

ZUR THEORIE DER α -KETOSÄUREN*

KINETIK DER ENOLISIERUNG EINIGER BRENZTRAUBENSÄUREAMIDE

G. FISCHER und A. SCHELLENBERGER

Sektion Biowissenschaften, Fachbereich Biochemie (Chemische Abteilung) der Universität Halle/S., DDR

(Received in Germany 12 February 1972; Received in the UK for publication 10 April 1972)

Zusammenfassung—Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der β -Halogenierung von Brenztraubensäureamid, Brenztraubensäure-monoalkyl- und -dialkylamiden in Wasser ist die Enolisierung des Acetylrestes. Das pH-Ig k_{e1} -Profil weist einen wasser- und einen OH^- -katalytischen Term auf; eine Protonenkatalyse kann im untersuchten pH-Bereich nicht gefunden werden. Die Ergebnisse schliessen intramolekulare katalytische Beiträge zur Enolisierungsgeschwindigkeit von Brenztraubensäure und den untersuchten Amiden aus.

Die Halogenierung der nach der ersten Enolisierungsstufe entstehenden β -Monohalogenderivate zu den β -Dihalogenverbindungen ist gegenüber der Monohalogenierung um einen Faktor von $\approx 10^3$ beschleunigt.

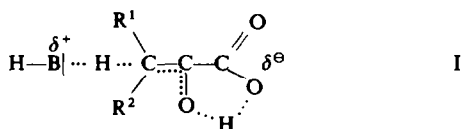
Abstract—The rate determining step of the halogenation of pyruvamide and its pyruvmono- and -dialkylamides is the enolisation of the acetyl group.

The pH-Ig k_{e1} -plots indicate only H_2O - and OH^- -catalysed terms; at the pH values investigated no proton catalysed term could be detected.

The results rule out any contributions of intramolecular catalysis for enolisation of pyruvic acid and the investigated amides.

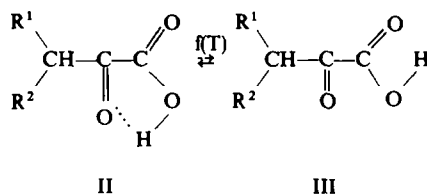
The further halogenation of the monohalogen derivatives to β -dihalogen compounds is accelerated in comparison to the monohalogenation by a factor of 10^3 .

DIE Kinetik der Jodierung von α -Ketosäuren $\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ —CO—COOH zeigt nach Untersuchungen von Schellenberger *et al.*^{1,2} und Bell³ in wässrigen Lösungen einen, verglichen mit den Katalysekonstanten anderer Ketoverbindungen, ungewöhnlich hohen Term für die "spontane" Katalyse der Reaktion. Diese Ergebnisse wurden auf der Grundlage einer intramolekularen Protonenkatalyse des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes der Jodierung, der Enolisierung, erklärt, wobei der auftretende cyclische Übergangszustand (I), der zur Protonenablösung am β -C-Atom führt, mit einer intramolekularen H-Brücke zwischen Carboxyl- und α -Carbonylgruppe verknüpft ist. Die Wechselwirkung der α -Carbonylgruppe mit dem Carboxylproton würde gleichzeitig die gegenüber anderen Ketonen und α -Dicarbonylverbindungen stark verminderte intermolekulare Protonenkatalyse der Enolisierung erklären.^{1,3} Das 5-Ring-Protonenchelat (II) mit einer intramolekularen H-Brücke



* XX. Mitteilung; XIX. Mitteilung: *Tetrahedron* 27 5683 (1971)

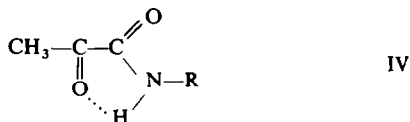
zu den π -Elektronen der α -Carbonylgruppe ist in unpolaren Lösungsmitteln nachweisbar⁴⁻⁶ und steht im Gleichgewicht mit der offenen Form III.



In basischen Medien wie Dioxan und Methanol wird dieses Chelat zugunsten intermolekularer Assoziate mit dem Lösungsmittel aufgebrochen.^{7,8} Nach Ahrens⁹ zeigen Schallabsorptions-Relaxations-Messungen der protolytischen Reaktion zwischen Brenztraubensäure (BTS) und Chloressigsäure in Wasser einen mit Diffusionsgeschwindigkeit ablaufenden Austausch des Carboxylprotons der BTS, was bei Vorliegen eines Chelatringes nicht zu erwarten wäre.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

(a) *Kinetik der Halogenierung.* Die vorliegende Arbeit untersucht die Kinetik der Halogenierung von BTS-amid, BTS-monoalkyl- und BTS-dialkylamiden, um die katalytischen Eigenschaften einer intramolekularen H-Brücke in Wasser zu überprüfen. Da bei den BTS-amiden Dissoziationsgleichgewichte, die, wie im Falle der freien Säure die Auswertung der Halogenierungskinetik durch zusätzliche katalytische Terme und Parallelreaktionen erschweren, nicht auftreten, andererseits aber eine intramolekulare Protonenkatalyse über ein 5-Ring-Protonen-chelat der Struktur (IV) möglich ist, scheint diese Substanzklasse für unsere Untersuchungen besonders

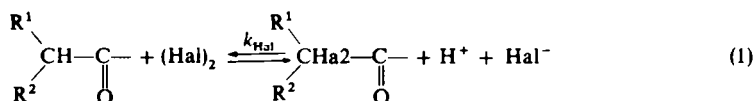


geeignet. Die Konformation IV des BTS-amids konnte in unpolaren Lösungsmitteln nachgewiesen werden.^{7,8} Erste Untersuchungen an BTS-dialkylamiden,¹⁰ die strukturell keine Möglichkeit für eine intramolekulare Protonenkatalyse besitzen, haben gezeigt, dass im Vergleich zu BTS-amid¹¹ und zur freien Säure^{1,3} die Geschwindigkeit der "spontan" katalysierten Enolisierung nicht signifikant absinkt und dass Säurezugabe ebenfalls keine intermolekulare Protonenkatalyse der Reaktion bewirkt.

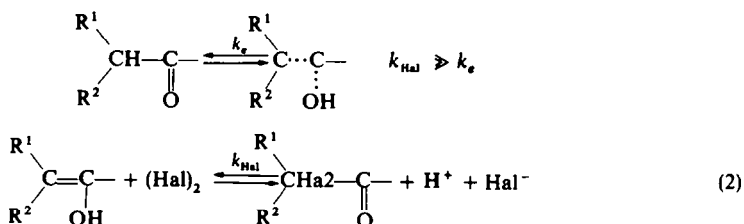
Die Jodierung eines Ketons lässt sich durch die Abnahme der J_2/J_3^- -Extinktion bei $\lambda_{\max} = 351$ nm unter Reaktionsbedingungen pseudo-nullter (Ketonüberschuss) oder pseudo-erster Ordnung (Jodüberschuss) kinetisch verfolgen. Bei pH-Werten < 2.5 ist unter Bedingungen pseudo-nullter Ordnung die pH-Konstanz auch ohne zusätzliche Pufferzugabe gewährleistet ($k \leq 10^{-4}$ min), während bei höheren pH-Werten ein gepuffertes Medium erforderlich wird. Durch Pufferzugabe werden jedoch die Katalyse konstanten k_0 , $k_{H_3O^+}$ und k_{OH^-} schwerer zugänglich und Nebenreaktionen zwischen dem Halogen und den Puffersubstanzen können die erhaltenen Werte

beeinflussen.¹² Bei α -Diketoverbindungen wird die zeitliche Verfolgung der optischen Dichte der Reaktionslösung durch Komplexbildung zwischen J_2 und dem Substrat zusätzlich erschwert.³

Dagegen kann durch Titration des in Gleichung (1) entstehenden Protons mittels einer pH-Stat-Methodik die Halogenierungskinetik im interessierenden pH-Bereich ohne Pufferterme erhalten werden. Eine Abhängigkeit der Reaktionskinetik



von der Halogenkonzentration konnte im Bereich von $c_{J_2/J_3^-} = 10^{-2}$ - 10^{-5} Mol/l nicht beobachtet werden, was darauf hinweist, dass die Enol- oder Enolatbildung den



geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Halogenierung darstellt. Abb. 1 zeigt pH-Stat-Titrationskurven der Jodierung von Brenztraubensäurediäthylamid bei grossem Ketonüberschuss.

Die für diese Bedingungen erwartete Linearität der Umsatz-Zeit-Kurven wird nicht beobachtet; die Protonenbildungsgeschwindigkeit nimmt in Abhängigkeit vom

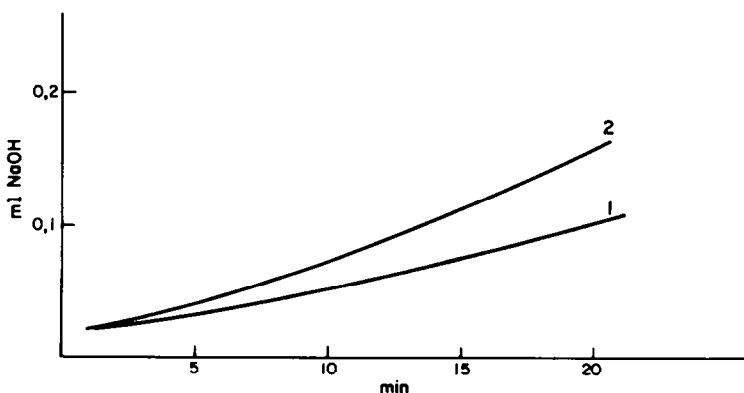
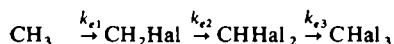


ABB 1. pH-Stat-Titration der Jodierung von BTS-diäthylamid. Ordinate: Zugegebene Menge an $1 \cdot 14 \cdot 10^{-2}$ m NaOH in ml; Abzisse: Reaktionszeit in min; Kurve 1 bei pH 4.50, Kurve 2 bei pH 6.00

pH-Wert mit der Reaktionszeit zu, wobei der Betrag der Zunahme vom pH-Wert der Lösung abhängt.

Brenztraubensäurederivate können, da sie 3 enolisierungsfähige Wasserstoffatome besitzen, nach Bildung der Monohalogenverbindung in weiteren Reaktionsschritten bis zum Trihalogenderivat umgesetzt werden. Schliesst man diese Möglichkeit durch β -Dialkylierung aus, so wird, wie im Falle des Dimethylbrenztraubensäure-amids, eine konstante Jodierungsgeschwindigkeit gemessen.

Für die 3 möglichen Geschwindigkeitskonstanten der Enolisierung gilt das Schema:



Eine allgemeine Lösung für Bedingungen I. Ordnung ($c_{\text{CH}_3} \approx v_1 t$) ist bei Rappe¹³ zu finden.

Markierungsversuche mit J^{131} an Brenztraubensäure haben ergeben, dass nur ca 1% der umgesetzten Säure bei der acetationenkatalysierten Jodierung in Trijod-BTS übergehen.¹⁴ Unter Berücksichtigung dieses Befundes kann k_{e3} als klein gegenüber k_{e2} und k_{e1} angesehen werden. Dann ergeben sich für eine Halogenierung pseudonullter Ordnung die Gleichungen

$$\frac{d[\text{H}^+]}{dt} = k_{e1} c_{\text{CH}_3} \left(1 + \frac{k_{e2}}{k_{e2} - k_{e1}} - \frac{k_{e2}}{k_{e2} - k_{e1}} e^{-k_{e2}t} \right) \quad (3)$$

Durch Umformung ergibt sich

$$\frac{v_t}{v_0} - 1 = \frac{k_{e2}}{k_{e2} - k_{e1}} (1 - e^{-k_{e2}t}) \quad (4)$$

falls $k_{e2} \gg k_{e1}$ erhält man

$$\ln \left(2 - \frac{v_t}{v_0} \right) = -k_{e2}t \quad (5)$$

v_t = Reaktionsgeschwindigkeit zur Zeit t

v_0 = auf $t = 0$ extrapolierte Reaktionsgeschwindigkeit

c_{CH_3} = Ausgangskonzentration an BTS-derivaten

Diese Form eignet sich zur graphischen Ermittlung von k_{e2} , indem man $\ln(2 - v_t/v_0)$ gegen t aufträgt.

Abb. 2 bestätigt zugleich die Gültigkeit der Annahmen $k_{e2} \gg k_{e1}$ und $k_{e3} \ll k_{e1}$ (Kurven 1, 2 und 4 in Abb. 2).

In Tabelle 1 sind einige Geschwindigkeitskonstanten der Erst- und Zweihalogenierung von BTS-diäthylamid wiedergegeben.

Die Einführung des ersten Jodatoms in die CH_3 -Gruppe des Amids steigert die Geschwindigkeit der Enolisierung beträchtlich, während ein drittes Jod, wahrscheinlich infolge sterischer Hinderungen, nicht mit einer ebenso grossen Geschwindigkeit reagiert. Bei den weniger grossen Bromatomen entfällt diese sterische Hemmung teilweise, so dass unter dem katalytischen Einfluss von Hydroxylionen offensichtlich ein drittes Halogen angelagert wird. Wir beobachten in diesem Fall einen nicht-linearen Verlauf der graphischen Lösung von Gleichung (5) (Abb. 2, Kurve 3).

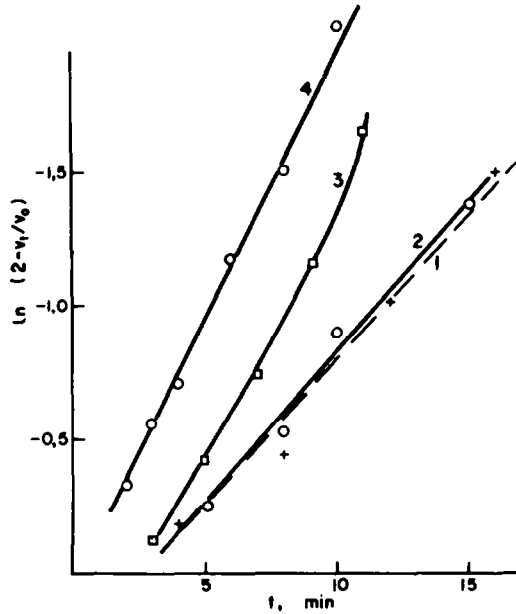


Abb 2. Zweithalogenierungsgeschwindigkeiten von BTS-diäthylamid; Kurve 1 pH = 6.00 Bromierung, Kurve 2 pH = 6.28 Jodierung, Kurve 3 pH = 6.75 Bromierung, Kurve 4 pH = 7.21 Jodierung

Nicht nur die Struktur der Ketoverbindung sondern auch die Art der katalytischen Spezies beeinflusst in hohem Masse die Geschwindigkeit der Mehrfachhalogenierung. So verläuft die protonenkatalysierte Enolisierung von Bromaceton langsamer als die des Acetons ($k_{e2}/k_{e1} = 0.32$),¹⁵ während die wasserkatalysierte Protonenabspaltung am Bromaceton im Vergleich zum Aceton wesentlich beschleunigt wird ($k_{e2}/k_{e1} = 620$).¹⁵ Der strukturelle Einfluss der Ketoverbindung wird beim Vergleich dieser Werte mit Acetessigester¹⁶ deutlich ($k_{e2}/k_{e1} = 12.3$). Allerdings erscheinen solche summarischen Zusammenstellungen problematisch, weil die Carbonylgruppe der Halogenketone oft wesentlich stärker hydratisiert vorliegt als die des Ausgangsketons. In den meisten Literaturdaten wird das inerte Verhalten der geminalen Diole¹⁷ gegen Halogene nicht berücksichtigt.

TABELLE 1

pH	Halogen	k_{e1} (min ⁻¹)	k_{e2} (min ⁻¹)	k_{e2}/k_{e1}
5.60	Jod	$5.4 \cdot 10^{-5}$	$2.9 \cdot 10^{-2}$	540
6.28	Jod	$8.3 \cdot 10^{-5}$	$1.1 \cdot 10^{-1}$	1330
6.48	Jod	$1.15 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-1}$	1040
7.00	Jod.	$2.6 \cdot 10^{-4}$	$1.4 \cdot 10^{-1}$	540
7.21	Jod	$6.2 \cdot 10^{-4}$	$2.2 \cdot 10^{-1}$	354
6.00	Brom	$6.1 \cdot 10^{-4}$	$1.2 \cdot 10^{-1}$	1960

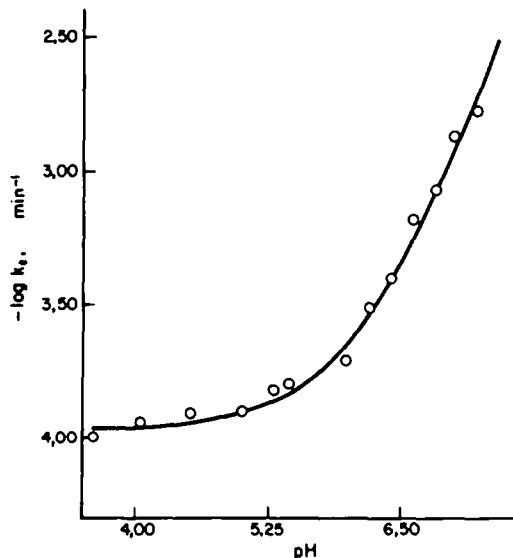


ABB 3. pH-Abhängigkeit der Enolisierungsgeschwindigkeit von BTS-morpholid. $T = 25^\circ\text{C}$,
 $\mu = 0.5$ (NaCl) $c_{\text{Amid}} = 2.70\text{--}5.40 \cdot 10^{-2}$ Mol/l $c_{J_2/J_5} = 2.0 \cdot 10^{-4}$ Mol/l

(b) pH-Abhängigkeit der Halogenierung. Die beobachtete starke Beschleunigung der Enolisierung von monohalogenierten BTS-dialkylamiden im pH-Bereich 3–8.5 lässt darauf schliessen, dass die Enolisierung auch im sauren pH-Bereich basenkatalysiert verläuft. Dieser Befund lässt sich durch die pH-Abhängigkeit der k_{e1} -Werte erhärten. Die Abhängigkeit der titrimetrisch erhaltenen k_{e1} -Werte von der H^+ -Ionenkonzentration ist für einige BTS-derivate in den Abb. 3–5 dargestellt.

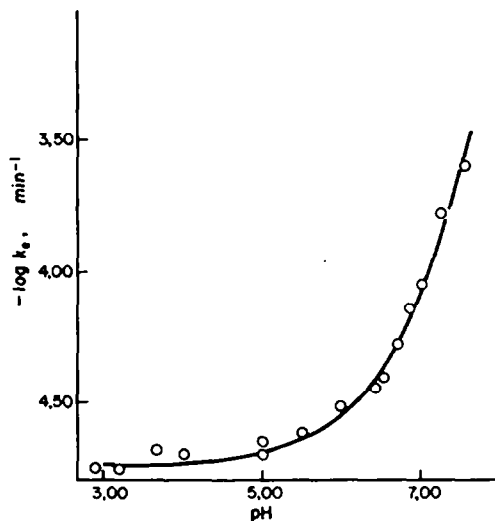


ABB 4. pH-Abhängigkeit der Enolisierungsgeschwindigkeit von BTS-amid $T = 25^\circ\text{C}$;
 $\mu = 0.5$ (NaCl); $c_{\text{Amid}} = 7.20 \cdot 10^{-2}$ Mol/l $c_{J_2/J_5} = 7.5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l

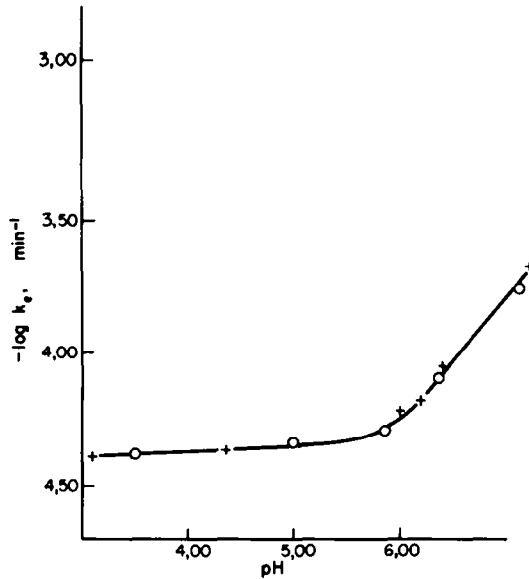


ABB 5. pH-Abhängigkeit der Enolisierungsgeschwindigkeit von BTS-pyrrolidid. + = Jodierung, O = Bromierung Reaktionsbedingungen wie bei BTS-amid

Im Überlappungsbereich der spektralphotometrischen und titrimetrischen Bestimmbarkeit der Reaktionsgeschwindigkeit (um pH 3·5) wurden in den Fehlergrenzen übereinstimmende Resultate erhalten. Die Natur des Halogens (Brom oder Jod) beeinflusst die Geschwindigkeitskonstante k_{e1} nicht (Abb. 5), wohl aber, infolge des unterschiedlichen Ionenradius, k_{e2} und k_{e3} . Dies beweist, dass die beobachtete Halogenierungsgeschwindigkeit durch die vorgelagerte Enolisierung der Carbonylverbindung limitiert wird. Nichtenolische Halogenierungsmechanismen, wie sie Rappe¹⁸ fand, können damit für BTS-Verbindungen ausgeschlossen werden.

Die in den Abbildungen wiedergegebenen pH-lg k_{e1} -Profile lassen sich durch Gleichung (6) darstellen, wobei die ausgezogenen Kurven die nach (6) berechneten Werte verbindet. Die experimentell erhaltenen Konstanten k_{e1} werden durch die Kreise repräsentiert.

$$k_{e1} = k_0 + k_{OH^-} [OH^-] \quad (6)$$

Der Term k_0 für die "spontane" Katalyse der Enolisierung entspricht einer Basenkatalyse durch Wassermoleküle, während der steile Anstieg der Enolisierungsgeschwindigkeit bei höheren pH-Werten durch eine OH^- -Ionen-Katalyse erklärt werden kann.

Damit wird auch für BTS-amide ein Enolisierungsmechanismus gefunden, der sich, wie bei BTS und BTS-estern,^{19, 21} durch das Fehlen eines protonenkatalytischen Terms auszeichnet. Bei Dialkylketonen²² und auch bei den noch verwandteren α -Diketonen²³ wird dagegen eine deutliche Protonenkatalyse beobachtet ($k_{H^+ \text{ Aceton}} = 2 \cdot 7 \cdot 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$; $k_{H^+ \text{ Diacetyl}} = 2 \cdot 2 \cdot 10^{-5} \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$).²³

Um Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen diskutieren zu können, muss die unterschiedliche Fähigkeit der einzelnen BTS-derivate zur Wasseraddition an die α -Carbonylgruppe und der damit verbundene Gehalt an unreaktivem geminalen Diol

berücksichtigt werden. Für die BTS-amide wurden die Gleichgewichtskonstanten K_b der Hydratisierung in D_2O ermittelt und ohne weitere Korrektur auf H_2O übertragen.⁷ Die Katalysekonstanten für die Enolisierung der reinen Ketoform wurden gemäss Gl. (7) erhalten und sind in Tab. 2 aufgeführt.

$$k_{0,OH^-}^{corr} = k_{0,OH^-} (K_b + 1) \quad (7)$$

Die k_0 -Werte von BTS und BTS-amid lassen keine signifikanten Beiträge durch eine intramolekulare Protonenkatalyse erkennen. Führt man dagegen die unter-

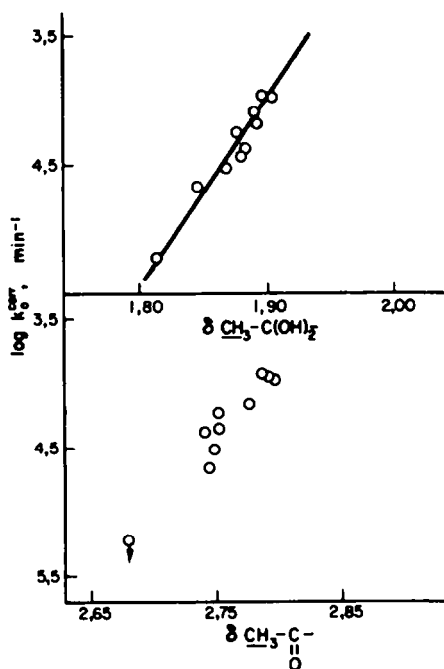


ABB 6. Abhängigkeit der Enolisierungsgeschwindigkeit verschiedener BTS-derivate von der Chemischen Verschiebung der CH_3 -Gruppe in der Hydrat- bzw. Ketoform

schiedlichen k_0 -Beträge der einzelnen BTS-derivate allein auf eine elektronische Beeinflussung der Acidität der β -Protonen durch die variierenden Carboxylsubstituenten zurück, so müsste eine Korrelation der Chemischen Verschiebung dieser Protonen mit der Katalysekonstanten k_0^{corr} möglich sein. Aus Abb. 6a geht hervor, dass eine solche Abhängigkeit prinzipiell gefunden wird.

Infolge der magnetischen Anisotropie der Carboxyl-Carbonylgruppe, die bei bestimmten Konformationen in die Nähe der β - CH_3 -Gruppe gerät und dadurch die δ -Werte beeinflussen kann, ist zu erwarten, dass diese beiden Grössen nur angenähert korrelieren. Das Signal der β -Protonen in der 2,2-Diolform der BTS-Derivate gibt offenbar einen besseren Zusammenhang zwischen der wasserkatalysierten Protonenablösung und den elektronischen Parametern zu erkennen (Abb. 6b).

TABELLE 2

Substanz	$k_0^{korr. a}$	$k_{OH}^{korr. b}$	K_h^c	$CH_3CO^{\delta(ppm)}$	$CH_3C(OH)_2^{\delta(ppm)}$
1 BTS	$6.8 \cdot 10^{-5} 14$	—	1.80 ²⁰	2.775 ^e	1.890 ^e
2 BTS-anion	$0.6 \cdot 10^{-5} 4.3$	—	0.053 ²⁰	2.680 ^f	1.812 ^f
3 BTS-methylester	$1.13 \cdot 10^{-4} 19$	—	2.85 ¹⁹	2.791	1.896
4 BTS-äthylester	$1.03 \cdot 10^{-4} 19$	—	3.74 ¹⁹	2.795	1.890
5 BTS-amid	$3.0 \cdot 10^{-5}$	$1.22 \cdot 10^3$	0.62	2.748	1.866
6 BTS-n-propylamid	$2.2 \cdot 10^{-5}$	$1.31 \cdot 10^3$	0.36	2.745	1.845
7 BTS-piperidid	$5.8 \cdot 10^{-5}$	$3.1 \cdot 10^3$	0.02	2.752	1.875
8 BTS-morpholid	$1.12 \cdot 10^{-4}$	$9.3 \cdot 10^3$	0.02	2.788	1.900
9 BTS-diäthylamid	$4.4 \cdot 10^{-5}$	$2.9 \cdot 10^3$	0.02	2.752	1.880
10 BTS-pyrrolidid	$4.2 \cdot 10^{-5}$	$1.8 \cdot 10^3$	0.03	2.740	1.879

^a min^{-1} ; $k_{H_2O} = k_0/55.5$

^b $l/\text{mol min}$

^c $K_h = \text{Hydrat Ketoform}$

^d Dieser Wert muss als obere Grenze angesehen werden. In ihm sind noch enthalten; die bei niedrigen Pyruvatkonzentrationen sicher nicht sehr bedeutende intermolekulare Katalyse durch Pyruvat ($pK_a = 1.55^{20}$) und das in geringen Konzentrationen vorhandene 2,2-Dihydroxypropionat ($pK_a = 2.95^{20}$). Nicht auszuschliessen sind ferner ein protonenkatalytischer Term der Enolisierung von Pyruvat und ein Betrag, den eine intermolekulare Säurekatalyse durch BTS beisteuert

^e $5 \cdot 10^{-2}$ in 0.1 m HCl

^f $5 \cdot 10^{-2}$ m bei pH 6.4

Damit wird die hohe Geschwindigkeit der wasserkatalysierten Enolisierung von BTS und ihren carboxylsubstituierten Derivaten auf die durch induktive und vielleicht auch durch Feldeffekte (BTS-morpholid) gesteigerte Acidität der β - CH_3 -Gruppe zurückgeführt.

Auch beim BTS-anion sind signifikante intramolekulare basenkatalytische Beiträge zur Enolisierungsgeschwindigkeit, wie sie für einige Ketosäureanionen formuliert wurden,^{24, 25} nicht aufzufinden.

Die geringe Neigung der BTS-derivate zu Protonenkatalysen wird nicht nur bei der Enolisierung, sondern auch bei anderen Carbonylreaktionen gefunden.⁹ Auch sind gehemmte intermolekulare Protonenkatalysen bei Keto-Enol-Umwandlungen nicht nur auf α -Carbonyl-Carboxylsysteme beschränkt. So wird die Enolisierung von α -Halogenketonen,²⁶ Acetessigester,²⁷ *o*-Hydroxyphenylketonen² und *o*-Acylbenzoesäuren^{2, 28} nicht oder nur wenig von Protonen katalysiert. Ahrens⁹ führt die Hemmung der H^+ -Ionenkatalyse bei der Hydratisierung und Enolisierung von BTS auf eine gestörte Wasserstruktur in der Nähe der α -Carbonylgruppe zurück, wodurch der Protonenübergang zur α -CO-Gruppe erschwert wird. Nicht in allen der oben aufgeführten Fälle kann jedoch angenommen werden, dass eine stark hydratisierende Nachbargruppe die strukturelle Ordnung der Lösungsmittelmoleküle in der Umgebung der Carbonylgruppe so stark stört, dass zugesetzte H^+ -Ionen die Enolisierung nicht mehr katalysieren.

Bei der Mutarotation der Glucose fand Schmid²⁹ anhand der Aktivierungsgrößen der Reaktion, dass die unterschiedliche katalytische Aktivität einer Reihe von Säuren und Basen ausschliesslich entropischer Natur ist und einer speziellen Wasserkatalyse

zugeordnet werden kann. Auf der Grundlage dieses Modells erklärt sich zwanglos die fehlende Säurekatalyse bei der Enolisierung von Acetessigester.¹⁶

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass auch die Wasserkatalyse der Enolisierung von BTS-dialkylamiden von einer stark negativen Aktivierungsentropie begleitet wird. Die bedeutende Erhöhung der Enolisierungsgeschwindigkeit bei OH⁻-Ionenkatalyse wird in starkem Masse durch die Senkung der Aktivierungsentropie erreicht.³⁰

Neben der Kenntnis der Aktivierungsparameter der Enolisierung sollten auch Untersuchungen der Solvent-Deuterium-Isotopeneffekte Aufschluss über den Mechanismus der Keto-Enol-Umwandlung bei BTS-derivaten erwarten lassen. Erste Untersuchungen haben einen für diesen Reaktionstyp ungewöhnlich grossen Solvent-Deuterium-Isotopeneffekt der Wasserkatalyse von $k_{\text{H}_2\text{O}}/k_{\text{D}_2\text{O}} = 2.1$ ergeben.⁷

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(a) *Substanzen.* Die in dieser Arbeit verwendeten α -Ketosäureamide wurden nach in früheren Arbeiten beschriebenen Methoden dargestellt.⁸

Flüssigkeiten liessen sich durch Destillation i.V. und Ausfrieren reinigen und wurden stets frisch destilliert zu den Messungen eingesetzt. BTS-amid war durch Sublimation i.V. und anschliessender Kristallisation aus Benzol rein zu erhalten. Bei allen Substanzen war NMR-spektroskopisch und gaschromatographisch keine Verunreinigung feststellbar. Auf die Reinigung der Substanzen muss infolge der Reaktionsbedingungen (Ketonüberschuss) und den geringen Gesamtumsätzen an Substrat (ca 1–5%) bei Extrapolation auf $t = 0$ grosser Wert gelegt werden. BTS-amid, das nach verschiedenen Verfahren dargestellt wurde, zeigt in den Fehlergrenzen übereinstimmende Halogenierungskonstanten.

Eine Hydrolyse der BTS-amide in wässriger Lösung unter Reaktionsbedingungen wurde durch Leitfähigkeitsmessungen ausgeschlossen.

(b) *Apparaturen.* Zur potentiometrischen Verfolgung der Halogenierungsgeschwindigkeiten kam eine Titrationszusammenstellung in pH-stat-Schaltung der Firma Radiometer, Kopenhagen, zur Anwendung. Diese Anordnung besteht aus einem Titrator (TTT1), einem Schreiber (SBR2) und einer Büretteneinheit (SBU1) mit einer 0.5 ml Mikrokolbenbürette aus Glas.

Als Elektroden dienten eine Glaselektrode (G 202 C) und eine Kalomelektrode (K 4112). Der Titrationsbecher befand sich in einem thermostatiertem Wasserbad. Örtlicher Alkaliüberschuss bei der Titrantenzugabe wurde vermieden. Das Gesamtsystem war innerhalb der Dauer der Messung weitgehend frei von pH-Drift-Erscheinungen. Nach unseren Erfahrungen lassen sich mit einer sorgfältig geeichten Apparatur bei pH 4.5 noch Protonenbildungsraten von $ca 10^{-5} \text{ min}^{-1}$ hinreichend genau messen. Dazu muss allerdings das Reaktionsgefäss gut von der Aussenluft abgeschirmt werden, um saure Luftbestandteile fernzuhalten. Wir spülten zu diesem Zwecke das Reaktionsgefäss ständig mit einem langsamen Argonstrom. Etwa sich verflüchtigendes Halogen beeinflusste die Ergebnisse nicht merklich.

(c) *Durchführung der kinetischen Messungen.* Alle kinetischen Messungen wurden bei $25 \pm 0.1^\circ$ in wässrigen Lösungen bei einer Ionenstärke von $\mu = 0.5$ (NaCl) durchgeführt.

Der Versuch wurde durch Zugabe einer bestimmten Menge an wässriger Substratlösung zu einer temperierten Lösung des Halogens (ca $5 \cdot 10^{-3}$ molar) in 15 ml wässriger NaCl Lösung ($\mu = 0.5$) gestartet. Eine Änderung der Reihenfolge der Zugabe beeinflusst die erhaltenen Werte nicht. Bei nichtlinearen Titrationsprofilen wurde k_{e1} durch graphische Extrapolation auf $t = 0$ nach folgender Gleichung erhalten

$$k_{e1} = \frac{c'' \cdot d}{c} (\text{min}^{-1})$$

c = Amidkonzentration

c'' = Molarität des Titranten (0.01 m NaOH)

d = Zugabemenge an Titrant (l/min)

Sämtliche angegebenen Geschwindigkeitskonstanten sind Mittelwerte von mindestens 5–10 voneinander unabhängigen Messungen. Bei der spektralphotometrischen Ermittlung der Halogenierungskonstanten wurde nach Schellenberger und Hübner¹ verfahren.

(d) *Spektroskopische Messungen.* Die NMR-Spektren wurden an einem Varian HA 100 D Spektrometer bei 31° durch Frequenzsweep erhalten. Die genauen chemischen Verschiebungen der Signale waren mittels eines Frequenzzählers vom Typ Varian V 4315 zugänglich. Als externer Standard diente Hexamethyldisilan in einer Kapillare (i.D. 1.2 mm), das gleichzeitig das Locksignal lieferte. Bei allen Messungen kam die gleiche Kapillare zum Einsatz, eine Korrektur der chemischen Verschiebung für die diamagnetische Suszeptibilität erfolgte nicht. Alle Substanzen wurden in einer $5 \cdot 10^{-2}$ molaren Lösung in D_2O (99.76%, Isocommerz, Berlin) vermessen.

LITERATUR

- ¹ A. Schellenberger, G. Hübner, *Chem. Ber.* **98**, 1938 (1965)
- ² A. Schellenberger, G. Oehme, G. Hübner, *Ibid.* **98**, 3578 (1965)
- ³ W. J. Albery, R. P. Bell, A. L. Powell, *Trans. Faraday Soc.* **61**, 1194 (1965)
- ⁴ M. Oki, M. Hirota, *Bull. Chem. Soc. Japan* **37**, 213 (1964)
- ⁵ A. Schellenberger, G. Oehme, *Z. physik. Chem.* **227**, 112 (1964)
- ⁶ G. Oehme, G. Fischer, A. Schellenberger, *Chem. Ber.* **100**, 425 (1967)
- ⁷ G. Fischer, Dissertation, Universität Halle (1970)
- ⁸ G. Fischer, G. Oehme, A. Schellenberger, *Tetrahedron* **27**, 5683 (1971)
- ⁹ M. L. Ahrens, *Ber. Bunsenges. Physik. Chem.* **72**, 691 (1968)
- ¹⁰ A. Schellenberger, G. Fischer, *Z. Chem.* **8**, 460 (1968)
- ¹¹ A. Schellenberger, H. Lehmann, G. Oehme, *Ibid.* **8**, 144 (1968)
- ¹² J. K. Coward, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5339 (1969)
- ¹³ C. Rappe, *Acta Chem. Scand.* **20**, 2236 (1966)
- ¹⁴ G. Hübner, Diplomarbeit, Universität Halle (1964)
- ¹⁵ R. P. Bell, G. R. Hillier, J. W. Mansfield, O. G. Street, *J. Chem. Soc. B* 827 (1967)
- ¹⁶ H. Schmidt, H. Sofer, F. Miksovsky, *Z. physik. Chem. NF.* **54**, 166 (1967)
- ¹⁷ J. R. Hulett, *J. Chem. Soc.* 430 (1965)
- ¹⁸ C. Rappe, *Acta chem. Scand.* **21**, 1823 (1967)
- ¹⁹ J. E. Meany, *J. Physik. Chem.* **75**, 150 (1971)
- ²⁰ N. Hellstrom, S.-O. Almqvist, *J. Chem. Soc. B* 1396 (1971)
- ²¹ R. P. Bell, M. F. F. Ridgewell, *Proc. Roy. Soc. A.* **298**, 178 (1967)
- ²² z.B. R. P. Bell *The Proton in Chemistry*, Cornell University Press, New York, N.Y. (1959)
- ²³ C. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2850 (1941)
- ²⁴ R. P. Bell, J. Fluendy, *Trans. Faraday Soc.* **59**, 1623 (1963)
- ²⁵ J. Fluendy, *Ibid.* **59**, 1681 (1963)
- ²⁶ H. B. Watson, E. D. Yates, *J. Chem. Soc.* 1208 (1933)
- ²⁷ K. J. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **2**, 252 (1948)
- ²⁸ E. T. Harper, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5625 (1965)
- ²⁹ siehe z. B. H. Schmid, G. Bauer, *Mh. Chem.* **95**, 1781 (1964); **96**, 584, 1503, 1508, 1510 (1965); **97**, 168, 866 (1966)
- ³⁰ G. Fischer, A. Schellenberger, in Vorbereitung