

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

79. JAHRGANG

NR. 23 · SEITE 1029–1076

7. DEZEMBER 1967

Hexamethyl-phosphorsäuretriamid

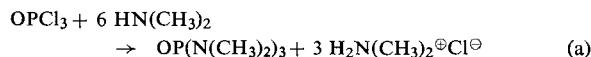
VON H. NORMANT [*]

Der Rolle der Lösungsmittel – insbesondere der polaren – bei chemischen Reaktionen wird mehr und mehr Beachtung geschenkt [1–4]. Das bemerkenswerteste polare aprotische Lösungsmittel scheint uns das hexamethyl-substituierte Orthophosphorsäure-triamid, $OP(N(CH_3)_2)_3$, auch Hexamethylphosphotriamid oder Tris(dimethylamino)phosphinoxid oder abgekürzt HMPT, zu sein. Neuerdings wurde Hexamethylphosphorsäuretriamid [5–7] hinsichtlich seiner Lösungseigenschaften für Gase [5], für zahlreiche organische und anorganische Salze [7] sowie für Polymere [5] und desgleichen hinsichtlich seiner Anwendbarkeit als Polymerisations-Cokatalysator untersucht. Diese Aspekte sollen hier aber nicht besprochen werden, vielmehr die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Hexamethyl-phosphorsäuretriamids sowie insbesondere seine Verwendbarkeit als Reaktionsmedium. – Unsere eigenen Arbeiten über Hexamethylphosphorsäuretriamid als „Lösungsmittel“ begannen 1961; bis dahin gab es nur ganz wenige diesbezügliche Untersuchungen. Sogar in einer von 1965 stammenden Arbeit Parkers [1b] ist HMPT erst spärlich zitiert.

I. Physikalische und chemische Eigenschaften des Hexamethyl-phosphorsäuretriamids

A. Herstellung

Triamide der Orthophosphorsäure sind bereits von Michaelis [8] durch Behandeln von Phosphoroxid-trichlorid mit einem Überschuß sekundärer Amine hergestellt worden. Mit Dimethylamin entsteht so nach Gl. (a) Hexamethyl-phosphorsäuretriamid (HMPT):



Der Austausch der Chloratome kann stufenweise vorgenommen werden. Der erste Austausch ist stark exotherm; die folgenden Stufen laufen schwieriger und nur unter Erwärmen ab. Im allgemeinen verwendet man ein inertes organisches Lösungsmittel [7]. Bei Na_2CO_3 - oder NH_3 -Zusatz verringert sich der $HN(CH_3)_2$ -Bedarf. Nach Abtrennung der ausgefallenen Chloride wird das Filtrat rektifiziert.

HMPT ist eine farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit, die sich mit Wasser in allen Mengenverhältnissen mischt. Desgleichen ist HMPT mit vielen polaren und unpolaren organischen Lösungsmitteln mischbar; eine Ausnahme bilden gesättigte Kohlenwasserstoffe. Aus wässriger Lösung läßt sich HMPT durch chlorierte Lösungsmittel, mit denen es Komplexe bildet [9], extrahieren. Diese Eigenschaft macht es den Carbonsäureamiden überlegen (vgl. Tabelle 1). Die Giftigkeit des HMPT ist gering: DL = 6 g/kg [7] für orale Gabe bei der Ratte.

Tabelle 1. Verteilungskoeffizienten einiger Säureamide zwischen Wasser und chlorierten Kohlenwasserstoffen.

	Dimethyl-formamid	N-Methyl-acetamid	HMPT
$CHCl_3/H_2O$	0,77	0,099	5,53
CH_2Cl_2/H_2O	0,57	0,088	2,07
$ClCH_2-CH_2Cl/H_2O$	0,29	0,039	0,58

[9] DBP. 1121247, Farbwurke Hoechst AG.

[1] A. J. Parker, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 16, 163 (1962); Advances org. Chem. 5, 1 (1965).

[2] B. Tchoubar, Bull. Soc. chim. France 1964, 2069.

[3] J. J. Delpuech, Tetrahedron Letters 25, 2111 (1965).

[4] F. Madaule-Aubry, Bull. Soc. chim. France 1966, 1457.

[5] C. Rivat, 2ème thèse, Faculté des Sciences de Rouen, 1965.

[6] T. Takoaka, J. Soc. org. synth. Chem. Japan 24, 412 (1966).

[7] L. Robert, Chim. et Ind. 97, 337 (1967).

[8] A. Michaelis, Liebigs Ann. Chem. 326, 129 (1903).

B. Struktur

Das HMPT-Molekül ist pyramidal gebaut, wie etwa das Stuart-Briegleb-Kalottenmodell zeigt (siehe Abb.1).

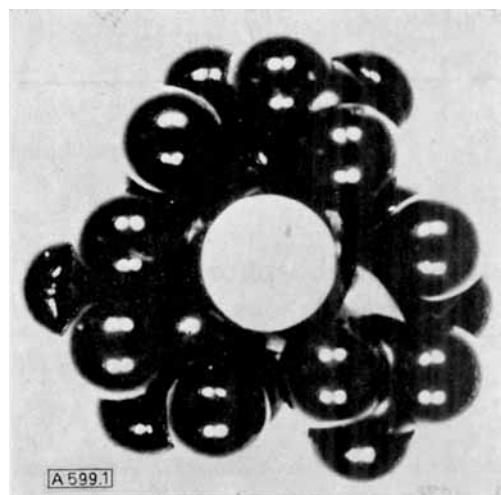
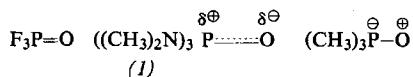
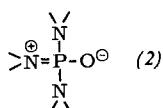


Abb. 1. Kalottenmodell von $\text{OP}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_3$ (HMPT). Das P-Atom ist durch das O-Atom verdeckt.

Die P–O-Bindung hat je nach weiteren Substituenten am P-Atom mehr oder weniger polaren oder Doppelbindungs-Charakter^[10, 11]; im HMPT hat man mit 50 % Ionencharakter zu rechnen (siehe Formel (1)):



Auch Formel (2) wurde vorgeschlagen^[12].



Die symmetrische Verteilung der positiven Ladung über die $\text{N}-\text{P}$ -Gruppierung und die hohe Elektronendichte des Sauerstoffs bedingen ein großes elektrisches Dipolmoment und außergewöhnlich hohe Basizität.

[10] J. W. Bell, J. Heisler, H. Tannenbaum u. J. Goldenson, J. Amer. chem. Soc. 76, 5185 (1954).

[11] L. Larson, Svensk kem. Tidskr. 71, 336 (1959).

[12] M. Schafer u. C. Curran, Inorg. Chem. 4, 623 (1965).

[13] J. Ducom, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci., Sér. C 264, (1967).

[14] M. Levine, U.S.-Pat. 2619427 (25. Nov. 1952); Chem. Abstr. 47, 2510a (1953).

[15] D. F. Heath u. P. Casapieri, Trans. Faraday Soc. 47, 1093 (1951).

[16] G. A. Tremontozzi u. G. M. Kosolapoff, Brit. Pat. 675294 (9. Juli 1952).

[17] S. T. Preston jr., J. Gas Chromatogr. 1 (3), 8 (1963).

[18] H. Tolkmith, J. Amer. chem. Soc. 75, 5275 (1953).

[19] R. L. Heider, U.S.-Pat. 2603660 (15. Juli 1952); Chem. Abstr. 47, 4900f (1953).

[20] A. M. Chauveau, Diplôme d'Etudes Supérieures de Sciences Physiques, Paris 1966.

[21] J. E. Dubois u. H. Viillard, J. Chim. physique 62, 699 (1965).

[22] J. T. Donoghue u. R. S. Drago, Inorg. Chem. 1, 866 (1962).

[23] M. W. Hanson u. J. B. Bouck, J. Amer. chem. Soc. 79, 5631 (1957).

C. Physikalische Konstanten

Tabelle 2. Physikalische Konstanten des HMPT.

Physik. Größe	Num. Wert
F_p (°C)	7,20
Kryoskop. Konst.	$6,93 \pm 0,07$ [13]
K_p (°C/Torr)	235/760 115/15 68–70/1 $\epsilon = 30/20$ °C
DK	
$\epsilon = f(t)$	[21]
Dipolmoment μ (flüssig)	5,37 D/25 °C [21] 4,31 D/25 °C [12] 5,54 D/25 °C [21] 0,07 Torr/30 °C [16]
(in Benzol)	[17]
Dampfdruck	
Dampfdruckkurve	
Dichte d_4^{20}	1,0253 [18]
n_{D}^{20}	1,4582 [18]
n_D^{25}	1,4570 [19]
Brechungsindizes im IR-Bereich	[20]
dyn. Viskosität	35 cStokes/60 °C [14]
NMR: δ ^{31}P	23,4 ppm [25] (geg. 85-proz. H_3PO_4)
Enthalpie der Bildung aus $\text{O}=\text{PCl}_3$ und $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$	H_f° (gas) = -114,1 kcal/mol [24]

Tabelle 3. IR-Absorptionsbanden des HMPT.

Bandenlage	Zuordnung [20]
7,1–9,8 μm	C–N (Valenzschwing.)
7,5–8,5 μm	P–O (Valenzschwing.) [*]
13,9 μm	P–N (Valenzschwing.)

[*] In chlorierten Kohlenwasserstoffen (CCl_4 , CHCl_3 , $\text{CHCl}_2-\text{CCl}_3$, $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{CHCl}_2$, CH_2Cl_2) liegt diese Bande bei 8,26–8,32 μm ; sie variiert auch in anderen Lösungsmitteln ein wenig [22, 23].

D. Basizität

Die Fähigkeit eines Lösungsmittels zur partiellen Abgabe eines Elektronenpaares an eine Verbindung AH (z.B. CHCl_3), d.h. seine Basizität, lässt sich besonders gut NMR-spektroskopisch bestimmen^[26]. Jedem Lösungsmittel kommt ein Wert $\Delta\delta_\infty$ (CHCl_3) = $\delta_\infty - \delta$ zu (vgl. Tabelle 4)^[3, 27, 28], wobei δ_∞ und δ als chemische Verschiebung bei unendlicher Verdünnung einer Lösung von Chloroform im zu untersuchenden Lösungsmittel bzw. in einem inerten Lösungsmittel wie Cyclohexan bestimmt werden.

Tabelle 4. Vergleich der $\Delta\delta_\infty$ -Werte [3, 27, 28] verschiedener Lösungsmittel.

Lösungsmittel	$\Delta\delta_\infty$	Lösungsmittel	$\Delta\delta_\infty$
Cyclohexan	0	Cyclohexanon	1,06
Dioxan	0,64	$\text{OP}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$	1,28
$\text{P}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_3$	0,68	DMF	1,30
Äther	0,70	DMSO	1,34
THF	0,80	Tetramethylharnstoff	1,37
Aceton	0,94	HMPT	2,03

[24] M. F. Mole, J. C. McCoubrey, J. K. Jaques, W. S. Holmes u. S. B. Hartley, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 17, 204 (1963).

[25] N. Miller et al., J. Amer. chem. Soc. 78, 3557 (1956).

[26] M. L. Martin, Ann. Physique 7, 35 (1962).

[27] T. Cuvigny u. H. Normant, Bull. Soc. chim. France 1964, 2001.

[28] G. J. Martin u. M. L. Martin, J. Chim. physique 61, 1223 (1964).

Eine Basizitätsskala in gleicher Abstufung ergab sich bei IR-Untersuchungen der ν_{C-Br} -Schwingungen von Alkyl- oder Vinylbromiden; diese C-Br-Schwingungen hängen empfindlich von der Basizität des Lösungsmittels ab. Es konnte gezeigt werden [28, 29], daß sich die Wechselwirkung Lösungsmittel-Bromid in gleicher Weise wie die Wechselwirkung Lösungsmittel-Proton ändert.

Tabelle 5 [4] ermöglicht einen Vergleich der gängigen polaren aprotischen Lösungsmittel. HMPT zeichnet sich in dieser Reihe durch die kleinste Dielektrizitätskonstante und die größte Basizität aus.

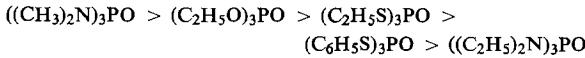
Tabelle 5. Physikalische Eigenschaften von Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	DK	μ (Debye)	$\Delta\delta$ (ppm)
Dimethylformamid	36,7	3,90	0,78
Dimethylsulfoxid	49	4,03	1,95
$H_3C-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$	95	4,86	0,41
Tetramethylsulfon	44	4,7	0,78
HMPT	30	4,3–5,3	1,89

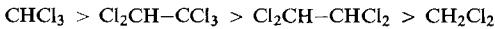
E. Hexamethyl-phosphorsäuretriamid als Elektronendonator in Komplexen

1. Komplexe mit organischen Verbindungen

Die Donatoreigenschaften einiger OP-Verbindungen gegenüber Verbindungen mit aktivem Wasserstoff sind in folgender Reihe [31] abgestuft (bemerkenswerterweise stehen HMPT und das Hexaäthyl-Homologe an entgegengesetzten Enden!).



Die Acceptoreigenschaften der untersuchten chlorierten Kohlenwasserstoffe [23, 30] sind in der Reihe



abgestuft.

Mono- und Dicarbonsäuren (z.B. Nicotin- und Isocitronsäure, *o*- und *m*-Methylbenzoësäure), Phenole und Diphenole, α - und β -Naphthole, Chlorphenole [33], Alkohole und aromatische Amine (z.B. *o*-, *m*-, *p*-Toluidin), Glykole usw. liefern mit HMPT stabile, kristallisierte stöchiometrische Komplexe [32] (vgl. Tabelle 6). Ein H-Donator kann aus seinem HMPT-Komplex durch einen stärkeren H-Donator (d.h. hier eine schwächere Säure) freigesetzt werden. So substituieren z.B. Wasser- oder Methanol-Moleküle Carbonsäure-Moleküle. Durch fraktionierende Kristalli-

[29] G. J. Martin u. M. L. Martin, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 257, 1048 (1963).

[30] L. F. Andrieth u. R. Steinman, J. Amer. chem. Soc. 63, 2115 (1941).

[31] M. W. Hanson u. J. B. Bouck, J. Amer. chem. Soc. 79, 5631 (1957).

[32] A. C. Mac Kinnis, US.-Pat. 2756252 (24. Juli 1956); Chem. Abstr. 51, 1275g (1957).

[33] M. Bouillenne-Walrand, J. Khaladji u. G. Wetroff, Bull. Soc. roy. Sci. Liège 31, 818 (1962).

sation der Komplexe und anschließendes Freisetzen der Säuren konnte man so Terephthalsäure und Isophthalsäure trennen [32].

IR-spektroskopische Untersuchungen zur Stabilität von Halogenwasserstoff-Keton- und Halogenwasserstoff-Säurehydrazid-Komplexen [173] bestätigen den gezogenen Schluß: Die Komplexkonstante nimmt in der Reihe $HBr > HCl > HF$ ab, entsprechend einer Aciditätsabnahme vom HBr zum HF.

Tabelle 6. Komplexbildung von HMPT.

HMPT-Komplex mit:		Fp (°C)
<i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -(HO ₂ C)C ₆ H ₅	2:1	70/52/128
p-(OH) ₂ C ₆ H ₄	2:1	152
HOCH ₂ -C ₆ H ₅	1:1	10
H ₂ N-C ₆ H ₅	1:1	<0
<i>p</i> -H ₂ N-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -NH ₂ (<i>p</i>)	2:1	132
HOCH ₂ -CH ₂ OH	2:1	-20

Auch zwischen HMPT und ungesättigten Kohlenwasserstoffen [32] (z.B. CH≡CH, CH≡C-CH=CH₂, CH≡C-C₆H₅, CH₂=CH-CH=CH₂, CH₂=CH-C₆H₅) kommt es zur Bildung von Komplexen, deren Struktur man aber noch nicht kennt.

2. Komplexe mit Lewis-Säuren

Basische Lösungsmittel liefern mit Lewis-Säuren um so stabilere Komplexe, je basischer das Lösungsmittel ist; z.B. (C₂H₅)₂O·BF₃ < THF·BF₃ < HMPT·BF₃.

Vom HMPT kennt man einige kristalline Komplexe: HMPT·BF₃ (Fp = 175 °C) [34]; HMPT·BCl(C₆H₅)₂ (Fp = 159–160 °C) [35]; HMPT·OPCl₃ (Fp = 170 bis 180 °C); HMPT·OPBr₃ (Fp = 165–180 °C).

Aus IR-Daten [12] und Dipolmomentmessungen [36] weiß man, daß Metallsalze ebenfalls, durch Solvation des Kations (über den Sauerstoff der OP-Gruppe), mit HMPT Komplexe bilden (siehe Tabelle 7). Neutralmoleküle MX₂·2HMPT und Ionen (M·4HMPT)²⁺ haben tetraedrische Struktur [12, 36].

Tabelle 7. Typen von Metallsalz-HMPT-Komplexen.

M	Komplex	Anion
Ag	M(HMPT)X	Halogenid
Co, Ni, Mn, FeII, CuII	M(HMPT) ₂ X ₂	Halogenid
PbII	M(HMPT) ₃ X ₂	Halogenid
Mg, Zn, Cd	M(HMPT) ₄ X ₂	Halogenid
Co, Ni, Mn, FeII	M(HMPT) ₄ X ₂	Halogenid
CrIII, FeIII	M(HMPT) ₆ X ₃	ClO ₄ [⊖]
Ti, Sn	M(HMPT) ₂ X ₄	Halogenid

Kürzlich wurden HMPT-Komplexe der Tetrachloride und der Tetra bromide des Thoriums und Urans nachgewiesen und in ihrer Stabilität mit den entsprechenden Dimethylsulfoxid-Komplexen verglichen [37].

Allgemein neigt ein polares Solvens um so mehr zur Komplexbildung mit einer Lewis-Säure, je basischer es ist; daher die Reihe DMSO < DMF < HMPT.

[34] J. F. Normant, thèse, Paris 1963; Bull. Soc. chim. France 1963, 1888.

[35] H. J. Vetter, Z. Naturforsch. 169, 72 (1964).

[36] J. T. Donoghue, Dissertat. Abstr. 24, 3535 (1964).

[37] K. W. Bagnall et al., J. chem. Soc. (London) A 1966, 737.

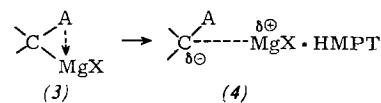
3. Komplexe mit metallorganischen Verbindungen

Solvatisierte Grignard-Verbindungen zeigen eine mit der Basizität des Solvens zunehmende Stabilität:

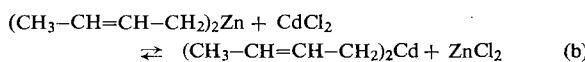


Weniger stark basische Solventien können also durch stärker basische aus dem Komplex verdrängt werden^[34]. Magnesiumverbindungen des Typs MgR₂ lösen sich in HMPT^[38], Verbindungen des Typs RMgBr fallen als MgBr₂·2HMPT aus; MgBr₂ bildet das stabile Addukt MgBr₂·4HMPT^[39]. Diese allgemein starke Solvatation hat Konsequenzen:

Magnesiumorganische Verbindungen des Typs (3) (A = OR^[40], Halogen^[41]) zeigen Autosolvatation. Ein HMPT-Zusatz fördert ihre Stabilität und Reaktivität, indem die „Carbenoid“-Form (3) zugunsten einer ionischen Struktur (4) aufgegeben wird.



Weiterhin hat man festgestellt, daß die Geschwindigkeit der Austauschreaktion (b)



um so geringer ausfällt (THF > DMSO > HMPT), je höher die Basizität des Lösungsmittels ist, d.h. je stärker das Cadmiumatom solvatisiert wird^[42]. Im Lösungsmittel HMPT gelingt infolge der Solvatation sogar noch die Direktsynthese metallorganischer Verbindungen aus RX und Magnesium oder Cadmium^[43]. Ungesättigte Bromverbindungen reagieren bei 0 °C; in der gesättigten Reihe reagieren nur die Jodide.

Der isolierbare, in Aceton lösliche Komplex CdBr₂·4HMPT (Fp = 112 °C^[43]) entsteht auf diese Weise, aber auch direkt aus CdBr₂ und HMPT.

F. Hexamethyl-phosphorsäuretriamid in der Elektrochemie

Bei elektrochemischen Prozessen ist HMPT bis in jüngste Zeit recht wenig als Lösungsmittel eingesetzt worden. Für seine Verwendung in der Polarographie beispielsweise gibt es noch keinen Hinweis. Zur Voltammetrie^[44] in HMPT als Lösungsmittel kann man eine stabile Ag⁺/Ag-Bezugselektrode ver-

[38] J. Fauvarque u. J. F. Fauvarque, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. Sér. C 263, 488 (1966).

[39] F. Fauvarque, Diplôme d'Etudes Supérieures de Sciences Physiques, Paris 1964.

[40] B. Castro, Bull. Soc. chim. France 1967, 1533.

[41] J. Villiéras, Bull. Soc. chim. France 1967, 1511.

[42] Cl. Agami u. C. Prévost, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 263, 304 (1966).

[43] J. Chenault u. F. Tatibouët, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 262, 499 (1966).

[44] J. E. Dubois, P. C. Lacaze u. A. Marie de Fiquelmont, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. Sér. C 262, 181 (1966).

wenden. Speziell NaClO₄- und LiClO₄-Lösungen sowie ihre Gemische wurden in Abhängigkeit vom H₂O-Gehalt untersucht. Die Ergebnisse^[45] weisen auf ein von anderen Lösungsmitteln abweichendes Verhalten des HMPT hin.

HMPT kann auch bei Elektrolysen als Lösungsmittel eingesetzt werden^[46]. Metallsalze lösen sich zu Ionenpaaren, eventuell auch zu freien Ionen. Anionen sind wenig solvatisiert (sterische Behinderung um das P^{δ+}); Kationen dagegen sind kräftig solvatisiert (infolge der sterisch gut zugänglichen O^{δ-}-Atome). So lösen sich (C₆H₅)₃CM, (C₆H₅)₂CHM und C₆H₅CH₂M (M = Alkalimetall oder MgX) mit intensiv roter Farbe (siehe Abschn. IV). Das in Äther-Lösung hergestellte C₆H₅CH₂MgCl beispielsweise ist farblos; bei HMPT-Zugabe nimmt die Lösung aber die charakteristische rote Farbe des Benzylanions an^[45a].

Während man unseres Wissens bisher metallorganische Verbindungen noch nicht in HMPT elektrolysiert hat, gelangen Elektrolysen von Metallsalzen wie MgBr₂·2(C₂H₅)₂O und CaJ₂ unter Verwendung einer sich lösenden Mg- bzw. Cd-Anode und einer Pt-Kathode. In der Lösung vorhandenes 2,3,4,5-Tetrahydrobenzophenon konnte dabei in beiden Fällen in mehr als 80-proz. Ausbeute zum 1,2,3,4,5,6-Hexahydrobenzophenon reduziert werden.

G. Zur Lösungsmittel-Polarität

Polare Lösungsmittel können zu diversen zwischenmolekularen Wechselwirkungen Anlaß geben. Diese Polaritätseffekte stehen in erster Näherung mit den elektrischen Dipolmomenten μ , den Dielektrizitätskonstanten ϵ und den relativen chemischen Verschiebungen $\Delta\delta$ in CHCl₃ in Beziehung.

So läßt sich beispielsweise eine nucleophile Substitution gemäß Gl. (c) in verschiedenen Lösungsmitteln vergleichend untersuchen. Für die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k und die Aktivierungsenergien E^\ddagger findet man dabei die in Tabelle 8 angegebenen Werte; die Sonderstellung des HMPT wird auch hier deutlich.

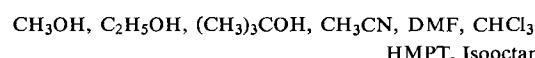


Tabelle 8. Daten zur Reaktion (c) in verschiedenen Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	$k_{25} \text{ } ^\circ\text{C}$ ($\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$)	E^\ddagger (kcal·mol ⁻¹)
Acetonitril	$4,31 \cdot 10^{-2}$	17,12
DMF	$2,37 \cdot 10^{-2}$	16,45
DMSO	$1,14 \cdot 10^{-2}$	16,91
HMPT	1,75	13,40
Methanol	$8,61 \cdot 10^{-6}$	21,18
Wasser	$5,80 \cdot 10^{-5}$	21,41
Formamid	$9,62 \cdot 10^{-5}$	20,08

Die Beziehungen $\log k = f(1/\epsilon)$ und $\log k = f'(\Delta v)$ liefern zufriedenstellende Korrelationen^[3].

Lösungsmittel-Klassifikation mit der Z-Größe^[47]:



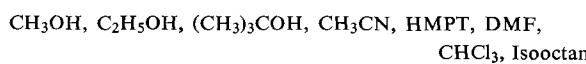
[45] J. E. Dubois, P. C. Lacaze u. A. Marie de Fiquelmont, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 262, 249 (1966).

[45a] H. F. Ebel u. R. Schneider, Angew. Chem. 77, 914 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 878 (1965).

[46] P. Angibaud, H. Rivière u. B. Tchoubar, unveröffentlicht.

[47] E. M. Kosower, J. Amer. chem. Soc. 80, 3253 (1958); J. chem. Physics 61, 230 (1964).

Lösungsmittel-Klassifikation mit der F-Größe^[48]:



II. Chemische Reaktionen des Hexamethyl-phosphorsäuretriamids

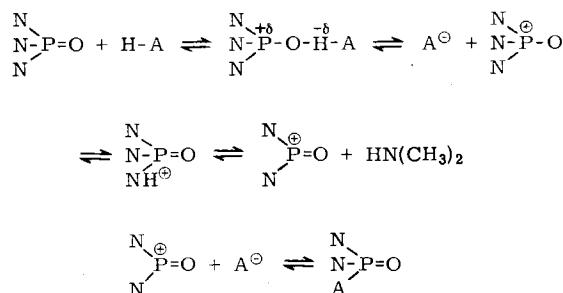
A. Reaktion mit Nucleophilen

HMPT ist bemerkenswert stabil gegen nucleophile Agentien (offenbar bedingt durch die sterische Abschirmung des $\text{P}^{\delta+}$) und wird – im Gegensatz zu den Carbonsäureamiden – in alkalischem Medium nicht hydrolysiert (unterhalb 80°C ^[127–132] greifen Alkali-metallhydroxide nicht an; bei 110 – 120°C ^[151] scheint HMPT allerdings zu reagieren). Somit erweist sich HMPT als ideales Medium für Reaktionen mit nucleophilen oder basischen Partnern (vgl. auch Abschn. IV und V)^[49].

B. Reaktion mit Elektrophilen

HMPT wird sowohl von Brönsted- als auch von Lewis-Säuren angegriffen. Ein Reagens $\text{H}^{\oplus}\text{A}^{\ominus}$ bewirkt den Austausch von einer oder mehreren $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppen durch A.

Sehr wahrscheinlich kommt es zunächst zu 1:1-Komplexen durch Bindung der Säure HA (z.B. HCl) über den Sauerstoff der OP-Gruppe. Dieser mehr oder weniger stabile Komplex liefert beim Erwärmen ein entsprechendes Substitutionsprodukt. Man darf folgenden Mechanismus annehmen:



Diese Reaktion vollzieht sich – allerdings nicht mehr so leicht – auch mit den restlichen $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppen. In wäßriger saurer Lösung kommt es sinngemäß zu einem Ersatz der $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppen durch OH (HA = H_2O). Die Hydrolysegeschwindigkeit ist von gleicher Größenordnung wie die einer $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe^[15].

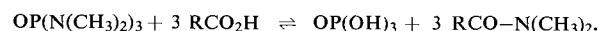
Der Komplex HMPT· CHCl_3 wird ebenfalls thermisch zerlegt. NMR-spektroskopisch lässt sich unter den Reaktionsprodukten $\text{HO}-\text{P}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2$ nachweisen^[174]. Die Reaktion soll nach dem bereits erwähnten Mechanismus und dann also über ein pentakoordiniertes Zwischenprodukt verlaufen.

[48] J. E. Dubois u. A. Bienvenue, Tetrahedron Letters 17, 1809 (1966).

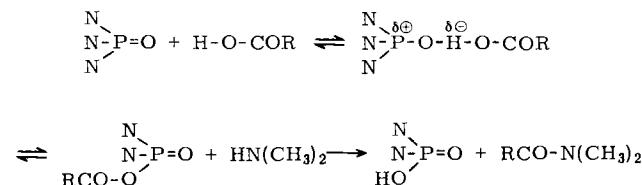
[49] H. Normant, unveröffentlicht.

fen, was uns aber wenig wahrscheinlich vorkommt (NMR-Untersuchungen sind im Gange!).

Carbonsäuren liefern mit HMPT oft recht stabile 1:1-Komplexe. Bei 180 – 200°C kommt es dann zu Trans-amidierungen^[50]:

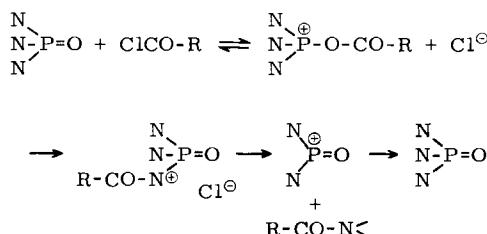


Nach einem Mechanismus, der dem beschriebenen analog ist, muß ein gemischtes Anhydrid zwischen Di-amidophosphorsäure und Carbonsäure in Betracht ge-zogen werden. Die Reaktion ließ sich auch auf aromati sche, ungesättigte und heterocyclische Carbonsäuren (z.B. Essig-, Valerian-, Laurin-, Mono- und

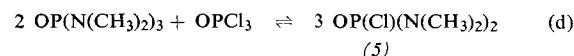


Trichloressig-, Bernstein-, Adipin-, Phthal-, Benzoe-, p-Nitrobenzoe-, m-Toluidin-, Isonicotinsäure) sowie Sulfonsäuren erweitern (Ausbeuten: 50–95%). Bei einem Molverhältnis 1:3 der Reaktionspartner HMPT und Säure entstehen H_3PO_4 und die entsprechenden Säureamide^[51].

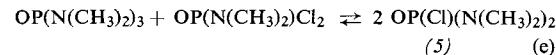
Diese Substitutionsreaktion scheint noch nicht auf Alkohole angewendet worden zu sein. Phenole liefern mit HMPT relativ stabile 1:1-Komplexe (vgl. Abschn. V) noch unbekannter Struktur. Carbonsäurechloride werden bereits in der Kälte von HMPT nucleophil angegriffen; ein Erhitzen der Komplexe führt zum Ersatz von $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ durch Cl.



HMPT reagiert gleichfalls mit Mineralsäurechloriden (z.B. mit SOCl_2 und POCl_3). Das Monochlorderivat (5) kann im Prinzip in einer Reaktion 3. Ordnung^[52] gemäß Gl. (d) oder nach Gl. (e) entstehen^[53].



(5)



Aus (5) lassen sich mit ausgezeichneten Ausbeuten die Alkali-metall-Derivate $\text{OP}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2\text{M}$ ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) darstellen^[54, 184]. Diese wiederum reagieren mit elektrophilen Agen-

[50] R. L. Heider, US.-Pat. 2 603 660 (15. Juli 1952); Chem. Abstr. 47, 4900 (1953).

[51] J. Kopecky u. J. Smrk, Chem. u. Ind. 36, 1529 (1966).

[52] P. Lester, Chem. Abstr. 49, 6300 (1954).

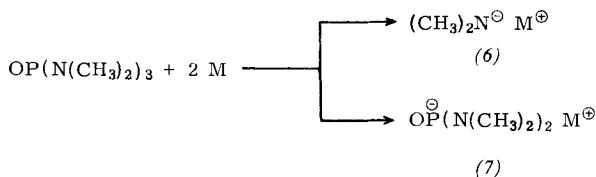
[53] M. Pianka u. B. D. Owen, J. appl. Chem. 5, 525 (1955); Chem. Abstr. 50, 10642d (1956).

[54] H. Normant u. J. F. Brault, unveröffentlicht.

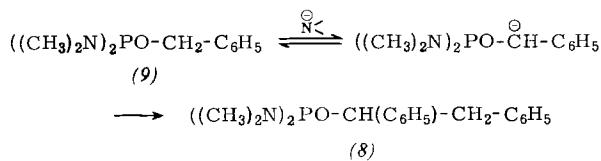
tien wie CH_3Br , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Br}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCH}_2\text{Cl}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{SCH}_2\text{Cl}$ zu Phosphonsäure-diamiden.

C. Reaktion mit Alkalimetallen

Die Reaktion zwischen HMPT und Alkalimetallen führt – über ein Radikalion (siehe Abschn. V) – zu zwei Anionen, dem Dimethylamin- (6) und dem Di-amidophosphit-Anion (7). Mit Alkylbromiden entstehen aus diesen tertiäre Amine und Phosphonsäure-



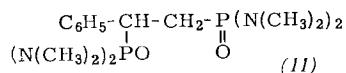
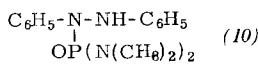
diamide. Mit Benzylchlorid indessen erhält man nicht das erwartete Phosphonsäure-diamid (9), sondern nach Reaktion mit zwei Molekülen Benzylchlorid das Phosphorsäure-diamid (8). Verbindung (9) konnte jedoch



aus $\text{OP}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2\text{M}$ und Benzylchlorid in einem Äther/Benzol-Gemisch gewonnen werden. In (9), gelöst in HMPT, lässt sich mit NaNH_2 tatsächlich ein H-Atom der CH_2 -Gruppe gegen Na austauschen; durch Benzylchlorid-Zusatz erhält man in guter Ausbeute Verbindung (8). Das heißt, im Gemisch (6)/(7) führt die starke Base (6) die Verbindung (9) nach Maßgabe ihres Entstehens in ein Carbanion über; dieses wird sofort zu (8) benzyliert.

Die Anwesenheit der Base (6) erklärt auch, weshalb ein Gemisch (6)/(7) so schwach saure Kohlenwasserstoffe wie Triphenylmethan (es entsteht eine blutrote Lösung) zu metallieren vermag. In Benzol^[55] kommt es keineswegs zu einer Stabilisierung des Radikal-Ions, sondern vielmehr zu dessen Zerstörung. Der schwachen Base (7) übrigens kann die Rolle des Metallierungsmittels nicht zugeschrieben werden; so reagiert $\text{OP}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2\text{M}$ keineswegs mit Triphenylmethan, selbst in der Wärme nicht; ganz im Gegenteil, $\text{OP}(\text{H})(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2$ ^[56] setzt aus Tritynatrium Triphenylmethan frei.

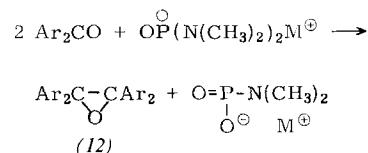
Verbindung (7) kann sich an ungesättigte Verbindungen anlagern. Mit Azobenzol erhält man nach Hydrolyse das Addukt (10)^[57], mit Phenylacetylen (oder α -



[55] H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo, Bull. Soc. chim., géol. géogr. France 1966, 3442.

[56] A. Szwierzak, Bull. Acad. polon. Sci., Sér. Sci. chim., 13, 609 (1965).

Bromstyrol) das Addukt (11) [58]. Bemerkenswerterweise ist mit Verbindung (7) eine reduzierende Dimerisierung nicht enolisierbarer Ketone zu Epoxiden (12)



möglich^[59]. Diese neue Epoxidierungsmethode ließ sich auf Aldehyde ArCHO erweitern. Die Reaktion gelingt auch mit $\text{OP}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{M}$ statt $\text{OP}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2\text{M}$ (M = vorzugsweise Na)^[60].

D. Katalytische Wirkung des Hexamethyl-phosphorsäuretriamids

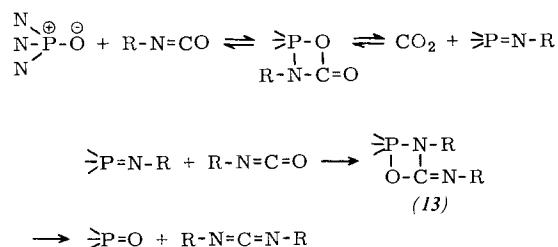
Im folgenden seien ein paar Reaktionen besprochen, die in Gegenwart von HMPT – ohne dieses zu verbrauchen – leichter ablaufen.

So wird die Bildung von Carbodiimiden aus Isocyanaten durch Zusatz einer kleinen Menge eines polaren Lösungsmittels beschleunigt [61]. HMPT ist dabei erheblich wirksamer als DMSO, wie die in Tabelle 9 angeführten Daten der Diphenylcarbodiimid-Synthese

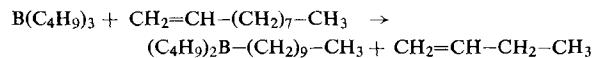
Tabelle 9. Zur Katalyse der Diphenylcarbodiimid-Synthese.

Katalysator	$C_6H_5-N=C=O$	Temp. (°C)	Zeit (Std.)	Ausb. (%)
DMSO 0,006 mol	0,45 mol	162–164	2,5	13
HMPt 0,008 mol	0,45 mol	113–135	1,6	27

beweisen. Man hat die intermediäre Bildung eines cyclischen Imids (13) angenommen [6].



HMPt erhöht die Geschwindigkeit des Substituentenaustauschs zwischen Trialkylboranen und 1-Alkenen [62], z. B.:



[57] H. Normant u. M. Larchevêque, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci., Sér. C 260, 5063 (1965).

[58] H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo, Bull. Soc. chim. France 1966, 3449. — Die Struktur wurde NMR-spektroskopisch bestätigt.

[59] H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo, Bull. Soc. chim. France 1965, 3443.

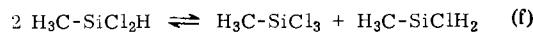
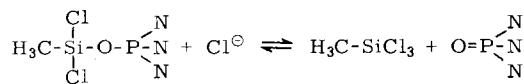
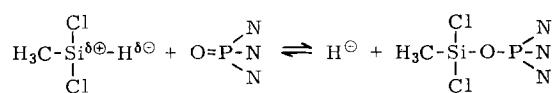
[60] J. F. Normant, Bull. Soc. chim. France 1966, 3601.
[61] J. J. Maragle u. H. R. Naze, US-Pat. 3056835 (2. Okt.

[61] J. J. Monagle u. H. R. Nace, U.S.-Pat. 3036855 (2. Okt. 1962); Chem. Abstr. 58, 3362 (1963); J. J. Monagle, J. org. Chemistry 27, 3851 (1962).

[62] A. J. Rutkowski, E. J. Inchalik u. A. Schriesheim, US.-Pat. 3.313.225 (28. April 1964); Chem. Abstr. 61, 4393d (1964).

5315229 (26. April 1984); Chem. Abstr. 91, 4393d (1984).

In Gegenwart von 0,5 bis 15 % HMPT kann man bereits bei wenig höherer Temperatur Chlorsilane dismutieren^[63], z.B. gemäß Gl. (f) wohl in drei

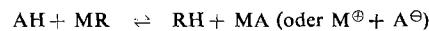


Reaktionsstufen: Abziehen eines Protons durch das basische Lösungsmittel, Reduktion durch H^\ominus , Regeneration des HMPT.

III. Hexamethyl-phosphorsäuretriamid als Reaktionsmedium mit Elektronendonator-Eigenschaften

A. Anionen-Bildung oder Ummetallierung

Wasserstoff-Metall-Austauschreaktionen führen zur Bildung eines Salzes oder einer anderen metallorganischen Verbindung:



Das Gleichgewicht liegt auf der rechten Seite, wenn AH stärker sauer als RH ist, oder wenn die Base R $^\ominus$ stärker als die Base A $^\ominus$ ist. Aus Tabelle 10 sind die Aciditäten verschiedener Verbindungen AH zu entnehmen.

Tabelle 10. Acidität verschiedener Verbindungen.

AH	pK _a	AH	pK _a
CH ₄	50	fl. NH ₃	34
C ₆ H ₅ CH(CH ₃) ₂	37	C ₆ H ₅ NH ₂	27
(C ₆ H ₅) ₂ C=CH-CH ₃	36	Aceton	19
C ₆ H ₅ CH ₃	37	(CH ₃) ₃ COH	19
(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	35	CH ₃ -OH	16
(C ₆ H ₅) ₃ CH	33	H ₂ O	14
HC≡CH	26	C ₆ H ₅ -OH	9,9
Fluoren	25	Acetylaceton	9
Inden	21	C ₆ H ₅ SH	8
C ₆ H ₅ C≡CH	21	p-NO ₂ -C ₆ H ₅	7,2
Cyclopentadien	17	Pyrrol	5

Bei derartigen Austauschreaktionen spielt das Lösungsmittel eine wichtige Rolle. Lösungsmittel mit Elektronendonator-Eigenschaften fördern Ionisierung, Solvation (insbesondere der Kationen M $^\oplus$) und Dissoziation von AH und MR. Dies trifft ganz besonders für das HMPT zu, welches unter allen üblichen aprotischen Lösungsmitteln der beste Elektronendonator mit ausgezeichneten Solvations-eigenschaften ist. So kommt es beispielsweise zu einer starken Solvation der Alkalimetall-Kationen und zugleich zur Bildung hoch reaktiver freier Anionen.

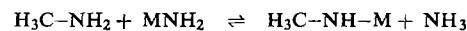
[63] Franz. Pat. 1444735 (19. März 1965), Rhône Poulenc.

1. Alkoholat- und Phenolat-Anionen^[64]

Alkohole und Phenole reagieren als relativ starke Säuren leicht mit Alkalimetallhydriden und -amiden. Der Vorteil des HMPT liegt darin, daß man mit stöchiometrischen ROH- oder ArOH-Mengen auskommt und infolge der nicht solvatisierten Anionen RO $^\ominus$ bzw. ArO $^\ominus$ dennoch reaktivere Reaktionspartner erzeugt als in überschüssigem ROH bzw. ArOH mit autosolvatisierten Anionen. In HMPT kann man auch so schwach saure Reaktionspartner wie tert. Butylalkohol oder Allylalkohole einsetzen; Diole liefern unter diesen Bedingungen Dianionen. In zufriedenstellender Weise lassen sich in HMPT Alkalimetall-carboxylate und daraus insbesondere Ester herstellen; derart wird die klassische Prozedur über Silbercarboxylate vermieden. Zahlreiche Alkalimetall-Salze zeigen in HMPT außerordentlich große oder gar unbeschränkte Löslichkeit^[64].

2. Amid-Anionen^[64]

Alkylamine sind zu schwache Säuren, um durch Alkalimetallhydride oder -amide in Alkalimetallamide übergeführt werden zu können (M = Na, K, Ca); lediglich mit M = Li läuft die Reaktion ab^[65]:



Bei höheren Alkylaminen muß man metallorganische Verbindungen als stärkere Basen einsetzen.

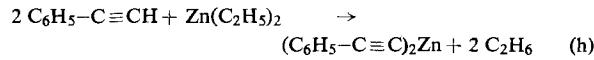
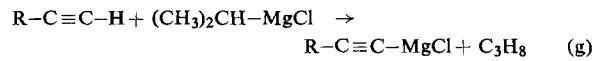
Arylamine ArNHR (R = H, Alkyl, Aryl), Indol, Carbazol, Phenothiazin usw. lassen sich dagegen in HMPT mit NaH oder NaNH₂ bei Raumtemperatur umsetzen. Beim Anilin kann das Dianion C₆H₅N $^{2\ominus}$ gebildet werden. Carbonsäureamide und Imide reagieren schon in der Kälte leicht. Die Na-Derivate des Indols, Acetanilids und Phthalimids sind in HMPT unbeschränkt löslich.

3. Carbanionen aus Kohlenwasserstoffen

Die Geschwindigkeit eines Wasserstoff-Metall-Austauschs hängt hier von der Acidität des Kohlenwasserstoffs sowie von der Basenstärke und Polarität des Lösungsmittels ab.

a) Alkine

Grignard-Verbindungen reagieren mit 1-Alkinen in der Kälte in polaren Lösungsmitteln gemäß Gl. (g)^[66]; zinkorganische Verbindungen reagieren analog nach Gl. (h)^[67]. Die beschleunigende Wirkung der polaren



[64] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1867.

[65] E. Rengade, Ann. Chim. Physique 11 (8), 348 (1907).

[66] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1964, 2004.

[67] O. Okhlobystin u. L. Zakharkin, Ž. org. Chim. 3, 257 (1965).

Tabelle 11. Halbwertszeiten der Reaktion (h) bei 50 °C in polaren Lösungsmitteln [67].

THF	DMF	DMSO	HMPT
2,15 Std.	270 sec	200 sec	< 88 sec

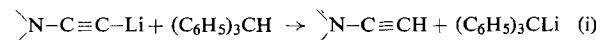
Lösungsmittel – HMPT ist wieder am besten – ist aus Tabelle 11 zu ersehen [67].

Das Verhalten der 1-Alkine in HMPT hängt von der Base als Reaktionspartner ab [68]. So reagiert NaH weder mit Phenylacetylen noch mit Acetylen. Höhere 1-Alkine, z. B. das 1-Heptin, isomerisieren zu einem Heptin-Gemisch, in dem meist das 2-Alkin vorherrscht. Die stärker basischen Alkalimetallamide, z. B. NaNH_2 , reagieren dagegen bei Zimmertemperatur zu 1-Alkiniden wie $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Na}$. Phenylacetylen und Acetylen werden allerdings in reinem HMPT nicht in die Natrium-Derivate übergeführt, da sie mit HMPT Komplexe bilden.

b) Triphenylmethan

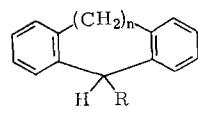
In wenig polaren Lösungsmitteln wie Äther oder Tetrahydrofuran lassen sich Triphenylmethyl-magnesiumhalogenide aus Triphenylmethan und Grignard-Verbindungen nicht herstellen; in HMPT jedoch läuft diese Reaktion mit Isopropylmagnesiumchlorid bei 90 °C ab [69], was sich durch eine blutrote Farbe der Lösung zu erkennen gibt.

Die Metallierung des Triphenylmethans mit Alkalimetallamiden oder -hydriden ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) gelingt in Tetrahydrofuran nicht (man müßte stärkere Basen wie Benzyl- oder Allylnatrium anwenden [70]), wird aber in HMPT, und zwar bereits bei Zimmertemperatur möglich; die HMPT-Lösungen sind stabil. Bisher wurden die Verbindungen $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CM}$ ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) mit Alkalimetallamiden in flüssigem Ammoniak hergestellt. Triphenylgerman läßt sich in ähnlicher Weise metallieren. Lithium-aminoacetylde reagieren in HMPT gemäß Gl. (i) ebenfalls mit Triphenylmethan [71].



c) Diphenylmethan

Diphenylmethan und die ihm vergleichbaren Kohlenwasserstoffe (14a) bis (14d) können ebenfalls in HMPT metalliert werden [72].



(14a), $\text{R} = \text{H}, \text{n} = 0$

(14b), $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{n} = 0$

(14c), $\text{R} = \text{H}, \text{n} = 1$

(14d), $\text{R} = \text{H}, \text{n} = 2$

[68] T. Cuvigny u. H. Normant, Bull. Soc. chim. France 1965, 1876.

[69] T. Cuvigny u. H. Normant, Bull. Soc. chim. France 1964, 2022.

[70] T. Cuvigny u. H. Normant, Bull. Soc. chim. France 1965, 1873.

[71] J. Ficini u. G. Barbara, Bull. Soc. chim. France 1965, 2787.

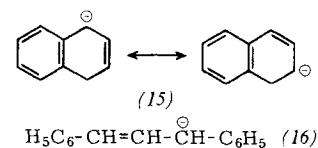
[72] T. Cuvigny u. H. Normant, Bull. Soc. chim. France 1965, 1874.

Das im Vergleich zum Triphenylmethan erheblich weniger saure Diphenylmethan reagiert mit Isopropylmagnesiumchlorid lediglich noch in HMPT, und zwar erst bei 100 °C (erkennbar an der Rotfärbung). Mit Alkalimetallamiden und -hydriden aber läßt sich in HMPT schon bei Raumtemperatur metallieren. Will man zu weniger polaren Lösungsmitteln übergehen, so benötigt man auch hier natriumorganische Verbindungen.

Fluoren (14a) läßt sich in Xylool bei 135–140 °C zu 9-Fluorenyl-magnesiumchlorid umsetzen; in HMPT läuft diese Reaktion bereits bei 40 °C ab. Bis(9-fluorenyl)zink kann in HMPT ebenfalls hergestellt werden [67]. Das saure 9,10-Dihydroanthracen (14c) läßt sich bereits bei Raumtemperatur mit Isopropylmagnesiumchlorid oder mit Natriumhydrid metallieren. Dibenzocycloheptadien (14d) reagiert in HMPT bereits in der Kälte mit NaNH_2 , wobei das tieforange 5-Carbanion entsteht.

d) Kohlenwasserstoffe mit Dien-Struktur-Element [72]

In einem wenig polaren Lösungsmittel reagiert Inden mit Äthylmagnesiumbromid bei 100 °C zum mesomeren Indenyl-magnesiumbromid, mit Isopropylmagnesiumchlorid in HMPT analog bereits bei 30 °C. Die stark exotherme Inden-Metallierung mit Natriumhydrid in HMPT nimmt man am besten bei 0 °C vor; es entsteht ein orangefarbenes Anion. 1-Alkyl-substituierte Indene verhalten sich analog: in HMPT läßt sich bei 35 °C ein $\text{H} \leftrightarrow \text{MgX}$ -Austausch vornehmen; das mesomere Anion ist intensiv rot. Die Anionen der aus 1,4-Cyclohexadien und 1,4-Dihydronaphthalin entstehenden Metallierungsprodukte zeigen eine bemerkenswerte Aromatisierungstendenz [72].



Das rote Anion (15) entsteht in HMPT mit Isopropylmagnesiumchlorid bei 90–95 °C; NaNH_2 führt selbst in der Kälte in erheblichem Ausmaß zur Polymerisation des 1,4-Dihydronaphthalins. Das 1,3-Diphenylpropen gibt in HMPT bei Zimmertemperatur mit Isopropylmagnesiumchlorid gleichfalls ein rotes Anion (16), während Alkalimetall-Verbindungen wiederum Polymerisation auslösen.

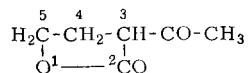
4. Carbanionen aus heterosubstituierten oder mit funktionellen Gruppen versehenen Kohlenwasserstoffen [73]

a) Phenylessigsäure- und Malonsäure-Derivate

Die CH_2 -Protonen eines Benzylrests sind beweglich, sofern der Benzylrest mit einer elektronenbeanspruchenden Gruppe verknüpft ist. So liefert Phenylessigsäure in HMPT in der Kälte mit Isopropylmagnesiumchlorid oder mit Natriumamid ein Dianion; das Dinatrium-Salz ist unbegrenzt löslich. Benzylnitril wird mit NaH oder NaNH_2 bei 0 °C metalliert;

[73] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1881.

neben dem rotvioletten Anion entsteht auch das Dianion. Die Nitride $C_6H_5-CHR-CN$ liefern bei $0^\circ C$ das Monoanion. Folgende Verbindungen ließen sich in HMPT bei $0^\circ C$ mit NaH oder $NaNH_2$ mono-metallieren, das Lacton in 3-Stellung:

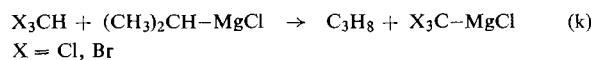


b) Methyl-substituierte aromatische Verbindungen

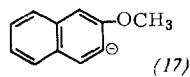
Toluol und 2-Methylfuran lassen sich nicht, 2-Methylthiophen nur schwer metallieren. β -Picolin reagiert in HMPT nicht mit $NaNH_2$; im α - und im γ -Isomeren, in denen das Anion Resonanz-stabilisiert wird, ist die CH_3 -Gruppe acid. α -Picolin reagiert mit $(CH_3)_2CH-MgCl$ in HMPT zu einem roten Anion. Mit $NaNH_2$ werden α - und γ -Picolin bei $0^\circ C$ gleichermaßen metalliert; mit NaH verlaufen die Reaktionen nicht so leicht. 2,3-Dimethylchinoxalin ist saurer als α -Picolin und reagiert daher mit NaH schon bei Raumtemperatur an beiden Methylgruppen zu einem grünvioletten Dianion.

c) Weitere Verbindungen mit austauschbarem Wasserstoff

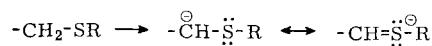
Mit den bereits eingeführten Alkalimetall-Verbindungen liefern die Halogenoform des Anion X_3C^\ominus , welches sich in flüssigem Ammoniak leicht an die Carbonylgruppe eines Ketons addiert [74]. In HMPT verläuft diese Reaktion keineswegs so glatt. Dagegen setzen sich die Halogenoform mit Isopropylmagnesiumchlorid in HMPT leicht um. Bei $-80^\circ C$, in einem THF:HMPT-Gemisch (5:1 v/v), konnten nach Gl. (k) erstmals Trihalogenmethyl-magnesiumchloride gewonnen werden [75]; mit CF_3H versagt die Reaktion.



Unter den methoxylierten Aromaten konnte bisher nur Methyl- β -naphthyläther mit $NaNH_2$ in HMPT umgesetzt werden; es entsteht vermutlich das rote Anion (17).



Bei Anionen, welche den Rest SR statt OR als stärkeren Acceptor enthalten, ist eine Resonanzstabilisierung gemäß



zu erwarten. Wir [76] haben die Verbindungen $HC(SC_2H_5)_3$, $H_2C(SC_2H_5)_2$, $C_6H_5CH(SC_2H_5)_2$ und $C_6H_5CH(SC_6H_5)_2$, die bereits in flüssigem Ammoniak

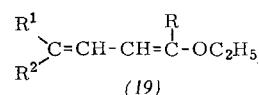
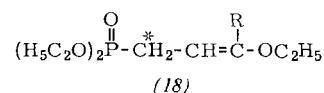
[74] H. G. Viehe u. P. Valange, Chem. Ber. 96, 420 (1963).

[75] H. Normant u. J. Villiéras, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 260, 4525 (1965); J. Villiéras, ibid. 261, 4137 (1965).

[76] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1883.

mit Alkalimetallamiden in ihre Anionen übergeführt werden konnten, in HMPT mit $NaNH_2$ umgesetzt. In den beiden ersten Verbindungen werden dabei C-S-Bindungen gespalten; $C_6H_5CH(SC_2H_5)_2$ liefert bei $0^\circ C$ ein schwarzgrünes Anion; das acidere $C_6H_5CH(SC_6H_5)_2$ wird bei $0^\circ C$ sogar durch NaH metalliert.

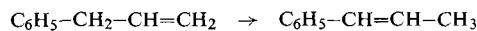
Acetophenon und Acetonitril reagieren in HMPT bei $0^\circ C$ mit Natriumhydrid unter Verlust von ein oder zwei Protonen. Phosphonate des Typs (18) lassen sich mit NaH in HMPT leicht an der markierten Stelle zu Carbanionen deprotonieren. Diese addieren sich an zugesetzte Carbonyl-Verbindungen zu sonst nur schwer zugänglichen Äthoxy-dienen (19) [77].



Nach diesen vielfältigen Beispielen ist zu vermuten, daß man auch in zahlreichen anderen Fällen die bisher verwendeten starken Basen (z.B. Organolithium-Verbindungen in THF) durch schwächere Basen ersetzen können, wenn man in HMPT – oft sogar bei tiefer Temperatur – arbeitet.

B. Isomerisierung und Polymerisation

Viele Isomerisierungen laufen im alkalischen Medium ab; Voraussetzungen dazu sind mesomeriefähige Carbanionen und die Möglichkeit zur Prototropie. Stark beschleunigend wirken polare Lösungsmittel. Ein Beispiel ist die Allylumlagerung des 2-Phenylbut-1-ens [78]. Die Isomerisierung des 3-Phenylpropens läßt sich in HMPT mit NaH bereits in der Kälte in ca. 70-proz. Ausbeute bewerkstelligen [72]:



Unter diesen Bedingungen kommt es nicht in nebenswertem Maß zur Polymerisation. Eine anionische Polymerisation gewinnt an Einfluß, wenn man eine stärkere Base (z. B. $NaNH_2$) anwendet, oder wenn man in Gegenwart einer schwachen Base (z. B. $(CH_3)_2CH-MgCl$) [79] erhitzt. Die in Tabelle 12 angeführten Kohlenwasserstoffe liefern in HMPT mit $(CH_3)_2CH-MgCl$ leicht Anionen.

Tabelle 12. Bildung von Anionen aus Kohlenwasserstoffen und $(CH_3)_2CH-MgCl$ in HMPT.

Kohlenwasserstoff	Farbe
$H_5C_6-CH_2-CH=CH-CH_3$	rot
$(H_5C_6)_2C=CH-CH_3$	rot
$H_5C_6-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_3$	schwach rosa
$H_5C_6-CH=CH-CH_2-C\equiv C-C_5H_{11}$	preußisch blau
$H_5C_6-C\equiv C-CH_2-CH=CH_2$	rot
$H_5C_6-CH_2-C\equiv C-C_5H_{11}$	rot

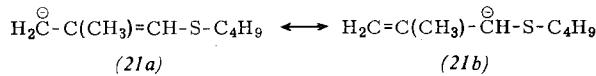
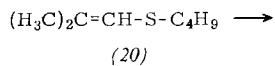
[77] G. Sturtz u. G. Lavieille, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 261, 2679 (1965).

[78] D. J. Cram et al., J. Amer. chem. Soc. 84, 4358 (1962).

[79] T. Cuvigny u. H. Normant, Bull. Soc. chim. France 1964, 2003.

Bei der Reaktion mit NaH oder NaNH₂ zeigt das rasche Verschwinden der Farbe die Polymerisation an. Derartige Olefin-Polymerisationen gelangen bereits mit Hilfe magnesiumorganischer Verbindungen, aber nur in weniger polaren Lösungsmitteln und nur wenn bei niedrigen Drucken Halogenide der 4., 5. oder 6. Nebengruppe anwesend waren.

Das aus dem Thioäther (20) entstehende rote Anion (mit NaNH₂ bei Raumtemperatur in HMPT) liegt in der mesomeren Struktur (21) vor^[80].



Alkyl-cinnamyläther (22) werden in HMPT durch Basen sehr leicht in Alkyl(3-phenylpropenyl)äther (23)^[162] umgelagert. Die reinen Äther (22) gewinnt man in THF aus



Cinnamylbromid und dem entsprechenden Alkoholat. Setzt man jedoch in HMPT um, oder geht man in HMPT vom Natrium-cinnamylat und einem Alkylhalogenid RX aus, so erhält man hauptsächlich den Äther (23). Die Isomerisierung (22) → (23) wird offensichtlich durch anwesendes Alkoholat verursacht; sehr rasch verläuft sie in einem HMPT/Benzol-Gemisch (1:9) in Anwesenheit von wasserfreiem NaOC(CH₃)₃. Mit Basen, z.B. Alkoholaten, erhält man in HMPT das mesomere Carbanion.



Nach bisherigen Ergebnissen ist DMSO das zur Olefin-Isomerisierung geeignetste Lösungsmittel. Für die Umlagerung 1-Buten → 2-Buten mit KOC(CH₃)₃ fand man die Lösungsmittel-Reihe DMSO ≫ HMPT > TMU^[172].

C. Anionen in Hexamethyl-phosphorsäuretriamid

Wie erwähnt, findet man in polaren aprotischen Lösungsmitteln erhöhte Anionen-Reaktivität. Daher sind Reaktionsbeschleunigungen dort zu erwarten, wo Anionen in die Reaktion eingreifen, etwa bei bimolekularer Eliminierung und bimolekularer nucleophiler Substitution. So konnte gezeigt werden^[81], daß sich die Alkylierungsgeschwindigkeit der Natrium-malonsäure-Derivate in Benzol durch Zusatz von 10 bis 20 % eines polaren aprotischen Lösungsmittels erheblich erhöht: durch HMPT mit C₂H₅Br und C₄H₉Br um das 21- bzw. 54-fache. DMSO beschleunigt um das 6,3- bzw. 15-fache.

1. Substitutionsreaktionen

a) Kohlenstoff-Halogen-Bindung

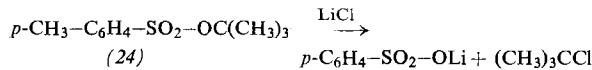
Das Ergebnis nucleophiler Substitution gemäß Gl. (I) hängt vom Lösungsmittel (protonisch oder aprotisch) ab^[2].

[80] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1884.
[81] H. E. Zang et al., J. Amer. chem. Soc. 82, 2895 (1960).



Halogen-Anionen werden durch protonische Lösungsmittel über Wasserstoffbrücken spezifisch solvatisiert, um so stärker, je kleiner sie sind. Die Nucleophilie mit J[⊖] > Br[⊖] > Cl[⊖] > F[⊖] läuft dieser Basizitätsreihe entgegen. In polaren aprotischen Lösungsmitteln aber haben Nucleophilie und Basizität der Anionen gleichen Gang gemäß der Elektronegativität der Halogenatome.

In HMPT (und HMPT/THF-Gemischen) konkurriert mit der Substitution sehr häufig die Eliminierung^[82]. (Für RX' = n-H₁₅C₇Br mit MX = LiF, LiCl, NaF, NaCl, KJ, Cu₂Cl₂ beträgt der Anteil an Eliminierungsprodukt 0 bis maximal 62 %. Die Umwandlungen von RBr in RCl und RBr in RJ sind ungewöhnlich.) Die Anionen F[⊖] und Cl[⊖] wirken in HMPT als starke Basen; bei sekundären Alkylbromiden bedingen sie daher die fast vollständige HBr-Eliminierung^[82] (am Cyclohexylbromid mit LiCl + Li₂CO₃ 79 % Eliminierungsprodukt), womit eine gute Methode zur Olefin-Synthese vorliegt. Bei einem tert.-Alkyl-tosylat (24) läuft in HMPT der Austausch selbst in der Kälte rasch ab; Olefine entstehen nicht^[82].



Auch die Temperatur hat einen Einfluß: um 60 °C ist der Austausch, um 100–110 °C die Eliminierung bevorzugt.

b) Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung

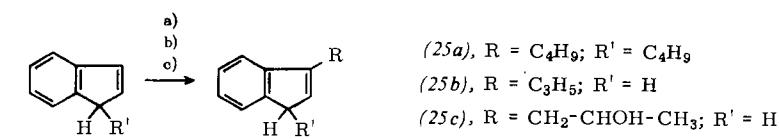
Die Alkylierung von Alkoholen (z. B. C₄H₉OH, tert.-C₄H₉OH, CH₂=CH-CH₂OH, H₅C₂O-CH₂CH₂-OH, C₆H₅OH, HO-(CH₂)₃-OH) und Carbonsäuren (z. B. Propion- und Hexansäure) mit Benzylchlorid, Äthyljodid und -bromid, Butylchlorid oder 1,4-Dibrombutan unter Zusatz von NaH oder NH₂Na gelingt in ca. 40-proz. bis quantitativer Ausbeute^[64]. Die Baseneigenschaften der Alkoholat-Anionen RO[⊖] äußern sich in Abspaltungsreaktionen zu Epoxiden (z. B. 2,2-Dimethyloxiran aus (CH₃)₂C(OH)CH₂Br) und Olefinen (z. B. 1-Octen aus C₈H₁₇Br; Butadien aus Br-(CH₂)₄-Br mit C₂H₅ONa und C₄H₉ONa).

c) Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung

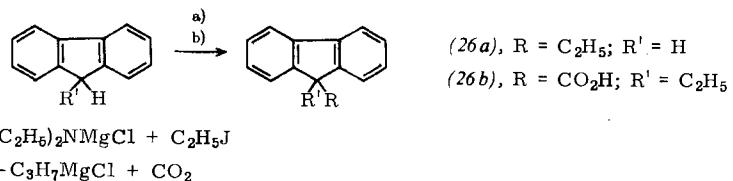
Alkylierungen an NH-funktionellen Gruppen (z. B. Anilin, N-Methylanilin, Indol, Carbazol, Phenothiazin, Saccharin, Acetamid, Phthalimid) gelingen mit Alkylhalogeniden und -sulfaten (z. B. Äthylbromid und -jodid, Phenylbromid, Benzylchlorid; Diäthylsulfat) in HMPT bei Gegenwart von NaH, NH₂Na oder K₂CO₃ in der Regel in ausgezeichneten, oft in quantitativen Ausbeuten^[64].

Die Alkylazid-Bildung aus primären Alkylbromiden und anorganischen Aziden wird in HMPT außerordentlich beschleunigt; für die Reaktion (m) gegenüber DMF und DMSO um den Faktor 72 bzw. 150. Die in polaren aprotischen Lösungsmitteln im Mittel

[82] J. F. Normant u. H. Deshayes, Bull. Soc. chim. France 1967, 2455.

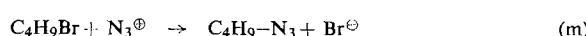


- a): + (C₂H₅)₂NMgCl + C₄H₉J
 b): + i-C₃H₇MgCl + CH₂=CH-CH₂Br
 c): + i-C₃H₇MgCl + Propenoxid



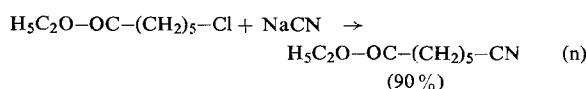
- a): + (C₂H₅)₂NMgCl + C₂H₅J
 b): + i-C₃H₇MgCl + CO₂

15–17 kcal·mol⁻¹ betragenden Aktivierungsenergien reduzieren sich im HMPT auf 13,5 kcal·mol⁻¹ [3].



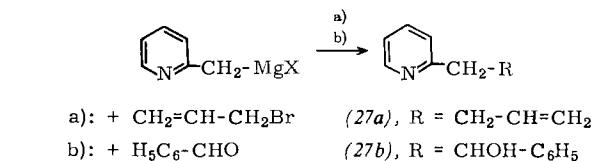
d) Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung

Carbanionen treten in sehr verschiedenartige Reaktionen ein. Am besten untersucht für HMPT als Lösungsmittel sind Alkylierungen, die mit ausgezeichneten Ausbeuten ablaufen. Mäßige Ausbeuten erhält man bei Acylierungen und Carboxylierungen in HMPT. Die Einführung einer Nitrilgruppe gelingt gemäß einer Reaktion wie (n) [83]; höhere Nitrile lassen sich durch Alkylierungen, z.B. von C₆H₅-CH₂-CN oder CH₃-CN ausgehend, aufbauen [84].



α) C-C-Knüpfungen durch magnesiumorganische Verbindungen

Kohlenwasserstoff-Derivate R'X', in denen das Halogenatom X' sehr fest gebunden ist, sind in keinem aliphatischen Äther, auch nicht in THF, mit Grignard-Verbindungen



- a): + CH₂=CH-CH₂Br
 b): + H₅C₆-CHO

geniden, -tosylaten und -sulfaten sowie Epoxiden und CO₂ darstellbaren Derivate ist aus den obenstehenden Schemata zu entnehmen [86].

β) C-C-Knüpfungen durch alkalimetallorganische Verbindungen

In THF reagieren Alkylbromide nicht mit Mononatriumacetylid. Erst in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid [87] geht die Reaktion vorstatten; in HMPT liegen die Ausbeuten (60 bis 70 %) höher [88] (vgl. Tabelle 13a). Unter HMPT-Zusatz (ca. 10 %) laufen die Reaktionen auch in THF ab; in diesem Medium wird die HBr-Eliminierung zurückgedrängt. Die Ausbeuten sind besonders hoch mit primären Alkylbromiden, -chloriden und -tosylaten, und höher als in flüssigem Ammoniak, in dem sich die Reaktionspartner weniger lösen. Das Acetylid-Ion HCC[⊖] verhält sich in HMPT wie eine starke Base und führt bei

Tabelle 13. Ergebnisse der Reaktion RMgX + R'X' [a] → R-R' + MgXX' in HMPT.

RMgX	R'X'	R-R'	Ausb. (%)	
			in THF	in HMPT
n-C ₄ H ₉ -Mg Br	n-C ₇ H ₁₅ -Br	n-C ₁₁ H ₂₄	8	42
n-C ₅ H ₁₁ -Mg Br	C ₆ H ₅ -CH=CH-Br	C ₆ H ₅ -CH=CH-C ₅ H ₁₁	30	29
n-C ₅ H ₁₁ -Mg Br	C ₆ H ₅ -C≡C-Br	C ₆ H ₅ -C≡C-C ₅ H ₁₁	10	55
CH ₃ -CH=CH-Mg Br	n-C ₇ H ₁₅ -Br	CH ₃ -CH=CH-C ₇ H ₁₅	71	43
C ₆ H ₅ -Mg Br	C ₆ H ₅ -CH=CH-Br	C ₆ H ₅ -CH=CH-C ₆ H ₅	20	20
C ₆ H ₅ -C≡C-Mg Br	n-C ₅ H ₁₁ -Br	C ₆ H ₅ -C≡C-C ₅ H ₁₁	0	43

[a] Vinylbromide erfahren unter diesen Bedingungen durch Grignard-Verbindungen in hohem Maß HBr-Abspaltung; lediglich mit aromatischen Grignard-Verbindungen kann dies vermieden werden.

RMgX umzusetzen. Erst HMPT macht derartige Reaktionen möglich [85] (vgl. Tabelle 13).

Eine Auswahl der in HMPT oder HMPT-Gemischen über 1-indenyl-, 9-fluorenyl- und α-pyridylmethyl-magnesiumorganische Verbindungen mit Alkylhalo-

sekundären und tertiären Alkylhalogeniden und -tosylaten in beträchtlichem Ausmaß zur Eliminierung.

Alkoxy-substituierte 1-Alkine lassen sich aus entsprechend substituierten Halogeniden in HMPT mit Mononatrium-acetylid gewinnen [88] (vgl. Tabelle 14).

[83] B.T. Freure u. H. J. Decker, Chem. Abstr. 57, 11032e (1962).

[84] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1882, 1887.

[85] J. F. Normant, Bull. Soc. chim. France 1963, 1888.

[86] T. Cuvigny u. H. Normant, Bull. Soc. chim. France 1964, 2003.

[87] T. F. Rutledge, J. org. Chemistry 22, 649 (1957).

[88] J. F. Normant, Bull. Soc. chim. France 1965, 859.

Tabelle 13a. Kondensationen von Alkylhalogeniden (und einem Tosylat) mit $\text{NaC}\equiv\text{CH}$ [88].

RX	Lösungsmittel	Zusatz von $\text{NaC}\equiv\text{CH}$ (°C)	Reaktionsbedingungen (°C)	Reaktionszeit (Std.)	Produkt	Ausb. (%)
n-C ₇ H ₁₅ Br	DMF + THF	40	50	4	C ₇ H ₁₅ C≡CH	52
n-C ₅ H ₁₁ Br	DMF + THF	20	100	4	C ₅ H ₁₁ C≡CH	47
n-C ₇ H ₁₅ Br	HMPT	5	40	1,5	C ₇ H ₁₅ C≡CH	65,6
n-C ₇ H ₁₅ Br	HMPT [a]	20	40	3	C ₇ H ₁₅ C≡CH	72
n-C ₅ H ₁₁ Br	HMPT	20	[b]		C ₅ H ₁₁ C≡CH	57
Br(CH ₂) ₆ Br	HMPT	20	40	3	HC≡C(CH ₂) ₆ C≡CH	71
C ₆ H ₅ CH=CHCH ₂ Cl	HMPT	—50	0	2	C ₆ H ₅ (CH=CH) ₃ C ₆ H ₅	8
C ₄ H ₉ OTos	HMPT	0	50	3	C ₄ H ₉ C≡CH	77
n-C ₇ H ₁₅ Cl	HMPT	20	[b]		C ₇ H ₁₅ C≡CH	60
n-C ₁₂ H ₂₅ Br	HMPT	10	70	3	C ₁₂ H ₂₅ C≡CH	72,6

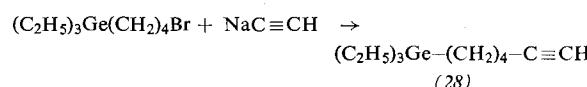
[a] Reaktion in 10 ml HMPT pro 0,1 mol Alkylhalogenid.

[b] THF wird bei 100 °C abgedampft.

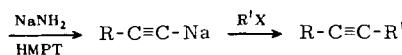
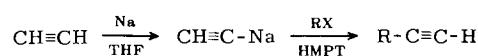
Tabelle 14. Kondensation von Halogenderivaten mit $\text{NaC}\equiv\text{CH}$ [88].

RX	Lösungsmittel	Temp.-Bereich (°C)	Dauer (Std.)	Produkt	Ausb. (%)
C ₄ H ₉ OCH ₂ Cl	HMPT	5 → 40	2	C ₄ H ₉ OCH ₂ C≡CH	32
C ₄ H ₉ OCH ₂ Cl	HMPT	—40 → 5	8	C ₄ H ₉ OCH ₂ C≡CH	12,5
C ₄ H ₉ OCH ₂ Cl	THF	20 → 75	1	C ₄ H ₉ OCH ₂ C≡CH	18
2-Pyranyl-O-(CH ₂) ₄ Cl	HMPT	20 → 50	2,5	2-Pyranyl-O-(CH ₂) ₄ C≡CH	47
(C ₂ H ₅ O) ₂ CH(CH ₂) ₃ Cl	HMPT	20 → 40–50	1	(C ₂ H ₅ O) ₂ CH(CH ₂) ₃ C≡CH	47

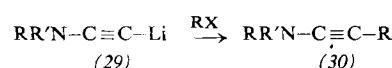
Nach dem gleichen Verfahren ließen sich ω -Alkin-1-yl-trialkylgermane, z.B. (28), in 60-proz. Ausbeute herstellen^[89].



Analog zu dem vorstehend geschilderten Verfahren gelangt man von Alkalimetall-1-alkiniden und halogenierten Verbindungen aus in 50- bis 80-proz. Ausbeute zu entsprechenden Alkinen mit nicht endständiger Dreifachbindung^[90]. Die Metallierung mit NaH in THF (Methode A) empfiehlt sich dann, wenn in der nächsten Stufe ein Acyl- oder ein Carboxy-Rest eingeführt werden soll. Nach Methode B metalliert man in HMPT mit NaNH₂ und alkyliert anschließend im gleichen Medium. Für Methode C schließlich verfährt man ohne Isolierung der Zwischenprodukte nach folgendem Schema:



Mit diesen Techniken kann man Dialkyl-äthynylamine metallieren, z. B. zum Lithium-Derivat (29), und mit Alkylhalogeniden oder -tosylaten RX zu Inaminen der allgemeinen Formel (30) umsetzen^[91].



In HMPT oder HMPT/THF lassen sich Phenylessigsäure- und Malonsäure-Derivate sowie 3-Acetyl-2-

[89] P. Mazerolles, M. Lesbre u. S. Marre, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 261, 4134 (1965).

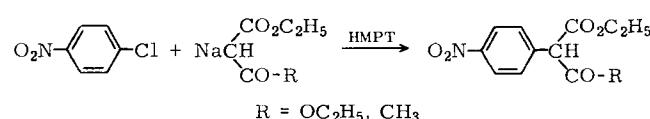
[90] T. Cuvigny u. H. Normant, Bull. Soc. chim. France 1965, 1877.

[91] J. Ficini u. G. Barbara, Bull. Soc. chim. France 1965, 2787.

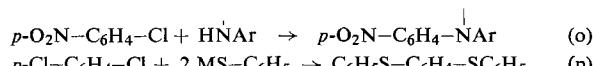
oxotetrahydrofuran mit NaH oder NaNH₂ metallieren und in guten Ausbeuten alkylieren^[92].

γ) Arylierungen

Der nucleophile Austausch an Aromaten wird durch polare aprotische Lösungsmittel stets beschleunigt. Bisher konnten nur die sehr reaktiven Halogenbenzole verwendet werden. Eine Arylierung der Natrium-malonsäure und des Natrium-acetessigesters unter NaCl-Abspaltung gelingt auch mit 2- oder 4-Nitrochlorbenzol in guten Ausbeuten (beschleunigende Wirkung der Lösungsmittel: HMPT > DMSO > DMF); während DMF partiell am Aromaten zu einem Cl → N(CH₃)₂-Austausch führt, verhält sich HMPT inert^[93], z. B.:



Die beschleunigende Wirkung des HMPT und der Kupfersalze ist auch für die Reaktionen (o) und (p) erwiesen^[94–96].



(M = K: 81 % in N-Methylbutyramid nach 15 Std. bei 180 °C; M = Na: 26 % in HMPT nach 5 Std. bei 110 °C).

An Brom-, Chlor- und Fluorbenzolen sind mit Mercaptanen, sekundären Aminen und Phenylacetylenen Austauschreaktionen in HMPT mit guten Ausbeuten (meist ca. 50 bis 80 %)

[92] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1882.

[93] J. Bourdais u. Cl. Mahieu, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 263, 84 (1966).

[94] United States Rubber Co., Brit. Pat. 839420 (29. Juni 1960); Chem. Abstr. 54, 24549g (1960).

[95] J. R. Campbell, J. org. Chemistry 29, 1830 (1964).

[96] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1870.

und unter milden Bedingungen vorgenommen werden [64, 97]. Dabei muß ein Eliminierungs-Additions-Mechanismus wirksam sein, obgleich ein intermediäres Dehydrobenzol-Derivat bisher nie gefunden werden konnte.

e) Alkylierung ambidenter Ionen

Die relativen Reaktivitäten der verschiedenen nucleophilen Zentren eines ambidenten Anions hängen von zahlreichen Faktoren ab, so bei der Alkylierung vom Kation, dem Alkylierungs- und dem Lösungsmittel.

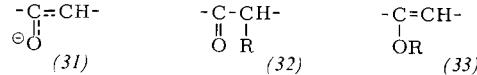
Über den von der Lösungsmittel-Basizität abhängigen Verlauf der Alkylierung des Natriumphenolats und - β -naphtholats gibt Tabelle 15 Auskunft [98].

Tabelle 15. Alkylierung von Natriumphenolat und - β -naphtholat.

Lösungsmittel	Alkylierung (%) am:		Lit.
	C	O	
CH ₃ OH	35	65	[98]
CF ₃ -CH ₂ OH	93	7	[98]

Pyrrole werden in einem basischen Lösungsmittel bevorzugt am elektronegativsten Atom, also am Stickstoff alkyliert [99]. So erhält man mit Benzylchlorid in HMPT aus Indolynatrium das *N*-Benzylindol in 81-proz. Ausbeute [64].

Enolate (31) geben in protonischen Lösungsmitteln im allgemeinen zur C-Alkylierung zu (32) Anlaß [100]. In polaren aprotischen Lösungsmitteln kommt es hauptsächlich zur O-Alkylierung, also zur Enoläther-(33)-Bildung [101]. Hinsichtlich dieser Lösungsmittel-abhängigkeit wurde die Alkylierung der metallierten



Ketone Cyclohexanon, Acetophenon, Acetylaceton, Acetessigsäure-äthylester (Alkylierungsmittel: Alkylsulfate, (C₂H₅)₃OBF₄) [101], α,α -Diphenylaceton (mit Äthylbromid) [102], 9-Benzoyl-fluoren (mit Isopropylbromid) [103] untersucht. Für die letztgenannte Verbindung gilt Tabelle 16.

Tabelle 16. Alkylierung von 9-Benzoylfluoren mit Isopropylbromid.

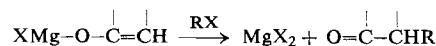
Lösungsmittel	DK	Alkylierung (%) am:	
		C	O
tert. Butanol	10–11	96	4
Äthanol	24–25	83	17
Methanol	32–33	82	18
Diglym	7–7,5	61	39
THF	7–7,5	90	10
HMPT	29–30	44	56
DMSO	45–49	72	28

Die schwächer basischen magnesiumorganischen Verbindungen reagieren in HMPT mit enolisierbaren Ketonen in recht guten Ausbeuten der enolisierten Form [104]. Resultate für das Diisopropylketon finden sich in Tabelle 17.

Tabelle 17. Zur Reaktion des Diisopropylketons in HMPT mit magnesiumorganischen Verbindungen.

Mg-org. Verb.	Enolisierung (%)	Reduktion (%)	Addition (%)
H ₃ CMgBr	33	0	66
H ₅ C ₂ MgBr	100	Spur	Spur
(H ₅ C ₂) ₂ Mg	40	Spur	60
H ₉ C ₄ MgBr	100	0	Spur
(H ₉ C ₄) ₂ Mg	60	Spur	40
i-H ₇ C ₃ MgBr	100	0	0
(i-H ₇ C ₃) ₂ Mg	100	0	0

2-Butanon, 2,4-Dimethylpentan-3-on und Cyclohexanon werden mit C₄H₉MgBr bei 55 °C in HMPT zu 75 bzw. 95 bzw. 90 % als Mg-Enolate gefunden [104]. Mit Methyljodid, -sulfat und -tosylat konnten diese Mg-Enolate in HMPT – in weniger polaren Lösungsmitteln gelingt dies nicht – alkyliert werden. Wie bei den *N*-Magnesium-iminoverbindungen [105] kommt es ausschließlich zur C-Alkylierung:



Wenn man bei Iminen (dies gilt für ihre Alkalimetall-Derivate) eine starke Solvatation des Kations erzielen kann, gelingt eine Alkylierung am Heteroatom. So lassen sich Natrium-Derivate der Enamine *N*-alkylieren [106] (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18. Alkylierung von Iminen.

Lösungsm.	Diäthylcellosolve		HMPT					
	NaH	N-Isopropylidenanilin (H ₅ C ₂) ₃ OBF ₄	H ₅ C ₂ J	(H ₅ C ₂) ₃ OBF ₄	(H ₃ C) ₂ SO ₄	NaNH ₂	N-Äthyl-imino-diäthylketon (H ₅ C ₂) ₃ OBF ₄	(H ₃ C) ₂ SO ₄
Produkte (%):	8	9	5	29	11	15	26	17
Enamin	88	49	5	53	75	17	29	57
C-alkyliert	4	42	90	18	10	56	42	26
C-polyalkyliert	—	—	—	—	4	12	3	0

[97] P. Caubère u. H. Normant, unveröffentlicht.

[98] N. Kornblum et al., J. Amer. chem. Soc. 85, 1141, 1148 (1963).

[99] C. F. Hobbs et al., J. Amer. chem. Soc. 84, 43 (1962).

[100] J. M. Conia, Record. chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.) 24, 43 (1963).

[101] G.J. Heiszwolf u. H. Kloosterziel, Chem. Commun. 1966, 51.

[102] H. D. Zook u. W. L. Cumby, J. Amer. chem. Soc. 82, 1258, 1387 (1960).

[103] J. P. Boisset, J. Boyer u. J. Rouzaud, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 263, 1253 (1966).

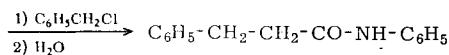
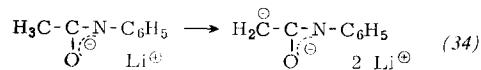
Mit starken Basen kann das „ambidente“ Anion auch in ein Dianion übergehen. So ließ sich Acetanilid in HMPT nach Behandeln mit NaNH₂ quantitativ am Stickstoff alkylieren [64]. In flüssigem Ammoniak wird

[104] J. Fauvarque u. J. F. Fauvarque, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 263, 488 (1966).

[105] G. Stork u. S. R. Dowd, J. Amer. chem. Soc. 85, 2178 (1966).

[106] G. J. Heiszwolf u. H. Kloosterziel, Chem. Commun. 1966, 767.

mit NaNH_2 das gleiche Mono-Anion gebildet, während ein $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ -Überschuß in Äther oder THF zu



einem Dianion (34) führt, welches dann C-alkyliert wird^[107]. Methansulfonamide verhalten sich analog^[108].

f) Cyclopropan-Derivate und deren Stereochemie

Cyclopropan-Derivate mit funktionellen Gruppen kann man z.B. durch Reaktionen von Verbindungen mit aktivierten Doppelbindungen (Estern, Nitrilen, Ketonen usw.) mit Carbanionen von α -Halogenverbindungen (Estern, Nitrilen, Ketonen usw.) gewinnen. Die Base NaH liefert dabei in HMPT weit höhere Ausbeuten als in unpolaren Lösungsmitteln^[109]. Daher wirkt sich das Lösungsmittel nicht nur auf die Reaktionsgeschwindigkeit, sondern auch auf die Stereochemie aus^[2]. Während man in Benzol hauptsächlich *cis*-Isomere (35a) erhält, überwiegen in HMPT die *trans*-Isomeren (35b). Tabelle 19 zeigt ein paar Ergebnisse^[109].

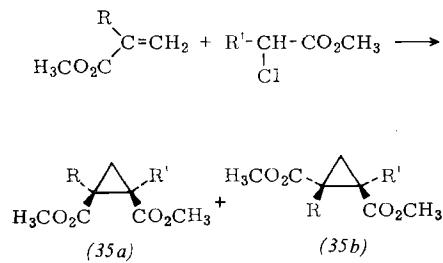


Tabelle 19. Ausbeute und Stereochemie bei der Bildung der Cyclopropanderivate (35a) und (35b).

	in Benzol		in Benzol + HMPT (50:50 v/v)	
	Ausb. (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i> (35b) : (35a)	Ausb. (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i> (35b) : (35a)
$\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$	71	7 : 93	60	64 : 26
$\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{CH}_3$	70	17 : 83	70	90 : 10
$\text{R} = \text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$	55	0 : 100	67	75 : 25
$\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$	43	0 : 100	65	56 : 21
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$	38	0 : 100	46	43 : 25

Setzt man nach der gleichen Methode α -halogenierte Ketone ein, so erlaubt die hohe Reaktivität des Carbanions in HMPT a) für Ketone mit beweglichem α' -Wasserstoff die Unterdrückung der konkurrierenden Favorsky-Reaktion, b) den Einsatz von Methylvinylketon^[110], das bei Anwendung der bisherigen Ver-

[107] R. L. Gay, S. Boatman u. C. R. Hauser, Chem. and Ind. 1965, 1789.

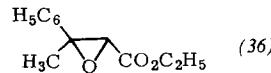
[108] E. J. Corey u. G. T. Kwiatkowski, J. Amer. chem. Soc. 88, 5652 (1966).

[109] L. L. McCoy, J. Amer. chem. Soc. 82, 6416 (1960); 84, 2246 (1962); L. L. McCoy u. C. W. Nachtigall, J. org. Chemistry 27, 4312 (1962).

[110] M. Causse-Toller u. R. Fraisse-Jullien, Bull. Soc. chim. France 1966, 430.

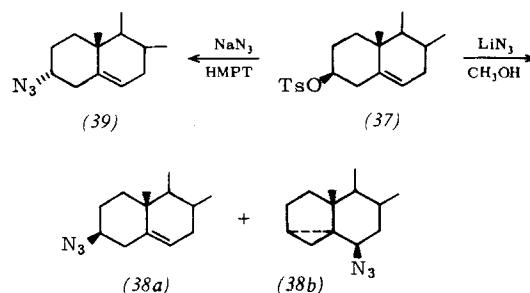
fahren polymerisiert. Aus Methylvinylketon und α -Chlor- α -phenylaceteton entstehen in 70 % Gesamtausbeute *trans*- (75 %) und *cis*-1,2-Diacetyl-1-phenylcyclopropan (25 %).

Hierher gehört auch die Darzens-Reaktion z.B. zwischen Acetophenon und Chloressigsäure-äthylester^[111], deren Ausbeute in HMPT unter bevorzugter Bildung des Isomeren (36) (59:41) auf 70 % verbessert werden kann (in Hexan 50 %, in Benzol 57 %). Aus Acetophenon und Chloracetonitril erhält man zwei stereoisomere 3-Methyl-3-phenyl-2-oxiran-carbonitrile. Gesamtausbeute und Isomerenverhältnisse hängen von der verwendeten Base und dem Lösungsmittel ab.

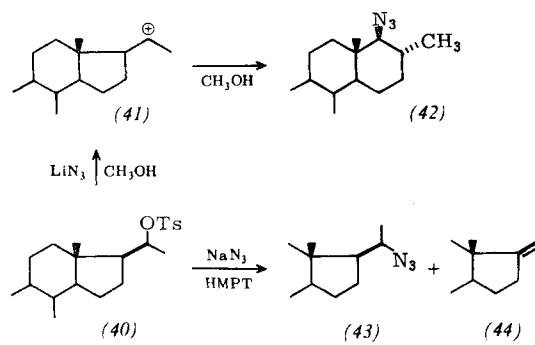


Auch bei Steroiden sind Zusammenhänge zwischen Lösungsmittel und Stereochemie bekannt. Sowohl das 3β - Δ^5 -Tosylat (37)^[181] als auch das 20β -Tosylat (40)^[182] liefern, je nachdem, ob man in einem protonischen oder aprotischen Lösungsmittel arbeitet, mit Alkalimetallaziden verschiedene Austausch-Produkte.

(37) liefert so in Methanol in einer S_N1 -Reaktion über ein Carbenium-Ion ein *i*-Steroid-Derivat (38b). In polaren aprotischen Medien führt (37) in einer S_N2 -Reaktion unter Konfigurationsumkehr hauptsächlich zum 3α -Azid (39), dessen Anteil mit der Basizität des Lösungsmittels zunimmt (DMSO: 30 %; *N*-Methylpyrrolidon: 71 %; HMPT: 93 %).



(40) gibt in Methanol durch Umlagerung des Carbenium-Ions (41) hauptsächlich ein Derivat der *D*-Homo-Serie (42). In polaren aprotischen Lösungsmitteln tritt dagegen eine S_N2 -Reaktion ein, die zu einem Azid (43) mit inverser Konfiguration an C-18 führt; auch hier hängt die Ausbeute von der Basizität



[111] J. Seyden-Penne, Ch. Gibert u. B. Daurée, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci., Sér. C 263, 895 (1966).

des Lösungsmittels ab (DMSO: 46 %; *N*-Methylpyrrolidin: 53 %; HMPT: 65 %). Daneben entsteht das Eliminierungsprodukt (44).

Durch LiAlH₄-Reduktion der Azide gelangt man in recht guten Ausbeuten zu den entsprechenden Aminosteroiden.

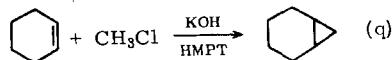
2. Eliminierungsreaktionen

Halogenierte, sulfonierte und sonst schwefelhaltige Verbindungen sowie Azide können in Eliminierungsreaktionen Olefine, Carbene, Alkine oder Amine bilden. In dem basischen Hexamethyl-phosphorsäure-triamid konkurrieren so nucleophile Substitutionen (S_N2) mit diesen E2-Reaktionen. In Tabelle 20 sind die Ergebnisse der Halogenwasserstoff-Eliminierung aus halogenierten Vinyl-Verbindungen in HMPT unter

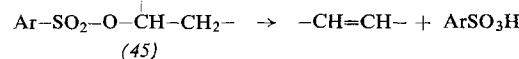
Tabelle 20. HX-Eliminierung mit Grignardverbindungen in HMPT.

RMgX	Halogenvinyl-Verb.	Produkt	Ausb. (%)	Lit.
n-C ₄ H ₉ MgBr	n-C ₅ H ₁₁ CCl=CHCl(<i>cis</i>)	C ₅ H ₁₁ —C≡C—Cl + C ₅ H ₁₁ —C≡C—C ₄ H ₉	14	[112]
n-C ₇ H ₁₅ MgBr	CHCl=CCl ₂	C ₇ H ₁₅ —C≡C—Cl	10	
n-C ₅ H ₁₁ MgBr	H ₅ C ₆ —CH=CHBr	H ₅ C ₆ —C≡C—H	48	[113]
H ₅ C ₆ MgBr	H ₅ C ₆ —CH=CHBr	H ₅ C ₆ —C≡C—H	27	[114]
			20	[114]

Mithilfe magnesiumorganischer Verbindungen zusammengestellt [112–114]. Ähnliche Ergebnisse zeitigten Reaktionen in HMPT unter Einwirkung stärkerer Basen (H[⊖], NH₂[⊖], HC≡C[⊖]) [115–117]. Für die Norcaradien-Bildung gemäß Gl. (q) [118] mag dabei ein Carben-Mechanismus in Frage kommen.



Arylsulfonate wie (45) zersetzen sich beim Erhitzen in polaren aprotischen Lösungsmitteln zu Olefinen [119].



Benzolsulfinsäure-cyclohexylester führt bei 40 °C in HMPT in Gegenwart von NaNH₂ in 58-proz. Ausbeute zu Cyclohexen [116]. In ähnlicher Weise gibt das Anion HC≡C[⊖] in HMPT Anlaß zur Zersetzung des Methansulfinsäure-β-äthoxyäthylesters zu Äthyl-vinyläther [117].

Bei der basischen Oxidation von Mercapanen, Disulfiden und Sulfoxiden kommt es gemäß Gl. (s) bis (u) unter β-Eliminierung häufig zur Olefin-Bildung [120–123]. Aliphatische

[112] J. F. Normant, Bull. Soc. chim. France 1963, 1868.

[113] J. F. Normant, Bull. Soc. chim. France 1963, 1876.

[114] J. F. Normant, Bull. Soc. chim. France 1963, 1888.

[115] T. Cuvigny, H. Normant u. J. F. Normant, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 258, 3502 (1964).

[116] P. Caubère, Bull. Soc. chim. France 1966, 1293.

[117] J. F. Normant, Bull. Soc. chim. France 1965, 859.

[118] A. Schriesheim, C. A. Rowe jr. u. W. Bartok, Chem. Abstr. 59, 3772g (1963).

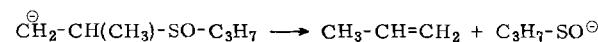
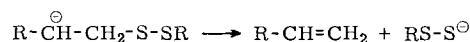
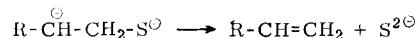
[119] H. R. Nace, J. Amer. chem. Soc. 81, 5428 (1959).

[120] T. J. Wallace et al., J. Amer. chem. Soc. 85, 2739 (1963).

[121] T. J. Wallace et al., Chem. and Ind. 1965, 1268.

[122] T. J. Wallace et al., Proc. chem. Soc. (London) 1963, 137; J. chem. Soc. (London) 1965, 1271.

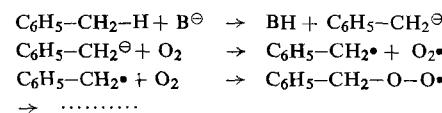
Sulfone gehen diese Reaktion nur unter Schwierigkeiten ein (in KOH-Lösung > 200 °C), leicht erst dann, wenn man in HMPT bei 80 °C arbeitet [121].



3. Zur Autoxidation von Carbanionen

Schon bei Zimmertemperatur autoxidieren zahlreiche anionenbildende Verbindungen in DMF oder DMSO in beträchtlicher Ausbeute, wobei als Base Kalium-

tert.-butylat eingesetzt wurde [124]. Der als zutreffend angesehene Mechanismus [125] sei für Toluol skizziert:



Die Autoxidation sollte im gleichen Maß beschleunigt werden wie die Carbanion-Bildung erleichtert wird. Das offenbar von Wallace [120–122, 127–132] als Medium für Autoxidationsreaktionen eingeführte HMPT ist anderen polaren aprotischen Lösungsmitteln aus zwei Gründen überlegen: 1. HMPT bildet selbst keine Carbanionen, kann also selbst nicht autoxidieren. Beim Tritium-Austausch zwischen an der CH₃-Gruppe markiertem Toluol und polaren Lösungsmitteln findet man für 10-proz. Austausch die in Tabelle 21 angeführten Daten [126]. DMSO autoxidiert in der Tat ganz beträchtlich, Diglym und Dioxan ebenfalls [127].

2. HMPT ist gegen Basen, selbst gegen KOH bei 80 °C, beständig und somit Carbonsäureamiden und Lactamen überlegen.

[123] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1965, 1867.

[124] G. A. Russel, Preprints 17th Nat. Symposium, Bloomington, Ind. (USA) (25.–29. Juni 1961).

[125] G. A. Russel et al., J. Amer. chem. Soc. 84, 2652 (1962).

[126] J. E. Hofmann et al., J. Amer. chem. Soc. 87, 2523 (1965).

[127] T. J. Wallace, J. org. Chemistry 20, 3770 (1965).

[128] T. J. Wallace u. A. Schriesheim, Tetrahedron Letters 21, 2271 (1965).

[129] T. J. Wallace et al., J. org. Chemistry 30, 3147 (1965).

[130] T. J. Wallace, J. org. Chemistry 30, 4017 (1965).

[131] T. J. Wallace et al., J. org. Chemistry 30, 3768 (1965).

[132] T. J. Wallace u. F. A. Baron, J. org. Chemistry 30, 3520 (1965).

Tabelle 21. Tritiumaustausch zwischen $H_2TC-C_6H_5$ und polaren Lösungsmitteln; Zeitbedarf für 10-proz. Austausch [126].

Lösungsmittel	Zeit (min)
DMSO	6
Dimethylsulfon	12
N-Methyl-2-pyrrolidon	48
Tetramethylen-sulfoxid	420
HMPT	14000

Mercaptane und Disulfide autoxidieren, falls keine β -Eliminierung eintritt, in alkalischem Medium in oft über 90-proz. Ausbeute zu Sulfonsäuren (s. Tabelle 21a) [128]. Die Autoxidation von Thioäthern in

nahme auf chemische Reaktionen sind offensichtlich durch die verschiedenen Entferungen der polaren von den wasserstoff-tragenden Gruppen mitbedingt.

1. Zur Reaktivität der polaren Gruppe

In der polaren Gruppe ist der Sauerstoff negativ, das mit ihm verknüpfte C-, S- oder P-Atom positiv polarisiert, weshalb zugesetzte oder im Lauf der Reaktion entstehende nucleophile Partner B^\ominus an den letztgenannten Atomen angreifen. Auf diese Weise können aus Dimethylformamid und Tetramethylharnstoff

Tabelle 21a. Basenkatalysierte Oxidation von Disulfiden ($0,0125 \text{ mol } R_2S_2$; mol Base : mol $R_2S_2 = 8:1$).

R_2S_2	Lösungs-mittel	Base	Temp. (°C)	Umsatz von R_2S_2 (%)	RSO_3H -Ausb. (%)	RSH -Ausb. (%)	Zeit (Std.)
(n-C ₄ H ₉) ₂ S ₂	HMPT	KOH	23,5	98	92,3	3	41
(n-C ₄ H ₉) ₂ S ₂	HMPT	KOH	80	96	97	0	45
(n-C ₄ H ₉) ₂ S ₂	DMF	KOH	23,5	87,7	88,1	0	45
(n-C ₄ H ₉) ₂ S ₂	HMPT	NaOH	80	95	94,2	0,9	35
(C ₆ H ₅) ₂ S ₂	HMPT	KOH	23,5	97,7	88,1	—	22
(C ₆ H ₅) ₂ S ₂	HMPT	KOH	80	98	99	0	22,5
(C ₆ H ₅) ₂ S ₂	DMF	KOH	23,5	98,5	90	0,3	40
(o-CH ₃ -C ₆ H ₄) ₂ S ₂	HMPT	KOH	80	98	98	0	23

2 M K-tert.-Butylat/HMPT führt zu einem Carbonsäure-/Sulfonsäure-Gemisch [129]. Bei Thioäthern vom Benzylsulfid-Typ erhält man nach 1–3 Tagen Ausbeuten von 30 bis 70 %, bei anderen Thioäthern sind die Ausbeuten geringer. Sulfoxide autoxidieren in HMPT/(CH₃)₃COK oder HMPT/KOH bei 80 °C gleichfalls zu Carbonsäure-/Sulfonsäure-Gemischen [130]. Bemerkenswert ist die Autoxidation von Dimethylsulfoxid unter diesen Bedingungen.

Ketone autoxidieren zu Carbonsäuren, Diketone zu Dicarbonsäuren; beide autoxidieren um so rascher, je leichter sie Carbanionen bilden [131]. In HMPT ist die Reaktionsgeschwindigkeit am größten (HMPT > (CH₃)₃COH ≫ H₂O); hinsichtlich der Ausbeuten an Autoxidationsprodukt ergibt sich für die Basen die Reihenfolge KOH ≈ NaOH ≫ LiOH.

In Gegenwart starker Basen wie KOC(CH₃)₃ oder KOH in HMPT autoxidieren aromatische Kohlenwasserstoffe, die Carbanionen bilden können, zu Carbonsäuren. Eine Auswahl zeigt Tabelle 22 [126]. In dieser Weise reagieren auch die Methylthiophene [132], insbesondere das α -Isomere mit resonanz-stabilisiertem Carbanion.

Tabelle 22. Autoxidation aromatischer Kohlenwasserstoffe in KOC(CH₃)₃/HMPT oder KOH/HMPT.

ArH	Ar-COOH	Ausb. (%)
Toluol	H ₅ C ₆ -COOH	25–30
<i>o</i> -Xylool	Phthalsäure	35–40
<i>m</i> -Xylool	Isophthalsäure	50
<i>p</i> -Xylool	Terephthalsäure	15
Tetralin	Phthalsäure	46

D. Vergleich polarer aprotischer Lösungsmittel

Elektronendonator-Fähigkeit und Beschleunigerwirkung für S_N2- und E2-Reaktionen laufen einander parallel: DMF < DMSO < TMU < HMPT. Unterschiedliche Stabilität und unterschiedliche Einfluß-

Amid-Ionen abgespalten werden, die dann in Austausch-, Additions- und Autoxidationsreaktionen mit dem nucleophilen Partner B^\ominus konkurrieren. Eine derartige Austauschreaktion ist beim HMPT wenig wahrscheinlich, da Phosphorsäureamide erheblich stabiler sind als Carbonsäureamide.

Die stark basischen alkalimetallorganischen Verbindungen sowie KOH greifen DMF, DMSO und Tetramethylharnstoff sehr wirksam an, HMPT unter den üblichen Reaktionsbedingungen aber nicht (KOH selbst bei 80 °C nicht). Magnesiumorganische Verbindungen greifen auch Tetramethylharnstoff nicht mehr an [133, 134]. Vorteilhafterweise arbeitet man bei Metallierungsreaktionen mit stark basischen metallorganischen Verbindungen in einem Gemisch von HMPT mit einem unpolaren Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol. Cd-, Zn- und Sn-organische Verbindungen beispielsweise kann man dagegen direkt in HMPT aus den Metallen und Alkyhalogeniden herstellen.

Mit Natriumhydrid kann in DMF gearbeitet werden, allerdings reagiert ein Teil des NaH bereits bei Raumtemperatur mit dem Lösungsmittel [135]. Da DMSO ein Oxidationsmittel ist, kann NaH darin selbst bei nur wenig erhöhter Temperatur nicht ohne Explosionsgefahr gehandhabt werden [136]. TMU und HMPT verhalten sich gegen Alkalimetallamide und -hydride inert.

2. Zur Abspaltbarkeit des Wasserstoffs

Zur polaren Gruppe α -ständige Wasserstoffatome, z.B. beim Dimethylacetamid und noch leichter beim DMSO, lassen sich durch Basen [137] leicht abspalten;

[133] H. Normant, Bull. Soc. chim. France 1963, 1436.

[134] A. Lüttringhaus u. H. W. Dirksen, Angew. Chem. 75, 1059 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 260 (1964).

[135] W. E. Truce u. F. E. Roberts, J. org. Chemistry 28, 961 (1963).

[136] D. B. Denney u. L. Saferstein, J. Amer. chem. Soc. 88, 1839 (1966).

[137] E. J. Corey u. M. Chaykowsky, J. Amer. chem. Soc. 84, 866 (1962).

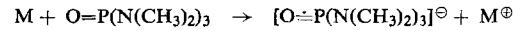
es entstehen die Anionen $(CH_3)_2N-CO-CH_2^\ominus$ bzw. $CH_3-SO-CH_2^\ominus$, d.h. DMSO ist eher idealer Reaktionspartner^[137] denn Lösungsmittel in der Carbanion-Chemie. Tetramethylharnstoff und HMPT verlieren ihren zur polaren Gruppe β -ständigen Wasserstoff höchstens unter extremen Bedingungen.

Nach allen diesen Gesichtspunkten ist Hexamethylphosphorsäuretriamid bestes polares aprotisches Lösungsmittel und hat auch gegenüber flüssigem Ammoniak, in dem natürlich die meisten der besprochenen Reaktionen ausgeführt werden können, nicht zu übersehende Vorteile: einfache Handhabung, keine Auto-protolyse (z.B. ist eine $(C_6H_5)_3CM$ -Synthese möglich), bessere Löslichkeit für eine Vielzahl von Agentien (z.B. für aliphatische Brom-Verbindungen).

IV. Hexamethyl-phosphorsäuretriamid als Elektronenacceptor

A. Radikal anionen-Bildung

Wie *H. Normant* und Mitarbeiter fanden, besitzt HMPT die bemerkenswerte Eigenschaft, Alkalimetalle (Li, Na, K) zu blauen Lösungen ($\lambda_{max} = 770 \mu m$) zu lösen^[138]. Es konnte nachgewiesen werden^[139-141], daß diese blauen Lösungen Radikal anionen enthalten und paramagnetisch sind.



Die EPR-Spektren sind konzentrationsabhängig, was auf verschiedene Solvatationsgrade des Elektrons, d.h. des Radikal anions, hindeutet. Dementsprechend hängt die Stabilität des Radikal anions von der Alkalimetall-Konzentration und von der Art des Kations ab. In 1 M Lösung verschwindet die blaue Farbe der Kalium-Lösung nach 10 bis 15 min, die der Na- oder Li-Lösung nach 6 Std. Auch Mg^[143], Ca, Sr und Ba^[144] lösen sich in HMPT zu blauen Lösungen.

Bei gleicher Konzentration sind Mg-Lösungen stabiler als Na-Lösungen; Erdalkalimetall-, insbesondere Ba-Lösungen, sind nur wenig beständig. Die Zersetzung bedingt eine schwache Gelbfärbung ($\lambda_{max} = 390 \mu m$). Nach unserem ersten Vorschlag^[145] war ein Mechanismus mit zwei Anionen

[138] *T. Cuvigny, J. Normant u. H. Normant*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 258, 3503 (1964).

[139] *H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo*, Bull. Soc. chim. France 1965, 1561.

[140] *G. Fraenkel, S. H. Ellis u. Don T. Dix*, J. Amer. chem. Soc. 87, 1406 (1965).

[141] *H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo*, Bull. Soc. chim. France 1965, 3441.

[142] *R. F. Bridger u. G. A. Russel*, J. Amer. chem. Soc. 85, 3761 (1963); *D. A. Edwards, J. A. Kerr, A. C. Lloyd u. A. F. Trotman-Dickenson*, J. chem. Soc. (London) A 1966, 1500.

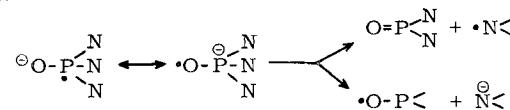
[143] *M. Fontanille u. P. Sigwalt*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 262, 1208 (1966).

[144] *M. Fontanille u. P. Sigwalt*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 263, 316 (1966).

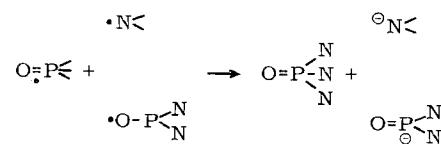
[145] *H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo*, Bull. Soc. chim. France 1965, 3442.

angenommen worden. Der folgende Mechanismus ist jedoch wahrscheinlicher:

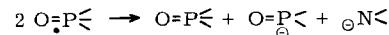
Das mesomere Radikal anion erzeugt ein Anion und ein Radikal:



das neue Radikal geht seinerseits in ein anderes Anion über:



so daß sich als Bilanz ergibt:



Beim Zusatz polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe zu einer Metall-HMPT-Lösung wirken diese als Elektronenacceptoren. Die Bildung von Kohlenwasserstoff-Radikal anionen hängt dabei im wesentlichen von drei Faktoren ab^[146]:

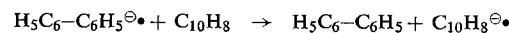
a) der Elektronenaffinität, die aber bei allen Kohlenwasserstoffen geringer ist als bei den nicht enolisierbaren Ketonen^[147]:

Benzol < Phenanthren < Biphenyl < Naphthalin < Anthracen < o- und p-Terphenyl < Benzophenon < Fluoren.

b) dem Reduktionsvermögen der Metalle, das sich von den Alkalimetallen über das Magnesium zu den Erdalkalimetallen verringert.

c) den Solvatisierungseigenschaften des Lösungsmittels (worin HMPT dem Dimethoxyäthan und dem THF hoch überlegen ist).

Biphenyl und Naphthalin liefern in THF-Lösung mit Li oder Na Radikal anionen, wovon bei Synthesen Gebrauch gemacht wird^[148]. In HMPT läßt sich mit Na auch eine stabile Anthracen-Radikal anion-Lösung herstellen^[149]. Mit Magnesium liefert in THF weder Biphenyl noch Naphthalin ein Radikal anion. Naphthalin reagiert mit Mg lediglich in flüssigem NH₃^[150] oder in HMPT zum Radikal anion (EPR-spektroskopischer Nachweis)^[144]. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende grüne Rückstand, Mg(Naphthalin)(NH₃)_x, zerfällt in DMSO und ist in THF unlöslich; beim Lösen in HMPT entsteht eine stabile grüne Lösung, die man zu Austauschreaktionen zur Herstellung aromatischer Radikal anionen ArH⁺ des Anthracens, Pyrens und 1,1-Diphenyläthylen verwenden kann^[143, 179]. Von Ca-(oder Sr- oder Ba)-Lösungen ausgehend erhält man in HMPT aus Biphenyl das Biphenyl-Radikal anion. Bei Zusatz des stärkeren Elektronenacceptors Naphthalin kommt es zum Elektronenaustausch:



Die Elektronenspektren dieser Radikal anionen in HMPT werden vom Kation (Na⁺, Mg²⁺) wenig beeinflußt; gegenüber den in THF aufgenommenen Spektren

[146] *J. Vidal u. Y. Chaupin*, Rev. Inst. Fr. Pétrole 19, 1222 (1964).

[147] *B. J. McClelland*, Chem. Reviews 64, 301 (1964).

[148] *H. Normant u. B. Angelo*, Bull. Soc. chim. France 1960, 354; 1961, 1988; 1962, 810.

[149] *S. Boileau u. P. Sigwalt*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 262, 1135 (1966).

[150] *C. Ivanoff u. P. Markov*, Naturwissenschaften 50, 688 (1963).

tren sind die Maxima um ca. 20 μm langwellig verschoben. HMPT ist ein ausgezeichnetes Medium zur Synthese von Metallkettenen [151].

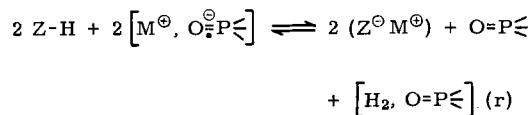
Die benötigten Alkalimetall-Lösungen (Ammoniak, niedere Amine) lassen sich nicht nur durch Lösen der Metalle, sondern auch durch Elektrolyse entsprechender Metallsalz-Lösungen gewinnen. Auch für das Lösungsmittel HMPT kann man nach der zweiten Methode verfahren (Elektrolyse von MgBr_2 , CaJ_2 und LiCl) [46, 180]. Sogar in einem HMPT/Alkohol-Gemisch wird kein Wasserstoff entwickelt, und man beobachtet an der Kathode eine schwache, rasch schwundende Blaufärbung, die durch das HMPT^\ominus -Radikal verursacht sein muß.

B. Die Radikalanionen in präparativer Sicht

Die Alkalimetall-HMPT-Lösungen lassen sich in gleicher Weise wie die Alkalimetall-Lösungen in flüssigem Ammoniak verwenden, also zu Metallierungen, Reduktionen, Isomerisierungen, Polymerisationen usw. [139].

1. Anionen-Bildung und Metallierung

Moleküle ZH mit aktivem Wasserstoff werden durch Alkalimetall-HMPT-Lösungen zu salzartigen oder kovalenten Derivaten metalliert. Zur Wasserstoff-Entwicklung kommt es jedoch nicht, vielmehr zu einer Reaktion gemäß Gl. (r). K- und Li-Lösungen reagieren rascher als Na-Lösungen.



Man darf auch ein Gemisch von HMPT und einem unpolaren Lösungsmittel wie Äther, THF, Benzol usw. verwenden. Um eine vorzeitige Zerstörung des HMPT^\ominus -Anions zu vermeiden, wird der Partner ZH dem HMPT gleich zu Anfang zugesetzt, und zwar in stöchiometrischer Menge.

Tabelle 23. Metallierungen in Alkalimetall-HMPT-Lösungen.

Zu metallieren:	Metall	Reaktionspartner	Produkt	Ausb. (%)
n-C ₄ H ₉ OH	Na	Cl-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₄ H ₉ -O-CH ₂ Ph	77
H ₅ C ₆ -NH-C ₂ H ₅	K	C ₂ H ₅ J	Ph-N(C ₂ H ₅) ₂	77
Phenthiazin	Na	CH ₃ I	N-Methylphenthiazin	85
CH ₃ CONH ₂	K	Cl-CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃ -CO-NH-CH ₂ -Ph	[*]
(C ₆ H ₅) ₃ CH	Na	CO ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C-CO ₂ H	50
(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	K	Br(CH ₂) ₄ Br	[(C ₆ H ₅) ₂ CH-(CH ₂) ₂] ₂	87
Fluoren	Na	C ₂ H ₅ J	9-Äthylfluoren	73
C ₆ H ₅ -CH ₃	Li	CO ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CO ₂ H	wenig

[*] Geringe Ausbeute, auch mit NaNH_2 .

Als aprotonisches Lösungsmittel gestattet HMPT die Metallierung so schwacher Säuren wie Toluol durch Alkalimetall. Mit Li oder K entsteht so die charakteristische tiefrote Lösung des Benzyl-Anions. In diese Lösung kann man CO₂ einleiten, um (in kleiner Ausbeute) Phenylessigsäure zu gewinnen; daneben entstehen u.a. C₆H₅-(CH₂)₃-C₆H₅ und C₆H₅-C₂H₅. Diese Metallierungsmethode sollte sich auch bei Hochmolekularen mit beweglichem Wasserstoff, z.B. bei Poly-vinyl-diphenylmethan und Poly-vinylfluoren anwenden lassen.

Erstaunlicherweise werden die erheblich saureren 1-Alkine durch Alkalimetalle in reinem HMPT nicht metalliert, selbst nicht das relativ acide Phenylacetylen. Im Fall des Phenylacetylens konnte nachgewiesen werden, daß sich das Diamidophosphit-Anion, $\text{OP}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_2^\ominus$, Folgeprodukt des primären Radikalanions $\text{OP}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)_3^\ominus$, an die Dreifachbindung anlagert. (Zur Komplexbildung und dem gänzlich anderen Verhalten in flüssigem NH₃ vgl. Abschn. II.) 1-Alkine müssen daher in Gemischen von HMPT mit unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol oder Toluol (Gleichgewicht zwischen komplex gebundenem und freiem 1-Alkin!) metalliert werden (Ergebnisse siehe Tabelle 24 [154]).

Auch Verbindungen mit reaktivem Wasserstoff (Carbonsäuren, Carbonsäureester, Nitrile), die darüber hinaus funktionelle Gruppen enthalten, lassen sich metallieren und dann z.B. mit Halogenderivaten umsetzen. Gelegentlich (z.B. für C₆H₅-CO-CH₃, CH₃CN) muß das HMPT zur Vermeidung

Tabelle 24. Umsetzungen von 1-Alkinen in Gemischen von HMPT mit Benzol oder Toluol [154].

Alkin	M = Li	Produkt	Ausb. (%)
(H ₅ C ₂) ₂ N-CH ₂ -C≡CH	Br(CH ₂) ₄ Br	[-(CH ₂) ₂ -C≡C-C-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂] ₂	50
H ₅ C ₆ -C≡CH	CO ₂	H ₅ C ₆ -C≡C-CO ₂ H	70
HC≡CH	n-C ₆ H ₁₃ Br	CH ₃ (CH ₂) ₃ -C≡CH	14 [*]
HC≡CH	Cyclohexanon	1-Äthynyl-cyclohexanol	50
1,3-Dioxolan-2-yl-(CH ₂) ₅ -C≡CH	¹⁴ CH ₃ J	¹⁴ CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CHO [155]	80

[*] Geringe Ausbeute, da die starke Base HC≡C[⊖] zur HBr-Abspaltung aus C₆H₁₃Br Anlaß gibt.

Alle in Abschnitt IV für Alkalimetallhydride und -amide beschriebenen Reaktionen können ökonomischer direkt mit Alkalimetall-HMPT-Lösungen ausgeführt werden. Das Ergebnis einiger über Metallierungen an Heteroatomen [152] oder an „acidem Kohlenstoff“ [153] ablaufender Reaktionen ist in Tabelle 23 festgehalten.

[151] H. Normant, unveröffentlicht.

[152] H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo, Bull. Soc. chim. France 1965, 3447.

[153] H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo, Bull. Soc. chim. France 1965, 3448.

von Polymerisierungen mit einem inertem Lösungsmittel verdünnt werden; bei der Acylierung und der CO₂-Anlagerung ist dies auf jeden Fall zu empfehlen.

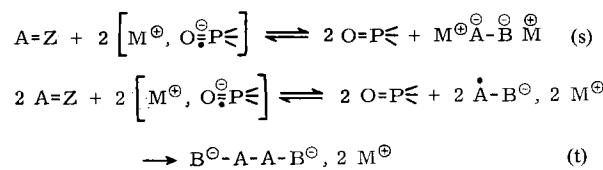
2. Reduktion ungesättigter Verbindungen

Durch Elektronenübertragung vom HMPT[⊖]-Anion auf eine ungesättigte Verbindung A=Z kann ein Dianion des Mono- (siehe Gl. (s)) oder des Dimeren (siehe

[154] H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo, Bull. Soc. chim. France 1965, 3449.

[155] L. Pichat u. J. P. Guermont, persönliche Mitteilung.

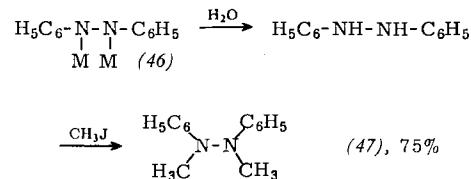
Gl. (t)) gebildet werden. Nach Reaktion (t) spielt sich etwa die Reduktion von Carbonsäureestern zu vicinalen Diketonen ab^[151]. Wir haben uns besonders mit



Reaktion (s) befaßt. Im aprotischen HMPT bleibt die Reaktion beim monomeren Dianion $A^\ominus-B^\ominus$ stehen, während es in primären Aminen oder in flüssigem NH_3 zur Protonierung kommt. Das Dianion kann aber auch alkyliert werden.

a) Reduktion an der N=N- oder C=N-Bindung

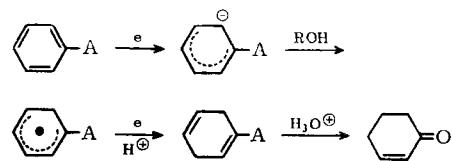
Metalliert man z. B. Azobenzol in einer Alkalimetall-HMPT-Lösung, so erhält man über Verbindung (46) durch Hydrolyse und anschließende Methylierung mit CH_3J *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*diphenylhydrazin (47) [156].



Bei analoger Reduktion von Iminen, Oximen und Hydrazonen^[156] entstehen in 30- bis 70-proz. Ausbeute sekundäre Amine, daneben mit den beiden letztgenannten Verbindungstypen auch Imine.

b) Reduktion aromatischer Verbindungen

Mit Alkalimetallen metallierte Phenoläther und Arylamine können eine Eliminierung erfahren, oder aber im Kern reduziert werden. Die (Birchsche) Reduktion verläuft in folgender Weise:



In Tabelle 25 sind die in einem HMPT/ $(CH_3)_3COH$ -Gemisch erzielten Resultate angegeben^[156, 159].

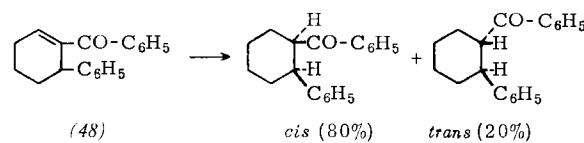
Tabelle 25. Reduktion nach Birch in HMPT/ $(CH_3)_3COH$.

	Produkte	Ausb. (%)
Anisol	Cyclohex-2-enon	50
Phenetol	Cyclohex-2-enon	25
<i>N,N</i> -Dimethyl- oder <i>N,N</i> -Di-äthylanilin	Cyclohex-2-enon	20
Äthyl- β -naphthyläther	Tetralon	60
Methyl-2-naphthyläther	1-Methoxy-tetralin + 1,2-Dihydronaphthalin + 1,4-Dihydronaphthalin	15 + 15 + 30

[156] H. Normant u. M. Larchevêque, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 260, 5062 (1965).

c) Reduktion α -ungesättigter Ketone

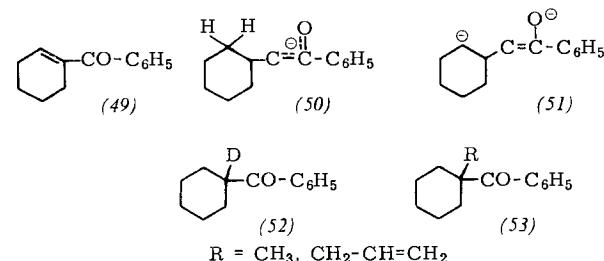
Die Reduktion α -ungesättigter Ketone durch Alkalimetalle in flüssigem Ammoniak oder in niederen Aminen führte zu gesättigten Ketonen.



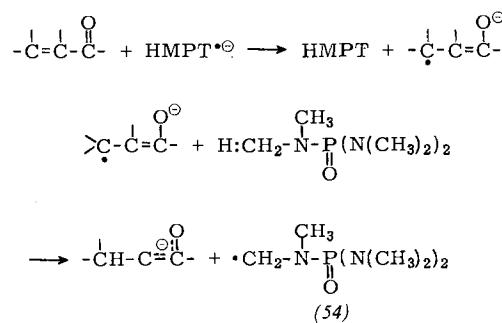
Im Fall des Phenyl-(6-phenylcyclohex-1-enyl)ketons (48) erhält man mit K oder Li, in flüssigem NH_3 oder in HMPT, die gleiche Gesamtausbeute (80 %) und das gleiche Isomerieverhältnis für das reduzierte Keton^[46]. Iso-phoron, Carvon und Pulegon, sowie Ketone wie CH_3-CO-R ($R = CH=C(CH_3)_2, CH=CH-C_6H_5, CH=CH-C_2H_5, CH=CH-CH(CH_3)_2, CH=CH-C_5H_{11}, C(CH_3)=CH-CH-(CH_3)_2$) konnten auf diese Weise in 30- bis 65-proz. Ausbeute zum gesättigten Keton reduziert werden^[159].

Bei elektrochemischer Reduktion α -ungesättigter Ketone in HMPT geht ein Elektron vom Radikal anion HMPT^{•-} auf das Ketonmolekül über; die kathodische Lösung ist farblos.

Das Keton (49) läßt sich, gleichgültig in welchem Elektrolyten (z. B. $MgBr_2$ -Äther oder CaJ_2), in mehr als 80-proz. Ausbeute zum gesättigten Keton reduzieren. Einige Befunde sprechen dafür, daß die Reduktion eher über das Enolation (50) als über das Dianion (51) läuft: So liefert (49) nach Aufbewahrung in einer Li-HMPT-Lösung beim Behandeln mit D_2O das deuterierte Keton (52)^[46]. Das Lithium-Derivat liefert desgleichen α -alkylierte Ketone (53)^[159]. In flüssigem Ammoniak konnte das Enolation (50) als Zwischenprodukt nachgewiesen werden^[157, 158].

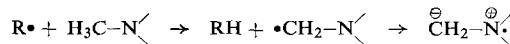


Für die Reduktion der α -ungesättigten Ketone in Hexamethyl-phosphorsäuretriamid kommt folgender Mechanismus in Frage:



[157] G. Stork u. Y. Tsuji, J. Amer. chem. Soc. 83, 2783 (1961).
 [158] G. Stork u. S. Darling, J. Amer. chem. Soc. 82, 1512 (1960).
 [159] M. Larchevêque, unveröffentlicht.

Es ist in der Tat bekannt, daß tertiäre Amine gegen Radikale als H-Donatoren wirken können^[142]:



Möglicherweise bildet sich das Radikal (54) auch in Alkalimetall-HMPT-Lösungen bei Gegenwart alkylierter aromatischer Kohlenwasserstoffe, da es dabei zu einer CH₂-Insertion in die alkylierte aromatische Verbindung kommt. So erhielt man aus Toluol insbesondere Äthylbenzol und 1,3-Diphenylpropan, aus Äthylbenzol Cumol, aus Tetralin 1-Methyl- und 1,4-Dimethyltetralin sowie Dimere^[183]. Für das Tetralin erhielt man bei elektrolytischer Reduktion in HMPT (frei von protonischen Lösungsmitteln!) das gleiche Resultat^[180].

d) Reduktion α -ungesättigter Carbonsäuren

α -ungesättigte Carbonsäuren lassen sich analog zu den Angaben im vorstehenden Abschnitt durch Lithium zu gesättigten Carbonsäuren reduzieren^[159], so C₆H₅-CH=CH-CO₂H und (CH₃)₂CH-CH=CH-CO₂H in 60- bzw. 65-proz. Ausbeute.

e) Reduktion nicht endständig ungesättigter Alkine

In Li-HMPT/Äther- oder Li-HMPT/THF-Lösungen werden z. B. 3-Octin und 3-Hexin nicht reduziert, sondern zu 1-Alkinen isomerisiert^[159]. Analog isomertiert z. B. 2-Methylhex-4-in-3-ol zum 2-Methylhex-5-in-3-ol. Mit einer Li-Lösung in HMPT: Benzol = 1:5 v/v erhält man dagegen aus Alkinen (z. B. 2-Nonin, Hex-1-inylcyclohexan) nach H₂O-Zusatz die entsprechenden *trans*-Alkene (55–60 %).

3. Eliminierung unter Reduktion

Die Elektronenübertragung eines HMPT[⊖]-Anions auf ein Molekül A-Z kann folgende Resultate haben:

a) aus A-Z entstehen ein Anion und ein neues Radikal, welches dann leicht dimerisiert.

b) aus A-Z bilden sich zwei Anionen, bei einer Möglichkeit zur Resonanzstabilisierung sogar sehr leicht.

Tabelle 26^[160] zeigt die Endprodukte, die man bei Zusatz eines weiteren Reaktionspartners gewinnen kann.

Tabelle 26. Umsetzung von A-Z mit einem weiteren Reaktionspartner und Alkalimetall in HMPT.

Ausgangsverb. A-Z	Alkalimetall	Reaktionspartner	Produkt	Ausb. (%)
H ₅ C ₆ -CH ₂ -Cl	K	H ₂ O	H ₅ C ₆ -CH ₂ -CH ₂ -H ₅ C ₆	75
H ₅ C ₆ -O-CH ₃	K	H ₂ O	H ₅ C ₆ -OH	80
H ₅ C ₆ -O-CH(H ₅ C ₆) ₂	K	H ₂ O	H ₅ C ₆ -OH + (H ₅ C ₆) ₂ CH ₂ + (H ₅ C ₆) ₃ C-OH	47 + 52 + 46
(H ₅ C ₆) ₃ P	K	C ₂ H ₅ J	(H ₅ C ₆) ₂ P-C ₂ H ₅	58
CH ₃ -S-S-CH ₃	K	H ₅ C ₆ -CH ₂ Cl	CH ₃ -S-CH ₂ -H ₅ C ₆	81
CH ₃ -S-S-CH ₃	K	Cl-CH ₂ -CH ₂ -OH	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -OH	56
H ₅ C ₆ -NH-NH-H ₅ C ₆	Li	H ₂ O	H ₅ C ₆ -NH ₂	
(H ₅ C ₆) ₃ C-CH ₂ -H ₅ C ₆	K	CH ₃ J	(H ₅ C ₆) ₃ C-CH ₃	72
(H ₅ C ₆) ₃ Ge-Ge(H ₅ C ₆) ₃	K	H ₅ C ₆ -CH ₂ Cl	(H ₅ C ₆) ₃ Ge-CH ₂ -H ₅ C ₆	56

Die Ge-Ge-Spaltung durch Kalium-HMPT-Lösungen^[160] wurde kürzlich an den Hexaalkyl-digermanen studiert^[161]. Das in HMPT stabile Trialkylgermyl-kalium läßt sich mit Trialkylgermyl-(silyl-, stannyl-)-

[160] H. Normant, T. Cuvigny, J. Normant u. B. Angelo, Bull. Soc. chim. France 1965, 3450.

[161] E. J. Bulten u. J. G. Noltes, Tetrahedron Letters 1966, 4389.

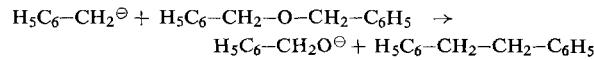
halogeniden wiederum leicht zu gemischten Hexaalkyl-digermanen, -silylgermanen und -germylstannanen, R₃Ge-MR₃' (M = Ge, Si, Sn) umsetzen.

Besonders untersucht wurde die Spaltung von Äthern R-O-R mit Hilfe von Alkalimetall-HMPT-Lösungen^[162]. Dialkyläther werden nicht gespalten; Diaryläther liefern Phenole: Die Spaltungsprodukte einiger Alkyl-aryläther, Aryl-benzyläther sowie α -ungesättigte Äther sind aus Tabelle 27 zu entnehmen. Die Reduktionen verlaufen keines-

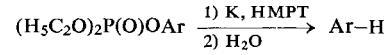
Tabelle 27. Spaltung von Alkyl-aryl-äthern in Alkalimetall-HMPT-Lösungen.

Äther	Produkt	Ausb. (%)
C ₆ H ₅ -O-CH ₃	C ₆ H ₅ OH	76–80
C ₆ H ₅ -O-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ OH + C ₆ H ₅ OH·HMPT	20 + 65
β -C ₁₀ H ₇ -O-CH ₃	C ₁₀ H ₈ + β -Naphthol·HMPT	43 + 38
β -C ₁₀ H ₇ -O-C ₂ H ₅	β -Naphthol·HMPT	51

falls immer in einfacher Weise. So resultiert beim Dibenzyläther in flüssigem Ammoniak nach einer durch das Carbanion verursachten Eliminierung 1,2-Diphenyläthan^[163] (ebenso in HMPT):



Äther Ar-O-CH₃ können Wittig-Umlagerung^[164] erleiden und Alkohole liefern. Die Kalium-HMPT-Reduktion der Aryltosylate führt hauptsächlich zu Phenolen, die der Arylphosphat (ebenso in flüssigem Ammoniak^[165]) zu Kohlenwasserstoffen^[162]:



Verbindungen des Typs Ar-O-Z (Z = B₃, Si₃, Ge₃, Sn₃) werden durch Kalium-HMPT-Lösungen in jeweils zwei Anionen, ArO[⊖] und Z[⊖], zerlegt. Durch Protonierung oder Alkylierung erhält man ZH bzw. ZR^[166].

4. Polymerisationen

Obwohl HMPT in seiner Eigenschaft als Lewis-Base neben der Vielzahl anderer Polymerisationskatalysatoren (z. B. Mg- und Al-organische Verbindungen als Addukte an Halogenide von Elementen der 4., 5. und 6. Nebengruppe) verwendet

[162] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1966, 3344.

[163] P. P. Shorygin u. S. A. Skoblinskaja, Chem. Abstr. 31, 5777 (1937).

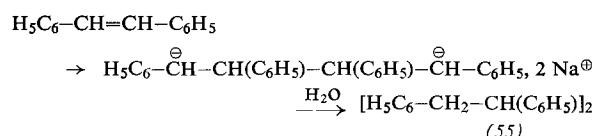
[164] G. Wittig u. L. Löthmann, Liebigs Ann. Chem. 550, 260 (1942).

[165] G. W. Kenner u. N. R. Williams, J. chem. Soc. (London) 1965, 522.

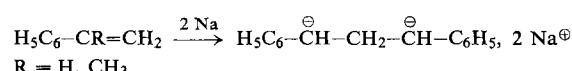
[166] H. Normant u. T. Cuvigny, Bull. Soc. chim. France 1966, 3347.

worden ist^[167], scheint es bisher kaum für anionische Polymerisationen eingesetzt worden zu sein. Anionische Polymerisationen reaktiver Vinylverbindungen^[146, 147, 168] etwa sind bisher häufig durch Alkalimetall-Lösungen, die Anionenradikale enthalten, eingeleitet worden. In diesem Sinn sollten $(M^\oplus + HMPT^\ominus \bullet)$ - oder $(M^\oplus + ArH^\ominus \bullet)$ -Lösungen, die sich in HMPT leicht bereiten lassen, Bedeutung erlangen können.

In Natrium-HMPT-Lösungen erhält man so aus *trans*-Stilben nach der Hydrolyse das dimere *meso*-1,2,3,4-Tetraphenylbutan^[138] (55):



Die Styrol- und die α -Methylstyrol-Dimerisation ließ sich in Natrium-THF-Suspension in Gegenwart von *o*-Terphenyl als Elektronenüberträger durchführen [169]:



Mit Kalium bei -30 oder -40°C und in Gegenwart einer kleinen Menge HMPT als Elektronenüberträger geht die Reaktion etwas weiter. Nach der Hydrolyse findet man nur wenig Dimere, hauptsächlich aber niedere Polymere.

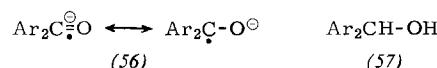
Biphenyl-magnesium-HMPT-Lösungen wurden zur Ablösung der quantitativen anionischen Polymerisation des Styrols, des α -Methylstyrols und des 2-Vinylpyridins verwendet [170]. Magnesium-HMPT-Lösungen unter Naphthalinzusatz polymerisieren Styrol in analoger Weise [179].

Die bisher gewonnenen und teilweise noch unveröffentlichten Ergebnisse^[171] erlauben folgende Schlüsse: Selbst kleine Mengen Alkalimetall/HMPT steigern die Polymerisationsgeschwindigkeit und ermöglichen eine niedrigere Reaktionstemperatur. Manche anspruchsvolleren Copolymerisationen lassen sich erst in diesem System in befriedigender Weise ausführen. Die üblichen Polymerisations-Promotoren sind in HMPT-Lösung aktiv.

C. Vergleich der Elektronenacceptor-Eigenschaften

Als Elektronenacceptor sei hier ein System verstanden, das entweder vollständig regeneriert (reduzierende Wirkung) oder zu 50 % reduziert wird (anion-bildende oder metallierende Wirkung). Diese Elektronenacceptoren enthalten eine oder mehrere Doppelbindungen; die gängigsten sind Arylketone und polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe.

Arylketone liefern mit Alkalimetallen Metallketyle; die Radikalionen (56) gehen durch Protonierung und Reduktion stufenweise in Alkohole (57) über.



[167] C. Rivat, 2ème thèse, Faculté des Sciences de Rouen, November (1965).

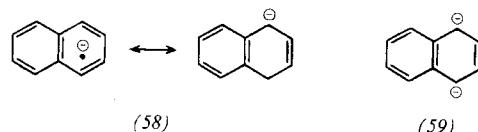
[168] P. Sigwalt, Bull. Soc. chim. France 1964, 423.

[169] C. E. Frank et al., J. org. Chemistry 26, 307 (1961).

[170] M. Fontanille u. P. Sigwalt, C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C 263, 624 (1966).

[171] P. Sigwalt u. P. Rempp, persönliche Mitteilung.

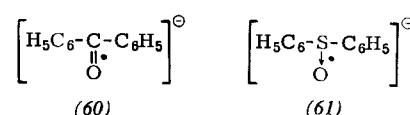
Die polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe bilden unter der Einwirkung reaktiver Metalle Ionenradikale und Dianionen; Naphthalin bildet so das Anion (58) und das Dianion (59). Das Dianion geht mit ZH unter Bildung des Anions Z^{\ominus} oder des Metallierungsprodukts $Z-M$ in Dihydronaphthalin über.



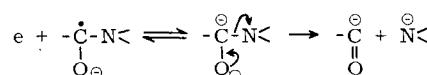
Diese Alkalimetall/Acceptor-Systeme sind für viele Metallierungsreaktionen in THF gut zu gebrauchen, etwa wenn eine CO₂-Anlagerung folgt, oder überhaupt wenn eine chemische Trennung aller Lösungskomponenten möglich ist^[148]. Diese günstigen Fälle sind jedoch relativ selten. Die Schwierigkeiten werden geringer, wenn man zum System Alkalimetall/HMPT übergeht, denn der Elektronenacceptor und seine Reduktionsprodukte sind in Wasser löslich.

D. Vergleich polarer aprotischer Lösungsmittel

Die bereits hinsichtlich ihres Elektronendonator-Charakters in Abschnitt IV behandelten Lösungsmittel DMF, TMU und DMSO können infolge ihrer polaren Gruppe auch Elektronenacceptoren sein und zu im allgemeinen instabilen Radikal anionen Anlaß geben.



Arylketone bilden Radikalionen wie (60), wobei die Ladungsdelokalisierung stabilisierend wirkt. Die Anionen der so nicht stabilisierbaren Moleküle DMF und TMU zerfallen rasch in zwei Ionen^[175, 176]:



In TMU bilden Alkalimetalle in der Tat sehr instabile blaue Lösungen; bei Zimmertemperatur hält die Farbe nur wenige Sekunden, bei -40°C eine Minute [175]. Lediglich Triphenylmethan kann mit einer Na/K-Legierung in TMU metalliert werden. In HMPT nimmt die Zersetzung den gleichen Verlauf. Allerdings ist das Radikal anion diesmal erheblich beständiger (Halbwertszeit der Blaufärbung mit Kalium ca. 10–15 min, mit Lithium und Natrium einige Stunden!).

Die aromatischen Sulfoxide sollten den Diarylketonen ähnlich sein, da sie eine starke Konjugation zwischen SO-Gruppe

[172] J. Luchesi, Chim. et Ind. 47, 2313 (1965).

[173] D. N. Schepkin, Teoret. eksper. Chim. 2, 276 (1966); Chem. Abstr. 65, 13515 (1966).

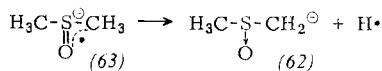
[174] G. Martin, persönliche Mitteilung.

[175] H. W. Dirksen, Dissertation, Universität Freiburg, 1961.

[176] H. Bredereck, F. Effenberger u. R. Gleiter, Angew. Chem. 77, 964 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 951 (1965).

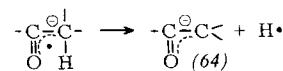
und aromatischen Kernen aufweisen; das Radikalion (61) ist indessen wenig stabil.

Diphenylsulfon gibt in 1,2-Dimethoxyäthan mit Kalium blaue, selbst bei -70°C instabile Lösungen, liefert aber ein EPR-Spektrum^[177]. Es ist somit zu folgern, daß Alkalimetalle mit DMSO das „Dimsyl“-Anion (62)^[178] bilden, das Radikalion (63) aber außerordentlich instabil ist.



- [177] E. T. Kaiser et al., J. Amer. chem. Soc. 88, 1037 (1966).
 - [178] A. Lewith u. N. McFarlane, Proc. chem. Soc. (London) 1964, 108.
 - [179] J. P. Pascault u. J. Golé, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci., Sér. C 264, 115 (1967).
 - [180] H. W. Sternberg, R. E. Markby, I. Wender u. D. M. Mohilner, J. Amer. chem. Soc. 89, 186 (1967).
 - [181] R. Goutarel et al., Bull. Soc. chim. France 1962, 646.

In gleicher Weise müssten Carbonsäureamide mit α -ständigen Wasserstoffatomen (z.B. Dimethylacetamid und *N*-Methylpyrrolidon) sowie enolisierbare Ketone mit Alkalimetallen Enolationen (64) liefern.



Für die Stabilität der Radikalionen ergibt sich die Folge $\text{HMPT}^\ominus > \text{TMU}^\ominus > \text{DMSO}^\ominus$; dies erklärt, weshalb unter allen bisher bekannten polaren aprototischen Lösungsmitteln lediglich HMPT für Synthesen mit gelösten reaktiven Metallen zu gebrauchen ist.

Eingegangen am 9. März 1967, ergänzt am 8. September 1967 [A 599]

- [182] R. Goutarel et al., Bull. Soc. chim. France 1967, 2100.
 [183] H. Normant, unveröffentlicht.
 [184] J. F. Brault u. H. Normant, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 264, 707 (1967).

Struktur und Wirkungsweise des aktiven Zentrums der Hefe-Pyruvat-Decarboxylase

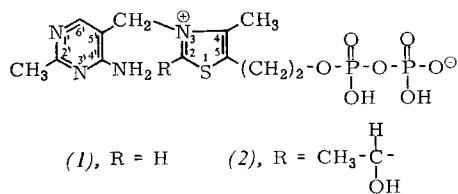
VON A. SCHELLENBERGER [**]

Dem Andenken an Professor W. Langenbeck gewidmet

Kinetische Untersuchungen haben ergeben, daß die beiden niedermolekularen Komponenten der Hefe-Pyruvat-Decarboxylase (Thiaminpyrophosphat und Mg^{2+} -Ionen) sich zunächst schnell und reversibel in vorgelagerten Binärgleichgewichten an das Apoenzym anlagern. Anschließend „cyclisiert“ dieses Addukt in geschwindigkeitsbestimmender und praktisch irreversibler Reaktion zum thermodynamisch stabilen Holoenzym. – Aus diesen Ergebnissen – ergänzt und erweitert durch Prüfung zahlreicher Analoger des Thiaminpyrophosphats im Enzymversuch – werden Vorstellungen über den Ablauf der Enzymreaktion entwickelt.

Einleitung

1961 gelang Holzer und Mitarbeitern^[1,2] der Nachweis, daß der enzymatische Abbau des Pyruvats durch die Hefe-Pyruvat-Decarboxylase über ein Kondensationsprodukt zwischen dem als Coenzym fungierenden Thiaminpyrophosphat (TPP) (1) und Acetaldehyd verläuft. Diese relativ stabile Zwischenverbindung wurde als „aktiver Acetaldehyd“ (2) bezeichnet.



Damit schien es gerechtfertigt, die von *Ugai*^[3], *Mizuhara*^[4], *Breslow*^[5] und *Sykes*^[6] an Thiazolium-Modellen eingehend studierte katalytische Decarboxylierung der α -Ketosäuren (Schema 1) in ihren wesentlichen Teilen auf die Wirkungsweise des Enzyms zu übertragen.

Das Kernproblem der Wirkungsweise der Pyruvat-Decarboxylase (PDC) schien damit zwar gelöst, doch blieben noch einige Fragen offen:

1. Warum wird „aktiver Acetaldehyd“, wenn man ihn dem Enzym anstelle von Pyruvat anbietet, um vier Zehnerpotenzen langsamer umgesetzt als das Pyruvat selbst [2]?
2. Warum bildet sich nach den in Schema 1 dargestellten Modellreaktionen kein Acetaldehyd [4]?
3. Hat der Pyrimidinanteil des Thiaminpyrophosphat-Moleküls eine Funktion und gegebenenfalls welche?

[*] Prof. Dr. A. Schellenberger
Institut für Biochemie (Chemische Abteilung) der Universität
DDR 402 Halle/S., Weinbergweg

[1] H. Holzer u. K. Beaumamp, Angew. Chem. 71, 776 (1959).
 [2] H. Holzer u. K. Beaumamp, Biochim. biophysica Acta 46, 225 (1961); siehe auch H. Holzer, Angew. Chem. 73, 721 (1961); H.-W. Goedde, B. Ulrich, C. Stahlmann u. H. Holzer, Biochem. Z. 343, 204 (1965).

[3] T. Ugai, S. Tanaka u. S. Dokawa, J. pharm. Soc. Japan 63, 296 (1943).

[4] S. Mizuhara, R. Tamura u. H. Arata, Proc. Japan Akad. 27, 302 (1951); S. Mizuhara u. P. Handler, J. Amer. chem. Soc. 76, 571 (1954).

[5] R. Breslow, Chem. and Ind. 1957, 893; J. Amer. chem. Soc. 80, 3719 (1958).

[6] E. Downes u. P. Sykes, Chem. and Ind. 1957, 1095.