

There is only a slight difference between the corresponding *Michaelis* constants ($K_{m(\text{HCOO}^-)} = 2,7 \cdot 10^{-3}\text{-m.}$; $K_{m(\text{DCOO}^-)} = 3,1 \cdot 10^{-3}\text{-m.}$). Consequently there is an almost linear relationship between the rates of reaction and the ratio ($\text{HCOO}^-/\text{DCOO}^-$).

No isotopic effect can be observed in the reoxidation of the reduced DPN.

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern.

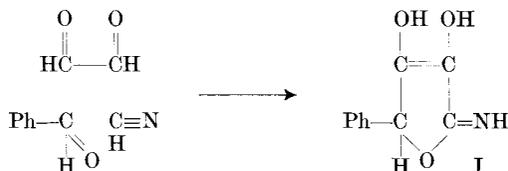
210. Über 5,6-Diaryl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyridonimide.

6. Mitteilung über Reduktone¹⁾

von H. Dahn, R. Fischer und Lotte Loewe.

(27. VIII. 56.)

In früheren Mitteilungen²⁾³⁾ wurde gezeigt, dass sich aromatische und heterocyclisch-aromatische Aldehyde mit Glyoxal und Cyanidionen in wässrigem Milieu von pH 6–9 bei Zimmertemperatur leicht in guter Ausbeute zu 4-Aryl-2-hydroxytetronimiden, z. B. I verbinden. Stoffe von diesem Typus beanspruchen Interesse, weil sie als konjugiert stabilisierte Endiole zur Klasse der Reduktone⁴⁾ gehören.



Bei systematischen Versuchen zur Verbesserung der Ausbeute an I fanden wir, dass unter veränderten Mengenverhältnissen aus den gleichen Komponenten Benzaldehyd, Glyoxal und Kaliumcyanid im gleichen Milieu ein neues Redukton vom Zersetzungspunkt 198° neben oder an Stelle von I gebildet wird. Dabei erwies sich das Molverhältnis Benzaldehyd : Cyanid als ausschlaggebend: bei Cyanidüberschuss entstand I, bei Anwendung molarer Verhältnisse bildeten sich nebeneinander etwa gleiche Mengen an I und an neuem Redukton, das noch erheblich schwerer löslich ist als I und sich daher leicht abtrennen liess. Die optimale Ausbeute an diesem Stoff (45%) wurde

¹⁾ 5. Mitteilung: H. Dahn & H. Hauth, Helv. **39**, 1366 (1956).

²⁾ H. Dahn, J. S. Lawendel, E. F. Hoegger, R. Fischer & E. Schenker, Experientia **10**, 245 (1954).

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

⁴⁾ H. v. Euler & H. Hasselquist, Die Reduktone (Stuttgart 1950).

bei einem Molverhältnis Aldehyd : Cyanid = 2 : 1 erreicht; weitere Erhöhung der Aldehydkonzentration hatte keinen Einfluss. Die Konzentration an Glyoxal war demgegenüber von geringerer Wichtigkeit, solange es nur in mindestens gleicher Konzentration wie Cyanid vorlag. Bezeichnenderweise brauchte man sehr viel längere Reaktionszeiten als zur Herstellung von I und seinen Analogen. Zum Nachweis der beiden Stoffe nebeneinander war die Papierchromatographie⁵⁾ nützlich.

In gleicher Weise wurden analoge Verbindungen z. B. mit p-Chlorbenzaldehyd und mit α -Thiophenaldehyd erhalten; andere Aldehyde wie o-Chlorbenzaldehyd lieferten bisher keine entsprechenden Produkte.

Die Strukturaufklärung der neuen Stoffe wurde mit der Verbindung aus Benzaldehyd durchgeführt; dabei ergab sich die Formel II eines 5,6-Diphenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyrimids; analog geben IIa und IIb die mit p-Chlorbenzaldehyd bzw. α -Thiophenaldehyd erhaltenen Stoffe wieder.

Für Formel II sprachen folgende Gründe: der Stoff besitzt die Bruttoformel $C_{17}H_{15}O_4N$, d. h. er ist – entsprechend den Beobachtungen bei der Herstellung – aus 2 Molekeln Benzaldehyd, 1 Molekel Glyoxal und 1 Molekel Cyanwasserstoff durch Addition entstanden. Er zeigt typische Reduktioneigenschaften: mit $FeCl_3$ bei Acetatpufferung⁶⁾ in Methanol violette Farbreaktion; Orangefärbung mit Ti^{IV} ⁷⁾; Reduktion von Jod in saurer Lösung, von Dichlorphenol-indophenol (*Tillmans'* Reagens) und von $AgNO_3$. Im Gegensatz zu I war die *Lassaigne'sche* Reaktion auf Stickstoff mit II stets negativ, offenbar infolge rascher Zersetzung durch Alkalimetall; doch konnte bei Erhitzen mit Kalk und Braunstein⁸⁾ Ammoniak nachgewiesen werden. HNO_2 gab mit II rasche Stickstoffentwicklung, und zwar nach volumetrischen Messungen mehr als die molare Menge; dies rührt daher, dass starke Reduktionsmittel, wie z. B. auch Ascorbinsäure, HNO_2 zu N_2O , evtl. auch zu N_2 reduzieren⁹⁾.

II ist in allen Lösungsmitteln schwer oder gar nicht löslich. In alkoholischer Salzsäure löst sich der Stoff mit gelber Farbe, offenbar unter Salzbildung, denn durch Neutralisieren wird er wieder ausgefällt. Bei längerem Kochen mit verdünnter Salzsäure tritt Hydrolyse ein, wobei Ammoniak gebildet wird (98% d. Th.). Die Reaktion liess sich kinetisch verfolgen, indem von Zeit zu Zeit Proben, die 50 bis 500 γ Ammoniak enthielten, entnommen und nach der Mikrodiffusionstechnik von *Conway*¹⁰⁾ titriert wurden. Diese Technik, die

⁵⁾ H. Dahn & H. v. Castelmur, Helv. **39**, 1855 (1956).

⁶⁾ F. Arndt, Lotte Loewe & E. Ayça, Chem. Ber. **85**, 1150 (1952).

⁷⁾ F. Weygand & E. Csendes, Chem. Ber. **85**, 45 (1952).

⁸⁾ F. Feigl, Spot Tests, 4. ed., Vol. II, p. 72 (Amsterdam 1954).

⁹⁾ P. Karrer & H. Bendas, Helv. **17**, 743 (1934).

¹⁰⁾ E. Conway, Microdiffusion Analysis and Volumetric Error (London 1947).

sich besonders gut für Reihenversuche eignet, besteht bekanntlich darin, im äusseren Teil eines flachen, mit einer geschliffenen Platte verschlossenen Systems NH_3 mit Hilfe sehr starker Lauge freizusetzen und bei Zimmertemperatur in die Absorptionsflüssigkeit im Zentrum der „unit“ diffundieren zu lassen, wo es nach einigen Stunden titriert wird. — Essigsäureanhydrid lieferte mit II bei Zimmertemperatur ein leicht verseifbares Monoacetylderivat, bei Anwesenheit von Pyridin in siedendem Benzol ein stabiles Triacetylderivat. Carbonylreagenzien blieben ohne Einwirkung; auch gegen Hydrierung war II, wie die meisten Reduktone¹¹⁾, resistent.

Aufschluss über den Bau von II wurde, wie in früheren Fällen¹²⁾, durch Dehydrierung erhalten. In saurer Lösung wurde rasch genau 1,0 Mol Jod verbraucht; gleichzeitig liessen sich 88% der Theorie an Ammoniak nachweisen (Mikrodiffusion von Proben nach Conway¹⁰⁾). Die entstandene desaminierte Dehydroverbindung III war, ähnlich wie bei manchen anderen dehydrierten Reduktionen¹³⁾, amorph und liess sich bisher nicht kristallisieren; sie konnte jedoch durch ein Bis-dinitrophenylhydrazon charakterisiert werden. Die desaminierende Dehydrierung von II konnte statt mit Jod auch mit HNO_2 oder mit FeCl_3 durchgeführt werden, das Produkt blieb ebenfalls amorph. III war ziemlich leicht zersetzlich, über seine Umwandlungsprodukte soll später berichtet werden.

Dehydroverbindungen von Reduktionen enthalten die Gruppierung $-\text{CO}-\text{CO}-\text{CO}-$, die durch stärkere Oxydationsmittel, z. B. NaOJ leicht unter Verbrauch von 2 Oxydationsäquivalenten gespalten wird und zwei Carboxylgruppen liefert; wir fanden für III einen Verbrauch von 2,2 Äquivalent. Aus der Oxydationslösung konnten wir 80% einer Säure gewinnen, die sich als eine der beiden stereoisomeren α, β -Diphenylglycerinsäuren¹⁴⁾ (Va) erwies; über eine stereospezifische Synthese dieser Verbindung soll später berichtet werden. Ausserdem wurde durch fraktionierte Extraktion Oxalsäure isoliert und durch Derivate nachgewiesen.

Mit diesen beiden Bruchstücken sind sämtliche C-Atome des Ausgangsreduktens $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ nachgewiesen. Es durfte angenommen werden, dass während der Oxydation der neutralen Dehydroverbindung ausser der C-C-Bindung zwischen 2 Carbonylgruppen noch eine Lactonbindung geöffnet wurde, denn insgesamt entstanden 3 Carboxylgruppen. Da *a priori* nicht feststand, welche der beiden

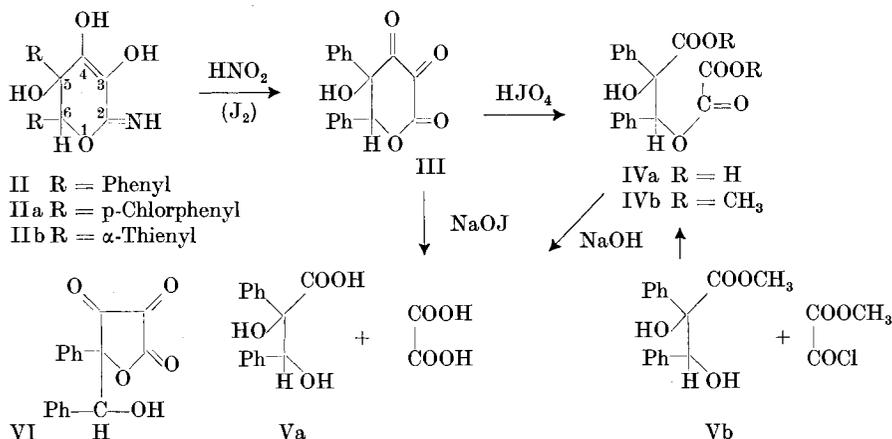
¹¹⁾ Vgl. H. Dahn & E. F. Hoegger, Helv. **37**, 1612 (1954).

¹²⁾ H. Dahn & J. S. Lawendel, Helv. **37**, 1318 (1954).

¹³⁾ Triosereduktion: H. v. Euler & C. Martius, Liebigs Ann. Chem. **505**, 73 (1933); Reduktinsäure: T. Reichstein & R. Oppenauer, Helv. **17**, 390 (1934); 2-Hydroxytetronsäure: F. Micheel & F. Jung, Ber. deutsch. chem. Ges. **67**, 1660 (1934). — Die lang bekannte Dehydro-ascorbinsäure wurde erst von J. Kenyon & N. Munro, J. chem. Soc. **1948**, 158, kristallisiert; vgl. auch B. Pecherer, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3827 (1951).

¹⁴⁾ E. P. Kohler & F. W. Brown, J. Amer. chem. Soc. **55**, 4299 (1933).

Hydroxylgruppen der Diphenylglycerinsäure (Va) in der Dehydroverbindung den Lactonring geschlossen hatte, blieb die Wahl zwischen einem γ - und einem δ -Lacton (VI bzw. III).



Die Entscheidung zwischen diesen beiden Formeln konnte durch Abbau mit Perjodsäure erbracht werden. Letztere reagiert mit dem Ausgangsreduktion (II) sehr energisch unter plötzlicher Jodausscheidung (*Landolt-Reaktion*¹⁵⁾), wobei zunächst Dehydrierung und Desaminierung zu der schon erwähnten Dehydroverbindung anzunehmen ist; HJO₄ wirkt weiterhin spaltend auf die α -Diketongruppierung¹⁶⁾ der Dehydroverbindung. Nach vorsichtiger Führung der Reaktion konnten wir durch Fällung mit NaHSO₃ eine Dicarbonsäure isolieren, die noch sämtliche C-Atome des Ausgangsmaterials enthielt und sehr leicht, z. B. bereits unter den Bedingungen einer mikroanalytischen Lactontitration (3 Min. mit 0,1-n. Lauge bei Zimmertemperatur) quantitativ in Diphenylglycerinsäure (Va) und Oxalsäure gespalten wurde, also offenbar eine Estergruppierung enthielt. Dieser Oxalsäurehalbester der Diphenylglycerinsäure wurde mit Diazomethan in den haltbaren Dimethylester verwandelt.

Der identische Dimethylester liess sich auch aus Diphenylglycerinsäure-methylester (Vb) und Oxalsäure-monomethylester-monochlorid¹⁷⁾ synthetisieren, eine Reaktion, die zugleich über die Struktur des Produktes Aufschluss gab. Da Diphenylglycerinsäure-methylester (Vb) bei der Acetylierung sowohl unter milden als auch unter schärferen Bedingungen das gleiche Monoacetylderivat liefert, ohne dass ein Diacetylderivat gefasst werden konnte, darf man annehmen, dass nur die sekundäre β -ständige Hydroxylgruppe acetyliert wurde.

¹⁵⁾ H. Landolt, Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, 1317 (1886); J. Eggert, Helv. **32**, 692 (1949).

¹⁶⁾ E. L. Jackson, Organic Reactions **2**, 341 (1944).

¹⁷⁾ R. Anschütz, Liebigs Ann. Chem. **254**, 1 (1889).

Dementsprechend war das Acetat $\text{Ph}\cdot\text{CHOAc}\cdot\text{C}(\text{OH})\text{Ph}\cdot\text{COOCH}_3$ (Vc) gegen CrO_3 in Eisessig bei 20° , also unter Bedingungen, bei denen sek. Alkohole glatt oxydiert werden, stabil. Die Acylierung von Vb mit Oxalesterchlorid erfolgte unter den gleichen milden Bedingungen wie die Acetylierung; wir schliessen daraus, dass wiederum die β -Stellung acyliert wurde, dass das Produkt also der Formel IVb entspricht. Demgemäss konnte IVb unter schärferen Bedingungen nicht weiter acetyliert werden und war gegen Oxydation mit CrO_3 in Eisessig bei 20° stabil. Aus der so gewonnenen Formel IVa des Spaltproduktes folgt die Sechsringstruktur III für das dehydrierte Redukton.

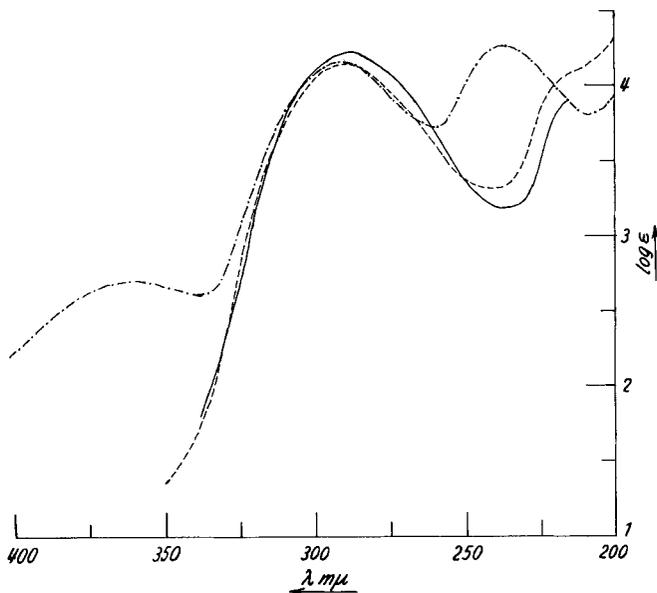


Fig. 1.

Absorptionsspektren (in Alkohol)*) von

- 4-Phenyl-2-hydroxytetronimid (I)³⁾
- 5,6-Diphenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (II)
- · - · - 5,6-Di-(α -thienyl)-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIIb)

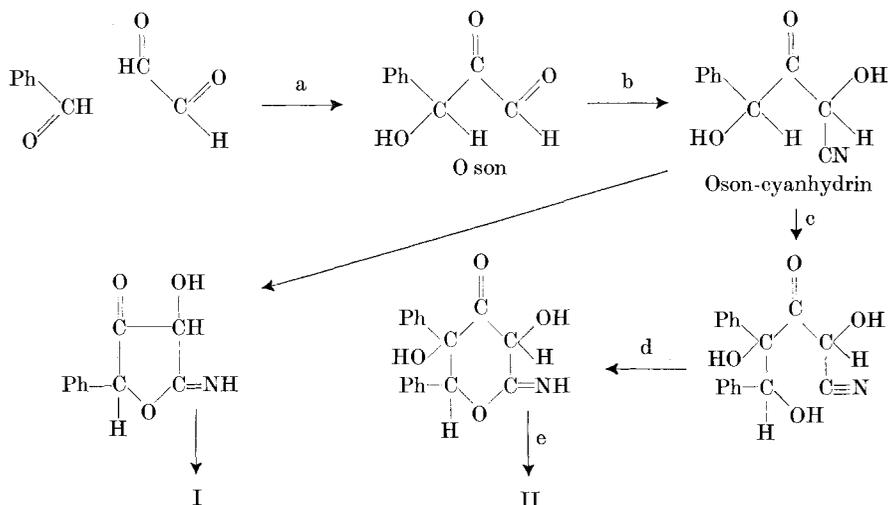
Um die Stellung des Stickstoffs im Ausgangsreduktion festzulegen, ist die sehr grosse Ähnlichkeit mit 4-Phenyl-2-hydroxytetronimid (I) zu beachten. Beide Stoffe sind sehr schwer löslich, zersetzen sich beim Smp. und sind äusserst schwache Basen, die zwar in konz. Säure Salze bilden, jedoch bei der Titration in 80-proz. Cello-solve keinen Potentialsprung zeigen¹⁸⁾. Sie werden durch die gleichen

*) Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller mit einem Spektrophotometer Unicam SP-500.

¹⁸⁾ Wir danken Herrn P. D. Dr. E. Heilbronner, Zürich, bestens für diese Bestimmungen und ihre Interpretation.

Agentien mit ähnlicher Geschwindigkeit desaminiert. Auch das absorbierende Elektronensystem ist sehr ähnlich, wie aus der Übereinstimmung der UV.-Absorptionsspektren (Fig. 1) hervorgeht: II 290 m μ (log ϵ = 4,15); I 289 m μ (log ϵ = 4,23). Da die Stellung des Stickstoff in I durch das Ergebnis der Hydrierung gesichert ist¹¹), formulieren wir das neue Redukton als II mit Stickstoff in 2-Stellung; Formeln I und II sollen nur als Registrierformeln verstanden werden, über Tautomeriefragen werden wir später berichten.

Formel II ist von den denkbaren Strukturvarianten die einzige, für die sich eine plausible Genese formulieren lässt. Die Bildung von II schliesst folgende Stufen ein: a) benzoinartige Kondensation zwischen Benzaldehyd und Glyoxal zu einem Oson (Bindung 4–5); b) Cyanhydrinbildung an der freien Aldehydgruppe des Osons (Bindung 2–3); c) Aldolkondensation zwischen einer zweiten Molekel



Benzaldehyd und dem durch Phenyl und Carbonyl aktivierten Methin des Oson-cyanhydrins (Bindung 5–6); d) Ringschluss durch Addition der in (c) entstandenen Hydroxylgruppe an die Cyangruppe (Bindung 1–2); e) Enolisation. Die Schritte (a), (b), (d) und (e) sind parallel zur Entstehung von I aus den gleichen Materialien¹²). Die Reihenfolge der Stufen steht noch nicht sicher fest; immerhin konnte festgestellt werden, dass eine Benzoinreaktion zwischen den beiden Molekeln Benzaldehyd nicht in Frage kommt; denn Benzoin statt Benzaldehyd lieferte unter den gleichen Bedingungen mit Glyoxal und Cyanid kein II. Die Cyanid-Ionen üben im Reaktionsgeschehen eine doppelte Rolle aus: in (a) dienen sie als Katalysator, in (b) sind sie Reaktionsteilnehmer. Man sollte daher erwarten, dass ein Überschuss an Cyanid-Ionen die Reaktion begünstigt. Ein solcher Über-

schuss begünstigt aber auch die Bildung von I, und da diese Reaktion viel rascher ist, erhält man mit Cyanidüberschuss nur I statt II. Durch die Konkurrenzreaktion ist man gezwungen, bei relativ ungünstigen Cyanidkonzentrationen zu bleiben, ein Grund, warum sich die Ausbeute an II nicht über ca. 50% steigern liess.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit und Herrn Dr. J. Druery, *CIBA Aktiengesellschaft*, für die Überlassung von Chemikalien.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind korrigiert (*Kofler-Block*); Zersetzungspunkte wurden bei raschem Aufheizen (10⁰/Min.) bestimmt.

5, 6-Diphenyl-3, 4, 5-trihydroxy-5, 6-dihydro-2-pyrimidin (II). In einem Rundkolben wurden unter Rühren und Überleiten von Stickstoff 6,46 g Kaliumcyanid (99 mMol) in 500 ml 2-n. Sodalösung möglichst rasch und gleichzeitig mit 30,0 g Glyoxalhydrogensulfit-dihydrat und einer Lösung von 20,0 ml Benzaldehyd (200 mMol) in 100 ml Dioxan versetzt; die Lösung färbte sich dunkel olivgrün und begann nach ca. 15 Min. Kristalle auszuscheiden. Nach 2, 3 und 4 Std. wurden noch je 5,0 g Glyoxalhydrogensulfit-dihydrat (insgesamt 150 mMol) zugegeben; nach Rühren über Nacht wurde abgesaugt: blässgelbe Nadeln, an der Luft gelb werdend. Durch Waschen mit 2-n. Essigsäure wurden die Kristalle rein weiss und luftbeständig. Sie wurden mit Wasser neutral gewaschen, dann mit Alkohol, bis das Filtrat farblos abliefl, und getrocknet. Man erhielt 13,2 g (45%) nahezu reines II, die zum Umkristallisieren in 1,5 l Methanol heiss gelöst und nach starkem Einengen im Vakuum durch Kühlen zur Abscheidung gebracht wurden. Smp. 198⁰ (Zers.). Zur Analyse wurde 20 Std. bei 80⁰/0,03 Torr getrocknet.

C ₁₇ H ₁₅ O ₄ N	Ber. C 68,67	H 5,08	N 4,72%	Red.-äquiv. 148,6
(297,3)	Gef. „ 68,42	„ 5,09	„ 4,49%	„ „ 151,5 (J ₂ , sauer)

Mit FeCl₃ (nur bei Zusatz von Natriumacetat⁶) in Methanol lila, in Äthanol bordeaux Färbung. Dichlorphenol-indophenol wird rasch entfärbt, ebenso J₂-Lösung; Ti^{IV}⁷) gibt orange Komplex. In heissem Methanol ist II etwa 1 : 100 löslich, kristallisiert aus der heiss gesättigten Lösung beim Erkalten jedoch nicht wieder aus, weshalb beim Umkristallisieren stark eingengt werden muss. In den meisten organischen Lösungsmitteln ist es unlöslich; die bei 25⁰ gesättigte wässrige Lösung war 1,5 · 10⁻⁴-m., also ca. 50mal verdünnter als bei I³).

Die Ausbeute an II sank, wenn die Benzaldehydkonzentration verringert wurde. Verwendete man Benzaldehyd und Kaliumcyanid im Molverhältnis 1 : 1, so entstanden nebeneinander je ca. 15% d. Th. II und I, die sich auf Grund der geringeren Löslichkeit von II in Methanol trennen liessen. Mit einem Überschuss an Cyanid wurde ausschliesslich I gebildet. — Benzoin statt Benzaldehyd gab auch bei mehrtägigem Schütteln keine Reaktion.

Nach kurzem Erhitzen mit 2-n. HCl kristallisierte II unverändert wieder aus. In abs. alkoholischem HCl wurde es gelb gelöst und blieb auch bei Einengen gelöst, vermutlich durch Salzbildung; durch Neutralisieren wurde II wieder abgeschieden, und zwar auch nach mehrstündigem Kochen dieser Lösung. Zur sauren Verseifung wurden 300 mg II (1,01 mMol) mit Äthanol benetzt und in 50 ml 1-n. HCl unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Von Zeit zu Zeit wurde 1,0 ml in die äussere Kammer eines *Conway*'schen Diffusionsgefässes¹⁰) pipettiert und mit 1 ml ges. wässriger Kalilauge versetzt. In der zentralen Kammer war 1 ml einer Lösung von 1 g Borsäure in 20 ml Alkohol + 70 ml Wasser, mit Bromcresolgrün-Methylrot-Mischindikator versetzt und neutralisiert. Nach 180 Min. Diffusion wurde geöffnet und in der zentralen Kammer NH₃ mit 0,02-n. H₂SO₄ titriert. Unverseiftes II lieferte in einem Blindversuch kein NH₃. Verseifungsgeschwindig-

keit $k_1 = 0,5 \cdot 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$. Nach 3 Std. waren 98% d. Th. an Ammoniak nachweisbar. Bei Erkalten der Verseifungslösung trat Kristallisation ein: Smp. 178—181° (ca. 25% des Ausgangsmaterials).

In 2-n. NaOH löste sich II rasch mit gelber Farbe, liess sich jedoch aus der Lösung nicht zurückgewinnen.

Das Redoxpotential wurde mit Hilfe von Indikatoren¹⁹⁾ bestimmt: rH = 16 (bei pH = 7).

5, 6-Di-p-chlorphenyl-3, 4, 5-trihydroxy-5, 6-dihydro-2-pyrimidin (IIa)²⁰⁾ wurde aus p-Chlorbenzaldehyd, Glyoxal-hydrogensulfit und KCN in dioxanhaltiger Sodalösung bei Zimmertemperatur analog II hergestellt. Reaktionsdauer 5 Std. Ausbeute 27%. Smp. 210° (Zers.; aus Methanol). FeCl₃-Reaktion wie bei II. Zur Analyse wurde 10 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

C ₁₇ H ₁₃ O ₄ NCl ₂	Ber. C 55,75	H 3,58	O 17,48%
(366,2)	Gef. ,, 56,05	,, 3,78	,, 17,72%

o-Chlorbenzaldehyd lieferte unter analogen Bedingungen und auch bei noch grösserem Aldehydüberschuss keinen Sechsring analog II, sondern ausschliesslich 4-o-Chlorphenyl-2-hydroxytetraonimid (analog I).

5, 6-Di-(α -thienyl)-3, 4, 5-trihydroxy-5, 6-dihydro-2-pyrimidin (IIb) wurde in analoger Weise aus α -Thiophenylaldehyd hergestellt. Reaktionsdauer 3 Std. Ausbeute 22%. Farblose Kristalle vom Smp. 184—185° (Zers.; aus Methanol und Äthanol). FeCl₃-Reaktion (nur bei Acetatzusatz) in Methanol lila, in Äthanol rotbraun. Zur Analyse wurde 18 Std. bei 50°/0,05 Torr getrocknet.

C ₁₃ H ₁₁ O ₄ NS ₂	Ber. C 50,47	H 3,58	O 20,69	N 4,53	S 20,73%
(309,3)	Gef. ,, 50,47	,, 3,62	,, 20,72	,, 4,47	,, 20,78%

Monoacetylderivat von II. 500 mg II (1,68 mMol) wurden mit 15 ml Essigsäureanhydrid bei 22° geschüttelt. Nach 15 Std. wurde die klare farblose Lösung in Eiswasser gegossen und 4 Std. bei 0° stehengelassen, wobei Kristallisation eintrat: 270 mg. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther wurden Nadelbüschel vom Smp. 183 bis 184° erhalten. Zur Analyse wurde 3 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

C ₁₉ H ₁₇ O ₅ N	Ber. C 67,25	H 5,05	N 4,13%
(339,3)	Gef. ,, 67,19	,, 5,24	,, 4,30%

Das Monoacetat zeigte infolge Verseifung nach wenigen Min. Stehen bei Zimmertemperatur in wässriger Suspension Entfärbung von Dichlorphenol-indophenol und von Jodlösung, sowie Komplexbildung mit Ti^{IV}.

Triacetylderivat von II. 500 mg II (1,68 mMol) wurden in 30 ml Benzol mit 1,72 g Acetanhydrid (17 mMol) und 1,6 ml abs. Pyridin 4 Std. unter Feuchtigkeitsabschluss auf 100° erhitzt. Die hellgelbe Lösung wurde nach Erkalten mit Wasser zersetzt und die Benzolschicht mit 2-n. Salzsäure, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert: 657 mg (93%) farblose Nadeln; nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther-Petroläther Smp. 174—176°. Zur Analyse wurde 3 Std. bei 70—80°/0,01 Torr getrocknet.

C ₂₃ H ₂₁ O ₇ N	Ber. C 65,24	H 4,99	N 3,30%
(423,4)	Gef. ,, 64,93	,, 4,95	,, 3,20%

Dehydrierung. *Titration mit J₂ (sauer)*. 100,0 mg II (0,337 mMol) wurden mit 25,0 ml 0,10-n. wässriger Jodlösung 1—2 Std. bei 20° im Dunkeln stehen gelassen, wobei Lösung eintrat; dann wurde mit 0,10-n Na₂S₂O₃-Lösung zurücktitriert. Verbrauch: 6,60 ± 0,03 ml 0,10-n. Jodlösung; ber. für 2 J: 6,74 ml. In einer Probe der wässrigen Lösung wurde nach Conway¹⁰⁾ NH₃ bestimmt; es wurden 88% der Theorie nachgewiesen.

Zur präparativen Dehydrierung wurden 2,0 g II (6,7 mMol) in 40 ml Methanol suspendiert und mit 30 ml 0,5-n. wässriger Jodlösung 18 Std. bei Zimmertemperatur

¹⁹⁾ K. Rast in Houben-Weyl-Müller, 4. Aufl., Bd. III, 2, p. 123 (Stuttgart 1955).

²⁰⁾ Versuche von Dr. E. Schenker und Dr. R. Ebrard.

im Dunkeln stehengelassen. Darauf wurde mit Äther extrahiert; die Extrakte wurden mit Thiosulfat entfärbt, mit Wasser gewaschen und eingedampft: 2,2 g amorphes III, vermutlich hydratisiert. — Auch nach Waschen des Ätherextraktes mit KHCO_3 -Lösung blieb das Dehydrierungsprodukt amorph. Eine Probe des Neutralteils wurde 2 Min. mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und Salzsäure in Alkohol gekocht und 18 Std. bei 20° stehengelassen: rote Nadeln vom Smp. 222—224° (aus Alkohol-Wasser); zur Analyse wurde 17 Std. bei 70°/0,01 Torr getrocknet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_{11}\text{N}_8$ (656,5) Ber. C 53,05 H 3,07% Gef. C 52,86 N 3,15%

Die Dehydrierung von II konnte statt mit Jod auch mit salpetriger Säure¹⁾ oder mit Ferrichloridlösung⁶⁾ durchgeführt werden; das Produkt war in allen Fällen amorph, soweit nicht Sekundärreaktionen eintraten. Bei der dehydrierenden Desaminierung mit HNO_2 lieferten 300 mg II (1 mMol) 37 ml Gas (0°, 760 Torr; nach Waschen mit alkalischer Permanganatlösung; 1,65 mMol).

Oxydation mit NaOJ: α , β -Diphenylglycerinsäure (Va). *Titration von II.* 100,0 mg II (0,337 mMol) wurden zuerst wie beschrieben in 2 Std. mit 25,0 ml 0,10-n. Jodlösung dehydriert (saure Lösung). Darauf wurde mit 5 ml 2-n. NaOH alkalisch gemacht, nach 15—30 Min. angesäuert und mit 0,10-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ titriert. Verbrauch 15,3 \pm 0,4 ml 0,10-n. Jodlösung (Mittel aus 8 Ansätzen); ber. für 4 J: 13,48 ml. Dieser Wert wird bereits nach 2 Min. erreicht; mehrstündige Oxydation gab in wässriger Lösung keine Änderung, dagegen verursachte Methanolzusatz einen merklichen Mehrverbrauch.

Behandelte man II ohne saure Voroxydation direkt mit NaOJ, so wurden nach 5 Min. bis 24 Std. Einwirkungsdauer 19—20 ml 0,10-n. Jodlösung verbraucht; ber. für 4 J: 13,48 ml, für 6 J: 20,22 ml. Dabei trat Benzaldehydgeruch auf; Diphenylglycerinsäure kristallisierte nicht aus.

Titration von III. 100 mg amorphes III (0,32 mMol Monohydrat) in 25,0 ml 0,10-n. Jodlösung und 5 ml 2-n. Natronlauge 24 Std. stehengelassen; Verbrauch: 8,00 ml 0,10-n. Jodlösung (berechnet für 2 J: 6,36 ml).

Präparative Spaltung. 2,0 g II (6,7 mMol) wurden mit 80 ml 0,5-n. Jodlösung 1 Std. bei 20° stehengelassen, wobei Lösung eintrat; darauf wurde mit 40 ml 2-n. NaOH versetzt. Nach 1 Std. Stehen wurde durch Watte filtriert, angesäuert und zugleich mit Thiosulfat entfärbt; der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol-Benzol-Petroläther umkristallisiert. 1,37 g (80%) farblose Prismen vom Smp. 208—209° (Va). Zur Analyse wurde 15 Std. bei 90°/0,01 Torr getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ Ber. C 69,75 H 5,46% Äqu.-Gew. 258
(258,3) Gef. „ 69,90 „ 5,67% „ „ 266; 264

Misch-Smp. mit authentischer α , β -Diphenylglycerinsäure (Va; Smp. 208°) ohne Depression. Wurde die Oxydation von Beginn an alkalisch geführt, so war die Ausbeute geringer und Va weniger rein (es verbrauchte noch etwas Jod und konnte durch Nachoxydation gereinigt werden).

Va war gegen NaOJ und HJO_4 beständig. UV.-Absorption: λ_{max} 258 μ (log ϵ = 2,62 in Alkohol).

Methylester Vb aus Va. 100 mg Va wurden in 2 ml Methanol mit ätherischer Diazomethanolösung verestert. Überschüssiges Reagens und Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. 104 mg (99%) farblose Spiesse vom Smp. 151°. Zur Analyse wurde 15 Std. bei 70°/0,01 Torr getrocknet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (272,3) Ber. C 70,57 H 5,93% Gef. C 70,40 H 6,15%

Die Mischprobe mit authentischem Methylester Vb (Smp. 151°) schmolz ohne Smp.-Depression. Das UV. Absorptionsspektrum war mit demjenigen der Säure Va praktisch identisch. — Bei einem Versuch, den Ester mit 1-proz. KOH in Methanol bei 20° zu verseifen, wurde lediglich Mandelsäure isoliert (Retroaldol-Reaktion).

Acetylierter Methylester Vc aus Vb. 200 mg gut getrockneter Methylester Vb (0,74 mMol) wurden in 10 ml abs. Benzol mit 220 mg frisch destilliertem Acetanhydrid und

220 mg abs. Pyridin 18 Std. bei 23° stehengelassen und 1 Std. auf 60° erwärmt. Unter Eiskühlung wurde das Produkt nacheinander mit verd. Salzsäure, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 189 mg farblose Nadeln (83%) vom Smp. 137–138° (Umwandlung in Prismen bei 125–135°). Zur Analyse wurde 18 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{18}H_{18}O_5$	Ber. C 68,78	H 5,77	O-Acetyl 13,68%
(314,3)	Gef. „ 68,47	„ 5,81	„ 14,21% ²¹⁾

Das UV.-Absorptionsspektrum war mit demjenigen von Va identisch. — Auch unter verschärften Bedingungen (8 Std. bei 70°) wurde nur das Monoacetat Vc erhalten. — Die Verseifung mit KOH in Methanol bei 20° lieferte Mandelsäure.

Oxydation von Vc. 50 mg Vc (0,16 mMol) wurden mit einer Lösung von 50 mg CrO_3 (0,50 mMol) in 5 ml stabilisiertem, wasserfreiem Eisessig 16 Std. bei 20° stehengelassen. Darauf wurde zwischen Wasser und Äther verteilt, der Äther mit 2-n. Hydrogencarbonat- und Sodalösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Rückstand 50 mg, nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 27 mg vom Smp. 137–138° (Umwandlung in Prismen bei 125–135°). Misch-Smp. mit Vc ebenso. — Benzhydrol und Diphenylglycerinsäure-methylester Vb reduzierten CrO_3 unter gleichen Bedingungen sehr rasch, das Acetylderivat Vc dagegen auch bei einstündigem Erwärmen auf 80° nicht.

Isolierung von Oxalsäure. 2,0 g II wurden wie beschrieben mit J_2 und NaOH oxydiert, dann angesäuert. Die durch unverbrauchtes Jod gefärbte Lösung wurde im *Kutscher-Steudel'schen* Apparat mit Äther extrahiert. Nach 6 Std. wurde der Äther, der alles Jod enthielt, verworfen und die Extraktion mit frischem Äther 24 Std. fortgesetzt. Der zweite Extrakt wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wurde mit Wasser durchgeschüttelt, die wässrige Phase zum Sirup eingedampft und der Rückstand bei 110–180°/0,05 Torr dreimal destilliert: farblose Prismen vom Smp. 98°; Misch-Smp. mit authentischer Oxalsäure ebenso. Niederschlag mit $CaCl_2$ in essigsaurer Lösung; Probe mit Diphenylamin²²⁾ positiv.

Spaltung von II mit Perjodsäure. *Titration.* 100,0 mg II (0,337 mMol) wurden mit 5 ml 1,40-n. (Ox.-Äq.) H_5JO_6 -Lösung und 5 ml Methanol versetzt, mit Wasser auf 50 ml aufgefüllt und bei 20° stehengelassen. Von der braunen Lösung (*Landolt-Reaktion*¹⁵⁾ wurden von Zeit zu Zeit Proben mit n. KJ-Lösung und verd. HCl versetzt und mit 0,10-n. Thiosulfat titriert. Ein paralleler Ansatz ohne II wurde gleichzeitig titriert und die Differenz ermittelt. Die Reaktion war bereits nach 15 Min. beendet. Verbrauch: 1,42 Ox.-mÄquiv.; ber. 1,35.

Präparative Spaltung. 2,0 g II (6,7 mMol) wurden mit 10 ml Methanol und 100 ml 1,36-n. (Ox.-Äq.) Perjodsäure 20 Std. bei 23° stehengelassen; es schieden sich Jodkristalle ab. Die Lösung wurde gründlich mit Äther extrahiert; die vereinigten Ätherextrakte wurden mit ges. Thiosulfatlösung entfärbt und mit 120 ml techn. Hydrogensulfidlösung geschüttelt, wobei eine Emulsion entstand. Nach 24-stündigem Stehen wurde der Niederschlag abgetrennt und an der Luft getrocknet. Dann wurde er in 2-n. HCl gelöst und mit Äther extrahiert. Der Äther wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, der Rückstand aus Äther-Petroläther umkristallisiert. 1,34 g (61%) farblose Prismen vom Smp. 186° (IVa). Zur Analyse wurde 15 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{17}H_{14}O_7$	Ber. C 61,82	H 4,27%	Äqu.-Gew. 110 ²³⁾ bzw. 165 ²⁴⁾
(330,3)	Gef. „ 61,24	„ 4,64%	„ „ 126; 126; 127 ²⁵⁾
			153; 153; 153 ²⁶⁾

²¹⁾ Ausgeführt von A. Peisker, Brugg.

²²⁾ F. Feigl & O. Freuden, *Mikrochemie* **18**, 272 (1935).

²³⁾ Für 3 Carboxylgruppen; bei Verseifung.

²⁴⁾ Für 2 Carboxylgruppen.

²⁵⁾ Nach Stehenlassen mit überschüssiger NaOH Rücktitration mit Säure.

²⁶⁾ Bei rascher direkter Titration mit NaOH.

Ausschütteln des Ätherextraktes mit n. KHCO_3 - statt konz. NaHSO_3 -Lösung lieferte weniger IVa; aus dem Neutralteil wurden ca. 200 mg Benzaldehyd (roh) isoliert. Mit 0,22-n. (Ox.-Äq.) $\text{Na}_2\text{H}_3\text{JO}_6$ -Lösung verlief die Spaltung unvollständig.

Methylester IVb aus IVa. 714 mg Säure IVa aus II wurden mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung verestert. Nach Abdampfen wurde der Rückstand aus Äther-Petroläther umkristallisiert: 515 mg farblose Nadeln vom Smp. 150—151°. Zur Analyse wurde 15 Std. bei 70°/0,05 Torr getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (358,3) Ber. C 63,68 H 5,06% Gef. C 63,40 H 5,33%

Mit Diphenylglycerinsäure-methylester (Vb) vom Smp. 151° Smp.-Erniedrigung: 118—145°. Mit Essigsäureanhydrid und Pyridin (3 Std. 60°) blieb IVb unverändert.

Verseifung von IVa zu Diphenylglycerinsäure. 200 mg Säure IVa (0,61 mMol) wurden in 5 ml 2-n. NaOH und 20 ml Methanol suspendiert. Es trat vorübergehend Lösung ein, worauf rasch ein farbloser Niederschlag ausfiel. Nach 16 Std. Stehen bei 23° wurde mit Wasser verdünnt, wobei Lösung eintrat, mit 2-n. HCl angesäuert und das Methanol im Vakuum entfernt. Es schied sich ein Niederschlag aus, der nach 3 Std. bei 0° abgesaugt und aus Methanol-Benzol-Petroläther umkristallisiert wurde. 115 mg (74%) Prismen vom Smp. 200—204°; mit Va keine Smp.-Depression. — Aus dem wässrigen Filtrat wurde in üblicher Weise Calciumoxalat gefällt.

Synthese von IVb. 200 mg Diphenylglycerinsäure-methylester (0,73 mMol) (Vb) wurden in 3 ml abs. Benzol gelöst, mit 0,7 ml abs. Pyridin und 110 mg (20% Überschuss) Oxalsäure-monomethylester-monochlorid¹⁷⁾ (Sdp. 118—120°) 15 Std. bei 20° stehengelassen und 1 Std. auf 60° erwärmt. Unter Eiskühlung wurde zwischen Wasser und Äther verteilt; der Äther wurde mit 2-n. HCl, 2-n. NaHCO_3 und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert: 146 mg (56%) farblose Nadeln vom Smp. 150—151°. Misch-Smp. mit IVb aus II: 149 bis 151°.

Oxydation von IVb. 29 mg IVb (0,08 mMol) wurden in einer Lösung von 30 mg CrO_3 (0,3 mMol) in 4 ml stabilisiertem, wasserfreiem Eisessig 20 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit Formalinlösung reduziert, zwischen Eiswasser und Äther verteilt, der Äther mit 2-n. Hydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Rückstand 23 mg, nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 19 mg vom Smp. 152°; Mischprobe mit IVb: Smp. 151—152°.

Zusammenfassung.

Benzaldehyd, Glyoxal und Kaliumcyanid addieren sich in wässrig-alkalischem Milieu von Zimmertemperatur im Verhältnis 2:1:1 und liefern 5,6-Diphenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyrimid (II); p-Chlorbenzaldehyd und α -Thiophenlaldehyd reagieren ebenso. Die Struktur des Reduktions II ergibt sich aus dem oxydativen Abbau zu α,β -Diphenylglycerinsäure und Oxalsäure, sowie aus der Spaltung mit Perjodsäure, die den Oxalsäurehalbester der Diphenylglycerinsäure mit Acylgruppe in β -Stellung (IVa) liefert.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.