

JÜRGEN SAUER¹⁾, ROLF HUISGEN und ALFRED HAUSER²⁾

Nucleophile aromatische Substitutionen, V³⁾

Der Chemismus der Reaktion der Halogen-naphthaline mit Lithium-piperidid und Lithium-diäthylamid

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 18. April 1958)

Die 1- und 2-Chlor-, -brom- und -jod-naphthaline liefern mit Lithium-piperidid in Gegenwart überschüssigen Piperidins in Äther in sehr guter Ausbeute *N*-[Naphthyl-(1)]- und *N*-[Naphthyl-(2)]-piperidin im *konstanten Verhältnis* 31:69; die Reaktionen laufen ausschließlich über *1.2-Naphthin* ab. Mit diesem Reaktionsweg konkurriert bei den *Fluor-naphthalinen* ein Mechanismus *ohne* Positionswechsel. Einer Deutung über 1.4-Naphthin als Zwischenstufe widersprechen Versuche in der Reihe der 1- und 2-Halogen-4-methyl-naphthaline; die Konkurrenzreaktion ohne Umlagerung muß somit dem klassischen *additiven* Chemismus der nucleophilen Substitution entsprechen. Im Gegensatz zu den Verhältnissen in Äther tritt bei der Einwirkung von Lithium-piperidid in siedendem Piperidin auf 2-Halogen-naphthaline neben der Eliminierung zum 1.2-Naphthin die zum 2.3-Naphthin im Verhältnis 82:18 auf. Umsetzungen der Halogen-naphthaline mit Lithium-diäthylamid in Äther werden ebenfalls beschrieben; im Fall des 2-Fluor-naphthalins zeigen sie eine interessante Abweichung von denen mit Lithium-piperidid.

A. REAKTIONEN DER 1- UND 2-HALOGEN-NAPHTHALINE MIT LITHIUM-PIPERIDID IN ÄTHER

Wenn zwei stellungsisomere Arylhalogenide bei der Eliminierung ein und dasselbe Arin liefern, dann sollten als Produkte der nucleophilen Substitution *identische Isomere* auftreten. Dieser Nachweismöglichkeit der Arin-Zwischenstufe bedienen wir uns bei der Umsetzung der Fluor-anisole bzw. Fluor-naphthaline mit Phenyl-lithium⁴⁾. Die Einwirkung des Lithium-piperidids auf die stellungsisomeren Halogen-naphthaline ermöglichte es uns, dieses Prinzip zum Nachweis des Eliminierungsmechanismus mit dem der *Halogenvariation*³⁾ zu kombinieren.

In die siedende ätherische Lösung der Chlor- oder Brom-naphthaline mit 4 Äquiv. Piperidin ließen wir innerhalb von 3 Stunden 2 Äquiv. Phenyl-lithium eintropfen³⁾; die Aufarbeitung gab 79–92% d. Th. an stellungsisomeren *N*-Naphthyl-piperidinen (Tab. 1). Die analoge Umsetzung des 1-Jod-naphthalins lieferte 7% *N*-Phenyl-piperidin neben 77% Naphthyl-piperidinen. Offensichtlich tritt der hier bereits sehr rasche Halogen-Metall-Austausch zwischen Jod-naphthalin und Phenyl-lithium in

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

²⁾ Diplomarb. A. HAUSER, Universität München 1957.

³⁾ IV. Mittel.: R. HUISGEN und J. SAUER, Chem. Ber. **91**, 1453 [1958], vorstehend.

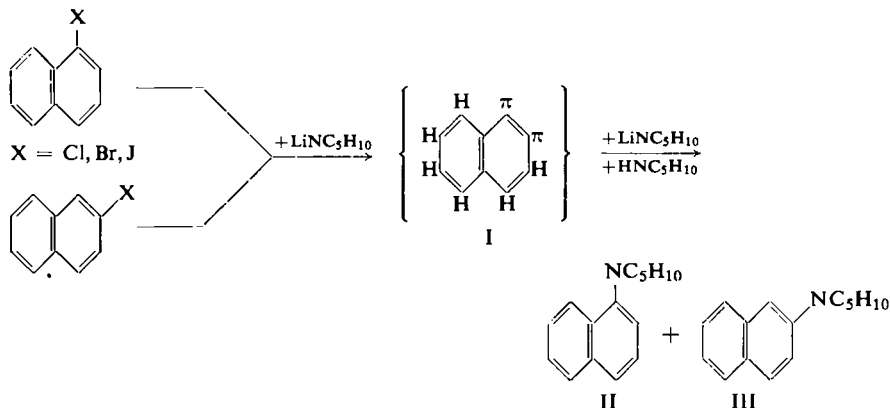
⁴⁾ R. HUISGEN und H. RIST, Liebigs Ann. Chem. **594**, 137 [1955]; R. HUISGEN und L. ZIRNGIBL, Chem. Ber. **91**, 1438 [1958].

Konkurrenz mit der „Aktivwasserstoffreaktion“ des Piperidins mit Phenyl-lithium; das entstehende Jodbenzol vereinigte sich mit überschüssigem Lithium-piperidid zu *N*-Phenyl-piperidin. Um die Bildung dieses die IR-Analyse störenden Nebenprodukts zu vermeiden, brachten wir das 2-Jod-naphthalin mit vorher bereitetem Lithium-piperidid zur Reaktion, wobei wir eine geringere Ausbeute an II und III in Kauf nahmen (vgl. l. c.³⁾).

Tab. 1. Umsetzungen der Chlor-, Brom- und Jod-naphthaline mit Lithium-piperidid und Piperidin in sied. Äther (Fehlergrenze der Isomerenbestimmung mittels IR-Analyse: $\pm 1.5\%$)

Halogen-naphthalin	Rohausb. an isomeren Naphthyl-piperidinen in % d. Th.	IR-Analyse des Isomerengemisches	
		Gehalt an Naphthyl-piperidinen in %	Prozent. Verhältnis II : III
1-Chlor-	92	99	31.5 : 68.5
2-Chlor-	92	100	31 : 69
1-Brom-	93	100	30 : 70
2-Brom-	79	100	31 : 69
1-Jod-	83	93	34 : 66
2-Jod-	54	100	31.5 : 68.5

Die *Infrarotanalyse* der CH-Wagging-Schwingungen zeigte durchweg von Verunreinigungen freie Gemische der Isomeren II und III an, wobei die Eichung mit auf unabhängigen Wegen bereiteten Naphthyl-piperidinen erfolgte (Tab. 1). Alle Chlor-, Brom- und Jod-naphthaline lieferten das *N*-[Naphthyl-(1)]- (II) und das *N*-[Naphthyl-(2)]-piperidin (III) im konstanten Verhältnis 31 : 69. Die etwas größere Abweichung beim Produkt aus 1-Jod-naphthalin wurde durch das Nebenprodukt *N*-Phenyl-piperidin verursacht.



Damit ist der überzeugende Nachweis geführt, daß sich bei allen genannten Halogen-naphthalinen die nucleophile Substitution *vollständig unter primärer Eliminierung* vollzieht im Sinne des vorstehenden Formelschemas. Besonders bemerkenswert ist dabei, daß auch die 2-Halogen-naphthaline ausschließlich über *1,2-Naphthin (I)* reagieren. Im Gegensatz zur Umsetzung des 2-Chlor- oder 2-Fluor-naphthalins mit lithiumorganischen Verbindungen⁴⁾ wird hier die Möglichkeit einer Abspaltung zum 2,3-

Naphthin gar nicht genutzt; eine Beteiligung des 2.3-Naphthins müßte nämlich den Anteil des Isomeren III erhöhen. Die Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten des Lithium-phenyls und der Lithium-amide liegt vielleicht in *verschiedenen Chemismen* der Arin-Bildung aus Halogen-aromaten, wie später näher ausgeführt.

Es bedeutete eine Überraschung, daß die *Fluor-naphthaline* ganz aus dem Rahmen fallen, obwohl die Reaktion mit Lithium-piperidid, wie bei den Chlor- und Brom-naphthalinen mit der Zutropfmethode durchgeführt, die isomeren Naphthyl-piperidine in sehr guter Ausbeute ergab (Tab. 2). Die Isomerengemische zeigen erhebliche

Tab. 2. Reaktion der Fluor-naphthaline mit Lithium-piperidid und Piperidin in siedendem Äther (IR-Analyse: $\pm 1.5\%$)

Fluor-naphthalin	Rohausb. an isomeren Naphthyl-piperidinen in % d. Th.	IR-Analyse des Isomerengemisches	
		Gehalt an Naphthyl-piperidinen in %	Prozent. Verhältnis II : III
1-	93	97	52 : 48
1-	92	98	57 : 43
2-	93	100	21 : 79
2-	96	96	16 : 84

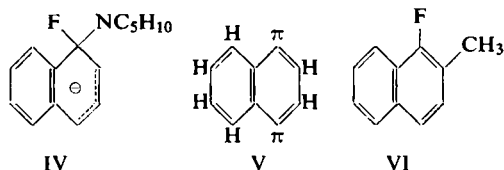
Abweichungen vom „Naphthin-Verhältnis“ im Sinne eines *bevorzugten* Auftretens des *stellungsgleichen* tertiärenamins, also eines verminderten Ausmaßes der Umlagerung. Mit dem Eliminierungsweg der nucleophilen Substitution muß also ein zweiter, nicht mit Positionswechsel verbundener Chemismus in Konkurrenz treten. Bei Wiederholungsversuchen mit den Fluor-naphthalinen erwies sich eine exakte Reproduktion der Isomerenverhältnisse als schwierig (Tab. 2). Das Verhältnis der konkurrierenden Reaktionsmechanismen mit und ohne Umlagerung hängt offensichtlich stark von den Reaktionsbedingungen ab, wobei *kleine Konzentration* am Lithium-piperidid die Substitution *ohne Umlagerung* begünstigt. Piperidin allein trat übrigens mit den Fluor-naphthalinen in Äther nicht in Reaktion. Eine systematische Änderung der Konzentration ermöglichte Aussagen über das Verhältnis der Reaktionsordnungen beider Prozesse, wie in einer späteren Arbeit gezeigt.

B. DIE UMSETZUNGEN DER 1- UND 2-HALOGEN-4-METHYL-NAPHTHALINE MIT LITHIUM-PIPERIDID IN ÄTHER

Die einfachste Deutung der ohne Umlagerung ablaufenden Begleitreaktion bietet eine dem klassischen *additiven Chemismus* folgende nucleophile Substitution, z. B. über die Zwischenstufe IV. Allerdings konnte es a priori noch nicht als sicher gelten, daß die Abweichungen vom „1.2-Naphthin-Verhältnis“ bei 1- und 2-Fluor-naphthalin die *gleiche* Ursache haben. Dieser Verdacht wurde zunächst noch bestärkt durch das Ergebnis der Reaktion mit Lithium-diäthylamid, bei der nur das 1-Fluor-naphthalin aus dem Rahmen fällt (S. 1466).

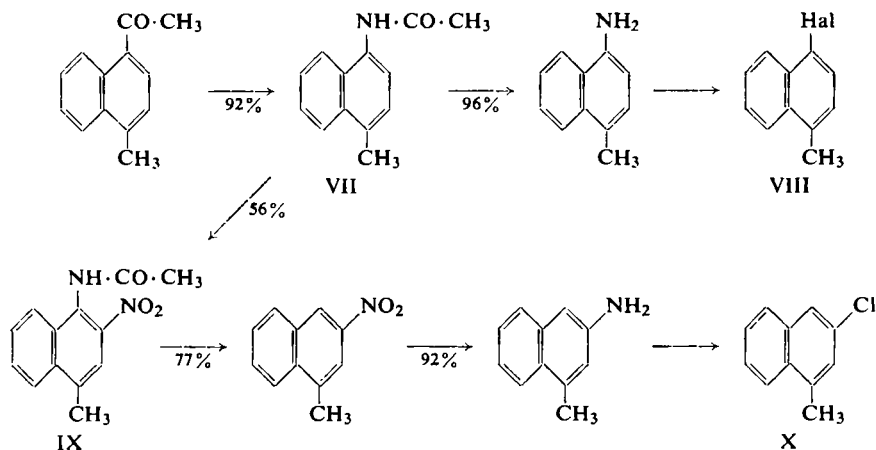
Die bevorzugte Bildung von III aus der 2-Fluor-Verbindung über den Wert von 69% hinaus vermöchte sehr wohl auch auf die Beteiligung des 2.3-Naphthins zurückgehen. Für die Reaktion des 1-Fluor-naphthalins „ohne Umlagerung“ könnte außer der Substitution über IV auch das Passieren eines *1.4-Naphthins* (V) verantwortlich sein; da zwei α -Positionen in V vom valenzmäßigen Ausnahmezustand betroffen

sind, sollte die „Umlagerung“ hier nicht offenbar werden. Die zu V führende 1,4-Eliminierung würde anderen auffallenden 1,4-Beziehungen des Naphthalinsystems an die Seite treten, wie z. B. der Addition der Alkalimetalle. Allerdings wird man von den beiden π -Funktionen in V keine bindende Wechselwirkung mehr erwarten dürfen.



Ausgehend von 1-Fluor-2-methyl-naphthalin (VI) sollte die 1,4-Eliminierung über 2-Methyl-1,4-naphthin zu 2 isomeren Piperidino-methyl-naphthalinen führen, während der additive Chemismus nur das 1-Substitutionsprodukt erwarten läßt. Die Modellverbindung gab nicht die gewünschte Entscheidung, da VI sich gegen Lithiumpiperidid in sied. Äther als stabil erwies.

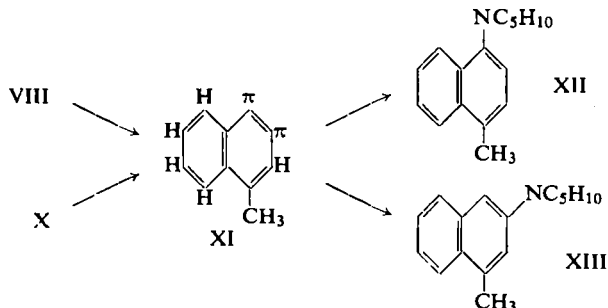
Eine klare Antwort gab das Verhalten der 1- und 2-Halogen-4-methyl-naphthaline, die sich mit Ausnahme der 1-Brom-4-methyl-Verbindung noch nicht beschrieben fanden. Das 1-Acetyl-4-methyl-naphthalin⁵⁾ lieferte bei der Beckmann-Umlagerung des Oxims 96% VII und über das freie Amin mit Sandmeyer- bzw. Schiemann-Reaktion die 1-Halogen-4-methyl-naphthaline (VIII). Die Nitrierung von VII erfolgte in Stellung 2 zu IX. An die reduktive Desaminierung und Reduktion der Nitrogruppe schloß sich die Sandmeyer-Reaktion zum 2-Chlor-Abkömmling X an.



Für die Bereitung der reinen 1- und 2-Piperidino-4-methyl-naphthaline (XII und XIII), als Eichsubstanzen für die IR-Analyse benötigt, erwies sich die zweifache Alkylierung der Amine mit 1,5-Dibrom-pentan günstiger als die Reaktion der 4-Methyl-naphthyl-bromide mit Piperidin bei 260°; letztere Reaktion verläuft erfahrungsgemäß ohne Ortswechsel⁶⁾.

⁵⁾ R. D. HAWORTH und C. R. MAVIN, J. chem. Soc. [London] 1932, 2720.

Die Substitution des 1- und 2-ständigen Chlors oder Broms in den 4-Methylnaphthalin-Derivaten vollzog sich mit Lithium-piperidid in Äther in Gegenwart von freiem Piperidin mit vorzüglicher Ausbeute (Tab. 3). Die Isomerengemische erwiesen sich von konstanter Zusammensetzung, wie es ein ausschließlicher Ablauf über 4-Methyl-1.2-naphthin (XI) erwarten ließ; nach den Mittelwerten der Infrarotanalyse



hatte sich das sekundäre Amin im Verhältnis 27.5 : 72.5% an die Stellungen 1 und 2 des Arins XI addiert. Dieses Ergebnis schließt sich eng an das Isomerenverhältnis der Piperidino-naphthaline II und III an; die Methylgruppe in XI nimmt kaum Einfluß auf die Basen-Addition.

Tab. 3. Reaktion der Chlor- und Brom-4-methyl-naphthaline mit Lithium-piperidid und Piperidin in sied. Äther (Isomerenbestimmung mittels IR-Analyse auf $\pm 1.5\%$)

Halogen-naphthalin	Rohausb. an den		IR-Analyse des Isomerengemisches	
	Isomeren XII + XIII in % d. Th.		Gehalt an XII + XIII in %	Prozent. Verhältnis XII : XIII
1-Chlor-4-methyl-	88		99	26.5 : 73.5
1-Brom-4-methyl-	92		95	28 : 72
2-Chlor-4-methyl-	91		98	28 : 72

Auch hier nimmt das 1-Fluor-4-methyl-naphthalin eine Sonderstellung im Sinne einer erhöhten Bildung des Substitutionsproduktes ohne Umlagerung ein. Dieser Vorzug der nicht über das Naphthin XI verlaufenden Substitution wird in der Konkurrenz um so stärker, je kleiner das Verhältnis Lithium-piperidid : Piperidin in der Reaktionslösung ist (Tab. 4).

Tab. 4. Umsetzungen von 50 mMol 1-Fluor-4-methyl-naphthalin mit Lithium-piperidid und Piperidin in sied. Äther

mMol Piperidin	Zutropfen von mMol C_6H_5Li	in Stdn.	Reinausb. XII + XIII in % d. Th.	Prozent. Verhältnis XII : XIII
200	110	3	88	34.5:65.5
300	75	8	87	41.5:58.5
500	65	17	86	68.5:31.5

⁶⁾ E. LELLMANN und M. BUETTNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 1383 [1890]; K. R. BROWER und E. D. AMSTUTZ, J. org. Chemistry **18**, 1075 [1953]; A. RICHARDSON, K. R. BROWER und E. D. AMSTUTZ, ebenda **21**, 890 [1956]; vgl. I. c.¹¹⁾

Da die Blockierung der Position 4 in VIII eine die Substitution einleitende 1.4-Eliminierung des Halogenwasserstoffs verbietet, müssen die Abweichungen des 1-Fluor-4-methyl- und des 1-Fluor-naphthalins sowie vermutlich auch die des 2-Fluor-naphthalins vom „1.2-Naphthin-Verhältnis“ auf die Beteiligung des *Additionsmechanismus der Substitution* zurückgehen. Es ist bemerkenswert, daß dieser Konkurrenz zum Arin-Mechanismus bei den nichtaktivierten Halogeniden der *Benzol-Reihe* noch nicht auftritt^{3, 7)}, sondern sich erstmalig bei den Fluor-naphthalinen zeigt.

Unter vergleichbaren Bedingungen fanden wir den additiven Mechanismus der Substitution beim 1-Fluor-naphthalin etwas stärker in der Konkurrenz ausgeprägt als beim 1-Fluor-4-methyl-naphthalin. Der aus dem experimentellen Isomerenverhältnis leicht zu ermittelnde Quotient

$$k(\text{Add.-Chemismus})/k(\text{Arin-Chemismus})$$

wurde beim 1-Fluor-naphthalin 4mal größer gefunden als beim Methylhomologen. Der elektronenliefernde Effekt der Methylgruppe *vermindert* offensichtlich die Bereitschaft des Kerns, in der Zwischenstufe IV die negative Ladung zu übernehmen.

Mit dieser Klärung wird auch eine Beobachtung von R. S. URNER und F. W. BERGSTROM⁸⁾ verständlich, die sich nicht in den Rahmen der üblichen „Cine-Substitutionen“⁽⁹⁾ einordnen ließ. Während die isomeren Chlor-, Brom- und Jod-naphthaline mit Kaliumamid in flüss. Ammoniak jeweils 43–53% Naphthylamin-(2) neben 1–3% des 1-Isomeren lieferten, wurden die beiden Fluor-naphthaline – die 2-Fluor-Verbindung sehr langsam – *ohne Umlagerung* aminiert. In der Vermutung einer möglichen 1.4-Umlagerung⁸⁾ bei 1-Fluor-naphthalin erkennt man einen Vorläufer des oben diskutierten und experimentell widerlegten Reaktionsweges über V.

C. REAKTIONEN DER CHLOR- UND FLUOR-NAPHTHALINE MIT LITHIUM-DIÄTHYLAMID IN ÄTHER

Als zweites Beispiel einer Amidsubstitution untersuchten wir die Einwirkung des *Lithium-diäthylamids* unter den in der vorausgegangenen Arbeit³⁾ als optimal erkannten Bedingungen. Auch hier ergaben 1- und 2-Chlor-naphthalin über das

Tab. 5. Umsetzungen der Chlor- und Fluor-naphthaline mit Lithium-diäthylamid und Diäthylamin in sied. Äther (IR-Analyse des Isomerenverhältnisses mit $\pm 1.5\%$ Fehlergrenze)

Halogen-naphthalin	Rohausb. an isomeren Diäthylamino-naphthalinen in % d. Th.	IR-Analyse des Isomere ngemisches Gehalt an reinen Isomeren in %	Prozent. Verhältnis 1- : 2-Isomeres
1-Chlor-	77	96	39.5 : 60.5
2-Chlor-	84	94	38.5 : 61.5
1-Fluor-	82	91	56.5 : 43.5
2-Fluor-	90	100	38 : 62
2-Fluor-*	95	100	39 : 61

⁷⁾ J. D. ROBERTS, C. W. VAUGHAN, L. A. CARLSMITH und D. A. SEMENOW, J. Amer. chem. Soc. **78**, 611 [1956].

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **67**, 2108 [1945].

⁹⁾ J. F. BUNNETT und R. E. ZAHLER, Chem. Reviews **49**, 382 [1951].

1.2-Naphthin (I) Gemische von 1- und 2-Diäthylamino-naphthalin, die innerhalb der Fehlergrenze der IR-Analyse die gleiche Zusammensetzung aufwiesen (Tab. 5)

Das 1-Fluor-naphthalin zeigte analog zur Einwirkung des Lithium-piperidids auch mit dem -diäthylamid eine *bevorzugte* Bildung des 1-Diäthylamino-naphthalins. Überraschenderweise resultierten bei der Umsetzung des 2-Fluor-naphthalins die tertiären Basen im „1.2-Naphthin-Verhältnis“. Der additive Chemismus der Substitution kam auch in einem zweiten Versuch (* in Tab. 5) nicht zum Zug, obwohl wir hier mit längerer Zutropfzeit des Phenyl-lithiums ein kleineres Verhältnis Lithium-diäthylamid : Diäthylamin einstellten. Offensichtlich wird die Konkurrenz der beiden Mechanismen der Substitution auch von der *Konstitution des Lithium-dialkylamids* beeinflusst.

H. GILMAN und Mitarbb.¹⁰⁾ isolierten bei der Reaktion des 1-Fluor-, 1-Chlor- und 1-Brom-naphthalins mit Lithium-diäthylamid in Äther 27–40% einer tertiären Base, die sie auf Grund des Trinitrobenzolat-Schmelzpunktes als 2-Diäthylamino-naphthalin ansprachen. Die mäßigen Ausbeuten sind wohl dem zu geringen Überschuss an sekundärem Amin zuzuschreiben. Die IR-Analyse stand damals noch nicht zur Verfügung; deshalb übersahen wohl die amerikanischen Autoren den beachtlichen Anteil an 1-Diäthylamino-naphthalin.

D. UMSETZUNGEN DER HALOGEN-NAPHTHALINE MIT LITHIUM-PIPERIDID IN SIEDENDEM PIPERIDIN

In schönen Arbeiten, die zum Teil erst nach Abschluß unserer Versuche erschienen, vermochten J. F. BUNNETT und T. K. BROTHERTON^{11, 12)} die Halogen-naphthaline *mit Natriumamid in siedendem Piperidin* in 44–94-proz. Ausbeute in die isomeren Naphthyl-piperidine überzuführen. In den ebenfalls mit dem Eliminierungsmechanismus gedeuteten Resultaten treten folgende interessante Unterschiede gegenüber der oben beschriebenen Reaktion mit Lithium-piperidid in Äther auf: 1. Aus 2-Chlor-, -Brom- und -Jod-naphthalin wurden Isomergemische erhalten, die an III um 6% reicher waren als die aus den 1-Halogen-naphthalinen, was auf ein teilweises Passieren des 2.3-Naphthins hinweist. 2. Nur das 1-Fluor-naphthalin zeigte mit 60% II + 40% III eine Beteiligung der „direkten“ Substitution; das Produkt aus 2-Fluor-naphthalin war identisch mit dem aus den anderen 2-Halogeniden.

Da das Natriumamid in Piperidin unlöslich ist und auch nicht mit diesem reagiert, handelt es sich um eine *heterogene* Reaktion. Das Natriumamid setzt dabei das Arin frei, welches alsdann Piperidin addiert. Die oben skizzierten Unterschiede könnten darauf zurückgehen, daß sich die nucleophile Substitution hier an der Phasengrenzfläche fest-flüssig abspielt.

Um diesen Faktor auszuschalten, haben wir das Verhalten der Halogen-naphthaline gegenüber *Lithium-piperidid in homogener Piperidinlösung* untersucht. Das Reagenz bereiteten wir durch Eintropfen einer ätherischen Phenyl-lithium-Lösung in heißes Piperidin unter gleichzeitigem Abdestillieren des Äthers. Mit 51–68% d. Th. an den reinen Naphthyl-piperidinen II und III vollzog sich die Substitution der Halogen-

¹⁰⁾ H. GILMAN, N. N. CROUNSE, S. P. MASSIE, R. A. BENKESER und S. M. SPATZ, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2106 [1945].

¹¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 155 [1956]. ¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 6265 [1956].

naphthaline in der siedenden 3 *m* Lösung des Lithium-piperidids in Piperidin (Tab. 6) wenger glatt als in Äther; auch waren die Rohbasen von geringerer Reinheit.

Tab. 6. Umsetzung der Halogen-naphthaline mit 2 Äquivv. Lithium-piperidid in siedendem Piperidin (Fehlergrenze $\pm 2\%$ bei der IR-Analyse des Isomerenverhältnisses)

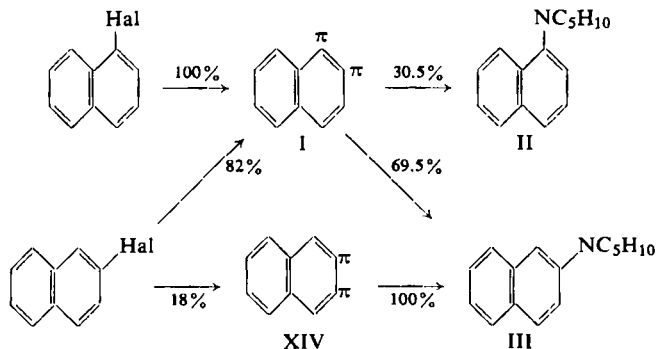
Halogen-naphthalin	Rohausb. an isomeren Naphthyl-piperidinen in % d. Th.	IR-Analyse des Isomergemisches	
		Gehalt an II + III in %	Prozent. Verhältnis II : III
1-Fluor-	68	100	32 : 68
1-Fluor-	70	94	31.5 : 68.5
1-Chlor-	65	92	30 : 70
1-Brom-	58	93	27 : 73
2-Fluor-	66	95	25.5 : 74.5
2-Chlor-	61	94	26.5 : 73.5
2-Brom-	55	92	23.5 : 76.5

Neben einer beachtlichen Harzbildung gewann hier die *Reduktion* der Halogen-naphthaline als Nebenreaktion ein größeres Ausmaß als beim Arbeiten in Äther. In den Neutralanteilen der Produkte aus Fluor-, Chlor- und Brom-naphthalin wurden im Mittel 16%, 20% bzw. 26% Naphthalin durch IR-Analyse nachgewiesen.

Die beiden Fluor-naphthaline nehmen innerhalb der positionsgleichen Halogenide gemäß Tab. 6 keine Ausnahmestellung ein. Vermutlich ist die *hohe Konzentration* an Lithium-piperidid für die Förderung des Eliminierungs- und Unterdrückung des additiven Mechanismus verantwortlich. Die S. 1463 nur angedeutete *Beziehung* zwischen der Konzentration des nucleophilen Agens und dem Verhältnis der konkurrierenden Substitutionsmechanismen wird Gegenstand einer späteren Mitteilung sein.

In guter Übereinstimmung mit BUNNETT¹²⁾ fanden wir als Mittelwerte der Isomerenverhältnisse

30.5% II + 69.5% III aus 1-Halogen-naphthalin und
25% II + 75% III aus 2-Halogen-naphthalin.



Das Basengemisch aus 1-Halogen-naphthalinen ist somit innerhalb der Fehlergrenzen mit dem in Äther aus 1- und 2-Halogen-naphthalinen resultierenden (Tab. 1) identisch. Dagegen muß der geringere Gehalt an *N*-[Naphthyl-(1)]-piperidin in den Produkten aus 2-Halogen-naphthalinen in Piperidin auf eine teilweise 2.3-Eliminie-

zung zurückgehen. Die gefundenen Werte sprechen für eine Beschreitung der Wege über 1.2-Naphthin (I) und das 2.3-Isomere XIV im Verhältnis 82:18%. Für siedendes Piperidin gilt vorstehendes Schema.

Die geringere Selektivität der primären Eliminierung in siedendem Piperidin kann man mit der gegenüber Äther um 75° höheren Reaktionstemperatur in Zusammenhang bringen. Wie weit Solvatationsphänomene das Geschehen beeinflussen, muß ein wesentlich größeres Versuchsmaterial entscheiden.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, die uns das für die Analyse der Isomerengemische benötigte IR-Spektrophotometer zur Verfügung stellte; diese einzigartige Analysenmethode machte diese und die folgenden Arbeiten überhaupt erst möglich. Herrn Dr. H. WALZ und Frau W. JIRA sei für fleißige Hilfe bei den IR-Analysen gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Halogen-naphthaline und Lithium-piperidid in Äther

N-[*Naphthyl*-(1)]-piperidin (II): Leichter zu reinigen als das Produkt aus 1-Brom-naphthalin und Piperidin bei 250°⁶⁾ ist das der zweifachen Alkylierung des Naphthylamins-(1) mit 1.5-Dibrom-pentan¹³⁾. Je 150 mMol reines *Naphthylamin*-(1), *1.5-Dibrom-pentan* und wasserfreies, gepulv. Natriumcarbonat wurden in 45 ccm Toluol unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen evtl. noch vorhandenen prim. und sek. Amins durch Erwärmen mit 9 g *p*-Toluolsulfochlorid wurden als basischer Anteil 21.3 g (67% d. Th.) II mit Sdp._{0.01} 114° isoliert; n_D^{25} 1.6192 (Lit.¹³⁾: 38% d. Th.; n_D^{25} 1.6185). Der weiteren Reinigung diente das Hydrochlorid, das nach Umfällen aus Äthanol/Äther bei 197–199° schmolz und der potentiometr. Chlorbestimmung unterworfen wurde.

$C_{15}H_{17}N \cdot HCl$ (247.8) Ber. Cl 14.31 Gef. Cl 14.28, 14.31

N-[*Naphthyl*-(2)]-piperidin (III) wurde auf gleichem Wege mit 78% d. Th. aus *Naphthylamin*-(2) hergestellt; der Rohschmp. 56–57° stieg nach mehrfachem Umlösen aus Methanol auf 57–58° (Lit.¹⁴⁾: 56°). Auch die Umsetzung des β -Naphthols mit Piperidin bei 250–260°¹⁴⁾ lieferte nach Destillation bei 124–127°/0.1 Torr 73% d. Th. III. Die glänzenden, farblosen Blättchen färbten sich am Licht rosa.

Die Umsetzung der Halogen-naphthaline mit Lithium-piperidid in Äther lehnte sich eng an die in der vorstehenden Mitteil. ausgearbeiteten Optimalbedingungen³⁾ an. Es genügt die Skizzierung eines Beispiels.

1-Chlor-naphthalin und Lithium-piperidid: In die siedende Lösung von 8.13 g isomerenfreien *1-Chlor-naphthalin*s (50 mMol) und 17.0 g *Piperidin* (200 mMol) in 150 ccm absol. Äther ließen wir unter Stickstoff 105 ccm äther. *Phenyl-lithium*-Lösung (110 mMol) innerhalb von 3 Stdn. eintropfen. Nach weiterem 6 stdg. Kochen unter Rückfluß und 13 stdg. Aufbewahren bei Raumtemp. wurde mit 3 *n* HCl hydrolysiert und wie üblich der Neutralanteil entfernt. Die Destillation der Basenfraktion bei 114–124°/0.1–0.01 Torr gab 9.72 g Isomerengemisch der *Naphthyl-piperidine* als blaßgelbes Öl (92% d. Th.). Die Gemische der ganzen Versuchsserie wurden bis zur IR-Analyse unter Stickstoff im Dunkeln aufbewahrt, wobei III teilweise auskristallisierte. An Luft und Licht rasche Braunfärbung.

¹³⁾ A. H. SOMMERS und S. E. AALAND, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5280 [1953].

¹⁴⁾ W. ROTH, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, 1175 [1896]; s. a. l. c.⁶⁾.

2-Jod-naphthalin und Lithium-piperidid: Das störende Auftreten des *N*-Phenyl-piperidins bei der wie oben vorgeschriebenen Umsetzung des 1-Jod-naphthalins veranlaßte uns, die 2-Jod-Verbindung unter folgenden Bedingungen zur Reaktion zu bringen, die einen Halogen-Metall-Austausch nicht zuließen.

Eine Lösung von 13.6 g *Piperidin* (160 mMol) in 150 ccm Äther wurde mit 28 mMol äther. *Phenyl-lithium* und tropfenweise unter Rückflußkochen mit $\frac{1}{4}$ der Lösung von 9.73 g *2-Jod-naphthalin* (38.3 mMol) in 100 ccm Äther innerhalb von 80 Min. versetzt. Nach weiterem 90 min. Kochen gab man erneut 28 mMol Phenyl-lithium und darauf ein weiteres Viertel der Jod-naphthalin-Lösung in Zeiten wie oben zu. Schließlich wurden wieder 28 mMol Phenyl-lithium und dann innerhalb von 90 Min. die zweite Hälfte des Jod-naphthalins zugegeben und nach 2 stdg. Kochen 13 Stdn. bei Raumtemp. gehalten. Die Aufarbeitung gab 4.37 g (54% d. Th.) blaßgelbes Isomerenengemisch.

Infrarotanalyse der Isomerenverhältnisse: Die Banden des CH-Wagging-Gebiets bei 12.94 μ für II und 13.45 μ für III stören einander nicht und sind zur Ermittlung der Konzentration geeignet. Künstliche Testgemische mit jeweils 50–180 mg II und 100–300 mg III in je 10 ccm Cyclohexan-Lösung wurden in der 0.1-mm-Fixküvette bei Streulichtabgleich mit Leerküvette im LEITZ-IR-Spektrophotometer vermessen. Die Durchlässigkeit von Null bis zur Basistangente der die Bande begrenzenden Minima wurde jeweils durch die Durchlässigkeit bis zur Bandenspitze dividiert. Die mit den Logarithmen definierten Extinktionen gaben lineare Eichkurven. Die aus Halogen-naphthalinen erhaltenen Isomerenengemische wurden durch Aufschmelzen homogenisiert. Die Ergebnisse der Isomerenbestimmung finden sich in den Tab. 1, 2 und 6.

2-Brom-naphthalin und Lithium-piperidid in siedendem Piperidin

In einem zweifach-tubulierten Rundkolben, mit Tropftrichter, Kolonne und absteigendem Kühler versehen, ließen wir in 35 ccm trockenes *Piperidin* bei 80° die äther. Lösung von 110 mMol *Phenyl-lithium* eintropfen, wobei der Äther laufend abdestillierte. Eine krist. Fällung von Lithiumbromid (Bereitung des Phenyl-lithiums aus Brombenzol und Lithium) und vermutlich auch Lithium-piperidid ging beim anschließenden Erhitzen zum Sieden in Lösung. In die unter Rückfluß kochende Lösung wurden 10.35 g *2-Brom-naphthalin*¹⁵⁾, in wenig Piperidin gelöst, innerhalb von 25 Min. eingetragen und anschließend weitere 2 Std. gekocht. Bei der Hydrolyse der erkalteten Lösung und Ansäuern mit HCl schied sich ein dunkles Harz ab, das sich in Äther nicht löste. Im Neutralanteil ließen sich neben Biphenyl, der Darstellung des Phenyl-lithiums entstammend, ca. 29% d. Th. Naphthalin mittels IR-Analyse nachweisen. Die Basenfraktion wurde nach dem Abdestillieren des Äthers und Piperidins zur Entfernung von Piperidin-carbonat noch einmal mit Äther/Natronlauge behandelt. Bei der Hochvak.-Destillation gingen 5.80 g *Naphthyl-piperidine* über, deren Gehalt sich bei der IR-Analyse als 92-proz. erwies (51% d. Th.).

In gleicher Weise wurden die anderen Halogen-naphthaline der Tab. 6 umgesetzt.

Darstellung der 1- und 2-Halogen-4-methyl-naphthaline

1-Acetyl-4-methyl-naphthalin: Die Acetylierung des *1-Methyl-naphthalins*⁵⁾ wurde etwas modifiziert. Der Lösung von 70 g 1-Methyl-naphthalin (492 mMol) und 133 g AlCl_3 in 525 ccm Nitrobenzol wurden bei -3° innerhalb von 4 Std. 49 ccm *Acetylchlorid* (690 mMol) zugesetzt; nach 20 Std. bei Raumtemp. war die HCl-Entwicklung abgeschlossen. Nach Aufarbeitung mit Eis/Salzsäure gingen 74.6 g (82% d. Th.) *Keton* bei 172–174°/12 Torr über;

¹⁵⁾ Rationeller als die Sandmeyer-Synthese ist die durch Eisen katalysierte Umsetzung des β -Naphthols mit PBr_3 ; R. HUISGEN und W. D. ZAHLER, Dissertat. ZAHLER, Universität München 1955.

n_D^{20} 1.6287. Nach einigem Stehenlassen kristallisierte das Rohprodukt durch und zeigte Schmp. 38° (Lit.: Öl¹⁵, 41°¹⁶). Ansätze mit 120 g 1-Methyl-naphthalin gaben 90% d. Th. Ausbeute.

1-Acetyl-4-methyl-naphthalin-oxim: Das Keton wurde mit 2 Äquiv. Hydroxylamin in alkoholisch-wäßriger Lösung 4 Stdn. gekocht. Das mit Eiswasser gefällte Oxim kristallisierte bald durch (96% d. Th.) und schmolz nach Umlösen aus Benzol/Petroläther bei 123–124° (Lit.¹⁶): 125–126°.

*1-Amino-4-methyl-naphthalin*¹⁶: In die Lösung von 39.5 g Oxim in 100 ccm Eisessig und 100 ccm Acetanhydrid wurde unter Eiskühlung Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei die exotherme Beckmann-Umlagerung einsetzte. Die Abscheidung eines farblosen krist. Niederschlags war nach 5 Stdn. bei Raumtemp. abgeschlossen. Nach Eingießen in 500 ccm Eiswasser wurde abgesaugt, gewaschen und bei 120° getrocknet: 38 g (96% d. Th.) VII vom Schmp. 168–169°. Aus Benzol glänzende Nadeln.

36.6 g *1-Acetamino-4-methyl-naphthalin* wurden mit 120 ccm konz. Salzsäure und 300 ccm Wasser 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei die Acetylverbindung langsam in Lösung ging und nach 2 Stdn. die Abscheidung des Amin-hydrochlorids begann. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit warmer Natronlauge digeriert. Das sich absetzende Öl kristallisierte durch und ging bei 93–95°/0.03 Torr über: 27.9 g (96% d. Th.) mit Schmp. 51–51.5° (Lit.¹⁶): 51–52°.

1-Fluor-4-methyl-naphthalin: 78.5 g *1-Amino-4-methyl-naphthalin* wurden mit 300 ccm 5 n HCl in der Reibschale fein verrieben und nach Zusatz von Wasser bis zur bequemen Rührbarkeit bei 0° mit 38 g Natriumnitrit innerhalb von 60 Min. diazotiert. Nach weiterem 80 min. Rühren bei 0° wurde die filtrierte Lösung mit 150 ccm eiskalter 40-proz. Borfluorwasserstoffsäure versetzt und nochmals 1 Stde. bei 0° gerührt. Absaugen, Waschen mit verd. HBF₄, Eiswasser, eiskaltem Methanol und Äther gab 113 g *Aryl-diazonium-fluorborat* mit Zers.-P. 102–104°. Im Anschluß an die ruhige Thermolyse wurde mit Wasserdampf destilliert, das Destillat mit Methylenechlorid ausgezogen, mit Natronlauge und Wasser gewaschen und vom Solvens befreit. Bei 107.5–109.5°/12 Torr gingen 48.5 g (60% d. Th.) *1-Fluor-4-methyl-naphthalin* mit n_D^{20} 1.5926 über.

C₁₁H₉F (160.2) Ber. C 82.48 H 5.66 Gef. C 82.82 H 5.60

1-Chlor-4-methyl-naphthalin: Ein aus 1-Methyl-naphthalin und Sulfurylchlorid bereitetes Produkt findet sich ohne Strukturbeweis als 1-Chlor-4-methyl-naphthalin beschrieben¹⁷).

47.2 g *1-Amino-4-methyl-naphthalin* wurden mit 300 ccm 7 n HCl verrieben, kurz auf dem Wasserbad erwärmt und bei 0° mit 22.8 g Natriumnitrit behandelt. Die filtrierte Diazoniumsalz-Lösung wurde in die auf 70° erwärmte, farblose Kupfer(I)-chlorid-Lösung, aus 25.5 g CuCl₂·2H₂O, 9.6 g Kupfer, 180 ccm konz. Salzsäure und 50 ccm Wasser erhalten, eingegossen. Nach 20 Min. bei 70° wurde der Halogenkohlenwasserstoff mit Wasserdampf destilliert. Bei der anschließenden Rektifikation wurden 38.5 g mit Sdp.₁₂ 132.5–136° und n_D^{20} 1.6292 erhalten.

1-Brom-4-methyl-naphthalin: Die Bromierung des 1-Methyl-naphthalins in CCl₄ unter Lichtabschluß¹⁸ gab 72% d. Th. mit Sdp.₁₂ 151–153° und n_D^{18} 1.6532. Ein über 1-Methyl-

¹⁶) K. DZIEWONSKI und M. MARUSINSKA, Bull. int. Acad. polon. Sci. Lettres, Cl. Sci.math. natur., Sér. A 1938, 316; C. 1939 I, 1171.

¹⁷) K. SCHIRMACHER und M. HAGENBOECKER, I. G. FARBEN, Dtsch. Reichs-Pat. 495331; Friedl. 16, 483 [1927–1929].

¹⁸) F. MAYER und A. SIEGLITZ, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 1835 [1922]; R. ROBINSON und H. W. THOMPSON, J. chem. Soc. [London] 1932, 2015.

naphthalin-sulfonsäure-(4)¹⁹⁾ zu 28 % d. Th. erhaltenes Präparat erwies sich in Brechungsindex und IR-Spektrum identisch.

1-Amino-2-nitro-4-methyl-naphthalin: 100 g *1-Acetamino-4-methyl-naphthalin* (VII) wurden in 330 ccm Eisessig und 100 ccm Acetanhydrid heiß gelöst und nach Zusatz von 6 g Harnstoff unter Rühren erkalten gelassen. Unter Außenkühlung ließ man innerhalb von 50 Min. 31 ccm rauchl. *Salpetersäure* in die gerührte Kristallsuspension eintropfen (Innentemp. 8 bis 10°). Nach 1 Stde. Rühren bei 0°, 2 Stdn. bei Raumtemp. und Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank wurde scharf abgesaugt und mit wenig eiskaltem Methanol, wäbr. Natriumhydrogencarbonat und wieder mit etwas eiskaltem Methanol gewaschen. 69 g (56 % d. Th.) vom Schmp. 218–219°. Nach mehrfachem Umlösen aus Äthanol schmolz das gelbe *1-Acetamino-2-nitro-4-methyl-naphthalin* (IX) bei 225–226°.

$C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244.3) Ber. C 63.92 H 4.95 N 11.47 Gef. C 64.07 H 4.90 N 11.42

Das Amin wurde aus 134.9 g Acetylverbindung durch 28stdg. Kochen unter Rückfluß in 1250 ccm Äthanol und 270 ccm konz. Salzsäure freigesetzt. Nach Aufbewahren im Kühlschrank saugte man die granatroten Spieße ab, die nach Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser bei 179–180° schmolzen (Lit.²⁰⁾: 179.5°). Ausb. 100 g (90 % d. Th.).

2-Nitro-4-methyl-naphthalin: In der 70° warmen Mischung von 160 ccm Wasser und 360 ccm konz. Schwefelsäure wurden 40 g obigen *Amins* gelöst und bei –3 bis –5° mit 25 g *Natriumnitrit* in 50 ccm Wasser innerhalb von 90 Min. unter Rühren diazotiert. Nach weiterem 60 min. Rühren bei 0° gab man die Lösung langsam in 750 ccm eiskaltes Äthanol und erwärmte bis zum Abklingen der Stickstoffentwicklung gelinde auf dem Wasserbad. Beim Ein gießen in 4 l Eiswasser schieden sich gelbbraune Flocken aus, die nach mehrstdg. Stehenlassen abgesaugt, mit Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen wurden. Das bei 76–78° schmelzende Rohprodukt wurde bei 118–120°/0.01 Torr destilliert und aus Äthanol umkristallisiert. 32 g (86 % d. Th.) blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 79.5–81° (Lit.²⁰⁾: Ausb. 38 %, Schmp. 81–82°).

2-Amino-4-methyl-naphthalin: In 2 Chargen wurden 119.5 g *Nitroverbindung* in 600 ccm absol. Äthanol in Gegenwart von Raney-Nickel katalytisch hydriert, wobei gelegentliches Kühlen notwendig war. Die luftempfindliche alkoholische Lösung wurde rasch eingeeengt und der Rückstand bei 132–134°/0.08 Torr destilliert: 92 % d. Th. farbl., sofort erstarrendes *Amin* mit Schmp. 68–69° (Lit.²⁰⁾: 68°).

2-Chlor-4-methyl-naphthalin (X): Die Sandmeyer-Reaktion unter den oben für das 1-Chlorisomere beschriebenen Bedingungen war von starker Verharzung begleitet. Die bei 133–137°/12 Torr übergehende Verbindung zeigte n_D^{20} 1.6275. Ausb. 49% d. Th.

$C_{11}H_9Cl$ (176.6) Ber. C 74.79 H 5.14 Cl 20.1 Gef. C 75.22 H 5.16 Cl 19.9, 20.3

*1-Fluor-2-methyl-naphthalin*²¹⁾ (VI): Sdp.₁₁ 104–105°; n_D^{20} 1.5889.

1- und 2-Halogen-4-methyl-naphthaline und Lithium-piperidid in Äther

1-Piperidino-4-methyl-naphthalin (XII): Die Reaktion mit Piperidin im Bombenrohr⁶⁾ erwies sich hier als nicht ergiebig; nach 48 Stdn. bei 245° und 24 Stdn. bei 260° wurden nur 13 % d. Th. an reinem tert. Amin erhalten. Die Alkylierung des *1-Amino-4-methyl-naphthalins*

¹⁹⁾ L. F. FIESER und A. M. SELIGMAN, J. Amer. chem. Soc. **61**, 136 [1939].

²⁰⁾ V. VESELY, F. STURSA, H. OLEJNICEK und E. REIN, Collect. Trav. chim. Tchecoslov. **1**, 493 [1929]; C. **1930** **1**, 2734.

²¹⁾ H. WILLSTAEDT und G. SCHEIBER, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 466 [1934].

mit *1.5-Dibrom-pentan* wurde, wie für II beschrieben (S. 1469), ausgeführt und ergab 73% d. Th. *XII* mit Sdp.₁₂ 193.5–196° und Schmp. 57–57.8°.

C₁₆H₁₉N (225.3) Ber. C 85.29 H 8.50 N 6.22 Gef. C 85.51 H 8.33 N 6.30

2-Piperidino-4-methyl-naphthalin (XIII): Die analog aus dem 2-Amino-4-methyl-naphthalin dargestellte tert. Base (60% d. Th.) ist flüssig und wurde über das *Hydrochlorid* mit Schmp. 245–248° gereinigt.

C₁₆H₁₉N·HCl (261.8) Ber. Cl 13.55 Gef. Cl 13.47, 13.63

Das freigesetzte Amin ging bei 135°/0.006 Torr als farbloses, blau-fluoreszierendes Öl über; n_D^{25} 1.6338.

C₁₆H₁₉N (225.3) Ber. C 85.29 H 8.50 N 6.22 Gef. C 85.67 H 8.41 N 6.13

Von den Reaktionen der Tab. 3 und 4 sei nur ein Beispiel herausgegriffen:

2-Chlor-4-methyl-naphthalin und Lithium-piperidid: In die unter Rückfluß kochende Lösung von 200 mMol *Piperidin* und 8.83 g des *Chlorkohlenwasserstoffs* (50 mMol) in 200 ccm Äther ließ man innerhalb von 3½ Stdn. 80 mMol *Phenyl-lithium* in Äther eintropfen und kochte noch 6 Stdn. Die übliche Aufarbeitung gab 10.29 g (91% d. Th.) *Isomerenmisch (XII + XIII)* mit Sdp._{0,005} 117–121°.

IR-Analyse des Isomerenverhältnisses: Bestimmung wie S. 1470 mit den Meßbanden bei 13.13 µ für XII und 13.45 µ für XIII.

Halogen-naphthaline und Lithium-diäthylamid in Äther

*1-Diäthylamino-naphthalin*²²⁾: Farbl. Öl mit Sdp.₁₀ 143–145°. Schmp. des Pikrats 152–154°.

*2-Diäthylamino-naphthalin*²³⁾: Sdp.₁₀ 167–168°. Pikrat: Gelbe Nadeln mit Schmp. 154 bis 155.3°.

2-Fluor-naphthalin und Lithium-diäthylamid: In die siedende Lösung von 20.6 ccm *Diäthylamin* (200 mMol) und 7.32 g *2-Fluor-naphthalin* in 100 ccm absol. Äther ließen wir 110 mMol *Phenyl-lithium* in 100 ccm Äther innerhalb von 4 Stdn. eintropfen. Nach weiterem 6 stdg. Kochen unter Rückfluß und salzsaurer Hydrolyse wurden aus dem Neutralanteil 0.37 g *Naphthalin* isoliert. Die Basenfraktion gab bei 150–168°/10 Torr 8.95 g (90% d. Th.) *Diäthylamino-naphthaline*.

Die Versuche der Tab. 5 mit den anderen Halogen-naphthalinen wurden in gleicher Weise ausgeführt. Bei dem an letzter Stelle aufgeführten zweiten Ansatz mit 2-Fluor-naphthalin wurden 50 mMol mit 300 mMol *Diäthylamin* vorgelegt, innerhalb von 8 Stdn. mit 80 mMol *Phenyl-lithium* versetzt und weitere 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Infrarotanalyse des Isomerenmisches: Meßbanden: 12.91 µ für 1-, 12.13 und 13.50 µ für 2-Diäthylamino-naphthalin. Lösungsmittel: Cyclohexan (5–7-proz. Lösg.); Schichtdicke 0.1 mm.

²²⁾ P. FRIEDLÄNDER und P. WELMANS, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 3123 [1888].

²³⁾ G. T. MORGAN, J. chem. Soc. [London] 77, 814 [1900].