

Die Banden bei 32000 und 37000  $\text{cm}^{-1}$  wurden von Reichel<sup>88, 85</sup>) als Teilchromophoren-Absorption des Dimethylanilins gedeutet. In Übereinstimmung mit Försters Deutung der Banden bei substituierten Benzolen (vgl. Kap. 2.2) ergibt sich hier der erste Übergang als negativ, also senkrecht, und der zweite als positiv polarisiert, also parallel zur Verbindungsrichtung N—N.

Vom Acridin-Kation und dem 9-(p-Dimethylamino-phenyl)-acridin sind ferner die Fluoreszenzpolarisations-Spektren eingezeichnet. Diese zeigen einen ungefähr spiegelbildlichen Verlauf zum Absorptionspolarisationspektrum. Dies ist zu erwarten, da die Elektronenoszillatoren identisch sind und die Schwingungsozillatoren sich in der räumlichen

Lage entsprechen müssen (Lewschinsches Spiegelgesetz). Eine große Anzahl ähnlicher Spektren ist in den Arbeiten<sup>60–67</sup>) enthalten.

Schon aus den wenigen Beispielen kann man ersehen, welche Bedeutung die Fluoreszenzpolarisierung erlangt hat. Sie ist eine charakteristische Eigenschaft einer Verbindung und gibt wertvolle Aufschlüsse bei der Identifizierung von Elektronenbanden und ihrer Zuordnung zu bestimmten, räumlich fixierten Oszillatoren in den Molekeln. Hieraus kann man Schlüsse auf die Elektronenkonfiguration der Molekeln in den angeregten Zuständen schließen, die für ein Verständnis der Reaktionseigenschaften der Molekeln und besonders ihrer Photochemie wichtig ist.

<sup>88</sup>) A. Reichel, Dissert., T. H. München 1959.

Eingegangen am 31. März 1960

[A 38]

## Nucleophile aromatische Substitutionen mit additivem Chemismus

Von Dr. J. SAUER und Prof. Dr. R. HUISGEN

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

Wenngleich im letzten Jahrzehnt der neue Eliminierungsmechanismus der nucleophilen Substitution<sup>1)</sup> im Vordergrund des Interesses stand, wurde auch dem klassischen Chemismus, in dessen einleitendem Schritt sich das nucleophile Agens an die aromatische Verbindung addiert, erhöhte Aufmerksamkeit gezollt. Neue mechanistische Beiträge konnten die Theorie dieser Substitution wesentlich klären. Auch die praktische Bedeutung ist noch nicht ausgeschöpft; an die Verwendung des 2,4-Dinitro-fluorbenzols in der Proteinchemie sei als neueres Beispiel erinnert. In dieser Übersicht werden nach einer einleitenden Klassifizierung der nucleophilen aromatischen Substitution sowohl deren präparative Bedeutung als auch die Kinetik und der Mechanismus dargelegt. Gesondert zusammengefaßt wurden jene Substitutionen, bei denen Umlagerungen eintreten.

### A. Klassifizierung der nucleophilen aromatischen Substitution

#### B. Beispiele und präparative Bedeutung

1. Aktivierung durch die Nitro-Gruppe
  - a) Austausch von Halogen gegen Amin-Funktionen
  - b) Hydrolyse und Alkoholyse
  - c) Einführung von Schwefel-Funktionen
  - d) Umsetzungen mit Carbanionen
  - e) Austausch gegen Halogen
  - f) Umwandlung phenolischer Gruppen
2. Aktivierung durch andere Kernsubstituenten
  - a) Die Diazonium-Gruppe
  - b) Die Nitro-Gruppe
  - c) Carbonyl- und Nitril-Gruppen
  - d) Onium-Verbindungen
  - e) Halogen-Derivate von Chinonen
3. Aktivierung durch Heteroatome im aromatischen Kern
  - a) Derivate des Pyridins, Chinolins und Acridins
  - b) Ringsysteme mit mehreren Heteroatomen

4. Spaltung aromatischer Äther
5. Das Hydrid-Ion als austretende Gruppe
6. Substitution ohne aktivierende Gruppe

#### C. Kinetik und Mechanismus

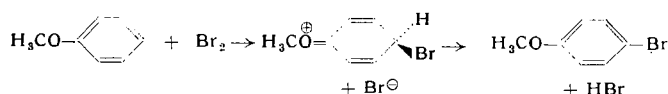
1. Uni- und bimolekulare Substitutionen
2. Experimenteller Nachweis der Zwischenstufe
3. Reaktionsgeschwindigkeit und aktivierende Gruppe
  - a) Elektronische Faktoren
  - b) Einfluß der Position
  - c) Sterische Mesomeriehemmung
4. Eintretende Gruppe und Reaktionsgeschwindigkeit
  - a) Nucleophilie und Reaktionsgeschwindigkeit
  - b) Sterische und andere Nachbargruppeneffekte
5. Reaktionsgeschwindigkeit und austretende Gruppe

#### D. Nucleophile aromatische Substitutionen unter Umlagerung

1. Smiles-Umlagerung
2. v. Richter-Reaktion
3. Sommelet-Umlagerung

### A. Klassifizierung der nucleophilen aromatischen Substitutionen

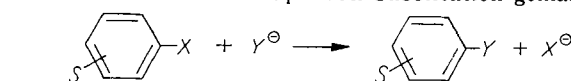
Wenn die meisten Chemiker mit dem Begriff Aromatische Substitution den Gedanken an Bromierung, Nitrierung, Friedel-Crafts-Synthesen und Azokupplung verbinden, zeigt das zur Genüge die Vorrangstellung des elektrophilen Substitutionstyps in Unterricht, Forschung und Praxis. Bei all diesen Reaktionen beansprucht das elektrophile Agens ein Elektronenpaar des aromatischen Kerns, wie ein Beispiel zeigen möge:



<sup>1)</sup> Vgl. R. Huisgen u. J. Sauer, Angew. Chem. 72, 91 [1960].

Die Bildung der additiven Zwischenstufe, für deren Nachweis kinetische Isotopieeffekte<sup>2)</sup> bedeutsam sind, geschieht im reaktionsgeschwindigkeits-bestimmenden Akt. Da der Übergangszustand der Primäraddition geometrisch bereits der Zwischenstufe nahesteht, pflegt man Orientierungsregeln und relative Reaktionsgeschwindigkeiten anhand der Struktur der Zwischenstufen zu diskutieren.

Auch die Bezeichnung der Nitro-Gruppe als meta-dirigierend geht auf die elektrophile Substitution zurück und ist auf diese beschränkt. Bei der radikalischen und, stärker noch, bei der nucleophilen Substitution aktiviert die Nitro-Gruppe den Substituenteneintritt in o- und p-Position. Bei der nucleophilen Substitution gemäß:

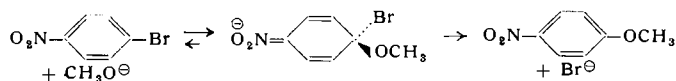


<sup>2)</sup> Vgl. H. Zollinger, Angew. Chem. 70, 204 [1958].

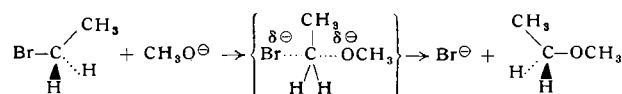
hat der aromatische Kern letztlich eine Elektronenlücke zur Aufnahme des nucleophilen Agens, welches das Elektronenpaar der neuen Bindung mitbringt, zu öffnen.

Hinter dem Bruttoablauf der nucleophilen aromatischen Substitution scheint sich stets ein Drama mit mehreren Akten zu verbergen. Die bislang bekannten drei Typen seien an je einem Beispiel skizziert, wobei die formale Beziehung zu den Mechanismen der aliphatischen nucleophilen Substitution erkenntnismäßig befriedigt.

**Typ 1.** Das nucleophile Agens nimmt im reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Akt die Bindung zum Kohlenstoffatom des Substitutionsorts auf.



Die Analogie mit der bimolekularen aliphatischen Substitution ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) ist leicht erkennbar:



Ein Unterschied tritt in der zeitlichen Koordination auf. Während bei der aliphatischen  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion die Schließung der neuen und die Lösung der alten Bindung gleichzeitig eintreten, weist das aromatische Gegenstück die beiden Schritte im zeitlichen Nacheinander auf.

Ein elegantes Hilfsmittel zur bildlichen Darstellung und Differenzierung dieser Verhältnisse bieten die Energieprofile. Dabei zeichnet man bekanntlich die chemische Energie des Systems (als Freie Energie- oder als Enthalpiegröße) gegen eine geometrische Funktion auf, die alle Abstandsänderungen der beteiligten Atome, also Bindungslösungen und -schließungen, in zeitlicher Folge auf der Abszisse wiedergibt. Natürlich läßt sich diese Reaktionskoordinate erst definieren, wenn der Chemismus genau bekannt ist. Aber dann sind diese Energieprofile mit ihren Aktivierungsbergen, deren Höhe die Reaktionsgeschwindigkeiten festlegen, sehr nützlich, um etwa den Zusammenhang zwischen Konstitution und kinetischen Daten aufzuzeigen. Während das Energieprofil die aliphatische  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution mit ihrem einfachen Übergangszustand als einstufig kennzeichnet (Abb. 1), passiert das des aromatischen Austauschs einen Energiesattel, der seinerseits von

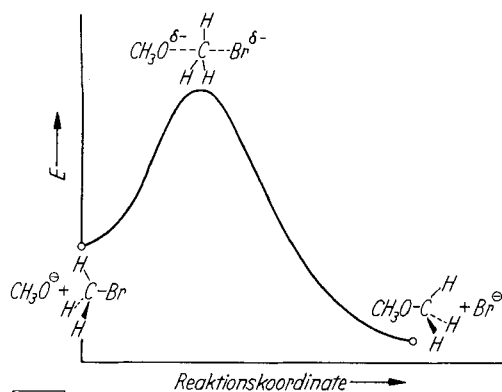
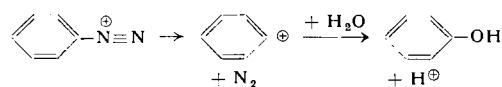


Abb. 1. Energieprofil der bimolekularen aliphatischen nucleophilen Substitution

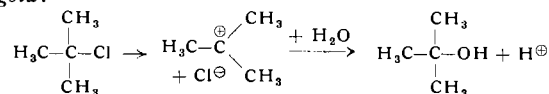
zwei Übergangszuständen flankiert wird. Der Sattel definiert eine Zwischenstufe, der im Gegensatz zum Übergangszustand eine endliche Lebensdauer zukommt (Abb. 2, S. 306).

**Typ 2.** Im einleitenden, reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Schritt verläßt die austretende Gruppe unter Mitnahme des bindenden Elektronenpaares den Molekular-

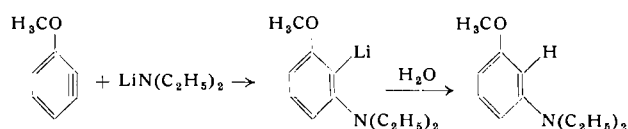
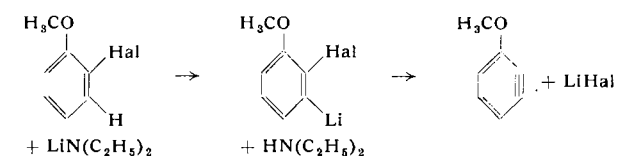
verband; das Carbonium-Ion vereinigt sich in rascher Folgereaktion mit dem nucleophilen Agens.



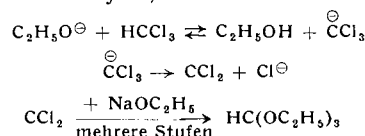
Die Phenol-Verkochung des Benzoldiazonium-Ions über die Zwischenstufe des Phenyl-Kations findet ihre Parallele in der  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Substitution der aliphatischen Reihe nach Ingold:



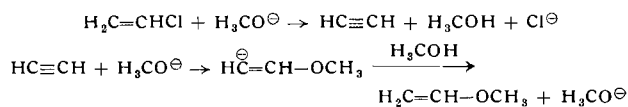
**Typ 3.** Eine zweistufige Eliminierung von HX, die mit der Entfernung des Protons bzw. seinem Ersatz durch Metall einsetzt, führt zum Arin. Diese elektronenarme Zwischenstufe lagert nucleophile Agenten an:



Über diese Substitution mit primärer Metallierung, die an den charakteristischen Umlagerungen leicht erkannt wird, berichteten wir zusammenfassend<sup>1)</sup>. In der gesättigten aliphatischen Reihe ist die  $\alpha$ -Eliminierung bei der Umsetzung des Chloroforms mit Natrium-äthylat vergleichbar<sup>2)</sup>, die ebenfalls eine energiereiche Zwischenstufe, nämlich das Dichlormethylen, einschließt.



Noch engere Analogien bestehen natürlich zwischen der olefinischen und der aromatischen Substitution. Dem Arin-Chemismus entspricht dabei die einleitende HX-Abspaltung zur Dreifachbindung; dem isolierbaren Alkin kommt allerdings ein wesentlich tieferer „Energietopf“ im Energieprofil zu. Die Darstellung des Vinyläthers aus Vinylchlorid<sup>3)</sup> sei als Beispiel zitiert:



Im folgenden soll im wesentlichen von den Substitutionen des Typs 1 die Rede sein. Die Reaktionen über das Aryl-Kation (Typ 2) seien nur soweit erwähnt, wie es die Abgrenzung der Chemismen erfordert.

In der Zwischenstufe der Substitution des Typs 1 ist der aromatische Kern Träger einer negativen Ladung. Die Substitution läuft nur dann leicht ab, wenn ein Teil der negativen Ladung von einem aktivierenden Substituenten übernommen wird. Erst in dieser „aktivierten“ Substitution wird etwa die notorische Reaktionsträgheit aromatisch gebundenen Halogens überwunden.

<sup>3)</sup> J. Hine, J. Amer. chem. Soc. 72, 2438 [1950]; J. Hine u. A. M. Dowell, ebenda 76, 2688 [1954].

<sup>4)</sup> W. Reppe, DRP. 550403 und 584840; Neue Entwicklungen auf dem Gebiete der Chemie des Acetylens und Kohlenoxyds, Springer-Verlag 1949, S. 4.

Ein vollständiges Erfassen der Literatur würde den Rahmen dieser Übersicht sprengen. Wir beschränken uns daher auf repräsentative Beispiele unter Betonung der Reaktionsmechanismen. Ein wesentlich größeres Tatsachenmaterial bietet eine Übersicht von J. F. Bunnett und R. E. Zahler<sup>5)</sup>.

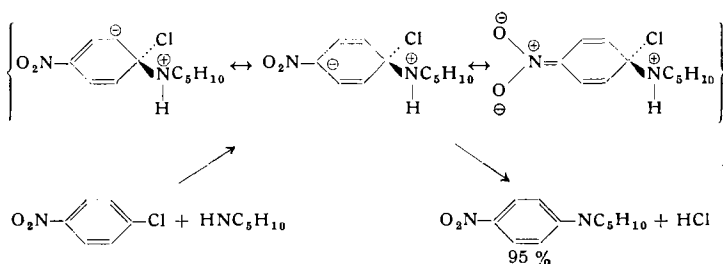
## B. Beispiele und präparative Bedeutung

### 1. Aktivierung durch die Nitro-Gruppe

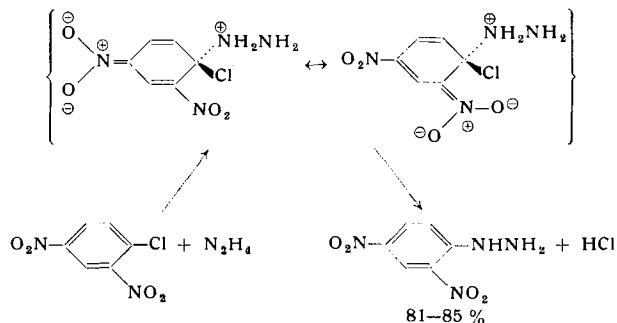
#### a) Austausch von Halogen gegen Amin-Funktionen

Quantitative Untersuchungen der aktivierenden Kraft der Nitro-Gruppe verdankt man schon A. F. Holleman und seiner Schule<sup>6)</sup>; die Reaktivität von Mono-, Di- und Trinitro-halogenbenzolen wurde verglichen. Aus der Fülle der Beispiele sei der Umsatz mit Aminen herausgegriffen.

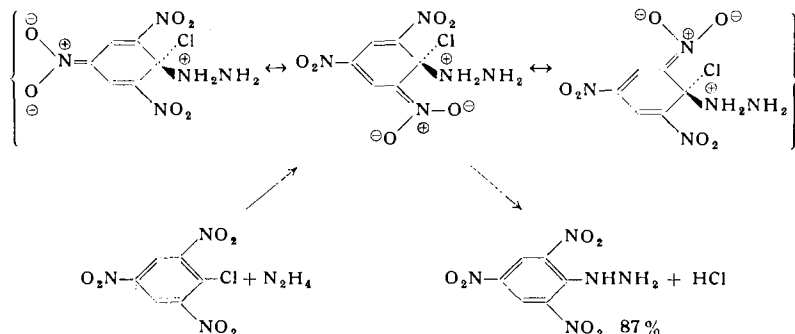
Bei p-Nitro-chlorbenzol ist dreistündiges Erhitzen in Piperidin unter Rückfluß erforderlich, um eine vollständige Umsetzung zu erzielen<sup>7)</sup>:



Die 2,4-Dinitro-Verbindung reagiert bereits beim Vereinigen der warmen, alkoholischen Lösung mit wäßrig-alkoholischem Hydrazin; nach einstündigem Kochen unter Rückfluß läßt sich das wichtige Keton-Reagens 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in vorzüglicher Ausbeute isolieren<sup>8)</sup>:



Im Pikrylchlorid findet sich die Austauschbereitschaft des Halogens noch weiter gesteigert; die Abscheidung des kristallinen Pikrylhydrazins beginnt sofort nach dem Vereinigen der eiskalten Lösungen der Reaktionspartner<sup>9)</sup>:



<sup>5)</sup> J. F. Bunnett u. R. E. Zahler, Chem. Reviews 49, 273 [1951].

<sup>6)</sup> a) A. F. Holleman, W. J. DeMooy u. J. TerWeel, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 35, 1 [1915]; b) A. F. Holleman u. A. J. DeHollander, ebenda 39, 435 [1920].

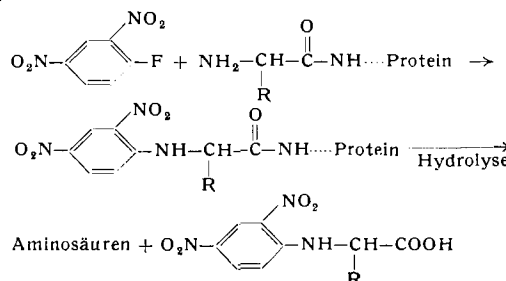
<sup>7)</sup> E. Lellmann u. W. Geller, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 2281 [1888].

<sup>8)</sup> A. Purgotti, Gazz. chim. ital. 24 (I) 554 [1894]; C. F. H. Allen, Org. Syntheses Coll. Vol. 11, 228.

<sup>9)</sup> Th. Curtius u. M. Dedichen, J. prakt. Chem. [2] 50, 241 [1894]; W. Borsche, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1287 [1921].

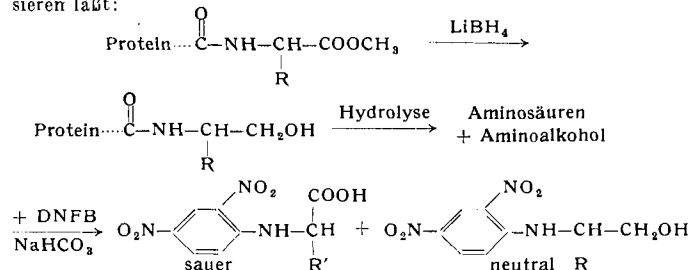
Unter Standardbedingungen (einstündiges Rückflußkochen in Äthanol) reagieren p-Nitro-chlorbenzol, 2,4-Dinitro-chlorbenzol und Pikrylchlorid mit dem schwächer basischen Anilin zu 0,9, 63,4 und 99,4%<sup>10)</sup>.

Aber auch die Natur des Halogens ist von Bedeutung, wobei dem Fluor eine auffallend hohe Reaktivität zukommt. Die nach ihrem Entdecker F. Sanger<sup>11)</sup> benannte Bestimmung N-terminaler Aminosäuren in Proteinen gehört heute zu den Standardmethoden der Proteinanalyse. Im p<sub>H</sub>-Bereich einer wäßrig-alkoholischen Natriumbicarbonat-Lösung vermag die freie Amin-Funktion der endständigen Aminosäure am 2,4-Dinitro-fluorbenzol eine nucleophile Substitution auszulösen:



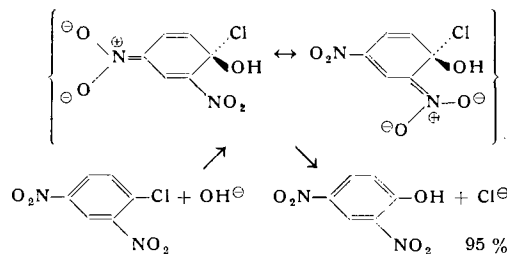
Im Anschluß an die saure Hydrolyse lassen sich die gelben N-[2,4-Dinitrophenyl]-aminosäuren leicht papierchromatographisch von den übrigen Aminosäuren abtrennen und durch R<sub>F</sub>-Werte charakterisieren; die Colorimetrie erlaubt eine quantitative Bestimmung.

Eine Ausweitung auf die Bestimmung von COOH-terminalen Aminosäuren unterstreicht die Bedeutung der Sangerschen Arbeitstechnik<sup>12)</sup>. Nach Reduktion der endständigen freien Carboxyl-Funktionen (welche durch Behandlung mit CH<sub>3</sub>OH/Acetanhydrid zuerst in die Methylester übergeführt werden) zu den Alkoholen liefert die saure Hydrolyse ein Aminosäure/Aminoalkohol-Gemisch. Die Dinitrophenylierung der freien Amino-Gruppen mit 2,4-Dinitro-fluorbenzol führt beim Aminoalkohol im Gegensatz zu den Aminosäuren zu einem neutralen Produkt, das sich leicht quantitativ abtrennen und papierchromatisch analysieren läßt:



#### b) Hydrolyse und Alkoholyse

Neben der Aminolyse ist auch eine Hydrolyse und Alkoholyse unter recht milden Bedingungen möglich. 2,4-Dinitro-chlorbenzol tauscht beim Erwärmen mit Natronlauge das Halogen aus und geht in 2,4-Dinitrophenol über<sup>13)</sup>:



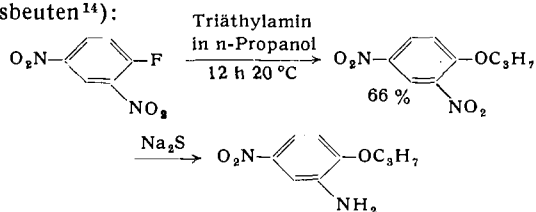
<sup>10)</sup> B. Linke, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 848 [1923].

<sup>11)</sup> F. Sanger, Biochemic J. 39, 507 [1945].

<sup>12)</sup> W. Grassmann, H. Hörmann u. H. Endres, Chem. Ber. 86, 1477 [1953]; G. Braunitzer, Angew. Chem. 69, 189 [1957]; s. a. H. Zahn, ebenda 67, 561 [1955].

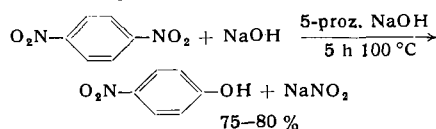
<sup>13)</sup> C. Clemm, J. prakt. Chem. [2] 1, 145 [1870]; L. Desverges, Chim. et Ind. 26, 1271 [1931].

Die Umsetzung von Dinitro-fluorbenzol oder Pikrylchlorid mit Alkoholen vollzieht sich rasch und in guten Ausbeuten<sup>14)</sup>:



Der eindeutige Reaktionsablauf wurde von verschiedenen Seiten zur Charakterisierung flüssiger Alkohole vorgeschlagen. Partielle Reduktion der Dinitro-Verbindung führt im obigen Fall zu einem Gemisch der isomeren Nitroamine. Das formulierte Isomere wurde als „Delfter Süßstoff“ (*Verkade*) bekannt und zeichnet sich durch 4000- bis 5000-fache Süßkraft des Rohrzuckers aus.

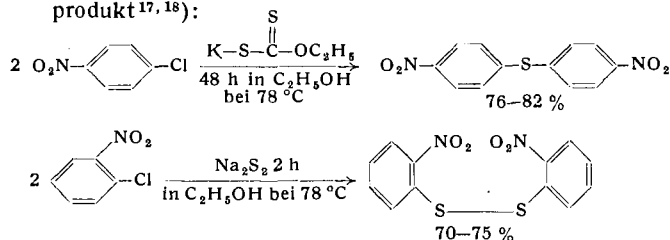
Im o- und p-Dinitrobenzol zeigt sich eine Nitro-Gruppe unter relativ milden Bedingungen einem Austausch geneigt; nach mehrstündigem Kochen mit 5-proz. NaOH lassen sich o- bzw. p-Nitrophenol in hoher Ausbeute isolieren<sup>15)</sup>:



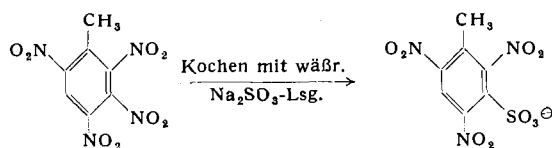
Sulfone vermögen bei entspr. Aktivierung durch Nitro-Gruppen gleichfalls eine nucleophile Austauschreaktion einzugehen; die Schwefel-Funktion verläßt dabei als Sulfinat-Anion den aromatischen Rumpf<sup>16)</sup>. Die von S. *Smiles* und Mitarbeitern gründlich studierte Umlagerung von o-Hydroxy-sulfonen liefert weitere treffende Beispiele für diesen Reaktionstyp (S. 314).

### c) Einführung von Schwefel-Funktionen

Die hohe Aktivität des anionischen Schwefels in der aliphatischen nucleophilen Substitution findet auch in der aromatischen Reihe eine Parallele; die exotherm verlaufenden Reaktionen geben gute Ausbeuten an Substitutionsprodukt<sup>17, 18)</sup>:



In der Sprengstoffindustrie nutzt man die Aktivierung durch Nitro-Gruppen zur Reinigung des Trinitrotoluols aus. Die Behandlung des rohen Nitrierungsproduktes mit Sulfid trennt leicht zersetzliche Polynitro-Verbindungen in Form wasserlöslicher Sulfonsäuren ab<sup>19)</sup>:



<sup>14)</sup> W. B. Whalley, J. chem. Soc. [London] 1950, 2241; P. E. Verkade u. N. V. Polak, Engl. Pat. 594816; Chem. Abstr. 42, 2349 [1948]; ebenda 42, 4714 [1948].

<sup>15)</sup> A. Laubenheimer, Ber. dtsh. chem. Ges. 9, 1826 [1876]; C. A. Lobry de Bruyn, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 73, 121 [1894].

<sup>16)</sup> J. D. Loudon u. N. Shulman, J. chem. Soc. [London] 1941, 722.

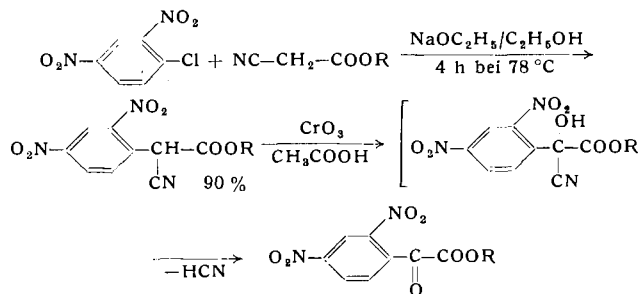
<sup>17)</sup> Ch. C. Price u. G. W. Stacy, J. Amer. chem. Soc. 68, 498 [1946]; Org. Syntheses, Coll. Vol. 111, 667.

<sup>18)</sup> M. T. Bogert u. A. Stull, Org. Syntheses, Coll. Vol. 1, 220; Th. Wohlfahrt, J. prakt. Chem. [2] 66, 551 [1902].

<sup>19)</sup> H. Gilman: Organic Chemistry, John Wiley and Sons, Inc., New York 1953, Bd. IV, S. 974; M. H. Muraour, Bull. Soc. chim. France [4], 35, 367 [1924].

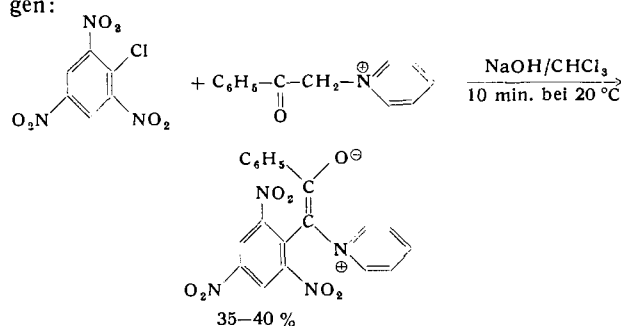
### d) Umsetzungen mit Carbanionen

Stabile Carbanionen vom Typ der Alkalisalze der  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen sind im alkoholischen Medium in der Lage, eine nucleophile Substitution am aromatischen Kern auszulösen. So reagiert Cyanessigester bereitwillig mit nitro-aktivierten Halogen-aromaten<sup>20)</sup>:



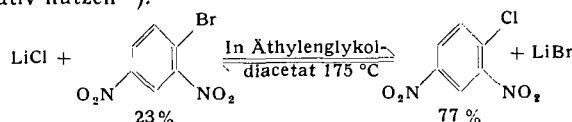
Die nachfolgende Oxydation und Spaltung des entstandenen Cyanhydrins eröffnet einen Weg zu arylsubstituierten Ketoestern.

Nach F. *Kröhnke*<sup>21)</sup> reagieren Pyridinium-betaine leicht mit Pikrylchlorid unter Bildung tiefgefärbter Verbindungen:

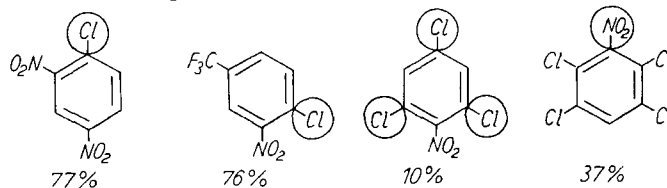


### e) Austausch gegen Halogen

Auch über einen Halogen-Halogen-Austausch liegen Literaturangaben vor. Die vergleichbare Nucleophilität der Halogen-Ionen läßt bei Verwendung molarer Mengen ein Gleichgewicht erwarten. Durch Überschuß einer Komponente kann man in Einzelfällen die Reaktion auch präparativ nutzen<sup>22)</sup>.



In gut solvatisierenden, aber wenig nucleophilen Lösungsmitteln gelingt auch ein Austausch von Chlorid gegen das nur schwach nucleophile Fluorid. Meist genügt 2- bis 4-stündiges Erhitzen in Dimethyl-formamid oder Dimethylsulfoxid. Die bei der Reaktion mit Kaliumfluorid ausgetauschten Funktionen sind in den Formeln jeweils mit einem Kreis gekennzeichnet<sup>23)</sup>.



### f) Umwandlung phenolischer Gruppen

Die Überführung phenolischer Gruppen in andere Funktionen bedarf meist drastischer Bedingungen; die Umsetzung mit Phosphorhalogeniden bietet nur in Sonderfällen

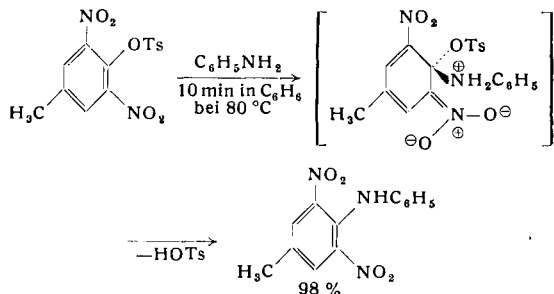
<sup>20)</sup> A. Fairbourne u. H. R. Fawson, J. chem. Soc. [London] 1927, 46.

<sup>21)</sup> F. Kröhnke u. H. Schmeiss, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1728 [1937].

<sup>22)</sup> G. M. Bennett u. J. H. Vernon, J. chem. Soc. [London] 1938, 1783.

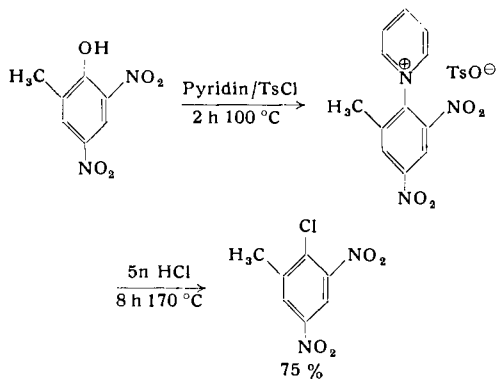
<sup>23)</sup> G. C. Finger u. C. W. Kruse, J. Amer. chem. Soc. 78, 6034 [1956].

die Möglichkeit der Umwandlung in die Halogen-Verbindungen. An aktivierten Phenolen, zumeist Nitrophenolen, eröffnet die nucleophile aromatische Substitution einen Weg zur Gewinnung der Amino- oder Halogen-Verbindungen. Die aus Phenolen und Tosylchlorid leicht zu bereiten Sulfonsäureester unterliegen einer Aminolyse<sup>24)</sup> (Ts = SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-p-CH<sub>3</sub>).



Die Reaktion gewinnt vor allem dort Bedeutung, wo die entsprechenden Nitro-amine nicht durch direkte Nitrierung zugänglich sind.

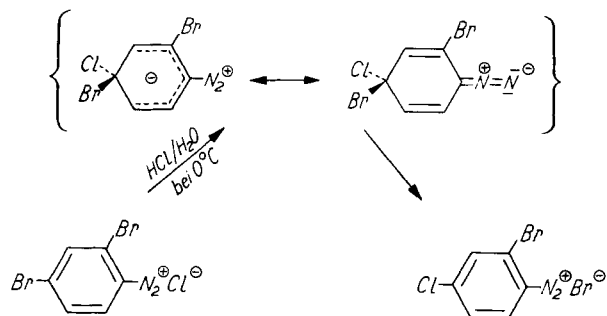
Versucht man aus Nitrophenolen mit Toluolsulfochlorid in Gegenwart eines tert.amins (Pyridin oder Diäthylanilin) die entspr. Sulfonsäureester herzustellen, so isoliert man häufig in guten Ausbeuten die nitrierten Halogenaromaten<sup>24, 25)</sup>. Auch diese Reaktion entpuppt sich als Folge nucleophiler Substitutionen. Der Esterbildung folgt ein Austausch gegen den Pyridin-Rest; im Pyridiniumsalz ist die Austrittstendenz des Amin-Restes so gesteigert, daß selbst dem schwach nucleophilen Chlorid-Ion die Substitution gelingt. Zuweilen bietet dieses „Eintopfverfahren“ den einzig gangbaren Weg zu den Halogen-Verbindungen.



## 2. Aktivierung durch andere Kernsubstituenten

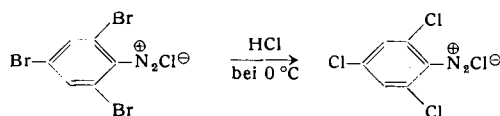
### a) Die Diazonium-Gruppe

Schon frühzeitig wurden Austauschreaktionen an kernsubstituierten Diazoniumsalzen beobachtet<sup>26)</sup>. Unter dem Einfluß der Diazonium-Gruppe tritt rascher Ersatz von Bromid gegen Chlorid im subst. Diazonium-chlorid auf.

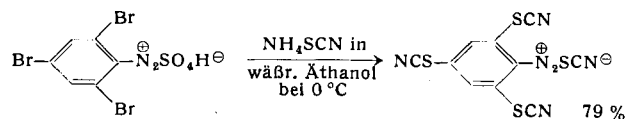


<sup>24)</sup> F. Ullmann u. G. Nadai, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1870 [1908].  
<sup>25)</sup> W. Borsche u. E. Feske, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 157 [1927].  
<sup>26)</sup> A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 2334 [1897]; mit J. S. Smythe, ebenda 33, 505 [1900].

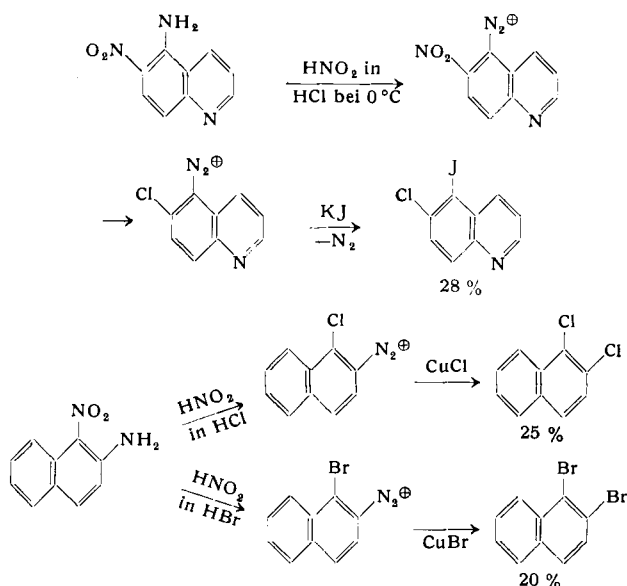
Bei Erhöhung der Chlorid-Ionen-Konzentration lassen sich im sym. Tribrom-benzoldiazonium-chlorid sämtliche Brom-Atome gegen Chlor austauschen:



Die analoge Reaktion gelingt auch mit 2,4,6-Tribrom-benzol-diazonium-rhodanid; ein großer Rhodanid-Überschuß gestattet hier die Isolierung des 2,4,6-Trirhodanobenzol-diazonium-rhodanids<sup>27)</sup>:



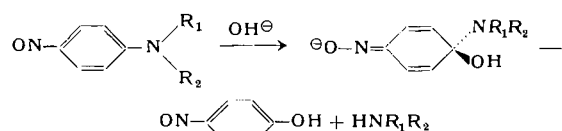
Die kernständige Nitro-Gruppe unterliegt in aromatischen Diazoniumsalzen unter erstaunlich milden Bedingungen einem nucleophilen Austausch; die meist als unerwünschte Nebenreaktion bei Diazotierungen in salzsaurer Lösung auftretende Reaktion erweist sich jedoch in einzelnen Fällen als präparativ von Nutzen<sup>28, 29)</sup>:



Durch Arbeiten im schwefelsauren Medium läßt sich ein Austausch meist vermeiden.

### b) Die Nitroso-Gruppe

Die Nitroso-Gruppe verrät sich bei der alkalischen Spaltung p-nitrosierter Dialkylaniline als einer der stärksten aktivierenden Substituenten. Die zu p-Nitrosophenol und Dialkylamin führende Umsetzung stellt eine ergiebige Methode zur Bereitung gemischt alkylierter, sekundärer aliphatischer Amine dar<sup>30)</sup>.



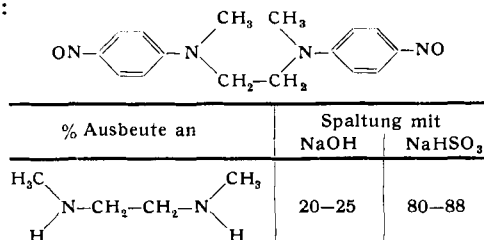
<sup>27)</sup> B. Hirsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1253 [1898].

<sup>28)</sup> R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. 559, 101 [1948].

<sup>29)</sup> G. R. Clemo, J. G. Cockburn u. R. Spence, J. chem. Soc. [London] 1931, 1265.

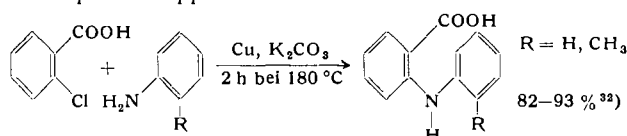
<sup>30)</sup> J. v. Braun, K. Heider u. E. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 737 [1918]; Friedl. Ber. Teerfarben 3, 957 [1890-94]; R. Munch, G. T. Thannhauser u. D. L. Cottle, J. Amer. chem. Soc. 68, 1297 [1946].

Die Verwendung siedender Natriumbisulfit-Lösung anstelle des Alkalihydroxyds gibt bessere Ausbeuten an Amin:



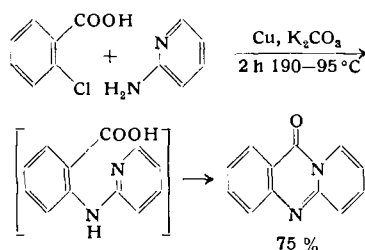
### c) Carbonyl- und Nitril-Gruppen

Die Carboxyl-Gruppe vermag besonders o-ständiges Halogen für eine nucleophile Substitution zu aktivieren<sup>31)</sup>. Vielfach unter dem Einfluß von Kupfer oder Kupfersalzen gelingt hier ein leichter Halogensatz durch nucleophile Gruppen:

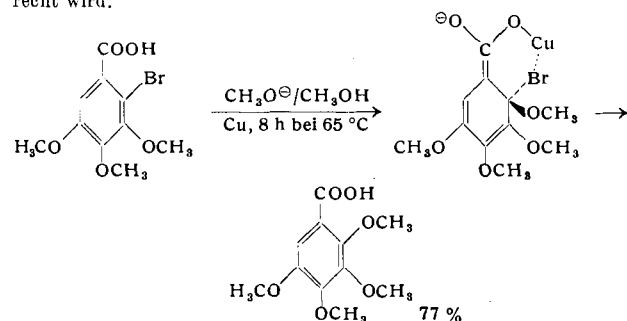


Die Reaktionen mit Natrium-thiophenolat<sup>33)</sup>, Natriumphenolat<sup>34)</sup>, Methyl- und Äthylamin in wäßriger Lösung bei 125 °C<sup>35)</sup>, Anthranil- und Sulfanilsäure<sup>36)</sup> verlaufen ebenfalls glatt in Gegenwart von Kupfer-Katalysatoren unter Halogen-Austausch.

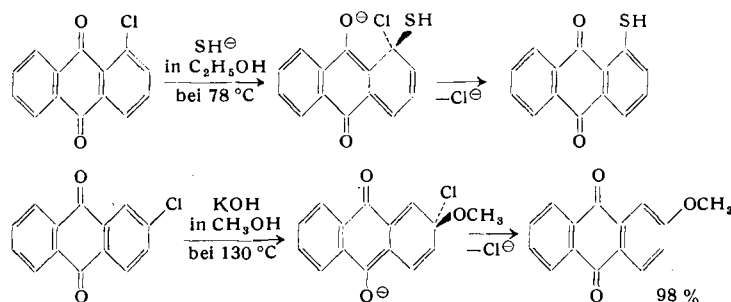
Erwähnenswert wegen der Folgereaktion ist die Umsetzung der o-Chlor-benzoesäure mit 2-Aminopyridin, welche unter Ring-schluß zum 3,4-Dihydro-2,3-benzo-chinazolon-(4) führt<sup>37)</sup>.



Die starke Bevorzugung eines Austauschs von o-ständigem Halogen gibt einen Hinweis zum Verständnis der Kupfer-Katalyse. Eine Chelat-Bildung als den nucleophilen Austausch erleichternder Faktor wurde vorgeschlagen<sup>38)</sup>. Es ist allerdings fraglich, ob diese Erklärung der Spezifität der Kupfer-Katalyse gerecht wird.

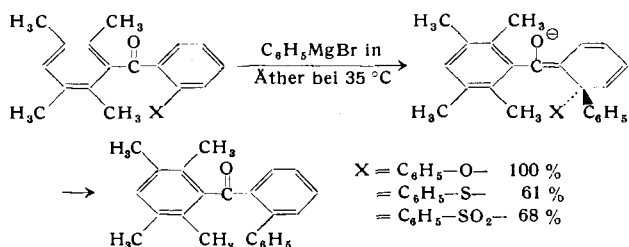


In o- oder p-halogenierten Ketonen zeigt sich die Aktivierung durch eine Keto-Gruppe. Sowohl 1- wie auch 2-Chlor-anthrachinon sind einer Substitution durch nucleophile Agentien zugänglich<sup>39)</sup>.



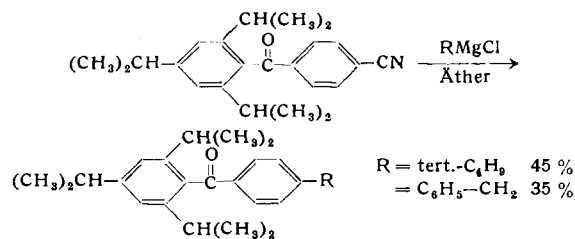
Die Umsetzung der Chlor-anthrachinone mit Aminen<sup>40)</sup> oder Alkoholat<sup>41)</sup> führt zu analogen Substitutionsprodukten. Die zahlreichen Patente über nucleophile Substitutionen in der Anthrachinon-Reihe zeugen vom regen Interesse der Farbstoff-Industrie an diesem Reaktionstyp.

Nach R. C. Fuson<sup>42)</sup> addieren o,o'-disubstituierte aromatische Ketone Grignard-Verbindungen nicht mehr an der Carbonyl-Gruppe; hier kommt mit der Eliminierung o,p-ständiger Kernsubstituenten eine unerwartete Nebenreaktion zum Zuge:



Eine Addition des Anions der metallorganischen Verbindung an die Ketofunktion, die von einer Koordinations-erhöhung vom trigonalen zum tetraedrischen Bindungs-zustand begleitet ist, wird durch o-Methyl-Gruppen sterisch stark gehemmt. Dagegen unterliegt die Aktivierung des Restes X durch die Carbonyl-Gruppe nicht der sterischen Behinderung durch o-Substituenten, da hierbei die sp<sup>2</sup>-Hybridisierung des Brücken-C-Atoms erhalten bleibt.

Bemerkenswert ist die in der Reihe der p-substituierten Ketone beobachtete Austrittsfreudigkeit der Nitril-Gruppe<sup>42)</sup>.



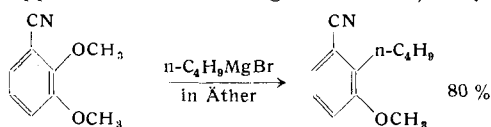
Hier wird eine nucleophile Substitution durch das Carbanion sogar einer Addition des metallorganischen Agens an die CN-Dreifachbindung vorgezogen.

Überraschend erscheint auch der leichte Ersatz des Alkoxy-Restes in o-Methoxy-benzonitril-Derivaten. Meist

- <sup>31)</sup> K. W. Rosenmund u. H. Harms, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 2226 [1920]; W. R. H. Hurlley, J. chem. Soc. [London] 1929, 1870.  
<sup>32)</sup> F. Ullmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2383 [1903]; C. F. H. Allen u. G. H. W. McKee, Org. Syntheses, Coll. Bd. II, 15.  
<sup>33)</sup> I. Goldberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4526 [1904].  
<sup>34)</sup> F. Ullmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 853 [1904]; F. Ullmann u. M. Zlokoff, ebenda 38, 2111 [1905].  
<sup>35)</sup> Hoechst Farbwerke, DRP. 145604; C. 1903, II 1098.  
<sup>36)</sup> Farbwerke Hoechst, vorm. Meister Lucius und Brüning, DRP. 148179; C. 1904, I 412; DRP. 146102; C. 1903, II 1152.  
<sup>37)</sup> O. Seide, Liebigs Ann. Chem. 440, 311 [1924]; C. Röh, ebenda 486, 284 [1931]; P. K. Bose u. D. Ch. Sen, J. chem. Soc. [London] 1931, 2840; E. Späth u. F. Kuffner, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1657 [1938].  
<sup>38)</sup> A. A. Goldberg, J. chem. Soc. [London] 1952, 4368; W. Mayer u. R. Fikentscher, Chem. Ber. 91, 1536 [1958].

- <sup>39)</sup> Farbenfabriken Bayer, DRP. 204772, 206536; C. 1909, I 601, 1059.  
<sup>40)</sup> Farbenfabriken Bayer, DRP. 136777; C. 1902, II 1372; DRP. 144634; C. 1903, II 750.  
<sup>41)</sup> Farbenfabriken Bayer, DRP. 229316; Friedländer Fortschr. Teerfarb. Fabrikat. 10, 592 [1910-1912]; Farbenfabriken Bayer, DRP. 295624; Friedländer Fortschr. Teerfarb. Fabrikat. 13, 398 [1916-1921].  
<sup>42)</sup> R. C. Fuson u. W. S. Friedlander, J. Amer. chem. Soc. 75, 5410 [1953]; ebenda 76, 5782 [1954]; mit Ph. E. Wiegert, ebenda 77, 1138 [1955].

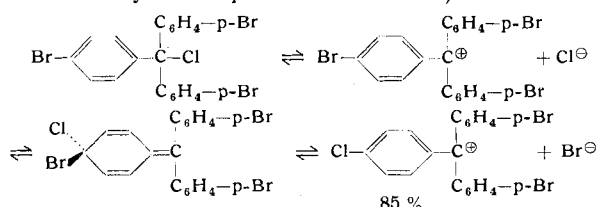
wird auf die übliche Addition des Grignard-Reagens an die Nitril-Gruppe unter Ketonbildung verzichtet<sup>43)</sup>:



Die Bedeutung sterischer Faktoren für den anomalen Ablauf wird durch das Verhalten des Methyl-magnesiumjodids nahegelegt, das in normaler Reaktion 2,3-Dimethoxy-acetophenon (58 % d.Th.) liefert<sup>44)</sup>. Auch der 3-Substituent scheint für die anomale Reaktion Bedeutung zu besitzen; 3-Methyl- bzw. 3-Chlor-2-methoxy-benzonitril sowie o-Methoxy-benzonitril selbst addieren Äthyl- und Phenyl-magnesiumbromid an der Nitril-funktion.

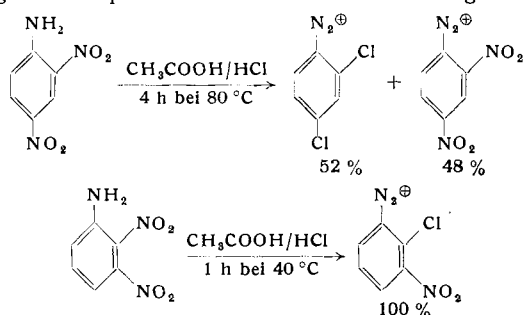
#### d) Onium-Verbindungen

In Triaryl-chlormethanen ist p-Halogen in flüssigem Schwefeldioxyd nucleophil substituierbar<sup>45)</sup>:

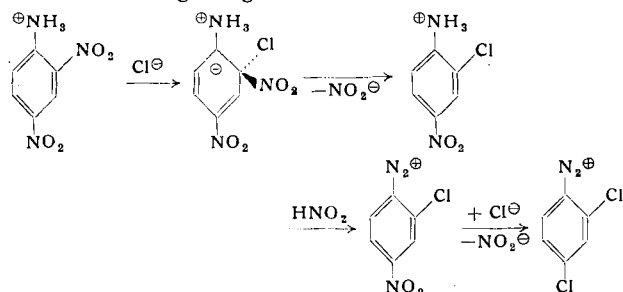


Wie Leitfähigkeitsmessungen lehren, wird die Reaktion durch eine primäre Ionisation des Triarylmethyl-halogenids in flüssigem Schwefeldioxyd als Lösungsmittel eingeleitet. Die niedrigen Reaktionstemperaturen sprechen für eine beachtliche Aktivierungsstärke des Diphenylcarbonium-Ions als Kernsubstituent.

Im Gegensatz zum Carbonium-Ion aktivieren Ammonium- und Oxoniumfunktionen nur vermöge ihres elektronenziehenden induktiven Effektes. Nitro-Derivate des Anilins werden beim Erwärmen in salzsaurer Eisessig-Lösung zuweilen quantitativ in Diazoniumsalze übergeführt<sup>46)</sup>:



Die im salzsauren Medium vollständig als Ammonium-Gruppe vorliegende Amin-Funktion vermag mit ihrem starken induktiven Effekt einen nucleophilen Austausch der Nitro-Funktion gegen Halogen zu fördern; das dabei freigesetzte Nitrit führt im zweiten Reaktionsschritt das Amin in das zugehörige Diazoniumsalz über:



<sup>43)</sup> H. Richtzenhain, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 1 [1944]; mit P. Nipus, ebenda 77, 566 [1944]; Chem. Ber. 81, 92 [1948]; ebenda 82, 408 [1949].

<sup>44)</sup> W. Baker u. A. R. Smith, J. chem. Soc. [London] 1936, 346.

<sup>45)</sup> M. Gomberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2397 [1902]; ebenda 42, 406 [1909].

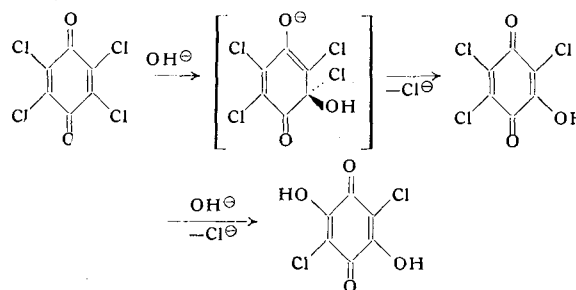
<sup>46)</sup> L. Sihlbohm, Acta chem. scand. 7, 1197 [1953].

Beispiele für Aktivierung durch Sulfonium- und Oxoniumionen finden sich bei den Ausführungen über den Mechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution.

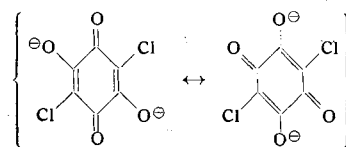
#### e) Halogen-Derivate von Chinonen

Den Grenzfall der aktivierten, nucleophilen aromatischen Substitution erreicht man bei den polyhalogenierten Chinonen vom Typ des Chloranils. Es ist eine Definitionsfrage, ob man sie noch als aromatische Substitution klassifizieren will. Die Reaktionsfreudigkeit gegenüber Keton-Reagentien, Radikalen und nucleophilen Agentien reihen die Chinone auch in die Klasse der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone ein.

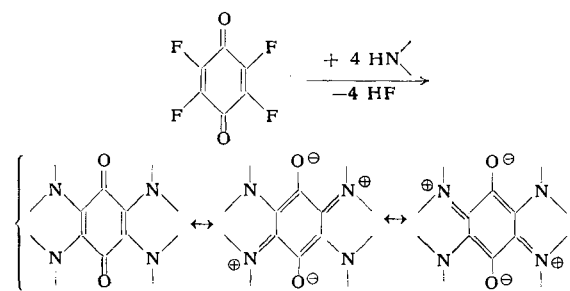
Der Austausch von Chlor bzw. Brom in Chloranil und Bromanil beim Behandeln mit verd. Kalilauge findet beim Disubstitutionsprodukt seinen Abschluß; Chlor- und Bromanilsäure werden in Form der Kaliumsalze kristallin isoliert<sup>47)</sup>:



Die Alkalisalze und ihre wäßrigen Lösungen zeigen die tiefe Rotfärbung des mesomeriestabilisierten Anions:



Das erst vor kurzem dargestellte Fluoranil vermag sich in rascher Reaktion unter Di- und Tetra-substitution mit Alkoholat und Aminen umzusetzen<sup>48)</sup>. Die Amin-Substitutionsprodukte zeichnen sich als Folge ihrer Mesomerie durch tiefe Färbung aus:



### 3. Aktivierung durch Heteroatome im aromatischen Kern

#### a) Derivate des Pyridins, Chinolins und Acridins

Nichtaktivierte Halogenaromaten sind nur unter drastischen Bedingungen zur nucleophilen Substitution zu zwingen. Man denke an die scharfen Bedingungen der alkalischen Chlorbenzol-Hydrolyse; die Umsetzung weicht dem klassischen additiven Mechanismus teilweise durch Beschreitung des Arin-Weges aus<sup>49)</sup>. 2- und 4-Halogenpyridine, -chinoline und analog gebaute Derivate anderer Heterocyklen zeigen dagegen beachtliche Reaktionsfreudigkeit gegenüber nucleophilen Agentien.

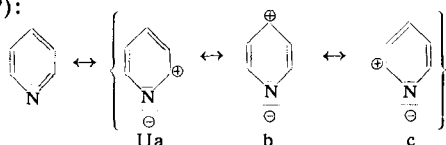
Dieser Befund ist nicht sonderlich überraschend; Dipolmessungen zeigen schon für den Grundzustand die Be-

<sup>47)</sup> G. Erdmann, Liebigs Ann. Chem. 48, 315 [1843]; C. Graebe, ebenda 146, 1 [1868].

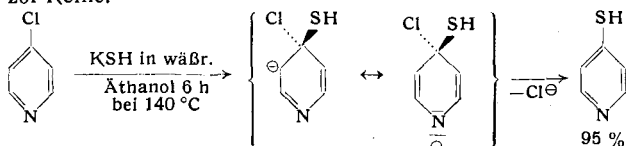
<sup>48)</sup> K. Wallenfels u. W. Draber, Angew. Chem. 70, 313 [1958].

<sup>49)</sup> A. T. Bottini u. J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 79, 1458 [1957].

teilung mesomerer Strukturen IIa–c an, welche die Fähigkeit des Stickstoffs zur Elektronenaufnahme andeuten<sup>50)</sup>:

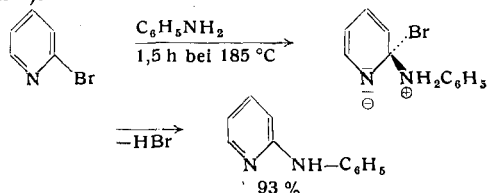


Weit mehr noch profitiert die Zwischenstufe der nucleophilen Substitution vom Bestreben des Stickstoffs, Elektronen im Bindungsverband an sich zu ziehen. Die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit bestimmende Aktivierungsschwelle, sowie das Energieniveau der additiven Zwischenstufe liegen günstiger als vergleichsweise in der Benzol-Reihe.

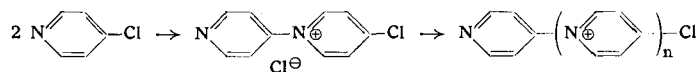


So geht 4-Chlorpyridin mit Kalium-hydrogensulfid bereitwillig einen nucleophilen Austausch ein<sup>51, 52)</sup>.

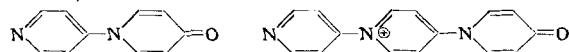
2-Halogen-pyridine stehen den 4-Isomeren hinsichtlich der Reaktivität nicht nach<sup>53)</sup>. Die aktivierende Stärke des Heteroatoms ist etwa der einer Nitro-Gruppe gleichzusetzen<sup>54)</sup>.



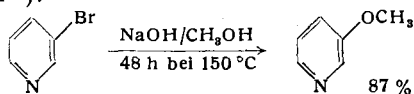
Erwähnenswert ist die Instabilität der 4-Halogen-pyridine. 4-Chlor-pyridin und noch schneller das Brom-Analoge verwandeln sich innerhalb weniger Tage in hochmolekulare Verbindungen, deren Entstehung auf vielfach wiederholte nucleophile Substitution unter Quartärsalzbildung zurückzuführen sein dürfte<sup>55)</sup>:



Aus thermisch polymerisierten Präparaten ließen sich als Hydrolysenprodukte über die Pikrate die folgenden Pyridone isolieren<sup>56)</sup>:



Erwartungsgemäß sinkt die Reaktivität 3,5-ständiger Halogenatome stark ab, doch übersteigt sie noch wesentlich die in Halogenbenzolen; hier ist nur noch der induktive Effekt des Pyridin-stickstoffs wirksam. 3-Brom-pyridin läßt sich mit methanolischer NaOH zu 3-Methoxy-pyridin umsetzen<sup>57)</sup>:



Die Elektronegativität des Stickstoffs in heterocyclischen aromatischen Basen läßt sich durch Überführung in quartäre Bindung weiter steigern<sup>52, 58)</sup>. Die Hydrolyse

<sup>50)</sup> D. G. Leis u. B. C. Curran, ebenda 67, 79 [1945].

<sup>51)</sup> E. Koenigs u. G. Kinne, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1357 [1921].

<sup>52)</sup> Eine umfassende Übersicht über Reaktionsweisen des Pyridins, Chinolins und Isochinolins findet sich bei F. W. Bergstrom, Chem. Reviews 35, 77 [1944].

<sup>53)</sup> J. P. Wibaut u. G. Tilman, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 52, 987 [1933].

<sup>54)</sup> A. Mangini u. B. Frengnelli, Gazz. chim. ital. 69, 86 [1939].

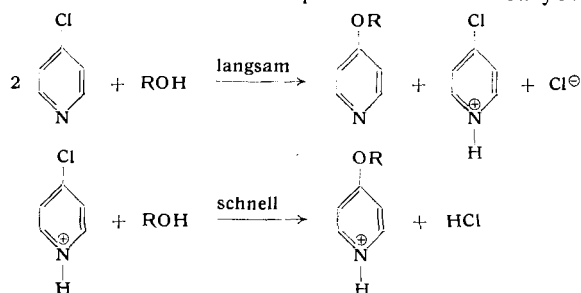
<sup>55)</sup> J. P. Wibaut u. F. W. Broekman, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 58, 885 [1939]; L. Haitinger u. A. Lieben, Mh. Chem. 6, 279 [1885].

<sup>56)</sup> J. P. Wibaut u. F. W. Broekman, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 78, 593 [1958].

<sup>57)</sup> E. Koenigs, H. Ch. Gerdes u. A. Sirot, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1022 [1928]; H. Weidel u. F. Blau, Mh. Chem. 6, 651 [1885].

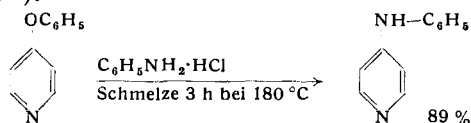
<sup>58)</sup> E. Ochiai u. M. Katada, J. Pharm. Soc. Japan 63, 441 [1943]; C. A. 45, 5152 [1951].

und Alkoholyse von 2- und 4-Chlorpyridin zeigen daher Säurekatalyse; die kinetische Verfolgung der Reaktion mit Alkohol im neutralen Medium spricht für Autokatalyse:



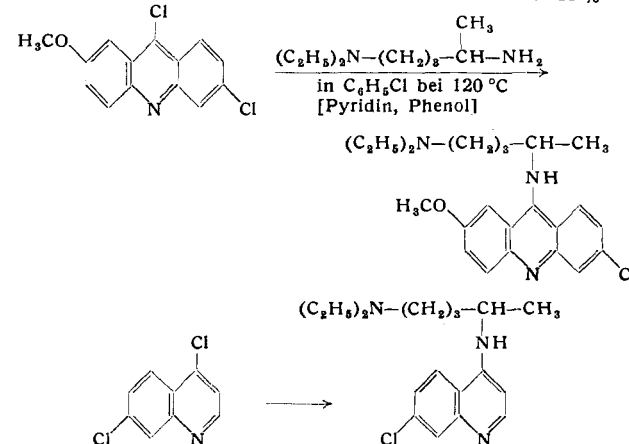
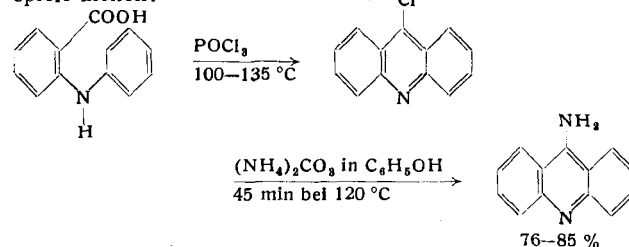
Mit zunehmendem Bruttoumsatz steigt die Säurekonzentration und parallel dazu die Alkoholyse-Geschwindigkeit des Halogen-pyridins.

Bei der Aminolyse der Chlorpyridine kommt der Säure eine doppelte Rolle zu: Aktivierung des Chlors und Desaktivierung desamins, beides durch Oniumsalzbildung. Tatsächlich ist der aktivierende Einfluß stärker, solange nicht das gesamte Amin durch Salzbildung blockiert ist. Die Möglichkeit einer katalytischen Beschleunigung durch Säurezusatz wird in vielen Fällen präparativ genutzt<sup>59)</sup>:



Den gleichen reaktionsfördernden Einfluß wie eine Protonaddition hat selbstverständlich auch eine N-Alkylierung. Die N-Alkyl-2,4-halogen-pyridiniumsalze zeigen im Vergleich mit dem methylenfreien Grundkörper erhöhte Reaktionsfreudigkeit<sup>62, 60)</sup>.

Die Beweglichkeit der Halogene in 2- und 4-Position des Chinolins bzw. 9-Stellung des Acridins übertrifft noch die der analogen Pyridin-Abkömmlinge. Die Überführung von N-Phenyl-anthranilsäure in 9-Aminoacridin<sup>61)</sup> sowie die Darstellung der therapeutisch höchst bedeutsamen Antimalariamittel ®Atebrin und ®Resochin<sup>62)</sup> mögen als Beispiele dienen:



<sup>59)</sup> D. Jerchel u. L. Jakob, Chem. Ber. 91, 1266 [1958].

<sup>60)</sup> O. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1297 [1899].

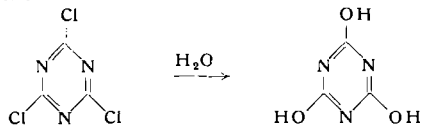
<sup>61)</sup> A. Albert u. B. Ritchie, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 53.

<sup>62)</sup> Zusammenfassung über Antimalariamittel: A. Wingler, Angew. Chem. 61, 49 [1949].

## b) Ringsysteme mit mehreren Heteroatomen

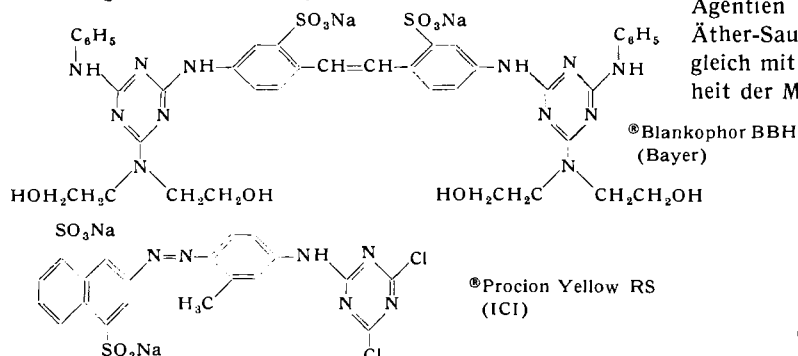
Zunehmende Anhäufung von Heteroatomen im Ringsystem aromatischer Basen vom Typ des Pyridins und Chinolins steigert die Tendenz zum nucleophilen Austausch weiter. Die formale Analogie zu Säureimid-chloriden betont die Beweglichkeit der Halogene im Cyanursäurechlorid; natürlich handelt es sich auch hier um nucleophile Substitutionen am aromatischen 1.3.5-Triazin.

Auf J. v. Liebig<sup>63)</sup> geht die Entdeckung der Hydrolyse zur Cyanursäure zurück:



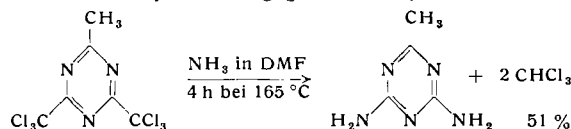
Analog verlaufen der Austausch mit Kaliumhydrogensulfid zur Trithiocyanursäure<sup>64)</sup>, mit kalter konz. Jodwasserstoffsäure zum Cyanursäure-jodid<sup>65)</sup> sowie die nahezu quantitativen Umsetzungen mit Methylat<sup>66)</sup> oder Natriumazid<sup>67)</sup> unter Trisubstitution. Metallorganische Verbindungen (Phenyl-natrium, Phenyl-magnesiumbromid) vermögen je nach Reaktionsbedingungen ein, zwei oder drei Halogene zu ersetzen<sup>68, 69)</sup>.

Großes Interesse brachte und bringt die chemische Industrie den nucleophilen Austauschreaktionen des Cyanursäure-chlorids entgegen. Die Kondensation mit Amino-anthrachinonen, Amino-benzoyl-benzoesäuren und Aminonaphthol-sulfonsäuren liefert wertvolle Küpenfarbstoffe und Farbstoffzwischenprodukte<sup>70)</sup>. In vielen der als Waschmittelzusatz geschätzten ®Blankophore<sup>71)</sup> (Farbenfabriken Bayer) findet sich das Strukturelement des sym.-Triazins als Ergebnis einer nucleophilen Austauschreaktion.



In den ®Procion-Farbstoffen der ICI<sup>72)</sup> ist ein Chlor des Cyanursäure-chlorids durch die Azofarbstoff-Komponente ersetzt. Die Umsetzung mit den alkoholischen Gruppen der Cellulose in Gegenwart von Alkali verankert in weiteren nucleophilen Substitutionen den Reaktivfarbstoff fest auf der Faser.

Im System des sym.-Triazins gelingt sogar ein Ersatz des Trichlormethyl-Restes gegen Amin<sup>73)</sup>:



<sup>63)</sup> J. v. Liebig, Ann. d. Pharmaz. 10, 1 [1834].

<sup>64)</sup> P. Klason, J. prakt. Chem. [2] 33, 116 [1886].

<sup>65)</sup> P. Klason, ebenda [2] 34, 152 [1887].

<sup>66)</sup> A. W. v. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 2061 [1886].

<sup>67)</sup> E. Ott u. E. Ohse, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 179 [1921].

<sup>68)</sup> P. Klason, J. prakt. Chem. [2] 35, 82 [1888]; F. Krafft, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 1759 [1889].

<sup>69)</sup> A. Ostrogovich, Chemiker-Ztg. 36, 738 [1912].

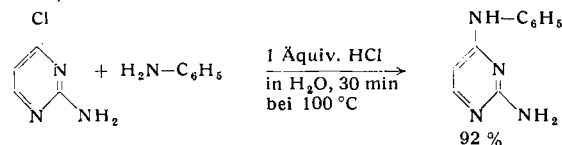
<sup>70)</sup> Gesellschaft für chem. Industrie in Basel, Friedländer Fortschr. Teerfarb. Fabrikation 14, 878, 880 [1921–1925]; ebenda 15, 531, 691, 694, 695 [1925–1927]; ebenda 16, 1049, 1361 [1927–1929].

<sup>71)</sup> S. Petersen, Angew. Chem. 61, 17 [1949].

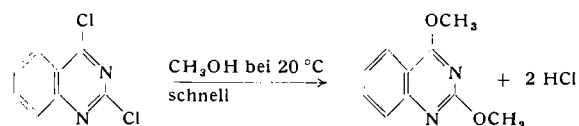
<sup>72)</sup> Vgl. H. Zollinger: Chemie der Azofarbstoffe, Birkhäuser Verlag Basel 1958, S. 183, 253, 280.

<sup>73)</sup> A. Kreutzberger, J. Amer. chem. Soc. 79, 2629 [1957].

Die bereits in der Pyridin-Reihe beobachtete Säurekatalyse bei nucleophilen Umsetzungen findet sich in den Pyrimidin- und Chinazolin-Derivaten in verstärktem Maße<sup>74)</sup>:



4-Chlor- bzw. 2,4-Dichlor-chinazolin sind extrem solvolysse-empfindlich. Eine Reinigung durch Umlösen in Methanol verbietet sich, da der in Spuren durch Halogensubstitution entstandene Chlorwasserstoff eine schnelle, autokatalytische Umwandlung zu den Methoxy-Derivaten einleitet. Man kristallisiert daher unter geringem Benzolzusatz aus Alkohol um<sup>75)</sup>:

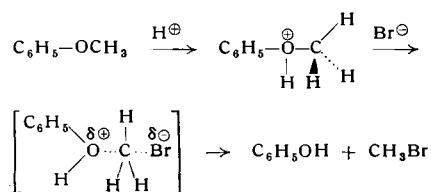


Der Einbau von Schwefel oder Sauerstoff in heterocyclische Ringsysteme ist von einer Reaktivitätssteigerung bezüglich des nucleophilen Austauschs kernständiger Halogene begleitet. 2-Chlor-benzthiazol übertrifft 2-Chlor-chinolin geschwindigkeitsmäßig bei der Hydrolyse mit Kaliumhydroxyd sowie beim Umsatz mit Hydrazin oder Natriummethylat<sup>76)</sup>. In der 6-Nitro-Verbindung ist die Reaktionsfreudigkeit weiterhin erhöht; die Umsetzungen mit Anilin, Hydrazin, Piperidin, p-Amino-diphenyl oder vielen anderen Basen führen zu quantitativen Umsätzen.

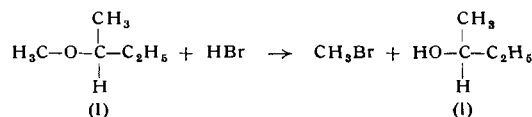
## 4. Spaltung aromatischer Äther

Aromatische und aliphatisch-aromatische Äther lassen sich unter relativ milden Bedingungen durch nucleophile Agentien spalten, wenn sich in o- oder p-Stellung zum Äther-Sauerstoff aktivierende Gruppen befinden. Ein Vergleich mit der sauren Ätherolyse enthüllt die Verschiedenheit der Mechanismen.

Die Äther-Spaltung durch Brom- oder Jodwasserstoffsäure wird von einer Protonenübertragung auf den Äther-Sauerstoff eingeleitet; der nachfolgende nucleophile Angriff des Halogenids am primären Kohlenstoffatom sprengt die Ätherbrücke an der O-Alkyl-Seite. Diaryläther sind unter den Reaktionsbedingungen weitgehend resistent.



Eine ebenfalls diskutierbare Ionisation des Oxonium-Ions nach S<sub>N</sub>1 tritt in der Bedeutung zurück. Optisch aktiver sek. Butylmethyläther liefert mit Bromwasserstoffsäure ausschließlich Methylbromid und optisch aktiven Alkohol; die S<sub>N</sub>2-Reaktion am primären Zentrum bietet den bevorzugten Reaktionsweg<sup>77)</sup>:



Der Angriff nucleophiler Agentien führt bei aktivierten Alkyl-aryläthern zur Spaltung der O-Aryl-Seite, da der Primärakt der Reaktion in einer Einlagerung am aromati-

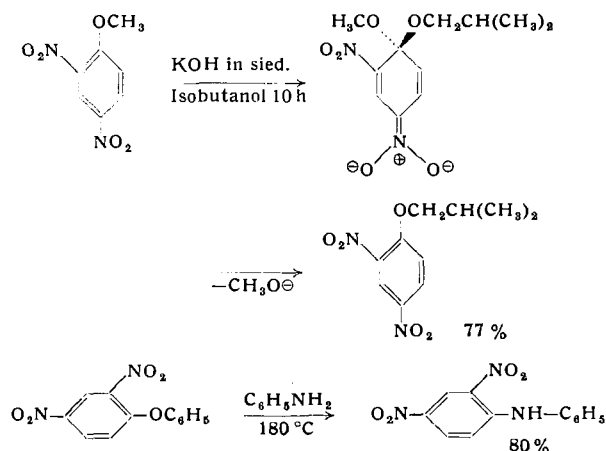
<sup>74)</sup> C. K. Banks, J. Amer. chem. Soc. 66, 1127, 1131, 1771 [1944]; mit J. Controulis, ebenda 68, 944 [1946].

<sup>75)</sup> A. J. Tomisek u. B. E. Christensen, J. Amer. chem. Soc. 67, 2112 [1945].

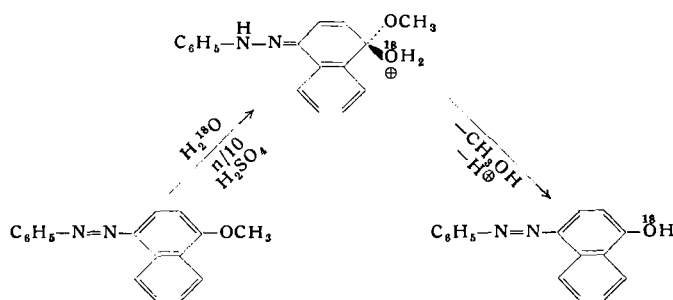
<sup>76)</sup> M. Colonna, Pubbl. ist. chim. univ. Bologna 1943, No. 2, 3–10; C. A. 41, 754 [1947].

<sup>77)</sup> R. L. Burwell, L. M. Elkin u. L. C. Maury, J. Amer. chem. Soc. 73, 2428 [1951].

schen Rest unter Bildung der Zwischenstufe mit tetraedrischem Zentrum besteht<sup>78)</sup>:



Beim 4-Aryldiazo-1-methoxy-naphthalin genügt bereits die Einwirkung von n/10 Schwefelsäure, um die Bindung des Sauerstoffs zum aromatischen Kern zu lösen<sup>79)</sup>:

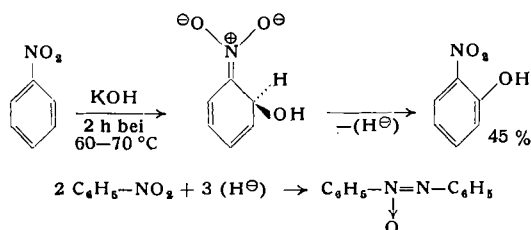


Bei Einwirkung metallorganischer Verbindungen erleiden auch nichtaktivierte Diaryläther eine Spaltung. Die Reaktion folgt hier nicht dem additiven Chemismus, sondern bedient sich des Eliminierungs-Additions-Weges. Diphenyläther gibt bei Behandlung mit Natriumphenyl 46% o-Hydroxy- und 9% o-Phenoxy-biphenyl<sup>80)</sup>.

## 5. Das Hydrid-Ion als austretende Gruppe

Nucleophile Austauschreaktionen laufen glatt ab, wenn die austretende Gruppe als Anion Stabilität aufweist. So können Halogen- und Nitro-Funktionen leicht als Halogenid- bzw. Nitrit-Anion den Molekülverband verlassen. Unter geeigneten Bedingungen zeigt auch der Wasserstoff seine Bereitschaft zum anionischen Austritt; meist muß unter strengem Wasserausschluß gearbeitet werden.

Die Behandlung von Nitrobenzol mit feingepulvertem, trockenem Ätzkali liefert o-Nitrophenol. Das Hydrid-Anion reduziert Nitrobenzol zu Azoxybenzol, das sich leicht nachweisen läßt<sup>81)</sup>:



<sup>78)</sup> J. Ogata u. M. Okano, J. Amer. chem. Soc. 71, 3211, 3212 [1949].

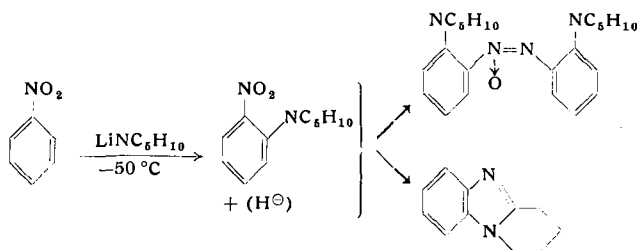
<sup>79)</sup> Privatmittell. von Prof. J. F. Bunnett, Brown University (USA).

<sup>80)</sup> A. Lüttringhaus u. G. v. Södf, Liebigs Ann. Chem. 542, 241 [1939]; A. Lüttringhaus u. K. Schubert, ebenda 557, 25 [1947]; A. Lüttringhaus u. H. Schuster, Angew. Chem. 70, 438 [1958]; K. Schubert, Naturwissenschaften 42, 17 [1955]; R. Huisgen u. J. Sauer, Angew. Chem. 72, 91 [1960].

<sup>81)</sup> A. Wohl, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 3486 [1899]; W. Aul, ebenda 34, 2442 [1901].

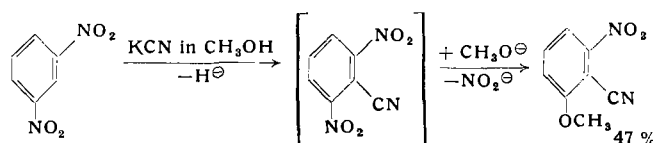
Man darf wohl annehmen, daß weder hier noch in den unten beschriebenen Fällen das freie Hydrid-Ion austritt. Vielmehr wird der Wasserstoff der Zwischenstufe sofort vom Oxydationsmittel formal anionisch übernommen.

Lithium-piperidid in Äther ersetzt gleichfalls den o-ständigen Wasserstoff des Nitrobenzols<sup>82)</sup>; hier unterliegt das Primärprodukt N-[o-Nitrophenyl]-piperidin teilweise einer Reduktion zu 2,2'-Dipiperidino-azoxybenzol und 1,2-Tetramethylen-benzimidazol:

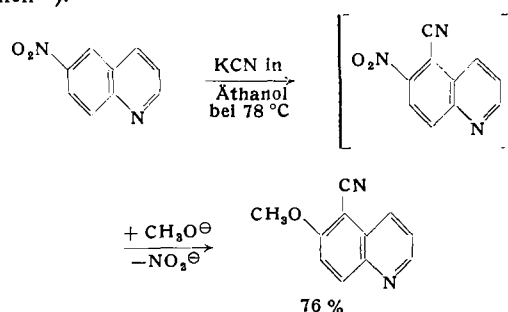


Die Umsetzung von Nitrobenzol mit Natrium- oder Kalium-carbazol<sup>83)</sup> bzw. Natrium-piperidid in Piperidin<sup>84)</sup> bei Raumtemperatur dagegen liefert fast ausschließlich die Produkte eines p-Austausches, N-[p-Nitrophenyl]-carbazol (70%) und N-[p-Nitrophenyl]-piperidin (30%).

Selbst alkoholisches Kaliumcyanid vermag in Gegenwart eines geeigneten H<sup>+</sup>-Acceptors einen Ersatz des Wasserstoffs auszulösen. m-Dinitrobenzol ersetzt so den 2-ständigen Wasserstoff, der von überschüssiger Nitro-Verbindung aufgenommen wird. Anschließend unterliegt eine der aktivierenden Nitro-Gruppen unter dem Einfluß des Nitrilsystems einer Substitution durch das Methylat-Ion, das sich in einer methanolischen Kaliumcyanid-Lösung in bescheidener Gleichgewichtskonzentration findet<sup>85)</sup>. 2,4-Dinitro-chlorbenzol geht eine analoge Reaktionsfolge ein<sup>86)</sup>.



In 6-Nitro-chinolin vermag der Hetero-Stickstoff die Rolle des zweiten aktivierenden Substituenten zu übernehmen<sup>87)</sup>.



Die Aminierung der Nitro-Aromaten mit Hydroxylamin und Alkali fügt sich zwanglos dem Schema einer nucleophilen Substitution<sup>88, 87)</sup>. Die milden Reaktionsbedingungen und häufig fast quantitativen Ausbeuten machen diese Umsetzung präparativ wertvoll. In der mit Pfeilen formulierten Elektronenverschiebung vermag der

<sup>82)</sup> R. Huisgen u. H. Rist, Liebigs Ann. Chem. 594, 159 [1955].

<sup>83)</sup> G. u. M. de Montmollin, Helv. chim. Acta 6, 94 [1923].

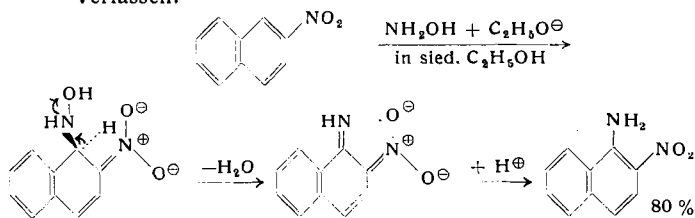
<sup>84)</sup> W. Bradley u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1932, 1254.

<sup>85)</sup> C. A. Lobry de Bruyn, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 2, 205 [1883].

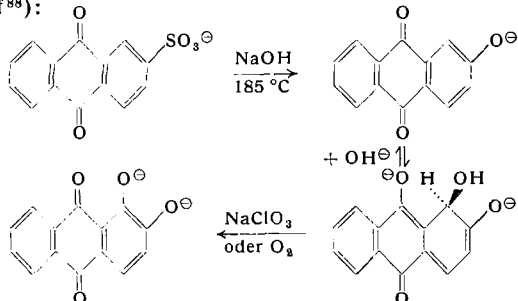
<sup>86)</sup> W. J. van Herteren, ebenda 20, 107 [1901]; J. J. Blanksma, ebenda 21, 424 [1902].

<sup>87)</sup> J. Meisenheimer u. E. Patzig, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 2533 [1906].

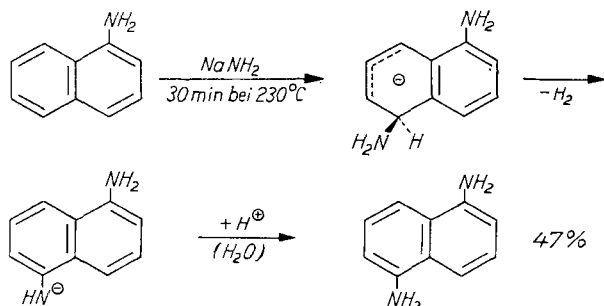
kerngebundene Wasserstoff als Proton das Molekül zu verlassen.



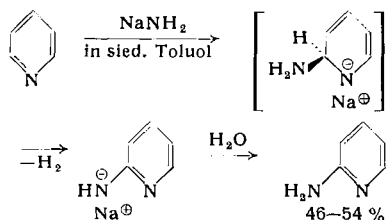
Auch die technisch lange Zeit geübte Alizarin-Synthese verläuft unter Hydrid-Abspaltung. Dem nucleophilen Austausch des  $\beta$ -ständigen Sulfonat-Restes folgt der Ersatz des  $\alpha$ -Wasserstoff-Atoms. Durch Zugabe von Oxydationsmittel wird das ungünstig liegende Gleichgewicht verschoben und man erhält den gewünschten Krapp-Farbstoff<sup>89)</sup>:



F. Sachs<sup>89)</sup> entdeckte bereits vor 50 Jahren die leichte Ersetzbarkeit des aromatisch gebundenen Wasserstoffs bei der Einwirkung von Natriumamid.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylamin (die entspr. Naphthole liefern unter gleichen Bedingungen Amino-naphthole) ergeben in der Schmelze unter Wasserstoff-Entwicklung in befriedigender Ausbeute Diamino-naphthaline. Der nucleophile Angriff des Amids erfolgt im unsubstituierten Kern, wo der hemmende mesomere Einfluß der ersten Amino-Gruppe schon eine Schwächung erlitten hat:



A. Tschitschibabin<sup>90)</sup> übertrug diese Reaktion in die Pyridin-Reihe. Die größere Bereitschaft des Pyridin-Kerns zur nucleophilen Substitution äußert sich in einer niedrigeren Reaktionstemperatur:

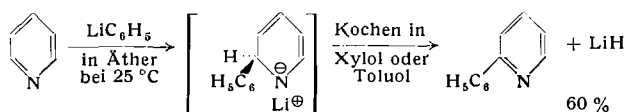


<sup>88)</sup> C. Liebermann u. C. Graebe, DRP. 3850 [1868]; H. Caro, C. Graebe u. C. Liebermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 3, 369 [1869]; Ann. Chem. Pharm. 160, 121 [1871].

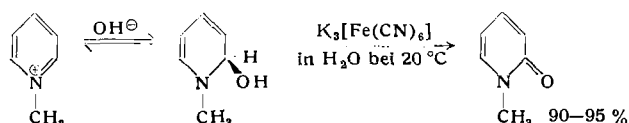
<sup>89)</sup> F. Sachs, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 3006 [1906].

<sup>90)</sup> A. Tschitschibabin u. O. Seide, J. Russ. Phys. chem. Ges. 46, 1216 [1914]; C. 1915, I, 1064; J. P. Wibaut u. E. Dingemans, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 42, 240 [1923].

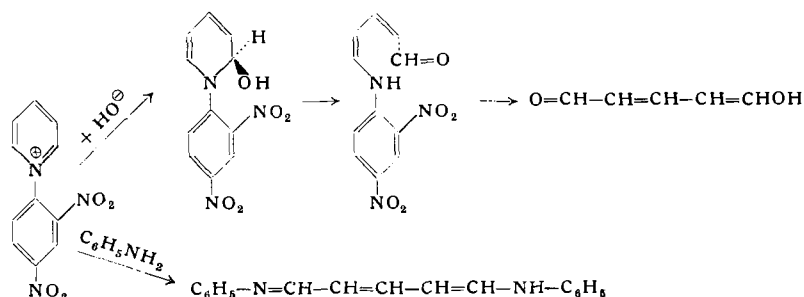
Auch ein Ersatz von Wasserstoff gegen Phenyl ist bekannt. Pyridin und Chinolin addieren Phenyl-lithium in exothermer Reaktion; im ersten Fall wird der Austritt des Wasserstoff-Anions bereits durch Temperaturerhöhung (LiH-Abspaltung) erzwungen<sup>91)</sup>, während beim Chinolin-Derivat die Oxydation der Dihydro-Verbindung zum aromatischen System zurückführt<sup>92)</sup>:



Die Quartärsalzbildung am Stickstoff des Pyridins steigert die elektrophile Aktivität des aromatischen Systems so weit, daß schon bei Raumtemperatur das neutrale Hydroxyl-Addukt im Gleichgewicht auftritt. Die Stabilisierung durch Oxydation liefert N-Methyl- $\alpha$ -pyridon<sup>93)</sup>:



Als interessante Nebenreaktion ist vom Hydroxyl-Addukt aus auch eine hydrolytische Ringöffnung des Pyridins möglich, die in guten Ausbeuten zu Derivaten des Glutacon-dialdehyds oder der freien Verbindung selbst führt<sup>94)</sup>:

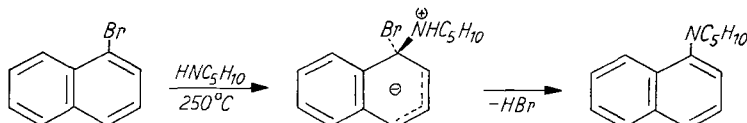


## 6. Substitution ohne aktivierende Gruppe

Das Energieniveau des Übergangszustandes der nucleophilen aromatischen Substitution und damit die Aktivierungsenergie zeigen eine Relation zur Zahl und Beschaffenheit der aktivierenden Gruppen. Je ausgeprägter die Stabilisierung durch mesomere und induktive Betätigung dieser Substituenten ist, um so rascher verläuft die Substitution.

Eine nucleophile aromatische Substitution ohne aktivierende Gruppe läßt sich erwartungsgemäß nur durch Verschärfung der Reaktionsbedingungen erzwingen. Bei den Halogen-aromaten tritt häufig der Mechanismus über das Arin als Konkurrent auf, so etwa bei der alkalischen Hydrolyse des Chlorbenzols bei 370°C<sup>95)</sup>.

Die Umsetzung des 1- und 2-Brom-naphthalins mit Piperidin bei 250°C liefert ausschließlich die Produkte ohne Umlagerung<sup>96)</sup>:



<sup>91)</sup> K. Ziegler u. H. Zeiser, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1847 [1930]; J. C. W. Evans u. C. F. H. Allen, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 517.

<sup>92)</sup> Gattermann-Wieland; Die Praxis des organischen Chemikers, 38. Aufl.; Walter de Gruyter, Berlin 1958, S. 321.

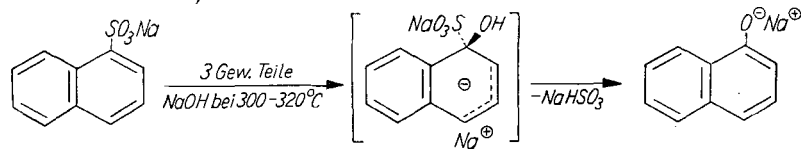
<sup>93)</sup> S. A. Prill u. S. M. McElvain, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 419; R. G. Fargher u. R. Furness, J. chem. Soc. [London] 107, 690 [1915].

<sup>94)</sup> Th. Zincke, Liebigs Ann. Chem. 330, 361 [1904]; mit G. Heuser u. W. Möller, ebenda 333, 296 [1904]; mit W. Würker, ebenda 338, 107 [1905].

<sup>95)</sup> E. Lellmann u. M. Büttner, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1383 [1890].

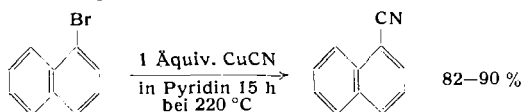
Die präparative Bereitung dieser Verbindungen bedient sich jedoch zweckmäßiger der unter Ringschluß verlaufenden, zweifachen Alkylierung primärer Arylamine mit 1.5-Dibrom-pentan<sup>96)</sup>.

Die technisch geübte, ziemlich glatt verlaufende Alkalischmelze der Arylsulfonate führt meist ohne Umlagerung zu den Phenolen<sup>97)</sup>:



Analog entfaltet das Cyanid-Ion nucleophile Aktivität in der Cyankali-Schmelze aromatischer Sulfonsäuren. In speziellen Fällen erweist sich dieser Weg als ergiebige Methode zur Gewinnung von aromatischen Nitrilen<sup>98)</sup>.

Arylbromide sind der gleichen Reaktion mit Kupfercyanid zugänglich<sup>99)</sup>:



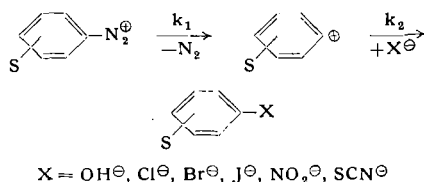
### C. Kinetik und Mechanismus

Zur Klärung der Mechanismen nucleophiler aromatischer Substitutionen hat sich die Reaktionskinetik als wertvolles Hilfsmittel erwiesen. Die Bestimmung der Reaktionsordnungen, sowie die Erforschung von Substituenten-, Lösungsmittel- und  $pH$ -Abhängigkeit bieten wichtige Hinweise. Stereochemische Betrachtungen erlauben Aussagen über den räumlichen Bau von Zwischenstufen und Übergangszustand.

#### 1. Uni- und bimolekulare Substitutionen

Nur ein kleiner Teil der nucleophilen aromatischen Substitutionen folgt dem auf Seite 295 als Typ 2 klassifizierten Reaktionsweg. Mit den Solvolysen sek. und tert. Alkylhalogenide und -sulfonate und dem Zerfall der Alkyldiazonium-Ionen ist die aliphatische Reihe relativ reich an unimolekularen nucleophilen Substitutionen. Dagegen weist die aromatische nur spärlich Beispiele auf. Eine reaktionsgeschwindigkeitsbestimmende Heterolyse der Ar-Hal-Bindung läßt sich bis heute noch nicht mit Sicherheit nachweisen<sup>100)</sup>.

Lediglich die Gruppe mit dem höchsten Austrittsbestreben, der molekulare Stickstoff im Diazonium-System, erzwingt eine Reaktion nach dem unimolekularen Schema. Die Thermolyse aromatischer Diazoniumsalze folgt streng der ersten Reaktionsordnung<sup>101)</sup>. Die Geschwindigkeitskonstanten sind unabhängig von Art und Konzentration der in Lösung befindlichen Anionen ( $OH^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $SCN^-$  usw.); das schließt die Möglichkeit einer pseudomonomolekularen Reaktion im wäßrigen System aus.



<sup>96)</sup> A. H. Sommers u. S. E. Aaland, J. Amer. chem. Soc. 75, 5280 [1956].

<sup>97)</sup> A. Kekule, Ztschr. f. Chem. 1867, 300; C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 64, 753 [1864]; A. Wurtz, ebenda 64, 749 [1864]; Ann. Chem. Pharm. 144, 121 [1867].

<sup>98)</sup> O. Witt, Ber. deutsch. chem. Ges. 6, 448 [1873]; P. Boessneck, ebenda 16, 639 [1883]; F. C. Whitmore u. A. L. Fox, J. Amer. chem. Soc. 51, 3363 [1929].

<sup>99)</sup> M. S. Newman, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 631; J. E. Callen, C. A. Dornfeld u. G. H. Coleman, ebenda (II, 212).

<sup>100)</sup> W. J. Hall u. E. L. Britton, Ind. Engng. Chem. 20, 114 [1928]; H. H. Hodgson u. E. Leigh, J. chem. Soc. [London] 1938, 1031.

<sup>101)</sup> J. C. Cain u. F. Nicoll, J. chem. Soc. [London] 81, 1412 [1902]; ebenda 83, 206, 470 [1903]; J. C. Cain, Ber. deutsch. chem. Ges. 38, 2511 [1905].

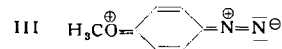
Der reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Stickstoff-Freisetzung schließt sich in rascher Folge die Vereinigung mit dem nucleophilen  $X^-$  an ( $k_2 \gg k_1$ ).

Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Substituenten S steht im Einklang mit dem vorgeschlagenen Chemismus. m-Ständige elektronenanziehende Gruppen verlangsamen die Stickstoffaustreibung; elektronenliefernde beschleunigen sie (Tabelle 1).

Substituenten	in m-	in p-
OH	9100	0,93
OCH <sub>3</sub>	3400	0,11
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1700	37
CH <sub>3</sub>	3400	91
H	740	740
COOH	410	91
SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	150	42
Cl	31	1,4
NO <sub>2</sub>	0,69	3,1

Tabelle 1. Abhängigkeit der Zerfallsgeschwindigkeit aromatischer Diazoniumsalze vom Kernsubstituenten<sup>102)</sup>  $10^7 \cdot k_1$ /sec bei 28,8 °C in Wasser

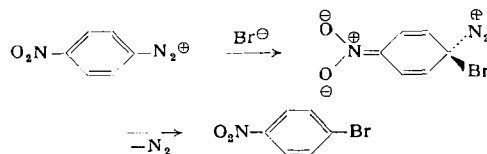
Jeglicher Ersatz des p-Wasserstoffs hat interessanterweise eine Reaktionsverlangsamung zur Folge. Das originelle Phänomen findet in einem unterschiedlich starken Substituenteneinfluß auf Grund- und Übergangszustand eine zwanglose Erklärung. Die elektronenliefernde Methoxyl-Gruppe führt zur zusätzlichen mesomeren Grenzformel III und damit zur Senkung der Energie des Grundzustandes.



Dagegen steigert die Nitro-Gruppe als Vertreter der elektronenanziehenden Liganden das Energieniveau des Übergangszustandes noch stärker als das des Ausgangszustandes. Im Übergangszustand ist das Phenyl-Kation schon weitgehend vorgebildet; dessen Elektronenarmut wird durch die p-Nitro-Gruppe noch erheblich verstärkt. Jede p-Substitution hat somit eine Vergrößerung des Aktivierungsberges zur Folge.

Das hohe Energieniveau der „heißen“ Zwischenstufe und die geringen Aktivierungsschwellen für die Weiterreaktion äußern sich im nur geringen Auswahlvermögen des Phenyl-Kations gegenüber Reaktionspartnern verschiedener nucleophiler Aktivität. Die Konkurrenzkonstante  $K = k_{Cl}/k_{OH}$  für die Vereinigung des Phenyl-Kations mit dem Chlorid-Ion bzw. Wasser weist mit 2,5–3 im Vergleich mit anderen Carbonium-Ionen einen extrem kleinen Wert auf (tert. Butyl 180, Benzhydryl 600, Trityl 3100)<sup>103)</sup>. Eine zunehmende Stabilisierung der Carbonium-Zwischenstufe geht parallel mit steigendem Auswahlvermögen.

Neuere Untersuchungen an p-Nitro-benzoldiazoniumbromid weisen auf einen Grenzfall zwischen uni- und bimolekularem Substitutionstyp. Der  $k_1$ -Wert nimmt mit steigender Bromidionen-Konzentration zu<sup>104)</sup>; gleichzeitig erhöht sich der Anteil der Brom-Verbindung im aus p-Nitrophenol und p-Nitro-brombenzol bestehenden Gemisch.



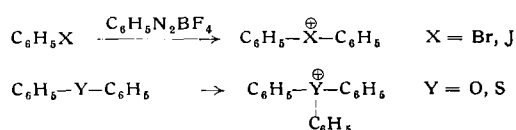
<sup>102)</sup> M. L. Crossley, R. H. Kienle u. C. H. Benbrook, J. Amer. chem. Soc. 62, 1400 [1940].

<sup>103)</sup> E. S. Lewis, J. Amer. chem. Soc. 80, 1371 [1958]; A. G. Ogston, E. R. Holiday, J. S. L. Philpot u. L. A. Stocken, Trans. Faraday Soc. 44, 45 [1948]; C. A. 42, 6632 [1948]; C. G. Swain, C. B. Scott u. K. H. Lohmann, J. Amer. chem. Soc. 75, 136 [1953].

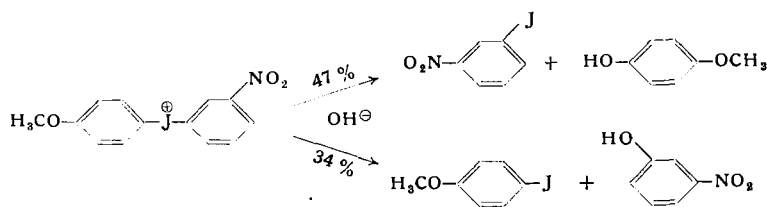
<sup>104)</sup> E. S. Lewis u. W. H. Hinds, J. Amer. chem. Soc. 74, 304 [1952].

Hier tritt vermutlich die bimolekulare Umsetzung, bei welcher das Bromid-Ion aktiv an der Stickstoff-Austreibung teilnimmt, energetisch gleichwertig neben den unimolekularen Reaktionstyp.

Auch die Thermolysen von Benzoldiazonium-fluoroborat werden von einer unimolekularen Stickstoff-Abspaltung eingeleitet. Die Vereinigung des Phenyl-Kations mit einem Fluorid-Anion ist als *Schiemann-Reaktion* bekannt<sup>105)</sup> und repräsentiert den ergiebigsten Weg zur Gewinnung aromatischer Fluor-Verbindungen. Andere nucleophile Agentien vermögen dem Fluorid Konkurrenz zu bieten. Wiederum zeigt sich das hohe Energieniveau des Phenyl-Kations in seinen Folgeprodukten: Nitrobenzol und Benzoesäure-methylester werden vorwiegend in m-Stellung elektrophil substituiert<sup>106)</sup>; aus Brom- oder Jodbenzol sowie Diphenyläther bzw. -sulfid erhält man die Onium-Verbindungen:



Beim Zerfall der Diaryl-jodoniumsalze ließ sich eine unimolekulare Ionisation zum Phenyl-Kation nicht nachweisen. Die Bildung von Jodbenzol und Phenol bei der Alkali-Behandlung des



Diphenyljodoniumjodids<sup>107)</sup> erwies sich als bimolekular. Allerdings scheint es sich hier nicht um einen einfachen nucleophilen Austausch zu handeln; substituierte Diaryl-jodoniumsalze zeigen eine bemerkenswerte Unabhängigkeit der Spaltungsrichtung<sup>108)</sup>.

Auch die Reaktion mit Methylat und Alkali findet annähernd hälftig an den beiden möglichen Kernpositionen statt. Die Kupfer-Katalyse<sup>109)</sup> sowie die Sauerstoff-Empfindlichkeit legen die Beteiligung von Radikalen nahe.

Auch Diazoniumsalze zeigen sich im gepufferten Medium radikalischen Reaktionen geneigt; es handelt sich vermutlich um Homolysen kovalenter Diazonium-Verbindungen, die bei höheren  $pH$ -Werten auftreten<sup>110)</sup>.

Die meisten nucleophilen aromatischen Substitutionen folgen dem auf Seite 295 als Typ I bezeichneten bimolekularen Schema. Das Energieprofil der Abb. 2 zeigt die wesentlichen Teilschritte. Bei Annäherung des nucleophilen Agens Y wird ein Übergangszustand  $T_1$  durchlaufen, in welchem die weitgehende Aufhebung der Benzol-Mesomerie teilweise durch die beginnende Bindungsbeziehung C---Y und neue Mesomeriemöglichkeiten kompensiert wird. Die stabilisierende Wirkung des aktivierenden Substituenten kommt erst in der Zwischenstufe, welche sich in

der Mulde des Energieprofils befindet, voll zur Geltung. Die Überwindung des 2. Übergangszustandes (X löst die Bindung zum aromatischen Rest) führt zu den Reaktionsprodukten. Da sich die Bildung der Zwischenstufe meist kräftig endergonisch vollzieht, dürfte der Übergangszustand  $T_1$  geometrisch der Zwischenstufe bereits nahestehen<sup>111)</sup>. Hier liegt die Rechtfertigung dafür, daß wir ständig strukturelle Einflüsse an Grundzustand und Zwischenstufe diskutierten.

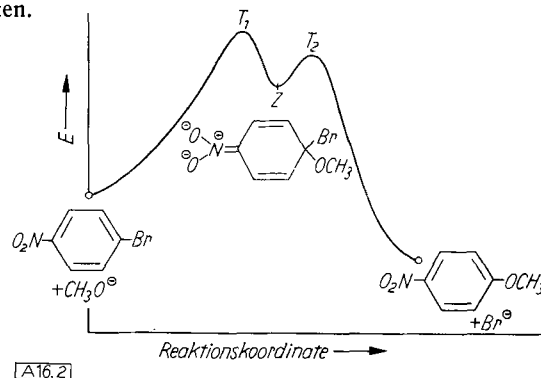
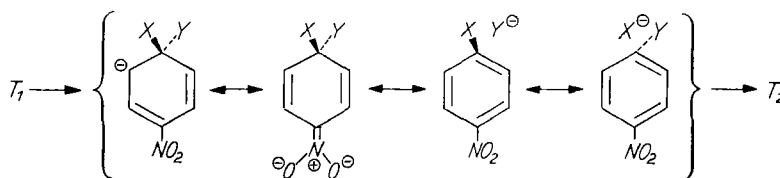


Abb. 2. Energieprofil einer nucleophilen Substitution mit additivem Chemismus

Das Energieniveau der Zwischenstufe wird vorwiegend von der Übernahme der negativen Kernladung (S. 295) durch mesomere und induktive Substituenteneffekte bestimmt. Grenzformeln mit aromatischer Mesomerie sind als hyperkonjugierte Strukturen beteiligt; diese Grenzformeln dürfen wegen ihrer unterschiedlichen Geometrie nicht mit Ausgangs- und Endzustand verwechselt werden.



## 2. Experimenteller Nachweis der Zwischenstufe

Mit steigender Zahl an aktivierenden Gruppen geht eine zunehmende Stabilisierung einher. Drei Nitro-Gruppen in o- und p-Stellung zum Substitutionszentrum vertiefen den Energietopf der Zwischenstufe mit ihrem tetraedrischen Kohlenstoffatom so weit, daß die Zwischenstufe isolierbar wird.

Bereits C. L. Jackson<sup>112)</sup> beobachtete beim Zusammengeben von polynitrierten Benzol-Derivaten mit Alkoholat tiefgefärbte, kristalline Verbindungen. Aus Pikrylchlorid mit Kaliumäthylat erhielt er ein Produkt mit der Bruttozusammensetzung eines 1:1-Adduktes aus Trinitrophenol und Kaliumäthylat.

J. Meisenheimer<sup>113)</sup> gelang die Isolierung und Strukturklärung einer Verbindung, die heute allgemein als Prototyp der Zwischenstufe aktivierter nucleophiler Substitutionen anerkannt wird. Die Umsetzung von Trinitroanisol (VI) mit Kaliumäthylat sowie die des Trinitrophenols (V) mit Kaliummethylat führten in 90-proz. Ausbeute zum gleichen Addukt; die tiefvioletten Kristalle weisen die der Formel IV entsprechenden Analysenwerte auf. Den Beweis für die symmetrische Struktur führte J. Meisen-

<sup>105)</sup> Zusammenfassung über *Schiemann-Reaktionen* bei A. Roe, Org. Reactions 5, 193 [1949], John Wiley and Sons, Inc., New York.

<sup>106)</sup> A. N. Nesmeyanov, L. G. Makarova u. T. P. Tolstaya, Tetrahedron 7, 145 [1957].

<sup>107)</sup> E. S. Lewis u. C. A. Stout, J. Amer. chem. Soc. 76, 4619 [1954]; F. M. Beringer, A. Brienley, M. Drexler, E. M. Gindler u. C. C. Lumpkin, ebenda 75, 2708 [1953]; F. M. Beringer u. E. M. Gindler, ebenda 77, 3203 [1955].

<sup>108)</sup> M. C. Caserio, D. L. Glusker u. J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 81, 336 [1959].

<sup>109)</sup> F. M. Beringer, E. J. Geering, I. Kuntz u. M. Mausner, J. phys. Chem. 60, 141 [1956].

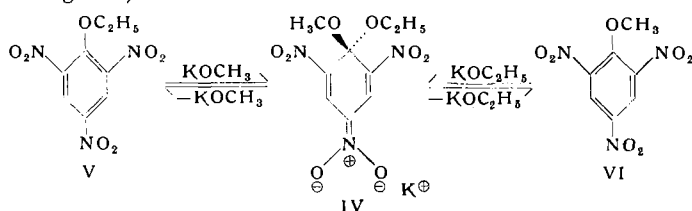
<sup>110)</sup> R. Huisgen u. H. Nakaten, Liebigs Ann. Chem. 573, 181 [1951]; D. L. F. DeTar u. D. J. Relyea, J. Amer. chem. Soc. 76, 1680 [1954]; D. L. F. DeTar u. H. N. Turetzky, ebenda 77, 1745 [1955]; 78, 3925, 3928 [1956]; D. L. F. DeTar u. T. Kosuge, ebenda 80, 6072 [1958].

<sup>111)</sup> G. S. Hammond, J. Amer. chem. Soc. 77, 334 [1955].

<sup>112)</sup> C. L. Jackson u. M. H. Ittner, Amer. Chem. J. 19, 199 [1897]; mit W. F. Boos, ebenda 20, 444 [1898].

<sup>113)</sup> J. Meisenheimer, Liebigs Ann. Chem. 323, 205 [1902].

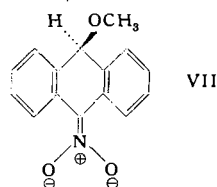
heimer durch Säurezersetzung von IV; die aus V und VI erhaltenen Addukte lieferten dabei das gleiche Gemisch von Trinitro-anisol und -phenetol. Spektrale Messungen im IR und im Sichtbaren vermögen Formel IV voll zu bestätigen<sup>114</sup>).



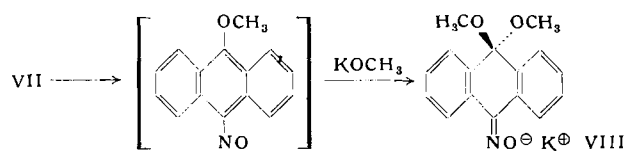
Neuere Untersuchungen konnten eine primäre Vereinigung des Trinitro-anisols mit Kaliumäthylat zu einer Molekülverbindung sichern, die als Elektronenübergangskomplex angesprochen wird; die Weiterreaktion zu IV ließ sich spektrophotometrisch verfolgen<sup>115</sup>). Ob man den Primärkomplex als  $\pi$ -Komplex bezeichnet, ist eine Frage der Definition. Zwischenstufen vom Typ IV nennt man  $\sigma$ -Komplexe.

Nur bei den stark aktivierten aromatischen Verbindungen, bei denen eine Zwischenstufe isoliert oder wahrscheinlich gemacht werden konnte<sup>112, 113</sup>), kann der additive Chemismus als streng bewiesen gelten. Der Analogieschluß, daß auch weniger aktivierte Typen diesem Mechanismus gehorchen, ist jedoch nicht abwegig; die Zwischenstufe entspricht hier einer kleineren „Delle“ im Energieprofil. Die eingrenzenden Aktivierungsberge sind nicht hoch genug, um eine Isolierung der Zwischenstufe zu ermöglichen; normalerweise erfordert eine Isolierung Energiewälle in Höhe von 12–18 kcal. Es sei daran erinnert, daß auch in der aliphatischen Reihe der Zwischenstufencharakter des Carbanion-Ions bei  $S_N1$ -Reaktionen nur in einigen, energetisch sehr günstigen Fällen direkt bewiesen wurde.

Auch aus 9-Nitro-anthracen und Kaliummethylat erhielt J. Meisenheimer<sup>116</sup>) ein kristallisiertes Addukt VII.



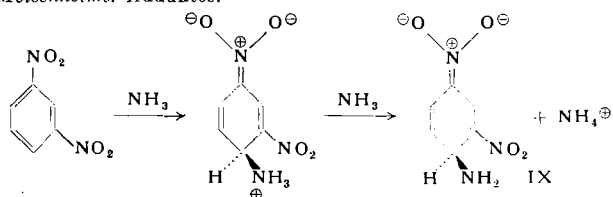
Beim längeren Kochen von 9-Nitro-anthracen mit 7- bis 8-proz. methylalkoholischem Kali isoliert man in 95% VIII (auch VII geht unter diesen Bedingungen in VIII über).



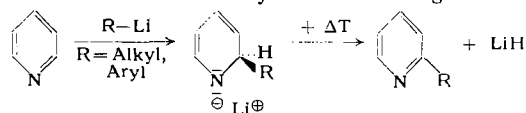
Offensichtlich addiert das intermediär auftretende, nicht faßbare, innermolekulare Reduktionsprodukt 9-Nitroso-10-methoxy-anthracen erneut Methylat unter Bildung von VIII.

Elektrolysestudien machen ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für eine Basenaddition wahrscheinlich<sup>116</sup>). Lösungen von m-Dinitrobenzol oder Polynitroaromaten zeigen in flüssigem Ammoniak, Hydrazin oder Äthylendiamin purpurne Färbungen und gute Leitfähigkeit. Bei Elektrolyse wird eine Konzentrationserhöhung der farbgebenden Komponente um die Anode beobachtet, die so weit fortschreiten kann, daß der Kathodenraum farblos erscheint. Der kathodisch entwickelte Wasserstoff legt ein Ammoniumsalz

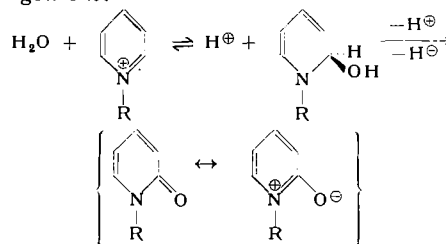
nahe. Die tiefe Färbung von IX entspricht der starken Farbe des Meisenheimer-Adduktes.



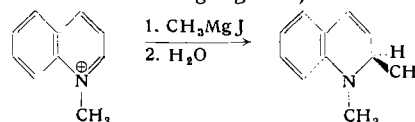
Auch bei Pyridin- und Chinolin-Verbindungen ließen sich bei tiefer Temperatur die Addukte von Alkyl- und Aryl-lithium teilweise kristallisiert erhalten. Beim Erwärmen wird das aromatische System wiederhergestellt<sup>91</sup>).



In manchen Fällen kann die Aktivierungsschwelle für eine spontane Weiterreaktion vom tetraedrischen Addukt aus nicht überwunden werden; so stehen in wäßriger Lösung die N-Alkyl-pyridiniumsalze mit den Pseudobasen, den hochempfindlichen „Cyclaminolen“ nach H. Decker<sup>117</sup>), im Gleichgewicht:



Die Umsetzung von N-Alkyl-pyridinium- und -chinoliniumsalzen mit metallorganischen Verbindungen führt gleichfalls nur bis zur Stufe der Dihydro-Verbindung; auch hier bedarf es zur Austreibung des anionischen Wasserstoffs wiederum schärferer Bedingungen<sup>118</sup>).



### 3. Reaktionsgeschwindigkeit und aktivierende Gruppe a) Elektronische Faktoren

Qualitativ wurde der Einfluß aktivierender Kernsubstituenten unter B) besprochen; der quantitative Vergleich eröffnet neue, theoretisch interessante Aspekte.

R	$k_{rel}$ bei 0 °C	$k_{rel}$ bei 25 °C
$N_2^+$ .....	383 000 000	—
NO .....	5 220 000	—
$NO_2$ .....	673 000	167 000
$SO_2-CH_3$ .....	—	17 700
CN .....	38 100	—
CHO .....	20 200	—
$N(CH_3)_2^+$ .....	—	5 510
$CO-CH_3$ .....	8 080	2 070
$N=N-C_6H_5$ .....	1 070	—
$N=N(O)-C_6H_5$ .....	535	—
Cl .....	—	11,7
$N_3$ .....	2,41	—
H .....	$\equiv 1,0$	$\equiv 1,0$

Tabelle 2. Umsetzung von R- mit Natriummethylat in Methanol; relative  $k_2$ -Werte bei 0 °C<sup>119</sup>) und bei 25 °C<sup>120</sup>)

<sup>114</sup>) R. Foster u. D. L. Hammick, J. chem. Soc. [London] 1954, 2153; R. Foster, Nature [London] 176, 746 [1955].

<sup>115</sup>) J. B. Ainscough u. E. F. Caldin, J. chem. Soc. [London] 1956, 2528.

<sup>116</sup>) F. D. Farr, C. C. Bard u. G. W. Wheland, J. Amer. chem. Soc. 71, 2013 [1949]; Th. Canbäck, Acta chem. scand. 3, 946 [1949].

<sup>117</sup>) H. Decker, J. prakt. Chem. [2] 47, 28 [1893]; mit A. Kaufmann, ebenda [2] 84, 219, 435 [1911].


<sup>118</sup>) M. Freund, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4666 [1904].

<sup>119</sup>) J. Miller u. A. J. Parker, Austral. J. Chem. 11, 302 [1958]; C. A. 53, 1216 [1959].

<sup>120</sup>) J. F. Bunnett, F. Draper, P. R. Ryason, P. Noble, R. G. Tonkyn u. R. E. Zahler, J. Amer. chem. Soc. 75, 642 [1953].

Die sich über den Bereich von 8 Zehnerpotenzen erstreckenden Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten der Umsetzungen 4-substituierter 2-Nitro-chlorbenzole mit Natriummethylat<sup>119, 120)</sup> spiegeln die überragende Bedeutung der aktivierenden Gruppen für die additive nucleophile aromatische Substitution wider (Tabelle 2). Die Daten der Piperidinolyse 4-substituierter 2-Nitro-brombenzole<sup>121)</sup> erstrecken sich auch auf elektronenliefernde, also desaktivierende Substituenten (Tabelle 3).

R	k <sub>rel</sub>
NO <sub>2</sub>	sehr groß
Br	63 100
Cl	45 000
J	43 600
COO <sup>⊖</sup>	20 200
H	8 060
F	2 100
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1 370
CH <sub>3</sub>	1 170
OCH <sub>3</sub>	145
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	122
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	9,77
OH	4,70
NH <sub>2</sub>	≡ 1,0

Tabelle 3. Umsetzung von  in Piperidin bei 25 °C<sup>121)</sup>; Relativwerte der pseudomonomolekularen Geschwindigkeitskonst.

Eine quantitative Korrelation der Reaktionsgeschwindigkeits-Daten bietet die Anwendung der bekannten *Hammett-Gleichung*<sup>122)</sup> auf nucleophile aromatische Substitutionen. *L. P. Hammett* gab in der empirischen Gleichung

$$\log (k/k_0) = \sigma \cdot \rho$$

einen Zusammenhang zwischen Reaktionsgeschwindigkeit von Benzolderivaten ( $k_0$ ) und deren m- und p-kernsubstituierten Abkömmlingen ( $k$ ). Der  $\sigma$ -Wert kennzeichnet den Substituenteneinfluß bei Reaktionen in der Seitenkette. Das Zusammenspiel der induktiven und mesomeren Substituenteneffekte ist für Umsetzungen in Seitenkette und Kern verschieden. Die  $\sigma$ -Werte weichen charakteristisch von den  $\sigma^+$ - und  $\sigma^-$ -Werten für elektrophile und nucleophile Substitutionen ab<sup>123)</sup>. So ist etwa der  $\sigma^+$ -Wert der p-NO<sub>2</sub> wesentlich größer als das normale  $\sigma$  (p-NO<sub>2</sub>); erst bei der nucleophilen Kernsubstitution kommt nämlich der elektronenanziehende mesomere Effekt voll zur Geltung.

Die reaktionsspezifischen Konstanten  $\rho$  wurden für mehrere nucleophile Kernsubstitutionen bestimmt<sup>124)</sup>. Die durchweg hohen  $\rho$ -Werte (3,5–5,0) weisen auf einen starken Substituenteneinfluß hin.

An der Spitze der aktivierenden Substituenten steht das Diazonium-Kation  $-N_2^+$ , das die gut aktivierende Nitro-Gruppe noch um den Faktor 1000 bis 100 000 in den

Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten übertrifft (Tabelle 2 u. 4). Der hohe  $\sigma$ -Wert von 1,87 für p-N<sub>2</sub><sup>⊕</sup> in der Reaktion der Tabelle 2 schließt sich eng an den aus der Dissoziationskonstante der p-subst. Benzoesäure zu 1,91 ge-

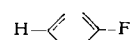
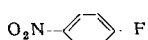
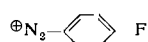
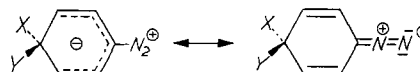
	≡ 1,0
	6,2 · 10 <sup>10</sup>
	1,7 · 10 <sup>16</sup>

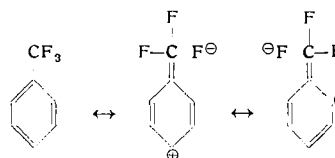
Tabelle 4. Austausch von Fluorid gegen Methylat bei 0 °C in Methanol; Relativwerte für  $k_2$ <sup>125)</sup>

fundenen an<sup>126)</sup>. Ein Vergleich der m- und p-Isomeren erlaubt den Schluß, daß für die Aktivierung durch die Diazonium-Gruppe neben dem induktiven ein mesomerer Effekt im Sinne der Formel  $\sigma_m = 1,76 < \sigma_p = 1,91$  zu diskutieren ist. Vom extrem leichten Austausch o- oder p-ständigen Halogens im Benzoldiazonium-Ion war schon auf Seite 298 die Rede.



*R. J. W. LeFevre*<sup>127)</sup> setzte eine Nitroso-Gruppe hinsichtlich der Förderung der nucleophilen Substitution etwa 2 Nitro-Gruppen gleich (vgl. Tabelle 2); so findet die leichte alkalische Spaltung der p-Nitroso-N,N-dialkylaniline (S. 298) in der Reihe der Nitro-Derivate erst bei Substitution durch mehrere Nitro-Gruppen ein Analogon. 2,4,6-Trinitro-dimethylanilin wird von Alkali leicht hydrolysiert.

Bei der elektrophilen Substitution erweist sich die Trifluormethyl-Gruppe als starker m-Lenker. Die auffallende o-/p-Aktivierung bei nucleophilen Substitutionen findet keine befriedigende Erklärung im induktiven Effekt dieses Substituenten, welcher in der Reihe o > m > p abfallen sollte<sup>128)</sup>. Die Substituentenkonstanten der CF<sub>3</sub>-Gruppe weisen mit  $\sigma_m = 0,415$  und  $\sigma_p = 0,551$  neben dem induktiven Effekt auf eine zusätzliche Aktivierung durch Mesomerie. *J. D. Roberts*<sup>129)</sup> schlug eine neuartige Hyperkonjugation vor, das anionische Gegenstück des Effekts der Methyl-Gruppe bei Carbenium-Reaktionen. Dipolmoment-Messungen an substituierten Benzo-trifluoriden sowie ein Vergleich der Basizität der isomeren Trifluormethyl-aniline sprechen für folgende Grenzformeln, die auch die Möglichkeit der Stabilisierung einer negativen Ladung in der Zwischenstufe der Substitution zeigen.



Die Halogene vermögen durch Ausspielung des induktiven und mesomeren Effektes Einfluß auf einen nucleophilen Austausch am aromatischen Kern zu nehmen; der positive mesomere wirkt dabei dem fördernden induktiven entgegen. Das Zusammenspiel beider bestimmt nicht nur

<sup>121)</sup> E. Berliner u. L. C. Monack, J. Amer. chem. Soc. 74, 1574 [1952].

<sup>122)</sup> L. P. Hammett, Chem. Reviews 17, 125 [1936]; Physical Organic Chemistry S. 184, McGraw-Hill Book Co., New York, 1940. S. a. R. W. Taft in: Steric Effects in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1956.

<sup>123)</sup> H. H. Jaffe, Chem. Reviews 53, 191 [1953]; Y. Okamoto u. H. C. Brown, J. org. Chemistry 22, 485 [1957]. Die wechselnde Bedeutung des mesomeren Effekts führt, streng genommen, nicht mehr zu einer  $\sigma$ -Konstante, sondern zu einer  $\sigma$ -Skala; vgl. H. v. Békum, P. E. Verkade u. B. M. Wepster, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 78, 815 [1959].

<sup>124)</sup> E. Berliner u. L. C. Monack, J. Amer. chem. Soc. 74, 1574 [1952]; J. F. Bunnett, H. Nive u. D. Knutson, ebenda 76, 3936 [1954]; J. F. Bunnett u. R. F. Snipes, ebenda 77, 5422 [1955]; C. W. L. Bevan, J. chem. Soc. [London] 1953, 655; J. Miller, A. J. Parker u. B. A. Bolto, J. Amer. chem. Soc. 79, 93 [1957]; J. Miller u. A. J. Parker, Austral. J. Chem. 11, 302 [1958]; C. A. 53, 1216i [1959].

<sup>125)</sup> B. A. Bolto, M. Liveris u. J. Miller, J. chem. Soc. [London] 1956, 750.

<sup>126)</sup> E. S. Lewis u. M. D. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 81, 2070 [1959].

<sup>127)</sup> R. J. W. LeFevre, J. chem. Soc. [London] 1931, 810.

<sup>128)</sup> Die  $k_2$ -Werte der Umsetzung von p- und m-Trifluormethylchlorbenzol mit Natriumäthylat in Äthanol bei 150 °C verhalten sich wie 10:1; J. Miller u. A. Wrightson, Abstracts of Papers presented at the 112<sup>th</sup> meeting of the American Chemical Society, New York 1947; s. a. 5), S. 314.

<sup>129)</sup> J. D. Roberts, R. L. Webb u. E. A. McElhill, J. Amer. chem. Soc. 72, 408 [1950].

die Aktivierungsfolge in o-, m- und p-Stellung, sondern auch die relative Aktivierungsstärke der einzelnen Halogene.

Die isomeren Dichlor-benzole zeigen gegenüber Methylat bei 175 °C<sup>66)</sup> die Reaktivitätsfolge o-Cl < m-Cl > p-Cl im Verhältnis 3,4:4,4:1. m-Halogen — der mesomere Effekt ist hier nicht wirksam — bietet also maximale Aktivierung.

Bei der Umsetzung von 4-subst. 2-Nitro-brombenzolen mit Piperidin beobachtet man die auch in Tabelle 3 aufgeführte Aktivierungsfolge Br > Cl > J > H > F<sup>121)</sup>.

4-Substituent	Br	Cl	J	H	F
$k_{\text{rel}}$ bei 25 °C	30.1	21.5	20.8	3.84	$\equiv 1.0$

Die Desaktivierung durch Fluor spricht für eine starke Entfaltung des mesomeren Effektes, der hier überraschenderweise sogar den induktiven übertrifft. Die Werte  $\sigma_p = 0,062$  und  $\sigma_m = 0,337$  (Hammett) zeigen ebenfalls die starke konjugative Koppelung des Halogens mit dem Kern, wenn gleich dabei für p-F noch eine geringe Elektronenanziehung resultiert (zum Vergleich die analogen Werte bei Chlor:  $\sigma_m = 0,373$ ,  $\sigma_p = 0,226$ ). Die obige Reaktion würde sogar zu einem negativen  $\sigma^{\ominus}(p-F)$  führen. Daß der mesomere Effekt der Halogene in der Folge F > Cl > Br > J rasch abnimmt, geht auf die mit steigendem Kovalenzradius abnehmende Energie der  $\pi$ -Bindung zurück.

Interessant ist, daß sich die oben wiedergegebene Halogen-Folge, naturgemäß mit umgekehrtem Vorzeichen, bei der Zweit-halogenierung von 1-Halogen-naphthalinen wiederfindet. In der Reihe Ar-F > Ar-H > Ar-J > Ar-Cl > Ar-Br sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit der elektrophilen Kernhalogenierung<sup>130)</sup>.

Bei Substitution der 4-subst. 2-Nitro-fluorbenzole mit Natriumäthylat in Äthanol ändert sich die Reaktivitätsfolge<sup>131)</sup>; hier reagiert die 4-H- langsamer als die 4-F-Verbindung:

4-Substituent	Br	J	C	F	H
$k_{\text{rel}}$ bei 25 °C	21.5	19.6	14.5	1.55	$\equiv 1.0$

Wodurch diese nicht sehr großen Verschiebungen und Umstellungen in den quantitativen Aktivierungsdaten verursacht werden, ist schwer zu sagen. Möglicherweise wird der maßgebende Übergangszustand auf der Reaktionskoordinate mehr oder minder früh erreicht.

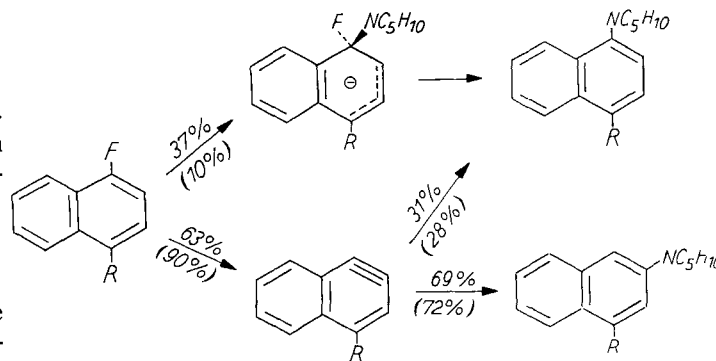
Da Alkyl-Gruppen durch Hyperkonjugation und induktiven Effekt dem aromatischen Kern Elektronen zuführen, ist für nucleophile Substitutionen mit einer Reaktionsverlangsamung zu rechnen. Naturgemäß ist das experimentelle Material über desaktivierende Gruppen wesentlich spärlicher, da die Bereitschaft monosubstituierter Benzole zur nucleophilen Substitution an sich schon gering ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit des 2,6-Dinitro-chlorbenzols mit Natriumäthylat in Äthanol bei 50 °C (Tabelle 3) wird durch Substituenten in 4-Position folgendermaßen beeinflusst<sup>132)</sup>:

Substituent	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
$k_{\text{rel}}$	$\equiv 1.0$	0.309	0.176

Methyl zeigt sich dem tert. Butyl in der hemmenden Wirkung etwas überlegen.

Auch die an nichtaktivierten Halogen-Verbindungen beobachteten nucleophilen Austauschreaktionen über eine additive Zwischenstufe geben Aufschluß über die desaktivierende Stärke der Methyl-Gruppe<sup>133)</sup>. Beim 1-Fluor-naphthalin (R=H)

tritt als Konkurrenz zum Eliminierungs-Additions-Mechanismus ein nucleophiler Ersatz des Fluors gegen Piperidin über den additiven Weg auf:

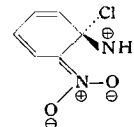


Bei der Methyl-Verbindung (R = CH<sub>3</sub>) wird unter gleichen Bedingungen dieser Konkurrenzweg um den Faktor 4 gegenüber der Arinbildung in den Hintergrund gedrängt; vgl. die in Klammern gesetzten Prozentzahlen.

## b) Einfluß der Position

Während im 2,4-Dichlor-nitrobenzol ungeachtet der Natur der eintretenden Gruppe das zur Nitro-Gruppe o-ständige Halogen leichter einem nucleophilen Austausch unterliegt, zeigen o- und p-Nitro-chlorbenzol unterschiedliche Reaktivität in Abhängigkeit vom angreifenden Agens. So übertrifft das p-Isomere die o-Verbindung geschwindigkeitsmäßig beim Umsatz mit Alkoholaten<sup>134)</sup>, während gegenüber sekundärem Amin das o-Nitro-chlorbenzol den Vorzug genießt<sup>135)</sup>.

Eine innermolekulare Solvation („built-in solvation“ nach J. F. Bunnett) im Übergangs- bzw. Zwischenzustand bietet sich zur Erklärung dieser Diskrepanz an<sup>136)</sup>. Die Addition desamins an Nitro-chlorbenzol führt zu einem zwitterionischen Addukt.



In der o-Verbindung erlaubt die enge räumliche Nähe der entgegengesetzten Formal-Ladungen eine Energiesenkung im Vergleich zum p-Zwitterion. Mit fallender Solvatationskraft des Lösungsmittels gewinnt die gegenseitige „Solvation“ der Ladungszentren im o-Zwitterion an Bedeutung (Tabelle 5).

Lösungsmittel	$k_o/k_p$
1 % Dioxan/99 % Wasser	1,4
75 % Methanol/Wasser	1,7
93 % Äthanol/Wasser	2,3
99,8 % Äthanol/Wasser	2,9
Benzol	46
Xylol	80

Tabelle 5. Reaktion von o- und p-Nitro-chlorbenzol mit Piperidin bei 102 °C. Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten  $k_o/k_p$  in verschiedenen Solventien<sup>136)</sup>

Noch stärker als die Nitro-Gruppe ist die mit einer vollen negativen Ladung ausgestattete Carboxyl-Funktion zur „built-in solvation“ befähigt<sup>137)</sup> (Tabelle 6). Bei der Um-

<sup>130)</sup> P. D. De la Mare u. P. W. Robertson, J. chem. Soc. [London] 1948, 100.

<sup>131)</sup> C. W. L. Bevan, J. chem. Soc. [London] 1953, 655; s. a. R. L. Heppolett u. J. Miller, J. Amer. chem. Soc. 75, 4265 [1953].

<sup>132)</sup> C. W. L. Bevan, E. D. Hughes u. C. K. Ingold, Nature [London] 171, 301 [1953].

<sup>133)</sup> J. Sauer, R. Huisgen u. A. Hauser, Chem. Ber. 91, 1461 [1958]; R. Huisgen, J. Sauer, W. Mack u. I. Ziegler, ebenda 92, 441 [1959].

<sup>134)</sup> Literaturübersicht bei J. F. Bunnett u. R. I. Morath, J. Amer. chem. Soc. 77, 5051 [1955].

<sup>135)</sup> M. F. Hawthorne, J. Amer. chem. Soc. 76, 6358 [1954]; N. B. Chapman, R. E. Parker u. P. W. Soanes, J. chem. Soc. [London] 1954, 2109.

<sup>136)</sup> J. F. Bunnett u. R. J. Morath, J. Amer. chem. Soc. 77, 5051 [1955].

<sup>137)</sup> J. F. Bunnett, R. J. Morath u. T. Okamoto, ebenda 77, 5055 [1955].

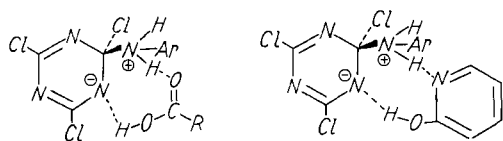
setzung mit Alkoholat vermag die p-ständige Carboxylat-Gruppe schwach zu fördern, während bei der o-Anordnung aus elektrostatischen Gründen (*Coulomb*-Abstoßung) Reaktionshemmung beobachtet wird.

Substanz	$10^3 \cdot k_2$ (Ltr./Mol·Min.) R=H	$10^3 \cdot k_2$ (Ltr./Mol·Min.) R=COO <sup>-</sup>	$k_{\text{COO}^-}/k_{\text{H}}$
	4,02	14,1	3,5
	1,72	56,9	33,0

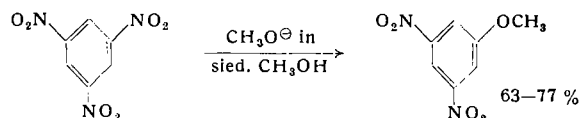
Tabelle 6. Umsetzung isomerer Chlor-nitro-benzoesäuren mit Piperidin in 93-proz. Äthanol bei 102 °C<sup>137)</sup>

Daß o-Halogen-ketone rascher mit Aminen austauschen als die p-Isomeren<sup>138)</sup>, dürfte gleiche Ursache haben.

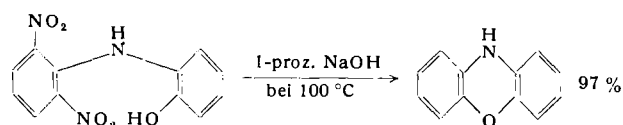
Cyanursäurechlorid weist beim Umsatz mit primären Aminen in Benzol Säurekatalyse auf. Die Katalysewirkung geht nicht der Säurestärke der verwendeten *Brönsted*-Säuren parallel<sup>139)</sup>. Es wird eine „cyclische“ Protonenkatalyse bzw. Solvation unter Vermeidung freier Ionenladungen vermutet:



Der induktive, elektronenanziehende Effekt der Nitro-Gruppe erleichtert auch in m-Position einen nucleophilen Austausch<sup>140)</sup>.



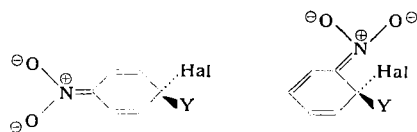
Die Ringbildungstendenz ermöglicht unter relativ milden Bedingungen nucleophile Substitutionen bei Aktivierung durch eine Nitrogruppe<sup>141)</sup>.



### c) Sterische Mesomeriehemmung

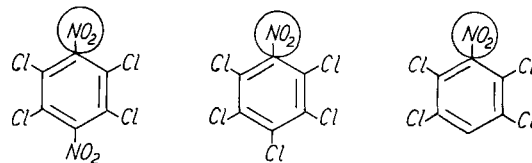
Aktivierende Gruppen können nur bei koplanaer Einstellung zum aromatischen Kern ihren mesomeren Effekt voll entfalten. Dicke o-Substituenten sollten durch ihren Raumanspruch die Koplanaerität der aktivierenden Liganden einschränken oder gänzlich verhindern und dadurch den Substituenten seiner Aktivierungsfunktion berauben. Die Mesomerieenergie fällt bekanntlich mit dem  $\cos^2$  des Torsionswinkels. Ein großes Tatsachenmaterial beweist diesen Effekt überzeugend.

Nach Seite 309 zeigen p-Nitro-halogen-benzole gegenüber den meisten nucleophilen Agentien größere Reaktionsfreudigkeit als die o-Isomeren. Zum Teil läßt sich diese Erscheinung sicherlich auf die schwächere Aktivierung durch die o-Nitro-Funktion zurückführen, da die

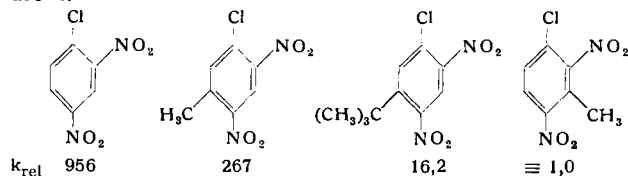


Koplanaerität im Grundzustand und in der Zwischenstufe durch die Nachbarsubstituenten eingeschränkt wird.

Eine doppelseitige Flankierung durch Halogen dreht die Nitro-Gruppe noch stärker aus der Kernebene heraus. In polyhalogenierten Nitro- und Dinitro-benzolen finden wir nicht länger aktivierte Arylhalogenide, sondern reaktive Nitro-aromaten. Beim Kochen mit methanolischer Methylat-Lösung werden die mit Kreis gekennzeichneten Nitro-Gruppen ausgetauscht<sup>142)</sup>:



Benachbarte Alkyl-Gruppen vermögen ähnlich den Halogenen die Mesomeriefähigkeit aktivierender Gruppen zu beeinträchtigen. Die Einführung des Methyl-Restes in Stellung 5 des 2,4-Dinitro-chlorbenzols senkt die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante mit Piperidin in Äthanol bei 20 °C um den Faktor 3,6, die stärker raumerfüllende tert. Butylgruppe gar auf  $1/60$ <sup>143)</sup>. Wird dagegen die von beiden Nitro-Gruppen flankierte Position methyliert, so fällt die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante auf  $1/1000$  des Wertes der methyl-freien Verbindung; jetzt werden beide Nitro-Gruppen aus der koplanaeren Lage herausgedreht.

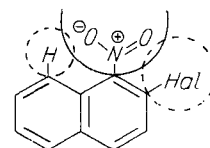


Im Naphthalin-System tritt bekanntlich der peri-Wasserstoff mit 1-Substituenten in sterische Wechselwirkung. Während bei nichtaktivierten Halogen-naphthalinen allgemein den 2-Isomeren höhere Reaktivität beim nucleophilen Austausch zukommt<sup>144)</sup>, sind bei den isomeren 1,2-Halogen-nitro-naphthalinen die 2-Halogen-Derivate sogar benachteiligt<sup>145)</sup>:

Naphthalin	$10^2 \cdot k_1$ (Min <sup>-1</sup> )
1-Jod-2-nitro-	1,4
2-Jod-1-nitro-	0,13
1-Brom-2-nitro-	9,2
2-Brom-1-nitro-	1,0
1-Chlor-2-nitro-	7,7
2-Chlor-1-nitro-	0,78

Tabelle 7. Reaktion von Halogen-nitro-naphthalinen in Piperidin bei 25 °C<sup>145)</sup>

1-Halogen-2-nitro-naphthaline genießen einen Vorzug um den Faktor 9 bis 11 in den Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten. Hier ist die aktivierende Gruppe in der Ent-



faltung ihres mesomeren Effektes nur durch das 1-ständige Halogen behindert, während sich beim 2,1-Isomeren noch die Wirkung des peri-Wasserstoffs zugesellt.

<sup>142)</sup> V. S. F. Berckmann u. A. F. Holleman, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 44, 851 [1925].

<sup>143)</sup> B. Capon u. N. B. Chapman, J. chem. Soc. [London] 1957, 600.

<sup>144)</sup> K. Brower u. E. D. Amstutz, J. org. Chem. 18, 1075 [1953]; ebenda 21, 890 [1956].

<sup>145)</sup> E. Berliner, M. J. Quinn u. P. J. Edgerton, J. Amer. chem. Soc. 72, 5305 [1950].

<sup>138)</sup> J. Ogata u. M. Tsuchida, J. org. Chem. 20, 1631 [1955].

<sup>139)</sup> B. Bitter u. H. Zollinger, Angew. Chem. 70, 246 [1958].

<sup>140)</sup> J. Reverdin, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 219.

<sup>141)</sup> F. Ullmann, G. Eugl, N. Wosnessensky, E. Kuhn u. E. Herre, Liebigs Ann. Chem. 366, 79 [1909].

Der 8- bis 9-fache Vorzug des 1-Nitro-2-brom-naphthalins vor dem 1-Brom-4-nitro-Isomeren läßt sich durch Annahme einer „built-in solvation“ im unpolaren Lösungsmittel deuten (Tabelle 8); in beiden Fällen ist die koplanare Einstellung der Nitro-Gruppe durch den peri-Wasserstoff erschwert. Im 2-Nitro-3-brom-naphthalin ist aus bekannten Gründen<sup>146)</sup> der aktivierende Substituenteneinfluß auf den induktiven Effekt der Nitro-Gruppe beschränkt.

$k_2(\text{rel.})$	800	200	24
			$\equiv 1,0$

Tabelle 8. Reaktion isomerer Brom-nitronaphthaline gegenüber Piperidin in siedendem Benzol<sup>147)</sup>

Eine Nitro-Gruppe im 2. Kern des Naphthalin-Systems hat nur geringen fördernden Einfluß (Tabelle 9), doch läßt sich im 1-Brom-5-nitro-naphthalin noch der hemmende Einfluß des peri-Wasserstoffs nachweisen.

$k_1(\text{rel.})$	875	65
		$\equiv 1,0$

Tabelle 9. Reaktion isomerer Brom-nitronaphthaline in siedendem Piperidin<sup>147)</sup>

Im Gegensatz zur Nitro-Gruppe ist die Raumerfüllung der Nitril-Gruppe unabhängig von einer Rotation um die Bindungsachse zum Aromaten. Die Tabelle 10 verrät, daß die Reaktionsgeschwindigkeit des p-Nitro-brombenzols durch zwei die aktivierende Gruppe flankierende Methyl-Gruppen stärker beeinträchtigt wird als die des p-Brom-benzonitrils.

54	2	13	3,8

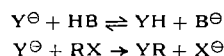
Tabelle 10. Umsetzung mit 3 Äquiv. Piperidin in siedendem Benzol (Nitro-Verbindg.) und Äthyl-benzol (Nitrile); Umsatz in % d. Th. nach 8 h<sup>148)</sup>

Die Umsatzminderung bei Substitution durch Methyl-Gruppen ist beim Benzonitril-Abkömmling dem elektronenliefernden Einfluß der Alkylreste zuzuschreiben; beim substituierten Nitrobenzol gesellt sich die sterische Mesomerie-hinderung der aktivierenden Gruppe hinzu. Die Nitril-Gruppe behält auch in der Substitutions-Zwischenstufe ihre Linearität mit sp-hybridisierten  $\sigma$ -Bindungen.

#### 4. Eintretende Gruppe und Reaktionsgeschwindigkeit

##### a) Nucleophilität und Reaktionsgeschwindigkeit

Die Vielfalt der nucleophilen Agentien, welche an aktivierten Benzol-Derivaten auszutauschen vermögen, reizte schon frühzeitig zur Klassifizierung. Welche Faktoren legen bei gleichem aromatischen System die Aktivitätsfolge der nucleophilen Reaktionspartner fest (Nucleophilitäts-Reihe)?



<sup>146)</sup> R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. 559, 101 [1948]; 564, 16 [1949]; F. Seel, Angew. Chem. 61, 89 [1949]; W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] 1948, 727.

<sup>147)</sup> P. van Berk, P. E. Verkade u. B. M. Wepster, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 76, 286 [1957].

<sup>148)</sup> W. C. Spitzer u. G. W. Wheland, J. Amer. chem. Soc. 62, 2995 [1940].

Die formale Analogie zu Säure-Basen-Reaktionen im Sinne von Brönsted (kationische Übertragung von H bzw. R auf  $\text{Y}^\ominus$ ) läßt einen Zusammenhang zwischen Basenstärke und Reaktionsgeschwindigkeit des nucleophilen Agens erwarten. Aliphatische  $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktionen zeigen diese Beziehung nur in sehr begrenztem Rahmen. Die nucleophile Aktivität wird offensichtlich noch von anderen Faktoren als der Basizität beeinflußt. So ist etwa das schwächer basische Mercaptid-Ion dem stärker basischen Alkoholat bei Substitutionen überlegen. In der Reihe der Halogenide erweist sich  $\text{J}^\ominus$  am aktivsten; die Reaktivität fällt beim Übergang zum Fluorid, obwohl man aus der Stärke der zugehörigen Halogenwasserstoffsäuren die inverse Folge erwarten sollte.

Die aromatische Reihe weist analoge Diskrepanzen zwischen Basizität und Nucleophilität auf (Tabelle 11). Nur bei Verwendung m- und p-kernsubstituierter Phenole und Aniline ist eine Relation zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Basenstärke des nucleophilen Agens erkennbar (Tabelle 12); in diesen Fällen bleibt das nucleophile Zentralatom jeweils gleich.

Halogen-verbindung	Eintretende Gruppe				
	$\text{CH}_3\text{O}^\ominus$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^\ominus$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^\ominus$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	
in abs. Methanol bei 25 °C <sup>149)</sup>	$k_2(\text{rel.})$	11600	10800	65	$\equiv 1,0$
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	m- $\text{NO}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ - $\text{NH}_2$	$\text{Cl}^\ominus$	$\text{CH}_3\text{OH}$	
in Methanol bei 25 °C <sup>149)</sup>	$k_2(\text{rel.})$	$\sim 10^8$	300000	1000	$\equiv 1,0$
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^\ominus$	$\text{HNC}_3\text{H}_7$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^\ominus$	$\text{OH}^\ominus$	
in 60 % Dioxan/Wasser bei 25 °C <sup>150)</sup>	$k_2(\text{rel.})$	19600	68	10,8	$\equiv 1,0$

Tabelle 11. Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom eintretenden Agens

Neben der Basizität muß man vor allem der Polarisierbarkeit des eintretenden Substituenten erhebliche Bedeutung zumessen. Bei gleichem Raumbedarf wird ein nucleophiles Agens mit „weicherem“ Elektronensystem im Übergangszustand in stärkerem Maße Bindungsbeziehung zum aromatischen System aufgenommen haben; die dabei successive freiwerdende Energie der neuen Bindung trägt erheblich zur Verminderung der Aktivierungsenergie bei. So genießt der anionische, leichter polarisierbare Schwefel gegenüber dem Sauerstoff als Zentralatom des nucleophilen Agens meist einen beachtlichen Vorzug (Tabelle 11).

$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	$10^3 \cdot k_2$ (l/Mol·min)	$\text{pK}_\text{b}$ des Amins in Wasser
$\text{R} = \text{p-CH}_3\text{O}$ ....	672	8,7
$\text{p-CH}_3$ ....	425	9,3
$\text{p-H}$ ....	286	9,42
$\text{p-Cl}$ ....	79	10,0
$\text{m-Cl}$ ....	29	10,5
$\text{p-CO-CH}_3$ .	3,5	—
$\text{p-NO}_2$ ....	0	12,1

Tabelle 12. Umsetzung primärer aromatischer Amine mit 2,4-Dinitro-chlorbenzol in Alkohol bei 100 °C<sup>151)</sup>

<sup>149)</sup> C. W. L. Bevan u. J. Hirst, J. chem. Soc. [London] 1956, 254.  
<sup>150)</sup> J. F. Bunnett u. G. F. Davis, J. Amer. chem. Soc. 76, 3011 [1954].

<sup>151)</sup> H. J. Opstall, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 52, 901 [1933]; Th. A. F. Matlaar, ebenda 41, 103 [1922].

## b) Sterische und andere Nachbargruppeneffekte

Tabelle 13 zeigt bei Substitutionen am 2,4-Dinitrochlorbenzol den Einfluß steigenden Raumanpruchs des eintretenden Amins auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Der Übergang vom schwach basischen Ammoniak ( $pK_b = 4,7$ ) zum stärker basischen Dimethylamin ( $pK_b = 3,3$ ) wird von einer Reaktionsbeschleunigung um das nahezu 10000-fache begleitet. Die übrigen Amine zeigen dagegen keine einfache Relation zwischen Basenstärke und Reaktionsgeschwindigkeit. Bei nahezu gleichbleibendem  $pK_b$  variieren die  $k_2$ -Werte im Bereich von fast 5 Zehnerpotenzen. Hier nehmen sterische Faktoren starken Einfluß.

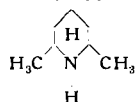
Amin	$k_2(\text{rel})$	$pK_b^{153)}$
Dimethylamin	42600	3,3
Piperidin	18400	2,9
Methylamin	3800	3,4
Diäthylamin	228	3,0
Äthyl-n-propylamin	204	3,0
Di-n-propylamin	192	3,4
Diisobutylamin	70	3,2
Ammoniak	4,8	4,7
Diisopropylamin	1	3,0
	— 1,0	

Tabelle 13. Reaktion aliphatischer Amine mit 2,4-Dinitrochlorbenzol in Äthanol bei 25 °C<sup>152)</sup>

Der Vorzug des Piperidins gegenüber Diäthylamin beruht wohl auf der weniger sperrigen Anordnung der Alkyl-Reste am Stickstoff, die im Piperidin durch Ringschluß fixiert sind, beim Diäthylamin aber freie Drehbarkeit um die C—N-Bindungsachse aufweisen. Bei der Bildung des Übergangszustandes der Substitution muß das Diäthylamin notwendig Rotationen „einfrieren“. Zunehmende  $\alpha$ -Substitution wirkt weiter reaktionshemmend (Diisopropylamin, 2,6-Dimethylpiperidin). Hier läßt sich ein „front-strain“-Effekt<sup>154)</sup> diskutieren: Die Annäherung des Amins an das Substitutionszentrum muß durch Deformierung der Bindungswinkel der Alkyl-Gruppen am N erkauft werden; erhöhte Aktivierungsenergie ist die Folge.

Auch raumerfüllende o-Substitution zur austretenden Gruppe sollte die Annäherung des nucleophilen Agens erschweren und die Reaktion hemmen. Meist ist dieser Effekt sehr schwach; oft wird er durch mesomere und induktive Substituenteneinflüsse ganz überdeckt. Eine Erklärung bietet sich im Bild des „ $\sigma$ -Komplexes“ mit tetraedrischem Zentrum; die Annäherung des nucleophilen

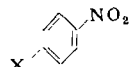
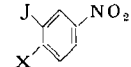
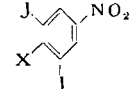
X =	Cl	Br	J
	18	38	12
	51	91	55
	14	66	39

Tabelle 14. Reaktion mit Piperidin in siedendem Benzol unter Standardbedingungen; Ausbeuten an freigesetztem Halogenid-Ion in % d. Th.<sup>155)</sup>

<sup>152)</sup> O. L. Brady u. R. F. Cropper, J. chem. Soc. [London] 1950, 507.

<sup>153)</sup> N. F. Hall u. M. R. Sprinkle, J. Amer. chem. Soc. 54, 3469 [1932].

<sup>154)</sup> H. C. Brown u. A. Cahn, ebenda 77, 1715 [1955].

<sup>155)</sup> R. B. Sandin u. M. Liskear, ebenda 57, 1304 [1935].

Agens erfolgt nicht in der Benzol-Ebene, in der die o-Liganden maximalen Einfluß entfalten, sondern mehr oder minder senkrecht dazu, von oben oder unten. Lediglich bei extrem raumerfüllenden Gruppen läßt sich eine geringe sterische Hinderung für die Annäherung der eintretenden Gruppe nachweisen (Tabelle 14).

Der sterische Einfluß nur eines Jod-Atoms als o-Substituent wird durch dessen aktivierende induktive Wirkung (S. 308) überspielt, was raschere Substitution zur Folge hat. Einführung eines weiteren Jod-Atoms in die zweite o-Position ist mit einer mäßigen Senkung der Reaktionsgeschwindigkeit verbunden. Die Aktivierung durch das zweite Jod-Atom wird von der sterischen Behinderung gerade überkompensiert.

Interessant ist, daß die sterische Beeinträchtigung durch die flankierenden Jod-Atome in der Folge X = Cl, Br, J nicht etwa zu-, sondern abnimmt. Schon im Grundzustand überlappen sich die Wirkungsradii dreier Jod-Atome in gemeinsamer Ebene so stark, daß die Koordinationserhöhung bei der Bildung des Übergangszustandes keine zusätzliche Spannung zur Folge hat, da das mittlere Jod-Atom jetzt aus der Benzolebene herausgeführt wird.

Beim Halogen-Austausch an aktivierten Arylhalogeniden zeigen ein- und austretende Gruppe ein überraschendes Zusammenspiel. Das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten bei der nucleophilen Substitution mit Thiophenolat oder Methylat wächst beim Übergang vom Fluor- zum Jodaromaten<sup>156)</sup>:

1-Halogen	F	Cl	Br	J
$k_{\text{Thiophenolat}}/k_{\text{Methylat}}$	59	1950	4840	16800

Tabelle 15. Umsetzung der 1-Halogen-2,4-dinitrobenzole mit Natriummethylat und -thiophenolat bei 0 °C in Methanol

Das bereits bei der Fluor-Verbindung erfolgreichere Thiophenolat kann beim Übergang zum Jod-Analogon seine Vorrangstellung erheblich ausbauen. J. F. Bunnett nimmt für die Lösung dieses Phänomens eine Energiesenkung des Übergangszustandes durch Wirken von London-Kräften zwischen ein- und austretender Gruppe an. Diese Beziehung wächst mit steigender Polarisierbarkeit beider Liganden.

## 5. Reaktionsgeschwindigkeit und austretende Gruppe

Der reaktionsgeschwindigkeits-bestimmende Übergangszustand der aliphatischen  $S_N2$ -Reaktion sieht synchrone Bindungsbildung bzw. -lösung der ein- und austretenden Gruppe vor (S. 295). Die Energie der zu lösenden Bindung C—X geht als bestimmende Größe in die Aktivierungsenergie ein. So fällt die Alkylierungsgeschwindigkeit mit Arylhalogeniden in der Reihe J-, Br-, Cl- und F-Verbindung.

In der aromatischen Reihe schließt der additive Chemismus eine Zwischenstufe Z im Energieprofil ein (Abb. 2), bei welcher Rückspaltung und Weiterreaktion miteinander konkurrieren sollten. Grundsätzlich kann sowohl  $T_1$  als auch  $T_2$  reaktionsgeschwindigkeits-bestimmend werden. Wenn  $T_2$  energetisch höher liegt als  $T_1$ , hat man wie bei der aliphatischen  $S_N2$  mit einem starken Einfluß des austretenden Liganden auf die Brutto-Reaktionsgeschwindigkeit zu rechnen. Liegt dagegen  $T_1$  wesentlich höher als  $T_2$ , führt jede Überschreitung von  $T_1$  zum Reaktionserfolg; die austretende Gruppe beeinflusst die Reaktionsgeschwindigkeit dann nur mit ihrer Wirkung auf den elektrophilen Charakter des C-1. Wird dieser beispielsweise induktiv erhöht, so führt die erleichterte Einlagerung der eintretenden Gruppe zur energetischen Senkung von  $T_1$  und damit zu einer Reaktionsbeschleunigung.

Man nimmt heute an, daß meist der Übergangszustand  $T_1$  höher liegt als  $T_2$  und damit die Reaktionsgeschwindigkeit

<sup>156)</sup> J. F. Bunnett u. W. D. Merritt, J. Amer. chem. Soc. 79, 5967 [1957]; J. F. Bunnett, ebenda 79, 5969 [1957]; s. a. J. D. Reinheimer u. J. F. Bunnett, ebenda 81, 315 [1959].

keit bestimmt. Tabelle 16 vergleicht relative  $k_2$ -Werte der Umsetzungen 1-substituierter 2,4-Dinitro-benzole mit Piperidin<sup>157)</sup>.

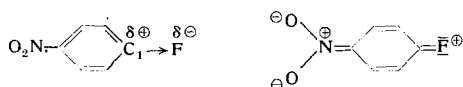
Nr.	1-Substituent	$k_2(\text{rel})$
1	F	3300
2	NO <sub>2</sub>	890
3	O—SO <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —p—CH <sub>3</sub>	100
4	SO—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4,7
5	Br	4,3
6	Cl	4,3
7	SO <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,2
8	O—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —p—NO <sub>2</sub>	3,0
9	J	≡ 1,0

Tabelle 16. Reaktion von 1-substituierten 2,4-Dinitrobenzolen mit Piperidin in Methanol bei 0 °C<sup>157)</sup>

Die Reaktionen Nr. 4–9 der Tabelle 16 zeigen ähnliche Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten, obwohl so verschiedenartige Bindungen wie C—Br, C—Cl, C—O und C—J gelöst werden; im reaktionsgeschwindigkeits-bestimmenden Übergangszustand hat man vermutlich nicht mit einer Bindungslösung der austretenden Gruppe zu rechnen. Daß gerade die Fluor-Verbindung, welche sich bei aliphatischen Substitutionen am reaktionsträgststen erweist, mit Abstand die Spitze hält, bestärkt in dieser Ansicht.

Die bei nucleophilen aromatischen Substitutionen gegenüber der aliphatischen S<sub>N</sub>2 beobachtete inverse Halogenfolge gehört zu den reizvollsten, aber bislang noch nicht geklärten Problemen. Gewöhnlich ist die Fluor-Verbindung am reaktivsten; die drei anderen Halogene zeigen zuweilen Verschiebungen in der relativen Reaktivität (Tabelle 17, Nr. 1–5).

Welche Faktoren sind nun gerade bei der Fluor-Verbindung von solch reaktionsförderndem Einfluß? Wahrscheinlich spielt die hohe Elektronegativität des Fluors eine Rolle für die Energiesenkung des reaktionsgeschwindigkeits-bestimmenden ersten Übergangszustandes. Der elektrophile Charakter des Kohlenstoffs ist bei der Fluor-Verbindung am stärksten ausgeprägt. Auch kann die negative Ladung der Zwischenstufe vom Fluor im induktiven Effekt am besten übernommen werden.



Sind auch sterische Faktoren an der Vorrangstellung des Fluors in der Halogenfolge beteiligt? Die geringe Größe des Fluor-Atoms gewährleistet eine bessere Entfaltung des mesomeren Effekts o-ständiger aktivierender Gruppen (S. 310), die bei den analogen Chlor-, Brom- und Jod-Derivaten zunehmend in der koplanaren Einstellung zum Kern behindert werden. So übertrifft o-Fluor-nitrobenzol beim Umsatz mit Natrium-methylat den Jod-Abkömmling um den Faktor 2200 in den Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten; die entspr. Konstanten der p-Verbindung verhalten sich wie 868:1 (Nr. 2 und 3 der Tabelle 17).

Der mesomere Effekt des kerngebundenen Fluors stabilisiert den Grundzustand; die dabei gewonnene Extraenergie muß zur Überwindung des Aktivierungsberges T<sub>1</sub> zusätzlich als Aktivierungsenergie aufgebracht werden. Dieser Effekt sollte die Fluor-Verbindung desaktivieren. Es ist fraglich, ob die kurz skizzierten, hemmenden und fördernden Effekte allein für die bedeutenden Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen aktivierten Fluor-Aromaten und den übrigen Halogeniden verantwortlich zu machen sind.

<sup>157)</sup> J. F. Burnett, E. W. Garbisch u. K. M. Pruitt, J. Amer. chem. Soc. 79, 385 [1957].

In Nr. 7 der Tabelle 17 zeigt sich der Fluor-Abkömmling am reaktionsträgststen. Bei der Umsetzung von N-Methylanilin mit 2,4-Dinitro-halogenbenzol in Nitrobenzol wird durch Übergang zum schlechter solvatisierenden Lösungsmittel der Austritt des Halogen-Ions, welcher stark von einer Solvation profitiert, von der Zwischenstufe Z aus erschwert; T<sub>2</sub> wird dadurch höher als T<sub>1</sub> und für die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit bestimmend. Die Umkehr der Halogenfolge ist nicht verwunderlich: Der Teil der C-Hal-Bindungsenergie, der im Übergangszustand aufzubringen ist, wächst in der Reihe Br < Cl < F.

Auch Nr. 8 (Tabelle 17) findet eine einfache Klärung. Vom Zwischenzustand Z aus bietet sich der Molekel die Chance einer Rückreaktion unter Abgabe von Jodid bzw. zur Weiterreaktion unter Bildung des Jod-Aromaten (Ablösung von Hal = F, Cl, Br). Da die Bindungsenergie C-J

Nr.		F	Cl	Br	J
1	2,4-Dinitro-halogenbenzol + Natriummethylat/Methanol bei 50 °C <sup>158)</sup>	5000	4,17	2,58	≡ 1
2	o-Nitro-halogenbenzol + Natriummethylat/Methanol bei 50 °C <sup>159)</sup>	2200	3,03	2,13	≡ 1
3	p-Nitro-halogenbenzol + Natriummethylat/Methanol bei 50 °C <sup>158)</sup>	868	2,78	2,07	≡ 1
4	p-Nitro-halogenbenzol + Natriummethylat/Äthanol bei 90 °C <sup>160)</sup>	3100	13,6	11,8	≡ 1
5	2,4-Dinitro-halogenbenzol + Anilin/Äthanol bei 50 °C <sup>161)</sup>	63	≡ 1	1,50	
6	2,4-Dinitro-halogenbenzol + N-Methylanilin/Äthanol bei 50 °C <sup>162)</sup>	≡ 1	1,37	3,03	
7	2,4-Dinitro-halogenbenzol + N-Methylanilin/Nitrobenzol bei 120 °C <sup>163)</sup>	≡ 1	15,1	46,4	
8	2,4-Dinitro-halogenbenzol + Kaliumjodid/Aceton <sup>163)</sup>	≡ 1	16,7	2000	

Tabelle 17. Relative  $k_2$ -Werte bei Substitutionen kerngebundenen Halogens

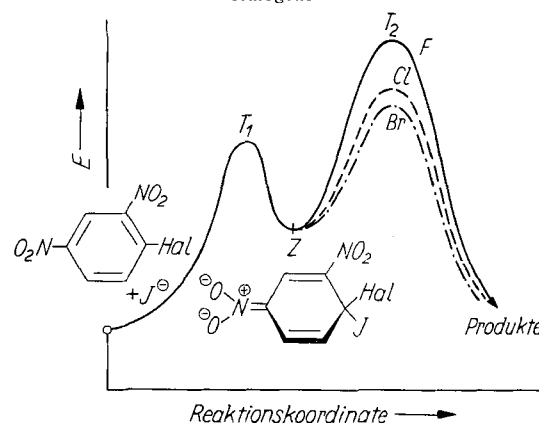


Abb. 3. Energieprofil der Umsetzung der 2,4-Dinitro-halogenbenzole mit Jodid-Ion<sup>164)</sup>

<sup>158)</sup> G. P. Briner, J. Miller, M. Liveris u. R. G. Lutz, J. chem. Soc. [London] 1954, 1265.

<sup>159)</sup> B. A. Bolto, J. Miller u. V. A. Williams, J. chem. Soc. [London] 1955, 2926.

<sup>160)</sup> C. W. L. Bevan, J. chem. Soc. [London] 1951, 2340.

<sup>161)</sup> H. Franzen u. E. Bockhacker, Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 1174 [1920]; N. B. Chapman u. R. E. Parker, J. chem. Soc. [London] 1951, 3301.

<sup>162)</sup> G. Hammond u. L. R. Parks, J. Amer. chem. Soc. 77, 340 [1955].

<sup>163)</sup> P. J. C. Fierens u. A. Halleux, Bull. soc. chim. Belges 64, 696 [1955]; mit A. Pinguair u. A. Frennet, ebenda 1955, 704; mit J. Cortier u. M. Gilon, ebenda 1955, 709; C. A. 50, 11, 260 [1956].

<sup>164)</sup> Zur besseren Übersichtlichkeit ist die bildliche Darstellung des Energieprofils für Hal = Cl und Br nur für den zweiten Energiesattel ausgeführt. Das Energieniveau der Zwischenstufe wurde willkürlich auf gleiche Höhe projiziert.

unter allen C-Hal die kleinste ist, liegt wiederum  $T_1$  niedriger als  $T_2$  (Abb. 3); die von der aliphatischen  $S_N2$  bekannte Reihe der Halogen-Reaktivität mit  $F < Cl < Br$  ist die Folge.

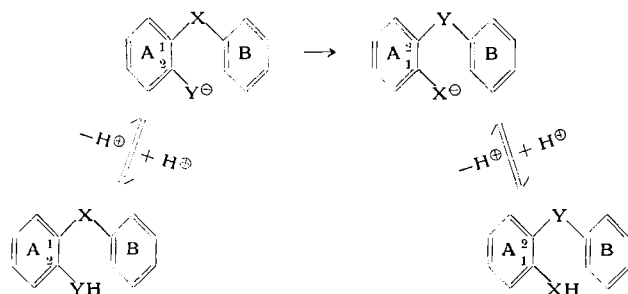
Die Umsetzungen von N-Methyl-anilin mit 2,4-Dinitro-halogenbenzol in Äthanol lassen sich mechanistisch noch nicht völlig durchschauen. Die Halogen-Folge  $F < Cl < Br$  der Nr. 6 (Tabelle 17) kehrt sich bei Zugabe von Kaliumacetat bezüglich der Fluor-Verbindung um: Die  $k_2(\text{rel.})$  betragen bei 67 °C  $F:Cl:Br = 110:9,1:23,2^{165}$ . Ein Salzeffekt läßt sich ausschließen. J. F. Bunnett und Mitarb. vermuten, daß das Acetat-Ion mit der Übernahme eines Protons vom Stickstoff des Methyl-anilin-Addukts eine Katalyse entfaltet. Das dadurch bedingte Absinken von  $T_2$  unter  $T_1$  bringt die übliche Vorrangstellung der Fluor-Verbindung wieder zur Geltung. Allerdings ist nicht einzusehen, warum die Chlor-Verbindung dieser Basenkatalyse nicht zugänglich ist. Eine solche wurde bei analogen Umsetzungen mit n-Butylamin, Piperidin oder Phenyläthylamin in Äthanol und Chloroform gefunden<sup>166</sup>. Weitere Untersuchungen werden bei der Klärung behilflich sein.

## D. Nucleophile aromatische Substitutionen unter Umlagerung

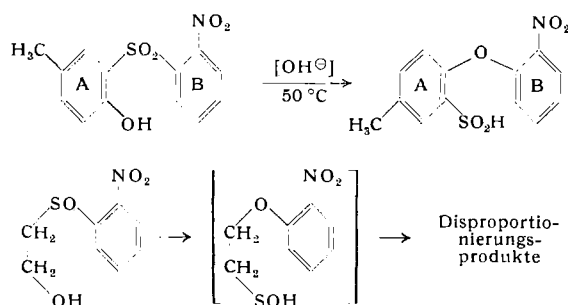
Zum Schluß sei noch kurz einiger interessanter Umlagerungen, die sich nachweislich nicht des Eliminierungs-Additions-Mechanismus über „Aryne“ bedienen, gedacht.

### 1. Smiles-Umlagerung

Die nach ihrem Entdecker benannte Umlagerung, ursprünglich an o-Hydroxy-diarylsulfonen studiert<sup>167</sup>, läßt sich schematisch wiedergeben:



Die beiden Kohlenstoffatome 1 und 2 können sowohl einem zweiten aromatischen Kern als auch einer aliphatischen Kette angehören. Unter milden Bedingungen wandelt sich das aktivierte o-Hydroxy-diarylsulfon in die isomere Sulfinsäure um:



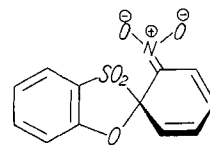
Bereits S. Smiles erkannte hier eine innermolekulare, nucleophile Substitution. Die sofort nach Alkalizusatz auftretende tiefröte Färbung der Reaktionsmischung, welche

<sup>165</sup>) J. F. Bunnett u. J. J. Randall, J. Amer. chem. Soc. 80, 6020 [1958].

<sup>166</sup>) S. D. Ross u. M. Finkelstein, J. Amer. chem. Soc. 79, 6547 [1957]; mit R. G. Petersen, ebenda 80, 2447 [1958]; S. D. Ross, ebenda 80, 5319 [1958].

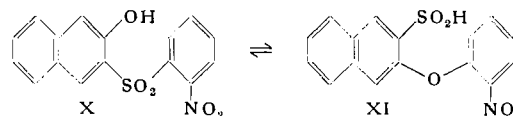
<sup>167</sup>) L. A. Warren u. S. Smiles, J. chem. Soc. [London] 1931, 914; 1932, 1040; A. A. Levy, H. C. Rains u. S. Smiles, ebenda 1931, 3264; s. a. F. Galbraith u. S. Smiles, ebenda 1935, 1234; W. J. Evans u. S. Smiles, ebenda 1935, 181; B. A. Kent u. S. Smiles, ebenda 1934, 422; C. S. McClement u. S. Smiles, ebenda 1937, 1016.

im Verlauf der Reaktion verblaßt, darf man wohl der additiven Zwischenstufe zuschreiben. Wie zu erwarten, steigt

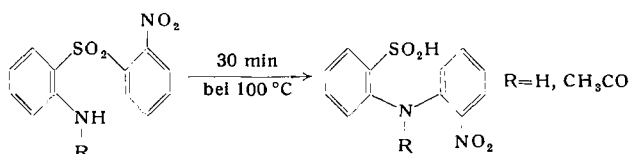


die Umlagerungsgeschwindigkeit mit der Einführung elektronenanziehender Substituenten in Kern B in o- und p-Stellung zur Sulfon-Gruppe.

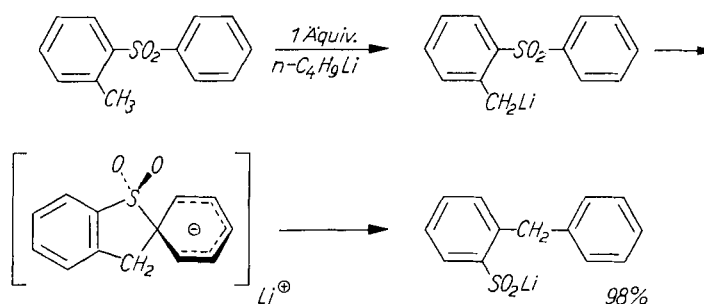
Bei vergleichbarer nucleophiler Aktivität von  $X^-$  und  $Y^-$  läßt sich die Umlagerung reversibel gestalten. So wandelt sich XI im schwach sauren Medium rückläufig wieder in X um, das in alkalischer Lösung, dem Existenzbereich des Phenolat-Anions, die normale Smiles-Umlagerung zu XI eingeht. Beim Arbeiten in Acetat-Puffer erreicht man ein für jeden  $pH$ -Wert charakteristisches Gleichgewicht der beiden Verbindungen.



Die Smiles-Umlagerung ist auch bei o-Amino-diarylsulfonen und deren N-Acetyl-Verbindungen möglich; die Behandlung mit 2,5 Äquiv. Natronlauge gestattet die quantitative Isolierung der Umlagerungsprodukte:

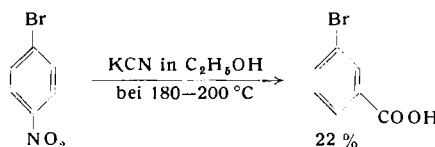


Das hohe Energieniveau des anionischen Kohlenstoffs erlaubt auch an nichtaktivierten Diarylsulfonen die Smiles-Umlagerung<sup>168</sup>. Nach schneller Metallierung des benzylständigen Wasserstoffs löst das Carbanion die Umlagerung aus:



### 2. v. Richter-Reaktion

Bereits 1871 machte V. v. Richter<sup>169</sup>) bei Studien zur Konstitutionszuordnung stellungsisomerer Benzol-Derivate die erstaunliche Beobachtung, daß bei der Behandlung des p-Nitro-brombenzols mit Kaliumcyanid in Alkohol 22% d.Th. m-Brom-benzoesäure gebildet werden. Die analogen Chlor- und Jod-nitrobenzole sind der gleichen Umsetzung zugänglich. Mit einem Eintritt des Carboxyls in o-Stellung zur Nitro-Gruppe vollzieht sich die



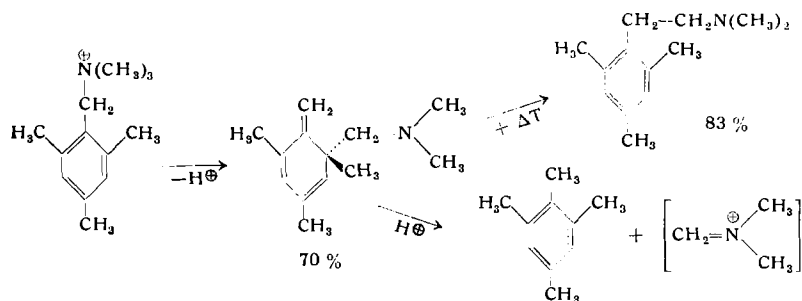
<sup>168</sup>) W. E. Truce, W. J. Ray, O. L. Norman u. D. B. Eickemeyer, J. Amer. chem. Soc. 80, 3625 [1958]; W. E. Truce u. W. J. Ray, ebenda 81, 481, 484 [1959].

<sup>169</sup>) V. v. Richter, Ber. dtsh. chem. Ges. 4, 21, 459, 553 [1871]; ebenda 8, 1418 [1875].

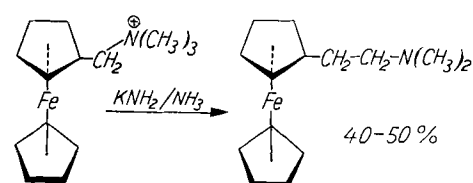
Substitution unter obligatorischer Umlagerung. m-Brom-nitrobenzol gibt entsprechend ein Gemisch von o- und p-Brom-benzoesäure.

Aus der Umsetzung von 2-Nitro-naphthalin mit Kaliumcyanid in Alkohol, die zu  $\alpha$ -Naphthoesäure führt, lassen sich weder  $\alpha$ -Naphtho-nitril noch das zugehörige Carbonamid gewinnen, obwohl beide Verbindungen unter den Bedingungen der Reaktion stabil sind; Nitril und Säureamid scheiden als Zwischenprodukte aus<sup>170)</sup>. Ein von J. F. Bunnett vorgeschlagener Mechanismus — eine geistreiche Spekulation — wird den experimentellen Daten gerecht: Auf die Addition des Cyanid-Ions in o-Stellung zur Nitro-Gruppe folgt ein Ring-schluß. Die Wechselwirkung beider Funktionen führt in einer Reihe weiterer Reaktionsschritte zur Ablösung der

Sind die beiden o-Stellungen blockiert, so bleibt die Umlagerung auf der chinol-artigen Zwischenstufe stehen, die säure- und thermolabil ist.



Bei den entsprechenden Ferrocenen ist der aromatische 5-Ring nicht länger gewillt, die negative Ladung im Primärschritt zu übernehmen:



Hier wird die Stevens-Umlagerung zum alleinbeherrschenden Reaktionsweg.

### Schluß

Das mechanistische Problem der nucleophilen aromatischen Substitution, so wie es sich vor einigen Jahrzehnten darbot, hat eine völlige Wandlung, Verschiebung und Aufsplitterung in zahlreiche Teilprobleme durchgemacht. Bei der „Klärung des Reaktionsmechanismus“ handelt es sich weniger um eine endgültige Aussage als um einen gerichteten Prozeß, der auf ein ständig tieferes Eindringen in das Wesen des Reaktionsereignisses hinzielt. Auf die grundsätzliche Frage nach der Natur des substituierenden Agens folgt die nach der zeitlichen Koordination der Teilschritte (primäre Addition, Ionisation oder 1.2-Eliminierung). Die Energieprofile verknüpfen schließlich die Geometrie der Bindungsänderungen mit dem vollständigen energetischen Ablauf in einer flächenhaften Darstellung.

Die experimentelle Bearbeitung der Reaktionsmechanismen erhält gleichermaßen Impulse von der sich entwickelnden

Theorie wie von zunächst als „Ausnahmen“ erscheinenden Einzelbeobachtungen. Jedes Teilstück — hier die nucleophilen aromatischen Substitutionen — spiegelt so den Fortschritt im Verstehen des Reaktionsablaufes wider.

Eingegangen am 20. Dezember 1959 [A 16]

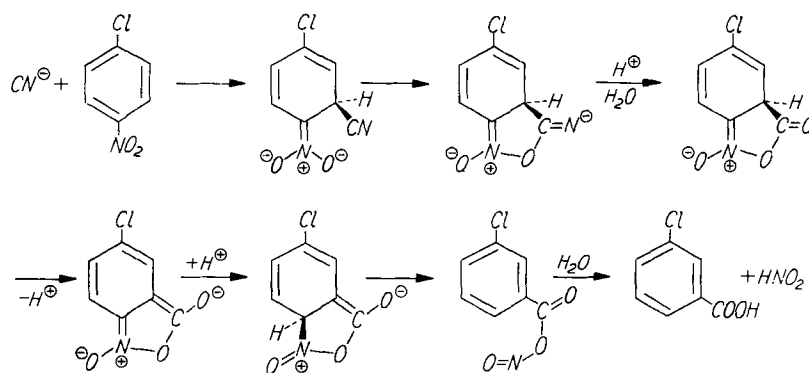
<sup>170)</sup> J. F. Bunnett, J. F. Cormack u. F. C. McKay, J. org. Chem. 15, 481 [1950]; J. F. Bunnett, M. M. Rauhut, D. Knutson u. G. E. Bussel, J. Amer. chem. Soc. 76, 5755 [1954]; J. F. Bunnett u. M. M. Rauhut, J. org. Chem. 21, 934, 939, 944 [1956].

<sup>171)</sup> M. Sommelet, C. R. hebdomadaire Seances Acad. Sci. 205, 56 [1937].

<sup>172)</sup> G. Wittig, R. Mangold u. G. Felletschin, Liebigs Ann. Chem. 560, 116 [1948]; mit H. Tenhaeff, W. Schoch u. G. Koenig, ebenda 572, 1 [1951]; siehe auch <sup>173)</sup>.

<sup>173)</sup> Vgl. G. Wittig, Angew. Chem. 66, 10 [1954].

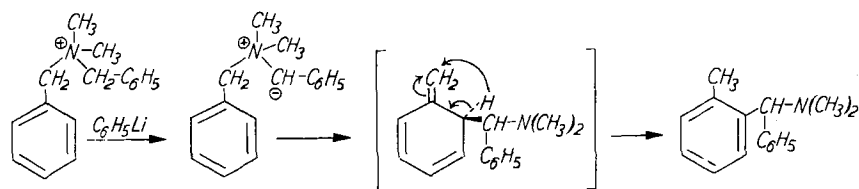
<sup>174)</sup> Ch. R. Hauser u. S. W. Kantor, J. Amer. chem. Soc. 73, 4122 [1951]; mit S. W. Kantor u. W. R. Brasen, ebenda 75, 2660 [1953]; mit D. N. van Eenam, ebenda 78, 5698 [1956]; mit D. N. van Eenam u. Ph. L. Bayless, J. org. Chem. 23, 354, 865 [1958]; mit J. K. Lindsay u. D. Lednicher, ebenda 23, 358 [1958].



Stickstoff-Funktion vom Kern und zur Ausbildung des Carboxyls; das gemischte Säureanhydrid der salpetrigen Säure mit m-Chlorbenzoesäure unterliegt der raschen Hydrolyse.

### 3. Sommelet-Umlagerung

Die von Sommelet<sup>171)</sup> gefundene Umlagerung geht von quartären Salzen des Benzylamins aus. Die Behandlung mit starken Basen führt zur Substitution der freien o-Position. Die vor allem von G. Wittig<sup>172)</sup> studierte Reaktion kann unter die nucleophilen aromatischen Substitutionen eingereiht werden:



Die Umlagerung wird vom nucleophilen Angriff des Ylid-Carbanions auf die freie o-Stellung eingeleitet und rollt über einen 5-gliedrigen Ring ab. Mit der Wanderung eines Protons aromatisiert sich die chinol-artige Zwischenstufe.

Beim Arbeiten in flüssigem Ammoniak mit Natriumamid vermeidet man die konkurrierende Stevens-Umlagerung<sup>173)</sup>. Das Trimethyl-benzylammonium-Ion liefert das [o-Methyl-benzyl]-dimethylamin. Durch erneute Quartärisierung des Amin-Stickstoffs und Sommelet-Umlagerung führten C. Hauser und Mitarbb.<sup>174)</sup> schrittweise weitere Methyl-Gruppen in den Kern ein; der hexasubstituierte Benzol-Abkömmling ist das Endprodukt.

