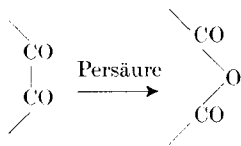


119. Der oxydative Abbau von α -Ketocarbonsäuren durch Perphthalsäure. Mechanismus der unter der Wirkung von H_2O_2 oder Persäuren verlaufenden Oxydationsvorgänge

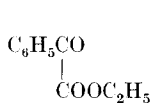
von P. Karrer und F. Haab.

(21. II. 49.)

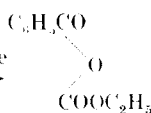
Verschiedene α -Diketone und o-Chinone können, wie wir gezeigt haben¹⁾, durch Perphthalsäure in Äther zu den entsprechenden Dicarbonsäureanhydriden oxydiert werden (Schema 1). Wir haben nunmehr an den Beispielen des Phenylglyoxylsäure-äthylesters und Brenztraubensäure-äthylesters untersucht, wie sich α -Ketocarbonsäureester bei analogen Oxydationsbedingungen verhalten. Es ist hierbei gelungen, den Monoäthylester des Benzoesäure-kohlensäureanhydrids (I)²⁾ bzw. den Monoäthylester des Essigsäure-kohlensäureanhydrids (II) zu isolieren. Die Reaktionen nehmen also prinzipiell denselben Verlauf wie die Aufspaltung der α -Diketone und o-Chinone, d. h. das die Carbonylgruppe und Carboxylgruppe verbindende Elektronenpaar wird für die Bindung des eintretenden Sauerstoffs zur Verfügung gestellt (Schema 2).



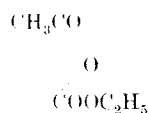
Schema 1



Schema 2



I



II

Die relativ bescheidenen Ausbeuten an den Anhydriden I und II sind nicht allein auf deren weitere Veränderung zurückzuführen, sondern auch auf den Umstand, dass sie von den unveränderten Ausgangsmaterialien (Phenylglyoxylsäure-äthylester bzw. Brenztraubensäure-äthylester) nur durch öfters wiederholte, fraktionierte Destillation über einer Widmer-Kolonnen getrennt werden können. Ihre Siedepunkte liegen nur wenig höher als diejenigen des Phenylglyoxylsäure-äthylesters bzw. Brenztraubensäure-äthylesters.

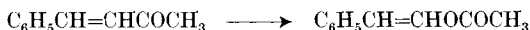
Die Konstitution des Monoäthylesters des Benzoesäurekohlen-säureanhydrids ergibt sich nicht nur aus seiner Bildungsweise und

¹⁾ P. Karrer, Ch. Cochand und N. Neuss, Helv. **29**, 1836 (1946); P. Karrer und L. Schneider, Helv. **30**, 859 (1947); P. Karrer, R. Schwyzler und A. Neuwirth, Helv. **31**, 1210 (1948).

²⁾ Über eine Darstellung des Benzoesäure-äthylkohlen-säure-anhydrids aus Chlorameisensäureester und Benzoesäure oder Natriumbenzoat in Chloroform bei Gegenwart von Pyridin oder Chinolin siehe Knoll & Co., DRP. 117 267, C. **1901**, I, 347; vgl. Einhorn, B. **42**, 2773 (1909).

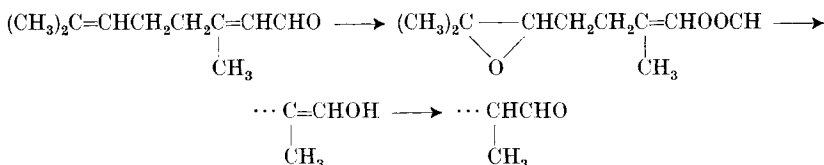
Analyse, sondern auch aus seinem Abbau zu Benzamid durch alkoholisches Ammoniak. Das Anhydrid II acetyliert Ammoniak in analoger Weise zu Acetamid.

Spaltungen von C—C-Bindungen durch Persäuren oder Wasserstoffperoxyd, bei denen ein O-Atom zwischen die beiden C-Atome tritt, waren schon früher bekannt. So fanden *J. Böeseken* und Mitarbeiter¹⁾, dass Benzalacetone durch Peressigsäure und Perbenzoesäure in das Acetat des Phenylacetaldehyds übergeht:

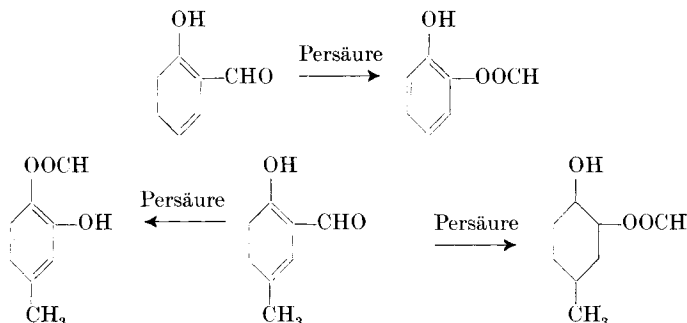


Auch $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ und $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{COCH}_2\text{CH}_3$ verhalten sich analog²⁾.

Aus Citral und Benzopersäure³⁾ entsteht ein Epoxyaldehyd mit einem C-Atom weniger. Vermutlich nimmt diese Reaktion folgenden Verlauf:



Aromatische Oxyaldehyde können durch Peressigsäure teilweise unter Bildung der Monoformylester der entsprechenden Hydrochinonderivate oxydiert werden⁴⁾:



W. Treibs⁵⁾) fand, dass Wasserstoffperoxyd bei Gegenwart eines Vanadatkatalysators cyclische Ketone zu Aldehydcarbonsäuren oxydiert. Er suchte für den Reaktionsmechanismus eine Erklärung und glaubte sie in der Annahme zu finden, dass das Keton in der Enolform

¹⁾ *J. Böeseken* und *A. Kremer*, R. **50**, 827 (1931); *J. Böeseken* und *A. L. Soesman*, R. **52**, 874 (1933).

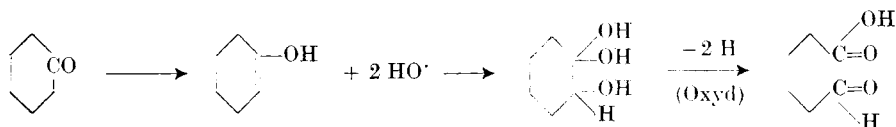
²⁾ *J. Böeseken und J. Jacobs*, R. **55**, 786 (1936).

³⁾ *M. N. Prilejaeff*, Bl. 41, 687 (1927).

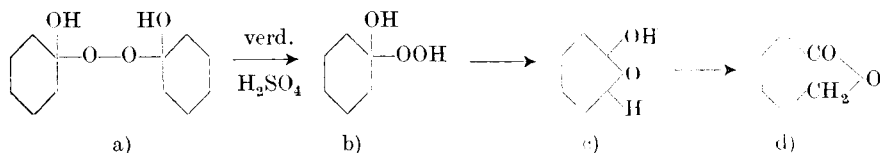
⁴⁾ *A. v. Wacek* und *A. v. Bézard*, B. **74**, 845 (1941).

⁵⁾ W. Treibs, B. **72**, 7, 1194 (1939).

durch 2 OH-Radikale angegriffen und in ein Oxyketonhydrat übergeführt wird, welches nachher der Dehydrierung unterliegt:



Nach W. A. Waters¹⁾ ist es indessen wahrscheinlicher, dass die cyclischen Ketone von *Treibs* zunächst Wasserstoffperoxyd anlagern, da solche Anlagerungsprodukte gut bekannt sind²⁾ und dass sich aus solchen Zwischenprodukten die Aldehydcarbonsäuren bilden. M. Stoll und W. Scherrer³⁾ haben für die von A. Baeyer und V. Villiger⁴⁾ entdeckte Überführung cyclischer Ketone in Lactone durch *Carosche Säure* eine Erklärung zu geben versucht. Sie besteht darin, dass das primäre, bimolekulare Anlagerungsprodukt a) von H₂O₂ an das Keton in das monomere Additionsprodukt b) verwandelt wird, worauf letzteres unter H₂O-Austritt in ein Epoxyd c) übergeht; durch Protonenwanderung wird c) dann in das Lacton d) umgelagert:



Es ist offenkundig, dass sich dieser Erklärungsversuch, ebenso wie der vorerwähnte von *Treibs*, für die Reaktionsmechanismen solcher oxydativer Ringspaltungen nicht auf die Bildung von Dicarbonsäureanhydriden aus cyclischen α -Diketonen oder auf diejenige von Carbonsäure-kohlensäureanhydriden aus α -Ketocarbonsäuren übertragen lässt. Wenn in den letzteren Fällen die Reaktion ebenfalls mit der Bildung von Additionsverbindungen aus Keton und Persäure bzw. H₂O₂ beginnt — und dies erscheint sehr wahrscheinlich — so ist die einzige mögliche Erklärung des Reaktionsverlaufes folgende: aus dem Anlagerungsprodukt e) wird Wasser (R = H) oder Säure (R = organischer Rest) abgespalten; dadurch entsteht ein instabiles Zwischenprodukt f), in welchem das eine O-Atom eine positive, das andere eine negative Ladung besitzt. Die Stabilisierung wird hierauf durch Verlagerung des zwischen den beiden C-Atomen befindlichen Elektronen-

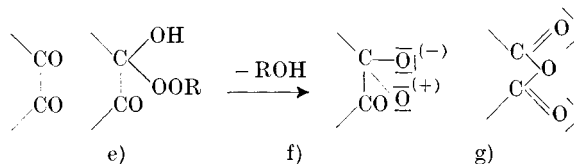
¹⁾ Annual Reports on the Progress of Chemistry **1945**, 147.

²⁾ M. Stoll und W. Scherrer, *Helv.* **13**, 142 (1930); N. A. Milas, S. A. Harris und P. C. Panagiotakos, *Am. Soc.* **61**, 2430 (1939).

³⁾ M. Stoll und W. Scherrer, *Helv.* **13**, 142 (1930).

⁴⁾ A. Baeyer und V. Villiger, *B.* **32**, 3625 (1899); **33**, 862 (1900).

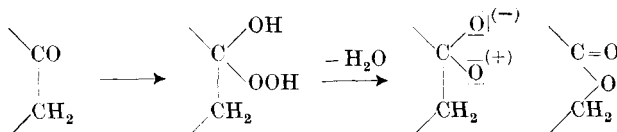
paares erreicht, das in die Elektronenschale des (positiven) O-Atoms eintritt, wodurch das Anhydrid g) entsteht:



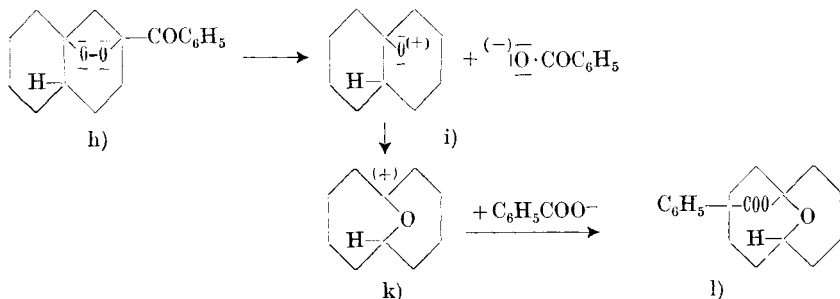
R = H oder org. Rest

Es scheint uns, dass auch die *Baeyer-Villiger*sche Aufspaltung von cyclischen Ketonen durch Persäuren in analoger Weise aufgefasst werden kann, ebenso die verschiedenen anderen, oben besprochenen Fälle, in denen C—C-Bindungen durch Persäuren oder Wasserstoffsuperoxyd unter Eintritt eines O-Atoms gespalten werden.

Mechanismus der Lactonbildung:



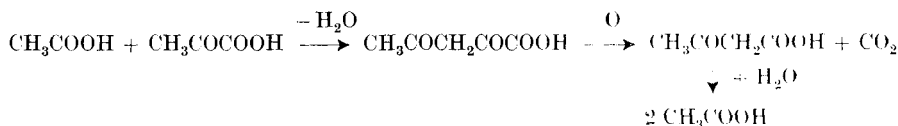
Für die Umlagerung der Acylderivate von Alkylhydroperoxyden in Oxyde hat *R. Criegee* kürzlich¹⁾ Vorstellungen entwickelt, die mit den von uns vertretenen Auffassungen parallel gehen. Solche Acylderivate, z. B. das Benzoyl-decalin-hydroperoxyd h), können durch Erwärmen in geeigneten Lösungsmitteln in Oxyde umgelagert werden. Nach *Criegee* ist dies darauf zurückzuführen, dass das Benzoyl-decalinhydroperoxyd (und analoge Verbindungen) infolge einer Polarisation der O—O-Bindung in ein Säure-ion $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ und ein Kation¹⁾ zerfällt. Letzteres, welches in seinem Charakter dem von uns oben postulierten Zwischenprodukt f) entspricht, stabilisiert sich hierauf durch eine Umlagerung, die dem Übergang von f) in g) vergleichbar ist und zu k) führt, worauf k) mit dem Anion $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ zum Endprodukt der Umlagerung¹⁾ zusammentritt:



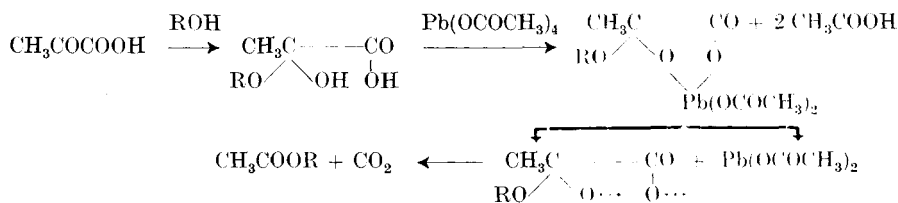
¹⁾ A. 560, 127 (1948).

So lassen sich unseres Erachtens alle hier erwähnten, unter der Wirkung von Persäuren bzw. H_2O_2 vorlaufenden Umlagerungen, die mit der Lösung von C—C-Bindungen und Einlagerung eines O-Atoms verknüpft sind, bezüglich ihres Reaktionsmechanismus von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus auffassen.

Die Oxydation der α -Ketocarbonsäuren spielt auch im biologischen Geschehen eine Rolle. So wird z. B. im Citronensäurecyclus nach *Krebs* Oxalbernsteinsäure oxydativ zu Bernsteinsäure abgebaut und für den Übergang von Brenztraubensäure in Essigsäure wird teils eine direkte Oxydation, teils ein oxydativer Abbau über Acetobrenztraubensäure als Zwischenprodukt angenommen:



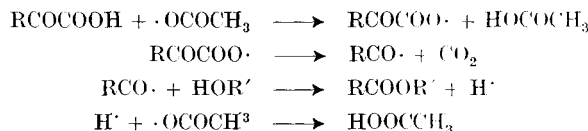
Vorstellungen, wie sich der oxydative Abbau von α -Ketocarbonsäuren in den Zellen vollziehen könnte, sind gelegentlich geäußert worden. *E. Baer*¹⁾ hatte gefunden, dass Brenztraubensäure bei Gegenwart von Wasser oder Alkoholen durch Bleitetraacetat zu Essigsäureester bzw. Essigsäure abgebaut wird und hat dafür folgenden Reaktionsmechanismus ins Auge gefasst:



Schema 3

Einen analogen oxydativen Abbau der Brenztraubensäure hält er auch unter biologischen Bedingungen möglich, wobei die Anlagerungsprodukte von HOH bzw. ROH an Brenztraubensäure durch eine Dehydrase dehydriert würden.

Nach *W. A. Waters*²⁾ könnte sich dieser Abbau aber auch in folgender Weise abspielen (Schema 4), wobei Acetylradikale, die das Bleitetraacetat liefert, dehydrierend wirken:

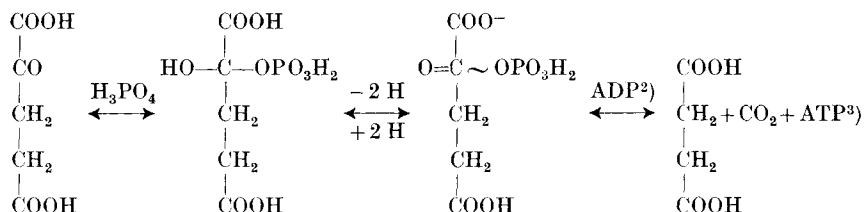


Schema 4

¹⁾ *E. Baer*, Am. Soc. **62**, 1597 (1940); **64**, 1416 (1942); J. Biol. Chem. **146**, 391 (1942).

²⁾ *W. A. Waters*, Annual Reports on the Progress of Chem. **1945**, 145.

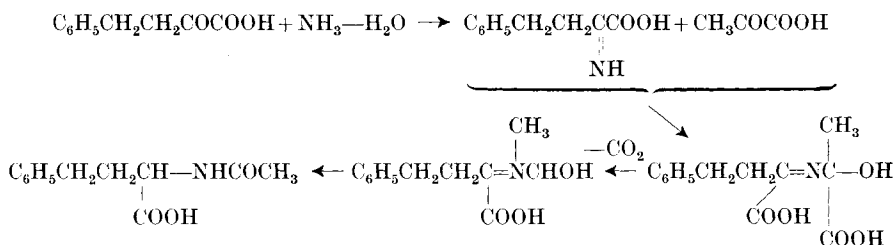
Nach den Vorstellungen von *S. J. Ayl* und *C. H. Werkman*¹⁾ soll sich die biologische Oxydation der α -Ketoglutarsäure zu Bernsteinsäure in der Form der Dehydrierung eines Phosphorsäure-anlagerungsproduktes vollziehen, wie folgende Formeln zum Ausdruck bringen:



Nachdem wir gezeigt haben, dass α -Ketocarbonsäuren durch Oxydationsmittel vom Charakter der Persäuren als erste Reaktionsprodukte gemischte Carbonsäure-kohlensäureanhydride bilden (Schema 2), wird die Frage zu prüfen sein, ob sich nicht auch der biologische Abbau der α -Ketocarbonsäuren auf demselben Wege vollzieht.

Ein Essigsäure-kohlensäureanhydrid als Zwischenstufe des biologischen Abbaus der Brenztraubensäure könnte auch deren Rolle als Acetylierungsmittel in biologischen Reaktionen in einem anderen Licht erscheinen lassen, denn dieses Anhydrid ist natürlich ein gutes Acetylierungsmittel.

E. Stedman und *E. Stedman*⁴⁾, sowie *E. Baer*⁵⁾ haben die Wirkung der Brenztraubensäure als Acetylierungsmittel in biologischen Reaktionen im wesentlichen entsprechend dem Schema 3 aufgefasst (wobei ROH acetyliert wird). — Andererseits nehmen *du Vigneaud* und *O. J. Irish*⁶⁾ an, dass beim Übergang von Benzylbrenztraubensäure in N-Acetyl- α -amino-phenyl-buttersäure im Hundeorganismus der Acetylrest durch Brenztraubensäure auf folgendem Weg geliefert wird:



Alle diese Annahmen sind jedoch unbewiesen und die ganze Frage der Acetylierung durch Brenztraubensäure steht noch offen.

¹⁾ *S. J. Ayl* und *C. H. Werkman*, *Proceed. Nat. Acad. Science* **34**, 491 (1948).

2) Adenosindiphosphorsäure.

³) Adenosintriphosphorsäure.

⁴⁾ *E. Stedman* und *E. Stedman*, *Biochem. J.* **29**, 2107, 2563 (1935).

⁵⁾ *E. Baer*, J. Biol. Chem. **146**, 391 (1942).

⁶⁾ V. du Vigneaud und O. J. Irish, J. Biol. Chem. **122**, 349 (1938).

Experimenteller Teil.

Oxydation des Phenylglyoxylsäure-äthylesters.

10,7 g Perphthalsäure wurden mit 10,0 g Phenylglyoxylsäure-äthylester in 500 cm³ trockenem Äther während 90 Stunden bei 22° stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde darauf unter Zugabe von Eis dreimal mit wenig gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand bei 95° im Vakuum getrocknet. Der erhaltene ölige Rückstand wurde in einem 10 cm³ Kolben mit *Widmer*-Aufsatz bei 0.2 mm Druck fraktioniert.

Sdp. 70°–85°,	95°–105°,
85°–95°,	> 105°.

Da Analysen zeigten, dass die Fraktionen noch nicht einheitlich waren, wurde die dritte Fraktion einer nochmaligen fraktionierten Destillation unter Verwendung eines *Widmer*-Aufsatzes unterworfen (0,08 mm Quecksilberdruck).

Die Aufteilung erfolgte in drei Fraktionen und einen sehr geringen Rückstand. Die dritte Fraktion hatte folgende Zusammensetzung:

C ₁₀ H ₁₀ O ₄	Ber. C 61,85	H 5,15	O 2H ₂ 23,19%
	Gef. „ 62,07	„ 5,39	„ 23,35%

Eine Probe des Präparates wurde in 25 cm³ Benzol gelöst und bis zur Sättigung getrocknetes Ammoniakgas eingeleitet. Mit der Zeit trübte sich die Lösung und nach beendetem Einleiten hatte sich ein feinkristalliner Niederschlag gebildet, welchen wir abnutschten. Dieser Niederschlag aus Wasser zweimal umkristallisiert, hatte den Smp. 122° (unkorr.). Ein Mischschmelzpunkt mit Benzoesäureamid zeigte keine Depression (Smp. 122°, uncorr.) (Mischschmelzpunkt mit Benzoesäure 85°; Phenylglyoxylsäureamid schmilzt bei 82°).

Oxydation von Brenztraubensäure-äthylester mit Perphthalsäure.

11,6 g Brenztraubensäure-äthylester wurden mit 20 g Phtalmonopersäure in 500 cm³ Äther 48 Stunden bei 20° stehengelassen. Die Titration der noch vorhandenen Persäure ergab einen Restgehalt von 20% der Anfangsmenge, so dass 90% des Esters oxydiert worden waren.

Die ätherische Lösung wurde darauf mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, der noch ein Überschuss an Natriumhydrogencarbonat zugesetzt worden war, unter Eiskühlung so rasch wie möglich ausgeschüttelt. Dann hat man die ätherische Phase filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und den Äther abdestilliert. Der Rückstand, ein gelbliches Öl, wurde in einem 10 cm³ Destillierkolben mit *Widmer*-Kolonne bei 9 mm Druck destilliert. (Sdp. von Brenztraubensäure-äthylester bei 9 mm Druck 44°.)

1. Destillation.

Vorlauf	Kp. 30°–46°
Hauptfraktion	„ 46°–52°
Rückstand	> 52° (wenig Phtalsäureanhydrid)

Die Hauptfraktion der ersten Destillation hat man in einem 5 cm³ *Widmer*-Kolben nochmals bei 9 mm Quecksilberdruck destilliert.

2. Destillation.

1. Fraktion	Kp. 40°–46°
2. Fraktion	„ 46°–52°
Rückstand	> 52°

Die Hauptfraktion der zweiten Destillation wurde erneut im *Widmer*-Kolben fraktioniert (9 mm Quecksilberdruck).

3. Destillation.

1. Fraktion Kp. 44°–46°

2. Fraktion „ 46°–52°

Rückstand > 52°

Die Analyse der 2. Fraktion der 3. Destillation ergab folgende Werte:

$C_5H_8O_4$	Ber. C 45,45	H 6,06	OC_2H_5 34,09%
	Gef. „ 45,41; 45,54	„ 6,38; 5,95	„ 33,34%

Die erste Fraktion der dritten Destillation wurde in 15 cm³ Benzol gelöst und zwei Stunden Ammoniakgas eingeleitet. Nach dieser Zeit hatte sich ein in Benzol unlösliches Öl abgeschieden, welches durch Abdekantieren des Benzols abgetrennt wurde.

Ein Teil dieses Öles hat man in einem Kugelrohr im Hochvakuum sublimiert (0,015 mm).

1. Fraktion sublimierte zwischen 60°–70°; weiss, krystallin

2. Fraktion 70°–160° gelblich, krystallin

Rückstand > 160° dunkelbraun, teilweise zersetzt.

Die erste Fraktion dieser Sublimation zeigte den Schmelzpunkt 80° (unkorr.). Der Mischschmelzpunkt mit Acetamid betrug 80°, während reines Acetamid bei 81° schmolz.

Zusammenfassung.

An den Beispielen des Phenylglyoxylsäure-äthylesters und Brenztraubensäure-äthylesters wird gezeigt, dass α -Ketocarbonsäureester durch Perphthalsäure in erster Stufe zu Anhydriden oxydiert werden, nämlich dem Benzoessäure-kohlensäure-anhydridester und dem Essigsäure-kohlensäure-anhydridester. Es wird versucht, den Verlauf dieser Oxydationsreaktionen theoretisch zu deuten; ferner wird auf ihre mögliche biologische Bedeutung hingewiesen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

120. Isolierung von Thymin und Dimethylsulfon aus Equisetum palustre

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(21. II. 49.)

Wir haben vor kurzem die Isolierung des krystallisierten Alkaloides Palustrin aus dem Sumpfschachtelhalm beschrieben¹⁾. Bei der Aufarbeitung einer weiteren Menge dieser Pflanze gingen wir wie früher beschrieben vor, nur dass diesmal die Abtrennung des Chlorophylls aus dem Alkoholextrakt durch kurzes Aufkochen mit 0,1% Essigsäure erfolgte. Da die Equisetumbasen in Äther schwer, hingegen in Wasser leicht löslich sind, unterwarfen wir diesmal die konzentrierte, saure Lösung einer längeren Vorextraktion mit Äther im Apparat. Dabei

¹⁾ Helv. 31, 1062 (1948).