

Struktur-Reaktivität-Gleichungen und ihre Anwendung zur Bestimmung organischer Reaktionsmechanismen*

Von A. BRUYLANTS**

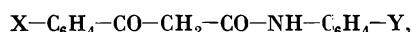
Université de Louvain (Belgique)

Summary

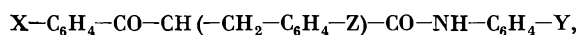
Several examples of the application of structure-reactivity correlations to the determination of organic reaction mechanisms are discussed.

As a first example, our results on the photochlorination of aliphatic compounds are considered. The rate limiting step of this reaction is the abstraction of a hydrogen by a chlorine ($R: H + Cl^0 \rightarrow R^0 + H: Cl$) and the kinetics actually conform to the equation: $\Delta \log k = \rho^* \sigma^* + hN + \Psi$, according to which the hydrogen reactivity depends on inductive, hyperconjugative and resonance effects of substituents in R.

In the second place, three series of compounds, specially designed for the purpose of testing additivity of substituent effects, are examined. The first one is



the second one



and the third one, $R-CO-NH-C_6H_4Y$. In each series the acidity constant (K_a) of the central hydrogen atom varies under the action of substituents (X, Y; X, Y, Z or R, Y). It is shown that new general correlations: $\Delta \log K_a = \rho_x \sigma_x + \rho_y \sigma_y$; $\Delta \log K_a = \rho_x \sigma_x + \rho_y \sigma_y + \rho_z \sigma_z$ and $\Delta \log K_a = \rho_y \sigma_y + \rho_R^* \sigma_R^*$ respectively are obtained.

Finally we show that the sign (\pm) of ρ does not only depend on the type of substitution (SN_2 or SE_2), but changes also for the same type of process depending on the place of the substituent; the latter being located either in the entering group or in the substrate. Thus a given bimolecular displacement may be divided into two reaction-series, the first one with a constant entering group (N_c or E_c), the second one with different entering groups (N_v or E_v).

The following rules are then formulated: for $SN_2(N_c)$ or $SE_2(E_v)$ is $\rho > 0$ (positive); for $SN_2(N_v)$ or $SE_2(E_c)$ is $\rho < 0$ (negative).

Examples of mechanistic determinations are given for carbonylcondensations and amide basic hydrolysis.

Viele Probleme der organischen Chemie werden heute mit den Methoden der physikalischen Chemie untersucht. Ein wichtiger Arbeitsbereich sind die Struktur-Reaktivität-Gleichungen. Anhand von Ergebnissen meines Laboratoriums möchte ich Ihnen ihre Anwendung zur Bestimmung organischer Reaktionsmechanismen zeigen. Ich darf mich dabei auf die Hammett-Gleichung (1):

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho \sigma \quad (1)$$

* Nach einem im Kolloquium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Zürich am 28. November 1972 gehaltenen Vortrag.

** Adresse des Autors: Prof. Dr. A. BRUYLANTS, Université de Louvain, Laboratoire de Chimie Générale et Organique, 96, rue de Namur, B-3000 Louvain.

und die Ingold-Taft-Gleichung (2)

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho^* \sigma^* + \delta E_s + hN \quad (2)$$

beschränken.

Die Beziehung (1) ist, wie man schon lang weiß, nur in der aromatischen Chemie gültig, und zwar für *meta*- und *para*-substituierte Verbindungen¹. Zur quantitativen Analyse von aliphatischen und *ortho*-substituierten aromatischen Verbindungen benutzt man Gl. (2). Sie berücksichtigt die polaren Substituenteneffekte (σ^*), die sterischen Effekte (E_s) und die Hyperkonjugationseffekte (N)². Die Untersuchung der σ -Werte, und zwar besonders der *meta*- und *para*-Werte, zeigen, daß die Substituenteneffekte hauptsächlich einen induktiven Anteil besitzen; bei den *para*-Werten tritt zusätzlich ein Resonanzeffekt auf. Dieser kann erheblich erhöht werden, wenn der betreffende Substituent an eine Funktion mit entgegengesetztem Mesomerie-Effekt gebunden ist, was die Einführung von σ^+ - und σ^- -Werten rechtfertigt und YUKAWA und TSUNO³ zur Formulierung der Gl. (3) veranlaßte:

$$\Delta \log K = \rho [\sigma + r (\sigma \pm - \sigma)], \quad (3)$$

in welcher der Parameter r die Erhöhung der polaren Effekte durch die Resonanz darstellt.

Die σ^* -Werte bedeuten den Induktionseffekt des Substituenten, der durch eine Methylengruppe von der funktionellen Gruppe getrennt ist; die Methylgruppe ($\sigma_{CH_3}^* = 0,00$) dient als Standardgruppe. Mit dem Abstand zwischen funktioneller Gruppe und Substituent verändert sich der induktive Effekt, und zwar in entgegengesetzter Richtung:

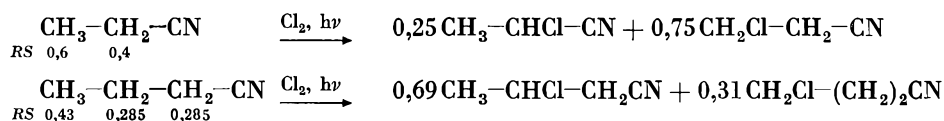
$$\sigma_{X-(CH_2)_n}^* = \left(\frac{1}{2,8}\right)^n \sigma_X^* \quad (4)$$

Der σ^* -Wert der Benzylgruppe, berechnet aus demjenigen der Phenylgruppe, ist demnach $+0,215$:

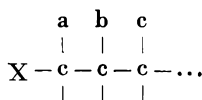
$$\sigma_{(C_6H_5-CH_2)}^* = \frac{1}{2,8} \sigma_{(C_6H_5)}^* = \frac{1}{2,8} (0,600) = 0,215 \quad (5)$$

Dieser Wert ist mit dem experimentellen Ergebnis ($\sigma^* = +0,214$) in Übereinstimmung. Wenn der Substituent direkt an die funktionelle Gruppe gebunden ist, kann diese Regel oft nicht angewandt werden. Dies ist ein Ergebnis unserer Untersuchungen über die Photochlorierung aliphatischer Verbindungen. Bei der Photochlorierung von gesättigten aliphatischen Verbindungen bildet sich ein Gemisch von monochlorierten Isomeren.

Die Isomerenverteilung (*RE*) stimmt nicht mit der statistischen Verteilung (*RS*) überein, die man aus der Anzahl der substituierbaren Wasserstoffatome an jeder Stelle des Moleküls berechnen kann. So findet man z. B., daß Propionitril und Butyronitril am stärksten in β -Stellung chloriert werden:



Diese Reaktionen zeigen also eine gewisse Selektivität infolge der Einflüsse der Substituenten, und die experimentell gefundene Produktverteilung folgt der empirischen Regel: «In einer aliphatischen Kette steigt die Reaktivität eines Wasserstoffatoms an einem Kohlenstoffatom von gleichem Substitutionsgrad unter der Wirkung eines elektronenabstoßenden Substituenten; elektronenanziehende Substituenten vermindern seine Reaktivität.» In meinem Laboratorium wurde dieses Problem quantitativ behandelt. Man nimmt eine aliphatische Kette mit mehreren reaktionsfähigen Zentren a, b, c, ... und einen Substituenten X:



Das Verhältnis der experimentellen Verteilung (R_a , R_b , ...) gibt die relative Reaktivität (r.r.) für ein bestimmtes Wasserstoffatom oder mit anderen Worten das Verhältnis der entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten k_a , k_b , ..., wenn die Anzahl substituierbarer Wasserstoffatome (n_a , n_b , ...) berücksichtigt wird:

$$\frac{R_a/n_a}{R_b/n_b} = \frac{k_a}{k_b} = \text{r.r. (a/b)}. \quad (6)$$

Dies erlaubt die Struktur-Reaktivität-Formulierung (7),

$$\log \text{r.r. (a/b)} = \rho^*(\Sigma\sigma_a^* - \Sigma\sigma_b^*) + h(N_a - N_b), \quad (7)$$

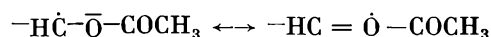
in welcher $\Sigma\sigma_a^*$ und $\Sigma\sigma_b^*$ die Summe der induktiven Effekte der Substituenten an den Stellen a und b bedeuten; N_a und N_b geben die Anzahl der Wasserstoffatome an, die sich in Hyperkonjugation mit diesen Zentren befinden. Die erhaltenen Werte sind $\rho^* = -0,22$ und $h = +0,11$ für eine Reihe von Säuren und deren Derivate⁴.

Die Ergebnisse der Photochlorierung von Alkylacetaten $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$, die nur in der Alkoxykette chloriert werden, wurden mittels dieses Verfahrens ausgewertet. Wir fanden die folgenden Werte für die Reaktionskonstanten: $\rho^* = -0,84$, $h = +0,03$. Es ist darauf hinzuweisen, daß die Reaktivitätsmessungen dort, wo die α -Stellung mitwirkt, eine erhebliche Abweichung von der linearen Beziehung zeigen. Der σ^* -Wert für die Acetoxygruppe wird durch Anwendung von Gl. (4) aus demjenigen der homologen Acetoxymethylengruppe ermittelt (8):

$$\sigma_{\text{CH}_3-\text{CO}-\text{O}}^* = 2,8 \cdot \sigma_{\text{CH}_3-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2}^*; 1,96 = 2,8 \cdot 0,7. \quad (8)$$

Dieser Wert ist zu groß. Die Acetoxygruppe ist in Wirklichkeit als elektronenanziehende Gruppe weniger deaktivierend als vorhergesehen. Die Erklärung ist in einer entgegengesetzten Wirkung von Resonanz und

induktivem Effekt zu suchen, da die Gruppe direkt an das Reaktionszentrum gebunden ist⁵:



Das gleichzeitige Auftreten der beiden polaren Effekte in einer aliphatischen Kette wurde durch diese und andere Ergebnisse in der arylaliphatischen Kohlenwasserstoffreihe $\text{C}_6\text{H}_5-\text{R}$ sowie bei den Chlorkohlenwasserstoffen $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}-\text{Cl}$ bestätigt. Wir können also eine allgemeine Gleichung (9) aufstellen:

$$\log \text{r.r. (a/b)} = \rho^*(\Sigma\sigma_a^* - \Sigma\sigma_b^*) + h(N_a - N_b) + (\Psi_a - \Psi_b). \quad (9)$$

Dies beweist, daß die Reaktivität einer C-H-Bindung gegenüber Chlor durch drei genau definierte Substituenteneffekte geregelt wird: Induktionseffekt (σ^*), Mesomerie-Effekte (Ψ) und Hyperkonjugationseffekt (N)⁶.

Additivität der Substituenteneffekte

Die wesentlichen additiven Eigenschaften hängen nur von der Natur und der Zahl der Atome im Molekül ab. Man kann sie durch eine Gleichung vom Typ: $E = \Sigma e$ beschreiben und als Summe von einzelnen Werten berechnen. In Wirklichkeit muß man jedoch oft Korrekturwerte hinzufügen, um die Wechselwirkung der verschiedenen Typen von interatomaren Bindungen sowie die konfigurations- und konformationsbedingten Beiträge zu berücksichtigen.

Wir werden jetzt zeigen, daß das Studium der polysubstituierten Systeme wegen der Additivität der Substituenteneffekte dazu führt, die Natur, die Größe und die Wirksamkeit dieser Effekte zu bestimmen, und so den Reaktionsweg besser kennenlernen.

¹ Siehe z. B. J. C. JUNGERS *et al.*, *Cinétique chimique appliquée*, Verlag Technip, Paris 1958, S. 329-51; A. BRUYLANTS, J. C. JUNGERS und J. VERHULST, *Chimie Générale Théorique*, Verlag Vander, Louvain/Dunod, Paris 1962, S. 359-62; H. A. STAAB, *Einführung in die theoretische organische Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1962, S. 580-92.

² M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*, Verlag Wiley & Sons, New York 1956, S. 586-605.

³ Y. YUKAWA und Y. TSUNO, *Bull. Chem. Soc. Japan* 32 (1959) 965.

⁴ A. BRUYLANTS, M. TITS und R. DAUBY, *Bull. Soc. Chim. Belges* 58 (1949) 310; A. BRUYLANTS und J. WAUTIER, *ibid.* 72 (1963) 222; siehe auch HOUBEN-WEYL, *Methoden der organischen Chemie*, Verlag Thieme, Stuttgart 1962, Band 5/3, S. 610-32.

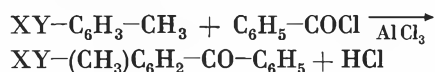
⁵ J. PH. SOUMILLION und A. BRUYLANTS, *Bull. Soc. Chim. Belges* 78 (1969) 196.

⁶ J. PH. SOUMILLION, *Ind. Chim. Belge* 35 (1970) 1065.

I. Aromatische Substituenten

a) Polysubstitution eines einzigen Kerns

Die ersten Untersuchungen wurden durch H. H. JAFFE an zwanzig verschiedenen Gruppen gemacht, und die Additivität wurde in vielen Fällen bestätigt. So zeigen z. B. 3,5-disubstituierte aromatische Systeme eine gute Übereinstimmung zwischen berechneten und beobachteten Werten. Häufig findet man große Abweichungen, besonders wenn zwei Substituenten in 3,4-Stellung sind. Die Reaktion von Benzoesäurechlorid mit disubstituiertem Toluol in 3,5-, 3,4-, 2,5-, 2,4- und 2,3-Stellung ist vom Standpunkt der Polysubstitution aus ein wichtiges Arbeitsthema:



Die experimentelle Reaktivität aus zwanzig Versuchen ($\log k_{x,y}/k_{0,0}$) wird mit dem berechneten Wert [$\log(k_x/k_0) + \log(k_y/k_0)$] verglichen, der die Reaktivitäten der Paare der entsprechenden monosubstituierten Gruppen darstellt.

Trägt man in einer graphischen Darstellung die experimentellen gegen die berechneten Werte auf, so ist die Winkelhalbierende des Koordinatensystems der geometrische Ort der theoretischen Werte: die Übereinstimmung zwischen den experimentellen Ergebnissen und der theoretischen Erwartung ist zufriedenstellend⁷.

b) Polysubstitution mehrerer Kerne

Wird die Acidität einer Klasse von Körpern wie die Benzoylacetanilide gemessen, so kann man die Hammett-Korrelation verallgemeinern⁸. Diese Körper mit der allgemeinen Formel $\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-CO-CH}_2\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-Y}$ sind dazu besonders geeignet, weil ihre Acidität durch gleichzeitige oder getrennte Substitution an den beiden aromatischen Kernen geändert werden kann. Als Folge der Dissymetrie dieser Verbindungen muß ein Substituent oder eine Gruppe von gleichen Substituenten Effekte verschiedener Intensität bewirken, je nachdem, ob sie zur Benzoylgruppe (-X) oder zur Anilidgruppe (-Y) gehören.

Die Aciditätskonstanten von 43 Benzoylacetaniliden dreier Gruppen wurden spektrophotometrisch bestimmt. Die erste Gruppe umfaßt 14 Verbindungen (A1 bis A14) steigender Acidität, in denen nur der Anilidkern substituiert ist. Die zweite zählt 6 Verbindungen (B1 bis B6), die durch die alleinige Substitution des Benzoylkerns gekennzeichnet sind. Die dritte Gruppe von 23 Verbindungen (AB1 bis AB23) enthält Derivate, in denen beide aromatische Kerne substituiert sind. Die regelmäßige Änderung der Spektren des Benzoylacetanilids in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung muß als Beweis für das Auftreten von nur einem Ion betrachtet werden. Dagegen treten in einer neutralen Lösung wahrscheinlich verschiedene Tautomere des Benzoyl-

acetanilids auf: die Keto-Enol- sowie die Lactam-Lactim-Formen.

Es scheint jedoch, daß solche Tautomerengleichgewichte, die wir experimentell nicht untersucht haben, keinen Einfluß auf das untersuchte Säure-Base-Gleichgewicht haben. Wir betrachten also die gemessene Aciditätskonstante als diejenige der zum Ion konjugierten Säure.

Eine erste Überprüfung der experimentell bestimmten pK_a -Werte zeigt eine Beziehung zwischen Struktur und Acidität: die Acidität steigt mit zunehmender Elektronegativität der Substituenten. Wenn wir in einem Diagramm die experimentellen Werte von $\log K_a/K_{a_0}$ der ersten Gruppe (A1 bis A14) gegen die σ -Werte der betreffenden Substituenten aufzeichnen, so können wir eine Gerade $H1$ hindurchziehen, deren Steigung (ρ_y) 0,79 beträgt (Korrelationskoeffizient 0,996).

Analog findet man für die Verbindungen der zweiten Gruppe (B1 bis B6) die Gerade $H2$ mit der Steigung (ρ_x) 1,83 und dem Korrelationskoeffizienten 0,999.

Die ρ -Werte der beiden Gruppen unterscheiden sich also stark. Tatsächlich ist die Übertragung der polaren Substituenteneinflüsse in den Verbindungen des B-Typs besser als in denen des A-Typs, wo der Amidteil die Rolle eines Puffersystems spielt.

Die Verbindungen der dritten Gruppe (AB1 bis AB23) erbringen den experimentellen Beweis für die Verallgemeinerung der Hammettschen Gleichung auf Reaktionen an einem Zentrum unter dem Einfluß mehrerer substituierter aromatischer Kerne.

Wenn man annimmt, daß die polaren Wirkungen additiv sind, so kann man schreiben:

$$\log K_a/K_{a_0} = \rho_x \sigma_x + \rho_y \sigma_y \quad (10)$$

Graphisch kann diese allgemeine Beziehung durch Gl. (11) dargestellt werden:

$$\log K_a/K_{a_0} = \rho_x \rho_y \left(\frac{\sigma_x}{\rho_y} + \frac{\sigma_y}{\rho_x} \right) \quad (11)$$

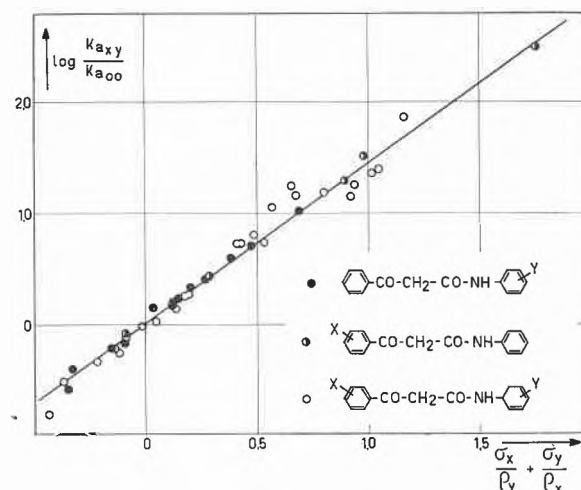


Abb. 1. Freie Energie-Beziehung für die Acidität von polysubstituierten Benzoylessigsäureaniliden

Tatsächlich liegen die experimentell bestimmten Werte von $\log(K_a/K_{a_0})$ der Verbindungen der drei Gruppen, aufgetragen gegen den sogenannten kombinierten oder verbundenen Polaritätseffekt $(\sigma_x/\rho_y + \sigma_y/\rho_x)$, auf der theoretischen Geraden, deren berechnete Steigung $\rho_x \rho_y$ ($1,83 \cdot 0,79 = 1,46$) ist (Abb. 1).

Durch das Studium des Verhaltens eines Systems mit drei substituierten aromatischen Kernen konnte diese Additivität noch weiter bestätigt werden. Hierfür wurden das Benzoyl-benzylacetanilid und seine Derivate gewählt⁹: $X-C_6H_4-CO-CH(CH_2-C_6H_4-Z)CO-NH-C_6H_4-Y$. Hier kann man mindestens vier Gruppen unterscheiden, drei monosubstituierte und eine trisubstituierte. Die allgemeine Gleichung nimmt die Form (12) an:

$$\log(K_a/K_{a_0}) = \rho_x \sigma_x + \rho_y \sigma_y + \rho_z \sigma_z \quad (12)$$

Die Reaktionskonstanten ρ_x, ρ_y, ρ_z wurden in den drei monosubstituierten Gruppen experimentell bestimmt und haben die Werte 2,70, 1,16 bzw. 1,26.

Mit Hilfe der Gl. (12) kann man die relative Acidität der polysubstituierten Verbindungen berechnen und eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den experimentellen Werten erhalten.

Die Additivität wird graphisch dargestellt, indem man die relative Aciditätskonstante, $\log(K/K_0)$, gegen den kombinierten Polaritätseffekt $(\frac{\sigma_x}{\rho_y \rho_z} + \frac{\sigma_y}{\rho_x \rho_z} + \frac{\sigma_z}{\rho_x \rho_y})$ aufträgt. Die Steigung der berechneten Geraden ist $\rho_x \rho_y \rho_z$ ($2,70 \cdot 1,16 \cdot 1,26 = 2,69$). Die 28 experimentell bestimmten Punkte fallen genau auf diese Gerade (Abb. 2).

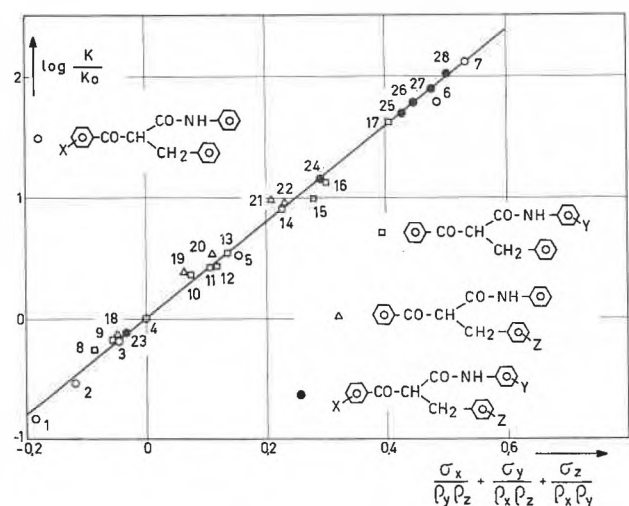


Abb. 2. Freie Energie-Beziehung für die Acidität von polysubstituierten Benzoyl-benzylessigsäureaniliden

II. Arylaliphatische Substrate

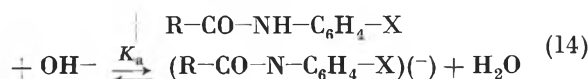
Betrachtet man die Übereinstimmung der σ - und der σ^* -Werte und deren Additivität, so kann man sich fragen, ob bestimmte Eigenschaften eines arylaliphatischen Substrates, das in beiden Teilen des Moleküls substituiert

ist, aus den Konstanten ρ und ρ^* berechnet werden können. Diese Konstanten werden in Gruppen bestimmt, in denen jeweils nur der aromatische bzw. aliphatische Teil des Systems substituiert ist. Man kann sich also die Frage stellen, ob aus einer kombinierten Hammett-Ingold-Taft-Beziehung:

$$\Delta \log K = \rho \sigma + \rho^* \sigma^* \quad (13)$$

thermodynamische Konstanten abgeleitet werden können.

Um dies abzuklären, haben wir eine Gruppe von Aniliden des Typs $R-CO-NH-C_6H_4-X$ mit «aktivem» Amidproton ausgewählt¹⁰. Die Acidität dieser Körper wird durch das Protolysegleichgewicht ausgedrückt:



In diesen Beispielen kann der Einfluß von R und X untersucht werden. Um den Wert von ρ_x zu bestimmen, haben wir eine Reihe von 10 Trichloroacetaniliden $CCl_3-CO-NH-C_6H_4-X$ untersucht, wo $\rho_x = 1,75$ gilt. Die Konstante ρ^* wird aus Gl. (15) abgeleitet:

$$\Delta \log K / \sigma^* = \rho^* \quad (15)$$

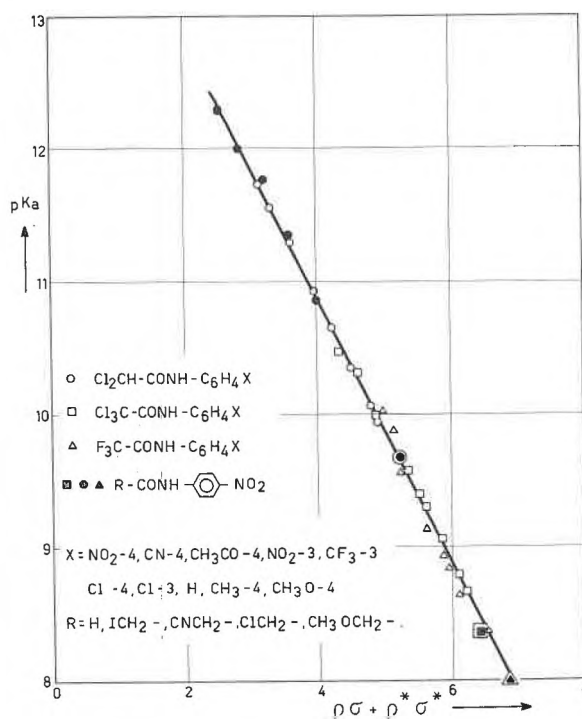


Abb. 3. Freie Energie-Beziehung für die Acidität von Aniliden

⁷ R. VERBEERST, Dissertation, Louvain 1965.
⁸ P. VAN BRANDT, E. DE HOFFMANN und A. BRUYLANTS, *Bull. Soc. Chim. Belges* 73 (1964) 782.
⁹ R. NAVETTE, P. VAN BRANDT und A. BRUYLANTS, *Bull. Soc. Acad. Roy. Belg.* 1973, im Druck.
¹⁰ J. M. MOREAU, M. ANNEZ DE TABOADA, P. VAN BRANDT und A. BRUYLANTS, *Tetrahedron Letters* 1970, 1255.

Die Werte $\Delta \log K$ sind die relativen Aciditätskonstanten von acht *p*-Nitroacetaniliden $R-CO-NH-C_6H_4-NO_2$.

Mit diesen Angaben haben wir die genaue Form der allgemeinen Gleichung gesucht. Wir schreiben für die Anilide die klassische Gleichung (16), in der R konstant bleibt und X veränderlich ist:

$$\log K_{R,X} = \rho\sigma + \log K_{R,H} \quad (16)$$

$\log K_{R,H}$ ist der Wert für die nichtsubstituierte Verbindung. Für die Anilide mit konstantem X und variablem R gilt Gl. (17):

$$\log K_{R,H} = \rho^*\sigma^* + \log K_{CH_3,H} \quad (17)$$

$\log K_{CH_3,H}$ gilt für die unsubstituierte Verbindung und dient als Standardwert. Ersetzt man in der Gl. (17) $\log K_{R,H}$ durch seinen Wert aus Gl. (16), so ergibt sich: $\log K_{R,X} = \rho\sigma + \rho^*\sigma^* + \log K_{CH_3,H}$. Dies ist die Gleichung einer Geraden, deren Steigung bekannt ist und auf der die 44 experimentell bestimmten Punkte liegen. Der Koordinatenursprung ist gleich dem pK_a -Wert des Acetanilids. Er beträgt 14,93 (Abb. 3).

III. Mechanistische Bedeutung der Reaktionskonstanten

Die Konstanten ρ sind von großer Bedeutung: sie erlauben die Prüfung experimenteller Daten auf ihre Homogenität; sie geben auch die Möglichkeit zur Berechnung von Zahlenwerten, die durch das Experiment nur schwer zugänglich sind. Ihre größte Bedeutung liegt in der Abklärung von Reaktionsmechanismen. Man muß aber bei ihrer Anwendung mit Vorsicht vorgehen, und eine genaue Kenntnis ihrer Bedeutung, sowohl was den absoluten als auch den relativen Wert betrifft, ist unbedingt erforderlich.

Relative Größe von ρ

Ich möchte besonders auf die Bedeutung des Vorzeichens der Reaktionskonstanten hinweisen. Als Beispiel betrachten wir die bimolekulare nukleophile Substitution. In dieser Reaktion sind die beiden Reaktionspartner, der eintretende Substituent und das Substrat, am Übergangszustand beteiligt. Im einzelnen Fall ist die Bezeichnung SN_2 für die Charakterisierung der Reaktion ausreichend. In einer Gruppe von Reaktionen muß aber nicht nur die Natur der Reaktionspartner, sondern auch die Stelle des Substituenten angegeben werden. Deshalb haben wir die Bezeichnung SN_2 ergänzt, indem wir angeben, ob das nukleophile Teilchen innerhalb einer Reaktionsgruppe konstant [$SN_2(PN_k)$] oder variabel ist [$SN_2(PN_v)$]¹¹.

Im ersten Fall befindet sich der Substituent im Substrat, und die Reaktionskonstante hat ein positives Vorzeichen ($\rho > 0$); im zweiten Fall befindet sich der Substituent in der angreifenden Gruppe und ρ hat ein negatives Vorzeichen ($\rho < 0$). Zwei Beispiele veranschaulichen dies. Die Reaktion von Anilinen mit Benzoylchloriden ist nach C. J. HINSHELWOOD eine nukleophile

Substitution zweiter Ordnung (SN_2) und kann in zwei Gruppen unterteilt werden. In der ersten ist der nukleophile Partner [$SN_2(PN_k)$] konstant; der Substituent (X) befindet sich im Säurehalogenid. Die Reaktionskonstante ist demnach positiv und hat den Wert $\rho = 1,21$. In der zweiten Gruppe ist das nukleophile Teilchen [$SN_2(PN_v)$] variabel; der Substituent befindet sich am Anilinkern, und ρ besitzt ein negatives Vorzeichen ($-2,78$).

In meinem Laboratorium untersuchten wir die Reaktion zwischen einem Salpetrigsäureester und einem aliphatischen Säureamid. In der ersten Gruppe von Reaktionen ist Acetamid konstantes nukleophiles Teilchen neben den verschiedenen aliphatischen Salpetrigsäureestern: ρ^* ist in dieser Verbindungsreihe positiv und hat den Wert 0,65. Die zweite Gruppe enthält die verschiedenen Säureamide als variable Teilchen und Butylnitrit als konstanten Partner: die Reaktionskonstante ist negativ, $\rho^* = -3,72$.

Bei der Betrachtung einer Gruppe von elektrophilen Substitutionen zweiter Ordnung (SE_2) nehmen wir eine ähnliche Situation an. Auch hier muß die Stelle des Substituenten im Substrat [$SE_2(PE_k)$] oder im angreifenden Teilchen [$SE_2(PE_v)$] angegeben werden.

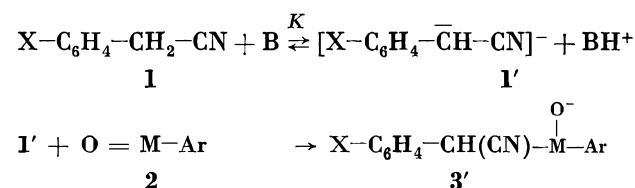
Zum Beispiel erhält man bei den Friedel-Crafts-Reaktionen, $X-C_6H_4COCl + CH_3-C_6H_5$, ein positives ρ , was auf eine $SE_2(PE_v)$ -Reaktion hindeutet; die Nitrierung von Benzolderivaten, $X-C_6H_5 + NO_2^+$, ergibt die Gruppe $SE_2(PE_k)$, welche ein negatives ρ ($-5,9$) besitzt.

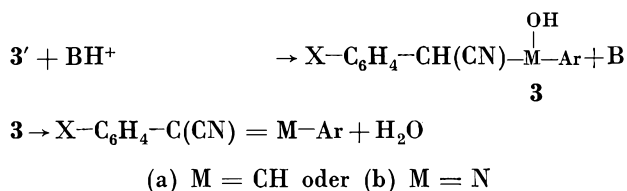
Wichtig sind folgende Beziehungen zwischen den beiden Substitutionsarten: eine Gruppe von nukleophilen Substitutionen mit konstantem nukleophilem Teil entspricht einer Gruppe von elektrophilen Substitutionen mit variablem elektrophilem Teil: $SN_2(PN_k) \equiv SE_2(PE_v)$. Eine Gruppe mit konstantem elektrophilem Substituenten ist einer Gruppe mit variablen nukleophilen Substituenten äquivalent: $SN_2(PN_v) \equiv SE_2(PE_k)$.

Anwendungsmöglichkeiten von ρ

Die relative Größe der Reaktionskonstanten gibt wichtige Hinweise auf den Mechanismus der Reaktion, unter der Bedingung allerdings, daß die spezifischen Geschwindigkeitskonstanten oder die betreffenden Gleichgewichtskonstanten reine Konstanten sind.

Wir betrachten eine Gruppe von Kondensationsreaktionen des Phenylacetonitrils **1** mit *p*-N,N-Dimethylamino-benzaldehyd **2**^(a) und mit *p*-Nitroso-N,N-Dimethylanilin **2**^(b)¹². Die erste wird als Meyer-Frost-Reaktion zur Synthese von Cyanostilbenen angewandt, die zweite, Ehrlich-Sachs-Reaktion genannt, ergibt Cyanoazomethine:





Die erste Stufe besteht in der Deprotonierung des Nitrils und wird durch die Konstante K ausgedrückt. Im zweiten Schritt addiert das Carbanion, 1', an das ungesättigte elektrophile Zentrum; die Protonenübertragung und die Dehydratisierung des Additionsproduktes erfolgen in schnellen Schritten.

Die Gesamtgeschwindigkeit der Reaktion ist gleich der Additions geschwindigkeit des Carbanions und nimmt die Form an: $V: k_2[1']$ [2].

Die Konzentration des Nitrils [1] kann mittels der Aciditätskonstanten K eingeführt werden: $V = k_2 K [1] [2] [B]$.

Wenn man einen Überschuß an Nitril (1) und Base verwendet, vereinfacht sich die kinetische Beziehung zu $V = k'_1[2]$.

Die scheinbaren Konstanten k'_1 können experimentell bestimmt werden, und durch Anwendung der Hammett-Gleichung auf diese Ergebnisse findet man zwei Reaktionskonstanten: eine für die Meyer-Frost-Reaktion [ρ_k , (MF) = 1,95] und eine für die Ehrlich-Sachs-Reaktion [ρ_k , (ES) = 3,29]. Beide Konstanten sind positiv. Dies ist in Widerspruch zum vorgeschlagenen Mechanismus einer nukleophilen Substitution mit variablem nukleophilem Teil [$\text{SN}_2(\text{PN}_v)$], deren Konstante negativ sein muß.

Der Grund besteht darin, daß die spezifischen relativen Geschwindigkeitskonstanten (k') proportional zum Produkt aus der reinen Geschwindigkeitskonstante (k_2) und der Gleichgewichtskonstante (K) sind. Man kann also schreiben: $\rho_{k'} = \rho_{k_2} + \rho_K$.

Die Größe von ρ_K wurde auf 4 geschätzt, und es ergibt sich daraus, daß ρ_{k_2} (MF) und ρ_{k_2} (ES) in Wirklichkeit negativ sind und die Werte $-2,05$ bzw. $-0,71$ besitzen. Der angegebene Mechanismus ist somit bewiesen.

Die Gültigkeit dieser Argumentation kann bei einer analogen Reaktion bestätigt werden¹³. Die Benzoyl-acetanilide kondensieren mit *p*-Nitroso-N,N-dimethylanilin unter Bildung der entsprechenden Azomethine.

In dieser Verbindungsreihe ist die Acidität der reaktionsfähigen Methylengruppen stärker ausgeprägt als bei den Phenyllessigsäurenitrilen. In basischem Milieu sind die erhaltenen spezifischen relativen scheinbaren Geschwindigkeitskonstanten proportional zu den spezifischen relativen reellen Geschwindigkeitskonstanten.

Die Reaktionskonstante beträgt $-0,508$; die Reaktion ist also vom $\text{SN}_2(\text{PN}_v)$ -Typus.

Zum Schluß beschreiben wir die wichtigsten Ergebnisse, die wir bei der kinetischen Untersuchung der alkalischen Hydrolyse von Aniliden des Typs $\text{R}-\text{CO}-\text{NR}'-\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ erhielten¹⁴.

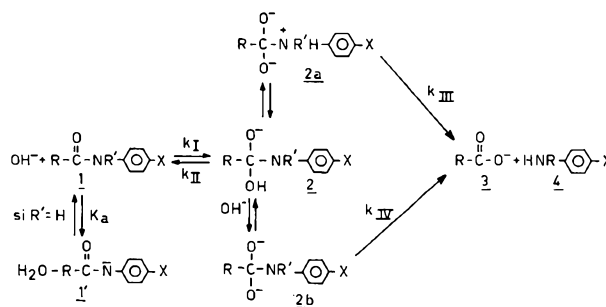


Abb. 4. Reaktionsschema für die basische Hydrolyse von Aniliden

Das folgende Reaktionsschema wird allgemein angenommen (Abb. 4): Das Anilid (1), bei dem $\text{R}' = \text{H}$ bedeutet, wird in basischen Milieu unter Bildung eines unreaktiven Ions deprotoniert; dieses Säure-Base-Gleichgewicht wird durch die Konstante K_a beschrieben. Es kann (nach I) auch mit dem Hydroxylium zum Addukt (2) reagieren. Der Zerfall dieses Adduktes kann auf drei Arten geschehen. Bei der ersten entstehen nach II in einer Retroreaktion die Edukte; die zweite und dritte erzeugen die Reaktionsprodukte, das Carboxylat (3) und das Anilin (4). Weg III beschreibt eine spontane Zersetzung: das Addukt ergibt sofort 3 und 4. Weg IV beschreibt eine basenkatalysierte Reaktion: 2 bildet mit Base ein hoch reaktionsfähiges Dianion (2b), aus welchem die Produkte entstehen. Der Weg III war bis jetzt nicht vollkommen geklärt. Folgt dem Austritt des Amid-Ions aus dem Addukt 2 eine Protonenübertragung oder geht diese Protonenübertragung der Spaltung der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung im isomerisierten Addukt (2a) voraus?

Die Reaktionskonstanten geben uns eine Unterscheidungsmöglichkeit. Die allgemeine Geschwindigkeitsgleichung (18)

$$V = \frac{k_I C_{\text{OH}^-} C_A \cdot (k_{\text{III}} + k_{\text{IV}} C_{\text{OH}^-})}{(1 + \frac{K_a}{K_w} C_{\text{OH}^-}) (k_{\text{II}} + k_{\text{III}} + k_{\text{IV}} C_{\text{OH}^-})} \quad (18)$$

vereinfacht sich für $\text{R}' \neq \text{H}$ zu (19)

$$V = \frac{k_I C_{\text{OH}^-} C_A (k_{\text{III}} + k_{\text{IV}} C_{\text{OH}^-})}{k_{\text{II}} + k_{\text{III}} + k_{\text{IV}} C_{\text{OH}^-}} \quad (19)$$

und verändert sich je nach pH-Bereich; z. B. wird bei einer hohen Basenkonzentration $k_{\text{IV}} C_{\text{OH}^-}$ größer als $k_{\text{III}} + k_{\text{II}}$:

$$V = k_I C_A C_{\text{OH}^-} \quad (20)$$

Für kleine pH-Werte findet man dagegen Beziehung (21):

¹¹ a) Z. KRICSFALLUSSY und A. BRUYLANTS, *Bull. Soc. Chim. Belges* 73 (1964) 112; b) A. BRUYLANTS, *Bull. Soc. Chim. France* 1965, 1513; c) P. VAN BRANDT, *Mémoires Cl. Sci. Acad. Roy. Belg.*, 2^e série, 1972, 40.

¹² E. FEYTMANS-DE MEDICIS und A. BRUYLANTS, *Bull. Soc. Chim. Belges* 75 (1966) 691.

¹³ P. VAN BRANDT und A. BRUYLANTS, *ibid.* 73 (1964) 843.

¹⁴ P. VAN BRANDT, J. M. MOREAU, M. ANNEZ DE TABOADA und A. BRUYLANTS, unveröffentlichte Ergebnisse, in Vorbereitung.

$$V = \frac{k_I k_{III}}{k_{II} k_{III}} C_{OH^-} C_A \quad (21)$$

Aus experimentell bestimmten Geschwindigkeiten bei einem Überschuß an Base kann die scheinbare Konstante k'_1 berechnet werden:

$$V = k'_1 C_A.$$

k'_1 nimmt je nach pH-Bereich verschiedene Werte an:

$$k'_1 = k_1 C_{OH^-} \quad (\text{hoher pH-Bereich})$$

$$k'_1 = k_I \frac{k_{III}}{k_{II} + k_{III}} C_{OH^-} \quad (\text{tiefer pH-Bereich})$$

Wenn man k'_1 gegen C_{OH^-} aufträgt, dann erhält man eine doppelte Linearität. Selbstverständlich verlieren all diese Vereinfachungen ihre Bedeutung im Zwischenbereich, wo die experimentellen Werte der allgemeinen Gleichung folgen. Die Messungen wurden in verschiedenen Basizitätsbereichen durchgeführt, wodurch wir die Werte der reinen Konstanten (k_I) für die Bildung des Adduktes (2) von denen des Verhältnisses der Konstanten für spontane Zersetzung (k_{II}/k_{III}) trennen konnten.

Charakteristisch für die Bildung der Zwischenstufe 2 in der Verbindungsreihe der N-Methyl-4-nitro-anilide sind die Geschwindigkeitskonstanten k_I . Wir untersuchen die experimentellen Ergebnisse unter Verwendung der Gleichung:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho_I \sigma^* + \delta E_s.$$

Die Reaktionskonstante ρ_I^* und der Koeffizient δ besitzen die Werte 2,10 bzw. 0,80. Die Bildungsgeschwindigkeit der Zwischenstufe wird also durch elektronenanziehende Substituenten begünstigt und durch den sterischen Effekt verlangsamt.

Um die Wirkung der Substitution im Benzolkern auf die spezifische Geschwindigkeit der ersten Hydrolysestufe zu ermitteln, betrachten wir vier Anilide aus der N-Methyl-2-chloroacetanilid-Gruppe. Wenn man die Nitro-Gruppe in dieser Anilidreihe durch einen weniger elektronenanziehenden Substituenten ersetzt, fällt die Reaktionsgeschwindigkeit bei erhöhtem pH-Wert. Für die Geschwindigkeitskonstanten gilt die Beziehung:

$$\log \frac{k_1}{k_{1_0}} = \rho_I \sigma.$$

Die Größe der Reaktionskonstanten ρ_I beträgt 1,66 ($\pm 0,06$). Bei niedrigem pH lassen sich die einzelnen Geschwindigkeitskonstanten k_{II} und k_{III} nicht bestimmen; man erhält nur ihr Verhältnis. Ebenso läßt sich unmittelbar kein absoluter Einfluß der Substituenten auf eine der beiden Zersetzungsstufen ableiten.

Wie schon gesagt, ist der Zerfall der Zwischenstufe unter Bildung der Edukte (spezifische Geschwindigkeitskonstante k_{II}) oder der Produkte (spezifische Geschwin-

digkeitskonstante k_{III}) spontan. Wir betrachten zuerst den Einfluß der Substituenten auf das Verhältnis k_{II}/k_{III} . Die Größe der Reaktionskonstanten ρ ist 0,86 ($\pm 0,01$)¹⁴.

Für das Verhältnis k_{II}/k_{III} gelten folgende Beziehungen:

$$\begin{aligned} \log \frac{k_{II}}{k_{III}} &= \rho \sigma + C = \log k_{II} - \log k_{III} \\ &= (\rho_{II} - \rho_{III}) \sigma + C. \end{aligned}$$

Die Reaktionskonstante ρ_{II} beschreibt den Einfluß der Substituenten auf die Zerfallsgeschwindigkeit der Zwischenstufe bei Bildung der Edukte, während ρ_{III} den Einfluß auf die Bildung der Endprodukte angibt; die experimentell gemessene Größe ist die Differenz dieser beiden Reaktionskonstanten ($\rho_{II} - \rho_{III}$).

Zur Erreichung einer vollständigen Beschreibung des Mechanismus wollen wir das Vorzeichen dieser Größe bestimmen.

Der Substituenteneinfluß auf den Zerfall der Zwischenstufe zu den Edukten muß klein sein, denn das Reaktionszentrum (die Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung) ist der Resonanzwechselwirkung mit dem Substituenten des Benzolkerns nicht mehr direkt ausgesetzt. Auf jeden Fall muß die Konstante ρ_{II} dieser Stufe negativ sein: sie bezieht sich auf die inverse Stufe der Addition des Hydroxylions an das Anilid und muß das entgegengesetzte Vorzeichen von ρ_I haben. Der spontane Zerfall der Zwischenstufe in die Produkte geschieht, wie schon angedeutet, auf zwei Weisen.

Im ersten Fall wird die Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung direkt unter Austritt des Amidions gespalten. Diese Spaltung wird durch elektronenanziehende Gruppen am aromatischen Kern begünstigt, ρ_{III} muß also positiv sein und zu einem allgemeinen Wert ($\rho = \rho_{II} - \rho_{III}$) führen, der nicht in Übereinstimmung mit dem Experiment ist. Im zweiten Fall erfolgt der Zerfall erst nach der Protonenübertragung vom Sauerstoff zum Stickstoff durch die gleiche Kohlenstoff-Stickstoff-Spaltung, wobei ein neutrales Anilinderivat entsteht. Eine solche Prototropie wird durch elektronenabstoßende Substituenten begünstigt ($\rho_{III} < 0$); der Wert von ρ_{III} muß in unserem Fall negativ sein. Daraus folgt, daß diese Protonenübertragung die Stufe ist, die die Zerfallsgeschwindigkeit bestimmt.

Die hier mitgeteilten Resultate geben einen Überblick über einen Teil der Forschungen, die während der letzten zehn Jahre im Laboratorium des Autors durchgeführt wurden.

Diese Forschungsarbeiten wurden aufgrund eines Vertrags mit dem «Fonds für kollektive und fundamentale Forschung» unter dem Namen «Die Reaktionsmechanismen und die Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen in der organischen Chemie» von 1964 bis 1969 durchgeführt.

Dem Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung (FNRS) und dem Institut zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Industrie und Landwirtschaft (IRSI), welches mehrere Stipendien an unsere Doktoranden erteilte, schulden wir großen Dank für die finanzielle Unterstützung.