

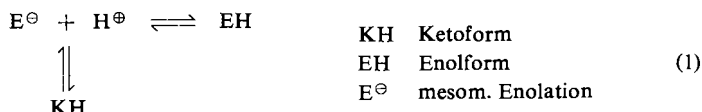
MANFRED EIGEN, GEORG ILGENFRITZ<sup>1)</sup> und WALTER KRUSE

## Eine kinetische Methode zur Untersuchung schneller prototroper Tautomerisierungsreaktionen

Aus dem Max-Planck-Institut für physikalische Chemie Göttingen

(Eingegangen am 21. September 1964)

Kinetik und Mechanismus der Einstellung von Keto-Enol-Gleichgewichten in wässriger Lösung



werden untersucht. Durch eine Analyse des Zeitspektrums der chemischen Relaxation sind die Gleichgewichts- und Geschwindigkeitskonstanten der Tautomerisierungsreaktion erhältlich. Die Methode eignet sich besonders dann, wenn die Umwandlungen sehr schnell erfolgen. Die Enolform läßt sich quantitativ erfassen, auch wenn sie in nur sehr geringer Konzentration vorliegt, und die klassischen Methoden zur Bestimmung von Tautomeriegleichgewichten nicht mehr anwendbar sind. — Die Reaktion (1) ist durch zwei Relaxationszeiten charakterisiert. Die kürzere der beiden Zeitkonstanten ( $\tau_1$ ) beschreibt unter gewissen Bedingungen direkt die Gleichgewichtseinstellung des Enols, während die längere ( $\tau_2$ ) der Reaktion der Ketoform — unter Berücksichtigung des schnell eingestellten (vorgelagerten) Enolgleichgewichtes — zuzuordnen ist. — Aus den für Dimedon und 5.5-Diäthyl-barbitursäure (Veronal) gemessenen Relaxationszeiten ergeben sich Geschwindigkeitskonstanten der Größenordnung  $10^{10} \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  wie sie für diffusionsbestimmte Reaktionen bekannt sind. Die Analyse der Konzentrationsabhängigkeit von  $\tau_2$  gestattet eine direkte Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten der Enolform und der Rekombinationsgeschwindigkeitskonstanten von Anion und Proton zum Keton. Barbitursäure und Meldrums Säure liegen (im Gegensatz zu Dimedon) in wässriger Lösung fast vollständig in der Ketoform vor:

$$[EH]/[KH] = \begin{cases} 1.3 \cdot 10^{-2} & \text{für Barbitursäure} \\ 4.5 \cdot 10^{-3} & \text{für Meldrums Säure} \end{cases} \quad (T = 298^\circ; J = 0.1 \text{ Mol/l})$$

Die Rekombinationsgeschwindigkeitskonstanten, von der Größenordnung  $10^5 \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ , liegen weit unter dem Grenzwert für diffusionskontrollierte Reaktionen. Zur näheren Charakterisierung des kinetischen Verhaltens wird die Protonenübertragung von verschiedenen Donatoren auf das Enolation als Akzeptor untersucht (Säure-Base-Katalyse). Die „Brönsted-Kurve“ zeigt, im Gegensatz zu den normalen Säuren vom OH- oder NH-Typ den für CH-Säuren charakteristischen flachen Verlauf.

Die Bruttoacidität einer tautomeren Verbindung in wässriger Lösung, in der die Ketoform KH im Gleichgewicht mit der Enolform EH vorliegt, gibt keinen Aufschluß

<sup>1)</sup> S. auch: Diplomarbeit, Univ. Göttingen 1963.

über die Lage des Tautomeriegleichgewichtes. Da die Dissoziationsprodukte ( $E^{\ominus}$ ) von Enol (EH) und Keton (KH) identisch sind<sup>2)</sup>, setzt sich die Bruttodissoziationskonstante  $K$  aus den Werten für Enol- und Ketoform zusammen:

$$\frac{1}{K} = \frac{1}{K_{KH}} + \frac{1}{K_{EH}}$$

Dabei bedeuten

$$K = \frac{[E][H]}{[EH] + [KH]} \quad K_{EH} = \frac{[E][H]}{[EH]} \quad K_{KH} = \frac{[E][H]}{[KH]}$$

Das Verhältnis von Ketoform zu Enolform ist dann gegeben durch:

$$\frac{[EH]}{[KH]} = \frac{K_{KH}}{K_{EH}}$$

d. h. die Ketoform (bzw. die Enolform) ist eine umso stärkere Säure, je mehr von der Verbindung als Enol (bzw. Keton) vorliegt.

Die bisherigen Untersuchungen der Gleichgewichtsverhältnisse beruhen

a) auf einer getrennten Bestimmung der  $pK$ -Werte beider tautomerer Formen. Dies ist immer dann durchführbar, wenn die Umwandlung so langsam erfolgt, daß die beiden Verbindungen präparativ isoliert und untersucht werden können.

b) auf einer direkten Messung der Konzentrationen von Keto- und Enolform, die dadurch möglich ist, daß die tautomeren Formen verschiedenes Verhalten bei Substitutionsreaktionen zeigen. So wurden z. B. Bromtitrationsverfahren entwickelt<sup>3,4)</sup>, die davon ausgehen, daß die Enolform sehr schnell, die Ketoform dagegen sehr langsam mit Brom reagiert.

c) auf einer spektroskopischen Bestimmung einer der beiden Formen (z. B. durch Auswertung der CO- bzw. OH-Bande im IR oder der Bande des freien Enols im UV).

Diese Methoden sind jedoch im allgemeinen dann nicht mehr anwendbar, wenn eine der beiden Molekülformen in sehr geringer Konzentration vorliegt oder die Geschwindigkeit der Protonenumlagerung größer als die der Titrationsreaktion ist. Durch die Entwicklung der Relaxationsmethoden ist es nun möglich, die schnellen protolytischen Reaktionen beider Molekülformen getrennt zu erfassen und aus der Kinetik der Gleichgewichtseinstellung die Dissoziationskonstanten beider tautomerer Formen zu bestimmen. Darüber hinaus ergeben sich aus der Diskussion der Geschwindigkeitskonstanten wesentliche Aussagen über den Mechanismus der Reaktion.

Das Prinzip der Relaxationsmethoden beruht auf einer Störung des im Gleichgewicht vorliegenden Reaktionssystems durch die schnelle Änderung eines äußeren Parameters (Temperatur, Druck, elektrische Feldstärke). Die Einstellung des Systems auf den neuen Gleichgewichtswert erfolgt mit charakteristischen Zeitkonstanten. Diese Relaxationszeiten, die Meßgrößen der Methode, lassen sich direkt aus dem zeitlichen Verlauf der Konzentrationen bestimmen.

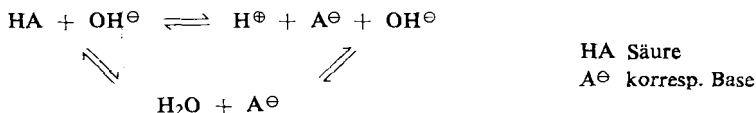
<sup>2)</sup> Ionen, deren negative Ladung entweder am C oder O fixiert ist, stellen nur die Grenzzustände des mesomeren Enolions dar.

<sup>3)</sup> G. SCHWARZENBACH und E. FELDER, *Helv. chim. Acta* **27**, 1701 [1944].

<sup>4)</sup> W. WALISCH und E. DUBOIS, *Chem. Ber.* **92**, 1028 [1959].

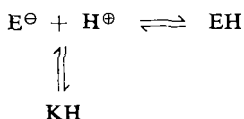
## REAKTIONSMCHANISMEN

Zur Interpretation der bei der Keto-Enol-Umwandlung auftretenden Relaxationszeiten ist eine Diskussion der Reaktionsmechanismen notwendig. Ein allgemeines Säure-Base-Gleichgewicht (im Brönstedtschen Sinne) läßt sich durch das folgende Dreiecksschema darstellen:

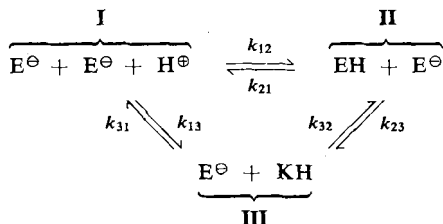


Dieses bereits durch zwei Relaxationszeiten charakterisierte System kann man durch die Wahl der äußeren Bedingungen vereinfachen. Je nachdem, ob die Reaktion im sauren oder basischen Gebiet stattfindet, wird sich das Gleichgewicht bevorzugt auf einem der beiden Wege einstellen. Im sauren Gebiet — und auf dieses bezieht sich die folgende Diskussion — brauchen daher die Reaktionen mit Hydroxylionen nicht berücksichtigt zu werden.

Da die Tautomerisierung in wässriger Lösung über die Ionen erfolgt, wäre als einfachster Mechanismus anzunehmen, daß das Anion  $\text{E}^\ominus$  mit dem (hydratisierten) Proton entweder zur Ketoverbindung  $\text{KH}$  oder zum freien Enol  $\text{EH}$  rekombiniert:



Es zeigt sich jedoch (s. unten), daß ein solcher Mechanismus das System nicht vollständig beschreibt. Es muß noch die Base-Katalyse durch das Enolation unter Bildung des Ketons berücksichtigt werden, so daß wir für die Bruttoreaktion folgenden Mechanismus anzusetzen haben:



Dieses System wird durch zwei Relaxationszeiten beschrieben. Unter Berücksichtigung des experimentellen Ergebnisses, daß sich die Relaxationszeiten um Größenordnungen unterscheiden ( $\tau_2$  im Milli-,  $\tau_1$  im Mikrosekundenbereich) lassen sich die Ausdrücke vereinfachen (Berechnung s. unten). Es ergeben sich die beiden Beziehungen (in den Konzentrationssymbolen seien die Ladungen weggelassen):

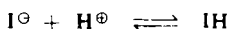
$$\frac{1}{\tau_1} = k_{21} + k_{12}([\text{E}] + [\text{H}]) \quad (2)$$

$$\frac{1}{\tau_2} = k_{31} + k_{13}([\text{E}] + [\text{H}]) \frac{1}{1 + \frac{[\text{E}] + [\text{H}]}{K_{\text{EH}}}} + k_{32}[\text{E}] + k_{23}[\text{E}] \frac{1}{1 + \frac{K_{\text{EH}}}{[\text{E}] + [\text{H}]}} \quad (3)$$

Die Relaxationszeit  $\tau_1$  entspricht unmittelbar der Gleichgewichtseinstellung des Enols, die unabhängig vom Parallelmechanismus erfolgt, da während der schnellen Reaktion  $I \rightleftharpoons II$  der Zustand III unverändert bleibt.  $\tau_2$  dagegen ist nicht allein auf die Reaktionen  $I \rightleftharpoons III$  und  $II \rightleftharpoons III$  bezogen, sondern berücksichtigt noch die schnelle Einstellung des vorgelagerten Gleichgewichtes  $I \rightleftharpoons II$  während der Änderung des Zustandes III. Zur Deutung der Zusatzfaktoren, in denen also nur die Gleichgewichtskonstante  $K_{EH}$ , nicht die individuellen Geschwindigkeitskonstanten auftreten, seien die Grenzwerte für  $([E] + [H]) \ll K_{EH}$  bzw.  $([E] + [H]) \gg K_{EH}$  betrachtet.

Für  $([E] + [H]) \ll K_{EH}$  tritt für die Reaktion  $I \rightleftharpoons III$  das vorgelagerte Gleichgewicht nicht in Erscheinung, da es fast vollständig auf der Seite der Ionen liegt, während für  $([E] + [H]) \gg K_{EH}$  der Zustand I als stationärer Zwischenzustand aufgefaßt werden kann. Die Reaktion  $II \rightleftharpoons I \rightleftharpoons III$  wird dann pseudomonomolekular und damit unabhängig von den Konzentrationen. Die Analyse der längeren Relaxationszeiten  $\tau_2$  als Funktion der Enolatkonzentration (bei konstantem pH-Wert) gestattet somit eine Bestimmung der für das Tautomeriegleichgewicht wesentlichen Größen.

Die Gleichung für die Relaxationszeit  $\tau_2$  ist zu modifizieren, falls dem System ein pH-Indikator zugegeben wird. Unter der Voraussetzung, daß das Indikatorgleichgewicht



während der Reaktion  $I \rightleftharpoons III$  eingestellt ist, ergibt sich mit

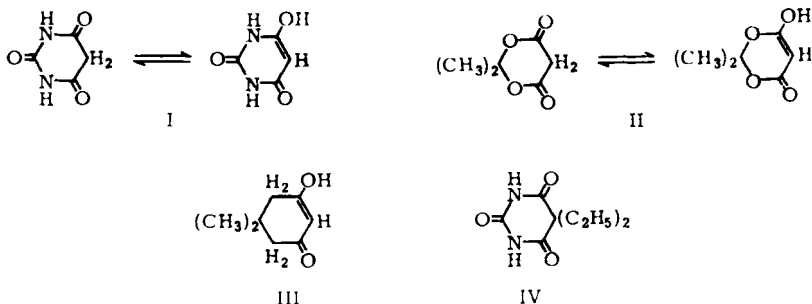
$$\alpha = \frac{[I]}{[H] + K_I}$$

als Korrekturfaktor:

$$\frac{1}{\tau_2} = k_{31} + k_{13} \frac{[E] + [H](1 + \alpha)}{1 + \alpha} - \frac{1}{1 + \frac{[E] + (1 + \alpha)[H]}{(1 + \alpha)K_{EH}}} + k_{32}[E] + k_{23}[E] \frac{1}{1 + \frac{(1 + \alpha)K_{EH}}{[E] + [H](1 + \alpha)}} \quad (4)$$

#### ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zur Prüfung der praktischen Anwendbarkeit der Methode wurden kinetische Untersuchungen an den cyclischen  $\beta$ -Diketonen Barbitursäure (I), Meldrums Säure (II), Dimedon (III) und 5.5-Diäthyl-barbitursäure (Veronal) (IV) durchgeführt.



Die Relaxationszeiten für die Gleichgewichtseinstellung des Enols, die im Bereich von Mikrosekunden liegen, wurden für die Systeme Dimedon und Veronal (z. T. bereits von E. M. EYRING<sup>5)</sup>) mit der Feldimpulsmethode bestimmt (Tab. 1).

Tab. 1. Relaxationszeiten für die Gleichgewichtseinstellung des Enols bei Dimedon und 5.5-Diäthyl-barbitursäure

	Gesamtkonz. [Mol/l]	pH	$\mu\text{sec}$
Dimedon	$5 \cdot 10^{-4}$	4.25	0.33
	$3 \cdot 10^{-4}$	4.35	0.43
5.5-Diäthyl-barbitursäure	$3 \cdot 10^{-2}$	4.75	1.9
	$1.5 \cdot 10^{-2}$	4.9	5.0

Bei den Systemen Barbitursäure und Meldrums Säure konnte kein Dissoziationsfeldeffekt im  $\mu\text{sec}$ -Bereich nachgewiesen werden.

Fehlerabschätzung: Setzt man für die Messung der Leitfähigkeitsänderung, die selbst nur einige Prozent der Leitfähigkeit der Lösung beträgt, einen rel. Fehler von 5% und für die Messung der Feldstärken einen Fehler von 5% an, so läßt sich für die Relaxationszeit ein Fehler von ca. 30% abschätzen.

Aus den gemessenen Relaxationszeiten und den bekannten  $pK$ -Werten lassen sich nach Gl. (2) die Geschwindigkeitskonstanten berechnen.

Tab. 2. Geschwindigkeitskonstanten für die Gleichgewichtseinstellung des Enols bei Dimedon und 5.5-Diäthyl-barbitursäure.  $T = 25^\circ\text{C}$ ;  $J < 10^{-4}$  Mol/l

	$pK$	$k_{12}$ [l · Mol <sup>-1</sup> · sec <sup>-1</sup> ]	$k_{21}$ [sec <sup>-1</sup> ]
Dimedon	5.23	$2.8 \cdot 10^{10}$	$1.6 \cdot 10^5$
5.5-Diäthyl-barbitursäure	7.98	$1.1 \cdot 10^{10}$	$1.2 \cdot 10^2$

Zur Berechnung der  $k$ -Werte von Dimedon wurde vorausgesetzt, daß es praktisch vollständig in der Enolform vorliegt<sup>6)</sup>. Auch aus  $T$ -Sprung-Experimenten läßt sich abschätzen, daß nur weniger als einige Prozent in der Ketoform vorliegen kann. Die Relaxationszeiten für die Gleichgewichtseinstellung der Ketone,  $\tau_2$ , sind wesentlich größer. Sie ließen sich deshalb besser mit der Temperatur-Sprung-Methode bestimmen.

Die Abbild. 1 und 2 zeigen die Ergebnisse für Barbitursäure und Meldrums Säure ( $pH = 5.3$ ). Bei Dimedon konnte keine  $\tau_2$  zuzuordnende Relaxationszeit gefunden werden. Dargestellt ist die reziproke Relaxationszeit als Funktion der Enolationen-Konzentration (Versuchsbedingung  $[H] \ll [E]$ ). Die ausgezogene Kurve ist der Theorie unter Berücksichtigung des Indikatorgleichgewichtes angepaßt (s. Gl. (4)). Die Auswertung der Kurven gibt Tab. 3:

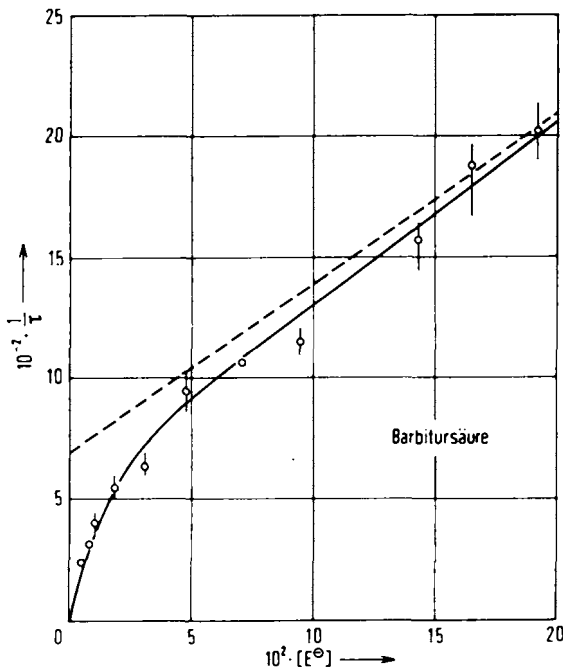
<sup>5)</sup> Vorläufige Messungen an den Systemen Dimedon und Veronal wurden von E. M. EYRING im Anschluß an Messungen des Feldeffektes von Amino-benzoesäuren ausgeführt. Sie erbrachten die Größenordnungen der oben mitgeteilten (später noch einmal genauer bestimmten) Werte. (M. EIGEN und E. M. EYRING, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3254 [1962]).

<sup>6)</sup> G. SCHWARZENBACH und E. FELDER, Helv. chim. Acta **27**, 1044 [1944].

Tab. 3. Gleichgewichts- und Geschwindigkeitskonstanten für Barbitursäure und Meldrums Säure.  $T = 15^\circ \text{C}$ ;  $J = 0.1 \text{ Mol/l}$ .

	Barbitursäure	Meldrums Säure
$pK$	4	4.83
$pK_{EH}$	2.13	2.48
$pK_{KH}$	4	4.83
$[EH]/[KH]$	$1.3 \cdot 10^{-2}$	$4.5 \cdot 10^{-3}$
$k_{13} [\text{l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}]$	$1.0 \cdot 10^5$	$4.7 \cdot 10^5$
$k_{31} [\text{sec}^{-1}]$	10	7.2
$k_{23} [\text{l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}]$	$7 \cdot 10^3$	$9.5 \cdot 10^3$
$k_{32} [\text{l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}]$	$9.1 \cdot 10^1$	$4.3 \cdot 10^1$

Fehlerabschätzung: Abschätzungen ergeben für die Einzelmessung einen Fehler von ca. 10%, während für die kinetischen Größen und Gleichgewichtskonstanten ein Fehler von einigen Prozent angenommen werden kann. Die Meßwerte für Meldrums Säure zeigen bei hohen Konzentrationen eine starke Streuung, die vor allem auf eine katalytische Zersetzung der Säure an den Platinelektroden zurückzuführen ist. Die entsprechenden Werte für  $k_{23}$  bzw.  $k_{32}$  haben daher eine größere Unsicherheit.



Abbild. 1  
Relaxationszeiten für die Gleichgewichtseinstellung der Ketoform von Barbitursäure

Die Ergebnisse für  $\tau_1$  bestätigen die Erwartung, daß enolische Gruppen diffusionsbestimmt reagieren. Dabei kann bei Barbitursäure und Veronal aufgrund dieser Werte jedoch nicht entschieden werden, ob die Rekombination des Protons mit

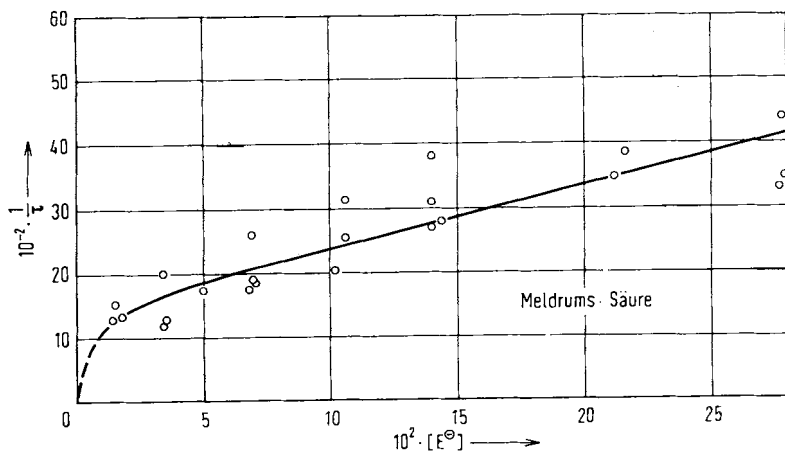


Abbildung. 2a)

Abbildung. 2a, b)  
Relaxationszeiten für die  
Gleichgewichtseinstellung der  
Ketoform von Meldrums Säure

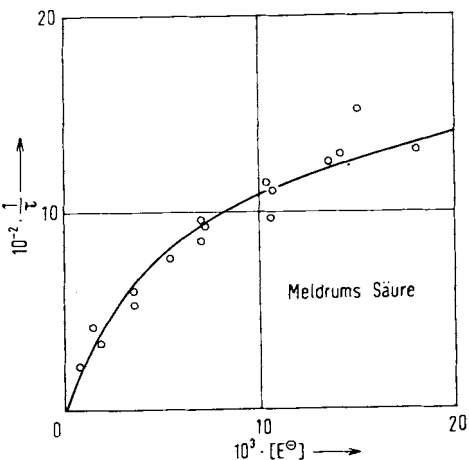


Abbildung. 2b)

R—O<sup>⊖</sup> oder R—N<sup>⊖</sup> erfolgt, da die kinetischen Unterschiede für O- und N-Akzeptoren nur gering sind (s. l. c. 7,8)). Da bei Meldrums Säure und Barbitursäure kein Dissoziationsfeldeffekt im Bereich von Mikrosekunden gefunden wird, ist ersichtlich, daß die Enolkonzentrationen in den Lösungen unter der Nachweisgrenze für einen kinetischen Effekt liegen müssen.

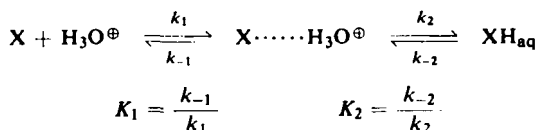
Für ein qualitatives Verständnis dieses Ergebnisses ist eine eingehendere Diskussion des molekularen Mechanismus nötig. Dabei ist es zweckmäßig, die Protonenübertragungsreaktion



7) M. EIGEN und L. DEMAYER in *Technique of Organic Chemistry*, Vol. VIII, Teil II, Interscience Publishers, New York 1963.

8) M. EIGEN, *Angew. Chem.* **75**, 489 [1963]; *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 1 [1964].

als mehrstufigen Mechanismus zu formulieren



Schritt 1 entspricht der diffusionsbestimmten Begegnung der beiden Reaktionspartner, während Schritt 2 die eigentliche Reaktion darstellt, also die Übertragung des Protons im Reaktionskomplex sowie eine eventuelle Umhydratisierung.

Die Konzentration des Begegnungskomplexes kann klein im Vergleich zu den übrigen Konzentrationen angenommen werden, so daß die Gesamtreaktion durch Bruttogeschwindigkeitskonstanten beschrieben werden kann ( $k_D$  für die Dissoziation,  $k_R$  für die Rekombination):

$$k_R = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} \quad k_D = \frac{k_{-1} k_{-2}}{k_{-1} + k_2}$$

Ist die Begegnung der Ionen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, d. h.  $k_2 \gg k_{-1}$ , so ergibt sich

$$k_R = k_1 \quad k_D = k_{-1} K_2$$

Ist dagegen Schritt 2 geschwindigkeitsbestimmend, d. h.  $k_{-1} \gg k_2$ , dann wird

$$k_R = k_2 \frac{1}{K_1} \quad k_D = k_{-2}$$

Die Geschwindigkeitskonstanten des Begegnungsschrittes lassen sich aus der Diffusionsgleichung unter Berücksichtigung der elektrostatischen Wechselwirkung berechnen<sup>9,10</sup>. Die Abschätzung liefert für 1.1-Elektrolyte bei Raumtemperatur

$$k_1 \approx 10^{10} \text{ bis } 10^{11} [\text{l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}]$$

$$k_{-1} \approx 10^{10} \text{ bis } 10^{11} [\text{sec}^{-1}]$$

$$K_1 \text{ von der Größenordnung } 1$$

Zur Abschätzung der Geschwindigkeitskonstanten des Schrittes 2 sind mehrere individuelle Einflüsse, wie Wasserstoffbrückenstruktur in der Umgebung der Reaktionsstelle, oder Elektronenverteilung im Säure- bzw. Base-Molekül zu berücksichtigen.

Sind Wasserstoffbrücken ausgebildet, so durchdringt das Proton die Hydratationssphäre sehr schnell, ohne Substitution der Wassermolekel. Aus Untersuchungen an Eiskristallen ist bekannt, daß das Proton sich nicht länger als ca.  $10^{-13} \text{ sec}$ <sup>11)</sup> bei einem gegebenen Wassermolekül aufhält. Die Übertragung des Protons erfolgt somit bevor sich die Reaktionspartner aufgrund ihrer thermischen Molekularbewegung wieder trennen. Die Rekombination mit der Base ist in diesem Falle diffusionsbestimmt und die relative Acidität der Säure spiegelt sich nur in der Dissoziations-Geschwindigkeitskonstante wieder.

Ausgedehnte experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß die oben genannten Bedingungen im allgemeinen für die Protonierung von O- und N-Akzeptoren zutreffen. Säuren und Basen dieses Typs besitzen durchweg Rekombinationsgeschwindigkeitskonstanten

<sup>9)</sup> P. DEBYE, Trans. electrochem. Soc. **82**, 265 [1942].

<sup>10)</sup> M. EIGEN, Z. physik. Chem. [NF] **1**, 176 [1954].

<sup>11)</sup> M. EIGEN, L. DE MAEYER und H.-CH. SPATZ, Ber. Bunsenges. **68**, 19 [1964].



von  $10^{10}$  bis  $10^{11}$  [ $\text{l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ ]. Repräsentative Beispiele sind in l. c.<sup>12)</sup> zusammengestellt. Ausnahmen, wie sie z. B. bei der Ausbildung innerer Wasserstoffbrücken auftreten, sind in einfacher Weise erklärbar und werden an anderer Stelle diskutiert<sup>13)</sup>.

Wesentlich andere Verhältnisse liegen jedoch bei der Rekombination des Carbanions mit dem Proton vor. Die um Größenordnungen unter dem diffusionsbestimmten Grenzwert liegenden Geschwindigkeitskonstanten von  $10^5$  [ $\text{l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ ] lassen eine relativ hohe Aktivierungsschwelle für die Reaktionen der CH-Säuren erkennen.

Dieser Befund ist allgemein bei CH-Säuren anzutreffen (siehe z. B. l. c.<sup>14)</sup>). Er läßt erkennen, daß Wasserstoffbrücken hier im allgemeinen sehr schlecht bzw. gar nicht ausgebildet sind. Darüber hinaus sollte die Rekombination verzögert werden, wenn sie mit einer Ladungsverschiebung und Strukturänderung verknüpft ist, wie es insbesondere bei den tautomeren Verbindungen der Fall ist.

#### GLEICHGEWICHTSVERHÄLTNISSE

Die Ergebnisse zeigen, daß die Bruttoacidität der Systeme Meldrums Säure und Barbitursäure nicht von der Enolform herrührt. Die Acidität der Enolform ist in beiden Systemen um mehr als zwei Größenordnungen größer als die der Ketoform. Daher liegt das Gleichgewicht sehr weit auf seiten der Ketoform (s. Einleitung). Die entgegengesetzten Verhältnisse liegen beim Dimedon vor. Hier ist die Ketoform in wässriger Lösung in so geringer Konzentration vorhanden, daß sie sich in der Relaxationszeit nicht mehr zu erkennen gibt.

Die Messungen bestätigen z. T. frühere qualitative Untersuchungen der Tautomeriegleichgewichte von Dimedon und Meldrums Säure. Dimedon wurde bereits mit der Bromierungsmethode untersucht. Dabei kamen G. SCHWARZENBACH und E. FELDER<sup>6)</sup> zu dem Schluß, daß Dimedon nahezu vollständig enolisiert ist, jedoch noch etwa 5% Keton enthält. WALISCH<sup>15)</sup> konnte jedoch mit einem verbesserten Titrationsverfahren zeigen, daß der Keton-Anteil wesentlich kleiner sein muß und unter der Nachweisgrenze liegt. Bei Meldrums Säure zeigten B. EISTERT und F. GEISS<sup>16)</sup> aufgrund spektroskopischer Untersuchungen, daß der cyclische Ester praktisch vollständig als CH-Säure vorliegen sollte. Über die Tautomerisierung von Barbitursäure lagen bisher keine eindeutigen Aussagen vor. Die in einer Reihe von Lehrbüchern geäußerte Vermutung, daß diese Verbindung weitgehend enolisiert sei, läßt sich theoretisch nicht begründen und wird durch die vorliegenden Ergebnisse widerlegt.

#### GESCHWINDIGKEITSKONSTANTEN UND SÄURE-BASE-KATALYSE

Aufgrund der strukturellen Verschiedenheiten ist es nicht sinnvoll, die Werte  $k_{13}$  der beiden  $\beta$ -Diketone mit den Rekombinationsgeschwindigkeitskonstanten von CH-Säuren gleicher Acidität zu vergleichen.

12) M. EIGEN, W. KRUSE, G. MAASS und L. DE MAEYER, *Progress in React. Kinetics II*, Pergamon Press, London 1964.

13) M. EIGEN und W. KRUSE, *Z. Naturforsch.* **18b**, 857 [1963].

14) R. P. BELL, „The Proton in Chemistry“, S. 161, Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y. 1959.

15) W. WALISCH, Hinweis in l. c.<sup>16)</sup>

16) B. EISTERT und F. GEISS, *Chem. Ber.* **94**, 929 [1961].

Aus Zusammenstellungen von Werten für CH-Säuren<sup>14)</sup> ist ersichtlich, daß der Absolutwert der Geschwindigkeitskonstanten  $k_R$  in einem weiten Bereich variiert und deutlich in Korrelation zum  $pK$ -Wert der Verbindung steht. So ist zum Beispiel

für Diäthylmalonat ( $pK = 13.3$ )	$k_R = 5 \cdot 10^8$ [ $l \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ ]
für Äthylacetoacetat ( $pK = 10.7$ )	$k_R = 5.8 \cdot 10^7$
für Acetylaceton ( $pK = 9$ )	$k_R = 1.7 \cdot 10^7$
für 3-Brom-acetylaceton ( $pK = 7$ )	$k_R = 2.3 \cdot 10^5$
für 1.1.1-Trifluor-acetylaceton ( $pK = 4.7$ )	$k_R = 7.5 \cdot 10^2$

Die Beziehung zwischen den  $pK$ -Werten und den Geschwindigkeitskonstanten der Protonenübertragungsreaktion



ist quantitativ beschreibbar (verallgemeinerte Brönsted Relation) und wird an anderer Stelle ausführlich diskutiert<sup>8)</sup>.

Danach ist

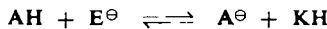
$$\log \vec{k} = \log k_1 + \alpha(pK_{\text{XH}} - pK_{\text{AH}})$$

mit

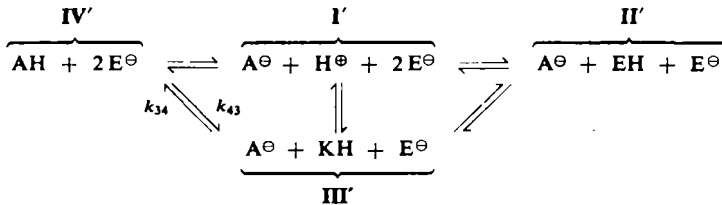
$$0 \leq \alpha(\Delta pK) \leq 1$$

Der Idealfall verschwindender Aktivierungsenergie, der in guter Näherung bei OH- und NH-Säuren vorliegt, ist gekennzeichnet durch den scharfen Übergang  $\alpha = 1$  für  $\Delta pK < 0$ ,  $\alpha = 0$  für  $\Delta pK > 0$ , während bei CH-Säuren ein flacher Übergang von  $\alpha = 1$  nach  $\alpha = 0$  in einem relativ großen  $\Delta pK$ -Bereich erfolgt, und der diffusionsbestimmte Grenzwert erst für sehr hohe  $pK$ -Differenzen erreicht wird.

Eine eindeutige Beziehung der Geschwindigkeitskonstanten sollte jedoch gegeben sein, wenn für die Reaktion



das Proton von strukturell ähnlichen Donatoren AH auf das gleiche Enolation  $\text{E}^\ominus$  als Akzeptor übertragen wird. Dazu wurden die Relaxationszeiten des folgenden Reaktionssystems gemessen



und unter Benutzung der bereits bekannten Werte der zusätzliche Katalyseterm  $k_{43}$  berechnet.

Tab. 4. Ergebnisse für die Relaxationszeiten

	Gesamtkonzentration [Mol/l]	$1/\tau$ [ $\text{sec}^{-1}$ ]
Phenol	$3.0 \cdot 10^{-1}$	$3.8 \cdot 10^3$
Imidazol	$1.5 \cdot 10^{-1}$	$9.6 \cdot 10^2$
Pyridin	$1.5 \cdot 10^{-1}$	$9.0 \cdot 10^2$
Benzoessäure	$1.0 \cdot 10^{-1}$	$1.6 \cdot 10^3$
Monochloressigsäure	$1.0 \cdot 10^{-1}$	$3.3 \cdot 10^3$

Gesamtkonzentration an Barbitursäure  $1.5 \cdot 10^{-1}$  Mol/l; pH = 5.3

	Gesamtkonzentration [Mol/l]	1/τ [sec <sup>-1</sup> ]
Phenol	$3.0 \cdot 10^{-1}$	$1.9 \cdot 10^3$
Imidazol	$1.5 \cdot 10^{-1}$	$2.7 \cdot 10^2$
Pyridin	$1.5 \cdot 10^{-1}$	$2.5 \cdot 10^2$
Benzoessäure	$1.0 \cdot 10^{-1}$	$3.7 \cdot 10^2$

Die in Abbild. 3 dargestellten Kurven weichen beträchtlich vom idealen Grenzverlauf (unterbrochene Linien) ab. Sie zeigen, im Gegensatz zu Donator-Akzeptor-Systemen vom O- und N-Typ, den für CH-Säuren charakteristischen flachen Verlauf<sup>8)</sup>. Der diffusionsbestimmte Grenzwert wird erst für sehr hohe pK-Differenzen erreicht; die Kurve läßt sich in einem größeren Bereich durch einen konstanten Brönsted-Koeffizienten beschreiben. Für beide Systeme ist

$$\alpha = \frac{\partial \log k_{43}}{\partial \Delta pK} \Big|_{\Delta pK \approx 0} = 0.475$$

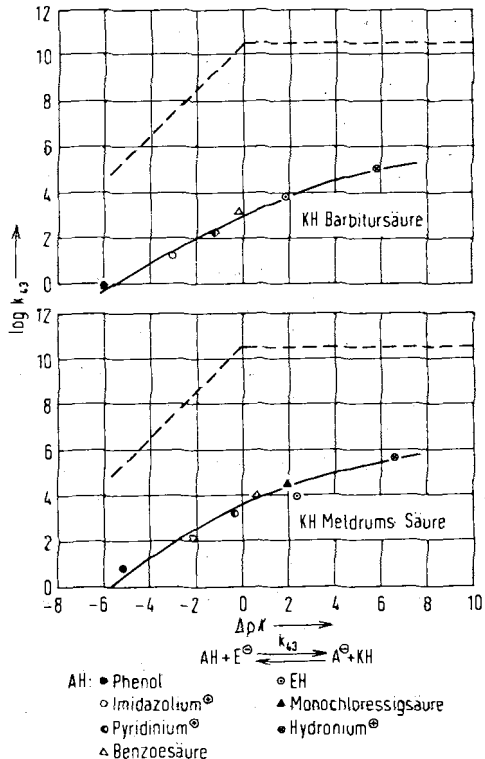


Abbildung. 3  
log  $k_{43}$  -  $\Delta pK$ -Abhängigkeit für die Protonenübertragung auf das Enolat

Jedoch tritt das individuelle Verhalten von verschiedenen Säure-Base-Systemen bereits deutlich hervor. So zeigt sich, daß die Geschwindigkeitskonstanten für die Protonenübertragung in Wasserstoffbrückensystemen  $OH \cdots C$  durchweg etwas größere Werte besitzen als in  $NH \cdots C$ -Systemen.

Tab. 5. Geschwindigkeitskonstanten für die Protonenübertragung auf das Enolation

Akzeptor E <sup>⊖</sup>	Donator AH	ΔpK	$k_{43}$ [l·Mol <sup>-1</sup> ·sec <sup>-1</sup> ]
Barbiturat-Ion, pK = 4	Phenol	-6	8.8 · 10 <sup>-1</sup>
	Imidazolium <sup>⊕</sup>	-2.95	1.8 · 10 <sup>1</sup>
	Pyridinium <sup>⊕</sup>	-1.18	1.5 · 10 <sup>2</sup>
	Benzoessäure	-0.2	1.3 · 10 <sup>3</sup>
	Barbitursäure (Enol)	1.87	7.0 · 10 <sup>3</sup>
	Hydronium <sup>⊕</sup>	5.75	1.0 · 10 <sup>5</sup>
Anion von Meldrums Säure, pK = 4.83	Phenol	-5.15	7.3
	Imidazolium <sup>⊕</sup>	-2.12	1.5 · 10 <sup>2</sup>
	Pyridinium <sup>⊕</sup>	-0.35	1.8 · 10 <sup>3</sup>
	Benzoessäure	+0.63	1.0 · 10 <sup>4</sup>
	Monochloressigsäure	1.97	3.5 · 10 <sup>4</sup>
	Meldrums Säure (Enol)	2.35	9.5 · 10 <sup>3</sup>
	Hydronium <sup>⊕</sup>	6.58	4.75 · 10 <sup>5</sup>

## SCHLUSSBEMERKUNG

Es gab bisher keine Methode, mit der die Struktur der Barbitursäure eindeutig bestimmt werden konnte. Da bei der schnellen Protonenumlagerung Bromtitrationsverfahren nicht anwendbar und sehr kleine Enolanteile spektroskopisch nur schwer nachweisbar sind, verdient die vorliegende Methode in solchen Fällen besondere Beachtung. Sie ist in der Lage, auch kleine Enolanteile (weniger als 0.1%) noch zuverlässig nachzuweisen. Darüber hinaus ist sie relativ einfach anwendbar, solange sich die Protonierung von Keto- und Enolform in ihrem Zeitgesetz hinreichend unterscheidet.

Die Anwendung der Methode zur Untersuchung der NH—OH-Tautomerie ist wegen der geringen kinetischen Unterschiede schwieriger. Da beide Reaktionen sehr schnell verlaufen, sind Titrationsverfahren hierzu noch weniger geeignet. Auch aus spektroskopischen Untersuchungen konnten bisher nur indirekt Aussagen über dieses Tautomeriegleichgewicht gewonnen werden<sup>17)</sup>.

Es mag sein, daß auch hier die Relaxationsmethoden die Möglichkeit zu einer direkten Untersuchung der Molekülstruktur liefern, eine Aufgabe, die im Zusammenhang mit Fragen der Peptid- und Nucleotidstrukturen von großer Bedeutung ist.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

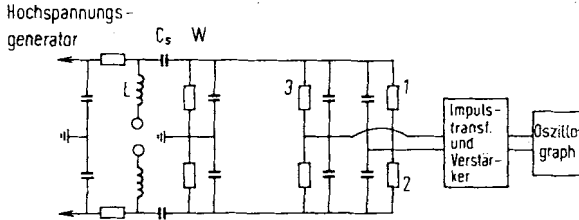
Die bei den vorliegenden Messungen verwandten Methoden, über die an anderer Stelle<sup>7)</sup> ausführlich berichtet wird, waren

## 1. Die Feld-Impuls-Methode

In der zu untersuchenden Lösung wird kurzzeitig eine hohe elektrische Feldstärke von max. 10<sup>5</sup> V/cm erzeugt. Dazu wird an die Meßzelle eine impulsförmige Spannung gelegt, die durch die Entladung eines Kondensators C<sub>3</sub> in einem stark gedämpften Schwingkreis entsteht. Der Amplitudenwert der aufgrund des Dissoziationsfeldeffektes auftretenden Leitfähigkeitsänderung wird in einer Brückenanordnung gemessen. Dieser Wert zeigt bei abnehmender Impulsdauer δ eine Dispersion, wenn die Relaxationszeit des Systems im Bereich τ ≈ δ liegt.

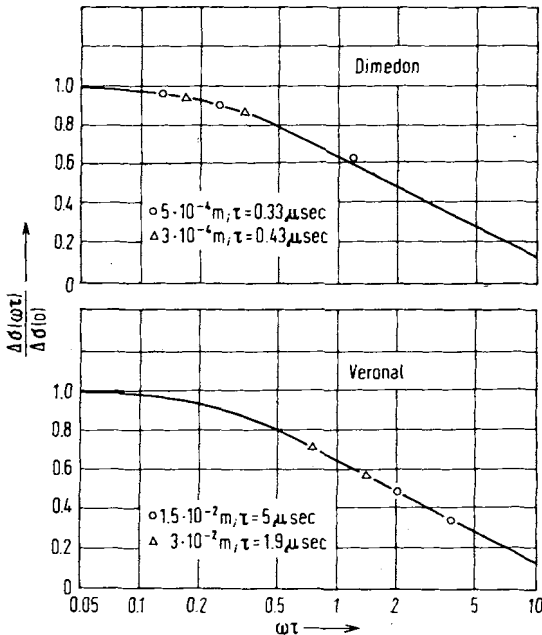
<sup>17)</sup> S. F. MASON, J. chem. Soc. [London] 1958, 674.

Das Prinzipschaltbild der Anordnung ist in Abbild. 4 wiedergegeben. Gemessen wird bei drei verschiedenen Pulslängen (Kreisfrequenz  $\omega = 0.4; 0.76$  und  $3.8$  MHz). Dazu werden die Induktivitäten  $L$  variiert und die Dämpfungswiderstände  $W$  jeweils so eingestellt, daß sich eine kritisch gedämpfte Schwingung ergibt. Die Methode gestattet die Messung von Relaxationszeiten um  $1 \mu\text{sec}$ .



Abbild. 4. Prinzipschaltbild der Meßanordnung für die Feld-Impuls-Methode.  
 1 Meßzelle, 2 Vergleichszelle, 3 Kompensationswiderstand

Der Maximalwert der Verstimmung der bei niedrigen Spannungen abgeglichenen Impedanzen wird durch die Änderung des Widerstandes 3 (Elektrolytwiderstand mit variablem Elektrodenabstand) kompensiert. Zur Berechnung der Relaxationszeiten werden die gemessenen Leitfähigkeitsänderungen mit der theoretischen Dispersionskurve verglichen. In Abbild. 5 sind die experimentellen Werte für die Dispersion des Feldeffektes von Dimedon und Veronal wiedergegeben.

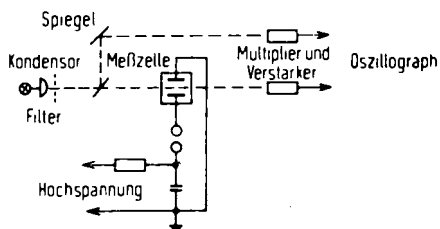


Abbild. 5. Meßwerte für die Dispersion des Feldeffektes von Dimedon und Veronal

**Bereitung der Lösungen:** Die Meßlösungen wurden mit CO<sub>2</sub>-freiem, unter Stickstoff destilliertem Wasser bereitet (Leitfähigkeit  $5 \cdot 10^{-7} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ ). Verwendet wurden die p.a.-Substanzen Dimedon und Veronal der Firma Merck, Darmstadt. Die Einwaage-Konzentrationen gehen aus Tab. 1 hervor. Gemessen wurde bei 25° C.

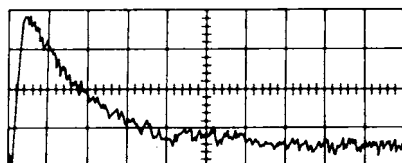
## 2. Die Temperatur-Sprung-Methode

Die zu untersuchende Lösung wird durch eine Kondensatorentladung innerhalb einiger  $\mu\text{sec}$  um ca. 10° erwärmt. Der zeitliche Verlauf der Konzentrationsänderungen wird spektral-photometrisch in einer Differenzanordnung gemessen und direkt auf dem Oszillographen beobachtet. Abbild. 7 zeigt schematisch die Meßanordnung.



Abbild. 6  
Schematische Wiedergabe  
der Meßanordnung für die  
Temperatur-Sprung-Methode

**Bereitung der Lösungen:** Die Meßlösungen wurden mit bidestilliertem Wasser angesetzt, anschließend auf ca. 4° gekühlt, die Ionenstärke durch Zugabe von KNO<sub>3</sub> auf 0.1 Mol/l gebracht und der pH-Wert auf 5.3 eingestellt. Weiterhin war es notwendig, der Meßlösung einen pH-Indikator zuzusetzen, da die untersuchten Systeme im verfügbaren Wellenlängenbereich keine spezifische Absorption aufweisen. Verwendung fand Methylrot ( $pK = 4.96$ ) in  $10^{-5}$  molarer Konzentration; die Absorption wurde bei  $\lambda = 525 \mu\text{m}$  beobachtet. Abbild. 7 zeigt ein typisches Oszillogramm des zeitlichen Absorptionsverlaufs für Meldrums Säure.



Abbild. 7. Typisches Oszillogramm des zeitlichen Absorptionsverlaufs für Meldrums Säure (Gesamtkonzentration  $5 \cdot 10^{-2} \text{ Mol/l}$ , pH = 5.3, Zeitablenkung 0.5 msec/cm)

Für *Barbitursäure* (I) wurde die p. a.-Substanz der Firma Eastman, Rochester, verwendet.

*Meldrums Säure* (II) mußte dargestellt werden (vgl. l. c.<sup>18)</sup>): Einer Suspension von *Malonsäure* in *Acetanhydrid* wird eine geringe Menge konz. Schwefelsäure hinzugefügt und zu der dadurch entstehenden Lösung unter Kühlung *Aceton* gegeben. Die aus diesem Reaktionsgemisch bei ca. 2° nadelförmig auskristallisierende *Meldrums Säure* (Schmp. 94.5°) wird mehrmals mit Eiswasser gewaschen und anschließend zweimal umkristallisiert. Da sich der cyclische Ester in wäßr. Lösung (im sauren Gebiet) langsam zersetzt, wurden die Lösungen jeweils kurz vor den Messungen angesetzt. Die  $pK$ -Werte für Dimedon (III), Veronal (IV) und Barbitursäure (I) sind der Literatur entnommen, der Wert für Meldrums Säure (II) wurde durch Titration bestimmt.

<sup>18)</sup> D. DAVIDSON und S. A. BERNARD, J. Amer. chem. Soc. 70, 3426 [1948].

*Berechnung der Relaxationszeiten (im Anschluß an I. c. 7<sup>1</sup>)*

Aufgrund ihrer Definition als Eigenwerte der Relaxationsgleichung

$$\frac{d}{dt} \Delta c_i + \sum a_{ik} \Delta c_k = \sum a_{ik} \overline{\Delta c_k}$$

berechnen sich die Relaxationszeiten unter Berücksichtigung der Massenerhaltung jeder Komponente aus der Eigenwertgleichung

$$\text{Det} \left( a_{ik} - \frac{1}{\tau} \delta_{ik} \right) = 0 \quad \delta_{ik} = \begin{cases} 0 & i \neq k \\ 1 & i = k \end{cases}$$

wobei die Koeffizienten  $a_{ik}$  durch die linearisierten Geschwindigkeitsgleichungen gegeben sind.

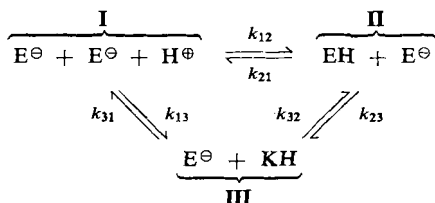
Es bedeuten:  $c_k$  die zur Zeit  $t$  momentan auftretenden Konzentrationen

$\overline{c_k}$  die der Störung zur Zeit  $t$  entsprechenden Gleichgewichtskonzentrationen

$\Delta c_k$  die Abweichungen der momentanen Konzentration von einem zeitunabhängigen Bezugswert

$\overline{\Delta c_k}$  die Abweichungen der der Störung zur Zeit  $t$  entsprechenden Gleichgewichtskonzentrationen von einem zeitunabhängigen Bezugswert.

Im speziellen Fall des tautomeren Systems



erhält man aus den vier Reaktionsgleichungen für die Konzentrationen [KH], [E], [EH], [H] aufgrund der Beziehungen für die Massenerhaltung der einzelnen Komponenten zwei linear unabhängige Gleichungen

$$\frac{d}{dt} [\text{KH}] = -k_{31} [\text{KH}] + k_{13} [\text{E}] [\text{H}] - k_{32} [\text{KH}] [\text{E}] + k_{23} [\text{EH}] [\text{E}]$$

$$\frac{d}{dt} [\text{E}] = k_{31} [\text{KH}] - k_{13} [\text{E}] [\text{H}] + k_{21} [\text{EH}] - k_{12} [\text{E}] [\text{H}]$$

Wählt man als Variable die Abweichungen  $\Delta[\text{KH}]$  und  $\Delta[\text{E}]$  von den Konzentrationen [KH] und [E], so sind die übrigen Konzentrationsänderungen durch die Nebenbedingungen

$$\Delta[\text{H}] = \Delta[\text{E}]$$

$$\Delta[\text{EH}] = -\Delta[\text{KH}] - \Delta[\text{E}]$$

festgelegt. Da im Gleichgewicht sämtliche Umsätze verschwinden, lassen sich in Gleichgewichtsnähe, d. h.  $\Delta[\text{KH}] \ll \overline{[\text{KH}]}$ ,  $\Delta[\text{E}] \ll \overline{[\text{E}]}$ , die Geschwindigkeitsgleichungen linearisieren. Man erhält so

$$\frac{d}{dt} \Delta[\text{KH}] = a_{11} \Delta[\text{KH}] + a_{12} \Delta[\text{E}]$$

$$\frac{d}{dt} \Delta[\text{E}] = a_{21} \Delta[\text{KH}] + a_{22} \Delta[\text{E}]$$

mit

$$a_{11} = -k_{31} - k_{32} \overline{[\text{E}]} - k_{23} \overline{[\text{E}]}$$

$$a_{12} = k_{13} (\overline{[\text{E}]} + \overline{[\text{H}]}) - k_{23} \overline{[\text{E}]}$$

$$a_{21} = k_{31} - k_{21}$$

$$a_{22} = -k_{21} - k_{12} (\overline{[\text{E}]} + \overline{[\text{H}]}) - k_{13} (\overline{[\text{E}]} + \overline{[\text{H}]})$$

Die Relaxationszeiten ergeben sich aus diesem gekoppelten Differentialgleichungssystem als Wurzeln der Eigenwertgleichung

$$\begin{vmatrix} a_{11} + \frac{1}{\tau} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} + \frac{1}{\tau} \end{vmatrix} = 0$$

zu

$$\frac{1}{\tau} = -\frac{a}{2} \left( 1 \pm \sqrt{1 - \frac{4b}{a^2}} \right)$$

$$a = a_{11} + a_{22}$$

$$b = a_{11} a_{22} - a_{12} a_{21}$$

Für die weitere Berechnung wird das experimentelle Ergebnis berücksichtigt, daß die Relaxationszeiten sich um Größenordnungen unterscheiden ( $\tau_2$  im Milli-,  $\tau_1$  im Mikrosekundenbereich).

Unter dieser Voraussetzung lassen sich die Ausdrücke für die Relaxationszeiten vereinfachen durch die Näherung  $4b/a^2 \ll 1$ . Nach einer Entwicklung der Wurzel ergeben sich die beiden Werte

$$\frac{1}{\tau_1} = a \qquad \frac{1}{\tau_2} = \frac{b}{a}$$

Die Geschwindigkeitskonstanten müssen dann folgende Bedingungen erfüllen:

$$k_{21} \gg k_{31} \qquad k_{12} \gg k_{13} \qquad k_{12} \gg k_{32}, k_{23}$$

Diese Näherung bedeutet, daß das Enolgleichgewicht  $I \rightleftharpoons II$  während der Reaktion des Enolats zum Keton immer eingestellt ist.

Die unter Berücksichtigung eines zusätzlichen Indikatorgleichgewichtes auftretenden Relaxationszeiten und die Katalyseterme  $k_{43}$  (vgl. Reaktionsschema) wurden in analoger Weise berechnet. Die Einzelheiten dieser Berechnung sind l. c.<sup>1)</sup> zu entnehmen.