

ROLF HUISGEN und JÜRGEN SAUER¹⁾

Nucleophile aromatische Substitutionen, IV²⁾

Umsetzungen der Halogen-benzole und -toluole mit Lithium-piperidid in Äther

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 18. April 1958)

Die Literaturerfahrung verzeichnet nur mäßige Ausbeuten bei der Substitution der Halogen-aromaten mit Lithium-dialkylamiden in Äther. Die Klärung der Nebenreaktionen ermöglicht ihre Vermeidung. Beim langsamen Zutropfen von Phenyl-lithium zur Lösung des Aryl-halogenids und ca. 3 Äquiv. Piperidin in Äther werden die Piperidino-aromaten in sehr guter Ausbeute erhalten. Entsprechende Resultate werden mit Lithium-dijäthylamid oder -pyrrolidid erzielt. *p*-Fluor-, -Chlor- oder -Brom-toluol liefern identische Gemische von 55 % *m*- und 45 % *p*-Piperidino-toluol, was nur mit vollständigem Ablauf über *Tolu-in-(3.4)* als Zwischenstufe vereinbar ist.

A. PROBLEMSTELLUNG

Schon lange sind Austauschreaktionen der Halogen-aromaten bei Umsetzungen mit Metallamiden oder Ätzalkalien bekannt, die von *teilweiser oder vollständiger Umlagerung* begleitet sind. So gelangte etwa C. HÄUSSERMANN³⁾ bei der Behandlung aller drei isomeren Dichlorbenzole mit Kalium-diphenylamid zum Tetraphenyl-*m*-phenylendiamin; ein Gegenstück bietet sich in der bevorzugten Bildung des Resorcins in der Alkalischmelze der stellungsisomeren Halogen-phenole, Benzol-disulfonate oder Halogen-benzol-sulfonate⁴⁾. Die Kenntnis solcher Substituentenwanderungen bei der Reaktion mit Amiden wurde in den letzten Jahrzehnten vor allem durch die Arbeiten von F. W. BERGSTROM und von H. GILMAN bedeutend erweitert. Dennoch blieben diese anomalen Substitutionen so problematisch, daß noch 1951 J. F. BUNNETT und R. E. ZAHLER⁵⁾ sich im wesentlichen auf eine phänomenologische Behandlung dieser Umlagerungen unter dem Namen „Cine-Substitution“ beschränkten. Erst J. D. ROBERTS⁶⁾ gelang mittels ¹⁴C-Markierung im System Chlorbenzol + Kaliumamid der Nachweis einer *bindungssymmetrischen* Zwischenstufe, von ihm als „benzyne“ formuliert. Solche Zwischenstufen eines *Eliminierungs-Additions-Mechanismus*

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

²⁾ III. Mittel.: R. HUISGEN und L. ZIRNGIBL, Chem. Ber. **91**, 1438 [1958], vorstehend.

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 939 [1900]; **34**, 38 [1901].

⁴⁾ H. LIMPRICHT, Ber. dtsh. chem. Ges. **7**, 1349 [1874]; L. BARTH und C. SENHOFER, ebenda **8**, 1477 [1875]; **9**, 969 [1876]; K. HEUMANN, ebenda **9**, 1791 [1876].

⁵⁾ Chem. Reviews **49**, 273 [1951].

⁶⁾ a) J. D. ROBERTS, H. E. SIMMONS, L. A. CARLSMITH und C. W. VAUGHAN, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3290 [1953]; b) J. D. ROBERTS, D. A. SEMENOW, H. E. SIMMONS und L. A. CARLSMITH, ebenda **78**, 601 [1956].

der nucleophilen Substitution, von uns als „Arine“ bezeichnet⁷⁾, bieten eine vernünftige Interpretation für die meisten Cine-Substitutionen, wenn man von der inzwischen geklärten VON-RICHTER-Reaktion absieht⁸⁾.

Im Zusammenhang mit der vorstehenden Arbeit²⁾ interessierten uns die bei der Anlagerung von Metallamiden an Arine befolgten *Orientierungsregeln*. Zuvor galt es aber, den Gültigkeitsbereich des Eliminierungsmechanismus der nucleophilen Substitution gegen den *additiven*, nicht von Umlagerung begleiteten Chemismus abzugrenzen. Bei der sog. „aktivierten“ Substitution wird die primäre Addition des nucleophilen Agens dadurch erleichtert, daß elektronenanziehende Kernsubstituenten die anionische Ladung der Zwischenstufe zu übernehmen vermögen. Fehlen solche Substituenten, wie etwa bei den einfachen Halogen-aromaten, dann vermag die zum Arin führende Halogenwasserstoff-Abspaltung die Substitution einzuleiten. Wie gefährlich allerdings verfrühte Verallgemeinerungen sind, zeigt das Fehlen von Umlagerung bei der Anilinsbildung aus Trimethyl-anilinium-bromid und Kaliumamid^{6b)} sowie das in der folgenden Mitteil. diskutierte Verhalten der Fluor-naphthaline. Jedes neue System bedarf einer gewissenhaften Prüfung des Reaktionsmechanismus.

Als zweite Vorbedingung schien uns eine *Ausbeutesteigerung* erforderlich. Überschreitet die Umsetzung der Halogen-aromaten mit Alkali-amid in flüss. Ammoniak zuweilen 50% Ausbeute, so bleibt die Ergiebigkeit der Reaktion mit Lithium-dialkylamid in Äther meist erheblich hinter diesem Wert zurück, wie ein Blick auf Tab. 1 lehrt.

Tab. 1. Reaktionen der Halogen-aromaten mit Lithium-dialkylamiden in Äther

Ar-Hal	Li-NR ₂	Reaktionsprodukt	Lit.
1-Halo-naphthalin (F, Cl, Br)	-N(C ₂ H ₅) ₂	27–40% 2-Diäthylamino-naphthalin	9)
<i>o</i> -Brom-dimethylanilin	-N(C ₂ H ₅) ₂	37% <i>m</i> -Diäthylamino-dimethylanilin	10)
<i>p</i> -Brom-anisol	-N(C ₂ H ₅) ₂	45% <i>p</i> - und <i>m</i> -Diäthylamino-anisol	11)
<i>p</i> -Brom-tetraphenyl-silan	-N(CH ₃) ₂	25% <i>m</i> -Dimethylamino-tetraphenyl-silan	12)
<i>o</i> -Brom-anisol	-piperidid	31% <i>N</i> -[<i>m</i> -Methoxy-phenyl]-piperidin	13)
<i>o</i> -Brom-anisol	-N(CH ₂ ·C ₆ H ₅) ₂	17% <i>m</i> -Dibenzylamino-anisol	13)
Halogenbenzol (F, Cl, Br, J)	-piperidid	12–32% <i>N</i> -Phenyl-piperidin	14)

7) R. HUISGEN und H. RIST, *Naturwissenschaften* **41**, 358 [1954]; *Liebigs Ann. Chem.* **594**, 137 [1955].

8) J. F. BUNNETT und M. M. RAUHUT, *J. org. Chemistry* **21**, 934, 944 [1956]; M. M. RAUHUT und J. F. BUNNETT, *ebenda* **21**, 939 [1956].

9) H. GILMAN, N. N. CROUNSE, S. P. MASSIE, R. A. BENKESER und S. M. SPATZ, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 2106 [1945].

10) H. GILMAN, R. H. KYLE und R. A. BENKESER, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 143 [1946].

11) H. GILMAN und R. H. KYLE, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3945 [1948].

12) H. GILMAN und H. W. MELVIN, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 995 [1950].

13) R. A. BENKESER und C. E. DE BOER, *J. org. Chemistry* **21**, 281 [1956].

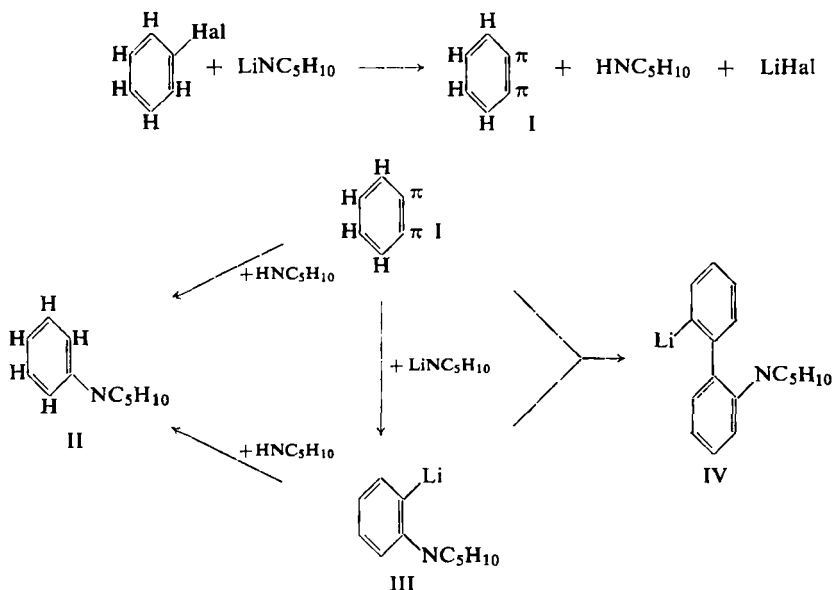
14) G. WITTIG und L. POHMER, *Chem. Ber.* **89**, 1334 [1956]; G. WITTIG und W. MERKLE, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **76**, 109 [1943], erhielten 16% *N*-Phenyl-piperidin aus Jodbenzol.

Die als Nebenreaktion häufig beobachtete *reduktive Eliminierung des Halogens*^{9,13,15)} vermag nicht für die gesamten Fehlbeiträge der Versuchsbilanzen aufzukommen.

B. REAKTION DER HALOGENBENZOLE MIT LITHIUM-PIPERIDID,
LITHIUM-DIÄTHYLAMID UND LITHIUM-PYRROLIDID

Bei der Umsetzung der vier Halogenbenzole mit 1 Äquiv. Lithium-piperidid in Äther resultieren nach G. WITTIG und L. POHMER¹⁴⁾ intensiv rote Lösungen, deren Farbe nach Methanolzusatz verschwindet; die Autoren isolierten 12–32% *N*-Phenyl-piperidin. In eigenen Versuchen mit Fluor- oder Chlorbenzol und 1.5 Äquiv. Lithium-piperidid, aus Piperidin und Phenyl-lithium bereitet, bestätigten wir diese Beobachtungen. Neben nur 35% *N*-Phenyl-piperidin fielen bald erstarrende Harze an, in denen ein Gemisch höhermolekularer Verbindungen wechselnder Zusammensetzung vorliegt.

Die weiter unten beschriebenen Versuche lassen kaum einen Zweifel, daß die vorliegende nucleophile Substitution vollständig über das *Benz-in* (I) als Zwischenstufe abläuft. Hier tritt die erste *Reaktionsverzweigung* auf: Sowohl Piperidin als auch Lithium-piperidid vermögen sich an das *Benz-in* anzulagern, wobei *N*-Phenyl-piperidin (II) bzw. die *o*-Lithiumverbindung (III) entstehen¹⁶⁾. Sowohl die direkte Anlagerung als auch die Überführung von III in II mit Piperidin sind langsam, solange die Konzentration des freien Piperidins klein ist. Bei *erhöhter Stationärkonzentration* wird III nun auch in die Konkurrenz um das *Benz-in* eintreten; die Vereinigung zu



¹⁵⁾ H. S. MOSHER und E. J. BLANZ, J. org. Chemistry **22**, 445 [1957].

¹⁶⁾ In unveröffentl. Versuchen hat Herr W. MACK in unserem Laboratorium Konkurrenzkonstanten für die Addition nucleophiler Agenzien an Arine bestimmt. Dabei ergab sich, daß Phenanthrin-(9.10) mit ähnlicher Geschwindigkeit Piperidin und Lithium-piperidid anlagert.

2-Lithium-2'-piperidino-biphenyl (IV) entspricht völlig der Anlagerung des Phenyl-lithiums an Benz-in. Es ist leicht zu sehen, daß die neue metallorganische Verbindung IV mit weiteren Molekeln Benz-in nach dem gleichen Prinzip zusammenzutreten vermag.

Diese störenden Nebenreaktionen sollten sich unterdrücken lassen, wenn man mit einem *Überschuß an freiem Piperidin* arbeitet und für eine *kleine* Stationärkonzentration an Benz-in Sorge trägt. Die Tab. 2 zeigt den Erfolg. Setzte man der siedenden ätherischen Lösung des Lithium-piperidids, die 3 bzw. 2 Äquivalente an freier sekundärer Base enthielt, langsam das Chlor- oder Brombenzol zu, so stieg die Ausbeute an *N*-Phenyl-piperidin auf 54 bzw. 67% d. Th. Noch glatter ließen sich die Konkurrenzreaktionen ausschalten, wenn man Halogenbenzol und überschüssiges Piperidin in Äther vorlegte und im Verlauf einiger Stunden das Phenyl-lithium zutropfen ließ, das sich momentan mit Piperidin zu Lithium-piperidid vereinigt. Gleichgültig, ob man Lithium-piperidid oder Halogenbenzol im Überschuß verwendete, stets erhielten wir 85–94% *N*-Phenyl-piperidin, bezogen auf die Unterschlußkomponente. Die vier Halogenbenzole unterscheiden sich dabei allenfalls in der zur vollständigen Umsetzung benötigten Zeit, nicht aber im Reaktionserfolg.

Tab. 2. Reaktionen der Halogenbenzole mit Lithium-piperidid und Piperidin in siedendem Äther

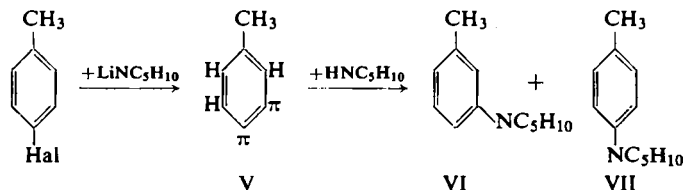
Halogenbenzol mMol	Li-piperidid mMol	Piperidin mMol	Äther ccm	<i>N</i> -Phenyl-piperidin % d. Th.
a) Eintropfen des Halogenbenzols in die Lösung des Li-piperidids und Piperidins				
100 F-C ₆ H ₅	150	0	195	34
80 Cl-C ₆ H ₅	120	0	160	36
80 Cl-C ₆ H ₅	80	240	110	54
160 Br-C ₆ H ₅	80	160	275	67
b) Eintropfen des Phenyl-lithiums in die Lösung des Halogenbenzols und Piperidins				
50 F-C ₆ H ₅	110	90	250	85
160 F-C ₆ H ₅	80	160	225	84
50 Cl-C ₆ H ₅	110	90	250	85, 83
160 Cl-C ₆ H ₅	80	160	225	86
50 Br-C ₆ H ₅	110	90	250	94
100 Br-C ₆ H ₅	100	100	240	75
160 Br-C ₆ H ₅	80	160	225	90
50 J-C ₆ H ₅	110	90	250	92
160 J-C ₆ H ₅	80	160	225	86

Auf die gleiche Weise überführten wir Fluor-, Chlor- und Brombenzol mit *Lithium-diäthylamid* in Gegenwart von freiem Diäthylamin in 83%, 71% bzw. 82% Diäthylanilin, Brombenzol analog in 84% d. Th. *N*-Phenyl-pyrrolidin. Dieser präparativ ebenso ergiebigen wie rationellen Arbeitsmethode — der Aminüberschuß läßt sich leicht zurückgewinnen — bedienen wir uns im folgenden stets, wenn nichts anderes erwähnt.

C. *p*-HALOGEN-TOLUOLE UND LITHIUM-PIPERIDID

Der Nachweis der Arin-Zwischenstufe ist durchaus nicht an die Methode der ¹⁴C-Markierung⁶⁾ gebunden. Die Einführung von *die Symmetrie des Arins vermindern-*den Substituenten leistet den gleichen Dienst.

Wenn die Umsetzung der *p*-Halogen-toluole mit Lithium-piperidid über das Tolu-in-(3.4) (V) führt, dann bieten sich der Addition des Piperidins die beiden zu *N*-[*m*-Tolyl]- und *N*-[*p*-Tolyl]-piperidin (VI und VII) führenden Möglichkeiten. Das Auftreten der *m*-Verbindung VI zeugt zwar schon von der Arin-Zwischenstufe.



Jedoch erlaubt das keineswegs mit 1.0 vorauszusehende Verhältnis von VI:VII im Reaktionsprodukt noch nicht den Schluß, daß die Substitution vollständig dem Eliminierungsmechanismus folgt. Wird aber bei Variation des Halogens ein konstantes Verhältnis VI:VII gefunden, dann ist der Rückschluß auf ein vollständiges Beschreiten des Reaktionsweges über das Arin erlaubt. Angesichts der großen Reaktivitätsunterschiede der Halogene in ihrer Verdrängbarkeit bei der nucleophilen aromatischen Substitution ist es denkbar unwahrscheinlich, daß die so grundverschiedenen Chemismen mit primärer Addition und mit primärer Eliminierung in einem konstanten, von der Natur des Halogens unabhängigen Verhältnis beschritten werden.

Tab. 3. Reaktion der *p*-Halogen-toluole mit Lithium-piperidid in siedendem Äther in Anwesenheit von Piperidin (Fehlergrenzen der IR-Analysen $\pm 2\%$)

Hal	Rohausbeute an isomeren Toly-piperidinen in % d. Th.	IR-Analyse des Isomerenmischs	
		Gehalt an Toly-piperidinen in %	Prozentuales Verhältnis von VI:VII
F	74	93	53 : 47
Cl	73	92	55 : 45
Br	88	92	56 : 44

Die IR-Analyse der basischen Reaktionsprodukte ermöglichte nicht nur eine relative Bestimmung der Isomeren VI und VII im Gemisch, sondern erlaubte auch eine präzise Angabe der Ausbeute. Die der Eichung dienenden reinen Isomeren wurden durch Alkylierung des *m*- bzw. *p*-Toluidins mit 1.5-Dibrom-pentan bereitet.

Wenngleich die Gesamtausbeuten an *N*-Tolyl-piperidinen etwas hinter der des *N*-Phenyl-piperidins unter analogen Bedingungen zurückblieben, weist die aus Tab. 3 ersichtliche Konstanz des Isomerenverhältnisses auf die Ausschließlichkeit des Weges über Tolu-in-(3.4). Die Richtwirkung der Methylgruppe auf die Anlagerung des Piperidins an V ist gering. Worauf der bescheidene Vorzug in der Bildung des *N*-[*m*-Tolyl]-piperidins zurückgeht, ist ungeklärt. Bei der Addition von NH_3 an V in flüssigem Ammoniak ist mit 62:38% der Vorzug der *m*-Toluidin-Bildung etwas größer¹⁷⁾.

¹⁷⁾ J. D. ROBERTS, C. W. VAUGHAN, L. A. CARLSMITH und D. A. SEMENOW, J. Amer. chem. Soc. 78, 611 [1956].

Bemerkenswert ist, daß die *Fluor-aromaten* in ihrer Eignung zur nucleophilen Substitution hinter den anderen Halogen-aromaten keineswegs zurückstehen. Bei der Einwirkung von Alkali-amid in flüss. Ammoniak erwiesen sich die Arylfluoride nämlich als so reaktionsträge^{6b,18)}, daß an eine präparative Verwertung nicht zu denken war. Kinetische Untersuchungen unseres Arbeitskreises haben diese Diskrepanz zu klären vermocht¹⁾.

Zur *Natur der Zwischenstufe* ist zu sagen, daß die Formulierung des *Ar-ins* als Produkt der Halogenwasserstoff-Abspaltung aus Arylhalogeniden den experimentellen Befunden wohl am besten Rechnung trägt. Zwar läßt sich noch nicht sicher angeben, ob das Arin frei von Metallhalogenid in die Folgereaktionen eingeht. Jedoch gelingt es nicht, sich eine Form der Koordination mit dem Metallhalogenid vorzustellen, die sich mit den bekannten Prinzipien der chemischen Bindung in Einklang befände (vgl. l. c.^{6b)}). Eine die *o*-Positionen verbrückende Funktion des Halogen-Anions müßte mit Elektronendecett verbunden sein, was für Fluorid oder auch für das Phenolat-Anion (Reaktion des Diphenyläthers mit Phenyl-natrium¹⁹⁾) nicht zumutbar erscheint. Eine chelatartige Verbrückung durch das Metallkation empfindet man z. B. bei K^{\oplus} als reichlich gezwungen; KNH_2 ist ein gutes Arin-freisetzendes Agens. Bei der von A. A. MORTON²⁰⁾ vorgeschlagenen Zwischenstufe ist gar die aromatische Mesomerie aufgehoben; sie erfüllt auch nicht alle konstitutionellen Forderungen.

Eine optimale Beschreibung bietet die früher von uns⁷⁾ gewählte gemäß I, also eines Benzols, bei dem an die Stelle zweier CH-Bindungen zwei π -Elektronen treten, die ihre Eigenfunktionen in der Benzolebene entfalten. Da es sich nicht um eine normale, sondern um eine sehr schwache, winkeldeformierte π -Bindung handeln muß, halten wir das Symbol I für günstiger als eine Formel mit in den Kern einbezogener Dreifachbindung.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE gehört unser Dank für die Unterstützung der Arbeit. Herr Dr. H. WALZ und Frau W. JIRA führten dankenswerterweise die IR-Analysen aus.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Phenyl-piperidin

Vier Beispiele aus den zahlreichen Versuchen der Tab. 2 sollen die Arbeitsweise zeigen. Die Halogen-aromaten wurden über Diphosphorpentoxyd bzw. Calciumchlorid getrocknet und feinfractioniert. Die reinen sek. Amine des Handels wurden fraktioniert und nach Trocknen mit KOH über Lithiumhydrid destilliert. Die Sauerstoffempfindlichkeit des Lithium-piperidids und analoger, ätherlöslicher Lithium-amide steht derjenigen lithiumorganischer Verbindungen nicht nach. Wir führten die Umsetzungen unter Lampenstickstoff aus, der noch im „Kupfer-turm“²¹⁾ bei 170° von letzten O₂-Spuren befreit wurde.

¹⁸⁾ F. W. BERGSTROM, R. E. WRIGHT, C. CHANDLER und W. A. GILKEY, J. org. Chemistry 1, 170 [1936].

¹⁹⁾ A. LÜTTRINGHAUS und G. v. SÄÄF, Liebigs Ann. Chem. 542, 241 [1939]; 557, 25 [1945]; A. LÜTTRINGHAUS und D. AMBROS, Chem. Ber. 89, 463 [1956].

²⁰⁾ J. org. Chemistry 21, 593 [1956].

²¹⁾ H. LUX, Anorganisch-chemische Experimentierkunst, Verlag J. A. Barth, Leipzig 1954, S. 61.

1. Lithium-piperidid ohne freies Piperidin:

Beim Einfließen von 118 ccm äther., 150 mMol enthaltender Phenyl-lithium-Lösung²²⁾ in die Lösung von 12.8 g Piperidin (150 mMol) in 75 ccm absol. Äther bildete sich Lithium-piperidid unter erheblicher Wärmetönung. Durch Eintropfen von 9.6 g Fluorbenzol in 40 ccm Äther in die rotbraune Lösung innerhalb von 2 Stdn. wurde die Reaktion eingeleitet und durch weiteres 2stdg. Kochen unter Rückfluß vervollständigt. Die rote Farbe der Reaktionslösung schlug bei der Hydrolyse nach Gelb um¹⁴⁾. Nach Zusatz von 3*n* HCl schied sich ein gelbbraunes Harz aus, das bald glasig erstarrte und 4.8 g wog; Analyse C 73.3, H 6.5 und N 5.1 %. Nach sorgfältiger Abtrennung des Neutralanteils und Vertreiben des Äthers wurde die Basenfraktion destilliert; sie lieferte 5.5 g nahezu farbloses *N*-Phenyl-piperidin vom Sdp.₁₂ 115–118° (34 % d. Th.). Das in Äthanol hergestellte Pikrat war mit Schmp. 147 bis 148° sofort rein (Lit.²³⁾: 148°).

2. Lithium-piperidid und 3 Äquiv. Piperidin:

Zu 80 mMol Phenyl-lithium in 69 ccm Äther wurden zunächst langsam 10 ccm Piperidin in 30 ccm Äther, dann rasch weitere 21.6 ccm des sekundären Amins (zus. 320 mMol) gegeben. Die klare, orangerote Lithium-piperidid-Lösung schied nach einigen Min. einen farblosen, krist. Niederschlag aus. Unter Rückflußkochen ließ man innerhalb von 75 Min. 9.0 g Chlorbenzol (80 mMol) in 90 ccm Äther eintropfen. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde noch 80 Min. unter Rückfluß gekocht und wie oben aufgearbeitet: 7.0 g (54 % d. Th.) *N*-Phenyl-piperidin; Pikrat ohne Umlösen Schmp. 147°.

3. Langsame Erzeugung von 2.2 Äquiv. Lithium-piperidid in Gegenwart überschüssigen Piperidins:

In die siedende Lösung von 7.85 g Brombenzol (50 mMol) und 19.9 ccm Piperidin (200 mMol) in 150 ccm Äther ließen wir innerhalb von 3 Stdn. 110 mMol Phenyl-lithium in 102 ccm äther. Lösung einfließen. Eine vorübergehend auftretende farblose, krist. Fällung verschwand im weiteren Verlauf der Reaktion wieder. Nach weiterem 6stdg. Kochen unter Rückfluß blieb die rotbraune Lösung über Nacht bei Raumtemp. stehen und wurde nach der Hydrolyse wie üblich aufgearbeitet. Nach vorsichtiger Entfernung des Piperidin-Vorlaufs gingen 7.57 g *N*-Phenyl-piperidin bei 119–120°/13 Torr über, 94 % d. Th. bez. auf Brombenzol entsprechend. Pikrat Schmp. 147–148°.

4. Desgl. mit Überschuß Halogenbenzol:

80 mMol Phenyl-lithium wurden in die Lösung von 15.4 g Fluorbenzol (160 mMol) und 23.7 ccm Piperidin (240 mMol) in 150 ccm Äther innerhalb von 8 Stdn. eingetragen und 13 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 24 Stdn. bei Raumtemp. wurde mit Salzsäure hydrolysiert. Es war keinerlei Harzbildung zu bemerken. 10.79 g *N*-Phenyl-piperidin mit Sdp.₁₃ 119 bis 120° und n_D^{25} 1.5595 sind 84 % d. Th., auf eingesetztes Phenyl-lithium bezogen. Pikrat Schmp. 147–148°.

Die entsprechenden Versuche mit Brom- und Jodbenzol bedurften nach 3 Stdn. Eintropfzeit nur 6stdg. Kochens unter Rückfluß.

Fluorbenzol und Lithium-diäthylamid

4.8 g Fluorbenzol (50 mMol), 14.6 g Diäthylamin (200 mMol) und 110 mMol Phenyl-lithium wurden wie oben unter 3. zur Reaktion gebracht. Am anderen Morgen wurde die tiefrote Lösung unbeschadet eines ausgeschiedenen Niederschlags aufgearbeitet. Mit Sdp.₁₂

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

23) J. v. BRAUN, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3914 [1907].

92–93.5° gingen 6.2 g (83 % d. Th.) farbloses *Diäthylanilin* über. Der Schmp. des *Pikrats* lag sofort bei 136–137° und zeigte mit einem authent. Präparat keine Depression.

Brombenzol und Lithium-pyrrolidid

Auch für die Reaktion von 50 mMol Brombenzol und 200 mMol Pyrrolidin in 150 ccm Äther mit 119 ccm äther. Phenyl-lithium-Lösung (110 mMol) bedienen wir uns der Arbeitsweise unter 3. von S. 1459. Nach der üblichen Aufarbeitung und Abdestillieren des überschüss. Pyrrolidins bis 150° Badtemp. unter Normaldruck gingen 6.15 g (84 % d. Th.) *N-Phenyl-pyrrolidin* bei 119–120.5°/12 Torr über; n_D^{20} 1.5813 (Lit.²⁴): 1.5827). Der Schmp. des nicht umkristallisierten *Pikrats* lag bei 116–117° (Lit.²⁴): 116–117°).

p-Halogen-toluole und Lithium-piperidid

N-[m-Tolyl]-piperidin (VI): Die Alkylierung des *m-Toluidins* wurde mit *1.5-Dibrompentan* und Natriumcarbonat in siedendem Toluol, wie für *N-[o-Tolyl]-piperidin* beschrieben²⁵), vorgenommen. Zur Entfernung restlichen prim. und sek. Amins wurde 3 Stdn. mit 0.15 Äquivv. *p*-Toluolsulfochlorid auf 100° erwärmt. Die tert. Base, zu 82 % d. Th. isoliert, zeigte Sdp.₁₂ 132.5° und n_D^{20} 1.5555. Zur Bereitung des spektralreinen Präparats wurde über das krist. Hydrochlorid gereinigt, das nach Umfällen aus Äthanol/Äther bei 206–206.5° schmolz und durch potentiometrische Titration analysiert wurde.

$C_{12}H_{17}N \cdot HCl$ (211.7) Ber. Cl 16.75 Gef. Cl 16.67, 16.75

N-[p-Tolyl]-piperidin (VII) wurde analog mit 79 % Ausb. dargestellt. Sdp.₁₂ 130.5 bis 131°; n_D^{20} 1.5529. Schmp. des Hydrochlorids 217.5–218.5°.

$C_{12}H_{17}N \cdot HCl$ (211.7) Ber. Cl 16.75 Gef. Cl 16.82

Die Reaktion der *p*-Halogen-toluole mit *Lithium-piperidid* folgte genau der Vorschrift unter 3. (S. 1459). Aus z. B. 8.55 g *p*-Brom-toluol (50 mMol) wurden 7.72 g des Isomerengemisches der *Tolyl-piperidine VI* und *VII* mit Sdp.₁₂ 130–132.5° erhalten (88 % d. Th.).

Infrarot-Analyse: Für die Auswertung der Extinktion sind die spezifischen Absorptionsbanden bei 10.52 und 12.95 μ für VI und bei 12.32 μ für VII geeignet. Die 5-proz. Lösungen in Cyclohexan wurden bei 0.1 mm Schichtdicke vermessen. Das Isomerenverhältnis der Basengemische aus *p*-Halogen-toluolen wurde mit den Spektren von Testmischungen interpoliert. Zur Meßtechnik mit Fixküvetten vgl. frühere Publikationen²⁶). Die mit dem LEITZ-IR-Spektrophotometer erzielten Ergebnisse finden sich in Tab. 3.

²⁴) Y. A. ARBUZOV, Izvest. Akad. Nauk. S. S. S. R., Otdel. Khim. 1952, 547; zit. nach C. A. 1953, 4875b.

²⁵) A. H. SOMMERS und S. E. AALAND, J. Amer. chem. Soc. 75, 5280 [1953].

²⁶) R. HUISGEN und CH. RÜCHARDT, Liebigs Ann. Chem. 601, 1 [1956]; R. HUISGEN und R. GRASHEY, ebenda 607, 46 [1957].