

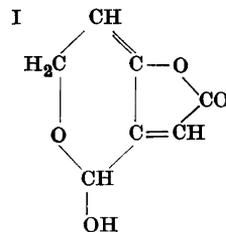
Über die Umsetzung von Formaldehyd mit Allylcarbinol,*
³-Dihydropyran und Butadien.** Synthetische Versuche
 in der Reihe des Patulins und verwandter Verbindungen.
 Synthese der Dihydro-desoxy-patulinsäure

SIGURD OLSEN

Universitetets Kjemiske Institutt, Blindern — Oslo, Norwegen

Die Frage der Konstitution des Patulins, die eine Reihe namhafter Forscher¹⁻⁷ beschäftigt hat, wurde kürzlich durch Woodward und Singh⁸ in Verbindung mit einer Totalsynthese des Antibiotikums im Sinne der Formel I entschieden.

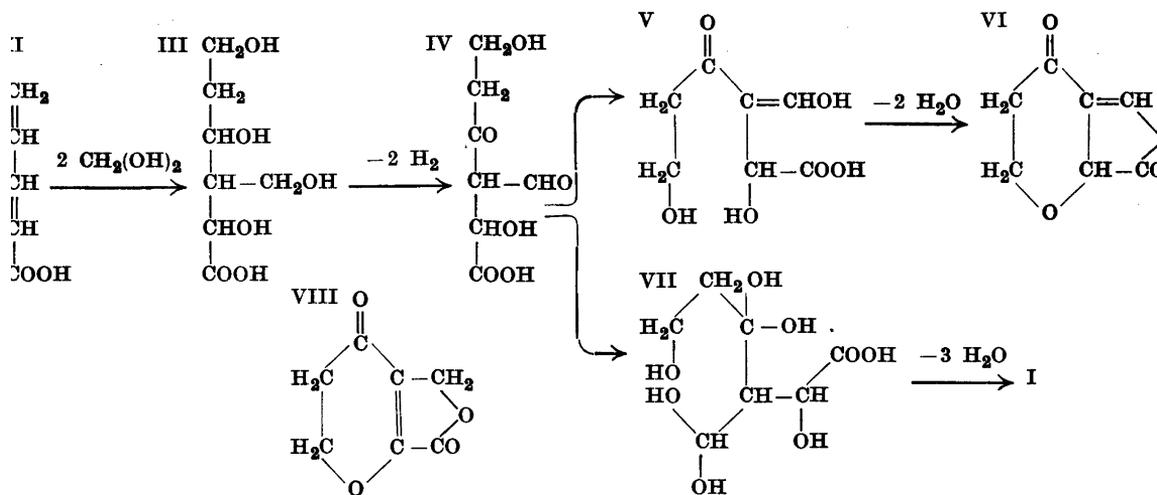
Die Synthese, die vom Tetrahydro- γ -pyron ausgeht, ist zwar ausbeutemässig betrachtet wenig befriedigend, aber durch sie wurden die strukturellen Seiten des Problems überzeugend beleuchtet und somit neue Versuche von anderer Seite mit dem gleichen Ziel überflüssig gemacht — dieses umso mehr, als der therapeutische Wert des Antibiotikums wegen der toxischen Nebenwirkungen umstritten ist.



Die unmittelbare Veranlassung für uns, dennoch eine neue Untersuchung auf diesem Gebiete vorzunehmen, war in erster Linie die, dass es uns nach Sicherstellung der Konstitution besonders reizvoll erschien, die synthetische Leistungsfähigkeit der *Formaldehyd-Olefin-Reaktion* gerade an diesem Naturstoff zu prüfen, nachdem dessen Aufbau auf Grund der von uns erkannten Bauprinzipien dieser Reaktion⁹⁻¹⁸ durch Formaldehyd-Olefin-Aufbau an der β -Vinyl-acrylsäure (II) *theoretisch* durchaus möglich erschien. Nimmt man — wie bereits früher angedeutet¹⁹ — an, dass bei der doppelten »Glykolreaktion«

* 3. Mitteilung.

** 10. Mitteilung über Formaldehyd-Olefin-Reaktionen.



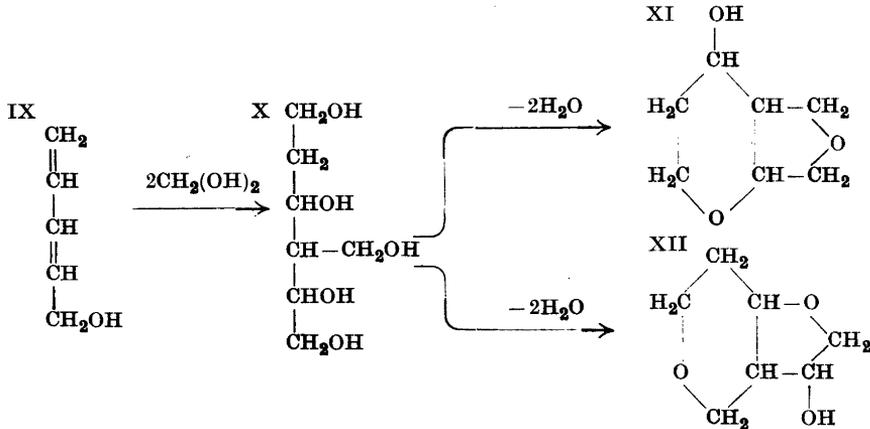
die Carbinolgruppe jeweils die der Carboxylgruppe entferntere Stellung einnimmt, so ergibt sich die Formel einer α, γ, ϵ -Trioxy- β -oxymethyl-capronsäure (III). Bei deren Oxydation wäre die Bildung der Ketoaldehyd-Verbindung (IV) und von dieser aus zwei Ringschlussmöglichkeiten denkbar gemäss den Formelübergängen $\text{V}^* \rightarrow \text{VI}$ bzw. $\text{VII}^* \rightarrow \text{I}$. Die Formel I entspricht der Patulinformel von Woodward und Singh, die Formel VI der früher von Birkinshaw, Michael, Bracken und Raistrick aufgestellten.

Diese Formeln, insbesondere die Zurückführung der Isomere I und VI auf die Ketoaldehyd-Verbindung IV, vermögen die besonderen Schwierigkeiten bei der Deutung des von den verschiedenen an der Lösung des Konstitutionsproblems beteiligten Forscherkreisen erbrachten experimentellen Materials sinnfällig zu demonstrieren. Gleichzeitig aber legen die Formeln die Frage nahe, ob die Verbindung VI wegen ihrer nahen Verwandtschaft zum Patulin nicht auch in der Natur vorkommt und welche antibiotischen Eigenschaften diese hat, nachdem das Isomere VIII nach Puetzer, Nield und Barry³ nur eine schwach bakteriostatische Wirkung besitzt.

Die Übertragung der Formaldehyd-Olefin-Reaktion auf Olefin- und Diolefin-säuren²⁰ hat nun bisher kein eindeutiges Ergebnis gebracht; nach unseren Erfahrungen scheinen Säuren, wenn überhaupt, sehr viel träger zu reagieren als die ihnen entsprechenden ungesättigten Alkohole. Wir haben daher vorerst weitere Untersuchungen an Olefin- und Diolefin-alkoholen in Angriff genommen,

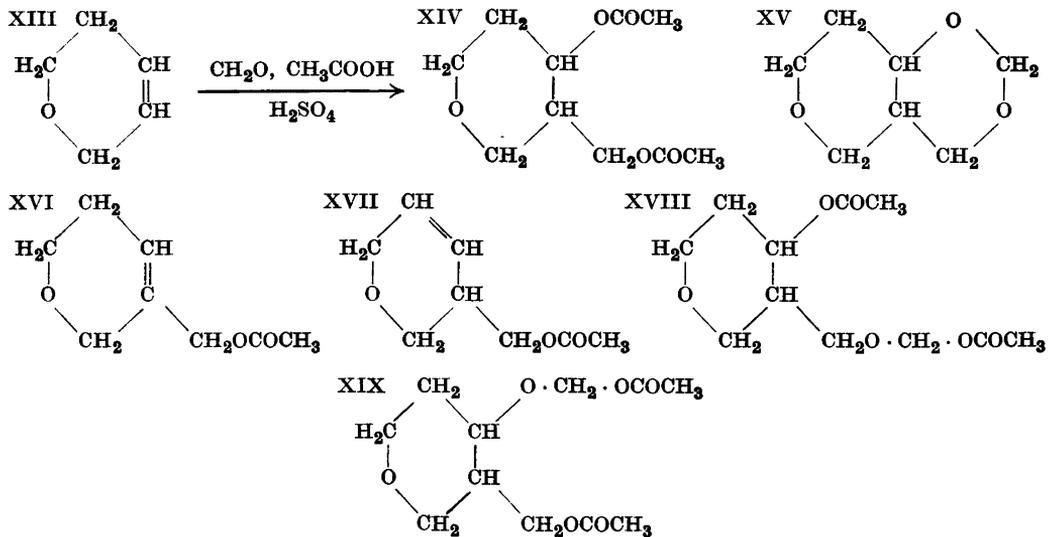
* In den Formeln V und VII wurden die Carbonylgruppen teilweise oder ganz in der Enol- oder Hydratform geschrieben.

über die später berichtet werden soll. Besonders wichtig in diesem Zusammenhange erschien uns das Pentadienol-(1) (IX), dessen Umsetzung mit Formaldehyd zu der Hoffnung berechtigt, im Sinne der Formelreihe IX \rightarrow X \rightarrow XI bzw. XII auf direktem Wege zu reduzierten Vorstufen des Patulins zu gelangen:



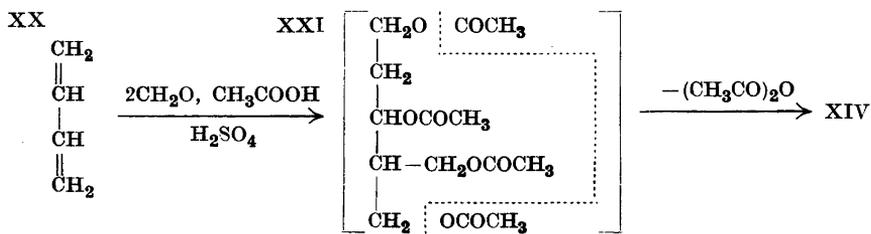
Ein anderer Weg zur Synthese reduktiver Vorstufen der Patulinreihe — und von diesem soll in der vorliegenden Mitteilung die Rede sein — besteht in einer Fortsetzung des von uns beim Äthylen begonnenen und bisher zur Fünfkohlenstoffkette durchgeführten stufenweisen Formaldehyd-Olefin-Aufbaues. Es ist uns nämlich gelungen das Δ^3 -Dihydropyran (XIII), über dessen Darstellung wir kürzlich berichteten¹⁸, durch Umsetzung mit Formaldehyd in Eisessig-Schwefelsäure zu dem bisher nicht bekannten 3-Acetoxy-methyl-4-acetoxy-tetrahydropyran (XIV) aufzubauen und so den Übergang zur Sechskohlenstoff-Verbindung zu verwirklichen.

Bei der Reaktion entstanden gleichzeitig der Methylenäther des 3-Oxy-methyl-4-oxy-tetrahydropyrans (XV) und ein ungesättigtes Acetat, dem wahrscheinlich die Formel eines 3-Acetoxy-methyl-dihydropyrans mit vorläufig unbekannter Lage der Doppelbindung (XVI bzw. XVII) zuzuschreiben ist. Letzteres ist auch aus dem Diacetat (XIV) durch Destillation mit *p*-Toluolsulfonsäure unter vermindertem Druck erhältlich. Überraschend war die Beobachtung, dass bei der Umsetzung des Butadiens mit Formaldehyd in Eisessig-Schwefelsäure im wesentlichen die gleichen Verbindungen wie aus Dihydropyran, nämlich das Diacetat (XIV), der Methylenäther (XV) und das ungesättigte Acetat (XVI bzw. XVII) entstehen:



Beim Kochen des Methyleneäthers mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure entstand neben 3-Acetoxymethyl-4-acetoxy-tetrahydropyran eine gesättigte Verbindung vom Sdp._s 161–163°, die auf Grund ihrer Eigenschaften wahrscheinlich als ein »Methyleneäther-diacetat« anzusehen ist und für das vorläufig die isomeren Formeln XVIII und XIX zur Wahl stehen.

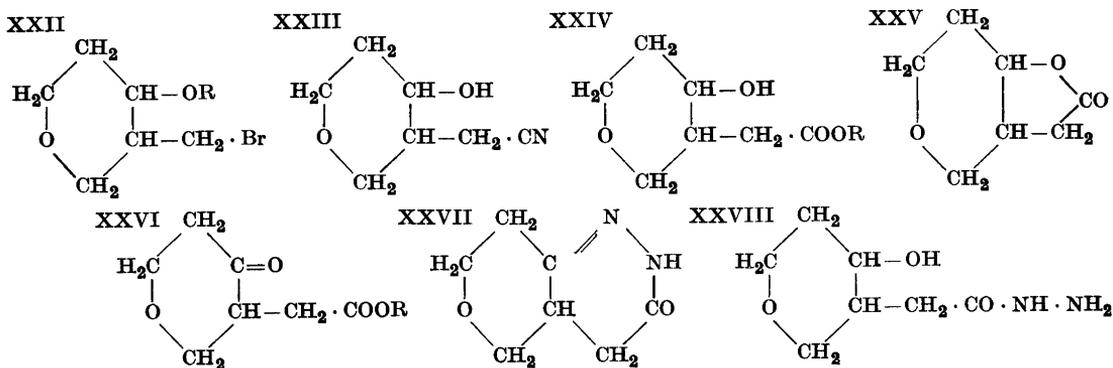
Gresham und Steadman²¹ haben gezeigt, dass das 2-Methylpentadien-(1,3) mit Formaldehyd im Sinne einer Diensynthese unter Bildung von 2,4-Dimethyl- Δ^3 -dihydropyran reagiert. Beim Butadienversuch musste man folglich auch an eine Dienreaktion unter primärer Entstehung von Δ^3 -Dihydropyran denken, jedoch war es uns nicht möglich, Butadien und Formaldehyd im Druckgefäß bei ca. 150° zur Reaktion zu bringen. Wir fassen daher die Butadien-Formaldehyd-Umsetzung bezüglich der Bildung von 3-Acetoxymethyl-4-acetoxy-tetrahydropyran vorläufig als eine doppelte Glykolreaktion auf, wobei der Ausbau der Methylolgruppen im Sinne der Formeln XX \rightarrow XXI \rightarrow XIV an den Kohlenstoffatomen 1 und 3 erfolgt, da sonst die Entstehung der erwähnten Reaktionsprodukte nicht möglich wäre. Die Formel XXI bezeichnet ein hypothetisches Intermediärprodukt:



Unter diesen Gesichtspunkten bildet die Tatsache, dass aus dem Dihydropyran- und dem Butadien-Versuch die gleichen Umsetzungsprodukte hervorgehen, bereits ein gewichtiges Argument für die Richtigkeit der dem Diacetat zuerteilten Formel XIV. Der endgültige Konstitutionsbeweis ergibt sich jedoch erst aus dessen weiter unten beschriebenen Umsetzungen.

Wir haben schon mehrfach darauf hingewiesen, dass bei der Umsetzung eines Olefins oder eines geeigneten Olefinderivates mit Formaldehyd nicht allein das um ein Kohlenstoffatom reichere glykolische Aufbauprodukt entsteht. Aus diesem kann, wie wir gezeigt haben, während der Reaktion durch Essigsäureabspaltung ein ungesättigtes Acetat hervorgehen, das seinerseits erneut mit Formaldehyd reagiert und so *simultan* den Aufbau des Moleküles um ein *weiteres* Kohlenstoffatom vermittelt. Auf diese Weise müsste man bei der Umsetzung des Allylcarbin-acetates mit Formaldehyd unter den Reaktionsprodukten bereits das 3-Acetoxy-methyl-4-acetoxy-tetrahydropyran vermuten. Nachdem dessen Eigenschaften durch die nun erfolgte unabhängige Synthese hinreichend bekannt waren, konnten wir dieses Diacetat tatsächlich aus den Umsetzungsprodukten des Allylcarbin-acetat-Versuchs isolieren und sicher identifizieren.

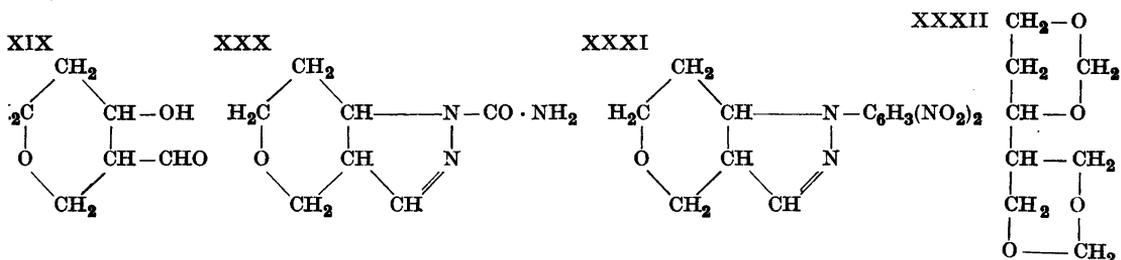
Es liegt zu Tage, dass Verbindungen vom Typus des Diacetates (XIV) und des »ungesättigten Acetates« (XVI bzw. XVII) in hervorragendem Masse als Ausgangsverbindungen für den Aufbau des Patulinskelettes oder isomerer Anordnungen in Betracht kommen. Das Diacetat oder das daraus durch Umesterung gewonnene freie 3-Oxymethyl-4-oxy-tetrahydropyran liessen sich mittels Bromwasserstoffs in das 3-Brommethyl-4-acetoxy-tetrahydropyran (XXII, R = CH₃CO) bzw. das 3-Brommethyl-4-oxy-tetrahydropyran (XXII, R = H) überführen:



Beide Verbindungen, die nicht rein dargestellt wurden, gaben bei der Umsetzung mit Kaliumcyanid in Alkohol das rohe *Oxynitril* (XXIII) das sich durch

alkoholisches Kali langsam zu der bisher unbekanntenen *4-Oxy-tetrahydro-pyranyl-(3)-essigsäure* (XXIV, R = H) vom Schmp. 110–115° bzw. deren *Lacton* (XXV) verseifen liess. Die freie Säure und das Lacton lieferten beim Behandeln mit Diazomethan den *Methylester* (XXIV, R = CH₃) und bei der Oxydation mit Chromsäure die nicht kristallisierende *Dihydro-desoxy-patulinsäure* (XXVI, R = H), die erstmalig von Bergel, Morrison, Ross und Rinderknecht aus Patulin erhalten, von diesen Autoren irrtümlich als eine Methyl-tetrahydrocomansäure angesehen und deren richtige Konstitution erst durch die späteren Untersuchungen des Züricher⁵ und Cambridger/Mass.¹⁰ Arbeitskreises erkannt wurde. Zwecks Identifizierung wurde die Dihydro-desoxy-patulinsäure in das *2,4-Dinitrophenylhydrazon*, den *2,4-Dinitrophenylhydrazonmethylester* und das *Pyridazinonderivat* (XXVII) übergeführt. Die Oxysäure (XXIV, R = H) oder deren Methylester (XXIV, R = CH₃) reagieren mit Hydrazinhydrat unter Bildung des *Hydrazides* (XXVIII). Die weitere Untersuchung der Oxysäure (XXIV, R = H) behalten wir uns vor.

Versuche, das 3-Oxymethyl-4-oxy-tetrahydropyran vorsichtig zu oxydieren, haben bisher nur in schlechter Ausbeute zu einer unreinen Carbonylverbindung geführt, die mit Semicarbazid und 2,4-Dinitrophenylhydrazin kristallisierte Derivate gibt. Bei der Carbonylverbindung handelt es sich vermutlich um den *4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-aldehyd* (XXIX):



Die Analysen von dessen *Semicarbazid-* bzw. *2,4-Dinitrophenylhydrazin-Derivat* stimmen auf die *Pyrazolinverbindungen* der Formeln XXX bzw. XXXI.

EXPERIMENTELLER TEIL

(Unter Mitarbeit von Gunnar Aksnes und Eirik Hilde.)

Isolierung des 3-Acetoxy-methyl-4-acetoxy-tetrahydropyrans (XIV) aus dem Reaktionsgemisch des Allylcarbinacetat-Formaldehyd-Ansatzes. Durch erneute sorgfältige Fraktionierung der höhersiedenden Anteile des früher¹⁷ beschriebenen Allylcarbinacetat-Formaldehyd-Ansatzes erhielt man 25,1 g einer beim Sdp.₈ 130–131° übergehenden farblosen Flüssigkeit, V. Z. 506,6, J. Z. 4,0, $n_D^{19} = 1,4552$. Bei dieser Fraktion handelt es sich um

3-Acetoxyethyl-4-acetoxy-tetrahydropyran. Durch Umesterung gewann man daraus: *3-Oxyethyl-4-oxytetrahydropyran*, Sdp.₁ 140–141°. Dessen *Bisphenylurethan*, Schmp. 145°, gab mit einem authentischen Präparat keine Schmelzpunktsdepression.

Überführung des 1,3-Methylenäthers des Pentantriol-(1,3,5)-monoacetates in Pentantriol-(1,3,5)-triacetat. 50 g »Methylenäther-acetat« wurden nach Olsen und Padberg⁹ mit 50 g Essigsäure und 7 ml konz. Schwefelsäure 3 Stden. unter Rückflusskühlung gekocht. Man erhielt 34 g Pentantriol-(1,3,5)-triacetat, das zum Pentantriol-(1,3,5) umgeestert wurde. Das daraus gewonnene *Trisphenylurethan* schmolz mit einem Vergleichspräparat unverändert bei 154°.

Umsetzung des Δ^3 -Dihydropyrans mit Formaldehyd. 102,5 g Paraformaldehyd wurden in 440 g Eisessig unter Zusatz von 10 ml konzentrierter Schwefelsäure warm gelöst. Zu der warmen Lösung fügte man 205 g Δ^3 -Dihydropyran und erwärmte allmählich zum Sieden. Nach 5-stündigem Kochen unter Rückflusskühlung wurde das braunschwarze Reaktionsgemisch zur Neutralisation der Schwefelsäure mit 20 g wasserfreier Soda versetzt und zur Entfernung nicht umgesetzten Dihydropyrans und des grössten Teiles überschüssiger Essigsäure zunächst bei gewöhnlichem Druck destilliert. Hierbei wurden 27,6 g Dihydropyran zurückerhalten. Durch dreimalige Destillation des Rückstandes an der Widmerspirale bei 10 mm Druck gewann man folgende Fraktionen:

			V. Z.	J. Z.	
1) Sdp.	69–79°	4,7 g	316,0	4,6	farbl. Flüss.
2)	79–85°	9,9 g	107,5	9,8	» »
3)	85–90°	10,8 g	135,8	28,8	farbl. Flüss., aus der sich Krystalle abscheiden
4)	90–100°	1,7 g	202,4	52,8	farbl. Flüss.
5)	100–138°	4,3 g	354,2	23,2	» »
6)	138–141°	160,1 g	432,3	0,5	» »
7)	141–145°	14,0 g	375,9	0,5	» »
8) Rückstand		16,3 g	—	—	gelbbraun. Öl

Bei erneuter Destillation der Fraktion 3) (Sdp.₁₀ 85–90°) krystallisierte eine farblose Substanz (V. Z. O; J. Z. O), die, aus Essigester umkrystallisiert, bei 54–55° schmolz und beim Erwärmen mit Säure Formaldehyd abspaltet: *Methylenäther des 3-Oxyethyl-4-oxytetrahydropyrans* (XV)

$C_7H_{12}O_3$ (144,2)	Ber.	C	58,30	H	8,39
	Gef.	»	58,37	»	8,43

Der Methylenäther liess sich durch Behandeln mit Eisessig-Schwefelsäure glatt in *3-Acetoxyethyl-4-acetoxy-tetrahydropyran* (XIV) überführen. Durch Kochen des Methylenäthers mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure erhielt man ausser dem Diacetat (XIV) eine *gesättigte Verbindung* vom Sdp._g 161–163°, V. Z. 525. Diese spaltet beim längeren Stehen oder beim Erwärmen mit Säuren oder Alkalien Formaldehyd ab. Bei der Umsetzung mit methylalkoholischer Salzsäure erhielt man *3-Oxyethyl-4-oxytetrahydropyran*.

Bei der gesättigten Verbindung vom Sdp._g 161–163° handelt es sich daher wahrscheinlich um eines der beiden isomeren »Methylenäther-diacetate« (XVIII bzw. XIX)

C ₁₁ H ₁₈ O ₆ (246,3)	Ber.	C	53,65	H	7,37
	Gef.	»	53,51	»	7,56

In der *Fraktion 4*) (Sdp._{ca. 10} 90–100°) ist gemäss dem Siedepunkt und der ermittelten Jodzahl wahrscheinlich das ungesättigte Acetat (XVI bzw. XVII) enthalten.

Die *Fraktion 6*) (Sdp._{ca. 10} 138–141°) wurde zur Analyse erneut destilliert: Sdp.₁₄ 147°: 3-Acetoxy-methyl-4-acetoxy-tetrahydropyran (XIV)

C ₁₀ H ₁₆ O ₇ (216,2)	Ber.	C	55,54	H	7,46
	Gef.	»	55,49	»	7,50

Durch Umesterung mit methylalkoholischer Salzsäure erhielt man daraus das 3-Oxy-methyl-4-oxy-tetrahydropyran, Sdp.₁ 140–143°, Sdp.₁₂ 158–160°, als dickflüssiges Öl, $n_D^{22,5} = 1,4840$.

Bisphenylurethan Schmp. 145°

C ₂₀ H ₂₂ O ₅ N ₂ (370,4)	Ber.	C	64,85	H	5,99	N	7,56
	Gef.	»	64,85	»	6,04	»	7,56

Umsetzung des Butadiens mit Formaldehyd. 138 g Paraformaldehyd wurden in einer Mischung von 550 g Eisessig und 15 ml konzentrierter Schwefelsäure warm gelöst. In die im siedenden Wasserbad erhitzte Lösung leitete man unter Rückflusskühlung Butadien-gas (dargestellt nach Olsen¹⁵ aus Butandiol-(2,4)-diacetat) bis zu einer Gewichtszunahme von 93,3 g ein. Im Anschluss hieran wurde 1/2 Stunde zum Sieden erhitzt, die Schwefel-säure durch Zusatz von 30 g wasserfreier Soda neutralisiert und die Hauptmenge über-schüssiger Essigsäure abdestilliert. Der Rest wurde unter vermindertem Druck vom Salz abdestilliert. Man erhielt 239,2 g Destillat vom Sdp.₁₀ 42–134°, das nach dreima-liger Fraktionierung folgende Fraktionen gab:

			V. Z.	J. Z.	
1) Sdp. ₁₀	80–84°	59,1 g	73,0	0,5	Farbl. Flüssigkeit, die bald krystallisierte
2) »	84–91°	1,4 g	—	—	—
3) »	91–137°	2,0 g	—	—	Farbl. Flüssigkeit, die Krystalle enthielt
4) »	137–139°	44,9 g	410,7	0,7	Farbl. Flüssigkeit
5) Rückstand		12,2 g	—	—	Gelbbraun. Öl

Die aus der *Fraktion 1*) (Sdp.₁₀ 80–84°) durch Absaugen erhaltene krystalline Substanz wurde zweimal aus Äther umkrystallisiert. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem aus Dihydropyran erhaltenen Methylenäther 54–55°, V. Z. O; J. Z. O:

Methylenäther des 3-Oxymethyl-4-oxy-tetrahydropyrans (XV)

C ₇ H ₁₂ O ₃ (144,2)	Ber.	C	58,30	H	8,39
	Gef.	»	58,10	»	8,21

Durch Kochen des Methylenäthers mit 10 %iger Salzsäure wurde das *3-Oxymethyl-4-oxo-tetrahydropyran* erhalten und dieses als *Bisphenylurethan* durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert:

$C_{20}H_{22}O_5N_2$ (370,4)	Ber.	C	64,85	H	5,99	N	7,56
	Gef.	»	64,92	»	6,02	»	7,45

Die aus der *Fraktion 3*) (Sdp.₁₀ 91—137°) erhaltene krystalline Substanz wurde mehrfach aus Äther umkrystallisiert. Nadeln. Schmp. 147—148°; V. Z. O: Vermutlich *Bismethylenäther* (XXXII)

$C_8H_{14}O_4$ (174,2)	Ber.	C	55,15	H	8,10
	Gef.	»	55,20	»	8,15

Die *Fraktion 4*) (Sdp.₁₀ 137—139°) besteht im wesentlichen aus *3-Acetoxy-methyl-4-acetoxy-tetrahydropyran* (XIV), das auf oben beschriebene Weise charakterisiert wurde.

Abspaltung von Essigsäure aus 3-Acetoxy-methyl-4-acetoxy-tetrahydropyran. 100 g *3-Acetoxy-methyl-4-acetoxy-tetrahydropyran* wurden mit 60 g *p-Toluolsulfonsäure* an einer 50 cm langen Raschigkolonne bei etwa 8—10 mm Druck destilliert. Badtemperatur 180—226°. Destillationstemperatur etwa 75°. Man erhielt 63,3 g Destillat, das in Äther aufgenommen und durch Waschen mit gesättigter Sodalösung von Essigsäure befreit wurde. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über wasserfreiem Natriumsulfat und Verjagen des Äthers erhielt man nach dreimaliger Destillation ca 12 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.₈ 90—93° von charakteristischem, esterartigem Geruch, V. Z. 310,2, J. Z. 139,0. Bei dieser Verbindung handelt es sich wahrscheinlich um *3-Acetoxy-methyl-dihydro-pyran* (XVI bzw. XVII) (Ber. V. Z. 360, J. Z. 162,7)

$C_8H_{12}O_3$ (156,2)	Ber.	C	61,51	H	7,75
	Gef.	»	61,00	H	7,81

Oxydation des 3-Oxymethyl-4-oxo-tetrahydropyrans. 9,5 g des Diols, in 30 ml Wasser gelöst, wurden portionsweise mit einer Lösung aus 14,2 g Kaliumdichromat, 65 ml Wasser und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt, wobei erhebliche Wärmeentwicklung erfolgte. Das Oxydationsgemisch wurde mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Waschen und Trocknen der gesammelten Ätherauszüge erhielt man bei der Destillation 0,5 g eines gelben Öles vom Sdp.₁₂ 79—90° (Hauptmenge destillierte zwischen 83—85°), das Fehlingsche Lösung reduziert: *4-Oxy-tetrahydropyran-yl-(3)-aldehyd* (XXIX) (?). Durch Umsetzung der Substanz mit *Semicarbazid* erhielt man eine farblose Verbindung vom Schmp. 208° (Zers.): *Pyrazolinderivat der Formel XXX* (?)

$C_7H_{11}O_2N_3$ (169,2)	Ber.	C	49,69	H	6,55	N	24,84
	Gef.	»	49,72	»	6,30	»	24,74

Durch Umsetzung der Substanz mit *2,4-Dinitrophenylhydrazin* erhielt man eine Verbindung vom Schmp. 234°: *Pyrazolinderivat der Formel XXXI* (?)

$C_{12}H_{12}O_5N_4$ (292,2)	Ber.	C	49,31	H	4,14	N	19,19
	Gef.	»	49,57	»	4,04	»	18,80

Umsetzung des 3-Oxymethyl-4-oxy-tetrahydropyrans mit Bromwasserstoff. In 46,1 g des Glykols (Sdp.₁₂ 158–160°) leitete man unter gleichzeitigem Erwärmen im Wasserbad auf ca 100° trockenen Bromwasserstoff bis zu einer Gewichtszunahme vom 53,5 g ein. Durch mehrmalige Destillation des braunen Reaktionsgemisches an der Widmerspirale erhielt man neben anderen Fraktionen 27,5 g Öl vom Sdp.₁₀ 131–134°, das im wesentlichen das 3-Brommethyl-4-oxy-tetrahydropyran (XXII, R = H) enthalten dürfte. Die Substanz ist unrein

C ₆ H ₁₁ O ₂ Br (195,0)	Ber.	C 36,92	H 5,69	Br 40,98
	Gef.	» 34,75	» 5,29	» 45,05

Umsetzung des 3-Brommethyl-4-oxy-tetrahydropyrans mit Kaliumcyanid. 27,5 g des vorstehend beschriebenen Öles vom Sdp.₁₀ 131–134° wurden mit 18,3 g Kaliumcyanid und 40 ml abs. Alkohol 5 Stden. gekocht. Die alkoholische Lösung wurde von Salzen abfiltriert und nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destilliert: 1) Sdp.₁₀ 115–128°, 3,6 g; 2) Sdp.₁₀ 128–135°, 12 g; 3) Sdp.₁₀ 135–159°, 5,7 g. Die Fraktionen 2.) und 3.) enthalten das Oxynitril (XXIII).

4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure und deren Lacton. Vorstehend beschriebene Fraktionen 1.)–3.) wurden wieder vereinigt und einige Tage mit überschüssiger alkoholischer Kalilauge gekocht, wobei kräftige Ammoniak-Entwicklung zu beobachten war. Das Verseifungsgemisch wurde mit verd. Salzsäure kongosauer gemacht und auf dem Wasserbade weitmöglichst eingedampft. Den etwas klebrigen Eindampfrückstand extrahierte man im Soxhlet-Apparat erschöpfend mit Äther. Schon während der Extraktion schied sich eine kristalline Substanz ab, die abgesaugt wurde (3 g) und bei 108–110° schmolz. Filtrat A. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Benzol erhielt man die reine 4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure (XXIV, R = H) vom Schmp. 110–115°.

C ₇ H ₁₂ O ₄ (160,2)	Ber.	C 52,49	H 7,55
	Gef.	» 52,46	» 7,29

Durch Eindampfen des Filtrates A gewann man ein Öl, das nicht krystallisierte und im wesentlichen aus dem Lacton der 4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure (XXV) besteht. Bei einem analogen, etwas grösseren Ansatz wurde dieses Öl destilliert. Man erhielt dabei 18 g eines fast farblosen Öles vom Sdp._{0,4} 137–142°, V. Z. 357 (ber. 395).

4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure-methylester (XXIV, R = CH₃). 4,2 g des vorstehend genannten Lactons wurden in Methanol gelöst und mit einer ätherischen Diazomethanlösung in üblicher Weise methyliert. Bei der Destillation erhielt man 2,6 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.₁₁ 135–137°, V. Z. 368 (ber. 322). Der Methylester wurde auch durch Methylierung der freien Säure (XXIV, R = H) hergestellt.

4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure-hydrazid (XXVIII). Durch 1-stündiges Erwärmen des Methylesters mit überschüssigem Hydrazinhydrat in Methanol erhielt man farblose Krystalle vom Schmp. 162–163°

C ₇ H ₁₄ O ₃ N ₂ (174,2)	Ber.	C 48,30	H 8,10	N 16,08
	Gef.	» 47,89	» 7,98	» 15,98

Dihydro-desoxy-patulinsäure (XXVI, R = H). 1 g 4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure wurde in 6 ml Wasser gelöst und die Lösung portionsweise mit einer warmen Lösung aus 0,448 g Chromsäureanhydrid, 5 ml Wasser und 1,5 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die Mischung blieb über Nacht sich selbst überlassen. Die blaugrüne Flüssigkeit schüttelte man erschöpfend mit Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch Eindampfen vom Äther befreit. Es hinterblieb 0,81 g helles Öl A, das im wesentlichen *Dihydro-desoxy-patulinsäure* enthält. Das gleiche Produkt wurde durch Oxydation des Lactons (XXV) erhalten.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon Schmp. 187–190°

$C_{13}H_{14}O_7N_4$ (338,3)	Ber.	C 46,16	H 4,17	N 16,56
	Gef.	» 45,87	» 4,16	» 16,86

Dihydro-desoxy-patulinsäure-methylester (XXVI, R = CH₃). Ca 0,6 g des vorstehend beschriebenen Öles A wurde in Methanol mit ätherischer Diazomethan-Lösung methyliert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand in 10 ml abs. Methanol aufgenommen: *Lösung B*.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Methylesters. 5 ml der vorstehend genannten Methanol-Lösung B wurden mit einer warmen Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Methanol-Schwefelsäure (Brady's Reagenz) versetzt. Beim Erkalten schieden sich schöne hellgelbe Nadeln aus, die — mehrfach aus Methanol umkrystallisiert — bei 150–151° schmolzen

$C_{14}H_{16}O_7N_4$ (352,3)	Ber.	C 47,73	H 4,58	N 15,94
	Gef.	» 47,94	» 4,73	» 15,80

Pyridazinon-Derivat (XXVII). Die restlichen 5 ml der Methanol-Lösung B versetzte man mit 0,3 ml einer 85 %igen Hydrazinhydrat-Lösung und erwärmte 1 Stde auf etwa 70°. Nach dem Einengen und Erkalten krystallisierte eine farblose Substanz, die durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Methanol nicht ganz rein erhalten wurde. Schmp. 156–160°

$C_7H_{10}O_2N_2$ (154,2)	Ber.	C 54,53	H 6,54	N 18,17
	Gef.	» 53,40	» 7,17	» —

Umsetzung des 3-Acetoxy-methyl-4-acetoxy-tetrahydropyrans mit Bromwasserstoff. In 100 g Diacetat leitete man bei Zimmertemperatur trockenen Bromwasserstoff ein bis die Gewichtszunahme 82 g betrug. Nach dreimaliger Destillation an der Widmerspirale erhielt man 62,2 g eines hellen Öles vom Sdp.₈ 126°, V. Z. 464 (ber. für *3-Brommethyl-4-acetoxy-tetrahydropyran* (XXII, R = CH₃CO) V. Z. 473). Die Substanz ist nicht rein

$C_8H_{13}O_3Br$ (237,1)	Ber.	C 40,52	H 5,53	Br 33,71
	Gef.	» 42,41	» 5,77	» 29,22

Durch Umsetzung dieser Substanz mit Kaliumcyanid in Alkohol und anschliessende alkalische Verseifung des Nitriles wurde *4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure* (XXIV R = H) erhalten.

ZUSAMMENFASSUNG

In Ergänzung früherer Befunde wird gezeigt, dass Olefinalkohole bzw. deren Ester, Olefinäther und Diolefine einem stufenweisen Molekülaufbau durch Formaldehyd in *saurem* Medium zugänglich sind. Es wird erneut bewiesen, dass die Reaktion nicht nach dem Aufbau um *ein* Kohlenstoffatom zum Stillstand kommt; vielmehr kann während der Reaktion aus dem entstandenen Aufbauprodukt durch Essigsäureabspaltung wieder eine Olefin-Verbindung hervorgehen, die ihrerseits *simultan* mit Formaldehyd reagiert und so das ursprüngliche Molekül um ein *weiteres* Kohlenstoffatom vergrößert. — In dieser Weise liefert das Allylcarbinol (C_4) neben 4-Acetoxy-tetrahydropyran (C_5) und Pentantriol-(1,3,5)-triacetat (C_6) das 3-Acetoxymethyl-4-acetoxy-tetrahydropyran (C_6). — Butadien (C_4) und Δ^3 -Dihydropyran (C_5) geben bei der Umsetzung mit Formaldehyd die gleichen Reaktionsprodukte. Vorläufig wurden nur die »normalen« Aufbauprodukte (Aufbau um *ein* Kohlenstoffatom pro Doppelbindung), nämlich die bisher unbekanntes Verbindungen das 3-Acetoxymethyl-4-acetoxy-tetrahydropyran, der Methylenäther des 3-Oxy-methyl-4-oxy-tetrahydropyrans und das 3-Acetoxymethyl-dihydropyran isoliert.

Die früheren und die vorliegenden Ergebnisse zusammenfassend, darf es als erwiesen angesehen werden, dass der Formaldehyd befähigt ist, sich nach dem dargelegten Aufbauprinzip auch in *saurem Medium* zu Polyoxyverbindungen mit längeren Kohlenstoffketten zu kondensieren. Zum Unterschied von der langbekannten Selbstkondensation des Formaldehyds in schwach alkalischer Lösung ist in saurem Milieu zur Einleitung der Reaktion ein geeignetes Olefin oder Olefinderivat erforderlich.

Die synthetische Leistungsfähigkeit der Formaldehyd-Olefin-Reaktion erhellt aus der Natur der Reaktionsprodukte. Im vorliegenden Falle wurde das 3-Acetoxymethyl-4-acetoxy-tetrahydropyran über die bisher unbekanntes 4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure bzw. deren Lacton in die Dihydrodesoxy-patulinsäure übergeführt.

Norges Almenvitenskapelige Forskningsråd danke ich für finanzielle Unterstützung, Frau Birgit Haugen für gelegentliche geschickte Mithilfe.

LITERATUR

1. Birkinshaw, J. H., Michael, S. E., Bracken, A. und Raistrick, H. *Lancet* (1943: II) 625.
2. Bergel, F., Morrison, A. L., Ross, A. R. und Rinderknecht, H. *J. Chem. Soc.* (1944) 415.

3. Puetzer, B., Nield, C. H. und Barry, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **67** (1945) 832.
4. Földi, Z., Fodor, G. und Demjén, J. *J. Chem. Soc.* (1948) 1295.
5. Engel, B. G., Brzeski, W. und Plattner, Pl. A. *Helv. Chim. Acta* **32** (1949) 1166, 1752.
6. Woodward, R. B. und Singh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 758; *Nature* **165** (1950) 928.
7. Dauben jr., H. J. und Weisenborn, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 3853.
8. Woodward, R. B. und Singh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 1428.
9. Olsen, S. und Padberg, H. *Z. Naturforsch.* **1** (1946) 448.
10. Olsen, S. *Z. Naturforsch.* **1** (1946) 671.
11. Olsen, S. *Z. Naturforsch.* **1** (1946) 676.
12. Olsen, S. *Z. Naturforsch.* **3b** (1948) 314.
13. Olsen, S. *Norw. Pat.* Nr. 74890 v. 8.8.1946; *Franz. Pat.* Nr. 933182 v. 3.7.1946.
14. Olsen, S. *Acta Chem. Scand.* **4** (1950) 462.
15. Olsen, S. *Acta Chem. Scand.* **4** (1950) 473.
16. Olsen, S. *Acta Chem. Scand.* **4** (1950) 901.
17. Olsen, S. und Aksnes, G. *Acta Chem. Scand.* **4** (1950) 993.
18. Olsen, S. *Acta Chem. Scand.* **5** (1951) 1168.
19. Olsen, S. *Z. Naturforsch.* **3b** (1948) 319.
20. Olsen, S. *Unveröffentlicht.*
21. Gresham, Th. L. und Steadman, Th. R. *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 737.

Eingegangen am Juni 20. 1951.