

FRIEDHELM KORTE, KARLHEINZ BÜCHEL und HANS MACHLEIDT

α -Hydroxyalkyliden-lacton-Umlagerung, VII¹⁾

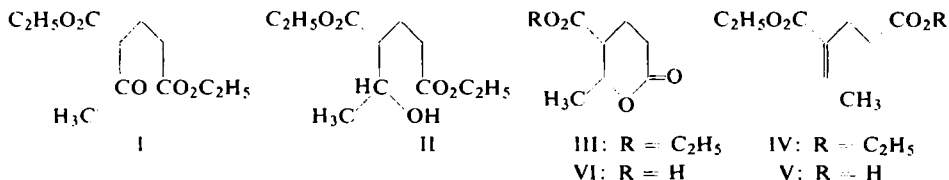
SYNTHESE VON 5.6-DIHYDRO-4H-PYRAN-3.5-DI- UND
-2.3.5-TRICARBONSÄURE-ESTERN

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn und der Biochemischen Abteilung
des Chemischen Staatsinstitutes der Universität Hamburg

(Eingegangen am 5. Juli 1957)

Beim γ -Carbäthoxy- δ -caprolacton gelingt die Esterkondensation durch Anwendung stark basischer Kondensationsmittel, bei $\Delta^{\beta,\gamma}$ -Hexenolactonen findet Isomerisierung zu substituierten Sorbinsäuren statt. Durch Umlagerung der Hydroxyalkyliden-Verbindungen sind 5-Carbäthoxy-dihydro- und -tetrahydro-pyran-Derivate leicht zugänglich.

In früheren Arbeiten^{2,3)} konnte die Umlagerung von α -Hydroxyalkyliden- γ - und - δ -lactonen zu Tetrahydrofuran- und Tetrahydropyran-carbonsäureestern gezeigt werden. Diese Umlagerung ist ebenfalls auf γ - und δ -Thialactone übertragbar⁴⁾. Diese Reaktion wurde zur Synthese bisher unbekannter Tetrahydropyran-3.5-di- und -2.3.5-tricarbonsäuren angewendet. Als Ausgangsprodukt diente das Michael-Addukt I⁵⁾, welches durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel über den Hydroxyester II in das γ -Carbäthoxy- δ -caprolacton (III) übergeführt wurde. Die Lactonisierung unter Abspaltung von Äthanol gelingt besonders leicht in Gegenwart geringer Mengen Polyphosphorsäure. Daneben entstehen 1–3% α -Äthyliden-glutarsäure-diäthylester (IV) bzw. Halbester V, wie man an der UV-Absorption bei λ_{\max} 216m μ erkennt.



Die Esterkondensation des Lactons III mit Äthylformiat in Gegenwart von Natrium gelingt nicht, sondern es wurde in 60-proz. Ausbeute der Halbester V erhalten.

Die Esterkondensation des Lactons III mit Äthylformiat gelingt aber in Gegenwart stärker basischer Kondensationsmittel. Mit Natriumamid oder Natriumhydrid wurde in etwa 5-proz. Ausbeute, mit Diisopropylamin-magnesiumbromid in 25-proz. Ausbeute das kristalline α -Hydroxymethylen- γ -carbäthoxy- δ -caprolacton (VII) erhalten.

¹⁾ VI. Mitteil.: F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **90**, 2150 [1957].

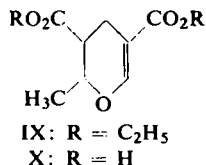
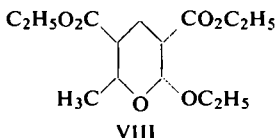
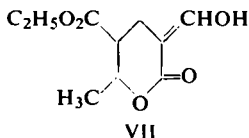
²⁾ F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **88**, 1676 [1955].

³⁾ F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **88**, 1684 [1955].

⁴⁾ F. KORTE und K. H. LÖHMER, Chem. Ber. **90**, 1290 [1957].

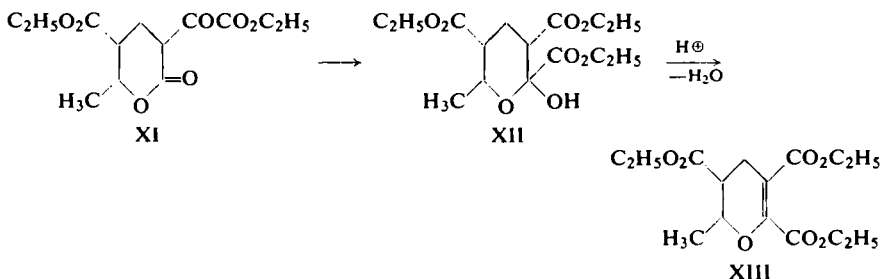
⁵⁾ H. HENECKA, Chem. Ber. **81**, 197 [1948].

β,γ -Ungesättigte δ -Lactone, z. B. β -Methyl- und β,δ -Dimethyl- $\Delta^{\beta,\gamma}$ - δ -hexenolacton, geben auch unter diesen Bedingungen keine Esterkondensationsprodukte, sondern die isomeren Sorbinsäuren.



Aus VII entsteht bei der Umlagerung in absol. chlorwasserstoffhaltigem Äthanol 2-Äthoxy-6-methyl-tetrahydropyran-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester (VIII). Die Absorption im UV bei λ_{\max} 238m μ zeigt, daß der Ester etwa 10% an 5,6-Dihydro-4H-pyranester IX enthält. Letzterer entsteht in 88-proz. Ausbeute aus VIII durch Destillation in Gegenwart von Polyphosphorsäure unter Abspaltung von 1 Mol. Äthanol. Durch alkalische Verseifung wird hieraus die kristalline Dicarbonsäure X erhalten, die mit Thionylchlorid ein Säurechlorid liefert, das als Monotoluidid charakterisiert werden kann.

Die Kondensation des Lactons III mit Oxalsäure-diäthylester gelingt mit Natriumamid oder Natriumhydrid als Kondensationsbase in einer Ausbeute von 20–22%, mit Diisopropylamin-magnesiumbromid von 42% an Äthoxalyl-Derivat XI. Bei der



Umlagerung in absol. chlorwasserstoffhaltigem Äthanol entsteht 2-Hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-tricarbonsäure-(2.3.5)-triäthylester (XII). Die Substanz zeigt keine Absorption im UV, dagegen eine scharfe OH-Bande im IR bei 3450 cm⁻¹ und nach ZEREWITNOFF 1 Atom akt. H. Durch Destillation in Gegenwart von Polyphosphorsäure wird ein Mol. Wasser unter Bildung des Esters XIII abgespalten, wie die Analyse und die Absorption im UV bei λ_{\max} 240m μ zeigen. Die wäßrig-alkalische Verseifung des Esters XIII führt zur Aufspaltung des Moleküls in Oxalsäure und α -Äthyliden-glutarsäure (Säurespaltung).

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den bisherigen Ergebnissen der *Alkoholyse*¹⁾ sekundärer und primärer α -Äthoxalyl- δ -lactone, die unter Bildung von 2-Hydroxy-tetrahydropyranestern verläuft. Ein 2-Äthoxy-Derivat konnte nicht beobachtet werden.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

γ-Carbäthoxy-*δ*-caprolacton (III): 368 g *α*-Acetyl-glutarsäure-diäthylester²⁾ in 200 ccm 99-proz. Äthanol werden mit 40 g Raney-Nickel bei 55° und 120 at Wasserstoff bis zum konstanten Wasserstoffdruck behandelt. Nach etwa 6 Stdn. wird vom Katalysator abzentrifugiert, der Alkohol i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl unter Zusatz von einigen Tropfen Polyphosphorsäure i. Wasserstrahlvak. destilliert. Dabei tritt die Abspaltung von Äthanol ein. Das Destillat ergibt beim nochmaligen Fraktionieren i. Vak. unter Zusatz von 5 Tropfen Polyphosphorsäure 238 g (80% d. Th.) farbl. Öl vom Sdp._{0,05} 92–95°. Auf Grund der Absorption im UV bei λ_{\max} 216m μ , $\alpha = 0.81$ (Methanol), enthält das Produkt 1.4% α -Äthyliden-glutarsäure-diäthylester (IV) neben Halbest. V, der durch wäßr. NaHCO₃ abgetrennt werden kann.

C₉H₁₄O₄ (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 57.82 H 7.76

α-Hydroxymethylen- γ -carbäthoxy-*δ*-caprolacton (VII)

a) Esterkondensation mit Diisopropylamin-magnesiumbromid: Zu einer Grignard-Lösung aus 7.5 g Magnesiumspänen (0.31 g-Atome) und 35 g Äthylbromid (0.31 Mol) in 100 ccm Äther läßt man 33 g (0.31 Mol) Diisopropylamin in 100 ccm absol. Äther zutropfen, so daß der Äther schwach siedet. Die Reaktionsflüssigkeit trübt sich, wird hellgrau und dickflüssig.

Unter weiterem Rühren erfolgt die tropfenweise Zugabe von 55.8 g (0.3 Mol) III und 60 g (0.8 Mol) Äthylformiat in 150 ccm absol. Äther. Das dickflüssige Reaktionsgemisch färbt sich zitronengelb. Man rührt über Nacht und erwärmt noch 1/4 Stde. auf 34°.

Das Reaktionsgemisch wird in Salzsäure/Eis eingerührt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen ergeben nach dem Waschen mit etwas Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bis 100°/16 Torr 67 g eines Öls, aus welchem nach 3täg. Stehenlassen bei 0° 16 g (25% d. Th.) Hydroxymethylen-derivat kristallisieren.

Aus Aceton/Petroläther werden farblose Nadeln vom Schmp. 130° (Subl.) erhalten, die mit Eisen(III)-chlorid in Methanol/Wasser (1:1) eine rotviolette Enolreaktion zeigen. Absorption im UV bei λ_{\max} 250m μ , $\log \epsilon = 3.96$ (Methanol). Enolgehalt nach K. H. MEYER in Methanol 94.8%.

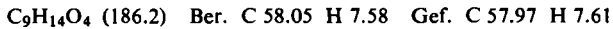
C₁₀H₁₄O₅ (214.2) Ber. C 56.07 H 6.59 Gef. C 56.07 H 6.70

b) Esterkondensation mit Natriumamid: In eine Suspension von 4 g Natriumamid (Schuchardt) in 50 ccm absol. Äther läßt man eine Lösung von 9.3 g III (0.05 Mol) und 7.4 g Äthylformiat (0.1 Mol) in 150 ccm absol. Äther langsam unter Rühren eintropfen. Zum Start der Reaktion erhitzt man kurz auf 34°. Es tritt Ammoniak-Entwicklung und Gelbfärbung des Reaktionsgemisches auf. Sodann läßt man das restliche Estergemisch unter Kühlung mit Eiswasser innerhalb von etwa 2 Stdn. zutropfen, rührt über Nacht bei Zimmertemperatur und 2 Stdn. bei 34°, kühlt auf 0°, saugt das gelborangefarbene Natriumsalz ab, neutralisiert dieses mit eiskalter verd. Salzsäure und schüttelt schnell mit viermal 120 ccm Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit etwas Wasser gewaschen und über NaOH getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleiben 9 g eines viscosen gelben Öles. Die Fraktionierung i. Vak. ergibt 5 g Hauptfraktion vom Sdp._{0,03} 103–104°. Hieraus kristallisieren 0.54 g (5% d. Th.) VII.

c) Esterkondensation mit Natriumhydrid: Zu einer Suspension von 4.8 g Natriumhydrid (0.2 Mol) (Fluka, gepulv.) in 500 ccm absol. Äther läßt man unter Rühren eine Lösung von 18.6 g (0.1 Mol) *γ*-Carbäthoxy-*δ*-caprolacton und 18.5 g (0.25 Mol) Äthylformiat in 150 ccm absol. Äther langsam eintropfen, erwärmt nach 24stdg. Rühren bei Zimmertemperatur

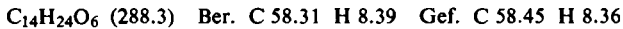
6 Stdn. auf 34° und rührt nochmals 12 Stdn. bei Zimmertemperatur. Das zitronengelbe Natriumsalz, wird wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet; Ausb. 1.3 g VII (6% d. Th.).

d) *Kondensationsversuch mit Na-Äthylat*: Zu einer Suspension von 5.8 g (1.05 Atome) fein gepulv. Natrium in 250 ccm absol. Äther werden 0.5 ccm absol. Äthanol gegeben. Nach 1 stdg. Rühren läßt man 44.3 g (1 Mol.) III und 19.5 g (1.1 Moll.) Äthylformiat in 250 ccm absol. Äther unter Rühren langsam zutropfen. Die Reaktion wird durch kaltes Wasser gemäßigt. Tags darauf zersetzt man mit 500 ccm Eiswasser, trennt die Ätherphase ab, schüttelt die wäbr. Phase mit 150 ccm Äther aus und säuert unter Zusatz von Eis und verd. Schwefelsäure an. Sättigt man mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ und schüttelt mit viermal 250 ccm Äther aus, so ergeben die vereinigten Ätherlösungen nach dem Waschen mit 100 ccm Wasser, Trocknen über MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. ein gelbliches Öl. Durch Fraktionierung i. Vak. wird etwas Vorlauf vom Sdp._{0.01} 80–90° erhalten, der mit Eisen(III)-chlorid in 50-proz. Methanol eine violette Enolreaktion zeigt. Die Hauptfraktion siedet beim Sdp._{0.01} 99–100° und zeigt keine Enolreaktion. Ausb. 24.86 g (56% d. Th.). Das Öl löst sich in NaHCO_3 -Lösung unter CO_2 -Entwicklung und entspricht dem α -Äthyliden-glutarsäure- α -mono-äthylester (V). Absorption im UV bei λ_{max} 216 m μ , $\log \epsilon = 4.08$ (in Methanol).



Läßt man einer Suspension von 11.5 g gepulv. Natrium (0.5 g-Atome) in 1.5 l absol. Äther und 5 ccm absol. Äthanol 93 g III (0.5 Mol) in 400 ccm absol. Äther zutropfen, so erhält man nach 24stdg. Rühren bei Zimmertemperatur und anschließendem 8stdg. Erhitzen unter Rückfluß beim Aufarbeiten wie oben 67 g (72% d. Th.) V.

2-Äthoxy-6-methyl-tetrahydropyran-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (VIII): Eine Lösung von 10 g VII in 120 ccm absol., 5.7% HCl enthaltendem Äthanol läßt man nach 50stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur in 300 ccm gesätt. Kaliumcarbonat-Lösung bei 0° eintropfen und schüttelt fünfmal mit je 100 ccm Äther aus. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird das zurückbleibende wasserhaltige Öl nochmals in Äther aufgenommen, getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. fraktioniert. Man erhält 10.4 g (78% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0.05} 95°.

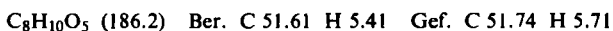


Das Produkt absorbiert im UV bei 238 m μ , $\alpha = 6.4$ (Methanol). Hieraus errechnet sich der Gehalt an 6-Methyl-5.6-dihydro-4-H-pyran-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (IX) zu 10.9%.

6-Methyl-5.6-dihydro-4-H-pyran-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (IX): 8 g VIII werden mit 3 Tropfen Polyphosphorsäure versetzt, unter Durchsaugen eines Luftstromes durch eine Kapillare auf 80° erwärmt und anschließend i. Vak. fraktioniert. Unter Abspaltung von 0.98 g Äthanol (ber. 1.17 g) destillieren 5.91 g (88% d. Th.) IX als farbl. Öl bei Sdp._{0.05} 86°; Absorption im UV bei λ_{max} 238 m μ , $\log \epsilon = 4.15$ (Methanol).



6-Methyl-5.6-dihydro-4-H-pyran-dicarbonsäure-(3.5) (X): 10 g IX werden mit einer Lösung von 8 g KOH in 50 ccm Methanol/Wasser (1:1) 24 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Zusatz von weiteren 30 ccm Wasser wird das Methanol i. Vak. abdestilliert und kurz ausgeäthert. Unter Kühlung und Ansäuern mit Salzsäure auf p_{H} 3 kristallisieren nach längerem Aufbewahren 6.1 g (78% d. Th.) der Säure X. Aus siedendem Wasser umkristallisiert, werden farblose Schuppen vom Schmp. 241° (subl.) erhalten. Die Säuretiteration mit 0.01 n NaOH bestätigt 2 Carboxygruppen. Absorption im UV bei λ_{max} 236 m μ , $\log \epsilon = 4.11$.



p-Toluidid: 1.5 g Säure X werden mit 30 ccm Thionylchlorid bis zum Ende der HCl-Entwicklung auf 70° erwärmt; überschüss. Thionylchlorid wird abdestilliert, das zurückbleibende viscosa Öl in 10 ccm absol. Äther gelöst, mit 1.8 g *p*-Toluidin in 10 ccm Äther versetzt und 24 Stdn. stehengelassen. Der Niederschlag wird kurz mit *n* HCl und dreimal mit Wasser ausgewaschen und aus siedendem Methanol zweimal umkristallisiert. Man erhält 400 mg des *Monotoluidid-methylesters* von IX. Farblose Nadeln, Schmp. 279° (Subl.).

$C_{16}H_{19}O_4N$ (289.3) Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.84 Gef. C 66.22 H 6.41 N 4.96

α-Äthoxalyl- γ -carbäthoxy- δ -caprolacton (XI)

a) *Esterkondensation mit Diisopropylamin-magnesiumbromid*: Einer Grignard-Lösung aus 7.5 g (0.31 g-Atome) Magnesium-Spänen und 35 g (0.11 Mol) Äthylbromid in 150 ccm Äther läßt man unter Rühren eine Lösung von 33 g (0.11 Mol) Diisopropylamin in 100 ccm absol. Äther zutropfen und gibt dann eine Lösung von 55.8 g (0.3 Mol) γ -Carbäthoxy- δ -caprolacton (III) und 87.5 g (0.6 Mol) Oxalsäure-diäthylester in 100 ccm Äther tropfenweise unter Rühren und leichtem Sieden des Äthers zu. Nach 24stdg. Rühren bei Zimmertemperatur und nochmaligem kurzem Erwärmen auf 34° wird das Reaktionsgemisch in HCl/Eis eingerührt, die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Phase noch dreimal ausgeäthert. Die Ätherauszüge werden wie üblich zum Rohprodukt aufgearbeitet, das bei 14 Torr bis 110° von Nebenprodukten und überschüss. Oxalester befreit wird. Es hinterbleiben 75 g eines braunen zähen Öles, welches nach dem Fraktionieren i. Hochvak. 36 g (42% d. Th.) reines Äthoxalyl-Derivat XI vom Sdp._{0,02} 117–119° ergibt. Mit Eisen(III)-chlorid in Methanol/Wasser wird eine intensive rote Enolreaktion beobachtet. Absorption im UV bei λ_{\max} 284 m μ , log ϵ = 3.93 (Methanol). Enolgehalt nach K. H. MEYER in Methanol 83.6%.

$C_{13}H_{18}O_7$ (286.3) Ber. C 54.54 H 6.34 Gef. C 54.70 H 6.38

b) *Esterkondensation mit Natriumamid*: Ausführung der Kondensation wie beim Hydroxymethylenlacton VII und Aufarbeitung, wie unter a) beschrieben, führen nach Fraktionierung zu XI; Ausb. 20% d. Th.

c) *Die Esterkondensation mit Natriumhydrid* wie bei VII (Aufarbeitung wie unter a) beschrieben) ergab nach der Fraktionierung 22% d. Th. an XI.

2-Hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-tricarbonsäure-(2.3.5)-triäthylester (XII): 8 g XI in 100 ccm absol., 5.7% HCl enthaltendem Äthanol läßt man nach 3tägig. Aufbewahren bei 25° unter Rühren und Eiskühlung in 250 ccm einer gesättigten Kaliumcarbonat-Lösung ein-tropfen und schüttelt fünfmal mit je 100 ccm Äther aus. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat werden die vereinigten Ätherlösungen i. Vak. abdestilliert. Nach nochmaligem Aufnehmen in Äther, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels ergibt der Rückstand, i. Vak. fraktioniert, 6.52 g (71% d. Th.) eines farblosen Öles vom Sdp._{0,01} 125–126°.

$C_{15}H_{24}O_8$ (332.3) Ber. C 54.21 H 7.28 Gef. C 54.09 H 7.20

55.1 mg ergaben bei der Zerewitinoff-Bestimmung ber. für 1 akt. Wasserstoff 3.72 ccm CH₄, gef. 4.12 ccm CH₄ (korrigiert).

6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-tricarbonsäure-(2.3.5)-triäthylester (XIII): 6 g XII werden mit 3 Tropfen Polyphosphorsäure unter Durchsaugen eines Luftstromes 1 Stde. auf 110° erwärmt und anschließend fraktioniert. Es destillieren 5.2 g (90% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0,02} 124°. In der Ausfrierfalle ist Wasser ausgefroren worden. Absorption im UV bei λ_{\max} 240 m μ , log ϵ = 3.87 (in Methanol).

$C_{15}H_{22}O_7$ (314.3) Ber. C 57.31 H 7.06 Gef. C 57.45 H 6.98