

187. Synthesen von O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden¹⁾.

3. Mitteilung über Alkaloid-Synthesen

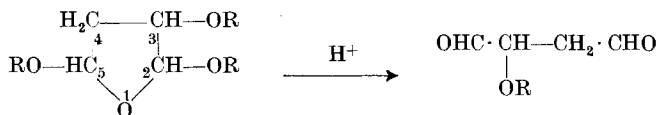
von A. Stoll, A. Lindenmann und E. Jucker.

(20. VIII. 53.)

In der 1. Mitteilung dieser Reihe²⁾ haben wir die Synthese des bis dahin unbekanntes Äpfelsäure-dialdehyds beschrieben. Wie wir vermuteten, hat sich der Äpfelsäure-dialdehyd als reaktionsfähiges Zwischenprodukt für Synthesen von pharmakodynamisch interessanten Verbindungen, die sich vom 3,6-Dioxy-tropan ableiten und den natürlichen Alkaloiden der Tropan-Reihe nahestehen, erwiesen. Wir berichten darüber in der folgenden Mitteilung dieser Reihe.

Auf Grund pharmakologischer Überlegungen erschien es uns dann wünschenswert, die bisher unbekanntes 6-O-Alkyl-Derivate des Tropins herzustellen und auf ihre pharmakodynamische Wirksamkeit zu prüfen; doch stiessen wir bei den Versuchen, das 6-Oxy-tropinon zu alkylieren, auf vorläufig unüberwindliche Schwierigkeiten³⁾. Durch Verwendung der bisher unbekanntes O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde an Stelle des Äpfelsäure-dialdehyds beim Aufbau des Tropinonsystems gelangten wir zum Ziel³⁾. Herstellung und Beschreibung von O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden bilden den Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde wurden durch saure Hydrolyse der 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydro-furane nach folgendem Schema gewonnen:



Die Herstellung der bisher ebenfalls unbekanntes 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydro-furane erfolgte auf drei verschiedenen Wegen:

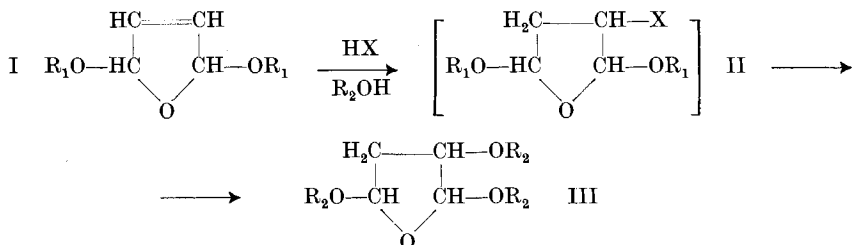
1. Variante: 2,5-Dialkoxy-2,5-dihydro-furan (I) wird in einem aliphatischen Alkohol R_2OH ($\text{R}_2 = \text{Alkyl}$) mit Halogenwasserstoff behandelt. Dabei lagert sich zunächst ein Mol Halogenwasserstoff (HX) an die Doppelbindung 3,4 an, wobei II gebildet wird. Anschliessend setzt sich der als Lösungsmittel verwendete Alkohol mit dem Halogenatom um, und es tritt in 3-Stellung der entsprechende Alkoxyrest ein. Auch die beiden Alkoxyreste in 2,5-Stellung reagieren und werden gegen die Alkoxyreste des Alkohols (R_2) ausgetauscht, so dass III entsteht. Dieser Austausch tritt natürlich nur dann in

¹⁾ 2. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **36**, 268 (1953).

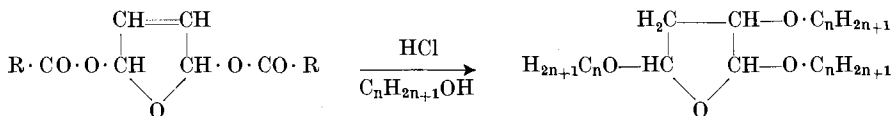
²⁾ A. Stoll, B. Becker & E. Jucker, *Helv.* **35**, 1263 (1952).

³⁾ Wir werden darüber in Kürze in dieser Zeitschrift berichten.

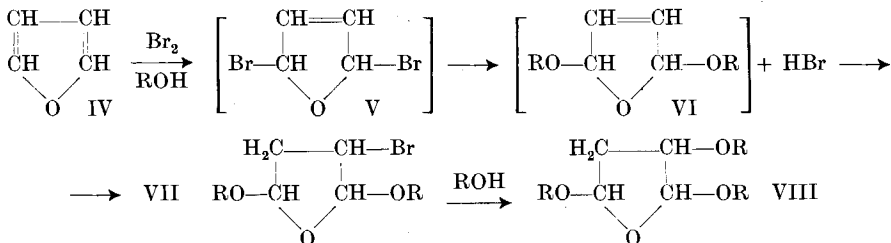
Erscheinung, wenn R_1 und R_2 verschieden sind. So erhält man z. B. aus 2,5-Diäthoxy-dihydro-furan beim Einleiten von Bromwasserstoff in methanolischer Lösung das 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan.



2. Variante: 2,5-Diacyloxy-2,5-dihydro-furan¹⁾ wird in absolut alkoholischer Salzsäure gelöst, wobei die beiden Acyloxyreste gegen die Alkoxyreste ausgetauscht und in Stellung 3 eine dritte Alkoxygruppe eingeführt werden. Diese Reaktion verläuft mit quantitativer Ausbeute:



3. Variante: Schliesslich ist es auch möglich, direkt von Furan (IV) ausgehend die 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydro-furane herzustellen, indem man Furan im betreffenden Alkohol löst und unter Kühlung bei Abwesenheit von Halogenwasserstoff-bindenden Mitteln mit Halogen, z. B. mit Brom, behandelt. Halogenwasserstoff-bindende Mittel würden die Reaktion nach der Bildung von 2,5-Dialkoxy-dihydro-furan stoppen. Es ist anzunehmen, dass bei diesem Umsatz zunächst 2,5-Dibrom-dihydro-furan (V) entsteht, das mit dem als Lösungsmittel angewandten Alkohol unter Freisetzung von Halogenwasserstoff das 2,5-Dialkoxy-dihydro-furan (VI) bildet. Der Halogenwasserstoff lagert sich nun an die Doppelbindung 3,4 an, und das intermediär entstandene 2,5-Dialkoxy-3-halogen-tetrahydro-furan (VII) reagiert unmittelbar mit einer weitem Molekel Alkohol, wobei das Halogenatom gegen den Alkoxyrest ausgetauscht wird und 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydro-furan (VIII) entsteht:



¹⁾ N. Clauson-Kaas, Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab **24**, Nr. 6 (1947).

Die nach den genannten drei Methoden hergestellten 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydro-furane sind wasserhelle, im Vakuum unzersetzt destillierbare Öle (siehe Tabelle 1), die gut haltbar sind.

Tabelle 1.
2,3,5-Trialkoxy-tetrahydro-furane.

Verbindung	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Sdp.
2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan .	$C_7H_{14}O_4$	162,18	77– 80°/14 mm Hg
2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan . .	$C_{10}H_{20}O_4$	204,26	95°/15 mm Hg
2,3,5-Tripropoxy-tetrahydro-furan . .	$C_{13}H_{26}O_4$	246,34	109–112°/12 mm Hg
2,3,5-Triisopropoxy-tetrahydro-furan	$C_{13}H_{26}O_4$	246,34	104–105°/14 mm Hg

Analog den 2,5-Dialkoxo-3-oxo-tetrahydro-furanen¹⁾ handelt es sich bei den Trialkoxy-tetrahydro-furanen um zyklische Halb-acetale des O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyds, deren saure Hydrolyse, wie zu erwarten war, nach dem eingangs angegebenen Schema glatt die entsprechenden, neuen O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde liefert.

Diese Dialdehyde wurden wegen ihrer hohen Reaktionsfähigkeit und der damit verbundenen geringen Beständigkeit nicht isoliert, sondern in der bei der Hydrolyse anfallenden sauren Lösung weiter verwendet. Ihre Identifizierung erfolgte in Form der gut kristallisierenden 4-Nitrophenylhydrazone (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2.
Bis-4-nitrophenylhydrazone von O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden.

Bis-4-nitrophenylhydrazone von	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Smp.
O-Methyl-äpfelsäure-dialdehyd	$C_{17}H_{18}O_5N_6$	386,36	161–163°
O-Äthyl-äpfelsäure-dialdehyd	$C_{18}H_{20}O_5N_6$	400,39	134–136°
O-Propyl-äpfelsäure-dialdehyd	$C_{19}H_{22}O_5N_6$	414,42	136–138°
O-Isopropyl-äpfelsäure-dialdehyd	$C_{19}H_{22}O_5N_6$	414,42	134–135°

Die auf diese Weise hergestellten O-Methyl-, O-Äthyl-, O-Propyl- und O-Isopropyl-äpfelsäure-dialdehyde gleichen in ihrem Verhalten dem unsubstituierten Äpfelsäure-dialdehyd, nicht zuletzt auch bei Synthesen von Verbindungen der Tropan-Reihe, worüber wir in einem nächsten Heft dieser Zeitschrift berichten werden.

Experimenteller Teil.

I. Darstellung von 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydro-furanen.

a) Umsatz von 2,5-Dialkoxo-2,5-dihydro-furan mit Halogenwasserstoff und aliphatischen Alkoholen.

1. 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan aus 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydro-furan. In eine Lösung von 65 g 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydro-furan in 250 cm³ Methanol wurde im Verlauf von ca. 3 Std. mit Hilfe eines Stickstoffstroms bei einer Tem-

¹⁾ A. Stoll, B. Becker & E. Jucker, Helv. 35, 1263 (1952).

peratur von -5° bis $+2^{\circ}$ die berechnete Menge Bromwasserstoff eingeblasen, wobei die Farbe in schwach Gelb umschlug. Nach beendeter Zuführung des Bromwasserstoffs war auch die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde nun in 500 cm^3 gesättigte Calciumchloridlösung gegossen und mit im ganzen 500 cm^3 Äther in mehreren Portionen extrahiert. Die vereinigten ätherischen Auszüge schüttelte man mit gesättigter Sodalösung aus, bis keine CO_2 -Entwicklung mehr feststellbar war, trocknete die ätherische Lösung über Natriumsulfat, destillierte den Äther vorsichtig ab und fraktionierte den bräunlichen Rückstand im Vakuum. Das 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan destilliert unter 15 mm Hg bei 85° , unter 10 mm Hg bei $72\text{--}77^{\circ}$ als farbloses bis schwach gelb gefärbtes Öl. Die Ausbeute betrug $53,5\text{ g}$ oder 66% der Theorie.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$ (162,18) Ber. C 51,84 H 8,70% Gef. C 51,91 H 9,05%

Ein etwas modifiziertes Verfahren, bei dem die zurückbleibende Halogenwasserstoffsäure mit der berechneten Menge Natriumalkoholat neutralisiert wird, ergab eine weniger gute Ausbeute: In eine Lösung von 13 g 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydro-furan in 50 cm^3 abs. Methanol wurde unter Kühlung im Verlauf von ca. 3 Std. mit Hilfe eines Stickstoffstroms die berechnete Menge Bromwasserstoff eingeblasen und dann die Reaktionslösung unter Rühren durch Eintropfen der berechneten Menge Natriummethylat ($2,3\text{ g}$ Natrium in 20 cm^3 abs. Methanol) neutralisiert. Die vom ausgeschiedenen Natriumbromid abfiltrierte Lösung wurde in 150 cm^3 gesättigte Calciumchloridlösung gegossen und mit total 200 cm^3 Äther in mehreren Malen extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten ätherischen Extrakte über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers verblieb ein Rückstand, der im Vakuum bei 15 mm Hg bei $78\text{--}82^{\circ}$ überdestillierte. Ausbeute: $7,1\text{ g}$ oder $43,8\%$ der Theorie. Das auf diese Weise erhaltene 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan stimmt in allen Eigenschaften mit dem nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltenen Produkt überein.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$ (162,18) Ber. C 51,84 H 8,70% Gef. C 51,69 H 9,08%

2. 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan aus 2,5-Diäthoxy-2,5-dihydro-furan. In eine Lösung von 79 g 2,5-Diäthoxy-2,5-dihydro-furan in 250 cm^3 abs. Methanol wurde im Verlauf von 4 Std. unter Kühlung die berechnete Menge Bromwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstroms eingeblasen, die leicht braun gefärbte Reaktionslösung in 500 cm^3 einer gesättigten Calciumchloridlösung gegossen und mit im ganzen 500 cm^3 Äther portionenweise extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte schüttelte man mit gesättigter Sodalösung, bis keine CO_2 -Entwicklung mehr feststellbar war, trocknete die ätherische Lösung über Natriumsulfat, dampfte den Äther ab und destillierte den Rückstand im Vakuum. 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan destilliert unter einem Druck von 14 mm Hg bei $75\text{--}80^{\circ}$. Ausbeute: $47,4\text{ g}$ oder $58,5\%$ der Theorie.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$ (162,18) Ber. C 51,84 H 8,70% Gef. C 51,59 H 8,43%

3. 2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan aus 2,5-Diäthoxy-2,5-dihydro-furan. In eine Lösung von $15,8\text{ g}$ 2,5-Diäthoxy-2,5-dihydro-furan in 50 cm^3 abs. Äthanol wurde unter Kühlung im Verlauf von ca. 3 Std. die berechnete Menge Bromwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstroms eingeblasen. Die braun gefärbte Lösung goss man dann in 150 cm^3 gesättigte Calciumchloridlösung und extrahierte mit 200 cm^3 Äther. Die ätherische Lösung schüttelte man mit gesättigter Sodalösung bis zum Aufhören der CO_2 -Entwicklung, trocknete die ätherische Lösung über Natriumsulfat, dampfte den Äther ab und destillierte den Rückstand im Vakuum. 2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan destilliert unter 15 mm Hg bei $91\text{--}98^{\circ}$. Ausbeute: $13,9\text{ g}$ oder 68% der Theorie.

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (204,26) Ber. C 58,79 H 9,87% Gef. C 58,81 H 9,76%

4. 2,3,5-Tri-isopropoxy-tetrahydro-furan aus 2,5-Diäthoxy-2,5-dihydro-furan. In eine Lösung von $15,8\text{ g}$ 2,5-Diäthoxy-2,5-dihydro-furan in 200 cm^3 abs. Isopropanol wurde unter Kühlung im Verlauf von ca. 5 Std. im Stickstoffstrom die berechnete Menge Bromwasserstoff eingeblasen. Nach beendeter Reaktion wurde die tiefbraune Lösung mit der berechneten Menge Natriumisopropylat unter Kühlung langsam neutralisiert, vom ausgeschiedenen Natriumbromid abfiltriert, mit 200 cm^3 Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung geschüttelt und über

Natriumsulfat getrocknet. Der Äther und der grösste Teil des überschüssigen Isopropanols wurden im schwachen Vakuum abgedampft und der Rückstand im Vakuum fraktioniert: 2,3,5-Tri-isopropoxy-tetrahydro-furan destilliert unter 14 mm Hg bei 104—105°. Ausbeute: 8,3 g (33%).



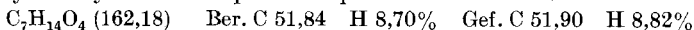
Eine Vereinfachung dieses Verfahrens durch Weglassung der Neutralisation des verwendeten Bromwasserstoffs nach bedeterer Reaktion lieferte bessere Ausbeuten: In eine Lösung von 31,6 g 2,5-Diäthoxy-2,5-dihydro-furan in 100 cm³ abs. Isopropanol wurde unter Kühlung die berechnete Menge Bromwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstroms eingeblasen. Die tiefbraun gefärbte Reaktionslösung versetzte man mit 100 cm³ Äther und schüttelte die ätherische Lösung mit insgesamt 200 cm³ gesättigter Sodalösung aus, worauf sie über Pottasche getrocknet wurde. Der Äther und der grösste Teil des Isopropanols wurden dann in schwachem Vakuum verdampft, worauf man den Rückstand im Vakuum fraktionierte. Das 2,3,5-Tri-isopropoxy-tetrahydro-furan destillierte unter 14 mm Hg bei 101—107° in einer Ausbeute von 26,6 g (54%).

5. 2,3,5-Tripropoxy-tetrahydro-furan aus 2,5-Diäthoxy-2,5-dihydro-furan. Auch bei der Herstellung dieser Trialkoxyverbindung lieferte das Verfahren ohne vorgängige Neutralisation des verwendeten Bromwasserstoffs mit Natriumpropylat die bessere Ausbeute: In eine Lösung von 31,6 g 2,5-Diäthoxy-2,5-dihydro-furan in 100 cm³ n. Propanol wurde unter Kühlung die berechnete Menge Bromwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstroms eingeblasen. Nach 5 Std. versetzte man die tiefbraune Lösung mit 200 cm³ Äther, schüttelte mit gesättigter Sodalösung und trocknete die ätherische Lösung über Pottasche. Der Äther wurde nun verdampft und der Rückstand im Vakuum destilliert, wobei unter 12 mm Hg Druck bei 109—120° in einer Ausbeute von 28,4 g (57,7%) das Tripropoxy-tetrahydro-furan überdestillierte.



b) Umsatz von 2,5-Diacetoxy-2,5-dihydro-furan mit Halogenwasserstoff und Methanol.

2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan. 6,5 g 2,5-Diacetoxy-2,5-dihydro-furan löste man in 50 cm³ 2-proz. abs. methanolischer Salzsäure und liess das Reaktionsgemisch bei 20° während 1 Std. stehen. Anschliessend wurde die Lösung noch 3 Std. am Rückfluss gekocht, dann das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Der beim Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Rückstand lieferte beim Destillieren unter 13 mm Hg bei 70—72° das 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan in praktisch quantitativer Ausbeute.



c) Umsatz von Furan mit Halogen in aliphatischen Alkoholen.

1. 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan aus Furan. Zu einer Mischung von 110 cm³ Furan in 500 cm³ abs. Methanol wurde bei einer Temperatur von -20° bis -2° eine Mischung von 42 cm³ Brom und 600 cm³ abs. Methanol unter heftigem Rühren (Vibromischer) zugetropft. Das Reaktionsgemisch goss man dann in 2500 cm³ gesättigte Calciumchloridlösung und extrahierte wiederholt mit im ganzen 2000 cm³ Äther. Die vereinigten ätherischen Auszüge wurden nun mit 250 cm³ gesättigter Sodalösung geschüttelt und über Pottasche getrocknet. Der beim Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Rückstand wurde nun über eine Fraktionierkolonne im Vakuum destilliert. Nach mehrmaliger Fraktionierung ging das 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan unter 14 mm Hg bei 72—80° über.

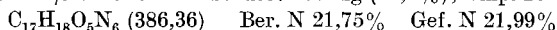
2. 2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan aus Furan. Zu einer Mischung von 221 cm³ Furan und 1200 cm³ abs. Alkohol wurden bei einer Temperatur von -20° bis -2° 83 cm³ Brom in 1000 cm³ abs. Äthanol unter kräftigem Rühren (Vibromischer) zugetropft. Man rührte noch 1 Std. weiter und goss dann das Reaktionsgemisch in 5 l gesättigte Calciumchloridlösung, extrahierte wiederholt mit total 3 l Äther, schüttelte die vereinigten ätherischen Auszüge mit 350 cm³ gesättigter Sodalösung, trocknete über

Pottasche und destillierte den Äther ab. Der Rückstand wurde über eine Kolonne im Vakuum destilliert, wobei man nach mehrmaliger Fraktionierung das 2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan vom Sdp. 90—98° bei 15 mm Hg erhielt.

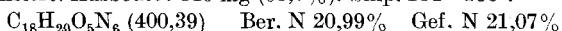
II. Darstellung von O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden.

1. O-Methyl-äpfelsäure-dialdehyd aus 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan. 40,5 g 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan wurden mit 1000 cm³ 0,1-n. wässriger Salzsäure versetzt und 20 Min. auf 70—75° erwärmt, wobei die Hydrolyse sehr rasch eintrat. Die entstandene schwach salzsaure Lösung des O-Methyl-äpfelsäure-dialdehyds wurde als solche für Umsetzungen verwendet und der Aldehyd wie folgt identifiziert:

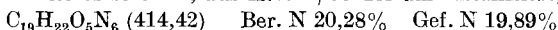
O-Methyl-äpfelsäure-dialdehyd-bis-4-nitro-phenylhydrazon: 500 mg 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan wurden durch Erwärmen in 20 cm³ 0,1-n. Salzsäure während 20 Min. bei einer Temperatur von 70—75° hydrolysiert. Die erhaltene klare Lösung fügte man 192 cm³ einer Lösung von 4-Nitrophenylhydrazin in 0,1-n. Salzsäure (1 g in 200 cm³) zu, liess 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen, filtrierte den ausgefallenen gelben Niederschlag ab, trocknete ihn im Vakuum über Phosphorpentoxid und kristallisierte das Hydrazon aus Aceton/Benzol um. Ausbeute: 860 mg (72,2%); Smp. 161—163°.



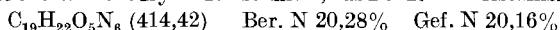
2. O-Äthyl-äpfelsäure-dialdehyd aus 2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan. 51,0 g 2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan wurden in 1000 cm³ 0,1-n. wässriger Salzsäure gelöst und 20 Min. auf 70—75° erwärmt, wobei die Hydrolyse rasch und vollständig vonstatten ging. Die entstandene schwach salzsaure Lösung des O-Äthyl-äpfelsäure-dialdehyds wurde unmittelbar für Umsetzungen verwendet. Zu seiner Identifizierung stellte man das O-Äthyl-äpfelsäure-dialdehyd-bis-4-nitro-phenylhydrazon her: 500 mg 2,3,5-Triäthoxy-tetrahydro-furan in 20 cm³ 0,1-n. Salzsäure wurden durch Erwärmen auf 70—75° während 20 Min. hydrolysiert, und die erhaltene klare Lösung mit 150 cm³ einer Lösung von 4-Nitro-phenylhydrazin in 0,1-n. Salzsäure (1 g in 200 cm³ Salzsäure) vermischt. Nach 2stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der ausgefallene gelbe Niederschlag abfiltriert, im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet und aus Aceton/Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 840 mg (85,7%). Smp. 134—136°.



3. O-Propyl-äpfelsäure-dialdehyd aus 2,3,5-Tripropoxy-tetrahydro-furan. In ganz analoger Weise wie bei der O-Methyl- und der O-Äthylverbindung (siehe Abschnitt II. 1. und 2.) hydrolysierte man das 2,3,5-Tripropoxy-tetrahydro-furan und identifizierte den entstandenen O-Propyl-äpfelsäure-dialdehyd in Form seines Bis-4-nitrophenylhydrazons. Letzteres schmolz, aus Aceton/Benzol umkristallisiert, bei 136—138°.



4. O-Isopropyl-äpfelsäure-dialdehyd aus 2,3,5-Tri-isopropoxy-tetrahydro-furan. Auch bei der Darstellung dieses Dialdehyds und bei seiner Identifizierung als Bis-4-nitrophenylhydrazon wurde analog den vorhergehenden Beispielen gearbeitet. Das in 60-proz. Ausbeute entstandene Hydrazon schmolz, aus Benzol umkristallisiert, bei 134—135°.



Zusammenfassung.

Ausgehend von Furan konnten über mehrere Zwischenstufen auf drei Wegen die bisher unbekanntenen 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofurane hergestellt werden. Die saure Hydrolyse dieser Verbindungen führte zu den ebenfalls neuen O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden, die bei Synthesen von Verbindungen, die den Alkaloiden der Tropanreihe nahe stehen, verwendet werden sollen.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.