

Claus Lange, Heinrich Wamhoff und Friedhelm Korte

Acyl-lacton-Umlagerung, XLI¹⁾

Synthese von 2-Oxo-hexahydro-furo[2.3-*b*]furanen

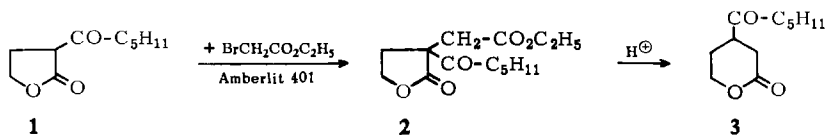
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 25. Januar 1967)

Behandelt man α -Äthoxycarbonylmethyl- α -acyl- γ -lactone (**2**) mit verd. Mineralsäuren, so bilden sich nicht, wie früher angenommen⁶⁾, β -Acyl- δ -lactone, sondern durch Acyl-lacton-Umlagerung und nachfolgende Lactonisierung eines als Zwischenprodukt entstehenden Halbacetals 2-Oxo-hexahydro-furo[2.3-*b*]furane (**5**), deren Struktur durch IR- und NMR-Spektren bewiesen wird.

Um die Anwendungsbreite der Acyl-lacton-Umlagerung²⁾ sowie der Abfangreaktionen an geöffneten Acyl-lactonen^{3,4)} zu studieren, waren wir interessiert, β -Acyl- δ -lactone zu synthetisieren. Diese Substanzklasse ist synthetisch schwer zugänglich. In der Literatur ist nur ein bicyclisches β -Acyl- δ -lacton, das 4-Acetyl-3,4-dihydro-cumarin, beschrieben⁵⁾.

Kürzlich⁶⁾ wurde nun die Synthese eines monocyclischen β -Acyl- δ -lactons beschrieben. Die Autoren gingen von α -Hexanoyl- γ -butyrolacton (**1**) aus und erhielten durch Alkylierung mit Bromessigsäure-äthylester α -Äthoxycarbonylmethyl- α -hexanoyl- γ -butyrolacton (**2**), das nach ihrer Auffassung⁶⁾ durch anschließende Behandlung mit verd. Schwefelsäure in Wasser/Dioxan zum β -Hexanoyl- δ -valerolacton (**3**) reagiert:



Im IR-Spektrum dieses β -Acyl- δ -lactons **3** fanden sie neben der Lactonbande bei 1765/cm nicht die zu erwartende ausgeprägte Acylbande, sondern lediglich eine schwache Schulter bei 1725/cm.

Bei der Nacharbeitung fanden wir, daß unter den beschriebenen und von uns variierten Bedingungen nicht die erwarteten β -Acyl- δ -lactone entstehen. Wir erhielten dagegen nach folgendem Reaktionsschema 2-Oxo-hexahydro-furo[2.3-*b*]furane (**5**):

¹⁾ XL. Mitteil.: K. J. Ploner, H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. 100, 1675 (1967).

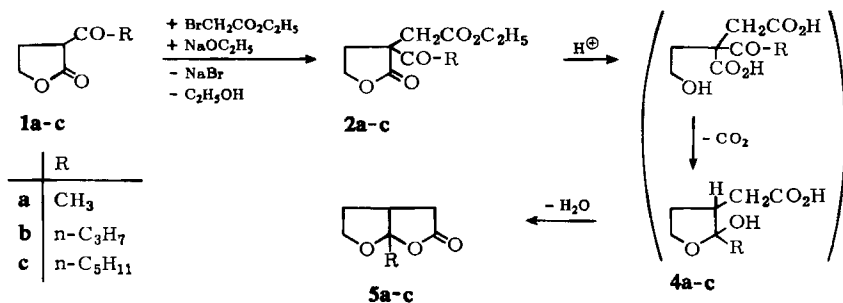
²⁾ F. Korte und K. H. Büchel, Angew. Chem. 71, 709 (1959); Neuere Methoden der Organischen Chemie, Band III, S. 136, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.

³⁾ H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. 99, 872, 2962 (1966); ebenda 100, 2122 (1967).

⁴⁾ H. Wamhoff und F. Korte, Tetrahedron Letters [London] 1966, 3919.

⁵⁾ A. Lawson, J. chem. Soc. [London] 1957, 144.

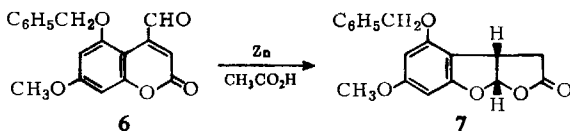
⁶⁾ R. E. Wolff und M. Lenfant, Bull. Soc. chim. France 1965, 2471.



Die Estergruppe der Lactone **2a–c** wird dabei in saurem Medium verseift; anschließende Ringöffnung, Decarboxylierung und Ringschluß führen zu den Halbacetalen **4a–c**, die sogleich zu **5a–c** lactonisieren.

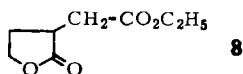
Offensichtlich unterliegen die möglicherweise entstehenden β -Acyl- δ -lactone, wie bereits früher beschrieben^{2,5)}, direkt der Acyl-lacton-Umlagerung, und es scheint nicht möglich zu sein, unter den Bedingungen dieser Acyl-lacton-Umlagerung α -Acyl-fünfringlactone in β -Acyl-sechsringlactone umzuwandeln, da eine Bildung der Fünfringe die bevorzugte Reaktion ist²⁾.

Nach dem gleichen Schema reagiert ein auf anderem Wege erhaltenes β -Acyl- δ -lacton, wie das interessante, im Rahmen der Synthese des Aflatoxins B₁ veröffentlichte Beispiel der Umlagerung von 7-Methoxy-5-benzyloxy-4-formyl-cumarin (**6**) mit Zink/Eisessig zum Lacton **7** zeigt⁷⁾:



Ringsysteme dieser Art wurden ferner durch Abbaureaktionen des Diterpens Clerodin gefunden⁸⁾.

Versuche, durch Umesterung den γ -Lactonring zu öffnen, um anschließend zum β -Acyl- δ -lacton zu gelangen, scheiterten, da unter den Reaktionsbedingungen Abspaltung der Acylgruppe eintritt. Diese Retro-Esterkondensation zeigt sich auch deutlich bei Alkylierungsversuchen von α -Benzoyl- γ -butyrolacton, wobei man neben Benzoesäure-äthylester lediglich α -Äthoxycarbonylmethyl- γ -butyrolacton (**8**) isolieren kann:



Alkylierung des α -Acetyl- γ -butyrolactons und seiner Acyl-Homologen gelingt in guten Ausbeuten durch Verwendung von Natriumäthylat als Kondensationsbase^{2,9–11)}.

⁷⁾ G. Büchi, D. M. Foulkes, M. Kurono und G. F. Mitchell, J. Amer. chem. Soc. **88**, 4536 (1966).

⁸⁾ D. H. R. Barton, H. T. Cheung, A. D. Cross, L. M. Jackman und M. Martin-Smith, J. chem. Soc. [London] **1961**, 5061.

⁹⁾ F. Korte und H. G. Schicke, unveröffentlicht.

¹⁰⁾ K. R. Huffmann und D. S. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6341 (1958).

¹¹⁾ 11a) P. C. Bhattacharyya, J. Indian. chem. Soc. **42**, 463 (1965), C. A. **63**, 13097 (1965);

11b) W. Reppe und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **596**, 185 (1955).

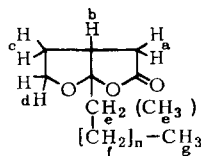
IR- und NMR-Spektren

Die IR-Spektren der Furanone-(2) **5a–c** befinden sich in guter Übereinstimmung mit den angenommenen Strukturen. Man beobachtet eine geringe Verschiebung der Lactonbande zu höheren Wellenzahlen als Folge erhöhter Ringspannung durch den annelierten Tetrahydrofuranring. In allen Fällen findet man zudem die Schwingungen des Tetrahydrofuranringes zwischen 1090–1105/cm.

Tab. 1. Lactonbanden von **5a–c** und Vergleichsproben

Verb.	Solvens	Lacton (cm ⁻¹)
5a	CCl ₄	1783
5b	CCl ₄	1780
5c	CCl ₄	1782
7	Nujol	1786 ⁷⁾
subst. Furoolacton aus Clerodin	CCl ₄	1795 ⁸⁾

Auch die NMR-Spektren sind mit den erhaltenen Strukturen in Einklang (Tab. 2).

Tab. 2. NMR-Spektren der Furanone-(2) **5a–c** (TMS = 10 τ)

Verb.	Solvens	H _a –H _c ¹²⁾	H _d ¹³⁾	H _e	H _f	H _g
5a	CCl ₄	7.0–8.4	ca. 6.05	8.41	—	—
	C ₆ H ₆	7.1–8.5	ca. 6.35	8.58	—	—
5b	CCl ₄	7.0–9.0	ca. 6.06	*)	*)	9.02 (<i>J</i> = 6.0 Hz)
	CDCl ₃	6.7–8.6	ca. 5.98	*)	8.6	9.10 (<i>J</i> = 5.0 Hz)
5c	C ₆ H ₆	7.3–8.8	ca. 6.4	*)	8.8	9:13

*) siehe H_a–H_c

Auf Grund der vorhandenen Strukturen von **5a–c** kann man nur wenige charakteristische Signale erwarten, da die meisten Protonen der vorliegenden Moleküle nur geringe chemische Unterschiede aufweisen. In Verbindung mit der Multiplizität der einzelnen Signale findet man ein breites Spektrum vieler Linien, in dem lediglich die Liniengruppe der Protonen H_d sowie im Falle von **5a** das Methylsignal H_e eindeutig zuzuordnen sind. Die Lage dieses Methylsignals schließt eine Deutung zugunsten einer Acetylgruppe (wie sie z. B. im β-Acetyl-δ-valerolacton vorliegen müßte) mit Sicherheit aus, da die höchsten bekannten τ-Werte solcher Acetylgruppen um

¹²⁾ Die Protonen H_a–H_c zeigen ein breites Multiplett stark verkoppelter Signale, die wegen ihrer Multiplizität nicht genau zuzuordnen sind.

¹³⁾ Das Bild dieser Signale entspricht dem AB-Teil eines ABMN-Systems.

$\tau = 8$ gefunden werden¹⁴). Die gefundene Signallage von 8,4 τ stimmt gut mit den Werten ähnlicher Systeme (wie z. B. 2,2-Äthylendioxy-3-acetyl-piperidin¹⁵): Methyl 8,5 τ) überein.

Die Protonen H_d bilden mit den Protonen H_c ein ABMN-System, in dem eine exakte Bestimmung von chemischer Verschiebung und Kopplungskonstanten des AB-Teils nur durch komplizierte Rechnungen möglich ist¹⁶).

Herrn Dr. W. Fehlhaber und Herrn H. Lander, Organisch-Chemisches Institut, Bonn, danken wir für die Aufnahme der Massenspektren und die Durchführung der Kernresonanzmessungen sowie für wertvolle Diskussionen.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in Lösung mit den Perkin-Elmer Spektrophotometern 237 und 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit) aufgenommen. Für die Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian A 60-Spektrometer. Die Molekulargewichte wurden aus den höchsten Massenbanden von Massenspektren bestimmt. Die Aufnahme erfolgte mit dem doppelt fokussierenden Massenspektrometer MS 9 der Firma AEI. Alle flüssigen Produkte wurden gaschromatographisch (Dr. Virus K. G., Mod. 300 B, analyt. 2-m-Säule mit LAC-2-R 446 + 2% Phosphorsäure auf Chromosorb) auf ihre Reinheit geprüft. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Mülheim.

Die Herstellung des *Hexanoylessigsäure-äthylesters* sowie von **1c** und **2c** ist in l. c.^{6,11b,17}) beschrieben.

α -Butyryl- γ -butyrolacton (**1b**) wird nach der von Knunyantz et al.¹⁸) sowie Korte und Machleidt¹⁹) beschriebenen Methode dargestellt. In 500 ccm Äthanol löst man 13,8 g (0,6 g-Atom) Natrium, tropft bei Raumtemp. 94,8 g (600 mMol) *Butyrylessigsäure-äthylester* zu, rührt 1 Stde. in der Kälte und kühlt auf 0° ab. Man gibt nun 40 g (900 mMol) Äthylenoxid auf einmal hinzu und entfernt das Eisbad. Die Temp. steigt langsam auf Raumtemp., und das Natriumsalz geht nach und nach in Lösung. Man läßt über Nacht rühren und erwärmt anschließend 2 Stdn. auf 60°. Unter Kühlung mit Eiswasser zersetzt man mit verd. Salzsäure und extrahiert die wäbr. Phase mit Äther. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das zurückbleibende Öl fraktioniert. Sdp._{0,05} 83–85°, Ausb. 40 g (43%).

IR (CCl₄): Lacton 1772, Acyl 1720/cm.

C₈H₁₂O₃ (156,2) Ber. C 61,52 H 7,75 Gef. C 61,34 H 7,69

α -Hexanoyl- γ -butyrolacton (**1c**): Analog **1b** erhält man aus 12,6 g (0,55 g-Atom) Natrium, 102,3 g (550 mMol) *Hexanoylessigsäure-äthylester* und 40 g (900 mMol) Äthylenoxid in 500 ccm Äthanol 45 g (45%) **1c**, Sdp._{0,03} 96–99°.

¹⁴) High-resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra Catalogues 1 u. 2, Varian Associates California, Palo Alto.

¹⁵) K. J. Ploner, H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. **100**, 1675 (1967); vgl. auch Sadtler-NMR-Standard-Spectra Nr. 1253 M.

¹⁶) B. Dischler, Angew. Chem. **78**, 653 (1966).

¹⁷) S. B. Soloway und F. B. Laforge, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2677 (1947).

¹⁸) I. L. Knunyantz, G. N. Tschelinzew und E. O. Ossentrowa, C. R. [Doklady] Acad. Sci. URSS **1**, 312 (1934), C. **1934** II, 2381.

¹⁹) F. Korte und H. Machleidt, Chem. Ber. **90**, 2148 (1957).

α-Äthoxycarbonylmethyl-*α*-acetyl- γ -butyrolacton (**2a**): 23 g (1 g-Atom) Natrium werden in 500 ccm Äthanol gelöst. Anschließend tropft man 128 g (1 Mol) *α*-Acetyl- γ -butyrolacton (**1a**) in 200 ccm Äthanol ein und rührt 1 Stde. bei Raumtemp. Nun werden langsam 167 g (1 Mol) Bromessigsäure-äthylester zugefügt und 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Abtrennen des ausgefallenen NaBr wird die Lösung eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen und mit Wasser geschüttelt. Nach Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein farbloses Öl vom Sdp._{0.03} 90–92°. Ausb. 155 g (72%).

IR (CCl₄): Lacton 1775, Ester 1740, Acyl 1720/cm.

C₁₀H₁₄O₅ (214.2) Ber. C 56.07 H 6.58 Gef. C 55.82 H 6.72

α-Äthoxycarbonylmethyl-*α*-butyryl- γ -butyrolacton (**2b**) erhält man ähnlich **2a** aus 3.2 g (0.14 g-Atom) Natrium, 24.4 g (156 mMol) **1b** und 26 g (156 mMol) Bromessigsäure-äthylester in 350 ccm Äthanol. Ausb. 26.4 g (78%, bez. auf eingesetztes Natrium), Sdp._{0.03} 104 bis 107°.

IR (CCl₄): Lacton 1770, Ester 1735, Acyl 1715/cm.

C₁₂H₁₈O₅ (242.3) Ber. C 59.49 H 7.49 Gef. C 59.42 H 7.62

α-Äthoxycarbonylmethyl-*α*-hexanoyl- γ -butyrolacton (**2c**) bildet sich wie **2a** aus 0.35 g (0.015 g-Atom) Natrium, 3 g (16 mMol) **1c** und 2.7 g (16 mMol) Bromessigsäure-äthylester in 50 ccm Äthanol. Ausb. 2.5 g (62%, bez. auf eingesetztes Natrium).

IR (CCl₄): Lacton 1772, Ester 1735, Acyl 1715/cm.

2-Oxo-6*a*-methyl-hexahydro-furo[2.3-*b*]furan (**5a**): 5.6 g (26 mMol) **2a** werden mit einer Lösung von 5.5 ccm konz. Schwefelsäure in 100 ccm Dioxan und 100 ccm Wasser verdünnt und 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Anschließend wird mit 100 ccm Wasser verdünnt, 24 Stdn. mit Äther im Leichtphasenextraktor behandelt, die äther. Lösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das zurückbleibende Öl fraktioniert. Sdp._{0.01} 61–62°. Das Öl erstarrt nach einiger Zeit, Schmp. 27°, Ausb. 2.4 g (68%).

C₇H₁₀O₃ (142.1) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 58.94 H 7.08 Mol.-Gew. 142

2-Oxo-6*a*-propyl-hexahydro-furo[2.3-*b*]furan (**5b**) wird dargestellt wie **5a** durch 4stdg. Sieden von 12.8 g (53 mMol) **2b** in einer Lösung von 10 ccm konz. Schwefelsäure in 150 ccm Dioxan und 150 ccm Wasser. Ausb. 5.2 g (58%), Sdp._{0.01} 67–68°.

C₉H₁₄O₃ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.30 H 8.33 Mol.-Gew. 170

2-Oxo-6*a*-pentyl-hexahydro-furo[2.3-*b*]furan (**5c**) erhält man wie **5a** aus 5.7 g (21 mMol) **2c** in einer Lösung von 5 g konz. Schwefelsäure in 100 ccm Dioxan und 100 ccm Wasser, Ausb. 2.0 g (48%). Farbloses Öl vom Sdp._{0.03} 93–95°. Als Nebenprodukt werden größere Mengen Capronsäure isoliert.

C₁₁H₁₈O₃ (198.3) Ber. C 66.45 H 9.13 Gef. C 66.64 H 9.15 Mol.-Gew. 198

α-Äthoxycarbonylmethyl- γ -butyrolacton (**8**) wird beim Versuch der Darstellung von *α*-Äthoxycarbonylmethyl-*α*-benzoyl- γ -butyrolacton erhalten: Aus 0.52 g (0.023 g-Atom) Natrium, 4.75 g (25 mMol) *α*-Benzoyl- γ -butyrolacton und 4.17 g (25 mMol) Bromessigsäure-äthylester in 170 ccm Äthanol entstehen beim Darstellungsversuch analog **2a** 2.6 g (67%) **8** sowie Benzoessäure-äthylester.

IR (CCl₄): Lacton 1780, Ester 1745/cm.

C₈H₁₂O₄ (172.2) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 56.01 H 7.00