

Inulin C, getr. bei 78° und 10 mm während 2 Stdn., in Acetamid.

1) Acetamid (10 g)		0.782 % Konzentrat. d. Lösung			
Unterkühlung	0.3—0.4°		0.25—0.3°		
Ablesung	0.964—0.968°		0.882—0.883°		
Mittel	0.965°		0.883°		
Streuung	0.001—0.003°		0.001°		
Depression		0.082°			
Mol.-Gew.		346			
2) Acetamid (16 g)		0.29 % Konzentrat. d. Lösung			
Unterkühlung	0.6—0.78°		0.59—0.65°		
Ablesung	1.006—1.009°		0.980—0.982°		
Mittel	1.008°		0.981°		
Streuung	0.002—0.001°		0.001—0.001°		
Depression		0.027°			
Mol.-Gew.		390			
3)	Acetamid	Inulin	Konzentrat.	Depress.	Mol.-Gew.
	16 g	0.139 g	0.87 %	0.088°	359
4)	16 g	0.092 g	0.575 %	0.056°	372

361. Arnold Weissberger: Über Oxydationsvorgänge, VI. Mitteil.: Der Mechanismus von Autoxydation und Racemisierung der α -Ketole und die sterische Hinderung¹⁾.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 29. Oktober 1932.)

Die Vorgänge der Autoxydation stehen so im Mittelpunkt des Interesses von Chemie und Physiologie, daß die Beschäftigung mit ihnen keiner besonderen Begründung bedarf. — Man kann zwei Gruppen von Oxydationen durch molekularen Sauerstoff unterscheiden: Die eine wird durch Schwermetalle katalysiert. Vorstellungen über den Mechanismus dieser Vorgänge haben kürzlich Frank, Haber und Willstätter²⁾ entwickelt. Andere, so wohl gewisse der von Wieland als Dehydrierungen erkannten Autoxydationen verlaufen, ohne daß die Mitwirkung jener Katalysatoren notwendig wäre. Hierher gehört die von uns untersuchte Autoxydation der α -Ketole $R.CH(OH).CO.R$.

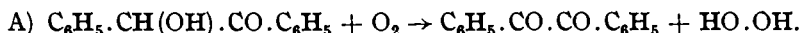
Zur Beschäftigung mit ihr regte die weite Verbreitung von α -Oxy-oxo-Verbindungen als Ketole und als Oxy-aldehyde $R.CH(OH).COH$ in der Natur an, und die Beobachtung an einem künstlichen α -Ketol, dem Benzoin, $C_6H_5.CH(OH).CO.C_6H_5$, daß sich seine alkalischen Lösungen bei spärlichem Luft-Zutritt intensiv violett färben, diese Färbung bei reichlicher Sauerstoff-Zufuhr aber verschwindet oder ausbleibt³⁾. Die Tatsache, daß der Sauerstoff, je nach der Geschwindigkeit seiner Zufuhr eine Erscheinung bewirkt oder vernichtet, ließ den langsamen Verlauf

¹⁾ Auszug aus dem vor der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte in Mainz 1932 gehaltenen Vortrag. Bereits veröffentlichte Tabellen und Figuren wurden aus Sparsamkeits-Gründen weggelassen und durch Hinweise ersetzt. V. Mitteil.: A. 487, 53 [1931]. ²⁾ Naturwiss. 19, 450 [1931]; B. 64, 2844 [1931].

³⁾ A. Weissberger, H. Mainz u. E. Strasser, B. 62, 1942 [1929].

intermediärer Vorgänge annehmen und ihre Aufklärung durch kinetische Untersuchungen erhoffen.

Die Analyse der Endprodukte der Autoxydation von Benzoin in alkalischen Lösungen ergab bei geeigneter Anordnung, daß sich aus 1 Mol Benzoin und 1 Mol Sauerstoff 1 Mol Benzil und 1 Mol Wasserstoff-superoxyd bilden:



Sorgt man nicht für Entfernung des letzteren, so greift es das Benzil unter Bildung von 2 Molen Benzoesäure an:



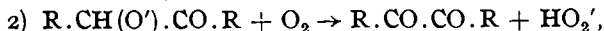
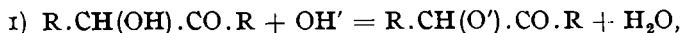
Benzil, das dem Angriff molekularen Sauerstoffs unter den Versuchsbedingungen widersteht, reagiert nämlich leicht mit Wasserstoffsuperoxyd, während das autoxydable Benzoin dem Peroxyd gegenüber viel beständiger ist.

Für die violette, bei spärlicher Sauerstoff-Zufuhr auftretende Verbindung bieten sich zwei Formulierungen an; als Ketyl $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{OK}) \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ und als chinhydron-artiges Gebilde von nebenstehender Formel. Beide⁴⁾ erklären die Farbigkeit der Verbindung, die in der Oxydationsstufe zwischen Ketol und Diketon steht, und ordnen sich einem Reaktionsschema ein, das die angeführten und die weiter zu berichtenden Versuchs-Ergebnisse deutet.

Maßgebend für jenes war, daß eine Beschleunigung der Zufuhr des Sauerstoffs, z. B. durch rascheres Schütteln der reagierenden Lösungen, die Geschwindigkeit seiner Aufnahme nicht beliebig erhöht. Diese hat vielmehr einen für das betreffende Ketol und die Alkali-Konzentration der Lösung charakteristischen Grenzwert. Alle im folgenden beschriebenen Versuche wurden unter Bedingungen angestellt, bei denen dieser Grenzwert erreicht war.

Gearbeitet wurde mit einem an anderer Stelle³⁾ beschriebenen Apparat, der die messende Verfolgung der Sauerstoff-Aufnahme bei konstanter Temperatur und konstantem Druck erlaubte. Es zeigte sich, daß diese bei Alkali-Überschuß als Reaktion erster Ordnung verläuft, deren Geschwindigkeit proportional der Alkali-Konzentration steigt³⁾. Macht man die begründete Annahme, daß sich der Dissoziationsgrad des Alkalis im untersuchten Bereich nicht wesentlich ändert, so folgt hieraus, daß die in der Zeit-Einheit umgesetzte Menge des α -Ketols der Konzentration seiner Ionen proportional ist⁵⁾.

Dieses zuletzt genannte Ergebnis läßt die Gleichung A in 1 und 2 teilen:



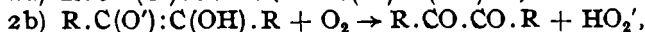
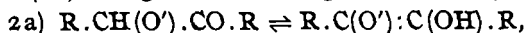
und da nach Manchot⁶⁾ und nach eigenen Untersuchungen die den α -Ketolen isomeren Endiole in alkalischen Lösungen begierig Sauerstoff aufnehmen,

⁴⁾ Eine Entscheidung zwischen ihnen haben wir nicht angestrebt. Siehe aber L. Michaelis, Journ. Amer. chem. Soc. **53**, 2953 [1931].

⁵⁾ A. Weissberger, E. Strasser, H. Mainz u. W. Schwarze, A. **478**, 112 [1930].

⁶⁾ Über freiwillige Oxydation (Leipzig, 1900).

wird 2 weiter in die Enolisierung (2a) und die Reaktion des Enols mit dem Sauerstoff (2b) zerlegt. Enolisierungen sind häufig langsame, mit meßbarer



Geschwindigkeit verlaufende Vorgänge. Wir sehen deshalb, wie sich bestätigen wird mit Recht, in 2a die die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion bestimmende langsamste Phase.

Diese Annahmen lassen nun Auftreten und Verschwinden der oben erwähnten Farben verstehen. Wenn nämlich der Sauerstoff spärlich, d. h. nicht rasch genug zugeführt wird, um alle sich bildenden Endiol-Ionen zu dehydrieren, so setzt sich deren Rest mit bereits entstandenem Diketon zu der farbigen Verbindung von mittlerer Oxydationsstufe um. Ist reichlich Sauerstoff vorhanden, so kommt das Endiol nicht zur Reaktion mit dem Benzil, und die Lösung bleibt farblos.

Die Beobachtung der charakteristischen Autoxydations-Geschwindigkeiten verschiedener α -Ketole veranlaßte zu systematischen Versuchen über die Abhängigkeit der Autoxydations-Geschwindigkeit von der Natur der reagierenden α -Ketole. Die Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse

Tabelle 1.

	$K_{10} \cdot 10^3$	$K_{20} \cdot 10^3$	$K_{30} \cdot 10^{-12}$ ($k \cdot k'$) ^{1,2}	$K_{30} \cdot 10^3$ ber.	$\frac{100 K_{20}}{K_{20}}$ ber.	$q \cdot 10^{-3}$	$\log \alpha$
Butyrolin	0.93	2.1	49	1.9	111	13.4	7.4
p ⁷⁾ -Dimethylamino-benzoin ⁸⁾	2.6	9.7	36	11.7	83	21.6	14.1
p-Dimethylamino-p'-chlor-benzoin	11.1	32	65	22	146	17.4	11.5
p,p'-Diäthoxy-benzoin	15.6	49	74 ⁹⁾	29	169	18.9	12.7
p,p'-Dimethoxy-benzoin	17.4	61	93	29	210	20.6	14.2
p,p'-Diisopropyl-benzoin	38.4	98	26	166	59	15.5	10.5
p,p'-Dimethyl-benzoin	41.7	101	52	86	117	14.5	9.9
m,p,m',p'-Dimethyldioxy-benzoin	42.4	108	48	99	109	15.5	10.6
p'-Methyl-benzoin	54	146	35	182	80	16.5	11.4
p-Methyl-benzoin	66	190	46	182	104	17.5	12.3
Benzoin	97	270	30	392	69	16.8	12.0
m,m'-Dimethoxy-benzoin	108	328	13	1100	30	18.4	13.2
p'-Chlor-benzoin	258	674	41	726	93	15.9	11.6
p-Chlor-benzoin	330	770	47	726	106	13.9	10.3
p,p'-Dichlor-benzoin	668	1500	49	1350	111	13.3	10.2

Tabelle 2.

o-Äthoxy-benzoin	44	114	7.9	632	18	15.6	10.7
o'-Äthoxy-benzoin	88	218	15	632	35	15	10.4
o-Methyl-benzoin	191	433	16	1185	37	13.6	9.7
o'-Methyl-benzoin	50	143	5.3	1185	12	17.3	12.0
o,o'-Diäthoxy-benzoin	3.6	9.8	0.42	1015	1	16.6	10.3
o,o'-Dimethoxy-benzoin	12.4	34	1.7	858	4	16.7	10.9
o,o'-Dichlor-benzoin	510	1250	0.0051	1790000	0.00007	14.7	11.1

⁷⁾ Durch ' wird der an der Carbonylgruppe angreifende Benzolring bezeichnet.

⁸⁾ Konstitution siehe Journ. Amer. chem. Soc. 52, 5198 [1930].

⁹⁾ Ber. mit der Dissoziationskonstante der p-Methoxy-benzoesäure.

dieser Messungen, und zwar neben den Namen der untersuchten Ketole in Spalte 2 die Autoxydations-Geschwindigkeiten bei 10^0 , in Spalte 3 diejenigen bei 20^0 . Der starke Einfluß der Reste an der Ketolgruppe tritt zutage, und die folgenden Spalten lassen erkennen, was ihn beherrscht. Dividiert man nämlich die Autoxydations-Geschwindigkeiten durch die Produkte der Dissoziationskonstanten der Carbonsäuren mit den gleichen Resten an der Carboxylgruppe, so werden Werte erhalten, die nur noch einen geringen systematischen Gang aufweisen⁵⁾. Dieser verschwindet, wie Spalte 4 zeigt, wenn man in den Nenner des Bruches statt der Dissoziationskonstanten selbst deren 1.8^{te} Potenzen setzt. Zur Erörterung dieses Zusammenhanges zwischen Autoxydations-Geschwindigkeiten von α -Ketolen und Dissoziationskonstanten von Säuren ist daran zu erinnern, daß die Oxydation nach dem oben Gesagten die elektrolytische Dissoziation des Ketols voraussetzt, und die Ähnlichkeit der Gruppen $C(:O).OH$ und $C(:O)-C(OH)$ zu vergegenwärtigen.

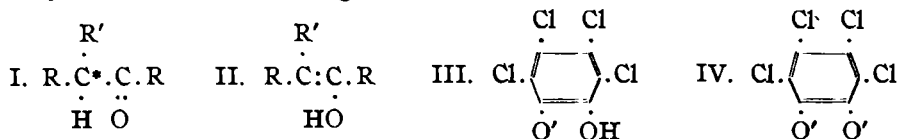
Mit dem Mittelwert der Quotienten der Spalte 4 und den Dissoziationskonstanten der betreffenden Säuren kann man nun nach der Formel $K_{20} = 44 (k.k')^{1.8} \cdot 10^{13}$ die Autoxydations-Geschwindigkeiten der α -Ketole unter bestimmten Temperatur-, Lösungsmittel- und Alkalitäts-Bedingungen berechnen. Die Resultate stehen in den Spalten 5 und 6.

Wir haben bisher nur Derivate des Benzoinis betrachtet, deren Benzolringe in *o*-Stellung zur Ketolgruppe nicht substituiert sind. Die Autoxydation der in *ortho*-Stellung monosubstituierten, vor allem aber die der Di-*o*-derivate verläuft nun langsamer, als unsere Berechnung erwarten läßt. Wir stellen einen *ortho*-Effekt, eine sterische Hinderung, fest, deren Größe (Tabelle 2) mit der Zahl und der Raum-Erfüllung der *o*-ständigen Substituenten steigt. Sie kann, wie die Spalte 6 zeigt, zahlenmäßig angegeben werden, indem man die beobachteten und die aus den Dissoziationskonstanten berechneten Reaktions-Geschwindigkeiten miteinander vergleicht. Das ist bemerkenswert, weil eine Angabe über die Größe der sterischen Hinderung bisher bei Reaktionen in Lösungen nicht möglich war; denn die hindernden Substituenten verändern die Reaktions-Geschwindigkeit nicht nur durch die Verengung des Zuganges zum reagierenden Bezirk der Moleküle, sondern auch durch nicht-mechanische Einflüsse auf die Reaktions-Fähigkeit der anzugreifenden Gruppen. Man hat beide Einflüsse voneinander zu trennen versucht¹⁰⁾, indem man als ein Maß des letzteren die Veränderung der Aktivierungswärme, als ein Maß des mechanischen Einflusses die Veränderung der Aktionskonstanten ansah. Diese Zerlegung kann im Rahmen der Gültigkeit der Gasgesetze und der Zulässigkeit der umfangreichen Vernachlässigungen bei der Berechnung der Aktionskonstanten Aufschlüsse geben. In unserem Falle leistet sie das nicht, und ihre Unempfindlichkeit wird durch die Spalten 7 und 8 anschaulich: Aktivierungswärmen und Aktionskonstanten schwanken bei sterisch gehinderten und ungehinderten α -Ketolen, ohne daß zwischen beiden Gruppen ein Unterschied zu erkennen wäre.

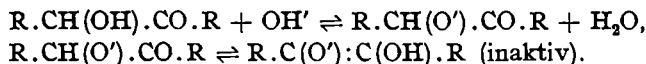
Unser Reaktionsschema der Autoxydation erfährt eine Bestätigung und weitere Verfeinerung durch den Vergleich der Racemisierungs-

¹⁰⁾ s. W. Hückel, B. 61, 1517 [1928].

Geschwindigkeiten einiger optisch aktiver α -Ketole mit ihren Oxydations-Geschwindigkeiten.



Die allgemeine Annahme über die Racemisierung von Verbindungen des Typus I ist, daß sie erfolgt, indem sich jene in die Enole II umlagern. Dabei wird das angekreuzte asymmetrische C-Atom symmetrisch, und bei der rückläufigen Reaktion bilden sich gleiche Mengen der Antipoden. Wir fanden¹¹⁾, daß auch die Racemisierung des *d*-Benzoins in alkalischen Lösungen als Reaktion 1. Ordnung verläuft und ihre Geschwindigkeit proportional der Konzentration des Alkalis steigt. Danach ergibt sich für die Racemisierung der α -Ketole das folgende Schema:



Die Racemisierung soll also über dieselben Zwischenprodukte verlaufen wie die Autoxydation, und wir müssen erwarten, daß die letztere keinesfalls schneller und nur um so viel langsamer vor sich geht als die Racemisierung, wie enolisierte Ionen, ohne mit dem Sauerstoff zu reagieren, der rückläufigen Reaktion, der Ketisierung, verfallen. Tatsächlich erfolgen unter vergleichbaren Bedingungen Racemisierung und Autoxydation beim Benzoin mit derselben¹¹⁾ Geschwindigkeit. Jedes enolisierte Ion verfällt also der Reaktion mit dem Sauerstoff.

Aber auch bei einem Ketol, bei dem wir an der Autoxydation sterische Hinderung feststellten, kommt fast jedes enolisierte Ion zur Umsetzung mit dem Sauerstoff. Versuche an den optisch aktiven *o,o'*-Diäthoxybenzoinen¹²⁾, deren Autoxydations-Geschwindigkeit nur 1% der aus der Dissoziationskonstante des Salicylsäure-äthyläthers errechneten beträgt, ergaben, daß auch die Racemierungs-Geschwindigkeiten so niedrig wie die Oxydations-Geschwindigkeiten sind. Die sterische Hinderung bei der Autoxydation des *o,o'*-Diäthoxybenzoin wird also nicht durch die Erschwerung des Sauerstoff-Zutritts zur reagierenden Gruppe beherrscht, sondern sie erfolgt in einer früheren Phase der Reaktion, bei der Ionisation oder der Enolisierung. Direkte Bestimmungen der Dissoziationskonstanten der α -Ketole werden, wenn sie sich trotz beträchtlicher Schwierigkeiten genügend exakt durchführen lassen, zwischen diesen beiden Phasen entscheiden. Ich halte es für wahrscheinlich, daß die Hinderung bei der Ionisation eintritt und diese nicht als einfache Abspaltung des H' -Ions, sondern unter Herantreten eines OH' -Ions an die Oxygruppe (Gleich. 1) verläuft. Da die sterische Hinderung beim *o,o'*-Dichlorbenzoin noch wesentlich größer ist als beim *o,o'*-Diäthoxybenzoin, versuchen wir ferner, die optischen Antipoden des ersteren zu gewinnen, um ihre Racemierungs-Geschwindigkeit zu messen. Schließlich erweitern wir die Reihe der substituierten Benzoinen um solche, die die Substituenten in *meta*-Stellung tragen.

¹¹⁾ A. Weissberger, A. Dörken u. W. Schwarze, B. 64, 1200 [1931].

¹²⁾ A. Weissberger u. E. Dym (erscheint demnächst).

Es wurde bisher nicht davon gesprochen, ob es das einfach $-R.CH(O'):C(OH).R-$ oder das doppelt geladene Endiol-Ion $-R.C(O'):C(O').R-$ ist, das mit dem Sauerstoff reagiert. Das letztere entsteht, wenn der das hydroxylierte C-Atom verlassende Wasserstoff sich nicht an den Carbonyl-Sauerstoff anlagert, sondern nach der Abspaltung nur eine Umordnung des Elektronen-Gebäudes des Anions folgt. Die Autoxydation des doppelt geladenen Ions bestünde dann in einer Des-elektronisierung, in der Abgabe zweier Elektronen an das Sauerstoff-Molekül, das mit ihnen unter Vervollständigung seiner Achterschalen das Peroxyd-Ion bildet. Die Analogie der Dehydrierung mit Sauerstoff als Acceptor zur Oxydation mit Metall-Ionen wäre dann vollkommen. Es darf hier erwähnt werden, daß die Oxydation der α -Ketole mit Fehlingscher Lösung denselben Gesetzmäßigkeiten gehorcht und praktisch mit derselben Geschwindigkeit verläuft, wie die Autoxydation¹³⁾.

Eine Stütze für die Auffassung, daß das doppelt geladene Ion zur Reaktion mit dem Sauerstoff gelangt, kommt aber von anderer Seite: Tetrachlor-brenzcatechin läßt sich als einbasische Säure titrieren¹⁴⁾. Seine neutralen Lösungen, die also ein Äquival. Alkali auf ein Mol Catechin und das letztere als einfach geladene Anionen III enthalten, sind aber nach demnächst zu veröffentlichenden Versuchen dem Luft-Sauerstoff gegenüber beständig und werden erst, wenn mehr Alkali zugegeben wird, angegriffen. Das dem einfach geladenen Endiol-Ion analoge Ion ist also stabil, und eine Oxydation tritt erst bei den Ionen IV ein, die dem doppelt geladenen Endiol-Ion analog gebaut sind. Die Annahme, daß auch die Dehydrierung der α -Ketole letzten Endes als Des-elektronisierung der doppelt geladenen Ionen vor sich geht, ist danach nicht mehr nur spekulativ. Um ein Mißverständnis zu vermeiden, sei aber betont, daß die bisherigen Versuche über den Mechanismus dieser letzten Phase der Reaktion noch keine weitere Aussage erlauben, als daß er, verglichen mit der Enolisierung, sehr schnell verläuft.

Die Wirkung des Alkalis als Katalysator unserer Reaktionen beruht also auf der Bildung von Ionen, die sich von dem Endprodukt der Sauerstoff-Einwirkung nur durch zwei negative Ladungen unterscheiden. Die Frage erscheint deshalb berechtigt, ob die Katalysatoren mancher biologisch wichtigen Dehydrierungen nicht eine ähnliche Funktion ausüben und, sei es aus den Substraten direkt, sei es aus Verbindungen der von uns untersuchten Typen¹⁵⁾, die dann mit den eigentlichen Substraten reagieren, derartige Ionen bilden.

¹³⁾ A. Weissberger, W. Schwarze u. H. Mainz, A. 481, 68 [1930]. Auch Methylenblau und ähnliche Stoffe können als Wasserstoff-Acceptoren dienen.

¹⁴⁾ R. Willstätter u. H. E. Müller, B. 44, 2182 [1911].

¹⁵⁾ Es ist hier auch an die Hexuronsäure (Vitamin C) von A. Szent-Györgyi zu denken, deren reduzierende Eigenschaften als die — vielleicht infolge von Lacton-Bildung komplizierten — eines α -Ketols zu verstehen sind.