

Hans Jürgen Nestler und Joachim K. Seydel

## Die Hydrolysekinetik der Pyridincarbonsäureanhydride<sup>1)</sup>

Aus der Chemischen Abteilung des Forschungsinstituts Borstel, Institut für experimentelle Biologie und Medizin, Borstel/Bad Oldesloe

(Eingegangen am 25. November 1966)

Die Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids in Dioxan/Wasser-Mischungen wird untersucht. Die Reaktion verläuft dritter Ordnung in Bezug auf Wasser; die Katalysekonstanten für Acetat- und Formiaten, der kinetische Deuterium-Isotopeneffekt und die Arrhenius-Parameter werden bestimmt. — Im Gegensatz zu Anhydriden aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren wird die Hydrolyse von Pyridincarbonsäureanhydriden durch  $H^{\oplus}$ -Ionen stark katalysiert. In den Reaktionsgeschwindigkeitsgleichungen treten höhere Potenzen der  $H^{\oplus}$ -Ionenaktivitäten auf. — Weiterhin ermöglicht die kinetische Untersuchung der Anhydridhydrolyse die Bestimmung von *Hammett*- $\sigma$ -Werten für heterocyclische Systeme.

Im Zusammenhang mit Arbeiten über den antibakteriellen Wirkungsmechanismus des Isoniazids<sup>2)</sup> benötigten wir Daten über die Zerfallsgeschwindigkeit des Isonicotinsäureanhydrids in wäßriger Lösung. Während die Solvolysekinetik der Anhydride aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren sehr gründlich bearbeitet ist<sup>3)</sup>, wurden kinetische Untersuchungen an Anhydriden heterocyclischer Carbonsäuren bisher nicht durchgeführt.

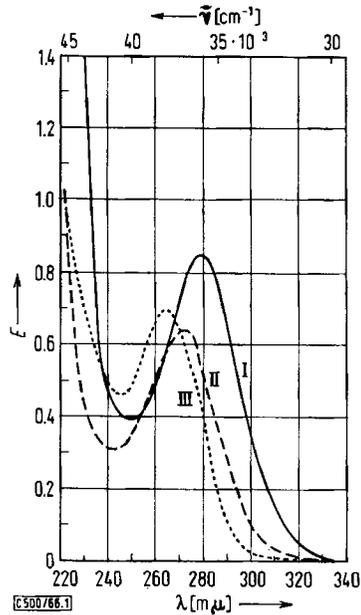
Wir beobachteten bei der Bestimmung der Hydrolysegeschwindigkeit des Isonicotinsäureanhydrids neben quantitativen Unterschieden zur Solvolysekinetik aliphatischer und aromatischer Carbonsäureanhydride auch einen kinetisch grundsätzlich abweichenden Verlauf der säurekatalysierten Reaktion. Diese Befunde, die nur durch die Anwesenheit des Pyridin-Ringstickstoffs zu erklären sind, veranlaßten uns, die Untersuchungen auf weitere Pyridincarbonsäureanhydride auszudehnen.

### Ergebnisse und Diskussion

#### 1. Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids in Dioxan/Wasser-Mischungen

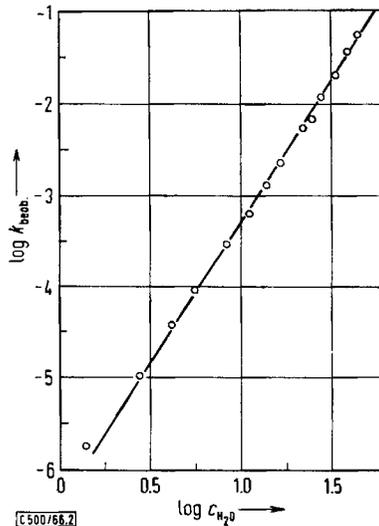
a) Die *Reaktionsgeschwindigkeit in reinem Wasser* ist für eine UV-spektrophotometrische Messung der Reaktion zu groß. Die Abbild. 1 gibt die UV-Spektren des

- 1) Auszugsweise vorgetragen beim 1. Deutschen Symposium über „Heterocyclische Chemie“, Stuttgart, 5.–7. 10. 1966, und auf dem Kolloquium über „Reaktionskinetik und Arzneimittelstabilität“ in Borstel am 4. 10. 1966.
- 2) H. J. Nestler, *Arzneimittel-Forsch.* **16**, 1442–1447 (1966); vgl. auch: E. Krüger-Thiemer, *Jber. Borstel* **4**, 299 (1957), Springer-Verlag; J. K. Seydel, Vortrag beim II. Internat. Symp. über Bakteriologie und Biochemie der Mycobakterien, Berlin-Buch, Oktober 1963, Tagungsbericht S. 414; J. K. Seydel, E. Wempe und H. J. Nestler, in Vorbereitung.
- 3) Zusammenstellung der wichtigsten Literatur bis 1963: F. P. Cavasino und S. d'Alessandro, *Ricerca sci.*, Parte II, Sez. A (2), **7**, 421 (1964).



Abbild. 1. UV-Spektren in Dioxan (mit 1.2 Vol.-% Wasser)

- I: Isonicotinsäureanhydrid ———,  $c = 1.8 \cdot 10^{-4}$  Mol/l;  
 II: Isonicotinsäure — — —,  $c = 3.6 \cdot 10^{-4}$  Mol/l;  
 III: Kaliumisonicotinat ·····,  $c = 3.6 \cdot 10^{-4}$  Mol/l



Abbild. 2.  $\log k_{\text{beob.}}$  ( $k_{\text{beob.}}$  in  $\text{sec}^{-1}$ ) in Abhängigkeit von  $\log c_{\text{H}_2\text{O}}$  für die Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids in Dioxan/Wasser-Mischungen bei  $20^\circ$

Isonicotinsäureanhydrids (I), der Isonicotinsäure (II) sowie des Isonicotinat-Ions (III) wieder. Die Reaktionsgeschwindigkeit in reinem Wasser kann durch Extrapolation bestimmt werden, wenn man die Hydrolyse in verschiedenen Dioxan/Wasser-Mischungen vornimmt (Abbild. 2). Es besteht über einen weiten Bereich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der beobachteten Geschwindigkeitskonstante pseudoerster Ordnung ( $\log k_{\text{beob.}}$ ) und dem Logarithmus der molaren Wasserkonzentration ( $\log c_{\text{H}_2\text{O}}$ ). Für  $k_{\text{beob.}}$  in reinem Wasser ergibt sich etwa  $0.1 \text{ sec}^{-1}$ , das entspricht einer Halbwertszeit von ca. 7 sec.

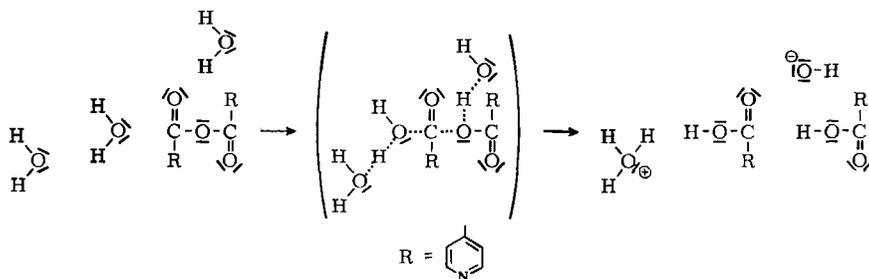
b) Die Reaktionsordnung in Bezug auf Wasser kann in Mischungen organischer Lösungsmittel wie Dioxan oder Aceton mit Wasser untersucht werden.

In der doppelt-logarithmischen Darstellung der Abbild. 2 beträgt die Steigung der Gerade + 3, ein Hinweis darauf, daß die Reaktion dritter Ordnung in bezug auf Wasser verläuft. Demnach gilt für die beobachtete Geschwindigkeitskonstante:

$$k_{\text{beob.}} = k_{\text{W}} = k_{\text{H}_2\text{O}} \cdot c_{\text{H}_2\text{O}}^3 \quad (1)$$

Für  $k_{\text{H}_2\text{O}}$  wird der Wert  $5.1 \pm 0.2 \cdot 10^{-7} \text{ l}^3 \text{ Mol}^{-3} \text{ sec}^{-1}$  ermittelt. Mit der von *Moelwyn-Hughes*<sup>4)</sup> angegebenen exakteren Methode zur Berechnung der Reaktionsordnung findet man den Wert 2.94.

Die Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids ist wie die anderen Anhydridhydrolysen eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion<sup>5)</sup>. Die Beteiligung von drei Molekülen Wasser am Übergangszustand erklärt die stark negative Aktivierungsentropie (s. Abschnitt 7). Ein Wassermolekül ist als eigentlich angreifendes nucleophiles Agens zu betrachten, die beiden anderen werden für Protonenübertragungen benötigt. *Cavasino* und *d'Alessandro*<sup>3)</sup> stellten fest, daß bei der Hydrolyse des Acetanhydrids sogar vier Moleküle Wasser beteiligt sind.



## 2. Die Solvolyse des Isonicotinsäureanhydrids durch Basen

Als  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion muß die Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids durch stärkere Basen bzw. Nucleophile als Wasser beschleunigt werden. Abbild. 3 zeigt den Einfluß von Acetat- bzw. Formiationenzusatz auf die  $\text{RG}$ -Konstante. Die Messungen wurden

4) E. A. *Moelwyn-Hughes*, J. chem. Soc. [London] 1962, 4301.

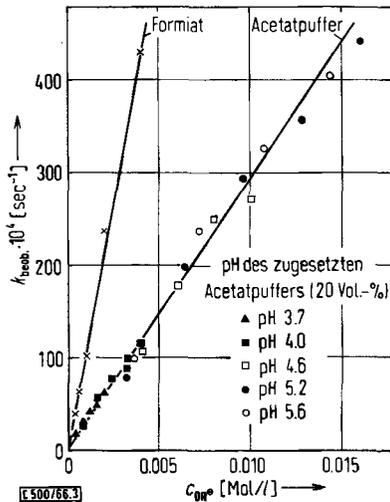
5) E. *Berliner* und L. H. *Altschul*, J. Amer. chem. Soc. 74, 4110 (1952).

hier und in den folgenden Versuchen stets in 80 Vol.-proz. Dioxan-Lösungen ausgeführt. Bei dieser Lösungsmittelzusammensetzung liegt die  $RG$  in einem gut meßbaren Bereich.

Aus Abbild. 3 geht hervor, daß die Größe von  $k_{\text{beob.}}$  nur durch die Anionenkonzentration bestimmt wird; die Wasserstoffionenkonzentration ist im untersuchten pH-Bereich von 3.7 bis 5.6 praktisch ohne Einfluß. Die Reaktion in Gegenwart von Basen wird durch Gl. (2) beschrieben:

$$k_{\text{beob.}} = k_{\text{OR}^\ominus} \cdot c_{\text{OR}^\ominus} + k_{\text{W}} \quad (2)$$

$k_{\text{W}}$  ist die Geschwindigkeitskonstante der reinen Wasserhydrolyse bei 20 Vol.-% Wassergehalt ( $c_{\text{H}_2\text{O}} = 11.1 \text{ Mol/l}$ ) und wird in Abbild. 3 durch den Ordinatenabschnitt wiedergegeben. Für  $k_{\text{W}}$  berechnet sich nach Gl. (1)  $6.9 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$ . Die jeweilige Anionenkonzentration ist  $c_{\text{OR}^\ominus}$ .



Abbild. 3.  $k_{\text{beob.}}$  für die Solvolyse des Isonicotinsäureanhydrids in Acetatpuffer- und Formiatlösungen in 80 Vol.-proz. Dioxan bei 20°. Konstante Ionenstärke  $\mu = 0.02$  (durch NaCl-Zusatz)

Die Katalysekonstante zweiter Ordnung  $k_{\text{OR}^\ominus}$ , die aus den Steigungen der Geraden ermittelt werden kann, hat für Acetationen den Wert  $k_{\text{OAc}^\ominus} = 2.9$ , für Formationen  $k_{\text{HCO}_2^\ominus} = 10.7 \text{ l Mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ .

Für das noch stärker nucleophile  $\text{OH}^\ominus$ -Ion ist  $k_{\text{OH}^\ominus}$  nicht mehr meßbar, da die alkalische Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids mit zu großer Geschwindigkeit abläuft.

Garrett<sup>6)</sup> fand für  $k_{\text{OH}^\ominus}$  bei der Hydrolyse des Acetylsalicylsäureanhydrids einen Wert von ca. 1000, für  $k_{\text{OAc}^\ominus} 0.025 \text{ l Mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ . Unter der Voraussetzung, daß das Verhältnis der beiden Größen auf die Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids übertragbar ist, läßt sich hier ein  $k_{\text{OH}^\ominus}$  von etwa  $10^5 \text{ l Mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$  abschätzen.

<sup>6)</sup> E. R. Garrett, J. Amer. chem. Soc. **82**, 711 (1960).

Die Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids wird durch Basen katalysiert, jedoch steht die Größe der katalytischen Effekte in keinem direkten Zusammenhang mit der Basizität oder Nucleophilie der Anionen. Vermutlich wird die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Art der intermediär entstehenden gemischten Anhydride bestimmt<sup>6)</sup>.

### 3. Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids in Gegenwart undissoziierter Carbonsäuren

Nach *Kilpatrick*<sup>7)</sup> wird die Hydrolyse von Anhydriden durch undissoziierte Carbonsäuren verzögert. Für die genaue Auswertung der in Abschnitt 2 beschriebenen Reaktion in Acetatpufferlösungen war es erforderlich, den Einfluß von Essigsäure zu bestimmen. Weiterhin war zu prüfen, ob die bei der Hydrolyse entstehende Isonicotinsäure die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflusst. In Tab. 1 sind die Meßergebnisse zusammengestellt.

Tab. 1.  $k_{\text{beob.}}$  für die Isonicotinsäureanhydrid-Hydrolyse in Dioxan/Wasser (80/20 v/v) in Gegenwart schwacher Säuren bei 20°.  $c_{0\text{Anh.}} = 2 \cdot 10^{-4}$  Mol/l,  $\lambda_{\text{Ausw.}} = 230$  m $\mu$ .

Vers. Nr.	Reaktionsmedium	Säurekonzentration (Mol/l)	$k_{\text{beob.}} \cdot 10^4$ (sec <sup>-1</sup> )
1	Dioxan/Wasser	—	6,3 <sup>a)</sup>
2	Dioxan/Essigsäure	$4 \cdot 10^{-2}$	6,5
3	Dioxan/Essigsäure	$8 \cdot 10^{-2}$	5,8
4	Dioxan/Essigsäure	$12 \cdot 10^{-2}$	5,9
5	Dioxan/Essigsäure	$16 \cdot 10^{-2}$	4,3
6	Dioxan/Essigsäure	$20 \cdot 10^{-2}$	4,0
7	Dioxan/Isonicotinsäure	$4 \cdot 10^{-4}$	6,6
8	Dioxan/Isonicotinsäure	$8 \cdot 10^{-4}$	6,1
9	Dioxan/Isonicotinsäure	$12 \cdot 10^{-4}$	6,2

a) Mittelwert aus 6 Bestimmungen.

Die Versuche 2—6 zeigen, daß die Essigsäure zwar die Reaktionsgeschwindigkeit verlangsamt, jedoch erst bei Konzentrationen, die erheblich über denen der Essigsäure in den verwendeten Acetatpuffern liegen.

Ein Isonicotinsäurezusatz zu der Dioxan/Wasser-Reaktionsmischung in Konzentrationen, wie sie auch bei der Anhydridhydrolyse entstehen (Versuche 7—9), bewirkt keine signifikante Verminderung der Geschwindigkeit. Eine Beschleunigung der Reaktion durch die entstehende Isonicotinsäure kann von vornherein ausgeschlossen werden, da in einem solchen Falle eine Autokatalyse auftreten müßte; die Hydrolyse könnte dann nicht nach dem Zeitgesetz pseudoerster Ordnung verlaufen.

### 4. Die H<sup>+</sup>-katalysierte Hydrolyse der Pyridincarbonsäureanhydride

Im Gegensatz zu den Anhydriden aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren, deren Hydrolyse erst bei hohen Mineralsäurekonzentrationen (etwa ab 0,1 *n*) merklich

<sup>7)</sup> *M. Kilpatrick*, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 1410 (1930).

durch  $H^{\oplus}$ -Ionen katalysiert wird<sup>5,6,8)</sup>, bewirken bei den Pyridincarbonsäureanhydriden schon geringe Wasserstoffionenkonzentrationen eine starke katalytische Beschleunigung der Reaktion (Tab. 2).

Eine quantitative Untersuchung war für die durch Salzsäure katalysierte Reaktion möglich, da die Wasserstoffionenaktivitäten in Dioxan/Salzsäure-Mischungen bekannt sind<sup>9)</sup>.

Tab. 2.  $k_{\text{beob.}}$  für die Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids in Dioxan/Wasser (80/20 v/v) bei 20° in Gegenwart starker Säuren.  $c_{0\text{Anh.}} = 2 \cdot 10^{-4}$  Mol/l;  $\lambda_{\text{Ausw.}} = 230$  m $\mu$

Vers. Nr.	Reaktionsmedium	Säurekonzentration (Mol/l)	$k_{\text{beob.}} \cdot 10^4$ (sec <sup>-1</sup> )
10	Ameisensäure	$2 \cdot 10^{-2}$	32.8
11	Ameisensäure	$6 \cdot 10^{-2}$	37.2
12	Ameisensäure	$8 \cdot 10^{-2}$	38.0
13	Ameisensäure	$12 \cdot 10^{-2}$	41.8
14	Schwefelsäure	$0.2 \cdot 10^{-3}$	6.0 <sup>a)</sup>
15	Schwefelsäure	$2.0 \cdot 10^{-3}$	14.5 <sup>a)</sup>
16	Schwefelsäure	$2.5 \cdot 10^{-3}$	18.9
17	Schwefelsäure	$4.0 \cdot 10^{-3}$	30.5 <sup>a)</sup>
18	Schwefelsäure	$7.5 \cdot 10^{-3}$	64
19	Schwefelsäure	$10.0 \cdot 10^{-3}$	92 <sup>a)</sup>
20	Schwefelsäure	$12.5 \cdot 10^{-3}$	134
21	Perchlorsäure	$2.95 \cdot 10^{-3}$	19.4
22	Perchlorsäure	$5.9 \cdot 10^{-3}$	38.4
23	Perchlorsäure	$8.85 \cdot 10^{-3}$	62

<sup>a)</sup>  $c_{0\text{Anh.}} = 8 \cdot 10^{-4}$  Mol/l;  $\lambda_{\text{Ausw.}} = 305$  m $\mu$ .

Für die Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids wird eine lineare Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante ( $k_{\text{beob.}}$ ) vom Quadrat der Wasserstoffionenaktivität ( $a_{H^{\oplus}}$ ) gefunden. Es gilt:

$$k_{\text{beob.}} = k_{H^{\oplus}} \cdot a_{H^{\oplus}}^2 + k_W \quad (3)$$

Die Meßergebnisse sind in Tab. 3 aufgeführt, die Werte für  $k_{H^{\oplus}}$  und  $k_W$  in Tab. 4.

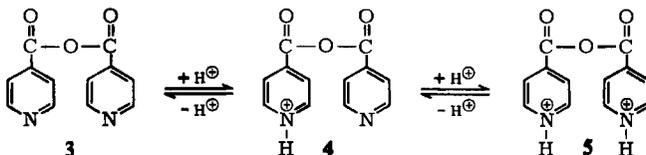
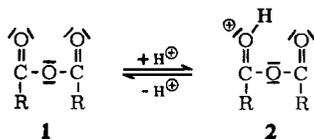
Wir schlagen folgende Erklärung für diesen ungewöhnlichen katalytischen Effekt vor: Der nucleophile Angriff des Wasser-Dipols auf ein Anhydridmolekül **1** benötigt nur eine geringe Aktivierungsenergie; die Hydrolyse erfolgt mit großer Geschwindigkeit. Der Reaktionsweg über die protonierte Form **2**, in der ein nucleophiler Angriff erleichtert ist, führt zu keiner wesentlichen Steigerung der Hydrolysegeschwindigkeit<sup>7)</sup>. Außerdem ist wegen der schwachen Basizität des Carbonylsauerstoffs die Form **1** bei niedrigen Säurekonzentrationen bevorzugt.

<sup>8)</sup> S. C. J. Olivier und G. Berger, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **46**, 609 (1927).

<sup>9)</sup> H. S. Harned und B. B. Owen, *The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions*, 3. Aufl., S. 717, Reinhold Publishing Corporation, New York 1958.

Tab. 3.  $k_{\text{beob}}$ , für die Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids in Mischungen von 80 Vol.-% Dioxan mit 20 Vol.-% Salzsäure bei 20°.  $c_{0\text{Anh.}} = 2 \cdot 10^{-4}$  Mol/l;  $\lambda_{\text{Ausw.}} = 230$  m $\mu$

$\text{CHCl}$ (Mol/l)	$a_{\text{H}^{\oplus}} \cdot 10^4$ nach <sup>9)</sup>	$a_{\text{H}^{\oplus 2}} \cdot 10^8$	Zahl der Best.	$k_{\text{beob.}} \cdot 10^4$ (sec <sup>-1</sup> ) Mittel- wert	$k_{\text{beob.}} \cdot 10^4$ (sec <sup>-1</sup> ) berechnet nach Gl. (3)
0.0002	1.00	1.00	2	9.3	8.4
0.0004	1.70	2.89	1	14.9	12.4
0.0005	2.00	4.00	1	18.2	14.7
0.0006	2.35	5.52	2	18.6	17.9
0.0008	2.95	8.70	2	27.6	24.6
0.0010	3.50	12.25	4	33.5	32.0
0.0012	4.05	16.40	8	36.8	40.7
0.0014	4.55	20.70	3	47.3	49.8
0.0016	5.00	25.00	2	58.0	58.8
0.0018	5.50	30.25	1	64.5	70.3
0.0020	5.90	34.81	8	73.3	79.3
0.0024	6.70	44.89	1	97	100.5
0.0026	7.10	50.41	1	120	112.2
0.0030	7.80	60.48	3	128	133.3
0.0035	8.55	73.10	1	137	159.9
0.0040	9.25	85.56	8	177	186.3
0.0045	9.95	99.00	2	219	214.3
0.0050	10.60	112.4	5	240	242.3



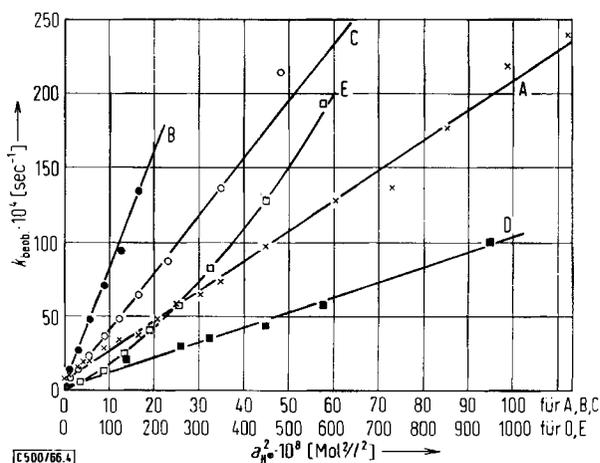
Beim Isonicotinsäureanhydrid (3) dagegen ist in saurer Lösung die Bildung der einfach und doppelt protonierten Formen 4 bzw. 5 auf Grund der stärker basischen Pyridinring-Stickstoffatome begünstigt. Der +I-Effekt des Stickstoffatoms in 3 ist vermutlich für die im Vergleich zum Benzoesäureanhydrid größere Reaktionsfähigkeit des Isonicotinsäureanhydrids verantwortlich. Durch die positiven Ladungen in den protonierten Formen 4 und 5 wird die Positivierung am Carbonylkohlenstoff über die induktiven und mesomeren Effekte verstärkt und so der Angriff durch das nucleophile Wassermolekül erleichtert. Diese  $\text{H}^{\oplus}$ -Katalyse stellt einen besonderen Fall eines A2-Mechanismus dar.

Die Hydrolysegeschwindigkeit der zweifach protonierten Form 5 ist offenbar erheblich größer als die von 3 und 4, so daß die Reaktion praktisch über diese Form verläuft und infolgedessen nur die vom Quadrat der Wasserstoffionenaktivität abhängige Reaktionsgeschwindigkeit gemessen wird.

Ein entsprechender Einfluß des Quadrates der  $H^{\oplus}$ -Ionenaktivität auf  $k_{\text{beob.}}$  wird bei der sauren Hydrolyse des 2-Methyl- und 2-Äthyl-isonicotinsäureanhydrids und bei der des Picolinsäureanhydrids gefunden. Beim Auftragen von  $k_{\text{beob.}}$  gegen  $a_{H^{\oplus}}^2$  ergeben sich jeweils Geraden (Abbild. 4). Es gilt stets die Gl. (3); die Werte für  $k_{H^{\oplus}}$  und  $k_W$  sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Tab. 4. Katalytische Konstanten für die saure Hydrolyse von Pyridincarbonensäureanhydriden in Dioxan/Salzsäure (80/20 v/v) bei 20°

-anhydrid	$\lambda_{\text{Ausw.}}$ (m $\mu$ )	$k_W$ (sec $^{-1}$ )	$k_{H^{\oplus}}$ ( $l^2 \text{ Mol}^{-2} \text{ sec}^{-1}$ )
Isonicotinsäure-	230	$6.3 \cdot 10^{-4}$	$2.1 \cdot 10^4$
2-Methyl-isonicotinsäure-	234	$2.4 \cdot 10^{-4}$	$7.7 \cdot 10^4$
2-Äthyl-isonicotinsäure-	235	$1.8 \cdot 10^{-4}$	$3.9 \cdot 10^4$
Picolinsäure-	240	$1.3 \cdot 10^{-4}$	$0.1 \cdot 10^4$



Abbild. 4.  $k_{\text{beob.}}$  in Abhängigkeit von  $a_{H^{\oplus}}^2$  in Dioxan/Salzsäure (80/20 v/v) bei 20° für Pyridincarbonensäureanhydride.

- A. Isonicotinsäureanhydrid
- B. 2-Methyl-isonicotinsäureanhydrid
- C. 2-Äthyl-isonicotinsäureanhydrid
- D. Picolinsäureanhydrid
- E. Nicotinsäureanhydrid

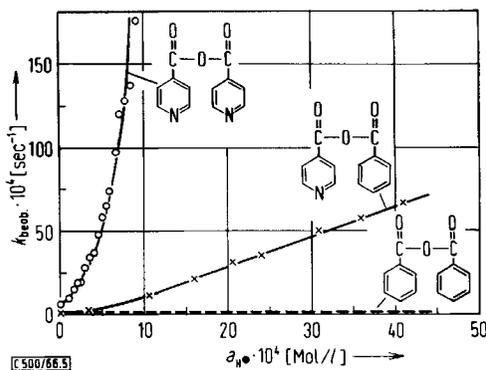
(Bei D und E ist der Abszissenmaßstab 10fach verkleinert.)

Aus Tab. 4 geht deutlich der Einfluß der 2-Alkylsubstitution hervor. Während die reine Wasserhydrolyse ( $k_W$ ) durch den  $-I$ -Effekt der Alkylgruppen (Wirkung auf die Carbonylgruppenpolarisation) verlangsamt wird, erhöht sich die säurekatalytische Konstante ( $k_{H^{\oplus}}$ ), weil der  $-I$ -Effekt die Basizität des Ringstickstoffs erhöht. Das vorgelagerte Gleichgewicht wird zugunsten der protonierten, schnell reagierenden Formen verschoben.

Die Hydrolysegeschwindigkeit des Nicotinsäureanhydrids ist von der dritten Potenz der Wasserstoffionenaktivität abhängig. Man kann vermuten, daß diese Abhängigkeit auf der

grundsätzlich andersartigen Ladungsverteilung durch den mesomeren Effekt bei „*meta*-Substitution“ beruht<sup>10</sup>). Möglicherweise reagiert bei der sauren Hydrolyse des Nicotinsäureanhydrids eine dreifach protonierte Form, der Kombination 2 und 5 entsprechend. Für  $k_{H^{\oplus}}$  (eine katalytische Konstante vierter Ordnung) findet man bei 20° in 80-proz. Dioxanlösung  $1.4 \cdot 10^6 \text{ l Mol}^{-3} \text{ sec}^{-1}$ ;  $k_W = 0.48 \text{ sec}^{-1}$ .

Zur Stützung unserer Hypothese über die säurekatalysierte Hydrolyse der Pyridincarbonsäureanhydride haben wir das gemischte Anhydrid aus Isonicotinsäure und Benzoesäure untersucht. Wenn es zutrifft, daß die beobachtete *RG*-Konstante vom Quadrat der Wasserstoffionenaktivität abhängt, sofern zwei protonierbare Ringstickstoffatome zur Verfügung stehen, so darf  $k_{\text{beob.}}$  bei der Hydrolyse des gemischten Anhydrids nur von der ersten Potenz der  $H^{\oplus}$ -Aktivität abhängig sein. Wie die Abbild. 5 zeigt, ist das tatsächlich der Fall. Zur mathematischen Formulierung ist  $a_{H^{\oplus}2}$  in der Gl. (3) durch  $a_{H^{\oplus}}$  zu ersetzen.



Abbild. 5.  $k_{\text{beob.}}$  für die Hydrolyse in Dioxan/Salzsäure (80/20 v/v) bei 20°. Abszisse: 1. Potenz der  $H^{\oplus}$ -Aktivität. o—o Isonicotinsäureanhydrid; x—x gemischtes Anhydrid; — — Benzoesäureanhydrid (berechnet nach I. c.<sup>8</sup>)

In Abbild. 5 ist außer der quadratischen Kurve für das Isonicotinsäureanhydrid und der Gerade für das gemischte Anhydrid auch die nach Literaturangaben<sup>8</sup>) berechnete Kurve für die saure Hydrolyse des Benzoesäureanhydrids wiedergegeben, bei dem man im vorliegenden Säurekonzentrationsbereich fast keine  $H^{\oplus}$ -Katalyse beobachtet.  $k_{H^{\oplus}}$  ist nur etwa  $6.5 \cdot 10^{-5} \text{ l Mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$  (Aceton/Salzsäure 50/50, 40°), während die katalytische Konstante beim gemischten Anhydrid (Dioxan/Salzsäure 80/20, 20°)  $1.8 \text{ l Mol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$  beträgt;  $k_W$  ist hier  $0.18 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$ .

## 5. Salzeffekt

Bei der Hydrolyse von Anhydriden werden nur geringe Salzeffekte beobachtet<sup>7,11</sup>), wie es für Reaktionen zwischen ungeladenen Molekülen bzw. Dipolen zu erwarten ist. Auch bei der neutralen Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids tritt kein Salzeffekt auf (Versuche 24—29, Tab. 5). Die Geschwindigkeit der säurekatalysierten Reaktion ist hingegen von der Ionenstärke abhängig (Versuche 30—45).

<sup>10</sup>) M. J. S. Dewar und A. P. Marchand, J. Amer. chem. Soc. **88**, 354 (1966).

<sup>11</sup>) V. Gold, Trans. Faraday Soc. **44**, 506 (1948).

Die Änderung von  $k_{\text{beob.}}$  durch gleiche Salzkonzentrationen wird um so größer, je höher die Säurekonzentration ist. Auch hier geht das Quadrat der Wasserstoffionenaktivität ein. Der beobachtete Effekt läßt sich durch Gl. (4) beschreiben:

$$k_{\text{beob.}} = (k_{\text{H}^{\oplus}} + k_{\text{Salz}} \cdot c_{\text{Salz}}) a_{\text{H}^{\oplus 2}} + k_{\text{W}} \quad (4)$$

$c_{\text{Salz}}$  ist die Konzentration des zugesetzten Neutralsalzes,  $k_{\text{Salz}}$  eine Proportionalitätskonstante mit dem Wert  $2.5 \cdot 10^5 \text{ l}^3 \text{ Mol}^{-3} \text{ sec}^{-1}$ ;  $k_{\text{H}^{\oplus}}$  und  $k_{\text{W}}$  sind die Werte für Isonicotinsäureanhydrid aus Tab. 4.

Formal wird durch den Salzzusatz die katalytische Konstante  $k_{\text{H}^{\oplus}}$  in Gl. (3) durch einen Summanden verändert. Diese Konstante steht mit dem vorgelagerten Gleichgewicht  $3 \rightleftharpoons 4 \rightleftharpoons 5$  in Zusammenhang, wie in Abschnitt 4 gezeigt wurde. Es ist daher anzunehmen, daß der Salzzusatz die Lage des Protonierungsgleichgewichtes beeinflusst. Um die Salzeffekte auszuschließen, wurde bei den Untersuchungen in Pufferlösungen (Abschnitt 2) bei konstanter Ionenstärke gearbeitet. Bei den  $\text{H}^{\oplus}$ -katalysierten Reaktionen werden die Säuren in so kleinen Konzentrationen verwendet, daß sich ein Elektrolyteffekt praktisch nicht auswirkt.

Tab. 5. Salzeffekt bei der neutralen und sauren Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids in 80 Vol.-proz. Dioxanlösung bei 20°

Vers. Nr.	Zusatz (20 Vol.-%)	$c_{\text{Salz}}$	$k_{\text{beob.}} \cdot 10^4$ (sec <sup>-1</sup> )	$k_{\text{ber.}} \cdot 10^4$ (sec <sup>-1</sup> ) (berechn. nach Gl. 4)
24	Wasser	—	6.3a)	6.3
25	Wasser	0.01 m NaCl	6.4	
26	Wasser	0.02 m NaCl	5.8	
27	Wasser	0.03 m NaCl	5.6	
28	Wasser	0.04 m NaCl	5.7	
29	Wasser	0.05 m NaCl	6.1	
30	0.0009 m HCl	—	27.6	27.3
31	0.0009 m HCl	0.01 m KCl	28.4	29.8
32	0.0009 m HCl	0.02 m KCl	32.9	32.3
33	0.0009 m HCl	0.03 m KCl	34.1	34.8
34	0.0009 m HCl	0.05 m KCl	36.8	38.8
35	0.0022 m HCl	—	84.3a)	90.3
36	0.0022 m HCl	0.01 m KCl	106.8	100.3
37	0.0022 m HCl	0.02 m KCl	112.1b)	110.3
38	0.0022 m HCl	0.03 m KCl	124.9	120.3
39	0.0022 m HCl	0.04 m KCl	134b)	130.3
40	0.0022 m HCl	0.05 m KCl	141	140.3
41	0.0026 m HCl	—	120	112.2
42	0.0026 m HCl	0.01 m KCl	128	124.7
43	0.0026 m HCl	0.02 m KCl	141	137.3
44	0.0026 m HCl	0.03 m KCl	149	150
45	0.0026 m HCl	0.05 m KCl	177	175.2

a) Mittelwerte aus Mehrfachbestimmungen.

b) Versuche mit entsprechenden NaCl-Konzentrationen wurden ebenfalls durchgeführt.

## 6. Der kinetische Isotopeneffekt

Bei der Hydrolyse des Isonicotinsäureanhydrids tritt ein normaler kinetischer Isotopeneffekt auf. Die Reaktion ist in Deuteriumoxyd langsamer als in  $\text{H}_2\text{O}$ :

Dioxan/Wasser (v/v)	$k_{\text{beob.}} \cdot 10^4$ in $\text{H}_2\text{O}$ ( $\text{sec}^{-1}$ )	$k_{\text{beob.}} \cdot 10^4$ in $\text{D}_2\text{O}$ ( $\text{sec}^{-1}$ )	$k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}}$
80/20	6.3	4.5	1.40
60/40	57.5	41.1	1.40

Da die säurekatalysierte Hydrolyse nach dem A2-Mechanismus verläuft, sollte in Dioxan/DCl-Mischungen ein umgekehrter Isotopeneffekt beobachtet werden. Es wird hier die Reaktion in  $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$  schneller verlaufen als in  $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ , da das vorgelagerte Gleichgewicht in  $\text{D}_2\text{O}$  mehr zur Seite der deuterierten Formen verschoben ist (vgl. 1. c.12).

In Dioxan/DCl (80/20 v/v) ist  $k_{\text{beob.}}$  bei 0,0017 *m* DCl:  $88.5 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$ , bei 0,0033 *m* DCl  $346 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$ , also deutlich höher als bei vergleichbaren HCl-Konzentrationen (vgl. Tab. 3).

Da uns Angaben über die  $\text{D}^\oplus$ -Aktivitäten in Dioxan/DCl-Mischungen fehlen, ist die genaue Berechnung des Isotopeneffektes nicht möglich.

### 7. Thermodynamische Daten

In Tab. 6 sind die Werte für die Aktivierungsenergie ( $E_A$ ) und den Logarithmus des Frequenzfaktors ( $P$ ) zusammengestellt, die aus der Temperaturabhängigkeit der beobachteten Geschwindigkeitskonstante pseudoerster Ordnung (zwischen 14 und 60°) nach der Arrhenius-Gleichung

$$\log k_{\text{beob.}} = \log P - \frac{E_A}{2.303 \cdot RT} \quad (5)$$

errechnet werden. In der letzten Spalte der Tab. 6 sind die Aktivierungsentropien ( $\Delta S^\ddagger$ ) angegeben. Die Werte liegen alle in der gleichen Größenordnung und schließen an die Reihe der von *Berliner* und *Altschul*<sup>5)</sup> untersuchten substituierten Benzoesäureanhydride an.

Tab. 6. Thermodynamische Daten für die unkatalysierte Hydrolyse von Pyridincarbonsäureanhydriden (zugrundeliegende Meßwerte s. Tab. 7)

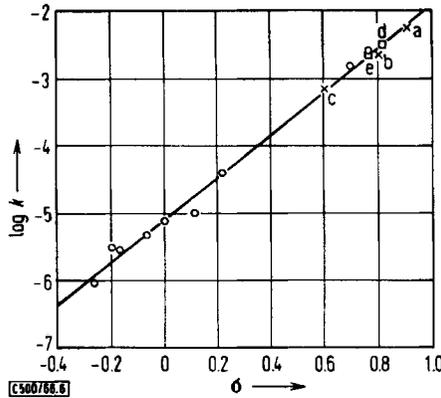
-anhydrid	Dioxan : Wasser (v/v)	$E_A$ (kcal/ Mol)	$\log P$ ( $P$ in $\text{sec}^{-1}$ )	$\Delta S^\ddagger$ 300°K (cal/Grad · Mol)
Isonicotinsäure-	80 : 20	8.6	3.23	-45.2
2-Methyl-isonicotinsäure-	80 : 20	9.4	3.40	-44.5
2-Äthyl-isonicotinsäure-	80 : 20	9.5	3.28	-44.5
Nicotinsäure-	80 : 20	10.4	3.44	-44.3
Picolinsäure-	80 : 20	10.8	4.18	-40.8
Isonicotinsäure-benzoesäure- (gemischtes Anhydrid)	80 : 20	11.1	3.61	-43.5
zum Vergleich <sup>5)</sup> :				
<i>p</i> -Nitro-benzoesäure-	75 : 25	10.7	4.42	-40.5
Benzoesäure-	75 : 25	16.1	5.50	-35.6
<i>p</i> -Methoxy-benzoesäure-	75 : 25	20.1	7.22	-27.8

<sup>12)</sup> A. V. Willi, Säurekatalytische Reaktionen der organischen Chemie, S. 65ff., Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1965.

## 8. Hammett-Beziehung

Obwohl die *Hammett-Beziehung*<sup>13)</sup> für die aromatische Reihe eine große Bedeutung gewonnen hat, sind bisher nur wenige Versuche zur Erweiterung auf die heterocyclischen Verbindungen unternommen worden. Es ist möglich, auch Ring-Heteroatome formal als Substituenten zu betrachten und die zugehörigen  $\sigma$ -Konstanten zu bestimmen<sup>14)</sup>.

Die Übereinstimmung in den Aktivierungsentropien (vgl. Abschnitt 7) gibt die Berechtigung, die *Hammett-Beziehung* für die Hydrolysereaktion der Pyridincarbonensäureanhydride anzuwenden.



Abbild. 6. *Hammett-Diagramm* für die Hydrolyse von Benzoessäureanhydriden (o)<sup>5)</sup> und Pyridincarbonensäureanhydriden (× bzw. □) in Dioxan/Wasser (75/25 v/v) bei 58°

- × a) Isonicotinsäureanhydrid
- × b) Picolinsäureanhydrid
- × c) Nicotinsäureanhydrid
- d) 2-Methyl-isonicotinsäureanhydrid
- e) 2-Äthyl-isonicotinsäureanhydrid

Wie die Abbild. 6 zeigt, ordnen sich die drei von uns untersuchten unsubstituierten Pyridincarbonensäureanhydride sehr gut in die Gerade mit  $\rho = 3,1$  ein, die für *p*- und *m*-substituierte Benzoessäureanhydride (o) gefunden wurde<sup>5)</sup>. Als Abszissenwerte für die Pyridincarbonensäureanhydride (×) wurden dabei  $\sigma$ -Substituentenkonstanten eingesetzt, die *Jaffé*<sup>15)</sup> bei der Verseifung der Pyridincarbonensäureester ermittelte. Diese von *Jaffé* noch als unsicher bezeichneten  $\sigma$ -Werte<sup>14,15)</sup>, finden damit eine Bestätigung. Für die 2-substituierten Pyridincarbonensäureanhydride werden graphisch folgende  $\sigma$ -Konstanten ermittelt:

2-Methyl-isonicotinsäureanhydrid	0.83
2-Äthyl-isonicotinsäureanhydrid	0.79

<sup>13)</sup> L. P. Hammett, Physical Organic Chemistry, S. 184 ff., McGraw-Hill, New York 1940.

<sup>14)</sup> H. H. Jaffé und H. L. Jones in A. R. Katritzky (Hrsg.): Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 3, S. 209, Academic Press, New York 1964.

<sup>15)</sup> H. H. Jaffé, Chem. Reviews **53**, 191 (1953).

Die Messung der Hydrolysekinetik von Anhydriden stellt durch ihre Einfachheit und relativ große Genauigkeit eine geeignete Methode zur Bestimmung der *Hammett*-Konstanten auch bei heterocyclischen Systemen dar.

Wir danken Herrn Prof. Dr. E. R. Garrett, Gainesville, Fla., USA, für wertvolle Diskussionen, Fräulein S. Bockelmann für die sorgfältige Ausführung der Versuche.

## Beschreibung der Versuche

Der Ablauf der Reaktion wurde spektrophotometrisch verfolgt. Die UV-Spektren des Isonicotinsäureanhydrids (I), der Isonicotinsäure (II) sowie des Isonicotinat-Ions (III), das bei der Hydrolyse im höheren pH-Bereich entsteht ( $pK_a$  der Isonicotinsäure = 4,9), sind in Abbild. 1 wiedergegeben. Zur Auswertung wurden die Extinktionsänderungen bei  $\lambda = 230 \text{ m}\mu$  oder um  $300 \text{ m}\mu$  herangezogen.

Die Geschwindigkeitskonstanten pseudoerster Ordnung ( $k_{\text{beob.}}$ ) wurden über die Gleichung:

$$\log(E - E_{\infty}) = \frac{k_{\text{beob.}}}{2.303} \cdot t \quad (6)$$

( $E$  = Extinktion,  $t$  = Zeit) auf graphischem Wege ermittelt. Die erhaltenen Kurven verliefen im allgemeinen bis zur vierten Halbwertszeit streng linear.

Die beobachtete Geschwindigkeitskonstante ist von der Ausgangskonzentration an Isonicotinsäureanhydrid ( $c_{0\text{Anh.}}$ ) unabhängig. Es wurde in mehreren Fällen kontrolliert, daß verschiedene Anhydridkonzentrationen (von  $2 \cdot 10^{-5}$  bis  $1.6 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ ) sowie die Auswertung eines Versuches bei verschiedenen Wellenlängen ( $\lambda_{\text{Ausw.}} = 230, 295, 307, 330 \text{ m}\mu$ ) gleiche Werte für  $k_{\text{beob.}}$  ergeben.

Die für das Isonicotinsäureanhydrid beschriebene Methode wurde mit den erforderlichen Änderungen der Auswertungswellenlängen und Ausgangskonzentrationen auch bei der Untersuchung der anderen Pyridincarbonsäureanhydride angewendet.

Für die thermodynamischen Daten (Tab. 6) wurden die Hydrolysegeschwindigkeitskonstanten in Abhängigkeit von der Temperatur bestimmt, dazu wurden die Messungen bei mindestens 4 verschiedenen Temperaturen durchgeführt (Temp. konstant  $\pm 0.02^\circ$ ).

*Apparatur:* APC-Spektrophotometer Cary 14 mit thermostatisierbarem Küvettenraum.

Bei schnellen Reaktionen wurde an Stelle des Gesamtspektrums ( $220\text{--}360 \text{ m}\mu$ ) nur die Extinktionsabnahme bei  $\lambda_{\text{Ausw.}}$  mit zeitproportionalem Papiervorschub registriert.

*Präparate:* Die Pyridincarbonsäureanhydride (s. Tab. 8) wurden nach Schecker und Maury<sup>16)</sup> aus den entsprechenden Kaliumsalzen mit Oxalylchlorid in trockenem Benzol synthetisiert. Die Substanzen sind gegen Spuren von Wasser in den Lösungsmitteln<sup>17)</sup> und gegen Luftfeuchtigkeit derart empfindlich, daß auf eine weitere Reinigung verzichtet werden mußte. Solche Präparate lassen sich trotzdem für die kinetischen Messungen verwenden, da die Geschwindigkeit der Anhydridhydrolyse durch Spuren von schwachen Carbonsäuren nicht beeinflußt wird (siehe Abschnitt 3).

Das gemischte Anhydrid aus Isonicotinsäure und Benzoesäure wurde durch zweistündiges Erhitzen von  $4.5 \text{ mMol}$  Benzoylchlorid mit  $5.4 \text{ mMol}$  getrocknetem, pulverisiertem Kaliumisonicotinat in Benzol hergestellt. Das nach Filtrieren und Abdampfen des Benzols erhaltene

<sup>16)</sup> A. W. Schecker und P. B. Maury, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5803 (1954).

<sup>17)</sup> H. Rinderknecht und V. Ma, Helv. chim. Acta **47**, 162 (1964).

Tab. 7. Hydrolysegeschwindigkeitskonstanten für die unkatalysierte Hydrolyse von Pyridin-carbonsäureanhydriden in Dioxan/Wasser (80:20) bei verschiedenen Temperaturen zur Berechnung der Aktivierungsenergie (Tab. 6)

-anhydrid	Temp. (°C)	$k \cdot 10^4 \text{ sec}^{-1}$
Isonicotinsäure-	20°	6.45
	30°	9.67
	40°	14.5
	50°	22.7
	60°	36.0
2-Methyl-isonico- tinsäure-	20°	2.42
	30°	4.29
	40°	6.65
	50°	10.9
	60°	17.3
2-Äthyl-isonicotinsäure-	20°	1.82
	30°	3.1
	40°	5.05
	50°	8.8
	60°	12.15
Nicotinsäure-	20°	0.48
	30°	0.807
	40°	1.47
	50°	2.3
	60°	4.26
Picolinsäure-	20°	1.31
	30°	2.28
	40°	4.06
	50°	7.23
	60°	12.3
Isonicotinsäure- benzoesäure- (gemischtes Anhydrid)	20°	0.180
	30°	0.414
	40°	0.835
	50°	1.08
	60°	2.26

Tab. 8. Physikalische Eigenschaften der verwendeten Pyridincarbonsäureanhydride

-anhydrid	Schmp.	UV-Spektrum in Dioxan (m $\mu$ )		IR-Spektrum (cm $^{-1}$ ) (Anhydrid-C=O)
		$\lambda_{\text{max}}$	$\lambda_{\text{min}}$	
Isonicotinsäure-	106—109°	278	247	1743/1798a)
Nicotinsäure-	125—126°	265	249	1735/1805a)
Picolinsäure-	nicht krist.	264	246	1745/1792b)
2-Methyl-isonicotinsäure-	nicht krist.	270	255	
2-Äthyl-isonicotinsäure-	nicht krist.	290	254	1743/1805b)

a) Substanz in KBr gepreßt. b) Als Film zwischen NaCl-Platten.

farblose Öl ( $n_D^{20}$  1.5747) erstarrt im Kühlschrank. Rohausb. ca. 90%. UV:  $\lambda_{\max}$  237 und 275 m $\mu$ ,  $\lambda_{\min}$  263 m $\mu$ . IR: 3040 (C-H), 1787 und 1738 (Anhydrid-C=O), 1605 (Pyridinring), weitere starke Banden bei 1458, 1415, 780 und 750/cm.

Das *Dioxan* wurde mehrere Stunden mit Natrium zum Sieden erhitzt und frisch destilliert verwendet, die *wäßrigen Lösungen* wurden mit demineralisiertem Wasser hergestellt.

*Fehlerabschätzung:* Der mittlere Fehler für die errechneten Mittelwerte von  $k_{\text{beob}}$  aus mehreren Bestimmungen beträgt ca.  $\pm 3\%$ . Als wichtigste Fehlerquellen, vor allem bei Reaktionen mit  $\tau_{1/2} < 30$  Sek., treten auf: Pipettierfehler, Temperaturschwankungen durch Mischungswärme bzw. Wärmeverluste bei höheren Temperaturen, sowie die Trägheit der Registrierung.

[500/66]