

SIGURD OLSEN, ERIK AALRUST und HANS BLOM

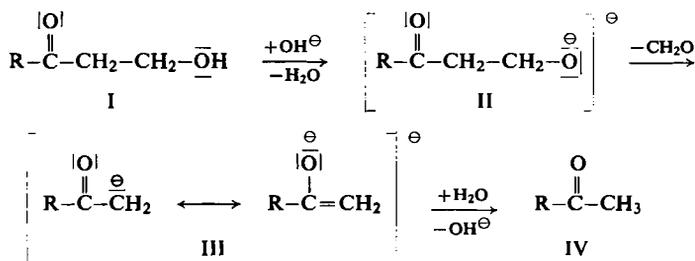
Über die Abspaltung von Formaldehyd aus
 β -Oxoalkohol- und Tetrahydro- γ -pyron-Verbindungen, II¹⁾DIE SYNTHESE DER
5.5-DIMETHYLOL-DIHYDRO-DESOXY-PATULINSÄURE

Aus dem Chemischen Institut der Universität Blindern-Oslo (Norwegen)

(Eingegangen am 22. Januar 1957)

Das 3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lacton (VII) zerfällt in pH -Bereichen um den Neutralpunkt unter Abspaltung von Formaldehyd in eine Reihe von Abbauprodukten, von denen die 5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (X) und eine ungesättigte Substanz ($C_9H_{10}O_4$) in freier Form und zwei weitere als Derivate isoliert wurden. — Als Deutungsmöglichkeit für die leicht erfolgende Entaldolisierung der β -Oxoalkohole wird eine gleitende Umgruppierung der Bindungselektronen in der Chelatstruktur erwogen.

In Verbindung mit Studien über Transhydroxymethylierungs- und Krypto-Formaldehyd-Reaktionen¹⁾ haben wir das Verhalten von β -Oxoalkohol- und Tetrahydro- γ -pyron-Verbindungen gegen Alkali am Beispiel des 3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons (VII) näher untersucht. Die OH^\ominus -katalysierte Abspaltung von Formaldehyd aus derartigen Systemen entspricht der Umkehrung der Aldolisierungsreaktion im Sinne der Formeln I \rightarrow IV:



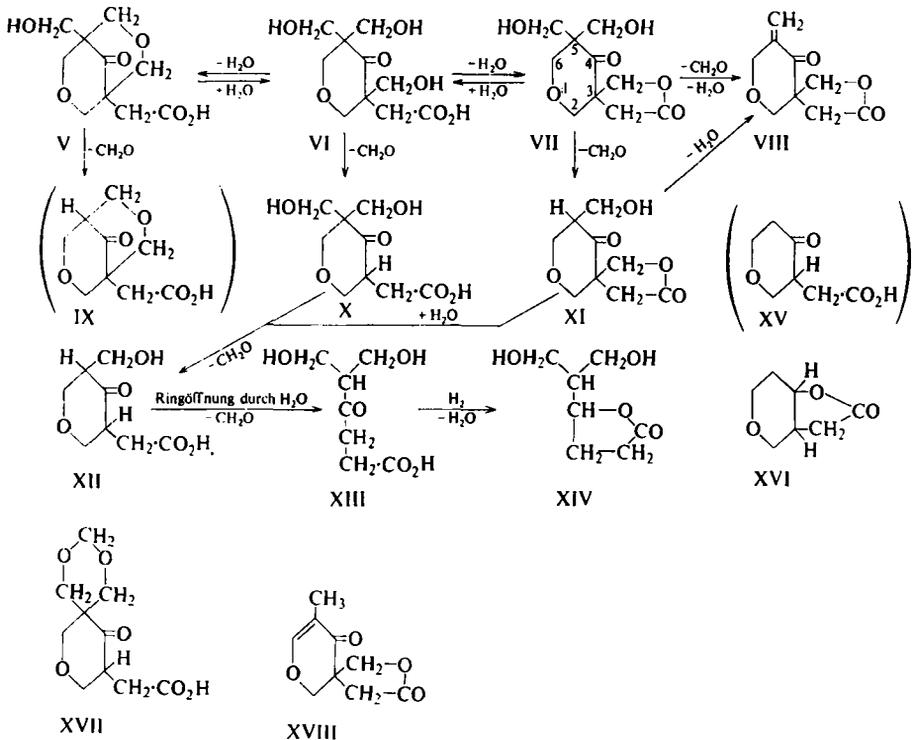
Zum Unterschied von anderen Aldolen, bei denen die rückläufige Reaktion in definierter Weise verläuft und somit kinetischen Messungen zugänglich ist²⁾, liegen die Verhältnisse bei ein- und besonders mehrwertigen β -Oxoalkoholen komplizierter, indem der abgespaltene Formaldehyd in Gegenwart überschüssigen Alkalis das Carbonylfragment bzw. die Carbonylfragmente durch eine gekreuzte Cannizzaro-Reaktion weitgehend reduziert und so und in anderer Weise die Bildung uneinheitlicher und schwer zu trennender Gemische veranlaßt^{1,3)}.

1) I. Mitteil.: S. OLSEN, Acta chem. scand. 9, 955 [1955].

2) Vgl. z. B. H. INGOLD (Usherwood), J. chem. Soc. [London] 123, 1717 [1923]; 125, 435 [1924].

3) S. OLSEN, Chem. Ber. 88, 205 [1955].

Das früher beschriebene 3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lacton (VII), $C_{10}H_{14}O_6$ ⁴⁾ (IR-Spektrum s. Abbild. 1), das gegenüber verd. Mineralsäuren beständig ist, spaltet bei Zimmertemperatur unter dem Einfluß verd. Alkalien nach Salzbildung und Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der Formel VI und möglicherweise V⁵⁾ sofort Formaldehyd ab. Unterbricht man die Abspaltung nach wenigen



Minuten durch Ansäuern, erhält man mit salzsaurem 2.4-Dinitro-phenylhydrazin zunächst das *Formaldehyd-2.4-dinitro-phenylhydrazon* und nach dessen Beseitigung aus dem eingeeengten Filtrat das *2.4-Dinitro-phenylhydrazon* $C_{15}H_{16}O_8N_4$ vom Schmp. 263° ¹⁾ einer *Verbindung* $C_9H_{12}O_5$, die offenbar eine erste Abbaustufe repräsentiert. Um die Darstellung dieser Verbindung in freiem Zustand haben wir uns vergeblich bemüht. Aus dem IR-Spektrum ihres 2.4-Dinitro-phenylhydrazons ergibt sich das Vorhandensein eines Lactonringes (Bande bei 1760 cm^{-1}) neben einer Alkoholgruppe (Bande bei 3420 cm^{-1} mit einer Schulter bei 3510 cm^{-1}), wodurch für sie die Formel des 3.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XI) sehr wahrscheinlich und die Formel eines 2.4-Dinitro-phenylhydrazons der theoretisch ebenfalls denkbaren Säure (IX) ausgeschlossen wird. Als weiteres Argument für die Richtigkeit der Formel

⁴⁾ S. OLSEN, Acta chem. scand. 9, 101 [1955].

⁵⁾ Die bicyclische Verbindung der Formel V, die früher diskutiert, aber dabei durch einen Druckfehler ohne Methylolgruppe in der 5-Stellung wiedergegeben wurde⁴⁾, ist spannungsfrei konstruierbar.

Säure $C_7H_{14}O_5$ erwogen¹⁾, für die sich aber bei der weiteren Untersuchung und auf Grund ihres IR-Spektrums (s. Abbild. 2) die Formel des *Dibenzoates* $C_{21}H_{20}O_6$ des Lactons dieser Säure, $C_7H_{12}O_4$, (XIV) als wahrscheinlicher erwies. Dieser und die folgenden Befunde deuten darauf hin, daß der Abbau des *3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (VII) mit überschüssigem Alkali über die *Salze der Säuren VI* und *X*, daneben aber auch direkt über das *Lacton XI* zur *5-Methylol-dihydro-desoxy-patulinsäure* (XII) und nach Ringöffnung⁶⁾ über die δ,δ -*Dimethylol-lävulinsäure* (XIII) zum reduzierten *Dihydroxylacton XIV* fortschreitet, das mit Benzoylchlorid das erwähnte *Dibenzoat* $C_{21}H_{20}O_6$ vom Schmp. 187° liefert. Dieser Abbauweg geht auch daraus hervor, daß wir bei zahlreichen Abbaueversuchen mit Alkali nie die Dihydro-desoxy-patulinsäure (XV) und bei der Umsetzung des Tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XVI) nach Schotten-Baumann keine kristallisierte Verbindung isolieren konnten.

Selbst wenn diese Abbaureaktionen die überaus große Alkaliempfindlichkeit eines β -Oxoalkohol-Systems deutlich charakterisieren, betrachteten wir es als einen Mangel, die Abbauprodukte nur als Derivate isoliert zu haben. Wir haben daher zunächst versucht, den durch überschüssiges Alkali hervorgerufenen *ungeregelten* Abbau durch sofortige Beseitigung des abgespaltenen Formaldehyds und der durch ihn ausgelösten Reduktionswirkung durch einen *stufenweise geregelten* zu ersetzen. Beim Behandeln des *Lactons VII* mit Barytwasser in Gegenwart von Raney-Nickel, das die Disproportionierung des Formaldehyds beschleunigen soll⁷⁾, mit alkalischer Permanganatlösung, die abbauend und auf den abgespaltenen Formaldehyd gleichzeitig oxydierend wirkt, und schließlich mit dem in gleicher Weise wirkenden Tollensschen Reagens konnten wir im Reaktionsgemisch mit salzsaurem 2.4-Dinitro-phenylhydrazin nur das erwähnte *2.4-Dinitro-phenylhydrazon* vom Schmp. 263° nachweisen. Mit überschüssigem Tollens-Reagens, das allerdings wegen der Explosionsgefahr zu präparativen Arbeiten nicht zu empfehlen ist, ließ sich das *Lacton VII* zur *5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure* (X), $C_9H_{14}O_6$, vom Schmp. 173° (IR-Spektrum s. Abbild. 3) abbauen. Mit Natriumsulfit, das nach G. LEMME⁸⁾ mit Formaldehyd quantitativ unter Bildung von formaldehydschwefligsaurem Natrium und Natriumhydroxyd reagiert, ist der Abbauvorgang gut demonstrierbar. Beim Behandeln einer wäßrigen Lösung des *Lactons VII* mit überschüssiger 1*m* Natriumsulfitlösung bei 85° (Druckflasche!) und titrimetrischer Bestimmung des freigemachten Alkalis (Thymolphthalein!) wurde die Bildung von 4.25 Mol NaOH entsprechend 4.25 Mol abgespaltenem Formaldehyd pro Mol Lacton ermittelt. Wenn auch dieser Versuch wegen unscharfer Umschlagpunkte als Grundlage für quantitative Bestimmungen nicht in Betracht kommt, scheint doch die Öffnung des Tetrahydro- γ -pyron-Ringes daraus hervorzugehen.

Die Beobachtung, daß das Lacton VII schon bei der Destillation seiner wäßrigen Lösung langsam Formaldehyd abspaltet, führte zu dem Versuch, es in wäßriger Lösung nach Zusatz von etwa 1/5 Äquiv. Kaliumhydroxyd (p_H dann ~ 6) unter Zu-

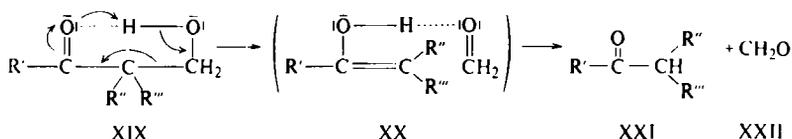
⁶⁾ Eine Ringöffnung mit Dimethylsulfat und alkoholischer NaOH in der Hitze wurde kürzlich beschrieben von R. KUHN und D. WEISER, Chem. Ber. **88**, 1601 [1955].

⁷⁾ M. DELÉPINE und A. HOREAU, Bull. Soc. chim. France [5] **4**, 1527 [1937].

⁸⁾ Chemiker-Ztg. **27**, 896 [1903].

tropfen von Wasser zu destillieren, bis im Destillat kein Formaldehyd mehr nachweisbar war. Es sei erwähnt, daß bei $p_H \sim 6$ aus dem Lacton VII schon bei Zimmertemperatur Formaldehyd abgespalten wird. Nach mehrtägigem Stehenlassen einer solchen Lösung ließ sich mit salzsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin daraus das beschriebene 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 263° erhalten. Bei dem Destillationsversuch wird daher offenbar eine Methylolgruppe aus der 5-Stellung entfernt unter intermediärer Bildung des 3,5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XI). In diesem typischen Aldol wird jedoch die am Kohlenstoffatom 5 noch verbliebene freie Methylolgruppe sofort zur Methylengruppe dehydratisiert unter Entstehung einer ungesättigten Verbindung $C_9H_{10}O_4$ vom Schmp. $224-226^\circ$. Diese ungesättigte Substanz kann nur über das Lacton XI und nicht über die Säure X entstanden sein, da nur von jenem aus durch Wasserabspaltung der Übergang in eine ungesättigte Substanz $C_9H_{10}O_4$ möglich ist, für die daher die Strukturformel VIII und – nach den vorliegenden Reaktionsbedingungen – auch die dreikohlenstoffautomere Formel XVIII in Betracht kämen. Allein der relativ hohe Schmelzpunkt, die gefundene Jodzahl (51.8) und schließlich das IR-Spektrum dieser Verbindung (s. Abbild. 4), das mit den IR-Spektren für Patulin und Desoxypatulin nur unbefriedigend übereinstimmt^{9,10} und insbesondere das in den Formeln VIII und XVIII vorliegende konjugierte System nicht erkennen läßt, sprechen für eine Dimerisierung zu einer ungesättigten Verbindung $(C_9H_{10}O_4)_2$ von vorläufig nicht gesicherter Konstitution. Eine entsprechende Dimerisierung ist jedoch vom strukturanalogen *o*-Methylen-cyclohexanon her bekannt¹¹, dessen Dimeres durch Säuren weiter umgelagert wird¹².

Die hier gezeigte Labilität der β -Oxoalkohol-Systeme, die nicht nur für den gelösten, sondern beim Erhitzen auch für den festen Zustand gilt¹³, bringt diese Verbindungsklasse in eine formale Analogie zu den β -Oxocarbonsäuren, deren leicht erfolgende Decarboxylierung über die relativ energiearmen Chelatformen erklärt wird¹³. Selbst wenn für die stabilsten Chelatringe außer der Sechsgliedrigkeit Mesomeriemöglichkeit durch ein konjugiertes System von Doppelbindungen gefordert wird¹⁴, sollte bei den β -Oxoalkoholen – wie am Modell ersichtlich – die inner-



molekulare Wasserstoffbrücke vor der zwischenmolekularen begünstigt sein. Legt man diese Vorstellung zugrunde, ließe sich die leichte Abspaltbarkeit von Formal-

⁹ R. B. WOODWARD und G. SINGH, J. Amer. chem. Soc. **71**, 758 [1949].

¹⁰ J. F. GROVE und H. A. WILLIS, J. chem. Soc. [London] **1951**, 877; J. F. GROVE, ebenda **1951**, 883.

¹¹ C. MANNICH, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 554, 557 [1941]; K. DIMROTH, K. RESIN und H. ZETZSCH, ebenda **73**, 1399 [1940].

¹² C. MANNICH, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 565 [1941].

¹³ Vgl. hierzu H. SCHENKEL und M. SCHENKEL-RUDIN, Helv. chim. Acta **31**, 522 [1948], und FR. KLAGES, Lehrb. d. organ. Chemie, Bd. II, S. 260, Walter de Gruyter & Co., Berlin (1954).

¹⁴ Vgl. H. B. WATSON, Modern theories of organic chemistry, 2nd ed. (1941), S. 234, 242 (Oxford); ferner E. E. ROYALS, Advanced organ. chemistry, New York (1954), S. 31.

dehyd aus β -Oxoalkoholen in analoger Weise erklären wie die leichte Abspaltbarkeit von Kohlensäure aus β -Oxocarbonsäuren, nämlich durch eine gleitende Umgruppierung der Bindungselektronen im Sinne der allgemeinen Formeln XIX–XXII.

Wir danken Herrn CARL SCHÖNHEYDER für geschickte Hilfe bei der Durchführung einiger Versuche und Herrn ZIVILING, JOHAN LOTHE für die Aufnahme der IR-Spektren, deren weitere Auswertung wir in Aussicht genommen haben. Dem FRIDTJOF-NANSEN-FONDS und NORGES ALMENVITENSKAPELIGE FORSKNINGSRÅD sind wir für finanzielle Unterstützung verbunden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Abbau des 3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons (VII)

1. mit *Bariumhydroxyd*: Eine Mischung von 4 g des *Lactons VII* in 40 ccm Wasser wurde bei Zimmertemperatur mit 200 ccm einer kalt gesättigten, filtrierten Bariumhydroxyd-Lösung gut vermischt: *Lösung A*.

a) Nach 5 Min. wurde die Hälfte der farblosen, klaren *Lösung A* mit 2*n* HCl kongosauer gemacht und mit einer salzsauren 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung versetzt, wobei sofort ein gelber Niederschlag ausfiel, der abgesaugt und nach dem Umkristallisieren aus Eisessig als *Formaldehyd-2.4-dinitrophenylhydrazon* vom Schmp. 166° identifiziert wurde. Das Filtrat schied nach dem Einengen i. Vak. schöne gelborange Kristalle aus, die nach dem Umlösen aus Eisessig den Schmp. 263° (Zers.) hatten: 2.4-Dinitro-phenylhydrazon des 3.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons (*XI*).

$C_{15}H_{16}O_8N_4$ (380.3) Ber. C 47.37 H 4.24 N 14.73 Gef. C 47.53 H 4.33 N 14.64

b) Die andere Hälfte der *Lösung A* blieb eine Woche bei Zimmertemp. sich selbst überlassen und wurde dann unter Zusatz von Natronlauge mit Benzoylchlorid geschüttelt. Das Reaktionsgemisch ätherte man — ungeachtet der dabei in der wäßrigen Flüssigkeit zurückbleibenden festen Substanz — mehrmals aus. Das nach Abdampfen des Äthers in geringer Menge hinterbliebene Öl löste man einige Male aus Alkohol-Aceton um. Farblos. Kristalle vom Schmp. 187°, V. Z. 416 (ber. 456.7), Mol.-Gew. (Eisessig) 340 (ber. 368.4): *Dibenzoat des δ -Methylol- γ,ϵ -dihydroxy-capronsäure- γ -lactons (XIV)*.

$C_{21}H_{20}O_6$ (368.4) Ber. C 68.46 H 5.47 Gef. C 68.51 H 5.34

2. mit *Bariumhydroxyd in Gegenwart von Raney-Nickel*: 2.5 g Raney-Legierung wurden in üblicher Weise mit Natronlauge behandelt, neutral gewaschen und dann in 50 ccm einer kalt gesättigten Barytlösung suspendiert. Zur Suspension fügte man eine Lösung von 2 g des *Lactons VII* in 50 ccm Wasser hinzu. Eine sofort entnommene Probe des Gemisches gab nach dem Filtrieren und Ansäuern mit 2*n* HCl eine positive Schiff-Reaktion auf Formaldehyd. Nach dem Stehenlassen des Gemisches über Nacht war die gleiche Probe negativ. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Ansäuern mit Salzsäure erhielt man mit salzsaurem 2.4-Dinitro-phenylhydrazin nach mehrtägigem Stehenlassen gelbe Kristalle, die sich nach Umlösen aus Eisessig bei der Schmelz- und Misch-Schmp.-Bestimmung mit der unter 1. a) beschriebenen Substanz $C_{15}H_{16}O_8N_4$ identisch erwiesen.

3. mit ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung

a) Eine wäßr. Lösung des *Lactons VII* schied nach Zusatz von überschüssiger ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung (Tollens-Reagens) innerhalb weniger Minuten einen Silberspiegel ab. Das gleich darauf filtrierte Reaktionsgemisch wurde mit überschüssiger Salzsäure versetzt und das ausgeschiedene Silberchlorid abfiltriert. Im farblosen Filtrat war mit Fuchsin schwefeliger

Säure kein freier Formaldehyd nachweisbar. Der mit salzsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin erhaltene krist. Niederschlag hatte nach dem Umkristallisieren aus Eisessig den Schmp. 263° und erwies sich bei der Mischprobe identisch mit der unter 1. a) und 2. beschriebenen Substanz.

b) 5,5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (X): 21.6 g Silbernitrat, in 100 ccm Wasser gelöst, wurden mit einer Lösung von 11 g Natriumhydroxyd und dann mit konz. Ammoniaklösung versetzt, bis das Silberoxyd sich eben löste: Lösung A. Eine Lösung von 14.6 g des *Lactons VII* in 120 ccm Wasser wurde im Verlaufe von 2 Min. bei Zimmertemperatur unter Umschwenken mit der Lösung A versetzt. Das Umschwenken wurde weitere 3 Min. fortgesetzt. Die überstehende klare, etwas gelbe Lösung wurde vom ausgeschiedenen Silber dekantiert und mit konz. Salzsäure eben kongosauer gemacht. Die Lösung reagierte mit Schiff's Reagens schwach, mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Salzsäure stark positiv. Sie wurde i. Vak. bis zur Trockne eingedampft. Das Destillat reagierte Schiff-positiv! Nach Verreiben des Eindampfrückstandes mit Natriumsulfat extrahierte man im Soxhlet 4 Stdn. mit 500 ccm Äther, wobei sich ein gelbes Öl ausschied. Durch Verdampfen des Äthers gewann man ca. 5 ccm dieses Öles, das aus Essigester-Methanol mehrmals umgelöst wurde und dann in farblosen Kristallen vom Schmp. 172–173° vorlag. Die Substanz reduziert Tollenssche Lösung und gibt mit einer aus der Methylenäthersäure XVII hergestellten Substanz vom gleichen Schmelzpunkt keine Depression. Die Verbindung reagiert nicht mit salzsaurem 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

$C_9H_{14}O_6$ (218.2) Ber. C 49.54 H 6.47 Gef. C 49.34 H 6.37

4. mit Natriumacetat: Eine Lösung von 2 g *Lacton VII* und 2 g Natriumacetat in 200 ccm Wasser (anfänglich $p_H = 6.6$ und Schiff-Probe negativ) wurde am absteigendem Kühler unter Zutropfen von Wasser destilliert, bis nach $3\frac{1}{4}$ Stdn. 556 ccm Destillat übergegangen war und dieses mit salzsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin keine Reaktion mehr auf Formaldehyd ergab. Das Destillat zeigte ein $p_H = 3.8$. Der Kolbeninhalt, der zum Schluß ein $p_H = 5.9$ hatte und eine ganz schwache Schiff-Reaktion zeigte, wurde mit einem Überschuß von salzsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin versetzt. Man erhielt 3.5 g eines gelben Niederschlags, der nach dem Umkristallisieren aus Eisessig sich mit der unter 1. a) beschriebenen Substanz identisch erwies.

5. mit $1/5$ Äquivalent Kaliumhydroxyd: Eine Lösung von 10 g des *Lactons VII* in 85 ccm Wasser wurde mit einer Lösung von 0.5 g KOH in 5 ccm Wasser versetzt. Gleich nach dem Mischen wurde mit Bayer Universal Indikatorpapier ein $p_H = 6.0$ festgestellt. Die so erhaltene Lösung, die eine positive Schiff-Reaktion zeigte, wurde unter Zutropfen von Wasser unter Konstanthalten des Kolbenvolumens 9 Stdn. destilliert, wobei 1500 ccm Destillat übergingen, in dem sich gegen Schluß mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Salzsäure kein Formaldehyd mehr nachweisen ließ. Der Kolbeninhalt, der lackmussauer reagierte, wurde unter vermindertem Druck bis auf ca. 20 ccm eingedampft, wobei sich eine kristalline Substanz ausschied (3.5 g). Nach dem Umlösen aus Alkohol-Dioxan oder Essigester erhielt man daraus eine etwas gelbstichige Substanz vom Schmp. 224–226°, die Tollens-Lösung reduziert, eine Lösung von Brom in Eisessig entfärbt und weder mit Diazomethan noch mit salzsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin reagiert. J. Z. = 51.8. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Dimeres vom 3-Methylol-5-methylen-dihydro-desoxy-patulinsäure-lacton (VIII bzw. XVIII).

$(C_9H_{10}O_4)_2$ (364.4) Ber. C 59.32 H 5.53 Gef. C 59.43 H 5.52