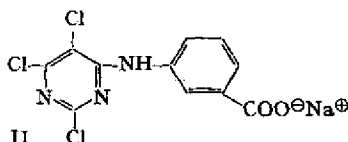
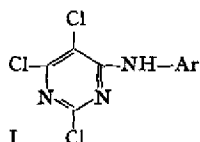


## 50. Zur Kinetik nucleophiler Reaktionen an 2,5,6-Trichlorpyrimidyl-4-arylaminen

von H. Ackermann

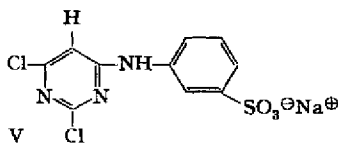
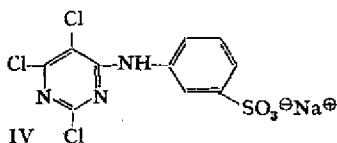
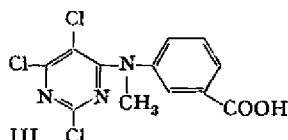
(9. X. 65)

In einer früheren Arbeit [1] wurde über die Umsetzung von Trichlorpyrimidylarylaminen I mit Alkoholaten berichtet und dabei gezeigt, dass aus dem kinetischen Verhalten dieser Verbindungen gefolgert werden muss, dass die Brücken-NH-Gruppe saure Eigenschaften besitzt, was denn auch spektrophotometrisch und durch Titration bestätigt werden konnte. Es wurde ferner am Beispiel der Hydrolyse der Verbindung II bei 90° dargelegt, dass die pH-Abhängigkeit der Reaktion über einen



grossen Bereich beschrieben werden kann, wenn man annimmt, dass die deprotonierte Molekel praktisch nicht hydrolysiert wird.

Es schien uns nun wünschenswert, die Hydrolyse einiger weiterer Modellverbindungen zu untersuchen. Vor allem sollte noch gezeigt werden, dass beim Ersatz der Brücken-NH-Gruppe durch eine -NCH<sub>3</sub>-Gruppe die pH-Abhängigkeit der Reaktions-

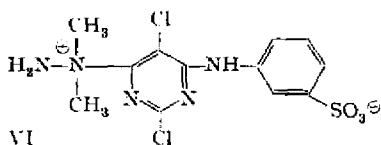


geschwindigkeit völlig normal wird. Zu diesem Zweck haben wir die Verbindung III synthetisiert. Ferner wurden noch die Trichlorpyrimidylverbindung IV und die Dichlorpyrimidylverbindung V in die Untersuchung miteinbezogen. Für diesen Vergleich wurde eine Reaktionstemperatur von 60° gewählt.

Diese Verbindungen wurden durch Kondensation von 2,4,6-Trichlor- und 2,4,5,6-Tetrachlor-pyrimidin mit *m*-Aminobenzolsulfonsäure bzw. *N*-Methyl-*m*-aminobenzoesäure in wässriger Lösung hergestellt. Die Stellung der Arylamino-gruppe in den Pyrimidinverbindungen wurde auf Grund der früheren Untersuchungen angenommen.

Um die nucleophile Substitution an Trichlorpyrimidylamino-Verbindungen noch besser kennen zu lernen, wurde auch die Kinetik der an sich bekannten Quaternisierung mit NN-Dimethylhydrazin [2] untersucht. Auch hier sollte die Acidität der NH-Gruppe die pH-Abhängigkeit beeinflussen, so dass eine weitere Überprüfung unserer Vorstellungen möglich war. DAWSON [3] hat die Quaternisierungsreaktion anhand von Monochlortriazin-Farbstoffen studiert, wobei er jedoch die pH-Abhängigkeit nicht recht interpretieren konnte. Um einfachere Verhältnisse zu schaffen, haben wir mit den Modellverbindungen III und IV gearbeitet.

Nachdem sich gezeigt hat, dass die Dimethylhydrazoniumgruppe eine bessere Abgangsgruppe als das Chlor ist, interessierte uns natürlich ein Vergleich der Hydrolysegeschwindigkeit von Verbindung III mit jener der quaternären Verbindung VI,



die durch Umsetzen von IV mit Dimethylhydrazin in wässriger Lösung hergestellt wurde. Die Stellung der Hydrazoniumgruppe ist dabei allerdings nicht gesichert.

**Messmethodik.** – Die Geschwindigkeit der Hydrolyse wurde, wie in der früheren Arbeit [1] durch Titration des abgespaltenen Chlors verfolgt. Die Gegenwart von Dimethylhydrazin stört die potentiometrische Bestimmung mittels der Silberelektrode, doch wurden einwandfreie Resultate erzielt, wenn das Hydrazin in schwefelsaurer Lösung mit Natriumnitrit und anschliessend die überschüssige salpetrige Säure mit Sulfamidsäure zerstört wurden.

Die Hydrolyse der Verbindung VI wurde mit Hilfe der UV.-Spektren verfolgt, wobei nach der von DEWAR & URCH [4] angegebenen Methode jeweils die Konzentration an Ausgangsmaterial und Verseifungsprodukt bestimmt wurde<sup>1)</sup>.

Alle Reaktionen wurden bei konstantem pH, das durch Puffer eingestellt war, durchgeführt. Durch Zugabe von Natriumnitrat wurde die ionale Stärke ungefähr konstant gehalten.

**Diskussion der Ergebnisse.** – a) *Hydrolyse.* Fig. 1 zeigt einen Vergleich der pH-Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit bei 60° für die Verbindungen III und IV, die sich im wesentlichen dadurch unterscheiden, dass IV eine –NH-Gruppe und III eine –NCH<sub>3</sub>-Gruppe zwischen Pyrimidin- und Aryl-Ring enthält. Der Logarithmus der bei konstantem pH-Wert ermittelten Reaktionskonstanten 1. Ordnung  $k_s$  ist dabei als Funktion des pH-Werts aufgezeichnet. Für den Fall, dass die Hydrolyse eine Reaktion 1. Ordnung in Bezug auf die Hydroxylionenkonzentration ist, muss sich eine Gerade mit der Neigung 1 ergeben. Dies ist für die Verbindung III innerhalb der Fehlergrenze über einen grossen pH-Bereich erfüllt. Die pH-Abhängigkeit der Hydrolyse von Verbindung IV wird über den gesamten untersuchten Bereich richtig beschrieben, wenn man den Berechnungen die in der früheren Arbeit [1] abgeleitete Formel:

$$k_s = k_{HA} \cdot \frac{K_L}{K_{HA} + [H]}, \quad (1)$$

worin  $K_L$  das Ionenprodukt des Wassers,  $K_{HA}$  die Aciditätskonstante der Verbindung HA, und  $k_{HA}$  die Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung für die undissoziierte Ver-

<sup>1)</sup> Diese Messungen und Berechnungen wurden von Herrn Dr. H. BRAUN durchgeführt, wofür ich ihm hier bestens danke.

bindung bedeuten, zugrunde legt und für die Aciditätskonstante  $K_{HA}$  einen Wert von  $4 \cdot 10^{-4}$  ( $pK_{HA} = 10,4$ ) einsetzt.

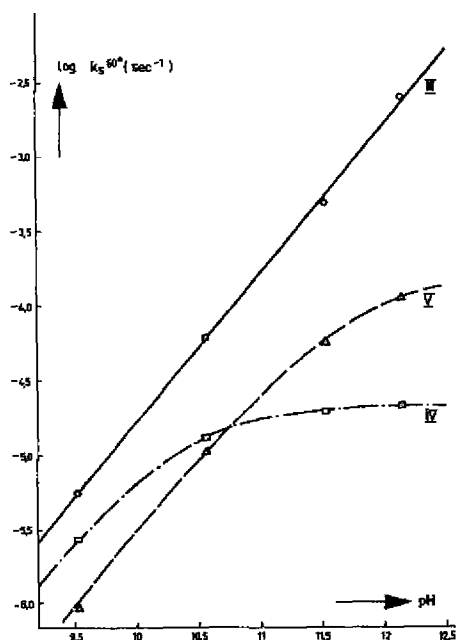


Fig. 1. pH-Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit von 4-(*N*-Methyl-*N*-*m*-carboxyphenylamino)-2,5,6-trichlor-pyrimidin (III), 4-(*m*-Sulfophenylamino)-2,5,6-trichlor-pyrimidin (IV) und 4-(*m*-Sulfophenylamino)-2,6-dichlor-pyrimidin (V) bei 60°

Die Hydrolysegeschwindigkeit wurde auch bei 40° gemessen. Die Resultate sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Tabelle 1.  $k_6$ -Werte für die Trichlorpyrimidylamino-Verbindung IV bei 40°

pH	9,37	10,00	10,57	12,54
$k_6 \cdot 10^7$ (s <sup>-1</sup> )	1,3	3,9	10,0	28,3

Aus den Werten von  $k_6$  errechnet man nach (1) einen  $pK$ -Wert von 10,8. Durch UV.-spektroskopische Bestimmung unter gleichen Bedingungen wurde für die Verbindung IV ebenfalls ein  $pK$ -Wert von 10,8 ermittelt. Die beiden Methoden führen demnach zum gleichen Ergebnis. Dies zeigt, dass die Hydrolyse von Trichlorpyrimidylaminen eine Reaktion 1. Ordnung sowohl in Bezug auf die nicht dissoziierte Partikel HA als auch in Bezug auf die Hydroxylionen ist.

In Fig. 1 ist auch noch die pH-Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit für die Dichlorpyrimidylamino-Verbindung V eingezeichnet. Spektroskopisch wurde bei 20° für V ein gegenüber IV um 1,4 Einheiten höherer  $pK$ -Wert gefunden [1]. Aus den kinetischen Daten (bei 60°) errechnet sich für V ein  $pK$ -Wert von 11,9, was eine Differenz von 1,5 ergibt. Auch hier stimmen die spektroskopischen Befunde recht gut mit den kinetischen überein.

Ein Vergleich der pH-Abhängigkeit der Hydrolyse für die Verbindungen IV und V zeigt recht deutlich den komplexen Einfluss von Substituenten auf die Reaktivität. Durch den Ersatz des Wasserstoffs in 5-Stellung des Pyrimidins durch ein Chloratom

wird sowohl die Elektronendichte am reaktionsfähigen C-Atom des Pyrimidinrings, als auch an der Brücken-NH-Gruppe herabgesetzt. Die Verbindung IV ist, solange sie nicht dissoziiert, reaktionsfähiger als V. Da aber gleichzeitig ihr pK-Wert niedriger ist, findet man im stärker alkalischen Bereich umgekehrt eine höhere Reaktivität für die Verbindung V. Dies zeigt, dass nur durch eine genauere Analyse der Reaktionsgeschwindigkeit die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Reaktivität richtig erfasst werden können.

b) *Umsetzungen mit NN-Dimethylhydrazin.* Die Trichlorpyrimidylamino-Verbindungen III und IV wurden bei 40° in Pufferlösungen mit Dimethylhydrazin, in 10fachem Überschuss angewendet, umgesetzt. Man erhält jeweils eine Reaktion 1. Ordnung, die durch die Geschwindigkeitskonstante  $k'_q$  charakterisiert wird.

Zum Studium der Quaternisierungsreaktion wurde Dimethylhydrazin gewählt, da es nur sehr wenig basisch ist (Dissoziationskonstante =  $3,9 \cdot 10^{-7}$  [3]) und deshalb im untersuchten Bereich von pH > 9 durch seine Basizität die pH-Abhängigkeit nicht beeinflusst.

Da neben der Quaternisierung gleichzeitig auch die direkte Hydrolyse der Ausgangsverbindung, insbesondere in stark alkalischen Lösungen und bei Verbindung III, eine Rolle spielt und beide Reaktionen durch die Titration der abgespaltenen Chlor-Ionen erfasst werden, muss die experimentell bestimmte Konstante  $k'_q$  korrigiert werden. Zu diesem Zweck wurde die Hydrolyse unter gleichen Bedingungen, jedoch ohne Zusatz von Hydrazin verfolgt, wobei die Konstanten  $k_s$  erhalten wurden. Unter der Annahme, dass das Dimethylhydrazin die direkte Hydrolyse nicht beeinflusst, ergibt sich

$$k_q = k'_q - k_s. \quad (2)$$

Die Werte für die Verbindungen III und IV sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.  $k'_q$ ,  $k_s$  und  $k_q$ -Werte für die Trichlorpyrimidylamino-Verbindungen III und IV

	pH	$k'_q \cdot 10^6$ (s <sup>-1</sup> )	$k_s \cdot 10^6$ (s <sup>-1</sup> )	$k_q \cdot 10^6$ (s <sup>-1</sup> )
III	9,12	22	0,01	22
	10,60	27	0,2	27
	11,62	38	2,2	36
	12,54	92	46	46
IV	9,12	25,5	0,01	25,5
	9,60	24,5	0,02	24,3
	9,96	25,5	0,04	25,1
	10,37	22,5	0,07	21,8
	11,13	13,2	0,19	13,0
	11,62	6,65	0,21	6,44
	12,00	3,11	0,30	2,81
	12,54	1,30	0,28	1,02

Falls nun die Trichlorpyrimidylamino-Verbindung keine sauren Eigenschaften aufweist, sollte die Quaternisierungsreaktion pH-unabhängig sein. Enthält die Verbindung jedoch eine dissoziationsfähige NH-Brückengruppe, so wird

$$-\frac{dc}{dt} = k_q^{(HA)} \cdot [HA] + k_q^{(A)} \cdot [A], \quad (3)$$

wobei  $[HA]$  die Konzentration an undissoziierter und  $[A]$  an dissoziierter Verbindung und  $k_q^{(HA)}$  und  $k_q^{(A)}$  die Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung sind. Drückt man  $[HA]$  und  $[A]$  durch die Totalkonzentration  $c = [HA] + [A]$  aus und setzt für die Aciditätskonstante  $K_{HA} = \frac{[H] \cdot [A]}{[HA]}$ , so erhält man

$$-\frac{dc}{dt} = k_q \cdot c = \underbrace{\left[ k_q^{(HA)} \cdot \frac{1}{\frac{K_{HA}}{[H]} + 1} + k_q^{(A)} \cdot \frac{1}{\frac{[H]}{K_{HA}} + 1} \right]}_{k_q} \cdot c \quad (4)$$

Unter der Voraussetzung, dass nur die Form HA genügend reaktionsfähig ist, gilt

$$k_q = k_q^{(HA)} \cdot \frac{1}{\left(\frac{K_{HA}}{[H]} + 1\right)} \quad (5)$$

Das Resultat der Untersuchung ist in Fig. 2 veranschaulicht. Der Logarithmus der Konstanten  $k_q$  ist wiederum als Funktion des pH-Wertes aufgezeichnet. Das unterschiedliche Verhalten der Verbindungen III und IV ist ohne weiteres ersichtlich. Die pH-Abhängigkeit für IV lässt sich beschreiben, wenn für  $pK_{HA}$  ein Wert von 11,1 eingesetzt wird, wie dies durch die ausgezogene Kurve, welche die berechnete pH-Abhängigkeit entsprechend Gleichung (5) wiedergibt, recht gut zum Ausdruck kommt. Der aus den Umsetzungen mit Dimethylhydrazin gefundene  $pK$ -Wert stimmt allerdings nicht ganz mit dem aus den Hydrolyseversuchen und dem spektroskopisch ermittelten (10,8) überein.

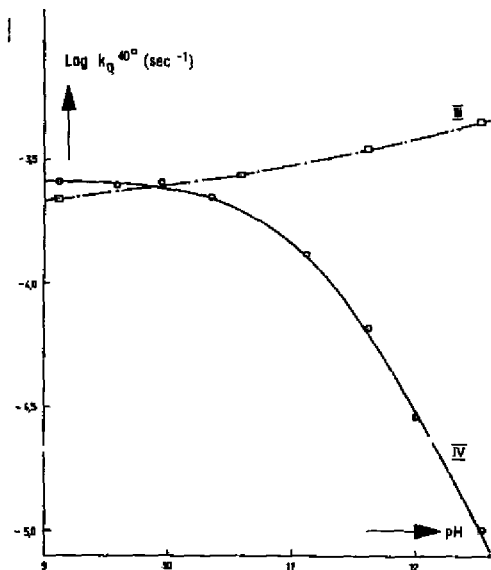


Fig. 2. pH-Abhängigkeit der Quaternisierungsreaktion von 4-(N-Methyl-N-m-carboxyphenylamino)-2,5,6-trichlor-pyrimidin (III) bzw. 4-(m-Sulfophenylamino)-2,5,6-trichlor-pyrimidin (IV) mit N,N-Dimethylhydrazin bei 40°

Die Ursache für diese kleine, aber wohl ausserhalb der experimentell bedingten Fehler liegende Abweichung ist noch nicht geklärt. Zwar wäre denkbar, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt nicht die Addition des Dimethylhydrazins,

sondern die Abspaltung des Chlor-Ions aus dem MEISENHEIMER'schen Zwischenprodukt ist. Vor allem muss jedoch eine der Quaternisierung parallel verlaufende, besonders im alkalischen Bereich begünstigte Nebenreaktion, wie z. B. eine Umsetzung mit der  $\text{NH}_2$ -Gruppe des Dimethylhydrazins, in Betracht gezogen werden. Dies geht auch aus der pH-Abhängigkeit der Quaternisierung der Verbindung III hervor, die pH-unabhängig sein sollte, mit zunehmendem pH-Wert jedoch geringfügig beschleunigt wird. Eine weitere Abklärung ist noch notwendig.

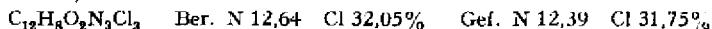
c) *Hydrolyse der quaternären Verbindungen.* Die Hydrolyse der quaternären Verbindung VI bei  $40^\circ$  verläuft in den stärker alkalischen Pufferlösungen sehr schnell, so dass die Genauigkeit der Messungen nicht mehr besonders gross ist. Tabelle 3 orientiert über die gefundenen Werte. Legt man die nach Gleichung (1) berechnete Kurve für die pH-Abhängigkeit so, dass die experimentell bestimmten Punkte möglichst wenig davon abweichen, so findet man einen pK-Wert von 10,4. Verbindung VI hat, wie dies auch zu erwarten war, saure Eigenschaften und ist sogar eine deutlich stärkere Säure als die Ausgangsverbindung IV. Erstaunlich ist aber vor allem die aussergewöhnlich grosse Steigerung der Reaktivität, ausgedrückt durch die  $k_{\text{HA}}$ -Werte. Das Verhältnis  $k_{\text{HA}}(\text{VI})/k_{\text{HA}}(\text{IV})$  ist  $3 \cdot 10^3$ , d. h. bei pH 10 sinkt die Halbwertszeit von 500 Std. für IV auf 11 Min. für VI.

Tabelle 3.  $k_{\text{H}}$ -Werte für die quaternäre Verbindung VI

pH	9,12	10,04	11,50	12,35
$k_{\text{H}} \cdot 10^4 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	2,0	10,3	37	45

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>

*4-(N-Methyl-N-m-carboxyphenylamino)-2,5,6-trichlor-pyrimidin (III).* 15,1 g 3-N-Methylaminobenzoesäure ( $1/10$  Mol) wurden in 200 ml Wasser mit Natronlauge neutral gelöst. Nach dem Zufügen von 21,8 g 2,4,5,6-Tetrachlorpyrimidin ( $1/10$  Mol) wurde unter Rühren auf  $70-75^\circ$  erwärmt und durch Zutropfen von Sodalösung der pH-Wert zwischen 5,5 und 6,5 gehalten. Nach 4 Std. wurde gekühlt, mit Säure ein pH-Wert von 4 eingestellt, die ausgefallene Verbindung abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde aus Chlorbenzol umkristallisiert. Smp.  $227^\circ$  (unkorr.).



Die acidimetrische Titration ergab den richtigen Äquivalenzpunkt.

*4-(m-Sulfophenylamino)-2,5,6-trichlor-pyrimidin, Na-Salz (IV).* 17,3 g Metanilsäure ( $1/10$  Mol) wurden in 100 ml Wasser bei pH 5,5 und  $40^\circ$  gelöst. Dann wurden 21,8 g Tetrachlorpyrimidin, gelöst in 50 ml Aceton, zugegeben und die Kondensation während 6 Std. bei  $40-45^\circ$  und pH 5,5–6,5 durchgeführt. Das Natriumsalz der Verbindung wird durch Zugabe von  $\text{NaNO}_3$  abgeschieden. Durch nochmaliges Lösen in Wasser und Ausfällen mit  $\text{NaNO}_3$  erhält man ein Produkt, das frei von ionogenem Chlor ist

Org. gebundenes Chlor: 23,5%, entsprechend einem Gehalt von 81% der Theorie an IV.

*4-(m-Sulfophenylamino)-2,6-dichlor-pyrimidin, Na-Salz (V).* Diese Verbindung wurde analog IV hergestellt und umgelöst. Auch dieses Produkt enthält kein ionogenes Chlor mehr.

Org. gebundenes Chlor: 12,2%, entsprechend einem Gehalt von 59% der Theorie an V.

*Dimethylhydrazonium-Verbindung VI.* 0,05 Mol der Trichlorpyrimidyl-Verbindung IV wurde in 200 ml Wasser gelöst. Dann wurde bei  $40-50^\circ$  0,05 Mol NN-Dimethylhydrazin zugetropft, wobei der pH-Wert vorübergehend auf 9 anstieg. Nach 3 Std. wurde, nachdem der pH-Wert auf ca. 7

<sup>2)</sup> Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Herr Dr. WAGNER) ausgeführt.

gesunken war, gekühlt und die ausgefallene Verbindung abfiltriert. Sie wurde 3mal durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt und bei 80° im Vakuum getrocknet. Die Verbindung enthält noch 1 Mol Kristallwasser.

$C_{12}H_{13}O_3SCl_2 \cdot H_2O$	Ber. C 36,37	H 3,80	O 16,15	N 17,68	S 8,10	Cl 17,93%
	Gef. „ 36,50	„ 3,95	„ 15,99	„ 17,87	„ 8,20	„ 18,00%

**Kinetische Messungen.** – a) *Hydrolyse bei 60°.* Die Konzentration der Pyrimidinverbindung war  $1,25 \cdot 10^{-3}$  Mol/l. Zur Pufferung und für die Konstanzhaltung der ionalen Stärke enthielten die Messlösungen noch folgende Zusätze pro 1 l Lösung:

pH 9,53: 114 g Borax, 125 ml 1N NaOH, 150 ml 2,5N NaNO<sub>2</sub>

pH 10,57: 114 g Borax, 500 ml 1N NaOH

pH 11,53: 95 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> krist., 250 ml 1N NaOH

pH 12,15: 250 ml 1N NaOH + 300 ml 2,5N NaNO<sub>2</sub>.

Je 20 ml Messlösung wurden nach dem Ansäuern mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit 0,1N AgNO<sub>3</sub> potentiometrisch titriert.

b) *Hydrolyse bei 40° und Umsetzung mit NN-Dimethylhydrazin.* Die Konzentration der Pyrimidinverbindung war  $2,50 \cdot 10^{-3}$  Mol/l. Für die Einstellung der pH-Werte wurden folgende Puffer in Konzentration von 0,05–0,1 Mol/l eingesetzt:

pH 9–11: Borax–NaOH; pH 11–12: Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>–NaOH; pH > 12: NaOH.

Die Summe der Konzentrationen von NaOH und NaNO<sub>2</sub> als Neutralelektrolyt war 1 Mol/l.

Die pH-Werte wurden mit einem METROHM pH-Meter E 300 und einer Jenaer Glaselektrode bei 40° gemessen. Für die Eichung wurden ein Borax-Puffer nach SÖRENSEN (pH 9,22) und ein NaOH-Glycin-Puffer MERCK (pH 12,00) verwendet, für die bei 40° pH-Werte von 9,06 bzw. 11,40 eingesetzt wurden.

Für die Verfolgung der Reaktion wurden 20 ml Messlösung nach dem Ansäuern mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit 0,01N AgNO<sub>3</sub> mit Hilfe eines METROHM-Potentiographen titriert. Bei Anwesenheit von Dimethylhydrazin wurde ein geringer Überschuss an NaNO<sub>2</sub>-Lösung zugefügt und nach Aufhören der Gasentwicklung die noch vorhandene salpetrige Säure mit wenig Sulfamidsäure zerstört.

Die Konzentration an Dimethylhydrazin (*puriss. FLUKA*) war in allen Versuchen  $2,5 \cdot 10^{-4}$  Mol/l.

#### SUMMARY

The rate of hydrolysis of some water soluble chloro-pyrimidyl-arylamines has been evaluated at pH values between 9 and 12,5. It is demonstrated, that the effect of pH is normal when the bridging NH group is replaced by a N(CH<sub>3</sub>) group.

Furthermore the quaternisation of trichloropyrimidylarylamines with NN-dimethylhydrazine has been studied. This rate is roughly independent of pH if there is a bridging -N(CH<sub>3</sub>) group, but is strongly decreased with increasing pH if there is a possibility for deprotonation. The effect can be interpreted quantitatively.

In addition, the rate of hydrolysis of the quaternised product has been measured at various pH values.

Wissenschaftliche Laboratorien der  
J. R. GEIGY AG., Basel, Farbstoffabteilung

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ACKERMANN & P. DUSSY, *Helv.* 45, 1684 (1962).
- [2] FRANZ, Pat. 1 331 981, Schweizer Prior. vom 21. 4. 61 (SANDOZ, Basel).
- [3] T. L. DAWSON, *J. Soc. Dyers & Colourists* 80, 134 (1964).
- [4] DEWAR & URCH, *J. chem. Soc.* 1957, 345.