

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER
71. Jahrgang · Nr. 23 · Seite 709–752 · 7. Dezember 1959
FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT · DIE CHEMIE ·

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II

15. Die Acyl-lacton-Umlagerung, ein Verfahren zur Darstellung heterocyclischer Ringsysteme^{1, 2)}

Von Doz. Dr. F. KORTE und Dr. K. H. BÜCHEL

Chemisches Institut der Universität Bonn

α -Acyl- γ -hydroxy-carbonsäure-lactone lagern in Alkoholen/H⁺ zu 2-Alkoxy-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-alkylestern um; α -Acyl- δ -lactone liefern ebenso Tetrahydropyran-Derivate. Aus α -Acyl- γ - bzw. δ -thiolactonen entstehen die analogen schwefel-haltigen Heterocyclen. Durch Umlagerung in wäßrigen Säuren erhält man die entsprechenden heterocyclischen Carbonsäuren-3 bzw. deren Decarboxylierungsprodukte. Ebenso lassen sich bicyclische α -Acyl-lactone, α -substituierte α -Acyl-lactone sowie Lactone mit weiteren Heteroatomen im Ring umsetzen. Die Übertragung der Reaktion auf die ringstabilen Lactame gelingt nur teilweise. Der Enolisierungsgrad der α -Acyl-lactone hängt ab von der Ringgröße sowie den Acyl- und Alkylsubstituenten. Einige Umlagerungsprodukte lassen Schlüsse auf den Lacton-Ringöffnungs-Mechanismus zu. Die Grenzen der Reaktion in Bezug auf Ringgröße der Lactone sowie auf funktionelle Gruppen werden besprochen. Die Umlagerung verläuft in guten Ausbeuten; mit ihrer Hilfe werden die auf andere Weise schwer oder nicht darstellbaren heterocyclischen Ringsysteme leicht zugänglich. Vereinzelt bereits beschriebene Umlagerungen lassen sich in das Reaktionsschema einordnen.

A. Einleitung

B. Allgemeines zur Methodik

1. Darstellung der α -Acyl-lactone

- a) Durch Ester-Kondensation
- b) Durch Direktsynthese

2. Umlagerungsmethoden

- a) In Alkohol/H⁺
- b) In wäßrigen Säuren
- c) Spezielle Methoden

C. Spezielle Reaktionen

1. Umlagerung von α -Acyl- δ -lactonen

2. Umlagerung von α -Acyl- γ -lactonen

3. Umlagerung von bicyclischen α -Acyl- γ - und δ lactonen

4. Umlagerung von makrocyclischen α -Acyl-lactonen

5. Umlagerung von α -Acyl- γ - und δ -thiolactonen

6. Umlagerung von α -Acyl-lactamen

7. Umlagerung von 4-Acyl-oxazolin-5-onen

8. Umlagerung von α -substituierten α -Acyl-lactonen

- a) Substitution mittels Alkylhalogenid

- b) Substitution durch Michael-Addition

- c) Substitution durch Kupplung mit Diazonium-Salzen

9. Umlagerung spezieller Acyl-lactone

10. Umlagerung in wäßrigen Mineralsäuren

- a) α -Acyl-lactone

A. Einleitung

Cyclische Carbonsäure-Derivate, wie Lactone, Thiolactone oder Lactame, lassen sich durch partielle Reduktion in die ringgleichen Heterocyclen überführen. Aus Lactonen entstehen so Cyclo-halbacetale bzw. Diole, die sich durch Säurezusatz cyclisieren lassen. Dieses Verfahren bereitet aber präparativ einige Schwierigkeiten und ist auf

¹⁾ 14. Mitteilung dieser Reihe: L. Horner u. E. H. Winkelmann, diese Ztschr. 71, 349 [1959].

²⁾ XII. Mitteilung über Acyl-lacton-Umlagerungen; XI. Mitteilg. F. Korte, K. H. Büchel, D. Scharf u. A. Zschocke, Chem. Ber. 92, 884 [1959].

b) α -Acyl-thiolactone

c) α -Acyl-lactame

11. Umlagerung in höheren Alkoholen

D. Enol-Gehalte der α -Acyl-lactone

E. Optische Messungen an α -Acyl-lactonen, -thiolactonen und -lactamen und deren Umwandlungsprodukten

- a) UV-Spektren

- b) IR-Spektren

F. Ringöffnungsmechanismus der α -Acyl- δ -Lactone

G. Umlagerungsmechanismus

- a) In Alkohol/H⁺

- b) In H₂O/H⁺

- c) Spezielle Mechanismen

H. Grenzen der Umlagerung in Bezug auf Ringgröße und funktionelle Gruppen

- a) Ringgröße

- b) Funktionelle Gruppen

I. Anwendung der Acyl-lacton-Umlagerung für spezielle Synthesen

J. Schlußwort

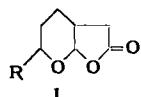
K. Arbeitsvorschriften

- 1. Darstellung der α -Acyl-Verbindungen

- 2. Umlagerungen

- 3. Darstellung der Dihydro-Verbindungen

seine allgemeine Anwendbarkeit wenig untersucht. Außerdem bieten sich bei den so erhaltenen unsubstituierten Heterocyclen wenig Möglichkeiten, an defi- niertener Stelle ein zweites Ringglied aufzubauen. Bei unseren Untersuchungen über den Enzianbitterstoff Gentiopikrin ergab sich die Notwendigkeit, bicyclische Halb- acetal-lactone (I) zu synthetisieren, um die vorgeschlagene Konstitution zu erhärten³⁾. Bei diesen Arbeiten fanden wir eine für α -Acyl-lactone charakteristische Umlagerungs-



³⁾ F. Korte, Chem. Ber. 87, 512, 769 [1954].

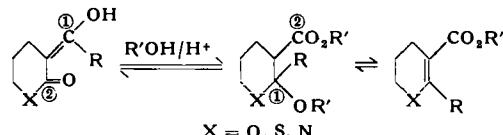
reaktion, wobei durch protonen-katalysierte Alkoholyse substituierter γ - oder δ -Lactone in glatter Reaktion Di- und Tetrahydro-furan- oder Pyran-Derivate erhalten werden. Wir bezeichneten diese Reaktion als α -Hydroxyalkyliden-lacton-Umlagerung.

Es lassen sich aber auch Lactone mit anderen α -Acyl-estern, wie z. B. α -Hydroxymethylen-aryl oder α -Oximino, umsetzen. Auch β -Acyl-lactone sind umlagerungsfähig (s. Kap. C. 10). Wir möchten die Umlagerungsreaktion deshalb allgemeiner und kürzer Acyl-lacton-Umlagerung nennen. Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Reaktion sich auch im wäßrigen Medium durchführen läßt. Dabei entstehen heterocyclische Säuren bzw. deren Decarboxylierungsprodukte. Die Durchsicht der Literatur ergab, daß die Umlagerung in H_2O/H^+ schon mehrfach mit Erfolg für Synthesen angewendet worden ist. Alle Umsetzungen lassen sich unter dem einheitlichen Gesichtspunkt der Acyl-lacton-Umlagerung zusammenfassen und in Abhängigkeit von der Konstitution der Acylverbindung und dem Umlagerungsmedium in bestimmte Reaktionsfolgen einordnen. In dieser Zusammenstellung möchten wir einen Überblick über die bisher vorliegenden Arbeiten und ihre Resultate geben und die Grenzen der Anwendung der Acyl-lacton-Umlagerung aufzeigen.

B. Allgemeines zur Methodik

1. Darstellung der α -Acyl-Derivate

Die Umlagerung verläuft nach dem allgemeinen Schema



und ist als eine Folge von Gleichgewichtsreaktionen anzusehen^{4, 5)}. Die als Ausgangssubstanzen benötigten α -Acyl-lactone, -lactame und -thiolactone lassen sich auf folgenden Wegen herstellen:

a) Durch Ester-Kondensation

Lactone oder Thiolactone können als innere Ester mit Estern bei Gegenwart äquimolarer Mengen Base kondensiert werden. Die gemischte Ester-Kondensation ist also ein allgemein anwendbares Verfahren zur Darstellung von α -Acyl-lactonen, wobei der α -Acylrest in weiten Grenzen variieren kann. Da eine Reihe von Lactonen gegen Basen empfindlich ist und zu offenkettigen Verbindungen isomerisiert, hängt das Gelingen der Reaktion häufig von der Kondensations-Base ab. Folgende Kondensationsmittel können z. B. angewendet werden: Pulverisiertes Na oder K, Na-Äthylat, NaH, NaNH₂, Diisopropylamino-magnesiumbromid, Triphenylmethyl-natrium, Na-Methylanilid u. a. m.^{4, 6-12)}.

Stabile mono- bzw. bicyclische γ - und δ -Lactone kondensieren mit Oxalester oder Äthylformiat und geben bis zu 80% Ausbeute bei Verwendung von pulverisiertem Na als Kondensationsmittel¹³⁾. Kondensationen mit Essigester gelingen mit NaH in besseren Ausbeuten⁹⁾, da mit Natrium die Selbstkondensation des Essigesters zu Acetessigester die Ausbeute an α -Acetyl-lacton herabsetzt.

⁴⁾ F. Korte u. H. Machleidt, Chem. Ber. 88, 1684 [1955].

⁵⁾ F. Korte u. K. H. Büchel, ebenda 92, 877 [1959].

⁶⁾ F. Korte u. H. Machleidt, ebenda 88, 136 [1955].

⁷⁾ F. Korte u. H. Machleidt, ebenda 88, 1676 [1955].

⁸⁾ F. Korte u. K. H. Büchel, unveröffentlicht.

⁹⁾ F. Korte u. H. Machleidt, Chem. Ber. 90, 2137 [1957].

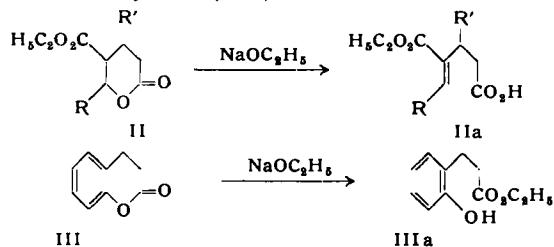
¹⁰⁾ F. Korte, K. H. Büchel u. H. Machleidt, ebenda 90, 2280 [1957].

¹¹⁾ G. Römer, Dissertation, Universität Bonn, 1958.

¹²⁾ A. Heel, Diplomarbeit, Universität Bonn, 1957.

¹³⁾ F. Korte u. K. H. Büchel, unveröffentlicht.

γ -Carbäthoxy- δ -lactone (II) isomerisieren in Gegenwart von Na-Äthylat zu α -Äthyliden-glutarsäure-halbestern (IIa); aus Dihydrocumarin (III) entsteht α , β -Dihydrocumarinsäure-äthylester (IIIa).



Bei diesen Lactonen gelingt die Kondensation mit Äthylformiat oder Oxalester jedoch durch Anwendung von Grignard-Basen, wie z. B. Diisopropylamino-magnesiumbromid^{10, 13)}.

β , γ - bzw. α , β -ungesättigte δ -Hydroxy-pentensäure-lactone, z. B. IV, kondensieren nicht mit Estern, sondern isomerisieren unter dem Einfluß basischer Kondensationsmittel zu substituierten Sorbin-säuren¹⁰⁾.

Auch die empfindlichen Thiolactone werden zweckmäßig mit Grignardbasen kondensiert¹⁴⁻¹⁶⁾. Über Kondensationen von Lactamen mit Na-Äthylat und Chinolin-carbonsäure-ester sowie Nicotin-carbonsäure-ester haben L. Ruzicka¹⁷⁾ und E. Späth¹⁸⁾ berichtet. Tabelle 1 zeigt die Ausbeuten an α -Äthoxaryl-N-methyl-pyrrolidin unter konstanten Arbeitsbedingungen in Abhängigkeit von den eingesetzten Kondensationsbasen^{11, 12)}.

Kondensationsmittel	Ausbeute an α -Äthoxaryl-N-methyl-pyrrolidin (%)
Diisopropylamino-Mg-Br	0
Na-Äthylat	5,7
NaNH ₂	6,1
pulv. Natrium	4,8
(C ₆ H ₅) ₃ Na	11,1
(C ₆ H ₅ NHCH ₃) (Na)	21,1
Kalium	45,6
NaH	70,0

Tabelle 1. Abhängigkeit der Ausbeute an α -Äthoxaryl-N-methyl-pyrrolidin vom Kondensationsmittel

Die Darstellung von α -Acetyl-lactamen durch Ester-Kondensation ist bisher noch nicht gelungen. Die Aktivierung der α -Stellung ist bei Lactamen geringer als bei Lactonen, so daß die Kondensation weniger gut verläuft.

Die α -Acyl-carbonsäure-Derivate zeigen im Vergleich zu den unsubstituierten Grundkörpern — den Lactonen, Thiolactonen und Lactamen — eine höhere Ringstabilität¹⁵⁾.

b) Durch Direktsynthese

Durch Ringschlußreaktion lassen sich vornehmlich α -Acetyl-lactone in einstufigen Verfahren herstellen. So erhält man nach R. N.

Lacey¹⁹⁾ aus α - bzw. β -Hydroxy-aldehyden oder -ketonen mit Diketen verschieden substituierte α -Acetyl- γ - und δ -lactone, z. B. aus Salizylaldehyd und Diketen α -Acetyl-cumarin (VI).

¹⁴⁾ F. Korte u. K. H. Löhrer, Chem. Ber. 90, 1290 [1957].

¹⁵⁾ F. Korte u. K. H. Löhrer, ebenda 91, 1397 [1958].

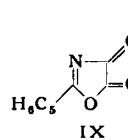
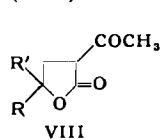
¹⁶⁾ F. Korte u. H. Christoph, unveröffentlicht.

¹⁷⁾ L. Ruzicka, Helv. chim. Acta 4, 486 [1921].

¹⁸⁾ E. Späth u. H. Bretschneider, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 327 [1928].

¹⁹⁾ R. N. Lacey, J. chem. Soc. [London] 1954, 816, 822.

Ebenso entstehen α -Acetyl-lactone durch Umsetzung von substituierten Propargylalkoholen mit Diketen¹⁹⁾. Dehydracetsäure (VII) erhält man durch Kondensation von Acetessigester²⁰⁾ oder Diketen²¹⁾. α -Acetyl- γ -lactone (VIII) lassen sich nach I. L. Knunjan²²⁾ aus Äthylen-,

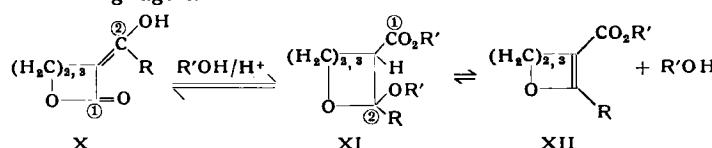


Propylen-²³⁾ oder Butylenoxyd²³⁾ und Acetessigester darstellen. Auch α -Acyl-lactone mit Stickstoff als Ringglied entstehen durch einfache Ringschlußkondensation. So erhält man aus Na-Hippurat und Essigsäureanhydrid²⁴⁾ oder Orthoameisensäure-ester²⁵⁾ 4-Hydroxyalkyliden-oxazolin-5-one (IX).

2. Umlagerungsmethoden

a) In Alkohol/H⁺

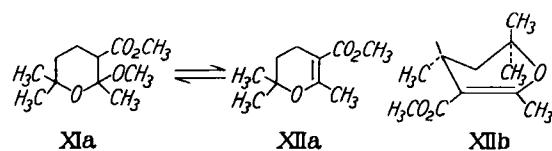
Lactone, die sich leicht alkoholytisch öffnen lassen, lagern schon bei Zimmertemperatur um, wie z. B. mono- und bicyclische α -Acyl- δ -lactone. Man löst dazu das α -Acyl-lacton in der 5–10-fachen Menge an absolutem Alkohol, dem 3 bis 6% an HCl oder einer anderen Säure zugefügt sind, und läßt 1 bis 2 Tage stehen. Die Säure wird dann mit gesättigter K_2CO_3 - oder Bicarbonat-Lösung neutralisiert, und das Umlagerungsprodukt mit Äther extrahiert. Die Ausbeuten liegen durchweg um 80–95% d. Th. Stabile Acyl-lactone, wie z. B. α -Acyl- γ -lactone, werden in siedendem Alkohol/H⁺ umgelagert.



Man erhält so aus α -Acyl-lactonen, wie im Beispiel X, XI, XII angegeben, heterocyclische Carbonsäureester (XI), die im Gleichgewicht mit der Dihydro-furan- bzw. -pyran-Form XII stehen. Der Rest R der α -Acyl-Gruppe erscheint im Umlagerungsprodukt XI in 2-Stellung, während der Rest R' des Umlagerungssolvins in 2-Stellung über Sauerstoff gebunden und in 3-Stellung in der Ester-Gruppe steht. Durch Destillation von XI mit katalytischen Mengen Polyphosphorsäure oder H_2SO_4 erhält man unter Abspaltung von R'OH die reine Dihydro-Verbindung XII. Zur Reindarstellung der Tetrahydro-furan- bzw. pyran-Verbindung XI führt man die Umlagerung zweckmäßig in höheren Alkoholen durch, da sich die hierbei anfallenden Gemische von Dihydro- und Tetrahydro-Form leichter durch Destillation trennen lassen (s. Kap. K). Die Umlagerungsreaktion ist, als eine Folge von Gleichgewichten, umkehrbar. Löst man den Ester XII in 30-proz. Perchlorsäure und versetzt mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin, so erhält man das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon der α -Acylverbindung X. Die Zusammensetzung des bei der Umlagerung anfallenden Gemisches aus XI und XII wird durch die Ringgröße und Substitution beeinflußt. Bei Sechsring- α -Hydroxymethylen- und α -Äthoxalyl-lactonen liegt der Anteil an Dihydroprodukt XII zwischen 10 und 20%, bei den entsprechenden Fünfring-Lactonen zwischen 1 und 5%. Befindet sich — wie bei der Umlagerung der α -Acetyl- γ - und δ -lactone — im Umlagerungsprodukt in 2-Stellung eine Methylgruppe, so steigt der Anteil an Dihydro-Produkt erheblich und liegt

- ²⁰⁾ A. Openheim u. H. Precht, Ber. dtsch. chem. Ges. 9, 323 [1876].
²¹⁾ H. Nordt, DBP. 930686 (Chem. Zbl. 1956, 865.).
²²⁾ I. L. Knunjan, G. W. Tschelinzew u. E. O. Ossentrowa, C. R. Acad. Sci. URSS 1, 312 [1934]; (Chem. Zbl. 1934 II, 2381).
²³⁾ D. Scharf, Diplomarbeit, Univers. Bonn, 1958.
²⁴⁾ J. Attenburrow, D. F. Elliott u. G. F. Penny, J. chem. Soc. [London] 1948, 310.
²⁵⁾ H. Behringer u. H. Taul, Chem. Ber. 90, 1398 [1957].

zwischen 40 und 60%. Bei den Pyran-carbonsäure-estern XIa bewirkt eine weitere Methylgruppe in C₆ eine Verschiebung des Gleichgewichts zu 90% XIIa. Die Erscheinung kann durch eine sterische Hinderung erklärt werden,



die durch Wechselwirkung der beiden axialen 2,6-Methyl-Gruppen verursacht wird. Durch Methanolabspaltung bildet sich das ungesättigte Dihydropyran XIIa, das in dem spannungsfreien Halbsessel der Konformation XIIb vorliegt²⁶⁾.

b) In wässrigen Säuren

Lagert man in konz. Salzsäure um, so löst man die Acylverbindung in Salzsäure — bei schwer löslichen Verbindungen unter Zusatz von Essigsäure oder Dioxan — und läßt bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank (0 °C) stehen. Durch Auskristallisieren der heterocyclischen Carbonsäure oder durch CO_2 -Entwicklung bei Umlagerungen unter Decarboxylierung wird das Gleichgewicht zu Gunsten des Umlagerungsproduktes verschoben. Zur Isolierung löslicher Umlagerungsprodukte wird mit Alkalicarbonat neutralisiert und ausgeäthert.

Die Umlagerung von stabilen Acyl-lactonen in verdünnten Säuren (z. B. 2n HCl, 2n H_2SO_4 , 2n $HClO_4$) geschieht durch Erhitzen unter Rückfluß, wobei meist Decarboxylierung eintritt. Diese läßt sich in einigen Fällen durch Arbeiten bei Raumtemperatur oder unter Eiskühlung vermeiden.

c) Spezielle Methoden

Die Umlagerung von α - β -ungesättigten α -Acyl- γ -lactonen zu Furan-carbonsäuren-(3) wird in Essigsäure/HCl oder Essigsäure/ H_2SO_4 vorgenommen¹⁹⁾. Dabei wandert die Doppelbindung in β - γ -Stellung. BF_3 -Ätherat oder $AlCl_3$ lassen sich ebenfalls verwenden¹⁹⁾.

Bei der Umlagerung von Acyl- γ -lactamen durch Hydrolyse mit konz. HCl bereitet der Ringschluß zum Pyrrolidin Schwierigkeiten. Dieser wird erzwungen durch Hydrierung der Keto-Gruppe des Acylrestes, Jodierung der Hydroxylgruppe und anschließende HJ-Abspaltung (s. Kap. C, 6).

α -Acyl-oxazolin-5-one lassen sich alkoholytisch öffnen und geben den Ringschluß zum Oxazol-3-carbonsäure-ester erst nach anschließendem Erhitzen mit $SOCl_2$ oder H_2SO_4 -Essigsäureanhydrid²⁸⁾.

Eine besondere Variante der Umlagerungsverfahren stellt die Methode von Cornforth dar, nach der durch Erhitzen der Na-Salze der Hydroxyalkyliden-oxazolin-5-one die Na-Salze der Oxazolcarbonsäuren-(3) erhalten werden (s. Kap. C, 7). Bei einigen Stickstoff-Heterocyclen wird die Umlagerung durch Anwesenheit von starken Alkali-hydroxyden begünstigt^{27–29)} (s. Kap. C, 7).

C. Spezielle Reaktionen

1. Umlagerung von α -Acyl- δ -lactonen

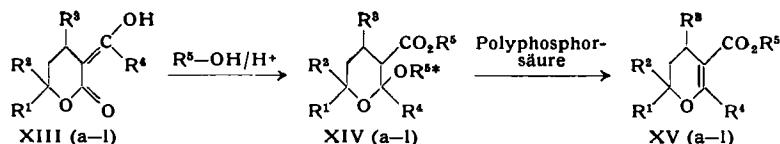
Die Darstellung von alkyl-substituierten α -Acyl- δ -lactonen bereitet keine Schwierigkeiten. Die Ester-Kondensationen mit Äthylformiat, Oxalsäure-äthylester und Essigsäure-äthylester verlaufen bei Anwendung von pulverisiertem

²⁶⁾ F. Korte u. K. Störiko, unveröffentlicht.

²⁷⁾ F. Korte u. A. Kindler, unveröffentlicht.

²⁸⁾ G. W. Sawday, J. Amer. chem. Soc. 79, 1955 [1957].

²⁹⁾ G. Speroni, Gazz. chim. ital. 82, 681 [1952].



Reaktionen erbracht²²). Die Bildung der 2-Hydroxy-Verbindungen lässt sich durch den Solvolysen-Mechanismus und durch sterische Hindernisse erklären (s. Kap. F).

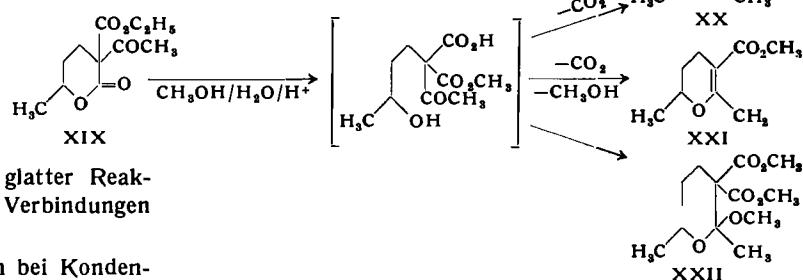
Ein spezieller Reaktionsverlauf liegt bei der Umlagerung der Verbindung XIX vor⁸). Neben dem normalen Umlagerungsprodukt XXII können noch die Decarboxylierungsprodukte XX und XXI isoliert werden. Die Reaktion lässt sich durch Bildung eines Zwischenproduktes vom Typ der Methantricarbonsäure und deren Decarboxylierung erklären⁹).

	XIII				XIV				XV			
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Ausb. %	Kp [°C]/mm Hg	Ausb. %	Kp [°C]/mm Hg	Lit.		
a	CH ₃	H	H	H	CH ₃	80	43–44/0,05	88	91/11	⁷⁾		
b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	79	50–51/0,05	92	104–105/12	⁷⁾		
c	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	58	56–57/2	82	91–92/12	⁶⁾		
d	H	H	CH ₃	H	CH ₃	48	38–40/0,2	56	53/1,5	³⁰⁾		
e	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	67	58–59/0,01	90	57/0,03	³¹⁾		
f	CH ₃	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	66	Fp 90	90	95/0,03	³²⁾		
g	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	85	74/0,01	96	79/0,01	³²⁾		
h	CH ₃	H	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	73	103–104/1			³²⁾		
i	H	H	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	73	87–88/0,2	77	92/0,2	³⁰⁾		
j	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	80*	41–44/0,05	87	92/12	⁸⁾		
k	H	H	H	CH ₃	CH ₃	80*	45–46/0,04	88	97/12	⁸⁾		
l	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	70*	42–45/0,1	85	86/10	⁸⁾		

Tabelle 2. Produkte der Umlagerung von alkyl-substituierten α -Acyl- δ -Lactonen. Wenn nicht anders vermerkt, ist R^{5*} = R⁵. *) Gemisch mit XV.

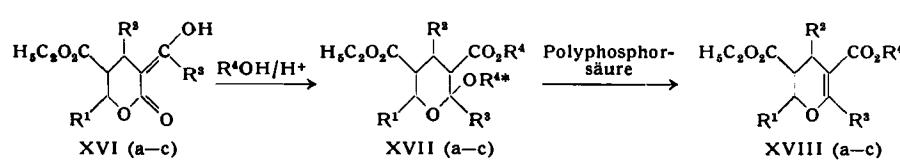
Natrium oder Natriumhydrid als Kondensationsmittel in guten Ausbeuten. In Tabelle 2 sind einige Umlagerungsprodukte (XIVa bis l) mit Ausbeuten zusammengestellt. Durch Destillation mit Polyphosphorsäure erhält man daraus in glatter Reaktion die entsprechenden Dihydropyran-Verbindungen XVa bis l.

γ -Carbäthoxy- δ -caprolactone isomerisieren bei Kondensationsversuchen mit pulverisiertem Natrium oder Natriumäthylat zu α -Äthylidenglutarsäureestern¹⁰). Die Esterkondensation gelingt jedoch durch Anwendung stark basischer Kondensationsmittel wie Natriumamid, Natriumhydrid und vor allem Diisopropylamino-magnesiumbromid^{10, 33)}. Die Umlagerung der α -Acyl- γ -carbäthoxy-lactone in Äthanol/H⁺ führt in guten Ausbeuten zu Di-



2. Umlagerung von α -Acyl- γ -lactonen

Die Darstellung der α -Acyl- γ -lactone durch Esterkondensation gelingt in guten Ausbeuten durch Anwendung von pulverisiertem Natrium. α -Acetyl- γ -lactone lassen sich auch nach der von Knunjan^{22, 9, 23)} beschriebenen Methode herstellen. Die Umlagerung in Methanol oder Äthanol/H⁺ führt zu 2-Alkoxy-tetrahydrofuranen, die sich unter Alkohol-Abspaltung leicht zu den entsprechenden Dihydrofuran-Derivaten umsetzen (Tabelle 4).



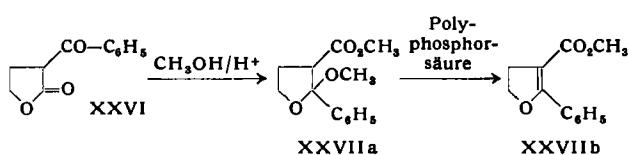
	XVI			XVII			XVIII			Lit.
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. %	Kp [°C]/mmHg	Ausb. %	Kp [°C]/mmHg		
a	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	78	95/0,05	88	86/0,05	¹⁰⁾	
b	CH ₃	H	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	71	125–126/0,01	90	124/0,02	¹⁰⁾	
c	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	50	58–59/0,01	70	65–67/0,01	³³⁾	

Tabelle 3. Produkte der Umlagerung von α -Acyl- γ -carbäthoxy- δ -lactonen. Wenn nicht anders vermerkt, ist R^{4*} = R⁴

hydropyran-3.5-di- und 2.3.5-tricarbonsäureestern (Tabelle 3).

Interessant ist die Bildung der stabilen Cyclohalbacetale vom Typ XIX bei der Umlagerung von primären und sekundären α -Äthoxalyl- δ -lactonen. Der Strukturbeweis wurde durch Abbau-

α -Benzoyl-butyrolacton (XXVI) lässt sich nach dem gleichen Schema umlagern. Man erhält so 2-Phenyl-substituierte Tetrahydro- bzw. Dihydrofuran-Derivate (XXVII a und b)³⁴⁾.



²⁴⁾ F. Korte u. K. Göhring, unveröffentlicht.

²⁰⁾ F. Korte, K. H. Büchel, D. Scharf u. A. Zschocke, Chem. Ber. 92, 884 [1959].

²¹⁾ F. Korte, K. H. Büchel u. L. Schiffer, Chem. Ber. 91, 759 [1958].

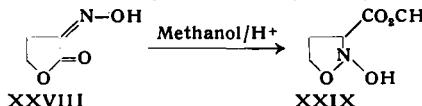
²²⁾ F. Korte u. H. Machleidt, Chem. Ber. 90, 2150 [1957].

²³⁾ F. Korte u. K. Göhring, unveröffentlicht.

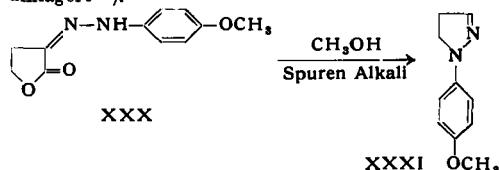
	XXIII		XXIV		XXV				
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. %	Kp [°C]/mmHg	Ausb. %	Kp [°C]/mmHg	Lit.
a	H	H	H	CH ₃	82	85–86/13	79	70/10	4)
b	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	54	72–73/0,03	88	75/0,02	32)
c	H	H	CH ₃	CH ₃	40*)	74–77/12	93	72–73/11	9)
d	CH ₃	H	H	CH ₃	60	84/9	81	75/9	30)
e	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	71	66/0,01	—	—	9)
f	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	43*)	75–78/11	92	76/11	32)
g	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	64	84–85/9	86	75–76/9	30)
h	CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	61	76–78/0,01	91	74/0,1	30)
i	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	70*)	36–41/0,2	90	81–82/12	30)

Tabelle 4. Produkte der Umlagerung von α -Acyl- γ -lactonen. *) Gemisch mit XXVI.

α -Oximino- γ -butyrolacton (XXVIII), erhältlich aus α -Aceto- γ -butyrolacton und Äthynitrit³⁵⁾, lässt sich in Methanol/H⁺ zu 2-Hydroxy-3-carbomethoxy-isoxazolidin (XXIX) umlagern³⁴⁾.

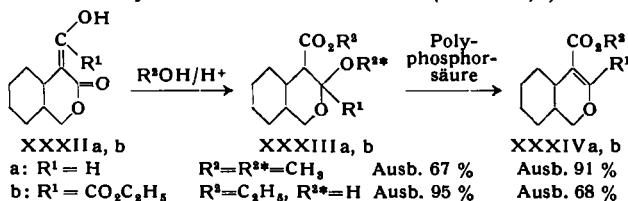


α -Hydroxymethylen- γ -butyrolacton kuppelt bei pH 7 mit diaziertem p-Methoxy-anilin. Unter Entformylierung entsteht die Azoverbindung bzw. deren tautomere Form, das p-Methoxy-phenylhydrazon XXX, das sich in siedendem Methanol bei Zusatz von Spuren Alkali unter Decarboxylierung zum Pyrazolin-Derivat XXXI umlagert²⁷⁾.

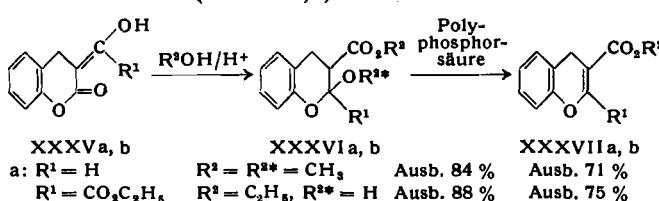


3. Umlagerung von bicyclischen α -Acyl- γ - und δ -lactonen

Bicyclische δ -Lactone, die das gleiche Grundgerüst wie der Ameisen-Kampfstoff Iridomyrmecin besitzen³⁶⁾, lassen sich in Gegenwart von pulverisiertem Natrium mit Ester kondensieren⁸⁾. Die Umlagerung der entstehenden α -Acyl-lactone (XXXII) in Methanol oder Äthanol/H⁺ führt in guten Ausbeuten zu Hexahydro-isochroman- (XXXIII) bzw. Hexahydro-isochromen-Derivaten (XXXIV)⁸⁾.



Esterkondensationen von Dihydrocumarin mit Äthylformiat oder Oxalester gelingen mit Diisopropylamino-magnesiumbromid, während mit Natrium oder Natriumäthylat hauptsächlich o-Dihydrocumarsäure-äthylester gebildet wird. Bei der Umlagerung der Acyl-Verbindungen (XXXVa, b) entstehen Chroman- (XXXVI) bzw. Chromen-Derivate (XXXVII)⁸⁾.

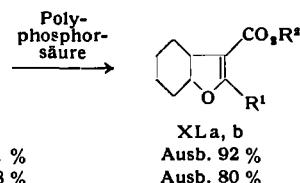
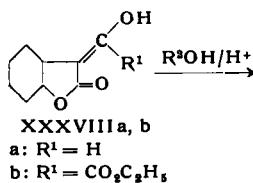


Bicyclische α -Acyl- γ -lactone (XXXVIII) lassen sich in glatter Reaktion durch Esterkondensation mit Natrium

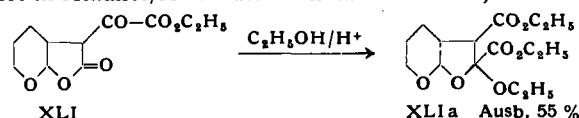
³⁵⁾ H. R. Synder, J. H. Andrees, G. W. Cannan u. C. F. Peters, J. Amer. chem. Soc. 64, 2083 [1942].

³⁶⁾ F. Korte, J. Falbe u. A. Zschöcke, Tetrahedron 6, 201 [1959]; vgl. auch diese Ztschr. 70, 704 [1958].

darstellen. Umlagerung in Methanol oder Äthanol/H⁺ liefert Hexahydro-cumaran-(XXXIX) bzw. Hexahydrocumaron-Derivate (XL)⁸⁾.



Esterkondensationen mit Halbacetal-lactonen gelingen nur in geringer Ausbeute. Das α -Athoxaryl-lacton XLI lagert in Äthanol/H⁺ zu dem Diketal XLII um⁸⁾.



4. Umlagerung von makrocyclischen α -Acyl-lactonen

Die Acylierung makrocyclischer Lactone vom ϵ -Caprolacton an aufwärts durch Esterkondensation ist noch nicht in befriedigender Ausbeute gelungen. Die grundsätzliche Schwierigkeit liegt in der großen Polymerisationsneigung dieser Lactone bei Anwesenheit von Spuren löslichen Alkalies. So konnte ϵ -Caprolacton nur zu 1 bis 2 % mit Äthylformiat/Natrium acyliert werden. Esterkondensationen mit Heptanolid (7-Hydroxy-heptansäure-lacton) erbrachten etwa 10 bis 15 % Ausbeute; zur Hauptsache entstehen Polymere, wie di-, tetra- oder heptamere Lactone³⁷⁾. Grignard-Basen versagen als Kondensationsmittel ganz. Alkyl-substituierte Lactone zeigen allgemein geringere Polymerisationsneigung. So lässt sich z. B. δ -Valero-lacton wegen der sofort einsetzenden Polymerisation nicht der Esterkondensation unterwerfen, während α -Acyl- δ -caprolactone in guten Ausbeuten entstehen. Aber auch β -Methyl- ϵ -isopropyl- ϵ -caprolacton (Mentholid) liefert bei der Esterkondensation mit Natrium, Kalium oder Grignard-Basen nur Ausbeuten von 2 bis 5 % an Acyl-lacton³⁸⁾. Die Ringstabilisierung durch Alkyl-Substitution ist bei ϵ -Lactonen nicht mehr ausreichend. Nach Untersuchungen von R. Huisgen und H. Ott³⁹⁾ findet bei den Lactonen im Gebiet mittlerer Ringe ein Konfigurationswechsel von cis nach trans statt. Die Trans-lactone, etwa vom Nonanolid an, zeigen wieder größere Stabilität, was z. B. aus den Hydrolyse-Konstanten hervorgeht, die in der Größenordnung der Konstanten offenkettiger Trans-ester liegen. Esterkondensationen sollten daher vom Nonanolid aufwärts wieder günstiger verlaufen. Bei Kondensationsversuchen mit Hexadecanolid-(15.1) ließ sich jedoch kein Acyl-Produkt nachweisen⁴⁰⁾. Die makrocyclischen Trans-lactone nehmen bei chemischen Reaktionen im Vergleich zu den γ - und δ -Lactonen offensichtlich eine Sonderstellung ein und sind auch in ihrem chemischen Verhalten wenig vergleichbar mit den homologen offenkettigen Estern (vgl. hierzu das Verhalten bei Friedel-Crafts-Reaktionen⁴¹⁾).

³⁷⁾ G. Bechmann, Diplomarbeit, Universität Bonn, 1956.

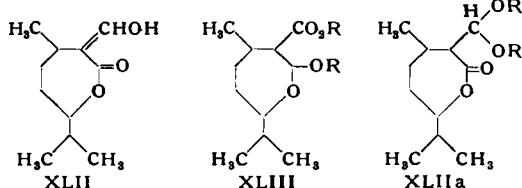
³⁸⁾ H. J. Schulze-Steinen, Diplomarbeit, Universität Bonn, 1959.

³⁹⁾ R. Huisgen u. H. Ott, diese Ztschr. 70, 312 [1958]; ebenda 69, 345 [1957]; Tetrahedron 6, 253 [1959].

⁴⁰⁾ F. Korte u. H. Stiegler, unveröffentlicht.

⁴¹⁾ H. Ott, Dissertation, Universität München, 1958.

Löst man die 2 bis 5 % Acyl-Verbindung XLII enthaltenden Roh-Kondensationsprodukte des Mentholids in Methanol/H⁺, so verschwinden nach einiger Zeit die Enol-Reaktion mit FeCl₃ und



die UV-Absorption der Acyl-Verbindung bei 240 m μ . Dies kann durch Umlagerung zu XLIII oder durch Bildung des Acetals XLIIIa erklärt werden. Definierte Produkte konnten in reiner Form bisher nicht erhalten werden.

5. Umlagerung von α -Acyl- γ - und δ -thiolactonen

Die besten Ausbeuten bei der Esterkondensation von γ - und δ -Thiolactonen erhält man mit Diisopropylamino-magnesiumbromid oder Natriumhydrid als Kondensationsmittel^{8, 14-16}). Im Gegensatz zu den Sauerstoff-Homologen entstehen bei der Umlagerung keine 2-Alkoxy-tetrahydro-Verbindungen, sondern unter Alkohol-Abspaltung sofort die 2-Alkoxy-dihydro-Verbindungen. Die Alkohol-Abspaltung ist durch die starke Beteiligung der freien Elektronenpaare des Schwefels am mesomeren System begünstigt (vgl. auch Kap. E). Man erhält aus α -Acyl- γ -thiolactonen (XLIV) 4,5-Dihydro-thiophen-3-carbonsäureester bzw. -2,3-dicarbonsäureester (XLV, Tabelle 5), aus α -Acyl- δ -thiolactonen (XLVI) 5,6-Dihydro-thiopyran-3-carbonsäureester bzw. -2,3-dicarbonsäureester (XLVII, Tabelle 6). Die entsprechenden Säuren lassen sich durch alkalische Verseifung der Ester herstellen. Im Gegensatz zu den Dihydrofuran-carbonsäuren-(3) sind die Dihydrothiophen-carbonsäuren-(3) schwer decarboxylierbar. Ebenso ist es nicht möglich, unter den üblichen Bedingungen Methanol an die Doppelbindung zu addieren¹⁴.

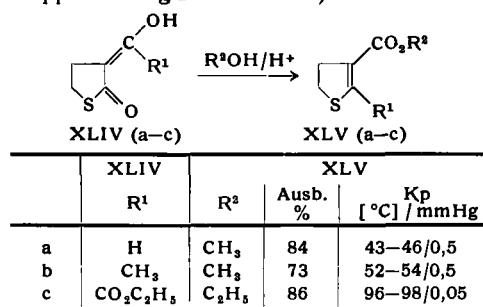


Tabelle 5. Produkte der Umlagerung von α -Acyl- γ -thiolactonen¹⁴)

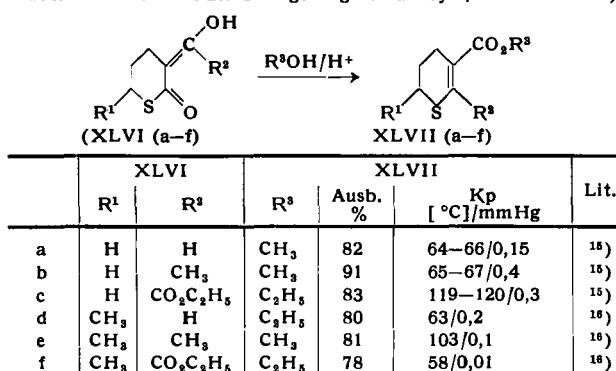
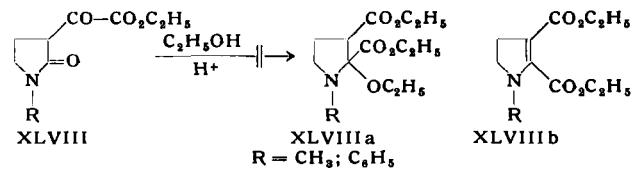


Tabelle 6. Produkte der Umlagerung von α -Acyl- δ -thiolactonen

6. Umlagerung von α -Acyl-lactamen

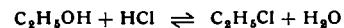
Um bei der Esterkondensation von Lactamen eine N-Acylierung zu vermeiden, setzt man zweckmäßig N-alkylierte oder -arylierte Lactame ein. Auf die Schwierigkeiten bei der Kondensation von Lactamen wurde bereits hingewiesen (Kap. B, 1). Für den Ablauf der Umlagerung von

α -Äthoxalyl-N-methyl- γ -butyrolactam¹¹) in Alkohol/H⁺ ist die Solvolyse der Carbonamid-Bindung notwendig. Durch die Acylierung erfolgt ganz allgemein eine Ringstabilisierung der cyclischen Carbonsäure-Derivate (s. Kap. E). α -Acyl-lactone sind weniger hydrolyse-empfindlich als die unsubstituierten Lactone. Da Lactame schwieriger alkoholisiert werden als Lactone, sind α -Acyl-lactame besonders stabil gegen eine protonen-katalysierte Alkoholyse. So ist selbst nach 180-stündigem Erhitzen in Äthanol + 5 % HCl keine nennenswerte Veränderung der α -Acyl- γ -lactame (XLVIII) zu beobachten. Beim Sieden in absolutem Methanol/H₂SO₄ sinkt zwar die UV-Absorption der Acyl-Verbindung bei 301 m μ um 50-60 %, aber Pyrrolidin-carbon-

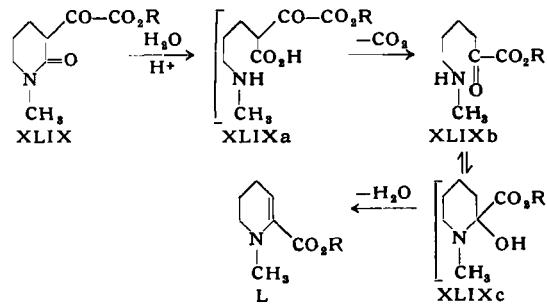


säureester (XLVIIIa) oder Pyrrolin-Derivate XLVIIIb konnten nicht isoliert werden¹¹). Durch die Acylierung mit einem stark elektronegativen Acyl-Rest, wie z. B. dem Nicotinyl-Rest (XLVIIId), wird die Amid- $\text{CO}-$ Bindung in γ -Lactamen gelockert. Daher gelingt die Aufspaltung der α -Nicotinyl- γ -lactame in konz. HCl im Bombenrohr unter gleichzeitiger Decarboxylierung. Die ringoffene Verbindung läßt sich zum Pyrrolidin cyclisieren (s. Kap. C, 10). Wie bei den entsprechenden Lactonen sind auch die δ -Lactame im Vergleich zu den γ -Lactamen leichter solvatisch zu öffnen. So läßt sich α -Äthoxalyl-N-methyl-piperidon-(2) (XLIX) in siedendem abs. Äthanol/14 % HCl umlagern⁴²); unter Decarboxylierung entsteht 2-Carbäthoxy-N-methyl-tetrahydropyridin (L)^{42, 43}.

Bei der Umlagerung zu L wird ein Mol CO₂ abgespalten. Zur Deutung des Reaktionsverlaufes muß angenommen werden, daß infolge der hohen HCl-Konzentration im Reaktionsmedium durch das Gleichgewicht



Wasser vorhanden ist und der Lactam-Ring z. T. hydrolytisch geöffnet wird. Dabei entsteht eine β -Ketosäure (XLIXa), die, ähnlich instabil wie Oxaleinsäure, unter Bildung des Aminoketons (XLIXb) bzw. des Halbaminols (XLIXc) decarboxyliert. Das letztere stabilisiert sich unter Wasser-Abspaltung zum Tetrahydro-pyridin-carbonsäureester L.



Über ähnliche Decarboxylierungen unter veresternden Bedingungen ist von uns schon früher berichtet worden⁵) (s. auch Kap. C, 1 und 10). Weitere Umlagerungen von α -Acyl-lactamen in siedender Salzsäure werden im Kapitel C, 10 beschrieben.

7. Umlagerung von 4-Acyl-oxazolin-5-onen

Als eine originelle Variante der α -Acyl-lacton-Umlagerung läßt sich das von J. W. Cornforth benutzte Verfahren zur Synthese von Oxazolcarbonsäuren ansehen^{44, 45}). Beim Erhitzen der Natriumsalze von 4-Hydroxyalkylden-

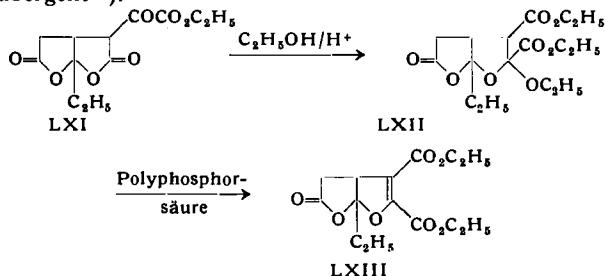
⁴²⁾ H. H. Schulze, Dissertation, Universität Bonn, 1958.

⁴³⁾ F. Korte u. H. Mäder, unveröffentlicht.

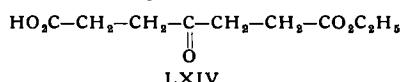
⁴⁴⁾ J. W. Cornforth u. H. T. Huang, J. chem. Soc. [London] 1948, 1960.

⁴⁵⁾ J. W. Cornforth, in R. C. Elderfield: Heterocyclic Compounds, Bd. 5, S. 317, 334. Wiley & Sons, New York 1957.

Esterkondensationen mit diesen empfindlichen Lactonen verlaufen nicht einheitlich. Die besten Ausbeuten erhält man mit NaH als Kondensationsmittel, wobei die Monoacyl-lactone gebildet werden (z. B. LXI)⁵³). Die Umlagerung von LXI in Äthanol/H⁺ führt zu einem Tetrahydrofuran-ester-lacton LXII, das durch Destillation mit Polyphosphorsäure in das Dihydrofuran-Derivat LXIII übergeht⁵³).



Bei der Kondensation des Spiro-lactons LXb mit Äthylformiat und Natrium entsteht zu ca. 80% durch alkoholische Öffnung des Lactons der γ -Keto-pimelinsäure-halbester LXIV und nur eine geringe Menge α -Acyl-lacton, das schwierig von den Nebenprodukten abzutrennen ist⁵³).



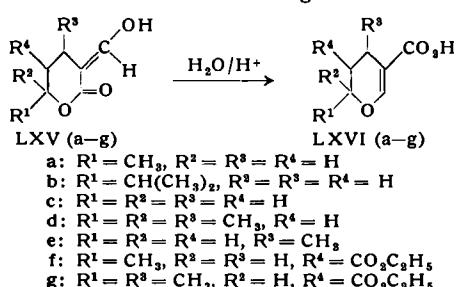
10. Umlagerung in wässrigen Mineralsäuren

a) α -Acyl-lactone

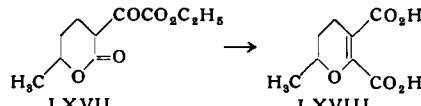
Die α -Acyl-lacton-Umlagerung verläuft grundsätzlich auch in Wasser/H⁺. Bei der Umlagerung von Acyl-lactonen sowohl in abs. Alkoholen/H⁺ als auch in Wasser/H⁺ wird der Lactonring solvolytisch geöffnet; im ersten Falle resultiert eine Umesterung der Lactoncarboxyl-Gruppe, im letzten bildet sich die heterocyclische Carbonsäure-(3). Diese kristallisiert aus, so daß sich das Gleichgewicht zum Umlagerungsprodukt hin verschiebt. Spaltet die offene Zwischenform oder die Carbonsäure leicht CO₂ ab, so erhält man je nach Säurekonzentration verschiedene Decarboxylierungsprodukte.

Die Umlagerungsreaktion läßt sich meist sehr einfach ausführen. Werden α -Hydroxymethylen- δ -lactone (LXVa-g) in konz. Salzsäure bei 25 °C gelöst, so fallen nach einiger Zeit die entsprechenden Dihydropyran-carbonsäuren-(3) (LXVIa-g) in Ausbeuten von 80 bis 90% als farblose Kristalle aus.

Bei den α -Hydroxymethylen- γ -carbäthoxy- δ -lactonen LXVf und g bleibt die Estergruppe unverseift, und es lassen sich die Halbester LXVI f und g isolieren.

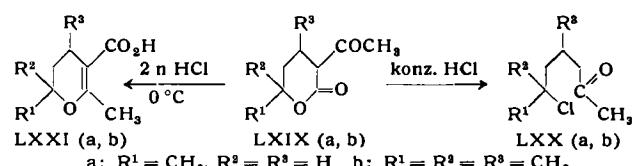


α -AthoxalyI- δ -capro-lacton (LXVII) liefert bei der Umlagerung in konz. Salzsäure die 6-Methyl- Δ ^{2,3}-dihydropyran-dicarbonsäure-(2,3) (LXVIII) oder deren Halbester⁵).

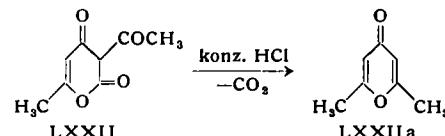


⁵³ F. Korte u. H. Efferoth, unveröffentlicht.

α -Acetyl- δ -lactone (LXIX a, b) werden beim Auflösen in konz. Salzsäure schon bei Raumtemperatur decarboxyliert, und es lassen sich δ -Chlorketone (LXXa, b) isolieren. In verdünnter Salzsäure und unter Eiskühlung gelingt jedoch auch die Umlagerung zu den Carbonsäuren LXXIa, b.

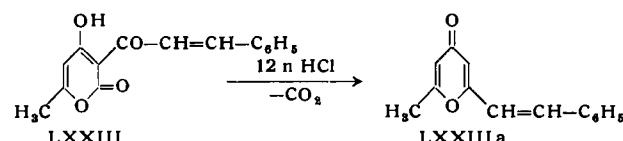


Die seit langem bekannte Umlagerung der Dehydrazetsäure (LXXII) in konz. Salzsäure, die zu 2,6-Dimethyl- γ -pyron⁵⁴) (LXXIIa) führt, ist ebenfalls eine Acyl-lacton-Umlagerung in H₂O/H⁺.

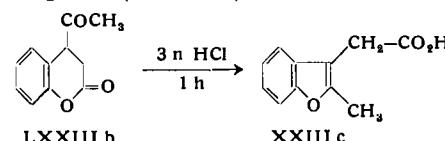


Die gleiche Umlagerung findet auch in Äthanol/H⁺ statt. Der Reaktionsablauf wird in Kap. G. erläutert.

Ein Beispiel für die Umlagerung von Lactonen mit speziellen Acyl-Gruppen ist die von Wiley gefundene Reaktion des 3-Cinnamoyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrons (LXXIII) zum γ -Pyron-Derivat LXXIIIa⁵⁵).

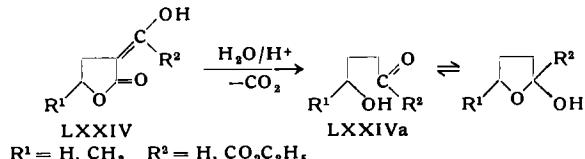


Die Umlagerung eines β -Acyl- δ -lactons beschreibt A. Lawson^{55a}). Wird 4-Acetyl-3,4-dihydro-cumarin (LXXIIIb) in 3 n Salzsäure 1 h erhitzt, so bildet sich 2-Methyl-benzofuran-3-essigsäure (LXXIII c).

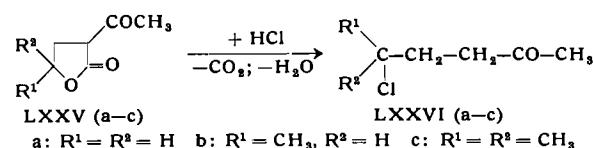


Wegen der schwierigen Darstellung von β -Acyl-lactonen liegen weitere Umlagerungsbeispiele bisher noch nicht vor.

Bei der Umlagerung von α -Hydroxyalkylen- γ -lactonen (LXXIV) entstehen nur geringe Mengen Dihydrofuran-carbonsäuren-(3), da diese in wässrigen Mineralsäuren sehr leicht decarboxyliert werden. Man erhält daher γ -Hydroxy-ketone LXXIVa, die als 2,4-Dinitrophenylhydrazone identifiziert werden können^{5, 22}). α -Acetyl- γ -



lactone (LXXIVa-c) werden bei Raumtemperatur in konz. Salzsäure decarboxyliert⁵), wobei in guten Ausbeuten γ -Chlorketone (LXXIVa-c) entstehen.

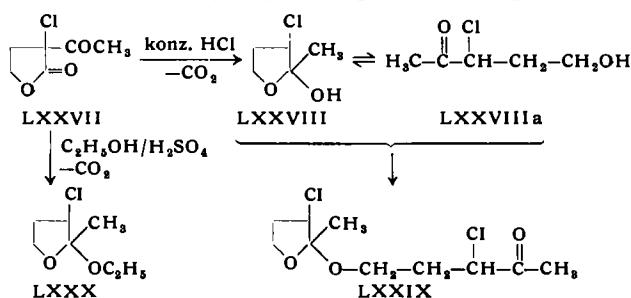


⁵⁴ N. Collie, J. chem. Soc. [London] 1891, 617.

⁵⁵ R. H. Wiley u. H. G. Ellert, J. Amer. chem. Soc. 77, 5102 [1955].

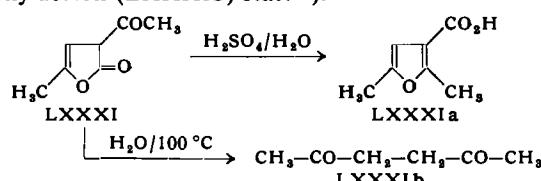
^{55a} A. Lawson, J. chem. Soc. [London] 1957, 144.

Auch α -substituierte α -Acyl-lactone lassen sich in wäßrigen Säuren umlagern. Durch Erhitzen von α -Chlor- α -acetyl-butyrolacton (LXXVII) mit konz. HCl entsteht unter CO_2 -Abspaltung ein Halbketal LXXVIII, das mit dem ringoffenen Chlor-ketolkohol LXXVIIa im Gleichgewicht steht⁵⁶). I. R. Stevens⁵⁷) konnte zeigen, daß das Halbketal LXXVIII teilweise mit dem Alkohol LXXVIIa zum Ketal LXXIX kondensiert. Eine Patent-

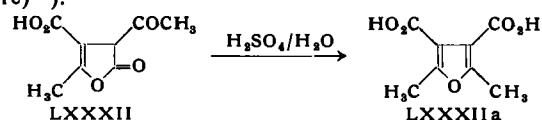


schrift von M. Klingenfuss⁵⁸) schützt eine „Verseifung“ der Verbindung LXXVII durch Erwärmen in Äthanol/ H_2SO_4 auf 50 °C unter Ausbildung des Ketals LXXX. Die Bildung der 2-Alkoxy-tetrahydrofurane steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Umlagerung anderer α -Acyl- γ -lactone (s. Kap. C, 2).

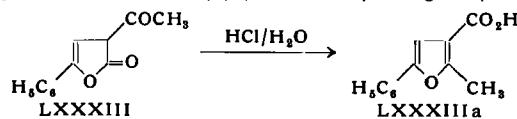
Furan-carbonsäuren-(3) decarboxylieren weniger leicht als Dihydrofuran-carbonsäuren-(3). β - γ -ungesättigte α -Acyl-lactone lassen sich daher in wäßrigen Säuren leicht in Furan-carbonsäuren überführen. So entsteht z. B. aus dem α -Acetyl-angelica-lacton (LXXXI) in glatter Reaktion Pyrotritarsäure (LXXXIa). Unter energischen Bedingungen findet jedoch auch hier Decarboxylierung zu Acetonylacetan (LXXXIb) statt⁵⁹).



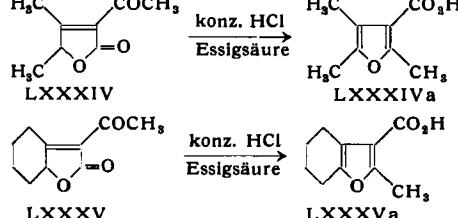
Aus der Iso-carbo-pyrotritarsäure (LXXXII) bildet sich eine Furandicarbonsäure LXXXIIa (Carbopyrotritarsäure)⁶⁰).



Eine ähnliche Reaktion ist am 3-Acetyl-5-phenyl- $\Delta^{4,5}$ -dihydrofuranon-(2) (LXXXIII) beschrieben worden, das zur 2-Methyl-5-phenyl-furan-carbonsäure-(3) (LXXXIIIa) umlagert⁶¹).



Auch α , β -ungesättigte α -Acyl-lactone lagern in Ausbeuten über 90% zu Furan-carbonsäuren-(3) um, wie die Beispiele LXXXIV-LXXXIVa und LXXXV-LXXXVa zeigen⁶²).



⁵⁶) E. R. Buchmann, ebenda 58, 1803 [1936].

⁵⁷) I. R. Stevens, ebenda 62, 1045 [1940].

⁵⁸) M. Klingenfuss, U.S.P. 2123653; B.P. 496801.

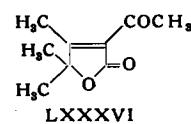
⁵⁹) L. Knorr, Liebigs Ann. Chem. 303, 135 [1898].

⁶⁰) L. Knorr, ebenda 303, 141 [1898].

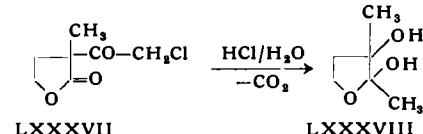
⁶¹) W. Borsche u. A. Fels, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1811 [1906].

⁶²) R. N. Lacey, J. chem. Soc. [London] 1954, 822.

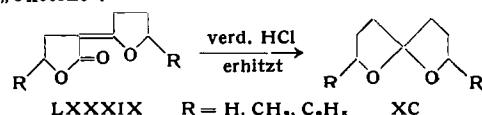
Dabei verschiebt sich die Doppelbindung in β , γ -Stellung. Ist in dem α -Acyl-lacton die γ -Stellung durch eine tertiäre Gruppierung blockiert, wie z. B. beim 2,2,3-Trimethyl-4-acetyl- $\Delta^{3,4}$ -dihydrofuranon-(5) (LXXXVI), so kann keine Furan-carbonsäure entstehen⁶³).



Einen besonderen Reaktionsmechanismus erfordert die Bildung des Dihydroxy-furans LXXXVIII aus dem α -Chloracetyl- α -methyl- γ -butyrolacton LXXXVII⁶⁴) (s. Kap. E). Grundsätzlich liegt aber auch hier eine Acyl-lacton-Umlagerung vor.



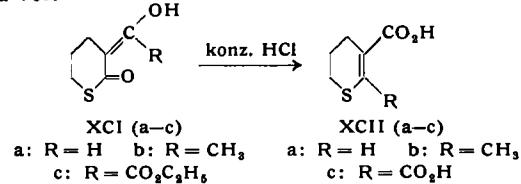
Eine interessante Reaktion der „Dibuto-lactone“ (α -(Tetrahydrofurylidien-(2))- γ -hydroxy-buttersäure-lactone, LXXXIX) ist von R. Fittig bereits im Jahre 1892 mitgeteilt worden⁶⁴). Beim Erhitzen in verdünnter HCl entstehen unter Decarboxylierung Spiroverbindungen vom Typ XC. Fittig nannte diese Verbindungs-klasse „Oxetone“.



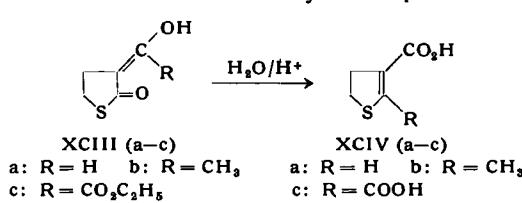
Dibuto-lacton kann man als ein in der Enolform stabilisiertes α -Acyl-lacton auffassen. Auch die Bildung der Oxetone ist also eine Acyl-lacton-Umlagerung.

b) α -Acyl-thiolactone

Durch Einwirkung von konz. HCl auf α -Hydroxyalkyli-den- δ -thiolactone XCI entstehen Dihydro-thiopyran-carbonsäuren XCII, die durch diese einfache Reaktion besonders leicht zugänglich werden⁶⁵). Beim α -Acetyl- δ -thiolacton läuft die Umlagerung in wenigen Minuten ab. Die Dicarbonsäure XCIIc liegt im Reaktionsgemisch als Anhydrid vor.



Von den α -Acyl- γ -thiolactonen lagert nur die α -Äthoxyl-Verbindung XCIIIc in guter Ausbeute um. Bei den α -Hydroxymethylen- und α -Acetyl-thiolactonen XCIIIa und b wird die Ausbeute an Dihydro-thiophen-carbonsäuren XCIV-a-b vermindert.



ren durch rückläufige Esterkondensation (Ketonspaltung) und teilweise Decarboxylierung (Säurespaltung) vermindert. XCIVa-b lassen sich günstiger durch Umlagerung in Alkohol/H⁺ und anschließende Verseifung der Ester herstellen.

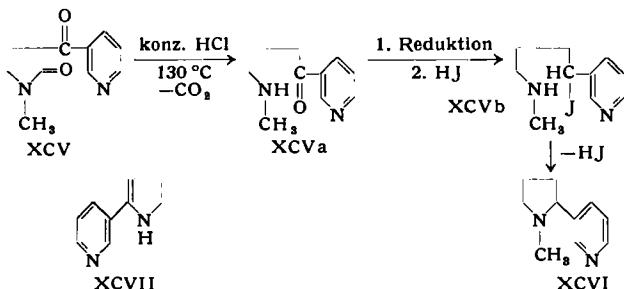
⁶³) K. R. Huffman u. D. S. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. 80, 6341 [1958].

⁶⁴) R. Fittig u. K. T. Ström, Liebigs Ann. Chem. 267, 194 [1892].

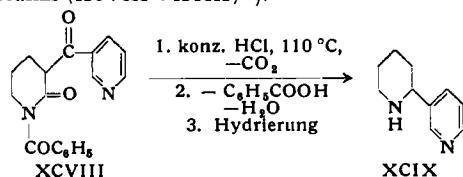
⁶⁵) F. Korte u. K. H. Büchel, Chem. Ber. 92, im Druck.

c) α -Acyl-lactame

Die hydrolytische Ringöffnung von α -Acyl-lactamen lässt sich durch Erhitzen mit konz. HCl im Bombenrohr auf 130 °C oder durch Kochen unter Rückfluß erreichen. Dabei findet Decarboxylierung statt. Verschiedene Beispiele wurden in der Literatur beschrieben⁶⁶⁾. E. Späth und H. Bretschneider haben diese Methode bei der Nicotin-Synthese angewendet⁶⁷⁾. Allerdings erreicht man die Recyclisierung zum Heterocyclus unter den Umlagerungsbedingungen nicht immer. Diese kann durch einen Umweg erzwungen werden: N-Methyl-pyrrolidon wird mit Nicotinsäure-ester zum α -Acyl-lactam XCV kondensiert und mit HCl im Bombenrohr zu XCVa hydrolysiert. Die Carbonyl-Gruppe wird reduziert und der entstandene Alkohol in das Alkyljodid XCVb übergeführt, das durch HJ-Abspaltung zum D,L-Nicotin (XCVI) cyclisiert.

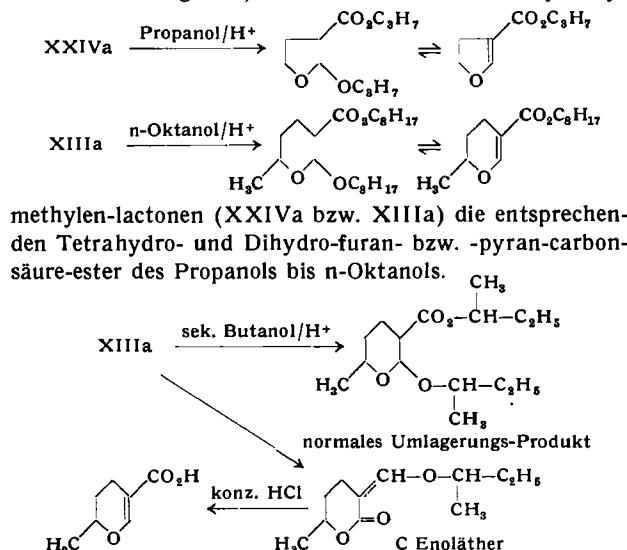


Ähnlich verläuft die Synthese des Myosmins (XCVII)⁶⁷⁾. Hierbei findet schon beim Erhitzen von α -Nicotinyl-N-benzoyl-pyrrolidon-(2) in konz. HCl Ringöffnung, Entbenzoylierung und Recyclisierung statt, so daß der Umweg über das Jodid überflüssig wird. Auch α -Acyl-piperidone lassen sich in siedender konz. HCl öffnen. Dabei läuft gleichzeitig die Umlagerung zum Tetrahydro-pyridin ab, eine Reaktion, die ebenfalls dem Schema der Acyl-lacton-Umlagerung unter CO_2 - und H_2O -Abspaltung entspricht. Der Tetrahydro-pyridin-Ring läßt sich leicht zum Piperidin hydrieren. Ein Beispiel für diesen Umlagerungstyp ist die Synthese des D,L-Anabasins (XCVIII \rightarrow XCIX)⁶⁸⁾.



11. Umlagerung in höheren Alkoholen

α -Acyl-lactone lassen sich grundsätzlich auch in höheren Alkoholen umlagern⁶⁹⁾. Dabei entstehen aus α -Hydroxy-



⁶⁶⁾ C. Ruzicka, Helv. chim. Acta 4, 486 [1921].

⁶⁷⁾ E. Späth u. L. Mamoli, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 757 [1936].

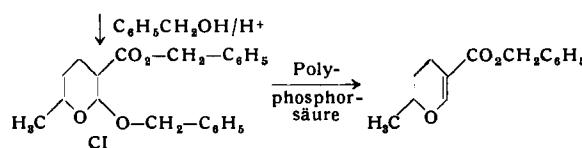
⁶⁸⁾ E. Späth u. L. Mamoli, ebenda 69, 1082 [1936].

⁶⁹⁾ F. Korte u. H. Dürbeck, unveröffentlicht.

Bei der Umlagerung in sek. Butanol bildet sich neben den normalen Umlagerungsprodukten teilweise der Enoläther C, der in konz. HCl zur Dihydropyran-carbonsäure-(3) umlagert.

Die Umlagerung in Benzylalkohol führt zu 2-Benzylxyloxy-tetrahydropyran-carbonsäure-(3)-benzylestern CI⁶⁹⁾.

XIIIa



D. Enol-Gehalte der α -Acyl-lactone

Über den Enolisierungsgrad von Acyl-lactonen wurde kürzlich berichtet^{70, 71)}. Die Ursache für die großen Unterschiede im Enolgehalt einzelner Acyl-lactone ist auf sterische Effekte zurückzuführen und ist nicht allein bedingt durch Verzweigung der Substituenten in α -Stellung⁷¹⁾ oder der Alkoholkomponente⁷²⁾. Eine Beziehung zwischen Enolisierungstendenz und Ablauf der Umlagerung konnte nicht festgestellt werden.

E. Optische Messungen an α -Acyl-lactonen, -thiolactonen und -lactamen und deren Umlagerungsprodukten

a) UV-Spektren

Neben der Enol-Reaktion mit FeCl_3 hat sich zum Nachweis und vor allem zur quantitativen Bestimmung von α -Acyl-cyclo-carbonsäure-derivaten die Messung der UV-Absorption bewährt. Die UV-Spektren aller von uns synthetisierten α -Acyl-Verbindungen sind in den Originalarbeiten angegeben²⁾. Durch die Mesomerie-Erhöhung bei Einführung der Acyl-Reste in die Lactone, Thiolactone und Lactame erfolgt eine Rot-Verschiebung der Hauptmaxima im UV-Bereich⁷³⁾. Sie beträgt für den Formylrest 30 bis 40 $\mu\mu$, für den Acetylrest ca. 50 bis 60 $\mu\mu$ und für den Äthoxalylrest ca. 65 bis 75 $\mu\mu$. Tabelle 10 gibt einige Beispiele.

Verbindung	R	λ_{max} ($\text{m}\mu$)	$\log \epsilon$
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$		212	1,78
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}$	a H	252	3,99
	b CH_3	266	3,97
	c $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	284	3,91
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$		206	3,75
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$		282	3,98
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$		237	3,61
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}$	a H	275	4,00
	b CH_3	299	3,90
	c $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	312	3,79

Tabelle 10. Lage des UV-Absorptionsmaximums und Extinktionskoeffizient einiger α -Acyl- δ -cyclo-carbonsäure-Derivate (in CH_3OH)

⁷⁰⁾ F. Arndt, H. Scholz u. E. Frobel, Liebigs Ann. Chem. 521, 111 [1935].

⁷¹⁾ J. B. Conant u. A. F. Thompson Jr., J. Amer. chem. Soc. 54, 4039 [1932].

⁷²⁾ F. Korte u. F. Wüsten, unveröffentlicht.

⁷³⁾ Neben den Hauptmaxima für das gesamte mesomere System liegen bei den Äthoxalyl- und Acetyl-Derivaten noch kleinere Nebenmaxima im kürzerwelligen Gebiet (205–210 $\mu\mu$) vor.

Auch für die quantitative Bestimmung der Dihydro-pyran oder Dihydrofuran, die bei der Umlagerung im Gleichgewicht mit den Tetrahydro-Verbindungen entstehen, benutzt man vorteilhaft die UV-Absorption. Tabelle 11 bringt einige Beispiele für die Absorptionslage der Dihydro-pyran-carbonsäure-ester und der S- und N-Homologen.

Verbindung	R	λ_{max} (m μ)	$\log \epsilon$
	a	240	4,13
	b	248	4,10
	c	245	3,93
		273	3,50
	a	281	4,15
	b	281	4,21
	c	289	4,05

Tabelle 11. Lage des UV-Absorptionsmaximums und Extinktionskoeffizient einiger $\Delta^{4,5}$ -Dihydro-pyran-carbonsäure-(3)-ester und entsprechender Thiopyran- und Pyridin-Derivate

Die Rotverschiebung der Maxima der Dihydro-thiopyran-carbonsäureester wird durch eine stärkere Beteiligung der freien Elektronenpaare des Schwefels gegenüber denen des Sauerstoffs oder Stickstoffs am mesomeren System erklärt^{14, 15}). Die größere Ringstabilität der α -Acyl-lactone im Vergleich zu den unsubstituierten Lactonen lässt sich durch kinetische Messungen zeigen. Während z. B. die Bande des unsubstituierten δ -Thiolactons bei 237 m μ in Methanol/NaOH bei Raumtemperatur innerhalb 1 min infolge der Ringöffnung verschwindet, ist beim α -Acyl- δ -thiolacton unter diesen Bedingungen noch nach 7 Stunden etwa $1/3$ des Acyl-lactons vorhanden (s. hierzu^{14, 15}).

b) IR-Spektren

Charakteristisch für die IR-Spektren wenig enolisierte α -Acyl-lactone sind 2 verschiedene C=O-Banden (Lacton- bzw. Acyl-carbonyl-Gruppe) sowie eine C=C-Doppelbindungsbande um 1650 cm $^{-1}$, die auf den Enol-Anteil zurückzuführen ist. Einige Beispiele gibt Tabelle 12.

Verbindung	C=O (Lacton) cm $^{-1}$	C=O (Acyl) cm $^{-1}$	C=C (Enol) cm $^{-1}$	Bemerkungen
α -Acetyl- γ -butyrolacton	1766	1720	1650	Film
α -Acetyl- γ - γ -dimethyl- γ -butyrolacton	1763	1720	1650	Film
α -Äthoxalyl- γ -butyrolacton	1750	1710*)	1650	in CCl ₄

Tabelle 12. IR-Absorptionsmaxima einiger α -Acyl- γ -lactone
*) CO-Frequenz der CO₂C₆H₅-Gruppe

Bei α -Acyl-Verbindungen mit hohem Enol-Gehalt verschwindet die Bande der Acyl-C=O-Gruppe, während sich die Absorptionslage der Lacton-carbonyl-Gruppe zu kleineren Frequenzen verschiebt, wie dies stets bei α - β -unge-sättigten Estern und Lactonen zu beobachten ist. Über die Frequenzlage endocyclisch ungesättigter Lactone haben wir kürzlich berichtet²⁴). Die Enol-OH-Bande ist infolge der Chelat-Bildung ebenfalls verschoben und fällt z. T. mit den CH₂-Valenzschwingungen zusammen (Tabelle 13).

Verbindung	O-H (Enol) cm $^{-1}$	C=O (Lacton) cm $^{-1}$	C=C cm $^{-1}$
α -Hydroxymethylen- δ -caprolacton	2750	1680	1615
α -Hydroxymethylen- β -methyl- δ -caprolacton	2750	1665	1615

Tabelle 13. IR-Absorptionsmaxima stark enolisierte α -Acyl- δ -lactone (in KBr)

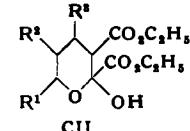
²⁴) F. Korte, K. H. Büchel u. K. Göhring, diese Ztschr. 71, 523 [1959].

Im Vergleich zu den γ - und δ -Lactonen (1774 bzw. 1735 cm $^{-1}$) verschieben sich die Carbonyl-Banden der γ - und δ -Thiolactone um 70 cm $^{-1}$ nach kleineren Frequenzen (1705 bzw. 1665 cm $^{-1}$), die bei den α -Äthoxalyl-thiolactonen um weitere 30 cm $^{-1}$ niedriger liegen (Tabelle 14).

Verbindung	C=O (CO ₂ C ₆ H ₅ -Gruppe) cm $^{-1}$	C=O (Lacton) cm $^{-1}$	C=C (Enol) cm $^{-1}$
γ -Thio-butyrolacton		1705	
δ -Thio-valerolacton		1665	
α -Äthoxalyl- γ -thio-butyrolacton		1725	1682
α -Äthoxalyl- δ -thio-valerolacton		1730	1638
			1590

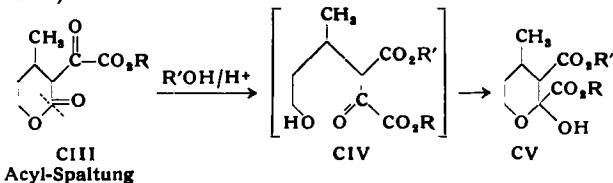
Tabelle 14. IR-Absorptionsmaxima von Thiolactonen und α -Äthoxalyl-thiolactonen (Film)

Die 2-Hydroxypyran (CIV) zeigen im IR sowohl in KBr als auch in CHCl₃-Lösung eine scharfe OH-Bande bei 3425 bzw. 3460 cm $^{-1}$. Auch in festem Zustand tritt also keine OH-Assoziation ein, was auf eine sterische Hinderung der OH-Gruppe hinweist. Daher findet bei der Umlagerung von primären und sekundären α -Äthoxalyl- δ -lactonen auch keine Ketalisierung der 2-Hydroxypyran CIV statt.

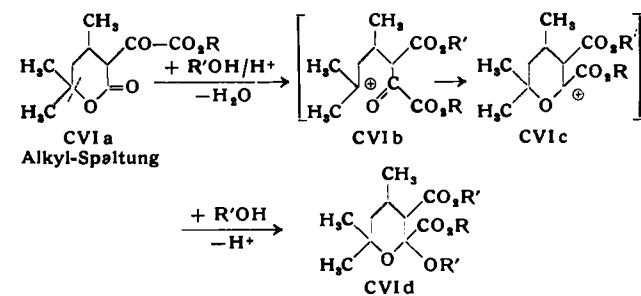


F. Ringöffnungsmechanismus der α -Acyl- δ -lactone

Bei der Umlagerung von primären und sekundären α -Äthoxalyl- δ -caprolactonen (CIII) in abs. Alkohol/HCl werden das 2-Hydroxy-tetrahydropyran-Derivat (CV) gebildet, während das tertiäre α -Äthoxalyl- β -dimethyl- δ -caprolacton (CVIa) ein 2-Methoxy-tetrahydropyran-Derivat CVId ergibt (s. Kap. C, 1, insbesondere Tabelle 2). Dieser unterschiedliche Reaktionsverlauf lässt sich durch die verschiedenen Alkoholyse-Mechanismen der Lactone erklären³⁰).



Primäre und sekundäre α -Acyl-lactone öffnen sich unter Spaltung der Acyl-O-Bindung, tertiäre Lactone dagegen unter Spaltung der Alkyl-O-Bindung. Das nach der Alkyl-Spaltung gebildete stark elektrophile Carbenium-Ion



CVIc kann sich mit Alkohol zum 2-Alkoxy-tetrahydropyran (CVId) stabilisieren. Nach dem Mechanismus der Acyl-Spaltung bildet sich aus CIII ein 2-Hydroxy-Produkt CV, das infolge sterischer Hinderung (IR-Spektren, Kalotten-Modell) durch die sperrige Anordnung der benachbarten Carboäthoxy-Gruppen nicht zu einem 2-Methoxy-Produkt ketalisieren kann³⁰).

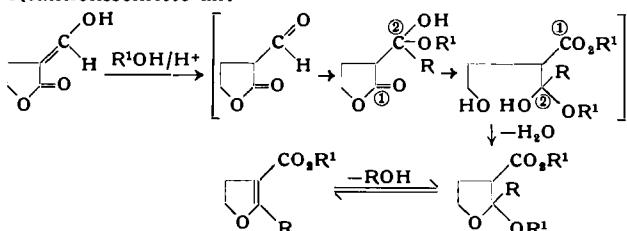
Bei dem eben gebauten Tetrahydrofuran-Ring ist eine 2-Hydroxy-Gruppe nicht mehr sterisch gehindert. Daher entstehen bei der Umlagerung der Äthoxalyl- γ -lactone nur 2-Methoxy-tetrahydrofurane. Auf den Öffnungsmechanismus kann hier aus den Umlagerungsprodukten nicht mehr geschlossen werden.

G. Umlagerungsmechanismus

Ein einheitlicher Reaktionsmechanismus läßt sich experimentell nicht begründen und ist bei den vielen möglichen Gleichgewichten auch nicht zu erwarten. Beispiele möglicher Umlagerungsmechanismen sind nachstehend zusammengestellt.

a) In Alkohol/H⁺

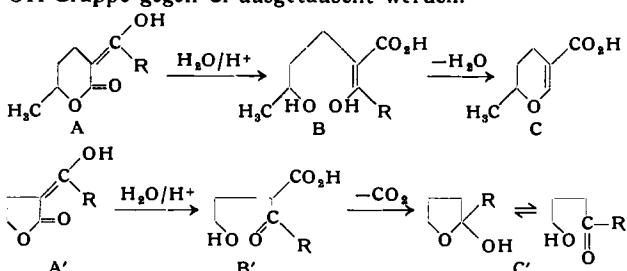
Löst man α -Hydroxymethylen- γ -lactone in Methanol, so sinkt die Absorption des Acyl-lactons bei 240 m μ auf einen Gleichgewichtswert. Diese Erscheinung kann durch Halbacetal-Bildung gedeutet werden. *Wislicenus* bestimmte die zeitliche Abnahme des Enol-Gehaltes von Formyl-phenyl-essigester durch Titration nach *K. H. Meyer* und isolierte das gebildete Halbacetal⁷⁵). Wir nehmen daher folgende Reaktionsschritte an:



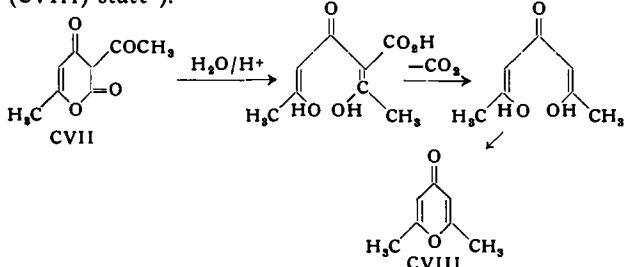
Ob die Halbacetal- bzw. Halbketal-Bildung vor oder nach der Umesterung des Lactons stattfindet, kann nicht entschieden werden. Wahrscheinlicher ist die Einleitung der Umlagerung durch Ausbildung des Halbacetals, da hierdurch die Resonanzstabilisierung des Acyl-lacton-Ringes aufgehoben und seine Alkoholyse erleichtert wird.

b) In H₂O/H⁺

Der Lacton-Ring A wird in wäßrigen Säuren hydrolytisch geöffnet. Dabei entsteht eine β -Keto- γ - bzw. - δ -hydroxysäure B, die sich entweder zur heterocyclischen Carbonsäure C stabilisiert oder zu Ketoalkoholen C' decarboxyliert. Bei hohen HCl-Konzentrationen kann die OH-Gruppe gegen Cl ausgetauscht werden.



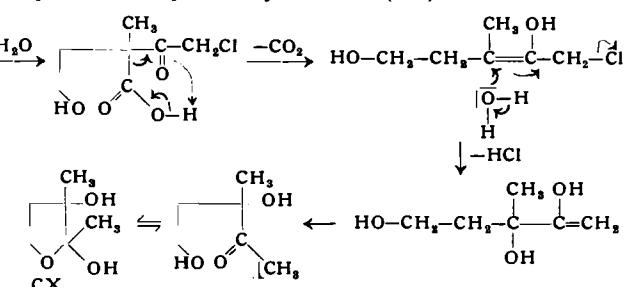
Bei der Dehydracetsäure CVII findet nach der Decarboxylierung eine Stabilisierung zum γ -Pyron-Ring (CVIII) statt⁵.



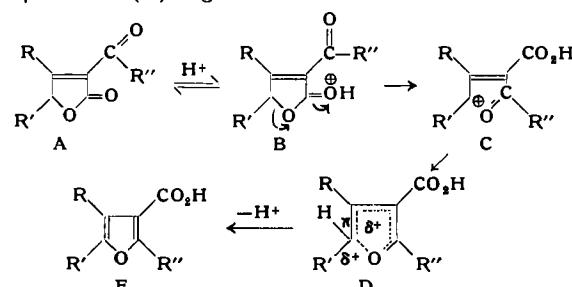
⁷⁵) *W. Wislicenus*, Liebigs Ann. Chem. 413, 222 [1917]; 291, 164 [1896].

c) Spezielle Mechanismen

Ein spezieller Reaktionsverlauf liegt bei der Umlagerung des α -Chloracetyl- α -methyl- γ -butyrolactons (CIX) vor. Auch hier wird der Lactonring zunächst hydrolytisch geöffnet. Für den weiteren Ablauf der Reaktion schlagen *K. R. Huffman* und *P. S. Tarbell*⁴⁹) eine Allyl-Verschiebung als Mechanismus vor, den auch *Stevens* und *Lenk*⁷⁶) für einen ähnlichen Fall der Hydrolyse eines α -Halogenketons formuliert haben. Dadurch wird die Bildung des 2,3-Dihydroxy-2,3-dimethyl-tetrahydrofuran (CX) erklärt.

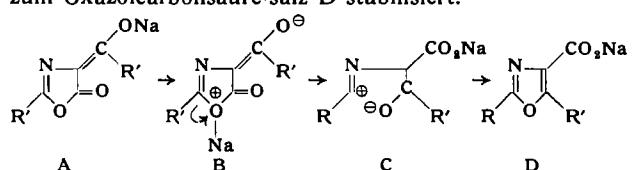


*R. N. Lacey*¹⁹) schlägt für die Umlagerung α,β -ungesättigter γ -Lactone (A) folgenden Mechanismus vor:



Durch Addition des Protons an die Lactongruppe (B) bildet sich nach einer Art *Saytzeff*-Eliminierung ein Onium-Ion C, das sich nach Abspaltung des Protons von C₅ über den Komplex D zur Furancarbonsäure E stabilisiert. Dieser Mechanismus erscheint uns bei Umlagerungen in wasserfreiem Medium, z. B. mit BF_3 -Ätheraten, diskutabel. Für die von *Lacey* in konz. HCl/Essigsäure vorgenommenen Umlagerungen ist jedoch die unter b) formulierte Hydrolyse des Acyl-lactons wahrscheinlicher.

Die Umlagerung der Hydroxalkylen-oxazolone A, die nach *Cornforth* durch Erhitzen der Na-Salze auf 200–300 °C geschieht, kann man sich über eine Oxonium-Struktur B verlaufend vorstellen. Der thermischen Dissoziation des Enol-salzes folgt die Ausbildung des Oxonium-salzes B, das sich unter Alkyl-Spaltung zu einem Zwitterion C öffnet und zum Oxazolcarbonsäure-salz D stabilisiert.



H. Grenzen der Umlagerung in Bezug auf Ringgröße und funktionelle Gruppen

a) Ringgröße

Die präparative Anwendung der Umlagerung zur Herstellung makrocyclischer Äthei wird durch die Schwierigkeiten bei der Herstellung makrocyclischer Acyl-lactone verhindert. Auch β -Propiolacton geht keine Esterkondensation ein, so daß sich die Umlagerung bis jetzt auf die Synthese von Fünf- und Sechsring-Heterocyclen beschränkt.

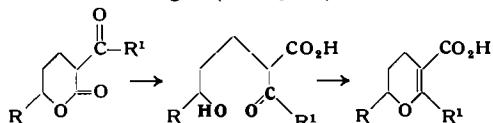
b) Funktionelle Gruppen

Bei der Umlagerung fünf- und sechsgliedriger α -Acyl-lactone (-thiolactone und -lactame) sind für den Ring-

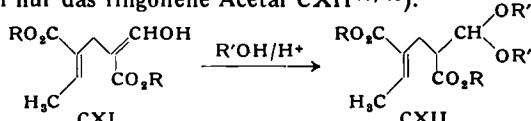
⁷⁶) *C. L. Stevens* u. *C. T. Lenk*, J. org. Chemistry 19, 538 [1954].

schluß zum Heterocyclus folgende funktionelle Gruppen notwendig:

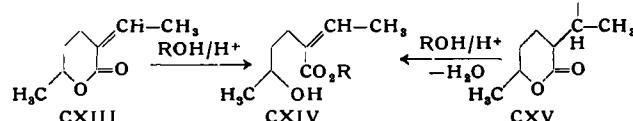
1. Eine alkoholische oder enolische OH-Gruppe in γ -bzw. δ -Stellung.
2. Eine Carbonyl-Gruppe, die durch eine α -ständige Carboxyl-Gruppe aktiviert ist. Bei Umlagerungen in Alkohol/H⁺ kann diese Carbonyl-Gruppe auch in der Acetal- bzw. Ketalform vorliegen (s. Kap. G).



Fehlt eine dieser Gruppen oder ist sie durch eine andere aktive Gruppe ersetzt, so findet kein Ringschluß statt. Ersetzt man z. B. die OH-Gruppe durch eine aktivierte Doppelbindung (CXI), so erhält man bei Umlagerungsversuchen nur das ringoffene Acetal CXII^{77, 78}.



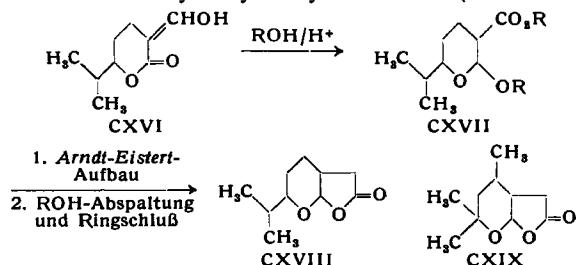
Wird die Carbonyl-Gruppe durch eine aktivierte Doppelbindung ersetzt (CXIII), so wird nur das Lacton umgeestert, und es entsteht die ringoffene Äthyliden-Verbindung CXIV.



Ebenso erhält man beim Ersatz der Carbonyl-Gruppe durch eine OH-Gruppe (CXV) bei Umlagerungsversuchen nur den ringoffenen Hydroxyester CXIV⁷⁷.

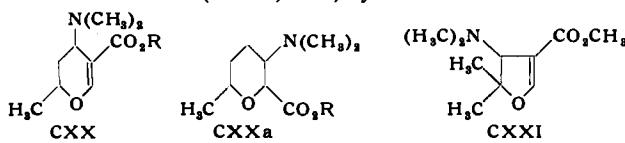
I. Anwendung der α -Acyl-lacton-Umlagerung zu speziellen Synthesen

Bei Untersuchungen über die Konstitution des Gentio-pikrins wurden für das Grundgerüst die Halbacetal-lactone CXVIII⁸¹ und CXIX⁷⁹ diskutiert. Die Synthese des Tetrahydropyran-Ringes dieser bicyclischen Lactone gelang mit Hilfe der α -Acyl-lacton-Umlagerung aus den entsprechend substituierten α -Hydroxymethylen-lactonen (z. B. LXVI).



Von der 1-Alkoxy-6-isopropyl-tetrahydropyran-carbonsäure-(3) (CXVII) gelangt man durch Arndt-Eistert-Aufbau und durch Ringschluß über die Dihydropyran-essigsäure zum bicyclischen Lacton.

Über die aus der Umlagerung leicht erhältlichen Dihydropyran-ester lassen sich Aminopyrane (CXX und CXXa) und Aminofurane (CXXI)^{28, 80} synthetisieren.



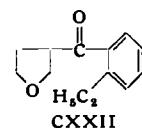
⁷⁷⁾ F. Korte u. H. Schorn, unveröffentlicht.

⁷⁸⁾ H. Machleidt, Dissertation, Universität Hamburg, 1957.

⁷⁹⁾ F. Korte u. H. Machleidt, Chem. Ber. 90, 2276 [1957].

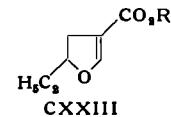
⁸⁰⁾ F. Korte u. R. Heinz, unveröffentlicht.

o-Äthylphenyl-tetrahydrofuryl-(3)-keton (CXXII) erhält man aus α -Erythroidin durch mehrfachen Hofmann-Abbau. Kürzlich beschrieben W. Bockelheide und G. C. Morrison⁸¹ eine Synthese des Abbauproduktes, wobei aus α -

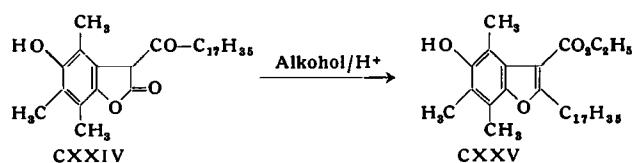


Hydroxymethylen-butyrolacton durch Umlagerung der Tetrahydofurancarbonsäure-(3)-ester erhalten und mit o-Äthyl-phenyl-lithium zum Keton CXXII umgesetzt wurde.

Ebenso hat C. H. Eugster⁸² im Hinblick auf eine Synthese des Muscarins den 5-Äthyl-dihydrofurancarbonsäure-(3)-ester (CXXIII) durch Anwendung der Acyl-lacton-Umlagerung aufgebaut.



Im Zusammenhang mit Arbeiten über eine Vitamin-E-Synthese erhielten englische Autoren⁸³ durch Umlagerung eines 3-Stearoyl-iso-cumaranons CXXIV den 2-Heptadecyl-4,6,7-trimethyl-5-hydroxy-cumaron-3-carbonsäure-ester (CXXV).



J. Schlußwort

Die angeführten Beispiele zeigen die große Reaktionsfreudigkeit der α -Acyl-lactone und die allgemeine Anwendbarkeit der Umlagerungsreaktion. Fünf- und sechsgliedrige heterocyclische Carbonsäuren-(3) oder deren Decarboxylierungsprodukte werden dadurch leicht zugänglich. Interessant ist in diesem Zusammenhang das Auftreten der Dihydropyran-carbonsäure-(3)-Gruppierung in Naturstoffen, wie z. B. in der Verbindungsgruppe der Py-tetrahydroserpentin-Derivate, zu der das Ajmalicin und andere Rauwolfia-Alkaloide gehören.

Es ist möglich, daß die Biosynthese dieser Verbindungen über α -Acyl-lactone verläuft.

K. Arbeitsvorschriften

1. Darstellung der α -Acyl-Verbindungen.

α -Hydroxymethylen- δ -caprolacton⁷)

145 g (1,27 Mol) δ -Caprolacton und 103 g (1,40 Mol) Äthylformiat in 700 ccm absol. Äther werden zu einer Suspension von 30,8 g pulv. Natrium (1,33 g-Atom) in 300 ccm absol. Äther nach Zugabe von 3 ccm absol. Äthanol unter Rühren in 2 bis 3 h eingetropft. Es bildet sich ein creme-farbiges Natriumsalz. Nach Stehen über Nacht wird der Ansatz mit Eiswasser zersetzt, die Ätherlösung abgetrennt, nachgeäthert und die wäßrige Phase nach Entfernung des Äthers i. Vak., Behandlung mit etwas Tierkohle und Filtration mit verdünnter Salzsäure unter Rühren in der Kälte angesäuert (pH 3,8 bis 3,2). Es fällt kristallines α -Hydroxymethylen- δ -caprolacton aus, das abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und i. Vak. getrocknet wird. Ausb. 148 g (82%). Aus Aceton/Wasser und heißem Wasser umkristallisiert, werden farblose Nadeln vom Fp 108 °C erhalten. FeCl_3 -Reaktion in Wasser: violett.

⁸¹⁾ W. Bockelheide u. G. C. Morrison, J. Amer. chem. Soc. 80, 3905 [1958].

⁸²⁾ C. H. Eugster, Helv. chim. Acta 40, 889 [1957].

⁸³⁾ F. Bergel, A. Jakob, A. R. Todd u. T. S. Work, J. chem. Soc. [London] 1938, 1375.

α -Äthoxaryl- δ -thio-valerolacton⁸⁾

Zu einer Grignard-Lösung aus 8,2 g Magnesium-Spänen (0,35 g-Atom) und 38,2 g Äthylbromid (0,35 Mol) in 120 ccm abs. Äther läßt man 35,4 g (0,35 Mol) Diisopropylamin in 100 ccm abs. Äther zutropfen, so daß der Äther schwach siedet. Die Reaktionsflüssigkeit trübt sich, wird hellgrau und dickflüssig. Mit einem Eis/Kochsalz-Gemisch wird auf unter -10°C gekühlt und unter weiterem Rühren tropfenweise 34,8 g (0,3 Mol) δ -Thio-valerolacton und 73 g (0,5 Mol) Oxalsäure-däthylester in 150 ccm abs. Äther zugegeben. Das dickflüssige Reaktionsgemisch färbt sich orangegegelb. Nach 12 h Röhren gibt man unter Kühlung 55 ccm konz. HCl und 150 ccm Eiswasser zu und schüttelt mehrfach mit Äther aus. Die vereinigten Äther-Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Abdestillieren des Äthers das Rohprodukt i.Vak. mehrfach fraktioniert destilliert. $K_{\text{p},1}$ 111 bis 113°C , hellgelbes Öl. Ausb. 48 g (74%). FeCl_3 -Reaktion in Methanol-Wasser: blau. UV-Absorption $\lambda_{\text{max}1}$ 312 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 3,79$; $\lambda_{\text{max}2}$ 208 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 3,56$.

α -Acetyl- β -methyl- δ -caprolacton³⁰⁾

Der Suspension von 14,4 g (0,6 Mol) fein gepulvertem Natriumhydrid in 176 g (2 Mol) absolutem Äthylacetat läßt man bei Raumtemperatur unter Röhren 52 g (0,4 Mol) β -Methyl- δ -caprolacton und 44 g (0,5 Mol) absolutem Äthylacetat zutropfen. Durch gelindes Erwärmen wird die Reaktion in Gang gebracht und später durch Kühlung auf 5 bis 10°C gehalten. Das NaH geht in Lösung. Nach 24 h versetzt man mit 250 ccm Eiswasser und schüttelt mit 150 ccm Äther aus. Die wäßrige Schicht wird mit verd. Salzsäure unter Kühlung auf $\text{pH} 3$ gebracht und 4-mal mit je 120 ccm Äther ausgeschüttelt. Man wäscht die vereinigten Äther-Auszüge einmal kurz mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Das nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Öl ergibt, i.Vak. fraktioniert destilliert, neben wenig Acetessigester (rote Enol-Reaktion mit FeCl_3 in 50-proz. Methanol, $K_{\text{p},0,05}$ 35 bis 38°C) beim $K_{\text{p},0,05}$ 68 bis 70°C 19 g (28%) farbloses α -Acetyl- β -methyl- δ -caprolacton; FeCl_3 -Reaktion in 50-proz. Methanol violett; UV-Absorption: $\lambda_{\text{max}1}$ 262 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,9$), $\lambda_{\text{max}2}$ 204 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,2$).

2. Umlagerungen

a) In Methanol bei 20°C ⁷⁾

118 g α -Hydroxymethylen- δ -caprolacton werden in 1200 ccm 3,4% Chlorwasserstoff enthaltendem absolutem Methanol gelöst und 48 h bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der Ansatz wird in überschüssige Kaliumcarbonat-Lösung eingerührt und das 2-Methoxy-3-carbomethoxy-6-methyl-tetrahydropyran ausgeäthert. Nach Destillation i.Vak. werden 125 g (80%) eines farblosen Öls erhalten; $K_{\text{p},0,05}$ 43 bis 44°C . Das Produkt absorbiert bei λ_{max} 240 $\text{m}\mu$, $\alpha = 15,8$ ⁸⁴⁾ und besteht demnach zu 17,9% aus 3-Carbomethoxy-6-methyl- $\Delta^{2,3}$ -dihydropyran ($\alpha = 88,5$).

b) In Benzylalkohol bei 20°C ⁸⁹⁾

10 g α -Hydroxymethylen- δ -caprolacton werden in 100 ccm 4,3% Chlorwasserstoff enthaltendem absolutem Benzylalkohol 96 h bei Raumtemperatur stehengelassen und dann in 400 ccm 10-proz. K_2CO_3 -Lösung eingerührt. Aufarbeitung wie unter a). Der rohe 2-Benzoxy-6-methyl-tetrahydropyran-carbonsäure-(3)-benzylester absorbiert bei λ_{max} 240 $\text{m}\mu$, $\alpha = 6,8$ (u. λ_{max} 210 $\text{m}\mu$) und besteht demnach zu 11,5% aus 6-Methyl- $\Delta^{2,3}$ -dihydropyran-carbonsäure-(3)-benzylester (λ_{max} 240 $\text{m}\mu$, $\alpha = 59$). Durch mehrmaliges Fraktionieren gelingt es, die gesättigte Verbindung rein zu erhalten. $K_{\text{p},0,05}$ 150 bis 151 $^{\circ}\text{C}$, Ausb. 20 g (84%).

c) In Oktanol bei 20°C ⁸⁹⁾

15 g α -Hydroxymethylen- γ -caprolacton werden in 150 ccm absolutem n-Oktanol/4% Chlorwasserstoff gelöst und 10 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen, sodann in 400 ccm 10-proz. K_2CO_3 -Lösung eingerührt. Aufarbeitung wie unter a). Man erhält 34 g (89%) 2-Oktyloxy-6-methyl-tetrahydropyran-carbonsäure-(3)-oktylester. Das Rohöl (λ_{max} 240 $\text{m}\mu$, $\alpha = 9,4$) enthält 16% 6-Methyl- $\Delta^{2,3}$ -dihydropyran-carbonsäure-(3)-oktylester ($\alpha = 59$). Durch mehrmaliges Fraktionieren i.Vak. gelingt es, den Tetrahydropyran-ester rein zu erhalten; $K_{\text{p},0,05}$ 145 bis 146 $^{\circ}\text{C}$.

d) In Methanol/H⁺ unter Rückfluß⁴⁾

Man erhitzt die Lösung von 151,8 g α -Methoxaryl- γ -butyrolacton in 1200 ccm absolutem 1 n HCl/Methanol 14 h unter Rückfluß, läßt 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen und röhrt in eine Lösung von überschüssigem Kaliumcarbonat in 2000 ccm Wasser ein, so daß die

⁸⁴⁾ $\alpha = \frac{\epsilon}{\text{Molgew.}} = \log \frac{I_0}{I} \cdot \frac{1}{c} \cdot d$ (c = Konzentration in g/l, d = Schichtdicke).

Lösung immer alkalisch bleibt. Die Lösung wird 8-mal mit je 150 ccm Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Extrakte zweimal mit je 300 ccm Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Abdestillieren des Äthers wird das zurückbleibende Öl i.Vak. fraktioniert. Man erhält beim $K_{\text{p},0,05}$ 72 bis 73°C 96,6 g (54%) 2-Methoxy-tetrahydrofuran-dicarbonsäure-(2,3)-dimethylester, farbloses Öl, welches beim Stehenlassen langsam teilweise kristallisiert.

e) In konz. HCl bei 20°C ^{5,8)}

100 g α -Hydroxymethylen- δ -caprolacton⁹⁾ werden in 300 ccm konz. Salzsäure suspendiert und 3 h gerührt. Man saugt die gebildete Dihydropyran-carbonsäure ab, verdünnt die Mutterlauge mit dem gleichen Vol. Wasser und bewahrt 24 h bei 0°C auf, wobei ein weiterer Teil der Säure auskristallisiert. Die Kristalle werden mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 91 g (91%) 6-Methyl- $\Delta^{2,3}$ -dihydropyran-carbonsäure-(3), farblose Kristalle vom Fp 114 bis 116 $^{\circ}\text{C}$, λ_{max} 236 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,06$). Durch Ausäthern der Mutterlauge läßt sich weitere Pyrancarbonsäure isolieren.

Löst man 10 g α -Acetyl- δ -thio-valerolacton in 40 ccm konz. HCl, so beginnt nach wenigen min die 2-Methyl- $\Delta^{2,3}$ -dihydropyran-carbonsäure-(3) auszukristallisieren. Man läßt 1 h bei 0°C stehen, verdünnt mit 40 ccm H_2O und nutzt die farblose Carbonsäure auf einer Glasfritte ab. Ausbeute 8,9 g (89%), Fp 130°C , λ_{max} 280 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,06$).

20 g α -Acetyl- γ -butyrolacton werden in 60 ccm konz. Salzsäure gelöst. Nach wenigen Minuten setzt Decarboxylierung ein, und das Reaktionsgemisch färbt sich braun. Man läßt 10 h bei 25°C stehen, bringt die Lösung mit Natriumcarbonat auf $\text{pH} 3$ bis 4 und schüttelt 5-mal mit je 50 ccm Äther aus. Die Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand i.Vak. fraktioniert. Man erhält 11,9 g (63%) 5-Chlor-pentanon-(2) als farblose, fruchtartig riechende Flüssigkeit, $K_{\text{p},12}$ 57 bis 60°C .

f) In 2 n HCl bei 20°C oder unter Erwärmen⁵⁾

4 g α -Acetyl- δ -caprolacton werden in 16 ccm 2 n HCl suspendiert und 5 h unter Eiskühlung gerührt, wobei die entstehende Carbonsäure teilweise decarboxyliert wird. Man filtriert die ausgefallene 2,6-Dimethyl- $\Delta^{2,3}$ -dihydropyran-carbonsäure-(3) ab und wäscht mit Eiswasser. Ausb. 1 g (25%), λ_{max} 244 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 4,08$ (λ_{max} in 0,1 n NaOH: 236 $\text{m}\mu$).

10 g α -Acetyl- γ -butyrolacton werden in 40 ccm 2 n HCl gelöst und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Man bringt die Lösung mit K_2CO_3 auf $\text{pH} 5$ bis 6 und äthert aus. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers wird i.Vak. fraktioniert destilliert. Man erhält 7,2 g (90%) 5-Hydroxy-pentanon-(2), farbloses Öl, $K_{\text{p},12}$ 98 bis 101 $^{\circ}\text{C}$.

g) In Methanol, anschließend SOCl_2 ²⁶⁾

10 g 2-Phenyl-4-hydroxyäthylliden-oxazolin-5-on werden in 100 ccm Methanol unter leichtem Erwärmen gelöst, überschüssiges Methanol i.Vak. abgedampft. Der sirupöse Rückstand kristallisiert beim Abkühlen zu farblosen Würfeln; sie werden pulverisiert und aus Petroläther ($K_{\text{p}} 60$ bis 90°C) umkristallisiert. Farblose prismatische Platten von α -Benzoylaminooacetessigsäure-methylester, $K_{\text{p}} 86$ bis 88°C , Ausb. 11,2 g (96,5%). Man löst in 10 ccm Thionylchlorid (puriss.) und erwärmt einige min, bis die Gasentwicklung nachläßt. Überschüssiges Thionylchlorid wird i.Vak. abgedampft, der zurückbleibende rohe 2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-carbonsäure-methylester mit 50 ccm 2 n Natronlauge bis zur Lösung erhitzt, 100 ccm Wasser zugefügt, aufgekocht und filtriert. Das Filtrat versetzt man nach dem Abkühlen mit halbkonz. Salzsäure und saugt den gelblichen Niederschlag ab. Er wird aus 100 ccm Wasser, das etwas Äthanol enthält, mit Aktivkohle umkristallisiert und i.Vak. über CaCl_2 getrocknet. Farblose Nadeln von 2-Phenyl-5-methyl-oxazol-carbonsäure-(4), Ausb. 5,7 g (59%).

3. Darstellung der Dihydro-Verbindungen

20 g 2-Methoxy-3-carbomethoxy-6-methyl-tetrahydropyran werden mit 3 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und unter Durchperlen von trockenem Stickstoff auf 125 bis 130°C erhitzt. Die Methanol-Abspaltung ist in etwa 1,5 h beendet. Nach Zusatz von etwas NaHCO_3 wird i.Vak. fraktioniert. Man erhält 14,5 g (88%) 3-Carbomethoxy-6-methyl- $\Delta^{2,3}$ -dihydropyran, farbloses Öl, $K_{\text{p},11}$ 91 $^{\circ}\text{C}$ ⁷.

Man versetzt 5 g 2-Äthoxy-5,5-dimethyl-2,3-dicarbäthoxy-tetrahydropyran mit 2 Tropfen Polyphosphorsäure und erwärmt zwei Stunden unter Durchperlen von trockenem Stickstoff auf 100°C . Anschließend wird das Destillat zweimal redestilliert. Man erhält 4,0 g (91%) 5,5-Dimethyl-2,3-dicarbäthoxy-4,5-dihydropyran, farbloses Öl, $K_{\text{p},11}$ 74 $^{\circ}\text{C}$, λ_{max} 258 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,94$ ³⁰⁾.

Ein eingegangen am 7. Juli 1959 [A 980]