

### 293. Protonierungs- und Deprotonierungskinetik des Systems Azulen-Azuleniumkation, ein Beitrag zur Kenntnis der Hammett'schen $H_0$ -Aciditätsfunktion

von P. Seiler<sup>1)</sup> und D. Werthemann<sup>2)</sup>

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel

(4. IX. 71)

*Summary.* Using a flashphotolysis-method to evaluate the rates of the protonation of azulene and the deprotonation of azuleniumcation as a function of  $H_0$  the validity of the Hammett  $H_0$ -function was examined. Using this technique it was possible to obtain information on the behaviour of the activity coefficients and to show that the  $H_e$ -acidityfunction of Reagan [1] is a better measure of the hydrogen activity than the  $H_0$ -function. The dependence of the deprotonation rate on  $H_0$  is explained as a consequence of the different behaviour of the activity coefficients of Hammett-indicators and azulene/azuleniumcation, respectively.

**Theorie.** – Die Hammett'sche  $H_0$ -Funktion [2] [3] eignet sich vor allem zur Beschreibung der Wasserstoffionen-Aktivität  $a_H$  in konzentrierten Säuren. Die Definition der  $H_0$ -Funktion basiert auf neutralen Indikatorbasen B. Die Aciditätskonstante einer Indikatorsäure  $BH^+$  ist durch Gl. (1) definiert. Postuliert man, dass der Quotient

$$pK_{BH} = -\log a_H + \log ([BH]/[B]) + \log (f_{BH}/f_B) \quad (1)$$

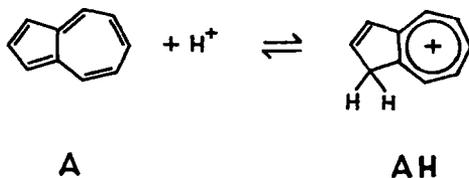
der Aktivitätskoeffizienten  $f_{BH}/f_B$  für verschiedene Indikatoren unter gleichen Bedingungen gleich ist, dann wird die Grösse

$$H_0 = -\log h_0 = -\log a_H + \log (f_{BH}/f_B) \quad (2)$$

nur eine Funktion der Wasserstoffionenaktivität des betreffenden Mediums und ist unabhängig vom verwendeten Indikator. Aus den Gleichungen (1) und (2) ergibt sich die eigentliche Definitionsgleichung für die Hammett'sche  $H_0$ -Funktion.

$$H_0 = pK_{BH} - \log ([BH]/[B]) \quad (3)$$

*Kohlenstoff-Säure/Basen-Gleichgewichte.* Als Kohlenstoff-Base bezeichnen wir eine organische Verbindung, welche fähig ist, ein Proton an einem Kohlenstoffatom anzulagern. Entsprechend werden Kohlenstoff-Säuren definiert. Ein Beispiel für eine Kohlenstoff-Base ist das Azulen.



<sup>1)</sup> Gegenwärtige Adresse: F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.

<sup>2)</sup> Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, University of Wisconsin, Madison, USA.

Trägt man  $\log ([\text{BH}]/[\text{B}])$  gegen  $\text{H}_0$  auf, so erhält man entsprechend Gl. (3) eine Gerade mit der Steigung  $-1$ . Es lässt sich experimentell zeigen [1] [4], dass für Gleichgewichte zwischen Kohlenstoff-Basen und -Säuren diese Steigung jedoch von  $-1$  verschieden ist. Setzt man für  $\text{p}K_{\text{AH}}$  in Gl. (4) den Ausdruck (5) (vgl. Gl. (1)) ein und

$$\log ([\text{AH}]/[\text{A}]) = \text{p}K_{\text{AH}} + \alpha \text{H}_0. \quad (4)$$

$\alpha$  experimentell bestimmte Steigung

$$\text{p}K_{\text{AH}} = -\log a_{\text{H}} + \log ([\text{AH}]/[\text{A}]) + \log (f_{\text{AH}}/f_{\text{A}}) \quad (5)$$

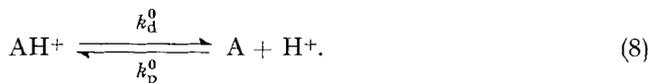
ersetzt  $\log a_{\text{H}}$  durch Gl. (2), so erhält man

$$\log (f_{\text{AH}}f_{\text{B}}/f_{\text{BH}}f_{\text{A}}) = -(\alpha + 1) \text{H}_0. \quad (6)$$

Da  $\alpha$  ungleich  $-1$  ist, muss  $f_{\text{AH}}/f_{\text{A}}$  offenbar verschieden von  $f_{\text{BH}}/f_{\text{B}}$  sein.

$$f_{\text{BH}}/f_{\text{B}} \neq f_{\text{AH}}/f_{\text{A}}. \quad (7)$$

*Kinetik der Protonierung und Deprotonierung von Azulen.*



$k_{\text{p}}^0$  Protonierungsgeschwindigkeitskonstante

$k_{\text{d}}^0$  Deprotonierungsgeschwindigkeitskonstante

Es seien folgende Grössen definiert, wobei  $f_{\pm}$  den Aktivitätskoeffizienten des aktivierte Komplexes im Übergangszustand der Protonenübertragungsreaktion bedeutet:

$$k'_{\text{p}} = k_{\text{p}}^0 a_{\text{H}} (f_{\text{A}}/f_{\pm}); \quad k_{\text{d}} = k_{\text{d}}^0 (f_{\text{AH}}/f_{\pm}). \quad (9) \quad (10)$$

Der hochgestellte Strich bei  $k_{\text{p}}$  gibt an, dass diese Geschwindigkeitskonstante pseudorster Ordnung die Wasserstoffionen-Aktivität  $a_{\text{H}}$  enthält. Für die Kinetik ergibt sich daraus der Ansatz der Gl. (11), deren Integration Gl. (12) liefert.

$$d[\text{A}]/dt = k_{\text{d}}[\text{AH}] - k'_{\text{p}}[\text{A}]. \quad (11)$$

$$\ln (([\text{A}]_0 - [\text{A}]_{\infty})/([\text{A}]_t - [\text{A}]_{\infty})) = (k'_{\text{p}} + k_{\text{d}}) t = kt. \quad (12)$$

$[\text{A}]_0$  Azulen-Konzentration zur Zeit Null

$[\text{A}]_t$  Azulen-Konzentration zur Zeit  $t$

$[\text{A}]_{\infty}$  Azulen-Konzentration nach Einstellung des Gleichgewichtes

Über die Gleichgewichtsbedingung

$$k'_{\text{p}}/k_{\text{d}} = [\text{AH}]_{\infty}/[\text{A}]_{\infty} \quad (13)$$

und die kinetische Gl. (12) sind die beiden Geschwindigkeitskonstanten  $k'_{\text{p}}$  und  $k_{\text{d}}$  durch ein Experiment, das uns  $k$  und die Gleichgewichtskonzentration  $[\text{A}]_{\infty}$  und  $[\text{AH}]_{\infty}$  liefert, bestimmbar.

Welchen Zusammenhang erwartet man zwischen  $\text{H}_0$  und  $k'_{\text{p}}$  oder  $k_{\text{d}}$ ? Aus Gl. (2) und (9) erhält man nach Logarithmieren Gl. (14), wobei B die Indikatorbase be-

$$\log k'_{\text{p}} = \log k_{\text{p}}^0 - \text{H}_0 + \log (f_{\text{BH}}f_{\text{A}}/f_{\text{B}}f_{\pm}) \quad (14)$$

zeichnet, über welche die  $\text{H}_0$ -Funktion definiert ist.

Würde die Beziehung (15) gelten, so hätte der letzte Summand von (14) den

$$f_{\text{BH}}/f_{\text{B}} = f_{\pm}/f_{\text{A}} \quad (15)$$

Wert Null, so dass beim Auftragen von  $\log k'_p$  gegen  $H_0$  eine Gerade mit der Steigung  $-1$  erhalten würde [5]. In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass dies bei der Protonierung des Azulens zutrifft. Ersetzt man in Gl. (10) den Aktivitätskoeffizienten des aktivierten Komplexes im Übergangszustand  $f_{\pm}$  durch Gl. (15), so erhält man nach Logarithmieren:

$$\log k_d = \log k_d^0 + \log (f_{AH}f_B/f_A f_{BH}). \tag{16}$$

Einsetzen von (6) in (16) ergibt:

$$\log k_d = \log k_d^0 - (\alpha + 1) H_0. \tag{17}$$

Da im Falle des Azulens die Steigung  $\alpha$  von  $-1$  verschieden ist, wird die Reaktionsgeschwindigkeit  $k_d$  eine Funktion von  $H_0$ . Dies muss jedoch nicht bedeuten, dass die Deprotonierung von der Wasserstoffionen-Aktivität  $a_H$  abhängig ist, sondern lediglich, dass das Verhältnis  $f_A/f_{AH}$  von der Zusammensetzung des Mediums auf eine andere Art als  $f_B/f_{BH}$  abhängt und demzufolge eine Funktion von  $H_0$  wird.

Da die heutigen Kenntnisse über Einzelionenaktivitäten sehr bescheiden sind, haben diese Folgerungen lediglich hypothetischen Charakter. Dementsprechend sind auch die Annahmen in den Gl. (22) und (23) zu würdigen.

**Resultate und Diskussion.** – In den folgenden Tabellen werden die Resultate zusammengefasst. Die Grösse  $SE$  ist die Standardabweichung und  $N$  die Anzahl der Punkte, mit welchen die Regressionsrechnung durchgeführt wurde. Die Grösse  $pK'$  entspricht dem  $pK_{AH}$  in Gl. (4). Es sei hier erwähnt, dass  $pK'$  nicht gleich dem  $H_0$ -Wert ist, für den gilt:

$$[AH] = [A] \text{ (Halbneutralisation)}. \tag{18}$$

Tabelle 1. Resultate aus  $pK'$ -Bestimmung

	$pK'$	$SE(pK')$	$\alpha$	$SE(\alpha)$	$N$
$H_2SO_4$	-1,68	0,04	-1,44	0,04	6
$HClO_4$	-1,53	0,08	-1,71	0,09	5
$H_3PO_4$	-1,34	0,18	-1,81	0,26	4
$CF_3COOH$	-1,31	0,33	-5,15	1,32	6

Tabelle 2. Kinetische Daten

	$m_p$	$SE(m_p)$	$\log k_p^0$	$SE(\log k_p^0)$	$m_d$	$SE(m_d)$	$\log k_d^0$	$SE(\log k_d^0)$	$N$
$H_2SO_4$	-1,07	0,04	1,12	0,08	0,33	0,04	2,73	0,07	14
$HClO_4$	-1,03	0,03	1,14	0,06	0,66	0,04	2,63	0,05	11
$H_3PO_4$	-1,17	0,05	1,42	0,08	0,70	0,05	2,85	0,05	10
$CF_3COOH$	-0,83	0,22	1,13	0,49	4,30	0,11	2,40	0,21	9

In Tab.2 werden die kinetischen Daten zusammengefasst. Sie stützen sich auf folgende Gleichungen (vgl. (14), (15) und (17)):

$$\log k'_p = m_p H_0 + \log k_p^0, \tag{19}$$

$$\log k_d = m_d H_0 + \log k_d^0, \tag{20}$$

wobei  $m_p$  und  $m_d$  die experimentell bestimmten Steigungen sind. Die Daten von *Challis & Long* [6] stimmen mit unseren Beobachtungen überein. Die Steigungen  $m_p$

sind weder untereinander noch von  $-1$  signifikant verschieden mit der möglichen Ausnahme von Phosphorsäure. Die Geschwindigkeitskonstante  $k_p^0$  ist ebenfalls unabhängig vom Lösungsmittel. Eine Ausnahme bildet davon wahrscheinlich Phosphorsäure, in welcher  $\log k_p^0$  etwas grösser ist. Der Logarithmus der Geschwindigkeitskonstante  $k_a^0$  ist ebenfalls für alle vier Säuren gleich ( $\sim 2,7$ ). Die Steigung  $m_d$  ist von  $\alpha$  abhängig, wie Gl. (17) voraussagt (vgl. Tab. 3). Dass die Geschwindigkeitskonstanten der Kinetik in Phosphorsäure etwas grösser sind, könnte evtl. auf das Vorliegen einer allgemeinen Säurekatalyse hindeuten [7].

Tabelle 3. Vergleich von  $\alpha$  aus  $pK'$ -Bestimmung und Kinetik  
Grenzen = SE

	$-(\alpha+1)$ aus $pK'$ -Bestimmung	$-(\alpha+1)$ aus Deprot.-Geschwindigkeit
$H_2SO_4$	$0,44 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,04$
$HClO_4$	$0,71 \pm 0,09$	$0,66 \pm 0,04$
$H_3PO_4$	$0,81 \pm 0,26$	$0,70 \pm 0,05$
$CF_3COOH$	$4,15 \pm 1,32$	$4,30 \pm 0,11$

*Aktivitätskoeffizienten.* Die Aktivitätskoeffizienten der einzelnen Komponenten einer Lösung sind eine Funktion der Konzentrationen aller Komponenten des Systems. In verdünnten Lösungen nähern sie sich dem Betrag Eins. Zur Bestimmung der  $H_0$ -Funktion verwendet man Lösungen mit einer kleinen Indikator-Konzentration. Hammett hatte seinerzeit angenommen, dass dadurch der Quotient  $f_{BH}/f_B$  bei einer Variation der Acidität des Lösungsmittels unverändert bliebe und von der Natur des Indikators unabhängig sei. Wäre dies wirklich der Fall, dann wäre die  $H_0$ -Funktion eine gute Skala für die Wasserstoffionen-Aktivität. Leider hat sich diese Annahme jedoch als nicht zutreffend erwiesen.

In einer Arbeit von Boyd [8] wurden Aktivitätskoeffizienten verschiedener Indikatoren in Funktion der Acidität des Mediums untersucht. Die Art und Weise, wie  $f_{BH}$  von  $H_0$  abhängt, ist eine Funktion der Natur des verwendeten Indikators. Die letztgenannte Abhängigkeit kann auf Unterschiede in der Solvataion (z. B. Ausbildung von Wasserstoffbrücken) zurückgeführt werden. Im Gegensatz dazu ist  $f_B$  von der Säurekonzentration nahezu unabhängig (gilt bis etwa 40%  $H_2SO_4$ ). Aus der oben erwähnten Arbeit kann entnommen werden, dass der Aktivitätskoeffizient des Tri-*p*-methoxyphenyl-methylcarbonium-Ions  $R^+$  in erster Näherung keine Funktion von  $H_0$  ist. Daraus folgt, dass eine Änderung der Acidität des Mediums keine Reorganisation der Solvathülle dieses Ions zur Folge hat.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass  $\log k_p'$  eine lineare Funktion von  $H_0$  mit der Steigung  $m_p = -1$  ist. Aus Gl. (14) und (15) ergibt sich deshalb Gl. (21).

$$\log f_{BH} - \log f_{\ddagger} + \log f_A - \log f_B = 0. \quad (21)$$

Sieht man davon ab, dass sich die Terme in Gl. (21) rein zufällig gegenseitig aufheben, so wäre eine plausible Erklärung, dass

$$f_B \cong f_A; f_{BH} \cong f_{\ddagger}. \quad (22) \quad (23)$$

Da  $f_B$  keine Funktion von  $H_0$  ist, kann nach Gl. (22) auch  $f_A$  keine sein. Gl. (23) besagt, dass der aktivierte Komplex im Übergangszustand, der auf der Reaktions-

koordinate zwischen Azulen und Azuleniumkation liegt, ähnlich solvatisiert sein muss wie die Indikatorsäure  $BH^+$ . Es ist anzunehmen, dass beim aktivierten Komplex die Ladung des herannahenden Protons, das an das Lösungsmittel gebunden ist, noch nicht vollständig auf das Azulen übertragen worden ist. Daraus folgt, dass dieses Proton mit dem Lösungsmittel in Wechselwirkung bleibt, solange das System sich im Übergangszustand befindet. Es besteht demnach die Möglichkeit, dass der aktivierte Komplex, ähnlich einer Indikatorsäure  $BH^+$ , mit dem besagten Proton eine Wasserstoffbrücke zum Lösungsmittel ausbildet.

Dass die aus der  $pK$ -Bestimmung ermittelte Steigung  $\alpha$  sich von  $-1$  unterscheidet, hat zur Folge, dass Gl. (24) gilt:

$$\log (f_{AH}f_B/f_{BH}f_A) \neq 0. \quad (24)$$

Aus (22) und (24) folgt die Ungleichung (25), die bedeutet, dass die Solvatation eines

$$f_{BH} \neq f_{AH} \quad (25)$$

Azuleniumkations kaum vergleichbar ist mit jener einer *Hammett*'schen Indikatorsäure. Einer der Gründe dafür ist, dass eine C–H-Bindung einen kovalenteren Charakter als eine N–H-Bindung (oder O–H-Bindung) hat, so dass eine Solvatation des Azulenium-Kations – im Gegensatz zu *Hammett*'schen Indikatorsäuren – über Wasserstoffbrücken weniger wahrscheinlich ist. Es stellt sich nun die Frage, ob  $f_{AH}$  unabhängig von der Acidität des Lösungsmittels sei. Wie oben erwähnt, ist  $f_{R^+}$  keine Funktion von  $H_0$ . Sicherlich darf postuliert werden, dass  $R^+$  und  $AH^+$  ähnlich solvatisiert sind, so dass

$$f_{AH} \sim f_{R^+}. \quad (26)$$

Die Gl. (26) bedeutet jedoch, dass  $f_{AH}$  keine Funktion von  $H_0$  ist.

*Aciditätsfunktion.* Es gibt prinzipiell zwei Gründe, eine Aciditätsfunktion zu definieren: 1. Man wünscht ein Mass, wie stark eine Indikatorbase durch das Medium protoniert wird; 2. Die Aciditätsfunktion soll ein Mass für die Wasserstoffionen-Aktivität sein.

Die erste Art von Definition besitzt den Nachteil, dass eine auf diese Art und Weise definierte Aciditätsfunktion von der Natur des Indikators abhängt. Mit anderen Worten: Man müsste zumindest für jede Indikatorklasse eine eigene Aciditätsfunktion definieren. Die *Hammett*'sche  $H_0$ -Funktion erfüllt die Forderung 1 gut, solange man sich auf aromatische Amine und aromatische Ketone (*Hammett*-Indikatoren) beschränkt. Hingegen ist sie kein Mass für die Wasserstoffionen-Aktivität  $a_H$ , da der Quotient  $f_{BH}/f_B$  vom Medium abhängt.

Eine Aciditätsfunktion, die der zweiten Bedingung genügt, muss mit Hilfe eines Indikators definiert werden, dessen  $f_B$  und  $f_{BH}$  unabhängig vom Medium sind, so dass man Gl. (3) zu jener Definition heranziehen darf. Wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, erfüllt Azulen diese Bedingungen. *Reagan* [1] hat eine Aciditätsfunktion  $H_c$  definiert, die auf Säure/Basen-Gleichgewichten von Kohlenwasserstoffen beruht. Diese  $H_c$ -Funktion sollte deshalb die Wasserstoffionen-Aktivität besser wiedergeben als die *Hammett*'sche  $H_0$ -Funktion.

Eigenschaften, die mit der Wasserstoffionen-Aktivität eines Mediums zusammenhängen, sollten nicht aufgrund der *Hammett*'schen  $H_0$ -Funktion, sondern der  $H_c$ -Funktion von *Reagan* ermittelt werden.

*Reagan* hat die  $H_0$ -Skala – als ein Mass für die Wasserstoffionen-Aktivität – unter der hypothetischen Annahme aufgestellt, dass  $f_A$  unabhängig von der Wasserstoffionen-Aktivität sei. Die kinetischen Messungen dieser Arbeit zeigen, dass diese Hypothese von *Reagan* richtig ist, sofern man den Befund von *Boyd*, dass  $f_B$  unabhängig von der Wasserstoffionen-Aktivität sei, akzeptiert und die in dieser Arbeit entwickelte Gl. (22) für vernünftig hält.

**Experimentelles.** – *Verwendete Lösungen.* Die Geschwindigkeitskonstanten  $k'_p$  und  $k_d$  wurden bei verschiedenen  $H_0$ -Werten und in verschiedenen Säure/Wasser-Systemen bestimmt. Verwendet wurden Schwefelsäure, Perchlorsäure, Phosphorsäure und Trifluoressigsäure. Die  $H_0$ -Bereiche, innerhalb derer die kinetischen Untersuchungen durchgeführt wurden, sind in Tab. 4 zusammengefasst. Die  $H_0$ -Werte wurden durch Titration der Lösungen gegen 1N Natronlauge unter Benützen von Tabellen, welche die  $H_0$ -Werte als Funktion der Säurekonzentration angeben [2] [9], bestimmt. Die Azulenkonzentration der Lösungen betrug etwa  $1,6 \cdot 10^{-5} M$ .

Tabelle 4. *Verwendete  $H_0$ -Bereiche*

Säure	$H_2SO_4$	$HClO_4$	$H_3PO_4$	$CF_3COOH$
$H_0$ -Bereich	-1,0 bis -3,5	-0,9 bis -3,7	-0,6 bis -2,7	-1,9 bis -2,7

*Bestimmen von  $k$ :* Die Grösse  $k$  wurde mit Blitzlichtphotolyse-Experimenten nach einem schon früher beschriebenen Verfahren [10] bei ca. 20° bestimmt.

*Apparatur.* Die Blitzlichtphotolyse-Anlage wurde im Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Basel von den Herren *G. Stebler* (elektronischer Teil) und *F. Haefeli* (mechanischer Teil) nach Plänen, die uns *Dr. K. H. Grellmann* (Max-Planck-Institut für Spektroskopie, Göttingen) in freundlichster Weise überlassen hat, hergestellt. Die Energie des Blitzes beträgt 900 J (30 kV, 2  $\mu$ F). Die Apparatur erlaubt, Zeitbereiche von 10  $\mu$ s bis 50 s zu registrieren.

*Bestimmung von  $[AH]_\infty/[A]_\infty$ .* Die Berechnung des Quotienten  $[AH]_\infty/[A]_\infty$  geschah mit Hilfe der Grössen  $pK'$  und  $\alpha$  anhand von Gl. (27), da dieser nicht im ganzen  $H_0$ -Bereich, in welchem die

$$[AH]_\infty/[A]_\infty = 10^{(pK' + H\alpha_0)} \quad (27)$$

Kinetik untersucht wurde, direkt messbar ist. Gl. (28), welche die logarithmierte Form von (27) darstellt, benötigte man für eine Bestimmung von  $\alpha$  und  $pK'$ . Die Grössen  $\alpha$  und  $pK'$  wurden für

$$\log \{ [AH]/[A] \} = pK' + \alpha H_0 \quad (28)$$

Azulen in den vier oben aufgeführten Säuren gemessen. Im  $H_0$ -Bereich um den Wert  $-pK'/\alpha$  (Halbneutralisation)  $\pm \sim$  eine  $H_0$ -Einheit bestimmte man photometrisch die Extinktion von etwa  $1,5 \cdot 10^{-4} M$  Lösungen und berechnete nach Gl. (29) den Quotienten  $[AH]/[A]$  als Funktion von  $H_0$ .

$$[AH]/[A] = (\epsilon_A - \epsilon)/(\epsilon - \epsilon_{AH}) \quad (29)$$

- $\epsilon_{AH}$  Extinktionskoeffizient in konz. Säure
- $\epsilon_A$  Extinktionskoeffizient in Wasser plus 2% Äthanol
- $\epsilon$  Extinktionskoeffizient der gemessenen Lösung

Alle Messungen wurden bei einer Wellenlänge von 354 nm auf einem UNICAM SP 800 D Spektrophotometer bei Zimmertemperatur durchgeführt.

Den Herren Prof. *F. A. Long* (Cornell University, New York), Prof. *A. V. Willi* (Columbia University, New York) und Prof. *H. Zollinger* (Eidgenössische Technische Hochschule Zürich) danken wir für ihre Kritik und wertvollen Anregungen.

Diese Arbeit ist Teil des Projekts Nr. SR 2.120.69 des Schweizerischen Nationalfonds.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. T. Reagan*, J. Amer. chem. Soc. 91, 5506 (1969).
- [2] *L. P. Hammett & A. J. Deyrup*, J. Amer. chem. Soc. 54, 2721 (1932).
- [3] *M. A. Paul & F. A. Long*, Chem. Rev. 57, 1 (1957).

- [4] R. Hagen, E. Heilbronner, W. Meier & P. Seiler, *Helv.* 50, 1523 (1967).  
 [5] A. V. Willi, «Säurekatalytische Reaktionen der organischen Chemie», S. 45, Vieweg, Braunschweig 1965.  
 [6] B. C. Challis & F. A. Long, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 1196 (1965).  
 [7] A. J. Kresge, L. E. Hakka, S. Mylonakis & Y. Satō, *Disc. Faraday Soc.* 39, 75 (1965).  
 [8] R. H. Boyd, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1555 (1963).  
 [9] E. Heilbronner & S. Weber, *Helv.* 32, 1513 (1949); J. E. B. Randles & J. M. Tedder, *J. Chem. Soc.* 1955, 1218; K. N. Bascombe & R. P. Bell, *ibid.* 1959, 1095.  
 [10] K. H. Grellmann, E. Heilbronner, P. Seiler & A. Weller, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 4238 (1968).

## 294. Structure of Brefeldin A

by H. P. Weber, D. Hauser, and H. P. Sigg

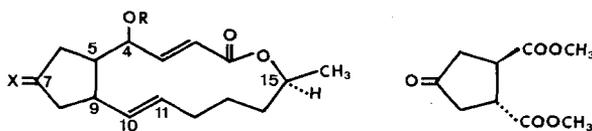
Pharmaceutical Chemistry Department, SANDOZ Ltd., 4002 Basle

(11. XI. 71)

*Summary.* On the basis of X-ray crystal structure analysis, CD. measurements, and asymmetric synthesis the absolute configuration of brefeldin A has been determined.

Some years ago we reported the isolation [1] and the elucidation of the constitution [2] of brefeldin A (1) (identical with ascotoxin [3], decumbin [4] and cyanein [5]). At that time the (S)-chirality of C15, the *trans* connection of the two rings and the *trans* relationship at the conjugated double bond had been established, but the stereochemistry of the other asymmetric centers and of the isolated double bond remained to be clarified.

A recent publication by Suzuki *et al.* [3] prompts us to describe our own results concerning relative and absolute configuration of brefeldin A, which are not fully in agreement with those of the Japanese authors.



1 R = H X = H, OH 2 R = Ac X = H, OH  
 3 R = Ac X = O

4

The NMR. spectrum of brefeldin A (1) ( $\text{SO}(\text{CD}_3)_2\text{-CDCl}_3$  7:3, 100MHz) shows signals for the protons on the isolated double bond at 5.22 and 5.60ppm (tetramethylsilane = 0) with a coupling constant of 15.5 cps, which indicates their *trans* relationship. The method of Horeau [6] allowed<sup>1)</sup> to specify the chirality at C4 as (S) in brefeldin A (1) and (R) in tetrahydro brefeldin A [1].

<sup>1)</sup> The resulting  $\alpha$ -phenyl butyric acid had  $\alpha = -0.091^\circ$  in the case of brefeldin A and  $\alpha = +0.087^\circ$  in the case of tetrahydro-brefeldin A. The optical yield in both cases was 23%. Owing to its symmetrical position the hydroxyl group in the five-membered ring appears to be without influence on the asymmetric synthesis.