

242. Kinetischer Isotopeneffekt und Isomerenverhältnis bei der Kupplung von deuterierter 1-Naphtol-3-sulfosäure

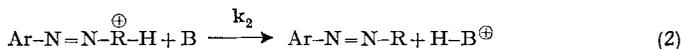
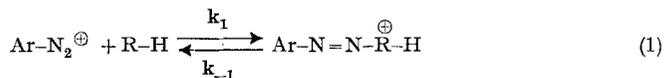
15. Mitteilung zur Kenntnis der Kupplungsreaktion¹⁾

von R. Ernst, O. A. Stamm und Hch. Zollinger

(7. X. 58)

1. Sterische Beeinflussung der Geschwindigkeitskonstanten k_{-1} .

Vor einiger Zeit konnte am Beispiel der Kupplung von p-Chlordiazobenzol mit 2-Naphtol-6,8-disulfosäure gezeigt werden²⁾³⁾, dass die eigentliche Substitutionsreaktion nach dem Mechanismus (1)–(2) abläuft. Die Kinetik gehorcht der Gleichung (3). Der kinetische Isotopeneffekt, der bei der analogen Kupplung mit [1-D]-2-Naphtol-6,8-disulfosäure gefunden wird, ist durch die relativ rasche Rückreaktionsgeschwindigkeit der 1. Stufe (k_{-1}) bedingt. Es liess sich experimentell nachweisen, dass die Grösse des kinetischen Isotopeneffektes (k_H/k_D) durch Variation von k_2 (Ersatz von Cl durch stärker acidifizierende Substituenten in der Diazokomponente³⁾) und von [B] (Basenkonzentration



$$\frac{d[\text{Ar-N=N-R}]}{dt} = [\text{Ar-N}_2^{\oplus}] [\text{R-H}] \sum \frac{k_1 \cdot k_2 \cdot [\text{B}]/k_{-1}}{1 + k_2 \cdot [\text{B}]/k_{-1}} \quad (3)$$

und -art²⁾) in der gemäss (3) zu erwartenden Weise verändert wird: Eine Vergrößerung des durch diese beiden Parameter beeinflussten Quotienten $k_2[\text{B}]/k_{-1}$ hat eine Verkleinerung des kinetischen Isotopeneffektes zur Folge und umgekehrt.

In der vorliegenden Mitteilung wird ein Beispiel dafür gegeben, dass die Grösse des Isotopeneffektes auch durch eine Variation von k_{-1} beeinflusst werden kann.

Dass bei andern Kupplungen (z. B. mit 1-Naphtol-4-sulfosäure) weder eine Basenkatalyse noch kinetische Isotopeneffekte gefunden werden konnten, wurde seinerzeit damit begründet, dass dort im Gegensatz zum oben genannten Fall die Rückreaktionsgeschwindigkeit der 1. Stufe (k_{-1}) vernachlässigbar klein ist. Das bewirkt, dass k_2 und [B] keinen Einfluss auf die Gesamtgeschwindigkeit mehr haben. Dass dagegen Kupplungen von 2-Naphtol-6,8-disulfosäure einen relativ grossen Wert für k_{-1} aufweisen, ist verständlich, weil die eintretende Diazogruppe durch die voluminöse Sulfogruppe in peri-Stellung behindert und deshalb leicht wieder abgespalten wird.

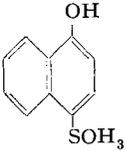
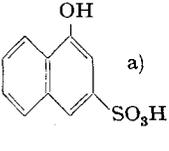
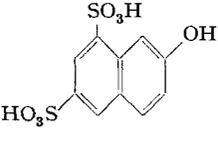
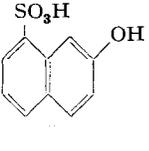
¹⁾ 14. Mitt.: H. F. HODSON, O. A. STAMM & HCH. ZOLLINGER, *Helv.* **41**, 1816 (1958).

²⁾ HCH. ZOLLINGER, *Helv.* **38**, 1597 (1955).

³⁾ HCH. ZOLLINGER, *Helv.* **38**, 1617 (1955).

Als Glied zwischen der 2-Naphtol-6,8-disulfosäure und 1-Naphtol-4-sulfosäure eignet sich 1-Naphtol-3-sulfosäure. Bei o- (oder p-) Kupplung dieser Verbindung tritt der Diazorest in eine ortho-Stellung zur Sulfogruppe. Bekanntlich sind o-Substituenten im Naphtalinring etwas weiter voneinander entfernt als wenn sie sich in peri-Stellung befinden. Wir erwarten deshalb, dass für Kupplungen mit der gleichen Diazokomponente und unter vergleichbaren Mediumsbedingungen (Lösungsmittel, Basenart und -konzentration) die Grösse von k_{-1} in folgender Reihenfolge abnimmt: 2-Naphtol-6,8-disulfosäure > 1-Naphtol-3-sulfosäure > 1-Naphtol-4-sulfosäure \cong 0. Gemäss (3) sollte demnach der kinetische Isotopeneffekt in der gleichen Reihenfolge abnehmen. Wie die Tab. 1 zeigt, ist dies wirklich der Fall. Damit ist nachgewiesen, dass tatsächlich k_{-1} der für das Auftreten eines Kupplungsisotopeneffektes massgebende Faktor ist. Wir haben einen ähnlichen Vergleich der Kupplungsisotopeneffekte der genannten drei sulfierten Naphtole bereits in einem Übersichtsreferat⁴⁾ erwähnt. Während jedoch dort für die Kupplung von 1-Naphtol-4-sulfosäure 2-Methoxydiazobenzol verwendet wurde, haben wir nun hier für alle Versuche die gleiche elektrophile Komponente, nämlich 4-Chlordiazobenzol eingesetzt⁵⁾. Um auch auf der Seite des Naphtols jegliche Verschiedenheit auszuschliessen, müsste an Stelle der 2-Naphtol-6,8-disulfosäure eine Monosulfosäure, nämlich die 2-Naphtol-8-sulfosäure, zum Vergleich mit den 1,4- und 1,3-Isomeren verwendet werden. Die Kupplung von 4-Chlordiazobenzol mit 2-Naphtol-8-sulfosäure weist erwartungsgemäss einen grossen Isotopeneffekt auf. Leider liess sich bis jetzt die Geschwindigkeit dieser Reaktion nicht ebenso genau messen. Der angegebene Wert für k_H/k_D muss deshalb als vorläufig bezeichnet werden.

Tabelle 1. *Isotopeneffekte der Kupplung von p-Chlordiazobenzol mit verschiedenen Naphtolsulfosäuren*

Kupplungs-komponente				
k_H/k_D	1,04	3,10	6,55	6,2
a) Kupplung in 2-Stellung, vgl. 6).				

Das o/p-Isomerenverhältnis bei der Kupplung deuterierter 1-Naphtol-3-sulfosäure. Kürzlich sind die Faktoren, welche das o/p-Substitutionsverhältnis bei der 1-Naphtol-3-sulfosäure-Kupplung beeinflussen,

⁴⁾ HCH. ZOLLINGER, *Experientia* **12**, 165 (1956).

⁵⁾ Wir verdanken diese Anregung den Herren Prof. P. D. BARTLETT und F. H. WESTHEIMER, Harvard University, Cambridge (Mass.).

⁶⁾ O. A. STAMM & HCH. ZOLLINGER, *Helv.* **40**, 1955 (1957).

diskutiert worden⁶⁾: Der Anteil des p-Hydroxyazofarbstoffes nimmt mit der Basenkonzentration zu. Es handelt sich um eine allgemeine Basenkatalyse. Sie beruht darauf, dass bei der o- und der p-Kupplung, die beide der kinetischen Gleichung (3) gehorchen, das Verhältnis k_2/k_{-1} verschieden ist. Für die Reaktion mit o-Nitrodiazobenzol in einem Acetat-Puffer ($B = \text{CH}_3\text{COO}^-$ und H_2O) beträgt k_2/k_{-1} 6,18 bzw. 0,30 l Mol⁻¹ für die Reaktion in 2- bzw. 4-Stellung der 1-Naphtol-3-sulfosäure.

Aus der früheren Behandlung des Zusammenhangs zwischen Isotopeneffekt und Grösse des Quotienten k_2/k_{-1} ging hervor²⁾, dass eine Kupplung mit kleinem Wert für k_2/k_{-1} stärker verlangsamt wird bei Ersatz des reagierenden Wasserstoffs durch Deuterium.

Für das genannte Beispiel ist deshalb zu erwarten, dass die Reaktion in o- und p-Stellung von [2,4-Di-D]-1-naphtol-3-sulfosäure schwerer erfolgt als bei der normalen Kupplungskomponente, dass aber die Verlangsamung in der 4-Stellung stärker ist.

Da bekanntlich das Isomerenverhältnis von Reaktionsprodukten (bei gleicher kinetischer Ordnung) proportional zur Geschwindigkeit der Simultanreaktionen ist, muss sich deshalb in diesem Fall bei Kupplungen von [2,4-Di-D]-1-naphtol-3-sulfosäure das Isomerenverhältnis zugunsten der ortho-Verbindung verschieben.

Die Experimente bestätigen die Erwartung: Das o/p-Verhältnis ist bei der Verwendung von deuterierter 1-Naphtol-3-sulfosäure wesentlich grösser. So entsteht in einem Soda-Hydrogencarbonat-Puffer mit der normalen Kupplungskomponente rund 63% ortho- und 37% para-Substitutionsprodukt, mit [2,4-Di-D]-1-naphtol-3-sulfosäure dagegen 71% ortho- und 29% para-Verbindung. Eine analoge Verschiebung des o/p-Verhältnisses liess sich bei Verwendung eines Acetatpuffers beobachten (vgl. exp. Teil).

Die verwendete deuterierte Naphtolsulfosäure enthielt leider nicht 2 Atome D pro Molekel, sondern nur ca. 1,3 ($\pm 0,1$). Aus diesem Grund haben die oben mitgeteilten o- und p-Anteile wie auch die Grösse des Isotopeneffektes nur eine halbquantitative Bedeutung. Für die hier diskutierten Probleme ist aber die Signifikanz dieser Werte gewährleistet. Sie wären jedoch ungeeignet für Ableitungen von der Art, wie wir sie früher, z. B. für die Bestimmung des sog. isolierten Isotopeneffektes⁷⁾, benutzt haben.

Experimenteller Teil

1. [2,4-Di-D]-1-naphtol-3-sulfosäure. Nach früheren Angaben⁶⁾ gereinigte technische 1-Naphtol-3-sulfosäure (Na-Salz) wird nach der Methode von INGOLD⁸⁾, in gleicher Weise wie für 2-Naphtol-6,8-disulfosäure beschrieben⁹⁾, deuteriert. Da der Wasserstoffaustausch jedoch bei diesem Naphtol offenbar langsamer erfolgt, wurde nicht 20 Std., sondern 2–2½ Tage äquilibriert. Eine noch länger dauernde Einwirkung des schweren Wassers schien uns wegen der starken Verfärbung der Lösung nicht empfehlenswert. Zu präparativen Kupplungsansätzen und kinetischen Versuchen wird der Destillationsrückstand direkt verwendet. Zur Deuteriumanalyse werden die D-Atome der Hydroxylgruppe und des

⁷⁾ Vgl. ²⁾, S. 1618 ff.

⁸⁾ C. K. INGOLD, C. G. RAISIN & C. L. WILSON, J. chem. Soc. 1936, 1637.

⁹⁾ E. J. KOLLER & HCH. ZOLLINGER, Helv. 39, 1610 (1956).

Kristallwassers wieder gegen Protium ausgetauscht, indem man den Rückstand eines 0,01-Mol-Ansatzes bei Zimmertemperatur in 15 ml Wasser löst und im Wasserstrahlvakuum bei maximal 35° eindampft. Diese Operation wiederholt man einmal. Die Deuteriumsanalyse erfolgte nach der Tropfenfallmethode¹⁰⁾, eine Bestimmung auch durch Intensitätsmessung der O-D-Bande (4,0 μ) im Wasser von Halbmikroverbrennungen. Resultate: 1. Ansatz: 1,32 Atom-% D; 2. Ansatz: 1,20%, 1,36%; 3. Ansatz: 1,20% (IR-Messung).

2. *Kinetische Messungen*: Methodik wie beschrieben⁶⁾¹¹⁾. Die verwendeten Naphtol-lösungen waren 5 · 10⁻⁵-m. an 1-Naphtol-3-sulfosäure (Na-Salz) (bzw. [2,4-Di-D]-1-naphtol-3-sulfonat); 0,01-m. an NaH₂PO₄ · 2H₂O; 0,01-m. an Na₂HPO₄ und 0,21-m. an KCl; pH = 6,35 (10°), Ionenstärke I = 0,25. Kinetischer Ansatz: 5 ml 10⁻³-m. Diazolösung + 495 ml gepufferte Naphtollösung; Reaktion bei 10,0° (\pm 0,1°). Berechnete effektive Geschwindigkeitskonstanten (auf Naphtolat-Konzentration bezogen):

$$k_H = 1660 \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}; k_D = 535 \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$$

Mit 1-Naphtol-4-sulfosäure und [2-D]-1-Naphtol-4-sulfosäure erfolgt die kinetische Messung in entsprechender Weise. Eine Neubestimmung der Aciditätskonstante dieser Kupplungskomponente ergab folgende pK-Werte: pK_(10°) = 7,93; pK_(20°) = 8,04¹²⁾. Damit erhält man für die effektive Kupplungsgeschwindigkeitskonstante:

$$k_H = 406 \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}; k_D = 395 \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$$

Der Unterschied dieser Konstanten ist nicht signifikant.

Für die Kupplungen mit 2-Naphtol-8-sulfosäure und [1-D]-2-Naphtol-8-sulfosäure musste wegen der geringen Reaktionsfähigkeit dieser Verbindung in wesentlich höherer Konzentration gearbeitet werden (10⁻⁴-m. Diazo-p-chlor-benzol und 10⁻³-m. Naphtol). Trotz verschiedenartigen Reinigungsversuchen ist es uns bisher nicht gelungen, eine braunorange Verunreinigung dieser Naphtolsulfosäure vollständig zu eliminieren. Dies stört die kolorimetrische Bestimmung stark. Wegen der langen Halbwertszeit der Kupplungsreaktion überwiegen ausserdem die simultan ablaufenden Diazozersetzungs Vorgänge. Diese Faktoren setzen die Genauigkeit der Messungen stark herab.

pK-Wert von 2-Naphtol-8-sulfosäure: pK_(10°) = 9,35; pK_(20°) = 9,29.

Effektive Kupplungsgeschwindigkeitskonstanten:

$$k_H = 7,4 \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}; k_D = 1,2 \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$$

3. *Bestimmung des o/p-Isomerenverhältnisses*: Kupplung und quantitative papierchromatographische Bestimmung der beiden isomeren Azofarbstoffe nach der früher beschriebenen Methode⁶⁾¹³⁾. Als Puffer dienten die als Nr. IV und XVI bezeichneten Essigsäure-Acetat- bzw. Soda-Hydrogencarbonat-Gemische der Tab. 6 der genannten Arbeit⁶⁾.

1-Naphtol-3-sulfosäure	Puffer	pH	Temp.	% ortho-Verbindung	% para-Verbindung	o/p
H	IV	4,65	20,3°	84,6	15,4	5,5
D	IV	4,64	20,3°	86,3	13,7	6,3
H	XVI	9,60	20,3°	62,9	37,1	1,7
D	XVI	9,64	20,3°	70,8	29,2	2,4

¹⁰⁾ Wir danken Herrn Dr. H. WAGNER von der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität für die Ausführung dieser Analysen.

¹¹⁾ C. WITTEW & HCH. ZOLLINGER, Helv. 35, 1209 (1952), und spätere Mitteilungen dieser Reihe.

¹²⁾ Frühere Bestimmung vgl. Helv. 38, 1609 (1955).

¹³⁾ O. A. STAMM & HCH. ZOLLINGER, Helv. 40, 1105 (1957).

SUMMARY

1. Diazo couplings of 4-chlorodiazobenzene with [2:4-di-D]-1-naphtol-3-sulphonic acid show an isotope effect ($k_H/k_D = 3.1$) which is smaller than the isotope effect of the analogous reaction with 2-naphtol-6:8-disulphonic acid. These differences are explained as a function of k_{-1} , *i. e.* the rate of the reverse reaction of the first step. This constant is influenced by the different steric conditions in the intermediates of the reactions.

2. In the coupling of [2:4-di-D]-1-naphtol-3-sulphonic acid an «orientation isotope effect» is found: The *o/p*-ratio has a larger value, because the para coupling is more strongly base catalysed than the ortho-reaction; therefore the kinetic isotope effect of the para coupling is larger, too.

Institut für Farbenchemie, Universität Basel

243. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene

126. Mitteilung¹⁾

Über die Inhaltsstoffe der *Asa foetida* I. Farnesiferol A

von L. Caglioti, H. Naef, D. Arigoni und O. Jeger

(10. X. 58)

1. Einleitung. Als *Asa foetida* wird ein Harz bezeichnet, welches aus verschiedenen *Foerula*-Arten gewonnen wird²⁾. Wegen seines typischen, an Knoblauch erinnernden Geruchs wird es in den Ursprungsländern, insbesondere in dem afghanisch-persischen Gebiet als Gewürz geschätzt³⁾. Andererseits werden dem Harz sedative und vermifuge Eigenschaften zugesprochen, so dass es heute noch in den meisten Pharmakopöen als officinell gilt⁴⁾.

Die chemische Bearbeitung der Inhaltsstoffe der *Asa foetida* setzte bereits Ende des 18. Jahrhunderts ein und befasste sich hauptsächlich mit den leichtflüchtigen Bestandteilen des Harzes⁵⁾. Aus den schwerflüchtigen Anteilen, welche erst von CASPARIS & BAUMANN⁶⁾ eingehender untersucht wurden, gelang es Ferulasäure in freier und veresterter Form sowie eine als Asaresen A bezeichnete, neutrale Verbindung $C_{24}H_{32}O_4$ vom Smp. 172°, $[\alpha]_D = -48^\circ$ (in Alkohol) zu isolieren.

Durch die Feststellung von CASPARIS & BAUMANN, dass die schwerflüchtigen, neutralen Harzanteile bei der Pyrolyse reichliche Mengen von Umbelliferon ($C_9H_6O_3$) freisetzen, und durch die Tatsache, dass Sesquiterpenverbindungen

¹⁾ 125. Mitt. Helv. **41**, 1717 (1958).

²⁾ Vgl. A. TSCHIRCH & E. STOCK, Die Harze, Bd. II, S. 159, Berlin 1935.

³⁾ F. N. HOWES, Econ. Botany **4**, 307 (1950); Chem. Abstr. **45**, 3559 (1951).

⁴⁾ a) Kommentar zur Pharmacopoea Helv. V, 1. Auflage, S. 192, Zürich 1947; b) The British Pharm. Codex, S. 119, 2nd Ed., London 1950.

⁵⁾ Vgl. E. GUENTHER, The Essential Oils, Bd. IV, S. 570 ff., New York 1950.

⁶⁾ P. CASPARIS & M. BAUMANN, Pharmac. Acta Helv. **3**, 163 (1928).