

SÄUREAMIDE ALS BIFUNKTIONELLE KATALYSATOREN FÜR ACYLIERUNGEN MIT
KETENEN ^{x)}

Horst Pracejus

Institut für Organische Katalysatorforschung der DAW, Rostock
und

Rainer Samtleben ^{xx)}

Institut für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

(Received in Germany 7 April 1970; received in UK for publication 27 April 1970)

Swain und Brown ¹⁾ demonstrierten an der Katalyse der Mutarotation von Tetramethylglukose durch α -Pyridon in Benzol erstmals überzeugend die große Bedeutung bifunktionaler Mechanismen für katalytische Reaktionen mit Protonenübertragungen. Seither wurde häufig nach ähnlichen Mechanismen auch bei anderen Systemen gesucht ^{2,3)}. Eigene Arbeiten über die Acylierung von Alkoholen durch Ketene ⁴⁾ führten zu dem Schluß, daß die spontane Reaktion zwischen Diphenylketen und Methanol durch ein zweites Methanolmolekül im Sinne eines bifunktionellen Mechanismus katalysiert wird. Der vorgeschlagene Mechanismus wurde inzwischen von Lillford und Satchell auch für die analoge Reaktion von Aminen und Ketenen bestätigt ⁵⁾. Günstigere Voraussetzungen für eine bifunktionelle Katalyse des gleichen Reaktionstyps sollten sich bei einem Einsatz von cisoiden Säureamiden mit einer freien NH-Bindung ergeben. Nach einigen positiven Vorversuchen mit Diphenylketen konzentrierten sich unsere Bemühungen auf das unsubstituierte Ketene, welches wegen seiner guten Zugänglichkeit erhebliche praktische Bedeutung besitzt.

^{x)}... 4. Mitteilung der Reihe: Kinetik und Mechanismus katalytischer Additionsreaktionen an kumulierte Doppelbindungssysteme (3. Mitt. s. Zit. 4)

^{xx)}.. Gegenwärtige Adresse: Institut für Biochemie der DAW, Berlin-Buch
2189

Für die kinetischen Untersuchungen wurde ein spezieller Apparat konstruiert, der es gestattete, während der gesamten Reaktionszeit das Gasvolumen über der Lösung sehr klein und konstant zu halten. Der Verlust der Lösung an Substrat infolge des hohen Ketendampfdruckes wurde dadurch vernachlässigbar klein. Die nach dem Prinzip einer medizinischen Spritze aufgebaute Apparatur sowie das Analysenverfahren für die Ketenproben werden an anderer Stelle ausführlich beschrieben. Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Messungen in Toluol bei 20°C ausgeführt. Das Keten wurde durch Pyrolyse von Diketen unter Argon dargestellt und anschließend durch Destillation gereinigt. Die Anfangskonzentrationen an Keten und Methanol im Ansatz betragen je etwa $1,3 \cdot 10^{-1}$ Mol/l, die der Katalysatoren ca. $1 \cdot 10^{-3}$ Mol/l.

Tab.1: Geschwindigkeitskonstanten k_3 ($l^2 \text{Mol}^{-2} \text{sec}^{-1}$) für die Reaktion von Keten mit Methanol in Toluol bei 20°C in Gegenwart verschiedener amidartiger Katalysatoren.

Katalysator	k_3	Katalysator	k_3
Acetamid	20,4	Azetidinon-2	< 0,15
Phenylacetamid	13,2	2-Pyrrolidon	57,0
Benzamid	11,5	2-Piperidon	116,0
Chloracetamid	4,0	2-Thiopiperidon	< 0,15
Trichloracetamid	3,2	2-Azabicyclo(2,2,2)- octanon-3	93,0
N-Methylformamid	3,8	ε -Caprolactam	75,2
N-Butylformamid	4,8	Azacycloctanon-2	87,3
N-Methylacetamid ca.1,0		Azacyclononanon-2	55,5
N-Methylbenzamid ca.0,33		Azacyclotridecanon-2	ca. 0,4
Acetanilid	3,8	2-Hydroxypyridin x)	ca. 0,7
		2-Hydroxychinolin x)	114,0
		4-Hydroxychinolin x)	< 0,15
		2-Hydroxy-3,4-dihydro- chinolin	11,0
		Oxindol	3,8
		Isatin	ca. 0,4

Fortsetzung Tab.1

Keine meßbare katalytische Aktivität (d.h. $k_3 < 0,15$) zeigten auch die folgenden Verbindungen:

N,N-Dimethylformamid	Thioacetamid	Benzolsulfamid
N,N-Dimethylacetamid	Thiobenzamid	N-Methylbenzolsulfamid
N,N-Dimethylbenzamid	N-Acetylimidazol	N,N-Dimethylbenzolsulfamid

Anm. x): Diese Verbindungen liegen unter normalen Bedingungen fast ausschließlich in der Amidform vor.

In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen der Addition von Alkoholen an substituierte Ketene ⁴⁾ ergab sich auch für das unsubstituierte Keten die folgende kinetische Bruttogleichung:

$$-d(\text{Keten})/dt = k_3 \cdot (\text{Keten}) \cdot (\text{CH}_3\text{OH}) \cdot (\text{Katalysator}) + k_3' \cdot (\text{Keten}) \cdot (\text{CH}_3\text{OH})^2$$

für die Summe von katalysierter und unkatalysierter Reaktion. Da eine einfache Integration dieser Differentialgleichung nicht möglich ist und konkurrierende Reaktionen mit unterschiedlichen Reaktionsordnungen sehr schwierig auszuwerten sind, wurde die katalysierte Addition bei Bedingungen gemessen, bei denen die unkatalysierte Reaktion vernachlässigbar langsam ablief. Die bekannte Di- und Polymerisation des Ketens konnte bei Verwendung von Säureamiden als Katalysatoren nicht beobachtet werden.

Tab.2: Lösungsmittelabhängigkeit und kinetische H-Isotopeneffekte für die durch 2-Azabicyclo(2,2,2)octanon-3 katalysierte Reaktion von Keten mit Methanol (k_3 in $l^2 \text{Mol}^{-2} \text{sec}^{-1}$).

Solvens	Temp. (°C)	CH ₃ OH	k_3	CH ₃ OD	$k_{3,H}/k_{3,D}$
Toluol	20	93,0		49,7	1,9
Toluol	-25	15,3		6,8	2,3
Bu ₂ O	20	25,7		10,7	2,4
Bu ₂ O	-25	3,8		1,5	2,5
cyclo- C ₆ H ₁₁ CH ₃	20	138,0		64,0	2,2

Für die amidkatalysierten Reaktionen in Toluol wurden die folgenden Aktivierungsparameter erhalten:

2-Azabicyclo(2,2,2)- octanon-3	20° bis -70°C	E_a 7,76 kcal/Mol
2-Piperidon	20° bis -25°C	6,28 kcal/Mol

Aus diesen Werten wurden die folgenden Eyringparameter berechnet:

	ΔH^\ddagger (kcal/Mol)	ΔS^\ddagger (cal/Grad·Mol)
2-Azabicyclo(2,2,2)- octanon-3	7,32	-18,7
2-Piperidon	5,84	-23,5

mit $T = 222^\circ\text{K}$ als Mittel über den Meßbereich.

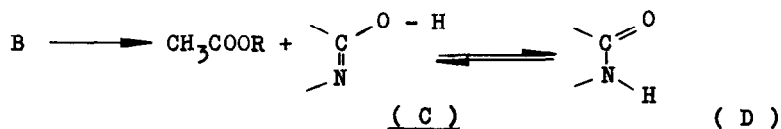
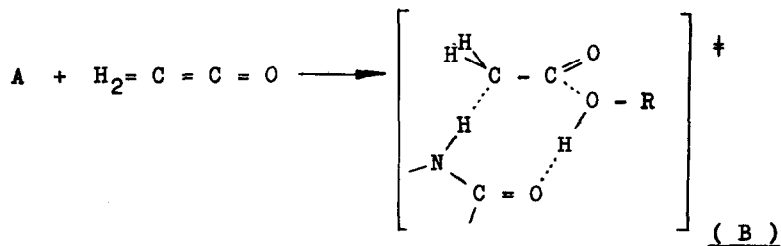
Tab.3: Geschwindigkeitskonstanten k_3 ($l^2\text{Mol}^{-2}\text{sec}^{-1}$) für die Reaktion verschiedener Ketene $R(R')C=C=O$ mit Methanol in Gegenwart von 2-Azabicyclo(2,2,2)octanon-3 (20°C in Toluol).

Ketene		k_3
R	R'	
H	H	93,0
CH ₃	CH ₃	116,0
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	405,0

Die beschriebenen katalytischen Effekte sind sinnvoll nur durch den folgenden bifunktionellen Mechanismus zu erklären. Der Alkohol wird zunächst über eine normale Wasserstoffbrücke an den Carbonylsauerstoff, das basische Zentrum des Amids, unter Aufweitung des NH-Bindungsabstandes gebunden. Mit diesem Komplex A reagiert das Keten über einen cyclischen Übergangszustand B ^{x)} zu Ester und der Iminolform C des Säureamids, die sich in Lösung in einem mobilen Gleichgewicht mit der Amidform D befindet. Da sowohl die cis- wie auch die trans-Form der Säureamide mit dem Alkohol Wasserstoffbrücken bilden, kann die höhere katalytische Aktivität der cis-Verbindung nur durch starke Bevorzugung eines cyclischen Protonenüberganges gegenüber einem offenkettigen

^{x)}...Als Alternative wäre ein ähnlicher cyclischer Übergangszustand denkbar, bei dem das Keten-O-Atom als Acceptor für die zweite H-Brücke fungiert.

Übergangszustand bei der trans-Form erklärt werden. Dieser Effekt läßt sich gut verfolgen bei Vergleich der katalytischen Aktivität der Lactame in Abhängigkeit von deren Ringgröße. Nach Huisgen ⁶⁾ liegen die vier- bis achtgliedrigen Lactame in der reinen cis-Form vor. Azacyclononanon-2 stellt das Bindeglied zu den höheren Ringhomologen mit trans-Konfiguration dar. Dieses neungliedrige cyclische Amid liegt im Kristall in der reinen trans-Form vor, während es in Lösung die cis-Form (neben wenig trans-Form) bevorzugt.



Für den vorgeschlagenen bifunktionellen Mechanismus spielt die Frage der Enolisierung in Säureamiden eine wesentliche Rolle. Lediglich bei ungehinderter Einstellung des Gleichgewichtes zwischen den Formen C und D sollten große katalytische Effekte gefunden werden. Diese Gleichgewichtseinstellung ist möglicherweise beim Azetidinon wegen der Ringspannung behindert. Da andererseits Iminol- wie auch Amidform in ähnlicher Weise zur Bildung von Wasserstoffbrücken mit dem Alkohol neigen sollten, ist die Lage des Gleichgewichtes in Lösung von untergeordneter Bedeutung.

Auch die Lösungsmittelleffekte stehen mit dem vorgeschlagenen bifunktionellen Mechanismus in Einklang. Die katalytischen Konstanten nehmen in der Reihe

Di-n-butyläther - Toluol - Methylcyclohexan, d.h. mit sinkender Lösungsmittelpolarität zu. Für einen acyclischen Übergangszustand mit starker Ladungstrennung sollte man das Gegenteil erwarten. Auch die Geringfügigkeit der Substituenteneinflüsse im Substrat (vgl. Tab.3 !) spricht gegen eine starke Ladungstrennung im Übergangszustand. Da das Verhältnis $k_{3,H}/k_{3,D}$ und die Aktivierungsparameter die Summe von Associations- und kinetischen Effekten darstellen, können wegen der Unkenntnis der Amid-Alkohol-Assoziation hieraus noch keine Schlußfolgerungen gezogen werden.

Im Gegensatz zu vielen anderen Katalysatoren für die Reaktion von Keten mit Alkoholen beschleunigen Säureamide die Di- und Polymerisation des Ketens nicht. Die untersuchte Reaktion stellt daher eine wertvolle Methode für präparative Acetylierungen dar, die besonders für säure- oder baseempfindliche Substrate vorteilhaft sein sollte. Sie gestattet weiterhin die qualitative Abschätzung der cisoiden Gleichgewichtskonzentration von Säureamiden, wenngleich wegen der möglichen Überlagerung anderer sterischer und elektronischer Effekte hierbei Vorsicht geboten ist.

Literaturverzeichnis:

- 1) C. G. Swain und J. F. Brown, Jr., J. Amer. chem. Soc. 74, 2538 (1952)
- 2) W. P. Jencks: Catalysis in Chemistry and Enzymology
McGraw-Hill Book Company, New York 1969, S. 199
- 3) P. R. Rony, J. Amer. chem. Soc. 90, 2824 (1968); 91, 4244, 6090 (1969)
- 4) A. Tille und H. Pracejus, Chem. Ber. 100, 196 (1967)
- 5) P. J. Lillford und D. P. N. Satchell, Chem. and Ind. 1967, 1750
J. chem. Soc. (London) B 1968, 54
- 6) R. Huisgen und H. Walz, Chem. Ber. 89, 2616 (1956)
R. Huisgen, H. Brade, H. Walz und I. Glogger, Chem. Ber. 90, 1437 (1957)