

Untersuchungen zur Theorie der α -Ketosäuren. VII¹⁾

Struktur und Reaktionsverhalten dimerer α -Ketosäuren

Von ALFRED SCHELLENBERGER und GÜNTHER OEHME

Mit 7 Abbildungen

Professor Wolfgang Langenbeck zum 65. Geburtstag gewidmet

Inhaltsübersicht

Analytisch reine α -Ketosäuren, besonders die Trimethylbrenztraubensäure, kondensieren beim Aufbewahren unter Kühlung, wobei die α -Carbonylgruppe eines Moleküls mit der Säurehydroxylgruppe eines zweiten Moleküls unter Bildung sogenannter aktivierter Ester reagiert. Im Falle der Trimethylbrenztraubensäure konnte das entstehende dimere Produkt isoliert und identifiziert werden. Die Kinetik des basenkatalysierten Zerfalles der dimeren Trimethylbrenztraubensäure wurde studiert.

In der vorangegangenen Arbeit wurde festgestellt, daß Trimethylbrenztraubensäure (TBTS)²⁾ bei kryoskopischen Messungen in Dioxan bis zu einem Molenbruch von 0,01 ein um 10,8% höheres Molekulargewicht besitzt, als es auf Grund der Formel zu erwarten wäre. Da über Wasserstoffbrücken gebundene Assoziate in Dioxan kaum denkbar sind, mußte angenommen werden, daß die durch Titration und Analyse in ihrer Reinheit gesicherte Säure zu einem gewissen Grade chemisch dimerisiert vorlag.

Bei unseren Arbeiten mit TBTS hatten wir die Beobachtung gemacht, daß die reine Säure bei längerem Stehen, besonders rasch im Kühlraum, in großen Mengen ein relativ hochschmelzendes (Schmp. unscharf 50–82°C, Gleichgewichtseinstellung!) kristallisiertes Produkt abscheidet. Unsere ursprüngliche Vermutung, daß es sich hierbei um das in der Literatur beschrie-

¹⁾ VI. Mitteil. A. SCHELLENBERGER u. G. OEHME, Z. physikal. Chem. [Leipzig] **227**, (im Druck).

²⁾ In der Arbeit werden folgende Abkürzungen verwendet: Brenztraubensäure = BTS; Methylbrenztraubensäure = MBTS; Dimethylbrenztraubensäure = DBTS; Trimethylbrenztraubensäure = TBTS.

bene Semihydrat der TBTS³) handelt, erwies sich als falsch, da der Erstarrungsvorgang auch in verschmolzenen Ampullen eintrat. Die weitere Untersuchung dieser Verbindung, besonders die Molekulargewichtsbestimmung in Dioxan, zeigte eindeutig, daß es sich bei dem fraglichen Produkt um dimerisierte TBTS (im folgenden mit (TBTS)₂ bezeichnet) handelt.

1. Eigenschaften der dimerisierten Trimethylbrenztraubensäure

Die durch spontane Kondensation entstandene (TBTS)₂ ist eine bei Raumtemperatur durchaus stabile Verbindung. Ihre Eigenschaften weichen von denen der flüssigen Säure stark ab. So ist sie geruchlos und schwer löslich in Benzol, Ligroin, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und kaltem Wasser. Dagegen löst sie sich leicht in Äthern, aus denen sie sich durch Einengen bei Temperaturen unterhalb 30° auch wieder gewinnen läßt, und in heißem Wasser, wobei Dissoziation in die monomere Form eintritt. Auch bei der Titration zerfällt die (TBTS)₂, wobei man das Molekulargewicht der monomeren Verbindung erhält.

GLÜCKSMANN⁴), der die TBTS als erster dargestellt hat, isolierte somit aus Äther die kristalline dimere Form. Er beschreibt bereits die geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und vermerkt, daß das flüssige Destillat nach Animpfen nur langsam kristallisiert.

2. IR-Spektrum und Zerfallskinetik der dimeren Trimethylbrenztraubensäure

Das IR-Spektrum der reinen (TBTS)₂ zeigt in Dioxan im Bereich der Carbonylgruppe zwei Banden bei 1813 und 1760 cm⁻¹ (Festkörperspektrum (Nujol) 1805 und 1730 cm⁻¹ s. Abb. 1). Nach Lösen in Dioxan zerfällt die (TBTS)₂ langsam unter Bildung der monomeren Säure. Gleichzeitig erfolgt ein Extinktionsabfall der bei 1813 cm⁻¹ liegenden Bande, die damit der dimeren Form der Säure zugeordnet werden muß. Dieser Befund gab uns die Möglichkeit, die Kinetik der Dissoziation und ihre Säure-Basen-Abhängigkeit zu untersuchen.

In Abb. 5 wurden die Ergebnisse dieser Messungen dargestellt. Da auf der Ordinate der Logarithmus der Extinktion aufgetragen ist, wird sichtbar, daß die Dissoziation des Dimeren nach einer Reaktion erster Ordnung abläuft. Weiterhin ergibt sich aus der Abbildung, daß Säuren bereits in katalytischen Mengen die (TBTS)₂ stabilisieren, Basen dagegen den Zerfall des Dimeren katalytisch in der Reihenfolge → Triäthylamin ($K_B = 5,65 \cdot 10^{-4}$) > Pyridin ($3,2 \cdot 10^{-9}$) > Dimethylanilin ($1,15 \cdot 10^{-9}$) > Chinolin ($6,3 \cdot 10^{-10}$) beschleunigen. Der katalytische Charakter der Reaktion wurde durch Messun-

³) A. RICHARDS, Ann. Chim. (8), **21**, 323 (1910).

⁴) C. GLÜCKSMANN, Mh. Chem. **10**, 770 (1889).

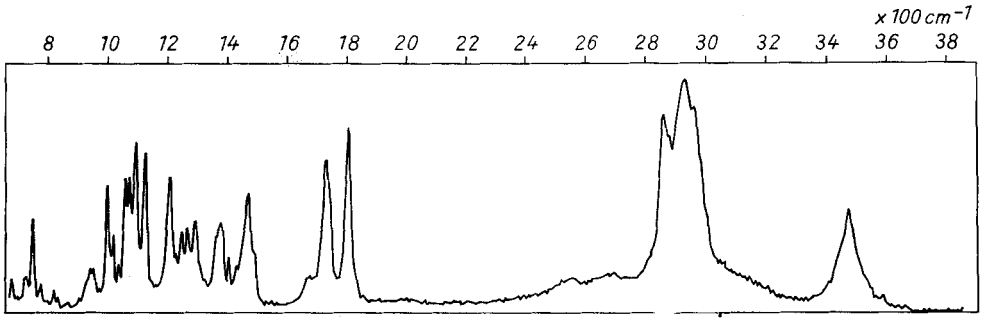


Abb. 1

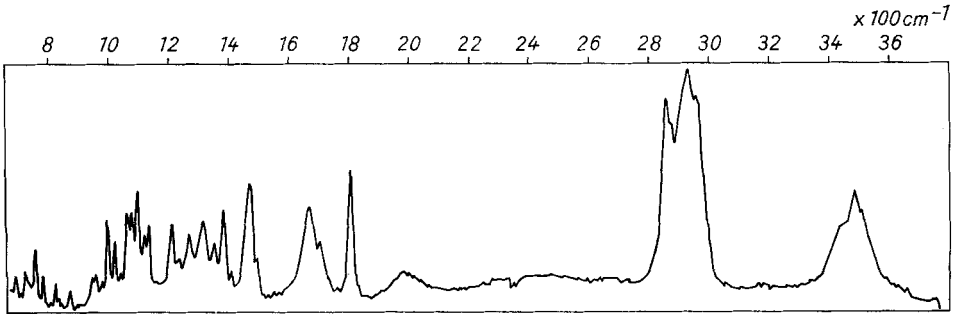


Abb. 2

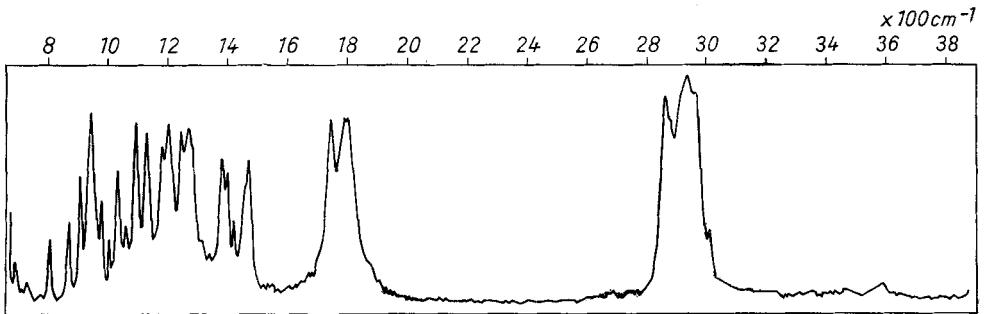


Abb. 3

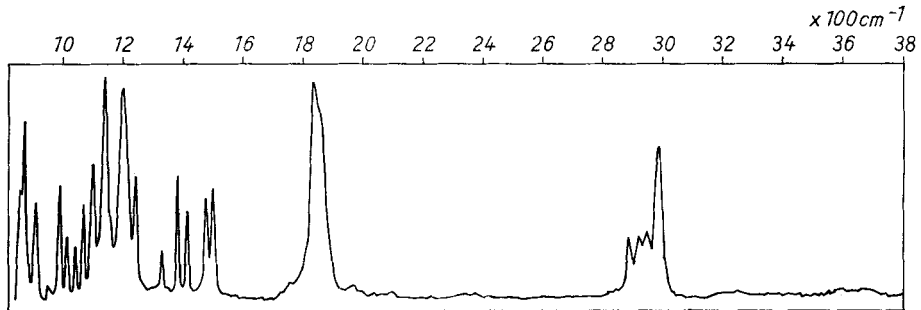
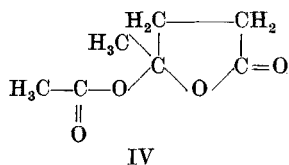


Abb. 4

Abb. 1—4. Infrarot-spektren von: Abb. 1. $(\text{TBTS})_2$ (Nujol); Abb. 2. Semihydrat von TBTS (Nujol); Abb. 3. Acetyllävulinsäure (Nujol); Abb. 4. bicyclischem Äther III (0,1 m Tetrachlorkohlenstoff, $d = 0,15$ mm)

eine offene (I) oder cyclische (II) Form bilden kann. Das IR-Spektrum der $(\text{TBTS})_2$, die Semihydratbildung der TBTS (die auf Grund des Semi- D_2O -Spektrums der hydratisierten Form von I entspricht) sowie das hohe Dipolmoment von $3,49 \pm 0,03 \text{ D}$ (Dioxan) sprechen für die offene Struktur I des Dimeren.

Eine ähnliche gebaute Verbindung entsteht nach BREDT⁵⁾, wenn man Lävulinsäure mit Essigsäureanhydrid behandelt. Die gebildete Acetyl-lävulinsäure (IV)



ist ebenfalls das Derivat eines (intramolekulargebundenen) aktivierten Esters.

Auch die β -Formyl-acrylsäure⁶⁾ und die β -Pivaloylacrylsäure⁷⁾ sollen als ungesättigte γ -Ketosäuren nach HELSTRÖM auf Grund ihrer UV- und IR-Spektren in der cyclischen Form vorliegen. Dagegen fand PENTIN⁸⁾, daß δ -Ketosäuren vollständig oder vorherrschend in der offenen Ketoform auftreten.

Der Gedanke lag nahe, in analoger Weise aus $(\text{TBTS})_2$ das Acetylderivat darzustellen. Zu diesem Zwecke wurde das Dimere bei 20° mit der gleichen Menge Acetanhydrid (bzw. Propionanhydrid) und 1–2 Tropfen Acetylchlorid umgesetzt. Dabei entstand in 80proz. Ausbeute eine gut kristallisierte Verbindung, die gegenüber der Ausgangsverbindung (I) 1 Mol Wasser weniger enthielt. Im Gegensatz zum Ausgangsprodukt ist die erhaltene Verbindung frei von saurem Wasserstoff, in allen organischen Lösungsmitteln löslich, in Wasser dagegen unlöslich. Während I mit Diazoäthan unter Bildung des TBTS-äthylesters reagiert, verhält sich das neugewonnene Produkt inert. Erst durch kräftiges Verseifen mit 20proz. Natronlauge zerfällt es wieder in 2 Moleküle TBTS. Dieses Verhalten läßt sich am einfachsten durch intramolekulare Wasserabspaltung aus der im Gleichgewicht vorhandenen cyclischen Form (II) unter Bildung des bicyclischen Äthers 2,5,7-Trioxa-3,6-dioxo-1,4-di-tert.-butyl-bicyclo-[2,2,1]-heptan (III) erklären.

⁵⁾ J. BREDT, Liebigs Ann. Chem. **256**, 314 (1890); s. auch J. THIELE, R. TISCHBEIN u. E. LOSSOW, *ibid.* **319**, 180 (1901).

⁶⁾ N. HELSTRÖM, Kungl. Lautbr. Ann. **23**, 519 (1957).

⁷⁾ N. HELSTRÖM u. S. GRONOWITZ, *ibid.* **25**, 363 (1959).

⁸⁾ J. u. A. PENTIN, J. Ss. TRUBNIKOW, R. B. TEPLINSKAJA, N. P. SCHUSCHERINA u. R. J. LEWINA, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **139**, 1121 (1961).

Die IR-Spektren der $(\text{TBTS})_2$ (Abb. 1), des Semihydrates (Abb. 2), der nach BREDT synthetisierten Acetyl-lävulinsäure (Abb. 3) und des bicyclischen Äthers III (Abb. 4) wurden in Abb. 1—4 zusammengestellt. Den ersten drei Spektren ist im Carbonylbereich eine scharfe Bande bei 1805 cm^{-1} (Abb. 3: 1800 cm^{-1}) gemeinsam. Diese ist offenbar der für die aktivierten Ester spezifischen Lactongruppierung zuzuschreiben. Ihr Doppelbindungscharakter ist stark ausgeprägt und erreicht in der bicyclischen Ätherstruktur (Abb. 4) — vermutlich durch Ringsspannungen verstärkt — den höchsten Wert (1820 cm^{-1}). Die zweite Carbonylbande ist beim reinen Dimeren (Abb. 1: 1730 cm^{-1}) der noch freien Carbonylgruppe, beim Semihydrat (Abb. 2: 1670 cm^{-1}) der infolge Hydratisierung in ihrem Doppelbindungscharakter geschwächten Carbonylgruppe und bei der Acetyl-lävulinsäure (Abb. 3: 1740 cm^{-1}) der Acetyl-Carbonylgruppe zuzuordnen. Im Bereich der Hydroxylbanden lassen nur die beiden ersten Spektren (Abb. 1: 3475 cm^{-1} , Abb. 2: 3480 cm^{-1}) in Übereinstimmung mit unseren Formulierungen auf vorhandene Hydroxylgruppen schließen.

4. Das Auftreten dimerer Formen bei den niederen Homologen der Trimethylbrenztraubensäure

Es bleibt noch zu klären, wie weit die Bildung der Dimeren auch bei den drei niederen Homologen eine Rolle spielt. Auf jeden Fall sollte auch hier die Entstehung der dimeren Formen durch längeres Aufbewahren bei Tempera-

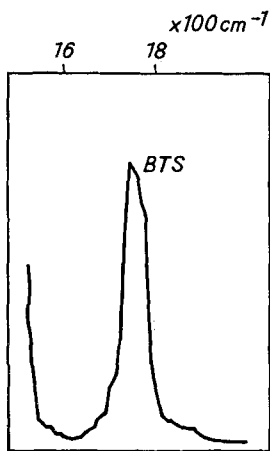


Abb. 6. Frisch destillierte Säure

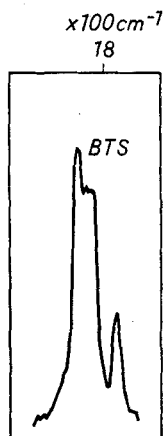


Abb. 7. Nach dreimonatiger Lagerung bei -15° im kristallisierten Zustand

Abb. 6 u. 7. Carbonylbandenbereich von BTS in Dioxan (0,1 m; $d = 0,25\text{ mm}$).

turen um -15° begünstigt werden. Entsprechende Versuche ergaben, daß tatsächlich vor allem bei der DBTS und BTS, am wenigsten bei der MBTS, die Bildung dimerer Strukturen im IR-Spektrum nachzuweisen ist. Abb. 7 zeigt den Carbonylbandenbereich des Spektrums der BTS nach mehrmonatiger Lagerzeit bei -15° in kristallisiertem Zustand. Verglichen mit dem Spektrum der frisch destillierten BTS (Abb. 6) zeigt sich eine neue Bande bei 1820 cm^{-1} , die man der aktiven Esterform zusprechen kann. Im gleichen Maße, wie diese Bande erscheint, steigt auch das Reaktionsvermögen der Säure gegenüber Halogenen (z. B. Jodlösung). Wir werden darauf in einer späteren Veröffentlichung zurückkommen.

Praktischer Teil

1. Substanzen

a) Isolierung der dimeren Trimethylbrenztraubensäure⁹⁾: Die nach längerem Stehen aus reiner TBTS abgeschiedene feste Phase wurde von der flüssigen durch rasches Absaugen getrennt, mit spektralreinem Tetrachlorkohlenstoff mehrfach digeriert, abermals abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Das Produkt ist farb- und geruchlos. Schmp.: $50-82^\circ$. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin bildet sich aus wäßriger Lösung das Hydrazon der TBTS (Schmp.: $170-171^\circ$).

$(\text{TBTS})_2 \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (260,3) ber.: C 55,37; H 7,75;
gef.: C 55,14; H 7,61.

Mol.-Gew. (Dioxan) 260; Äquiv.-Gew. (n/10 NaOH) 129,3.

b) Umsetzung mit Essigsäureanhydrid zum bicyclischen Äther III. 3 g $(\text{TBTS})_2$, 3 cm³ Essigsäureanhydrid und 2 Tropfen Acetylchlorid wurden bei Raumtemperatur im verschlossenen Kolben 12 Stunden stengelassen. Nach 6 Stunden war das Dimere vollständig in Lösung gegangen. Beim Abkühlen bilden sich 0,5 g rechteckige, gut ausgebildete Kristalle. Schmp.: (Ligroin bei -80°) 73° . Durch Eindunsten erhält man eine weitere Fraktion. Ausbeute: 2,2 g (79% d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (242,3) ber.: C 59,49; H 7,49;
gef.: C 59,38; H 7,38.

Mol.-Gew. (Dioxan) 242.

2. IR-Spektren und kinetische Messungen

Die IR-Spektren wurden mit einem selbstregistrierenden Spektralphotometer UR 10 des VEB Carl Zeiss, Jena, aufgenommen. Die Filmspektren wurden zwischen zwei KBr-Platten ohne Zwischenring, alle weiteren Spektren mit einer Steinsalzküvette (Zwischenringe aus Polyäthylen) erhalten. Bei den Nujolspektren wurde der Vibrator nach von ARDENNE eingesetzt.

Die in Abb. 5 wiedergegebenen kinetischen Untersuchungen wurden bei konstanter Temperatur ($30 \pm 0,5^\circ$) in einer beheizbaren und durch ein im Strahlengang befindliches Thermoelement kontrollierbaren Küvette (Schichtdicke 1 mm) vorgenommen. 20–30 mg

⁹⁾ Alle in der Arbeit verwendeten α -Ketosäuren waren in ihrer Reinheit durch Titration und Analyse gesichert.

(TBTS)₂ wurden in einem kleinen verschließbaren ERLÉNMEYER-Kolben eingewogen und die berechnete Menge vortemperiertes Dioxan (bzw. Dioxan—HCl bzw. Dioxan-Base) aus einer Meßpipette zugefügt. Das Dimere löst sich sehr schnell. Nach Verschwinden der festen Phase begann die Zeitmessung, und die Lösung wurde in die Küvette überführt. Die Zeit vom Einbringen der festen Substanz bis zur ersten Messung betrug etwa 90 Sekunden. Der Meßstrahlengang wurde vor der Messung durch eine Blende verschlossen, die erst nach Einbringen der Küvette in den Strahlengang entfernt wurde. Dadurch wurde die Einstellzeit verringert. Nach jeweils 5 bzw. 10 Minuten erfolgte die Markierung bei einer feststehenden Wellenzahl von 1811—1813 cm⁻¹.

Herrn Prof. Dr. W. LANGENBECK danken wir für die Möglichkeit, diese Untersuchungen an seinem Institut durchführen zu dürfen.

Halle (Saale), Institut für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. November 1963.