

Zur Synthese der Phenylbrenztraubensäuren, 3. Mitt.

Von

G. Billek

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 18. Januar 1961)

Phenylbrenztraubensäuren können in guter Ausbeute aus den entsprechend substituierten 5-Benzalhydantoinen durch alkalische Hydrolyse hergestellt werden. Es wird ferner gezeigt, daß die seinerzeit von Henze¹ beschriebene Spaltung derartiger Hydantoine in Toluol und Oxalsäure, neben Ammoniak und Kohlendioxyd, an der intermediär gebildeten Phenylbrenztraubensäure einsetzt. Die Spaltung ist auf eine bestimmte Substitution des Aromaten beschränkt und tritt erst bei höherer Temperatur in größerem Umfang auf.

Phenylbrenztraubensäure* und deren Derivate werden — von wenigen Ausnahmen abgesehen — aus den entsprechenden Aldehyden nach Kondensation mit Hippur- oder Acetursäure hergestellt. Die Reaktion der Aldehyde mit Hippursäure verläuft durchweg mit guten Ausbeuten. Die alkalische Spaltung der Azlactone liefert neben den PBTSn zwangsläufig Benzoesäure, deren Abtrennung bisweilen Schwierigkeiten bereitet, vor allem bei den empfindlichen PBTSn mit freien phenolischen Hydroxylgruppen. Die Anwendung der Azlactone aus Acetursäure erleichtert zwar die Aufarbeitung, doch sind die Gesamtausbeuten schlechter, da die Bildungstendenz dieser Verbindungen geringer ist².

PBTSn, vor allem jene mit freien phenolischen Hydroxylgruppen am aromatischen Kern, wurden als Zwischenprodukte der Biogenese von Natur-

¹ H. R. Henze, W. B. Whitney und M. A. Eppright, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 565 (1940).

² H. E. Carter, Org. Reactions **3**, 198.

* Phenylbrenztraubensäure wird in dieser Arbeit mit PBTS abgekürzt.

stoffen mit Phenylpropanskelett (Lignin³, Thyroxin⁴) in Betracht gezogen. Sie treten ferner als normale oder pathologische Abbauprodukte des Tyrosins auf⁵ und wurden vielfach als Substrate bei enzymatischen Untersuchungen eingesetzt⁶. Eine Synthese der 3,4-Dihydroxy-PBTS, welche dem DOPA nahesteht, wurde bisher nicht beschrieben.

Die alkalische Hydrolyse der 5-Benzal-hydantoine

Aromatische Aldehyde lassen sich ohne Schwierigkeiten mit Hydantoin kondensieren; zahlreiche derartige Verbindungen sind bekannt⁷. Nach Hydrierung der Doppelbindung erhält man durch Hydrolyse der „gesättigten“ Hydantoine die entsprechenden Aminosäuren, eine Synthesemethode, welche weiteste Anwendung erfuhr. Die Hydrolyse der „ungesättigten“ 5-Benzalhydantoine hingegen, welche die PBTSn liefert, wurde nur selten durchgeführt, z. T. wurden widersprechende Resultate berichtet¹. Vorliegende Arbeit zeigt, daß unter bestimmten Reaktionsbedingungen die Spaltung ungesättigter Hydantoine — von einigen wohldefinierten Ausnahmen abgesehen — eine brauchbare Synthese der PBTSn darstellt, da als einzige Nebenprodukte nur Ammoniak und Kohlendioxyd auftreten.

Wheeler und *Hoffman*⁸ berichteten über eine Bildung der 4-Methoxy-PBTS durch alkalische Hydrolyse des 5-(4'-Methoxybenzal)-hydantoin, jedoch ohne nähere Angaben. *Henze* und Mitarbeiter¹ untersuchten diese Reaktion und stellten fest, daß mit konzentrierteren wäßrigen Alkalien (über 5%) keine Ketosäuren gebildet werden, sondern daß Spaltung in einen Kohlenwasserstoff und Oxalsäure eintritt. Aus 5-(4-Methoxybenzal)-hydantoin soll 4-Methoxytoluol und Oxalsäure entstehen. Entsprechend den Angaben dieser Autoren sei der erste Schritt der Hydrolyse eine Anlagerung von Wasser an die Doppelbindung. Die Oxalsäure werde aus der abgespaltenen Parabansäure gebildet (Weg a). Obwohl *Henze*¹ bemerkt, daß konzentrierte Alkalien die 4-Methoxy-PBTS in 4-Methoxytoluol und Oxalsäure spalten, wird der zweite Weg (b) nicht in Betracht gezogen, bei dem erst die PBTS gebildet wird, die danach einer Spaltung unterliegt. Dies hat auch später *Ware*⁷ angenommen, allerdings ohne experimentellen Beweis. Hierzu sei ferner festgestellt, daß die Spaltung wohl kaum an intakten Hydantoinen ansetzen kann, da diese sehr leicht zu den Hydantoinensäuren aufgespalten werden können.

³ *S. N. Acerbo, W. J. Schubert und F. F. Nord, J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 1990 (1958); *S. A. Brown, D. Wright und A. C. Neish, Canad. J. Biochem. Physiol.* **37**, 25 (1959); *K. Kratzl und G. Billek, Mh. Chem.* **90**, 536 (1959); *G. Billek*, in „Biochemistry of Wood“, herausgegeben von *K. Kratzl und G. Billek*, Pergamon Press: London 1959, S. 207.

⁴ *G. Hillmann, Z. Naturforsch.* **11b**, 424 (1956).

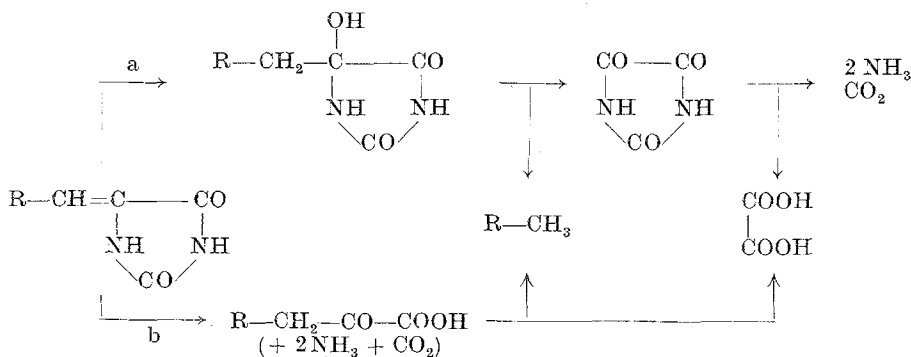
⁵ *R. Ammon und U. Henning, Z. physiol. Chem.* **306**, 214 (1957).

⁶ *W. E. Knox und B. M. Pitt, J. Biol. Chem.* **225**, 675 (1957).

⁷ *E. Ware, Chem. Reviews* **46**, 403 (1950).

⁸ *H. L. Wheeler und C. Hoffman, Amer. Chem. J.* **45**, 368 (1911).

Gegen eine Verallgemeinerung der von *Henze*¹ angegebenen Spaltung „ungesättigter“ Hydantoinne spricht außerdem, daß bereits früher *Ruhemann* und *Stapleton*⁹ mit „konzentrierten“ Alkalien aus 5-Benzalhydantoin die PBTS erhielten und fernerhin, daß *Bergmann* und *Delis*¹⁰ PBTS und 4-Hydroxy-PBTS aus den entsprechend substituierten 3-Phenyl-hydantoinen mit 16proz. NaOH darstellen konnten.



Aber auch die nachträglich an der PBTS ansetzende Spaltung kann nicht verallgemeinert werden, da substituierte PBTSn, z. B. bei Azlactonspaltungen, vielfach mit bis zu 40proz. NaOH behandelt wurden und durchaus stabil verblieben².

Da bei der früher durchgeführten Synthese der 4-Hydroxy-PBTS^{11, 12} aus 5-(4'-Hydroxybenzal)-hydantoin auch bei Verwendung von 40proz. NaOH keine Spaltung in p-Kresol und Oxalsäure eintrat, wurden die Angaben von *Henze* unter Variation der Versuchsbedingungen überprüft.

Bei Verwendung von 20proz. NaOH gibt 5-(4'-Methoxybenzal)-hydantoin praktisch quantitativ die 4-Methoxy-PBTS; 4-Methoxytoluol und Oxalsäure sind nur in Spuren nachweisbar. In einem Parallelversuch wurde die Stabilität dieser Ketosäure in siedender 20proz. NaOH unter gleichen experimentellen Bedingungen überprüft; auch hier fand keine merkliche Spaltung statt. Bei Anwendung einer 40proz. NaOH hingegen trat sowohl bei der Hydrolyse des 5-(4'-Methoxybenzal)-hydantoin als auch bei einem parallelen Versuch an 4-Methoxy-PBTS die Spaltung in 4-Methoxytoluol und Oxalsäure in gleichem Umfang (etwa 60%) ein. Hiermit scheint hinreichend bewiesen zu sein, daß die von *Henze* beschriebene Reaktion nicht am substituierten Hydantoin, sondern an der daraus gebildeten Säure ansetzt.

Es tritt die Frage auf, ob die Laugenkonzentration oder die höhere Siedetemperatur der konzentrierten Lösung für das unterschiedliche Verhalten maßgebend sind. Hierzu wurde ein Stabilitätsversuch in 20proz. NaOH in

⁹ *S. Ruhemann* und *H. E. Stapleton*, J. Chem. Soc. [London] **77**, 246 (1900).

¹⁰ *M. Bergmann* und *D. Delis*, Ann. Chem. **458**, 76 (1927).

¹¹ *G. Billek* und *E. F. Herrmann*, Mh. Chem. **90**, 89 (1959).

¹² *G. Billek*, Mh. Chem. **92**, 335 (1961).

geschlossenem Gefäß bei 120° (der Siedetemp. einer 40proz. NaOH) durchgeführt und eine Spaltung beobachtet, die jener bei Verwendung von 40proz. NaOH gleicht.

Die Spaltung der PBTS ist somit von der Reaktionstemperatur und der Art der Substituenten im Aromaten abhängig. Sie trat bei 4-Methoxy-PBTS bei etwa 120° in beträchtlichem Umfang auf, während die 4-Hydroxy-PBTS bei dieser Temperatur völlig stabil verblieb. Unter Berücksichtigung dieses bisweilen auftretenden Temperatureffektes war es durch Wahl der geeigneten Laugenkonzentration möglich, zahlreiche, z. T. bisher nicht bekannte PBTSn durch Spaltung der entsprechend substituierten Hydantoine in durchweg guten Ausbeuten darzustellen. Der Einfluß der Substituenten im Aromaten auf die Stabilität der einzelnen PBTSn ist im letzten Abschnitt dieser Arbeit beschrieben.

Die Synthese der Phenylbrenztraubensäuren

Als Vorstufen für die PBTSn werden die entsprechend substituierten 5-Benzalhydantoine verwendet, die größtenteils bereits bekannt sind. Ferner lassen sich die in stets sehr guten Ausbeuten darstellbaren 3-Acetyl-5-benzalhydantoine einsetzen. Über diese neue Gruppe von Hydantoinderivaten wird gesondert berichtet werden¹³. Bei Verwendung dieser Verbindungen tritt neben CO₂ und NH₃ als weiteres Nebenprodukt auch Essigsäure auf, die jedoch nicht stört und keinen Einfluß auf die Aufarbeitung hat.

PBTSn, besonders jene mit freien Hydroxylgruppen, sind in alkalischer Lösung oxydationsempfindlich. Die Spaltung der Hydantoine muß daher im Stickstoffstrom durchgeführt werden. Nach der Spaltung ist eine Extraktion bei pH 7 zur Entfernung geringer Mengen phenolischer Verunreinigungen empfehlenswert. Dies erleichtert die Reindarstellung der, wie hinlänglich bekannt, recht empfindlichen Endprodukte. Die PBTSn werden schließlich durch Extraktion der sauren Lösungen isoliert (*Methode A*).

PBTSn mit Hydroxylgruppen in o-Stellung erleiden in saurer Lösung bereits bei Zimmertemperatur teilweise Lactonisierung, so daß die Extraktion ein Gemisch von Säure und Lacton liefert. In diesem Fall ist es günstiger, aus den entsprechenden PBTSn durch Erhitzen der sauren Lösungen quantitativ die Lactone herzustellen und diese zu isolieren (*Methode B*).

Beim Einsatz von zwei sehr reaktionsfähigen Aldehyden (β -Resorcyaldehyd und Gentisinaldehyd) war ein definiertes Kondensationsprodukt mit Hydantoin nicht zu erhalten. Es entstanden rotbraune bis schwarze Polymere, die einer alkalischen Spaltung nicht zugänglich waren. Unter

¹³ G. Billek, Mh. Chem. **92**, 352 (1961).

bestimmten Bedingungen hingegen¹³ liefern diese Aldehyde unter Aufspaltung des Hydantoinskeletts und anschließender Acetylierung Derivate des 3-Acetamino-cumarins. Diese können unter milden Bedingungen (*Methode C*) verseift werden und geben in guten Ausbeuten die Lactone der entsprechenden PBTSn.

Die alkalische Spaltung der Phenylbrenztraubensäuren

Die Spaltung der PBTSn in Toluole und Oxalsäure wurde an Hand der in dieser Arbeit hergestellten, z. T. bisher unbekannten PBTSn eingehend untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß diese Spaltung nur bei einer bestimmten Substitution des Aromaten eintritt. Alle PBTSn, die eine Hydroxylgruppe in m-Stellung besitzen (III, XVI), werden relativ leicht gespalten. So konnte z. B. aus 3-Hydroxy-PBTS (III) bis zu 90% m-Kresol, aus der 3-Hydroxy-4-methoxy-PBTS (XVI) etwa 50% 3-Hydroxy-4-methoxytoluol erhalten werden. Unsubstituierte (I) und methoxylierte PBTSn (VIII, IX, X) werden ebenfalls, aber erst bei höherer Temperatur angegriffen. Bei PBTSn mit Hydroxylgruppe in p-Stellung (IV, VII, XII, XV, XIX) konnte diese Spaltung nie, bei solchen mit der Hydroxylgruppe in o-Stellung (II, XI, XIV) nur in geringem Umfang beobachtet werden.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden haben andere Autoren^{14, 15} bei Synthesen m-hydroxylierter PBTSn über schlechte Ausbeuten und Zersetzungen berichtet, ohne jedoch die Spaltstücke identifiziert zu haben. Eine analoge Spaltung der 2-Nitro-PBTS ist seit langem bekannt¹⁶, es treten mehrere Spaltstücke, darunter 2-Nitrotoluol und Oxalsäure auf. Spätere Untersuchungen zeigten, daß sowohl 2-Nitro-¹⁷ als auch 4-Nitro-PBTS¹⁸, die gegebenenfalls noch andere Substituenten tragen können¹⁹, derart alkaliempfindlich sind, daß alle Versuche scheiterten, die Verbindungen mittels Alkalispaltung der entsprechenden Azlactone herzustellen.

Zum Mechanismus der Spaltung

Die Spaltung der PBTSn in Toluole und Oxalsäure ist formal eine Umkehrung der nucleophilen Substitution an der C=O-Bindung, wie z. B. der *Claisenschen* Esterkondensation, die auch zur Synthese der alkalilabilen 2-Nitro-PBTS herangezogen wird. Die Spaltung kann analog der letzten Stufe der Haloform-Reaktion oder ähnlicher Reaktionen aktivierter Ketone formuliert werden, wie dies hier am Grundkörper dargestellt ist. Entsprechend dem —I-Effekt bei der Haloform-Reaktion wirkt der

¹⁴ E. Späth und M. Lang, Mh. Chem. **42**, 279 (1921).

¹⁵ R. M. Acheson, J. Chem. Soc. [London] **1957**, 499.

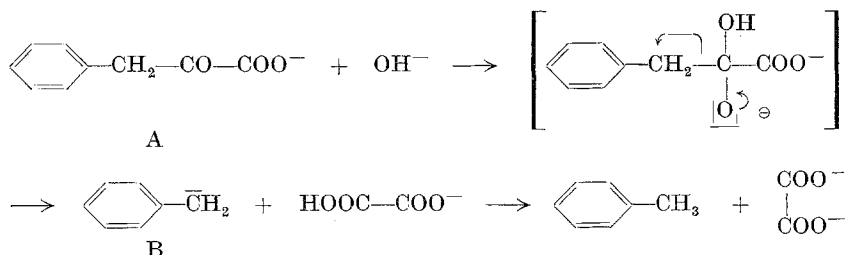
¹⁶ A. Reissert, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 1038 (1897).

¹⁷ H. Burton und J. L. Stoves, J. Chem. Soc. [London] **1937**, 402.

¹⁸ R. L. Douglas und J. M. Gulland, J. Chem. Soc. [London] **1931**, 2902.

¹⁹ A. Oliverio, Gazz. chim. ital. **65**, 143 (1935); Chem. Zbl. **1935**, II, 686.

—M-Effekt einer Nitrogruppe in o- und p-Position fördernd auf die Spaltung, da das Carbeniation B stabilisiert wird, während eine Nitrogruppe in m-Stellung wirkungslos bleibt. Substituenten mit + M-Effekt (Phenolat in p- oder o-Stellung) stabilisieren das Molekül A und verhindern teilweise oder zur Gänze das Eintreten der Spaltung. Diese Formulierung beruht auf der Voraussetzung, daß die Spaltung an der Ketoform der PBTSn einsetzt, wie dies auch für die hydrolytische Spaltung der Diketone²⁰ angenommen wird.



Die Keto-Enol-Tautomerie ist bei der 4-Hydroxy-PBTS bereits eingehend untersucht worden^{6, 21}. Im festen Zustand liegt diese Verbindung in der Enol-Form vor. Beim Lösen in Wasser tritt langsame Umwandlung in die Ketoform ein. Die Geschwindigkeit der Umlagerung ist vom pH der Lösung abhängig und ist bei pH 7 dreimal, bei pH 8 fünfzehnmal größer als bei pH 1²¹.

Eigene Messungen an der 3-Hydroxy-PBTS zeigten prinzipiell ähnliche Tautomeriephänomene. Es ist folglich anzunehmen, daß beide Säuren in stark alkalischen Lösungen in der Ketoform vorliegen, welche obiger Formulierung zu Grunde gelegt wurde und an der gegebenenfalls eine Spaltung ansetzen kann. Wegen der sehr leichten Oxydierbarkeit der PBTSn in alkalischen Lösungen waren insbesondere bei der 4-Hydroxy-PBTS¹² in diesem Bereich keine exakten spektroskopischen Messungen möglich.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Organisch-chemischen Institutes von Herrn *H. Bieler* durchgeführt.

Der Österreichischen Akademie der Wissenschaften gilt mein Dank für eine Subventionierung dieser Arbeit aus den Mitteln der *Seegen-Stiftung*.

Experimenteller Teil

Als Vorstufen für die hier beschriebenen PBTSn werden die entsprechend substituierten 5-Benzalhydantoine bzw. die 3-Acetyl-5-benzalhydantoine verwendet, deren Synthese in einer gesonderten Arbeit¹³ beschrieben ist. In

²⁰ C. L. Bickel, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 2204 (1945).

²¹ T. Bücher und E. Kirberger, Biochim. Biophys. Acta **8**, 401 (1952).

zwei Fällen (V, VI), in denen die Kondensation des Aldehyds mit Hydantoin nicht gelang, werden die Derivate des 3-Acetamino-cumarins¹³ herangezogen (*Methode C*).

Synthese der Phenylbrenztraubensäuren (Methode A)

Die alkalische Spaltung wird in einem dreifach tubulierten Kolben mit Rückflußkühler, Gaseinleitrohr und Tropftrichter durchgeführt. Nach dem Eintragen von 50 mMolen des entsprechenden 5-Benzalhydantoin bzw. des 3-Acetyl-5-benzalhydantoin wird die Luft durch reinen Stickstoff verdrängt. Man läßt 240 ml 20proz. wäßriger Natriumhydroxydlösung einfließen und erhitzt in mäßigem Stickstoffstrom in einem Ölbad (170–180°) zum Sieden. Das Gaseinleitrohr soll bis zum Boden des Kolbens reichen, um ein Stoßen der Lösung zu vermeiden. Nach 3stdg. Erhitzen wird auf Zimmertemp. abgekühlt. Durch den Tropftrichter werden 100 ml konz. HCl so langsam zugefügt, daß starkes Erhitzen der Lösung vermieden wird; der Stickstoffstrom bewirkt hinreichende Durchmischung. Die nun neutrale oder schwach saure Lösung wird mit 5,0 g NaHCO₃ gepuffert und mittels Ätherextraktion (im kontinuierlichen Flüssigkeitsextraktor) von phenolischen Verunreinigungen befreit. Nach vorsichtigem Ansäuern mit 60 ml konz. HCl wird erneut erschöpfend mit Äther extrahiert, wobei wegen der beträchtlichen Wasserlöslichkeit, vor allem der phenolischen PBTSn, ein Extraktor unbedingt nötig ist. Nach Abdampfen des Äthers wird das Rohprodukt über KOH getrocknet und, wie in den Tabellen angegeben, umkristallisiert.

Oxydable PBTSn (vor allem IV und VII) sollen in alkal. oder neutraler Lösung möglichst wenig mit Sauerstoff in Berührung kommen; luftfreies Wasser und peroxydfreier Äther ist zu verwenden.

Synthese der o-Hydroxyphenylbrenztraubensäure-lactone (Methode B)

Das entsprechende 5-Benzalhydantoin wird, wie vorstehend beschrieben, alkalisch hydrolysiert. Anschließend säuert man sofort mit 160 ml konz. HCl an und erhitzt 30 Min. auf siedendem Wasserbad. Nach guter Kühlung wird das ausgefallene Lacton abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert. Ein restlicher Anteil kann aus der Lösung durch Ätherextraktion gewonnen werden.

Methode C

50 mMole des entsprechend substituierten 3-Acetamino-cumarins werden in einem Gemisch aus 100 ml Essigsäure, 75 ml Wasser und 25 ml konz. HCl 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Danach wird die Lösung im Vak. auf etwa die Hälfte des Volumens eingeeengt. Das Lacton kristallisiert beim Kühlen aus.

Tab. 1 beschreibt die nach obigen Methoden hergestellten PBTSn bzw. deren Lactone. Die Rohausbeuten sind stets höher als 80%; eine geringfügige Verunreinigung durch Oxalsäure wurde nur bei I, VIII, IX und XVI beobachtet. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das umkristallisierte Reinprodukt. Sämtliche PBTSn (ausgenommen die Lactone) schmelzen unter Zersetzung; der Schmp. ist bisweilen von der Anheizgeschwindigkeit abhängig. Bei den bereits bekannten, nach anderen Verfahren hergestellten PBTSn ist in Tab. 1 auf die frühere Literaturstelle verwiesen. Die Analysenwerte der bisher nicht beschriebenen Verbindungen sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tabelle 1

	Phenylbrenztraubensäure (PBTS)	Me- thode	Ausb. %	Umkrist. aus	Schmp.	Lit.
I	PBTS	A	60	CCl ₄	155—158°	23
II	2-Hydroxy-PBTS-lacton	B	72	EtOH	152°	23
III	3-Hydroxy-PBTS	A	62	H ₂ O	176°	24
IV	4-Hydroxy-PBTS	A	65	H ₂ O	220°	12
V	2,4-Dihydroxy-PBTS-lacton	C	60	H ₂ O	265°	—
VI	2,5-Dihydroxy-PBTS-lacton	C	80	H ₂ O	225°	25
VII	3,4-Dihydroxy-PBTS	A	40	H ₂ O/SO ₂ *	192—193°	—
VIII	2-Methoxy-PBTS	A	60	AcOH	161°	26
IX	3-Methoxy-PBTS	A	55	AcOH	158°	27
X	4-Methoxy-PBTS	A	70	AcOH	194°	28
XI	2-Hydroxy-5-methyl-PBTS-lacton	B	56	EtOH	197°	—
XII	3-Methyl-4-hydroxy-PBTS	A	55	H ₂ O	170°	—
XIII	3,4-Methylenedioxy-PBTS	A	68	AcOH	215°	29
XIV	2-Hydroxy-3-methoxy-PBTS- lacton	B	64	EtOH	180°	—
XV	3-Methoxy-4-hydroxy-PBTS	A	68	AcOH	161°	30
XVI	3-Hydroxy-4-methoxy-PBTS ...	A	55	AcOH	184°	14
XVII	2,4-Dimethoxy-PBTS	A	70	AcOH	160—162°	31
XVIII	3,4-Dimethoxy-PBTS	A	65	AcOH	187°	30
XIX	3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-PBTS	A	68	AcOH	203°	32

* Die 3,4-Dihydroxy-PBTS wird bereits durch siedendes Wasser zersetzt. Zur Reindarstellung wird das Rohprodukt aus Wasser unter Zusatz von Natriumhydrogensulfit und verd. HCl umkristallisiert. Ein weißes Produkt wird durch anschließendes Umkristallisieren aus Essigsäure erhalten, wobei nach kurzer Kühlung möglichst bald abgesaugt werden soll.

Tabelle 2. Analysen

		C		H	
		Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
V	2,4-Dihydroxy-PBTS-lacton	60,68	60,78	3,40	3,51
VII	3,4-Dihydroxy-PBTS	55,11	54,87	4,11	4,05
XI	2-Hydroxy-5-methyl-PBTS-lacton	68,18	68,21	4,58	4,67
XII	3-Methyl-4-hydroxy-PBTS	61,85	61,76	5,19	5,24
XIV	2-Hydroxy-3-methoxy-PBTS-lacton	62,50	62,39	4,20	4,26

²² R. M. Herbst und D. Shemin, Org. Syntheses **19**, 77 (1939).

²³ E. Erlenmeyer und W. Stadlin, Ann. Chem. **337**, 291 (1904).

²⁴ G. Hahn und H. Werner, Ann. Chem. **520**, 130 (1935).

²⁵ E. Erlenmeyer und F. Wittenberg, Ann. Chem. **337**, 299 (1904).

²⁶ A. Neuberger, Biochem. J. **43**, 602 (1948).

²⁷ J. S. Buck, R. Baltzly und W. S. Ide, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 1789 (1938).

²⁸ R. Robinson und A. Zaki, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 2411.

²⁹ W. Kropp und H. Decker, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1190 (1909).

³⁰ G. Hahn und H. Werner, Ann. Chem. **520**, 122 (1935).

³¹ P. C. Mitter und S. S. Maitra, J. Indian Chem. Soc. **13**, 236 (1936).

³² W. Logemann, L. Caprio, L. Almirante und A. Meli, Chem. Ber. **89**, 1043 (1956).

Alkalische Spaltung der Phenylbrenztraubensäuren.

Die Versuche über die Stabilität der PBTSn in starken Alkalien wurden nach *Methode A*, jedoch unter Variation von Temperatur und Laugenkonzentration durchgeführt. Lediglich bei Versuch Nr. 5 fand ein Druckgefäß Verwendung, um die höhere Temperatur zu erzielen. In parallelen Ansätzen wurde das substituierte 5-Benzalhydantoin einerseits und die entsprechende PBTS andererseits in gleichen molaren Verhältnissen eingesetzt. Das weitgehend ähnliche Verhalten zeigt, daß die eingangs beschriebene Spaltung nicht am Hydantoin, sondern an der daraus gebildeten PBTS einsetzt.

Tabelle 3

		Konz. NaOH	Temp. ° C	Ausbeuten (%)		
				Substit. Toluol	PBTS	Oxal- säure
1.	5-(4'-Methoxybenzal)- hydantoin	20	108	4-Methoxy-toluol	5	70
2.	4-Methoxy-PBTS	20	108		5	81
3.	5-(4'-Methoxybenzal)- hydantoin	40	120		42	38
4.	4-Methoxy-PBTS	40	120	4-Methoxy-toluol	27	21
5.	4-Methoxy-PBTS	20	120		33	20
6.	3-Acetyl-5-(3'-acetoxy- benzal)-hydantoin	40	120		95	0
7.	3-Hydroxy-PBTS	40	120	m-Kresol	79	0
8.	3-Acetyl-5-(3'-acetoxy-4'- methoxybenzal)hydantoin	40	120	3-Hydroxy- 4-methoxy- toluol	41	49
9.	3-Hydroxy-4-methoxy-PBTS	40	120		49	39
10.	5-(4'-Hydroxybenzal)- hydantoin	40	120	p-Kresol	0	65
11.	4-Hydroxy-PBTS	40	120		0	78

Nach der Alkalibehandlung wurden die Toluole bei pH 7 mit Äther extrahiert, im Kugelrohr destilliert und mittels Brechungsindex bzw. Schmp. identifiziert. Etwa gebildete oder noch vorhandene PBTS wurde aus saurer Lösung mit Äther extrahiert und durch Umkristallisieren gereinigt. Die Oxalsäure wurde in einem aliquoten Teil der Lösung als Calciumoxalat gefällt und manganometrisch titriert.

Die Ergebnisse sind in Tab. 3 gruppenweise zusammengefaßt. Bei 4-Methoxy-PBTS (Nr. 1—5) sind sämtliche Versuche wiedergegeben. Von den m-Hydroxy-PBTSn (6—9) und von der p-Hydroxy-PBTS (10 und 11) sind nur die Ergebnisse der Versuche mit 40proz. NaOH in Tab. 3 angeführt. Bei Verwendung von 20proz. NaOH werden jene Ausbeuten an PBTS erhalten, die bereits in Tab. 1 (III, IV, XVI) aufscheinen.