

Die Fraktionen 6—10 (6,5 mg, eluiert mit Be-Pe-(1:9)) gaben aus Me 4,2 mg 3-Keto-ätiansäure-methylester (XIX) vom Smp. 139—145°. Das UV.-Spektrum zeigte im Gebiet von 225—245  $m\mu$  eine äusserst schwache Absorption. Misch-Smp. mit authent. XIX vom Smp. 145—147°: 140—147°.

Die Fraktionen 11—19 (16 mg, eluiert mit Be-Pe-(1:4) und (1:1)) gaben aus Ae-Pn 12 mg Kristallgemisch vom Smp. 132—138°.

Die Fraktionen 20—22 (7,5 mg, eluiert mit Be) gaben aus Ae-Pn 3 mg 3-Keto-ätien-(4)-säure-methylester (XXIV) vom Smp. 122—127°. Nach dem UV.-Spektrum ( $\lambda_{\max} = 240 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,05$ ) war das Präparat noch unrein.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung: *E. Thommen*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Die Synthese des 1-Keto-5 $\alpha$ -ätiansäure-methylesters (XXI) wird beschrieben.

Die UV.- und IR.-Spektren von XXI und einiger Zwischenprodukte werden mit denjenigen bekannter Modells-substanzen verglichen und diskutiert.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

---

## 162. Über Decarboxylierung und Reduktion von 4-Phenyl-2,3-diketo-butyrolacton.

5. Mitteilung über Reduktone<sup>1)</sup>

von **H. Dahn** und **H. Hauth**<sup>2)</sup>.

(13. VI. 56.)

4-Phenyl-2-hydroxytetronimid (I), das sich aus Benzaldehyd, Glyoxal und Cyanid sehr leicht herstellen lässt<sup>3)</sup>, ist ein stabiles Endiol (Redukton) und zeigt entsprechend starke Reduktionswirkung. Durch milde Oxydationsmittel, wie Jod, salpetrige Säure oder Ferriehlorid, wird es dehydriert, wobei gleichzeitig die Imino-gruppe gegen Sauerstoff ausgetauscht wird; die beiden letztgenannten Reagentien eignen sich gut zur Herstellung der Dehydroverbindung 4-Phenyl-2,3-diketo-butyrolacton (II). Durch Reduktion kann II wieder in ein Redukton, 4-Phenyl-2-hydroxytetronsäure (III), verwandelt werden.

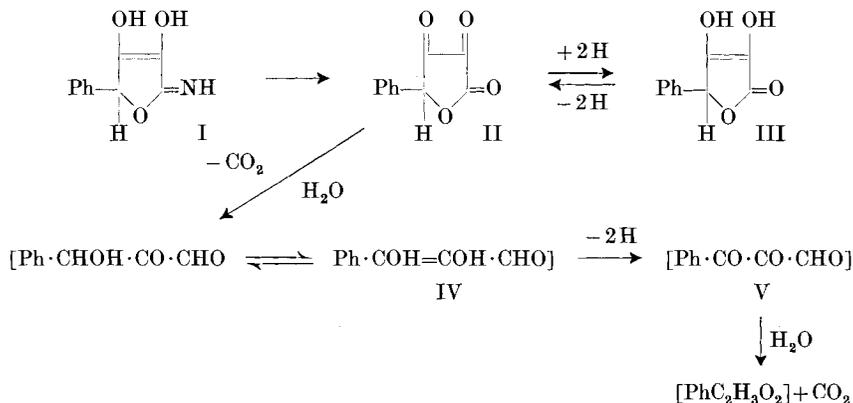
<sup>1)</sup> 4. Mitteilung: *H. Dahn & E. F. Hoegger*, *Helv.* **37**, 1612 (1954).

<sup>2)</sup> Aus der Dissertation *H. Hauth*.

<sup>3)</sup> *H. Dahn, J. S. Lawendel, E. F. Hoegger & E. Schenker*, *Helv.* **37**, 1309 (1954).

Wir machten die Beobachtung, dass die Dehydroverbindung II durch Erhitzen in Wasser zersetzt wird<sup>4)</sup>, wobei unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung ein reduktionartig reduzierendes Produkt entsteht<sup>5)</sup>.

Verschiedene dehydrierte Reduktone spalten als Polycarbonylverbindungen leicht CO<sub>2</sub> ab<sup>6)</sup>. *Herbert et al.*<sup>7)</sup> beobachteten, dass bei der Zersetzung von Dehydro-ascorbinsäure reduzierende Stoffe entstehen. *v. Euler & Hasselquist*<sup>8)</sup> isolierten aus wässrigen Lösungen von decarboxylierter Dehydro-ascorbinsäure verschiedene Stoffe, von denen sie einen als 4-Methyl-2-hydroxytetronsäure<sup>9)</sup> ansprachen; ferner wiesen sie Ascorbinsäure nach<sup>10)</sup>. *Hasselquist*<sup>11)</sup> erhielt aus 4-Phenyl-2,3-diketo-butyrolacton (II) durch Erwärmen mit Natriumacetat reduzierende Gemische, aus denen er in geringer Ausbeute (2%) einen nicht reduzierenden gelben Stoff vom Smp. 218° isolierte, der zuerst<sup>12)</sup> als 2,5-Diphenyl-3,6-dihydroxy-p-quinon bezeichnet wurde; diese wohlbekannte<sup>13)</sup> Verbindung (Polyporsäure) hat jedoch ganz abweichende Eigenschaften. *Hasselquist*<sup>11)</sup> formulierte die gleiche Verbindung als Trimeres von unbekanntem Bau. Reduzierende Produkte erhielt er auch aus anderen, von ihm neu hergestellten 4-Aryl-2,3-diketo-butyrolactonen. Wir berichten im folgenden über Ergebnisse, die die *Hasselquist*-schen Befunde ergänzen.



Bei der Decarboxylierung von 4-Phenyl-2,3-diketo-butyrolacton (II) in Wasser von 100° bildete sich, wie die Gasmessung zeigte, pro Mol. II gerade 1 Mol. CO<sub>2</sub>. Titrimetrisch liessen sich nach dieser Zeit 0,29 Mol. Redukton, bei Anwesenheit von Natriumacetat 0,35 Mol. Redukton nachweisen. Kinetische Verfolgung beider Reaktionen

<sup>4)</sup> *H. Dahn & J. S. Lawendel*, *Helv.* **37**, 1318 (1954).

<sup>5)</sup> Dissertation *E. F. Hoegger*, Basel 1952.

<sup>6)</sup> Dihydroxymaleinsäure: *H. J. Fenton*, *J. chem. Soc.* **73**, 73 (1898); 2-Hydroxytetronsäure: *F. Micheel & F. Jung*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **67**, 1660 (1934); Dihydroxymuconsäure: *F. Wille*, *Liebigs Ann. Chem.* **538**, 237 (1939).

<sup>7)</sup> *R. W. Herbert, E. L. Hirst, E. G. V. Percival, R. J. W. Reynolds & F. Smith*, *J. chem. Soc.* **1933**, 1270.

<sup>8)</sup> *H. v. Euler & H. Hasselquist*, *Arkiv f. Kemi* **8**, 67 (1955).

<sup>9)</sup> *F. Micheel & H. Haarhoff*, *Liebigs Ann. Chem.* **545**, 28 (1940).

<sup>10)</sup> *H. Hasselquist*, *Arkiv f. Kemi* **7**, 121 (1954).

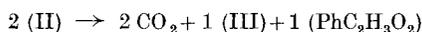
<sup>11)</sup> *H. Hasselquist*, *Arkiv f. Kemi* **9**, 489 (1956).

<sup>12)</sup> *H. v. Euler & H. Hasselquist*, *Chem. Ber.* **88**, 991 (1955).

<sup>13)</sup> *F. Fichter*, *Liebigs Ann. Chem.* **361**, 363 (1908); *F. Kögl*, *Liebigs Ann. Chem.*

zeigte, dass sie im grossen ganzen parallel verlaufen und nach ca. 20 Min. beendet sind. Es bildete sich ein nicht reduzierender, gelbbrauner Niederschlag, offensichtlich der gleiche, aus dem *Hasselquist*<sup>11)</sup> die Verbindung vom Smp. 218° isolierte. Nachdem aus der wässrigen Lösung weitere Mengen nicht reduzierender brauner Verbindungen entfernt worden waren, liess sich das Redukton mit Äther extrahieren. Papierchromatographie zeigte, dass nicht mehr als eine reduzierende Verbindung anwesend war. Diese liess sich kristallisieren und erwies sich nach Smp.<sup>14)</sup>, Analyse, UV.- und IR.-Spektrum sowie Papierchromatographie als 4-Phenyl-2-hydroxytetronsäure (III). Da III in unreinem Zustand gegen Luftsauerstoff empfindlich ist, betrug die Ausbeute an kristallisiertem Produkt trotz Arbeiten unter CO<sub>2</sub> nur ca. 35% der titrimetrisch erfassten Reduktonmenge. Reines III wird in Wasser oder Natriumacetatlösung nicht decarboxyliert.

III entsteht aus II durch einfache Reduktion ohne Verlust von C-Atomen. Wenn dennoch gleichzeitig aus 1 Mol. II ein ganzes Mol. CO<sub>2</sub> frei wird, so müssen offenbar mehrere Reaktionen nebeneinander verlaufen, wobei ein Teil von II mehr als die molare Menge CO<sub>2</sub> liefert. Ursprünglich hatten wir in dem entstandenen Redukton das noch unbekanntes Phenyltrioseredukton (IV)<sup>15)</sup> vermutet, das auch *v. Euler & Hasselquist*<sup>12)</sup> formulierten. Da das gewonnene Redukton papierchromatographisch einheitlich war, konnte sich IV nicht in dem Gemisch befinden. Wir halten den folgenden Reaktionsablauf für möglich: Durch Decarboxylierung von II entsteht in der formulierten Weise IV; dieses ist das Agens, das einen äquivalenten Teil des noch nicht umgesetzten II zu III reduziert. Dabei wird IV gleichzeitig dehydriert, etwa zu V oder einem Isomeren, das als Dehydro-redukton wiederum ein Mol. CO<sub>2</sub> verliert:



Nach dieser Gleichung sollten sich 1 Mol. CO<sub>2</sub> und maximal 0,5 Mol. III pro Mol. II bilden; die titrimetrisch nachgewiesenen 0,29 bzw. 0,35 Mol. III entsprechen demnach Ausbeuten von 58 bzw. 70% d. Th.

Die angegebene Reaktionsfolge schliesst eine Reduktion des Dehydro-reduktons II durch ein anderes Redukton (IV) ein. Dass ein derartiger Austausch der Oxydationsstufen zwischen Reduktonen in der Tat möglich ist, konnten wir am Beispiel der Umsetzung von II mit Ascorbinsäure in Methanol zeigen, bei der in 86-proz. Ausbeute reines III isoliert wurde; die daneben entstehende Dehydro-ascorbinsäure ist ebenso wie die überschüssige Ascorbinsäure in Wasser sehr leicht löslich und daher leicht abzutrennen. Auch mit Hilfe von Trioseredukton konnte II fast quantitativ zu III reduziert werden.

<sup>14)</sup> Wie die meisten Reduktone schmilzt III unter Zersetzung; daher sagen Mischproben nichts aus.

<sup>15)</sup> Vgl. *W. Cocker, D. S. Jenkinson & P. Schwarz, J. chem. Soc. 1953, 1628.*

Bisher führte man die Reduktion von Dehydroverbindungen, z. B. II  $\rightarrow$  III<sup>4)</sup><sup>16)</sup>, mit Schwefelwasserstoff durch und hatte meist Mühe, den entstandenen Schwefel ganz zu entfernen, ohne die Ausbeute zu beeinträchtigen; andere Verfahren, z. B. die katalytische Hydrierung, führten meist nicht zum Ziel. Die Reduktion mit Ascorbinsäure bietet bei ätherlöslichen Reduktionen daher auch präparatives Interesse: Der Weg I  $\rightarrow$  II  $\rightarrow$  III vermittelt den leichtesten Zugang zu den noch wenig untersuchten 4-Aryl-2-hydroxytetronsäuren.

Der CIBA-Stiftung sei für die Unterstützung dieser Arbeit, der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.* für die Überlassung von Chemikalien bestens gedankt.

### Experimenteller Teil.

Die Smp. sind korrigiert (*Kofler*-Block); Zersetzungspunkte wurden bei raschem Aufheizen (10<sup>0</sup>/Min.) bestimmt.

4-Phenyl-2,3-diketo-butylolacton<sup>4)</sup> (II) wurde aus I durch dehydrierende Desaminierung mit HNO<sub>2</sub> hergestellt; Smp. 122—124<sup>0</sup> (Zers.), umkristallisiert aus Dioxan-Benzol (1:10). Die Dehydrierung lässt sich rascher, jedoch mit etwas geringerer Ausbeute auch mit FeCl<sub>3</sub> durchführen<sup>17)</sup>:

1,0 g I (5,2 mMol.) wurden mit 15 ml konz. FeCl<sub>3</sub>-Lösung (hergestellt aus 10 g krist. FeCl<sub>3</sub>, 5 ml 2-n. HCl und 20 ml Wasser; grosser Überschuss) und 5 ml Wasser durch vorsichtiges Erwärmen auf 50<sup>0</sup> grösstenteils in Lösung gebracht und von geringen ungelösten Resten abfiltriert. Beim Kühlen fielen Kristalle aus, die mit Eiswasser gewaschen wurden: 0,6 g II.

Reduktion von II: *Mit Ascorbinsäure.* 500 mg II (2,0 mMol. Hydrat) und 600 mg Ascorbinsäure (3,7 mMol.) wurden in 15 ml Methanol 1 Std. unter Stickstoff gekocht; es entwickelte sich kein CO<sub>2</sub> (Kontrolle durch Waschflasche mit Ba(OH)<sub>2</sub>-Lösung). Das Methanol wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt (Ascorbinsäure und ihre Umsetzungsprodukte sind in Äther unlöslich). Aus der ätherischen Lösung wurden 375 mg farblose, stark reduzierende Kristalle erhalten; nach Umkristallisieren aus Äther-Chloroform: 330 mg (86%) vom Smp. 151—153<sup>0</sup> (Zers.) = III<sup>4)</sup>.

III ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Tetrahydro-furan, mässig in Äther, schwer in Chloroform und Benzol. UV.-Absorption:  $\lambda_{\max} = 252 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,92$ ; in Feinsprit). Im IR.-Bereich zeigten sich kräftige Banden bei 2,86; 3,20; 5,63; 5,85; 8,90; 11,85  $\mu$  (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

*Mit Trioseredukton.* 48 mg II (0,19 mMol. Hydrat) und 44 mg Trioseredukton (0,50 mMol.) wurden in 4 ml Methanol 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Aus dem Äther wurden 39 mg farblose, nicht ganz reine Kristalle vom Smp. 148—150<sup>0</sup> isoliert, die papierchromatographisch einheitlich und mit III identisch waren.

Decarboxylierung von II. Da sich unreines III gegen Luft, vor allem bei höherer Temperatur, empfindlich zeigte, mussten alle Aufarbeitungsoperationen unter CO<sub>2</sub> durchgeführt werden.

5,0 g II (20 mMol. Hydrat) wurden in 100 ml Wasser 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten wurde vom klebrigen braunen Niederschlag (ca. 0,5 g, nicht reduzierend, sauer) abfiltriert und das gelbliche Filtrat zweimal mit Benzol extrahiert; der rote Extrakt gab nach Eindampfen 0,3 g dunkles Öl, das nicht untersucht wurde. Die hellgelbe wässrige Phase wurde sechsmal mit je 50 ml Äther (frisch von Peroxyd befreit) extrahiert, bis sie nicht mehr reduzierte. Nach Abdampfen des Äthers verblieben 1,6 g

<sup>16)</sup> Vgl. *H. v. Euler & H. Hasselquist*, Die Reduktone, p. 25 (Stuttgart 1951).

<sup>17)</sup> Versuch von P. D. Dr. *Lotte Loewe*.

rotbrauner Rückstand; daraus auf Zusatz von 5 ml Chloroform 0,39 g Kristalle (20% d. Th.), die aus Methanol-Benzol (1:30) und Äther-Petroläther (5:3) umkristallisiert wurden. Farblose Prismen vom Smp. 152—153° (Zers.). Zur Analyse wurde 45 Std. bei 50°/0,005 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet; die Substanz hielt hartnäckig Lösungsmittel zurück.

C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 62,50	H 4,20%	Red. Äquiv. 96
	Gef. „ 61,78	„ 4,43%	„ „ 100; 98 <sup>18)</sup>

Die Substanz stimmte in allen Eigenschaften mit III<sup>4)</sup> überein. UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max} = 252 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,94$ ; in Feinsprit). Das IR.-Absorptionsspektrum war mit dem von III identisch. Das Papierchromatogramm bestätigte die Identität des Produktes (Rf = 0,68) mit authentischem III (Rf = 0,69). Ausführung<sup>19)</sup>: Whatman-Papier Nr. 1 mit Formamid getränkt; mobile Phase Toluol-Butanol (1:1), mit Formamid gesättigt, unter Zusatz von 1% Essigsäure; 0,01 mg Substanz in 0,01 ml Äthanol aufgetragen; besprüht mit Dichlorphenol-indophenol nach Mapson & Partridge<sup>20)</sup>.

Die Reduktonbildung bei der Decarboxylierung ( $t = 100^\circ$ , unter N<sub>2</sub>) wurde quantitativ durch Titrieren von Proben mit 0,1-n. Jodlösung verfolgt; Indikator: Thyodene. Am Ende der Reaktion in Wasser liessen sich 29% des eingesetzten II als Redukton nachweisen; das pH fiel dabei auf ca. 2. In 0,1-n. Natriumacetat stieg die (titr.) Reduktonausbeute auf 35%; 0,1-n. Schwefelsäure war dagegen ohne Einfluss. Die Bildungsgeschwindigkeit war in allen drei Versuchen von gleicher Grössenordnung.

Zur gasvolumetrischen Messung der Decarboxylierung wurde 1 mMol. II im Thermostaten von 100° mit 10 ml vorgeheiztem Wasser versetzt und nach Temperaturlausgleich (30 Sek.) mit einem Nitrometer (Hg-Füllung) verbunden. Es wurden 25,0 ml (27°, 737 Torr) entspr. 99% CO<sub>2</sub> entwickelt. Die Messung zeigte, dass die Reaktion nach der ersten Ordnung verlief;  $k_1 = 5 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ . Ohne Lösungsmittel ging die Decarboxylierung ca. 100mal langsamer.

### Zusammenfassung.

4-Phenyl-2,3-diketo-butyrolacton (II) liefert beim Erhitzen in wässriger Lösung 1 Mol. CO<sub>2</sub>; gleichzeitig werden ca. 35% von II zum Redukton 4-Phenyl-2-hydroxytetrone (III) reduziert, eine Reaktion, die vermutlich durch ein labiles Zwischenprodukt der Decarboxylierungsreaktion verursacht wird. Die Reduktion von II zu III lässt sich präparativ besonders günstig mit Hilfe von Ascorbinsäure durchführen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

<sup>18)</sup> Titration mit 0,1-n. Jodlösung.

<sup>19)</sup> Dr. H. v. Castelmur fand, dass sich dieses Verteilungssystem für arylsubstituierte saure Reduktone besonders gut eignet.

<sup>20)</sup> L. W. Mapson & S. M. Partridge, Nature **164**, 479 (1949).