

Über synthetische Versuche in der Reihe des Patulins und verwandter Verbindungen. II *. Zur Synthese der Di- und Tetrahydro-desoxy-patulinsäure

SIGURD OLSEN und JOHN BRANDAL

Universitetets Kjemiske Institutt, Blindern-Oslo, Norwegen

Die *Dihydro-desoxy-patulinsäure* (V), von verschiedenen Forschern aus dem Antibiotikum Patulin und von Woodward und Singh über das *Desoxy-patulin* (IX) durch Hydrierung als Öl erhalten¹, wurde von uns vor einiger Zeit über die bis dahin unbekannte *4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure* (IV) auf dem durch die Formeln I → V bezeichneten Reaktionswege dargestellt und — da auch wir zunächst ein Öl erhielten — durch bekannte Derivate identifiziert².

Da die Verbindung V allgemein als *Dihydro-desoxy-patulinsäure* und deren *Lacton* (VII) als *Dihydro-desoxy-patulin* bezeichnet wird, werden wir künftig konsequent die *4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-essigsäure* (IV) »*Tetrahydro-desoxy-patulinsäure*« und deren *Lacton* (VI), das bereits das fertige Skelett des Patulins enthält, »*Tetrahydro-desoxy-patulin*« nennen.

Während unsere Untersuchung damals im Zeichen konstitutiver Fragestellungen in Verbindung mit der Formaldehyd-Olefin-Reaktion stand und wir daher an Einzelheiten vorbeigehen mussten, haben wir in der vorliegenden Arbeit das Fehlende zu ergänzen versucht. Hierzu gehörte die Reindarstellung und die genaue Ausbeuteermittlung der Reaktions-Zwischenprodukte. Hauptgegenstand der Untersuchung war jedoch die Aufklärung der Vorgänge, die sich bei der Oxydation der *Tetrahydro-desoxy-patulinsäure* (IV) bzw. des *Tetrahydro-desoxy-patulins* (VI) abspielen. Nachdem sich die *Tetrahydro-desoxy-patulinsäure* (IV) bzw. deren *Lacton* (VI) durch Chromsäure-Oxydation in das *Dihydro-desoxy-patulin* (VII) bzw. die *Dihydro-desoxy-patulinsäure* (V) überführen liess², schien es nicht ausgeschlossen, auf dem gleichen Wege zu höheren, patulinähnlicheren Oxydations- bzw. Dehydrierungsprodukten, ja u. U. zum *Patulin* (X) selbst, zu gelangen. Nichtzutreffendenfalls sollte jedenfalls die Ursache des Versagens ermittelt werden.

* I. Mitteilung: Olsen, S. *Acta Chem. Scand.* 5 (1951) 1326.

I. DIE REAKTIONS-ZWISCHENSTUFEN

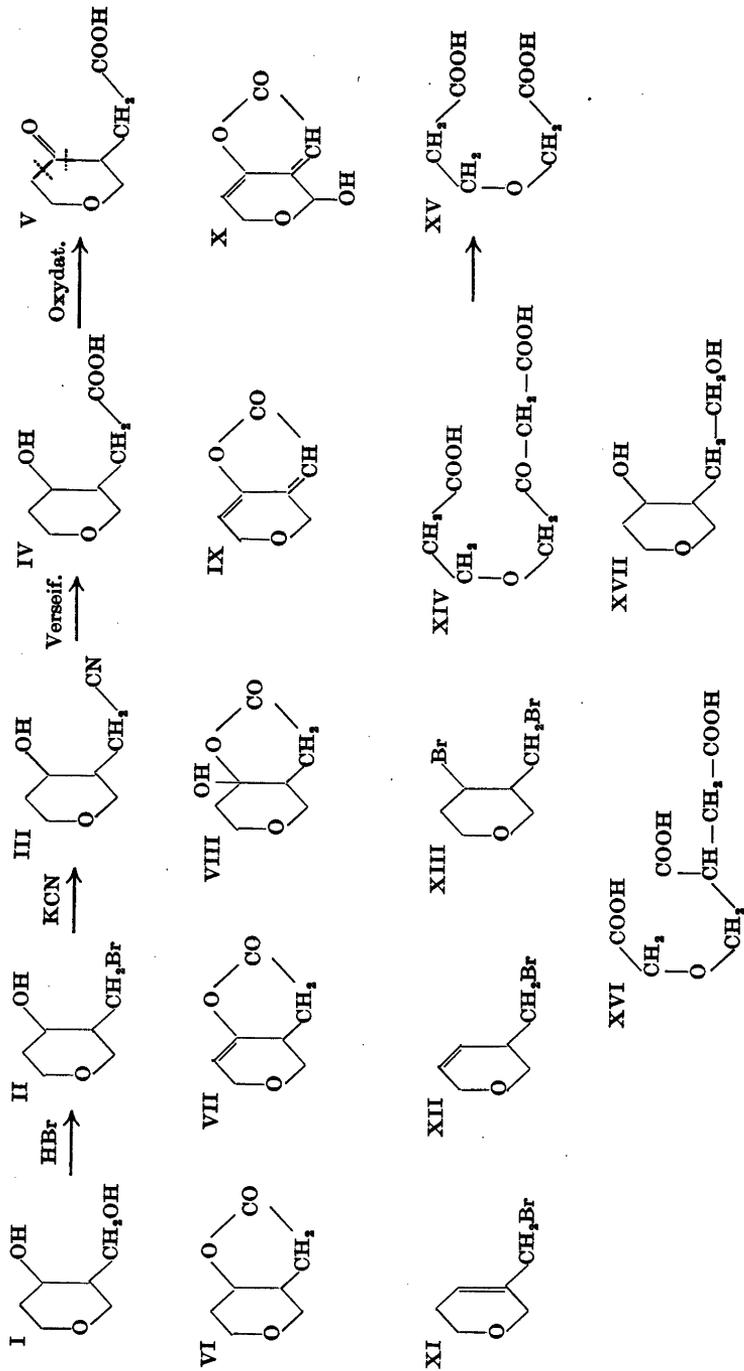
Beim Einleiten von trockenem Bromwasserstoff in *3-Oxymethyl-4-oxytetrahydro-pyran*(I) erhält man neben 77 % *3-Brommethyl-4-oxytetrahydro-pyran*(II) zwei niedriger siedende, bisher unbekannte Verbindungen vom Sdp.₁₃ 85—87° und Sdp._{10,5} 118°, denen die Formeln eines *3-Brommethyl- Δ^3 -dihydropyrans*(XI) bzw. *3-Brommethyl- Δ^4 -dihydropyrans*(XII)* und eines *3-Brommethyl-4-bromtetrahydropyrans*(XIII) zukommen. Das *3-Brommethyl-4-oxytetrahydropyran*(II) geht beim Behandeln mit Kaliumcyanid in 73 % Ausbeute in das *4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-acetonitril*(III) vom Sdp.₁₀ 166° über, das bei der sauren Verseifung rasch und in 72 % Ausbeute das *Tetrahydro-desoxy-patulin*(VI) liefert. Der früher angegebene Sdp._{0,4} 137—142° ist also bedeutend zu hoch und wurde wahrscheinlich durch die Anwesenheit der freien *Säure*(IV) bedingt. Die Verbindung wurde in das aus der vorigen Untersuchung bekannte *Hydrazid*, das bisher unbekannte *Amid* vom Schmp. 122—123° und mittels verdünnter Säure in die freie *Tetrahydro-desoxy-patulinsäure* übergeführt.

II. DIE CHROMSÄURE-OXYDATION DES TETRAHYDRO-DESOXY-PATULINS

Um über den Angriff des Oxydationsmittels ($\text{CrO}_3\text{—H}_2\text{SO}_4$) Klarheit zu gewinnen, wurde das *Tetrahydro-desoxy-patulin*(VI) unter verschiedenen Bedingungen und mit ansteigenden Mengen Oxydationsmittel, entsprechend 1—4 Grammatomen Sauerstoff, behandelt. Der Theorie nach sollte zur Darstellung der *Dihydro-desoxy-patulinsäure*(V) 1 Grammatom Sauerstoff per Grammolekül Lacton erforderlich sein. In diesem Falle erhält man aber viel Ausgangsmaterial zurück. Andererseits haben wir bei Anwendung von 4 Grammatomen Sauerstoff per Grammolekül Lacton — nachdem das Oxydationsmittel völlig umgesetzt war — aus dem Oxydationsgemisch auch *Dihydro-desoxy-patulinsäure*(V), ja sogar unveränderte *Tetrahydro-desoxy-patulinsäure*(IV) isolieren können! Hieraus geht hervor, dass man bezüglich der Menge des Oxydationsmittels — je nach dem beabsichtigten Zweck — rein empirisch zu Werke gehen muss. Bei Verwendung von 1—4 Grammatomen Sauerstoff per Mol *Tetrahydro-desoxy-patulin* ist es uns gelungen, *Dihydro-desoxy-patulinsäure*(V), die bisher nur als Öl bekannt war, zum ersten Male in reiner kristallisierter Form herzustellen. Es ist eine farblose Verbindung vom Schmp. 85—86°, die in saurer Lösung mit ihrem Lacton, dem *Dihydro-desoxy-patulin*(VII), möglicherweise auch dem *Lactol*(VIII) im Gleichgewicht zu stehen scheint. Die bei verschiedenen Oxydationsversuchen erzielte Maximalausbeute betrug 25 %. Bei keinem unserer Versuche haben wir eine höher oxydierte, patulinähnlichere Substanz als die *Dihydro-desoxy-patulinsäure* isolieren können. Die Ursache hierfür ergibt sich aus dem 3. Oxydationsversuch (4 Grammatome Sauerstoff) des experimentellen Teiles. Aus diesem Versuch geht nämlich hervor, dass die zuerst entstehende *Dihydro-desoxy-patulinsäure* gegenüber dem Oxydationsmittel empfindlich ist. Sie wird durch dieses teilweise an den in der

* Für die Formulierung XI bzw. XII sprechen ausser den physikalischen Konstanten einige Reaktionen, über die in Kürze berichtet werden wird.

Formeln.



Formel V punktiert gezeichneten Stellen oxydativ aufgespalten, einerseits unter intermediärer Bildung der γ -(β -Carboxy-äthoxy)-acetessigsäure(XIV), die sofort zur β -[Carboxy-methoxy]-propionsäure(XV) weiter oxydiert wird, andererseits unter Bildung der beständigeren, bisher nicht bekannten β -Carboxy- γ -[carboxy-methoxy]-buttersäure(XVI) vom Schmp. 143—145°. — Man könnte die Bildung der β -[Carboxy-methoxy]-propionsäure natürlich auch durch oxydativen Abbau der β -Carboxy- γ -[carboxy-methoxy]-buttersäure(XVI) erklären. Dagegen spricht jedoch, dass wir bei der Oxydation des *Tetrahydro-desoxy-patulins* mit überschüssiger Salpetersäure nur diese Säure(XVI), die übrigens in Äther und Benzol schwer, in Wasser und Aceton dagegen leicht löslich ist, aber nicht die β -[Carboxy-methoxy]-propionsäure(XV) erhielten. — Versuche, das *Tetrahydro-desoxy-patulin* katalytisch mit elementarem Sauerstoff, mit Hydrogenperoxyd oder Bleitetraacetat zu oxydieren, führten zu keinem Ergebnis. — Erwähnt sei, dass sich das *Tetrahydro-desoxy-patulin* mit Lithium-Aluminium-Hydrid glatt und in guter Ausbeute zu dem bisher unbekanntem 4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-äthylalkohol(XVII) vom Sdp.₁₂ 181—183° reduzieren liess.

EXPERIMENTELLER TEIL

Umsetzung von 3-Oxymethyl-4-oxy-tetrahydropyran mit Bromwasserstoff

In 322 g 3-Oxymethyl-4-oxy-tetrahydropyran (I), dargestellt nach Olsen², Sdp.₁₅₂—155°, leitete man unter gleichzeitigem Erwärmen auf dem Wasserbade trockenen Bromwasserstoff bis zu einer Gewichtszunahme von 296 g (entsprechend ca. 1,5 Mol) ein. Bei der Destillation des dunkelfarbigem Reaktionsgemisches erhielt man neben niedriger und höher siedenden Anteilen als Hauptfraktion 316 g eines gelben Öles vom Sdp.₁₀ 130—133°, das sich beim Stehen allmählich dunkel färbt: 3-Brommethyl-4-oxy-tetrahydropyran(II), Ausbeute 66 %. Zur Analyse wurde die Substanz mehrmals destilliert: Farbloses Öl vom Sdp.₁₀ 136°, $n_D^{25} = 1,5178$, $d_4^{25} = 1,5504$; MR = 38,12 (ber. 38,66).

C ₆ H ₁₁ O ₂ Br (195,1)	Ber. C 36,95	H 5,68	Br 40,97
	Gef. » 36,83	» 5,57	» 41,43

Aus den niedriger siedenden Anteilen, deren Menge je nach den Versuchsbedingungen wechseln kann, wurden durch Destillation zwei weitere Fraktionen erhalten:

- 1) Sdp.₁₃ 85—87°, farbloses, dünnflüssiges, die Augen stark angreifendes Öl, das sich beim Stehen verfärbt, J.Z. 130,5 (ber. 143,3); $n_D^{25} = 1,5274$; $d_4^{25} = 1,477$; MR = 36,87 (ber. 36,66):
3-Brommethyl- Δ^2 -dihydropyran (XI) bzw.
3-Brommethyl- Δ^4 -dihydropyran (XII)
- 2) Sdp._{10.5} 118°, farbloses, dünnflüssiges Öl, das sich beim Stehen nicht verfärbt, J.Z. 0 (ber. 0);
 $n_D^{25} = 1,5416$; $d_4^{25} = 1,8058$; MR = 44,93 (ber. 44,90).
3-Brommethyl-4-brom-tetrahydropyran(XIII)
C₆H₁₀OBr₂ (258,0) Ber. C 27,94 H 3,91 Br 61,94
Gef. » 28,63 » 3,99 » 61,23

4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-acetonitril (III)

In eine Lösung von 300 g 3-Brommethyl-4-oxy-tetrahydropyran (II), Sdp.₁₀ 130—133°, in 440 ml abs. Alkohol trug man 200 g feinpulverisiertes Kaliumcyanid ein. Das Gemisch wurde 60 Stunden unter Rückflusskühlung erhitzt und nach dem Erkalten vom Salz befreit. Bei der Destillation erhielt man 158 g eines schwach gelben Öles vom Sdp.₁₀ 163—166°. Ausbeute 73 %. Die Substanz wurde zur Analyse erneut destilliert: Farbloses Öl, Sdp.₁₀ 166°; $n_D^{25} = 1,4818$; $d_4^{25} = 1,1476$; MR = 35,03 (ber. 35,33)

C ₇ H ₁₁ O ₂ N (141,2)	Ber. C 59,57	H 7,85	N 9,92
	Gef. » 59,20	» 7,68	» 9,78

Tetrahydro-desoxy-patulin (VI)

155 g 4-Oxy-tetrahydropyran-yl-(3)-acetonitril (III), Sdp., 163–166°, wurden nach Zusatz von 180 ml konz. Salzsäure auf dem Wasserbade vorsichtig erwärmt. Bei etwa 50° erfolgte eine heftige Reaktion unter Abscheidung von Ammoniumchlorid. Im Anschluss erwärmte man 2 Stunden auf dem Wasserbade. Nach dem Abkühlen im Kühlschrank wurde das Ammoniumchlorid abgesaugt, das Filtrat mit 40 prozentiger Kalilauge stark alkalisch gemacht und so lange erhitzt, bis alles Ammoniak verschwunden war. Nach dem Ansäuern des Reaktionsgemisches (kongosauer) wurde unter vermindertem Druck bis zu einem dicken Brei eingedampft, der erschöpfend mit Aceton digeriert wurde. Bei der Destillation der vereinigten Acetonauszüge erhielt man 112 g eines farblosen Öles vom Sdp., 133–134°; $n_D^{25} = 1,4814$; $d_4^{25} = 1,2179$; MR = 33,24 (ber. 33,32); V.Z. 400 (ber. 395). Ausbeute 72 %.

Tetrahydro-desoxy-patulinsäure (IV)

0,89 g Tetrahydro-desoxy-patulin (VI) wurden mit verdünnter Schwefelsäure 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die orangefarbene Lösung ätherte man mehrfach aus und dampfte die vereinigten Ätherauszüge auf 5 ml ein. Beim Erkalten kristallisierte eine farblose, etwas ölige Substanz, die abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert wurde (0,16 g). Farblose Nadeln. Schmp. 108–110°.

Hydrazid: 0,5 g Tetrahydro-desoxy-patulin (VI), gelöst in 3 ml Methanol, wurde mit 0,24 g Hydrazin-hydrat (60 %) 1 Stunde gekocht. Farblose Nadeln aus Alkohol. Schmp. 163–165°.

Amid: Entsteht beim Sättigen einer Lösung des Tetrahydro-desoxy-patulins in abs. Alkohol mit Ammoniak in der Kälte. Aus Äthylacetat. Schmp. 122–123°.

$C_7H_{13}O_2N$ (159,2)	Ber. C 52,82	H 8,23	N 8,80
	Gef. » 52,88	» 8,20	» 8,83

Oxydation des Tetrahydro-desoxy-patulins mit Chromsäure

1) 1,5 Grammatome Sauerstoff. 4,6 g Tetrahydro-desoxy-patulin (VI), gelöst in 20 ml Wasser, wurden tropfenweise mit einer Lösung von 3,2 g Chromsäureanhydrid und 3,1 ml konz. Schwefelsäure in 25 ml Wasser versetzt und nach 15 Minuten Stehen bei 50° auf dem siedenden Wasserbade 30 Minuten erhitzt. Die blaugrüne Reaktionsmischung schüttelte man mehrfach mit Äther aus und trocknete die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieben 3,6 g braunes Öl, das nach Methylierung mit Diazomethan mit Hydrazin-hydrat (60 %) umgesetzt wurde und dabei 0,22 g des bekannten Pyridazinon-Derivates der Dihydro-desoxy-patulinsäure vom Schmp. 158–160° ergab. Zur Analyse wurde die Substanz im Ölpumpenvakuum bei ca. 120° sublimiert.

$C_7H_{10}O_2N_2$ (154,2)	Ber. C 54,53	H 6,54	N 18,17
	Gef. » 54,47	» 6,55	» 18,19

Sie wurde durch Behandeln mit Brom in Eisessig in das bekannte Oxypyridazin-Derivat übergeführt, das nach Sublimation im Ölpumpenvakuum bei ca. 130° in farblosen Kristallen vom Schmp. 228–231° erhalten wurde.

$C_7H_8O_2N_2$ (152,2)	Ber. C 55,24	H 5,30	N 18,41
	Gef. » 55,29	» 5,20	» 18,81

2) 2 Grammatome Sauerstoff. Kristallisierte Dihydro-desoxy-patulinsäure (V). 2,74 g Tetrahydro-desoxy-patulin (VI), gelöst in 10 ml Wasser, wurden tropfenweise mit einer Lösung von 2,58 g Chromsäureanhydrid und 2,5 ml konz. Schwefelsäure in 15 ml Wasser unter Eiskühlung versetzt, wonach das Reaktionsgemisch 3 Stunden in Eis und 5 Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen blieb. Die Aufarbeitung, wie vorstehend beschrieben, führte zu 1,83 g eines schwach gelben Öles, das nach dem Lösen in Essigester nach längerer Zeit teilweise kristallisierte. Die Kristalle wurden abgesaugt und fraktioniert aus Äther umgelöst. Man erhielt 0,19 g Tetrahydro-desoxy-patulinsäure (IV) vom

Schmp. 108–110° und 0,29 g *Dihydro-desoxy-patulinsäure* (V) vom Schmp. 85–86°. Bei der Titration verbrauchten 22,85 mg der Säure V 1,462 ml *N*/10 NaOH, was einem Äquivalentgewicht von 156,3 entspricht.

$C_7H_{10}O_4$ (158,2)	Ber. C 53,15	H 6,37
	Gef. » 53,17	» 6,25

Die Säure V liess sich in das *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* vom Schmp. 193–196°, in das *Methylester-2,4-dinitro-phenylhydrazon* vom Schmp. 149–151° und das *Pyridazinon-Derivat* vom Schmp. 158–160° überführen.

3) 4 Grammatome Sauerstoff. 9,9 g *Tetrahydro-desoxy-patulin* (VI), gelöst in 40 ml Wasser, wurden, wie vorstehend beschrieben, in der Kälte mit einer Lösung von 18,7 g Chromsäureanhydrid und 17 ml konz. Schwefelsäure in 50 ml Wasser oxydiert und, nachdem die Flüssigkeit eine blau-grüne Farbe angenommen hatte, aufgearbeitet. Man erhielt nach dem Verdampfen des Äthers 8,1 g schwach gelbes Öl, das nach dem Impfen mit *Dihydro-desoxy-patulinsäure* teilweise kristallisierte. Die Kristalle (A) wurden vom Öl (B) (3,9 g) getrennt und mit Äther ausgekocht, wobei 0,42 g farblose Substanz (C) ungelöst blieb. Ätherlösung (D). Die Substanz C wurde aus Aceton-Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 143–145°. Bei der Titration verbrauchten 17,69 mg Substanz 2,590 ml *N*/10 Natronlauge, was einem Äquivalentgewicht von 68,31 (ber. 68,71) entspricht.

β-Carboxy- γ -[carboxy-methoxy]-buttersäure (XVI)

$C_7H_{10}O_7$ (206,2)	Ber. C 40,78	H 4,89
	Gef. » 40,96	» 5,10

Bei der Aufarbeitung der Ätherlösung D erhielt man 2 g

Dihydro-desoxy-patulinsäure (V) vom Schmp. 85–86°, 0,3 g

Tetrahydro-desoxy-patulinsäure (IV) vom Schmp. 108–110° und 0,44 g

β-[Carboxy-methoxy]-propionsäure (XV) vom Schmp. und Mischschmp. 93–95°

$C_5H_8O_5$ (148,1)	Ber. C 40,55	H 5,44
	Gef. » 40,33	» 5,47

Nach längerem Stehen war das Öl B fast völlig kristallisiert. Bei der Aufarbeitung, wie vorstehend beschrieben, erhielt man weitere 1,3 g *Tetrahydro-desoxy-patulinsäure* (IV), 0,8 g *Dihydro-desoxy-patulinsäure* (V) und geringe Mengen *β*-Carboxy- γ -[carboxy-methoxy]-buttersäure (XVI) und *β*-[Carboxy-methoxy]-propionsäure (XV).

β-Carboxy- γ -[carboxy-methoxy]-buttersäure (XVI)

Bei der Oxydation von 1 g *Tetrahydro-desoxy-patulin* (VI) mit 4 ml Salpetersäure (1 : 1) und anschliessendem Eindampfen des Reaktionsgemisches hinterblieb ein dickflüssiges Öl, das beim Anreiben mit Aceton teilweise kristallisierte. Man gewann so 0,13 g farblose Substanz, die, aus Aceton-Benzol umkristallisiert, bei 143–145° schmolz und sich bei der Mischprobe als *β*-Carboxy- γ -[carboxy-methoxy]-buttersäure erwies.

4-Oxy-tetrahydropyranyl-(3)-äthylalkohol (XVII)

(Experimentell bearbeitet von Ernst Finsnes)

Unter Benutzung der von Nystrom und Brown³ gegebenen Vorschrift wurde eine Lösung von 10 g *Tetrahydro-desoxy-patulin* (VI) in 40 ml abs. Äther unter mechanischem Rühren in eine Suspension von 3,8 g Lithium-Aluminium-Hydrid so schnell eingetropf, dass sich das Reaktionsgemisch eben im Sieden hielt. Dieses wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Bei der Destillation erhielt man 6,5 g farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 181–183°.

Bisphenylurethan aus Benzol Schmp. 127–130°.

$C_{21}H_{24}O_5N_2$ (384,4)	Ber. C 65,81	H 6,32	N 7,12
	Gef. » 65,61	» 6,29	» 7,29

ZUSAMMENFASSUNG

Die vor einiger Zeit beschriebene Synthese der *Tetrahydro-desoxy-patulinsäure* wurde mit sehr guter Ausbeute reproduziert. Deren Chromsäure-Oxydation zur *Dihydro-desoxy-patulinsäure* wurde ebenfalls reproduziert und dabei diese Säure erstmalig *kristallisiert* erhalten. Die *Dihydro-desoxy-patulinsäure* erleidet bei der Oxydation teilweise eine Ringsprengung unter Bildung der bisher unbekanntenen β -Carboxy- γ -[carboxy-methoxy]-buttersäure und der β -[Carboxy-methoxy]-propionsäure. Die Darstellung einer Reihe anderer, bisher unbekannter Verbindungen wird beschrieben.

Norges Almenvitenskapelige Forskningsråd und dem Fridtjof Nansen-Fond dankt man für finanzielle Unterstützung.

LITERATUR

1. Bergel, F., Morrison, A. L., Moss, A. R. und Rinderknecht, H. *J. Chem. Soc.* **1944** 416; Engel, B. G., Brzeski, W. und Plattner, Pl. A. *Helv. Chim. Acta* **32** (1949) 1166; Woodward, R. B. und Singh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 758; Dauben jr., H. J. und Weisenborn, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 3853.
2. Olsen, S. *Acta Chem. Scand.* **5** (1951) 1326.
3. Nystrom, R. F. und Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 3738.

Eingegangen am 1. Dezember 1953.