

BESTIMMUNG DER IONENPAAR-BASIZITÄT VON
LITHIUM- UND KALIUMAMIDEN

HUBERTUS AHLBRECHT* und GUNTHER SCHNEIDER¹

Fachbereich Chemie der Universität Gießen, Institut für Organische Chemie
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen, Bundesrepublik Deutschland

(Received in Germany 24 March 1986)

Abstract - Ion pair basicities of lithio and potassio salts of some secondary amines were determined by equilibration with benzyl compounds. With these bases it is possible to span a range of about 19 pK-units from pK = 27 up to 46. The structural dependence of thermodynamic as well as kinetic basicity is discussed. Some new effective amide bases for preparative purposes are recommended. For the first time the pK-value of toluene has been determined by direct equilibration. It amounts to 40.7 in tetrahydrofuran.

EINFÜHRUNG

Schon seit einiger Zeit² interessieren wir uns für den Einfluß von Heteroatomen wie Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel, Selen, Silicium oder Phosphor auf die Acidität benachbarter C-H-Bindungen in den entsprechenden Benzyl- und vor allem Allylverbindungen.

Durch Umsetzung mit in ihrer Basizität entsprechend justierten Basen wollten wir meßbare Gleichgewichte einstellen, um aus ihnen die Gleichgewichtssaciditäten bestimmen zu können. Als Lösungsmittel wählten wir Tetrahydrofuran (THF), vor allem aus zwei Gründen.

Einmal ist wegen der teilweise zu erwartenden geringen Aciditäten eine Deprotonierung nur in inerten Lösungsmitteln möglich, wobei aus Gründen der Löslichkeit vor allem Ether in Betracht kommen.

Zum anderen werden Verbindungen wie die bearbeiteten in vielfältiger Weise synthetisch genutzt. Medium der Umsetzungen ist dabei gewöhnlich THF. Aciditätsbestimmungen sind daher besonders in diesem Lösungsmittel von Interesse.

Im Zuge dieser Untersuchungen stellte es sich heraus, daß die Bestimmung der Aciditäten solcher Verbindungen nur möglich ist, wenn nicht nur entsprechend starke, sondern auch schnelle Basen zur Verfügung stehen.

So ist der Lithium-Wasserstoff-Austausch zwischen den von uns zuerst als Basen verwendeten lithiierten Benzylverbindungen und beispielsweise Cinnamylaminen so langsam, daß vor der Einstellung der Gleichgewichte meist Folgereaktionen zum Zuge kommen, die die Ermittlung reproduzierbarer und vertrauenswürdiger

Ergebnisse nicht gestatten.^{1,2}

Basen von mit Benzyl-lithiumverbindungen vergleichbarer Stärke aber sehr viel größerer Reaktivität sind Lithiumamide, von denen ja vor allem das Lithiumdiisopropylamid breite Anwendung gefunden hat. Seine hohe kinetische Basizität zeigt sich beispielsweise darin, daß man es als Katalysator bei Metallierungen einsetzen kann.

Allerdings reicht die thermodynamische Basizität von Lithiumamiden nicht aus, um in den uns besonders interessierenden pK-Bereich zu gelangen. Nimmt man etwa Toluol (pK-Wert um 41-42⁵) oder Propen (pK-Wert um 43⁶) als Zentrum des zu erwartenden pK-Bereichs für die interessierenden Heterobenzyl- und Allylverbindungen an, so sollten pK-Werte von deutlich über 40 erreichbar sein. Die bisher angegebenen pK-Werte^{7,8} für das System Amin/Lithiumamid in THF beginnen bei etwa 36 für Lithiumdiisopropylamid und enden bei einem Wert von etwa 40 für sterisch stark gehinderte Amine. Diese sollen allerdings ausgesprochen langsam reagieren und sind daher für unsere Zwecke ungeeignet.

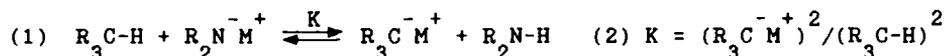
Nach Lochmann⁹ kann man durch Zusatz von Kalium-t-butoxid Lithiumamide in Kaliumamide überführen. Für diese ist bekannt, daß sie sehr viel reaktiver und auch basischer⁹⁻¹¹ als die Lithiumamide sind. So wurde beispielsweise die Bildung von Benzylkalium mit Lithiumdiisopropylamid/Kalium-t-butoxid in Toluol als Lösungsmittel beobachtet.

Diese Systeme schienen daher für unsere Zwecke brauchbare Kandidaten zu sein. Abschätzungen ihrer Basizität gibt es erst sehr vereinzelt.¹⁰

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Lithium- und Kaliumsalze von Alkylbenzolen

Um eine maßgeschneiderte Skala geeigneter Basen bekannter Stärke zur Hand zu haben, haben wir für eine Reihe von Aminen die Basizität sowohl der Lithium- als auch der Kaliumsalze durch Gleichgewichtseinstellung mit Alkylbenzolen bekannter Acidität in THF nach Gleichung (1) bestimmt.



$$(3) \quad pK_{Li;THF} = 33 - \log K + \log n \quad (4) \quad pK_{K;THF} = 40.8 - \log K + \log n$$

Dazu wurden aus den Aminen durch Umsetzung mit kristallinem Methyllithium in THF die Lithiumamide erzeugt und entweder direkt oder nach Zugabe von Kalium-t-butoxid mit den Alkylbenzolen umgesetzt.

Die Signale der aromatischen Wasserstoffatome der CH-Säuren und deren Lithium- oder Kaliumsalze sind in allen Fällen im ¹H-NMR-Spektrum deutlich getrennt. Ihr Verhältnis kann daher gut bestimmt werden (Einzelheiten siehe experimenteller Teil). Ein typisches Beispiel zeigt Abbildung 1.

Da genau equimolare Mengen eingesetzt wurden, ergibt sich die Gleichgewichtskonstante K der Reaktion nach Gleichung (2).

Als Bezugspunkt für die Lithiumamide diente Diphenylmethan (pK-Wert gegen das Cäsiumsalz in THF nach Streitwieser¹² = 33) und für die Kaliumsalze Toluol. Es wurde der von Streitwieser extrapolierte pK-Wert von 41.2⁴ verwendet und um die bei Diphenylmethan beobachtete "THF-Korrektur" von 0.4 pK-Einheiten¹² reduziert.

Die von uns angegebenen, statistisch korrigierten¹³ pK_{Li;THF}⁻ und pK_{K;THF}⁻ Werte sind somit nach den Gleichungen (3) und (4) berechnet worden.

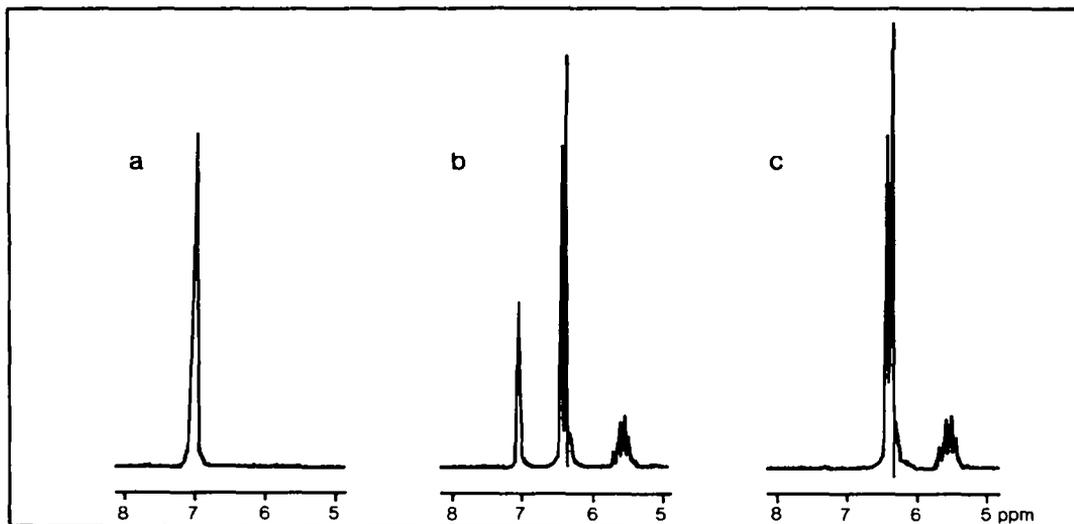


Abbildung 1. Aromatenbereich des ^1H -NMR-Spektrums von Diphenylmethan (a), Diphenylmethyllithium (c) und Lithiumdiisopropylamid/Diphenylmethan nach Einstellung des Gleichgewichtes (b).

Da der durch Variation der Substituenten im Amin zugängliche pK -Bereich zu groß für einen einzigen Bezugspunkt ist, setzten wir oberhalb und unterhalb weitere "Markierungen", wobei wir wieder Alkylbenzole benutzten. Allerdings entnahmen wir deren pK -Werte nicht der Literatur, sondern bestimmten sie durch Equilibrierung mit den zwischengelagerten Aminen und bezogen sie somit "systeminhärent" auf die beiden Bezugspunkte.

Dies Verfahren ermöglicht gleichzeitig eine Überprüfung der Methode. Die gute Übereinstimmung des von uns bestimmten Wertes für Triphenylmethan von 30.4 mit dem von Streitwieser angegebenen Wert von 31.0,¹² sowie die Reproduzierbarkeit der Werte bei Verwendung verschiedener Amine sowohl bei den Lithium- als auch den Kaliumverbindungen zeigt, daß die angewandte Methode durchaus vertrauenswürdig ist. Auf diese Weise war es möglich, den uns interessierenden pK -Bereich von 27 bis etwa 46 lückenlos zu erfassen. Die erhaltenen Resultate sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Interessant ist die Abhängigkeit des Einflusses einer Methylgruppe auf die Acidität des Toluols von ihrer Stellung im Molekül. Befindet sie sich direkt am benzyliischen Kohlenstoffatom (Nr.6), in der o - (Nr.1) oder m -Stellung (Nr.4 in Tabelle 2), ist ihr Einfluß gering. Dagegen vermindert sie in p -Stellung (Nr.10) die Acidität um 1.5 pK -Einheiten!

Hier zeigt sich der in der Carbanion-Chemie offenbar besonders wichtige Polarisierungseffekt,¹⁴ nach dem ein anionisches Zentrum ein benachbartes polarisierbares Elektronensystem so beeinflußt, daß in seiner Nähe ein positives und möglichst weit entfernt ein negatives Zentrum erzeugt wird. Das Benzylanion A wäre danach besonders durch die Beteiligung einer Grenzstruktur B bzw. C stabilisiert. Wie ersichtlich, wirkt eine Methylgruppe als Donor dieser Polarisierung dann besonders in der p -Stellung entgegen, während letztere durch einen Methylsubstituenten am benzyliischen Kohlenstoffatom und auch in der o -Stellung eher verstärkt wird.

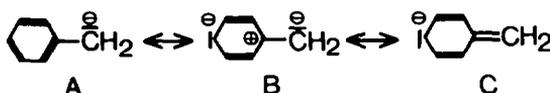


Tabelle 1. Ionenpaarbasizitäten von Benzyl lithium-Verbindungen in THF bei 30°C

Nr.	CH - Säure	NH - Säure		R ₃ C ⁻ Li ⁺ (%)	K	log K	pK ^a	pK _{Li;THF}
		R ¹	R ²					
1	(C ₆ H ₅) ₃ CH	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	79	17.3	1.24	30.5 ^b	30.4
2	(C ₆ H ₅) ₃ CH	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	81	18.2	1.26	30.4	
3	(C ₆ H ₅) ₃ CH	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	87	44.8	1.65	30.2	
4	(4-CH ₃ -C ₆ H ₄) ₂ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	23	0.09	-1.05	35.8 ^c	35.7
5	(4-CH ₃ -C ₆ H ₄) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CH	28	0.15	-0.82	35.7	
6	(4-CH ₃ -C ₆ H ₄) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	30	0.18	-0.74	35.7	
7	(4-t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄) ₂ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	29	0.17	-0.78	35.5 ^c	35.5
8	(4-t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CH	31	0.20	-0.69	35.5	
9	(4-t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	37	0.34	-0.46	35.6	

^a pK = pK(NH-Säure) - log K + log n. Die verwendeten pK-Werte der NH-Säuren sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

^b n=1; ^c n=2.

Tabelle 2. Ionenpaarbasizitäten von Benzylkalium-Verbindungen in THF bei -78°C

Nr.	CH - Säure	NH - Säure		R ₃ C ⁻ K ⁺ (%)	K	log K	pK ^a	pK _{K;THF}
		R ¹	R ²					
1	1,2-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	62	2.66	0.43	41.8 ^b	41.7
2	1,2-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	c-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CH	70	5.44	0.74	41.7	
3	1,2-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	77	11.21	1.05	41.7	
4	1,3,5-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₃	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	50	1.00	0.00	42.4 ^c	42.4
5	1,3,5-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₃	c-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CH	57	1.76	0.24	42.4	
6	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	43	0.57	-0.24	41.9 ^d	42.0
7	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CH	47	0.79	-0.10	42.1	
8	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	58	1.91	0.28	42.0	
9	C ₆ H ₅ CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	38	0.38	-0.43	42.1 ^d	42.1
10	1,4(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	21	0.07	-1.15	43.3 ^b	43.3
11	1,4(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	c-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CH	30	0.18	-0.74	43.2	
12	1,4(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	36	0.32	-0.50	43.3	

^a pK = pK(NH-Säure) - log K + log n. Die verwendeten pK-Werte der NH-Säuren sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

^b n=6; ^c n=9; ^d n=2.

Tabelle 3. Ionenpaarbasizitäten von Lithiumamiden in THF bei 30°C

Nr.	CH - Säure	NH - Säure		R ₃ C ⁻ Li ⁺ (%)	K	log K	pK _{Li;THF} ^a
		R ¹	R ²				
1	(C ₆ H ₅) ₃ CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	CH ₂	14	0.03	-1.58	28.8
2	(C ₆ H ₅) ₃ CH	CH ₃	CH ₃	31	0.20	-0.69	29.7
3	(C ₆ H ₅) ₃ CH	(CH ₂) ₅		59	2.07	0.32	30.7
4	(C ₆ H ₅) ₃ CH	C ₂ H ₅	CH ₃	64	3.16	0.50	30.9
5	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	(CH ₂) ₃ C	CH ₃	19	0.06	-1.26	31.7
6	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	19	0.06	-1.26	31.7
7	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	20	0.06	-1.20	31.8
8	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	t-C ₄ H ₉	CH ₃	34	0.27	-0.58	32.4
9	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	43	0.57	-0.24	32.8
10	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	50	1.00	0.00	33.0
11	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	C ₅ H ₁₁	58	1.91	0.28	33.3
12	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	CH ₃ CH(CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₃	67	4.12	0.62	33.6 ^b
13	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	83	23.8	1.38	34.4
14	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CH	86	37.7	1.58	34.6
15	(C ₆ H ₅) ₂ CH ₂	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	88	53.8	1.73	34.7
16	(4-CH ₃ C ₆ H ₄) ₂ CH ₂	t-C ₄ H ₉	(CH ₂) ₃ CH	67	4.12	0.62	36.3
17	(4-CH ₃ C ₆ H ₄) ₂ CH ₂	(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₃	81	18.2	1.26	37.0

^a berechnet nach Gleichung (3): für Nr. 1-4 wurde statt 33 ein Wert von 30.4, für Nr. 16 und 17 von 35.7 verwendet.

^b cis-Isomer.

Tabelle 4. Ionenpaarbasizitäten von Kaliumamiden in THF bei -78°C

Nr.	CH - Säure	NH - Säure		R ₃ C ⁻ K ⁺ (%)	K	log K	pK _{K;THF} ^a
		R ¹	R ²				
1	C ₆ H ₅ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH	CH ₃	22	0.08	-1.10	39.7
2	C ₆ H ₅ CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	28	0.13	-0.82	40.0
3	C ₆ H ₅ CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	44	0.62	-0.21	40.6
4	C ₆ H ₅ CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	C ₅ H ₁₁	47	0.79	-0.10	40.7
5	C ₆ H ₅ CH ₃	t-C ₄ H ₉	CH ₃	48	0.85	-0.07	40.7
6	C ₆ H ₅ CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	59	2.07	0.32	41.1
7	C ₆ H ₅ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH	(CH ₂) ₃ CH	68	4.52	0.65	41.5
8	C ₆ H ₅ CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CH	74	8.10	0.91	41.7
9	C ₆ H ₅ CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	80	16.2	1.20	42.0
10	1,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	t-C ₄ H ₉	(CH ₂) ₃ CH	57	1.76	0.24	43.5
11	1,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₂ CH ₃	72	6.61	0.82	44.1

^a berechnet nach Gleichung (4). Für Nr. 10 und 11 wurde statt 40.8 ein Wert von 43.3 verwendet.

Lithiumamide

Wie die in Tabelle 3 zusammengestellten Daten zeigen, liegen die Ionenpaarbasizitäten von Lithiumamiden meist in einem pK-Bereich von 33 ± 2 Einheiten, so daß die Gleichgewichtslage mit Diphenylmethan hinreichend genau meßbar ist. Lediglich am unteren und oberen Ende waren wir gezwungen, zu Triphenylmethan und Di-p-tolylmethan als Referenzsäuren überzugehen.

Dominierende strukturelle Ursache für die beobachteten Abstufungen der Basizität der Lithiumamide ist offensichtlich die mehr oder weniger ausgeprägte sterische Hinderung in der Umgebung des Stickstoffatoms. Man findet nämlich eine deutliche Abhängigkeit der Basizität von der Zahl der Alkylgruppen an den dem Stickstoffatom unmittelbar benachbarten Kohlenstoffatomen.

So steigt die Basizität um über 6 pK-Einheiten an, wenn man von Piperidin (30.7) zu 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (37) übergeht. Der Einfluß pro Alkylgruppe scheint in erster Näherung sogar nahezu additiv zu sein, denn der pK-Wert für Dimethylpiperidin (33.6) liegt etwa in der Mitte.

Nahezu konstante Abstufungen findet man auch bei den verschiedenen Methylalkylaminen. In der Reihe Methyl (29.7), Ethyl (30.9), Isopropyl (31.7) bis schließlich t-Butyl (32.4) beträgt das Methylinkrement im Mittel 0.9 pK-Einheiten. Bestätigt wird diese Konstanz durch Vergleich der beiden Cyclohexylamine, bei denen man 31.8 für die Methyl- und 32.8 für die Ethylverbindung findet. Auch scheint nur die Zahl, nicht die Art der Verzweigungen entscheidend zu sein. So hat Diethylamin (31.7) denselben Wert wie das isomere Methylisopropylamin. Auch weisen alle an den 1-Kohlenstoffatomen trialkylierten Amine pK-Werte um 33 auf.

Geht man von den trialkylierten zu den tetraalkylierten Aminen über, hat die nächste zusätzliche Alkylgruppe mit knapp 2 pK-Einheiten einen deutlich größeren Effekt. Dies zeigt der Vergleich von Cyclohexylethyl-(32.8) mit Cyclohexylisopropyl-(34.6) oder t-Butylmethyl-(32.4) mit Diisopropylamin (34.4). Eine ähnliche Abstufung beobachtet man auch, wenn man von Diisopropylamin zu dem noch stärker gehinderten t-Butylisopropylamin (36.3) übergeht.

Die Änderung der Basizität pro zusätzliche Alkylgruppe ist also bei näherer Betrachtung nicht additiv, sondern umso größer, je stärker sich die schon vorhandene sterische Hinderung auswirkt.

Für das kürzlich¹⁵ als selektives Metallierungsreagens empfohlene Lithiumdi-t-butylamid ist danach ein pK-Wert um 38 zu erwarten. Dieser Wert ist um mindestens eine pK-Einheit höher als der Wert für Tetramethylpiperidin (37) mit gleichem Verzweigungsgrad. Hier macht sich die Verminderung der sterischen Hinderung durch Fixierung der beiden Alkylgruppen am Stickstoff in einen Ring bemerkbar. Sie bewirkt eine Absenkung um etwa eine pK-Einheit, wie aus einem Vergleich von Diethylamin (31.7) mit Piperidin (30.7) oder Diisopropylamin (34.4) mit cis-2,6-Dimethylpiperidin (33.6) ersichtlich ist.

Ringschluß in einer Seitenkette oder deren Verlängerung bewirkt dagegen nur eine geringe Steigerung des pK-Wertes, wie der Vergleich der Isopropylamine (Nr. 5, 13, 14) mit den entsprechenden Cyclohexylaminen (Nr. 7, 14, 15) oder der homologen Cyclohexylamine (Nr. 9-11) untereinander zeigt.

Dagegen kann die Einführung eines Heteroatoms in die Seitenkette einen drastischen Effekt haben, wie die Absenkung des pK-Wertes um knapp 2 Einheiten beim Übergang von Piperidin zu Morpholin lehrt.

Der Einfluß der sterischen Hinderung auf die Basizität von Lithiumamiden wurde kürzlich auch von Fraser und Mansour⁸ beschrieben. In dieser Arbeit werden pK-Werte von vier von uns ebenfalls vermessenen Lithiumamiden in THF angegeben. Sie sind allerdings auf 2-Methyl-1,3-dithian als Standard bezogen. Während die

Übereinstimmung mit Tetramethylpiperidid zufällig (?) sehr gut ist (37.0; 37.3), treten bei Dicyclohexylamid (34.7; 35.7), Diisopropylamid (34.4; 35.7) und Dimethylpiperidid (33.6; 35.2) Abweichungen auf. Nach unseren Messungen sind die Werte für diese Lithiumamide zu hoch. Dies steht in Einklang mit dem Befund, daß die von Fraser mit ihnen bestimmten Werte für Diphenylmethyllithium (35.9) und Triphenylmethyllithium (34.6) weder in Lage noch Abstufung mit den zuverlässigen Werten von Streitwieser für die entsprechenden Cäsiumsalze übereinstimmen. Mit einem ausgeprägten Gegenioneneffekt ist bei diesen stark delokalisierten Systemen kaum zu rechnen¹⁶. Außerdem stimmt der von uns ermittelte Wert für Triphenylmethyllithium in seiner Abstufung zu Diphenylmethyllithium sehr gut mit den Cäsiumwerten überein.

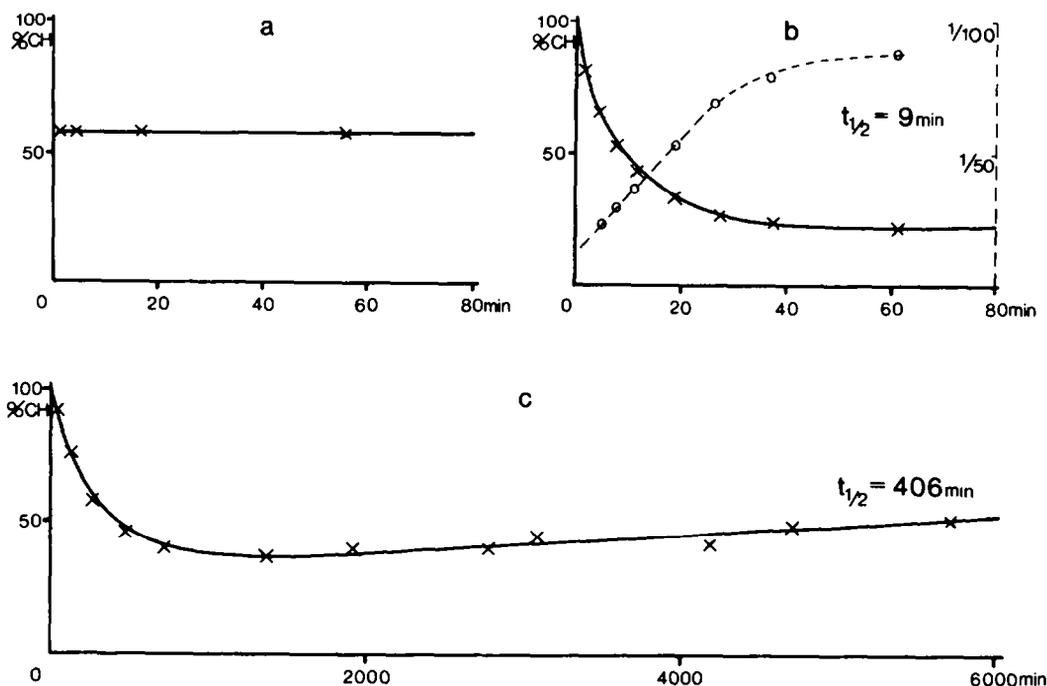


Abbildung 2. Zeitlicher Verlauf der Umsetzung von Diphenylmethan mit Lithium-cyclohexylmethylamid (a) und Lithiumdiisopropylamid (b) sowie von Di-p-tolylmethan mit Lithium-t-butylisopropylamid (c) bei 30°C. In (b) ist zusätzlich die Kurve zur Bestimmung der Halbwertszeit nach einer Reaktion zweiter Ordnung dargestellt.

Wie eingangs erwähnt, waren wir daran interessiert, nicht nur starke, sondern auch schnelle Basen zu verwenden. Um die unter diesem Aspekt am besten geeigneten Lithiumamide aufzufinden, haben wir in einzelnen Fällen die Geschwindigkeit der Deprotonierung untersucht. Wir können die von Fraser⁸ gemachten Erfahrungen bestätigen, wonach bei zunehmender sterischer Hinderung die Reaktivität sinkt. Nach unseren Ergebnissen lassen sich die Lithiumamide nach ihrer Reaktivität grob in drei Gruppen einteilen:

1. Lithiumsalze von ungehinderten Aminen oder Aminen mit zumindest einem kleinen Rest, etwa einer Methylgruppe.

In diesen Fällen ist die Reaktion so schnell, daß bei 30°C in weniger als einer Minute das Gleichgewicht der Umsetzung mit der CH-Säure erreicht ist. Auch bei -78°C ist eine Umsetzung möglich. Im Falle des t-Butylmethylamins beobachtet man im ¹H-NMR-Spektrum bei Raumtemperatur sogar Koaleszenzerschei-

nungen, was auf eine Lebensdauer der Reaktionspartner im Sekundenbereich hindeutet.

2. Lithiumsalze von Aminen mit zwei sekundären Resten am Stickstoffatom. In diesen Fällen ist das Gleichgewicht bei 30°C nach etwa einer Stunde erreicht. Bei -78°C ist auch nach Tagen noch keine nennenswerte Umsetzung erfolgt.

3. Lithiumsalze noch stärker sterisch gehinderter Amine. In diesen Fällen erfordert die Gleichgewichtseinstellung bei 30°C schon über 15 Stunden.

Ein für jede Gruppe typisches Beispiel zeigt Abbildung 2. Alle untersuchten Deprotonierungen verlaufen sauber nach einer Reaktion zweiter Ordnung. Trägt man nämlich den reziproken Wert der Konzentration eines Reaktionspartners gegen die Zeit auf, erhält man über mehrere Halbwertszeiten eine lineare Abhängigkeit (b).

Am langsamsten reagieren also die am stärksten gehinderten und damit auch am stärksten basischen Lithiumamide. Diese geringe Reaktivität macht bei ihnen die Gleichgewichtsbestimmung etwas problematisch, da wegen der benötigten längeren Reaktionszeit Zersetzungserscheinungen unvermeidlich sind. Der Gehalt der CH-Säure erreicht, wie Abbildung 2(c) zeigt, ein Minimum, um dann langsam wieder anzusteigen. Das gleiche Phänomen tritt übrigens unabhängig von der Reaktivität der verwendeten Amide immer bei Langzeitversuchen auf. Die Lithiumamide sind offenbar unter diesen Bedingungen nicht unbegrenzt haltbar.

Eine Ausnahmestellung besitzt das Lithiumsalz des Tetramethylpiperidins: Obwohl das von allen untersuchten Lithiumamiden am stärksten basische und mit zwei quartären Kohlenstoffatomen am Stickstoff auch am stärksten gehinderte, reagiert es bei 30°C doch relativ zügig und erreicht das Gleichgewicht nach etwa einer Stunde. Es gleicht somit in seiner Reaktivität dem Lithiumdiisopropylamid, ist jedoch deutlich basischer.

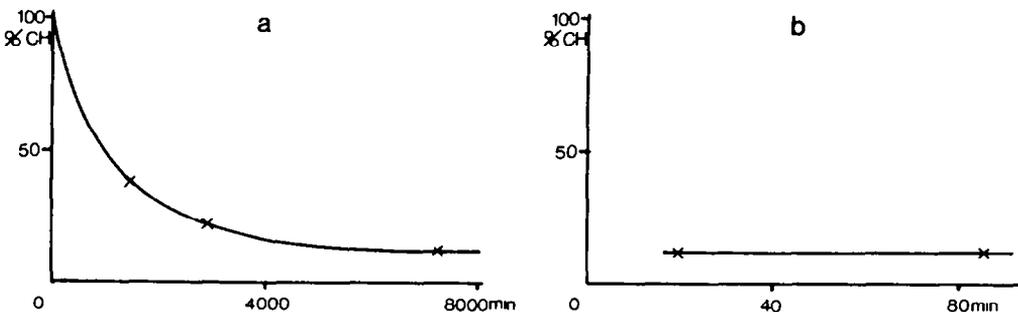


Abbildung 3. Umsetzung von Lithiumcyclohexylmethylamid mit Triphenylmethan bei -78°C (a) und 30°C (b).

Wegen der geschilderten geringen Reaktivität sterisch gehinderter Lithiumamide war es nicht möglich, alle Gleichgewichtswerte bei -78°C zu bestimmen. Wir haben daher alle Messungen bei 30°C durchgeführt. Bei den Kaliumamiden dagegen verbieten sich höhere Temperaturen (siehe unten).

Um später beide Reihen vergleichen zu können, war es nötig, die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtslage zu erfassen. Für das noch relativ schnelle Lithiumcyclohexylmethylamid haben wir das Gleichgewicht mit Triphenylmethan daher auch bei -78°C bestimmt. Wie Abbildung 3 zeigt, erhält man praktisch den gleichen Endwert wie bei 30°C . Die Gleichgewichtslage scheint also erstaunlicherweise bei den Lithiumamiden nicht stark von der Temperatur abhängig zu

sein, es sei denn, wir haben gerade einen untypischen Sonderfall erfaßt. Lassen sich die gefundenen Gesetzmäßigkeiten präparativ nutzen, um ein für Deprotonierungen optimales Reagens zu entwickeln?

Die Basizität der Lithiumamide steigt mit der Zahl der Alkylgruppen, die Reaktivität ist dagegen von ihrer Anordnung abhängig. Dabei ist entscheidend, daß der eine der beiden Substituenten am Stickstoffatom möglichst klein ist. Von daher sollte Lithium-*t*-butylmethylamid der geeignetste Vertreter für ein hochreaktives und hinreichend basisches Deprotonierungsreagens sein, denn hier sind drei Methylgruppen auf einer Seite zentriert, während die andere Seite sterisch weitgehend ungehindert ist.

In Einklang mit diesen Überlegungen ist nur mit diesem Reagens bei Deprotonierungsversuchen im ^1H -NMR-Spektrum das Phänomen der Koaleszenzverbreiterung aufgetreten. Protonenaustauschprozesse sind also mit ihm außerordentlich schnell. Dabei ist es nur um zwei pK-Einheiten weniger basisch als Lithiumdiisopropylamid. Wenn also hohe Deprotonierungsgeschwindigkeiten erforderlich sind und seine Basizität ausreicht, ist es diesem unbedingt vorzuziehen.

Lithiumdiisopropylamid ist bezüglich der Reste am Stickstoff symmetrisch und daher von relativ geringer Reaktivität. Von etwa gleicher Basizität aber deutlich größerer Reaktivität sollten Lithium-*t*-butyl-*n*-alkylamine sein. Um diese These zu prüfen, haben wir durch Reduktion des entsprechenden Imins mit Lithiumaluminiumhydrid *n*-Butyl-*t*-butylamin hergestellt und die Basizität und Reaktivität des Lithiumsalzes mit der von Lithiumdiisopropylamid verglichen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 zusammengestellt.

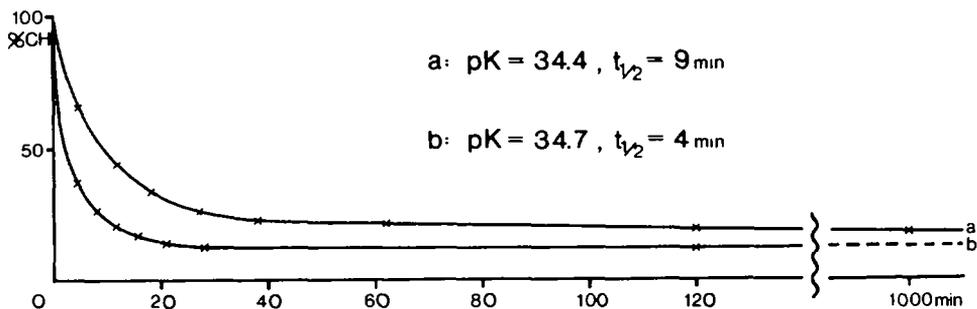


Abbildung 4. Zeitlicher Verlauf der Umsetzung von Diphenylmethan mit Lithiumdiisopropylamid (a) und Lithium-*n*-butyl-*t*-butylamid (b).

Sie entsprechen den Erwartungen. Während die Basizität der beiden Verbindungen gleich ist, unterscheiden sie sich in ihrer Reaktivität gegenüber Diphenylmethan deutlich. Wie die Halbwertszeiten zeigen, reduziert sich die für die Gleichgewichtseinstellung benötigte Zeit um den Faktor zwei bis drei von 60 auf etwa 20 Minuten. Allerdings ist die Reaktivitätssteigerung nicht so bedeutend, wie erhofft, und derartige Amide werden dem alteingeführten Diisopropylamid daher kaum Konkurrenz machen können. In besonderen Fällen könnte die Verringerung der Reaktionszeit dennoch entscheidend sein.

Dagegen dürfte Lithium-*t*-butylmethylamid ihm deutlich überlegen sein.

Kaliumamide

Wie die in Tabelle 4 zusammengestellten Werte zeigen, steigert der Übergang von Lithium zu Kalium die Ionenpaarbasizität der Amide beträchtlich. In allen untersuchten Fällen lassen sich Gleichgewichte mit Toluol einstellen. Die beiden am stärksten basischen Vertreter metallieren Toluol sogar quantitativ, so daß für Gleichgewichtsmessungen das weniger saure *p*-Xylol herangezogen wer-

den mußte.

Die gesteigerte Basizität macht sich auch in einer deutlich geringeren Stabilität bemerkbar. In einem Temperaturbereich von etwa -40°C (nicht genau reproduzierbar) erfolgt in THF eine mehr oder weniger rasche Zersetzung. Daher wurden alle Gleichgewichtsmessungen bei -78°C durchgeführt. Die Kaliumamide sind deutlich schnellere Basen als die Lithiumamide. Auch bei Umsetzungen mit den sterisch stark gehinderten Vertretern waren selbst bei -78°C die Gleichgewichte schon bei der ersten Messung, etwa 15 Minuten nach Erzeugung der Kaliumamide, erreicht.

Im übrigen bleibt die bei den Lithiumamiden aufgefundene strukturelle Abhängigkeit voll erhalten. Die in Nachbarschaft zum Stickstoffatom am wenigsten alkylierten Amide befinden sich am unteren, die am stärksten alkylierten am oberen Ende der Basizitätsskala.

Die Parallelität läßt sich sogar ganz ausgezeichnet quantitativ ausdrücken. Trägt man nämlich die $\text{pK}_{\text{K,THF}}$ gegen die $\text{pK}_{\text{Li,THF}}$ -Werte auf, beobachtet man die in Gleichung (5) angegebene lineare Abhängigkeit.

$$(5) \text{pK}_{\text{K,THF}} = 0.77 * \text{pK}_{\text{Li,THF}} + 15.3; \quad r = 0.999; \quad s = 0.238$$

Die durch zunehmende sterische Hinderung zu erzielende Zunahme der Basizität erreicht bei den Kaliumamiden allerdings nur etwa 80% des bei den Lithiumamiden beobachteten Effektes, ein Befund, der zwanglos mit dem größeren Ionenradius des Kaliumatoms zu erklären ist. Der größere Stickstoff-Metallabstand dämpft den Einfluß des sterischen Effektes der benachbarten Alkylgruppen.

Dies führt dazu, daß die durch den Übergang von Lithium zu Kalium hervorgerufene Basizitätssteigerung bei den weniger basischen Amiden mit 8.5 bis 9 pK-Einheiten deutlich größer als bei den stärker basischen Amiden mit etwa 7.5 pK-Einheiten ausfällt.

Die diskutierten Effekte sind in Abbildung 5 noch einmal graphisch dargestellt.

Zwei Fragen sind noch offen. Wie "real" ist die beobachtete Basizitätssteigerung von im Mittel 8 pK-Einheiten, stimmt also der von uns als Bezugswert verwendete pK-Wert von Toluol? Wenn ja, von welchem Reaktionspartner wird die Steigerung verursacht? Sind Alkylbenzole gegenüber ihren Kaliumsalzen erheblich stärker sauer als gegenüber ihren Lithiumsalzen, oder sind Amine gegenüber ihren Kaliumsalzen erheblich weniger sauer, als gegenüber ihren Lithiumsalzen?

Beide Fragen sollten sich klar beantworten lassen, wenn es gelingt, die Lithium- und die Kalium-"Skala" über eine gemeinsame CH- oder NH-

Säure zu verknüpfen. Aus Gleichung (5) errechnet sich für Kaliummorpholid ein pK-Wert von 37.5. Wenn Gleichung (5) richtig ist, und der Wechsel des Gegenions auf die Acidität der Alkylbenzole keinen Einfluß hat, bedeutet dies einen pK-Unterschied zu Di-p-tolylmethan von 1.8 Einheiten und damit ein gut meß-

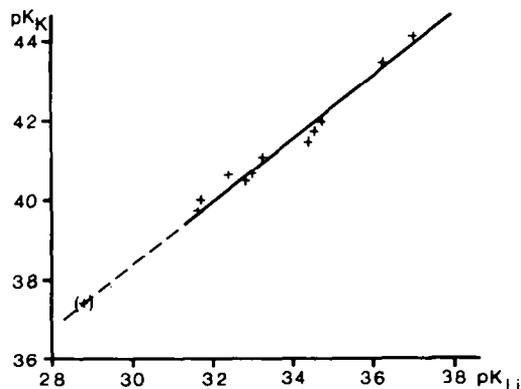


Abbildung 5. Korrelation der Ionenpaarbasizitäten von Kalium- und Lithiumamiden in THF.

bares Gleichgewicht. Das Experiment ergab tatsächlich eine Deprotonierung zu 91% und damit einen pK-Unterschied zu Kaliummorpholid von 2.0 Einheiten! Damit beträgt der pK-Wert von Kaliummorpholid bezogen auf Lithiumdiphenylmethan 37.7.

Die gute Übereinstimmung zwischen dem aus Gleichung (5) errechneten und dem gemessenen Wert zeigt einmal, daß der von Streitwieser extrapolierte pK-Wert für Toluol recht genau ist und ferner, daß, wie vorausgesetzt, der Wechsel des Gegenions offenbar keinen großen Einfluß auf die Acidität von Benzylverbindungen hat.

Diese Aussagen beruhen bisher allerdings nur auf der guten Übereinstimmung eines berechneten mit einem gemessenen Wert, die Verknüpfung der beiden Skalen ist sozusagen nur "halb". Wir haben daher versucht, eine CH-Säure zu finden, die sowohl mit dem "untersten" Kaliumamid als auch mit dem "obersten" Lithiumamid ein meßbares Gleichgewicht ausbildet. Nach den Messungen von Streitwieser¹² schien uns p-Methylbiphenyl mit einem pK-Wert von 39 ein aussichtsreicher Kandidat zu sein.

Das System ist allerdings meßtechnisch ungünstig, da für die deprotonierte Form nur die Signale der beiden dem Anionzentrum benachbarten o-ständigen Wasserstoffatome getrennt bestimmbar sind und mit einem breiten Gebirge aller restlichen aromatischen Wasserstoffe verglichen werden müssen. Der Meßfehler dürfte in diesem Fall daher deutlich größer als bei den übrigen Beispielen sein.

Es gelang, sowohl mit Kaliumisopropylmethylamid (19% CH-Säure) als auch mit Lithiumtetramethylpiperidid (81% CH-Säure) ein Gleichgewicht zu messen. Aus den Gleichgewichtswerten ergibt sich ein pK-Wert gegenüber dem Kaliumsalz von 38.4 und gegenüber dem Lithiumsalz von 38.3.

Die Übereinstimmung ist ausgezeichnet. Sie rechtfertigt im nachhinein die eingangs vorgenommene "THF-Korrektur" von 0.4 pK-Einheiten.

Der pK-Wert von Toluol ist damit erstmals experimentell durch direkte Equilibrierung bestimmt worden. Er ist 7.7 pK-Einheiten größer als der von Diphenylmethan und beträgt in THF 40.7!

Abschließend ist festzustellen, daß ein signifikanter Einfluß des Gegenions auf die Acidität von Alkylbenzolen nicht nachzuweisen ist, die beobachteten Steigerungen der Basizität beim Übergang von Lithium zu Kalium also ausschließlich dem Amid zuzuschreiben sind.

Synthetischer Ausblick

Der pK-Wert von 44.1 für Kaliumtetramethylpiperidid und seine hohe Reaktivität bei den untersuchten Deprotonierungsreaktionen legten es nahe, sein Potential als Base gegenüber weiteren auch präparativ interessanten Substraten zu untersuchen. Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung,¹⁷ die die Metallierung von Isobuten mit diesem Reagens beschreibt, veranlaßt uns, kurz die bisherigen Ergebnisse mitzuteilen. Ein ausführlicher Bericht soll an anderer Stelle erfolgen.

Wie schon erwähnt, wird Toluol quantitativ deprotoniert. Aber auch eine benzyliche Methylengruppe wie in Ethyl- oder n-Octylbenzol läßt sich in hoher Ausbeute umsetzen. Erst der Methinwasserstoff in Cumol wird nicht mehr angegriffen. Toluidine können sowohl an einer als auch an beiden Methylgruppen nacheinander deprotoniert werden. Auch funktionelle Gruppen stören nicht. So läßt sich m-Methylbenzoesäurediethylamid glatt an der Methylgruppe umsetzen. Noch wichtiger ist, daß auch allylische Wasserstoffatome abstrahiert werden. Es gelang, sowohl 2-Hexen an der Methyl- als auch 1-Hexen an der Methylengrup-

pe zu deprotonieren.

Als Elektrophile verwendeten wir bisher primäre Alkylchloride und Oxirane.

In keinem Fall wurde der Angriff auf eine vinylische oder aromatische CH-Bindung beobachtet.

Kaliumtetramethylpiperidid scheint somit ein einfach zugängliches und sehr potentes Reagens zur selektiven Deprotonierung allylischer oder benzyllischer Positionen zu sein. Weitere Untersuchungen auf diesem Feld werden derzeit von uns durchgeführt.

Danksagung - Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

EXPERIMENTELLER TEIL

Durchführung der Gleichgewichtsmessungen

Methylolithium in Diethylether (3.1 ml, 1.61 molar, 5 mmol) wird in einem ausgeheizten Kolben bis zur völligen Trockne von Ether befreit (0.01 torr, Raumtemp., etwa 30 min). Man flutet mit Argon, kühlt auf -78°C ab und versetzt langsam mit THF (5 ml). Man erhält eine Suspension, zu der man unter Rühren eine Lösung des sekundären Amins (5 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml bei den Lithium-, 2.5 ml bei den Kaliumamiden) tropft. Unter Gasentwicklung bildet sich eine blaßgelbe Lösung, die man nach 30 min mit der Benzylverbindung (5 mmol) in THF (2.5 ml) versetzt. Zur Erzeugung der Kaliumverbindungen kühlt man auf -78°C ab und versetzt mit Kalium-*t*-butoxid (5.8 mmol, 0.65 g) in THF (2.5 ml).

Zur NMR-Messung werden etwa 2 ml der so erhaltenen 0.4 molaren Lösungen durch eine Stahlkanüle mit Argon in ein NMR-Rohr gedrückt.

Die Gleichgewichte wurden durch mehrfache Integration der unten aufgeführten Signale erhalten. Normalerweise standen für CH-Säure und konjugates Anion getrennte Signale zur Verfügung. Nur bei Triphenylmethan und *p*-Methyl-biphenyl traten Überlagerungen auf, die durch eine entsprechende Korrektur berücksichtigt wurden.

Für jeden Ansatz wurden Doppelmessungen durchgeführt, die in den Tabellen 1-4 angegebenen Werte sind Mittelwerte aus mindestens drei Ansätzen. Die Reproduzierbarkeit betrug etwa ± 0.1 pK-Einheiten.

Für die Gleichgewichtsbestimmungen herangezogene Signale im ^1H -NMR-Spektrum

Alkylbenzol	CH-Säure	Anion
Triphenylmethan	7.02(s,15H) + 6.7-7.3(m,6H)	8.0-8.6(m,6H)
Diphenylmethan	7.04(s,10H)	6.1-6.6(m,8H)
Di- <i>p</i> -tolylmethan	6.91(s,8H)	6.3(s,8H)
Toluol	7.10(s,5H)	5.6-6.2(m,2H)
<i>p</i> -Xylol	6.96(s,4H)	5.6-6.0(m,2H)
<i>p</i> -Methylbiphenyl	7.0-7.6(m,9H)+6.2-7.1(m,7H)	5.4-5.7(m,2H)

Eingesetzte Reagentien

Die meisten der verwendeten sekundären Amine waren käuflich. Sie wurden durch Kochen über Calciumhydrid getrocknet und unter Argon abdestilliert.

Die Alkylbenzole wurden durch Destillation oder Umkristallisation aus Ethanol/Wasser gereinigt.

N-Cyclohexyl-n-pentylamin

Cyclohexylamin (0.2 mol, 19.84 g) wird in THF (150 ml) bei -78°C mit *n*-Butyllithium in Hexan (145 ml, 1.52 molar, 0.22 mol) versetzt. Nach 2 h gibt man zu der gelbgrünen Suspension 1-Brompentan (0.22 mol, 33.2 g) und läßt über Nacht auf Raumtemp. erwärmen. Man wäscht mit Wasser (30 ml), dann mit gesättigter NaCl-Lösung (30 ml) und trocknet über Natriumsulfat. Nach Entfernen der Lösungsmittel kocht man 2h über Calciumhydrid und destilliert über eine Vigreux-Kolonne.

Farblose Flüssigkeit (22.35 g, 66%) vom Kp. $_{13}91^{\circ}\text{C}$ (Kp. $_{18}93-95^{\circ}\text{C}$, Lit.¹⁸).

N-Cyclohexyl-n-octylamin

Die Darstellung erfolgte analog mit 1-Bromoctan (0.22 mol, 42.49 g). Farblose Flüssigkeit (27.15 g, 64%) vom Kp. $_{14}146^{\circ}\text{C}$ (Kp. $_{13}145-150^{\circ}\text{C}$, Lit.¹⁹).

Di-*p*-tolylmethan

Die Darstellung nach Weiler²⁰ führt zu einem Gemisch zweier Isomere (Kp. $_{14}166-174^{\circ}\text{C}$, Ausbeute 48%, Isomerenverhältnis 89:11). Reines Di-*p*-tolylmethan würde durch fraktionierte Kristallisation aus Ethanol/Wasser 80:20 bei -25°C erhalten. Farblose Prismen (21% Ausbeute) vom Schmp. 27°C (Schmp. 28.5°C , Lit.²¹).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): 2.42(s, 6H, CH_3); 4.14(s, 2H, CH_2); 7.58(s, 8H, C_6H_4)ppm. - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25MHz): 20.9(CH_3); 41.2(CH_2); 128.8, 129.1($\text{C}^\circ, \text{C}^m$); 135.3, 138.4($\text{C}^i, \text{C}^{i'}$)ppm.

Di-(p-t-butylphenyl)-methan

Die analoge Darstellung lieferte nach Destillation (Kp. 182°C) und Kristallisation aus Ethanol/Wasser, 80:20 farblose Nadeln (Ausbeute 50%) vom Schmp. 70°C (Schmp. $70-71^\circ\text{C}$, Lit. ²²). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): 1.28(s, 18H, CH_3); 3.86(s, 2H, CH_2);

6.95-7.29(m, 8H, C_6H_4)ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25MHz): 31.4(CH_3); 34.3(C-CH_3); 41.0(CH_2); 125.2, 128.5($\text{C}^\circ, \text{C}^m$); 138.2, 148.7($\text{C}^i, \text{C}^{i'}$)ppm.

LITERATUR

1. G. Schneider, Dissertation Universität Gießen, in Vorbereitung.
2. G. Schneider, Diplomarbeit Universität Gießen (1982).
3. H. J. Reich, W. W. Willis Jr., *J. Org. Chem.* **45**, 5227 (1980).
4. A. Streitwieser Jr., F. Guibe, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 4532 (1978).
5. F. G. Bordwell, D. Allgrin, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.* **42**, 1817 (1977).
6. A. Streitwieser Jr., D. W. Boerth, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 6443 (1981).
7. R. R. Fraser, M. Bresse, T. S. Mansour, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 620.
8. R. R. Fraser, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **49**, 3442 (1984).
9. L. Lochmann, J. Trekoval, *J. Organomet. Chem.* **179**, 123 (1979).
10. E. Buncel, *J. Organomet. Chem.* **179**, 1 (1977).
11. C. Margot, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **26**, 1035 (1985).
12. A. Streitwieser Jr., D. A. Bors, M. J. Kaufman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1394.
13. A. Streitwieser Jr., E. Juariski, L. L. Nebenzahl in "Comprehensive Carbanion Chemistry", Part A, Eds. E. Buncel, T. Durst, Elsevier, Amsterdam (1980).
Statistischer Faktor n = Zahl äquivalenter deprotonierbarer Positionen/Zahl äquivalenter reprotonierbarer Positionen.
14. F. Bernardi, I. G. Csizmadia, A. Mangini, H. B. Schlegel, M. -H. Whangbo, S. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2209 (1975); J. M. Lehn, G. Wipff, *ibid.* **98**, 7498 (1976).
15. E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **25**, 491 und 495 (1984).
16. E. Buncel, B. C. Menon, J. P. Colpa, *Can. J. Chem.* **57**, 999 (1979).
17. P. A. A. Klusener, H. H. Hommes, H. D. Verkruijsse, L. Brandsma, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1677.
18. B. Castro, C. Selve, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 4368.
19. E. T. Borrows, B. M. C. Hargreaves, J. E. Page, J. C. L. Resuggan, F. A. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1947**, 197.
20. J. Weiler, *Chem. Ber.* **7**, 1181 (1874).
21. T. Reichstein, R. Oppenauer, *Helv. Chim. Acta* **16**, 1373 (1933).
22. M. Tashiro, T. Yamato, G. Fukata, *J. Org. Chem.* **43**, 1413 (1978).