

Oxidation von 3,4-Hexamethylenfuran zu 2,9-Dioxodecan-10-olid

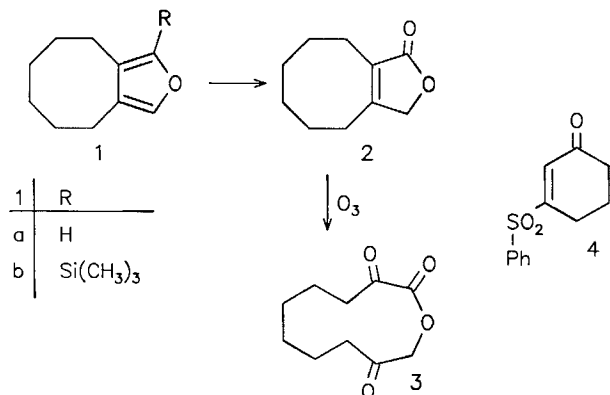
Joachim Mol Kentin, Andreas Goepfert und Werner Tochtermann*

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,
Olshausenstraße 40, W-2300 Kiel

Eingegangen am 8. März 1991

Key Words: Furans / Oxidation / Cyclohexenone, 3-(phenylsulfonyl)- / Butenolide / Macrolide**Synthesis of Medium and Large Rings, XXIX^{1,2)}. – Oxidation of 3,4-Hexamethylenfuran to 2,9-Dioxodecan-10-olide**3,4-Hexamethylenfuran (**1a**) is oxidized by various methods to give the butenolide **2**. Ozonolysis of **2** affords 2,9-dioxodecan-10-olide (**3**) in 80% yield.

Neue Wege zu funktionalisierten Makroliden³⁾ sind im Hinblick auf die biologischen Wirkungen vieler Vertreter unverändert von Interesse. In früheren Mitteilungen hatten wir verschiedene Abwandlungsmöglichkeiten des aus Cyclooctanon leicht zugänglichen 3,4-Hexamethylenfurans (4,5,6,7,8,9-Hexahydrocycloocta[*c*]furans) (**1a**) zu funktionalisierten Tetrahydrofuranen, γ -Lactonen, γ -Bis-lactonen und zu makrocyclischen Di-, Tri- und Tetraketonen beschrieben^{2,4,5)}. Wir berichten hier über eine einfache Synthese des Diketomakrolids **3** durch Oxidation von **1a** zum Butenolid **2** und nachfolgende Ozonolyse.



In einer ersten Variante wurde **1a** zunächst durch Lithierung und nachfolgende Zugabe von Chlortrimethylsilan in das Trimethylsilyl-Derivat **1b** übergeführt (Ausb. 75%), das sich in Analogie zu bekannten Verfahren⁶⁾ mit *m*-Chlorperbenzoesäure zum Lacton **2** oxidieren ließ (Ausb. 48% bez. auf **1b** bzw. 36% bez. auf **1a**). Die Konstitution des Δ^2 -Butenolids **2** folgt aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren mit einem Singulett bei $\delta = 4.61$ (2 H) und einem Triplett bei $\delta = 71.48$ für die Oxymethylengruppe. Möglicherweise isomerisiert ein primär entstandenes Δ^3 -Butenolid^{6b)} unter den Arbeitsbedingungen zum angestrebten Δ^2 -Isomeren **2**. Überraschenderweise erhielten wir **2** auch in über 40proz. Ausb. bei der Umsetzung von **1a** mit 3-(Phenylsulfonyl)-2-cyclohexen-1-on (**4**) in Toluol bei 80°C.

Diese Reaktion war von uns mit dem Ziel durchgeführt worden, eine Diels-Alder-Reaktion zwischen **1a** und **4** zu erreichen. Kienzle und Minder⁷⁾ hatten die [4 + 2]-Cycloaddition von Cyclopenta-

dien an **4** und eine nachfolgende Benzolsulfinsäure-Eliminierung aus dem Cycloaddukt beschrieben. Somit kann **4** in dieser Reaktion als Syntheseäquivalent für 2-Cyclohexen-1-on angesehen werden. Wir müssen prüfen, ob bei der Bildung von **2** aus **1a** und **4** dieses Cyclohexenon als „dosierender“ Donator von Benzolsulfinsäure wirkt, welche dann in noch ungeklärter Weise (durch Addition und/oder durch ihre bekannten Disproportionierungen⁸⁾?) die Oxidation von **1a** einleitet.

In einem Vorversuch bildeten sich aus **1a** und Benzolsulfinsäure in siedendem Dichlormethan immerhin 14% Lacton **2** (Variante d im Exp. Teil). Weitere Studien zur direkten Eintopf-Oxidation von 3,4-disubstituierten Furanen mit **4** oder Benzolsulfinsäure erscheinen auch deswegen lohnend, da ein Verfahren zur oxidativen Spaltung von Furanen, die Umsetzung mit Ammoniumcer(IV)-nitrat⁹⁾, bei der Anwendung auf **1a** ebenfalls das Lacton **2**¹⁰⁾, allerdings nur in 21proz. Ausb., lieferte (Variante e im Exp. Teil).

Der letzte Schritt der Titelreaktion, die Ozonolyse der C=C-Doppelbindung von **2**, lieferte nach reduktiver Aufarbeitung mit Thioharnstoff und einfacher Umkristallisation das kristalline Makrolid **3** (Schmp. 89°C) in 80proz. Reinausbeute. Die im Experimentellen Teil angegebenen analytischen und spektroskopischen Daten sichern die Konstitution **3**. So zeigt das ¹³C-NMR-Spektrum drei verschiedene Carbonylgruppen bei $\delta = 161.19, 197.09$ und 206.04 in den charakteristischen Bereichen für C-1, C-2 und C-9.

Die hier beschriebene Reaktionsfolge enthält insgesamt die Ring-erweiterung von Cyclooctanon, dem Edukt von **1a**, zum Elfring-lacton der 10-Hydroxy-2,9-dioxo-*n*-decansäure.

Der Deutschen *Forschungsgemeinschaft* (Projekt TO 28/15) und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für gewährte Personal- und Sachmittel zu Dank verpflichtet. Herrn Dr. F. Kienzle, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, danken wir für hilfreiche Korrespondenz.

Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 283 B. — ¹H-NMR: Varian EM 390; TMS als interner Standard. — ¹³C-NMR: Bruker AM 300; TMS als interner Standard. Die zuerst genannte Aussage zur Multiplizität von Signalen bezieht sich nur auf die ¹J_{C,H}-Kopplung. Mit * gekennzeichnete Signale sind austauschbar. — **MS:** Finnigan-MAT 8230. Angegeben sind nur der Molekül- und der Basispeak. Weitere Ein-

zelheiten s. Lit.¹¹⁾. — Reagenzien und Lösungsmittel wurden nach Standard-Verfahren gereinigt und getrocknet.

1. **4,5,6,7,8,9-Hexahydro-1-(trimethylsilyl)cycloocta[c]furan (1b)**: Eine Lösung von 4.50 g (29.96 mmol) **4,5,6,7,8,9-Hexahydro-cycloocta[c]furan (1a)**⁹⁾ in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) wurde unterhalb -25°C (Aceton/Trockeneis-Kältebad) unter Stickstoff tropfenweise mit 29 ml (45.2 mmol) 1.56 N *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan versetzt und danach noch 4 h bei -15°C gerührt. Anschließend wurden unterhalb -25°C 7.6 ml (59.8 mmol) Chlortrimethylsilan in 25 ml trockenem THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei -15°C , dann 13 h bei Raumtemp. gerührt und schließlich noch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung versetzte man bei 0°C mit 40 ml 1 N NaOH und rührte 15 min kräftig. Nach zweimaligem Ausschütteln der Wasserphase mit je 50 ml Ether wurden die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat über Nacht im Kühlschrank getrocknet und dann i. Vak. eingengt. Destillation des verbleibenden gelben Öls über eine 10-cm-Vigreuxkolonne ergab 5.02 g (75%) **1b** als farblose, intensiv riechende Flüssigkeit vom Sdp. $47-52^{\circ}\text{C}/0.0005$ mbar. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 1601$ cm^{-1} (C=C), 842 (Si-CH₃). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.28$ [s, 9H, Si(CH₃)₃], 1.2–1.9 (m, 8H, 4CH₂), 2.3–2.8 (m, 4H, 2CH₂), 7.22 (s, 1H, =CHO). — ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = -0.89$ [q, Si(CH₃)₃], 21.91 (t, CH₂), 22.14 (t, CH₂), 25.56 (t, CH₂), 25.83 (t, CH₂), 31.48 (t, CH₂), 31.92 (t, CH₂), 126.05 (s, C-3a oder C-9a), 135.77 (s, C-3a oder C-9a), 142.11 (d, C-3), 154.00 (s, C-1). — MS (70 eV): m/z (%) = 222 (67) [M⁺], 75 (100). C₁₃H₂₂OSi (222.4) Ber. C 70.21 H 9.97 Gef. C 70.38 H 9.98

2. **4,5,6,7,8,9-Hexahydrocycloocta[c]furan-1(3H)-on (2)**:

a) Eine Lösung von 3.31 g (10.54 mmol) 55proz. *m*-Chlorperbenzoesäure in 20 ml Dichlormethan wurde innerhalb von 1 h tropfenweise zu einer Lösung von 2.35 g (10.54 mmol) Silylfuran **1b** in 5 ml Dichlormethan gegeben. Nach beendeter Zugabe rührte man noch 2 h und filtrierte den Feststoff ab. Das Filtrat wurde auf 3 g Natriumhydrogencarbonat gegossen und nach erneuter Filtration dreimal mit je 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen i. Vak. verblieb ein oranges Öl, das mit Ether/Pentan (1:1) an 175 g neutralem Aluminiumoxid (Akt.-St. II-III) chromatographiert wurde. Die 1. Fraktion enthielt 323 mg eines grün fluoreszierenden Öls ($R_f = 0.94$, Ether/Pentan 1:1, Aluminiumoxid), das hauptsächlich aus **1a** bestand (¹H-NMR). Die 2. Fraktion lieferte 857 mg Furanon **2** ($R_f = 0.40$, Ether/Pentan 1:1, Kieselgel) als schwach gelbes Öl. Kugelrohrdestillation ($110^{\circ}\text{C}/0.04$ mbar) ergab 842 mg (48%) farbloses, öliges **2**.

b) Eine Lösung von 0.75 g (5.00 mmol) **1a** und 1.18 g (5.00 mmol) 3-(Phenylsulfonyl)-2-cyclohexen-1-on (**4**)^{7,12)} in 12 ml Toluol wurde 8 h bei 80°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. chromatographierte man den Rückstand mit Ether/Pentan (3:1) an basischem Aluminiumoxid (Akt.-St. II-III). Nach einer ersten Fraktion, die **1a** enthielt, isolierte man als zweite Fraktion ($R_f = 0.39$) 267 mg (32%) **2** als gelbes Öl.

c) Nach 8stdg. Rühren einer Lösung von 0.30 g (2.00 mmol) Furan **1a** und 0.95 g (4.00 mmol) 3-(Phenylsulfonyl)-2-cyclohexen-1-on (**4**) in 10 ml Toluol bei 80°C und Aufarbeitung wie unter b) erhielt man 139 mg (42%) **2**.

d) Zu einer siedenden Lösung von 0.30 g (2.00 mmol) **1a** in 5 ml Dichlormethan tropfte man innerhalb von 30 min 284 mg (2.00 mmol) Benzolsulfonsäure (hergestellt durch Ansäuern einer wäßrigen Lösung von Natriumbenzolsulfonat mit Salzsäure und Ausschütteln mit Dichlormethan) in 7 ml Dichlormethan. Anschließend

wurde weitere 6 h unter Rückfluß gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Ether/Pentan (3:1) an basischem Aluminiumoxid (Akt.-St. II-III) chromatographiert. Als vierte Fraktion ($R_f = 0.39$) isolierte man 47 mg (14%) **2**.

e) Eine Lösung von 450 mg (3.00 mmol) **1a** in 30 ml Acetonitril wurde mit 3.62 g (6.60 mmol) Ammoniumcer(IV)-nitrat in 12 ml Wasser versetzt und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Man extrahierte mit dreimal 50 ml Dichlormethan, dampfte die vereinigten Auszüge i. Vak. ein, nahm erneut in 50 ml Dichlormethan auf und trocknete mit Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte die chromatographische Reinigung analog zu b) als dritte Fraktion ($R_f = 0.39$) 105 mg (21%) **2**.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 1748$ cm^{-1} (br., C=O), 1669 (C=C). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.36-2.09$ (m, 8H, CH₂), 2.33–2.63 (m, 4H an C-4 und C-9), 4.61 (s, 2H, OCH₂). — ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 22.08$ (t, CH₂), 25.34 (t, CH₂), 25.95 (t, CH₂), 26.02 (t, CH₂), 26.50 (t, CH₂), 26.94 (t, CH₂), 71.48 (t, CH₂, C-3), 126.60 (s, C-9a), 161.46 (s, C-3a), 175.10 (s, C=O). — MS (70 eV): m/z (%) = 166 (65) [M⁺], 137 (100) [M – CHO].

C₁₀H₁₄O₂ (166.2) Ber. C 72.26 H 8.49 Gef. C 72.29 H 8.51

3. **2,9-Dioxodecan-10-olid (3)**: Eine Lösung von 180 mg (1.08 mmol) **2** in 30 ml trockenem Methanol wurde bei -65°C bis zur bleibenden Blaufärbung ozonolysiert. Nach Vertreiben von überschüssigem Ozon durch Spülen mit Stickstoff versetzte man mit einer Lösung von 42 mg (0.55 mmol) Thioharnstoff in 10 ml trockenem Methanol und ließ noch 1.5 h ohne Kühlung rühren. Nach Entfernen des Methanols i. Vak. wurde der Rückstand in 50 ml Dichlormethan suspendiert, die Suspension mit dreimal 25 ml Wasser ausgeschüttelt, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittels i. Vak. entfernt. Umkristallisation des farblosen Rückstands (210 mg) aus Dichlormethan/Pentan lieferte 171 mg (80%) **4** als analysenreine, farblose Nadeln von Schmp. 89°C . — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1757$ cm^{-1} (C=O), 1725 (C=O), 1706 (C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.35-2.03$ (m, 8H, CH₂), 2.35–2.60 (m, 2H an C-8), 2.67–2.90 (m, 2H an C-3), 4.79 (s, 2H, OCH₂). — ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 21.84$ (t, CH₂), 22.56 (t, CH₂), 24.49 (t, CH₂), 25.88 (t, CH₂), 37.05 (t, C-8)*, 38.74 (t, C-3)*, 68.24 (t, C-10), 161.19 (s, C-1), 197.09 (s, C-2), 206.04 (s, C-9). — MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 199 (34) [M⁺ + 1], 171 (100).

C₁₀H₁₄O₄ (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12 Gef. C 60.56 H 7.07

CAS-Registry-Nummern

1a: 99081-94-4 / **1b**: 133753-60-3 / **2**: 99172-53-9 / **3**: 133753-59-0 / **4**: 88036-12-8

¹⁾ Herrn Professor Dr. Dr. Heinz A. Staab zum 65. Geburtstag gewidmet.

²⁾ XXVIII. Mitteilung: W. Tochtermann, R. Dibbern, M. Haase, T. Bruhn, C. Wolff, *Chem. Ber.* **124** (1991) 923.

³⁾ Übersicht und ausgewählte neuere Beispiele: ^{3a)} R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, S. 836, 941, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1989. — ^{3b)} G. Quinkert, U.-M. Billhardt, H. Jakob, G. Fischer, J. Glenneberg, P. Nagler, V. Autze, N. Heim, M. Wacker, Th. Schwalbe, Y. Kurth, J. W. Bats, G. Dürner, G. Zimmermann, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 771. — ^{3c)} M. P. Karim, P. Sampson, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 6897; *J. Org. Chem.* **55** (1990) 598, stellten auf ganz anderem Weg ein zu 2 isomeres Furanon und 9-Oxodecan-10-olid (**3**, CH₂ statt CO an C-2) her. — ^{3d)} B. M. Trost, J. R. Granja, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 1044, und die in diesen Arbeiten angegebene umfangreiche Literatur.

⁴⁾ J. L. Jessen, G. Schröder, W. Tochtermann, *Chem. Ber.* **118** (1985) 3287; U. Vagt, M. Haase, J. Konusch, W. Tochtermann, *ibid.* **120** (1987) 769.

⁵⁾ W. Tochtermann, G.-R. Schröder, G. Snatzke, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **121** (1988) 1625.

- ⁶⁾ ^{6a)} D. Seebach, R. Bürstinghaus, B.-Th. Gröbel, M. Kolb, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 830. — ^{6b)} I. Kuwajima, H. Urabe, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 5191; Y. Takano, A. Yasuda, H. Urabe, I. Kuwajima, *ibid.* **26** (1985) 6225.
- ⁷⁾ F. Kienzle, R. E. Minder, *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 1537.
- ⁸⁾ J. Hoyle in *The Chemistry of Sulphinic Acids, Esters and their Derivatives* (S. Patai, Ed.), Kap. 14, S. 453 ff., J. Wiley and Sons, Chichester 1990.
- ⁹⁾ L. Lepage, Y. Lepage, *Synthesis* **1983**, 1018, erhielten mit diesem Reagenz aus 2,5-disubstituierten Furanen ungesättigte 1,4-Diketone.
- ¹⁰⁾ Zur Synthese homologer Butenolide siehe *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. E II 17, S. 319, Springer Verlag, Berlin 1952; H. Heidenreich, *Dissertation*, Univ. Kiel, 1979 (2, [CH₂]₄ statt [CH₂]₆); R. Baker, P. Bevan, R. C. Cookson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 752 (2, [CH₂]₁₂ statt [CH₂]₆).
- ¹¹⁾ Aus den *Diplomarbeiten* A. Goepfert, Univ. Kiel 1988, J. Molkentin, Univ. Kiel 1989, sowie den geplanten *Dissertationen* A. Goepfert, J. Molkentin, Univ. Kiel 1991; dort weitere Einzelheiten.
- ¹²⁾ R. D. Clark, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **41** (1976) 636.

[110/91]