

Egon Uhlig und Dirk Walther

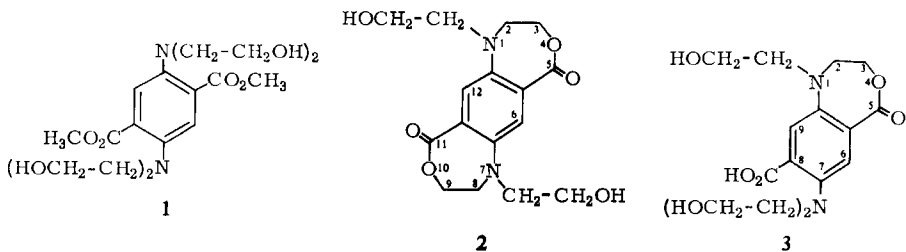
Über die Dilactonbildung aus 2.5-Bis-[bis-(β -hydroxy-äthyl)-amino]-terephthalsäure-dimethylester im alkalischen Medium

Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Universität Jena

(Eingegangen am 24. Mai 1966)

2.5-Bis-[bis-(β -hydroxy-äthyl)-amino]-terephthalsäure-dimethylester (**1**) reagiert in alkalischen wäßrigen Lösungen unter doppeltem Ringschluß zum 5.11-Dioxo-1.7-bis-[β -hydroxy-äthyl]-1.2.3.7.8.9-hexahydro-5*H*.11*H*-benzo[1.2-*e*:4.5-*e'*]bis[1.4]oxazepin (**2**). Die Reaktion ist erster Ordnung in bezug auf die Esterkonzentration; Hydroxylionen wirken katalytisch. Es wird ein Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, der über Anionen von **1** verläuft.

Für unsere Untersuchungen zum komplexchemischen Verhalten aromatischer Aminocarbonsäuren¹⁾ benötigten wir Verbindungen, die die Koordinationssphäre der 2-[Bis-(β -hydroxy-äthyl)-amino]-benzoesäure besitzen. Wir beabsichtigten daher, den 2.5-Bis-[bis-(β -hydroxy-äthyl)-amino]-terephthalsäure-dimethylester (**1**)²⁾ durch Behandlung mit Alkali im Molverhältnis 1 : 1³⁾ in den zugehörigen Monomethylester



überzuführen. Bei entsprechenden Versuchen kristallisierte jedoch sowohl aus wäßriger als auch aus methanolischer Lösung nach kurzer Zeit eine gelbe, neutral reagierende Verbindung, der nach Analyse und IR-Spektrum nur die Struktur **2** eines Dilactons zukommen kann.

Zur Lactonbildung sind auch andere Anthranilsäure-Derivate befähigt, die neben tertiären Aminfunktionen in der Seitenkette β -Hydroxy-äthylgruppen enthalten^{1,4)}. Im Falle des Dimethylesters **1** verläuft sie jedoch besonders glatt. Da weiterhin bei **2** infolge des Ringschlusses sämtliche für das benzoide Gerüst charakteristischen Banden im Vergleich zu **1** bathochrom verschoben sind, bot sich eine kinetische Untersuchung auf spektralphotometrischem Wege an.

1) E. Uhlig, Z. Chem. **2**, 201 (1962); E. Uhlig, M. Gentschew und A. Martin, Chem. Ber. **98**, 983 (1965).

2) E. Uhlig, Chem. Ber. **93**, 679 (1960).

3) H. Liebermann, Liebigs Ann. Chem. **404**, 272 (1914); E. Uhlig, Chem. Ber. **91**, 393 (1958).

4) J. Everett, J. Roberts und W. Ross, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2386.

Beim Umsetzen verdünnter wäßriger Lösungen von **1** mit Kalilauge tritt anfänglich keine meßbare Veränderung der Hydroxylionenkonzentration ein. Dagegen steigt die bei 430 nm gemessene Extinktion rasch bis zu einem Maximalwert an. Aus der Höhe des Extinktionsmaximums kann auf einen nahezu quantitativen Übergang von **1** in **2** während dieser Phase geschlossen werden (Reaktion a). Die Verseifung von **2** verläuft viel langsamer als die Lactonbildung nach (a). Sie bestimmt die zweite



Reaktionsphase, die sich in einem schwachen Absinken der bei 430 nm gemessenen Extinktion äußert. Als Primärprodukt entsteht dabei das Anion des 5-Oxo-7-[bis-(β -hydroxy-äthyl)-amino]-1-[β -hydroxy-äthyl]-8-carboxy-1.2.3.5-tetrahydro-4.1-benzoxazepins (**3**). Wir konnten **3**, das, wie der Säureexponent ($\text{pK} = 6.84$) zeigt, in wäßriger Lösung wahrscheinlich als Betain vorliegt, auch präparativ fassen.

Die nähere Untersuchung der ersten Reaktionsphase ergab für (a) ein Zeitgesetz erster Ordnung in bezug auf die Konzentration an **1** [B]. Die zugehörigen Geschwindigkeitskonstanten k_1 sind jedoch abhängig von $[\text{OH}^-]$ (Tab.). Das gleiche gilt für die

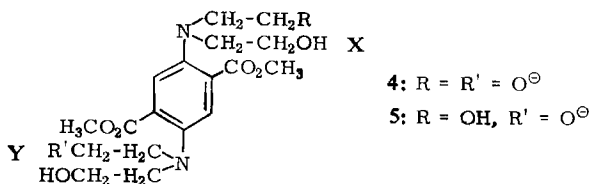
Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion (a) bei 22°

$10^4 \cdot [\text{OH}^-]$ (Mol/l)	$10^3 k_1 \psi$ (sec ⁻¹)	$10^{-1} k_2$ (l/Mol·sec)	$10^{-5} k_3$ (l ² /Mol ² ·sec)
0.80	2.46	3.06	3.83
1.12	3.60	3.22	2.87
1.28	5.13	4.01	3.13
1.60	8.82	5.51	3.45
2.00	14.3	7.17	3.58

Größen k_2 (erste Ordnung in OH^-). Hingegen zeigen die Größen k_3 (zweite Ordnung in OH^-) keine gerichteten Abweichungen mehr. Man kann daher den Geschwindigkeitsansatz der Reaktion (a) nach (b) formulieren.

$$-\frac{d[\text{B}]}{dt} = k_3 \cdot [\text{B}] \cdot [\text{OH}^-]^2 \quad (\text{b})$$

Nach *Douheret* und *Pariaud*⁵⁾ besitzen Aminoalkohole, die eine tertiäre Aminogruppe und Phenylsubstituenten enthalten, eine gegenüber normalen Alkoholen gesteigerte Acidität. Es besteht daher Grund zu der Annahme, daß in alkalischen wäßrigen Lösungen von **1** Anionen der Typen **4** und **5** wenigstens im Gleichgewicht

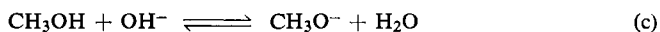


⁵⁾ G. Douheret und J. Pariaud, J. chim. Physique **59**, 1013 (1962).

vorliegen. In der Weiterreaktion der Dianionen **4** — wahrscheinlich handelt es sich dabei um den Übergang in den Methylester von **3** bzw. eines seiner Anionen — ist nun, wie der Geschwindigkeitsansatz (b) zeigt, der langsamste Teilschritt der Dilactonbildung nach (a) zu sehen. Dagegen gibt es keinen Hinweis dafür, daß die Anionen **5**, die unter den gegebenen Bedingungen zweifellos in höherer Konzentration als **4** vorliegen, eine wesentliche Rolle bei der Reaktion (a) spielen.

Bei der Protonenabspaltung aus einer alkoholischen Hydroxylgruppe sinkt deren elektronenziehende Wirkung ab. Die Konjugation zwischen dem einsamen Elektronenpaar des in der Substituentengruppierung **X** gebundenen Stickstoffatoms und dem π -Elektronensystem des aromatischen Kerns wird daher bei **4** stärker sein als bei **5**. Offensichtlich wird dadurch die Bereitschaft zur Ringbildung in der Substituentengruppierung **Y** erhöht. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen läßt sich auch eine weitere Folgerung aus den kinetischen Untersuchungen verstehen, nämlich daß der Methylester von **3** bzw. seine Anionen, die wahrscheinlichen Zwischenprodukte der Reaktion (a), schneller als **4** unter Ringschluß weiterreagieren müssen. In diesem Fall wird schon durch die Geometrie des Oxazepingerüsts eine Konjugation der genannten Art begünstigt.

In alkalihaltigen Methanol/Wasser-Mischungen sowie in reinem Methanol verläuft die Reaktion (a) gleichfalls. Sie ist wiederum erster Ordnung in bezug auf [B], die Geschwindigkeit sinkt jedoch mit zunehmendem Methanolgehalt der Lösung. Zweifellos wäre es recht interessant, Geschwindigkeitskonstanten in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Lösungsphase zu bestimmen. Da in diesem Falle aber genauere Kenntnisse des Gleichgewichts (c) notwendig wären, haben wir auf eingehendere Untersuchungen verzichtet.



Beschreibung der Versuche

5.11-Dioxo-1.7-bis-[\beta-hydroxy-äthyl]-1.2.3.7.8.9-hexahydro-5H.11H-benzo[1.2-e:4.5-e']-bis[1.4]oxazepin (2): 50 ccm einer 10-proz. wäbr. Lösung des *Diesters 1* werden mit 3 ccm 2*n* KOH 5 Min. geschüttelt. Die zunächst gelbe Lösung färbt sich rot, und nach kurzer Zeit fällt ein gelber Niederschlag aus. Aus Methanol oder Wasser goldgelbe Kristalle. Ausb. 3.5 g (83%), Schmp. 216°. IR (in Nujol): $\nu_{\text{C=O}}$ 1725/cm. UV-Maxima in nm (wäbr. Lösung)⁶: 247 (4.28), 283 (3.98), 407 (3.40).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (336.3) Ber. C 57.01 H 5.99 N 8.33 Gef. C 56.81 H 5.88 N 8.33

5-Oxo-7-[bis-[\beta-hydroxy-äthyl]-amino]-1-[\beta-hydroxy-äthyl]-8-carboxy-1.2.3.5-tetrahydro-4.1-benzoxazepin (3): 3.36 g (10 mMol) **2** oder 4.00 g (10 mMol) **1** werden mit 500 ccm Methanol unter Rückfluß gekocht. Zur siedenden Lösung werden unter mechanischem Rühren im Verlauf von 30 Min. 100 ccm 0.1*n* methanol. KOH gegeben. Anschließend hält man noch 5 Stdn. am Sieden. Dann wird das Methanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Nunmehr tropft man 10 ccm 1*n* H₂SO₄ in Methanol zu, filtriert nach 3 Stdn. und gibt die Lösung nach dem Verdünnen auf 100 ccm auf eine Aluminiumoxidsäule (neutral). Mit Methanol wird zunächst das Dilacton **2**, im Anschluß daran mit Methanol/Wasser (1 : 5) die Säure **3** eluiert. Das zweite Eluat wird i. Vak. zur Trockne gedampft. Den Rückstand behandelt man mit wenig Methanol, dem einige Tropfen Eisessig zugesetzt werden. Beim Stehen bilden sich hellgelbe Kristalle; aus Methanol 0.8 g (22%). Schmp.

⁶) Werte in Klammern: log ϵ .

166°, pK 6.84 (25°, $\mu = 0.1$). UV-Maxima in nm (Acetatpuffer pH 4.62)⁶⁾: 241 (4.28), 279 (4.06), 385 (3.53).

$C_{16}H_{22}N_2O_7$ (354.4) Ber. C 54.23 H 6.26 N 7.96

Gef. C 53.96 H 5.93 N 7.75

Mol.-Gew. 353.0 (potentiometr. Titration)

Die *Spektren* im Bereich von 220–500 nm wurden mit dem Universalspektralphotometer VSU 1 (VEB Carl Zeiss, Jena) aufgenommen. Für die *kinetischen Untersuchungen* fand das Spektalkolorimeter Spekol (VEB Carl Zeiss, Jena) Verwendung. Die Messungen erfolgten bei 430 nm. Die Konzentration an **1** wurde zwischen $2 \cdot 10^{-4}$ und $8 \cdot 10^{-4}$ Mol/l, die Hydroxylionenkonzentration zwischen 0.8 und $2.4 \cdot 10^{-4}$ Mol/l gehalten. Oberhalb dieser Konzentrationen erfolgte die Reaktion so schnell, daß genaue Messungen mit unserer Anordnung nicht möglich waren. Als Lösungsmittel diente dest. Wasser, durch Auskochen von Kohlendioxid befreit. Die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes wurde an reinem **1** bzw. **2** überprüft. In Mischungen beider Komponenten setzte sich die Gesamttextinktion additiv aus den Einzelextinktionen zusammen. Die Berechnung der Konzentration des Esters **1** [B] während jedes Zeitpunktes der Reaktion (a) konnte daher nach Gleichung (d) erfolgen.

$$[B] = \frac{[B]_0 \varepsilon_L - E}{\varepsilon_L - \varepsilon_B} \quad (d)$$

$[B]_0$ Anfangskonzentration an **1**, ε_B und ε_L molare Extinktionskoeffizienten der Verbindungen **1** bzw. **2**, E gemessene Extinktion.

[231/66]