

Chem. Ber. **116**, 1463 – 1467 (1983)

## 4-Älidenbutenolid-Synthesen, I

**Einfache Synthese ungesättigter bicyclischer Orthoester und deren saure Hydrolyse zu anellierten 4-Alkyliden-2-buten-4-oliden***Rolf W. Saalfrank*\*, *Peter Schierling* und *Petra Schätzlein*Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,  
Henkestr. 42, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 2. August 1982

Bei der Umsetzung des (2,2-Diethoxyvinyliden)triphenylphosphorans (**4**) mit den enolisierenden cyclischen 1,2-Diketonen **5** entstehen über die (2,2-Diethoxyvinyl)triphenylphosphonium-enolate **8** die Orthoesterphosphorane **11**. Diese liefern spontan in einer intramolekularen Wittig-Reaktion die anellierten Orthoester **7**, deren saure Hydrolyse glatt zu den 4-Alkyliden-2-buten-4-oliden **2** führt.

**4-Älidenbutenolide Synthesen, I****Simple Synthesis of Unsaturated Bicyclic Orthoesters and Their Acidic Hydrolysis to Fused 4-Alkylidene-2-buten-4-olides**

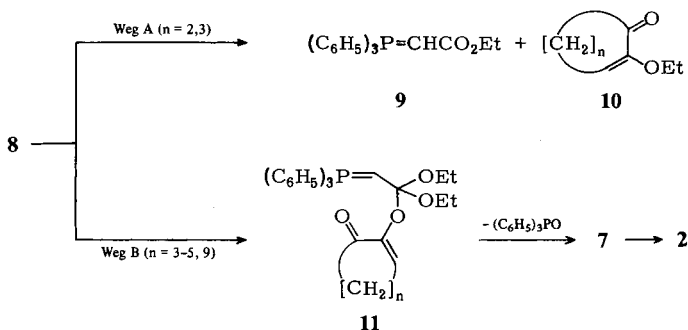
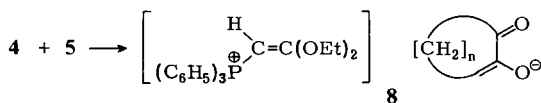
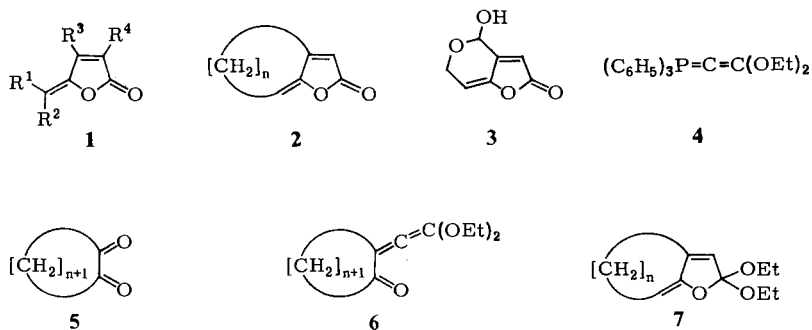
Reaction of (2,2-diethoxyvinylidene)triphenylphosphorane (**4**) with enolizing cyclic 1,2-diketones **5** via the (2,2-diethoxyvinyl)triphenylphosphonium enolates **8** yields the orthoester phosphoranes **11**, which in an intramolecular Wittig reaction spontaneously give the fused orthoesters **7**, whose acidic hydrolysis affords the 4-alkylidene-2-buten-4-olides **2**.

4-Alkyliden-2-buten-4-olide **1** wie Protoanemonin (**1**;  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ )<sup>1)</sup> besitzen antivirale und antibiotische Aktivität<sup>2)</sup>. Aus diesem Grunde wurden eine Reihe von Synthesemethoden zum Aufbau derartiger Lactone **1** entwickelt<sup>3)</sup>. Dagegen fehlt bisher eine allgemeine Methode zur Darstellung anellierter 4-Alkyliden-2-buten-4-olide **2** wie Patulin **3**<sup>4)</sup>.

Bei der Umsetzung des (2,2-Diethoxyvinyliden)triphenylphosphorans (**4**) mit nicht enolisierenden 1,2-Diketonen entstehen push-pull-substituierte Allene<sup>5)</sup>. Im Gegensatz dazu erhielten wir jetzt mit enolisierenden 1,2-Diketonen **5** anstelle der 3-Acyl-1,1-diethoxyallene **6** die isomeren Orthoester **7**, die sich durch saure Hydrolyse glatt in die korrespondierenden bicyclischen Butenolide **2** überführen lassen. Aus 1,2-Diketonen **5** der Ringgröße  $n + 3 \geq 6$  entstehen **2** und **7** in zum Teil ausgezeichneten Ausbeuten. 1,2-Cyclopentandion (**5a**) liefert den Enolether **10a**, 1,2-Cyclohexandion (**5b**) gibt je nach Reaktionstemperatur den Orthoester **7b** oder den Enolether **10b**.

**Diskussion**

(2,2-Diethoxyvinyliden)triphenylphosphoran (**4**) reagiert mit schwach CH-aciden Verbindungen unter Michael-Addition und mit stark CH-aciden Partnern unter Ethylierung<sup>6)</sup>.



	a	b	c	d	e
n	2	3	4	5	9

Analog bildet **4** mit Carbonsäuren Ethylester<sup>7)</sup> und mit den schwächer aciden Alkoholen je nach Reaktionstemperatur Ethylether bzw. Orthoester-phosphorane<sup>8)</sup>.

Aus **4** und der Enolform der 1,2-Diketone **5** entstehen zunächst die (2,2-Diethoxyvinyl)triphenylphosphonium-enolate **8**. Das ausschließlich in der Enolform vorliegende 1,2-Cyclopentandion (**5a**) ( $n = 2$ ) liefert über **8a** weitgehend unabhängig von der Reaktionstemperatur nur den Enolether **10a**<sup>9,10)</sup> und (Ethoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (**9**) (Weg A). Verglichen mit **5a** ist das 1,2-Cyclohexandion (**5b**) ( $n = 3$ ) weniger acid, so daß man bei seiner Umsetzung mit **4** eine Konkurrenz zwischen *O*-Ethylierung und Michael-Addition erwartet. In diesem Falle erhält man aus der gemeinsamen Zwischenstufe **8b** bei Raumtemp. den Enolether **10b** (Weg A) oder bei  $-40^\circ\text{C}$  über das intermediär auftretende Orthoesterphosphoran **11b** und anschließende intramolekulare Wittig-Reaktion<sup>11)</sup> den anellierten Orthoester **7b** (Weg B). Im Falle der gegenüber **5b** noch schwächer enolisierenden 1,2-Diketone **5c–e** ( $n = 4, 5, 9$ ) wird nur

Weg B beschriftet, und es entstehen mit **4** über **8c – e** und **11c – e** wiederum weitgehend temperaturunabhängig ausschließlich die Orthoester **7c – e**<sup>12)</sup>. Die saure Hydrolyse von **7** führt direkt zu den Titelverbindungen **2**.

Die im exp. Teil aufgeführten spektroskopischen Daten und ihre Interpretation stimmen mit den für die Verbindungen **2**, **7** und **10** angegebenen Konstitutionen überein.

Die Untersuchungen wurden in dankenswerter Weise durch Sachbeihilfen der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und des *Fonds der Chemischen Industrie* gefördert.

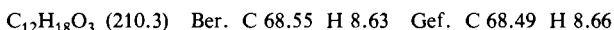
## Experimenteller Teil

Die Elementaranalysen führte Herr *H. Zankl* mit einem CHN-Mikroautomat der Fa. Heraeus aus. – IR-Spektren: Acculab 3 der Fa. Beckman. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: C-60 HL-Gerät der Fa. Jeol, Tokio (TMS als innerer Standard). – <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: PFT-Technik, PS-100-Gerät der Fa. Jeol, Tokio (TMS als innerer Standard). – Massenspektren: Varian-MAT CH-4B, Direkt-einlaß, 70 eV.

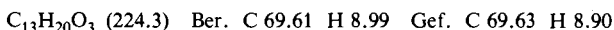
### A. Orthoester **7**

*Allgemeine Arbeitsweise:* In einem 500-ml-Rundkolben werden unter Stickstoffschutz zu der auf –40°C gekühlten Lösung von 3.8 g (10 mmol) (2,2-Diethoxyvinyliden)triphenylphosphoran (**4**)<sup>13)</sup> in 150 ml wasserfreiem Ether 10 mmol des entsprechenden Diketons **5**, gelöst in 150 ml wasserfreiem Ether, langsam zugetropft. Nach 2 h Rühren bei –40°C läßt man langsam auf Raumtemp. erwärmen, destilliert das Lösungsmittel ab und extrahiert den Rückstand dreimal mit siedendem Petrolether. Die vereinigten Petroletherauszüge werden im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Orthoester **7** erhält man durch Destillation bei Ölpumpenvak. als farblose Öle. Sie sind im Kühlschrank unter Stickstoffatmosphäre mehrere Wochen haltbar. Bei Raumtemp. erfolgt an der Luft innerhalb weniger Tage Autoxidation.

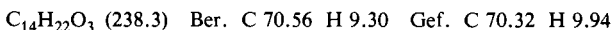
*2,2-Diethoxy-2,4,5,6-tetrahydro-1-benzofuran (7b):* Ausb. 1.7 g (81%), Sdp. 86°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21 (t, 6H); 1.45–2.64 (m, 6H); 4.62 (q, 4H); 5.14 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz); 5.52 (mc, 1H). – <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.31 (=C–O); 138.72 (=C); 124.86 und 96.83 (=CH); 118.31 (Orthoester-C); 58.85 (OCH<sub>2</sub>); 23.90, 23.24 und 23.02 (CH<sub>2</sub>); 15.32 (CH<sub>3</sub>). – MS: m/e = 210 (M<sup>+</sup>).



*2,2-Diethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-cyclohepta[b]furan (7c):* Ausb. 1.2 g (54%), Sdp. 97°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1710 und 1625 (C=C) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.22 (t, 6H); 1.46–2.79 (m, 8H); 3.62 (q, 4H); 5.32 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz); 5.71 (mc, 1H). – <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.31 (=C–O); 142.36 (=C); 124.25 und 103.05 (=CH); 122.34 (Orthoester-C); 58.64 (OCH<sub>2</sub>); 28.61, 27.00 und 25.48 (CH<sub>2</sub>, 2 Signale fallen zusammen); 15.32 (CH<sub>3</sub>). – MS: m/e = 224 (M<sup>+</sup>).



*2,2-Diethoxy-2,4,5,6,7,8-hexahydrocycloocta[b]furan (7d):* Ausb. 1.1 g (46%), Sdp. 106°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1630 (C=C) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21 (t, 6H); 1.56 (mc, 6H); 2.10–2.86 (m, 4H); 3.62 (q, 4H); 5.11 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz); 5.68 (mc, 1H). – <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.71 (=C–O); 142.24 (=C); 125.19 und 97.65 (=CH); 122.74 (Orthoester-C); 58.73 (OCH<sub>2</sub>); 27.24, 26.91, 26.70, 22.48 und 21.99 (CH<sub>2</sub>); 15.35 (CH<sub>3</sub>). – MS: m/e = 238 (M<sup>+</sup>).



2,2-Diethoxy-2,4,5,6,7,8,9,10,11,12-decahydrocyclooctadeca[b]furan (**7e**): Ausb. 1.9 g (65%), Sdp. 114°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1710, 1675 und 1630 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.21$  (t, 6H); 1.33 (mc, 14H); 2.01–2.63 (m, 4H); 3.64 (q, 4H); 4.82 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8$  Hz); 5.68 (mc, 1H). –  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.41$  (C=O); 142.82 (=C); 124.28 und 102.81 (=CH); 123.31 (Orthoester-C); 58.88 ( $\text{OCH}_2$ ); 26.57, 25.57, 25.36, 25.24, 25.06, 24.33 und 24.06 (9  $\text{CH}_2$ , mehrere Signale fallen zusammen); 15.38 ( $\text{CH}_3$ ). – MS:  $m/e = 294$  ( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$  (294.4) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.84 H 9.63

## B. Enolether 10

*Allgemeine Arbeitsweise:* Man arbeitet nach Vorschrift A, jedoch bei Raumtemp., und erhält die Enolether **10** als farblose Öle.

2-Ethoxy-2-cyclopenten-1-on (**10a**): Ausb. 0.95 g (75%), Sdp. 68°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1710 (C=O), 1625 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40$  (t, 3H); 2.48 (mc, 4H); 3.98 (q, 2H); 6.51 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 3.5$  Hz). –  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 202.43$  (C=O); 156.53 (C=O); 127.65 (=CH); 65.49 ( $\text{OCH}_2$ ); 33.13 und 21.96 ( $\text{CH}_2$ ); 14.41 ( $\text{CH}_3$ ). – MS:  $m/e = 126$  ( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$  (126.2) Ber. C 66.64 H 7.99 Gef. C 66.73 H 8.30

2-Ethoxy-2-cyclohexen-1-on (**10b**): Ausb. 1.0 g (71%), Sdp. 48°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1680 (C=O), 1620 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.37$  (t, 3H); 1.60–2.68 (m, 6H); 3.79 (q, 2H); 5.93 (t, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Hz). – MS:  $m/e = 140$  ( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$  (140.2) Ber. C 68.55 H 8.63 Gef. C 67.66 H 8.32

## C. 4-Alkyliden-2-buten-4-olide 2

*Allgemeine Arbeitsweise:* 10 mmol der nach Vorschrift A dargestellten Orthoester **7** werden bei Raumtemp. in 30 ml Dichlormethan in einem Scheidetrichter gelöst. Nach Zugabe von 10 ml 30°C warmer halbkonz. Schwefelsäure schüttelt man mehrmals während 15 min, trennt die organ. Phase ab, extrahiert die wäbr. Phase noch zweimal mit je 10 ml Dichlormethan, trocknet mit  $\text{MgSO}_4$  und destilliert das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab. Die 4-Alkyliden-2-buten-4-olide **2** erhält man durch Destillation bei Ölpumpenvak. als farblose Öle. Sie sind im Kühlschrank unter Stickstoffatmosphäre einige Tage haltbar, bei Raumtemp. erfolgt schon in Stunden Polymerisation.

5,6-Dihydro-1-benzofuran-2(4H)-on (**2b**): Ausb. 0.9 g (66%), Sdp. 79°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1770 (C=O), 1660 und 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.57$ –2.92 (m, 6H); 5.66–6.01 (m, 2H). –  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.02$  (C=O); 155.80 und 150.25 (=C); 110.84 und 111.06 (=CH); 24.21, 23.72 und 22.63 ( $\text{CH}_2$ ). – MS:  $m/e = 136$  ( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$  (136.2) Ber. C 70.58 H 5.92 Gef. C 70.76 H 6.35

4,5,6,7-Tetrahydro-2H-cyclohepta[b]furan-2-on (**2c**): Ausb. 1.0 g (73%), Sdp. 83°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1745 (C=O), 1655 und 1575 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.52$ –2.16 (m, 4H); 2.49 (mc, 2H); 2.84 (mc, 2H); 5.79–6.22 (m, 2H). –  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.51$  (C=O); 158.72 und 150.19 (=C); 117.73 und 116.79 (=CH); 29.55, 28.12, 27.54 und 24.66 ( $\text{CH}_2$ ). – MS:  $m/e = 150$  ( $\text{M}^+$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$  (150.2) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 71.78 H 6.84

5,6,7,8-Tetrahydrocycloocta[b]furan-2(4H)-on (**2d**): Ausb. 1.0 g (61%), Sdp. 88°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1760 (C=O), 1655 und 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20$ –2.07 (m, 6H); 2.28–3.11 (m, 4H); 5.65–6.09 (m, 2H). –  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.60$  (C=O);

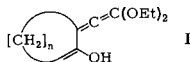
157.83 und 153.59 (=C); 117.37 und 111.96 (=CH); 27.33, 25.75, 25.03, 23.33 und 21.63 (CH<sub>2</sub>). – MS: *m/e* = 164 (M<sup>+</sup>).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (164.2) Ber. C 73.15 H 7.37 Gef. C 72.73 H 7.26

5,6,7,8,9,10,11,12-Octahydrocyclo-dodeca[b]furan-2(4H)-on (**2e**): Ausb. 1.7 g (77%), Sdp. 108°C/0.1 Torr. – IR (Film): 1745 (C=O), 1660 und 1585 (C=C) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.97–1.97 (m, 14H); 2.10–2.85 (m, 4H); 5.61 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8 Hz); 5.94 (mc, 1H). – <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.90 (C=O); 159.62 und 149.77 (=C); 116.40 und 116.15 (=CH); 25.97, 25.21, 24.33 und 23.90 (9 CH<sub>2</sub>, insgesamt 5 Signale fallen zusammen). – MS: *m/e* = 220 (M<sup>+</sup>).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (220.3) Ber. C 76.33 H 9.15 Gef. C 76.42 H 9.44

- <sup>1</sup>) E. Shaw, J. Am. Chem. Soc. **68**, 2510 (1946); C. Grundmann und E. Kober, ebenda **77**, 2332 (1955).
- <sup>2</sup>) P. G. Caltrider, Antibiotics **1**, 671 (1967).
- <sup>3</sup>) Übersicht: Y. S. Rao, Chem. Rev. **76**, 625 (1976); G. A. Kraus und H. Sugimoto, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**; 30; T. Nakano und Y. Nagai, ebenda **1981**, 815; E. Buchta und G. Satzinger, Chem. Ber. **92**, 471 (1959); G. Pattenden, Fortschr. Chem. Org. Naturst., Vol. 35, S. 133, Springer, Wien 1978.
- <sup>4</sup>) R. B. Woodward und G. Singh, J. Am. Chem. Soc. **71**, 758 (1949).
- <sup>5</sup>) R. W. Saalfrank, W. Paul und P. Schierling, Chem. Ber. **113**, 3477 (1980); R. W. Saalfrank, W. Paul, P. Schierling, H. Schüler und E. Wilhelm, Chem. Ber. **115**, 57 (1982).
- <sup>6</sup>) H. J. Bestmann und R. W. Saalfrank, Chem. Ber. **109**, 403 (1976); H. J. Bestmann, H. Ettlinger und R. W. Saalfrank, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 276.
- <sup>7</sup>) H. J. Bestmann und K. Roth, Synthesis **1981**, 998.
- <sup>8</sup>) H. J. Bestmann und K. Roth, in Vorbereitung; K. Roth, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1982.
- <sup>9</sup>) H. O. House, B. M. Trost, R. W. Magin, R. G. Carlson, R. W. Franck und G. H. Rasmusson, J. Org. Chem. **30**, 2513 (1965); H.-M. Weitz und R. Fischer, D.O.S. 1979, 2800212 [Chem. Abstr. **91**, 140434 y (1979)].
- <sup>10</sup>) Analog erhält man mit 3-Methyl-1,2-cyclopentandion bzw. Tropolon die korrespondierenden Enolether.
- <sup>11</sup>) H. J. Bestmann, G. Schmid und D. Sandmeier, Angew. Chem. **88**, 92 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 115 (1976); H. J. Bestmann, Bull. Soc. Chim. Belg. **90**, 519 (1981); K. Nickisch, W. Klose, E. Nordhoff und F. Bohlmann, Chem. Ber. **113**, 3086 (1980).
- <sup>12</sup>) Im Gegensatz zur Umsetzung von **4** mit nicht enolisierenden 1,2-Diketonen entstehen mit enolisierenden 1,2-Diketonen keine Donor/Akzeptor-substituierten Allene **6**. Die anellierte Orthoester **7** hätten auch durch cyclisierende Isomerisierung über die Enole **I** entstanden sein können. Vgl. dazu Lit.<sup>5)</sup>



- <sup>13</sup>) H. J. Bestmann, R. W. Saalfrank und J. P. Snyder, Chem. Ber. **106**, 2601 (1973).

[247/82]