

### 193. Volker Franzen: Basische Thiole als Katalysatoren der intramolekularen Cannizzaro-Reaktion

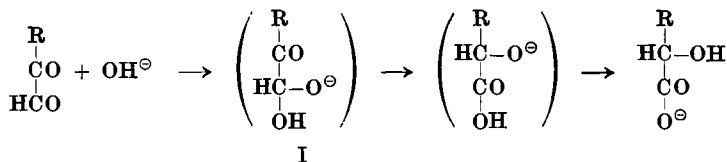
[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,  
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 25. Mai 1955)

$\alpha$ -Keto-aldehyde disproportionieren auf Zusatz von *N*-Dialkyl-cysteaminen,  $R_2N-CH_2-CH_2-SH$ , zu  $\alpha$ -Oxysäuren. In alkoholischen Lösungen entstehen die entsprechenden Ester der  $\alpha$ -Oxysäuren. Das *N*-Dialkyl-cysteamin wird während der Reaktion nicht verbraucht, es wirkt lediglich als Katalysator. Die *N*-Dialkyl-cysteamine werden mit der von E. Racker beschriebenen Glyoxalase I verglichen. Führt man die Reaktion in schwerem Wasser durch, so enthält die gebildete Mandelsäure kein an Kohlenstoff gebundenes Deuterium.

Bei  $\alpha$ -Keto-aldehyden erfolgt in Gegenwart von Alkali leicht eine intramolekulare Cannizzaro-Reaktion, die zu  $\alpha$ -Oxysäuren führt<sup>1)</sup>. Kinetische Messungen von E. R. Alexander<sup>2)</sup> haben ergeben, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Umwandlung von Phenylglyoxal in Mandelsäure dem Produkt der Konzentrationen von Phenylglyoxal und der OH-Ionen proportional ist. Bei der intra-molekularen Cannizzaro-Reaktion ist die Anordnung der Reaktionspartner im Komplex, wie sie nach E. Pfeil<sup>3)</sup> für die inter-molekulare Cannizzaro-Reaktion erforderlich ist, nicht notwendig. Führt man die Disproportionierung von  $\alpha$ -Keto-aldehyden in schwerem Wasser durch, so erhalten nach W. v. E. Doering, T. Taylor und E. Schoenewaldt<sup>4)</sup> die Reaktionsprodukte kein an Kohlenstoff gebundenes Deuterium. Die intramolekulare Wanderung des Wasserstoffs erfolgt als Hydrid-Ion ( $H^\ominus$ ).

Durch die Anlagerung des OH-Ions an die Aldehydgruppe des  $\alpha$ -Keto-aldehyds bildet sich der Zwischenzustand I aus. Die negative Ladung am Sauerstoff ermöglicht eine Abtrennung des Wasserstoffs der Aldehydgruppe als Hydrid-Ion, das sich dann an das positiv polarisierte C-Atom der benachbarten Ketogruppe lagert. Durch diese Hydrid-Ionen-Verschiebung ist die Aldehydgruppe zur Carboxygruppe oxydiert, die Ketogruppe zum Alkoholat-Anion reduziert worden.



Eine Aktivierung, die zur Abspaltung des Aldehyd-H-Atoms als Hydrid-Ion führen kann, müßte für den Reaktionsablauf der intramolekularen Cannizzaro-Reaktion genügen. Durch Verbindungen, die erstens die Aldehydgruppe in ein Halbacetal bzw. Halbmercaptal überführen, zweitens durch

<sup>1)</sup> H. v. Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 2904 [1887].

<sup>2)</sup> J. Amer. chem. Soc. **70**, 2592 [1948].

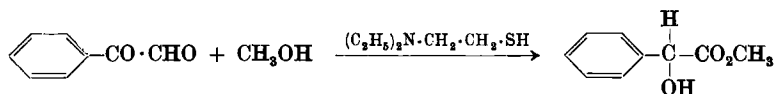
<sup>3)</sup> Chem. Ber. **84**, 229 [1951].

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. **70**, 455 [1948].

die Anwesenheit einer basischen Gruppe die Dissoziation eines Protons von der OH-Gruppe des Halbacetals bzw. Halbmercaptals erleichtern, sollte sich eine solche Aktivierung erreichen lassen. Es könnte sich dann ein ähnlicher Zwischenzustand ausbilden, wie bei der durch OH-Ionen ausgelösten Cannizzaro-Reaktion durch die Addition des OH-Ions an die Aldehydgruppe.

*N*-Dialkyl-cysteamine erfüllen die beiden eben gestellten Forderungen. Mercaptane reagieren nach E. Baumann<sup>5)</sup> sowie E. Fromm und F. Erfurt<sup>6)</sup> mit Aldehyden in neutralem Medium sehr leicht unter Bildung von Halbmercaptalen. Die Addition von *N*-Dialkyl-cysteamin an einen  $\alpha$ -Ketoaldehyd führt analog zu einem Halbmercaptal mit einer benachbarten Carbonylgruppe; die gleichzeitig im Molekül vorhandene tertiäre Aminogruppe kann die Abtrennung des H-Atoms der OH-Gruppe des Halbmercaptals als Proton erleichtern.

Gibt man zu einer Lösung von Phenylglyoxal in Methanol die berechnete Menge *N*-Diäthyl-cysteamin und läßt 6 Std. bei 20° stehen, so erhält man beim Aufarbeiten neben dem eingesetzten *N*-Diäthyl-cysteamin eine Fraktion vom Sdp.<sub>14</sub> 134°, die als Mandelsäure-methylester identifiziert werden kann. Das Phenylglyoxal ist vollständig verschwunden.



Die zunächst farblose Lösung des Phenylglyoxals färbt sich bei Zugabe des *N*-Dialkyl-cysteamins schwach gelb. Gleichzeitig tritt eine geringe Erwärmung auf. Die Farbe verblaßt nach einiger Zeit weitgehend, aus dem Reaktionsansatz läßt sich dann der Mandelsäure-methylester isolieren. Die Disproportionierung des Phenylglyoxals kann nicht etwa durch die Basizität des tertiären Amins allein hervorgerufen worden sein, da sich bei Zusatz von Triäthylamin zur methanolischen Lösung von Phenylglyoxal keine Mandelsäure oder Mandelsäure-methylester bildet, sondern das Phenylglyoxal unverändert zurückgewonnen wird. Die gleichzeitige Anwesenheit einer SH-Gruppe ist für das Eintreten der Reaktion unbedingt notwendig. In Gegenwart des Thio-methyläthers des *N*-Dipropyl-cysteamins tritt keine Disproportionierung ein, das Phenylglyoxal bleibt unverändert. Ferner beobachtet man keine Reaktion, wenn man an Stelle des *N*-Dipropyl-cysteamins dessen Jodmethylester nimmt.

Die Umwandlung des Phenylglyoxals zu Mandelsäure-methylester gelingt also nur, wenn gleichzeitig eine freie SH-Gruppe und eine tertiäre Aminogruppe vorhanden sind. Es ist nicht unbedingt notwendig, daß beide funktionellen Gruppen im selben Molekül vereinigt sind, ein Gemisch von Äthylmercaptan mit Di- oder Triäthylamin wirkt gleichartig wie ein *N*-Dialkyl-cysteamin. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist allerdings geringer.

<sup>5)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 258, 883 [1885].

<sup>6)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 3808 [1909].

Führt man die Reaktion anstatt in Methanol in Äthanol durch, so entsteht aus Phenylglyoxal Mandelsäure-äthylester, in *n*-Butanol der entsprechende *n*-Butylester. Die Umsetzung in Äthylmercaptan ergibt den Äthylester der Monothiomandelsäure. Die Disproportionierung des Phenylglyoxals in Gegenwart von *N*-Dialkyl-cysteaminen läßt sich auch in wässriger Lösung bei  $p_H$  7,5 erreichen, es entsteht dann Mandelsäure. Die Umsetzung in Wasser gelingt jedoch nur mit solchen *N*-Dialkyl-cysteamin-Derivaten glatt, die selbst wasserlöslich sind.

Die intramolekulare Cannizzaro-Reaktion in Gegenwart von *N*-Dialkyl-cysteaminen ist nicht auf das Phenylglyoxal beschränkt. Aus Methylglyoxal entsteht in *n*-Butanol durch Zusatz von *N*-Diäthyl-cysteamin Milchsäure-butylester.

Gibt man das *N*-Dialkyl-cysteamin zu einer auf 0° gekühlten Lösung von Phenylglyoxal in Methanol, so fällt eine weiße, kristalline Verbindung aus, die nach der Analyse aus 1 Mol. Phenylglyoxal und 1 Mol. Dialkyl-cysteamin besteht. Sie enthält keine freie SH-Gruppe. Bei der sauren Hydrolyse der frisch dargestellten Verbindung entsteht wieder Phenylglyoxal. In Alkoholen löst sich die Verbindung in der Wärme sehr leicht. Nach einigem Stehen hat sie sich dann vollständig in den Mandelsäure-ester der entsprechenden Alkohole umgewandelt. Die Additionsverbindung aus Phenylglyoxal und *N*-[ $\beta$ -Mercapto-äthyl]-morpholin löst sich langsam auch in Wasser unter Bildung von Mandelsäure. Damit ist bewiesen, daß diese Additionsverbindungen aus 1 Mol.  $\alpha$ -Keto-aldehyd und 1 Mol. SH-Verbindung Zwischenprodukte der intramolekularen Cannizzaro-Reaktion darstellen. Es sind Halbmercaptale, die sich zu Thio-estern von  $\alpha$ -Oxy-carbonsäuren umlagern können.

M. Schubert<sup>7)</sup> hat die Reaktion von Methyl- und Phenylglyoxal mit Thioisäuren studiert und in vielen Fällen einfache 1:1 Additionsverbindungen erhalten. Die Bildung von Halbmercaptalen bei  $\alpha$ -Dicarbonylverbindungen haben auch A. Schönberg und O. Schütz<sup>8)</sup> beschrieben. Allen diesen Verbindungen ist gemeinsam, daß sie sich einerseits sehr leicht bilden, andererseits aber schon beim schwachen Erwärmen wieder dissoziieren.

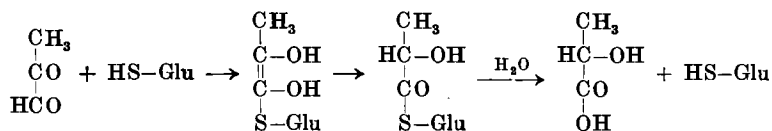
Während bei der durch OH-Ionen ausgelösten Cannizzaro-Reaktion das Alkali im Verlauf der Reaktion durch die gebildete Säure verbraucht wird, geht bei der durch *N*-Dialkyl-cysteamin hervorgerufenen intramolekularen Cannizzaro-Reaktion das Thiolamin nicht in den Brutto-Umsatz mit ein. Das *N*-Dialkyl-cysteamin wird am Ende der Reaktion wieder in Freiheit gesetzt und läßt sich unverändert zurückgewinnen. Im Gegensatz zum Metallhydroxyd bei der normalen Cannizzaro-Reaktion greift das *N*-Dialkyl-cysteamin nur als Katalysator in die Reaktion ein. In der Tat läßt sich die Disproportionierung des Phenylglyoxals zum Mandelsäure-methylester schon durch katalytische Mengen von *N*-Dialkyl-cysteamin hervorrufen. Ein Zusatz von 0.05 Mol *N*-Diäthyl-cysteamin zu 1 Mol Phenylglyoxal reicht zur vollständigen Umlagerung aus.

<sup>7)</sup> J. biol. Chemistry **111**, 671 [1935].

<sup>8)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 2344 [1927].

Die inter-molekulare Cannizzaro-Reaktion wird nicht katalysiert: Benzaldehyd geht auf Zusatz von *N*-Dialkyl-cysteaminen nicht in Benzoesäure + Benzylalkohol über. Die sehr geringe Basizität der *N*-Dialkyl-cysteamine und ihre äußerst geringe Neigung zur Autoxydation sind im Zusammenhang mit ihrer katalytischen Wirkung zu beachten.

Intra-molekulare Disproportionierungen im Sinne der Cannizzaro-Reaktion finden auch in der lebenden Zelle statt. C. Neuberg<sup>9)</sup>, H. Dakin und H. Dudley<sup>10)</sup> haben die unter der Wirkung des Enzyms Glyoxalase verlaufende Umwandlung von Methylglyoxal in Milchsäure entdeckt. Als Co-enzym der Glyoxalase wurde von K. Lohmann<sup>11)</sup> das Glutathion aufgefunden. Nach E. Racker<sup>12)</sup> besteht die Glyoxalase jedoch aus zwei Enzymen. Glyoxalase I katalysiert die Vereinigung des Methylglyoxals mit Glutathion. Glyoxalase II bewirkt die enzymatische Spaltung von *S*-Lactoyl-glutathion zu Milchsäure und Glutathion. Die eigentliche Umwandlung des Additionsproduktes aus 1 Mol. Keto-aldehyd und 1 Mol. Glutathion in *S*-Lactoyl-glutathion erfolgt nach E. Racker nichtenzymatisch. Der Reaktionsverlauf soll folgender sein:



Glu = SH-freier Rest des Glutathions

Primär bildet das Glutathion mit dem Methylglyoxal ein Halbmercaptal, über die Enolform tritt die Wasserstoffverschiebung ein, es entsteht das *S*-Lactoyl-glutathion.

Die enzymatische Cannizzaro-Reaktion und die durch *N*-Dialkyl-cysteamin bewirkte Disproportionierung der  $\alpha$ -Keto-aldehyde sind sich in vielen Punkten sehr ähnlich. Bei beiden Reaktionen genügt eine katalytische Menge einer freien SH-Verbindung für den Reaktionsablauf. In beiden Fällen entsteht primär ein Halbmercaptal, aus dem durch intramolekulare Wasserstoffverschiebung ein Thio-ester einer  $\alpha$ -Oxy-carbonsäure entsteht. Übereinstimmend ist auch die große Reaktionsgeschwindigkeit bei Zimmertemperatur. Die Bildung des ersten Additionsproduktes aus  $\alpha$ -Keto-aldehyd und *N*-Dialkyl-cysteamin erfolgt fast momentan. Die weitere Umsetzung hängt stark von der Konstitution des Katalysators ab. Die katalytische Wirksamkeit wurde bisher bei Diäthyl-, Dipropyl-, Diisobutyl-cysteamin, *N*- $\beta$ -[Mercapto-äthyl]-morpholin und *N*- $\beta$ -[Mercapto-äthyl]-piperidin festgestellt. In einigen Fällen war der Gesamtumsatz von  $\frac{1}{10}$  Mol Phenylglyoxal innerhalb von 20 Min. beendet. Die bisher höchste Wechselzahl 6.7 Mol Phenylglyoxal/Mol Dialkyl-cysteamin/Min. bei 20° in Methanol wurde beim *N*- $\beta$ -[Mercapto-äthyl]-piperidin gefunden. In Anwesenheit von Diäthyl-cysteamin verläuft die Reaktion etwa 10mal langsamer (Wechselzahl etwa 0.7). Für die Glyoxalase I ist von E. Racker<sup>12)</sup> eine

Biochem. Z. 49, 502 [1913].

Biochem. Z. 254, 332 [1932].

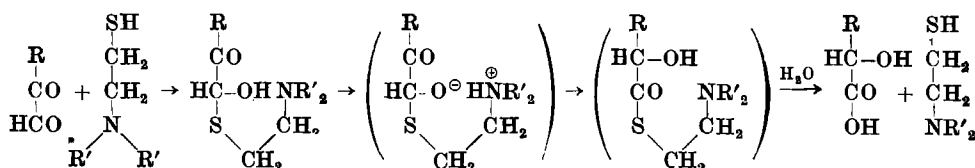
<sup>10)</sup> J. biol. Chemistry 14, 155, 423 [1913].

<sup>12)</sup> J. biol. Chemistry 190, 685 [1951].

Wechselzahl von 35000 festgestellt worden. Die katalytische Cannizzaro-Reaktion erfordert kein basisches Medium, sie verläuft glatt bei  $p_H$  7.2–7.5. Cystein zeigt keine katalytische Wirkung. Dieses steht in guter Übereinstimmung mit der Feststellung von K. Lohmann<sup>11)</sup>, wonach das Glutathion der Glyoxalase nicht durch Cystein ersetzt werden kann.

Bei der katalytischen Cannizzaro-Reaktion in Gegenwart von Thiol-aminen bildet sich in einer Nebenreaktion aus dem Phenylglyoxal etwas  $\omega$ -Oxy-acetophenon. Die Menge des gebildeten  $\omega$ -Oxy-acetophenons hängt von der Menge und der Konstitution des zugesetzten *N*-Dialkyl-cysteamins ab.

Nimmt man die Disproportionierung von Phenylglyoxal in schwerem Wasser als Lösungsmittel vor, so enthält die gebildete Mandelsäure kein an Kohlenstoff gebundenes Deuterium. Dies ergibt sich einwandfrei aus der Verbrennung und dem Infrarotspektrum der erhaltenen Mandelsäure. Die Wanderung des Wasserstoffs bei der katalytischen Cannizzaro-Reaktion muß demnach als Hydrid-Ion erfolgt sein. Damit liegt der durch *N*-Dialkyl-cysteamin katalysierten Cannizzaro-Reaktion der gleiche Reaktionsmechanismus zu Grunde wie der Disproportionierung in Gegenwart von Alkali.



Die Annahme einer Wasserstoffverschiebung über die Enolform ist damit ausgeschlossen. Eine solche Annahme erscheint auch nach den Untersuchungen von G. Schwarzenbach und Ch. Wittwer<sup>13)</sup>, nach denen aliphatische Ketone fast nicht enolisiert sind, wenig wahrscheinlich. In dem aus Glutathion und Methylglyoxal gebildeten Halbmercaptal kann sich leicht das Wasserstoffatom der OH-Gruppe als Proton abspalten, so daß ein ähnlicher Zwischenzustand wie bei der durch *N*-Dialkyl-cysteamin katalysierten Disproportionierung erreicht wird, der die Verschiebung des Wasserstoffs als Hydrid-Ion ermöglicht.

Hrn. Prof. Dr. R. Kuhn danke ich herzlich für viele wertvolle Ratschläge bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

Umsetzung von Phenylglyoxal zu Mandelsäure-methylester: 15 g frisch destilliertes Phenylglyoxal werden in 100 cm Methanol gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre gibt man 15 g *N*-Diäthyl-cysteamin<sup>14)</sup> hinzu. Die Lösung erwärmt sich und färbt sich gelb. Nach 12 Stdn. wird das Methanol i. Vak. abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Durch Ausschütteln mit 2 *n* HCl wird das *N*-Diäthyl-cysteamin aus dem Äther entfernt. Die getrocknete Ätherlösung wird an einer kleinen

<sup>13)</sup> Helv. chim. Acta **30**, 669 [1947].

<sup>14)</sup> Dargestellt nach F. Albertson u. R. Clinton, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1222 [1945].

Füllkörperkolonne fraktioniert destilliert. Bei Sdp.<sub>14</sub> 134–135° geht Mandelsäure-methylester über, der in der Vorlage erstarrt. Schmp. 57°; Ausb. 14.1 g (85% d. Th.).

$C_9H_{10}O_3$  (166.2) Ber. C 65.05 H 6.07 Gef. C 64.93 H 5.99

Anschließend geht bei 138–140°/14 Torr eine Substanz über, die in der Vorlage kristallisiert; Schmp. 87°. Sie reduziert Fehlingsche Lösung stark und liefert beim Kochen mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin das Osazon des Phenylglyoxals; Schmp. 296°.

$C_8H_8O_2$  (136.1) Ber. C 70.60 H 5.88 Gef. C 70.83 H 6.00

Umsetzung von Phenylglyoxal zu Mandelsäure-äthylester: 15 g frisch destilliertes Phenylglyoxal werden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst. Zur farblosen Lösung gibt man unter Stickstoff 15 g *N*-Diäthyl-cysteamin. Nach Selbsterwärmung färbt sich die Lösung gelb. Nach 12 Stdn. wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Durch Ausschütteln mit 2 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das *N*-Diäthyl-cysteamin abgetrennt. Fraktionierte Destillation in einer Füllkörperkolonne ergibt zuerst bei Sdp.<sub>14</sub> 140° etwas Oxyacetophenon, dann bei Sdp.<sub>14</sub> 144° Mandelsäure-äthylester. Ausb. 11.8 g; Schmp. 29°.

$C_{10}H_{12}O_3$  (180.2) Ber. C 66.65 H 6.72 Gef. C 66.87 H 6.93

Umsetzung von Phenylglyoxal zu Mandelsäure-butylester: 15 g frisch destilliertes Phenylglyoxal werden in 100 ccm *n*-Butanol gelöst und wie in den vorhergehend beschriebenen Versuchen mit 15 g *N*-Diäthyl-cysteamin umgesetzt. Beim Aufarbeiten geht bei Sdp.<sub>1.5</sub> 113° Mandelsäure-butylester als farblose Flüssigkeit über.

$C_{12}H_{16}O_3$  (208.3) Ber. C 69.20 H 7.75 Gef. C 69.06 H 7.48

Umsetzung von Phenylglyoxal zu Mandelsäure: 15 g Phenylglyoxal-hydrat werden in 250 ccm Wasser gelöst und unter Stickstoff 10 ccm *N*-[β-Mercapto-äthyl]-morpholin zugegeben. Fast augenblicklich entsteht eine weiße Trübung, die bald zu weißen Kristallen erstarrt. Im Verlaufe von 24 Stdn. verschwindet der Niederschlag wieder. Die wäbr. Lösung wird i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bis zur sauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgezogen. Nach Abdampfen des Äthers kristallisiert der Rückstand. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther schmelzen die Kristalle bei 120°.

$C_8H_8O_3$  (152.1) Ber. C 63.10 H 5.30 Gef. C 63.05 H 5.28

Umsetzung von Methylglyoxal zu Milchsäure-butylester: 15 g frisch destilliertes Methylglyoxal werden in 150 ccm *n*-Butanol gelöst. Die Lösung wird unter Stickstoff mit 10 g *N*-Diäthyl-cysteamin versetzt. Es tritt eine rötliche Trübung auf, die langsam wieder verschwindet. Das Lösungsmittel wird nach 24 Stdn. i. Vak. abgezogen und der Rückstand in Äther aufgenommen. Durch Ausschütteln mit 2 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das *N*-Diäthyl-cysteamin entfernt. Bei der fraktionierten Destillation geht bei Sdp.<sub>13</sub> 83° eine ganz schwach gelb gefärbte Flüssigkeit über. Ausb. 8.7 g.

$C_7H_{14}O_3$  (146.2) Ber. C 57.50 H 9.65 Gef. C 57.27 H 9.77

Umsetzung von Phenylglyoxal zu Monothiomandelsäure-äthylester: 12 g frisch destilliertes Phenylglyoxal werden zu einer Lösung von 20 ccm Diäthylamin in 100 ccm gereinigtem Dioxan gegeben. Es tritt eine starke Temperaturerhöhung ein. Anschließend werden unter Stickstoff 15 ccm Äthylmercaptan zugegeben. Die Lösung färbt sich langsam rotbraun. Nach 12 Stdn. wird das Äthylmercaptan i. Vak. entfernt und das Dioxan weitgehend abdestilliert. Den Rückstand nimmt man in Äther auf und schüttelt mit 2 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durch. Die Ätherlösung wird nach dem Trocknen fraktioniert. Bei Sdp.<sub>0.5</sub> 125–126° geht ein farbloses Destillat über, das ganz schwach nach Mercaptan riecht.

$C_{10}H_{12}O_2S$  (196.2) Ber. C 61.21 H 6.21 S 16.32 Gef. C 61.20 H 6.21 S 16.77

Beim Eintragen in konz. Ammoniak tritt starker Geruch nach Mercaptan auf. Es bildet sich Mandelsäure-amid vom Schmp. 132° (aus Methanol/Wasser).

$C_8H_9O_2N$  (151.2) Ber. C 63.56 H 6.01 Gef. C 63.76 H 6.06

Isolierung der Additionsverbindung von Phenylglyoxal und *N*-[ $\beta$ -Mercapto-äthyl]-piperidin: 6 ccm frisch destilliertes Phenylglyoxal werden in 50 ccm Methanol gelöst und die Lösung mit Eis gekühlt. Unter Umschütteln werden dann 6 ccm *N*-[ $\beta$ -Mercapto-äthyl]-piperidin zugetropft. Die Lösung färbt sich gelb, sehr bald beginnt eine Substanz in weißen Prismen auszukristallisieren. Unlöslich in Wasser, wenig löslich in Methanol in der Kälte; Schmp. 92°.

$C_{15}H_{21}O_2NS$  (279.3) Ber. C 64.49 H 7.58 N 5.01 Gef. C 64.44 H 7.67 N 4.95

Katalytische Umsetzung von Phenylglyoxal zu Mandelsäure-methylester: 13.4 g frisch destilliertes Phenylglyoxal werden in 100 ccm Methanol gelöst. Unter Stickstoff gibt man 0.75 ccm *N*-Diäthyl-cysteamin hinzu. Die Lösung färbt sich langsam gelb. Nach 12 Std. wird das Methanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand in Äther aufgenommen. Durch Ausschütteln mit 2*n*H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> werden basische Substanzen entfernt. Bei der fraktionierten Destillation erhält man Mandelsäure-methylester, Sdp.<sub>12</sub> 130–132°. Ausb. 11.9 g.

$C_9H_{10}O_3$  (166.2) Ber. C 65.05 H 6.07 Gef. C 64.89 H 5.88

Umsetzung von Phenylglyoxal zu Mandelsäure in schwerem Wasser: 1 g Phenylglyoxal-hydrat wird in 15 ccm Wasser mit einem Gehalt an D<sub>2</sub>O von 90% gelöst. 1 g *N*-[ $\beta$ -Mercapto-äthyl]-morpholin wird unter Stickstoff zugegeben. Nach 24 Std. hat sich am Boden des Kolbens eine geringe Menge eines Öles abgesetzt. Der anfänglich entstandene Niederschlag ist verschwunden. Das Wasser wird i. Vak. in eine Kältefalle kondensiert und der Rückstand mit 2*n*H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Die Mandelsäure wird ausgeäthert und nach dem Verdampfen des Äthers aus Essigester umkristallisiert; Schmp. 119°.

$C_9H_9O_3$  (152.1) Ber. C 63.20 H 5.30 Gef. C 63.47 H 5.22

Die Mandelsäure enthält kein Deuterium; im Infrarotspektrum tritt keine C–D-Bande auf.

#### 194. Rudolf Grewe, Arthur Bokranz und Hans-Werner Herberg: Asymmetrische Cycloheptan-Derivate

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Kiel]

(Eingegangen am 26. Mai 1955)

Die primäre Oxygruppe des Chinaalkohols läßt sich über den Tosylester gegen eine primäre Aminogruppe austauschen. Das gebildete Chino-methylamin (X) gibt mit Salpetriger Säure unter Ringerweiterung das optisch aktive 3.4.5-Trioxo-cycloheptanon XII bzw. XIII.

Aliphatische Verbindungen mit sieben Kohlenstoffatomen haben als optisch aktive Zwischenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels eine gewisse Bedeutung gewonnen. Auch der 7 gliedrige Kohlenstoffring ist in vielen Naturstoffen gefunden worden. Optisch aktive Cycloheptan-Derivate, die zwischen beiden Stoffklassen stehen würden, sind bisher nicht bekannt. Ihre Synthese ist möglich, wenn man den 6-Ring der Chinasäure erweitert und gleichzeitig dafür sorgt, daß die optische Aktivität der Ausgangsverbindung nicht verloren geht.

Die üblichen Methoden der Ringerweiterung lassen sich bei den empfindlichen Derivaten der Chinasäure nicht ohne weiteres anwenden; auch der Verlauf der Reaktion ist oft wenig einheitlich, so daß man mit großen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung rechnen muß. Wir haben uns deshalb einem Ver-