

## Untersuchungen zum Substituenten- und Lösungsmiteleinfluß auf Solvolysereaktionen

### II. Der Einfluß polarer $\alpha$ -Substituenten auf die Geschwindigkeit der alkalischen Hydrolyse von heterocyclischen Amiden in Wasser bei verschiedenen Temperaturen

Von

J. BARTHEL und G. SCHMEER

Institut für physikalische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 1. April 1970)

Nach einer früher beschriebenen Methode<sup>1-3</sup> wurden die Geschwindigkeitskonstanten und die Aktivierungsgrößen der alkalischen Hydrolyse in Wasser von *N*-Acetylpyrrol, *N*-Acetylpyrazol und *N*-Acetylimidazol, *N*-(Methoxyacetyl)pyrazol und *N*-(Chloracetyl)pyrazol bestimmt. Der Substituenteneinfluß wird durch die Wechselwirkung des Substituenten mit dem Reaktionszentrum erklärt. Er ist, wie der Vergleich mit den entsprechenden Estern<sup>3</sup> zeigt, unabhängig von der Molekülgruppe, die bei der Hydrolyse abgespalten wird.

In der vorhergehenden Mitteilung<sup>3</sup> wurde der Einfluß von polaren Substituenten auf die Geschwindigkeit der basischen Hydrolyse von aliphatischen Estern diskutiert. In Fortführung dieser Arbeiten wird der Einfluß solcher Substituenten auf die Hydrolyse von Carbonamiden behandelt. Als Modellsubstanzen boten sich Verbindungen aus der von STAAB<sup>4</sup> beschriebenen Klasse der heterocyclischen Carbonamide (Acylazole) an, die im Gegensatz zu aliphatischen Amiden sehr rasch hydrolysieren. Bei der Diskussion des Substituenteneffektes war auch hier aus praktischen Gründen das Interesse darauf gerichtet, Sub-

---

<sup>1</sup> W. WALISCH und J. BARTHEL, Z. physik. Chem. Neue Folge **34** (1962) 38; **39** (1963) 235.

<sup>2</sup> J. BARTHEL und G. BÄDER, Z. physik. Chem. Neue Folge **48** (1966) 109.

<sup>3</sup> J. BARTHEL, G. BÄDER und G. SCHMEER, Z. physik. Chem. Neue Folge **62** (1968) 63.

<sup>4</sup> H. A. STAAB, Angew. Chem. **74** (1962) 407.

stanzen mit einer für eine vernünftige Beobachtungszeit hinreichend großen Hydrolysegeschwindigkeit zu untersuchen. Bisher wurde die alkalische Hydrolyse von solchen Carbonamiden noch nicht gemessen, lediglich bei STAAB<sup>5</sup> ist der Hinweis zu finden, daß Acetylazole mit zwei bis vier Stickstoffatomen im Ring in alkalischer Lösung unmeßbar schnell hydrolysieren.

### Experimentelle Ergebnisse

Die alkalische Hydrolyse von Acylazolen ist eine Reaktion 2. Ordnung und mit den gleichen Leitfähigkeitsmethoden wie die der alkalischen Esterhydrolyse<sup>3</sup> zu verfolgen. In vollständig verlaufener Reaktion liefert das Acylazol das Säureanion und die freie heterocyclische Komponente.

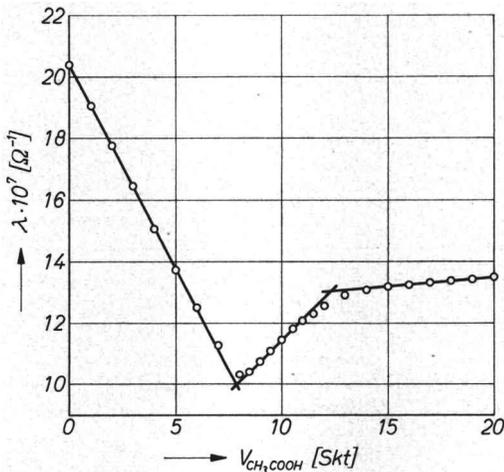


Abb. 1. Titration:  $\text{NaOH}$  ( $5 \cdot 10^{-4}$  [Mol/l]) + Imidazol ( $2,5 \cdot 10^{-4}$  [Mol/l]) mit  $\text{CH}_3\text{COOH}$  in Wasser

Zu den kinetischen Messungen wurden die in Dioxan (als Lösungsvermittler) gelösten Amide in Mengen von 10–20 [ $\mu\text{l}$ ] mit einer Hamilton-Spritze zur alkalischen, wäßrigen Lösung (50–100 [ml]  $\text{NaOH}$ ,  $5 \cdot 10^{-5}$ – $5 \cdot 10^{-3}$  [Mol/l]) zugesetzt. Alle Lösungen wurden unter Stickstoffatmosphäre angesetzt und die Messungen auch unter reinem Stickstoff durchgeführt (vgl.<sup>3</sup>). Der Basenüberschuß nach Ablauf der Reaktion wurde mit der entsprechenden Säure konduktometrisch titriert. Bei genügender Basenstärke der Aminkomponente erhält man

<sup>5</sup> H. A. STAAB, Chem. Ber. 89 (1956) 1927.

in der Titrationskurve (Abb. 1) neben dem Äquivalenzpunkt der Base auch den des heterocyclischen Amins. Der erste Knickpunkt in Abb. 1 entspricht der Basenkonzentration, der zweite der Summe von Basen- und Imidazolkonzentration.

Die untersuchten Acylpyrazole und Acetylimidazol wurden, teilweise erstmalig, nach der Methode von WIELAND und SCHNEIDER<sup>6</sup>, das Acetylpyrrol nach CIAMICIAN<sup>7</sup> dargestellt. Über die Synthese und Reindarstellung wird an anderer Stelle berichtet<sup>8</sup>. Die Siede- bzw. Schmelzpunkte sind zusammen mit den Brechungsindizes in Tab. 1 angegeben.

Tabelle 1. Brechungsindizes  $n_D^{20}$  und physikalische Daten der Amide

Substanz	$n_D^{20}$	Kp/Druck [°C]/[Torr]	Fp [°C]
N-Acetylpyrrol	1,5109	78/10	—
N-Acetylpyrazol	1,4929	51/10	—
N-(Methoxyacetyl)pyrazol	1,4959	82/1	—
N-(Chloracetyl)pyrazol	1,5270	64/1	—
N-Acetylimidazol	—	—	103,5

Tabelle 2. Geschwindigkeitskonstanten  $k$  in [l/Mol · min]

Substanz	5 [°C]	15 [°C]	25 [°C]	35 [°C]
N-Acetylpyrrol	32,5	52,5	83,7	134,2
N-Acetylpyrazol	1260	2320	4140	7390
N-(Methoxyacetyl)pyrazol	20300	36100	61900	101700
N-(Chloracetyl)pyrazol	216000	466000	928000	1750000
N-Acetylimidazol	5680	10360	18200	30500

Tabelle 3. Aktivierungsgrößen der Hydrolyse der Amide

Substanz	$\Delta G^\ddagger$ [Kcal/Mol]	$\Delta H^\ddagger$ [Kcal/Mol]	$-\Delta S^\ddagger$ [Cl/Mol]
N-Acetylpyrrol	17,1	7,5	32,5
N-Acetylpyrazol	14,9	9,4	17,8
N-(Methoxyacetyl)pyrazol	13,3	8,5	16,1
N-(Chloracetyl)pyrazol	11,7	9,8	6,5
N-Acetylimidazol	14,1	9,2	16,4

<sup>6</sup> TH. WIELAND und G. SCHNEIDER, Liebigs Ann. Chem. 580 (1953) 159.

<sup>7</sup> G. CIAMICIAN, Chem. Ber. 37 (1904) 4200.

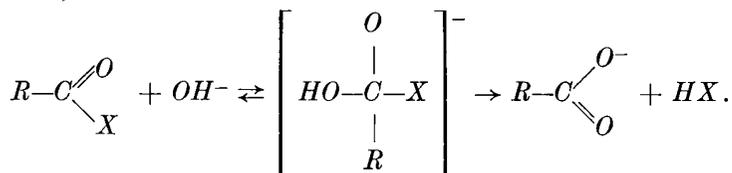
<sup>8</sup> J. BARTHEL und G. SCHMEER, Liebigs Ann. Chem. 738 (1970) 195.

Tab. 2 enthält die Geschwindigkeitskonstanten der Hydrolyse-reaktionen in Wasser bei verschiedenen Temperaturen. Die mittleren Fehler liegen bei Geschwindigkeitskonstanten  $k < 50$  unter 1% und steigen bei den größten Werten bis auf 5% an.

Die große Reaktionsfähigkeit (vgl. Tab. 2 und Tab. 3) der heterocyclischen Amide läßt sich durch die Beteiligung des freien Elektronen-paars des Amidstickstoffs an der Ringmesomerie erklären. Als Folge davon kann sich die Carbonamidmesomerie nicht ausbilden<sup>5</sup>.

### Diskussion der Ergebnisse

Die alkalische Hydrolyse der Carbonamide verläuft nach dem gleichen, von INGOLD<sup>9</sup> als  $B_{AC}^{2*}$  bezeichneten Mechanismus wie die der Ester,



( $R=CH_3$  oder polar substituierte Methylgruppe,  $X=OR'$  oder  $NR_2'$ ).

Damit muß sich der Einfluß polarer Substituenten auf die Hydrolyse von Estern und Amidn in gleicher Weise behandeln lassen. Die Verschiebung der Geschwindigkeitskonstante bei Einsatz eines substituierten Azols gegen die der entsprechenden unsubstituierten Verbindung (Index Null) ist wie bei den Estern mit einer Änderung der elektrostatischen Aktivierungsenergie verbunden<sup>3</sup>:

$$\ln k - \ln k_0 = \frac{1}{N \cdot k_B \cdot T} (\Delta G_{02}^\ddagger - \Delta G_2^\ddagger) = \frac{1}{N \cdot k_B \cdot T} \cdot \Delta G_{el}. \quad (1)$$

Die elektrostatischen Energien  $\Delta G_{02}^\ddagger$  bzw.  $\Delta G_2^\ddagger$  lassen sich über das Potential  $U(P) = U(r, \vartheta, \varphi)$  der Ladungsverteilung des polaren Amidmoleküls berechnen.

$$\Delta G_2^\ddagger = N \cdot e_0 \cdot z \cdot U(P_0) \text{ bzw. } \Delta G_{02}^\ddagger = N \cdot e_0 \cdot z \cdot U_0(P_0). \quad (2)$$

Der Punkt  $P_0(R, \theta, \Phi)$  ist die Koordinate, die das Hydroxylion mit der Ladung  $e_0 \cdot z$  im Zwischenkomplex hat.  $N$  ist die Loschmidt-Zahl und  $k_B$  die Boltzmann-Konstante.

\* Das Symbol  $B_{AC}^{2*}$  bedeutet: Basische Solvolyse unter Spaltung der C-O-Bindung der Acylgruppe in bimolekularer Reaktion.

<sup>9</sup> C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press, Ithaca N.Y. 1953.

Dieses Potential wurde bei allgemeiner Ladungsverteilung in einem Molekül hergeleitet [Gl. (8) in loc. cit.<sup>3</sup>]. Das Potential läßt sich für das vorliegende Problem zweckmäßig in einen Term, der dem Restmolekül zuzuordnen ist, und in einen Term, der vom Substituentendipol erzeugt wird, aufspalten [Gl. (10) in <sup>3</sup>]:

$$U(r, \vartheta, \varphi) = U_{\text{Dipol}} + U_{\text{Restm.}} = \left[ 1 - \frac{2\varepsilon - 2}{2\varepsilon + 1} \frac{r^3}{a^3} \right] \frac{\mu}{r^2} \cos \vartheta + \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{m=-j}^j b_j^{(m)} \left[ -\frac{(\varepsilon + 1)(j + 1)}{\varepsilon(j + 1) + j} \cdot \frac{r^j}{a^{2j+1}} + \frac{1}{r^{j+1}} \right] P_j^{(m)}(\cos \vartheta) e^{im\varphi}. \quad (3)$$

$\mu$  ist das Moment des Substituentendipols;  $\varepsilon$  die DK des als isotropes Medium angenommenen Lösungsmittels;  $a$  der Radius der dielektrischen Kugel, in die das polare Molekül eingebettet ist; die Koeffizienten  $b_j^{(m)}$  legen mit den Polynomen  $P_j^{(m)}(\cos \vartheta) e^{im\varphi}$  die Ladungsverteilung des Restmoleküls in bezug auf das vorgegebene Koordinatensystem, dessen Ursprung die Mitte der Substituentenbindung und dessen  $z$ -Achse die Richtung des Substituentendipols ist, fest. Das Potential des Restmoleküls wird bei Variation der Substituenten nicht verändert.

Das Potential des Substituentendipols, das bei der Differenzbildung in Gl. (1) nicht verschwindet, muß im Punkt  $P_0$  über alle möglichen Konfigurationen des Zwischenkomplexes gemittelt werden. Für den Verschiebungsansatz (1) ergibt sich damit die Formel [Gl. (13) in <sup>3</sup>]:

$$\begin{aligned} \ln k - \ln k_0 &= \frac{e_0 \cdot z}{k_B \cdot T} \cdot F(\varepsilon) [\mu_0 \overline{\cos \theta_0 / R_0^2} - \mu \overline{\cos \theta / R^2}] \\ &= \frac{e_0 \cdot z}{k_B \cdot T} \cdot F(\varepsilon) \Delta [\mu \overline{\cos \theta / R^2}]. \end{aligned} \quad (4)$$

Die Funktion

$$F(\varepsilon) = \left[ 1 - \frac{2\varepsilon - 2}{2\varepsilon + 1} \frac{R^3}{a^3} \right] \quad (5)$$

beschreibt den Einfluß des als homogenes Dielektrikum angenommenen Lösungsmittels. Es wird im folgenden gezeigt, daß diese Annahme für die Diskussion des Substituenteneffektes keine Einschränkung bedeutet.

Die Berechnung der in Gl. (4) erforderlichen Mittelwerte  $\overline{\cos \theta_0 / R_0^2}$  und  $\overline{\cos \theta / R^2}$  basiert auf der Darstellung des Zwischenkomplexes (Abb. 2) der Reaktion.

Die Amidgruppierung im Übergangszustand hat zusammen mit der C—C-Bindung, für die freie Drehbarkeit angenommen wird,

tetraedrische Struktur. Zur Mittelwertbildung wird die negative Ladung auf einen Kreis durch die beiden Sauerstoffatome und das Stickstoffatom verteilt. Eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Elektronegativität von Sauerstoff und Stickstoff verursacht nur eine Korrektur zweiter Ordnung, so daß alle Konfigurationen des Substituenten über der negativen Ladung mit gleichem statistischem Gewicht angenommen werden können.

$$\overline{(\cos \theta / R^2)} = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \cos \theta(\psi) / R^2(\psi) d\psi \text{ mit } \psi = \angle \widehat{kl}.$$

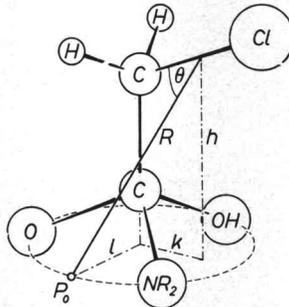
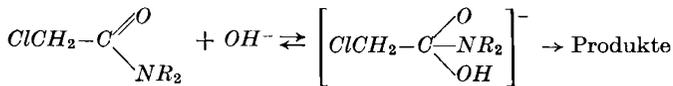


Abb. 2. Zwischenkomplex der Reaktion



Die Integration führt mit ausreichender Genauigkeit zu

$$\overline{(\cos \theta / R^2)} = (\cos \theta / R^2)_{\psi=\pi/2}.$$

Mit diesem Ergebnis werden die Substituentenparameter  $\Delta[\mu(\cos \theta / R^2)]$  der Tab. 4 aus den bekannten Bindungslängen und -winkeln<sup>10,11</sup> und den partiellen Momenten  $\mu^{12}$  gewonnen\*.

\* Berichtigung: In loc. cit.<sup>3</sup> S. 71 muß es heißen:

$$B^2 = (d_{C-C} + d_{C-O} \cdot \cos 70^\circ)^2 + l^2 - d_{C-X}^2/4.$$

<sup>10</sup> A. D. MITCHELL und L. C. CROSS (editors), Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions, London 1958.

<sup>11</sup> LANDOLT-BÖRNSTEIN, Zahlenwerte und Funktionen, Band I, Atom- und Molekularphysik, 2. Teil, Berlin 1951.

<sup>12</sup> LANDOLT-BÖRNSTEIN, Zahlenwerte und Funktionen, Band I, Atom- und Molekularphysik, 3. Teil, Berlin 1951.

Die Abhängigkeit  $\log(k/k_0) = f(\Delta[\mu(\overline{\cos\theta/R^2})])$  führt mit den Daten aus Tab. 4 in Übereinstimmung mit dem theoretischen Ansatz [Gl. (4)] zu einer linearen Funktion (Abb. 3). Darüber hinaus besitzt diese Funktion die gleiche Steigung, die bei der entsprechenden Darstellung der Ergebnisse der alkalischen Esterhydrolyse<sup>3</sup> gefunden wurde. Dieses Ergebnis ist in Gl. (4) begründet und zeigt, daß die Verschiebung der Geschwindigkeitskonstante aus der Variation der elektrostatischen Wechselwirkung vollständig erklärt wird. Die Be-

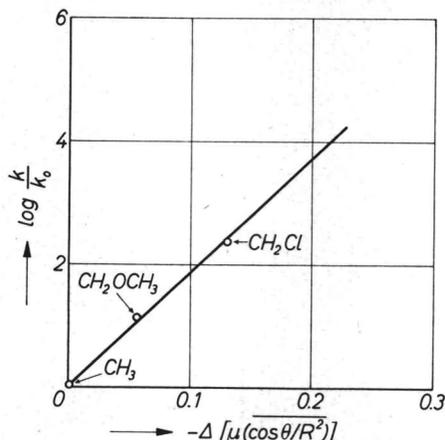


Abb. 3. Auftragung  $\log(k/k_0) = f(\Delta[\mu(\overline{\cos\theta/R^2})])$  für Pyrazolide

ziehung zwischen  $\log(k/k_0)$  und  $\Delta[\mu(\overline{\cos\theta/R^2})]$  gilt für alle Reaktionen, die über den Mechanismus  $B_{AC}^2$  ablaufen. Es sei darauf hingewiesen, daß das hier verwendete detaillierte Modell des Zwischenkomplexes es im Rahmen der elektrostatischen Theorie erlaubt, den Einfluß der

Tabelle 4. Substituentenparameter der Acylpyrazole  $R-\overset{O}{\parallel}C-N\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$

Rest R	C-X	$d_{C-X}$ [Å]	$\angle CCX$	$\mu_{C-X}$ [D]	$\Delta[\mu(\overline{\cos\theta/R^2})]$	$\log(k/k_0)$
CH <sub>3</sub>	C-H	1,09	109,5	-0,4	0,000	0,000
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C-O (O-CH <sub>3</sub> )	1,43	109 (105)	0,7 (1,1)	-0,056	1,112
CH <sub>2</sub> Cl	C-Cl	1,77	109,5	1,46	-0,131	2,361

Substituenten nur mit Größen ( $R, \theta, \mu$ ) zu beschreiben, die alle aus unabhängigen Messungen zugänglich sind, so daß die Parameter  $a$  und  $\varepsilon$  des elektrostatischen Modells, die keine direkt meßbaren Größen sind, nicht als Anpassungsparameter verwendet werden müssen. In früheren Arbeiten, die sich mit dem Einfluß des Lösungsmittels auf Hydrolyysereaktionen von Estern und Amidinen befassen und eine Ladungsverteilung im Zwischenkomplex berücksichtigen<sup>13-16</sup>, ist diese Trennung zwischen echten Strukturgrößen und Parametern,

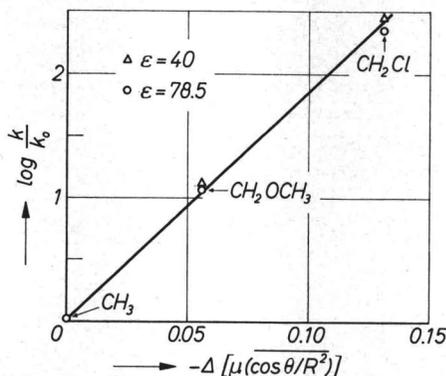


Abb. 4. Auftragung  $\log(k/k_0) = f(\Delta[\mu(\cos \theta/R^2)])$  für Ester bei variabler DK

die durch das elektrostatische Modell eingeführt werden müssen, nicht eingehalten. In diesen Diskussionen bleiben die elektrostatischen Modellparameter nicht unberücksichtigt, sondern werden zusätzlich als Anpassungsgrößen zur Beschreibung des Lösungsmiteleinflusses verwendet.

An der Form [Gl. (5)] der Funktion  $F(\varepsilon)$  kann man erkennen, daß der Einfluß von  $\varepsilon$  gering ist. Zur Überprüfung wurden drei Essigsäureester in Wasser-Dioxan-Gemischen verschiedener Dielektrizitätskonstante gemessen<sup>17</sup>. Abb. 4 zeigt den Einfluß der makroskopischen DK auf den Substituenteneffekt.

Die beiden Punkte begrenzen jeweils den DK-Bereich zwischen 78,5 und 40, in dem alle gemessenen Werte liegen. Der Einfluß der DK ist in der gleichen Größenordnung wie der Fehlerbereich des Substituenteneffektes, so daß der Einfluß des Substituenten in diesem DK-Bereich wäßriger Lösungen als in-

<sup>13</sup> J. E. POTTS, JR., und E. S. AMIS, J. Amer. chem. Soc. **71** (1949) 2112.

<sup>14</sup> J. E. QUINLAN und E. S. AMIS, J. Amer. chem. Soc. **77** (1955) 4187.

<sup>15</sup> G. J. NOLAN und E. S. AMIS, J. physic. Chem. **65** (1961) 1556.

<sup>16</sup> K. J. LAIDLER und P. A. LANDSKROENER, Trans. Faraday Soc. **52** (1956)

<sup>17</sup> G. SCHMEER, Dissertation, Saarbrücken 1970.

variant angenommen werden kann. Es ist deshalb für die Diskussion des Substituenteneffektes nicht notwendig, die DK, die in der Reaktionssphäre wirkt und die durch Nahwirkungskräfte beeinflusst sein kann, exakt zu kennen. Das rechtfertigt die Eingangshypothese über das Lösungsmittel als elektrostatisches Kontinuum.

Würde man für  $\epsilon$  die makroskopische DK des Lösungsmittels in Gl. (5) einsetzen, so ergäbe sich mit  $\epsilon = 78,5$  (Wasser,  $25^\circ\text{C}$ ) aus der Steigung der linearen Funktion (Abb. 3) über  $F'(\epsilon)$  ein Wert für den Radius  $a$  der dielektrischen Kugel, der um 11% größer als  $R$  ist. Mit  $\epsilon = 40$  (Wasser-Dioxan 43,5 Gew.-%,  $25^\circ\text{C}$ ) ergäbe sich ein um 10% größerer Wert. Diese Größenordnung kann als vernünftig angesehen werden, da ja das Hydroxylion nach der Modellvorstellung in die dielektrische Kugel eindringen soll. Man muß bei diesem Ergebnis beachten, daß ein konkreter Wert von  $a$  zur Diskussion des Substituenteneffektes nicht notwendig ist. In diesem Zusammenhang zeigt er lediglich, daß die für die Lösung der Poisson-Gleichung postulierte dielektrische Kugel, die nichts über die Molekülgestalt aussagt, zu den wirklichen Molekül- und Reaktionsparametern nicht in Widerspruch steht.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Arbeit durch eine Sachbeihilfe.