

Danach wird der Ansatz in der Siedehitze tropfenweise mit Wasser bis zur schwachen Trübung versetzt und abgekühlt, wobei allmählich das Rohprodukt auskristallisiert. Aus viel Methanol farblose Kristalle, Schmp. 288–290°; Ausb. 620 mg (13 %). $C_{37}H_{40}N_6O_3$ (616.8) Ber. C 72.1 H 6.54 N 13.6 Gef. C 72.1 H 6.80 N 13.7; IR(KBr): 3460(m), 3420(s), 3310(s), 3080(w), 2950(w), 1665(s), 1530(s), 1465(s), 1450(s), 1375(m), 1320(m), 1280(m), 1210(m), 760(s), 750(s) cm^{-1} . – 1H -NMR(DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.66 (s, 9H, Acetyl- CH_3), 2.50–2.85 u. 2.95–3.25 (2m, 12H, $-CH_2-CH_2-$), 6.28 (s, 1H, $-CH-$), 6.75–7.85(m, 12H, Indol-H), 10.45(s, 3H, Indol-NH).

Literatur

- 1 E. Akgün, U. Pindur und J. Müller, J. Heterocycl. Chem. 20, 1303 (1983).
- 2 H. Meerwein in Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VI/3, S. 299, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965; H. Meerwein, Angew. Chem. 67, 374 (1955); J. Mathieu und J. Weill-Raynal, Formation of C-C-Bonds, Vol. I, S. 168, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 3 R.H. De Wolfe, Carboxylic Ortho Acid Derivatives, S. 246, Academic Press, New York–London 1970.
- 4 S. Hünig, Angew. Chem. 76, 400 (1964).
- 5 K.J. Brunings und A.H. Corwin, J. Am. Chem. Soc. 64, 593 (1942).
- 6 J. Griffiths, Colour and Constitution of Organic Molecules, S. 109, Academic Press, New York – London 1976.
- 7 H. Meerwein, V. Hederich und K. Wunderlich, Arch. Pharm. (Weinheim) 291, 547 (1958).
- 8 C.H. Brieskorn und G. Wittig, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 954 (1978).
- 9 H. v. Dobeneck und H. Prietzel, Z. Physiol. Chem. 299, 214 (1955).
- 10 C. Schöpf und H. Steuer, Justus Liebigs Ann. Chem. 558, 124 (1947). [Ph 774]

Arch. Pharm. (Weinheim), 317, 561–564 (1984)

Ungewöhnliche Baeyer-Villiger-Oxidation mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung

Gerhard Rücker^{*)}, Werner Gajewski und Jutta Friemann¹⁾

Pharmazeutisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Kreuzbergweg 26,
5300 Bonn 1
Eingegangen am 29. März 1983

Die Umsetzung des Nardofurans (**1**) mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung führte zunächst nicht wie erwartet zu dem Epoxyketon **2**, sondern zum Epoxylacton **3**. Dieses stellt das unter alkalischen Bedingungen überraschende Produkt einer *Baeyer-Villiger* Oxidation dar. Erst durch Variation der Temperatur von +15° auf –15° und des Molverhältnisses wurde das Epoxynardofuran **2** erhalten, das Zwischenprodukt für die Bildung von **3** ist.

Unusual Baeyer-Villiger Oxidation with Alkaline Hydrogen Peroxide Solution

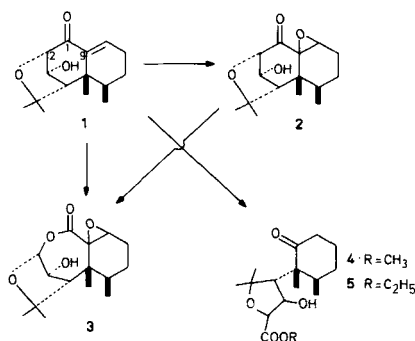
The reaction of nardofuran (**1**) with alkaline hydrogen peroxide did not provide the expected epoxyketone **2**, but the epoxylactone **3**. Under the conditions applied this is a rare *Baeyer-Villiger*

^{*)} Herrn Professor F. Zymalkowski nachträglich zum 70. Geburtstag gewidmet.

oxidation product. By lowering the temperature from $+15^{\circ}\text{C}$ to -15°C and by altering the molar ratio of the reactants, epoxynardofuran **2** was obtained, which is an intermediate in the formation of **3**.

Wie schon früher berichtet²⁾, wurde durch Umsetzung des Sesquiterpenperoxids Nardosinon³⁾ mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung eine Verbindung mit ungewöhnlicher Struktur erhalten, für deren Bildung als Zwischenprodukt zunächst das Epoxynardofuran **2** angenommen wurde²⁾. Um diese Vermutung nachzuprüfen, wurde mit dem Ziel der Epoxidierung Nardofuran (**1**)⁴⁾ in methanolischer Lösung mit alkalischem Wasserstoffperoxid bei $+15^{\circ}$ im Molverhältnis 1:6 umgesetzt¹⁾.

Das Produkt dieser Reaktion war jedoch das Epoxy lacton **3**. Die Lactonstruktur wurde auf Grund spektroskopischer Daten und der acidimetrischen Titration des Lactons, bei welcher der Epoxidring nicht angegriffen wurde, bewiesen. Variation der Reaktionsbedingungen (Einsatz von 2 Moläquiv. Wasserstoffperoxid, -15°) führte schließlich zum gesuchten Epoxynardofuran **2**. Dieses konnte jedoch nicht in das erwähnte Reaktionsprodukt des Nardosinons überführt werden. Nach erneuter Umsetzung von **2** mit 4 Moläquiv. Wasserstoffperoxidlösung in alkalischer methanolischer Lösung bei Raumtemperatur entstand ebenfalls Verbindung **3**.



Offenbar ist **3** das Ergebnis einer *Baeyer-Villiger*-Oxidation, die unter den gewählten alkalischen Bedingungen ungewöhnlich ist. In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele, für die Bildung von Estern oder Lactonen aus cyclischen Ketonen nach Umsetzung mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung. So berichtet *Levine*⁵⁾ über die Umsetzung des α,β -ungesättigten Fünfringketons A-Nortestosteron zum sechsgliedrigen Epoxy lacton.

Nach mehreren vergeblichen Versuchen durch Umsetzung von **1** in üblicher Weise mit Persäuren zu einem *Baeyer-Villiger*-Produkt zu gelangen, war schließlich nur die Verwendung von Caroscher Säure erfolgreich. Der erhaltene Methylester **4** hat sich offenbar durch Methanolyse des zuvor gebildeten Lactons gebildet. Die Reaktion in ethanolischer Lösung führte zum Ethylester **5**.

Auffällig ist der Einschub des Sauerstoffs an unterschiedlichen Bindungen des Carbonyl-Kohlenstoffs in **3** und **4** (bzw. **5**). Offenbar ist die Umlagerungstendenz⁶⁾ für C-2 und C-9 unter sauren und alkalischen Bedingungen entgegengesetzt. Die bevorzugte

Umlagerung des C-9 gegenüber dem tertiären C-2 in saurer Lösung steht in Einklang mit der Erfahrung bei der Darstellung von *Baeyer-Villiger*-Produkten. Unter alkalischen Bedingungen scheint – übereinstimmend mit *House* und *Wasson*⁷⁾ und entgegen der Annahme von *Bogdanowicz*⁸⁾ – die Umlagerungstendenz umgekehrt zu sein. Als Ursache kommen im vorliegenden Fall die vorausgehende Epoxidierung der Doppelbindung und damit eine Positivierung an C-9 oder sterische Effekte infrage. Unter sauren Bedingungen sollte keine Epoxidbildung stattfinden. Zudem könnten alkalische Reaktionsbedingungen zur teilweisen Bildung des Enolats an C-2 führen, was seine Umlagerungsfähigkeit als Anion erhöhen sollte.

Experimenteller Teil

IR: 298 Perkin Elmer und IR 33 Beckmann; UV-Spektrometer: 550 S Perkin Elmer; ¹H-NMR: WH-90 Bruker-Physik; ¹³C-NMR: WH-90 Bruker-Physik, (CDCl₃, TMS als inn. Stand.); Massenspektrometer: MS 30 und MS 50 Kratos, Datasystem DS 50 Kratos. Zur Chromatographie wurde Essigester/Petrolether (bis 60°) = 1:1 verwendet. Für die sc Trennung wurde Kieselgel 60 (Merck) der Korngröße 0.063 bis 0.200 mm benutzt.

4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-4,4,5a,6-tetramethyl-9,9a-epoxy-2,5-(hydroxymethano)-[2S-(2α(R*), 5α,5aα,6α,9α,9aα)]-3-benzoxepin-1(2H)-on (**2**)

Ein auf –15° gekühltes Gemisch von 200 mg (0.8 mmol) Nardofuran (**1**) in 15 ml Methanol und 0.27 ml (1.9 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxid wurde tropfenweise mit 0.2 ml 3-N-NaOH versetzt. Die Mischung wurde 4 h auf –15° gehalten. Danach wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Ausb. 124 mg (62 %). Schmp. 110° (Ether). C₁₅H₂₂O₄ (266.3) Ber. C 67.6 H 8.2 Gef. C 67.3 H 8.3; IR (KBr): 3350, 3000, 1730, 1260, 910, 840 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 4.8 (d, J = 1.5, 1H, CH-OH), 4.3 (1H, CH-O), 3.4 (s, 1H, CH-Epoxid), 2.4 (s, 1H, CH-C-O), 1.6 (s, 3H, CH₃-C-O), 1.5 (s, 3H, CH₃-C-O), 1.0 (s, 3H, CH₃-C-), 0.9 (d, 3H, CH₃-CH); MS: m/e (%) = 266 (M⁺, 4), 165 (9), 153 (12), 137 (16), 113 (79), 109 (20), 107 (18), 85 (26), 83 (30), 81 (31), 65 (28), 67 (48), 59 (16), 57 (18), 55 (100), 53 (27).

5,6,7,8,9,10,10a-Octahydro-5,5,6a,7-tetramethyl-10, 10a-epoxy-3,6-(hydroxymethano)-[3R-(3α(S*), 6α,6aα,7α,10α,10aα)]-3-benzoxocin-1-on (**3**)

a) 200 mg (0.8 mmol) **1** wurden in 20 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0.6 ml (5.3 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxid tropfenweise mit 1.6 ml 6N-NaOH versetzt. Nach 9 h Rühren bei 15° wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Ausb. 85 mg (42.5 %).

b) 50 mg (0.18 mmol) Epoxy-Nardofuran (**2**) wurden in 10 ml Methanol mit 0.19 ml (0.72 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxid sowie 0.32 ml 3N-NaOH versetzt. Nach 4 h bei RT wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Schmp. 190–192° (Ether). C₁₅H₂₂O₅ (282.3) Ber. C 63.8 H 7.85 Gef. C 63.7 H 7.83; aktiver Wasserstoff: Ber. 0.35 % Gef. 0.28 %; IR (KBr): 3450, 3005, 2970, 2930, 2875, 2820, 1720, 1250, 900, 820 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 5.5 (s, 1H, O-CH-O), 4.9 (d, J = 4Hz, 1H, CH-OH), 3.8 (s, 1H, CH-Epoxid), 3.2 (s, 1H, OH, austauschbar), 2.7 (d, J = 4Hz, 1H, CH-C-O), 1.67–1.4 (m, 5H), 1.5 (s, 3H, CH₃-C-O), 1.3 (s, 3H, CH₃-C-O), 1.2 (s, 3H, CH₃-C), 0.9 (d, J = 6.5Hz, 3H, CH₃-CH); ¹³C-NMR: δ (ppm) = 168.5 (CO), 98.1 (O-CH-O), 84.5 (-CH-OH), 84.2 (-C-O), 62.2 (-CH-), 58.1 (-C-O), 51.1 (-CH-O), 35.4 (-C-), 33.8 (-CH₃), 32.1 (-CH-) 26.6 (-CH₃), 25.2 (-CH₂-), 23.1 (-CH₂-).

19.8 (-CH₃), 14.9 (-CH₃); MS: m/e (%) = 283 (M + 1,40), 265 (49), 225 (100), 207 (28), 179 (40), 151 (12), 113 (17), 99 (51), 97 (75), 75 (29), 61 (42).

Lacton-Titration: 0.048 g (0.17 mmol) **3** wurden mit 10.00 ml 0.1 N-methanol. NaOH 1 h bei RT gerührt und mit 8.36 ml 0.1 N-HCl gegen Phenolphthalein zurücktitriert. Verbrauch: Ber. 1.7 ml Gef. 1.64 ml. Dies entspricht 0.96 mmol Lacton, bez. auf 1 mmol **3**.

Tetrahydro-3-hydroxy-4-[(2R-trans)-1,6-dimethyl-2-oxo-cyclohexyl]-[4R-(4α(R*),3ξ)]-furan-2-carbonsäuremethylester (4)

200 mg (0.8 mmol) **1** wurden in 40 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 420 mg (1.5 mmol) K₂S₂O₈ in 0.8 ml 75proz. H₂SO₄ versetzt. Nach 15 h Reaktionszeit bei RT wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. 100 mg des so erhaltenen Reaktionsproduktes wurden an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (1+1) chromatographiert. Die Fraktionen mit dem R_f-Wert 0.33 wurden eingedampft, der Rückstand wurde in Ether gelöst und bis zur Trübung mit Petrolether versetzt. Bei 4° ließ man auskristallisieren. Ausb. 35 mg (35 %); Schmp. 66° (Ether/Petrolether). C₁₆H₂₆O₅ (298.1) Ber. C 64.3 H 8.78 Gef. C 63.8 H 8.79; IR (KBr): 3540, 3480, 2940, 1740, 1690 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 4.9 (t, J = 5 Hz, 1H, CH-OH), 4.3 (d, 1H, CH-COOR), 3.9 (s, 3H, O-CH₃), 2.7 (d, J = 5 Hz, 1H, R-CH-CHOH), 2.66–2.5 (m, J_{gem} = 15.5 Hz, 1H, Cyclohexanon), 2.4–2.3 (m, J = 7 Hz, 2H, Cyclohexanon), 2.2–2.08 (m, 1H, Cyclohexanon), 2.0–1.82 (m, 2H, Cyclohexanon), 1.78 (s, 1H, OH, austauschbar), 1.6–1.5 (m, 1H, Cyclohexanon), 1.46 (s, 3H, CH₃-C), 1.22 (s, 3H, CH₃-C), 1.12 (s, 3H, CH₃-C), 0.9 (d, J = 7 Hz, 3H, CH₃-CH); ¹³C-NMR: δ (ppm) = 215.6 (CO), 172.5 (COOR), 84.4 (-C-O), 81.5 (CH-O), 78.5 (CH-OH), 58.9 (-CH-), 53.5 (-C-), 52.4 (CH₃-O), 39.5 (-CH-), 39.4 (-CH₂-), 31.0 (-CH₃), 28.3 (-CH₂-), 25.6 (CH₃-), 23.8 (-CH₂-), 16.9 (-CH₃), 15.1 (-CH₃); MS: m/e (%) = 298 (M⁺, 2), 265 (8), 233 (6), 239 (18), 229 (8), 191 (19), 163 (11), 150 (28), 139 (11), 126 (95), 125 (25), 113 (16), 111 (100), 109 (16), 97 (19), 95 (19), 83 (28), 81 (16), 69 (20), 67 (15), 55 (31), 43 (25), 41 (30).

Tetrahydro-3-hydroxy-4-[(2R-trans)-1,6-dimethyl-2-oxo-cyclohexyl]-[4R(4α(R*), 3ξ)]-furan-2-carbonsäureethylester (5)

100 mg (0.4 mmol) **1** wurden in 20 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 0.21 g (0.75 mmol) K₂S₂O₈ in 0.4 ml 75proz. Schwefelsäure versetzt. Nach 10 h Reaktionszeit bei RT wurde mit Wasser verdünnt, mit Ether ausgeschüttelt und die organische Phase wie für **4** beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 48 mg (48 %) Schmp. 68° (Ether/Petrolether). C₁₇H₂₈O₅ (312.1) Ber. C 65.4 H 8.9 Gef. C 65.1 H 8.7; IR (KBr): 3500, 2990, 1750 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 4.85 (t, 1H, CH-OH), 4.2 (m, 3H, CH-COOR, CH₂-CH₃), 3.1 (s, 1H, OH), 2.65 (d, 1H, CH-CHOH), 1.35 (t, 3H, CH₃-CH₂), 1.45 (s, 3H, CH₃-C), 1.25 (s, 3H, CH₃-C), 1.15 (s, 3H, CH₃-C), 1.0 (d, 3H, CH₃-CH).

Literatur

- 1 Aus der Dissertation J. Friemann, Bonn 1982.
- 2 G. Rücker und E. Dyck, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 835 (1977).
- 3 G. Rücker, Chem. Ber. 102, 2691, 2697, 2707 (1969).
- 4 G. Rücker und K. H. Kahrs, Justus Liebigs Ann. Chem. 1973, 432.
- 5 S. D. Levine, J. Org. Chem. 31, 3189 (1966).
- 6 H. Kröper in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VI/2, S. 707, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.
- 7 H. O. House und R. L. Wasson, J. Org. Chem. 22, 1157 (1957).
- 8 M. J. Bogdanowicz, Th. Ambelang und B. M. Trost; Tetrahedron Lett. 1973, 923. [Ph 775]