

NACHBARGRUPPENEFFEKTE BEI DER AMINOLYSE VON ESTERN—I

KINETIK DER AMINOLYSE VON NITROPHENYLACETATEN MIT *n*-BUTYLAMIN IN DIOXAN

VOLKER BÖHMER, KLAUS WÖRSDÖRFER und ULRIKE BECHER

Organisch-Chemisches Institut, Johannes Gutenberg-Universität, 65 Mainz, Johann-Joachim-Becher Weg 34/SB 1,
Deutschland

(Received in Germany 3 October 1977; Received in the UK for publication 28 March 1978)

Zusammenfassung—Die Kinetik der Aminolyse verschiedener Nitrophenylacetate wurde bei 20°C mit *n*-Butylamin in Dioxan untersucht. Die Reaktionsgeschwindigkeit lässt sich bis zu hohen Aminkonzentrationen ($\sim 1 \text{ mol dm}^{-3}$) durch die Gleichung $v = k_2[\text{Ester}][\text{Amin}] + k_3[\text{Ester}][\text{Amin}]^2$ beschreiben. Das Verhältnis k_3/k_2 ist bei *p*-Nitrophenylacetaten grösser als bei *o*-Nitrophenylacetaten, während bei 2,4-Dinitrophenylacetaten kein Term dritter Ordnung festgestellt werden kann.

Abstract—The kinetics of the aminolysis of different nitrophenylacetates were investigated with *n*-butylamine in dioxane at 20°C. The reaction rate can be described up to high concentrations of amine ($\sim 1 \text{ mole dm}^{-3}$) by the equation $v = k_2[\text{ester}][\text{amine}] + k_3[\text{ester}][\text{amine}]^2$. The ratio k_3/k_2 is larger for *p*-nitrophenylacetates than for *o*-nitrophenylacetates, while for 2,4-dinitrophenylacetates a third order term is not observed.

Einleitung

Die Hydrolyse, Solvolyse oder Aminolyse von Estern gehört zu den am besten untersuchten chemischen Reaktionen.¹ In der letzten Zeit hat sich das Interesse besonders der Aminolyse von Estern in aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril,²⁻⁵ Diäthyläther,^{2,6} Dioxan,^{7,8} Benzol,⁹ Toluol¹⁰ oder Chlorbenzol^{3,11-13} zugewandt, unter anderem auch deshalb, weil die aktiven Zentren vieler Enzyme (wie z.B. Chymotrypsin¹⁴) eine hydrophobe Umgebung besitzen.

Allgemein findet man für die Aminolyse ein Geschwindigkeitsgesetz mit je einem Term zweiter und dritter Ordnung.^{2,4-7,10,11}

$$v = k_2[\text{Ester}][\text{Amin}] + k_3[\text{Ester}][\text{Amin}]^2 \quad (1)$$

Dabei kann aber auch k_3 oder k_2 gleich Null sein, so dass man eine Reaktion erhält, die ausschliesslich nach zweiter Ordnung^{2,4,5,7,11,12} oder dritter Ordnung^{3,4,8,9,12,13} verläuft. Zur Erklärung des Terms dritter Ordnung (= zweiter Ordnung in Bezug auf Amin) wurde als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der basenkatalysierte Angriff desamins auf die Ester-carbonylgruppe angenommen.¹¹ Auch cyclische Übergangszustände unter Beteiligung von zwei Molekülen Amin wurden diskutiert, sowohl im Sinne einer Einstufenreaktion,^{2,7} als auch hinsichtlich der geschwindigkeitsbestimmenden Bildung einer Zwischenverbindung.^{11,12}

Untersuchungen von Menger und Smith⁴ zur Aminolyse unterschiedlich substituierter Phenylbenzoate mit Pyrrolidin in Acetonitril (bzw. Chlorbenzol) machen jedoch den folgenden Mechanismus wahrscheinlich:



Danach bildet sich in einer schnellen Gleichgewichtsreaktion aus Ester und Amin eine Zwischenverbindung, die im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in die Reaktionsprodukte zerfällt. Dieser Schritt kann direkt (bzw. durch Lösungsmittel katalysiert) erfolgen oder durch ein weiteres Molekül Amin katalysiert werden (allgemeine Basenkatalyse), was den Term zweiter ($k_2 = K \times k_1$) und dritter Ordnung ($k_3 = K \times k_{11}$) erklärt. Für diesen Mechanismus spricht vor allem die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von den Substituenten im Phenylrest. Hier fand man ungewöhnlich hohe Reaktionskonstanten von $\rho \approx 4-6$, während für Substituenten im Benzoatrest $\rho \approx 1-2$ gefunden wurde. Auch die Katalyse durch tertiäre Amine, oder allgemein durch Wasserstoffbrücken-Akzeptoren,¹³ lässt sich dadurch erklären.

Wir interessierten uns für die Aminolyse von 2-(2-Hydroxybenzyl)phenylacetaten, bei der ein katalytischer Effekt durch die benachbarte phenolische Hydroxygruppe zu beobachten ist.¹⁵ Unter den gleichen Bedingungen haben wir, zum Vergleich und zur Ergänzung, auch die Aminolyse von Nitrophenylacetaten und von Nitrophenylacetatgruppen in Hydroxybenzylphenol-Derivaten untersucht. Über diese Ergebnisse wird nachfolgend berichtet.

Ergebnisse und Diskussion

Die Aminolyse wurde mit *n*-Butylamin in Dioxan bei 20°C durchgeführt. Die Reaktionsgeschwindigkeit lässt sich für alle Verbindungen bis zu hohen Aminkonzentrationen ($c_A \leq 1 \text{ mol d m}^{-3}$) durch Gl. (1) beschreiben. Abb. 1 zeigt an zwei Beispielen eine Auftragung von k_1/c_A gegen c_A (k_1 = Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung). Die so aus Achsenabschnitt und Steigung ermittelten Konstanten k_2 und k_3 sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Danach lassen sich die untersuchten Verbindungen deutlich in drei Gruppen einteilen. Bei den Derivaten des

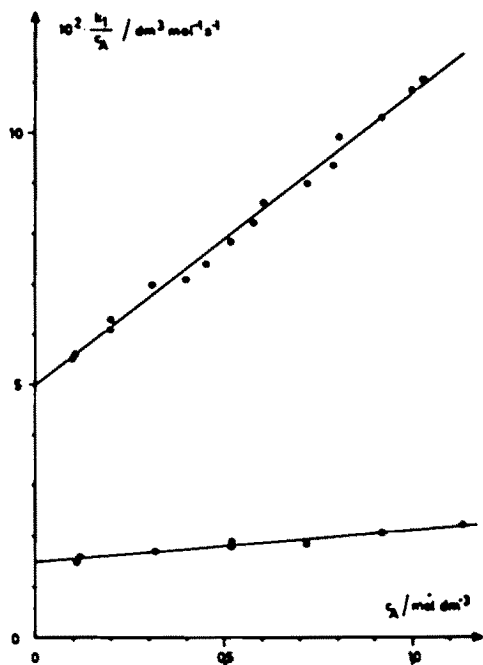


Abb. 1. Aminolyse der Nitrophenylacetatgruppe in den Verbindungen 2b (●) und 2c (○). k_1 = Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung, c_A = Konzentration an *n*-Butylamin.

Dinitrophenols (1a, 2a, 3a), die mit Abstand am schnellsten reagieren, ist $k_3 = 0$. Allerdings konnte hier wegen der grossen Reaktionsgeschwindigkeit auch nur bis zu Konzentrationen von $c_A \approx 0.2 \text{ mol dm}^{-3}$ gemessen werden, so dass ein kleiner Wert für k_3 eventuell nicht zu erkennen ist. Bei Derivaten des *o*-Nitrophenols (1c, 1e, 1f, 1h, 2e, 3e, 5b) ergibt sich ein verhältnismässig kleiner Term dritter Ordnung (k_3/k_2 liegt zwischen 0.3 und 1), während bei *p*-Nitrophenolderivaten (1b, 1d, 1g, 2b, 2d, 3b, 4, 5a) der Term dritter Ordnung am grössten ist (k_3/k_2 zwischen 1.2 und 3.6). Su und Morawetz¹⁶ fanden für die Reaktion verschiedener *p*-Nitrophenolester mit *n*-Butylamin in Dioxan keinen Term dritter Ordnung. Neben der etwas höheren Reaktionstemperatur mag hierfür vor allem die Tatsache ausschlaggebend sein, dass nur bis zu Aminkonzentrationen von 0.15 mol dm^{-3} gemessen wurde.

Diskutiert man die in Tabelle 1 zusammengestellten Ergebnisse im Sinne des von Menger und Smith⁴ vorgeschlagenen Mechanismus, so lassen sich folgende Aussagen machen:

(a) Der elektronenanziehende 2,4-Dinitrophenylrest begünstigt die Bildung der Zwischenverbindung, was bereits die gegenüber den übrigen Estern deutlich höhere Reaktionsgeschwindigkeit der 2,4-Dinitrophenylacetate erklärt. Durch die bessere "Abgangsgruppe" (schwach basisches 2,4-Dinitrophenolation) wird jedoch auch der Zerfall der Zwischenverbindung erleichtert und ohne

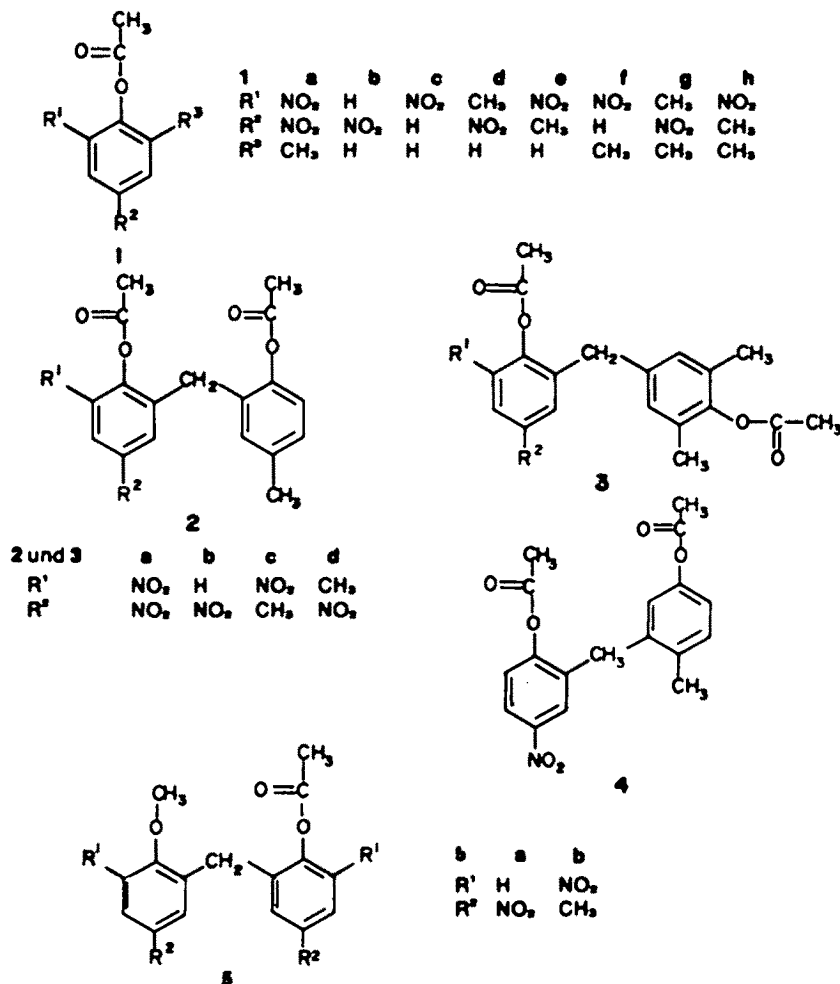


Tabelle 1. Geschwindigkeitskonstanten zweiter (k_2) und dritter (k_3) Ordnung für die Aminolyse von Nitrophenylacetatgruppen mit *n*-Butylamin in Dioxan bei 20°C. (Bei den Diacetaten 2 und 4 wird in zweiter Stufe auch die Methylphenylacetatgruppe aminolysiert, worauf hier nicht eingegangen wird.) Die für die Verbindungen 2 bis 5 angegebenen relativen Werte sind auf das dem Nitrophenolbaustein entsprechende Acetat bezogen, bei dem anstelle der Methylenbrücke eine Methylgruppe steht

| Verbindung | $k_2 \cdot 10^3$ $\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ | $k_{2,\text{rel}}$ | $k_3 \cdot 10^3$ $\text{dm}^6 \text{ mol}^{-2} \text{ s}^{-1}$ | $k_{3,\text{rel}}$ | k_3/k_2 $\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ |
|--------------|---|--------------------|---|--------------------|---|
| <u>1a</u> a) | 1680 | 1 | --- | --- | --- |
| <u>2a</u> a) | 2330 | 1,4 | --- | --- | --- |
| <u>3a</u> a) | 1160 | 0,7 | --- | --- | --- |
| <u>1b</u> | 24,0 | | 76,0 | | 3,2 |
| <u>1d</u> | 5,4 | 1 | 19,4 | 1 | 3,6 |
| <u>2b</u> | 49,8 | 9,2 | 58,0 | 3,0 | 1,2 |
| <u>3b</u> | 17,0 | 3,2 | 40,2 | 2,1 | 2,4 |
| <u>4</u> | 35,5 | 6,6 | 56,1 | 2,9 | 1,6 |
| <u>5a</u> | 23,0 | 4,6 | 63,3 | 3,3 | 2,7 |
| <u>1g</u> | 0,05 | 1 | 0,12 | 1 | 2,4 |
| <u>2d</u> | 0,18 | 3,6 | 0,21 | 1,8 | 1,2 |
| <u>1c</u> b) | 183 | | 180 | | 0,98 |
| <u>1e</u> | 71 | | 42,7 | | 0,6 |
| <u>1f</u> | 17,5 | | 6,2 | | 0,35 |
| <u>1h</u> | 7,6 | 1 | 3,3 | 1 | 0,43 |
| <u>2e</u> | 15,0 | 2,0 | 6,2 | 1,9 | 0,41 |
| <u>3e</u> | 11,0 | 1,5 | 3,7 | 1,1 | 0,33 |
| <u>5b</u> | 23,2 | 3,1 | 15,6 | 4,7 | 0,67 |

a) bis $c_A = 0,2 \text{ mol dm}^{-3}$

b) bis $c_A = 0,4 \text{ mol dm}^{-3}$

katalytische Hilfe möglich, was gleichzeitig das Fehlen des k_3 -Terms verständlich macht.

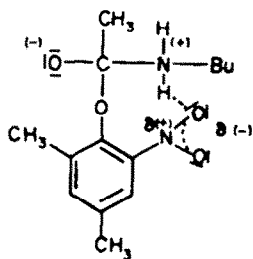
(b) Der Unterschied in den Verhältnissen k_3/k_2 von *o*- und *p*-Nitrophenolestern lässt sich durch einen Nachbargruppeneffekt der *ortho*-ständigen Nitrogruppe erklären. Als basisches Zentrum (hohe Elektronendichte an den Sauerstoffatomen) kann sie, ähnlich wie ein Aminmolekül, die Abspaltung eines Protons erleichtern. Untersuchungen von Su und Watson¹³ haben gezeigt, dass für die katalytische Wirksamkeit bei der Aminolyse in aprotischen Lösungsmitteln in erster Linie die Fähigkeit des Katalysators zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken massgebend ist, und nicht seine Basizität in wässriger Lösung. Ein solcher intramolekularer Effekt erhöht die Werte von k_2 im Verhältnis zu k_3 , das einen intermolekularen katalytischen Schritt charakterisiert. (Wie unter) näher erläutert wird, begünstigt die (*d*) Nitrogruppe aber auch bereits die Bildung der Zwischenverbindung.)

(c) Ein ähnlicher Effekt scheint bei der Aminolyse der Nitrophenylacetatgruppe in den Verbindungen 2b, 2d und eventuell 4 durch die Estergruppe des Nachbar-

bausteins ausgeübt zu werden. (Auf die in zweiter Stufe erfolgende Aminolyse dieser Methylphenylacetatgruppe wird hier nicht eingegangen.) Das Verhältnis k_3/k_2 ist hier auf Werte zwischen 1.2 und 1.6 gesunken, während es bei 1b und 1d mehr als 3 beträgt. Eine Verminderung dieses Verhältnisses kann allerdings nicht nur durch eine Erhöhung von k_2 . Allerdings ist auch eine leichte Erhöhung von k_3 zu beobachten, (und auch bei 3b bzw. 5a ist und 4 mit 1d bzw. 2d mit 1g, so zeigt sich eine deutliche Erhöhung von k_2 . Allerdings ist auch eine leichte Erhöhung von k_3 zu beobachten, (und auch bei 3b bzw. 5a ist die Reaktionsgeschwindigkeit höher als bei 1d, obwohl das Verhältnis $k_3/k_2 = 2.4$ bzw. 2.7 ist) so dass schon die Bildung der Zwischenverbindung durch den *ortho*-ständigen Benzylrest begünstigt zu sein scheint. Eine entsprechende Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet man auch bei den *o*-Nitrophenolderivaten 2c, 3c und auch 5b im Vergleich mit 1h, jedoch zeigt dabei das Verhältnis k_3/k_2 keine signifikanten Änderungen. Hier übt also die *o*-Nitrogruppe beim Zerfall der Zwischenverbindung den entscheidenden Einfluss aus. Insgesamt reagieren die *o*- bzw. *p*-Nitrophenylacetatgrup-

pen in den Hydroxybenzylphenolderivaten 2-5 stets schneller als in den entsprechenden Einkernverbindungen, bei denen anstelle der Methylenbrücke eine Methylgruppe steht, während aus sterischen Gründen das Gegenteil zu erwarten wäre. Danach überraschend reagiert bei den Dinitrophenolderivaten die Einkernverbindung 1a zwar langsamer als 2a aber schneller als 3a.

(d) Interessant ist auch die Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit, die durch die Einführung von Methylgruppen bewirkt wird. Eine *para*-ständige Methylgruppe vermindert bei den *o*-Nitrophenylacetaten die Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber den entsprechenden, nicht substituierten Verbindungen etwa um den Faktor 2-4, wie ein Vergleich der k_2 - und k_3 -Werte von 1c bzw. 1f und 1e bzw. 1h zeigt. Dies muss auf elektronische Effekte zurückgeführt werden. Bei der Einführung einer Methylgruppe in *ortho*-Stellung kommen sterische Effekte hinzu. Dadurch wird die Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 10-30 vermindert, wie ein Vergleich der Verbindungen 1c bzw. 1e mit 1f bzw. 1h ergibt. Etwas anders sind die Effekte bei den *p*-Nitrophenolderivaten. Beim Übergang von 1b nach 1d ergibt sich eine Verlangsamung der Reaktion ungefähr um den Faktor 4. Eine Methylgruppe in *ortho*-Stellung bewirkt hier also praktisch keine sterische Hinderung, wie ein Vergleich mit den Werten für die Einführung einer Methylgruppe in *p*-Stellung von *o*-Nitrophenylacetaten zeigt. Erst eine zweite *ortho*-ständige Methylgruppe (beim Übergang von 1d nach 1g) ruft eine nunmehr starke Verminderung der Geschwindigkeitskonstanten um den Faktor 110-160 hervor. (Bei der Verbindung 2d sind die Geschwindigkeitskonstanten sogar ungefähr 280 mal kleiner als bei 2b.) Nur wenn zwei Substituenten in *ortho*-Stellung stehen, ist also der Angriff des Amins bzw. die Ausbildung der tetraedrischen Zwischenverbindung entscheidend behindert. Nun ist aber die Nitrogruppe in ihrer räumlichen Anforderung durchaus mit der Methylgruppe vergleichbar. Wenn also bei den Verbindungen 1f und 1h (und auch bei 2c und 3c) keine solche starke Verlangsamung zu beobachten ist wie bei 1g (und 2d), so deutet dies darauf hin, dass bereits die



Bildung der Zwischenverbindung durch die benachbarte Nitrogruppe begünstigt wird. Dies könnte durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke geschehen, die in der angedeuteten Weise nach Molekülmodellen möglich ist, ohne dass die Nitrogruppe a der Ebene des aromatischen Systems heraus gedreht wird. Auch der bei 1c bzw. 1e im Vergleich mit 1b bzw. 1d grössere k_3 -Wert deutet darauf hin, dass eine Nitrogruppe in *o*-Stellung nicht nur, wie unter (a) diskutiert, den Zerfall, sondern auch die Bildung der Zwischenverbindung erleichtert. (Der aus der *o*-Stellung stärker wirksame induktive Effekt der Nitrogruppe kann ebenfalls eine Begünstigung der Bildung der Zwischenverbindung erklären, nicht aber eine Änderung von k_3/k_2 .)

Der beobachtete Einfluss der *ortho*-ständigen Nitrogruppe mag auch mit dazu beitragen, dass die *o*-Nitrophenolester N-geschützter Aminosäuren oft reaktiver sind, in ihrer Reaktionsfähigkeit weniger vom Lösungsmittel abhängen und deshalb für die Peptidsynthese an festen Trägern vielfach geeigneter sind als die entsprechenden *p*-Nitrophenolester. Eine von Bodanszky *et al.*¹⁷ zur Erklärung angenommene intramolekulare Wasserstoffbrücke mit der α -Amidfunktion, für die sich auch kein Anzeichen in den IR-Spektren fand, kann hier ja nicht auftreten.

Von Interesse, und für die Untersuchung der Nachbargruppeneffekte bei 2-(2-Hydroxybenzyl)-phenylacetaten von Bedeutung, ist der Einfluss von Triäthylamin. Sehr häufig findet man für *tert.* Amine (bzw. allgemein für Basen und Stoffe, die als Akzeptor von Wasserstoffbrücken dienen können) einen katalytischen Einfluss nach folgender, allgemeiner Gleichung^{14A,7,13}:

$$v = k_2[\text{Ester}][\text{Amin}] + k_3[\text{Ester}][\text{Amin}]^2 + k_4[\text{Ester}][\text{Amin}][\text{Katalysator}] \quad (3)$$

Wie Tabelle 2 zeigt, verändert der Zusatz von Triäthylamin die Aminolysegeschwindigkeit von 1d jedoch nicht. Da die Verbindung 1d den grössten Wert für das Verhältnis k_3/k_2 zeigt, kann man schliessen, dass auch die anderen Verbindungen keinen messbaren k_3 -Term zeigen. Dies ist deshalb bemerkenswert, da z.B. die Reaktion von Phenylchloracetat mit *n*-Butylamin in Dioxan durch Triäthylamin katalysiert wird.⁷ Andererseits hat Triäthylamin in Diäthyläther keinen katalytischen Einfluss auf die Reaktion von *p*-Nitrophenylacetat mit *n*-Butylamin und anderen Aminen.² Im vorliegenden System (Dioxan, *n*-Butylamin) wirkt aber offensichtlich triäthylendiamin(Diazabicyclo(2.2.2)octan)katalysierend.^{2,4A,13} Für den *p*-Nitrophenolester der 4-Phenyl-2-(2-phenyläthyl)-buttersäure findet man bei 25°C¹⁸: $k_2 = 2.6 \times 10^{-4} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $k_3 = 8.5 \times 10^{-4} \text{ dm}^6 \text{ mol}^{-2} \text{ s}^{-1}$ und $k_4 = 10.1 \times 10^{-4} \text{ dm}^4 \text{ mol}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle untersuchten Nitrophenolester bis zu der ungewöhnlich hohen Aminkonzentration von 1 mol dm⁻³ das gleiche Geschwindigkeitsgesetz (Gl. (1)) erfüllen. Dies ist zum

Tabelle 2. Aminolyse von 1d (*n*-Butylamin, Dioxan, 20°C) mit und ohne Triäthylamin. k_1 = Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung, c_A bzw. c_T = Konzentration an *n*-Butylamin bzw. Triäthylamin

| c_A mol dm ⁻³ | c_T | $k_1 \cdot 10^3$ s ⁻¹ |
|-------------------------------|-------|-------------------------------------|
| 0,062 | 0 | 0,435 |
| 0,061 | 0,464 | 0,443 |
| 0,197 | 0 | 1,89 |
| 0,199 | 0,464 | 1,96 |
| 0,579 | 0 | 9,21 |
| 0,570 | 0,464 | 9,21 |
| 0,938 | 0 | 22,4 |
| 0,937 | 0,464 | 22,4 |

Vergleich mit 2 - (2 - Hydroxybenzyl) - phenylacetaten von Bedeutung. Der benachbarte Baustein hat bei den Verbindungen 2-5 nur einen verhältnismässig geringen Einfluss. Vor allem wird das Geschwindigkeitsgesetz nicht verändert und damit vermutlich auch nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion.

EXPERIMENTELLER TEIL

(a) Verbindungen

Die Nitrophenylacetate wurden meist durch Umsetzung der entsprechenden Nitrophenole mit überschüssigem Acetanhydrid unter Rückfluss dargestellt. In einigen Fällen (z.B. 1a, 1f) erwies sich aber die Reaktion mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemp. als günstiger. Die Verbindungen wurden aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert und dünnschichtchromatographisch auf Reinheit geprüft. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat Mennen FP1 gemessen und sind Mittelwerte aus drei Bestimmungen:

2,4 - Dinitro - 6 - methylphenylacetat (1a), Schmp. 95.5°C aus Äthanol (Lit.-Schmp.¹⁹ 96.5°C); *p*-Nitrophenylacetat (1b), Schmp. 78.4°C aus Petroläther (40-70°C) (Lit.-Schmp.²⁰ 79-80°C); *o*-Nitrophenylacetat (1c), Schmp. 38.4°C aus Petroläther (40-70°C); (Lit.-Schmp.²¹ 41°C); 2-Methyl-4-nitrophenylacetat (1d), Schmp. 87.8°C aus Äthanol/Wasser (Lit.-Schmp.²² 88°C); 4-Methyl-2-nitrophenylacetat (1e), Schmp. 23-24°C aus Petroläther (40-70°C); 2-Methyl-6-nitrophenylacetat (1f), Schmp. 40.1°C aus Petroläther (40-70°C) (Lit.-Schmp.²² 42°C); 2,6-Dimethyl-4-nitrophenylacetat (1g), Schmp. 112.6°C aus Äthanol/Wasser; 2,4-Dimethyl-6-nitrophenylacetat (1h), Schmp. 60.6°C aus Methanol/Wasser; 2 - (2 - Acetoxy - 5 - methyl - benzyl) - 4,6 - dinitrophenylacetat (2a), Schmp. 99.3°C aus Äthanol/Petroläther (70-100°C) (Lit.-Schmp.²³ 98.7°C); 2 - (2 - Acetoxy - 5 - methyl - benzyl) - 4 - nitrophenylacetat (2b), Schmp. 131.5°C aus Äthanol (Lit.-Schmp.²³ 130.1°C); 2 - (2 - Acetoxy - 5 - methyl - benzyl) - 4 - methyl - 6 - nitrophenylacetat (2c), Schmp. 87.8°C aus Petroläther (70-100°C) (Lit.-Schmp.²³ 86.2°C); 2 - (5 - Acetoxy - 2 - methyl - benzyl) - 4 - nitro - phenylacetat (4), Schmp. 106.9°C aus Äthanol (Lit.-Schmp.²³ 105.6°C).

2 - (2 - Hydroxy - 3 - methyl - 5 - nitro - benzyl) - *p* - kresol 2 - Hydroxy - 3 - methyl - 5 - nitrobenzylchlorid²⁴ wurde wie in ähnlichen Fällen beschrieben²⁵ mit überschüssigem *p*-Kresol kondensiert. Dazu wurden 10.1 g (0.05 mol) mit 54 g (0.5 mol) *p*-Kresol unter N₂-Atmosphäre erwärmt. Die homogene Schmelze wurde mit 10 g ZnCl₂ versetzt. Nach 4 h bei 100°C war die HCl-Entwicklung beendet. Das überschüssige *p*-Kresol wurde durch Wasserdampfdestillation entfernt, der Rückstand in verd. Natronlauge gelöst und die filtrierte Lösung in verd. Salzsäure getropft. Der beige Niederschlag ergab nach mehrfacher Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser das analysenreine Produkt in fahlgelben Kristallen. Eine im Dünnschichtchromatogramm erkennbare, geringfügige Verunreinigung liess sich auf dem Weg über das Diacetat entfernen. Schmp. 215.6°C, Ausbeute 8.9 g (65%). C₁₅H₁₃NO₄ (273.3) Ber.: C, 65.93; H, 5.53; N, 5.13; Gef.: C, 66.08; H, 5.56; N, 4.89%. (Aus den Mutterlauge konnte durch fraktionierendes Umkristallisieren auch die hier nicht interessierende, isomere, *meta*-substituierte Verbindung²³ isoliert werden.)

Diacetat 2d: 1.5 g 2 - (2 - Hydroxy - 3 - methyl - 5 - nitro - benzyl) - *p* - kresol wurden mit 50 cm³ Acetanhydrid 4 h unter Rückfluss erhitzt, die Lösung danach in Eiswasser geführt und der nach Zersetzen des Acetanhydrids entstandene Niederschlag noch feucht aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 1.62 g (82%) weisse Kristalle vom Schmp. 109.4°C. C₁₅H₁₃NO₄ (357.4) Ber.: C, 63.86; H, 5.36; N, 3.92; Gef.: C, 63.96; H, 5.39; N, 3.95%.

Alle nachfolgend beschriebenen Alkylierungen wurden analog durchgeführt und aufgearbeitet und die Acetate in gleicher Weise hergestellt.

4 - (2 - Hydroxy - 3,5 - dinitro - benzyl) - 2,6 - dimethylphenol. 2.33 g (0.01 mol) 2 - Hydroxy - 3,5 - dinitrobenzylchlorid,²³ 6.1 g (0.05 mol) 2,6-Dimethylphenol, 2 g ZnCl₂, 4-5 h bei 110-120°C. Das umgefällte Produkt ergab nach dem Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser prächtige, orange Nadeln vom

Schmp. 199.7°C; Ausbeute 2.05 g (64%). C₁₅H₁₄N₂O₆ (318.3) Ber.: C, 56.60; H, 4.43; N, 8.80; Gef.: C, 56.54; H, 4.50; N, 8.29%.

Diacetat 3a: Zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol ergab dünne, weisse Plättchen vom Schmp. 159.1°C, Ausbeute 72%. C₁₇H₁₆N₂O₆ (402.4) Ber.: C, 56.72; H, 4.51; N, 6.96; O, 31.81; COCH₃, 21.46; Gef.: C, 56.47; H, 4.68; N, 7.16; O, 31.89; COCH₃, 21.58%. Mol.-Gew.: 392 (dampfdruckosmometrisch in Benzol).

4 - (2 - Hydroxy - 5 - nitro - benzyl) - 2,6 - dimethylphenol. 1.88 g (0.01 mol) 2 - Hydroxy - 5 - nitrobenzylchlorid,²⁶ 12.2 g (0.1 mol) 2,6 - Dimethylphenol, 2 g ZnCl₂, 9 h bei 100-110°C. Das umgefällte Produkt lieferte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser feine, fahlgelbe Nadelchen vom Schmp. 178.0°C, Ausbeute 1.17 g (43%). C₁₅H₁₃NO₄ (273.3) Ber.: C, 65.93; H, 5.53; N, 5.13; Gef.: C, 65.37; H, 5.51; N, 5.29%.

Diacetat 3b: Umkristallisieren aus Petroläther (70-100°C) ergab feine, weisse Nadelchen vom Schmp. 110.4°C, Ausbeute 91%. C₁₇H₁₆NO₆ (357.4) Ber.: C, 63.86; H, 5.36; N, 3.92; O, 26.86; COCH₃, 24.09; Gef.: C, 64.04; H, 5.27; N, 3.76; O, 26.85%; COCH₃, 23.96%. Mol.-Gew.: 347 (dampfdruckosmometrisch in Benzol).

4 - (2 - Hydroxy - 5 - methyl - 3 - nitro - benzyl) 2,6 - dimethylphenol. 2.02 g (0.01 mol) 2-Hydroxy-5-methyl-3-nitrobenzylchlorid,²⁴ 6.1 g (0.05 mol) 2,6-Dimethylphenol, 2 g ZnCl₂, 3h bei 90-100°C. Aus dem umgefällten Produkt erhielt man durch Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser gelbe Kristalle vom Schmp. 144.8°C, Ausbeute 1.59 g (55%). C₁₆H₁₇NO₄ (287.3) Ber.: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88; O, 22.27; Gef.: C, 66.71; H, 5.68; N, 5.18; O, 22.00%.

Diacetat 3c: Umkristallisieren aus Äthanol ergab grosse, hellgelbe Kristalle vom Schmp. 126.3°C, Ausbeute 62%. C₁₆H₁₇NO₆ (371.3) Ber.: C, 64.68; H, 5.70; N, 3.77; O, 25.85; COCH₃, 23.18; Gef.: C, 64.72; H, 5.61; N, 3.83; O, 25.92; COCH₃, 23.28%. Mol.-Gew.: 358 (dampfdruckosmometrisch in Benzol).

2 - (2 - Methoxy - 5 - nitro - benzyl) - 4 - nitrophenol. 9.4 g (0.05 mol) 2 - Hydroxy - 5 - nitrobenzylchlorid,²⁶ 77 g (0.5 mol) *p*-Nitroanisol, 10 g ZnCl₂, 8 h bei 110-120°C. Nach Entfernen des überschüssigen *p*-Nitroanisols durch Wasserdampfdestillation und Umfüllen des Rückstandes aus Natronlauge/Salzsäure wurde aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Man erhielt 8.9 g (59%) gelbe Kristalle vom Schmp. 189.9°C. C₁₄H₁₁N₂O₆ (304.1) Ber.: C, 55.24; H, 3.99; N, 9.21; Gef.: C, 55.25; H, 4.24; N, 9.05%.

Acetat 5a. Umkristallisieren aus Petroläther ergab grosse, beige Kristalle vom Schmp. 123.4°C, Ausbeute 70%. C₁₆H₁₆N₂O₇ (346.2) Ber.: C, 55.47; H, 4.09; N, 8.10; Gef.: C, 55.48; H, 4.10; N, 8.25%.

2 - (2 - Methoxy - 5 - methyl - 3 - nitro - benzyl) - 5 - methyl - 3 - nitrophenol. Bei der Methylierung von 2,2' - Methylen - bis - (6 - nitro - 4 - methylphenol)²⁷ mit Dimethylsulfat nach Kuhn *et al.*²⁸ entstand ein Gemisch aus Ausgangsverbindung, Mono- und Dimethyläther, die sich auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in Natronlauge trennen liessen,²⁹ was man am besten dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, CHCl₃) verfolgt. Umkristallisieren aus Methanol/Wasser ergab schliesslich leuchtend gelbe, nadelförmige Kristalle vom Schmp. 124.1°C. C₁₆H₁₆N₂O₆ (332.3) Ber.: C, 57.82; H, 4.85; N, 8.43; OCH₃, 9.33; Gef.: C, 58.00; H, 4.93; N, 8.16; OCH₃, 9.36%.

Acetat 5b. Umkristallisieren aus Petroläther (70-100°C) ergab schwach gelbe Plättchen vom Schmp. 102.4°C, Ausbeute 57%. C₁₆H₁₆N₂O₇ (374.4) Ber.: C, 57.75; H, 4.85; N, 7.48; Gef.: C, 57.92; H, 4.93; N, 7.68%.

(b) Lösungsmittel und Reagentien

Dioxan reinst (Fa. Merck) wurde mit KOH vorgetrocknet, destilliert, einige Tage mit Natrium unter Rückfluss erhitzt, bis das Natrium völlig blank blieb, und über eine Füllkörperkolonne destilliert. *n*-Butylamin purissimum (Fa. Fluka) wurde einige Tage mit frisch gepulvertem CaH₂ erhitzt, wobei von Zeit zu Zeit frisches CaH₂ zugesetzt wurde, und anschliessend über eine Füllkörperkolonne destilliert.

(c) Kinetische Messungen

Es standen drei Spektralphotometer der Fa. Zeiss (PMQ II,

PM 2 DL, PM 4) mit thermostatisierbaren Küvettenhaltern für 1 cm-Küvetten zur Verfügung. Das PMQ II liess sich darüber hinaus mit einem Küvettenhalter mit Röhrevorrichtung für 2 cm-Küvetten ausstatten. Zur Verfolgung der Absorption wurde ein Kompensationsliniensreiber "Servogor" (Fa. Metrawatt AG) an die Geräte PMQ II bzw. PM 2 DL, bzw. ein Drucker (XP 2) an das Gerät PM 2 DL angeschlossen.

Zur Herstellung der Aminlösungen wurde *n*-Butylamin in Messköbchen (10–50 cm³) eigenwogen, durch abkühlen mit flüssigem Stickstoff ausgefroren, mit Dioxan versetzt und nach dem Thermostatisieren endgültig aufgefüllt. Durch diese Arbeitsweise wurden Aminverluste durch Verdunstung beim Auffüllen vermieden, jedoch war keine vollständige Wasserfreiheit garantiert. Aminolyseversuche unter Zusatz geringer Mengen Wasser zeigten aber, dass ein merklicher Einfluss (Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit) erst bei wesentlich höheren Wasserkonzentrationen als den zu erwartenden beobachtet wird.

Alle Messungen wurden unter pseudomonomolekularen Bedingungen mit einem Überschuss an *n*-Butylamin bei 20°C durchgeführt. Bei schnellen Reaktionen (mit Halbwertszeiten von einigen Sekunden bis zu einigen Minuten) wurden 9 cm³ der thermostatisierten Aminlösung in 2 cm-Küvetten vorgelegt. Dann wurde unter Röhren mit einer Glaskolbenpipette 1 cm³ der thermostatisierten Esterstammlösung zugespritzt und die Absorption mit dem Schreiber registriert. Die Durchmischungszeit betrug 2 s, so dass mit dieser Versuchsanordnung schnelle Reaktionen nur bis hinab zu Halbwertszeiten von 2–3 s zu verfolgen waren. Bei langsameren Reaktionen mit Halbwertszeiten zwischen einigen Minuten und einigen Stunden wurden die thermostatisierten Lösungen in Messköbchen gemischt und dann in 1 cm-Küvetten überführt. Diese wurden gut verschlossen und während der Reaktion in thermostatisierten Küvettenhaltern aufbewahrt. Bei noch langsameren Reaktionen wurden grössere Mengen der Reaktionsmischung hergestellt, direkt im Thermostaten aufbewahrt und zur Absorptionsmessung nach bestimmten Zeiten jeweils Proben entnommen.

Zur Ermittlung von k_2 und k_3 wurden für die einzelnen Verbindungen in der Regel 10–20, mindestens jedoch 5 Versuche bei Aminkonzentrationen zwischen 0.05 und 1 mol dm⁻³ durchgeführt. Nur bei den Verbindungen 1a, 2a, 3a sowie 1c konnte nicht bis zu solchen hohen Aminkonzentrationen gemessen werden. Die Wahl der jeweiligen Wellenlänge geschah unter dem Gesichtspunkt einer möglichst grossen Änderung der Absorption während der Reaktion. Die günstigste Wellenlänge ist dabei nicht nur von Verbindung zu Verbindung verschieden, sie ändert sich auch bei ein und derselben Verbindung mit der Aminkonzentration, da die Absorptionsspektren der Phenole von der Aminkonzentration abhängen. Aus den gleichen Gründen wurden die Versuche auch mit unterschiedlichen Esterkonzentrationen durchgeführt. Die folgende Übersicht kann daher nur als Orientierung dienen: Verbindungen mit 2,4-Dinitrophenylacetatbaustein $\lambda \approx 370$ nm, $c \approx (2-5) \times 10^{-3}$ mol dm⁻³; mit *p*-Nitrophenylacetatbaustein $\lambda \approx 320-345$ nm, $c \approx (3-6) \times 10^{-3}$ mol dm⁻³; mit *o*-Nitrophenylacetatbaustein $\lambda \approx 370-440$ nm (oder 280 nm), $c \approx (8-15) \times 10^{-3}$ mol dm⁻³.

Während normalerweise für die Aminolyseversuche keine bestimmte Wellenlänge erforderlich ist (Messungen bei verschiedenen Wellenlängen ergaben selbstverständlich unter sonst gleichen Bedingungen übereinstimmende Werte für k_1), ist die Situation bei den Verbindungen 2b–d anders. Durch die Aminolyse der Nitrophenylacetatgruppe entsteht hier im ersten Schritt ein Monoacetat, das auf Grund des Nachbargruppeneffektes¹⁵ mit vergleichbarer Geschwindigkeit zur Zweikernverbindung aminolytisch wird. Will man hier nur die Geschwindigkeit des ersten Schrittes verfolgen, muss man jeweils genau bei der Wellenlänge des isobestischen Punktes von Monoacetat und Zweikernverbindung messen. Das Verfahren ist im einzelnen beschrieben;²⁰ wie aus Abb. 1 zu ersehen ist, erhält man bei den Verbindungen 2b und 2c k_1 -Werte in der üblichen Genauigkeit.

Bei 2a ist dieses Verfahren nicht notwendig, da hier die erste Estergruppe sehr viel schneller aminolytisch wird als die zweite.

Die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung k_1 wurde graphisch nach der Gleichung $\ln[(A - A_0)/(A - A_1)] = k_1 \times t$ ermittelt, die bis zu Umsätzen von 90% und mehr erfüllt war. Bei unmittelbarer Wiederholung einzelner Messungen ergaben sich maximale Abweichungen von $\pm 2-3\%$ für k_1 . Über einen längeren Zeitraum zeigt sich eine etwas grössere Streuung von maximal $\pm 5\%$, was eventuell durch unterschiedliche Amin- und Dioxanfraktionen zu erklären ist. Lediglich bei der Verbindung 2d zeigte sich eine Schwankung von $\pm 10\%$, was wahrscheinlich dadurch bedingt ist, dass hier bei der Wellenlänge des isobestischen Punktes die Änderung der Absorption während der Reaktion verhältnismässig gering ist.

Danksagungen—Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Untersuchungen und Prof. Dr. H. Kämmerer für seine stete Unterstützung. Die Ester 2d und 5b und ihre Ausgangsverbindungen wurden uns freundlicher Weise von Dr. W. Lotz zur Verfügung gestellt.

LITERATUR

- ¹Z. B. W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York (1969).
- ²D. P. N. Satchell und J. J. Secemski, *J. Chem. Soc. B*, 130 (1969).
- ³F. M. Menger und J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5346 (1969).
- ⁴F. M. Menger und J. H. Smith, *Ibid.* **94**, 3824 (1972).
- ⁵T. Kömives, A. F. Marton und F. Dutka, *Z. Naturforsch.* **30b**, 138 (1975).
- ⁶D. P. N. Satchell und J. J. Secemski, *J. Chem. Soc. B*, 1013 (1970).
- ⁷A. Sami, A. S. Shawaki und S. S. Biechler, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3020 (1967).
- ⁸R. L. Snell, W. Kwok und Y. Kim, *Ibid.* **89**, 6728 (1967).
- ⁹D. R. Rooy, *Ibid.* **88**, 3081 (1966).
- ¹⁰F. M. Menger und A. C. Vitale, *Ibid.* **95**, 4931 (1973).
- ¹¹H. Anderson, C. Su und J. W. Watson, *Ibid.* **91**, 482 (1969).
- ¹²F. M. Menger, *Ibid.* **88**, 3081 (1966).
- ¹³C. Su und J. W. Watson, *Ibid.* **96**, 1954 (1974).
- ¹⁴D. M. Blow, J. J. Birkoft und B. S. Hartley, *Nature (Lond.)* **221**, 337 (1969).
- ¹⁵V. Böhmer, K. Wörsdörfer und H. Kämmerer, *J. Polym. Sci. Symp.* **47**, 351 (1974).
- ¹⁶C. Su und H. Morawetz, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **15**, 185 (1977).
- ¹⁷M. Bodanszky, M. L. Fink, K. W. Funk, M. Kondo, C. Y. Lin und A. Bodanszky, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2234 (1974).
- ¹⁸V. Böhmer, E. Sauerbrey und H. Kämmerer, unveröffentlichte Versuche.
- ¹⁹E. Baroni und W. Kleinau, *Mh. Chem.* **68**, 256 (1936).
- ²⁰W. Borsche und J. Barthenbeier, *Liebigs Ann. Chem.* **553**, 250 (1942).
- ²¹L. C. Galatis, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2062 (1947).
- ²²G. P. Gibson, *J. Chem. Soc.* 127, 42 (1925).
- ²³V. Böhmer und B. Mathiasch, *Makromol. Chem.* **140**, 41 (1971).
- ²⁴V. Böhmer und J. Devaux, *Org. Prep. Proced. Int.* **4**, 283 (1973).
- ²⁵D.B.P. 997657 (1964), Boehringer, Ingelheim; C. A. **63** P8260c (1965); D.B.P. 1 247 326 (1967), C. A. **68** P77960z (1968).
- ²⁶C. A. Buehler, F. K. Kirchner und G. F. Doebel, *Org. Syn., Coll. Vol. III*, 468 (1962).
- ²⁷H. Kämmerer und V. Böhmer, *Makromol. Chem.* **138**, 97 (1970).
- ²⁸R. Kuhn, H. Trischmann, H. Egge, K. Wallenfels und G. Bechtler, *Angew. Chem.* **75**, 1014 (1963).
- ²⁹V. Böhmer, G. Lauer, W. Lotz und B. Pfeiffer, unveröffentlichte Versuche.
- ³⁰V. Böhmer und K. Wörsdörfer, *Appl. Spectroscopy*, **31**, 334 (1977).