

## Étude Cinétique Comparée de la Substitution Nucléophile de Quelques Chloro-2 Pyridines Condensées

*Jean-Dominique Bourzat et Émile Bisagni*

Laboratoire de Synthèse Organique de la Fondation Curie - Institut du Radium, Section de Biologie,  
Bâtiment 110, 15 rue Georges Clémenceau, 91405 - Orsay, France

Requ le 8 janvier, 1973

Une étude cinétique comparée de la substitution nucléophile de quelques chloro-2 pyridines condensées à d'autres hétérocycles met en évidence certains phénomènes d'"autocatalyse" et montre que la vitesse des réactions en cause est accélérée dans les solvants acides.

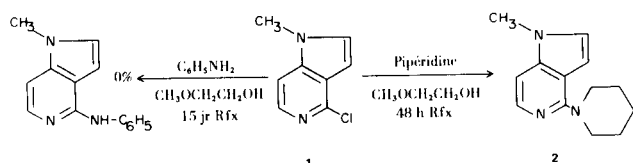
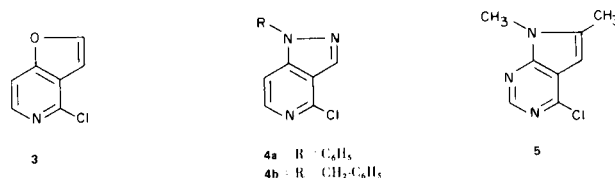
Les constantes de vitesse concernant les substitutions nucléophiles en question permettent de donner une classification de la réactivité des différents dérivés chlorés des hétérocycles étudiés avec la pipéridine, ceci par rapport à la chloro-2 pyridine.

Lorsque le méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole **1** est chauffé à reflux pendant 48 heures dans le méthoxy-2 éthanol en présence d'un excès de pipéridine, il se forme au moins 58% du méthyl-1 *N*-pipéridino-4 aza-5 indole **2** attendu (1). Dans les mêmes conditions expérimentales, l'aniline ne permet d'isoler aucune trace du dérivé de substitution de l'atome de chlore, et même après 15 jours de chauffage à reflux, le composé **5** est récupéré totalement inaltéré.

Ces résultats sont divergents à priori; ils peuvent cependant être considérés comme logiques si l'on tient compte de la différence de nucléophilicité des amines concernées. Afin de pouvoir les interpréter de manière cohérente et dans l'espoir de parvenir ensuite à trouver les conditions voulues pour obtenir des anilino-4 aza-5 indoles qui nous intéressaient par ailleurs sur le plan

de ce point de vue.

Nous avons donc déterminé les constantes de vitesse relatives concernant la substitution nucléophile par la pipéridine du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole **1**, de la chloro-4 furo[3,2-*c*]pyridine **3** (3), des deux chloro-4 (*III*)pyrazolo[4,3-*c*]pyridines **4a** et **4b** (4) et enfin de la diméthyl-6,7 chloro-4 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **5** (5), que nous avons comparés à la chloro-2 pyridine comme produit de référence.



biologique, nous avons été amenés à étudier la cinétique de la substitution de l'atome de chlore de divers composés bishétérocycliques par la pipéridine.

En effet, Shepherd et Fedrick ont bien rassemblé dans une revue générale (2) les résultats des travaux concernant la substitution nucléophile de dérivés halogénés de nombreux hétérocycles azotés en mettant en évidence les principaux facteurs qui influencent leur réactivité et en donnant une classification des constantes de vitesse relatives, mais aucun dérivé chloré des pyridines condensées avec un hétérocycle pentagonal n'avait encore été étudié

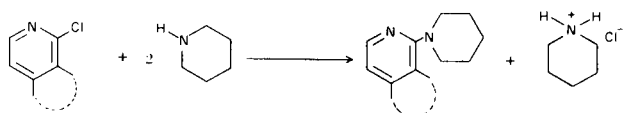
Le composé **1** a toutefois fait l'objet d'une étude plus approfondie, notamment pour ce qui concerne les effets de solvants.

Dans tous les cas, nous avons effectué la réaction dans le méthoxy-2 éthanol en ampoules scellées placées dans une enceinte thermostatée à 100° et après des intervalles de temps variant de quelques minutes à plusieurs jours dans certains cas, ces ampoules ont été refroidies à 0° puis ouvertes. Le dosage des ions Cl<sup>-</sup> a été réalisé après précipitation par un excès de nitrate d'argent, en déterminant ensuite l'excès de nitrate par volumétrie, selon Charpentier-Volhard, ce qui nous a permis de calculer les différentes constantes de vitesse.

Ces calculs ont été faits en tenant compte des nombreuses études effectuées sur le mécanisme de la substitution nucléophile des dérivés halogénés hétérocycliques qui incitent à postuler que ces réactions sont d'ordre deux.

En effet, si dans ces conditions, l'expression graphique des relations entre les concentrations des réactifs et le temps conduit à des droites, l'hypothèse de réactions d'ordre deux est exact.

Quant au schéma réactionnel, il se décompose en deux temps, mais il est évident que la réaction entre le chlorhydrate provenant de la substitution par la pipéridine et cette dernière est très rapide, qu'il est donc nécessaire de disposer d'au moins deux moles d'amine pour une de dérivé chloré et que tout se passe comme si on avait la réaction:



Enfin, le mode de calcul des constantes de vitesse est celui qui est toujours adopté. Si  $a$  et  $b$  désignent les concentrations initiales respectives en dérivé chloré et en amine, et  $x$  la concentration en ions  $\text{Cl}^-$  à l'instant  $t$ , la vitesse de la réaction s'exprime par

$$V = \frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-2x)$$

$$\text{d'où } kt = \frac{2,3}{b-2a} \log_{10} \frac{a(b-2x)}{b(a-x)}$$

et dans le cas particulier où  $b = 2a$

$$V = \frac{dx}{dt} = 2K(a-x)^2 \quad kt = \frac{1}{2(a-x)} - \frac{1}{2a}$$

#### A - Etude du composé 1.

Nous avons d'abord étudié la cinétique de la réaction entre le composé 1 et la pipéridine à  $100^\circ$  dans le méthoxy-2 éthanol, avec des paramètres  $a$  et  $b$  respectivement égaux à  $0,1 M$  et  $1 M$ .

Pour le début de la réaction, la courbe expérimentale  $Y = f(t)$  s'est bien avérée être une droite, ce qui vérifie l'ordre deux postulé.

Cependant, à partir d'un taux d'avancement égal à environ 10%, cette courbe s'infléchit pour s'écarter sensiblement de la droite initiale.

Nous avons essayé d'interpréter ce phénomène en formulant l'hypothèse d'une "autocatalyse" de la réaction par le chlorhydrate engendré in situ, lequel aurait pu contribuer à une protonation très partielle du composé 1 et augmenter sa réactivité. La même explication avait été

donnée par Chapman et Russel-Hill pour interpréter la "variation" de la constante de vitesse relative à la substitution de la chloro-2 pyridine par la morpholine (6) et à priori, il semblait qu'un argument à l'appui de cette interprétation soit apporté par le fait que de petites quantités de chlorhydrate de pipéridine ajoutées à l'instant  $t = 0$  augmentent effectivement la vitesse de la réaction (Figure 1).

Les constantes de vitesse initiales mentionnées sur la figure 1 ont été mesurées dans la partie rectiligne des courbes: elles font donc abstraction du phénomène "autocatalytique", ce qui permet de constater qu'une concentration initiale de  $0,049$  moles/l en chlorhydrate de pipéridine multiplie par deux la constante de vitesse.

Cependant, si l'hypothèse formulée était exacte, en intégrant l'expression  $v = k(a-x)(b-2x)(x)$  qui correspond à la loi cinétique des réactions autocatalytiques, on devrait obtenir une représentation graphique rectiligne. En réalité, l'expression ci-dessus conduit à des courbes qui présentent une dérive importante apparaissant à partir d'un taux d'avancement d'environ 6%, et si nous excluons d'éventuels effets de sels qui semblent peu probables en raison des faibles concentrations, nous ne trouvons aucune explication satisfaisante des résultats enregistrés.

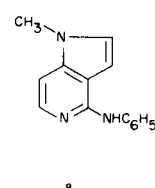
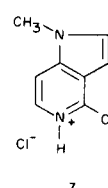
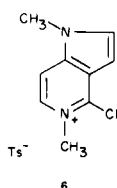
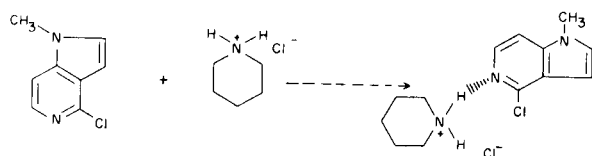
Quoiqu'il en soit de la complexité de cette "autocatalyse", qui correspond peut être à la superposition de plusieurs phénomènes au cours de la réaction, nous avons étudié ensuite le rôle du solvant, qu'il soit protique ou non.

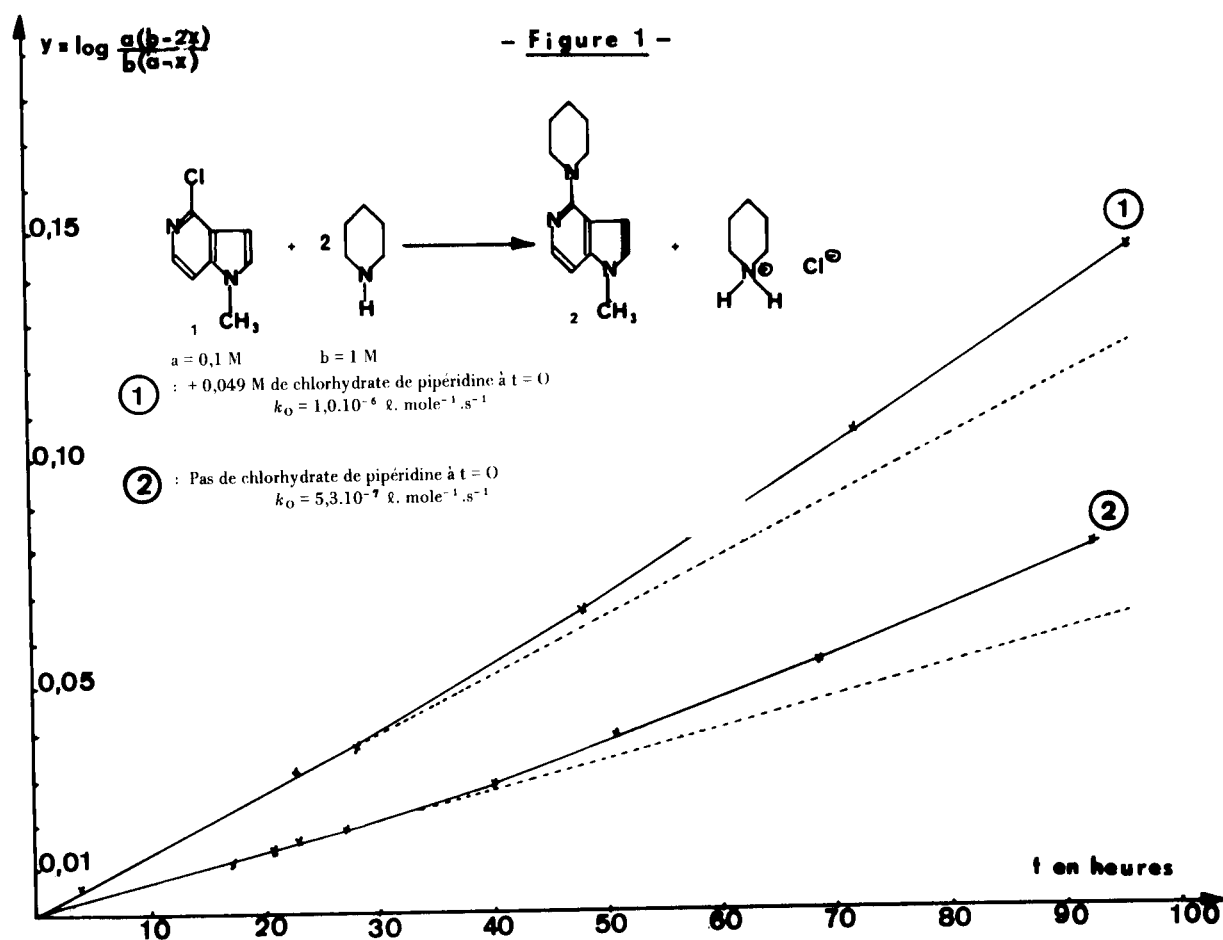
Ainsi, lorsque le méthoxy-2 éthanol est remplacé par la diméthylformamide (DMF) la constante de vitesse  $k_0$  passe de  $5,3$  à  $7,1 \cdot 10^{-7} \text{ l. mole}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ .

Mais si l'on ajoute un agent protonant tel que le phénol au méthoxy-2 éthanol, à raison de  $1 \text{ mole/l}$ , la constante  $k_0$  est déjà égale à  $7,6 \cdot 10^{-7} \text{ l. mole}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ .

La substitution nucléophile du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 1 est donc nettement plus sensible aux agents protonants qui peuvent établir des liaisons hydrogènes avec l'atome d'azote en position 5 qu'aux solvants aprotiques à fort moment dipolaire, ce qui est en accord avec les résultats rapportés par Shepherd et Fedrick (2) concernant l'activation de ce type de réaction par les solvants protiques.

Cependant, ces derniers auteurs remarquent que la cationisation et la protonation des atomes d'azote aromatiques produisent une augmentation encore plus considérable de la vitesse des réactions en question, et c'est





bien ce que nous mêmes avons constaté en étudiant le tosylate du diméthyl-1,5 chloro-4 aza-5 indole **6**, lequel est substitué quantitativement par la pipéridine à  $23^\circ$  en moins de deux minutes.

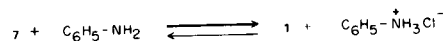
Dans ce cas particulier, l'intérêt en synthèse se trouve limité par l'irréversibilité de la cationisation de l'azote pyridinique, mais l'activation par protonation est utilisable pour substituer l'halogène des chloro-4 aza-5 indoles sans changer le reste de la molécule. En effet, nous avons chauffé d'une part le méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole **1** et d'autre part son chlorhydrate **7** en présence d'aniline en excès, dans le méthoxy-2 éthanol à  $100^\circ$ . Or, dans la première expérience, un dosage des ions  $\text{Cl}^-$ , effectué après huit jours, n'a permis d'en détecter aucune trace tandis que dans la seconde, réalisée comme la précédente avec des paramètres a et b égaux à 0,024 M et 0,25 M, le taux d'avancement de la réaction était déjà de 33% après seulement sept heures, ce qui permet alors d'obtenir le méthyl-1 anilino-4 aza-5 indole **8**.

Ce résultat est à mettre en parallèle avec la "catalyse" due au chlorhydrate de pipéridine constatée précédemment, en remarquant toutefois qu'avec la pipéridine, la

substitution a lieu même en l'absence d'ions  $\text{Cl}^-$  pré-existants, alors qu'il en va autrement avec l'aniline.

Il est donc probable que le mélange du composé **7** et de l'aniline donne lieu à l'équilibre ci-dessous, fortement déplacé vers la droite, dans lequel subsisterait néanmoins une proportion non négligeable de **7**.

En effet, la valeur des  $\text{pK}_b$  de l'aniline (9,4) et du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole (10,2) permet de penser que le milieu réactionnel se compose d'environ 90% de



produit **1** et d'ion anilinium et 10% de produit **7** et d'aniline et dans ces conditions le produit **7** étant certainement beaucoup plus réactif que le dérivé chloré **1**, c'est par son intermédiaire que la réaction s'effectue.

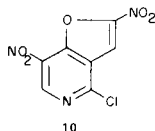
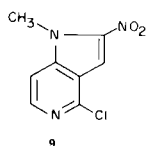
Enfin, les études effectuées sur les aza et polyaza-naphthalènes ayant montré que les effets électroniques des substituants portés par ces systèmes aromatiques peuvent se transmettre d'un noyau à l'autre avec des intensités plus ou moins fortes selon la position de

TABLEAU I

Etude cinétique de la substitution nucléophile des chloro-4 aza-5 indoles **1** et **9** par la pipéridine à 100°.

Chloro-4 aza-5 indole	Solvant	Concentrations molaires		Autre réactif	$k_0 \times 10^{+7}$ l. .mole <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> .
		a	b		
<b>1</b>	Méthoxy-2 éthanol	0,1	1	Néant	5,3
<b>1</b>	Méthoxy-2 éthanol	0,1	1	ClH-Pipéridine 0,049 M	10,5
<b>1</b>	Méthoxy-2 éthanol	0,1	1	Phénol 1 M	7,6
<b>1</b>	Diméthyl formamide	0,1	1	Néant	7,1
<b>9</b>	Méthoxy-2 éthanol	0,01	0,02	Néant	8.400

l'halogène par rapport au substituant en question et que les groupements nitro provoquent toujours une très forte augmentation de la constante de vitesse des substitutions nucléophiles (2), il nous a semblé intéressant de voir si ce fait se vérifiait en série aza-5 indolique. C'est pourquoi nous avons déterminé la constante de vitesse de la substitution de dérivé nitré **9** (7) par la pipéridine.



Les conditions expérimentales demeurant identiques à celles utilisées précédemment, cette constante de vitesse est égale à  $8,4 \cdot 10^{-4}$  l. mole<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>, soit une accélération de 1600 fois par rapport à celle du dérivé non nitré **1**. Il est donc clair que toutes les observations relatives aux aza- et polyaza-naphthalènes (2) sont également valables dans d'autres séries hétérocycliques, et notamment dans le cas des bishétérocycles à 6 et 5 chaînons comme les aza-5 indoles.

Le tableau I récapitule les résultats enregistrés en étudiant le composé **1** et son dérivé nitré **9**.

B - Etude cinétique de quelques dérivés chlorés d'hétérocycles apparentés aux aza-5 indoles.

Pour compléter l'étude précédente concernant les substitutions nucléophiles par la pipéridine en série aza-5 indolique, nous avons examiné le comportement de quelques autres dérivés chlorés d'hétérocycles apparentés aux aza-5 indoles, en se plaçant toujours dans le méthoxy-2 éthanol comme solvant et à une température de 100°.

Dans le cas de la chloro-4 furo[3,2-c]pyridine **3**, nous avons constaté que la courbe expérimentale  $Y = f(t)$  reste une droite jusqu'au degré d'avancement de 58% où nous avons arrêté l'étude de la réaction. L'ordre deux postulé semble donc vérifié pour l'ensemble de celle-ci (Fig. 2) et la constante de vitesse est égale à  $1,0 \cdot 10^{-5}$  l.mole<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>. Il s'ensuit que dans le système des chloro-2

pyridines condensées à des hétérocycles pentagonaux, le noyau furanne apporte un facteur d'accélération égal à 20 par rapport à celui du *N*-méthylpyrrole. On pouvait alors s'attendre à une réaction très rapide entre la dinitro-2,7 chloro-4 furo[3,2-c]pyridine **10** (7) et la pipéridine. Avec des paramètres a et b égaux à 0,01 et 0,02 M et dans le méthoxy-2 éthanol à 23°, nous avons en effet constaté que le degré d'avancement de la dite réaction est déjà supérieur à 95% en moins de deux minutes. Dans la série des furo[3,2-c]pyridines, le facteur d'accélération introduit par deux groupements nitro est donc d'environ 800.000.

Pour les pyrazolo[4,3-c]pyridines **4a** et **4b**, la cinétique a été étudiée avec des valeurs de a et b égales à 0,1 M et 0,2 M.

Les graphes des fonctions  $Y = f(t)$  sont représentés dans la Figure 3.

Comme dans le cas de la furo[3,2-c]pyridine **3**, il s'agit de droites jusqu'au moment où la réaction a été suivie, c'est-à-dire jusqu'à des degrés d'avancement respectivement égaux à 62% et 81% pour **4a** et **4b**, les constantes de vitesse correspondantes étant égales à  $3,8 \cdot 10^{-4}$  et  $2,5 \cdot 10^{-4}$  l. mole<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>.

Nous avons achevé ce travail en comparant les constantes de vitesse des substitutions nucléophiles des différentes chloro pyridines fusionnées étudiées jusque là, avec celles de la chloro-2 pyridine elle-même et de la chloro-4 diméthyl-6,7 pyrrolo[2,3-d]pyrimidine **5**. Dans le méthoxy-2 éthanol à 100°, nous avons déterminé une constante de vitesse égale à  $9,10 \cdot 10^{-7}$  l. mole<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> pour la chloro-2 pyridine (alors que Coppens et coll. (8) indiquent une valeur de  $8,60 \cdot 10^{-7}$  l. mole<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup> pour la même constante déterminée dans le méthanol à 100°) et celle du composé **5** est de  $2,5 \cdot 10^{-3}$  l. mole<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>.

Afin de comparer plus aisément les résultats de ces différentes études cinétiques, nous avons reporté sur le tableau II les constantes de vitesse relatives des divers dérivés chlorés étudiés, en exceptant toutefois le résultat concernant le composé dinitré **10** (pour lequel la réaction

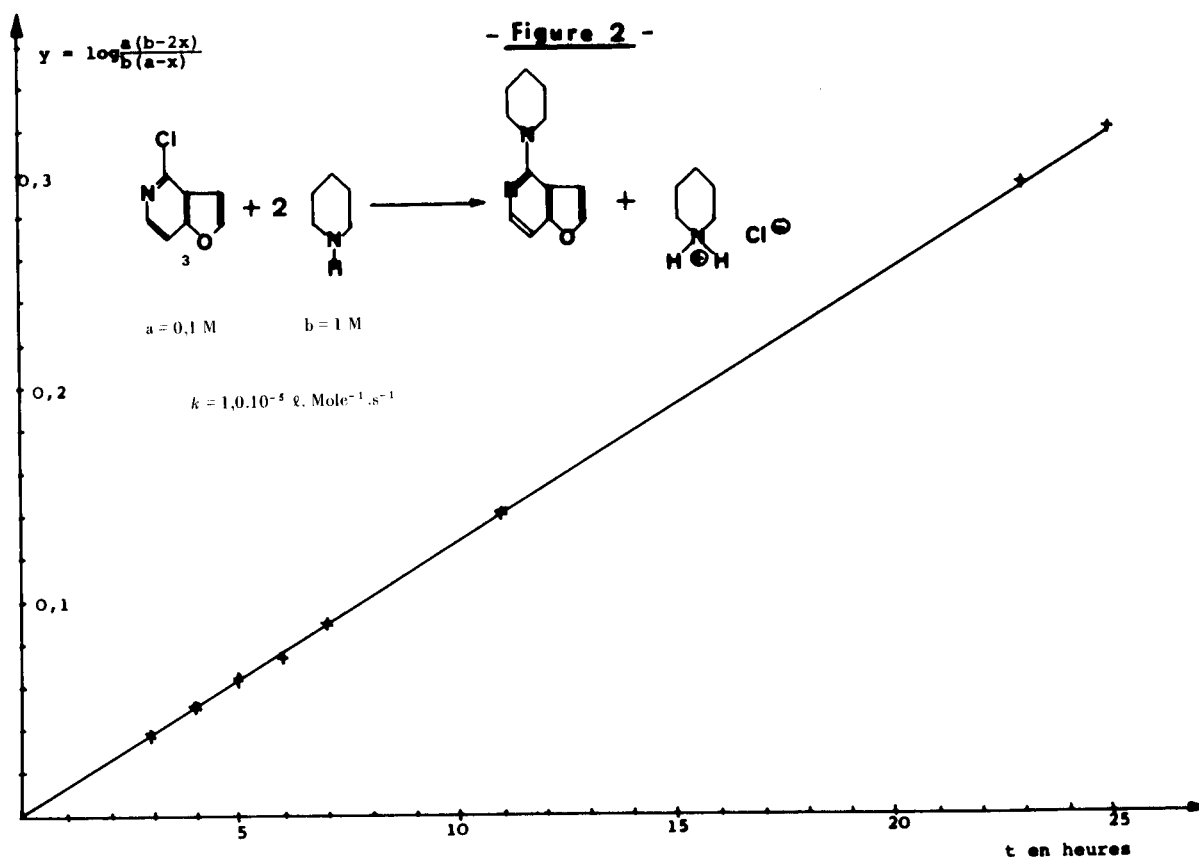
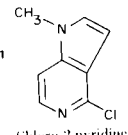
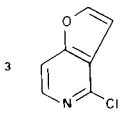
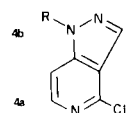
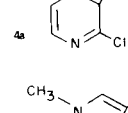
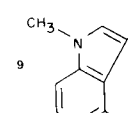
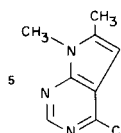


TABLEAU II

k relatives, à 100° dans le méthoxy-2 éthanol des divers dérivés chlorés étudiés

Composé étudié	Valeur relative de k	Valeur de k en $\text{l. mole}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
 1 Chloro-2 pyridine	0,58 1	$5,3 \cdot 10^{-7}$ $9,1 \cdot 10^{-7}$
 3	11	$1,0 \cdot 10^{-5}$
 4b R = CH <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	275	$2,5 \cdot 10^{-4}$
 4a R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	418	$4,7 \cdot 10^{-4}$
 9	923	$8,4 \cdot 10^{-4}$



2750

$2,5 \cdot 10^{-3}$

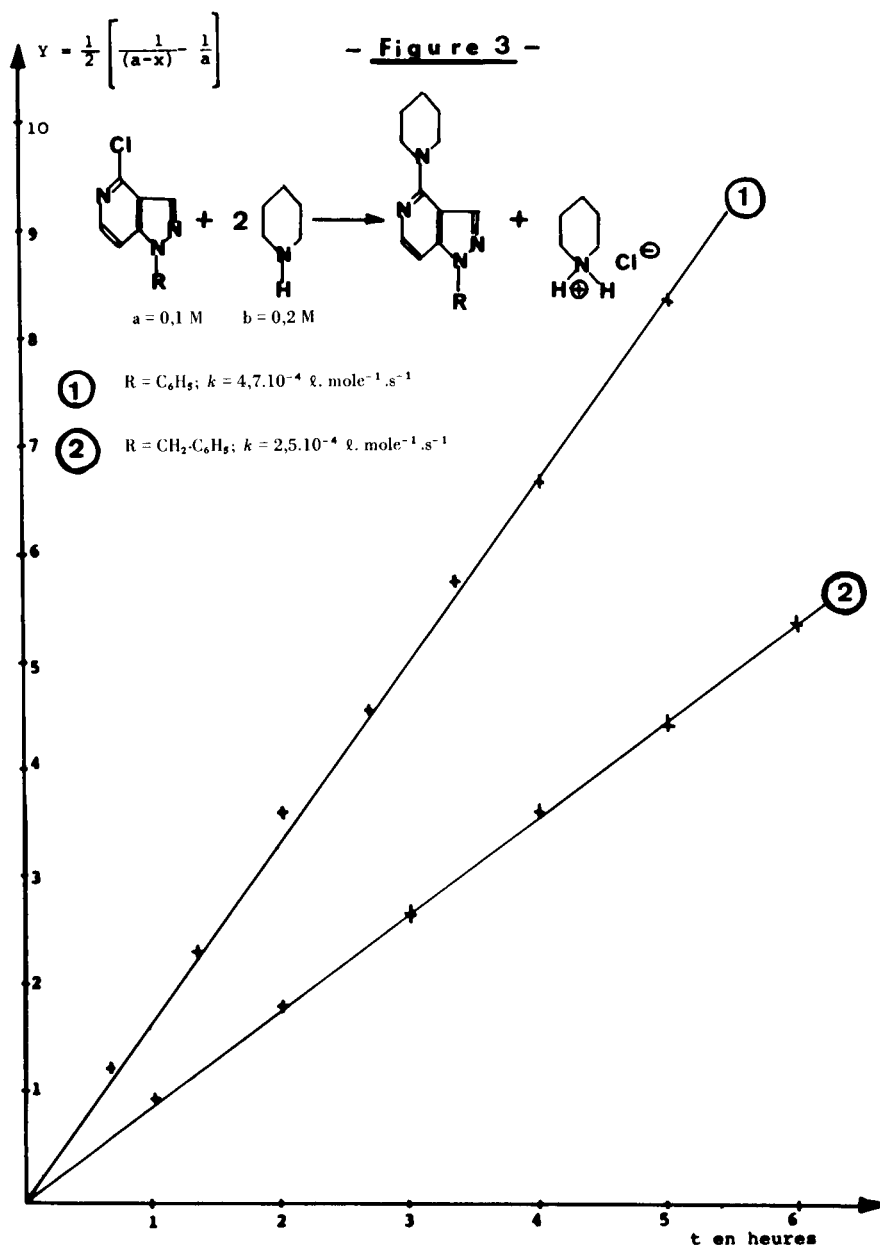
a été effectuée à 23° et dont la constante de vitesse n'a pu être déterminée avec précision) et en prenant comme unité la valeur de la constante de vitesse de la chloro-2 pyridine.

Conclusion.

Tous les graphes des fonctions  $Y = f(t)$  concernant la substitution par la pipéridine des divers dérivés chlorés étudiés dans ce travail sont des droites, excepté celui du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 1. Seul ce dernier donne donc lieu à un phénomène d'“autocatalyse”, dont nous n'avons pas trouvé d'explication satisfaisante.

Cette différence de comportement peut vraisemblablement être expliquée par la basicité de 1, plus forte que celle des autres composés examinés (9).

Pour les substitutions des dérivés chlorés d'hétérocycles azotés peu réactifs par des nucléophiles aminés, on aura cependant avantage à examiner la différence de réactivité en l'absence et en présence du chlorhydrate ou d'un



autre anion correspondant au nucléophile. Certaines substitutions totalement inopérantes en l'absence d'anion devraient devenir réalisables en sa présence, comme nous l'avons constaté pour la réaction entre le composé 1 et l'aniline.

Enfin, on peut noter que pour les substitutions nucléophiles l'accolement d'un *N*-méthyl pyrrole à la chloro-2 pyridine désactive cette dernière alors que le furanne et les pyrazoles *N*-substitués ont un effet positif, que la présence d'un groupement nitro sur le cycle pentagonal augmente considérablement la vitesse des réactions en question, mais que l'introduction d'un second azote nucléaire sur le noyau pyridinique a un effet d'accélération encore plus prononcé.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les études cinétiques ont été réalisées en utilisant des réactifs purifiés:

- a) La pipéridine séchée sur potasse a été filtrée puis distillée sur une colonne de Vigreux de 2 cm de diamètre et de 50 cm de longueur, en recueillant uniquement la fraction  $Eb_{760} = 106-107^\circ$ .
- b) Le chlorhydrate de pipéridine ( $F = 244^\circ$ ) a été recristallisée deux fois dans l'éthanol.
- c) Le phénol Merck a été distillé sur poudre de zinc à  $Eb_{760} = 182^\circ$ .
- d) La pureté des dérivés chlorés employés a été contrôlée par CPV: tous donnaient un seul pic.

En ce qui concerne les solvants, le méthoxy-2 éthanol a été employé tel quel et la diméthyl formamide a été distillée en recueillant la fraction  $Eb_{760} = 153^\circ$ .

Les expériences ont été effectuées dans les conditions suivantes: dans une fiole jaugée de 100 cm<sup>3</sup>, nous avons d'abord préparé une solution 0,2 M de chaque dérivé chloré à étudier, dans le méthoxy-2 éthanol, et dans une autre fiole de 500 cm<sup>3</sup> une solution 2 M de pipéridine, dans le même solvant; dans le cas de **1**, nous avons aussi préparé des solutions de même concentration dans la diméthyl formamide.

Nous avons alors mélangé, en refroidissant en dessous de 0°, 50 cm<sup>3</sup> de chacune des deux solutions précédentes (et le réactif additionnel dans les cas mentionnés dans le tableau I), agité vivement ce mélange pendant 2 minutes, puis prélevé des fractions d'environ 12 cm<sup>3</sup> de la solution résultante, que nous avons introduites dans des ampoules de 20 cm<sup>3</sup>. Après avoir scellé ces dernières, nous les avons plongées dans un bain marie thermostaté à 100° ± 0,5°, en les retirant après les intervalles de temps indiqués sur les figures, pour les refroidir aussitôt à -10° et les ouvrir.

Après avoir prélevé 10 cm<sup>3</sup> de solution dans chacun de ces tubes, nous avons dosé les ions Cl<sup>-</sup> contenus dans ce volume par la méthode de Charpentier-Volhard modifiée par Cadwell et Moyer (10), en suivant en tous points le procédé décrit par ces derniers auteurs.

Détermination du pK du chlorhydrate du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole **7**.

Le méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole **1** étant une base trop faible pour être titrée potentiométriquement par des solutions d'acide chlorhydrique, nous avons déterminé le pK<sub>a</sub> de l'acide conjugué **7**. Celui-ci a été préparé en faisant réagir l'acide chlorhydrique gazeux et sec sur une solution du composé **1** dans l'éthanol et après évaporation du solvant, le chlorhydrate formé a été recristallisé dans le minimum d'éthanol pour donner des microcristaux incolores qui se décomposent par chauffage. Ensuite, nous avons préparé une solution aqueuse 0,0082 M de ce chlorhydrate et nous l'avons dosée potentiométriquement à 23°, en partant de 20 cm<sup>3</sup> de cette solution et avec de la soude 0,1 M. Par lecture du pH de la solution sur la courbe de titration au point de demi neutralisation, on obtient une valeur du pK<sub>a</sub> égale à 3,8, soit un pK<sub>b</sub> de 10,2 pour la base conjuguée.

Tosylate du diméthyl-1,5 chloro-4 aza-5 indole **6**.

On mélange 1,1 g du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole **1**, 3,7 g. de *p*-toluène sulfonate de méthyle et 140 cm<sup>3</sup> d'acétone et chauffe l'ensemble à reflux pendant 24 h. Après avoir refroidi à

0°, on essore le précipité et le recristallise dans l'acétone pour obtenir 1,1 g (47%) de microcristaux incolores, F = 186-188°, dont l'analyse centésimale est conforme à la théorie pour CHNS.

N.B.: Nous remercions le rapporteur pour les suggestions constructives qu'il a formulées.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. Bisagni, J. D. Bourzat et J. André-Louisfert, *Tetrahedron*, **26**, 2087 (1970).
- (2) R. G. Shepherd et J. L. Fedrick, "Advances in Heterocyclic Chemistry," A. R. Katritzky et A. J. Boulton, Eds., Academic Press, New York-London, Vol. 4, 1965, p. 145.
- (3) J. D. Bourzat et E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim. France*, 1727 (1971).
- (4) J. D. Bourzat, J. P. Marquet, A. Civier et E. Bisagni, *Tetrahedron*, **29**, 441 (1973).
- (5) J. P. Marquet, L. Montagnier, J. Gruet, J. D. Bourzat, J. André-Louisfert et E. Bisagni, *Chim. Thérapeut.*, 427 (1971).
- (6) N. B. Chapman et D. Q. Russel-Hill, *J. Chem. Soc.*, 1563 (1956).
- (7) E. Bisagni et J. D. Bourzat, (Résultats inédits).
- (8) G. Coppens, F. Declerck, C. Gillet et J. Nasielski, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **72**, 572 (1963).
- (9) Nous avons essayé de déterminer les pK<sub>b</sub> des différents dérivés chlorés étudiés. A l'exception de celui de composé **1**, ils ne sont pas mesurables par pH-métrie. La valeur de ces autres pK<sub>b</sub> est donc certainement plus grande que celle du composé **1**.
- (10) J. R. Cadwell et H. V. Moyer, *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **7**, 38 (1935).

English Summary.

A comparative kinetic study of nucleophilic substitution of some condensed 2-chloropyridines by piperidine was carried out and an "autocatalytic effect" was observed in the case of 1-methyl-4-chloro-5-aza-indole.

The rate constants of such substitutions were determined for 1-methyl-4-chloro-5-aza-indole, 4-chlorofuro[3,2-*c*]pyridine, 1-phenyl- and 1-benzyl(1*H*)pyrazolo[4,3-*c*]pyridines, 4-chloro-6,7-dimethylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine, and a classification of reactivity of these compounds, as compared to 2-chloropyridine, was established.