

γ -Butyrolactone aus 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamiden

Wolfgang Sucrow* und Uwe Klein

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 115

Eingegangen am 24. Juni 1974

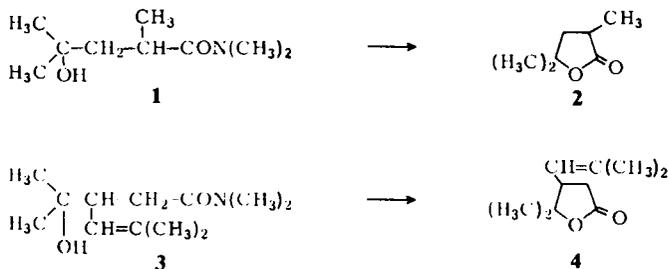
Durch Behandlung mit saurem Ionenaustauscher in Aceton werden zwölf 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamide (3-Hydroxy-*N,N*-dimethyl-1-carboxamide) in guten Ausbeuten in die entsprechenden γ -Butyrolactone umgewandelt.

γ -Butyrolactones from 3-Hydroxy-*N,N*-dimethyl-1-carboxamides

By treatment with acidic ion-exchange resin in acetone, twelve 3-hydroxy-*N,N*-dimethyl-1-carboxamides are converted in good yield into the corresponding γ -butyrolactones.

4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamide, durch nucleophile Öffnung von Äthylenoxid oder niedrig substituierten Oxiranan mit α -Carbanionen von Carbonsäure-dimethylamiden leicht zugänglich^{1,2)}, sind ein willkommenes Ausgangsmaterial für die Darstellung von γ -Butyrolactonen. Während Creger²⁾ für den Ringschluß relativ drastische Bedingungen mit starker Basenkatalyse vorschlug, schien uns milde Säurekatalyse geeignet, dieses Ziel in schonender Weise zu erreichen.

In zwei Fällen hatten wir bereits spontanen Lactonringschluß bei der Reinigung von 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamiden beobachtet: α,γ,γ -Trimethyl- γ -butyrolacton (**2**) bildet sich aus 4-Hydroxy-2,4-dimethylvaleriansäure-dimethylamid (**1**)¹⁾ bei erhöhter Temperatur oder Chromatographie an Kieselgel, und an Stelle des Hydroxyamids **3** konnten wir zunächst überhaupt nur das Lacton **4** isolieren³⁾.



Vorversuche zur präparativen Durchführung solcher Reaktionen mit üblichen sauren Katalysatoren wie Mineralsäuren⁴⁾, *p*-Toluolsulfonsäure oder Bortrifluorid-Ätherat am Amid **1** verliefen wenig ermutigend. Im Gegensatz dazu bewirkte jedoch

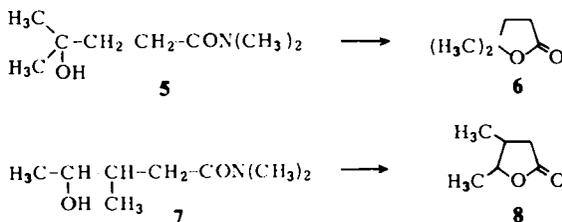
1) W. Sucrow, M. Slopianka und D. Winkler, Chem. Ber. 105, 1621 (1972).

2) P. L. Creger, J. Org. Chem. 37, 1907 (1972).

3) W. Sucrow und W. Richter, Tetrahedron Lett. 1970, 3675.

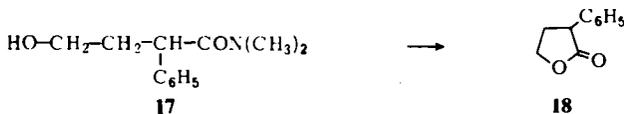
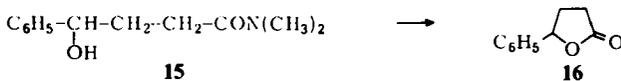
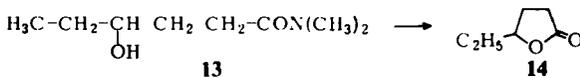
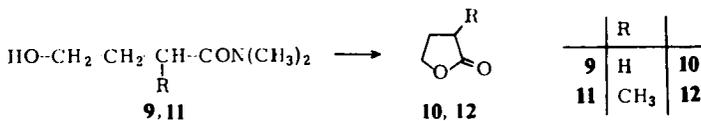
20stündiges Rühren oder 2- bis 3stündiges Kochen mit saurem Ionenaustauscher in Aceton die Umwandlung zu **2** nach dem Dünnschichtchromatogramm quantitativ und präparativ mit 74% Ausbeute.

Mit ähnlichem Resultat verlaufen die Umsetzungen mit den folgenden vorher von uns dargestellten¹⁾ 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamiden **5** und **7**:



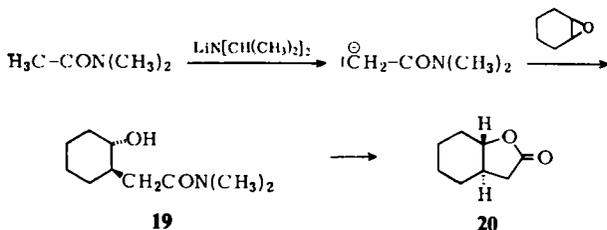
Die Verbindungen **7** und **8** lagen dabei als Epimerengemisch vor.

Auch weniger stark substituierte Amide¹⁾ wie **9**, **11**, **13**, **15** und **17** geben befriedigende Ausbeuten. Alle in dieser Arbeit erhaltenen Lactone mit Ausnahme von **29** waren literaturbekannt (siehe Experimenteller Teil).

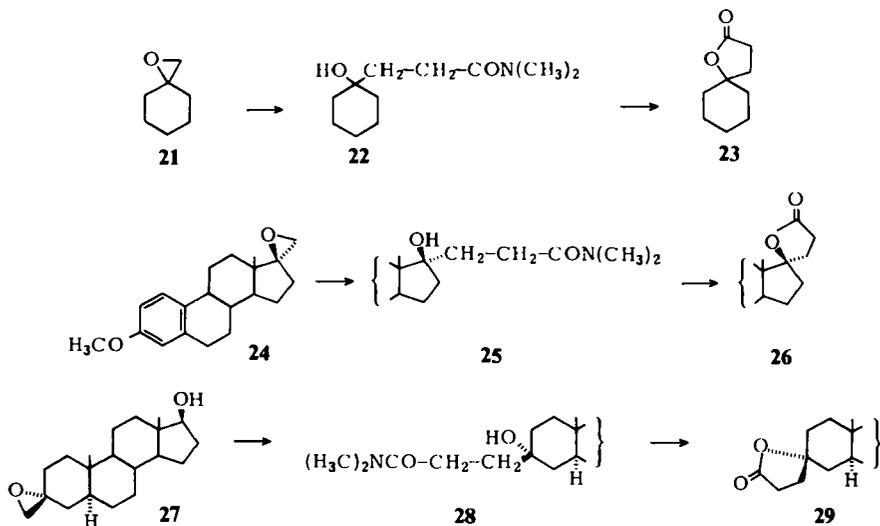


Bei der Gewinnung von (2-Hydroxycyclohexyl)essigsäure-dimethylamid (**19**) aus Cyclohexenoxid erwies sich die von *Creger* vorgeschlagene Darstellung des Essigsäure-dimethylamid- α -Carbanions mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran²⁾ der unseren mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak¹⁾ deutlich überlegen. Mit 28% ist die Ausbeute an **19** zwar immer noch niedrig, aber doch etwa viermal höher als zuvor, und das durch Behandlung mit saurem Ionenaustauscher in guter Ausbeute

¹⁾ *T. Ström*, J. Prakt. Chem. [2]48, 209, 221 (1893); *L. Zörn*, Liebigs Ann. Chem. 631, 56 (1960); *T. C. Bruice* und *F.-H. Marquardt*, J. Amer. Chem. Soc. 84, 365 (1962); *R. B. Martin*, *R. Hedrick* und *A. Parcell*, J. Org. Chem. 29, 158 (1964); *R. Laliberté* und *L. Berlinguet*, Can. J. Chem. 40, 1960 (1962); *R. Lukeš*, *Z. Kobilcová* und *K. Bláha*, Collect. Czech. Chem. Commun. 28, 2182 (1963).



erhaltene Lacton **20**⁵⁾ ist frei von dem *cis*-Isomeren^{5,6)}. NMR⁷⁾ und Gaschromatographie zeigen, daß **20** aus **19**, welches mit der Natriumamid-Methode gewonnen wurde, mit der *cis*-Form verunreinigt ist.



Nach der *Cregerschen* Methode wurden auch die 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamide **22**, **25** und **28** aus den bekannten Oxiranen **21**⁸⁾, **24**⁹⁾ und **27**¹⁰⁾ dargestellt. Der Lactonringschluß gelingt auch bei diesen Amiden in der oben beschriebenen milden Art und führt in sehr guten Ausbeuten zu den Produkten **23**¹¹⁾, **26**¹²⁾ und **29**.

Wir danken den Herren Professoren *F. Korte*, München, und *R. Wiechert*, Berlin, für die Anregung zu dieser Untersuchung, der *Schering AG*, Berlin, und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die großzügige Unterstützung durch Sachmittel. — Für die Elementaranalysen und die Unterstützung bei der Gaschromatographie danken wir der mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. *U. Faass*.

⁵⁾ M. S. Newman und C. A. Vander Werf, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 233 (1945).

⁶⁾ J. Klein, J. Org. Chem. **23**, 1209 (1958).

⁷⁾ W. Herz und L. A. Glick, J. Org. Chem. **28**, 2970 (1963).

⁸⁾ V. Franzen und H.-E. Driesen, Chem. Ber. **96**, 1881 (1963).

⁹⁾ M. Hübner und J. Noack, J. Prakt. Chem. **314**, 667 (1972).

¹⁰⁾ H. G. Lehmann, O. Engelfried und R. Wiechert, J. Med. Chem. **8**, 383 (1965); C. E. Cook, R. C. Corley und M. E. Wall, J. Org. Chem. **33**, 2789 (1968).

¹¹⁾ S. S. G. Sircar, J. Chem. Soc. **1928**, 54.

¹²⁾ J. A. Cella, E. A. Brown und R. R. Burtner, J. Org. Chem. **24**, 743 (1959); G. D. Searle & Co. (Erf.: R. Pappo), US-Pat. 2913467 (17. Nov. 1959) [C. A. **54**, 6823a (1960)].

Experimenteller Teil

Wenn nicht anders angegeben, wurden die IR-Spektren mit dem Beckman IR 9 in Tetrachlorkohlenstoff, die NMR-Spektren in Tetrachlorkohlenstoff mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian HA 100 oder A 60 und die optischen Drehungen mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 141 in Chloroform gemessen. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt, das mit Testsubstanzen geeicht wurde. Zur Dünnschichtchromatographie (DC) diente Kieselgel G nach *E. Stahl*. Alle flüssigen Substanzen wurden bis zur Einheitlichkeit im Gaschromatogramm (GC) durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Zur GC dienten die Perkin-Elmer-Geräte F 7, F 20 oder F 21, Strömungsgeschwindigkeit 20 ml He/min, Papiervorschub 0.25/min. System A: F 20, 3% Neopentylglycolsuccinat auf Supasorb 100/200, AW, HMDS, Glassäule 2 m \times 0.3 cm; System B: F 7, SE 30, Golay-Stahlsäule 50 m; System C: F 21, 4% OV 210 auf Chromosorb G, AW, DMCS 60/80, Glassäule 4.5 \times 0.80 cm.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der γ -Butyrolactone aus 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamiden: 10 mmol 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamid wurden mit 9.0 g stark saurem Ionenaustauscher I der Fa. Merck (Iat I) in 35 ml Aceton 20 h bei Raumtemp. gerührt. Wenn die Umsetzung danach noch nicht quantitativ war (DC, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/20\%$ Essigester), erwärmte man anschließend noch 1–2 h zum Sieden. Man filtrierte, wusch den Austauscher mit 200 ml Aceton nach, dampfte die vereinigten Filtrate i. Vak. ein, nahm mit Methylenchlorid auf und trocknete über Natriumsulfat. Nach erneuter Filtration dampfte man abermals i. Vak. ein.

α,γ,γ -Trimethyl- γ -butyrolacton (2): 1.73 g **1**¹⁾ ergaben nach Kristallisation aus Petroläther 0.95 g (74%) **2**, Schmp. 48–49°C (Lit.¹³⁾ Schmp. 49–50°C), GC: System A, Säulentemp. 100°C, Retentionszeit 5.8 cm. Spektren wie bei *l. c.*¹⁾.

γ,γ -Dimethyl- γ -butyrolacton (6): 1.59 g **5** ergaben nach Destillation bei 0.2 Torr/45 bis 50°C (Bad) 0.95 g (83%) **6** (Lit.¹⁴⁾ Sdp. 200–202°C). GC: System A, Säulentemp. 100°C, Retentionszeit 6.5 cm. IR: 1780 cm^{-1} . – NMR: CH_3 s δ 1.40 ppm; CH_2 m 1.8–2.7.

β,γ -Dimethyl- γ -butyrolacton (8): 1.59 g **7**¹⁾ wurden mit 8.6 g Iat I 3 h in 60 ml Aceton gekocht. Destillation bei 0.1 Torr/40–45°C (Bad) ergab 1.0 g (88%) **8** (Lit.¹⁵⁾ Sdp. 210–212°C). GC: System C, Säulentemp. 130°C, Retentionszeiten der beiden Isomeren 14.1 und 16.5 cm (3:7). IR: 1785 cm^{-1} . – NMR: CH_3 , CH_2 , CH m δ 0.8–2.6 ppm; CHO m 3.7–4.9.

γ -Butyrolacton (10): 1.31 g **9**¹⁾ ergaben nach Destillation bei 0.2 Torr/50–55°C (Bad) 0.74 g (86%) **10** (Lit. Sdp. 89°/12 Torr¹⁶⁾, 84°/12 Torr¹⁷⁾). GC: System A, Säulentemp. 100°C, Retentionszeit 6.4 cm. IR: 1790 cm^{-1} . – NMR: CH_2 m δ 2.0–2.5 ppm; CH_2O m 4.0–4.3.

α -Methyl- γ -butyrolacton (12): 1.45 g **11**¹⁾ ergaben nach Destillation bei 0.2 Torr/50–55°C (Bad) 0.68 g (76%) **12** (Lit.¹⁸⁾ Sdp. 201–203°C). GC: System A, Säulentemp. 100°C, Retentionszeit 5.8 cm. IR: 1785 cm^{-1} . – NMR: CH_3 d δ 1.22 ppm; CH_2 , CH m 1.4–3.3; CH_2O m 4.1–4.3.

¹³⁾ G. W. Cannon, A. A. Santilli und P. Shenian, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 1660 (1959).

¹⁴⁾ A. Franke und M. Kohn, Monatsh. Chem. **28**, 997, 1009 (1907).

¹⁵⁾ F. Fichter und E. Gisiger, Ber. Deut. Chem. Ges. **42**, 4707 (1909).

¹⁶⁾ S. S. G. Sircar, J. Chem. Soc. **1928**, 898.

¹⁷⁾ E. Carrière, Ann. Chim. (Paris) [9] **17**, 38, 77 (1922).

¹⁸⁾ R. Marburg, Liebigs Ann. Chem. **294**, 89, 109 (1897); F. Fichter und A. Herbrand, Ber. Deut. Chem. Ges. **29**, 1192 (1896).

γ -Äthyl- γ -butyrolacton (**14**): 1.59 g **13**¹⁾ ergaben nach Destillation bei 0.2 Torr/50–60°C (Bad) 0.70 g (61%) **14** (Lit.¹⁹⁾ Sdp. 220°C). GC: System A, Säulentemp. 100°C, Retentionszeit 10.7 cm. IR: 1785 cm⁻¹. — NMR: CH₃CH₂ t δ 1.00 ppm, q 1.63; CH₂ m 1.5–2.5; CHO m 4.0–4.6.

γ -Phenyl- γ -butyrolacton (**16**): 2.07 g **15**¹⁾ ergaben nach Kristallisation aus Petroläther/Äther 1.02 g (63%) **16**, Schmp. 36–37°C (Lit.²⁰⁾ Schmp. 38°C). GC: System A, Säulentemp. 180°C, Retentionszeit 9.1 cm. IR: 1795 cm⁻¹. — NMR: CH₂ m δ 1.8–2.7 ppm; CHO m 5.3, C₆H₅ „s“ 7.25.

α -Phenyl- γ -butyrolacton (**18**): 2.07 g **17**¹⁾ ergaben nach Destillation bei 0.2 Torr/110–120°C (Bad) 1.30 g (80%) **18** (Lit. Sdp. 109–112°C/0.25 Torr²¹⁾, Sdp. 116°C/0.2 Torr²²⁾). GC: System A, Säulentemp. 180°C, Retentionszeit 10.5 cm. IR: 1785 cm⁻¹. — NMR: CH₂ m δ 1.8–2.8 ppm; CH₂O m 3.9–4.4; C₆H₅CH dd 3.60, „s“ 7.20.

trans-(2-Hydroxycyclohexyl)essigsäure-dimethylamid (**19**): Zur Lösung von 10.1 g Diisopropylamin in 30 ml absol. THF tropfte man bei 0°C 45 ml 20proz. Butyllithium in Hexan und nach 10 min 4.34 g Essigsäure-dimethylamid. Man rührte 10 min bei Raumtemp., setzte 0.98 g Cyclohexenoxid in 10 ml THF zu und kochte 3 h. Nach Zersetzen mit Eiswasser schüttelte man mit CH₂Cl₂ aus, destillierte den Rückstand bei 0.2 Torr/120–140°C (Bad) in ein Kugelrohr und erhielt 0.52 g (28%) **19** (Lit. Sdp. 110–130°C (Bad)/0.1 Torr¹⁾, Sdp. 140°C/0.07 Torr²³⁾). Spektren wie bei l. c.¹⁾.

trans-Perhydro-2-benzofuranon (**20**): Die Lösung von 0.30 g **19** in 15 ml Aceton wurde mit 1.8 g Iat I 2 h gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung destillierte man bei 0.2 Torr/80–95°C (Bad) in ein Kugelrohr und erhielt 0.17 g (75%) **20** (Lit.⁵⁾ Sdp. 118–119°C/6 Torr). GC: System B, Säulentemp. 135°C, Retentionszeit 10.7 cm.

IR: 1790/cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): CH₂, 3 m δ 1.2–1.7, 1.7–2.1, 2.1–2.6 ppm, >CHO Sextett 3.76, reine *trans*-Form in Einklang mit l. c.⁷⁾. In **20**, das aus **19** gemäß l. c.¹⁾ hergestellt wurde, ist jedoch auch das *cis*-Isomere enthalten: GC wie oben, Retentionszeit 10.5 cm. NMR wie oben und zusätzlich für >CHO q δ 4.49 ppm (vgl. l. c.⁷⁾).

3-(1-Hydroxycyclohexyl)propionsäure-dimethylamid (**22**): Zur Lösung von 18.2 g Diisopropylamin in 50 ml absol. THF tropfte man bei 0°C 81 ml 20proz. Butyllithium in Hexan und nach 10 min 7.75 g Essigsäure-dimethylamid. Man rührte 10 min bei Raumtemp., setzte 2.0 g **21**⁸⁾ in 25 ml THF zu und kochte 3 h. Nach Zersetzen mit Eiswasser schüttelte man mit CH₂Cl₂ aus und destillierte den Rückstand bei 0.2 Torr am Kugelrohr. Bei 110–130°C (Bad) erhielt man 0.75 g Essigsäure-dimethylamid und bei 180–200°C (Bad) 2.70 g (76%) **22**, zögernd kristallisierend, Schmp. 51–52°C.

IR: 3420, 1640 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): C₆H₁₀ m δ 1.3–1.6 ppm; CH₂–C–O t 1.82 (J = 7 Hz); CH₂CO t 2.45 (J = 7 Hz); N(CH₃)₂ s 2.95, s 3.02.

C₁₁H₂₁NO₂ (199.3) Ber. C 66.29 H 10.62 N 7.03 Gef. C 66.50 H 10.73 N 6.96

Spiro[cyclohexan-1,2'-tetrahydrofuran]-5'-on (**23**): Die Lösung von 1.8 g **22** in 30 ml Aceton wurde mit 9.0 g Iat I 2 h gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung destillierte man bei 0.2 Torr/110–130°C (Bad) in ein Kugelrohr und erhielt 1.10 g (79%) **23** (Lit.¹¹⁾ Sdp. 152–155°C/15 Torr), das im Eisschrank zu Kristallen vom Schmp. ca. 10°C erstarrte.

¹⁹⁾ R. Fittig und E. Hjelt, Liebigs Ann. Chem. **208**, 67 (1881).

²⁰⁾ R. Fittig und M. Ginsberg, Liebigs Ann. Chem. **299**, 1, 15 (1898).

²¹⁾ R. L. Clarke und A. Mooradian, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2825 (1949).

²²⁾ S. M. McElvain und P. M. Laughton, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 448 (1951).

²³⁾ Y. A. Berlin, Y. P. Volkov, M. N. Kolosov, Y. A. Ovchinnikov, T. Cheng-u und M. M. Shemyakin, Zh. Obshch. Khim. **34**, 790 (1964); engl. 789 [C. A. **61**, 590 (1964)].

IR: 1775 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): C_6H_{10} m δ 1.5–1.75 ppm; $\text{CH}_2\text{—C—O}$ aufgespaltenes t 2.00 ($J = 8$ Hz); CH_2CO aufgespaltenes t 2.59 ($J = 8$ Hz) (vgl. l. c.²⁴⁾).

3-(3-Methoxy-17 β -hydroxy-1,3,5(10)-östratrien-17 α -yl)propionsäure-dimethylamid (25): Zur Lösung von 5.05 Diisopropylamin in 150 ml absol. THF gab man bei 0°C 22.5 ml 20proz. Butyllithium in Hexan und nach 10 min 2.17 g Essigsäure-dimethylamid in 10 ml THF. Man rührte 10 min bei Raumtemp., setzte 1.49 g **24**⁹⁾ in 30 ml THF hinzu und kochte 3 h. Nach Zersetzen mit Eiswasser schüttelte man mit CH_2Cl_2 aus, chromatographierte mit Petroläther/Essigester (1:1) an 100 g Kieselgel, kristallisierte aus Aceton und erhielt 1.57 g (82%) **25**, Schmp. 165–166°C, $[\alpha]_D^{20}$: +15.1° ($c = 1.00$).

IR (KBr): 3400, 1630 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): CH_3 -18 s δ 0.93 ppm; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ s 2.97, s 3.06; OCH_3 s 3.78; aromatische H m 6.7, m 7.2.

$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ (385.6) Ber. C 74.77 H 9.15 N 3.63 Gef. C 74.89 H 9.30 N 3.62

(17R)-3-Methoxy Spiro[1,3,5(10)-östratrien-17,2'-tetrahydrofuran]-5'-on (26): Die Lösung von 3.0 g **25** in 40 ml Aceton wurde 24 h mit 15.0 g Iat I gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung chromatographierte man mit Petroläther/Essigester (4:1) an 200 g Kieselgel, kristallisierte aus Diisopropyläther und erhielt 2.38 g (90%) **26**, Schmp. 158–159°C, $[\alpha]_D^{20}$: +11.7° ($c = 1.00$) (Lit.¹²⁾ Schmp. 150–152°C, $[\alpha]_D^{25}$: 12.5°).

IR (KBr): 1775 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): CH_3 -18 s δ 0.97 ppm; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ m 2.52, m 2.84 (breit); OCH_3 s 3.77; aromatische H m 6.7, m 7.2.

3-(3 α ,17 β -Dihydroxyandrostan-3 β -yl)propionsäure-dimethylamid (28): Zur Lösung von 5.05 g Diisopropylamin in 150 ml absol. THF gab man bei 0°C 22.5 ml 20proz. Butyllithium in Hexan und nach 10 min 2.17 g Essigsäure-dimethylamid in 10 ml THF. Man rührte 10 min bei Raumtemp., setzte 1.52 g **27**¹⁰⁾ in 30 ml THF zu und kochte 3 h. Nach Zersetzen mit Eiswasser schüttelte man mit CH_2Cl_2 aus, chromatographierte mit Essigester an 150 g Kieselgel, kristallisierte aus Aceton und erhielt 1.31 g (67%) **28**, Schmp. 188–189°C, $[\alpha]_D^{20}$: +23.3° ($c = 0.80$).

IR (KBr): 3440, 1630 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): CH_3 -18, 19 s δ 0.75 ppm, s 0.78; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ s 2.94, s 3.02; 17-H t 3.60.

$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_3$ (391.6) Ber. C 73.61 H 10.55 N 3.58 Gef. C 73.80 H 10.45 N 3.49

(3S)-17 β -Hydroxyspiro[androstan-3,2'-tetrahydrofuran]-5'-on (29): Die Lösung von 1.0 g **28** in 50 ml Aceton wurde 2 h mit 5.0 g Iat I gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung chromatographierte man mit Petroläther/40% Essigester an 100 g Kieselgel, kristallisierte aus Diisopropyläther und erhielt 0.72 g (81%) **29**, Schmp. 239–240°C, $[\alpha]_D^{20}$: +6.6° ($c = 1.00$).

IR (KBr): 3440, 1780 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): CH_3 -18 s δ 0.76 ppm, CH_3 -19 s 0.88; $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CO}$ t 2.07, t 2.57; 17-H t 3.62.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (346.5) Ber. C 76.26 H 9.89 Gef. C 76.17 H 9.99

²⁴⁾ T. K. Das Gupta, D. Felix, U. M. Kempe und A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta **55**, 2198 (1972).