

KARL-WILHELM ROSENMUND und HARTWIG BACH*)

Über die Darstellung von δ -Lactonen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 28. Februar 1961)

Durch Säurespaltung von in 2-Stellung mit ungesättigten Alkylresten substituiertem Cyclohexandion-(1.3) wurden eine Reihe von ungesättigten δ -Ketosäuren und aus ihnen die entsprechenden δ -Lactone dargestellt.

Lactone haben in der Parfümerie, in der Aromenfabrikation, in der Pharmazie sowie als Zwischenprodukte zur Darstellung bifunktioneller Verbindungen¹⁾ Bedeutung. Während Butyrolactone seit langem nach verschiedensten Methoden leicht dargestellt werden können, ist die Synthese der sechsgliedrigen Valerolactone erst in jüngerer Zeit im Hinblick auf eine ergiebige und einfache Darstellung bearbeitet worden.

Erwähnenswert sind hier vor allem die Verfahren, die sich der Baeyer-Villiger-Spaltung²⁾ von Cyclopentanon und seinen in α -Stellung alkylierten Homologen mittels Persäuren³⁻⁸⁾ bedienen.

Andere Methoden beruhen auf der Oxydation von Pentandiol-(1.5) mit $O_2/CuCr_2O_4$ ⁹⁾ oder $Na_2Cr_2O_7$ ¹⁰⁾, der Umlagerung von δ -Ketoaldehyden unter dem Einfluß von N-Methylat¹¹⁾, der Anlagerung einer Carboxylgruppe an eine Doppel- oder Dreifachbindung mit Hilfe von HCO_2H/H_2SO_4 ¹²⁾, H_2SO_4 ¹³⁾ oder $ZnCO_3$ ¹⁴⁾, sowie der Reduktion von alkylsubstituierten Glutarsäureanhydriden mit Natriumamalgam¹⁵⁾.

Da wir uns aus verschiedenen Gründen für die Darstellung einer Reihe von Valerolactonen, z. T. mit olefinischen Doppelbindungen in der Seitenkette interessierten,

*) Teil der Dissertat. H. BACH, Univ. Kiel 1959.

1) K. W. ROSENMUND und H. BACH, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **293/65**, 245 [1960].

2) Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 3625 [1899]; **33**, 858 [1900].

3) J. BOLDINGH, P. H. BEGEMANN, G. LARDELLI, R. J. TAYLOR und WM. T. WELLER, Engl. Pat. 748 661 [1956]; C. A. **51**, 462 [1957].

4) M. STOLL und P. BOLLE, Helv. chim. Acta **21**, 1547 [1938].

5) S. L. FRIESS, J. Amer. chem. Soc. **71**, 14, 2571 [1949]; S. L. FRIESS und R. PINSON, ebenda **74**, 1302 [1952].

6) H. M. WALTON, J. org. Chemistry **22**, 1161 [1957]; B. PHILLIPS, F. C. FROSTICK und P. S. STARCHER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5982 [1957].

7) P. S. STARCHER und B. PHILLIPS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4079 [1958].

8) W. F. SAGER und A. DUCKWORTH, J. Amer. chem. Soc. **77**, 188 [1955].

9) R. I. LONGLEY, W. S. EMERSON und TH. C. SHAFER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2012 [1952]; R. I. LONGLEY und W. S. EMERSON, Org. Syntheses **35**, 87 [1955]; L. E. SCHNIEPP und H. H. GELLER, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1545 [1947].

10) C. GLACET, Ann. Chimie [12] **2**, 293 [1947].

11) UNILEVER N. V., D. A. S. 1022 578, 1023 028.

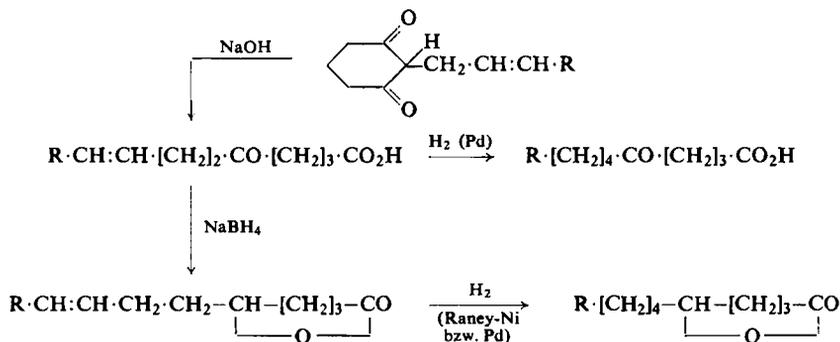
12) G. OHLOFF und G. SCHADE, Angew. Chem. **70**, 24 [1958].

13) R. P. LINSTAD und H. N. RYDON, J. chem. Soc. [London] **1933**, 580.

14) K. E. SCHULTE, J. MLEINEK und K. H. SCHÄR, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **291**, 227 [1958].

15) G. M. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] **1930**, 745; S. S. SIRCAR, ebenda **1928**, 898.

suchten wir nach einer neuen, einfachen und in den Ausbeuten befriedigenden allgemeinen Synthese für ungesättigte und gesättigte δ -Lactone. Über eine solche, besonders glatte Synthese für gesättigte δ -Lactone wird anschließend berichtet¹⁶⁾.



Als Ausgangsmaterial wählten wir 2-Alkenyl-cyclohexandione-(1.3)¹⁷⁾, aus denen durch Säurespaltung mit Alkali ungesättigte δ -Ketosäuren gewonnen wurden. Diese reduzierten wir mit NaBH_4 zu den entsprechenden, in der Kette in 8-Stellung eine olefinische Doppelbindung tragenden 5-Hydroxy-säuren, die sich sehr leicht lactonisieren ließen. Die ungesättigten Lactone hydrierten wir dann noch zu gesättigten Valerolactonen. Letztere sind natürlich erheblich leichter direkt aus den ungesättigten δ -Ketosäuren durch katalytische Hydrierung zu gewinnen, wie in einem Versuch erneut gezeigt wird (Tab. 4, Anm. *). Über eine besonders einfache Darstellung s. die nachfolgende Veröffentlichung¹⁶⁾.

Die 2-Alkenyl-cyclohexandione-(1.3) haben wir durch 30 stdg. Kochen mit 4 Äquivv. 10-proz. Natronlauge mit Ausbeuten von über 80% d. Th. zu den entsprechenden δ -Ketosäuren mit olefinischer Doppelbindung in 8-Stellung aufgespalten, die unseres Wissens bis auf Δ^8 -Nonenon-(5)-säure-(1)¹⁸⁾ bisher nicht dargestellt worden sind. Aus der Reaktionslösung wurden die freien Säuren durch Ansäuern mit verd. Salzsäure als kristalline Produkte isoliert.

Zur Säurespaltung erwies sich 10-proz. Natronlauge gegenüber dem von H. STETTER und Mitarb.^{19, 20)} und anderen Autoren in ähnlichen Fällen meistens angewendeten $\text{Ba}(\text{OH})_2$ wesentlich vorteilhafter, da bei der Aufarbeitung die mühsame und verlustreiche Entfernung des Bariums entfällt.

Durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Pd/BaSO_4 wurden die ungesättigten δ -Ketosäuren in die entsprechenden gesättigten δ -Ketosäuren übergeführt, die größtenteils bekannt sind²⁰⁻²³⁾. Damit ist bewiesen, daß bei der Alkylierung von

16) K. W. ROSENMUND und H. BACH, Chem. Ber. 94, 2406 [1961].

17) K. W. ROSENMUND und H. BACH, Chem. Ber. 94, 2394 [1961], vorstehend.

18) H. STETTER und W. DIERICHS, Chem. Ber. 85, 1061 [1952].

19) H. STETTER, Angew. Chem. 67, 769 [1955].

20) H. STETTER und W. DIERICHS, Chem. Ber. 85, 61 [1952].

21) CL. W. YOHO und R. LEVINE, J. Amer. chem. Soc. 74, 5597 [1952].

22) R. E. BOWMAN und W. D. FORDHAM, J. chem. Soc. [London] 1951, 2753.

23) E. D. BERGMANN und M. ISH-SHALOM, Bull. Research Council Israel 5a, 65 [1955]; C. A. 50, 8447 [1956].

Cyclohexandion-(1.3) mit 1-Brom-alkenen-(2)¹⁷⁾ diese nur in der primären Form reagieren. Anderenfalls hätten bei der Säurespaltung und Hydrierung andere, verzweigte δ -Ketosäuren entstehen müssen.

Die nach üblichen Methoden dargestellten Semicarbazone der Ketosäuren zeigten schon vor Erreichen des Schmelzpunktes Zersetzungserscheinungen. Der Schmelzpunkt wurde dadurch etwas von der Geschwindigkeit des Erhitzens abhängig.

Die in wäßriger, schwach alkalischer Lösung mit einem geringen Überschuß an NaBH_4 ausgeführte Reduktion der Ketogruppe der ungesättigten δ -Ketosäuren bot den entscheidenden Vorteil, daß nur die Ketogruppe reduziert wurde und damit die gewünschten ungesättigten δ -Lactone dargestellt werden konnten.

Die dargestellten ungesättigten δ -Ketosäuren und δ -Lactone haben an der olefinischen Doppelbindung *trans*-Konfiguration, worauf schon hingewiesen wurde¹⁷⁾.

Die dargestellten, bisher größtenteils unbekanntenen Valerolactone polymerisierten sich mit Ausnahme des Lactons der 5-Hydroxy-3.3-dimethyl-capronsäure¹⁶⁾ nach mehreren Wochen zu viskosen Ölen oder wachsartigen, klebrigen Substanzen. Aus ihnen ließ sich das monomere Lacton durch Kochen mit $2n$ NaOH und anschließende Lactonisierung oder auch durch Überhitzen i. Vak. wiedergewinnen, wobei das Monomere langsam überdestillierte. Ähnliche polymere Produkte traten auch bei der Destillation der Lactonrohprodukte als Destillationsrückstände auf. Die Untersuchungen zeigten an Hand von Säure- und Verseifungszahlen, daß diese Rückstände größtenteils zu etwa gleichen Teilen freie Carboxylgruppen und Esterbindungen enthielten. Es handelte sich hiernach wahrscheinlich um offenkettige Polyester, die sich aus den freien Hydroxysäuren neben der Lactonisierung gebildet hatten.

Daß Valerolactone besonders leicht zur Polymerisation neigen, ist seit langem bekannt²⁴⁾. Nach STARCHER und PHILLIPS⁶⁾ ist die Polymerisation auf katalytisch wirkende Mengen an Elektrolyten zurückzuführen. K. MAURER²⁵⁾ hat ebenfalls schon über durch Erhitzen von δ -Valerolacton mit einer Spur ZnCl_2 erhaltene Polymerisationsprodukte mit einem Polymerisationsgrad von etwa 220 berichtet. Eigene Versuche ergaben ebenfalls, daß durch Zugabe katalytischer Mengen an verd. Salzsäure zu Valerolactonen die Polymerisation erheblich beschleunigt werden kann.

Der Geruch der dargestellten δ -Lactone war im allgemeinen kokos- oder butterähnlich, wie er für niedriggliedrige Lactone typisch ist. — Die dargestellten gesättigten C_{10} - und C_{12} -Lactone werden deswegen als Butteraromen für Margarine benutzt. — Eine Ausnahme bildeten lediglich die nach Pfirsich bzw. Ananas riechenden gesättigten und ungesättigten C_{11} -Lactone und das aus Dimedon erhaltene Lacton der 5-Hydroxy-3.3-dimethyl-capronsäure¹⁶⁾, das intensiv nach Petersilienwurzeln riecht. — Ein geruchlicher Unterschied zwischen ungesättigten und gesättigten Valerolactonen der gleichen Kohlenstoffzahl war kaum zu bemerken.

Eine pharmakologische Prüfung ergab, daß weder die gesättigten, noch die ungesättigten δ -Lactone auf Enchythraeen eine toxische Wirkung ausübten.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Unterstützung der Arbeit. H. Bach dankt für die Gewährung eines Stipendiums.

²⁴⁾ F. FICHTER und A. BEISSWANGER, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 1200 [1903].

²⁵⁾ Angew. Chem. 54, 389 [1941].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Δ^8 -Nonenon-(5)-säure-(1)¹⁸⁾: Eine Lösung von 8.8 g (0.058 Mol) 2-Allyl-cyclohexandion-(1.3)¹⁷⁾ und 9.2 g (2.3 Mol) NaOH in 83 ccm Wasser wurde 24 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, anschließend mit verd. Salzsäure angesäuert und 4 mal ausgeäthert. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand in sehr wenig Äther aufgenommen, bis zur deutlichen Trübung mit Petroläther versetzt und über Nacht im Eischrank aufbewahrt. Der kristalline Niederschlag wurde abgesaugt und mit Petroläther nachgewaschen. Ausb. 8.2 g (83.2% d. Th.). Schmp. 27–28° (Lit.¹⁸⁾: 28°).

Die übrigen ungesättigten δ -Ketonsäuren wurden durch 30stdg. Kochen der 2-Alkylen-cyclohexandione-(1.3)¹⁷⁾ mit Natronlauge erhalten. Der filtrierte Ansatz wurde mit 25-proz. Salzsäure angesäuert, die ausgefallene Säure abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äther/Petroläther umkristallisiert (Tab. 1). Sie nahmen in Methanol in Gegenwart von Pd/BaSO₄ 1 Mol. Wasserstoff auf. Die erhaltenen gesättigten δ -Ketonsäuren zeigt Tab. 2.

Allgemeine Vorschrift zur Darst. der ungesätt. δ -Lactone: Die ungesättigte Säure wurde in schwach natronalkalischer Lösung mit NaBH₄ versetzt. Nach kurzer Zeit erwärmte sich die Lösung stark. Sie wurde über Nacht stehengelassen, dann mit verd. Salzsäure angesäuert, kurz aufgeköcht und 4 mal ausgeäthert. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ und Abtreiben des Äthers wurde i. Vak. destilliert (Tab. 3).

Umwandlung in die gesätt. δ -Lactone: Die ungesätt. Lactone nahmen in Gegenwart von Raney-Nickel in verd. Natronlauge 1 Mol. Wasserstoff auf. Die Filtrate vom Katalysator wurden mit verd. Salzsäure angesäuert, kurz aufgeköcht und 6 mal ausgeäthert. Einige Lactone wurden auch in Gegenwart von Pd/BaSO₄ in Methanol hydriert (Tab. 4).

Tab. 1. Übersicht über die dargestellten ungesättigten δ -Ketonsäuren,
R·CH:CH·[CH₂]₂·CO·[CH₂]₃·CO₂H
(die Säure R = H ist bereits im Text beschrieben)

Cyclohexandion-(1.3) Substituent an C-2	Ausgangsmaterial			Ungesättigte δ -Ketonsäure			Semicarbazon
	g (Mol)	NaOH g (Mol)	H ₂ O ccm	R	Ausb. g (% d. Th.)	Schmp. °C	Schmp. °C
Crotyl-	5 (0.03)	5 (0.125)	45	CH ₃	4.6 (82.9)	54	137
Δ^2 -Pentenyl	13 (0.07)	11.5 (0.29)	104	C ₂ H ₅	12.7 (89)	43–43.5	144–145
Δ^2 -Hexenyl	6 (0.03)	5 (0.125)	45	n-C ₃ H ₇	5.8 (88.5)	49	
Δ^2 -Heptenyl	3 (0.015)	2.4 (0.06)	22	n-C ₄ H ₉	2.8 (85.9)	53	112
Δ^2 -Nonenyl	5 (0.021)	3.5 (0.09)	32	n-C ₆ H ₁₃	4.7 (37.4)	59	

Tab. 2. Übersicht über die Hydrierungsprodukte R·[CH₂]₄·CO·[CH₂]₃·CO₂H der ungesättigten δ -Ketonsäuren R·CH:CH·[CH₂]₂·CO·[CH₂]₃·CO₂H

Ungesätt. δ -Ketonsäure R	g	Gesätt. δ -Ketonsäure Ausb. g (% d. Th.)	Schmp. °C (Lit.)	Semicarbazon Schmp. °C
CH ₃	2.4	2.3 (94.7)	57 (57 ²⁰)	127
C ₂ H ₅	2.5	2.2 (88)	62 (62 ²¹)	140 (Zers.)
n-C ₃ H ₇	5.8	5.5 (94.9)	68 (68 ²²)	123 (Zers.)
n-C ₄ H ₉	2.3	2.2 (94.8)	73	120 (Zers.)
n-C ₆ H ₁₃	3.4	3.2 (93.4)	81 (81 ²³)	

Tab. 3. Übersicht über die dargestellten ungesätt. δ -Lactone
 $R \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 - CH - [CH_2]_3 - CO$ aus den entspr. ungesätt. δ -Ketosäuren

R	Ungesätt. δ -Ketosäure g (Mol)	Natrium- boranat g (Mol)	Ausb. g (% d.Th.)	Sdp. °C/Torr	Analyse	Ber. C Gef. C	H H
H	12.7 (0.075)	0.9 (0.024)	7.5 (65)	136—137/11 *)			
CH ₃	5.5	0.35 (70-proz.)	4.1 (81) ²⁶⁾	157/11	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ (170.2)	71.43 71.84	9.52 9.30
C ₂ H ₅	5.7	0.4 (70-proz.)	4.6 (76.5)	166—166.5/12 **)	C ₁₁ H ₁₈ O ₂ (182.3)	72.49 72.76	9.96 10.12
n-C ₃ H ₇	6.8	0.5	4.5 (71.5)	177—178/12			
n-C ₄ H ₉	6	0.45 (70-proz.)	4.4 (79)	188/11	C ₁₃ H ₂₂ O ₂ (210.3)	74.24 73.68	10.54 10.25
n-C ₆ H ₁₃	1.7	0.1 (70-proz.)	1.25 (78)	200/10			

*) Wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit **) Riecht pfirsichähnlich

Tab. 4. Übersicht über die aus den Lactonen $R \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 - CH - [CH_2]_3 - CO$ durch
 Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel in verd. Natronlauge (a) oder mit Pd/BaSO₄
 in Methanol (b) erhaltenen gesätt. Lactone

R	Ungesätt. Lacton g	Kata- lysatoren	Ausb. g (% d.Th.)	Gesättigtes Lacton			
				Sdp. °C/Torr	Analyse	Ber. C Gef. C	H H
H	4.8	a	4.4 (91) ²⁷⁾	137—137.5/11	C ₉ H ₁₆ O ₂ (156.2)	69.19 68.87	10.32 9.89
CH ₃	4	b	3.7 (91.3) *) ²⁶⁾	157/11	C ₁₀ H ₁₈ O ₂ (170.2)	69.91 70.54	10.65 10.17
C ₂ H ₅	4	a	3.5 (87.5)	167—168/12 **) Lit. ³⁾ : 152—155/10.5	C ₁₁ H ₂₀ O ₂ (184.3)	71.69 71.40	10.94 10.47
n-C ₃ H ₇	2.3	a	2.1 (90.5) ²⁾	177/12	C ₁₂ H ₂₂ O ₂ (198.3)	72.68 72.68	11.18 10.91
n-C ₄ H ₉	2.2	b	1.95 (87.8)	188/11			
n-C ₆ H ₁₃	1	a	0.8 (81)	212—213/12	C ₁₅ H ₃₁ NO ₂ (257.4)	Ber. N 5.44	Gef. N 5.57

mehrstdg. Behandlung mit flüss.
 Ammoniak bei -50° ergab das
 entspr. Hydroxyamid

**) Riecht pfirsichähnlich

*) Das gleiche Lacton (der 5-Hydroxy-decansäure-(1)) wurde auch durch Hydrierung von Δ^8 -Decenon-(5)-säure-(1) (s. Tab. 1) mit Raney-Nickel bei 50° in 81-proz. Ausb. erhalten.

²⁶⁾ TH. M. MEYER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 59, 191 [1940]; C. A. 34, 4863 [1940].

²⁷⁾ M. STOLL und A. ROUVÉ, Helv. chim. Acta 18, 1087 [1935].