

FRIEDHELM KORTE und KARL HEINZ BÜCHEL

Acyl-lacton-Umlagerung, XIII¹⁾Die Synthese von Dihydrothiopyran-
und Dihydrothiophen-carbonsäuren-(3)

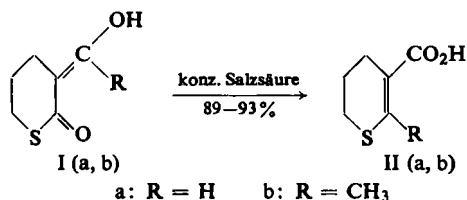
Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 27. November 1959)

Durch Umlagerung von α -Acyl- δ -thiol-lactonen in wäßriger Salzsäure lassen sich auf einfache Weise Dihydrothiopyran-carbonsäuren-(3) herstellen. Die Übertragung der Reaktion auf α -Acyl- γ -thiol-lactone gelingt nur teilweise und ist abhängig von den Acylsubstituenten.

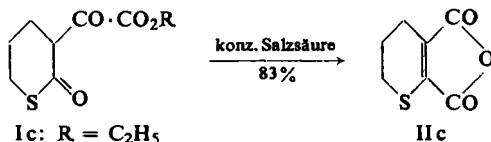
α -Acyl- δ -lactone lassen sich in wäßriger Salzsäure zu Dihydrothiopyran-carbonsäuren umlagern²⁾. Die Übertragbarkeit dieser Reaktion auf α -Acyl-thiol-lactone zur Darstellung von Dihydrothiopyran- bzw. Dihydrothiophen-carbonsäuren-(3) wurde untersucht.

1. α -ACYL- δ -THIOL-LACTONE

Gegenüber früher angegebenen Verfahren³⁾ ließ sich die Ausbeute an α -Acyl-thiol-lactonen durch Anwendung von Diisopropylamino-magnesiumbromid (Mol.-Verh. Kondensationsbase zu Thiol-lacton = 1.4 : 1) und Erniedrigung der Reaktionstemperatur z. T. erheblich steigern. Durch Arbeiten bei niedrigen Temperaturen wird vor allem das Auftreten von Diisopropylamiden als Nebenprodukt vermieden. Bei Messung der UV-Spektren der Acyl- γ - und - δ -thiol-lactone ist zu beachten, daß sich in Methanol die Extinktionswerte durch Halbacetalbildung oder Ringöffnung sehr schnell verändern. Darauf sind einige Unterschiede der im Versuchsteil angegebenen UV-Spektren mit Literaturdaten^{3,4)} zurückzuführen.



Läßt man die α -Acyl- δ -thiol-lactone Ia und b bei Raumtemperatur in konz. Salzsäure gelöst bzw. suspendiert einige Zeit stehen, so kristallisieren die entsprechenden



1) XII. Mittel.: F. KORTE und K. H. BÜCHEL, *Angew. Chem.* **71**, 709 [1959].

2) F. KORTE und K. H. BÜCHEL, *Chem. Ber.* **92**, 877 [1959].

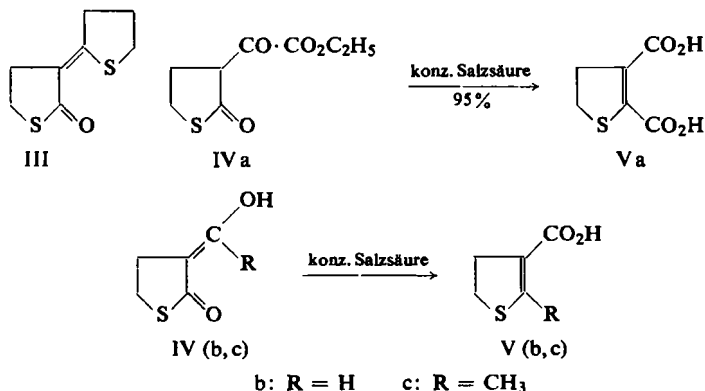
3) F. KORTE und K. H. LÖHMER, *Chem. Ber.* **91**, 1397 [1958].

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

Dihydrothiopyran-carbonsäuren IIa und b aus. Bei dem α -Acetyl- δ -thiol-lacton (Ib) läuft die Umlagerung schon in wenigen Minuten ab. Bei der Umlagerung von Ic kristallisiert nach längerem Stehenlassen das Dicarbonsäureanhydrid IIc aus.

2. α -ACYL- γ -THIOL-LACTONE

Auch die Synthese der α -Acyl- γ -thiol-lactone IVa–c mit Hilfe von Grignard-Basen führt man zweckmäßig mit einem Überschuß an Kondensationsbase und bei tieferen Temperaturen durch. Bei der Darstellung von α -Acetyl- γ -thiol-butylolacton (IVc) wurde als Nebenprodukt „Di-thiabutolacton“ (III) isoliert. Die Bildung entsprechender Dibutylolactone konnte auch bei der Esterkondensation von Butylolactonen mit Äthylacetat beobachtet werden^{5,6)}.



Von den α -Acyl- γ -thiol-lactonen läßt sich nur das α -Äthoxalyl-thiol-lacton (IVa) in guten Ausbeuten umlagern. Aus der salzsauren Lösung von IVa kristallisiert nach mehreren Tagen die Dihydrothiophen-dicarbonsäure Va aus. Die Acyl-lactone IVb und c zersetzen sich dagegen in Salzsäure durch rückläufige Esterkondensation (Säurespaltung) und teilweise Decarboxylierung (Ketonspaltung), und man erhält nur geringe Mengen der Dihydrothiophen-carbonsäuren Vb und c. Bessere Ausbeuten erzielt man durch Umsetzung der α -Acyl-thiol-lactone mit Alkohol/H⁺ und anschließende Verseifung der entstandenen Ester.

Die Umlagerung stellt eine Folge von Gleichgewichtsreaktionen dar²⁾; sie wird aber zu einer einsinnig verlaufenden Reaktion zur Darstellung heterocyclischer Carbonsäuren, wenn die Säure im gewählten Reaktionsmedium schwerlöslich ist und auskristallisiert oder durch Esterbildung abgefangen wird. Diese Bedingungen sind wesentlich für die präparative Anwendung.

Durch das beschriebene Verfahren sind Dihydrothiopyran-carbonsäuren-(3) und die Dihydrothiophen-dicarbonsäure-(2.3) leicht zugänglich geworden.

⁵⁾ F. KORTE, K. H. BÜCHEL, D. SCHARF und A. ZSCHOCKE, Chem. Ber. 92, 891 [1959].

⁶⁾ W. REPPE, Liebigs Ann. Chem. 596, 153 [1955].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die *UV-Spektren* wurden in Methanol mit dem Beckman-Spektrophotometer DK 1 gemessen.

Die *IR-Spektren* wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, gemessen; Flüssigkeiten als Film zwischen NaCl-Scheiben, Festkörper in KBr.

δ -Thiol-valerolacton wurde nach F. KORTE und K. H. LÖHMER³⁾ aus *Allylessigsäure* (118 g) und farbloser *Thioessigsäure* (118 g) hergestellt. In der letzten Stufe wurde die Arbeitsweise etwas geändert: 142 g δ -Mercapto-valeriansäure werden im Metallbad auf 270° erhitzt und langsam überdestilliert. Dabei spaltet sich unter Ringschluß zum δ -Thiol-lacton Wasser ab. Das rohe, orange gefärbte Thiol-lacton wird in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend i. Vak. 2mal destilliert. Man erhält nach kurzem Vorlauf ein farbloses Öl vom Sdp._{0,6} 63–66°. Ausb. 81 g (45% d. Th., bez. auf 118 g eingesetzte Thioessigsäure). UV-Absorption: λ_{\max} 237 m μ ($\log \epsilon = 3.70$). IR-Spektrum: ν_{CO} 1664/cm.

α -Äthoxalyl- δ -thiol-valerolacton (Ic)³⁾: Einer aus 10.1 g Mg-Spänen (1.4 g-Atom) und 46 g Äthylbromid (1.4 Mol) in 150 ccm absol. Äther hergestellten Grignard-Lösung läßt man unter Rühren 42 g (1.4 Mol) Diisopropylamin in 100 ccm absol. Äther rasch zutropfen. Durch die Reaktionswärme stellt sich ein leichter Rückfluß ein. Dabei fällt das Diisopropylaminomagnesiumbromid als grauweißer Niederschlag aus. Darauf kühlt man das Reaktionsgemisch mit einer Eis/Kochsalz-Mischung auf unter -10° und läßt in diese Lösung ein Gemisch von 34.8 g (1 Mol) δ -Thiol-valerolacton und 40 g (1.2 Mol) Oxalsäure-diäthylester in 120 ccm absol. Äther so langsam eintropfen, daß die Reaktionstemperatur nicht über +5° steigt. Es bildet sich ein gelbes Salz. Nach 12stdg. Rühren bei Raumtemperatur zersetzt man den Kolbeninhalt mit Eis/verd. Salzsäure unter Rühren, äthert mehrfach aus und trocknet die Auszüge über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert. Man erhält beim Sdp._{0,1} 113–115° 47.9 g (74% d. Th.) Äthoxalylverbindung Ic als gelbes Öl. FeCl₃-Reaktion in Methanol/Wasser: Weinrot. UV-Absorption: λ_{\max_1} 312 m μ ($\log \epsilon = 3.79$); λ_{\max_2} 208 m μ ($\log \epsilon = 3.56$). IR-Spektrum: ν_{CO} (Ester) 1730/cm, ν_{CO} (Lacton) 1638/cm.

α -Hydroxymethylen- δ -thiol-valerolacton (Ia): Durch Kondensation von δ -Thiol-valerolacton mit Äthylformiat³⁾ nach der Arbeitsweise wie bei Ic. Mol.-Verh. Grignard-Lösung zu Thiol-lacton 1.4 : 1. Das nach der sauren Aufarbeitung erhaltene Rohöl wird i. Vak. destilliert. Aus der Fraktion Sdp._{0,5} 70–90° kristallisiert das Acyl-lacton nach 8tägigem Aufbewahren im Kühlschrank aus. Schmp. 60–62°. FeCl₃-Reaktion: Violett. Ausb. 11.5 g (40% d. Th., bez. auf 23.2 g eingesetztes Lacton). UV-Absorption: λ_{\max_1} 275 m μ ($\log \epsilon = 4.0$), λ_{\max_2} 207 m μ ($\log \epsilon = 3.44$).

α -Acetyl- δ -thiol-valerolacton (Ib): Durch Kondensation von δ -Thiol-valerolacton mit Äthylacetat³⁾ analog wie bei Ic. Ausb. 25% d. Th., Sdp._{0,05} 79–83°. FeCl₃-Reaktion: Blau. UV-Absorption: λ_{\max_1} 299 m μ ($\log \epsilon = 3.90$), λ_{\max_2} 245 m μ ($\log \epsilon = 3.32$).

Beim Stehenlassen in Methanol steigt die Extinktion der Bande bei 245 m μ langsam an. Aus den höher siedenden Fraktionen wird ein Öl vom Sdp._{0,05} 108–114° erhalten. FeCl₃-Reaktion: Rot.

5.6-Dihydro-4H-thiopyran-carbonsäure-(3) (IIa)³⁾: 10 g Ia werden in 40 ccm konz. Salzsäure suspendiert und 12 Stdn. stehengelassen. Danach wird die ausgefallene Carbonsäure IIa abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 3.3 g (93% d. Th.). Schmp. einer sublimierten Probe 93–94°. UV-Absorption: λ_{\max} 279 m μ ($\log \epsilon = 4.08$).

*2-Methyl-5.6-dihydro-4H-thiopyran-carbonsäure-(3) (IIb)*³⁾: 10 g *Ib* werden in 40 ccm konz. Salzsäure gelöst. Nach wenigen Min. setzt Kristallisation ein. Man läßt 1 Stde. bei 0° stehen, verdünnt mit 40 ccm Wasser, nutsch die farblose Carbonsäure auf einer Glasfritte ab und wäscht mit wenig Eiswasser nach. Ausb. 8.9 g (89% d. Th.). Schmp. 130° (Subl.). UV-Absorption: λ_{\max} 280 m μ (log ϵ = 4.06).

*5.6-Dihydro-4H-thiopyran-dicarbonsäure-(2.3)-anhydrid (IIc)*³⁾: 10 g *Ic* werden in 60 ccm konz. Salzsäure gelöst und 48 Stdn. im Kühlschrank stehengelassen. Das auskristallisierte Anhydrid *IIc* wird abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Ausb. 6.5 g (83% d. Th.). Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 42–43°. UV-Absorption: λ_{\max_1} 338 m μ (log ϵ = 3.88), λ_{\max_2} 210 m μ (log ϵ = 3.86). IR-Spektrum: 3 starke Absorptionsbanden bei 1835, 1750 und 1615/cm.

$C_7H_6O_3S$ (170.1) Ber. C 49.42 H 3.56 S 18.80 Gef. C 49.29 H 3.55 S 18.04

γ -Thiol-butylolacton: Hergestellt nach I.c.⁴⁾ aus Vinyllessigsäure und Thioessigsäure. Die Arbeitsweise wurde wie folgt geändert:

Zu 110 g frisch dest. *Vinyllessigsäure* (Sdp.₁₂ 69–70°) gibt man tropfenweise unter intensivem Rühren 121 g nahezu farblosere *Thioessigsäure* (Fraktion vom Sdp. 88–94°, unter Stickstoff destilliert). Durch Erwärmen bringt man das Reaktionsgemisch auf 80°, hält über Nacht bei Raumtemperatur und destilliert die leicht viskose Lösung. Sdp.₃ 138–139°. Ausb. 191 g (82% d. Th.).

Im Vorlauf scheidet sich eine kristalline Substanz aus. Die weitere Verarbeitung des Additionsproduktes erfolgt wie bei I.c.⁴⁾ angegeben. Es werden 93 g farbloses *γ -Thiol-butylolacton* (67% d. Th., bez. auf Thioessigsäure) vom Sdp._{3,5} 55–56° erhalten. UV-Absorption: λ_{\max} 236 m μ (log ϵ = 3.57). IR-Spektrum: ν_{CO} 1705/cm.

α -Äthoxalyl- γ -thiol-butylolacton (IVa): Durch Kondensation von *γ -Thiol-butylolacton* mit *Oxalsäure-diäthylester* nach der Arbeitsweise wie bei *Ic*, Ausb. 65% d. Th. (Lit.⁴⁾: 48% d. Th.). Gelbes Öl vom Sdp._{0.05} 111–114°, $FeCl_3$ -Reaktion: Rotviolett.

UV-Absorption, gemessen sofort nach dem Lösen der Substanz in Methanol: λ_{\max_1} 312 m μ (log ϵ = 3.92), λ_{\max_2} 235 m μ (log ϵ = 3.38). Gemessen 20 Min. nach dem Lösen in Methanol: λ_{\max_1} 312 m μ (log ϵ = 3.56), λ_{\max_2} 235 m μ (log ϵ = 3.55) (wie Literaturwerte⁴⁾).

IR-Spektrum: ν_{CO} (Ester) 1725/cm, ν_{CO} (Lacton) 1682/cm, ν_{CC} (Doppelb.) 1625/cm.

α -Hydroxymethylen- γ -thiol-butylolacton (IVb): Aus *γ -Thiol-butylolacton* und *Äthylformiat*⁴⁾ nach der Arbeitsweise wie bei *Ia*. Ausb. 26% d. Th. an krist. *Hydroxymethylenprodukt IVb* vom Schmp. 69–74°. $FeCl_3$ -Reaktion: Violett. UV-Absorption: λ_{\max_1} 273 m μ (log ϵ = 4.09), λ_{\max_2} 210 m μ (log ϵ = 3.61).

α -Acetyl- γ -thiol-butylolacton (IVc): Aus 30.6 g *γ -Thiol-butylolacton* und 35.2 g *Äthylacetat*⁴⁾ nach der Arbeitsweise wie bei *Ib*. Die fraktionierte Destillation des Rohproduktes ergibt neben geringen Mengen Acetessigester als Vorlauf (Sdp._{0.05} 35–36°) 11.2 g farblose *Acetylverbindung IVc* (26% d. Th.). $FeCl_3$ -Reaktion: Blauviolett. UV-Absorption: λ_{\max_1} 286 m μ (log ϵ = 3.70), λ_{\max_2} 236 m μ (log ϵ = 3.34), λ_{\max_3} 208 m μ (log ϵ = 3.28).

Als Nachlauf wird eine Fraktion vom Sdp._{0.05} 105–108° erhalten; $FeCl_3$ -Reaktion: Rot. UV-Absorption: λ_{\max} 314 m μ (log ϵ = 3.9).

Die über 110° siedenden Fraktionen sowie der Destillationsrückstand kristallisieren. Durch Umkristallisieren aus siedendem Methanol werden 1.8 g farblose Kristalle vom Schmp. 92° isoliert, die als Di-thiabutolacton (III) identifiziert werden. $FeCl_3$ -Reaktion: Negativ. UV-Absorption: λ_{\max} 310 m μ (log ϵ = 3.27). IR-Spektrum: ν_{CO} 1640/cm, $\nu_{C=C}$ (Doppelb.) 1575/cm.

$C_8H_{10}OS_2$ (186.2) Ber. C 51.61 H 5.41 S 34.38 Gef. C 51.48 H 5.46 S 34.14

4.5-Dihydro-thiophen-dicarbonensäure-(2.3) (Va): 10 g *IVa* werden in 50 ccm konz. Salzsäure gelöst und 5 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Die in derben, gelben Prismen auskristallisierte Säure *Va* wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 8.2 g (95% d. Th.). Schmp. 196–198°. UV-Absorption: λ_{\max_1} 326 m μ ($\log \epsilon = 3.74$), λ_{\max_2} 208 m μ ($\log \epsilon = 3.85$).

Umlagerungsversuch mit IVb: 1 g Hydroxymethylenverbindung *IVb* wurden in 10 ccm konz. Salzsäure unter Rühren gelöst und 4 Tage stehengelassen. Es hatten sich 100 mg krist. *4.5-Dihydro-thiophen-carbonsäure-(3) (Vb)* vom Schmp. 155–159° abgeschieden. UV-Absorption: λ_{\max} 285 m μ ($\log \epsilon = 4.0$). Die Lösung zeigte im UV eine starke Bande bei 236 m μ (Thiol-lacton) und bei 293 m μ (Säure *Vb*).

Umlagerungsversuche in konz. HCl/Äthanol (1:1) und anschließendes Eindampfen der Lösung erbrachten eine etwas bessere Ausbeute (200 mg).

Umlagerungsversuch mit IVc: 3 g α -Acetylverbindung *IVc* wurden in 12 ccm konz. Salzsäure gelöst. Die Mischung färbte sich gelbrot und entwickelte nach kurzer Zeit CO₂. Nach 8-tägigem Aufbewahren im Kühlschrank war das Reaktionsgemisch zum Teil kristallisiert. Es konnten daraus 0.1 g krist. *2-Methyl-4.5-dihydro-thiophen-carbonsäure-(3) (Vc)* isoliert werden. UV-Absorption 292 m μ ($\log \epsilon = 4.0$).

Umlagerungsversuche in verd. Salzsäure brachten keine besseren Ergebnisse.

FRIEDHELM KORTE und KARL HEINZ BÜCHEL

Acyl-lacton-Umlagerung, XIV¹⁾

Die Umlagerung von bicyclischen α -Acyl- γ - und - δ -lactonen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 27. November 1959)

Die Acyl-lacton-Umlagerung läßt sich auf bicyclische α -Acyl-lactone übertragen. Man erhält Monocarbonensäuren-(3) und Dicarbonensäuren-(2.3) folgender heterocyclischer Ringsysteme: Hexahydro-isochroman und -isochromen, Chroman und Chromen, Hexahydro-cumaran und -cumaron sowie 1.7-Dioxa-perhydroinden.

Kürzlich berichteten wir über Synthesen bicyclischer Lactone²⁾. Ihre α -Acyl-Derivate lassen sich analog der Umlagerung monocyclischer α -Acyl-lactone zu heterocyclischen Carbonsäureestern umlagern.

1. BICYCLISCHE δ -LACTONE

Die Kondensation des [2-Hydroxymethyl-cyclohexyl]-essigsäure-lactons²⁾ mit Äthylformiat oder Oxalsäure-diäthylester unter Anwendung von pulverisiertem Natrium als Kondensationsmittel führt in 60–70-proz. Ausbeute zu den Acyl-lactonen I bzw. V.

¹⁾ XIII. Mittell.: F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Chem. Ber. 93, 1021 [1960], vorstehend.

²⁾ F. KORTE, J. FALBE und A. ZSCHOCKE, Tetrahedron 6, 201 [1959].