

NUCLEOPHILE SUBSTITUTIONEN AN *s*-TRIAZINEN—III KINETIK UND MECHANISMUS DER HYDROLYSE DES AMMELIDS

G. OSTROGOVICH, E. FLIEGL und R. BACALOGLU

Laboratorium für organische Chemie, Technische Hochschule Str. Boşca 6 Timișoara

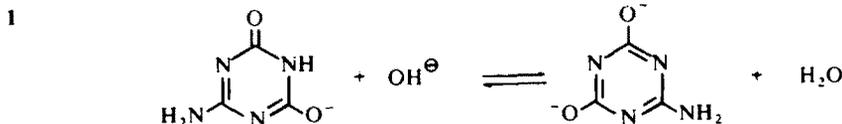
(Received in Germany 12 November 1970; Received in the UK for publication 23 November 1970)

Abstract—The pseudo-first-order rate constants for the acid and alkaline hydrolysis of ammelide have been determined. Since ammelide is completely ionised in the presence of a large excess of alkali, the linear dependence of the rate constants vs alkaline concentration suggests that the slow step of the reaction is the elimination of an amide ion from the dianion of ammelide. In moderately concentrated sulfuric acid the slope $\log k$ vs $\log a_{\text{H}_2\text{O}}$ ($\omega = 4$) and the entropy of activation (-7.5 cal/mol grad) correspond to a bimolecular mechanism with a slow elimination step of an amide ion.

IN FORTFÜHRUNG unserer Untersuchungen über die Hydrolyse der Cyanurbasen in saurem und alkalischem¹ Medium schien es uns interessant, die Kinetik und den Mechanismus der Hydrolyse des Ammelids zu bestimmen.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Es wurden die pseudomonomolekularen Geschwindigkeitskonstanten der Hydrolyse des Ammelids durch Bestimmung der gebildeten Cyanursäure ermittelt (Tabelle 1). Obwohl Ammelid eine schwache zweibasische Säure ist ($\text{p}K'_a = 6.9$, $\text{p}K''_a = 13.5$),² ist es, gelöst in einer Konzentration von $4-8 \cdot 10^{-2}$ Mol/l, in einem Alkaliüberschuss (1-4 Mol/l) praktisch vollkommen ionisiert und liegt im Gleichgewicht zwischen seinem Mono- und Dianion vor:



Die Konzentration des nicht ionisierten Ammelids kann vernachlässigt werden.

Wenn man die lineare Abhängigkeit der pseudomonomolekularen Geschwindigkeitskonstanten im Verhältnis zur Alkalikonzentration betrachtet, geht hervor, dass die aktive Zwischenstufe der Hydrolyse das Dianion sein muss, das im langsamsten Schritt ein Amidion abspaltet. Aus dem Ordinatenabschnitt ist ersichtlich, dass die Hydrolysegeschwindigkeit des monovalenten Ammelidanions ungefähr $0.75 \cdot 10^{-6} \text{s}^{-1}$ beträgt (Abb 1).

Wenn der langsamste Schritt der nucleophile Angriff des Hydroxylions auf das Monoanion des Ammelids wäre, dann müsste die Reaktionsgeschwindigkeit gleichzeitig mit dem Anwachsen der Alkalikonzentration fallen, weil im oben angezeigten Gleichgewicht der Anteil des Dianions, welches schwächer elektrophil ist, steigen würde.

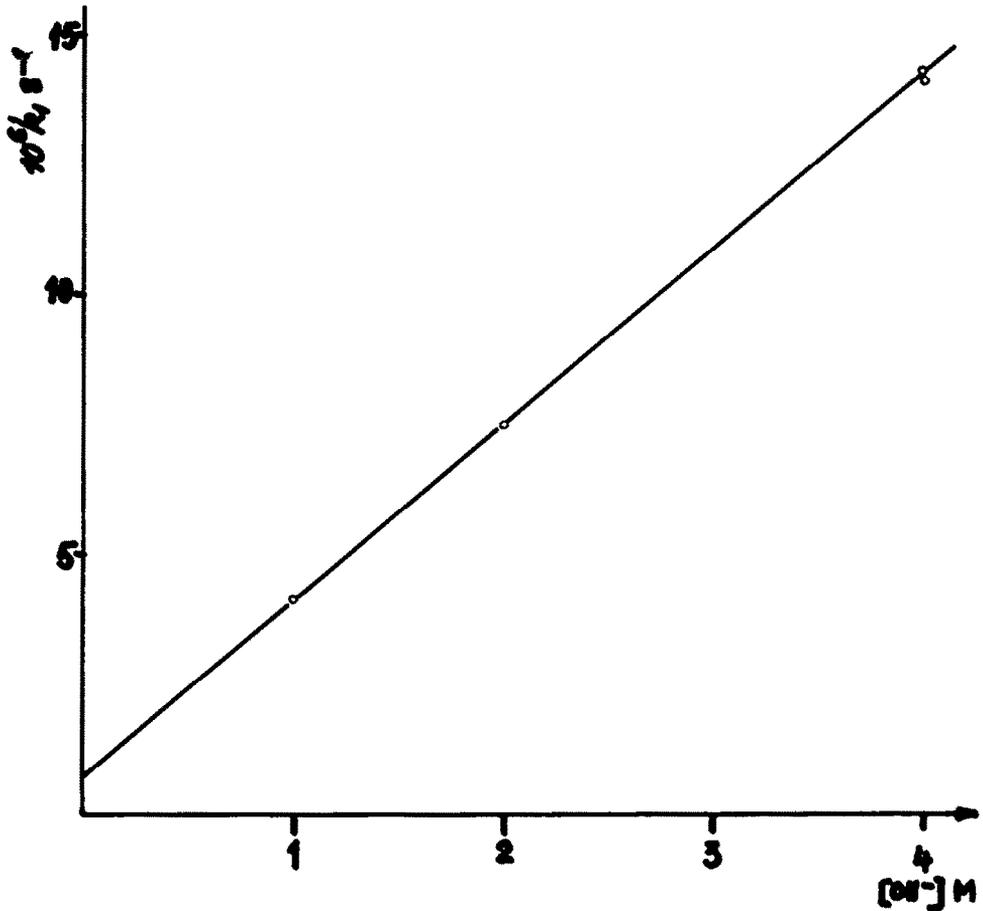


ABB 1

Die relativ niedere Aktivierungsentropie (-34.42 cal/Mol grad) ist ungewöhnlich für Prozesse, deren langsamer Schritt in einer monomolekularen Ionisierung besteht, so dass man den Eingriff einiger Wassermoleküle voraussetzen kann, die in einem Übergangszustand mit grosser Ordnung die Eliminierung des Amidions bewirken.

Bei nucleophilen Substitutionen an Aromaten ist dieser Mechanismus analog dem der Arine, welcher häufiger bei Carboncyclen und äusserst selten bei Heterocyclen erscheint.^{3,4} Das Verhalten des Ammelids bei der alkalischen Hydrolyse entspricht den Eliminierungen der Amid- oder Alkoxydionen in Gegenwart basischer Katalysatoren, die relativ häufig bei Kohlensäurederivaten anzutreffen sind.

Die alkalischen Hydrolysen von N-Hydroxy-N-Phenylharnstoff, 1,5-Diphenyl-3-hydroxybiuret⁵ einiger O,N-disubstituierter⁶⁻⁸ sowie auch N-Hydroxy-carbamidsäureester⁹ verlaufen über die Isocyanatverbindungs als Zwischenprodukt, welche durch Eliminieren von Amid- beziehungsweise Alkoxydionen in basischer Katalyse entsteht. Ebenfalls durch Eliminierung eines Alkoxydions findet auch die Transalkoxylierung von trisubstituierten O,N,N- oder O,N,N'-Isoharnstoffen in basischer Katalyse statt.¹⁰

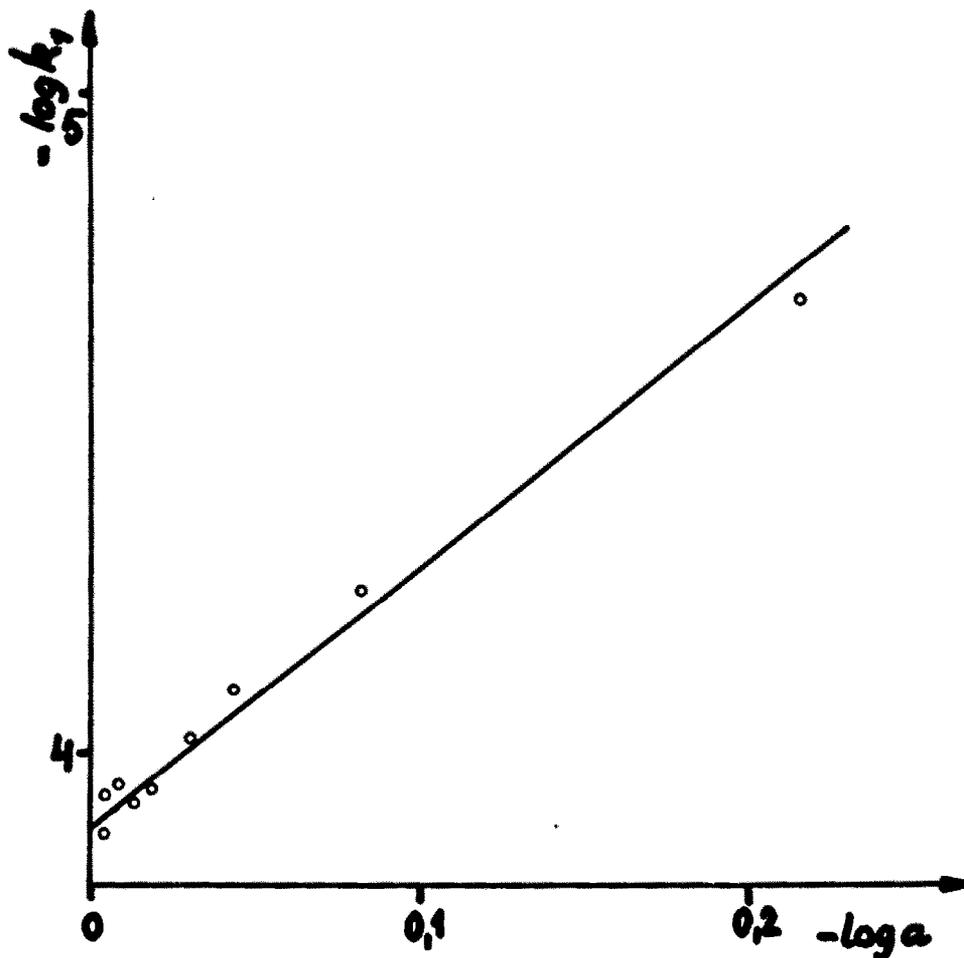


Abb 2

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, sinken die pseudomonomolekularen Geschwindigkeitskonstanten gleichzeitig mit dem Anwachsen der Säurekonzentration. Obwohl Ammelid eine schwache Base ist ($pK_a = 1.8$),² muss es bei einer Konzentration von $1-4 \cdot 10^{-2} M$ im Verhältnis zu dem grossen Säureüberschuss $0.25 - 5 M H_2SO_4$ praktisch vollkommen protoniert sein. Unter den möglichen Reaktionspartnern kann nur die Aktivität des Wassers durch die steigende Säurekonzentration vermindert werden.¹¹ In solchen Fällen gibt es gewöhnlich eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten und dem der Aktivität des Wassers.¹¹ In Abb. 2 ist diese Beziehung für unsere Daten graphisch dargestellt. Die Steigung der Geraden ergibt $\omega = 4$, welches einer Beteiligung von vier Wassermolekülen im langsamen Schritt des Prozesses entspricht. Hohe ω -Parameterwerte sind für die Hydrolysen einer Reihe von Amidin, wie N,N'-Diphenylformamidin ($\omega = + 7.75$ in Gegenwart von HCl), Thioacetamid ($\omega = + 4.15$ HCl; $+ 6.57$ HClO₄) und Piperazin-2,5-dion ($\omega = + 5.12$ HCl),¹¹ angegeben. In all diesen

TABELLE I. GESCHWINDIGKEITSKONSTANTEN DER HYDROLYSE DES AMMELIDS

$10^2 \cdot [\text{Ad}]^a$ M	$[\text{NaOH}]^a$ M	$[\text{H}_2\text{SO}_4]^a$ M	Temp °C	n^b	$10^6 \cdot k_1 \pm p^c$ s^{-1}	$10^6 \cdot k_2$	$10^6 k_2$
7.8	1	—	100	7	4.17 ± 0.17	3.42^d	3.39
7.8	2	—	100	5	7.47 ± 0.47	3.36^d	
7.8	4	—	100	8	14.10 ± 0.10	3.34^d	
7.8	4	—	100	8	14.32 ± 0.90	3.42^d	
7.8	4	—	90	7	7.92 ± 0.27	1.98^d	
7.8	4	—	80	7	3.34 ± 0.18	0.835^d	
1.56	—	0.25	90	7	113.0 ± 3.0	113^e	127
1.56	—	0.25	90	7	132.5 ± 4.0	132^e	
3.9	—	0.5	90	9	110 ± 2.0	129^e	
3.9	—	0.75	90	7	116 ± 1.7	131^e	
3.9	—	1.0	90	7	111.5 ± 3.5	129^e	
3.9	—	1.5	90	8	92.3 ± 1.6	122^e	
3.9	—	2	90	6	79.7 ± 1.8	119^e	
3.9	—	3	90	8	57.8 ± 2.0	122^e	
3.9	—	5	90	6	20.3 ± 6.8	147^e	
3.9	—	1	80	9	50.3 ± 2.5	60.0^e	
3.9	—	1	100	9	330.0 ± 20	390^e	

^a Anfangskonzentration des Ammelids, NaOH und H_2SO_4

^b Anzahl der Konstantenbestimmungen

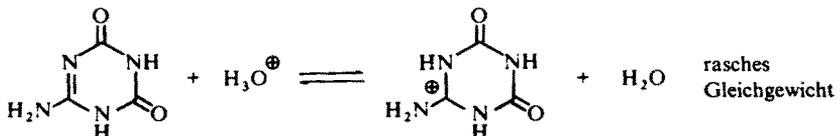
^c $p = 0.675 \sqrt{(X - X_i)^2/n^2}$. Die pseudomonomolekulare Reaktionsgeschwindigkeitskonstante kann bis zu hohen Umwandlungsgraden von ungefähr 80–90% berechnet werden

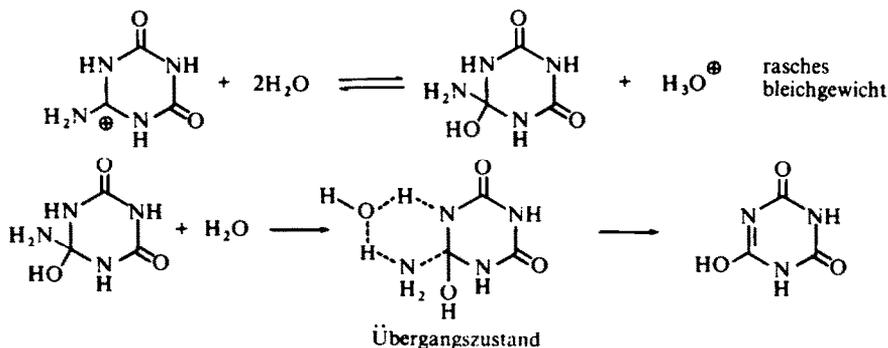
$$^d k_2 = \frac{k_1}{[\text{OH}^-]} \quad \Delta H^\ddagger = 17.6 \text{ Kcal/Mol} \quad \Delta S^\ddagger = -34.4 \text{ cal/Mol grad}$$

$$^e k_2 = \frac{k_1}{a_{\text{H}_2\text{O}}} \quad \Delta H^\ddagger = 24.2 \text{ Kcal/Mol} \quad \Delta S^\ddagger = -7.5 \text{ cal/Mol grad}$$

Fällen wurde angenommen, dass im langsamsten Schritt die protonierte Form des Amids mehrere Wassermoleküle und vielleicht auch ein hydratiertes Hydroxoniumion teilnehmen.^{11, 12} Die Behandlung der Hydrolyse der protonierten Amide durch Addition-Eliminierungsmechanismus unter Annahme eines stationären Zustands führte zur Schlussfolgerung, dass $\omega \approx 4$ einem langsamen Schritt entspricht, die als Eliminierung des Amidions aus dem tetraedrischen Zwischenprodukt aufgefasst werden kann.¹³ Ein solch langsamer Schritt wurde bei der Hydrolyse von N,N'-Diphenylformamid¹⁴ und Piperazin-2,5-dion¹⁵ angenommen und scheint auch für Thioacetamid wahrscheinlich.¹³

Wenn wir die obigen Daten und die relativ hohe Aktivierungsentropie (-7.5 cal/Mol grad) bei der Hydrolyse des Ammelids in Betracht ziehen, so stimmen diese mit der Hypothese, dass der langsamste Schritt eine monomolekulare Abspaltung ist, überein. Es kann folgender Mechanismus für diese Reaktion aufgestellt werden:





Ein gleicher Mechanismus wurde für die Hydrolyse von 2-Chlor- bzw. 2-Jod-5-nitropyridin in Schwefelsäure mittlerer Konzentration erhalten. Auf Grund der Prüfung des katalytischen Effektes der Säuren, des Isotopeneffektes und einer Steigung $\omega = 4$ ergab sich ebenfalls die Schlussfolgerung, dass die Eliminierungsetappe langsam ist.¹⁶

TABELLE 2. BEISPIELE ZUR BERECHNUNG DER PSEUDOMONOMOLEKULAREN GESCHWINDIGKEITSKONSTANTEN

(a) <i>Alkalische Hydrolyse</i> [Ad] = $7.8 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ [NaOH] = 1 M 100°C			
Zeit Min.	$10^2 \cdot [\text{Cyr}]^a$	$10^6 k_1$ s ⁻¹	$10^6 k_1 \pm p^b$ s ⁻¹
120	0.98	3.76	
180	1.26	4.15	
240	1.49	4.15	
300	1.78	4.50	4.17 ± 0.17
360	1.97	4.40	
420	2.12	4.23	
480	2.14	4.00	
(b) <i>Saure Hydrolyse</i> [Ad] = $1.56 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ [H ₂ SO ₄] = 0.25 M 90°C			
Zeit Min.	$10^2 [\text{Cyr}]^a$	$10^6 k_1$ s ⁻¹	$10^6 k_1 \pm p^b$
20	0.295	1.06	
40	0.450	1.10	
60	0.595	1.12	
80	0.725	1.14	113 ± 3
100	0.842	1.16	
120	0.950	1.20	
140	1.02	1.15	

^a Die ermittelte Cyanursäurekonzentration

^b Siehe Tabelle 1

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Substanzen. Ammelid pur. (Serva) wurde in schwach alkalische Lösung gebracht und durch Ansäuern gefällt. (C₃H₄N₄O₂ Ber: C, 28.14; H, 3.14; Gef: C, 28.05; H, 3.59%).

Kinetische Messungen. Die Hydrolyse des Ammelids zu Cyanursäure wurde durch Probenentnahme aus dem Reaktionsgemisch und Bestimmung der Cyanursäure als Melamincyanurat¹⁷ verfolgt.

Die pseudomonomolekularen Reaktionskonstanten wurden nach der Beziehung

$$k = \frac{2.303}{t} \log \frac{A_0}{A} \text{ berechnet.}$$

(A_0 = Anfangskonzentration des Ammelids

A = berechnete Konzentration des Ammelids zur Zeit t). In Tabelle 2 wird ein Beispiel zur Errechnung der Geschwindigkeitskonstanten bei einer alkalischen und einer sauren Hydrolyse wiedergegeben.

Es wurde auch die Beständigkeit der Cyanursäure unter den gegebenen Reaktionsbedingungen geprüft. Bei sechsständiger Erwärmung mit 6 M NaOH bei 100° oder 5 M H₂SO₄ bei 90° wurde keine Veränderung der Cyanursäure festgestellt. Bei der mit 5 M H₂SO₄ durchgeführten Hydrolyse wurde gleichzeitig sowohl die Cyanursäure als auch das Ammelid nach einem bekannten Verfahren¹⁷ ermittelt. Die Summe der molaren Konzentrationen blieb konstant und war gleich der molaren Anfangskonzentration des Ammelids. Dadurch wurde die Möglichkeit von Nebenreaktionen ausgeschlossen.

Die Aktivierungsentropie und -enthalpie wurde in gewöhnlicher Weise für 300°K berechnet.

LITERATURANGABEN

- ¹ G. Ostrogovich, R. Bacaloglu u. E. Fliegl, *Tetrahedron* **24**, 2701 (1968)
- ² R. C. Hirt, R. G. Schmitt, *Spectrochim. Acta.* **12**, 127 (1958)
- ³ T. Kauffmann u. F. P. Boettcher, *Chem. Ber.* **95**, 1528 (1962)
- ⁴ R. J. Martens, H. J. den Hertog, *Tetrahedron Letters*, 643 (1962)
- ⁵ E. Boyland u. R. Nery, *J. Chem. Soc. (C)* 350 (1966)
- ⁶ L. W. Dittert, T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* **52**, 852 (1963)
- ⁷ I. Christenson, *Acta Chem. Scand.* **18**, 904 (1964)
- ⁸ M. L. Bender, R. B. Homer, *J. Org. Chem.* **30**, 3975 (1965)
- ⁹ E. Boyland u. R. Nery, *J. Chem. Soc. (C)* 346 (1966)
- ¹⁰ S. Forman, C. A. Erikson u. H. Adelman, *J. Org. Chem.* **28**, 2653 (1963)
- ¹¹ J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4956 (1961)
- ¹² J. F. Bunnett, *Ibid.*, **83**, 4978 (1961)
- ¹³ R. Bruce Martin, *Ibid.*, **84**, 4130 (1962)
- ¹⁴ R. H. De Wolfe, *Ibid.*, **82**, 1585 (1960)
- ¹⁵ J. T. Edward, S. C. R. Meacock, *J. Chem. Soc.* 2007 (1957)
- ¹⁶ J. D. Reinheimer, J. T. Gerig, R. Garst u. B. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2770 (1962)
- ¹⁷ G. Ostrogovich u. R. Bacaloglu, *Studii si Cercet. Stiinte Chim. Baza de cercet. St. Timisoara* **9**, 274 (1962)