

schert werden sollen, um weiche Produkte zu erhalten. Durch eine anschließende intensive Scherung der erstarrten Schmelze werden weiterhin weiche und nicht oder nur wenig nachhärtende Produkte gewonnen. Auf die oben angegebenen Viskositätskurven angewandt, soll dies besagen, daß diese nur als relative Kurven unter den angegebenen Bedingungen angesehen werden können. Vor allem bei größeren Mengen Salbengrundlage mit längeren Erstarrungszeiten aus der Schmelze können sich erhebliche Differenzen im rheologischen Verhalten ergeben. Die Versuche vermögen aber eine Richtung anzuzeigen, in der weiche und nicht nachhärtende Triglyzeridgemische als Salbengrundlagen gewonnen werden können.

Anschrift: Prof. Dr. F. Gstirner, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

(Ph 465)

E. Bamann und V. S. Sethi  
unter Mitarbeit von G. Laskavy

## Über das Keto-Enol-Gleichgewicht und die Decarboxylierung der Oxalessigsäure (OES)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Eingegangen am 7. Juli 1967)

Das Keto-Enol-Gleichgewicht der OES erfährt bei pH-Änderungen zwei Verschiebungen: erstens bei pH 3 und zweitens bei pH = 11–14. Der ersten Verschiebung liegt eine Keto-Enol-Umlagerung von OES zugrunde, während die zweite in der Dissoziation des Enol-OH ihren Ursprung hat.

Die Ketonisierung ist auch von der Polarität des Lösungsmittels abhängig; mit steigender Polarität nimmt sie zu.

Es wird der Reaktionsmechanismus der Decarboxylierung der OES geklärt: OES und OES<sup>2-</sup> (Enolat) sind stabil. OES<sup>-</sup> (Keton) zersetzt sich etwa 4mal schneller als OES<sup>2-</sup> (Keton).

The equilibrium of the keto-enol forms of OAA changes with pH, first at pH 3 and then at pH 11–14. The first change is due to a keto-enol rearrangement of OAA, and the second is caused by the dissociation of the hydroxyl group of the enol form.

The ketonisation is also dependent on the polarity of the solvent, increasing with polarity.

The mechanism of decarboxylation of OAA is elucidated. OAA and OAA<sup>3-</sup> (enolate) are stable. OAA<sup>-</sup> (ketone) decomposes 4times more rapidly than OAA<sup>2-</sup> (ketone).

### I. Das Keto-Enol-Gleichgewicht der Oxalessigsäure

In kristallinem Zustande liegt die Oxalessigsäure ausschließlich in der Enolform vor, die enolische OH-Gruppe ist in starkem Maße an der Bildung intramolekularer H-Brücken beteiligt<sup>1)</sup>. In Lösung besteht dagegen ein Keto-Enol-Gleichgewicht,

<sup>1)</sup> B. E. C. Banks, J. chem. Soc. (London) 1961, 5043; 1962, 63.

das vom Lösungsmittel, vom pH und der Ionenkonzentration der Lösung abhängig ist. Im sauren bis schwach alkalischen Milieu liegt jedoch sein Schwergewicht weit auf der Seite der Ketoform<sup>1) 2)</sup>. Weitere Aussagen sind durch UV-Absorptionsmessungen der OES im ganzen pH-Bereich und in verschiedenen Lösungsmitteln möglich geworden. Die Wiedergabe der Werte dieser Messungen findet sich in den Abb. 1 und 2.

Wenn wir die molaren Extinktionen von OES-Lösungen im ganzen pH-Bereich graphisch darstellen, erhalten wir eine Kurve, die der Form nach einer Neutralisationskurve ähnelt (Abb. 1a und b). Auf einen Bereich konstanter Extinktion im stark sauren Milieu unterhalb pH = 2 folgt zwischen pH = 2–5 eine beträchtliche Zunahme der Absorptionswerte von 400 auf 1100. Zwischen pH = 5–11 bleiben sie nochmals konstant und nehmen dann oberhalb pH = 11 mit fortschreitender Dissoziation des Enol-OH (3. Dissoziationsstufe) wieder stark zu. Im Bereich pH = 6–9, wo ausschließlich OES<sup>2-</sup> vorliegt, gibt es kein ausgeprägtes Absorptionsmaximum. Der erste Anstieg der Absorption (zwischen pH = 2–4) ist am steilsten, wenn der überwiegende Teil der OES (70–78%) als OES<sup>-</sup> vorliegt. Offenbar muß also die Verschiebung des Keto-Enol-Gleichgewichtes in diesem Bereich ausschließlich auf eine Umlagerung von OES<sup>-</sup> (Keton) in OES<sup>-</sup> (Enol) zurückgeführt werden, während bei OES<sup>2-</sup> keine weiteren Umlagerungsvorgänge mehr vonstatten gehen.

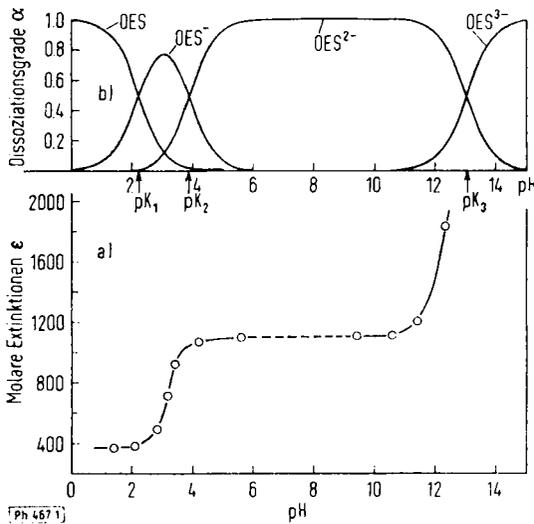


Abb. 1a und b. Molare Absorption (a) und Dissoziation (b) von OES in Abhängigkeit vom pH

Die pH-Werte der Meßlösungen wurden durch Zugabe von HCl bzw. NaOH erreicht; Messung der Absorption: 15 Min. nach Auflösung bei 22°. Säureexponenten<sup>3) 4)</sup>: pK<sub>1</sub> = 2,22; pK<sub>2</sub> = 3,89; pK<sub>3</sub> = 13,03.

<sup>2)</sup> K. H. Meyer, Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 2860 (1912).

<sup>3)</sup> S. S. Tate, A. K. Grzybowski und S. Datta, J. chem. Soc. (London) 1964, 1372.

<sup>4)</sup> K. J. Pedersen, Acta chem. scand. 6, 285 (1952).

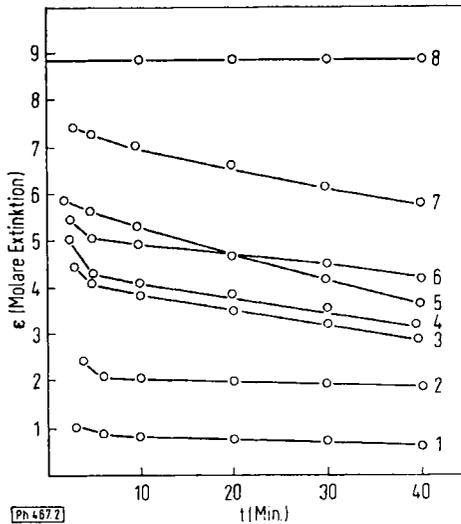


Abb. 2

Einfluß der Lösungsmittel auf die OES-Ketonisierungsgeschwindigkeit.

Die Absorption in den OES-Lösungen wurde gegen das zugehörige Lösungsmittel bei 20° gemessen.

Absorptionsmaxima: Wasser  
255 nm (1)

Methanol 258—259 nm (2)

Äthanol 258—259 nm (3)

1-Propanol 258—259 nm (4)

Dioxan 260 nm (5)

1-Butanol 259—260 nm (6)

Äthylacetat 260 nm (7)

Äther 260 nm (8)

Aus den Ergebnissen der Abb. 2 geht hervor, daß die Ketonisierung mit zunehmender Polarität der Lösungsmittel beschleunigt wird. Das beweist im Prinzip, daß die Ketoform stärker polar ist als die Enolform.

## II. Die Zersetzung der OES

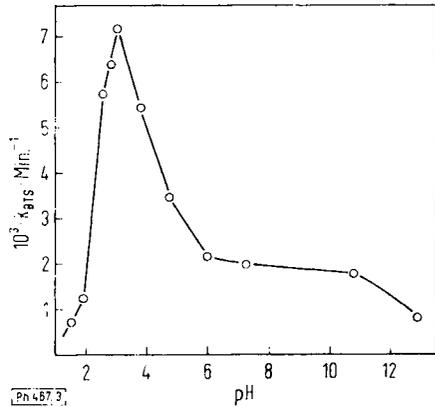
Die Zersetzung der OES in wäßriger Lösung zu Brenztraubensäure (BTS) und Kohlendioxid ist seit langem bekannt. *Krebs*<sup>5)</sup> beobachtete — ohne eine Erklärung dafür zu geben —, daß in stark saurem (pH  $\approx$  1) und in stark alkalischem (pH  $\approx$  13) Medium keine Decarboxylierung stattfindet. Die Messungen der Decarboxylierung von OES durch *Pedersen*<sup>4)</sup> ergaben, daß sich monodissoziierte OES ungefähr 44mal schneller zersetzt als nicht-dissoziierte Säure.

In unserer Arbeit wird die Zersetzung von OES über den gesamten pH-Bereich untersucht. Dabei ist das Ziel dieser Messungen, den Reaktionsmechanismus der Decarboxylierung zu klären. Da die CO<sub>2</sub>-Messung im alkalischen Medium auf Schwierigkeiten stößt, bestimmen wir die BTS über die enzymatische Reduktion zu Milchsäure in Gegenwart von reduziertem Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NADH) und Lactat-Dehydrogenase. Die Geschwindigkeitskonstante *k* der OES-Zersetzung wurde im Bereich der Halbwertszeit berechnet und ist in Abb. 3 gegen den pH-Wert aufgetragen.

Wir kommen zu folgenden Schlußfolgerungen: Im stark sauren Medium (pH  $\approx$  1) liegt die OES undissoziiert und hauptsächlich in Ketoform vor. Die Geschwindigkeit der Zersetzung von OES nimmt mit der Dissoziation der  $\alpha$ -Carboxylgruppe

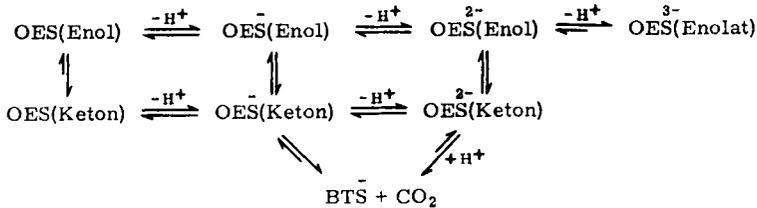
<sup>5)</sup> H. A. Krebs, Biochem. J. 36, 303 (1942).

Abb. 3  
Zersetzungsgeschwindigkeit der OES in  
Abhängigkeit vom pH  
(Das Reaktionsgemisch von 4,0 ml enth.  
0,10 ml 0,1 M/l OES, 1,0 ml Puffer  
[Acetat, Phosphat] oder HCl bzw. NaOH,  
t = 30°)

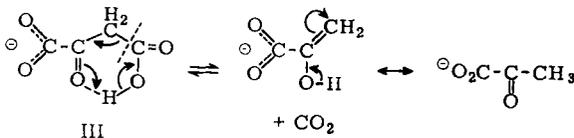


(pK<sub>1</sub> = 2,22) rasch zu und erreicht einen maximalen Wert bei pH = 3 (k = 0,0072 Min.<sup>-1</sup>) (Abb. 3), wo der größte Anteil von OES (77%) als OES<sup>-</sup> vorhanden ist (Abb. 1 b). Mit zunehmender Dissoziation der β-Carboxylgruppe (pK<sub>2</sub> = 3,89) fällt die Zersetzungsgeschwindigkeit allmählich ab und bleibt zwischen pH = 6 und = 10 (k = 0,0018 Min.<sup>-1</sup>) konstant. In diesem Bereich sind beide Carboxylgruppen vollkommen dissoziiert. Bei höherem pH nimmt die Zersetzungsgeschwindigkeit parallel der Enolatbildung (pK<sub>3</sub> = 13,03) weiter ab. Aus Abb. 3 ist zu entnehmen, daß OES und OES<sup>3-</sup> (Enolat) recht stabil sind.

Die verschiedenen Dissoziationsformen von OES mit den Tautomeren können wie folgt geschrieben werden:



Der Zerfall der Ketonform der OES<sup>-</sup> läßt sich über ein intramolekulares 6gliedriges Ringsystem (III) folgendermaßen darstellen:

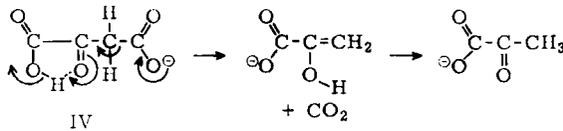


Bei OES<sup>2-</sup> (Keton) gibt es keine Möglichkeit der Chelatbildung; dies könnte der Grund für die langsamere Zersetzung sein. Die Ketonisierung von BTS verläuft

sehr schnell, deshalb ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Zersetzung von OES<sup>-</sup>.

Hier ist zu bemerken, daß bei der Decarboxylierung von Acetessigsäure und Dimethylacetatessigsäure<sup>6)</sup> 7) die Zersetzungsgeschwindigkeiten der nicht dissoziierten Säuren wesentlich größer sind als die der Anionen. Es wird deshalb angenommen<sup>7)</sup>, daß die Reaktion über ein intramolekular gebildetes 6gliedriges Ringsystem verläuft, wie wir es auch unserer Reaktion zugrunde legen.

Die Formulierung des Reaktionsmechanismus über ein 5gliedriges Chelatringssystem, wobei die  $\beta$ -Carboxylgruppe (IV) dissoziiert vorliegt, wie sie Kosicky und Lipovac<sup>8)</sup> vorsehen, scheint uns nicht richtig zu sein, da der pK-Wert der BTS (2,25)<sup>9)</sup> sehr nahe beim pK<sub>1</sub>-Wert der OES liegt. Das bedeutet, daß in der OES<sup>-</sup> die  $\alpha$ -Carboxyl- und nicht die  $\beta$ -Carboxylgruppe dissoziiert vorliegt.



Für die Zersetzung von Dimethyloxalacessigsäure (DMOES) (pK<sub>1</sub> = 1,22; pK<sub>2</sub> = 4,16, haben Steinberger und Westheimer<sup>10)</sup> einen Mechanismus vorgeschlagen, bei dem die  $\beta$ -Carboxylgruppe dissoziiert vorliegt. Der pK-Wert von  $\alpha$ -Ketoisovaleriansäure sollte dem pK<sub>1</sub>-Wert der DMOES annähernd gleichen. Deshalb dürfte die Decarboxylierung nicht nach diesem Schema, sondern wie bei der OES über ein 6gliedriges Chelatringssystem verlaufen.

### Beschreibung der Versuche

#### 1. Chemikalien und Meßgeräte

Oxalacessigsäure, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (132,1), zweimal umkristallisiert aus einem Gemisch von heißem Aceton und Benzol (gef. C 36,8, H 3,62; ber. C 36,4, H 3,8); Natrium-Pyruvat, NaC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (110,0); reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NADH); Lactat-Dehydrogenase aus Kaninchenmuskel (C. F. Boehringer u. Söhne GmbH, Mannheim). Zeiss Spektralphotometer PMQ II; pH-Meter der Fa. Püsl, München; Beckman IR-7.

#### 2. Enzymatische Bestimmung der BTS im Reaktionsgemisch

Das Reaktionsgemisch (RG) von 4,0 ml enth. 0,10 ml 0,1 m OES, 2,90 ml Wasser und 1,0 ml Acetat- bzw. Phosphatpuffer. Die Decarboxylierungsreaktion ist bei 30° durchgeführt. 0,10 ml des RG wurden nach je 30 Min. herausgenommen und der BTS-Gehalt enzymatisch bestimmt<sup>11)</sup>: Die Quarzküvette (d = 1 cm) enth. 1,0 ml 0,4 m Triäthanol-

<sup>6)</sup> K. J. Pedersen, J. Amer. chem. Soc. 51, 2098 (1929); 58, 240 (1936).

<sup>7)</sup> E. S. Gould, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1964, S. 410.

<sup>8)</sup> G. W. Kosicky und S. N. Lipovac, Canad. J. Chem. 42, 403 (1964).

<sup>9)</sup> H. M. Rauen, Biochemisches Taschenbuch, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, S. 234.

<sup>10)</sup> R. Steinberger und F. H. Westheimer, J. Amer. chem. Soc. 73, 429 (1951).

<sup>11)</sup> H. V. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1962, S. 253.

amin-Puffer (pH = 7,6), 0,90 ml Wasser, 0,10 ml R.G. und 0,04 ml etwa  $5,10^{-3}$  m  $\beta$ -NADH-Lösung.

Nach gutem Durchmischen und nach Bestimmung der Extinktion bei 340 nm wird die Reaktion durch Zugabe von 0,005 ml LDH-Suspension gestartet und die Abnahmen der Extinktion in Abständen von 5 Min. gemessen. Mit Hilfe der Standardkurve für die BTS, aufgestellt unter den oben genannten Bedingungen, können der BTS-Gehalt im Reaktionsgemisch berechnet und die *k*-Werte nach der Gleichung erster Ordnung ermittelt werden.

Herrn Professor Dr. H. Thies danken wir herzlich für kollegiale Beratungen.

Dem Verband der Chemischen Industrie sprechen wir für die uns gewährten Forschungsbeihilfen unseren aufrichtigen Dank aus.

Anschrift: Prof. Dr. E. Bamann, 8 München 2, Sophienstr. 10.

[Ph 467

N. Hawlitzky, R. Haller und K. W. Merz †

## Synthese und Struktur von 1 *H*-Benzo[*d*]pyrido[2,1-*b*]thiazol-Derivaten

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau

(Eingegangen am 7. Juli 1967)

Die Umsetzung von Acetondicarbonsäuredialkylestern mit *o*-Aminothiophenol in siedendem Xylol führt zur Bildung von 3-Hydroxy-1-oxo-1 *H*-benzo[*d*]pyrido[2,1-*b*]thiazol (I). Die Struktur von I sowie dessen Methyl- und Acetylderivaten wird IR- und NMR-spektroskopisch untersucht.

The reaction of dialkyl acetonedicarboxylates and *o*-aminothiophenol in boiling xylene yields 3-hydroxy-1-oxo-1 *H*-benzo[*d*]pyrido[2,1-*b*]thiazole (I). The structure of I and its methyl and acetyl derivatives are deduced from their IR- and NMR-spectra.

Die Kondensation von Acetondicarbonsäureestern mit *o*-Phenylendiamin in siedendem Xylol führt zur Bildung von 2-Alkoxy-carbonylmethylene-2,3,4,5-tetrahydro-1 *H*-1,5-benzodiazepinonen-(4)<sup>1</sup>). Demgegenüber entsteht bei Umsetzung von Acetondicarbonsäurediäthyl- bzw. -dimethylester\*) mit *o*-Aminothiophenol unter denselben Reaktionsbedingungen das 3-Hydroxy-1-oxo-1 *H*-benzo[*d*]pyrido[2,1-*b*]thiazol(I). Dies ist ein Derivat eines bisher noch wenig bekannten Ringsystems

\*) Die entsprechende Umsetzung mit Acetondicarbonsäureanhydrid führt nach Babitschew<sup>2</sup>) zu  $\gamma$ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäure.

<sup>1</sup>) E. Müller, R. Haller und K. W. Merz, Liebigs Ann. Chem. 697, 193 (1966).

<sup>2</sup>) F. S. Babitschew, L. N. Mokrowa und L. W. Rysheva, Ž. obšč. Chim. 32 (94), 506 (1962); C. 1964, 1-0883.