

HARALD SUHR

## Lösungsmiteleinflüsse bei nucleophilen aromatischen Substitutionen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 13. Dezember 1963)

Die Geschwindigkeitskonstanten für die Umsetzung von Piperidin mit 4-Nitroaromaten wurden in verschiedenen Lösungsmitteln gemessen. In allen Fällen hat die Lösungsmittelabhängigkeit der *RG*-Konstanten den gleichen Charakter. Die Geschwindigkeitsunterschiede zwischen wenig und stark polaren Medien sind bei den reaktiveren Substraten stärker ausgeprägt.

Richtung und Größe des Lösungsmiteleinflusses auf die Geschwindigkeit aktivierter nucleophiler aromatischer Substitutionen wird durch den Polaritätsunterschied von Ausgangs- und Übergangszustand bestimmt. Bei Reaktionen von ungeladenen Komponenten tritt im Übergangszustand Ladungstrennung auf; derartige Reaktionen werden durch polare Lösungsmittel begünstigt, während Umsetzungen von Teilchen mit entgegengesetzten Ladungen besonders rasch in unpolaren Lösungsmitteln verlaufen. Ist nur einer der Reaktionspartner geladen, so ist der Einfluß des Lösungsmittels geringer. Man findet aber auch bei diesen Reaktionen eine höhere Geschwindigkeit in weniger polaren Medien. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Natur des Lösungsmittels ist bei den beiden letzten Reaktionstypen eingehend behandelt worden<sup>1-6</sup>). Die Umsetzung von zwei neutralen Molekülen wurde bisher nur an einem Beispiel, nämlich der Reaktion von 4-Nitro-fluorbenzol mit Piperidin, eingehend untersucht<sup>7</sup>). Mit zunehmender Polarität des Solvens stiegen die *RG*-Konstanten um mehr als vier Zehnerpotenzen. Da Fluorverbindungen in vieler Hinsicht bei nucleophilen Substitutionen eine Sonderstellung einnehmen, war es von Interesse, nachzuprüfen, ob sich auch bei anderen austretenden Gruppen derartige Unterschiede feststellen ließen.

Zur Beantwortung dieser Frage wurden fünf verschiedene 4-Nitroverbindungen in einer Reihe von Lösungsmitteln mit Piperidin umgesetzt und die Reaktionsgeschwindigkeiten bestimmt. Alle Reaktionen folgten bei geringen Piperidinkonzentrationen einem Zeitgesetz zweiter Ordnung. Bei hohen Basenkonzentrationen wurden in einigen Fällen Abweichungen beobachtet, von denen noch die Rede sein wird. Da für diese Untersuchungen nur kleine Aminkonzentrationen verwendet wurden, spielen diese Abweichungen praktisch keine Rolle. Das Endprodukt aller Reaktionen,

<sup>1</sup>) E. S. LEWIS und H. SUHR, J. Amer. chem. Soc. **82**, 862 [1960].

<sup>2</sup>) G. P. BRINER und J. MILLER, J. chem. Soc. [London] **1954**, 4682.

<sup>3</sup>) C. W. L. BEVAN und G. C. BYE, J. chem. Soc. [London] **1954**, 3091.

<sup>4</sup>) J. MILLER und A. J. PARKER, J. Amer. chem. Soc. **83**, 117 [1961].

<sup>5</sup>) A. J. PARKER, J. chem. Soc. [London] **1961**, 1328.

<sup>6</sup>) A. J. PARKER, J. chem. Soc. [London] **1961**, 4398.

<sup>7</sup>) H. SUHR, Ber. Bunsenges. physik. Chem., **67**, 893 [1963].

Tab. 1. Geschwindigkeitskonstanten für die Umsetzung von  $4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X}$  mit Piperidin in verschiedenen Lösungsmitteln bei  $50^\circ$ .  
Werte für  $10^6 \cdot k$  in  $[\text{sec}^{-1} \text{ Mol}^{-1} \text{ l}]$

Lösungsmittel	Austretende Gruppe					$-\text{OC}_6\text{H}_5\text{NO}_2$
	F	Cl	Br	$\text{NO}_2$	$\text{NO}_2$	
Dimethylsulfoxyd	$27400 \pm 900$	$66 \pm 1$	$80.2 \pm 0.2$	$18.4 \pm 0.1$	$575 \pm 10$	$190 \pm 5$
Dimethylformamid	$7400 \pm 100$	$22.8 \pm 0.4$	$27.1 \pm 0.4$	$6.9 \pm 0.1$	$153 \pm 1$	$43.3 \pm 0.5$
Acetonitril	$1150 \pm 30$	$5.5 \pm 0.1$	$6.4 \pm 0.1$	$2.1 \pm 0.4$	$18.9 \pm 0.4$	$9.5 \pm 0.5$
Benzonitril	$375 \pm 5$	$3.15 \pm 0.05$	$3.85 \pm 0.05$	$1.10 \pm 0.02$	$8.5 \pm 0.1$	—
Methyläthylketon	$223 \pm 5$	$2.4 \pm 0.1$	$3.7 \pm 0.2$	$1.01 \pm 0.02$	$9.3 \pm 0.2$	$5 \pm 1$
Äthylacetat	$43 \pm 1$	$0.32 \pm 0.02$	$0.7 \pm 0.2$	$0.40 \pm 0.07$	$1.85 \pm 0.09$	$0.6 \pm 0.2$
Benzol	$3.8^8)$	$0.16^9)$	$0.27^9)$ $0.60^{10,11)}$ $10^{12,13)}$	$0.047^9)$		
Äthanol	$140 \pm 5$	$0.83^8)$ $0.66^{14)}$	$0.91^{14)}$	$0.047^{14)}$		

8) T. H. SUAREZ, Dissertat. Buenos Aires 1961.

9) J. A. BRIEUX und V. DEULOFEU, J. chem. Soc. [London] 1954, 2519.

10) J. F. BUNNETT und A. LEVITT, J. Amer. chem. Soc. 70, 2778 [1948].

11) F. KALBERER, Bull. Soc. fibourg. Sci. natur. 44, 225 [1954]; C. A. 50, 16718<sup>a</sup> [1956].

12) W. C. SPITZER und G. W. WHELAND, J. Amer. chem. Soc. 62, 2995 [1940].

13) P. VAN BERK, J. O. M. VAN LANGEN, P. E. VERKADE und B. M. WEBSTER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 75, 1137 [1956].

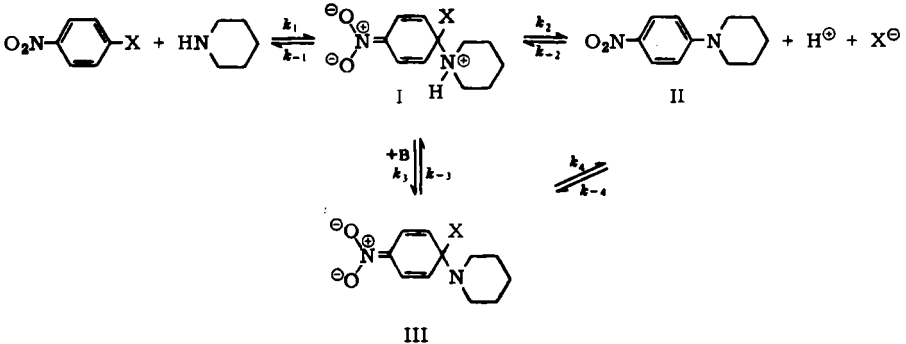
14) N. B. CHAPMAN, R. E. PARKER und P. W. SOANES, J. chem. Soc. [London] 1954, 2109.

*N*-[4-Nitro-phenyl]-piperidin, besitzt ein Absorptionsmaximum bei etwa 410 m $\mu$ , während die Ausgangsprodukte bei kürzeren Wellenlängen absorbieren. Der Fortgang der Reaktionen läßt sich daher leicht spektroskopisch verfolgen.

Erwartungsgemäß sinkt stets die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante beim Übergang zu wenig polaren Lösungsmitteln stark ab (Tab. 1).

Für die Umsetzungen in Benzol finden sich in der Literatur widersprechende Angaben, z. B. für 4-Nitro-fluorbenzol Werte von 0 bis  $4 \cdot 10^{-6}$ , für 4-Nitro-chlorbenzol von 0.2 bis  $10 \cdot 10^{-6}$  [sec $^{-1}$  Mol $^{-1}$  l]. Die Unterschiede werden vermutlich durch eine basenkatalysierte Substitution verursacht, die in diesem Lösungsmittel besonders stark in Erscheinung tritt<sup>7)</sup>. Da die Basenkatalyse in den älteren Arbeiten nicht berücksichtigt wurde, sind die angegebenen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten vermutlich alle zu hoch.

Der Mechanismus aktivierter nucleophiler aromatischer Substitutionen wurde sehr eingehend studiert<sup>15,16)</sup>. Man nimmt heute an, daß sich im ersten Reaktionsschritt die Base reversibel an die aromatische Verbindung unter Bildung einer chinoiden Zwischenstufe I anlagert, die dann entweder durch Abspaltung von HX oder durch Abgabe eines Protons an eine Base über eine weitere Zwischenstufe III in das Endprodukt zerfällt:



Bei den meisten nucleophilen Substitutionen ist die Bildung der Zwischenstufe I der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, und die Lösungsmittelabhängigkeit der Gesamtreaktion wird durch den Einfluß des Reaktionsmediums auf  $k_1$  bestimmt. Dieser Reaktionsschritt wird durch polare Lösungsmittel begünstigt und der Zusammenhang von *RG*-Konstanten und Dielektrizitätskonstanten sollte durch die Beziehung

$$\log k = A (\epsilon - 1) / (2\epsilon + 1)$$

gegeben werden<sup>17)</sup>.

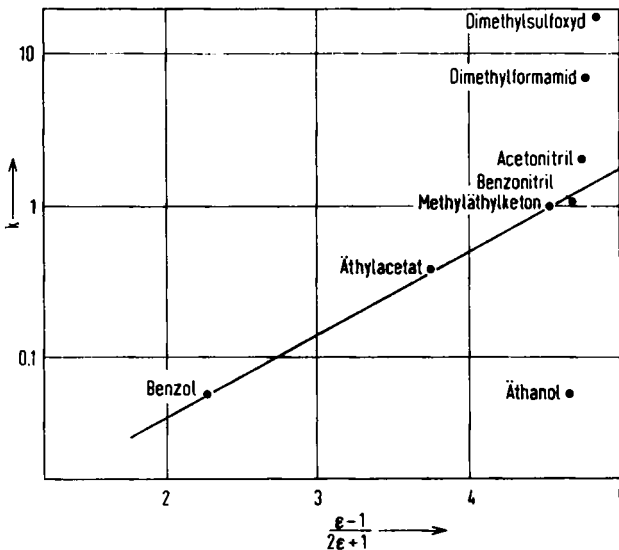
Abbild. 1 zeigt, daß diese Beziehung von den Geschwindigkeitskonstanten in fünf Lösungsmitteln erfüllt wird. Die in Dimethylsulfoxyd (DMSO) und in Dimethylformamid (DMF) gefundenen Werte liegen oberhalb der Geraden, die in Äthanol darunter. Bei Umsetzungen von 4-Nitro-fluorbenzol mit Piperidin in einer wesentlich größeren Anzahl von Lösungsmitteln wurde ebenfalls für alle Lösungsmittel, mit Ausnahme der Alkohole sowie Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid und Dimethylacetamid die obige Beziehung erfüllt<sup>7)</sup>. Die in Abbild. 1 wiedergegebene Beziehung beschreibt lediglich den Einfluß des Lösungsmittels auf die elektrostatische Wechsel-

<sup>15)</sup> J. F. BUNNETT, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 12, 1 [1958].

<sup>16)</sup> J. SAUER und R. HUISGEN, Angew. Chem. 72, 294 [1960].

<sup>17)</sup> J. G. KIRKWOOD, J. chem. Physics 2, 351 [1954].

wirkung der Dipolmoleküle. Die Abweichungen in Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid und Äthanol werden vermutlich durch spezielle Lösungsmittelleffekte verursacht, die von dem einfachen Modell nicht erfaßt werden \*).



Abbild. 1. Geschwindigkeitskonstanten der Umsetzung von 4-Nitro-jodbenzol mit Piperidin bei 50° in Abhängigkeit von der Dielektrizitätskonstanten des Lösungsmittels

Werden bei den Umsetzungen hohe Basenkonzentrationen und sehr reaktive Halogenverbindungen verwendet, so beobachtet man gelegentlich eine Basenkatalyse. Das Zeitgesetz für die Bildung von II lautet dann

$$d(\text{II})/dt = k(\text{ArX})(\text{B}) + k''(\text{ArX})(\text{B})^2$$

Von den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Verbindungen konnte beim *p*-Dinitrobenzol in drei, bei den anderen Verbindungen in einem Lösungsmittel eine derartige Basenkatalyse nachgewiesen werden. Die Werte von  $k''$  sind in Tab. 2 zusammengestellt. In den anderen Lösungsmitteln tritt diese Reaktion vermutlich auch auf, liegt jedoch innerhalb der Meßfehlergrenze. Die beobachtete Basenkatalyse kann dem Zerfall von I nach III im Reaktionsschema zugeordnet werden. Die hohen Reaktionsgeschwindigkeiten, die in Dimethylsulfoxyd und Dimethylformamid beobachtet wurden, deuten möglicherweise ebenfalls auf einen basenkatalysierten Zerfall von I hin; daneben erleichtern sie durch ihre große Polarität die Bildung von I. Die Protonablösung durch das Solvens verschiebt das Gleichgewicht zwischen I und III in Richtung auf die nichtprotonierte Verbindung, wodurch  $k_{-1}$  verlangsamt und die Bildung von II begünstigt wird.

\*1) Mit den empirischen Solvatationsparametern  $Y$ ,  $Z$  und  $E_{\text{T}30}$ <sup>18-20)</sup> ergeben die gefundenen  $RG$ -Konstanten eine wesentlich schlechtere Korrelation.

18) E. GRUNWALD und S. WINSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 70, 846 [1948].

19) E. M. KOSOWER, J. Amer. chem. Soc. 80, 3253 [1958].

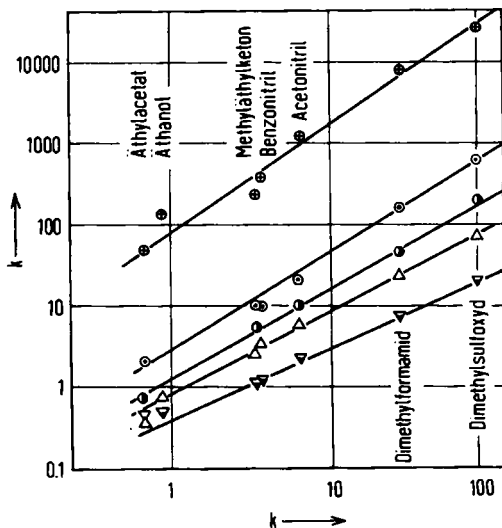
20) K. DIMROTH, C. REICHARDT, T. SIEPMANN und F. BOHLMANN, Liebigs Ann. Chem. 661, 1 [1963].

Die Geschwindigkeit der Umsetzung in Äthanol ist wesentlich geringer als man es auf Grund der Polarität erwarten sollte. Ähnliche Beobachtungen wurden auch für andere hydroxylhaltige Lösungsmittel gemacht<sup>4,7)</sup>. Da alle Lösungsmittel dieser Art starke Wasserstoffbrücken mit Aminen bilden können, muß angenommen werden, daß dies die Ursache für die geringe Reaktionsgeschwindigkeit ist.

Tab. 2. Geschwindigkeitskonstanten des basenkatalysierten Zerfalls von I in verschiedenen Lösungsmitteln bei 50°. Werte für  $10^6 \cdot k''$  in  $[\text{sec}^{-1} \text{ Mol}^{-2} / 2]$

Lösungsmittel	F	Austretende Gruppe			
		NO <sub>2</sub>	Cl	Br	J
Benzonitril	520	5.6 ± 0.1	0.2	0.7	0.2
Methyläthylketon	440	3.0 ± 0.2	—	—	—
Äthylacetat	44	0.4 ± 0.2	—	—	—

Die Geschwindigkeiten, mit denen die einzelnen Schritte der nucleophilen Substitution ablaufen, werden in starkem Maße durch die austretende Gruppe bestimmt<sup>21)</sup>. Da bei Verbindungen mit verschiedenen austretenden Gruppen der Einfluß der einzelnen Teilschritte auf die beobachtete Geschwindigkeit der Gesamtreaktion nicht konstant ist, war es sehr fraglich, ob bei allen Fällen die Gesamtreaktion die gleiche Lösungsmittelabhängigkeit zeigen würde. Um so überraschender ist die gute Übereinstimmung der Lösungsmittelleffekte bei allen Beispielen der Tab. 1. Dies wird in Abbild. 2 besonders deutlich, in der die Geschwindigkeitskonstanten verschiedener



Abbild. 2. Geschwindigkeitskonstanten der Umsetzung von verschiedenen Verbindungen mit Piperidin bei 50° in verschiedenen Lösungsmitteln, aufgetragen gegen die Werte des 4-Nitro-brombenzols in den gleichen Lösungsmitteln.

- ⊗ 4-Nitro-fluorbenzol, ○ *p*-Dinitrobenzol, ◊ 4,4'-Dinitro-diphenyläther,  
 Δ 4-Nitro-chlorbenzol, ▽ 4-Nitro-jodbenzol

21) H. SUHR, Chem. Ber. 97, 3268 [1964], vorstehend.

Substrate gegen die des 4-Nitro-brombenzols im gleichen Solvens aufgetragen sind. Man sieht, daß die  $RG$ -Konstanten in guter Näherung auf einer Reihe von Geraden liegen, unabhängig davon, ob wenig oder stark polare, basische oder hydroxylhaltige Lösungsmittel verwendet werden. Die Neigung der Geraden nimmt mit wachsender Reaktivität der Verbindungen zu. Beim 4-Nitro-fluorbenzol beträgt die Steigerung der Geschwindigkeit beim Übergang vom Äthylacetat zu Dimethylsulfoxyd 620, beim  $p$ -Dinitrobenzol 310, beim 4-Nitro-chlorbenzol 206 und beim 4-Nitro-jodbenzol 46.

Die unterschiedliche Lösungsmittelabhängigkeit läßt sich auf Grund folgender Überlegungen verstehen. Man wählt die Aminkonzentrationen so, daß die Bildung von I noch als Zeitgesetz pseudoerster Ordnung behandelt werden kann, dem Zerfallsweg  $k_3$  aber nur geringe Bedeutung zukommt. Da die austretenden Gruppen nur schwach nucleophil sind, kann die Rückreaktion  $k_{-2}$  vernachlässigt werden. Auf das kurzlebige I läßt sich die Methode des stationären Zwischenproduktes<sup>22)</sup> anwenden:

$$d(I)/dt = k_1(ArX) - k_{-1}(I) - k_2(I) = 0$$

und

$$d(II)/dt = k_2(I) = \frac{k_2 k_1}{k_2 + k_{-1}} (Ar X)$$

Der beobachtete Lösungsmittel einfluß setzt sich demnach aus dem Einfluß auf drei Einzelschritte zusammen. Im Reaktionsschritt  $k_1$  wird aus zwei neutralen Molekülen das zwitterionische Produkt I gebildet; man kann annehmen, daß der Lösungsmittel einfluß auf diesen Schritt bei allen untersuchten Reaktionen ähnlich ist. Dies steht im Einklang mit der beobachteten linearen Abhängigkeit der Abbild. 2. Es ist ebenso wahrscheinlich, daß die Lösungsmittelabhängigkeit von  $k_{-1}$  und  $k_2$  nur in geringem Maße von der austretenden Gruppe abhängt. Aus diesen Überlegungen folgt, daß  $k_{-1}$  und  $k_2$  von der gleichen Größenordnung sind und eine verschiedene Lösungsmittelabhängigkeit haben müssen. Vermutlich ist der Einfluß auf  $k_2$  geringer, weil aus dem zwitterionischen I ein neutrales Molekül und HX entsteht, das teilweise dissoziiert. Die unterschiedliche Neigung der Geraden in Abbild. 2 wäre dann die Folge einer bei den einzelnen Verbindungen verschieden starken Beteiligung von  $k_{-1}$  und  $k_2$  an der Gesamtreaktion. Während  $k_{-1}$  nur in geringem Maße von X abhängt, werden in  $k_2$  die C-X-Bindungen gelöst, und für diese Reaktionen sollte man  $F < NO_2 < Cl$  usw. erwarten. Der Einfluß von  $k_{-1}$  auf die Gesamtreaktion steigt dadurch in umgekehrter Reihenfolge. Da  $k_{-1}$  mit steigender Polarität des Lösungsmittels abnimmt, also die umgekehrte Abhängigkeit von  $k_1$  zeigt, würde man auf Grund dieser Überlegungen bei den schnelleren Reaktionen auch eine größere Lösungsmittelabhängigkeit erwarten, was durch das Experiment bestätigt wird.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden von der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT unterstützt, der ich zu großem Dank verpflichtet bin. Ebenso danke ich der UNION RHEINISCHE BRAUNKOHLN AG für die freundliche Überlassung von Dimethylsulfoxyd.

<sup>22)</sup> A. A. FROST und R. G. PEARSON, Kinetics and Mechanism, S. 159, John Wiley & Sons, New York 1953.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Lösungsmittel wurden entsprechend den Vorschriften in „Technique of Organic Chemistry“, Bd. VII, Organic Solvents, Interscience, New York 1955, gereinigt. Dimethylsulfoxyd wurde i. Vak. an einer 50 cm langen, mit Stahlwendeln gefüllten Kolonne fraktioniert. Über die Darstellung und Schmp. der Halogenverbindungen wurde berichtet<sup>21)</sup>.

Die *kinetischen Untersuchungen* wurden in einem Ultrathermostaten ausgeführt. Vorversuche ergaben, daß alle untersuchten Reaktionen ein Zeitgesetz zweiter Ordnung befolgen. Die Untersuchungen wurden dann mit einem Piperidinüberschuß als Reaktion pseudoerster Ordnung ausgeführt. Die verwendeten Piperidinkonzentrationen betragen  $10^{-2}$  bis  $10^{-1}$  Mol/l, die der Halogenverbindungen  $10^{-4}$  bis  $10^{-3}$  Mol/l. In jedem Lösungsmittel wurden 3–4 Versuchsreihen und in jeder Reihe 10–20 Konzentrationsbestimmungen durchgeführt. Mit Ausnahme der Messungen in Äthylacetat (wegen der sehr langsamen Reaktion in einigen Fällen nur bis zu einem Umsatz von 30 bis 40% verfolgt) wurden alle Reaktionen bis zu einem Umsatz von über 90% verfolgt. Präparative Ansätze in Dimethylsulfoxyd ergaben in allen Fällen über 95% Ausb. In den übrigen Lösungsmitteln wurde spektroskopisch bestimmt, daß die Umsetzungen innerhalb der Meßgenauigkeit quantitative Ausbeuten an II ergaben. Bei den kinetischen Ansätzen wurde die Konzentration von II an der Wellenlänge des langwelligsten Maximums von II (je nach Lösungsmittel 383–412 m $\mu$ ) mit einem Spektrometer DK 2 der Firma Beckman bestimmt. Das Beersche Gesetz wurde in allen Lösungsmitteln befolgt. Durch Kontrollversuche wurde festgestellt, daß bei den verwendeten Konzentrationen keine Salzeffekte durch das entstehende Aminsalz auftreten.

Bei den Umsetzungen des 4,4'-Dinitro-phenyläthers mit Piperidin bildet sich neben II auch 4-Nitro-phenol, das z. T. als Phenolat ( $\lambda_{\max}$  430 m $\mu$ , in Dimethylsulfoxyd) vorliegt. Aus Mischungen von 4-Nitro-phenol mit Piperidin in den verschiedenen Lösungsmitteln wurde die Lage der Dissoziationsgleichgewichte abgeschätzt. Mit Hilfe dieser Werte sind die bei den Versuchsansätzen gefundenen Extinktionswerte korrigiert.

In einigen Fällen wurde bei hohen Piperidinkonzentrationen nicht ein Zeitgesetz zweiter Ordnung, sondern ein Ausdruck

$$d(\text{II})/dt = k(\text{ArX})(\text{B}) + k''(\text{ArX})(\text{B})^2$$

gefunden. Die in Tab. 1 angegebenen Werte wurden bei so geringen Aminkonzentrationen bestimmt, daß das zweite Glied der Formel vernachlässigt werden kann. Die Werte der Tab. 2 wurden bei höheren Piperidinkonzentrationen gemessen; durch Differenzbildung aus diesen, und denen bei geringen Aminkonzentrationen, wurde  $k''$  berechnet.