

## Nucleophile aromatische Substitutionen über Arine

Von Prof. Dr. R. HUISGEN und Dr. J. SAUER \*) \*\*)

Institut für Organische Chemie der Universität München

Nach einem Plenar-Vortrag auf der Festsitzung der Gesellschaft Deutscher Chemiker anlässlich der Achema XII in Frankfurt/Main am 4. 6. 1958

Schon lange bekannte Umlagerungsreaktionen im Zuge nucleophiler aromatischer Substitutionen führten im vergangenen Jahrzehnt zur Aufdeckung eines bedeutsamen neuen Reaktionsmechanismus. Dabei kommt es im basischen Medium zu einer primären Eliminierung von HX aus ArX unter Einbeziehung benachbarter Ringpositionen. Die als Zwischenstufe auftretenden „Arine“ sind starke elektrophile Agentien, die nach den Aryl-Kationen als die energischsten Arylierungsmittel betrachtet werden können. Im folgenden wird über den Gültigkeitsbereich dieses Eliminierungsweges der nucleophilen aromatischen Substitution zusammenfassend berichtet. Besondere Aufmerksamkeit gilt den Mechanismen der Arin-Freisetzung, dem Nachweis des Zwischenstufencharakters sowie den quantitativen Aspekten der Arin-Reaktivität.

### A. Das Arin und seine Entdeckung

### B. Umlagerungen bei nucleophilen aromatischen Substitutionen

#### 1. Halogen-aromaten und Alkali-amide

- Alkali-Derivate des Ammoniaks
- Alkali-Derivate sekundärer aliphatischer Amine
- Alkali-Derivate der Arylamine

#### 2. Halogen-aromaten und alkaliorganische Verbindungen

#### 3. Aryl-halogenide oder -sulfonate und Alkalihydroxyd

#### 4. Ringschlußreaktionen über Arine

### C. Kinetik und Mechanismus der Substitutionen über Arine

#### 1. Chemismus der Freisetzung des Arins

- Reaktionsgeschwindigkeit und Natur des Halogens
- Zweistufenschema der Arin-Freisetzung
- Reaktionsgeschwindigkeit und Natur des basischen Agens

- Einfluß der Komplexbildung auf die Aktivität der Lithium-amide und lithiumorganischer Verbindungen

- Reaktionsgeschwindigkeit und Natur des Aryl-Restes

#### 2. Zum Nachweis der Arine als Zwischenstufen

- Versuche zum Abfangen der Arine
- Katalytische Arylierung der Chlor-aromaten
- Quantitative Konkurrenzversuche mit Phenyl-lithium/Lithium-piperidid

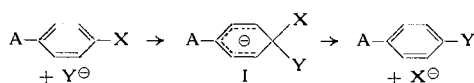
#### 3. Zur Reaktionsweise des Arins

- Arine als Arylierungs-Mittel
- Die Nucleophilitätsskala gegenüber dem Arin als elektrophile Agens
- Orientierungsphänomene bei der Basen-Addition an Arine

### D. Struktur und Formulierung der Arin-Zwischenstufe

Es ist eine alte forstwissenschaftliche Erfahrung, daß kleine Bäume im ständigen Schatten der großen nicht zu wachsen vermögen. Die nucleophile aromatische Substitution fand sich für Jahrzehnte in diese Rolle gedrängt. Die Bereitschaft des Benzolkerns zur Aufnahme eines elektrophilen Agens übertrifft nämlich die zur Vereinigung mit einem nucleophilen bei weitem. Die große Zahl der elektrophilen Substitutionen, deren präparative Bedeutung und erfolgreiche mechanistische Klärung faszinierte die Chemiker für lange Zeit. So war es möglich, daß ein bedeutsamer und weitverbreiteter Weg der nucleophilen aromatischen Substitution im Verborgenen blieb.

Bei der sogenannten aktivierten nucleophilen Substitution wird die starke Abneigung des aromatischen Kerns, eine negative Ladung zu beherbergen, durch o- oder p-ständige Substituenten überwunden, welche die Ladung in der additiven Zwischenstufe I der Substitution über-



\*) Teil I der Reihe zusammenfassender Aufsätze über nucleophile aromatische Substitution; Teil II: J. Sauer u. R. Huisgen, Nucleophile aromatische Substitutionen mit additivem Mechanismus, Angew. Chem. 72 [1960], im Druck.

\*\*) Nucleophile aromatische Substitutionen XVII.

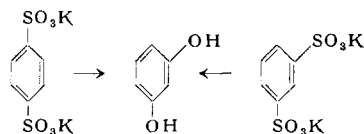
nehmen. So vermögen etwa das Diazonium-System, der Pyridin-Stickstoff oder die Carboxyl-Gruppe aromatisches Halogen dem Austausch mit nucleophilen Agentien zugänglich zu machen. Ohne solche aktivierenden Gruppen vollzieht sich der nucleophile Austausch erst unter drastischen Bedingungen. Als additive nucleophile Substitution — auch ihr Chemismus hat im letzten Jahrzehnt erhöhte Beachtung gefunden — sei der eben skizzierte Reaktionsweg von der nucleophilen Substitution mit Eliminierung unterschieden, über welche im folgenden berichtet wird.

### A. Das Arin und seine Entdeckung

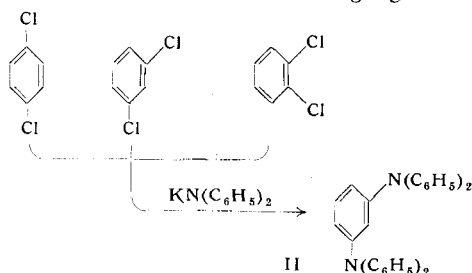
Meist bedarf es nicht nur überzeugenden Beweismaterials, sondern auch einer gewissen Zeitspanne, um Reaktionsmechanismen von überraschender Neuartigkeit zur allgemeinen Anerkennung zu verhelfen. Nicht selten läßt sich später die „neue“ Idee beträchtlich weit zurückverfolgen; wurde die Idee nicht explizit ausgedrückt und in ihrer Allgemeingültigkeit erkannt, dann fielen die „Vorläufer“ rasch wieder der Vergessenheit anheim.

Die Geburtsstunde des Eliminierungs-Mechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution ist daher nicht leicht festzulegen. Die ersten Beobachtungen, die typischen

Umlagerungserscheinungen betreffend, gehen mehr als 80 Jahre zurück. Die 1864 von A. Kekulé entdeckte Überführung des Natrium-benzolsulfonats in Phenol mit geschmolzenem Alkali<sup>1)</sup> entwickelte sich rasch zur Standardmethode und fand schon wenig später bei der Synthese des Krappfarbstoffs Alizarin Verwendung<sup>2)</sup>. 1875 wurden L. Barth und C. Senhofer<sup>3)</sup> auf die bevorzugte Bildung des Resorcins bei der Ätzkalischmelze des Benzol-p-disulfonats aufmerksam. Auch die Alkalischmelze der drei isomeren Brombenzol-sulfonate lieferte Resorcin als Hauptprodukt<sup>4)</sup>.

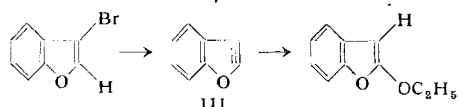


Entsprechende Umlagerungen wurden auch bei den Umsetzungen der Halogen-aromaten mit den Alkali-Derivaten des Ammoniaks und der Amine entdeckt. Alle drei isomeren Dichlorbenzole ergaben mit Kalium-diphenylamid in der Siedehitze bevorzugt das Tetraphenyl-m-phenylen-diamin (II)<sup>5)</sup>. Mit Lithium-diäthylamid erzielte H. Gilman<sup>6)</sup> derartige mit Umlagerung verbundene Substitutionen schon unter viel milderen Bedingungen.



R. Stoermer und B. Kahlert<sup>7)</sup> vermochten im Reaktionsprodukt aus 3-Brom-cumaron und Natriumalkoholat u. a. 2- und 3-Äthoxycumaron wahrscheinlich zu machen. Sie deuteten die Bildung der 2-Äthoxy-Verbindung mit Hilfe des Zwischenproduktes III, das seinerseits Alkohol mit der gleichen Orientierung anlagert wie Phenylacetylen. Die Autoren bemerkten:

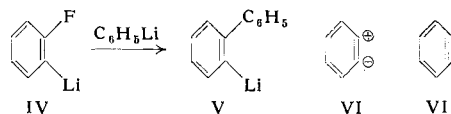
„Die Nichtauffindbarkeit der Acetylenverbindung . . . hat ihren Grund offenbar in der großen Instabilität infolge ihrer starken Spannung. Vielleicht ist der stets beobachtete, sonderbare, etwas zum Husten reizende Geruch des Reaktionsgemisches beim Öffnen des Autoklaven auf die Anwesenheit geringer Reste davon zurückzuführen.“



Bei der Einwirkung von metallischem Natrium auf Chlor- oder Brombenzol wurde neben Biphenyl etwas Triphenylen erhalten. W. E. Bachmann und H. T. Clarke<sup>8)</sup> formulierten dessen Bildung über „Phenylen-Radikale“.

- 1) A. Kekulé, Z. Chem. 1867, 300; C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 64, 753 [1864]; A. Wurtz, ebenda 64, 749 [1864]; Ann. Chem. Pharm. 144, 121 [1867].
- 2) C. Liebermann u. C. Graebe, DRP. 3850 [1868]; H. Caro, C. Graebe u. C. Liebermann, Ber. dtsh. chem. Ges. 3, 359 [1870]; Ann. Chem. Pharm. 160, 121 [1871].
- 3) L. Barth u. C. Senhofer, Ber. dtsh. chem. Ges. 8, 1477 [1875]; 9, 969 [1876].
- 4) H. Limpricht, ebenda 7, 1349 [1874].
- 5) C. Haussermann u. E. Bauer, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1912 [1899]; C. Haussermann, ebenda 33, 939 [1900]; 34, 38 [1901].
- 6) a) H. Gilman, N. N. Crounse, S. P. Massie, R. A. Benkeser u. S. M. Spatz, J. Amer. chem. Soc. 67, 2106 [1945]; b) H. Gilman, R. H. Kyle u. R. A. Benkeser, ebenda 68, 143 [1946]; c) H. Gilman u. R. H. Kyle, ebenda 70, 3945 [1948].
- 7) R. Stoermer u. B. Kahlert, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1633 [1902]; Herr Prof. Dr. H. Meerwein machte uns liebenswürdigerweise auf diese Literaturstelle aufmerksam.
- 8) W. E. Bachmann u. H. T. Clarke, J. Amer. chem. Soc. 49, 2089 [1927].

Bei einer verwandten Reaktion, der Bildung von o-Lithium-biphenyl aus Fluorbenzol und Phenyl-lithium<sup>9)</sup>, konnte IV als Zwischenstufe wahrscheinlich gemacht werden. Die ungewöhnliche Reaktivität des aromatisch gebundenen Fluors beim Übergang von IV in V veranlaßte G. Wittig<sup>10)</sup>, das „dipolare Phenylen“ VI als Zwischenstufe zu postulieren; auch die Formel des „Dehydrobenzols“ VII trat bereits in diesem Zusammenhang auf<sup>10a)</sup>.

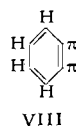


Die Vermutung Wittigs erwies sich später als zutreffend. Es spricht für die Intuition dieses Forschers, daß er sich auch durch entgegenstehende Experimente nicht beirren ließ. Das Fehlen von Umlagerungsprodukten bei den analogen Umsetzungen der zwölf Halogen-anisole mit Phenyl-lithium<sup>11)</sup> sprach gegen die bindungssymmetrische Zwischenstufe VI  $\leftrightarrow$  VII; ein Teil dieser Versuche bedurfte später der Revision<sup>12)</sup>. Das gleiche dipolare Phenylen VI wurde übrigens auch vorgeschlagen, um die Reaktion des Amylnatriums mit Chlorbenzol zu interpretieren<sup>13)</sup>.

Zwei Arbeitskreise formulierten 1953/54 unabhängig voneinander eine primäre Eliminierung zu VII bzw. analogen Zwischenstufen, um den bei nucleophilen Substitutionen auftretenden Umlagerungen Rechnung zu tragen. J. D. Roberts und Mitarb.<sup>14)</sup> in Pasadena (USA) untersuchten die Umsetzung von Chlorbenzol-1-<sup>14</sup>C mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak, während R. Huisgen und H. Rist<sup>12)</sup> sich mit dem System Arylfluorid + Phenyl-lithium befaßten. Diese Arbeiten waren für den Eliminierungs-Mechanismus beweiskräftig. Eine willkommene Ergänzung bot die Vereinigung von VII als Philodien mit Furan nach G. Wittig (1955).

Es seien zunächst die Umlagerungsphänomene bei nucleophilen aromatischen Substitutionen besprochen. Anschließend werden die mit dem Reaktionsmechanismus verknüpften Fragen behandelt.

Bezüglich der Formulierung der Zwischenstufe sei noch ein Wort vorausgeschickt. Das von G. Wittig<sup>10a)</sup> für „Dehydrobenzol“ sowie von J. D. Roberts<sup>14)</sup> für „benzyne“ benutzte Symbol VII vermochte den konservativen Chemiker zu erschrecken; kommt dem Acetylen doch ein lineares Bindungssystem zu! Darüber hinaus legt VII das ernste Mißverständnis einer „eingefrorenen“ Kekulé-Formel des aromatischen Kerns nahe. Die im deutschen Schrifttum mehrfach auftretende, irreführende Bezeichnung „Cyclohexadienin“ zeugt davon. Ohne hier bereits die Strukturfrage des Eliminierungsprodukts (S. 107) vorwegzunehmen, sei angeführt, daß die schwache Extrabindeung in VII wie eine  $\pi$ -Bindung durch exzentrische Überlappung der Orbitals zustandekommt. Wir haben daher in unseren Publikationen das Symbol VIII mit der Kennzeichnung  $\pi$  für die Sonderelektronen, die ihre Orbitale in der Ebene der  $\sigma$ -Bindung entfalten, benutzt. Dieses Formelbild, obwohl auch nicht ganz korrekt, verleitet weniger zu dem oben erwähnten Mißverständnis. Da sich heute das Symbol VII durchzusetzen scheint, wollen auch wir uns



- 9) G. Wittig, G. Pieper u. G. Fuhrmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 1193 [1940].
- 10) a) G. Wittig, Naturwissenschaften 30, 696 [1942]; b) G. Wittig, diese Ztschr. 66, 10 [1954].
- 11) G. Wittig u. G. Fuhrmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 1197 [1940].
- 12) R. Huisgen u. H. Rist, Naturwissenschaften 41, 358 [1954]; Liebigs Ann. Chem. 594, 137 [1955]; R. Huisgen u. L. Zirngibl, Chem. Ber. 91, 1438 [1958].
- 13) A. A. Morton, J. B. Davidson u. B. L. Hakan, J. Amer. chem. Soc. 64, 2242 [1942].
- 14) J. D. Roberts, H. E. Simmons, L. A. Carlsmith u. C. W. Vaughan, ebenda 75, 3290 [1953]; J. D. Roberts, D. A. Semenov, H. E. Simmons u. L. A. Carlsmith, ebenda 78, 601 [1956].

desselben im Interesse einer einheitlichen Formelschreibung bedienen. Letztlich ist das Symbol gleichgültig, wenn man nur den richtigen begrifflichen Inhalt damit verbindet. Wir bezeichnen die Zwischenstufen gemäß VII als „Arine“.

## B. Umlagerungen bei nucleophilen aromatischen Substitutionen

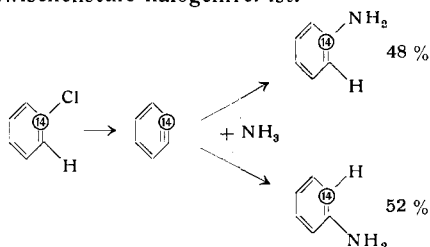
In der Zwischenstufe I der nucleophilen Substitution mit primärer Addition finden sich ein- und austretende Gruppe an das gleiche Kohlenstoff-Atom gebunden. Daher befolgen Substitutionen dieses Typus stets das Prinzip der geringsten Strukturänderung, d. h. sie sind nicht von Umlagerungen begleitet.

Umlagerungen unter Einbeziehung der o-Positionen bieten das wichtigste Indiz für den Eliminierungsweg der nucleophilen Substitution. Im anschließenden Überblick wird keine Vollständigkeit angestrebt; auch die historische Folge tritt zuweilen zugunsten neuer, analytisch besser gesicherter Beobachtungen zurück.

### 1. Halogen-aromaten und Alkali-amide

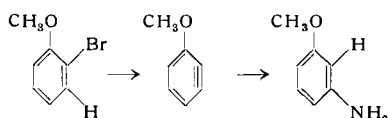
#### a) Alkali-Derivate des Ammoniaks

Wenn der einleitende Schritt bei der Einwirkung von Kaliumamid in flüss. Ammoniak auf Chlorbenzol in einer Abspaltung von Chlorwasserstoff liegt, dann sollte die Anlagerung von Ammoniak an die Zwischenstufe mit gleicher Chance den beiden Orientierungsmöglichkeiten folgen. Erst wenn man dem Benz-in seine völlige Bindungssymmetrie raubt, wird die teilweise „Umlagerung“ beim Austausch des Cl gegen NH<sub>2</sub> nachweisbar. Isotopenmarkierung am C-Atom 1 mit <sup>14</sup>C bietet die geringste Störung und führt zu einem isotopisomeren Gemisch (43% d.Th.), das 48% Anilin-[1-<sup>14</sup>C] und 52% Anilin-[2-<sup>14</sup>C] enthält<sup>14</sup>). Die kleine Abweichung vom 50:50-Verhältnis geht auf einen kinetischen Isotopie-Effekt zurück. Daß auch Jodbenzol praktisch das gleiche isotopisomere Anilin liefert, legt nahe, daß die Zwischenstufe halogenfrei ist.



Ein Substituent in Stellung 3 oder 4 des Benz-ins leistet den gleichen Dienst, macht nämlich die beiden Additionsrichtungen des Ammoniaks resp. Kaliumamids unterscheidbar. Notwendig beeinflusst jeder Substituent sterisch und elektronisch den Additionsvorgang (Tabelle 1) und führt im Extrem zur Nutzung nur einer Anlagerungsrichtung.

Nach den Daten der Tabelle 1 kommt dem Substituenten in Position 3 des Benz-ins eine viel höhere orientierende Kraft zu als dem in 4. Die elektronenliefernde Methoxyl- und die elektronenanziehende Trifluormethyl-Gruppe in Stellung 3 führen beide zum ausschließlichen Eintritt der Amino-Gruppe in 1 (vgl. S. 93):



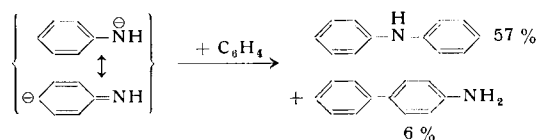
Bei den m-substituierten Halogen-benzolen bieten sich der vom KNH<sub>2</sub> ausgelösten HHal-Abspaltung zwei Möglichkeiten, die zum 3- bzw. 4-substituierten Benz-in führen. Von dem starken Einfluß des Substituenten auf die Richtung der Eliminierung wird noch später die Rede sein. Die

R	Hal	% ges.	Ausbeute an subst. Anilin		
			Prozentverhältnis		
			o-	m-	p-
a)					
CH <sub>3</sub> O	Br	33	—	100	—
CF <sub>3</sub>	Cl	28	—	100	—
CH <sub>3</sub>	Br(Cl)	64	49(45)	51(55)	—
b)					
CH <sub>3</sub> O	Br	31	—	49	51
CF <sub>3</sub>	Cl	25	—	50	50
CH <sub>3</sub>	Cl	35	—	62	38
F	Br	30	—	20	80
c)					
CH <sub>3</sub> O	Br	59	—	100	—
CF <sub>3</sub>	Cl	16	—	100	—
CH <sub>3</sub>	Br(Cl)	64(61)	22(40)	56(52)	22(8)

Tabelle 1. Reaktionen der Aryl-halogenide mit Natrium- oder Kaliumamid in flüss. Ammoniak<sup>15</sup>). Orientierung bei der Addition an die Zwischenstufe

erheblichen Schwankungen in der Isomeren-Zusammensetzung der Toluidine des letzten Versuchs der Tabelle 1 mahnen zur Vorsicht bei der theoretischen Deutung. Schon die oft nur mäßigen Ausbeuten an primären Arylaminen weisen auf Neben- bzw. Weiterreaktionen hin, in die einzelne Isomere möglicherweise selektiv einbezogen werden.

Tatsächlich bleibt die Arylierung des Ammoniaks mittels Benz-in nicht auf der Stufe des Anilins stehen. Schon F. W. Bergstrom<sup>16</sup>), dem man die ersten Untersuchungen zur Aminierung der Halogenaromaten mit Alkali-amiden in flüss. Ammoniak verdankt, erhielt in einem typischen Versuch mit Brombenzol 22% Anilin, 18% Diphenylamin und 1% p-Amino-biphenyl. Das in der Lösung vorliegende Anilid-Anion vermag somit an zwei basischen Zentren mit Benz-in zu reagieren, wie ein eigener Versuch der Weiterarylierung bestätigt<sup>17</sup>):



Die Halogen-benzole unterscheiden sich erheblich in ihrer Neigung zur HHal-Ablösung mit KNH<sub>2</sub>; Fluorbenzol erwies sich als resistent. Natriumamid ist weniger löslich in flüss. NH<sub>3</sub>, entfaltet aber die gleiche Aktivität wie die Kalium-Verbindung, während das schwerlösliche Lithiumamid nicht tauglich ist<sup>18</sup>).

1- und 2-Chlor-, -Brom- und -Jod-naphthalin ergaben mit KNH<sub>2</sub>/flüss. NH<sub>3</sub> dasselbe Gemisch aus 43–53% 2-Naphthylamin und 2–3% des 1-Isomeren<sup>19</sup>). In der Naphthalin-Reihe treten auch die Fluor-Verbindungen langsam in Reaktion, auffallenderweise aber ohne Umlagerung. Dieser Befund warnt davor, alle Aminierungen mit Alkali-amid kritiklos mit einer einleitenden Eliminierung zu interpretieren. Ein weiteres Beispiel für eine Substitution ohne Um-

<sup>15</sup>) J. D. Roberts, C. W. Vaughan, L. A. Carlsmith u. D. A. Semenow, J. Amer. chem. Soc. 78, 611 [1956].

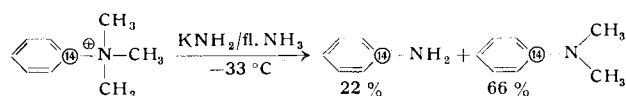
<sup>16</sup>) F. W. Bergstrom, R. E. Wright, C. Chandler u. W. A. Gilkey, J. org. Chemistry 1, 170 [1936].

<sup>17</sup>) R. E. Wright u. F. W. Bergstrom, ebenda 1, 179 [1936].

<sup>18</sup>) R. A. Seibert u. F. W. Bergstrom, ebenda 10, 544 [1945].

<sup>19</sup>) R. S. Urner u. F. W. Bergstrom, J. Amer. chem. Soc. 67, 2108 [1945].

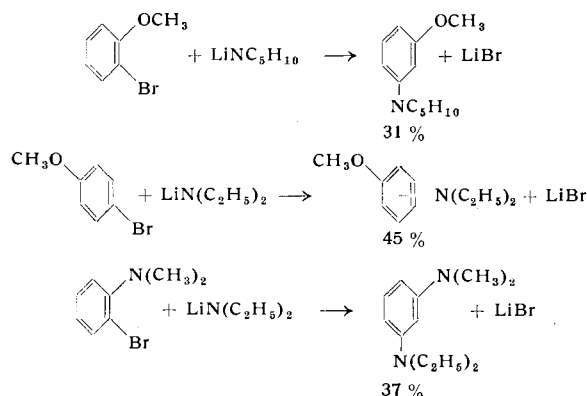
lagerung, zweifellos dem additiven Substitutionsschema folgend, bietet die Reaktion des Phenyl-[1-<sup>14</sup>C]-trimethylammonium-bromids<sup>14)</sup>:



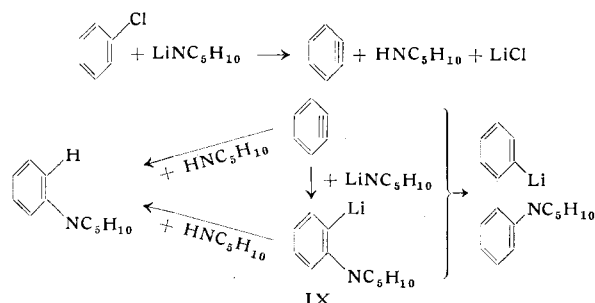
#### b) Alkali-Derivate sekundärer aliphatischer Amine

Die Lithium-dialkylamide in Äther bieten als Modellsystem mannigfache Vorteile. Im Gegensatz zu den Li-Derivaten des Ammoniaks und primärer Amine sind die Dialkylamide leicht löslich in Äther. Die Einwirkung von Phenyl- oder n-Butyl-lithium auf sek. Amine führt bequem zu ätherischen Lösungen genau definierten Gehalts. Größere Quantitäten lassen sich aus je 2 Äquivalenten des sek.-Amins und metallischen Lithiums in Gegenwart von 1 Äquivalent Styrol oder Naphthalin bereiten<sup>20)</sup>; das Lithium-Addukt des Kohlenwasserstoffs unterliegt dabei der Aminolyse zu Äthylbenzol bzw. Dihydro-naphthalin.

H. Gilman<sup>21)</sup> machte als erster auf die bevorzugte Bildung von N,N-Diäthyl-m-anisidin aus allen Halogenanisolen und Lithium-diäthylamid aufmerksam. Auch bei zahlreichen weiteren Beispielen, die in rascher Folge bekannt wurden<sup>22)</sup>, ließ die Ausbeute zu wünschen übrig, obwohl das tert. Amin stabil sein sollte.



Es ist dasselbe basische Agens, welches aus dem Arylhalogenid zunächst HHal abspaltet und sich anschließend an das Arin addiert, wie am Beispiel Chlorbenzol + Lithium-piperidid formuliert. Das Anlagerungsprodukt IX



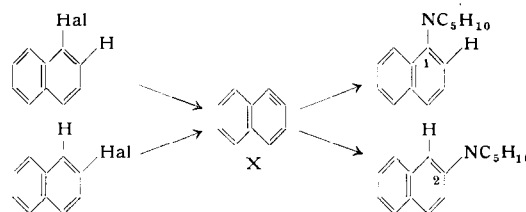
von Lithium-piperidid an Benz-in vermag sich nun als metallorganische Verbindung seinerseits an weiteres Benz-in zu addieren, usf. Diese störende, zu höhermolekularem Material führende Reaktion läßt sich ausschalten, wenn man in Gegenwart freier sek. Base und mit kleiner Sta-

tionärkonzentration an Benz-in arbeitet<sup>23)</sup>. Das überschüssige Piperidin protolysiert sofort IX zum stabilen N-Phenyl-piperidin.

Den Erfolg dieses allgemein anwendbaren Kniffs zeigt folgendes Beispiel. Chlorbenzol liefert mit 1 Äquiv. Lithium-piperidid in Äther nur 18% N-Phenyl-piperidin<sup>24)</sup>; in Gegenwart von 4 Äquiv. Piperidin werden 54% erhalten<sup>23)</sup>. Leicht lassen sich alle vier Halogenbenzole mit 85–94% Ausbeute in N-Phenyl-piperidin überführen, wenn man das Halogenbenzol mit 4 Äquiv. Piperidin in sied. Äther vorlegt und das Lithium-piperidid durch langsames Zutropfen von Phenyl-lithium in Äther erst in situ erzeugt<sup>23)</sup>.

Die p-Halogen-toluole zeigen bei der Umsetzung mit Lithium-piperidid und Piperidin in Äther wieder die für den Eliminierungs-Mechanismus typischen scheinbaren Umlagerungen. Die Unabhängigkeit des Isomeren-Verhältnisses, 56% und 44% N-[m- bzw. p-Tolyl]-piperidin, von der Natur des Halogens (F, Cl, Br) legt den vollständigen Ablauf über 3.4-Tolu-in als Zwischenstufe nahe<sup>23)</sup>.

Wenn zwei stellungsisomere Halogen-aromaten bei der Eliminierung ein und dasselbe Arin ergeben, dann sind identische Isomergemische als Produkt zu erwarten. Dieses Nachweises für das ausschließliche Beschreiten des Eliminierungsweges bedienen wir uns bei den Halogen-naphthalinen (Tabelle 2)<sup>25)</sup>. Diese mit Hal = Cl, Br, J liefern in trefflicher Ausbeute ein Gemisch der N-Naphthyl-piperidine, das mit rund 31% des 1- und 69% des 2-Isomeren konstante Zusammensetzung aufweist; das 1.2-Naphthin (X) als Zwischenstufe bietet eine befriedigende Erklärung.



Halogen-naphthalin	Proz.-Verhältnis d. Naphthyl-piperidine 1- 2-	Rein-ausb. [%]
1-Cl	31,5 : 68,5	91
2-Cl	31 : 69	92
1-Br	30 : 70	93
2-Br	31 : 69	79
1-J	34 : 66	77
2-J	31,5 : 68,5	54
1-F	30–84 : 70–16	93
2-F	6–21 : 94–79	93

Tabelle 2. Reaktionen der Halogen-naphthaline mit Lithium-piperidid und Piperidin in Äther. IR-Analyse des Isomeren-Gemisches<sup>25, 26)</sup>

Wie schon gegenüber Kaliumamid<sup>19)</sup> nehmen auch hier die Fluor-naphthaline eine Ausnahmestellung ein<sup>26)</sup>. Die dramatische Abhängigkeit des Isomeren-Verhältnisses von den Reaktionsbedingungen legt nahe, daß hier verschiedene Substitutions-Mechanismen miteinander konkurrieren. Bei hoher Lithium-piperidid- und niedriger Piperidin-Konzentration erhält man aus 1-Fluor-naphthalin die Piperidino-naphthaline im „Arin-Verhältnis“; dagegen tritt bei großem Piperidin-Überschuß und kleiner Stationärkonzentration an Lithium-piperidid bis zu 84% des 1-Isomeren auf.

<sup>23)</sup> R. Huisgen u. J. Sauer, Chem. Ber. 91, 1453 [1958].

<sup>24)</sup> G. Wittig u. L. Pohmer, ebenda 89, 1334 [1956].

<sup>25)</sup> J. Sauer, R. Huisgen u. A. Hauser, ebenda 91, 1461 [1958].

<sup>26)</sup> R. Huisgen u. J. Sauer, Angew. Chem. 69, 390 [1957]; R. Huisgen, J. Sauer, W. Mack u. I. Ziegler, Chem. Ber. 92, 441 [1959]; vgl. auch<sup>19)</sup>.

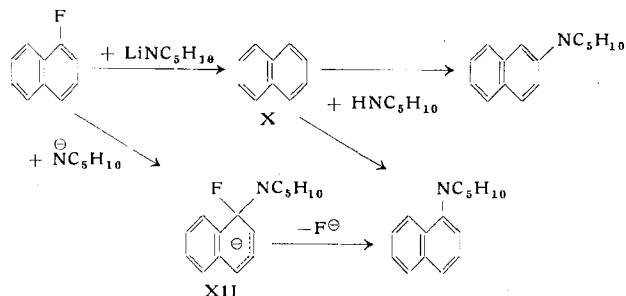
<sup>20)</sup> K. Ziegler, L. Jakob, H. Wollthan u. A. Wenz, Liebigs Ann. Chem. 511, 64 [1934].

<sup>21)</sup> H. Gilman, N. N. Crouse, S. P. Massie, R. A. Benkeser u. S. M. Spatz, J. Amer. chem. Soc. 67, 2106 [1945]; H. Gilman, R. H. Kyle u. R. A. Benkeser, ebenda 68, 143 [1946]; H. Gilman u. R. H. Kyle, ebenda 70, 3945 [1948]; H. Gilman u. H. W. Melvin, ebenda 72, 995 [1950].

<sup>22)</sup> R. A. Benkeser u. C. E. DeBoer, J. org. Chemistry 21, 281 [1956]; G. Wittig u. W. Merkle, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 109 [1943].

Daß für die konkurrierende Substitution ohne Umlagerung nicht etwa eine andersartige primäre Eliminierung, nämlich die zum 1.4-Naphthin (XI) verantwortliche ist, lehren Versuche mit 1- und 2-Halogen-4-methyl-naphthalinen. Das Resultat weist auf die klassische, additive Substitution über XI XII als konkurrierenden Reaktionsweg<sup>26)</sup>.

Warum gerade bei den Fluor-naphthalinen dieser Dualismus auftritt und von der Piperidin-Konzentration abhängt, wird S. 100 bei der mechanistischen Erörterung klar.



Da Arine starke arylisierende Agentien sind, kommt den Austausch-Reaktionen mit Lithium-dialkylamiden präparative Bedeutung zu. Sperrig gebaute tert. Aryldialkylamine vom Typ der N-Naphthyl-diisopropylamine oder des N-[9-Phenanthryl]-dicyclohexylamins lassen sich glatt — letzteres z. B. zu 76% — auf diesem Weg bereiten<sup>27, 28)</sup>; solche Amine sind nicht durch Alkylierung des primären Arylamins oder auf irgendeinem anderen Wege zugänglich.

Eine in der Versuchsausführung noch anspruchslosere Variante besteht in der Einwirkung von Natrium-amid auf die siedende Lösung des Aryl-halogenids in überschüssigem sek. Amin<sup>29)</sup>. Die Ausbeuten sind mit Piperidin als Amin-Komponente trefflich, sinken aber bei den sterisch gehinderten Aminen ab.

Ohne Alkali-amid kommt erst oberhalb 250 °C eine Wechselwirkung sekundärer Amine mit nicht-aktivierten Brom-aromaten zustande<sup>30)</sup>; zur Herstellung von tert. Aminen ist diese Methode nur begrenzt tauglich. Der Austausch, bei dem die Umlagerungen beobachtet wurden, vollzieht sich wohl nach dem additiven Schema.

### c) Alkali-Derivate der Arylamine

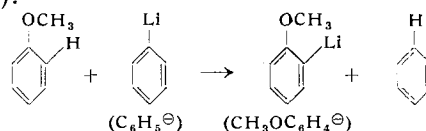
Alkali-anilide oder -diarylamide treten weder in flüss. Ammoniak noch in siedendem Äther mit normalen Halogen-aromaten in Reaktion. Setzt man dagegen zuvor mit Kaliumamid in flüss. Ammoniak das Arin frei, dann lagern sich Kalium-anilid oder -diphenylamid glatt an<sup>17)</sup>. Erst oberhalb 200 °C erhält die Umsetzung des aromatischen Halogens mit den Alkali-arylamiden ausreichende Geschwindigkeit. Sie zeigt die für den Eliminierungs-Mechanismus typischen Umlagerungsreaktionen<sup>31)</sup>. Für die thermische Bildung von Triaryl-aminen aus Brom-aromaten und Alkali-diphenylamid wurden sogar Temperaturen von 300 °C und darüber empfohlen<sup>32)</sup>; wieder zeugen die Umlagerungen vom Ablauf über Arine<sup>5)</sup> (s. S. 92).

Nicht von Umlagerungen begleitet ist dagegen die auf F. Ullmann zurückgehende Arylierung der Arylamine<sup>33)</sup>

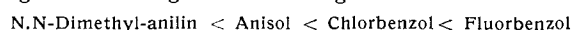
oder Diaryl-amine<sup>34)</sup> mit Brom- oder Jod-aromaten in Gegenwart von Kupferpulver. Sie kommt bereits unter milderer Bedingungen zustande und ist im Chemismus noch nicht geklärt.

## 2. Halogen-aromaten und alkali-organische Verbindungen

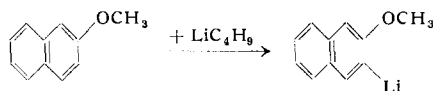
In den dreißiger Jahren wurde von G. Wittig<sup>35)</sup> und von H. Gilman<sup>36)</sup> die „Metallierung“ von Aromaten mit lithium-organischen Verbindungen entdeckt. Ein Wasserstoff in o-Stellung zu einer acidifizierenden Gruppe wird dabei gegen Lithium ausgetauscht. Da die Lithium-Kohlenstoff-Bindung stark polarisiert ist, hat man solche Umsetzungen im Grenzfall als Säure-Basen-Reaktionen im Sinne von Brønsted mit den Carbanionen als Basen aufgefaßt<sup>37)</sup>:



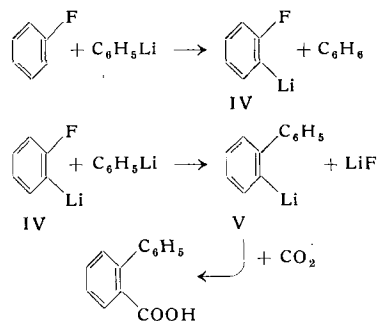
Weiter unten wird gezeigt, wie gefährlich diese Vereinfachung ist. Immerhin darf man die steigende Metallierungs-Geschwindigkeit in der Folge



dem zunehmenden acidifizierenden Effekt des Substituenten zuschreiben. Daß der Einfluß der Methoxy-Gruppe auf die induktive Elektronen-Anziehung zurückgeht, zeigen recht hübsch die Metallierungen des Lithium-β-naphtholats und des Nerolins<sup>38)</sup>. Das Lithium tritt nur in die Position 3 ein, da der aciditäts-mindernde mesomere Effekt sich im Naphthalin-System fast ausschließlich in 1-Stellung entfaltet<sup>39)</sup>:



An die o-Metallierung des sauersten Benzolabkömmlings, des Fluorbenzols mit Phenyl-lithium, schließt sich nach G. Wittig<sup>9)</sup> die schon S. 92 erwähnte, sonderbare Austauschreaktion des o-Lithium-fluorbenzols (V) mit überschüssigem Phenyl-lithium an. Die anschließende Carboxylierung gab Biphenyl-o-carbonsäure. Die notorische Reaktionsträgheit aromatischen Fluors, die in V noch durch die polarisierte C—Li-Bindung gesteigert sein sollte, findet sich hier also durchbrochen.



<sup>27)</sup> R. Huisgen u. L. Zirngibl, Chem. Ber. 91, 2375 [1958].

<sup>28)</sup> A. Hauser, Dissertat., Univ. München 1959.

<sup>29)</sup> J. F. Bunnett u. T. K. Brotherton, J. Amer. chem. Soc. 78, 155, 6265 [1956]; J. org. Chemistry 22, 832 [1957]; vgl. auch R. A. Seibert u. F. W. Bergstrom, ebenda 10, 544 [1945].

<sup>30)</sup> E. Lellmann u. M. Büttner, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 1383 [1890]; E. Berliner, M. J. Quinn u. P. J. Edgerton, J. Amer. chem. Soc. 72, 5305 [1950]; K. R. Brower u. E. D. Amstutz, J. org. Chemistry 18, 1075 [1953]; A. Richardson, K. R. Brower u. E. D. Amstutz, ebenda 21, 890 [1956].

<sup>31)</sup> O. Kym, J. prakt. Chem. [2] 51, 325 [1895]; F. Scardiglia u. J. D. Roberts, J. org. Chemistry 23, 629 [1958].

<sup>32)</sup> V. Merz u. W. Weith, Ber. dtsh. chem. Ges. 6, 1511 [1873]; C. Heydrich, ebenda 18, 2156 [1885].

<sup>33)</sup> F. Ullmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 2382 [1903]; I. Goldberg, ebenda 39, 1691 [1906]; P. E. Weston u. H. Adkins, J. Amer. chem. Soc. 50, 859 [1928].

<sup>34)</sup> I. Goldberg u. M. Nimerovsky, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 2448 [1907].

<sup>35)</sup> G. Wittig, U. Pockels u. H. Dröge, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1903 [1938]; G. Wittig u. W. Merkle, ebenda 75, 1491 [1942].

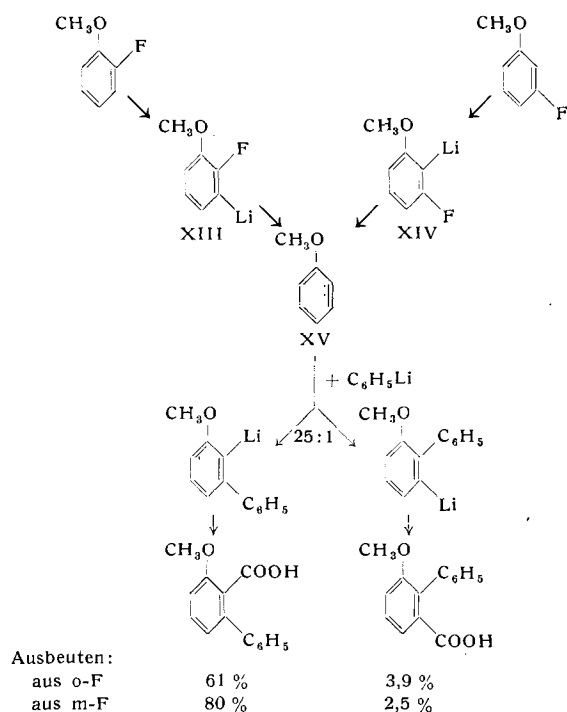
<sup>36)</sup> H. Gilman u. R. V. Young, J. Amer. chem. Soc. 56, 1415 [1934]; 57, 1121 [1935]; H. Gilman, W. Langham u. A. L. Jacoby, ebenda 61, 106 [1939]; H. Gilman u. R. L. Bebb, ebenda 61, 109 [1939]; Übersicht: H. Gilman u. J. W. Morton, Org. Reactions 8, 258 [1954].

<sup>37)</sup> Siehe etwa G. Wittig, Angew. Chem. 66, 10 [1954]; G. Wittig u. E. Benz, Chem. Ber. 91, 873 [1958].

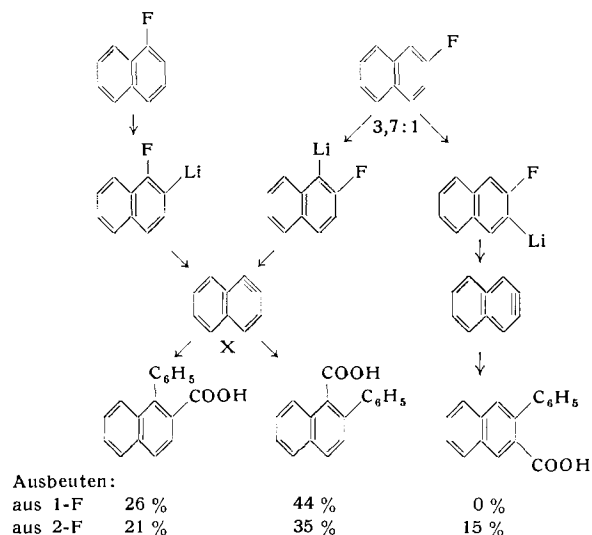
<sup>38)</sup> S. V. Sunthakar u. H. Gilman, J. org. Chemistry 16, 8 [1951]; R. Huisgen u. H. Rist, Liebigs Ann. Chem. 594, 137 [1955].

<sup>39)</sup> R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. 559, 101 [1948]; 564, 16 [1949]; F. Seel, Angew. Chem. 61, 89 [1949]; W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] 1948, 727.

R. Huisgen und H. Rist<sup>12)</sup> unterwarfen o- und m-Fluoranisol der Einwirkung von 4 Äquiv. Phenyl-lithium mit anschließender Carboxylierung. Es resultierten nahezu gleich zusammengesetzte Gemische zweier Methoxy-biphenyl-carbonsäuren. Die an Metallierungs-Reaktionen gesammelten Erfahrungen ließen als Primärprodukte ein Paar stellungsisomerer Lithium-fluoraromaten (XIII und XIV) erwarten. Wenn diese nun in der Folge dasselbe Produkt liefern, dann bietet 2.3-Anis-in (XV) als gemeinsame Zwischenstufe eine befriedigende Lösung. Offensichtlich wirkt die Methoxy-Gruppe stark orientierend auf die Phenyl-lithium-Addition an XV.



Auch die Umsetzungen der Fluor-naphthaline mit überschüssigem Phenyl-lithium und nachfolgender Reaktion mit  $\text{CO}_2$ <sup>12)</sup> verlangen eine Interpretation mit dem Eliminierungs-Mechanismus der nucleophilen Substitution. Aus 1-Fluor-naphthalin geht dabei über die 1-Fluor-2-lithium-Verbindung das 1.2-Naphthth (X) hervor; dieses nimmt den anionischen Phenyl-Rest des Phenyl-lithiums im Verhältnis 37:63 in den Positionen 1 und 2 auf, wie die Ausbeuten an 1-Phenyl-2- und 2-Phenyl-1-naphthoesäure zeigen. Beim 2-Fluor-naphthalin verteilt sich die einleitende Metallierung auf die Stellungen 1 und 3 im Verhältnis

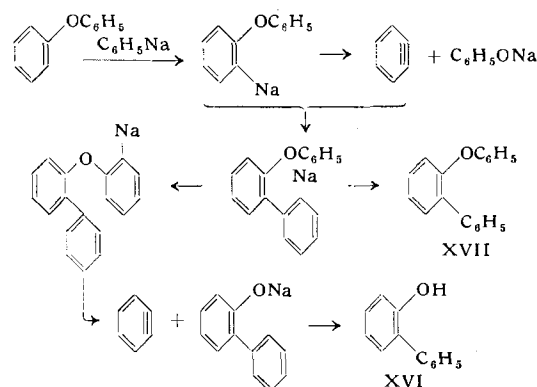


3,7:1. Der in 1 metallierte Anteil liefert die stellungsisomeren 1.2-Phenyl-naphthoesäuren im gleichen relativen Verhältnis wie die vom 1-Fluor-naphthalin ausgehende Reaktionsfolge.

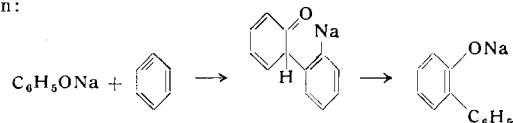
Natürlich läßt sich die Naphthin-Bildung aus Fluor-naphthalinen auch mit anderen Organolithium-Verbindungen auslösen, etwa mit n-Butyl- oder tert. Butyllithium<sup>12)</sup>; das Additionsverhältnis von RLi an X zeigt dabei eine bemerkenswerte Konstanz.

Auch mittels Isotopen-Markierung ist die Umlagerung nachweisbar. Fluorbenzol-[1-<sup>14</sup>C] gibt mit Phenyl-lithium nach Hydrolyse ein Biphenyl, dessen Abbau auf 53% Umlagerung weist<sup>40)</sup>.

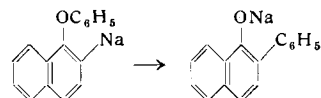
A. Lüttringhaus<sup>41)</sup> erhielt bei der Einwirkung von Phenyl-natrium auf Diphenyläther 46% o-Hydroxy- (XVI) und 9% o-Phenoxy-biphenyl (XVII). Für die ursprünglich als intra-anionische Isomerisation gedeutete Reaktion konnte neuerdings ein Ablauf über Benz-in sichergestellt werden<sup>42)</sup>; diese Zwischenstufe ließ sich nämlich mit Triphenylmethyl-natrium abfangen. Hier stoßen wir auf das Phenolat-Ion als austretende Gruppe bei der Arin-Bildung.



Eine noch kürzere Reaktionsfolge zu XVI würde die Addition des Natrium-phenolats mit der nucleophilen o-Position an Benz-in bieten:

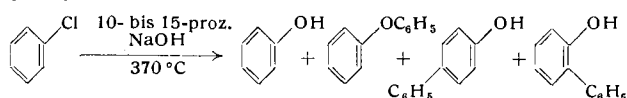


Auch für das Auftreten von Triphenylen und 1.2.6.7-Dibenzpyren als Nebenprodukte wurde eine Mitwirkung des Benz-ins angenommen. Die beim  $\alpha$ -Naphthyl-phenyläther auftretende Umlagerung kommt hier nicht durch eine einfache Eliminierungs-Additions-Folge zustande.



### 3. Aryl-halogenide oder -sulfonate und Alkalihydroxyd

Die alkalische Hydrolyse des Chlorbenzols<sup>43)</sup>, der sog. Druck-Phenolprozeß, bietet auch heute noch einen wichtigen technischen Weg zum Phenol. Als Nebenprodukte findet man Diphenyläther sowie o- und p-Hydroxy-biphenyl.



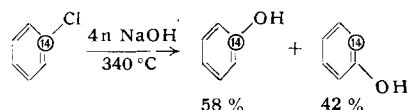
<sup>40)</sup> E. F. Jenny u. J. D. Roberts, *Helv. chim. Acta* 38, 1248 [1955].

<sup>41)</sup> A. Lüttringhaus u. G. v. Säf, *Liebigs Ann. Chem.* 542, 241 [1939]; 557, 25 [1947].

<sup>42)</sup> A. Lüttringhaus u. K. Schubert, *Naturwissenschaften* 42, 17 [1955]; G. Wittig u. L. Pohmer<sup>24)</sup>; A. Lüttringhaus u. H. Schuster, *Angew. Chem.* 70, 438 [1958].

<sup>43)</sup> K. H. Meyer u. F. Bergius, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 47, 3155 [1914]; W. J. Hale u. E. C. Britton, *Ind. Engng. Chem.* 20, 114 [1928].

Auch diese Substitution folgt nicht dem Prinzip der geringsten Strukturänderung. So wird aus o-Chlor-biphenyl ein Gemisch von o- und m-Hydroxy-biphenyl erhalten; m-Kresol findet sich als Hauptkomponente in dem Kresolgemisch, das aus allen drei Chlor-toluolen entsteht<sup>44</sup>). Nach A. T. Bottini und J. D. Roberts<sup>45</sup>) reagieren die o- und p-Halogen-toluole (Hal = Cl, Br, J) mit 4n NaOH bei 340 °C praktisch vollständig unter primärer Eliminierung. Dagegen vollzieht sich die langsamere Umsetzung bei 250 °C unter starker Beteiligung des Additions-Mechanismus: o-, m- und p-Brom-toluol wählen zu 15, 49 bzw. 53 % den Weg ohne Umlagerung.



Auch die Versuche mit Chlorbenzol-[1-<sup>14</sup>C] weisen auf eine Konkurrenz der beiden Substitutions-Mechanismen bei der Phenol-Bildung; der Reaktion über Benz-in kommt wieder der höhere Temperaturkoeffizient zu<sup>45</sup>). Unter den Bedingungen des technischen Prozesses (15-proz. Natronlauge, 370 °C) dominiert der Eliminierungs-Weg. Das Benz-in wurde somit schon in 1000-t-Quantitäten in den Autoklaven der chemischen Großindustrie umgesetzt, bevor man von seinem Auftreten ahnte. Die Analyse der schwerer flüchtigen Nebenprodukte des Druck-Phenolprozesses bot eine Bestätigung; A. Lüttringhaus und D. Ambros<sup>46</sup>) isolierten die gleichen Verbindungen, die auch bei der Umsetzung des Diphenyläthers mit Phenylnatrium auftreten.

Die Überführung der Halogenphenole in Diphenole erfordert erwartungsgemäß viel energischere Bedingungen, nämlich die Behandlung mit geschmolzenem Alkalihydroxyd. Aus den p-Halogenphenolen wurde ausschließlich Resorcin isoliert<sup>47</sup>), ein sehr problematisches Resultat, da eine so strenge Orientierung bei Anlagerung an 4-substituierte Benz-ine sonst nicht beobachtet wird<sup>48</sup>). Bei den o-Halogen-phenolen scheint sich das Verhältnis Brenzcatechin: Resorcin in der Folge Cl, Br, J immer mehr zugunsten des o-Diphenols zu verschieben<sup>49</sup>), was für eine Konkurrenz der Mechanismen mit und ohne Umlagerung spricht.

Über den Verlauf der Ätzkalischmelze der aromatischen Sulfonate informieren leider fast nur ältere Publikationen; eine Nacharbeitung mit modernen Analysemethoden erscheint sehr wünschenswert. Die bei o- und p-Brom-benzolsulfonat<sup>4</sup>) sowie bei Benzol-p-disulfonat<sup>3</sup>) beobachtete Resorcin-Bildung wurde schon eingangs erwähnt. Unter den isomeren Phenol-sulfonsäuren liefert die p-Verbindung in begrenztem Ausmaß Resorcin<sup>50</sup>); dieses tritt beim m-Isomeren allein auf, während die Bildung von Brenzcatechin und Resorcin im Verhältnis 93:7 aus der Phenol-o-sulfonsäure auf eine geringfügige Umlagerung weist<sup>51</sup>).

<sup>44</sup>) E. C. Britton, Amer. Pat. 1959283 und 1996744 (Chem. Zbl. 1934 II, 1688; 1935 I, 1962); R. N. Shreve u. C. J. Marsel, Ind. Engng. Chem. 38, 254 [1946].

<sup>45</sup>) A. T. Bottini u. J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 79, 1458 [1957].

<sup>46</sup>) A. Lüttringhaus u. D. Ambros, Chem. Ber. 89, 463 [1956].

<sup>47</sup>) A. Faust, Ber. dtsh. chem. Ges. 6, 1022 [1873]; R. Fittig u. E. Mager, ebenda 7, 1175 [1874]; E. Nötting u. T. Stricker, ebenda 20, 3018 [1887]; J. J. Blanksma, Chem. Weekblad 5, 93 [1908] (Chem. Zbl. 1908 I, 1051).

<sup>48</sup>) Nach Versuchen unseres Laboratoriums<sup>51</sup>) fällt das erwartete Hydrochinon möglicherweise Redox-Reaktionen anheim.

<sup>49</sup>) E. Nötting, Ber. dtsh. chem. Ges. 9, 1794 [1876]; R. Fittig u. E. Mager, ebenda 8, 362 [1875]; E. Nötting u. T. Stricker<sup>47</sup>); J. J. Blanksma<sup>47</sup>); S. Tijmstra, Chem. Weekblad 5, 96 [1908] (Chem. Zbl. 1908 I, 1051).

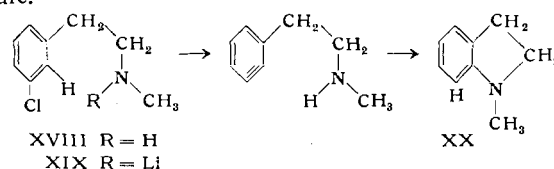
<sup>50</sup>) H. E. Fierz-David u. G. Stamm, Helv. chim. Acta 25, 364 [1942].

<sup>51</sup>) Unveröffentl. Versuche mit D. Jung, München.

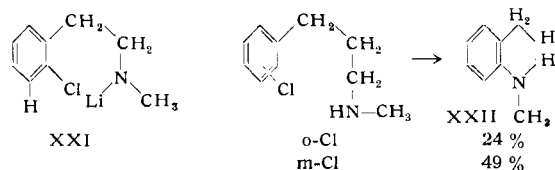
#### 4. Ringschluß-Reaktionen über Arine

Die intramolekulare Addition von Basen an Arine vollzieht sich unter Schließung eines Ringes und bietet ein neues Prinzip zum Aufbau heterocyclischer Systeme. Die Arin-Freisetzung schließt sich dabei an die unter 1. und 2. behandelten Reaktionen an.

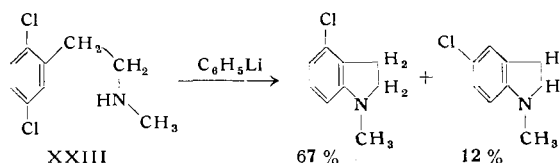
Läßt man Methyl - [2-(m - chlorphenyl) - äthyl] - amin (XVIII) mit Phenyl-lithium in Äther reagieren, dann ist die momentan gebildete N-Lithium-Verbindung XIX zur HCl-Abspaltung befähigt. Bei der anschließenden innermolekularen Anlagerung der sek. Amino-Gruppe an das Arin-System vermag aus Gründen der Ringspannung nur die o-Position die N-Funktion aufzunehmen; das N-Methyl-indolin (XX) wird unter optimalen Bedingungen zu 88 % erhalten<sup>52</sup>). Die quantitative „Umlagerung“ beim Ringschluß beweist den Ablauf über die Arin-Zwischenstufe.



Auch die zugehörige o-Chlor-Verbindung XXI vermag XX zu liefern. Der Ringschluß ohne „Umlagerung“ vollzieht sich sogar langsamer als der von XIX ausgehende und ist weniger ergiebig. Bei der Cyclisierung zum N-Methyl-tetrahydrochinolin (XXII) begegnet uns das gleiche Phänomen; unter Standardbedingungen gibt die m-Chlor-Verbindung die höhere Ausbeute<sup>52</sup>).



Im Methyl-[2-(2,5-dichlorphenyl)-äthyl]-amin (XXIII) vermag die Eliminierung unter Einbeziehung des zur basischen Seitenkette o- oder m-ständigen Chlors abzulaufen. Wieder verrät das Resultat den bevorzugten Ringschluß unter „Umlagerung“<sup>53</sup>).



In XXI kann das basische Strukturelement des Lithiumamids den m-ständigen Wasserstoff nicht erreichen. Die Vermutung, daß sich die Arin-Bildung bei XIX intramolekular vollzieht, bei XXI aber wegen des intermolekularen Verlaufs langsamer ist, bietet eine Erklärung; in Wahrheit haben mechanistische Studien ein wenig kompliziertere Verhältnisse an den Tag gebracht<sup>52, 54</sup>).

Einige weitere Ringschlüsse sollen Bedeutung und Grenzen dieses synthetischen Prinzips aufzeigen<sup>55</sup>).

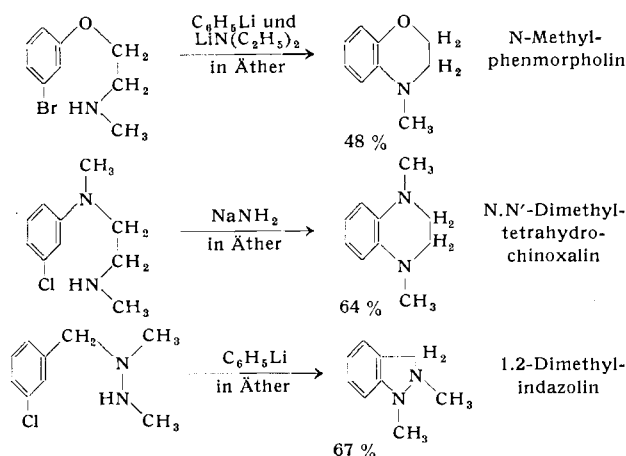
Das Verdünnungsprinzip ermöglicht sogar die Schließung mittlerer und großer Ringe in erstaunlich guten Ausbeuten<sup>53, 55</sup>). Es ist bemerkenswert, daß bei XXIV die Arin-Freisetzung in anderer Richtung, nämlich unter Einbeziehung des p-ständigen Wasserstoffs zu XXV, erfolgt.

<sup>52</sup>) R. Huisgen u. H. König, Angew. Chem. 69, 268 [1957]; Chem. Ber. 92, 203 [1959].

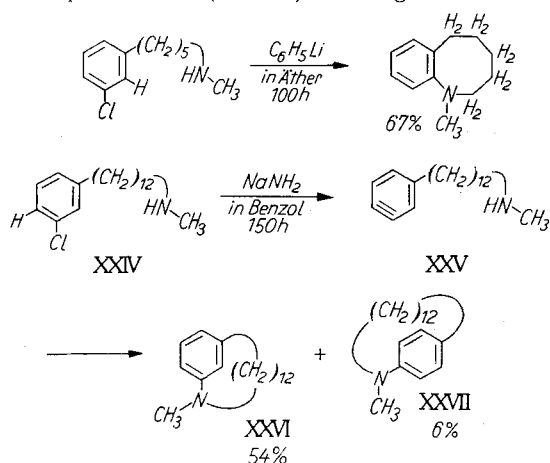
<sup>53</sup>) R. Huisgen, H. König u. A. R. Lepley, unveröffentl.

<sup>54</sup>) R. Huisgen, H. König u. N. Bleeker, Chem. Ber. 92, 424 [1959].

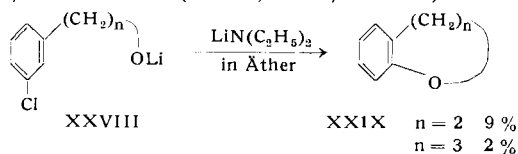
<sup>55</sup>) H. König u. R. Huisgen, Chem. Ber. 92, 429 [1959].



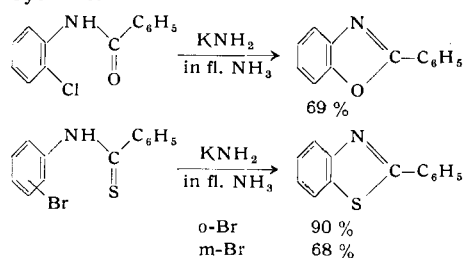
Bei der anschließenden intramolekularen Wechselwirkung mit der sek. Amino-Gruppe ist die Bildung des 16-gliedrigen m-Ringes (XXVI) vor der des 17-gliedrigen Ringes über die p-Positionen (XXVII) bevorzugt.



Das Alkoholat-Ion ist zur HHal-Abspaltung aus Halogen-aromaten nicht befähigt. Auch in der Addition an Arine stehen Alkali-alkoholate weit hinter Alkali-amiden zurück. Selbst wenn man das arin-erzeugende Lithium-diäthylamid langsam der ätherischen Lösung von XXVIII,  $n = 2, 3$  zusetzt, läuft die intermolekulare Amin-Addition der Bildung des sauerstoffhaltigen Ringes den Rang ab, wie die mäßigen Ausbeuten an Cumaran (XXIX,  $n = 2$ ) und Chroman (XXIX,  $n = 3$ ) lehren<sup>53)</sup>.



Eine hübsche Erweiterung bietet die Cyclisierung der o- oder m-Halogen-acylanilide mit  $\text{KNH}_2$  in flüss. Ammoniak, über die jüngst berichtet wurde<sup>56)</sup>. Offensichtlich profitiert die Anlagerung der O-Funktion an die Arin-Zwischenstufe schon von der Bildung des aromatischen Oxazol-Systems.



<sup>56)</sup> B. F. Hrutford u. J. F. Bunnett, J. Amer. chem. Soc. 80, 2021, 4745 [1958].

## C. Kinetik und Mechanismus der Substitutionen über Arine

Wenn das Arin als Zwischenstufe auftritt — S. 104, wird der Beweis erbracht —, dann vollzieht sich die nucleophile Substitution in mindestens 2 Reaktionsschritten. Der hohe Energie-Inhalt der kurzlebigen Zwischenstufe ließ von vornherein vermuten, daß die Freisetzung des Arins aus dem Aryl-halogenid die langsame, geschwindigkeitsbestimmende Teilreaktion ist.

### 1. Chemismus der Freisetzung des Arins

#### a) Reaktionsgeschwindigkeit und Natur des Halogens

Aliphatische Halogenide weisen bei der nucleophilen Substitution in der Folge  $\text{F} \ll \text{Cl} < \text{Br} < \text{J}$  zunehmende Halogen-Reaktivität auf. Dagegen zeigt die Reaktivitätsreihe der Halogen-benzole bei der nucleophilen Substitution mit Eliminierung eine starke Abhängigkeit vom basischen, die Arin-Bildung auslösenden Agens. Bei der Aminierung mit  $\text{KNH}_2$  in flüss. Ammoniak<sup>16)</sup> wurde die Folge  $\text{Br} > \text{J} > \text{Cl} \gg \text{F}$  gefunden. Demgegenüber tritt das Fluorbenzol mit lithiorganischen Verbindungen sogar erheblich bevorzugt in die Arin-Bildung ein.

Für die zur Klärung notwendige kinetische Untersuchung wählten wir die Einwirkung von Lithium-piperidid bzw. Phenyl-lithium auf Halogenbenzole in Äther<sup>57)</sup>. Die potentiometrische Titration des freigesetzten Halogenid-Ions ermöglichte die zeitliche Verfolgung des Umsatzes. Wie vor allem die Anfangsgeschwindigkeiten lehrten, gehen sowohl das Halogen-benzol als auch das basische Agens mit erster Ordnung in die Reaktion ein. Die Diskrepanz der Halogen-Reaktivitäten fand eine überraschend einfache Erklärung. Freies sek. Amin, hier also Piperidin, beeinflusst die Geschwindigkeit der Arin-Freisetzung mit Lithium-piperidid, ohne in der Stöchiometrie der Substitution aufzutreten. In Abb. 1 finden sich die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Benz-in-Bildung aus den vier Halogen-benzolen gegen die Konzentration an freiem Piperidin aufgetragen. Mit zunehmender Konzentration an

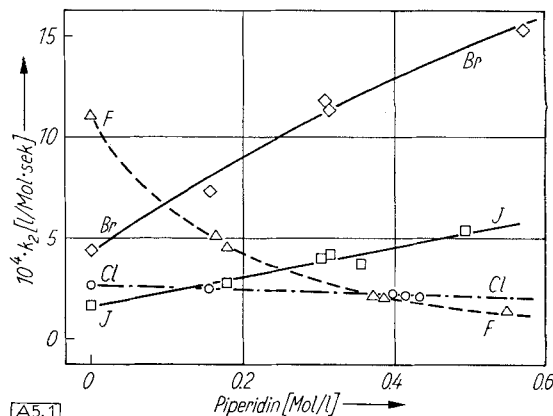


Abb. 1. Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Benz-in-Freisetzung aus Halogen-benzol mit Lithium-piperidid in Äther bei 20°C; Abhängigkeit von der Konzentration des Piperidins

sek. Amin nimmt die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante des Systems Fluorbenzol + Lithium-piperidid stark ab; die des Chlorbenzols wird wenig beeinflusst, während die des Brom- und Jodbenzols eine positive Amin-Abhängigkeit in unterschiedlicher Ausprägung zeigen.

Da sich die Kurvenzüge der Amin-Abhängigkeit überschneiden, kann man bei geeigneten Piperidin-Konzentrationen — die Halogen-benzole treten mit Piperidin allein natürlich nicht in Reaktion — fast beliebige Folgen der Halogen-Reaktivität realisieren. Wichtig ist zunächst, daß

<sup>57)</sup> R. Huisgen u. J. Sauer, Chem. Ber. 92, 192 [1959].



in Abwesenheit freienamins, also beim Arbeiten nur mit Lithium-piperidid in Äther, die Halogen-Folge qualitativ übereinstimmt mit der gegenüber lithiorganischen Verbindungen gefundenen; mit Phenyl-lithium als Repräsentanten der letzteren haben wir unter gleichen Bedingungen die Geschwindigkeit der Benz-in-Freisetzung gemessen<sup>57)</sup> (Tabelle 3). Mit beiden Lithiumbasen tritt Fluorbenzol am raschesten in Reaktion; die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten des Brom-, Chlor- und Jodbenzols sind um rund eine Zehnerpotenz kleiner.

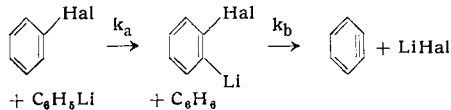
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> J
Phenyl-lithium	40,8	4,0	4,9	2,8
Lithium-piperidid (ohne Piperidin)	860	275	440	168

Tabelle 3. Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Benz-in-Freisetzung aus Halogen-benzolen in Äther bei 20° C<sup>57)</sup>;  $10^6 \cdot k_2$  [l/Mol·sek]

Die qualitative Gleichheit der Halogen-Folge bietet ein starkes Argument für einen gemeinsamen Chemismus der Arin-Bildung mit Lithiumamiden und lithiorganischen Verbindungen als arin-freisetzenden Agentien.

#### b) Zweistufenschema der Arin-Freisetzung

Die Einwirkung von Phenyl-lithium auf Anisol, Benzotrifluorid und viele andere Aromaten (S. 95) bleibt auf der Stufe des o-metallierten Abkömmlings stehen, mit dem anschließend normale metallorganische Umsetzungen ausführbar sind<sup>35, 36)</sup>. Im System Halogenbenzol + Phenyl-lithium erscheint nicht nur das Postulieren einer analogen o-metallierten Zwischenstufe erlaubt; die Vermutung, daß die Bildung des o-Lithium-halogenbenzols sogar der langsame Teilschritt mit der LiHal-Abgabe als rascher Folgereaktion ist<sup>57)</sup>, läßt sich leicht stützen. Die Reaktionsgeschwindigkeits-Folge der Tabelle 3 mit  $F \gg Br > Cl > J$  entspricht der Erwartung für die Metallierungs-Reaktion. Dem kovalenten Fluor kommt eine extreme Elektronegativität<sup>58)</sup> zu, während die übrigen Halogene kleinere Unterschiede zeigen. Vom Fluor- zum Jodbenzol nimmt somit die induktive Acidifizierung des o-Wasserstoffs ab; wie es in den kinetischen Daten zu der kleinen Inversion von Chlor- und Brombenzol kommt, wissen wir nicht.



H. Gilman<sup>59)</sup> vermochte das o-Lithium-halogenbenzol bei sehr tiefer Temperatur aus o-Halogen-brombenzol mit n-Butyl-lithium im Halogen-Metall-Austausch zu bereiten und mittels CO<sub>2</sub> als o-Halogen-benzoesäure abzufangen. Die LiHal-Abspaltung zu Benz-in ist rasch und erfolgt von LiF bis LiBr mit zunehmender Leichtigkeit; diese Reaktivitätsfolge entspricht der Ablösbarkeit der Halogenionen bei der aliphatischen S<sub>N</sub>-Reaktion. Das äußerst labile o-Lithium-brombenzol ließ sich nur bei -100° C durch Carboxylierung nachweisen.

Die entgegengesetzte Folge der Halogen-Reaktivität in den beiden Teilschritten der Arin-Bildung findet in den Energieprofilen der Abb. 2 eine anschauliche Darstellung. Bei diesem didaktisch wertvollen Hilfsmittel trägt man bekanntlich die chemische Energie des reagierenden Systems gegen die Reaktionskoordinate auf, d. h. gegen

einen geometrischen Parameter, der den Reaktionsweg von den Ausgangskomponenten zum Produkt nachzeichnet. In Abb. 2 passiert die Metallierung zunächst den geschwindigkeitsbestimmenden Aktivierungsberg; da Fluorbenzol acider ist als Benzol, muß diese Stufe exergonisch sein. Das Überschneiden der Energieprofile von Fluor- und Brombenzol bedeutet, daß letzteres in der ersten Stufe langsamer, auf der zweiten rascher ist.

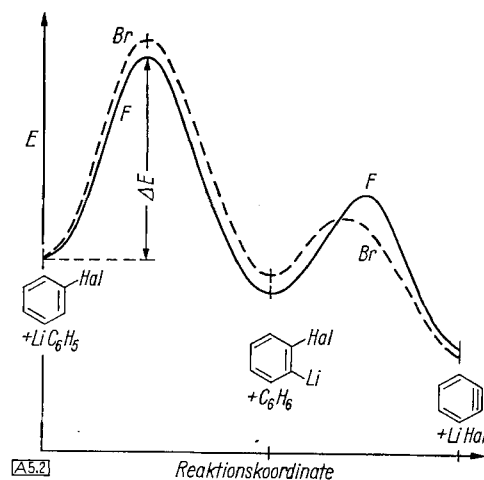


Abb. 2. Energieprofile der Benz-in-Freisetzung aus Fluor- und Brombenzol mit Phenyl-lithium

Wenngleich gegenüber Lithium-piperidid als basischem Agens die Folge der Halogen-Reaktivität unverändert ist (Tabelle 1), tritt der endergonische Charakter der Metallierung als bemerkenswerter Unterschied auf. Aryllithium-Verbindungen sind nämlich stärkere Basen als Lithium-dialkylamide.

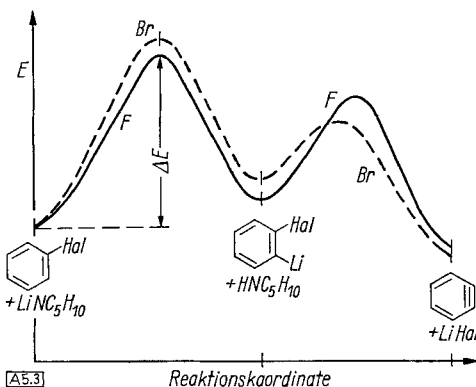


Abb. 3. Energieprofile der Benz-in-Freisetzung aus Fluor- und Brombenzol mit Lithium-piperidid

Der unterschiedliche Amin-Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Benz-in-Freisetzung mit Lithium-piperidid gemäß Abb. 1 ist nun einfach zu verstehen<sup>57)</sup>. Die Einstellung des Metallierungs-Gleichgewichts, das weitgehend auf Seiten der Ausgangskomponenten liegt, wird durch die einen kleineren Aktivierungsberg passierende LiHal-Abspaltung aus o-Lithium-halogenbenzol laufend gestört bzw. blockiert. Immerhin sind im Fall des o-Lithium-fluorbenzols die beiden freien Aktivierungsenergien der Entmetallierung, die Fluorbenzol zurückgibt, und die der LiF-Abspaltung nur wenig verschieden (Abb. 3). Mit überschüssigem Piperidin gelingt es, die bimolekulare „Rückreaktion“, die Protolyse des o-Lithium-fluorbenzols durch HNR<sub>2</sub>, zu erzwingen. Wenn auf diese Weise ein hoher Prozentsatz der Molekeln des o-Lithium-fluorbenzols über den Energieberg zurückbefördert wird, bedeutet das eine Senkung der Bruttogeschwindigkeit der Benz-in-Freisetzung.

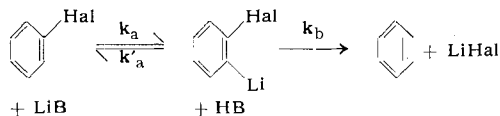
<sup>58)</sup> L. Pauling: The Nature of the Chemical Bond. Cornell Univ. Press, New York 1948, 12. Aufl., S. 60; M. L. Huggins, J. Amer. chem. Soc. 75, 4123 [1953].

<sup>59)</sup> H. Gilman u. R. D. Gorsich, J. Amer. chem. Soc. 78, 2217 [1956]; 79, 2625 [1957]. Bei Fluorbenzol gelang auch die direkte Metallierung mit n-Butyl-lithium bei -50° C: H. Gilman u. T. S. Soddy, J. org. Chemistry 22, 1715 [1957].

Die mit zunehmender Piperidin-Konzentration fallende Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante des Fluorbenzols (Abb. 1) findet somit in der folgenden Differentialgleichung einen quantitativen Ausdruck.

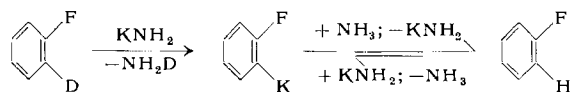
$$\frac{d(\text{Benz-in})}{dt} = k_{\text{brutto}}(\text{C}_6\text{H}_5\text{F})(\text{LiNC}_5\text{H}_{10}) = \frac{k_a k_b (\text{C}_6\text{H}_5\text{F})(\text{LiNC}_5\text{H}_{10})}{k'_a (\text{HNC}_5\text{H}_{10})}$$

Die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten beziehen sich dabei auf das Schema:



Wenn wir nun das o-Lithium-brombenzol in Abb. 3 mit der Fluor-Verbindung vergleichen, dann ist hier der Aktivierungsberg der LiHal-Eliminierung gesunken. Das Resultat ist eine praktisch irreversible Metallierung, der sich die LiBr-Abgabe als rasche Folgereaktion anschließt. Auf den positiven Amin-Einfluß des Brom- und Jodbenzols gemäß Abb. 1 kommen wir unten zurück.

Die Reversibilität der Metallierung der Fluor-aromaten mit Alkali-amiden löst eine Reihe von Problemen. Die S. 95 erwähnte Unterdrückung der Naphthin-Bildung aus Fluor-naphthalin bei steigender Piperidin-Konzentration<sup>26)</sup> wird ebenso verständlich wie die Resistenz des Fluorbenzols gegenüber Kaliumamid in flüss. Ammoniak<sup>16)</sup>; der extreme Überschuß an HB im letzteren Fall – NH<sub>3</sub> dient als Lösungsmittel – macht die Protolyse des o-Lithium-fluorbenzols alleinbeherrschend. Tatsächlich zeigt die außerordentlich rasche Entdeuterierung des o-Deutero-fluorbenzols mit KNH<sub>2</sub> in flüss. Ammoniak, daß die Metallierung des Fluorbenzols normal und ungestört erfolgt<sup>60)</sup>.



Das gleiche Zweistufenschema der Arin-Bildung aus Halogen-benzolen mittels KNH<sub>2</sub> in flüss. Ammoniak wurde auch von J. D. Roberts<sup>14)</sup> erschlossen. Die Messung des intramolekularen kinetischen Isotopie-Effekts bei der Aminierung der o-Deutero-halogen-benzole lehrte, daß die Proton-Ablösung aus Chlorbenzol eben noch reversibel, bei Brombenzol dagegen irreversibel ist. Für die HHal-Abspaltung aus Chlorbenzol wurde daher ein dem obigen analoges Zweistufenschema (mit KNH<sub>2</sub> anstelle von LiB), für diejenige aus Brom- und Jodbenzol aber ein einstufiger Mehrzentren-Prozeß angenommen. Die Formulierung über das Carbanion anstelle der metallorganischen Zwischenstufe dürfte wohl zu dieser Auffassung einer synchronen HHal-Abspaltung veranlaßt haben. Bei Roberts<sup>14)</sup> treten also zwei verschiedene Mechanismen der Arin-Bildung in Konkurrenz, während unsere Versuche die bloße Variation der Parameter innerhalb eines einheitlichen Chemismus begünstigen.

#### c) Reaktionsgeschwindigkeit und Natur des basischen Agens

Die unterschiedliche Eignung der Lithium-dialkylamide der Tabelle 4 zur HBr-Abspaltung aus Brombenzol ist relativ unproblematisch; sie erscheint wesentlich bestimmt von der sterischen Abschirmung des basischen Zentrums. Bezeichnend ist allerdings, daß die Unterschiede der Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten größer sind als es die

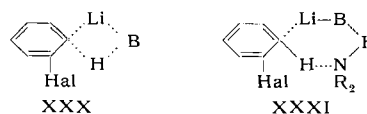
recht ähnlichen Basizitätskonstanten der zugehörigen Amine in Wasser erwarten lassen.

Lithium-pyrrolidid	141
Lithium-piperidid	113
Lithium-diäthylamid	12,0
Lithium-diisobutylamid	8,9
Lithium-dicyclohexylamid	3,2

Tabelle 4. Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Reaktionen des Brombenzols mit den N-Lithium-Derivaten sekundärer Amine in Gegenwart eines Äquivalents HNR<sub>2</sub> in Äther bei 20° C; 10<sup>6</sup> · k<sub>2</sub> [l/Mol·sek]<sup>57)</sup>

Der Vergleich der Fähigkeit des Phenyl-lithiums und Lithium-piperidids, aus den Halogen-benzolen HHal abzuspalten (Tabelle 3) bzw. die Halogen-benzole zu metallieren, bringt eine erstaunliche Verletzung der Basizitätsfolge an den Tag<sup>57)</sup>. Die Umsetzung des Phenyl-lithiums mit Piperidin führt exotherm und vollständig zu Lithium-piperidid + Benzol. Obwohl somit Phenyl-lithium wesentlich stärker basisch als Lithium-piperidid ist, vermag das letztere eine 30- bis 90-mal raschere HHal-Abspaltung aus den Halogen-benzolen auszulösen. Diese Diskrepanz zwischen Basizität und Reaktionsgeschwindigkeit zeigt, eine wie gefährliche Vereinfachung in der Betrachtung der Metallierung als Säure-Basen-Reaktion im Sinne von Brønsted (S. 95) liegt!

Eine befriedigende Erklärung, die gleichzeitig das Auftreten freier Carbanionen im ätherischen Medium vermeidet, bietet ein Abrollen der Metallierung mit der Lithium-base LiB über einen viergliedrigen Ring (XXX). Bei diesem gleichzeitigen Bindungswechsel von H und Li wird die Base B mit einer um 1 höheren Koordinationszahl beansprucht. Nur das kovalente Lithium-piperidid, nicht aber das Phenyl-lithium, verfügt noch über ein freies Elektronenpaar am basischen Zentrum, was vermutlich die Bildung des Übergangszustandes XXX energetisch erleichtert<sup>61)</sup>.



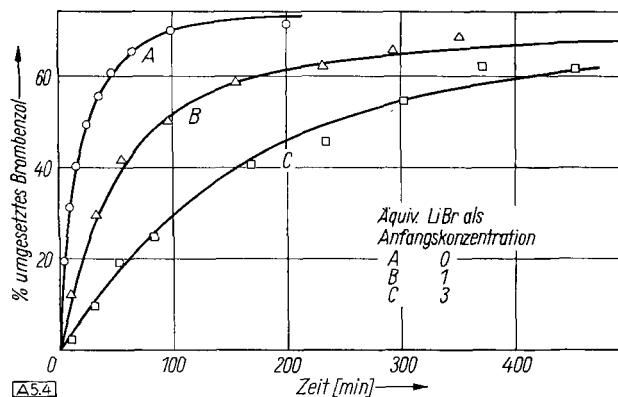
Die Einbeziehung einer Molekel des sek.amins würde einen sechsgliedrigen Übergangszustand ermöglichen. Vielleicht geht die beim Brom- und Jodbenzol auftretende Beschleunigung der Arin-Freisetzung auf Zusatz von Piperidin hin (Abb. 1, S. 98) auf eine solche der 3. Ordnung folgende Metallierung über XXXI zurück. Möglicherweise tritt dieser Effekt bei allen Halogen-benzolen auf, wird aber beim Chlorbenzol durch die Entmetallierung ausgeglichen, beim Fluorbenzol gar überkompensiert.

#### d) Einfluß der Komplexbildung auf die Aktivität der Lithium-amide und lithiumorganischer Verbindungen

Kinetische Untersuchungen mit den N- und C-Lithium-Verbindungen werden nicht nur durch deren extreme Sauerstoff- und Feuchtigkeits-Empfindlichkeit erschwert. Der hohen Neigung zur Komplexbildung ist viel schwerer Herr zu werden. Die Tabellen 3 und 4 sowie die Abb. 1 verzeichnen scheinbare Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten, die beim Arbeiten mit 2 Äquiv. Lithiumbase gemessen wurden. Die Reaktion des Brombenzols mit 1 Äquiv. Lithium-piperidid in Äther zeigt in Abb. 4 eine Selbsthemmung, die durch die Vereinigung des Reaktionsproduktes LiBr mit dem Lithium-piperidid zu einem inaktiven

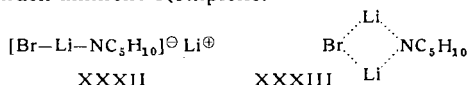
<sup>60)</sup> G. E. Hall, R. Piccolini u. J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 77, 4540 [1955].

<sup>61)</sup> Möglicherweise besteht eine Beziehung zu der unterschiedlichen Neigung der Trityl-alkali-Verbindungen zur Ammonolyse und Piperidinolyse: C. R. Hauser, D. S. Hoffenberg, W. H. Puterbaugh u. F. C. Frostick, J. org. Chemistry 20, 1531 [1955]; G. Wittig, Experientia 14, 389 [1958].



Komplex verursacht wird<sup>62)</sup>. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird drastisch vermindert, wenn man von vornherein der Lösung schon 1 bzw. 3 Äquiv. LiBr zusetzt.

Die rechnerische Auswertung gibt die wahren  $k_2$ -Werte der Benz-in-Freisetzung und lehrt, daß es sich um lösliche 1:1-Komplexe des Lithium-piperidids mit LiBr oder LiJ handelt, deren Dissoziationskonstanten 0,025 bzw. 0,030 (Mol/l) betragen<sup>62</sup>. Phenyl-lithium bildet mit Lithium-halogeniden ähnliche Komplexe.



Ob man sich diese in der Arinbildung inaktiven Komplexe salzartig gemäß XXXII oder anionverbrückt (XXXIII) vorzustellen hat, sei dahingestellt. Jedenfalls besteht eine formale Ähnlichkeit mit den Autokomplexen der Organolithium-Verbindungen. Phenyl-lithium ist in Äther dimer<sup>63</sup>); der 1:1-Komplex aus Phenyl-lithium und Phenyl-natrium<sup>64</sup>) scheint analog gebaut zu sein. Auch für Lithium-dialkylamide in Äther ließ sich aus der Kinetik von Ringschlußreaktionen die Bildung von Auto- und gemischten Komplexen erschließen<sup>54</sup>). Der Bedeutung solcher Komplexe für die abgestufte Reaktivität der Lithiumamide und lithiorganischen Verbindungen wird man künftig mehr Beachtung schenken müssen.

### e) Reaktionsgeschwindigkeit und Natur des Aryl-Restes

Im Rahmen des oben skizzierten Mechanismus ist im System Arylbromid + Lithiumbase die o-Metallierung die allein geschwindigkeitsbestimmende Stufe. Die Geschwindigkeitsfolge bei Variation des Aryl-Restes sollte daher den Aciditäten der aromatischen CH-Bindungen entsprechen. Die Tabelle 5 vergleicht die Bereitschaft einiger Arylbromide zur Arin-Bildung in Form sog. partieller Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten; diese wurden auf die mit 1,0 gleichgesetzte Reaktivität einer o-Position des Brombenzols bezogen.

Wenn man berücksichtigt, daß in den Begriff der Acidität die Stabilisierung des Anions mit eingeht (auch wenn dieses in  $\text{>C-Li}$  nicht voll ausgebildet wird), dann entspricht der Substituenten-Einfluß der theoretischen Erwartung. Das elektronenliefernde Alkyl vermindert mit der Acidität die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten, während Phenyl elektronenanziehend und damit aciditätssteigernd wirkt. Auch das Zusammenspiel sterischer und

elektronischer Faktoren ist gut erkennbar. Die Daten für die Brom-dimethylaniline und -anisoole sind aufschlußreich und legen für die m-Isomeren mit ihren hohen Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten eine primäre Koordination der Lithium-Base am freien Elektronenpaar des Substituenten nahe.

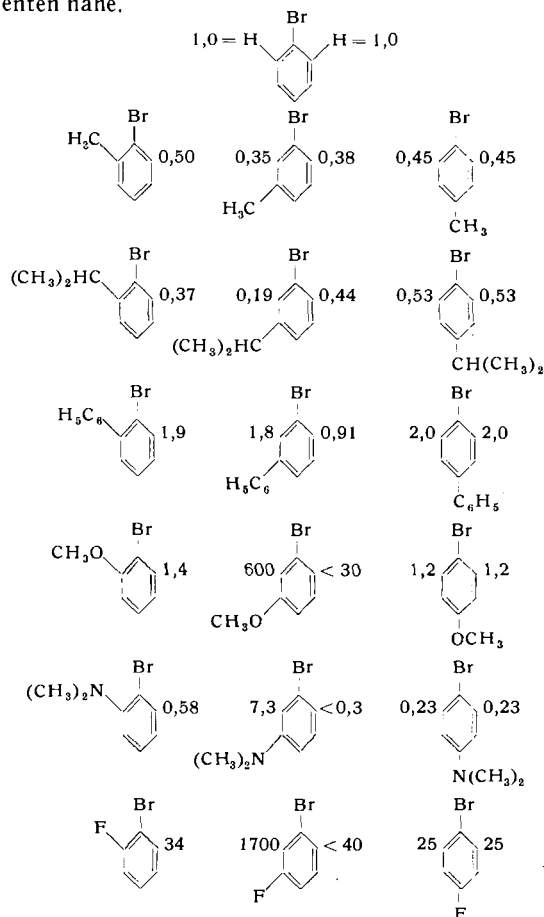



Tabelle 5. Partielle Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Arin-Freisetzung aus Derivaten des Brombenzols mit 2 Äquiv. Lithium-piperid in Gegenwart von 2 Äquiv. Piperidin in Äther bei 20° C<sup>65)</sup>

Mangels Vergleichswerten an aromatischen CH-Aciditäten erwiesen sich diejenigen substituierter Pyridinium-Ionen (XXXIV)<sup>66)</sup> nützlich. In Anbetracht der engen Grenzen, die diesem etwas gewagten Vergleich gesetzt sind, ist die lineare Beziehung zwischen den Logarithmen unserer partiellen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten und den  $p_K$ -Werten der Pyridiniumsalze recht befriedigend.



XXXIV

Naphthalin läßt sich mit Phenyl-natrium metallieren<sup>67)</sup>, ist also saurer als Benzol. Demgemäß bildet sich auch das Arin aus den Brom-naphthalinen rascher als aus Brombenzol, insbesondere, wenn der 1-ständige Wasserstoff ein-

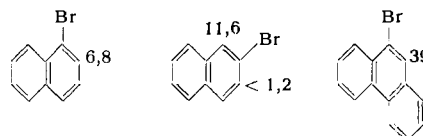


Tabelle 6. Partielle Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Arin-Freisetzung aus polycyclischen Brom-aromaten mit Lithium-piperidid und Piperidin in Äther bei 20° C<sup>65)</sup>

<sup>62)</sup> R. Huisgen u. W. Mack, Chem. Ber. 93 [1960], im Druck.

<sup>63)</sup> G. Wittig, F. J. Meyer u. G. Lange, Liebigs Ann. Chem. 571, 167 [1951].

64) G. Wittig, R. Ludwig u. R. Polster, Chem. Ber. 88, 294 [1955]; G. Wittig u. F. Bickelhaupt, ebenda 91, 865 [1958]; G. Wittig u. E. Benz, ebenda 91, 873 [1958].

<sup>65)</sup> R. Huisgen, W. Mack, K. Herbig, N. Ott u. E. Anneser, Chem. Ber. 93 [1960], im Druck. Die Analyse der Reaktionsprodukte lehrte im Falle der m-substituierten Brombenzole, in welchem Verhältnis die Reaktion über die beiden isomeren Arine zum Zug kam.

<sup>66)</sup> H. C. Brown u. D. H. McDaniel, J. Amer. chem. Soc. 77, 3752, 3756 [1955].

<sup>67)</sup> H. Gilman u. R. L. Bebb, J. Amer. chem. Soc. 61, 109 [1939].

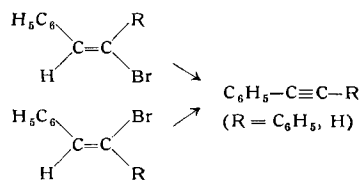
bezogen wird (Tabelle 6). Eine weitere Aciditäts-Steigerung begegnet uns beim 9-Brom-phenanthren mit  $k_D = 39$ .

Auch die Umsetzung der Arylfluoride mit Phenyl-lithium verrät einen prinzipiell gleichartigen Einfluß des Aryl-Restes (Tabelle 7); hier liegt eine weitere Stütze für die mechanistische Verwandtschaft der Arin-Freisetzung mit Lithiumamiden und Organolithium-Verbindungen.

Arylhalogenid	Arylbromid + 2 Äquiv. $\text{LiNC}_5\text{H}_{10}$ $10^4 k_2$ [l/Mol·sec]	Arylfluorid + 4 Äquiv. $\text{LiC}_6\text{H}_5$ $10^5 k_2$ [l/Mol·sec]
Halogenbenzol . . . . .	11,7	9,4
1-Halogennaphthalin . .	39,5	11,7
2-Halogennaphthalin . .	67,2	50
9-Halogenphenanthren .	228	77

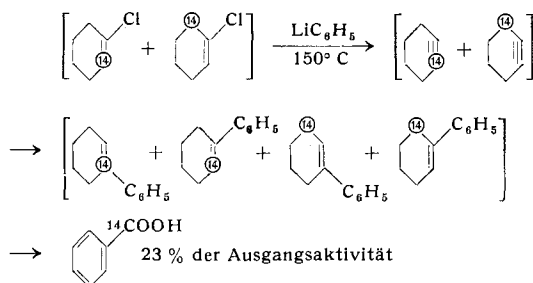
Tabelle 7. Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Arinbildung in Äther bei 20° C<sup>68)</sup>

Beiläufig sei auf die extrem schnelle Bildung des Tolans aus Bromstilben mit Lithium-piperidid in Äther hingewiesen. Die wieder auf Brombenzol als Standard bezogenen partiellen Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten betragen etwa 1500 für den Abkömmling des trans- und 2100 für den des cis-Stilbens<sup>69,70)</sup>. Das Reaktivitätsverhältnis  $k_{\text{cis}}/k_{\text{trans}} = 1,7$  verdient Beachtung. Bei den geometrischen Isomeren des  $\beta$ -Bromstyrols fanden wir ein ähnlich niedriges Verhältnis von cis- zu trans-Eliminierung des



Bromwasserstoffs, nämlich 1,3. Da das Lithium-piperidid keine Stereoisomerisierung der Brom-olefine auslöst, kann die Eliminierung nicht dem bekannten *Ingoldschen* E<sub>2</sub>-Schema mit seinem zwangsläufigen trans-Ablauf<sup>71)</sup> entsprechen. Bei der Einwirkung von NaOH in Isopropanol eliminiert nämlich das cis-Bromstyrol um 10<sup>3</sup> rascher als das trans-Isomere<sup>72)</sup>. Wir vermuten, daß hier ein in der Olefin-Reihe neuer zweistufiger Eliminierungs-Typ vorliegt, der wie die Arin-Bildung von einem Ersatz des Wasserstoffs durch Lithium eingeleitet wird<sup>73)</sup>; Versuche zur weiteren Prüfung sind im Gange.

Neue Befunde in der Cyclohexen-Reihe beleuchten weiterhin den Zusammenhang zwischen aromatischer und olefinischer Reaktivität. Die von *G. Wittig* und *G. Harborth*<sup>74)</sup> beobachtete Überführung des 1-Chlor-cyclohexens in 1-Phenyl-cyclohexen mit Phenyl-lithium wurde von *F. Scardiglia* und *J. D. Roberts*<sup>75)</sup> mit <sup>14</sup>C-Markierung verfolgt; das Resultat befindet sich mit Cyclohexin als Zwischenstufe in Einklang:



<sup>68)</sup> L. Möbius, München, unveröffentl.

<sup>69)</sup> W. Mack, Dissertat., Univ. München 1959.

<sup>70)</sup> K. Herbig, München, unveröffentl.

<sup>71)</sup> C. K. Ingold: Structure and Mechanism, G. Bell and Sons Ltd., London 1953, S. 419.

<sup>72)</sup> S. J. Cristol u. W. P. Norris, J. Amer. chem. Soc. 76, 3005 [1954].

<sup>73)</sup> Bei der Phenylacetylen-Bildung aus  $\beta$ -Bromstyrol und Phenyl-lithium beobachteten S. J. Cristol u. R. F. Helmreich, J. Amer. chem. Soc. 77, 5034 [1955], ein  $k_{\text{trans}}/k_{\text{cis}} = 2$ ; die Autoren deuteten das Resultat mit einer primären  $\alpha$ -Eliminierung, die jedoch bei den Bromstilbenen nicht möglich ist.

<sup>74)</sup> G. Wittig u. G. Harborth, Ber. dtsh. chem. Ges. 77, 306 [1944].

<sup>75)</sup> F. Scardiglia u. J. D. Roberts, Tetrahedron 1, 343 [1957].

## 2. Zum Nachweis der Arine als Zwischenstufen

Hat man eigentlich experimentelle Beweise dafür, das Arin als echte Zwischenstufe zu betrachten, d. h. als Delle im Energieprofil der nucleophilen aromatischen Substitution? Die Alternative läge in der Einbeziehung in einen Übergangszustand, der ein Bild des reagierenden Systems auf der Spitze des Aktivierungsberges bietet. In jüngster Zeit fehlte es übrigens nicht an kritischen Stimmen, die am Zwischenstufen-Charakter der Arine Zweifel äußerten<sup>76)</sup>.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, Dellen im Energieprofil einer Reaktion nachzuweisen. Die eine besteht in der Suche nach einem geeignet substituierten Modellsystem, in welchem der „Energietopf“ ausreichend tief ist, um einen Nachweis der Zwischenstufe mit physikalischen Methoden oder gar eine Isolierung in Substanz zu gestatten. Dieser Weg erscheint bei den Arinen nicht gangbar, solange diese nur über metallorganische Verbindungen zugänglich sind. Als starke Lewis-Säure addiert das Arin metallorganische Reagentien sehr rasch.

Ein indirekter, aber nicht minder sicherer Nachweis für die Delle im Energieprofil gründet sich auf die Fähigkeit der Zwischenstufe, den Partner für die Weiterreaktion frei auszuwählen. Bei einem einfachen Energieberg zwischen Ausgangs- und Endzustand duldet das Energieprofil keine Verzweigung; alle zur Produktbildung erforderlichen Stoffe müssen bereits im Ausgangszustand in den Aktivierungskomplex eintreten. Gelangt das System dagegen nach Überwindung der Aktivierungsschwelle in den Energietopf der Zwischenstufe, dann vermag es sich hier eine Pause zu gönnen, um mit dem Partner freier Wahl weiterzureagieren. Diese Entscheidungsfreiheit wird im Konkurrenzversuch geprüft. Die Diskrepanz zwischen Bruttoreaktions-Geschwindigkeit und Produktbildung vermochte z.B. die Carbonium-Zwischenstufe bei S<sub>N</sub>-1-Reaktionen zu sichern<sup>77)</sup>.

### a) Versuche zum Abfangen der Arine

Bei den Substitutionen der Halogenbenzole mit Kaliumamid in flüss. Ammoniak oder mit Phenyl-lithium in Äther addiert sich das Arin-freisetzende Agens anschließend an die Zwischenstufe. In solchen Fällen läßt sich der Ablauf, wenn auch mit einiger Mühe, mit einer polymolekularen Reaktion über einen bloßen Übergangszustand hinweg interpretieren. Viel unwahrscheinlicher wird diese Deutung, wenn sich das Arin mit Agentien vereinigt, die selbst nicht zu seiner Freisetzung befähigt sind.

So sind etwa Halogenbenzole resistent gegenüber Kalium-anilid in flüss. Ammoniak; erst auf Zusatz von KNH<sub>2</sub> hin beobachtete *Bergstrom*<sup>16,17)</sup> die Bildung von Di- und Triphenylamin; eine Benz-in-Freisetzung mittels KNH<sub>2</sub> und anschließende Addition des Kalium-anilids an die Zwischenstufe bietet heute eine befriedigende Deutung.

*Bergstrom* und spätere Bearbeiter vermochten mit dieser KNH<sub>2</sub>-Katalyse zahlreiche analoge Substitutionen in flüss. Ammoniak zu erzwingen: Chlorbenzol liefert mit Kalium-diphenylamid 79% Triphenylamin oder mit Trityl-kalium 46% Tetraphenylmethan<sup>17)</sup>; Brombenzol läßt sich mit Natrium-phenylacetylid zu 26% Tolan vereinigen<sup>78)</sup>. Die aciden Wasserstoffatome des Acetonitrils, o-Tolunitrils,  $\alpha$ -Picolins, 2- und 4-Methyl-chinolins<sup>79)</sup>, der Alkylketone, des Essigesters und des Malonesters<sup>80)</sup> lassen sich stufen-

<sup>76)</sup> Vgl. z. B. G. Wittig u. H. Härle, Liebigs Ann. Chem. 623, 17 [1959].

<sup>77)</sup> L. C. Bateman, E. D. Hughes u. C. K. Ingold, J. chem. Soc. [London] 1940, 960, 974.

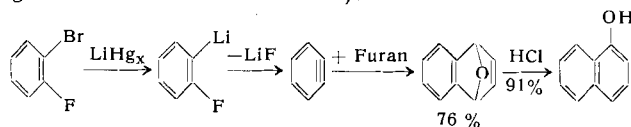
<sup>78)</sup> F. Scardiglia u. J. D. Roberts, Tetrahedron 3, 197 [1958].

<sup>79)</sup> F. W. Bergstrom u. R. Agostinho, J. Amer. chem. Soc. 67, 2152 [1945]; P. H. Dirstine u. F. W. Bergstrom, J. org. Chemistry 11, 55 [1946].

<sup>80)</sup> W. W. Leake u. R. Levine, J. Amer. chem. Soc. 81, 1169, 1627 [1959].

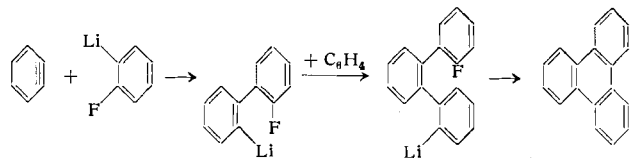
weise durch Phenyl ersetzen. Diese Methode zur Phenylisierung von Carbanionen mit Halogenbenzol + Alkaliamid in flüss. Ammoniak beansprucht präparatives Interesse.

Auch die Addition des Benz-ins an Diene gehört hierher. In der Einwirkung von Lithium-amalgam oder Magnesium auf o-Brom-fluorbenzol fanden G. Wittig und L. Pohmer<sup>24)</sup> einen eleganten Weg zum Benz-in; die geringe Konzentration an metallorganischem Generator erleichtert das Abfangen des Benz-ins mit zugesetzten Reagentien sehr. In Furan als Lösungsmittel läßt sich die Dien-Synthese in guter Ausbeute verwirklichen<sup>24)</sup>:

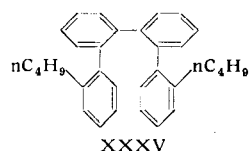


Die von G. Wittig erschlossenen Dien-Synthesen<sup>81)</sup> gehören zu den schönsten Früchten der Arin-Chemie; ein näheres Eingehen erübrigt sich, da der Entdecker schon selbst in dieser Ztschr. zusammenfassend berichtete<sup>82)</sup>.

Die Umsetzung des o-Fluor-brombenzols mit Lithium-amalgam führt zum Gemisch von Diphenylen und Triphenylen<sup>24)</sup>. Das erstere verdankt möglicherweise einer Dimerisation des Benz-ins sein Auftreten. Für das Triphenylen darf man wohl eine Folgereaktion des Benz-ins mit o-Lithium-fluorbenzol verantwortlich machen.



Der Halogen-Metallaustausch pflegt viel schneller abzulaufen als die Metallierung kerngebundenen Wasserstoffs. Die Isolierung von 5% des o-Quaterphenyl-Derivats



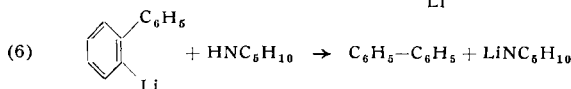
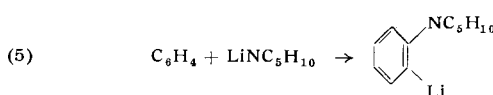
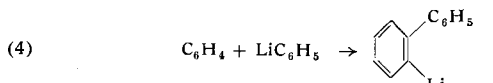
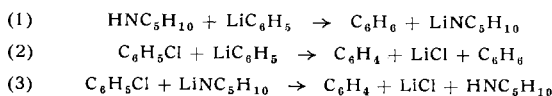
XXXV nach der Reaktion des o-Dijodbenzols mit n-Butyllithium in Benzol-Petroläther<sup>83)</sup>, bietet ein hübsches Beispiel einer Telomerisation. Das o-Lithium-jodbenzol lagert nacheinander

drei Molekeln Benz-in an, dessen Stationärkonzentration hier relativ hoch ist. Schließlich kommt die Wurtz-Fittig-Reaktion mit dem gebildeten n-Butyljodid zum Zug. Ein Ablauf über o-Dilithiumbenzol bietet eine Alternativmöglichkeit.

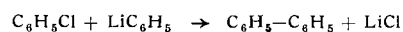
#### b) Katalytische Arylierung der Chlor-aromaten

Gemäß Tabelle 3 setzt Lithium-piperidid aus Chlorbenzol in Äther bei 20 °C 70-mal rascher das Benz-in frei als Phenyl-lithium das vermag. Diese Diskrepanz zwischen Basizität und Reaktionsgeschwindigkeit (S. 100) bildet die Grundlage eines Konkurrenz-Phänomens, das wir „katalytische Phenylisierung“ der Chlor-aromaten nennen<sup>84)</sup>. Die nur sehr träge Biphenyl-Bildung aus Chlorbenzol und Phenyl-lithium wird durch bescheidene Zusätze an Piperidin oder Pyrrolidin beschleunigt. Die Hauptvalenz-Katalyse ist einfach zu durchschauen. Das aus Piperidin und Phenyl-lithium hervorgehende Lithium-piperi-

did ist in der Erzeugung des Benz-ins aus Chlorbenzol (3) aktiver als Phenyl-lithium (2). Die beiden Lithiumbasen konkurrieren nicht nur in der Bildung, sondern anschließend auch in der Addition an das Benz-in (4 und 5); in dieser zweiten Stufe genießt offensichtlich das Phenyl-lithium, schon durch seine höhere Konzentration, einen Vorzug.



Addiert man zu (3) und (4) noch Umsetzung (6), in welcher der Katalysator Lithium-piperidid zurückgebildet wird, so ergibt sich die Summengleichung:

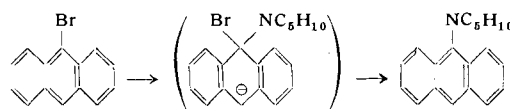


Zweifellos beansprucht eine Biphenyl-Bildung, gleichgültig ob katalysiert oder unkatalysiert, keinerlei präparatives Interesse. Da aber das Arylchlorid wie auch die Organolithium-Verbindung variiert werden können, haben wir hier eine bequeme Synthese von Biarylen vor uns. Aus den Beispielen der Tabelle 8 sei etwa die Arylierung des 9-Chlor-phenanthrens herausgegriffen. Nach einstündiger Behandlung mit Phenyl-lithium in siedendem Äther unter Standardbedingungen liefert die Chlor-Verbindung 13% 9-Phenyl-phenanthren. Ersetzt man 14 Mol% des Phenyl-lithiums durch Lithium-piperidid, dann schnell die Ausbeute unter sonst gleichen Bedingungen auf 58%. Die Einführung des o-Tolyl- oder Mesityl-Restes in das Phenanthren zeigt die gleiche Größenordnung der Piperidin-Katalyse.

Aryl-chlorid	RLi	Rk.-Zeit [h]	Ausb. % Ar-R	
			ohne Piperidin-Katalyse	mit Piperidin-Katalyse
Chlorbenzol	Phenyl-	9	17	61
Chlorbenzol	o-Tolyl-	2	6	23
1-Chlor-naphthalin	Phenyl-	2	4	29
1-Chlor-naphthalin	Phenyl-	9	22	66
2-Chlor-naphthalin	Phenyl-	2	10	50
4-Chlor-biphenyl	Phenyl-	6	18	65
9-Chlor-phenanthren	Phenyl-	1	13	58
9-Chlor-phenanthren	o-Tolyl-	1	14	60
9-Chlor-phenanthren	Mesityl-	40	9	36

Tabelle 8. Katalytische Arylierung der Chlor-aromaten mit 2–2,5 Äquiv. Aryl-lithium ohne und mit Zusatz von 0,3–0,5 Äquiv. Piperidin in siedendem Äther<sup>84)</sup>

Das Phänomen dieser Amin-Katalyse schließt übrigens einen Nachweis des Eliminierungs-Mechanismus ein. Beim 9-Chlor-phenanthren z. B. würde die Umlagerung bei der Substitution erst sichtbar, wenn man die Zwischenstufe des 9.10-Phenanthrins durch einseitige Substitution ihrer Symmetrie beraubt. Es bedarf aber dieses Experiments nicht mehr, weil das der katalytischen Phenylisierung zugrundeliegende Konkurrenzphänomen am Eliminierungsweg mit Zwischenstufe keinen Zweifel mehr läßt.



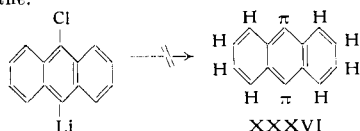
<sup>81)</sup> Mit Anthracen: G. Wittig u. R. Ludwig, Angew. Chem. 68, 40 [1956]; G. Wittig u. E. Benz, ebenda 70, 166 [1958]. Mit Cyclopentadien: G. Wittig u. E. Knauss, Chem. Ber. 91, 895 [1958]. Mit N-Methyl-pyrrol: G. Wittig u. W. Behnisch, ebenda 91, 2358 [1958]. Mit N-Methyl-isoindol: G. Wittig, W. Stolz u. E. Knauss, Angew. Chem. 70, 166 [1958].

<sup>82)</sup> G. Wittig, Angew. Chem. 69, 245 [1957].

<sup>83)</sup> H. Heaney, F. G. Mann u. I. T. Millar, J. chem. Soc. [London] 1956, 1; 1957, 3930.

<sup>84)</sup> R. Huisgen, J. Sauer u. A. Hauser, Angew. Chem. 69, 267 [1957]; Chem. Ber. 91, 2366 [1958].

9-Brom-anthracen liefert mit Lithium-piperidid in Äther 67 % des autoxydablen 9-Piperidino-anthracens<sup>28</sup>); die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante liegt in gleicher Größenordnung wie die des 9-Brom-phenanthrens. Dennoch sind die Chemismen völlig verschieden. Bei der Umsetzung des 9-Chlor-anthracens mit Phenyl-lithium ist eine Piperidin-Katalyse nicht nachweisbar<sup>28</sup>). Auch die mangelnde Bereitschaft des 9-Chlor-10-lithium-anthracens zur LiCl-Abspaltung<sup>28, 88</sup>) spricht gegen ein 9.10-Anthracin (XXXVI) und legt für die nucleophilen Substitutionen den additiven Mechanismus nahe.



### c) Quantitative Konkurrenz-Versuche mit Phenyl-lithium/Lithium-piperidid

Die recht durchsichtige Konkurrenz bei der katalytischen Phenylierung läßt sich leicht quantitativ zum strengen Nachweis der Zwischenstufe untermauern<sup>86</sup>). Wir behandelten Chlor- oder Fluorbenzol mit einem 10- bis 12-fachen Überschuß an Phenyl-lithium und Lithium-piperidid in wechselnden, aber definierten Mengenverhältnissen. Bei freier Konkurrenz der beiden Basen um die Zwischenstufe sollte, dem Massenwirkungsgesetz folgend, das Verhältnis Biphenyl : N-Phenyl-piperidin im Produkt in linearer Beziehung zum Verhältnis der Lithiumbasen stehen; die annähernd konstante Lithiumbasen-Konzentration erlaubt im folgenden den Übergang von den Differentialen zu den Gesamtausbeuten.

$$\frac{d(C_6H_5 \cdot C_6H_5)}{dt} = k_2 (\text{Benz-in}) (LiC_6H_5)$$

$$\frac{d(C_6H_5 \cdot NC_5H_{10})}{dt} = k'_2 (\text{Benz-in}) (LiNC_5H_{10})$$

$$\frac{d(C_6H_5 \cdot C_6H_5)}{d(C_6H_5 \cdot NC_5H_{10})} = \frac{k_2}{k'_2} \frac{(LiC_6H_5)}{(LiNC_5H_{10})} \approx \frac{(C_6H_5 \cdot C_6H_5)_t}{(C_6H_5 \cdot NC_5H_{10})_t}$$

Tatsächlich bestimmen die Meßpunkte eine durch den Koordinatenschnittpunkt führende Gerade (Abb. 5). Die Steigung ist dem Verhältnis der spezifischen Additions-Geschwindigkeiten der beiden Lithiumbasen ( $k_2/k'_2$ ) gleichzusetzen. Der Wert 4,4 für diese Konkurrenz-Konstante

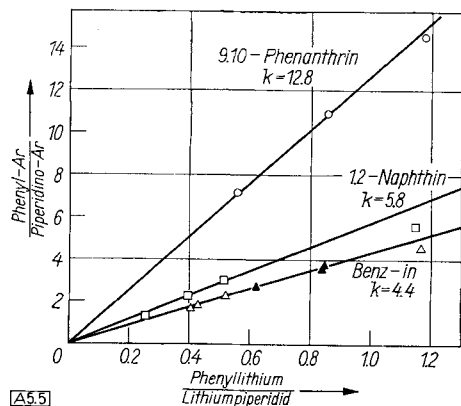


Abb. 5. Konkurrenz von Phenyl-lithium und Lithium-piperidid in der Addition an Arine. Halogen-aromaten:  $\Delta$  Fluor-benzol,  $\blacktriangle$  Chlor-benzol,  $\square$  1-Fluor-naphthalin,  $\circ$  9-Chlor-phenanthren<sup>86</sup>)

lehrt, daß das Benz-in dem Phenyl-lithium bei der Anlagerung einen 4,4-fachen Vorzug vor dem Lithium-piperidid einräumt. Da in der Freisetzung des Benz-ins aus Fluor- oder Chlorbenzol das Lithium-piperidid um den Faktor 27 bzw. 70 rascher ist als Phenyl-lithium, macht hier das oben erwähnte Kriterium — die Diskrepanz zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Produktbildung — die Delle im Energieprofil evident.

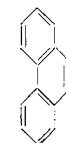
<sup>85</sup>) B. M. Mikhaïlov u. V. P. Bronovitzkaya, J. allgem. Chem. (russ.) 22, 157 [1952]; C. A. 46, 11 169 [1952].

<sup>86</sup>) R. Huisgen, W. Mack u. L. Möbius, Tetrahedron, im Druck.

Kann die für die Produktbildung maßgebende, auswahl-fähige Zwischenstufe mit dem oben im Reaktionsschema nachgewiesenen o-Lithium-halogenbenzol (S. 99) identisch sein? In der völligen Unabhängigkeit des Produkts von der Natur des Halogens im Startmaterial liegt ein gegenargument. Fluor- und Chlorbenzol führen in Abb. 5 zur gleichen Konkurrenz-Konstante. Auch die Isomeren-Gemische, die aus der Anlagerung des Lithium-piperidids an Arine von geringerer Bindungssymmetrie, etwa 3.4-Tolu-in (S. 94) oder 1.2-Naphthin (S. 94) hervorgehen, wurden vom Halogen im Ausgangsmaterial (Cl, Br, J) trotz erheblicher Unterschiede in der Brutto-Reaktionsgeschwindigkeit nicht beeinflußt. Daß die auswahlfähige Zwischenstufe das Halogen nicht mehr enthält, sondern eben das Ergebnis der HHal-Abspaltung aus dem Aryl-halogenid ist, bietet sich als naheliegender Schluß an. Das Energieprofil der nucleophilen Substitution mit primärer Eliminierung weist somit mindestens zwei diskrete Zwischenstufen auf.

Die Konkurrenz-Konstante bietet ein Maß für die Selektivität einer Zwischenstufe. Je „heißer“ eine Zwischenstufe ist, d. h. je kleinere Aktivierungsberge bei der Weiterreaktion zu überwinden sind, umso geringer wird die Auswahl-fähigkeit sein. Mit zunehmender Tiefe der Delle im Energieprofil wird die Sorgfalt in der Wahl des geeigneten Reaktionspartners steigen.

Wir ließen das gleiche Basenpaar, Phenyl-lithium und Lithium-piperidid, auch um 1.2-Naphthin (X) und 9.10-phenanthrin (XXXVII) unter gleichen Bedingungen konkurrieren. Aus den steileren Geraden der Abb. 5 errechnet sich eine 5,8- bzw. 12,8-fache Bevorzugung der Phenyl-lithium-Addition vor der des Lithium-piperidids<sup>86</sup>). Benzin, 1.2-Naphthin und 9.10-Phenanthrin entfalten somit zunehmende Selektivität. Die sich aufdrängende Frage nach den stabilisierenden Faktoren sei noch kurze Zeit zurückgestellt.



XXXVII

3.6-Dimethoxy-benz-in	2,1
3-Dimethylamino-benz-in	3,0
3-Methoxy-benz-in	3,1
3-Trifluormethyl-benz-in	3,7
Benz-in	4,4
1.2-Naphthin	5,8
9.10-Phenanthrin	12,8

Tabelle 9. Konkurrenz-Konstanten der Arine im System Phenyl-lithium und Lithium-piperidid in sied. Äther<sup>88, 96</sup>)

Im Gegensatz zur Anellierung weiterer Kerne hat die Einführung von Substituenten in das Benz-in keine Erhöhung der Auswahl-fähigkeit zur Folge (Tabelle 9).

### 3. Zur Reaktionsweise des Arins

#### a) Arine als Arylierungs-Mittel

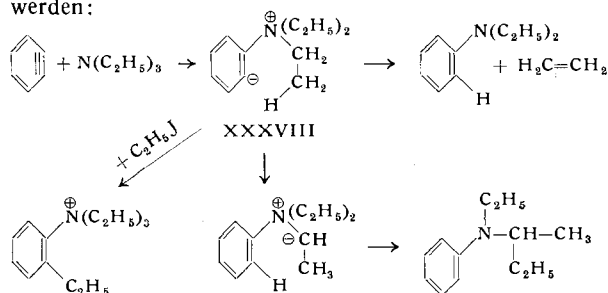
Als elektronenarme Zwischenstufe entfaltet das Arin eine energische elektrophile Aktivität. Von zahlreichen Varianten der Anlagerung von Alkali-amiden und alkali-organischen Verbindungen an Arine war schon oben die Rede. Allerdings ist das Benz-in als Phenylierungs-Mittel dem Phenyl-Kation unterlegen. Das aus Benzol-diazoniumsalz beim Zerfall hervorgehende Phenyl-Kation vermag sich an den Nitril-Stickstoff, an die m-Position des Nitrobenzols oder gar an das kovalente Halogen des Chlor- oder Brombenzols anzulagern<sup>87</sup>). Während das Benz-in nur zögernd mit Alkali-phenolat<sup>78</sup>), aber nicht mehr mit Lithium-tert. butylat<sup>69</sup>) reagiert, vermag zerfallendes Ben-

<sup>87</sup>) A. N. Nesmeyanov, L. G. Makarova u. T. P. Tolstaya, Tetrahedron 1, 145 [1957].

zoldiazoniumsalz leicht freies Phenol zu attackieren<sup>88)</sup> und sogar Diphenyläther in das Triphenyloxonium-Ion<sup>87)</sup> überzuführen.

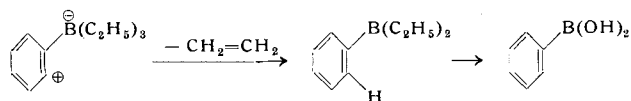
Die Natriumsalze der Alkylketone und  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen werden in flüss. Ammoniak vom Benz-in ausschließlich am Kohlenstoff phenyliert<sup>89)</sup>. Dagegen scheint bei den Alkali-Derivaten des Pyrrols der Ort des Phenyl-Eintritts von den Reaktionsbedingungen abzuhängen. Während Pyrrol-kalium in flüss. Ammoniak mit Brombenzol/ $\text{NaNH}_2$  1% N-Phenyl-pyrrol liefert<sup>78)</sup>, vereinigte sich das in Äther mit Lithium-piperidid freigesetzte Benz-in mit Pyrrol-lithium zu 23% 2-Phenyl-pyrrol<sup>28)</sup>.

Die Addition tertiärer Amine an Benz-in sollte zunächst zum Zwitterion XXXVIII führen. Im Falle des Triäthylamins werden als Stabilisierungsprodukte 53% N,N-Diäthylanilin und 2% N-Äthyl-N-sek.butyl-anilin isoliert<sup>89)</sup>, deren Bildung folgendermaßen interpretiert werden:



Wird das Benz-in aus o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid erzeugt, dann scheint das Zwitterion XXXVIII als magnesiumorganische Verbindung stabilisiert zu werden; G. Wittig und E. Benz<sup>89)</sup> vermochten nach der Hydrolyse 46% N-Triäthyl-anilinium-salz bzw. nach Einwirkung von Äthyljodid das o-Äthyl-Derivat zu fassen.

Die dipolare Grenzformel des Benz-ins zeigt Elektronenlücke und freies Elektronenpaar, legt daher neben einem elektrophilen Charakter auch einen nucleophilen nahe. Dieser erscheint jedoch vergleichsweise sehr schwach ausgeprägt; allerdings beschränken die Darstellungsmethoden des Benz-ins die Auswahl der möglichen elektrophilen Reaktionspartner drastisch. Immerhin ergab die Einwirkung von Triäthylbor nach Hydrolyse 6% Phenylborsäure<sup>89)</sup>, was mit einer elektrophilen Primäraddition deutbar ist (vgl. dagegen<sup>90)</sup>):



#### b) Die Nucleophilitätsskala gegenüber dem Arin als elektrophile Agens

Arine addieren Basen bzw. nucleophile Agentien, sind also Säuren im Sinne von Lewis. Eine der Ursachen für den Reiz und die unerschöpfliche Vielfalt der Reaktionen organischer Moleküle liegt im Fehlen einer absoluten Nucleophilitätsskala<sup>91)</sup>. Jede Lewis-Säure vermag bei der Vereinigung mit nucleophilen Agentien ihren individuellen Geschmack zu entfalten. Erst mit der Ermittlung der spezifischen Nucleophilitätsskala kann die Reak-

tionsweise einer Lewis-Säure, hier des Arins, als bekannt gelten. Streng genommen, liegt im obigen Vergleich der Arylierungs-Mittel schon eine unerlaubte Vereinfachung; setzt dieser Vergleich doch implizit die Existenz einer absoluten Skala der Partner-Aktivität voraus.

Ist die Lewis-Säure in Substanz isolierbar, dann lassen sich die nucleophilen Aktivitäten leicht mittels kinetischer Messungen vergleichen. Bei nichtisolierbaren Lewis-Säuren ist man auf den Konkurrenzversuch angewiesen.

Die S. 104 besprochene Konkurrenz mehrerer Basen um einen Unterschuß Arin ermöglicht nicht nur den Nachweis der Zwischenstufe, sondern bei Variation der Basenpaare auch die Aufstellung der erwähnten Nucleophilitätsskala. Das 9.10-Phenanthrin bietet als Modell den Vorteil erheblicher, vielleicht sogar optimaler Selektivität. Unter den Standardbedingungen der Versuche von S. 104, also in siedendem Äther, erlegt die notwendige Ätherlöslichkeit bei der Wahl der nucleophilen Agentien Beschränkungen auf. Tabelle 10 zeigt einen Ausschnitt aus einem laufenden Versuchsprogramm<sup>92)</sup>; die Konkurrenzkonstanten wurden gemäß S. 104 definiert. Die Zahlenwerte sind Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten, auf die willkürliche Basis Lithium-piperidid = 100 bezogen.

Nucleophiles Agens	$k_2$ (rel.) der Addition an XXXVII	Fähigkeit zur Freisetzung von XXXVII aus 9-Halogen-phenanthren
Lithium-thiophenolat . . . . .	1700	—
Phenyl-lithium . . . . .	1280	+
Lithium-piperidid . . . . .	= 100	+
Piperidin . . . . .	100	—
Lithium-N-methylanilid . . . . .	38	—
Lithium-diäthylamid . . . . .	26	+
Lithium-dicyclohexylamid . . . . .	5	+
Lithium-phenolat . . . . .	(0-3)	—
Lithium-tert. butylat . . . . .	(0-3)	—
Lithium-äthylat . . . . .	(0-3)	—

Tabelle 10. Spezifische Additions-Geschwindigkeiten nucleophiler Agentien an 9.10-Phenanthrin (XXXVII) in siedendem Äther<sup>92)</sup>

Zu den auffallenden Eigenheiten dieser Nucleophilitätsskala gehört etwa, daß Lithium-thiophenolat vor Phenyl-lithium rangiert; in der Basizität, also im Vereinigungsstreben mit dem Proton, unterscheiden sich die beiden Verbindungen um 30-40  $p_K$ -Einheiten in der umgekehrten Richtung<sup>93)</sup>. An die hohe Aktivität anionischer Schwefelfunktionen in der  $S_N2$ -Substitution<sup>91)</sup> sei erinnert.

Die Synthese tertiärer Amine aus Halogen-aromaten und Lithium-dialkylamid in Äther ist wesentlich ergiebiger, wenn man in Gegenwart des freien Dialkylamins arbeitet (S. 94). Lagert sich nun das Dialkylamin oder seine N-Lithium-Verbindung an das Arin an? Ist Ammoniak oder Alkali-amid das in der Addition aktive Agens bei den Aminierungen in flüss. Ammoniak? Wegen der Gleichheit des Produkts entbehrt der einfache Konkurrenzversuch des Sinns. Erst eine Dreikomponenten-Konkurrenz verspricht die Lösung. Zum Basenpaar Lithium-piperidid und Piperidin bietet das Lithium-N-methyl-anilid die richtige Ergänzung, da letzteres mit Piperidin nicht reagiert. Wir ließen zunächst Lithium-piperidid und Lithium-N-methyl-anilid um Phenanthrin konkurrieren und setzten in weiteren Versuchen steigende Piperidin-Konzentrationen zu. Die rechnerische Auswertung gemäß

$$\frac{(\text{Piperidino-phenanthren})}{(\text{N-Methyl-anilino-phenanthren})} = \frac{k_2 (\text{Li-piperidid}) + k_2' (\text{Piperidin})}{k_2'' (\text{Li-N-methylanilid})}$$

<sup>92)</sup> R. Huisgen, W. Mack u. L. Möbius, unveröffentl.

<sup>93)</sup> Zu derartigen Schätzungen und den Definitionen der Basizität metallorgan. Verbindungen vgl. J. B. Conant u. G. W. Wheland, J. Amer. chem. Soc. 54, 1212 [1932]; W. K. McEwen, ebenda 58, 1124 [1936].

<sup>88)</sup> R. Hirsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 3705 [1890]; DRP. 58001 (Friedländer 3, 51 [1890-94]).

<sup>89)</sup> G. Wittig u. E. Benz, Chem. Ber. 92, 1999 [1959].

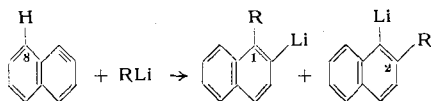
<sup>90)</sup> W. P. Cowie, A. H. Jackson u. O. C. Musgrave, Chem. and Ind. 1959, 1248, erhielten aus o-Dibrombenzol, Magnesium und Tri-n-butyl-borat 27% Phenylboronsäure; die Autoren geben eine andersartige Deutung.

<sup>91)</sup> Der nucleophile Charakter wird normalerweise aus reaktionskinetischen Daten erschlossen, während die Basizität als thermodynamische Eigenschaft das Gleichgewicht der Protonübertragung wiedergibt. Die Korrelation von Basizität und nucleophiler Aktivität, z. B. in der  $S_N2$ -Reaktion, ist begrenzt: G. F. Smith, J. chem. Soc. [London] 1943, 521; C. G. Swain u. C. B. Scott, J. Amer. chem. Soc. 75, 141 [1953]; J. O. Edwards, ebenda 76, 1540 [1954]; 78, 1819 [1956].





Da die Anlagerung eines sperrigen Anions R in der Position 1 durch den peri-ständigen Wasserstoff sterisch behindert wird, sollte das Verhältnis der beiden Additionsrichtungen ein empfindliches Indiz für sterische Effekte des RLi sein. Die geradezu verblüffende Konstanz des Verhältnisses von 1- zu 2-Addition mit 33:67% umfaßt Basen so unterschiedlichen Raumanspruchs wie n-Butyl- und tert. Butyllithium. Erst beim Lithium-diisopropyl- und -dicyclohexylamid erzwingt der voluminöse anionische Rest eine Abweichung im erwarteten Sinn; der Anteil der 1-Addition sinkt auf 13 bzw. 7% ab. Man darf schließen, daß sterische Faktoren hier nicht die erste Geige im Konzert der Substituenten-Effekte spielen. Die normalen Additionsverhältnisse, etwa das hier mit 33:67% gefundene, werden offensichtlich von elektronischen Faktoren diktiert.



1-Halogen-naphthalin	Reaktion mit	Anlagerung des R in %		Lit.
		in 1-	in 2-	
F	$C_6H_5-Li; + CO_2$	37	63	<sup>12)</sup>
Cl	$C_6H_5-Li; + H_2O$	34	66	<sup>84)</sup>
F	$n-Butyl-Li; + CO_2$	33	67	<sup>12)</sup>
F	tert. Butyl-Li; + $H_2O$	34	66	<sup>12)</sup>
Br	Na-thiophenolat + $NaNH_2$ in fl. $NH_3$	34	66	<sup>95)</sup>
Cl, Br	Li-piperidin + Piperidin	31	69	<sup>25)</sup>
F, Cl	Li-piperidin + Piperidin*)	31	69	<sup>25)</sup>
Cl	Li-diäthylamid + $R_2NH$	39	61	<sup>25)</sup>
Cl	Li-diisobutylamid + $R_2NH$	36	64	<sup>27)</sup>
Cl	Li-diisopropylamid + $R_2NH$	13	87	<sup>27)</sup>
Cl	Li-dicyclohexylamid + $R_2NH$	7	93	<sup>27)</sup>

\*) Versuch in siedendem Piperidin.

Tabelle 12. Reaktionen der 1-Halogen-naphthaline mit lithium-organischen Verbindungen und Lithium-amiden in Äther: Verhältnis der beiden Additionsrichtungen an 1,2-Naphthin

Die Tabelle 12 vermittelt noch eine weitere präparativ bedeutsame Erkenntnis. Die Abhängigkeit des Additionsverhältnisses vom nucleophilen Agens ist erstaunlich gering. Wie etwa bei der elektrophilen aromatischen Substitution der Eintrittsort vom Ersts substituenten dirigiert wird, geht auch bei der nucleophilen Addition an Arine die Orientierung weitgehend vom letzteren aus; zahlreiche Beispiele an subst. Benz-inen bekräftigen diese Erfahrung. Ist also das charakteristische Additionsverhältnis eines Arins bekannt, dann wird man auch für die Anlagerung neuer nucleophiler Agentien eine brauchbare Voraussage machen können.

#### D. Struktur und Formulierung der Arin-Zwischenstufe

Weder die Isolierung der Arine noch ihr direkter Nachweis und ihre Charakterisierung mittels physikalischer Methoden sind gelungen. Die Konkurrenzversuche in Gemeinschaft mit den kinetischen Befunden zur HHal-Eliminierung aus Halogen-aromaten beweisen das Auftreten einer „heißen“, für die Produktbildung maßgeblichen Zwischenstufe. Alle Aussagen über deren Natur sind aber notwendig indirekter Art.

Die typischen Umlagerungen lehren, daß zwei benachbarte C-Atome des aromatischen Kerns am valenzmäßigen Ausnahmezustand der Zwischenstufe teilhaben. Die Natur der arin-freisetzenden Agentien, die kinetischen Isotopen-Effekte<sup>14)</sup> sowie die Reaktivitätsfolge der Arylbromide (Tabellen 5, 6) lassen kaum einen Zweifel, daß der zum Ha-

logen o-ständige Kernwasserstoff als Proton entfernt wird. Nach den Befunden von S. 104 ist das Arin höchst wahrscheinlich halogenfrei.

Jedoch läßt sich nicht mit gleicher Sicherheit eine Koordination mit einem Metall-Kation bzw. Metallhalogenid ablehnen<sup>97)</sup>. Daß diese von allen beteiligten Arbeitskreisen diskutierte Möglichkeit<sup>98)</sup> — Formel XLI soll lediglich die Symmetrieverhältnisse wiedergeben — auch nie eindeutig experimentell gestützt werden konnte, ist nur ein schwaches Argument. Eine Chelatierung der beiden betroffenen C-Atome mit dem Metallkation würde allerdings XLI nicht nur einen neuen Bindungstyp erfordern; sie erscheint auch mit  $Na^+$  und  $K^+$  reichlich befremdend. Es ist daher zweckmäßig, die Diskussion der Struktur einstweilen auf ein metallfreies Arin zu beschränken.

Wie hat man sich den Bindungszustand des Arins vorzustellen? In die einleitende Eliminierung des neuen Substitutionstyps werden stets Nachbarpositionen einbezogen. Versuchen, andere als 1,2-Abspaltungen am aromatischen Kern zu erzwingen, war kein Erfolg beschieden. Der Schluß, daß die beiden Extra-Elektronen des Arins eine Bindung bilden, ist naheliegend. Erst die Energie dieser neuen Bindung, sei sie auch relativ schwach, macht die Zwischenstufe energetisch erreichbar und die Eliminierung möglich.

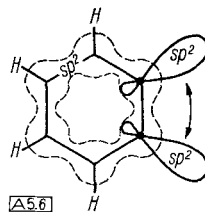


Abb. 6

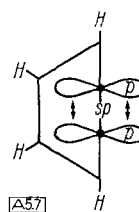


Abb. 7.

Zwei extreme Formulierungen des Benz-ins seien diskutiert. In der ersten (Abb. 6) behält der Benzolkern seine hexagonale Symmetrie und seine  $\sigma$ -Bindung mit  $sp^2$ -Hybridisierung. Die beiden Extra-Elektronen befinden sich in  $sp^2$ -Orbitalen, die in normalen Benzol-Derivaten zwei Substituenten binden. Diese beiden Orbitale sind in erster Näherung von der aromatischen  $\pi$ -Wolke, die in Abb. 6 gestrichelt angedeutet ist, unabhängig. Die bindende Überlappung der beiden  $sp^2$ -Orbitale — sie schließen einen Winkel von  $60^\circ$  ein — dürfte sehr schwach sein.

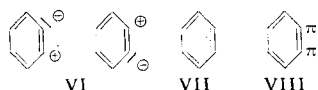
Im zweiten Extrem (Abb. 7) wird das Benzolskelett arg verzerrt, bis die C—C-Bindungen der beiden, in die Eliminierung einbezogenen Kohlenstoffatome der  $sp$ -Hybridisierung entsprechen. Von den verfügbaren p-Orbitalen steckt ein Paar in dem zweifellos geschwächten aromatischen  $\pi$ -System. Das zweite Paar ist mit den beiden Extra-Elektronen besetzt, die eine mehr oder minder normale  $\pi$ -Bindung entfalten. Der Kaufpreis erscheint allerdings mit einer starken Ringspannung und einer gestörten Wechselwirkung der aromatischen  $\pi$ -Elektronen reichlich hoch.

Es bedarf keiner Entscheidung zwischen diesen beiden Extremen, da die Regeln der Bindungshybridisierung Zwischenmöglichkeiten erlauben. Man kann sich vorstellen, daß die Struktur des Benz-ins der Abb. 6 nähersteht, den fraglichen Orbitalen aber ein höherer p-Charakter als in  $sp^2$  zukommt. Wenngleich die Symmetrieequalitäten

<sup>97)</sup> H. E. Simmons u. R. D. Smith, J. Amer. chem. Soc. 80, 5323 [1958], beschrieben die Reaktion von Olefinen mit  $CH_2J_2$  und dem Zink-Kupferpaar. Der als Zwischenstufe vermutete Komplex des Methylens mit Zinkjodid reagiert wesentlich selektiver als das „heiße“  $CH_2$ , das aus der Photolyse des Diazomethans oder Ketens hervorgeht.

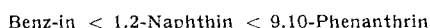
<sup>98)</sup> Vgl. z. B. G. Wittig u. F. Bickelhaupt, Chem. Ber. 91, 883 [1958].

nicht die einer echten  $\pi$ -Bindung sind, scheint uns die exzentrische Orbital-Überlappung das Benz-in-Symbol VIII mit den beiden  $\pi$  wohl zu rechtfertigen.



Die polaren Grenzformeln VI dürften in untergeordnetem Maß am Grundzustand des Benz-ins beteiligt sein. Nur im spingekoppelten Zustand können die Extra-Elektronen zur Bindungsenergie beitragen; ein Triplett-Zustand<sup>99)</sup> ist daher wenig wahrscheinlich. Möglicherweise nimmt die Extrabindung in der Kernebene auch Einfluß auf die aromatische  $\pi$ -Wolke; jedenfalls weisen quantenmechanische Rechnungen auf die Bevorzugung einer *Kekulé*-Formel<sup>100)</sup>.

Eine nur schwache Überlappung der Orbitals in der Extrabindung des Benz-ins sollte von einer Abstandsverkürzung der beteiligten C-Atome mächtig profitieren. Die steigende Selektivität in der Folge



(S. 104) bietet eine treffliche Bestätigung dieser Erwartung. Bekanntlich kommt der Benzolbindung, der 1.2-Bindung des Naphthalins und der 9.10-Bindung des Phenanthrens steigender Doppelbindungscharakter (bzw. Bindungsordnung<sup>101)</sup> zu. Dieser führt zu abnehmender Bindungslänge, wie die Röntgenstrukturanalyse bestätigt. Dem schrump-

<sup>99)</sup> Vgl. die Diskussion bei E. Müller u. G. Röscheisen, *Chemiker-Ztg.* 80, 101 [1956].

<sup>100)</sup> C. A. Coulson, *Special Publ. der Chem. Soc. [London]* 12, 85 [1958].

<sup>101)</sup> C. A. Coulson, *Proc. Roy. Soc. [London]* Ser. A 169, 413 [1938]; H. O. Pritchard u. F. H. Sumner, ebenda Ser. A 226, 128 [1954]. Vgl. H. A. Staab: *Einführung in die Theoretische Organische Chemie*. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1959, S. 91.

fenden Bindungsabstand entspricht somit im Arin eine zunehmende Stärke der Extrabindung; diese successive Stabilisierung hat wachsende Auswahlmöglichkeit zur Folge. Angesichts der bekannten Schwierigkeit, aus der chemischen Reaktivität auf den Bindungszustand zu schließen, ist dieser Zusammenhang bemerkenswert.

Die Beschäftigung mit Arinen, diesem bedeutungsvollen Novum der aromatischen Substitution, währt erst sechs Jahre. Schon heute beginnt sich das Ende des „heroischen Zeitalters“ der Arin-Chemie abzuzeichnen, in welchem jeder Tag neue Reaktionsmöglichkeiten bescherte. Es folgen die ruhigeren Jahre der Sicherung der Reaktionsmechanismen und der quantitativen Aspekte sowie der Absteckung der Anwendungsbreite. Man darf sagen, daß der Eliminierungs-Mechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution nicht länger eine nebelhafte Idee ist, sondern sich zu einem handfesten mechanistischen Konzept verdichtet hat. Die rasche Entwicklung, die sich unter Beteiligung mehrerer Laboratorien vollzog, ist nicht zuletzt als Erfolg der modernen theoretisch-organischen Chemie zu werten.

*Die Untersuchungen unseres Laboratoriums wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie gefördert, wofür wir auch an dieser Stelle aufrichtig danken. Die vortreffliche Mitarbeit der Herren Dr. A. Hauser, D. Jung, K. Herbig, Dr. H. König, Dr. W. Mack, L. Möbius, Dr. H. Rist, Dr. L. Zirngibl sowie der techn. Assistentinnen I. Ziegler, N. Ott, K. Rüchardt, E. Anneser und des techn. Assistenten H. Huber sei mit Dank und Anerkennung vermerkt.*

Eingegangen am 30. Oktober 1959 [A 5]

## Analytisch-technische Untersuchungen

# Zur Analyse der Chlorsulfonsäure

Von Dr. E. KORINTH

Farbwerke Hoechst AG., vorm. Meister Lucius u. Brüning, Frankfurt/Main-Höchst

Die Methode beruht auf der Entfernung freier Salzsäure bei mäßigem Vakuum und Zimmertemperatur. Die Löslichkeit von HCl in Chlorsulfonsäure unter diesen Bedingungen wird durch Korrekturwerte berücksichtigt.

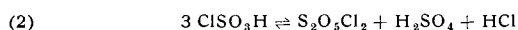
Technische Chlorsulfonsäure kann neben  $\text{ClSO}_3\text{H}$  noch  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{S}_2\text{O}_5\text{Cl}_2$  sowie entweder freie HCl oder freies  $\text{SO}_3$  enthalten. Die Erfassung sämtlicher Komponenten ist praktisch nicht möglich und auch nicht erforderlich, da eine einwandfreie Chlorsulfonsäure nur  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und HCl als Nebenbestandteile enthält.

Die herkömmliche Analyse der Chlorsulfonsäure beruht auf der Bestimmung der Prozentgehalte an  $\text{SO}_3$  und HCl. Dabei wird die Annahme gemacht, daß der an 100% fehlende Betrag dem an  $\text{SO}_3$  gebundenen Wassergehalt der Schwefelsäure entspricht („Monohydrat“-Gehalt). Hieraus errechnen sich die Gesamtgehalte an  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{ClSO}_3\text{H}$  und freier HCl bzw. freiem  $\text{SO}_3$ <sup>1)</sup>. Wegen der Schwierigkeit, den Monohydrat-Gehalt (als Differenz zweier großer Werte) genau zu erfassen, erhält man nur bei präziserer gravimetrischer Ausführung näherungsweise zutreffende Werte. Über die beträchtlichen Unzulänglichkeiten titrimetrischer Bestimmungen haben R. Nádovnik und V. Batora ausführlich berichtet<sup>2)</sup>. Wegen der großen Streuungen her-

kömmlicher Analysen haben sie eine Methode ausgearbeitet, bei der HCl und  $\text{ClSO}_3\text{H}$  im Vakuum abdestilliert werden; der verbliebene Rest wird dem Gehalt an Monohydrat gleichgesetzt. Diese Methode liefert gut reproduzierbare Werte, aber die Voraussetzung, daß Chlorsulfonsäure im Vakuum praktisch unzersetzt abdestilliert werden kann, trifft nach Ch. R. Sanger und E. Riegel<sup>3)</sup> nicht zu. Sowohl nach



als auch besonders nach



bewirkt die Entfernung der leicht flüchtigen Komponente ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  oder HCl) nach dem Massenwirkungsgesetz eine Verschiebung des Gleichgewichts nach rechts, begünstigt also die Zersetzung. Schonendere Bedingungen können bei der Destillation infolge des hohen Siedepunktes der Chlorsulfonsäure nicht eingehalten werden.

Die von uns ausgearbeitete Methode beruht darauf, daß die freie Salzsäure im Vakuum bei Zimmertemperatur ent-

<sup>1)</sup> E. Berl u. G. Lunge: *Chemisch-technische Untersuchungsmethoden*, Springer-Verlag, Berlin 1932, Band II, 1. Teil, S. 667.

<sup>2)</sup> R. Nádovnik u. V. Batora, *Chemické Zvesti* 7, 217 [1953] (C. A. 48, 9867b [1954]).

<sup>3)</sup> Ch. R. Sanger u. E. Riegel, *Z. anorg. allg. Chem.* 76, 79 [1912].