

ROLF HUISGEN und JÜRGEN SAUER¹⁾

Nucleophile aromatische Substitutionen, VIII²⁾

Kinetik der Freisetzung des Benz-ins aus Halogenbenzolen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 1. Oktober 1958)

Für die Freisetzung des Benz-ins aus Halogenbenzolen mit starken Basen wurden unterschiedliche Folgen der Halogenreaktivität beschrieben. Die kinetische Messung durch potentiometrische Hal^{\ominus} -Titration ergibt für *Phenyl-lithium* als Base die Reaktivitätsfolge $\text{F} \gg \text{Br} > \text{Cl} > \text{J}$. Mit dem schwächer basischen *Lithium-piperidid* zeigen die Halogenbenzole qualitativ die gleiche RG-Folge, aber überraschenderweise höhere RG-Konstanten. *Überschüssiges Piperidin* setzt die RG-Konstante des Fluorbenzols herab, während die des Brom- und Jodbenzols eine Steigerung erfahren. Die Abhängigkeit der RG von der Konstitution des verwendeten Lithiumamids weist auf sterische Faktoren. — Das Versuchsmaterial steht im Einklang mit einem zweistufigen *Chemismus* der Arin-Freisetzung aus Halogenaromaten. Das *o*-Lithium-halogenbenzol als Zwischenstufe liefert unter LiHal-Abspaltung das Benz-in; eine konkurrierende Entmetallierung durch freies Amin trägt dem unterschiedlichen Amineinfluß Rechnung.

A. REAKTIVITÄTSFOLGE DER HALOGENBENZOLE

Die RG-Konstanten bei der nucleophilen Substitution *aliphatischer* Halogenide zeigen mit $\text{F} \ll \text{Cl} < \text{Br} < \text{J}$ eine klar definierte Folge der Halogenreaktivität. Bei den Umsetzungen der *Arylhalogenide* beobachtet man dagegen eine mit dem nucleophilen Partner und den Reaktionsbedingungen wechselnde Halogenfolge, die auf ein wenig übersichtliches Zusammenspiel verschiedenartiger Effekte hinweist³⁾. A. F. HOLLEMAN und J. W. BEEKMAN⁴⁾ berichteten als erste über den Vorrang der „aktivierten“ *Arylfluoride* in der Reaktion mit Alkoholat; die Geschwindigkeitsunterschiede der Chlor-, Brom- und Jodverbindungen erwiesen sich demgegenüber als gering. Auch bei der Arylierung der meisten Amine mit 2,4-Dinitro-arylhalogeniden reagierte das Fluorid am raschesten⁵⁾; allerdings kehrte sich bei der Umsetzung mit *N*-Methyl-anilin in Nitrobenzol oder Äthanol die Halogen-Reaktivitätsfolge um⁶⁾.

Ein noch verwirrenderes Bild ergibt sich bei den Umsetzungen *nichtaktivierter* Halogenaromaten mit nucleophilen Agenzien, die nach neueren Untersuchungen zum großen Teil das *Arin* als Zwischenstufe passieren. Die Halogenbenzole bzw. -toluole

¹⁾ Diplomarb. J. SAUER, Univ. München 1956; Dissertat. Univ. München 1957.

²⁾ VII. Mitteil.: R. HUISGEN und L. ZIRNGIBL, Chem. Ber. 91, 2375 [1958].

³⁾ Vgl. die Zusammenfassung von J. F. BUNNETT und R. F. ZAHLER, Chem. Reviews 49, 273 [1951], und zwar S. 332.

⁴⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 23, 225 [1904]; C. W. L. BEVAN, J. chem. Soc. [London] 1951, 2340.

⁵⁾ N. B. CHAPMAN, R. E. PARKER und P. W. SOANES, Chem. and Ind. 1951, 148; J. chem. Soc. [London] 1954, 2109.

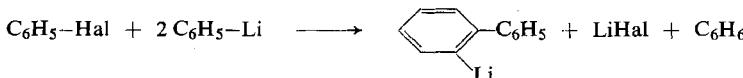
⁶⁾ G. S. HAMMOND und L. R. PARKS, J. Amer. chem. Soc. 77, 340 [1955].

zeigten bei der *Aminierung* mit Kaliumamid in flüss. Ammoniak, die nach den schönen Versuchen von J. D. ROBERTS⁷⁾ vollständig dem Reaktionsweg mit primärer HHal-Eliminierung entspricht, einen Geschwindigkeitsabfall in der Reihe Br > J > Cl; die Fluorverbindungen erwiesen sich als resistent⁸⁾. Unter veränderten Bedingungen der Aminierung, nämlich bei der Einwirkung von Lithium-dialkylamiden in Äther, traten durchaus auch die Fluoraromaten in Reaktion^{9, 10)}. Auf der anderen Seite genoß das Fluorbenzol in der Reaktion mit *lithiumorganischen* Verbindungen, wie G. WITTIG fand¹¹⁾, einen erheblichen Vorzug; erst in weiterem Abstand folgten die anderen Halogenbenzole. Auch hier führt nachweislich die primäre Halogenwasserstoff-Abspaltung zum Arin¹²⁾.

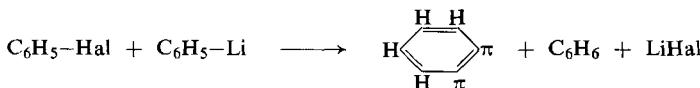
Angesichts der formalen Einfachheit des geschwindigkeitsbestimmenden Akts der nucleophilen Substitution mit primärer Eliminierung erscheinen die Diskrepanzen in der Folge der Halogenreakтивität geradezu erstaunlich. Zu ihrer Klärung hielten wir kinetische Messungen für unerlässlich. Der völlige Mangel der Literatur an exakten Geschwindigkeitsdaten bei diesen zur Zwischenstufe des Arins führenden Reaktionen hat leicht erkennbare äußere Gründe: Die extreme Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit der alkaliorganischen Verbindungen und der Alkaliamide.

B. HALOGENBENZOLE UND PHENYL-LITHIUM

Für die Umsetzungen der Halogenbenzole mit lithiumorganischen Verbindungen diente uns die mit *Phenyl-lithium* in Äther als Modell, die sich bruttonmäßig folgendermaßen vollzieht:



Man darf die Freisetzung des Arins aus 1 Halogenbenzol mit 1 Phenyllithium als RG-bestimmend vermuten:



Der zeitliche Ablauf der Reaktion wurde mit der potentiometrischen Titration des freigesetzten Halogen-Anions verfolgt. Die Reaktionslösung befand sich dabei unter Reinstickstoff in einem mit Gummimembran verschlossenen Kolben im Thermo- staten; die Proben wurden zu definierten Zeiten mittels Injektionsspritzen der stets homogenen Lösung entnommen und nach Reaktionslöschung mit verd. Salpetersäure titriert.

⁷⁾ J. D. ROBERTS, D. A. SEMENOW, H. E. SIMMONS und L. A. CARLSSMITH, J. Amer. chem. Soc. **78**, 601 [1956].

⁸⁾ F. W. BERGSTROM, R. E. WRIGHT, C. CHANDLER und W. A. GILKEY, J. org. Chemistry **1**, 170 [1936]; F. W. BERGSTROM und C. H. HORNING, ebenda **11**, 334 [1946].

⁹⁾ R. HUISGEN und J. SAUER, Chem. Ber. **91**, 1453 [1958].

¹⁰⁾ J. SAUER, R. HUISGEN und A. HAUSER, Chem. Ber. **91**, 1461 [1958].

¹¹⁾ G. WITTIG, G. PIEPER und G. FUHRMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1193 [1940]; G. WITTIG und W. MERKLE, ebenda **75**, 1491 [1942].

¹²⁾ a) R. HUISGEN und H. RIST, Liebigs Ann. Chem. **594**, 137 [1955]; b) R. HUISGEN und L. ZIRNGIBL, Chem. Ber. **91**, 1438 [1958].

Bei der Fluorbestimmung verbot die Färbung der Reaktionslösung die Anwendung der üblichen kolorimetrischen Methoden. Hier führte die zeitraubendere Fällung als PbFBr mit nachfolgender Titration des Brom-Anions zum Ziel¹³⁾.

Die sich auf jeweils 8–10 Meßpunkte gründenden Reaktionszeit-Kurven ließen sich gut nach dem Gesetz der 2. Reaktionsordnung auswerten, wenngleich aus äußersten Gründen keine 38% überschreitenden Umsätze gemessen wurden. Auch der Variation der Anfangskonzentrationen waren in Löslichkeiten und analytischer Methodik recht enge Grenzen gesetzt. Immerhin bieten die Versuche mit Fluorbenzol (Tab. 1) eine eindeutige Bestätigung der 2. Reaktionsordnung; die Reproduzierbarkeit der k_2 -Werte lag meist innerhalb von $\pm 3\text{--}4\%$.

Nach den Daten der Tab. 1 beläßt sich der Vorrang des Fluorbenzols auf eine Zehnerpotenz. Die übrigen Halogenbenzole zeigen mit $\text{Br} > \text{Cl} > \text{J}$ eine gewisse Unregelmäßigkeit.

Tab. 1. Kinetik der Reaktion der Halogenbenzole mit Phenyl-lithium in Äther bei 20°

Halogenbenzol Hal	Halogenbenzol Mol/l	Phenyl-lithium Mol/l	$10^5 \cdot k_2$ (sec ⁻¹ Mol ⁻¹ l)
F	0.339	0.677	3.92
F	0.174	0.523	4.25
Cl	0.779	0.395	0.389, 0.412 *)
Br	0.674	0.339	0.490, 0.483
J	0.784	0.392	0.294
J	0.678	0.339	0.268

*) Reaktionslösung war 0.197 m an Triäthylamin

C. HALOGENBENZOLE UND LITHIUM-PIPERIDID OHNE UND MIT ÜBERSCHÜSSIGEM PIPERIDIN

Der Bereitung definierter Konzentrationen an *Lithium-piperidid*, das den lithium-organischen Verbindungen in der Empfindlichkeit gegenüber Luft und Feuchtigkeit nicht nachsteht, diente die Umsetzung äquivalenter Mengen Piperidin und Phenyl-

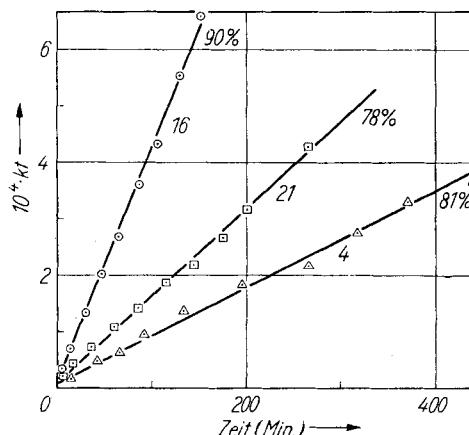


Abbildung 1. Reaktionen der Halogenbenzole mit Lithium-piperidid. Die Nrn. sind die der Tab. 2, die Prozentzahlen geben den Umsatz beim letzten Meßpunkt wieder

¹³⁾ G. PIETZKA und P. EHRLICH, Angew. Chem. 65, 131 [1953].

lithium in der Ätherlösung. Die Reaktion mit Halogenbenzol konnte ohne Störung bis zu 80% Umsatz verfolgt werden. Die Auswertung ergab nur dann die 1. Reaktionsordnung in bezug auf jede der beiden Komponenten, wenn das Halogenbenzol mit mindestens 2 Äquivalenten Lithium-piperidid eingesetzt wurde (Abbild. 1).

Die unter diesen Bedingungen erhaltenen *RG-Konstanten* der Tab. 2 sind, wie wir heute wissen, *scheinbare RG-Konstanten*. Das im Zuge der Reaktion freigesetzte Lithiumhalogenid sowie das mit der Phenyl-lithium-Lösung von der Herstellung aus Brombenzol eingeschleppte Lithiumbromid blockieren einen Teil des Lithium-piperidids durch *Komplexbildung*. Berücksichtigt man diesen Effekt rechnerisch — wir haben inzwischen die Dissoziationskonstanten dieser Komplexe ermittelt¹⁴⁾ —, dann bestätigen Versuche mit Variation der Anfangskonzentrationen die 2. Reaktionsordnung. Es gehen somit *je eine Moleköl Halogenbenzol und Lithium-piperidid* in den *RG-bestimmenden Schritt*, die Freisetzung des Arins, ein.

Tab. 2. Kinetik der Reaktionen der Halogenbenzole mit Lithium-piperidid in Gegenwart verschiedener Konzentrationen an Piperidin in Äther bei 20°

Nr.	Halogenbenzol Hal	Mol/l	Lithium-piperidid Mol/l	Piperidin Mol/l	$10^5 \cdot k_2$ (sec ⁻¹ mol ⁻¹ l)
1	F	0.183	0.365	0	110
2	F	0.172	0.345	0.168	51.5
3	F	0.179	0.356	0.178	45.3
4	F	0.195	0.378	0.378	22.0
5	F	0.193	0.385	0.385	21.7
6	F	0.183	0.365	0.548	15.7, 15.7
7	Cl	0.154	0.310	0	27.4
8	Cl	0.144	0.433	0	27.2
9	Cl	0.154	0.310	0.155	25.5
10	Cl	0.208	0.398	0.398	23.2
11	Cl	0.218	0.416	0.416	22.5 *)
12	Cl	0.144	0.289	0.433	21.8
13	Br	0.185	0.379	0	44.6
14	Br	0.160	0.314	0.157	73.0
15	Br	0.154	0.309	0.309	117, 119
16	Br	0.160	0.314	0.314	113
17	Br	0.185	0.379	0.569	153
18	J	0.181	0.354	0	17.2
19	J	0.181	0.354	0.177	27.8
20	J	0.181	0.354	0.354	37.6
21	J	0.156	0.314	0.314	40.2
22	J	0.151	0.303	0.303	39.8 *)
23	J	0.168	0.329	0.493	52.4

*) Lösung war zusätzlich 0.12 mol an *N*-Phenyl-piperidin

Die scheinbaren *RG-Konstanten*, die etwas kleiner sind als die wahren, bieten einwandfreie *Vergleichswerte*. Sie lassen an Reproduzierbarkeit nichts zu wünschen übrig (Nr. 4 und 5, 6, 15, 21 und 22 der Tab. 2) und erfahren auch bei größerem Lithium-piperidid-Überschuß keine Änderung mehr (Nr. 7 und 8 der Tab. 2).

¹⁴⁾ Unveröffentl. Versuche mit Herrn Dipl.-Chem. W. Mack.

Die Reaktion der Halogenbenzole mit Lithium-piperidid vollzieht sich nach unseren präparativen Erfahrungen nur dann glatt im Sinne der Aminierung gemäß



wenn man in Gegenwart von freiem Piperidin arbeitet⁹⁾. Die sekundäre Base setzt sich rasch mit dem zunächst entstehenden *N*-[*o*-Lithium-phenyl]-piperidin um und verhindert dessen unerwünschte Weiterreaktion mit Benz-in. Es lag daher nahe, auch den Einfluß der *freien sekundären Base* auf die Reaktionsgeschwindigkeit zu prüfen. Überraschenderweise gaben sich die RG-Konstanten als Funktionen der Piperidin-Konzentration zu erkennen, obwohl die Base in der Stöchiometrie der Reaktion gar nicht auftritt. Tertiäre Amine, also auch das gebildete *N*-Phenyl-piperidin, beeinflussen die RG nicht.

Die wichtigsten Erkenntnisse, die sich aus den Daten der Tab. 2 ergeben, sind folgende:

1. Beim Arbeiten in piperidinfreiem Medium, also nur mit Lithium-piperidid in Äther, stimmt die Folge der Halogenbenzol-Reaktivität mit $\text{F} \gg \text{Br} > \text{Cl} > \text{J}$ qualitativ völlig mit der gegenüber Phenyl-lithium gemessenen überein.

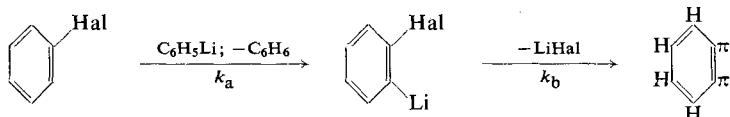
2. Lithium-piperidid setzt aus Halogenbenzolen das Benz-in um 2–3 Zehnerpotenzen rascher frei als Phenyl-lithium das vermag.

3. Mit zunehmender Konzentration an freiem Piperidin erfährt die RG-Konstante für die Freisetzung des Benz-ins aus Fluorbenzol eine starke Senkung. Die RG-Konstante des Chlorbenzols wird wenig verändert, während Brombenzol eine starke und Jodbenzol eine schwächere positive Aminabhängigkeit zeigen.

Macht man die Reaktionslösung 0.55 m an Piperidin, dann sinkt die RG-Konstante des Fluorbenzols auf $1/7$; die des Brombenzols dagegen steigt auf den 3.5fachen Wert. Die Reaktivitätsfolge der Halogenbenzole nähert sich in dieser 0.55 m Piperidinlösung mit $\text{Br} > \text{J} > \text{Cl} > \text{F}$ schon weitgehend der von F. W. BERGSTROM aus Konkurrenzversuchen im System KNH_2/NH_3 erhaltenen⁸⁾ (S. 193). Bei niedrigeren Piperidin-Konzentrationen ergeben sich wiederum andere Halogenfolgen. Die eingangs erwähnte Diskrepanz der Halogenreaktivitätsreihen tritt offensichtlich beim Arbeiten mit dem reinen Lithiumamid noch nicht auf, sondern kommt erst durch den unterschiedlichen Einfluß überschüssigen freien Amins (bzw. des Ammoniaks im System $\text{KNH}_2/\text{flüss. NH}_3$) zustande.

D. DISKUSSION DER REAKTIONSMECHANISMEN

Es erscheint plausibel, bei der Überführung des Halogenbenzols in Benz-in mittels Phenyl-lithiums das *o*-Lithium-halogenbenzol als Zwischenstufe zu postulieren:



Bei Anisol¹⁵⁾, Benzotrifluorid¹⁶⁾ und vielen anderen Aromaten mit acidifizierenden Gruppen¹⁷⁾ bleibt die Umsetzung mit lithiumorganischen Verbindungen auf der

¹⁵⁾ G. WITTIG, U. POCKELS und H. DRÖGE, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1903 [1938].

¹⁶⁾ J. D. ROBERTS und D. Y. CURTIN, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1658 [1946].

¹⁷⁾ Übersicht: H. GILMAN und J. W. MORTON, Org. Reactions **8**, 258 [1954].

Stufe des *o*-metallierten Abkömmlings stehen, der anschließend mit allen zu metallorganischen Reaktionen geeigneten Agenzien abgefangen werden kann. Eine indirekte Bestätigung für das *o*-Lithium-halogenbenzol als Zwischenstufe bietet auch seine unabhängige Bereitung aus *o*-Halogen-brombenzol mit Lithiumamalgam¹⁸⁾ oder mit n-Butyl-lithium¹⁹⁾; auch so dargestellte Präparate liefern leicht Benz-in.

Daß in der Metallierung des Halogenbenzols mit k_a obigen Formelschemas der langsame, RG-diktierende Schritt liegt, wird von folgenden Tatsachen gefordert:

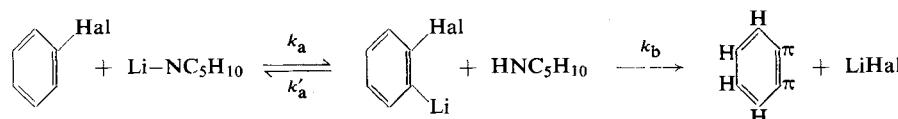
1. Die auf dem Wege des Halogen-Metallaustauschs aus *o*-Brom-halogenbenzol bereiteten Präparate von *o*-Lithium-halogenbenzol gehen bei 20° *unmeßbar rasch* in Benz-in über; nur bei sehr tiefer Temperatur läßt sich das metallierte Halogenbenzol abfangen¹⁹⁾.

2. Der negative induktive Effekt des Halogens, der für die Acidifizierung des *o*-ständigen Wasserstoffs verantwortlich ist, nimmt vom Fluor- zum Jodbenzol ab. Mit Ausnahme der geringfügigen Inversion bei Chlor- und Brombenzol entspricht das der Folge der RG-Konstanten (Tab. 1).

3. Für die zweite Stufe, die Eliminierung des Lithiumhalogenids aus *o*-Lithium-halogenbenzol (k_b des Formelschemas), darf man, entsprechend den Ablösungsarbeiten der Halogen-Anionen, die *umgekehrte* Halogenfolge erwarten. Versuche zum Auffangen des *o*-Lithium-halogenbenzols bestätigten die vom Fluor- zum Brombenzol-Derivat zunehmende thermische Labilität¹⁹⁾; nur bei -100° ließ sich nach kurzer Reaktionszeit *o*-Brom-benzoësäure nach der Carboxylierung fassen²⁰⁾.

Mit Phenyl-lithium und Lithium-piperidid (ohne freies Piperidin) als HHal-abspaltenden Agenzien beobachteten wir eine qualitativ genau übereinstimmende Folge der Halogenbenzol-Reaktivität; hier liegt eine starke Stütze für die Annahme eines gemeinsamen Chemismus.

Der unterschiedliche Einfluß freien Amins auf die RG-Konstante zwingt zu einer schon von J. D. ROBERTS⁷⁾ vorgeschlagenen Modifikation des Mechanismus. *o*-Deutero-fluorbenzol ist zum raschen D,H-Austausch mit Kaliumamid in flüss. Ammoniak befähigt²¹⁾, ohne daß es zur KF-Abspaltung kommt. Das postulierte Metallierungs-Gleichgewicht bietet in unserem Fall eine einfache Interpretation



¹⁸⁾ G. WITTIG und L. POHMER, Chem. Ber. **89**, 1334 [1956].

¹⁹⁾ H. GILMAN und R. D. GORSICH, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2217 [1956]; ebenda **79**, 2625 [1957]; H. GILMAN und T. S. SODDY, J. org. Chemistry **22**, 1715 [1957].

²⁰⁾ Während H. GILMAN und R. D. GORSICH¹⁹⁾ das jeweils noch vorhandene *o*-Lithium-halogenbenzol mittels Carboxylierung bestimmten, haben G. WITTIG und L. POHMER¹⁸⁾ das aus *o*-Halogen-phenyl-magnesiumbromid freigesetzte Benz-in mit Furan umgesetzt; diese Autoren schließen auf eine mit der Elektronegativität des Halogens zunehmende Tendenz zur Metallhalogenid-Abspaltung. Zur Klärung der Diskrepanz bedarf es wohl weiterer Versuche.

²¹⁾ G. E. HALL, R. PICCOLINI und J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4540 [1955].

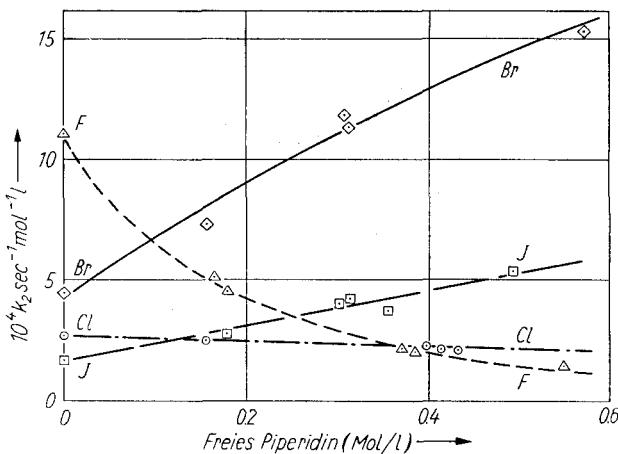
für die von freiem Piperidin ausgelöste *Senkung* der RG-Konstante des *Fluorbenzols* (Tab. 2 und Abbild. 2). Für die Bildung des Benz-ins gilt:

$$\frac{d(\text{Hal}^\ominus)}{dt} = \frac{k_a k_b (\text{C}_6\text{H}_5\text{Hal}) (\text{LiNC}_5\text{H}_{10})}{k'_a (\text{HNC}_5\text{H}_{10})}$$

Überschüssiges Piperidin vermag die Gleichgewichtskonzentration an *o*-Lithium-fluorbenzol wirksam zu vermindern und so die Geschwindigkeit der Arinbildung zu senken. Die extrem hohe Basenkonzentration in flüssigem Ammoniak lässt k_b bei Fluorbenzol überhaupt nicht zum Zug kommen.

Auch die im System 1-Fluor-naphthalin + Lithium-piperidid nachgewiesene Konkurrenz der Substitutionen mit primärer Eliminierung und mit primärer Addition^{10, 22)} steht in Einklang mit einer *reversiblen o-Metallierung* der Fluoraromaten als einleitendem Schritt des Eliminierungsmechanismus. Mit zunehmender Konzentration an Piperidin, also mit der Zurückdrängung der LiF-Abspaltung durch Umkehr der Metallierung, kommt der *Additionsmechanismus* mehr und mehr zum Zug.

Mit dem Übergang zu *Brom-* und *Jodbenzol* erfahren k_a eine Verminderung und k_b eine Steigerung. Jetzt verliert die Entmetallierung mit k'_a an Bedeutung; an die Metallierung schließt sich, da $k_b \gg k'_a$, die LiHal-Abspaltung als rasche Folgereaktion an. Der von J. D. ROBERTS⁷⁾ bei der Reaktion von *o*-Deutero-*brom-* und -*jodbenzol* mit Kaliumamid in flüss. Ammoniak, aber auch mit Lithium-diäthylamid in Äther aufgefundene intramolekulare kinetische Isotopeneffekt lehrt, daß in diesen Systemen der Protonenentzug aus Halogenbenzol *irreversibel* ist. *Chlorbenzol* nahm eine Übergangsstellung ein.

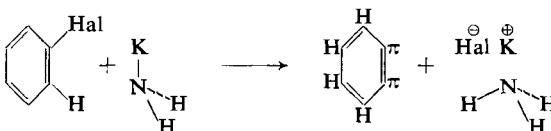


Abbild. 2. Einfluß des freien Piperidins auf die RG-Konstanten der Benz-in-Bildung aus Halogenbenzol mit Lithium-piperidid in Äther bei 20°

Obwohl das experimentelle Material beider Arbeitskreise mit einer Variation der RG-Konstanten k_a , k'_a und k_b im Rahmen obigen Schemas zwanglos erklärbar ist, postulierte ROBERTS⁷⁾ für Brom- und Jodbenzol eine *einstufige* HHal-Abspaltung

²²⁾ R. HUISGEN und J. SAUER, Angew. Chem. 69, 390 [1957].

mittels Kaliumamids ohne eine metallorganische Verbindung oder ein Carbanion²³⁾ als Zwischenstufe; dieser *Mehrzentrenprozeß* könnte über einen 6gliedrigen Ring als Übergangszustand abrollen:



Die Annahme eines solchen *zweiten Chemismus* der Arinbildung, obwohl recht attraktiv, erscheint uns für das System Lithium-piperidid/Äther einstweilen nicht ausreichend motiviert. Ein für alle Halogenbenzole *einheitlicher* Mechanismus erhält auch in der Übereinstimmung der mit Phenyl-lithium und Lithium-piperidid erhaltenen RG-Folgen eine Stütze.

Der unterschiedliche Amin-Einfluß und ROBERTS' HD-Austauschversuche zwingen innerhalb des Formalschemas von S. 197 nicht zur Annahme eines *ungestörten* Metallierungsgleichgewichts beim Fluorbenzol. Mit $k_a > k_b$ für Fluorbenzol und $k_a < k_b$ für Brombenzol sollte man nämlich für Chlorbenzol RG-Konstanten vergleichbarer Größenordnung erwarten. Die für ein solches Folgesystem mit $k_a \approx k_b$ zu erwartende *Induktionszeit*²⁴⁾ haben wir nie beobachtet. Wir halten vielmehr für wahrscheinlicher, daß stets $k_a < k_b$ bleibt. Im Falle des Fluorbenzols bringt $k'_a > k_b$ die Umkehrreaktion der Metallierung zum Zug, während für Brom- und Jodbenzol $k_b \gg k'_a$ gilt²⁵⁾. Auch die erhebliche thermische Labilität der *o*-Lithium-halogenbenzole¹⁹⁾ läßt vermuten, daß stets k_a den langsamsten Teilschritt charakterisiert.

Die Daten der Tab. 1 und 2 gestatten noch eine wichtige Aussage zum *Chemismus der o-Metallierung* der aromatischen Verbindungen. Phenyl-lithium ist wesentlich stärker basisch als das Lithium-piperidid; die Umsetzung des Phenyl-lithiums mit Piperidin vollzieht sich exotherm und vollständig. Dennoch ist das Lithium-piperidid in der HHal-Abspaltung aus Halogenbenzolen *erfolgreicher* als Phenyl-lithium, wovon die um den Faktor 30–90 größeren RG-Konstanten überzeugen. Diese *Verletzung der Basizitätsfolge* zeigt, eine wie gefährliche Vereinfachung in der Formulierung alkaliorganischer Verbindungen als freie Carbanionen und in der Betrachtung der Metallierung als BRÖNSTEDSche Säure-Basen-Reaktion liegt. Sollte doch dann das BRÖNSTEDSche Katalysegesetz²⁶⁾ eine lineare Beziehung der Logarithmen der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten und der p_K -Werte der Basen erwarten lassen!

Wir vermuten vielmehr, daß die Metallierung der Aromaten mittels einer Lithiumbase Li-B über einen *4gliedrigen Ring* abrollt (Abbild. 3). Nicht das Phenyl-lithium, wohl aber das Lithium-piperidid verfügt in der kovalenten Form noch über ein *freies*

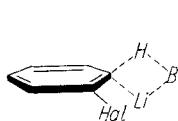
²³⁾ ROBERTS⁷⁾ formuliert den zweistufigen Mechanismus im System $\text{KNH}_2/\text{flüss. NH}_3$ über die freien Aryl-Anionen. Für Äther als Lösungsmittel hat man dagegen zweifellos mit den kovalenten Metall-arylen zu rechnen; vgl. auch S. 199/200.

²⁴⁾ Siehe z. B. R. HUISGEN in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 3/1, S. 138, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1955.

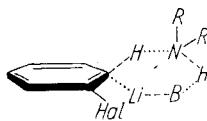
²⁵⁾ Das kinetische System ist das gleiche wie bei den spezif. Salzeffekten der Solvolyse (Mass-law-Effekt), wo auch die Ionisation der langsamste Teilschritt bleibt: C. K. INGOLD, Structure and Mechanism, G. Bell and Sons Ltd., London 1953, S. 360.

²⁶⁾ Vgl. L. P. HAMMETT, Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Comp., New York 1940, S. 222.

Elektronenpaar am basischen Zentrum. Wir halten es für möglich, daß dieses Strukturmerkmal die Bildung des Übergangszustandes, in dem die Base mit einer um 1 höheren



Abbild. 3



Abbild. 4

Koordinationszahl erscheint, erleichtert. Eine Nutzanwendung dieser Diskrepanz zwischen Basizität und RG bot sich in der „katalytischen Arylierung“²⁷⁾.

Wie kommt die Förderung der RG des Brom- und Jodbenzols mit Lithium-piperidid durch freies Piperidin (Tab. 2, Abbild. 2) zustande? Bei diesem Effekt, der möglicherweise auch bei Fluor- und Chlorbenzol vorhanden, dort aber überkompenziert ist, könnte es sich um eine *Solvatationswirkung* handeln. Auch die Möglichkeit eines Eingreifens in den RG-bestimmenden Akt der Metallierung, wie es Abbild. 4 zeigt, ist zu diskutieren. Die annähernd lineare Abhängigkeit von der Piperidin-Konzentration (Abbild. 2) würde eine Auflösung der RG-Gleichung gestatten:

$$\frac{d(\text{Hal}^\ominus)}{dt} = k_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{Hal})(\text{LiNC}_5\text{H}_{10}) + k_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{Hal})(\text{LiNC}_5\text{H}_{10})(\text{HNC}_5\text{H}_{10})$$

Die RG-Konstanten der termolekularen Reaktion würden sich zu 17.6 und $7.30 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1} \text{ Mol}^{-2} l^2$ für Brom- bzw. Jodbenzol errechnen.

Die Abhängigkeit der RG der Arin-Freisetzung aus Halogenaromaten von der Natur des Arylrestes verspricht weitere Aufschlüsse über den Chemismus; diesbezügliche kinetische Messungen befinden sich vor dem Abschluß.

E. ABHÄNGIGKEIT VON DER KONSTITUTION DES LITHIUMAMIDS

Die Fähigkeit der N-Lithium-Derivate verschiedener sek. Amine wurde gegenüber Brombenzol unter Standardbedingungen verglichen. Die meisten RG-Konstanten

Tab. 3. Kinetik der Reaktionen des Brombenzols mit den N-Lithium-Derivaten sek. Amine in Äther bei 20°

Amin	Li-NR ₂	Konzentration in Mol/l HNR ₂	C ₆ H ₅ -Br	$10^5 \cdot k_2$ (sec ⁻¹ Mol ⁻¹ l)
Pyrrolidin	0.358	0.358	0.178	138, 144
Pyrrolidin	0.358	0	0.178	69
Piperidin	0.314	0.314	0.160	113
Piperidin	0.379	0	0.185	44.6
Diäthylamin	0.360	0.360	0.180	11.2, 12.0
Diisobutylamin	0.360	0.360	0.180	8.5, 9.3
Dicyclohexylamin	0.302	0.302	0.196	3.40
Dicyclohexylamin	0.361	0.361	0.180	3.04

der Tab. 3 beziehen sich auf die Umsetzung des Brombenzols mit je 2 Äquivv. der N-Lithium-Verbindung und des freien sek. Amins in Äther. Die Konstanten erstrecken sich über nicht ganz 2 Zehnerpotenzen und verraten einen Einfluß der Basizität des

²⁷⁾ R. HUISGEN, J. SAUER und A. HAUSER, Chem. Ber. 91, 2366 [1958].

Amins und sterischer Faktoren. Obwohl Diäthylamin in wäßr. Medium mit Pyrrolidin und Piperidin im pK_b -Wert nahezu übereinstimmt, zeigen die *N*-Lithium-Ringbasen in der Arin-Freisetzung vor dem Lithium-diäthylamid einen 10fachen Vorzug. Es liegt nahe, die bei der Umsetzung mit den Ringbasen günstigeren Entropieverhältnisse für die höheren *RG*-Konstanten verantwortlich zu machen. Auch die mit zunehmender Alkylverzweigung absinkende spezif. *RG* der Lithium-dialkylamide unterstreicht die Bedeutung des Raumanspruchs der Base.

Die Festlegung der Standardbedingungen bezügl. der Konzentration an freiem sek. Amin entbehrt nicht der Willkür, da wir uns nicht davon überzeugt haben, daß der fördernde Einfluß der freien sek. Base für alle Amine von vergleichbarem Ausmaß ist. Beim Pyrrolidin ist er gemäß Tab. 3 dem des Piperidins ähnlich.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei aufrichtig für die Förderung der Arbeit gedankt. Frau KÄTE RÜCHARDT unterstützte uns mit Fleiß und Geschick bei den kinetischen Messungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Ausführung der kinetischen Messung

Als Reaktionsgefäß dienten 150-ccm-Rundkolben aus Jenaer Geräteglas mit langem Hals und seitlich angesetztem Gaseinleitungsrohr, die vor dem Versuch mit der Gasflamme erhitzt wurden. Unter Stickstoff (Reinigung vgl. 1.c.^{12b}) ließen wir ein abgemessenes Volumen ätherischer Phenyl-lithium-Lösung (1.0–1.2 molar), aus Brombenzol und Lithium bereitet²⁸⁾, einfließen und füllten mit absol. Äther auf 95 ccm auf. Bei den Versuchen mit Lithium-piperidin wurde die schon mit Äther verdünnte Lösung mit soviel ccm einer äther. Piperidinlösung versetzt, wie es den Konzentrationsangaben der Tab. 2 für Lithium-piperidin + Piperidin entspricht. Analoges gilt für die sek. Amine der Tab. 3, bei denen es sich um sorgfältig gereinigte und entwässerte Präparate handelte. Sodann wurde das Gefäß mit Gummikappe verschlossen und unter Reinstickstoff-Druck im Ultrathermostaten auf $20^\circ \pm 0.01^\circ$ gebracht. Durch Einbringen des abgewogenen Halogenbenzols in 5 ccm Ätherlösung, ebenfalls im Thermostaten bei 20° gehalten, wurde die Reaktion gestartet. Nach einiger Übung wurden völlig klare Lösungen erhalten, was die Abwesenheit störender Wasserspuren anzeigen.

Der Probenahme dienten sorgfältig getrocknete Injektionsspritzen (Rekord-Spritzen zu 5 oder 10 ccm) mit 12 cm langer Stahlnadel, mit der die verschließende Gummimembran durchstochen wurde. Ein Eindringen von Luft in das Reaktionsgefäß war dabei ausgeschlossen. Die Reproduzierbarkeit des Probenvolumens lag innerhalb $\pm 0.3\%$. Meist wurden 8–10 Proben à 5 oder 10 ccm entnommen. Vor jedem Probeziehen überzeugten wir uns durch kurzes Herausheben des Reaktionsgefäßes aus dem Thermostaten, daß die Lösung völlig klar war. Eine starke Rotbraufärbung störte nicht und ließ sich nicht unterbinden.

Die recht langsamen Reaktionen des Chlor-, Brom- und Jodbenzols mit Phenyl-lithium (Tab. 1) wurden nur bis zu einem Umsatz von 15–30 % verfolgt. Bei zu langen Reaktionszeiten erwiesen sich nämlich Lösungsmittelverluste (Quellung der Gummikappe; Diffusion des Äthers durch die Gummimembran) als unvermeidlich. Die noch wesentlich langsamere Ätherspaltung durch Phenyl-lithium führte nicht zu nennenswerter Gehaltsminderung. Im System Fluorbenzol + Phenyl-lithium setzte nach 25–35 % Umsatz die Kristallisation des

²⁸⁾ G. WITTIG, Angew. Chem. 53, 242 [1940].

Lithiumfluorids ein, so die Messung begrenzend. Dagegen konnte das LiF bei den Versuchen mit Fluorbenzol + Lithium-piperidin in Lösung gehalten werden, was Meßumsätze bis zu 85 % gestattete. Bei den Reaktionen der anderen Halogenbenzole traten keine Salzausscheidungen auf; allerdings durfte man die Konzentrationen der Tabb. 1 und 2 nicht wesentlich überschreiten. Bei den Versuchen mit überschüssigem Piperidin bildete das Auskristallisierten von Inhaltsstoffen bei Piperidin-Konzentrationen > 0.6 Mol/l eine Grenze.

Potentiometrische Bestimmung des Chlorids, Bromids und Jodids

Die Probe der Reaktionslösung wurde in 100 ccm 0.2*n* salpetersaurer 5-proz. Bariumnitrat-Lösung eingespritzt, wobei die Reaktion durch Hydrolyse der Lithiumbase sofort unterbrochen wurde. Nach Abdunsten des Äthers wurden die Halogenanionen mit 0.1*n* AgNO₃ potentiometrisch titriert. Ein mit Silberhalogenid beladenes Silberblech (30 cm²) diente als Elektrode. Vergleichselektrode war eine mit AgCl überzogene Silberdrahtspirale in 0.1*n* HCl; der Stromschlüssel war mit 15-proz. Ammoniumnitrat-Lösung gefüllt. Das Potential wurde an einem empfindlichen Röhrenvoltmeter (L. PUSL, München) abgelesen. Der Zusatz von Bariumnitrat soll einen scharfen Äquivalenzsprung bei der Bestimmung mehrerer Halogenionen nebeneinander gewährleisten²⁹⁾. Bei allen Versuchen war das mit dem Phenyl-lithium eingeschleppte Lithium-bromid, im Blindtest ermittelt, abzuziehen.

Die Auswertung der Titrationskurven erfolgte nach F. L. HAHN³⁰⁾. Der Äquivalenzsprung Chlorid/Bromid verlor mit fortschreitender Reaktion an Schärfe. Die Differenz der in jedem Fall exakt bestimmbar Menge an Gesamthalogenid und des Bromid-Blindwertes ergab die bei der Reaktion freigesetzte, gesuchte Halogenmenge. So ließen sich Chlorid und Jodid neben Bromid noch bei einem Verhältnis 1:10 mit einer Genauigkeit von besser als 1 % erfassen. Vorversuche hatten ergeben, daß Zusätze von Lithium-, Piperidinium- oder N-Phenyl-piperidinium-nitrat ohne Einfluß waren. Die Verschmutzung der Elektrode mit Reaktionsprodukten machte eine häufige Reinigung erforderlich.

Die RG-Konstanten wurden graphisch im Diagramm

$$\frac{1}{(\text{LiB})_0 - (\text{C}_6\text{H}_5\text{Hal})_0} \log \frac{(\text{C}_6\text{H}_5\text{Hal})_0 [(\text{LiB})_0 - x]}{(\text{LiB})_0 [(\text{C}_6\text{H}_5\text{Hal})_0 - x]} \quad \text{gegen } t$$

ermittelt, wobei *x* die Konzentration des freigesetzten Halogenions ist (vgl. Abbild. 1). Die meisten Bestimmungen wurden doppelt ausgeführt und lieferten innerhalb von $\pm 2.5\%$ übereinstimmende RG-Konstanten.

Bestimmung des Lithiumfluorids

Nach Hydrolyse der Analysenprobe und Vertreiben des Äthers wurde mit verd. HNO₃ auf *p*H 3.5—3.7 gebracht, evtl. von Harzen abfiltriert und in einem Volumen von ca. 40 ccm das Fluoranion durch tropfenweise Zugabe von Bleinitratlösung als Bleibromofluorid gefällt¹³⁾; ein Bromidzusatz erübrigte sich, da die Reaktionslösung bereits LiBr enthielt. Nach Absaugen wurde mit gesätt. PbBrF-Lösung gewaschen, mit warmer verd. HNO₃ aus dem Filteriegel gelöst und der potentiometrischen Bromidbestimmung unterworfen.

Die Genauigkeit hängt wesentlich von einer möglichst stöchiometrischen Zugabe des Bleinitratis ab¹³⁾. Meist wurde in einer ersten kinetischen Messung die Zeit-Umsatz-Kurve nur grob ermittelt; diese erlaubte es, in einer zweiten Messung größere Bleinitrat-Überschüsse zu vermeiden. Die Streuung der Einzelwerte war größer als bei der Bestimmung der übrigen Halogenide.

29) E. MÜLLER, Die elektrochemische Maßanalyse, Verlag Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig, 1926, S. 106. 30) Z. analyt. Chem. 87, 263 [1932].