

Butenolid-Synthesen, II¹⁾**Einfache Synthese von 4-substituierten 2,2-Diethoxy-5-alkylden-2,5-dihydrofuranen, 3-substituierten 4-Alkylden-2-buten-4-oliden bzw. 5,6-Dihydro-2-pyronen**

Rolf W. Saalfrank*, Peter Schierling und Wieland Hafner

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 19. Oktober 1982, revidierte Fassung am 12. Juli 1983

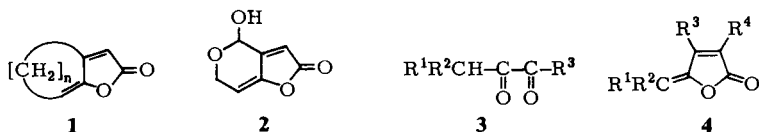
Bei der Umsetzung von (2,2-Diethoxyvinyliden)triphenylphosphoran (**5**) mit den enolisierenden 1,2-Diketonen **3** entstehen über die (2,2-Diethoxyvinyl)triphenylphosphonium-enolate **6** die Orthoesterphosphorane **7**. Diese liefern spontan in einer intramolekularen Wittig-Reaktion die Orthoester **8**, deren saure Hydrolyse glatt zu den 4-Alkylden-2-buten-4-oliden **4** führt. – Unter geeigneten Reaktionsbedingungen gelingt aus **5** und **3** außerdem die Synthese von 4-Acetyl-6-(1,1-diethoxyethyl)-5,6-dihydro-6-methyl-2-pyron (**12**). **12** entsteht über eine vierstufige Reaktionskaskade durch Kopplung von Aldol-Addition, Michael-Addition, Wittig-Reaktion und Orthoester-Keton/Ester-Ketal-Umwandlung.

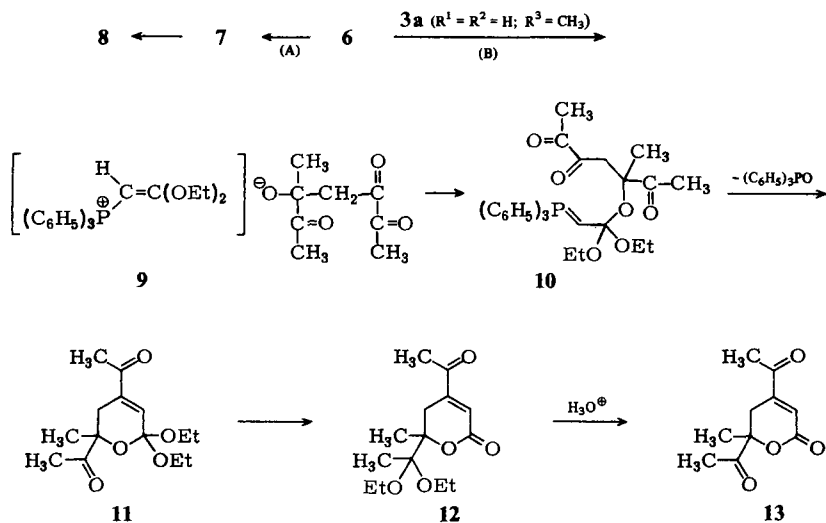
Butenolide Synthesen, II¹⁾**Simple Synthesis of 4-Substituted 2,2-Diethoxy-5-alkylidene-2,5-dihydrofurans, 3-Substituted 4-Alkylidene-2-butene-4-olides or 5,6-Dihydro-2-pyrones**

Reaction of the (2,2-diethoxyvinylidene)triphenylphosphorane (**5**) with enolizing 1,2-diketones **3** via the (2,2-diethoxyvinyl)triphenylphosphonium enolates **6** yields the orthoesterphosphoranes **7**, which in an intramolecular Wittig reaction spontaneously give the orthoesters **8**, whose acidic hydrolysis affords the 4-alkylidene-2-butene-4-olides **4**. – Under appropriate conditions **5** reacts with **3** to give also 4-acetyl-6-(1,1-diethoxyethyl)-5,6-dihydro-6-methyl-2-pyrene (**12**). **12** is formed via a four step reaction cascade by coupling of aldol addition, Michael addition, Wittig reaction and orthoester-ketone/ester-ketal interconversion.

Kürzlich berichteten wir über eine allgemeine Methode zur Darstellung anellierter 4-Alkylden-2-buten-4-olide **1**¹⁾, die das gleiche Verknüpfungsmuster wie das bekannte Antibiotikum Patulin (**2**)²⁾ aufweisen. Bei dieser Synthese nehmen enolisierende Cyclo-1,2-diketone eine Schlüsselstellung ein.

In analoger Weise sollten mit acyclischen enolisierenden 1,2-Diketonen **3** 4-Alkylden-2-buten-4-olide **4**³⁾ zugänglich sein, deren Stammverbindung, Protoanemonin (**4**, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$)⁴⁾, antibiotische Aktivität⁵⁾ besitzt.





C) Spektroskopische Befunde und ihre Interpretation

Die Strukturaufklärung des 5,6-Dihydro-2-pyrons **12** erfolgte im wesentlichen mit Hilfe der 1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Dabei erweist sich für die 1H -NMR-spektroskopische Konstitutionsbestimmung von **12** dessen Allylsystem als äußerst aussagekräftig.

Aufgrund einer bevorzugten Konformation liefern die axial/äquatorial-ständigen Methylenprotonen (H_a/H_e) dieser Gruppierung ein AB-System. Außerdem führt nur die $^4J_{HH}$ -Kopplung zwischen H_e und dem olefinischen Proton H_o zu einer meßbaren Kopplungskonstante, während es zwischen H_a und H_o (beide Protonen liegen in nahezu senkrecht zueinander orientierten Ebenen) zu keiner erkennbaren Allylkopplung kommt [1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 5.73$ (d, H_o , $^4J_{eo} = 2$ Hz), 3.23 (d, H_a , $^2J_{ea} = 14$ Hz, $^4J_{ao} \approx 0$ Hz), 2.37 (dd, H_e , $^2J_{ae} = 14$ Hz, $^4J_{eo} = 2$ Hz)].

Das Singulett bei $\delta = 2.22$ verdeckt einen Teil des AB-Systems von H_e und ist der Acetylgruppe zuzuordnen. Die Singulett der beiden nicht acetylischen CH_3 -Gruppen erscheinen bei $\delta = 1.41$ und 1.58 , die Triplets und Quartets der beiden diastereotopen Ethoxygruppen bei $\delta = 1.15$ und 1.19 bzw. 3.56 und 3.73 .

Das $^{13}C\{^1H\}$ -NMR-Spektrum von **12** sowie dessen saure Hydrolyse zu **13** bestätigen die 1H -NMR-spektroskopisch ermittelte Konstitution¹⁰⁾.

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

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Heizmikroskop (Monoskop VS, Fa. Bock, Frankfurt/Main), unkorrigiert. – Die Elementaranalysen führte Herr H. Zankl mit einem CHN-Mikroautomat der Fa. Heraeus aus. – IR-Spektren: Acculab 3 der Fa. Beckman. – 1H -NMR-Spektren: C-60 HL-Gerät der Fa. Jeol, Tokio (TMS als innerer Standard). – ^{13}C -NMR-Spektren: PFT-Technik, PS-100-Gerät der

Fa. Jeol, Tokio (TMS als innerer Standard). – Massenspektren: Varian-MAT CH-48, Direkteinlaß, 70 eV.

A. Orthoester 8

Allgemeine Arbeitsweise: In einem 500-ml-Rundkolben werden unter Stickstoffschutz bei -40°C zu einer Lösung von 3.8 g (10 mmol) (2,2-Diethoxyvinyliden)triphenylphosphoran (**5**)¹¹⁾ in 150 ml wasserfreiem Ether 10 mmol des entsprechenden Diketons **3**, gelöst in 150 ml wasserfreiem Ether, langsam zugetropft. Man rührt noch 2 h, destilliert das Lösungsmittel bei Raumtemp. i. Vak. ab und extrahiert den Rückstand dreimal mit Petrolether. Die vereinigten Petroletherauszüge werden im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Orthoester **8** erhält man durch Destillation i. Vak. als farblose Öle. Sie sind im Kühlschrank unter Stickstoffatmosphäre mehrere Tage haltbar.

2,2-Diethoxy-2,5-dihydro-4-methyl-5-methylenfuran (8a): Ausb. 900 mg (49%), Sdp. $82^{\circ}\text{C}/12$ Torr. – IR (Film): 1635 (C=C) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, 6H); 1.90 (d, 3H, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz); 4.15 (mc, 1H); 4.66 (mc, 1H); 3.61 (q, 4H); 5.82 (mc, 1H). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.07$ (CH_3); 15.36 (OCH_2CH_3); 59.00 (OCH_2); 82.06, 114.43, 129.38 und 137.97 (Orthoester-C bzw. =C); 161.23 (=C–O). – MS: $m/e = 184$ (M^+).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (184.2) Ber. C 65.19 H 8.75 Gef. C 64.79 H 8.56

2,2-Diethoxy-2,5-dihydro-5-methylen-4-phenylfuran (8b): Ausb. 1.3 g (53%), Sdp. $92^{\circ}\text{C}/0.1$ Torr. – IR (Film): 1718 und 1626 (C=C) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.24$ (t, 6H); 3.73 (q, 4H); 4.37 (mc, 1H); 4.70 (mc, 1H); 6.12 (mc, 1H); 7.42 (mc, 5H). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 15.29$ (CH_3); 59.15 (OCH_2); 85.45, 122.83, 126.32, 128.20, 128.50, 128.87, 131.78 und 142.51 (Orthoester-C bzw. =C); 159.23 (=C–O). – MS: $m/e = 246$ (M^+).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246.3) Ber. C 73.15 H 7.37 Gef. C 73.50 H 7.34

B. 4-Alkyliden-2-buten-4-olide 4

Allgemeine Arbeitsweise: 10 mmol der nach Vorschrift A dargestellten Orthoester **8** 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 wäßr. Phase noch zweimal mit je 10 ml Dichlormethan, trocknet mit MgSO_4 und destilliert das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei Raumtemp. ab. Die 4-Alkyliden-2-buten-4-olide **4** erhält man durch Destillation i. Vak. als farblose Öle. Sie sind im Kühlschrank unter Stickstoffatmosphäre einige Tage haltbar, bei Raumtemp. erfolgt schon in Stunden Polymerisation.

4-Methyl-5-methylen-2(5H)-furanon (4a): Ausb. 700 mg (64%), Sdp. $98^{\circ}\text{C}/12$ Torr. – IR (Film): 1760 (C=O), 1650 und 1610 (C=C) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.20$ (d, 3H, $^4J_{\text{HH}} = 1$ Hz); 4.93 (mc, 1H); 5.16 (mc, 1H); 6.02 (mc, 1H). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.80$ (CH_3); 94.22, 117.97 und 154.53 (=C); 156.50 (=C–O); 169.00 (C=O). – MS: $m/e = 110$ (M^+).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$ (110.1) Ber. C 65.45 H 5.49 Gef. C 67.09 H 5.33

5-Methylen-4-phenyl-2(5H)-furanon (4b): Ausb. 1.7 g (70%), Sdp. $114^{\circ}\text{C}/0.2$ Torr. – IR (Film): 1780 und 1760 (C=O) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.12$ (mc, 1H); 5.38 (mc, 1H); 6.30 (mc, 1H); 7.55 (mc, 5H). – MS: $m/e = 172$ (M^+).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2$ (172.2) Ber. C 76.73 H 4.68 Gef. C 76.96 H 4.89

C. 4-Stufen-Reaktionskaskade

4-Acetyl-6-(1,1-diethoxyethyl)-5,6-dihydro-6-methyl-2-pyron (12): Zu einer Lösung von 1.7 g (20 mmol) Diacetyl (**3**) in 50 ml wasserfreiem Toluol läßt man unter Stickstoffschutz bei -35°C

eine Lösung von 3.8 g (10 mmol) (2,2-Diethoxyvinyliden)triphenylphosphoran (5)¹¹ in 200 ml Toluol zutropfen. Man rührt noch 2 h bei -35°C , läßt auf Raumtemp. erwärmen, verdampft das Lösungsmittel, übergießt den Rückstand mit Petrolether und filtriert vom ausgefallenen Triphenylphosphanoxid ab. Nach dem Verdampfen des Petrolethers wird bei $61^{\circ}\text{C}/0.1$ Torr destilliert und man erhält ein farbloses Öl, das nach längerem Stehenlassen bei Raumtemp. erstarrt. Ausb. 1.9 g (70%), Schmp. 39°C (aus *n*-Hexan). – IR (KBr): 1710 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.15$ (t, 3H); 1.19 (t, 3H); 1.41 (s, 3H); 1.58 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 2.37 (dd, 1H_e , $^2J_{ac} = 14$ Hz, $^4J_{eo} = 2$ Hz); 3.23 (d, 1H_a , $^2J_{ac} = 14$ Hz, $^4J_{ao} \approx 0$ Hz); 3.56 (q, 2H); 3.73 (q, 2H); 5.73 (d, 1H_o , $^4J_{eo} = 2$ Hz). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 15.20$ und 15.29 (CH_2CH_3); 25.09 (CH_2); 25.27 und 25.91 (CH_3); 33.82 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$); 58.76 (OCH_2 , zwei Signale fallen zufällig zusammen); 91.37 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}$); 114.67 ($\text{C}(\text{OEt})_2$); 121.64 ($=\text{CH}$); 126.13 ($=\text{C}$); 148.52 ($=\text{C}-\text{O}$); 211.22 ($\text{C}=\text{O}$)¹⁰. – MS: $m/e = 255$ ($\text{M} - 15$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (270.3) Ber. C 62.20 H 8.20 Gef. C 62.41 H 7.75

D. Hydrolyse

4,6-Diacetyl-5,6-dihydro-6-methyl-2-pyron (13): Man gibt 1.35 g (5 mmol) 5,6-Dihydro-2-pyron **12** zu 20 ml warmer Salzsäure (45°C , 10%), rührt 30 min, arbeitet wie üblich auf und destilliert den öligen Rückstand bei $90^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr (Kugelrohr). Ausb. 684 mg (70%), Schmp. 82°C (aus Petrolether/Ether 1:1). – IR (KBr): 1720 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.59$ (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.53 (dd, 1H_e , $^2J_{ac} = 18$ Hz, $^4J_{eo} = 2$ Hz); 3.33 (d, 1H_a , $^2J_{ac} = 18$ Hz, $^4J_{ao} \approx 0$ Hz); 6.59 (d, 1H_o , $^4J_{eo} = 2$ Hz). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3): $\delta = 23.72$, 25.00 , 25.78 und 29.43 (CH_3 und CH_2); 86.88 ($\text{C}-\text{O}$); 124.36 und 148.92 ($=\text{C}$); 163.23 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$); 196.60 und 206.46 (CO). – MS: $m/e = 154$ ($\text{M} - 42$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (196.2) Ber. C 61.21 H 6.16 Gef. C 61.33 H 6.08

- ¹⁾ I. Mittel.: R. W. Saalfrank, P. Schierling und P. Schätzlein, Chem. Ber. **116**, 1463 (1983).
- ²⁾ R. B. Woodward und G. Singh, J. Am. Chem. Soc. **71**, 758 (1949).
- ³⁾ 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); R. W. Hoffmann und B. Kemper, Tetrahedron Lett. **1982**, 845.
- ⁴⁾ E. Shaw, J. Am. Chem. Soc. **68**, 2510 (1945); C. Grundmann und E. Kober, ebenda **77**, 2332 (1955).
- ⁵⁾ P. G. Caltrider, Antibiotics **1**, 671 (1967).
- ⁶⁾ Zur Konkurrenz Ethylierung/Michael-Addition vgl. Lit. ¹⁾.
- ⁷⁾ H. J. Bestmann und K. Roth, in Vorbereitung; K. Roth, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1982.
- ⁸⁾ 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).
- ⁹⁾ R. H. De Wolfe, Carboxylic Acid Derivatives, S. 134 ff., Academic Press, New York, 1970.
- ¹⁰⁾ Weitere spektroskopische Daten und ihre Interpretation siehe exp. Teil. Die Zuordnung der $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Signale erfolgte mit Hilfe der off-resonance-entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektren.
- ¹¹⁾ H. J. Bestmann, R. W. Saalfrank und J. P. Snyder, Chem. Ber. **106**, 2601 (1973).

[309/82]