

## 187. Über die 1,2-Verschiebung von Carbonestergruppen bei der Benzilsäureumlagerung von $\alpha,\beta$ -Dioxobuttersäure-estern

25. Mitteilung über Reduktone und Tricarbonylverbindungen [1]

von **H. Dahn, Heike Gowal** und **H.-P. Schlunke**

Institut de Chimie organique de l'Université, Lausanne

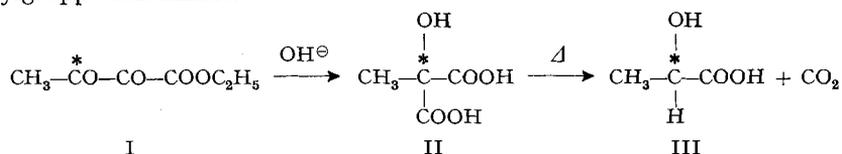
(22. VII. 70)

*Summary.* In the benzoic acid type rearrangement of *t*-butyl  $\alpha,\beta$ -dioxobutyrate (VII) the intact *t*-butoxycarbonyl group is shifted to the  $\beta$ -carbonyl carbon atom.

Die Benzilsäureumlagerung ist die am längsten bekannte Umlagerungsreaktion der organischen Chemie [2], ihr Mechanismus gab aber bis in jüngste Zeit Anlass zu Diskussionen [3] [4]. Obwohl die wandernde Gruppe an ein elektronenarmes Zentrum verschoben wird, wandern Arylgruppen mit elektronenanziehenden Substituenten bevorzugt [4] [5] [6] und auch rascher [7] als Phenyl.

In den gleichen Zusammenhang gehört, dass in Triketonen Benzoylgruppen bevorzugt vor Phenylgruppen verschoben werden [5]. Wir fragten uns, welche anderen ungewöhnlichen Gruppen zur Wanderung bei der Benzilsäureumlagerung befähigt sind, und legen im Folgenden unsere Ergebnisse an der Carbonestergruppe vor<sup>1)</sup>.

*Denis* [9] beobachtete, dass  $\alpha,\beta$ -Dioxobuttersäure-äthylester (I) mit Alkalien in einer Benzilsäureumlagerung Methyltartronsäure (II) bildet. Um zu entscheiden, ob in dieser Reaktion die Methyl- oder die Carboxyl- (bzw. Äthoxycarbonyl-)Gruppe wandert, führten *Neville et al.* [10] die Reaktion mit  $\alpha,\beta$ -Dioxobuttersäure-äthylester-[3-<sup>14</sup>C] durch. Nach Ansäuern der Reaktionsmischung fanden sie den gesamten Tracer in der durch Decarboxylierung der Methyltartronsäure (II) gebildeten Milchsäure (III). Das bedeutet, dass im stark alkalischen Milieu keine Wanderung der Methylgruppe stattfindet.

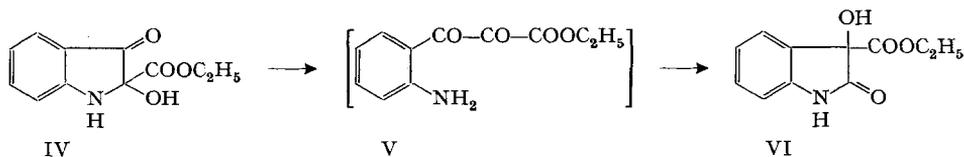


Zur Bestätigung haben wir den  $\alpha,\beta$ -Dioxobuttersäure-äthylester-[1-<sup>14</sup>C] (I-[1-<sup>14</sup>C]) [11] alkalisch umgelagert<sup>2)</sup>; aus dem Reaktionsprodukt entstand durch Decarboxylierung Milchsäure, die 52,1% der ursprünglichen Aktivität enthielt; die restlichen 47,7% fanden sich im CO<sub>2</sub>, ein Beweis für die intermediäre Existenz eines symmetrischen Zwischenproduktes vom Typus II. Die gefundene Abweichung vom theoretischen Wert von 50% ist auf den Isotopeneffekt <sup>12</sup>C:<sup>14</sup>C zurückzuführen, der im vorliegenden Fall 1,043 beträgt. Bei der verwandten, besonders sorgfältig untersuchten Decarboxylierung der Malonsäure beläuft sich <sup>12</sup>C:<sup>14</sup>C auf 1,054 [12].

<sup>1)</sup> Vorläufige Mitteilung s. [8].

<sup>2)</sup> Versuche von *H. Hauth*.

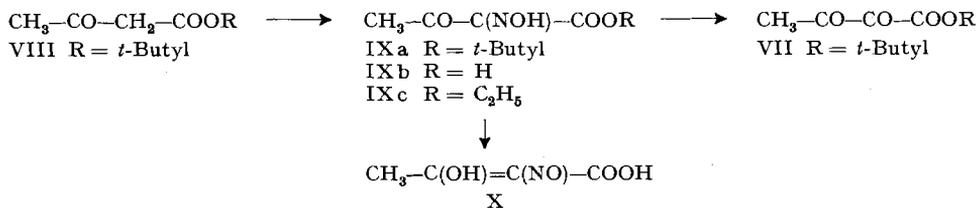
Bisher ist nur ein Beispiel, das sich als Wanderung einer Estergruppe bei einer Benzilsäureumlagerung interpretieren lässt, bekannt geworden. Indoxanthinsäure-äthylester (IV), dessen Struktur *Baeyer* [13] aufgeklärt hat, wird durch Sodalösung in 3-Äthoxycarbonyl-dioxindol (VI) verwandelt [14]. Es ist möglich, dass die Reaktion über die isomere, heteroring-geöffnete Form eines *o*-Aminobenzoyl-glyoxylsäureesters (V) verläuft [15]<sup>3)</sup>.



Für uns war von Interesse zu untersuchen, ob im Falle eines alkalisch schwerverseifbaren Esters die intakte Estergruppe zur Wanderung befähigt ist. Wir wählten hierfür  $\alpha,\beta$ -Dioxobuttersäure-*t*-butylester (VII).

VII wurde aus Acetessigsäure-*t*-butylester (VIII) [16] über die  $\alpha$ -Oximino-Verbindung IXa [17] hergestellt, die mittels  $N_2O_4$  in guter Ausbeute zu VII umgesetzt wurde. Mit weniger guter Ausbeute liess sich VII aus VIII nach der von *Regitz* und von *Bestmann et al.* [18] ausgearbeiteten Methode über 2-Diazo- und 2-Triphenylphosphazino-Verbindungen herstellen. VII liegt als Monohydrat vor: wie in vielen Fällen ist die mittelständige Carbonylgruppe hydratisiert<sup>4)</sup>. VII wurde als Monophenylhydrazon und als Chinoxalinderivat charakterisiert.

Bei Versuchen, die Oximino-Verbindung IXa zu destillieren, sublimierte mit guter Ausbeute die freie Säure IXb als kristallisierte Verbindung [19], die mit Diazoäthan in den bekannten  $\alpha$ -Oximino-acetessigsäure-äthylester (IXc) verwandelt wurde. Die freie Säure IXb ist im Vergleich zu anderen  $\beta$ -Ketosäuren äusserst stabil; wie die Spektren zeigen, liegt sie als (im festen Zustand dimere)  $\alpha$ -Nitroso- $\beta$ -hydroxy-crotonsäure (X) vor.

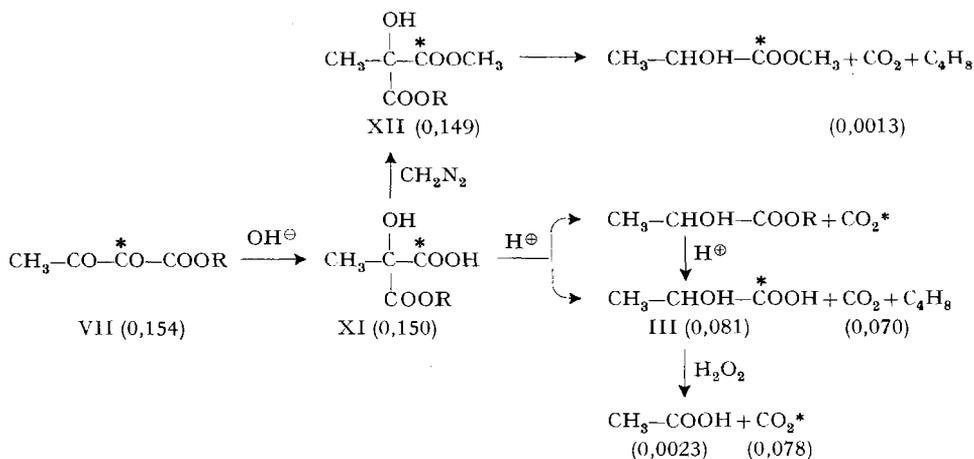


Beim Behandeln mit wässriger NaOH ergab VII den kristallisierten Methyltartronsäure-mono-*t*-butylester (XI). Dieser verliert beim Erhitzen ein  $\text{CO}_2$ . Mit Diazomethan wurde aus XI der Methyltartronsäure-methyl-*t*-butylester (XII) erhalten, der bei Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol oder Toluol ebenfalls ein  $\text{CO}_2$  abspaltet und dabei Milchsäure-methylester liefert. Dieser wurde nach gaschromatographischer Trennung identifiziert. (Siehe Formeln auf S. 1600.)

Um zu beweisen, dass auch im Falle des *t*-Butylesters die Alkoxycarbonylgruppe und nicht die Methylgruppe wandert, wurde VII in Stellung 2 mit  $^{14}\text{C}$  markiert. Diese Verbindung wurde nach dem Vorbild der Synthese von Acetessigeste-[ $1\text{-}^{14}\text{C}$ ]

<sup>3)</sup> Allerdings ist nicht gesichert, dass die Ester- und nicht die *o*-Aminophenyl-Gruppe wandert; beide Umlagerungen würden das gleiche Produkt liefern.

<sup>4)</sup> Der entsprechende Äthylester bildet ein (dimeres) Hemihydrat [11].

R = *t*-ButylDie Zahlen in Klammern geben die spez. Aktivitäten in  $\mu\text{Ci}/\text{mMol}$  an.

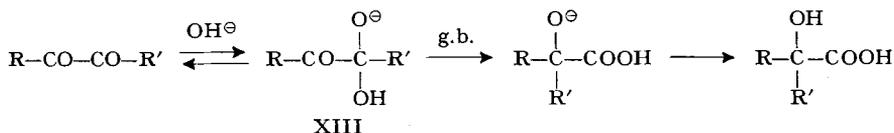
[11] hergestellt. Bromessigsäure-[2- $^{14}\text{C}$ ] wurde über das Bromid in den  $\alpha$ -Bromessigsäure-*t*-butylester verwandelt. In einer *Blaise*-Reaktion [20] reagiert dieser mit Acetonitril zu Acetessigsäure-*t*-butylester-[2- $^{14}\text{C}$ ], der auf dem bereits beschriebenen Weg den  $\alpha,\beta$ -Dioxobuttersäure-*t*-butylester-[2- $^{14}\text{C}$ ] lieferte. Bei der alkalischen Umlagerung entstand aus VII (von der spez. Aktivität 0,154  $\mu\text{Ci}/\text{mMol}$ ) markierter Methyltartronsäure-mono-*t*-butylester (XI-[1- $^{14}\text{C}$ ], spez. Aktivität 0,150  $\mu\text{Ci}/\text{mMol}$ ). Bei der Decarboxylierung in Toluol mit *p*-Toluolsulfonsäure bei 125° lieferte dieser  $\text{CO}_2$  mit der spez. Aktivität von 0,070  $\mu\text{Ci}/\text{mMol}$ . Dies kann bedeuten, dass unter den Decarboxylierungsbedingungen die *t*-Butylgruppe abgespalten wird, worauf in der freien Methyltartronsäure die beiden Carboxylgruppen nicht mehr unterschieden werden können. Wurde dagegen aktiver Methyltartronsäure-mono-*t*-butylester mit Diazomethan in den Methyl-*t*-butylester XII verwandelt und dieser unter gleichen Bedingungen (140°) decarboxyliert, so erhielt man inaktives  $\text{CO}_2$ .

Diese Resultate erlauben nicht, die Wanderung der Methylgruppe sicher auszuschliessen. Um eindeutige Aussagen zu treffen, isolierten wir die nach Decarboxylierung entstandene Milchsäure und bauten sie weiter ab. Hierzu wurde aktives XI bei einer Ölbadtemperatur von 110° in  $\text{HCl}-\text{H}_2\text{O} = 1:2$  decarboxyliert. Die dabei gewonnene Milchsäure zeigte eine spez. Aktivität von 0,081  $\mu\text{Ci}/\text{mMol}$ , was den oben angeführten Reaktionsweg über die Methyltartronsäure bestätigt. Sie wurde mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  zu  $\text{CO}_2$  und Essigsäure [21] oxydiert; die gesamte Aktivität (0,078  $\mu\text{Ci}/\text{mMol}$ ) wurde im  $\text{CO}_2$  gefunden. Die als Phenacyl ester isolierte Essigsäure war praktisch inaktiv (0,0023  $\mu\text{Ci}/\text{mMol}$ ). Falls in der Benzilsäureumlagerung von VII die Methylgruppe gewandert wäre, hätte die Essigsäure aktiv sein müssen. Die Ergebnisse zeigen, dass bei dieser Reaktion die *t*-Butoxycarbonylgruppe verschoben wird.

Man darf vermuten, dass beim Äthylester I [9] unter gleichen Bedingungen die Äthoxycarbonylgruppe ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ) wandert und dass die hierbei beobachtete Esterhydrolyse [9] eine Folgereaktion darstellt. Ausser der Estergruppe kann auch die Amidgruppe wandern, wie wir an drei Beispielen nachweisen konnten [1] [8] [22], sowie, wie erwähnt, die Benzoylgruppe [5]. Auch bei anderen Verschiebungen des

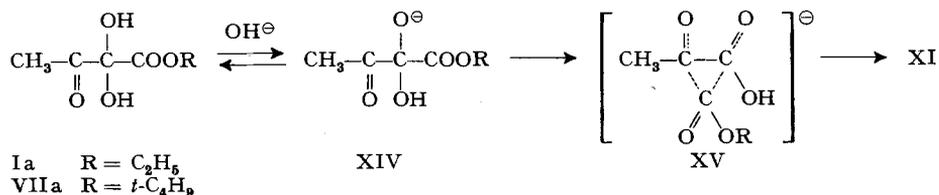
*Whitmore*-Typus sind in seltenen Fällen Wanderungen von Alkoxy-carbonyl- und von Acyl-Gruppen beobachtet worden [23].

Der Mechanismus der Benzilsäureumlagerung wird allgemein so formuliert [24] [3], dass durch die rasche, reversible Addition eines Hydroxyl-Ions an eine der Carbonylgruppen das Zwischenprodukt XIII entsteht, das im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt umgelagert wird.



Die  $\text{HO}^\ominus$ -Addition erfolgt bevorzugt an die elektronenärmere Carbonylgruppe. Andererseits sollte bei der anschliessenden Wanderung an ein elektrophiles Zentrum die elektronenreiche Gruppe bevorzugt werden. Ähnlich wie bei der Umlagerung unsymmetrischer Pinakole wirken also bei der Benzilsäureumlagerung die elektronischen Effekte der Gruppen R auf das Gleichgewicht und auf die geschwindigkeitsbestimmende Stufe in entgegengesetzter Richtung ein [5]. Da infolge der Resonanzstabilisierung des Endproduktes der Übergangszustand der Umlagerungsstufe dem Zwischenprodukt XIII ähneln wird [25], ist zu erwarten, dass die relativen Elektronendichten auf die letzte Etappe einen geringeren Einfluss ausüben als auf das vorgelegte Gleichgewicht.

Im Falle der  $\alpha, \beta$ -Diketoester I und VII ist die zentrale Carbonylgruppe weitgehend hydratisiert (Ia, VIIa). Die Basenkatalyse besteht darin, dem Hydrat ein Proton zu entziehen (XIV), womit der Ort der zukünftigen Carboxylatgruppe *a priori* fixiert ist. Da die Estercarbonylgruppe als Wanderungsziel kaum in Betracht kommt, scheidet wohl die Möglichkeit einer Acetylverschiebung aus, was die Wanderung der Carbonestergruppe erzwingt; für diese Wanderung lässt sich der Übergangszustand XV formulieren. Dieser dürfte, wie bei der einfachen Benzilsäureumlagerung, dem Zwischenprodukt XIV näher stehen als dem Endpunkt.



Wir danken dem Schweizerischen Nationalfond zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit, Herrn R. Lemp für Hilfe bei den Radioaktivitätsmessungen.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Es wurden folgende Spektrometer benutzt: UV.: *Beckman* DB-D; IR.: *Beckman* IR-5; NMR.: *Varian* A-60 A. Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten angegeben (Tetramethylsilan = 0); soweit nicht anders angegeben, handelt es sich um Singulette. Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. K. Eder im mikrochemischen Labor der Ecole de Chimie, Genf, ausgeführt. Die Radioaktivitäten wurden, soweit nicht anders erwähnt, am Institut de Radiophysique appliquée, Lausanne, an einem *Packard-Tricarb* 3380 gemessen.

*Bromessigsäure-t-butylester*-[2-<sup>14</sup>C] [26]. 42,5 g (305 mMol) Bromessigsäure-[2-<sup>14</sup>C] (erhalten durch Verdünnung von 50  $\mu$ Ci der spezifischen Aktivität 57,7  $\mu$ Ci/mMol; gemessene Aktivität: 0,156  $\mu$ Ci/mMol) wurden mit 41,0 g (151 mMol) PBr<sub>3</sub> 4 Std. auf 120° erhitzt; dann wurde destilliert, was bei 37°/10 Torr 60,5 g (98% d. Th.) Bromacetyl bromid-[2-<sup>14</sup>C] lieferte. Diese wurden während 30 Min. zu einer Mischung von 37,8 g (312 mMol) Dimethylanilin, 27,3 g (369 mMol) *t*-Butanol und 49 ml abs. Äther unter Kühlung getropft. Nach 4 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde das ausgefallene Dimethylanilin-HBr durch Zugabe von H<sub>2</sub>O gelöst und die wässrige Phase mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden gewaschen, getrocknet und destilliert: 30,7 g (52%) vom Sdp. 35°/1 Torr. Spez. Aktivität: 0,153  $\pm$  0,002  $\mu$ Ci/mMol.

*Acetessigsäure-t-butylester*-[2-<sup>14</sup>C] (VIII-[2-<sup>14</sup>C]). 20,8 g (319 mMol) Zinkwolle wurden bei 80° in 30 Min. mit einer Mischung von 26,0 g (635 mMol) Acetonitril, 30,4 g (156 mMol) Bromessigsäure-*t*-butylester-[2-<sup>14</sup>C] (spez. Aktivität: 0,153  $\mu$ Ci/mMol), 18 ml abs. Äther und 35 ml abs. Benzol versetzt. Nach Beendigung der spontanen Reaktion wurde 90 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurden bei 0° rasch 225 ml 4-N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugegeben und 45 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Äther extrahiert; die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und destilliert: 17,5 g (71%) Acetessigsäure-*t*-butylester vom Sdp. 67°/10 Torr. Spez. Aktivität: 0,156  $\pm$  0,002  $\mu$ Ci/mMol.

$\alpha,\beta$ -Dioxobuttersäure-*t*-butylester-[2-<sup>14</sup>C] (VII-[2-<sup>14</sup>C]). Zu einem Gemisch von 17,0 g VIII-[2-<sup>14</sup>C] (107 mMol; spez. Aktivität: 0,156  $\mu$ Ci/mMol) und 16 g Eisessig wurden bei -15° 8,0 g (116 mMol) NaNO<sub>2</sub> in 23 ml H<sub>2</sub>O getropft. Nach 2 Std. Rühren bei 0° und 4 Std. bei 20° wurde mit 25 ml H<sub>2</sub>O versetzt und ausgeäthert. Der Ätherextrakt wurde mit H<sub>2</sub>O und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt, und lieferte kristallines IXa vom Smp. 63–65° (Lit. [19]: Smp. 67–68°). NMR.-Spektrum (in CCl<sub>4</sub>): 1,55 (9H); 2,35 (3H); 10,48  $\delta$  (breit, 1H). IR.-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): 1740; 1700; 1170 cm<sup>-1</sup>.

Eine Lösung des erhaltenen IXa in 120 ml CHCl<sub>3</sub> wurde mit etwas Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dann bei -25° portionsweise mit insgesamt 1,9 ml (31 mMol) N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>6)</sup> versetzt. Man liess eine Nacht bei -25°, 24 Std. bei -15°, 24 Std. bei 0° und 4 Tage bei Raumtemperatur stehen. Nach Abfiltrieren des Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde bei 20° im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und bei Raumtemperatur im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, filtriert und erneut mit Essigester extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man fast reines *Monohydrat VIIa*: nach Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther 7,5 g (37%)<sup>6)</sup> vom Smp. 64–65°. NMR.-Spektrum (in CHCl<sub>3</sub>): 1,50 (9H); 2,28 (3H); 4,80  $\delta$  (breit). IR.-Spektrum (KBr): 3450; 1755; 1735; 1128 cm<sup>-1</sup>. Spez. Aktivität: 0,154  $\pm$  0,002  $\mu$ Ci/mMol.

C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 50,52	H 7,42	O 42,06%	Mol.-Gew. 190,2
	Gef. „ 50,55	„ 7,35	„ 42,10%	„ 174; 176 <sup>7)</sup>

*2-Mono-phenylhydrazon von VII*. 190 mg (1,00 mMol) inaktives VIIa in 2 ml Alkohol wurden mit einer Lösung von 145 mg (1,00 mMol) Phenylhydrazin-HCl und 138 mg (1,68 mMol) Natriumacetat in 3 ml H<sub>2</sub>O kurz zum Sieden erhitzt. Die beim Kühlen erhaltenen Kristalle wurden aus Alkohol-Wasser umkristallisiert: Smp. 152–153°.

C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (262,3)	Ber. C 64,10	H 6,92	N 10,68%	Gef. C 64,25	H 7,18	N 10,94%
---	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

*3-Methyl-chinoxalin-2-carbonsäure-t-butylester*. Aus inaktivem VIIa und *o*-Phenylendiamin (20% Überschuss) in Alkohol in Gegenwart von wenig HCl bei 80° hergestellt und aus Alkohol-Wasser umkristallisiert: Smp. 70–71°.

C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (244,3)	Ber. C 68,83	H 6,60	N 11,46%	Gef. C 69,12	H 6,74	N 11,34%
---	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

$\alpha$ -Diazo- $\beta$ -oxobuttersäure-*t*-butylester<sup>8)</sup>. 17,75 g (90,0 mMol) Tosylazid und 2 ml Triäthylamin wurden bei 50° langsam mit 14,25 g (90,0 mMol) inaktivem VII versetzt. Dann wurde unter Rühren Triäthylamin zugetropft, bis ein voluminöser Niederschlag auftrat, 20 ml CHCl<sub>3</sub> zugegeben,

<sup>6)</sup> Aus N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + O<sub>2</sub> hergestellt, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet, im O<sub>2</sub>-Strom destilliert, bei -25° aufbewahrt und mittels vorgekühlter Pipetten dosiert.

<sup>7)</sup> Üblicherweise schwanken die Ausbeuten bei dieser Stufe zwischen 30 und 45%.

<sup>7)</sup> Wir danken Herrn Dr. H. Gysel, CIBA AG, für die Durchführung dieser Bestimmung.

<sup>8)</sup> Versuche von M. Thyes.

1 Std. gerührt und destilliert: 13,5 g (81%) vom Sdp. 62–65°/0,01 Torr. NMR.-Spektrum (in CCl<sub>4</sub>): 1,54 (9H); 2,38 δ (3H).

*α-Triphenylphosphazino-β-oxobuttersäure-t-butylester*. 7,8 g (42 mMol) inaktiver *α*-Diazo-β-oxobuttersäure-*t*-butylester in 70 ml abs. Äther wurden mit 14,5 g (53 mMol) Triphenylphosphin in möglichst wenig abs. Äther versetzt, 1 Std. unter Rückfluss erhitzt und mehrere Tage bei 0° stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden filtriert und mit CCl<sub>4</sub> gewaschen: 8,4 g (44%) des Phosphazins vom Smp. 118–120°. NMR.-Spektrum (in CDCl<sub>3</sub>): 1,60 (9H); 2,14 (3H); 7,60 δ (Multipl. 15H).

C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> P	Ber. C 69,94	H 6,09	N 6,28	P 6,94%
(446,5)	Gef. „ 70,29	„ 6,21	„ 6,26	„ 6,95%

VII aus *α-Triphenylphosphazino-β-oxobuttersäure-t-butylester*. – a) <sup>9)</sup> 2,11 g (4,7 mMol) inaktiver *α*-Triphenylphosphazino-β-oxobuttersäure-*t*-butylester wurden in 10 ml 80-proz. Alkohol in Gegenwart einiger Tropfen Essigsäure 1 Std. unter Rückfluss erwärmt. Danach wurde das Triphenylphosphinoxid durch Zugabe von 1,00 g (7,2 mMol) wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub> als ZnCl<sub>2</sub>-Komplex gefällt und filtriert. Das Filtrat wurde ausgeäthert, der Ätherextrakt getrocknet und das Lösungsmittel entfernt: 362 mg (1,95 mMol) (27%) *α*-Hydrazono-β-oxobuttersäure-*t*-butylester. Dieser wurde mit 10 ml Tetrahydrofuran und 0,7 g (10 mMol) NaNO<sub>2</sub> versetzt und bei –5° 10,3 ml 1N HCl zugefügt. Es wurde eine Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, dann neutralisiert und extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 100 mg (11%) VII.

b) Durch direkte Hydrolyse des Phosphazins mit NaNO<sub>2</sub>-HCl in Tetrahydrofuran wurden 10% VII erhalten.

*Alkalische Umlagerung von VII-[2-<sup>14</sup>C]*. 3,00 g (15,8 mMol) VII (spez. Aktivität: 0,154 μCi/mMol) in 30 ml Alkohol-Wasser (1:1) wurden zu 200 ml 0,33N Natronlauge getropft. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurden 6,25 ml konz. HCl zugesetzt, im Vakuum abgedampft und mit Äther extrahiert. Aus dem Äther wurde *Methyltartronsäure-mono-t-butylester* (XI) gewonnen und aus Benzol umkristallisiert: 2,6 g (87%) vom Smp. 84–86° (Zers.). NMR.-Spektrum (in CHCl<sub>3</sub>): 1,50 (9H); 1,62 δ (3H). IR.-Spektrum (KBr): 3440; 3600–2500; 1740; 1155 cm<sup>-1</sup>. Spez. Aktivität: 0,150 ± 0,002 μCi/mMol.

C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	Ber. C 50,52	H 7,42	O 42,06%	Äqu.-Gew. 190,2
	Gef. „ 50,45	„ 7,43	„ 42,08%	„ 189,9 (Titration)

*Alkalische Umlagerung von I-[1-<sup>14</sup>C]*. 1,04 g I-[1-<sup>14</sup>C] [11] (spez. Aktivität: 4,91 ± 0,03 · 10<sup>6</sup> ipm/Mol<sup>10</sup>) wurden 40 Std. mit 10 ml 2N NaOH stehengelassen, dann mit 10 ml 1,2M BaCl<sub>2</sub> auf 0° abgekühlt. Das *Ba-Salz* von II wurde abfiltriert, getrocknet und mit der berechneten Menge 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zersetzt. II wurde nach Filtrieren mit Äther extrahiert und aus Äther-Petroläther umkristallisiert: 0,70 g II (72%) vom Smp. 146–147°. Spez. Aktivität: 4,90 ± 0,04 · 10<sup>6</sup> ipm/Mol<sup>10</sup>.

Durch trockenes Erhitzen von II (10 Min. 155°) wurden 98% an CO<sub>2</sub> erhalten (als BaCO<sub>3</sub> gefällt); spez. Aktivität: 2,34 ± 0,01 · 10<sup>6</sup> ipm/Mol<sup>10</sup>. Der ölige Rückstand wurde zum Nachweis der *Milchsäure* auf pH = 6 gestellt und mit der äquimolaren Menge *p*-Bromphenacylbromid in Aceton 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen wurde der Rückstand mit Äther extrahiert, der Äther gewaschen und eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Wasser kristallisiert: 91 mg (86%) vom Smp. 111–112° (aus Äther-Petroläther; Lit. [27]: Smp. 112,8°). Spez. Aktivität: 2,55 ± 0,02 · 10<sup>6</sup> ipm/Mol<sup>10</sup>.

*Methyltartronsäure-monomethyl-mono-t-butylester-[1-<sup>14</sup>C]* (XII-[1-<sup>14</sup>C]). 1,00 g (5,3 mMol) XI (spez. Aktivität: 0,150 μCi/mMol) wurde in 10 ml abs. Äther gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung verestert. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhielt man in praktisch 100% Ausbeute XII vom Sdp. 95°/12 Torr. NMR.-Spektrum (in CCl<sub>4</sub>): 1,45 (9H); 2,19 (3H); 3,92 δ (1H). IR.-Spektrum (Film): 3570; 3000; 1720; 1160 cm<sup>-1</sup>. Spez. Aktivität: 0,149 ± 0,001 μCi/mMol.

C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	(202,2)	Ber. C 52,93	H 7,90%	Gef. C 52,21	H 7,95%
---	---------	--------------	---------	--------------	---------

*Decarboxylierung des Methyltartronsäure-mono-t-butylesters-[1-<sup>14</sup>C]* (XI-[1-<sup>14</sup>C]). Durch 48-stdg. Erhitzen von 370 mg (1,95 mMol) XI-[1-<sup>14</sup>C] (spez. Aktivität: 0,150 μCi/mMol) und 50 mg *p*-

<sup>9)</sup> Versuche von Frl. B. Bjurström.

<sup>10)</sup> Aktivitätsbestimmung durch Nassverbrennung und Zählung von BaCO<sub>3</sub> mittels Endfenster Zählrohr [11].

Toluolsulfonsäure in Toluol im Ölbad von 125° wurden 100% an CO<sub>2</sub> entwickelt, die als BaCO<sub>3</sub> gefällt wurden. Spez. Aktivität: 0,070 ± 0,001 μCi/mMol. Bei einer Wiederholung des Versuches und Auffangen des CO<sub>2</sub> in 12-proz. Äthanolamin-Methanol-Lösung wurde ebenfalls eine spez. Aktivität von 0,070 ± 0,001 μCi/mMol gemessen.

*Decarboxylierung des Methylartronsäure-methyl-t-butylesters-[1-<sup>14</sup>C] (XII-[1-<sup>14</sup>C])*. Durch 48 Std. Erhitzen von 396 mg (1,94 mMol) XII-[1-<sup>14</sup>C] (spez. Aktivität: 0,149 μCi/mMol) mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol im Ölbad von 140° wurden 100% CO<sub>2</sub> entwickelt. Spez. Aktivität: 0,0013 ± 0,0001 μCi/mMol.

*Milchsäure aus XI-[1-<sup>14</sup>C]*. 2,5 g XI-[1-<sup>14</sup>C] (13,2 mMol) (spez. Aktivität: 0,150 μCi/mMol) wurden 24 Std. auf 110° erwärmt. Das entwickelte, in 12-proz. Äthanolamin-Methanol-Lösung aufgefangene CO<sub>2</sub> zeigte eine spez. Aktivität von 0,070 ± 0,001 μCi/mMol. Die wässrige Lösung wurde kontinuierlich ausgeäthert, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr destilliert: 1,0 g Milchsäure (85%) vom Sdp. 122°/15 Torr. Spez. Aktivität: 0,081 ± 0,001 μCi/mMol.

*Essigsäure aus aktiver Milchsäure*. 0,9 g (10 mMol) Milchsäure-[1-<sup>14</sup>C] (spez. Aktivität: 0,081 μCi/mMol) wurde mit 5 ml 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 9 Std. auf 110° erhitzt. Nach dieser Zeit haben etwa 80% der Milchsäure reagiert. Das entwickelte CO<sub>2</sub> (aufgefangen in 12-proz. Äthanolamin-Methanol-Lösung) zeigte eine spez. Aktivität von 0,078 ± 0,001 μCi/mMol. Nach Neutralisieren der Lösung mit KOH wurde das H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mit KMnO<sub>4</sub> zerstört. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit möglichst wenig Wasser aufgenommen und mit 1 g Phenacylchlorid versetzt. Es wurde Alkohol zugegeben bis die Lösung homogen wurde, 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, im Rotationsverdampfer abgedampft, der Rückstand mit CCl<sub>4</sub> extrahiert und mehrmals aus CCl<sub>4</sub>-Petroläther umkristallisiert: 200 mg (11%) Phenacylacetat vom Smp. 49° (Lit.: Smp. 49°). NMR.-Spektrum (in CCl<sub>4</sub>): 2,08 (3H); 5,16 (2H); 7,42, 7,82 δ (Multiplett, 3H bzw. 2H). IR.-Spektrum (KBr): 3090; 2960; 1740; 1710 cm<sup>-1</sup>. Spez. Aktivität: 0,0023 ± 0,0001 μCi/mMol.

*α-Nitroso-β-hydroxy-crotonsäure (X)* [19]. 10,0 g (63 mMol) VIII in 9,6 g Eisessig wurden bei -10° mit 4,7 g NaNO<sub>2</sub> in 15 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 3 Std. gerührt, wobei man die Temperatur langsam auf 20° ansteigen liess. Der intermediär entstehende Ester IXa [17] wurde mit Äther extrahiert und wog nach Waschen, Trocknen und Eindampfen 11,1 g. Das gelbbraune Öl wurde bei 80 bis 90°/14 Torr destilliert; man erhielt 4,7 g (57%) X in farblosen Blättchen; nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther Smp. 111–114° (Zers.). UV.-Spektrum in Alkohol: λ<sub>max</sub> = 230 nm (log ε = 3,94).

C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>4</sub>	Ber. C 36,65	H 3,84	N 10,65%	Äqu.-Gew. 131,1
	Gef. „ 36,62	„ 3,86	„ 10,81%	„ 119

*Äthylester IXc*. 1,00 g (6,3 mMol) X in 20 ml Äther wurde mit 0,43 g (7,6 mMol) Diazoäthan in Äther verestert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen erhielt man 0,62 g IXc; Smp. 49–52° (aus Chloroform-Petroläther), nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit authentischem IXc.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 24. Mitteilung: H. Dahn & S. Karoui, *Helv.* 52, 2491 (1969).
- [2] J. v. Liebig, *Liebigs Ann. Chem.* 25, 27 (1838).
- [3] S. Selman & J. F. Eastham, *Quart. Reviews* 14, 221 (1960).
- [4] M. T. Clark, E. C. Hendley & O. K. Neville, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 3280 (1955); D. G. Ott & G. G. Smith, *ibid.* 77, 2325, 2342 (1955).
- [5] J. D. Roberts, D. R. Smith & C. C. Lee, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 618 (1951).
- [6] J. F. Eastham, R. G. Nations & C. J. Collins, *J. org. Chemistry* 23, 1764 (1958); G. G. Smith & G. O. Larson, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 99 (1960).
- [7] E. Pfeil, G. Geissler, W. Jacquemin & F. Lomker, *Chem. Ber.* 89, 1210 (1956).
- [8] H. Dahn, M. Ballenegger & H.-P. Schlunke, *Chimia* 18, 59 (1964).
- [9] W. Denis, *Amer. chem. J.* 38, 561 (1907).
- [10] H. W. Davies, E. Grovenstein & O. K. Neville, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 3304 (1953).
- [11] H. Dahn & H. Hauth, *Helv.* 42, 1214 (1959).
- [12] P. E. Yankwich, A. E. Promislow & R. F. Nystrom, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 5893 (1954).
- [13] A. Baeyer, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 15, 775 (1882).

- [14] *L. Kalb*, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 1455 (1911).  
[15] *H. Dahn & J.-D. Aubert*, unveröffentlichte Versuche.  
[16] *A. Treibs & K. Hintermeier*, Chem. Ber. 87, 1163 (1954).  
[17] *A. Treibs & K. Hintermeier*, Chem. Ber. 87, 1167 (1954).  
[18] *M. Regitz*, Liebigs Ann. Chem. 676, 101 (1964); Angew. Chem. 79, 786 (1967); *M. Regitz & A. Liedhegener*, Chem. Ber. 99, 3128 (1966); *H. J. Bestmann, H. Buckschewski & H. Leube*, *ibid.* 92, 1345 (1959); *H. J. Bestmann & H. Kolm*, *ibid.* 96, 1948 (1963); *H. J. Bestmann & O. Klein*, Liebigs Ann. Chem. 676, 97 (1964).  
[19] *H. Dahn & H. Hauth*, Helv. 47, 1424 (1964); *K. Schank*, Chem. Ber. 100, 1245 (1967).  
[20] *E. E. Blaise*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 132, 478 (1901); *A. Horeau & J. Jacques*, Bull. Soc. chim. France 1947, 58; *J. Cason, K. L. Rinehart & S. D. Thornton*, J. org. Chemistry 18, 1594 (1953).  
[21] *M. J. Effront*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 154, 1296 (1912).  
[22] *H. Dahn & A. Donzel*, Helv. 50, 1911 (1967).  
[23] *E. E. Blaise & A. Courtot*, Bull. Soc. chim. France [3] 35, 360, 589 (1906); *A. Eschenmoser, H. Schinz, R. Fischer & J. Colonge*, Helv. 34, 2329 (1951); *H. O. House*, J. Amer. chem. Soc. 76, 1235 (1954); 78, 2298 (1956); *H. O. House & G. D. Ryerson*, *ibid.* 83, 979 (1961).  
[24] *C. K. Ingold*, Annu. Reports 25, 124 (1928).  
[25] *G. S. Hammond*, J. Amer. chem. Soc. 77, 334 (1955).  
[26] *A. Vollmer & M. S. Dunn*, J. org. Chemistry 25, 387 (1960).  
[27] *W. L. Judefind & E. E. Reid*, J. Amer. chem. Soc. 42, 1043 (1920).

## 188. Mechanismus und Selektivität des Alkali-Ionentransportes in Modell-Membranen in Gegenwart des Antibioticums Valinomycin

von **H.-K. Wipf, A. Olivier und W. Simon**

Organisch-Chemisches Laboratorium, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich

(27. VII. 70)

*Summary.* Selective transport of potassium ions through synthetic membranes impregnated with valinomycin in octane-2-ol in the presence of equal amounts of  $K^+$  and  $Na^+$  or  $Li^+$  ions is induced on application of a potential difference across these membranes. By using  $^{14}C$ -labelled valinomycin it is shown that transport of potassium ions is accompanied by an equivalent transport of valinomycin within the membrane, consistent with the formation of a 1:1 complex of  $K^+$  with valinomycin. The exchange of ligands is shown to occur during the transport process so that a carrier-relay mechanism, as proposed earlier for macrotetrolide-mediated potassium transport, accounts for all experimental results on the bulk membranes studied.

Kürzlich konnte gezeigt werden [1], dass Antibiotica der Makrotetrolidgruppe [2] in Modellmembranen in Gegenwart eines elektrischen Potentialgradienten zu einem selektiven Kalium-Ionentransport führen. Mit Hilfe von Markierungsexperimenten wurde geschlossen, dass von den in Fig. 1 schematisch wiedergegebenen Transportmechanismen das Modell der Träger-Staffette am besten zutrifft [3]. In der vorliegenden Arbeit wird über analoge Untersuchungen am Träger-Antibioticum Valinomycin [4] berichtet. Sämtliche Messungen erfolgten an der in Fig. 2 vereinfacht dargestellten Elektrolyseeinrichtung, wobei das Antibioticum in einem Lösungsmittel auf das inerte poröse Trägermaterial aufgebracht wurde (vgl. «Membran» in Fig. 2).