

## 159. Über eine Ringerweiterung von 4-Aryl-2-hydroxytetronimiden mit aromatischen und heterocyclisch-aromatischen Aldehyden.

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

von H. Dahn, Lotte Loewe und H. Hauth<sup>2)</sup>.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(27.V. 57.)

In einer früheren Mitteilung<sup>3)</sup> zeigten wir, dass sich aromatische oder heterocyclisch-aromatische Aldehyde mit Glyoxal und Cyanidionen in wässrig-alkalischem Milieu sehr leicht zu 4-Aryl-2-hydroxytetronimiden (I)<sup>4)</sup> umsetzen lassen; wir fanden später<sup>5)</sup>, dass die gleichen Aldehyde, wenn sie im Überschuss vorliegen, 5,6-Diaryl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimide (II)<sup>4)</sup> liefern. Beide Verbindungen sind cyclische Reduktone (= resonanzstabilisierte Endiole); sie unterscheiden sich dadurch, dass I aus 1 Mol, II aus 2 Mol Aldehyd entsteht; bei mittleren Aldehydkonzentrationen treten Gemische von I und II auf. Struktur und Entstehungsbedingungen sind so ähnlich, dass man einen Zusammenhang zwischen den beiden Reaktionen vermuten darf. Es lag daher nahe, zu versuchen, ob sich I und II ineinander überführen lassen.

In der Tat gelang es, aus Ia ( $\text{Ar} = \text{Phenyl}$ ) durch Verrühren mit überschüssigem Benzaldehyd in wässrig-alkoholischer Sodalösung IIa ( $\text{Ar} = \text{Ar}' = \text{Phenyl}$ ) herzustellen; die umgekehrte Umwandlung liess sich bisher nicht durchführen. Die Ausbeute an IIa aus Ia war mindestens gleich gut wie beim früher<sup>5)</sup> beschriebenen „direkten“ Verfahren aus 2 Mol Benzaldehyd, Glyoxal und Cyanid. Formell liegt eine ungewöhnliche Art von Ringerweiterung mit Hilfe von Benzaldehyd vor; es lässt sich jedoch fragen, ob es sich wirklich um eine Ringerweiterung handelt, oder ob sich Ia nicht etwa – in Umkehrung seiner Genese – zunächst völlig in seine Ausgangsmaterialien auflöst, die sich dann in einer „direkten“ Synthese zu IIa verbinden.

Um dies zu entscheiden, führten wir Ringerweiterungen von Phenyl-hydroxytetronimid (Ia) mit anderen Aldehyden als Benzaldehyd im Überschuss durch. Bei volliger Auflösung von Ia und Re-

<sup>1)</sup> 8. Mitteilung: H. Dahn & H. Hauth, Chimia **10**, 262 (1956); 7. Mitteilung: H. Dahn & H. v. Castelmur, Helv. **39**, 1855 (1956).

<sup>2)</sup> Aus der Dissertation H. Hauth, Basel 1957.

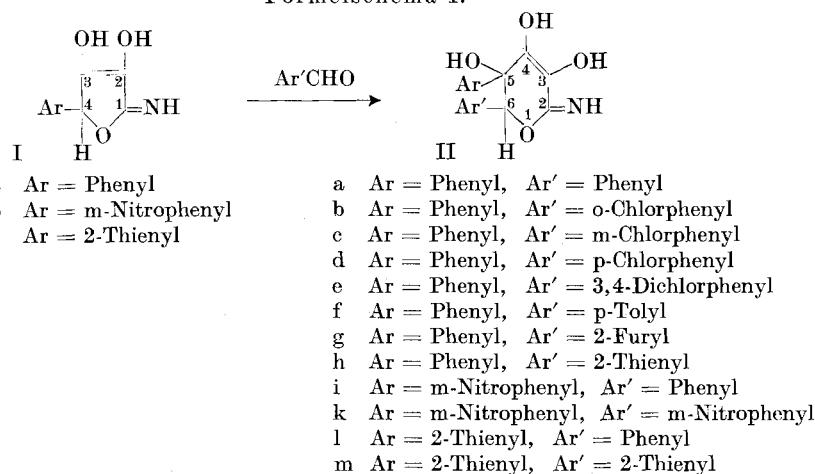
<sup>3)</sup> H. Dahn, J. S. Lawendel, E. F. Hoegger & E. Schenker, Helv. **37**, 1309 (1954).

<sup>4)</sup> I und II sind wie in früheren Mitteilungen nur als Registrierformeln zu verstehen; über Tautomeriefragen wird später berichtet.

<sup>5)</sup> H. Dahn, R. Fischer & Lotte Loewe, Helv. **39**, 1774 (1956).

kombination in Gegenwart eines zweiten Aldehyds hätte sich ein Gemisch von verschiedenen substituierten Pyronimiden bilden müssen, in dem die doppelt substituierte Verbindung II (Ar = Ar' = Phenyl) überwiegt. Wir fanden bei derartigen Umsetzungen jedoch jeweils nur ein einziges Pyronimid; dieses enthielt die beiden verwendeten Arylgruppen nebeneinander. So führte z. B. die Umsetzung von Phenylhydroxytetronimid (Ia, Ar = Phenyl) mit überschüssigem p-Chlorbenzaldehyd in 48 % Ausbeute zu einheitlichem IIId (Ar = Phenyl, Ar' = p-Chlorphenyl); andere Reduktone, vor allem das bekannte<sup>5)</sup> Di-p-chlorphenyl-pyronimid (II, Ar = Ar' = p-Chlorphenyl), das bei Auflösung von Ia in Benzaldehyd, Glyoxal und Cyanidion und Rekombination mit dem überschüssigen p-Chlorbenzaldehyd zu erwarten war, konnten nicht gefunden werden. Ferner entstanden durch Umsetzung einerseits von 2-Phenyl-hydroxytetronimid (Ia) mit 2-Thiophen-aldehyd und anderseits von 2-(2-Thienyl)-hydroxytetronimid (Ic) mit Benzaldehyd zwei deutlich verschiedene stellungsisomere Phenyl-thienyl-pyronimide, nämlich IIH (Ar = Phenyl, Ar' = 2-Thienyl) bzw. II 1 (Ar = 2-Thienyl, Ar' = Phenyl); andere Reduktone waren daneben nicht nachzuweisen. Dies bestätigt, dass nicht etwa Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der Aldehyde für die Einheitlichkeit der Produkte verantwortlich sind.

Formelschema 1.



Bei einheitlich verlaufender „Ringerweiterung“ durfte man vermuten, dass die neu eintretende Arylgruppe die 6-Stellung von II einnehmen werde. Dies wurde im Fall von IIId (Ar = Phenyl, Ar' = p-Chlorphenyl) folgendermassen bewiesen: oxydativer Abbau führte in erster Stufe (mit Jod) unter gleichzeitiger Desaminierung zum nicht isolierten 5-Phenyl-6-p-chlorphenyl-3,4-diketo-5-hydroxy-δ-valerolacton (III); die anschliessende oxydative Spaltung mit

NaOJ lieferte in 83 % Ausbeute (bezogen auf II d) 2-Phenyl-3-p-chlorphenyl-glycerinsäure (IV a) vom Smp. 191°. Diese konnte auch auf unabhängigem Wege synthetisiert werden: durch eine *Darzens'sche Glycidester-Synthese* von p-Chlorbenzaldehyd mit Phenyl-chloressigsäure-methylester wurde 3-p-Chlorphenyl-2-phenyl-glycidssäure-methylester (V a) erhalten. Der Ester wurde alkalisch zur Glycidssäure V b verseift, worauf mit verdünnter Säure der Oxiranring hydrolysiert werden konnte. Die Dihydroxysäure IV a wurde als Methylester gereinigt; der Ester war mit dem Methylester IV b aus dem Oxydationsprodukt identisch. Damit ist erwiesen, dass die neu eintretende Arylgruppe ausschliesslich die 6-Stellung von II einnimmt.

Formelschema 2.

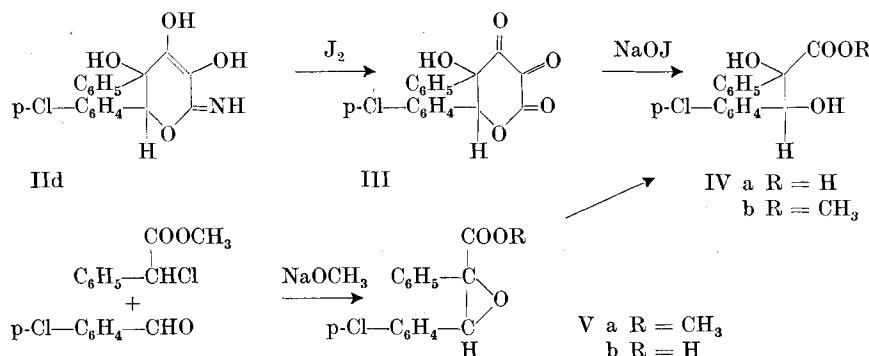


Tabelle 1.

5,6-Diaryl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimide (II) durch Ringerweiterung von 4-Aryl-2-hydroxytetronimiden (I).

II	Ar	Ar'	Ausbeute %	Smp.	Farbreaktion mit FeCl <sub>3</sub> + Natriumacetat in	
					Methanol	Äthanol
a	Phenyl	Phenyl	67	198°	1	b
b	Phenyl	o-Chlorphenyl	56	210°	1	b
c	Phenyl	m-Chlorphenyl	48	198°	1	b
d	Phenyl	p-Chlorphenyl	48	215°	1	b
e	Phenyl	3,4-Dichlorphenyl	38	199°	v	v
f	Phenyl	p-Tolyl	17	196°	1	b
g	Phenyl	2-Furyl	27	210°	v	v
h	Phenyl	2-Thienyl	28	213°	v	b
i	m-Nitrophenyl	Phenyl	71	197°	v	br
k	m-Nitrophenyl	m-Nitrophenyl	86	198°	v	br
l	2-Thienyl	Phenyl	18	168°	v	v
m	2-Thienyl	2-Thienyl	15	184°	1	v

b = bordeauxrot; 1 = lila; v = violett; br = braunrot.

Tab. 1 orientiert über die durch die neue Reaktion hergestellten Verbindungen; in den meisten Fällen wurde nicht nach den Bedingungen für optimale Ausbeuten gesucht. Nicht alle untersuchten Aryl-hydroxytetronimide reagierten mit Aldehyden; die o-Chlorphenylverbindung (I; Ar = o-Chlorphenyl) z. B. blieb in allen Versuchen unverändert, vielleicht infolge sterischer Hinderung; charakteristischerweise konnte auch im „direkten“ Verfahren unter sonst günstigen Bedingungen aus o-Chlorbenzaldehyd kein Sechsring-reduktionsprodukt gewonnen werden<sup>5)</sup>. Andere Aryl-hydroxytetronimide, wie z. B. die  $\alpha$ -Furylverbindung (I; Ar =  $\alpha$ -Furyl), zeigten nur Zersetzung. Anderseits erwiesen sich auch nicht alle untersuchten Aldehyde zur Ringerweiterung gleich geeignet: hydroxy- oder aminosubstituierte Benzaldehyde waren ungeeignet, ferner gehinderte Aldehyde, wie 2,6-Dichlorbenzaldehyd oder  $\alpha$ -Naphthaldehyd, sowie alle untersuchten aliphatischen Aldehyde, wie Chloral oder Zimtaldehyd.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, dass I bei der Umwandlung in II nicht völlig in seine Ausgangsmaterialien aufgelöst wird, sondern dass zumindest die erste Aldehydmolekel und Glyoxal fest aneinander gebunden bleiben. Um festzustellen, ob das aus Cyanid-Ion stammende C-Atom von I frei wird, stellten wir mit Hilfe von K<sup>14</sup>CN 4-Phenyl-2-hydroxytetronimid-1-<sup>14</sup>C (Ia\*) in einer modifizierten Synthese her. Ia\* wurde darauf mit Benzaldehyd in Gegenwart von 0,18 bzw. 0,96 Mol inaktivem KCN zu in 2-Stellung signiertem IIa\* umgesetzt. Wenn gebundenes und zugesetztes Cyanid während der Reaktion ins Gleichgewicht kämen, so wäre eine Abnahme der mol-spezifischen Aktivität um ca. 10 bzw. 50 % zu erwarten. Es zeigte sich jedoch, dass die Aktivität in beiden Versuchen im Rahmen der jeweiligen Fehlergrenze konstant blieb.

Tabelle 2.

Mol-spezifische Aktivitäten (Mittelwerte aus je 2 Bestimmungen).

Ringerweiterung in Gegenwart von Mol KCN/Mol Ia*	ipm/mMol $\times 10^{-6}$	
	Ia*	IIa*
0,18	1,57 $\pm$ 0,005 <sup>6)</sup>	1,54 $\pm$ 0,006 <sup>6)</sup>
0,96	4,25 <sup>7)</sup>	4,30 <sup>7)</sup>

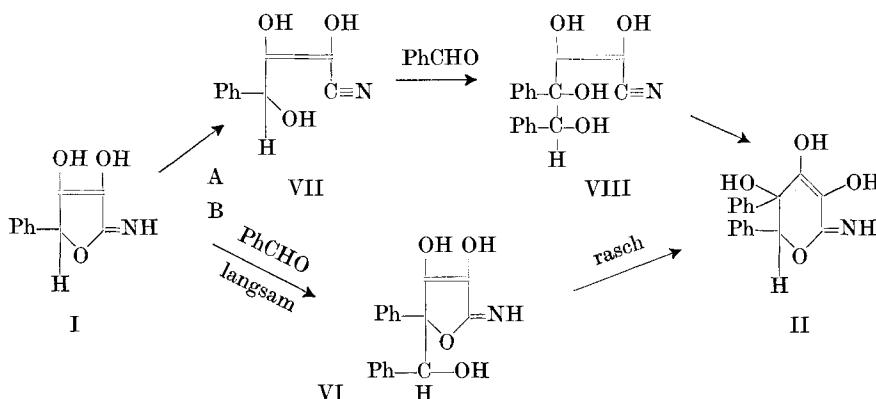
Diese Beobachtung zeigt, dass die Cyanogruppe während der Reaktion nicht mit äusserem Cyanid-Ion ins Gleichgewicht gesetzt wird. Die eigentliche Ringerweiterung kann daher in zwei Varianten formuliert werden: A. Ringöffnung von I und Aldolkondensation an der reaktionsfähigen Stelle von VII mit Benzaldehyd, darauf Ringschluss des Produktes VIII  $\rightarrow$  II; B. Zuerst in geschwindigkeitsbestimmender Stufe Aldolkondensation an der reaktionsfähigen 4-Stellung von I, darauf rasche Ringvergrösserung VI  $\rightarrow$  II. Gegen Variante A spricht folgende Überlegung: VII sollte in prototropem Gleichgewicht stehen mit einem wahren Cyanhydrin, und von diesem wäre

<sup>6)</sup> Zählung als BaCO<sub>3</sub>; Standardabweichungen.

<sup>7)</sup> Zählung als CO<sub>2</sub>-Gas, ausgeführt von Herrn Dr. J. Rutschmann, Sandoz A.G.

wenigstens ein partieller Cyanidaustausch zu erwarten<sup>8</sup>). Auch das Ausbleiben eines kinetischen Isotopeneffektes bei der Ringerweiterung steht mit der Variante B in Einklang.

Formelschema 3.



Die Synthese von I aus den Komponenten Aldehyd, Glyoxal und Cyanid-Ion verläuft viel rascher als die Synthese von II aus den gleichen Komponenten und auch viel rascher als die Ringerweiterung I → II. Dies lässt die Vermutung zu, dass bei der „direkten“ Synthese von II aus den Komponenten zuerst I gebildet und dann der Ring in der geschilderten Weise zu II erweitert wird.

Diese Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sowie durch einen Beitrag der CIBA-Stiftung ermöglicht, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei. Für die Ausführung von Mikroanalysen sind wir Herrn Dr. H. Gysel, CIBA Aktiengesellschaft, zu grossem Dank verpflichtet. Wir danken ferner Herrn Dr. J. Rutschmann, Sandoz AG., bestens für Radioaktivitätsbestimmungen sowie Herrn Prof. Dr. F. Grün für Hilfe bei der Einrichtung von Aktivitätsbestimmungsmethoden.

### Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind korrigiert (*Kofler*-Block); Zersetzungspunkte wurden bei raschem Aufheizen (10°/Min.) bestimmt. Soweit nichts anderes angegeben, wurden die Substanzen zur Analyse zweimal aus Methanol umkristallisiert und ca. 20 Std. bei 55°/0,03 Torr getrocknet.

#### Ringerweiterungen.

5,6-Diphenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIa). 500 mg 4-Phenyl-hydroxytetronimid (Ia; 2,6 mMol), 30 mg KCN (0,45 mMol) in 10 ml n. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 500 mg Benzaldehyd (4,7 mMol) in 5 ml Dioxan wurden bei 20° unter N<sub>2</sub> gerührt; aus der bräunlichen Lösung schieden sich langsam Kristalle aus. Nach 18 Std. wurde abgesaugt und mit Wasser, eisgekühltem Methanol und Äther gewaschen. Rohausbeute 520 mg (67%) vom Smp. 194—195° (Zers.); nach Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 198° (Zers.); das durch direkte Synthese erhaltene IIa<sup>8</sup>) schmolz ebenso.

<sup>8)</sup> Dies gilt unter der nicht unwahrscheinlichen Voraussetzung, dass die Cyanhydrin-spaltung rascher verläuft als die Aldolkondensation.

5-Phenyl-6-o-chlorphenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIb). 500 mg Ia (2,6 mMol) und 660 mg o-Chlorbenzaldehyd (4,7 mMol) wurden wie bei IIa beschrieben in cyanidhaltiger Dioxan-NaHCO<sub>3</sub>-Lösung 26 Std. verrührt. Der Niederschlag wurde mit Essigsäure, Wasser und Methanol gewaschen: 490 mg (57%); Smp. 210° (Zers.), aus Methanol.

C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>4</sub>	Ber. C 61,54	H 4,25	Cl 10,69	O 19,29%
(331,6)	Gef. , , 61,61	, , 4,16	, , 10,85	, , 19,16%

5-Phenyl-6-m-chlorphenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIc). 1,0 g Ia (5,2 mMol) und 1,3 g m-Chlorbenzaldehyd (9,4 mMol) in 20 ml Methanol wurden mit 60 mg KCN (0,9 mMol), 20 ml n. Sodalösung und 20 mg Glyoxalhydrogensulfat-dihydrat 4 Std. bei 20° unter N<sub>2</sub> gerührt. Dann wurde die orange Lösung mit Eisessig auf pH = 6—7 gestellt, wobei sich nach öliger Trübung farblose Kristalle ausschieden. Diese wurden nach 2 Std. Röhren abgesaugt (längere Reaktionsdauer verminderte die Ausbeute), mit Wasser, eisgekühltem Methanol und Äther gewaschen; Rohausbeute 830 mg (48%). Aus Methanol umkristallisiert 770 mg (44%) farblose Nadeln vom Smp. 198—200° (Zers.).

C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>4</sub>	Ber. C 61,54	H 4,25	O 19,29%
(331,6)	Gef. , , 61,73	, , 4,32	, , 19,18%

5-Phenyl-6-p-chlorphenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IId) wurde aus 500 mg Ia (2,6 mMol) und 660 mg p-Chlorbenzaldehyd (4,7 mMol) wie für IIa beschrieben in cyanidhaltiger Dioxan-NaHCO<sub>3</sub>-Lösung bereitet; Rohausbeute 420 mg (48%). Nach Umkristallisieren aus Methanol farblose Kristalle vom Smp. 215° (Zers.).

C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>4</sub>	Ber. C 61,54	H 4,25	Cl 10,69	N 4,22	O 19,29%
(331,6)	Gef. , , 61,77	, , 4,17	, , 10,55	, , 4,33	, , 19,47%

5-Phenyl-6-(3,4-dichlorphenyl)-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIe). 1,0 g Ia (5,2 mMol) und 1,64 g 3,4-Dichlorbenzaldehyd (9,4 mMol) wurden mit 60 mg KCN (0,9 mMol) in 40 ml Methanol + 20 ml n. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung 20 Std. bei 20° gerührt; der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, eisgekühltem Methanol und Äther gewaschen: 760 mg (40%). Nach Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 199° (Zers.).

C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub>	Ber. C 55,76	H 3,58	Cl 19,36	O 17,48%
(366,2)	Gef. , , 55,80	, , 3,78	, , 19,05	, , 17,21%

5-Phenyl-6-p-tolyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIf) wurde aus 500 mg Ia (2,6 mMol) und 560 mg p-Tolualdehyd (4,7 mMol) wie IIa hergestellt; Rohausbeute 140 mg (17%); nach Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 196° (Zers.).

C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub>	Ber. C 69,44	H 5,50	O 20,56%
(311,1)	Gef. , , 69,33	, , 5,46	, , 20,61%

5-Phenyl-6- $\alpha$ -furyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIg). 500 mg Ia (2,6 mMol) und 450 mg Furfural (4,7 mMol) wurden mit 30 mg KCN in 10 ml Methanol + 10 ml n. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung 48 Std. verrührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit kaltem Methanol und Äther gewaschen: 205 mg (27%); aus Methanol umkristallisiert Smp. 210° (Zers.).

C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	Ber. C 62,71	H 4,56	N 4,88	O 27,85%
(287,3)	Gef. , , 62,79	, , 4,46	, , 4,94	, , 27,40%

5-Phenyl-6- $\alpha$ -thienyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIh). 500 mg Ia (2,6 mMol) und 530 mg 2-Thiophenaldehyd (4,7 mMol) wurden in 10 ml n. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung + 15 ml Methanol 18 Std. gerührt. Rohausbeute 222 mg (28%); nach Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 213° (Zers.).

C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	Ber. C 59,39	H 4,32	N 4,62	O 21,10	S 10,57%
(303,3)	Gef. , , 59,23	, , 4,12	, , 4,58	, , 20,96	, , 10,55%

5-m-Nitrophenyl-6-phenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIi). 0,62 g 4-m-Nitrophenyl-2-hydroxytetronimid<sup>3)</sup> (Ib; 2,6 mMol) und 0,50 g Benzaldehyd (4,7 mMol), in 10 ml Methanol suspendiert bzw. gelöst, wurden mit 30 mg KCN, 10 ml n. Sodalösung und 20 mg Glyoxal-hydrogensulfat-dihydrat unter N<sub>2</sub> bei 20° gerührt. Die Mischung wurde warm und färbte sich rotbraun, später hellbraun; der Niederschlag wurde feiner. Nach 6 Std. wurde filtriert, mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und aus 200 ml Methanol umkristallisiert: 630 mg (71%) farblose Nadeln vom Smp. 197—199° (Zers.). Die trockene Substanz färbt sich am Licht rasch gelb. Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert und unter Lichtausschluss 48 Std. bei 20°/0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 59,65	H 4,12	O 28,05%
(342,3)	Gef. , , 59,91	, , 4,27	, , 28,19%

5,6-Di-m-nitrophenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIk). 6,2 g Ib (26,2 mMol) und 7,55 g m-Nitrobenzaldehyd (50 mMol), in 90 ml Methanol suspendiert bzw. gelöst, wurden mit 0,30 g KCN (4,6 mMol) und 50 mg Glyoxal-hydrogensulfat-dihydrat (0,16 mMol) in 100 ml n. KHCO<sub>3</sub>-Lösung bei 20° unter N<sub>2</sub> verrührt; Selbsterwärmung, Farbwechsel und Niederschlag wie bei IIi. Nach 7 Std. wurde abgesaugt, mit Wasser, kaltem Methanol und Äther gewaschen und aus 300 ml Methanol umkristallisiert: 8,7 g (86%) farblose Nadeln vom Smp. 198—200° (Zers.).

C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	Ber. C 52,72	H 3,38	O 33,05%
(387,3)	Gef. , , 52,38	, , 3,59	, , 33,51%

4- $\alpha$ -Thienyl-2-hydroxytetronimid (Ic). Zu einer Lösung von 3,0 g KCN (46 mMol) in 25 ml n. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung wurden gleichzeitig 6,0 g Glyoxal-hydrogensulfat-dihydrat (20 mMol) und 1,86 g Thiophen-2-aldehyd (16 mMol) in 1,5 ml Dioxan unter N<sub>2</sub> gerührt. Unter Selbsterwärmung trat Lösung, dann Braunfärbung und Niederschlagsbildung ein. Nach 30 Min. wurde auf 0° gekühlt, abgesaugt und mit viel Wasser und kaltem Methanol gewaschen. Rohausbeute 2,12 g (67%). Bei raschem Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol wurden farblose Prismen vom Doppelsmp. 140—142°/172° (Gelbfärbung ab 120°, Zersetzung bei 172°) erhalten. Zur Analyse wurde 18 Std. bei 25°/0,05 Torr getrocknet.

C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> S	Ber. C 48,72	H 3,58	N 7,10	O 24,34	S 16,26%
(197,2)	Gef. , , 48,46	, , 3,53	, , 7,26	, , 24,08	, , 16,47%

Ähnlich wie z. B. 4- $\alpha$ -Furyl-2-hydroxytetronimid<sup>3)</sup> und verwandte Stoffe verandelte sich Ic, besonders bei Anwesenheit von Säure und in der Wärme, leicht in ein gelbes Isomeres, das in Alkohol leichter löslich ist als die oben beschriebene farblose Form. Aus salzsäurehaltigem Methanol liess sich das gelbe Isomere leicht rein gewinnen; Smp. 173—175° (Umwandlung in Nadeln bei 160—170°; Zers. beim Smp.).

C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> S	Ber. C 48,72	H 3,58	N 7,10	O 24,34	S 16,26%
(197,2)	Gef. , , 48,88	, , 3,46	, , 6,88	, , 24,10	, , 16,19%

Beide Isomere lösen sich ziemlich leicht in Methanol und Äthanol, schwer in Wasser, Benzol und Äther. Tillmans' Reagens wird von beiden reduziert.

5- $\alpha$ -Thienyl-6-phenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIl). 520 mg Ic (2,6 mMol, farblose Form) und 500 mg Benzaldehyd (4,7 mMol) in 10 ml Methanol wurden mit 30 mg KCN in 10 ml n. Sodalösung 2 Std. bei 20° gerührt, dann mit Essigsäure auf pH = 6 gestellt und nach 1 Std. Röhren mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Nach weiteren 4 Std. wurde abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen: 140 mg (18%). Nach Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 168—170° (Zers.).

C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	Ber. C 59,39	H 4,32	N 4,62%
(303,3)	Gef. , , 59,10	, , 4,11	, , 4,85%

5,6-Di- $\alpha$ -thienyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid (IIm). 520 mg Ic (2,6 mMol, farblose Form) und 530 mg  $\alpha$ -Thiophenaldehyd (4,7 mMol) in

15 ml Methanol wurden mit 30 mg KCN und 10 ml n. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung über Nacht bei 20° gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, kaltem Methanol und Äther gewaschen: 123 mg (15%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadeln vom Smp. 184° (Zers.).

C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	Ber. C 50,47 (309,3)	H 3,58 Gef. , , 50,47	N 4,53 ,, 3,62	O 20,69 ,, 4,47	S 20,73% ,, 20,72	20,78%
--	-------------------------	--------------------------	-------------------	--------------------	----------------------	--------

Ia gab unter den verschiedenen, oben angewendeten Bedingungen bisher keine Reduktone mit 2,6-Dichlorbenzaldehyd,  $\alpha$ -Napthaldehyd, p-Nitrobenzaldehyd, p-Dimethylaminobenzaldehyd, Vanillin, Zimtaldehyd und Chloral. o-Nitrobenzaldehyd, p-Methoxybenzaldehyd und p-Aacetaminobenzaldehyd gaben Lösungen mit papierchromatographisch nachweisbaren<sup>9)</sup> neuen Reduktonen ( $R_f = 0,28$  bzw. 0,46 bzw. 0,43), die bisher jedoch nicht isoliert werden konnten.

$\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -p-chlorphenyl-glycerinsäure (IVa). A. Durch oxydativen Abbau. 1,0 g IIId (3 mMol) gingen auf Zusatz von 40 ml 0,5-n. wässriger Jodlösung und 15 ml Methanol während 3 Std. Stehen bei 25° in Lösung; darauf wurde mit 35 ml 2-n. NaOH versetzt. Nach 24 Std. Stehen bei 25° wurde die geringe Menge ausgeschiedener Kristallnadeln (Na-Salz von IVa) abfiltriert; das Filtrat wurde angesäuert und mit Thiosulfat entfärbt. Nach kurzem Stehen wurden die farblosen Kristalle von IVa abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 731 mg (83%). Nach Umkristallisieren aus Methanol-Benzol-Petroläther, Smp. 191° (Zers.).

C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>4</sub>	Ber. C 61,52 (292,6)	H 4,48 Gef. , , 61,63	Cl 12,11 ,, 4,56	O 21,87% ,, 12,13	21,73%
--	-------------------------	--------------------------	---------------------	----------------------	--------

Das Natriumsalz war in Wasser und organischen Lösungsmitteln schwer löslich und konnte nicht umkristallisiert werden. Smp. oberhalb 300°. Zur Analyse wurde eine wohlkristallisierte Probe 2 Std. bei 60°/0,01 Torr getrocknet.

C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClNaO <sub>4</sub>	Ber. C 57,25 (314,7)	H 3,84 Gef. , , 56,82	Na 7,31% ,, 4,57	6,54%
--	-------------------------	--------------------------	---------------------	-------

Methylester IVb. 300 mg Säure IVa (1 mMol) wurden in 20 ml abs. Äther suspendiert und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Lösung wurde rasch filtriert, dann im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand mit Petroläther versetzt. Es kristallisierten 300 mg (95%); nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther Smp. 170–171°.

C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>4</sub>	Ber. C 62,65 (306,7)	H 4,93 Gef. , , 62,62	Cl 11,56 ,, 4,86	O 20,86% ,, 11,64	20,89%
--	-------------------------	--------------------------	---------------------	----------------------	--------

B. Durch Glycidesterkondensation.  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -p-chlorphenyl-glycidsäure-methylester (Va). Zu einer eisgekühlten Lösung von 0,53 g Natrium (23 mMol) in 25 ml abs. Methanol wurde eine Mischung von 5,0 g  $\alpha$ -Chlor-phenylessigsäure-methylester (27 mMol), 3,6 g p-Chlorbenzaldehyd (26 mMol) und 5 ml abs. Methanol unter Röhren zugetropft. Nach 1 Std. bei 20° wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt, die Ätherlösung mit verd. HCl, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus 250 ml heissem Petroläther umkristallisiert: 3,26 g (49%) vom Smp. 105°.

C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>3</sub>	Ber. C 66,56 (288,7)	H 4,54 Gef. , , 66,71	Cl 12,28 ,, 4,83	O 16,62% ,, 12,22	16,60%
--	-------------------------	--------------------------	---------------------	----------------------	--------

$\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -p-chlorphenyl-glycidsäure (Vb). 650 mg Methylester Va (2,3 mMol) wurden mit einer Lösung von 240 mg KOH (4,3 mMol) in 20 ml abs. Methanol über Nacht bei 20° stehengelassen, darauf wurde die Lösung mit verd. Salzsäure angehäutet und im Vakuum zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde zwischen Benzol

<sup>9)</sup> H. Dahn & H. v. Castelmur, Helv. 39, 1855 (1956).

und Wasser verteilt, die Benzolschicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert: 600 mg (97%) vom Smp. 126°. Zur Analyse wurde aus dem gleichen Lösungsmittel-Gemisch umkristallisiert.

$C_{15}H_{11}ClO_3$	Ber. C 65,58	H 4,04	Cl 12,91	O 17,47%
(274,7)	Gef. , , 65,39	, , 4,14	, , 12,82	, , 17,44%

$\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -p-chlorphenyl-glycerinsäure-methylester (IVb). 310 mg Glycidsäure Vb (1,1 mMol) wurden in 15 ml 2-n.  $H_2SO_4$  und 15 ml Aceton 20 Std. unter Rückfluss auf 100° erhitzt. Nach Verdampfen des Acetons im Vakuum wurde viermal mit Äther-Benzol (10:1) ausgeschüttelt, der Extrakt mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der rohe Rückstand (340 mg Säure IVa) kristallisierte nur teilweise. Er wurde daher in Äther suspendiert und mit ätherischer Diazomethanlösung wie beschrieben verestert. Nach Verdampfen des Äthers blieben 200 mg Kristalle (58%) zurück, die nicht ganz scharf bei 165–168° schmolzen. Zur Reinigung wurden 125 mg Ester in 30 ml Äther an 8 g Aluminiumoxyd chromatographiert. 30 ml Äther eluierten nur wenig Öl; mit Äther-Benzol (8:2) wurden 100 mg reiner Methylester vom Smp. 170° eluiert, die mit dem Methylester IVb aus dem oxydativen Abbau von II d (Smp. 171°) den Misch-Smp. 171° zeigten.

#### Versuche mit radioaktiver Indizierung.

4-Phenyl-2-hydroxytetronimid-1- $^{14}C$  (Ia\*). Zur besseren Ausnutzung des Cyanids- $^{14}C$  wurde die Vorschrift zur Herstellung von Ia modifiziert:

In einem weiten Kochglas wurde eine Lösung von 6 mg  $K^{14}CN$  (0,2 mC/mMol<sup>10</sup>) + 644 mg inaktives KCN (zus. 10 mMol) in 30 ml 2-n. Sodalösung unter  $N_2$  gerührt und mit 2,72 g Glyoxal-hydrogensulfat-dihydrat (9 mMol) und einer Lösung von 1,06 g Benzaldehyd (10 mMol) in 5 ml Dioxan versetzt. Nach 30 Min. wurde mit ca. 3,5 ml Eisessig auf pH = 6 gestellt und die hellgelbe Lösung 3 Std. weiter gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser, kaltem Methanol und Äther gewaschen und aus der 30-fachen Menge Methanol umkristallisiert: 1,12 g (65%) farblose Blättchen vom Smp. 173–175° (Zers.) (Präparat Nr. 1).

$Ba^{14}CO_3$ -Aktivität 800 ± 5; 793 ± 2 ipm. Substanzaktivität 1,58 ± 0,01; 1,56 ± 0,004; Mittel 1,57 ± 0,005 · 10<sup>6</sup> ipm/mMol.

Ein ebenso hergestelltes Präparat (Nr. 2) ergab nach Nassverbrennung und Gaszählung<sup>11</sup>), ausgeführt von Herrn Dr. J. Rutschmann, Sandoz AG.: 22250; 22180 ipm/mg (Gef. C 63,51; 63,49%). Substanzaktivität 4,254; 4,241; Mittel 4,247 · 10<sup>6</sup> ipm/mMol).

Ringerweiterung zu 5,6-Diphenyl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimid-2- $^{14}C$  (IIa\*). 162 mg inakt. KCN (2,5 mMol) in 8 ml n.  $NaHCO_3$ -Lösung wurden mit 500 mg Ia\* (2,6 mMol, Präparat Nr. 2) und einer Lösung von 713 mg Benzaldehyd (6,7 mMol) in 14 ml Methanol 44 Std. unter  $N_2$  bei 20° geschüttelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser, kaltem Methanol und Äther gewaschen und zweimal aus der 100fachen Menge Methanol umkristallisiert: 354 mg (46%) farblose Nadeln vom Smp. 199° (Zers.).

$^{14}CO_2$  (Dr. J. Rutschmann): 14530; 14390 ipm/mg (Gef. C 68,73; 68,37%). Substanzaktivität 4,318; 4,277; Mittel 4,297 · 10<sup>6</sup> ipm/mMol.

Ein gleicher Ansatz wurde mit Ia\* (Präparat Nr. 1) in Anwesenheit von 30 (statt 162) mg inakt. KCN (0,46 mMol) durchgeführt. Nach 72 Std. Schütteln betrug die Ausbeute an umkristallisiertem IIa\* 30% vom Smp. 199° (Zers.).

$Ba^{14}CO_3$ -Aktivität 463 ± 3; 450 ± 2 ipm. Substanzaktivität 1,56 ± 0,01; 1,51 ± 0,007; Mittel 1,54 ± 0,006 · 10<sup>6</sup> ipm/mMol.

<sup>10</sup>) 98-proz.; Radiochemical Centre, Amersham.

<sup>11</sup>) Vgl. J. Rutschmann & W. Schöniger, Helv. **40**, 428 (1957); J. Rutschmann, Helv. **40**, 433 (1957).

Aktivitätsbestimmung. Ca. 3 mg Substanz wurden in wässriger Lösung mit Persulfat nach Weinhouse<sup>12)</sup> oxydiert; CO<sub>2</sub> wurde in NaOH absorbiert<sup>13)</sup>, als BaCO<sub>3</sub> gefällt<sup>14)</sup> und nach Anderson et al.<sup>15)</sup> über eine eingespannte Glasfilterplatte von 1 cm<sup>2</sup> Fläche abgesaugt, gewaschen, getrocknet und gewogen; bei Standardisierung der Bedingungen war der Fehler in der BaCO<sub>3</sub>-Menge kleiner als 2%. Nach Glätten der Oberfläche wurde das Filterplättchen mit „unendlich dicker“ Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub>-Schicht direkt zur Zählung unter ein Endfensterzählrohr (EW3H der 20th Century Electronics Ltd.; Impuls-untersetzer ELB 2 von Landis & Gyr AG., Zug) gebracht; jede Probe wurde mehrfach auf 10000 Impulse ausgezählt und dafür die Standardabweichung ermittelt.

### Zusammenfassung.

Der Fünfring der 4-Aryl-2-hydroxytetronimide (I) wird durch aromatische oder heterocyclisch-aromatische Aldehyde in schwach alkalischer Lösung bei Zimmertemperatur in das Sechsringssystem der 5,6-Diaryl-3,4,5-trihydroxy-5,6-dihydro-2-pyronimide (II) verwandelt; die neu eintretende Arylgruppe findet sich ausschliesslich in der 6-Stellung von II. Durch radioaktive Signierung konnte gezeigt werden, dass diese Reaktion als Ringerweiterung ohne vorherigen Abbau von I vor sich geht.

Es wird vermutet, dass auch die früher beschriebene direkte Synthese von II aus aromatischem Aldehyd, Glyoxal und Cyanid-Ion über die Bildung von I verläuft.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

<sup>12)</sup> M. Calvin, Isotopic Carbon (1949), p. 94.

<sup>13)</sup> W. G. Dauben, J. C. Reid & P. E. Yankwich, Anal. Chemistry **19**, 828 (1947).

<sup>14)</sup> R. B. Regier, Anal. Chemistry **21**, 1020 (1949).

<sup>15)</sup> R. Anderson, Y. Delabarre & A. Bothner-By, Anal. Chemistry **24**, 1298 (1952).