

200. Bifunktionelle Katalyse und Mechanismus der Monomethylol-Bildung aus Harnstoff und Formaldehyd in Wasser¹⁾

von **P. Eugster** und **H. Zollinger**

Technisch-Chemisches Laboratorium
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

(29. VIII. 69)

Summary. – (1) The third-order catalytic rate constants of the reaction of formaldehyde with urea with 5 general acid-base catalysts in aqueous solution were measured polarographically in the temperature range 30–45°.

(2) The catalytic constants obtained with hydrogencarbonate, primary and secondary phosphate are higher than expected on the basis of the BRÖNSTED relationship. The activation entropies for the reactions with these catalysts are 15 to 20 entropy units lower than those with the water molecule and the hydroxyl ion as catalysts.

(3) These observations indicate a bifunctional catalysis with a cyclic rate-determining transition state by the three firstmentioned catalysts. It is postulated that with mono- and bifunctional catalysts no termolecular collision step takes place, but first a hydrogen-bonded complex of the general acid catalyst with formaldehyde or the general base with urea is formed.

1. *Das Problem der Termolekularität von Carbonyl-Additionsreaktionen.* Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Protondonatoren H-X folgen im allgemeinen der Gleichung (1), in der R und R' Wasserstoff, Alkyl-, Aryl- oder cyclisierte organische Reste, X-Elektronendonatorgruppen wie OH, NHR, NRR', NHNHR, CN usw. bedeuten.



Sofern nicht Stufen vorgelagerter, langsamer Bildungsgleichgewichte der einen der beiden Reaktionskomponenten reaktionsgeschwindigkeitslimitierend sind²⁾, so sind diese Additionen kinetisch je erster Ordnung in Bezug auf die beiden Edukte. Sie sind ferner in den meisten Fällen einer *allgemeinen* Säure- und/oder Basenkatalyse unterworfen.

Nach den Gesetzen, die für allgemeine Säure- und Basenkatalysen gelten (vgl. z. B. BELL [3a]), müssen deshalb im geschwindigkeitslimitierenden Übergangszustand die beiden Edukte und der Katalysator auftreten; die Reaktion ist deshalb 3. Ordnung. Ein vorgelagertes, rasches Protonübertragungsgleichgewicht ist mit der allgemeinen Säure- bzw. Basenkatalyse nicht vereinbar. Die grundsätzlich mit den kinetischen Resultaten vereinbare Möglichkeit der Bildung eines quasistationären Zwischenproduktes der beiden Edukte mit nachfolgendem Angriff durch den Katalysator ist sehr unwahrscheinlich, da dabei postuliert würde, dass die Spaltung einer C–N-, C–O- oder C–C-

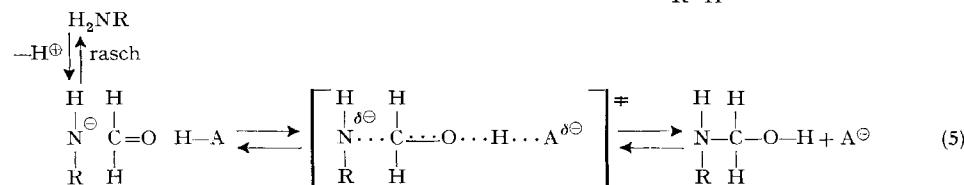
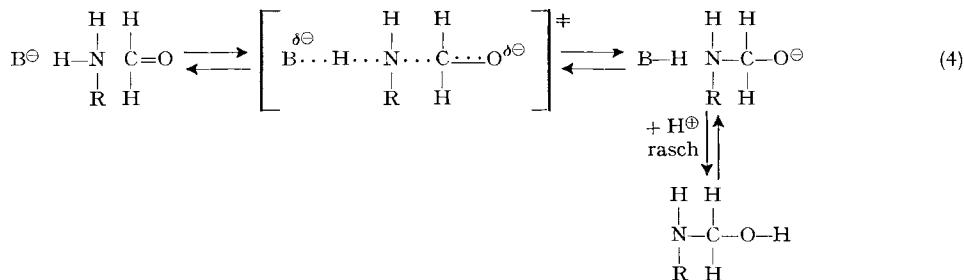
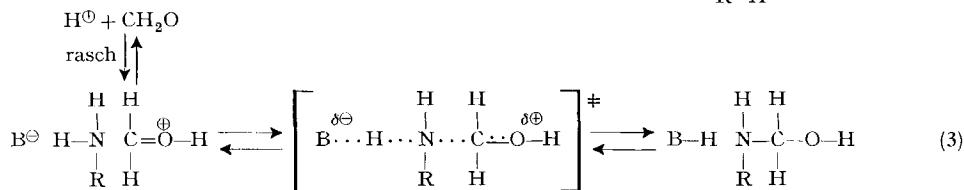
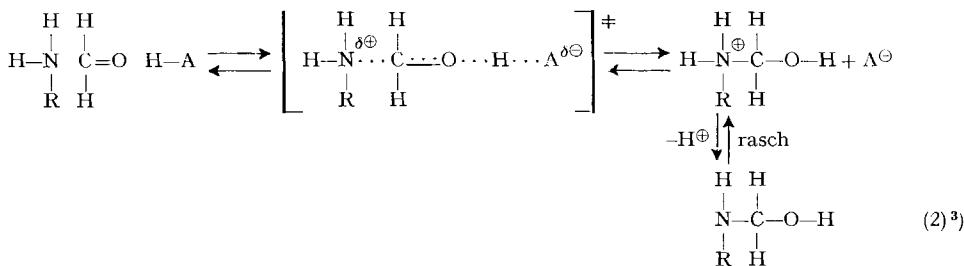
¹⁾ Teilweise vorgetragen am Symposium der Schweiz. Chem. Gesellschaft über Reaktionsmechanismen in Bern, 20. Februar 1965, vgl. [1].

²⁾ Zum Beispiel bei der Reaktion von Formaldehyd mit Semicarbazid in Wasser, die nach BELL & EVANS [2] kinetisch von der Semicarbazid-Konzentration unabhängig ist, da die Dehydratisierung des Methylenglykols zu Formaldehyd den reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Teil der Gesamtreaktion darstellt.

Bindung rascher als die Protonübertragung der zweiten Stufe ist. Argumente gegen diesen Mechanismus wurden von JENCKS [4], BELL [5] und ALBERY [6] in zusammenfassenden Arbeiten sowie für die hier untersuchte Reaktion in der vorangehenden Mitteilung [7] diskutiert.

Daraus folgt, dass nur *Vielzentren-Mechanismen* mit den kinetischen Daten vereinbar sind. Die Addition des Harnstoffs an Formaldehyd und die Protonübertragung von der Säure zum Carbonylsauerstoff bzw. von der Aminogruppe des Harnstoffs zur Base müssen gekoppelt (concerted) sein.

Für die Bruttoreaktion gibt es je zwei kinetisch nicht unterscheidbare mechanistische Möglichkeiten, die durch die Reaktionsfolgen (2)–(3) bzw. (4)–(5) dargestellt werden können. Die in eckigen Klammern angegebenen Strukturen stellen dabei Übergangszustände dar.



Beim Mechanismus (2) handelt es sich um eine allgemeine Katalyse durch die Säure HA, während der Mechanismus (3) eine Kombination eines vorgelagerten Säure-Basen-Gleichgewichtes mit einer reaktionsgeschwindigkeitslimitierenden allgemeinen Basenkatalyse ist. Bekanntlich ist eine

³⁾ R = CONH₂ in Gleichung (2) ff.

vorgelagerte Hydroxoniumionenkatalyse und anschliessende allgemeine Basenkatalyse kinetisch nicht von einer allgemeinen Säurekatalyse unterscheidbar.

Analog ist das Verhältnis der beiden basenkatalytischen Mechanismen (4) und (5): Die Kombination einer spezifischen Hydroxylionenkatalyse im vorgelagerten Gleichgewicht mit einer allgemeinen Säurekatalyse (5) entspricht formalkinetisch einer allgemeinen Basenkatalyse, wie sie auch in (4) vorliegt.

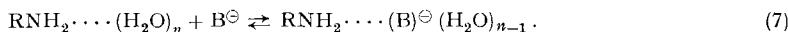
Unsre Versuchsresultate, die in der vorangehenden Mitteilung (6) enthalten sind, erlauben nicht, zwischen (2) und (3) bzw. (4) und (5) zu unterscheiden. Die Gründe dafür hat vor einiger Zeit JENCKS [4] diskutiert.

In Analogie zur Untersuchung der Mutarotation der Glukose durch SWAIN & THORNTON [8] ist für die Säurekatalyse der Mechanismus (2), aufgrund der Kinetik der Zersetzung von Formocholinchlorid [9] für die Basenkatalyse der Mechanismus (4) vorzuziehen. Auf Grund der Regeln für den Einfluss struktureller Änderungen auf Übergangszustände («reacting bond»- und Solvationsregel) [10] haben SWAIN & WOROSZ [11] abgeleitet, dass der Mechanismus (2) wahrscheinlicher ist als (3).

Grundsätzlich ändern diese Schlüsse jedoch nichts daran, dass in allen vier Mechanismen (2)–(5) eine – an sich unwahrscheinliche – termolekulare Stufe auftritt.

Diese Stufen lassen sich mühelos durch zwei bimolekulare Stufen ersetzen, ohne dass die Gesetze der allgemeinen Säure- bzw. Basenkatalyse verletzt werden, wenn beim Mechanismus (2) in einer 1. Stufe die Bildung eines *Wasserstoffbrückenassoziaates* zwischen Formaldehyd und der Säure HA ($\text{H}_2\text{C}=\text{O} \dots \text{H}-\text{A}$) postuliert wird. In einer 2. Stufe reagiert dieses Addukt wie Harnstoff über den in (2) angegebenen Übergangszustand zur konjugaten Säure des Monomethylolharnstoffs. Analog kann beim basenkatalysierten Mechanismus (4) zuerst ein Wasserstoffbrückenassoziat von Harnstoff mit der Base $\text{B}^\ominus(\text{RNH}_2 \dots \text{B})^\ominus$ entstehen, das dann mit Formaldehyd den geschwindigkeitslimitierenden (termolekularen) Übergangszustand, der in (4) angegeben ist, durchläuft.

Wesentlich bei diesen vorgelagerten Adduktbildungen ist natürlich, dass keine *Protonübertragung* erfolgt, da wir ja sonst eine (spezifische) Hydroxonium- bzw. Hydroxyl-Ionen-Katalyse finden müssten. Die Assoziatbildung wird deshalb wohl besser als eine *Substitution von Solvatwasser* der Formaldehyd- bzw. Harnstoffmolekel durch eine Molekel HA bzw. B^\ominus formuliert:



Mechanismen mit solchen vorgelagerten Adduktbildungen führen, sofern die Gleichgewichte (6) und (7) auf der linken Seite liegen, ebenfalls zu einer Kinetik 3. Reaktionsordnung und allgemeiner Säure-Basen-Katalyse [12a].

Bei den Mechanismen (3) bzw. (5) ist eine solche Aufteilung der termolekularen in zwei bimolekulare Stufen formal auch möglich. Wie man sich aber leicht vergewissern kann, ist dies wesentlich weniger wahrscheinlich: So würde man bei (5) wohl eher eine Protonübertragung von HA auf das Harnstoffanion als eine Adduktbildung mit diesem Anion oder dem Formaldehyd vermuten.

Da zwischen Aminen und Carbonylverbindungen schwache Assoziate nachgewiesen sind [13], wäre eine solche Adduktbildung, gefolgt von der Reaktion mit HA bzw. B grundsätzlich denkbar; dieser Vorgang scheint uns aber ebenfalls unwahrscheinlich.

2. Bifunktionelle Katalyse durch Hydrogencarbonat, Dihydrogen- und Monohydrogenphosphat. In der vorhergehenden Mitteilung [7] ist darauf hingewiesen worden, dass die drei genannten Katalysatoren viel stärker wirken, als man auf Grund der BRÖNSTED-Beziehungen für allgemeine Säure-Basen-Katalysen erwarten würde. Diese drei

Verbindungen haben die gemeinsame Eigenschaft, dass sie sowohl als Säure wie als Base wirken können, und dass diese beiden Funktionen durch die Atomfolge H–O–X–O[⊖] miteinander verbunden sind.

Grundsätzlich setzen sich deshalb die gemessenen katalytischen Konstanten aus einem Säure- und einem Basen-Katalysanteil nach (2) und (4) zusammen. Diese Möglichkeit kann jedoch zumindest für Dihydrogenphosphat ausgeschlossen werden, da die Summe der beiden nach der BRÖNSTED-Beziehung erwarteten Konstanten noch mindestens 10mal kleiner ist als die gemessene Konstante.

Es ist darum naheliegend zu vermuten, dass es sich hier um bifunktionelle Katalysatoren handelt, bei denen im geschwindigkeitslimitierenden Schritt sowohl die saure wie die basische Gruppe beteiligt sind. Dies führt zu *cyclischen Übergangszuständen*, die direkt zu Monomethylolharnstoff und nicht, wie in (2) und (4), zur konjugaten Säure bzw. Base, führen.

Da beim Vorliegen von cyclischen Übergangszuständen Rotationsfreiheitsgrade der Ausgangsprodukte in Vibrationsfreiheitsgrade im Übergangszustand verwandelt werden, sind für solche Reaktionen stärker negative Aktivierungsentropien als für entsprechende offene Übergangszustände zu erwarten.

Wir haben deshalb die katalytischen Konstanten für die Monomethylolbildung mit den genannten bifunktionellen Katalysatoren des Typs H–O–X–O[⊖] sowie diejenigen mit Wasser und mit Hydroxyl-Ionen bei 30–45° gemessen und daraus in üblicher Weise [14] die ARRHENIUS'sche Aktivierungsgenergie E_a sowie die Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger und -entropie ΔS^\ddagger nach der Theorie der aktivierte Übergangszustände (transition-state Theorie) bestimmt. Diese Größen sowie die daraus für 25° berechnete freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger sind in Tabelle 1 zusammengestellt⁴⁾.

Tabelle 1. Aktivierungsparameter der katalytischen Geschwindigkeitskonstanten

Katalysator	E_a (kcal/mol)	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔS^\ddagger (cal/Grad·mol)	ΔG^\ddagger (25°) (kcal/mol)
H ₂ O	19,3	18,7	−17,6	24,0
OH [−]	16,7	16,1	−13,2	20,0
HCO ₃ [−]	10,4	9,8	−41,9	22,5
H ₂ PO ₄ [−]	10,2	9,6	−43,0	22,3
HPO ₄ ^{2−}	14,1	13,5	−27,6	21,7

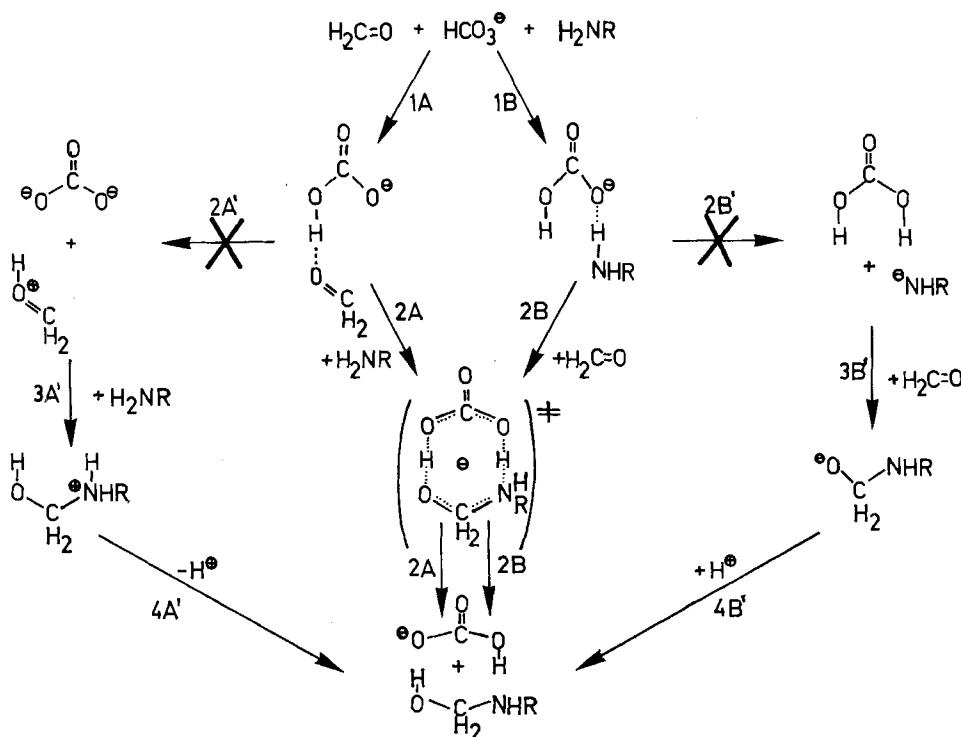
Man erkennt deutlich, dass die Reaktionen mit den bifunktionellen Katalysatoren Aktivierungsentropien aufweisen, die um 15–20 Entropieeinheiten (cal/Grad · mol) negativer sind als diejenigen der durch Wasser und Hydroxyl-Ionen katalysierten Reaktionen. Wir sehen diese Daten als Bestätigung unserer Hypothese eines termolekularen cyclischen Übergangszustandes mit bifunktioneller Katalysatorwirkung an.

Die in dieser Arbeit und der vorangehenden Arbeit diskutierten wahrscheinlichsten Mechanismen sind im folgenden Schema für das Beispiel der Hydrogencarbonatkatalyse zusammengefasst: Der Katalysator bildet zunächst entweder mit Formaldehyd

4) Werte für HCO₃[−] = Mittelwerte der Versuchsreihen HC 1–8; Werte für H₂PO₄[−] und HPO₄^{2−} aus den thermodynamischen Parametern der Versuchsreihen P1–20 (vgl. exper. Teil 2.5.) durch Regressionsrechnung extrapoliert. Streuungen: $E_a \pm 0,8$ kcal/mol; $\Delta S^\ddagger \pm 3$ cal/Grad · mol; $\Delta G^\ddagger \pm 0,5$ kcal/mol.

oder mit Harnstoff die Wasserstoffbrückenaddukte gemäss (6) und (7) in den Stufen 1 A und 1 B. Die vollständige Protonübertragung aus diesen Zwischenstufen unter Bildung der konjugaten Säure des Formaldehyds (Stufe 2 A') bzw. des Harnstoffanions (Stufe 2 B') ist wegen des Nachweises der *allgemeinen* Säure-Basen-Katalyse für das Hydrogencarbonat-Ion und alle andern mono- und bifunktionellen Säuren und Basen ausgeschlossen. Einzig mit dem Hydroxonium- bzw. Hydroxyl-Ion (katalytische Konstanten k_{H_3O} und k_{OH} der vorangehenden Mitteilung) kann die Reaktion über die Stufen 2 A'–4 A' bzw. 2 B'–4 B' gehen.

Mit Hydrogencarbonat jedoch geht die Reaktion durch Addition des Harnstoffs bzw. Formaldehyds an die entsprechenden Wasserstoffbrückenaddukte weiter (Stufen 2 A und 2 B). Über den erwähnten termolekularen cyclischen Übergangszustand gelangt man zu den Endprodukten Monomethyolharnstoff und Hydrogencarbonat.



Schema der durch Hydrogencarbonat katalysierten Monomethylolharnstoffbildung
(Bezeichnung der Stufen vergleiche Text)

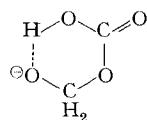
Das Schema lässt erkennen, dass dieser Typ von Übergangszustand sowohl über den Weg 1 A–2 A wie über 1 B–2 B durchlaufen werden kann: Bei cyclischen Übergangszuständen dieser Art entfällt grundsätzlich die Möglichkeit einer Unterscheidung zwischen *allgemeiner Säure-* und *allgemeiner Basenkatalyse*.

Diese Eigenschaft ist für die bifunktionellen Verbindungen, welche RONY [15] als *tautomere Katalysatoren* bezeichnet, charakteristisch.

Gleichzeitig lässt das Schema jedoch erkennen, dass wegen des Gesetzes der mikroskopischen Reversibilität *entweder* nur einer der Wege, die mit A bzw. B bezeichnet sind, über den cyclischen Übergangszustand führt, *oder* aber, dass zwei wohl ähnliche, aber nicht vollkommen gleiche cyclische Übergangszustände den Wegen A bzw. B zugeordnet sind⁵⁾. Dabei scheint uns die zweite Möglichkeit viel wahrscheinlicher. Aus diesem Grund haben wir den Übergangszustand durch zwei Pfeile mit den Produkten verbunden.

Da in den Stufen 2A und 2B mehrere Bindungen gespalten und gebildet werden, muss grundsätzlich in Betracht gezogen werden, dass 2A und 2B aus mehreren Stufen mit metastabilen Zwischenprodukten bestehen, etwa in der Weise, dass bei 2A zunächst ein Harnstoff-Wasserstoffatom eine Wasserstoffbrücke zum (partiell) anionischen Hydrogencarbonat-Sauerstoff bildet und erst dann die C–N-Bindung entsteht. Auch in diesem Fall ist jedoch der cyclische Übergangszustand geschwindigkeitslimitierend. Wir haben diese Möglichkeiten im Schema deshalb nicht berücksichtigt, weil wir keine experimentellen Beweise dafür oder dagegen haben.

Eine Möglichkeit, die mit unsern kinetischen Befunden wie auch den thermodynamischen Parametern der Tabelle 1 im Einklang steht, besteht in einem Ringschluss des primären Wasserstoffbrückenadduktes der Reaktionsstufe 1A unter Bildung folgender Verbindung:



Durch eine S_N2 -Substitution mit Harnstoff und zwei Protonübertragungen entsteht Monomethylharnstoff. Obschon wir keinen experimentellen Beweis gegen diesen Mechanismus haben, scheint er uns deshalb unwahrscheinlich, weil die Erfahrung zeigt, dass Kohlenstoffatome in Carbonylgruppen elektrophiler sind als diejenigen von Acetalen.

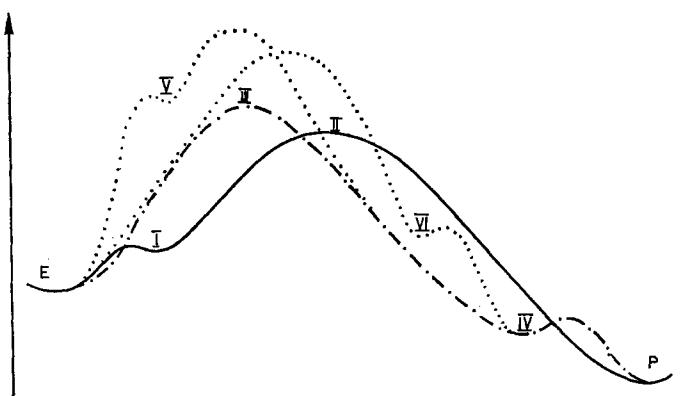
Die Resultate unserer Untersuchungen lassen sich nicht nur im besprochenen mechanistischen Schema, sondern auch bezüglich der freien Energieniveaux von Edukten und Produkten sowie von Übergangszuständen und Zwischenprodukten der diskutierten Reaktionswege darstellen: Die ausgezogene Kurve der Figur entspricht – in bezüglich Höhe der freien Energieniveaux semiquantitativer Weise – dem Energieprofil des Mechanismus 1A–2A *oder* 1B–2B (ausgezogene Kurve), der von den Edukten (E) über eines der Wasserstoffbrückenaddukte (Energieminimum I) und den cyclischen Übergangszustand (Energiemaximum II) direkt⁶⁾ zu den Endprodukten (P) führt.

Im Vergleich dazu ist strichpunktiert der echte termolekulare Mechanismus (4) angegeben, in dem das Energiemaximum III dem in Gleichung (4) angegebenen Übergangszustand und das Zwischenproduktsniveau IV dem System B–H + RNH–CH₂–O[–] in (4) entspricht. Man erkennt, dass der offenkettige Übergangszustand III energetisch ungünstiger ist als der cyclische (II).

Die punktiert eingetragenen Energieprofile gehören zu den durch den Nachweis der *allgemeinen* Säure- bzw. Basenkatalyse ausgeschlossenen Mechanismen, bei denen

⁵⁾ Diese beiden isomeren Übergangszustände könnten sich z.B. durch verschiedene Bindungswinkel und/oder -längen unterscheiden.

⁶⁾ Die in dieser Arbeit (S. 1990) diskutierte Möglichkeit des Auftretens weiterer, metastabiler Zwischenprodukte ist in der Figur *nicht* berücksichtigt.



Freie Energieniveaux (schematisch) der katalysierten Reaktionen von Formaldehyd mit Harnstoff (Erklärung im Text).

einerseits zuerst Harnstoff deprotoniert wird (Zwischenprodukt V) und das Harnstoffanion anschliessend mit Formaldehyd IV bildet ($1\text{B}-2\text{B}'-3\text{B}'-4\text{B}'$), und andererseits zuerst aus Harnstoff und Formaldehyd das zwitterionische Additonsprodukt $\text{RNH}_2\text{-CH}_2\text{-O}^\ominus$ (VI) entsteht, welches anschliessend ein Proton an die Base abgibt⁷⁾. Ein analoges Diagramm könnte für den ausgeschlossenen säurekatalysierten Mechanismus $1\text{A}-2\text{A}'-3\text{A}'-4\text{A}'$ aufgezeichnet werden.

Die hier für bifunktionelle Katalysatoren postulierten Reaktionswege $1\text{A}-2\text{A}$ und $1\text{B}-2\text{B}$ müssen als *Vielzentrenmechanismen* bezeichnet werden. Im Englischen wird dafür meist der Ausdruck «concerted» verwendet.

Diskussionen, die in letzter Zeit vor allem in Zusammenhang mit den elektrocyclischen Reaktionen und den WOODWARD-HOFFMANN-Regeln⁸⁾ geführt wurden, zeigen, dass der Begriff «concerted» vielfach mit synchron gleichgesetzt wird. Unsere Untersuchungen sind ein Beispiel dafür, dass es falsch ist, diese Begriffe als Synonyma zu brauchen. Wir möchten deshalb den Begriff «concerted mechanism» (deutsch: Vielzentrenmechanismus) wie folgt definieren:

Eine Reaktion läuft dann nach einem Vielzentren-(concerted)-Mechanismus ab, wenn in *einer* Stufe mehr als eine Bindung des oder der Edukte gespalten oder gebildet werden. Dabei muss sich mit freien Energiebeziehungen und/oder stereochemischen Vergleichen von Edukten und Produkten zeigen lassen, dass ein reaktionsgeschwindigkeitslimitierender Übergangszustand durchlaufen wird, dessen freie Energie tiefer liegt als diejenige eines entsprechenden Mehrstufenmechanismus, bei dem nur eine Bindung pro Stufe verändert wird. Der Begriff Vielzentrenmechanismus (concerted) sagt jedoch nichts darüber aus, ob die Bindungen zu den zwei oder mehr Reaktionszentren streng synchron gebildet und gespalten werden⁹⁾.

⁷⁾ Der letztgenannte Mechanismus wäre, da die Base erst nach dem reaktionslimitierenden Schritt auftritt, weder allgemein, noch spezifisch (durch Hydroxyl-Ionen) katalysiert.

⁸⁾ Z. B. am Symposium der Chemical Society «Molecular Orbital Symmetry Correlations», 7.–9. Jan. 1969, Universität Cambridge.

⁹⁾ Vgl. dazu auch die Bemerkungen von BELL *et al.* [16]: Eine Übertragung von zwei Protonen läuft z. B. auch dann als Vielzentren-(concerted)-reaktion ab, wenn im Übergangszustand das eine Proton erst wenig, das andere jedoch stark übertragen ist. Bedingung ist einzig, dass kein (thermodynamisch stabiles) Zwischenprodukt auftritt.

In der Tabelle 1 mag es auffallen, dass die Aktivierungsentropie der Wasserkatalyse um 4 Entropieeinheiten tiefer ist als diejenige der Hydroxylionenkatalyse. Obschon in letzter Zeit von EIGEN [17], BELL [16] und andern cyclische Übertragungszustände, an denen mehrere Wassermoleküle beteiligt sind, für ähnliche Reaktionen postuliert und kinetisch nachgewiesen werden konnten, ist der Unterschied unserer beiden Werte zu klein, um als sicherer Anhaltspunkt für einen cyclischen Mechanismus mit Wassermolekülen gelten zu können.

Für den Vergleich zwischen Hydrogencarbonat und Dihydrogenphosphat einerseits, Mono-hydrogenphosphat andererseits muss man grundsätzlich in Betracht ziehen, dass die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion eines Ions mit ungeladenen Partikeln von der Ladung des Ions abhängig ist (vgl. [12b]). Die Gleichung (8) lässt erkennen, dass die gemessene Geschwindigkeitskonstante k je nach der Ladung z verschieden von der absoluten Temperatur abhängig ist, so dass sich daraus ein ladungsabhängiger elektrostatischer Anteil der thermodynamischen Parameter ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger ergibt. Unsere Resultate zeigen jedoch, dass dieser Anteil kaum von Bedeutung ist.

$$\ln k = \ln k_0 + \frac{NZ^2 e^2}{2 D R T} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r_+} \right) \quad (8)$$

r, r_+ = Ionenradius im Edukt bzw. im Übergangszustand

Analoge Probleme mit potentiellen bifunktionellen Katalysatoren und cyclischen Übergangszuständen sind auch bei andern Reaktionen an Carbonylverbindungen, vor allem im Bezug auf die Mitwirkung von zusätzlichen Wassermolekülen, diskutiert worden, so bei der Esterbildung und -hydrolyse [17] [18], bei Amidsolvolyse [19], bei der Hydrolyse von Formamidinium-Ionen [20], der Nitronbildung [21], der Addition von H_2O_2 und von Wasser an Aldehyde und Ketone ([22] bzw. [5] [15] [23]), der Dissoziation der Essigsäure [17] [24] und bei der Protonübertragungsstufe der Azokupplung von Phenolen in *o*-Stellung [25]. Eine gegenüber den Erwartungen der BRÖNSTED'schen Beziehungen für allgemeine Säure- und Basenkatalysen erhöhte Wirkung von Mono- und Dihydrogenphosphat ist verschiedentlich in der Literatur beobachtet worden, z.B. bei der Hydratisierung von CO_2 [26] (Vgl. auch Fussnote 37 in [22]) und einigen der oben genannten Reaktionen.

Auf der andern Seite haben SCHOWEN [27] und SWAIN [28] gezeigt, dass beim klassischen Beispiel der Mutarotation von Tetramethylglukose, die SWAIN & BROWN [28] und neuerlich RONY [29] untersuchten, die bifunktionelle Katalysatorwirkung von α -Pyridon nur in Benzol auftritt. In Wasser wirkt α -Pyridon monofunktionell.

Da bei unserer Reaktion α -Pyridon überhaupt keine katalytische Wirkung zeigt [30a], war es nicht selbstverständlich, dass andere bifunktionelle Verbindungen einen besonderen (stärkeren) Effekt ergeben würden. Abgesehen von einigen wenigen Arbeiten über Hydrolysen und Hydratationen, z.B. [20] [17] und [24], in denen die Reaktionsordnung bezüglich Wasser als Beweis für cyclische Übergangszustände diente, wurde in den meisten erwähnten Fällen nur die gegenüber der Erwartung stärkere katalytische Wirkung als Hinweis für einen bifunktionellen Mechanismus angenommen¹⁰⁾.

Abgesehen von unserer eigenen früheren Untersuchung über cyclische Übergangszustände bei Azokupplungen [25] und Arbeiten von RONY [29] über die Mutarotation von Tetramethylglukose ist unseres Wissens bis heute noch nie die Aktivierungsentropie mono- und bifunktioneller Katalysatoren bei derartigen Reaktionen bestimmt und als Argument für cyclische, termolekulare Übergangszustände verwendet worden.

¹⁰⁾ Vgl. zu den Nachweisen von bifunktionellen Katalysen die kritischen Bemerkungen von BELL [3b].

Wir danken den Herren Prof. P. D. BARTLETT (Harvard), R. P. BELL (University Stirling, Schottland), S. B. HANNA (University of Missouri, Rolla), W. P. JENCKS (Brandeis University), Y. POCKER (University of Washington, Seattle), C. G. SWAIN (MIT), Dr. P. R. RONY (Monsanto, St. Louis) und Dr. P. RYS (ETH) für Diskussionen und Hinweise, sowie den Herren B. GLOOR und C. JERMINI für Mithilfe bei den experimentellen Arbeiten.

Experimenteller Teil

1. Chemikalien und Messtechnik. Analog zur vorangehenden Mitteilung [7]. Zur pH-Messung wurden der METROHM-Präzisions-Kompensator E148C und Einstabmessketten POLYMETRON M402/S2 verwendet. Die Messungen erfolgten in einer doppelwandigen Polarographierzelle, die in den Kreislauf eines COLORA-Ultrathermostaten eingebaut war, bei 30°, 35°, 40° und 45° ($\pm 0,05^\circ$). Für das Ionenprodukt des Wassers wurden die folgenden, aus Literaturangaben [31] interpolierten Werte verwendet: pK_w (30°) = 13,87, (35°) = 13,73, (40°) = 13,60, (45°) = 13,46. Als Neutral-elektrolyt wurde 0,10 M KCl verwendet. Es wurde berücksichtigt, dass die Ionenstärke im Bereich $I = 0,1$ bis $0,6$ keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat [30b]. Deshalb verzichteten wir darauf, diese genau konstant zu halten; dadurch war es möglich, die Phosphatkonzentrationen in weiteren Grenzen zu variieren. Dies war insbesondere deshalb wünschbar, weil genaue amperometrische Messungen im optimalen pH-Bereich des Dihydrogenphosphates nicht möglich sind.

2. Resultate. Alle Konzentrationen sind in Mol/l angegeben, die k_2 -Werte sind Brutto-Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung (in l/mol · min), je 1. Ordnung bezüglich Harnstoff (Anfangskonzentration = U_0) und Formaldehyd (F_0). Das vorgelegte Gleichgewicht $\text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CH}_2(\text{OH})_2$ wurde zur Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten nicht berücksichtigt.

k_2' sind die aus den Brutto-Konstanten k_2 durch Subtraktion der Werte $k_{\text{HO}}[\text{OH}^\ominus] + k_{\text{H}_2\text{O}}[\text{H}_2\text{O}]$ erhaltenen Konstanten $k_i[K_i]$ für den Katalysator K_i in l/mol · s, aus denen mit einem Computerprogramm am Rechenzentrum der ETH Zürich die thermodynamischen Reaktionsparameter ausgerechnet wurden.

2.1. Hydrogencarbonat-Katalyse $[U_0] = 0,40$.

Ansatz	F_0	NaHCO_3	T	pH	k_2	$k_2' \cdot 10^3$
HC 1	0,0030	0,32	45°	9,10	0,09022	0,8383
HC 2	0,0030	0,32	40°	9,12	0,05646	0,5922
HC 3	0,0035	0,32	35°	9,13	0,04373	0,5507
HC 4	0,0040	0,32	30°	9,16	0,02748	0,3630
HC 5	0,0020	0,30	45°	9,13	0,08961	0,7641
HC 6	0,0020	0,30	40°	9,14	0,06567	0,7249
HC 7	0,0030	0,30	35°	9,15	0,04070	0,4924
HC 8	0,0040	0,30	30°	9,15	0,02553	0,3324

2.2. Hydroxyl-Ionen-Katalyse $[U_0] = 0,20$; $[\text{NaOH}] = 0,010$; $[\text{KCl}] = 0,10$.

Ansatz	F_0	T	pH	k_2	$k_2' \cdot 10^3$
OH 1	0,0010	45°	11,22	4,446	74,05
OH 2	0,0040	40°	11,37	2,944	49,05
OH 3	0,0040	35°	11,50	1,899	31,62
OH 4	0,0040	30°	11,65	1,195	19,92

Bei der Bestimmung der effektiven Hydroxyl-Ionenkonzentration durch pH-Messung ergab sich eine Temperaturabhängigkeit, die nicht ganz linear war, die jedoch für die Berechnung von k_{OH} berücksichtigt wurde [32].

$[U_0] = 1,50$; $[N(C_2H_4OH)_3] = 0,020$; $[KCl] = 0,10$.

Ansatz	F_0	T	pH	k_2	$k_2' \cdot 10^3$
N 1	0,0070	45°	7,45	0,007257	
N 2	0,0080	45°	7,45	0,007883	7,570
N 3	0,0070	40°	7,53	0,004905	4,680
N 4	0,0080	35°	7,60	0,002877	
N 5	0,0160	35°	7,60	0,002606	2,742

2.4. Phosphat-Katalyse $[U_0]$: P1-4 = 0,40; P5-P20 und HP1-4 = 0,20.

Ansatz	F_0	NaH_2PO_4	Na_2HPO_4	T	pH	k_2	$k_2' \cdot 10^3$
P 1	0,0025	0,020	0,14	45°	7,55	0,1383	2,164
P 2	0,0040	0,020	0,14	40°	7,55	0,1001	1,583
P 3	0,0055	0,020	0,14	35°	7,56	0,07106	1,135
P 4	0,0070	0,020	0,14	30°	7,57	0,04737	0,759
P 5	0,0020	0,040	0,20	45°	7,30	0,2079	3,330
P 6	0,0040	0,040	0,20	40°	7,31	0,1356	2,178
P 7	0,0040	0,040	0,20	35°	7,32	0,09961	1,612
P 8	0,0060	0,040	0,20	30°	7,32	0,06786	1,102
P 9	0,0020	0,040	0,12	45°	7,13	0,1354	2,125
P 10	0,0040	0,040	0,12	40°	7,12	0,09649	1,527
P 11	0,0040	0,040	0,12	35°	7,10	0,06441	1,027
P 12	0,0060	0,040	0,12	30°	7,10	0,04754	0,763
P 13	0,0020	0,040	0,06	45°	6,81	0,08635	1,310
P 14	0,0040	0,040	0,06	40°	6,82	0,05959	0,914
P 15	0,0040	0,040	0,06	35°	6,81	0,04308	0,672
P 16	0,0060	0,040	0,06	30°	6,82	0,03152	0,498
P 17	0,0020	0,080	0,12	45°	6,83	0,1511	2,389
P 18	0,0035	0,080	0,12	40°	6,85	0,1119	1,786
P 19	0,0040	0,080	0,12	35°	6,83	0,07516	1,206
P 20	0,0055	0,080	0,12	30°	6,85	0,05561	0,898
HP 1	0,0020	—	0,20	45°	9,09	0,1787	2,328
HP 2	0,0040	—	0,20	40°	9,08	0,1285	1,818
HP 3	0,0055	—	0,20	35°	9,09	0,08637	1,273
HP 4	0,0070	—	0,20	30°	9,10	0,06302	0,964

2.5. Katalytische Konstanten und thermodynamische Parameter.

	$k_i^*)$	E_a	$\Delta G^\ddagger(25^\circ)$	ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger
HC 1-4	0,00202	9,83	22,3	9,2	-43,7
HC 5-8	0,00215	11,01	22,3	10,4	-40,0
OH 1-4	8,41	16,70	20,0	16,1	-13,2
N 1-5	$1,40 \cdot 10^{-6}$	19,32	24,0	18,7	-17,6
P 1-4	0,00989	13,26	21,9	12,7	-31,0
P 5-8	0,00908	13,78	21,7	13,2	-28,6
P 9-12	0,00955	13,24	21,9	12,6	-31,1
P 13-16	0,00914	12,24	22,2	11,6	-35,3
P 17-20	0,00893	12,70	21,8	12,1	-32,6
HP 1-4	0,00909	11,47	21,8	10,9	-36,5

*) Bei 40° , in $l^2/mol^2 \cdot s$; übrige Konstanten in kcal/mol bzw. cal/mol · Grad.

2.3. Wasser-Katalyse. Der Einfluss der Wassermoleköl als Katalysator wurde in einem Triäthanolamin-Puffer untersucht. Da die katalytische Wirkung von Triäthanolamin sehr gering ist [30c], war es nicht nötig, aus einer Konzentrationsreihe auf Pufferkonzentration = 0 zu extrapolieren. Wegen der kleinen Geschwindigkeiten konnten bei 30° keine Messungen mehr durchgeführt werden. Der pH-Wert wurde durch HCl-Zugabe so eingestellt, dass die Hydroxyl-Ionen-Katalyse vernachlässigt werden konnte. Mit Triäthanolamin zeigte sich eine leichte Abweichung des Konzentrationsverlaufes als Funktion der Zeit im Sinne einer schwachen Inhibition am Anfang der Reaktion, deren Ursache möglicherweise in der Einstellung von Solvationsgleichgewichten zu suchen ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. R. GLUTZ & H. ZOLLINGER, Chimia 19, 179 (1965); Angew. Chem. 77, 459 (1965).
- [2] R. P. BELL & P. G. EVANS, Proc. Roy. Soc. A 291, 297 (1966).
- [3] R. P. BELL, The Proton in Chemistry, London 1959, a) Kap. IX, b) S. 152–154, 164–165, 178 bis 182.
- [4] W. P. JENCKS, Progr. Phys. Org. Chem. 2, 63 (1964).
- [5] R. P. BELL, Adv. Phys. Org. Chem. 4, 1 (1966).
- [6] W. J. ALBERY, Progr. React. Kinetics 4, 355 (1967).
- [7] B. R. GLUTZ & H. ZOLLINGER, Helv. 52, 1976 (1966).
- [8] C. G. SWAIN & E. R. THORNTON, J. Amer. chem. Soc. 83, 3884 (1961).
- [9] T. D. STEWART & H. P. KUNG, J. Amer. chem. Soc. 55, 4813 (1933).
- [10] C. G. SWAIN & E. R. THORNTON, J. Amer. chem. Soc. 84, 817 (1962); C. G. SWAIN, D. A. KUHN & R. L. SCHOWEN, J. Amer. chem. Soc. 87, 1553 (1965); E. R. THORNTON, J. Amer. chem. Soc. 89, 2915 (1967).
- [11] C. G. SWAIN & J. C. WOROSZ, Tetrahedron Letters 36, 3199 (1965).
- [12] A. A. FROST & R. G. PEARSON, «Kinetics and Mechanisms», 2. Auflage, John Wiley New York 1961, a) S. 215–216, b) S. 149.
- [13] O. H. WHEELER & E. M. LEVY, Canad. J. Chemistry 37, 1727 (1959); B. BECKER & A. W. DAVIDSON, J. Amer. chem. Soc. 85, 159 (1963).
- [14] Vgl. J. F. BUNNELL, in A. WEISSBERGER, «Technique of Organic Chemistry», Band VIII, Teil I, Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions, S. 200, 2. Auflage, Interscience, New York 1961.
- [15] R. P. RONY, J. Amer. chem. Soc. 91, im Druck (Teil III) (1969).
- [16] R. P. BELL, J. F. MILLINGTON & J. M. PINK, Proc. Roy. Soc. A 303, 1 (1968).
- [17] M. EIGEN, Disc. Faraday Soc. 39, 7 (1965).
- [18] E. TOMMILA, A. KOIVISTO, J. P. LYRYA, K. ANTELL & S. HEIMO, Ann. Acad. Sci. Fennicae Ser. A II, 47, 3 (1952); W. W. BUTCHER, J. KUMAMOTO & F. H. WESTHEIMER, J. Amer. chem. Soc. 77, 2420, 2515 (1955); K. J. LAIDLAR & P. A. LANDSKROENER, Trans. Farad. Soc. 52, 200 (1956); Y. K. SYRKIN & I. I. MOISEEV, Usp. Khim. 27, 717 (1958); C. A. BUNTON, D. R. LLEWELLYN, K. G. OLDHAM & C. A. VERNON, J. chem. Soc. 1958, 3574; T. C. BRUICE & G. L. SCHMIR, J. Amer. chem. Soc. 80, 148 (1958); W. P. JENCKS & J. CARRIUOLO, J. Amer. chem. Soc. 82, 1778 (1960); C. A. BUNTON, M. M. MHALA, K. G. OLDHAM & C. A. VERNON, J. chem. Soc. 1960, 3293; G. DI SABATO & W. P. JENCKS, J. Amer. chem. Soc. 83, 4400 (1961), Z. LUZ & S. MEIBOOM, J. Amer. chem. Soc. 85, 3923 (1963); P. SALOMAA, L. L. SCHLEGER & F. A. LONG, J. Amer. chem. Soc. 86, 1 (1964); C. A. LANE, J. Amer. chem. Soc. 86, 2521 (1964); T. C. BRUICE & S. J. BENKOVIC, Bioorganic Mechanisms, Band I, W. A. Benjamin, New York 1966, S. 37ff.; W. P. JENCKS, Catalysis in Chemistry and Enzymology, S. 200ff. McGraw-Hill, New York 1969.
- [19] P. B. HAMILTON, J. biol. Chemistry 158, 375 (1945); A. MEISTER, J. biol. Chemistry 270, 17 (1954); A. J. HUBERT, R. HUYLE & B. HARGITAY, Helv. 43, 1429 (1960); M. BRENNER & W. HOFER, Helv. 44, 1794 (1961), 47, 1625 (1964); B. A. CUNNINGHAM & G. L. SCHMIR, J. Amer. chem. Soc. 88, 551 (1966); R. L. SCHOWEN & G. W. ZUORICK, J. Amer. chem. Soc. 88, 1223 (1966); J. P. LINGMAN & E. R. THORNTON, J. Amer. chem. Soc. 90, 4390 (1968).
- [20] D. R. ROBINSON & W. P. JENCKS, J. Amer. chem. Soc. 89, 7088 (1967).
- [21] J. E. REIMANN & W. P. JENCKS, J. Amer. chem. Soc. 88, 3973 (1966).
- [22] E. G. SANDER & W. P. JENCKS, J. Amer. chem. Soc. 90, 4377 (1968).

- [23] Y. POCKER & J. E. MEANY, *J. phys. Chemistry* **71**, 3113 (1967).
 - [24] M. EIGEN & J. SCHÖN, *Z. Elektrochem.* **59**, 483 (1955).
 - [25] O. A. STAMM & H. ZOLLINGER, *Helv.* **40**, 1955 (1957).
 - [26] B. H. GIBBONS & J. T. EDSALL, *J. biol. Chemistry* **238**, 3502 (1963).
 - [27] BARBARA K. SCHOWEN, *Diss. M.I.T.*, Cambridge 1964.
 - [28] C. G. SWAIN & J. F. BROWN, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2534, 2538 (1952).
 - [29] P. R. RONY, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 2824 (1968); **91**, 4244 (1969).
 - [30] G. R. GLUTZ, *Diss. ETH Zürich* 1966, a) S. 76, b) S. 58, c) S. 85.
 - [31] ULLMANN's *Encyklopädie der technischen Chemie*, 3. Aufl., Bd. 18, 416, Verlag Chemie, Weinheim 1967.
 - [32] P. EUGSTER, *Diplomarbeit ETH* 1969.
-

201. Synthèse du «Propylure», phéromone sexuelle de *Pectinophora gossypiella* SAUNDERS

par M. Stoll† et I. Flament

FIRMENICH & CIE, Laboratoire de Recherches, Genève

(19 VIII 69)

Summary. 10-Propyl-*trans*-trideca-5,9-dien-1-yl acetate (propylure), the sex pheromone of the female pink bollworm moth, has been synthesized by an original procedure. The spectroscopic and physiological properties of the material are identical to that of the natural attractant.

La structure de la phéromone sexuelle produite par l'imago femelle de *Pectinophora gossypiella* SAUNDERS (ver rose de la capsule du cotonnier) a été élucidée en 1966 par JONES, JACOBSON & MARTIN [1]: il s'agit de l'acétate de *n*-propyl-10-tridéca-*trans*-diène-5,9-yl-1 (X), plus communément appelé propylure. Cette substance joue un rôle essentiel dans le processus de reproduction puisque, d'une part, elle permet au mâle de localiser à distance les femelles de son espèce et, d'autre part, elle provoque chez lui une vive excitation, indispensable préliminaire à la copulation [2].

Il est évident que l'utilisation systématique des phéromones sexuelles synthétiques constituerait une méthode de choix dans la lutte contre les insectes. En effet, contrairement aux insecticides dispersés en quantités énormes, elle permet d'envisager, par l'emploi de très peu de produit, une élimination sélective en attrant et capturant dans des pièges adéquats les mâles d'espèces prédéterminées. L'élimination du ver rose de la capsule du cotonnier (*Pectinophora gossypiella* SAUNDERS) revêt une importance économique de premier ordre, vu les dégâts énormes que cette larve provoque régulièrement aux cultures cotonnières [3].

Depuis la synthèse originale réalisée par JONES, JACOBSON & MARTIN [1] en vue de confirmer la structure du produit naturel (X), deux autres méthodes de préparation ont été publiées. La première, due à EITER, TRUSCHEIT & BONESS [4] n'est pas stéréospécifique et fournit un produit physiologiquement inactif. Tout dernièrement, JACOBSON [5] a expliqué ce phénomène en déterminant que la présence de 15% d'isomère *cis* dans un mélange des deux formes géométriques suffit pour annihiler complètement l'activité; or la séparation sur couche mince du produit obtenu par EITER *et al.* [4] montre qu'il s'agit en réalité d'un mélange équimoléculaire des formes *cis* et *trans*.