

127. Über Decarboxylierung und Dissoziation heterocyclischer Dicarbonsäuren

von H. Hopff und A. Krieger

(12. IV. 61)

Im Zusammenhang mit Arbeiten über neue Polyamide^{1) 2)} wurden Angaben über die Wärmebeständigkeit heterocyclischer Dicarbonsäuren benötigt.

Es ist bekannt, dass bei hoher Temperatur alle aliphatischen Dicarbonsäuren Kohlendioxyd abspalten³⁾. Auch liegen Angaben über die Zersetzung fester und gelöster Thiazollessigsäuren vor⁴⁾. Zahlreiche Publikationen⁵⁾ über die Decarboxylierung befassen sich aber vor allem mit kinetischen Problemen des Zersetzungs Vorgangs gelöster Produkte, während wir Angaben über die Temperatur, bei welcher sich feste (evtl. geschmolzene) Säuren zu zersetzen beginnen, benötigen.

I. Decarboxylierung. – 1. *Decarboxylierung von Säuren.* Um die Temperatur zu bestimmen, oberhalb der sich aus festen Säuren gasförmige Zersetzungsprodukte bilden, wurden die Produkte in einem geschlossenen System stetig erhitzt und laufend der Druckanstieg festgehalten. Dabei zeigte es sich, dass die erhaltenen Druck-Temperatur-Kurven unstetig waren. Es liessen sich zwei Kurventypen feststellen, die in Fig. 1 und 2 schematisiert dargestellt sind.

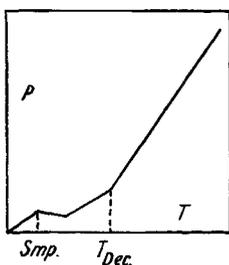


Fig. 1. Decarboxylierung von Dicarbonsäuren

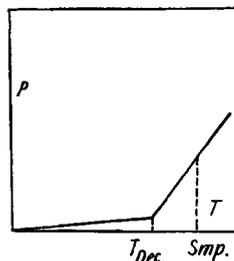


Fig. 2. Decarboxylierung von Dicarbonsäuren

Fig. 1 zeigt die Verhältnisse, die für Produkte gelten, welche sich erst oberhalb des Smp. zersetzen: während der Druck vorerst stetig ansteigt, fällt er während des Schmelzens kurzzeitig ab um anschliessend wieder mit gleicher Steigung zuzunehmen. Sobald sich die Substanz zu zersetzen beginnt, steigt der Druck durch die zusätzlich freigewordenen gasförmigen Spaltprodukte plötzlich viel stärker.

Zersetzt sich die Probe schon bevor sie schmilzt (Fig. 2), lässt sich der Smp. aus dem Kurvenverlauf nicht mehr bestimmen, da bei dieser Temperatur die Decarboxy-

¹⁾ H. HOPFF & A. KRIEGER, Makromol. Chem. (im Druck).

²⁾ A. KRIEGER, Diss. ETH, Zürich 1961.

³⁾ W. W. KORSCHAK & S. W. ROGOSCHIN, Isvestija Akad. Nauk, SSSR 1952, 531; Chem. Zbl. 1955, 5561.

⁴⁾ H. SCHENKEL & R. MORY, Helv. 33, 16 (1950).

⁵⁾ R. R. BROWN, Quarterly Reviews 5, 131 (1951).

lierung so stark ist, dass sich das durch den Schmelzvorgang bedingte kurzzeitige Absinken des Druckes nicht mehr feststellen lässt.

Tabelle 1. *Decarboxylierungstemperaturen* $T_{Dec.}$ *heterocyclischer Dicarbonsäuren*

Dicarbonsäure	$T_{Dec.}$	Smp. der Säure
Modellsubstanz: Adipinsäure	286°	153°
Furan-2,5-dipropionsäure	271°	151,5°
Thiophen-2,5-	stabil bis 320°	oberhalb 320°
Pyridin-2,5-	205°	236°
Pyridin-3,5-	292°	322°
2,4,6-Trimethylpyridin-3,5-	255°	Zers. ob. 290°

Aus solchen Temperatur-Druck-Kurven liessen sich die in Tabelle 1 zusammengestellten Decarboxylierungstemperaturen ($T_{Dec.}$) in jedem Fall auf 5° genau bestimmen. Die als Modellsubstanz verwendete Adipinsäure, die Furan-2,5-dipropionsäure und die Thiophen-2,5-dicarbonsäure zersetzten sich erst oberhalb ihres Smp. (Fig. 1), während für die übrigen Substanzen die in Fig. 2 dargestellten Abhängigkeiten galten: die Proben zersetzten sich bevor sie schmolzen.

2. *Decarboxylierung von Salzen.* Es ist bekannt⁶⁾, dass die Decarboxylierungstemperatur aliphatischer Dicarbonsäuren durch die Anwesenheit von Äthylenglykol erheblich gesenkt wird. Somit war auch zu erwarten, dass sich die Hexamethylen-diammoniumsalze heterocyclischer Dicarbonsäuren bei tieferer Temperatur zersetzen würden als die freien Säuren. Tabelle 2 enthält die festgestellten Decarboxylierungstemperaturen solcher Salze.

Tabelle 2. *Decarboxylierungstemperaturen von Hexamethylen-diammoniumsalzen heterocyclischer Dicarbonsäuren*

Hexam. Salz der Dicarbonsäure	$T_{Dec.}$	Smp. des Salzes
Modellsubstanz: Adipinsäure	186°	202°
Furan-2,5-	228°	261°
Furan-2,5-dipropionsäure	stabil bis 220°	198°
Thiophen-2,5-	226°	280°
Pyridin-2,5-	236°	270°
Pyridin-2,6-	218°	243°
Pyridin-3,5-	233°	239°
2,4,6-Trimethylpyridin-3,5-	291°	297°
4-Hydroxypyridin-2,6-	224°	251°

Diese Decarboxylierungstemperaturen wurden wie oben aus Temperatur-Druck-Diagrammen extrapoliert, nur traten hier 4 Typen auf, die in Fig. 3-6 schematisiert dargestellt sind.

Fig. 3: Gleichzeitig mit der Decarboxylierung setzt auch die Wasserabspaltung ein (Beginn der Polykondensation). Das Produkt ist auch oberhalb des Smp. instabil (2,4,6-Trimethylpyridin-3,5-dicarbonsäure/Hexamethylen-diamin).

Fig. 4: Die Wasserabspaltung beginnt erst nach dem Einsetzen der Decarboxylierung. Das Produkt bleibt instabil (gilt für die Hexamethylen-diammoniumsalze der

⁶⁾ W. W. KORSCHAK & S. W. ROGOSCHIN, *Izvestija Akad. Nauk SSSR* 1954, 541; *Chem. Zbl.* 1956, 9468.

Furan-2,5-, Pyridin-2,5-, 4-Hydroxypyridin-2,6- und der Pyridin-2,6-dicarbon-säure).

Fig. 5.: Decarboxylierung und Wasserabspaltung setzen gleichzeitig ein. Das entstehende Polyamid ist aber stabil. Das freigewordene Wasser kondensiert sich in den kälteren Teilen der Apparatur; der Druck sinkt um den durch das verdampfte Wasser verursachten Betrag auf die ursprüngliche Kurve und steigt wieder nur temperaturbedingt an (Pyridin-3,5-dicarbon-säure/Hexamethyldiamin).

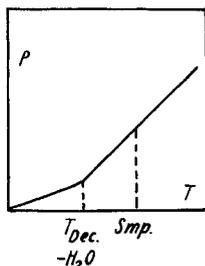


Fig. 3.

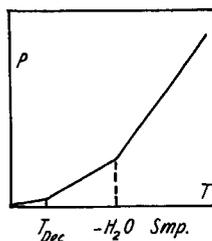


Fig. 4.

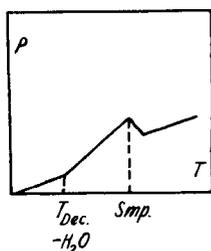


Fig. 5.

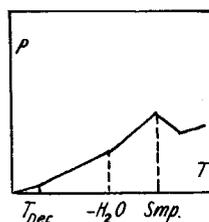


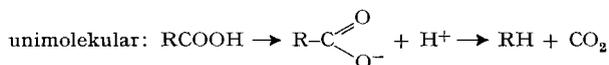
Fig. 6.

Decarboxylierung von Hexamethyldiammoniumsalzen

Fig. 6: Decarboxylierung und Wasserabspaltung beginnen getrennt. Der Druck sinkt nach dem Schmelzen der Probe ebenfalls bis auf den durch die anfängliche Decarboxylierung bedingten Unterschied auf die ursprüngliche Kurve zurück. Das Produkt ist stabil (AH-Salz, Thiophen-2,5-dicarbon-säure- und Furan-2,5-dipropion-säure-Hexamethyldiamin).

Es darf allerdings nicht ausser Acht gelassen werden, dass die Decarboxylierungs-temperatur über die Geschwindigkeit der Zersetzung gar keine Aussage erlaubt. Deshalb ist es möglich, dass sich aus Produkten, die sich bei tiefer Temperatur nur langsam zersetzen, bei höherer Temperatur aber sehr schnell stabile Oligomere bilden, hochmolekulare Kondensate erhalten lassen.

II. Dissoziation. – Auf Grund der von BROWN⁵⁾ vorgeschlagenen Reaktions-folge für eine unimolekulare oder bimolekulare elektrophile Substitution von CO₂ durch H⁺ (in Lösung) darf angenommen werden, dass die Stärke der untersuchten Säure einen Hinweis auf ihre Decarboxylierungstendenz gibt:



Je leichter ein Proton abgespalten wird, d. h. je stärker die Säure ist, desto eher kann eine Decarboxylierung stattfinden. Von SCHENKEL⁴⁾ wurde diese Abhängigkeit teilweise bestätigt.

Deshalb wurden, um einen Überblick über die Säurestärken heterocyclischer Carbonsäuren zu erhalten, die in der folgenden Tabelle 3 zusammengestellten scheinbaren Dissoziationskonstanten pK^* in 80-proz. Methylcellosolve bestimmt⁷⁾. Dabei ist zu beachten, dass die Werte nur begrenzt mit pK_a -Werten wässriger Lösungen vergleichbar sind⁸⁾. Exakte Vergleiche zwischen pK_a - und pK^* -Werten sind selbst innerhalb der gleichen Verbindungsklasse nicht zulässig.

Obwohl die Furan-2-carbonsäure beträchtlich stärker sauer ist als das entsprechende Thiophenderivat, sind die beiden Acryl- und Propionsäuren gleich sauer; der durch den Kern verursachte induktive Effekt macht sich über längere Ketten nicht mehr bemerkbar. Das pK^* der Thiophen-2-essigsäure liegt genau zwischen denjenigen der 2-Carbonsäure und der 2-Propionsäure. Bei den Pyridinderivaten zeigt sich der Einfluss der Mesomerie: die drei isomeren Monocarbonsäuren sind verschiedenen stark.

Auch die Furan-2,5-dicarbonsäure ist viel stärker als die Thiophen-2,5-dicarbonsäure, doch geht der Einfluss des Kerns mit wachsender Kettenlänge wieder verloren. Bei aliphatischen Dicarbonsäuren zeigt sich ja ein ähnliches Bild: die pK^* -Werte erreichen bereits bei der Adipinsäure (6,71 und 7,86) einen Wert, der bei Homologen nur noch unwesentlich steigt⁹⁾. Der durch die Carboxylgruppe verursachte induktive Effekt wirkt sich mit wachsender Kettenlänge immer weniger aus. Die Grenzwerte für die beiden Stufen betragen etwa 6,8 und 7,8⁹⁾. Die Werte für die Furan- und Thiophen-2,5-dipropionsäuren liegen schon sehr nahe bei diesem Grenzwert.

Das Äquivalentgewicht für Dicarbonsäuren betrug die Hälfte des Molekulargewichts. Es liessen sich immer zwei getrennte Stufen feststellen.

III. Zusammenhang zwischen Decarboxylierung und Dissoziation. – In Fig. 7 ist die Decarboxylierungstemperatur der Säuren (vgl. Tab. 1) als Funktion des Mittelwerts der Dissoziationskonstanten aufgetragen.

Je stärker sauer die Säuren also waren, desto tiefer war ihre Decarboxylierungstemperatur. Einzig die Pyridin-3,5-dicarbonsäure passt nicht in dieses Schema. Die Smp. der Säuren hatten überhaupt keinen Einfluss auf die Lage der Decarboxylierungstemperatur.

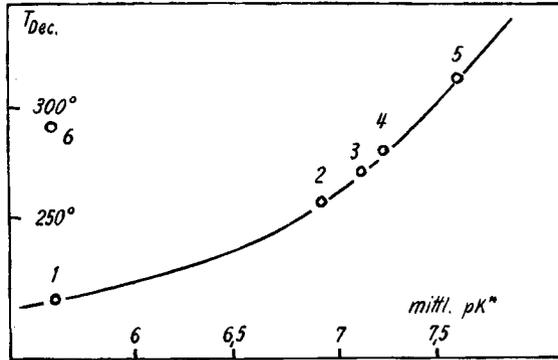
Dagegen besteht zwischen scheinbarer Dissoziationskonstante der Säure und Decarboxylierungstemperatur des entsprechenden Salzes (die immer tiefer ist als T_{Dec} der Säure) gar kein Zusammenhang.

Auf Grund dieser Ergebnisse und nach den bestimmten pK^* -Werten musste angenommen werden, dass sich alle Hexamethyldiammoniumsalze heterocyclischer Dicarbonsäuren bereits unterhalb ihres Smp. zersetzen. Bei der Darstellung von Polyamiden aus solchen Salzen²⁾ wurde dies bestätigt.

⁷⁾ Alle Mikrotitrationen wurden an der analytischen Abteilung des organisch-chemischen Instituts der ETH von den Herren W. SIMON und P. SOMMER stets rasch und zuvorkommend ausgeführt, wofür ihnen bestens gedankt sei.

⁸⁾ W. SIMON, *Helv.* 41, 1835 (1958).

⁹⁾ W. SIMON u. a., *Scheinbare Dissoziationskonstanten*, Zürich 1959.

Fig. 7. Decarboxylierungstemp. = $f(\text{Säurestärke})$

Eingesetzte Säuren:

- | | |
|---|---------------------------------|
| 1 Pyridin-2, 5-dicarbonensäure | 4 Adipinsäure |
| 2 2, 4, 6-Trimethylpyridin-3, 5-dicarbonensäure | 5 Thiophen-2, 5-dicarbonensäure |
| 3 Furan-2, 5-dipropionsäure | 6 Pyridin-3, 5-dicarbonensäure |

Tabelle 3. Scheinbare Dissoziationskonstanten heterocyclischer Carbonsäuren

Säure	pK_1^*	pK_2^*
Furan-2-carbonsäure	5,53	
5-Bromfuran-2-carbonsäure	5,13	
Furan-2-acrylsäure	6,70	
Furan-2-propionsäure	6,97	
3-Methylpyrazol-5-carbonsäure	5,85	
Thiophen-2-carbonsäure	5,96	
5-Bromthiophen-2-carbonsäure	5,27	
Thiophen-2-essigsäure	6,43	
Thiophen-2-acrylsäure	6,67	
Thiophen-2-propionsäure	6,91	
Pyridin-2-carbonsäure	6,66	
Pyridin-3-carbonsäure	5,56 ^{b)}	
Pyridin-4-carbonsäure	5,38	
Furan-2, 5-dicarbonensäure	4,38	5,85
Furan-2, 5-dipropionsäure	6,53	7,61
Chelidonsäure	2,86	3,98
Pyrazol-3, 5-dicarbonensäure	4,76	6,70
Thiophen-2, 5-dicarbonensäure	4,79	6,40
Thiophen-2, 5-diessigsäure	5,81	7,01
Thiophen-2, 5-diacrylsäure	5,93	7,11
Thiophen-2, 5-dipropionsäure	6,57	7,36
Pyridin-2, 3-dicarbonensäure	4,22	7,72 ^{b)}
Pyridin-2, 4-dicarbonensäure	4,72	6,48
Pyridin-2, 5-dicarbonensäure	4,71	6,43
Pyridin-2, 6-dicarbonensäure	4,32	7,04
Pyridin-3, 5-dicarbonensäure	4,88	6,28
Chelidamsäure	3,62	4,82
2, 6-Dimethylpyridin-3, 5-dicarbonensäure	5,25	6,93
2, 4, 6-Trimethylpyridin-3, 5-dicarbonensäure	6,40	7,34

Experimentelles. – *Bestimmung der Decarboxylierungstemperatur.* 0,2–0,5 g der zu untersuchenden Substanz wurde in ein kleines Sublimationsrohr gegeben, das mit einem Wassersäulenmanometer verbunden war. Das Rohr mit der Substanzprobe wurde in einen grossen, elektrisch beheizten Aluminiumblock gegeben und pro Minute um 5° erhitzt.

Zwischenprodukte. Die Darstellung der zum grössten Teil bekannten Zwischenprodukte und der daraus hergestellten heterocyclischen Carbonsäuren ist bei ¹⁾ und ²⁾ erwähnt.

SUMMARY

When solid heterocyclic dicarboxylic acids and their hexamethylenediammonium salts are heated in a sealed system, temperature-pressure diagrams are obtained which allow the determination of the exact temperature at which decarboxylation starts. Some decarboxylation points are indicated.

Dissociation constants (in 80% methylcellosolve) of 13 heterocyclic mono- and 16 dicarboxylic acids have been determined.

It is shown, that the decarboxylation point of solid heterocyclic dicarboxylic acids depends on the strength of the acid: strong acids decarboxylate at low temperatures.

The decarboxylation temperature of salts does not depend on the strength of the corresponding acid.

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

128. Umwandlung von Cardenoliden durch Mikroorganismen.
IV. 7 β -Hydroxylierung von Digitoxigenin durch *Aspergillus oryzae*
(AHLB.) COHN, *Rhizopus arrhizus* FISCHER und *Trichothecium roseum*
LINK (*Cephalothecium roseum* CDA.)¹⁾

7. Mitteilung über Reaktionen mit Mikroorganismen²⁾

von **G. Juhasz** und **Ch. Tamm**

(20. IV. 61)

Der überraschende Befund, dass Kulturen von *Fusarium lini* (BOLLEY) z. B. Testosteron, 3,17-Dioxo- Δ^4 -androst-3-en, Progesteron und Cortexon in 15 α -Stellung³⁾, Aglykone der Cardenolid- und Bufadienolid-Reihe jedoch ausschliesslich in 12 β -Stellung⁴⁾ hydroxylieren, veranlasste uns, die Substratspezifität der Hydroxylasen weiterer Organismen zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Resultate, welche wir bei der Umsetzung von Digitoxigenin (II) mit *Aspergillus oryzae* (AHLB.) COHN, *Rhizopus arrhizus* FISCHER und *Trichothecium roseum* LINK (*Cephalothecium roseum* CDA.) erzielten. Von *R. arrhizus* ist bekannt, dass die Δ^4 -3-Ketone der Androstan- und Pregnan-Reihe in 6 β - und 11 α -Stellung, gesättigte 5 α -

¹⁾ Aus der Dissertation G. JUHASZ, Basel 1961.

²⁾ 6. Mitt.: CH. TAMM, Helv. 43, 338 (1960).

³⁾ A. GUBLER & CH. TAMM, Helv. 41, 301 (1958).

⁴⁾ A. GUBLER & CH. TAMM, Helv. 41, 297 (1958); CH. TAMM & A. GUBLER, Helv. 41, 1762 (1958); 42, 239, 473 (1959).