

ZUR THEORIE DER α -KETOSÄUREN*

MECHANISMUS DER ENOLISIERUNG EINIGER BRENZTRAUBENSÄUREAMIDE

G. FISCHER, G. KÜLLERTZ und A. SCHEILENBERGER

Sektion Biowissenschaften, Fachbereich Biochemie (Chemische Abteilung) der Universität Halle/S.,
DDR

(Received in Germany 12 May 1973; Received in the UK for publication 6 July 1973)

Zusammenfassung—Der Mechanismus der Enolisierung einiger BTS-amide wird anhand des Substituenteneinflusses auf die kinetische Acidität der CH_3 -Gruppe, der allgemeinen Basekatalyse der Enolisierung, der Aktivierungsparameter der H_2O - und OH^- -Katalyse sowie primärer kinetischer Solvent-Deuterium-Isotopeneffekte diskutiert. Die allgemeine Basekatalyse der Enolisierung von BTS-diäthylamid wird durch einen Brönstedkoeffizienten von $\beta = 0.71$ beschrieben. Die Wirkung von Carboxylsubstituenten auf die kinetische CH_3 -Acidität ist nicht ausschliesslich induktiver Art. Die Bedeutung der Lösungsmittelstruktur bei der Enolisierung wird durch die stark negativen Aktivierungsentropien bei der Wasserkatalyse unterstrichen. Der kinetische Deuterium-Solvent-Isotopeneffekt der H_2O -katalysierten Enolisierung von BTS-diäthylamid erreicht bei 25°C den hohen Betrag von $k_{\text{H}}^{1,0}/k_{\text{D}}^{1,0} = 2.39$, während der primäre kinetische Deuterium-Isotopeneffekt der OH^- -Ionenkatalyse mit $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.5$ sehr niedrig ausfällt. Die Ergebnisse sprechen für einen gegenüber anderen Keto-Verbindungen differenten Enolisierungsmechanismus. Einige Aspekte dieses Mechanismus werden diskutiert.

Abstract—The mechanism of enolisation of pyruvamide is discussed by the influence of substituents on the kinetic CH_3 -acidity, by general base-catalysis of enolisation, by the enthalpy and entropy of activation and primary kinetic and kinetic solvent deuterium isotope effects respectively. A Brönsted coefficient $\beta = 0.71$ has been obtained in the general base catalysis of pyruvdiethylamide enolisation. The effect of carboxylsubstituents on the kinetic CH_3 -acidity is produced not only by an inductive mechanism. The importance of solvent structure is demonstrated by a strong negative entropy of activation for the H_2O -catalysed reaction. In the H_2O -catalysed enolisation of pyruvdiethylamide a large kinetic deuterium solvent isotope effect $k_{\text{H}}^{1,0}/k_{\text{D}}^{1,0} = 2.39$ was obtained at 25°C . In contrast, when hydroxid is the catalyst, the primary kinetic deuterium isotope effect is unusually low ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.5$). Thus, in comparison to other keto compounds, a different mechanism of enolisation for the pyruvic acid derivatives must be postulated. Some aspects of this mechanism are discussed in the paper.

Frühere Arbeiten zur Kinetik des Protonenüberganges bei der Enolisierung von Brenztraubensäurederivaten des Typs $\text{CH}_3\text{—CO—COX}$ ($\text{X} = \text{OH}, \text{NHR}, \text{NR}_2, \text{OR}$) haben gezeigt, dass intramolekulare katalytische Beiträge bei der Protonenablösung vom β -C-Atom keine Rolle spielen.^{1,4} Die im Vergleich zu anderen α -Diketoverbindungen³ hohe Geschwindigkeit der "spontanen" Katalyse von Brenztraubensäure (BTS) und BTS-amid lässt sich nicht durch eine intramolekulare Protonenkatalyse erklären, da in BTS-dialkyl-amiden und BTS-estern die Geschwindigkeit der "unkatalysierten" Reaktion nicht abnimmt.

Trotz Variation der Zahl und der Art potentiell wirksamer saurer und basischer Gruppen im Carboxylteil der BTS hängt die Geschwindigkeit der Protonenablösung nur vom elektronischen Zustand

der β -Alkylgruppe ab.² Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass der relativ schnelle Protonentransfer von der β - CH_3 -Gruppe zu einer Katalysator-Base allein durch die Nachbarschaft des C=O Substituenten hervorgerufen wird. Die

X

vorliegende Arbeit zur Enolisierung von BTS-dialkyl-amiden soll zur Klärung dieses Substituenteneinflusses beitragen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

(a) Allgemeine Basekatalyse

Die Geschwindigkeiten der Jodierung von BTS-alkylamiden wurden in Gegenwart verschiedener Katalysatorbasen gemessen; die berechneten Katalysatorkonstanten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die allgemeine Basekatalyse, die bei der Jodierung beobachtet wird, ist bei einer Kinetik pseudonullter Ordnung (Ketonüberschuss, Reaktionsgeschwindigkeit unabhängig von der Jod-

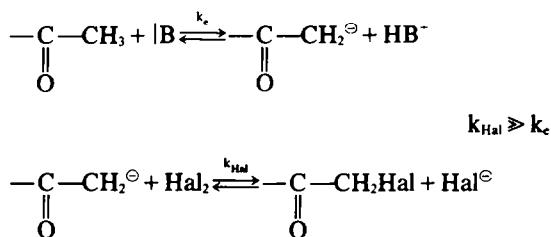
*XXI. Mitteilung: XX. Mitteilung: *Tetrahedron* **28**, 4113 (1972)

Tabelle 1. Katalysekonstanten der basekatalysierten Enolisierung von BTS-diäthylamid bei 25°C

$$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{X} + |\text{B} \xrightleftharpoons{k_b} {}^-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{X} + \text{HB}^+$$

Base	pK _a	—NH—n—C ₂ H ₅	k _b (M ⁻¹ min ⁻¹) für X =	$\text{—N} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{O}$
H ₂ O	-1.74	4.40 × 10 ⁻⁷	8.83 × 10 ⁻⁷	2.03 × 10 ⁻⁶
ClCH ₂ CO ₂ [⊖]	2.85		1.0 × 10 ⁻³	
Ph—CHOHCO ₂ [⊖]	3.40		1.72 × 10 ⁻³	
HCO ₂ [⊖]	3.75		3.7 × 10 ⁻³	
Ph—CH ₂ CO ₂	4.31		1.30 × 10 ⁻²	
CH ₃ CO ₂ [⊖]	4.76		1.92 × 10 ⁻²	
OH [⊖]	15.75	1.36 × 10 ³	2.95 × 10 ³	8.4 × 10 ³

konzentration) und bei in den Fehlergrenzen identischen Geschwindigkeitskonstanten für die Bromierung und Jodierung auf einen geschwindigkeitsbestimmenden Protonentransfer zurückzuführen.



Da bei pH-Werten > 1 die Geschwindigkeit der Protonenablösung unabhängig von der H⁺-

Konzentration ist, haben wir die Plateauregion des pH-lg k_e-Profils der Basekatalyse durch H₂O zugeordnet. Bei Zusatz von Carboxylationen zur Reaktionslösung resultiert eine lineare Abhängigkeit der Enolisierungsgeschwindigkeit von der Carboxylatkonzentration. Eine typische Abhängigkeit ist für Acetat in Abb 1 dargestellt. Extrapolation auf eine Carboxylatkonzentration C_a[⊖] = 0 ergibt die Summe der katalytischen Beiträge k_o und k_{OH⁻} bei pH 7.5, die mit den direkt gemessenen Werten gut übereinstimmt. Die Katalysekonstanten k_b von Basen lassen sich nach Brönsted⁶ in Beziehung zu den Dissoziationskonstanten K_{HB} der zur Base B konjugierten Säure HB setzen.

$$\lg k_b/q = \beta \log (p/q)(1/K_{\text{HB}}) + \text{constant} \quad (1)$$

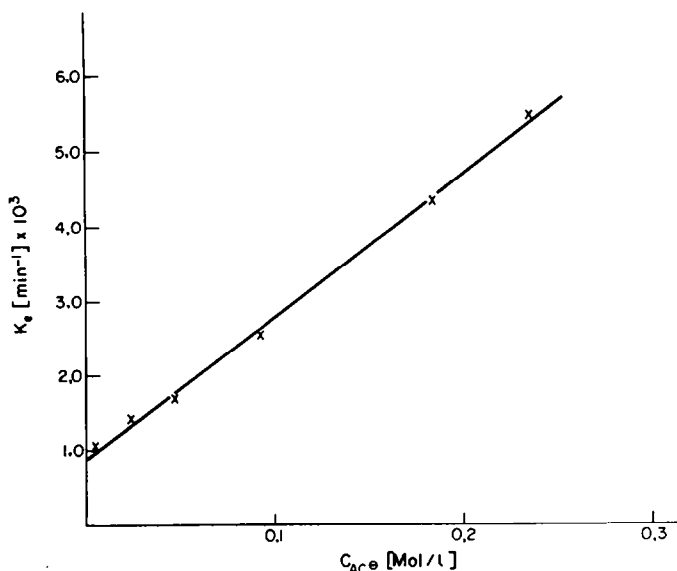


Abb 1. Acetationenkatalysierte Jodierung von BTS-diäthylamid T = 25°C, pH = 7,49

Als statistische Faktoren wurden für Carboxylationen $p = 1$ und $q = 2$, für $\text{H}_2\text{O} - \text{H}_3\text{O}^+$ $p = 3$ $q = 2$ und für $\text{H}_2\text{O} - \text{OH}^-$ $p = 2$ $q = 1$ verwandt.⁷ Die Carboxylationen erfüllen die Brönsted-Beziehung mit einem β von 0.71 (Abb 2). Die Katalysekonstanten von H_2O und OH^- wurden nicht in die Berechnung von β einbezogen, da diese Basen oft Abweichungen von Gleichung (1) zeigen.^{3,7,8}

herangezogen werden ($\delta_{\text{CH}_3\text{OOC}-}^* = 1.98$; $\delta_{\text{H}_2\text{NCO}-}^* = 1.57$).^{*} Nach diesem induktiven Modell dürften aber bei der Variation des Amidsubstituenten nicht die von uns kürzlich beschriebenen grossen Reaktivitätsunterschiede² auftreten. Neben zusätzlichen konformativen und sterischen Auswirkungen der Substituenten auf die Protonenablöseggeschwindigkeit muss daher vor allem deren Einfluss auf das Mikromilieu des

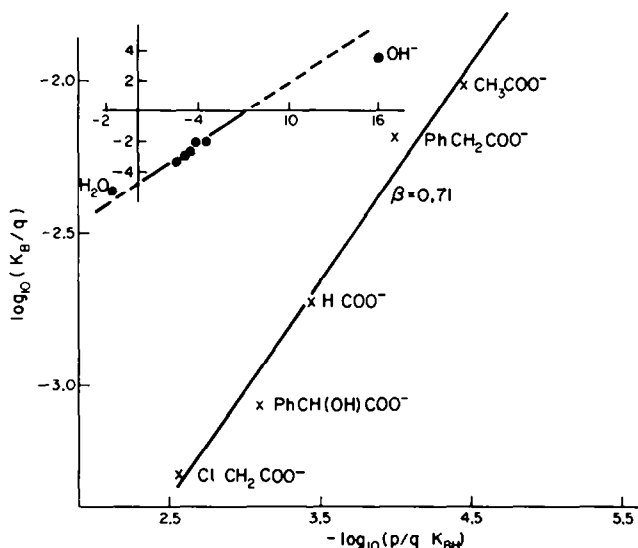


Abb 2. Brönsted-Auftragung der basekatalysierten Enolisierung von BTS-diäthylamid bei 25°C

Der Wert von $\beta = 0.71$ ist etwas grösser als der von Bell und Ridgewell³ bei der Enolisierung von BTS-äthylester gefundene Brönsted-Exponent ($\beta = 0.603$).

Da die CH-Acidität von BTS-äthylester nach ¹H-NMR-Messungen² und auch entsprechend seiner unkatalysierten Protonenabspaltungsgeschwindigkeit ($k_0 = 1.03 \times 10^{-4}$)⁴ grösser als bei BTS-diäthylamid ist, sollte nach dem Hammond-Postulat⁹ ein kleineres β erwartet werden. Dies bedeutet, setzt man voraus, dass innerhalb verwandter Molekülstrukturen bei identischen Reaktionszentren der Betrag von β mechanistische Details enthält, einen kleineren Protonentransfergrad im Übergangszustand.

Zur Erklärung der starken Abhängigkeit des Protonentransfergrades im Übergangszustand und der kinetischen Acidität von der Natur des Carboxylsubstituenten könnten die induktiven Substituentenparameter der Ester und Amidgruppierungen

Moleküls diskutiert werden. So konkurrieren benachbarte, stark solvatisierende Gruppen um die Lösungsmittelmoleküle, was den Solvationsgrad der einzelnen Gruppen herabsetzt.¹²

Die Abhängigkeit der Enolisierungsgeschwindigkeit von der Struktur des Substituenten X in Verbindung des Typs $\text{CH}_3\text{—CO—X}$ wurde verschiedentlich untersucht. Meist lassen sich jedoch die einzelnen Stoffklassen wegen der unterschiedlichen Reaktionsbedingungen nicht miteinander vergleichen.

Allgemein gilt, dass im Falle von $\text{X} = \text{Alkyl}$ die basekatalysierte Enolisierung mit zunehmendem Verzweigungsgrad am α -C-Atom verlangsamt und die säurekatalysierte Enolisierung beschleunigt wird. Die Retardierung der basekatalysierten Protonenablösung wurde sowohl an Alkylarylketonen¹³ als auch an unsymmetrischen aliphatischen Ketonen gefunden^{16,17}.

Während Ergebnisse bei der acetatkatalysierten Protonenablösung an kernsubstituierten Acetophenonen^{14,15} zeigen, dass hauptsächlich induktiver Elektronendruck die Geschwindigkeit verlangsamt, führen Warkentin und Barnett¹⁶ bei der OD-katalysierten Enolisierung die Retardierung der Protonenablösung auf sterische Wechselwirkungen

*Aus den pKa-Werten der Säuren $\text{XC(=O)CH}_2\text{—COOH}$

nach Palm¹¹ und einem Leitfähigkeitskoeffizienten $z\epsilon_{\text{H}_2}^* = 0.388$ berechnet.

der Alkylgruppen mit dem Reaktionszentrum zurück. Bei Cycloalkyl-methyl-ketonen ist eine Relation zwischen der Substituentengrösse und der kinetischen CH_3 -Acidität nur angenähert zu finden.¹⁹

In allen hier diskutierten Fällen ist der Substituent X auch zu einer Vermehrung der Struktur des umgebenden Lösungsmittels befähigt¹⁸ und auf diesem Wege in der Lage, die Aktivierungsgrössen von Reaktionen zu beeinflussen, deren Übergangszustände mit Polaritätsänderungen verbunden sind.

Auch bei BTS-derivaten steht die Enolisierungsgeschwindigkeit in keiner klaren Beziehung zur Grösse des Carboxylsubstituenten. So unterscheiden sich bei der H_2O -Katalyse die räumlich vergleichbaren Gruppierungen $\text{X}=\text{COOH}$ und $\text{X}=\text{CONH}_2$ um das 2.3 fache in ihrer Geschwindigkeit,

während $\text{X}=\text{COOCH}_3$ und $\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{O}$ fast identische Katalysekonstanten aufweisen.²

An der Amidgruppe gebundene Alkylreste halten sich in ihrer Vorzugskonformation in der Nähe der CH_3-CO -Gruppe, dem Reaktionszentrum der Enolisierung auf und sollten damit prinzipiell zur sterisch bedingten Retardierung der Deprotonierungsgeschwindigkeit befähigt sein. Die räumliche Nachbarschaft der Acetylgruppe und der Amidalkyle wird durch das Additionsverhalten der α -Carbonylgruppe bewiesen. Während BTS, BTS-amid und BTS-ester leicht ein Molekül H_2O zum geminalen Diol addieren (z. B. K_n BTS-amid = 0.72)² verhindert die Dialkylierung der Amidgruppe die Reaktion fast vollständig (z. B. K_n 0.02).

Ein grosser Teil der 5.6×10^3 -fachen Acidität von BTS-methylester gegenüber Aceton²¹ (Acetationenkatalyse, pro CH_3 -Gruppe) kann durch den induktiven Effekt der Carboxymethylgruppe erklärt werden. Dieser induktive Einfluss sollte mit dem CHCl_3 -Rest simuliert werden können, der eine

der Carboxymethylgruppe sehr ähnliche Polarität besitzt ($\delta^*_{\text{CHCl}_3} = 1.93$; $\delta^*_{\text{COOCH}_3} = 1.98$).¹¹ Wie berechtigt diese Annahme zumindest für die Reaktivität der α -Carbonylgruppe ist, bestätigt die Thermodynamik der Carbonyl-addition. Die Hydratationskonstanten für Dichloraceton²² und BTS-methylester²⁰ sind mit $K_n = 2.4$ identisch. Ferner wird bei Variation der Substituenten eine Lineare Freie Energiebeziehung zwischen δ^* und K_n beobachtet.²¹

Die Geschwindigkeit der CH_3 -Deprotonierung in 1,1-Dichloraceton mit Acetationen als Katalysator hat Sachs²⁴ untersucht. Aus seinen Geschwindigkeitskonstanten lässt sich k_{AC} mit ca. $6 \times 10^{-2} \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ abschätzen ($T = 42^\circ\text{C}$). Mit der Annahme eines ΔH^\ddagger von $18.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ unter Einbeziehung der Werte von Bell und Ridgewell³ für die Acetationenkatalyse von BTS-äthylester und der Ergebnisse von Meany⁴ über die Formiatkatalyse des BTS-methylesters lässt sich k_{AC} (42°C) für BTS-methylester zu $2 \times 10^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ abschätzen. Für BTS-diäthylamid errechnet sich mit höherer Genauigkeit (ΔH^\ddagger $18.0 \text{ kcal mol}^{-1}$; Tabelle 2) k_{AC} (42°C) = $1 \times 10^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

Die um den Faktor 3 höhere kinetische Acidität des BTS-methylesters im Vergleich zum 1,1-Dichloraceton liegt deutlich ausserhalb des Fehlerbereiches der Abschätzungen. Die höhere Protonenabspaltungsgeschwindigkeit der BTS-derivate könnte sowohl durch Solvatationseffekte, als auch durch eine mesomere Stabilisierung des enolatähnlichen Übergangszustandes bedingt sein.

Während die bereits erwähnten struktur-(H-Brücken)-vermehrenden Eigenschaften der Alkylgruppen auch den Chloralkylresten zuzuordnen sind, ist dies bei den substituierten Carboxylgruppen infolge der relativ basischen freien Elektronenpaare in weit geringerem Masse der Fall. Da während der Bildung des aktivierten Komplexes bei einer Protonentransferreaktion die

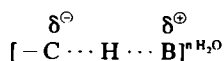
Tabelle 2. Temperaturabhängigkeit der Katalysekonstanten $k_{\text{H}_2\text{O}}$ und k_{OH^-} der basekatalysierten Enolisierung einiger BTS-amide

Temp. °C	Substituent X					
	$-\text{NH}-n-\text{C}_3\text{H}_7$	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{O}$			
	$k_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{a}}$	$k_{\text{OH}^-}^{\text{b}}$	$k_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{a}}$	$k_{\text{OH}^-}^{\text{b}}$	$k_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{a}}$	$k_{\text{OH}^-}^{\text{b}}$
15	0.599	0.652	1.61	1.30	4.0	4.71
20	1.35	0.952	2.90	1.85	7.15	6.51
25	2.44	1.36	4.92	2.95	11.3	8.45
30	4.63	1.91	9.30	4.38	19.7	11.5
35	8.02	2.45	1.41	6.10	31.2	13.4

^a $\text{min}^{-1} \times 10^4$

^b $\text{M}^{-1} \text{min}^{-1} \times 10^{-3}$

Lösungsmitteldipole im elektrischen Feld dieses Komplexes umorientiert werden, wirken sich



veränderte Hydratstrukturen in der Umgebung des Substrates (verändertes ΔG^\ddagger und ΔG° der H_2O -Umorientierung) auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus.

Um für BTS-dialkylamide nähere Aussagen über die Struktur des aktivierten Komplexes zu erhalten, haben wir die Temperaturabhängigkeit der H_2O und OH^- -katalysierten Protonenablösung einiger BTS-dialkylamide gemessen (Tabelle 2) und die Aktivierungsparameter nach Eyring²⁵ graphisch ermittelt (Abb 3 und 4). Die erhaltenen Aktivierungsenergien, -enthalpien und -entropien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

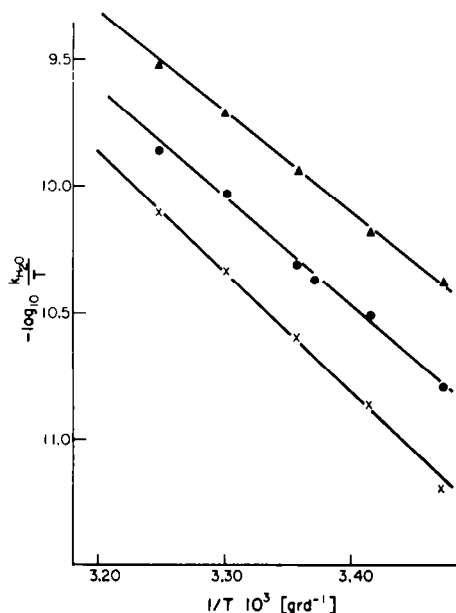


Abb 3. Temperaturabhängigkeit der H_2O -katalysierten Enolisierung von BTS-n-propylamid (+), BTS-diäthylamid (●) und BTS-morpholid (▲) im Bereich von 15–35°C

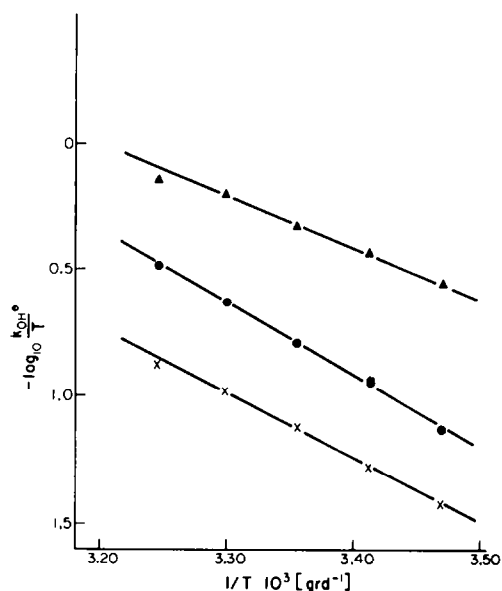
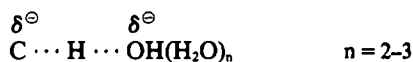


Abb 4. Temperaturabhängigkeit der OH^- -katalysierten Enolisierung von BTS-n-propylamid (+), BTS-diäthylamid (●) und BTS-morpholid (▲) im Bereich von 15–35°C

Bei allen 3 Amiden ist die H_2O -katalysierte Protonenabspaltung von einer stark negativen Aktivierungsentropie begleitet. Das Dipol-Verhalten des aus den neutralen Spezies entstehenden aktivierten Komplexes erhöht den Ordnungsgrad der Solventmoleküle in der unmittelbaren Umgebung des Komplexes. Der Betrag der gefundenen Aktivierungsentropien entspricht ungefähr den Werten, die auch bei anderen H_2O -katalysierten Protonenagspaltungen an OH^- -^{26,27} und CH -Säuren^{7,28} gefunden wurden.

Bei der OH^- -Katalyse wird dagegen lediglich eine Ladung von der Katalysatorbase auf das Substrat übertragen,



so dass im Übergangszustand der Ordnungsgrad der Solventmoleküle weniger beeinflusst wird, als

Tabelle 3. Aktivierungsparameter der basekatalysierten Enolisierung einiger BTSamide

Substanz	Base	ΔH^\ddagger kcal Mol ⁻¹	ΔS^\ddagger cal Mol ⁻¹ grd ⁻¹	ΔG^\ddagger kcal Mol ⁻¹
BTS-n-propylamid	H_2O	21.1	-25.0	28.6
	OH^-	11.4	-13.7	15.5
BTS-diäthylamid	H_2O	19.6	-28.8	28.2
	OH^-	13.0	-6.8	15.0
BTS-morpholid	H_2O	17.8	-32.6	27.5
	OH^-	9.3	-17.2	14.4

bei der Wasserkatalyse. Die beobachtete, weniger negative Aktivierungsentropie wird qualitativ auch bei anderen OH^- -katalysierten Deprotonierungen gefunden.^{7,26,29,30}

(b) *Primäre kinetische Deuterium Isotopeneffekte*

Aus den Geschwindigkeiten der OH^- - und H_2O -katalysierten Enolisierung von BTS-amid und β - CD_3 -BTS-amid lassen sich die primären kinetischen Isotopeneffekte der basekatalysierten Deprotonierung errechnen (Tabelle 4). In den gemessenen Isotopeneffekten könnte ausser dem primären noch

wegt sich während des Protonentransfers eine negative Ladung längs der Reaktionskoordinate. Ist die Ladungsverschiebung mit der Solvent-Reorganisation gekoppelt, so befindet sich die Solventkonfiguration stets im Gleichgewicht mit der inneren Struktur des Substrat-Base-Komplexes. Für den Fall dieses gekoppelten Mechanismus werden neben niedrigen primären Isotopeneffekten auch negative Abweichungen von der Brönsted-Beziehung vorhergesagt.

Solch eine, im Vergleich zu anderen Basen anomal kleine Reaktivität des OH^- -Ions, wie sie bei der

Tabelle 4. Primäre kinetische und kinetische Deuterium-Solvent-Isotopeneffekte der basekatalysierten Enolisierung von BTS-diäthylamid und BTS-amid-d₃ bei 25°C

Substanz		
$\text{CH}_3\text{COCON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$k_0^{\text{D}_2\text{O}} = 1.85 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$	$\frac{k_{\text{H}_2\text{O}}}{k_{\text{D}_2\text{O}}} = 2.39$
	$k_{\text{OD}^-}^{\text{D}_2\text{O}} = 5.65 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$	$\frac{k_{\text{OH}^-}}{k_{\text{OD}^-}} = 0.52$
	$k_{\text{CH}_3\text{CO}_2^-}^{\text{D}_2\text{O}} = 1.64 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$	
	$\frac{k_{\text{CH}_3\text{CO}_2^-}^{\text{H}_2\text{O}}}{k_{\text{CH}_3\text{CO}_2^-}^{\text{D}_2\text{O}}} = 1.18$	
$\text{CD}_3\text{COCONH}_2$	$k_0^{\text{H}_2\text{O}} = 0.87 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$	$\frac{k_0^{\text{H}}}{k_0^{\text{D}}} = 2.3$
	$k_{\text{OH}^-} = 0.36 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$	$\frac{k_{\text{OH}^-}^{\text{H}}}{k_{\text{OH}^-}^{\text{D}}} = 3.5$

$$k_{\text{D}_2\text{O}} = k_0^{\text{D}_2\text{O}}/50.0$$

ein doppelter sekundärer α -D-Isotopeneffekt enthalten sein. Wie Hine³¹ zeigte, ist die OH^- -katalysierte Deuteronenablösung in Aceton-d₆ gegenüber Aceton-d₄ um den Faktor 1.2 verlangsamt. Dieser Wert entspricht den statistischen Erwartungen und lässt erwarten, dass sekundäre Isotopieeffekte auch im Falle des BTS-amids vernachlässigt werden können. Während der Isotopeneffekt der H_2O -Katalyse bei einem ΔpKa^* von ca. 18 zwischen Katalysatorbase und Substrat erwartungsgemäss³² klein ist, fällt er bei dem OH^- -Ion als Base wesentlich zu niedrig aus. Der $\Delta\text{pKa} \approx 0$ lässt nach Bell³² einen Isotopeneffekt um 9 erwarten. So wird von Bell *et al.*³³ für die OH^- -katalysierte Protonenablösung am Aceton ein $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ von 10.2 gefunden, aus den Werten von Hine³¹ errechnet sich allerdings nur ein Betrag von 5.7–6.9. Bei 24.7°C und einer Acetonkonzentration von 0.6 m haben wir ein $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ von 9.9 gemessen.^{33a}

Für ungewöhnlich niedrige primäre reaktionskinetische Isotopeneffekte im Falle eines symmetrischen Übergangszustandes lassen sich bei Kurz³⁴ Hinweise finden.

Zwischen dem OH^- -Ion und dem Substrat be-

Enolisierung von BTS-diäthylamid gefunden wird (Abb 2), kann auch bei der Deprotonierung anderer CH-Säuren beobachtet werden.^{6,7,30} Verursacht wird diese verminderte Reaktivität durch die Solvent-Reorganisationszeit τ , die nach Gl. (2)³⁴

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_{\text{ch}}^\ddagger + RT \ln (\tau kT/h) \quad (2)$$

die Freie Aktivierungsenergie $\Delta G_{\text{ch}}^\ddagger$ des hypothetischen Mechanismus, bei dem alle Reorganisationsprozesse schnell gegenüber internen Bewegungen des Substrat-Base-Komplexes längs der Reaktionskoordinate ablaufen, erhöht. Bei konstanter Katalysatorbase hängt τ nur von der Polarität des Substrates ab, das je nach Struktur die Umorientierungszeit im Vergleich zum reinen H_2O verlangsamt oder beschleunigt.³⁵

(c) *Kinetische Deuterium Solvent Isotopeneffekte*

Tabelle 4 enthält die Deuterium-Solvent-Isotopeneffekte der Enolisierung von BTS-diäthylamid mit Acetat, Hydroxid und Wasser als Katalysatoren. Für Acetat, für das ein reiner Solvent-Isotopeneffekt ohne zusätzliche Austausch-terme erwartet wird, ist mit $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 1.18$ eine enge Beziehung zu anderen CH-Säuren vorhanden. So findet man für die gleiche Base bei Aceton³⁶ $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 1.15$, bei 3-Methyl-pentadion-2,4³⁷

Bell³ berechnet einen pKa^ -Wert von 16.6 aus der Gleichgewichtskonstante der Dissoziation des β -Jod-BTS-äthylesters in Gegenwart von HJ.

$k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 1.25$ und bei tert. -Butyl-malondinitril $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 1.12$. Im Unterschied dazu ergibt sich für die Wasserkatalyse der ungewöhnlich hohe Isotopeneffekt von $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 2.39$ (25°C). Dieser Wert setzt sich aus einem Mediumeffekt (der dem Transfer der Reaktanden und des aktivierten Komplexes von H_2O in D_2O entspricht) und sekundären Isotopeneffekten auf die Base Wasser zusammen.

Für den Protonentransfer zum Solvent gilt im Falle des die sekundären Isotopeneffekte enthaltenden Austauschfaktors die Gleichung $\varphi^\ddagger = 1^{6,7,38}$. Mit $1 = 0.69^{39}$ und dem berechneten Brönstedkoeffizienten β von 0.71 folgt für den Austauschfaktor der Wert $\varphi^\ddagger = 0.77$. Nach Hibbert und Long⁷ erfüllt der summarische kinetische Solvent-Isotopeneffekt näherungsweise die Gleichung

$$\frac{k_{\text{H}_2\text{O}}}{k_{\text{D}_2\text{O}}} = \frac{1}{(\varphi^\ddagger)^2} \gamma_a^\ddagger = 2.39 \text{ (25°C)}. \quad (3)$$

Da der Aktivitätskoeffizient γ_a des BTS-diäthylamid-Transfers von H_2O in D_2O in seinem Betrag unbekannt ist, lässt sich γ_a^\ddagger nicht errechnen.

Offensichtlich muss aber $\frac{\gamma_a^\ddagger}{\gamma_a} > 1$ sein, um den experimentellen Isotopeneffekt zu erklären. Da der Betrag von γ_a für ungeladene Moleküle nicht sehr verschieden von 1 ist, während für Ionenpaare wie z. B. KCl und $\text{AgCl}^{39,40}$ Werte von ca. 1.5 gefunden werden, muss der Übergangszustand der BTS-diäthylamid-Deprotonierung als stark polar angenommen werden. Für den Transfermechanismus folgt daraus, dass sich die Solventkonfiguration der Reaktanden und des Übergangszustandes wesentlich unterscheiden. Die Deprotonierung von Pentanon-3⁴¹ und 3-Methyl-pentandion-2,4³⁷ ist mit wesentlich niedrigeren $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}$ -Werten verknüpft (1.2 bzw. 1.37). Daraus kann man auf einen Quotienten $\frac{\gamma_a^\ddagger}{\gamma_a}$ von ca. 1 schließen, eine Folgerung, die einen anderen Protonentransfermechanismus für diese Ketone im Vergleich zu BTS-Derivaten und Malonnitrilen^{7,30} nahelegt.

Hydroxid als deprotonierendes Reagenz bedingt einen der höchsten für diese Base bisher beobachteten Isotopeneffekte. OD^- ist bei 25°C um den Faktor 1.92 aktiver als OH^- , ein in qualitativer Hinsicht bei vielen anderen Reaktionen bestätigter Befund.

Hibbert und Long stellten über die Ursachen dieses inversen Isotopeneffektes die gleichen Überlegungen wie für die Wasserkatalyse an. Daraus folgt (Gl. (4))⁷

$$\frac{k_{\text{OH}^-}^{\text{H}_2\text{O}}}{k_{\text{OD}^-}^{\text{D}_2\text{O}}} = \frac{\varphi_{\text{OH}^-}}{\varphi^\ddagger} \frac{\gamma_a^\ddagger}{\gamma_{\text{OH}^-} \gamma_a}. \quad (4)$$

Nimmt man den Austauschfaktor φ_{OH^-} für das hydrtisierte Hydroxid mit 0.47⁴² an, so sollten wie bei der Wasserkatalyse Aussagen über den Quotienten

des Mediumtransfers von Reaktanden und Übergangszustand möglich sein. Die grossen Abweichungen des OH^- -Ions von der Brönsted-Beziehung und die damit verbundene Unsicherheit von β lassen aber solche Betrachtungen zweifelhaft erscheinen.

Über die Lage des Übergangszustandes auf der Reaktionskoordinate lassen sich auf Grund der Temperaturabhängigkeit der kinetischen Solvent-Isotopeneffekte detailliertere Aussagen machen. Vorläufige Ergebnisse dieser Untersuchungen ergeben für die Hydroxid-Katalyse einen weitgehend reaktantenähnlichen Übergangszustand.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(a) Substanzen

Die in dieser Arbeit verwendeten α -Ketosäureamide wurden nach in früheren Arbeiten beschriebenen Methoden dargestellt und gereinigt.^{2,43}

Darstellung von BTS-amid-d. Aus Essigsäure-d₄ (99.5% D, Isocommerz, Berlin) zugängliches Acetyl bromid-d₃ (0.1 Mol) wird mit frisch dargestelltem CuCN (0.11 Mol) und 10 ml wasserfreiem Cyclohexan 3 Tage stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wird mit wasserfreiem Äther extrahiert und der Äther i.V. abgedampft. Zum Rückstand (Acetylcyanid-d₃) wird die zur Verseifung notwendige Menge an $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$ (ca. 20% ig, 99.7% D, Isocommerz, Berlin) gegeben. Die Mischung erstarrt nach einiger Zeit im Eisbad zu einer Kristallmasse, die i.V. sublimiert und mehrmals aus Benzol umkristallisiert wird. Zur Überführung der $-\text{ND}_2$ -Gruppe in die NH_2 -Gruppe wird 2 mal in etwas H_2O aufgenommen und das Amid ausgeäthert.

¹H-NMR-Spektren ergaben einen D-Gehalt von 98.8% in der β -Methylgruppe; restliches H lag ausschliesslich in Form der CHD_2 -Gruppe vor.

Fp. des BTS-amid-d, nach Umkrst. aus Bzl.: 115–116°C UV-Spektrum: 355 nm ($\epsilon = 32.9$), CHCl_3 , $n-\pi^*$ -Übergang. Alle anderen verwendeten Materialien waren kommerziell erhältlich und von p.A. Reinheit.

(b) Durchführung der kinetischen Messungen

Sämtliche kinetische Messungen wurden mittels einer pH-Stat-Methodik durchgeführt, die in ihren Einzelheiten in einer früheren Arbeit beschrieben ist.⁷

Bei den Messungen in D_2O (99.8% Deuterium, Isocommerz, Berlin) wurde mit einer 8×10^{-3} M Lösung von NaOD in CO_2 -freiem D_2O titriert. Um vor der Messung H/D-Austausch in der CH_2 -Gruppe der Amide zu vermeiden, wurde die Iodierung mit abgemessenen Mengen der reinen Amide gestartet. Die Ionenstärke der Reaktionslösungen wurde stets mit NaCl auf $\mu = 0.5$ eingestellt.

pD-Werte wurden aus dem abgelesenen pH-Wert nach Fife und Bruce⁴⁴ errechnet. Die OH^- -Ionenaktivität war aus dem gemessenen pH über K_w/a_{H^+} zugänglich. Die Autoprotolysekonstante des Wassers bei verschiedenen Temperaturen sind aus der Literatur⁴⁵ entnommen ($K_w^{\text{D}_2\text{O}}$ (25°C) = 1.35×10^{-15}).⁴⁶

Bei Formiat als Katalysator wurde eine Protonenbildungsgeschwindigkeit von ca. 10–20% der Enolisierungsgeschwindigkeit auch ohne Zusatz von BTS-derivaten beobachtet. Dieser Blindwert wurde von der beobachteten Gesamtgeschwindigkeit abgezogen. Die Katalyskon-

stante des Formiats enthält aber dadurch einen etwas grösseren Fehler als die anderen Konstanten.

Bei der Berechnung der Enolisierungsgeschwindigkeit wurde entweder der nicht lineare Anstieg der pH-Stat-Kurve auf $t = 0$ extrapoliert oder im linearen Teil des Kurvenverlaufes ($V_0 = 2 V_{\infty}$, Maximalgeschwindigkeit der Zweitjodierung) die Geschwindigkeit der Erstjodierung mit $\frac{1}{2}V_0$ in die Geschwindigkeitsgleichung pseudonullter Ordnung (Amidüberschuß) $k_e = V/C_{\text{Amid}}$ eingesetzt. Extrapolation auf $t = 0$ einerseits und $V = \frac{1}{2}V_0$ ergaben identische Resultate. Die Katalysekonstanten sind mit einem mittleren Fehler von durchschnittlich $\pm 5\%$ behaftet.

LITERATUR

- ¹A. Schellenberger, G. Fischer, *Z. Chem.* **8**, 460 (1968)
- ²G. Fischer, A. Schellenberger, *Tetrahedron* **28**, 4113 (1972)
- ³R. P. Bell, M. F. F. Ridgwell, *Proc. Roy. Soc. A* **298**, 178 (1967)
- ⁴J. E. Meany, *J. Physic. Chem.* **75**, 150 (1971)
- ⁵C. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2850 (1941)
- ⁶J. N. Brönsted, *Chem. Reviews* **5**, 322 (1928); R. P. Bell, *Acid-Base-Catalysis*, S. 85, Oxford 1941
- ⁷F. Hibbert, F. A. Long, E. A. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2829 (1971)
- ⁸Z. B. R. P. Bell, O. M. Lidwell, *Proc. Roy. Soc., Ser. A* **176**, 88 (1940); R. P. Bell, R. D. Smith, L. A. Woodward, *Ibid.* **192**, 479 (1948)
- ⁹G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 334 (1955)
- ¹⁰J. E. Leffler, *Science* **117**, 340 (1953); J. E. Leffler, E. Grunwald, "Rates and Equilibria in Organic Reactions", Wiley, New York, 1963
- ¹¹V. A. Palm, *Grundlagen der quantitativen Theorie organischer Reaktionen*, Akademie-Verlag Berlin, 1971, S. 79
- ¹²M. L. Ahrens, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. **72**, 691 (1968)
- ¹³D. P. Evans, J. J. Gordon, *J. chem. Soc.* 1434 (1938)
- ¹⁴H. J. Den Hertog, E. C. Kooyman, *J. Catal.* **6**, 347 (1966)
- ¹⁵S. Mishra, P. L. Nayak, M. K. Ront, *J. Indian Chem. Soc.* **46**, 645 (1969); D. N. Nanda, P. L. Nayak, M. K. Pont, *Indian J. Chem.* **7**, 469 (1969); D. P. Evans, V. G. Morgan, H. B. Watson, *J. Chem. Soc.* 1167 (1935); J. R. Jones, R. E. Marks, S. C. Subba Rao, *Trans. Faraday Soc.* **63**, 111, 993, (1967); D. N. Kursanov, U. I. Zdanovich, Z. N. Parnes, *Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sec.* **128**, 899 (1959)
- ¹⁶J. Warkentin, C. Barnett, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4629 (1968)
- ¹⁷C. Rappe, *Acta Chem. Scand.* **20**, 2236 (1966); A. A. Bothner-By, C. Sun, *J. Org. Chem.* **32**, 492 (1967); J. Warkentin, O. S. Tee, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5540 (1966); J. E. Dubois, P. Alcais, R. Brouillard, J. Toullec, *J. Org. Chem.* **36**, 4129 (1971)
- ¹⁸M. S. Frank, M. W. Evans, *J. chem. Physics* **13**, 507 (1945)
- ¹⁹C. Rappe, W. M. Sachs, *Tetrahedron* **24**, 6287 (1968)
- ²⁰Y. Pocker, J. E. Meany, C. Zadorojny, *J. Phys. Chem.* **75**, 792 (1971)
- ²¹R. P. Bell, G. P. Millier, J. W. Mansfield, D. G. Street, *J. chem. Soc. B* 827 (1967)
- ²²R. P. Bell, A. O. McDougall, *Trans. Faraday. Soc.* **56**, 12 (1960)
- ²³P. Greenzaid, Z. Luz, D. Samuel, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 749 (1967)
- ²⁴W. M. Sachs, *Acta Chem. Scand.* **25**, 2643 (1971)
- ²⁵in G. Kohnstam "Advances in Physical Organic Chemistry", Vol. 5, Ed. by V. Gold, Academic Press, London and New York, 1967, S. 121
- ²⁶Z. B. H. Schmid, G. Bauer, *Mh. Chem.* **96**, 1503 (1965)
- ²⁷H. Schmid, *Ibid.* **98**, 2097 (1967)
- ²⁸H. Schmid, H. Sofer, F. Miksovsky, *Ibid.* **99**, 194 (1968)
- ²⁹R. G. Pearson, R. L. Dillon, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2439 (1953)
- ³⁰F. Hibbert, F. A. Long, *Ibid.* **94**, 2648 (1972)
- ³¹J. Hine, J. C. Kaufmann, M. S. Chalod, *Ibid.* **94**, 4590 (1972)
- ³²R. P. Bell, D. M. Goodall, *Proc. Royal Soc. A* **294**, 273 (1966); J. E. Crookes, R. P. Bell, *Ibid.* **286**, 285 (1965); R. P. Bell, *Discuss. Faraday Soc.* **39**, 16 (1965)
- ³³R. P. Bell, *The Proton in Chemistry*, Cornell University Press, New York, N.Y. (1959), S. 201
- ³⁴G. Fischer, in Vorbereitung
- ³⁵J. L. Kurz, L. C. Kurz, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4451 (1972)
- ³⁶H. G. Hertz, *Angew. Chemie* **82**, 91 (1970)
- ³⁷O. Reitz, J. Kopp, *Z. physik. Chem.* **184 A**, 429 (1939)
- ³⁸F. A. Long, D. Watson, *J. chem. Soc.* 2019 (1958)
- ³⁹A. J. Kresge, *Pure Appl. Chem.* **8**, 243 (1964)
- ⁴⁰K. Heinzinger, R. E. Weston jun., *J. Phys. Chem.* **68**, 744 (1964); P. Salomaa, V. Aalto, *Acta Chem. Scand.* **20**, 2035 (1966)
- ⁴¹V. K. La Mer, E. C. Noonan, *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 1487 (1939)
- ⁴²J. P. Calmon, M. Calmon, V. J. Gold, *J. Chem. Soc. B* 659 (1969)
- ⁴³Eine Zusammenstellung findet man bei V. Gold, S. Christ, *J. chem. Soc. Perkin II* 89 (1972)
- ⁴⁴G. Fischer, G. Oehme, A. Schellenberger, *Tetrahedron* **27**, 5683 (1971)
- ⁴⁵T. M. Fife, T. C. Bruice, *J. phys. Chem.* **65**, 1079 (1961)
- ⁴⁶D'Ans Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*, Bd. I, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1967, S. 864
- ⁴⁷Bates, Covington, *J. Chem. Educ.* **44**, 635 (1967)