99.9%	5 h	2 h 30 Min	449 h	249 h 30 Min

(3) Das Verhältnis der Produktekonzentrationen ist schliesslich nur bei Parallelreaktionen gleich dem Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten [3]. Im allgemeinen ergeben sich komplizierte Beziehungen, die sich auch im Temperatureffekt auswirken dürften. Weiterhin darf nicht übersehen werden, dass die freie Aktivierungsenthalpie nicht nur von der Temperatur, sondern auch von andern physikalischen Grössen abhängt. Diese können ihrerseits eine Funktion der Temperatur sein. So zeigt z.B. die Dielektrizitätskonstante, die den Verlauf ionischer Reaktionen stark beeinflusst, für einzelne Lösungsmittel eine grosse Temperaturabhängigkeit.

2. Apparaturen

Um Reaktionen bei Temperaturen unterhalb Trockeneistemperatur im präparativen Massstab reproduzierbar durchführen zu können, ist ein gewisser apparativer Aufwand nötig. Daher werden zunächst geeignete Geräte beschrieben, bevor dann auf Anwendungen eingegangen wird.

In der Literatur findet man eine grosse Zahl von präparativen Umsetzungen, bei denen Reaktionstemperaturen von 0°C (Eis) bis -78°C (Trockeneis) angegeben werden. Auf Angaben über tiefere Temperaturen stösst man viel seltener, sie sind oft fraglich, weil sie auf Messungen im Kühlbad und nicht im Reaktionsgefäss beruhen.

Jede Temperatur zwischen 20°C und -196°C lässt sich einstellen, indem man zu einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch portionsweise flüssigen Stickstoff unter Rühren zugibt. Mit dem Stickstoff verdampfen aber zugleich grössere Lösungsmittelmengen. Lösungsmitteldämpfe sind oft gesundheitsschädlich und können mit der Luft explosive Gemische ergeben. Besser ist daher die indirekte Kühlung, bei der ein Gefäss oder eine Spirale, die in die Kühlflüssigkeit eintaucht, mit flüssigem Stickstoff beschickt wird. Beide Kühlmethoden sind jedoch aufwendig, da der Stickstoff laufend sehr sorgfältig nachgegossen werden muss. Wenn die Anforderungen an die Temperaturkonstanz nicht allzu gross sind, genügt ein Schmelzkryostat, der, je nach dem Lösungsmittel, eine bestimmte Temperatur über längere Zeit mehr oder weniger genau aufrecht erhält. Eine Apparatur, in welcher auf diese Weise enantioselektive Additionen von Butyllithium an Benzaldehyd im chiralen Medium DDB durchgeführt wurden [4], ist in Abb. 4 gezeigt. Bei diesen Versuchen wurde das durch die Serumkappe mit einer Injektionsspritze zugegebene Reagenz nicht vorgekühlt, sondern — langsam — direkt in den Reaktionskolben gegeben, was, wie die Erfahrung zeigt, zu erheblichen Erwärmungen führen kann, da der Wärmeaustausch zwischen Reaktionsgut und Kühlbad durch die Glaswand zu langsam erfolgt.

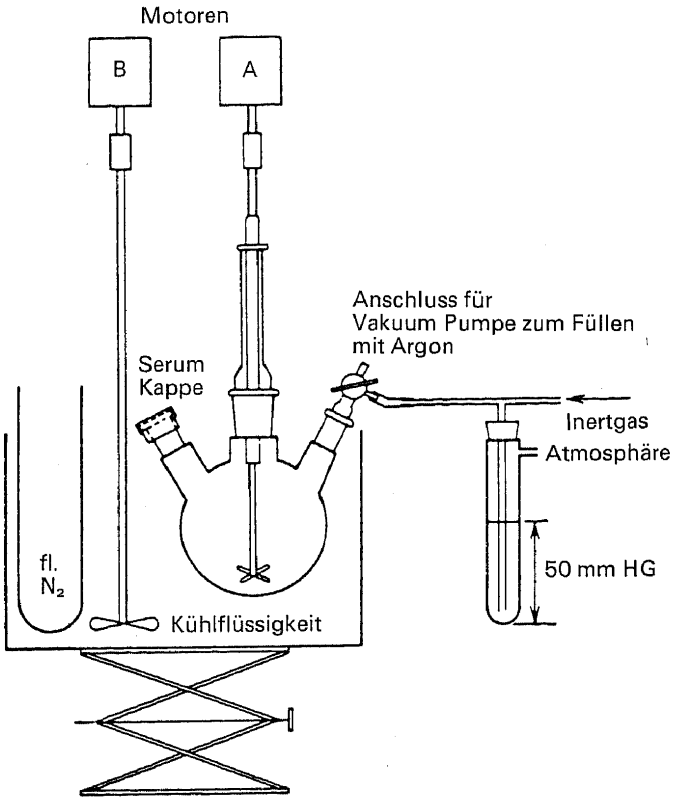


Abb. 4: Apparative Anordnung zur Addition von RLi an Aldehyde bei Temperaturen bis -145°C in chiralen Medien [4-7] im 1-*l*-Kolben. (Aus Ref. [4]).

Dadurch ist es schwierig, eine bestimmte Reaktionstemperatur einzuhalten. Werden die Reagentien jedoch vorgekühlt zur Reaktion gebracht, kann die Reaktionswärme vom Reaktionsgemisch aufgenommen werden, und die Temperatur lässt sich viel besser kontrollieren.

Bei kleinen Ansätzen und nur gelegentlichem Einsatz sehr tiefer Temperaturen kann die in Abb. 5 gezeigte einfache Anordnung gute Dienste leisten [8]. Für routinemässige Umsetzungen in grösserem Maßstab sind aber Apparaturen notwendig, die es erlauben, die Reaktanden bei genau definierten, möglichst tiefen Temperaturen zu vereinigen.

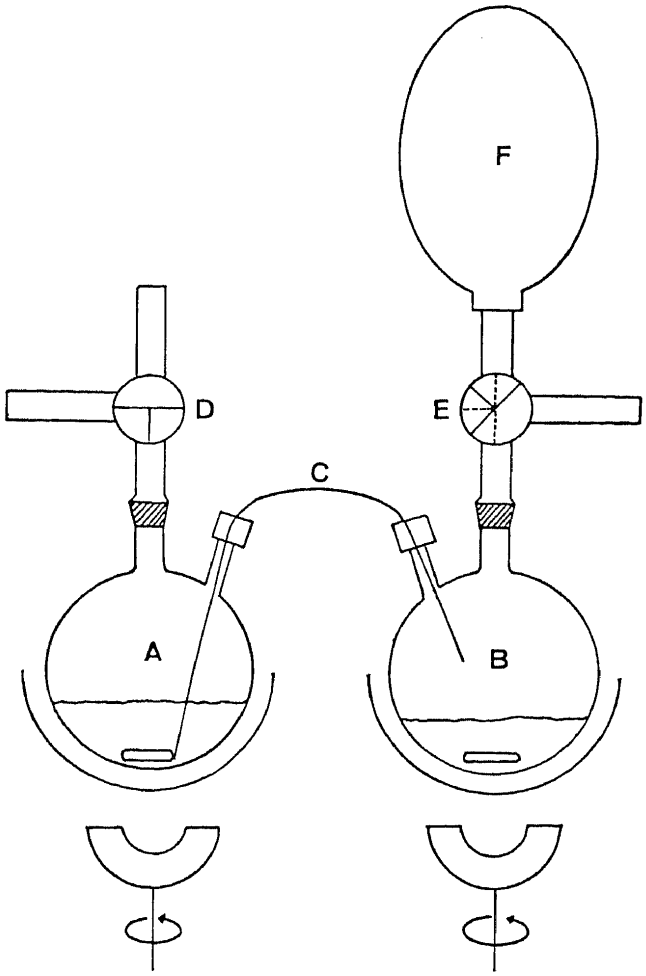


Abb. 5: Versuchsanordnung zur Vereinigung tiefgekühlter Lösungen von Reaktanden. A: Kolben mit magnetisch gerührter Lösung, der möglichst tief ins Kühlbad eintaucht. Der Einhalskolben mit seitlichem Ansatz ist mit einem Dreiweghahn (D) und einer Serumkappe verschlossen. B: Kolben wie A mit der Lösung des Reaktionspartners. C: *Teflon*schlauch (Innendurchmesser 0.7, Aussendurchmesser 1.5 mm); die Verbindung zwischen den beiden Kolben sollte so kurz wie möglich sein, um die Erwärmung auf dem Weg von A nach B gering zu halten. Der Schlauch kann durch Umwickeln mit Glaswolle oder Einbetten in Styropor isoliert werden. Um die aus A zuzugebende Lösung möglichst genau auf die Temperatur des Kolbens B zu bringen, kann das Schlauchende — eventuell mehrfach gewickelt — in die B-Lösung eingetaucht werden. D: Dreiweghahn zu Argon-Leitung (*ca.* 150 Torr Überdruck). E: Dreiweghahn zur Regulierung der Tropfgeschwindigkeit. F: Ballon zur Aufnahme des während des Überdrückens entweichenden Argons (Aus Ref. [8]).

2.1. Apparatur mit Flüssigbad-Kühlung des Reaktionskolbens

Für den gesamten Bereich von 0°C bis -160°C hat sich die in Abb. 6 dargestellte Apparatur in unserer Arbeitsgruppe bewährt [9]. Die Temperaturmessung und -steuerung für das Kühlbad (**a**) erfolgt mit einem Regelgerät (**i**) über einen Pt-100 Messfühler (**e**). Die Steuerung öffnet je nach Bedarf das Magnetventil (**h**), und flüssiger Stickstoff wird aus dem Vorratsgefäss (**g**) in die Kühlspirale (**c**) gepresst, wodurch das Kühlmittel (**a**) im Dewar (**f**) auf die Regeltemperatur abgekühlt wird. Mit einer Heizspirale (**b**), deren Leistung von maximal 750 Watt über einen Widerstand geregelt wird, kann das Kühlbad (**a**) schnell aufgewärmt werden. Je nach Grösse des Dewars (**f**) wird die Kühlflüssigkeit (**a**) mit einer Zentrifugalpumpe oder einem rotierenden Magnetstab (**d**) umgewälzt. Aus einem zweiten Kryostaten (**p**), der nach demselben Prinzip gekühlt wird, lässt sich der Kühlmantel des Tropftrichters (**m**) mit einer zweiten Zentrifugalpumpe (**o**) mit Kühlflüssigkeit speisen. Die Temperaturkontrolle im Reaktionskolben erfolgt ebenfalls mit einem Pt-100 Messfühler (**n**) und einem separaten Messgerät (**k**). Stehen die Mess- oder Regelgeräte (**i**) und (**k**) nicht zur Verfügung, so lässt sich die Temperatur auch mit einem Tieftemperaturthermometer kontrollieren. Die Regelung der Magnetventile (**h**) erfolgt dann durch Handsteuerung. Je nach der geförderten Menge Stickstoff und der Grösse des Kühlbades dauert es 5 bis 45 Minuten, um eine Temperatur unter -100°C einzustellen.

Sämtliche Versuche wurden unter Argon ausgeführt. Je nach den experimentellen Gegebenheiten wurde die Apparatur als offenes oder geschlossenes System eingesetzt. Im ersten Fall liess man einen Argonstrom, dessen Fluss mit einem Nadelventil kontrolliert wurde, durch die Apparatur strömen und über eine 20 cm hohe Quecksilbersäule entweichen. Im zweiten Fall

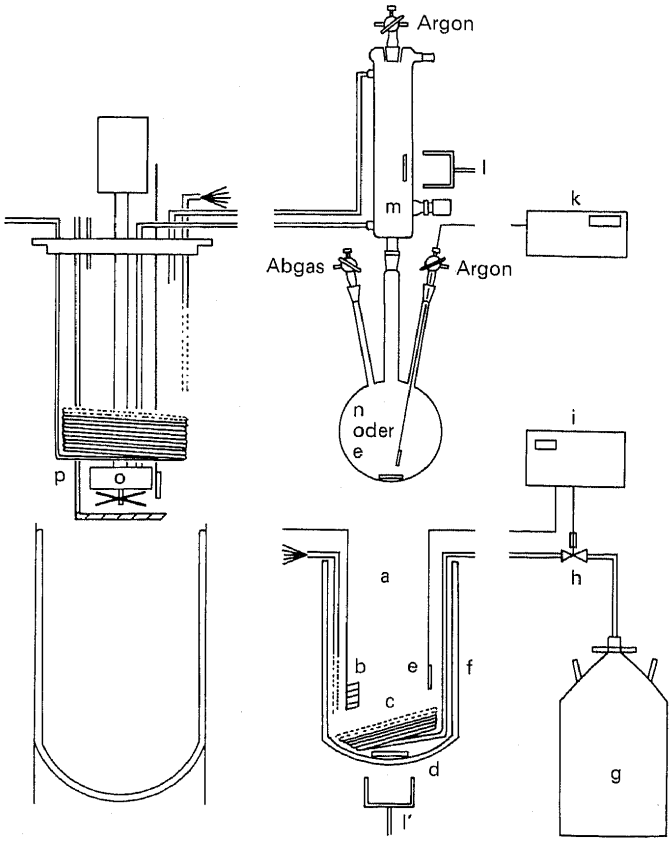


Abb. 6: Schematische Darstellung der Tieftemperaturapparatur mit automatischer Temperatursteuerung. Erläuterungen siehe Text.

wurde der Druck in der Apparatur mit einem Manometer kontrolliert.

Beschreibung der Einzelteile der Apparatur (Abb. 6)

Regelgerät: (i): TRL-5 Cryoson-Temperaturregelsystem (*Cryoson Technisch Laboratorium,* Postbus 15, NL-1462 ZG Middenbeemster; Schweiz: Zivy & Cie SA, 4104 Oberwil). Das Gerät steuert den Flüssigstickstoffeinlass über ein Magnetventil so, dass die vorgewählte Temperatur eingehalten wird. Die effektive Temperatur im Kühlbad wird laufend angezeigt. Regelgenauigkeit bei -100°C ± 0,2°C, bei -150°C ± 0,4°C. Die Abb. 7 zeigt ein Thermogramm, in welchem die Temperatur in einem 250 ml Reaktionskolben und die Temperaturdifferenz zwischen dem Bad und dem Reaktionskolben aufgezeichnet wurde. Während der ersten 30 Minuten wurden die Kurven ohne Störung des Systems registriert. Anschliessend erwärmte man den Kolbeninhalt (125 ml Tetrahydrofuran) mit einem Heizelement von 20 Watt Leistung und liess wieder abkühlen. Während des ganzen Vorganges ist die Temperatur-Konstanz im Kolben besser als ± 0,2°C. Die Differenz von 0,3°C zwischen Kühlbad und Reaktionskolben ergab sich durch die Regelung der Flüssigstickstoffzufuhr, die nicht kontinuierlich erfolgte, sondern im Takt, mit dem das Magnetventil geöffnet und geschlossen wird. Die dadurch verursachten Temperaturschwankungen übertrugen sich wegen der Trägheit des Wärmeflusses durch die Kolbenwand stark gedämpft auf die Reaktionslösung. Die Apparatur hielt auch tiefere Temperaturen mit der oben angegebenen Genauigkeit für Tage zuverlässig ein.

Dewar (f): (*Glasmechanik AG,* CH-4106 Therwil). Je nach der Grösse der verwendeten Rundkolben wurden Dewar-Gefässe unterschiedlicher Dimensionen eingesetzt, siehe Tabelle 4. Die meisten Dewar-Gefässe wurden so verspiegelt und ummantelt, dass ein Sichtstreifen verblieb, so dass durch Beleuchten von der Rückseite das Reaktionsgeschehen im Kolben von der Vorderseite visuell gut verfolgt werden konnte (Niederschläge, Farbänderungen etc.).

Temperaturmessfühler Pt-100 (e): *Schmizo AG,* CH-4800 Zofingen). Die PT-100-Sonde ist in ein aussen sehr genau geschliffenes

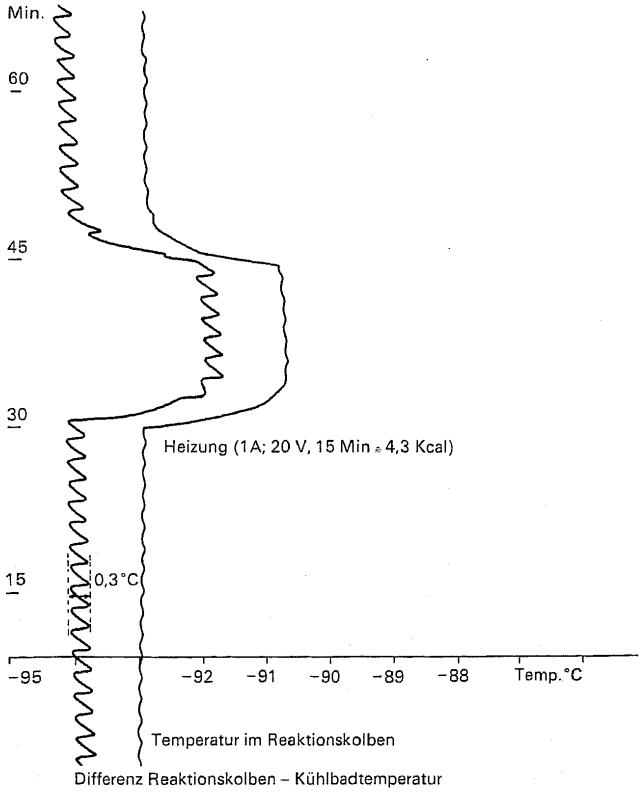


Abb. 7: Thermogramm eines Aufheizversuches von 125 ml Tetrahydrofuran bei -93°C in der in *Abb. 6* skizzierten Apparatur.

Tabelle 4: Dewar-Gefässe für verschiedene Ansatzgrössen

Kolbengrösse	Dewardimension		
	Innendurchmesser	Innenhöhe	Inhalt
bis 250 ml	140 mm	170 mm	2 l
bis 1000 ml	200 mm	260 mm	7 l
bis 5000 ml	300 mm	300 mm	16 l

Glasrohr eingeschlossen, das mit einem innen geschliffenen Führungsrohr in der Höhe verstellt werden kann. Die geschliffenen Glasflächen sowie ein Dichtungsring schliessen nach aussen bei Vakuum und Überdruck sicher ab.

Temperaturmessgerät (k): Technoterm-Thermometer mit Einstechfühler (n) (*Quarz AG,* CH-8008 Zürich). Das Pt-100 Widerstandsthermometer ist in einen metallischen Messfühler (n) eingelassen. Da die Fühlerspitze angeschliffen ist, lassen sich Serumstopfen leicht durchstossen. Das Gerät lässt sich nur zur Registrierung der Temperatur einsetzen.

Magnetventile (h): (*Bachofen AG,* CH-8610 Uster). Diese funktionieren nur einwandfrei, wenn sie mit einer 2 cm dicken Isolationsschicht aus Armaflex umhüllt werden. Die Isolation verhindert ein Festsitzen des Magneten durch Eisbildung, wodurch sich die Stickstoffzufuhr entweder nicht mehr unterbrechen oder nicht mehr in Gang setzen lässt.

Vorratsgefäss (g): (*Cryo Diffusion,* F-27690 Léry; Schweiz: Zivy & Cie SA, 4104 Oberwil). Gut bewährt hat sich ein Niederdruckbehälter mit 120 l Inhalt. Der Druckaufbau erfolgt durch Verdampfung des Stickstoffs. Je nach Arbeitsdruck, der sich bis 2,5 Bar einstellen lässt, können pro Minute bis zu 20 l Stickstoff entnommen werden, wodurch die Kühlleistung des Kühlbades (a) reguliert wird.

Kühlspirale (c): Diese ist in der Grösse dem jeweiligen Dewar-Gefäss angepasst.

Dewar	Kupferrohr	Windungen
2 l	6 × 4	13
7 l	8 × 6	16
10 l	8 × 6	15

Aussen sind die Spiralen mit 3 Stegen aus Polyacetal oder Polypropylen versehen, um zu verhindern, dass das Metall direkt auf dem Glas aufliegt. So lassen sich Kratzer und grosse örtliche Temperaturunterschiede beim Durchpressen des flüssigen Stickstoffes vermeiden. Kratzer und Temperaturunterschiede führen zu unliebsamen Spannungen in der Innenwand des Dewar-Gefässes.

Kühlflüssigkeiten (a): Da man mit der automatisierten Apparatur von *Abbildung 6* mit wenigen Kühlmitteln einen grossen Temperaturbereich abdecken wollte, kamen aus der grossen Zahl möglicher Badflüssigkeiten [10] vor allem die folgenden in Frage:

0°C bis - 80°C Methanol, Aethanol
-80°C bis -120°C Methylcyclohexan [11], Petroläther (40-60)
-120°C bis -160°C Isopentan

Methanol und Aethanol erwiesen sich als ungeeignet, da sie schon als reine Lösungsmittel bei tieferen Temperaturen sehr viskos wurden und nicht mehr gut zu rühren bzw. mit der Pumpe zu fördern waren. Da es sich auch nicht vermeiden liess, dass sie mit der feuchten Luft in Berührung kamen, stieg der Wassergehalt, wodurch die Viskosität zunahm. Mit dem erhöhten Wassergehalt verschob sich aber auch die Temperatur, bei der das Eis auszuflocken begann, immer mehr nach oben, was zu unliebsamen Verstopfungen in den Pumpen und Schläuchen führte.

Petroläther wurde gegenüber Methylcyclohexan wegen seiner Dünnflüssigkeit, auch bei Temperaturen unter -100°C, der Vorzug gegeben. Für den Temperaturbereich bis -160°C war Isopentan das

einzige Lösungsmittel, das in grossen Mengen erhältlich war. Es hätten auch kondensierte Gase eingesetzt werden können. Davon sah man jedoch ab, da ihre Lagerung erhebliche Schwierigkeiten mit sich gebracht hätte.

Tropftrichter (**m**): (*O. Fritz GmbH,* D-6238 Hofheim/Taunus). Je nach Ansatzgrösse wurden Tropftrichter von 10, 50, 100 oder 250 ml Grösse eingesetzt (Abb. 8). Sie sind mit einem Vakuummantel und einem Glasnadelventil ausgerüstet. Obwohl der Hersteller nur eine Temperaturbeständigkeit bis -80°C garantiert, liessen sie sich ohne Zwischenfall bereits viele Male auf -150°C abkühlen. Auf der Abb. 8 erkennt man, dass die Abtropfstelle vom Kühlmantel umschlossen wird, so dass sich die Tropfen bei der Bildung an der Zunge nicht erwärmen. Diese Vorrichtung garantiert, dass Reagentien, deren Zugabe mit dem Glasnadelventil dosiert wird. auf die gewünschte Temperatur vorgekühlt sind.

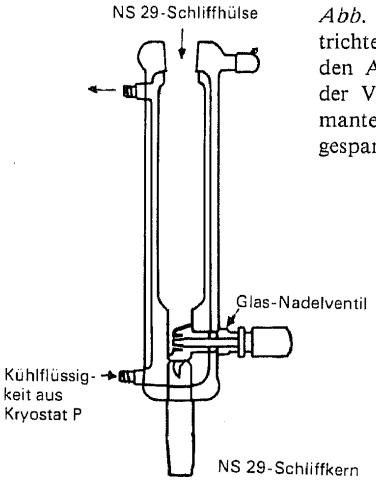


Abb. 8: Tieftemperaturtropftrichter mit Kühlmantel, der auch den Abtropfbereich umhüllt. In der Verspiegelung des Vakuummantels ist ein Sichtstreifen ausgespart.

Magnet (**l**): (*Maurer Magnetic AG,* CH-8627 Grüningen). Die Reaktionslösung im Tropftrichter wurde mit einem rotierenden Magnetstab durchmischt, der von einem seitlich montierten U-förmigen Alnico-Dauermagneten mit einer maximalen Hubkraft von 23 kp in Bewegung versetzt wurde. Ein gleicher Permanentmagnet (**l**) wurde auch verwendet, um die Magnetstäbe im Kühlbad (**a**) und im Reaktionskolben anzutreiben. Die Reaktionsmischung kann natürlich auch mit einem Flügelrührer durch einen zusätzlichen Kolbenhals gerührt werden.

Zentrifugalpumpen: Diese wurden aus alten Thermostaten ausgebaut und haben eine Förderleistung von 5 l Wasser pro Minute. Um die Baddurchmischung zu verbessern, wurden sie noch zusätzlich mit einem Flügelrad ausgerüstet.

Rohrleitungen, Isolationen: Als Leitungen für die Förderung der Kühlbadflüssigkeit und des Stickstoffs bewährten sich Nylonschläuche (6 × 8) oder bewegliche, einfach wandige Metallschläuche (8 × 12), die mit einem 10 bis 12 mm dicken Armaflexschlauch isoliert wurden.

Kryostat (**p**): Dafür verwendete man einen handelsüblichen Dewar (Durchmesser 20 cm, Höhe 35 cm, Inhalt 10 l), dessen Metallumhüllung 2,5 cm über den Glasrand vorsteht. Dadurch kommt der 2,5 cm dicke Polypropylendeckel, an dem Motor, Zentrifugalpumpe, Heizung (1300 W) und Kupferspirale (17 Windungen) montiert sind, nicht auf das Dewar-Gefäss zu liegen. Polypropylen hat eine hohe mechanische Festigkeit und gute chemische Beständigkeit. Dagegen ist seine Tieftemperaturbeständigkeit gering. Bei Temperaturen unter 0°C tritt Versprödung ein [12]. Da Polypropylen im Kryostaten als tragendes Element verwendet wurde, schützte man es gegen die tiefen Temperaturen durch eine 30 mm dicke Scheibe als Cellasto, einem zelligen Polyurethan, das eine gute Tieftemperaturbeständigkeit hat, sowie ein ausgezeichnetes Isolationsmaterial ist [12]. Da der Kryostat gegen aussen nicht gasdicht abgeschlossen werden konnte, wurde ein Stickstoffstrom eingeleitet. So liess sich eine Trübung des Kühlmittels durch einkondensiertes Wasser aus der Luft vermeiden, und das Reaktionsgeschehen im Tropftrichter war durch den Sichtstreifen gut zu beobachten. Statt des Dewar-

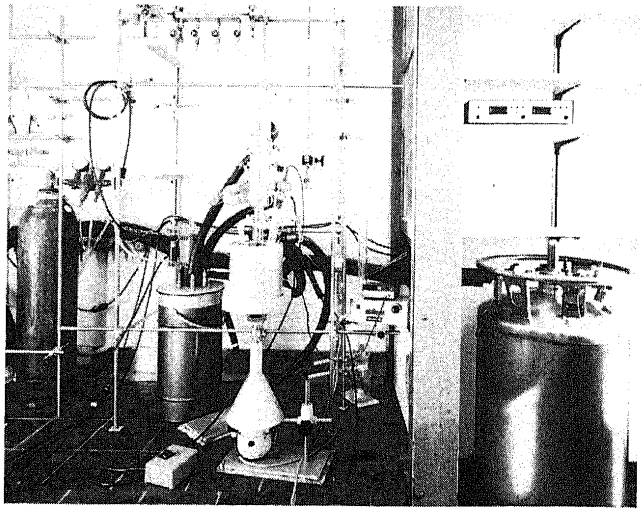


Abb. 9: Gesamtansicht der in *Abb. 6* schematisch dargestellten Tieftemperaturapparatur. Ausserhalb des Abzuges («Kapelle») sieht man rechts oben das Regelgerät (**i**) und darunter das Vorratsgefäss (**g**) für den flüssigen Stickstoff. Im Abzug erkennt man von links nach rechts den Kryostaten (**p**), Reaktionsgefäss mit Tropftrichter (**m**) und Rührer, sowie das Temperaturmessgerät (**k**).

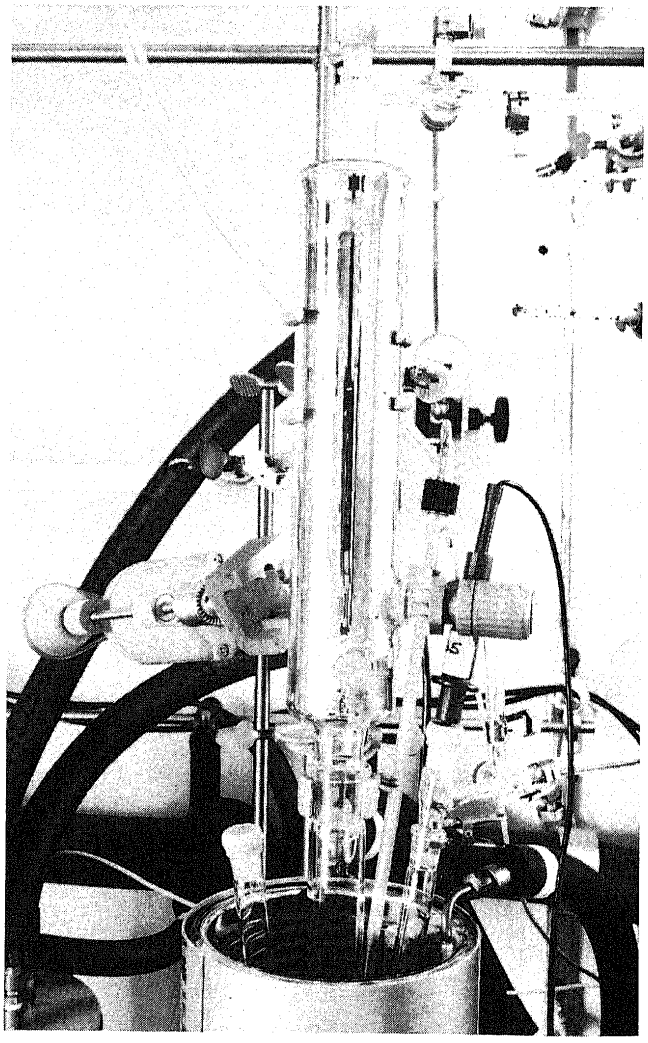


Abb. 10: Reaktionsgefäss mit Tropftrichter (**m**) und Pt-100-Temperaturmessfühler [(**e**) im Bad und (**n**) im Reaktionskolben].

Gefässes aus Glas wurde auch ein gleich grosser Metall-Dewar verwendet.
Viele Einzelheiten werden aus den in den Abb. 9-12 gezeigten Photographien der Gesamtansicht und von Teilen der Apparatur besser ersichtlich als durch weitere Worte.
Die hier beschriebene Anordnung zur automatischen Kühlung ist kommerziellen Kryostaten mit Kühlkompressor überlegen durch geringeren Preis, grössere Kühlleistung, grössere Flexibilität, Einsatzfähigkeit bei tieferen Temperaturen und geringeren Energieverbrauch. Voraussetzung für Bau und Betrieb ist die Verfügbarkeit von Werkstattdiensten und von preiswertem flüssigem Stickstoff.

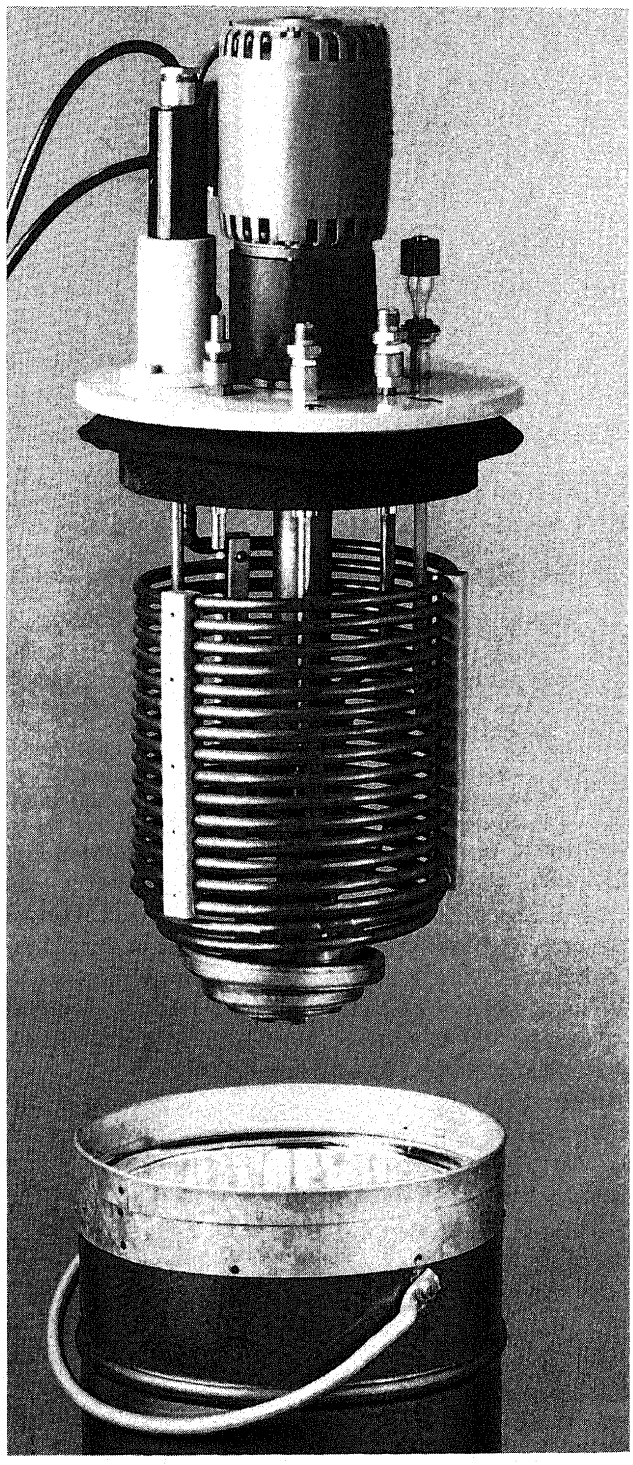


Abb. 11: Kryostat (p) für den Tropftrichter (m) mit herausgenommenem Einsatz, der die Kühlspirale, den Rührer mit Motor, den Pt-100-Temperaturmessfühler und den «Tauchsieder» zum schnellen Aufwärmen trägt.

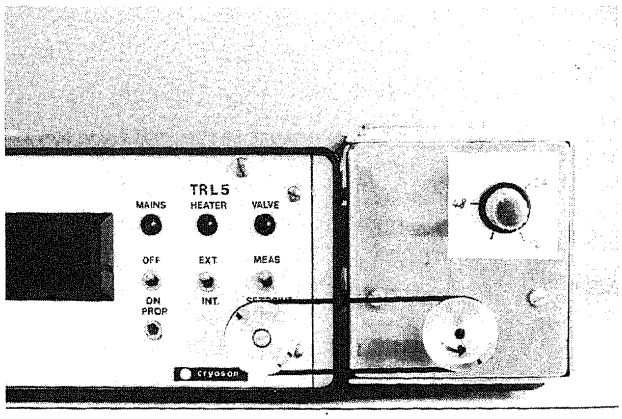


Abb. 12: Temperaturregelgerät (i). Über einen Keilriemen ist hier ein Untersetzungsgetriebe mit Motor angeschlossen, mit deren Hilfe die Temperatur innerhalb des Regelbereiches von 0°C bis -160°C langsam (z.B. 1.66°C/Stunde) erhöht oder erniedrigt werden kann; dies ist nützlich für langsam ablaufende Tieftemperatur-Reaktionen und für die Züchtung von Einkristallen bei tiefen Temperaturen [13].

2.2. Apparatur mit Direktkühlung des Reaktionskolbens durch Stickstoff

Isopentan und Petroläther haben als Kälteträger neben den Vorteilen (geringe Viskosität und Wasserlöslichkeit, grosse Stabilität und Reaktionsträgheit, geringe Giftigkeit, gute Verfügbarkeit) einen gewichtigen Nachteil: Ihre leichte Brennbarkeit, sowie die grosse Explosionsgefahr reihen sie unter den gefährlichsten Kälteträgern ein. Ihr Einsatz lässt sich nur in einem sehr gut ziehenden Abzug verantworten. Dies gilt vor allem für die Kühlbadflüssigkeit, in die der Reaktionskolben eintaucht, und die bei flexiblen Apparaturen nie vollständig gegen die Atmosphäre abgeschlossen werden kann, siehe oben Abb. 4, 5 und 6, während der Kryostat (p) mit dem Tropftrichter (m) der Apparatur in Abb. 6 ein abgeschlossenes System bildet und damit ein wesentlich geringeres Sicherheitsrisiko darstellt. Ein weiterer, inhärenter Nachteil des Flüssigkühlbades ist der, dass ein grosser Teil des flüssigen Stickstoffes zur Kühlung der Badflüssigkeit verbraucht wird. Beide Nachteile liessen sich beseitigen, wenn der Stickstoff direkt zur Kühlung des Reaktionskolbens eingesetzt werden könnte. Kältekammern, bei denen dieses Prinzip zum Einfrieren von biologischem Material oder zur Prüfung von Werkstoffen unter extremen Bedingungen verwirklicht ist, werden von verschiedenen Geräteherstellern angeboten. Da diese Anlagen sehr teuer sind und zudem aufwendige Anpassungen (Durchlassöffnungen für Kolbenhälse, Magnetrührer, Sicht- und Beleuchtungsfenster) notwendig geworden wären, entschieden wir uns für den Eigenbau einer Kammer.
Die in Abb. 13 skizzierte und in den Abb. 14 und 15

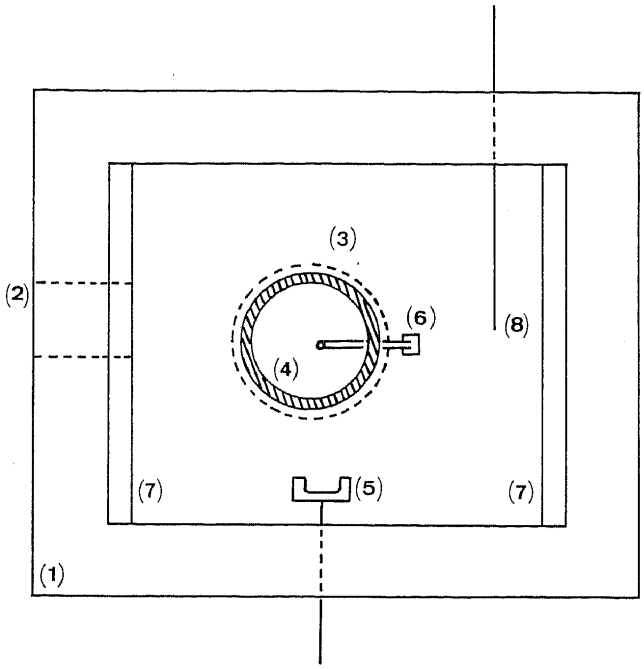


Abb. 13: Schema der Kältekammer zur direkten Kühlung des Reaktionskolbens mit Stickstoff. — Erläuterungen zu (1) - (8) siehe auch Text, Details siehe die Photographien, Abb. 14 und 15. — *Daten:* Innenmasse: Höhe/Breite/Tiefe 300×300×300 mm; Aussenmasse: Höhe/Breite/Tiefe 500×500×500 mm; Isolation (1): Hartmoltopren-Platten mit λ = 0.019 W/m·h·Grad (*Bayer AG,* D-5090 Leverkusen); Heizung (3): kreisförmiger Heizstab, 1000 Watt; Gebläse: 10 m^3/min., Laufrad (4): Höhe/Tiefe 133/62 mm, Motorenleistung 200 Watt; Regelgenauigkeit bei -100°C ± 0.5° C.

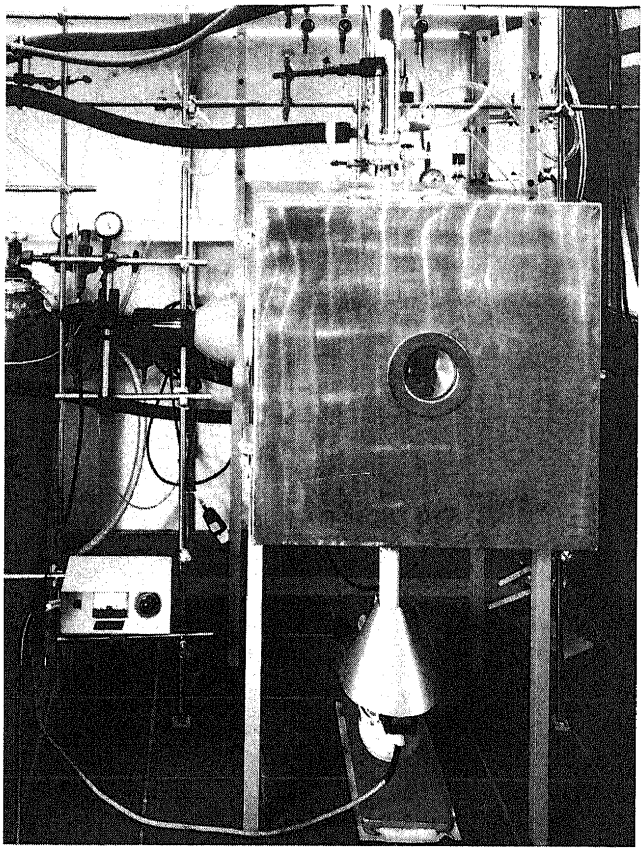


Abb. 14: Kältekammer in betriebsbereitem Zustand. Oben: Tieftemperatur-Tropfrichter, Pt-100- Mess- und Regelfühler im Kolbeninnern bzw. im Kühlraum. Links: Lampe vor Beleuchtungsfenster. Unten: Motor mit Achse für den Magnetrührer im Inneren. Vorne: Kreisförmiges Sichtfenster.

abgebildete Kältekammer wurde aus Stahlblech gefertigt. Für die Isolation (1) zwischen Innen- und Aussenwand dienten Hartschaumplatten. Als Sicht- und Beleuchtungsfenster (2) wurden evakuierte Glaszylinder eingesetzt, die mit Metallringen in die Gehäusewandung eingeschraubt wurden. Die Heizung (3) besteht aus einem Heizstab, der kreisförmig um das Ventilatorlaufrad (4) angeordnet ist. Die gesamte, mit einem Sichtfenster versehene Vorderfront lässt sich leicht abheben, sie wird durch Spannfedern angedrückt und ist mit einer Moltopren-Hartschaumplatte abgedichtet; dadurch ist die Reaktionskammer gut zugänglich. Die Durchführungen für die Reaktionskolben und den Magnetrührer (5) wurden mit einem exakt eingepassten Polyurethandeckel abgedichtet. Der flüssige Stickstoff wird mit einem Druck von 0,2-0,6 bar von vorne, durch eine Düse (6) fein verteilt, in die Mitte des Laufrades gespritzt, wo er verdampft. Das kalte Gas wird vom Ventilator angesogen und um die zwei seitlichen Leitbleche (7), welche für eine gleichmässige Verteilung sorgen, in die Kühlkammer geblasen. Bei Überdruck öffnet sich ein Ventil auf der Kammeroberseite. Die Temperaturregelung erfolgt über einen Pt-100 Messfühler (8) im Gasraum.

Um die Wärmeübertragung in der Kältekammer mit derjenigen im Kryostaten vergleichen zu können, wurden 3,7 ml Propionaldehyd (52 mmol) in 60 ml THF bei -100°C mit einem Aequivalent Butyllithium in Hexan von -100°C bei einer Reaktionstemperatur von -100°C bis -98°C tropfenweise versetzt. Die Reaktionsdauer betrug im Kryostaten 20 Min. und in der Kältekammer 45 Min. Wurde das Butyllithium hingegen in 10 Sekunden zugespritzt, so wurde die Anfangstemperatur von -100°C im Kryostaten nach 5 Min. erreicht, in der Kältekammer hingegen erst nach 13 Min. Diese Zeiten zeigen, dass sich auch stark exotherme Reaktionen [14] in der Kältekammer durchführen lassen.

2.3. Reaktionsmedien

Für die einzelnen Reaktionen erwiesen sich die folgenden Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische als besonders geeignet:

- Metallorganische Reaktionen	Temperaturbereich bis (°C)
Tetrahydrofuran (THF)	-105
Diäthyläther (Et_2O)	-110
Dimethyläther (Me_2O)	-40 bis -135
2-Methyltetrahydrofuran (MeTHF)	-135
2-Methyltetrahydrofuran/Dimethyläther (4:1)	-40 bis -150
Isopentan	-160

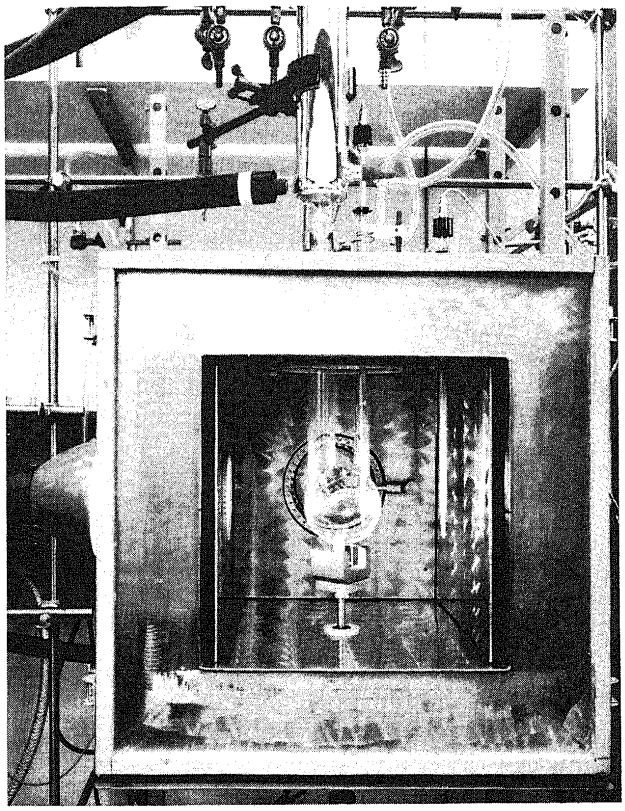


Abb. 15: Kältekammer ohne Vorderwand. Hinten: Laufrad des Ventilators und N_2-Düse. Rechts und links im Innenraum die Leitbleche, an denen vorbei der N_2-Strom nach vorne und in die Kammer geleitet wird. Im Inneren ist ein 250 ml-Kolben mit zwei langen Hälsen zu sehen, im dünneren Hals der Messfühler, auf dem dickeren Hals der Tropfrichter. Rechts neben dem Kolben: Pt-100-Messfühler zur Temperaturregelung durch Öffnen und Schliessen des Magnetventils für die Stickstoffzufuhr. Unten im Inneren der Kühlkammer der Magnet zum Rühren des Kolbeninhaltes. Ganz vorne am Aussenrand der Kammer die Dichtungsleisten für die Vorderwand.

- Bromierungen	Temperaturbereich bis (°C)
Methylenchlorid	- 90
Methylenchlorid/Chloroform (3:2)	-105
Difluorchlormethan (Frigen 22,R22)	-50 bis -160
Petroläther	-130
Propan	-150
Isopentan	-160

Der *Dimethyläther* (Sdp. -25°C) steht uns in 50 l-Stahlzylindern von der *BASF Aktiengesellschaft* (D-6700 Ludwigshafen; Schweiz: BASF (Schweiz) AG, 8820 Wädenswil) zur Verfügung. Er ist ein hervorragendes Lösungsmittel für metallorganische Reaktionen (höchster Sauerstoffgehalt aller Aether!), und ein bequemes obendrein: man lässt ihn aus der Vorratsflasche gasförmig durch einen Trockenturm (KOH) in den Reaktionskolben kondensieren; nach der Umsetzung lässt man ihn abdampfen — mit oder ohne Rückgewinnung durch Kondensation in einer Kühlfalle. — Ein *Isopentan*-Gemisch (Sdp. *ca.* +28°C) wird uns von der *VEBA* über die *Chemischen Werke Hüls* (D-4370 Marl) in 200 l-Druckgefässen zur Verfügung gestellt; es kann in einem kühlen Raum in normalen Lösungsmittelfässern aufbewahrt werden. - *Frigen-22* (Sdp. -41°C) erhalten wir von der *Hoechst AG* (D-6230 Frankfurt-Hoechst; Generalvertretung für die Schweiz: Plüss-Staufer AG, 4665 Oftringen) in Druckbehältern, ähnlich Camping-Gasflaschen.

3. Beispiele für Umsetzungen bei Temperaturen unter -80°C

Unsere Arbeiten über Tieftemperatur-Reaktionen wurden mit rein *präparativer* Zielsetzung durchgeführt. Es wurde geprüft, in wie weit man die Selektivität von Reaktionen und damit die Ausbeuten und Reinheiten der Produkte durch Temperaturerniedrigung unter -80°C steigern kann. Es gibt zahlreiche Reaktionen, deren freie Aktivierungsenthalpien klein genug für einen Vorstoss in diesen Temperaturbereich sind. Von ihnen haben wir zwei praktisch wichtige Umsetzungen untersucht: die Bromierung von Olefinen und die Addition verschiedener Elektrophile an Lithium-Enolate.

3.1. Additionen von Brom an Olefine

Über diese Reaktion gibt es zahlreiche Veröffentlichungen [15], die sich mit dem Einfluss der Substituenten am Olefin, des Lösungsmittels, des Bromierungsreagens, der Bromkonzentration, des Zugabemodus und verschiedener Zusätze wie Molekularsieb, Kronenäther, Halogenwasserstoff oder Bromiden befassen. Sie ist für Tieftemperaturuntersuchungen deshalb besonders geeignet, weil sie häufig von Nebenreaktionen begleitet ist [15] und weil aus thermochemischen Messungen bekannt ist, dass sie selbst bei -160°C noch sehr schnell abläuft [15]. In der Tabelle 5 sind einige Resultate dargestellt. Man sieht, dass Ausbeuten und/oder Selektivitäten in diesen Fällen eindrucksvoll zunehmen, wenn die Temperatur erniedrigt wird, vergleiche auch die Gaschromatogramme in den Abb. 16 und 17. In anderen Fällen ist die Selektivitätssteigerung nicht so gut, oder gar nicht vorhanden. So konnten bei Umsetzungen von Olefingemischen mit Unterschuss Brom nur bescheidene Selektivitäten erreicht werden, auch verbesserte sich das 3:1-

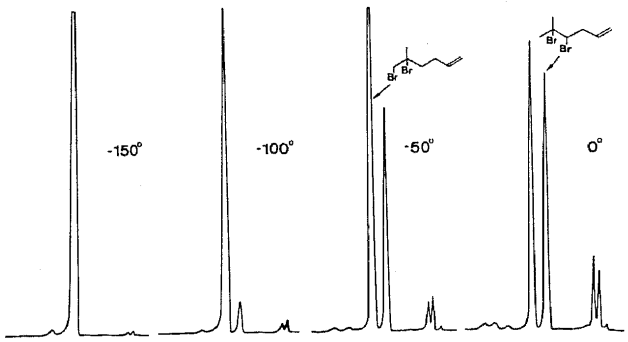
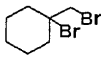
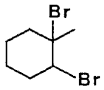
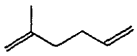
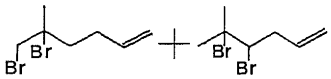
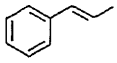
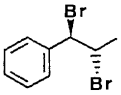
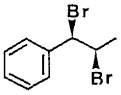


Abb. 16: Gaschromatogramme der Komponenten kurzer Retentionszeit aus der Umsetzung von 2-Methyl-hexadien-1.5 mit Brom (siehe 3. Beispiel in Tabelle 5).

Tabelle 5. Bromierungen einiger Olefine bei verschiedenen Temperaturen. Vorgekühlte Bromlösungen (1-molar in den ersten drei Fällen, 0.1-molar in den letzten beiden Fällen) wurden tropfenweise zugegeben. Die Lösungsmittel sind M/C = Methylenchlorid/Chloroform 3:2, F = CHF_2Cl, P = Propan, M = Methylenchlorid.

Edukt	Produkt(e)	(Verhältnis)	Temp. [°C] (Medium)	% Ausb.
			− 10° (M/C) − 70° (M/C) −100° (M/C) −150° (F)	54 79 86 95
			− 10° (M/C) −145° (F)	67 92
 (s.a. Abb. 16)	 (+ andere Produkte [18])	(1:1) (2:1) (200:1) (> 500:1)	0° (M/C) − 50° (F) −100° (M/C) −150° (F)	40 43 30 65
 (E) (s.a. Abb. 17)	 (*u*)	(88:12) (92:8) (> 500:1)	0° (M) − 50° (F) −150° (F)	98 97 97
 (Z)	 (*l*)	(28:72) (14:86) (10:90) (7:93)	0° (M) −100° (F) −150° (F) −150° (P)	95 90 85 97

Verhältnis von *trans*- zu *cis*-Dibromindan bei der Addition an Inden unterhalb von -50°C nicht mehr.

3.2. Thiolierung, Acylierung und Addition von Lithiumenolaten an Aldehyde

Bei vielen Reaktionen von Enolaten mit Elektrophilen ist das Primärprodukt entweder thermolabil oder es wird von einem der Vorläufer unter Bildung von Folgeprodukten angegriffen.

Dies ist für die Thiolierung des aus dem Silylenoläther und Methyllithium erzeugten Lithiumenolats von Hexanal [17] im Schema 1 demonstriert. Durch die *Thiolierung* entsteht 2-Phenylthio-hexanal (**1**), ein Aldehyd mit einer Carbonylgruppe und einem α-CH-Proton, die viel reaktiver sind als die von Hexanal

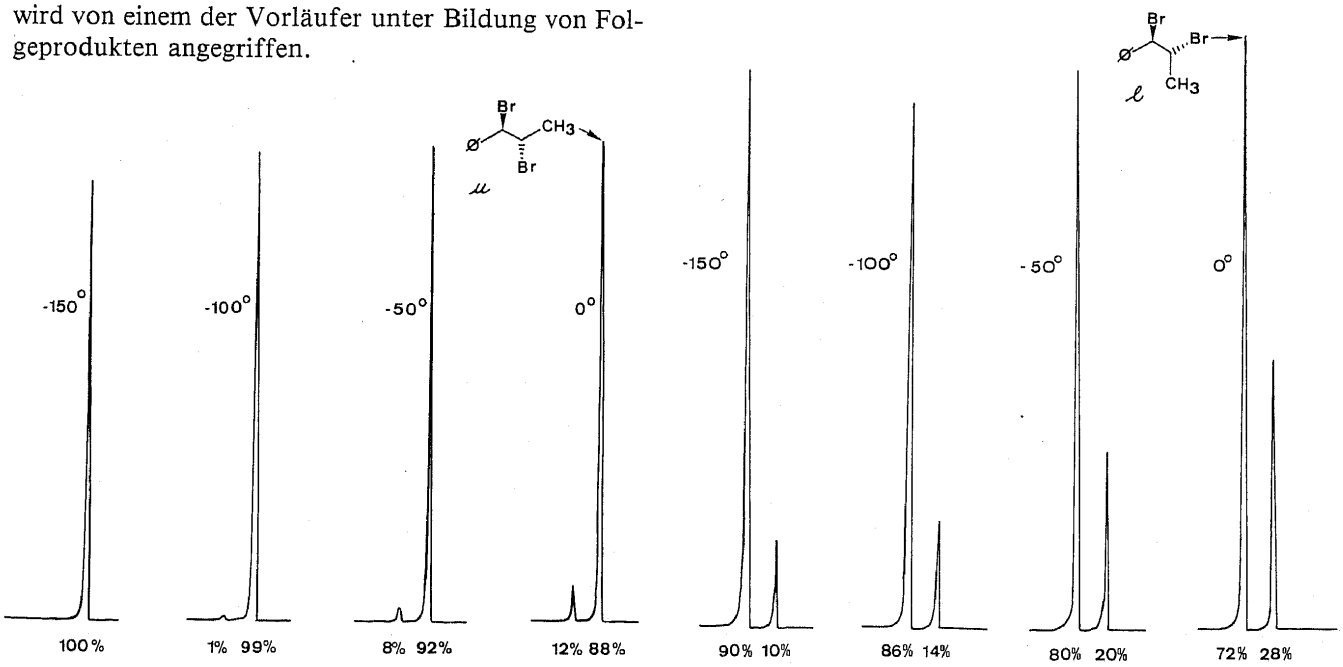
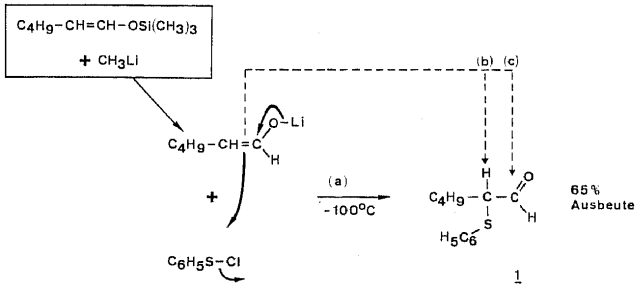


Abb. 17: Gaschromatogramme der *l/u*-Gemische aus E- (rechts) und Z-1-Phenylpropen (links) und Brom, wie sie unter den in *Tabelle 5* angegebenen Bedingungen erhalten wurden. Das bevorzugte Produkte resultiert jeweils aus einer «*trans*»-Addition an die Doppelbindung des Substrates.

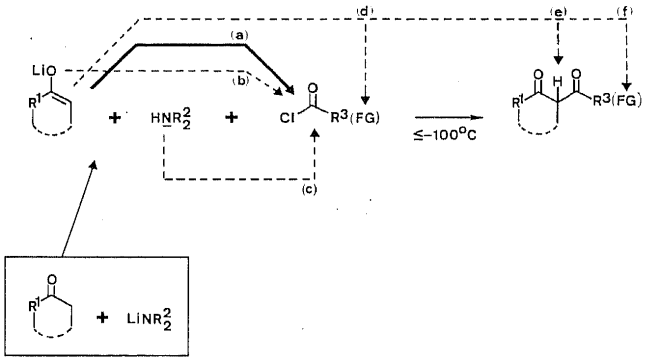
selbst. Daher ist zu erwarten, dass das Enolat des Hexanals das Produkt angreift, was zu einem Ausbeuteverlust führen muss. Durch langsame Zugabe der Enolatlösung zum Sulfenylchlorid bei tiefer Temperatur erhält man aber das gewünschte Produkt **1** in 65% Ausbeute [20].

Schema 1: 1:1-*Thiolierung* eines Aldehydenolates mit Phenylsulfenylchlorid



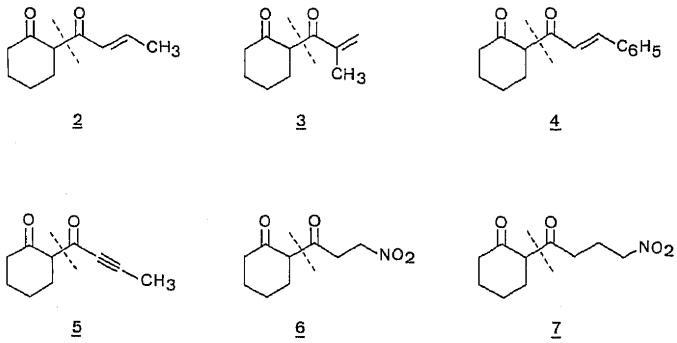
Zugabe der Enolatlösung in THF zu der bei -100°C gerührten Lösung einer *äquimolaren* Menge des Sulfenylchlorids im selben Lösungsmittel. — (a) Gewünschte *Thiolierung;* (b) unerwünschte Deprotonierung des Produktes durch das Enolat; (c) unerwünschte Aldol-Addition des Enolats an den thiolierten Aldehyd.

Schema 2: Mögliche Konkurrenz- und Folgereaktionen bei der Acylierung von Enolaten



Zugabe von Lithiumenolaten zu äquimolaren Mengen eines zusätzlich funktionalisierten Säurechlorids bei sehr tiefer Temperatur führt nach (a) in guten Ausbeuten zu β-Ketocarbonylverbindungen. Diskussion der Konkurrenz- und Folgereaktionen (b) - (f) siehe Text.

Ähnliche Probleme wie bei der Thiolierung können bei der *Acylierung von Enolaten* zu 1.3-Dicarbonylverbindungen auftreten, siehe Schema 2: Neben der gewünschten C-Acylierung (a) können als Konkurrenzreaktionen die O-Acylierung (b), der Angriff (d) des Enolates an einer im Säurechlorid vorhandenen zusätzlichen funktionellen Gruppe (FG), und — bei Erzeugung des Enolates mit einem Lithiumamid — die Bildung (c) von Carbonsäureamiden erfolgen; als Folgereaktionen des gebildeten 1.3-Dicarbonylderivates können Deprotonierung (e) und Angriff (f) an der funktionellen Gruppe eintreten. Als zusätzlich funktionalisierte Säurechloride wurden Crotonsäure-, Methacrylsäure-, Zimtsäure-, Tetrolsäure-, 3-Nitropropionsäure- und 4-Nitrobuttersäurechlorid eingesetzt [1] [8] [21] [22]. Die Tieftemperaturtechnik lieferte bei Zugabe von Lithiumcyclohexenolat zu den Säurechloriden im äquimolaren Verhältnis die β-Diketone **2-7** [23]. In allen Fällen



waren die Ausbeuten bei Verwendung der Tieftemperatur-Tropftrichter (Abb. 6) deutlich höher als bei Einsatz der Überdrücktechnik ohne Eintauchen des *Teflon*schlauches in die Enolatlösung (Abb. 5), siehe Tabelle 6. Nicht in allen Fällen konnte allerdings die Ausbeute durch Erniedrigung der Temperatur unter -80°C erhöht werden. Die Tabelle 6 enthält die entsprechenden Angaben, aus denen auch hervorgeht, dass für jedes Säurechlorid etwas verschiedene optimale Bedingungen gefunden wurden. Einige experimentelle Details folgen.

Angaben über die experimentelle Durchführung der Acylierung von Ketonen

Methode A-1 (Abb. 6)

Erzeugung der Lithiumenolate durch Deprotonierung der Ketone mit LDA (Lithium-diisopropylamid) oder LTMP (Lithiumtetramethylpiperidid): Im Tieftemperaturtropftrichter wurde Diisopropylamin oder Tetramethylpiperidin in THF bzw. in Me_2O/MeTHF 4:1 gelöst, auf -78°C abgekühlt und unter Rühren mit der berechneten Menge BuLi versetzt. Beim Diisopropylamin betrug die Metallierungszeit 30 Minuten, beim Tetramethylpiperidin 60 Minuten. Zum Lithiumamid wurde eine äquimolare Menge Keton getropft, 30 Minuten gerührt (Enolatkonzentration 10 mmol pro 25 bis 30 ml Lösung) und auf die Reaktionstemperatur gebracht. Im Reaktionskolben wurde ein Aequivalent Säurechlorid im selben Lösungsmittel auf die Reaktionstemperatur vorgekühlt und tropfenweise mit der Enolatlösung versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 1 bis 2 Std. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das kalte Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter mit Äther und 2 N Salzsäure gegossen, die wässrige Phase zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit 0,1 M Bicarbonat und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 oder $MgSO_4$ getrocknet und am RV. eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch «Flash»-Chromatographie oder durch Fällen des Cu(II)-Komplexes des Diketons [4] gereinigt. Hierzu wurde das Reaktionsgut in Methanol aufgenommen und mit einer heissen Lösung von 0,6 eq. Cu(II)-acetat Monohydrat in Wasser versetzt. Man liess auf Raumtemperatur kommen und filtrierte den graugrünen Komplex ab. Die β-Dicarbonylverbindung wurde mit 10 proz. Schwefelsäure freigesetzt und in CH_2Cl_2 aufgenommen.

Methode A-2

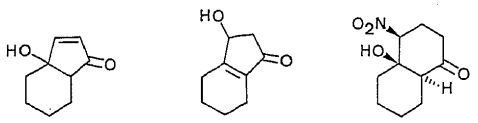
Erzeugung des Lithiumcyclohexenolats durch Spalten von 1-Trimethylsilyloxy-1-cyclohexen [25]: Der Trimethylsilylenoläther

wurde im Tieftemperaturtropftrichter in THF oder MeTHF auf -20°C vorgekühlt und unter Rühren mit einem Aequivalent MeLi versetzt. Nach 1 Std. bei RT. wurde auf die Reaktionstemperatur abgekühlt, wobei im Falle des Lösungsmittelgemisches Me_2O/MeTHF 4:1 der Dimethyläther unterhalb -40°C noch einkondensiert wurde (Enolatkonzentration 10 mmol pro 20 bis 30 mml Lösung). Die Umsetzung des Lithiumenolates mit dem Säurechlorid sowie die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte wie oben beschrieben.

Methode B (Abb. 5)

Der Tieftemperaturtropftrichter wurde durch einen Kolben ersetzt, in welchem das Enolat hergestellt wurde, wobei wegen der nachfolgenden Operation kondensierte Gase als Lösungsmittel nicht verwendet werden konnten. Die Enolatlösung wurde durch einen *Teflon*schlauch mittels eines Argon-Überdruckes zur vorgekühlten Lösung des Säurechlorides gedrückt. Die Aufarbeitung und Reinigung des Reaktionsgemisches erfolgte wie oben beschrieben. Die Modifikationen B-1 und B-2 entsprechen den obigen A-1 und A-2.

Die Nitroketone [26] **6** und **7** sind nützliche Zwischenprodukte auf dem Weg zu einer Fünfring- [22] bzw. Sechsring-Anellierung [27], siehe die Bicyclen **8** und **9** bzw. **10**.

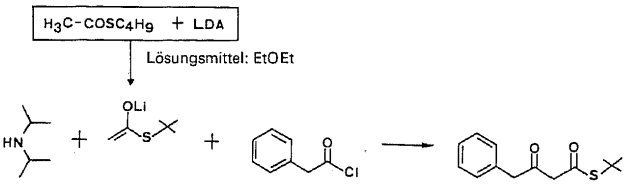


8 (aus 6) 9 10 (aus 7)

Bei der Acylierung von Essigsäure-*t*-butylthiolesterenolat mit Phenylessigsäurechlorid wurden zur Erzielung bester Resultate zwei Aequivalente des Enolates vorgelegt und mit einem Aequivalent Säurechlorid versetzt, auch erwies sich hier Diäthyläther im Vergleich zu THF als besseres Lösungsmittel, siehe die Angaben im Schema 3.

Schema 3:

Acylierung eines Thiolesterenolates mit einem Säurechlorid



Äquiv. Lösung von °C Temp. vorgelegt	Äquiv. Lösung von °C Temp. zugegeben	Ausbeute
1/− 80°	1/+ 20°	25 %
1 (+1 LDA)/−100°	1/−100°	25 %
2/− 80°	1/+ 20°	46 %
2/− 80°	1/− 80°	61 %
2/−100°	1/−100°	70 %

Verwendung von THF lieferte maximal nur 10 % β-Ketoester, in *t*-Butylmethylether entstand bei −100°C 25 % des Esters; Zugabe von 2 Äquiv. des Enolates zu 1 Äquiv. des Säurechlorids (beide −100°C) in Äther lieferte 35 % Ester.

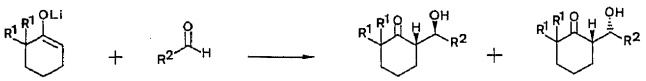
Tabelle 6: Diketone **2** - **7** durch Zugabe vorgekühlter Lösungen von Lithiumcyclohexenolat zu Lösungen äquimolarer Mengen der entsprechenden Säurechloride nach Methode A (gekühlter Tropftrichter, Abb. 6) oder B (Überdrücken ohne Eintauchen, Abb. 5). Weitere Angaben siehe Bemerkungen, Text und Ref. [1,8,21,22,27].

Produkt	Ausb. [%]	Temp. [°C]	Methode	Bemerkungen
2	83	- 75	A-1	Enolat aus Keton und 2 LDA in Me_2O/MeTHF (4:1) erzeugt
	38	- 75	B-1	
	97	-150	A-1	2 Aequivalente Enolat zugegeben
3	10	- 75	A-1	Enolat aus Keton und 1 LTMP in THF erzeugt
	<1	- 75	B-1	
4	95	- 80	A-1	0.4 molare Lösung des Enolats
	55	- 80	B-1	
	92	-150	A-1	Me_2O/MeTHF (4:1) statt THF
5	85	- 75	A-1	Enolat aus Keton und 1 LTMP in THF erzeugt
	85	-150	A-1	
	50	- 75	A-1	1 LDA statt LTMP; 50% Diisopropylcarbonsäureamid gebildet
	69	-150	A-1	Me_2O/MeTHF (4:1) statt THF; keine Amidbildung mehr
6	68	-100	B-2	20-mmol-Ansätze unter sonst gleichen Bedingungen
	38	- 75	B-2	
7	75	-100	B-1	40 mMol-Ansatz
	85	-100	B-2	20mMol-Ansatz

Bei der *Aldoladdition* von Lithiumcyclohexenolaten an Aldehyde wurde bei Erniedrigung der Temperaturen von -70°C bis auf -145°C praktisch kein Effekt auf das Diastereomerenverhältnis festgestellt, in welchem sich die Addukte bilden, siehe Schema 4. Auch ist es in diesem Fall unwesentlich, ob die zuzugebende

Schema 4:

Aldoladditionen bei sehr tiefen Temperaturen



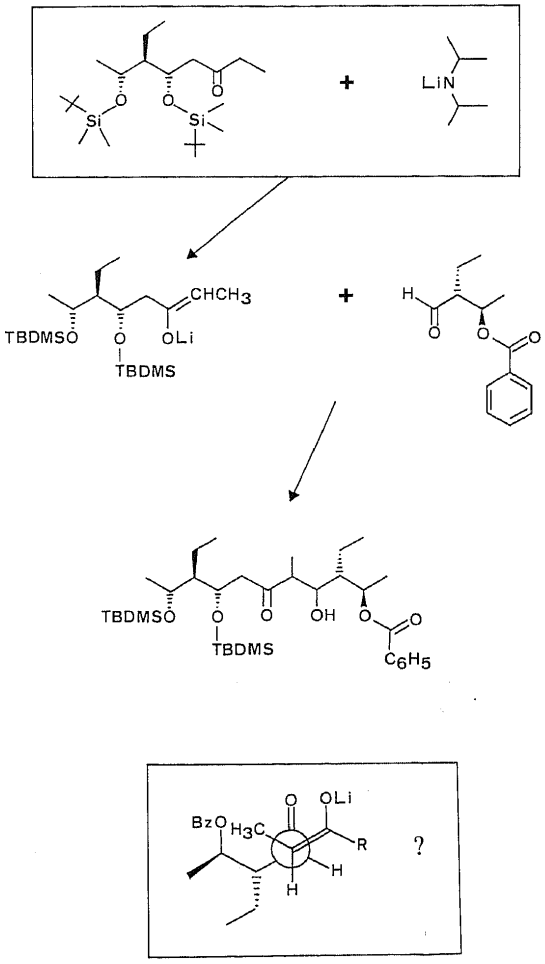
			Verhältnis
Temperaturbereich −70° bis −145°C	$R^1 = H$,	$R^2 = CH_3$:	84/16 bis 87/13
	$R^1 = H$,	$R^2 = C_6H_5$:	79/21 bis 85/15
	$R^1 = CH_3$,	$R^2 = C_6H_5$:	94/6 bis 95/5

Die Enolatlösung wurde, je nach gewünschter Reaktionstemperatur, in THF, MeTHF oder Me_2O/MeTHF aus Keton und LDA erzeugt und mit einer THF-Lösung des Aldehyds versetzt. Durch Aufarbeiten nach sehr kurzen oder sehr langen Reaktionszeiten (mit Aufwärmen) wurde sichergestellt, dass kinetische Kontrolle vorliegt. Die chemischen Ausbeuten lagen über 80 % [28].

Aldehydlösung vorgekühlt wurde oder nicht. Andererseits erwies sich die Tieftemperaturtechnik als äusserst nützlich bei der in Schema 5 skizzierten Aldoladdition zu einem hochfunktionalisierten Produkt, das

Schema 5:

Regioselektive Erzeugung und diastereoselektive Addition eines Ketonenolates an einen Aldehyd bei −100 °C zu einem Produkt mit fünf funktionellen Gruppen und sieben Chiralitätszentren.



Durchführung in der Apparatur von Abbildung 6 im 0.5 mmol-Massstab.
Schritt 1: Erzeugung von LDA in THF bei −70 °C aus Diisopropylamin und Butyllithium im Reaktionskolben und Abkühlen auf −100 °C.
Schritt 2: Zugabe einer −100 °C kalten THF-Lösung des Ketons zum LDA und 30 Min. Rühren bei −100 °C bis −70 °C zur Erzeugung des Enolats.
Schritt 3: THF-Lösung des Aldehyds im sorgfältig gespülten Tropftrichter herstellen und auf −100 °C abkühlen.
Schritt 4: Tropfenweise Zugabe der Aldehydlösung zur Enolatlösung (beide −100 °C) unter Aldoladdition.
Schritt 5: Zugabe von Essigsäure (ca. 10 % in THF), Aufarbeitung (Äther, wässr. $NaHCO_3$) und Chromatographie (Silicagel, Pentan/Äther 9:1).

im Zusammenhang mit einer Makrolidsynthese hergestellt wurde [29]. Neben 27 % unumgesetztem Keton isolierte man 44 % eines laut 300 MHz ^{1}H-NMR-Spektroskopie diastereomerenreinen Aldols mit bisher unbekannter Konfiguration an den beiden neu entstandenen Chiralitätszentren. Wir nehmen an, dass das Z-konfigurierte Lithiumenolat entsteht — wie üblich bei der Erzeugung mit LDA in THF [30] — und dass die Addition bezüglich Aldehyd dem cyclischen Modell der *Cram*'schen Regel [3] und bezüglich Verknüpfung der trigonalen Zentren der allgemeinen Topizitätsregel [32] folgt, siehe Schema 5, unten, und vergleiche eine vor kurzem publizierte Erythronolid-Synthese [33].

4. Schlusswort und Dank

Die beschriebenen Apparaturen erleichtern die Durchführung von Reaktionen bei sehr tiefen Temperaturen im präparativen Maßstab. Die besprochenen Beispiele zeigen die grossen Möglichkeiten, aber auch die Grenzen dieser Technik zur Steigerung der Selektivität von Reaktionen. Wenn der vorliegende Artikel möglichst viele präparativ-synthetisch arbeitende Chemiker dazu animieren kann auch in den Temperaturbereich unter -80 °C vorzustossen und ihr Glück zu versuchen, erfüllt er seinen Zweck.

Wir danken vor allem den Mitarbeitern der mechanischen Werkstatt (Leitung *H. Schnyder*) unseres Laboratoriums für den Bau der Apparaturen und die flexible Kooperation. — Den folgenden Firmen sind wir für kostenlose Lieferungen zu Dank verpflichtet: *VEBA-Oel,* D-4460 Gelsenkirchen-Buer und *Chemische Werke Hüls AG,* D-4370 Marl für Isopentan, *HOECHST Aktiengesellschaft,* D-6230 Frankfurt/Main 80 für Frigen, *BASF Aktiengesellschaft,* D-6700 Ludwigshafen für Dimethyläther und *Bayer AG,* D-5090 Leverkusen für Hartmoltopren Isolierplatten. — Der *Sandoz AG,* CH-4002 Basel danken wir für finanzielle Unterstützung und für die Überlassung einiger Geräte sowie von technischem *know-how* (Dr. *L. Hub*). Schliesslich werden die Untersuchungen über Aldolreaktionen zur Makrolidsynthese (Schema 5) grosszügig im Rahmen eines *Schweizerischen Nationalfonds*-Projektes (Nr. 2.306-0.81) gefördert.

Literaturverzeichnis

1 Zum Teil aus der Doktorarbeit von *August E. Hidber,* ETH Zürich, 1982, Dissertation ETH Nr. 7052.
2 *B. Giese:* Angew. Chem. *89,* 162 (1977); *ibid.* Int. Ed. Engl. *16,* 125 (1977).
3 *G. W. Klumpp:* «Reaktivität in der organischen Chemie I», G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, S. 48.
4 *D. Seebach* und *A. Hidber:* Organic Synthesis *61,* 42 (1983).
5 *D. Seebach, H. Dörr, B. Bastani* und *V. Ehrig:* Angew. Chem. *81,* 1002 (1969); *ibid.* Int. Ed. Engl. *8,* 982 (1969).
6 *D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N.P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei* und *M. Schmidt:* Helv. Chim. Acta *60,* 301 (1977).
7 *D. Seebach, G. Crass, E.M. Wilka, D. Hilvert* und *E. Brunner:* Helv. Chim. Acta *62,* 2695 (1979).
8 *D. Seebach, Th. Weller, G. Protschuk, A.K. Beck* und *M.S. Hoekstra:* Helv. Chim. Acta *64,* 716 (1981).
9 Nach dem Abschluss der vorliegenden Arbeit wurde in Erfahrung gebracht, dass am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim-Ruhr für die Untersuchung von Allylnickelderivaten geringer thermischer Stabilität eine ähnliche Apparatur eingesetzt wurde. Sie war so konstruiert, dass Filtrationen bei tiefer Temperatur durchgeführt werden konnten. Im gesamten Temperaturbereich von 0 °C bis -130 °C lag die Regelgenauigkeit bei ±5 °C.
10 a) *C.W. Kanolt, O.A. Hougen, R.A. Ragatz, W.E. Forsythe,* in «International Critical Tables of Numerical Data, Physics,

Chemistry and Technology», McGraw-Hill Book Company, New York, 1926, Band I, S. 61;
b) *H. Kienitz,* in «Methoden der Organischen Chemie», G. Thieme Verlag, Stuttgart 1959, Band I/2, S. 662; c) *S.L. Murov,* in «Handbook of Photochemistry», M. Dekker Verlag, New York, 1973, S. 147.

11 Neuerdings ist von der Firma *Chemische Werke Hüls AG* auch das Aethylcyclohexan zugänglich. Es hat einen Siedepunkt von 132°C, einen Erstarrungspunkt von -111°C sowie eine Viskosität bei -40°C von 2,62 mPa·s.

12 *Angst+Pfister AG,* Zürich, in «Kunststoff-Information».

13 *Th. Laube,* Teil der geplanten Dissertation, ETH Zürich.

14 Die Addition von Butyllithium an Propionaldehyd hat eine Wärmetönung von *ca.* — 190 KJ/mol (- 45 Kcal/mol): *A. Hidber,* unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, 1981.

15 Übersicht: *A. Roedig,* in «Methoden der Organischen Chemie», G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1960, Band V/4, S 38.

16 *G.B. Sergeev* und *A.P. Shvedchikov,* Zhurnal Vses. Khim. Obva im. Mendeleeva *18,* 52 (1973).

17 Da bekannt war [15], dass die Bromaddition an Olefine in unpolaren Lösungsmitteln durch Licht, katalytische Mengen von Wasser, Halogenwasserstoffe, Metallsalze, Jod und Glasperlen stark beschleunigt wird, wurde der Versuchsführung grosse Aufmerksamkeit geschenkt. Obwohl diese Schwierigkeiten in polaren Lösungsmitteln (Wasser, Alkohol) nicht auftreten, wurde auf diese Lösungsmittel verzichtet, da sie den Temperaturbereich stark eingeschränkt hätten und zudem leicht an der Reaktion teilnehmen. Da die zugetropfte Bromlösung sich jeweils entfärbte, bevor sie die Kolbenwand erreichte, ist es unwahrscheinlich, dass die Reaktion an der Glaswand stattfand. Die verwendeten Lösungsmittel und Gase (Methylenchlorid, Chloroform, Difluorchlormethan, Pentan, Propan) wurden mit geeigneten Reagentien getrocknet (P_2O_5, NaH, KOH); Brom wurde mit konz. Schwefelsäure ausgeschüttelt und unter Lichtausschluss destilliert. Die Bromierungsreaktionen wurden unter Argon und Lichtausschluss durchgeführt. Verdünnte Bromlösungen wurden so langsam zugetropft, dass kein Temperaturanstieg registriert werden konnte.

18 Wir wissen nicht, wie sich das 2.3-Dibromderivat bildet. Neben den beiden angegebenen Dibromiden entstehen das Bromaddukt an die monosubstituierte Doppelbindung und Tetrabromide.

19 Zur *like/unlike*-Spezifikation von Diastereomeren siehe: *D. Seebach* und *V. Prelog:* Angew. Chem. *94,* 696 (1982); *ibid.* Int. Ed. Engl. *21,* 654 (1982).

20 *D. Seebach* und *M. Teschner:* Tetrahedron Lett. *1973,* 5113; *D. Seebach* und *M. Teschner:* Chem. Ber. *109,* 1601 (1976).

21 *A.K. Beck, M.S. Hoekstra* und *D. Seebach:* Tetrahedron Lett. *1977,* 1187.

22 *D. Seebach, M.S. Hoekstra* und *G. Protschuk:* Angew. Chem. *89,* 334 (1977); *ibid.* Int. Ed. Engl. *16,* 321 (1977).

23 Die meisten dieser Verbindungen liegen in CCl_4-Lösung lt. ^{1}H-NMR.-Spektren in der Enolform vor.

24 *J.T. Adams* und *C.R. Hauser:* J. Am. Chem. Soc. *66,* 1220 (1944).

25 a) *G. Stork* und *P.F. Hudrlik:* J. Am. Chem. Soc. *90,* 4462 (1968);
b) *J.K. Rasmussen:* Synthesis *1977,* 91.

26 Die Herstellung der Nitrodiketone **6** und **7** durch 1:1-Acylierung ist besonders erstaunlich: in **6** sind z.B. nicht nur die aciden Wasserstoffe zwischen den beiden Carbonylgruppen und in α-Stellung zur Nitrogruppe (pK_s beider Arten von CH-aciden Gruppen in wässrigem Medium *ca.* 10) vorhanden, sondern es könnte auch die sehr begünstigte β-Eliminierung von HNO_2 aus der β-Nitroketon-Einheit eintreten.

27 *Th. Weller, D. Seebach, R.E. Davis* und *B.B. Laird:* Helv. Chim. Acta *64,* 736 (1981).

28 Das analytisch reine *u*-2-(Phenylhydroxymethyl)-6.6-dimethylcyclohexanon schmilzt bei 25-26°C, das *l*-Diastereomere bei 78-79°C; die Trennung gelingt leicht durch flash-Chromatographie [*W.C. Still, M. Kahn* und *A. Mitra:* J. Org. Chem. *43,* 2923 (1978)].

29 *S. Thaisrivongs:* bisher unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, 1983.

30 *R.E. Ireland, R.H. Mueller* und *A.K. Willard:* J. Am. Chem. Soc. *98,* 2868 (1976); *C.H. Heathcock, C.T. Buse, W.A. Kleschick, M.C. Pirrung, J.E. Sohn* und *J. Lampe:* J. Org. Chem. *45,* 1066 (1980).

31 *D.J. Cram* und *K.R. Kopecky:* J. Am. Chem. Soc. *81,* 2748 (1959); *D.J. Cram* und *D.R. Wilson:* J. Am. Chem. Soc. *85,* 1245 (1963); *W.C. Still* und *J.A. Schneider:* Tetrahedron Lett. *21,* 1035 (1980).

32 *D. Seebach* und *J. Goliński:* Helv. Chim. Acta *64,* 1413 (1981) und dort zitierte Literatur.

33 *S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, Sk.A. Ali* und *D.S. Garvey:* J. Am. Chem. Soc. *103,* 1568 (1981); *S. Masamune, J.W. Ellingboe* und *W. Choy:* J. Am. Chem. Soc. *104,* 5526 (1982).