

KINETIK UND MECHANISMUS DER DISPROPORTIONIERUNG VON METHYLGLYOXAL ZU MILCHSÄURE

M. FEDOROŇKO und J. KÖNIGSTEIN

*Chemisches Institut,
Slowakische Akademie der Wissenschaften, Bratislava*

Eingegangen am 22. Mai 1970

Es wurde die Kinetik und der Mechanismus der Disproportionierung von Methylglyoxal zu Milchsäure polarographisch, infrarot- und massenspektrometrisch sowie unter Anwendung analytischer Methoden untersucht. Es wurde nachgewiesen, daß es sich um eine spezifische basisch katalysierte Reaktion handelt, die sowohl in bezug auf Methylglyoxal als auch in bezug auf die Hydroxylionen von erster Ordnung ist. Aus den kinetischen Daten sowie aus den in D_2O ausgeführten Versuchen folgt, daß die reaktionsbestimmende Stufe die intramolekulare Umlagerung des im schnell sich einstellenden Gleichgewichtes der Reaktion des hydratisierten Methylglyoxals mit OH-Ionen gebildeten Hydridions in das Anion des hydratisierten Methylglyoxalmoleküls ist. Es wird auch auf das mögliche Auftreten von Aldolreaktionen des Methylglyoxals in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen hingewiesen.

Die bedeutsamsten Umwandlungen, denen Methylglyoxal in alkalischem Milieu unterliegen kann, sind seine intramolekulare Disproportionierung zu racemischer Milchsäure und seine Aldolisierungsreaktionen. Milchsäure ist der grundlegende Vertreter der in der Zuckerchemie bedeutungsvollen sog. Saccharinsäuren, deren Bildung erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Da die Desoxyosone als die vorausgesetzten Zwischenprodukte wenig stabile Stoffe sind¹, wurde die Bildung der Saccharinsäuren nur direkt aus den betreffenden Monosacchariden untersucht²⁻⁶. Hingegen bei den Nichtzuckerverbindungen wurde diese intramolekulare Disproportionierung unmittelbar an den betreffenden Dicarbonylverbindungen verfolgt. Bei aliphatischen Verbindungen wurde diese Reaktion an Glyoxal^{7,8} und bei aromatischen α -Dicarbonylverbindungen an Benzil⁹⁻¹¹, Phenylglyoxal¹²⁻¹⁴, Mesitylglyoxal¹⁵ und ähnlichen Verbindungen untersucht.

In unserer vorangehenden Untersuchung über die Kinetik der gegenseitigen Isomerisierung der Triosen und ihrer Dehydratisierung zu Methylglyoxal¹⁶ haben wir festgestellt, daß die Bildungsgeschwindigkeit von Methylglyoxal in alkalischem Milieu kleiner ist als die Geschwindigkeit der Folgereaktionen, denen Methylglyoxal in diesem Milieu unterliegt. Die Bildung von Methylglyoxal wurde bloß nach Überführung in 2-Methylchinoxalin nachgewiesen, das durch Kondensation mit dem un-

mittelbar im Reaktionsmedium anwesenden *o*-Phenylendiamin entsteht. Aus diesem Grund war die Untersuchung der Kinetik und des Mechanismus der basisch katalysierten Umwandlungen von Methylglyoxal als dem grundlegenden 3-Desoxyoson von Interesse.

EXPERIMENTELLER TEIL

Apparate und Geräte

Die Kinetik der Umwandlungsreaktion von Methylglyoxal wurde mit Ausnahme der Temperaturabhängigkeit der Reaktion bei $25 \pm 0,02^\circ\text{C}$ verfolgt und diese Temperatur mit dem Thermostaten U 10 der Fa. Prüfgeräte, Medingen/Dresden, DDR, konstantgehalten. Die in gewählten Zeitintervallen entnommenen Proben wurden in einem temperierten Gefäß¹⁷ bei 20°C polarographisch analysiert. Zur Registrierung der polarographischen Kurven wurde der ungarische Polarograph Radelkis, Modell OH 102 angewendet. Die Massenspektren wurden mit dem sowjetischen Massenspektrometer MCh 1303 aufgenommen. Die IR-Spektren wurden mit dem Beckmann-Spektrophotometer, Modell IR 5 A registriert. Die pH-Werte der angewandten Puffer wurden mit Hilfe des Kompensators E 148c der Fa. Metrohm A.G., Herisau, Schweiz, gemessen.

Chemikalien

Das angewandte Methylglyoxal wurde durch Dehydratisierung von Dihydroxyaceton mit P_2O_5 bereitet¹⁸ und die erhaltene monomere Verbindung in Diisopropylacetal (Sdp. $62^\circ\text{C}/20$ Torr) übergeführt¹⁹, aus dem die benötigte Menge des freien Methylglyoxals durch Hydrolyse mit 1%iger Schwefelsäure gewonnen wurde²⁰. Die Konzentration der angewandten wäßrigen Methylglyoxallösung wurde nach der Methode von Friedmann²¹ bestimmt. Das benutzte D_2O wurde vom Institut für die Erforschung und Anwendung der Radioisotopen, Prag geliefert. Für die polarographische Analyse des Reaktionsgemisches wurde *o*-Phenylendiamin (Sojuzchimexport, Moskau) und frisch destilliertes Isobutylamin (Fluka A.G., Buchs S. G., Schweiz) benutzt. Die übrigen zur Bereitung des Reaktionsmilieus angewandten Chemikalien waren von analytischer Reinheit. Die papierchromatographische Analyse der Reaktionsprodukte wurde auf Papier Whatman Nr. 1 mit dem Fließmittelsystem Aceton-1-Butanol-Wasser (8 : 1 : 1) bewerkstelligt. Die Kenntlichmachung der Flecken erfolgte mit Kaliumperjodat-Benzidin-Lösung²².

Arbeitsweise

Die titrierten wäßrigen Lösungen des carbonatfreien Natriumhydroxids bzw. die wäßrigen Lösungen des Carbonatpuffers wurden nach Durchperlen von reinem Stickstoff und Temperieren auf die gewünschte Temperatur mit der erforderlichen Menge neutralisierter und temperierter wäßriger Methylglyoxallösung zusammengefügt und reagieren gelassen. Im Reaktionsgemisch variierte man die Natriumhydroxidkonzentration in den Grenzen von $1 \cdot 10^{-2}$ – $5 \cdot 10^{-2}\text{M}$ und die Konzentration des Carbonatpuffers in den Grenzen von $0,002$ – $0,005\text{M-NaHCO}_3$ und $0,01$ bis $0,025\text{M-Na}_2\text{CO}_3$ beim konstanten Verhältnis dieser beiden Komponenten 1 : 5. Die Methylglyoxalkonzentration im Reaktionsgemisch betrug jeweils $1 \cdot 10^{-3}\text{M}$ (lediglich bei der Bestimmung der Reaktionsordnung wurde auch Methylglyoxal der Konzentration $5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ angewendet). In den Reaktionslösungen war auch Natriumchlorid in solcher Konzentration anwesend, daß die resultierende Lösung die konstante Ionenstärke μ 0,1 aufwies. In gewählten Zeitintervallen wurden 5 ml-Proben entnommen und in 5 ml Phosphatpuffer von pH 8 gefügt, der auch

gleichzeitig eine $1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ *o*-Phenylendiaminlösung war. Durch Verringerung der Basizität des Milieus wurden die untersuchten Reaktionen des Methylglyoxals abgebrochen, und das unreaktive Methylglyoxal ließ man 10 Minuten lang mit dem anwesenden *o*-Phenylendiamin zu 2-Methylchinoxalin kondensieren, das dann polarographisch bei 20°C bestimmt wurde^{23,24}.

Zur Ermittlung des Mechanismus der Disproportionierung von Methylglyoxal zu Milchsäure wurde diese Reaktion in D_2O durchgeführt. 25 ml $4 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ Methylglyoxal in D_2O wurden mit 25 ml $4 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ Natriumhydroxid in D_2O vermischt und 30 Minuten bei 25°C reagieren gelassen. Bei der Bereitung dieser Lösung wurden 6% H_2O zugesetzt, so daß die Reaktion in 94%igem D_2O verlief. Nach Ablauf der angeführten Zeit wurde die Lösung mit Schwefelsäure auf pH 2,8 angesäuert und die gebildete Milchsäure in Äther aufgenommen. Nach Trocknen der Ätherlösung mit wasserfreiem Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers wurde zum Austausch des Deuteriums in den —OD-Bindungen gegen Wasserstoff der Destillationsrückstand dreimal mit einer kleinen Menge destilliertem Wasser (ca. 5 ml) abgedampft. Die erhaltene Milchsäure wurde über P_2O_5 getrocknet und anhand des Infrarot- und Massenspektrums charakterisiert.

Da die Reaktion des Methylglyoxals in Pufferlösungen oder in minimal zehnfachem Natriumhydroxid-Überschuß vorgenommen wurde, entsprach der Reaktionsverlauf der kinetischen Gleichung erster Ordnung, nach der die scheinbaren Geschwindigkeitskonstanten (k) aus der zeitlichen Änderung der Methylglyoxalkonzentration berechnet wurden.

ERGEBNISSE

Da Methylglyoxal in alkalischem Milieu nicht nur der Disproportionierung zu Milchsäure, sondern auch Aldolisierungsreaktionen unterliegen kann, wurde vorerst qualitativ nachgewiesen, ob diese Reaktionen tatsächlich ablaufen. Bei der Reaktion von Methylglyoxal der Konzentration $1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ mit Natriumhydroxid der Konzentration 10^{-2} M wurde nach vollständiger Umsetzung des Methylglyoxals (durch Belassen des Reaktionsgemisches bei Raumtemperatur über Nacht) chromatographisch die Anwesenheit des Aldolisierungsproduktes nicht nachgewiesen, sondern bloß die Anwesenheit von Milchsäure. Allerdings bei höherer Methylglyoxalkonzentration (Lösung der Konzentration von 10^{-2} M Methylglyoxal und 10^{-2} M Natriumhydroxid) wurde auch die Bildung der Aldolisierungsprodukte chromatographisch nachgewiesen. Aus diesem Grund wurde das Studium der Reaktion des Methylglyoxals bei kleinen Konzentrationen in Carbonatpuffern oder minimal zehnfachem Natriumhydroxid-Überschuß bei 25°C vorgenommen, also unter Bedingungen, bei denen praktisch nur seine Disproportionierung zu Milchsäure verlief. Bezüglich der Reaktionskinetik wurde nachgewiesen, daß unter den genannten Bedingungen die Umlagerung des Methylglyoxals nach der Gleichung erster Ordnung verläuft, was auch aus den gleichen Halbwertszeiten der Reaktion von $1 \cdot 10^{-3}$ und $5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ Methylglyoxal mit $5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ Natriumhydroxid bei $\mu = 0,1$ und der Temperatur 25°C hervorging ($t_{1/2} = 162 \text{ s}$).

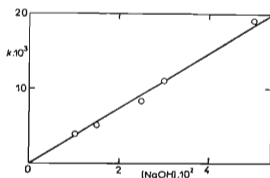
Aus dem Einfluß der Ionenstärke auf die Reaktionsgeschwindigkeit im Bereich der μ -Werte von 0,01–0,10 wurde festgestellt, daß in der gegebenen Lösung die Geschwindigkeitskonstante nur um ca. 25% anstieg. Die Werte des $\log k$ stehen nicht in linearer Abhängigkeit von $\sqrt{\mu}$, sondern von μ .

Die Abhängigkeit der gemessenen Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion von $1 \cdot 10^{-3} \text{M}$ Methylglyoxal mit Natriumhydroxid von dessen Konzentration in den Grenzen von $1 \cdot 10^{-2} - 5 \cdot 10^{-2} \text{M-NaOH}$ bei der Ionenstärke 0,1 und der Temperatur 25°C veranschaulicht Abb. 1. Aus der graphischen Darstellung ist zu ersehen, daß die gemessenen Geschwindigkeitskonstanten (k) der Natriumhydroxidkonzentration proportional sind und die Kurve den Koordinatenursprung durchschreitet, was ein Beweis dafür ist, daß die Reaktion nur durch OH-Ionen katalysiert wird. Die aus dieser Beziehung berechnete wahre Geschwindigkeitskonstante (k_{OH^-}) beträgt $3,72 \cdot 10^{-2} \text{l mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ bei 25°C und $\mu = 0,1$. Wie in den einleitenden Ausführungen erwähnt wurde, haben wir in unserer vorangegangenen Arbeit¹⁶ bei der Untersuchung der Kinetik der gegenseitigen Umwandlung der Triosen und ihrer Dehydratisierung zu Methylglyoxal in alkalischem Milieu vorausgesetzt, daß die Bildungsgeschwindigkeit von Methylglyoxal aus den Triosen kleiner ist als die Geschwindigkeit seiner nachfolgenden Umwandlungen. Für die Bildungsgeschwindigkeitskonstante von Methylglyoxal bei 25°C wurde nach Arbeit¹⁶ der Wert $0,72 \cdot 10^{-2} \text{l mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ berechnet, der also fünfmal kleiner ist als die Geschwindigkeitskonstante seiner Disproportionierung zu Milchsäure, die, wie oben angeführt, $3,72 \cdot 10^{-2} \text{l mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ beträgt. Deshalb ist es begreiflich, daß die Bildung von Methylglyoxal bei der Dehydratisierung der Triosen in alkalischem Milieu nur dann nachweisbar war, wenn man es unmittelbar nach seiner Bildung in einer stabilen Verbindung blockierte.

Die in Carbonatpuffern verschiedener Konzentration bei konstantem Verhältnis der Pufferkomponenten gemessenen Geschwindigkeitskonstanten (k) wiesen praktisch gleiche Werte auf. So betrug z.B. bei verschiedener Konzentration des Carbonatpuffers beim Verhältnis der Pufferkomponenten 1 : 5, d.i. bei pH 10,8 und $\mu = 0,1$, die gemessene Geschwindigkeitskonstante der untersuchten Reaktion bei 25°C $k = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{s}^{-1}$. Aus der Geschwindigkeitskonstanten berechnete sich für die gegebene OH-Ionenkonzentration die wahre Geschwindigkeitskonstante für die Katalyse durch die OH-Ionen $k_{\text{OH}^-} = 4 \cdot 10^{-2} \text{l mol}^{-1} \text{s}^{-1}$, die in guter Übereinstimmung mit den direkt in Natriumhydroxid erhaltenen Konstanten (Abb. 1) $k_{\text{OH}^-} = 3,72 \cdot 10^{-2} \text{l mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ steht.

ABB. 1

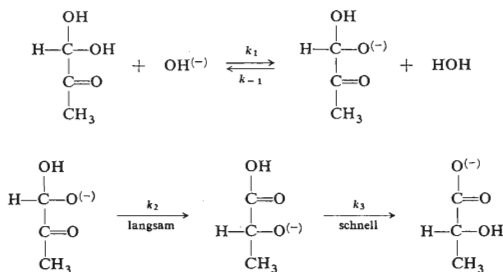
Geschwindigkeitskonstanten der Redox-Disproportionierung von Methylglyoxal zu Milchsäure bei 25°C in Abhängigkeit von der Natriumhydroxidkonzentration



Aus der Temperaturabhängigkeit der Reaktion von 10^{-3}M Methylglyoxal mit 10^{-2}M Natriumhydroxid im Temperaturbereich von $10-50^\circ\text{C}$ bei $\mu = 0,1$ wurde die Aktivierungsenergie der untersuchten Reaktion zu $15,2\text{ kcal/mol}$ bestimmt. Zur genauen Ermittlung des Reaktionsmechanismus wurde diese Reaktion auch in Natriumhydroxid in Deuteriumoxidlösung ausgeführt. Die nach dem im experimentellen Teil beschriebenen Verfahren erhaltene Milchsäure wurde anhand des Infrarot- und Massenspektrums charakterisiert, wobei festgestellt wurde, daß beide Spektren mit den Spektren nichtdeuterierter Milchsäure^{25,26} identisch sind.

DISKUSSION

Bei Methylglyoxal²³ ist ähnlich wie bei den übrigen aliphatischen Aldehyden²⁷ und zum Unterschied von den aromatischen Dicarbonylverbindungen²⁸ das Gleichgewicht zwischen der freien und der hydratisierten aldehydischen Carbonylgruppe praktisch völlig auf die Seite der hydratisierten Form verschoben, was sicherlich beim Verlauf der untersuchten Reaktion zum Ausdruck kommt. Aus den kinetischen Daten folgt, daß die Reaktion der Disproportionierung von Methylglyoxal zu Milchsäure sowohl in bezug auf Methylglyoxal als auch in bezug auf Natriumhydroxid von erster Ordnung ist. Die experimentell festgestellte Geschwindigkeitsunabhängigkeit dieser Reaktion von der Konzentration des Carbonatpuffers ist ein Beweis dafür, daß es sich um eine spezifische basisch katalysierte Reaktion handelt. Auf Grund der angeführten und auch weiterer experimenteller Ergebnisse und im Einklang mit den Befunden der Benzilsäure-Umlagerung aromatischer α -Dicarbonylverbindungen⁹⁻¹⁵ schlagen wir für die Disproportionierung von Methylglyoxal zu Milchsäure folgenden Mechanismus vor:



Zum Unterschied von den meisten in Betracht gezogenen Benzilsäure-Umlagerungen aromatischer α -Dicarbonylverbindungen setzen wir in unserem Fall voraus,

daß in der ersten Reaktionsstufe Addition von OH-Ionen an die freie Carbonylgruppe nicht stattfindet, sondern Dissoziation einer Hydroxylgruppe des monohydratisierten Methylglyoxalmoleküls. Offensichtlich hängt die Menge dieser dissoziierten Moleküle, die in der zweiten, geschwindigkeitsbestimmenden Stufe der Umlagerung unterliegen, sowohl von der Methylglyoxalkonzentration als auch von der Hydroxylionenkonzentration ab. Die intramolekulare Umlagerung des Hydridions wird durch den Befund bestätigt, daß bei Ausführung der Reaktion in D_2O in der gebildeten Milchsäure Angliederung von Deuterium an das Kohlenstoffatom nicht nachgewiesen wurde. Es sei darauf hingewiesen, daß nicht einmal im Fall der Addition des Hydroxylions an die ketonische Carbonylgruppe des nichthydratisierten Methylglyoxalmoleküls und der anschließenden intramolekularen Umlagerung der Methylgruppe mit dem Elektronenpaar eine C—D-Bindung im Molekül der gebildeten Milchsäure auftreten würde. Dieser Mechanismus unter Zerreißung der Kohlenstoffkette des Methylglyoxalmoleküls ist in unserem Fall unwahrscheinlich, obwohl in anderen Reaktionsmedien der Beitrag einer solchen Umlagerung zugelassen wird⁴. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen unterliegt Methylglyoxal praktisch gänzlich der Disproportionierung zu Milchsäure. Allerdings können sich unter veränderten Reaktionsbedingungen, d.i. bei anderen Konzentrationsverhältnissen der reagierenden Stoffe, anderer Temperatur u.ä., außer der Disproportionierung auch Aldolisierungsreaktionen geltend machen, was man beim Studium dieser und ähnlicher Reaktionen berücksichtigen muß.

LITERATUR

1. Anet E. F. L. J.: *Advan. Carbohydrate Chem.* 19, 181 (1964).
2. Sowden J. C., Kuenne D. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 75, 2788 (1953).
3. Gibbs M.: *J. Am. Chem. Soc.* 72, 3964 (1950).
4. Sowden J. C., Pohlen E. K.: *J. Am. Chem. Soc.* 80, 242 (1958).
5. Sowden J. C.: *Advan. Carbohydrate Chem.* 12, 35 (1957).
6. Whistler R. L., Bemiller J. N.: *Advan. Carbohydrate Chem.* 13, 289 (1958).
7. Meara D. O., Richards G. N.: *J. Chem. Soc.* 1960, 1944.
8. Salomaa P.: *Acta Chim. Scand.* 10, 311 (1956).
9. Westheimer F. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 58, 2209 (1936).
10. Roberts J., Urey H. C.: *J. Am. Chem. Soc.* 60, 880 (1938).
11. Pfeil E., Geissler G., Jacquemin W., Lömker F.: *Chem. Ber.* 89, 1210 (1956).
12. Alexander E. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 69, 289 (1947).
13. Doering W. E., Taylor T. J., Schoenewaldt D. F.: *J. Am. Chem. Soc.* 70, 455 (1948).
14. Neville O. K.: *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3499 (1948).
15. Gray A. R., Fuson R. C.: *J. Am. Chem. Soc.* 56, 739 (1934).
16. Fedoroňko M., Königstein J.: diese Zeitschrift 34, 3881 (1969).
17. Fedoroňko M., Zuman P.: diese Zeitschrift 29, 2115 (1964).
18. Fischer H. O. L., Taube C.: *Chem. Ber.* 57, 1502 (1924).
19. Guest H. R., Mac Dowill L. G., Mc Namee R. W.: US-Pat. 2 421 559 (1947).
20. Krupička J., Novák J. J. K.: diese Zeitschrift 25, 1275 (1960).
21. Friedmann T. E.: *J. Biol. Chem.* 73, 331 (1927).

22. Cifonelli J. A., Smith F.: *Anal. Chem.* **26**, 1132 (1954).
23. Fedoroňko M., Königstein J., Linek K.: *diese Zeitschrift* **32**, 1497 (1967).
24. Fedoroňko M., Königstein J., Linek K.: *J. Electroanal. Chem.* **14**, 357 (1967).
25. Prey V., Berbalk H., Steinbauer E.: *Monatsh.* **93**, 237 (1962).
26. Bell J., Macdonald K. A., Reed R. J.: *J. Chem. Soc.* **1953**, 3459.
27. Fedoroňko M., Königstein J., Linek K.: *diese Zeitschrift* **30**, 4297 (1965).
28. Fedoroňko M., Hudecová M.: *Rev. Chim. Min.* **5**, 411 (1968).

Übersetzt von M. Wichsová.