

ZUM PROBLEM DER ELEKTROPHIL UND BASEN-KATALYSIERTEN
AROMATISCHEN NUKLEOPHILEN SUBSTITUTIONSREAKTIONEN
IN BENZOL

Claude Bernasconi und Heinrich Zollinger
Technisch-Chemisches Laboratorium
 Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

(Received 25 February 1965)

Auf Grund der kinetischen Resultate von Pietra und Fava (1) und eigener Versuche möchten wir auf die mechanistische Interpretation der nukleophilen aromatischen Substitution von 2,4-Dinitrofluor- und 2,4-Dinitrochlorbenzol durch Piperidin in Benzol als Lösungsmittel eingehen. Wir haben den Einfluss von Piperidin (Pip), Methanol (MeOH), Diaza-[0,2,2']-bicyclooctan (Triäthylendiamin, DABCO) und Pyridin (Py) auf die Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung untersucht*) und gefunden, dass diese vier Verbindungen katalytisch wirken, wobei die genannte Konstante im untersuchten Messbereich in allen Fällen gemäss folgenden Gleichungen von der Katalysatorkonzentration abhängt:

$$k = k_I + k_{II} [\text{Pip}] \quad [1a]$$

$$k = k_I + k'_{II} [\text{MeOH}] \quad [1b]$$

$$k = k_I + k''_{II} [\text{DABCO}] \quad [1c]$$

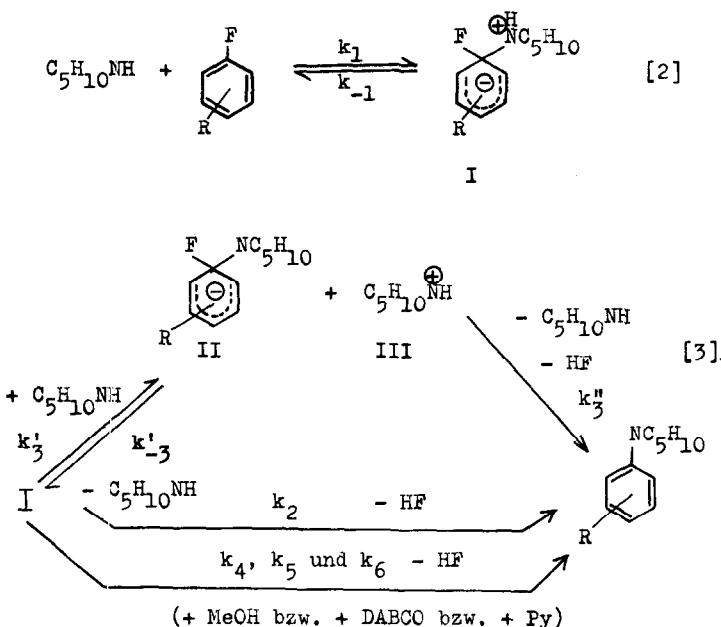
$$k = k_I + k'''_{II} [\text{Py}] \quad [1d]$$

*) Die von F. Pietra und A. Fava (1) gemessenen Werte wurden bis zu einer Piperidinkonzentration von 3×10^{-3} M/l reproduziert.

Die Konstanten k_{II} , k'_{II} , k''_{II} und k'''_{II} , welche wir nach Extrapolation der Methanol-, DABCO- und Pyridinabhängigkeit auf eine Piperidinkonzentration = 0 als Mass für die katalytische Wirksamkeit verwendeten, verhalten sich zueinander wie

Piperidin : DABCO : Methanol : Pyridin = 250 : 27 : 10 : 1

Auf Grund von Pietra und Fava's und unserer Resultate möchten wir folgenden Mechanismus für die Piperidin-katalysierte Reaktion vorschlagen:



Ein wichtiges und grundsätzlich neues Resultat unserer Untersuchungen erblicken wir im Wechsel der Reaktionsordnung in Bezug auf das Piperidin bei Methanolzusatz (siehe FIG. 1). Auf Grund der Gleichungen 1a und 1b sollte die Ge-

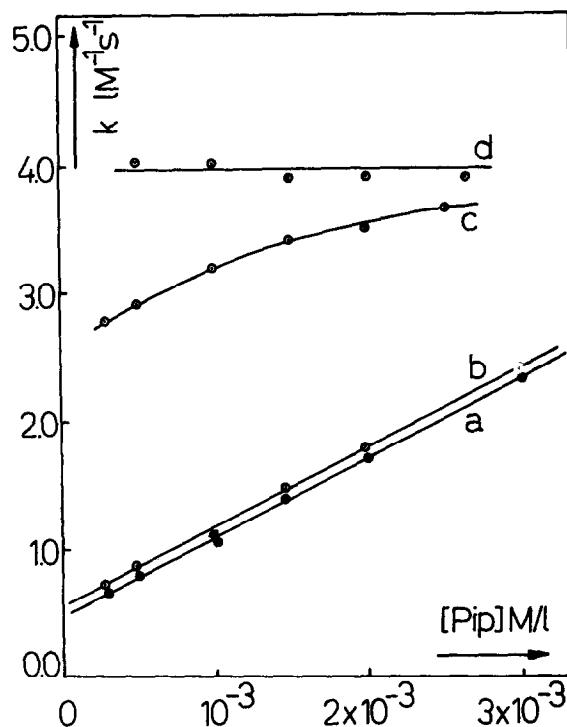


FIG. 1

Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung der Reaktion von Piperidin mit 2,4-Dinitrofluorbenzol in Benzol mit und ohne Zusätze von Methanol und Pyridin.

- a ohne Zusätze
- b Pyridin 0,06 M/l
- c Methanol 0,10 M/l
- d Methanol 0,15 M/l

schwindigkeitskonstante in Funktion zweier gleichzeitig anwesender Katalysatoren wie folgt formuliert werden:

$$k = k_I + k_{II} [\text{Pip}] + k'_{II} [\text{MeOH}] \quad [4]$$

Die kinetischen Messungen stehen jedoch in offensichtlichem Widerspruch zu Gleichung [4], wie aus FIG. 1 leicht ersichtlich ist. Dieses auf Grund des früher von manchen Autoren (2) vertretenen und auch heute noch vereinzelt (3) in Betracht gezogenen S_N^2 -ähnlichen Mechanismus unverständliche Ergebnis ist anhand des von Bennett (4) postulierten Zweischritt-Mechanismus [2] - [3] leicht erklärbar. Die Gleichung für die Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung leitet sich für [2] - [3] ab zu

$$k = \frac{k_1 k_2 + k_1 k_3 [\text{Pip}] + k_1 k_4 [\text{MeOH}]}{k_1 + k_2 + k_3 [\text{Pip}] + k_4 [\text{MeOH}]} \quad [5] \quad *)$$

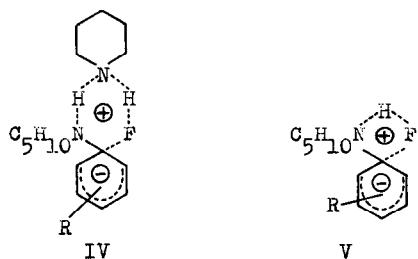
Im Falle, dass $k_1 \gg k_2 + k_3 [\text{Pip}] + k_4 [\text{MeOH}]$, wird man eine lineare Abhängigkeit der Konstanten k von beiden Katalysatoren finden: Gleichung [4] wäre erfüllt. Wenn jedoch die von k_1 verschiedenen Terme im Nenner durch Erhöhung der Konzentration der Katalysatoren wichtig werden, und/oder die einzelnen Teilkonstanten k_2 und k_3 durch Solvatisationseffekte der Zusätze erhöht und/oder k_1 erniedrigt werden, so ist eine Abflachung der Kurve zu erwarten, die schliesslich bei $k_1 \ll k_2 + k_3 [\text{Pip}] + k_4 [\text{MeOH}]$ in eine Horizontale übergeht. Dabei wird $k = k_1$.

*) $k_3 = k'_3 \cdot k''_3 / k'_2$. Bei Verwendung von Py oder DABCO an Stelle von MeOH werden die $k_4 [\text{MeOH}]$ enthaltenden Summanden durch $k_5 [\text{Py}]$ bzw. $k_6 [\text{DABCO}]$ ersetzt.

Dies lässt sich experimentell bestätigen, wenn man die Gesamtgeschwindigkeitskonstante k als Funktion der Piperidinkonzentration bei $[MeOH] = 0,10$ und $0,15$ M/l graphisch aufträgt (FIG. 1).

Die etwas ungewöhnliche Erscheinung, dass bei kleinen Piperidinkonzentrationen die Reaktion durch Zusatz von Methanol beschleunigt, bei hohen Konzentrationen jedoch verlangsamt wird (1), findet eine Erklärung darin, dass das Piperidin wahrscheinlich wegen Wasserstoffbrücken-Assoziatbildung mit dem Methanol einen Teil seiner Nukleophilie einbüsst, und dadurch k_1 herabgesetzt wird. Durch diesen Einfluss auf k_1 ist zweifellos auch die Tatsache zu erklären, dass die Reaktion von Piperidin mit 2,4-Dinitrochlorbenzol, welche durch Piperidin nicht katalysiert wird (1), deren Geschwindigkeitskonstante also k_1 entspricht, durch kleine Zusätze von Methanol und Aethanol (5) verlangsamt wird.

Im Gegensatz zu Pietra und Fava (1) betrachten wir die Katalyse des Piperidins formalkinetisch als allgemeine Basenkatalyse und nicht als elektrophile Katalyse, da es uns unverständlich erscheint, dass Piperidin ein 25 mal besserer elektrophiler Katalysator als Methanol sein sollte. Mit dem vorgeschlagenen Reaktionsweg, der mechanistisch eine Kombination von spezifischer Basenkatalyse und nachfolgender allgemeiner Säurekatalyse darstellt, wird die von Pietra und Fava erkannte Tatsache mitberücksichtigt, dass die Ablösung des Fluoridions schwierig und deshalb irgendwie elektrophil katalysiert werden muss. Ob II und III als getrennte Ionen auftreten, bleibe dahingestellt; in Benzol ist das Auftreten eines Ionenpaares wahrscheinlicher. Dabei erscheint uns die Möglichkeit einer mehr oder weniger synchron verlaufenden Abspaltung des Protons und des Fluoridions über einen Übergangszustand, den man gemäß IV darstellen könnte, besonders attraktiv:



Ein analoger Vielzentren-(concerted)-mechanismus erscheint bei der DABCO-Pyridinkatalyse weniger wahrscheinlich, da man im Übergangszustand ein koordinativ dreiwertiges Proton annehmen müsste. Die Methanolkatalyse kann sowohl nach dem von Pietra und Fava (1) als auch nach dem in Gleichung [3] für die Piperidinkatalyse vorgeschlagenen Mechanismus interpretiert werden, wobei auch hier die Möglichkeit eines cyclischen Übergangszustandes nicht von der Hand zu weisen ist. Aus den Reaktionsgeschwindigkeiten bei höherer Methanolkonzentration in Anwesenheit steigender Mengen Piperidin ergibt sich, dass dieser bifunktionellen bzw. elektrophilen Katalyse ein Solvatationseffekt des Methanols überlagert ist. In der unkatalysierten Reaktion (k_1), in der sich weder das Lösungsmittel dazu eignet noch genügend zugesetzte Verbindungen vorhanden sind, ein Proton auf das Fluoratom zu übertragen, ist wahrscheinlich das Zwischenprodukt der beste Protonendonator; ein Übergangszustand (V) erscheint deshalb möglich.

Die Unwirksamkeit von Triäthylamin als Katalysator (1) muss auf sterische Gründe zurückgeführt werden und ist nicht eine generelle Eigenschaft von tertiären Aminen, wie aus der Katalyse durch Diazobicyclooctan und durch das viel schwächer basische Pyridin hervorgeht.

TABELLE 1

Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung der Reaktion von
Piperidin (Pip) mit 2,4-Dinitrofluor- und 2,4-Dinitro-
chlorbenzol (DNFB bzw. DNCB)

a) DNFB ($2,75 \times 10^{-5}$ M) + Pip in Funktion von [Pip] *)

$10^3 \times [\text{Pip}]$ M	0,3	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0
k ($1 \cdot \text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$)	0,67	0,80	1,05	1,42	1,73	2,34

b) DNFB ($2,75 \times 10^{-5}$ M) + Pip (10^{-3} M) in Funktion von [MeOH]

[MeOH] M	0	0,03	0,06	0,10	0,15
k ($1 \cdot \text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$)	1,05	1,68	2,38	3,22	4,06

c) DNFB ($2,75 \times 10^{-5}$ M) + Pip (10^{-3} M) in Funktion von [DABCO]

[DABCO] M	0	0,025	0,05
k ($1 \cdot \text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$)	1,05	2,64	4,42

d) DNFB ($2,75 \times 10^{-5}$ M) + Pip (10^{-3} M) in Funktion von [Py]

[Py] M	0	0,1	0,2	0,3	0,5
k ($1 \cdot \text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$)	1,05	1,24	1,46	1,67	2,13

e) DNFB ($2,75 \times 10^{-5}$ M) + Pip + Py (0,06) in Funktion von [Pip]

$10^3 \times [\text{Pip}]$ M	0,3	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0
k ($1 \cdot \text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$)	0,72	0,87	1,09	1,48	1,79	2,46

f) DNFB ($2,75 \times 10^{-5}$ M) + Pip + MeOH (0,10) in Funktion von [Pip]

$10^3 \times [\text{Pip}]$ M	0,3	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
k ($1 \cdot \text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$)	2,82	2,92	3,19	3,42	3,52	3,68

g) DNFB ($2,75 \times 10^{-5}$ M) + Pip + MeOH (0,15 M) in Funktion von [Pip]

$10^3 \times [\text{Pip}]$ M	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
k ($1 \cdot \text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$)	4,02	4,04	3,92	3,97	3,91

h) DNCB ($2,54 \times 10^{-5}$ M) + Pip (10^{-3} M) in Funktion von [MeOH]

[MeOH]	0	0,05	0,1	0,2	0,5
$10^2 \times k$ ($1 \cdot \text{m}^{-1} \text{s}^{-1}$)	9,31	6,95	6,01	4,39	2,41

*) siehe Fussnote Titelseite

Zum Fehlen eines kinetischen Wasserstoffisotopeneffektes sei bemerkt, dass z.B. in der ebenfalls basenkatalysierten Reaktion von Dinitrofluorbenzol mit p-Anisidin nach neueren Messungen (6) ebenfalls kein signifikanter Wasserstoffisotopeneffekt festgestellt werden konnte. Dies und andere Resultate (7) zeigen, dass das Fehlen eines Isotopeneffektes nicht allzu viele mechanistische Schlüsse zulässt. Es gibt viele Erklärungsmöglichkeiten für kleine Isotopeneffekte; z.B. würde ein dem primären Isotopeneffekt des Schrittes k_3'' überlagerter inverser, sekundärer Effekt der Gleichgewichte k_1/k_{-1} *) und k_3'/k_{-3}' sowie ein nichtlinearer Übergangszustand (9) (IV, V) den experimentellen Befunden gerecht.

Wir danken den Herren Proff. J.F. Bunnett und A. Fava für anregende Diskussionen.

LITERATUR

1. F. Pietra und A. Fava, Tetrahedron Letters 223, 1535 (1963)
2. vgl. z.B. N.B. Chapman und R.E. Parker, J. Chem. Soc. 1951, 3301; O.L. Brady und F.R. Cropper, J. Chem. Soc. 1950, 507,
3. vgl. z.B. R.E. Parker, Adv. Fluorine Chem. 3, 63 (1963)
4. J.F. Bunnett und R.E. Zahler, Chem. Rev. 49, 273 (1951)
5. T.H. Suarez, Dissertation Univ. Buenos Aires 1961; vgl. auch H. Suhr, Ber. Bunsenges. 67, 893 (1963)
6. C. Bernasconi und H. Zollinger, unveröffentlicht
7. vgl. z.B. S.D. Ross, Progress Phys. Org. Chem. 2, 58 (1964)
8. J.J. Elliot und S.F. Mason, Chem. and Ind. 1959, 488
9. F.H. Westheimer, Chem. Rev. 61, 265 (1961)

*) Bei der Reaktion von Benzoylchlorid mit Anilin bzw. N-d₂-Anilin in Benzol wurde $k_H/k_D = 0,86$ gefunden und als sekundärer Isotopeneffekt interpretiert (8).