

Parametrisierung von Substituenten – der Einfluß von Fluor und anderen Heteroatomen auf OH-, NH- und CH-Aciditäten

Manfred Schlosser*

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

Fluor läßt niemanden gleichgültig; es weckt Empfindungen, seien es Zuneigung oder Ablehnung. Es ist sicher kein langweiliger Substituent, immer für eine Überraschung gut, oft in seinem Verhalten scheinbar nicht vorauszusagen. Es tanzt aus der Reihe, selbst wenn grundlegende Eigenschaften wie die Ionendissoziation betrachtet werden. Obwohl Fluor an der Spitze der Pauling-Elektronegativitätsskala steht, sind seine Hammett-Konstanten (σ_m : +0.34; σ_p : +0.06) alles andere als aufsehenerregend. Alanin und α -Fluoralanin haben nahezu die gleichen pK_a -Werte, Trifluoralanin ist dagegen eine ziemlich starke Säure. Offensichtlich übt das kleinste Halogen verschiedene Arten von elektronischen Wirkungen aus, die sich ausgleichen oder verstärken können.

Der vorliegende Aufsatz ist ein neuer Anlauf, um Einblicke in diese Wirkungen zu erhalten. Der Vergleich zwischen thermodynamischer Acidität (Protonendissoziation in wäßrigem Medium und in der Gasphase) und kinetischer Protonenbeweglichkeit (Geschwindigkeit des basekatalysierten Protonenaustausches und von Wasserstoff/Metall-Permutationsprozessen) ermöglicht es, grundsätzliche Fragen anzugehen, insbesondere Lösungsmitteneinflüsse auf Aciditäten und die Additivität von Substituenteneffekten zu erfassen. Der Heterosubstituent Fluor kann die Reaktivität in seiner Umgebung stärker als jedes andere Element verändern. Er kann daher als Prüfstein für Modelle dienen, die versuchen, die Ursache und Übertragung elektronischer Effekte zu beschreiben.

Darüber hinaus gibt es wichtige praktische Gesichtspunkte von Fluorverbindungen. So sind Organometall-Verbindungen, die Fluoratome enthalten, vielseitige Zwischenstufen in der organischen Synthese; sie ermöglichen einen Zugang zu vielen pharmazeutisch, agrochemisch oder material-technisch wertvollen Produkten. Erkenntnisse, die dazu beitragen, neue Angehörige dieser Familie von reaktiven Zwischenstufen herzustellen oder die Entwicklung neuer methodischer Konzepte, wie der *wahlweisen Positionsselektivität*, sind daher hochwillkommen.

Stichwörter: Acidität • Fluor • Gasphasenchemie • Metallierungen • Substituenteneffekte

1. Einleitung

Wenn wir einem Schüler die ganze Vielfalt chemischer Reaktionen erklären müßten, würden wir wahrscheinlich paradigmatisch vorgehen. Wir würden versuchen, die unendliche Fülle von Möglichkeiten überschaubar zu machen und sie auf ein paar grundlegende Reaktionsmuster zurückzuführen. Anschließend müßten diese Chimären chemischer Abwandlungen belebt und anhand wirklicher Beispiele verdeutlicht werden.

Drei Umsetzungsarten sind besonders geeignet, um schematisch ein Höchstmaß an Reaktionen abzudecken und um

somit als Eckpfeiler unseres Systematisierungsversuches zu dienen: Redoxprozesse, Elektrophil/Nucleophil-Wechselwirkungen und Protonenübertragungen, wie sie zwischen Säure/Base-Paaren stattfinden. Die letzte Gruppe ist vielleicht die weitgreifendste; die zugehörigen Vorstellungen sind unverzichtbar für die Anorganische und Organische Chemie.

Die vorliegende Übersicht soll einige Eigenschaften, die mit dem Phänomen der Acidität verknüpft sind, erkunden. Dabei dienen Fluorsubstituenten als Sonden. Dieses Element verbindet eine ausgeprägte elektronische Eigenwilligkeit mit geringem Raumbedarf. Es kann wegen ähnlicher van-der-Waals-Radien und Bindungslängen Wasserstoff gut genug nachahmen, um Enzyme und Rezeptoren zu täuschen.^[1-3] Dadurch erhalten wir aufschlußreiche Einblicke, insbesondere solche, die grundlegende physikochemische Fragen, die moderne organische Synthese und das Maßschneidern von biologischer Aktivität betreffen.

[*] Prof. Dr. M. Schlosser
Section de Chimie de l'Université
Bâtiment de Chimie (BCh)
CH-1015 Lausanne (Schweiz)
Fax: (+41) 21-692-39-65

2. Dissoziationsgleichgewicht in wäßrigem Medium

Die üblichen organischen Lösungsmittel haben keine ausreichende Elektrizitätskonstante, um die Dissoziation in Ionen zu ermöglichen. Aus diesem Grund können keine thermodynamisch begründeten Säure/Base-Gleichgewichte in solchen Medien gemessen werden. Aus praktischen Gründen ist es jedoch wichtig, ein Gespür für Protonenbeweglichkeiten in Ether zu entwickeln. Ein vielversprechender Ansatz in dieser Richtung ist, die Geschwindigkeiten irreversibler Deprotonierungen in organischen Medien mit den Säuredissoziationskonstanten, die in wäßriger Lösung (pK_a) und in der Gasphase bestimmt werden können, zu vergleichen. Falls eine solche Beziehung aufgestellt werden kann, könnte durch sie vorhergesagt werden, mit welchen positionsspezifischen Geschwindigkeiten noch unbekannte, aber synthetisch nützliche Zwischenstufen durch Wasserstoff/Metall-Permutationsprozesse gebildet werden können.

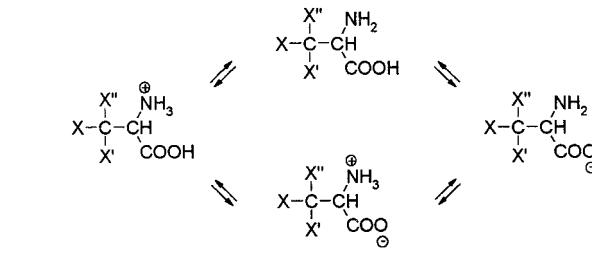
Die Abschnitte 2 und 3 behandeln ausschließlich thermodynamische Werte, Abschnitt 4 enthält hauptsächlich kinetische Daten. Durch gegenläufige Wasserstoff/Metall-Übertragungen in polaren organischen oder unpolaren organischen Medien (Dimethylsulfoxid, Cyclohexylamin oder THF) eingestellte Säure/Base-Gleichgewichte werden in den Abschnitten 4.1–4.5 im Zusammenhang mit einem Wasserstoff-isotopen-Austausch und Metallierungsgeschwindigkeiten sowie im Abschnitt 2.5 im Zusammenhang mit wäßrigen Dissoziationskonstanten von Kohlenwasserstoff-Säuren betrachtet.

2.1. Aminosäuren

Fluorierte α -Aminosäuren sind synthetische Analoga von lebenswichtigen Naturbausteinen. Ebenso wie ihre halogenfreien Vorbilder existieren sie in zwei tautomereren Formen und haben deshalb zwei Aciditätszentren: eine Carboxy- und eine Ammoniogruppe. Als Folge davon können zwei pK_a -Werte bestimmt werden.^[4] Deren Interpretation ist jedoch schwierig, da das Ammonium- und das Carboxylation jeweils mit zwei elektrochemisch neutralen Verbindungen, einer ungeladenen und einer zwitterionischen, im Gleichgewicht stehen. Trotzdem ist nicht leicht einzusehen, daß z.B. bei

sukzessiver Einführung von drei Fluoratomen in die β -Position von Alanin ($pK_a^{\text{COOH}} = 2.3$, $pK_a^{\oplus\text{NH}_3} = 9.9$)^[4] nur das zweite und dritte Fluoratom eine starke Acidifizierung bewirkt, während der erste Substituent nur einen nahezu vernachlässigbaren Einfluß ausübt (Tabelle 1).^[5] Der Ersatz der

Tabelle 1. Verschiebung der pK_a -Werte (ΔpK_a) von β -Fluor-, β,β -Difluor- und β,β,β -Trifluoralanin^[5] relativ zu Alanin ($\Delta pK_a^{\text{COOH}} = 2.3$, $\Delta pK_a^{\oplus\text{NH}_3} = 9.9$ ^[4]).



X	X'	X''	$\Delta pK_a^{\text{COOH}}$	$\Delta pK_a^{\oplus\text{NH}_3}$
H	H	H	0.0	0.0
F	H	H	+0.1	-0.1
F	F	H	-0.8	-1.5
F	F	F	-1.1	-4.5

Methyl- durch eine Trifluormethylgruppe im Alanin erhöht die OH- (an der Carboxygruppe, $\Delta pK_a^{\text{COOH}} = 1.1$) und NH-Acidität (an der Ammoniogruppe, $\Delta pK_a^{\oplus\text{NH}_3} = 4.5$).^[5, 6] Ähnliche Unterschiede in den Aciditäten findet man beim Vergleich der α -Amino- α -methylpropionsäure ($pK_a^{\text{COOH}} = 2.4$, $pK_a^{\oplus\text{NH}_3} = 0.2$)^[4] mit ihrem β,β,β -Trifluorderivat (Tabelle 2).^[7]

Wie zu erwarten, wird der acidifizierende Effekt mit der wachsenden Entfernung zwischen der Trifluormethyl- und

Tabelle 2. ΔpK_a von β,β,β -Trifluoralanin, α -Amino- β,β,β -trifluor- α -methylpropionsäure^[5, 6] und α -Amino- α -methylpropionsäure^[7] relativ zu Alanin.^[4]

X	R	$\Delta pK_a^{\text{COOH}}$	$\Delta pK_a^{\oplus\text{NH}_3}$
H	H	0.0	0.0
F	H	-1.1 ^[5] (-0.0 ^[6])	-4.5 ^[5] (-4.3 ^[6])
H	CH ₃	+0.1 ^[4]	+0.3 ^[4]
F	CH ₃	-0.3 ^[7]	-4.0 ^[7]



Manfred Schlosser, geboren 1934 in Ludwigshafen am Rhein, studierte Chemie und Medizin an der Universität Heidelberg, wo er 1957 das Diplom erwarb. Er promovierte 1960 bei Georg Wittig. Nach einem Forschungsjahr in Brüssel und seiner Habilitation in Heidelberg (1966) wurde ihm die Stelle eines Oberarztes am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg übertragen, wo er eine Forschungsgruppe führte. Im Jahre 1971 wurde er als Nachfolger von Professor Jiri Sicher an die Universität Lausanne berufen. Er war als Gastprofessor in Italien (Perugia, Florenz), Deutschland (Berlin), Ungarn (Budapest), USA (San José) und Japan (Kyoto). Seine Forschungsarbeiten sind gekennzeichnet durch ein inniges Wechselspiel zwischen neuen mechanistischen Erkenntnissen und deren synthetischen Anwendungen. Er koordiniert ein europäisches Forschungsnetz im Organofluor-Bereich und ist Autor oder Herausgeber von drei Büchern auf dem Gebiet der metallorganischen Chemie.

den sauren Gruppen von der ω,ω,ω -Trifluor- α -aminopropionsäure- bis zur -capronsäure immer geringer. Dennoch ist er selbst bei letzterer noch wahrnehmbar (Tabelle 3).^[5]

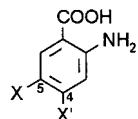
Tabelle 3. ΔpK_a von α -Aminobuttersäure, -valeriansäure und -capronsäure sowie deren ω,ω,ω -Trifluorderivaten^[5] relativ zu Alanin.^[4]

X	n	$\Delta pK_a^{\text{COOH}}$	$\Delta pK_a^{\oplus\text{NH}_3}$
H	0	0.0	0.0
F	0	-1.1 ^[5]	-4.5 ^[5]
H	1	0.0 ^[4]	-0.1 ^[4]
F	1	-0.6 ^[5]	-1.6 ^[5]
H	2	0.0 ^[4]	-0.1 ^[4]
F	2	-0.2 ^[5]	-0.9 ^[5]
H	3	0.0 ^[4]	-0.1 ^[4]
F	3	-0.2 ^[5]	-0.2 ^[5]

In Arenen sind diese Einflüsse mehr oder minder abgeschwächt. Ein Fluoratom in 4-Position macht Anthranilsäure ($pK_a^{\text{COOH}}=2.2$, $pK_a^{\oplus\text{NH}_3}=4.9$)^[4] erheblich acider, während der gleiche Substituent in der 5-Position nur geringe Änderungen hervorruft (Tabelle 4).^[4] Die beiden übrigen Isomere wurden noch nicht untersucht.

Tabelle 4. ΔpK_a von 4- und 5-Fluorantranilsäure^[8] relativ zu Anthranilsäure.^[4]

X	X'	$\Delta pK_a^{\text{COOH}}$	$\Delta pK_a^{\oplus\text{NH}_3}$
H	H	0.0	0.0
F	H	-0.2 ^[8]	-0.1 ^[8]
H	F	-0.8 ^[8]	-0.3 ^[8]

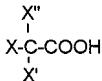


2.2. Carbonsäuren

Fluor-Substituenten haben einen bemerkenswert starken Effekt auf die Dissoziationskonstanten einfacher Carbonsäuren. So nehmen die pK_a -Werte um je ein bis zwei Einheiten ab, wenn man von der Essigsäure ($pK_a=4.8$)^[9] zur Mono-, Di- und Trifluoressigsäure übergeht (Tabelle 5).^[10–13] Mit der Entfernung der Trifluormethylgruppe zur Carboxygruppe nimmt der Aciditätsunterschied zur halogenfreien Stamm-

Tabelle 5. ΔpK_a von Mono-, Di- und Trifluoressigsäure relativ zur Stammverbindung.^[9–13]

X	X'	X''	ΔpK_a
H	H	H	0.0
F	H	H	-2.2 ^[10]
F	F	H	-3.5 ^[11, 12]
F	F	F	-4.6 ^[13]



verbindung rasch ab, ohne völlig zu verschwinden (Tabelle 6).^[13–14] Der verbleibende, wenngleich kleine acidifizierende Effekt der drei Fluoratome am δ -Kohlenstoffatom der Valeriansäure ist verblüffend. Er kann kaum auf einer σ -induktiven Elektronenanziehung beruhen, da sich diese über sieben Bindungen fortpflanzen müßte.

Tabelle 6. ΔpK_a von Fettsäuren und deren ω,ω,ω -Trifluorderivaten^[13, 14] relativ zu Essigsäure ($pK_a=4.8$).^[9]

X	n	ΔpK_a
H	0	0.0
F	0	-4.6 ^[13]
H	1	+0.1 ^[9]
F	1	-1.9 ^[13]
H	2	0.0 ^[9]
F	2	-0.6 ^[14]
H	3	0.0 ^[9]
F	3	-0.3 ^[13]

Mehrfachbindungen leiten polare Effekte besser über größere Strecken als Einfachbindungen. So ist (*E*)- γ,γ,γ -Trifluor-2-butensäure deutlich saurer als Crotonsäure ($\Delta pK_a=1.3$), während der Unterschied zwischen γ,γ,γ -Trifluorbuttersäure und Buttersäure ($\Delta pK_a=0.6$) viel geringer ist^[13–15] (Tabelle 7). Andererseits können ungesättigte Ver-

Tabelle 7. ΔpK_a von Crotonsäure, 4,4,4-Trifluorbuttersäure und (*E*)-4,4,4-Trifluor-2-butensäure^[13–15] relativ zu Buttersäure ($pK_a=4.8$).

X	Y	ΔpK_a
H	-CH ₂ -CH ₂ -	0.0
F	-CH ₂ -CH ₂ -	-0.6 ^[14]
H	(<i>E</i>)-CH=CH-	-0.1 ^[9]
F	(<i>E</i>)-CH=CH-	-1.4 ^[13–15]

bindungen im Vergleich zu gesättigten dieselben oder sogar geringere Säurestärken aufweisen, wenn das Halogen direkt an der Doppelbindung sitzt.^[16] Chlor-substituierte Säuren sind dabei im allgemeinen acider als die entsprechenden Fluorverbindungen, wie der Vergleich zwischen Trifluor- und Trichloracrylsäure^[16] zeigt (Tabelle 8).

Auch aromatische Systeme leiten elektronische Effekte wirksam weiter. Ein *o*- oder *m*-Fluoratom in Benzoesäure ($pK_a=5.5$, Tabelle 9 und 10)^[9] oder eine Trifluormethylgruppe

Tabelle 8. ΔpK_a von 3,3-Difluor-, 2-Fluor-, 2,3,3-Trifluor- und 2,3,3-Trichlorpropensäure relativ zu Propensäure ($pK_a=4.3$).^[9]

X	X'	ΔpK_a
H	H	0.0
F	H	-1.1
H	F	-1.7
F	F	-2.5
Cl	Cl	-3.1

Tabelle 9. ΔpK_a von 2-Fluor- und vier Difluorbenzoësäuren relativ zur Stammverbindung ($pK_a = 4.3^{[9]}$).

X	X'	X''	X'''	ΔpK_a
H	H	H	H	-0.7 ^[17, 18]
F	H	H	H	-1.1 ^[18]
H	F	H	H	-0.8
H	H	F	H	-1.1 ^[18]
H	H	H	F	-2.0 ^[18]

Tabelle 10. ΔpK_a von 3-Fluor- und vier Difluorbenzoësäuren^[18] relativ zur Stammverbindung ($pK_a = 4.3^{[9]}$).

X	X'	X''	X'''	ΔpK_a
H	H	H	H	-0.3 ^[17]
F	H	H	H	-1.1 ^[18]
H	F	H	H	-0.4 ^[18]
H	H	F	H	-0.7 ^[18]
H	H	H	F	-1.1 ^[18]

pe, gleichgültig in welcher Position (Tabelle 12), erhöht die Acidität beträchtlich. Demgegenüber wird die Wirkung eines *p*-Fluor-Substituenten (Tabelle 11) durch ein empfindliches Gleichgewicht zwischen induktiver Elektronenanziehung und mesomerer Elektronenabgabe bestimmt, wobei sich die beiden gegenläufigen Faktoren häufig aufheben.^[17, 18]

Tabelle 11. ΔpK_a von 4-Fluor- und zwei Difluorbenzoësäuren^[17] relativ zur Stammverbindung ($pK_a = 4.3^{[9]}$).

X	X'	X''	X'''	ΔpK_a
H	H	H	H	0.0 ^[17] , -0.1 ^[18]
F	H	H	H	-0.8 ^[18]
H	F	H	H	-0.4 ^[18]

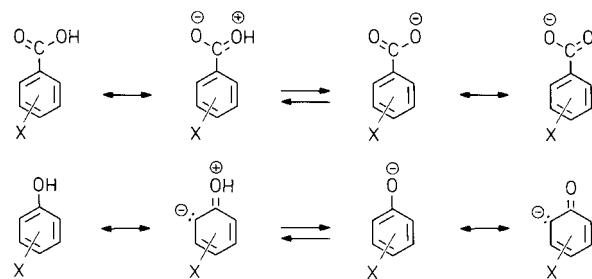
Tabelle 12. ΔpK_a von 2-, 3- und 4-(Trifluormethyl)benzoësäure^[19-21] relativ zu Benzoësäure ($pK_a = 4.3^{[9]}$).

X	X'	X''	ΔpK_a
CF_3	H	H	-0.0 ^[19]
H	CF_3	H	-0.4 ^[19, 20] (-0.6 ^[21])
H	H	CF_3	-0.4 ^[19, 20] (-0.6 ^[21])

2.3. Alkanole und Phenole

Werden die Wasserstoffatome am Kohlenstoffatom des Methanols durch Trifluormethylgruppen ersetzt, so steigt mit jeder dieser Gruppen die Acidität um ungefähr vier Zehnerpotenzen. Die pK_a -Werte von 2,2,2-Trifluorethan, 1,1,1,3,3-Hexafluor-propan-2-ol und 1,1,1,3,3-Hexafluor-2-(trifluormethyl)propan-2-ol sind 12.4, 9.3 bzw. 5.2.^[22]

Ein einfacher Vergleich der Grenzstrukturen zeigt, daß Substituenten in Phenolen die Acidität stärker beeinflussen sollten als in Benzoësäuren (Schema 1). So ist die Entfernung



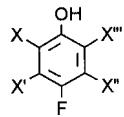
Schema 1. Grenzstrukturen von Benzoësäuren, Phenolen und ihren Anionen.

zwischen einem Substituenten am Aren und dem negativ geladenen Sauerstoffatom im Phenolat um eine Bindungslänge kürzer als im Benzoat. Wechselwirkungen, die sich durch den Raum fortpflanzen, sollten daher im Phenol stärker sein. Darüber hinaus befindet sich der Arenring am Carboxylation, das einem 1,3-Dioxaallylanion entspricht, an einem Knoten, wogegen im Phenol unter Beteiligung des Sauerstoffatoms und *o*- oder *p*-Substituenten eine direkte Mesomerie möglich ist. In Wirklichkeit ist der Unterschied jedoch weniger ausgeprägt als erwartet. So ist die acidifizierende Wirkung von *o*- und *m*-Fluor-Substituenten im Phenol um etwa 50 % stärker als in der Benzoësäure (vgl. Tabelle 13 und 14 mit Tabelle 9 bzw. 10). Der Einfluß eines *p*-Fluor-Atoms^[23] ist in beiden Fällen vernachlässigbar klein (Tabelle 15 und 11). Offenbar gleichen sich induktive Elektronenanziehung und mesomere Elektronenabgabe im *p*-Fluorphenolat weitgehend aus.

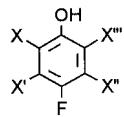
Erneut steigern Trifluormethylgruppen die OH-Acidität deutlich mehr als einzelne Fluoratome (Tabelle 16).^[16] Außerdem reicht der CF_3 -Effekt weiter, weshalb *p*-(Trifluormethyl)phenol nur geringfügig weniger acid ist als sein *o*-

Tabelle 13. ΔpK_a von 2-Fluorphenol und Derivaten^[23-25] relativ zu Phenol ($pK_a = 10.0^{[9]}$).

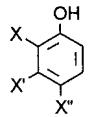
X	X'	X''	X'''	ΔpK_a
H	H	H	H	-1.2 ^[23, 24]
F	H	H	H	-2.3 ^[24]
H	F	H	H	-1.6 ^[24]
H	H	H	F	-2.9 ^[24]
F	F	F	F	-4.5 ^[24, 25]

Tabelle 14. ΔpK_a von 3-Fluorphenol und Derivaten^[23–25] relativ zu Phenol ($pK_a = 10.0^{[9]}$).

X	X'	X''	X'''	ΔpK_a
H	H	H	H	-0.7 ^[23]
F	H	H	H	-2.3 ^[24]
F	F	F	F	-4.5 ^[24, 25]

Tabelle 15. ΔpK_a von 4-Fluorphenol und Derivaten^[23, 24, 26] relativ zu Phenol ($pK_a = 10.0^{[9]}$).

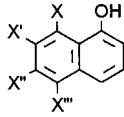
X	X'	X''	X'''	ΔpK_a
H	H	H	H	-0.1 ^[23, 26]
F	H	H	H	-1.6 ^[24]
F	F	F	F	-4.5 ^[24, 26]

Tabelle 16. ΔpK_a von den drei (Trifluormethyl)phenolen^[27, 28] relativ zu Phenol ($pK_a = 10.0^{[9]}$).

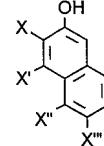
X	X'	X''	ΔpK_a
H	H	H	0.0
CF ₃	H	H	-1.7 ^[27]
H	CF ₃	H	-1.0 ^[27, 28]
H	H	CF ₃	-1.3 ^[27, 28]

Isomer.^[27, 28] Die Trifluormethylgruppen am „nicht-phenolischen“ Ring von 1- und 2-Naphthol (Tabelle 17 bzw. 18) senken die pK_a -Werte immerhin um wenigstens eine halbe Einheit, was die Fernwirkung dieses Substituenten unterstreicht.^[27] 8-(Trifluormethyl)-1-naphthol ist dabei die einzige, etwas seltsame Ausnahme (Tabelle 17).^[27]

4,4'-(1,1,1,3,3-Hexafluorpropan-2,2-diyl)diphenol ist ein beim Vulkanisieren von thermischen Fluorelastomeren häufig.

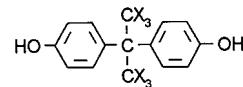
Tabelle 17. ΔpK_a von (Trifluormethyl)-1-naphthalen^[27] relativ zu 1-Naphthol ($pK_a = 9.4^{[9]}$).

X	X'	X''	X'''	ΔpK_a
H	H	H	H	0.0
CF ₃	H	H	H	+0.7 ^[27]
H	CF ₃	H	H	-0.6 ^[27]
H	H	CF ₃	H	-0.5 ^[27]
H	H	H	CF ₃	-0.6 ^[27]

Tabelle 18. ΔpK_a von (Trifluormethyl)-2-naphthalen^[27] relativ zu 2-Naphthol ($pK_a = 9.6^{[9]}$).

X	X'	X''	X'''	ΔpK_a
H	H	H	H	0.0
CF ₃	H	H	H	-1.2 ^[27]
H	CF ₃	H	H	-0.9 ^[27]
H	H	CF ₃	H	-0.5 ^[27]
H	H	H	CF ₃	-0.6 ^[27]

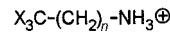
fig eingesetztes Vernetzungsmittel. Aus Löslichkeitsgründen wurden die Dissoziationskonstanten dieser Verbindung in Dimethylsulfoxid (DMSO) bestimmt.^[29] Es stellte sich heraus, daß der *p*-β,β,β,β',β'-Hexafluoralkyl-Substituent nur einen geringen acidifizierenden Effekt bewirkt (Tabelle 19).^[29]

Tabelle 19. ΔpK_a von 4,4'-(Propan-2,2-diyl)diphenol^[29] und seinem Hexafluorderivat^[29] relativ zu Phenol ($pK_{\text{DMSO}} = 13.7^{[30]}$).

X	ΔpK_{DMSO}
H	-0.4 ^[29]
F	-1.3 ^[29]

2.4. Aliphatische und aromatische Amine

Tabelle 20 zeigt einen Vergleich der Aciditäten von unverzweigten ω,ω,ω -Trifluoralkylammonium-Salzen mit den entsprechenden halogenfreien Stammverbindungen.^[30] Wie zu

Tabelle 20. ΔpK_a von (ω,ω,ω -Trifluoralkyl)ammonium-Salzen relativ zu den halogenfreien Ethyl-, Propyl- und Butylstammverbindungen (für alle diese gilt: $pK_a = 10.7^{[4]}$).^[32, 33]

X	n	ΔpK_a
H	1	0.0 ^[4]
F	1	-4.8 ^[31, 32]
H	2	0.0 ^[4]
F	2	-1.8 ^[31]
H	3	0.0 ^[4]
F	3	-1.1 ^[31]

erwarten, nimmt die acidifizierende Wirkung der Trifluormethylgruppe mit der Entfernung ab. Eine ähnliche Abstufung wurde bei den ω,ω,ω -Trifluorfettsäuren mit gleicher Kettenlänge gefunden (siehe Tabelle 6).

Analog zu Phenolen (siehe Abschnitt 2.3.) sollten auch in Anilinen *o*- oder *p*-Substituenten in unmittelbare Wechselwirkung mit dem basischen Stickstoffzentrum treten können. Die quantitative Übereinstimmung der Aciditätsabstufungen

von Fluor-substituierten Aniliniumionen^[4] (Tabelle 21) und den entsprechenden Phenolen (siehe Tabelle 13 und 14) ist in der Tat zufriedenstellend (Aniliniumionen: $\Delta pK_a = -1.2$ (*o*-F), -1.0 (*m*-F), 0.0 (*p*-F); Phenole: $\Delta pK_a = -1.2$ (*o*-F), -0.7 (*m*-F), 0.1 (*p*-F)). Die Fernwirkung einer *p*-ständigen Trifluormethylgruppe (Tabelle 21) ist erneut beachtenswert.^[35–37]

Tabelle 21. ΔpK_a von Fluor- und (Trifluormethyl)aniliniumionen relativ zur Stammverbindung ($pK_a = 4.6$ ^[4]).^[35–37]

X	X'	X''	ΔpK_a
H	H	H	0.0
F	H	H	-1.4 ^[4, 33–35]
H	F	H	-1.0 ^[4, 33, 34]
H	H	F	0.0 ^[4, 33, 35]
CF ₃	H	H	-1.8 ^{[36][a]}
H	CF ₃	H	-1.1 ^[4, 37]
H	H	CF ₃	-2.1 ^[4, 37]

[a] Meßwert: $pK_a = 2.85$ bei 20°C ; ^[36] Schätzwert: $pK_a = 2.80$ bei 25°C , der Vergleichstemperatur für alle pK_a -Werte in diesem Beitrag.

2.5. Methylarene und Cyclopentadiene

Im allgemeinen sind reine Kohlenwasserstoffe nicht acid genug, um in wäßrigen Medien Ionen zu bilden. Deshalb werden die Aciditäten dieser Verbindungen meistens in DMSO oder Cyclohexylamin bestimmt.

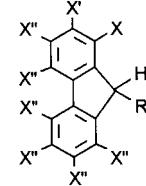
Es ist schwierig, den Einfluß einzelner Fluoratome auf die pK -Werte von Diaryl- und Triarylmethanen quantitativ zu erfassen, da zu wenige Daten vorliegen. Wird jedoch ein Phenyl- durch einen Pentafluorphenylring ersetzt, so erniedrigt dies den pK -Wert um etwa fünf Einheiten (Tabelle 22 und 23).^[38, 39]

Tabelle 22. ΔpK_{DMSO} und $\Delta pK_{\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2}$ fluorierter Di- und Triarylmethane relativ zu Diphenylmethan ($pK_{\text{DMSO}} = 32.2$; $pK_{\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2} = 33.1$).^[38, 39]

X	X'	n	ΔpK_{DMSO}	$\Delta pK_{\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2}$
H	H	2	0.0 ^[38]	0.0 ^[39]
F	F	2	-10.2 ^[38]	-11.8 ^[39]
H	H	3	-1.6 ^[38]	-1.6 ^[39]
F	H	3	-18.8 ^[38]	–
F	F	3	–	-17.3 ^[39]

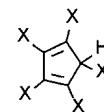
Die meisten Cyclopentadiene sind chemisch instabil und neigen zur raschen Cyclodimerisierung. Dies beeinträchtigt zuverlässige Aciditätsmessungen. Gemäß den verfügbaren Angaben haben Cyclopentadien^[40] und Pentafluorcyclopentadien^[41] ungefähr gleiche pK_a -Werte, während Pentakis(trifluormethyl)cyclopentadien^[42] eine sehr starke Säure ist (Tabelle 24).

Tabelle 23. ΔpK_{DMSO} von fluorierten Fluoren relativ zu Fluoren ($pK_{\text{DMSO}} = 22.6$).^[38]



X	X'	X''	R	ΔpK_{DMSO}
H	H	H	H	0.0
F	H	H	H	-1.6 ^[38]
H	F	H	H	-0.5 ^[38]
F	F	F	H	-11.8 ^[38]
H	H	H	C ₆ H ₅	-4.7 ^[38]
H	H	H	C ₆ F ₅	-7.9 ^[38]

Tabelle 24. ΔpK_{DMSO} von Pentafluorcyclopentadien^[41] und Pentakis(trifluormethyl)cyclopentadien^[42] relativ zu Cyclopentadien^[40] ($pK_a = 16.0$; 15.6 pro Wasserstoffatom).



X	ΔpK_a
H	0 ^[40]
F	ca. -2 ^[41]
CF ₃	≤ -18 ^[42]

3. Dissoziationsgleichgewichte in der Gasphase

Bislang könnte man den Eindruck gewinnen, Fluor entfalte seine Wirkung hauptsächlich im Sinne einer Anionenstabilisierung durch induktiven Elektronenzug und daß Abweichungen von dieser Regel leicht begründet werden können. Dieses Bild ist jedoch zu einfach. Erstens beeinflussen Substituenten die Grundzustandsenergien der Säure *und* der Base, gleichgültig ob sie in unmittelbarer Konjugation zu einer Doppelbindung stehen oder am Knotenpunkt einer Allyl- oder Dioxaallyl-Einheit gebunden sind.^[43, 44] Der Substituent kann sowohl die neutrale als auch die geladene Spezies gleich stabilisieren oder destabilisieren; er kann jedoch auch gegenläufige Effekte auf beide ausüben. Wenn eine solche Unsicherheit besteht, werden Erklärungsversuche fragwürdig.

Ein anderer grundsätzlicher Einwand gegen eine unkritische, ausschließlich auf Elektronegativitäten beruhenden Betrachtungsweise, ist, daß ein solches Einparameter-Modell vollkommen die Rolle des Lösungsmittels vernachlässigt. Die Wechselwirkung zwischen dem Lösungsmittel und geladenen Teilchen ist jedoch von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

3.1. Carbonsäuren

Der aciditätssteigernde Einfluß von Fluor oder anderen Heteroatom-Substituenten wird häufig der Anionenstabilisierung durch unmittelbar wirkende induktive Effekte zugeschrieben. In Wirklichkeit sind die thermodynamischen

Parameter der Fettsäuredissoziation mit einer solchen Annahme unvereinbar (Tabelle 25). Diese sprechen viel eher für eine dipolvermittelte Unterstützung des Aufbaus der Lösungsmittelhülle. So beeinflussen Halogen-Substituenten nur

Tabelle 25. Acidität von Essigsäure und halogenierten Derivaten im wäßrigen Medium sowie freie Energie (ΔG_a^0), Enthalpie (ΔH_a^0) und Entropie (ΔS_a^0) der Dissoziation.^[45]

X'' $\text{X}-\text{C}-\text{COOH}$			$\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{X}''-\text{C}-\text{COO}^\ominus + \text{H}_3\text{O}^\oplus$			
X	X'	X''	pK _a	ΔG_a^0 ^[a]	ΔH_a^0 ^[a]	ΔS_a^0 ^[a]
H	H	H	4.8	6.4	-0.1	-22
I	H	H	3.2	4.3	-1.4	-19
Br	H	H	2.9	4.0	-1.2	-17
Cl	H	H	2.9	3.9	-1.1	-17
F	H	H	2.6	3.5	-1.4	-17
F	F	H	1.3	1.7	0.0	-6
F	F	F	0.2	0.3	0.0	-1

[a] [kcal mol⁻¹]

geringfügig die Dissoziationsenthalpie ΔH_a^0 , die ohnehin klein ist (-1.5 bis 0.0 kcal mol⁻¹), können aber ganz erheblich den ausschlaggebenden Entropie-Term erniedrigen (von 6.4 auf 0.3 kcal mol⁻¹ beim Übergang von Essigsäure zu Trifluoressigsäure). Die Halogen-Effekte auf die Acidität von Carbonsäuren^[45] lassen sich demnach eher auf eine Polarisierung des umgebenden Mediums als auf die des Säure/Base-Paares selbst zurückführen.

Untersuchungen in der Gasphase erlauben es, die Annahme einer Substituenten-gesteuerten Lösungsmittelordnung eindeutig zu überprüfen. Ohne Lösungsmittel sind die Ionisationsentropien für Essigsäurederivate tatsächlich ähnlich und liegen alle im Bereich von 22–25 cal mol⁻¹ K⁻¹.^[46] Dieser Wert lässt sich gut mit der Zerlegung eines Moleküls in zwei Teilchen vereinbaren, die die Unordnung begünstigt und teilweise durch den Verlust eines Rotationsfreiheitsgrades ausgeglichen wird. Da Kation- und Anionsolvatisierung fehlen, herrscht der Enthalpie-Term stark vor (Tabelle 26).

Tabelle 26. Freie Energien (ΔG_g^0) und Enthalpien (ΔH_g^0) der Deprotonierung von Essigsäurederivaten in der Gasphase.^[46]

X'' $\text{X}-\text{C}-\text{COOH}$			$\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{X}''-\text{C}-\text{COO}^\ominus + \text{H}^\oplus$	
X	X'	X''	ΔG_g^0 ^[a]	ΔH_g^0
H	H	H	341.5	348.5
I	H	H	327.7	334.7
Br	H	H	328.2	335.2
Cl	H	H	329.0	336.0
F	H	H	331.6	338.6
F	F	H	323.8	330.8
F	F	F	317.4	324.4

[a] [kcal mol⁻¹].

3.2. Amine

Fluoratome in α -, β - oder γ -Position von primären oder tertiären Aminen (Tabelle 27 bzw. 28) vermindern deren Basizität ganz erheblich. Der Substituenten-Einfluß scheint

Tabelle 27. Verschiebung der Protonenaffinitäten ($\Delta\Delta G_g^0$) in der Gasphase von fluorierten Aminen relativ zu Ethylamin.^[47]

R	$\Delta\Delta G_g^0$ [kcal mol ⁻¹]
CH ₃	0.0
CH ₂ F	-3.2
CHF ₂	-8.1
CF ₃	-13.7
CH ₂ CF ₃	-5.0
CH ₂ CH ₂ CF ₃	-1.7

Tabelle 28. $\Delta\Delta G_g^\ddagger$ in der Gasphase von Dimethyl(trifluormethyl)amin und Dimethyl(β,β -trifluorethyl)amin relativ zu Trimethylamin (Protonenaffinität $\Delta G_g^0 = 222.1$ kcal mol⁻¹).^[47]

R	$\Delta\Delta G_g^0$ [kcal mol ⁻¹]
CH ₃	0.0
CF ₃	-30.2
CH ₂ CF ₃	-9.6

einigermaßen additiv zu sein und nimmt natürlich mit zunehmendem Abstand ab. So verringert sich die Protonenaffinität dieser Amine um etwa 10, 4, 1.5 und 0.5 kcal mol⁻¹ pro Fluoratom in α -, β -, γ - oder δ -Position.^[46]

Untersuchungen in der Gasphase bieten den Vorteil, einen außerordentlich großen Aciditätsbereich abdecken zu können. Dieser reicht von starken Mineralsäuren bis hin zu außerordentlich schwach sauren Kohlenwasserstoffen („CH-Säuren“). Unter Ausnutzung bestehender isoionischer oder isoelektronischer Verwandtschaften kann man beispielsweise die Säurestärken von Phenolen mit Anilinen oder von Toluolen mit Aniliniumionen in Beziehung setzen (Abb. 1). Trägt man die freien Energien der Gasphasen-Deprotonierung von Aniliniumionen gegen die der entsprechenden

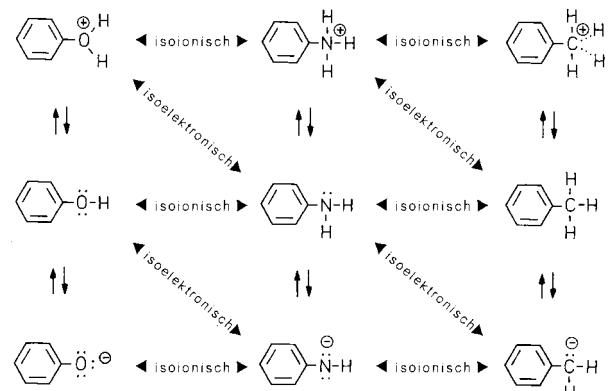


Abb. 1. Isoionische und isoelektronische Beziehungen zwischen Phenol, Anilin und Toluol und ihren Ionen.

Toluolderivate auf, so liegen die meisten Punkte nahe einer Geraden (Abb. 2).^[47] Die mäßige Abweichung der Daten der *m*- und *p*-Nitro-substituierten Verbindungen lässt sich einsehen. Die einzige stärkere, bislang unerklärliche Abweichung wird bei *m*-Substitution mit einer Cyangruppe erhalten.

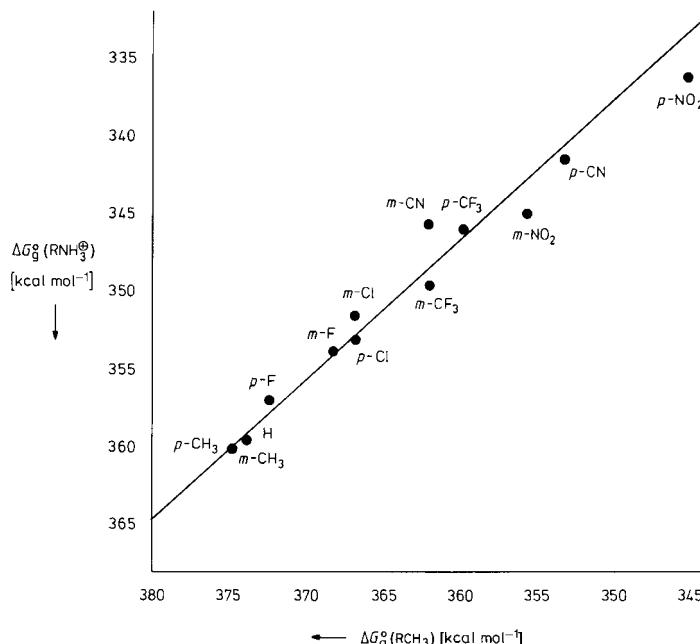


Abb. 2. Linearbeziehung der freien Energien der Deprotonierung in der Gasphase von Aniliniumionen ($\Delta G_g^0(\text{RNH}_3^+)$) und Toluolen ($\Delta G_g^0(\text{RCH}_3)$).^[47]

Besondere Erwähnung verdient der Einfluß von Fluor-Substituenten in *p*-Position. *p*-Fluoraniliniumionen und *p*-Fluortoluol sind deutlich acider als die entsprechenden Stammverbindungen. Dies kann mit dem Auftreten eines „Volumeneffekts“ (siehe Abschnitt 3.5) in Zusammenhang gebracht werden, also einer verbesserten Anionenstabilisierung durch Polarisierung eines größeren Atomverbandes. Die Wechselwirkung mit Gegenionen und Solvensmolekülen verdrängt diesen intramolekularen Mechanismus der Anionenstabilisierung durch Ladungsdispersion weitgehend, wenn die geladenen Teilchen von einem organischen Medium umgeben sind. Andere Faktoren werden dann ausschlaggebend, wie etwa die Elektronenpaar/Elektronenpaar-Abstoßung zwischen Zentren erhöhter Elektronendichte und angrenzenden Heteroatomen.^[48, 49] Wie bereits vor längerer Zeit gezeigt wurde,^[50] kann ein Fluoratom, wenn es unmittelbar an ein carbanionisches Zentrum gebunden ist, auf dieses eine destabilisierende Wirkung ausüben. Kürzlich wurden zwei eindrucksvolle Fälle von Benzylanionendestabilisierungen durch *p*-ständige Fluoratome erkannt.^[51, 52] So abstrahiert Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperid (LITMP) in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylalkoholat und *N,N,N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (PMDTA) ein Proton aus der Methylgruppe des *p*-Fluortoluols 10mal langsamer als aus der Methylgruppe von Toluol, während sich die *m*- und *o*-Isomere 10mal reaktiver als Toluol erwiesen.^[51] Für alle Chlor- und Bromtoluole wurde eine 3 bis 30mal höhere Reaktionsge-

schwindigkeit als für Toluol unter gleichen Bedingungen gefunden.^[51] Die Einführung eines Fluoratoms in *p*-Position in den Benzylteil des Triphenylphosphonio-*α*-phenylmethanids, eines benzylischen Phophorylids, senkt die Torsionsenergie um die Bindung zwischen dem Methanid-C- und dem *i*-Phenyl-C-Atom von 8.5 auf 7.7 kcal mol⁻¹, während *o*- oder *m*-Fluor-Substituenten oder Chlor-Substituenten an beliebiger Position die Torsionsenergie erhöhen.^[52] Diese ist ein Maß für die benzylische mesomere Ladungsdelokalisierung.

3.3. Mono-, Di- und Polyfluorkohlenwasserstoffe

Die Protonenaffinitäten des Trifluormethyl-^[53] und Pentafluorethylanions^[54] sind in der Gasphase um rund 40 kcal mol⁻¹ geringer als die des Methylanions. Gemäß ab initio-MO-Rechnungen ist das Perfluor-*tert*-butylanion um 40 kcal mol⁻¹ stabiler als das Trifluormethylanion.^[55]

Eine Zusammenstellung der Gasphasenaciditäten von Fluor-, Pentafluor- sowie allen Di-, Tri- und Tetrafluorbenzolen wurde kürzlich veröffentlicht.^[56] Diese experimentellen Befunde sind wegen ihrer Vollständigkeit und inneren Übereinstimmung besonders aussagekräftig (Tabelle 29). Die gemessenen freien Deprotonierungsenergien lassen sich mit hoher Genauigkeit (Standard-Abweichung < 1 kcal mol⁻¹)

Tabelle 29. Absolute und relative^[a] freie Deprotonierungsenergien (ΔG_g^0 bzw. $\Delta \Delta G_g^0$) sowie relative^[a] logarithmische Dissoziationskonstanten (ΔpK_g) von Benzol^[57, 58] und fluorierten Benzolen^[56] in der Gasphase.

Substitution	$\Delta G_g^{0[b]}$	$\Delta \Delta G_g^{0[b]}$	ΔpK_g
–	391	+12	+8.8
F	379	0	0
1,2-F ₂	370	-9	-6.6
1,3-F ₂	366	-13	-9.6
1,4-F ₂	372	-7	-5.1
1,2,3-F ₃	367	-12	-8.8
1,2,4-F ₃	362	-17	-12
1,3,5-F ₃	361	-18	-13
1,2,3,4-F ₄	361	-18	-13
1,2,3,5-F ₄	355	-24	-18
1,2,4,5-F ₄	353	-26	-19
F ₅	349	-30	-22

[a] relativ zu Fluorbenzol. [b] [kcal mol⁻¹].

wiedergeben, wenn „Aciditätsinkreme“ von 12, 6 und 4 kcal mol⁻¹ für jedes zusätzliche Fluoratom, das an einer *o*-, *m*- bzw. *p*-Position sitzt, zugeordnet werden. Dies belegt eindrucksvoll die Additivität der Substituenteneffekte wie auch ihre Abhängigkeit von der Entfernung.

3.4. Mono-, Bis- und Tris(trifluormethyl)benzole

Mehrach trifluormethylierte Arene sind schwierig herzustellen und nur wenig flüchtig. Daher war es nicht möglich, an allen Poly(trifluormethyl)benzol-Derivaten Gasphasenstudien^[59] durchzuführen. Die Ergebnisse sind trotzdem schlüs-

sig (Tabelle 30). Die Wirkungen mehrerer Substituenten sind erneut additiv. (Trifluormethyl)benzol hat ungefähr die gleiche Gasphasenacidität wie Fluorbenzol. Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei den Fluorbenzolen (siehe Abschnitt 3.3) hängt der acidifizierende Effekt einer Trifluormeth-

Tabelle 30. (ΔG_g^0 , $\Delta \Delta G_g^0$ und $\Delta pK_g^{[a]}$ von Benzol und Trifluormethylsubstituierten Benzolen in der Gasphase.^[59]

Substitution	ΔG_g^0 ^[b]	$\Delta \Delta G_g^0$ ^[b]	ΔpK_g
-	391	+ 13	+ 9.6
CF ₃	378	0	0
1,2-(CF ₃) ₂	369	- 10	- 7.0
1,3-(CF ₃) ₂	365	- 14	- 9.6
1,4-(CF ₃) ₂	367	- 12	- 8.4
1,2,3-(CF ₃) ₃	357	- 221	- 16
1,2,4-(CF ₃) ₃	355	- 23	- 17
1,3,5-(CF ₃) ₃	354	- 24	- 18
1,2,4,5-(CF ₃) ₄	341	- 36	- 27

[a] relativ zu (Trifluormethyl)benzol. [b] [kcal mol⁻¹].

thylgruppe jedoch nur wenig von der Entfernung ab. So begünstigt sie die Deprotonierung in der *o*-Position um ungefähr 13 kcal mol⁻¹ und in den *m*- und *p*-Position immerhin noch um rund 10 kcal mol⁻¹ (Tabelle 30). Dieses unterschiedliche Verhalten von Fluor- und Trifluormethylsubstituenten zeigt deutlich, daß der induktive Elektronenzug nicht der einzige Mechanismus der Anionenstabilisierung ist. Vermutlich spielen die Polarisierung^[60] des aromatischen Elektronensextetts durch π -Donoreigenschaften^[61] des Fluors und die Hyperkonjugation^[62] durch die Trifluormethylgruppen eine ebenso große Rolle.

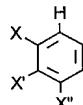
3.5. Chlorbenzol

o-Chlorphenylionen wurden in der Gasphase durch Deprotonierung gebildet, während die *m*- und *p*-Chlorphenylionen durch Desilylierung der entsprechenden (Chlorphenyl)trimethylsilane mit Fluorid erhalten wurden.^[63] Die auffallende Ähnlichkeit der gefundenen Basizitäten (Tabelle 31) ist höchst bemerkenswert, vorausgesetzt, sie hält einer unabhängigen Überprüfung stand.

Beachtung verdienen auch die beinahe identischen Gasphasenaciditäten von Fluor- und Chlorbenzol ($\Delta G_g^0 = 379$ bzw. 380 kcal mol⁻¹). Aufgrund der Ergebnisse der Unter-

Tabelle 31. Freie Deprotonierungsenergien $\Delta \Delta G_g^0$ von Chlorbenzol^[63] relativ zu Benzol ($\Delta G_g^0 = 391$ kcal mol⁻¹^[57, 58]).

X	X'	X''	$\Delta \Delta G_g^0$ [kcal mol ⁻¹]
H	H	H	0.0
Cl	H	H	- 11
H	Cl	H	- 9
H	H	Cl	- 9



suchungen in Lösung, hätte man einen größeren Unterschied erwartet. In diesem Zusammenhang ist es angebracht, zur Vorsicht zu raten. In der Gasphase treten Effekte nicht auf, die von Wechselwirkungen mit Solvensmolekülen und Gegenionen verursacht werden. Wichtig ist dagegen ein anderer Effekt: Da keinerlei Möglichkeit zur Stabilisierung von außen besteht, breitet sich, bildhaft gesprochen, der Elektronenüberschuß im Anion über das gesamte Molekül aus, indem er über die molekulare Oberfläche „kriecht“ und diese wie ein Film bedeckt. Diese Ladungszerstreuung (der bereits im Abschnitt 3.1 erwähnte Volumeneffekt) ist umso wirkungsvoller, je größer der räumliche Umfang des Moleküls ist. Dies ist beispielsweise auch der Grund, weshalb in der Gasphase *tert*-Butylalkohol saurer als Methanol und dieses saurer als Wasser ist.^[64] Auch kann so erklärt werden, warum in der Gasphase Iodessigsäure beträchtlich acider ist als Fluorescenssäure.^[46]

4. Deprotonierungsgeschwindigkeiten und Deprotonierungsgleichgewichte in organischen Lösungsmitteln

Die wäßrige Lösung und die Gasphase stellen zwei Extreme dar. Irgendwo dazwischen liegen die Lösungsmittel von mittlerer oder niedriger Polarität (Abb. 3). Organische

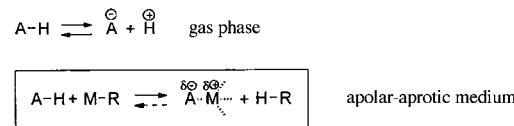


Abb. 3. Drei grundlegende Möglichkeiten bei der Wahl des Reaktionsmediums: Wasser, organisches Lösungsmittel oder Gasphase.

und insbesondere metallorganische Reaktionen werden üblicherweise in solchen Lösungsmitteln durchgeführt. Es ist aufschlußreich, diese drei Systeme auf Gemeinsamkeiten und Abweichungen zu überprüfen.

4.1. Alkane

Obwohl es deutlich weniger acid ist als Chloroform ($pK_a = 24^{[65]}$), dissoziert Trifluormethan (Fluoroform, $pK \approx 30^{[66]}$) viel bereitwilliger als die Stammverbindung Methan ($pK \geq 47^{[67]}$). Wird ein Fluoratom durch eine Trifluormethylgruppe ersetzt, so führt dies zu einer Anionenstabilisierung um 3.0 ± 0.8 kcal mol⁻¹ (Tabelle 32). Diese Aciditätsabstufung wurde durch basekatalysierten Isotopenaustausch in Methanol^[68] ermittelt und anschließend mit der Ionenpaar-Aciditätsskala^[66] verknüpft, die mit Cesiumcyclohexylamid in Cyclohexylamin erstellt wurde (Tabelle 32).

Tabelle 32. $\Delta pK_{\text{H}_2\text{COH}}$ von Polyfluoralkanen relativ zu Methan ($\Delta pK_{\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2} \approx 47.5$ ^[68]).

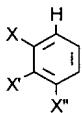
X	X'	X''	$\Delta pK_{\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2}$
H	H	H	0.0
F	F	F	-17.0
F_{13}C_6	F	F	-17.8
F_3C	F	F	-19.3
F_2C	F_3C	F	-22.3
F_3C	F_3C	F_3C	-26.5



4.2. Mono-, Di- und Trifluorarene

Wenn Fluorbenzol mit Alkyllithium-Reagentien in Ethern umgesetzt wird, findet ein Wasserstoff/Lithium-Austausch ausschließlich an der *o*-Position statt.^[69, 70] Es lässt sich jedoch indirekt zeigen, daß auch die *m*- und *p*-Positionen acid sind. Der Effekt des Fluors kann für jede Position erfaßt werden, wenn die Deprotonierung unter den Bedingungen eines basekatalysierten Deuteriumaustausches durchgeführt wird, ein Verfahren, dessen Schlüsselschritt energetisch eine „Bergauf-Reaktion“ ist. Die relativen Deprotonierungsgeschwindigkeiten wurden in flüssigem Ammoniak^[71, 72] (Tabelle 33)

Tabelle 33. Deprotonierung von Fluorbenzolen unter den Bedingungen eines Kaliumamid-katalysierten Deuterium/Wasserstoff-Austauschs in flüssigem Ammoniak: Geschwindigkeiten $k_{\text{rel}}^{\text{H/D}}$ relativ zu Benzol ($k_{\text{rel}}^{\text{H/D}} = 1.0$).^[71]

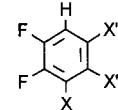


X	X'	X'''	$k_{\text{rel}}^{\text{D-H}}$
H	H	H	1×10^0
F	H	H	$\geq 4 \times 10^6$
H	F	H	4×10^3
H	H	F	2×10^2

und in Methanol^[73] ermittelt. Sie spiegeln die Unterschiede, die in den Gasphasenaciditäten bestehen, nur im Ausmaß von etwa 60 % wider. Diese Abschwächung der Basizitäten in der kondensierten Phase lässt sich auf eine Carbanionstabilisierung durch Wasserstoffbrücken zum Lösungsmittel zurückführen. Es wird angenommen, daß die Geschwindigkeit der Reprotonierung (Rückreaktion) bei solchen Isotopenaustauschprozessen diffusionskontrolliert ist und daher für alle Mitglieder einer Substratfamilie gleich ist. Unter diesen Umständen korrelieren die Gleichgewichtslagen mit den Geschwindigkeitsunterschieden der Deprotonierung (Hinreaktion). Eine unmittelbare oder Indikator-vermittelte Gleichgewichtseinstellung zwischen Arylmetallverbindungen wurde mit Lithiumcyclohexylamid in Cyclohexylamin und Cesium-cyclohexylamid in THF oder Cyclohexylamin erreicht (Ta-

belle 34).^[73] Die dabei erhaltenen Werte geben die Unterschiede in der Gasphasen-Basizität noch im Ausmaß von ungefähr 45 %, 55 % bzw. 60 % wieder.^[73]

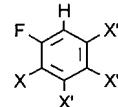
Tabelle 34. Die Cesium-bezogenen Ionenpaaraciditäten $\Delta pK_{\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2}$ von Polyfluorbenzolen relativ zu Benzol ($\text{pK}_{\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2} = 43.0$).^[73]



X	X'	X''	$\Delta pK_{\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2}$
H	H	H	-8.0
F	F	H	-11.5
F	F	F	-17.2

Im Gegensatz dazu verläuft der Wasserstoff/Metall-Austausch (Metallierung) bei Reaktion eines Fluorarens mit einer starken Organolithium-Base (z.B. *sec*-Butyllithium in THF) energetisch als „Bergab-Reaktion“. Es erwies sich als unmöglich, die Lithierungsgeschwindigkeit von Fluorbenzol unmittelbar mit der von Benzol zu vergleichen. Auf Umwegen werden jedoch für das Geschwindigkeitsverhältnis Werte von 10^4 bis 10^5 erhalten.^[56] Wenn dies stimmt, sind die Auswirkungen von mehreren Substituenten nicht mehr additiv, wie aus den relativen Protonenbeweglichkeiten von Di- und Trifluorbenzolen ersichtlich ist (Tabelle 35).^[56]

Tabelle 35. Lithierung von Di- und Trifluorbenzolen mit *sec*-Butyllithium in THF: relative (k_{rel}) und normierte relative Geschwindigkeiten (k_{rel}^f).^[56]



X	X'	X''	X'''	k_{rel}	k_{rel}^f [a]
H	H	H	H	2.0	1.0
F	H	H	H	40	20
H	H	H	F	800	800
H	H	F	H	40	10
F	H	H	F	2000	2000
H	F	H	F	3600	1200

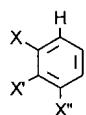
[a] entspricht k_{rel} geteilt durch die Zahl äquivalenter acider Positionen.

4.3. Mono-, Bis- und Tris(trifluormethyl)benzole

Der basenkatalysierte Wasserstoffisotopenaustausch an deuterierten (Trifluormethyl)benzolen bestätigt die weitreichende Wirkung der Trifluormethylgruppe. Die Protonenbeweglichkeit an der *m*- und *p*-Position ist nur um weniger als zwei Zehnerpotenzen kleiner als an der *o*-Position (Tabelle 36).^[71, 72]

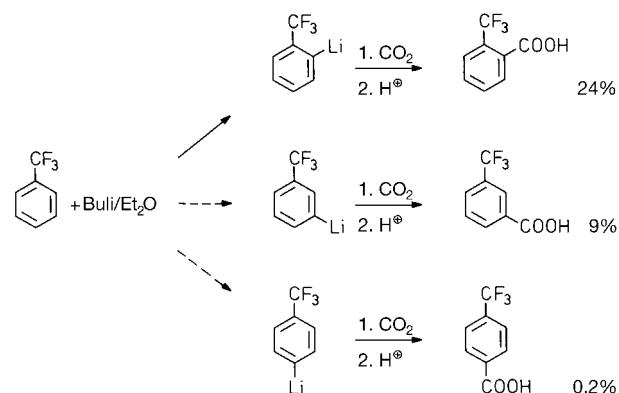
Da im (Trifluormethyl)benzol alle Positionen am Arenring aktiviert sind, ist eine einheitliche Metallierung schwierig. Die Umsetzung mit Butyllithium in siedendem Diethylether liefert nach Abfangen der metallorganischen Zwischenstufen

Tabelle 36. Reaktion von 2-, 3- und 4-Deutero(trifluormethyl)benzol mit Kaliumamid in Ammoniak bei -33°C : Geschwindigkeit des Isotopenaustauschs relativ zu Monodeuterobenzol ($k_{\text{rel}}^{\text{H/D}} = 1.0$).^[71]



X	X'	X''	$k_{\text{rel}}^{\text{D-H}}$
CF ₃	H	H	6×10^5
H	CF ₃	H	1×10^4
H	H	CF ₃	1×10^4

mit Kohlendioxid neben *o*-(Trifluormethyl)benzoësäure (24 %) auch beträchtliche Mengen des *m*- (9 %) und Spuren des *p*-Isomers (0.2 %) (Schema 2).^[74] Nur die superbasische



Schema 2. Metallierung von (Trifluormethyl)benzol.

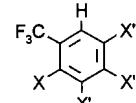
Mischung aus Butyllithium und Kalium-*tert*-butylalkoholat in THF bewirkt bei -75°C eine saubere *o*-Metallierung (67 %).^[70, 75]

Untersuchungen zum Wasserstoff/Metall-Austausch sind mit Poly(trifluormethyl)benzolen schwierig. Insbesondere Elektronenübertragungsprozesse und nucleophile Additionen konkurrieren mit der Protonenabstraktion und sind manchmal sogar die Hauptreaktionen.^[76] Die in Tabelle 37 dargestellten Angaben sind daher unvollständig und mit großer Unsicherheit behaftet.^[59] Darüber hinaus ist hier die sterische Hinderung eine ausschlaggebende Größe, da sperrige Amide als Basen verwendet werden müssen.

4.4. Chlor- und Brombenzole

Ein unmittelbarer Vergleich zwischen Halogenbenzolen könnte einen wichtigen Hinweis auf den Ursprung der acidifizierenden Wirkung von Heteroatomen geben. Ein Schlüsselexperiment ist die gleichzeitige Lithiierung von Fluor- und Chlorbenzolen unter den Bedingungen von Konkurrenzkinetiken. Fluorbenzol war gegenüber *sec*-Butyllithium in THF bei -100°C achtmal reaktiver als Chlorbenzol.^[77] Der Reaktivitätsunterschied überstieg den Faktor 20, wenn Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LITMP) in THF bei -75°C eingesetzt wurde.

Tabelle 37. Geschwindigkeiten k_{rel} der Deprotonierung von Bis- und Tris(trifluormethyl)benzolen relativ zu Mono(trifluormethyl)benzol ($k_{\text{rel}} = 1.0$).^{[a][59]}

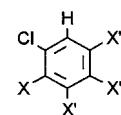


X	X'	X''	X'''	k_{rel}
H	H	H	H	1×10^0
CF ₃	H	H	H	$1 \times 10^{2[\text{b}]}$
H	H	CF ₃	H	6×10^2
H	CF ₃	H	H	$3 \times 10^{2[\text{c}]}$
H	CF ₃	H	CF ₃	6×10^2
H	CF ₃	CF ₃	H	$5 \times 10^{4[\text{d}]}$

[a] Umsetzung mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperid (LITMP) in Diethylether. [b] Deprotonierung an der 2- und 3-Position im Verhältnis 3:1. [c] Deprotonierung an der 2, 4- und 5-Position im Verhältnis <1:50:500. [d] Deprotonierung an der 3-, 5- und 6-Position im Verhältnis <1:50:20.

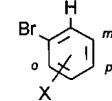
Untersuchungen zur Gleichgewichtseinstellung der Deprotonierung mit Cesiumcyclohexylamid in THF wurden mit Polychlorbenzolen durchgeführt (Tabelle 38). Unter der Annahme, daß sich die Beiträge einzelner Substituenten additiv verhalten, ergeben sich Aciditätsinkremente $\Delta pK_{\text{Cs/THF}}$ von -4.2 , -2.7 und -2.1 für jedes Chloratom in *o*-, *m*- bzw. *p*-Position bezüglich des Deprotonierungsortes ($\Delta\Delta G_{\text{Cs/THF}} = -4.8$, -3.1 bzw. $-2.4 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[73]

Tabelle 38. Deprotonierung von Polychlorbenzolen durch Cesiumcyclohexylamid und Gleichgewichtseinstellung der entstandenen Organometall-Zwischenstufen in THF: faktorierte (statistisch korrigierte) Dissoziationskonstanten $\Delta pK_{\text{Cs/THF}}^f$ relativ zu Benzol ($\Delta pK_{\text{Cs/THF}}^f = 47.0$).^[73]



X	X'	X''	X'''	$\Delta pK_{\text{Cs/THF}}^f$
H	Cl	H	Cl	-10.7
Cl	H	Cl	H	-10.9
Cl	Cl	Cl	H	-11.8
Cl	Cl	H	Cl	-13.2
Cl	H	Cl	Cl	-15.1
Cl	Cl	Cl	Cl	-15.9

Tabelle 39. Dehydrobromierungsgeschwindigkeiten von *o*-, *p*- und *m*-substituierten Bromarenen k_{rel}^o , k_{rel}^p bzw. k_{rel}^m relativ zu Brombenzol ($k_{\text{rel}} = 1.0$).^[78]



X	k_{rel}^o	k_{rel}^p	k_{rel}^m
Br	140	83	940
F	34	25	1700
CF ₃ ^[a]	4.6	3.4	58
OCH ₃	1.4	1.2	600
N(CH ₃) ₂	0.58	0.23	7.3
C ₆ H ₅	1.9	2.0	1.8
CH ₃	0.50	0.45	0.35
CH(CH ₃) ₂	0.37	0.53	0.19

[a] Chloraren statt Bromaren als Edukt.

Die Reaktion von Bromarenen mit Lithiumpiperidid in Diethylether ergibt 1,2-Dehydroarene (Arine); diese werden unverzüglich durch nucleophile Addition von Amiden abgefangen.^[78] Die Gesamtreaktion verläuft in mehreren Schritten, wobei im ersten 2-Bromaryllithium-Verbindungen durch Deprotonierung an der zum Bromatom benachbarten Position entstehen. Da alle verfügbaren Daten auf eine Reversibilität dieses Prozesses hinweisen, können die Relativgeschwindigkeiten der Dehydrobromierung (Tabelle 39)^[78] als Maß für die 2-Halogenaryl-anion-Stabilität dienen.

4.5. Fluorhalogenbenzole

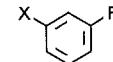
Intramolekulare Konkurrenzexperimente lieferten erstmals Hinweise auf die relativen *o*-dirigierende Eigenschaften der Halogen-Substituenten. Alle untersuchten Fälle zeigten, daß Fluor in dieser Hinsicht die schwereren Halogene Chlor^[79] und Brom^[80] übertrifft. Chlor und Brom sind stärker acidifizierend als Trifluormethyl,^[70, 80] unterscheiden sich aber kaum untereinander.^[81]

Obwohl solche *qualitativen* Reaktivitätsabstufungen sicherlich nützlich sind, wären *quantitative* Beziehungen sehr viel weitreichender. Beispielsweise reagieren 1,3-Dichlorbenzol^[82] und 1,3,5-Trichlorbenzol^[83] mit *n*-Butyllithium oder *sec*-Butyllithium viel schneller als Chlorbenzol.^[84] Ist jedoch diese Reaktivitätsspanne groß genug, um selektive Umwandlungen auch dann zu gewährleisten, wenn beide Substitutionsmuster gleichzeitig im Ausgangsmaterial vorhanden sind?

Darüber hinaus möchte man im Falle von di- oder poly-substituierten Arenen natürlich gerne wissen, ob die Halogene mit geringerem Effekt („nachrangige“ Halogene) *o*-, *m*- oder *p*-ständig zum Metallierungsort sind. Um diese Frage zu klären, wurden Eduktreihen mit dem gewünschten regioisomeren Substitutionsmuster Konkurrenzexperimenten unterworfen. Alle *m*-Fluorhalogenbenzole werden an der doppelaktivierten Position zwischen beiden Substituenten deprotoniert. Mit anderen Worten, sowohl das Fluor als auch das andere Halogenatom sind *o*-ständig zum von der Base angegriffenen Zentrum. Um einen Halogen/Metall-Austausch zu vermeiden, müssen Deprotonierungen von Brom- und Jodarenen mit Lithiumalkylamiden durchgeführt werden. Dabei werden Protonen rund 2.5mal schneller abstrahiert, wenn das zweite Halogen Fluor statt Chlor oder Brom ist und beinahe 5mal schneller, wenn es Fluor statt Jod ist (Tabelle 40).^[77] 1-Chlor-3-fluorbenzol reagierte mit *sec*-Butyllithium rascher als 1,3-Dichlorbenzol und Fluorbenzol, aber langsamer als 1,3-Difluorbenzol.^[77]

Der Einfluß von nachrangigen Halogensubstituenten in *m*-Position zum Zentrum der Deprotonierung kann anhand von 1-Fluor-2-halogenbenzolen und 1-Fluor-4-halogenbenzolen ermittelt werden. Bemerkenswerterweise erhöhen dabei die schwereren Halogene stärker als Fluor die Protonenbeweglichkeit.^[77] Inwieweit sich ein nachgeordnetes Halogen in *p*-Position auf die Protonenbeweglichkeit auswirkt, kann mit 1,3-Difluor-5-halogenbenzolen als Modellverbindungen bestimmt werden. Die Ergebnisse decken sich mit den Erwartungen: Je weiter entfernt der Substituent, desto geringer ist sein Beitrag zur gesamten Acidität der Verbindung.^[77]

Tabelle 40. Deprotonierungsgeschwindigkeiten von 1-Fluor-3-halogenbenzolen:^[a]^[77] Geschwindigkeiten (k_{rel}), statistisch korrigierte Geschwindigkeiten ($k_{\text{rel}}^{\text{f}}$) und deren Logarithmen ($\lg k_{\text{rel}}^{\text{f}}$) relativ zu Fluorbenzol ($k_{\text{rel}}^{\text{f}} = 1.0$).



X	k_{rel}	$k_{\text{rel}}^{\text{f}}$	$\lg k_{\text{rel}}^{\text{f}}$
H	2.0	1.0	0.0
F	800	800	2.9
Cl	315	315	2.5
Br	355	355	2.6
I	175	175	2.2

[a] Umsetzung mit Lithium-2,2,6,6-Tetramethylpiperid (LITMP) in THF bei -75°C .

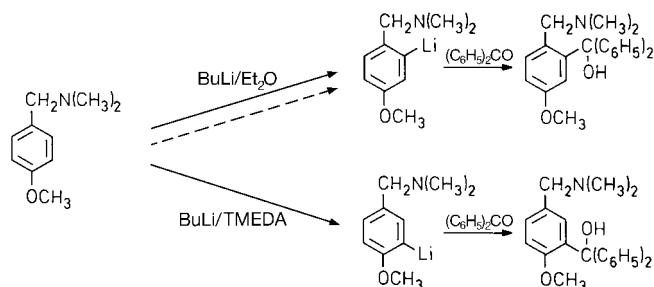
Wichtig ist bei all diesen Untersuchungen, zu klären, ob die Halogenaryllithium-Verbindung irreversibel (kinetisch gesteuert) gebildet wird, auch wenn ein Lithiumamid als Base dient. Da in diesem Fall ein Amin zugegen ist, ist eine unverzügliche Reprotonierung prinzipiell möglich. Die Folge davon wäre, daß die metallorganischen Zwischenstufen einer raschen Gleichgewichtseinstellung unterliegen, d. h. thermodynamisch gesteuert gebildet werden. Diese Gefahr besteht in der Tat, und es bedarf eines Tricks, um ihr auszuweichen. Bei der Bestimmung von Relativgeschwindigkeiten werden die Zwischenstufen daher *in situ* abgefangen,^[85] indem das Halogenaren gleichzeitig mit LITMP und Chlortrimethylsilan umgesetzt wird. Ein Wechsel der Konzentration des Elektrophils verändert dabei nicht die Produktverhältnisse, was zeigt, daß die Halogenaryllithium-Verbindung rascher durch Silylierung abgefangen als reprotoniert werden.

Die Säure-Base-Paare werden in der Tat ineinander umgewandelt, wenn eine der beteiligten Halogenaryllithium-Verbindungen getrennt erzeugt und erst anschließend mit dem zur Ausgangsverbindung isomeren Halogenaren versetzt wird. Dabei hängt die Zeit für die Einstellung des Gleichgewichts von verschiedenen Parametern ab, insbesondere von der Konzentration des freien Amins. Im allgemeinen genügen einige Stunden. Die Produktverhältnisse sind extremer, wenn die Lithiierung unter reversiblen statt unter irreversiblen Bedingungen erfolgt. Dies erscheint plausibel. Grundzustände (im Gleichgewicht befindliche Verbindungen) sollten empfindlicher auf nicht-koordinative Substituenteneffekte ansprechen als Übergangszustände (geschwindigkeitsbestimmende Stukturen).^[78]

5. Wahlweise Positionsselektivitäten

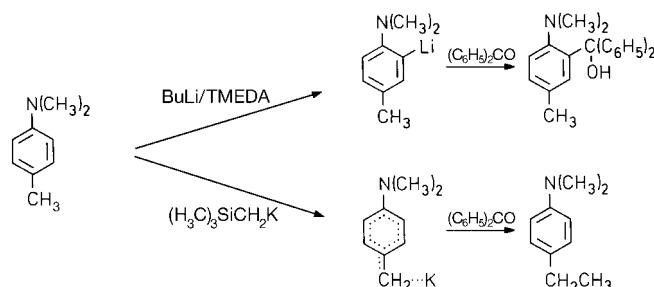
Der Begriff *wahlweise Positionsselektivität* (optional site selectivity) bedeutet, daß eine Ausgangsverbindung an jeder von zwei oder drei verschiedenen Positionen metalliert werden kann, wenn nur das Reagens oder andere variable Reaktionsparameter richtig vorgegeben werden. Ein erstes eindrucksvolles Beispiel dieser Art wurde vor über drei Jahrzehnten veröffentlicht. Butyllithium in Diethylether bewirkt einen Lithium/Wasserstoff-Austausch im (4-Methoxybenzyl)dimethylamin ausschließlich an der Position, die der Stickstoff-haltigen Seitenkette benachbart ist (Schema 3).^[85]

In Gegenwart von *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) greift das gleiche Reagens jedoch vorwiegend die *o*-Positionen der Methoxygruppe an (Regioisomeren-Verhältnis ~ 8:1).^[86, 87]



Schema 3. Wahlweise Positionsselektivität bei der Metallierung von (4-Methoxybenzyl)dimethylamin.

Auf ähnliche Weise ermöglicht die geschickte Wahl des Reagens eine selektive Protonenabstraktion aus der zur Dimethylaminogruppe benachbarten oder der benzylischen Position des *N,N*,4-Trimethylanilins (Schema 4). So wird bei



Schema 4. Selektive Protonenabstraktion aus *N,N*,4-Trimethylanilin.

aufeinanderfolgender Behandlung mit TMEDA/Butyllithium in Hexan bei 25 °C und Benzophenon (2-Dimethylamino-5-methylphenyl)diphenylmethanol (80 %)^[88] gebildet. Wird die metallorganischen Zwischenstufe mit Trimethylsilylmethylkalium in THF bei –75 °C umgesetzt und mit Methyljodid abgefangen, entsteht dagegen 4-Ethyl-*N,N*-dimethylanilin (65%).^[89]

Oftmals lässt sich die Reaktion jedoch nur in einer Richtung beherrschen. So überführt Pentynatrium in Hexan 2-Methylanisol in 2-Methoxybenzylnatrium, woraus nach Carboxylie rung die entsprechende Säure erhalten wird (Rohprodukt: 69 %; isoliert: 21 %).^[90] Mit Butyllithium in Diethylether entsteht aus dem *p*-Isomer dagegen 2-Methoxy-5-methylphenyllithium (Rohprodukt: 32 %).^[90] Durch eine Mischung von Butyllithium mit TMEDA oder Kalium-*tert*-butylalkoholat^[91–93] werden gleichzeitig Protonen aus Benzyl- und Arenpositionen abgespalten, so daß Produktgemische erhalten werden.

Eine fehlende Regioselektivität wird auch häufig bei Alkylarenen beobachtet. Beispielsweise bedarf es Butyllithium in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylalkoholat (LIC-KOR)^[94] oder Trimethylsilylmethylkalium, um Toluol^[92] oder Cumol (Isopropylbenzol)^[95] ausschließlich an der Benzylposition zu deprotonieren. Unter allen anderen Reaktionsbedin-

gungen werden die Benzyl- und Arenpositionen gleichzeitig angegriffen.^[95–98]

Diese Auflistung von regioselektiv anpassungsfähigen Metallierungen zeigt die Anfänge von wahlweise positionsselektiven Reaktionen. In der Zwischenzeit wurde eine mechanistische Grundlage für das Verständnis dieser verschiedentlich beobachteten Zweiseitigkeiten ausgearbeitet.^[99] Seither wurden in rascher Folge neue Beispiele bekannt. Aus Platzgründen können sie hier nicht erschöpfend behandelt werden. Die nachfolgenden Unterabschnitte beschränken sich auf Fälle, bei denen Fluor-Substituenten eine entscheidende Rolle spielen.

5.1. Halogentoluole

Durch Konkurrenzexperimente wurde die Protonenbeweglichkeit in den Isomeren von Fluor-, Chlor- und Bromtoluolen erfaßt.^[51] Dabei wurden nur Näherungswerte erhalten (Tabelle 41–43), da unter den Reaktionsbedingungen (Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin in THF in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylalkoholat und *N,N,N',N'*-Pentamethyldiethylenetriamin bei –50 oder –100 °C) die *o*-Chlor- und *o*-Bromaryllithium-Zwischenstufen unverzüglich Lithiumhalo-

Tabelle 41. Geschwindigkeiten der Deprotonierung von 2-Halogentoluolen^[a] relativ zu Toluol.^{[b][51]}

X	k_{rel}^{Σ} ^[c]	k_{rel}^o ^[d]	k_{rel}^a ^[e]
F	13	3	10
Cl	10	5	5
Br	75	50	25

[a] Umsetzung mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin, Kalium-*tert*-butylalkoholat und *N,N,N',N'*-Pentamethyldiethylenetriamin in THF bei –75 °C (X = F) oder –100 °C (X = Cl, Br). [b] Toluol wird ausschließlich an der Methylgruppe deprotoniert ($k_{\text{rel}}^{\Sigma} = k_{\text{rel}}^o \equiv 1.0$). [c] Relative Gesamtgeschwindigkeit ($k_{\text{rel}}^{\Sigma} = k_{\text{rel}}^o + k_{\text{rel}}^a$). [d] Relative Geschwindigkeit an der halogenbenachbarten Arenposition. [e] Relative Geschwindigkeit an der Benzylposition.

Tabelle 42. Geschwindigkeiten der Deprotonierung von 3-Halogentoluolen^[a] relativ zu Toluol.^{[b][51]}

X	k_{rel}^{Σ} ^[c]	k_{rel}^o ^[d]	k_{rel}^a ^[e]
F	13	3	10
Cl	10	5	5
Br	30	25	5

[a] Umsetzung mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin, Kalium-*tert*-butylalkoholat und *N,N,N',N'*-Pentamethyldiethylenetriamin in THF bei –75 °C (X = F) oder –100 °C (X = Cl, Br). [b] Toluol wird ausschließlich an der Methylgruppe deprotoniert ($k_{\text{rel}}^{\Sigma} = k_{\text{rel}}^o \equiv 1.0$). [c] Relative Gesamtgeschwindigkeit ($k_{\text{rel}}^{\Sigma} = k_{\text{rel}}^o + k_{\text{rel}}^a$). [d] Relative Geschwindigkeit an der halogenbenachbarten Arenposition. [e] Relative Geschwindigkeit an der Benzylposition.

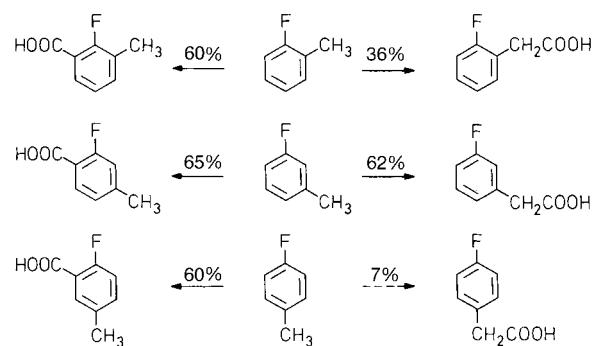
Tabelle 43. Geschwindigkeiten der Deprotonierung von 4-Halogentoluolen^[a] relativ zu Toluol.^{[b][51]}

X	k_{rel}^{Σ} ^[c]	k_{rel}^o ^[d]	k_{rel}^a ^[e]
F	10	10	0.1
Cl	13	10	3
Br	33	30	3

[a] Umsetzung mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin, Kalium-*tert*-butylalkoholat und *N,N,N',N'*-Pentamethyldiethylentriamin in THF bei -75°C ($\text{X} = \text{F}$) oder -100°C ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$). [b] Toluol wird ausschließlich an der Methylgruppe deprotoniert ($k_{\text{rel}}^{\Sigma} = k_{\text{rel}}^o + k_{\text{rel}}^a \equiv 1.0$). [c] Relative Gesamtgeschwindigkeit ($k_{\text{rel}}^{\Sigma} = k_{\text{rel}}^o + k_{\text{rel}}^a$). [d] Relative Geschwindigkeit an der halogenbenachbarten Arenposition. [e] Relative Geschwindigkeit an der Benzylposition.

genid abspalten, wobei 1,2-Dehydroarene als kurzlebige Produkte entstehen. Trends lassen sich dennoch erkennen. So beschleunigt die Einführung eines Chlor-Substituenten an irgendeiner Ringposition des Toluols die Deprotonierung um eine Zehnerpotenz, wobei Aren- und Benzylpositionen ungefähr gleich schnell angegriffen werden ($k_{\text{rel}}^o \approx k_{\text{rel}}^a$). Die drei Bromtoluole verhalten sich ähnlich, obwohl alle Aren- und die α -Position des *o*-Isomers anscheinend noch schneller deprotoniert werden als in den Chlorverbindungen. Besonders beachtenswert sind die mit den Fluortoluolen erhaltenen Ergebnisse. Während die kinetische Acidität aller halogenbenachbarten Arenpositionen gleichförmig um einen Faktor zwischen drei und zehn zunimmt, werden nur die *o*- und *m*-Isomere an der α -Position rascher (sogar zehnmal rascher) metalliert als Toluol (Tabelle 41 und 42). Im Gegensatz dazu wird *p*-Fluortoluol an der α -Position zehnmal langsamer deprotoniert als Toluol (Tabelle 43, $k_{\text{rel}}^a = 0.1$).^[51]

Die Desaktivierung der Benzylposition in *p*-Fluortoluol scheint durch $n-\pi$ -Elektron-Elektron-Abstoßung verursacht zu werden^[48, 49] (Abschnitt 3.2). Daraus ergeben sich praktische Folgen. (4-Fluorphenyl)essigsäure wird in nicht mehr als 7% Ausbeute erhalten, wenn 4-Fluortoluol nacheinander mit Kalium-*tert*-butylalkoholat/Lithiumdiisopropylamid (LIDA-KOR) in THF bei -75°C und Kohlendioxid behandelt wird, wohingegen sich die entsprechenden *o*- und *m*-Isomeren in Ausbeuten von 36 bzw. 62% bilden (Schema 5).^[100]

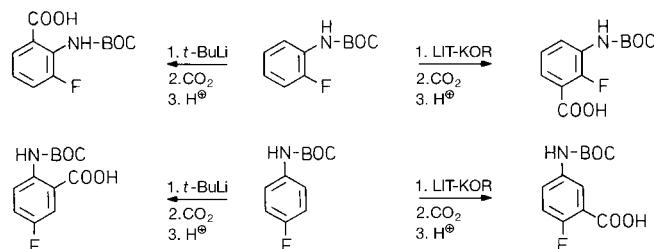


Schema 5. Unterschiedliche Ausbeuten bei der Deprotonierung und Carboxylierung der Benzylposition von *o*-, *m*- und *p*-Fluortoluol.

5.2. Fluorierte Aniline, Benzylamine und Anisole

Wie weiter oben gezeigt, kann eine wahlweise Positionsselektivität auch mit Arenen erzielt werden, die zwei Hetero-Substituenten enthalten. Die mechanistisch begründete Faustregel lautet, daß das polarere Reagens (z.B. LIC-KOR) die Metallierung in der unmittelbaren Nachbarschaft der elektronegativeren Gruppe begünstigt, wohingegen unkomplexierte Alkyllithium-Reagentien bevorzugt an Positionen angreifen, die einer stark elektronenliefernden und deshalb Metall-koordinierenden Gruppe benachbart sind.^[99, 101] Der Erfolg hängt von der richtigen Abstimmung von Reagentien und Reaktionsbedingungen auf die möglichen Nachbargruppen ab.

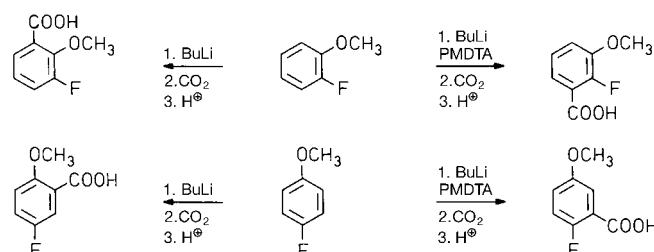
N-tert-Butoxycarbonyl(BOC)-2-fluoranilin und -4-fluoranilin reagieren mit zwei Äquivalenten *tert*-Butyllithium in THF bei -50°C ausschließlich an der zur geschützten Aminogruppe benachbarten Position und ergeben nach Carboxylierung die entsprechenden Anthranilsäuren in 86 bzw. 80 % (Schema 6).^[102] Die gleichen Edukte werden dagegen ausschließlich



Schema 6. Wahlweise Positionsselektivität bei *N-tert*-Butoxycarbonyl(BOC)fluoraniinen.

an der Position neben dem Halogen metalliert, wenn *tert*-Butyllithium in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylalkoholat (LIT-KOR) in THF bei -75°C eingesetzt wird. Nach Umsetzung mit Kohlendioxid werden so die entsprechenden 2-Fluorbenzoësäuren in 42 bzw. 36 % isoliert (Schema 6).^[102, 103]

2- und 4-Fluoranisol liefern ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für eine wahlweise Positionsselektivität.^[104] Die Umsetzung mit Butyllithium in THF bei -75°C und nachfolgende Carboxylierung ergibt die 2-Methoxybenzoësäuren, jeweils in 50 % Ausbeute. Erfolgt die Metallierung jedoch in Gegenwart von *N,N,N',N'*-Pentamethyldiethylendiamin (PMDTA) unter sonst unveränderten Bedingungen, so werden die 2-Fluorbenzoësäuren in 87 bzw. 85 % isoliert (Schema 7). Alle Produkte sind frei von regiosomeren Verunreinigungen.



Schema 7. Wahlweise Positionsselektivität bei 2- und 4-Fluoranisol.

5.3. *m*-Substituierte Trifluormethylbenzole

Die Trifluormethylgruppe ist verhältnismäßig raumerfüllend.^[105] Mit einer weiteren *m*-ständigen Gruppe ist die dazwischenliegende Position möglicherweise sterisch zu sehr abgeschirmt, um – trotz doppelter Aktivierung – noch von einem sperrigen Reagens erreicht zu werden. Dies eröffnet eine neue Möglichkeit, eine wahlweise Positionsselektivität zu verwirklichen. So reagiert 3-(Trifluormethyl)phenol (Tabelle 44, R = H) mit Butyllithium in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylalkoholat und TMEDA in Hexan bei 0 °C an der 2-Position.

Tabelle 44. Wahlweise Positionsselektivitäten bei *m*-(Trifluormethyl)phenol-Derivaten.

OR	MR	Lsm.	Ausb.
H	LIC-KOR-TMEDA	Hexan	5 % 91 %
OCH ₂ OCH ₃	LIC-KOR	THF	0 % 100 %
OCH ₂ OCH ₃	LIS-TMEDA	THF	94 % 0 %

und 4-Position im Verhältnis 93:7.^[77] Nach dem Schützen der Hydroxygruppe als Methoxymethylether (R = CH₂OCH₃) erfolgt die Metallierung durch eine 0.1M Lösung von Kalium-*tert*-butylalkoholat/Butyllithium in THF bei –75 °C ausschließlich an der 2-Position und mit *sec*-Butyllithium (LIS) in Gegenwart von TMEDA ausschließlich an der 4-Position.^[77]

Obwohl der Platzbedarf eines einzelnen Fluoratoms gering ist, ist der Angriff des räumlich anspruchsvollen *sec*-Butyllithium/PMDTA-Komplexes an der Position zwischen den Substituenten in 1-Fluor-3-trifluormethylbenzol bereits stark erschwert. Neben geringen Mengen des 1,2,3-trisubstituierten Derivates wird hauptsächlich ein Abfangprodukt erhalten, das aus der Metallierung an der zum Fluor benachbarten und zur CF₃-Gruppe entfernten Position hervorgegangen ist (Tabelle 45, X = F).^[70] Wird LIC-KOR benutzt, wird nur das 1,2,3-trisubstituierte Isomer isoliert.^[106] Mit 1-Chlor-3-trifluormethylbenzol ist eine wahlweise Positionsselektivität sehr gut möglich. So führt die Metallierung mit Butyllithium und anschließende Carboxylierung ausschließlich zur 2,6-disubstituierten Benzoesäure, wogegen die gleiche Umsetzung mit *sec*-Butyllithium reine 2-Chlor-4-(trifluormethyl)benzoësäure liefert.^[107]

Tabelle 45. Wahlweise Positionsselektivitäten bei *m*-Halogen(trifluormethyl)benzolen.

X	MR	Ausb.
F	LIS-PMDTA	68 % 17 %
F	LIC-KOR	0 % 46 %
Cl	LIS	80 % 0 %
Cl	LIC	0 % 67 %

Mit 1,3-Bis(trifluormethyl)benzol ist die größte Vielfalt an metallorganischen Zwischenstufen möglich. Es wird von LIC-KOR selektiv an der 2- und von LIS-PMDTA an der 4-Position deprotoniert, beide Male in THF bei –75 °C (Tabelle 46).^[70] Wird *tert*-Butyllithium (LIT) in Tetrahydropyran bei –25 °C benutzt, werden die 4- und 5-Positionen gleichmaßen angegriffen, und es wird ein 1:1-Gemisch der

Tabelle 46. Wahlweise Positionsselektivitäten bei *m*-Bis(trifluormethyl)benzolen.

X	MR	Lsm.	Ausbeute
Br	LIC	Et ₂ O	94 % – –
H	LIT	THP ^[a]	43 % 39 % –
H	LIS-PMDTA	THF	– 56 % –
H	LIC-KOR	THF	– – 78 %

[a] THP = Tetrahydropyran.

entsprechenden Organolithiumverbindungen erhalten.^[70] Reines 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyllithium kann durch Halogen/Metall-Austausch zwischen 1-Brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzol und Butyllithium (LIC) in Diethylether erzeugt werden.^[108]

6. Schlußfolgerungen und Ausblick

Acidität ist nicht nur eine physikochemische Schlüssel-eigenschaft, sondern steuert oft auch die Reaktivität und Bioaktivität. Von ein paar Ausnahmen abgesehen, stabilisieren Fluor substituenten Anionen und erleichtert somit die Ionendissoziation. Sie können daher verwendet werden, um Aciditäten fein abzustimmen. Organophosphor-Verbindungen verdeutlichen dies. Alkylphosphonsäuren werden oft daraufhin geprüft, ob sie sich als enzymatisch stabile Doppelgänger von Monoalkylphosphaten eignen. Ihre Dissoziations-Konstanten ($pK_a \approx 2.6$, $pK_a \approx 8.1$) sind jedoch deutlich niedriger als die der Phosphate ($pK_a \approx 1.9$, $pK_a \approx 6.7$).^[109] Durch Einführung von einem oder zwei Fluoratomen in α -Position der Phosphonsäuren lassen sich die maßgeblichen zweiten Dissoziationskonstanten pK'_a (ungefähr 6.2 und 5.6) in den gewünschten Bereich bringen. Drei Fluoratomen erhöhen die Acidität dabei zu stark; die Trifluormethylphosphonsäure hat einen pK'_a -Wert von 3.9.^[110]

In der Reihe OH-, NH- und CH-Säure nimmt die Acidität stetig ab. Für die Deprotonierung von Alkanen, Arenen und Heterocyclen werden starke Basen in inertnen Lösungsmitteln benötigt. Es hängt von vielen Faktoren ab, wie stark Fluor-Substituenten die kinetische und thermodynamische Acidität solcher Substrate erhöhen. Elektrostatische Kräfte allein können die dabei beobachteten Aciditätsschwankungen nicht erklären. Alle verfügbaren Hinweise deuten auf ein empfindliches Austarieren verschiedener Einflüsse hin, einschließlich induktiver, mesomerer, polarisierender, hyperkon-

jugativer und dipolarer Wechselwirkungen, die sich sowohl intern (durch Konformationsänderungen) als auch extern (durch Beeinflussung der Solvenshülle) bemerkbar machen. Die genaue Kenntnis der von Heteroelement-Substituenten verursachten Einflüsse auf die Stabilität von Anionen hilft dabei, den Ursprung und die Fortpflanzung von elektronischen Wechselwirkungen zu verstehen. Gleichzeitig liefern solche grundlegenden Untersuchungen wertvolle Hinweise, wie neue reaktive Zwischenstufen erzeugt und für Synthesezwecke genutzt werden können.

Fortschritte in der Deutung der von Fluor-Substituenten verursachten Effekte lassen sich nicht nur für anionische, sondern auch für kationische^[111–118] und radikalische^[119] Verbindungen verzeichnen. Im Gegensatz dazu ist nur wenig darüber bekannt, wie Fluor und andere Halogene die metabolische Stabilität von aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen erhöhen, insbesondere durch Verzögerung von Cytochrom P-450 vermittelten Oxidationen. Die Widerstandsfähigkeit gegen katabolischen Abbau ist ein sehr wichtiges Ziel der pharmazeutischen Chemie. Dies gilt auch für die Lipophilie der Arzneimittel, von der auch deren Membranpermeabilität sowie deren Anreicherung in bestimmten Geweben abhängt. Mit der Lipophilie verwandt sind Erscheinungen, die die Oberflächenspannung und die Benetzbarkeit von hochfluorierten Beschichtungsmaterialien sowie die Elastizität vieler Fluorpolymere betreffen. Fluor-Substituenten spielen auch in anderen technologisch wichtigen Bereichen eine entscheidende Rolle. Z. B. erhöhen sie die elektrische Anisotropie von Flüssigkristallen und ermöglichen somit die Entwicklung besserer Leuchtanzeigen für Dünnfilm-Transistoren.^[120] Wie Fluor im einzelnen all diese physikalischen Eigenschaften beeinflusst, ist noch wenig bekannt, manchmal gar rätselhaft. Mit anderen Worten, es bleibt noch viel zu tun, bis man behaupten kann, die „Parametrisierung“ von Fluor sei gelungen.

Diese Übersicht ist eine erweiterte Fassung eines Vortrags, der bei der ACS-Tagung in St. Petersburg Beach (19. bis 23. Januar 1997) gehalten wurde. Der Autor dankt zahlreichen amerikanischen Kollegen für den anregenden Gedankenaustausch bei dieser Gelegenheit und über die Jahre hinweg, insbesondere Prof. Milos Hudlicky, Blacksburg, Dr. Bruce E. Smart, Wilmington, und Prof. John T. Welch, Albany. Die Beiträge aus dem Lausanner Labor wären nicht möglich gewesen ohne den begeisterten und tüchtigen Einsatz der Mitarbeiter, die im Literaturverzeichnis genannt sind. Einige Namen verdienen es dennoch, ausdrücklich erwähnt zu werden: Dr. Florence Mongin, Nadia Brügger und Dr. Olivier Desponds. Finanzielle Unterstützung gewährte der Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Bern (Gesuch 20.41'887.94) und das Bundesamt für Bildung und Wissenschaft im Rahmen des COST D2-Programms (Vertrag 874.12.02).

Eingegangen am 26. Mai 1997 [A231]

[1] Carbon-Fluorine Compounds: Chemistry, Biochemistry & Biological Activities (a Ciba Foundation Symposium) (Hrsg.: R. Peters, P. W. Kent, K. Elliott, J. Birch), Elsevier, Amsterdam, 1972; Biomedicinal

Aspects of Fluorine Chemistry (Hrsg.: R. Filler, Y. Kobayashi), Kodansha, Tokyo, 1982; J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, Fluorine in Bioorganic Chemistry, Wiley, New York, 1991.

- [2] M. Schlosser, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3–17.
- [3] M. Schlosser in *Stereocontrolled Synthesis of Fluoroorganic Compounds: Challenges and Targets* (Hrsg.: V. A. Soloshonok), Wiley, Chichester, im Druck.
- [4] D. D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*, Butterworths, London, 1965.
- [5] V. P. Kukhar, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 199–205.
- [6] Siehe auch: F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 818–826.
- [7] S. P. Kobzev, V. A. Soloshonok, S. V. Galushko, Y. L. Yagupolskii, V. P. Kukhar, *Zh. Obshch. Khim.* **1989**, 59, 909–912; *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1989**, 59, 801–803 [*Chem. Abstr.* **1990**, 112, 217474y].
- [8] P. Leggate, G. E. Dunn, *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 1158–1174.
- [9] G. Kortüm, W. Vogel, K. Andrussov, *Dissoziationskonstanten organischer Säuren in wässriger Lösung*, Butterworths, London, 1961.
- [10] D. J. G. Ives, J. H. Pryor, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2104–2114.
- [11] J. L. Kurz, J. M. Farrar, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6057–6062.
- [12] K. P. Shelly, S. Venimadhan, K. Nagarajan, S. Ross, *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 1274–1282.
- [13] A. L. Henne, C. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2323–2325; *ibid.* **1953**, 75, 5750–5151.
- [14] E. T. McBee, O. R. Pierce, D. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3722–3725.
- [15] R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1953**, 922–923.
- [16] A. L. Henne, C. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 479–481.
- [17] H. A. Lloyd, K. S. Warren, H. M. Fales, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5544–5549; siehe auch: J. Steigman, D. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6406–6410; W. Simon, A. Mörikofer, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **1957**, 40, 1918–1928; M. Ludwig, V. Baron, K. Kalfus, O. Pytela, M. Večeřa, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1986**, 51, 2135–2142.
- [18] L. E. Strong, C. L. Brummel, P. Lindower, *J. Solution Chem.* **1987**, 16, 105–124.
- [19] L. M. Yagupolskii, L. N. Yagupolskaya, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1960**, 134, 1381–1383; *Dokl. Chem. (Engl. Transl.)* **1960**, 134, 1207–1219 [*Chem. Abstr.* **1961**, 55, 11352i].
- [20] J. D. Roberts, R. L. Webb, E. A. McElhill, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 408–411.
- [21] F. Van Meurs, A. J. Hoefnagel, B. M. Webster, H. van Bekkum, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 142, 299–308.
- [22] R. Filler, R. M. Schure, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1217–1219.
- [23] G. M. Bennett, G. L. Brooks, S. Glasstone, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1821–1826; siehe auch: H. H. Hodgson, R. Smith, *J. Chem. Soc.* **1939**, 263–266.
- [24] D. Stephanidis, S. Cho, S. Dhe-Paganon, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1650–1656.
- [25] I. M. Birchall, R. N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3653–3653.
- [26] Siehe auch: C. M. Judson, M. Kilpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3110–3115.
- [27] P. Seiler, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 2693–2712.
- [28] C. L. Liotta, D. F. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 416–417.
- [29] B. R. Livshits, V. I. Vasilev, I. L. Knunyants, S. F. Vinogradova, *Zh. Vses. Khim. Obshchestva* **1968**, 13, 465–466 [*Chem. Abstr.* **1968**, 69, 105766g]; V. V. Korshak, A. P. Kreshkov, S. V. Vinogradova, N. S. Aldarova, V. A. Vasnev, E. L. Baranov, M. V. Slavgorodskaya, A. I. Tarasov, T. I. Mitaishvili, *Reakts. Sposobnost Org. Soedin.* **1970**, 7, 286–293; *Org. React. (N.Y.)* **1970**, 7, 286–293 [*Chem. Abstr.* **1971**, 74, 13539k].
- [30] A. P. Kreshkov, N. S. Aldarova, A. I. Tarasov, V. A. Vasnev, S. V. Vinogradova, M. V. Slavgorodskaya, T. I. Mitaishvili, V. V. Korshak, *Reakts. Sposobnost Org. Soedin.* **1970**, 7, 279–285 [*Chem. Abstr.* **1970**, 73, 124179s].
- [31] A. V. Podolskii, L. S. German, I. L. Knunyants, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1967**, 1134–1135 [*Chem. Abstr.* **1968**, 68, 38915u]; siehe auch: A. L. Henne, J. J. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1901–1902.

- [32] Siehe auch: M. W. Washabaugh, J. T. Stivers, K. A. Hickey, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7094–7097.
- [33] G. M. Bennett, G. L. Brooks, S. Glasstone, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1821–1826.
- [34] A. I. Biggs, R. A. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1961**, 388–393.
- [35] E. M. Arnett, R. P. Quirk, J. J. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1260–1266.
- [36] V. Kvita, H. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1569–1576.
- [37] J. D. Roberts, R. L. Webb, E. A. McElhill, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 408–411.
- [38] F. G. Bordwell, J. C. Branca, J. E. Bares, R. Filler, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 780–782.
- [39] R. Filler, C.-S. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 287–288; siehe auch: R. Filler, *J. Fluorine Chem.* **1988**, *40*, 387–405.
- [40] A. Streitwieser, L. L. Nebenzahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2188–2190.
- [41] G. Paprott, K. Seppelt, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4060–4061.
- [42] D. E. Laganis, D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6633–6634; siehe auch: R. D. Chambers, M. P., Greenhall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1128–1129.
- [43] J. E. Bartmess, R. D. Burnham, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1382–1387.
- [44] M. Schlosser, O. Desponts, R. Lehmann, E. Moret, G. Rauchschwalbe, *Tetrahedron* **1993**, 10175–10203.
- [45] G. V. Calder, T. J. Barton, *J. Chem. Educ.* **1971**, *48*, 338–340; siehe auch: M. Kawata, S. Ten-no, S. Kato, F. Hirata, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 1111–1117.
- [46] J. B. Cumming, P. Kebarle, *Can. J. Chem.* **1956**, *1*, 1–9; G. Caldwell, R. Renneboog, O. Kebarle, *ibid.* **1989**, *67*, 597–618.
- [47] R. H. Staley, M. Taagepera, W. G. Henderson, I. Koppel, J. L. Beauchamp, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 326–330.
- [48] D. L. Griffith, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4089–4092.
- [49] K. Müller, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1823–1830.
- [50] H. G. Adolph, M. J. Kamlet, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4761–4763; A. Streitwieser, F. Mares, *ibid.* **1968**, *90*, 2444–2445; siehe auch: J. Hine, L. G. Mahone, C. L. Liotta, *ibid.* **1967**, *89*, 5911–5920; A. Piskala, M. Zimmermann, M. Schlosser, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1971**, *36*, 1482–1486.
- [51] F. Faigl, M. Schlosser, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [52] Z.-P. Liu, Q. Wang, M. Schlosser, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [53] J. E. Bartmess, J. A. Scott, R. T. McIver, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6046–6056; siehe auch: S. T. Graul, R. R. Squires, *ibid.* **1990**, *112*, 2517–2529.
- [54] S. A. Sullivan, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1160–1165.
- [55] D. A. Dixon, T. Fukunaga, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4037–4031.
- [56] H. H. Büker, N. M. M. Nibbering, D. Espinosa, F. Mongin, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8519–8522.
- [57] M. Meot-Ner (Mautner), L. W. Sieck, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 6687–6690; M. Meot-Ner (Mautner), S. A. Kafafi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6297–6303.
- [58] J. E. Bartmess, R. T. McIver, *Gas Phase Ion Chemistry*, Vol. 2, Academic Press, New York, **1979**, S. 87–121.
- [59] M. Schlosser, F. Mongin, J. Porwisiak, W. Dmowski, H. H. Büker, N. M. M. Nibbering, *Chem. Eur. J.*, im Druck.
- [60] M. Schlosser, *Struktur und Reaktivität polärer Organometalle*, Springer, Berlin, **1973**, S. 75; M. Schlosser, J. H. Choi, S. Takagishi, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5633–5648.
- [61] L. M. Stock, M. C. Brown, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1963**, *1*, 35–154.
- [62] W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2410–2420; P. von R. Schleyer, A. J. Kos, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1141–1150; W. B. Farnham, B. R. Smart, W. J. Middleton, J. C. Calabrese, D. A. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4565–4567.
- [63] P. G. Wenthold, J. A. Paulino, R. R. Squires, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7414.
- [64] S. G. Lias, J. E. Bartmess, J. F. Liebman, J. L. Holmes, R. D. Levin, W. G. Mallard, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1988**, *17*, Suppl. 1; ergänzt von den National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD (Datenbank **1993**, 19B, Version 3.0).
- [65] Z. Margolin, F. A. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2757–2762.
- [66] G. R. Stoffer, J. O. Brokaw, F. Guibé, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5229–5234.
- [67] A. Streitwieser, D. R. Taylor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1248–1248.
- [68] S. Andreades, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2003–2010; siehe auch: N. N. Zatsepina, I. F. Tupitsyn, A. I. Belashava, *Reakts. Sposobn. Org. Soedin.* **1974**, *11*, 431–444 [*Chem. Abstr.* **1976**, *84*, 4226 k]; K. P. Butin, A. N. Kashin, I. P. Beletskaia, L. S. German, V. R. Polishchuk, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *25*, 11–16.
- [69] G. Wittig, *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 696–703; H. Gilman, T. S. Soddy, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1715–1716.
- [70] M. Schlosser, G. Katsoulas, S. Takagishi, *Synlett* **1990**, 747–748.
- [71] G. E. Hall, R. Piccolini, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4540–4543.
- [72] A. I. Shatenstein, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1963**, *1*, 155–201, spec. 187.
- [73] M. Stratakis, P. G. Wang, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3145–3150; siehe auch: A. Streitwieser, F. Mares, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 644–648; A. Streitwieser, J. A. Hudson, F. Mares, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 648–651; A. Streitwieser, P. J. Scannon, H. M. Niemeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7936–7937.
- [74] J. D. Roberts, D. Y. Curtin, J. R. Johnson, J. P. Hendrix, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 209–216.
- [75] O. Desponts, M. Schlosser, **1997**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [76] W. Dmowski, J. Porwisiak, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *59*, 321–331.
- [77] F. Mongin, M. Schlosser, **1996–1997**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [78] R. Huisgen, W. Mack, K. Herbig, N. Ott, E. Anneser, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 412–424.
- [79] F. Mongin, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6551–6554.
- [80] F. Mongin, O. Desponts, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2767; 2770.
- [81] F. Mongin, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1559–1562.
- [82] T. H. Kress, M. R. Leanna, *Synthesis* **1988**, 803–805.
- [83] R. J. Bochis, J. C. Chabala, E. Harris, L. H. Peterson, L. Barash, T. Beatti, J. E. Brown, D. W. Graham, F. S. Waksmunski, M. Tischler, H. Joshua, J. Smith, L. F. Colwell, M. J. Wyvratt, M. H. Fischer, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2843–2852.
- [84] M. Iwao, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3622–3627.
- [85] K. P. Klein, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1479–1483.
- [86] D. W. Slocum, G. Bock, C. A. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 343–3445; D. W. Slocum, C. A. Jennings, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653–3664.
- [87] N. S. Narasimhan, B. H. Bhide, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4159–4162.
- [88] R. E. Lutd, G. P. Crowther, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1288–1296.
- [89] E. Moret, M. Schlosser, **1978**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [90] R. L. Letsinger, A. W. Schnizer, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 869–873.
- [91] T. E. Harmon, D. A. Shirley, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3164–3165.
- [92] M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9–16.
- [93] P. Maccaroni, M. Schlosser, **1995–1996**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [94] J. Hartmann, M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 453–466; M. Schlosser, S. Strunk, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 741–744.
- [95] C. D. Broaddus, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4174–4178; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 10–15.
- [96] A. J. Chalk, T. J. Hoogeboom, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 615–618.
- [97] D. Bryce-Smith, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1079–1088; *ibid.* **1963**, 5983–5991.
- [98] R. A. Benkeser, T. V. Liston, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3221–3222; *ibid.* **1962**, *84*, 4971–4971; R. A. Benkeser, A. E. Trevillyan, J. Hooz, *ibid.* **1962**, *84*, 4971–4975.
- [99] M. Schlosser in *Organometallics in Synthesis: A Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **1994**, S. 1–166.
- [100] S. Takagishi, M. Schlosser, *Synlett* **1991**, 119–121.
- [101] F. Mongin, R. Maggi, M. Schlosser, *Chimia* **1996**, *50*, 650–652.
- [102] S. Takagishi, G. Katsoulas, M. Schlosser, *Synlett* **1992**, 360–362.
- [103] R. Maggi, M. Schlosser, **1995–1996**, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [104] G. Katsoulas, S. Takagishi, M. Schlosser, *Synlett* **1991**, 731–732.
- [105] M. Schlosser, D. Michel, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 99–108.
- [106] F. Mongin, A. Tognini, F. Cottet, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1749–1752.
- [107] F. Mongin, O. Desponts, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2767–2770.
- [108] J. Porwisiak, M. Schlosser, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 233–235.

- [109] G. M. Blackburn, *Chem. Ind. (London)* **1981**, 134–138; G. M. Blackburn, D. E. Kent, F. Kolkmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1119–1125; G. M. Blackburn, D. L. Jakeman, A. J. Ivory, M. P. Williamson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2573–2578; siehe auch: R. Engel, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 349–367.
- [110] K. P. Shelly, S. Venimadhavan, R. Stewart, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5653–5654.
- [111] Übersicht: G. A. Olah, Y. K. Mo in *Carbenium Ions, Vol. 5* (Hrsg.: G. A. Olah, P. von R. Schleyer), Wiley, New York, **1976**, Kap. 36, S. 2135–2262; A. D. Allen, T. T. Tidwell, *Adv. Carbocationic Chem.* (Hrsg.: X. Creary), Jai Press, Greenwich, CT, **1989**, S. 1–44.
- [112] Fluorionen: H. H. Morton, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 195–302.
- [113] α -F-Alkylkationen: R. J. Flint, T. B. McMahon, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1269–1278; J. Burdon, D. W. Davies, G. del Conde, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 1193–1195.
- [114] α -CF₃-Alkylkationen: A. D. Allen, R. Krishnamurti, G. K. S. Prakash, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1291–1292.
- [115] α -F-Allylkationen: V. I. Bakhmutov, M. V. Galakhov, *Russ. Chem. Rev.* **1988**, 57, 839–851; R. D. Chambers, M. Salisbury, G. Asey, G. Moggi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 680–681.
- [116] α -CF₃-Allylkationen: C. D. Poulter, D. M. Satterwhite, H. C. Rilling, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3376–3377; P. G. Gassman, C. K. Harrington, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2258–2273.
- [117] α -F-Benzylkationen: H. Volz, H. J. Streicher, *Tetrahedron* **1977**, 33, 3133–3135; H. Volz, W. D. Mayer, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 835–848.
- [118] α -CF₃-Benzylkationen: P. G. Gassman, T. T. Tidwell, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 279–285; J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6819–6820; *ibid.* **1989**, 111, 1455–1465; A. D. Allen, G. Angelini, C. Paradisi, A. Stevenson, T. T. Tidwell, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1315–1318; X. Creary, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1625–1678.
- [119] W. R. Dolbier, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557–1584; M. Roth, W. Damm, B. Giese, *Tetrahedron* **1996**, 57, 351–354.
- [120] V. Reiffenrath, J. Krause, H. J. Plach, G. Weber, *Liq. Cryst.* **1989**, 5, 159–170 [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 206070s]; M. Bremer, K. Tarumi, *Adv. Mater.* **1993**, 5, 842–848.