

Síntesis de δ -lactonas

POR

P. M. FRESNEDA, P. MOLINA y A. SOLER

RESUMEN

Se han sintetizado varios términos de la serie de δ -lactonas de ácidos monocarboxílicos alifáticos correspondientes a: δ -hepta, octa, nona, deca, undeca, dodeca, trideca, tetradeca, y pentadecalactona, por reducción selectiva de δ -cetoésteres.

SUMMARY

Several members of δ -lactones of aliphatic monocarboxylic acids have been synthesized from selective reduction of δ -ketoesters.

INTRODUCCION

Existen diferentes métodos de preparación de δ -lactonas, tal vez uno de los más generales supone la oxidación con perácidos de 2-alkilciclopentanonas (1), o bien a través de los δ -cetoésteres o δ -cetoácidos por reacción con distintos derivados organometálicos (2), (3).

Con anterioridad hemos descrito (4), un procedimiento de obtención de γ -lactonas derivadas de ácidos alifáticos lineales monocarboxílicos por reducción selectiva de los correspondientes γ -cetoésteres, previamente ob-

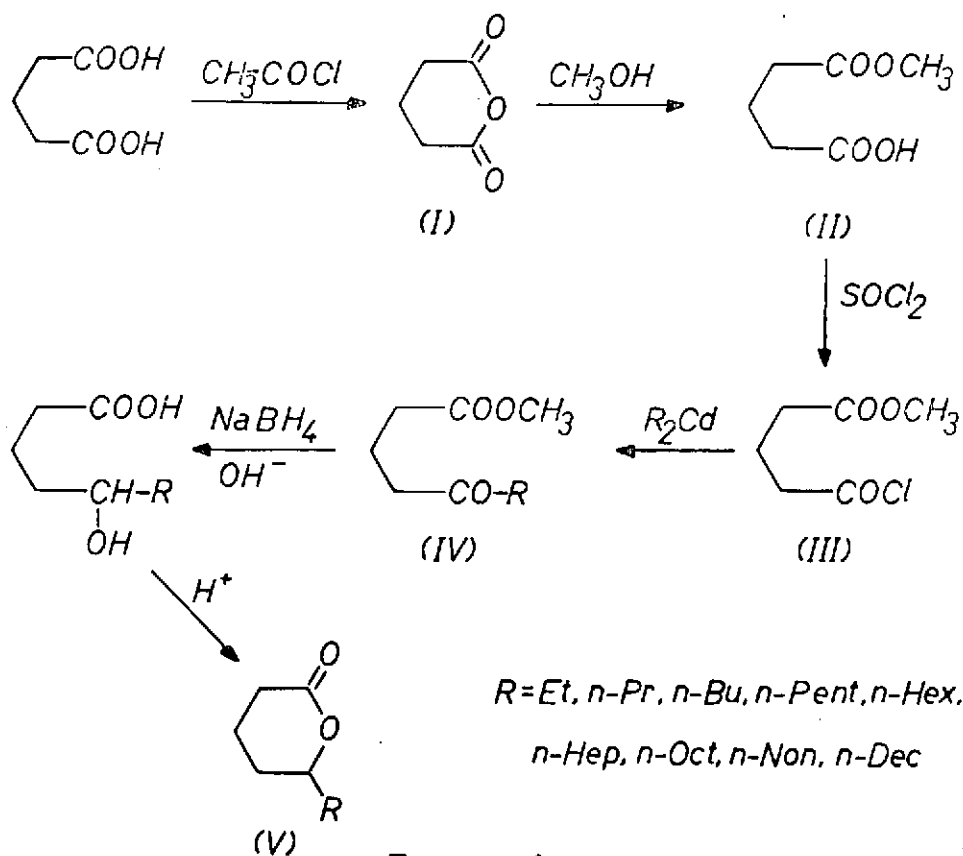


tenidos por acción de dialquilmcadmio sobre el cloruro de 3-carbometoxi-propionilo.

Siguiendo dicho esquema se han preparado los diferentes δ -cetoésteres por reacción del cloruro de 4-carbometoxibutirilo con diferentes dialquilmcadmio, con posterior reducción selectiva del grupo cetónico del δ -cetoéster.

RESULTADOS

El camino de síntesis utilizado es el siguiente:



Las etapas individuales son:

1.—El ácido glutárico se transforma en el anhídrido correspondiente.

2.—La ruptura del anillo en el anhídrido glutárico, se hace mediante la acción del metanol, para dar el semiéster metílico que se separa por destilación a presión reducida (5).

3.—La transformación del grupo carboxilo del semiéster en cloruro de 4-carbometoxibutirilo se ha realizado por calentamiento suave del semiéster metílico con exceso de cloruro de tiónilo (6), (7).

4.—Los δ -cetoésteres se han obtenido por acción de compuestos de organocadmio sobre el cloruro de ácido semiestericado. Los compuestos de organocadmio se obtienen a partir de cloruro de cadmio (8) y el correspondiente reactivo de Grignard.

5.—La reducción del grupo cetónico de los δ -cetoésteres al correspondiente hidroxíster se ha realizado con borohidruro de sodio; utilizando éste y no otro agente reductor debido a que permite la reducción selectiva del grupo carbonilo en presencia de otros grupos funcionales.

Para ello se ha tenido en cuenta: a) Los δ -cetoésteres son insolubles en agua pero solubles en etanol y metanol; b) El borohidruro de sodio se descompone a una velocidad apreciable en metanol (9), con desprendimiento de hidrógeno y formación de trimetoxiborohidruro, con un carácter reductor más acentuado, capaz de reducir el grupo éster; c) La velocidad de descomposición del borohidruro en etanol es más lenta que en el caso anterior (10), por lo que el trietoxiborohidruro perturbará menos que cuando se emplea un medio metanólico.

Por ello se ha elegido el etanol como medio de reacción, manteniendo la temperatura a 0° C con el fin de obtener una velocidad de descomposición para el borohidruro lo más pequeña posible.

Una vez realizada la reducción se ha hidrolizado la función éster y el hidroxíácido obtenido se ha calentado suavemente en medio ácido para producir la lactonización.

Las especies preparadas por este camino, así como los rendimientos se dan en la siguiente tabla:

T A B L A I

R_2Cd	Cloruro de ácido	δ -cetoéster (%)	δ -lactona (%)
Dietilcadmio	Cloruro de 4-carbo-	δ -cetoheptanoato de metilo (72)	δ -heptalactona (78)
Di-n-propilcadmio	metoxibutirilo	δ -cetooctanoato de metilo (72)	δ -octalactona (78)
Di-n-butilcadmio	"	δ -cetononanoato de metilo (17)	δ -nonalactona (80)
Di-n-pentilcadmio	"	δ -cetodecanoato de metilo (73)	δ -decalactona (82)
Di-n-hexilcadmio	"	δ -cetoundecanoato de metilo (74)	δ -undecalactona (81)
Di-n-heptilcadmio	"	δ -cetododecanoato de metilo (74)	δ -dodecalactona (82)
D-n-octilcadmio	"	δ -cetotridecanoato de metilo (74)	δ -tridecalactona (82)
Di-n-nonilcadmio	"	δ -cetotetradecanoato de metilo (74)	δ -tetradecalactona (81)
Di-n-decilcadmio	"	δ -cetopentadecanoato de metilo (74)	δ -pentadecalactona (82)



EXPERIMENTAL

Anhídrido glutárico (I): Obtenido por un procedimiento análogo al realizado por ZOOK (5), con p.f. 53-54° C (bibliog. (5), 52-55° C).

Monoéster metílico del ácido glutárico (II): Se ha obtenido según ZOOK (5), de p.eb. 140° C/7 mm); n_D^{20} 1,4385.

Cloruro de 4-carbometoxibutirilo (III): Obtenido según ZOOK, dá un p.eb. 87° C/8 mm (bibliog. (5), 98° C/10 mm); n_D^{20} : 1,4438.

Delta-cetoésteres

El aparato utilizado es el clásico para la obtención de los reactivos de Grignard, con las modificaciones de que se ha intercalado entre el reactor y el refrigerante una cabeza de destilación para poder cambiar de disolvente y en la boca del reactor se ha colocado un dispositivo para adicionar los sólidos.

La reacción se ha realizado en atmósfera de nitrógeno. En el reactor desprovisto de todo vestigio de humedad se mezclan 6,08 g (0,25 mol) de magnesio, unos cristales de yodo y 37,5 ml de éter seco, al mismo tiempo se reduce el flujo del nitrógeno. A continuación se adiciona 0,25 moles de bromuro de alquilo a utilizar disueltos en 87,5 ml de éter seco, en el intervalo de una hora y se mantiene a reflujo hasta que todo el magnesio ha reaccionado. Se enfría en un baño de hielo y sal, y se adiciona 25,5 g (0,13 mol) de cloruro de cadmio durante un período de 5 a 10 minutos. Posteriormente se retira el baño de hielo, se agita y calienta a reflujo (un tiempo tal que sea suficiente para que la mezcla de reacción de negativa la prueba de Gilman). El éter se elimina hasta obtener un residuo viscoso, primero se recoge 80 ml y en ese instante se adiciona 90 ml de benceno seco libre de tiofeno, se continúa la destilación hasta obtener 30 ml de destilado. Se adiciona una segunda porción de 90 ml de benceno y se mantiene la mezcla a reflujo con agitación vigorosa durante unos minutos para conseguir una dispersión total del sólido.

Se separa el baño de calentamiento y se adiciona 32,95 g (0,2 mol) de cloruro de 4-carbometoxibutirilo, durante un período de 10 a 20 minutos, provocando una ebullición intensa.

Cuando el reflujo espontáneo ha terminado, se agita y calienta la mezcla manteniendo en ebullición durante dos horas. Posteriormente se descompone el compuesto intermedio por enfriamiento y adición de agua-hielo y H_2SO_4 en cantidad suficiente para dar dos fases. Se filtra para eliminar los residuos sólidos y se separa la fase acuosa, finalmente se lava con dos porciones de 25 ml de benceno. La capa original de benceno y los

extractos de lava sucesivamente con 50 ml de agua, 50 ml de disolución de Na_2CO_3 al 5 %, 50 ml de agua y 50 ml de disolución saturada de NaCl .

La disolución bencénica se seca con Na_2SO_4 anhidro, y en un aparato de destilación con columna de Vigreux se destila el benceno a presión normal y el cetoéster a presión reducida.

δ -cetoheptanoato de metilo (IVa): P.eb. 97-99° C/7 mm (bibliog. (11), 130° C/20 mm); n_D^{20} : 1,4308.

δ -cetooctanoato de metilo (IVb): P.eb. 87-90° C/2 mm (bibliog. (12), 97-100° C/6 mm); n_D^{20} : 1,4321.

δ -cetononanoato de metilo (IVc): P. eb. 95-100° C/2 mm (bibliog. (12), 124° C/15 mm, 132° C/17 mm); n_D^{20} : 1,4335.

δ -cetodecanoato de metilo (IVd): P.eb. 105-110° C/2 mm (bibliog. (12), 121° C/5,5 mm); n_D^{20} : 1,4355.

δ -cetoundecanoato de metilo (IVe): P.eb. 150° C/10 mm (bibliog. (12), 128-32° C/6 mm); n_D^{20} : 1,4375.

δ -cetododecanoato de metilo (IVf): P.eb. 165-170° C/12 mm (bibliog. (12), 140° C/5 mm); n_D^{20} : 1,4395.

δ -cetotridecanoato de metilo (IVg): P.eb. 165° C/10 mm (bibliog. (12), 147-152° C/4 mm); P.f. 28°C; n_D^{20} : 1,4405.

δ -cetotetradecanoato de metilo (IVh): P.eb. 180-5° C/10 mm; P.f., 31° C. Análisis: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 70,27; H, 11,01. Encontrado: C, 70,36; H, 11,21. I.R. (CCl_4), $\bar{\nu}$ max: 1740 y 1720 cm^{-1} .

δ -cetopentadecanoato de metilo (IVi): P.eb. 195-200° C/10 mm; P.f., 37° C. Análisis: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3$: C, 71,07; H, 11,18; Encontrado: C, 71,15; H, 11,13. I.R. (CCl_4), $\bar{\nu}$ max: 1740 y 1720 cm^{-1} .

δ -lactonas

En un Erlenmeyer sumergido en un baño de hielo y provisto de un agitador mecánico, se adiciona 140 ml de etanol anhidro y 3,8 g (0,1 ml) de NaBH_4 . Cuando todo el borohidruro de sodio se ha disuelto se añade 0,1 ml de delta-cetoéster en 30 ml de etanol anhidro, durante un período de 45 minutos. Se deja agitando a 0° C durante 8 horas. A continuación se adiciona 200 ml. de metanol y ácido clorhídrico metalónico al 50 % hasta llevar la disolución a un $\text{pH} = 1$. Se mantiene a temperatura de ambiente y con agitación durante 4 horas.

El borato de metilo y parte del metanol se elimina a vacío, y la disolución se neutraliza con $\text{KOH} - \text{EtOH}$, y se filtra. Al filtrado se adiciona 11,2 g (0,2 mol) de KOH , la mezcla se mantiene a reflujo durante 4 horas. A continuación se elimina el alcohol y al residuo se le adiciona un

poco de agua y acidifica con HCl concentrado, formándose dos capas. La capa orgánica se extrae con 25 ml de benceno y la capa acuosa se lava con dos porciones de 20 ml de benceno. La capa inicial bencénica y los extractos se dejan durante 24 horas sobre Na_2SO_4 anhidro.

A la disolución bencénica del delta-hidroxiácido se adiciona unas gotas de H_2SO_4 concentrado y se mantiene a reflujo durante una hora. Se enfría la disolución y se lava sucesivamente con 25 ml de agua, 25 ml de disolución de NaCO_3H , 25 ml de agua y 25 ml de disolución saturada de NaCl. A continuación se deja estar durante 24 horas sobre Na_2SO_4 anhidro, y en un aparato de destilación provisto de columna de Vigreux se destila el benceno a presión normal y la lactona a presión reducida.

δ -heptalactona (Va): P. eb. $78^\circ\text{C}/2\text{ mm}$ (bibliog. (5), $68\text{-}69^\circ\text{C}/1\text{ mm}$, bibliog. (13), $167\text{-}168^\circ\text{C}/12\text{ mm}$); n_{D}^{20} , 1,4530.

δ -nonalactona (Vc): P. eb., $140^\circ\text{C}/9\text{ mm}$ (bibliog. (13), $188^\circ\text{C}/11\text{ mm}$); n_{D}^{20} , 1,4558.

δ -octalactona (Vb): P. eb., $110^\circ\text{C}/5\text{ mm}$ (bibliog. (13), $177^\circ\text{C}/12\text{ mm}$); n_{D}^{20} , 1,4585.

δ -decalactona (Vd): P. eb., $155^\circ\text{C}/12\text{ mm}$, n , 1,4595. Análisis: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 70,55; H, 10,66; Encontrado: C, 70,63; H, 10,70. I.R. (CHCl_3), $\bar{\nu}$ max: 1735 cm^{-1} .

δ -undecalactona (Ve): P. eb., $165^\circ\text{C}/5\text{ mm}$ (bibliog. (13), $212\text{-}13^\circ\text{C}/12\text{ mm}$); P.f. $37,5^\circ\text{C}$; n_{D}^{20} , 1,4612.

δ -dodecalactona (Vf): P. eb., $180^\circ\text{C}/10\text{ mm}$ (bibliog. (13), $126^\circ\text{C}/1\text{ mm}$); P.f., 43°C ; n_{D}^{20} , 1,4647.

δ -tridecalactona (Vg): P. eb., $180^\circ\text{C}/8\text{ mm}$; P.f. $43,6^\circ\text{C}$; n_{D}^{20} , 1,4678. Análisis: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 73,54; H, 11,39; Encontrado: C, 73,60; H, 11,42. I.R. (CHCl_3), $\bar{\nu}$ max: 1735 cm^{-1} .

δ -tetradecalactona (Vh): P. eb., $190^\circ\text{C}/5\text{ mm}$; P.f. $44,2^\circ\text{C}$. Análisis: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 74,29; H, 11,58; Encontrado: C, 74,05; H, 11,66. I.R. (CHCl_3), $\bar{\nu}$ max: 1735 cm^{-1} .

δ -pentadecalactona (Vi): P. eb., $185^\circ\text{C}/10\text{ mm}$; P.f. $44,9^\circ\text{C}$. Análisis: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 74,95; H, 11,74; Encontrado: C, 75,05; H, 11,80. I.R. (CHCl_3), $\bar{\nu}$ max: 1735 cm^{-1} .

BIBLIOGRAFIA

- (1) Parliment, T. H.; Parliment, M. W.; Fagerson, I. S.; *Chem. and Ind.* 1845, (1966).
- (2) Adkins, H.; Scanley, C.; *J. Chem. Soc.*, 73, 2854 (1951).
- (3) Sarkisyan, O. A.; Arutyunyan, V. S.; Dangyan, M. T.; Zalinyan, M. G.; *Arm. Khim. Zh.*, 22 (9), 791, (1969); *C. A.*, 72, 21250t, (1970).
- (4) Molina, P.; Soler, A.; Cambronero, J.; *Ion*, 34, 557, (1974).
- (5) Zook, H. D.; Knight, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 2302, (1954).
- (6) Cason, J.; *J. Am. Chem. Soc.*; 64, 1107, (1942).
- (7) Cason, J.; *Org. Synth.*, 25, 19, (1945).
- (8) Cason, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2078, (1946).
- (9) Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Hoekstra, H. R.; Rapp, L. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 199, (1973).
- (10) Brown, H. C.; Mead, E. J.; Subbarao, B. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6209, (1955).
- (11) NAYLOR; *Soc.*, 1108, (1947).
- (12) Lardelli, G.; Lamberti, V.; Weller, W. T.; Jouge, A. P.; *Rec. Trav. Chim.*, 86 (5), 481, (1967).
- (13) Rosennud, K. W.; Bach, H.; *Chem. Ber.*, 94, 2401 (1961).