

## 21. Heinz Hunsdiecker und Heinrich Erlbach †\*): Beiträge zur Kenntnis makrocyclischer Ringsysteme, V. Mitteil.: Eine besonders ergiebige Darstellung der Lactone mit 10—18 Ringgliedern sowie einiger Ketolactone und eines Isoambrettolid\*\*).

[Aus dem Laboratorium der Chemischen Fabrik Dr. Vogt & Co., Köln-Braunsfeld.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 18. Oktober 1944.)

Es wird ein neues Verfahren zur Darstellung hochgliedriger Lactonringe beschrieben, das auch im Ringbildungsminimum hohe Ausbeuten liefert. Es beruht auf der Umsetzung von  $\omega$ -Halogen-fettsäuren mit Kaliumcarbonat in hochverdünnten Lösungen. Ein einfacher und sicher arbeitender Cyclisationsapparat wird angegeben. Ferner werden einige hochgliedrige Ketolactone bzw. Oxylactone und ein Isoambrettolid dargestellt. Die Ketolactone sind durch Cyclisation von  $\omega$ -Halogen-ketosäuren erhalten worden, die ihrerseits durch Kondensation der hier erstmals beschriebenen zinkorganischen Verbindungen der  $\omega$ -Jod-fettsäureester mit  $\omega$ -Halogen-fettsäurechloriden dargestellt wurden. Das Isoambrettolid ist aus einem Ketolacton durch Reduktion der Ketogruppe zur Oxygruppe und anschließende Wasserabspaltung gewonnen worden. Die Eigenschaften der Präparate werden, soweit diese schon bekannt, mit den Literaturangaben verglichen. Hierbei ergeben sich Abweichungen.

Zur Darstellung makrocyclischer Ringsysteme stehen zur Zeit folgende Gruppen von Verfahren zur Verfügung: Die auf dem „Verdünnungsprinzip“<sup>1)</sup> aufbauenden Ringschlußreaktionen, die Gewinnung durch Abdestillieren aus Gleichgewichten mit Makrocyclen als Komponenten<sup>2)</sup> und schließlich die Ringerweiterungsreaktionen<sup>3)</sup>.

Abgesehen von den letztgenannten haben die Verfahren den gemeinsamen Nachteil, daß sie zur ergiebigen Darstellung der 9- bis 12-gliedrigen Ringe versagen, wenigstens soweit diese eine ununterbrochene Methylenkette enthalten. Die Ausbeuten fallen hier, vor allem beim 10-Ring, bis auf 1% und weniger ab, wenn man nicht äußerst hohe Verdünnungen (Verdünnungsprinzip) bzw. sehr lange Eintragszeiten wählt<sup>4)</sup>.

Die geringe Neigung zur Bildung dieser Ringe wird meist durch eine statistisch seltene Ringpräformierung oder Ringstellung gedeutet, die man durch Modellbetrachtungen zu erklären versucht hat<sup>5)</sup>. Die Präformierung ist aber beeinflussbar, z. B. durch ein passendes Reaktionsmedium<sup>6)</sup>, die Temperatur usw. Selbstverständlich wird auch die Natur der funktionellen Gruppen des Ausgangsmaterials einen entscheidenden Einfluß haben. Schließlich muß erneut auf die Forderung nach weitgehender Irreversibilität der Ringschlußreaktionen hingewiesen werden<sup>7)</sup><sup>8)</sup>. Die Schwierigkeiten der Darstellung dieser Ringe sind also nicht unbedingt grundsätzlicher, sondern offenbar auch methodischer Natur.

\*) Dr. Heinrich Erlbach ist im April 1942 in Rußland gefallen.

\*\*) IV. Mitteil.: B. 77, 185 [1944].

1) K. Ziegler, H. Eberle u. H. Ohlinger, A. 504, 94 [1933].

2) W. H. Carothers u. Mitarb., Journ. Amer. chem. Soc. 55, 5023 [1933].

3) W. Hückel u. Mitarb., A. 474, 121 [1929].

4) Derartige Versuche sind übrigens im Schrifttum nicht zu finden, oder haben doch zu negativen Ergebnissen geführt; s. z. B. M. Stoll u. Mitarb., Helv. chim. Acta 17, 1307 [1934].

5) M. Stoll u. G. Stoll-Comte, Helv. chim. Acta 13, 1185 [1930].

6) G. Salomon, Helv. chim. Acta 16, 1370 [1933].

7) M. Stoll u. A. Rouvé, Helv. chim. Acta 18, 1090 [1935].

8) G. Salomon, Helv. chim. Acta 19, 791 [1936].

Wir fanden vor einigen Jahren<sup>9)</sup> für die Darstellung makrocyclischer Lactone ungewöhnlich günstige Reaktionsbedingungen, die auch im Gebiet des Ringbildungsminimums vergleichsweise ausgezeichnete Ausbeuten lieferten.

Wir cyclisierten  $\omega$ -Brom-fettsäuren durch Sieden ihrer verdünnten Lösungen in Methyl-äthyl-keton unter Zusatz von überschüssigem Kaliumcarbonat und erzielten Ausbeuten, die vom Dodecanolid an aufwärts zwischen 84<sup>0</sup>/<sub>10</sub> und 95% lagen, im Gebiet des Ringbildungsminimums (C<sub>9</sub> bis C<sub>11</sub>) aber auch noch 56,77 und 85% erreichten<sup>10)</sup>. Bei  $\omega$ -Jod-fettsäuren ergaben sich teilweise noch günstigere Zahlen. Die Ausbeuten an den Ringen C<sub>9</sub> bis C<sub>11</sub> sind also um mindestens 1—2 Zehnerpotenzen besser als die bisher bekannt gewordenen. Sie wurden mit geringem Aufwand an Zeit und Material erreicht, betrug doch die Eintragungsgeschwindigkeit 0.0066 Mol pro Tag und 1 Lösungsmittel.

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist bei Anwendung reinen Methyl-äthyl-ketons gut. Kleine Fehler bei der Aufarbeitung fallen für die Ausbeute mehr ins Gewicht als geringe Unterschiede in der Eintropfgeschwindigkeit. Ein maximaler Fehler von etwa 3% bei den Lactonen von C<sub>13</sub> an aufwärts dürfte eher zu hoch als zu niedrig geschätzt sein. Bei den Lactonen C<sub>9</sub> bis C<sub>11</sub> wird man den Fehler um ein Geringes höher einschätzen müssen.

Die ermittelten Bedingungen zur Darstellung der hochgliedrigen Lactone aus  $\omega$ -Halogen-fettsäuren sind optimale. Kleine Abänderungen steigern die Ausbeute, vor allem im technischen Betrieb. Das Methyl-äthyl-keton kann gelegentlich mit Vorteil durch andere Lösungsmittel (z. B. Dioxan) ersetzt werden.

Arbeitet man mit vorgebildeten Kaliumsalzen (also ohne Anwendung von Kaliumcarbonat), die z. B. in einem Soxhlet-Apparat allmählich gelöst<sup>11)</sup> und einer größeren Menge siedenden Lösungsmittels zugeführt werden, so sind die Ausbeuten schlechter, abgesehen von praktischen Schwierigkeiten. Ähnliches beobachteten auch A. Lüttringhaus und K. Ziegler<sup>12)</sup> bei der Darstellung cyclischer Phenoläther, bei der sich ebenfalls die Verwendung von Kaliumcarbonat als besonders vorteilhaft erwies.

Die Cyclisierung höherer  $\omega$ -halogen-fettsaurer Salze ist mehrfach vorgeschlagen worden. M. Kerschbaum<sup>13)</sup> cyclisierte 15-brom-pentadecansaures Silber in aromatischen Lösungsmitteln, erhielt jedoch nur wenig Lacton. Nach dem Schweiz. Pat. 175340<sup>14)</sup> soll Cyclopentadecanolid durch Erhitzen verdünnter Lösungen von 15-brom-pentadecansaurem Lithium in Tetralin und Methanol darstellbar sein. Eine Nacharbeitung ergab nur eine sehr mäßige Ausbeute eines zudem wenig reinen Produktes. Die sehr allgemein

<sup>9)</sup> Der praktische Teil dieser Arbeit wurde in den Jahren 1936/37 ausgeführt; vergl. Franz. Pat. 839188, deutsche Priorität vom 12. 6. 1937 (C. 1939 II, 2481).

<sup>10)</sup> Die Darstellung der Lactone mit 7 und 8 Kohlenstoffatomen nach unserem Verfahren stieß dagegen auf Schwierigkeiten, obwohl wenigstens das Lacton C<sub>7</sub> leicht faßbar sein müßte, da es außerhalb des tiefen Ringbildungsminimums liegt. Wir möchten hierfür vorerst die Unbeständigkeit dieser Lactone verantwortlich machen. Für das  $\epsilon$ -Caprolacton ist bewiesen, daß es unter dem Einfluß von Kaliumcarbonat zur Polymerenbildung neigt.

<sup>11)</sup> Löslichkeit des  $\omega$ -brom-pentadecansauren Kaliums in Methyl-äthyl-keton <0.5 g/l.

<sup>12)</sup> A. 528, 158 [1937]. <sup>13)</sup> B. 60, 909 [1927].

<sup>14)</sup> C. 1935 I, 3713.

gehaltenen Angaben des Engl. Pat. 448708<sup>15)</sup>, die den gleichen Gegenstand betreffen, bieten keine konkrete Lösung des Problems.

Die Eigenschaften der von uns dargestellten Lactone unterscheiden sich von den Literaturangaben zum Teil erheblich. So haben wir durchweg höhere Schmelzpunkte gefunden. In der Tafel sind alle Einzelheiten zusammengestellt.

Tafel. Eigenschaften makrocyclischer Lactone.

Lacton	Ausbeute %	Schmp.	Sdp.	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>40</sup>
Nonanolid-(9.1) . . . . .	56.3	31—31.5 <sup>o</sup>	93 <sup>o</sup> (13 Torr)	1.0144*)	0.9995
Decanolid-(10.1) . . . . .	76.9	6.4 <sup>o</sup>	114 <sup>o</sup> (14 „ )	1.0038	0.9888
Undecanolid-(11.1) . . . . .	85.4	2.4 <sup>o</sup>	103 <sup>o</sup> ( 5 „ )	0.9925	0.9775
Dodecanolid-(12.1) . . . . .	84.2	2.0 <sup>o</sup>	111 <sup>o</sup> ( 3 „ )	0.9807	0.9660
Tridecanolid-(13.1) . . . . .	92.6	27.5 <sup>o</sup>	122 <sup>o</sup> ( 3.8 „ )	0.9718*)	0.9569
Tetradecanolid-(14.1) . . . . .	90.6	33—33.7 <sup>o</sup>	135 <sup>o</sup> ( 3.5 „ )	0.9627*)	0.9479
Pentadecanolid-(15.1) . . . . .	94.5	37—37.5 <sup>o</sup>	137 <sup>o</sup> ( 2 „ )	0.9549*)	0.9401
Hexadecanolid-(16.1) . . . . .	93.5	35.5—36.5 <sup>o</sup>	128 <sup>o</sup> ( 1 „ )	0.9473*)	0.9325
Heptadecanolid-(17.1) . . . . .	96.8	42—43.0 <sup>o</sup>	155 <sup>o</sup> ( 2.8 „ )	0.941 *)	0.919**)

\*) flüssig (extrapoliert). \*\*) d<sub>4</sub><sup>50</sup>.

Bereits vor längerer Zeit haben wir die Synthese des Ambrettolids bzw. seiner Isomeren angestrebt. Eine partielle Synthese haben schon M. Kerschbaum<sup>16)</sup>, ferner M. Stoll und R. E. Gardner<sup>17)</sup> aus natürlicher Ambrettolsäure verwirklicht. In neuester Zeit hat der eine von uns<sup>18)</sup> und ferner Ch Collaud<sup>19)</sup> Darstellungsweisen für verschiedene Isoambrettolide angegeben.

Collaud kondensierte die Magnesiumverbindung des Undecylchlorids mit z. B. Cyclohexanon und stellte aus dem so gewonnenen Alkohol durch Ozonidspaltung der endständigen Doppelbindung einen Aldehyd und durch anschließende Reduktion einen Alkohol dar, der mit wasserabspaltenden Mitteln ein substituiertes Cyclohexen ergab. Ozonidspaltung der Ringdoppelbindung führte dann zu einer linearen Oxyketosäure mit endständiger Oxy- und Carboxyl-Gruppe. Reduktion der Ketogruppe und Wasserabspaltung an der so gebildeten sekundären Oxy-Gruppe führte schließlich zu Isoambrettolsäuren und nach Cyclisation zu verschiedenen Isoambrettoliden.

Auch wir wählten ursprünglich einen ähnlichen Weg, bei dem ebenfalls Ketosäuren mit endständigen funktionellen Gruppen als Zwischenprodukte auftraten. Durch Kondensation von zinkorganischen Verbindungen von z. B. 8-Jod-caprylsäureester<sup>20)</sup> mit 8-Brom-caprylsäurechlorid entstanden  $\omega$ -Bromketosäuren und hieraus durch Cyclisation die erwarteten Ketolactone. Diese ergaben durch Reduktion die Oxy lactone und schließlich durch katalytische Wasserabspaltung das gewünschte Gemisch isomerer Isoambrettolide.

Die Darstellbarkeit zinkorganischer Verbindungen der  $\omega$ -Jod-fettsäureester ist, wie wir fanden, auf die höheren Homologen der Reihe beschränkt. Wir konnten Verbindungen mit 8, 9 und 11 Kohlenstoffatomen gewinnen und hieraus mit Säurechloriden — u. a. auch mit Halbesterechloriden — in etwa 40—75-proz. Ausbeute die entsprechenden Ketosäuren darstellen. Negative Ergebnisse erhielten wir mit 3-Jod-propionsäure- und vor

<sup>15)</sup> C. 1936 II, 3214. <sup>16)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 449217 (C. 1927 II, 2351).

<sup>17)</sup> Helv. chim. Acta 17, 1611 [1934].

<sup>18)</sup> H. Hunsdiecker, Naturwiss. 30, 587 [1942].

<sup>19)</sup> Helv. chim. Acta 25, 965 [1942].

<sup>20)</sup> H. Hunsdiecker, H. Erlbach u. E. Vogt, Dtsch. Reichs-Pat. 722467 (C. 1943 I, 91).

allem mit 5-Jod-valeriansäureester, der äußerst stürmisch reagierte. Diese heftige Reaktion läßt sich vielleicht durch die große Neigung zur Bildung eines 6-Ringes deuten.

Bis zur Darstellung der Ketosäure erscheint der von uns eingeschlagene Weg einfacher als das Verfahren von Collaud<sup>19)</sup>, bei dem jedoch die Einführung der Doppelbindung bequemer und ganz allgemein besser durchgearbeitet ist.

Im Verlauf unserer Isoambrettolid-Synthese haben wir verschiedene Ketolactone darstellen können. Sie sind in ähnlich guten Ausbeuten erhältlich wie die Lactone mit reiner Polymethylenkette. In ihren Eigenschaften zeigen sie keinerlei besondere Merkmale. Der charakteristische Geruch, durch den die meisten hochgliedrigen Lactone ausgezeichnet sind, ist stark abgeschwächt. Das gleiche gilt auch für das von uns genauer untersuchte 9-Oxy-hexadecanolid-(16.1), das nur durch seinen relativ hohen Schmelzpunkt auffällt. Es ergab bei der Wasserabspaltung ein Isoambrettolid-Gemisch, auf dessen Trennung verzichtet wurde, in dem aber, wie die Analyse und die physikalischen Konstanten bewiesen, die erwarteten Stoffe vorlagen. Bei der Verseifung erhielten wir Isoambrettolsäuren, die erwartungsgemäß unscharf schmolzen.

Eine Weiterentwicklung unserer Synthese verlor für uns an Interesse, als wir in der Aleuritinsäure ein günstiges Ausgangsmaterial zur bequemen Darstellung einheitlicher Isoambrettolide fanden. Hierüber wurde bereits kurz an anderer Stelle berichtet<sup>18)</sup>. Eine ausführliche Schilderung unserer Ergebnisse wird in Bälde veröffentlicht.

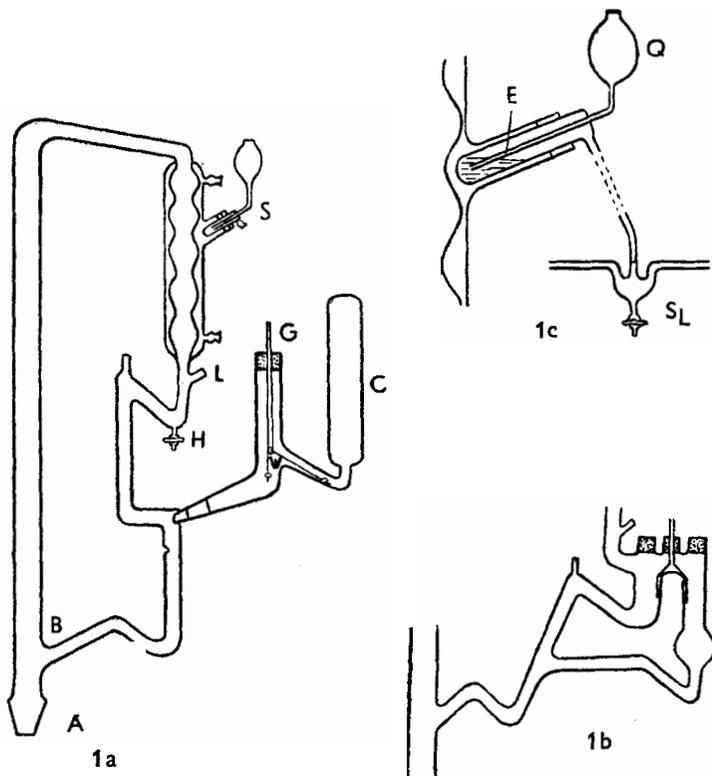
#### Beschreibung der Versuche.

Die Apparatur: Von besonderen Fällen abgesehen, ist es für die präparative Gewinnung makrocyclischer Ringe nach dem Verdünnungsprinzip nicht bequem, die Gesamtmenge der Ausgangsstoffe gleichzeitig einzusetzen, da in diesem Falle sehr erhebliche Lösungsmittelmengen aufgewendet werden müssen. Wir haben deshalb fast immer nach dem Zulaufverfahren gearbeitet. Da ein störungsfreies und gleichmäßiges Eintragen unter Verwendung eines Tropftrichters mit Hahn oder Capillare kaum möglich ist, haben wir unsere ersten Versuche nach dem von K. Ziegler<sup>1)</sup> und Mitarbeitern angegebenen Quecksilberverdrängungsverfahren durchgeführt. Es zeigte sich jedoch, daß auch mit erheblich einfacheren Mitteln eine gleichmäßige Zugabe zu erreichen ist. Wir entnahmen die gelöste Substanz einem an die Cyclisationsapparatur angeschlossenen Vorratsgefäß mittels eines als Heber wirkenden Wollfadens. Derartige Wollfäden wirken ähnlich wie eine Glascapillare, verstopfen sich jedoch nie und gestatten eine sehr bequeme Regulierung der Zugabegeschwindigkeit. Nach mehrfacher Verbesserung fanden wir den in Abbild. 1a dargestellten „Cyclisationsaufsatz“ als besonders einfach zu handhaben.

Die Dämpfe des Lösungsmittels, das in einem durch den Normalschliff bei A angebrachten Kolben siedet, erreichen durch das senkrechte Steigrohr den Kühler. Das Kondensat läuft durch das Rohr bei B in den Kolben zurück. Die flüssige oder gelöste Substanz ist in C untergebracht, der Wollfaden W, dessen der Apparatur zugekehrtes Ende durch eine Öse des Glasstabes G läuft, hebt die Lösung kontinuierlich ab. Sie fließt nach B, wo sie durch das Kondensat vorverdünnt und schließlich in den Kolben gespült wird. Der Glasstab G dient zur Hebung und Senkung des Fadenendes, also zur Einstellung der Zutropfgeschwindigkeit. Der Wollfaden wird zweckmäßig an beiden Enden mit Bleistückchen beschwert.

Die Anordnung gestattet eine Regulierung der Eintraggeschwindigkeit von etwa 1 bis 100 Tropfen je Minute. Nach etwa 5—8 Tropfen (je nach der Capillarität der Lösung) steigt eine Luftblase in das Gefäß C. Dies bedingt kleine Niveauschwankungen an der Abnahmestelle und damit eine periodische Veränderung der Heberlänge. Die Tropfen-

zahl ändert sich also ebenfalls periodisch, z. B. von 10 bis  $11\frac{1}{2}$  Tropfen je Minute. Für die Ausbeute sind diese Schwankungen belanglos. Nach Entleerung des Gefäßes C verlangsamt sich die Tropfgeschwindigkeit, da das Niveau an der Entnahmestelle nunmehr endgültig sinkt, bis der letzte Tropfen abgelaufen ist. Der hierdurch bedingte



Abbild. 1. Apparatur zur Darstellung hochgliedriger Lactone.

Fehler spielt jedoch keine Rolle, da es sich ja nur noch um die letzten Substanzreste ( $<1\%$ ) handelt.

Für schwerlösliche Verbindungen muß die Apparatur abgeändert werden. Hier empfiehlt es sich, dem Kondensat unterhalb des Kühlers durch einen Fadenheber dauernd Lösungsmittel zu entnehmen und dieses über die feste, in einem passenden Vorratsgefäß untergebrachte Substanz zu leiten. Die Lösung wird anschließend dem Rückfluß des Lösungsmittels und damit dem Reaktionsgefäß zugeführt. Einzelheiten entnehme man der Abbild. 1b.

Am Kühler ist eine Sicherung S angebracht für den Fall, daß der Wasserdruck der Kühlwasserleitung nachläßt oder aufhört. Sie verhindert mit Sicherheit, daß größere Mengen Lösungsmitteldämpfe aus dem Entlüftungsrohr L entweichen, um sich u. U. zu entzünden, was insbesondere nachts bei unbeaufsichtigten Apparaturen folgeschwer sein kann. Die Wirkungsweise der Sicherung ist aus der Abbild. 1c ersichtlich. Der seitliche Stutzen des Kühlmantels trägt ein durch einen Gummistopfen befestigtes Rohr E. Dieses enthält an seinem unteren geschlossenen Ende etwa 1 g eines flüssig eingegossenen und wieder erstarrten Stoffs vom Schmp.  $40-50^{\circ}$ , in unserem Falle Tetradecandisäure dimethylester vom Schmp.  $43^{\circ}$ . Ist das Kühlwasser zu heiß, so schmilzt dieser und läßt aus dem Vorratsgefäß Q Quecksilber durch das nunmehr unten offene innere Rohr von E einlaufen, das

dann durch den seitlichen Stutzen und den Gummischlauch (bzw. ein Rohr) den Siphon der Gasleitung bei SL erreicht und verschließt. Die Gasflamme, die zum Heizen des Cyclisationskolbens<sup>1</sup> dient (Bad!), erlischt sofort, womit jede Gefahr beseitigt ist. Der Stoff in C ist dann allerdings verloren, da die Entleerung von C weitergeht. Bei Verwendung der Zulaufvorrichtung Ib setzt jedoch der Heber sehr bald aus, da das Niveau im Entnahmegefäß für das Lösungsmittel rasch sinkt, so daß der Ansatz nach Wiederinstandsetzung der Sicherung weitergeführt werden kann. Dies ist in kürzester Frist durchführbar, da lediglich das Quecksilber aus der Gasleitung abgelassen und das Sicherheitsrohr neu gefüllt werden muß. Wie leicht einzusehen, ist eine ganz ähnliche und noch einfachere Vorrichtung auch für elektrische Heizung herzurichten.

Die geschilderte Anordnung hat sich in unserem Laboratorium in allen Fällen bewährt und eine Bedienung oder auch nur Beobachtung selbst größerer Cyclisationsapparate von 100 und mehr l Inhalt völlig überflüssig gemacht.

#### Darstellung einfacher Lactone.

Die Gewinnung der  $\omega$ -Halogen-fettsäuren ist bereits beschrieben worden<sup>21</sup>).

Der Cyclisationskolben enthielt im allgemeinen 3000 ccm durch Fraktionieren gereinigtes, über trockenem Kaliumcarbonat aufbewahrtes techn. Methyl-äthyl-keton. Das zur Cyclisierung verwandte Kaliumcarbonat (100 g auf 3000 ccm Lösungsmittel) war die handelsübliche gekörnte Ware (gepulvertes Material verursacht unangenehmes Stoßen im Cyclisationskolben). Die Säure (0.04 Mol) wurde, in 260 ccm Methyl-äthyl-keton gelöst, innerhalb 49 ± 3 Stdn. eingetragen. Die Konzentration sinkt also während des Eintragens um etwa 10%. Dies gilt jedoch für alle Versuche, so daß die Vergleichbarkeit nicht gestört ist. Von den angegebenen Mengenverhältnissen wurde nur dann abgewichen, wenn die vorhandene Menge an Ausgangsprodukt nicht ausreichte. Das Verhältnis Substanz : Keton × Zeit blieb jedoch stets das gleiche.

Der Cyclisationskolben wurde in einem stets auf etwa die gleiche Temperatur erhitzten Wasserbad geheizt. Nach Beendigung des Eintragens wurde bei H etwas Lösungsmittel entnommen und damit die im Gefäß C und im Fadenheber noch vorhandenen geringen Stoffreste in den Kolben gespült und der Versuch nach weiteren 24 Stdn. abgebrochen. Nach dem Abfiltrieren der erkalteten Lösung und dem Abdestillieren des Lösungsmittels — zuletzt im Vak. — schied sich im Kolbenrückstand nach Zugabe von 100 ccm Benzin etwas Kaliumbromid (bzw. -jodid) neben wenig Polymeren ab.

Nonanolid-(9.1): 9.5 g (0.04 Mol) 9-Brom-pelargonsäure-(1), Schmp. 33.2° bis 34°, Äquiv.-Gew. 236 (237), in 260 ccm Keton gelöst, wurden innerhalb 48 Stdn. in 3000 ccm Keton und 100 g Kaliumcarbonat eingetragen. Badtemp. 88°. Ausb. 3.52 g (56.3% d. Th.) vom Schmp. 23—30°. Aus 2 Tln. Methanol bei -50° umkrystallisiert: Sdp.<sub>13</sub> 93°, Schmp. 31—31.5°,  $d_4^{40}$  0.9995.

$C_9H_{16}O_2$  (156.2). Ber. C 69.19, H 10.32. Gef. C 69.15, H 10.51.

Decanolid-(10.1): 10.1 g (0.04 Mol) 10-Brom-decansäure-(1), Schmp. 43°, Äquiv.-Gew. 251 (251), in 260 ccm Keton gelöst, wurden innerhalb 48 Stdn. in 3000 ccm Keton und 100 g Kaliumcarbonat eingetragen. Badtemp. 88°. Ausb. 5.22 g (76.9% d. Th.), Schmp. 4—6°. Aus 3 Tln. Methanol bei -35° umkrystallisiert: Sdp.<sub>13</sub> 114°, Schmp. 6.4°,  $d_4^{20}$  1.0038,  $d_4^{40}$  0.9888.

$C_{10}H_{18}O_2$  (160.2). Ber. C 70.55, H 10.66. Gef. C 70.41, H 10.82.

Undecanolid-(11.1): 10.6 g (0.04 Mol) 11-Brom-undecansäure-(1), Schmp. 49.5—50.5°, Äquiv.-Gew. 263 (265), in 260 ccm Keton gelöst, wurden innerhalb 47 Stdn. 15 Min. in 3000 ccm Keton und 100 g Kaliumcarbonat eingetragen. Badtemp. 87°. Ausb. 6.30 g (85.4% d. Th.), Schmp. 3°. Aus 3 Tln. Methanol bei -35° umkrystallisiert: Sdp.<sub>5</sub> 103°, Sdp.<sub>14</sub> 124°, Schmp. 2.4°.  $d_4^{20}$  0.9925,  $d_4^{40}$  0.9775.

$C_{11}H_{20}O_2$  (184.3). Ber. C 71.69, H 10.94. Gef. C 71.76, H 10.90.

Dodecanolid-(12.1): 11.16 g (0.04 Mol) 12-Brom-undecansäure-(1), Schmp. 53°, Äquiv.-Gew. 278 (279), in 260 ccm Keton gelöst, wurden innerhalb 49 Stdn. 45 Min. in

<sup>21</sup>) H. und Cl. Hunsdiecker, B. 75, 291 [1942].

3000 ccm Keton und 100 g Kaliumcarbonat eingetragen. Badtemp. 88°. Ausb. 6.67 g (84.2% d. Th.), Schmp. 2°. Aus 3 Tln. Methanol bei -35° umkrystallisiert: Sdp.<sub>3</sub> 111°, Sdp.<sub>7.3</sub> 121°, Schmp. 2°,  $d_4^{20}$  0.9807,  $d_4^{40}$  0.9660.

$C_{12}H_{22}O_2$  (198.3). Ber. C 72.68, H 11.18. Gef. C 72.98, H 11.47.

Tridecanolid-(13.1): 11.72 g (0.04 Mol) 13-Brom-tridecansäure-(1), Schmp. 56.7—57.7°, Äquiv.-Gew. 294 (293), in 260 ccm Keton gelöst, wurden innerhalb 50 Stdn. in 3000 ccm Keton und 100 g Kaliumcarbonat eingetragen. Badtemp. 86°. Ausb. 7.85 g (92.6% d. Th.), Schmp. 25—25.5°. Aus 5 Tln. Methanol bei -25° umkrystallisiert: Sdp.<sub>3.3</sub> 122°, Schmp. 27.5°,  $d_4^{40}$  0.9569.

$C_{13}H_{24}O_2$  (212.3). Ber. C 73.54, H 11.39. Gef. C 73.29, H 11.51.

Tetradecanolid-(14.1): 12.30 g (0.04 Mol) 14-Brom-tetradecansäure-(1), Schmp. 61.7—62.7°, Äquiv.-Gew. 306 (307), in 260 ccm Keton gelöst, wurden innerhalb 50 Stdn. in 3000 ccm Keton und 100 g Kaliumcarbonat eingetragen. Badtemp. 88°. Ausb. 8.20 g (90.6% d. Th.), Schmp. 29—30.5°. Aus 4 Tln. Methanol bei -20° umkrystallisiert: Sdp.<sub>3.5</sub> 135°, Schmp. 33—33.7°,  $d_4^{40}$  0.9479.

$C_{14}H_{26}O_2$  (226.3). Ber. C 74.28, H 11.58. Gef. C 74.29, H 11.73.

Pentadecanolid-(15.1): 12.85 g (0.04 Mol) 15-Brom-pentadecansäure-(1), Schmp. 66—67°, Äquiv.-Gew. 316 (321), in 260 ccm Keton gelöst, wurden innerhalb 51 Stdn. in 3000 ccm Keton und 100 g Kaliumcarbonat eingetragen. Badtemp. 86°. Ausb. 9.05 g (94.5% d. Th.), Schmp. 34.5—35.5°. Aus 4 Tln. Methanol bei -15° umkrystallisiert: Sdp.<sub>2</sub> 137°, Schmp. 37—37.5°,  $d_4^{40}$  0.9401.

$C_{15}H_{28}O_2$  (240.4). Ber. C 74.95, H 11.74. Gef. C 75.18, H 11.68.

Hexadecanolid-(16.1): 6.70 g (0.02 Mol) 16-Brom-hexadecansäure-(1), Schmp. 70—71°, Äquiv.-Gew. 332 (335), in 130 ccm Keton gelöst, wurden innerhalb 46 Stdn. in 1500 ccm Keton und 50 g Kaliumcarbonat eingetragen. Badtemp. 90°. Ausb. 4.46 g (93.5% d. Th.), Schmp. 34.3—35.3°. Nach dem Umkrystallisieren aus 4 Tln. Methanol bei -12°: Sdp.<sub>1</sub> 128°, Schmp. 35.5—36.5°,  $d_4^{40}$  0.9325.

$C_{16}H_{30}O_2$  (254.4). Ber. C 75.53, H 11.89. Gef. C 75.61, H 12.00.

Heptadecanolid-(17.1): 13.98 g (0.04 Mol) 17-Brom-heptadecansäure-(1), Schmp. 73.7—74°, Äquiv.-Gew. 348 (349), in 260 ccm Keton gelöst, wurden innerhalb 46 Stdn. in 3000 ccm Keton und 100 g Kaliumcarbonat eingetragen. Badtemp. 89°. Ausb. 10.37 g (96.8% d. Th.), Schmp. 37.5—40°. Aus 4 Tln. Methanol bei -10° umkrystallisiert: Sdp.<sub>2.8</sub> 155°, Schmp. 42—43°,  $d_4^{50}$  0.919.

$C_{17}H_{32}O_2$  (268.4). Ber. C 76.06, H 12.02. Gef. C 76.18, H 12.28.

#### Darstellung der Ketolactone.

16-Brom-hexadecanon-(9)-säure-(1): 284 g (1 Mol) 8-Jod-caprylsäure-methylester (Sdp.<sub>2</sub> 114°), 150 ccm Toluol, 20 ccm Essigester und 110 g Kupfer-Zink-Paar (1.4 g-Atome Zink), alles gut getrocknet, wurden 3 Stdn. auf 110—120° erhitzt und nach Zugabe von weiteren 200 ccm Toluol mit Kältemischung abgekühlt. Dann ließ man unter Rühren 169 g (0.7 Mol) 8-Brom-caprylsäure-(1)-chlorid (Sdp.<sub>11</sub> 137.5—139.5°), mit 300 ccm Toluol verdünnt, innerhalb 2 Stdn. zutropfen. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das nicht verbrauchte Metall abfiltriert, mit 3 l Toluol nachgewaschen und das Filtrat mehrfach mit 2 n  $H_2SO_4$ , Ammoniumsulfat-Lösung, Natriumcarbonat-Lösung und zum Schluß mit Wasser gewaschen. Das Toluol destillierte man im Vak. ab. Der Rückstand, der beim Versuch, ihn im Vak. zu destillieren, sich erheblich zersetzte, wurde mit der 6-fachen Menge 3-proz. Eisessig-Bromwasserstoff-Lösung durch 24-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade verseift. Nach dem Abdestillieren der Essigsäure erhielt man aus dem Rückstand durch Umkrystallisieren aus der 7-fachen Menge Benzin 175 g rohe 16-Brom-hexadecanon-(9)-säure-(1) (71% d. Th., ber. auf das Säurechlorid). Nach erneutem Umkrystallisieren Schmp. 67°. Der Isopropylester der Bromsäure schmilzt bei 35°, die 16-Jod-hexadecanon-(9)-säure-(1) bei 77.5°.

$C_{16}H_{29}O_3Br$  (349.3). Ber. Br 22.88. Gef. Br 22.69.

$C_{16}H_{35}O_3Br$  (391.4). Ber. Br 20.42. Gef. Br 20.10.

$C_{16}H_{29}O_3J$  (396.3). Ber. J 32.03. Gef. J 32.00.

Die Ausbeute von 70% wird nur bei gut geleiteten Umsetzungen erreicht, meist ist sie etwa 10—20% niedriger. Wir haben die Umsetzungen in ihren einzelnen Phasen sorgfältig überprüft. So wurde die Menge der zinkorganischen Verbindung vor Zugabe des Säurechlorids laufend durch Titration mit Jodlösung ermittelt. Dementsprechend gaben wir die äquiv. Menge an Säurechlorid zu. Eine Verbesserung wurde nicht erreicht. Auffallend ist, daß stets etwas Caprylsäureester als Nebenprodukt gebildet wird. Dies ließ sich auch bei vorsichtigem Erhitzen und sorgfältigstem Wasserausschluß nicht vermeiden. In den meisten Fällen haben wir den Caprylsäureester vor der Verseifung mit Eisessig-Bromwasserstoff im Hochvak. herausdestilliert. Auch das Abfiltrieren des überschüss. Zinks vor Zugabe des Chlorids brachte keine Vorteile. Vergleichsweise angestellte Versuche mit unsubstituierten Kohlenwasserstoffjodiden von ähnlichen Molekulargewichten und Säurechloriden ergaben 80—95% Ketonausbeute.

Ebenso erhielten wir aus 11-Jod-undecansäure-(1)-methylester und 5-Brom-valeriansäurechlorid 16-Brom-hexadecanon-(12)-säure-(1) vom Schmp. 67—70°.

$C_{16}H_{29}O_3Br$  (349.3). Ber. Br 22.88. Gef. Br 22.96.

Aus 8-Jod-caprylsäure-(1)-methylester und 5-Brom-valeriansäurechlorid entstand die 13-Brom-tridecanon-(5)-säure-(1) vom Schmp. 59°, hieraus mit Natriumjodid in Aceton die entsprechende Jodsäure vom Schmp. 67—70°.

$C_{13}H_{25}O_3Br$  (307.2). Ber. Br 26.01. Gef. Br 25.62.

$C_{13}H_{23}O_3J$  (354.2). Ber. J 35.83. Gef. J 35.34.

Hexadecanon-(9)-olid-(16.1): Apparatur s. Abbild. 1b. 570 g (1.44 Mol) 16-Jod-hexadecanon-(9)-säure-(1), Äquiv.-Gew. 395.5 (396), wurden innerhalb 336 Stdn. in 18500 ccm Methyl-äthyl-keton und 600 g Kaliumcarbonat eingetragen. Ausb. an Ketolacton 330 g (85.5% d. Th.), Schmp. 28°. Aus 1200 ccm Benzin bei -10° umkrystallisiert: Schmp. 28.4°, Sdp.<sub>3</sub> 186°,  $d_4^{20}$  0.9974.

$C_{16}H_{28}O_3$  (268.4). Ber. C 71.60, H 10.52. Gef. C 71.43, H 10.70.

Semicarbazon: Schmp. 186°.

$C_{17}H_{31}O_3N_3$  (325.4). Ber. C 62.74, H 9.60, N 12.91. Gef. C 62.60, H 9.84, N 13.06.

Durch Verseifung entstand die 16-Oxy-hexadecanon-(9)-säure-(1). Schmp. 91°.

$C_{16}H_{30}O_4$  (286.4). Ber. Äquiv.-Gew. 286.4. Gef. Äquiv.-Gew. 283.8.

In gleicher Weise konnte mit fast derselben Ausbeute das Hexadecanon-(12)-olid-(16.1) dargestellt werden. Schmp. 27°, Sdp.<sub>6</sub> 198°,  $d_4^{20}$  0.9985.

$C_{16}H_{28}O_3$  (268.4). Ber. C 71.60, H 10.52. Gef. C 71.51, H 10.83.

Semicarbazon: Schmp. 167°.

$C_{17}H_{31}O_3N_3$  (325.4). Ber. C 62.74, H 9.60, N 12.91. Gef. C 62.50, H 9.79, N 13.12.

Die 16-Oxy-hexadecanon-(12)-säure-(1) hieraus schmolz bei 87°.

$C_{16}H_{30}O_4$  (286.4). Ber. Äquiv.-Gew. 286.4. Gef. Äquiv.-Gew. 285.5.

Ferner erhielten wir aus 13-Jod-tridecanon-(9)-säure-(1) das Tridecanon-(9)-olid-(13.1). Sdp.<sub>12</sub> 179—180°, Schmp. 28.6°.

$C_{13}H_{22}O_3$  (226.3). Ber. C 68.99, H 9.80. Gef. C 68.63, H 9.95.

Semicarbazon: Schmp. 172°.

$C_{14}H_{25}O_3N_3$  (283.4). Ber. C 59.34, H 8.89, N 14.83. Gef. C 59.39, H 9.04, N 14.81.

Die entsprechende Oxyssäure schmilzt bei 89°.

$C_{13}H_{24}O_4$  (244.3). Ber. Äquiv.-Gew. 244.3. Gef. Äquiv.-Gew. 246.5.

#### Darstellung eines Isoambrettolids.

Hexadecanol-(9)-olid-(16.1): Eine Lösung von 53.6 g (0.2 Mol) Hexadecanon-(9)-olid-(16.1) in 275 ccm Alkohol wurde nach Zusatz von 0.4 g Platinoyd und 0.03 g Eisen(II)-sulfat in 1 ccm Wasser hydriert. Nach 6-stdg. Schütteln erreichte die Wasserstoffaufnahme den theoretischen Wert. Das Oxy lacton enthielt jedoch noch eine kleine Menge Ketolacton (Semicarbazidfällung). Eine Reinigung mit Semicarbazidacetat-Lösung ist jedoch nicht zu empfehlen, da stets kleine Mengen Semicarbazon im Oxy lacton gelöst bleiben, die bei der anschließenden Destillation sich durch Zersetzungserscheinungen störend bemerkbar machen. Sdp.<sub>0.5</sub> des Oxy lactons 165°, Schmp. etwa 56—59°. In den

üblichen Lösungsmitteln viel leichter löslich als die unsubstituierten Lactone und Keto-lactone.

$C_{16}H_{30}O_3$  (270.4). Ber. C 71.06, H 11.18. Gef. C 71.31, H 11.00.

Durch Verseifung entstand die 9.16-Dioxy-hexadecansäure-(1), Schmp. 99—101°.

$C_{16}H_{32}O_4$  (288.4). Ber. Äquiv.-Gew. 288.4. Gef. Äquiv.-Gew. 287.5.

Hexadecen-(x)-olid-(16.1): Eine einigermaßen glatte Wasserabspaltung aus dem Oxylacton war nur auf katalytischem Wege zu erreichen. Modellversuche mit Dodecanol-(4) führten zu guten Ausbeuten (60—85%) an Dodecen unter Verwendung von Aluminiumsilikat, -oxyd, -phosphat, Thoroxyd und Pyrophosphorsäure auf Silicagel bei 260 bis 280°/4—12 Torr. Eine Dehydratisierung bei tieferer Temperatur (200°) ließ sich nur bei Anwendung von Pyrophosphorsäure durchführen.

Das Oxylacton wurde im Kohlendioxyd-Strom bei etwa 1 Torr mit einer Geschwindigkeit von 0.1 mg pro Sek. und cem Katalysatorraum über den in einem Rohr ausgebreiteten Katalysator geleitet.

Beispiel: 15 g Oxylacton wurden in  $\frac{3}{4}$  Stdn. durch 53 cem Katalysatorraum destilliert. Der Katalysator bestand aus Silicagel, das mit dem halben Gewicht Phosphorsäure getränkt und dann längere Zeit auf 220—240° im Kohlendioxyd-Strom erhitzt worden war.

Das ungesättigte Lacton wurde durch Rektifizierung im Vak. gereinigt. Reinausb. zwischen 40% und 50% d. Theorie. Sdp. des Isoambrettolids 118—120°/0.2 Torr, 162 bis 164°/4.5 Torr;  $d_4^{20}$  0.9561.

$C_{16}H_{28}O_2$  (252.4). Ber. C 76.14, H 11.18, Äquiv.-Gew. 252.4.

Gef. C 76.40, H 11.23, Äquiv.-Gew. 253.5.

Bromaddition: 104% d. Theorie.

Durch Verseifung erhielten wir ein Gemisch verschiedener Isoambrettolsäuren, das nach Umkrystallisieren aus Äthylacetat unscharf zwischen 30° und 60° schmolz. Nach 3-maliger Krystallisation stieg der Schmelzpunkt auf 50—60°. Es lag aber noch ein Gemisch verschiedener Isomerer vor.

$C_{16}H_{30}O_3$  (270.4). Ber. Äquiv.-Gew. 270.4. Gef. Äquiv.-Gew. 267.8.

Bromaddition: 97.8% d. Theorie.

## 22. Heinz Hunsdiecker: Eine neue Synthese eines Nonadien-(2.6)-ols-(1) und Nonadien-(2.6)-als-(1).

(Mitbearbeitet von Erich Wirth.)

[Aus dem Laboratorium der Chemischen Fabrik Dr. Vogt & Co., Köln-Braunsfeld.]  
(Eingegangen am 1. Juni 1946.)

Es wird eine neue und in ihrem Verlauf durchsichtige, auf der Umsetzung von Pentenylmagnesiumbromid mit Dibrombuten beruhende Synthese des in den Veilchenblättern vorkommenden Nonadien-(2.6)-ols-(1) bzw. Nonadien-(2.6)-als-(1) beschrieben. Ferner werden nach der Methode von L. Ruzicka und H. Schinz unter Verwendung verschiedener Hexenole die entsprechenden Nonadienole bzw. Nonadienale hergestellt. Alle synthetischen Produkte werden mit dem Naturprodukt und untereinander verglichen. Die Frage, ob eines der synthetisierten Produkte mit dem natürlichen Veilchenblätteralkohol bzw. -aldehyd konfiguratив identisch ist, muß nach den Ergebnissen noch offengelassen werden.

Die in dem ätherischen Öl der Veilchenblätter vorkommenden Verbindungen, der Veilchenblätteralkohol und -aldehyd, denen das Öl im wesent-