

## HELMUT SIMON und GERHARD MÜLLHOFER

### Kohlenstoff-14- und Tritium-Isotopeneffekte beim Hofmann-Abbau quartärer Ammoniumbasen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München  
(Eingegangen am 7. Juni 1963)

Von acht  $^{14}\text{C}$ - bzw. tritiummarkierten quartären Ammoniumbasen des Typs  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^{\oplus}-\text{R}$  mit  $\text{R} = -^{14}\text{CH}_2\text{CH}_3$  (I),  $-^{14}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (II),  $-^{14}\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NO}_2(p)$  (III),  $-^{14}\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (IV),  $-\text{CH}_2^{14}\text{CH}_2\text{CH}_3$  (V),  $-\text{CHTCH}_2\text{CH}_3$  (VI),  $-\text{CH}_2\text{CHTCH}_3$  (VII) und  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{T}$  (VIII) wurden die Isotopeneffekte beim Hofmann-Abbau ermittelt. Die sek. Tritium-Isotopeneffekte zeigen, daß die C—C-Doppelbindung im Übergangszustand noch wenig ausgebildet ist. Die  $^{14}\text{C}$ -Isotopeneffekte sind mit Ausnahme von III etwa  $1/3$  bis  $1/2$  so groß wie der maximal zu erwartende Effekt. Der geringe  $^{14}\text{C}$ -Isotopeneffekt beim  $p$ -Nitro- $\beta$ -phenäthyl-Rest zeigt, daß die Lösung der C—N-Bindung im Übergangszustand wesentlich weniger fortgeschritten ist als in den anderen Fällen und damit die E2-Eliminierung gegen den Carbanion-Mechanismus verschoben ist.

Während sehr viele Untersuchungen über Isotopeneffekte (IE) bei Substitutionsreaktionen vorliegen<sup>1)</sup>, sind sie bei Eliminierungsreaktionen seltener. Dies gilt speziell für E2-Eliminierungen vom Typ des Hofmann-Abbaus. W. H. SAUNDERS JR. und S. ASPERGER<sup>2)</sup> fanden bei der Eliminierung von Dimethylsulfid aus  $\beta$ -Phenäthyl-dimethyl-sulfoniumbromid einen kinetischen IE  $k_{32\text{S}}/k_{34\text{S}}$  von 1.0015. Später bestimmten W. H. SAUNDERS JR. und D. H. EDISON<sup>3)</sup> den Deuterium-Isotopeneffekt bei E2-Eliminierungen an Verbindungen vom Typ  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CD}_2\text{CH}_2\text{X}$ , wobei X u. a.  $-\text{S}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2$  und  $-\text{N}^{\oplus}(\text{CH}_3)_3$  war. Der IE  $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$  war bei den Sulfoniumverbindungen je nach Bedingungen zwischen 4 und 5, für die Ammoniumverbindung 3. In den Effekten sahen die Autoren die übliche Annahme, daß bei der E2-Eliminierung sowohl die C—H- als auch die C—X-Bindungslösung am Übergangszustand beteiligt sind, bestätigt. Der kleine Schwefel-Isotopeneffekt deutet darauf hin, daß die Lösung der C—S-Bindung im Übergangszustand sehr gering ist im Vergleich zur C—H-Bindungslösung. Weitere Bestimmungen der IE bei Lösung der  $\beta$ -C—H-Bindung lagen zu Beginn dieser Arbeit an Trimethyl-äthyl- $[\beta\text{-D}_3]$ -ammoniumhydroxyd<sup>4)</sup> und Trimethyl- $[p\text{-nitro-}\beta\text{-phenäthyl}]$ - $[\beta\text{-T}]$ -ammoniumjodid<sup>5)</sup> vor. Während unserer Untersuchungen wurden im Rahmen einer Publikation<sup>6)</sup> zur Frage des Ylid-Mechanismus beim Hofmann-Abbau aus unveröffentlichten Arbeiten IE  $k_{14\text{N}}/k_{15\text{N}}$  mitgeteilt, die an *trans*-[2-Phenyl-cyclohexyl]-trimethyl-ammoniumhydroxyd zu 1.002 und an der *cis*-Verbindung zu 1.012 bestimmt worden waren. Ein weiterer IE  $k_{14\text{N}}/k_{15\text{N}}$  wurde an  $\beta$ -Phenäthyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd bestimmt, wie ebenfalls aus einer Privatmitteilung hervorgeht<sup>7)\*)</sup>.

1) L. MELANDER, *Isotope Effects on Reaction Rates*, The Roland Press Company, New York 1960.

2) J. Amer. chem. Soc. **79**, 1612 [1957].

3) J. Amer. chem. Soc. **82**, 138 [1960].

4) V. J. SHINER JR. und M. L. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4095 [1958].

5) E. M. HODNETT und J. FLYNN, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2300 [1957].

6) G. AREY, E. BUNCLE und A. N. BOURNS, Proc. chem. Soc. [London] **1961**, 458.

7) E. BUNCLE, Canad. J. Chem. **38**, 2457 [1960].

\*) *Ann. b. d. Korr.* (16. Oktober 1963): Inzwischen veröffentlicht unter G. AYREY, A. N. BOURNS und V. A. VYAS, Canad. J. Chem. **41**, 1759 [1963].



geschwindigkeit beim Übergang von der Äthyl- zur Propylgruppe verantwortlich ist<sup>11)</sup>, sollte man einen deutlichen normalen IE erwarten. Falls jedoch hauptsächlich sterische Gründe maßgebend sind, sollte der Effekt sehr klein sein.

#### DARSTELLUNG DER MARKIERTEN VERBINDUNGEN

Die markierten Verbindungen wurden nach den üblichen Methoden gewonnen<sup>12)</sup>. Äthyljodid-[1-<sup>14</sup>C] wurde aus Äthanol-[1-<sup>14</sup>C] (bezogen aus Amersham, England) hergestellt<sup>12a)</sup>. Zur Darstellung von Propyljodid-[1-<sup>14</sup>C] wurde durch Grignardierung von Äthyljodid und Behandlung mit <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> Propionsäure-[1-<sup>14</sup>C] gewonnen<sup>12b)</sup>, diese mit Lithiumalanat reduziert und das Propanol schließlich in das Jodid übergeführt<sup>12a)</sup>. Propyljodid-[2-<sup>14</sup>C] wurde aus Propionsäure-[2-<sup>14</sup>C] (bezogen aus Amersham, England) ebenso dargestellt<sup>12a)</sup>. Zur Herstellung von III wurde aus Formaldehyd-[<sup>14</sup>C] (hergestellt durch Reduktion von <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> mit Lithiumalanat<sup>13)</sup>), *p*-Nitrophenylessigsäure und Dimethylamin 3-Dimethylamino-2-*p*-nitrophenyl-propionsäure gewonnen. Diese wurde in Pyridin decarboxyliert und das [β-(*p*-Nitrophenyl)-äthyl]-dimethylamin mit Methyljodid zum quartären Salz III umgesetzt<sup>5)</sup>. Zur Darstellung von IV mußte ein Umweg eingeschlagen werden, da tert.-Butyljodid mit Trimethylamin quantitativ in Isobutylen übergeführt wird. Es wurde daher, wie von D. F. HEATH und A. R. MATTOCKS<sup>14)</sup> angegeben, tert.-Butylalkohol-[α-<sup>14</sup>C]<sup>12c)</sup> mit Natriumcyanid nach RITTER in tert.-Butylformamid übergeführt, dieses mit Lithiumalanat zu tert.-Butylmethylamin reduziert, nach LEUCKART zum tertiären Amin methyliert und dieses schließlich mit Methyljodid in Äthanol in das quartäre Salz übergeführt.

Zur Gewinnung von Propyljodid-[1-T] wurde der Carboxyl-Wasserstoff von β-Naphthoesäure in Tritiumwasser/Dioxan gegen T ausgetauscht und mit Diazopropan<sup>15)</sup> β-Naphthoesäure-*n*-propyl-[1-T]-ester hergestellt, der mit Jodwasserstoffsäure gespalten wurde. Propyljodid-[3-T] wurde aus Propionsäure-[3-T] dargestellt, die durch Umsetzen von CH<sub>2</sub>TJ mit Natriummalonester, Verseifen und Decarboxylieren erhalten worden war<sup>12d)</sup>. Zur Darstellung von Propyljodid-[2-T] wurde Methylmalonsäure im Bombenrohr mit Tritiumwasser erhitzt<sup>12d)</sup> und, wie bei der 3-T-Verbindung, in Propionsäure-[2-T] übergeführt<sup>12d)</sup>. Aus den Säuren wurden die Jodide wie üblich hergestellt und sorgfältig gaschromatographisch gereinigt.

#### ABBAUMETHODEN

Vor der Bestimmung der IE mußten eine Reihe Voruntersuchungen durchgeführt werden. So zeigte sich, daß Trimethylpropylammoniumhydroxyd ohne Nebenreaktion (Substitution) nur in geschmolzenem Zustand ohne Verwendung von Lösungsmitteln und ohne Zusatz einer weiteren Base abgebaut werden konnte. Unter Vakuum war es möglich, bei 40 und 50° die quartäre Base mit weniger als 0.3% Substitution abzubauen.

Für die Abbaureaktionen wurden zunächst aus den Propyl- oder Äthyltrimethylammoniumjodiden unter Luftabschluß (um Carbonatbildung zu vermeiden) mit frisch gefälltem Silberoxyd die wäßrigen Lösungen der quartären Ammoniumbasen hergestellt. Die Lösungen wurden durch Gefriertrocknung möglichst von anhaftendem Lösungswasser befreit und die Basenhydrate in kleine Ampullen abgefüllt. Die Mengen wurden durch Wägung und Titra-

11) A. C. COPE, *Org. Reactions*, Vol. XI, John Wiley & Sons Inc., New York 1960.

12) A. MURRAY, D. L. WILLIAMS, *Org. Syntheses with Isotopes*, Interscience Publishers Inc., New York 1958. a) S. 863 und 905; b) S. 95; c) S. 811 und 910; d) S. 1265.

13) F. WEYGAND und H. W. LINDEN, *Z. Naturforsch.* 9b, 682 [1954].

14) *J. chem. Soc. [London]* 1961, 4226.

15) D. W. ADAMSON und J. KENNER, *J. chem. Soc. [London]* 1937, 1551.

tion genau bestimmt. Die Basen wurden nach Öffnung der Ampullen in einer Vakuumapparatur (ca.  $10^{-2}$  Torr) bei der gewünschten Temperatur abgebaut. Da die Trennung von Trimethylamin und Olefin und ihre gleichzeitige quantitative Bestimmung große Schwierigkeiten bereitet, wurde jeweils nur ein Produkt quantitativ erfaßt. Nach Absorption des Trimethylamins durch konz. Phosphorsäure wurde das Olefin manometrisch gemessen. Trimethylamin wurde entweder acidimetrisch durch Titration oder gravimetrisch durch Fällung als Pikrat oder Tetraphenylborat bestimmt. Während sich die IE gut reproduzieren ließen, waren die Geschwindigkeiten des Abbaus von Versuch zu Versuch unterschiedlich, weil die Abbaugeschwindigkeit sehr vom Wasserdampfdruck über den geschmolzenen Basenhydraten abhängt und dieser nicht konstant gehalten werden kann. Bei der Äthylbase tritt noch die Schwierigkeit auf, daß sie während des Abbaus nach einiger Zeit fest wird. Kinetisch macht sich das durch ein schlagartiges Absinken der Abbaugeschwindigkeit bemerkbar. Die tert.-Butylbase wird bei Temperaturen unter  $90^\circ$  beim Abbau sofort fest und kann daher nur in einem Lösungsmittel abgebaut werden.

Bevor die Messungen der T-IE vorgenommen wurden, war weiter zu untersuchen, ob nicht eine Verfälschung der Ergebnisse durch Austauschreaktionen vor und während des Abbaus möglich ist.

Zunächst wurde geprüft, wie weit die Protonen des  $\alpha$ - und  $\beta$ -C-Atoms des Propylrestes beim Abbau von Trimethyl-propyl-ammoniumhydroxyd mit den Lösungsmittelprotonen austauschen. Beim vollständigen Abbau der nichtmarkierten Propylbase bei  $50^\circ$  in Tritiumwasser wurde radioaktives Propylen erhalten. Um zu entscheiden, wie sich der Austausch auf die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung verteilt, wurde das Propylen nach R. PAPPO<sup>16)</sup> mit Osmiumtetroxyd und Kaliumperjodat in Acetaldehyd und Formaldehyd übergeführt. Die beiden Aldehyde wurden getrennt<sup>17, 18)</sup>, indem man Formaldehyd in Hexamethylentetramin überführte, den Acetaldehyd im Vakuum abdestillierte und als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon bestimmte. Die Methode wurde zuerst mit <sup>14</sup>C-markiertem Formaldehyd auf ihre Zuverlässigkeit geprüft, wobei in zwei voneinander unabhängigen Versuchen der Acetaldehyd nur 0.5% Formaldehyd enthielt. Nach dem Abdestillieren des Acetaldehyds wurde der Formaldehyd mit halbkonzentrierter Schwefelsäure aus dem Hexamethylentetramin freigesetzt, ebenfalls überdestilliert und als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon gefällt. Hierbei wurden die beim Destillieren wäßriger Lösungen von T-markiertem Formaldehyd auftretenden starken IE berücksichtigt<sup>19)</sup>. Der T-Gehalt der Aldehyde ergab, daß in  $\beta$ -Stellung des Propylens 0.3% und in  $\alpha$  5% der molaren Radioaktivität des Wassers gebunden war. In weiteren Abbaueversuchen bei  $50^\circ$  zeigte nach 7-proz. Umsatz die  $\alpha$ -Stellung (der Austausch in der  $\beta$ -Stellung wurde vernachlässigt) 1.2%, nach 40-proz. Umsatz 2.9% Austausch. Die rascher eliminierende Trimethyl-äthyl-ammoniumbase zeigte unter gleichen Bedingungen bis 60% Abbau nur einen Austausch von 0.1% in der  $\alpha$ -Stellung.

In der Trimethylammoniumgruppierung ist der Protonenaustausch jedoch beträchtlich. Bei 40-proz. Abbau von Trimethyl-propyl-ammoniumbase bei  $50^\circ$  zeigte das entwickelte Trimethylamin eine Aktivität von  $5.94 \cdot 10^5$  ipm/mMol, während die nicht abgebaute Base  $6.16 \cdot 10^5$  ipm/mMol aufwies. Das verwendete Lösungswasser hatte eine Aktivität von  $3.13 \cdot 10^5$  ipm/mMol. Ein Versuch mit Trimethyl-äthyl-ammoniumhydroxyd bei  $50^\circ$  ergab, daß das bis zum Festwerden der Base entwickelte Trimethylamin (20% Umsatz) eine Aktivität von  $0.31 \cdot 10^5$  ipm/mMol aufwies. Das von diesem Zeitpunkt bis 55.8% Umsatz entwickelte Trimethylamin zeigte  $1.12 \cdot 10^5$  ipm/mMol, während für die Restbase nur  $0.77 \cdot 10^5$  ipm/mMol

16) J. org. Chemistry 21, 478 [1956].

17) E. PEYNAUD, Bull. Soc. chim. France 1946, 686.

18) K. W. SHERK, A. G. HOUPPT und A. W. BROWNE, J. Amer. chem. Soc. 62, 330 [1940].

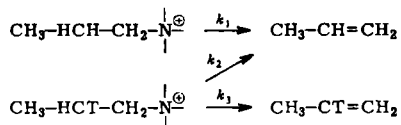
19) H. SIMON und G. HEUBACH, Z. Naturforsch. 18b, 160 [1963].

gemessen wurden. Diesen Effekt, der uns von K. E. WILZBACH \*) bestätigt wurde, untersuchten wir nicht weiter. Beim Erhitzen der Basen in Tritiumwasser auf 60° unter Atmosphärendruck findet kein Austausch und auch kein Abbau statt!

#### BESTIMMUNG DER ISOTOPENEFFEKTE

Zur Bestimmung der IE wurden drei verschiedene Methoden angewandt<sup>1,20-22</sup>). A. Messung des Umsatzes, der molaren Radioaktivität des Ausgangsmaterials und der des nicht umgesetzten Materials. B. Messung der Aktivitäten des Ausgangsmaterials und des bis zu einem bestimmten Umsatz *f* gebildeten Produkts. C. Messung der Radioaktivitäten des Ausgangsmaterials und kleiner aufeinanderfolgender Produktinkremente. Bei dieser Methode kann auf die Bestimmung der Ausgangsaktivität verzichtet werden, wenn genügend Punkte gewonnen werden.

Zur Bestimmung des IE beim Trimethyl-propyl-[ $\alpha$ -T]-ammoniumhydroxyd-Abbau konnte wegen des Austauschs der Protonen in  $\alpha$ -Stellung nur Methode C angewandt werden, da nur hier der Austausch vernachlässigbar ist. Durch den Abbau von Trimethyl-propyl-[ $\beta$ -T]-ammoniumhydroxyd entsteht T-markiertes Wasser, das durch Austausch mit den Methylgruppen eine merkliche Verfälschung des IE nach Methode A verursachen kann. Der IE würde zu hoch gemessen werden. Bei Methode B und C kann zwar der Austausch am  $\alpha$ -C-Atom des Propylrestes vernachlässigt werden, es muß aber für die Berechnung des kinetischen IE der intramolekulare IE berücksichtigt werden.



$2k_1/(k_2 + k_3)$  = kinetischer IE;  $k_3/k_2$  = intramolekularer IE;  $k_1/k_3$  = sekundärer IE.

Der intramolekulare IE ergibt sich bei einem 100-proz. Umsatz ( $f = 1$ ) nach  $(k_3/k_2)_{f \rightarrow 1} = R_{bt}/(R_{a0} - R_{bt})$ .  $R_{a0}$  = Radioaktivität der Ausgangsverbindung;  $R_{bt}$  = Radioaktivität des Produktes bei 100% Umsatz.

Der sekundäre IE kann direkt als Grenzwert für verschwindend kleinen Umsatz ( $f \rightarrow 0$ ) nach folgender Gleichung berechnet werden:  $(2k_1/k_3)_{f \rightarrow 0} = R_{a0}/R'_{bt}$ ;  $R_{a0}$  = Ausgangsradioaktivität;  $R'_{bt}$  = Radioaktivität einer kleinen, anfänglich gebildeten Propylenmenge.

Die Bestimmung des sekundären in Verbindung mit dem intramolekularen IE wird hier den genauesten Wert für den kinetischen IE liefern.

Die Bestimmung des intramolekularen IE aus der Messung der Radioaktivität des bei 100-proz. Abbau entstandenen Propylens ist durch den bereits eingetretenen Austausch des beim Abbau entstandenen T-markierten Wassers mit den Protonen des  $\alpha$ -C-Atoms etwas verfälscht. Wie die oben angeführten Austauschversuche in T-markiertem Lösungsmittel gezeigt haben, kann der Austausch der  $\alpha$ -Protonen beim 100-proz. Umsatz bis auf 5% ansteigen. Da die  $\beta$ -Protonen wesentlich weniger austauschen, ist im Falle des Abbaues der  $\beta$ -T-Verbindung jedoch das Lösungswasser zunächst nicht tritiumhaltig und das durch den Abbau entstehende markierte Wasser wird zum Teil abgepumpt und zum Teil vermischt es sich mit Lösungsmittel und wird dadurch beträchtlich verdünnt. Weiter zeigten die Austauschversuche, daß ein Wasserstoffatom der Trimethylammingruppen ca. 5 mal schneller austauscht

\*) Privatmittel.

20) J. BIGELEISEN und M. WOLFSBERG, *Advances in Chemical Physics*, Vol. I, Interscience Publishers, New York 1958.

21) G. A. ROPP, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 842 [1960].

22) C. J. COLLINS und M. H. LIETZKE, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5379 [1959].

als ein Proton am  $\alpha$ -C-Atom des Propylrestes. Aus gemessenen Werten des Austauschs in der Trimethylamingruppe beim Abbau von Trimethyl-propyl-[ $\beta$ -T]-ammoniumhydroxyd konnte gezeigt werden, daß die durch den Austausch bedingte Radioaktivität des bei 100-proz. Abbau gebildeten Propylens im Höchsthalle nur etwa 0.5% der für das Propylen gemessenen Aktivität ausmacht. Das liegt innerhalb der Fehlergrenzen für die Aktivitätsbestimmung. Die Kombination des sekundären und intramolekularen IE erlaubt die Bestimmung des kinetischen IE.

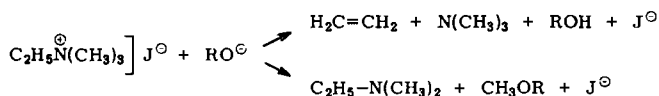
Die Messung des kinetischen IE nach Methode A ist, wie bereits diskutiert wurde, durch Austausch in der Trimethylamingruppe verfälscht und deshalb für eine exakte Bestimmung weniger gut geeignet. Zur Kontrolle wurde der kinetische IE jedoch auch nach dieser Methode bestimmt und ergab als Mittelwert

$$2 k_1/(k_2 + k_3) = 2.28 \pm 0.10.$$

Bei Berücksichtigung des Austausches in der Trimethylamingruppe durch Messung der Aktivität des gebildeten Trimethylamins (ein Versuch), erniedrigte sich der gemessene Wert für den kinetischen IE von 2.32 auf 2.12. Er weicht also vom exakt bestimmten Wert 2.00 nur wenig ab. Die gemessenen Werte sind in Tabelle 1 (S. 3174) enthalten.

Die Bestimmung des Kohlenstoff-IE beim Abbau von I wurde sowohl mit als auch ohne Lösungsmittel durchgeführt. Beim Abbau ohne Lösungsmittel im Vakuum bei 40° wurde nach Methode C verfahren. Wird das Verhältnis der Radioaktivität einzelner kleiner Äthylenmengen zur Ausgangsaktivität in logarithmischem Maßstab gegen  $\log(1 - \text{Umsatz})$  aufgetragen, so ergibt sich eine Gerade. Der zu bestimmende IE errechnet sich aus der Neigung der Geraden oder dem Ordinatenabschnitt beim Umsatz Null. Es ergab sich  $k_{12C}/k_{14C} = 1.065$  aus dem Achsenabschnitt und 1.060 aus der Neigung der Geraden. Zur IE-Bestimmung kann der Abbau der Äthylverbindung nur bis zu ihrem Festwerden durchgeführt werden.

Beim Abbau im Lösungsmittel wurde das Jodid von I in Diäthylenglykol/Diäthylenglykolat in verschlossenen Ampullen auf 139° erhitzt. Die in zahlreichen Versuchen verfolgte Kinetik ergab, daß unter diesen Reaktionsbedingungen I zu  $83 \pm 5\%$  unter Eliminierung, der Rest unter Substitution und Bildung von Dimethyl-äthyl-amin reagiert. Aus der Radioaktivität des Dimethyl-äthyl-[ $\alpha$ - $^{14}\text{C}$ ]-amins ergaben sich 87.5% Eliminierung, während aus der entstandenen Äthylenmenge 84.3% ermittelt wurden. Beim Abbau in Lösungsmittel muß folgende Nebenreaktion berücksichtigt werden:



Bei Bestimmung des IE aus der Radioaktivität der nicht umgesetzten Base muß in der Gleichung

$$k^*/k = 1 + \log r / \log(1-f) \quad r = \frac{R'_{bt}}{R_{a0}}$$

für  $k^*/k$  bei Berücksichtigung der Nebenreaktion  $(k^* + K)/(k + K)$  gesetzt werden, wobei  $K$  die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante für die Substitution darstellt. In dem hier vorliegenden Falle kann für  $(k^* + K)/(k + K)$  jedoch in erster Näherung

$$(k^* + 0.2 k^*)/(k + 0.2 k) = k^*/k$$

gesetzt werden.

II und V werden in Diäthylenglykol bei 139° zu über 80% substituiert. Daher konnte der IE nur durch Abbau der freien Base im Vakuum ermittelt werden (Methode A und C). Der Abbau von IV erfolgte in Triäthylenglykol bei 91.5°. Hierbei tritt keine Substitution auf, da die Olefinbildung im Falle des tert.-Butylrestes ca. 400mal schneller erfolgt als beim Äthyl-

rest<sup>11)</sup>. Der IE wurde nach Methode A und B bestimmt. Zur Messung des IE bei III wurde in Anlehnung an HODNETT und FLYNN<sup>5)</sup> gearbeitet. Das Jodid wurde in einer Pufferlösung bei pH 7 in geschlossener Ampulle auf 100° erhitzt. Es war allerdings nicht möglich, die nicht umgesetzte quartäre Base als Pikrat zu isolieren. Wie Testversuche zeigten, waren diese Umsatzbestimmungen zu ungenau. Der Umsatz wurde daher durch Verdünnungsanalyse bestimmt, indem nach beendeter Abbauzeit T-markiertes III zugegeben und die Base als Tetraphenylborat isoliert wurde. Die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion, die nach 1. Ordnung in bezug auf das Jodid verläuft (pseudo 1. Ordnung, Angriff des Lösungsmittels als Base!) wurde zu  $5.8 \pm 0.5 \cdot 10^{-3}$  [min<sup>-1</sup>] bestimmt.

Tab. 2 zeigt eine Übersicht der gefundenen <sup>14</sup>C-Isotopeneffekte.

#### ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Für den sek. IE beim Abbau von VI kommen zwei Gründe ins Spiel: 1. der Hybridisierungswechsel des  $\alpha$ -C-Atoms von sp<sup>3</sup> nach sp<sup>2</sup> im Übergangszustand<sup>23)</sup> und 2. der größere induktive Effekt einer C—T-Bindung<sup>24,25)</sup> verglichen mit einer C—H-Bindung, wodurch die Elektronendichte am  $\alpha$ -C-Atom erhöht und so die Ausbildung einer Doppelbindung im Übergangszustand erschwert wird. Der induktive Einfluß dürfte jedoch von untergeordneter Bedeutung sein. So wird z. B. der Isopropylrest (Methylgruppe in  $\alpha$ -Stellung!) nur 1.4mal langsamer eliminiert als ein Äthylrest<sup>11)</sup>. Der sekundäre IE scheint also hauptsächlich durch einen Hybridisierungswechsel hervorgerufen zu werden. A. STREITWIESER und Mitarbb.<sup>23)</sup> errechneten für einen derartigen sek. H,D-Isotopeneffekt einen Wert von 1.30. Für einen entsprechenden H,T-Isotopeneffekt könnte man folglich 1.46 erwarten<sup>26)</sup>. Der gemessene Wert 1.10 ist bedeutend kleiner; der sp<sup>2</sup>-Charakter des Übergangszustandes ist also noch verhältnismäßig wenig ausgeprägt. S. ASPERGER und Mitarbb.<sup>27)</sup> bestimmten den sek. IE für die E2-Reaktionen von 2-Phenyl-äthyl-[1.1-D<sub>2</sub>]-bromid in Äthanol/Äthylat und von Dimethyl-[2-phenyl-äthyl]-[1.1-D<sub>2</sub>]-sulfoniumbromid in wäßrigem Alkali. Während sie für das Äthylbromid einen Wert von 1.17 fanden, konnten sie für das Sulfoniumbromid keinen IE finden. (Die Deuteriumatome am  $\alpha$ -C-Atom tauschten unter den angewandten Bedingungen zu 75% aus. Die Autoren erwähnen jedoch, daß ein IE dadurch nicht hätte übersehen werden können.) Den sek. IE des Äthylbromids erklären S. ASPERGER und Mitarbb. ebenfalls durch einen Hybridisierungswechsel von sp<sup>3</sup> nach sp<sup>2</sup> im Übergangszustand. Sie argumentieren, daß zum Erreichen des Übergangszustandes eine größere Elektronenverschiebung vom  $\alpha$ -C-Atom zum Halogen nötig sei, als bei der entsprechenden Heterolyse der C—S-Bindung im Sulfoniumbromid, so daß beim Äthylbromid das  $\alpha$ -C-Atom im Übergangszustand sp<sup>2</sup>-Charakter besitzen sollte. Die Differenz der sek. Deuterium-Isotopeneffekte von Äthylbromid und Sulfoniumbromid brachten die Autoren weiterhin mit der Tatsache in Verbindung, daß die E2-Eliminierung bei Alkylhalogeniden nach der SAYTZEFF-Regel und die der Sulfoniumsalze nach der HOFMANN-Regel abläuft.

<sup>23)</sup> A. STREITWIESER JR., R. H. JAGOW, R. C. FAHEY und S. SUZUKI, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2326 [1958].

<sup>24)</sup> E. A. HALEVI und M. NUSSIM, Tetrahedron [London] **1**, 174 [1957]; **5**, 352 [1959].

<sup>25)</sup> E. A. HALEVI, M. NUSSIM und A. RON, J. chem. Soc. [London] **1963**, 866.

<sup>26)</sup> C. G. SWAIN, E. S. STIVERS, J. F. REUWER JR. und L. J. SCHAAD, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5885 [1958].

<sup>27)</sup> S. ASPERGER, D. ILAKOVAC und D. PAVLOVIC, J. Amer. chem. Soc. **83**, 5032 [1961].

Tab. 1. Isotopeneffekte beim Hofmann-Abbau T-substituierter Trimethyl-propyl-ammoniumhydroxyde

Quartäre Base	Temperatur (°C)	Isotopeneffekte	mittl. Abweich. vom Mittelwert	
Trimethyl-propyl-[ $\alpha$ -T]-ammoniumhydroxyd (VI)	50	1.10 <sup>a)</sup> $\pm$ 0.01	$\pm$ 0.006	
Trimethyl-propyl-[ $\beta$ -T]-ammoniumhydroxyd (VII)	60	kinetischer intra-molekularer sekundärer	2.0 <sup>b)</sup> $\pm$ 0.10 2.86 <sup>c)</sup> $\pm$ 0.08	$\pm$ 0.022 $\pm$ 0.045
			1.33 $\pm$ 0.02	—
			1.12 <sup>d)</sup> $\pm$ 0.02	—
Trimethyl-propyl-[ $\gamma$ -T]-ammoniumhydroxyd (VIII)	40	1.11 <sup>e)</sup> $\pm$ 0.01	$\pm$ 0.007	
	60	1.11 <sup>f)</sup> $\pm$ 0.01	$\pm$ 0.005	
	80	1.13 <sup>g)</sup> $\pm$ 0.02	—	

a) Mittelwert von 4 bzw. 5 Bestimmungen aus 2 verschiedenen Experimenten (Methode C).

b) Mittelwert von 4 Bestimmungen (Methode C).

c) Mittelwert von 4 verschiedenen Experimenten.

d) Einzelbestimmung (Methode A).

e) Mittelwert von 3 verschiedenen Experimenten (Methode A).

f) Mittelwert von 5 Bestimmungen aus 2 verschiedenen Experimenten (Methode C).

g) Einzelbestimmung (Methode A), Abbau bei 15 Torr.

Tab. 2. <sup>14</sup>C-Isotopeneffekte beim Hofmann-Abbau quartärer Ammoniumbasen

Ver-such	Quartäre Base	Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel oder Vakuum)	Temperatur (°C)	Isotopeneffekt $k_{12C}/k_{14C}$	mittlere Abweich. v. Mittelwert	IE für 40° berechn.
1	Trimethyl-äthyl-[ $\alpha$ - <sup>14</sup> C]-ammoniumjodid	Diäthylenglykol/Diäthylenglykolat	139	1.033 <sup>a)</sup>	$\pm$ 0.004	1.049
2	Trimethyl-äthyl-[ $\alpha$ - <sup>14</sup> C]-ammoniumhydroxyd (I)	Vakuum	40	1.065 <sup>b)</sup> 1.060 <sup>b)</sup>	—	1.063
3	Trimethyl-propyl-[ $\alpha$ - <sup>14</sup> C]-ammoniumhydroxyd (II)	Vakuum	50	1.075 <sup>c)</sup>	$\pm$ 0.006	1.078
				1.067 <sup>d)</sup>	—	1.070
				1.066 <sup>d)</sup>	—	1.070
4	Trimethyl-propyl-[ $\beta$ - <sup>14</sup> C]-ammoniumhydroxyd (V)	Vakuum	51	1.040 <sup>d)</sup> 1.032 <sup>d)</sup>	—	1.038
5	Trimethyl- <i>p</i> -nitrophenäthyl-[ $\alpha$ - <sup>14</sup> C]-ammoniumjodid	Phosphatpuffer pH 7	100	1.026 <sup>e)</sup>	$\pm$ 0.003	1.034
6	Trimethyl-tert.-butyl-[ $\alpha$ - <sup>14</sup> C]-ammoniumhydroxyd (IV)	Triäthylenglykol	91	1.052 <sup>f)</sup>	—	1.065
				1.058 <sup>d)</sup>	—	1.063
				1.045 <sup>d)</sup>	—	1.063

a) Mittelwert aus 7 voneinander unabhängigen Experimenten (Methode A).

b) Mittelwert aus 5 Bestimmungen (Methode C, aus Achsenabschnitt und Neigung der Geraden).

c) Mittelwert aus 4 Bestimmungen (Methode C).

d) Einzelbestimmungen (Methode A), Fehlerabschätzung  $\pm$  0.005—0.010.

e) Mittelwert aus 6 voneinander unabhängigen Experimenten (Methode A).

f) Einzelbestimmung (Methode B).



Für den sek. IE bei VII sind dieselben Ursachen wie oben anzuführen, nur mit dem Unterschied, daß hier der induktive Einfluß des Tritiumatoms von größerer Bedeutung sein dürfte. Durch die größere Elektronendichte, die das Tritiumatom am  $\beta$ -C-Atom hervorruft, kann das Proton weniger leicht abgespalten werden als bei der nicht-markierten Verbindung. Die größere Auswirkung des induktiven Effektes eines Substituenten in  $\beta$ -Stellung zeigt sich auch darin, daß die n-Propylgruppe im Vergleich zur Äthylgruppe 27 mal langsamer eliminiert wird<sup>11)</sup>. Es ist natürlich zu erwarten, daß die sterischen Einflüsse einer  $\beta$ -Methylgruppe ebenfalls eine große Rolle spielen werden.

Der Einfluß des Hybridisierungswechsels wird von der gleichen Größenordnung sein wie bei der 1-T-Verbindung: Man kann sagen, daß von den 30% IE nahezu 10% auf den Hybridisierungswechsel entfallen. Die restlichen 20% sind durch induktive Einflüsse des Tritiums am  $\beta$ -C-Atom zu erklären. L. MELANDER<sup>1)</sup> wies in einer Diskussion des sek. IE beim Abbau von [*p*-Nitro- $\beta$ -phenäthyl]-[ $\beta$ -T]-trimethyl-ammoniumjodid nach E. M. HODNETT und J. FLYNN<sup>5)</sup> bereits darauf hin, daß dieser sek. IE ähnlich wie ein  $\alpha$ -Deuterium-Isotopeneffekt bei Solvolysereaktionen zu behandeln sei. Der sek. IE bei VIII ist ebenfalls durch einen größeren induktiven Effekt der CH<sub>2</sub>T-Gruppe im Vergleich zur CH<sub>3</sub>-Gruppe zu erklären<sup>25,28)</sup>. Die größere Elektronendichte am  $\beta$ -C-Atom wird auch hier die Abspaltung des Protons erschweren.

Die gegenüber der CH<sub>3</sub>-Gruppe geringere Fähigkeit der CH<sub>2</sub>T-Gruppe, eine Hyperkonjugation auszubilden, dürfte bei solchen E2-Eliminierungen eine größere Rolle spielen, die nach der SAYTZEFF-Regel verlaufen, bei denen also im Übergangszustand die Bindung zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -C-Atom mehr Doppelbindungscharakter hat.

Der intramolekulare IE beim Abbau von VII ist mit 2.86 wesentlich kleiner als alle von SAUNDERS<sup>3)</sup> gemessenen IE bei  $\beta$ -Phenäthyl-[2-D<sub>2</sub>]-Derivaten. Dies kann zu einem geringen Teil dadurch bedingt sein, daß bei den vollständig deuterierten Verbindungen die sek. IE des zweiten Deuteriumatoms am  $\beta$ -C-Atom den intramolekularen IE überlagert sind. Außerdem zeigen die <sup>14</sup>C-IE, daß der Übergangszustand bei der Trimethyl-propyl-ammoniumverbindung im Vergleich zu Trimethyl-phenäthyl-ammoniumverbindungen mehr zur Seite des Carboniumion-Mechanismus verschoben ist.

Wie Tab. 2 zeigt, ist unabhängig von dem eliminierten Olefin und den Bedingungen der Abbaureaktionen stets mit Sicherheit ein <sup>14</sup>C-Isotopeneffekt meßbar, d. h., die C-N-Bindung wird auf jedem Fall im reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Schritt gelöst. Eine rechnerische Ermittlung der maximal zu erwartenden IE ergibt für  $k_{12C}/k_{14C}$  1.15 bei 40° \*). Die Größen der Effekte beim Abbau von I, II und IV

\*) Die Werte wurden nach der von J. BIGELEISEN<sup>29)</sup> angegebenen Gleichung mit der Näherung berechnet, daß alle Bindungen die gleiche Frequenz haben wie im Grundzustand, ausgenommen die C-N-Bindung im Übergangszustand ( $\nu_{12C-N}$  1035 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{14C-N}$  970 cm<sup>-1</sup>). Es ergibt sich dann  $k_{14C}/k_{12C} = \frac{\nu_{14}^2(14)}{\nu_{12}^2(12)} \cdot [1 + G(u)\Delta u]$  mit  $u = \frac{hc \cdot \nu_{12}}{k \cdot T}$ .

Der temperaturunabhängige Faktor wurde nach der „Mass Fragment Method“ zu 0.978 bestimmt, die Werte für G(u) wurden Tabellen entnommen<sup>29,30)</sup>. Es errechnete sich folgende Temperaturabhängigkeit für  $k_{12C}/k_{14C}$ : 1.189 (0°); 1.160 (25°); 1.143 (50°); 1.116 (100°); 1.098 (150°).

28) A. STREITWIESER JR., Ann. New York Acad. Sci. 84, Art. 16, 576 [1960].

29) J. BIGELEISEN und M. GOEPFERT MAYER, J. chem. Physics 15, 261 [1947].

30) S. S. ROGINSKI, Theoretische Grundlagen der Isotopenchemie, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1962.

betragen ca.  $1/3 - 1/2$  dieses Wertes. Die tert.-Butylgruppe, die bei  $S_N1$ -Reaktionen eine Sonderstellung einnimmt (sehr kleiner IE wegen Bindungsverfestigung zwischen dem tert. Kohlenstoff und den Methylgruppen im Carboniumion<sup>9)</sup>), reagiert beim Hofmann-Abbau normal, d. h. man hat keine merkliche Verschiebung zu einem Carboniumion-Mechanismus.

Der IE für die Spaltung der C—N-Bindung in III ist wesentlich kleiner als bei den anderen Verbindungen. Die Sonderstellung von III sieht man auch in dem großen Tritium-Isotopeneffekt<sup>5)</sup>, der, auf 60° umgerechnet, ca. 10 ist. III dürfte daher schon bis zu einem gewissen Grade nach einem Carbanion-Mechanismus reagieren, d. h., die Lösung der C—H-Bindung ist im Übergangszustand schon wesentlich weiter fortgeschritten als die der C—N-Bindung. Der inzwischen bekanntgewordene Effekt  $k_{14N}/k_{15N}$ <sup>6)</sup> für  $\beta$ -Phenäthyl-trimethyl-ammoniumäthoxyd liegt in seiner Größe zwischen unseren Werten für Alkylgruppen und für die *p*-Nitrophenäthylgruppe.

Der Effekt von V ist 2—3 mal größer als zu erwarten, was aufgrund der bekannten Tatsachen nicht erklärbar ist.

Herrn Prof. Dr. F. WEYGAND danken wir für seine großzügige Unterstützung und sein Interesse, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem BUNDESMINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG für ein Stipendium und Sachbeihilfen. Fräulein H. PFLAUMER führte die zahlreichen Radioaktivitätsanalysen sehr gewissenhaft aus.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Radioaktivitätsanalysen*: Alle Radioaktivitätsmessungen wurden in Gaszählrohren vorgenommen<sup>31)</sup>. Die Aktivitäten waren im allg. so hoch, daß der Nulleffekt keine Rolle spielte, und die Meßzeiten wurden so lang gewählt, daß die statistischen Fehler zu vernachlässigen waren. Alle Ausgangsaktivitäten wurden mindestens 3 mal gemessen. Falls die maximale Abweichung zweier Messungen mehr als 1 % betrug, wurden weitere Messungen durchgeführt. Bei den <sup>14</sup>C-Analysen erfolgte stets gleichzeitig eine Bestimmung des Kohlenstoffgehaltes.

2. *Reinigung und Reinheitskriterien der markierten Verbindungen*: Alle markierten Äthyl- und Propyljodide wurden gaschromatographisch untersucht, und, soweit notwendig, an präparativen Säulen gereinigt. Zur Analyse dienten die Tetraphenylborate der quartären Basen. Ihre Jodide in Methanol wurden mit einer 0.1 *m* methanolischen *Natriumtetraphenylborat*-Lösung versetzt. Die *Tetraphenylborate* zeigten in allen Fällen vor und nach Umkristallisieren aus Aceton/Wasser keinen Unterschied in der mol. Radioaktivität. Die Reinheitskontrolle von III und IV erfolgte durch Vergleich der molaren Aktivitäten verschiedener Salze (Pikrate und Tetraphenylborate) bzw. von Proben nach mehrmaligem Umkristallisieren. Die mol. Aktivität blieb dabei konstant.

3. *Herstellung der quartären Ammoniumhydroxyde*: Frisch gefälltes alkalifreies Silberoxyd (3facher Überschuß, bez. auf die Jodidmenge) wurde mit möglichst wenig Wasser in ein Schlenk-Rohr gespült, dieses evakuiert, mit Stickstoff gefüllt und eine wäßr. Lösung des quartären Jodids zugegeben. Es wurde 2 Stdn. geschüttelt und i. Vak. die freie Base durch die Fritte des Schlenk-Rohrs in einen angesetzten Kolben gesaugt. Der mit Stickstoff gefüllte Kolben wurde mit flüssiger Luft gekühlt und der Inhalt an einer Hochvak.-Apparatur gefriergetrocknet. Die weitgehend von Lösungswasser befreiten sirupösen Basenhydrate wurden

<sup>31)</sup> a) H. SIMON, H. DANIEL und J. F. KLEBE, *Angew. Chem.* **71**, 303 [1959]; b) H. SIMON und F. BERTHOLD, *Atomwirtschaft* **7**, 498 [1962].

unter Stickstoff in kleine Glasampullen eingeschmolzen, die vor und nach dem Abfüllen genau gewogen wurden. Der Gehalt der Lösung an freier Base ließ sich durch Titration mit 0.1 *n* HCl bestimmen.

4. *Hofmann-Abbau der quartären Basen ohne Lösungsmittel*: Die Ampulle mit der Base (1.0–4.0 mMol) brachte man zusammen mit einer Glaskugel vorsichtig in einen länglichen Glaskolben, der mit Tropfenfänger und Hahn verschlossen, evakuiert und mit flüssiger Luft eingefroren wurde. Der Kolben wurde in einen Thermostaten gebracht, an ein Vakuumsystem angeschlossen und die Ampulle durch Drehen des Kolbens mit Hilfe der Glaskugel unter Vak. geöffnet.

5. *Isolierung von Propylen, Äthylen und Trimethylamin*: Das Gemisch der Abbauprodukte leitete man über eine Säule mit phosphorsäuregetränkten Tonscherben und P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, kondensierte die Olefine mit flüssiger Luft in einer Falle und bestimmte sie manometrisch. Zur Analyse des Trimethylamins wurde das Gemisch entweder mit flüssiger Luft in einen Kolben mit Äther kondensiert, gelöst, der Äther mit Kalilauge getrocknet und das Trimethylamin mit einer gesätt. Lösung von Pikrinsäure in Benzol/Äther (1 : 1) gefällt, oder das Gemisch wurde direkt in 0.1 *n* HCl einkondensiert und mit 0.1 *n* NaOH zurücktitriert. Zur Aktivitätsmessung wurde das Pikrat aus Äthanol umkristallisiert. Die Trimethylammoniumchloridlösung wurde i. Vak. eingedampft, das Salz mit Methanol aufgenommen und als Tetraphenylborat gefällt. Schmp. 169–170°.

Die nicht umgesetzte quartäre Base wurde durch Titration mit 0.1 *n* HCl bestimmt. Zur Aktivitätsmessung wurde die wäbr. Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen, das quartäre Ammoniumsalz als Tetraphenylborat gefällt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert.

6. *Abbau von III bei Einsatz des Jodids*: Das Jodid (0.4–1.2 mMol) wurde in Supremaxglasampullen eingewogen und einige ccm einer Pufferlösung aus 29.63 ccm *n*/<sub>10</sub> NaOH und 50 ccm *n*/<sub>10</sub> NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in 100 ccm Wasser zugegeben. Die Lösung wurde mit flüssiger Luft eingefroren, die Ampulle evakuiert und abgeschmolzen. Zum Abbau wurde sie in einen Thermostaten bei 100 ± 0.5° gebracht. Nach Abbauezeiten von 180–260 Min. wurde abgekühlt und zur Umsatzbestimmung eine exakt abgewogene Menge Trimethyl-*[p*-nitro-*β*-phenäthyl]-*[2-T]*-ammoniumjodid zugegeben. Das nicht umgesetzte Jodid wurde aus der Ampulle mit Wasser herausgespült, mit gesättigter wäbr. Pikrinsäure gefällt, das Pikrat aus Äthanol umkristallisiert, in Methanol gelöst und als Tetraphenylborat gefällt. Dieses wurde aus Aceton/Wasser umkristallisiert und aus einer Probe der <sup>14</sup>C- und T-Gehalt bestimmt<sup>31b)</sup>.

7. *Abbau von I in Diäthylenglykol/Diäthylenglykolat*: In einen 50-ccm-Kolben wurden eingewogen: 2.0200 g Trimethyl-äthyl-*[1-<sup>14</sup>C]*-ammoniumjodid; 12.1018 g Diäthylenglykol (i. Hochvak. destilliert), 17.6639 g Diäthylenglykolatlösung (aus 1.0 g Natriumhydrid und 25 ccm Diäthylenglykol). 1 g dieser Lösung enthielt 0.316 mMol quartäres Ammoniumjodid, die Basenkonzentration betrug 1.2496 mMol/g.

Von dieser Lösung wurden kleine, genau abgewogene Mengen in Supremaxglasampullen gebracht, die Ampullen evakuiert und abgeschmolzen. Das Jodid wurde bei 139 ± 0.5° abgebaut. Nach Abbauezeiten von 5–250 Min. wurden die Reaktionsmischungen mit flüssiger Luft eingefroren, die Ampullen geöffnet, an einer Vak.-Apparatur Äthylen und Trimethylamin bei 60° ausgeheizt und wie beschrieben bestimmt. Eine quantitative Bestimmung des Trimethylamins konnte nicht erreicht werden. (Die Werte lagen um ca. 20% zu tief.) Auch das Äthylen konnte nicht völlig sicher quantitativ erfaßt werden. Der Gesamtumsatz wurde aus dem nicht umgesetzten Jodid (Bestimmung als Tetraphenylborat) ermittelt.

8. *Abbau von IV-Hydroxyd*: Es wurde wie unter 4. verfahren, jedoch die Ampulle unter 2 ccm vak.-destillierten Triäthylenglykols zerdrückt.