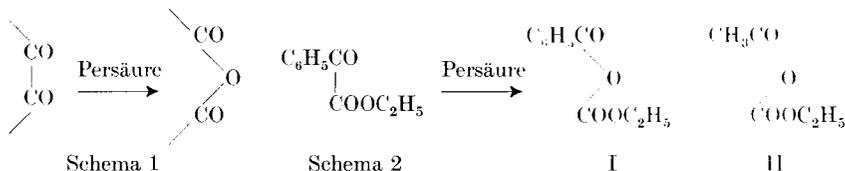


119. Der oxydative Abbau von α -Ketocarbonsäuren durch Perphthalsäure. Mechanismus der unter der Wirkung von H_2O_2 oder Persäuren verlaufenden Oxydationsvorgänge

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).



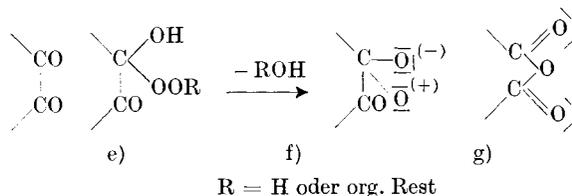
Die relativ bescheidenen Ausbeuten an den Anhydriden I und II sind nicht allein auf deren weitere Veränderung zurückzuführen, sondern auch auf den Umstand, dass sie von den unveränderten Ausgangsmaterialien (Phenylglyoxylsäure-äthylester bzw. Brenztraubensäure-äthylester) nur durch öfters wiederholte, 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 Benzoesäure-kohlensäureanhydrids 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. Schwegler und A. Neuwirth, *Helv.* **31**, 1210 (1948).

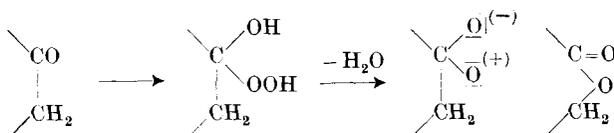
²⁾ Über eine Darstellung des Benzoesäure-äthylkohlensäure-anhydrids aus Chlorameisensäureester und Benzoesäure oder Natriumbenzoat in Chloroform bei Gegenwart von Pyridin oder Chinolin siehe Knoll & Co., DRP. 117267, C. **1901**, 1, 347; vgl. *Einhorn*, B. **42**, 2773 (1909).

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

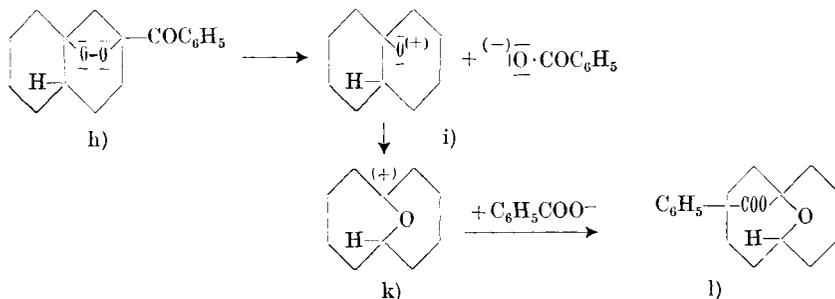


Es scheint uns, dass auch die *Baeyer-Villiger*sche Aufspaltung von cyclischen Ketonen durch Persäuren in analoger Weise aufgefasst werden kann, ebenso die verschiedenen anderen, oben besprochenen Fälle, in denen C—C-Bindungen durch Persäuren oder Wasserstoff-superoxyd unter Eintritt eines O-Atoms gespalten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

Mechanismus der Lactonbildung:



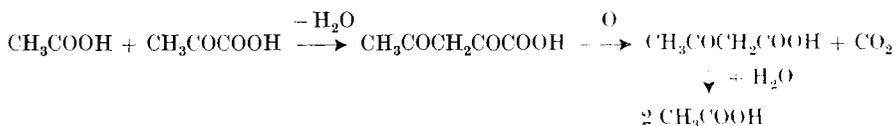
Für die Umlagerung der Acylderivate von Alkylhydroperoxyden in Oxyde hat *R. Criegee* kürzlich¹⁾ Vorstellungen entwickelt, die mit den von uns vertretenen Auffassungen parallel gehen. Solche Acylderivate, z. B. das Benzoyl-decalin-hydroperoxyd h), können durch Erwärmen in geeigneten Lösungsmitteln in Oxyde umgelagert werden. Nach *Criegee* ist dies darauf zurückzuführen, dass das Benzoyl-decalinhydroperoxyd (und analoge Verbindungen) infolge einer Polarisierung 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:



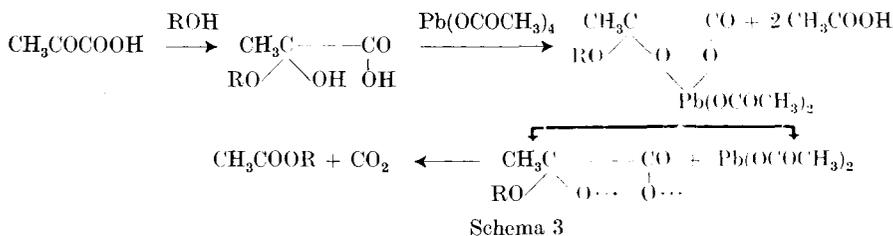
¹⁾ A. 560, 127 (1948).

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:

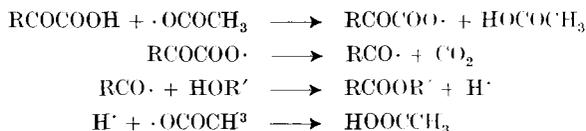


Vorstellungen, wie sich der oxydative Abbau von α -Ketocarbonsäuren in den Zellen vollziehen könnte, sind gelegentlich geäußert worden. *E. Baer*¹⁾ hatte gefunden, dass Brenztraubensäure bei Gegenwart von Wasser oder Alkoholen durch Bleitetraacetat zu Essigsäureester bzw. Essigsäure abgebaut wird und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



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.

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°, 85°—95°,	95°—105°, > 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	OC_2H_5 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 filtrierte, 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).