

Synthese von (6Z)-4-Hydroxy-6-dodecensäure-lacton und 4-Hydroxydodecensäure-lacton

Wolfgang Sucrow* und Uwe Klein

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

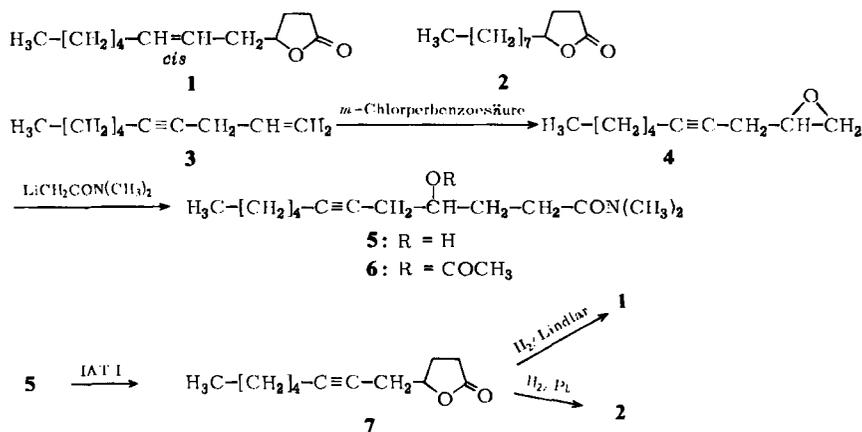
Eingegangen am 27. März 1975

Die Synthese der im Titel genannten Naturstoffe 1 und 2 mit Hilfe des neuen Verfahrens zur Darstellung von γ -Butyrolactonen aus 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamiden durch Behandlung mit saurem Ionenaustauscher wird beschrieben.

Synthesis of the Lactones of (6Z)-4-Hydroxy-6-dodecenoic Acid and 4-Hydroxydodecanoic Acid

The synthesis of the natural products 1 and 2 given in the title by the novel procedure of preparing γ -butyrolactones from 3-hydroxy-*N,N*-dimethyl-1-carboxamides with acidic ion-exchange resin is described.

Die beiden im Titel genannten Lactone 1 und 2 kommen in Butter¹⁾ und Lammfett²⁾ vor, das ungesättigte Lacton 1 ist die Hauptkomponente des Laufdrüsensekrets („tarsal scent“) bei männlichem Rotwild der Gattung *Odocoileus*³⁾.



¹⁾ W. Stark und G. Urbach, Chem. Ind. (London) 1974, 413.

²⁾ R. J. Park, K. E. Murray und G. Stanley, Chem. Ind. (London) 1974, 380.

³⁾ R. G. Brownlee, R. M. Silverstein, D. Müller-Schwarze und A. G. Singer, Nature (London) 221, 284 (1969).

Das Lacton **1** ist von *Haverkamp Begemann* und Mitarbb.⁴⁾ synthetisch dargestellt worden, war jedoch nur zu 22% im Gemisch mit einem Isomeren enthalten. Da von uns kürzlich ein neues Verfahren zur Darstellung von γ -Butyrolactonen aus 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamiden mit saurem Ionenaustauscher entwickelt wurde⁵⁾, lag es nahe, als Beispiel einer Anwendung auch Naturstoffe wie **1** und **2** auf diesem Wege zu synthetisieren.

1-Decen-4-in (**3**) wurde nach *Danehy* und Mitarbb.⁶⁾ aus 1-Heptylmagnesiumbromid und Allylbromid dargestellt und mit *m*-Chlorperbenzoesäure zu **4** epoxidiert. Durch nucleophile Öffnung des Oxirans **4** mit dem α -Carbanion des Essigsäure-dimethylamids⁵⁾ erhält man in guter Ausbeute das entsprechende 4-Hydroxy-6-dodecensäure-dimethylamid (**5**) zusammen mit wenig Acetylderivat **6**, das chromatographisch leicht abgetrennt werden kann. Acetylierung einer Hydroxylgruppe als Nebenreaktion bei der Öffnung von Oxiranen mit Essigsäure-dimethylamid- α -Carbanion ist von uns auch bei der Darstellung anderer 4-Hydroxycarbonsäure-dimethylamide beobachtet worden⁷⁾.

Verbindung **5** geht durch Behandlung mit saurem Ionenaustauscher in Aceton in das γ -Butyrolacton **7** über, das die Vorstufe für die Lactone **1** und **2** darstellt. Lacton **7** ist im Gemisch mit einem Isomeren schon früher⁴⁾, unlängst aber auch aus **3** mit Essigsäure und Mangan(III)-acetat⁸⁾, erhalten worden.

Hydrierung von **7** mit Lindlar-Katalysator ergibt das gesuchte *cis*-Lacton **1**, das nach gaschromatographischer Kontrolle zu 98% rein und mit 2% des *trans*-Isomeren verunreinigt ist. Es zeigt die für natürliches **1** beschriebenen spektralen Eigenschaften^{2, 3)}.

Hydrierung von **7** mit Platin als Katalysator führt dagegen zu dem gesättigten Dodecylacton **2**, das als Bestandteil des Butterfettes⁹⁾ sowie verschiedener anderer tierischer Fette und als Syntheseprodukt^{10, 11)} bekannt ist.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Schering AG Berlin* für die großzügige Unterstützung durch Sachmittel. – Für die Elementaranalysen und die Unterstützung bei der Gaschromatographie danken wir der mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

⁴⁾ P. Haverkamp Begemann, V. Lamberti und W. T. Weller, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **86**, 1335 (1967); nach Abschluß unserer Arbeit ist eine weitere Synthese beschrieben worden: S. W. Russell, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **94**, 43 (1975).

⁵⁾ W. Sucrow und U. Klein, Chem. Ber. **108**, 48 (1975).

⁶⁾ J. P. Danehy, D. B. Killian und J. A. Nieuwland, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 611 (1936); s. auch V. Grignard und L. Lapayre, C. R. Acad. Sci. **192**, 250 (1931).

⁷⁾ U. Klein und W. Sucrow, unveröffentlicht.

⁸⁾ E. I. Heiba, R. M. Dessau und P. G. Rodewald, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 7977 (1974).

⁹⁾ D. A. Forss, G. Urbach und W. Stark, Int. Dairy Cong., Proc. **17**, München 1966, 3, 211 [C. A. **67**, 107 476 (1967)].

¹⁰⁾ H. Kameoka, Y. Tsujito und N. Hirao, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect. **86**, 429 (1965) [C. A. **5**, 615 (1966)].

¹¹⁾ G. I. Nikishin, V. D. Vorobev und A. D. Petrov, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **136**, 360 (1961) [C. A. **55**, 17489 (1961)].

Experimenteller Teil

Wenn nicht anders angegeben, wurden die IR-Spektren mit dem Beckman IR 9 in Tetrachlorkohlenstoff, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian HA 100 oder XL 100 und die Massenspektren mit dem MAT 711 der Fa. Varian MAT gemessen. Zur Dünnschichtchromatographie diente Kieselgel G nach E. Stahl, zur Säulenchromatographie Kieselgel (Korngröße 0.15–0.30 mesh). Alle Substanzen wurden bis zur gaschromatographischen Einheitlichkeit durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Zur Gaschromatographie (GC) diente das Perkin-Elmer-Gerät F 7, Strömungsgeschwindigkeit 2 ml He/min, Papieranschub 0.5 inch/min, Kapillarsäule OS 138, 50 m.

1-Decen-4-in (3): Zur Äthylmagnesiumbromidlösung aus 2.66 g Magnesium (0.11 mol) und 12.0 g (0.11 mol) Äthylbromid in 30 ml Äther gab man 8.2 g (0.085 mol) 1-Heptin, kochte 1 h, setzte 0.2 g wasserfreies Kupfer(II)-chlorid zu, kühlte auf Raumtemp., setzte 13.3 g (0.11 mol) Allylbromid in 30 ml absol. Äther zu, kochte 1 h, arbeitete mit Eis, verd. Salzsäure und Äther auf und fraktionierte den Ätherrückstand. Nach unumgesetztem Allylbromid erhielt man 11.2 g (96%) **3**, Sdp. 70–72°C/18 Torr (Lit.⁶⁾ Sdp. 73–74°C/22 Torr. – IR: 3080, 3020, 1640, 990, 920 cm⁻¹. – NMR: CH₃ verwaschenes t δ = 0.89 ppm; [CH₂]₃ m 1.1–1.6; ≡C–CH₂ m 2.0–2.3 (2H), m 2.8–3.0 (2H); =CH₂ ddt 5.05 (J = 2, 2, 10 Hz, 1H), ddt 5.28 (J = 2, 2, 16.5 Hz, 1H); =CH– ddt (J = 5, 5, 16.5 Hz, 1H).

1,2-Epoxy-4-decin (4): Man rührte die Lösung von 10.9 g (0.08 mol) **3** und 21.5 g 80 proz. *m*-Chlorperbenzoesäure (0.1 mol) in 200 ml Methylenchlorid 2 h, wusch mit Eisen(II)-sulfatlösung und Wasser, chromatographierte den Rückstand an 150 g Kieselgel und eluierte mit Petroläther/3% Essigester 2.8 g **3** und mit Petroläther/10% Essigester **4**, nach Kugelrohrdestillation bei 150 bis 160°C (Bad)/0.2 Torr 8.0 g (66%). – IR: 970, 850 cm⁻¹. – NMR: CH₃ verwaschenes t δ = 0.90 ppm; [CH₂]₃ m 1.2–1.6; ≡C–CH₂ m 2.0–2.3 (2H), m 2.4–2.6 (2H); CH₂O m 2.6–2.8; >CHO m 2.95–3.2. – MS: *m/e* = 152 (M⁺), 137, 123, 111, 109.

C₁₀H₁₆O (152.2) Ber. C 78.90 H 10.59 Gef. C 78.79 H 10.69

4-Hydroxy-6-dodecinsäure-dimethylamid (5): Zur Lösung von 25.3 g Diisopropylamin (0.25 mol) in 150 ml absol. THF gab man bei 0°C 111 ml 20proz. Butyllithium in Hexan (0.25 mol) und nach 10 min 10.9 g (0.125 mol) Essigsäure-dimethylamid in 50 ml absol. THF. Man rührte 10 min bei Raumtemp., setzte 7.6 g **4** (50 mmol) in 50 ml absol. THF zu und kochte 3 h. Nach Zersetzen mit Eiswasser schüttelte man mit Essigester aus, chromatographierte an 150 g Kieselgel und eluierte mit Petroläther/Essigester (1 : 1) wenig **6** (s. unten) und mit Essigester **5**, nach Kugelrohrdestillation bei 170–180°C (Bad)/0.2 Torr 8.4 g (70%). – IR: 3380, 1640 cm⁻¹. – NMR: CH₃ verwaschenes t δ = 0.90 ppm; [CH₂]₃ m 1.3–1.5; 3-CH₂ m 1.8–2.0; ≡C–CH₂, CH₂CO m 2.0–2.2, m 2.3–2.5, m 2.4–2.6; N(CH₃)₂ s 2.97, s 3.04; >CHO m 3.4–3.9.

C₁₄H₂₅NO₂ (239.4) Ber. C 70.25 H 10.53 N 5.85 Gef. C 70.18 H 10.64 N 5.64

4-Acetoxy-6-dodecinsäure-dimethylamid (6): Das obige Eluat wurde bei 160–170°C (Bad)/0.2 Torr in ein Kugelrohr destilliert und ergab 0.5 g (3.6%) **6**. – IR: 1740, 1650 cm⁻¹. – NMR: CH₃ verwaschenes t δ = 0.87 ppm; [CH₂]₃ m 1.1–1.5; CH₃CO s 2.03; 3-CH₂, CH₂CO, CH₂C≡ m 1.8–2.7; N(CH₃)₂ s 2.92, s 2.97; >CHO m 4.7–5.2.

C₁₆H₂₇NO₃ (281.4) Ber. C 68.29 H 9.67 N 4.98 Gef. C 68.14 H 9.85 N 4.92

6-Dodecin-4-olid (4-Hydroxy-6-dodecinsäure-lacton) (7): 2.0 g **5** wurden mit 10.0 g stark saurem Ionenaustauscher I der Fa. Merck 3 h in 50 ml Aceton gekocht. Man filtrierte, wusch den Austauscher mit 100 ml Aceton nach, dampfte die vereinigten Filtrate i. Vak. ein, destillierte bei 150–160°C (Bad)/0.5 Torr in ein Kugelrohr und erhielt 1.38 g (85%) **7** (vgl. l. c.^{4, 8}). – IR: 1785, 1170 cm⁻¹. –

NMR: CH₃ verwaschenes t δ = 0.90 ppm; [CH₂]₃ m 1.2–1.6; CH₂C≡, 2,3-CH₂ m 2.0–2.4, m 2.45–2.7; >CHO „quintett“ 4.58. – MS: m/e = 194 (M⁺), 179, 165, 151, 147, 138, 134.

C₁₂H₁₈O₂ (194.3) Ber. C 74.19 H 9.34 Gef. C 74.07 H 9.30

(6Z)-6-Dodecen-4-olid ((6Z)-4-Hydroxy-6-dodecensäure-lacton) (1): Man schüttelte die Lösung von 0.70 g 7 in 50 ml Essigester 30 min mit 0.10 g Lindlar-Katalysator unter Wasserstoff, filtrierte, destillierte den Rückstand bei 150–160°C (Bad)/0.5 Torr in ein Kugelrohr und erhielt 0.65 g (92%) 1 (vgl. l. c.⁴⁾); n_D²³ = 1.4630. – GC: Säulentemp. 190°C, Retentionszeit ≅ 26.3 cm, daneben eine geringe (2%) Verunreinigung von *trans*-1, Retentionszeit ≅ 26.9 cm. – IR: 1780, 1170, 920 cm⁻¹ (Lit.^{2,3}) 1775, 1171 cm⁻¹), keine Bande bei 965 cm⁻¹. – NMR: CH₃ breites t δ = 0.89 ppm; [CH₂]₃ m 1.1–1.5; 2,3,5,8-CH₂ m 1.7–2.3, m 2.3–2.6; >CHO quintett 4.50; CH=CH m 5.2–5.7. – MS: m/e = 196 (M⁺, 8%); 136 (4); 128 (4); 123 (7); 96 (15), 91 (8), 86 (6), 85 (100) (vgl. l. c.²⁾).

C₁₂H₂₀O₂ (196.3) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.23 H 10.46

4-Dodecanolid (4-Hydroxydodecensäure-lacton) (2): Man schüttelte die Lösung von 0.30 g 7 und einer Spur Pyridin in 30 ml Äthanol 40 min mit 0.10 g Platinoxid unter Wasserstoff, filtrierte, destillierte den Rückstand des Filtrats bei 150–160°C (Bad)/0.5 Torr in ein Kugelrohr und erhielt 0.27 g (88%) 2 (Lit.¹⁰) Sdp. 160–165°C/8 Torr); n_D²³ = 1.4488 (Lit.¹¹) 1.4521). Im Eisschrank erstarrte das Öl zu Kristallen vom Schmp. 17–18°C. – IR: 1785, 1179 cm⁻¹ (vgl. l. c.²⁾). – NMR: CH₃ breites t δ = 0.88 ppm; CH₂ m 1.1–2.6; >CHO breites quintett 4.46. – MS: m/e = 198 (M⁺, 1%), 180 (3), 128 (15), 85 (100).

C₁₂H₂₂O₂ (198.3) Ber. C 72.68 H 11.18 Gef. C 72.70 H 11.38

[145/75]