

154. Über α -Cyan-acetessigsäure und Cyanaceton

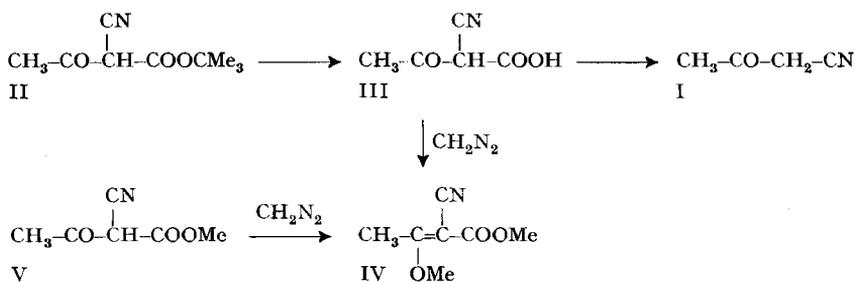
von H. Dahn und H. Hauth

(21. V. 64)

Cyanaceton (I) ist schwierig herzustellen, weil es sich in Gegenwart von Säuren oder Basen, die in allen bisher beschriebenen Herstellungsverfahren nötig sind, sehr leicht polymerisiert. Durch Einwirkung von Alkali auf α -Methylisoxazol scheint I in relativ reiner Form gewonnen worden zu sein [1]¹⁾, doch ist es auch hier vorzuziehen, I nicht zu isolieren, sondern in Lösung weiterzuverarbeiten [2]. Andere Verfahren [3] sind höchstens zur Herstellung von Derivaten von I geeignet.

Substituierte Ketone lassen sich nach HAUSER [4] aus α -Acyl-carbonsäure-*t*-butylestern herstellen, indem man in inertem Lösungsmittel Isobutylen abspaltet, worauf die entstehende β -Ketosäure sofort CO₂ verliert. Wir haben daher versucht, I aus α -Cyan-acetessigsäure-*t*-butylester (II) [5], der durch Acetylieren von Cyanessigsäure-*t*-butylester leicht zugänglich ist, herzustellen.

Beim Erhitzen von II in Benzol bei Gegenwart von katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure bildet sich in 2¹/₂ Std. reichlich Isobutylen, jedoch nur 9% der Theorie an CO₂. Gleichzeitig scheiden sich farblose Kristalle ab, die aus der noch unbekanntem freien α -Cyan-acetessigsäure (III) bestehen. Für diese Formulierung sprechen folgende Reaktionen: Durch Decarboxylierung bei 150° werden 97% d. Th. an CO₂ freigesetzt; in Lösung wird bei niedrigerer Temperatur ebenfalls quantitativ CO₂ gebildet (s. u.); nach der Decarboxylierung von III in Lösung lässt sich Cyanaceton in Form seines Oxims [6] und Semicarbazons [7] nachweisen. – Durch Diazomethan wird III in den Enoläther IV des α -Cyan-acetessigsäure-methylesters verwandelt, identisch mit dem Produkt [8] aus α -Cyan-acetessigsäure-methylester (V) und Diazomethan. In analoger Weise entsteht aus II mit CH₂N₂ sein Enol-methyläther, CH₃-C(OMe)=C(CN)-COOCMe₃ (VI).



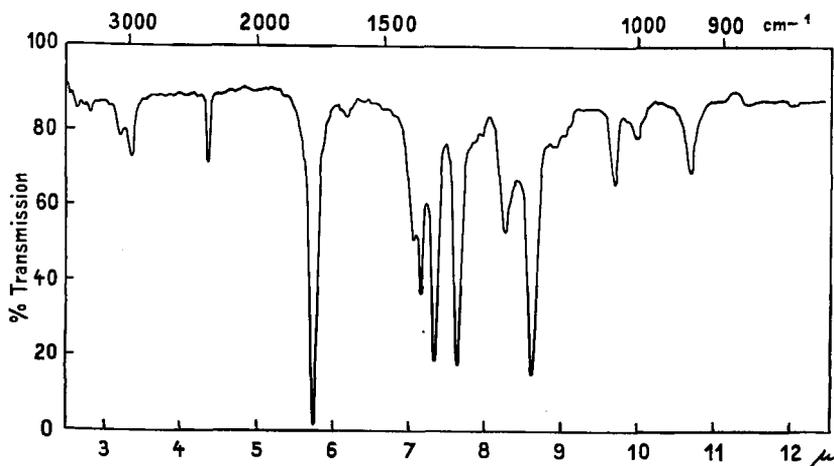
III ist, wie zu erwarten, stark enolisiert. Infolge Zersetzlichkeit (s. u.) war es nicht möglich, den Enolgehalt durch Titration nach K. H. MEYER zu bestimmen; für den *t*-Butylester II fanden wir 48% Enol (0°, Äthanol), für den Methylester V ist 32% angegeben [8]. Das IR.-Spektrum von III (in Dioxan), ebenso wie dasjenige

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1428.

von II [5], zeigt die α,β -ungesättigte Nitrilgruppe bei $4,49 \mu$ und die C=C-Gruppe bei $6,22 \mu$, ferner die konjugierte Carboxylgruppe bei $6,00 \mu$ (H-Brücke) und die assoziierte HO-Gruppe (ca. $3,4 \mu$). Bei $5,75 \mu$ findet sich nur eine schwache Bande der unkonjugierten Carboxyl- und Carbonyl-Gruppe, d. h. III ist in Dioxan sehr weitgehend enolisiert. Dies wird durch das UV.-Spektrum bestätigt: $\lambda_{max} 255 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,01$; in Dioxan). Die reinen Enoläther IV und VI zeigen (in Dioxan): $\lambda_{max} = 257 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,22$) bzw. $\lambda_{max} = 256 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,26$); das Verhältnis der Extinktionskoeffizienten lässt abschätzen, dass III in Dioxan überwiegend enolisiert ist.

Die freie Cyan-acetessigsäure (III) spaltet in Alkohol langsam, in Wasser bei 20° sehr rasch 1 Mol. CO_2 ab. Auf diese Weise bildet sich Cyanaceton (I) in neutralem Milieu bei Zimmertemperatur, so dass seine Polymerisation verlangsamt ist. Aus der wässrigen Lösung lässt sich I in 90% Ausbeute als farblose Flüssigkeit vom Sdp. $92-94^\circ/10$ Torr isolieren; durch wiederholte Destillation oder beim Stehen polymerisiert es sich leicht, doch ist es bei -10° einige Wochen haltbar.

Cyanaceton zeigt in unpolaren Lösungsmitteln oder als Flüssigkeitsfilm die unkonjugierte Cyanbande bei $4,42 \mu$ und die unkonjugierte Carbonylbande bei $5,75 \mu$. Die Gegenwart von geringen Mengen Enolform ist durch schwache Banden bei $2,9 \mu$ (OH) und $6,15 \mu$ (C=C) erwiesen (Figur). Auch das UV.-Spektrum deutet auf nur geringe Enolisation: $\lambda_{max} = 228 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,37$; in Äthanol). Dagegen ergab die Enoltitration 38% Enolform (0° , Äthanol).



IR.-Spektrum von Cyanaceton (I) in CH_2Cl_2

Die freie Cyan-acetessigsäure (III) wird in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln mehr oder weniger rasch decarboxyliert; in hydroxylfreien Lösungsmitteln ist sie dagegen überraschend stabil, so dass sie sogar aus siedendem Benzol isoliert werden kann. Dieser Unterschied lässt sich teilweise aus dem Mechanismus der Decarboxylierung erklären: β -Ketosäuren werden in der Ketoform decarboxyliert [9] [10], häufig nach einem cyclischen Mechanismus [11]. Cyanacetessigsäure (III) liegt dagegen weitgehend enolisiert vor, vor allem in unpolaren Lösungsmitteln, die die chelatisierte

Enolform begünstigen. Zur Umwandlung in die Ketoform, die der Decarboxylierung vorangehen muss, sind protonenübertragende Lösungsmittel erforderlich; Wasser bricht die Chelatbrücke der Enolform auf und fördert so die Kетisierung und damit die Decarboxylierung; in unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol dagegen geschieht die zur Kетisierung notwendige Protonenübertragung nur äusserst langsam.

α -Nitroso-acetessigsäure lässt sich ebenfalls in kristallisierter Form gewinnen [12]; nach den IR.- und UV.-Spektren liegt sie völlig als Enol, $\text{CH}_3\text{-C(OH)=C(NO)-COOH}$ (VII), vor. Hiefür ist vermutlich der starke -M-Effekt verantwortlich, der die Nitrosogruppe zu einem besonders guten Konjugationspartner macht. In der Tat wird VII selbst in wässriger Lösung bei 20° nicht merklich decarboxyliert.

Die Decarboxylierung von III zeigt sich leicht im IR.-Spektrum: beim Stehen in Dioxanlösung verschwinden die Banden von III, es zeigen sich diejenigen von I sowie von gelöstem CO_2 (starke Bande bei 4,30 μ , die bei mehrtägigem Stehen oder kurzem Evakuieren verschwindet). Wir haben die Decarboxylierung sowohl gasvolumetrisch in einer modifizierten Apparatur nach SCHUBERT [13] als auch UV.-spektrophotometrisch (Verschwinden der Absorption bei 265 $m\mu$) kinetisch verfolgt. Wir fanden: in Wasser $k = 41 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; in abs. Methanol $k = 13 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; in abs. Äthanol $k = 9,0 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; in abs. Dioxan $k = \text{ca. } 0,5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ($t = 25,27^\circ \pm 0,02^\circ$; alle Reaktionen verliefen über 2 bis 3 Halbwertszeiten linear nach der 1. Ordnung). Zusatz kleiner Mengen (2-5%) polarer Lösungsmittel zum Dioxan erhöht die Decarboxylierungsgeschwindigkeit um das Zwei- bis Zehnfache; Wasser, Dimethylsulfoxid, Acetamid und Dimethylformamid sind hierbei wirksamer als Essigsäure, Äthanol, *t*-Butanol oder Acetonitril; Chloroform und Äther sind unwirksam. Offenbar spielen neben der Protonenübertragung spezifische Solvatationseffekte eine wichtige Rolle; die Logarithmen der Messwerte ergeben weder mit den Y-Werten von WINSTEIN und Mitarbeitern [14] noch mit den Z-Werten von KOSOWER [15] lineare Beziehungen. Zusatz von Basen beschleunigt die Decarboxylierung in Dioxanlösung besonders stark; die Wirksamkeit nimmt in der Reihe primäre > sekundäre > tertiäre Amine ab, in Übereinstimmung mit anderen basenkatalysierten Decarboxylierungsreaktionen [10].

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

α -Cyan-acetessigsäure (III). 5,4 g α -Cyan-acetessigsäure-*t*-butylester (II) (27 mMol) wurden in 60 ml abs. Benzol gelöst und nach Abdestillieren von ca. 10 ml Benzol mit 250 mg *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss gekocht. Die Lösung entwickelte Isobutylen und CO_2 , das zur quantitativen Bestimmung mittels N_2 in Ba(OH)_2 -Lösung geleitet wurde; gleichzeitig schied sich aus der Reaktionslösung Kristalle ab. Nach 2 $\frac{1}{2}$ Std. war 0,49 g BaCO_3 (9% d. Th.) gefällt; die Benzollösung wurde heiss filtriert, die Kristalle mit wenig abs. Äther gewaschen und getrocknet: 2,44 g (70%). Zur Analyse wurde aus Aceton-Petroläther umkristallisiert und 3 Std. bei 35°/0,01 Torr getrocknet; Smp. 89-91° (Zers.).

$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 47,25	H 3,97	N 11,02	O 37,77%
(127,1)	Gef. „ 47,45; 47,03	„ 4,11; 3,98	„ 11,78	„ 37,21%

Die Kristalle geben mit FeCl_3 eine rote Farbreaktion; an der Luft zersetzen sie sich rasch, lassen sich jedoch unter Feuchtigkeitsausschluss bei -15° gut aufbewahren. Die Substanz ist in Benzol unlöslich, in Äther schlecht, in Wasser, Alkohol, Aceton und Dioxan leicht löslich; die Lösungen zersetzen sich jedoch unter Gasentwicklung.

α-Cyan-β-methoxy-crotonsäure-methylester (IV). 1,0 g III (7,9 mMol) in 10 ml abs. Äther wurde bei -10° mit 18 mMol einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, in Aceton gelöst, über Aktivkohle gereinigt und aus CCl_4 umkristallisiert: 0,95 g (78%) farblose Nadeln vom Smp. $95-96^{\circ}$. Die Substanz ist nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Absorptionsspektrum mit authentischem IV [8] identisch. Zur Analyse wurde zweimal aus CCl_4 umkristallisiert und sublimiert.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ (155,2) Ber. C 54,19 H 5,85 N 9,03% Gef. C 54,27 H 6,05 N 9,24%

α-Cyan-β-methoxy-crotonsäure-t-butylester (VI). 1,0 g *α-Cyan-acetessigsäure-t-butylester* (II) (5,5 mMol) in 10 ml abs. Äther wurde bei 0° langsam mit einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde mit 2N HCl, 2N NaHCO_3 und Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Äther-Pentan umkristallisiert: 0,99 g farblose Nadeln (92%) vom Smp. $90-91^{\circ}$. Zur Analyse wurde zweimal aus Äther-Pentan umkristallisiert und 4 Std. bei $40^{\circ}/0,01$ Torr getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (197,2) Ber. C 60,89 H 7,67 N 7,10% Gef. C 61,11 H 7,85 N 7,23%

Cyanaceton (I). 5,4 g III (42 mMol) wurden bei Zimmertemperatur mit 10 ml Wasser versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde die Lösung im Vakuum bei 30° eingeeengt, das verbliebene Öl im Vakuumexsiccator über P_2O_5 getrocknet und anschliessend destilliert: 3,16 g farbloses Öl (90%) vom Sdp. $92-94^{\circ}/10$ Torr. Beim Redestillieren traten Verluste infolge Polymerisation auf. Die zweimal redestillierte Substanz explodierte bei der Mikroanalyse. – Bei der Enoltitration nach K. H. MEYER [16] wurden (in Äthanol) 39,0; 37,9% Enol gefunden.

Oxim von I. 218 mg I (2,6 mMol) wurden mit einer Lösung von 185 mg $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,6 mMol) und 216 mg Natriumacetat (2,6 mMol) in 1 ml Wasser kurz erwärmt. Nach dem Erkalten wurden die Kristalle abfiltriert, getrocknet und aus Äther-Pentan umkristallisiert: 218 mg farblose Nadeln (85%) vom Smp. $111-113^{\circ}$ (Lit. [6]: 96°). Zur Analyse wurde zweimal aus Äther-Pentan umkristallisiert und 14 Std. bei $22^{\circ}/0,01$ Torr über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_4\text{H}_6\text{ON}_2$ Ber. C 48,97 H 6,17 O 16,31 N 28,56%
(98,1) Gef. „ 48,88 „ 6,23 „ 16,55 „ 28,79%

Semicarbazon von I. 516 mg I (6,2 mMol) wurden in 1 ml Wasser gelöst und mit einer warmen Lösung von 758 mg Semicarbazid-hydrochlorid (6,8 mMol) und 568 mg Natriumacetat (6,8 mMol) in 2 ml Wasser versetzt. Nach Abkühlen wurde abfiltriert, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert: 790 mg farblose Blättchen (91%) vom Smp. $163-164^{\circ}$ (Lit. [7]: 165°). Zur Analyse wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert und 14 Std. bei $40^{\circ}/0,01$ Torr über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{ON}_4$ (140,2) Ber. C 42,85 H 5,75 N 39,98% Gef. C 42,90 H 5,79 N 40,23%

Decarboxylierung von III. Die von SCHUBERT [13] angegebene Apparatur wurde in mehreren Punkten modifiziert²⁾: Als Reaktionsgefäß diente ein Zweihals-Schliffkölbchen (50–100 ml, mit 10 cm langem Rückflusskühler), in dem das Lösungsmittel (gegebenenfalls mit Katalysatorzusatz) im Thermostaten unter Schütteln vorgeheizt wird. Ein Becherglas mit der Substanz, das im seitlichen Hals des Reaktionskolbens hängt, wird nach Temperaturengleich in die Lösung eingeworfen. Der Reaktionskolben ist über den Rückflusskühler durch Glasrohre und einen Kugelschliff mit der Gasburette verbunden, in der das CO_2 über Hg bei konstantem Druck (Niveaugefäss) aufgefangen wird. Das zur genaueren Niveaublesung dienende zweiseitenklige Manometer («leveller») ist mit Paraffinöl gefüllt, so dass das gleichzeitige Überleiten von CO_2 überflüssig ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Cyan-acetessigsäure-*t*-butylester liefert bei Heizen mit wenig Toluolsulfonsäure in Benzol die kristallisierte *α*-Cyan-acetessigsäure, die in unpolaren Lösungsmitteln relativ stabil ist. In Wasser erfolgt momentan Decarboxylierung zu Cyanaceton, das auf diese Weise leicht rein herzustellen ist.

Institut für organische Chemie der Universität Basel
Laboratoire de chimie organique de l'Université de Lausanne

²⁾ Betr. Einzelheiten s. [17].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. CLAISEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 25, 1776 (1892); 42, 59 (1909).
 [2] C. H. EUGSTER, L. LEICHNER & E. JENNY, Helv. 46, 543 (1963).
 [3] R. HOLTZWART, J. prakt. Chem. [2] 39, 230 (1889); vgl. jedoch J. A. BILTON & R. P. LINSTED, J. chem. Soc. 1937, 922; R. B. BAKER & E. E. REID, J. Amer. chem. Soc. 57, 1567 (1929).
 [4] D. S. BRESLOW, E. BAUMGARTEN & C. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 66, 1286 (1944); W. H. PUTERBAUGH, F. W. SWAMER & C. R. HAUSER, *ibid.* 74, 3438 (1952); A. TREIBS & K. HINTERMEIER, Chem. Ber. 87, 1163 (1954); J. A. BROCKMAN & P. F. FABIO, U.S. Pat. 2905679 (1959).
 [5] H. DAHN & H. HAUTH, Helv. 42, 1214 (1959).
 [6] P. S. BURNS, J. prakt. Chem. [2], 47, 105 (1893).
 [7] E. v. MEYER, J. prakt. Chem. [2], 78, 497 (1908); P. BRUYLANTS, Bull. Acad. Belgique [5], 8, 12 (1922).
 [8] F. ARNDT, H. SCHOLZ & E. FROBEL, Liebigs Ann. Chem. 527, 95 (1935).
 [9] K. J. PEDERSEN, J. Amer. chem. Soc. 57, 2098 (1929).
 [10] B. R. BROWN, Quart. Reviews 5, 131 (1951).
 [11] F. H. WESTHEIMER & W. A. JONES, J. Amer. chem. Soc. 63, 3283 (1941).
 [12] H. DAHN & H. P. SCHLUNKE, unveröffentlichte Versuche.
 [13] W. M. SCHUBERT, J. Amer. chem. Soc. 71, 2639 (1949).
 [14] A. H. FAINBERG & S. WINSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 78, 2770 (1956).
 [15] E. M. KOSOWER, J. Amer. chem. Soc. 80, 3253 (1958).
 [16] K. H. MEYER, Liebigs Ann. Chem. 380, 212 (1911); F. ARNDT, L. LOEWE & R. GINKÖK, Rev. Fac. sci. Univ. Istanbul (A) 77, 147 (1946).
 [17] H. GOLD, Dissertation, Basel 1962.

155. Methämoglobinbildung in Erythrocyten durch Peroxideinwirkung. Versuche zur Beurteilung der Schutzfunktion von Katalase und Glutathionperoxidase¹⁾

von H. Aebi, J. P. Heiniger und E. Lauber

(22. V. 64)

Bei Einwirkung ionisierender Strahlen auf Lösungen von Hämoglobin oder Suspensionen intakter Blutzellen kommt es zur Bildung von Methämoglobin [1] [2]²⁾. Wie in einer vorangehenden Arbeit gezeigt worden ist, gibt es Versuchsbedingungen, unter denen die Methämoglobinbildung durch das bei der Strahleneinwirkung entstandene H₂O₂ völlig erklärt werden kann [3]. Dies ist z. B. der Fall, wenn Erythrocyten von geringer Katalase-Aktivität in einem grossen Überschuss von glucosefreiem, isotonischem Medium suspendiert und mit Dosen von 500 bis 5000 R bestrahlt werden. Da es sich bei der strahleninduzierten Methämoglobinbildung um einen komplexen Vorgang handelt, ist verständlich, dass das Ausmass dieser Umsetzung von zahlreichen Versuchsfaktoren abhängt. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Rolle derjenigen Enzyme, denen auf Grund ihrer Substratspezifität eine gewisse Schutzfunktion zugeschrieben wird: Katalase [2] [4] und Glutathionperoxidase [5].

¹⁾ Herrn Prof. A. ZUPPINGER, Bern, zum 60. Geburtstag in Freundschaft gewidmet.

²⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1440.