

- Enzym: *Andersson*, Ark. Kem. Mineral. Geol. Ser. A 11, Nr. 17 [1934]; Milchsäuredehydrase aus Hefe: *Adler* u. *Michaelis*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 285, 154 [1935]. *Bertho* u. *v. Zychlinski*, Liebigs Ann. Chem. 512, 81 [1934]. Bernsteinsäure-Dehydrase aus Hefe: *Andersson*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 217, 186 [1933], 225, 57 [1934]. Vgl. die umfassende Übersicht von *Bertho*, Chemiker-Ztg. 59, 953 [1935]; siehe dazu die S. 451¹¹) erwähnte Einschränkung. — (53) *v. Euler* u. *Myrbäck*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 139, 15 [1924]. — (54) *v. Euler* u. *Günther*, ebenda 235, 104, 237, 221 [1935], 239, 83 [1936]; *v. Euler* u. *Vestin*, Svensk Kem. Tidskr. 47, [1935]. — (55) *N. Das*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 238, 269 [1936]. — (56) *Adler* u. *Michaelis*, ebenda 238, 261 [1936]. — (57) *v. Euler* u. *Adler*, ebenda 238, 245 [1936]. — (58) *v. Euler* u. *Josephson*, ebenda 133, 279 [1923/24], 162, 85 [1926]; Vgl. dazu *Waldschmidt-Leitz*, diese Ztschr. 44, 573 [1931]; *Balls* u. *Köhler*, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 34 [1931]; *Waldschmidt-Leitz* u. *Balls*, ebenda 64, 45 [1931]. — (59) Vgl. *Langenbeck*, Erg. d. Enzymf. 2, 314 [1933]. — (60) *v. Euler* u. *Brunius*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 175, 52 [1928]; *Myrbäck* u. *Jacobi*, ebenda 161, 245 [1926]; *v. Euler* u. *Myrbäck*, ebenda 165, 28 [1927]. — (61) Über die Verknüpfung von Dismutation und Dehydrierung s. *Wieland* u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 477, 32 [1929], 483, 217 [1930]. — (62) *v. Euler* u. *Adler*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 238, 251 [1936]; auch aus *Lehmanns* Messungen des Redoxpotentials, Biochem. Z. 274, 321 [1934]; vgl. *Lipmann*, ebenda 274, 329 [1934], ist die Rückläufigkeit abzuleiten. — (63) *Lohmann*, ebenda 271, 264 [1934]; vgl. *v. Euler*, *Adler* u. *Pettersson*, Svensk Kem. Tidskr. 47, 249 [1935]. — (64) *v. Euler* u. *Adler*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 235, 122 [1935]. — (65) *Oppenheimer*: Die Fermente, 5. Aufl. — (66) *Waldschmidt-Leitz* u. *Purr*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 203, 117 [1931], 213, 63 [1932]; Naturwiss. 20, 254 [1932]. — (67) *Weidenhagen*, Z. Ver. dtsh. Zuckerind. 83, 505 [1933]. — (68) *Dyckerhoff*, *Michler* u. *Tadsen*, Biochem. Z. 268, 17 [1934]. — (69) *Willstätter* u. *Rohdewald*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 204, 181 [1932]. — (70) *Bersin*, vgl. Erg. d. Enzymf. 4, 68 [1935]. — (71) *Ambrus* u. *Hartneck*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 189, 24 [1929]. — (72) *Maschmann* u. *Helmert*, ebenda 216, 141 [1933]. — (73) *Stern* u. *Stern*, Biochem. Z. 252, 81 [1932]. — (74) *Purr*, Biochemical J. 29, 5 [1934]. — (75) *Maschmann* u. *Helmert*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 219, 99 [1933]; Biochem. Z. 279, 225 [1935]. — (76) *R. Kuhn* u. *Brann*, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 2317 [1926]. — (77) *Jowett* u. *Quastel*, Biochemical J. 27, 486 [1933]; *Platt* u. *Schröder*, J. biol. Chemistry 104, 293 [1934]. — (78) *Magnus*, ebenda 42, 153 [1904]. — (79) Vgl. die Verhältnisse bei den Phosphatasen (85, 86). — (80) *Achard* u. *Clerc*, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 1904, 812. — (81) *Rosenheim*, J. Physiology 40, Proc. XIV. [1910]. *Woodhouse*, Biochemical J. 26, 1512 [1932]. — (82) *Auhagen*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 204, 149 [1931], 209, 20 [1932]; Biochem. Z. 258, 330 [1933]. — (83) Vgl. Co-Tyrosinase: *Raper*, Biochemical J. 17, 454 [1923]; Co-Urease: *Kato*, Biochem. Z. 136, 498; 139, 352 [1923]. Vgl. *Lövgren*, ebenda 119, 260 [1921]; Coferment T der Glykolyse: *Kraut* u. Mitarb., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 232, 270 [1935]. — (84) *H. Albers* u. *J. Meyer*, ebenda 228, 132, 139 [1934]. — (85) *H. u. E. Albers*, ebenda 232, 165, 235, 47 [1935]; *v. Euler* u. *Adler*, ebenda 235, 139 [1935]. — (86) *H. u. E. Albers*, Ark. Kem. Mineral. Geol. Ser. B 12, Nr. 3 [1935]. — (87) *Abderhalden* u. Mitarb., Fermentforschg. 14, 118 [1932], 12, 411, 13, 47 [1931]. — (88) *Anson* u. *Mirsky*, J. gen. Physiol. 17, 393 [1933]. — (89) *Kleiner* u. *Tauber*, J. biol. Chemistry 106, 501 [1934]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 220, 205 [1933]; *Ege* u. *Menck-Thygesen*, Biochem. Z. 264, 13 [1933]. — (90) *Kunitz* u. *Northrop*, Science 80, 505 [1934]. — (91) Dieselben, J. gen. Physiol. 18, 433 [1935]; Science 78, 558 [1934]. — (92) J. gen. Physiol. 16, 615 [1933]. — (93) ebenda 13, 739 [1930]. — (94) *Kleiner* u. *Tauber*, J. biol. Chemistry 104, 267 [1934]. — (95) *H. Albers*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 218, 113 [1933]. — (96) *H. Albers* u. *Hamann*, Biochem. Z. 255, 44 [1932]. — (97) Vgl. *Albers* u. Mitarb., ebenda 269, 14, 26, 35, 44 [1934]. — (98) Vgl. *Willstätter*, Naturwiss. 15, 596 [1927]. — (99) Vgl. *Pfeiffer*: Organische Molekülverbindungen [1927]; diese Ztschr. 42, 907 [1929]; *Kinoller* u. *Peschke*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 269, 70 [1931]; Liebigs Ann. Chem. 511, 209 [1934], 519, 291 [1935]. — (100) *Wald*, Nature 136, 832 [1935].

[A. 61]

Die Bedeutung der alkaliometallorganischen Verbindungen für die Synthese.

Von Prof. Dr. K. ZIEGLER.

Chemisches Institut der Universität Heidelberg.

(Eingeg. 12. Juni 1936.)

Inhalt: Die Wege zur Herstellung der alkaliorganischen Verbindungen — Additionen der alkaliorganischen Verbindungen an Carbonylgruppen und verwandte Atomgruppierungen. Vergleich mit Grignardschen Verbindungen — Alkaliorganische Verbindungen und Pyridine — Alkaliorganische Verbindungen als Metallüberträger — Reaktionen zwischen alkaliorganischen Verbindungen und ungesättigten Kohlenwasserstoffen

Die alkaliorganischen Verbindungen sind von allen wichtigeren Metallderivaten organischer Reste zuletzt bekanntgeworden. Dies rührte hauptsächlich daher, daß die besonderen Eigenschaften dieser Substanzen Anforderungen an die experimentelle Technik stellten, denen die ältere organisch-präparative Technik nicht gewachsen war. *Wilhelm Schlenk* hat, wie allgemein bekannt ist, vor etwa 20 Jahren in bahnbrechenden Arbeiten die methodischen Schwierigkeiten in einfacher Weise gelöst, alle wichtigen Typen der alkaliorganischen Verbindungen erstmalig in reiner Form isoliert und eine Reihe ihrer Reaktionen studiert¹⁾.

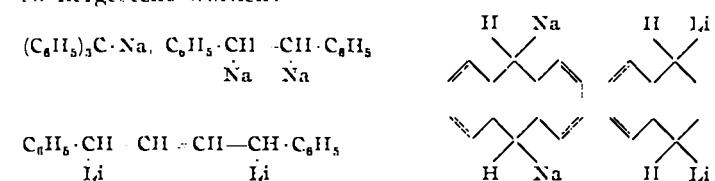
Diese ungemein interessanten Arbeiten haben zunächst keinen sehr nachhaltigen Aufschwung der „metallorganischen Synthese“ nach sich gezogen, trotzdem man erwarten durfte, daß die Verbindungen der Alkalimetalle Reaktionen ermöglichen würden, die sich mit Hilfe der am meisten zu synthetischen Versuchen verwandten Halogenmagnesium-alkylen und -arylen nicht verwirklichen ließen.

¹⁾ Vgl. die ausgezeichnete Darstellung des Gebiets aus *Schlenk* Feder in *Houben-Weyls*, „Methoden der organischen Chemie“, Bd. IV (2. Aufl.). — Die spätere Entwicklung der Schlenk'schen Arbeiten ist Liebigs Ann. Chem. 463, 1-322; 464, 1-42 [1928] zu finden. Das vorstehende Referat kann die ältere Literatur nur andeuten. Ihr wesentlicher Inhalt ist von *C. B. Wooster*, Chem. Reviews 11, 1-91 [1932] übersichtlich dargestellt worden.

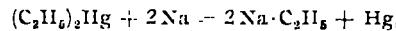
Es lag dies im wesentlichen wohl daran, daß *Schlenk* Substanzen, soweit in einfacher Reaktion zugänglich, verhältnismäßig kompliziert gebaut waren, während die einfachsten Alkaliverbindungen aliphatischer und aromatischer Reste sich nicht sonderlich bequem herstellen ließen.

I. Die Wege zur Herstellung der alkaliorganischen Verbindungen.

Die einfachen Reaktionen waren die Metalladditionen an Radikale und gewisse ungesättigte oder aromatische Kohlenwasserstoffe. Die folgenden Substanzen sind z. B. so hergestellt worden:



Dagegen waren Substanzen wie Natriumäthyl, Lithiumphenyl, Natriumbenzyll nur unter Verwendung von Quecksilberalkylen darstellbar, z. B. im Sinne der Gleichung

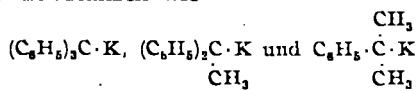


ein Unistand, der ihre Verwendung in größerem Umfange ausschloß.

Für die spätere Entwicklung ist daher in erster Linie die Auffindung neuer Wege zur Herstellung der alkaliorganischen Verbindungen wichtig gewesen. Dem Verfahren der Ätherspaltung, das 1923 von Ziegler und Thielmann²⁾ entdeckt wurde, haftete noch der Nachteil an, daß es in erster Linie zu komplizierteren, phenylsubstituierten Metallalkylen führte. Es verläuft sehr glatt im Sinne der Gleichung

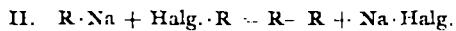
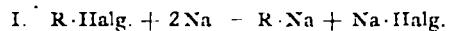


falls R vorzugsweise ein tertiäres Radikal ist, das mindestens einen aromatischen Rest am tertiären Kohlenstoffatom trägt. Substanzen wie



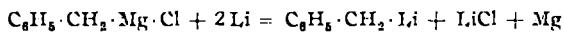
sind so aus den entsprechenden Äthern zugänglich geworden. Von diesen hat vor allem das zuletzt angeführte Phenyl-isopropylkalium wegen seiner besonderen Reaktionsfähigkeit Bedeutung für gewisse Teilgebiete der Chemie der Alkalialkyle erlangt. Zu einer ausgedehnteren Verwendung der alkaliorganischen Verbindungen zu synthetischen Versuchen hat auch die Entdeckung der Ätherspaltung nicht geführt, wenn sie auch für die Synthese gewisser 6fach substituierter Äthane und damit für die Chemie der freien organischen Radikale wichtig geworden ist³⁾.

Ein Umschwung trat erst ein, als neue und überraschend bequeme Wege zur Synthese einfacher Alkali-alkyle und -aryle aufgefunden wurden. Diese Versuche fußten in der von Schlubach vermittelten Erkenntnis, daß bei der Wurtz-Fittigischen Synthese Alkaliverbindungen als Zwischenprodukte auftreten. Eine solche Synthese durchläuft die zwei Phasen

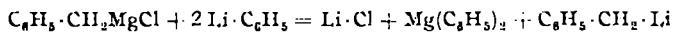


und wenn hier R.Na nicht — ähnlich einer Grignardschen Verbindung — faßbar ist, so nur deshalb, weil die Reaktion II dank der i. allg. hohen Reaktionsfähigkeit von R.Na und Halogen-R ungemein rasch verläuft.

Die erste Abweichung von diesem „Wurtzschen“ Verlauf der Reaktion entdeckten Ziegler und Colonius 1930⁴⁾. Sie fanden, daß Lithiumalkyle und -aryle sehr träge mit den meisten Halogenverbindungen reagieren und daß es dementsprechend möglich ist, aus Halogenverbindungen und Lithium in recht glatter Weise analog Schema I einfache Lithiumverbindungen herzustellen. Dieser Prozeß gleicht in der Einfachheit der Ausführung der Grignard-Reaktion. Benzyllithium ist jedoch auf diesem Wege nicht herstellbar, da sich hier an die Bildung des Lithiumalkyls wegen der besonderen Reaktionsfähigkeit des Benzylchlorids (und der des Lithiumbenzyls) die Entstehung von Dibenzyl anschließt. Diese Lücke läßt sich indes ausfüllen durch die Reaktion zwischen Benzylmagnesiumchlorid und Lithiummetall⁵⁾



oder, besonders bequem, durch die doppelte Umsetzung ätherischer Lösungen von Lithiunphenyl und Benzylmagnesiumchlorid⁶⁾:



²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1740 [1923].

³⁾ Ziegler u. Schnell, Liebigs Ann. Chem. **437**, 227 [1924]. — Das dort beschriebene Verfahren ist später von amerikanischen Autoren häufig angewandt worden.

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **476**, 135 [1930].

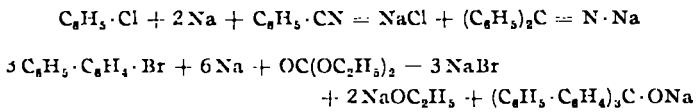
⁵⁾ Ziegler u. Dersch, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 448 [1931].

Diese letzte Möglichkeit läßt indes nur solche Verwendungen des Benzyllithiums zu, bei denen das nebenher entstehende Magnesiumphenyl nicht stört.

Das Verfahren von Ziegler und Colonius ist in der Folgezeit vor allem von H. Gilman⁶⁾ systematisch auf seine Verwendbarkeit zur Darstellung der verschiedensten Lithiumverbindungen geprüft worden.

In der Synthese der Lithiumverbindungen aus Lithiummetall und Halogenverbindungen wird der normale Verlauf der Wurtzschen Reaktion durch Wahl eines Alkalimetalls ausgeschaltet, das zu relativ reaktionsträgen Alkali-alkylen führt. Es war ein an sich naheliegender Gedanke, den gleichen Effekt durch Wahl besonders reaktionsträger Halogenverbindungen zu erzielen und so in einem gewissen Umfang auch Natriumverbindungen aus den entsprechenden Halogeniden zugänglich zu machen. Diese Idee hat ihre vollkommenste Verwirklichung in einem Patent der I. G. Farbenindustrie⁷⁾ (Erfinder Bockmühl u. Ehrhart) gefunden, dessen wesentlicher Inhalt die überraschende Erkenntnis ist, daß man aus Chlorbenzol und anderen aromatischen Halogenverbindungen mit Natrium in ausgezeichneter Ausbeute (70—80% der Theorie) Natriumphenyl bzw. Natriumaryle herstellen kann. Es ist eigentlich merkwürdig, daß diese einfache Synthese des Natriumphenyls erst ganz kürzlich aufgefunden worden ist. Man ist in früheren Jahren wohl deshalb stets an dieser Reaktion vorbeigegangen, weil man von der Allgemeingültigkeit des Wurtzschen Schemas überzeugt war, und weil man außerdem zumeist in Äther als Reaktionsmedium arbeitete. Unter diesen Umständen zersetzt sich aber das Natriumphenyl, wie man schon lange weiß, unter Bildung von Benzol, Natriumalkoholat und Äthylen, und zur Bildung merklicher Mengen des Natriumaryls kann es so nicht kommen.

Jedenfalls kann man die Vorstellung, daß Natriumaryle bei Gegenwart von Halogenarylen nicht haltbar seien, bis in die neueste Literatur hinein nachweisen. Sie beherrscht z. B. noch die Arbeiten von Morton und Stevens⁸⁾, die Kondensationen durch Natrium anstatt durch die Grignardsche Reaktion beschrieben haben. Diese Arbeiten sind Vorgänger des I. G.-Verfahrens. In ihnen wird gezeigt, daß man viele Effekte der Grignardschen Synthesen erzielen kann, wenn man eine gegen Organometallverbindungen reaktionsfähige Komponente mit Chlorarylen und Natrium zusammenbringt. In dieser Weise sind z. B. die folgenden Reaktionen durchgeführt worden:



Die Ausbeuten an Benzophenonimid bzw. Benzophenon, die bei Zersetzen des Endprodukts der ersten Reaktion zu erhalten sind, werden als recht befriedigend angegeben. Dasselbe gilt für die durch die zweite Gleichung ausgedrückte Synthese des Tribiphenyl-carbinols.

Die gleichzeitige Gegenwart der 3 Reaktionskomponenten ist, wie wir heute wissen, in diesen Versuchen

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **55**, 1252 [1933]; **57**, 1061 [1935]; Recueil Trav. chim. Pays-Bas **54**, 592 [1935].

⁷⁾ Franz. Pat. 736428, Chem. Ztrbl. **1933**, II, 2193; Brit. Pat. 412049, Chem. Ztrbl. **1935**, I, 2254. Die deutsche Uranmeldung I 41392 IVc 12o vom 29. April 1931 ist als Patentschrift noch nicht erschienen.

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **53**, 2244, 2769, 4028 [1931]; **54**, 1919 [1932].

keineswegs zwingend notwendig. Man kann die Reaktion auch in die beiden Phasen der Herstellung des Natriumaryls und dessen weiterer Umsetzung trennen.

Weiter hat *Gilman*⁹⁾ aus halogenierten Furancen mit Kalium tatsächlich Furylalkaliverbindungen gewonnen, er äußert aber gleichzeitig die Ansicht, daß dies nur wegen der „superaromatischen“ Eigenschaften des Furans möglich sei, die eine besondere Reaktionsträigkeit des Halogens, auch im Vergleich mit den aromatischen Halogenverbindungen, bedinge. Sicherlich ist diese besondere Reaktionsträigkeit des an Furyl gebundenen Halogens vorhanden, sie ist aber nicht Grundbedingung für die Existenzfähigkeit der Furylalkaliverbindungen unter den Versuchsbedingungen, denn tatsächlich lassen sich viele Alkaliaryle ohne weiteres aus den Halogenarylen mit Alkalimetallen herstellen.

Dies in den schon genannten Patentschriften der I. G. Farbenindustrie beschriebene Verfahren ist vom Verfasser geprüft und als ausgezeichnet gangbar befunden worden. Für Versuche in kleinerem Maßstab eignet sich etwa ein Ansatz aus 0,2 Mol Chlorbenzol, 200 cm³ trocknem Benzol und 0,44 Atomen Natrium in Dralitform, die man zunächst in einer Stickstoffröhre ruhig stehenläßt. Nach kurzer Zeit erscheinen dann an der Natriumoberfläche kleine dunkle Punkte, die sich rasch vergrößern, die Mischung wird warm und muß geschüttelt und gut überwacht werden. Man sorgt durch gelegentliche Kühlung für eine Reaktionstemperatur von 30–40°. Zum Schluß wird noch einige Stunden, am besten über Nacht, geschüttelt. Das Metall zerfällt vollständig zu einem grauen Pulver, das aus einem innigen Gemisch von Natriumphenyl und Natriumhalogenid besteht. Da kein Mittel bekannt ist, das sehr schwer lösliche Natriumphenyl aus diesem Gemisch herauszulösen, so ist zwar reines Natriumphenyl in dieser Weise nicht herstellbar. Für synthetische Versuche ist indessen die Mischung mit dem indifferenten Salz ohne weiteres geeignet.

Das Verfahren ist auf andere Halogenaryle übertragbar. Der Verfasser hat z. B. auch die Natriunitolye aus den Chlortoluolen darstellen können. Hierbei ist es bemerkenswert, daß unter normalen Bedingungen bei Vermeidung starker Erwärmung eine Wanderung des Metalls vom Kern in die Seitenkette unter Bildung von Natriumbenzyl nicht stattfindet. Man hätte dies allenfalls erwarten können, da eine alte Erfahrung bekannt ist, daß Natriumäthyl in Toluol, mit Kohlendioxid behandelt, Phenylessigsäure liefert.

Es ist nicht möglich, aliphatische Chlorverbindungen in analoger Weise in Natriumalkyle zu verwandeln. Vielleicht wird man hier einmal bei Verwendung der Alkylfluoride weiterkommen. Für die Herstellung der einfachen Natriumalkyle bleibt man daher auch heute noch auf den unbequemen Weg der Benutzung gewisser Schwermetallalkyle – vorzüglich der Quecksilberalkyle – angewiesen. Diese Gruppe von Substanzen ist deshalb einstweilen einer breiteren Verwendung zu synthetischen Versuchen noch nicht zugänglich. Diese Lücke stört aber wenig, da ja die Verbindungen des Lithiums ohne Schwierigkeiten hergestellt werden können.

II. Additionen

der alkalorganischen Verbindungen an Carbonylgruppen und verwandte Atomgruppierungen. Vergleich mit Grignardschen Verbindungen.

Für das chemische Verhalten der Alkalialkyle und -aryle sind natürlich ausgeprägte Analogien zu den Grignardschen Verbindungen charakteristisch. Diese werden vor allem in Reaktionen mit carbonylhaltigen Verbindungen

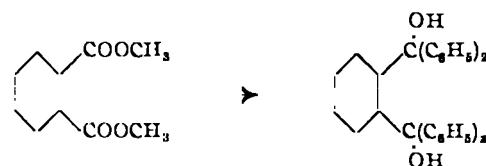
hervortreten, bei denen man im allgemeinen von einer Äquivalenz zwischen Magnesium- und Alkaliverbindungen wird reden dürfen. Die Verwendung der Grignardschen Verbindungen ist in solchen Fällen aus mancherlei Gründen vorzuziehen, und es besteht keinerlei Aussicht, daß etwa Grignardsche Synthesen ganz allgemein durch Synthesen mittels alkalorganischer Verbindungen abgelöst würden.

Rein wirtschaftlich betrachtet bietet allerdings die oben geschilderte Synthese der aromatischen Natriumverbindungen aus billigsten Ausgangsmaterialien entschieden große Vorteile gegenüber der Grignardschen Reaktion, und es ist durchaus vorstellbar, daß manche Prozesse, die nach Grignard technisch nicht diskutabel sind, auf der Grundlage der Natriumaryle ausführbar werden. Dies könnte z. B. für die in einem besonderen Patent¹⁰⁾ beschriebene Darstellung von reinem β -Phenyl-äthylalkohol aus Phenylsodium und Äthyleneoxyd gelten.

Sieht man von derartigen technischen Gesichtspunkten ab, so wird die Verwendung von Alkalialkylen zu synthetischen Versuchen vor allem da in Betracht kommen, wo sie aus rein chemischen Gründen gegenüber der Anwendung der Magnesiumverbindungen Vorteile bietet. In der Tat ist dies häufig genug der Fall, und man kann heute schon von einer recht ansehnlichen Zahl spezifischer Anwendungsmöglichkeiten der Alkaliverbindungen reden.

Zunächst lassen sich vielfach Lithiumverbindungen auch aus solchen Halogenverbindungen gewinnen, die sich nicht oder nur schwierig in Magnesiumderivate umwandeln lassen. Dies gilt z. B. für p-Brom-biphenyl, p-Bromdimethylanilin, ferner für aromatische Chlorverbindungen (Chlor-naphthaline, Chlorbenzol usw.). Ähnliches gilt auch für die Natriumaryle, doch wird man hier für präparative Versuche im Laboratorium i. allg. die ätherlöslichen und in diesen Lösungen auch haltbaren Lithiumaryle vorziehen. Da andererseits auch Substanzen bekannt sind, die mit Magnesium, weniger gut aber mit Lithium reagieren, – viele Polyhalogenverbindungen aromatischer Reste gehören hierher – so ergänzen sich die beiden Möglichkeiten der Verwendung von Mg und von Li gegenseitig, und es steht somit heute eine sehr große Zahl reaktionsfähiger metallorganischer Verbindungen zur Verfügung.

Eine wichtige Anwendung haben die Lithiumaryle vor allem in der Hand von *G. Wittig* weiter für die Überwindung gewisser „sterischer Hinderungen“ gefunden. Es gibt eine Reihe von Carbonylverbindungen wie auch von Säureestern, deren CO- bzw. COOR-Gruppe derart zwischen anderen Gruppen „eingeklemmt“ sind, daß sie mit Magnesiumverbindungen nicht zur Reaktion gebracht werden können. In allen bisher studierten Fällen dieser Art ließ sich die normale Reaktion mit Lithiumphenyl ohne weiteres erreichen, so daß nach *G. Wittig*¹¹⁾ dieses Metallalkyl das empfindlichste Reagens auf CO-Gruppen ist, das wir bis hente besitzen. So gelingt die Umwandlung



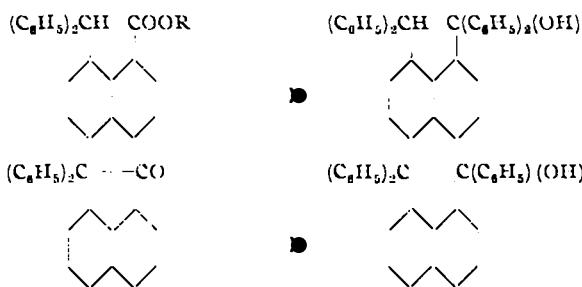
mit Magnesiumbrombenzol nicht, dagegen in wenigen Augenblicken und ganz glatt mit Phenyllithium¹²⁾.

¹⁰⁾ D. R. P. 596523, Erfinder *Dorner* und *Hopf*.

¹¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 925, Anm. 3 [1935].

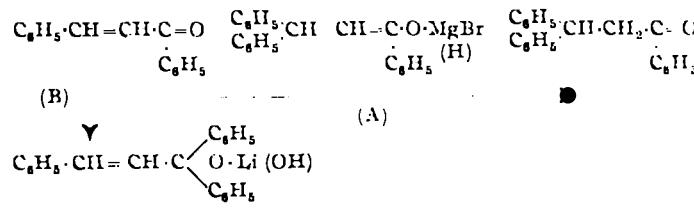
¹²⁾ Ebenda 64, 2395 [1931].

Ähnliches gilt für die beiden folgenden Umwandlungen¹³⁾:



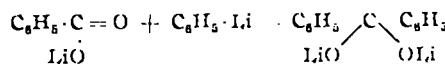
Diese Beispiele ließen sich leicht vermehren.

Handelt es sich hier im wesentlichen nur um Auswirkungen der gesteigerten Reaktionsfähigkeit der Alkali-metallverbindungen, so ist andererseits auch beobachtet worden, daß Lithiumverbindungen grundsätzlich anders als Magnesiumverbindungen zu reagieren vermögen. Wohl das eindrucksvollste Beispiel dieser Art ist das unterschiedliche Verhalten der Magnesium- und der Lithiumverbindungen gegenüber α , β -ungesättigten Ketonen. Benzalacetophenon addiert, wie Kohler schon vor etwa 30 Jahren fand, Magnesiumbromphenyl ausschließlich an den Enden des konjugierten Systems, so daß nach der Zersetzung mit Wasser über ein unbeständiges Enol hinweg Diphenylpropiophenon gebildet wird (Schema A).



A. Lüttringhaus (jr.)¹⁴⁾ stellte nun vor kurzem fest, daß Lithiumphenyl sich völlig normal nur an die Carbonylbindung addiert, wobei in glatter Reaktion Diphenyl-styrylcarbinol gebildet wird (Schema B). Andere Fälle eines Unterschiedes im Verhalten der Magnesium- und der Lithiumverbindungen hat kürzlich G. Wittig¹⁵⁾ beschrieben.

Recht bemerkenswert sind weiter Unterschiede, die verschiedene Metallverbindungen gegenüber Kohlendioxyd zeigen. Grignardsche Verbindungen liefern meist gute Ausbeuten an Carbonsäuren. Auch aus den Suspensionen der Natriumarylen entstehen glatt Carbonsäuren. Lithiumverbindungen dagegen setzen sich mit Kohlendioxyd zu Ketonen um¹⁶⁾. Die Ausnahmestellung der Lithiumverbindungen ist aus ihrer hohen Reaktionsfähigkeit und ihrer Löslichkeit heraus zu verstehen. Die gesteigerte Reaktivität bewirkt, daß das etwa aus Lithiumphenyl und Kohlendioxyd zunächst entstehende Lithiumbenzoat sofort ein zweites Molekül Lithiumphenyl addiert:



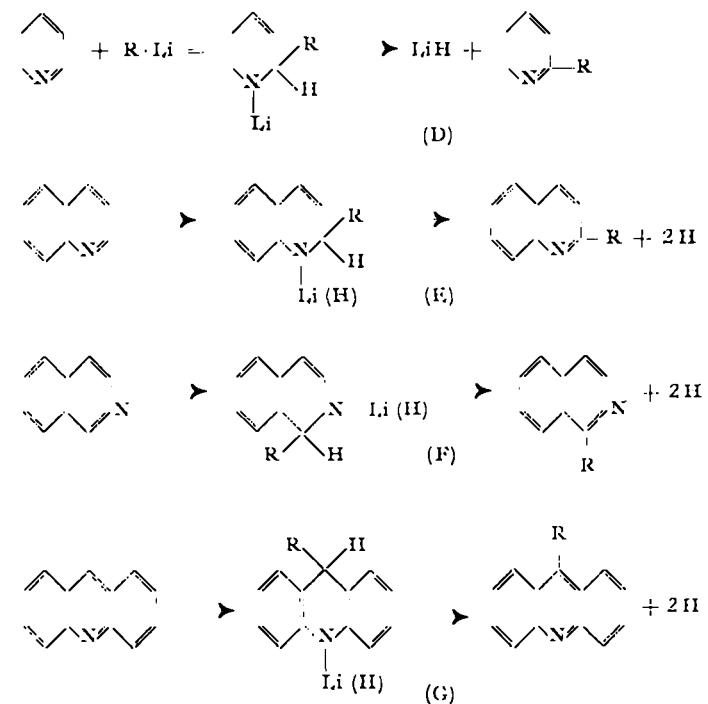
Das Dilithium-diphenyl-dioxymethan wird später durch Wasser zu Benzophenon zersetzt. Man kann dementsprechend auch aus carboxylsäuren Salzen und organischen Lithiumverbindungen Ketone — evtl. genügsame — herstellen.

Bei den Natriumarylen ist die hohe Reaktionsfähigkeit gleichfalls vorhanden. Sie kann sich aber wegen der

geringen Löslichkeit nicht auswirken. Das in der benzolischen Suspension etwa von Natriumphenyl entstehende feste Natriumbenzoat hat keine rechte Möglichkeit, mit dem gleichfalls festen Natriumphenyl zu reagieren, und so bleibt die Sekundärreaktion aus. Daß diese Auffassung richtig ist, läßt sich nach unveröffentlichten Versuchen des Verfassers (mit H. Ohlinger) aus dem Verhalten des Natrium-oxybenzols ableiten. Die Einführung der Oktylgruppe bedingt erhöhte Löslichkeit des Natriumaryls und des o-xybenzoates im Reaktionsmedium Benzol, und damit tritt wieder die Sekundärreaktion unter Verminderung der Ausbeute an Carbonsäure stark in Erscheinung.

III. Alkaliorganische Verbindungen und Pyridine.

Einen wesentlichen Fortschritt hat die Einführung organischer Alkaliverbindungen für die synthetischen Methoden in der Gruppe der Pyridinderivate gebracht. Ziegler und Zeiser¹⁷⁾ fanden, daß Pyridin, Chinolin, Isochinolin und Acridin Lithiumalkyle und -aryle lebhaft schon bei Raumtemperatur addieren. Die Additionsprodukte ermöglichen einen Übergang von den Stammkörpern zu den durch beliebige Reste R substituierten Heterocyclen. Man kann die Additionsprodukte z. B. durch Erhitzen in Lithiumhydrid und echtes Pyridinderivat spalten, was besonders glatt in der Pyridinreihe möglich ist (Schema D). Oder man kann zunächst mit Wasser Abkömmlinge der hydrierten Staminkerne herstellen und diese dann leicht, z. B. mit Nitrobenzol, dehydrieren (Schema E—G).



Bei derartigen Reaktionen treten nun, wenn man von alkylierten Pyridinderivaten ausgeht, Erscheinungen auf, die für das Gesamtbild der Reaktionen der Alkaliverbindungen charakteristisch sind. Im Picolin und Chinaldin erscheint die Additionsfähigkeit der N=C-Doppelbindung stark vermindert, dafür wird das Reaktionsbild von einer besonderen Reaktionsfähigkeit der Wasserstoffatome der Methylgruppen beherrscht. Aus beiden Substanzen entstehen z. B. mit Lithiumphenyl in sehr

¹³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 924 [1935].

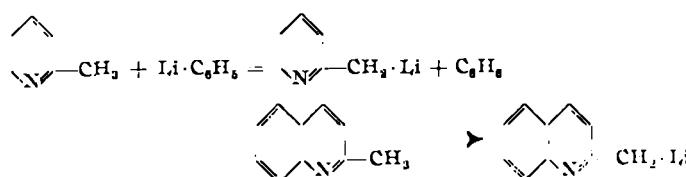
¹⁴⁾ Ebenda **67**, 1602 [1934].

¹⁵⁾ Ebenda **64**, 2405 [1931].

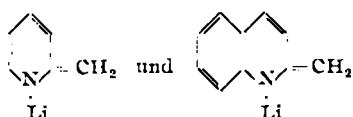
¹⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **55**, 1258 [1933].

¹⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 1847 [1930]; Liebigs Ann. Chem. **485**, 174 [1931].

rascher Reaktion Substitutionsprodukte, Picolyl- bzw. Chinaldyl-lithium:



Substanzen, für die auch die tautomeren N-Li-Formeln



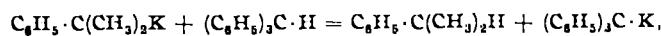
in Betracht kommen. Vom Methyl verschiedenen Substituenten können je nach der reagierenden Lithiumverbindung bald den einen, bald den anderen Reaktionsverlauf veranlassen. Auch scheinen gelegentlich Übereinanderlagerungen von Additions- und Substitutionsprozessen vorzukommen. Dieser Dualismus der Reaktionswege ist deshalb für das Gesamtbild der Reaktionen der Alkaliverbindungen besonders charakteristisch, weil in sehr vielen Molekülen das Vorhandensein additionsfreudiger Doppelbindungen die Nachbarschaft reaktionsfähiger Wasserstoffatome mit sich bringt, und weil dann ganz allgemein je nach den besonderen Umständen mit alkaliorganischen Verbindungen bald Addition, bald Substitution zu beobachten ist. Demgegenüber ist das Reaktionsbild der Magnesiumverbindungen wesentlich eintöniger, da hier bis auf wenige Ausnahmen bei vorhandener Alternative die Additionsvorgänge überwiegen.

Die leichte Zugänglichkeit der Alkaliderivate des Picolins und Chinaldins (und ähnlicher anderer Heterocyclen) bedeutet eine Bereicherung der präparativen Methodik, da diese Substanzen der mannigfachsten Umsetzungen fähig sind. Von diesen sei hier nur die Einwirkung von Alkylhalogeniden genannt, die zur Bildung alkylierter Picoline und Chinaldine führt und die eine wertvolle Ergänzung der direkten Alkylierung des Pyridins und Chinolins mittels der geschilderten Additionsprozesse vorstellt.

IV. Alkaliorganische Verbindungen als Metallüberträger.

In diesen zuletzt beschriebenen Versuchen spielen die Alkaliometallalkyle die Rolle wirksamer Überträger der Alkalimetalle. Mit ihrer Hilfe ist heute das Problem der Einführung von Alkaliatomien in möglichst viele Klassen organischer Verbindungen in viel weiterem Umfang lösbar als früher. Es liegt auf der Hand, daß hiermit Reaktionen erschlossen und synthetische Möglichkeiten eröffnet werden, die früher nicht gangbar waren.

Der wechselseitige Austausch von Metall und Wasserstoff zwischen Alkaliverbindung und Kohlenwasserstoffen ist zwar schon lange bekannt. Seine Ausnutzung zu Zwecken der Synthese wird aber heute durch die bequemere Zugänglichkeit der Metallüberträger wesentlich erleichtert. Die Geschwindigkeiten derartiger Reaktionen hängen stark von der Natur der beiden Komponenten ab. So tauschen Phenyl-isopropylkalium und Triphenylmethan in Äther innerhalb weniger Minuten Metall und Wasserstoff aus:

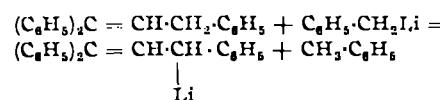


während die analoge Herstellung von Triphenylmethyllithium mittels Lithiumphenyl mehrstündigem Erhitzen auf

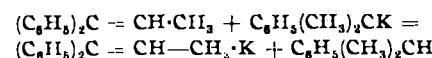
50—60° im geschlossenen Gefäß erfordert. (Erfahrungen des Verfassers.)

Natriumphenyl-suspension in Benzol liefert auch mit Diphenylmethan leicht Diphenylmethylnatrium, dagegen reicht die Beweglichkeit der Wasserstoffatome im Toluol zu einem analogen Umsatz innerhalb der Grenzen der thermischen Beständigkeit des Natriumphenyls nicht mehr aus.

Derartige Substitutionsprozesse finden häufig auch mit Wasserstoffatomen statt, denen Doppelbindungen benachbart sind. So geht die Reaktion



recht rasch vor sich, und die Umsetzung



ist in einigen Stunden vollständig.

Wie alle Reaktionen der organischen Alkaliometallverbindungen hängen auch diese doppelten Umsetzungen in ihrer Geschwindigkeit stark vom Reaktionsmedium ab. Äther beschleunigt, Benzol oder andere Kohlenwasserstoffe hemmen die Reaktionen.

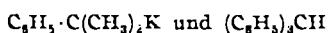
Fluorenyllithium bildet sich aus Lithiumäthyl und Fluoren in Benzol erst nach mehrstündigem Erhitzen, in Äther erfolgt die Umsetzung augenblicklich. Brom-magnesiumderivate des Fluorens, Indens und Cyclopentadiens sind aus diesen Kohlenwasserstoffen durch längeres Erhitzen mit Grignardschen Lösungen zugänglich. Sie sind früher zu verschiedenartigen Synthesen verwandt worden. Mit größerer Bequemlichkeit wird man sich heute der entsprechenden Lithiumverbindungen bedienen. Die leicht zu bereitende ätherische Lösung des Lithiumphenyls setzt sich mit den Kohlenwasserstoffen augenblicklich und unter lebhafter Erwärmung um. Mit Cyclopentadien tritt die Reaktion unter Aufsieden und Zischen ein. Sicherlich lassen sich Alkaliverbindungen auch mit großem Vorteil zur Einführung von Metall in Pyrrole und Indole verwenden. Diesbezügliche Versuche liegen aber bis heute noch nicht vor.

Eine aussichtsreiche Fortentwicklung derartiger Versuche scheint auch in der Richtung auf die Darstellung von Metallsubstitutionsprodukten des Furans, Thiophens, Thionaphthens und ihrer Derivate möglich zu sein¹⁸⁾.

Diese Austauschreaktionen legen die Frage nahe, von welchen Faktoren Richtung und Geschwindigkeit des Metallaustauschs abhängen. Die Richtung ist durch eine Art „Aciditätsreihe“ der Wasserstoffverbindungen bestimmt, die aber noch nicht in allen Einzelheiten feststeht. Für die Geschwindigkeit scheint in großen Zügen die Gesetzmäßigkeit zu existieren, daß zwei Substanzen um so langsamer miteinander reagieren, je näher zusammen sie in dieser Reihe stehen. Sehr nahe zusammenstehende Glieder der Reihe müssen zu deutlich ausgebildeten Gleichgewichten führen, allein die Beobachtung solcher Gleichgewichte ist durch die Langsamkeit ihrer Einstellung erschwert. Es ist also nicht so, daß Alkalialkyle etwa generell rasch mit Kohlenwasserstoffen und anderen Wasserstoffverbindungen unter Austausch (u. U. bis zu einem gut erkennbaren

¹⁸⁾ Gilman u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **56**, 1123 [1934]; **57**, 1121 [1935]; Schönberg u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 233 [1933].

Gleichgewicht) reagierten. Zur näheren Erläuterung sei etwa dies gesagt:



reagieren, wie schon gesagt, sehr rasch und vollständig miteinander. Substanzen vom Typ

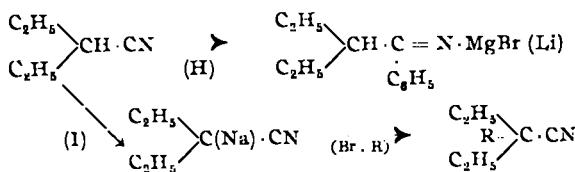


setzen sich mit Triphenylmethan gleichfalls vollständig um, die Reaktion erfordert aber Wochen. Triphenylmethylnatrium bleibt im Kontakt mit Tritolymethan lange Zeit unverändert, ebenso Tritolymethylnatrium zusammen mit Triphenylmethan. In diesem Fall, in dem man allenfalls die Einstellung eines „merklichen“ Gleichgewichts erwarten darf, ist die Reaktionsgeschwindigkeit am geringsten.

Man hat deinnach stets zu beachten, daß eine derartige Austauschreaktion aus zwei Gründen ausbleiben kann: Weil der Sinn des Austauschs möglicherweise umgekehrt ist als man denkt, oder weil die Austauschgeschwindigkeit zu klein ist. Man erkennt leicht, daß für den Reaktionskinetiker hier sehr dankbare Aufgaben der Bearbeitung harren.

Im Anschluß an diese Versuche sei auch die Darstellung substituierter Alkalimetallamide mittels der alkalorganischen Verbindungen erwähnt. Die direkte Einführung von Alkalimetall gelingt nur beim Ammoniak selbst sowie bei aromatischen Aminen. Hier ist sie überdies auch mittels Alkaliamid oder -hydrid möglich. Rein aliphatisch substituierte Alkaliamide wie etwa Natrium-methylamid, Lithiumdiäthylamid usw. sind erst seit wenigen Jahren durch doppelten Umsatz zwischen Aminen und Alkalialkylen zugänglich¹⁹⁾. Es hat sich herausgestellt, daß derartige Substanzen als Kondensationsmittel häufig vor dem Natriumamid den Vorzug verdienen. Die neuere Entwicklung der Synthese vielgliedriger isocyclischer Verbindungen (Muscon!) hat z. B. vom Studium der Reaktionen solcher Metallamide ihren Ausgang genommen²⁰⁾.

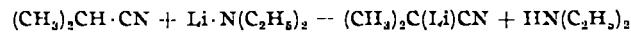
Bei der besprochenen Einführung von Metallen in Kohlenwasserstoffe und Amine war eine Konkurrenz zwischen Additions- und Substitutionsreaktionen nicht möglich. Dieser Wettbewerb zwischen den beiden Reaktionsarten bestimmt aber wieder das Reaktionsbild, wenn wir Alkalialkylen auf solche carbonyl- oder cyanhaltigen Substanzen einwirken lassen, die in α -Stellung noch beweglichen Wasserstoff enthalten. Man kann dann i. allg. sagen, daß Magnesiumverbindungen sich vorzugsweise addieren, Natriumverbindungen substituieren und Lithiumverbindungen eine Mittelstellung einnehmen. Dies wird anschaulich belegt durch das Verhalten sekundärer Nitrile, etwa des Diäthylacetonitrils: Magnesiumbromophenyl und Lithiumphenyl reagieren mit dem Cyan (Schema H) und geben Ketimid (bzw. später Keton), Natriumphenyl führt zur Natriumverbindung des Nitrils (Schema I):



Selbstverständlich lassen sich die sekundären Nitrile dann durch anschließende Behandlung mit Halogen-

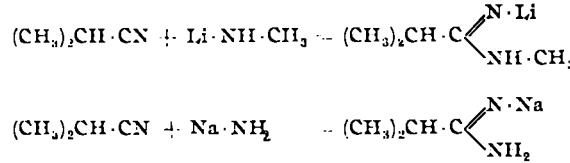
verbindungen in tertiäre Nitrile umwandeln, ein Prozeß, der für die Synthese des Hypnotikums „Novonal“ (Diäthylallyl-acetanilid) wichtig geworden ist. Von ähnlichen Reaktionen ist z. B. die Alkylierung des Camphers durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Natriumphenyl und Halogenverbindungen bekanntgeworden, dabei kann die Darstellung des Natriumcamphers auch direkt aus Chlorbenzol, Natrium und Campher erfolgen.

In den Fällen, in denen leicht zugängliche Alkaliverbindungen unter Addition reagieren, kann man meist die Substitution durch einen besonderen Kunstgriff erzwingen. Er besteht in der Zwischenschaltung einer Hilfssubstanz H.X, die sich leicht mit dem Alkalialkyl umsetzt und deren Metallderivat A.X (A = Alkalimetall) sich nunmehr unter Substitution umsetzt. Dies sei am Beispiel der Herstellung des Monolithium-isobuttersäurenitrils besprochen: Lithiumbutyl reagiert unter Addition an die CN-Gruppe. Setzt man aber das Lithiumalkyl zunächst mit Diäthylamin um, so bewirkt das Lithiumdiäthylamid jetzt eine glatte Einführung des Metalls in das Nitril²¹⁾:



Die Hilfssubstanz wird unverändert wiedergewonnen.

Daß es hier aber auf eine sorgfältige Auswahl der Hilfssubstanz ankommt, erkennt man daraus, daß Metallderivate primärer Amine wie auch die Alkaliamide sich wieder an der CN-Gruppe addieren, wobei Amidine entstehen:



Diese Reaktionen erläutern auch den Fortschritt, den die Verwendung der Alkalialkylen gegenüber dem für Alkylierungsreaktionen häufig verwandten Natriumamid gebracht hat. Die Alkaliverbindungen führen direkt oder indirekt häufig auch da zum Ziel, wo das Natriumamid versagt.

Da nach Schlenk Triphenylmethylnatrium von allen Alkaliverbindungen wohl die größte Tendenz hat, in geeigneten Fällen unter Substitution zu reagieren, so ist für besonders schwierige Fälle wohl die Kombination Natriumphenyl mit der Hilfssubstanz Triphenylmethan zu empfehlen. Z. B. ist es nach Erfahrungen des Verfassers nicht möglich, Isobuttersäureester mit Natriumphenyl in seine Natriumverbindung überzuführen, da nach dem Additionsschema Isopropyl-diphenyl-carbinol gebildet wird. Schaltet man einen Umsatz mit Triphenylmethan ein, so läßt sich der Reaktionsverlauf zugunsten der Substitution umändern.

In allen diesen Reaktionen tritt als besonders charakteristisch eine starke Abstufung der Reaktionsfähigkeit der organischen Alkaliverbindungen in Erscheinung, die auf den ersten Blick verwirrt, deren Beherrschung aber eine erfolgreiche Verwendung der Substanzen zu den verschiedensten neuen synthetischen Reaktionen zuläßt. Diese Abstufung der Reaktionsfähigkeit zeigt sich nun vor allem auch auf dem Gebiet der Reaktionen zwischen alkalorganischen Verbindungen und ungesättigten Kohlenwasserstoffen, das in den letzten Jahren vom Verfasser zusammen mit mehreren Mitarbeitern ausführlich behandelt worden ist.

[A. 66.]

(Fortsetzung folgt.)

¹⁹⁾ Ziegler u. Ohlinger, Liebigs Ann. Chem. 495, 84 [1932].

²⁰⁾ Vgl. ebenda 504, 94 [1933]; 511, 1; 512, 164; 518, 43 [1934].

²¹⁾ Ebenda 495, 86 [1932].