

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

90. Jahrg. Nr. 8

S. 1389–1696

SIGURD OLSEN, ERIK AALRUST und HANS BLOM

Über die Abspaltung von Formaldehyd
aus β -Oxoalkohol- und Tetrahydro- γ -pyron-Verbindungen, III¹⁾

DIE SYNTHESE DER ISOMEREN 3.5.5-TRIMETHYLOL-TETRAHYDRO-DESOXY-PATULINSÄURE-LACTONE

Aus dem Chemischen Institut der Universität Blindern-Oslo, Norwegen

(Eingegangen am 4. März 1957)

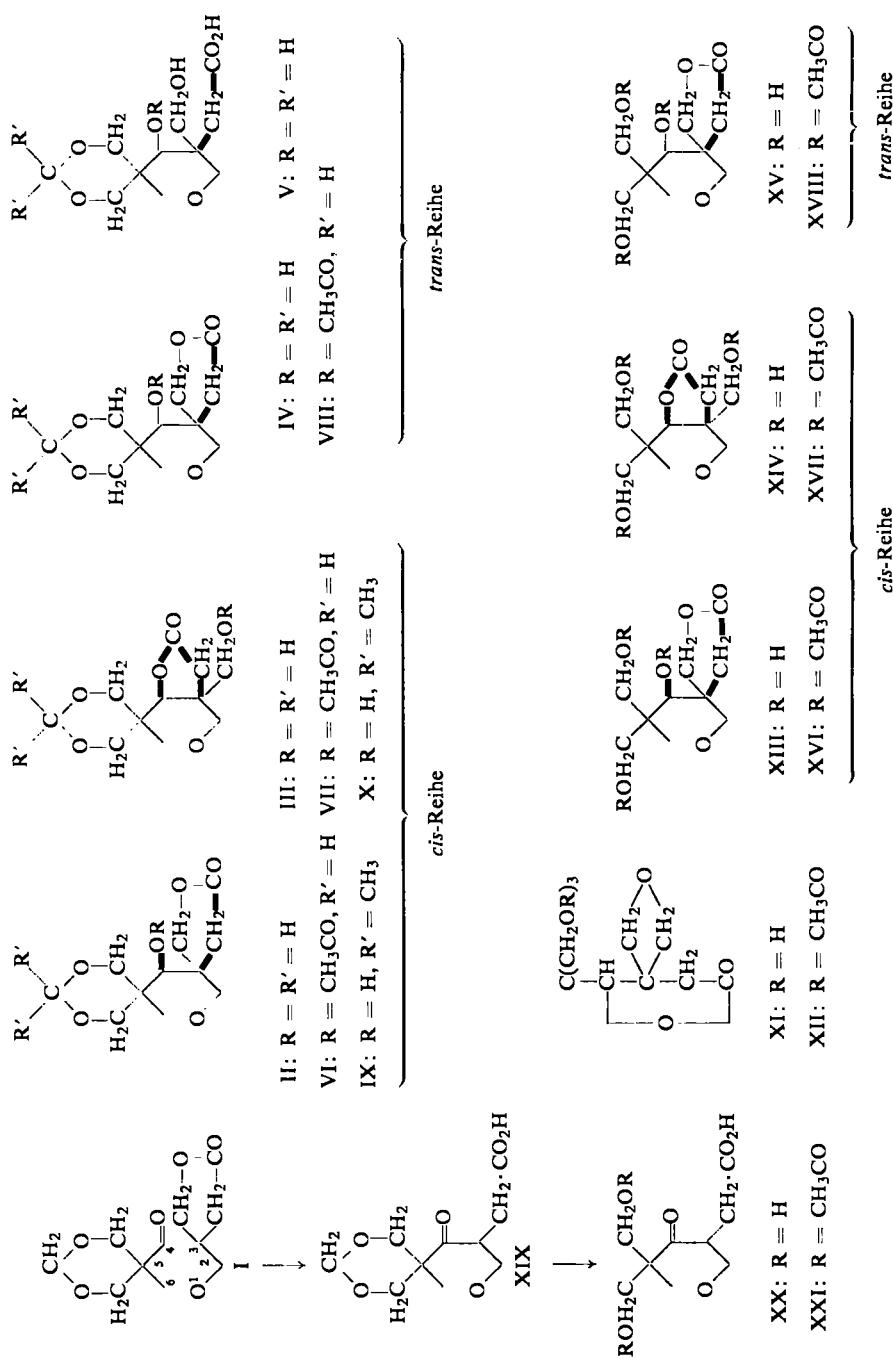
Aus dem *Methylenäther* des *3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (*I*) entstanden durch Alkalibehandlung die *Methylenäther* der *5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure* (*XIX*) und der isomeren *3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactone* (*II*, *III*, *IV*). Für die Darstellung der „*Methylenäthersäure*“ (*XIX*) wurde ein verbessertes Verfahren beschrieben. Die isomeren *Lactone* (*II*, *III*, *IV*) wurden über verschiedene *Acetatformen* der *cis*- und *trans*-Reihe in die beiden *cis-Formen* und eine *trans-Form* des *3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (*XIII*, *XIV*, *XV*) übergeführt.

In Erweiterung unserer Modellstudien zu biogenetischen Bauprinzipien und im Zusammenhang mit den hierbei von uns erkannten Regelmäßigkeiten²⁾ erschien es notwendig, die Labilität von β -Oxoalkohol- bzw. Tetrahydro- γ -pyron-Systemen durch kristallisierte Abbauprodukte weiter¹⁾ zu belegen. Nach unseren bisherigen Ermittlungen³⁾ entstehen bei der Einwirkung von Alkali auf den *Methylenäther* des *3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (*I*) (kurz „*Ketomethylenäther*“) $C_{11}H_{14}O_6$, durch Reduktion die *Methylenäther* der *geometrischen* bzw. *strukturellen Isomeren* des *3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (kurz „*Hydroxymethylenäther*“), $C_{11}H_{16}O_6$, von denen theoretisch zwei Strukturisomere der *cis*-Reihe (*II*, *III*), aber nur eines der *trans*-Reihe (*IV*) angehören können, da die *trans-Säure* (*V*) auf Grund von Modellbetrachtungen kein *trans-Lacton* mit der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 4 bilden sollte. — Der die Reduktion bewirkende Formaldehyd entstammt nicht der alkalibeständigen Methylenedioxygruppe, son-

¹⁾ II. Mitteil.: S. OLSEN, E. AALRUST und H. BLOM, Chem. Ber. 90, 765 [1957].

²⁾ Vgl. hierzu S. OLSEN, insbes. Z. Naturforsch. 3b, 314 [1948]; Acta chem. scand. 5, 1326 [1951]; 7, 1364 [1953]; 9, 101, 955 [1955]. Auf entsprechende Regelmäßigkeiten in der Variante der Mannich-Reaktion hat neuerdings R. B. WOODWARD, Angew. Chem. 68, 13 [1956], bzgl. der Biogenese von Alkaloiden hingewiesen.

³⁾ S. OLSEN, Acta chem. scand. 9, 101 [1955].



dern dem Lactonring des „Ketomethylenäthers“ (I) (IR-Spektrum s. Abbild. 1). Dieser liefert nämlich bei der Alkalibehandlung bei Raumtemperatur außer den früher isolierten „Hydroxymethylenäthern“ mit den Schmelzpunkten ca. 184–187° („niedrigerschmelzender Hydroxymethylenäther“) (IR-Spektrum s. Abbild. 2) bzw. ca. 204–206° („höherschmelzender Hydroxymethylenäther“) (IR-Spektrum s.

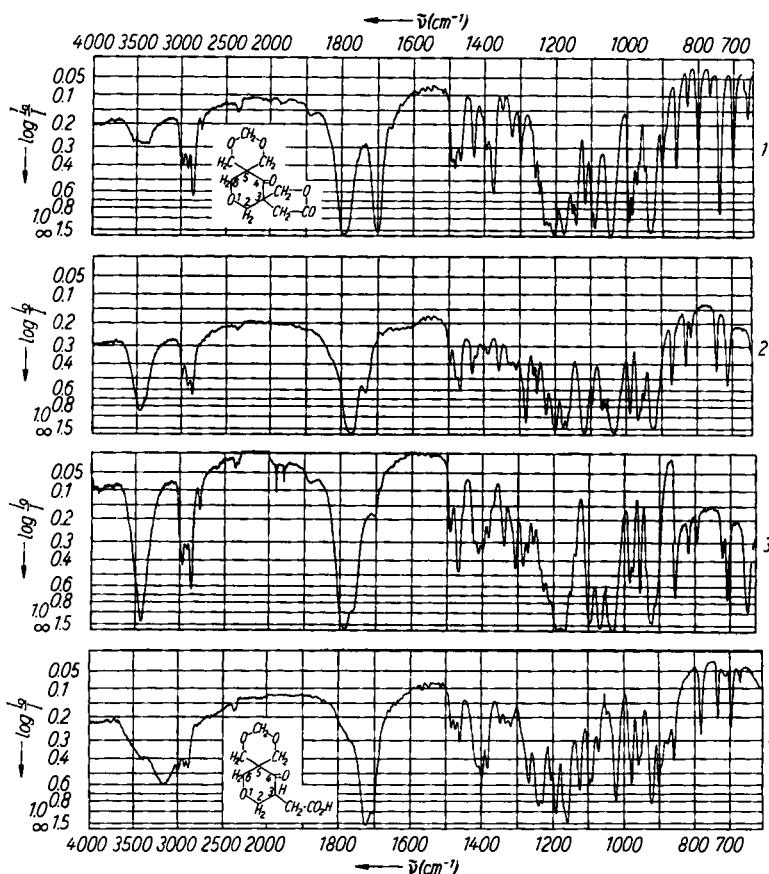


Abbildung. 1–4. IR-Spektren

1. Methylenäther des 3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons (I)
2. Hydroxymethylenäther vom Schmp. ca. 184–187°
("niedrigerschmelzender Hydroxymethylenäther")
3. Hydroxymethylenäther vom Schmp. ca. 204–206°
("höherschmelzender Hydroxymethylenäther")
4. 5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (XIX)

Abbildung. 3) eine Verbindung $C_{10}H_{14}O_6$ vom Schmp. 128–130°, die sich durch ihre Reaktionen als der Methylenäther der kürzlich beschriebenen¹⁾ 5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (XIX) (IR-Spektrum s. Abbild. 4) erwies und die daher bei der Eisessig-Schwefelsäure-Spaltung und anschließender Verseifung des nicht kristalli-

sierenden *Diacetates* (*XXI*) in die *Säure* (*XX*) überging. Um beim Alkaliabbau die reduzierende Wirkung des abgespaltenen Formaldehyds und somit die Bildung der „*Hydroxymethylenäther*“ zu vermeiden, wurde der Abbau mit überschüssigem Alkali in Gegenwart von *Tollens' Reagens* durchgeführt, wobei als einziges Reaktionsprodukt die „*Methylenäthersäure*“ (*XIX*) entstand. Die besten Ausbeuten an dieser Verbindung wurden jedoch beim Abbau mit *Silberchlorid* und überschüssigem *Alkali* erzielt, wobei jenes durch Formaldehyd zu metallischem Silber reduziert wird, während dieses die dabei entstehenden Säuren bindet. Diese Methode gestattet, durch vorsichtiges Zutropfenlassen der berechneten Alkalimenge die Abspaltung im Bereich des Neutralpunktes vorzunehmen. — Die uns besonders interessierende Frage, ob sich der Alkaliabbau auch auf den Tetrahydro- γ -pyronring erstreckt, hat sich nicht durch Isolierung entsprechender kristallisierter Fragmente direkt, sondern nur indirekt durch Anwendung von Tollens' Reagens beantworten lassen. Es zeigte sich nämlich, daß ebenso wie die freien β -*Oxoalkohole* das *Tetrahydro- γ -pyron* und dessen Substitutionsprodukte, wie z. B. die *Oxoverbindungen* (*I*, *XIX*, *XX*, *XXI*), im Gegensatz zu den übrigen hier beschriebenen reduzierten *Tetrahydro-desoxy-patulinsäure-Derivaten* mit diesem Reagens infolge Ringöffnung und Formaldehydabspaltung positiv reagieren. Auf diese Weise wird die Carbonylgruppe der genannten und anderer analoger β -*Oxoalkohol-Systeme*, die aus sterischen Gründen mit Carbonylreagenzien nicht reagieren können, auf indirektem Wege nachweisbar.

Die Zuordnung der bisher isolierten beiden „*Hydroxymethylenäther*“ mit den Schmelzpunkten 184—187° bzw. 204—206⁴⁾ und eines neuen, aus dem *3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lacton* hergestellten dritten Isomeren vom Schmp. 241—243° („hochschmelzender *Hydroxymethylenäther*“) ließ sich über die isomeren *Triacetate* und die daraus gewonnenen *Triole* nach folgenden Überlegungen vornehmen: Bei der vorsichtigen Eisessig-Schwefelsäure-Spaltung der „*Hydroxymethylenäther*“ vom Schmp. 184—187° und vom Schmp. 204—206° entstanden zwei verschiedene „*Methylenätheracetate*“ (*VI* bzw. *VII* bzw. *VIII*) $C_{13}H_{18}O_7$ mit den Schmelzpunkten 165—167° („niedrigerschmelzendes *Methylenätheracetat*“) (IR-Spektrum s. Abbild. 5) bzw. 171—172° („höherschmelzendes *Methylenätheracetat*“), die bei energischer Spaltung mit Eisessig-Schwefelsäure beide in das gleiche *Triacetat* $C_{16}H_{22}O_9$ vom Schmp. 124—125° („niedrigerschmelzendes *Triacetat*“) (IR-Spektrum s. Abbild. 6) übergingen. Bei der vorsichtigen Spaltung des „höherschmelzenden *Hydroxymethylenäthers*“ (Schmp. 204—206°) entstand außerdem ein *Triacetat* $C_{16}H_{22}O_9$ vom Schmp. 148° („höherschmelzendes *Triacetat*“). Der dritte isomere „hochschmelzende *Hydroxymethylenäther*“ (Schmp. 241—243°), der merkwürdigweise bei der Reduktion des *3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons* mit Formalin-Natronlauge und anschließender Säureeinwirkung entstand, lieferte bei der Eisessig-Schwefelsäure-Spaltung ein drittes *Triacetat* $C_{16}H_{22}O_9$ vom Schmp. 163—164° („hochschmelzendes *Triacetat*“). Dieses stimmte im Schmelzpunkt mit der von P. RAVE und B. TOLLENS⁵⁾ isolierten und als *Triacetat* des „*Anhydro-pentamethylol-hydroxy-*

⁴⁾ Bezugl. der Einheitlichkeit dieser beiden „*Hydroxymethylenäther*“ (früher als „*Oxy-methylenäther*“ bezeichnet) vgl. die unter³⁾ zitierte Literatur.

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. 276, 69 [1893].

valeriansäure-lactons" (XII) bezeichneten Verbindung überein und ging bei der Umesterung über in ein *Triol* C₁₀H₁₆O₆ vom Schmp. 175–176° („hochschmelzendes Triol“), das ebenfalls im Schmelzpunkt mit der von den genannten Autoren vor fast 65 Jahren durch alkalischen Aufbau hergestellten und irrtümlicherweise als „*Anhydro-penta-methylol-hydroxy-valeriansäure-lacton*“ (XI) angesprochenen Verbindung übereinstimmt. Ohne Zweifel handelt es sich hierbei um ein Isomeres des 3.5.5-*Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons*. Bei der Umesterung des „*niedrigerschmelzenden Triacetates*“ vom Schmp. 124–125° erhielten wir zwei (!) verschiedene *Triole* C₁₀H₁₆O₆ mit den Schmelzpunkten 137–139° („*niedrigerschmelzendes Triol*“) bzw. 162–163° („*höherschmelzendes Triol*“), die daher (!) nur Vertreter der *cis-Reihe* des

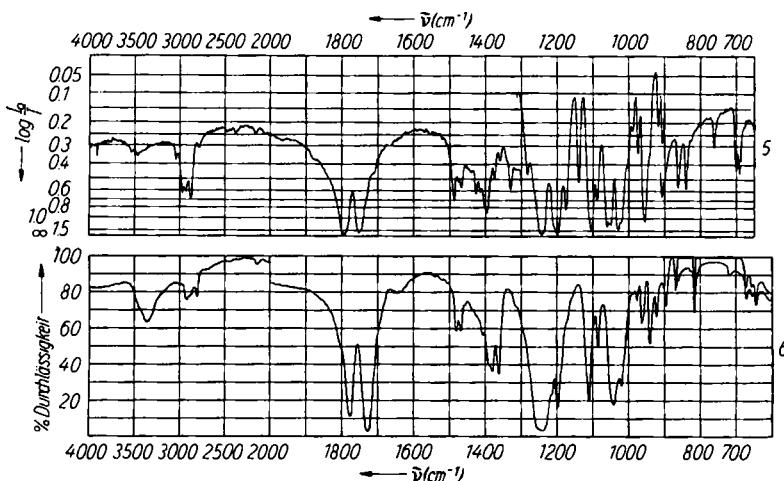


Abbildung. 5. und 6. IR-Spektren des Methylenätheracetats vom Schmp. 165–167° („niedrigerschmelzendes Methylenätheracetat“) und des Triacets C₁₆H₂₂O₉ vom Schmp. 124–125° („niedrigerschmelzendes Triacetat“)

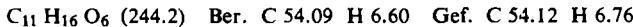
3.5.5-*Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (XIII bzw. XIV) sein können. Da außerdem bei der Eisessig-Schwefelsäure-Spaltung aus dem „*höherschmelzenden Hydroxymethylenäther*“ zwei (!) *Triacetate* mit den Schmelzpunkten 124–125° bzw. 148° entstanden, erwiesen sich auch diese, die entsprechenden „*Methylenätheracetate*“ mit den Schmelzpunkten 165–167° bzw. 171–172°, und schließlich auch die beiden isomeren „*Hydroxymethylenäther*“ mit den Schmelzpunkten 184–187° bzw. 204–206°⁴⁾ als Angehörige der *cis-Reihe*. Eine Unterscheidung zwischen den Strukturisomeren dieser Reihe lässt sich vorläufig nicht treffen, jedoch machen sich in den IR-Spektren der „*Hydroxymethylenäther*“ und anderer *Di- und Tetrahydro-patulin-säure-Derivate* typische Unterschiede geltend, die wahrscheinlich eine genauere Zuweisung zulassen. Demgegenüber gab der „*hochschmelzende Hydroxymethylenäther*“ vom Schmp. 241–243° nur ein (!) *Triacetat* C₁₆H₂₂O₉ vom Schmp. 163–164° und dieses nur ein (!) *Triol* C₁₀H₁₆O₆ vom Schmp. 175–176°, womit sich diese Reihe als *trans-Reihe* und die früher von RAVE und TOLLENS beschriebenen Verbindungen als deren Repräsentanten erwiesen.

Wir danken Herrn CARL SCHÖNHEYDER für geschickte Hilfe bei der Durchführung einiger Versuche und Herrn Zivil-Ing. JOHAN LOTHE für die Aufnahme der IR-Spektren. Dem FRIDTJOF-NANSEN-FONDS und NORGES ALMENVITENSKAPELIGE FORSKNINGSRÅD sind wir für finanzielle Unterstützung verbunden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Umsetzung des „Ketomethylenäthers“ (I) mit Kalilauge

a) 40 g „Ketomethylenäther“ (Schmp. 161°) wurden in einer Lösung von 40 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm Wasser kalt gelöst. Die Flüssigkeit prüfte man von Zeit zu Zeit mit Schiff's Reagenz, bis nach einigen Stunden kein freier Formaldehyd mehr nachweisbar war. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure (kongosauer) und Ausschütteln mit Essigester gewann man eine farblose Substanz vom Schmp. 204–206°, die mit Phloroglucin-H₂SO₄⁶⁾ eine positive Reaktion auf die Methylendioxygruppe gab, aber mit Tollens'Reagenz, Diazomethan, Natriumhydrogencarbonat und alkalischer KMnO₄-Lösung nicht reagierte. Es handelt sich um den früher beschriebenen^{3,4)} *Methylenäther des cis-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (II bzw. III) („höherschmelzender Hydroxymethylenäther“).



b) Durch Eindampfen der Mutterlauge und weiteres Umlösen der dabei erhaltenen Substanzen gewann man neben etwas Ausgangsmaterial eine farblose Substanz vom Schmp. 184 bis 187°, die eine positive Phloroglucin-H₂SO₄-Reaktion gibt, aber Tollens'sche Lösung nicht reduziert. *Methylenäther des cis-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (II bzw. III) („niedrigerschmelzender Hydroxymethylenäther“).



Ferner erhielt man bei der fraktionierten Kristallisation eine Reihe von Fraktionen wechselnder und z. T. unscharfer Schmelzpunkte: Schmp. 174–175.5°, Schmp. 170–180°, Schmp. 184–189° und 190–192°, die alle mit Phloroglucin-H₂SO₄ positiv, mit Tollens' Reagenz, Diazomethan und Natriumhydrogencarbonat dagegen negativ reagieren und deren Elementaranalysen alle genau auf die Formel C₁₁H₁₆O₆ der „Hydroxymethylenäther“ stimmen und daher als deren Isomerengemische anzusehen sind.

c) Schließlich wurde noch eine weitere farblose Substanz vom Schmp. 128–130° erhalten, die mit den unter b) erwähnten Reagenzien positiv reagiert. *Methylenäther der 5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (XIX)*.



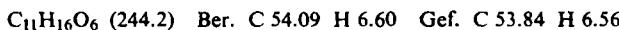
Die Substanz ging beim Behandeln mit Eisessig-H₂SO₄ nach 5. g) und anschließender Verseifung nach 7. C über in die 5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (XX).

2. Reduktion des 3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons mit Formalin-Alkali und Abscheidung der Reduktionsprodukte als Methylenäther

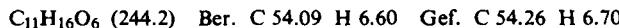
39.6 g des 3.5.5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons, in 200 ccm Wasser gelöst, versetzte man bei Raumtemperatur mit 120 g Formalinlösung und dann mit einer Lösung von 40 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser. Es trat sofort eine schwache Gelbfärbung auf. Nach 7tätigem Stehenlassen war der p₁₁-Wert noch oberhalb von 10. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure und Zusatz weiterer 12 ccm Formalin (zwecks Abscheidung des Reduktionsproduktes als Methylenäther!) wurde die farblose Lösung unter vermindertem Druck

6) K. WEBER und B. TOLLENS, Liebigs Ann. Chem. 299, 317 [1898].

bis zur Trockne eingedampft, mit wasserfreiem Natriumsulfat verrieben und 5 Stdn. im Soxhletapparat mit 200 ccm Essigester extrahiert. Man gewann 6.7 g einer farblosen krist. Substanz vom Schmp. 209–220°, die nach dem Umlösen aus Wasser den Schmp. 241–243° hatte. V. Z. 220 (ber. 229.7). *Methylenäther des trans-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (IV)* („hochschmelzender Hydroxymethylenäther“).

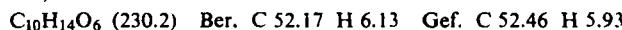


Aus der Mutterlauge kristallisierten 10.7 g einer farblosen Verbindung, die nach dem Umlösen aus Methanol den Schmp. 184–187° zeigte und sich bei der Mischprobe mit dem früher beschriebenen „niedrigerschmelzenden Hydroxymethylenäther“ identisch erwies. V. Z. 217 (ber. 229.7).



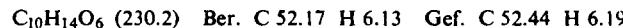
3. Umsetzung des „Ketomethylenäthers“ mit Tollens'Reagenz und überschüssigem Alkali

Zu einer Lösung von 20 g „Ketomethylenäther“ (I) in 1150 ccm Wasser fügte man vorsichtig bei Zimmertemperatur eine Lösung von 28.1 g Silbernitrat, 13.2 g Natriumhydroxyd und 23.1 ccm konz. Ammoniak in 300 ccm Wasser. Die Silberabscheidung begann momentan. Das ausgeschiedene Silber wurde nach 22 Stdn. abgesaugt. Im Filtrat, das schwach alkalisch reagierte, konnte man weder Silberionen noch freien Formaldehyd nachweisen. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure und dem Eindampfen unter verminderter Druck zur Trockne erhielt man durch Extraktion mit Essigester 5.5 g einer farblosen Substanz vom Schmp. 128 bis 130°, die mit Phloroglucin, Tollens'Reagenz, Diazomethan und Natriumhydrogencarbonat positiv reagiert und bei der Mischprobe mit der unter 1. c) beschriebenen Substanz vom gleichen Schmp. keine Depression gibt. *Methylenäther der 5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (XIX)*.



4. Umsetzung des „Ketomethylenäthers“ mit Silberchlorid-Alkali

36.1 g „Ketomethylenäther“ (I) wurden zusammen mit 20.8 g frisch gefälltem und neutral gewaschenem Silberchlorid in 1500 ccm Wasser unter mechanischem Rühren aufgeschlämmt. Zur Aufschlämmung ließ man eine Lösung von 17.9 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser hinzutropfen und setzte bei Zimmertemperatur das mechanische Rühren 24 Stdn. fort. Nach dem Absaugen fester Bestandteile wurde das schwach alkalisch reagierende Filtrat, das mit Schiffs Reagenz negativ reagierte, i. Vak. bis zur beginnenden Salzausscheidung eingedampft und nach dem Ansäuern mit Salzsäure (kongosauer) mit Essigester ausgeschüttelt. Aus der Essigesterlösung gewann man 29.9 g einer farblosen Substanz, die nach mehrfachem Umlösen aus Essigester mit der unter 1. c) und 3. beschriebenen Verbindung bei 128 bis 130° ohne Depression schmilzt: *Methylenäther der 5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (XIX)*.

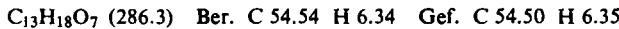


5. Eisessig-Schwefelsäure-Spaltung der Methylenäther

a) *Allgemeines:* Die folgenden Substanzen wurden, wie früher³⁾ beschrieben, mit Eisessig-Schwefelsäure (im angegebenen Mengenverhältnis) unter Zutropfen von Eisessig destilliert, bis im Destillat mit salzaurem 2.4-Dinitro-phenylhydrazin kein Formaldehyd mehr nachweisbar war. Das Reaktionsgemisch kristallisierte in einigen Fällen spontan nach dem Einengen, in anderen Fällen erst nach Neutralisation der Schwefelsäure mit Natriumcarbonat und weiterer Aufarbeitung. Die Rohacetat-Fraktionen wurden aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

b) *Spaltung des „höherschmelzenden Hydroxymethylenäthers“:* 7.1 g des unter 1. a) beschriebenen „höherschmelzenden Hydroxymethylenäthers“ (II bzw. III) vom Schmp. 204 bis

206° wurden mit 150 ccm Eisessig und 0.1 ccm (!) konz. Schwefelsäure, wie unter a) beschrieben, gespalten. Aus dem auf 30 ccm eingegangenen Reaktionsgemisch erhielt man 2.8 g farblose Substanz, die nach dem Umlösen aus Essigester-Dioxan einen Schmp. 171–172° zeigte, mit Phloroglucin positiv, aber mit Diazomethan und Natriumhydrogencarbonat negativ reagierte. Auch die Baeyer-Probe ist negativ. V. Z. 382 (ber. 392). „Höherschmelzendes Methylenätheracetat“ der *cis*-Reihe (VI bzw. VII).



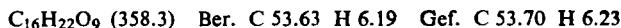
Aus den Mutterlaugen gewann man durch sorgfältiges Umlösen Kristalle vom Schmp. 148° (aus Eisessig-Äther), die mit Phloroglucin, Tollens' Reagenz, Diazomethan und Natriumhydrogencarbonat nicht reagierten. *Triacetat des cis-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XIII bzw. XIV)* („höherschmelzendes Triacetat“).



c) Spaltung des „höherschmelzenden Methylenätheracetates“: 1.2 g des unter b) beschriebenen „höherschmelzenden Methylenätheracetates“ (VI bzw. VII) vom Schmp. 171–172° wurden mit 100 ccm Eisessig und 5 ccm (!) konz. Schwefelsäure nach a) gespalten. Das schwach gelbe Reaktionsgemisch engte man nach Zusatz von 10 g wasserfreiem Natriumcarbonat auf 50 ccm ein und verteilte zwischen Wasser-Essigester. Aus der essigsäurehaltigen Esterlösung kristallisierte eine farblose Substanz vom Schmp. 124–125°, die sich bei der Mischprobe mit der unter 5. d) beschriebenen Substanz identisch erwies: *Triacetat des cis-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XVI bzw. XVII)* („niedrigerschmelzendes Triacetat“).

In einem anderen Spaltungsversuch wurde unter Anwendung einer größeren Menge konz. Schwefelsäure dieses Triacetat direkt aus dem „höherschmelzenden Hydroxymethylenäther“ erhalten.

d) Spaltung eines Gemisches isomerer „Hydroxymethylenäther“: 24.4 g eines nach 1. a) hergestellten, wahrscheinlich hauptsächlich aus den Isomeren der *cis*-Reihe (II bzw. III) bestehenden Gemisches vom „Hydroxymethylenäther“ mit dem Schmelzintervall 165–185° wurden mit 250 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Schwefelsäure, wie unter a) beschrieben, destilliert. Nach dem Neutralisieren der Schwefelsäure mit wasserfreiem Natriumcarbonat und dem Einengen auf 100 ccm fügte man Essigester hinzu und erhielt nach dem Entfernen des Salzes 10 g farblose Substanz, die nach dem Umlösen aus Essigester einen Schmp. 124 bis 125° und eine V. Z. 606 (ber. 626.3) hatte. *Triacetat des cis-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XVI bzw. XVII)* („niedrigerschmelzendes Triacetat“).

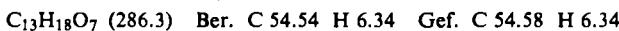


Aus der Mutterlauge gewann man 11.6 g einer farblosen Substanz vom Schmp. 148°, die mit Phloroglucin, Tollens' Reagenz, Diazomethan und Natriumhydrogencarbonat nicht reagierte: *Triacetat des cis-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XVI bzw. XVII)* („höherschmelzendes Triacetat“).



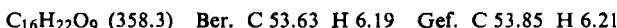
e) Spaltung des „niedrigerschmelzenden Hydroxymethylenäthers“: 14 g des nach 1. b) dargestellten „niedrigerschmelzenden Hydroxymethylenäthers“ (II bzw. III) vom Schmp. 184 bis 187° wurden mit 150 ccm Eisessig und 1 ccm konz. Schwefelsäure, wie unter a) beschrieben, destilliert und aufgearbeitet. Man erhielt 14 g des unter 5. c) beschriebenen „niedrigerschmelzenden Triacetates“ der *cis*-Reihe (XVI bzw. XVII) vom Schmp. 124–125° (aus Essigester). Aus der Mutterlauge erhielt man eine farblose Substanz vom Schmp. 165–167° (aus Eisessig), die wohl mit Phloroglucin-H₂SO₄, nicht aber mit Tollens' Reagenz, Diazomethan oder Natriumhydrogencarbonat reagiert und bei der Mischprobe mit der unter 5. b) beschriebener

Substanz vom Schmp. 171—172° eine Schmelzpunktsdepression gibt. V. Z. 399 (ber. 392): „Niedrigerschmelzendes Methylenätheracetat“ der *cis*-Reihe (VI bzw. VII).



Diese Substanz lieferte bei der Eisessig-Schwefelsäure-Spaltung das unter 5. c) beschriebene *Triacetat des cis-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons* vom Schmp. 124 bis 125°.

f) Spaltung des „hochschmelzenden Hydroxymethylenäthers“: 2.4 g des nach 2. dargestellten „hochschmelzenden Hydroxymethylenäthers“ vom Schmp. 241—243° wurden nach a) mit 50 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Schwefelsäure destilliert und aufgearbeitet. Man erhielt 1.6 g farblose Substanz, die nach dem Umlösen aus Essigester einen Schmp. 163—164° hatte. Mol.-Gew. (Rast) 365 (ber. 358.3), V. Z. 637 (ber. 626.3): *Triacetat des trans-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XVIII)* („hochschmelzendes Triacetat“).



g) Spaltung des Methylenäthers der 5.5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure: 19.5 g der unter 4. beschriebenen „Methylenäthersäure“ (XIX) vom Schmp. 128—130° wurden mit 175 ccm Eisessig und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure nach a) gespalten. Nach Neutralisation der Schwefelsäure, Zusatz von Essigester, Entfernung des ausgeschiedenen Salzes und Einengen gelangte man zu einem Öl, das nicht kristallisierte.

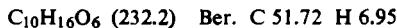
6. Spaltung eines Gemisches isomerer „Hydroxymethylenäther“ mit Salzsäure-Aluminiumchlorid

5 g eines vorwiegend aus den Isomeren der *cis*-Reihe des „Hydroxymethylenäthers“ (II bzw. III) bestehenden Gemisches vom Schmp. 187—199° wurde, wie früher beschrieben³⁾, mit Salzsäure-Aluminiumchlorid gespalten. Man erhielt 2 g krist. Substanz vom Schmp. 162 bis 163° (früher wurde der Schmp. 154—156° angegeben!), die bei der Mischprobe mit dem unter 7. A. a) beschriebenen „höherschmelzenden Triol“ keine Depression gibt.

7. Umesterung der dargestellten Acetate

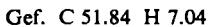
Die unter 5. b)—g) beschriebenen, durch Eisessig-Schwefelsäure-Spaltung hergestellten Acetate wurden in üblicher Weise mit 2-proz. methanolischer Salzsäure umgeestert und durch Umlösen gereinigt. Auf diese Weise erhielt man:

A. Aus den beiden *Triacetaten der cis-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactone (XVI bzw. XVII)* vom Schmp. 124—125° bzw. 148° die gleichen *beiden Strukturisomeren des cis-3.5.5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XIII bzw. XIV)*.



Aus Essigester kristallisiert zuerst

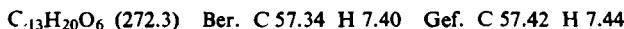
a) das „höherschmelzende Triol“ vom Schmp. 162—163°, das mit der nach 6. dargestellten Verbindung keine Schmp.-Depression gibt, in 67% Ausbeute.



Aus der Mutterlauge kristallisiert

b) das „niedrigerschmelzende Triol“ vom Schmp. 137—139° (aus Acetonitril) in 13.2% Ausb.
Gef. C 51.65 H 6.76

c) Beim Umlösen des „höherschmelzenden Triols“ aus Aceton kristallisiert dessen *Iso-propylidenäther (IX bzw. X)* vom Schmp. 207—209°, der beim Erwärmen mit verd. Salzsäure das Triol vom Schmp. 162—163° zurückliefert.



B. Aus dem Triacetat des *trans*-3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (*XVIII*) vom Schmp. 163–164° das *trans*-3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lacton (*XV*) vom Schmp. 175–176°, V. Z. 241.9 (ber. 241.6).



C. Aus dem *Diacetat der 5,5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (XXI)*, das gemäß 5. g) nicht kristallisierte, nach Umesterung und Kochen mit verd. Salzsäure die *5,5-Dimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure (XX)* vom Schmp. 170–172° (aus verd. Salzsäure). Die Verbindung reagiert positiv mit Tollens' Reagenz, Diazomethan und Natriumhydrogencarbonat.



HANS BEHRINGER und HORST TAUL

Über Synthesen mit vinylogen Säurehalogeniden, III)

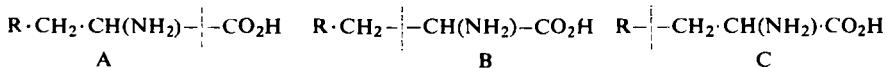
EINE NEUE EINFACHE AZLACTON-SYNTHESE, IHRE ANWENDUNG ZUR DARSTELLUNG VON α -AMINOSÄUREN²⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität München

(Eingegangen am 5. März 1957)

4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazolon-(5) (VIII) geht als vinyloges Säurechlorid C,C-Verknüpfungsreaktionen verschiedener Art ein, wobei in sehr ergiebiger Weise Azlactone(IX) entstehen. Als Kupplungskomponenten lassen sich metallorganische Verbindungen, Pyrrole, Polyphenole und aktive Methylenverbindungen (letztere in Gegenwart tertiären Amins) heranziehen; schließlich reagiert VIII auch nach Friedel-Crafts. — Aus den so dargestellten Azlactonen von Indol bzw. 5- und 7-Methoxy-indol wurden in guten Ausbeuten DL-Tryptophan bzw. dessen 5- und 7-Methoxy-Derivat, aus Pyrrol das noch unbekannte *N*-Benzoyl-[pyrrolyl-(2)]-alanin dargestellt.

Allen präparativ gangbaren Wegen zur Synthese β -substituierter Alaninabkömmlinge ist der schrittweise Aufbau der Aminosäure-Seitenkette gemeinsam:



Schema A liegt der klassischen Aminosäuresynthese von STRECKER zugrunde, nach B verlaufen die von ERLENMEYER als auch von SØRENSEN-ALBERTSON-SYDNER. Verwunderlich erscheint es, daß bei der großen Bedeutung, welche der Synthese von α -Aminosäuren stets zukam, bisher nur wenige Versuche unternommen wurden, das Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst des Alaninrestes als Ganzes, gemäß C, in einem einzigen Schritt mit R zu verknüpfen.

¹⁾ Als I. Mitteil. dieser Reihe soll die Abhandlung: H. BEHRINGER und H. WEISSAUER, Über eine neue Synthese des β -Oxindolyl-(3)-alanins usw., Chem. Ber. 85, 743 [1952], zählen.

²⁾ Der Inhalt der vorliegenden Arbeit stellt einen Teil eines am 2. 6. 1955 auf der Chemiedozententagung in Kiel gehaltenen Vortrags dar; vgl. das Referat Angew. Chem. 67, 522 [1955].