

Nucleophile Substitutionen, XII¹⁾

Umsetzungen von Alkoholaten mit aromatischen und heterocyclischen Halogenverbindungen

Harald Clauss *) und Harald Suhr *

*Chemisches Institut der Universität Tübingen, D-7400 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle
Eingegangen am 31. Juli 1972

Für vergleichende Untersuchungen der Nucleophilie von Alkoholaten ist die Umsetzung mit 1-Chlor-4-nitrobenzol wegen Nebenreaktionen ungeeignet. Bessere Vergleichsmöglichkeiten bieten Reaktionen mit Chlorheterocyclen. Bei der Umsetzung von 2-Chlor-4,6-dipiperidino-*s*-triazin mit 6 verschiedenen Alkoholaten nimmt die RG-Konstante von Methylat bis *tert*-Butylat um eine Zehnerpotenz zu. Bei der Reaktion von Methylat mit 7 Chlorheterocyclen wird etwa die gleiche Reihenfolge der Substrataktivitäten gefunden wie bei der Umsetzung dieser Substrate mit Piperidin. Setzt man 2-Chlor-4,6-dipiperidino-*s*-triazin mit Alkoholaten in Alkohol/Dioxan-Gemischen verschiedener Zusammensetzung um, so nimmt der Lösungsmiteleinfluß auf die RG-Konstanten mit steigender sterischer Hinderung der Alkoholate ab. Dies führt zu einer Umkehr der Reaktivität. In dioxanreichen Gemischen reagieren die wenig gehinderten Alkoholate am schnellsten, in alkoholreichen Gemischen dagegen die stärker gehinderten.

Nucleophilic Substitutions, XII¹⁾

Reactions of Alcoholates with Aromatic and Heterocyclic Halogen Compounds

The reaction of 1-chloro-4-nitrobenzene with alcoholates is unsuited for an investigation of the comparative reactivity of alcoholates in nucleophilic aromatic substitutions because of the occurrence of side reactions. Better results are obtained with heterocyclic chloro compounds. The rate constant for the reaction of 2-chloro-4,6-dipiperidino-*s*-triazine with 6 different alcoholates shows a tenfold increase from methylate to *tert*-butylate. The reactivity of these substrates with piperidine is similar to that found for the reaction of these substrates with piperidine. The solvent effect on the rate constants of the reaction of 2-chloro-4,6-dipiperidino-*s*-triazine with alcoholates in alcohol/dioxane mixtures decreases with increasing steric hindrance of the alcoholates. This leads to an inversion in the reactivity. In mixtures with a high dioxane content the alcoholates with little hindrance react fastest, whereas in mixtures with high alcohol content the strongly hindered alcoholates react faster.

Nucleophile Substitutionen aromatischer und heterocyclischer Halogenverbindungen mit Aminen wurden gründlich untersucht; kinetische Messungen ergaben einfache Gesetzmäßigkeiten für den Substituenteneinfluß an Substrat und Nucleophil^{2,3)}. Nucleophile

*) Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen.

¹⁾ XI. Mitteil.: H. Grube und H. Suhr, Chem. Ber. **102**, 1570 (1969).

²⁾ H. Suhr und H. Grube, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. **70**, 544 (1966).

³⁾ H. Suhr, Synthese und Reaktionsmechanismen in der Farbstoffchemie, Sauerländer [Aarau, Schweiz], Sonderheft der *Chimia* **9**, 151 (1968).

Substitutionen mit Alkoholaten sind ebenfalls Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, jedoch sind die RG-Konstanten zum Teil recht widersprüchlich⁴⁾. In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob für die Reaktion von Alkoholaten ähnliche Gesetzmäßigkeiten gelten wie für die nucleophile Substitution mit Aminen.

Auch der Einfluß von Lösungsmitteln auf die nucleophile aromatische Substitution ist in den letzten Jahren verschiedentlich untersucht worden⁵⁻⁷⁾. Reaktionen von Nitrohalogenverbindungen mit Aminen zeigten eine starke Beschleunigung durch polare aprotische Lösungsmittel und eine Verlangsamung durch protische Lösungsmittel^{8,9)}. Lösungsmiteleinflüsse auf die nucleophile Substitution mit Alkoholaten sind bisher noch nicht systematisch untersucht worden. Da Substitutionen mit Alkoholaten in der Praxis meistens in Lösungsmittelgemischen ausgeführt werden, wird im folgenden über kinetische Untersuchungen der Umsetzung verschiedener Alkoholate in Dioxan/Alkohol-Gemischen berichtet.

Nebenreaktion bei der Umsetzung von Nitrohalogenverbindungen mit Alkoholaten

Für nucleophile aromatische Substitutionen an Nitroverbindungen mit Alkoholaten finden sich in der Literatur so unterschiedliche Angaben, daß ein Vergleich der Reaktivität von Methylat und Äthylat kaum möglich ist (Tab. 1). Die Uneinheitlich-

Tab. 1. Vergleich der Reaktivität von Methylat in Methanol mit Äthylat in Äthanol

Substrat	$k_{\text{Methylat}}/k_{\text{Äthylat}}$	Lit.
1-Chlor-2,4-dinitrobenzol	0.33	10)
1-Chlor-2,4-dinitronaphthalin	0.46	11)
<i>o</i> -Dinitrobenzol	0.65	12)
<i>o</i> -Dinitrobenzol mit 50% H ₂ O	2.4	12)
2-Chlorpyridin	15	4b)
(1-Chloräthyl)benzol	1.47	10)

keit der Ergebnisse kann eine Folge von unterschiedlichen Substrataktivitäten, Lösungsmiteleinflüssen oder möglicherweise einer Nebenreaktion sein. Für das Vorliegen einer Nebenreaktion sprechen folgende Befunde: Setzt man zum Beispiel 1-Chlor-4-nitrobenzol mit Äthylat in Alkohol/Dioxan-Gemischen um, so bilden

4) 4a) *J. R. Alet* und *B. D. England*, *J. Chem. Soc.* **1961**, 5259. — 4b) *J. Murto*, *Acta Chem. Scand.* **18**, 1029 (1964). — 4c) *M. Liveris* und *J. Miller*, *J. Chem. Soc.* **1963**, 3486. — 4d) *N. B. Chapman* und *D. Q. Russel-Hill*, ebenda **1956**, 1566. — 4e) *G. Illuminati* und *G. Marino*, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1055. — 4f) *C. W. L. Bevan*, *J. Chem. Soc.* **1956**, 254. — 4g) *J. Miller* und *A. J. Parker*, *Aust. J. Chem.* **9**, 382 (1956). — 4h) *J. Miller* und *A. Leahy*, *Chem. Ind. (London)* **1953**, 40. — 4i) *J. F. Bunnett* und *G. Davis*, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 3011 (1954).

5) *A. J. Parker*, *Quart. Rev. (London)* **16**, 163 (1962); *Advan. Phys. Org. Chem.* **5**, 173 (1967); *Chem. Rev.* **69**, 1 (1969).

6) *J. Miller*, *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Kap. 8, Elsevier Amsterdam, London, New York 1968.

7) *Chr. Reichardt*, *Lösungsmittel-Effekte in der organischen Chemie*, Kap. 5, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1969.

8) *H. Suhr*, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **67**, 893 (1963).

9) *H. Suhr*, *Chem. Ber.* **97**, 3277 (1964).

10) *E. D. Hughes*, *C. K. Ingold* und *A. D. Scott*, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1201.

11) *H. W. Talen*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **47**, 329 (1928).

12) *C. A. Lobry de Bruyn* und *A. Steger*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **18**, 41 (1899).

sich stets nur 10–20% der zu erwartenden Menge an Nitrophenetol und Natriumchlorid. Alle Ansätze verfärbten sich nach wenigen Stunden, auch wenn unter Sauerstoff-Ausschluß gearbeitet wurde, und scheiden später braune Niederschläge aus. In Analogie zur Überführung von Nitrobenzol in Azoxybenzol durch Alkoholat¹³⁾ ist anzunehmen, daß als Nebenreaktion bei der Umsetzung von Chlornitrobenzol ebenfalls eine Reduktion der Nitrogruppe auftritt. In welchem Maße die Ergebnisse nucleophiler Substitutionen durch diese Nebenreaktion verfälscht werden, hängt vom Reduktionsvermögen des Alkoholates und der Reaktivität der Halogenverbindung ab. Bei leicht oxidierbaren Verbindungen wie Äthylat und Isopropylat sind besonders starke Störungen zu erwarten. Beim Methylat spielt die Oxidation eine geringe Rolle. Nichtoxidierbare Alkoholate, wie *tert*-Butylat und Phenolat, zeigen keine Nebenreaktionen. Bei besonders reaktiven Substraten, wie 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol und 1-Fluor-4-nitrobenzol, fällt wegen der hohen Substitutionsgeschwindigkeit die Reduktion weniger ins Gewicht.

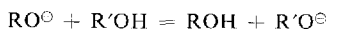
Da Chlorheterocyclen mit Äthylat eine normale Entwicklung von Natriumchlorid zeigen (Tab. 2), wurden für den Vergleich der Alkoholat-Reaktivitäten nur diese Substrate verwendet.

Tab. 2. Reaktion von 2-Chlorchinolin mit Natriumäthylat in absol. Äthanol/Dioxan (16:84).
 $T = 50^{\circ}\text{C}$, $[\text{RCl}] = 1.17 \cdot 10^{-2}$ mol/Liter, $[\text{NaOC}_2\text{H}_5] = 3.26 \cdot 10^{-2}$ mol/Liter

t (min)	$[\text{NaCl}]$ (mol/Liter) $\cdot 10^3$	$k \cdot 10^6$ (Liter \cdot s $^{-1}$ \cdot mol $^{-1}$)
385	3.76	550
416	4.03	560
433	4.80	680
611	5.30	560
1117	7.08	490
1201	7.10	460
1455	7.90	460
1660	8.40	460
2795	9.80	420

Nucleophilie der Alkoholate und Lösungsmittelleffekte

Ein exakter Vergleich der Nucleophilie von verschiedenen Alkoholaten erfordert gleiches Substrat, gleiche Temperatur und gleiches Lösungsmittel. Die Forderung nach dem gleichen Lösungsmittel läßt sich experimentell nicht verwirklichen. Aprotische Lösungsmittel können wegen der geringen Löslichkeit der Alkoholate nicht verwendet werden. Protische Lösungsmittel führen wegen des Protonenaustausches



zu Nebenreaktionen. Um einem konstanten Reaktionsmedium nahezukommen, wurden die Alkoholate in Dioxan unter Zusatz des jeweiligen absoluten Alkohols mit 2-Chlor-4,6-dipiperidino-*s*-triazin umgesetzt (Tab. 3). Dabei sind wegen der geringen Löslichkeit bei *tert*-Butylat und Isopropylat erhebliche Alkoholzusätze erforderlich.

¹³⁾ P. Buck, Angew. Chem. **81**, 136 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 120 (1969).

Tab. 3. Umsetzung von verschiedenen Alkoholaten mit 2-Chlor-4,6-dipiperidino-*s*-triazin in Gemischen aus Dioxan und dem entsprechenden Alkohol bei 50°C

Alkohol Vol.-%	Methylat	Äthylat	Isopropylat	<i>tert</i> -Butylat	Benzylat	Phenolat
			$k \cdot 10^6$ (Liter \cdot s $^{-1}$ \cdot mol $^{-1}$)			
1						17 \pm 0.5
4	66000 \pm 2500					12 \pm 0.1
8	21000 \pm 2000	19000 \pm 500			45000 \pm 1700	8 \pm 0.2
16	5000 \pm 500					
20	2800 \pm 400	3000 \pm 100			4700 \pm 700	
40	620 \pm 50	820 \pm 40	890 \pm 80	\sim 6000 ^{a)}	1200 \pm 80	8.5 \pm 0.2
56	330 \pm 20	450 \pm 20	630 \pm 50	\sim 3000 ^{a)}	550 \pm 30	
88	290 \pm 20	190 \pm 8	580 \pm 40	\sim 3000 ^{a)}	180 \pm 15	
100	240 \pm 30	190 \pm 15	350 \pm 40		130 \pm 20	

a) Die Werte sind unsicher. Die für ein Zeitgesetz 2. Ordnung berechneten *k*-Werte zeigen einen starken Abfall mit fortschreitender Umsetzung.

Tab. 4. Umsetzung von Methylat mit 2-Chlorchinolin und 2-Chlorbenzothiazol in Methanol/Dioxan-Gemischen bei 50°C

Substrat	Methanol (Vol.-%)	$k \cdot 10^6$ (Liter \cdot s $^{-1}$ \cdot mol $^{-1}$)
2-Chlorchinolin	8	4300 \pm 300
	12	1700 \pm 200
	16	1000 \pm 100
	20	500 \pm 70
2-Chlorbenzothiazol	8	111000 \pm 5000
	12	52000 \pm 1000

Tab. 5. Umsetzung von Methylat mit 2-Chlor-4,6-dipiperidino-*s*-triazin in Gemischen aus Dioxan/Methanol bei verschiedenen Temperaturen

Substrat und Alkoholat	Alkohol (Vol.-%)	Temp. (°C)	$k \cdot 10^6$ (Liter \cdot s $^{-1}$ \cdot mol $^{-1}$)	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔS^\ddagger (Clausius)
2-Chlor-4,6-dipiperidino- <i>s</i> -triazin mit Methylat	8	25	950 \pm 60	21	26
	8	50	21000 \pm 2000		
	8	75	200000 \pm 7000		
	20	25	165 \pm 10	21	22
	20	50	2800 \pm 400		
	20	75	30000 \pm 2000		
2-Chlorchinolin mit Äthylat ^{4d)}	100			22.4	10.7
2-Chlorpyrimidin mit Äthylat ^{4d)}	100			16.3	-15.7

Die Daten lassen eine vom Methylat über Äthylat und Isopropylat zum *tert*-Butylat stark zunehmende Reaktionsgeschwindigkeit sowie einen ausgeprägten Einfluß des Lösungsmittels erkennen.

Die RG-Konstante steigt mit zunehmendem Dioxan-Gehalt an, und zwar besonders stark im Bereich hoher Dioxan-Konzentrationen. Ein vergleichbarer Lösungsmittel-effekt wurde auch bei anderen Halogenverbindungen gefunden (Tab. 4). Für die Umsetzung von Chlortriazin mit Methylat wurden ferner Aktivierungsenergien und Entropien bestimmt (Tab. 5). Auffallend ist dabei die stark positive Aktivierungs-entropie in dioxanreichen Lösungen, während in reinem Alkohol bei sehr ähnlich strukturierten Halogenverbindungen eine negative Aktivierungsentropie beobachtet worden ist.

Die Reaktivität der heterocyclischen Halogenverbindungen

Zum Vergleich der Substrataktivität wurde die Umsetzung mit dem besonders gut löslichen Methylat gewählt. Tab. 6 gibt die RG-Konstanten für die Umsetzung von sieben heterocyclischen Halogenverbindungen in Mischungen aus 92 Vol.-% Dioxan und 8 Vol.-% absolutem Methanol wieder. Ein Vergleich dieser Werte mit denen der Umsetzung von Piperidin in DMSO¹⁾ zeigt, daß Methylat in allen Fällen schneller reagiert; im Bereich niedriger RG-Konstanten besteht ein linearer Zusammenhang zwischen den $\log k$ (Abb. 1). Die Chlorpyrimidine und Chlortriazin reagieren jedoch mit Methylat langsamer, als man auf Grund der Reaktivität gegenüber Piperidin erwarten sollte.

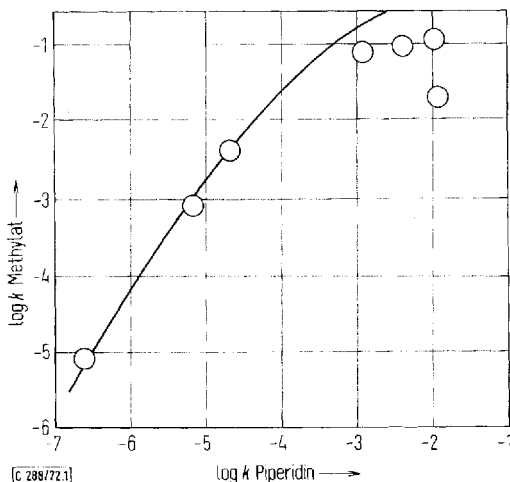


Abb. 1. Nucleophile Substitutionen mit heterocyclischen Halogenverbindungen.
Ordinate: RG-Konstanten der Umsetzung mit Methylat in Methanol/Dioxan, Abszisse: RG-Konstanten der Umsetzung mit Piperidin in Dimethylsulfoxid¹⁾

Diskussion

Die RG-Konstanten der Tab. 3 zeigen einen Anstieg der Reaktivität vom Methylat zum *tert*-Butylat auf den zehnfachen Wert. Für die im Raumannspruch vergleich-

Tab. 6. RG-Konstanten für Umsetzungen von Halogenheterocyclen mit Methylat im Gemisch aus 92% Dioxan und 8% Methanol bei 50°C.
Rechte Spalte: RG-Konstanten für die Umsetzung der gleichen Halogenverbindungen mit Piperidin in DMSO bei 50°C¹⁾

Substrat	$k_2 \cdot 10^6$ (Liter \cdot s ⁻¹ \cdot mol ⁻¹)	$k_2 \cdot 10^6$ (Liter \cdot s ⁻¹ \cdot mol ⁻¹)
2-Chlorpyridin	8.0 \pm 0.1	0.25
2-Chlorchinolin	4300 \pm 250	22.3
2-Chlorthiazol	830 \pm 50	7.06
2-Chlorbenzothiazol	111000 \pm 5000	11500
2-Chlor-4,6-dimethylpyrimidin	81000 \pm 2500	1230
4-Chlor-2,6-dimethylpyrimidin	90000 \pm 2200	4200
2-Chlor-4,6-dipiperidino-s-triazin	21000 \pm 1900	12200

baren primären Amine, Methylamin bis *tert*-Butylamin, fanden wir bei der Substitution von 1-Fluor-4-nitrobenzol in Dimethylsulfoxid ein Absinken der RG-Konstante um den Faktor 500¹⁴⁾.

Auf Grund induktiver Effekte ist ein gleichmäßiger Anstieg der Nucleophilie vom Methylat zum *tert*-Butylat zu erwarten. Sterische Effekte sollten dagegen die Reaktivität vom Methylat zum *tert*-Butylat stark herabsetzen. Die RG-Konstanten der Alkoholate zeigen keinen eindeutigen Zusammenhang mit den Taftschen induktiven Konstanten σ^* ¹⁵⁾. Mit zunehmender sterischer Behinderung (fallende E_s -Werte¹⁵⁾) nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit annähernd linear zu. Dies läßt sich durch den Einfluß des Lösungsmittels erklären. Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt entsteht aus Substrat und Alkoholat eine Zwischenverbindung (Meisenheimer-Komplex). Dazu müssen die Alkoholate desolvatisiert werden. Aus sterischen Gründen ist *tert*-Butylat durch *tert*-Butylalkohol wesentlich schwächer solvatisiert als Methylat durch Methanol. Die Desolvatation von *tert*-Butylat erfordert somit weniger Energie und begünstigt die Butylat-Reaktion. Dieser Effekt überwiegt bei der Anlagerung des Alkoholates an das Substrat die Erschwerung durch raumerfüllende Gruppen, wie sie bei der Substitution durch primäre Amine beobachtet wurde¹⁴⁾.

Für die Reaktion zwischen Ionen und Molekülen kann man schreiben¹⁶⁾

$$\ln k = \ln k_0 + \frac{N \cdot z^2 \cdot e^2}{2\epsilon R T} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r^+} \right) \quad (1)$$

wobei $z \cdot e$ die Ladung des Ions, ϵ die Dielektrizitätskonstante des Mediums und r bzw. r^+ die Radien des Ions bzw. des aktivierten Komplexes sind. Die Gleichung sagt eine lineare Zunahme der RG-Konstanten mit $1/\epsilon$ voraus. Abb. 2 zeigt, daß die RG-Konstante zwar mit $1/\epsilon$ zunimmt, ein lineares Verhalten der Kurven aber nur in mittleren Mischungsbereichen gefunden wird. Alkoholreiche und dioxanreiche Mischungen zeigen deutliche Abweichungen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß kein dielektrisches Kontinuum vorliegt, wie es für die Anwendung von Gleichung (1)

¹⁴⁾ H. Suhr, Liebigs Ann. Chem. **687**, 175 (1965).

¹⁵⁾ R. W. Taft, jr. in Steric Effects in Organic Chemistry, Kap. 13, M. S. Newman (Ed.), John Wiley, New York 1956.

¹⁶⁾ M. Born, Z. Physik **1**, 45 (1920).

vorausgesetzt wird. Aus Abb. 2 ist ferner ersichtlich, daß Umsetzungen mit Methylat, Äthylat und Benzylat stärker von der Lösungsmittelpolarität abhängen als solche mit Isopropylat, *tert*-Butylat und Phenolat.

Die unterschiedliche Neigung des linearen Kurvenbereichs entspricht der Erwartung. Nach Formel (1) wird mit zunehmender Größe des Ions die Abhängigkeit der RG-Konstante von $1/\epsilon$ geringer. Die starken Abweichungen in dioxanreichen und alkoholreichen Lösungsmitteln gehen dabei zum Teil auf spezifische Lösungsmittelleffekte zurück. Wegen der geringeren Solvatationsfähigkeit von Dioxan sind die Alkoholatmoleküle vermutlich bis in den Bereich dioxanreicher Mischungen bevorzugt von Alkoholmolekülen umgeben. Erst bei sehr hohem Dioxangehalt konkurrieren die Äthermoleküle wirksam mit den Alkoholmolekülen. Dadurch wird die Solvathülle der Ionen aufgelockert und ihre Nucleophilie erhöht. Die Nichtlinearität im Bereich hoher Alkoholkonzentrationen ist vermutlich durch die Dissoziation der Alkoholat-Ionen-Paare und eine höhere Nucleophilie der freien Ionen bedingt.

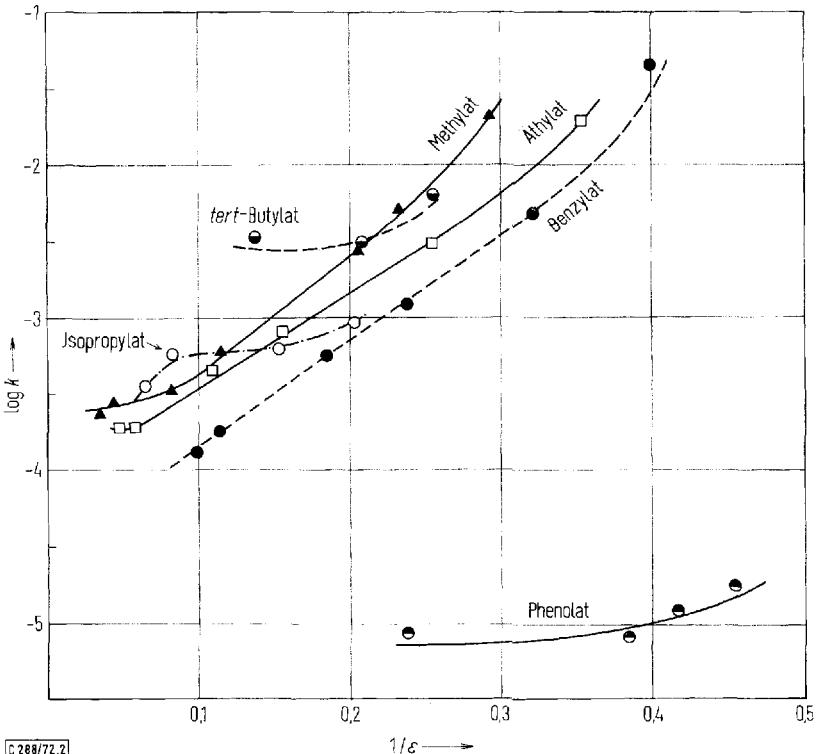


Abb. 2. Abhängigkeit der RG-Konstanten von der Dielektrizitätskonstante für die Umsetzung von verschiedenen Alkoholaten mit 2-Chlor-4,6-dipiperidino-*s*-triazin in Gemischen aus Dioxan und dem jeweiligen Alkohol

Der geringe Lösungsmittelleffekt bei Phenolat ist vermutlich durch die Verteilung der Ladung auf das aromatische System und die dadurch bedingte schlechte Solvation verursacht. Die geringe Steigung der Kurve in Abb. 2 für die Reaktion von

Isopropylat und *tert*-Butylat ist eine Folge der Größe der Alkoholatmoleküle. Die Überschneidung der Kurven von *tert*-Butylat und Isopropylat mit denen der anderen Alkoholate führt zu einer Umkehr der Reaktivitätsreihe. In alkoholreichen Mischungen reagieren Isopropylat und *tert*-Butylat rascher als Methylat, in dioxanreichen Mischungen ist dagegen Methylat am reaktivsten.

Für die übrigen untersuchten Alkoholate findet man stets die auf Grund des Zusammenwirkens von induktiven und sterischen Effekten zu erwartende Reihenfolge Methylat > Äthylat > Benzylat.

Lösungsmittelleffekte können auch die Halogenverbindungen beeinflussen, jedoch spielt dieser Effekt nur eine untergeordnete Rolle. Die positiven Aktivierungs-entropien weisen auf die entscheidende Bedeutung der Desolvatation der Base hin.

Die Unterschiede in der Reaktivität der heterocyclischen Halogenverbindungen gegenüber Methylat in Methanol/Dioxan und Piperidin in Dimethylsulfoxid (Abb. 1) haben vermutlich zwei Ursachen. Einmal werden in Methanol Stickstoffverbindungen und in besonders starkem Maße das 4-Chlor-2,6-dipiperidino-*s*-triazin solvatisiert und dadurch in ihrer Reaktivität herabgesetzt. Andererseits ist die nucleophile aromatische Substitution mit Amininen basenkatalysiert^{8,17,18}. Die Piperidinogruppen am 4-Chlor-2,6-dipiperidino-*s*-triazin und möglicherweise auch die Stickstoffatome in den Chlorpyrimidinen können daher intramolekular die Substitution mit Amininen begünstigen.

Der Professor Dr. Zerweck-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Der Reaktionsablauf wurde durch potentiometrische Titration des freiwerdenden Chlorids verfolgt (automatische Titrationseinrichtung von Radiometer, Kopenhagen). Als Meßkette diente ein Reinstsilberstab (99.999% Ag-Degussa) in Kombination mit einer gesättigten Hg/Hg₂SO₄-Standardelektrode. Messungen mit einer geeichten Salzsäurelösung zeigten, daß Zusätze von Dioxan und Alkohol die Reproduzierbarkeit der Titration mit einer maximalen Fehlergrenze von 1% nicht verändern. Die Temperatur wurde mit einem Ultrathermostaten der Firma Lauda auf $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ eingestellt. Im Handschuhkasten unter Stickstoff wurde die Reaktionslösung in Proben von je 1 ml in Glasampullen eingefüllt und danach abgeschmolzen. In bestimmten Zeitabständen wurde eine Ampulle aus der Thermostatenflüssigkeit herausgenommen und die Reaktion durch Zugabe von 1/10 *N* HNO₃ abgestoppt. Nach Zugabe von etwa 8 ml Wasser und 1 ml Aceton (reinst) wurde die potentiometrische Titration durchgeführt.

Lösungsmittel: Dioxan wurde mit Salzsäure gekocht, mit NaOH-Plätzchen geschüttelt, von der wäßr. Phase abgetrennt, mit Natrium aufgeköcht und anschließend über eine 80 cm lange Kolonne mit V4A-Ringen destilliert¹⁹. Im folgenden wird diese Kolonne mit KX bezeichnet. Sdp. 102°C (Lit.¹⁹): 101.32°C). Alle Alkohole mit Ausnahme von Phenol waren von Merck (p.a.).

¹⁷) J. F. Bunnett und J. J. Randall, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6020 (1958).

¹⁸) H. Suhr, Chem. Ber. **97**, 3277 (1964).

¹⁹) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. I/2, S. 816, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

Methanol wurde über mit Jod aktivierten Magnesiumspänen gekocht und über KX abdestilliert²⁰⁾. Sdp. 64°C/760 Torr (Lit.²¹⁾: Sdp. 64.65°C/760 Torr). Äthanol wurde mit Phthalsäurediäthylester und Natrium versetzt, 1 h gekocht und über KX abdestilliert²²⁾. Sdp. 78°C (Lit.²³⁾: Sdp. 78.3°C/760 Torr). Isopropylalkohol wurde über Calciumchlorid und über reinem Bariumoxid gekocht, abdestilliert und anschließend über KX fraktioniert²⁴⁾. Sdp. 81.6°C (Lit.²⁵⁾: Sdp. 82.39°C/760 Torr). *tert*-Butylalkohol wurde nach mehrstdg. Sieden über Bariumoxid über eine 1-m-Vigreux-Kolonnen abdestilliert²⁶⁾, Sdp. 82°C (Lit.²⁷⁾: 82.5°C). Benzylalkohol wurde unter Stickstoff über eine 1-m-Vigreux-Kolonnen fraktioniert²⁴⁾. Sdp. 204°C (Lit.²⁸⁾: Sdp. 203°C/754 Torr). Phenol wurde zweifach bei vermindertem Druck destilliert, Sdp. 94°C (Lit.²⁹⁾: Sdp. 70°C/8.4 Torr).

Substrate: 2-Chlorpyridin (EGA-Chemie) wurde zweimal über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert. Sdp. 171°C (Lit.³⁰⁾: 171–171.5°C). 2-Chlorchinolin (EGA-Chemie) wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus tiefsiedendem Petroläther gereinigt, Schmp. 35–36°C (Lit.³¹⁾: 37–38°C). 2-Chlorthiazol (EGA-Chemie) wurde i. Vak. über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert. Sdp. 49°C/18 Torr (Lit.³²⁾: Sdp. 144–144.5°C/760 Torr). 2-Chlorbenzothiazol (EGA-Chemie) wurde wie 2-Chlorthiazol gereinigt. Sdp. 120°C/18 Torr (Lit.³³⁾: Sdp. 133–134°C/21 Torr). 2-Chlor-4,6-dimethylpyrimidin (a) und 4-Chlor-2,6-dimethylpyrimidin (b) wurde nach *Overberger* und *Kogon*³⁴⁾ hergestellt. Sdp. (a) 94°C/11 Torr, Schmp. 36–37°C (Lit.³⁵⁾: Schmp. 38°C), Sdp. (b) 71–72°C/14 Torr (Lit.³⁶⁾: Sdp. 182°C/760 Torr).

2-Chlor-4,6-dipiperidino-*s*-triazin in sehr hohem Reinheitsgrad wurde freundlicherweise von der Firma *Thomae GmbH* zur Verfügung gestellt.

Endprodukte: Die Umsetzungsprodukte von 2-Chlor-4,6-dipiperidino-*s*-triazin mit Methylat, Äthylat, Isopropylat und Phenolat wurden hergestellt, indem äquimolare Mengen von Alkoholat und Substrat in einem Dioxan/Alkohol-Gemisch auf 50°C in abgeschmolzenen Glasampullen erwärmt wurden. Nach beendeter Reaktion fiel beim Verdünnen mit Wasser das Reaktionsprodukt in meist sehr guten Ausbeuten kristallin an. Die Kristalle wurden aus tiefsiedendem Petroläther und Äthanol umkristallisiert. Bei der Darstellung wurde vorwiegend auf die Reinheit des Produktes, nicht aber auf eine exakte Bestimmung der Ausbeute Wert gelegt.

2-Methoxy-4,6-dipiperidino-*s*-triazin, Schmp. 90°C.

$C_{14}H_{23}N_5O$ (277.4) Ber. C 60.62 H 8.36 Gef. C 60.85 H 7.76

²⁰⁾ H. Lund und J. Bjerrum, Ber. Deut. Chem. Ges. **64**, 210 (1931).

²¹⁾ J. Timmermans und Hennault-Roland, J. Chim. Phys. **27**, 412 (1930).

²²⁾ E. L. Smith, J. Chem. Soc. **1927**, 1288.

²³⁾ C. B. Kretschmer und R. Wiebe, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1794 (1949).

²⁴⁾ J. H. Mathews, J. Amer. Chem. Soc. **48**, 562 (1926).

²⁵⁾ J. A. V. Butler, C. N. Ramchandani und D. W. Thomson, J. Chem. Soc. **1935**, 282.

²⁶⁾ G. S. Parks und C. T. Anderson, J. Amer. Chem. Soc. **48**, 1506 (1926).

²⁷⁾ J. Timmermans und Y. Delcourt, J. Chim. Phys. **31**, 107 (1934).

²⁸⁾ A. J. Vogel, J. Chem. Soc. **1948**, 1814.

²⁹⁾ A. R. Martin und C. M. George, J. Chem. Soc. **1933**, 1413.

³⁰⁾ T. B. Grave, J. Amer. Chem. Soc. **46**, 1466 (1924).

³¹⁾ P. Friedlaender und H. Ostermaier, Ber. Deut. Chem. Ges. **15**, 333 (1882).

³²⁾ P. Schatzmann, Liebigs Ann. Chem. **261**, 10 (1891).

³³⁾ A. B. Hofmann, Ber. Deut. Chem. Ges. **13**, 9 (1880).

³⁴⁾ C. G. Overberger und I. C. Kogon, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1065 (1954).

³⁵⁾ St. Angerstein, Ber. Deut. Chem. Ges. **34**, 3956 (1901).

³⁶⁾ K. F. M. Schmidt, Ber. Deut. Chem. Ges. **35**, 1576 (1902).

2-Äthoxy-4,6-dipiperidino-s-triazin, Schmp. 77°C.

$C_{15}H_{25}N_5O$ (291.4) Ber. C 61.82 H 8.65 Gef. C 62.44 H 8.76

2-Isopropoxy-4,6-dipiperidino-s-triazin, Schmp. 97–98°C.

$C_{16}H_{27}N_5O$ (305.4) Ber. C 62.92 H 8.91 Gef. C 62.54 H 8.45

2-Phenoxy-4,6-dipiperidino-s-triazin, Schmp. 116–117°C.

$C_{19}H_{25}N_5O$ (339.4) Ber. C 67.23 H 7.42 Gef. C 66.60 H 7.79

Für die Darstellung von 2-*tert*-Butoxy-4,6-dipiperidino-s-triazin (a) und 2-Benzyloxy-4,6-dipiperidino-s-triazin (b) wurde nach Ablauf der Reaktion Dioxan und *tert*-Butylalkohol bzw. Benzylalkohol i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde mit wenig niedrigsiedendem Petroläther ausgeschüttelt. Die Reaktionsprodukte kristallisierten aus dem Petroläther aus und wurden aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert.

(a) Schmp. 116°C.

$C_{17}H_{29}N_5O$ (319.5) Ber. C 63.91 H 9.15 Gef. C 62.98 H 9.02

(b) Schmp. 88–89°C.

$C_{20}H_{27}N_5O$ (353.5) Ber. C 67.20 H 7.66 Gef. C 67.18 H 7.63

2-Chlorpyridin, 2-Chlorchinolin, 2-Chlorthiazol und 4-Chlor-2,6-dimethylpyrimidin wurden mit Methylat in Methanol/Dioxan auf 50°C erwärmt. Nach Ablauf der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rest mit Benzol und niedrigsiedendem Petroläther versetzt, vom Natriumchlorid abfiltriert, vom Lösungsmittel befreit und fraktioniert.

2-Methoxy-pyridin, Sdp. 146°C (Lit.³⁰): 142.4°C).

2-Methoxychinolin, Sdp. 249°C (Lit.³¹): 247°C).

2-Methoxythiazol, Sdp. 146°C (Lit.³⁷): 142–146°C).

4-Methoxy-2,6-dimethylpyrimidin, Sdp. 176°C.

$C_7H_{10}N_2O$ (138.2) Ber. C 60.85 H 7.30 Gef. C 60.34 H 7.14

Die Darstellung der Methoxyderivate von 2-Chlorbenzothiazol und 2-Chlor-4,6-dimethylpyrimidin erfolgte in der oben angegebenen Weise, nur daß hier aus tiefsiedendem Petroläther umkristallisiert wurde.

2-Methoxybenzothiazol, Schmp. 33°C (Lit.³⁸): 34°C).

2-Methoxy-4,6-dimethylpyrimidin, Schmp. 35°C.

$C_7H_{10}N_2O$ (138.2) Ber. C 60.85 H 7.30 Gef. C 60.63 H 7.06

Berechnung der kinetischen Ansätze: Die Umsetzungen der Chlorheterocyclen mit Alkoholaten verlaufen quantitativ. Um Einwaage- und Pipettierungsfehler auszuschalten, wurden in die Berechnungen der *k*-Werte nur die bei 10 Halbwertszeiten bestimmten experimentellen Endwerte eingesetzt. Lediglich bei der sehr langsamen Umsetzung mit Phenolat wurde der berechnete Endwert verwendet.

³⁷) K. Ganapathi und K. D. Kulkarni, Proc. Indian Acad. Sci. **37A**, 758 (1953).

³⁸) J. D. Kendall und H. G. Suggate, J. Chem. Soc. **1949**, 1503.