

Über Aminosäuren und Peptide, IX¹⁾

Über Pyruvoylaminosäuren

Johannes Häusler und Ulrich Schmidt*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien, A-1090 Wien IX, Währingerstraße 38

Eingegangen am 28. Juni 1973

Aminosäurederivate werden mit Brenztraubensäurechlorid, Brenztraubensäure-*p*-nitrophenylester, Hydroxymaleinsäureanhydrid und mit Hilfe des DCC-Verfahrens zu Pyruvoylaminosäurederivaten umgesetzt. Die Anwendungsbreite der verschiedenen Acylierungen wird verglichen. Ein Weg zur praktischen Herstellung von Brenztraubensäurechlorid wird ausgearbeitet.

On Amino Acids and Peptides, IX¹⁾

On Pyruvoyl Amino Acids

Amino acid derivatives were transformed to pyruvoyl amino acid derivatives by use of pyruvoyl chloride, *p*-nitrophenyl pyruvate, hydroxymaleic anhydride and the DCC-procedure. The application range of the different acylations is discussed. A convenient method for the preparation of pyruvoyl chloride is given.

In cyclischen Dipeptiden, welche in α -Stellung zum Carbonylkohlenstoffatom eine Hydroxylgruppe tragen, läßt sich diese Funktion sehr leicht mit Schwefelwasserstoff durch eine Mercaptofunktion ersetzen²⁾. Schwefelhaltige Dioxopiperazine vom Typ des Gliotoxins³⁾ — die in den letzten Jahren vielfach als Pilzstoffwechselprodukte mit antiviraler Wirkung isoliert wurden — stehen also vom Blickpunkt der Synthese und vielleicht auch der Biosynthese in naher Beziehung zu Hydroxy-dioxopiperazinen. Da man letztere als cyclische Derivate von Pyruvoylaminosäuren auffassen kann, haben wir den Ringschluß von Pyruvoylaminosäureamiden zu Hydroxy-cyclodipeptiden untersucht, worüber in der folgenden Mitteilung berichtet wird. Zunächst aber war der Aufbau von Pyruvoylaminosäureamiden erforderlich, der sich häufig mit den Methoden nicht erreichen ließ, die für die Synthese von Pyruvoylaminosäuren beschrieben sind. Es wurde deshalb nach weiteren Wegen zur Verknüpfung von Brenztraubensäure und Aminosäuren gesucht, um für den Spezialfall des Aufbaues von Pyruvoylaminosäureamiden eine Auswahl verschiedener Methoden zur Verfügung zu haben. Dabei stand die Bildung von Pyruvoylprolinamiden im Vordergrund. Wege, die in diesem speziellen Fall nicht zum Ziel führten, können bei der Verknüpfung von Brenztraubensäure mit anderen Aminosäuren und ihren Derivaten durchaus gangbar sein.

¹⁾ VIII. Mittel.: H. Poisel und U. Schmidt, Chem. Ber. 106, 3408 (1973).

²⁾ E. Öhler, F. Tataruch und U. Schmidt, Chem. Ber. 106, 165, 396 (1973).

³⁾ Zu Syntheseversuchen in dieser Reihe vgl. die I. — VII. Mittel. dieser Reihe.

Pyruvoylaminosäuren hat *M. Bergmann*⁴⁾ durch partielle Hydrolyse ungesättigter Dioxopiperazine erhalten. Ein zweiter Weg⁵⁾ ging aus von Dipeptiden der α,α -Diacetaminopropionsäure. *Th. Wieland*⁶⁾ hat durch Acylierung von Aminosäure-benzylestern mit Brenztraubensäure nach dem Phosphoroxidchlorid-Verfahren Pyruvoylaminosäure-benzylester aufgebaut, die hydrogenolytisch debenzyliert wurden. Eigene Versuche mit gemischten Anhydriden der Brenztraubensäure waren völlig erfolglos. Bei der Reaktion von Brenztraubensäure-triäthylammoniumsalz mit Chlorkohlensäureester tritt schon unterhalb von -20°C stürmische CO_2 -Entwicklung auf. Das Mesitylencarbonsäure-brenztraubensäure-anhydrid läßt sich zwar gewinnen, überträgt aber auf Prolinamid den Mesitylencarbonsäurerest.

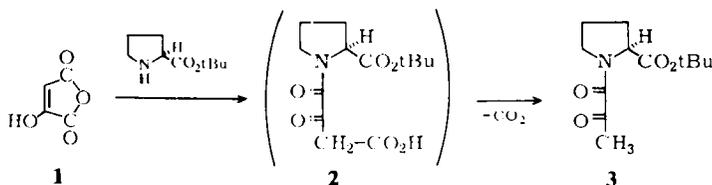
Carbodiimid-Methode

Wir fanden, daß sich Brenztraubensäure und Aminosäureester mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid einfach verknüpfen lassen⁷⁾. Pyruvoyl-L-prolin-methylester, Pyruvoyl-DL-alanin-methylester, Pyruvoyl-DL-N-methylalanin-methylester und Pyruvoyl-L-prolin-*tert*-butylester wurden so gewonnen. Da die α -Ketocarbonylgruppe leicht Halbaminale bildet, gibt man am besten Brenztraubensäure zur sehr kalten Lösung von Aminosäureester und Dicyclohexylcarbodiimid.

Die Phosphorsäureanhydrid-Methode und das Carbodiimid-Verfahren sind jedoch nicht geeignet, L-Prolin-N-methylamid mit Brenztraubensäure zu acylieren, obgleich L-Prolinester normal reagieren (s.o.). Nach der Ursache für diese Mißerfolge haben wir nicht gesucht. Das Dicyclohexylcarbodiimid-Verfahren versagt möglicherweise infolge der Einbeziehung des Prolin-Ringstickstoffatoms in eine Wasserstoffbrücke⁹⁾. Das Phosphoroxidchlorid-Verfahren scheidet vielleicht an der Ausbildung eines Diazaphospholon-Ringes.

Pyruvoylamine aus Hydroxymaleinsäureanhydrid

*Wohl*¹⁰⁾ fand die Umsetzung des leicht zugänglichen Hydroxymaleinsäureanhydrid-Pyridinsalzes (1) mit Anilin zum Brenztraubensäureanilid. Die Reaktion ist später auch mit einfachen aliphatischen Aminen durchgeführt worden und zweifellos in den meisten Fällen auch zum Aufbau von Pyruvoylaminosäureestern geeignet. Pyruvoyl-prolin-*tert*-butylester (3) konnten wir in einer Ausbeute von 60% herstellen.



4) *M. Bergmann, A. Miekeley und E. Kann*, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **146**, 247 (1925).

5) *M. Bergmann und K. Grafe*, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **187**, 196 (1930).

6) *Th. Wieland, Kju Hi Shin und B. Heinke*, Chem. Ber. **91**, 483 (1958).

7) Diese naheliegende Reaktion ist offenbar sehr von den Reaktionsbedingungen abhängig, was frühere Mißerfolge⁸⁾ erklärt.

8) *Th. Wieland, B. Heinke und Kju Hi Shin*, Chem. Ber. **93**, 3031 (1960).

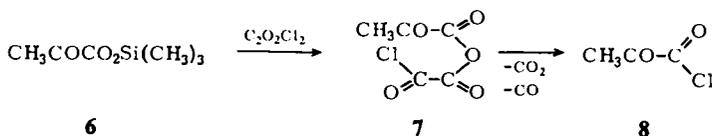
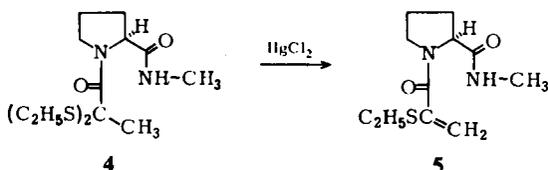
9) Im IR-Spektrum des Prolin-N-methylamids läßt sich die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke erkennen. Aus der Konzentrationsabhängigkeit muß geschlossen werden, daß sie nicht intramolekular (5-Ring!) ist. — Wir danken Herrn Professor *Derkosch* für Aufnahme und Diskussion des Spektrums.

10) *A. Wohl und C. Oesterlin*, Ber. Deut. Chem. Ges. **34**, 1139 (1901).

Die Umsetzung führt primär zu einem Amid der Oxalessigsäure (2), das zum Pyruvoylamid decarboxyliert. Störungen beruhen vielleicht darauf, daß die Ketocarbonylgruppe des primär gebildeten Oxalessigsäurederivates durch (eventuell auch intramolekulare) Addition ein Carbonylderivat mit sp^3 -Hybridisierung bildet; dann unterbleibt nämlich die Decarboxylierung. Komplikationen können sich auch ergeben, wenn das Reagens mit dem umzusetzenden Aminosäurederivat ein sehr schwer lösliches Salz bildet.

Versuche mit Thioacetalen der Brenztraubensäure

Mit 2,2-Bis(äthylthio)propionsäure ließ sich Prolin-*N*-methylamid zwar mit Hilfe des Phosphoroxidchlorid-Verfahrens zu 4 umsetzen, die Mercaptalspaltung mit Quecksilberchlorid mißlang jedoch. Aus dem Reaktionsgemisch konnte man chromatographisch nur den Vinylthioäther 5 isolieren. Auch Versuche zur Spaltung des Thioacetals durch Alkylierung mit Methyljodid¹¹⁾ in wäßriger Lösung und durch Oxidation mit Chloramin-T¹²⁾ führten nur zu einem komplexen Reaktionsgemisch, in dem sich dünnschichtchromatographisch der Vinylthioäther 5 identifizieren ließ.



Brenztraubensäurechlorid und Brenztraubensäure-*p*-nitrophenylester

Das einfachste und wirkungsvollste energiereiche Derivat der Brenztraubensäure ist zweifellos das Chlorid. *Th. Wieland*¹³⁾ hat es aus Natriumpyruvat mit Phosgen in Äther in schlechter Ausbeute hergestellt, mit Hydroxylamin umgesetzt und die Hydroxamsäure papierchromatographisch mittels der Eisen(III)-chlorid-Reaktion identifiziert. Später haben amerikanische Autoren¹⁴⁾ Brenztraubensäure mit wasserfreiem Natriumcarbonat und Oxalylchlorid umgesetzt und das gebildete Pyruvoylchlorid nach Destillation über eine Drehbandkolonne in 25proz. Ausbeute erhalten. In Äther bildet sich aus Natriumpyruvat und Oxalylchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen von Dimethylformamid (zur katalytischen Zersetzung des Brenztraubensäure-oxalsäure-anhydrid-chlorids) eine Lösung, die offenbar Brenztraubensäurechlorid und Brenztraubensäure-oxalsäure-anhydrid-chlorid enthält und mit Anilin ca. 60–70% Pyruvoylanilid bildet. Die Abtrennung des Säurechlorids aus der ätherischen

¹¹⁾ M. Fetizon und M. Jurion, J. C. S. Chem. Commun. 1972, 382.

¹²⁾ W. F. J. Hurdeman und H. Wynberg, Tetrahedron Lett. 1971, 3449.

¹³⁾ Th. Wieland und H. Köppe, Liebigs Ann. Chem. 588, 15 (1954).

¹⁴⁾ D. D. Tanner und N. C. Das, J. Org. Chem. 35, 3972 (1970).

Lösung durch Destillation ist jedoch schwierig, da in größerem Umfang Verharzung eintritt. Lösungsmittelfreies Pyruvoylchlorid (8) in 50–80proz. Ausbeute erhält man aus Brenztraubensäure-trimethylsilylester (6) und Oxalylchlorid. Dabei erhält man oft reichliche Mengen einer wesentlich höher siedenden Substanz, die beim Erwärmen mit katalytischen Mengen Dimethylformamid Brenztraubensäurechlorid bildet. Möglicherweise handelt es sich um das gemischte Anhydrid 7. Wir konnten jedoch keine deutbaren Analysenwerte erhalten, da es beträchtliche Mengen Oxalylchlorid und Brenztraubensäurechlorid enthält. Im NMR-Spektrum dieser fraglichen Substanz liegt das Singulett bei τ 7.72 deutlich neben dem Signal des Brenztraubensäurechlorids bei τ 7.49. Pyruvoylchlorid ist empfindlich schon gegenüber Tageslicht. Es ist im Dunkeln bei tiefer Temperatur tagelang haltbar. Über seine Photoreaktionen werden wir noch berichten.

Da sich Brenztraubensäure-trimethylsilylester aus Brenztraubensäure/Triäthylamin und Trimethylchlorsilan einfach bereiten läßt, ist die Umsetzung von Trimethylsilylpyruvat mit Oxalylchlorid das Verfahren der Wahl zur Gewinnung von Pyruvoylchlorid. Dieses Säurechlorid läßt sich zur Acylierung von Aminosäurederivaten benutzen. Darüber wird in der folgenden Mitteilung berichtet werden.

Ein im Gegensatz zum Pyruvoylchlorid beliebig haltbares energiereiches Derivat der Brenztraubensäure ist der *p*-Nitrophenylester¹⁶⁾. In größerer Menge ist er aus Chlorkohlensäure-*p*-nitrophenylester und Triäthylammonium-pyruvat bequem zugänglich. Wir haben ihn erfolgreich eingesetzt in allen uns interessierenden Fällen. Da diese Reaktionen in engem Zusammenhang mit sekundären Ringschlußreaktionen der Pyruvoylaminosäureamide stehen, werden sie mit diesen anschließend mitgeteilt.

Wir danken dem *Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung* für die Mittel zur Anschaffung eines CH-7 Massenspektrometers und eines XL-100-NMR-Spektrometers und der *Hochschuljubiläumstiftung der Stadt Wien* für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Das doppelte Auftreten mancher NMR-Peaks bei Pyruvoylverbindungen infolge der Behinderung der freien Drehbarkeit um die Amidbindung wird mit einem +-Zeichen zwischen den zusammengehörigen Resonanzen gekennzeichnet.

N-Pyruvoyl-*L*-prolin-methylester: In eine auf -50°C abgekühlte Lösung von 3.84 g (0.03 mol) *L*-Prolin-methylester und 6.18 g (0.03 mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 40 ml wasserfreiem Chloroform wird eine ebenfalls kalte Lösung von 2.64 g (0.03 mol) frisch dest. Brenztraubensäure in 10 ml Chloroform rasch eingeührt. Die Lösung wird gelbbraun, während der Harnstoff rasch auszufallen beginnt. Man filtriert diesen nach Stehenlassen im Kühlschränk (12 h) ab, wäscht die Chloroformlösung mit 1 N HCl und gesätt. KHCO_3 -Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und engt i. Vak. ein. Weitere Harnstoffmengen fallen nach Versetzen des Öls mit Acetonitril aus. Nach Destillation i. Hochvak. (Kugelrohr, Luftbadtemp. 100°C) erhält man 3.71 g Öl, das bald zu kristallisieren beginnt. Ausb. 62%. Aus Benzol/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. $62-64^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -93.1^{\circ}$ ($c = 1.13$ in CHCl_3).

¹⁵⁾ R. Escales und E. Baumann, Ber. Deut. Chem. Ges. **19**, 1787 (1886).

¹⁶⁾ E. J. Corey, H. S. Sachdev, J. Z. Gougoutas und W. Saenger, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 2488 (1970), aus Brenztraubensäure, *p*-Nitrophenol und 1-Äthyl-3-[3-(dimethylamino)-propyl]carbodiimid in Wasser bereitet.

NMR (CCl₄): τ 5.07–5.33 + 5.47–5.75 (m, 1H), 6.29 (s, 3H), 6.07–6.59 (m, 2H), 7.64–7.69 (s, 3H), 7.59–8.50 (m, 4H).

C₉H₁₃NO₄ (199.2) Ber. C 54.26 H 6.57 N 7.03 Gef. C 54.20 H 6.40 N 6.91

N-Pyruvoyl-DL-alanin-methylester: Die Verbindung wird aus 3.09 g (0.03 mol) DL-Alanin-methylester, 6.18 g (0.03 mol) Dicyclohexylcarbodiimid und 2.64 g (0.03 mol) Brenztraubensäure wie vorstehend dargestellt. Bei der Destillation aus dem Kugelrohr i. Hochvak. sublimiert die Substanz und wird aus Benzol/Petroläther in farblosen Kristallen vom Schmp. 76–77°C erhalten. Ausb. 2.48 g (48%).

NMR (CDCl₃): τ 5.35, 5.48 (q, q, $J = 7$ Hz, 1H), 6.24 (s, 3H), 7.53 (s, 3H), 8.52 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

C₇H₁₁NO₄ (173.2) Ber. C 48.55 H 6.40 N 8.09 Gef. C 48.66 H 6.50 N 8.04

N-Methyl-N-pyruvoyl-DL-alanin-methylester: 3.48 g (0.03 mol) *N*-Methyl-DL-alanin-methylester, 6.18 g (0.03 mol) Dicyclohexylcarbodiimid und 2.64 g (0.03 mol) Brenztraubensäure werden wie oben umgesetzt. Die Destillation i. Hochvak. (Kugelrohr, Luftbadtemp. 70°C) liefert ein farbloses Öl. Ausb. 3.56 g (64%). $n_D^{25} = 1.4560$.

NMR (CCl₄): τ 5.03 + 5.35 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 6.30 (s, 3H), 7.07 + 7.17 (s, 3H), 7.65 (s, 3H), 8.52 + 8.56 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

C₈H₁₃NO₄ (187.2) Ber. C 51.33 H 7.00 N 7.48 Gef. C 51.00 H 7.08 N 7.68

N-Pyruvoyl-L-prolin-tert-butylester (3): 5.94 g (0.03 mol) Hydroxymaleinsäureanhydrid-Pyridinsalz¹⁰) werden bei 40°C portionsweise in eine Mischung von 5.13 g (0.03 mol) Prolin-*tert*-butylester und 2 ml wasserfreiem Pyridin eingerührt, wobei man vor jedem weiteren Zusatz die heftige Gasentwicklung abklingen läßt. Nach 30 min wird unter Eiskühlung mit 3 N H₂SO₄ kongosauer gestellt und mit Chloroform gründlich extrahiert. Die organ. Phase wird mit wenig 1 N KHCO₃ gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. I. Hochvak. (Kugelrohr, Luftbadtemp. 100°C) erhält man 4.3 g (60%) wasserklares öliges Destillat. $[\alpha]_D^{20} = -83.2^\circ$ ($c = 1.05$ in CHCl₃).

NMR (CCl₄): τ 5.19–5.45 + 5.59–5.85 (m, 1H), 6.20–6.65 (m, 2H), 7.63 + 7.68 (s, 3H), 7.55–8.35 (m, 4H), 8.55 + 8.57 (s, 9H).

C₁₂H₁₉NO₄ (241.3) Ber. C 59.73 H 7.94 N 5.81 Gef. C 59.77 H 7.77 N 5.99

Die Darstellung über das Carbodiimid-Verfahren gelang mit einer Ausbeute von 31%.

Nachweis der Ausbildung intermolekularer Wasserstoffbrücken von Prolin-N-methylamid in Chloroform: Gemessen wurden die Verschiebungen der IR-Banden (CO, NH) bei Konzentrationsänderung. Als Vergleichssubstanz diente L-Prolin-methylester. Die Konzentrationen waren: I $5 \cdot 10^{-3}$ mol/Liter; II 0.75 mol/Liter.

		Prolinester	Prolinmethylamid
C=O-Valenz	I	1736	1678
(cm ⁻¹)	II	1737	1676
NH-Valenz (Ring)	I	3365	3380
(cm ⁻¹)	II	3355	3356
NH-Valenz (Amid)	I		ca. 3380
(cm ⁻¹)	II		ca. 3340

Aus der konstant bleibenden Lage der C=O-Bande kann eine H-Brücke zum Carbonylsauerstoff ausgeschlossen werden.

Die Bandenverschiebungen der NH-Ring-Valenz und der NH-Amid-Valenz beim Übergang zu konzentrierteren Lösungen von 24 cm⁻¹ bzw. rund 40 cm⁻¹ lassen die Ausbildung einer schwachen H-Brücke NH-Amid ... NH-Ring vermuten.

1-[2,2-Bis(äthylthio)propionyl]-N-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-carboxamid(4): 1.28 g (0.01 mol) Prolin-N-methylamid, 2.02 g (0.02 mol) Triäthylamin und 1.94 g (0.01 mol) 2,2-Bis(äthylthio)propionsäure¹⁵⁾ werden in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und auf -20°C abgekühlt. Man tropft unter Rühren 0.93 ml Phosphoroxidtrichlorid zu, und läßt nach einer Reaktionszeit von 30 min auf Raumtemp. kommen. Nach Zusatz von 20 ml Wasser wird das organ. Lösungsmittel i. Vak. abgesaugt und die entstehende Emulsion mit Essigester extrahiert. Nach Waschen der Extrakte mit 1 N HCl und gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Es verbleiben 1.95 g (64%) eines fast farblosen Öls. Von geringen Verunreinigungen wird säulenchromatographisch abgetrennt (Kieselgel 0.06 bis 0.2 mm; Laufmittel Chloroform/5% Methanol; R_F 0.13).

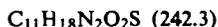
Die Verbindung konnte nicht in einem für die Analyse erforderlichen, lösungsmittelfreien Reinheitsgrad erhalten werden.



NMR (CCl_4): τ 2.84 (1H), 5.33–6.29 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 7.38 (q, $J = 7$ Hz, 4H), 8.17 (s, 3H), 8.79 (t, 6H). — MS (70 eV): $m/e = 304$ (0.03%, M^+), 244 (7%), 184 (22%), 149 (65%), 116 (16%), 88 (8%), 59 (100%).

1-[2-(Äthylthio)acryloyl]-N-methyl-(2S)-pyrrolidin-2-carboxamid (5): Eine Mischung, bestehend aus 1.39 g (46 mmol) **4**, 2.50 g (92 mmol) Quecksilber(II)-chlorid und 0.7 g Cadmiumcarbonat in 25 ml 60proz. wäßr. Äthanol, wird 12 h bei 40°C gerührt. Es wird i. Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Chloroform digeriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben etwa 0.9 g eines Öls. Der Vinylthioäther **5**, der Hauptanteil, wird säulenchromatographisch abgetrennt (Kieselgel 0.06 bis 0.2 mm; Laufmittel Essigester/20% Chloroform; R_F 0.40).

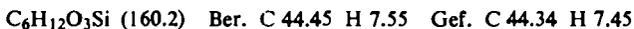
Die Verbindung konnte nicht analysenrein gewonnen werden.



NMR (CCl_4): τ 2.70 (1H), 4.60, 4.71 (s, s, 2H), 5.37–5.79 (m, 1H), 6.13–6.70 (m, 2H), 7.29 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7.32 (d, 3H), 8.72 (t, $J = 7$ Hz, 3H). — MS (70 eV): $m/e = 242$ (10%, M^+), 213 (18%), 184 (56%), 127 (5%), 115 (36%), 87 (100%), 70 (64%).

Brenztraubensäure-trimethylsilylester (6): 88.06 g (1 mol) frisch dest. Brenztraubensäure werden in 400 ml wasserfreiem Äther vorgelegt und bei -20°C unter Rühren 101.2 g (1 mol) wasserfreies Triäthylamin und 108.1 g (1 mol) Trimethylchlorsilan in jeweils 100 ml wasserfreiem Äther möglichst gleich schnell zugetropft. Man läßt unter Rühren auf Raumtemp. kommen und saugt unter Feuchtigkeitsausschluß von Triäthylamin-hydrochlorid ab. Der Äther wird weitgehend entfernt und der zurückbleibende Ester über eine kurze Kolonne destilliert. Ausb. 139 g (87%). Sdp. $73-74^{\circ}\text{C}/30$ Torr, $n_D^{20.5} 1.4128$.

NMR (CCl_4): τ 7.61 (s, 3H), 9.63 (s, 9H).



Die Darstellung über das Natriumsalz der Brenztraubensäure gelang mit einer Ausb. von 55%.

Brenztraubensäurechlorid (8): In einem 250-ml-Dreihalskolben, ausgestattet mit Magnetrührer, Tropftrichter und Rückflußkühler, dessen Ausgang mit einem Stopfen aus Glaswolle verschlossen ist, werden 40 g (0.25 mol) **6** und 0.1 ml Dimethylformamid vorgelegt und 47.6 g (0.375 mol) Oxalylchlorid portionsweise zugesetzt. Unter stürmischer Gasentwicklung wird das Reaktionsgemisch warm; es wird jedoch nicht gekühlt. Wenn alles Oxalylchlorid zugesetzt ist, gibt man noch 0.1 ml Dimethylformamid zu und läßt 0.5 h ausreagieren. Anschließend destilliert man i. Vak. (12 Torr, Wasserbadtemp. 50°C) in eine Kühlfalle.

Falls eine ölige, gefärbte Flüssigkeit zurückbleibt, wird diese weitgehend durch abwechselnden Zusatz eines Tropfens Dimethylformamid und nachfolgendes Absaugen in die Vorlage zersetzt. Die vereinigten Destillate werden über eine 30 cm lange, verspiegelte Vigreux-Kolonnen rektifiziert. (Als Siedestein wird ein Raschigring verwendet.) Die Fraktionen ab 78°C werden als Brenztraubensäurechlorid aufgefangen und möglichst schnell bei schwachem Unterdruck abdestilliert, um ein allzu langes Rückkochen zu vermeiden. Die Ausbeuten schwanken von 12.0–21.3 g (45–80%).

Das Säurechlorid enthält stets einige Procente Acetylchlorid.

NMR (CCl₄): τ 7.49 (s). – UV (Cyclohexan): n- π^* -Übergang 367 nm.

Brenztraubensäure-p-nitrophenylester: Lösungen von 3.52 g (0.04 mol) frisch dest. Brenztraubensäure und 4.04 g (0.04 mol) Triäthylamin in je 30 ml wasserfreiem Chloroform werden auf –30°C abgekühlt und vereinigt. Zu dieser Mischung, die neuerlich abgekühlt werden muß, setzt man unter Rühren 8.08 g (0.04 mol) gepulverten Chlorkohlensäure-p-nitrophenylester portionsweise zu. Man läßt unter Kontrolle der Kohlendioxidentwicklung innerhalb von 30 min auf Raumtemp. kommen, erwärmt noch 15 min auf 40°C, schüttelt zweimal mit Wasser aus, trocknet mit Natriumsulfat und engt i. Vak. ein. Nach Verreiben mit Äther kristallisieren 5.28 g (63%) Ester. Schmp. 78–85°C.

Zur Analyse wird der rohe Ester i. Hochvak. destilliert (Kugelrohr, Luftbadtemp. 100°C). Schmp. 89°C (aus CCl₄). Lit.¹⁶⁾: 79–80°C.

NMR (CDCl₃): τ 1.52–2.70 (m, 4H); 7.39 (s, 3H).

C₉H₇NO₅ (209.2) Ber. C 51.68 H 3.37 N 6.70 Gef. C 52.06 H 3.36 N 6.60

[243/73]