

Hans Eberhard Seyfarth

Synthese von 4-Hydroxy-octen-(2)-al-(1)-diäthylacetal und Übergang in 2-n-Butyl-furan

Aus dem Institut für Technische Chemie der Universität Jena

(Eingegangen am 10. Juli 1967)

Die Grignard-Verbindung von Propargylaldehyd-diäthylacetal (**1**) wird mit n-Valeraldehyd zu 4-Hydroxy-octin-(2)-al-(1)-diäthylacetal (**3**) umgesetzt. Partielle Hydrierung führt zu 4-Hydroxy-octen-(2)-al-(1)-diäthylacetal (**5**). Unter den Bedingungen der sauren Verseifung entsteht 2-n-Butyl-furan (**8**). **5** spaltet bei mehrwöchigem Stehenlassen in Äthanol und 5-Äthoxy-2-n-butyl-2.5-dihydro-furan (**6**), das durch saure Verseifung ebenfalls **8** bildet. Cyclisierung und Furanbildung werden durch die *cis*-ständige Doppelbindung in **5** stark begünstigt.

*Schauenstein, Esterbauer, Jaag und Taufer*¹⁾ isolierten aus dem Autoxydat von Linolsäure-methylester u. a. 4-Hydroxy-octen-(2*r*)-al-(1). Diese Verbindung zeigte im *in vitro*-Versuch starke Hemmwirkung auf den Stoffwechsel von Tumorzellen. Da die Isolierung des Aldehydes aus dem Autoxydat außerordentlich aufwendig ist, waren Versuche zur Synthese des Produktes von Interesse.

Propargylaldehyd-diäthylacetal (**1**) setzt sich mit Äthylmagnesiumbromid zur Grignard-Verbindung **2** um^{2,3)}. Deren Umsetzung mit n-Valeraldehyd führt nach Aufarbeitung zu analysenreinem 4-Hydroxy-octin-(2)-al-(1)-diäthylacetal (**3**).

Verseifung von **3** mit Oxalsäure in wäßr. Dioxanlösung ergibt ein hellgelbes Produkt, das sich unter teilweiser Polymerisation destillieren läßt und bei -80° beständig ist; bei Raumtemp. hat sich die Substanz bereits nach 24 Stdn. weitgehend zersetzt. Durch chemische Analyse läßt sich der ungesättigte Charakter der Verbindung und eine Aldehydgruppe nachweisen. Im IR-Spektrum liegt bei 3420/cm das Maximum einer Bande für assoziiertes OH, eine C=O-Bande bei 1680/cm deutet auf einen α,β -ungesättigten Aldehyd hin, die dazugehörige C–H-Valenzschwingung liegt bei 2745/cm, eine relativ starke C \equiv C-Valenzschwingung tritt bei 2220/cm auf, es handelt sich demnach um 4-Hydroxy-octin-(2)-al (**4**).

Durch partielle Hydrierung von **3** am Lindlar-Katalysator⁴⁾ entsteht 4-Hydroxy-octen-(2)-al-diäthylacetal (**5**), eine farblose, im Vakuum destillierbare Flüssigkeit, die jedoch innerhalb mehrerer Wochen unter Äthanolabspaltung zum Dihydrofuran **6** cyclisiert. Die Zerfallsgeschwindigkeit der einzelnen Ansätze war sehr unterschiedlich

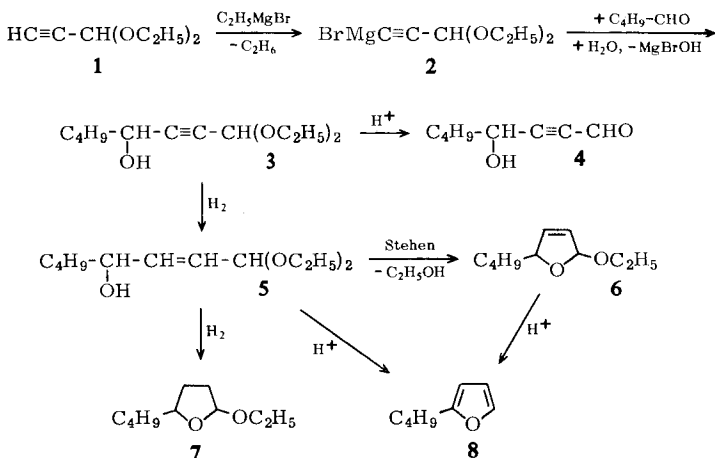
¹⁾ E. Schauenstein, H. Esterbauer, H. G. Jaag und M. Taufer, Mh. Chem. **95**, 180 (1964).

²⁾ J. Grard, Ann. Chimie [10] **13**, 336 (1930).

³⁾ J. P. Ward und D. A. van Dorp, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **85**, 117 (1966).

⁴⁾ H. Lindlar, Helv. chim. Acta **35**, 446 (1952).

und schwankte zwischen 1 und 7 Wochen. Eine entsprechende Umsetzung wurde von *Helferich* und *Fries*⁵⁾ unter den Bedingungen der Normaldruckdestillation an 4-Hydroxy-pentanal-dimethylacetal beobachtet, das in 5-Methoxy-2-methyl-tetrahydrofuran und Methanol übergeht. Bei **5** ist die Cyclisierung stark begünstigt, da durch partielle Hydrierung von Alkinen stets *cis*-Olefine entstehen⁶⁾, die einen Ringschluß sterisch erleichtern.



Unter Verseifungsbedingungen — Wasserdampfdestillation aus $3n$ H_2SO_4 ; Erhitzen mit Oxalsäure in wäbr. Dioxanlösung — erhielten wir aus **5** nur 2-n-Butylfuran (**8**), in Sdp., Brechungsindex und charakteristischen IR-Banden mit den Literaturwerten übereinstimmend⁷⁾.

4-Hydroxy-octen-(2)-al bzw. das tautomere 5-Hydroxy-2-n-butyl-2.5-dihydro-furan als direkte Verseifungsprodukte des Acetals **5** konnten nicht nachgewiesen werden. Auch **6** geht unter den Bedingungen der sauren Wasserdampfdestillation sofort in **8** über. Offensichtlich steht der einfachen Acetalverseifung zum Aldehyd die Tatsache entgegen, daß das primär gebildete cyclische Produkt bereits eine Doppelbindung im Ring enthält, aus dem dann durch Abspaltung von Äthanol der energetisch begünstigte, quasiaromatische Furanring entstehen kann.

Die Hydrierung von **3** an Palladium auf Bariumsulfat führt nicht zu einem einheitlichen Produkt. Es werden etwa 95% der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wurde destillativ getrennt. Neben Äthanol konnte wenig **8** isoliert und identifiziert werden. Hauptprodukt ist 5-Äthoxy-2-n-butyl-tetrahydrofuran (**7**). Am Kontakt tritt also als Konkurrenzreaktion zur Hydrierung eine Abspaltung von Äthanol ein.

⁵⁾ *B. Helferich* und *F. A. Fries*, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 1246 (1925).

⁶⁾ *F. Zymalkowski*, Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium, S. 51, Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart 1965.

⁷⁾ *E. Mantica*, *R. Ercoli* und *L. P. Bicelli*, Rend. Ist. lombardo Sci. Lettere, Cl. Sci. mat. natur. **91**, 817 (1957), C. **1962**, 3396.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen einen neuen Weg zur Synthese von 2-Alkyl-furanen. *cis*-Olefine wie **5** gehen durch intramolekulare Kondensation sehr leicht in cyclische Verbindungen über. Aus den gebildeten Dihydrofuranerivaten entsteht dann das stabile Furansystem. Um 4-Hydroxy-octen-(2)-al darzustellen, muß man bei der Verseifung von *trans*-**5** ausgehen.

Herrn Dr. R. Kühmstedt, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena, möchten wir für die freundliche Unterstützung bei Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren danken.

Beschreibung der Versuche

4-Hydroxy-octin-(2)-al-(1)-diäthylacetal (3): Eine Grignard-Lösung aus 55 g Äthylbromid, 15 g Magnesiumspänen und 200 ccm Äther wird in 45 Min. unter Kühlung mit Eiswasser und Rühren zu einer Lösung von 53 g Propargylaldehyd-diäthylacetal (**1**)⁸⁾ getropft. Anschließend wird 1½ Stdn. bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Zutropfen von 41 g *n*-Valeraldehyd⁹⁾ in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran im Laufe von 30 Min. wird weitere 30 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Zum Zersetzen läßt man 160 ccm kaltgesätt. Ammoniumchloridlösung zutropfen. Nach Phasentrennung wird die wäßr. Schicht noch 2mal ausgeäthert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und fraktioniert: Sdp._{0.1} 103–105°, Ausb. 66 g (64%), n_D^{20} 1.4507.

$C_{12}H_{22}O_3$ (214.3) Ber. C 67.26 H 10.35 Gef. C 66.88 H 10.52

4-Hydroxy-octin-(2)-al-(1) (4): 15 g **3**, 15 ccm 10proz. wäßr. Oxalsäure-Lösung und 50 ccm Dioxan werden 2 Stdn. auf 90° erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser auf das doppelte Vol. wird 3mal ausgeäthert, die äther. Phase mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zweimal fraktioniert: Sdp._{0.05} 76°, 2 g.

4-Hydroxy-octen-(2)-al-(1)-diäthylacetal (5): 9.3 g **3** in 30 ccm Äther werden mit 300 mg Lindlar-Katalysator versetzt. In einem Schlenck-Gefäß wird 7 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt; H₂-Aufnahme 1130 ccm (ber. 1056 ccm). Nach Filtration wird fraktioniert, Sdp._{0.1} 90–92°, Ausb. 7.6 g (82%), n_D^{20} 1.4458.

$C_{12}H_{24}O_3$ (216.3) Ber. C 66.62 H 11.19 Gef. C 66.53 H 10.87

5-Äthoxy-2-n-butyl-2.5-dihydro-furan (6): **5** zerfällt binnen 1 bis 7 Wochen, die Beständigkeit der Proben war sehr unterschiedlich. Fraktionierung ergibt Äthanol (Sdp. 78°, im Gaschromatogramm identisch mit Vergleichssubstanz) und **6**, Sdp.₁₂ 78–80°, n_D^{20} 1.4383.

$C_{10}H_{18}O_2$ (170.2) Ber. C 70.54 H 10.66 Gef. C 70.50 H 10.41

2-n-Butyl-furan (**8**)

a) 10 g **5** und 50 ccm 3*n* H₂SO₄ werden mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird 3mal ausgeäthert, die äther. Phase mit Natriumsulfat getrocknet und fraktioniert, Sdp.₄₅ 59° (Sdp.₇₆₀ 138–140°), Ausb. 4 g (70%), n_D^{20} 1.4460.

b) 5.0 g **5** bilden mit 7.5 ccm 10proz. wäßr. Oxalsäure-Lösung und 17.5 ccm Dioxan eine homogene Lösung, die 2 Stdn. auf 80–90° erhitzt wird. Es bilden sich zwei Schichten, die organische Phase wird in Äther aufgenommen, die wäßr. noch 2mal ausgeäthert. Nach einmaligem Waschen mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet und fraktioniert, 1.8 g **8**.

⁸⁾ O. H. Johnson und J. R. Holum, J. org. Chemistry **23**, 738 (1958).

⁹⁾ R. Kuhn und C. Grundmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1897 (1937).

5-Äthoxy-2-n-butyl-tetrahydrofuran (7): 14.9 g **3** werden in 30 ccm Äther aufgenommen, mit 300 mg Palladium auf Bariumsulfat unter *Wasserstoff* bis zur Sättigung geschüttelt. Nach Filtration wird der Äther abdestilliert. Bei 30°/140 Torr geht Äthanol über (bei Normaldruck redestilliert, gaschromatographisch identifiziert). Anschließend wird bei 14 Torr mehrfach fraktioniert, eine kleine Fraktion von **8** destilliert bei 32–36°; als Hauptlauf werden bei 68–71° 5.5 g **7** aufgefangen, n_D^{20} 1.4293.

C₁₀H₂₀O₂ (172.3) Ber. C 69.72 H 11.70 Gef. C 69.40 H 11.56

[309/67]
