

Über die Umsetzung von Formaldehyd mit Ketocarbonsäuren

II. Lävulinsäure *

Synthese des 3,5,5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons **

SIGURD OLSEN

Universitetets Kjemiske Institutt, Blindern-Oslo, Norwegen

Bei der erschöpfenden Oxymethylierung der Lävulinsäure in saurem Medium entsteht über die intermediär gebildete 3,3,5,5,5-Pentamethylol-lävulinsäure durch Wasserabspaltung das 3,5,5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäurelacton, das aus dem Reaktionsgemisch als Methylenäther direkt isolierbar ist. Der Methylenäther lässt sich durch Alkali bzw. Formalin-Alkali zu einem Gemisch isomerer Methylenäther des 3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons reduzieren.

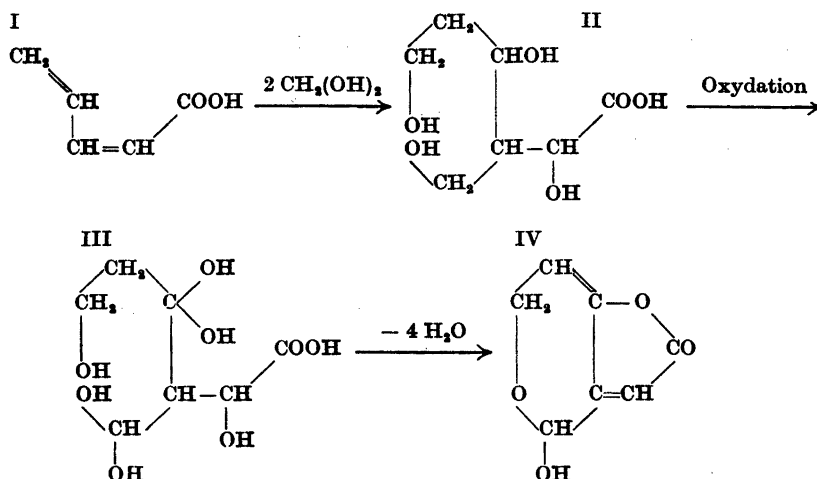
Unsere bisherigen Untersuchungen über die Umsetzung des Formaldehyds mit Carbonylverbindungen in saurem Medium haben zu dem Ergebnis geführt, dass bei Ketonen ¹ und der Brenztraubensäure ² im Anschluss an den vollständigen Methylolaufbau durch überschüssigen Formaldehyd eine Reduktion der Carbonylgruppe zur Carbinolgruppe nicht erfolgt. Dieser bezüglich der Ketocarbonylgruppe beobachtete und durch das saure Milieu bedingte Abschirmungseffekt trat auch bei neueren Untersuchungen an Ketocarbonylverbindungen ³ ausnahmslos in Erscheinung, so dass an dessen Allgemeingültigkeit nicht mehr zu zweifeln ist. Dieser Effekt ermöglicht die mühelose Synthese von Systemen mit einer β -Ketonalkohol-Gruppierung, die nach Tollens nur schwer fixierbar sind.

In der vorliegenden Untersuchung sollten diese Verhältnisse an der Lävulinsäure studiert werden, die aus einem ganz besonderen Grunde unser Interesse beanspruchte. In Verbindung mit Arbeiten in der Patulinreihe haben wir früher die Frage behandelt, ob sich mit Hilfe einer Formaldehyd-Olefin-Reaktion an der *Vinyl-acrylsäure* (I) die Synthese des Antibiotikums *Patulin* (IV) verwirklichen liesse. Theoretisch ergäbe sich die Aufbaumöglichkeit über

* I. Brenztraubensäure *Acta Chem. Scand.* 8 (1954) 47.

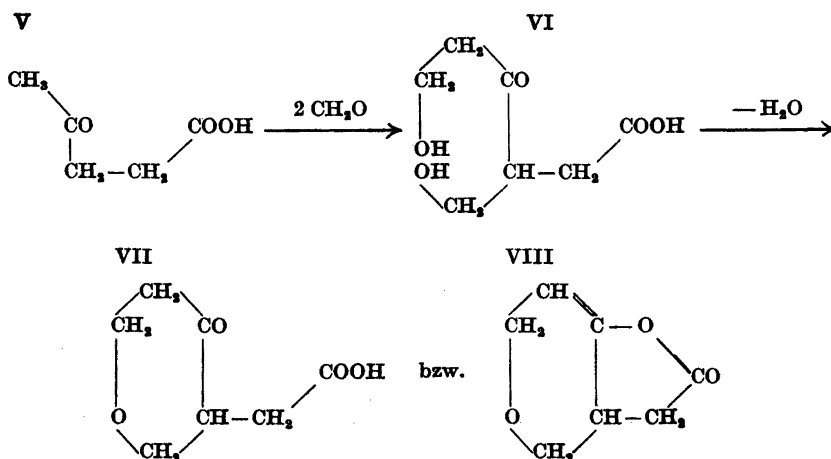
** 3. Mitt. über synthetische Versuche in der Reihe des Patulins und verwandter Verbindungen.

die Zwischenstufen II und III, die in ihrer verblüffenden Einfachheit die Frage aufdrängte, ob nicht möglicherweise die Natur diesen oder einen ähnlichen Weg beschreitet ⁴:

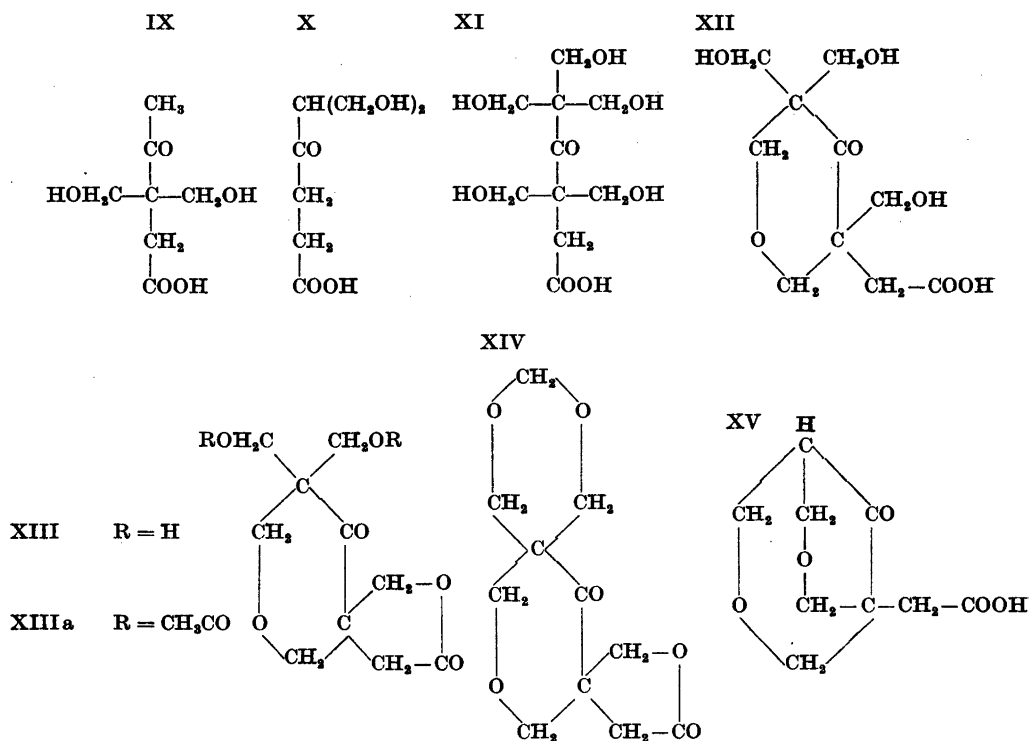


Obwohl man mit Hilfe der Formaldehyd-Olefin-Reaktion auch die Bildung einer Reihe anderer Naturstoffe erklären könnte, haben wir derartige Erwägungen aus naheliegenden Gründen vorläufig ganz in den Hintergrund gestellt.

Umsomehr überraschte es uns, als wir auf Grund der speziellen Reaktionsweise von Carbonylverbindungen das mögliche Resultat des Formaldehyd-Aufbaues an der *Lävulinsäure* (V) erwogen. Auch in diesem Falle führte unsere Überlegung über eine ebenso einfache Reaktionsfolge (V → VI → VII bzw. VIII) wieder in die Reihe des Patulins, nämlich zur *Dihydro-desoxy-patulinsäure* (VII) bzw. deren *Lactol* (VIII), wenn man annimmt, dass zwei Moleküle Formaldehyd reagieren:



Ein solcher Reaktionsverlauf hat zur Voraussetzung, dass sich die beiden Methylolgruppen am β - und δ -Kohlenstoffatom der Lävulinsäure verankern, während man natürlich mit der Möglichkeit rechnen muss, dass zuerst zwei Methylolgruppen am β - oder δ -Kohlenstoffatom ausgebaut werden, wodurch sie dann an einen für die Bildung der *Dihydro-desoxy-patulinsäure* falschen Platz gerieten (IX, X):



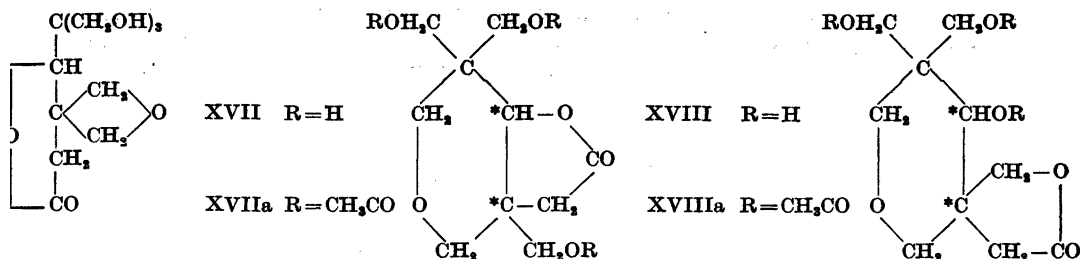
Bei Anwendung eines Formaldehyd-Überschusses (mehr als 5 Mol Formaldehyd) durfte man dagegen mit Sicherheit eine erschöpfende Oxymethylierung zur *Pentamethylol-lävulinsäure* (XI) erwarten, die sich durch Wasserabspaltung theoretisch in verschiedener Weise stabilisieren kann. Abspaltung von einem Molekül Wasser unter Tetrahydro- γ -pyron-Ringschluss führt zur *3,5,5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure* (XII). Für die Abspaltung eines zweiten Moleküls Wasser aus dieser Säure sind zwei Möglichkeiten zu erneuter Ringschlussbildung vorhanden, nämlich Bildung des γ -Lactons (XIII) oder — im Falle eines nochmaligen Tetrahydro- γ -pyron-Ringschlusses — der Säure (XV).

In der vorliegenden Studie haben wir uns hauptsächlich um die Synthese und die Chemie des "Per"-Oxymethylierungsproduktes der Lävulinsäure, der *Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure* (XII) bzw. deren stabile "Anhydroverbindungen" (XIII bzw. XV) bemüht und daher die genaue Untersuchung

der Reaktions-Zwischenstufen — unter denen möglicherweise auch die *Dihydro-desoxy-patulinsäure* vertreten ist — einem späteren Zeitpunkte vorbehalten. Immerhin haben wir zur Orientierung Lävulinsäure und Formaldehyd auch in den Molverhältnissen 1:1, 1:2 und 1:3 umgesetzt und die *Dihydro-desoxy-patulinsäure* neben anderen Reaktionsprodukten nach Überführung in Methylestergemische durch fraktionierte Kristallisation der 2,4-Dinitro-phenylhydrazone vergeblich nachzuweisen versucht. Dieser Nachweis gelang auch nicht nach der Destillation der Methylestergemische, was vielleicht auf die Thermolabilität bestimmter Syntheseprodukte zurückzuführen ist, die auch bei geringen Drucken leicht Formaldehyd und Wasser abspalten unter Bildung ungesättigter Abbauprodukte. Im experimentellen Teil wird ein entsprechender Versuch beschrieben. Bei der Destillation erhielten wir neben einer Reihe anderer, bisher nicht näher untersuchter Substanzen ein farbloses Öl vom Sdp.₉ 153° von ungesättigtem Charakter. Die Analyse stimmt einigermassen auf die Summenformel $C_6H_8O_3$. Es handelt sich wahrscheinlich um die β - oder die δ -Methylenlävulinsäure, obwohl es merkwürdig ist, dass unter den angewendeten Bedingungen nicht der Methylester entstand. Aus diesem Grunde haben wir das isomere β -Acetylbutyrolacton, das als Reaktionsprodukt durchaus möglich wäre, in Erwägung gezogen. Tatsächlich gibt die Substanz mit Brady's Reagenz ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon $C_{12}H_{12}O_6N_4$ vom Schmp. 189—190°, was gegen das Vorliegen einer Methylenlävulinsäure spricht, da diese unter Brady's Bedingungen hätte methyliert werden müssen unter Bildung des Methylester-2,4-dinitrophenylhydrazons $C_{13}H_{14}O_6N_4$. Andererseits konnte man aus der Substanz $C_6H_8O_3$ mit Hydrazinhydrat ein Derivat $C_6H_8ON_2$ vom Schmp. 225—226° gewinnen, für das nur die Formel des Pyridazinon-Derivates einer der beiden Methylenlävulinsäuren offensteht. Das ausserdem dargestellte Semicarbazon $C_7H_{11}O_3N_3$ vom Schmp. 194—195° lässt auch keine eindeutige Entscheidung zwischen den in Rede stehenden Isomeren zu. — Aus dem gleichen Versuch konnten wir ein weiteres 2,4-Dinitrophenylhydrazon $C_{13}H_{15}O_7N_4$ vom Schmp. 165—166° isolieren, das sich wahrscheinlich vom Methylester der β -Methylol- oder δ -Methylol-lävulinsäure ableitet.

Nach diesen orientierenden Versuchen über partielle Oxymethylierung haben wir uns ganz der erschöpfenden Oxymethylierung der Lävulinsäure zugewendet. Bei Anwendung eines Formaldehyd-Überschusses durften wir damit rechnen, die 3,5,5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure bzw. deren Anhydroderivat aus dem Reaktionsgemisch direkt als Methylenäther abscheiden zu können, von dem aus wir nach Reduktion und Methylenätherspaltung den Anschluss an eine frühere Arbeit von Rave und Tollens⁵ herzustellen hofften. Diese hatten nämlich bei der alkalischen Kondensation der Lävulinsäure mit überschüssigem Formaldehyd eine Verbindung $C_{10}H_{16}O_6$ vom Schmp. 174—176° erhalten und hierfür die Formel eines Anhydro-pentamethylol-hydroxyvaleriansäure-lactons (XVI) aufgestellt, die wegen des Widerspruches zwischen dem darin angenommenen Trimethylenoxydring und der Überführbarkeit der Verbindung in ein Triacetat nicht richtig sein kann und durch eine der anschliessend näher zu begründenden Formeln eines Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XVII bzw. XVIII) ersetzt werden muss.

KVI

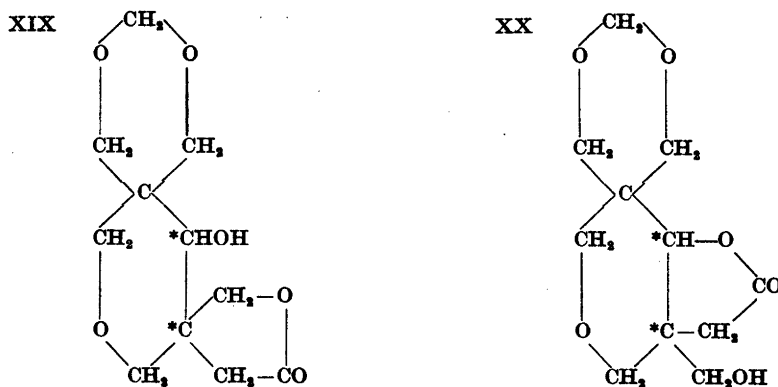


Bei der Umsetzung der Lävulinsäure mit Formaldehyd im Molverhältnis 1 : 7 bis 1 : 10 in Eisessig-Schwefelsäure erhielten wir aus dem Reaktionsgemisch ohne weiteres eine schön kristallisierende Verbindung C₁₁H₁₄O₆ vom Schmp. 162—163° in guter Ausbeute, die sich durch die folgenden Reaktionen als der *Methylenäther des 3,5,5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulin-säure-lactons* (kurz "Ketomethylenäther") (XIV) erwies. Dieser "Ketomethylenäther" reagiert in der Kälte nicht mit salzsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin. Beim Erwärmen mit diesem Reagenz in Gegenwart überschüssiger Salzsäure wird Formaldehyd unter Bildung des *Formaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazons* abgespalten. Ausser durch Salzsäure gelingt die Spaltung der Methylenätherbindung durch Destillation mit methylalkoholischer Schwefelsäure nach Price und Krishnamurti⁶. Die besten Erfahrungen haben wir jedoch bei der Destillation mit Eisessig-Schwefelsäure gemacht, bei der der als Methylenäther gebundene Formaldehyd quantitativ abgespalten wird unter Entstehung eines bisher nicht rein dargestellten *Acetates* (XIII a), das sich mit methylalkoholischer Salzsäure leicht zum *3,5,5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulin-säure-lacton* (XIII) vom Schmp. 129—132° umestern liess. Die Richtigkeit der Formel XIII und die Ausschliessung der Säureformel XV ergibt sich aus den Eigenschaften der Verbindung. Sie ist in Wasser leicht löslich. Die Carbonylgruppe lässt sich darin — wie vom 2,2,6,6-Tetramethylol-cyclohexanon her bekannt⁷ — mit Carbonylreagenzien nicht nachweisen. Die Verbindung setzt aus Bicarbonatlösung kein Kohlendioxid in Freiheit und reagiert in methanolischer Lösung nicht mit Diazomethan. Eine schwach alkalische Thymolphthaleinlösung wird nur langsam entfärbt. Nach Zusatz überschüssiger Lauge lässt sich die Substanz gegen Phenolphthalein scharf titrieren. Bemerkenswerterweise werden durch sie Tollenssche und Fehlingsche Lösung reduziert. Wir werden auf die Chemie dieser Verbindung in Kürze in einer gesonderten Abhandlung zurückkommen.

Der "Ketomethylenäther" (XIV) besitzt die Eigenschaft, beim Erhitzen mit wässrigem Alkali zum Teil in ein Gemisch isomerer *reduzierter Methylenäther* (kurz "Oxymethylenäther") überzugehen. Aus diesem Gemisch haben wir vorerst zwei isomere "Verbindungen" * C₁₁H₁₆O₆ mit den Schmelzpunkten

* Es ist möglich, dass die hier als "Verbindungen" bezeichneten "Oxymethylenäther" keine völlig einheitlichen Individuen darstellen, sondern isomerenverunreinigt sind, worauf das Verhalten beim Umkristallisieren und beobachtete Schmelzpunktsanomalien hindeuten. Unter diesem Vorbehalt sprechen wir im folgenden die "Oxymethylenäther" der angegebenen Schmelzpunkte als Verbindungen an.

184—187° bzw. 205—206° herauspräpariert, die sich vom *3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lacton* (XVII bzw. XVIII) ableiten und denen daher eine der Formeln XIX oder XX zukommt.



Die Reduktion des "Ketomethylenäthers" kommt offenbar dadurch zustande, dass dieser durch Alkali teilweise unter Abspaltung von Formaldehyd zerlegt wird, der dann — wie bei der Schlussphase der Tollensschen Reaktion — die Carbonylgruppe zur Carbinolgruppe reduziert. Bei diesem Reaktionsverlauf sollte man unter den Reaktionsprodukten auch das *3,5,5-Trimethyloltetrahydro-desoxy-patulinsäure-lacton* (XVII bzw. XVIII) erwarten, dessen Nachweis uns an dieser Stelle jedoch bisher, wahrscheinlich infolge der komplexen Natur der Gemische, noch nicht gelang. Bei der Reduktion des "Ketomethylenäthers" entsteht ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom, weshalb man ausser den durch die Formeln XIX und XX gekennzeichneten Strukturisomeren mit dem Vorliegen der entsprechenden Stereoisomeren rechnen muss. Diese Verhältnisse machen es zunächst unmöglich, den beiden isolierten "Oxymethylenäthern" eine bestimmte Formel zuzuschreiben, da hier strukturelle und sterische Fragestellungen ineinander greifen. Der niedriger schmelzende "Oxymethylenäther" vom Schmp. 184—187° liess sich durch Erhitzen mit Formalin-Salzsäure in das höher schmelzende Isomere vom Schmp. 205—206° umlagern. Die gleichen "Oxymethylenäther" erhielten wir in etwas besserer Ausbeute bei Versuchen, den "Ketomethylenäther" mit Formalin-Natronlauge bzw. Formalin-Kalilauge zu reduzieren. Im Gegensatz hierzu liess sich der "Ketomethylenäther" nicht mit Formalin-Salzsäure reduzieren. Die Möglichkeit zur Reduktion erschöpfend oxymethylierter Carbonylverbindungen durch Formalin-Alkali ergibt sich als eine logische Konsequenz der Tollensschen Reaktionsbedingungen. Während man aber beim Tollensschen Aufbau von Ketonen mit überschüssigem Formaldehyd in alkalischem Milieu die Reduktion der Carbonylgruppe nicht verhindern kann, hat man es nun in der Hand, durch saure Kondensation das "Per"-Oxymethylierungsprodukt als Methylenäther abzufangen und durch Milieuwechsel (sauer → alkalisch), falls erwünscht, den Reduktionshub getrennt zu besorgen.

In gleicher Weise wie den "Ketomethylenäther" haben wir versucht, die daraus erhaltenen "Oxymethylenäther" (XIX bzw. XX) an den Methylen-

ätherbrücken zu spalten, um so möglicherweise zu dem von Rave und Tollens beschriebenen Isomeren $C_{10}H_{16}O_6$ vom Schmp. 174—176° zu gelangen, obwohl wir — u.a. wegen der leichten Umlagerungsmöglichkeit des Lactonringsystems — auf die Entstehung eines schwer zu trennenden Isomerengemisches gefasst sein mussten. Merkwürdigerweise haben Rave und Tollens von derartigen Schwierigkeiten nichts erwähnt. Bei der Spaltung unseres höher schmelzenden "Oxymethylenäthers" vom Schmp. 205—206° mit Salzsäure-Aluminiumchlorid erhielten wir eine Substanz $C_{10}H_{16}O_6$ vom Schmp. 154—156°, für deren Einheitlichkeit wir uns aber aus den angeführten Erwägungen einstweilen nicht verbürgen können. Bei der Behandlung eines uneinheitlichen Präparates des "Oxymethylenäthers" mit Eisessig-Schwefelsäure entstand ein *Triacetat* $C_{16}H_{22}O_9$ (XVII a bzw. XVIII a) von unscharfem Schmp. 120—125°, während Rave und Tollens für das von ihnen dargestellte Triacetat einen Schmp. 161° angeben. Eine genauere Untersuchung der bei den "Oxymethylenäthern" vorliegenden Isomerieverhältnisse ist in Aussicht genommen. Aus den gleichen Gründen, wie für die "Oxymethylenäther" angeführt, können wir bezüglich der von uns dargestellten Substanz $C_{10}H_{16}O_6$ zwischen den für das *3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lacton* zur Wahl stehenden Formeln XVII und XVIII noch keine Entscheidung treffen. Wir nehmen jedoch als sicher an, dass sowohl die Verbindung von Rave und Tollens als auch unsere eigene Substanz Vertreter der durch diese Formeln beschriebenen Isomeren sind.

EXPERIMENTELLER TEIL

Unter Mitarbeit von Gustav Havre

I. Umsetzung der Lävulinsäure mit Formaldehyd (Molverh. 1:3)

Eine Mischung von 107 g Lävulinsäure (dargestellt nach Mentzer und Billet⁸), 85 g Paraformaldehyd, 250 ml Eisessig und 10 ml konz. Schwefelsäure wurde allmählich unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach dem Abklingen der bei etwa 100° einsetzenden exothermen Reaktion wurde 3 Stunden gekocht. In der dann portweinroten Lösung liess sich nach dem Erkalten mit Fuchsinschwefliger Säure kein freier Formaldehyd mehr nachweisen. Zwecks Spaltung von Methylenäthern wurde die Flüssigkeit an der Brücke destilliert unter gleichzeitigem Zutropfen von Eisessig, wobei das Flüssigkeitsvolumen im Kolben konstant gehalten wurde. Nachdem 500 ml überdestilliert waren, wobei die Destillationstemperatur von 104° auf 118° anstieg, liess sich im Destillat mit salzsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin kein Formaldehyd mehr nachweisen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 500 ml Wasser versetzt und mehrmals ausgeäthert. (Wässrige Flüssigkeit A.) Die Ätherauszüge wurden vereinigt, mit gesättigter Natriumsulfatlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Ätherlösung, die noch viel Essigsäure enthielt, wurde vom Äther befreit und nach Zusatz von methylalkoholischer Salzsäure zwecks Veresterung der Essigsäure und Umesterung von Acetaten eine Zeitlang unter Rückflusskühlung gekocht. Anschliessend destillierte man unter Zutropfen von absolutem Methanol, bis beim Sdp. 65° nur noch reines Methanol überging. Zur Vervollständigung der Veresterungsreaktion behandelte man die eingedampfte Methanollösung mit überschüssigem Diazomethan. Bei der Destillation erhielt man als Hauptmenge (18 g) eine Fraktion von hellgelber Farbe und vom Sdp. 153°. Die Substanz, die in Wasser leicht löslich ist, entfärbt eine Brom-Chloroformlösung und gibt eine positive Baeyer-Reaktion.

β-Methylen-lävulinsäure (?) bzw. *δ-Methylen-lävulinsäure* (?) bzw. *β-Acetyl-butyrrolacton* (?). (Gef. C 55,78, H 6,39. Ber. für $C_6H_8O_2$ (128,1): C 56,24, H 6, 29.)

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Eine Probe der Substanz wurde in Methanol mit Brady's Reagenz versetzt. Hellgelbe Kristalle aus Methanol. Schmp. 189–190°. (Gef. C 46,77; H 3,95; N 18,40. Ber. für $C_{15}H_{11}O_4N_4$ (308,3): C 46,75; H 3,93; N 18,18.)

Pyridazinonderivat: Beim 2-stündigen Erwärmen der Substanz mit Hydrazin-hydrat (85%) in methylalkoholischer Lösung auf dem Wasserbade erhielt man farblose Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert bei 225–226° schmolzen. (Gef. C 58,09; H 6,55; N 22,75. Ber. für $C_8H_8ON_2$ (124,1): C 58,05; H 6,49; N 22,57.)

Semicarbazon: Farblose Blättchen aus Methanol. Schmp. 194–195° (zers.) (Gef. C 45,47; H 6,03. Ber. für $C_7H_{11}O_3N_3$ (185,2): C 45,39; H 5,99.)

Die wässrige Flüssigkeit A wurde zwecks Neutralisation der Schwefelsäure mit der berechneten Menge gesättigter Sodalösung versetzt, wobei sich ein braunes Öl am Boden abschied, das abgetrennt und nicht berücksichtigt wurde. Die nunmehr hellgelbe Flüssigkeit wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht und auf dem Wasserbade eingedampft. Nach Verreiben des nicht ganz trockenen Eindampfrückstandes mit etwas wasserfreiem Natriumsulfat extrahierte man im Soxhletapparat 4 Stunden mit Äther, wobei sich am Boden ein zähflüssiges Öl abschied, das von der Ätherlösung durch Dekantieren getrennt wurde. Eine Probe des Öles wurde mit Brady's Reagenz versetzt. Der entstehende rotgelbe Niederschlag liess sich durch fraktionierte Kristallisation in eine Reihe verschiedener Substanzen zerlegen. Vorläufig wurde nur eine davon in reiner Form isoliert; die aus Methanol erhaltenen orangefarbenen Kristalle schmelzen bei 165–166° (Nach dem Wiedererstarren hat die Substanz den Schmp. 175°!). *2,4-Dinitrophenylhydrazon des Methyl-esters der β -Methylol- oder δ -Methylol-lävulinsäure (?)*. (Gef. C 46,42; H 4,42; N 16,05. Ber. für $C_{15}H_{11}O_4N_4$ (340,3): C 45,88; H 4,74; N 16,47.)

II. Umsetzung der Lävulinsäure mit Formaldehyd (Molverh. 1:7,5)

Eine Mischung von 100 g Paraformaldehyd, 180 ml Eisessig, 13 ml konz. Schwefelsäure und 50 g Lävulinsäure wurde wie unter I. beschrieben zur Reaktion gebracht. Das hellbraune Reaktionsgemisch kristallisierte beim Stehen in der Kälte. Beim Absaugen erhielt man 43 g farbloser Kristalle, aus der Mutterlauge eine weitere Menge. Die Substanz, die durch Paraformaldehyd verunreinigt ist, kristallisierte man zuerst aus Wasser, dann aus Alkohol um. Schmp. 162–163°. V.Z. 243,0 (ber. 231,6). Die Verbindung spaltet beim Kochen mit Salzsäure Formaldehyd ab.

Methylenäther des 3,5,5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XIV), "Ketomethylenäther". (Gef. C 54,50; H 5,78. Ber. für $C_{11}H_{14}O_4$ (242,2): C 54,54; H 5,83.)

III. Spaltung des "Ketomethylenäthers" zum 3,5,5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lacton (XIII)

a) *mit Salzsäure-Aluminiumchlorid.* Eine Mischung von 5 g "Ketomethylenäther" und 5 g Aluminiumchlorid wurde vorsichtig mit 50 ml ca. 6 N Salzsäure versetzt. Die erhaltene Lösung wurde sodann unter gleichzeitigem Zutropfen von 6 N Salzsäure destilliert, bis sich im Destillat mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Hydrochlorid kein Formaldehyd mehr nachweisen liess. Die Flüssigkeit dampfte man im Vakuum weitgehend ein und verrieb den noch etwas feuchten Eindampfrückstand mit wasserfreiem Natriumsulfat zu einem trockenen Pulver, das im Soxhletapparat 12 Stunden mit abs. Äther extrahiert wurde. Man erhielt aus dem Ätherextrakt 4 g Rohprodukt, das aus Essigester umkristallisiert wurde (2,5 g). Schmp. 129–132°. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt spaltet die Verbindung langsam Formaldehyd ab. Sie reagiert in der Kälte nicht mit salzsaurem 2,4-Dinitrophenylhydrazin, reduziert Tollenssche und Fehlingsche Lösung und lässt sich in methylalkoholischer Lösung nicht mit Diazomethan methylieren. (Gef. C 52,38; H 6,14. Ber. für $C_{10}H_{14}O_4$ (230,2): C 52,17; H 6,13.)

b) *mit methylalkoholischer Schwefelsäure.* Die gleiche Verbindung wurde auch bei der Spaltung mit methylalkoholischer Schwefelsäure erhalten (Zuerst Kochen am Rückflusskühler, dann Abdestillieren des gebildeten Methylals unter gleichzeitigem Zutropfen von Methanol).

c) *mit Eisessig-Schwefelsäure* 450 g des rohen "Ketomethylenäthers" (verunreinigt durch Paraformaldehyd und Spuren Schwefelsäure) wurden mit 1 200 ml Eisessig und 5 ml

konz. Schwefelsäure * an der Brücke destilliert unter gleichzeitigem Zutropfen von reinem Eisessig, so dass das Flüssigkeitsvolumen im Kolben während der 3,5 Stunden dauernden Destillation annähernd konstant blieb (Wichtig!). Nach dieser Zeit war im Destillat kein Formaldehyd mehr mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Salzsäure nachweisbar und die Destillationstemperatur auf 118° gestiegen. Die im Kolben befindliche hellrote Flüssigkeit, die neben dem Diacetat (XIII a) überschüssige Essigsäure enthielt, wurde zwecks Veresterung der Essigsäure und gleichzeitiger Umesterung des Diacetates mit absolutem Methanol eine Zeitlang unter Rückflusskühlung gekocht und anschliessend unter Zutropfen von absolutem Methanol destilliert, bis die Siedetemperatur durch Abdestillieren des Methylacetates den Siedepunkt des reinen Methanols erreicht hatte. Aus der etwas eingeeengten Lösung kristallisierten in der Kälte 330 g Rohprodukt, das durch Umkristallisieren aus Äthylacetat rein erhalten wurde. Auf diese Weise ist es leicht möglich, das 3,5,5-Trimethylol-dihydro-desoxy-patulinsäure-lacton in Ausbeuten von 70 % und darüber (bezogen auf Lävulinsäure!) zu erhalten.

IV. Verhalten des "Ketomethylenäthers" (XIV) gegenüber Alkali

Eine Mischung von 10 g des "Ketomethylenäthers", 15 g Kaliumhydroxyd und 50 ml Wasser wurde 2 Stunden gekocht. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde nach dem Ansäuern mit Salzsäure (kongosauer!) ausgeäthert. Aus der über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung schied sich beim Eindampfen eine kristalline Substanz ab, die abgesaugt (1,8 g) (Mutterlauge A) und aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 205—206°. Die Verbindung reagiert nicht mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Salzsäure. V.Z. 255,5 (ber. 229,5). *Methylenäther des 3,5,5-Trimethyloltetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (XIX bzw. XX) ("höherschmelzende" Form). (Gef. C 53,98; H 6,60. Ber. für $C_{11}H_{16}O_6$ (244,2): C 54,09; H 6,60.)

Aus der *Mutterlauge A* kristallisierte nach einiger Zeit eine farblose Substanz (0,6 g). Schmp. 184—187° (aus Methanol). *Methylenäther des 3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons* (XIX bzw. XX) ("niedrigerschmelzende" Form). (Gef. C 53,98; H 6,69. Ber. für $C_{11}H_{16}O_6$ (244,2): C 54,09; H 6,60.)

Die gleichen Substanzen wurden bei der Behandlung des "Ketomethylenäthers" mit Natronlauge erhalten.

V. Reduktion des "Ketomethylenäthers" (XIV) mit Formalin-Natronlauge bzw. Kalilauge

Man löste 20 g des "Ketomethylenäthers" und 40 g Natriumhydroxyd in 400 ml Wasser, fügte 40 ml Formalinlösung (45 %) hinzu und erwärmte das Gemisch 7 Stunden auf dem Wasserbade. Die gelbe Flüssigkeit wurde mit konz. Salzsäure kongosauer gemacht und 5 mal mit je 200 ml Äther ausgeschüttelt. (Wässrige Schicht A). Beim Eindampfen der über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung schieden sich Kristalle aus, die abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wurden. Schmp. 184—187°. Mischprobe mit dem unter IV. beschriebenen "Oxymethylenäther" $C_{11}H_{16}O_6$ ("niedrigerschmelzende" Form) unverändert. — Beim Stehen der *wässrigen Flüssigkeit A* schied sich eine farblose Substanz vom Schmp. 202—205° ab, die sich bei der Mischprobe mit der "höherschmelzenden" Form des "Oxymethylenäthers" $C_{11}H_{16}O_6$ identisch erwies. — Bei der Umsetzung des "Ketomethylenäthers" mit Formalin-Kalilauge erhielt man nach dem Eindampfen des angesäuerten Reaktionsgemisches zur Trockne und Extraktion im Soxhletapparat nur die "niedrigerschmelzende" Form $C_{11}H_{16}O_6$ vom Schmp. 184—186° in 25 % Ausbeute.

* Enthält das Ausgangsmaterial Spuren Schwefelsäure, lassen sich an Stelle der Schwefelsäure mit Vorteil 10—20 ml konz. Salzsäure verwenden, wodurch man nach der Umesterung leichter zu einem völlig farblosen Präparat gelangt.

VI. Umlagerung der "niedrigerschmelzenden" Form des "Oxymethylenäthers" (XIX bzw. XX) in die "höerschmelzende" Form

0,8 g des "Oxymethylenäthers" $C_{11}H_{16}O_4$ vom Schmp. 184–187° wurde in einer Mischung von 15 ml Formalin und 15 ml konz. Salzsäure kalt gelöst und die Lösung 3 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Die nun gelbe Flüssigkeit dampfte man weitgehend ein. Nach 2 Tagen hatten sich Kristalle ausgeschieden, die abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wurden. Schmp. und Mischschmp. mit dem "höerschmelzenden" Isomeren $C_{11}H_{16}O_4$ unverändert 204–206°.

VII. Spaltung des "höerschmelzenden Oxymethylenäthers" (XIX bzw. XX) mit Salzsäure-Aluminiumchlorid

1 g des "Oxymethylenäthers" vom Schmp. 204–206° wurde, wie unter III a) für den "Ketomethylenäther" beschrieben, mit 1 g Aluminiumchlorid und 6 N Salzsäure behandelt und aufgearbeitet. Man gewann so 0,2 g farblose Kristalle vom Schmp. 154–156° (aus Essigester): *3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lacton* (XVII bzw. XVIII). (Gef. C 51,71; H 6,93. Ber. für $C_{10}H_{16}O_6$ (232,2): C 51,72; H 6,95.)

VIII. Spaltung des "Oxymethylenäthers" (XIX bzw. XX) mit Eisessig-Schwefelsäure

2 g "Oxymethylenäther" (Isomerengemisch; Schmp. ca. 170–195°) wurden mit 150 ml Eisessig und 2 ml konz. Schwefelsäure unter Zutropfen von reinem Eisessig destilliert. Nach 90 Minuten liess sich im Destillat mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Hydrochlorid kein Formaldehyd mehr nachweisen. Der Kolbeninhalt wurde nach Zusatz von 6 g wasserfreiem Natriumacetat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Durch Extraktion des Eindampfrückstandes im Soxhletapparat mit abs. Äther erhielt man farblose Kristalle, die nach mehrfachem Umkristallisieren aus Eisessig unscharf zwischen 120–125° schmolzen.

Triacetat des 3,5,5-Trimethylol-tetrahydro-desoxy-patulinsäure-lactons (XVII a bzw. XVIII a). (Gef. C 53,82; H 6,29. Ber. für $C_{16}H_{22}O_9$ (358,3): C 53,63; H 6,19.)

LITERATUR

1. Olsen, S. *Acta Chem. Scand.* **7** (1953) 1364.
2. Olsen, S. und Havre, G. *Acta Chem. Scand.* **8** (1954) 47.
3. Olsen, S. *Über diese Untersuchungen wird in Kürze berichtet werden.*
4. Olsen, S. *Z. Naturforsch.* **3 b** (1948) 314.
5. Rave, P. und Tollens, B. *Ann.* **276** (1893) 69.
6. Price, C. C. und Krishnamurti, I. V. *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 5336.
7. Mannich, C. und Brose, W. *Ber.* **56** (1923) 833.
8. Mentzer, C. und Billet, D., *Bull. soc. chim. France* **12** (1945) 292.

Eingegangen am 15. Oktober 1954.