

$\alpha$ -Furyl-oxytetronimid (Ip) zeigte die gleichen Eigenschaften wie die alkoxyhaltigen Stoffe Ii, k und l: Doppel-Smp. unter Umwandlung in ein gelbes Produkt vom Smp. 144–149° (aus Ligroin); auch bei Zimmertemperatur geht die Umwandlung in wenigen Tagen vor sich. Da das Umwandlungsprodukt in organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist, bildet es sich auch bei Umkristallisationsversuchen von Ip. *Tillmans*-Reaktion langsam,  $\text{TiCl}_3$ -Reaktion unsicher.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4\text{N}$  Ber. C 53,04 H 3,90% Gef. C 53,52 H 4,06%

### Zusammenfassung.

Aromatische oder heterocyclisch-aromatische Aldehyde vereinigen sich in wässrig-alkalischem Milieu mit Glyoxal und Cyanid in durchschnittlich 80 % Ausbeute zu 4-Aryl-2-oxytetronimiden. Die Eigenschaften der neuen Reduktone und die zu ihrer Charakterisierung tauglichen Reaktionen werden besprochen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

## 152. Die Strukturaufklärung der 4-Aryl-2-oxytetronimide.

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

von H. Dahn und J. S. Lawendel<sup>2) 3)</sup>.

(27. IV. 54.)

In der vorhergehenden Mitteilung<sup>1)</sup> berichteten wir über eine Reaktion, bei der aus molaren Mengen von aromatischem Aldehyd, Glyoxal und Cyanid in wässrig-alkalischem Milieu bei Zimmertemperatur schwerlösliche, stark reduzierende Verbindungen entstehen. Die vorliegende Mitteilung beschäftigt sich mit der Strukturaufklärung dieser neuen Reduktone.

Diese Aufklärung gelang zuerst bei dem aus o-Chlorbenzaldehyd in 90 % Ausbeute erhaltenen Redukton  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{NCl}^{1)}$ ; sie zeigte, dass sich aus molaren Mengen o-Chlorbenzaldehyd, Glyoxal und HCN das 4-o-Chlorphenyl-2-oxytetronimid<sup>4)</sup> (Ia; III d = 2-Oxytetronsäure) gebildet hatte. Formel Ia zeigt nahe Verwandtschaft mit der Iminoascorbinsäure Ic, dem Zwischenprodukt bei der Ascorbinsäuresynthese nach der Oson-Blausäure-Methode<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> 2. Mitteilung: H. Dahn, J. S. Lawendel, E. F. Hoegger & E. Schenker, *Helv.* **37**, 1309 (1954).

<sup>2)</sup> Aus der Dissertation J. S. Lawendel, Basel 1949.

<sup>3)</sup> Gegenwärtige Adresse: *Italfarmaco S.A.*, Milano, Italia.

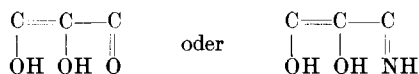
<sup>4)</sup> Vgl. *Helv.* **37**, 1309 (1954).

<sup>5)</sup> T. Reichstein, A. Grüssner & R. Oppenauer, *Helv.* **16**, 561 (1933); W. N. Haworth & E. L. Hirst, *J. Soc. Chem. Ind.* **52**, 645 (1933).

Für Formel Ia sprechen folgende Gründe: Der Stoff zeigt ein Absorptionsmaximum bei 288 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,22$ , in Alkohol<sup>1)</sup>), Iminoascorbinsäure(Ic) ein solches bei 275 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,23$ , in Wasser<sup>2)</sup>). Durchgreifende Oxydation führt zu o-Chlorbenzoesäure; das zeigt, dass der Benzolkern nicht an der Reaktion beteiligt ist. Der Stickstoff ist primär gebunden, da sich mit HNO<sub>2</sub> rasch und quantitativ N<sub>2</sub> entwickelt. Ia ist amphoter, löst sich in Säuren und Basen und lässt sich daraus z. T. unverändert zurückgewinnen. Bei saurer und alkalischer Verseifung wird quantitativ NH<sub>3</sub> entwickelt, was eher für eine Imino- oder Amid- als für eine Aminogruppe spricht. Von den Sauerstoffatomen ist keines als Ketogruppe nachzuweisen; die 3 aktiven H-Atome, die in der *Zerewitinoff'schen* Reaktion gefunden werden, deuten auf Hydroxylgruppen hin (1 NH + 2 OH). Demgemäss konnten unter vorsichtigen Reaktionsbedingungen Monoacetat und -benzoat hergestellt werden<sup>1)</sup>).

Die sauren Eigenschaften, die sich ausser in der Salzbildung auch in der Entstehung eines Monomethylderivates mit Diazomethan dokumentieren, sind in einer Enol- und nicht Carboxylgruppe lokalisiert; Ia kann mit Diazobenzolsulfosäure gekuppelt werden. Die FeCl<sub>3</sub>-Reaktion der Enole fällt bei Stoffen vom Typus der Ascorbinsäure aus, da diese starken Reduktionsmittel Fe<sup>+++</sup>-Ionen sofort reduzieren; statt dessen kann man TiCl<sub>3</sub>, das nicht oxydierend wirkt, zur Bildung farbiger Komplexe benützen<sup>3)</sup>; in der Tat gab Ia in diesem Test eine orangerote Färbung<sup>1)</sup>).

Iminoascorbinsäure Ic gehört zur Gruppe der durch Konjugation stabilisierten Endiole,



die sich durch starkes Reduktionsvermögen auszeichnen und daher als Reduktone bezeichnet werden<sup>4)</sup>; dementsprechend reduziert auch Ia Dichlorphenol-indophenol, Jod in saurer Lösung und AgNO<sub>3</sub> sehr leicht. In neutralem Milieu verbraucht es genau 1 Mol J<sub>2</sub> und geht in eine Dehydroverbindung IIa über, in der zugleich die Iminogruppe hydrolytisch durch O ersetzt ist; Iminoascorbinsäure reagiert gleich<sup>5)</sup>).

Noch auf einem anderen, bei der Iminoascorbinsäure (Ic) bisher nicht versuchten Weg liess sich das Dehydrierungsprodukt IIa herstellen, nämlich durch Desaminierung von Ia mit HNO<sub>2</sub>. Diese Reak-

<sup>1)</sup> Helv. **37**, 1309 (1954).

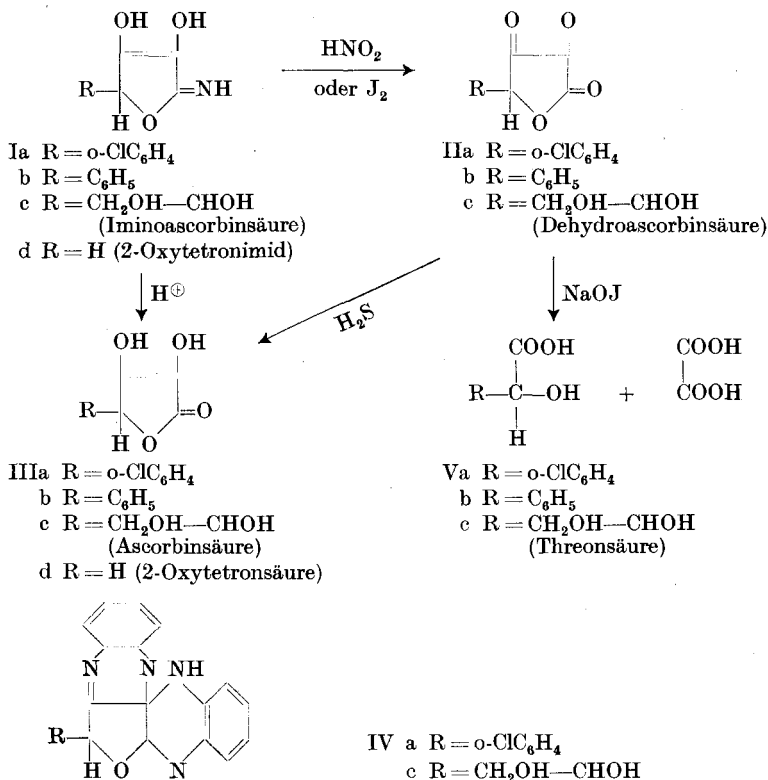
<sup>2)</sup> W. N. Haworth, E. L. Hirst, J. K. N. Jones & F. Smith, Soc. **1934**, 1192; D. Baird, W. N. Haworth, R. Herbert, E. L. Hirst, F. Smith & M. Stacey, Soc. **1934**, 62.

<sup>3)</sup> F. Weygand & E. Csendes, B. **85**, 45 (1952); vgl. vorstehende Mitteilung.

<sup>4)</sup> H. v. Euler & H. Hasselquist, Reduktone, Stuttgart 1950.

<sup>5)</sup> T. Reichstein, A. Grüssner & R. Oppenauer, Helv. **17**, 510 (1934); W. N. Haworth, E. L. Hirst et al., Soc. **1934**, 1192.

tion sollte eigentlich zu IIIa mit dem Ringsystem der Oxytetronsäure (III d) führen, doch ist von der Ascorbinsäure III c bekannt<sup>1)</sup>, dass sie von  $\text{HNO}_2$  zu II c dehydriert wird. Die Identität der mit  $\text{HNO}_2$  und mit Jod erhaltenen Dehydrierungsprodukte II a wurde mit Hilfe der Dinitrophenyl-osazone nachgewiesen. Die freie Tricarbonylverbindung II a konnte nur nach der  $\text{HNO}_2$ -Reaktion, nicht dagegen



nach der  $\text{J}_2$ -Reaktion kristallisiert erhalten werden; sie verhielt sich wie ein Lacton, besass 2 Mol Kristallwasser und zeigte alle Carbonylreaktionen; das Derivat mit 2 Mol Phenylendiamin dürfte in Analogie zum entsprechenden Derivat der Dehydroascorbinsäure IV c<sup>2)</sup> als IV a zu formulieren sein. — II a zeigt, ebenso wie Dehydroascorbinsäure (II c)<sup>3)</sup>, keine deutliche Absorptionsbande mehr, sondern nur Endabsorption (Fig. 1).

Zu anderen Dehydrierungsprodukten gelangte man, wenn man die rohen, öligen Präparate in Soda löste und mit Säure wieder ausfällte; dabei wurde vermutlich der Lactonring geöffnet. Die Jodoxydation lieferte nach dieser Aufarbeitung ein Trihydrat von II a,  $\text{HNO}_2$  ein Tetrahydrat; keine der beiden Verbindungen zeigte Ketonreaktionen.

<sup>1)</sup> P. Karrer & H. Bendas, *Helv.* **17**, 743 (1934).

<sup>2)</sup> H. Erlbach & H. Ohle, *B.* **67**, 555 (1934).

<sup>3)</sup> R. W. Herbert, E. L. Hirst, E. Percival, R. Reynolds & F. Smith, *Soc.* **1933**, 1270.

IIa lässt sich leicht, z. B. mit Jod und Alkali, weiter oxydieren; dabei wird in Analogie zu Dehydroascorbinsäure IIIc<sup>1)</sup> die  $-\text{CO}-\text{CO}-$ Gruppe gespalten und zugleich das Lacton verseift. Aus alkalisch mit Jod oxydierten Ansätzen sowohl von Ia als auch von IIa liessen sich in guter Ausbeute o-Chlormandelsäure Va und Oxalsäure isolieren, die beide durch mehrere Derivate charakterisiert wurden. Diese Reaktion bewies zugleich definitiv die Lage der C-Atome in Ia.

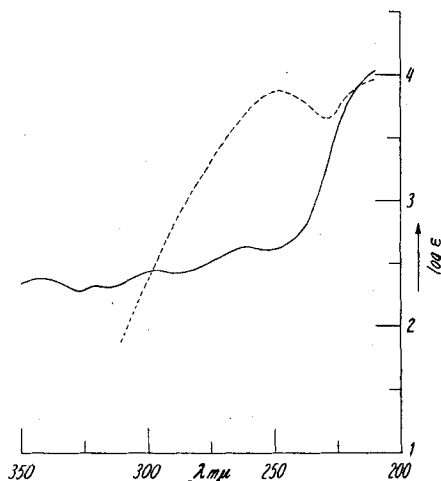


Fig. 1.

Absorptionsspektren (in Alkohol)<sup>2)</sup> von

- 4-o-Chlorphenyl-2,3-diketo-butyrolacton (IIa);  
 ---- 4-o-Chlorphenyl-2-oxytetronsäure (IIIa).

Man konnte die beiden Stufen der Jodoxydation auch titrimetrisch verfolgen, indem zuerst in saurer Lösung ( $\text{Ia} \rightarrow \text{IIa}$ ) der Jodverbrauch und die gleichzeitig freiwerdende Säure titriert wurden; anschliessend wurden im gleichen Ansatz der Jodverbrauch in alkalischer Lösung ( $\text{IIa} \rightarrow \text{Va}$ ) und die dabei wiederum freigesetzten Säuremengen ( $\text{HJ}$  und  $\text{HOOC}$ -Gruppen) bestimmt; alle Grössen entsprachen der Erwartung.

Auch die Einwirkung von Perjodsäure auf Ia wurde untersucht. Dabei wurden zwar, wie erwartet, ca. 4 Oxydationsäquivalente verbraucht und Chlormandelsäure als Spaltprodukt isoliert; dass die Reaktion jedoch nicht einfach verlief, zeigte die starke und unerwartete Ausscheidung von Jod, die nur daher rühren konnte, dass die zuerst entstandene Jodsäure sofort weiter reduziert wurde. Dies liess sich direkt nachweisen: versetzte man eine Lösung von Ia mit Jodat und Säure, so trat eine *Landolt-Reaktion*<sup>3)</sup> ein: die Lösung

<sup>1)</sup> E. L. Hirst et al., Soc. **1933**, 1270.

<sup>2)</sup> Aufgenommen auf einem Beckman-Quarz-Spektrophotometer DU.

<sup>3)</sup> H. Landolt, B. **19**, 1317 (1886); J. Eggert, Helv. **32**, 692 (1949).

blieb eine Zeitlang unverändert hell, worauf plötzlich Jodausscheidung einsetzte. Diese Reaktion, die man bei einer Reihe von starken Reduktionsmitteln (vor allem anorganischer Natur) beobachten kann, beruht bekanntlich darauf, dass alle Reduktionsprodukte der Jodsäure bis zur Jodidstufe reduziert werden, und zwar rascher, als das Jodat selbst reagiert. Daher kommt es erst dann zu einer Jodausscheidung, wenn alles Reduktionsmittel verbraucht ist und das überschüssige Jodat ungestört mit dem gebildeten Jodid reagieren kann. Vergleichende Versuche mit der klassischen *Landolt*-Reaktion zeigten, dass Ascorbinsäure und Ia viel rascher reagierten als die Standardsubstanz Hydrogensulfit. Um zu genügend langen Reaktionszeiten zu kommen, mussten alle Lösungen auf 0,001-n. verdünnt werden. Dann reagierte Hydrogensulfit in 65 Sek., Ascorbinsäure in 3 Sek. und Ia in  $2\frac{1}{2}$  Sek.

Die Dehydrierungsprodukte der Reduktone lassen sich sehr leicht, z. B. schon mit Schwefelwasserstoff, in die Endiolsysteme zurückverwandeln<sup>1)</sup>. Diese Reaktion liess sich auch mit IIa durchführen. Die entstandene Verbindung IIIa (4-o-Chlorphenyl-2-oxytetrone) besitzt das Ringsystem der Oxytetrone, ist also ein Analogon der Ascorbinsäure IIIc und zeigt alle typischen Reduktionen; sie absorbiert bei  $249\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,86$ ) (Fig. 1), Ascorbinsäure bei  $245\text{ m}\mu$  ( $3,98$ )<sup>2)</sup>.

Zu IIIa sollte man auch durch Verseifen der Iminogruppe von Ia gelangen, ebenso wie sich Iminoascorbinsäure Ic zu Ascorbinsäure IIIc verseifen lässt<sup>3)</sup>. Bei den Iminoascorbinsäuren war zu dieser Reaktion 12- bis 16-stündiges Erwärmen mit 8-proz. Salzsäure auf  $50^\circ$  erforderlich. Im Fall von Ia erwies sich einstündiges Kochen mit 2-n. Salzsäure als notwendig; auch dann enthielt das Verseifungsprodukt noch geringe Mengen Ausgangsmaterial, die seinen Schmelzpunkt verschlechterten und sich im Absorptionsspektrum nachweisen liessen. Längeres Erhitzen mit Säure konnte jedoch zur Beseitigung des Ausgangsmaterials nicht angewendet werden, da die Verseifung von einer Decarboxylierungsreaktion begleitet war.

Die gleiche Reaktionsfolge  $\text{I} \rightarrow \text{II} \rightarrow \text{III}$  wurde zur Bestätigung auch mit dem aus Benzaldehyd hergestellten 4-Phenyl-2-oxytetronimid (Ib) versucht; sie lieferte analoge Produkte. Die Reduktion der Dehydroverbindung IIb zur Phenyl-oxytetrone IIIb konnte auch enzymatisch mit *Escherichia coli* durchgeführt werden<sup>4)</sup>.

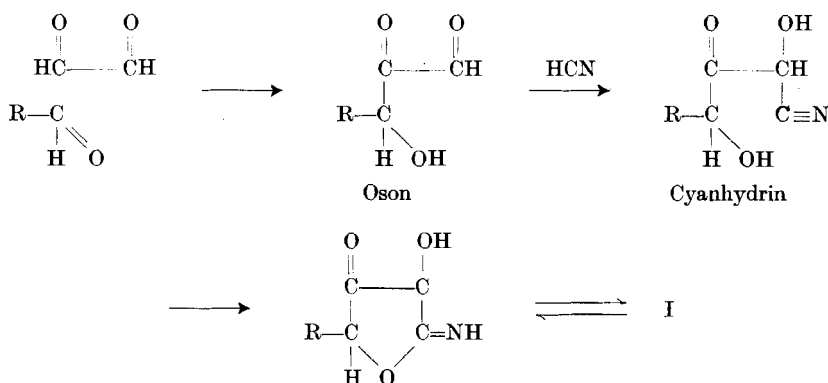
<sup>1)</sup> Oxytetrone: *F. Micheel & F. Jung*, B. **67**, 1660 (1934); Ascorbinsäure: *P. Karrer, H. Salomon, R. Morf & K. Schöpp*, Bioch. Z. **258**, 4 (1933); Reduktinsäure: *T. Reichstein & R. Oppenauer*, Helv. **16**, 988 (1933).

<sup>2)</sup> *E. L. Hirst et al.*, Soc. **1933**, 1270.

<sup>3)</sup> *T. Reichstein et al.*, Helv. **16**, 561 (1933); *W. N. Haworth et al.*, Soc. **1933**, 1419.

<sup>4)</sup> *B. P. Eddy, N. Ingram & L. W. Mapson*, Biochem. J. (im Druck). Wir danken Herrn Dr. Eddy bestens für die Mitteilung seiner Resultate.

**Bildungsmechanismus der Oxytetronimide:** Wir nehmen an, dass Benzaldehyd und Glyoxal zunächst eine Acyloinkondensation eingehen; dabei entsteht ein Oson, das wie die Ozone der Zuckerreihe mit Cyanid ein Oxytetronimid (I) liefert, indem zuerst eine Cyanhydrinreaktion eintritt, dann die 4-ständige HO-Gruppe sich an  $C\equiv N$  addiert und schliesslich die  $\beta$ -ständige Carbonylgruppe enolisiert wird<sup>1)</sup>. Das Cyanid spielt eine doppelte Rolle: in der Acyloinkondensation wirkt es als Katalysator, in der Cyanhydrinsynthese als Reaktionspartner. Dementsprechend wurde in der vorhergehenden Mitteilung festgestellt, dass ein Überschuss an Cyanid (ca. 0,5 Mol) zur Erzielung guter Ausbeuten nötig ist. – Für die erste Stufe der Reaktionsfolge bietet sich eine gewisse Parallele in der Acyloinkondensation zwischen L-Threose und Glyoxylsäureester bei der Ascorbinsäuresynthese von *Helferich & Peters*<sup>2)</sup> sowie in der *Weygand*'schen Isonaphtazarinsynthese<sup>3)</sup>. Die folgenden Schritte verlaufen analog der Synthese der Iminoascorbinsäuren nach der Oson-HCN-Methode. Es bleibt lediglich bemerkenswert, dass diese Reaktionsschritte so leicht, unter nahezu „physiologischen Bedingungen“ und mit so guten Ausbeuten hintereinander stattfinden.



### Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind korrigiert (*Kofler*-Block); Zersetzungspunkte wurden bei raschem Aufheizen ( $10^\circ/\text{Min.}$ ) bestimmt. Die Substanzen wurden zur Analyse im Hochvakuum getrocknet.

#### Eigenschaften von o-Chlorphenyl-oxytetronimid (Ia).

Ia ist in Äther, Benzol, Chloroform unlöslich, in heissem Wasser wenig löslich und lässt sich aus viel Methanol oder Äthanol umkristallisieren. Die Substanz war jahrelang unzersetzt haltbar. Ia reduziert angesäuerte Jodlösung, neutrales Silbernitrat, *Fehling*'sche Lösung und *Tillmans*' Reagens sehr rasch bei Zimmertemperatur. Mit  $\text{FeCl}_3$  oder Tetra-

<sup>1)</sup> Die Aufeinanderfolge der Reaktionsschritte kann selbstverständlich auch anders sein.

<sup>2)</sup> B. *Helferich & O. Peters*, B. **70**, 465 (1937).

<sup>3)</sup> F. *Weygand*, B. **75**, 625 (1942).

nitromethan keine Reaktion, ebensowenig mit Carbonylreagenzien (Hydroxylamin, Semicarbazid, Dinitrophenylhydrazin). Eine Isopropylidenverbindung liess sich nicht gewinnen. Zur Bestimmung der aktiven H-Atome wurden in einer *Zerewittnof-Apparatur* (Halbmikro-Ausführung)  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  in Anisol und eine Lösung von Ia in Pyridin vereinigt.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{NCl}$  Ber. Cl 15,74 3 akt. H 1,33% Gef. Cl 15,65 akt. H 1,54; 1,54; 1,52%

Als Suspension in Anisol reagierte Ia selbst bei Erwärmen auf  $80^\circ$  nur langsam und unvollständig. Mit diazotierter Sulfanilsäure liefert Ia ebenso wie Ascorbinsäure eine rotbraune Färbung. Der Fluoresceinchlorid-Test<sup>1)</sup> gab eine braunviolette Lösung mit violetter Fluoreszenz. 30-proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$  wirkte für sich allein nicht ein, wohl aber, unter Selbsterwärmung und Gasentwicklung, nach Zusatz von einem Körnchen  $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ .

Oxydation von Ia mit  $\text{CrO}_3$ . 100 mg Ia wurden mit  $5 \text{ cm}^3$  10-proz. Chromsäuremischung 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt; dann wurde der  $\text{CrO}_3$ -Überschuss mit Ameisensäure zerstört und die Lösung nach Erkalten ausgeäthert, wobei 58 mg o-Chlorbenzoesäure (84%) vom Smp.  $139-140^\circ$  (Mischprobe ebenso) erhalten wurden.

Titration von Ia mit Jod. 99,4 mg Ia (0,44 mMol) wurden mit wässriger Jodlösung stehengelassen, bis Lösung eingetreten war (45 Min.). Das überschüssige Jod wurde mit Thiosulfat zurücktitriert; Verbrauch  $9,07 \text{ cm}^3$  0,1-n. Jodlösung (ber. für 2 J:  $8,84 \text{ cm}^3$ ). Die während der Oxydation gebildeten Säuren (2 HJ sowie ev. Carbonsäure) wurden anschliessend gegen Phenolphthalein titriert; Verbrauch  $9,93 \text{ cm}^3$  0,1-n. NaOH (ber. für 2 HJ  $8,84 \text{ cm}^3$ ); der Endpunkt war unscharf, wie bei einer Lactontitrierung; das Lacton wurde nicht vollständig titriert. Zur Durchführung der 2. Oxydationsstufe wurde die Lösung sogleich anschliessend mit gemessenen überschüssigen Mengen Jodlösung und Natronlauge  $\frac{1}{4}$  Std. stehengelassen (bei längerem Stehen machte sich Aldehyd-Geruch bemerkbar). Dann wurde mit einem gemessenen Überschuss von verd. Säure versetzt und das freigesetzte Jod mit Thiosulfat titriert; Verbrauch  $8,76 \text{ cm}^3$  0,1-n. Jodlösung (ber. für 2 J:  $8,84 \text{ cm}^3$ ). Schliesslich wurde die überschüssige Säure zurücktitriert; die während der 2. Oxydationsstufe frei gewordenen Säuren verbrauchten  $15,54 \text{ cm}^3$  0,1-n. NaOH, unter Berücksichtigung des Zuvielverbrauchs in der 1. Stufe:  $16,63 \text{ cm}^3$  (ber. für 2 HJ + 2  $-\text{COOH}$ :  $17,68 \text{ cm}^3$ ; die 3. Carboxylgruppe, die bei der Oxydation frei wird, ist durch gleichzeitig freiwerdendes  $\text{NH}_3$  neutralisiert).

Spaltung von Ia mit Hypojodit. 2,0 g Ia (8,8 mMol) wurden mit  $\text{J}_2$ -Lösung wie beschrieben zuerst sauer (Dauer 6 Std.; Verbrauch  $19,13 \text{ mÄquiv. J}$ , ber.  $17,6 \text{ mÄquiv. J}$ ), dann nach Zusatz von 2-n. NaOH alkalisch (Dauer 15 Min.; Verbrauch  $19,88 \text{ mÄquiv. J}$ , ber.  $17,6 \text{ mÄquiv. J}$ ) oxydiert. Die angesäuerte, titrierte, farblose Lösung wurde mit Äther extrahiert, der Äther gewaschen, getrocknet und abgedampft: 500 mg Ätherteil, ölig (s.u.). Die wässrige Phase wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und mit Äther ausgekocht. Der Äther wurde mit wenig festem Thiosulfat durchgeschüttelt und ohne Waschen getrocknet und eingedampft. Es blieben 400 mg an ursprünglich wasserlöslichem Teil zurück.

Ätherteil: o-Chlormandelsäure. Durch Verreiben mit Benzol-Petroläther (10:1) wurden insgesamt 300 mg farblose Kristalle gewonnen; nach Umkristallisieren aus Benzol Smp.  $81-85^\circ$ , Misch-Smp. mit authentischer o-Chlormandelsäure (Smp.  $82-85^\circ$ ) ohne Depression. Die Säure wurde mit Diazomethan verestert und aus dem öligen Methylester mit gesättigtem methanolischem Ammoniak das Amid bereitet; nach Umkristallisieren aus Benzol Smp. bei  $84-87^\circ$ , Misch-Smp. mit authentischem o-Chlormandelsäureamid (Smp.  $87,5^\circ$ <sup>2)</sup>) ohne Depression. S-Benzylthiuroniumsalz der Abbausäure Smp.  $142-144^\circ$  (aus Alkohol); authentisches S-Benzylthiuronium-o-chlormandelat und Misch-Smp. ebenso.

Wasserlöslicher Teil: Oxalsäure. Durch Verreiben mit Äther wurden 200 mg Kristalle isoliert, die nach Umkristallisieren aus wenig Wasser bei  $98-101^\circ$  schmolzen, mit authentischem Oxalsäure-dihydrat keine Depression zeigten, mit Diphenylamin Blaufärbung

<sup>1)</sup> F. Feigl, Spot Tests (1946), S. 371.

<sup>2)</sup> S. Jenkins, Am. Soc. 53, 2341 (1931).

gaben und ein in Essigsäure unlösliches Ca-Salz lieferten. Das S-Benzyl-thiuroniumsalz vom Smp. 191–194°<sup>1)</sup> und der mit Diazomethan hergestellte Dimethylester vom Smp. 52–54° gaben in der Mischprobe mit authentischen Oxalsäurederivaten keine Depression.

Spaltung von Ia mit  $\text{HJO}_4$ . a) 207 mg Ia (0,92 mMol) verbrauchten 4,32 mÄquiv.  $\text{HJO}_4$  (ber. für 4 Äquiv. pro Mol Ia: 3,68 mÄquiv.). Die Oxydation war in 15 Min. beendet; sie war von Jod-Ausscheidung begleitet.

b) 2,5 g Ia (10,1 mMol) wurden mit überschüssiger wässriger  $\text{HJO}_4$ -Lösung versetzt, wobei Ia in Lösung ging und Jod auskristallisierte. Dieses wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther ausgekocht. Der Ätherauszug wurde mit  $\text{KHCO}_3$ -Lösung extrahiert, diese nach Ansäuern ausgeäthert. Aus dem Äther wurde eine grösstenteils ölige Säure isoliert, die über den Methyl ester ins Amid verwandelt wurde. Smp. 84–86° (aus Benzol); Misch-Smp. mit authentischem o-Chlormandelsäureamid ohne Depression.

Landolt'sche Reaktionen<sup>2)</sup>. 5 cm<sup>3</sup> 0,001-n. Jodatlösung, 1 Tropfen 2-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2 Tropfen 1-proz. Stärkelösung, 5 cm<sup>3</sup> 0,001-n. Reduktionslösung. Dauer bis zum Eintritt der Blaufärbung: mit  $\text{NaHSO}_3$  65 Sek.; mit Ascorbinsäure 3 Sek.; mit Ia 2,5 Sek.

Einwirkung von  $\text{HNO}_2$  auf Ia. a) In einer Nitrometer-Apparatur wurden Lösungen von Ia in 60-proz. Essigsäure und von salpetriger Säure (aus 1 cm<sup>3</sup> 10-proz.  $\text{NaNO}_2$  + 1 cm<sup>3</sup> 2-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) nach Temperatenausgleich vereinigt; der entweichende Stickstoff wurde nach Waschen mit Natronlauge gemessen

100 mg Ia gaben 11,2 cm<sup>3</sup>  $\text{N}_2$  (20°; 735 mm)  
 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_3\text{NCl}$  Ber. N 6,21% Gef. N 6,31%

b) 4-o-Chlorphenyl-2,3-diketo-butyrolacton (IIa). Zu 4,5 g Ia (20 mMol), in 45 cm<sup>3</sup> 2-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  suspendiert, wurden 22,5 cm<sup>3</sup> 10-proz.  $\text{NaNO}_2$ -Lösung getropft, wobei sich unter starker Gasentwicklung eine schwach gelbe Lösung bildete. Nach 5 Std. Stehen wurde mit Äther extrahiert, der Äther mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das zurückbleibende Öl lieferte bei Versetzen mit wenig Äther Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther (1:5) bei 104,5–106,5° schmolzen (Zers.). Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_4\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$  Ber. C 46,07 H 3,49 Cl 13,71 4 akt. H 1,53%  
 Gef. „ 45,11 „ 3,45 „ 13,50 akt. H<sup>3)</sup> 1,47; 1,46%

Spektrum siehe Fig. 1. Die Substanz reduzierte  $\text{J}_2$ -Lösung nicht mehr; in 2-n. Sodalösung löste sie sich allmählich mit gelber Farbe unter merklichem Geruch nach o-Chlorbenzaldehyd; bei Ansäuern der Sodalösung wurde ein nicht näher untersuchtes Öl erhalten.

112 mg IIa wurden mit überschüssigem  $\text{J}_2$  + NaOH versetzt; nach 15 Min. wurde angesäuert und das ausgeschiedene Jod titriert. Verbrauch 9,20 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Jodlösung; ber. für 2 J 8,60 cm<sup>3</sup>.

Bis-dinitrophenylhydrazon. 50 mg IIa (0,22 mMol), 100 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 0,2 cm<sup>3</sup> konz. HCl und 3 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol wurden einige Minuten lang auf 80° erhitzt. Bei Erkalten fiel ein roter Niederschlag aus, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig bei 255–258° schmolz und zur Analyse 7 Std. bei 50–60° getrocknet wurde.

$\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{O}_{10}\text{N}_8\text{Cl}$  Ber. C 45,17 H 2,17 N 19,16%  
 Gef. „ 44,94 „ 2,24 „ 18,87%

Chinoxalin (IVa). 50 mg IIa (0,22 mMol) und 50 mg o-Phenylendiamin (0,45 mMol) wurden in 3 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol einige Min. auf 80° erhitzt. Die gelbe Lösung lieferte bei Erkalten 50 mg gelbe Nadeln, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol bei 162–165° schmolzen. Zur Analyse wurde 6 Std. bei 30–40° getrocknet. IVa ist nicht diazotierbar.

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$  Ber. C 65,25 H 4,23 N 13,84%  
 Gef. „ 65,21 „ 4,36 „ 13,99%

<sup>1)</sup> J. Donleavy, Am. Soc. **58**, 1004 (1936).

<sup>2)</sup> H. Landolt, B. **19**, 1317 (1886); **20**, 745 (1887); J. Eggert, Helv. **32**, 692 (1949).

<sup>3)</sup> Zerevitinoff'sche Reaktion in Anisol.



Saures Desaminierungsprodukt von Ia. 1,0 g Ia wurden wie oben beschrieben mit  $\text{HNO}_2$  umgesetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit 2-n. Sodalösung extrahiert, dann zur Trockne gedampft: Rückstand 35 mg neutrales Öl. Der Sodaextrakt wurde angesäuert und mit Äther extrahiert, der Äther gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Es blieben 700 mg gelbliches Öl zurück, das aus Benzol-Äther (10:1) teilweise kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther Smp. 145–150° (Umwandlung unter Gasentwicklung bei 90–100°). Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_4\text{Cl}_4\text{H}_2\text{O}$  Ber. C 40,48 H 4,41% Gef. C 40,44 H 4,57%

Die Substanz reagierte nicht mit Dinitrophenylhydrazin,  $\text{FeCl}_3$ -Lösung oder  $\text{J}_2$ . Mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  entstand bei Erwärmen eine tiefrote Farbe, die bei Erkalten verschwand. Bei 100°/0,05 mm erfolgte partielle Destillation (unter Zersetzung).

Oxydation von Ia mit  $\text{J}_2$  (sauer). 4 g Ia (17,6 mMol) wurden in 135 cm<sup>3</sup> Alkohol + 15 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl mit 400 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Jodlösung (40 mÄquiv.) 20 Std. stehengelassen, dann mit Äther extrahiert. Der Äther hinterliess nach Waschen mit Thiosulfatlösung und Wasser, Trocknen und Abdestillieren 4 g bräunliches Öl, die nicht kristallisierten. 100 mg lieferten 60 mg Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon vom Smp. 250–252,5° (aus Eisessig), die mit dem Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon aus der  $\text{HNO}_2$ -Desaminierung von Ia keine Smp.-Depression zeigten.

Saures Produkt. 2 g Ia wurden wie oben oxydiert und ausgeäthert, worauf der Äther mit n. Sodalösung extrahiert wurde; er enthielt dann nur noch 100 mg Öl. Der Sodaextrakt gab nach Ansäuern und Ausäthern 750 mg Öl, das aus Äther-Petroläther kristallisierte und nach mehrmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch den Doppel-Smp. 80–100° (Gasentwicklung)/140–150° (Gasentwicklung) zeigte. Zur Analyse wurde bei 20° getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_4\text{Cl}_3\text{H}_2\text{O}$  Ber. C 43,10 H 3,98% Gef. C 43,55 H 3,97%

Die Substanz reagierte nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin oder mit  $\text{FeCl}_3$ . Bei 100°/0,05 mm trat teilweise Destillation ein (Zersetzung).

4-o-Chlorphenyl-2-oxytetransäure (IIIa). a) *Durch Reduktion von IIa*. Eine Lösung von 200 mg IIa in 10 cm<sup>3</sup> Methanol wurde bei 20° mit  $\text{H}_2\text{S}$  gesättigt, darauf nach Filtration im Vakuum zur Trockne verdampft; es hinterblieben 175 mg gelbliche Kristalle, die mehrmals aus Benzol-Methanol (10:1) umkristallisiert den Smp. 185–195° (Zersetzung) zeigten.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_4\text{Cl}$  Ber. C 52,98 H 3,11% Gef. C 53,49 H 3,29%

IIIa löst sich in heissem Wasser und in 2-n. NaOH; es entfärbt neutrale Jodlösung. Spektrum siehe Fig. 1.

b) *Durch Verseifung von Ia*. 2 g Ia (8,9 mMol) wurden mit 30 cm<sup>3</sup> HCl 70 Min. im Stickstoffstrom unter Rückfluss gekocht; die entweichenden Gase passierten eine Waschflasche mit  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , wo sich 0,82 g  $\text{BaCO}_3$  (4,15 mMol) abschieden. Bei Erkalten fiel ein bald kristallisierendes Öl aus, bei Stehen des Filtrates Kristalle; das Filtrat wurde ausgeäthert und lieferte weiteres bald kristallisierendes Öl (zus. 1,4 g). Die Kristallisationen wurden zusammen mehrmals mit Benzol ausgekocht, wobei ca. 200 mg ungelöst blieben. Diese wurden mehrmals aus 30-proz. Äthanol umkristallisiert; Oktaederchen vom Smp. 193–199° (Zers.).

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_4\text{Cl}$  Ber. C 52,98 H 3,11 2 akt. H 0,89% Red. Äquiv. 113  
Gef. „ 52,71 „ 3,20 akt. H<sup>1)</sup> 1,02; 0,92% „ 112<sup>2)</sup>

Mit der durch Reduktion von IIa erhaltenen o-Chlorphenyl-oxytetransäure IIIa zeigt das Produkt keine Smp.-Erniedrigung; es reduziert *Tillmans*' Reagens und gibt mit  $\text{TiCl}_3$  eine orange Fällung. Mit NaOH lässt sich die Verbindung unscharf (lactonartig) titrieren. Sie löst sich in heisser konz. HCl, verändert sich dabei jedoch teilweise.

Der in Benzol lösliche Teil der Verseifungsprodukte lieferte 800 mg Nadeln vom Smp. 95–96°.

<sup>1)</sup> *Zerewitinoff'sche* Reaktion in Anisol.

<sup>2)</sup> Titration mit verd.  $\text{J}_2$ -Lösung; ausgeführt durch *E. Hoegger*.

4-Phenyl-2,3-diketo-butyrolacton (IIb)<sup>1)</sup>. Zu 1,91 g 4-Phenyl-2-oxytetronimid (Ib) (10 mMol), in 25 cm<sup>3</sup> 2-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 10 cm<sup>3</sup> Aceton suspendiert, wurden bei 0° in 15 Min. 15 cm<sup>3</sup> 10-proz. NaNO<sub>2</sub>-Lösung getropft; es entwickelte sich NO. Es wurde 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, dann über Nacht stehengelassen, abgesaugt und mit Wasser gewaschen; 0,91 g Kristalle; aus dem Filtrat nach Einengen unter Vakuum weitere 1,19 g (zus. 83%). Farblose Blättchen vom Zersetzungspunkt 125–136° (aus Wasser von 50°<sup>2)</sup>). Zur Analyse wurde, um Kristallwasser zu halten, nur 15 Std. bei 25°/20 Torr getrocknet.

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 3,5 H<sub>2</sub>O Ber. C 47,41 H 5,18% Gef. C 47,77 H 5,47%

Bei Dehydrierung mit NaNO<sub>2</sub>-Eisessig sank die Ausbeute. Zur Aufarbeitung konnte die eingedampfte Mutterlauge auch zwischen Wasser und Chloroform-Äthanol (3:2) verteilt werden. Die Substanz ist in Alkohol, Isopropanol, Aceton, Dioxan und warmem Wasser leicht, in Chloroform, Äther und Benzol schwer löslich. Sie ist N-frei, reduziert *Tillmans'* Reagens nicht mehr und gibt mit TiCl<sub>3</sub> infolge Reduktion zu IIIb eine orange Färbung. Die wässrige Lösung reagiert neutral.

4-Phenyl-2-oxytetronsäure (IIIb)<sup>1)</sup>. Eine Lösung von 1 g IIb in 60 cm<sup>3</sup> tert. Amylalkohol + 20 cm<sup>3</sup> abs. Methanol wurde bei Zimmertemperatur mit trockenem H<sub>2</sub>S-Gas<sup>3)</sup> gesättigt. Nach 14 Std. Stehen wurde H<sub>2</sub>S grösstenteils durch CO<sub>2</sub> verdrängt, darauf die Lösung im Vakuum unter CO<sub>2</sub> zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in tert. Amylalkohol aufgenommen, von Schwefel abfiltriert und das Filtrat wiederum zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisierte aus Aceton-Petroläther: 0,58 g (58%) Prismen nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol-Benzol Smp. 150,5–152° (Zers.). Zur Analyse wurde 12 Std. bei 50° getrocknet.

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · ¼ CH<sub>3</sub>OH Ber. C 61,48 H 4,53% Gef. C 61,42 H 4,59%

IIIb reduziert *Tillmans'* Reagens. Mit TiCl<sub>3</sub> rotorange Fällung. Aus Wasser wurden Kristalle erhalten, die ab 100° Wasser verloren und sich in Nadelbüschel vom Smp. 145–150° (Zers.) umwandelten.

### Zusammenfassung.

4-o-Chlorphenyl-oxytetronimid (Ia) lässt sich mit J<sub>2</sub> oder HNO<sub>2</sub> unter gleichzeitiger Verseifung der Iminogruppe zu 4-o-Chlorphenyl-2,3-diketo-butyrolacton (IIa) dehydrieren; dieses wird durch H<sub>2</sub>S zu 4-o-Chlorphenyl-2-oxytetronsäure reduziert und durch NaOJ in o-Chlormandelsäure und Oxalsäure gespalten. Es wird ein Mechanismus für die Entstehung von Ia aus o-Chlorbenzaldehyd, Glyoxal und Cyanid vorgeschlagen.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> Versuche von E. F. Hoegger & E. Schenker.

<sup>2)</sup> Bei Erhitzen in Wasser tritt teilweise Zersetzung ein.

<sup>3)</sup> Trocknung über sirupöser H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> oder CaCl<sub>2</sub>.