

HARALD SUHR

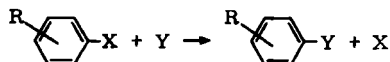
## Der Einfluß der austretenden Gruppe auf die Geschwindigkeit von nucleophilen aromatischen Substitutionen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 13. Dezember 1963)

Die Geschwindigkeiten der Umsetzung von Piperidin mit 16 4-Nitrobenzol-derivaten in Dimethylsulfoxyd wurden gemessen. Die Bedeutung der Elektronenverteilung in den Nitroverbindungen und der Elektronegativitäten der austretenden Gruppe für die Reaktionsgeschwindigkeit wird diskutiert. Der Einfluß der verschiedenen Teilschritte auf die Gesamtgeschwindigkeit wird erörtert.

Die Geschwindigkeit nucleophiler aromatischer Substitutionen vom Typ



hängt neben einer Reihe anderer Faktoren von der Art der austretenden Gruppe X ab. Meist zeigen Fluorverbindungen eine besonders hohe Reaktivität<sup>\*)</sup>. Mehrere Untersuchungen zur Reaktivitätsfolge haben noch kein übersichtliches Bild ergeben. Tab. 1 mit den Ergebnissen früherer Arbeiten lehrt, daß meist nur die vier Halogene verglichen worden sind; die schwereren Halogene zeigen meistens nur geringe Reaktivitätsunterschiede (weitere Untersuchungen, bei denen nur Chlor-, Brom- und Jodverbindungen verglichen worden sind und bei denen nur geringe Unterschiede gefunden wurden, sind nicht in die Tabelle aufgenommen worden). BUNNETT, GARBISCH und PRUITT<sup>5)</sup> fanden auch für andere austretende Gruppen eine annähernd konstante Reaktionsgeschwindigkeit. Die Messungen an 2,4-Dinitro- und 2,4,6-Trinitroverbindungen werden möglicherweise durch sterische und elektronische Wechselwirkungen zwischen der austretenden und der nachbarständigen Nitrogruppe stark beeinflusst. Die beobachteten Geschwindigkeitskonstanten werden dann durch eine Überlagerung verschiedener Effekte bestimmt.

Einfachere Verbindungen mit nur einem Substituenten in *para*-Stellung zur austretenden Gruppe, für die man übersichtlichere Ergebnisse erwarten sollte, wurden nur wenig untersucht. Aus diesem Grunde haben wir die Geschwindigkeiten der Umsetzung von verschiedenen *p*-Nitroverbindungen mit Piperidin in Dimethylsulfoxyd bestimmt (Tab. 2). Um den Vergleich mit den Werten der Tab. 1 zu erleichtern, wurden auch die relativen Geschwindigkeiten (bezogen auf die Chlorverbindung) berechnet<sup>\*\*)</sup>.


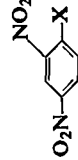
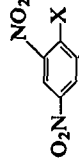

Am weitaus schnellsten in dieser Reihe reagiert das 4-Nitro-fluorbenzol. Die anderen Halogene treten wesentlich langsamer aus und unterscheiden sich nur wenig vonein-

\*) Es sollen hier nur nucleophile aromatische Substitutionen, die über den Additions-Eliminierungs-Mechanismus ablaufen, behandelt werden. Substitutionen über Arine<sup>1)</sup> geben andere Reihenfolgen.

\*\*\*) Die relativen Geschwindigkeiten wurden für die Bildung des Endproduktes *N*-[4-Nitrophenyl]-piperidin berechnet. Es wurde dabei nicht berücksichtigt, daß bei den Verbindungen 5, 7, 12, 13 und 16 für die Anlagerung des Piperidins im Substitutionsakt zwei gleichberechtigte Stellen zur Verfügung stehen.

1) R. HUISGEN und J. SAUER, *Angew. Chem.* **72**, 91 [1960].

Tab. 1. Relative Geschwindigkeiten der nucleophilen aromatischen Substitutionen mit verschiedenen austretenden Gruppen

Aromat	Base	Lösungs- mittel	T °C	Lit.	Austretende Gruppe						SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (p)	SOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (p)
					F	Cl	Br	J	NO <sub>2</sub>					
	CH <sub>3</sub> O <sup>⊖</sup>	CH <sub>3</sub> OH	50	2)	312	1.00	0.75	0.36	—	—	—	—	—	—
	OH <sup>⊖</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	91	3)	228	1.00	0.87	0.074	—	—	—	—	—	—
	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	90	4)	209	1.00	1.29	0.37	—	—	—	—	—	—
	C <sub>3</sub> H <sub>11</sub> N	CH <sub>3</sub> OH	0	5)	770	1.00	1.01	0.23	205	23.1	1.09	0.74	0.69	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S <sup>⊖</sup>	CH <sub>3</sub> OH	0	6)	26.6	1.00	1.72	1.33	—	—	—	—	0.40	
	NH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OH	25	7)	1.00	1.00	0.91	0.33	—	—	—	—	—	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	—	8)	6.25	1.00	1.50	—	—	—	—	—	—	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	120	8)	0.066	1.00	2.96	—	—	—	—	—	—	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	50	9)	—	1.00	1.75	0.90	—	—	—	—	—	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	50	9)	—	1.00	5.46	13.6	—	—	—	—	—	
	SCN <sup>⊖</sup>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OH	20	10)	0.063	1.00	16.3	20.6	0.42	—	—	—	—	

2) G. P. BRINER, J. MILLER, M. LIVERIS und P. G. LUTZ, J. chem. Soc. [London] 1954, 1265.

3) C. W. L. BEVAN, J. chem. Soc. [London] 1951, 2340.

4) N. B. CHAPMAN, R. E. PARKER und P. W. SOANES, J. chem. Soc. [London] 1954, 2109.

5) J. F. BUNNETT, E. W. GARBISCH JR. und K. M. PRUITT, J. Amer. chem. Soc. 79, 385 [1957].

6) J. F. BUNNETT und W. D. MERRITT JR., J. Amer. chem. Soc. 79, 5967 [1957].

7) J. D. REINHEIMER, R. E. KOHRBAUGH, J. Amer. chem. Soc. 83, 835 [1961].

8) G. S. HAMMOND und L. R. PARKS, J. Amer. chem. Soc. 77, 340 [1955].

9) A. H. RHEINLANDER, J. chem. Soc. [London] 123, 3099 [1923].

10) E. S. LEWIS und H. SUHR, J. Amer. chem. Soc. 82, 862 [1960].

ander. Die Nitrogruppe wird beim nucleophilen Austausch etwa zehnmal schneller verdrängt als das Chloridion. Für die Spaltung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung werden je nach austretender Gruppe sehr verschiedene Werte gefunden; Äther reagieren verhältnismäßig langsam, Ester etwas schneller. Bei den Estern läuft die nucleophile Substitution am aromatischen Kern nur als Nebenreaktion zu der zu *p*-Nitrophenol führenden Aminolyse ab. Beim Tosylat ist das Verhältnis der Geschwindigkeit von Aminolyse zu Substitution 6.25 : 1, bei der Acetylverbindung gar etwa 3300000 : 1 (vgl. Versuchsteil). Die in Tab. 2 angegebenen Werte beziehen sich nur auf die Substitution und sind berechnet unter der Annahme, daß nur diese beiden Reaktionen nebeneinander ablaufen.

Tab. 2. *RG*-Konstanten der Umsetzung von (*p*)NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X mit Piperidin in Dimethylsulfoxyd

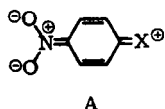
	Austretende Gruppe X	$k'_2 \cdot 10^6 \text{ sec}^{-1} \text{ Mol}^{-1} l$				Relative Geschwindigkeit bei 50°
		50°		75°		
1	F	27400	± 900	61000	± 2000	412
2	Cl	66	± 1	263	± 2	1.00
3	Br	80	± 1	315	± 2	1.17
4	J	18.4	± 0.4	79	± 1	0.26
5	NO <sub>2</sub>	575	± 5	1720	± 50	8.7
6	OSO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> ( <i>p</i> )	360	± 20 (ber.)	900	± 40 (ber.)	5.5
7	OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	190	± 5	570	± 5	2.9
8	OCOCH <sub>3</sub>	4	± 1 (ber.)	—	—	0.06
9	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.01	± 0.01	6.8	± 0.2	0.030
10	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0.075	± 0.005	0.56	± 0.02	0.0011
11	OCH <sub>3</sub>	0.11	± 0.01	0.86	± 0.02	0.0017
12	SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	≥ 7.5	± 0.5	≥ 15	± 2	0.11
13	SC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	1.15	± 0.05	4.2	± 0.1	0.017
14	SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	≥ 0.58	± 0.03	≥ 1.5	—	0.0088
15	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0.065	± 0.002	0.33	± 0.05	0.0010
16	CN	0.06	(ber.)	0.20	± 0.03 (ber.)	0.001

Die Geschwindigkeit der Ätherspaltung hängt in starkem Maße davon ab, an welche Gruppen der Sauerstoff gebunden ist. Diaryläther reagieren rascher als Alkylaryläther und zwar besonders, wenn sie eine Nitrogruppe im austretenden Rest tragen. Die Spaltung der Thioäther verläuft langsamer als die der normalen Äther. Sulfone lassen sich wieder leichter spalten. Die Umsetzungen der Sulfone verlaufen nicht einheitlich. Neben der erwarteten Reaktion treten andere Reaktionen auf, vermutlich unter Abspaltung der Nitrogruppe; man findet fallende Werte für die *RG*-Konstanten. Die in Tab. 2 angegebenen Werte wurden auf den Beginn der Reaktion extrapoliert. Wegen der Nebenreaktionen muß angenommen werden, daß die tatsächlichen Geschwindigkeiten noch über den angegebenen Werten liegen. Als Vergleich für die Geschwindigkeit des Austritts der Nitrogruppe wurde nicht 4-Nitro-benzonitril, sondern *p*-Dicyanbenzol verwendet. Da eine Cyangruppe die Substitution etwa in gleichem Maße aktiviert wie eine Nitrogruppe, sollten die Austrittsgeschwindigkeiten der Cyangruppe in beiden Verbindungen ähnlich sein. Die Umsetzung dieser Verbin-

dung mit Piperidin verläuft außerordentlich langsam und die Spektren der Reaktionsgemische zeigen erst nach einigen Wochen bei 100° die Banden des *N*-[4-Cyan-phenyl]-piperidins. Aus der Bandenhöhe wurde die Geschwindigkeit der Substitution abgeschätzt. Ferner wurde angenommen, daß die Umsetzung bei 50° etwa zehnmal langsamer verläuft als bei 100°. Der in Tab. 2 für die Austrittsgeschwindigkeit der Cyangruppe angegebene Wert stellt aus diesen Gründen nur eine sehr grobe Näherung dar.

Die Unterschiede in der Reaktivität werden durch sterische und elektronische Einflüsse verursacht. Durch voluminöse austretende Gruppen kann die Annäherung des Piperidins erschwert oder die Energie des Übergangszustandes heraufgesetzt werden. Dieser Effekt ist vermutlich klein und läßt sich aus den Daten der Tab. 1 und 2 nicht mit Sicherheit ablesen. Offenbar ist auch die Behinderung durch *o*-ständige Nitrogruppen gering (Tab. 1); denn mit steigender Zahl dieser Gruppen werden die Unterschiede in den Reaktivitäten der Halogenverbindungen kleiner.

Die Frage nach der Ursache der Reaktivitätsunterschiede und besonders der hohen Reaktivität der Fluorverbindungen bei nucleophilen aromatischen Substitutionen ist bisher noch nicht befriedigend geklärt worden<sup>11,12</sup>. Es wurde vermutet, daß ein Zusammenhang zwischen der Tendenz, mesomere Strukturen wie A zu bilden, und der Reaktivität bestehe. Bereits J. F. BUNNETT und R. E.



ZAHLER<sup>13</sup>) haben dagegen eingewandt, daß diese Strukturen die Festigkeit der C–X-Bindung erhöhen und dadurch die nucleophile Substitution erschweren sollten. Der kleinere Bindungsabstand C–Hal im Falle der Fluorverbindung sollte die

Überlappung gerade hier begünstigen und die Reaktivität des Fluorderivats herabsetzen. Es liegt nahe, die Reaktivitäten mit den Elektronegativitäten des Substituenten zu vergleichen. Die Werte für die verschiedenen mit dem Ring verknüpften Atome sind<sup>14</sup>): F = 4.0; O = 3.5; Cl, N = 3.0; Br = 2.8; J, S, C = 2.5. Durch die hohe Elektronegativität des Fluors wird am benachbarten Kohlenstoffatom eine große Elektronenarmut erzeugt, die eine Anlagerung des nucleophilen Agens und damit die Substitution erleichtert. Obwohl die Elektronegativitäten die Sonderstellung des Fluors erklären, stehen die beobachteten Reaktivitäten bei anderen Gruppen nicht im Einklang mit dieser Skala. Die geringe Übereinstimmung zwischen den Reaktivitäten einerseits und der Elektronegativität und induktiven oder mesomeren Konstanten andererseits ist auffällig.

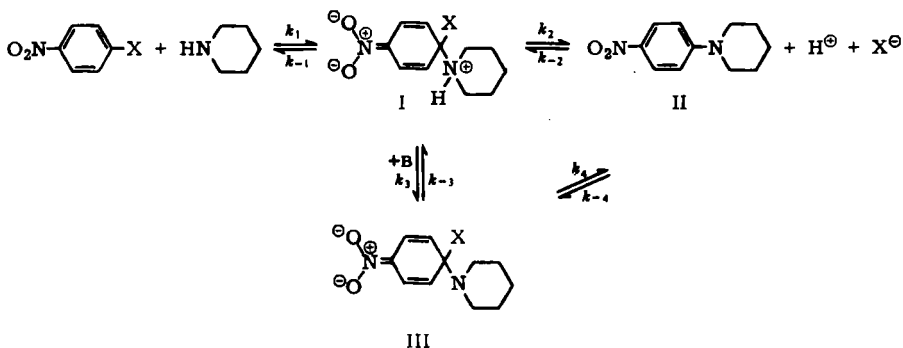
Der von BUNNETT und ZAHLER<sup>13</sup>) vorgeschlagene Mechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution zeigt, daß mehrere Teilschritte am Reaktionsablauf beteiligt sind; so daß möglicherweise kein durchsichtiger Zusammenhang zwischen Gesamt-*RG* und austretender Gruppe besteht. Im ersten Schritt reagiert die Base mit der aromatischen Verbindung unter Bildung einer additiven Zwischenstufe I. Diese kann auf dreierlei Weise weiterreagieren, entweder zurück in die Ausgangsprodukte ( $k_{-1}$ ), durch Abspaltung von HX zum Endprodukt II ( $k_2$ ), oder basenkatalysiert über eine weitere

<sup>11</sup>) J. SAUER und R. HUISGEN, *Angew. Chem.* 72, 294 [1960].

<sup>12</sup>) J. F. BUNNETT, *Quart. Rev. (chem. Soc., London)* 12, 1 [1958].

<sup>13</sup>) *Chem. Reviews* 49, 273 [1951].

<sup>14</sup>) L. PAULING, *The Nature of the Chemical Bond*, S. 64, Oxford University Press, London 1952.



Zwischenstufe III zum Endprodukt ( $k_3$  und  $k_4$ ). Da jeder Reaktionsschritt reversibel ist, können acht Teilschritte das Reaktionsgeschehen beeinflussen. Experimentell faßbar sind nur Ausgangs- und Endprodukte; die gemessenen Reaktionsgeschwindigkeiten ( $k_2$ ) beschreiben nur die Bildung von II. Aus den Spektren der Reaktionsgemische kann man schließen, daß die Konzentration der Zwischenstufen I und III immer gering ist.

Bei einer großen Anzahl von nucleophilen Substitutionen ist der langsamste Schritt im Reaktionsablauf die Anlagerung der Base an das aromatische Molekül ( $k_1$ ). Dieser nucleophile Angriff sollte umso leichter ablaufen, je geringer die Elektronendichte am Kohlenstoffatom 1 ist. Substituenten, die an diesem Kohlenstoffatom eine Elektronenverarmung erzeugen, begünstigen die Anlagerung der Base. Ferner erleichtern sie die Ladungsaufnahme im Übergangszustand und erniedrigen dadurch dessen Energieniveau. Wenn  $k_1$  der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, sollte man daher einen Zusammenhang zwischen den beobachteten  $RG$ -Konstanten und der Elektronenverteilung erwarten. Da die chemischen Verschiebungen in  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektren aromatischer Verbindungen den Elektronendichten annähernd proportional sind, lassen sich aus solchen Daten die Dichten am Kohlenstoffatom 1 abschätzen. H. SPIESECKE und W. G. SCHNEIDER<sup>15)</sup> fanden für monosubstituierte Benzole folgende Werte in ppm (korrigiert für die magnetische Anisotropie der C-X-Bindung<sup>16)</sup>): F  $-65.6$ ,  $\text{OCH}_3$   $-49.6$ , Cl  $-38.5$ ,  $\text{NO}_2$   $-35.4$ , Br  $-33.3$ ,  $\text{NH}_2$   $-28.8$ , J  $-19.9$ . Der Einfluß der  $p$ -ständigen Nitrogruppe würde  $-5$  bis  $-10$  ppm betragen. Die Elektronendichten stehen mit den Halogenreaktivitäten gut im Einklang und machen den großen Sprung zwischen Fluor und den anderen Gruppen verständlich. Auf Grund der Elektronendichten sollten aber auch die Methoxygruppe und die Aminogruppe gute austretende Gruppen sein, was den experimentellen Ergebnissen widerspricht. Vielleicht läßt sich die mangelnde Reaktivität der Methoxy- und Aminoverbindung auf die starke, den Grundzustand stabilisierende konjugative Beziehung zur Nitrofunktion zurückführen.

Die Reaktionsschritte  $k_{-1}$ ,  $k_2$ ,  $k_{-2}$ ,  $k_3$ ,  $k_{-3}$ ,  $k_4$  und  $k_{-4}$  sind der direkten Messung nicht zugänglich. Im folgenden soll ihre Größe und ihre Abhängigkeit von der austretenden Gruppe

<sup>15)</sup> J. chem. Physics **35**, 731 [1961].

<sup>16)</sup> H. SPIESECKE und W. G. SCHNEIDER, J. chem. Physics **35**, 722 [1961].

abgeschätzt werden. In der Reaktion  $k_{-1}$  wird die Bindung zwischen dem aromatischen Molekül und der Base gelöst. In erster Näherung ist die hierfür nötige Energie von der austretenden Gruppe unabhängig. Gruppen, die am Kohlenstoffatom 1 eine Elektronenverarmung erzeugen, sollten die Kohlenstoff-Base-Bindung etwas verstärken und dadurch  $k_{-1}$  erniedrigen. Man sollte daher eine geringe Abstufung  $F < OCH_3 < Cl \sim Br$  usw. erwarten. In den Reaktionen  $k_2$  und  $k_4$  wird die C—X-Bindung gelöst. Die hierfür notwendigen Energien lassen sich aus den homolytischen Trennungsenergien und den Elektronenaffinitäten der gebildeten Radikale abschätzen; man würde auf Grund solcher Daten die Reihenfolge  $F < O < Cl \sim Br \sim J$  erwarten. Diese Abschätzung ist jedoch unsicher, weil die Solvatationsenergien der gebildeten Ionen ebenfalls zur Gesamtenergie beitragen. Eine weitere Vergleichsmöglichkeit bieten die *RG*-Konstanten aliphatischer  $S_N1$ -Reaktionen, bei denen  $F < Cl \sim Br < J < OSO_2C_6H_5$  gefunden wurde<sup>17)</sup>. Die Reaktionsschritte  $k_3$  und  $k_{-3}$  sind Übergänge eines Protons von einer Base auf eine andere<sup>18, 19)</sup>. Sie verlaufen vermutlich schnell und sind von der austretenden Gruppe weitgehend unabhängig. Die Reaktionsschritte  $k_{-2}$  und  $k_{-4}$  sind wieder nucleophile Substitutionen und hängen von der Nucleophilie der austretenden Gruppe ab. Ist diese nur gering, wie beim Nitrition- oder bei Halogenidionen, so kommt diesen Schritten eine geringe Bedeutung zu. Sind sie dagegen stark nucleophil, wie es bei  $RO^\ominus$  und  $NR_2^\ominus$  der Fall ist, so wird sich aus dem Endprodukt und der ausgetretenen Gruppe wieder das Zwischenprodukt III und damit auch die Ausgangsprodukte bilden. Je stärker die Nucleophilie der austretenden Gruppe ist, umso geringer ist die beobachtete Gesamtgeschwindigkeit. Die Werte der Tab. 2 zeigen dies deutlich. Die Nucleophilie steigt in der Reihe  $O_2N-C_6H_4-O^\ominus < C_6H_5O^\ominus < C_6H_5CH_2O^\ominus \approx CH_3O^\ominus$  und in gleicher Weise nimmt die beobachtete Reaktionsgeschwindigkeit ab.

Werden aktivere Verbindungen wie 2,4-Dinitro-halogenbenzole umgesetzt, so nimmt vor allem die Geschwindigkeit des ersten Reaktionsschrittes zu. Die Gesamtgeschwindigkeit wird dann nicht mehr vorwiegend durch  $k_1$ , sondern in zunehmendem Maße durch die Folgereaktionen bestimmt.  $k_{-1}$  und  $k_3$  zeigen eine wesentlich geringere Abhängigkeit von der austretenden Gruppe,  $k_2$  und  $k_4$  die umgekehrte Reihenfolge wie  $k_1$ . Man beobachtet in diesen Fällen geringere Unterschiede für die verschiedenen austretenden Gruppen. Bei den reaktivsten Verbindungen, den 2,4,6-Trinitro-halogenverbindungen und den Diazoniumsalzen, ist der erste Reaktionsschritt so schnell, daß die Gesamtreaktion im wesentlichen durch die Folgereaktionen bestimmt wird.

Die voranstehenden Überlegungen haben gezeigt, daß die Geschwindigkeit mehrerer Teilschritte von der Art der austretenden Gruppe abhängt. Welcher dieser Schritte geschwindigkeitsbestimmend ist, hängt nicht nur von der austretenden Gruppe, sondern auch vom Verbindungstyp und der Base ab. Aus diesem Grunde kann man keine allgemeingültige Reihenfolge der Reaktivität von austretenden Gruppen erwarten. Die im Rahmen dieser Arbeit an besonders einfachen Verbindungen durchgeführten Messungen haben gezeigt, daß die Reaktivitäten dann durch die Elektronenverteilungen bestimmt werden, wenn der erste Teilschritt der Reaktion, die Anlagerung der Base, geschwindigkeitsbestimmend ist. Da dies bei der Mehrzahl der nucleophilen Substitutionen der Fall ist, beobachtet man häufig einen Zusammenhang zwischen Elektronenverteilung und Reaktivität. Diese Parallelität tritt jedoch nur auf, wenn die

<sup>17)</sup> C. A. BUNTON, Nucleophilic Substitution at the saturated Carbon Atom, S. 73, Elsevier Publ. Co., Amsterdam 1963.

<sup>18)</sup> J. F. BUNNETT und J. J. RANDALL, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6020 [1958].

<sup>19)</sup> H. SUHR, Ber. Bunsenges. physik. Chem. **67**, 893 [1963].

austretenden Gruppen wenig nucleophil sind und die Rückreaktion langsam verläuft. Ist diese Voraussetzung nicht mehr gegeben, wie bei der Spaltung von Äthern und Aminen, so findet man Reaktionsgeschwindigkeiten, die weit geringer sind, als man auf Grund der Elektronenverteilungen erwarten sollte. Bei Verwendung von sehr reaktiven Verbindungen oder von starken Basen ist nicht mehr die Bildung allein, sondern auch der Zerfall der Zwischenverbindung I mitgeschwindigkeitsbestimmend. Die Zerfallsreaktionen hängen jedoch in anderer Weise von der austretenden Gruppe ab, und man beobachtet in solchen Fällen eine gegenüber der „normalen“ Substitution veränderte und möglicherweise umgekehrte Reihenfolge der Reaktivität der austretenden Gruppen.

Bei der Durchführung der Messungen und der Herstellung der Verbindungen waren mir Fräulein U. SCHÜCKER und Fräulein S. TINTER behilflich, denen ich für ihre Mitarbeit zu Dank verpflichtet bin. Ferner danke ich der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und der UNION RHEINISCHE BRAUNKOHLN KRAFTSTOFF AG für die Überlassung von Dimethylsulfoxyd.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die verwendeten Nitrohalogenverbindungen waren käufliche Produkte. 4-Nitro-fluorbenzol (Fluka, purum) wurde durch Destillation i. Vak. gereinigt, die übrigen Verbindungen durch Umkristallisieren: 4-Nitro-chlorbenzol (Schuchardt, reinst), Schmp. korr. 84.0° (Lit.<sup>20</sup>): 83.5°); 4-Nitro-brombenzol (Schuchardt), Schmp. korr. 127.0–127.5° (Lit.<sup>21</sup>): 127°); 4-Nitro-jodbenzol (Schuchardt), Schmp. korr. 175.5–176.5° (Lit.<sup>22</sup>): 172°). *p*-Dinitrobenzol wurde nach J. MEISENHEIMER und E. PATZIG<sup>23</sup>) hergestellt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, Schmp. korr. 174.5–175.0° (Lit.<sup>24</sup>): 174°). *p*-Toluolsulfonsäure-[4-nitro-phenylester] wurde durch Umsetzung von Kalium-4-nitrophenolat mit *p*-Toluolsulfochlorid gewonnen und aus Petroläther umkristallisiert; Schmp. korr. 97.5–98.5° (Lit.<sup>25</sup>): 97.0–97.5°). 4,4'-Dinitrodiphenyläther wurde durch Umsetzung von 4-Nitro-chlorbenzol mit Kalium-4-nitrophenolat in Dimethylsulfoxyd bereitet und aus Eisessig umkristallisiert; Schmp. korr. 144.5–145.5° (Lit.<sup>26</sup>): 143°). Essigsäure-[4-nitro-phenylester] wurde durch Umsetzung von 4-Nitro-phenol mit Eisessig gewonnen und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert; Schmp. korr. 78–79° (Lit.<sup>27</sup>): 81–82°). 4-Nitro-diphenyläther wurde durch Umsetzung von Kaliumphenolat mit 4-Nitro-chlorbenzol in Dimethylsulfoxyd erhalten und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert; Schmp. korr. 59.2–60.0° (Lit.<sup>28</sup>): 61°). [4-Nitro-phenyl]-benzyl-äther wurde durch Umsetzung von Benzylchlorid mit Kalium-4-nitrophenolat in Äthanol gewonnen und aus Petroläther umkristallisiert; Schmp. korr. 106.7° (Lit.<sup>29</sup>): 106°). [4-Nitro-phenyl]-methyl-äther wurde durch Umsetzung von Natriummethylat mit 4-Nitro-chlorbenzol in Methanol hergestellt und aus Petroläther umkristallisiert; Schmp. korr. 51.3–52.3° (Lit.<sup>30</sup>): 52°). 4,4'-Dinitro-

20) J. D. CAUWOOD und W. E. S. TURNER, J. chem. Soc. [London] 107, 280 [1915].

21) S. SUGDEN und H. WILKINS, J. chem. Soc. [London] 127, 2521 [1925].

22) H. A. MAYES und E. E. TURNER, J. chem. Soc. [London] 1929, 507.

23) Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 2526 [1906].

24) E. BAMBERGER und R. HÜBNER, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 3809 [1903].

25) E. BAMBERGER und E. RISING, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 240 [1901].

26) H. D. K. DREW, J. chem. Soc. [London] 1926, 229.

27) E. NOELTING, E. GRANDMOUGIN und O. MICHEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 3336 [1892].

28) C. HAEUSSERMANN und H. TEICHMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 1446 [1896].

29) G. KUMPF, Liebigs Ann. Chem. 224, 123 [1884].

30) H. BRAND und K. W. KRANZ, J. prakt. Chem. [2] 115, 155 [1927].

diphenylsulfon wurde nach E. FROMM und J. WITTMANN<sup>31)</sup> aus dem Thioäther hergestellt und aus Eisessig umkristallisiert; Schmp. korr. 290–295° (Lit.<sup>32)</sup>: 282°). 4,4'-Dinitro-diphenylthioäther wurde nach H. H. HODGSON und J. H. WILSON<sup>33)</sup> hergestellt; Schmp. korr. 153.5 bis 154.5° (Lit.<sup>32)</sup>: 154°). 4-Nitro-diphenylsulfon wurde analog zum 4,4'-Dinitro-diphenylsulfon aus dem Thioäther bereitet; Schmp. korr. 142–143° (Lit.<sup>32)</sup>: 142°). 4-Nitro-diphenylthioäther wurde durch Umsetzung von Natrium-thiophenolat mit 4-Nitro-fluorbenzol in Dimethylsulfoxyd hergestellt und aus Methanol umkristallisiert; Schmp. korr. 48.5–49.0° (Lit.<sup>34)</sup>: 55°). *p*-Dicyanbenzol wurde aus 4-Amino-benzonitril über die Diazoniumverbindung gewonnen und aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. korr. 222.5–223.5° (Lit.<sup>35)</sup>: 222°).

Dimethylsulfoxyd wurde an einer 50 cm langen, mit Stahlwendeln gefüllten Kolonne i. Vak. bei einem Rücklaufverhältnis von 10:1 fraktioniert. Piperidin (Merck puriss.) wurde kurz vor der Reaktion durch Destillation über Natrium getrocknet.

*Präparative Umsetzungen der Verbindungen aus Tab. 2 mit Piperidin* wurden auf folgende Weise durchgeführt: 0.3–0.5 g der Verbindungen wurde mit 3 ccm Piperidin und 5 ccm Dimethylsulfoxyd gemischt und zwei Tage auf 75° erwärmt. Das Gemisch wurde anschließend auf 250 ccm Wasser gegeben, wobei II in vielen Fällen annähernd schmelzpunktrein auskristallisierte. 4-Nitro-fluorbenzol, 4-Nitro-chlorbenzol, 4-Nitro-brombenzol, 4-Nitro-jodbenzol, *p*-Dinitrobenzol, 4,4'-Dinitro-diphenyläther und 4-Nitro-diphenyläther ergaben sämtlich Ausbeuten von über 95% mit Schmelzpunkten von 102–105° (Lit.<sup>36)</sup>: 105°). [4-Nitrophenyl]-benzyl-äther ergab nach 4 Tagen bei 100° und zweimaligem Umkristallisieren 45% Ausb., Schmp. 105°; [4-Nitrophenyl]-methyl-äther nach 6 Tagen bei 100° 62% Ausb., Schmp. 104°. Bei den Verbindungen 12–15 der Tab. 2 wurde die Ausb. durch Vergleich der Extinktionen in den kinetischen Ansätzen mit der von reinem II bestimmt. Sie betrug in allen Fällen über 80%. Die Umsetzung des *p*-Dicyanbenzols verläuft bei 100° so langsam, daß sich erst nach einigen Wochen die Banden des *N*-[4-Cyan-phenyl]-piperidins nachweisen lassen. Für eine Ausbeutebestimmung sind die Werte unzureichend. Die Umsetzung des *p*-Toluolsulfonsäure-[4-nitro-phenylester] führt zu II und Nitrophenol. Die Ausbeuten an II betragen in 5 Ansätzen bei 50°  $12.8 \pm 0.3\%$  (die Ausbeute ist lösungsmittelabhängig, in Methanol wurden 9% gefunden<sup>37)</sup>). Bei der Umsetzung von Essigsäure-[4-nitro-phenylester] entsteht nur eine kleine Menge von II neben viel 4-Nitro-phenol. Zur Bestimmung der Ausb. an II wurden 12 g der Verbindung mit einem Überschuß Piperidin in Dimethylsulfoxyd umgesetzt (Temp. 50°). Das Reaktionsgemisch wurde in Benzol aufgenommen, 2 mal mit Wasser, 5 mal mit verd. Natronlauge und wieder 2 mal mit Wasser gewaschen. Nach dieser Behandlung zeigte die benzolische Lösung das reine Spektrum von II. Die Ausb. an II in der Benzolphase wurde spektroskopisch zu 0.000032% bestimmt. Durch einen Kontrollversuch mit einem vergleichbaren Gemisch aus 4-Nitro-phenol und II wurde nachgewiesen, daß bei dieser Behandlung die Trennung vollständig verläuft und daß II quantitativ in die Benzolphase geht.

Die *kinetischen Untersuchungen* wurden in Ultrathermostaten mit einer Temperaturkonstanz von besser als  $\pm 0.1^\circ$  durchgeführt. Durch Vorversuche wurde festgestellt, daß die Reaktion erster Ordnung in Bezug auf Piperidin und die eingesetzten Verbindungen ist. Die kinetischen Messungen wurden dann mit einem großen Piperidinüberschuß als Reaktionen pseudoerster Ordnung ausgeführt. Die verwendeten Piperidinkonzentrationen betragen  $10^{-2}$  bis 1.0 Mol/l,

31) Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 2269 [1908].

32) W. R. WALDRON und E. E. REID, J. Amer. chem. Soc. 45, 2411 [1923].

33) J. chem. Soc. [London] 127, 440 [1925].

34) F. KEHRMANN und E. BAUER, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2364 [1896].

35) M. PFANNL und O. DAFERT, Mh. Chem. 33, 503 [1912].

36) E. LELLMANN und W. GELLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 2282 [1888].

37) J. F. BUNNETT und J. Y. BASSETT JR., J. Amer. chem. Soc. 81, 2104 [1959].



die der Nitroverbindungen  $10^{-4}$  bis  $10^{-3}$  Mol/l. Kontrollversuche ergaben, daß bei diesen Konzentrationen keine meßbaren Salzeffekte durch die Reaktionsprodukte auftreten. Der Fortgang der Reaktion wurde spektroskopisch an der Wellenlänge des Absorptionsmaximums von II mit einem Spektrometer DK 2 der Firma Beckman verfolgt. Im Bereich der verwendeten Konzentrationen gilt das Beersche Gesetz. Bei jeder Temperatur wurden 3—6 Meßreihen mit verschiedenen Aminkonzentrationen und in jeder Reihe etwa 15 Konzentrationsbestimmungen vorgenommen. Die aus den Einzelmessungen numerisch berechneten Geschwindigkeitskonstanten wurden gemittelt. In den Fällen, in denen die Mittelwerte der Reihen eine Abhängigkeit von der Aminkonzentration zeigten, wurde auf die Piperidinkonzentration Null extrapoliert. Die Umsetzungen der Verbindungen 1—11 der Tab. 2 wurden bis zu einem Umsatz von über 90% verfolgt, die der Verbindungen 12—15 bis zu einem Umsatz von 80—90%, die von 16 bis etwa 10%. Die Reaktion des *p*-Toluolsulfonsäure-[4-nitro-phenylesters] wurde bei der Wellenlänge verfolgt, bei der II und 4-Nitro-phenolat einen isosbestischen Punkt besitzen. Aus der so gefundenen Summe der Reaktionsgeschwindigkeiten von Aminolyse und Substitution wurde mit Hilfe des beim präparativen Ansatz gefundenen Produktverhältnisses die Geschwindigkeit der Substitution berechnet. Für die Berechnung der *RG* bei 75° wurde das gleiche Produktverhältnis angenommen. Die Reaktionsgeschwindigkeit des Essigsäure-[4-nitro-phenylesters] wurde auf folgende Weise bestimmt: In einem Gemisch dieser Verbindung mit Piperidin in Dimethylsulfoxyd wurde spektroskopisch die Bildung des 4-Nitro-phenolates bestimmt und die *RG*-Konstante berechnet ( $k = 12.5 \text{ sec}^{-1} \text{ Mol}^{-1} l$ ). Aus diesem Wert wurde die *RG*-Konstante der Substitution berechnet unter der Annahme, daß neben Aminolyse und Substitution keine weiteren Reaktionen auftreten und daß sich die beiden *RG*-Konstanten wie die Ausbeuten im präparativen Ansatz verhalten:

$$k_{\text{Subst.}} = 12.5 \frac{0.000032}{99.999968} = 4 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1} \text{ Mol}^{-1} l$$

Die Reaktion des *p*-Dicyanbenzols wurde bei 100° an der Wellenlänge des Absorptionsmaximums von *N*-[4-Cyan-phenyl]-piperidin spektroskopisch verfolgt. Die *RG*-Konstanten bei 50 und 75° wurden berechnet unter der Annahme, daß eine Temperaturerniedrigung um 25° die Geschwindigkeit auf ein Drittel herabsetzt. Das zum Vergleich der Spektren benötigte *N*-[4-Cyan-phenyl]-piperidin wurde aus 4-Cyan-fluorbenzol und Piperidin in Dimethylsulfoxyd dargestellt und aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. korr. 55.0—55.5°.

