

Kurze Mitteilungen

Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende Kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht. Es werden auch Manuskripte aus dem Ausland angenommen

Kinetische Untersuchungen an der Reaktion von Cystin mit dem Sulfidion in alkalischer Lösung*

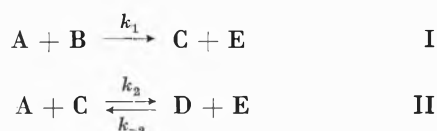
Summary

The reaction of cystine and sodium sulfide in alkaline solution was analysed by voltametric and spectrophotometric methods. The results conform with the suppositions of other authors, i. e. the reaction proceeds in two steps. The kinetic evaluation shows, that the first step determines the rate.

Einleitung

Die chemischen Reaktionen bei der Behandlung von Wolle mit Alkalien sind sehr ausführlich untersucht worden¹. Mehrere Zwischen- und Endprodukte wurden isoliert und dazugehörige Reaktionsabläufe postuliert. An einzelnen Teilsystemen wurden kinetische Messungen vorgenommen, ohne aber die Parameter, wie Reaktionsordnung und Molekularität, abzuklären.

Wir beschränken uns im folgenden auf die Teilreaktion des Cystins mit dem Sulfidion. Wie aus den Arbeiten anderer Autoren² hervorgeht, können folgende Reaktionschritte als wahrscheinlich angenommen werden:



A: Sulfidion, B: Cystin, C: organisches Disulfid RSS^- ,
D: Disulfidion S_2^{2-} , E: Cystein

Es handelt sich also um bimolekulare, konkurrierende Folgereaktionen³. Es ist nicht möglich, das formulierte organische Disulfid direkt nachzuweisen, doch wird aus dem Spektrum der Reaktionslösung auf die Entwicklung einer solchen Substanz geschlossen². Bei dem vorgegebenen Reaktionsschema stellt die Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten auch ohne Berücksichtigung der Rückreaktion von Reaktion II spezielle Probleme. Wie eine Betrachtung der chemischen und physikochemischen analytischen Methoden zeigt, ist eine genügend genaue Messung der einzelnen Komponenten mit großen Schwierigkeiten verbunden. In den bekannten Arbeiten

ist deshalb kein Versuch zur Ermittlung der kinetischen Parameter vorgenommen worden.

Bei unsern Versuchen wurden die Bedingungen so gewählt, daß diese ungefähr denjenigen bei der alkalischen Wollschädigung entsprechen, also kleine Ausgangskonzentrationen an Cystin und alkalisches Milieu. Die Ermittlung der Cystinkonzentration geschah mittels polarographischer Methode.

Experimentelles

Die Bestimmung der Cystinkonzentration erfolgte nach der polarographischen Methode von KOLTHOFF und BARNUM⁴. Das Arbeiten in saurer Lösung hat den Vorteil, daß Cystin und Cystein nebeneinander getrennt nachgewiesen werden können. Der Fehler der polarographischen Messung beträgt $\pm 5\%$.

Aus den alkalischen Reaktionslösungen wurden in bestimmten Zeitintervallen 3 ml entnommen, diese zu 25 ml 0,1-n HCl gegeben, mit HCl 2-n auf pH 1,5 eingestellt und schließlich 0,5 ml einer 10^{-2} molaren alkoholischen Thymollösung zutropft. Anschließend wurde in einer so vorbereiteten Lösung das Polarogramm aufgenommen und anhand einer Eichkurve die Cystinkonzentration bestimmt. Wie die bei 20°C durchgeführten Experimente zeigen, findet keine Hydrolyse des Cystins in alkalischer Lösung (pH = 13,8) statt. Ebenso konnte bei denselben Bedingungen kein Abbau des Cystins durch Zugabe von Cystein festgestellt werden. Bei höheren Temperaturen laufen entsprechende hydrolytische Spaltungen ab⁵.

Bei der eigentlichen Meßreihe wurde der vorgegebenen alkalischen Cystinlösung unter Konstanthalten des pH (13,8) Natriumsulfid zugefügt. Für die polarographischen Messungen stand ein Polarecord der Firma Metrohm AG, Herisau, zur Verfügung.

Die spektrographischen Messungen, im Bereich der Wellenlängen 300 bis 380 m μ aufgenommen, sind mit einem Spektralphotometer PMQ II der Firma Zeiß durchgeführt worden. Leider sind diese Messungen zur Erfassung des organischen Disulfidgehaltes durch die Anwesenheit von Polysulfiden, wie sie aus der Reaktion

* Eingegangen am 11. November 1968.

¹ H. ZAHN, *Chimia* 15 (1961) 378. R. L. ELLIOT, R. S. ASQUITH und M. A. HOBSON, *J. Textile Inst. Trans.* 51 (1960) 692. H. ZAHN und E. GOLDSCH, *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* 330 (1962) 38.

² G. S. RAO und G. GORIN, *J. Org. Chem.* 24 (1959) 749.

³ A. A. FROST und R. G. PEARSON, *Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen*, Verlag Chemie, Weinheim 1964.

⁴ I. M. KOLTHOFF und C. BARNUM, *J. Amer. Chem. Soc.* 63 (1941) 520.

⁵ Diss. E. GOLDSCH, Technische Hochschule Aachen, 1961.

entstehen, gestört und liefern keine Absolutwerte für die Konzentration des RSS^- . Trotzdem kann die Veränderung der Extinktion bei der Wellenlänge $335 \text{ m}\mu$ herbeigezogen werden², um den zeitlichen Verlauf der RSS^- -Konzentration festzuhalten (Abb. 3, Kurve B).

Ergebnisse und Diskussion

Die kinetische Auswertung des Systems bietet einige Probleme. Das Reaktionsschema mit konkurrierender Reaktionsfolge, belastet mit einer Gleichgewichtsreaktion, ist vom mathematischen Gesichtspunkt her schwierig zu erfassen³. Selbst wenn die Kinetik aller Reaktionsteilnehmer experimentell ermittelt werden könnte, was beim Sulfidabbau des Cystins nicht möglich ist, sind quantitative Behandlungen schwer durchzuführen.

Betrachten wir vorerst die Kinetik des Cystins, einer Komponente, die nur an der ersten Reaktion beteiligt ist. Die Resultate aus den Experimenten mit einem beliebigen Verhältnis der Anfangskonzentrationen von Cystin zu Sulfidion sind in der ersten Abbildung aufgeführt. Wie der Linearisierungsversuch nach stöchiometrischem Ansatz einer Reaktion zweiter Ordnung zeigt (Abb. 1), ist eine solche möglich, wenn zwei Sulfidionen auf ein Cystin angesetzt werden. Natürlich läßt sich nach dem allgemeinen Ansatz einer Reaktion zweiter Ordnung in einem einfach logarithmischen Maßstab immer eine Linearisierung erreichen.

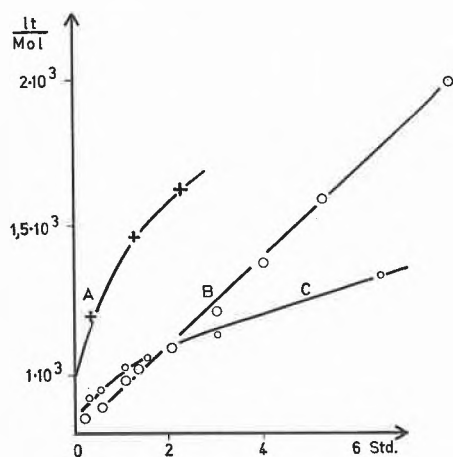


Abb. 1. Auswertung der kinetischen Messungen nach einer Reaktion zweiter Ordnung mit stöchiometrischem Ansatz

- A) $c_{\text{Cystin}} : c_{\text{S}_2^-} = 1 : 3,75$
- B) $c_{\text{Cystin}} : c_{\text{S}_2^-} = 1 : 2$
- C) $c_{\text{Cystin}} : c_{\text{S}_2^-} = 1 : 1$

Dieser einfache Test im Hinblick auf die Reaktionsordnung wird mittels der Fajanschen Methode, einer Bestimmung der Reaktionsordnung, geprüft. Wechselt man in stöchiometrischem Ansatz – hier 1 : 2 – die Anfangskonzentration c_0 und ermittelt die Halbwertszeit $t_{1/2}$, so kann im Diagramm $\log c_0 - \log t_{1/2}$ aus der Stei-

gung der Geraden die Reaktionsordnung leicht herausgelesen werden.

Es gilt die Beziehung:

$$\begin{aligned} \text{tg } \varphi &= 1 - n, \\ n &= \text{Reaktionsordnung.} \end{aligned}$$

Die nächste Abbildung zeigt die Resultate der Anwendung dieser Methode auf unsere Reaktion.

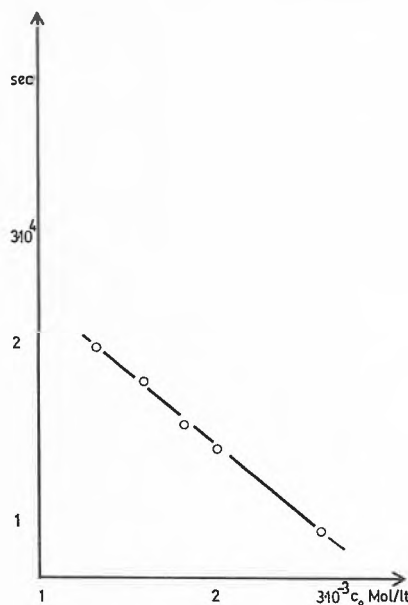


Abb. 2. Bestimmung der Reaktionsordnung. Abszisse: Anfangskonzentration des Cystins; Ordinate: Halbwertszeit

Es ergibt sich eine Reaktionsordnung von 1,9. Dies darf in Anbetracht der Voraussetzungen und der Fehlergrenzen als übereinstimmend mit einer geforderten Ordnung von 2 angesehen werden.

Diese experimentellen Tatsachen haben ihre Auswirkung auf das zweite Reaktionssystem. Mit dem Verbrauch von zwei Sulfidionen auf ein Cystin ist die Voraussetzung geschaffen, daß die zweite Reaktion ziemlich vollständig verlaufen muß und eine Rückreaktion bei den folgenden Auswertungen vernachlässigt werden kann.

Weitere Informationen über dieses Reaktionssystem liefert die spektrographische Ermittlung der Konzentrationsänderung des organischen Disulfides in Funktion der Zeit. Trotz der experimentellen Schwierigkeiten können die notwendigen Abschätzungen vorgenommen werden. Betrachten wir die zeitliche Abhängigkeit der Extinktion des organischen Disulfides (Abb. 3), so zeigt sich, daß nach 5 Std. die Konzentration des RSS^- maximal wird und sich mit zunehmender Reaktionsdauer nur noch wenig ändert. Diese Bedingung, in die Differentialgleichung für den Umsatz des RSS^- einbezogen, ergibt unter Vernachlässigung der Rückreaktion:

$$\frac{dc_C}{dt} = k_1 \cdot c_A \cdot c_B - k_2 \cdot c_A \cdot c_C \approx 0;$$

daraus wird das Verhältnis

$$\frac{k_1}{k_2} \approx \frac{c_C \text{ stationär}}{c_B}$$

Die Konzentration c_B aus dem polarographischen Experiment, bei einem Ansatz $c_{0B} = 1,25 \cdot 10^{-3}$ Mol/Liter ermittelt, beträgt nach 5 Std. $7 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter. Ohne

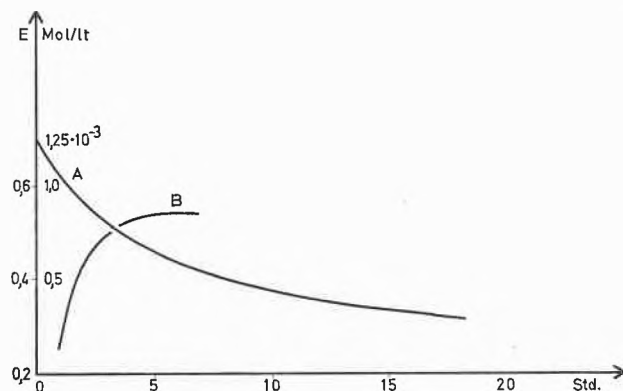


Abb. 3. Vergleich des zeitlichen Verlaufs der beiden konkurrierenden Folgereaktionen: A) Abbau des Cystins, B) Bildung des organischen Disulfides (E = Extinktion)

Berücksichtigung der Folgereaktion ergibt sich aus der Reaktionsgleichung I für $c_{0B} - c_B = c_C$ ein maximaler Wert von $5,5 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter, so daß $k_1 < k_2$ wird. Da aber, wie erwähnt, das Gleichgewicht der Reaktion II stark nach der rechten Seite verschoben ist und so c_C einen viel kleineren Wert als $5,5 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter annimmt, kann $k_1 \leq k_2$ angesetzt werden.

Unter diesen Voraussetzungen sieht die Lösung des kinetischen Problems bei stöchiometrischem Ansatz ($\frac{c_{0S^{2-}}}{2} = c_{0\text{Cystin}} \equiv c_{0B}$) für den Spezialfall $k_1 \leq k_2$ wie folgt aus:

$$c_{0B} \cdot k_1 \cdot t = \frac{1}{2} \left(\frac{c_{0B}}{c_B} - 1 \right),$$

also wie eine trimolekulare Reaktion zweiter Ordnung. Die aus dem polarographischen Experiment bestimmte Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_1 ergibt einen mittleren Wert von $(1,85 \pm 0,15) \cdot 10^{-2}$ Mol⁻¹ Liter sec⁻¹.

Über die Ermittlung von weiteren kinetischen Parametern, die bei der alkalischen Wollschädigung auftreten können, werden wir zu einem späteren Zeitpunkt berichten.

CH. ANGST und F. HÜGLI

Technikum Winterthur, Textilabteilung

Nouveaux dérivés alkylés et acétylés de carbonyles d'osmium*

Summary

The sodium salt $\text{Na}[\text{OsH}(\text{CO})_4]$ has been obtained in high yields by the reduction of $\text{OsH}_2(\text{CO})_4$ with sodium sand in tetrahydrofuran. The nuclear magnetic resonance and infrared spectra are in agreement with a symmetry C_{3v} and a metal-hydrogen bond.

This monosodium derivate is a strong nucleophilic reagent and reacts with methyl iodide to give the new alkyl compound: $\text{OsCH}_3\text{H}(\text{CO})_4$. Nmr and infrared spectra indicate a *cis*-octahedral structure for this substance.

Methylhydridotetracarbonylosmium could not be isolated in a pure state; at room temperature it decomposes very rapidly with evolution of methane. On addition of triphenylphosphine or methyl iodide the decomposition is promoted; $\text{Os}(\text{CO})_4\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ and $\text{OsCH}_3\text{I}(\text{CO})_4$ are formed.

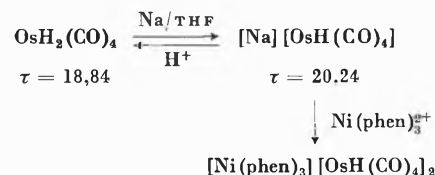
The reaction of $\text{OsBr}_2(\text{CO})_4$ with methyl magnesium bromide was also investigated. The salt $[\text{MgBr}]_2[\text{Os}(\text{COCH}_3)_2\text{Br}_2(\text{CO})_2]$ was obtained.

Infrared and nmr data suggest an all *cis*-configuration for the anion $[\text{Os}(\text{COCH}_3)_2\text{Br}_2(\text{CO})_2]^{2-}$.

Dans la triade Fe, Ru et Os, les complexes carbonylés avec une liaison métal-carbone du type σ , décrits dans la littérature sont rares et ceux de l'osmium plus particulièrement sont encore inconnus. C'est ce qui a stimulé notre intérêt pour ce type de composés¹ et la synthèse

relativement facile du dihydruure tétracarbonylé d'osmium^{2,3}, $\text{OsH}_2(\text{CO})_4$, nous a incités à choisir ce dérivé comme produit de départ pour nos recherches.

En réduisant le dihydruure $\text{OsH}_2(\text{CO})_4$ avec du sodium granulé dans un solvant inerte comme le tétrahydrofurane (THF) le sel de sodium $[\text{Na}][\text{OsH}(\text{CO})_4]$ a été obtenu:



L'existence en solution de ce monoanion a été confirmée par des spectres rmn et infrarouges. Le spectre rmn donne un seul pic à $20,24\tau$ et par acidification ce signal est shifté vers $18,84\tau$, absorption caractéristique de $\text{OsH}_2(\text{CO})_4$.

Dans l'infrarouge vers 2000 cm^{-1} 4 bandes d'absorption ont été observées: 2010 cm^{-1} (moyenne), 1949 cm^{-1} (forte), 1881 cm^{-1} (très forte) et 1848 cm^{-1} (forte). Ce

* Publication préliminaire présentée à la Session d'hiver de la Société suisse de chimie à Neuchâtel, 15 février 1969.

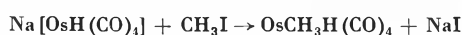
¹ F. L'ÉPLATTENIER, *Inorg. Chem.* (sous presse).

² F. CALDERAZZO et F. L'ÉPLATTENIER, *Inorg. Chem.* 6 (1967) 1220.

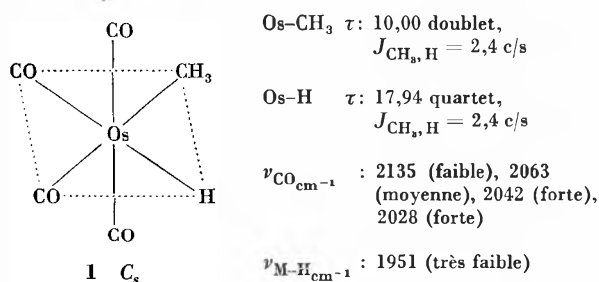
³ F. L'ÉPLATTENIER et F. CALDERAZZO, *Inorg. Chem.* 6 (1967) 2092.

spectre est tout à fait conforme à celui de $[\text{FeH}(\text{CO})_4]^-$ publié par THOMAS⁴, qui avait attribué une structure bipyramidale trigonale de symétrie moléculaire C_{3v} à ce composé avec une liaison fer-hydrogène. La présence du monoanion $[\text{OsH}(\text{CO})_4]^-$ dans ces solutions de réduction du dihydrure est aussi confirmée par la synthèse de ce complexe $[\text{Ni}(\text{phen})_3][\text{OsH}(\text{CO})_4]_2$, obtenu par addition d'une solution aqueuse de $\text{Ni}(\text{phen})_3^{2+}$ et d'une solution de $[\text{OsH}(\text{CO})_4]^-$ dans THF.

Ce sel de sodium $\text{Na}[\text{OsH}(\text{CO})_4]$ se comporte comme un nucléophile très actif et réagit avec du iodure de méthyle par exemple pour donner $\text{OsCH}_3\text{H}(\text{CO})_4$:



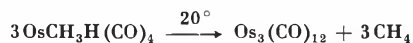
Cet hydrure méthylé n'a pas pu être isolé à l'état pur en raison de son instabilité thermique; mais son existence et sa structure en solution ont pu être démontrées à l'aide de spectres infrarouges et rmn.



Dans le spectre rmn de $\text{OsCH}_3\text{H}(\text{CO})_4$ en solution dans THF, on observe un doublet à 10,00 τ avec une constante de couplage $J_{\text{CH}_3, \text{H}} = 2,4 \text{ c/s}$, attribué aux hydrogènes du groupement méthyle et un quartet à champ élevé ($\tau = 17,94$; $J_{\text{CH}_3, \text{H}} = 2,4 \text{ c/s}$) signal caractéristique pour un hydrogène coordonné à un métal de transition.

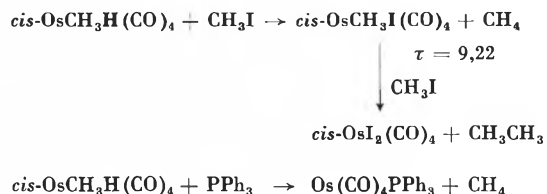
Le rapport des surfaces intégrées pour ces différents types d'hydrogènes (3:1) confirme la présence d'un groupement méthyle pour chaque hydrogène relié directement à l'osmium. Dans l'infrarouge, aux alentours de 2000 cm^{-1} , on observe cinq bandes d'absorptions; ceci est conforme à une symétrie moléculaire C_s , c'est-à-dire à la formation du dérivé *cis*. En effet, le spectre d'un tel isomère doit se présenter sous la forme de quatre bandes fondamentales d'extension C-O ($3A' + A''$) et d'une bande fondamentale d'extension métal-hydrogène (A'). Par comparaison avec le spectre de $\text{OsH}_2(\text{CO})_4$ et en raison de sa faible intensité, la bande à 1951 cm^{-1} a été attribuée à une vibration d'extension métal-hydrogène.

Thermiquement, cet hydrure méthylé d'osmium est nettement moins stable que $\text{OsH}_2(\text{CO})_4$. A 20° , il se décompose assez rapidement avec dégagement de méthane:

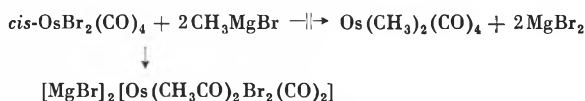


⁴ J. P. THOMAS, Ph. D. Thesis, Purdue University, June 1962.

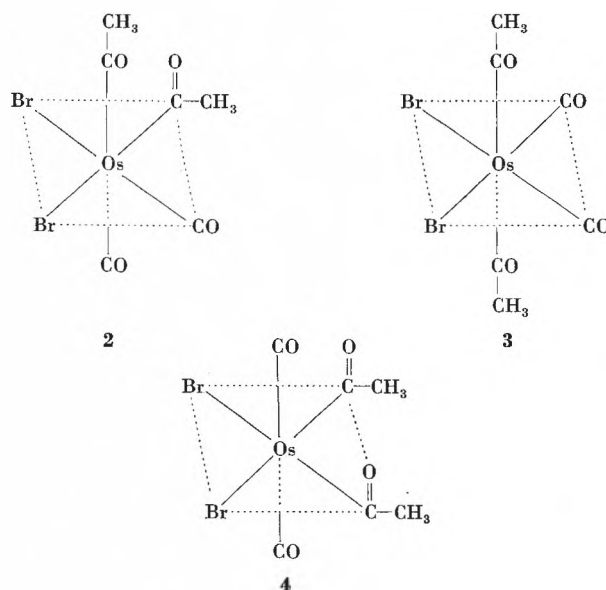
Cette décomposition est fortement accélérée en présence de nucléophiles. L'iodure de méthyle ou la triphénylphosphine (PPh_3) provoque un dégagement très rapide de méthane à température ambiante avec la formation de $\text{OsCH}_3\text{I}(\text{CO})_4$ et des traces de diiodure $\text{OsI}_2(\text{CO})_4$ ou du dérivé monosubstitué $\text{Os}(\text{CO})_4\text{PPh}_3$, déjà décrit précédemment⁵:



Une méthode courante de synthèse de dérivés alkylés ou arylés de métaux de transition est la réaction d'un halogénure métallique avec un réactif de GRIGNARD⁶. Cependant, la réaction du dibromure tétracarbonylé d'osmium avec le bromure de méthylmagnésium ne donne pas un dérivé méthylé d'osmium comme prévu, mais un anion acétylé, comme indiqué ci-dessous:



La grande réactivité électrophilique des carbones des fonctions acétyles provoque une addition nucléophile du GRIGNARD sur ces fonctions carbonyles, sans rupture de la liaison osmium-brome. Les deux bromes restant en position *cis* comme dans le produit de départ, trois isomères géométriques sont encore possibles pour un tel dérivé:



⁵ F. L'ÉPLATTENIER et F. CALDERAZZO, *Inorg. Chem.* 7 (1968) 1290.

⁶ M. L. H. GREEN, *Organometallic Compounds, Vol. 2: The Transition Elements*, 3^e édition, Methuen, Londres 1968.

Le spectre rmn avec deux singulets d'intensité égale à 7,39 τ et 7,63 τ , suggère la présence de deux groupements acétyles non-équivalents. Les structures 3 et 4 sont donc exclues. La structure 2 est aussi en accord avec le spectre infrarouge: deux bandes d'extension C-O d'intensité comparable à 2022 cm^{-1} et 1935 cm^{-1} . Pour le groupement CO de la fonction acétyle, une seule bande assez large à 1552 cm^{-1} est observée.

La position relativement basse de cette vibration, qui est comparable à celle obtenue pour



indique une délocalisation partielle de la charge anionique sur les groupements acétyles.

F. L'EPLATTENIER

Institut de chimie, Université de Neuchâtel, 2000 Neuchâtel

⁷ F. CALDERAZZO et K. NOACK, *J. Organomet. Chem.* 4 (1965) 250.

Das Potential in der Umgebung einer Ionenladung in wässrigen Elektrolytlösungen*

Summary

The exchange of a proton (or of the ion CH_3Hg^+) between two donors differing by an electric charge only (Fig. 1, 2) is governed exclusively by electrostatic forces, and ΔG of such a process gives some experimental information on the effective dielectric constant ϵ_e to be used in considering the interaction of ions in solution. The enthalpy change ΔH of the proton transfer process on the other hand is dependent not only on ϵ_e , but also on $\partial\epsilon_e/\partial T$. The results (Fig. 3 and 4) explain the fact that ion association due to electrostatic forces (hard donors and acceptors) are entropy controlled mainly.

Schon 1923 postulierte N. BJERRUM¹, daß die beiden Aciditätskonstanten einer symmetrischen Dicarbonsäure deshalb voneinander verschieden seien, weil das zweite Wasserstoffion von der negativen Ladung wegtransportiert werden muß, welche bei der ersten Dissoziation auf der Molekel zurückbleibt. Ganz allgemein verlassen die H^+ zweiprotoniger Säuren die Molekel stufenweise, unabhängig vom Ladungszustand der Säure, was vor allem darauf zurückzuführen ist, daß das erste die Säuremolekel verlassende Proton im Felde des zweiten, das zweite aber nicht im Felde des ersten wegtransportiert wird.

Beim Vergleich der beiden Dissoziationsschritte betrachtet man zwei Protonendonatoren I und II, die sich durch eine Ionenladung voneinander unterscheiden:

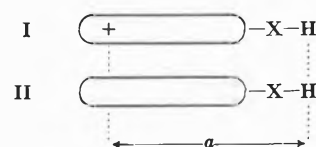


Abb. 1

Wenn die aciden Gruppen von I und II völlig identisch sind in bezug auf die Bindungsenergie für das acide Proton, so mißt ihr pK -Unterschied die Energie, welche beim Wegtransport des H^+ von der Ionenladung aus dem Abstand a ins Unendliche zu gewinnen ist. Der pK -

Unterschied ist deshalb auch ein Maß für das Potential der Ionenladung am Ort des aciden Protons². Die beiden sich um eine Ionenladung unterscheidenden Säuren müssen dabei nicht unbedingt die Dissoziationsstufen derselben zweiprotonigen Säure sein.

Carbonsäuren sind eher ungünstig für derartige Betrachtungen, weil die Deprotonierung von $-\text{COOH}$ zur symmetrisch gebauten Carboxylatgruppe führt, ein Vorgang, der mit einer Verlagerung von Elektronendichte verbunden ist. Bei der Deprotonierung einer Ammoniumgruppe ($-\text{NH}_3^+ \rightarrow -\text{NH}_2$) oder eines Mercaptans ($-\text{SH} \rightarrow -\text{S}^-$) kann man mit viel größerer Berechtigung annehmen, daß lediglich das Proton das Orbital verläßt und die Elektronendichteverteilung sich dabei nur unwesentlich ändert. Anstatt die Stabilität von zwei Protonkomplexen wie I und II kann man auch diejenige zweier Metallkomplexe vergleichen, die sich um eine Ionenladung voneinander unterscheiden³. Günstig sind in dieser Beziehung Methylquecksilberkomplexe, weil CH_3-Hg^+ , wie H^+ , nur eine einzige Koordinationsstelle betätigt⁴.

An folgenden Säurepaaren wurden die Verhältnisse studiert:

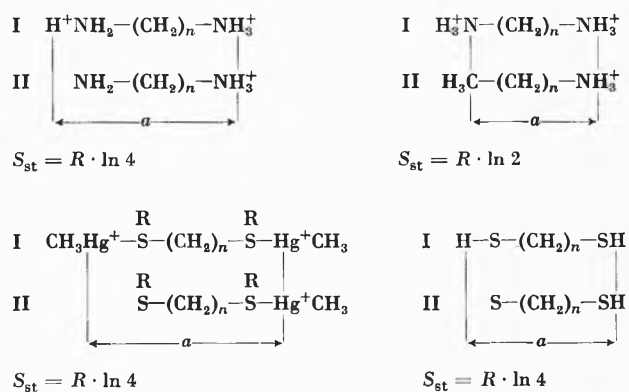


Abb. 2

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 15. Februar 1969 in Neuenburg.

¹ N. BJERRUM, *Z. physik. Chem.* 106 (1923) 219.

² G. SCHWARZENBACH, *Z. physik. Chem.* 176 (1936) 133.

³ G. SCHWARZENBACH und W. SCHNEIDER, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 1931.

⁴ M. SCHELLENBERG, Diss. ETH 3408 (1963).

Mit ΔG , ΔS und ΔH bezeichnen wir den Unterschied der thermodynamischen Daten der beiden zu vergleichenden Säuren I und II:

$$\begin{aligned} \Delta G &= -2,305 \cdot R \cdot T \cdot (pK_I - pK_{II}) \\ \Delta S &= \Delta S_I - \Delta S_{II} \\ \Delta H &= \Delta H_I - \Delta H_{II} \end{aligned}$$

Die elektrische Arbeit zum Wegtransport eines Ions der Ladung $+e$ (H^+ oder CH_3Hg^+) von der Ladung, um die sich die Glieder eines Paares voneinander unterscheiden (ebenfalls eine Elektronenladung $+e$), beträgt pro Mol:

$$A_{el} = N \cdot \frac{e^2}{a \cdot \epsilon_e} \quad (1)$$

Damit erhalten wir für die thermodynamischen Größen:

$$\Delta G = -T \cdot S_{st} - A_{el} \quad (2)$$

$$\Delta S = S_{st} - A_{el} \cdot \left(\frac{1}{\epsilon_e} \cdot \frac{\partial \epsilon_e}{\partial T} \right) \quad (3)$$

$$\Delta H = -A_{el} \cdot \left(1 + \frac{T}{\epsilon_e} \cdot \frac{\partial \epsilon_e}{\partial T} \right) \quad (4)$$

wobei der statistische Faktor S_{st} den Unterschied der Anzahl der aciden und basischen Gruppen in I und II bzw. deren Dissoziationsprodukte berücksichtigt.

Als Dielektrizitätskonstante (DK) für die Berechnung von A_{el} darf in Gleichung (1) nicht einfach die makroskopische DK ϵ von etwa 80 eingesetzt werden, sondern eine effektive DK ϵ_e , die wesentlich kleiner sein muß als ϵ , wegen der in den starken Feldern in der Umgebung der Ionenladung eintretenden dielektrischen Sättigungserscheinungen, deren theoretische Behandlung auf bisher nicht überwundene Schwierigkeiten stößt^{5,6}. Mit (2) läßt sich nun aber A_{el} experimentell gewinnen und mit (1) auch ein empirischer Wert für ϵ_e erhalten. Die Reaktionsenthalpie ΔH des Proton- bzw. CH_3Hg^+ -Austausches zwischen der Säure I und der zu II korrespondierenden Base liefert uns mit (4) auch die Temperaturabhängigkeit der effektiven DK.

Die Resultate haben folgendes ergeben:

1. Wenn man ϵ_e als Funktion von a aufträgt, erhält man mit allen vier Paaren (Abb.2) dieselbe Kurve (Abb.3 und Zitat²).
2. Die effektive DK sinkt ab von 80 auf etwa 17, wenn der Abstand a von 15 auf 4,5 Å zurückgeht (Abb.3).
3. Die Temperaturabhängigkeit von ϵ_e ist negativ, aber numerisch sehr viel kleiner als diejenige der Makro-DK (Abb.4): $-0,25$ bei $a \approx 10$ Å; $-0,04$ bei $a = 4,5$ Å; im Vergleich zu $\partial \epsilon / \partial T = -0,386$ (20°) für die Makro-DK.

⁵ H.SACK, *Physik. Z.* 27 (1926) 206, 28 (1927) 199.

⁶ J.B.HASTED *et al.*, *J. Chem. Physics* 16 (1948) 1, 11.

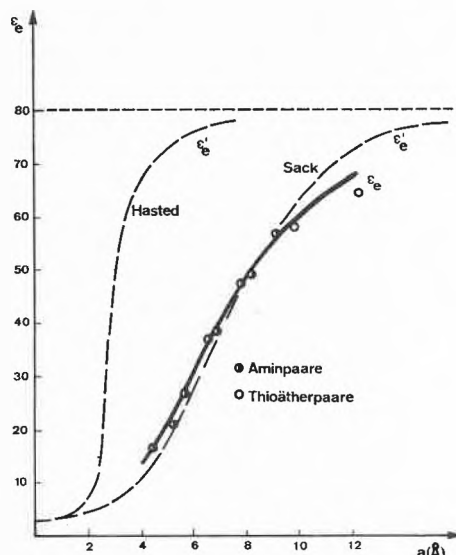


Abb.3. Die effektive Dielektrizitätskonstante ϵ_e als Funktion des Abstandes von einer Ionenladung. Die Werte ϵ_e sind mit Modellvorstellungen berechnet zur Deutung der durch Elektrolyte bewirkten Verkleinerung der Dielektrizitätskonstante von Wasser^{5,6}. Man beachte, daß ϵ_e und ϵ'_e verschieden definiert sind*

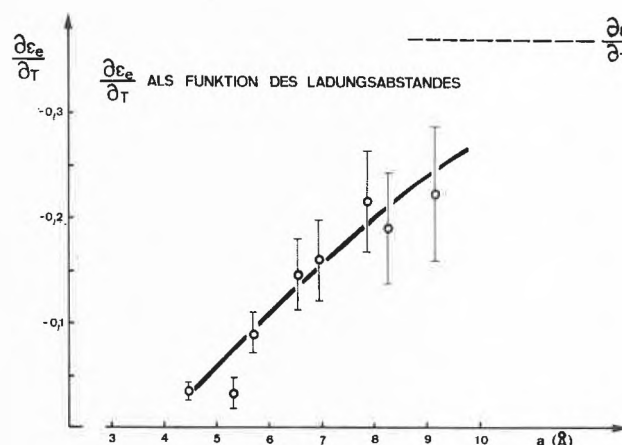


Abb.4. Die Temperaturabhängigkeit der effektiven Dielektrizitätskonstanten. Die Unsicherheit der Meßdaten ist durch die Länge der senkrechten Striche angedeutet. Sie ist deshalb so groß, weil $\partial \epsilon_e / \partial T$ aus der Differenz zweier Zahlen ähnlicher Größe erhalten wird (Gleichung 4)

4. Wenn man die Makro-DK einsetzt, erhält man für den Klammerausdruck der Gleichung (4) $-0,4$, so daß ΔH positiv wird und numerisch etwa 40% von ΔG ausmachen sollte. Das Experiment zeigt aber, daß ΔH

* ϵ'_e mißt die Polarisierbarkeit des Lösungsmittels im Abstand a (s. Zitate⁵ und ⁶), so daß folgende Beziehung gilt:

$$\int_{a=\infty}^a \frac{e^2}{\epsilon'_e \cdot a^2} \cdot da = \frac{e^2}{\epsilon_e \cdot a}$$

Da ϵ'_e eine Funktion von a ist, sind ϵ'_e und ϵ_e nicht identisch; vielmehr muß ϵ_e größer sein als ϵ'_e . Daß man experimentell findet, daß ϵ_e eher kleiner ist als ϵ'_e , kommt davon her, daß zwischen den beiden sich beeinflussenden Ionenladungen der Säurepaare sich die Kohlenwasserstoffkette befindet (s. Abb. 1).

nur wenig von Null abweicht, weil $(-\partial \epsilon_e / \partial T)$ mit abnehmendem Abstand a prozentual rascher kleiner wird als ϵ_e , so daß gilt:

$$\frac{T}{\epsilon_e} \cdot \frac{\partial \epsilon_e}{\partial T} \approx -1.$$

5. Die beiden Ionenladungen der Säure I beeinflussen sich wegen dem organischen Träger, auf welchem sie sitzen, stärker, als wenn sich lediglich das Lösungsmittel dazwischen befände. Wenn der Träger voluminöser gemacht wird, so sinkt bei gleichbleibendem Abstand sowohl ϵ_e als auch $-\partial \epsilon_e / \partial T$.

6. Diese Befunde sind zum Verständnis der lediglich durch Coulomb-Kräfte bedingten Komplexbildung von Bedeutung. Es ist gut bekannt, daß solche Assoziatbildungen schwach exotherm oder schwach endotherm sein können ($\Delta H \approx 0$) und daß das Addukt seine Bildung vor allem einer großen positiven Reaktionsentropie verdankt⁷.

TH. LANDIS und G. SCHWARZENBACH

Laboratorium für Anorganische Chemie der ETH, Zürich

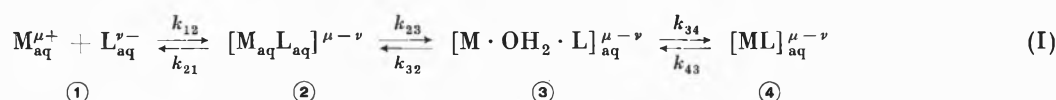
⁷ S. AERLAND, *Helv. Chim. Acta* 50 (1967) 306.

Die Substitutionslabilität der Metall(III)-aquoionen*

Summary

The rare earth metal ions show a characteristic nonlinear correlation between $\log k_{34}$ (k_{34} : rate constant of the water substitution in the inner coordination sphere) and the reciprocal ionic radius. Similar correlations with thermodynamic parameters are found and discussed in terms of the structure of the aquo ions.

Mittels der von EIGEN und Mitarbeitern¹ entwickelten chemischen Relaxationsmethoden ist es gelungen, grundlegende Fragen über Eigenschaften von Metallionen in Lösung zu beantworten. Es ist möglich geworden, auch von labilen Komplexen das dynamische Verhalten quantitativ zu erfassen. So konnte u. a. der Mechanismus der Metallkomplexbildung im Prinzip aufgeklärt werden.



EIGEN und TAMM² haben gefunden, daß bei der Reaktion eines Metallions mit einem Komplexbildner L die H₂O-Moleküle in den verschiedenen Koordinationsschalen stufenweise substituiert werden [siehe Reaktionsschema (I)]. Im allgemeinen ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Substitution in der inneren Koordinationsschale des Metallions. Die Geschwindigkeit dieses Schrittes (③ → ④) ist charakteristisch für das Metallion, jedoch weitgehend unabhängig von der Natur des substituierenden Liganden, da hier offenbar ein dissoziativer Mechanismus bevorzugt wird. Die cha-

rakteristische Geschwindigkeitskonstante für die H₂O-Substitution (k_{34}) ist mit der Bruttogeschwindigkeitskonstante \vec{k} durch die Gleichgewichtskonstante K_{13} für die Besetzung der benachbarten Koordinationsschale verknüpft (Gleichgewicht ① ⇌ ③), und es gilt in vielen Fällen: $\vec{k} = K_{13} \cdot k_{34}$.

Bei den Metallionen mit edelgasähnlicher Elektronenkonfiguration ist ein einfacher Zusammenhang zwischen k_{34} und dem Radius sowie der Ladung des Metallions festgestellt worden³. Je kleiner der Radius und je höher die Ladung des Metallions, um so fester sind die zu substituierenden H₂O-Moleküle gebunden, um so langsamer erfolgt daher ihre Substitution. Beim Vorliegen elektrostatischer Wechselwirkung zwischen Metallion und H₂O

ist es verständlich, wenn in einem beschränkten Bereich eine lineare Abhängigkeit zwischen $\log k_{34}$ und dem reziproken Ionenradius r besteht. Mit dieser einfachen Regel³ kann die Substitutionslabilität der Alkaliionen, der zweiwertigen d^0 -, d^5 - und d^{10} -Kationen erstaunlich gut beschrieben werden. Es schien zunächst, daß sie auch auf die dreiwertigen Metallionen anwendbar sei. Die k_{34} -Werte der kleinen M(III)-Aquoionen wie Al ($\approx 1 \text{ sec}^{-1}$), Fe ($\approx 10^2 \text{ sec}^{-1}$) und Ga ($\approx 10^3 \text{ sec}^{-1}$) entsprechen nämlich tatsächlich den Erwartungen dieser Regel.

Die Grenzen dieser Regel konnten anhand der Untersuchung der Substitutionslabilität der Ionen der Seltenen Erden aufgezeigt werden⁴. Die dreiwertigen Lanthaniden, deren Ionenradien mit zunehmender Ord-

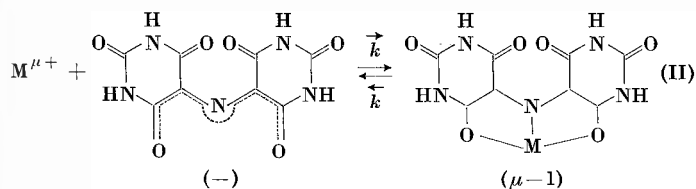
* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 15. Februar 1969 in Neuenburg.

¹ M. EIGEN und L. DE MAEYER, in *Technique of Organic Chemistry* (A. WEISSBERGER, Ed.), 2nd edition, Vol. VIII/2, Interscience, New York 1963.

² M. EIGEN und K. TAMM, *Ber. Bunsenges. physik. Chem.* 66 (1962) 107.

³ M. EIGEN, *Ber. Bunsenges. physik. Chem.* 67 (1963) 753; *Pure Appl. Chem.* 6 (1963) 97.

⁴ G. GEIER, *Ber. Bunsenges. physik. Chem.* 69 (1965) 617; *Helv. Chim. Acta* 51 (1968) 94.



nungszahl kontinuierlich kleiner werden, eignen sich wie sonst keine andere Metallgruppe ganz besonders gut zur systematischen Untersuchung des Einflusses der Ionengröße auf das komplexchemische Verhalten. Es hat sich herausgestellt, daß das Murexid-System (II) bestens geeignet ist zur Bestimmung der charakteristischen Geschwindigkeitskonstante⁴. Der Farbstoff Murexid bildet mit den Metallionen verschieden gefärbte Komplexe. Der Relaxationsvorgang kann deshalb mittels einer Temperatursprung-Apparatur direkt optisch verfolgt werden. In Abb. 1 sind die Bruttogeschwindigkeitskonstanten ($\log k$) in Funktion des reziproken Ionenradius aufgetragen.

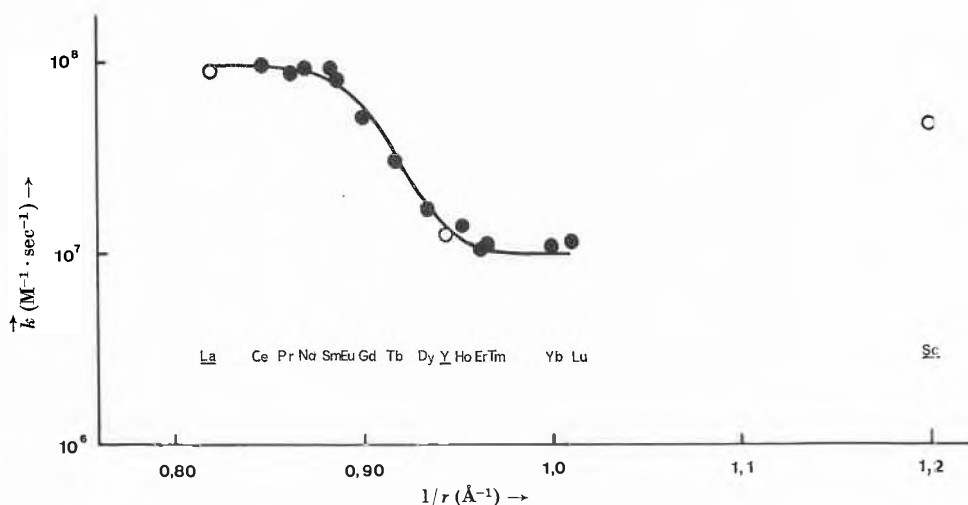


Abb. 1. Geschwindigkeitskonstante $\log k$ als Funktion des reziproken Ionenradius (nach GOLDSCHMIDT)

Aufgrund elektrostatischer Betrachtungen kann abgeschätzt werden, daß K_{13} für alle Lanthaniden etwa 1 beträgt. Die numerischen Werte für k_{34} sind deshalb etwa von derselben Größe wie die experimentell bestimmbaren \vec{k} -Werte.

An diesen Konstanten sind drei Aspekte bemerkenswert:

1. Im Gegensatz zur Ladung-Radius-Regel reagieren diese dreiwertigen Metallionen wesentlich schneller als zweiwertige d^0 - und d^5 -Kationen mit vergleichbarem Ionenradius (Mg^{2+} : $r = 0,78 \text{ \AA}$, $k_{34} \approx 10^5 \text{ sec}^{-1}$; Mn^{2+} : $r = 0,91 \text{ \AA}$, $k_{34} \approx 4 \cdot 10^6 \text{ sec}^{-1}$). Vor allem Sc^{3+} und die schweren Lanthaniden reagieren um Größenordnungen schneller als erwartet.
2. Die Geschwindigkeitskonstanten variieren über diesen relativ großen Ionenradienbereich nur innerhalb einer Größenordnung.
3. Die Geschwindigkeitskonstanten stehen in keiner einfachen Beziehung zum Ionenradius.

Es konnte inzwischen bestätigt werden, daß diese Geschwindigkeitskonstanten tatsächlich für die Lanthaniden charakteristisch sind und nicht wesentlich vom Murexid abhängen. Die H_2O -Austauschgeschwindigkeitskonstanten ($O^{17}\text{-NMR}$) sind von derselben Größenordnung⁵ wie die entsprechenden k_{34} -Werte. Außerdem sind die k -Werte für die Liganden Oxalat⁶ und Anthranilat⁷ von derselben Größenordnung und verlaufen innerhalb der Lanthanidenreihe ähnlich wie beim Murexid. Wir konnten auch zeigen, daß die Koordinationszahl der Lanthaniden in den Aquoionen konstant ist und wahrscheinlich 9 beträgt⁸.

Der scheinbar eigentümliche Verlauf der H_2O -Substitutionsgeschwindigkeitskonstanten kann folgendermaßen gedeutet werden. Die Labilisierung der Koordinationsschale der dreiwertigen Seltenen Erden ist eine direkte Folge der erhöhten Koordinationszahl. Die benötigte Energie zur Aufbrechung einer Metall- H_2O -Bindung ist bei einer Neuerkoordination kleiner als bei oktaedri-

scher Anordnung. Im Bereich von La bis Eu ist die Komplexbildungsgeschwindigkeit maximal. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist hier nicht die Substitution in der inneren Koordinationsschale (③ → ④). Diese ist hier nämlich stark gekoppelt mit derjenigen in der äußeren Schale (② → ③), und es ist deshalb verständlich, daß die \vec{k} -Werte in diesem Bereich nicht variieren. (Die Substitutionsgeschwindigkeiten in den äußeren Schalen der Metallionen hängen nur von der Oxydationsstufe, nicht aber vom Ionenradius des Metalls ab².) Mit abnehmendem Ionenradius wird aber k_{34} kleiner, und damit die Substitution in der inneren Koordinations-

⁵ D. FIAT und J. REUBEN, Weizmann Institute, persönliche Mitteilung.

⁶ A. J. GRAFFEO und J. L. BEAR, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 30 (1968) 1577.

⁷ H. B. SILBER, R. D. FARINA und J. H. SWINEHART, *Proceedings of the XIth International Conference on Coordination Chemistry, Haifa 1968*, 165.

⁸ G. GEIER und U. KARLEN, *Proceedings of the XIth International Conference on Coordination Chemistry, Haifa 1968*, 159.

schale bei den auf Eu folgenden Ionen geschwindigkeitsbestimmend für den Gesamtvorgang (I). In der Reihe Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er vermindert sich die Substitutionslabilität entsprechend der bekannten Regel. Die k_{34} - bzw. k -Werte für Tm, Yb, Lu erfahren allerdings keine weitere Verminderung mehr, sondern bleiben innerhalb der Meßgenauigkeit konstant. Dies beweist, daß für die Labilität der Ln-OH₂-Bindung der Ionenradius nicht ausschlaggebend ist. Offenbar gilt die Ladung-Radius-Regel nur für oktaedrische Komplexe. Sofern keine Ligandfeldstabilisierungseffekte wirksam sind, kompensieren sich dann die verschiedenen Terme des Wechselwirkungspotentials für die M-OH₂-Bindung (M: I-, II- oder III-wertig) zu einer linearen Beziehung zwischen $\log k_{34}$ und $1/r$. Bei der Neunerkoordination⁹, wie sie bei den Aquoionen der Lanthaniden auftritt, sind nicht mehr alle H₂O-Moleküle äquivalent, 6 H₂O-Moleküle sitzen auf den Ecken eines trigonalen Prismas, 3 H₂O-Moleküle ragen aus den Prismenflächen in der Höhe des Zentralions. Es gibt dreierlei H₂O-H₂O-Abstände, die sich mit kleiner werdendem Ionenradius nicht in gleicher Weise ändern. Es ist deshalb verständlich, wenn sich die Abstoßungsterme im Bereich der kleinen Ionen (Er, Tm, Yb, Lu) relativ stärker auswirken als bei den größeren Ionen der Lanthanidenserie. Daß der Verlauf der $\log k_{34}$ -Werte in der Tat charakteristisch ist für die Struktur der Wasserhülle zeigt sich auch darin, daß die entsprechenden $\log k$ -Werte der H₂O-Substitution bei den Ln-EDTA(OH₂)_x-Komplexen in ganz anderer Weise mit $1/r$ korrelieren.

Es ist interessant, daß auch mit thermodynamischen Parametern von H₂O-Substitutionen bei Aquoionen ähnliche, nichtlineare Korrelationen mit $1/r$ bestehen. Als Beispiel seien die ΔH -Werte für die Komplexbildung mit verschiedenen Chelatliganden erwähnt. In Abb. 2 sind die Enthalpieänderungen in Funktion der Ordnungszahl aufgetragen.

Bei diesen Reaktionen werden den Lanthanid-Ionen stets 9 Ligandatome angeboten, die sämtliche koordi-

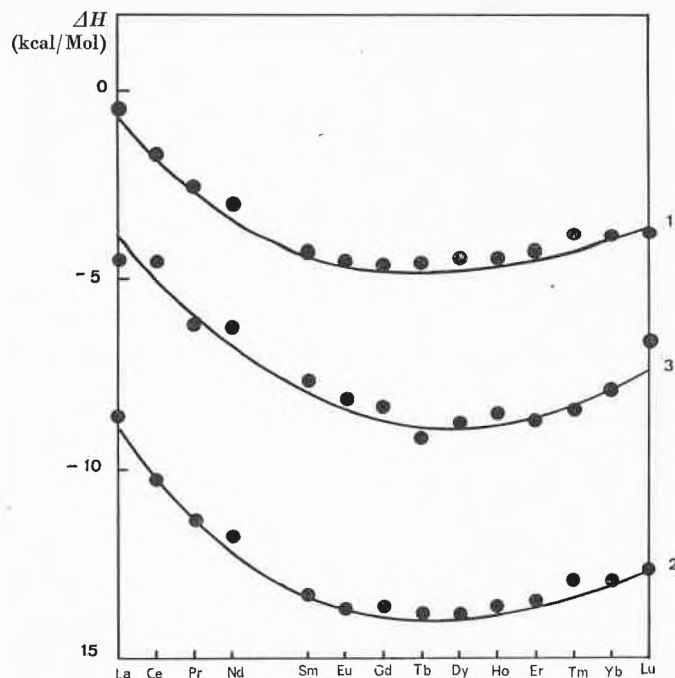
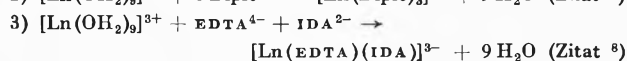
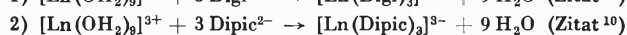
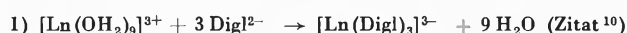


Abb. 2. ΔH -Werte für die Substitution von 9 H₂O-Molekülen



Digl = Diglycolat

Dipic = Dipicolinat

IDA = Iminodiacetat

EDTA = Äthylendiamintetraacetat

nierten H₂O-Moleküle zu substituieren vermögen. Der wiederum ungewöhnliche Trend innerhalb der Lanthanidenreihe hängt ebenfalls mit der Besonderheit der Neunerkoordination zusammen.

G. GEIER

Laboratorium für Anorganische Chemie der ETH, Zürich

⁹ L. HELMHOLZ, *J. Amer. Chem. Soc.* 61 (1939) 1544.

¹⁰ I. GRENTHE, *Acta Chem. Scand.* 17 (1963) 2487.

Eine neue Peptidsynthese:

Abspaltung des *o*-Nitrophenylsulfenyl (NPS)-restes *in situ* während der Synthese mit Thiophenylestern*

Summary

Thiophenylesters of acylated aminoacids react in high yield with NPS-protected** esters of aminoacids to dipeptides and disulfides. The reaction depends strictly on catalysis of imidazole. Protected peptides were shown to react in the same manner. Under the same conditions yields were found better in the peptide synthesis with NPS-protected esters of aminoacids than in the synthesis with unprotected esters of aminoacids.

* Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Jahnstraße 29, Abteilung Chemie, Direktor: Prof. Dr. TH. WIELAND, und dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main, ehemaliger Direktor: Prof. Dr. TH. WIELAND.

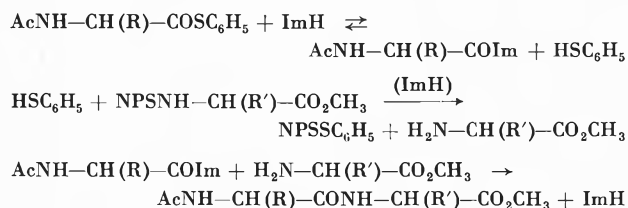
Eingegangen am 21. Februar 1969.

** Benutzte Abkürzungen: NPS = *o*-Nitrophenylsulfenyl-; Z = Carbobenzyloxy-; Boc = *t*-Butyloxycarbonyl-; For = Formyl-.

Die von I. GOERDELER und A. HOLST¹ sowie von L. ZERVAS und Mitarbeitern² empfohlene Abspaltung des NPS-Schutzrestes mit Chlorwasserstoff in Äther oder Eisessig führt zu *o*-Nitrophenylsulfenylchlorid als energiereichem Reaktionsprodukt, das anwesendes Tryptophan zu 2-Tryptophyl-*o*-nitrophenylthioäthern umsetzen kann³.

Weniger energiereiche Verbindungen erhielt K. PODUSKA bei der Acidolyse des NPS-Restes in Alkoholen. Die entstehenden Sulfensäureester reagieren nicht mehr mit Aminen und wurden bei weiteren Syntheseschritten nicht entfernt⁴. Die Spaltung der S-N-Bindung gelingt auch durch den nukleophilen Angriff von Thiolen am Schwefelatom. A. FONTANA und Mitarbeiter⁵ empfehlen zur selektiven Entfernung des NPS-Restes Thiophenol oder Thioglykolsäure, die mit dem Schutzrest reaktions-träge Disulfide bilden.

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß die Abspaltung des NPS-Restes und die Verknüpfung zum Peptid in *einem* Schritt mit hohen Ausbeuten zu bewerkstelligen sind. Die Peptidbildung aus NPS-geschütztem Aminosäurealkylester und acyliertem Aminosäurethiophenylester ist jedoch nur in Gegenwart von Imidazol (ImH) möglich. In der Reaktionsfolge dürfte durch Imidazolidbildung aus dem Thiophenylester freigesetztes Thiophenol den NPS-Rest abspalten. Auch diese Spaltung ist durch Imidazol – als Base oder als bifunktionelles Agens – katalysiert. Im einzelnen werden folgende Schritte angenommen:



Erstaunlicherweise erleichtert der NPS-Rest an der Esterkomponente den Umsatz; das Dipeptid entsteht in analoger Reaktion aus freiem Aminosäureester mit geringerer Ausbeute als aus dem noch geschützten Aminosäureester.

Die Peptidsynthese kann unter sehr milden *Bedingungen* geführt werden. So reagieren 1 mMol Z-L-Alanin-thiophenylester und 1 mMol NPS-L-Phenylalaninmethylester mit 4 mMol Imidazol in 1 ml absolutem Tetrahydrofuran bei 45°C unter Rühren in 30 min zu 85 bis 90% rohkristallinem (umkristallisiert: 75 bis 78%) Z-L-Alanyl-L-phenylalaninmethylester. Zusatz von 0,2

mMol Thiophenol erhöht die Ausbeute an Reinprodukt auf 88%.

Die Bildung der Peptide ist nicht an absolutes Tetrahydrofuran als *Lösungsmittel* gebunden. Sie gelingt auch in der Schmelze, oder in absolutem Dimethylformamid, absolutem Pyridin, Dimethylsulfoxid oder absolutem Dioxan. In Alkoholen tritt Umesterung des Thiophenylesters als stark konkurrierende Reaktion ein. Dabei sinkt die Ausbeute an Dipeptid ab: sie betrug in absolutem Methanol weniger als 5%, in Isopropanol 39%. In nicht gereinigtem *t*-Butanol wurden 78% Dipeptid erhalten. Der Umsatz verlief in diesem Alkohol langsamer als in allen anderen Lösungsmitteln, aber ohne nachweisbare Bildung des *t*-Butylesters. Dimethylformamid vermag hier nicht, wie in Versuchen von WIELAND und KAHLE beschrieben⁶, den bifunktionellen Katalysator zu ersetzen. Ohne Imidazol kommt auch in Dimethylformamid die Reaktion nicht in Gang. 1,2,4-Triazol und Tetrazol katalysieren die Reaktion nicht.

Der Methylester (als Schutzgruppe) reagiert bis 70°C nicht mit dem Imidazol, kann also als Carboxyl-Schutzgruppe verwendet werden. Für die Aminogruppe wurden neben dem Carboxylschutzrest der *t*-Butyloxycarbonylrest und der Formylrest als stabil erkannt. Auch der S-Benzylrest veränderte sich nicht. Versuche, die Thiophenylester durch sauerstoffhaltige aktivierte Ester, z. B. *p*-Nitrophenylester, zu ersetzen, lieferten keine befriedigenden Ergebnisse. Die hier als Reaktionsprodukt zu erwartenden Sulfensäure-*p*-nitrophenylester (*o*)-NO₂C₆H₄-S-O-C₆H₄(*p*)NO₂ konkurrieren durch ihre Aktivität mit der aktivierten Aminosäure und sind dadurch dem im anderen Fall entstehenden asymmetrischen Disulfid unterlegen. Die Ausbeute betrug 17% Dipeptid.

Die allgemeine Anwendbarkeit der Thioester-Methode wurde durch Synthese einiger Dipeptide (Tabelle 1) und höherer Peptide (Tabelle 2) bewiesen.

Die *Racemisierung* wurde mit Hilfe des Anderson-Tests⁷ bestimmt. Beim Umsatz von Z-Glycyl-L-Phenylalanylthiophenylester mit NPS-Glycinäthylester wurden 12% Racemat gefunden; für die analoge Reaktion mit *p*-NO₂-Thiophenylester lag der Wert bei 4% (von insgesamt 85%).

Ein großer Vorteil der Synthese ist die einfache Aufarbeitung. Das als Nebenprodukt anfallende (*o*)-Nitrophenyldisulfid ist in Benzol, ja sogar in Petroläther 30/80 löslich und kann bei gut kristallisierenden, benzolunlöslichen Peptidderivaten durch Digerieren entfernt werden.

Die zur Aufarbeitung der Standardansätze benutzte Filtration der rohen Reaktionsgemische über eine kleine Kieselgelsäule (siehe experimentellen Teil), ist ebenfalls einfach und wurde bei allen Dipeptidansätzen mit Erfolg angewandt. Dabei wurden die Disulfide, nicht umgesetzt-

¹ I. GOERDELER und A. HOLST, *Angew. Chem.* 71 (1959) 775.

² L. ZERVAS, D. BOROVAS und E. GAZIS, *J. Amer. Chem. Soc.* 85 (1963) 3660.

³ E. SCOFFONE, A. FONTANA und R. ROCCHI, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 25 (1966) 170.

⁴ K. PODUSKA, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 33 (1968) 3779.

⁵ A. FONTANA, R. MARCHIORI, L. MORODER und E. SCOFFONE, *Tetrahedron Letters* 1966, 2985.

⁶ TH. WIELAND und W. KAHLE, *Liebigs Ann. Chem.* 691 (1966) 212.

⁷ G. W. ANDERSON und F. M. CALLAHAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 2902. G. W. ANDERSON und R. W. YOUNG, *J. Amer. Chem. Soc.* 74 (1952) 5307.

Tabelle 1. N-Acyldipeptidmethylester, dargestellt unter Standardbedingungen

	Ausbeute (roh)	Ausbeute nach Umkristallisation	Schmelzpunkt (unkorrigiert)	$[\alpha]_{405}^{25}$ in Methanol
1 Z-Ala-Phe-OMe	90	78	101	— 24,3*
2 Z-Trp-Phe-OMe	74 (Öl)	65	127	— 47,0**
3 Boc-Hyp-Phe-OMe	76 (Öl)***	—	—	—
4 Z-Ala-Val-OMe	86	75	82	— 87,9
5 Z-Ala-Ala-OMe	97	92	100	— 120,3
6 Boc-Cys (SBz)-Phe-OMe	72 (Öl)	62	150	schwer löslich
7 Z-Ala-Cys (SBz)-OMe	66	60	128	schwer löslich
8 Boc-Cys (SBz)-Cys (SBz)-OMe	83	75	85	schwer löslich
9 Z-Gly-Phe-OMe	83 (Öl)	—	—	—
10 For-Leu-Phe-OMe	79	67	113	— 105,0

* Gleicher Drehwert, wenn das Peptid über gemischte Anhydride dargestellt wurde.

** Gleiches Resultat, wenn die Reaktion 10 min bei 70° geführt wurde.

*** Nach 30 min nur halber Umsatz; daher wurde die Reaktionszeit auf 60 min verlängert. Auch nach dieser Zeit sind noch Reste Thiophenylester unumgesetzt.

Tabelle 2. Nach der vorliegenden Methode* hergestellte Tri-, Tetra- und Pentapeptide

	Aktivierte Komponente	Äquivalente ImH	Ausbeute roh	Ausbeute nach Umkristallisation	Umkristallisation aus	Schmp. (°C)
11 Z-(Gly) ₂ -Phe-OMe	Z-(Gly) ₂ - thiophenylester	4	68 (Öl)	—	—	—
12 Z-Ala-Gly-Ala-Phe-OMe	Z-Ala- thiophenylester	5	90	65***	Essigester	167–169
13 Z-(Gly) ₂ -Val-Ala-Phe-OMe	Z-(Gly) ₂ - thiophenylester	6	85	67****	absol. THF/ Methanol/H ₂ O	206–208
14 Z-Ala-Val-Ala-Phe-OMe	Z-Ala-(p)NO ₂ - thiophenylester	6	73	65	absol. THF/ Methanol/H ₂ O	239–241

* 30 min bei 50° in absol. Tetrahydrofuran (THF), 20% Überschuß an Thiophenylesterkomponente.

** Kein Überschuß an Thiophenylesterkomponente.

*** Reaktion wurde in absol. Dimethylformamid durchgeführt.

**** Reaktionszeit betrug 60 min.

ter NPS-Aminosäurealkylester und der in seltenen Fällen noch vorhandene Acylaminosäurethiophenylester mit Benzol eluiert; das chromatographisch fast reine Dipeptidderivat folgte durch Elution mit Essigester, während Imidazol vom Kieselgel nur mit polarem Lösungsmittel, wie z. B. Alkohol, entfernt werden kann.

Vieles spricht für den mehrstufigen Mechanismus der Peptidbildung. So beobachtet man sofort nach Vermischen der drei Komponenten Geruch nach Thiophenol. (Dabei färbt sich der Ansatz dunkelbraun; diese Farbe entsteht nur in hochkonzentrierten Lösungen, besonders wenn viel Imidazol zugegen ist, und wandelt sich mit Abnahme des Thiophenols gegen Ende der Reaktion in lichtetes Gelb.) Weiterhin zeigt eine elektrophoretische Untersuchung der laufenden Reaktion, daß freier Aminosäurealkylester durch Abspaltung des NPS-Restes entsteht. Schließlich ist die Ausbeute durch Zugabe von Thiophenol anzuheben. Alle diese Beobachtungen sprechen gegen eine direkte Reaktion des Thiophenylesters mit der NPS-geschützten Aminosäure und für eine stufenweise Reaktionsfolge.

Die Reaktionszeit ist von Temperatur und Imidazolkonzentration abhängig. Bei einer Temperatur von 60 bis 70°C ist die Reaktion nach 15 bis 10 min abgeschlos-

sen, ebenso bei 8 mMol Imidazol/mMol Aminosäurekomponenten. Bei einer Konzentration von 1 mMol Imidazol braucht die Reaktion etwa 1 Std. In allen Fällen sinkt dabei die Ausbeute, und es treten Nebenprodukte deutlicher hervor (siehe Tabelle 3). Ein Optimum dürfte bei 45°C und halbstündiger Reaktion mit 4 bis 5 mMol Imidazol/mMol Reaktionspartner liegen.

Die Reaktionszeit wird auch durch Substituenten am Thiophenylester beeinflusst. So reagiert der p-Nitrothiophenylester⁸ 2- bis 3fach schneller, der p-Thiokresylester 1,5fach langsamer. Da am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt Imidazol beteiligt ist, liegt nahe, daß die Imidazololyse des aktiven Esters, oder, sofern diese nicht eintritt, doch zumindest die thiophenolfreisetzende Reaktion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist und nicht, wie man vermuten könnte, die Thiolyse der —S—NH-Bindung. Dafür spricht auch die durch Elektrophorese nachweisbare, also recht hohe Konzentration an freiem Aminosäurealkylester im Reaktionsgemisch.

Folgerichtig verlief der Umsatz des NPS-geschützten L-Phenylalaninmethylesters mit nahezu gleicher Ge-

⁸ TH. WIELAND und B. HEINKE, *Liebigs Ann. Chem.* 615 (1958) 184.

⁹ R. H. MAZUR, B. W. ELLIS und P. S. CAMMARATA, *J. Biol. Chem.* 237 (1963) 1619.

Tabelle 3. Analytische Daten

Peptid Nr.	Summenformel	Molekulargewicht	C		H		N	
			ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
1	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₅	384,42	65,61	66,01	6,29	6,48	7,29	7,37
2	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₅	499,55	69,72	69,79	5,85	6,09	8,41	8,59
4	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₅	336,38	60,70	60,84	7,19	7,48	8,33	8,22
5	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅	308,33	58,43	59,05	6,54	6,48	9,09	9,49
10	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄	320,38	63,73	63,50	7,55	7,36	8,74	9,17
12	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₇	512,55	60,92	60,62	6,29	6,18	10,93	11,38
13	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₈	597,65	60,29	59,66	6,58	6,41	11,72	11,48
14	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₇	554,63	62,80	61,51	6,91	6,54	10,10	9,69
			N		S			
6	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₅ S	472,59	5,93	5,47	6,78	7,03		
8	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₅ S ₂	506,67	5,53	4,86	12,66	12,77		

schwindigkeit wie der Umsatz des Phenylalaninmethylesterhydrochlorids, freigesetzt mit Triäthylamin. Die Ausbeute in der erstgenannten Reaktion war jedoch deutlich höher, vermutlich, weil die NPS-Schutzgruppe Thiophenol aus dem Reaktionsgemisch entfernt und zudem der Ansatz frei von Salzen ist. Es wurde erkannt, daß polare Stoffe, besonders Wasserstoffbrückendonatoren, der Dipeptidbildung abträglich sind (siehe Tabelle 4, der verzögerte und unvollständige Umsatz in *t*-Butanol, und Tabelle 1, der langsame und ebenfalls unvollständige Umsatz des *t*-Boc-L-Hydroxyprolinthiophenylesters).

Nicht umgesetzte Thiophenylesterkomponente wurde nur in diesen Fällen beobachtet. Trotz der hohen Ausbeuten war jedoch die NPS-Aminosäurekomponente nie vollständig umgesetzt. Auch 50% Überschuß an Thiophenylester oder Zusatz von 20% Thiophenol machten keinen vollständigen Umsatz. Die nicht umgesetzten NPS-Aminosäureester konnten quantitativ und schmelz-

punktsrein zurückgewonnen werden. Bei diesen Versuchen wurde erkannt, daß 2 mMol des geruchlosen *p*-Nitrothiophenols (mit und ohne Imidazol) den Schutzrest an 1 mMol NPS-Aminosäureester oder NPS-Tripeptidester bei 45° in weniger als 10 min quantitativ spaltet. Wurde zur Abspaltung Thiophenol benutzt, so verlief die Reaktion wesentlich langsamer, konnte jedoch mit Imidazol beschleunigt werden.

Beschreibung der Versuche

Die Reaktionsprodukte wurden in den allermeisten Fällen durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel HF₂₅₄ mit den Lösungsmitteln Chloroform/Äthanol (10 : 1), Chloroform/Essigester (10 : 1), Chloroform/Methanol (10 : 1) auf Einheitlichkeit geprüft. Nachweis durch Betrachten im UV und mit *t*-Butylhypochlorit und Tolidin⁹.

⁹ R. H. MAZUR, B. W. ELLIS und P. S. CAMMARATA, *J. Biol. Chem.* 237 (1963) 1619.

Tabelle 4. Variation der Reaktionsbedingungen von 1 mMol NPS-Phenylalaninmethylester mit 1 mMol verschiedener Thiophenylester bei 45°

	Konzentration an Imidazol [mMol]	Lösungsmittel****	Reaktionszeit [min]	Ausbeute nach Umkristallisation	Schmelzpunkt	[α] ₄₀₅ ²⁵
Z-Ala-SPh	4	THF	30	78	101	- 24,3
"	4	THF	30	88*	100	- 23,3
"	1	THF	60	72	100	- 22,7
"	8	THF	15	82	101	- 20,8
"	4	DMF	30	77	100	- 22,7
"	4	<i>i</i> -ProOH	30	39	100	- 23,6
"	4	MeOH	30	Spuren	-	-
"	4	<i>t</i> -ButOH	50	78	101	-
"	4	Pyridin	30	76	102	-
"	2	Dioxan	60	73 (65)**	101	- 22,8
Z-Ala-SPh(<i>p</i>)NO ₂	4	THF	10	84	-	- 23,8
"	0,3	THF	35	60	-	- 23,2
Z-Ala-SPh(<i>p</i>)CH ₃	4	THF	45	83 (88)***	-	-

* Bei Zusatz von 0,2 mMol Thiophenol.

** Nach 15 min Reaktionszeit bei 70°.

*** Mit 1,2 Äquivalenten Z-Alanin-*p*-thiokresylester.

**** Abkürzungen: THF = Tetrahydrofuran; DMF = Dimethylformamid; *i*-ProOH = Isopropanol; *t*-ButOH = tert.-Butanol; MeOH = Methanol.

Standardbedingungen der Synthesen

1 mMol Acylaminosäure, 1 mMol NPS-Aminosäuremethylester und 4 mMol Imidazol wurden zusammen in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und 30 min bei 45° gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das rohe Gemisch in 20 ml Benzol gelöst und auf eine kleine Säule (15 mm Ø) gebracht, die mit 15 g Kieselgel (Merck 0,05 bis 0,2 mm) in Benzol gefüllt war. Es wurde mit Benzol eluiert, bis alle gelben Produkte die Säule verlassen hatten (etwa 150 ml); dann wurde das Dipeptidderivat mit 120 ml Essigester von der Säule gewaschen. Zur Reinigung wurde in folgenden Lösungsmitteln umkristallisiert: wenig Essigester/absol. Äther/Petroläther 30–80° oder wenig absol. Methanol/Essigester/absol. Äther oder Benzol/Petroläther 30–80°. Ausbeuten und Eigenschaften der unter diesen Bedingungen erhaltenen Dipeptidderivaten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

In Tabelle 2 sind einige größere Peptide aufgeführt, die nach dem analogen Prinzip erhalten wurden. Tabelle 3 enthält alle analytischen Daten.

Die Ausbeuten, die man bei Variation der Reaktionsbedingungen beim Umsatz von Z-Alaninthyphenylestern und

NPS-Phenylalaninmethylestern erhielt, sind in Tabelle 4 verzeichnet.

In einem präparativen Ansatz wurden 3,15 g (0,01 Mol) Z-L-Alaninthyphenylester, 3,32 g (0,01 Mol) NPS-L-Phenylalaninmethylester und 2,72 g (0,04 Mol) Imidazol in 15 ml absol. Tetrahydrofuran bei 45° 30 min unter Rühren umgesetzt. Man erhielt nach Filtration über Kieselgel und Umkristallisation aus Essigester/Petroläther 3,3 g (86%) Dipeptid vom Schmp. 95°.

Ich danke Herrn Prof. Dr. TH. WIELAND für sein großes Interesse an dieser Arbeit und für die Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts. Herrn Prof. Dr. J. RUDINGER, Prag, danke ich für eine anregende Diskussion der Ergebnisse. Frau J. GRYGAR Frankfurt am Main, und Herrn H. TRISCHMANN, Heidelberg, danke ich für wertvolle technische Hilfe.

HEINZ FAULSTICH

Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, und Institut für Organische Chemie der Universität, Frankfurt am Main

Réactions secondaires engendrées lors du dosage de l'hafnium par activation neutronique: sur la désintégration du lutétium-178*

Summary

A partial decay-scheme is proposed for Lu-178 m in order to fit with experimental observation. The authors suggest a transition between the isomeric state and the ground-state of Lu-178. This hypothesis is verified mathematically.

En soumettant pendant 30 min un échantillon d'hafnium à un flux de neutrons de pile, on obtient un spectre gamma complexe résultant de la superposition du spectre de l'Hf-180 m et de celui du Lu-178. L'Hf-180 m est produit par activation avec des neutrons thermiques selon la réaction $^{179}\text{Hf}(n,\gamma)^{180\text{m}}\text{Hf}$, alors que le Lu résulte de l'activation avec des neutrons non-thermalisés (neutrons rapides), qui provoquent la réaction $^{178}\text{Hf}(n,p)^{178}\text{Lu}$.

En considérant la courbe semi-logarithmique de décroissance des photopics du Lu, nous constatons que l'activité diminue à partir du temps de décroissance $t' = 0$, puis augmente à partir de $t' = 20$ min, passe par un maximum à $t' = 38$ min puis décroît de nouveau.

D'après le comportement de cette courbe, nous pouvons déduire les trois points suivants :

1. Nous nous trouvons en présence d'une chaîne radioactive ou famille.
2. Celle-ci comprend au moins trois membres radioactifs.
3. La période du 1^{er} membre est plus courte que celle du 2^e; la période du 2^e membre est plus longue que celle du 3^e: $T_1 < T_2 > T_3$.

* Reçu le 24 février 1969.

Aucun des schémas proposés par les divers auteurs ne rendant compte des particularités de notre courbe de décroissance, nous avons, en rassemblant les données les plus récentes de la littérature, proposé un nouveau schéma de désintégration permettant d'expliquer les phénomènes observés.

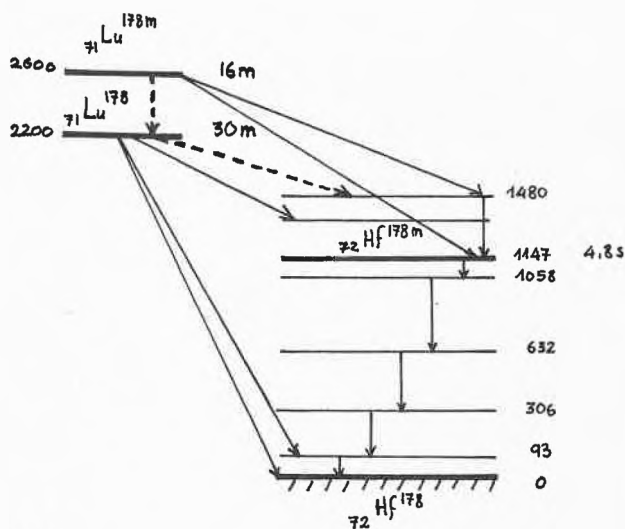


Fig. 1

Nous avons supposé qu'il existait une filiation entre l'état excité et l'état fondamental du Lu-178.

Le spectre gamma présente un photopic de 0,40 MeV qui correspondrait à la différence d'énergie entre ces deux niveaux. Après un certain temps de décroissance, ce pic disparaît : il est remplacé par 2 nouveaux pics situés à

0,33 et 0,42 MeV, ces derniers pourraient être les pics de 0,332 et 0,426 MeV de l'Hf-178 m. En outre, la présence d'un rayonnement X du Lu montre qu'il existe un rayonnement γ de cet élément et que celui-ci est partiellement converti.

Nous avons vérifié chimiquement et mathématiquement l'hypothèse émise ci-dessus.

1. Vérification chimique :

Nous avons séparé le Lu de la cible d'Hf par deux méthodes fondamentalement différentes :

- par échange ionique en milieu chlorhydrique concentré ;
- par extraction au moyen de la di-isopropylcétone servant à la fois de solvant et de complexant du Lu.

Dans les deux cas, le produit de séparation nous a donné le spectre caractéristique du Lu.

2. Vérification mathématique :

Nous avons calculé la valeur de t'_{\max} , c'est-à-dire le temps auquel la courbe de décroissance passe par un maximum.

Nous avons établi l'équation-solution de la chaîne radioactive en tenant compte du taux d'embranchement β - γ , de l'apport dû à l'activation directe du Lu-178 et des stocks initiaux formés durant l'irradiation. Après intégration, nous avons obtenu la valeur de l'activité gamma. Nous avons ensuite dérivé cette activité par rapport au temps et égalé la dérivée à zéro. De l'équation ainsi obtenue, nous avons tiré t'_{\max} .

Les valeurs obtenues par le calcul et les valeurs mesurées expérimentalement concordent.

L. BALSENC, R. BEELER, W. HÆRDI et D. MONNIER

Laboratoire de Chimie analytique, Université de Genève
Laboratoires de Physique Nucléaire Expérimentale,
Université de Genève

Über die drucklose Hydrierung von 3-Cyanpyridin*

Summary

3-Cyanopyridine is hydrogenated in the presence of a Pd/Pt/Carbon-catalyst in acetic acid anhydride as solvent at normal pressure and temperature. N,N'-Diacetyl-3-aminomethylpiperidine and Bis-(1,1'-diacetyl-pipecolyl-3-)amine were found as main reaction products.

Das Interesse an der Hydrierung von Cyanpyridinen zu den entsprechenden Aminomethylpiperidinen ist in der letzten Zeit beachtlich gestiegen. So werden Aminomethylpyridine und -piperidine für Arzneimittelsynthesen, zur Synthese von Tranquilisern, Polyamiden oder Cellulosefasern oder für die Herstellung von Azaindolidinen¹ eingesetzt. Die Hydrierung, die unter Erhalt der CN-Gruppierung zu Cyanpiperidinen führt, ist für den Einsatz derartiger Produkte in die Michael-Reaktion von Interesse². Die folgende Übersicht in der Tabelle 1 macht deutlich, daß eine Hydrierung von Cyanpyridinen zu Aminomethylpiperidinen bislang nur an RuO₂³, Raney-Nickel⁴ und K-6525 (Nickel/Al₂O₃)^{**} unter hohem Druck in Gegenwart von Ammoniak gelang.

Die Hydrierung von Thiophen zu Thiolan und Chinolin zu Tetrahydrochinolin an Rheniumkatalysato-

ren wie Re₂S₇ oder Re₂Se₇^{5,6} ist nur für die unsubstituierten Verbindungen beschrieben.

Eine drucklose Hydrierung von Cyanpyridinen zu Aminomethylpiperidinen ist bisher nicht durchgeführt worden. Für eine drucklose Hydrierung in der Flüssigphase kommen offenbar nur Edelmetallkatalysatoren in Frage. Wir konnten feststellen, daß im Temperaturbereich von 10 bis 70° Pt/Kohle-Katalysatoren für die Hydrierung von Cyanpyridinen nicht geeignet sind. Es konnte keine Wasserstoffaufnahme beobachtet werden. Optimale Ergebnisse wurden mit Pd/Pt/Kohle-Katalysatoren der Zusammensetzung 2,4% Pd/1,5% Pt/A-Kohle erzielt, die durch Reduktion der entsprechenden Metallsalze mit Natriumborhydrid zu den auf Kohle niedergeschlagenen Edelmetallboriden erhalten wurden.

Alle Hydrierungen wurden in der Flüssigphase in Acetanhydrid als Lösungsmittel im Temperaturbereich von 10 bis 70° durchgeführt. Für die Versuche verwen-

* Eingegangen am 3. März 1969.

** Ergebnisse von K.-K. MOLL im VEB Leuna-Werke «Walter Ulbricht».

¹ K. WINTERFELDT und H. SCHÜLER, *Naturwiss.* 45 (1958) 492.

² Ciba Ltd. Co.; E. P. 900447-448.

³ M. FREIFELDER und G. R. STONE, *J. Org. Chem.* 26 (1961) 3805.

⁴ M. FREIFELDER, *Engelhard Ind., Inc. Techn. Bull.* 2 (1961) 93-6.

⁵ H. ADKINS, J. A. WOLF, A. PAVLIC und E. HUTCHINSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 66 (1944) 1293.

⁶ H. SMITH BROADBENT, L. H. SLOUGH und N. L. JARVIS, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 1519.

⁷ H. SMITH BROADBENT und C. W. WITTLE, *J. Amer. Chem. Soc.* 81 (1959) 3587.

⁸ H. G. KOLLOFF und J. H. HUNTER, *J. Amer. Chem. Soc.* 63 (1941) 490.

⁹ M. W. BULLOCK, J. J. HAND und E. L. R. STOCKSTAD, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 3693.


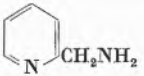

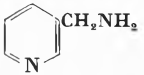
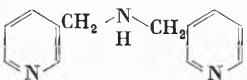

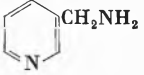
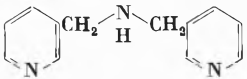

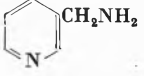
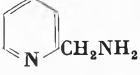
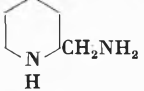
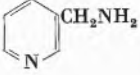
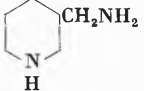

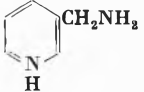
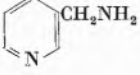
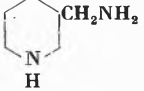

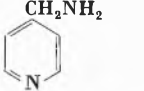
¹⁰ W. HUBER, *J. Amer. Chem. Soc.* 66 (1944) 876.

¹¹ K. WINTERFELDT und G. GIERENZ, *Chem. Ber.* 92 (1958) 240.

¹² B. PRIJS, A. H. LUTZ und H. ERLIENMEYER, *Helv. Chim. Acta* 31 (1948) 571.

¹³ M. FREIFELDER, R. M. ROBINSON und G. R. STONE, *J. Org. Chem.* 27 (1962) 284.

Tabelle 1. Katalytische Hydrierung von Cyanpyridinen zu Aminomethyl-pyridinen und Aminomethyl-piperidinen

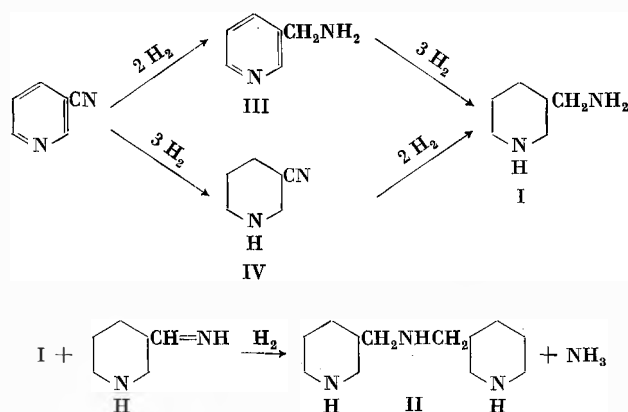
Einatz	Produkt	Ausbeute	Temperatur	Druck	Katalysator	Literatur
		38,2%	25°	62 at.	Raney-Ni NH ₃	7
		42%	130°	200 at.	Raney-Ni	4, 8
		48%	130°	200 at.	Raney-Ni	4
		89%	25°	6 at.	Raney-Ni NH ₃	9
		8%	25°	6 at.	Raney-Ni NH ₃	9
		68%	95°	120 at.	RuO ₂ NH ₃	3
		62%	125°	1 at.	Pd/Kohle HCl	10
		68%	125°	150 at.	RuO ₂ NH ₃	3
		73,3%	90°	200 at.	Ni/Al ₂ O ₃ NH ₃	siehe **
		84,6%	150°	200 at.	Ni/Al ₂ O ₃ NH ₃	siehe **
		70%	70°	85 at.	Raney-Ni NH ₃	11 12

ten wir eine Apparatur nach H. C. BROWN¹³, deren Vorteil in der guten Beobachtbarkeit des Reaktionsverlaufes bei Hydrierversuchen mit geringen Substanzmengen (0,5 bis 5,0 g) liegen sollte. Der Hydrierwasserstoff wird durch die Zersetzung einer eingestellten Natriumborhydridlösung geliefert. Es konnte festgestellt werden, daß bei längerandauernden Hydrierversuchen (länger als 10 Stunden) sich eine merkliche Zersetzung des Natriumborhydrids bemerkbar machte, die sich in einer Diskontinuität beim automatischen Zutropfen der Natriumborhydridlösung äußerte. Andererseits enthielten die Zersetzungsprodukte noch aktiven Wasserstoff, so daß sich der Umrechnungsfaktor für die freigesetzte Wasserstoffmenge laufend änderte.

Da in Acetanhydrid hydriert wurde, werden als Reaktionsprodukte die N-acetylierten Derivate isoliert.

¹³ H. C. BROWN und C. A. BROWN, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 3989.

Entsprechend den folgenden formalen Reaktionsgleichungen sind bei der Hydrierung von 3-Cyanopyridin folgende Produkte zu erwarten:



Die Trennung des Hydrierproduktes gelingt durch fraktioniertes Umfällen mit *p*-Xylol und mit Hilfe der Säulenchromatographie. Der in *p*-Xylol schlecht lösliche Anteil konnte als *N,N'*-Diacetylverbindung des 3-Aminomethylpiperidins (I) identifiziert werden. Die auf diese Weise gewonnene Diacetylverbindung von I ist in allen Fällen mit etwa 5% der *N,N'*-Diacetylverbindung des 3-Aminomethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridins (V) verunreinigt. Das nicht saubere Produkt zeigt eine UV-Absorption bei 238 nm ($\epsilon = 3,6 \cdot 10^3$), die der Diacetylverbindung von V zugeordnet wird ($\epsilon = 4,8 \cdot 10^4$), da die Diacetylverbindung von I bis 210 nm kein UV-Maximum aufweist.

Das Vorhandensein des 3-Aminomethylpyridins (III) als Acetylverbindung konnte ausgeschlossen werden; seine Hydrierung liefert ebenfalls das Acetylderivat von I. Die Unterscheidung ist einwandfrei mit Hilfe der UV-Spektren möglich. Die Acetylverbindung von III zeigt die typische Pyridin-Absorption bei 262 nm ($\epsilon = 4000$) mit zwei Schultern bei 254 und 269 nm. Die Acetylverbindungen von I und II und IV zeigen bis 210 nm im UV keine Absorption.

Die säulenchromatographische Abtrennung einer zweiten Fraktion aus dem Hydrierungsprodukt ist möglich. Es handelt sich hierbei um ein dimeres Hydrierungsprodukt mit dem Molgewicht 290, welches ein schwaches UV-Maximum bei 248 nm ($\epsilon = 3000$) aufweist.

Dieses Dimere ist die Diacetylverbindung des Bis-(pipercolyl-3-)-amins (II), dem Sekundärprodukt von I, welche mit etwa 5% der *N,N'*-Diacetylverbindung des Bis-(1,4,5,6-tetrahydropicolyl-3-)-amins (VI) verunreinigt ist. Die schwache UV-Absorption von $\epsilon = 3000$ bei 248 nm des unreinen Produkts wird der Diacetylverbindung von VI zugeordnet.

Die Hydrierung von 3-Cyanpiperidin verläuft in nahezu 100prozentiger Ausbeute zum *N,N'*-Diacetylderivat von I. Das Auftreten von sekundärem Amin erklärt sich zwanglos aus der Tatsache, daß in saurem Medium gearbeitet wurde. Die Gleichgewichtseinstellung bei der Reaktion von primärem Amin mit Iminen verläuft in Abwesenheit von Ammoniak zugunsten der Schiff'schen Base entsprechend der folgenden Gleichung. Die Schiff'sche Base wird sehr leicht zum sekundären Amin weiterhydriert:



Die Hydrierung von 4-Cyanpyridin verläuft unter Bildung völlig analoger, in 4-Stellung substituierter Verbindungen.

Wie bei der Hydrierung des 3-Cyanpyridins sind die isolierten Produkte mit den Diacetylderivaten des 4-Aminomethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridins bzw. des Bis-(1,4,5,6-tetrahydropicolyl-4)-amins verunreinigt. Eine Trennung der Diacetylivate durch Destillation ist nicht möglich. Die Trennung der entacetylierten freien Basen erfolgte chromatographisch.

Experimenteller Teil

Spektren: Die UV-Spektren wurden mit einem Beckman-UV-Spektrometer DB in Äthanol aufgenommen.

NaBH₄-Lösung: Zur Hydrierung wird eine eingestellte Lösung von 3,95 g Natriumborhydrid und 5 ml 2-n NaOH in 95 ml Äthanol verwendet.

Katalysatoren: 3 g Aktivkohle (0,2 bis 0,3 mm) werden mit 1 g einer 10prozentigen H_2PtCl_6 -Lösung und 2,4 g einer 5prozentigen $PdCl_2$ -Lösung getränkt. Die aufgetränkten Metallionen werden mit 6 ml $NaBH_4$ -Lösung während 2 Stunden unter Stickstoff zu Metallboriden reduziert. Die Endzusammensetzung des Katalysators beträgt 2,4% Pd/1,5% Pt/Kohle.

Hydrierung: 1 bis 3 g Substanz werden in 200 ml Acetanhydrid bei 20° während 2 bis 20 Stunden hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung wird das Acetanhydrid im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Wasser gelöst, mit Natriumbicarbonat neutralisiert, mit Chloroform anschließend extrahiert und dann sowohl Chloroform als auch eventuell nicht umgesetztes 3-Cyanpyridin durch Destillation entfernt.

N,N'-Diacetyl-3-aminomethylpiperidin:

Aus dem vorbehandelten Hydrierprodukt wird durch fraktioniertes Ausfällen mit *p*-Xylol und Kristallisation aus Petroläther in einer Ausbeute von 50 bis 65% d.Th. die Diacetylverbindung von I erhalten. Die Kristallisation ist, wie bei allen Verbindungen dieses Verbindungstyps, sehr langwierig und dauert in der Regel 4 Wochen. F (aus Petroläther) 81 bis 82°C.

Analyse: $C_{10}H_{18}N_2O_2$ (MG: 198,1). Ber.: C 60,60, H 9,09, N 14,14; gef.: C 60,54, H 9,02, N 14,43.

Die reine Diacetylverbindung von I zeigt bis 210 nm keine Absorption. Das erhaltene Produkt zeigt eine UV-Absorption bei $\lambda_{max} = 238$ nm, $\epsilon = 3600$, welche durch eine Beimengung von etwa 5% der *N,N'*-Diacetylverbindung von V bewirkt wird. Die entacetylierten Verbindungen I und V sind durch Destillation zu trennen. 3-Amino-methylpiperidin (V): Kp. 80 bis 82°C/15 Torr.

Bis-(*N,N'*-diacetyl-pipercolyl-3-)amin:

Das Hydrierprodukt wird in einer Säule (\varnothing 2,5 cm, $l = 20$ cm) mit Al_2O_3 (nach BROCKMANN) und Chloroform als Laufmittel chromatographisch getrennt. Die Diacetylverbindung von II wird nach Abtrennen des Chloroforms aus Äther kristallin erhalten. F 80°C. Das aus Benzol ermittelte Molgewicht beträgt 295. Ausbeute 12 bis 15% d.Th.

Analyse: $C_{16}H_{28}N_4O_2$ (MG: 295). Ber.: C 65,09, H 9,83, N 14,23; gef.: C 65,46, H 7,59, N 14,68.

Nach dem UV-Spektrum ist die Diacetylverbindung von II mit etwa 6% Bis-(*N,N'*-diacetyl-1,4,5,6-tetrahydropicolyl-3-)amin ($\lambda_{max} = 242$ nm, $\epsilon = 3000$) verunreinigt. Eine exakte Trennung der Diacetylivate war nicht möglich.

N,N'-Diacetyl-3-aminomethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin:

Das durch Ausfällen mit *p*-Xylol erhaltene Gemisch der Diacetylverbindungen von I und V wird durch 2stündiges Kochen mit einem Überschuß an $Ba(OH)_2$ entacetyliert, das Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert und destilliert. Kp. 108 bis 112°C/15 Torr. Das Destillationsprodukt wird mit einem Überschuß an Acetanhydrid umgesetzt und zur Kristallisation gebracht. Die erste Kristallisation aus wenig Acetanhydrid dauert mitunter Wochen; die erhaltenen Kristalle werden dann aus Petroläther (Kp. 30 bis 50°C) umkristallisiert. F 46 bis 48°C.

UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 238$ nm, $\epsilon = 4,8 \cdot 10^4$, Lösungsmittel Äthanol.

Analyse: $C_{10}H_{16}N_2O_2$ (MG: 196,1). Ber.: C 61,22, H 8,20, N 14,27; gef.: C 61,00, H 7,9, N 13,7.

N-Acetyl-3-aminomethylpyridin:

Zu einem Überschuß von Acetanhydrid wird bei 20°C unter Rühren 3-Aminomethylpyridin getropft. Das überschüssige Acetanhydrid wird abdestilliert und der Rückstand mehrfach aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält das sehr hygroskopische N-Acetyl-3-aminomethylpyridin, F 49°C.

UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 262 \text{ nm}$, $\epsilon = 4000$, 254 nm, 269 nm.

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (MG: 150,1). Ber.: C 63,98, H 6,71, N 18,39; gef.: C 63,8, H 6,9, N 17,9.

N-Acetyl-3-cyanpiperidin:

Acetylierung von 3-Cyanpiperidin nach² mit Acetanhydrid, F 76 bis 77°C.

UV-Spektrum: $\lambda_{\text{end}} = 210 \text{ nm}$, Lösungsmittel Äthanol.

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (MG: 152,1). Ber.: C 63,13, H 7,95, N 18,39; gef.: C 63,8, H 7,1, N 17,8.

EBERHARD FISCHER, GERHARD REMBARZ und
PETER FRANKE

Sektion Chemie der Universität Rostock (DDR)

[2.2...](2,6)Pyridinophane*

Summary

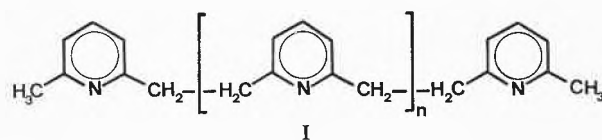
The chromatographic separation of the product resulting from the reaction of sodium and tetraphenylethylene on 2,6-dibromomethylpyridine led to the isolation of two macrocyclic ring systems, [2.2.2] (2,6)- and [2.2.2.2.2] (2,6)pyridinophane. The structure of these new compounds was confirmed by NMR and mass spectra analyses.

W. BAKER *et al.*¹ gelang im Jahre 1958 erstmals die Synthese eines [2.2...](2,6)Pyridinophans, des zehngliedrigen, heterozyklischen Ringsystems [2.2] (2,6)Pyridinophan. Über die Darstellung größerer Ringe dieses Typs mit vier und sechs Pyridineinheiten haben wir kürzlich berichtet². Es ist nun gelungen, die noch fehlenden ungeradzahigen Makrozyklen [2.2.2] (2,6)- und [2.2.2.2.2] (2,6)Pyridinophan in reiner Form herzustellen. Damit liegt erstmals eine lückenlose Reihe homologer Pyridinophane mit 2 bis 6 Pyridinuntereinheiten vor. Zur Synthese der zwei neuen Ringsysteme wurde 2,6-Di-bromomethyl-pyridin gelöst in Tetrahydrofuran, bei -75° bis -80°C unter Stickstoff mit Tetraphenyläthylen-dinatrium³ umgesetzt. Im erhaltenen Rohprodukt können massenspektrometrisch alle Makrozyklen mit 2 bis 7 Pyridineinheiten neben linearen Verbindungen (I) nachgewiesen werden.

Das zyklische Dimere bildet sich unter den gewählten Versuchsbedingungen nur in außerordentlich kleiner

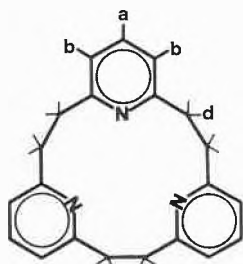
Menge. Dieses Resultat deckt sich mit Beobachtungen von W. BAKER *et al.*⁴, welche bei der Einwirkung von Natrium auf 2,6-Di-bromomethyl-pyridin unter den Bedingungen der klassischen Wurtz-Reaktion überhaupt kein zyklisches Dimeres nachweisen konnten.

Wir haben unser Rohprodukt säulenchromatographisch an Alox (Camag, Akt. II, neutral) auftrennen können. Durch Eluieren mit Benzol werden vorerst Tetraphenyläthylen und Tetraphenyläthan entfernt. Anschließend können mit Methylchlorid/Methanol (0,6% CH_3OH) lineares Dimeres (I, $n = 0$) und lineares Trimeres (I, $n = 1$) abgetrennt werden. Erhöhen der Methanolmenge auf 1% liefert eine Fraktion, welche aus [2.2.2] (2,6)Pyridinophan und dem linearen Pentameren (I, $n = 3$) besteht.

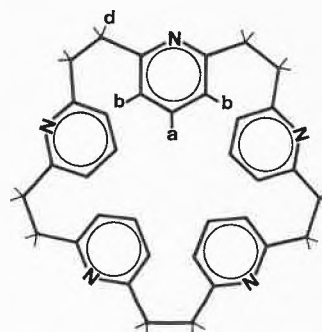


I

Die Auftrennung dieser Fraktion in die zwei reinen Verbindungen geschieht am besten durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel, Laufmittel: THF/MeOH [98 : 2], R_f zykl. Trimeres > R_f lin. Pentameres). Beide Verbindungen können aus Benzol kristallisiert werden. Eine weitere Fraktion enthält vorwiegend [2.2.2.2.2] (2,6)- und [2.2.2.2.2] (2,6)Pyridinophan, wel-



[2.2.2] (2,6)Pyridinophan



[2.2.2.2.2] (2,6)Pyridinophan

* Eingegangen am 7. März 1969.

¹ W. BAKER, K. M. BUGGLE, J. F. W. McOMIE und D. A. M. WATKINS, *J. Chem. Soc.* 1958, 3594.

² W. JENNY und H. HOLZRICHTER, *Chimia* 22 (1968) 306-7.

³ Vgl. dazu E. MÜLLER und G. RÖSCHEISEN, *Chem. Ber.* 90 (1957) 543.

⁴ *J. Chem. Soc.* 1958, 3597.

Tabelle 1

	Ber./Gef. C	H	N	Schmelzpunkt* °C	Ausbeute* %
[2.2.2] (2,6)-	79,96/79,96	6,71/6,76	13,32/13,20	191–192	4,2
[2.2.2.2] (2,6)-	79,96/80,07	6,71/6,88	13,32/13,14	158–159	1,3
I (n = 2)	79,58/79,44	7,16/7,15	13,26/13,51	146–147	1,8
I (n = 3)	79,58/79,37	7,16/7,08	13,26/13,13	150–151	1,2
I (n = 4)	79,58/79,81	7,16/7,05	13,26/12,98	180–181	1,5

* Schmelzpunkt und Ausbeute beziehen sich auf die analysenreine Verbindung.

che vorteilhaft durch fraktionierte Sublimation (zykl. Tetrameres: 150/160°, 0,01 mm; zykl. Pentameres: 200/210°, 0,01 mm) getrennt werden.

Inzwischen ist uns durch weitere chromatographische Auftrennung des Rohproduktes einer Wurtz-Reaktion mit 1,2-Di-(6'-chlormethyl-2'-pyridyl)-äthan² auch die Isolierung des reinen linearen Tetra- und Hexameren (I, n = 2 und 4) gelungen. Elementaranalyse, Schmelzpunkte und Ausbeute der neuen Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Ein Vergleich der physikalischen Eigenschaften der von uns isolierten [2.2. ...] (2,6) Pyridinophane zeigt die erwarteten Gesetzmäßigkeiten.

Die Schmelzpunkte der linearen Verbindungen nehmen mit zunehmender Kettenlänge zu (I [n = 0]: Smp. 48–49°C, I [n = 1]: Smp. 108–9°C, I [n = 2, 3, 4]: vgl. Tabelle 1). Im Gegensatz hierzu nehmen die Schmelzpunkte sowohl der geradzahigen als auch der ungeradzahigen Pyridinophane mit zunehmender Ringgröße ab (vgl. Abb. 1). Der Schmelzpunkt eines Pyridinophans mit ungerader Zahl Pyridineinheiten liegt tiefer als derjenige der beiden benachbarten geradzahigen Pyridinophane. Die gleichen Gesetzmäßigkeiten

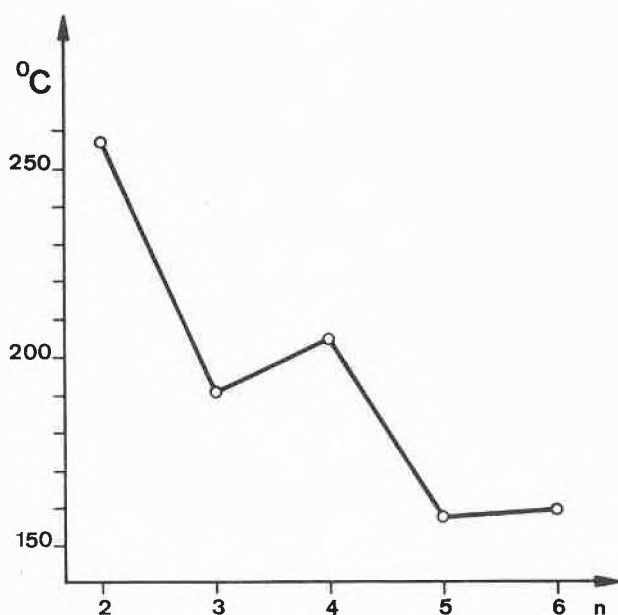


Abb. 1

haben wir früher schon in der [2.2. ...]-Metacyclophanreihe^{5,6} feststellen können.

Die Struktur der neuen Pyridinophane wird durch die NMR-Spektren und massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmungen bestätigt.

Tabelle 2. Protonenresonanzsignale der [2.2. ...] (2,6) Pyridinophane; Spektren aufgenommen in Deuteriochloroform bei 100 MHz mit TMS als interne Referenzsubstanz (δ in ppm)

	H _a [*]	H _b [*]	H _d ^{**}	J _{AB} [Hz]
[2.2.2]-	7,32	6,80	3,00	7,5
[2.2.2.2]-	7,28	6,76	3,06	7,5
[2.2.2.2.2]-	7,28	6,76	3,11	7,5
[2.2.2.2.2.2]-	7,22	6,72	3,14	7,6

* Schwerpunkte der Resonanzlinien.

** Singlett.

Die NMR-Spektren der [2.2. ...] (2,6) Pyridinophane (vgl. Tabelle 2) entsprechen dem A₂B-Typus und sind leicht analysierbar. Die aliphatischen C–C-Bindungen scheinen bei allen vier Ringsystemen eine beträchtliche Beweglichkeit zu besitzen, so daß die H_d-Protonen als Singlett erscheinen.

Die entsprechenden offenkettigen linearen Verbindungen (I) zeigen in bezug auf die Resonanz ein überraschendes Verhalten. Während die Resonanzsignale der H_d-Protonen sowohl der linearen Metaxylylene⁷ als auch der höheren [2.2. ...] Metacyclophane als Singlett erscheinen, findet man bei den linearen Pyridinderivaten (I) mit 4, 5 und 6 Pyridinringen für die Protonen der >CH₂-Brücken zwei Singlette (vgl. Tabelle 3). Der Unterschied in der chemischen Verschiebung dieser zwei Signale beträgt in CCl₄ etwa 4 Hz. Diese Differenz wird in Trifluoressigsäure, Deuteriochloroform oder Pyridin nicht größer. Nach Spreizung der Skala war eine Integration der beiden Signale möglich, wobei sich die in Tabelle 3 aufgeführten Verhältnisse H_{di} : H_{da} ergeben.

⁵ K. BURRI und W. JENNY, *Helv. Chim. Acta* 50 (1967) 1981–3.

⁶ Vgl. dazu auch R. PAIONI und W. JENNY, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.

⁷ W. JENNY und K. BURRI, *Chimia* 21 (1967) 187; K. BURRI und W. JENNY, *Helv. Chim. Acta* 50 (1967) 1984.

Tabelle 3. Protonenresonanzsignale der linearen Pyridinderivate I; Spektren, aufgenommen in CCl_4 bei 100 MHz mit TMS als interne Referenzsubstanz (δ in ppm)

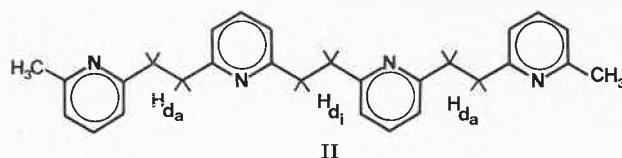
	H_a^*	H_b^*	H_{di}^{**}	H_{da}^{**}	Integration	CH_3
					$\text{H}_{di} : \text{H}_{da}$	
I ($n = 2$)	7,31	6,83	3,17	3,13	1 : 2	2,48
I ($n = 3$)	7,31	6,82	3,17	3,13	1 : 1	2,48
I ($n = 4$)	7,35	6,86	3,18	3,14	3 : 2	2,51

* Schwerpunkte der Resonanzlinien.

** Singlett.

Dem gleichen Verhältnis entspricht bei allen drei Verbindungen auch die Anzahl der inneren zu den äußeren (an den α -Picolinrest gebundenen) Äthylenbrücken (vgl. Formel II für das Tetramere I [$n = 2$]).

Sollte diese Zuordnung richtig sein, so müßten das Dimere und das Trimere nur *ein* Singlett ergeben. Für das uns momentan zur Verfügung stehende lineare Dimere (I, $n = 0$) trifft diese Voraussage tatsächlich zu. Die chemische Verschiebung der H_a -Protonen wurde hier bei den Werten δ (ppm) 3,69 in Trifluoressigsäure, 3,35 in Pyridin und 3,09 in Tetrachlorkohlenstoff gefunden. Einen tieferen Einblick in die Ursache dieses überraschenden Verhaltens der höheren, offenkettigen Pyridinderivate I im Kernresonanzexperiment werden erst weitere experimentelle Daten erbringen können. Die Annahme liegt nahe, das unterschiedliche Aufspaltungsmuster der linearen Metaxylylene und der entsprechenden Pyridinderivate auf einen verschiedenen sterischen Aufbau (bevorzugte Konformationen) der zwei Verbindungsreihen zurückzuführen.



Einen wesentlichen Beitrag zur Konstitutionsaufklärung der zwei neuen Ringsysteme und der drei linearen Verbindungen lieferten die Massenspektren. In jedem Fall war eine einwandfreie massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung gewährleistet, da alle fünf Verbindungen einen intensiven Molekül-Ionenpeak bilden. Sehr charakteristisch sind die Massenspektren der [2.2. ...] (2,6) Pyridinophane. Diese Makrozyklen bilden ein besonders stabiles Molekül-Ion. Der Molekül-Ionenpeak ist bei allen fünf Ringsystemen Basis-Peak. Auffallend ist wiederum die Fragmentierung, wobei die Fragment-Ionen deutlich in den erwarteten Dreiergruppen mit den Massenzahlen $M-(92 + n.105)$, $M-(106 + n.105)$ und $M-(120 + n.105)$ auftreten.

Die ausgemessenen Massenzahlen und ihre relativen Intensitäten lassen sich leicht aufgrund des früher in der Metacyclophanreihe abgeleiteten Fragmentierungsmechanismus⁸ erklären.

Eine ausführliche Publikation dieser Arbeit wird in den *Helv. Chim. Acta* erscheinen.

W. JENNY und H. HOLZRICHTER

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft,
Basel, Farbstoffabteilung
Institut für organische Chemie der Universität Bern

⁸ K. BURRI und W. JENNY, *Helv. Chim. Acta* 50 (1967) 1978.