

Das nicht umgesetzte Olefin wird zum Teil isomerisiert. Nach der Reaktion mit n-1-Octen im Tageslicht besteht das nicht umgesetzte Olefin aus 87,1 % Ausgangsmaterial, 2,8 % cis-n-2-Octen und 10,1 % trans-n-2-Octen; bei Bestrahlung mit UV-Licht betragen die Prozentzahlen 28,8, 13,6 und 57,6 %. Nach der Reaktion von cis-n-4-Octen besteht das nicht umgesetzte Olefin zu 92 % aus dem Ausgangsmaterial, zu 5 % aus trans-n-4-Octen und zu 3 % aus trans-n-3-Octen.

Eingegangen am 19. Juli 1965 [Z 26]

[1] W. Reppe et al., Liebigs Ann. Chem. 582, 1 (1963); E. R. H. Jones, T. Y. Shen u. M. C. Whiting, J. chem. Soc. (London) 1951, 766.

[2] J. M. J. Tettersoo, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, 1965.

Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung in Mitochondrien durch NH-acide Benzimidazole

Von Dr. K. H. Büchel und Prof. Dr. F. Korte

Shell Grundlagenforschung GmbH,
Schloß Birlinghoven/Siegburg
und

Dr. R. B. Beechey

Milstead Laboratory of Chemical Enzymology,
Shell Research Ltd., Sittingbourne (England)

Einige elektronegativ substituierte Benzimidazole [1] haben eine starke herbizide und teilweise auch insektizide Wirksamkeit. Sie besitzen niedrige pK_A -Werte (zwischen 4 und 8) und verhalten sich wie schwache Säuren (sie sind löslich in Na_2CO_3/H_2O , fallen beim Ansäuern mit HCl aus und bilden keine Hydrochloride). Die biologische Aktivität steht in Beziehung zu den pK_A -Werten.

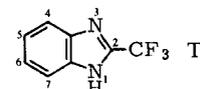
Wir haben die Wirkung solcher Verbindungen auf die oxydative Phosphorylierung in isolierten Rattenherz-Mitochondrien untersucht und gefunden, daß die in der Tabelle genannten Benzimidazole eine ähnliche Entkopplerwirkung wie 2,4-Dinitrophenyl zeigen. Sie hemmen die Regulierung der Atmung durch Adenosindiphosphat (ADP) und stimulieren die Atmung über die „state 3 rate“ [2] hinaus. Sie heben weiterhin die Hemmung der Atmung auf, die durch Oligomycin und Octylguanidin verursacht wird. Außerdem stimulieren sie die ATPase ebenso gut oder etwas besser als 2,4-Dinitrophenol. Die ATP-abhängige, succinat-verbundene NAD-Reduktion im Elektronentransport der Mitochondrien wird gehemmt.

Wie die Tabelle zeigt, wächst die Entkopplungsaktivität exponentiell mit der NH-Acidität der Benzimidazole. N-Methylierung führt zu völligem Verlust der Wirkung auf die Atmungskette. Tetrachlor-2-trifluormethylbenzimidazol (5) gibt

eine vollständige Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung schon bei einer Konzentration von 3×10^{-8} M. Es ist der stärkste bisher bekannte Entkoppler.

4.5.6.7-Tetrachlor-2-trifluormethylbenzimidazol

93 g (0,5 Mol) 2-Trifluormethyl-benzimidazol werden in Dichlorbenzol gelöst und auf 120 °C erhitzt. Unter Rühren wird Chlor eingeleitet (ca. 36 Std., 4 bis 5 l Chlor/Std.). Nach

	pK_A [a]	Entkopplungskonzentration (μ M) [b]
(1)  TFB	9,6	500
(2) 5-Chlor-TFB	8,9	14
(3) 5,6-Dichlor-TFB	7,6	0,8
(4) 4,5,6-Trichlor-TFB	6,6	0,2
(5) 4.5.6.7-Tetrachlor-TFB	5,6	0,03
(6) N-Methyl-4.5.6-trichlor-TFB	—	keine Wirkung

[a] In $C_2H_5OH/H_2O = 1:1$.

[b] Der Atmungsverlauf von Rattenherz-Mitochondrien [3] wurde bei 25 °C mit einer Sauerstoff-Elektrode [4] gemessen. Die Mitochondrien (2–3 mg Protein) wurden in 0,25 M Rohrzucker/1 mM Äthylendiamintetraacetat suspendiert und zu 3,7 ml einer Mischung gegeben, die folgende Komponenten enthielt: 9,3 mMol Rohrzucker, 50 μ Mol Dikaliumglutamat und 20 μ Mol $MgCl_2$. Bei Erreichen der „state 4 respiration“ wurden 0,4 μ Mol ADP hinzugefügt, um die „state 3 respiration“ zu erhalten. Bei der Rückkehr zu „state 3“ wurde eine äthanolische Lösung des Benzimidazols hinzugefügt (Ansteigen der Atmungsaktivität). Dann wurde weiteres ADP zugegeben. Wenn die zweite ADP-Zugabe keinen Effekt mehr auf die Atmungsaktivität zeigt, ist das Phosphorylierungssystem entkoppelt.

Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum suspendiert man das kristalline Rohprodukt in siedendem H_2O und leitet erneut Chlor ein, bis der Umsatz zum Tetrachlor-Derivat vollständig ist (ca. 24 Std.). Der Endpunkt der Chlorierung wird durch gaschromatographische Analyse einer Probe bestimmt (96 cm lange Säule, Apiezon L, 250 °C, Helium). Das Produkt wird abgesaugt und aus Xylol umkristallisiert. Ausbeute > 95 %, farblose Kristalle, $F_p = 269$ °C. UV: $\lambda_{max} = 223, 273, 290, 301$ ($\log \epsilon = 4,92; 9,94; 3,85; 3,81$).

Eingegangen am 12. Juli 1965 [Z 27]

[1] K. H. Büchel, F. Korte u. A. Trebst, Angew. Chem. 77 (1965), im Druck; Angew. Chem. internat. Edit. 4 (1965) im Druck.

[2] J. B. Chappell, Biochem. J. 90, 237 (1964).

[3] B. Chance u. B. Hagihara: Proc. Vth. Intern. Congr. Biochem., Moskau 1961, Pergamon Press, London 1963, Bd. 5, S. 3.

[4] J. B. Chappell, Biochem. J. 90, 225 (1964).

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Zur Kinetik von Protonenübertragungen

Vom 12. bis 14. April 1965 fand in Newcastle-upon-Tyne (England) eine Diskussionstagung der Faraday Society unter dem Thema „The Kinetics of Proton Transfer Processes“ statt. Während der zweitägigen Tagung wurden 20 Vorträge gehalten.

Aus den Vorträgen:

In seinem einleitenden Referat ging M. Eigen (Göttingen) auf allgemeine Gesichtspunkte der Protonen-Übertragungsprozesse ein. Die Geschwindigkeit eines Protonenübergangs wird

wesentlich durch den Grad der Annäherung von Protonen-Donator und -Acceptor im Moment der Reaktion bestimmt. Ein schneller Protonenaustausch wird so durch die Bildung von H-Brücken zwischen beiden Partnern begünstigt. Die Geschwindigkeitskonstanten der Rekombinationsreaktionen



zahlreicher Systeme in wäßriger Lösung wurden bestimmt; sie erreichen meist den Wert einer diffusionskontrollierten Reaktion ($k = 10^{10}$ bis 10^{11} Mol^{-1}). Ist die Basizität des Acceptors größer als die des Donators, so bleibt die Reaktion diffu-

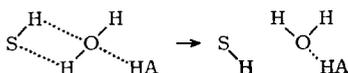
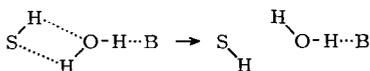
sionskontrolliert und ist unabhängig von der (positiven) pK_s -Differenz. Wird aber $\Delta pK_s \leq 0$, so wird der Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten k linear von ΔpK_s abhängig. Trägt man $\log k$ gegen ΔpK_s auf, so ändert sich die Steigung α mit zunehmend positivem ΔpK_s von 1 bis 0. Der gesamte ΔpK_s -Bereich für $0 \leq \alpha \leq 1$ hängt vom Typ der Reaktanten ab [1].

Das Brönstedtsche Katalysegesetz gibt eine lineare Beziehung zwischen $\log k$ und dem pK_s -Wert einer katalytisch wirksamen Säure oder Base (α und c sind Konstanten): $\log k = \alpha pK_s + c$.

Solange die Äste der Potentialkurven mit guter Näherung als Geraden verlaufen, bleibt α annähernd konstant; bei zunehmender Krümmung der Potentialkurven muß aber α abnehmen und schließlich gegen 0 gehen. Tatsächlich zeigen Relaxationsmessungen an zahlreichen Systemen (z. B. die Halogenierung von Acetylaceton, Aceton und Bromacetylaceton) eine kontinuierliche Änderung von α zwischen 0 und 1 bei Änderung des pK_s -Werts der katalysierenden Spezies. Viele Reaktionen (z. B. Mutarotation der Glucose, Hydratation oder Dehydratation von Carbonylverbindungen, Esterhydrolyse) zeigen jedoch ein abweichendes Verhalten. Diese Reaktionen unterliegen einer allgemeinen Säure-Base-Katalyse, mit dem Mechanismus



Beim Auftragen von $\log k$ gegen ΔpK_s resultieren in vielen Fällen scheinbar zu hohe Geschwindigkeitskonstanten. Dies wird durch den gleichzeitigen Angriff der Säure HA und der Base B am Substrat SH erklärt, wobei die bifunktionelle Eigenschaft des Wassers, sowohl als Säure wie auch als Base wirken zu können, ins Spiel kommt. Der Übergangskomplex für den Simultanmechanismus („concerted mechanism“) wird von *Eigen* schematisch in folgender Weise angegeben:



Der Begriff „concerted mechanism“ geht auf Untersuchungen von *C. G. Swain* und *J. E. Brown* [2] mit bifunktionellen Katalysatoren in aprotischen Lösungsmitteln zurück.

Kinetische Untersuchungen zur Protonierung der schwachen Base Azulen wurden von *C. Challis* und *F. A. Long* (Ithaca/USA) mit einer Strömungsapparatur durchgeführt. Nach Berücksichtigung eines Mediumeffekts und einer statistischen Korrektur stimmen die Ergebnisse vollständig mit den Daten für den säure-katalysierten Tritium-Austausch von [1-T]-Azulen und substituierten Azulen überein. Hieraus kann in Analogie geschlossen werden, daß auch die Protonierung des Azulens nach einem A-SE2-Mechanismus [*] in zwei Schritten verläuft. Unabhängig voneinander wurden die Geschwindigkeitskonstanten k_f für die Protonierung und k_r für die Deprotonierung bestimmt. Für $HClO_4$ -Konzentrationen zwischen 1,5 und 5 M gilt $k_f = 1,52 \cdot h_0^{1,26}$ und $k_r = 110 \cdot h_0^{-0,68}$, wobei h_0 die Hammettsche Säurefunktion bedeutet. Aus der Temperaturabhängigkeit der Aziditätskonstanten $K_{AzH_2^+}$ des Azulenium-Kations folgen $\Delta G^0 = -2,4$ kcal, $\Delta S^0 = -11$

[1] Vgl. *M. Eigen*, *Angew. Chem.* 75, 489 (1963).

[2] *C. G. Swain* u. *J. F. Brown*, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 2534, 2538 (1952).

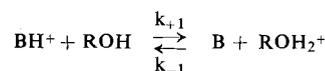
[*] A-SE2-Mechanismus bedeutet in der von *Ingold* eingeführten Nomenklatur: aromatische Substitution, elektrophil, bimolekular.

cal/Grad und $\Delta H^0 = -5,8$ kcal. Der kleine ΔG^0 -Wert weist auf eine vergleichbare Stabilität von Azulen und Azulenium-Kation hin.

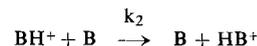
A. J. Kresge (Chicago, USA) und Mitarbeiter widerlegen durch kinetische und Gleichgewichtsmessungen die früher geäußerte Ansicht [3], wonach der Protonenaustausch an aromatischen Systemen bei der Katalyse durch starke Säuren einerseits und schwache Säuren andererseits nach grundsätzlich verschiedenen Gesetzen verlaufen sollte. Der Protonenaustausch an Aromaten wird am [4-T]-1,3-Dimethoxybenzol mit Hilfe des Tritiumaustauschs in Säurelösungen höherer Konzentration verfolgt. Der Protonenübergang ist in H_2SO_4 -Lösungen um den Faktor 2,5 bis 3 schneller als in $HClO_4$ -Lösungen bei gleichem Wert der Hammett-Funktion. Die Gleichgewichtskonzentration von protoniertem Azulen in H_2SO_4 - und in $HClO_4$ -Lösung wurde spektroskopisch bestimmt. Aus der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeiten der Reaktionen $HAr + H^+ \rightleftharpoons HArH^+$ vom Konzentrationsverhältnis $CHArH^+/CHAr$ folgt, daß die Reaktion in schwefelsaurer Lösung 5,5-mal so schnell verläuft wie in Perchlorsäure. Aus der Abhängigkeit der „Überschuß-Geschwindigkeit“ in schwefelsaurer Lösung von der stöchiometrischen Zusammensetzung der Lösung wird klar, daß außer H_3O^+ noch HSO_4^- und H_2SO_4 als katalytisch wirksame Spezies vorhanden sind. Dadurch ist auch für den Protonenaustausch an aromatischen Systemen eine allgemeine Säure-Katalyse nachgewiesen.

Über die Kinetik des Protonenübergangs zwischen verschiedenen Aminen und Lösungsmitteln unterschiedlicher DK, nämlich Wasser, Methanol, tert. Butanol und Eisessig, berichtete *E. Grunwald* (Waltham/USA). Kernresonanzuntersuchungen gestatten u. U., außer den Reaktionsgeschwindigkeiten auch die Zahl der beteiligten Solvensmoleküle zu bestimmen. In Lösungsmitteln hoher DK bewirken folgende Reaktionen einen Protonenaustausch:

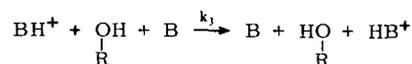
1. Säure-Dissoziation von BH^+



2. Direkter Protonenübergang von BH^+ nach B



3. Protonenübertragung von BH^+ nach B über ein Solvensmolekül

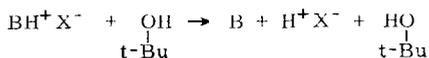


Die Reaktionen 1. bis 3. wurden an NH_4^+ , den Methylammonium-Ionen sowie dem Sarcosinium-Ion $H_3C-NH_2-CH_2-COOH$, in Wasser verfolgt. An der Säure-Dissoziation sind in diesen Fällen mindestens zwei Wassermoleküle beteiligt. Für k_{-1} ergibt sich ein Wert, der auf eine diffusionskontrollierte Reaktion schließen läßt (das gilt jedoch nicht mehr für $(CH_3)_3PH^+$). Wegen zunehmender sterischer Hinderung, oder auch wegen der zunehmenden Desolvatationsenergie nimmt k_2 mit zunehmender Methyl-Substitution stark ab, k_3 hingegen zeigt nur eine schwache Abhängigkeit von der Substituentenzahl. Der Ablauf der Reaktion 3. mit einem Wassermolekül wird bestätigt.

In Methanol wurden das p-Toluidinium-, das Trimethylammonium- und das Phenyl-dimethylphosphonium-Ion untersucht. Die Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen in Wasser überein, wobei allerdings k_3 für die Reaktion des Phenyl-dimethylphosphonium-Ions sehr viel kleiner ist als bei den Ammonium-Ionen ($k_3 < 10^4$ Mol $^{-1}$ sec $^{-1}$). In tert.

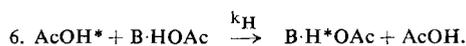
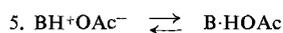
[3] *V. Gold*, *Proc. chem. Soc. (London)* 1961, 453.

Butanol (DK = 12,47) liegen die Ammoniumsalze weitgehend als Ionenpaare vor. Der Protonenübergang verläuft überwiegend nach Reaktion 4:



Der Quotient $k_3(\text{H}_2\text{O})/k_4(\text{t-Bu})$ ist für das Trimethylammonium-Ion stark, für das Methylammonium-Ion kaum von der Natur des Anions abhängig. Dem Methylammonium-Ion stehen für H-Brücken mit dem Solvens zwei Protonen zur Verfügung, an denen die Reaktion ungehindert ablaufen kann; das dritte Proton ist – wie auch das einzige des Trimethylammonium-Ions – durch Ionenpaarbildung mit dem Anion beansprucht.

Der Protonenaustausch aliphatischer Amine B mit Eisessig ist erster Ordnung bezüglich BH^+OAc^- und verläuft nach



den Gleichungen 5) und 6). Gleichung 6) ist geschwindigkeitsbestimmend.

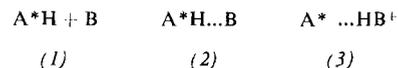
Die H_3O^+ -katalysierte Hydratation des Acetaldehyds (in HCl-saurer Lösung) bedingt, wie *H. Strehlow* (Göttingen) berichtete, eine Verbreiterung der Kernresonanzsignale aller Aldehyd-Species. Aus den Linienbreiten wird die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt. In Lösungen mit bis etwa 10 Mol-% Acetaldehyd läuft im wesentlichen die Hydratation zu $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ ab, in Lösungen höherer Konzentration tritt mehr und mehr die Bildung des Hemihydrats $(\text{CH}_3\text{CHOH})_2\text{O}$ ein. Beiden Reaktionen ist als Primärschritt die Protonierung des schwach basischen Acetaldehyds gemeinsam. Aus der Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten von der Hammett-Funktion wird geschlossen, daß die Protonierung geschwindigkeitsbestimmend, oder mindestens vergleichbar mit der Geschwindigkeit der Wassereinklagerung ist. Ähnliche Experimente in Dimethylsulfoxyd/Wasser und Aceton/Wasser ermöglichen eine Abschätzung des pK_s -Wertes des protonierten Aldehyds zu $-8,5 < \text{pK}_s < -7,5$. Ein bifunktionaler Katalysemechanismus unter Mitwirkung eines oder mehrerer Wassermoleküle kann auch für die H_3O^+ -Katalyse nicht ausgeschlossen werden.

D. M. Brouwer (Amsterdam/Niederlande) ging auf die kinetische Auswertung der Kernresonanzspektren des 2,3-Dimethylbutyl-Kations und mehrerer protonierter Aromaten (Hexamethylbenzol, 1,2,3,4-Tetramethylbenzol, 5,8-Dimethyltetralin, o-Dimethoxybenzol und Benzo-1,4-dioxan ein. Aus den Ergebnissen wurden Schlüsse auf den intramolekularen Protonenübergang aus Nachbarstellungen an das positiv geladene Kohlenstoffatom gezogen.

Für die untersuchten aromatischen Carbonium-Ionen unterscheiden sich die Übergangsgeschwindigkeiten des Protons um mehr als acht Zehnerpotenzen und zeigen keine Korrelation mit der Basizität des Aromaten. Die Übergangsgeschwindigkeit wird weitgehend durch den Anteil positiver Ladung bestimmt, den das Acceptor-Kohlenstoffatom trägt. Damit bleibt im Übergangszustand die positive Ladung am Kohlenstoff, und zwischen Wasserstoff und Kohlenstoff besteht eine σ -Bindung.

Nach *A. H. Weller* (Amsterdam/Niederlande) unterscheiden sich die Fluoreszenzspektren von β -Naphthol und 3-Hydroxypyren, je nachdem die Moleküle in Form (1), (2) oder (3)

vorliegen (AH bedeutet dabei allgemein eine Säure, B eine Base, die Bezeichnungen A^*H usw. weisen auf angeregte Moleküle hin).



Werden intermolekulare H-Brücken gebildet, so kann aus den starken Solvens- und Temperaturabhängigkeiten geschlossen werden, daß der Protonenübergang durch höhere Polarität des Mediums begünstigt wird. Insbesondere bei niedrigen Temperaturen ($\approx -80^\circ\text{C}$) kann die Solvens-Orientierung geschwindigkeitsbestimmend werden. Bei intramolekularem Protonenübergang dagegen ist der Solvenseffekt umgekehrt und nur klein. Dieses Verhalten wird auf intramolekulare Elektronenverschiebungen zurückgeführt, wodurch das Dipolmoment von (3) teilweise kompensiert werden kann. Für den intramolekularen Protonenübergang wird als obere Grenze der Aktivierungsenergie 0,12 kcal/Mol angegeben.

E. U. Franck (Karlsruhe) untersuchte die Leitfähigkeit wäßriger KCl-, HCl- und H_2SO_4 -Lösungen zwischen 45 und 220°C und bei Drucken bis 8000 bar [*]. Nach der Waldenschen Regel sollte sich die Leitfähigkeit solcher Lösungen mit steigendem Druck reziprok zur Viskosität ändern. Der Abfall der Leitfähigkeit für KCl-Lösungen ist aber geringer als erwartet, was dadurch erklärt wird, daß der effektive Radius der hydratisierten Ionen bei höherem Druck herabgesetzt ist. Die Leitfähigkeit von HCl-Lösungen nimmt noch weniger stark ab, unterhalb 130°C ist sogar anfänglich ein Anstieg mit dem Druck zu bemerken. Dieses Verhalten resultiert aus der abnormen Beweglichkeit des Protons. Verdünnte H_2SO_4 -Lösungen zeigen einen Anstieg der Leitfähigkeit mit dem Druck, außerdem ist die Steigung dieser Kurven stark temperaturabhängig. Hierbei wirken die Druckabhängigkeit der Viskosität des Wassers, die abnorme Protonenbeweglichkeit und die Dissoziation des HSO_4^- -Ions zusammen. Die Dissoziationskonstante K_2 von HSO_4^- beträgt bei Drucken von 1, 4000 und 8000 bar in Abhängigkeit von der Temperatur:

Druck [bar]	$K_2 [10^3 \text{ Mol/l}]$			
	45 °C	100 °C	160 °C	190 °C
1	6,840	0,821	0,161	0,086
4000	55,93	10,19	1,97	0,72
8000	79,14	47,59	10,36	4,70

Der Beitrag von *G. J. Hills* (Southampton/England) befaßte sich mit der Temperatur- und Druckabhängigkeit der Protonenwanderung in wäßriger Lösung. Die strukturbildende Ausrichtung der Wassermoleküle ist selbst noch bei Drucken über 2470 bar bemerkbar, nimmt aber mit der Temperatur rasch ab. Der Ionentransport steht mit dieser Ordnung im Zusammenhang und ist stärker druckabhängig als die Fluidität des Wassers. Es werden Temperatur- und Druckabhängigkeiten der Äquivalentleitfähigkeiten von HCl sowie Überföhrungszahlen und Einzelionenleitfähigkeiten in Diagrammen angegeben. Aus diesen Daten wird geschlossen, daß die Protonenwanderung im wesentlichen in einer Ladungsübertragung und Umorientierung von Wassermolekülen besteht; geschwindigkeitsbestimmender Schritt ist die Umorientierung der H_2O -Moleküle. Das Konzept des Grotthuss-Mechanismus bleibt also offenbar trotz der H-Brückenstruktur des Wassers gültig.

[VB 933]

[*] 1 bar = $10^6 \text{ dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$ = 750,062 Torr = 0,986923 atm.