

# Über einen durch Alkali bewirkten Zerfall des $\alpha$ -Oxy- $\beta,\beta$ -dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton-toluolsulfonates.

Von

H. Bretschneider und H. Haas.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

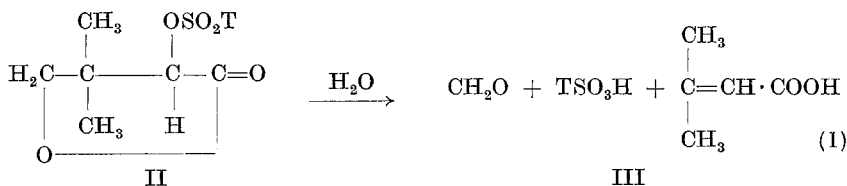
(Eingelangt am 10. Mai 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 15. Juni 1950.)

Aus dem bereits 1904 von *E. Glaser*<sup>1</sup> dargestellten  $\alpha$ -Oxy- $\beta,\beta$ -dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton (I), welches in *aktiver* Form bekanntlich ein Spaltstück der Pantothensäure<sup>2</sup> darstellt, kann leicht ein aktiver p-Toluolsulfonsäureester (II) gewonnen werden. Dieser in Wasser unlösliche Körper kann durch kurzes Schütteln mit 1 Äquivalent 1 n-wäßriger Natronlauge in das lösliche Natriumsalz übergeführt werden. Bei Raumtemperatur dargestellt und belassen, kann aus der Natriumsalzlösung durch Ansäuern und Erwärmen zu über 90% konfigurativer unverändertes Lactontoluolsulfonat wiedergewonnen werden. Bei Einwirkung *heißer* wäßriger Natronlauge beginnt jedoch ein Zerfall des Moleküls bemerkbar zu werden, der bei kurzer Einwirkung von 2 Äquivalenten 1 n NaOH (90°) deutlich wird und sich durch starken Geruch nach *Formaldehyd* kundtut. Der Formaldehyd konnte aus der mit 2 Äquiv. NaOH erhitzten und hernach neutral reagierenden Lösung als Dimedonderivat in einer Ausbeute von 19% nachgewiesen werden. (Wird in einem mit 4 Äquiv. 1 n NaOH versetzten Ansatz 2 Mol Dimedon gelöst und das Ganze erhitzt, so können 25% d. Th. isoliert werden.) Unter letztgenannten Versuchsbedingungen (2 Mol Dimedon mit 4 Äquiv. NaOH, 90°) gibt *unverestertes* Lacton keine Abscheidung des Formaldehyddimedons. Als zweites Spaltstück konnte aus der Fraktion des Reaktionsproduktes, welche die ätherlöslichen neutralen und sauren Anteile enthielt,  $\beta,\beta$ -Dimethylacrylsäure (III) in einer Ausbeute von ebenfalls 20% isoliert und als Dibromderivat identifiziert werden. *Toluolsulfonsäure* konnte in einer Ausbeute von 95%

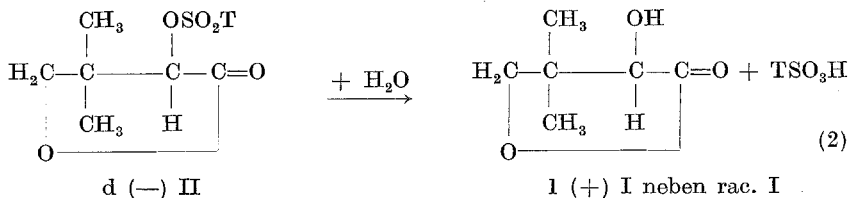
<sup>1</sup> Mh. Chem. 25, 46 (1904).

<sup>2</sup> *E. T. Stiller, J. C. Keresztesy* und *J. Finkelstein*, J. Amer. chem. Soc. 62, 1779 (1940).

als S-Benzylthiuroniumsalz gefaßt werden. Der Zerfall des Lactons könnte also nach folgender Bruttogleichung formuliert werden:



Diese Gleichung beschreibt aber sicher das Reaktionsbild nicht völlig, denn die nähere Untersuchung ergab, daß der *Molekülzerfall* des  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ , $\beta$ -dimethyl- $\gamma$ -butyrolactons ein keineswegs vollständiger ist, obwohl bei der Alkalibehandlung eine *völlige* Ablösung der Toluolsulfonsäure nach obiger Gleichung erfolgt. Aus der ätherlöslichen Säure bzw. Neutralfraktion, die gewichtsmäßig zirka dem ganzen eingesetzten und abverseiften Lacton entspricht, konnte nämlich nach Umsatz mit Toluolsulfochlorid in Pyridin wieder Toluolsulfonat des Lactons rückgewonnen werden (Ausbeute zirka 25%). Dieses war jedoch teilweise invertiert (überwiegend), teilweise racemisiert. Dies ist, nachdem ähnliche Beobachtungen bei der alkalischen Hydrolyse des aktiven Brompropionsäureanions gemacht worden waren<sup>3</sup>, nicht überraschend. Es erfolgt somit neben dem *Zerfall* des Toluolsulfonates (II) in Formaldehyd, Dimethylacrylsäure und Toluolsulfosäure nach Gl. (1), Hydrolyse des (II) (Bruttogleichung 2):

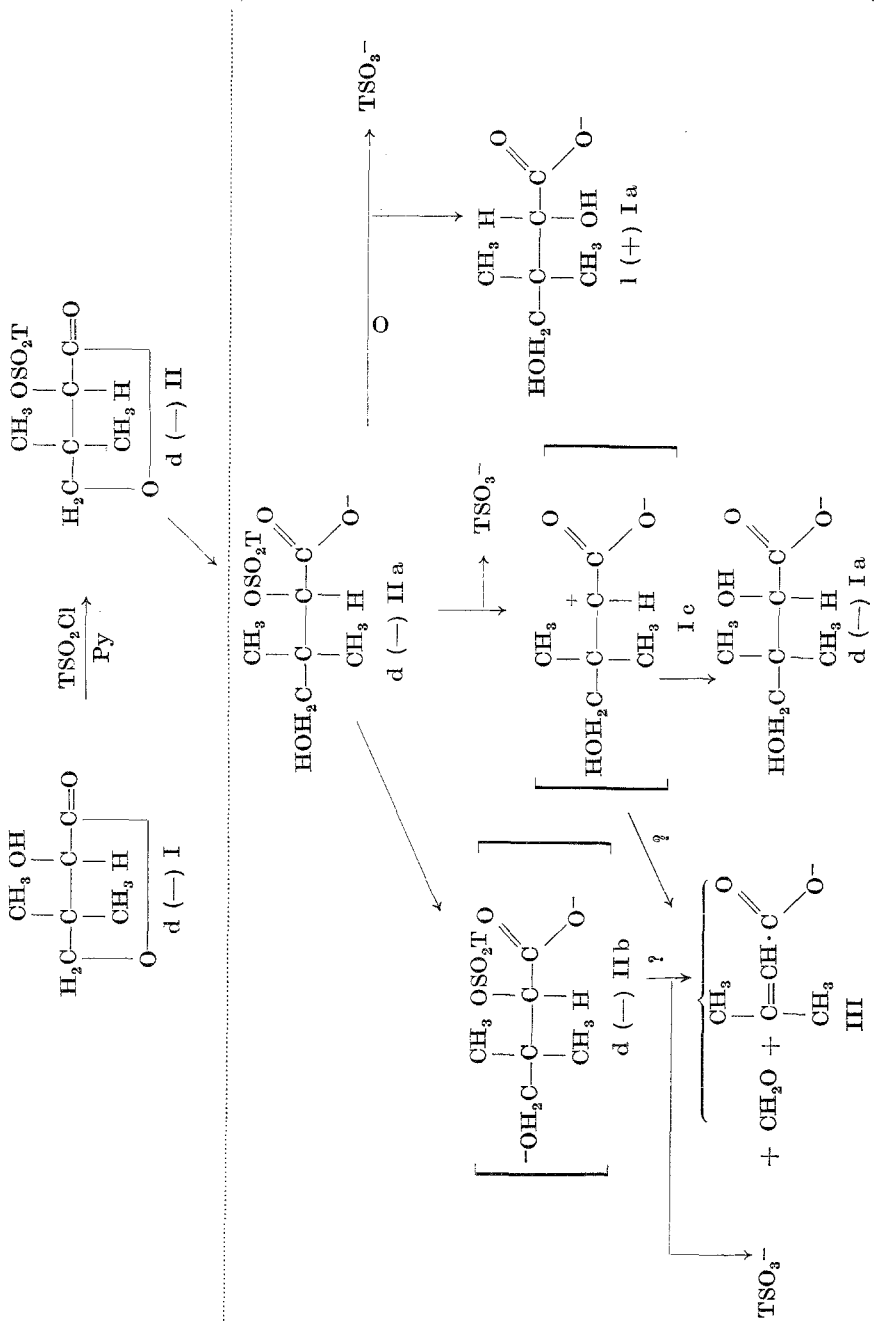


Eine beträchtliche Menge des (II) muß aber noch andere Umformungen, über die jedoch keine Aussage gemacht werden kann, erfahren; denn die Menge an regeneriertem (racemisiertem bzw. invertiertem) Lacton (I) (isoliert als Tosylat) deckt auch unter Berücksichtigung der unvermeidlichen Aufarbeitungsverluste nicht die Bilanz.

Für eventuelle weitere Versuche, eine Deutung der Befunde zu geben, scheint folgendes festzuhalten zu sein: Als erste Folge der Alkalieinwirkung auf das Lacton (I) bzw. das Tosyllacton (II) ist die Bildung der entsprechenden Lactonanionen (Ia) bzw. (IIa) anzunehmen. Weil die Formaldehydbildung nur am Tosyllacton zu beobachten war, muß angenommen werden, daß sie ihren Ausgang von dessen Anion (IIa) selbst nehmen muß, oder von einem anderen, nur aus (IIa) in alkalischem Medium entstehenden Folgeprodukt. Als solches ist das (als Folge einer Kryptoionenbildung denkbare) Zwitter-

<sup>3</sup> C. K. Ingold, J. chem. Soc. London 1937, 1208.

Reaktionen im wässrigen Alkali.



ion (Ic) zunächst in Betracht zu ziehen und dessen Reaktion mit Hydroxylion; von diesem Zwitterion ist als bevorzugte Reaktion mit Hydroxylion aber wohl, eher als andere Reaktionen, die Bildung des Lactonanions (Ia) zu erwarten, das jedoch laut experimentellem Befund kein Formaldehydbildner sein kann. Es wäre somit bei Richtigkeit diese Voraussetzung nicht das Zwitterion (Ic), sondern das Toxylactonanion selbst als Ausgangsprodukt für den Zerfall anzunehmen, der vielleicht als über (IIb) verlaufend zu formulieren ist. Eine prinzipielle Möglichkeit für eine experimentelle Entscheidung zwischen beiden Annahmen wäre die Feststellung, wie sich die Bildung von Formaldehyd bzw. Toluolsulfosäure mit der Zeit verhält; ein paralleler Verlauf würde für das Tosyllactonanion sprechen, vorausseilende Toluolsulfosäurebildung für das Zwitterion. Da, wie oben erwähnt, wahrscheinlich aber noch andere, bislang unbekanntere Reaktionsprodukte gebildet werden, sind für exakte Beweisführungen größere Schwierigkeiten zu vermuten.

In gewissem Ähnlichkeitsverhältnis zur hier aufgefundenen Reaktion stehen durch Alkali bewirkte Lösungen von C—C-Bindungen, die als Reversion einer Carbonyl-Methylenkondensation bezeichnet werden können, wie die Spaltung des Isobutyraldols<sup>4</sup> und weiter wohl auch die alkalische Spaltung des Citral zu Methylheptenon und Formaldehyd, welche formal die vorhergehende Hydratation einer Doppelbindung erfordert.

Der gegen Alkali so empfindliche Tosylester (II) erwies sich gegen saure Verseifung unter rigorosen Bedingungen (1 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 160°) als sehr beständig.

Der Hoffmann-La Roche A. G., Wien, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil.

(Versuche: Dr. H. Haas.)

*p*-Toluolsulfonsäureester des *d*-(—)- $\alpha$ -Oxy- $\beta,\beta$ -dimethyl- $\gamma$ -butyrolactons (II).

In die 0° gekühlte Lsg. von 21,6 g *d*-(—)-I,  $[\alpha]_D = -27^\circ$  ( $\alpha = -2,7^\circ$ ,  $c = 10$ , CHCl<sub>3</sub>), in 60 ccm Pyridin wurden langsam 31,6 g (1 Mol) fein gepulvertes *p*-Toluolsulfochlorid eingetragen. — Beim Stehen (0° und 12 Stdn.) schieden sich aus der Lösung Kristalle von Py-HCl ab. Das mit Eiswasser zersetzte Reaktionsgemisch wurde zur Vervollständigung der Zersetzung mehrere Stdn. stehen gelassen und darauf der isolierte Ester mit viel Wasser nachgewaschen. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 46,6 g (98,8%), Schmp. 94 bis 98°. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser wurden 42 g Ester vom Schmp. 97,5 bis 98,5° gewonnen. Der Ester geht im Vak. (0,5 mm) bei 205° Luftbadtemp. unzersetzt über und zeigt darnach einen konst. Schmp. von 100 bis 100,5°.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S (Mol = 284,18). Ber. C 54,90, H 5,67, S 11,28.

Molg. Gef. 265 u. 291 (kryosk., Bzl.) Gef. C 54,70, H 5,89, S 11,22.

Das Toluolsulfonat ist linksdrehend:  $[\alpha]_D = -19^\circ$  ( $\alpha = -1,9^\circ$ ,  $c = 10$ , CHCl<sub>3</sub>). Die Verbindung ist sehr schwer löslich in Wasser, leicht löslich in CHCl<sub>3</sub> und heißem Methanol, schwerer löslich in Äther.

<sup>4</sup> E. H. Usherwood, J. chem. Soc. London 123, 1717 (1923).

Das racem. Toluolsulfonat wurde analog dargestellt. Es schmilzt bei 111 bis 111,5° und ist in Alkohol etwas schwerer löslich als seine linksdrehende Komponente.

$C_{13}H_{16}O_5S$  (Mol = 284,18). Ber. C 54,90, H 5,67, S 11,28.

Gef. C 55,15, H 5,76, S 11,14.

*Überführung des d-(—)-Toluolsulfonates mit 1 Äquiv. wäßr. 1 n NaOH von 20° in das Natriumsalz.*

1,42 g d-(—)-Toluolsulfonat wurden fein gepulvert in 4,94 ccm 1 n NaOH ( $F = 1,0131$ ) eingetragen und bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach zirka  $1\frac{1}{4}$  Stdn. war bis auf Spuren alles in Lösung gegangen. Die nunmehr neutral (pH = 6 bis 7) reagierende Lösung wurde vom Ungelösten (0,06 g Schmp. 99 bis 99,5°) abfiltriert und nach Auffüllen auf 10 ccm der Drehwert bestimmt.  $[\alpha]_D = +46^\circ$  ( $\alpha = +7,0^\circ$ ,  $c = 15,4$ , ber. für Na-Salz in Wasser).

Die anfänglich klare Wasserlösung wurde zirka 48 Stdn. bei Zimmertemp. belassen, wobei sich sehr geringe Mengen eines nicht näher untersuchten Kristallitates abschieden, der pH-Wert sank auf 4 (vermutlich beginnende Abspaltung von p-Toluolsulfonsäure). Die Lösung wurde mit HCl stark sauer gemacht und durch leichtes Erwärmen am Wasserbad (1 bis  $1\frac{1}{2}$  Stdn.) die Ausscheidung des kristallisierten TS-Lactons vervollständigt (1,23 g),  $[\alpha]_D = -19^\circ$  ( $\alpha = -1,7^\circ$ ,  $c = 9$ ,  $CHCl_3$ ). Schmp. des  $CHCl_3$ -Rückstandes: 90 bis 96°. Es war also nach der Alkalibehandlung praktisch keine Racemisation des in 87%iger Ausbeute regenerierten Ausgangsmaterials festzustellen. In der wäßr. Mutterlauge konnten geringe Mengen von p-Toluolsulfosäure als S-Benzylthiuroniumsalz nachgewiesen werden.

*Zersetzung von d-(—)-II durch 2 Äquiv. wäßr. n-Lauge in der Hitze.*

11,36 g d-(—)-II wurden mit 78,97 ccm 1 n NaOH ( $F = 1,0131,2$  Äquiv.) im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 3 Min. war Lösung eingetreten. Hierauf machte sich starke  $CH_2O$ -Entwicklung in der noch stark alkalisch reagierenden Lösung bemerkbar. Nach 5 bis 6 Min. war der pH-Wert auf 5 bis 6 gesunken. Die Lösung wurde insgesamt 13 Min. erhitzt, erkalten gelassen und mit HCl bis zur stark kongosauren Reaktion versetzt (eine Probe der sauren Lösung gab auch bei längerem Erhitzen keine Abscheidung des schwer löslichen, reaktionierten II). Die 21stünd. Ätherextraktion lieferte einen teilweise kristallisierten, teils öligen Eindamprest von 5,6 g (ber. für abverseiftes Lacton 5,2 g);  $[\alpha]_D = +16^\circ$  ( $\alpha = +1,6^\circ$ ,  $c = 10$ ,  $CHCl_3$ ). Der Sollwert für invertiertes Laktone liegt bei  $[\alpha]_D = +27^\circ$  ( $\alpha = -2,7^\circ$ ,  $c = 10$ ,  $CHCl_3$ ). Das erhaltene Reaktionsprodukt war nur mehr ganz schwach schwefelhaltig (*Lassaigne*).

### 1. Isolierung der Toluolsulfosäure.

Die nach der Ätherextraktion verbliebene Wasserlösung wurde etwas eingengt und die Hälfte zur *Bestimmung der abverseiftten p-Toluolsulfonsäure verwendet*. Die stark konzentrierte Lösung wurde mit  $Na_2CO_3$  bis zur neutralen Reaktion gebracht und unter Eiskühlung mit einer konz. wäßr. Lösung von 4,1 g S-Benzylthiuroniumchlorid versetzt, worauf sich sofort ein weißes Kristallinat abschied. Das über  $P_2O_5$  getrocknete Salz zeigte einen Schmp. von 174 bis 176° und konnte durch Mischschmp. als S-Benzylthiuroniumsalz

der p-Toluolsulfonsäure identifiziert werden. Aus der Mutterlauge konnten weitere 0,14 g rein isoliert werden. Die Gesamtausbeute betrug somit 6,34 g, einer p-Toluolsulfonsäureabspaltung von 95% entsprechend.

### 2. Isolierung der $\beta,\beta$ -Dimethylacrylsäure.

Bei einem analog verlaufenden Ansatz von 22,4 g d-(—)-II mit etwas mehr als 2 Äquiv. 1 n NaOH (Endreaktion alkalisch) wurde ein Äthereindampfstrest von 9,9 g (ber. für Lacton 10,4 g) durch 8,5stünd. Ätherextraktion erhalten. Das Ölkristallgemisch wurde auf der Nutsche und zwischen Filterpapier vom beigemengten Ölanteil abgepreßt. Nach Imaligem Umkristallisieren aus Wasser wurden 1,5 g feine Nadeln vom Schmp. 69 bis 71°,  $[\alpha]_D = 0^\circ$ , erhalten, aus der Mutterlauge wurden noch weitere 0,32 g isoliert (Gesamtausbeute = 23%). Ein Mischschmp. sowie ein Kontaktpräparat nach Kofler<sup>5</sup> mit synthetischer  $\beta,\beta$ -Dimethylacrylsäure (Schmp. 67 bis 68°) bewies die Identität beider Körper. Die erhaltene Säure wurde bromiert<sup>6</sup>. Das in einer Ausbeute von 100% anfallende rohe Dibromderivat wurde aus Benzin umkristallisiert. Schmp. 109 bis 110° und durch Mischschmp. als  $\alpha,\beta$ -Dibrom- $\beta,\beta$ -dimethylpropionsäure identifiziert.

### 3. Isolierung des entstandenen, verseiften Lactons als Tosylester.

0,98 g von einem wie oben nach heißem Umsatz von 22,4 g d-(—)-II mit 2 Äquiv. 1 n NaOH und Ansäuern erhaltenen Äthereindampfstrest (total 10,6 g) wurden in 4 ccm Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 1,5 g fein gepulvertem p-Toluolsulfochlorid versetzt und 12 Stdn. bei 0° belassen. Beim Zersetzen mit Wasser schied sich ein Öl ab, das nach längerem Stehen durchkristallisierte (0,83 g). Zur Entfernung eventuell beigemengter saurer Anteile wurde in Äther aufgenommen und mit konz. Bikarbonatlösung durchgeschüttelt. Der im Vak. hergestellte Äthereindampfstrest wog nunmehr 0,8 g. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden 0,22 g eines Kristallisates vom Schmp. 92 bis 108°,  $[\alpha]_D = +9^\circ$  ( $\alpha = +0,9^\circ$ ,  $c = 10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), erhalten, das nach Mischschmp. und Drehung ein Gemisch eines teils invertierten, teils racem. (II) vorstellen muß. Den sicheren Beweis dafür lieferte die Aufarbeitung der Mutterlauge, aus welcher sich reines invertiertes Tosyl-lacton gewinnen ließ; das invertierte Tosyl-l-(+)-lacton ist nämlich leichter löslich als die Racemverbindung. Der Eindampfstrest der Mutterlauge wurde zur weiteren Reinigung im Kugelrohr (0,5 mm) übergetrieben und in zwei Fraktionen getrennt. Fraktion 1: 130 bis 140° (Luftbadtemp.) bestand aus einem neutral reagierenden, nur in Spuren S-haltigen Öle, das nach einigen Tagen geringe Kristallisationstendenz zeigte und sich als schwer wasserlöslich erwies. Es wurde nicht weiter untersucht. Fraktion 2 ging bei 170 bis 200° Luftbadtemp. als viskoses Öl über, das nach längerem Stehen erstarrte:  $[\alpha]_D = +16^\circ$  ( $\alpha = +1,6^\circ$ ,  $c = 10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Aus Methanol/Wasser wurden 0,23 g Kristallisat vom Schmp. 94 bis 97° isoliert. Ein Mischschmp. mit gleichen Teilen d-(—)-II (Schmp. 99 bis 99,5°) lag bei 112 bis 113°, dem Schmp. des racem. II. Der Grund für den etwas zu niedrig gefundenen Drehwert  $[\alpha]_D$  von +16° (Soll +19°) ist nicht sicher angebbbar. Die Gesamtmenge an Lacton, die nach dem oben beschriebenen Umsatz als sein Toluol-

<sup>5</sup> L. und A. Kofler, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische. Innsbruck. 1948.

<sup>6</sup> J. Wislicenus, Liebigs Ann. Chem. 272, 12 (1893).

sulfonsäureester gefaßt werden konnte, beläuft sich nach Umrechnung auf die Gesamtausgangsmenge von 22,4 g auf rund 22%. Davon wurde zirka die Hälfte als annähernd reines invertiertes Lacton gefaßt, während der Rest aus einem Gemisch etwa gleicher Teile von invertiertem und racemisiertem Lacton bestand.

Ein Parallelversuch, der von einem größeren Ansatz ausging, lieferte in guter Übereinstimmung zirka 25% Lacton, das ähnlich zusammengesetzt war.

#### 4. Isolierung des beim Umsatz von *d*-(—)-II mit NaOH in der Siedehitze gebildeten Formaldehydes.

a) Bei Anwendung von 1 Äquiv. Lauge.

1,42 g *d*-(—)-II wurde mit 5 ccm 1 n NaOH 8 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt (wobei das eingesetzte II nur *teilweise* in Lösung gegangen war), noch heiß mit 14 ccm einer zirka 10%igen alkohol. Dimedonlösung (2 Mol) versetzt und noch kurze Zeit weiter erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde das beim Erkalten ausgeschiedene Kristallisat abgesaugt (0,35 g) und zur Trennung von nicht umgesetztem II kurz mit kalter 1 n NaOH digeriert, vom nicht gelösten II (0,25 g) abfiltriert und die alkalische Lösung mit HCl angesäuert. Es konnten so 0,05 g eines Kristallisates vom Schmp. 188 bis 189° isoliert werden, das sich dem Mischschmp. nach als Methylendimedon identifizieren ließ. Es berechnet sich daraus eine CH<sub>2</sub>O-Bildung von 3%.

b) Bei Anwendung von 2 Äquiv. bzw. 4 Äquiv. 1 n NaOH.

Bei einem analog durchgeführten Ansatz von 1,42 g II mit 9,87 ccm 1 n NaOH wurden 0,28 g Methylendimedon einem CH<sub>2</sub>O-Gehalt von 19% entsprechend isoliert. Versuche, bei denen (II) mit 4 Äquiv. 1 n NaOH unter gleichzeitigem Zusatz von 2 Mol Dimedon erhitzt wurden, lieferten Werte von 20 bis 25% CH<sub>2</sub>O. *Unverestertes* Lacton lieferte unter obigen Reaktionsbedingungen kein Methylendimedon.

c) Anwendung von 10 n NaOH im Überschuß.

Bei einem Umsatz von 2,42 g *d*-(—)-II mit 25 ccm 10 n NaOH unter gleichzeitigem Dimedonzusatz (gleiche Erhitzungsbedingungen) wurden nach dem Ansäuern des Reaktionsgemisches mit HCl 2,32 g eines noch dimedonhaltigen Methylendimedons erhalten (Schmp. 145 bis 187°). Das beigemengte Dimedon wurde durch kurzes Aufkochen mit heißem Wasser in Lösung gebracht. Es resultierten so 1,4 g reines Methylendimedon, entsprechend 62% Formaldehyd. Bei einem Parallelversuch mit *unverestertem* Lacton konnte jedoch wiederum kein Methylendimedon isoliert werden.

#### Hydrolyseversuch von *d*-(—)-II mit 1 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 160°.

1,42 g *d*-(—)-II wurden 22 Stdn. mit 10 ccm 1 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> im Bombenrohr auf 160° erhitzt. Die Hauptmenge des eingesetzten II blieb ungelöst und zeigte einen  $[\alpha]_D = -18^\circ$  ( $\alpha = -2,0^\circ$ ,  $c = 12$ , CHCl<sub>3</sub>), war also nicht racemisiert worden. Die Wasserlösung ( $[\alpha]_D = 0^\circ$ ) wurde nach dem Einengen mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert und unter Kühlung mit einer konz. wäßr. Lösung von *S*-Benzylthiuroniumchlorid versetzt. Es wurden 0,05 g eines als *S*-Benzylthiuroniumverbindung der *p*-Toluolsulfonsäure identifizierten Salzes isoliert. Das Tosylat (II) ist also gegen saure Verseifung sehr beständig.