

ALFRED SCHELLENBERGER, GÜNTHER OEHME und
GERHARD HÜBNER

Zur Theorie der α -Ketosäuren, XIII¹⁾

Struktur und Stabilität von Protonen- und Metallchelaten in wäßrigem Medium

Aus dem Institut für Organische Chemie (Biochemische Arbeitsgruppe)
der Universität Halle

(Eingegangen am 17. April 1965)

Die Halogenierungsgeschwindigkeit *o*-hydroxy- und *o*-carboxy-substituierter Acetophenonderivate wird durch Mineralsäuren nicht beeinflußt, da die in wäßriger Lösung gebildeten Protonenchelate das Molekül vor dem Einfluß von Fremdsäuren schützen. Die für α -Ketosäuren typische Metallionen-Katalyse der Halogenierung wird bei den untersuchten Derivaten des Acetophenons nicht beobachtet.

In der vorangegangenen Mitteilung beschrieben wir am Beispiel der α -Ketosäuren eine Methode zum Nachweis stabiler intramolekularen Wasserstoffbrücken in wäßrigem Medium. Ihre Brauchbarkeit konnte inzwischen an Verbindungen, bei denen sich elektronische Effekte und die Wirkung der intramolekularen Wasserstoffbrücke trennen lassen, bestätigt werden. Alle Moleküle, bei denen auf Grund von Stellung, sterischer Anordnung und Basizität der beiden Sauerstoff-Atome intramolekulare H-Brücken möglich sind, zeigen im Gegensatz zu einfachen Ketonen bei der Halogenierung keine Säurekatalyse. Damit wird die blockierende Wirkung der intramolekularen Wasserstoffbindung auf die katalytische Wirkung zugefügter Protonen erneut bewiesen. Die Ergebnisse sind von besonderem Wert, da spektroskopische Methoden zum Nachweis von H-Brücken in stark polaren Lösungsmitteln wie Wasser nur von begrenzter Aussagekraft sind.

I. PROTONENCHELATE

In nebenstehender Abbild. wurden die Jodierungsgeschwindigkeiten einiger Ketone in Abhängigkeit von der Salzsäure-Konzentration aufgetragen.

Bei chelatfreien Ketonen (Aceton, Acetophenon, *p*-Hydroxy-acetophenon und Acetophenon-carbonsäure-(4)) folgt die Abnahme der Jodkonzentration der Gleichung

$$v = k \cdot c_{\text{Keton}} \cdot c_{\text{HCl}} \quad (1)$$

Da das Keton gegenüber Jod in 67fachem Überschuß eingesetzt und nur die Anfangsgeschwindigkeit gemessen wird, kann die Ketonkonzentration in die Geschwindigkeitskonstante einbezogen werden:

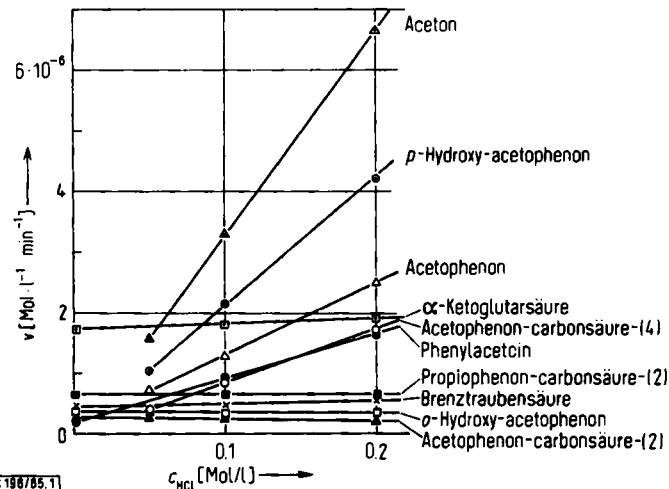
$$v = k' \cdot c_{\text{HCl}} \quad (2)$$

Die Bildung der Protonenchelate gibt sich dann durch Unabhängigkeit der Halogenierungs geschwindigkeit von der Keton- und Säurekonzentration zu erkennen:

$$v = k'' \quad (0. \text{ Ordnung})$$

¹⁾ XII. Mitteil.: A. Schellenberger und G. Hübner, Chem. Ber. 98, 1938 (1965).

Die Unterschiede in den Halogenierungsgeschwindigkeiten der drei chelatfreien Ketone entsprechen den von Jaffé²⁾ angegebenen σ_p -Konstanten mit $\rho = -0.645$. Eine Beziehung zwischen der Bromierungsgeschwindigkeit *p*-substituierter Acetophenone und den σ_p -Konstanten wurde mehrfach mitgeteilt³⁾.



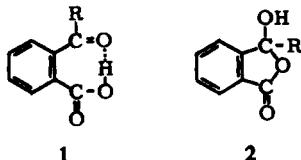
Einfluß der Säurekonzentration auf die Halogenierungsgeschwindigkeit einfacher und chelatisierter Ketone bei 25° in Dioxan/Wasser (20 : 80 Vol.-Proz.). Ketonkonz. $2 \cdot 10^{-2} \text{ M}$

o-Hydroxy-acetophenon, Acetophenon-carbonsäure-(2) und Propiophenon-carbonsäure-(2) werden wie α -Ketosäuren unabhängig von der Säurekonzentration halogeniert, was die Existenz intramolekularer Wasserstoffbrücken beweist.

Es ist bekannt, daß Acetophenon-carbonsäure-(2) und ihre Homologen sowohl in der offenen Ketoform (1) als auch in der Hydroxylactonform (2) auftreten können⁴⁾.

NMR- und UV-Untersuchungen an Acetophenon-carbonsäure-(2) ($R = \text{CH}_3$) sprechen dafür, daß in Lösung beide Formen vorhanden sind⁵⁾. Wir haben das IR-Spektrum dieser Säure in Dioxan/ D_2O und Dioxan/0.1 M DCl (50 : 50 Vol.-Proz.) aufgenommen und in beiden Fällen zwei Carbonylbanden bei 1705 und 1765/cm gefunden. Die für unsere Versuchsbedingungen (Ketonüberschuß, Anfangsgeschwindigkeit) erforderliche Konzentration an freier Carbonylform 1 ist also sicher vorhanden. Dies bestätigen auch Versuche mit Phthalaldehydsäure ($R = \text{H}$), die zeigen, daß die Hydroxylactonform 2 gegen Halogeneinwirkung resistent ist.

Wie aus der Abbild. weiter hervorgeht, ist die Stabilität der intramolekularen Wasserstoffbrücken offenbar an eine bestimmte Acidität der Protonen-Donatoren-



2) H. H. Jaffé, Chem. Reviews 53, 191 (1953).

3) W. S. Nathan und H. B. Watson, J. chem. Soc. [London] 1933, 217; D. P. Evans, V. G. Morgan und H. B. Watson, ebenda 1935, 1167; V. G. Morgan und H. B. Watson, ebenda 1935, 1173; Zusammenstellung s. unter 1. c.²⁾.

4) P. R. Jones, Chem. Reviews 63, 461 (1963).

5) O. H. Wheeler, Canad. J. Chemistry 39, 2603 (1961); D. S. Erley und W. S. Patts, Chem. and Ind. 1964, 1915.

Gruppe (Protonenübergang zur Carbonylgruppe) gebunden. So zeigt Phenylacetoin eine von der Salzsäurekonzentration abhängige Jodierungsgeschwindigkeit, obwohl es wie Acetoin⁶⁾ in unpolaren Lösungsmitteln Protonenchelate zu bilden vermag (im IR-Spektrum tritt bei 3480/cm eine scharfe, kaum konzentrationsabhängige OH-Bande auf).

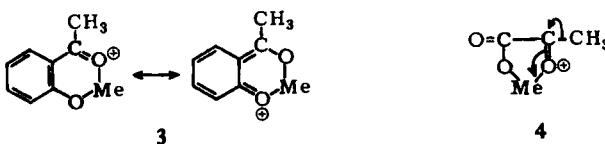
II. METALLCHELATE

Während die Jodierungsgeschwindigkeit von α -Ketosäuren durch Metallionen deutlich erhöht wird⁷⁾, verhält sich *o*-Hydroxy-acetophenon wie einfache Ketone inert, obwohl seine Fähigkeit zur Komplexbildung bekannt ist⁸⁾.

Jodierungsgeschwindigkeit von α -Keto-glutarsäure und *o*-Hydroxy-acetophenon in Gegenwart von Metallionen bei 25°. Lösungsmittel: Wasser/Dioxan (4:1 Vol.-Proz., ungepuffert); Ketonkonzentration 0.02 m; Metallionenkonzentration 0.1 m

Verbindung	Jodierungsgeschwindigkeit [Mol·l ⁻¹ ·min ⁻¹]		
	Cu ²⁺	Zn ²⁺	ohne
α -Keto-glutarsäure	$6.8 \cdot 10^{-4}$	$1.33 \cdot 10^{-5}$	$1.66 \cdot 10^{-6}$
<i>o</i> -Hydroxy-acetophenon	$5.7 \cdot 10^{-7}$	$2.8 \cdot 10^{-7}$	$4.3 \cdot 10^{-7}$

Die elektrophilen Eigenschaften des Metallions bewirken beim *o*-Hydroxy-acetophenon die Bildung eines resonanzstabilisierten sechsgliedrigen Ringsystems⁹⁾ (3), während der fünfgliedrige Chelatring der α -Ketosäuren keine Resonanz zuläßt (4), so daß die Zugwirkung des Metallions induktiv auf die Alkylgruppe weiter geleitet wird. Die im Vergleich zum Cu²⁺-3-Chelat um mehrere Potenzen geringere Stabilität des Cu²⁺-4-Chelates steht mit diesem Befund im Einklang.



Für diese Annahme sprechen auch das erhöhte Kondensationsvermögen der α -Ketosäuren¹⁰⁾ und die katalytische Decarboxylierbarkeit von Oxalessigsäurederivaten in Gegenwart komplex-aktiver Metallionen. Im Falle der Oxalessigsäure wurde bewiesen¹¹⁾, daß durch die Chelatisierung des α -Ketosäureteils die Decarboxylierungsgeschwindigkeit der β -ständigen Carboxylgruppe erhöht wird (5).

Die Bedeutung dieses Prinzips läßt sich an der Acetondicarbonsäure, die ebenfalls in Gegenwart komplex-aktiver Metallionen deutlich schneller decarboxyliert wird¹²⁾, gut

6) M. C. Duculot, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. **241**, 1738, 1925 (1955).

7) A. Schellenberger und K. Winter, Chem. Ber. **92**, 793 (1959); A. Schellenberger, R. Lorenz, G. Oehme und H. Diescher, J. prakt. Chem. [4] **24**, 239 (1964).

8) D. D. Perrin, Nature **182**, 741 (1958).

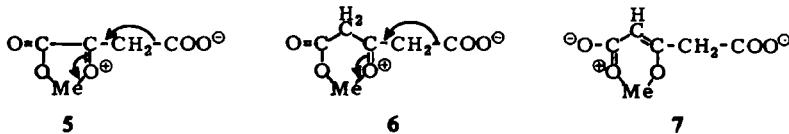
9) A. E. Martell und M. Calvin, Die Chemie der Metallchelatverbindungen, S. 147–153, Verlag Chemie Weinheim 1958.

10) A. Schellenberger, Chem. Ber. **94**, 19 (1961).

11) R. Steinberger und E. H. Westheimer, J. Amer. chem. Soc. **73**, 429 (1951).

12) H. A. Krebs, Biochem. J. **36**, 303 (1942); J. E. Prue, J. chem. Soc. [London] **1952**, 2331; O. Toyama, Y. Kubokawa und Y. Yoshida, J. chem. Soc. [Japan] **75**, 879 (1954), C. A. **50**, 186 (1956).

demonstrieren. Da bei dieser die metallionenkatalysierte Decarboxylierung nur erfolgen kann, wenn der Chelatring resonanzfrei ist (6), wird auch in diesem Falle die Wirkung des elektrophilen Metallions voll auf die Alkylgruppe abgeleitet.



Die übliche Resonanzschreibweise der β -Diketone¹³⁾, die eine Sogwirkung des Metallions auf den Alkylrest ausschließt (7), kann keinen Hinweis auf die metallionenkatalysierte Decarboxylierung der Acetondicarbonsäure liefern, da β -Ketosäuren (Acetessigsäure) keine Beeinflussung ihrer Decarboxylierbarkeit durch Metallionen zeigen¹³⁾.

Wie weit diese Überlegungen auch auf die Acetophenon-carbonsäure-(2), die sich gegen Metallionen ebenfalls inert verhält, übertragbar sind, lässt sich noch nicht entscheiden, da Angaben über das Komplexbildungsvermögen dieser Verbindung fehlen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Substanzen

Alle vermessenen Substanzen wurden im Handel bezogen oder nach bekannten Vorschriften dargestellt und durch Elementaranalyse und — soweit es sich um Säuren handelte — Titration in ihrer Reinheit gesichert.

p-Hydroxy-acetophenon (Schmp. corr. 109°) nach Rosenmund und Schnurr¹⁴). Acetophenon-carbonsäure-(4) (Schmp. corr. 203° (Zers.) nach Ahrens¹⁵). *o*-Hydroxy-acetophenon (Sdp. 69–70°)¹⁴. Acetophenon-carbonsäure-(2) (Schmp. corr. 118°) nach Yale¹⁶). Propiophenon-carbonsäure-(2) (Schmp. corr. 93–94°) nach Gottlieb¹⁷). Phenylacetoin (Sdp. 10 132°) nach Wegmann und Dahn¹⁸.

2. Die *IR-Spektren* wurden mit dem Spektralphotometer UR 10 der Firma VEB Carl Zeiss, Jena, aufgenommen.

Phenylacetoin: 1. als Film; 2. 0.5 m ($d = 0.06$ mm) in Tetrachlorkohlenstoff; 3. 0.01 m ($d = 2$ mm) in Tetrachlorkohlenstoff.

Acetophenon-carbonsäure-(2) (aus D_2O umkristallisiert): 0.1 m in D_2O /Dioxan (50:50 Vol.-Proz.) oder 0.1 m in DCl /Dioxan (50:50 Vol.-Proz.). Die Küvette hatte Arsensulfidfenster ($d = 0.2$ mm).

3. Kinetische Messungen

Die Methode wurde in vorangegangenen Mitteilungen ausführlich behandelt^{7).} Als Lösungsmittel wurde ein Gemisch aus 20 Vol.-Proz. Dioxan und 80 Vol.-Proz. Wasser verwendet. Brenztraubensäure verhält sich in diesem wie in Wasser (s. Abbild.). Reinigung des Dioxans nach *Pestemer*^{19).}

13) S. 1. c. 9), S. 377-378.

14) K. W. Rosenmund und W. Schnurr, Liebigs Ann. Chem. 460, 56 (1928).

¹⁵) *F. Ahrens*, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2952 (1887). Das als Zwischenverbindung notwendige *p*-Cyan-acetophenon wurde durch Sublimation i. Vak. gereinigt und durch 6stdg. Kochen mit konz. Salzsäure verseift (*L. G. Pray, J. F. Dippy und S. R. Hughes*, J. chem. Soc. [London] **1957**, 265).

16) *H. L. Yale, J. Amer. chem. Soc. 69, 1547 (1947).*

17) *J. Gottlieb*, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 859 (1899).

18) *J. Wegmann und H. Dahn, Helv. chim. Acta, 29, 101 (1946).*

19) M. Pestemer, Angew. Chem. 63, 118 (1951).