

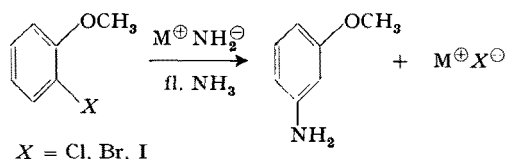
Benzyn-Zwischenprodukte in der nukleophilen aromatischen Substitution

Von ERWIN F. JENNY*, MARJORIE C. CASERIO** und JOHN D. ROBERTS**

Eine von G. WITTIG¹ kürzlich publizierte Zusammenfassung machte den deutschsprechenden Leser in erster Linie mit der Bildungsweise und den synthetischen Anwendungsmöglichkeiten von Benzyn bekannt. Die im englischen Sprachbereich wohl bekannteren amerikanischen Arbeiten mehr theoretischen Charakters wurden dabei weniger berücksichtigt. Es ist der Zweck dieses Übersichtsreferates, diese Lücke in der deutschen Literatur auf dem äusserst wichtigen und entwicklungs-fähigen Gebiet der Benzyn-Zwischenprodukte auszufüllen.

Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, dass sich nichtaktivierte aromatische Halogenide mit Metallamiden zu Anilinen umsetzen lassen. Nach BERGSTROM *et al.*² führt dieser Weg in mässiger bis guter Ausbeute zu Anilinderivaten, wenn Natrium- oder Kaliumamid in flüssigem Ammoniak oder Lithiumdiäthylamid in Äther verwendet wird. Dabei treten oft Umlagerungen auf, das heisst die Aminogruppe sitzt nicht immer am Ort des substituierten Halogenatoms. GILMAN *et al.*³ haben als erste diese aussergewöhnlichen Umlagerungen systematisch untersucht. Aus der grossen Zahl ihrer Beispiele seien drei typische Fälle herausgegriffen:

a) *o*-Halogen-anisole liefern unter Aminierungsbedingungen ausschliesslich *m*-substituierte Anisidine⁴. Fluorbenzol und *o*-Fluoranisol reagieren nicht merklich mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak.



* Pharm.-wiss. Abteilung der CIBA A.-G., Basel.

** California Institute of Technology, Pasadena 4, California, U.S.A. Contribution No. 2390.

¹ G. WITTIG, *Angew. Chem.* **69**, 245 (1957).

² F. W. BERGSTROM, R. E. WRIGHT, C. CHANDLER und W. A. GILKEY, *J. org. Chem.* **1**, 170 (1936).

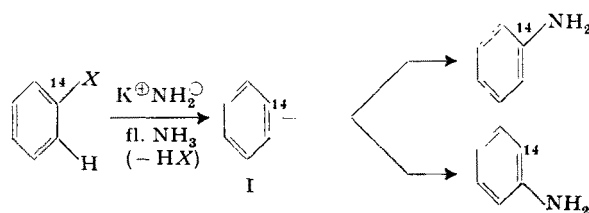
³ H. GILMAN, R. H. KYLE und R. A. BENKESER, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 143 (1946). – H. GILMAN und R. H. KYLE, *ibid.* **70**, 3945 (1948). – H. GILMAN und S. AVAKIAN, *ibid.* **67**, 349 (1945).

⁴ J. D. ROBERTS, C. W. VAUGHAN, L. A. CARLSMITH und D. A. SEMENOW, *ibid.* **78**, 611 (1956). – H. GILMAN und S. AVAKIAN, *ibid.* **67**, 349 (1945).

b) Die Aminierung *m*-halogener Anisole gibt die entsprechenden *m*-Anisidine ohne nachweisbare Mengen eines Umlagerungsproduktes⁵.

c) *p*-Bromanisol reagiert leicht mit Lithiumdiäthylamid in Äther. Es entsteht dabei ein Gemisch von *m*- und *p*-N,N-Diäthylanisidin im ungefähren Verhältnis 1:1⁶. Das entsprechende *o*-Anisidin konnte nicht nachgewiesen werden.

Dieses Schema der Aminierungsumlagerungen ist erstaunlich unabhängig von den Einflüssen, die normalerweise die aromatische Substitution beherrschen. Ausser in Spezialfällen spielt auch die Natur des Halogens, Lösungsmittels und Metallamids nur eine untergeordnete Rolle. In keinem der untersuchten Beispiele wurde die eintretende Aminogruppe mehr als ein Kohlenstoffatom von der Stellung des abgehenden Halogens entfernt gefunden, und mindestens ein Wasserstoffatom in *o*-Stellung zum Halogen ist eine notwendige Voraussetzung für die Substitutionsreaktion. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die zu aminierenden Halogenbenzole und deren Reaktionsprodukte unter den angewandten Versuchsbedingungen nicht isomerisiert werden. Die Umlagerung scheint also aufs engste mit dem eigentlichen Vorgang der Aminierung verknüpft zu sein.



Um der aussergewöhnlichen Art dieser Umlagerungsreaktionen gerecht zu werden, ist ein Eliminations-Additions-Mechanismus postuliert worden. Darin nimmt «Benzyn» (I) als Zwischenprodukt eine Schlüsselstellung ein. Zur Prüfung dieser Hypothese wurden in der 1-Stellung mit ¹⁴C markierte Halogenbenzole aminiert und die Verteilung des radioaktiven Kohlen-

⁵ J. D. ROBERTS, C. W. VAUGHAN, L. A. CARLSMITH und D. A. SEMENOW, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 611 (1956).

⁶ H. GILMAN und R. H. KYLE, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3945 (1948).

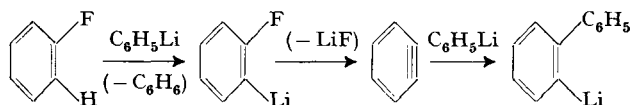
stoffs im Endprodukt bestimmt⁷. Anilin-1-¹⁴C und Anilin-2-¹⁴C entstanden dabei in ungefähr gleichen Mengen, wie man das von einem Zwischenprodukt mit den Symmetrieeigenschaften von Benzyn erwarten kann.

Die Berechtigung der Annahme, dass die Aryne (Sammelbegriff für Benzyn sowie homologe und substituierte Benzynes) eigentliche Zwischenprodukte und nicht bloss Komplexe im Übergangszustand darstellen, wird kräftig gestützt durch den Befund, dass verschiedene Verbindungen, die gegenüber Halogenbenzolen inert sind, diese Zwischenprodukte abfangen können. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Triphenylmethylkalium mit Brom- oder Chlorbenzol in flüssigem Ammoniak nicht reagiert. Wird hingegen Kaliumamid zugefügt, so entsteht Tetraphenylmethan in 40-prozentiger Ausbeute⁸. Diese Resultate können vernünftigerweise erklärt werden, wenn man annimmt, dass das Kaliumamid das Halogenbenzol in Benzyn überführt und dieses in einer nachfolgenden Reaktion mit Triphenylmethylkalium und Ammoniak Tetraphenylmethan liefert. Neuere Studien⁹ haben jedoch gezeigt, dass weder das Mass der Nucleophilie (wie man es gegenüber Alkylhalogeniden findet) noch die Basenstärke eines gegebenen Agens dessen Reaktivität gegenüber Benzyn zu bestimmen scheinen. Die bis jetzt zusammengetragenen Befunde über die Fähigkeit der verschiedenen Nucleophile, Benzyn in Konkurrenzreaktionen abzufangen, deuten darauf hin, dass dieses Zwischenprodukt wahrscheinlich höchst instabil ist. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass das Thiophenolat das Zwischenprodukt Benzyn in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Kaliumamid bemerkenswert leicht abfängt. Ausbeuten bis zu 60% an Thiophenyl-substituierten Produkten werden dabei erhalten.

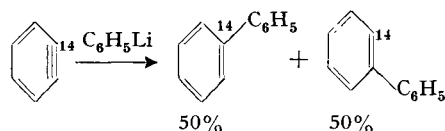
Bei einer Anzahl verwandter Reaktionen kommen ähnliche Umlagerungen vor, die ebenfalls auf einen Benzyn-artigen Mechanismus schliessen lassen. So reagieren *p*-Chlor-, *p*-Brom- und *p*-Iodtoluol mit Kaliumanilid in siedendem Anilin und liefern jeweils 53% *p*- und 47% *m*-Tolyl-phenylamin¹⁰. Die Tatsache, dass alle drei *p*-Halogenoluole zur gleichen Produktzusammensetzung führen, spricht für die Substitution über ein Aryn-Zwischenprodukt. Weitere Beispiele sind die Hydrolyse von Arylhalogeniden in flüssiger Phase bei hoher Temperatur¹¹ und die Kup-

pelungsreaktion von Phenyllithium mit Arylhalogeniden¹².

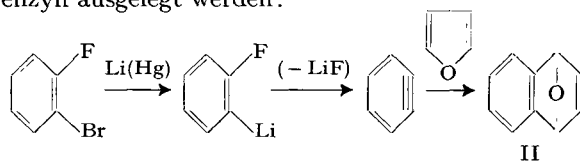
WITTIG *et al.*¹³ haben als erste die Kuppelungsreaktion zwischen Fluorbenzol und Phenyllithium zu *o*-Lithium-diphenyl untersucht. Sie schlugen das intermediäre Auftreten eines Zwitterions der Formel $C_6H_4^{14}$ als Reaktionsmechanismus vor. Das Reaktionsgeschehen findet allerdings in dem Benzyn-Zwischenprodukt eine viel ungezwungener Erklärung:



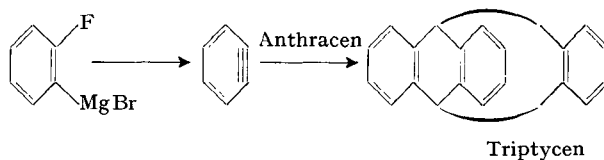
Die Entstehung eines symmetrischen Zwischenproduktes C_6H_4 im Verlaufe dieser Phenylierungsreaktion wurde wie bei der Aminierung der Halogenbenzole mit Hilfe einer Isotopenmethode geprüft: Fluorbenzol wurde in der 1-Stellung mit ¹⁴C markiert und mit Phenyllithium umgesetzt. Die gefundene Verteilung des radioaktiven Kohlenstoffs stimmt voll und ganz mit dem vorgeschlagenen Benzyn-Mechanismus überein:



WITTIG und POHMER¹⁵ konnten die Bildung von Benzyn auf elegante Art demonstrieren. Es gelang ihnen, das in der Reaktion von *o*-Fluorbrombenzol mit Lithiumamalgam in Furan intermediär gebildete Benzyn als 1,4-Dihydronaphthalin-1,4-endoxyd (II) abzufangen. Die Reaktion kann als eine Art Diels-Alder-Addition von Furan an die «Dreifach»-Bindung von Benzyn ausgelegt werden:



Eine ähnliche Reaktion zwischen *o*-Fluorphenylmagnesiumbromid und Anthracen gab eine 28-prozentige Ausbeute an Triptycen¹⁶.



¹² G. WITTIG, G. PIEPER und G. FUHRMANN, *ibid.* 73, 1193 (1940); G. WITTIG, *Naturwiss.* 30, 700 (1942); *Angew. Chem.* 69, 245 (1957). – E. F. JENNY und J. D. ROBERTS, *Helv. chim. Acta* 38, 1248 (1955).

¹³ G. WITTIG, G. PIEPER und G. FUHRMANN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 73, 1193 (1940).

¹⁴ G. WITTIG, *Naturwiss.* 30, 700 (1942).

¹⁵ G. WITTIG und L. POHMER, *Angew. Chem.* 67, 348 (1955), *Ber. dtsh. chem. Ges.* 89, 334 (1956). – Vgl. auch H. GILMAN und R. D. GORSICH, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 2625 (1957).

¹⁶ G. WITTIG und R. LUDWIG, *Angew. Chem.* 68, 40 (1956).

⁷ J. D. ROBERTS, H. E. SIMMONS, JR., L. A. CARLSMITH und C. W. VAUGHAN, *ibid.* 75, 3290 (1953); J. D. ROBERTS, D. A. SEMENOW, H. E. SIMMONS, JR. und L. A. CARLSMITH, *ibid.* 78, 601 (1956).

⁸ F. W. BERGSTROM, R. E. WRIGHT, C. CHANDLER und W. A. GILKEY, *J. org. Chem.* 1, 170 (1936). – R. E. WRIGHT und F. W. BERGSTROM, *ibid.* 1, 179 (1936). – R. A. SEIBERT und F. W. BERGSTROM, *ibid.* 10, 544 (1945). – F. W. BERGSTROM und R. AGOSTINHO, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 2152 (1945). – P. H. DIRSTINE und F. W. BERGSTROM, *J. org. Chem.* 11, 55 (1946).

⁹ F. SCARDIGLIA und J. D. ROBERTS, *Tetrahedron* (im Druck).

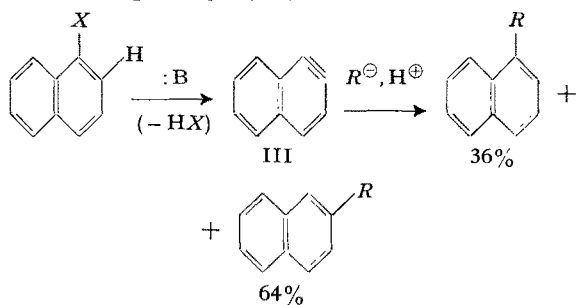
¹⁰ F. SCARDIGLIA und J. D. ROBERTS, *J. org. Chem.* 23, 629 (1958).

¹¹ J. D. ROBERTS, A. T. BOTTINI und D. A. SEMENOW, *Science* 122, 881 (1955). – A. T. BOTTINI und J. D. ROBERTS, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1458 (1957). – A. LÜTTRINGHAUS und D. AMBROS, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 89, 463 (1956).

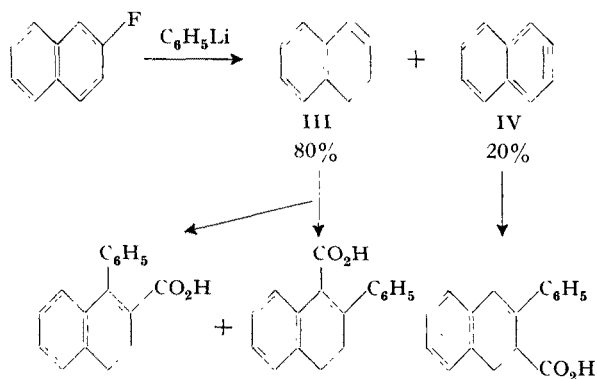
Tabelle
Produkteverteilung in gewissen nukleophilen Substitutionen an α -Halogen-naphthalinen

Halogen	Reaktion	Literatur	Produkte	% α -	% β -
Cl, Br, I	NaNH ₂ -Piperidin	18	N-Naphthylpiperidin . . .	32	68
F	C ₆ H ₅ Li-CO ₂	17	Phenyl-naphthoesäure . .	37	63
Cl, Br, I	Lithiumpiperidid in Äther	19	N-Naphthylpiperidin . . .	33	67
F	<i>n</i> -Butyllithium-CO ₂	17	<i>n</i> -Butylnaphthoesäure . .	33	67
F	<i>t</i> -Butyllithium-CO ₂	17	<i>t</i> -Butylnaphthoesäure . .	34	66
Cl	Lithiumdiäthylamid	17	N-Naphthyl-diäthylamin . .	38	62
Cl	Lithiumdiisobutylamid	17	N-Naphthyl-diisobutylamin	36	64
Cl	C ₆ H ₅ Li-Piperidin-H ₂ O	17	Phenyl-naphthalin	35	65

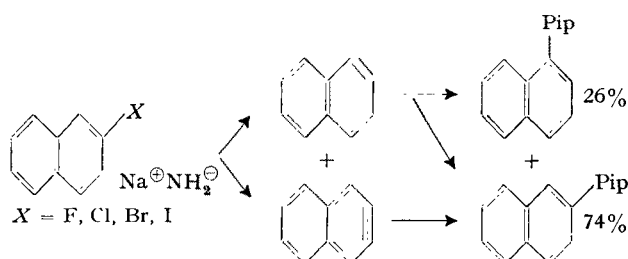
Eine Reihe interessanter Umlagerungen wurde bei der Einwirkung verschiedener Basen auf α - und β -Halogen-naphthaline beobachtet. Die Arbeiten von HUISGEN *et al.*¹⁷ sowie BUNNETT und BROTHERTON¹⁸ haben gezeigt, dass in vielen Fällen aus den α -Halogen-naphthalinen α - und β -substituierte Naphthaline entstehen, und zwar in einem Verhältnis, das unabhängig ist von der Art des basischen Reagens: weder dessen Grösse noch Basenstärke scheint sich auf die Produktezusammensetzung auszuwirken. Die Zahl der Beispiele ist zu gross, als dass diese einzeln aufgeführt werden könnten. Die wichtigsten Daten sind jedoch in der Tabelle zusammengefasst. Die auf den ersten Blick nur schwer verständlichen Resultate können leicht auf einen Nenner gebracht werden, wenn man für alle diese Reaktionen ein gemeinsames Zwischenprodukt annimmt: 1-Naphthalin (III):



Die Reaktionen von α -Chlor-, Brom- und Iodnaphthalin mit Lithiumpiperidid in Äther scheinen ausschliesslich über 1-Naphthalin zu verlaufen, da sowohl α - als auch β -Halogenverbindungen zur gleichen Zusammensetzung an Produkten führt¹⁹. Es existieren jedoch Daten, welche andeuten, dass auch 2-Naphthalin (IV) gebildet werden kann. So wurde zum Beispiel aus der Reaktion von Phenyllithium mit β -Fluornaphthalin und anschliessender Carbonierung 2-Phenyl-3-naphthoesäure in 20-prozentiger Ausbeute isoliert¹⁷:



Ebenso führen α - und β -Halogen-naphthaline bei der Reaktion mit Piperidin in Gegenwart von Natriumamid nicht zur gleichen Verteilung an α - und β -Naphthylpiperidin, was darauf hinweist, dass aus dem 2-Isomeren wahrscheinlich kleine Mengen 2-Naphthalin entstehen¹⁸:



Das bis jetzt gelieferte Beweismaterial stützt in recht überzeugender Weise die Hypothese der Aryn-Zwischenprodukte in nukleophilen Substitutionen nichtaktivierter Arylhalogenide. Dies will allerdings nicht besagen, dass der Aryn-Mechanismus notgedrungen der alleinige Reaktionsmodus wäre. Die vielen Daten, die sich in den letzten Jahren angesammelt haben, beweisen nämlich, dass direkte und Aryn-artige Substitution nebeneinander verlaufen können. Die Faktoren, die dabei die relativen Anteile der beiden Mechanismen bestimmen, sind äusserst empfindlich gegenüber geringfügigen Änderungen. In der Naphthalinreihe zeigt α -Fluornaphthalin die grösste Empfindlichkeit gegenüber der direkten Substitution. Dies ist gut vereinbar mit der Stellung der Fluoride in der Reaktivitätsfolge $F \gg Cl, Br, I$, die man bei der direk-

¹⁷ R. HUISGEN und H. RIST, *Naturwiss.* **41**, 358 (1954). – R. HUISGEN und J. SAUER, *Angew. Chem.* **69**, 390 (1957). – R. HUISGEN und L. ZIRNGIBL, *ibid.* **69**, 389 (1957). – R. HUISGEN, J. SAUER und A. HAUSER, *ibid.* **69**, 267 (1957).

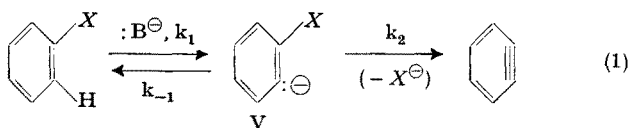
¹⁸ J. F. BUNNETT und T. K. BROTHERTON, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 155, 6265 (1956).

¹⁹ R. HUISGEN und J. SAUER, *Angew. Chem.* **69**, 390 (1957).

ten nukleophilen Substitution an aktivierten Arylhalogeniden beobachtet²⁰. GILMAN²¹ hat zum Beispiel gefunden, dass sich aus α -Fluornaphthalin und Kaliumamid in flüssigem Ammoniak ausschliesslich α -Naphthylamin bildet. Auch mit Piperidin in Gegenwart von Natriumamid¹⁸ und mit Lithiumpiperidid in Piperidin¹³ entstehen aus α -Fluornaphthalin beachtliche Mengen α -Naphthylpiperidin durch direkte Substitution. Im letzteren Fall hängt das Ausmass der direkten Substitution entscheidend vom Molverhältnis Lithiumpiperidid-Piperidin ab. HUISGEN und Mitarbeiter¹⁹ haben diese Tatsachen auf eine sehr plausible Weise zu erklären vermocht: eine hohe Konzentration an Piperidin wird der Entstehung des 2-(α -Fluor)-naphthyl-anions (vgl. die folgende Diskussion über die Mechanismen der Aryn-Bildung) nach dem Massenwirkungsgesetz entgegenwirken und daher die Substitution mit direktem Halogenaustausch begünstigen. Ähnliche Argumente lassen sich für die Aminierung von α -Fluornaphthalin bei grossem Ammoniaküberschuss anführen.

Ein weiteres eindruckliches Beispiel dieses Doppelmechanismus ist die Hydrolyse von Chlorbenzol und Halogentoluolen bei erhöhter Temperatur¹¹. Es wurde gefunden, dass Chlorbenzol-1-¹⁴C mit 4-*m*. Natriumhydroxyd bei 340° hydrolysiert und dabei 58% Phenol-1-¹⁴C und 42% Phenol-2-¹⁴C liefert. Dies bedeutet, dass unter diesen Bedingungen der Benzyn-Mechanismus vorherrscht, dass aber ein bedeutender Teil des Halogens direkt substituiert wird. Der die direkte Substitution konkurrenzierende Benzyn-Mechanismus wurde auch zur Erklärung der Umlagerungen, die bei der Hydrolyse der Halogentoluole auftreten, herangezogen. Tiefere Temperaturen, schwächere Basen und leichter ionisierbare Halogene begünstigen die direkte Substitution, wie man das von einem S_N2-artigen Mechanismus erwartet.

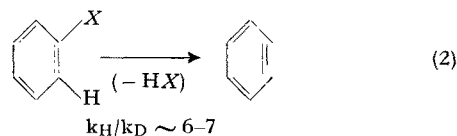
Das Auftreten von Benzyn in gewissen nukleophilen Substitutionen scheint nach den bis jetzt angeführten Tatsachen recht plausibel. Die Art und Weise, wie dieses Zwischenprodukt aus Arylhalogeniden gebildet wird, soll nun ausführlich diskutiert werden. Die Elimination von Halogenwasserstoff zu Benzyn kann über zwei verschiedene Wege verlaufen: eine Base :B[⊖] kann in einer Gleichgewichtsreaktion ein Proton aus dem Arylhalogenid entfernen und das Carbanion (V) erzeugen. Dieses kann ein Halogenidion in einem folgenden, irreversiblen Schritt verlieren und in das neutrale, symmetrische Benzyn übergehen [Gleichung (1)]:



²⁰ J. F. BUNNETT und R. E. ZAHLER, Chem. Rev. 49, 273 (1951). - J. F. BUNNETT, Quart. Rev. 12, 1 (1958).

²¹ H. GILMAN, N. N. CROUNSE, S. P. MASSIE, JR., R. A. BENKESER und S. H. SPATZ, J. Amer. chem. Soc. 67, 2108 (1945).

Die zweite Variante besteht in einer synchronen Elimination von HX mit Hilfe der Base :B[⊖] [Gleichung (2)]:



In einer Untersuchung der Kinetik der Aminierung von *o*-deutierten Halogenbenzolen²² konnte zwischen diesen beiden Mechanismen leicht unterschieden werden. Wenn nämlich das Ablösen eines Protons in einer synchronen Elimination von HX der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Aminierungsreaktion ist, so sollte ein *o*-deutiertes Halogenid 6-7mal langsamer reagieren als sein Wasserstoffanalogen. Für die Aminierung von Brombenzol-2-²H (*o*-Deuterobrombenzol) wurde ein Isotopieeffekt von 5,5 gefunden. Dieser Wert stimmt in erster Annäherung gut mit dem für eine synchrone Elimination vorausgesagten Effekt überein [Gleichung (2)]. Chlorbenzol-2-²H reagiert jedoch unter den gleichen Bedingungen 2,7mal langsamer als Chlorbenzol. Dieser wesentlich kleinere Isotopieeffekt lässt vermuten, dass Chlorwasserstoff in einem stufenweisen Prozess verloren geht [Gleichung (1)]. Das zuerst gebildete Carbanion (V, X = Cl) kann durch Verlust eines Chloridions in Benzyn übergehen oder durch Entreissen eines Protons vom Lösungsmittel zu Chlorbenzol zurückkehren. Die Grösse des Isotopieeffektes hängt demnach vom Verhältnis der Geschwindigkeiten dieser beiden Reaktionen ab (k_2/k_{-1}). In den Extremfällen, wo $k_{-1} \gg k_2$, verschwindet der Isotopieeffekt, und wo $k_2 \gg k_{-1}$, erreicht er ein Maximum, das heisst die Elimination verläuft praktisch nach einem synchronen Mechanismus.

Mit Lithiumdiäthylamid in Äther verläuft die Elimination an Chlorbenzol-2-²H und Brombenzol-2-²H anscheinend synchron; die beobachteten Isotopieeffekte sind nämlich 5,7 bzw. 5,6.

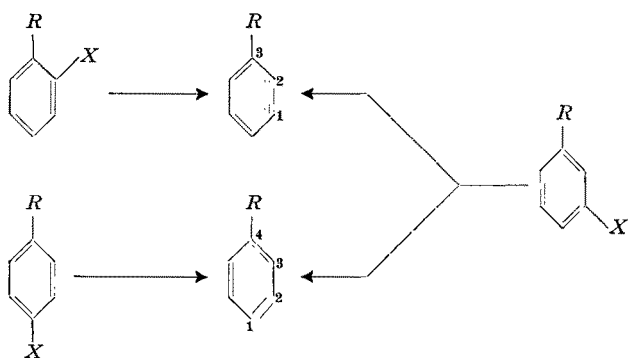
Im Falle von Fluorbenzol-2-²H findet ein rascher Austausch von Deuterium gegen Wasserstoff statt, aber Anilin wird nicht gebildet²³. Das Carbanion (V, X = F) eliminiert unter diesen Bedingungen eben kein Fluoridion. Die Natur des abgehenden Halogens ist eindeutig einer der bestimmenden Faktoren bei der Bildung von Benzyn. Die Reaktivitätsreihe der Halogenbenzole in der Aminierungsreaktion (Br > I > Cl \gg F)² ist in Wirklichkeit zusammengesetzt aus Reihen zunehmender Azidität der *o*-Wasserstoffe (F > Cl > Br > I) und abnehmender Leichtigkeit des Abgangs der Halogenidionen (I > Br > Cl > F). Dort, wo dieser Abgang leichter wird als das Entfernen des *o*-Wasserstoffs,

²² J. D. ROBERTS, D. A. SEMENOW, H. E. SIMMONS, JR. und L. A. CARLSMITH, J. Amer. chem. Soc. 78, 601 (1956).

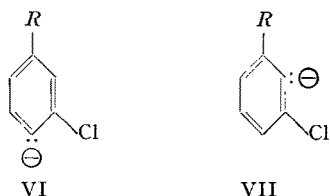
²³ G. E. HALL, R. PICCOLINI und J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. 77, 4540 (1955).

erfolgt der Übergang von der stufenweisen zur synchronen Elimination.

Die abnorm anmutenden Orientierungseffekte in Aminierungs- und verwandten Reaktionen an substituierten Halogenbenzolen passen nicht in das gewohnte Schema der direkten nukleophilen Substitution. Sie erscheinen aber durchaus vernünftig, wenn als Grundlage zu ihrer Erklärung der vorgeschlagene Eliminations-Additions-Mechanismus⁴ angenommen wird. *o*- und *p*-substituierte Halogenbenzole können Halogenwasserstoff nur so eliminieren, dass dabei 3- bzw. 4-Benzyn entstehen. Die Elimination an den entsprechenden *m*-Isomeren kann jedoch 3- und 4-Benzyn liefern:

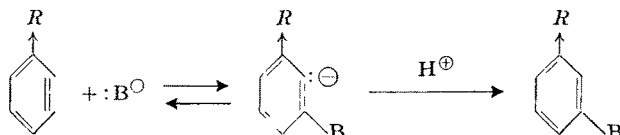


Es ist zu erwarten, dass die relativen Aziditäten der beiden Wasserstoffe in *o*-Stellung zum Halogen und in geringerer Masse die relativen Geschwindigkeiten der Ausstossung des Halogenidions aus den beiden isomeren Anionen VI und VII die Richtung der Elimination in *m*-substituierten Halogenbenzolen bedingen.



Die Azidität der Wasserstoffe im Benzol scheint in erster Linie vom induktiven Effekt eines vorhandenen Substituenten abzuhängen²³. So entsteht zum Beispiel vorzugsweise 3-substituiertes Benzyn, wenn der Substituent elektronenanziehend, hingegen 4-substituiertes Benzyn, wenn er elektronenabstossend ist. Die Resultate der Aminierungen von Halogenbenzolen mit Substituenten des induktiv elektronenanziehenden Typs ($R=\text{OCH}_3$, CF_3) stimmen mit diesen Voraussagen gut überein: es entstehen dabei ausschliesslich 3-substituierte Benzynes. Für die schwach elektronenabstossende Methylgruppe ist das am *m*-Bromtoluol bestimmte Verhältnis von 4- zu 3-Methylbenzyn 3:2. Etwas mehr 3-Methylbenzyn entsteht aus *m*-Chlortoluol, was darauf zurückzuführen ist, dass das 2-Anion (VII, $R=\text{CH}_3$) sein Chloridion schneller ausstösst als das 4-Anion (VI, $R=\text{CH}_3$).

Die Richtung der Addition des Nucleophils B^\ominus an die «Dreifach»-Bindung wird ebenfalls durch den induktiven Effekt der Gruppe R bestimmt. Diese wird den Eintritt des Anions so dirigieren, dass die negative Ladung im Addukt am besten stabilisiert werden kann. Nach diesen Überlegungen sollten 3-substituierte Benzynes *m*-substituierte Produkte liefern, wenn R induktiv elektronenanziehend ist. In der Tat geben *o*- und *m*-substituierte Halogenbenzole mit $R=\text{OCH}_3$, CF_3 usw. bei der Aminierung nur *m*-substituierte Aniline.

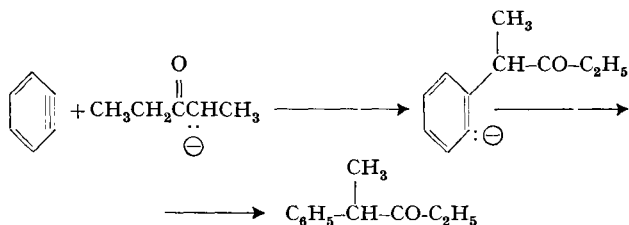


Benzynes mit schwach elektronenabstossendem Substituenten ($R=\text{CH}_3$) sollten nach den gleichen Überlegungen zu Gemischen führen, die sich im Falle von 3-Methylbenzyn aus *o*- und *m*-Produkt (mit etwas mehr vom ersteren), im Falle von 4-Methylbenzyn aus *m*- und *p*-Produkt (wiederum mit etwas mehr vom ersteren) zusammensetzen. Die Addition der Elemente von Ammoniak oder Phenylacetylen an aus *p*-Halogen-toluol erhaltenes 4-Methylbenzyn gibt denn auch Gemische von *m*- und *p*-Toluidin⁴ bzw. *m*-Tolyl- und *p*-Tolyl-phenylacetylen⁹, wobei in beiden Fällen das *m*-Isomere das *p*-Isomere um den gleichen Betrag überwiegt. Diese Resultate decken sich mit den wohlbekannten elektrischen Effekten der Methylgruppe. Aus *o*-Bromtoluol erhaltenes 3-Methylbenzyn addiert die Elemente von Ammoniak oder Phenylacetylen und liefert dabei *o*- und *m*-Produkte im ungefähren Verhältnis 1:1. Es scheint, dass die *o*-Substitution in diesen Fällen sterisch etwas gehindert ist. Wenn nämlich nur elektrische Effekte wirksam wären, so sollten die *o*-Produkte überwiegen. Die in der alkalischen Hydrolyse von Halogenoluolen²⁴ entstehenden 3- und 4-Methylbenzynes führen nach der Addition der Elemente des Wassers zu Kresolgemischen, deren Zusammensetzung praktisch gleich ist wie diejenige der aus der Aminierung von Halogenoluolen gewonnenen Toluidine.

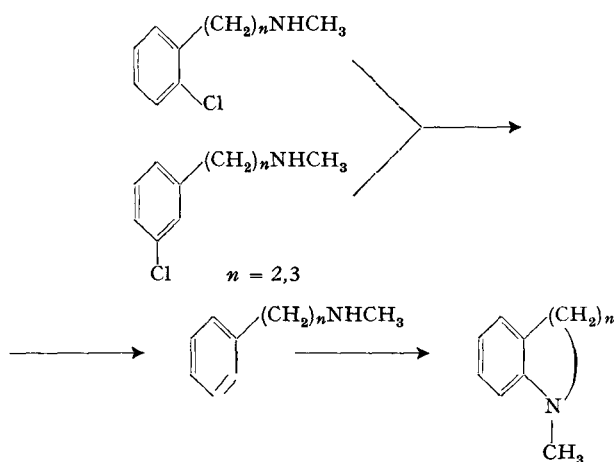
Die Nützlichkeit der Aryne hat sich in einer Anzahl einzigartiger Synthesen erwiesen. Die Bildung von Benzoderivaten aus der Addition von Furan und Anthracen an Benzyn wurde bereits erwähnt^{15, 16}. Ketone können als Natriumsalze mit Brombenzol und Natriumamid in flüssigem Ammoniak phenyliert werden²⁵. Dieses Verfahren setzt die intermediäre Entstehung von Benzyn aus Brombenzol und Natriumamid voraus:

²⁴ A. T. BOTTINI und J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. 79, 1458 (1957).

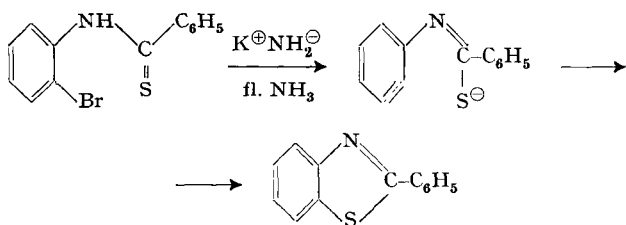
²⁵ W. W. LEAKE und R. LEVINE, Chem. & Ind. 37, 1160 (1955).



In der Literatur sind auch verschiedene elegante Ringschlüsse beschrieben. Sie bestehen darin, dass die intramolekulare Addition eines nukleophilen Zentrums an die «Dreifach»-Bindung des Aryn-Zwischenproduktes zu ringgeschlossenem Produkt führt. HUISGEN und KÖNIG²⁶ haben die Synthese von N-Methyl-2,3-dihydroindol und N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin veröffentlicht:

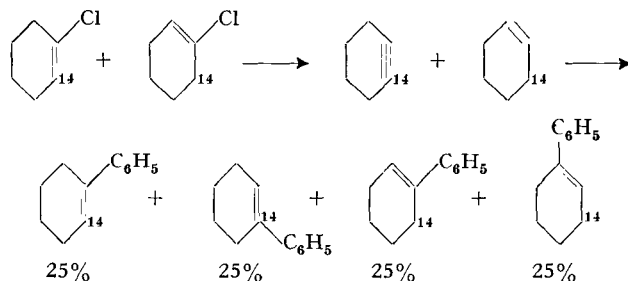


Die Allgemeingültigkeit dieser Art Ringschluss ist von HRUTFORD und BUNNETT²⁷ aufgezeigt worden. Aus geeignet substituierten Benzolen synthetisierten diese Autoren fünf- und sechsgliedrige hetero- und isozyklische Verbindungen. Die Herstellung von 2-Phenylbenzothiazol gelang zum Beispiel in 90-prozentiger Ausbeute:



Das bis dahin untersuchte Beweismaterial für den Eliminations-Additions-Mechanismus in nukleophilen Substitutionen betrifft nur die Reaktionen von nicht-aktivierten Arylhalogeniden. Höchst wahrscheinlich reagieren jedoch auch Vinylhalogenide nach einem ähnlichen Mechanismus in analogen Substitutionen. Es ist bekannt, dass Vinylchlorid mit Natriummethylat Vinylmethyläther liefert; Acetylen ist dabei das Zwischen-

produkt²⁸. TRUCE und Mitarbeiter²⁹ haben gezeigt, dass nukleophile Substitutionen an Dihalogenäthylenen über Chloracetylen verlaufen, während die Reaktion zwischen Phenyllithium und Vinylhalogeniden direkt zu Acetylenen führt³⁰. Von beträchtlichem Interesse ist die Frage, ob Acetylene auch als Zwischenprodukte in ähnlichen Substitutionen an alicyclischen Systemen auftreten. Die Beobachtung, dass 1-Chlorcyclohexen mit Phenyllithium kuppelt und kleine Mengen 1-Phenylcyclohexen gibt³¹, sowie die Bildung von Dodecahydrotriphenylen (Cyclohexyn-Trimeres) aus 1,2-Dibromcyclohexen mit Natrium³² lassen Cyclohexyn als wahrscheinliches Zwischenprodukt dieser beiden Reaktionen erscheinen. Eine neulich durchgeführte Studie der Kuppelungsreaktion zwischen Phenyllithium und einem 1:1-Gemisch von 1-Chlorcyclohexen-2-¹⁴C und 1-Chlorcyclohexen-6-¹⁴C gab 1-Phenylcyclohexen mit 23% der ursprünglichen Radioaktivität in der 1-Stellung³³. Dieser Wert spricht sehr zugunsten eines via Cyclohexyn verlaufenden Eliminations-Additions-Mechanismus, von dem man eine 25-prozentige Ausbeute an 1-Phenylcyclohexen-1-¹⁴C erwarten würde:



Abschliessend sei bemerkt, dass Aryne und Cycloacetylene bis heute noch nie gefasst werden konnten, ihre Existenz aber dennoch mit viel solidem Beweismaterial untermauert ist, und dass Nützlichkeit und Abwandlungsfähigkeit der Reaktionen mit derartigen Zwischenprodukten rasch zunimmt³⁴.

Summary

Many substitution reactions of aromatic halides, such as amination with metallic amides in ammonia or amine solutions, high-temperature alkaline hydrolyses and arylation with phenyllithium, lead to the formation of rearrangement products as the result of a common reaction path involving unstable 'benzyne' intermediates. The chemical evidence in favor of this reaction mechanism is discussed as are correlations of observed product compositions and applications to practical synthetic procedures.

²⁸ W. REPPE, Deutsche Patente 550403 und 584840.

²⁹ W. E. TRUCE *et al.*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 695, 2743, 2748, 2752 (1956); **79**, 1770 (1957).

³⁰ G. WITTIG und H. WITT, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1474 (1941).

³¹ G. WITTIG und G. HARBOH, Ber. dtsh. chem. Ges. **77**, 306 (1944).

³² A. E. FAVORSKY und W. BOSHOWSKY, Liebigs Ann. Chem. **390**, 122 (1912).

³³ F. SCARDIGLIA und J. D. ROBERTS, Tetrahedron **1**, 343 (1957).

³⁴ J. F. BUNNETT und T. K. BROTHERTON, J. org. Chem. **23**, 904 (1958).

²⁶ R. HUISGEN und H. KÖNIG, Angew. Chem. **69**, 268 (1957).

²⁷ B. F. HRUTFORD und J. F. BUNNETT, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2021 (1958).