

Franz Merger

## $\beta$ -Lactone aus 3-Hydroxy-2.2-dialkyl-carbonsäuren

Aus dem Ammoniak-Laboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen am Rhein

(Eingegangen am 27. Dezember 1967)

3-Acyloxy-2.2-dialkyl-propionsäuren (1) sind bei Temperaturen über 200° in Gegenwart von Titan-, Aluminium- und Zirkonoxiden zu  $\alpha,\alpha$ -Dialkyl- $\beta$ -propiolactonen (2) cyclisierbar; Acetoxypivalinsäure (1a) liefert Pivalolacton (2a), 2-Methyl-2-acetoxymethyl-valeriansäure (1d)  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -propyl- $\beta$ -propiolacton (2b). — 3-Hydroxy-2.2.4-trimethyl-valeriansäure (4) wird mit Säurechloriden über die gemischten Anhydride zu  $\alpha,\alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -isopropyl- $\beta$ -propiolacton (6) kondensiert.

Die Cyclisierung von 3-Hydroxy-carbonsäuren zu  $\beta$ -Lactonen gelang bisher nur in einigen speziellen Fällen. So liefern 3-Hydroxy-3-trifluormethyl-buttersäure mit Phosphorpentoxid  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -trifluormethyl- $\beta$ -propiolacton<sup>1)</sup>, 3-Hydroxy-2.3.4.4-tetramethyl-pentansäure mit Diisopropylcarbodiimid  $\alpha,\beta$ -Dimethyl- $\beta$ -tert.-butyl- $\beta$ -propiolacton<sup>2)</sup>, Yohimbinsäure mit Chlorameisensäure-methylester und Pyridin Yohimbinsäurelacton (Ausb. 37%)<sup>3)</sup> und 3-Hydroxy-2.2-diäthyl-propionsäure sowie 3-Hydroxy-2-propyl-2-phenyl-propionsäure mit Thionylchlorid und Pyridin  $\alpha,\alpha$ -Diäthyl- $\beta$ -propiolacton (8.5%) bzw.  $\alpha$ -Propyl- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -propiolacton (5.3%)<sup>4)</sup>.

In der Regel bilden 3-Hydroxy-2H-carbonsäuren unter Dehydratisierungsbedingungen ungesättigte Carbonsäuren oder deren Decarboxylierungsprodukte, während 2.2-disubstituierte 3-Hydroxy-carbonsäuren, sofern sie nicht in ein  $\gamma$ -Lacton überführbar sind, zu Polyestern kondensiert, dehydratisierend decarboxyliert oder unter Spaltung der  $\alpha,\beta$ -C—C-Bindung zu den entsprechenden Carbonsäuren und Carbonylverbindungen zerlegt werden<sup>5,6)</sup>.

Hydroxypivalinsäure wird demgemäß bei Temperaturen über 200° zu Isobuttersäure, Formaldehyd, Isobutylen, CO<sub>2</sub> und Wasser fragmentiert<sup>7)</sup>. Um die Aldospaltung auszuschließen, setzten wir<sup>8)</sup> nun an ihrer Stelle für Kondensationsversuche Acetoxypivalinsäure (1a) ein, die mit quantitativer Ausbeute aus Hydroxypivalinsäure und Essigsäure gewonnen werden kann.

1) I. L. Knunjanc und I. A. Ceburkov, Ber. Akad. Wiss. USSR 1961 (5), 808, C. 1963, 3572.

2) A. W. Burgstahler und D. E. Wetmore, J. org. Chemistry 26, 3516 (1961).

3) P. A. Diassi und Ch. M. Dyllion, J. Amer. chem. Soc. 80, 3746 (1958).

4) E. Testa, L. Fontanella und L. Mariani, J. org. Chemistry 25, 1812 (1960).

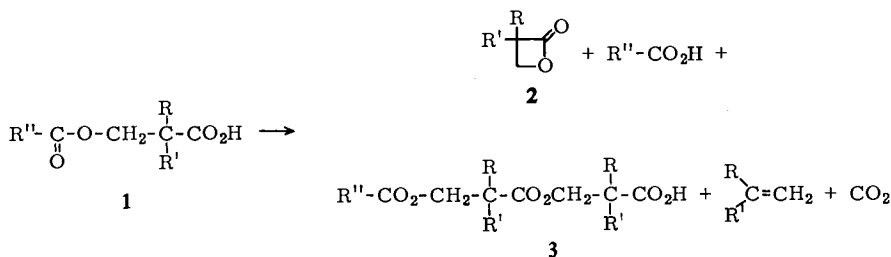
5) Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. VI/2, S. 515, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.

6) F. F. Blicke und R. H. Cox, J. org. Chemistry 22, 1741 (1957).

7) E. E. Blaise und L. Marcilly, Bull. Soc. chim. France (3) 31, 316 (1904).

8) F. Merger, R. Platz und H. Kröper, Belg. Patent 695 502.

Acetoxypivalinsäure bleibt bei kurzer Verweilzeit in einer Temperaturzone von 300° unverändert; in Gegenwart von TiO<sub>2</sub> (Anatas), γ-, η- und ε-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sowie ZrO<sub>2</sub> wird sie dagegen bei 200–300° unter Freisetzung von Essigsäure zu Pivalolacton (**2a**) cyclisiert\*).



**1a:** R, R', R'' = CH<sub>3</sub>

**b:** R, R' = CH<sub>3</sub>, R'' = ClCH<sub>2</sub>

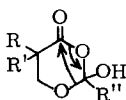
**c:** R, R' = CH<sub>3</sub>, R'' = H

**d:** R, R'' = CH<sub>3</sub>, R' = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

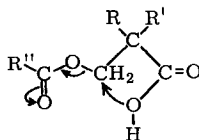
**2a:** R, R' = CH<sub>3</sub>

**b:** R = CH<sub>3</sub>, R' = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

**3 :** R, R', R'' = CH<sub>3</sub>



**1A**



**1B**

Beim Durchleiten von 0.5–1 Mol **1a**/Stde. durch eine 120 ccm-Katalysator-Wirbelschicht (Korngröße 0.03–0.5 mm) bei 200–300° und 5–200 Torr erzielt man Umsätze von 30–80% und **2a**-Ausbeuten von 45–70%. Als Nebenprodukte entstehen Acetoxypivaloyloxy-pivalinsäure (**3**), die wie **1a** in Pivalolacton übergeführt werden kann, sowie Isobutylen und CO<sub>2</sub>; bei Verwendung von ε-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oberhalb 250° wurde daneben die Bildung geringer Mengen α,β-Dimethyl-acrylsäure (Angelicasäure) beobachtet.

Aus dem Produktgemisch werden Essigsäure und Pivalolacton leicht durch fraktionierende Destillation isoliert. Das verbleibende höhersiedende **1a/3**-Gemisch kann ohne Trennung zur Vervollständigung der Umsetzung zurückgeführt werden.

Da die eingesetzte Essigsäure, einen Kreisprozeß durchlaufend, nahezu quantitativ zurückgewonnen und erneut mit Hydroxypivalinsäure zu **1a** verestert wird, erhält man Pivalolacton in der Stoffbilanz ausschließlich durch Wasserabspaltung aus Hydroxypivalinsäure.

Für die Cyclokondensation kommt in Analogie zu der von *Sheehan* und *Corey*<sup>9)</sup> formulierten Spaltung von *N*-Isobutyryl-β-aminosäuren zu β-Lactamen und Iso-

\*) *Anm. b. d. Korr.* (22. 5. 1968): Während der Drucklegung wurde eine Variante der beschriebenen Synthese mit (Erdalkali-)Alkali-(hydrogen)-carbonat oder -hydroxid als Katalysatoren bekannt (*Kanegafuchi Boseki K. K.*, Niederländische Patentschrift 6707720 (1967)).

<sup>9)</sup> *J. C. Sheehan* und *E. J. Corey*, *Org. Reactions* **9**, 392 (1957).

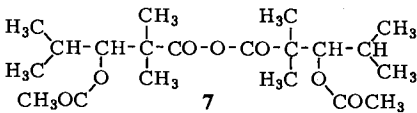
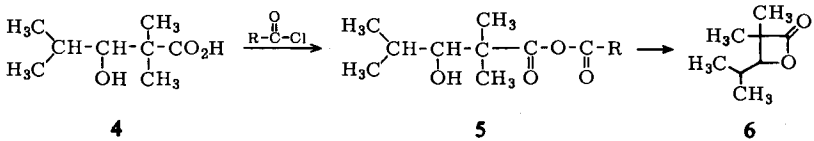
buttersäure eine Acylwanderung in cyclischem Mechanismus über **1A** in Betracht. Intramolekulare Esteracidolyse unter Lösung der O-Alkylbindung (**1B**) ist jedoch nicht ausgeschlossen.

Isobutylen und  $\text{CO}_2$  sind thermische Zerfallsprodukte des Pivalolactons und entstehen möglicherweise auch partiell durch gleichzeitige Eliminierung von Essigsäure und  $\text{CO}_2$  aus **1**.

Der Anwendungsbereich dieser neuen Synthese ist im wesentlichen auf 2,2-disubstituierte 3-Acyloxy-carbonsäuren beschränkt. Unter den genannten Bedingungen ergeben 3-Acetoxy-propionsäure ausschließlich Acrylsäure und 3-Acetoxy-2-phenylpropionsäure Atropasäure im Gemisch mit nur 3–5%  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -propiolacton.

R, R' und R'' sind variierbar. Außer **1a** konnten auch Chloracetoxy- und Formyloxypivalinsäure (**1b**, **1c**) in Pivalolacton umgewandelt werden. 2-Methyl-2-acetoxy-methyl-valeriansäure (**1d**) liefert an  $\text{TiO}_2$  (Anatas) mit 71% Ausbeute  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -propyl- $\beta$ -propiolacton (**2b**).

In der Reihe der 2,2,3-trisubstituierten 3-Hydroxy-propionsäuren ergab die als Oxydationsprodukt des Isobutyraldols<sup>10)</sup> leicht zugängliche, mit Schwefelsäure zu  $\alpha,\alpha,\gamma,\gamma$ -Tetramethyl- $\gamma$ -butyrolacton<sup>11)</sup> kondensierende 3-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-valeriansäure (**4**) durch Acetylierung nicht die zur Synthese von  $\alpha,\alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -isopropyl- $\beta$ -propiolacton (**6**) geplante 3-Acetoxy-2,2,4-trimethyl-valeriansäure. Mit Acetanhydrid bzw. Acetylchlorid entstehen bei 0–10° vielmehr deren schwer hydrolysierbares Anhydrid (**7**) und **6** im Molverhältnis 95 : 5 bzw. 60 : 40.



**5:** R = CH<sub>3</sub>, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, tert.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

Die 4-Kondensation zum  $\beta$ -Lacton **6** läuft offenbar über das infolge sterischer Abschirmung der 3-Hydroxygruppe gebildete gemischte Anhydrid **5**. Dementsprechend wird die Selektivität der Bildung von **6** durch Verwendung  $\alpha$ -verzweigter Carbonsäurechloride beträchtlich erhöht. Mit Isobutyryl- und Pivaloylchlorid erhält man bei 0–50° **6**-Ausbeuten um 80%.

Geeignete Kondensationsmittel neben Carbonsäurechloriden und -anhydriden sind auch Thionylchlorid ohne Zusatz von Basen und Chlorameisensäureester in Verbindung mit Pyridin oder Triäthylamin.

Diese Synthese scheint allgemein auf Hydroxycarbonsäuren mit sterisch behinderter 3-Hydroxygruppe anwendbar.

Für die Aufnahme und Diskussion der IR-, NMR- und Massenspektren danke ich den Herren Dr. Helmut Günzler, Dr. Carsten Witte und Dr. Wolfgang Benz.

<sup>10)</sup> L. E. Cooper und N. Lacey, Amer. Pat. 2 623 068 (1952), C. A. **48**, 2089 (1954).

<sup>11)</sup> S. Reformatzky, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 2845 (1895).

## Beschreibung der Versuche

### Allgemeines

Die *Kondensation der 3-Acyloxy-carbonsäuren* wurde in einem elektrisch beheizten, senkrecht stehenden, 25 cm langen Quarzrohr der lichten Weite 4.5 cm durchgeführt, das auf einen waagrecht angeordneten Quarzverdampfer aufgesetzt, 3 cm über dem Verbindungsschliff mit einer den Katalysator tragenden Gasfritte versehen und am oberen Ende über eine kurze Brücke mit einem zur Vorlage führenden Kühler verbunden ist. Die Temperatur in der Katalysatorschicht wurde mit Hilfe eines Thermoelements kontrolliert.

Die wenig über den Schmp. erwärmten 3-Acyloxy-säuren wurden nach Evakuierung der Apparatur in den auf 180–200° gehaltenen Verdampfer getropft, während die aus der Wirbelzone entweichenden Reaktionsprodukte in einer eisgekühlten Vorlage und gegebenenfalls daran angeschlossenen Kühlfallen gesammelt wurden.

Die Trennung der Produktgemische erfolgte durch fraktionierende Destillation. In orientierenden Versuchen wurden die  $\beta$ -Lactone in den Produkten mit Hilfe der im IR-Spektrum oberhalb 1800/cm liegenden Carbonylbande identifiziert.

Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die umgesetzte Menge der Ausgangsverbindung.

Die Schmelzpunkte sind auf einem Mikroskopheiztisch, Fa. Leitz, bestimmt und unkorrigiert.

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin Elmer, Modell 21, die NMR-Spektren mit dem Varian A 60-A und die Massenspektren mit einem Varian-MAT CH 4 aufgenommen.

### Ausgangsmaterialien

*Acetoxypivalinsäure (1a)*; Sdp.<sub>2</sub> 115°; Schmp. 55°, *Chloracetoxypivalinsäure (1b)*; Sdp.<sub>2</sub> 136° und *Formyloxypivalinsäure (1c)*; Sdp.<sub>2</sub> 105° wurden durch Verestern von Hydroxypivalinsäure mit 4–5molaren Mengen Essigsäure, Chloressigsäure bzw. Ameisensäure gewonnen. *2-Methyl-2-acetoxymethyl-valeriansäure (1d)*; Sdp.<sub>1</sub> 158–159°; Schmp. 50–52° sowie *O-Acetyl-tropasäure* (Schmp. 81°) wurden aus 2-Methyl-2-hydroxymethyl-valeriansäure bzw. Tropasäure mit Acetanhydrid und *3-Acetoxy-propionsäure* (Sdp.<sub>1</sub> 112–114°) durch Addition von Essigsäure an Acrylsäure hergestellt.

### Pivalolacton (2a)

a) In der beschriebenen Apparatur wurden 120 ml TiO<sub>2</sub> (Anatas; Korngröße 0.1–0.3 mm) auf 280–282° erhitzt. Bei gleichbleibender Temperatur und 12–15 Torr wurden im Verlauf von 6 Stdn. 800 g *Acetoxypivalinsäure (1a)* durch den heftig wirbelnden Katalysator geleitet. Der Großteil des entweichenden Reaktionsgemisches kondensierte in der eisgekühlten Vorlage, die leichter flüchtigen Anteile wurden in Kühlfallen (zwei mit Kohlensäure, eine mit flüssiger Luft gekühlt) gesammelt.

Die fraktionierende Destillation ergab:

432 g der Ausgangsverbindung **1a**, 123 g *Essigsäure* (Ausb. 89.1%) und 149 g *Pivalolacton (2a)*, Ausb. 64.8%\*), Sdp.<sub>30</sub> 64°, IR (CCl<sub>4</sub>): C=O 1830/cm.

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (100.1) Ber. C 59.98 H 8.06 O 31.96 Gef. C 60.1 H 8.0 O 31.8

**2a** polymerisiert bei 70° in Gegenwart katalytischer Mengen Triäthylamin.

43 g *Acetoxypivaloyloxy-pivalinsäure (3)*, Ausb. 14%, Sdp.<sub>2</sub> 164–165°, Schmp. 65°.

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (260.3) Ber. C 55.37 H 7.75 O 36.88 Gef. C 55.5 H 7.8 O 36.6

\*) Bei **1a**-Umsätzen von 30–35% werden **2a**-Ausbb. um 70%, bei Umsätzen bis 80% nur 45–50% Ausb. erzielt.

3-Methylester:  $C_{13}H_{22}O_6$  (274.3) Mol.-Gew. 265 (ebullioskop. in Benzol).

37 g *Isobutylen*, Ausb. 29%, Sdp.<sub>760</sub>  $-7^\circ$ , entfärbt Brom in Eisessig.

Die mit flüss. Luft gekühlte Vorlage enthielt  $CO_2$ , das durch Fällung von  $BaCO_3$  aus *Barytwasser* identifiziert wurde.

b) Die Ergebnisse einiger Versuche zur Kondensation von 1 Mol/Stde. Acetoxypivalinsäure (**1a**) an 120 ccm  $Al_2O_3$  bzw.  $Al_2O_3/ZrO_2$  sind in der Tab. zusammengefaßt.

Gewinnung von Pivalolacton (**2a**) durch **1a**-Kondensation an  $Al_2O_3$  und  $Al_2O_3/ZrO_2$

Katalysator	Korngröße (mm)	Temp.	Torr	<b>1a</b> -Umsatz (%)	Pivalolacton (%)
$\gamma$ - $Al_2O_3$ aus Böhmit	0.06—0.3	230—240°	14—16	51	64.5
$\gamma/\eta$ - $Al_2O_3$ aus Bayerit	0.03—0.05	220—230°	10—12	44	63
$\epsilon$ - $Al_2O_3$	0.2—0.4	260°	10—12	43	47
$\gamma$ - $Al_2O_3/ZrO_2$ (20%)	0.1—0.4	250°	12—15	67	58

Aus dem mit  $\epsilon$ - $Al_2O_3$  als Katalysator erhaltenen Produktgemisch wurden 3% *Angelicasäure* ( $\alpha,\beta$ -Dimethyl-acrylsäure) (Sdp.<sub>13</sub> 88—89°, Schmp. 45°) isoliert. Der Misch-Schmp. mit einer authent. Probe zeigte keine Depression.

c) Je 100 g *Chloracetoxypivalinsäure* (**1b**) und *Formyloxypivalinsäure* (**1c**) wurden bei 260 bis 270° und 10—12 Torr während 1 Stde. durch 120 ccm  $\gamma$ - $Al_2O_3$  geleitet. Das IR-Spektrum des Produktgemisches zeigte die starke Carbonylbande des Pivalolactons (**2a**) bei 1830/cm.

#### *$\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -propyl- $\beta$ -propiolacton* (**2b**)

a) 100 g *2-Methyl-2-acetoxymethyl-valeriansäure* (**1d**) wurden bei 270—280° und 5 Torr im Verlauf einer Stde. durch 120 ccm  $TiO_2$  (Anatas, 0.1—0.3 mm) geleitet. Es wurden gewonnen: 15.2 g der Ausgangsverbindung, 25.5 g *Essigsäure* (Ausb. 94.3%), 9.32 g *2-Methyl-penten-(1)*, Ausb. 24.6%, Sdp.<sub>760</sub> 59—61°, und 41 g **2b**, Ausb. 71%, Sdp.<sub>1</sub> 45—46°. IR (CCl<sub>4</sub>): C=O 1830/cm.

$C_7H_{12}O_2$  (128.2) Ber. C 65.60 H 9.44 O 24.96 Gef. C 65.4 H 9.3 O 25.1

**2b** polymerisiert bei 70° in Gegenwart katalyt. Mengen Triäthylamin.

b) 170 g **1d** wurden während 2 Stdn. bei 220—224° und 5 Torr durch 120 ccm  $\gamma$ - $Al_2O_3$  (0.06 bis 0.3 mm) geleitet. Aus dem Produktgemisch wurden isoliert: 26 g der Ausgangsverbindung, 44.1 g *Essigsäure* (Ausb. 96%) und 62.5 g **2b**, Ausb. 67%, Sdp.<sub>15</sub> 79—81°.

*Versuche zur Cyclokondensation von 3-Acetoxy-propionsäure und 3-Acetoxy-2-phenyl-propionsäure: 3-Acetoxy-propionsäure* ergab bei einem Durchsatz von 1 Mol/Stde. bei 230—240° und 10 Torr durch 120 ccm  $\gamma$ - $Al_2O_3$ , wobei der Verdampfer auf 150° gehalten wurde, ein Gemisch aus *Essigsäure* und *Acrylsäure*. Im IR-Spektrum tritt die charakteristische CO-Bande des  $\beta$ -Propiolactons nicht auf.

*3-Acetoxy-2-phenyl-propionsäure* (*O*-Acetyl-tropasäure) lieferte bei einem Durchsatz von 20 g/15 Min. bei 230° und 5 Torr durch 120 ccm  $\gamma$ - $Al_2O_3$  ein Produktgemisch, dessen IR-Bande bei 1840/cm etwa 3—5%  *$\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -propiolacton* entspricht. Nach Abdestillieren von *Essigsäure* wurde *Atropasäure*, Schmp. 105°, isoliert.

#### *$\alpha,\alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -isopropyl- $\beta$ -propiolacton* (**6**)

a) Eine Lösung von 150 g *3-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-valeriansäure* (**4**) in 750 ccm Chloroform wird während 30 Min. bei 0° unter Rühren mit 200 g *Acetylchlorid* umgesetzt. Man

rührt 1 Stde. weiter und erhält durch Destillation nach Abtrennen des überschüss. Acetylchlorids 52 g **6**, Ausb. 39%, Sdp.<sub>18</sub> 84°.

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (142.2) Ber. C 67.57 H 9.92 O 22.51 Gef. C 67.5 H 9.8 O 22.7

Massenspektrum: Mol.-Gew. 142, Hauptfragmente 43 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) und 44 (CO<sub>2</sub>).

IR (CCl<sub>4</sub>): C=O 1825/cm.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.93 ppm d (*J* = 7 Hz) (3H) und 1.07 d (*J* = 6.8) (3H) Isopropyl-CH<sub>3</sub>; 1.32 s (3H) α-CH<sub>3</sub>; 1.42 s (3H) α-CH<sub>3</sub>; 2.00 m (1H) >CH; 3.83 d (*J* = 12) (1H) >CH-O.

106 g *3-Acetoxy-2.2.4-trimethyl-valeriansäure-anhydrid* (**7**), Ausb. 58.5%, Sdp.<sub>1</sub> 149–151°.

C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> (386.5) Ber. C 62.15 H 8.87 O 28.98 Gef. C 62.2 H 9.0 O 28.9

IR (Film): 1240, 1755 (Ester) und 1030, 1755/cm (Anhydrid).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 und 1.00 ppm je d (*J* = 7 Hz) (je 6H) 4 Isopropyl-CH<sub>3</sub>; 1.25 s (12H) -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CO; 2.00 m (2H) >CH; 2.08 s (6H) CH<sub>3</sub>CO; 5.10 d (*J* = 7 Hz) (2H) >CH-O.

b) Eine Lösung von 200 g **4** in 1 l Chloroform wird während 1 Stde. bei 0–10° unter Rühren mit 300 Teilen *Isobutyrylchlorid* umgesetzt und 2 Std. bei Raumtemp. weitergerührt. Durch Destillation erhält man 144.5 g **6**, Ausb. 81.4%, Sdp.<sub>16</sub> 81–82°. IR (CCl<sub>4</sub>): C=O 1825/cm.

c) Eine Lösung von 200 g **4** in 1 l Chloroform wird im Verlauf einer Stde. bei 55° mit 300 g *Pivaloylchlorid* umgesetzt. Das Gemisch wird 1 Stde. weitergerührt und ergibt 140.5 g **6**, Ausb. 79%, Sdp.<sub>15</sub> 79–80°.

d) Eine Lösung von 200 g **4** in 1 l Chloroform wird während 1 Stde. bei 20–25° unter Rühren mit 300 g *Thionylchlorid* umgesetzt und 30 Min. weitergerührt. Man erhält 72.8 g **6**, Ausb. 41%, Sdp.<sub>15</sub> 78–80°.

e) Eine Lösung von 200 g **4** und 110 g *Pyridin* in 1.2 l Chloroform wird während 1 Stde. bei 0–5° unter Rühren mit 200 g *Chlorameisensäure-methylester* umgesetzt und 30 Min. weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser, dann mit 10proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und fraktioniert. Man erhält 135 g **6**, Ausb. 76%, Sdp.<sub>15</sub> 80°. IR (CCl<sub>4</sub>): C=O 1825/cm.

[578/67]