

KARL-WILHELM ROSENMUND und HARTWIG BACH*)

Über eine einfache Methode zur direkten Darstellung von δ -Caprolacton aus Resorcin und die Synthese höherer Valerolactone

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 28. Februar 1961)

Herrn Prof. Dr. F. von Bruchhausen zum 75. Geburtstag gewidmet

Es wurde gefunden, daß man aus 2-Alkenyl-cyclohexandionen-(1.3) sowie aus Resorcin und seinen Alkylderivaten durch Druckhydrierung in alkalischem Medium in sehr guten Ausbeuten δ -Lactone gewinnen kann.

Im Verlaufe unserer Arbeiten über die Darstellung von δ -Ketosäuren und δ -Lactonen durch Säurespaltung von 2-Alkenyl-cyclohexandionen-(1.3) und anschließende Reduktion der gebildeten Ketosäuren, wie sie in der vorangehenden Veröffentlichung beschrieben worden ist, fanden wir, daß das oben geschilderte Verfahren wesentlich abgekürzt und gleichzeitig die Ausbeuten an gesättigten δ -Lactonen erheblich gesteigert werden können, wenn man Säurespaltung und Reduktion bzw. Hydrierung in einer Stufe in einem sogenannten „Eintopfverfahren“ durchführt. Wir hydrierten die dargestellten 2-Alkenyl-cyclohexandione-(1.3) (s. vorangehende Arbeiten) sowie Dimedon bei 120–150° und einem Wasserstoffdruck von 40–80 at in 4 Äquivalenten 10-proz. Natronlauge. Nach Aufarbeitung der Lösung und Ansäuern erhielten wir dann die gewünschten δ -Lactone in Ausbeuten bis zu 90% d. Th.

Noch überraschender war es, als wir fanden, daß man durch Druckhydrierung von Resorcin und seinen Alkylhomologen unter den gleichen Bedingungen in ebenfalls sehr guten Ausbeuten δ -Caprolacton und dessen alkylierte Homologe gewinnen kann.

Wenn auch bekannt ist, daß man durch Säurespaltung von Cyclohexandion-(1.3) und seinen 2-Alkylderivaten in alkalischer Lösung δ -Ketosäuren erhält¹⁾ und daß man diese zu den entsprechenden δ -Hydroxysäuren reduzieren kann, so war kaum zu erwarten, daß man beide Reaktionen in einem Einstufenverfahren durchführen kann. Die Spaltung der Cyclohexandione-(1.3) kann ja nur erfolgen, bevor die beiden Carbonylgruppen hydriert sind. Es war aber zu erwarten, daß diese bei der Hydrierung mit Raney-Nickel rasch in Hydroxygruppen übergeführt²⁾ werden; auch 1.3-Diketone werden so unter Druck leicht zu Diolen reduziert³⁾. Da die Säurespaltung zudem im allgemeinen langsam verläuft, erscheint unser Ergebnis überraschend, besonders beim Resorcin und seinen Alkylderivaten. Um die Hydrierung

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

¹⁾ H. STETTER und W. DIERICHS, Chem. Ber. **90**, 61, 290, 1061 [1952].

²⁾ M. DELÉPINE und A. HOREAU, C. **1936** I, 2324; W. HÜCKEL, Chem. Ber. **91**, 1290 [1958]; SHIGEO NISHIMURA und YOSHIYUKI URUSHIBARA, Bull. chem. Soc. Japan **30**, 199 [1957] (C. **1958**, 12072).

³⁾ J. M. SPRAGUE und H. ADKINS, J. Amer. chem. Soc. **56**, 2669 [1934].

des Resorcins auf der Stufe des Cyclohexandions-(1.3) anzuhalten⁴⁾, bedarf es ja wesentlich milderer Bedingungen als wir sie anwandten.

Bei der Hydrierung von 4-Hexyl-resorcin entstand erwartungsgemäß ein Gemisch der Lactone der 5-Hydroxy-4-hexyl- und 5-Hydroxy-2-hexyl-capronsäure, da die Ringsprengung bei der Säurespaltung des intermediär entstehenden 4-Hexyl-cyclohexandions-(1.3) sowohl zwischen C-1 und C-2 als auch zwischen C-2 und C-3 stattfinden kann. Entsprechendes hat schon H. STETTER⁵⁾ bei der Spaltung anderer in 4-Stellung alkylierter Cyclohexandion-(1.3)-Derivate zu den entsprechenden Keto-säuren beobachtet.

Gegenüber dem in der vorangehenden Veröffentlichung geschilderten Mehrstufenverfahren, das man ja auch zur Darstellung der gesättigten δ -Lactone anwenden kann, zeichnet sich die in dieser Arbeit geschilderte Methode als „Eintopfverfahren“ durch größte Einfachheit und erheblich bessere Gesamtausbeuten aus.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Unterstützung der Arbeit, der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK für die Lieferung von Raney-Nickel. H. Bach dankt für die Gewährung eines Stipendiums.

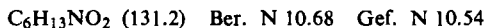
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Lacton der 5-Hydroxy-capronsäure*⁶⁾: Eine Lösung von 83 g (0.75 Mol) *Resorcin* und 120 g (3 Mol) NaOH in 480 ccm Wasser wurde unter Zusatz von Raney-Nickel und einer Spatelspitze eines Antischaummittels auf Siliconbasis (Fa. Wacker AG, München) 8 Stdn. bei 150° und einem H₂-Anfangsdruck von 50 at gerührt. Hierbei erfolgte die hauptsächliche Wasserstoffaufnahme bereits in den ersten beiden Stunden.

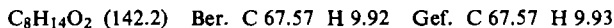
Nach Absaugen des Katalysators wurde das Filtrat mit konz. Salzsäure angesäuert, kurz aufgeköcht und ausgeäthert. Die wäßrige Phase wurde anschließend 18 Stdn. mit Äther perforiert. Die beiden Ätherauszüge wurden mit gefälltem CaCO₃ entsäuert, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. destilliert. Ausb. 66 g (76.8% d. Th.). Sdp.₁₁ 110--111°.

Das Lacton polymerisiert sich in einigen Wochen zu einer halbfesten, weißlichen Substanz, aus der sich durch längeres Überhitzen i. Vak. der größte Teil als monomeres Lacton herausdestillieren läßt.

*Hydroxyamid*⁷⁾, dargestellt durch mehrstündige Behandlung des Lactons mit flüssigem NH₃ bei -50°. Schmp. 70°.



2. *Lacton der 5-Hydroxy-3.3-dimethyl-capronsäure*: Eine Lösung von 10 g (0.072 Mol) *Dimedon* und 12 g (0.3 Mol) NaOH in 110 ccm Wasser wurde unter Zusatz von Raney-Nickel und einer Spatelspitze Antischaummittel 24 Stdn. bei 150° und 50 at H₂-Druck gerührt. Die Lösung wurde anschließend filtriert, mit konz. Salzsäure angesäuert, kurz aufgeköcht und gründlich ausgeäthert. Die äther. Lösung wurde mit gefälltem CaCO₃ entsäuert und nach Trocknung i. Vak. fraktioniert. Ausb. 8.2 g (80% d. Th.). Sdp.₁₃ 122°. Riecht ähnlich wie Petersilienwurzeln.



⁴⁾ R. B. THOMPSON, *Org. Syntheses* **27**, 21 [1947].

⁵⁾ *Angew. Chem.* **67**, 769 [1955].

⁶⁾ F. KORTE und H. MACHLEIDT, *Chem. Ber.* **88**, 1676 [1955].

⁷⁾ K. W. ROSENMUND und H. BACH, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges.* **293/65**, 245 [1960].

3. *Lacton der 5-Hydroxy-2(bzw. 4)-hexyl-capronsäure*: In einer Lösung von 12.3 g (0.31 Mol) NaOH in 112 ccm Wasser wurden unter Erwärmen 15 g (0.077 Mol) *4-Hexyl-resorcin* gelöst. Diese Lösung wurde mit Raney-Nickel und etwas Antischaummittel 24 Stdn. bei 120° und 70 at H₂-Druck 12 Stdn. gerührt. Die Aufarbeitung analog 2. ergab 13.9 g (90.9% d. Th.) vom Sdp.₁₁ 177°.

C₁₂H₂₂O₂ (198.3) Ber. C 73.05 H 11.24 Verseif.-Zahl 282.3
Gef. C 73.31 H 11.19 Verseif.-Zahl 279.2

4. *Lacton der 5-Hydroxy-nonansäure-(1)*⁸⁾: Eine Lösung von 29.2 g (0.19 Mol) *2-Allylcyclohexandion-(1.3)*⁹⁾ und 31 g (0.78 Mol) NaOH in 280 ccm Wasser wurde unter Zusatz von Raney-Nickel und Antischaummittel 12 Stdn. bei 120° und 70 at H₂-Druck gerührt. Die Aufarbeitung analog 2. ergab 26.9 g (89.1% d. Th.) vom Sdp.₁₁ 137–138°.

C₉H₁₆O₂ (156.2) Ber. C 69.19 H 10.32 Gef. C 68.87 H 9.89

5. *Lacton der 5-Hydroxy-decansäure-(1)*¹⁰⁾: Eine Lösung von 16.7 g (0.1 Mol) *2-Crotylcyclohexandion-(1.3)*¹⁰⁾ und 17 g (0.42 Mol) NaOH in 150 ccm Wasser wurde unter Zusatz von Raney-Nickel und Antischaummittel 12 Stdn. bei 140° und 50 at H₂-Druck gerührt. Die Aufarbeitung analog 2. ergab 14.9 g (87.2% d. Th.) vom Sdp.₁₁ 157°.

C₁₀H₁₈O₂ (170.2) Ber. C 69.91 H 10.65 Gef. C 70.54 H 10.17

6. *Dilacton der 5,9-Dihydroxy-tridecandisäure-(1.13)*: Eine Lösung von 38.3 g (0.14 Mol) *Methylenbisdihydroresorcin*⁵⁾ und 61 g (1.5 Mol) NaOH in 400 ccm Wasser wurde unter Zusatz von Raney-Nickel und etwas Antischaummittel 24 Stdn. bei 150° und 50 at H₂-Druck gerührt. Das Filtrat vom Katalysator wurde angesäuert, kurz aufgekocht und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wurde mit gefällttem CaCO₃ entsäuert, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Hochvak. destilliert. Das zähflüssige Destillat kristallisierte nach einigen Stunden. Ausb. 32.1 g (83.2% d. Th.), Sdp._{0.28} 68–69°.

*5,9-Dihydroxy-tridecandisäure-(1.13)-diamid*⁷⁾ wurde durch mehrstündige Behandlung des Lactons mit flüssigem NH₃ bei –40° erhalten. Schmp. 159° (Zers. unter NH₃-Entwicklung).

C₁₃H₂₆N₂O₄ (274.4) Ber. N 10.21 Gef. N 9.89

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

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

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