

GEORG WITTIG und HANS-DIETER FROMMELD

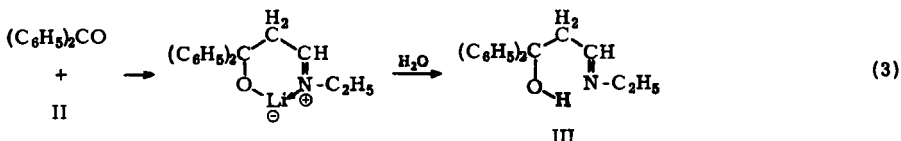
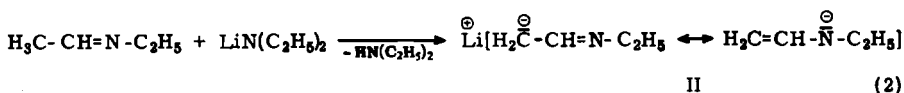
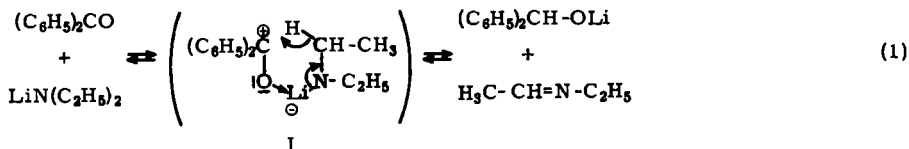
 Über *N*-metallierte sek. Amine als Hydrid-Donatoren

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 25. Juni 1964)

Die über drei Stufen sich vollziehende Umsetzung von Benzophenon mit Lithiumdiäthylamid zu Benzhydrol und der Schiffschen Base III wurde eingehender untersucht, wobei sich zeigte, daß der Prozeß bei 0° innerhalb von einer Min. über alle Phasen hinweg beendet war. Nachdem festgestellt worden war, daß metallierte Anilinderivate zwar langsamer, aber im Falle des *N*-[*n*-Butyl]-anilins praktisch quantitativ mit Benzophenon bis zu den Aldoladdukten durchreagierten, konnte am Lithium-*N*-benzyl-anilid/Benzophenon-Paar der in der ersten Stufe ablaufende Redoxvorgang in kinetischen Messungen als Reaktion zweiter Ordnung ermittelt werden.

Nach Beobachtungen von G. WITTIG, H. J. SCHMIDT und H. RENNER¹⁾ bildete sich bei Umsetzung von *Benzophenon* mit *Lithiumdiäthylamid* die aldolartige Verbindung III, deren Konstitution bewiesen wurde. Der weite Weg zu III führt über die folgenden drei Stufen:



Im ersten Schritt wird das Keton zum Lithiumbenzhydrolat reduziert und synchron damit das metallierte Amin zum Äthyliden-äthylamin oxydiert; der Vorgang ist reversibel und verläuft über den at-Komplex²⁾ I, dessen nach allgemeiner Gesetzmäßigkeit

¹⁾ Chem. Ber. **95**, 2377 [1962].

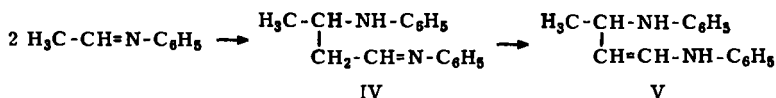
²⁾ G. WITTIG, Angew. Chem. **70**, 65 [1958]; G. WITTIG und O. BUB, Liebigs Ann. Chem. **566**, 113 [1950].

hydridbeweglicher Wasserstoff den Redoxprozeß auslöst. Im zweiten Schritt metalliert noch vorhandenes Lithiumdiäthylamid die entstandene Schiffische Base zur Verbindung II, die sich im letzten Schritt mit noch vorhandenem Benzophenon im Sinne einer Aldoladdition vereinigt.

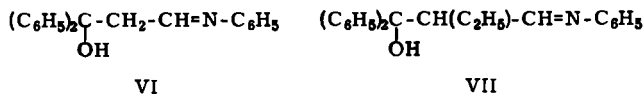
Wenn auch der verwickelte Prozeß, der nach der Hydrolyse 37% Benzhydrol und 27% der neuen Schiffischen Base III lieferte, plausibel erscheint, war ein eingehenderes Studium zur Sicherung der Stufenfolge erwünscht, zumal der eingeschaltete Redoxvorgang in seiner Art noch unbekannt war und die nachfolgende Aldoladdition neue präparative Möglichkeiten zu eröffnen versprach. Während sich die anschließende Mitteilung³⁾ mit letzterem Problem befaßt, steht hier der Redoxvorgang im Vordergrund der Betrachtungen.

Zunächst galt es, den Verlauf des Gesamtprozesses an weiteren Beispielen zu verfolgen, um schließlich in passenden Modellreaktionen einen Einblick in den Redoxvorgang selbst zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurde nach *N*-metallierten sek. Aminen gesucht, die möglichst vollständig mit Benzophenon als Testketon abreagierten. Man prüfte zuerst das Verhalten von *Lithiumdiäthylamid* gegenüber Benzophenon unter wechselnden Bedingungen. In Anlehnung an frühere Versuche¹⁾ ließ man das aus Diäthylamin und Methylithium bereitete Amid bei 0° einmal 10 Min. und ein andermal 1 Min. auf die äquimolare Menge Benzophenon in Äther einwirken und isolierte das Addukt III in 29- bzw. 28-proz. Reinausbeute. Hieraus folgt, daß die Hydridübertragung, die darauffolgende Metallierung der sich bildenden Schiffischen Base und die abschließende Aldoladdition in weniger als einer Minute ablaufen.

Von analogen Versuchen mit *N*-Äthyl- und *N*-[*n*-Butyl]-anilin erwartete man, daß die zugehörigen, durch Hydridübertragung gebildeten Schiffischen Basen noch leichter metallierbar wären und daher in besseren Ausbeuten die III analogen Aldoladdukte liefern würden; denn nach Arbeiten von W. v. MILLER und J. PLÖCHL⁴⁾ sowie von A. EIBNER⁵⁾ sollen die Methylprotonen im Äthyliden-anilin noch beweglicher als diejenigen im Acetaldehyd sein, wie die genannten Autoren aus der spontanen Dimerisation der Schiffischen Basen zu IV schließen; IV lagert sich anschließend in die Enaminform V um.



Es war jedoch nicht vorauszusehen, ob diese Selbstaddition bei den metallierten Schiffischen Basen den Vorrang vor der Aldoladdition an Benzophenon genießen würde.



³⁾ G. WITTIG und H.-D. FROMMELD, Chem. Ber. 97, 3548 [1964], nachstehend.

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 2020 [1892].

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. 318, 58 [1901].

Vielmehr zeigte sich, daß das Keton mit *Lithium-N-äthyl-anilid* bis zu 30% und mit *Lithium-N-[n-butyl]-anilid* bis zu 48% die zu erwartenden Schiffschen Basen VI und VII bildete.

Tab. 1. Umsetzung einiger metallierter sek. Amine mit Benzophenon

Metalliertes Amin (1 Mol)	Benzophenon-Zugabe	Reaktionsdauer	Adduktausb. (bez. auf Amin)
Diäthylamin	1 Mol bei -60°	3 Tage bei 20°	19% III ¹⁾
Diäthylamin	2 Mol bei -60°	2 Tage bei 20°	27% III ¹⁾
Diäthylamin	1 Mol bei 0°	1 Min. bei 0°	28% III
<i>N</i> -Äthyl-anilin	1 Mol bei -70°	2 Tage bei 20°	30% VI
<i>N</i> -Äthyl-anilin	1 Mol bei 0°	2 Tage bei 20°	28% VI
<i>N</i> -[<i>n</i> -Butyl]-anilin	1 Mol bei -70°	2 Tage bei 20°	48% VII

Der Befund, daß die Alkylarylamine in höheren Ausbeuten als die Dialkylamine die entsprechenden Aldoladdukte liefern, läßt im Hinblick auf das noch spärliche Versuchsmaterial keine Rückschlüsse auf die Protonbeweglichkeit der zu metallierenden Schiffschen Basen zu. Bemerkenswert ist, daß das Addukt VII aus *N*-[*n*-Butyl]-anilin und Benzophenon nahezu quantitativ entstand, wenn man den S. 3541 formulierten Mechanismus zugrundelegt, wonach das eingesetzte Keton und Lithiumamid jeweils zur Hälfte im Endprodukt auftreten.

Da demzufolge auch die Hydridübertragung auf Benzophenon praktisch quantitativ erfolgt war, erschien es lohnend, die Kinetik einer derartigen „Oppenauer-Oxydation“ zu untersuchen. Zu diesem Zweck mußte ein aromatisches Amin gewählt werden, dessen Abwandlung zur Schiffschen Base den zweiten Reaktionsschritt der Metallierung ausschloß. Als geeignet erwies sich *Lithium-N-benzyl-anilid*, dessen Hydridabgabe an Benzophenon gemäß



zu formulieren ist.

Man vereinigte die beiden Partner bei 20° in ätherischer Lösung im Molverhältnis 1 : 1, worauf sich die Mischung sofort tief braunrot färbte. Wir führen diese Färbung, die auch mit wechselnden Nuancen bei Anwendung anderer Lithiumamide zu beobachten war, auf den intermediär sich bildenden at-Komplex zurück. Nach etwa 5 Stdn. hatte sich die Lösung zu einem lichten Braungelb aufgehellt und farbloses Lithiumbenzhydrolat abgeschieden. In einer Versuchsserie wurde die Reaktion in festgelegten Zeitintervallen durch Hydrolyse gestoppt, das Hydrolysat in einen neutralen und einen basischen Anteil zerlegt und im letzteren das nicht umgesetzte *N*-Benzyl-anilin als *N*-Nitroso-*N*-benzyl-anilin⁶⁾ bestimmt. Blindversuche ergaben auch in Gegenwart von Benzophenon, Benzhydrol, Benzyliden-anilin sowie Benzaldehyd und Anilin gute Analysenwerte.

⁶⁾ O. ANTRICK, Liebigs Ann. Chem. 227, 360 [1885].

Die Auswertung der Resultate geht aus der Tab. 2 hervor.

Tab. 2. Umsetzung von Benzophenon mit Lithium-*N*-benzyl-anilid *)

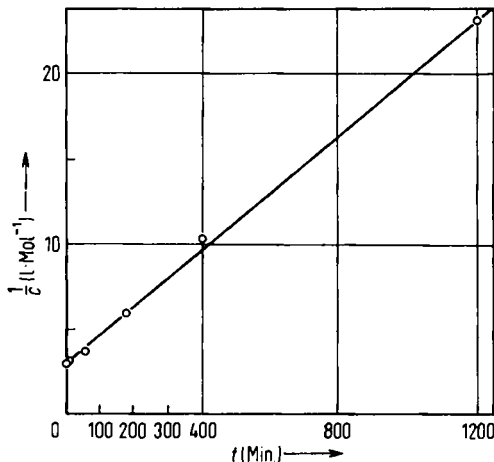
t	Umsatz [%]	c_t [Mol/l]	$k_1 \cdot 10^{-3}$ [min ⁻¹]	$k_2 \cdot 10^{-2}$ [l · Mol ⁻¹ · min ⁻¹]
0 Min.	—	0.330	—	—
5 Min.	2.4	0.322	4.93	1.51
60 Min.	19.2	0.267	3.56	1.20
180 Min.	49.6	0.166	3.80	1.66
400 Min.	71.3	0.0948	3.12	1.88
20 Stdn.	86.9	0.0433	1.96	1.67
75 Stdn.	89.6	0.0343	0.503	0.58
375 Stdn.	92.5	0.0249	0.125	0.16

*) c_t = Konzentration an Lithium-*N*-benzyl-anilid zur Zeit t

$$k_1 = \text{Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung, berechnet aus } k_1 = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{c_0}{c_t}$$

$$k_2 = \text{Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung, berechnet aus } k_2 = \frac{1}{t} \cdot \left[\frac{1}{c_t} - \frac{1}{c_0} \right]$$

Während die für k_1 errechneten Werte einen starken Gang zeigen, streuen die k_2 -Werte um einen konstanten Betrag; erst bei einem 90-proz. Umsatz ergeben sich starke Abweichungen. Auch die graphische Auswertung der Meßresultate mit einer in dem $\frac{1}{c}/t$ -Diagramm hinreichenden Linearität spricht für eine Reaktion zweiter Ordnung. Aus der Steigung der Geraden wurde der Mittelwert von k_2 zu $1.67 \cdot 10^{-2}$ [l · Mol⁻¹ · min⁻¹] bestimmt.

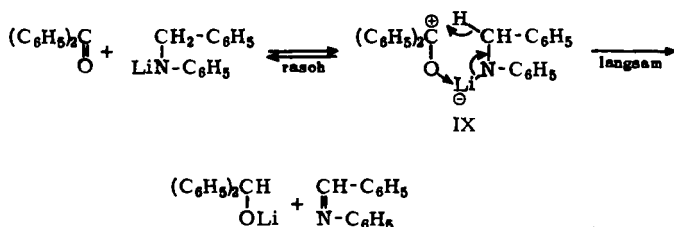


$\frac{1}{c}/t$ -Diagramm der Reaktion von Benzophenon mit Lithium-*N*-benzyl-anilid (vgl. Tab. 2)

Um weiterhin festzustellen, ob die Reaktion einem endlichen Gleichgewicht zustrebt, wurde Lithiumbenzhydrolat in Äther suspendiert und 10 Tage mit der äquimolaren Menge Benzyliden-anilin geschüttelt.

Da bei der Aufarbeitung des basischen Anteils kein *N*-Benzyl-anilin zu finden war, dürfte die rückläufige Reaktion im heterogenen System unterdrückt sein. Offenbar begünstigt das bei der Umsetzung von Benzophenon mit Lithium-*N*-benzyl-anilid schwerlöslich sich abscheidende Lithiumbenzhydrolat eine Gleichgewichtsverschiebung zur anderen Seite der Reaktanden.

Aus dem Resultat, wonach in die Redoxreaktion das Benzophenon und Lithium-*N*-benzyl-anilid je 1. Ordnung eingehen, und aus der Beobachtung, daß die dem at-Komplex IX zuzuschreibende tiefe Färbung der Lösung sofort auftritt, um dann im Zuge der Umsetzung zu verschwinden, folgt, daß das zum at-Komplex hinführende Gleichgewicht sich rasch einstellt und aus dem vorgelagerten Gleichgewicht heraus die Hydridübertragung der langsame, geschwindigkeitsbestimmende Vorgang ist:



Es überrascht, daß der Hydridwasserstoff vom metallierten *N*-Benzyl-anilin um mindestens 2 Zehnerpotenzen langsamer als vom Lithiumdiäthylamid an Benzophenon abgegeben wird. Ob dafür der mesomere Effekt der *N*-Phenylgruppe oder eine sterische Hinderung der Benzylgruppe verantwortlich zu machen sind, werden weitere Untersuchungen — u. a. am Beispiel des tert.-butyl-substituierten R—NH—CH₂—R-Systems — klären.

Orientierende Versuche, *N*-Brommagnesium-*N*-benzyl-anilid mit Benzophenon zu komproportionieren, zeigten, daß dabei der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Hydridverschiebung beschleunigt wird. Schon nach 5 Min. hatten bei 20° 34% des metallierten Amins reagiert. Nach 1 Stde., während der sich das Amin zu 60% umgesetzt hatte, war aber kein Fortschreiten der zunehmend sich verzweigenden Reaktion mehr zu beobachten⁷⁾.

Auch hier ist ein weiteres Studium beabsichtigt, das den Einfluß des komplexbildenden Metallions auf den Ablauf der Redoxreaktion ermitteln soll. Kinetische Untersuchungen der verwandten MEERWEIN-PONNDORF-Reaktion⁸⁾ wiesen auf ihren komplexen Verlauf hin, der mit der polymeren Konstitution der Aluminiumalkoholate in Zusammenhang stehen soll⁹⁾.

⁷⁾ Aus dem Neutralteil des Hydrolysates wurde eine bei 161—162° schmelzende Verbindung C₂₆H₂₁NO isoliert, deren Konstitution noch unbekannt ist.

⁸⁾ M. S. BAINS und D. C. BRADLEY, Chem. and Ind. 1961, 1032; V. J. SHINEN, JR. und D. WHITTAKER, J. Amer. chem. Soc. 85, 2337 [1963].

⁹⁾ Über weitere Hydridverschiebungen aus at-Komplexen heraus s. V. GRIGNARD, Ann. chim. phys. [7] 24, 433 [1901]; H. MEERWEIN, G. HINZ, H. MAJERT und H. SÖNKE, J. prakt. Chem. [2] 147, 226 [1937]; R. B. WOODWARD, N. L. WENDLER und F. J. BRUTSCHY, J. Amer. chem. Soc. 67, 1425 [1945].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A) Umsetzung von Benzophenon mit *N*-metallierten sek. Aminen

Mit *Lithiumdiäthylamid*: Zu 25 mMol *Diäthylamin* in 25 ccm absol. Äther ließ man bei Raumtemperatur 25 mMol *Methylithium* in 24 ccm Äther tropfen (alle Operationen hier wie später unter Stickstoff!); nach wenigen Min. war die Methan-Entwicklung beendet (Gilman-Test negativ). Hierauf fügte man bei 0° unter Rühren 25 mMol *Benzophenon* in 25 ccm absol. Äther hinzu¹⁰) und zersetzte die Mischung 1 Min. danach mit Wasser. Nach ca. 30 Min. Stehenlassen bei 0° wurde das ausgefallene *3-Hydroxy-3.3-diphenyl-propyliden-äthylamin* (III) abgesaugt, die organische Phase des Filtrates i. Vak. eingeeengt und der Rückstand mit 10 ccm Petroläther (40°) digeriert. Das verbleibende III kristallisierte man mit dem oben erhaltenen aus Benzin (60–70°) um. Ausb. 28%, Schmp. 124–125° (Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat¹⁾ ohne Depression).

Mit *Lithium-N-äthyl-anilid*: Zu einer Lösung von 25 mMol *Lithium-N-äthyl-anilid*, wie oben aus frisch dest. *N*-Äthyl-anilin und Methylithium bereitet, in 49 ccm Äther ließ man bei –70° unter Rühren 25 mMol *Benzophenon* in 25 ccm absol. Äther tropfen; an der Eintropfstelle nahm die Mischung vorübergehend eine tiefrote Färbung an, die bei Zugabe der letzten ccm der Ketonlösung bestehen blieb. Nach dem Auftauen auf Raumtemperatur und nach 2tägigem Stehenlassen hatte sich *Lithiumbenzhydrolat* abgeschieden. Man hydrolysierte bei 0° die jetzt braune Lösung und arbeitete wie oben auf. Ausb. 30% *Aldoladdukt VI*, farblose Nadeln vom Schmp. 131–131.5°.

C₂₁H₁₉NO (301.4) Ber. C 83.69 H 6.35 N 4.65 Gef. C 83.68 H 6.25 N 4.65

Mit *Lithium-N-[n-butyl]-anilid*: In eine Lösung von 25 mMol *Lithium-N-[n-butyl]-anilid* in 49 ccm Äther rührte man bei –70° 25 mMol *Benzophenon* in 25 ccm absol. Äther. Die zunächst braunrote Lösungsfarbe hellte sich während 24 Stdn. auf, und es schied sich *Lithiumbenzhydrolat* ab. Hydrolyse nach 2 Tagen, Ausäthern, Verjagen des Äthers, Digerieren des Rückstandes mit Petroläther (40°) und schließlich Umkristallisieren aus Benzin (60–70°) lieferten 48% *Aldoladdukt VII* vom Schmp. 108–109°.

C₂₃H₂₃NO (329.4) Ber. C 83.86 H 7.04 N 4.25 Gef. C 83.99 H 7.01 N 4.42

Mit *Lithium-N-benzyl-anilid*: Zu einer Lösung von 25 mMol in der üblichen Weise hergestelltem *Lithium-N-benzyl-anilid* in 50 ccm Äther gab man nach 15 Min. bei 20° 25 mMol *Benzophenon* in 25 ccm absol. Äther, wobei sich die Reaktionsmischung sofort rotbraun färbte. Nach 48 Stdn. dekantierte man die nun gelbe Lösung vom ausgefallenen *Lithiumbenzhydrolat*, das bei der Hydrolyse und nach Verreiben des Öls mit Petroläther (40°) 64% *Benzhydrolat* vom Schmp. 66–67° (aus Benzin 60–70°) lieferte (Mischprobe).

Die Ätherphase des Dekantats ergab nach Ausschütteln mit Wasser, Verjagen des Solvens und Zugabe von 10 ccm Petroläther (40°) 44% *Benzyliden-anilin* vom Schmp. 51–52° (aus Petroläther (40°)); Mischprobe.

B) Kinetik der Umsetzung von Benzophenon mit *N*-metalliertem *N*-Benzyl-anilin

Mit *Lithium-N-benzyl-anilid*: Zur Darstellung der Normallösungen wurde *N*-Benzyl-anilin nach Destillation (Sdp.₁₄ 178–179°) 3 mal aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 36.5–37°. Das verwendete *Benzophenon* schmolz nach Reinigung bei 47.5–48° (aus Methanol). Es wurden jeweils Lösungen von 500 mMol *N*-Benzyl-anilin bzw. *Benzophenon* in 500 ccm absol. Äther bereitet.

¹⁰) Wurde das Keton bei –70° hinzugefügt, beobachtete man eine tiefrote Färbung, die in wenigen Sek. wieder verschwand.

Zur Durchführung der Messungen gab man unter Stickstoff zu 25.0 ccm der 1 m *N*-Benzyl-anilin-Lösung 25.8 ccm einer 0.97 m äther. *Methylithium*-Lösung (25.0 mMol) bei 20° (Thermostat). Nach Beendigung der stürmischen Methan-Entwicklung fügte man nach 15 Min. unter lebhaftem Rühren in einem Schuß 25.0 ccm der 1 m *Benzophenon*-Lösung hinzu.

Zur Bestimmung des *Lithium-N-benzyl-anilid-Gehalts* wurden die Reaktionslösungen nach bestimmten Zeiten hydrolysiert, die Ätherphase wurde mit 100 ccm Wasser ausgeschüttelt und hiernach mit so viel 1 n HCl (50–300 ccm) versetzt, bis 2 klare Phasen entstanden waren. Die abgetrennte Ätherphase wurde noch 2mal mit je 50 ccm 1 n HCl extrahiert. Danach schüttelte man die vereinigten salzsauren Extrakte 2mal mit Äther aus und kühlte sie auf 0°. Hierzu tropfte man eine frisch bereitete Lösung von 25.0 mMol *Natriumnitrit* in 20 ccm Wasser, um das *N-Benzyl-anilin-hydrochlorid* zu nitrosieren und das durch saure Hydrolyse aus *Benzyliden-anilin* hervorgegangene *Anilin-hydrochlorid* zu diazotieren. Nach 5 Min. wurde die Lösung 2 mal ausgeäthert und der Äther verjagt. Das verbleibende *N-Nitroso-N-benzyl-anilin*, gelbliche Nadeln vom Schmp. 55–57° (Lit.⁶⁾: 58°), wurde gewogen. Da die nach der Reaktionszeit 0 Min. bestimmte Menge 97.2% d. Th. betrug, wurden die nach bestimmten Zeiten gefundenen prozentualen Ausbeuten (Tab. 3) zur Errechnung des Umsatzes (Tab. 2) sinngemäß korrigiert.

Tab. 3. Umsetzung von Benzophenon mit Lithium-*N*-benzyl-anilid (s. Text)

Reaktionszeit	Ausb. an <i>N</i> -Nitroso- <i>N</i> -benzyl-anilin [g]	[%]
0 Min.	5.160	97.2
5 Min.	5.033	94.8
60 Min.	4.166	78.5
180 Min.	2.601	49.1
400 Min.	1.481	27.9
20 Stdn.	0.677	12.8
75 Stdn.	0.537	10.1
375 Stdn.	0.389	7.3

Mit *N-Brommagnesium-N-benzyl-anilid*: Man vereinigte in 3 Ansätzen jeweils bei Raumtemperatur 25.0 mMol *N-Benzyl-anilin* in 25 ccm absol. Äther mit 25 mMol *Methylmagnesiumbromid*¹¹⁾ in 23 ccm Äther und fügte nach 15 Min.¹²⁾ bei 20° (Thermostat) 25.0 ccm einer 1 m absol. äther. *Benzophenon*-Lösung hinzu. An der Eintropfstelle wurde eine intensiv blaue Färbung beobachtet, die in wenigen Sek. nach Braun umschlug. Die Ansätze, die in einigen Min. *Magnesiumbenzhydrolat* abschieden, wurden nach 5 Min., einer Stde. und nach 90 Stdn. mit Wasser zersetzt. Aus der Ätherphase des letzten Ansatzes wurden nach Verjagen des Äthers 2.25 g farblose Kristalle einer Verbindung unbekannter Konstitution vom Schmp. 161–162° (aus Methanol) erhalten.

$C_{26}H_{21}NO$ (363.5) Ber. C 85.92 H 5.82 N 3.85 Gef. C 85.81 H 5.88 N 3.89

Das nicht umgesetzte *N-Benzyl-anilin* wurde, wie oben beschrieben, als *N-Nitroso-N-benzyl-anilin* bestimmt; gef. nach 5 Min. 66% (3.50 g), nach 1 Stde. 41% (2.18 g) und nach 90 Stdn. 39% (2.06 g).

¹¹⁾ Zur Gehaltsbestimmung wurde ein aliquoter Teil hydrolysiert und mit 1 n HCl gegen Methylorange titriert.

¹²⁾ Bei Zugabe von weiterem Methylmagnesiumbromid entstand kein Methan mehr.