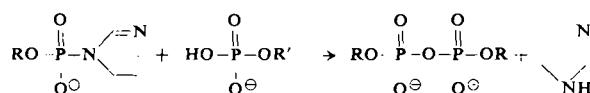


R	R'	Ausbeute [%]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	95
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	75
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	i-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> -	80
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	79
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	95
C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -	74
5-Adenosin-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	93
5-Adenosin-	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	62

Tabelle 13. Darstellung einiger Diester der Phosphorsäure [80, 87]

Mit einem Mol einer Phosphorsäure reagieren Phosphorsäure-imidazolide schon bei Raumtemperatur fast quantitativ zu Pyrophosphaten:



Nach dieser Methode hat sich z. B. Adenosinmonophosphat über das Imidazolid mit Orthophosphat zu Adenosindiphosphorsäure (ADP) [86, 87] umsetzen lassen; aus Riboflavinphosphat und dem AMP-Imidazolid konnte das Coenzym Flavin-adenosin-dinucleotid (FAD) synthetisiert werden [87]. Auch andere Dinucleotide wurden erhalten, und es ist zu erwarten, daß diese Reaktion auf dem Nucleotid-Gebiet weitere Synthesen ermöglichen wird. Phosphorsäure-imidazolide reagieren mit Carbonsäuren primär zu Acyl-phosphaten, die selbst „energiereiche“ Acyl-Verbindungen im Sinne der biochemischen Terminologie sind. Diese stehen im Transacylierungsgleichgewicht mit Carbonsäure-imidazoliden, die durch Übertragung des Acyl-Restes auf das im ersten Schritt gebildete Imidazol entstehen [80, 84].

[87] F. Cramer u. H. Neunhoeffer, Chem. Ber., im Druck.

### 13. Imidazolide in der Biochemie

Im allgemeinen unterscheiden sich die Synthesewege der Natur und des organischen Chemikers in sehr einschneidender Weise. Die meisten präparativen Methoden der organischen Chemie erfordern Reaktionsbedingungen und Reagentien, die es von vornherein unwahrscheinlich machen, daß die Natur zum Aufbau der gleichen Verbindungen den gleichen Weg beschreitet. Die hier beschriebenen Synthesen über Imidazolide, die sich durch besonders milde Bedingungen auszeichnen, scheinen eine Ausnahme von dieser Regel zu bilden; denn es gibt Anhaltspunkte dafür, daß Imidazolide auch in der Natur eine Rolle spielen, indem sie an enzymatischen Transacylierungen und Transphosphorylierungen beteiligt sind. Auf die umfangreichen Untersuchungen, die zu dieser Frage veröffentlicht wurden, kann hier nicht näher eingegangen werden [88].

*Die eigenen Arbeiten, über die in dieser Übersicht berichtet wurde, sind das Ergebnis gemeinsamer Untersuchungen mit meinen Mitarbeitern W. Benz, H. Bräunling, Dr. F. H. Dürr, Dr. E. Jost, Dr. M. Lüking, A. Mannschreck, D. W. Müller, B. Polenski, Dr. W. Rohr, Fräulein G. Seel, N. Sommer, G. Walther, Dr. K. Wendel und Frau D. Wurmb-Gerlich, denen ich auch an dieser Stelle für ihre fleißige und interessierte Mitarbeit sehr herzlich danken möchte. Ich danke ferner der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige Unterstützung sowie der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik, AG. Ludwigshafen/Rhein, die diese Arbeiten ebenfalls gefördert hat.*

Eingegangen am 26. März 1962 [A 196]

[88] Vgl. die Übersicht von E. A. Barnard u. W. D. Stein, Adv. Enzymology 20, 51 (1958).

## Prephensäure, Konfiguration und Stand der Synthese

VON PROF. DR. H. PLIENINGER  
ORGANISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

*Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Georg Wittig zum 65. Geburtstag gewidmet*

*Prephensäure ist ein Zwischenprodukt bei der Biosynthese aromatischer Naturstoffe. Durch Vergleich mit synthetischen Verbindungen konnte gezeigt werden, daß die tertiäre Carboxylgruppe zur Hydroxylgruppe cis-ständig ist. Der Synthese der Prephensäure stellt sich die Schwierigkeit entgegen, daß sich die Substanz sowohl unter sauren als auch unter alkalischen Bedingungen leicht aromatisiert. Die Synthese führte zu einem bisher nicht trennbaren Gemisch von (wenig) Prephensäure, epi-Prephensäure und Dihydroprephensäure.*

Die Natur bedient sich zweier Wege zum Aufbau aromatischer Stoffe. Einmal ist Acetat der kleinste Baustein, aus dem ähnlich wie bei der Fettsäuresynthese über  $\beta$ -Ketosäuren längere Ketten aufgebaut werden, die dann zu aromatischen Ringen mit Hydroxylgruppen (vorwiegend in m-Stellung) cyclisieren. Über die Zwischenstufen ist bisher nur wenig bekannt [\*].

[\*] Vgl. die Übersicht von A. J. Birch, Proc. chem. Soc. (London) 3 (1962).

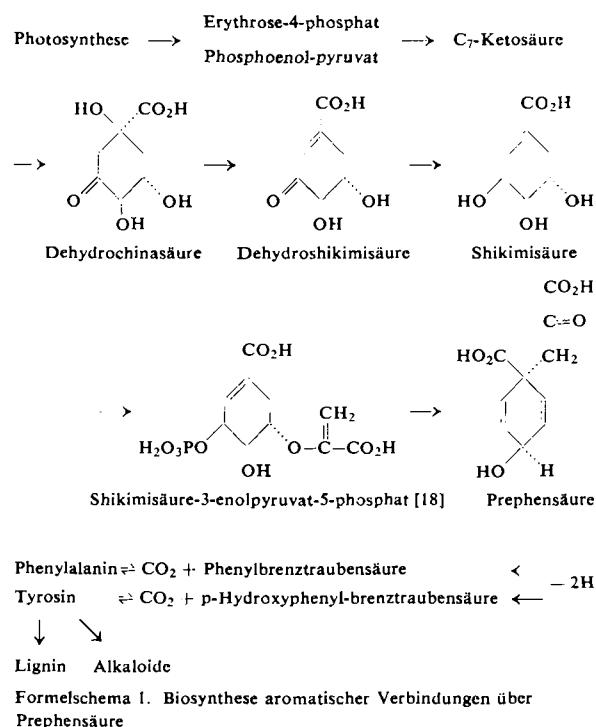
Der andere Weg ist an Mutanten von Mikroorganismen bis in fast alle Einzelheiten aufgeklärt worden [1, 2]. Er ist im Formelschema 1 skizziert.

Die als Prephensäure (von engl. pre-phenyl) bezeichnete Verbindung wurde als Bariumsalz aus den Kulturfiltraten

[1] B. D. Davis, Adv. Enzymology 16, 247 (1955).

[2] B. D. Davis in W. D. McElroy u. H. B. Glass: A Symposium on Amino Acid Metabolism. John Hopkins Press, Baltimore 1955, S. 799.

ten einiger *Escherichia coli*-Mutanten isoliert, die nicht mehr die Fähigkeit zur Bildung von Phenylbrenztraubensäure (Phenylpyruvat) besaßen [3–6]. Auch Mutanten von *Neurospora crassa* können Salze der Prephensäure anreichern, wenn sie unter neutralen Bedingungen gezüchtet werden [7].

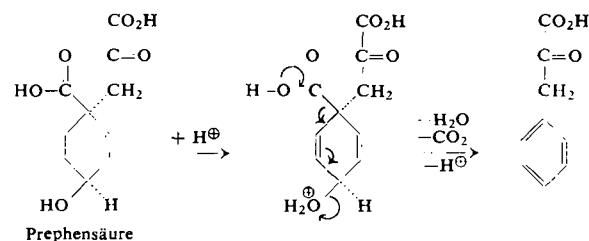


Prephenat geht normalerweise unter den Bedingungen der Biosynthese enzymatisch in Phenylpyruvat über, aus dem durch Transaminierung Phenylalanin gebildet wird. Kürzlich wurde aber auch eine enzymatische Umwandlung in p-Hydroxyphenyl-pyruvat entdeckt [8], die mit einer Dehydrierung verbunden sein muß. Von der Phenylbrenztraubensäure oder vom Phenylalanin leiten sich zahlreiche Naturstoffe ab, von denen hier nur das Lignin und zahlreiche Alkaloide genannt seien. In höheren Pflanzen wurde Prephenat noch nicht nachgewiesen, doch ist anzunehmen, daß der im Formelschema 1 gezeigte Syntheseweg auch hier gilt, da die Bildung von Cumarin [9] und Lignin [10, 11] über Shikimisäure läuft.

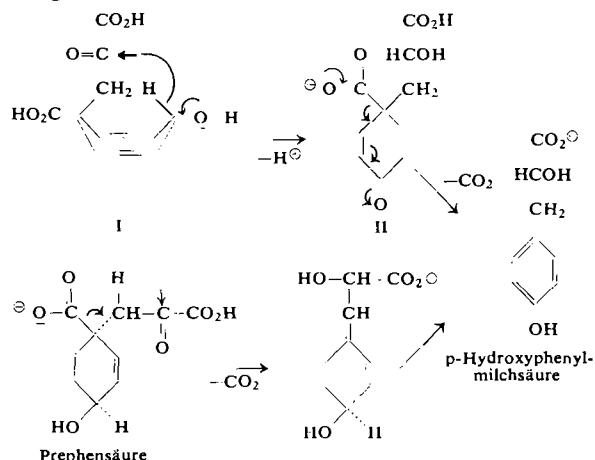
Die Strukturformel für die Prephensäure [6, 13] ergab sich aus der Analyse des Bariumsalzes  $C_{10}H_8O_6Ba \cdot H_2O$ , aus der Aufnahme von 3 bis 4 Mol Wasserstoff bei der katalytischen Hydrierung mit Platin, aus dem Fehlen einer Absorption zwischen 240 und 260  $\mu\text{m}$  sowie aus der Umwandlung (durch Säure oder Enzym aus *Coli*-Wildstamm) in Phenylbrenztraubensäure und  $CO_2$ . Die Hydroxylgruppe konnte zunächst nicht nachgewiesen

- [3] S. Simmonds, J. biol. Chemistry 185, 755 (1950).
- [4] B. D. Davis, Science (Washington) 118, 251 (1953).
- [5] M. Katagiri u. R. Sato, Science (Washington) 118, 250 (1953).
- [6] U. Weiss, C. Gilvarg, E. S. Mingoli u. B. D. Davis, Science (Washington) 119, 774 (1954).
- [7] R. L. Metzenberg u. H. K. Mitchell, Arch. Biochem. Biophysics 64, 51 (1956).
- [8] J. Schwinck u. E. Adams, Biochim. biophysica Acta 36, 102 (1959).
- [9] F. Weygand u. H. Wendt, Z. Naturforsch. 14b, 421 (1959).
- [10] St. A. Brown u. A. C. Neish, Nature (London) 175, 688 (1955).
- [11] G. Eberhardt u. W. J. Schubert, J. Amer. chem. Soc. 78, 2835 (1955).

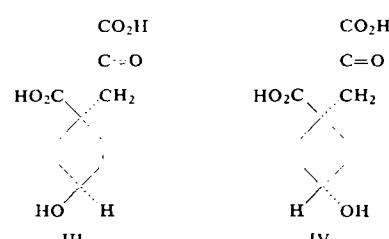
werden. Die richtige Formulierung der Prephensäure auf Grund dieser Daten ist ein Meisterstück, wenn man bedenkt, daß ähnliche Cyclohexadienole und ihre Aromatisierungstendenz erst später bekannt wurden [12]. Der säurekatalysierte Übergang der Prephensäure in Phenylbrenztraubensäure läßt sich folgendermaßen formulieren [13]:



Gegen Alkali ist Prephenat etwas stabiler als gegen Säure, jedoch lagert es sich beim Erhitzen oder bei längerem Stehen in verdünnter Lauge in p-Hydroxyphenyl-milchsäure um. Hierfür können zwei Mechanismen angenommen werden [13, 14]. Der erste ist nur möglich, wenn in der Prephensäure die Ketosäuregruppierung und das Wasserstoff-Atom an C-4 des Ringes cis-ständig sind (was tatsächlich der Fall ist). Beidemal beginnt die Reaktion mit einer intramolekularen Hydridverschiebung.



Prephensäure besitzt eine Symmetrieebene (senkrecht zur Papierebene) und ist daher optisch inaktiv; dagegen sind cis-trans-Isomere möglich (Prephensäure und epi-Prephensäure). Die sterische Zuordnung des Naturprodukts gelang auf folgende Weise [15]. Bariumprephenat wurde über Pd/Bariumsulfat hydriert, wobei ausschließlich die Doppelbindungen abgesättigt wurden (keine



- [12] H. Plieninger u. G. Keilich, Chem. Ber. 91, 1891 (1958).
- [13] C. Gilvarg in W. D. McElroy u. H. B. Glass: A Symposium on Amino Acid Metabolism. John Hopkins Press, Baltimore 1955, S. 812.
- [14] U. Weiss, Privatmitteilung.
- [15] H. Plieninger u. G. Keilich, Z. Naturforsch. 16b, 81 (1961).

Aromatisierung; keine Hydrogenolyse der allylischen OH-Gruppe). Das Dinitrophenylhydrazone der Tetrahydroprephensäure wurde mit den Dinitrophenylhydrazonen der synthetischen Verbindungen III und IV [16,17] papierchromatographisch verglichen.

Tetrahydroprephensäure stimmt mit der Säure III, bei der die tert. Carboxylgruppe und die Hydroxylgruppe cis-ständig sind, überein (Abb. 1).

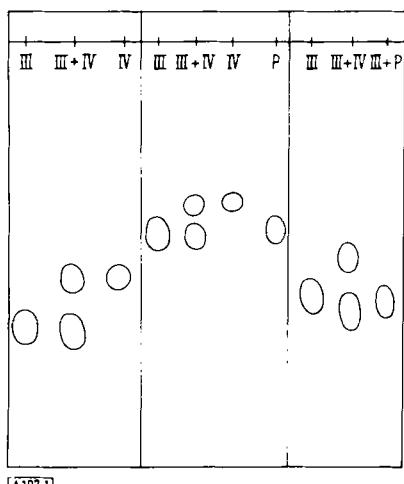
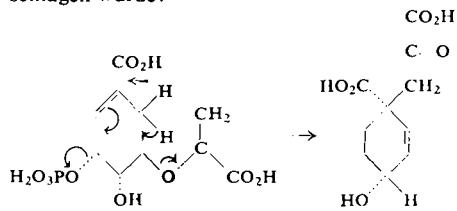


Abb. 1. Papierchromatographischer Vergleich der hydrierten natürlichen Prephensäure (P) mit den synthetischen isomeren Tetrahydroprephensäuren III und IV (als Dinitrophenylhydrazone)

Die sterische Anordnung der Substituenten stimmt mit dem Mechanismus [18] überein, der für die Bildung der Prephensäure aus Shikimisäure-3-enolpyruvat-5-phosphat vorgeschlagen wurde:



### Synthese

Die Synthese der Prephensäure erscheint ebenso reizvoll wie schwierig, da die Verbindung bei saurem und alkalischem pH-Wert zur Aromatisierung neigt. Eine Synthese wäre wichtig zur endgültigen Sicherung der Struktur und für eine radioaktive Markierung, mit deren Hilfe man entscheiden könnte, ob es Biosynthesen gibt, die direkt, d. h. ohne vorherige Aromatisierung zur Phenylbrenztraubensäure [19], von der Prephensäure abzweigen.

Zur Darstellung von Cyclohexadienolen vom Typ der Prephensäure muß man von Cyclohexadienonen ausgehen, die sich mit Natriumborhydrid oder Aluminium-isopropylat reduzieren lassen [12]. Cyclohexadienone lassen sich grundsätzlich nach drei Verfahren darstellen:

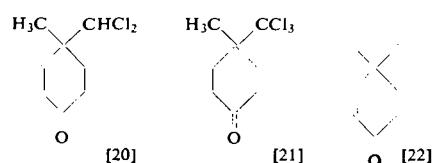
1. Einführung eines zweiten Substituenten in die 4-Stel-

[16] H. Plieninger u. H. J. Grasshoff, Chem. Ber. 90, 1973 (1957).  
[17] H. Plieninger u. G. Keilich, Chem. Ber. 92, 2897 (1959).

[18] J. G. Lewin u. D. B. Sprinson, Biochem. biophys. Res. Commun. 3, 157 (1960).

[19] E. Wenkert, Experientia (Basel) 15, 165 (1959).

lung eines 4-substituierten Phenols (Kresol + Chloroform + Alkali [20]; Kresol +  $\text{AlCl}_3 + \text{CCl}_4$  [21], oder nach Art eines Ar-Nachbargruppeneffekts [22]).



2. Dibromierung eines gesättigten Ketons und Abspaltung von HBr mit Kollidin oder mit  $\text{LiCl}/\text{Li}_2\text{CO}_3$  in Dimethylformamid [23].

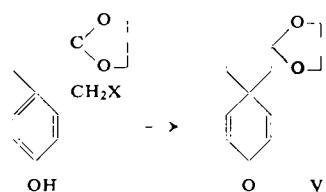
3. Einführung einer zweiten Doppelbindung in ein substituiertes Cyclohexenon

a) mit  $\text{SeO}_2$  in tert. Butanol [24]

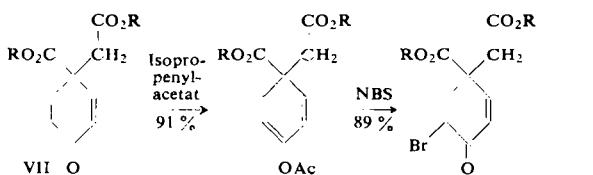
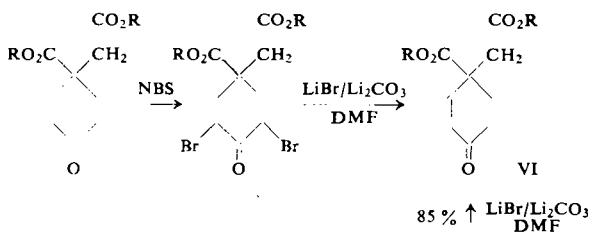
b) über das Enolacetat mit Bromsuccinimid und anschließende HBr-Abspaltung [25, 26].

4. Einführung einer Ketogruppe in entsprechend substituierte Cyclohexadiene durch Oxydation.

Nach der ersten Methode ließen sich bisher keine Verbindungen herstellen, die der Prephensäure nahekommen. Die Synthese der Verbindung V [28] könnte ein erster Schritt sein.



Nach der zweiten Methode läßt sich z. B. das Dienon VI aus dem gesättigten Keton gewinnen. Bessere Ausbeuten er-



R =  $\text{C}_2\text{H}_5$ ; NBS = N-Bromsuccinimid;  
DMF = Dimethylformamid

[20] K. v. Auwers u. F. Winternitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 465, 4207 (1902).

[21] Th. Zincke u. R. Suhl, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 4148 (1960).

[22] S. Winstein u. R. Baird, J. Amer. chem. Soc. 79, 756 (1957).

[23] R. P. Holysz, J. Amer. chem. Soc. 75, 4432 (1953).

[24] Ch. Meystre, H. Frey, W. Voser u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 39, 734 (1956).

[25] C. Djerasi u. C. T. Lenk, J. Amer. chem. Soc. 75, 3493 (1953).

[26] H. Plieninger u. T. Suehiro, Chem. Ber. 89, 2789 (1956).

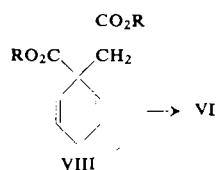
[27] R. V. Oppenauer u. H. Oberrauch, Annales Assoc. Quim. Argentina 37, 246 (1949); Chem. Abstr. 44, 3871 (1950); K. Heusler u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta 35, 284 (1952); W. Logemann u. P. Giraldi, Gazz. chim. Ital. 81, 548 (1951).

[28] S. Dorling u. J. Harley-Mason, Chem. and Ind. 1551 (1959).

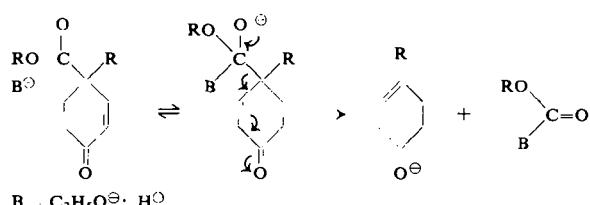
hält man nach der Methode 3b, wenn man vom ungesättigten Keton VII [29] ausgeht [30] [\*].

Auch mit  $\text{SeO}_2$  läßt sich das Enon VII zum Dienon VI dehydrieren. Allerdings sind die Ausbeuten gering [30].

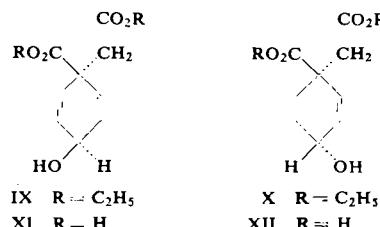
Schließlich kann man das Dienon VI auch durch Oxydation des Cyclohexadiens VIII [31] mit tert. Butylchromat [27] erhalten. Das Produkt wird über sein Semicarbazone gereinigt.



Das Dienon VI zeigt eine unerwartete Eigenschaft: Beim Versuch, es alkalisch zu verseifen, erhält man p-Hydroxyphenyl-essigsäure; mit Alkoholat entsteht der Ester dieses Phenols und Kohlensäureester. Es handelt sich hier um eine Art „Ketonspaltung“ eines vinylogen  $\beta$ -Ketosäureesters, die man bei normalen  $\beta$ -Ketosäureestern nicht findet, die aber bei Derivaten des 2-Äthoxy-carbonyl-indol-3-ons kürzlich beobachtet wurde [32]. Bei den Cyclohexadienonen nimmt die Reaktion folgenden Verlauf [33]:



Auch beim Umsatz mit Natriumborhydrid tritt diese Reaktion teilweise ein, und es wird Ameisensäureester abgespalten [33]. Hauptprodukt ist jedoch das Gemisch der Dienole IX und X, besonders wenn man mit Aluminiumisopropylat reduziert.



Die Dienole sind gegen Alkali beständig und lassen sich zu den Dicarbonsäuren XI und XII verseifen. Beide Säuren aromatisieren leicht zur Phenylsägsäure. Die Geschwindigkeit der Decarboxylierung wurde bei  $pH = 2,8$  und  $20^\circ\text{C}$  manometrisch verfolgt und ergab die in Abb. 2 dargestellten Werte [34].

[29] H. Plieninger, G. Ege, R. Fischer u. W. Hoffmann, Chem. Ber. 94, 2106 (1961).

[30] H. Plieninger, G. Ege, H. J. Grasshoff, G. Keilich u. W. Hoffmann, Chem. Ber. 94, 2115 (1961).

[\*] Das Dinitrophenylhydrazone von VI wurde auf anderem Wege auch von S. Dorling u. J. Harley-Mason, Chem. and Ind. 495 (1960), gewonnen.

[31] H. Plieninger u. G. Ege, Chem. Ber. 94, 2095 (1961).

[32] O. Neunhoeffer u. G. Lehmann, Chem. Ber. 94, 2960 (1961).

[33] H. Plieninger et al., Angew. Chem. 73, 543 (1961).

[34] H. Plieninger u. L. Arnold, unveröffentlicht.

Aus dem Reaktionsverlauf läßt sich ablesen, daß es sich um die Decarboxylierung zweier, offenbar stereoisomerer Verbindungen handelt, die sich verschieden schnell aromatisieren. Die Halbwertszeiten berechnen sich zu

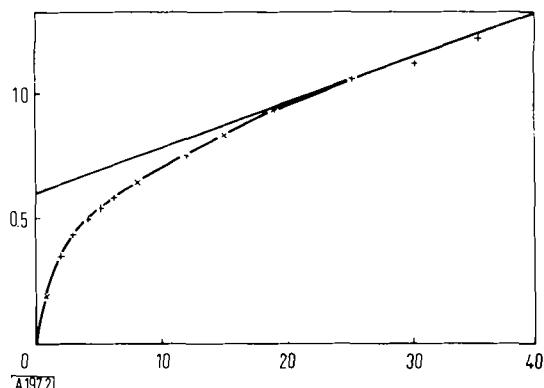
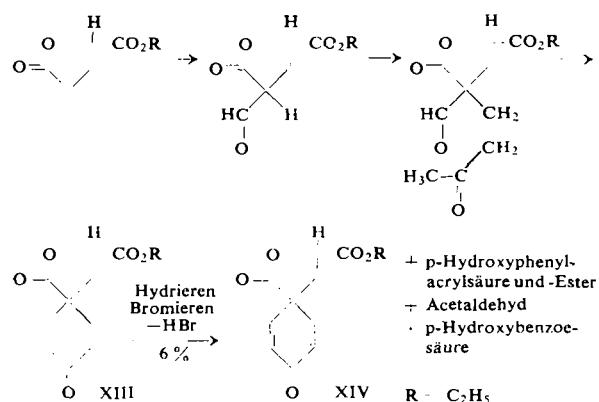


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf der Aromatisierung des Gemisches von XI und XII (manometrisch gemessen).

Ordinate:  $\ln \frac{c}{c_0}$   
Abszisse: Zeit [min]

1,7 und 38 min. Nach dem auf S. 424 angenommenen Mechanismus kann man erwarten, daß die Verbindung XI schneller decarboxyliert als XII, weil bei XI  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  auf der gleichen Seite des Ringes austreten. Offenbar handelt es sich um eine „interne“  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion [35].

Zur Darstellung von Cyclohexadienonen mit den „richtigen“ Substituenten ( $-\text{COOH}$  und  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{COOH}$ ) wurde zuerst eine Verbindung mit Milchsäure-Seitenkette (als Lacton) synthetisiert in der Hoffnung, diese biochemisch zur  $\alpha$ -Ketosäure dehydrieren zu können. Die Synthese verläuft bis zum Enon XIII mit tragbaren Ausbeuten [28].

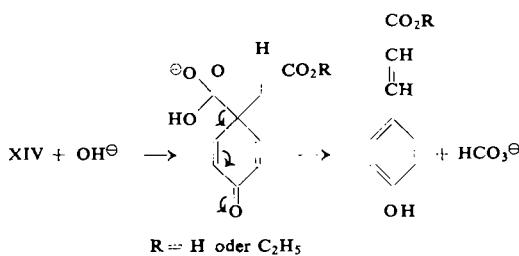


Die Verbindung XIII hat eine ungewöhnlich intensive Absorptionsbande bei  $293 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,17$ ) und eine normale Bande bei  $233 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,85$ ). Maßgebend für dieses Spektrum ist offenbar die räumliche Annäherung der Lactoncarbonylgruppe (als Elektronen-Donor) an die unsymmetrisch konjugierte Ketoncarbonylgruppe. Es handelt sich hier um einen interessanten  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang, der weiter untersucht wird.

Die Einführung einer zweiten Doppelbindung in das spirocyclische Enon ist schwierig; sie gelingt nach Methode 2 (siehe oben) mit geringer Ausbeute, nach Methode 3b in Spuren. Unter den recht drastischen Be-

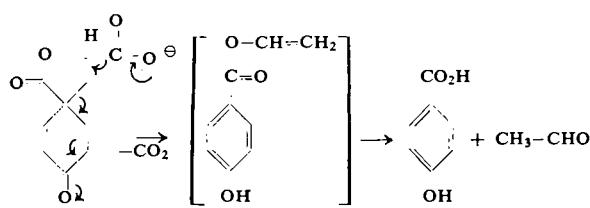
[35] siehe auch G. Stork u. W. N. White, J. Amer. chem. Soc. 75, 4119 (1953).

dingungen der HBr-Abspaltung mit LiBr/Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in siedendem Dimethylformamid wird das spirocyclische Dienon XIV zum größten Teil verändert, wobei hauptsächlich p-Hydroxyphenyl-acrylsäure und deren Äthylester entstehen. Das Dienonlacton XIV läßt sich durch Ausschütteln mit kalter Natronlauge von diesen Phenolen, allerdings unter großen Verlusten, befreien. Das reine Dienon hat nur ein Absorptionsmaximum bei 267 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,05$ ). Bei der alkalischen Hydrolyse und anschließendem Ansäuern erhält man (papierchromatographisch nachgewiesen) p-Hydroxyphenyl-milchsäure neben p-Hydroxyphenyl-acrylsäure. Das erste Produkt bedarf keiner weiteren Erklärung; die ungesättigte Säure könnte entstehen, indem sich die olefinische Doppelbindung gleichzeitig mit der Aromatisierung bildet (p-Hydroxyphenyl-milchsäure spaltet unter den Bedingungen der alkalischen Hydrolyse kein Wasser ab):



Mit Na-Äthylat entsteht aus dem Dienon XIV quantitativ p-Hydroxyphenylacrylsäure-äthylester.

Bei der Herstellung des Dienons XIV (Abspaltung von HBr durch Kochen mit LiCl und Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Dimethylformamid) wird es offenbar zum Teil verseift und unterliegt dann einer andersartigen Fragmentierung, bei der Acetaldehyd (als Dinitrophenylhydrazone nachgewiesen) und p-Hydroxybenzoësäure (papierchromatographisch nachgewiesen) entstehen. Folgender Mechanismus wird angenommen:



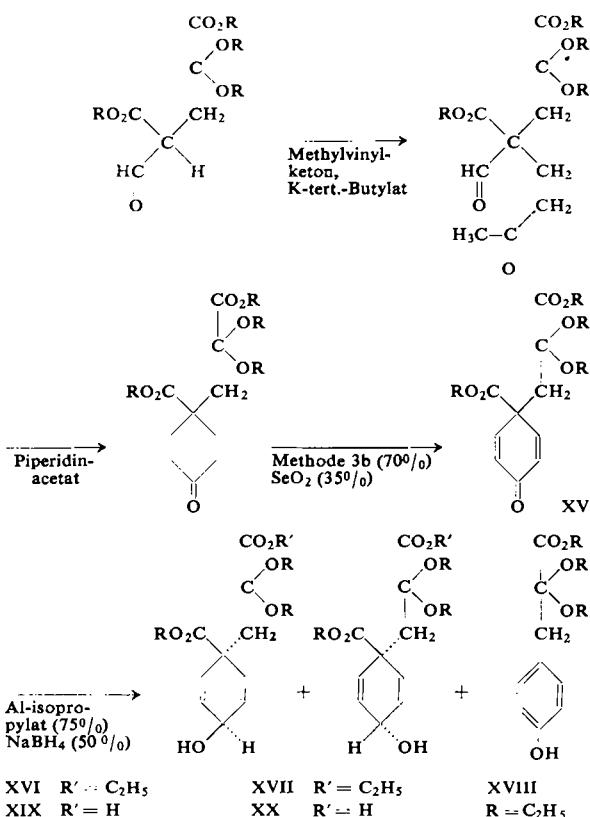
Die Reduktion des Dienons XIV mit Natriumborhydrid führt zur „Prephenylmilchsäure“ neben p-Hydroxyphenyl-acrylsäure. Erstere ergab beim Ansäuern Phenylmilchsäure. Die préparative Ausnutzung der genannten Umsetzungen kommt wegen der schlechten Ausbeuten nicht in Betracht.

Mit relativ guten Ausbeuten gelingt die Darstellung des Dienons XV, einer Verbindung, die die gewünschte Seitenkette (als Diäthylketal) trägt [29, 36].

Die Reduktion der Ketogruppe führt zu den Dienolen XVI und XVII sowie zum Phenol XVIII, das leicht abgetrennt werden kann. Die stereoisomeren Dienole entstehen in ungefähr gleichen Mengen, was durch katalytische Hydrierung und papierchromatographischen Vergleich mit den beiden synthetischen Tetrahydroprephensäuren gezeigt werden konnte [33].

Die saure Hydrolyse der Ketalgruppe gelingt nur bei gleichzeitiger Aromatisierung, d. h. unter energischen Be-

dingungen, da Ketale von  $\alpha$ -Ketosäureestern besonders säurebeständig sind [37]. Wir untersuchten daher zuerst an einfachen Modellen, wie sich die Ketale freier Ketosäuren verhalten. Für die Hydrolyse des Diäthylketals der Ketoglutaräure wurden



Halbwertszeiten von 67 und 56 min ermittelt [33]. Das Diäthylketal der Phenylbrenztraubensäure wird mit einer Halbwertszeit von 63 min hydrolysiert (alle Versuche bei 20 °C und pH = 1,8).

Die Aromatisierungsgeschwindigkeit der natürlichen Prephensäure ist ebenfalls bekannt. Die Halbwertszeit ist bei pH = 2 und 0 °C 300 min; bei pH = 1 und 0 °C 60 min.

Es sollte also möglich sein, durch saure Hydrolyse der freien Ketalsäuren XIX und XX Phenylbrenztraubensäure, Prephensäure und epi-Prephensäure zu erhalten. Durch alkalische Verseifung der Ester XVI und XVII wurde ohne Aromatisierung eine Lösung der Salze von XIX und XX erhalten. Diese Lösung wurde 6,5 Std. bei pH = 1,8 auf 20 °C gehalten, wobei gleichzeitig Ketalhydrolyse und Aromatisierung eintraten. Nach der Neutralisation wurde Phenylbrenztraubensäure über einen basischen Austauscher von den Prephenaten abgetrennt, die dann als Ba-Salze gefällt werden konnten. Den Gehalt des Bariumsalzes an Prephenat ermittelten wir durch Umwandlung in Phenylbrenztraubensäure und quantitative Auswertung der Absorption bei 320 m $\mu$  (pH = 14) (Abb. 3).

Es zeigte sich, daß das Bariumsalz zu 10 % aus Barium-prephenat + Barium-epiprephenat bestand. Die Hauptmenge ist mitgeschleppte Dihydroprephensäure, die von der unvollständigen Dehydrierung bei der Darstellung

[36] H. Plieninger et al., unveröffentlicht.

[37] E. Vogel u. H. Schinz, Helv. chim. Acta 23, 116 (1950).

von XV herrührt [\*]. Der Gehalt an natürlicher Prephenäsäure ließ sich noch nicht genau ermitteln. Die Messung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit im Warburg-

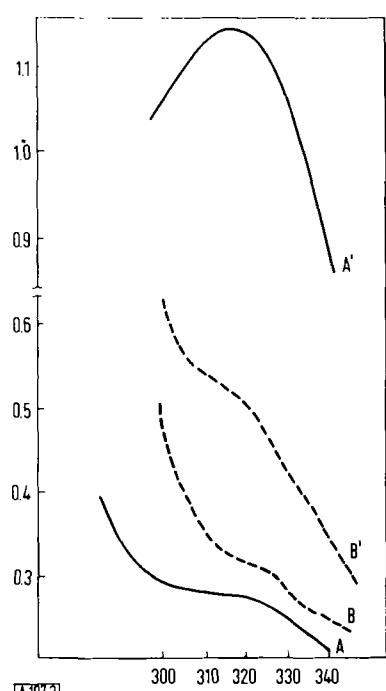


Abb. 3. Saure Umwandlung des Gemisches aus Ba-Prephenat und Ba-epi-Prephenat (A) in Phenylbrenztraubensäure (A') und enzymatische Umwandlung des Gemisches aus Ba-Prephenat und Ba-epi-Prephenat (B) in Phenylbrenztraubensäure (B') mit Enzymen aus einem *Coli*-Wildstamm bei  $pH = 7$ . Messung bei  $pH = 14$ .  
Ordinate: Extinktion  
Abszisse: Wellenlänge [ $m\mu$ ]

[\*] Ann. bei d. Korr.: Der Prephenat-Gehalt konnte inzwischen auf 20% gebracht werden.

Apparat ergab, daß das Bariumsalz aus zwei Komponenten besteht, von denen eine schneller  $\text{CO}_2$  abspaltet (dies dürfte die natürliche Prephenäsäure sein). Einen weiteren Hinweis darauf, daß neben epi-Prephenat auch das Naturprodukt erhalten wurde, sehen wir darin, daß auch bei  $pH = 7$  durch Einwirkung eines Rohenzyms aus einem *Coli*-Wildstamm eine teilweise Aromatisierung des Gemisches zu erreichen war (Abb. 3). Es ist kaum anzunehmen, daß das Rohenzym eine Komponente enthält, welche die Aromatisierung der epi-Prephenäsäure katalysiert. Nach dem Erhitzen der Prephenate mit Natriumlauge läßt sich papierchromatographisch p-Hydroxyphenyl-milchsäure nachweisen.

Demnach ist die Synthese der Prephenäsäure im Gemisch mit epi-Prephenäsäure gelungen [38], doch wird es noch erheblicher Anstrengungen bedürfen, um reines Bariumprephenat (ohne Beimengungen von epi-Prephenat) in solchen Mengen darzustellen, daß Markierungsversuche unternommen werden können.

Herrn Dr. U. Weiss, National Institutes of Health, Bethesda, sei für seine stets anregenden Diskussionen vor allem gedankt. Herr Dr. J. Knappe hat uns bei den biochemischen und analytischen Versuchen wertvolle Ratschläge gegeben. Von Herrn Dr. H. K. Mitchell, Pasadena, haben wir dankenswerterweise eine *Neurospora*-Mutante zur Gewinnung von Prephenat erhalten. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat die Untersuchung großzügig gefördert. Dem Verband der Chemischen Industrie (Fonds der Chemie) sei für die finanziellen Beihilfen gedankt. Die Badische Anilin- und Soda-fabrik, Ludwigshafen a. Rh., hat uns durch Überlassung von Chemikalien wesentlich geholfen.

Eingegangen am 21. März 1962 [A 197]

[38] H. Plieninger, Angew. Chem. 74, 48 (1962).

## ZUSCHRIFTEN

### Ein neuer Zugang zum Dehydrobenzol

Von Dr. G. Köbrich [\*]

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Die Decarboxylierung von Salzen der o-Halogenbenzoësäuren sollte bei einem Verlauf über die Zwischenstufe I einen bequemen Zugang zum Dehydrobenzol (VIII, R=H) in nicht-

alkalischem Reaktionsmedium [1] eröffnen. Während die Pyrolyse von Kalium-o-chlorbenzoat (II, R=H) neben wenig Phenol in 52 % Ausbeute Xanthon (III) liefert [2], ergibt die p-Methyl-Verbindung (II, R=CH<sub>3</sub>) neben m-Kresol ein Gemisch der Ester IV und V mit einheitlicher Phenolkomponente. Dieser Befund steht mit einer vom Carboxylat-anion ausgehenden nucleophilen Substitution des Halogens, jedoch nicht mit einer Dehydrobenzol-Zwischenstufe in Einklang.

Das Silbersalz VI (R=H) mit einer infolge des größeren homöopolaren Bindungsanteiles zwischen Kation und Carboxylat-Gruppe vermindernden Nucleophilie pyrolysiert sehr glatt zu Chlorbenzol und o-Chlorbenzoësäurephenylester (VII, R=H). Der Nachweis für die bei dieser Reaktion bereits früher [2] postulierte, mit Tetracyclon nicht abzufangende Zwischenstufe VIII läßt sich durch Decarboxylierung von VI (R=CH<sub>3</sub>) erbringen, die zu einem Estergemisch (VII, R=CH<sub>3</sub>) mit einheitlicher Säurekomponente und nach Verseifung zu m- und p-Kresol im infrarotspektroskopisch ermittelten Verhältnis 61:39 führt. Da 3-Dehydrotoluol z. B. verschiedene Amine zu 53–62 % in m-Stellung addiert

