

ROLF HUISGEN, WILHELM MACK¹⁾, KLAUS HERBIG²⁾,
NELE OTT und ELISABETH ANNESER

Nucleophile aromatische Substitutionen, XIV³⁾

Partielle Geschwindigkeitskonstanten der Arin-Bildung aus Bromaromaten mittels Lithiumpiperidids

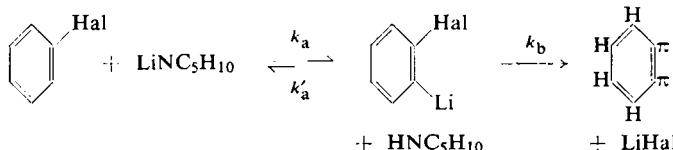
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 14. Oktober 1959)

Die kinetischen Daten der Arin-Freisetzung aus Arylhalogeniden (27 Derivate des Brombenzols, 3 des Chlorbenzols, 6 Bromderivate kondensierter Systeme) befinden sich im Einklang mit der *o*-Metallierung als *RG*-bestimmendem Schritt. Die partiellen *RG*-Konstanten der subst. Brombenzole entsprechen der Erwartung für die aromatischen CH-Aciditäten und zeigen eine Korrelation zu den p_{K_a} -Werten subst. Pyridiniumsalze. Einige Besonderheiten bei den *m*-subst. Brombenzolen sowie die *RG*-Folge Brombenzol < 1-Brom- < 2-Brom-naphthalin < 9-Brom-phenanthren werden diskutiert. Die Beschleunigung der Arin-Freisetzung durch freies Piperidin hängt stark von der Natur des Arylbromids ab.

A. RG-BESTIMMENDER SCHRITT UND ERMITTlung DER PARTIELLEN RG-KONSTANTEN

Studien zum Mechanismus der Arin-Freisetzung aus Halogenaromaten mit Lithium-dialkylamiden in Äther führten R. HUISGEN und J. SAUER⁴⁾ zu einem Zweistufenmechanismus, der für Halogenbenzol und Lithiumpiperidid formuliert sei:



Stets ist die primäre Metallierung in *o*-Stellung zum Halogen (k_a) der langsamste Teilschritt, dem sich die Lithiumhalogenid-Eliminierung (k_b) oder die Entmetallierung des *o*-Lithium-halogenbenzols (k'_a) als rasche konkurrierende Folgereaktionen anschließen. Im Falle des Brombenzols kommt k'_a nicht zum Zug, so daß das Benz-in mit der *RG*-Konstante k_a freigesetzt wird.

Kinetische Daten legen nahe, daß es sich bei dieser Metallierung nicht um eine einfache Säure-Basen-Reaktion im Sinne eines Protonenübergangs handelt⁴⁾. Ein *gleichzeitiger* Platzwechsel des Wasserstoffs und Lithiums vermeidet das Auftreten von Ionenladungen im wenig polaren Äther und erklärt die Diskrepanz zwischen Basizität und Metallierungs-geschwindigkeit⁴⁾.

¹⁾ Aus der Diplomarb. W. MACK, Univ. München 1958, und Dissertat. Univ. München 1959.

²⁾ Aus der Diplomarb. K. HERBIG, Univ. München 1959.

³⁾ XIII. Mitteil.: R. HUISGEN und W. MACK, Chem. Ber. 93, 332 [1960].

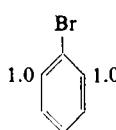
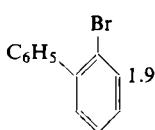
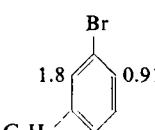
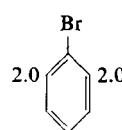
⁴⁾ Chem. Ber. 92, 192 [1959].

Wenn verallgemeinernd im System Arylbromid/Lithiumbase stets die Metallierung in der *o*-Position *RG*-bestimmend ist, dann sollte bei Variation des Arylrestes die Geschwindigkeitsfolge den Aciditäten der aromatischen CH-Bindungen entsprechen. Die experimentellen Daten über CH-Aciditäten von Aromaten sind so mager, daß wir uns mit einer theoretischen Diskussion des Substituenteneinflusses begnügen müssen.

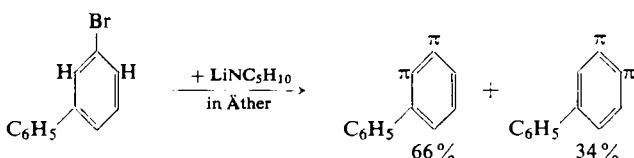
Für die Freisetzung der Arine aus Bromaromaten sind Lithiumamide prinzipiell geeigneter als lithiumorganische Verbindungen, da letztere in einen raschen Halogen-Metall-Austausch eintreten. Die Umsetzung mit Lithiumpiperidid in Äther in Gegenwart von freiem Piperidin ist als Modellsystem brauchbar, da sie in guten Ausbeuten zu stabilen tert. Aminen führt⁵⁾. Die Verwendung von 2 Äquivv. Lithiumpiperidid gibt Konzentrations-Zeit-Funktionen, die sich nach dem Gesetz der zweiten Ordnung auswerten lassen⁴⁾. Das Lithiumpiperidid wurde aus LiBr-haltigem Phenyllithium bereitet. Der kinetischen Verfolgung diente die potentiometrische Titration des freigesetzten Bromidions. Die gemessenen *scheinbaren RG*-Konstanten sind als Vergleichswerte voll brauchbar; sie sind um etwa den Faktor 5 kleiner als die *wahren k*₂-Werte, welche die Bildung des inaktiven Komplexes aus Lithiumpiperidid und Lithiumbromid berücksichtigen³⁾.

Die Tabb. 4–6 im Versuchsteil enthalten die Konzentrationen und gemessenen *RG*-Konstanten. Zur Diskussion der Beziehungen zwischen Struktur und Reaktionsgeschwindigkeit sind die *partiellen RG*-Konstanten (*k*_p) besser geeignet. Da im Brombenzol die beiden *o*-Wasserstoffatome gleichberechtigt in die Metallierung eingehen, dient die halbe *RG*-Konstante des Brombenzols als Einheit. In den Tabb. 1 und 2 finden sich die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Wasserstoffatome von Brombenzol-Derivaten und Brom-polycyclen in Vielfachen dieser Einheit ausgedrückt.

Die Ableitung der *k*_p-Werte sei an den Brom-biphenylen illustriert:

	$10^4 k_2$ (l/Mol·Sek.)	1.0		1.9		1.8		2.0
		11.7		11.2		0.91		23.9

Bei den *o*- und *p*-substituierten Brombenzolen sind die Beziehungen klar. Bei den *m*-substituierten lehrt eine Produktanalyse, in welchem Verhältnis die Eliminierung zu den beiden stellungsisomeren Arinen führt. Unter Hinweis auf den Versuchsteil diene *m*-Brom-biphenyl als Beispiel.



⁵⁾ R. HUISGEN und J. SAUER, Chem. Ber. **91**, 1453 [1958]; J. SAUER, R. HUISGEN und A. HAUSER, ebenda **91**, 1461 [1958].

B. DERIVATE DES BROMBENZOLS

Im Falle des *p*-Dibrom-benzols wurden 4 reaktive Positionen und beim *o*-Dibrom-benzol deren 2 berücksichtigt. Bei den Brom-fluorbenzolen wurde nur die HBr-Abspaltung gemessen, jedoch die Korrektur nach der simultanen HF-Ablösung durchgeführt. Die partiellen RG-Konstanten der 3 isomeren Chlor-benzotrifluoride wurden auf Chlorbenzol bezogen; sie sind nicht streng mit den übrigen Daten der Tab. 1 vergleichbar.

Tab. 1. Partielle RG-Konstanten (k_p) der Arin-Freisetzung aus Brombenzol-Derivaten mittels Lithiumpiperidids und Piperidins in Äther bei 20°. Die Kursivzahlen bedeuten obere Grenzen

Subst. Brombenzol	Br		Br			
		H in Pos. 6		Pos. 2		Pos. 2
-CH ₃	0.50		0.35	0.38		0.45
-CH(CH ₃) ₂	0.37		0.19	0.44		0.53
-C ₆ H ₅	1.9		1.8	0.91		2.0
-Br	140		940	<40		83
-F	34		1700	<40		25
-OCH ₃	1.4		600	<30		1.2
-N(CH ₃) ₂	0.58		7.3	<0.3		0.23
-CF ₃ *)	4.6		58	<12		3.4
-CO-NC ₅ H ₁₀	(4300)		0.14	<0.04		0.05

*) Abkömmlinge des Chlorbenzols.

Alkylreste führen dem Benzolkern im induktiven und Hyperkonjugationseffekt Elektronen zu. Der erwarteten Aciditätsverminderung des Kernwasserstoffs der Alkylbenzole entsprechen partielle RG-Konstanten kleiner als 1.0 bei den Bromtoluolen und Bromcumolen. Der Vergleich der *p*-Isomeren zeigt, daß der RG-senkende Einfluß der Isopropylgruppe etwas kleiner ist als der des Methyls. Wenn der k_p -Wert der 2-Position des *m*-Brom-cumols unter den Wert des *m*-Brom-toluols auf 0.19 absinkt, ist hier wohl ein behindernder Orthoeffekt im Spiel.

Der *Phenylrest* wirkt als Substituent in *m*-Stellung elektronenanziehend, während die *p*-Stellung wenig beeinflußt wird⁶⁾. Die k_p der Brom-biphenyle zeigen mit Werten > 1 die acidifizierende Wirkung *m*-ständigen Phenyls und den geringen Effekt in der *p*-Stellung (Position 6 des *m*-Brom-biphenyls). Im *m*-Brom-biphenyl wird trotz der sterischen Behinderung der Wasserstoff in Position 2 doppelt so rasch in die Arinbildung einbezogen wie in 6; die acidifizierenden Einflüsse der beiden *o*-Substituenten summieren sich in der CH-Bindung der Stellung 2.

Viel stärker ist diese Aciditätssteigerung bei den *Dibrom- und Fluor-brombenzolen*. Schon die partiellen RG-Konstanten der *o*- und *p*-Isomeren verraten einen kräftigen

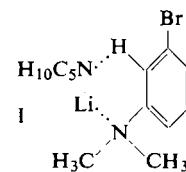
⁶⁾ Nach L. P. HAMMETT, Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Comp., New York 1940, S. 188 beträgt die σ -Konstante für *m*-C₆H₅ + 0.218, die für *p*-C₆H₅ + 0.009. Dem Phenylrest kommt ein negativer induktiver Effekt zu, wie der Einfluß auf Amin-Basizität und Carbonsäure-Acidität zeigt: J. F. J. DIPPY, Chem. Reviews 25, 151, 178 [1939]; B. M. WEPSTER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 71, 1171 [1952].

reaktivitätsfördernden Einfluß des *m*-ständigen, zweiten Substituenten. Bei den von 2 acidifizierenden Gruppen flankierten CH-Bindungen der *m*-Dihalogenbenzole erreichen die k_p -Werte die Größenordnung dreier Zehnerpotenzen. Die Bildung des 4-Halogenbenz-ins ist hier nicht mehr nachweisbar; die Kursivzahlen der Tab. I beziehen sich auf die untere Nachweisgrenze des *N*-[*p*-Halogen-phenyl]-piperidins bei der IR-Analyse der Reaktionsprodukte.

Daß Anisol etwas saurer ist als Benzol, geht schon aus der Möglichkeit seiner *o*-Metallierung mittels Phenyllithiums⁷⁾ hervor. Die k_p -Werte des *o*- und *p*-Brom-anisols mit 1.4 und 1.2 zeigen den mäßigen Einfluß der *m*-ständigen *Methoxylgruppe*. Mit dem Wert 600 profitiert die Position 2 des *m*-Brom-anisols so erheblich von der Aciditätssteigerung durch *o*-ständiges Methoxyl, daß die Reaktion in 6 gar nicht mehr zum Zug kommt. Der induktive elektronenanziehende und der mesomere elektronenliefernde Effekt der Methoxylgruppe beeinflussen die Ablösbarkeit des kerngebundenen Wasserstoffs als Proton entgegengesetzt. Wenn die induktive Aciditätssteigerung wirksamer ist, bedeutet das nicht, daß schon im Grundzustand des Anisols dieser Effekt stärker sein muß⁸⁾. Die Funktion der Acidität schließt nämlich die *Stabilisierung des Anions* ein. Beim Austausch des Wasserstoffs gegen Lithium wird das Kohlenstoffatom zum Träger einer δ^- -Ladung, die zum Teil vom Methoxyl im induktiven Effekt übernommen werden kann.

Bei der *Dimethylaminogruppe* überwiegt der aciditätsmindernde, mesomere Effekt den induktiven. *o*- und *p*-Brom-dimethylanilin zeigen $k_p < 1$. Obwohl die zur Aminfunktion *o*-ständige CH-Bindung stärker vom mesomeren Effekt beeinflußt sein sollte, fällt die 2-Stellung des *m*-Brom-dimethylanilins mit 7.3 ganz aus dem Rahmen, während eine Reaktion in 6 nicht nachweisbar ist. Am wahrscheinlichsten dünkt uns eine primäre Koordination des Lithiumpiperids am freien Elektronenpaar des basischen Substituenten. Mit dieser Anlagerung gemäß I erhält der Anilinstickstoff Ammonium-Charakter, was über die steigende Elektronegativität induktiv zur Acidifizierung des Nachbar-CH beiträgt. Wir haben allerdings keine klare Vorstellung, wie das Lithium letztlich die Bindungsbeziehung zum Kohlenstoff aufnimmt. Auch hier geht jedenfalls das Lithiumpiperid mit erster Ordnung in die Reaktion ein.

Unsere Vermutung, daß auch schon die hohe partielle *RG*-Konstante des *m*-Bromanisols auf eine entsprechende koordinative Beanspruchung des Methoxylsauerstoffs



⁷⁾ G. WITTIG, U. POCKELS und H. DRÖGE, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1903 [1938]; H. GILMAN und R. L. BEBB, J. Amer. chem. Soc. **61**, 109 [1939]; H. GILMAN und F. J. WEBB, ebenda **62**, 987 [1940].

⁸⁾ Die Dipolmomente des Anisols und substituierter Anisole zeigen, daß im Grundzustand der elektronenliefernde mesomere Effekt der Methoxylgruppe den negativen induktiven übertrifft; vgl. C. P. SMYTH, Dielectric Behavior and Structure, McGraw-Hill Book Comp., New York 1955, S. 312.

⁹⁾ Bei der D.H-Austauschreaktion mit KNH_2 in fl. NH_3 fanden G. E. HALL, R. PICCOLI und J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4540 [1955], daß die Aktivierung durch $-\text{CF}_3$ stärker ist als die durch $-\text{OCH}_3$ und mit der Entfernung weniger rasch absinkt. Dagegen erwies sich nach J. D. ROBERTS und D. Y. CURTIN, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1658 [1946], in der Konkurrenz um *n*-Butyllithium in Äther das Anisol aktiver als Benzotrifluorid; unter diesen Bedingungen tritt das diskutierte Koordinationsphänomen in Erscheinung.

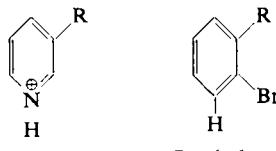
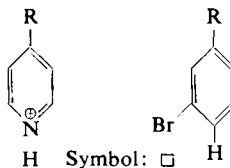
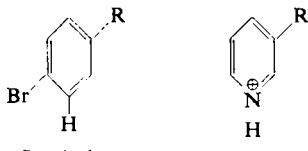
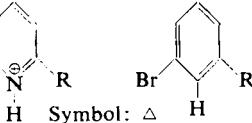
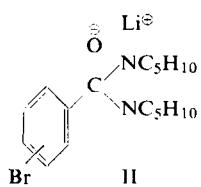
zurückgeht, findet in den Daten der Chlor-benzotrifluoride eine Stütze. Die *Trifluormethylgruppe* acidifiziert stärker als das Methoxyl¹⁰⁾, wie der Vergleich der *o*- und *p*-Isomeren in Tab. I lehrt. Dennoch übersteigt der k_p -Wert des *m*-Brom-anisols den des *m*-Chlor-benzotrifluorids um das 10fache; die CF₃-Gruppe bietet nicht die Möglichkeit einer primären Koordination. Diese einleitende komplexe Bindung des Lithiums am Methoxylsauerstoff wurde übrigens zuvor schon mehrfach behauptet¹⁰⁾ und bestritten¹¹⁾.

Unter den *Brom-benz-piperididen* reagiert das *o*-Isomere ganz nach dem additiven Mechanismus der nucleophilen Substitution; das Produkt verrät nämlich keine Um lagerung. Die Erwartung, daß die elektronenanziehende substituierte Carbonamidgruppe im *m*- und *p*-Isomeren *RG*-beschleunigend wirkt, findet sich in Tab. I nicht erfüllt. Die Vermutung, daß die drastische Aciditätsminderung auf eine Anlagerung des Lithiumpiperidids an die Carbonamidgruppe zu II zurückgeht, wurde unabhängig bestätigt: Die Benz-in-Freisetzung aus Brombenzol mit 2 Äquiv. Lithiumpiperid in Äther bei 20° wurde auf Zusatz von 1 Äquiv. *N*-Benzoyl-piperidin hin um den

Faktor 3.5 verlangsamt, was eine Blockierung der Lithiumbase beweist. An ähnliche Addukte von Alkalialkoholat an Carbonester in Ätherlösung¹²⁾ sei hier erinnert.

Unsere These von der Metallierung als *RG*-bestimmendem Akt der Arinbildung aus Bromaromaten findet nicht nur in der theoret. Diskussion der CH-Aciditäten, sondern auch im Vergleich mit den pK_a -Werten subst. Pyridiniumsalze Nahrung.

H. C. BROWN und D. H. McDANIEL¹³⁾ studierten elektronische Substituenteneffekte an Hand der Säuredissociation geeigneter Pyridinium-Ionen. Wenn wir die Protonablösung aus dem Pyridinium-Ion mit der aus Brombenzol in Parallelle setzen, dann ergeben sich folgende Analogien:



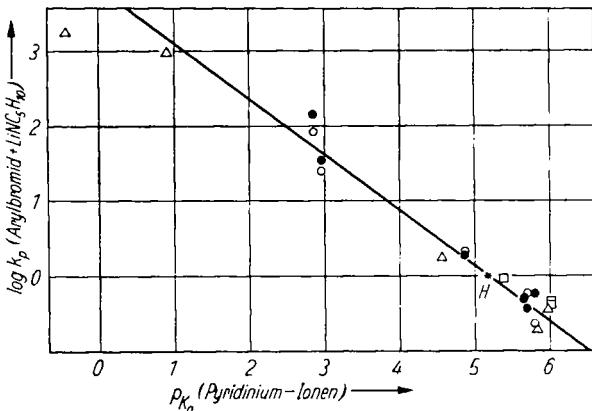
¹⁰⁾ J. D. ROBERTS und D. Y. CURTIN⁹⁾; S. V. SUNTHANKAR und H. GILMAN, J. org. Chemistry **16**, 8 [1951]. Auch die *cis*-Eliminierung bei der Ätherspaltung mittels n-Butyllithiums fordert eine einleitende Koordination des Lithiums am Äthersauerstoff: R. L. LETTSINGER und E. BOBKOV, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2649 [1953].

¹¹⁾ Anisol wird mit Diphenyl-lithium-natrium rascher metalliert als mit Phenyllithium, was G. WITTRIG und E. BENZ, Chem. Ber. **91**, 873 [1958], zur Ablehnung der primären Komplexbildung am Sauerstoff veranlaßte.

¹²⁾ F. ADICKES, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1992 [1925].

¹³⁾ J. Amer. chem. Soc. **77**, 3752, 3756 [1955].

Die Abbild. verrät eine in erster Näherung *lineare* Beziehung zwischen den Pyridinium- pK_a -Werten und den Logarithmen unserer partiellen RG-Konstanten¹⁴⁾. Angesichts der Verschiedenartigkeit der beiden Systeme, deren thermodynamische und kinetische Eigenschaften verglichen werden, ist die Korrelation überraschend gut.



Korrelation der pK_a -Werte substituierter Pyridiniumsalze¹³⁾ und der Logarithmen der partiellen RG-Konstanten der Arinbildung aus Bromaromaten (Tab. 1); zu den Symbolen vgl. Formelschema S. 416

Die Abweichungen von der Linearität — sie ist beim *m*-Brom-fluorbenzol am größten — gehen auf folgende Unterschiede der beiden Systeme zurück:

1. Bei der Dissoziation der Kationsäure entsteht das neutrale Pyridinderivat, während aus der Metallierung des Brombenzols eine Verbindung mit anionisiertem Kohlenstoff hervorgeht.
2. Mesomere Effekte des Pyridiniumstickstoffs mit elektronenliefernden Substituenten in 2 oder 4 haben in den 3-substituierten 2-Lithium-brombenzolen keine Analogie.
3. Bei der Ionisation der Pyridinium-Ionen handelt es sich um einfache Protonenübergänge im polaren Lösungsmittel. Der Bildung lithiumorganischer Verbindungen bei der Metallierung in Äther liegt ein Mehrzentrenprozeß⁴⁾ zugrunde, in dessen Verlauf keine vollen Ionenladungen auftreten.

Dominierend für den RG-bestimmenden Schritt der Metallierung ist somit die CH-Acidität. Das früher gegebene Schema eines Mehrzentrenprozesses der Metallierung⁴⁾ möchten wir übrigens nicht als elektrophile Substitution verstanden sehen, in deren Zwischenstufe der aromatische Kern eine positive Formalladung beherbergt. Der Substituenteneinfluß beider Reaktionen ist völlig verschieden. Auch über den räumlichen Ablauf des Wasserstoff-Lithium-Austauschs lässt sich noch keine definierte Aussage machen¹⁵⁾. Möglicherweise kommt die cyclische Elektronenverschiebung in der Ebene des aromatischen Kerns zustande.

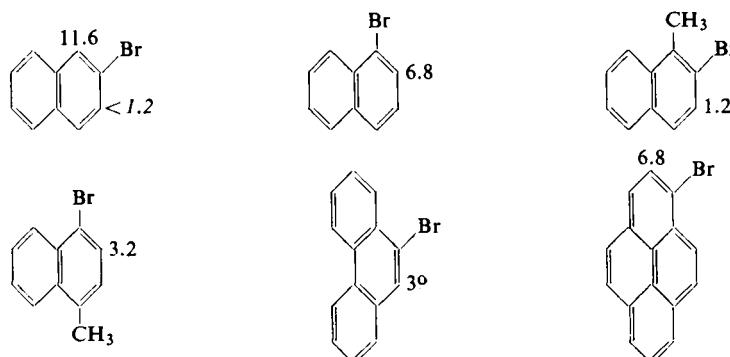
¹⁴⁾ Die in beiden Systemen auftretenden Substituenten sind -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C₆H₅, -Br und -F. Zum Vergleich mit -N(CH₃)₂ der Tab. 1 wurde der pK_a des 3-Amino-pyridins herangezogen; die Werte für 2- und 4-Amino-pyridin werden zu stark durch Mesomerie gesteigert.

¹⁵⁾ In Abbild. 3 und 4 der Mittel. VIII⁴⁾ wurden die Li-haltigen Ringe senkrecht zur Kernebene gezeichnet. Ein ähnlicher Mehrzentrenprozeß, allerdings unter Betonung der elektrostatischen Bindungskräfte, wurde für die Metallierung von Aromaten mit RNA diskutiert: D. BRYCE-SMITH, J. chem. Soc. [London] 1954, 1079; D. BRYCE-SMITH, V. GOLD und D. P. N. SATCHELL, ebenda 1954, 2743.

C. POLYCYCLISCHE BROMAROMATEN

Naphthalin ist saurer als Benzol, wie die Möglichkeit seiner Metallierung mittels Phenyl-natriums oder n-Butyllithiums¹⁶⁾ lehrt. Der Wasserstoff-Metall-Austausch vollzieht sich dabei in 1-Position 2.5 mal rascher als in 2; offensichtlich kommt dem Naphthyl-(1)-Anion ein niedrigeres Energieniveau zu, wofür vielleicht der induktive Effekt des benachbarten Benzolkerns verantwortlich ist. Auch bei den Additionen von Lithiumbasen an 1.2-Naphthin bestimmt dieses Phänomen die Orientierung¹⁷⁾.

Tab. 2. Partielle RG-Konstanten der Arin-Freisetzung aus polycyclischen Bromaromataten mittels Lithiumpiperidids und Piperidins in Äther bei 20°.
Kursivzahlen kennzeichnen obere Grenzen



Es nimmt daher nicht wunder, daß die Arinbildung aus Bromnaphthalinen rascher erfolgt als aus Brombenzol, insbesondere, wenn der 1-ständige Wasserstoff in die Reaktion einbezogen wird (Tab. 2).

Weit weniger klar ist dagegen, warum der 2-ständige Wasserstoff unter dem Einfluß von Brom in 1-Position etwa 3 mal schneller reagiert als bei Aktivierung durch Brom in 3 (zweite β -Stellung; vgl. 2-Brom-naphthalin und 2-Brom-1-methyl-naphthalin). Eine mögliche Erklärung bietet die Betrachtung des Leitungsmechanismus der elektrostatischen Acidifizierung durch die CBr-Bindung. Das Dipolfeld der polaren CBr-Bindung beeinflußt die Umgebung elektrostatisch sowohl durch eine direkte Wirkung durch den Raum (*Feldeffekt*) als auch durch eine *Induktion* über das kovalente Bindungssystem¹⁸⁾. Die für letztere maßgebende Polarisierbarkeit hat für die CC-Doppelbindung bei kleinerem Bindungsabstand einen etwa 4 mal größeren Wert als für die Einfachbindung. WATERS¹⁸⁾ vergleicht eine Doppelbindung in einer gesättigten Kette gar mit einem „Leiter im polarisierten Dielektrikum“. Nun kommt bekanntlich der 1.2-Bindung des Naphthalins ein höherer „Doppelbindungscharakter“ zu als der 2.3-Bindung; die Bindungsordnungen (bond orders) betragen 1.73 bzw.

16) H. GILMAN und R. L. BEBB, J. Amer. chem. Soc. **61**, 109 [1939].

17) R. HUISGEN und L. ZIRNGIBL, Chem. Ber. **91**, 1438, 2375 [1958].

18) W. A. WATERS, J. chem. Soc. [London] **1933**, 1551; F. H. WESTHEIMER, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1977 [1939]; R. P. SMITH, T. REE, J. L. MAGEE und H. EYRING, ebenda **73**, 2263 [1951]; J. D. ROBERTS und W. T. MORELAND, ebenda **75**, 2167 [1953]; J. D. ROBERTS und R. A. CARBONI, ebenda **77**, 5554 [1955].

1.60¹⁹⁾. Der durch das Bindungssystem übertragene Anteil des C—Br-Dipolfeldes ist folglich für die 1.2- größer als für die 2.3-Bindung des Naphthalins. Die Acidifizierung der benachbarten CH-Bindung sollte daher mit steigender Bindungsordnung der leitenden CC-Bindung zunehmen.

Wenn man das 9-Brom-phenanthren als Abkömmling des 2-Brom-naphthalins betrachtet, dann ist es erstaunlich, daß ein über die Positionen 3 und 4 angegliederter Benzolkern die partielle *RG*-Konstante noch einmal nahezu vervierfacht. Die *RG*-Steigerung kann entweder durch einen Aciditätsunterschied der Kohlenwasserstoffe Phenanthren und Naphthalin oder aber durch die wiederum höhere Bindungsordnung der 9.10-Bindung des Phenanthrensystems zustandekommen; im letzteren Falle wäre die wirksamere elektrostatische Acidifizierung im 9-Brom-phenanthren verantwortlich. Der experimentelle Vergleich der Aciditäten aromatischer Kohlenwasserstoffe wurde in Angriff genommen.

D. DER EINFLUSS DES PIPERIDINS AUF DIE *RG*-KONSTANTEN DER ARIN-FREISETZUNG

Obwohl Piperidin in die Stöchiometrie der Arinbildung aus Halogenaromaten und Lithiumpiperidid nicht eingeht, beeinflußt es die *RG*-Konstante erheblich, was seinerzeit zur Klärung des Zweistufenschemas (S. 412) beitrug⁴⁾. Der positive Amineinfluß auf die *RG*-Konstanten des Brom- und Jodbenzols wurde versuchsweise mit der Einbeziehung einer Piperidinmoleköl in den cyclischen Übergangszustand des Wasserstoff-Lithium-Austauschs bei der Metallierung interpretiert. Trotz eines größeren Versuchsmaterials bietet sich auch jetzt noch keine völlige Klarheit, so daß wir uns mit einer Wiedergabe der Fakten begnügen (Tab. 3).

Die Daten erlauben folgende Schlüsse:

- Bei Verwendung LiBr-freien Lithiumpiperidids ist die Reaktionsbeschleunigung durch Piperidin stärker als in LiBr-haltiger Lösung. Vermutlich wird die Desaktivierung des Lithiumpiperidids durch LiBr³⁾ infolge der komplexen Bindung des LiBr mit Piperidin zurückgedrängt.
- Die *RG*-Konstante steigt weniger mit der absoluten Konzentration an Piperidin als mit dem Verhältnis Piperidin:Lithiumpiperidid. Beim Brombenzol ergab sich eine lineare Beziehung zwischen *RG*-Konstante und dem Verhältnis $\text{HNC}_5\text{H}_{10} : \text{LiNC}_5\text{H}_{10}$ bis zu 5.
- Die Reaktionsbeschleunigung durch Piperidin hängt vom Arylbromid ab. Sie nimmt ab in der Folge 1-Brom-naphthalin > *o*-Brom-toluol > Brombenzol > *p*-Brom-dimethylanilin > 9-Brom-phenanthren > *p*-Brom-anisol. *o*-Dibrom-benzol und *m*-Brom-anisol sind nahezu unempfindlich gegenüber Piperidin, während *p*-Fluor-brombenzol, *m*-Brom-benzotrifluorid und *m*-Dibrom-benzol gar eine negative Piperidin-Abhängigkeit zeigen. Das letztere Phänomen tritt bei hohen absoluten k_2 -Werten auf und geht zweifellos auf die Entmetallierung der *o*-Lithiumverbindung (k'_a von S. 412) zurück. Es erscheint plausibel, daß die Metallierung viel stärker von der Acidität des Arylbromids beeinflußt wird als die nachfolgende LiBr-Abspaltung.

¹⁹⁾ C. A. COULSON und H. C. LONGUET-HIGGINS, Rev. Sci. **85**, 929 [1947]; Definition der bond order nach C. A. COULSON, Proc. Roy. Soc. [London], Ser. A. **169**, 413 [1938]. Die entsprechenden Bindungsabstände betragen 1.356 bzw. 1.404 Å nach S. C. ABRAHAMS, J. M. ROBERTSON und J. G. WHITE, Acta crystallogr. [London] **2**, 233, 238 [1949]; F. R. AHMED und D. W. J. CRUIKSHANK, Acta crystallogr. [Copenhagen] **5**, 852 [1952].

Tab. 3. Kinetik der Arin-Freisetzung aus Arylbromiden mittels 2 Äquivv. Lithiumpiperidids in Äther: Einfluß der Konzentration des Piperidins

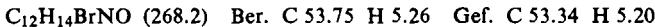
ArBr und Temp.	Anfangskonz. in mMol/l			LiNC ₅ H ₁₀ : HNC ₅ H ₁₀	10 ⁴ · k ₂ (l/Mol · Sek.)
	LiBr	LiNC ₅ H ₁₀	HNC ₅ H ₁₀		
Brombenzol 20°	400	380	0	1:0	4.46
	320	314	157	1:0.5	7.3
	315	309	309	1:1	11.9
	395	379	569	1:1.5	15.3
1.1 Äquivv. LiNC ₅ H ₁₀ auf 1 C ₆ H ₅ Br	0	160	0	1:0	11.3
	0	155	155	1:1	58.4
	0	155	310	1:2	88.5
	0	155	465	1:3	130
	0	155	620	1:4	167
	0	155	775	1:5	195
<i>o</i> -Brom-toluol 20°	410	397	0	1:0	1.5
	410	397	397	1:1	2.90
	280	270	410	1:1.5	4.76
<i>p</i> -Brom-dimethylanilin 20°	110	105	0	1:0	1.28
	312	300	300	1:1	2.67
	110	105	157	1:1.5	3.34
<i>p</i> -Brom-anisol 20°	252	244	0	1:0	8.67
	310	300	300	1:1	13.9
	252	244	370	1:1.5	14.5
<i>m</i> -Brom-biphenyl 20°	80	74	74	1:1	17.1
	320	310	310	1:1	15.3
1-Brom-naphthalin 20°	310	299	0	1:0	12.7
	300	290	290	1:1	39.6
	310	299	450	1:1.5	53.4
<i>m</i> -Brom-dimethylanilin 20°	65	62	62	1:1	44.0
	320	310	310	1:1	42.7
9-Brom-phenanthren 20°	67	64	0	1:0	142
	67	64	64	1:1	225
	365	350	350	1:1	192
	67	64	127	1:2	364
<i>o</i> -Dibrom-benzol 20°	59	56	56	1:1	1650
	57	54	160	1:3	1680
<i>m</i> -Brom-anisol 0°	0	46	0	1:0	2780
	0	43	43	1:1	2970
	0	39	117	1:3	3350
<i>p</i> -Fluor-brombenzol 20°	60	58	0	1:0	446
	58	56	56	1:1	296
<i>m</i> -Brom-benzotrifluorid 20°	60	58	0	1:0	4000
	59	57	57	1:1	2620
	55	53	160	1:3	2500
<i>m</i> -Dibrom-benzol 0°	0	23	0	1:0	7000
	0	32	32	1:1	4700
<i>m</i> -Fluor-brombenzol 0°	0	22	22	1:1	9650
	0	21	63	1:3	6300

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE schulden wir für die Förderung mittels Sachbeihilfen aufrichtigen Dank. Die Chlorbenzotrifluoride und zahlreiche weitere Ausgangsmaterialien verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen der FARBWERKE HOECHST, Frankfurt-Höchst.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Arylbromide

m-Brom-benzpiperidid: Die aus *m-Brom-benzoylchlorid* mit *Piperidin* in wasserfreiem Pyridin erhaltene Verbindung schmolz nach mehrfachem Umlösen aus Ligroin bei 75°.



Die übrigen Bromaromaten fanden sich beschrieben, wenngleich wir uns häufig anderer Wege zur Darstellung bedienten. Wo möglich, suchten wir durch Reinkristallisation von Zwischenstufen Isomerenfreiheit zu erzielen. Die Endprodukte wurden jeweils sorgfältig destilliert bzw. umkristallisiert.

Kinetische Messungen

Die Apparatur und Ausführung der Messung lehnten sich an die frühere Beschreibung an⁴). Da sich die Bildung des Lithiumpiperidids aus *Piperidin* und *Phenyllithium* rasch und quantitativ vollzieht, bedurfte es nur der Gehaltsbestimmung und Dosierung des letzteren. Das vorgelegte *Phenyllithium* wurde jeweils mit 2 Äquivv. *Piperidin* versetzt, so daß die Lösung Lithiumpiperidid und freies *Piperidin* in äquival. Mengen enthielt. Bei einiger Übung und Beachtung strengen Luft- und Feuchtigkeitsausschlusses wurden völlig klare Lösungen erhalten. Die Oxydations- und Hydrolysenempfindlichkeit der *Lithiumdialkylamide* sind ebenso groß wie die der Organolithiumverbindungen.

Die Auswertung erfolgte nach

$$k_2 t = \frac{2.303 \cdot V}{B_0 - A_0} \log \frac{A_0 (B_0 - x)}{B_0 (A_0 - x)},$$

wobei A_0 und B_0 die Anfangskonzentrationen an *Arylbromid* bzw. *Lithiumpiperidid* in mMol, V das Volumen der Ätherlösung in ccm (ca. 70–80) und x die Milläquivv. *Brom-Ion* zur Zeit t bedeuten. Im Diagramm $k_2 t$ gegen t wurde k_2 bei unterschiedlicher Wertung der einzelnen Meßbereiche graphisch ermittelt.

Da sich die *RG-Konstanten* der Halogenaromaten über einen weiten Bereich erstreckten, wurden in der ersten Messung die günstigsten Zeiten der Probenahme ermittelt. Im Doppelversuch wurden alsdann jeweils 10 Proben zu definierten Zeiten zwischen 5 und 80 % Umsatz entnommen und analysiert. Wichen die k_2 -Werte der beiden Messungen < 5 % ab, wurde der Mittelwert gewählt; bei größerer Differenz wiederholten wir die Messung. Nach 80 bis 85 % Umsatz setzte häufig die Kristallisation des farblosen *Lithiumbromid/Piperidin-Komplexes* ein.

Höheren *RG-Konstanten* begegneten wir mit einer Verminderung der Konzentrationen um das 10–15fache. Diese Messungen waren nicht nur mit einer höheren Fehlergrenze der *Bromidbestimmung* behaftet; auch das Verhältnis von freiem zu komplexgebundenem *Lithiumpiperidid* ändert sich³⁾. Die scheinbaren k_2 -Werte bleiben über diesen Konzentrationsbereich nicht mehr konstant. Die Intervalle der Probenahmen ließen sich auf 20 Sek. vermindern, wobei allerdings die Reaktionszeitbestimmung an Präzision einbüßte.

Die sehr raschen Arinbildung der *m-Halogen-brombenzole* wurden bei 0° mit LiBr-freiem *Lithiumpiperidid* in Gegenwart der äquiv. Menge *Piperidin* durchgeführt. Da jeder Ansatz nur 6–8 Meßpunkte ergab, bedurfte es mehrerer Einzelansätze mit gemeinsamer Auswertung. Die partiellen *RG-Konstanten* wurden hier auf die halbe *RG-Konstante* des *Brombenzols* unter gleichen Bedingungen bezogen. Auch wenn die großen k_2 -Werte Absolutfehler von 30–50 % aufweisen, ist die Relativfolge, welche für die theoret. Diskussion bedeutsam ist, mit wesentlich kleineren Fehlern behaftet.

In den Tab. 4–6 sind die Ergebnisse zusammengefaßt. In mehreren Fällen, z. B. bei den Brom-diphenylsulfonen, verhinderte die Schwerlöslichkeit in Äther die kinetische Messung. Das Lithium-*p*-brom-phenolat war zur nucleophilen Substitution mit Lithiumpiperidid in Äther nicht befähigt; das elektrische Feld des Anions verhinderte offensichtlich die Metallierung.

Beim 2- und 4-Fluor-brombenzol fand *simultan* die Metallierung in *o*-Stellung zum Fluor und Brom statt; die allein kinetisch verfolgte Bromidabspaltung hat ein Ausmaß von 72 bzw. 75 %. Die RG-Konstanten wurden um den Betrag der parallel ablaufenden Fluoridabspaltung vermindert. Dagegen bedurfte es keiner Korrektur beim *m*-Fluor-brombenzol; hier erfolgt die Reaktionsverzweigung, nämlich 87 % LiBr- und 13 % LiF-Abspaltung, erst nach der einheitlichen, RG-bestimmenden Metallierung.

Tab. 4. RG-Konstanten der Arin-Freisetzung aus Brombenzol und Derivaten mit Lithiumpiperidid und Piperidin in Äther. Bei den 20°-Messungen enthielt die Lösung eine dem Lithiumpiperidid äquivalente Menge Lithiumbromid. Die 0°-Messungen wurden mit salzfreiem Lithiumpiperidid ausgeführt

ArBr	Temp. in °C	Konzentrationen in mMol/l		$10^4 \cdot k_2$ l/Mol · Sek.
		ArBr	Li-piperidid und Piperidin je	
Brombenzol	20	154	309	11.7
Brombenzol	0	128	257	10.0
<i>o</i> -Brom-toluol	20	169	397	2.90
<i>m</i> -Brom-toluol	20	188	364	4.25
<i>p</i> -Brom-toluol	20	169	394	5.28
<i>o</i> -Brom-cumol	20	125	250	2.16
<i>m</i> -Brom-cumol	20	125	250	3.67
<i>p</i> -Brom-cumol	20	125	250	6.17
<i>o</i> -Brom-biphenyl	20	128	256	11.2
<i>m</i> -Brom-biphenyl	20	133	310	15.7
<i>p</i> -Brom-biphenyl	20	127	250	23.9
<i>o</i> -Brom-anisol	20	57	105	8.08
<i>m</i> -Brom-anisol	20	22	43	~7000
<i>m</i> -Brom-anisol	0	22	43	2970
<i>p</i> -Brom-anisol	20	150	300	13.9
<i>o</i> -Brom-dimethylanilin	20	57	110	3.37
<i>m</i> -Brom-dimethylanilin	20	150	310	42.7
<i>p</i> -Brom-dimethylanilin	20	150	300	2.67
<i>o</i> -Dibrom-benzol	20	28	56	1650
<i>m</i> -Dibrom-benzol	0	16	32	4690
<i>p</i> -Dibrom-benzol	20	28	56	1930
<i>o</i> -Brom-fluorbenzol	20	28	56	202
<i>m</i> -Brom-fluorbenzol	0	11	22	9650
<i>p</i> -Brom-fluorbenzol	20	28	56	296
<i>m</i> -Brom-chlorbenzol	0	16	32	1160
<i>m</i> -Brom-jodbenzol	0	16	32	2000
Lithium- <i>p</i> -brom-phenolat	20	60	120	0
<i>o</i> -Brom-benz-piperidid	20	40	81	~25000
<i>o</i> -Brom-benz-piperidid *)	0	40	81	9200
<i>m</i> -Brom-benz-piperidid	20	110	220	~0.8
<i>p</i> -Brom-benz-piperidid	20	110	220	~0.3

*) LiBr-haltig

Tab. 5. RG-Konstanten der Arin-Freisetzung aus Chlorbenzol und Chlor-benzotri fluoriden mit Lithiumpiperidid und Piperidin in Äther bei 20°

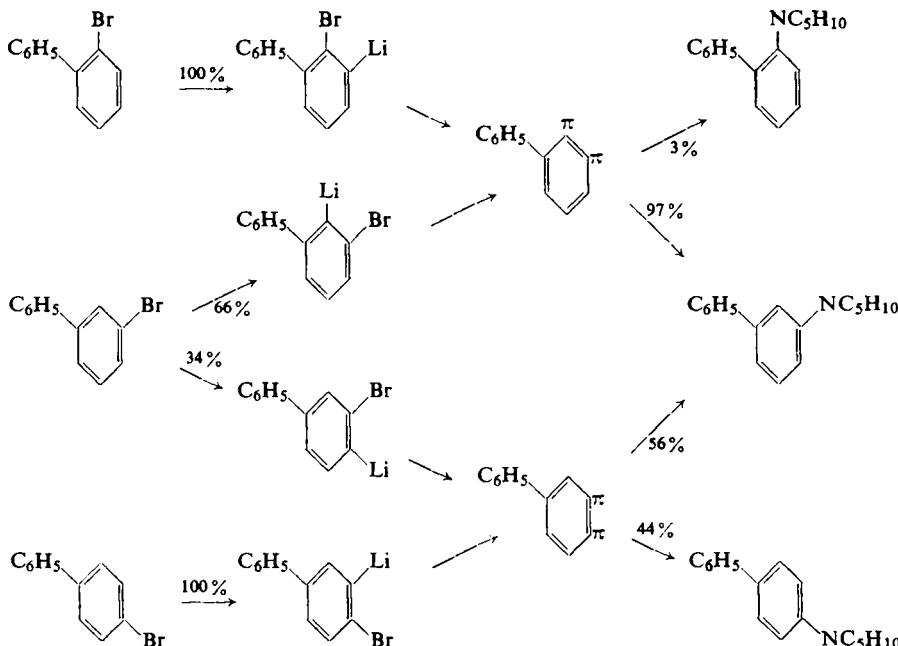
ArCl	Konzentrationen in mMol/l		$10^4 \cdot k_2$ /Mol · Sek.
	ArCl	Li-piperidid und Piperidin je	
Chlorbenzol	208	398	2.32
<i>o</i> -Chlor-benzotri fluorid	130	260	5.3
<i>m</i> -Chlor-benzotri fluorid	130	260	6.7
<i>p</i> -Chlor-benzotri fluorid	130	260	7.8

Tab. 6. RG-Konstanten der Arin-Freisetzung aus Bromderivaten aromatischer Polycyclen mit Lithiumpiperidid und Piperidin in Äther bei 20°

ArBr	Konzentrationen in mMol/l		$10^4 \cdot k_2$ /Mol · Sek.
	ArBr	Li-piperidid und Piperidin je	
1-Brom-naphthalin	140	290	39.5
2-Brom-naphthalin	124	292	67.2
2-Brom-1-methyl-naphthalin	65	127	7.16
1-Brom-4-methyl-naphthalin	63	127	19.0
9-Brom-phenanthren	17.2	63.7	226
3-Brom-pyren	19	38	40.0

Bestimmung der partiellen RG-Konstanten *m*-substituierter Brombenzole

Das Verhältnis der Metallierung in 2 und 6 wurde aus den Folgeprodukten erschlossen, wie am Beispiel des 3-Brom-biphenyls (S. 413) ausgeführt sei. 2-Brom-biphenyl lieferte mit



Lithiumpiperidid und Piperidin in Äther in 95-proz. Ausbeute ein Gemisch tert. Amine; dessen IR-Analyse lehrte, daß sich das Lithiumpiperidid an die Positionen 1 und 2 des als Zwischenstufe auftretenden 3-Phenyl-benz-ins im Verhältnis 97:3 angelagert hatte. Dagegen liefert das aus 4-Brom-biphenyl hervorgehende 4-Phenyl-benz-in das 4- und 3-Piperidino-biphenyl im Verhältnis 44:56. Das aus 3-Brom-biphenyl zu 96% d. Th. hervorgehende Basengemisch enthielt 2% 2-, 83% 3- und 15% 4-Piperidino-biphenyl. Daraus errechnet sich ein Passieren der isomeren Arine im Verhältnis 66:34%. Das Formelschema auf S. 423 faßt die Rückschlüsse zusammen.

Die Aufarbeitung der Basengemische, die IR-Analyse und die Synthese der Vergleichspräparate werden für sämtliche untersuchten Systeme demnächst im Zusammenhang mit den Additionsverhältnissen der Arine beschrieben (vgl. l.c. 2).

LEONHARD BIRKOFER und ALFRED RITTER

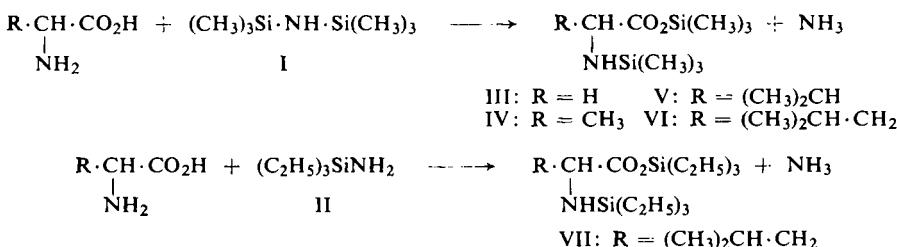
Silylierung von Aminosäuren¹⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln

(Eingegangen am 19. Oktober 1959)

Durch Einwirkung von Silazanen auf Aminosäuren entstehen *N*-Trialkylsilyl-amino-säure-trialkylsilylester und Aminosäure-trialkylsilylester.

Silazane können mit Aminosäuren zur Reaktion gebracht werden¹⁾. Beim Erwärmen lösen sich diese in Hexamethyldisilazan (I) wie auch in Triäthyl-aminosilan (II) unter Ammoniakentwicklung, und wir konnten die *N*-Trialkylsilyl-amino-säure-trialkylsilylester²⁾ isolieren. Auf diese Weise ließen sich Glycin, DL- α -Alanin und DL-Valin mit I, DL-Leucin mit I und II zu den Estern III—VII umsetzen.



Kurz nach unserer Mitteilung¹⁾ berichtete K. RÜHLMANN³⁾ über einige *N*-Silylamino-säure-silylester, die er durch Umsetzung der Natriumsalze von Aminosäuren mit Trimethylchlor-silan erhielt.

¹⁾ 4. Mitteil. über siliciumorganische Verbindungen; 3. Mitteil.: L. BIRKOFER und A. RITTER, Angew. Chem. 71, 372 [1959].

²⁾ Im folgenden werden die *N*-Trialkylsilyl-amino-säure-trialkylsilylester als *N*-Silylamino-säure-silylester und die Aminosäure-trialkylsilylester als Aminosäure-silylester bezeichnet.

³⁾ J. prakt. Chem. 281, 86 [1959].