

WILHELM MACK¹⁾ und ROLF HUISGEN

Nucleophile aromatische Substitutionen, XVI²⁾

Lagern sich Lithiumdialkylamide oder freie sek. Amine an Arine an?

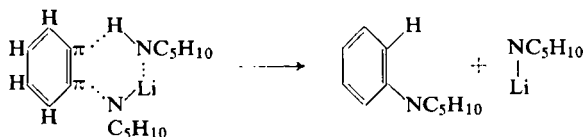
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 2. November 1959)

Die Diskrepanz zwischen Brutto-*RG* und Produktbildung kennzeichnet die Arine als auswahlfähige Zwischenstufe, über deren Reaktivität Konkurrenzadditionen Aufschluß geben. Wir ließen Lithium-*N*-methylanilid, Lithiumpiperidid und Piperidin in unterschiedlichen Verhältnissen um 9.10-Phenanthrin konkurrieren und bestimmten das Verhältnis von 9-Piperidino- zu 9-[*N*-Methylanilino]-phenanthren. Laut Berechnung addieren sich Lithiumpiperidid und Piperidin praktisch gleich schnell. Die Bedeutung dieses Befundes für die spezifische Nucleophilitätsreihe gegenüber dem Arin als Standard-Lewissäure wird diskutiert.

Während Phenyllithium in Äther bei 20° 70 mal langsamer als Lithiumpiperidid aus Chlorbenzol das Benz-in freisetzt³⁾, ist bei der Addition an Benz-in das Phenyllithium sogar um den Faktor 4.4 bevorzugt²⁾. Diese quantitativen Konkurrenzversuche beweisen das Auftreten einer Zwischenstufe, die zur freien Wahl des Partners für die Weiterreaktion befähigt ist. In der Folge Benz-in, 1.2-Naphthin und 9.10-Phenanthrin entfalten die Arine in der Addition nucleophiler Agenzien steigende Selektivität, die auf eine zunehmende Stabilisierung der Zwischenstufe schließen läßt.

Der quantitative Konkurrenzversuch schien uns auch den Schlüssel zu einem im Arbeitskreis vieldiskutierten Problem zu bieten. Die nucleophile Substitution des Arylhalogenids mit Lithiumdialkylamid in Äther nimmt an Ergiebigkeit sehr zu, wenn die Lösung gleichzeitig *freies Dialkylamin* enthält⁴⁾. Dieses im System Halogenbenzol \div Lithiumpiperidid zuerst untersuchte Phänomen wurde folgendermaßen interpretiert: Das bei der Anlagerung des Lithiumpiperidids an Benz-in entstehende *N*-[*o*-Lithium-phenyl]-piperidin wird von freiem Piperidin entmetalliert, bevor es sich erneut mit weiterem Benz-in zu höhermolekularen Produkten vereinigt^{4a)}. Es blieb die Frage offen, ob sich das Piperidin auch unmittelbar an Benz-in zum tert. Amin addieren



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

²⁾ XV. Mitteil.: R. HUISGEN, W. MACK und L. MÖBIUS, Tetrahedron, im Druck.

³⁾ R. HUISGEN und J. SAUER, Chem. Ber. **92**, 192 [1959].

⁴⁾ a) R. HUISGEN und J. SAUER, Chem. Ber. **91**, 1453 [1958]; b) J. SAUER, R. HUISGEN und A. HAUSER, ebenda **91**, 1461 [1958].

kann. Sogar an ein Zusammenwirken des Lithiumpiperidids und Piperidins in einem Mehrzentrenprozeß gemäß I ist zu denken.

Eine Konkurrenzaddition von Lithiumpiperidid und Piperidin an Arin ist nicht sinnvoll, da beide Reaktionen zum gleichen Produkt, dem *N*-Aryl-piperidin, führen. Erst eine *Dreikomponenten*-Konkurrenz bietet die Lösung. Die dritte basische Komponente darf nicht in störende Säure-Basen-Gleichgewichte mit Lithiumpiperidid oder Piperidin treten. Lithium-*N*-methyl-anilid liegt in seiner Basizität zwischen den beiden anderen Komponenten und ist ideal geeignet; in Ätherlösung ist es selbst nicht zur Arin-Freisetzung aus Halogenaromaten befähigt⁵⁾. Eine Mischung von Lithium-*N*-methyl-anilid und Piperidin attackierte 9-Brom-phenanthren auch beim mehrstdg. Kochen in Äther nicht; in diesem System tritt also keine nennenswerte Gleichgewichtskonzentration an Lithiumpiperidid auf.

Als Arin bot das 9,10-Phenanthrin den Vorteil guter Selektivität; im System Phenyllithium/Lithiumpiperidid zeigte dieses Arin mit 12.8 die größte Konkurrenzkonstante²⁾.

In den Versuchen 1–6 der Tab. ließen wir 9-Brom-phenanthren mit der 20fach-molaren Menge Lithium-*N*-methyl-anilid und Lithiumpiperidid im konstanten Verhältnis 3:1 in siedendem Äther reagieren; die Lösungen enthielten steigende Konzentrationen an freiem Piperidin. Nach Hydrolyse und Hochvakuumdestillation wurden 9-[*N*-Methyl-anilino]- und 9-Piperidino-phenanthren mittels IR-Analyse bestimmt.

Konkurrenz des Lithium-*N*-methyl-anilids, Lithiumpiperidids und Piperidins um 9,10-Phenanthrin in siedendem Äther. IR-Analyse der Produkte. Nr. 1–6 enthielten jeweils 105 mMol LiBr; Nr. 7/8 waren zu Beginn LiBr-frei

Nr.	mMol 9-Brom- phenanthren	Li- <i>N</i> -methyl- anilid	mMol Basen Li- piperidid	Piperi- din	mMol Produkte 9-Methyl- anilino- phenanthren	
1	20	300	100	0	3.75	4.0
2	20	300	100	100	3.36	6.6
3	20	300	100	200	1.55	4.06
4	20	300	100	300	2.50	8.4
5	20	300	100	450	1.49	8.01
6	20	300	100	600	1.4	12.0
7	10	50	55	0	0.725	1.71
8	10	50	55	50	1.02	5.05

Die Gesamtausbeute an den tert. Aminen erfährt mit steigender Piperidinkonzentration nahezu eine Verdoppelung. Es handelt sich um die oben erwähnte günstige Wirkung der sek. Base⁴⁾, die noch angesichts der hohen Lithiumbasen-Konzentration gedämpft erscheint. Daß die Ausbeute auch dann 65% d. Th. nicht überschreitet, kann in der begleitenden Reduktion des 9-Brom-phenanthrens durch Lithiumpiperidid seine Ursache haben.

⁵⁾ Alkalianilide reagieren erst oberhalb von 150° mit Halogenaromaten: V. MERZ und W. WEITH, Ber. dtsh. chem. Ges. 6, 1511 [1873]; O. KYM, J. prakt. Chem. [2] 51, 325 [1895]; C. HÄUSSERMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 939 [1900]; 34, 38 [1901]; F. SCARDIGLIA und J. D. ROBERTS, J. org. Chemistry 23, 629 [1958].

Würden lediglich die Lithiumbasen vom 9.10-Phenanthrin angelagert, dann sollte das Verhältnis der beiden basischen Produkte von der Piperidinkonzentration unabhängig sein. Die Tabelle lehrt dagegen, daß bei den Versuchen 1–6 die Ausbeute an 9-Piperidino-phenanthren auf Kosten der 9-[*N*-Methyl-anilino]-Verbindung ansteigt. Piperidin tritt also mit 9.10-Phenanthrin in Reaktion.

Wenn die Basen mit erster Reaktionsordnung in die Addition eingehen, gilt mit Ph = 9-Phenanthryl, HP = Piperidin, Br = 9-Brom-phenanthren und LiMA = Lithium-*N*-methyl-anilid:

$$-\frac{d(\text{P-Ph})}{dt} = (\text{Phenanthrin})[k_a(\text{LiP}) + k_b(\text{HP})] \quad (1)$$

$$-\frac{d(\text{MA-Ph})}{dt} = k_c(\text{Phenanthrin})(\text{LiMA}) \quad (2)$$

$$\frac{d(\text{P-Ph})}{d(\text{MA-Ph})} = \frac{k_a(\text{LiP}) + k_b(\text{HP})}{k_c(\text{LiMA})} \quad (3)$$

Die Konzentrationen der Basen dürfen bei großem Überschuß als praktisch konstant betrachtet werden. Der Übergang von den Differentialen zu den Differenzen bzw. dem Ausbeuteverhältnis ist erlaubt. In einer guten Näherung setzt man die Basenkonzentrationen bei 50% Umsatz ein; zu berücksichtigen ist dabei, daß jegliche Arin-Freisetzung auf Kosten des Lithiumpiperidids geht, bei der Bildung des Piperidino-phenanthrens 1 Mol. Piperidin verbraucht wird und nach der Anlagerung des Lithium-*N*-methyl-anilids ein Piperidin in ein Lithiumpiperidid übergeführt wird.

$$\frac{(\text{P-Ph})}{(\text{MA-Ph})} = \frac{k_a[(\text{LiP}) - \frac{1}{2}(\text{Br}) + \frac{1}{2}(\text{MA-Ph})] + k_b[(\text{HP}) + \frac{1}{2}(\text{Br}) - \frac{1}{2}(\text{P-Ph}) - \frac{1}{2}(\text{MA-Ph})]}{k_c[(\text{LiMA}) - \frac{1}{2}(\text{MA-Ph})]} \quad (4)$$

Diese Gleichung läßt sich nach den beiden Unbekannten, nämlich k_a/k_c und k_b/k_c , auflösen, da sogar mehr als zwei Produktverhältnisse bei verschiedenen Konzentrationen der basischen Komponenten gemessen wurden. Das überraschende Resultat besagt, daß $k_a \approx k_b$ ist, also daß 9.10-Phenanthrin Lithiumpiperidid und Piperidin praktisch *gleich schnell* aufnimmt. In der entsprechend vereinfachten Gleichung (5) sollte das Produktverhältnis zum Verhältnis der basischen Komponenten in linearer Beziehung stehen. Wie die Abbild. 1 zeigt, ist diese Beziehung befriedigend erfüllt.

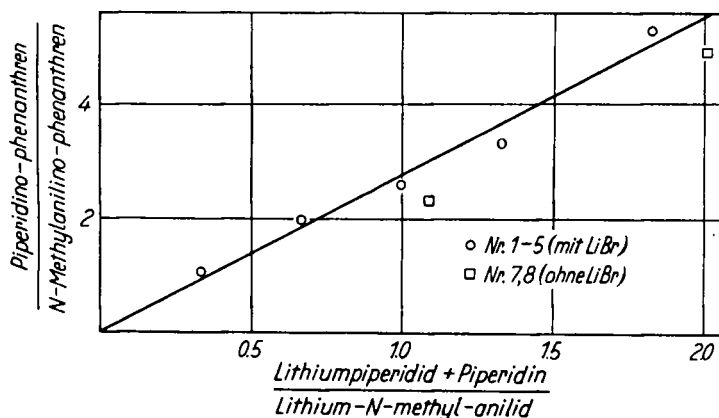
$$\frac{(\text{P-Ph})}{(\text{MA-Ph})} = \frac{k_a}{k_c} \frac{[(\text{HP}) - \frac{1}{2}(\text{P-Ph}) + (\text{LiP})]}{[(\text{LiMA}) - \frac{1}{2}(\text{MA-Ph})]} \quad (5)$$

Aus der Steigung ergibt sich, daß sich die Anlagerung des Lithiumpiperidids bzw. Piperidins 2.8 mal rascher vollzieht als die des Lithium-*N*-methyl-anilids.

Keine andere Lösung hinsichtlich der k -Verhältnisse der Gl. (4) wird den Ergebnissen besser gerecht. Der Mehrzentrenmechanismus gemäß I läßt sich ausschließen; die Berechnung für Additionsreaktionen dritter Ordnung führte zu drastischen Abweichungen von der Geraden.

Die zahlenmäßige Übereinstimmung von k_a und k_b dürfte wohl zufällig sein und vielleicht nur für die speziellen Komponenten und Bedingungen gelten. Allerdings läßt sich die Kom-

plexbildung der Basen nicht in die Berechnung einbeziehen. Im Vergleich zur Konkurrenzkonstante des Phenanthrins im System Phenyllithium/Lithiumpiperidid²⁾ wird im vorliegenden Fall k_a/k_c weniger von der Gegenwart von Lithiumbromid⁶⁾ beeinflusst; das Sinken der Konstante auf etwa 2.2 in LiBr-freiem Medium zeigt wohl an, daß Lithium-*N*-methyl-anilid etwas stärker durch Komplexbildung blockiert wird als Lithium-piperidid. Über einen Komplex aus Lithiumpiperidid und Piperidin, der vor allem die quant. Rückschlüsse beeinflussen würde, ist nichts bekannt; man könnte an ein Analogon des H-verbrückten, sauren Acetat-Ions denken. Es ist jedoch nahezu ausgeschlossen, daß diese Fehlerquellen eine direkte Beteiligung des freien sek. Amins an der Addition an Arine nur vortäuschen.



Abbild. 1. Konkurrenz von Lithiumpiperidid, Piperidin und Lithium-*N*-methyl-anilid an 9.10-Phenanthren in sied. Äther. Die Basenkonzentrationen der Abszisse wurden gemäß (5) korrigiert.

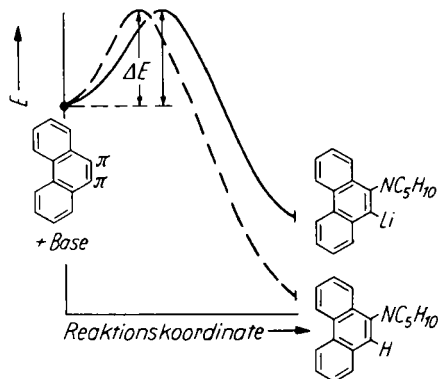
Messungen der Konkurrenzkonstanten von Basenpaaren ermöglichen die Aufstellung der *spezifischen Nucleophilitätsskala* gegenüber dem Arin als Standard-Lewisäure. Daß Lithiumpiperidid rascher addiert wird als Lithium-*N*-methyl-anilid, entspricht der auf die Affinität zum Proton bezogenen Basizitätsskala. Eine Anlagerung von Lithiumphenolat, Lithium-äthylat oder -tert.-butylat an Arine vermochten wir nicht zu beobachten, solange die Lösung noch Lithiumpiperidid enthält. Daß aber Lithiumpiperidid und Piperidin — der Basizitätsunterschied beträgt ca. 25 p_K -Einheiten — sich praktisch gleich schnell an Phenanthren addieren, ist ein problematisches Resultat und zweifellos eine Eigenheit der spezif. Nucleophilitätsskala.

Die Betrachtung der Produkte verhilft zu besserem Verstehen. Das Ergebnis der Lithiumpiperidid-Addition ist eine lithiumorganische Verbindung mit hohem Energieniveau, während die Aufnahme von Piperidin zum stabilen, energiearmen Aryldialkylamin führt. Die Bereitschaft der nucleophilen Komponente, das freie Elektronenpaar in eine Kovalenz umzuwandeln, und die Stabilität des Produkts beeinflussen somit den Übergangszustand der Addition gegensinnig. Zwar ist die Basenanlagerung an Arine exotherm, aber wohl nicht so stark, daß der Übergangszustand nicht auch noch etwas von der Produktstabilität beeinflusst werden könnte⁷⁾.

⁶⁾ R. HUISGEN und W. MACK, Chem. Ber., im Druck.

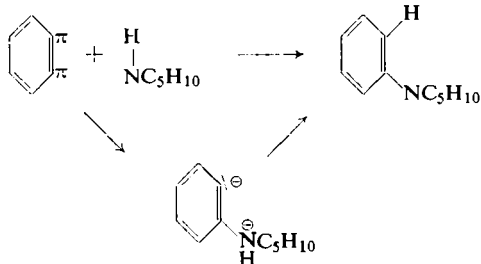
⁷⁾ G. S. HAMMOND, J. Amer. chem. Soc. 77, 334 [1955].

In Abbild. 2 wurden die Energieprofile der beiden Additionen so auf die Skala der Chemischen Energie projiziert, daß die Anfangszustände übereinstimmen. Die erörterten Effekte führen zum charakteristischen Überkreuzen der Profile. Die unterschiedliche Energietönung der beiden Anlagerungen wird wesentlich dadurch bedingt, daß das Lithiumpiperidid in das stärker basische lithiumorganische Addukt übergeht.



Abbild. 2.
Energieprofile
der Addition von
Lithiumpiperidid (—) und
Piperidin (---)
an 9,10-Phenanthrin

Diese Erklärung schließt auch schon eine Entscheidung der Frage ein, ob man sich die Anlagerung des sek.amins an das Arin einstufig vorzustellen hat. Nur die *einstufige*, einen Übergangszustand mit viergliedrigem Ring passierende, nucleophile elektrophile Addition liefert unmittelbar das energiearme tert. Amin.



Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Förderung der Arbeit. Die quant. IR-Analysen wurden von Frl. I. ZIEGLER und Frl. E. ANNESER ausgeführt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

9-[N-Methyl-anilino]-phenanthren: 2 stdg. Rühren einer Lösung von 48.0 g *N*-Methyl-anilin (450 mMol), 24.0 g Styrol (225 mMol) mit 3.2 g feingeschnittenem Lithium (0.46 g-Atom) in 400 ccm Äther unter Reinstickstoff führte zu einer Lösung von *Lithium-N-methyl-anilid*⁸⁾. Nach Zusatz von 40.0 g *9-Brom-phenanthren* (150 mMol) ließen wir unter Rühren 200 mMol *Lithiumpiperidid* in 220 ccm Äther innerhalb von 3 Stunden in die siedende, grüne Lösung eintropfen. Nach weiterem 3 stdg. Rückflußkochen wurde hydrolysiert und durch mehrfaches

⁸⁾ K. ZIEGLER, L. JAKOB, H. WOLLTHAN und A. WENZ, Liebigs Ann. Chem. **511**, 64 [1934].

Ausziehen mit 2 *n* HCl von den sek. Aminen und dem 9-Piperidino-phenanthren befreit. Die Ätherphase lieferte nach Abziehen des Solvens und Abtrennen eines Vorlaufs gegen 180°/0.01 Torr 15 g Öl, das beim Anreiben mit Äther/Petroläther farbl. Kristalle mit Schmp. 98–99° ergab. Das 9-[*N*-Methyl-anilino]-phenanthren bildet in Äther kein Pikrat.

C₂₁H₁₇N (283.4) Ber. C 89.03 H 6.05 N 4.95 Gef. C 88.62 H 6.09 N 5.23

Konkurrenz der Basen um 9.10-Phenanthrin

Von den Versuchen der Tab. sei Nr. 2 als Beispiel beschrieben. Aus 300 mMol *N*-Methyl-anilin, 150 mMol Styrol und 0.3 g-Atom Lithiumschnitzel in 300 ccm Äther wurde wie oben eine Lithium-*N*-methyl-anilid-Lösung bereitet. Unter Rühren wurden 20.0 ccm wasserfreies Piperidin (200 mMol) und 80 ccm einer äther. Lösung mit 100 mMol LiBr-haltigem Phenyllithium zugesetzt. Nach Eintragen von 5.20 g 9-Brom-phenanthren (20 mMol) färbte sich die grüne Lösung bei 5 stdg. Rückflußkochen unter strengem Luft- und Feuchtigkeitsausschluß dunkelbraun. Wir hydrolysierten unter Eiskühlung, trockneten die Ätherlösung mit KOH und befreiten vom Lösungsmittel. Äthylbenzol, Methylanilin und Piperidin wurden unter 12 Torr bis 98° Badtemp. entfernt. Bei der Hochvak.-Destillation aus dem Säbelkolben ging nach einem Vorlauf von Biphenyl, welches aus der Phenyllithiumlösung stammte, das Reaktionsprodukt als gelbes Öl über, das allmählich kristallin erstarrte.

Das Destillat wurde in 25 ccm spektralreinem Cyclohexan gelöst und mit 5 × 3 ccm 3.5 *n* HCl ausgeschüttelt. Nach Waschen wurde die Cyclohexanlösung mit dem schwachbasischen 9-[*N*-Methyl-anilino]-phenanthren auf 25 ccm aufgefüllt und der IR-Analyse in der 0.2-mm-Fixküvette des Leitz-Geräts (Lösungsmittelkompensation im zweiten Strahlengang) unterworfen. Die Extinktionen der Banden bei 730 und 756/cm wurden mit denjenigen von Eichlösungen verglichen. Die Lösung enthielt 0.95 g der Methylanilinoverbindung.

Das 9-Piperidino-phenanthren²⁾ wurde aus der salzsauren Lösung mit Alkali freigesetzt und ebenfalls in reinem Cyclohexan aufgenommen und anschließend im Meßkolben auf 25 ccm gebracht. Die Banden bei 733, 757 und 775/cm ermöglichten eine IR-Analyse mit ±2% Fehler: 1.72 g 9-Piperidino-phenanthren.

Bei den Versuchen Nr. 7 und 8 der Tab. wurde das LiBr-freie Phenyllithium aus Diphenylquecksilber und Lithium²⁾ bereitet. Nach der Gehaltsbestimmung wurde mit den berechneten Mengen *N*-Methyl-anilin und Piperidin in Äther umgesetzt.

In dem S. 609 erwähnten Test wurden 50 mMol 9-Brom-phenanthren mit 100 mMol Lithium-*N*-methyl-anilid und 100 mMol Piperidin in 150 ccm Äther 2½ Std. unter Rückfluß gekocht. Nach der Hydrolyse fanden sich 10 mMol Bromid-Ion in der wäßrigen Phase. Aus der Ätherlösung wurden 11.3 g eines Gemisches von Bromphenanthren und Phenanthren isoliert, während 9-Piperidino- oder 9-[*N*-Methyl-anilino]-phenanthren nicht nachweisbar waren. Das Lithium-*N*-methyl-anilid hatte also lediglich die bekannte Reduktionswirkung entfaltet⁹⁾.

⁹⁾ H. GILMAN, N. N. CROUNSE, S. P. MASSIE, R. A. BENKESER und S. M. SPATZ, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2106 [1945]; R. A. BENKESER und C. E. DEBOER, J. org. Chemistry **21**, 281 [1956]; H. S. MOSHER und E. J. BLANTZ, ebenda **22**, 445 [1957]; R. HUISGEN und H. KÖNIG, Chem. Ber. **92**, 203 [1959].