

Udo Luhmann und Wolfgang Lüttke

## 4.4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

(Eingegangen am 27. Dezember 1971)

■

Die Darstellung von 4.4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3) (**2**) durch Oxydation des Alkohols **1** mit Chromtrioxid/Pyridin wird beschrieben. Das Keton **2** kann auch durch säurekatalysierten Ringschluß des Diazomethyl-[benzyloxy-tert.-butyl]-ketons (**8**) oder durch Hydrolyse und Decarboxylierung des  $\beta$ -Ketoesters **11** dargestellt werden. Die Einwirkung von Bleitetraacetat auf **1** führt in einer der Glykolspaltung verwandten Reaktion zu **3**.

### 4.4-Dimethyltetrahydrofuran-3-one

4.4-Dimethyltetrahydrofuran-3-ol (**1**) may be oxidized by chromium trioxide/pyridine. The resulting ketone **2** can also be prepared by ring closure of 2-(benzyloxy)ethyl diazomethyl ketone (**8**) under the influence of hydrochloric acid and by hydrolysis and decarboxylation of the  $\beta$ -ketoester **11**. Treatment of the alcohol **1** with lead tetraacetate in benzene led to compound **3** by cleavage of the heterocycle.

■

Im Rahmen unserer Untersuchungen an Indigofarbstoffen benötigten wir 4.4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3) (**2**). Die Darstellung dieser Verbindung durch Oxydation von 4.4-Dimethyl-tetrahydrofuranol-(3) (**1**) mit Bleitetraacetat in Benzol war bereits beschrieben<sup>1)</sup>.

Da die angegebenen Eigenschaften<sup>1)</sup> von **2** ( $\nu_{\text{CO}}$  1715/cm; Sdp.<sub>25</sub> 116°, zum Vergleich: **1** Sdp.<sub>15</sub> 87°) im Widerspruch zu den Daten anderer bereits bekannter Tetrahydrofuranone-(3)<sup>2,3)</sup> standen, mußte bezweifelt werden, daß es sich bei der beschriebenen Substanz wirklich um das 4.4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3) (**2**) handelte.

Die mehrfach genau nach der Vorschrift der Autoren<sup>1)</sup> durchgeführte Oxydation des Alkohols **1** führte zu einem Produktgemisch. Die NMR- und IR-Spektren der im angegebenen Temperaturintervall siedenden Hauptfraktion wiesen darauf hin, daß nicht das Keton **2**, sondern – in einer der Glykolspaltung verwandten Reaktion – die Verbindung **3** entstanden war.

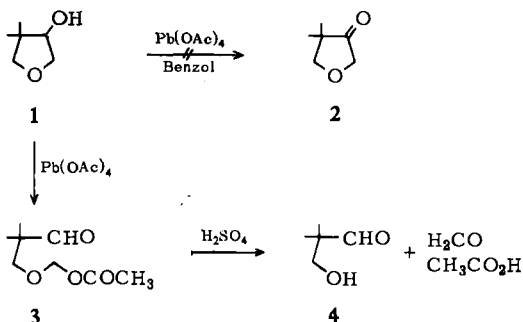
Ihre Struktur wurde durch die Analyse und durch die spektroskopischen Daten ihres 2.4-Dinitro-phenylhydrazons bestätigt. Als Acetal des Formaldehyds sollte **3**

<sup>1)</sup> C. Broquet und J. Bedin, Bull. Soc. chim. France **1967**, 1909.

<sup>2)</sup> J. H. S. Weiland, H. Dijkstra und A. B. Pik, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **82**, 651 (1963).

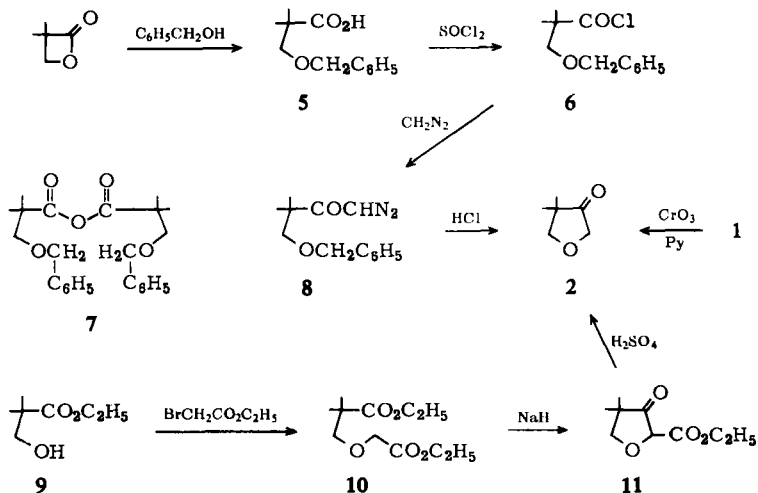
<sup>3)</sup> C. H. Eugster und P. G. Waser, Helv. chim. Acta **40**, 888 (1957).

säurelabil sein. Tatsächlich konnten bei der Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure Hydroxypivalaldehyd (4) und Formaldehyd abgefangen und als 2.4-Dinitro-phenylhydrazone charakterisiert werden.



Da die Darstellung des Ketons 2 durch Oxydation des Alkohols 1 mit Bleitetraacetat nicht zu erreichen war, haben wir nach anderen Synthesemöglichkeiten gesucht und 2 schließlich auf folgenden drei Wegen<sup>4)</sup> erhalten:

- a) durch Oxydation des Alkohols 1 mit Chromtrioxid/Pyridin,
- b) durch säurekatalysierten Ringschluß des Diazomethyl-[benzyloxy-tert.-butyl]-ketons (8) und
- c) durch Hydrolyse und Decarboxylierung von 4.4-Dimethyl-2-äthoxycarbonyl-tetrahydrofuranon-(3) (11).



Zunächst benutzten wir ein Verfahren, das *Weiland*<sup>5)</sup> mit Erfolg zur Synthese des unsubstituierten Tetrahydrofuranons-(3) angewendet hatte: Pivalolacton reagierte in

<sup>4)</sup> Vgl. H. Wynberg, Angew. Chem. **75**, 453 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 270 (1963).

<sup>5)</sup> J. H. S. Weiland, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **83**, 81 (1964).

einer nichtkatalysierten Reaktion<sup>6)</sup> mit Benzylalkohol zur Benzyloxypivalinsäure (**5**). Die Umsetzung mit Thionylchlorid in siedendem Petroläther ergab das Säurechlorid **6**. Die Gegenwart eines Lösungsmittels war unbedingt erforderlich, da sonst Zersetzung der Benzyloxypivalinsäure eintrat. In Petroläther bei Raumtemperatur führte die Umsetzung allerdings überwiegend zum Anhydrid **7**.

Das aus dem Säurechlorid **6** und Diazomethan dargestellte Diazoketon **8** cyclisierte unter der Einwirkung von Salzsäure zum gewünschten 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3) (**2**).

Ein zweiter Weg ging aus vom Hydroxypivalinsäure-äthylester (**9**)<sup>7)</sup>. Die Umsetzung mit Bromessigsäure-äthylester erwies sich als recht schwierig und ergab nur 25% Äthoxycarbonylmethoxy-pivalinsäure-äthylester (**10**). Die Dieckmann-Kondensation führte in 50proz. Ausbeute zum  $\beta$ -Ketoester **11**, aus dem das gewünschte Keton **2** durch Hydrolyse und Decarboxylierung erhalten wurde.

Auch die Oxydation des Alkohols **1** führte zum Erfolg, wenn man nicht Bleitetraacetat, sondern  $\text{CrO}_3$ /Pyridin als Oxydationsmittel verwendete.

Die drei auf verschiedenen Wegen hergestellten Proben von **2** waren identisch; ihre spektroskopischen Daten und die Analyse zeigten eindeutig, daß es sich um das 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3) handelte. Diese Verbindung zeigte keinerlei Ähnlichkeit mit der von *Broquet* und *Bedin*<sup>1)</sup> beschriebenen Substanz.

In Analogie zu anderen  $\alpha$ -Alkoxy-ketonen ist 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3) nicht sehr beständig. Der Sauerstoffgehalt der Verbindung war nach dreiwöchigem Aufbewahren bei Raumtemperatur um 50% gestiegen. Das recht unübersichtliche NMR-Spektrum der entstandenen Zerfallsprodukte ließ keine Schlüsse auf ihre Struktur zu.

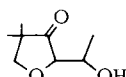
Das aus **2** durch Reaktion mit *N*-Brom-succinimid dargestellte Bromid **12** zeigte den erwarteten Anstieg der Carbonylfrequenz von 1760 auf 1772/cm.



12



13



14

Die Umsetzung von **2** mit Acetaldehyd ergab nicht das Kondensationsprodukt **13**, wie nach Arbeiten von *Huet*<sup>8,9)</sup> über Reaktionen einiger 5,5-Dialkyl-tetrahydrofuranone-(3) zu erwarten war, sondern das Addukt **14**, dessen Dehydratisierung auch unter der Einwirkung verdünnter Säuren nicht gelang.

Herrn Prof. Dr. G. *Spiteller* danken wir für die Aufnahme der Massenspektren. Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, Bad-Godesberg, der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik*, Ludwigshafen, und dem *Fonds der Chemischen Industrie*, Frankfurt, für die Förderung dieser Arbeit und der *Deutschen Shell AG* für die Überlassung einer Probe Pivalolacton.

<sup>6)</sup> Vgl. T. L. *Gresham*, J. E. *Jansen*, F. W. *Shaver*, J. T. *Gregory* und W. L. *Beears*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1004 (1948).

<sup>7)</sup> L. *Marcilly*, Bull. Soc. chim. France (3) **31**, 122 (1904).

<sup>8)</sup> J. *Huet*, Bull. Soc. chim. France **1965**, 1670.

<sup>9)</sup> J. *Huet* und J. *Dreux*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **255**, 2453 (1962).

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert. IR-Spektren: Gitterspektrometer Perkin-Elmer 225, NMR-Spektren: Varian A-60 bzw. AH 100, Massenspektren: Atlas CH 4.

*Oxydation von 4.4-Dimethyl-tetrahydrofuranol-(3) (1) mit Bleitetraacetat:* Die Umsetzung erfolgte nach *Broquet und Bedin*<sup>11)</sup>. Nach der Aufarbeitung ergab die Destillation einen Vorlauf bei 60–104°/14 Torr (6.8 g), der nach dem NMR-Spektrum aus mindestens drei Substanzen bestand, jedoch nicht das gewünschte Keton **2** enthielt.

Die Hauptfraktion siedete bei 104–108°/14 Torr (6.7 g, 39%) und enthielt leicht verunreinigtes *3-Acetoxy-methoxy-2.2-dimethyl-propanal-(1) (3)*.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> τ 8.91 s (6H), CH<sub>3</sub>CO 7.91 s (3H), C–CH<sub>2</sub>–O 6.34 s (2H), O–CH<sub>2</sub>–O 4.78 s (2H), CHO 0.54 s (1H).

IR (Film): νCO 1730, 1745, weiter 1230, 1160, 1115, 1010 und 950/cm (alle s).

Das *2.4-Dinitro-phenylhydrazon* von **3** schmolz bei 92°.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (354.3) Ber. C 47.46 H 5.12 N 15.81 Gef. C 47.41 H 5.14 N 16.03

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> τ 8.78 s (6H), CH<sub>3</sub>CO 7.91 s (3H), C–CH<sub>2</sub>–O 6.38 s (2H), O–CH<sub>2</sub>–O 4.72 s (2H), CH=N 2.74 s (1H), NH –0.99 s (1H), arom. Protonen 2.16 bis 0.87 m (3H).

*Hydrolytische Spaltung von 3-Acetoxy-methoxy-2.2-dimethyl-propanal-(1) (3):* 3.5 g **3** wurden mit 30 ccm 10proz. Schwefelsäure versetzt und 2 Stdn. bei 80° gerührt. Der freigesetzte Formaldehyd wurde mit Hilfe einer eisgekühlten Falle aufgefangen und als *2.4-Dinitro-phenylhydrazon* gefällt. Ausb. 0.8 g (ca. 20%), Schmp. 166° (Lit.<sup>10)</sup>: 166° (Äthanol/Wasser). Zur Identifizierung des *Hydroxypivalaldehyds (4)* wurde die Hydrolysemischung direkt mit perchlorsaurer *2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung* versetzt. Nach wiederholter Umkristallisation aus Äthanol schmolz das *2.4-Dinitro-phenylhydrazon des Hydroxypivalaldehyds* bei 189° (Lit.<sup>11)</sup>: 191–192°, Ausb. 3.1 g (55%).

*Benzoyloxypivalinsäure (5):* 80 g dest. Benzylalkohol wurden unter Rühren mit 12.4 g *Pivalolacton* versetzt und 24 Stdn. bei 80° gehalten. Überschüssiger Benzylalkohol wurde i. Ölpumpenvak. abgezogen. Beim Abkühlen des Rückstandes kristallisierte *Benzoyloxypivalinsäure* aus. Man saugte ab und kristallisierte aus Petroläther um. Ausb. 14.6 g (56%), Schmp. 75°.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (208.3) Ber. C 69.21 H 7.74 Gef. C 69.23 H 7.86

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> τ 8.76 s (6H), O–CH<sub>2</sub>–C 6.52 s (2H), PhCH<sub>2</sub>–O 5.45 s (2H), arom. Protonen 2.71 s (5H).

IR (KBr): νOH(ass.) 3400–2200, νCO 1700; dazu 1110/cm (s).

*Benzoyloxypivaloylchlorid (6):* 30 g SOCl<sub>2</sub> in 150 ccm Petroläther wurden mit 21 g *Benzoyloxypivalinsäure (5)* versetzt. Die Mischung wurde im Stickstoffstrom 24 Stdn. unter Rückfluß gehalten. Nach der üblichen Aufarbeitung ergab die Destillation 15 g (65%) des *Chlorids*, Sdp.<sub>0.05</sub> 96°. Aus dem Destillationsrückstand kristallisierten 4.6 g (20%) *Benzoyloxypivalinsäureanhydrid (7)* aus, Schmp. 76–77° (Äthanol/Wasser).

*Chlorid 6:* C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub> (226.7) Ber. C 63.58 H 6.67 Cl 15.64  
Gef. C 63.64 H 6.72 Cl 15.49

MS: 226 (M<sup>+</sup>).

<sup>10)</sup> A. I. Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, 3. Auflage, S. 334, Longmans, London 1956.

<sup>11)</sup> E. Späth und I. v. Szilagy, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 949 (1943).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  $\tau$  8.71 s (6 H), O—CH<sub>2</sub>—C 6.48 s (2 H), PhCH<sub>2</sub>—O 5.48 s (2 H), arom. Protonen 2.71 s (5 H).

IR (Film):  $\nu$ CO 1827, 1790, dazu 1100/cm.

Anhydrid **7**: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (398.5) Ber. C 72.34 H 7.59 Gef. C 72.73 H 7.83

MS: 398 (M<sup>+</sup>).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  $\tau$  8.78 s (6 H), O—CH<sub>2</sub>—C 6.57 s (2 H), PhCH<sub>2</sub>—O 5.52 s (2 H), arom. Protonen 2.73 s (5 H).

IR (KBr):  $\nu$ CO 1805, 1740, dazu 1087/cm.

4-Benzoyloxy-1-diazo-3,3-dimethyl-butanon-(2) (**8**): Zu einer ätherischen Lösung von Diazomethan (ca. 0.2 Mol) wurden bei 0° 15.2 g (0.033 Mol) Benzoyloxy-pivaloylchlorid (**6**) in 100 ccm Äther getropft. Man ließ über Nacht stehen, filtrierte vom flockigen Niederschlag ab und zog den Äther im Rotationsverdampfer ab. Das gelbe ölige Diazoketon wurde als Rohprodukt weiterverarbeitet. Ausb. 15.5 g.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  $\tau$  8.86 s (6 H), O—CH<sub>2</sub>—C 6.56 s (2 H), PhCH<sub>2</sub>—O 5.45 s (2 H), CHN<sub>2</sub> 4.45 s (1 H), arom. Protonen 2.65 s (5 H).

IR (Film):  $\nu$ N = N 2100,  $\nu$ CO 1628/cm.

Äthoxycarbonylmethoxy-pivalinsäure-äthylester (**10**): 14.6 g Hydroxypivalinsäure-äthylester (**9**)<sup>7)</sup> wurden bei 60° zu einer Lösung von 11.3 g Kalium-tert.-butylat in 55 g tert.-Butylalkohol getropft. Man ließ 30 Min. rühren, auf Raumtemp. abkühlen, gab dann zu einem Überschuß an Bromessigsäure-äthylester und hielt 4 Std. bei 50°. Danach wurde in Äther aufgenommen, vom Niederschlag abfiltriert und wie üblich aufgearbeitet. Sdp.<sub>12</sub> 128—132°, Ausb. 25%. Der Ester konnte auch nach wiederholter Fraktionierung nicht völlig rein gewonnen werden.

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (232) Gef. MS 232 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  $\tau$  8.78 s, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub> 8.74 t und 8.71 t (zusammen 12 H); O—CH<sub>2</sub>—C 6.40 s (2 H), O—CH<sub>2</sub>—CO 5.90 s, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub> 5.83 q und 5.78 q (zusammen 6 H); J = 7 Hz.

IR (Film):  $\nu$ CO 1756, 1733; dazu 1130/cm (s).

4,4-Dimethyl-2-äthoxycarbonyl-tetrahydrofuranon-(3) (**11**): Zu einer Suspension von 1.2 g Natriumhydrid in 45 ccm trockenem Benzol gab man tropfenweise bei Raumtemperatur 9.8 g **10**. Man ließ 4 Std. unter Rückfluß kochen, wobei sich die Mischung rotbraun verfärbte. Nach der üblichen Aufarbeitung ergab die Destillation 3.9 g (50%) **11**, Sdp.<sub>12</sub> 108°.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 57.84 H 7.50

MS: 186 (M<sup>+</sup>).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  $\tau$  8.89 s und 8.86 s, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub> 8.73 t (zusammen 9 H); CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub> und CH<sub>2</sub>—O 6.10—5.70 m (zusammen 4 H); CH 5.50 s (1 H).

IR (Film):  $\nu$ CO 1775, 1745/cm.

#### 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3) (**2**)

a) Durch Oxydation von 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuranol-(3) (**1**): 120 ccm Pyridin wurden unter Rühren portionsweise mit insgesamt 20 g CrO<sub>3</sub> versetzt. Durch Eiskühlung wurde die Innentemp. stets unter 20° gehalten. Nach 30 Min. wurde auf 50° erwärmt, und 6 g **1** in 40 ccm Pyridin wurden zugegeben. Abermals nach 30 Min. wurden 189 ccm H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> so zugefügt, daß die Innentemp. zwischen 15 und 20° blieb. Die ölige Mischung wurde filtriert und 48 Std. im Extraktor mit Äther ausgezogen. Man trocknete über MgSO<sub>4</sub>, engte die Lösung ein und erhielt bei der Destillation 2.5 g (43%) 4,4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3), Sdp.<sub>25</sub> 50—52°.

b) *Durch Hydrolyse und Decarboxylierung des  $\beta$ -Ketoesters 11*: 1 g 4.4-Dimethyl-2-äthoxycarbonyl-tetrahydrofuranon-(3) wurde mit 8 ccm 12.5proz. Schwefelsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung ergab die Destillation 0.4 g (ca. 66%) **2** mit Sdp.<sub>22</sub> 48°.

c) *Durch säurekatalysierte Cyclisierung des Diazoketons 8*: 15.5 g rohes 4-Benzoyloxy-1-diazo-3.3-dimethyl-butanon-(2) wurden magnetisch mit 50 ccm Wasser gerührt und tropfenweise mit 2*n* HCl versetzt. Nachdem die Gasentwicklung, die mit Hilfe einer Gasbürette verfolgt wurde, nachgelassen hatte, extrahierte man die wäßrige Phase mehrfach mit Äther. Die Ätherextrakte wurden mit dem öligen Kolbenrückstand vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und destilliert. Man erhielt 4.6 g (61%) **2**.

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (114.2) Ber. C 63.14 H 8.83 Gef. C 63.00 H 8.82

MS: 114 (M<sup>+</sup>).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  $\tau$  8.86 s (6H), O—CH<sub>2</sub>—C 6.06 s (2H), CO—CH<sub>2</sub>—O 5.99 s (2H).

IR (Film):  $\nu$ CO 1760, außerdem 1100 und 1063/cm.

*2-Brom-4.4-dimethyl-tetrahydrofuranon-(3) (12)*: Eine Lösung von 2.85 g **2** in 50 ccm trockenem CCl<sub>4</sub> wurde mit 4.45 g *N*-Brom-succinimid und sehr wenig Dibenzoylperoxid versetzt und solange unter Rückfluß gekocht, bis sich das NBS restlos umgesetzt hatte. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 3.1 g (65%) *2-Brom-4.4-dimethyl-tetrahydrofuranon-(3)*, Sdp.<sub>11</sub> 78—80°.

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> (193.1) Ber. C 37.33 H 4.70 Br 41.39 Gef. C 37.57 H 4.72 Br 41.63

MS: 194, 192 (M<sup>+</sup>).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  $\tau$  8.80 s und 8.70 s (6H), CH<sub>2</sub> 5.91, 5.83 AB (2H), CH 3.44 s (1H).

IR (Film):  $\nu$ CO 1772, dazu 1063/cm.

*4.4-Dimethyl-2-[1-hydroxy-äthyl]-tetrahydrofuranon-(3) (14)*: Eine Lösung von 2.8 g 4.4-Dimethyl-tetrahydrofuranon-(3) (**2**) und 0.17 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 35 ccm Wasser wurde bei 0° innerhalb von 2 Stdn. portionsweise mit insgesamt 1.65 g Acetaldehyd in 8.25 g Wasser versetzt. Man ließ die Lösung 4 Stdn. bei Raumtemp. stehen, neutralisierte mit verd. Salzsäure und ätherte mehrfach aus. Bei der Aufarbeitung erhielt man neben 0.9 g nicht umgesetztem **2** 1.5 g (39%) **14**, Sdp.<sub>12</sub> 99° (*threo-erythro*-Gemisch).

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (158.2) Ber. C 60.74 H 8.92 Gef. C 60.40 H 8.98

MS: 140 (M<sup>+</sup> - 18).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  $\tau$  8.86 s (6H), CH<sub>3</sub>—CH 8.65 d und 8.68 d (zusammen 3H, *J* = 6.5 Hz); OH 6.74 s (1H); CH<sub>2</sub>, CHO, CH—CH<sub>3</sub> 6.30—5.70 m (zusammen 4H).

IR (Film):  $\nu$ OH(ass.) 3470,  $\nu$ CO 1757/cm.

[500/71]