

## CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN  
GESELLSCHAFT

96. Jahrg. Nr. 4

S. 919—1186

JÜRGEN FALBE und FRIEDHELM KORTE

## Synthese von Diketolactonen mittlerer Ringgröße

Aus der Shell Grundlagenforschung-Gesellschaft m.b.H.  
Schloß Birlinghoven — Siegkreis

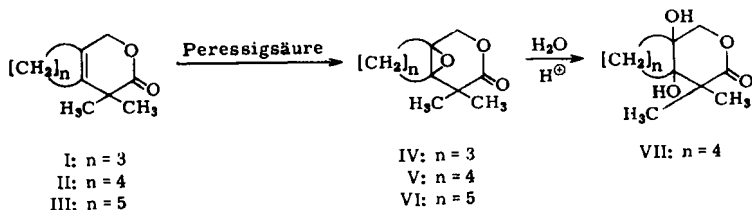
(Eingegangen am 13. Juni 1962)

Substituierte Diketolactone mittlerer Ringgröße werden aus ungesättigten bicyclischen Lactonen mit einer Doppelbindung an der Ringverknüpfungsstelle durch Ozonisation erhalten.

Lactone mittlerer Ringgröße waren lange Zeit schwer zugänglich, eine Tatsache, die auf das bekannte Ringbildungsminimum in diesem Bereich zurückzuführen ist<sup>1)</sup>. Erst 1958 stellten R. HUSGEN und H. OTT<sup>2)</sup> die noch fehlenden Lactone mit acht und neun Ringgliedern dar.

Eine von uns kürzlich synthetisierte Reihe bicyclischer Lactone (I, II, III)<sup>3)</sup> schien uns eine gute Darstellungsmöglichkeit für substituierte Lactone mittlerer Ringgröße zu eröffnen.

Die Spaltung der Doppelbindung an der Ringverknüpfungsstelle in I, II und III sollte zu Lactonen mittlerer Ringgröße führen. Eine Spaltung über die entsprechenden Epoxyde und Dihydroxyverbindungen mit Perjodsäure oder Bleitetraacetat schien wenig aussichtsreich, da die Hydrolyse von Epoxyverbindungen zu *trans*-Diolen



<sup>1)</sup> E. MÜLLER, *Neuere Anschauungen der organischen Chemie*, S. 42, Springer Verlag, Heidelberg 1957.

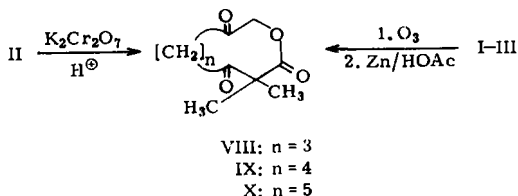
<sup>2)</sup> *Tetrahedron* [London] 6, 253 [1959].

<sup>3)</sup> F. KORTE, J. FALBE und A. ZSCHOCKE, *Tetrahedron* [London] 6, 201—216 [1959]; J. FALBE, H. WEITKAMP und F. KORTE, *Tetrahedron* [London], im Druck.

führt<sup>4)</sup>, die einer Bleitetraacetat- oder Perjodsäurespaltung im allgemeinen nicht zugänglich sind<sup>5)</sup>. Immerhin finden sich jedoch in der Literatur Ausnahmen<sup>6)</sup>, weshalb ein orientierender Versuch mit dem bicyclischen Lacton II unternommen wurde.

I, II und III konnten mit Peressigsäure in guter Ausbeute in die entsprechenden Epoxyverbindungen (IV, V und VI) übergeführt werden. Untersuchungen am Beispiel V zeigten jedoch, daß dieses Epoxyd außerordentlich hydrolysestabil ist. Erst bei Temperaturen von 80–100° mit 50-proz. Schwefelsäure erleidet die Epoxygruppierung Hydrolyse. Bei diesen Temperaturen wird jedoch auch schon der Lactonring geöffnet, und es entsteht eine Vielzahl von Produkten. Dieser Weg erschien uns daher für die Synthese der Lactone VIII, IX, X ungeeignet. Die direkte Oxydation der C=C-Doppelbindung mit Kaliumdichromat in Eisessig ergab das Lacton IX nur in einer Ausbeute von 16%, während der Hauptanteil des Ausgangsproduktes weiteroxydiert wurde.

Wesentlich glatter gelang die Spaltung der Doppelbindung jedoch durch Ozonisierung von I, II und III in Essigsäure-äthylester bei Temperaturen von 0° und anschließende Reduktion mit Zink in siedendem Eisessig. Auf diese Weise wurden VIII, IX und X in Ausbeuten zwischen 50 und 70% d. Th. erhalten.



Die Lactone VIII, IX und X zeigen eine für  $\beta$ -Ketoester typische UV-Absorption bei 205  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 2.7$ ) und 286  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 1.7$ ). Die IR-Spektren von IX und X weisen die Esterbande bei 1751–1754/cm und die Ketobande bei 1718 und 1730/cm auf. Das Lacton mit neun Ringgliedern (VIII) zeigt jedoch eine unerwartete IR-Absorption bei 1770/cm, die normalerweise  $\gamma$ -Lactonen oder  $\gamma,\delta$ -ungesättigten  $\delta$ -Lactonen zugeschrieben wird<sup>7)</sup>. Diese ungewöhnliche Absorption deutet bereits auf unterschiedliche Eigenschaften des Neunringlactons im Vergleich zur Zehn- und Elfringverbindung hin. Diese Tatsache wird durch die unterschiedliche Ringöffnungsgeschwindigkeit bei der alkalischen Hydrolyse bestätigt.

Abbild. 1 zeigt, daß die Stabilität vom neungliedrigen Lacton an mit zunehmender Ringgröße ansteigt, um beim elfgliedrigen Ring bereits diejenige substituierter  $\delta$ -Lactone zu erreichen.

<sup>4)</sup> R. E. PARKER und N. S. ISAAC, Chem. Reviews 59, 737 [1959].

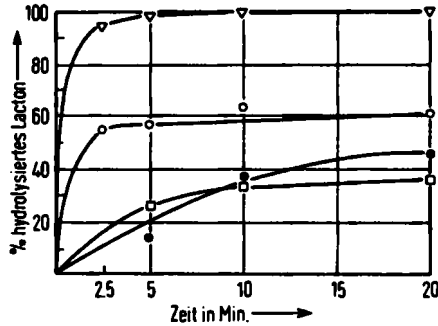
<sup>5)</sup> F. KLAGES, Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. I, S. 980, Walter de Gruyter und Co., Berlin 1958.

<sup>6)</sup> R. CRIEGEE, E. HÖGER, G. HUBER, P. KRUCK, F. MARKTSCHÉFFEL und H. SCHELLENBERGER, Liebigs Ann. Chem. 599, 81 [1956]; G. BERTI, F. BOTTARI und B. MACCHIA, Gazz. chim. ital. 90, II, 1783 [1960].

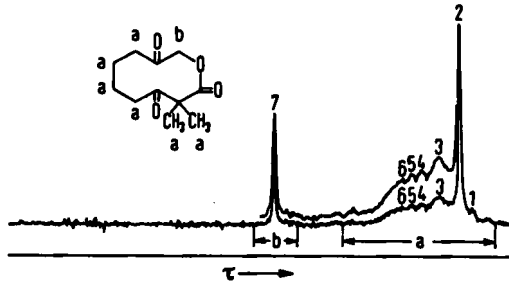
<sup>7)</sup> F. KORTE, K. H. BÜCHEL und K. GÖHRING, Angew. Chem. 71, 523 [1959].

Diese unterschiedliche Reaktivität kann unter Umständen auf einen Wechsel der *cis*- zur *trans*-Konfiguration des Lactonringes zurückgeführt werden, was bereits R. HUISGEN und H. OTT<sup>2)</sup> bei unsubstituierten Lactonen angenommen haben.

Abbild. 1  
Alkalische Hydrolyse  
der Lactone VIII (▽),  
IX (○) und X (□)  
nach E. C. KENDALL,  
A. E. OSTERBERG und  
B. F. MACKENZIE<sup>3)</sup>  
● =  $\alpha$ -[2-Hydroxymethyl-  
cyclopentyl]-  
propionsäure-lacton<sup>3)</sup>



Die Ketogruppe in  $\beta$ -Stellung der Lactone VIII, IX und X ist erwartungsgemäß weniger reaktiv als die zweite Ketogruppe, was sicherlich auf die sterische Hinderung durch die beiden Methylgruppen am benachbarten C-Atom zurückzuführen ist. So reagieren VIII, IX und X z. B. nur einem mit Mol. 2,4-Dinitro-phenylhydrazin zu den entsprechenden Mono-dinitrophenylhydrazonen. Zur weiteren Charakterisierung dieser neuen Substanzklasse wird das Kernresonanzspektrum von IX abgebildet.



Abbild. 2. Kernresonanzspektrum von IX  
(aufgenommen mit Trüb-Täuber-A 60 in  $CD_3 \cdot CO \cdot CD_3$ . Gesamtprotonenzahl 16.

Protonenverteilung:		Signal		a		b		
Ber.		14.00	2.00					
Gef.		14.09	1.91					
Signallage:	Signal Nr.	1	2	3	4	5	6	7
	Lage $\tau =$	8.80	8.57	8.20	7.90	7.72	7.55	5.27

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. 48, 1384 [1926].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

IR-Spektren wurden mit Perkin-Elmer 221 (Prismen), UV-Spektren mit Beckman DK 2 und Cary 14 aufgenommen, Schmelzpunkte mit dem Schmelzpunktapparat nach THIELE bestimmt, sie sind unkorrigiert.

$\alpha$ -[1.2-Epoxy-2-hydroxymethyl-cyclohexyl]-isobuttersäurelacton (V): 37.8 g II wurden unter ständigem Rühren bei 20–25° zu 23.4 g Peressigsäure in 360 ccm Acetanhydrid zugetropft. Nach 2stdg. Rühren ließ man das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde in ca. 1.5 l Wasser gegossen und mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Äthers fraktionierte man das Rohprodukt i. Vak. (Vorsicht, die erste Fraktion kann Diäcetylperoxyd enthalten. Explosionsgefahr!) und kristallisierte das erhaltene Produkt aus Benzin um. Ausb. 24.5 g (60% d. Th.), Sdp.<sub>0.06</sub> 93–96°, Schmp. 96.5°. IR-Spektrum: CO-Frequenz: 1751/cm (in CCl<sub>4</sub>); UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  215 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 2.01 (in Methanol).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (196.2) Ber. C 67.32 H 8.22 O 24.46 Gef. C 67.31 H 8.17 O 24.57 Mol.-Gew. 181

$\alpha$ -[1.2-Epoxy-2-hydroxymethyl-cyclopentyl]-isobuttersäurelacton (IV): Analog V aus 10 g I und 10.1 g Peressigsäure in 120 ccm Acetanhydrid. Ausb. 6.5 g (57% d. Th.), Sdp.<sub>0.2</sub> 92°, Schmp. 83°. IR-Spektrum: CO-Frequenz: 1754/cm (in CCl<sub>4</sub>); UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  210 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1.95 (in Methanol).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (182.2) Ber. C 65.91 H 7.74 O 26.34 Gef. C 65.99 H 7.74 O 26.17 Mol.-Gew. 197

$\alpha$ -[1.2-Epoxy-2-hydroxymethyl-cycloheptyl]-isobuttersäurelacton (VI): Analog V aus 60.5 g III und 33.5 g Peressigsäure in 450 ccm Acetanhydrid. Ausb. 50.1 g (77.2% d. Th.), Sdp.<sub>0.5</sub> 149–151°, Schmp. 69.5°. IR-Spektrum: CO-Frequenz: 1751/cm (in CCl<sub>4</sub>); UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  211 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1.92 (in Methanol).

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (210.3) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.39 H 8.58 Mol.-Gew. 216

## 2.2-Dimethyl-3.8-dioxo-nonanolid (IX)

a) *Durch Oxydation mit Kaliumdichromat*: Zu 10 g II wurden innerhalb von 2 Stdn. bei 34–36° 21.6 g K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> in 150 ccm 20-proz. Schwefelsäure zugetropft. Nach Aufbewahren über Nacht bei Raumtemperatur versetzte man mit 250 ccm Wasser, extrahierte mit Äther, wusch den Extrakt mit Natriumcarbonatlösung (pH 6), trocknete über MgSO<sub>4</sub> und destillierte den Äther ab. Die Destillation über eine 10-cm-Vigreux-Kolonnen lieferte 1.8 g IX.

b) *Durch Ozonisation*: Eine Lösung von 25.0 g II in 310 ccm Essigester wurde innerhalb von 7 Stdn. bei –30° ozonisiert. Die erhaltene Lösung ließ man unter Rühren zu einer siedenden Lösung von 9.3 g Zink in 100 ccm 50-proz. Essigsäure innerhalb von 2 Stdn. fließen und erhitzte weitere 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rühren. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der erhaltene farblose Niederschlag in 250 ccm Wasser gelöst, die wäbr. Lösung mit Äther extrahiert, die äther. Lösung mit der Essigesterschicht vereinigt, mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Der Nachweis auf aktiven Sauerstoff mit Kaliumjodid verlief negativ. Nach Entfernung des Lösungsmittels kristallisierte man das Rohprodukt aus Benzin um. Ausb. 22.4 g (62% d. Th.), Sdp.<sub>0.01</sub> 88–90°, Schmp. 96°; IR-Spektrum: CO-Frequenz 1730 und 1754/cm (KBr-Pille); UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  205 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 2.68;  $\lambda_{\max}$  287 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1.71 (in Methanol).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (212.2) Ber. C 62.25 H 7.60 O 30.15 Gef. C 62.33 H 7.79 O 30.14 Mol.-Gew. 217

*Mono-2.4-dinitrophenylhydrizon*: Gelbe Nadeln, Schmp. 175.5°.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (392.4) Ber. C 52.04 H 5.14 N 14.28

Gef. C 52.12 H 5.24 N 14.11 Mol.-Gew. 373

*2.2-Dimethyl-3.7-dioxo-octanolid (VIII)*: Analog IX unter b) aus 8.9 g I in 420 ccm Essigester. Ausb. 5.4 g (51% d. Th.), Sdp.<sub>0.05</sub> 57–59°; IR-Spektrum: CO-Frequenzen 1733 und 1770/cm, UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  204 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 2.93;  $\lambda_{\max}$  286 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1.69 (in Methanol). C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12 O 32.29 Gef. C 59.99 H 7.37 O 32.31 Mol.-Gew. 198

*Mono-2.4-dinitrophenylhydrazon*: Schmp. 180°.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (378.3) Ber. C 50.79 H 4.80 N 14.81

Gef. C 50.71 H 4.83 N 14.63 Mol.-Gew. 364

*2.2-Dimethyl-3.9-dioxo-decanolid (X)*: Analog IX unter b) aus 10.3 g III in 450 ccm Essigester. Ausb. 6.0 g (50% d. Th.), Sdp.<sub>0.05</sub> 96–98°, Schmp. 60°; IR-Spektrum: CO-Frequenzen 1718 und 1751/cm (KBr-Pille); UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  202 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 2.69;  $\lambda_{\max}$  285 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 1.67 (in Methanol).

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (226.3) Ber. C 63.70 H 8.02 O 28.29 Gef. C 63.75 H 8.00 O 28.48 Mol.-Gew. 230

*Mono-2.4-dinitrophenylhydrazon*: Gelbe Nadeln, Schmp. 192°.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (406.4) Ber. C 53.20 H 5.46 N 13.79

Gef. C 53.78 H 5.33 N 13.53 Mol.-Gew. 367

*Bestimmung der Hydrolysegeschwindigkeit*<sup>8)</sup>: Die Lactone (ca. 1/200 Mol) wurden in Äthanol (25 ccm) gelöst, mit 200 ccm 0.1 *n* NaOH vereinigt und bei 10° geführt. In regelmäßigen Abständen wurden jeweils 20 ccm der lactonhaltigen Lösung in 20 ccm 0.1 *n* HCl gegeben und die überschüss. Säure mit NaOH zurücktitriert.