

ZUR KETO-ENOL-TAUTOMERIE BEI HETEROCYCLISCHEN β -KETOCARBONSÄUREESTERN—V

BESTIMMUNG DER GLEICHGEWICHTSLAGE UND DER UMLAGERUNGSGESCHWINDIGKEIT BEI 2,6-DIALKYLSUBSTITUIERTEN β -KETODICARBONSÄUREESTERN*

W. HÄNSEL und R. HALLER

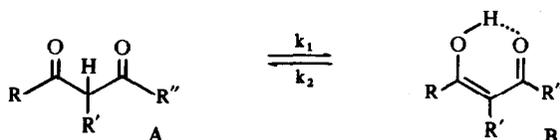
Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg (Breisgau)

(Received in Germany 3 December 1969; Received in the UK for publication 29 December 1969)

Zusammenfassung—In stark verdünnter Lösung wurde mit UV-spektroskopischen Messverfahren die Lage des Keto-Enol-Gleichgewichtes und die Umlagerungsgeschwindigkeit bestimmt. Dabei wurde festgestellt, dass an C-2 und C-6 unsubstituierte sechsgliedrige cyclische β -Dicarbonylverbindungen ganz überwiegend in der Enolform vorliegen. Bei am Heteroatom nicht substituierten, 2,6-dialkylsubstituierten Verbindungen überwiegt im Gleichgewicht die Ketoform, wobei mit steigender Raumerfüllung der Substituenten an C-2 und C-6 der Anteil der Enolform sinkt. 1,2,6-trialkylsubstituierte Piperidondicarbonylsäureester sind dagegen nahezu vollständig enolisiert.

Abstract—By UV spectroscopic methods, the position of the ketoenol equilibrium and the rearrangement rate was determined in highly diluted solutions. 6-Membered, cyclic β -dicarbonyl compounds, which are not substituted at C-2 and C-6, exist predominantly in the enol form. In the equilibrium, the keto form is preferred if the cyclic β -dicarbonyl compounds have alkyl substituents at C-2 and C-6, but no substituents at the heteroatom; the enolic component decreases with increasing size of the groups at C-2 and C-6. 1,2,6-trialkyl-substituted alkyl piperidone dicarboxylates are almost completely enolized.

VON β -Dicarbonylverbindungen ist allgemein bekannt, dass sie in zwei tautomeren Formen, der Ketoform A und der Enolform B, vorliegen können. Die Faktoren, welche für die Bevorzugung einer der beiden Formen im Gleichgewicht verantwortlich



gemacht werden können, sind bei offenkettigen β -Dicarbonylverbindungen ausführlich diskutiert worden.¹ Untersuchungen über die Keto-Enol-Tautomerie an cyclischen Verbindungen finden sich demgegenüber in weit geringerer Zahl; das gilt besonders für heterocyclische Verbindungen (vgl.²).

* Aus der Dissertation W. Hänsel, Freiburg i.Br. 1969.

Ziel unserer Arbeiten war, den Einfluss der Ringsubstituenten einerseits und des Heteroatoms andererseits auf das Tautomerengleichgewicht bei sechsgliedrigen, heterocyclischen β -Ketodicarbonsäureestern aufzuklären. Dazu wurden Reihen von 1-Aza-, 1-Oxa-, 1-Thia- und 1-Selena-cyclohexanon-(4)-3,5-dicarbonsäureestern mit Substituenten steigender Raumerfüllung dargestellt.^{3,4} Die erhaltenen Verbindungen wurden durch IR-Spektroskopie als Keto- oder Enolform identifiziert^{3,4} und die Konfiguration und Konformation mittels ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt.^{5,6}

Exakte Rückschlüsse aus den Gleichgewichtskonstanten auf die Substituenteneinflüsse, welche die Gleichgewichtslage des Keto-Enol-Gleichgewichtes beeinflussen, sind nur bei Ausschluss störender Solvatationseffekte möglich. Einwandfreie Ergebnisse können somit nur bei Messung der Gleichgewichtskonstanten K_0 im Gaszustand erhalten werden (vgl. ^{7,8}), jedoch stimmen die in unpolaren Lösungsmitteln, z.B. in Hexan, gemessenen Werte mit den im Gaszustand erhaltenen sehr gut überein.^{7,8}

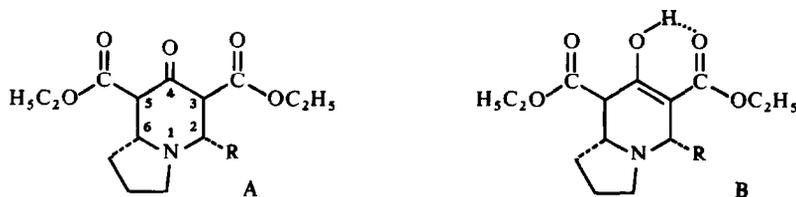
Zur Ermittlung der Enolkonzentration in stark verdünnter Lösung kann mit Erfolg die UV-Spektroskopie verwendet werden,⁹⁻¹¹ wenn die Extinktionskoeffizienten für die reine Ketoform und die reine Enolform bekannt sind. Da für den Enolchromophor in homologen Verbindungen wie den in Tabelle 1 beschriebenen β -Ketodicarbonsäureestern ein stets gleichbleibender molarer Extinktionskoeffizient zu erwarten ist (vgl. ^{9,12}), kann auch in Beispielen, bei welchen die reine Enolform nicht isolierbar ist, die UV-Spektroskopie zur Bestimmung der Gleichgewichtslage des Tautomerengleichgewichtes herangezogen werden.

Der molare Extinktionskoeffizient liegt bei den in der reinen Enolform isolierten heterocyclischen β -Ketodicarbonsäureestern zwischen 9000 und 10000. Das Absorptionsmaximum in Cyclohexanlösung wird bei 253–255 μ (= $39.6 - 39.2 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$) gefunden (vgl. Tabelle 1). In der Ketoform eingesetzte Verbindungen zeigen in frisch bereiteter Lösung praktisch keine Absorption, die "ausgeruhten" Lösungen weisen eine Bande unterschiedlicher Intensität ebenfalls zwischen 253 und 255 μ auf (vgl. Tabelle 1). Gründe, für den Enolanteil in diesen Lösungen einen anderen molaren Extinktionskoeffizienten als für die in der Enolform isolierten Verbindungen anzunehmen, liegen nicht vor. Da die Verbindungen die Bedingung des Beer'schen Gesetzes erfüllen, und die Ketonabsorption vernachlässigbar klein ist, kann die Enolkonzentration direkt aus der Extinktion berechnet werden. Dabei wurde für diejenigen β -Ketodicarbonsäureester, deren Enolform nicht in beständiger, kristalliner Form erhalten werden konnte, ein Extinktionskoeffizient von 9500 zugrunde gelegt. Für die Untersuchung der Gleichgewichtslage wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen eingesetzt. Von den Ketonen 8–13, 15 und 16 wurde über die Kupferchelate¹³ die Enolform dargestellt. Dazu wurden die Chelate von 11–13, 15 und 16 mit verd. Schwefelsäure, die Chelate von 8–10 mit Natrium-ÄDTA-Lösung zerlegt.¹³ Die freigesetzten Enole fielen sämtlich in ölicher Form an. Sie wurden erst unmittelbar vor der Messung hergestellt, da in allen Fällen bereits nach kurzer Zeit Kristallisation der Ketoform einsetzte. Eine Isolierung der Enolform in kristallinem Zustand gelang bei derartigen Versuchen bei keiner dieser Verbindungen.

Piperidon-dicarbonsäureester. Bei Messungen in reinem Cyclohexan wurden für jeweils eine Verbindung bei mehreren durchgeführten Versuchen für die Gleichgewichtskonstante K_0 gut reproduzierbare Werte erhalten. Die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung schwankte jedoch—bei jeweils derselben Verbindung—

TABELLE 1. ZUSAMMENSTELLUNG DER UNTERSUCHTEN HETEROCYCLISCHEN β -KETODICARBONSÄUREESTER(a) *Monocyclische Verbindungen*

Nr.	R	R'	X	Überwiegende Form im Kristall in Lösung		λ_{\max} (m μ)
1	CH ₃	H	NCH ₃	A	B	252*
2	CH ₃	CH ₃	NCH ₃	B	B	253
3	CH ₃	C ₂ H ₅	NCH ₃	B	B	253
4	CH ₃	C ₃ H ₇	NCH ₃	B	B	253
5	CH ₃	i-C ₃ H ₇	NCH ₃	B	B	253
6	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	NCH ₃	B	B	253
7	CH ₃	C ₆ H ₁₁	NCH ₃	B	B	253
8	C ₂ H ₅	CH ₃	NH	A	A	253
9	CH ₃	C ₃ H ₇	NH	A	A	253
10	CH ₃	i-C ₃ H ₇	NH	A	A	254
11	C ₂ H ₅	CH ₃	O	A	A	254
12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O	A	A	254
13	C ₂ H ₅	C ₂ H ₇	O	A	A	255
14	CH ₃	C ₃ H ₇	O	A	A	255
15	C ₂ H ₅	CH ₃	S	A	A	253
16	C ₂ H ₅	C ₂ H ₇	S	A	A	253
17	C ₂ H ₅	CH ₃	Se	A	—	—

(b) *Bicyclische Verbindungen*

Nr.	R	Überwiegende Form im Kristall in Lösung		λ_{\max} (m μ)
18	H	A	B	253
19	CH ₃	A	A	253

Lösungsmittel: Cyclohexan; * Methanol

bei den einzelnen Versuchen deutlich. Dabei wurde eine Abhängigkeit vom verwendeten Reaktionsgefäss beobachtet. Um vermutete unkontrollierbare Katalyseeffekte der Glaswand auszuschalten, wurden für alle Versuche zur Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 Reaktionsgefässe desselben Fabrikates verwendet. Ausserdem wurde als Lösungsmittel Cyclohexan mit einem Zusatz von genau 0.01 Mol/l t-Butylamin als basischem Katalysator verwendet. Durch diese Massnahmen wurde für die Werte der Geschwindigkeitskonstanten eine gute Reproduzierbarkeit erhalten.

Aus dem Vergleich der Ergebnisse von Messungen mit und ohne Katalysatorzusatz konnte eine Beeinflussung der Gleichgewichtskonstanten K_0 durch Zusatz des polaren Katalysators ausgeschlossen werden. Die Bildung messbarer Mengen Enolat-Anion wurde nicht beobachtet: die Lage des Absorptionsmaximums für den Enolchromophor wird durch den Basenzusatz bei der angegebenen Konzentration nicht verändert.

Die am Ringstickstoff nicht substituierten Piperidon-dicarbonsäureester 8–10 liegen, wie aus Tabelle 3 hervorgeht, im Gleichgewicht überwiegend in der Ketoform vor, in welcher sie in kristallinem Zustand auch isoliert werden. Mit grösserer Raumbeanspruchung der Substituenten an C-2 und C-6 fällt der Enolgehalt ab. Am Ringstickstoff substituierte Piperidon-dicarbonsäureester, welche in der Enolform eingesetzt werden, zeigen keine Veränderung der Enolabsorption in der Zeit. Daraus kann geschlossen werden, dass diese Ester auch im Gleichgewichtszustand in sehr verdünnter Lösung bei Ausschluss von Solvatationseinflüssen praktisch vollständig in der Enolform vorliegen. Die Bestimmung der Konstanten von 1 in Cyclohexan war infolge der Unlöslichkeit der Verbindung in diesem Lösungsmittel nicht möglich. In Methanol jedoch lässt sich K_0 zu 3.3 ermitteln.

1-Oxa-cyclohexanon-dicarbonsäureester. Die Messung der 1-Oxa-cyclohexanon-dicarbonsäureester 11–14 erfolgte wegen der oben erwähnten Erscheinungen ebenfalls in Cyclohexan mit 0.01 Mol/l t-Butylamin. Vergleichende Untersuchungen ohne Katalysator zeigten auch für diese Verbindungen die Unabhängigkeit der Gleichgewichtslage vom Aminzusatz. Alle Ergebnisse waren gut reproduzierbar. Abbildung 1 und 2 veranschaulichen den zeitlichen Ablauf der Gleichgewichtseinstellung für 12, einmal ausgehend von der Ketoform ($K \rightarrow G$), in welcher 12 in kristalliner Form stets isoliert wird, zum anderen ausgehend von der Enolform ($E \rightarrow G$). Abbildung 3 gibt die nach verschiedenen Zeiten gemessenen Absorptionsspektren der Reaktionslösung wieder.

Die 1-Oxa-cyclohexanon-dicarbonsäureester sind im Gleichgewicht durchweg stärker enolisiert als die am Stickstoff nicht substituierten Piperidon-dicarbonsäureester, wobei ebenfalls eine Verminderung des Enolgehaltes im Gleichgewicht mit steigender Grösse der Substituenten an C-2 und C-6 beobachtet wird (Tabelle 3).

1-Thia- und 1-Selena-cyclohexanon-dicarbonsäureester. Für 17, mit Selen als Ringglied, konnte die Gleichgewichtskonstante K_0 nicht bestimmt werden, da vor Erreichen des Gleichgewichtszustandes Zersetzung unter Selenabscheidung eintrat. Eine Berechnung von K_0 aus den Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 war nicht möglich, da von 17 kein Metallchelat erhalten werden konnte.

Die für K_0 aus den Enolprozenten im Gleichgewicht wie aus den Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 erhaltenen Werte stimmen sowohl bei den 1-Aza- wie den 1-Oxa-cyclohexanon-dicarbonsäureestern gut überein (Tabelle 3). Demgegenüber

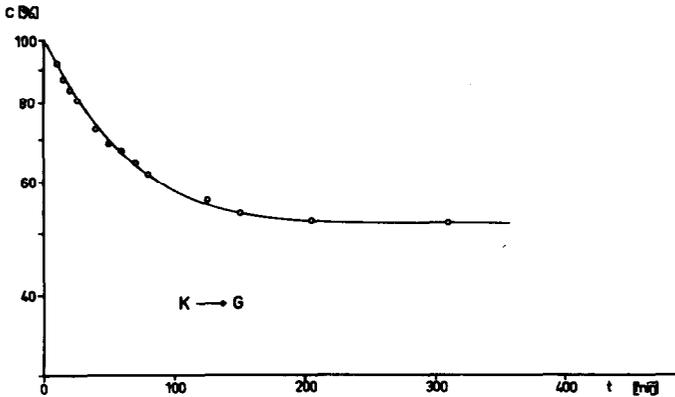


ABB 1. Umlagerung von 12 (Keton).

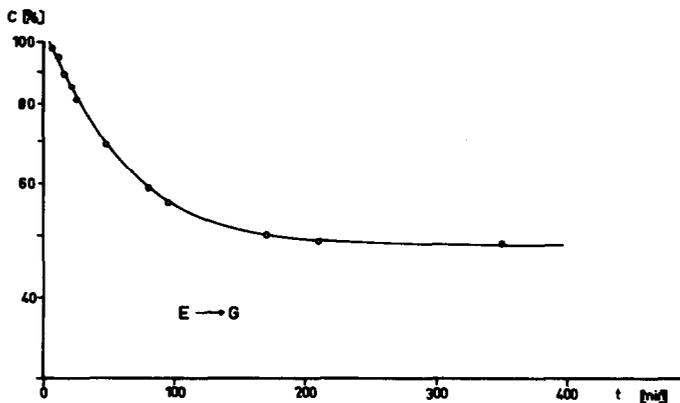


ABB 2. Umlagerung von 12 (Enol).

weichen bei den 1-Thia-cyclohexanon-dicarbonsäureestern **15** und **16** diese Werte sehr stark von einander ab. Eine Erklärung für diese Diskrepanz wurde noch nicht gefunden, jedoch ist eine Zersetzung der Verbindungen vor Erreichen des Gleichgewichtszustandes nicht auszuschliessen. Den bisher bestimmten Daten kann daher nur entnommen werden, dass im Gleichgewicht bei den 1-Thia-cyclohexanon-dicarbonsäureestern **15** und **16** gegenüber den Estern mit Stickstoff oder Sauerstoff als Ringglied die Ketoform besonders stark bevorzugt ist ($C_K > 85\%$).

Bicyclische Piperidon-dicarbonsäureester. Die Gleichgewichtseinstellung bei den bicyclischen Verbindungen **18** und **19** erfolgt wesentlich rascher als bei den monocyclischen Verbindungen (Vgl. Tabelle 2). Besonders auffällig ist der Einfluss der Methylgruppe in **19** gegenüber dem in Stellung 2 unsubstituierten Ester **18**: während bei **19** die Ketoform im Gleichgewicht bevorzugt ist, liegt **18** zum ganz überwiegenden

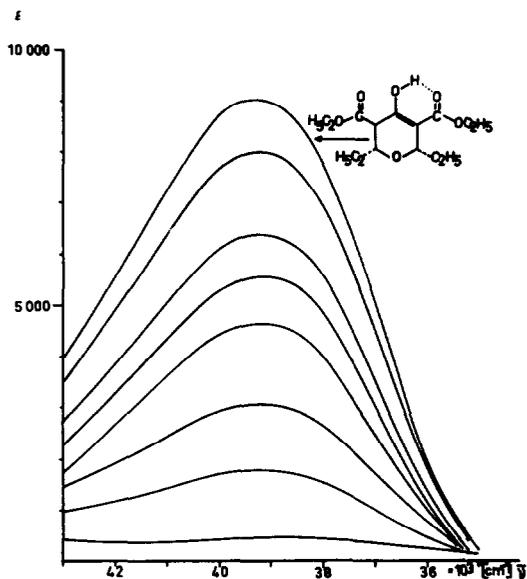


ABB 3. UV-Spektrum von 12.

Teil in der Enolform vor. Die Umlagerungsgeschwindigkeit von **18** ist so hoch, dass eine exakte Bestimmung nicht möglich ist. **18**, in der Ketoform isoliert, löst sich recht langsam in Cyclohexan. Nach vollständiger Lösung (nach etwa 40 min.) ist die Gleichgewichtseinstellung bereits beendet.

Messungen bei 50°. Von den Piperidon-dicarbonsäureestern **8**, **9** und **19** wie von den 1-Oxa-cyclohexanon-dicarbonsäureestern **10–13** wurde der Enolgehalt der bei 50° "ausgeruhten" Lösungen in Cyclohexan (mit 0.01 Mol/l t-Butylamin) gemessen. Die Ergebnisse stimmen in allen Fällen—innerhalb der Fehlergrenze—mit den bei 20° erhaltenen Werten überein. Die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten K_0 muss demnach sehr gering sein.

Zusammenstellung der kinetischen und thermodynamischen Daten. In den Tabellen 2,3 und 4 findet sich eine Zusammenstellung der aus den Messergebnissen berechneten kinetischen und thermodynamischen Daten. Aus Tabelle 2 kann entnommen werden, dass die Umlagerungsgeschwindigkeit für alle Verbindungen, welche an C-2 und C-6 unverzweigte Substituenten tragen, in Cyclohexan unter der Katalyse von t-Butylamin (0.01 Mol/l) in derselben Größenordnung liegt. Demgegenüber fällt die langsame Reaktionsgeschwindigkeit bei dem diisopropylsubstituierten Piperidondicarbonsäureester **10** auf. In Tabelle 3 wurden zur Berechnung von ΔG die Gleichgewichtskonstanten verwendet, welche aus den Enolprozenten aus Spalte 1 dieser Tabelle erhalten wurden. Diese Enolprozentage stellen Mittelwerte aus mehreren Messungen dar. Die Unsicherheit in der Angabe der Enolprozentage der Gleichgewichtslösungen beträgt bei allen Verbindungen etwa $\pm 1\%$ (absol.) Enol. Diese Abweichung wurde bei der Berechnung von ΔG berücksichtigt und angegeben.

Da die Abweichungen der Gleichgewichtslage bei 50° von der Gleichgewichtslage bei 20° innerhalb dieser Fehlergrenze von $\pm 1\%$ (absol.) liegt, kann auf kleine Werte für ΔH geschlossen werden. Unter der Annahme, der Enolgehalt verringere bzw. vermehre sich bei 50° um maximal 1% (absol.), werden für ΔH und T ΔS aus ΔG_{293} und ΔG_{323} die in Tabelle IV zusammengestellten Daten erhalten.

TABELLE 2. GESCHWINDIGKEITSKONSTANTEN k_1 UND k_2 ^a
DER KETO-ENOL-UMLAGERUNG IN CYCLOHEXAN MIT 0.01
MOL/l t-BUTYLAMIN BEI 20° (in sec⁻¹)

Nr.	k_1	k_2
8	$2.6 \cdot 10^{-3}$	
9	$2.0 \cdot 10^{-3}$	$6.8 \cdot 10^{-3}$
10	$1.3 \cdot 10^{-4}$	$9.1 \cdot 10^{-4}$
11	$8.5 \cdot 10^{-3}$	$9.9 \cdot 10^{-3}$
12	$5.3 \cdot 10^{-3}$	$7.1 \cdot 10^{-3}$
13	$5.8 \cdot 10^{-3}$	$9.2 \cdot 10^{-3}$
14	$7.6 \cdot 10^{-3}$	
18	$\geq 6 \cdot 10^{-2}$	
19	$6.4 \cdot 10^{-3}$	

^a Graphisch bestimmt nach dem von Asmus¹⁴ angegebenen Verfahren.

TABELLE 3. GLEICHGEWICHTSKONSTANTEN BEI 293°K

Nr.	$C_E(\%)$	K_0	k_1/k_2	ΔG_{293} (kcal/Mol)
1 ^a	76.5	3.3		-0.68 ± 0.03
8	27.0	0.37		0.58 ± 0.03
9	24.0	0.32	0.30	0.66 ± 0.03
10	18.5	0.23	0.15	0.85 ± 0.04
11	47.5	0.90	0.86	0.06 ± 0.03
12	44.0	0.79	0.76	0.14 ± 0.03
13	38.0	0.61	0.63	0.29 ± 0.03
14	39.0	0.64		0.26 ± 0.03
18	90.0	9.0		-1.28 ± 0.07
19	36.0	0.56		0.34 ± 0.03

Lösungsmittel: Cyclohexan; -^a Methanol

EXPERIMENTELLER TEIL

Gemessen wurden etwa 10^{-4} -molare Lösungen der β -Ketoester. Der Zeitpunkt der Auflösung der Substanz (Dauer < 1 min.) wurde mit der Stoppuhr festgestellt und als t_0 gewertet. Die Messlösungen wurden auf 20° bzw. 50° ($\pm 0.1^\circ$) thermostatiert. Sofort nach der Auflösung der Substanz, dann nach wachsenden Zeitintervallen, wurde eine Probe entnommen, und die Extinktion bei λ_{max} gemessen. Verwendet wurde ein Zeiss PMQ II Spektrophotometer (Küvettenraum auf 20° thermostatiert; 1 cm oder 2 cm Quarz-Küvette). Schnelle Umlagerungen wurden in einer mittels Teflonstopfen dicht verschliessbaren Küvette verfolgt, welche während der gesamten Reaktionszeit im Spektrophotometer belassen wurde.

TABELLE 4. THERMODYNAMISCHE DATEN

Nr.	C ₂ bei 323°K %	ΔG ₃₂₃ kcal/Mol	ΔH kcal/Mol	T · ΔS (T = 293°K) kcal/Mol
8	26.0	0.67	-0.3	-0.9
	28.0	0.60	+0.4	-0.2
9	23.0	0.77	-0.4	-1.0
	25.0	0.71	+0.2	-0.5
11	46.5	0.09	-0.2	-0.3
	48.5	0.04	+0.3	+0.2
12	43.0	0.18	-0.3	-0.4
	45.0	0.13	+0.3	+1.2
13	37.0	0.34	-0.2	-0.5
	39.0	0.29	+0.3	0.0
19	35.0	0.40	-0.2	-0.5
	37.0	0.34	+0.4	+0.02

LITERATUR

- ¹ H. Henecka, *Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen*, Springer-Verlag, Berlin (1950)
- ² K. W. Merz, E. Müller und R. Haller, *Chem. Ber.* **98**, 2317 (1965)
- ³ W. Hänsel, R. Haller und K. W. Merz, *Naturwissenschaften* **54**, 44 (1967)
- ⁴ Dissertation W. Hänsel, Freiburg 1969 S.26 ff.; Veröffentlichung in Vorbereitung
- ⁵ W. Hänsel und R. Haller, *Arch. Pharmaz.* **302**, 147 (1969)
- ⁶ R. Haller und W. Hänsel, *Pharmazie im Druck*
- ⁷ J. B. Conant und A. F. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 4039 (1932)
- ⁸ ^a G. Briegleb, W. Strohmeier und I. Höhne, *Z. Naturforsch.* **8b**, 219 (1953);
^b G. Briegleb und H. Rebelein, *Ibid.* **2a**, 562 (1947);
^c W. Strohmeier und G. Briegleb, *Ibid.* **6b**, 1; 6 (1951);
^d W. Strohmeier und I. Höhne, *Ibid.* **7b**, 184 (1952);
^e G. Briegleb, W. Strohmeier und I. Höhne, *Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem.* **56**, 240 (1952);
^f G. Briegleb und W. Strohmeier, *Angew. Chem.* **64**, 409 (1952)
- ⁹ S. J. Rhoads und C. Pryde, *J. Org. Chem.* **30**, 3212 (1965)
- ¹⁰ H. Baba und T. Takemura, *Tetrahedron* **24**, 4779 (1968)
- ¹¹ T. Takemura und H. Baba, *Ibid.* **24**, 5311 (1968)
- ¹² S. Hünig und H. Hoch, *Liebigs Ann.* **716**, 68 (1968)
- ¹³ Dissertation W. Hänsel, Freiburg 1969 S. 71 ff.; Veröffentlichung in Vorbereitung
- ¹⁴ E. Asmus, *Einführung in die höhere Mathematik* S. 133ff. Walter de Gruyter, Berlin (1963)