

Wir berichten nun ausführlicher über die *Abhängigkeit der Umlagerungsgeschwindigkeit vom Reaktionsmedium*, von der *Temperatur* und von der *Struktur des α -Aminodiacylhydrazins*, und über Folgerungen in bezug auf die *Natur der beobachteten Säurekatalyse*.

Die *Geschwindigkeitskonstanten*, welche wir im folgenden unter dem Symbol k_1' angeben, sind scheinbare Konstanten, die allein auf Grund der zeitlichen Veränderung der analytischen Gesamtkonzentration von I bzw. II (Bestimmungsmethode s. exp. Teil) nach

$$k_1' = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{[I_0]}{[I_t]} \quad (1)$$

berechnet wurden.

Die *Aminodiacylhydrazin-Umlagerung ist reversibel* [1] [2]. Im Dioxan/Essigsäure-System liegt das Gleichgewicht bis zu ca. 20 Vol. % Essigsäure praktisch vollständig auf der Seite des Hydrazides II. Je grösser der Säuregehalt wird, um so mehr verschiebt es sich jedoch gegen I; aber selbst in reiner Essigsäure kann beispielsweise die Reaktion Ia \rightarrow IIa – wenn auch sehr langsam – bis zu ca. 50% Umsatz ablaufen. Die Verschiebung des Gleichgewichtes beruht auf dem Basizitätsunterschied zwischen I und II (in Wasser: pK_{A_1} von I \approx 7, pK_{A_1} von II \approx 3; [3]). In saurem wässrigem Milieu, z. B. in 2 N Essigsäure oder 0,1 N Salzsäure, ist I die deutlich stabilere Form [1] [2].

Um Komplikationen infolge der Reversibilität der Umlagerung zu vermeiden, haben wir die Umsatzbestimmungen jeweils abgebrochen, bevor die Rückreaktion merklich in Erscheinung trat. Ein signifikanter Abfall der nach Gleichung (1) berechneten Werte von k_1' während eines Versuches wurde also in der Regel nicht beobachtet; dies bedeutet, dass die angegebenen Konstanten durchwegs die Geschwindigkeit der Reaktion I \rightarrow II repräsentieren.

Bei allen Versuchen, bei denen die Umlagerung weit genug verfolgt werden konnte, damit sich die Reaktionsordnung eindeutig bestimmen liess, ergab sich eine Reaktion erster Ordnung in bezug auf I.

I. Reaktionsmedium. – Den Einfluss der mengenmässigen Zusammensetzung des Dioxan/Essigsäure-Systems auf die Isomerisierungsgeschwindigkeit von Ia haben wir in [1] beschrieben (vgl. auch Fig. 1 dieser Arbeit). Wie wirkt sich nun der Ersatz des Dioxans bzw. der Essigsäure durch andere Neutral- bzw. Säurekomponenten auf die Reaktivität dieser Verbindung aus?

a) *Einfluss der Neutralkomponente.* Die beim Dioxan/Essigsäure-System beobachtete eigentümliche Abhängigkeit der Umsatzgeschwindigkeit vom Mischungsverhältnis [1] tritt bei allen ausführlicher untersuchten Solventien mehr oder weniger ausgeprägt in Erscheinung. In Figur 1 sind ausser den Kurven auch einige Einzelpunkte enthalten. Sie liegen im Bereich der vermutlich optimalen Säurekonzentration und erlauben eine ungefähre Beurteilung des Einflusses der betreffenden Neutralkomponente.

Die maximalen Umlagerungsgeschwindigkeiten ($k_1'_{max}$) sind bei den basischen Solventien (Pyridin, Tetrahydrofuran, Dioxan, N,N-Dimethylacetamid u. a.) durchwegs grösser als bei den amphoteren Alkoholen. Es besteht jedoch keine Parallele zwischen der Abstufung der Basizität bzw. Elektronendonatorpotenz der Neutralkomponente³⁾ und der Abstufung der $k_1'_{max}$ -Werte. Beim Pyridin wird das Kurvenmaximum – wohl als Folge der aciditätsvermindernden Wirkung des im System enthaltenen Pyridiniumacetats, vgl. [5] – erst bei einem deutlich höheren Essigsäuregehalt (20 Vol. %) erreicht als bei den übrigen Neutralkomponenten (5–10 Vol. %),

³⁾ Abstufung der «Basizität», wie sie aus der Lage der OD-Vibrationsbande im IR.-Spektrum von deuteriertem Methanol im betreffenden Lösungsmittel hervorgeht [4]: Pyridin > N,N-Dimethylacetamid > Tetrahydrofuran > Dioxan.

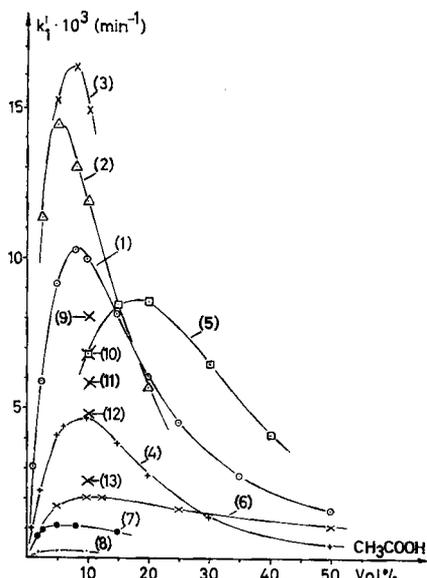


Fig. 1. Geschwindigkeit (k_1') der Umlagerung von *N*-Carbobenzoxycylglycyl-*N'*-DL-phenylalanylhydrazin (Ia) in verschiedenen Neutralkomponente|Essigsäure-Systemen bei 40°

Neutralkomponenten:

- | | | |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| (1) Dioxan | (6) <i>t</i> -Amylalkohol | (10) Diäthylcarbonat |
| (2) 1,2-Dimethoxyäthan | (7) Äthanol | (11) <i>N</i> -Acetylmorpholin |
| (3) Tetrahydrofuran | (8) Methanol | (12) Dimethylformamid |
| (4) <i>N,N</i> -Dimethylacetamid | (9) Tetramethylharnstoff | (13) <i>t</i> -Butanol |
| (5) Pyridin | | |

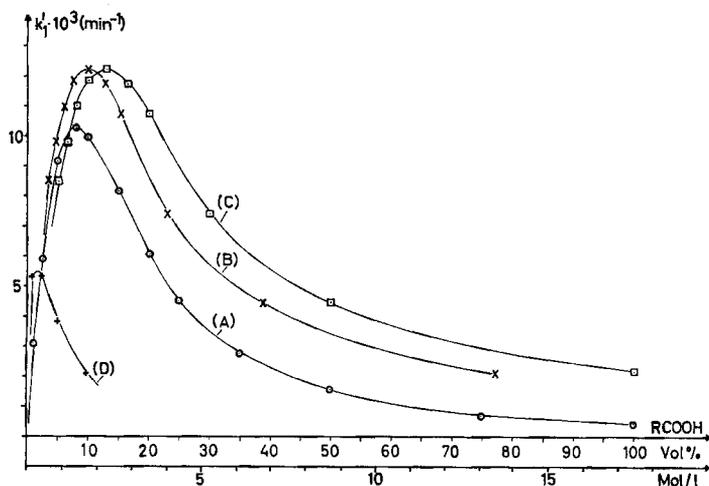


Fig. 2a. Geschwindigkeit (k_1') der Umlagerung von *N*-Carbobenzoxycylglycyl-*N'*-DL-phenylalanylhydrazin (Ia) in verschiedenen Dioxan|Carbonsäure-Systemen bei 40°

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| (A) Essigsäure (Vol.% bzw. Mol/l) | (C) Propionsäure (Mol/l) |
| (B) Propionsäure (Vol.%) | (D) Ameisensäure (Mol/l) |

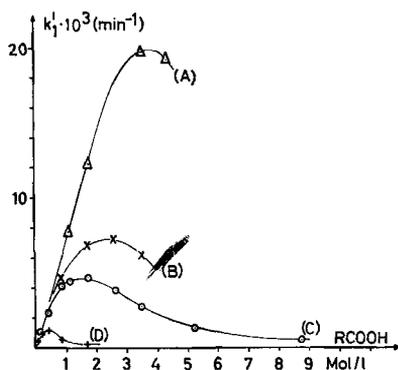


Fig. 2b. Geschwindigkeit (k_1') der Umlagerung von *N*-Carbobenzoxyglycylglycyl-*N'*-DL-phenylalanylhydrazin (Ia) in verschiedenen *N,N*-Dimethylacetamid/Carbonsäure-Systemen bei 40°

(A) Pivalinsäure	(C) Essigsäure
(B) Propionsäure	(D) Ameisensäure

der $k_1'_{max}$ -Wert bleibt aber gegenüber denjenigen bei den schwächeren «Sauerstoffbasen» Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan und Tetrahydrofuran zurück.

b) Einfluss der Säurekomponente. – 1. Carbonsäuren. Die Geschwindigkeit der Reaktion Ia \rightarrow IIa hängt auch stark von der Natur der Säurekomponente ab. Wie Figur 2 zeigt, lässt sich bei gegebener Neutralkomponente (Dioxan bzw. *N,N*-Dimethylacetamid) mit Propion- oder Pivalinsäure eine grössere Umsatzgeschwindigkeit

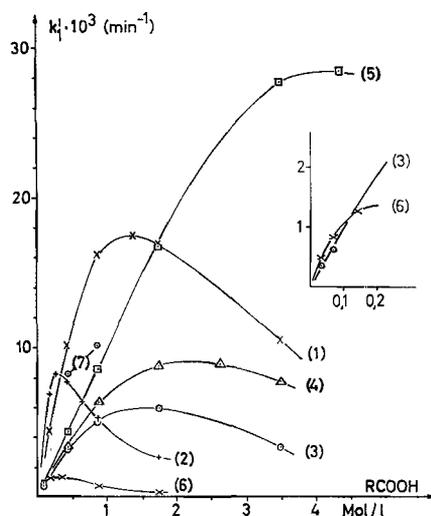


Fig. 3. Geschwindigkeit (k_1') der Umlagerung von *N*-Hippuryl-*N'*-DL-phenylalanylhydrazin (Ib) in verschiedenen Dioxan bzw. *N,N*-Dimethylacetamid/Carbonsäure-Systemen bei 40°

(1) Dioxan/Essigsäure	(5) DMA/Pivalinsäure
(2) Dioxan/Ameisensäure	(6) DMA/Ameisensäure
(3) DMA/Essigsäure	(7) DMA/Benzoesäure
(4) DMA/Propionsäure	DMA = <i>N,N</i> -Dimethylacetamid

keit erzielen als mit Essigsäure; bei der Ameisensäure ist $k_1'_{max}$ hingegen kleiner. Das gleiche Bild ergibt sich bei der Umlagerung von N-Hippuryl-N'-phenylalanylhydrazin (Ib) (Fig. 3); auf den Unterschied der Umlagerungsgeschwindigkeiten verschiedener α -Aminodiacylhydrazine wird erst in Abschnitt III eingegangen.

Bei den erwähnten Säuren geht mit der Abnahme der Acidität in Wasser⁴⁾ eine Zunahme von $k_1'_{max}$ und eine Verschiebung des optimalen Säuregehaltes zu höherer Molarität einher. Was hier gilt, kann jedoch nicht verallgemeinert werden: in N,N-Dimethylacetamid lässt sich die Umlagerung von Ib z. B. mit Benzoesäure⁴⁾ stärker beschleunigen als mit der weniger aciden Essigsäure (Fig. 3).

Die Abstufung der Geschwindigkeitskonstanten ist bei den genannten aliphatischen Carbonsäuren nicht in allen Konzentrationsbereichen gleich wie diejenige der $k_1'_{max}$ -Werte. Bei kleinen Konzentrationen übertrifft beispielsweise die Ameisensäure die Essigsäure in der katalytischen Wirksamkeit (Fig. 2a und 3).

Neben der verhältnismässig geringen Acidität⁵⁾ der Pivalinsäure trägt vermutlich auch die relativ grosse Raumbanspruchung ihres Kohlenwasserstoffrestes dazu bei, dass $k_1'_{max}$ im N,N-Dimethylacetamid/Pivalinsäure-System etwa fünfmal grösser ist als im N,N-Dimethylacetamid/Essigsäure-System. Bei entsprechender molarer Säurekonzentration enthält ersteres weniger Mol% N,N-Dimethylacetamid ($DK \approx 35$), was – besonders bei hohen Molaritäten – eine geringere Polarität des Milieus zur Folge hat (niedrigere makroskopische Dielektrizitätskonstante, kleinere Anzahl potentieller Solvatmolekeln pro Volumeneinheit). Es ist daher anzunehmen, dass die Aminogruppe des α -Aminodiacylhydrazins im Pivalinsäure-System weniger stark durch Protonierung blockiert ist. Folgende Beobachtungen lassen sich auf diese Weise interpretieren:

1. Ersetzt man im Medium N,N-Dimethylacetamid/10 Vol.% Essigsäure (optimale Mischung) einen Teil der Neutralkomponente durch eine Menge Heptan, die gewichtsmässig der Differenz zwischen der im Gemisch enthaltenen Essigsäure und der ihr äquimolaren Menge Pivalinsäure entspricht, so erhöht sich die Geschwindigkeitskonstante der Umlagerung von Ia bei 40° von $4,7 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ auf $6,1 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$.

2. Vergrössert man den Säuregehalt des Systems N,N-Dimethylacetamid/10 Vol.% Essigsäure (optimale Mischung) auf 15 Vol.%, d. h. von 1,75 M auf 2,65 M, so sinkt k_1' der Umlagerung von Ia bei 40° von $4,7 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ auf $3,8 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. Wird die totale Säurekonzentration jedoch durch Zufügen von 0,9 M Pivalinsäure auf 2,65 M erhöht, so steigt k_1' auf $5,7 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$.

In Tabelle 1 sind für verschiedene Neutralkomponente/Carbonsäure-Kombinationen die k_1' -Werte der Reaktion Ia \rightarrow IIa bei 40° im Bereich der optimalen Säurekonzentration zusammengestellt.

Modifizierte Dioxan/Essigsäure-Systeme. Durch den Zusatz kleiner Mengen verschiedener Halogenessigsäuren lässt sich die Acidität des Systems Dioxan/10 Vol.% Essigsäure ohne wesentliche Veränderung des Molverhältnisses von Neutral- und Säurekomponente erhöhen. Tabelle 2 zeigt die Auswirkung solcher Zusätze auf den Stundenumsatz der Isomerisierung Ia \rightarrow IIa. Obwohl die zugefügte Säuremenge jeweils nur 1/74 Äquivalent der im Gemisch enthaltenen Essigsäure (bzw. ein Äquivalent in bezug auf Ia) beträgt, ergibt sich schon im Falle der Dichloressigsäure

⁴⁾ pK im Wasser: Ameisensäure 3,76; Essigsäure 4,76; Propionsäure 4,87; Pivalinsäure 5,03; Benzoesäure 4,20.

⁵⁾ Die relative Stärke der Pivalinsäure ist in unpolaren Medien kleiner als im Wasser [6].

Tabelle 1. *Geschwindigkeit (k_1') der Umlagerung von N-Carbobenzyglycylglycyl-N'-DL-phenylalanylhydrazin (Ia) in verschiedenen Lösungsmittelsystemen (Bereich optimaler Säurekonzentration) bei 40°*

Lösungsmittelsystem				
Neutralkomponente	Säurekomponente	Säuregehalt		$10^3 \cdot k_1'$ *) (min ⁻¹)
		Mol/l	Vol. %	
Dioxan	Ameisensäure	0,175	—	5,30
	Ameisensäure	0,438	—	5,35
	Ameisensäure	0,875	—	3,80
	Essigsäure	0,875	5	9,13
	Essigsäure	1,40	8	10,26
	Essigsäure	1,75	10	9,92
	Propionsäure	1,35	10	11,84
	Propionsäure	1,75	13	12,21
1,2-Dimethoxyäthan	Essigsäure	0,875	5	14,4
	Essigsäure	1,75	10	11,8
Tetrahydrofuran	Essigsäure	0,875	5	15,24
	Essigsäure	1,75	10	14,98
	Propionsäure	1,35	10	19,44
N,N-Dimethylacetamid	Ameisensäure	0,175	—	0,72
	Ameisensäure	0,438	—	1,00
	Ameisensäure	0,875	—	0,53
	Essigsäure	0,875	5	4,12
	Essigsäure	1,75	10	4,66
	Propionsäure	0,875	6,5	4,63
	Propionsäure	1,75	13	6,90
	Pivalinsäure	1,75	—	12,2
	Pivalinsäure	3,50	—	19,7

*) Mittelwert aus den nach 20, 40, 60 und 80 Min. bestimmten Konstanten. Mittlerer Fehler $\leq \pm 0,05 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, bzw. $\leq \pm 0,1 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, wenn nur eine Dezimalstelle angegeben ist.

eine starke Umsatzverminderung. Die acideren Trihalogenessigsäuren bewirken neben der noch ausgeprägteren Reaktionshemmung eine merkliche Verschiebung des Gleichgewichtes $\text{Ia} \rightleftharpoons \text{IIa}$ zugunsten von Ia (deutlicher Abfall von k_1' schon innerhalb von 2 Stunden; Reaktion $\text{IIa} \rightarrow \text{Ia}$ dünnschichtchromatographisch gut nachweisbar). Die differenzierte Zunahme der Reaktionshemmung dürfte auf den unterschiedlichen Anstieg des Versalzungsgrades des α -Aminodiacylhydrazins zurückzuführen sein. Diese Annahme steht in Einklang mit der Beobachtung verschiedener Autoren (vgl. z. B. [7]), wonach in unpolaren Lösungsmitteln die Salzbildungstendenz eines gegebenen Amins stark vom pK-Wert der verwendeten Säure abhängt; je schwächer die Säure ist, desto mehr beschränkt sich die Reaktion auf die Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Assoziaten.

Die Acidität von Dioxan/Essigsäure-Gemischen wird durch Zufügen von Acetaten verändert. Wegen der komplexen Natur der Ionisations-, Dissoziations- und Assoziationsreaktionen in derartigen Lösungen können unmittelbar keine quantitativen Aussagen über das Ausmass der Veränderung, welche ein bestimmter Salzzusatz zur Folge hat, gemacht werden. Es lässt sich jedoch qualitativ festhalten, dass die

Tabelle 2. *Erniedrigung des Stundenumsatzes von N-Carbobenzoxylglycyl-glycyl-N'-DL-phenylalanylhydrazin (Ia) in Dioxan/10 Vol.% Essigsäure bei 40° durch äquimolare Zusätze verschiedener Halogenessigsäuren*

Konzentrationen:	Essigsäure 10 Vol. %:	1,75 M
	Anfangskonzentration von Ia:	0,0234 M
	zugesetzte Säure:	0,0234 M
Umsatz nach 1 Std. ohne Zusatz: 44,8%.		

Zusatz	pK _A (in Wasser)	Umsatz nach 1 Std. in %
Essigsäure	4,76	44,8
Monochloressigsäure	2,82	40,1
Dichloressigsäure	1,30	23,6
Trichloressigsäure	0,7	3,2
Trifluoressigsäure	0,6	4,4

Acidität des Systems durch den Salzzusatz sicher geringer wird (Pufferung), und dass die Konzentration an Acetat-Ionen im gepufferten System sicher grösser ist als im reinen Dioxan/Essigsäure-Gemisch. Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, wie sich

Tabelle 3. *Umlagerung von N-Carbobenzoxylglycylglycyl-N'-DL-phenylalanylhydrazin (Ia) in gepufferten Dioxan/Essigsäure-Systemen bei 40°*
Anfangskonzentration von Ia: 0,0234 M (= 1proz. Lösung)

Konzentrationen			a)
Essigsäure Mol/l	Vol. %	Triäthylammoniumacetat Mol/l	10 ³ · k ₁ (min ⁻¹)
0,875	5	—	9,13 ± 0,02
0,875	5	0,875	8,00 ± 0,03
2 · 0,875	10	—	9,92 ± 0,02
2 · 0,875	10	0,875	11,98 ± 0,04

a) Mittelwert aus den nach 20, 40, 60 und 80 Min. bestimmten Konstanten.

ein Zusatz von Triäthylammoniumacetat 5 Vol.% (< optimal) und 10 Vol.% (> optimal) Essigsäuregehalt auf die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion Ia → IIa auswirkt. Der Effekt ist im einen Falle negativ, im andern positiv, und beidemale – trotz massivem Salzzusatz – relativ klein. Immerhin ist bemerkenswert, dass die Reaktionsgeschwindigkeit im System mit 10 Vol.% Essigsäure durch die Pufferung mit Triäthylammoniumacetat grösser wird ($k_1' = 12,0 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$) als diejenige im optimalen Dioxan/Essigsäure-Gemisch ($k_{1 \text{ max}}' \approx 10,4 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$). Wenn das Salz sowohl die Acidität des Mediums vermindert als auch zur Solvation Essigsäuremolekeln beansprucht, so sollte sich bei überoptimalem Säuregehalt im wesentlichen die Aciditätsverminderung (Enthemmung der Reaktion durch Verminderung der Protonierung des α -Aminodiacylhydrazins), bei unteroptimalem Säuregehalt dagegen nicht nur die Aciditätsverminderung, sondern wohl noch stärker die Beanspruchung der Essigsäure für die Solvation bemerkbar machen (Hemmung der Reaktion durch Herabsetzung der effektiven Katalysatorkonzentration). Die beobachteten Effekte können in dieser Weise interpretiert werden.

2. *Mineralsäuren und andere saure Verbindungen.* Die Verbindung Ia (1proz. Lösung) lagert sich in N,N-Dimethylacetamid bei 40° unter Zusatz von nur 0,25, 0,5 bzw. 1 Äquivalent Essigsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Borsäure, 2,4,6-Trichlorphenol oder 2-Hydroxypyridin innerhalb einer Stunde nicht in feststellbarem Masse um (Dünnschichtchromatographie vgl. [1]). Bei 100° ergibt sich jedoch folgendes Bild: Essigsäure und Phosphorsäure bewirken jedesmal, und Schwefelsäure in einer Menge von 0,25 und 0,5 Äquivalent vollständige Umlagerung innert einer Stunde; in Gegenwart der vier andern Verbindungen lässt sich auch bei 100° keine Umlagerung beobachten. Tropolon wirkt ebenfalls katalytisch, jedoch weit schwächer als schwache Carbonsäuren.

II. Temperatur. – Die in Tabelle 4 zusammengefassten Daten zur Umlagerung von Ia orientieren über die Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten (k_1') in einigen Dioxan- bzw. 1,2-Dimethoxyäthan/Essigsäure-Gemischen. Trägt man die in beiden Systemen bei einem Gehalt von 5 und 20 Vol.% Essigsäure beobachteten k_1' -Werte logarithmisch gegen $1/T$ auf, so resultieren Geraden. Aus diesem Grunde wurden in allen weiteren Fällen als Grundlage für die

Tabelle 4. *Temperaturabhängigkeit der Umlagerungsgeschwindigkeit von N-Carbobenzoxyglycylglycyl-N'-DL-phenylalanyl-hydrazin (Ia) in Dioxan- bzw. 1,2-Dimethoxyäthan/Essigsäure-Systemen*
Anfangskonzentration von Ia: 0,0234 M (= 1proz. Lösung)

Lösungsmittelsystem						
Neutralkomponente	Vol. % Eisessig	Temp. °C ± 0,1°	$10^3 \cdot k_1'$ ^{a)} (min ⁻¹)	ΔH^* ^{b)} kcal/Mol	ΔS^* cal/grad · Mol	
Dioxan	5	20	1,54 ± 0,03	15,6	– 26,2	
		30	3,62 ± 0,03			
		40	9,13 ± 0,03			
		50	19,8 ± 0,2			
	8	20	1,23 ± 0,01	18,8	– 15,9	
		40	10,26 ± 0,04			
	10	20	1,06 ± 0,03	19,8	– 12,7	
		40	9,92 ± 0,03			
	20	20	20	0,50 ± 0,03	22,1	– 6,4
			30	1,63 ± 0,02		
			40	6,01 ± 0,02		
	1,2-Dimethoxyäthan	5	20	1,90 ± 0,02	17,9	– 18,1
30			5,18 ± 0,02			
40			14,40 ± 0,05			
50			28,4 ± 1,5			
8		20	1,35 ± 0,02	20,1	– 11,3	
		40	13,00 ± 0,1			
10		20	1,08 ± 0,02	21,2	– 7,8	
		40	11,84 ± 0,1			
20		20	20	0,47 ± 0,02	22,1	– 6,3
			30	1,57 ± 0,02		
			40	5,69 ± 0,05		

^{a)} Mittelwert der nach 20, 40, 60 und 80 Min. bestimmten Konstanten.

^{b)} Berechnet aus den Konstanten bei 20 und 40°.

Berechnung der scheinbaren⁶⁾ Aktivierungsenthalpien ΔH^* und -entropien ΔS^* nach EYRING [8] nur die k_1' -Werte bei 20 und 40° bestimmt. Wie aus der Tabelle 4 und der Fig. 4 ersichtlich ist, hängen ΔH^* und ΔS^* stark vom Säuregehalt des Milieus ab. Mit steigender Essigsäurekonzentration nimmt die Aktivierungsenthalpie zu, wird also ungünstiger; die Aktivierungsentropie wird weniger stark negativ, d. h. günstiger. Der Effekt auf ΔS^* übertrifft bis zum Geschwindigkeitsmaximum den Effekt auf ΔH^* (zunehmende Reaktionsbeschleunigung); bei höheren Säurekonzentrationen verhindert das weitere absolute Anwachsen von ΔS^* einen steilen Geschwindigkeitsabfall. Die säurekatalysierte Umlagerung ist also weitgehend Entropie-gesteuert.

Dasselbe qualitative Bild ergibt sich auch bei der Umlagerung von N-Hippuryl-N'-DL-phenylalanyl-hydrazin (Ib) in den Systemen Dioxan/Essigsäure und N,N-Dimethylacetamid/Essigsäure (Fig. 4a und b).

Der Anstieg der Aktivierungsenthalpie dürfte die Zunahme des Protonierungsgrades der Aminogruppe des α -Aminodiacylhydrazins widerspiegeln. Falls diese Annahme richtig ist⁷⁾, kann aus dem Kurvenverlauf geschlossen werden, dass die Aminogruppe von Ia bzw. Ib bei optimalem Essigsäuregehalt (ca. 8 Vol.% mit Dioxan als

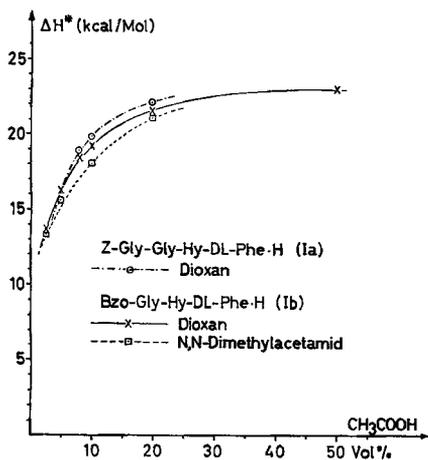


Fig. 4a

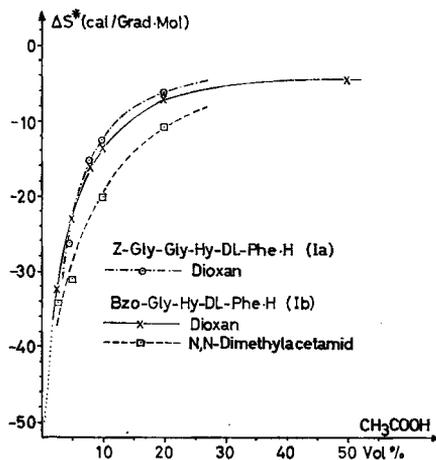


Fig. 4b

Fig. 4. Scheinbare Aktivierungsenthalpie ΔH^* (a) und -entropie ΔS^* (b) von Aminodiacylhydrazin-Umlagerungen bei verschiedenem Säuregehalt des Reaktionsmediums

Néutralkomponente) noch zu einem beträchtlichen Teil in unversalzter Form vorliegt; hierfür spricht auch die Wirkung von Halogenessigsäurezusätzen zum System Dioxan/10 Vol.% Essigsäure.

Die Extrapolation der Entropiekurven in Fig. 4b auf die Säurekonzentration $c = 0$ zeigt, dass die Aktivierungsentropie bei unendlicher Verdünnung des Katalysators bei etwa 50 negativen Entropieeinheiten (cal/Grad·Mol) liegt!

⁶⁾ Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass die k_1' -Werte, auf welchen die angegebenen Aktivierungsenthalpien und -entropien basieren, ohne Berücksichtigung des Protonierungsgrades des α -Aminodiacylhydrazins bestimmt worden sind.

⁷⁾ HUBERT *et al.* [9] interpretieren eine ähnliche Beobachtung bei der Bildung von Pyroglutaminsäure-methylester aus Glutaminsäure-dimethylester in gleicher Weise.

III. Struktur. – Die k_1' /Säuregehalt-Diagramme in Figur 5 und die Daten in Tabelle 5 vermitteln einen Eindruck vom Einfluss der Struktur des α -Aminodiacylhydrazins auf die Umlagerungsgeschwindigkeit.

Da die Kurven (Fig. 4) alle qualitativ ähnlich verlaufen wie diejenige der Verbindung Ia, und da der optimale Säuregehalt in allen Fällen zwischen 5 und 10 Vol.% liegt, darf angenommen werden, dass die in den vorangehenden Abschnitten zusammengestellten Ergebnisse für die Umlagerung von α -Aminodiacylhydrazinen in qualitativer Hinsicht allgemein gültig sind (vgl. auch die k_1' -Werte in Tab. 1 mit denjenigen in Tab. 5).

Wie das Beispiel der Umlagerung von N-Hippuryl-N'-phenylalanyl-hydrazin (Ib) im System Tetrahydrofuran/10 Vol.% Propionsäure zeigt, läuft die Reaktion bei einer günstig gebauten Verbindung in einem geeigneten Medium bei 40° mit einer für präparative Zwecke (Peptidsynthese) durchaus vernünftigen Geschwindigkeit ab (Halbwertszeit ca. 25 Min.). Andererseits lässt aber vor allem die äusserst langsame Isomerisierung (Halbwertszeit 40 Tage bei 40°!) von N-(Carbobenzoxy-D-valyl)-N'-D-valyl-hydrazin (If) in Dioxan/5 Vol.% Essigsäure – einem an sich geeigneten Medium – erkennen, dass der praktischen Verwendbarkeit der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung zur *Synthese von Peptiden* aus strukturellen Gründen Grenzen gesetzt sind. Eine Erhöhung der Temperatur führt wohl zu einer rascheren Umlagerung; es treten dann aber in vermehrtem Masse Nebenreaktionen (z. B. Acylierungen) auf⁸⁾.

Der extrem langsame Verlauf der Umlagerung von If dürfte zur Hauptsache durch die Isopropylgruppe am α -Kohlenstoff des Acylrestes bedingt sein. Ein Vergleich der Umlagerungsgeschwindigkeiten von N-Carbobenzoxyglycyl-N'-D-valyl-hydrazin (Id) und N-(Carbobenzoxy-DL-valyl)-N'-glycyl-hydrazin (Ig) im System N,N-Dimethylacetamid/7 Vol.% Essigsäure (s. Tab. 5) zeigt nämlich klar, dass eine Isopropylgruppe in der genannten Stellung den Ablauf der Isomerisierung stärker behindert als eine solche am α -Kohlenstoff des Aminoacylrestes. Als Ursache hierfür ist vornehmlich die räumliche Abschirmung der Carbonylgruppe am Acylrest in Betracht zu ziehen. Neben der Raumbeanspruchung der Isopropylgruppe dürfte

Tabelle 5. Umlagerungsgeschwindigkeit (k_1') verschiedener α -Aminodiacylhydrazine in verschiedenen Lösungsmittelsystemen (Bereich optimaler Säurekonzentration) bei 40°

α -Aminodiacylhydrazin		Lösungsmittelsystem				
		Neutral- komponente	Säure- komp.	Säuregehalt Mol/l	$10^3 \cdot k_1'$ a) Vol.% (min ⁻¹)	
Ia		b) —				
Ib	R = C ₆ H ₅ CONHCH ₂ - R' = -CH ₂ C ₆ H ₅	Dioxan	Ameisen- säure	0,175 0,263 0,438	— — —	6,91 8,07 7,70
			Essig- säure	0,875 1,40 1,75	5 8 10	16,17 17,48 16,86

⁸⁾ Im genannten Medium ist nach 16 Std. bei 60° kein Ausgangsmaterial (If) mehr nachweisbar. Man kann aber im präparativen Versuch nur ca. 40% Carbobenzoxy-D-valinhydrazid (IIIf) (Smp. 213–215° und $[\alpha]_D^{23} = -7,9 \pm 1^\circ$, $c = 1,7$ in Dimethylformamid) isolieren, wobei in der Mutterlauge nur sehr wenig Ninhydrin- und TOLLENS-positives (vgl. [1]) Material zurückbleibt.

α -Aminodiacylhydrazin		Lösungsmittelsystem				$10^3 \cdot k_1' \text{ }^a)$ (min^{-1})	
		Neutral- komponente	Säure- komp.	Säuregehalt			
RCO-NHNH-OCCHR'NH ₂				Mol/l	Vol. %		
		1,2-Dimethoxy- äthan	Essig- säure	0,875	5	18,9	
		Tetrahydro- furan	Propion- säure	1,35	10	27,95	
		N,N-Dimethyl- acetamid	Ameisen- säure	0,0875	—	0,81	
			0,175	—	1,25		
			0,35	—	1,30		
			Essig- säure	0,875	5	5,04	
			1,75	10	5,99		
			Propion- säure	1,75	13	8,78	
		2,63	19,5	8,98			
		Pivalin- säure	3,50	—	27,7		
Ic	R = Z-NHCH ₂ - R' = -CH ₂ C ₆ H ₅	c)	Dioxan	Essig- säure	0,875	5	7,62
				1,75	10	8,12	
			1,2-Dimethoxy- äthan	Essig- säure	0,875	5	11,40
Id	R = Z-NHCH ₂ - R' = -CH(CH ₃) ₂	c)	Dioxan	Essig- säure	0,875	5	4,49
				1,75	10	4,06	
			1,2-Dimethoxy- äthan	Essig- säure	0,875	5	6,51
			N,N-Dimethyl- acetamid	Essig- säure	1,225	7	1,95
Ie	R = CH ₃ - R' = -CH ₂ C ₆ H ₅		Dioxan	Essig- säure	0,875	5	1,21
				1,75	10	1,46	
If	R = Z-NHCH(CH(CH ₃) ₂)- R' = (CH ₃) ₂ CH-	(L) c)	Dioxan	Essig- säure	0,875	5	~0,01
			(L)	1,75	10	~0,01	
Ig	R = Z-NHCH(CH(CH ₃) ₂)- R' = -H	c)	N,N-Dimethyl- acetamid	Essig- säure	1,225	7	0,14
Ih	R = Z-NHCH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)- R' = -CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(L) c)	Dioxan	Essig- säure	0,438	2,5	3,00
				0,875	5	3,51	
				1,75	10	2,83	
				Pivalin- säure	0,438	—	3,52
				0,875	—	4,85	
			1,75	—	4,9		
Ii	R = Z-NHCH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)- R' = -CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(L) c)	Dioxan	Essig- säure	0,438	2,5	1,98
				0,875	5	2,52	
				1,75	10	2,12	
				Pivalin- säure	0,438	—	1,98
				0,875	—	2,98	
			1,75	—	3,1		

^{a)} Mittelwert der nach 20, 40, 60 und 80 Min. bestimmten Konstanten. Mittlerer Fehler: $\pm 0,05 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ bzw. $\pm 0,1 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, wenn nur eine Dezimalstelle angegeben ist.

^{b)} siehe Tabelle I.

^{c)} Z = C₆H₅CH₂OCO-.

aber auch ihr positiver induktiver Effekt (vgl. [10]) zur Verlangsamung der Umlagerung beitragen. Die Bedeutung des elektronischen Faktors ergibt sich aus der Tatsache, dass sich N-Acetyl-N'-DL-phenylalanyl-hydrazin (Ie) von den in Figur 5 angeführten α -Aminodiacylhydrazinen am langsamsten umlagert. Sterische Hinderung kommt als Erklärung hierfür kaum in Betracht. Wahrscheinlicher ist, dass das Carbonylkohlenstoffatom des Acylrestes bei Ie eine grössere Elektronendichte aufweist als bei den andern Verbindungen⁹⁾, und daher weniger leicht von der Aminogruppe des α -Aminoacylrestes angegriffen wird. Die besonders grosse Umlagerungstendenz von N-Trifluoracetyl-N'- α -aminoacyl-hydrazinen [11] stützt diese Annahme. Auf grössere Elektronendichte am Carbonyl-Kohlenstoffatom der Acetylgruppe führen wir auch die relativ geringe Acidität der Diacylhydrazin-Gruppierung von Ie [3] zurück.

Die Differenz in der Umlagerungsgeschwindigkeit der diastereoisomeren α -Aminodiacylhydrazine N-(Carbobenzoxy-L-leucyl)-N'-L-leucyl-hydrazin (Ih) und N-(Carbobenzoxy-L-leucyl)-N'-D-leucyl-hydrazin (Ii) (vgl. Tab. 5) dürfte unter anderem durch die verschieden starke gegenseitige Behinderung der Leucinseitenkette des

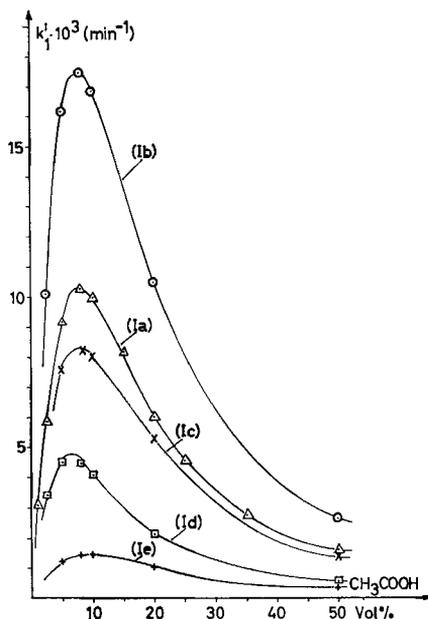


Fig. 5. Umlagerungsgeschwindigkeit (k_1') verschiedener α -Aminodiacylhydrazine im System Dioxan/Essigsäure bei 40°

- Ia: N-Carbobenzoxycylglycylglycyl-N'-DL-phenylalanyl-hydrazin
 Ib: N-Hippuryl-N'-DL-phenylalanyl-hydrazin
 Ic: N-Carbobenzoxycylglycyl-N'-DL-phenylalanyl-hydrazin
 Id: N-Carbobenzoxycylglycyl-N'-D-valyl-hydrazin
 Ie: N-Acetyl-N'-DL-phenylalanyl-hydrazin

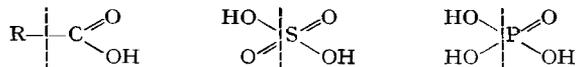
⁹⁾ Die Acylreste von Ia, Ib, Ic und Id können alle als Acetylreste betrachtet werden, bei welchen ein Wasserstoffatom durch eine «elektronensaugende» Acylaminogruppe substituiert ist.

α -Aminoacylrestes und der Carbobenzoxyaminogruppe bei der Bildung des ringförmigen Übergangszustandes hervorgerufen werden. Untersuchungen an Stereo- und Kalottenmodellen zeigen nämlich, dass die Wechselwirkung bei der LD-Verbindung, welche sich langsamer umlagert, grösser ist, falls der nucleophile Angriff der Aminogruppe an der Carbonylgruppe des optisch aktiven Acylrestes im Sinne der CRAM-schen Regel [12] erfolgt.

IV. Diskussion. – Die Aminodiacylhydrazin-Umlagerung wird durch Carbonsäuren sowohl katalysiert als auch gehemmt (siehe k_1' /Säuregehalt-Diagramme, Fig. 1, 2, 3 und 5). Wir haben bereits darauf hingewiesen, dass die Hemmung der Reaktion wohl hauptsächlich der Protonierung der α -Aminogruppe zuzuschreiben ist. Aus unsern Versuchen ergeben sich nun auch Fakten, welche auf die Natur der Katalyse schliessen lassen.

Ehe näher auf den Katalysemechanismus eingegangen werden kann, gilt es abzuklären, welche Partikel (nichtionisierte Säuremolekel, Carboxylat-Ion oder Proton bzw. Lyonium-Ion) reaktionsbeschleunigend wirkt. Zu diesem Problem lässt sich folgendes überlegen:

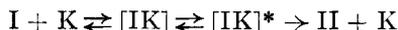
Die Umlagerung kann auch mit Schwefelsäure bzw. Phosphorsäure katalysiert werden. Unter den gleichen Bedingungen wird die Reaktion jedoch weder von Chlorwasserstoff, noch von Borsäure oder 2,4,6-Trichlorphenol beschleunigt (vgl. I, b, 2). Der eigentliche Katalysator kann also nicht, oder zumindest nicht allein, mit dem Proton bzw. Lyonium-Ion identisch sein. Offenbar ist die katalytische Wirksamkeit an das den Carbonsäuren, der Schwefelsäure und der Phosphorsäure gemeinsame – in den nachstehenden Formeln rechts der punktierten Linien stehende – Strukturelement gebunden, das den drei genannten nicht katalysierenden Säuren fehlt. Da



das Hydrogencarbonat-Ion dieses Strukturelement ebenfalls aufweist, ist es nicht erstaunlich, dass sich α -Aminodiacylhydrazine auch in Hydrogencarbonat- und Sodalösungen umlagern [1].

Dem Carboxylat-Ion kann die Rolle des Katalysators nicht zukommen, da eine starke Erhöhung der Konzentration dieser Spezies im Reaktionsmedium keine wesentliche Beschleunigung der Umlagerung zur Folge hat (s. Tab. 2).

Verläuft die Reaktion nach dem allgemeinen Schema



so muss nach obigem der Katalysator K mit der nicht ionisierten Carbonsäuremolekel identisch sein.

Die Tatsache, dass mit den untersuchten aliphatischen Carbonsäuren eine um so grössere Reaktionsgeschwindigkeit erzielt werden kann, je geringer die Acidität der betreffenden Säure ist (vgl. $k_1'_{max}$ -Werte in Fig. 2 und 3), weist ebenfalls in diese Richtung.

Bei der Umlagerung eines α -Aminodiacylhydrazins scheinen Carbonsäuren in prinzipiell gleicher Weise zu wirken wie bei der Zyklisierung von Glutaminsäuredimethylester zu Pyroglutaminsäuremethylester, die ebenfalls von nichtionisierten Carbonsäuremolekeln beschleunigt wird (HUBERT *et al.* [19]). Unsere Beobachtungen stimmen nämlich in verschiedener Hinsicht mit den Befunden der genannten Autoren

überein. Die empirische Gleichung z. B., mit der letztere ihre «Katalysekurven» (k_1' /Säuregehalt-Diagramme) beschreiben können, drückt bei Säuregehalten unter 3M in guter Näherung auch den Verlauf unserer Kurven (Fig. 1, 2, 3 und 5) aus. Bei beiden Reaktionen ist die Benzoesäure in bezug auf $k_1'_{max}$ und die Ameisensäure in bezug auf k_1' bei kleinen Säurekonzentrationen der Essigsäure als Katalysator überlegen. Die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit (ΔH^*) ist in beiden Fällen ähnlich; sie nimmt mit dem Anstieg der Säurekonzentration des Mediums in gleicher Weise zu (vgl. Fig. 6a).

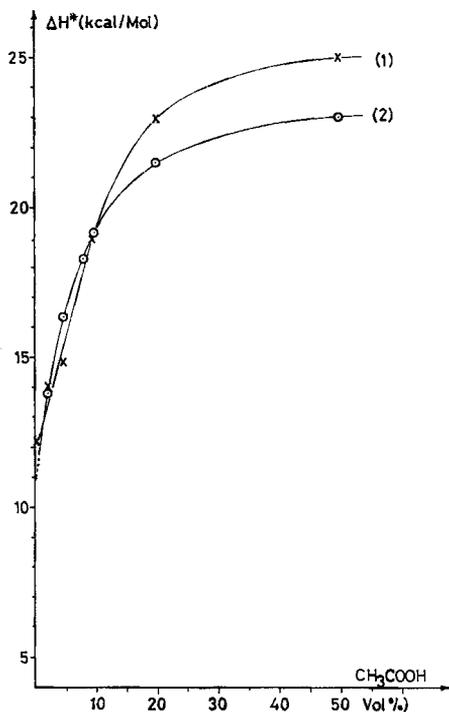


Fig. 6a

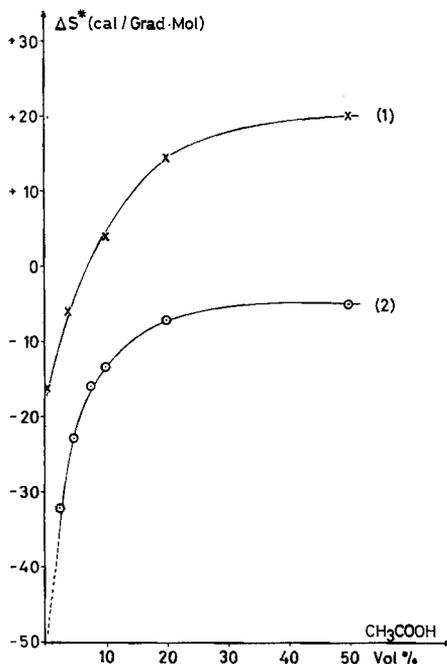


Fig. 6b

Fig. 6. Aktivierungsenthalpie ΔH^* (a) und -entropie ΔS^* (b) als Funktion der Säurekonzentration des Systems Dioxan/Essigsäure

(1) Zyklisierung von Glutaminsäure-dimethylester; nach [9].

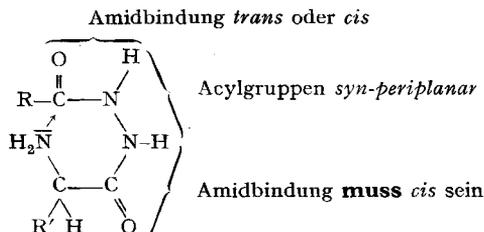
(2) Umlagerung von N-Hippuryl-N'-DL-phenylalanyl-hydrazin (Ib)

Abgesehen von der Umkehrbarkeit der Reaktion, die in der vorliegenden Betrachtung keine Rolle spielt, besteht zwischen der Umlagerung eines α -Aminodiacylhydrazins und der Zyklisierung des Glutaminsäure-dimethylesters kinetisch ein einziger wesentlicher Unterschied. Er zeigt sich in der Differenz der Aktivierungsentropien ΔS^* (vgl. Fig. 6b). Der durch die negativere Aktivierungsentropie bedingte langsamere Ablauf der Aminodiacylhydrazin-Umlagerung ist wahrscheinlich auf konformative Gegebenheiten zurückzuführen¹⁰). Der Bildung eines γ -Lactames, bei

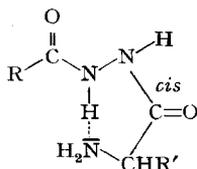
¹⁰) Geringere Gleichgewichtskonzentration von Molekeln mit zur Reaktion benötigter Konformation.

welchem der Ring durch eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette geschlossen ist, stellen sich keine wesentlichen konformativen Hindernisse entgegen. Bei der Isomerisierung eines α -Aminodiacylhydrazines sind die Verhältnisse viel ungünstiger.

Damit der intramolekulare Angriff der α -Aminogruppe auf das Acylcarbonyl-Kohlenstoffatom möglich wird, muss die Verbindung folgende Konformation annehmen:



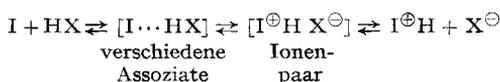
Hierin ist sowohl die *syn*-periplanare [13] Anordnung der Acylreste als auch die *cis*-Amidbindung auf der Aminoacyl-Seite ungünstig. Die *cis*-Konfiguration der Amidgruppierung kann zwar durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisiert werden.



Dies trägt jedoch nicht zu einer Verbesserung der Reaktionsmöglichkeit bei; denn nun sind die Acylreste an den Hydrazinstickstoffen *anti*-periplanar [13], d. h. falsch angeordnet.

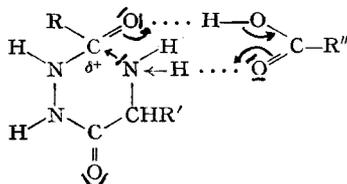
Die für den Reaktionsablauf erforderliche Konformation tritt offensichtlich erst in Gegenwart der Katalysatorsäure in hinreichendem Masse auf.

Im System α -Aminodiacylhydrazin (I) – Neutralkomponente (N) – Katalysatorsäure (HX) müssen u. a. Gleichgewichte zwischen den folgenden solvatisierten Partikeln bestehen:



Ihre Konzentrationen hängen vom Mischungsverhältnis I:N:HX und von der Temperatur ab. Die umlagerungsaktive Spezies kann nur vom Typus [I . . . HX] (Assoziat) oder [I[⊕]HX[⊖]] (Ionenpaar) sein, wobei der zuerst genannten Möglichkeit der Vorzug zu geben ist.

Wie wäre nun ein reaktives Assoziat im speziellen Fall HX = R''COOH zu formulieren? Wir stellen mit HUBERT *et al.* [9] untenstehenden Vorschlag zur Diskussion,



wobei wir allerdings die Carbonsäure nicht nur als bifunktionellen elektronischen Katalysator (Polarisation der Carbonyl- und der α -Aminogruppe) betrachten, sondern ihr auch die Funktion einer Klammer zur Stabilisierung der benötigten Konformation zuschreiben. Ohne eine solche Klammer ist die Aminodiacylhydrazin-Umlagerung unmöglich¹¹⁾; im Gegensatz dazu zyklisiert sich Glutaminsäuredimethylester z. B. in Dioxan bei 100° auch ohne Katalysator [9].

Infolge der relativ geringen H-Brücken-Aktivität der Wasserstoffatome der primären α -Aminogruppe [14] dürfte besonders die Ausbildung der H-Brücke zwischen dem α -Aminostickstoff- und dem Carbonyl-Sauerstoffatom in Gegenwart einer H-Donator-Neutralkomponente stark gestört sein (Solvatation der α -Aminogruppe und der Carbonylgruppe durch Neutralkomponentenmolekeln). Auf Grund dieser Vorstellungen wird es verständlich, dass Wasser¹²⁾ und Alkohole – auch solche mit kleiner Dielektrizitätskonstante – keine geeigneten Lösungsmittel für die Aminodiacylhydrazin-Umlagerung sind. Die Katalysatorsäure selbst kann natürlich ebenfalls – insbesondere bei hoher Konzentration – die Bildung des postulierten reaktiven Assoziates hemmen, indem z. B. zwei einfach koordinierte Säuremolekeln (beide als H-Donator) an die Stelle der doppelt koordinierten treten. Die Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit im Bereich überoptimaler Säurekonzentration braucht also nicht ausschliesslich auf der Versalzung des α -Aminodiacylhydrazins zu beruhen.

Wir danken Herrn W. HEER für die gewissenhafte Ausführung zahlreicher kinetischer Messungen.

Zur Durchführung dieser Arbeiten standen uns Mittel aus den ARBEITSBESCHAFFUNGSKREDITEN des Bundes, vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS und seitens der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, zur Verfügung, für die wir auch an dieser Stelle unsern besten Dank aussprechen.

Experimentelles. – 1. *Umlagerungsbedingungen.* 100,0 mg (0,234 mMol) Ia, bzw. gleichviel mMol der α -Aminodiacylhydrazine Ib – II, wurden in einem 10-ml-Messkölbchen in der bei Raumtemperatur (ca. 22°) abgemessenen Säuremenge (X ml) gelöst. Dann wurde sofort soviel von der vorgewärmten Neutralkomponente zugefügt, dass das Flüssigkeitsvolumen nach Einstellen der Reaktionstemperatur im Thermostat ($\pm 0,1^\circ$) 10,0 ml betrug (Säuregehalt = 10 X Vol.%; nur bei 100 Vol.% ist die bei der Reaktionstemperatur abgemessene Säuremenge massgebend). Die Volumenänderung der bei 20° geeichten Messkölbchen, welche bei einer Temperaturerhöhung auf 40 oder 50° eintritt, darf vernachlässigt werden. 10 Vol.% Essigsäure entspricht so bei jeder Temperatur einer Molarität von 1,75 (5 Vol.% entspricht 0,875 M usw.).

2. *Umsatzbestimmung.* – a) *Probeentnahme:* Kurz vor der Zeit t wurde dem Reaktionsgemisch jeweils mit einer auf die Reaktionstemperatur erwärmten Normal-Vollpipette 1,0 ml entnommen und derart zu 5 ml vorgelegter 2N Schwefelsäure gegeben, dass sich zur Zeit t ungefähr die eine Hälfte der Probe bereits in der Schwefelsäure, die andere hingegen noch in der Pipette befand. In der Schwefelsäure wird die Reaktion sofort gestoppt!

b) *Methode:* Die Bestimmung des Umsatzes erfolgte volumetrisch durch Titration des durch die Umlagerung entstehenden Hydrazides mit Natriumhypobromit [1]. Titriert wurde mit einer 10-ml-Kolbenbürette (Metrohm), deren zur Kapillare ausgezogene Spitze in die Lösung eintauchte. Die erste Umsatzbestimmung erfolgte ca. 2–3 Min. nach dem Zufügen der Neutralkomponente. Der Zeitpunkt dieser Messung wurde als $t = 0$ gesetzt, d. h., es wurde stets nur die Umlagerung derjenigen α -Aminodiacylhydrazinmenge verfolgt, welche nach Abzug des Umsatzes zur Zeit $t = 0$ (dieser Umsatz ist bei langsamer Umlagerung fast nicht bestimmbar) noch vorlag.

¹¹⁾ Eine Ausnahme scheinen N-Trifluoracetyl-N'-aminoacyl-hydrazine zu bilden; vgl. [11].

¹²⁾ Ein weiterer Umstand, welcher Wasser als Lösungsmittel ausschliesst, ist der hohe Protonierungsgrad der Aminogruppe von I in saurem wässrigem Milieu und die damit verbundene Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen I und II (vgl. Einleitung).

c) *Reagenzien.* – *Natriumhypobromitlösung:* Durch Lösen von 0,80 g Brom in 1000 ml 0,1N NaOH erhält man eine leicht gelb gefärbte ca. 0,005M Hypobromitlösung, die im Dunkel in einer Glasflasche über 2 Monate ohne merkliche Titerveränderung aufbewahrt werden kann. Zur Bestimmung des Titers titriert man zweckmässig ein Gemisch von 10,00 ml 0,002M Hydrazinsulfat (260,24 mg Hydrazinsulfat *p. a.* in 1000 ml H₂O) und 5 ml 2N Schwefelsäure, das 8,00 ml 5,00 · 10⁻³M Hypobromitlösung verbraucht.

Indikator: Als Indikator setzt man 2–3 Tropfen einer Lösung von 50 mg Methylrot in 60proz. Äthanol der zu titrierenden Lösung zu. Am Äquivalenzpunkt tritt schlagartige Entfärbung ein.

3. *Lösungsmittel und α-Aminodiacylhydrazine.* Die als Neutral- und Säurekomponenten der Reaktionsmedien verwendeten organischen Substanzen (Qualität *puriss.* der Fa. FLUKA) wurden durch Destillation (eventuell unter Zusatz von Brom) gereinigt, bis 1 ml höchstens noch 0,02 ml Hypobromitlösung verbrauchte.

Die α-Aminodiacylhydrazine wurden nach [15] hergestellt. Neu sind nur *N*-(*Carbobenzoxy*-DL-*valyl*)-*N'*-*glycyl*-hydrazin (Smp.: 185°; C₁₅H₂₂O₄N₄ Ber. C 55,88 H 6,88 N 17,38 Gef. C 55,64 H 7,07 N 17,32; krist. aus Isopropanol/Petroläther), *N*-(*Carbobenzoxy*-L-*leucyl*)-*N'*-L-*leucyl*-hydrazin (Smp. 138°; C₂₀H₃₂O₄N₄ Ber. C 61,20 H 8,22 N 14,28 Gef. C 60,94 H 8,21 N 14,13; krist. aus CHCl₃/Petroläther; [α]_D²⁵ = -31,3° ± 1°, *c* = 2 in Methanol) und *N*-(*Carbobenzoxy*-L-*leucyl*)-*N'*-D-*leucyl*-hydrazin (Smp. 130°; C₂₀H₃₂N₄O₄ Ber. C 61,20 H 8,22 N 14,28 Gef. C 61,29 H 8,25 N 14,32; krist. aus CHCl₃/Petroläther; [α]_D²⁵ = -63,3° ± 1°, *c* = 2 in Methanol).

SUMMARY

The rearrangement of *N*-acyl-*N'*-α-aminoacyl-hydrazines (I) has been studied in more detail.

The peculiar dependance of the rate constant on the carboxylic acid content of the solvent is not restricted to the rearrangement of I in acetic acid/dioxane mix-

tures. Acetic acid can be replaced by other acids of the type $\text{--X} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$, X being C, S,

or P, and instead of dioxane a variety of solvents such as ethers, esters, weak tertiary amines, and *N,N*-dialkylamides may be used. With every acid/solvent combination examined the highest obtainable rate constant depends on the acidity of the acid, its tendency to associate with bases, the basicity of the solvent, its solvation capacity and its dielectric constant.

The structural influences on the rate constant are strong. They are in line with general experience on steric and electronic effects.

From the temperature dependence of the rate constant it is concluded that catalysis by acids of the type $\text{--X} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ is at least in part due to a favourable change

of the entropy of activation. The catalytically active particle is the non ionised molecule of the acid, which acts probably as a clamp that stabilizes a reactive conformer which is otherwise practically not existent.

Institut für organische Chemie der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. BRENNER & W. HOFER, *Helv.* **44**, 1794 (1961).
- [2] A. N. KURTZ & C. NIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 3309 (1961).
- [3] R. WEBER, W. HOFER, W. HEER & M. BRENNER, *Helv.* **44**, 2154 (1961).
- [4] W. GORDY & S. C. STANFORD, *J. chem. Physics* **8**, 170 (1940); **9**, 204 (1941); S. SEARLES & M. TAMRES, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3704 (1951).
- [5] S. BRUCKENSTEIN & I. M. KOLTHOFF, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 10 (1956).

- [6] L. A. WOOTEN & L. P. HAMMETT, *J. Amer. chem. Soc.* **57**, 2289 (1935).
[7] J. W. SMITH, *J. Chim. physique* **61**, 125 (1964).
[8] H. EYRING, *J. chem. Physics* **3**, 107 (1935); vgl. S. GLASSTONE, K. J. LAIDLER & H. EYRING, *The Theory of Rate Process*, McGraw-Hill Book Co., Inc., New York 1941.
[9] A. J. HUBERT, R. BUYLE & B. HARGITAY, *Helv.* **46**, 1429 (1963).
[10] H. A. STAAB, *Einführung in die theoretische organische Chemie*, S. 560, Verlag Chemie, Weinheim 1959.
[11] P. KIRCHNER, *Diss. Univ. München* 1962.
[12] D. J. CRAM & F. A. ABD ELHAFEZ, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5828 (1952).
[13] Vgl. W. KLYNE & V. PRELOG, *Experientia* **16**, 521 (1960).
[14] Vgl. H. STAAB, *loc. cit.* [10], S. 682.
[15] M. BRENNER & W. HOFER, *Helv.* **44**, 1798 (1961).

177. Metallionen-Katalyse bei der H_2O_2 - bzw. Radikal-Bildung durch autoxydable Cytostatica. III. Ligand-Effekte

von H. Brintzinger, R. Zell und H. Erlenmeyer

(25. VI. 64)

In früheren Mitteilungen [1] [2]¹⁾ brachten wir einige Beiträge zu der bekannten Frage nach der Bedeutung von Radikalen bzw. H_2O_2 im Bereich der cytotostatischen Wirkung radiomimetischer, autoxydabler Stoffe.

Bei dieser Gelegenheit wurde bereits darauf hingewiesen [2], dass die *in vitro* ermittelte H_2O_2 -Bildung nicht als ein Mass für die biologische Aktivität *in vivo* betrachtet werden darf. Ergänzend hierzu ist zu erwähnen, dass beispielsweise die Verbindungen II und III in Autoxydationsversuchen H_2O_2 -Bildung erkennen lassen²⁾, ohne jedoch im biologischen Versuch cytotostatisch zu wirken³⁾. Dieses Ergebnis ist unseres Erachtens als weiterer Beleg für die von uns schon am Beispiel des 4-Amino-6-methyl-3-heptanons⁴⁾ diskutierte Bedeutung des Transportproblems bei *in vivo*-Versuchen zu betrachten. Im vorliegenden Beispiel wird dies unmittelbar evident: Die Verbindungen II und III müssen wegen der hohen pK_a -Werte der Ammonium- bzw. Guanidinium-Gruppe (9,7 bzw. 10,2) im physiologischen pH-Bereich als Kationen vorliegen, im Gegensatz zur biologisch wirksamen Verbindung I, in der keine vergleichbare basische Gruppe vorhanden ist. Hierdurch ist für II und III ein vollständig anderes Verhalten in bezug auf Transport und Verteilung im Organismus zu erwarten als für I⁵⁾. Diese Überlegungen lassen erkennen, dass Transport und Wirkung in den meisten Testversuchen gekoppelt sind⁶⁾, und dass aus dem

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1647.

²⁾ Siche Exp. Teil.

³⁾ Die Überlassung dieser Verbindungen und ihre biologische Charakterisierung verdanken wir der Firma HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG.

⁴⁾ Diese Verbindung wirkt nur bei lokaler Applikation tumorhemmend [3].

⁵⁾ Ähnliche Verhältnisse liegen bei der bakterio-statischen Wirkung von Acridin-Derivaten vor und sind dort gut untersucht worden [4].

⁶⁾ Eine Verquickung von Strukturbeziehungen zu Rezeptorsystemen [5] und autoxydativer Radikalbildung [6] scheint auch der Monoaminoxidase-Hemmung durch Hydrazin-Derivate wie Phenylisopropylhydrazin zugrunde zu liegen.