

Reaktionen mit Kaliumsuperoxid 3 [1]

Über den Mechanismus der Ketonspaltung durch KO_2

Reactions with Potassium Superoxide 3 [1]

On the Mechanism of the Cleavage of Ketones by KO_2

Manfred Lissel

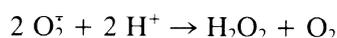
Fakultät für Chemie, Universität Bielefeld, Universitätsstraße 25, D-4800 Bielefeld 1

Z. Naturforsch. **42b**, 12–14 (1987); eingegangen am 4. August/24. September 1986

Superoxide, Potassium Superoxide, Ketones

Some experiments on the mechanism of the oxidative cleavage of ketones are presented. The results show that the general mechanism of base catalysed autoxidation is operating.

Das Sauerstoff-Radikal-Anion O_2^- (Superoxid oder Hyperoxid) ist ein Reduktionsprodukt des molekularen Sauerstoffs und ein Schwerpunkt der biochemischen Forschung seit McCord und Fridovich [2, 3] fanden, daß in allen aerobischen Organismen ein Enzym vorhanden ist, dessen Aufgabe die Disproportionierung des Hyperoxids ist:

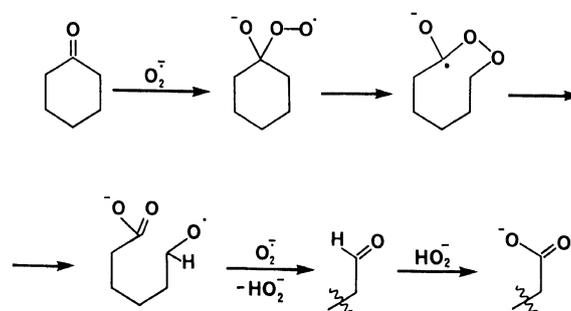


Hieraus wird der Schluß gezogen [4], daß das Sauerstoff-Radikal-Anion cytotoxisch ist: es wird in Zusammenhang gebracht mit der Sauerstoff-Toxizität, Entzündungsprozessen, Krebs und der Zellschädigung durch radioaktive Strahlung [5]. Die Schule um J. A. Fee sieht die Hauptaufgabe des Enzyms im Metallstoffwechsel und daher keine Bedeutung des O_2^- für die Sauerstoff-Toxizität [6]. Ein Weg zwischen den Standpunkten zu entscheiden, ist die Untersuchung der Reaktivität des Hyperoxids gegenüber biologisch wichtigen organischen Verbindungen.

Über die Reaktion von Kaliumhyperoxid mit Carbonylverbindungen sind mehrere Arbeiten publiziert. So die von uns gefundene oxidative Spaltung von Ketonen zu Carbonsäuren [7], die Hydrolyse von Estern [8] und die Bildung von Diacylperoxiden aus Säurechloriden [9]. Die oxidative Spaltung von Ketonen ist mechanistisch unklar: hier sollte eine Klärung dieser auch biologisch wichtigen Reaktion erfolgen.

Mechanistische Studien

In den Reaktionen des Hyperoxids mit Estern und Säurechloriden wird als einleitender Schritt die nukleophile Addition des Hyperoxids an die Carbonylgruppe postuliert. Für die zu untersuchende Ketonspaltung diene daher zunächst der folgende Mechanismus als Arbeitshypothese:



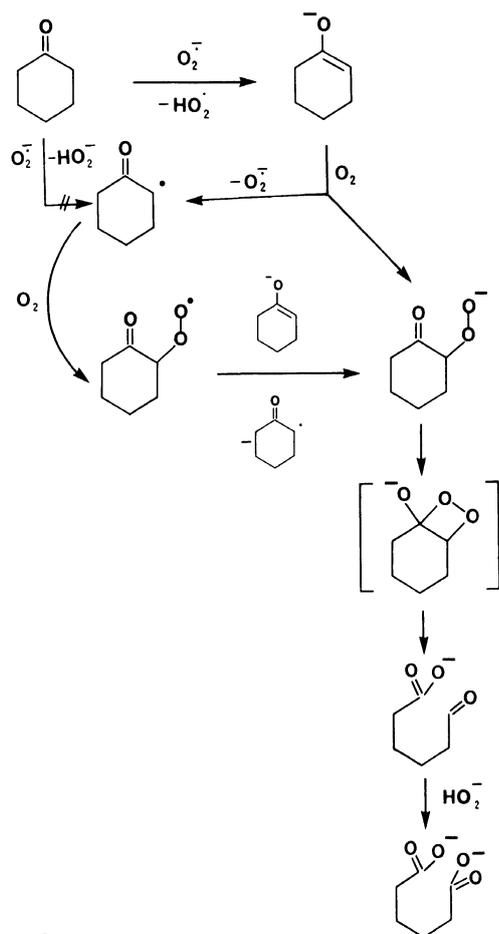
Schema 1.

Als Alternative zu diesem Mechanismus ist ein einleitender Angriff an der α -Position des Ketons möglich. Durch Abstraktion eines H-Atoms oder eines Protons kann eine Autoxidation bzw. basenkatalysierte Autoxidation stattfinden.

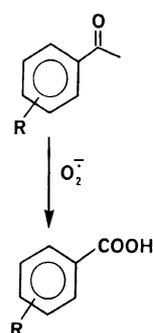
Zur experimentellen Überprüfung dieser Arbeitshypothesen haben wir die Oxidation der substituierten Acetophenone **1a–j** untersucht.

Zur Bestimmung der relativen Reaktionsgeschwindigkeit wurden die Acetophenone **1a–j** in

* Sonderdruckanforderungen an Dr. Manfred Lissel.



Schema 2.



- | | |
|----------|----------------------------|
| 1 | R |
| a | H |
| b | <i>p</i> -CH ₃ |
| c | <i>m</i> -CH ₃ |
| d | <i>p</i> -OCH ₃ |
| e | <i>m</i> -OCH ₃ |
| f | <i>p</i> -Cl |
| g | <i>p</i> -Br |
| h | <i>m</i> -Br |
| i | <i>p</i> -NO ₂ |
| j | <i>m</i> -NO ₂ |

Schema 3.

Paaren unter pseudo-1. Ordnung-Bedingung mit Kaliumhyperoxid zur Reaktion gebracht. Korrelation der relativen Reaktionsgeschwindigkeit mit den Substituentenkonstanten nach Hammett ergab Kurve A in Diagramm 1:

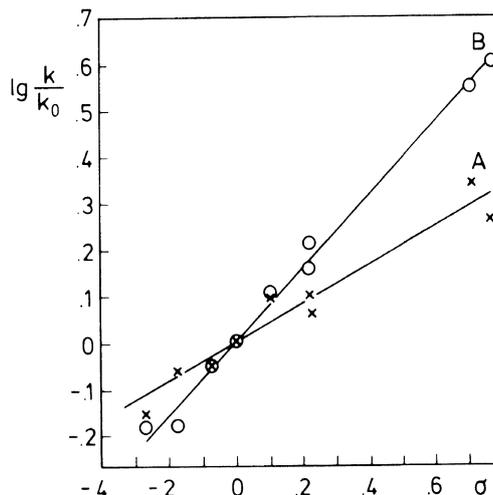


Diagramm 1. Korrelation von $\log k/k_0$ für die Reaktion von substituierten Acetophenonen mit den Substituentenkonstanten nach Hammett. Kurve A: Rk. mit KO_2 ; Kurve B: Rk. mit KOH/O_2 .

Der Wert der Reaktionskonstanten ρ ist +0,39 (Korrelationskoeffizient $r = 0,96$). Für einen rein nukleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe, wie er in Schema 1 formuliert ist, werden höhere ρ -Werte erwartet [10, 11], so ist für die Verseifung substituierter Benzoesäureester in Butyl-cellosolve $\rho = 2,85$ [12].

Die Reaktionskonstante für die alternativ vorgestellten Autoxidationsmechanismen ist nicht bekannt. Für den basenkatalysierten H/D-Austausch ist $\rho = +1,43$ ($r = 0,99$) [13]; für die Enolat-Bildung ist $\rho = 1,19$ ($r = 0,99$) [14]. Die ermittelten Werte für die KOH-katalysierte Autoxidation von **1a–j** sind in Diagramm 1 (Kurve B) dargestellt. Der Wert der Reaktionskonstanten ist +0,78 ($r = 0,99$), deutlich niedriger als der für basenkatalysierten H/D-Austausch und Enolisierung: die Enolat-Bildung ist nicht geschwindigkeitsbestimmend für die Keton-Autoxidation.

Zur Entscheidung zwischen den in Schema 1 und 2 formulierten Mechanismen sind zusätzliche Experimente erforderlich:

1) Ermittlung des kinetischen Isotopeneffekts: $K_H/K_D = 1,3$ (bestimmt mit *p*-Methoxyacetophenon): der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist nicht der Bruch der α -CH-Bindung.

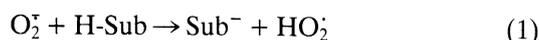
2) Bestimmung des Einflusses von Methylgruppen in α -Stellung zur Carbonylgruppe. Die relativen Reaktivitäten von Acetophenon, Propiophenon und Isobutyrophenon sind 1:2,4:3,8. Pivalophenon wurde unverändert zurückgewonnen. Ebenso Benzo-

phenon und 2,2,6,6-Tetramethylcyclohexanon. Diese Resultate schließen den in Schema 1 skizzierten Mechanismus aus, da die Umlagerung des Hydroxyhydroperoxyradikals bei vollständig substituierten Ketonen durch den radikalstabilisierenden Effekt der Methylgruppen begünstigt ist.

3) Treten bei der Reaktion Radikale auf, wie es für die basenkatalysierte Autoxidation gefordert wird [15]? Folgende experimentelle Beobachtungen sind wichtig:

a) Die Reaktion von Acetophenon mit Kaliumhyperoxid wird durch Nitrobenzol im Gegensatz zu anderen basenkatalysierten Autoxidationen nicht beschleunigt [16].

b) Die Reaktion von Acetophenon mit Kaliumhyperoxid in Styrol wird nicht von einer Polymerisation des Styrols begleitet, was Alkylperoxyradikale als Zwischenstufen ausschließt. Das nach Gleichung (1)



gebildete Hydroperoxyradikal reagiert zu rasch nach Gl. (2) ($K = 8,5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) [17], um die Polymerisation zu initiieren.

4) Rolle des Sauerstoffs: nach dem bisherigen Stand der Experimente ist molekularer Sauerstoff, der nach Gleichungen (1) und (2) entsteht, das Oxidationsmittel. Zum Nachweis wurde die Standardreaktion von Acetophenon unter Durchleiten von Stickstoff untersucht und ausgewertet: es wird keine Benzoesäure erhalten. Ohne Einfluß auf das Reaktionsgeschehen ist die Zugabe von Triethylamin als Singulett-Sauerstoff-Fänger.

Die hier präsentierten mechanistischen Untersuchungen machen einen Reaktionsablauf wahrschein-

lich wie er in Schema 2 skizziert ist, beweisen ihn aber nicht. Dazu sind weitere Forschungen erforderlich, die wir bereits begonnen haben.

Experimenteller Teil

Die analytische Gaschromatographie erfolgte mit dem Chromatographen 4200 der Fa. Carlo Erba an einer 3-m-Säule mit 10% OV 17 auf Chromosorb W-HD oder an einer 25-m-Glaskapillarsäule mit OV 101 als stationärer Phase.

Ausgangsmaterialien

Pivalophenon und 2,2,6,6-Tetramethylcyclohexanon sind in quantitativer Ausbeute durch Umsetzung der unsubstituierten Ketone mit CH_3I und $\text{KOH}/18\text{-Krone-6}$ zugänglich [18]. Die anderen Materialien wurden im Handel erworben und nach üblichen Methoden gereinigt und getrocknet.

Bestimmung der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten

Reaktion mit KO_2 : 600 mg (5 mmol) Acetophenon, 5 mmol substituiertes Acetophenon und 26 mg (0,1 mmol) 18-Krone-6 werden in 10 ml Benzol gelöst und mit 50 mg (0,7 mmol) Kaliumhyperoxid versetzt. Die Temperatur wird auf 25 °C eingestellt und die Reaktionslösung gaschromatographisch untersucht. Die im Diagramm 1 (Kurve A) wiedergegebenen Werte haben wir durch Ermittlung der Zusammensetzung der nach 24 h gezogenen Probe erhalten.

Reaktion mit KOH/O_2 : Wie vorstehend werden die Phenone mit 40 mg (60,7 mmol) KOH gep. und 18-Krone-6 in Benzol und unter O_2 -Atmosphäre 24 h bei 25 °C gerührt. Die in Diagramm 1 (Kurve B) wiedergegebenen Werte haben wir wie vorstehend erhalten.

- [1] M. Lissel und A. Gau, Z. Naturforsch. **41b**, 367 (1986).
 [2] J. M. McCord und I. Fridovich, J. Biol. Chem. **244**, 604 (1969).
 [3] I. Fridovich, Ann. Rev. Biochem. **44**, 147 (1975).
 [4] J. M. McCord, B. B. Keele (Jr.) und I. Fridovich, Proc. Nat. Acad. Sci. **68**, 1024 (1971).
 [5] J. M. McCord und I. Fridovich, Ann. Int. Medicine **89**, 122 (1978).
 [6] J. A. Fee, in W. H. Bannister und J. V. Bannister (eds): Biological and Clinical Aspects of Superoxid and Superoxid Dismutase, Elsevier, New York 1980, S. 41.
 [7] M. Lissel und E. V. Dehmlow, Tetrahedron Lett. **1978**, 3689.
 [8] J. San Filippo (Jr.) und Chen-Ing Chern, J. Org. Chem. **41**, 1077 (1926).
 [9] R. A. Johnson, Tetrahedron Lett. **1976**, 331.
 [10] H. H. Jaffe, Chem. Ber. **53**, 191 (1953).
 [11] P. R. Wells, Chem. Rev. **63**, 171 (1963).
 [12] C. C. Price und J. J. Hydock, J. Am. Chem. Soc. **74**, 194 (1952).
 [13] D. N. Kursanov, V. I. Zdanovich und Z. N. Parnes, Dokl. Akad. Nauk SSSR **128**, 1196 (1959).
 [14] Y. Dozen, S. Fujishima und U. Shingu, Osaka Kogyo Gijutsu Shikensho Kiho **29**, 111 (1978).
 [15] G. Sosnovsky und E. H. Zaret, in D. Swern (Herausg.): Organic Peroxides, Bd. I, S. 517, Wiley-Interscience, New York 1970.
 [16] G. A. Russell und A. G. Bemis, J. Am. Chem. Soc. **88**, 5491 (1966).
 [17] D. C. Nonhebel, C. J. Suckling und J. C. Walton, Tetrahedron Lett. **1982**, 4477.
 [18] M. Lissel, B. Neumann und St. Schmidt, Liebigs Ann. Chem., im Druck.