

6. *Dédoublément des racémiques XVII et XVIII.* On dissout 0,5 g de racémique XVII ou XVIII dans 2 ml d'éthanol absolu et ajoute à chaud une solution de 0,55 g d'acide soit D-(+)-, soit L-(-)-dibenzoyltartrique dans 3 ml d'éthanol bouillant. Le dibenzoyltartrate correspondant se sépare sous forme d'un précipité volumineux que l'on essore et lave avec un peu d'éthanol. On dissout le dibenzoyltartrate dans 10 ml d'eau chaude, ajoute lentement 5 ml d'ammoniaque 1N, puis compléte à 200 ml avec de l'eau. L'antipode resp. (+) et (-) est essoré après quelques h de repos à la glacière, puis recristallisé (Tabl. 4).

SUMMARY

The SCHIFF bases VII–XI, when added under conditions of high dilution to a suspension of amalgamated aluminum in a mixture benzene-ethanol, give the macrocyclic compounds XVII–XXI. In each series the yields depend on the length of the polymethylene chain and are largest for the 12- to 16-membered rings. On the other hand, for a give ring size, the yields vary strongly according to the nature of the group attached to the nitrogen atom and decrease in the order *t*-butyl > cyclohexyl > isopropyl > benzyl > methyl; this sequence seems to be determined mainly by steric effects.

Lausanne, Laboratoire de Chimie Organique de l'Université

142. Zur Kenntnis der Chemie einfacher Furenidone (« β -Hydroxyfurane»)^{1)1a)}

von Ruth Ellen Rosenkranz²⁾, Kurt Allner³⁾, R. Good,
W. v. Philipsborn und C. H. Eugster

Herrn Prof. Dr. F. LEUTHARDT zum 60. Geburtstag gewidmet

(16. IV. 63)

A. Einleitung

Aus Untersuchungen verschiedener Autoren ergibt sich bekanntlich, dass einfache α -Hydroxyfurane nicht als solche, sondern in Form der tautomeren ungesättigten γ -Lactone vorkommen. Bei den β -Hydroxyfuranen sind die Ergebnisse nicht so eindeutig: einzelnen Vertretern wird Enol- («Phenol-»), anderen Keton-Charakter zugeschrieben⁴⁾. Besonders hervorgehoben sei hier der alte Streit um die Natur des un-

¹⁾ 17. Mitteilung über Muscarin; vorläufige Mitt.: C. H. EUGSTER, K. ALLNER & R. E. ROSENKRANZ, *Chimia* 15, 516 (1961); 16. Mitt. über Muscarin: C. H. EUGSTER & K. ALLNER, *Helv.* 45, 1750 (1962). Über Ergebnisse dieser Arbeit wurde vorgetragen: im Kolloquium der Organisch-chemischen Anstalt, Universität Basel (20. 5. 1960, C.H.E.); an der Sommersammlung der Schweiz. Chem. Ges. Biel (23. 9. 1961, C.H.E.); an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Ges. Basel (23. 2. 1963, W. v. P.).

^{1a)} *Anmerkung der Redaktion:* Der Name «Furenidone» [bzw. A^2 -Furenidone-(4)] für die Verbindungen, die formal Derivate des A^2 -Dihydrofuranons-(4), der Ketoform des β -Hydroxyfurans, darstellen, ist auf ausdrücklichen Wunsch der Verfasser beibehalten worden, obwohl er den Nomenklaturgrundsätzen der IUPAC nicht entspricht.

²⁾ Diplomarbeit, Universität Zürich 1959.

³⁾ Dissertation, Universität Zürich 1960.

⁴⁾ Übersichten geben z. B. A. P. DUNLOP & F. N. PETERS, *The Furans*, Reinhold, N. Y. 1953, S. 170f; R. H. THOMSON, *Quart. Rev.* 10, 34 (1956).

substituierten β -Hydroxyfurans⁵⁾, das nach HODGSON & DAVIES eine phenolartige, kristalline Verbindung vom Schmelzpunkt 58° darstellen soll, welche sich mit Maleinsäureanhydrid angeblich zu einem normalen Addukt vereinigen liess. Diese Versuche konnten aber von BAILEY & WAGGONER nicht mehr reproduziert werden. Wir zeigen im folgenden, dass die sog. « β -Hydroxyfurane» andere Eigenschaften aufweisen, als HODGSON & DAVIES für ihr Produkt namhaft gemacht haben. Wir bezeichnen aus Gründen, die anschliessend diskutiert werden sollen, solche Stoffe als Δ^2 -Furenidone-(4)^{1a)}.

Auf die Ergebnisse anderer Autoren soll im Verlauf dieser Arbeit noch eingegangen werden. Furenidone stellen nicht nur in bezug auf spezielle Tautomerieprobleme interessante Stoffe dar, sondern verdienen auch in präparativer Hinsicht eine eingehendere Bearbeitung. Sie dürften ev. als Ausgangsmaterialien für Synthesen in Frage kommen. Einzelne Vertreter kommen in der Natur vor, andere z. B. basisch substituierte, sind hochwirksame Pharmaka.

Wir kamen erstmals mit Furenidonen in Berührung, als wir die Synthese des Muscarins und seiner Stereoisomeren ausarbeiteten⁶⁾. Die Schlüsselsubstanz XVIII (R = CH₃)⁷⁾, die das Ausgangsmaterial zur Synthese aller Isomere darstellte, lag ohne Zweifel als α, β -ungesättigtes Keton vor und wies keinerlei Eigenschaften auf, die auf einen Enolgehalt hätten schliessen lassen. Dieselben Eigenschaften weisen die nachstehend beschriebenen homologen Furenidone mit basischen Substituenten auf. Um einen exakteren Vergleich mit den aus der Literatur bekannten Substanzen zu erhalten, versuchten wir, auch *nicht basischsubstituierte* Vertreter darzustellen. Leider ist unseren Versuchen zur Gewinnung des unsubstituierten « β -Hydroxyfurans» ein Erfolg bisher versagt geblieben; doch gelang die Herstellung des 2,5-Dimethyl- Δ^2 -furenidons-(4), sowie die des 2-Monomethyl-Derivates, in reiner Form. Diese Synthesen, sowie einige Umsetzungsversuche an den Substanzen, seien zuerst beschrieben.

B. Synthesen von 2,5-Dimethyl- Δ^2 -furenidon-(4) (II) und 2-Methyl- Δ^2 -furenidon-(4) (XIII) (siehe Formelschemata 1 und 2)

Das von uns früher beschriebene Syntheseverfahren⁷⁾ bewährte sich auch hier: Pyrotritorsäureester (I) wurde durch Abbau nach CURTIUS entweder in das Isopropyl- oder das Benzyl-urethan übergeführt. Die direkte Verkochung des Azides ergab keine guten Resultate. Bei der sauren Hydrolyse des Isopropylurethans (Smp. 67,5–70°) entstand als stabiles Reaktionsprodukt *Isopropylcarbam* neben II. Die saubere Trennung dieser beiden Stoffe bot einige Schwierigkeiten, die bei der Verwendung des Benzylurethans (Smp. 89–92°) weniger auftraten. Die besten Ausbeuten erhielten wir durch 5-stündiges Erhitzen mit 6N H₂SO₄ und Alkohol (2:1). Die präparative Reindarstellung des Furenidons II bot allerdings einige Schwierigkeiten und war mit

⁵⁾ H. LIMPRICHT, Liebigs Ann. Chem. 165, 253 (1873); H. H. HODGSON & R. R. DAVIES, J. chem. Soc. 1939, 806, 1013; P. S. BAILEY & J. V. WAGGONER, J. org. Chemistry 15, 159 (1950); M. P. CAVA, C. L. WILSON & C. J. WILLIAMS JR., J. Amer. chem. 78, 2303 (1956); A. ALBERT, «Heterocyclic Chemistry», London 1959, S. 211 ff.

⁶⁾ Zusammenfassungen: C. H. EUGSTER, «The Chemistry of Muscarin», in Advances in Organic Chemistry, Methods and Results, Vol. II, Interscience, N. Y. 1960, S. 427 ff.; S. WILKINSON, «The History and Chemistry of Muscarin», Quart. Rev. 15, 153 (1961).

⁷⁾ C. H. EUGSTER, Helv. 40, 2462 (1957); C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DENSS & E. GIROD, Helv. 41, 205 (1958).

beträchtlichen Substanzverlusten verbunden. Sie geschah im wesentlichen durch Destillation an einer 1 Meter langen Drehbandkolonne sowie durch mehrfaches Chromatographieren der Spitzenfraktionen an SiO_2 -Celite mittels Benzol-Äther-Gemischen. Das reine Furenidon II ist ein farbloses Öl, Sdp. $70\text{--}71^\circ/13$ Torr, mit charakteristischem Geruch nach frischgebackenem Brot. Es ist wenig löslich in Wasser, jedoch hygroskopisch: nach kurzem Stehen in feuchter Atmosphäre stimmen die Analysenwerte auf ein Halbhydrat. Die Verbindung färbt sich dabei rasch gelblich. Sie polymerisiert sich beim Stehen zu strukturell unbekanntem Harzen. Das Dimethylfurenidon reduziert NESSLER'S-, FEHLING'S- sowie TOLLENS'-Reagens schon in der Kälte. Hypojodit baut die Substanz sehr rasch zu Jodoform ab. Die FeCl_3 -Probe in Wasser oder Alkohol ist zuerst negativ, dann erfolgt Braunrotfärbung mit starker Farbvertiefung. Da die Substanz unter diesen Bedingungen verändert wird, darf aus diesem Verhalten nicht auf eine Enolisation geschlossen werden. Das Furenidon liegt tatsächlich als α ,- β -ungesättigtes Keton vor. Es ist uns nicht gelungen, mit spektroskopischen Methoden einen Enolgehalt nachzuweisen. Das UV.-Spektrum zeigt mit λ_{max}

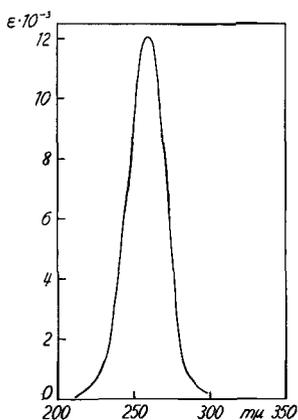


Fig. 1. UV.-Spektrum von II

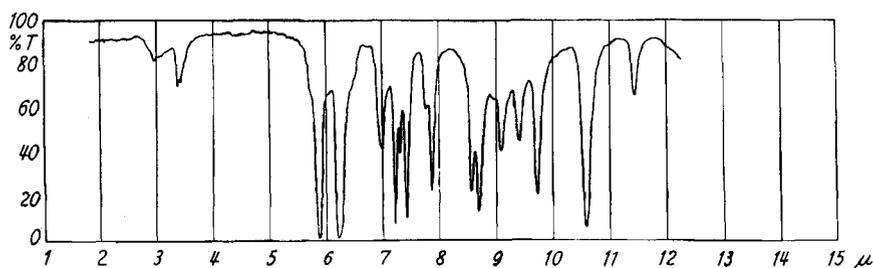


Fig. 2. IR.-Spektrum von II

$260m\mu$ ($\epsilon = 12200$) ein für ein α ,- β -ungesättigtes Keton allerdings sehr langwelliges Maximum (siehe Fig. 1), es entspricht aber dem der basischen Verbindung XVIII ($R = \text{CH}_3$). Im Infrarot-Spektrum (siehe Fig. 2) treten besonders intensive Banden bei $1712/1610\text{ cm}^{-1}$ auf, die der Carbonyl- bzw. Enoläther-Gruppierung zuzuschreiben sind.

Das UV.-Spektrum von II ist erstaunlich invariant: Zusatz von Triäthylamin zu einer alkoholischen Lösung verschiebt das Maximum kaum; in Alkohol – 0,1N HCl liegt es ebenfalls kaum längerwellig; in 6N HCl oder in konzentrierter Schwefelsäure erfolgt geringfügige Verschiebung nach 266 $m\mu$ bzw. 267,5 $m\mu$ mit etwas erhöhter Extinktion. Sorgfältig von Wasserspuren befreite CCl_4 -Lösungen lassen im IR. auch bei grosser Verdünnung keine Hydroxylbande erkennen. Dementsprechend misslangen verschiedene Methylierungs- und Acylierungsversuche. Beispielsweise wurde nach 6-stündiger Einwirkung von Diazomethan auf II in ätherischer Lösung das Ausgangsmaterial regeneriert. Wir schliessen aus diesen Beobachtungen, dass II praktisch ausschliesslich in der Ketoform vorliegt. Die Einwirkung von *p*-Nitrophenylhydrazin auf II führte von Versuch zu Versuch zu verschiedenartig zusammengesetzten Produkten. Hingegen konnte ein gut kristallisiertes, einheitliches Bis-4-phenylsemicarbazon erhalten werden (Smp. 226–228°). Es dürfte sich um ein 2,4-Doppeladdukt handeln. Epoxidierungsversuche und Hydrierungen an II lieferten uns bisher nur uneinheitliche Reaktionsprodukte. Ebenso misslangen Versuche, durch MICHAEL-Additionen, von z.B. Natriumacetessigester an II, zu substituierten Salicylsäurederivaten zu gelangen.

Bemerkenswert ist das Verhalten von II gegenüber Methylmagnesiumjodid: als II mit einem oder mehreren Äquivalenten CH_3MgJ in Äther umgesetzt wurde, fiel ein Niederschlag aus, der bei der Aufarbeitung unverändertes Furenidon neben Spuren des gesättigten Ketons lieferte (IR.-Bande bei 1756 cm^{-1}). Rückflusskochen verschob die Proportionen nicht wesentlich. Der Niederschlag dürfte nicht das Magnesiumsalz des Enolates von II darstellen, denn Umsatz dieses Salzes mit Acetylchlorid ergab keine Spur des Enolacetates von II.

Schliesslich sei erwähnt, dass uns zwei weitere Synthesewege zur Bereitung des Furenidons II nicht zum Ziel geführt haben: BAEYER-VILLIGER-Oxydationen von 2,5-Dimethyl-3-acetyl-furan (III) unter verschiedenen Bedingungen lieferten kein O-Acetyl-II. Aus dem Pyranyläther des Butin-(1)-ols-(3) (IV) wurde nach Standardvorschrift das Acetylenketon V bereitet, an das Dimethylamin angelagert wurde. Das hellgelbe Enamin VI (λ_{max} 310 $m\mu$, $\epsilon = 26700$; λ_{min} 250 $m\mu$, $\epsilon = 5730$; Äthanol) liess sich jedoch nicht in Acetylacetoin bzw. in sein Wasserabspaltungsprodukt II überführen. Reaktion von V oder VI mit überschüssigem 4-Phenylsemicarbazid in schwach saurer Lösung lieferte jedesmal N, N'-Di-phenylcarbamo-hydrazid (IX) und 3-Methyl-5-(1'-Hydroxyäthyl)-pyrazol (VIII). Die Reaktion lässt sich plausibel erklären, wenn als reaktives Zwischenprodukt ein N-Acylpyrazol VII postuliert wird.

Zur Synthese von 2-Methyl- Δ^2 -furenidon-(4) (XIII) benutzten wir die sog. Substanz «B», welche von BECKER⁸⁾ in einer bemerkenswerten Reaktion aus $\gamma\gamma'$ -Dijod-diacetessigester (X) durch Umsatz mit Thiosulfat hergestellt worden war und für die RICHTER⁹⁾ in umfangreichen Versuchen die Struktur XI, bzw. die des tautomeren β -Hydroxyfurans, abgeleitet hatte. Die Substanz «B» liegt nach unseren Befunden – was RICHTER noch offenlassen musste – ebenfalls als Δ^2 -Furenidon vor, *obchon hier die Möglichkeit einer Stabilisation der β -Hydroxyfuran-Form durch Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke gegeben wäre*. Immerhin lässt sich XI im Gegensatz zu II in einer basenkatalysierten Acetylierung ohne weiteres in das

⁸⁾ A. BECKER, Helv. 32, 1114 (1949).

⁹⁾ R. RICHTER, Helv. 32, 1123, 2318 (1949); 33, 20 (1950); 35, 478, 1115 (1952).

Enolacetat XII überführen. Dabei tritt eine charakteristische hypsochrome Verschiebung im UV.-Spektrum auf (siehe Fig. 3); XII weist eine mit Furan- β -carbonsäure analoge Extinktionskurve auf.

Die Eisenchloridprobe an XI ist zunächst negativ, nach längerer Zeit tritt braun-olive Färbung ein.

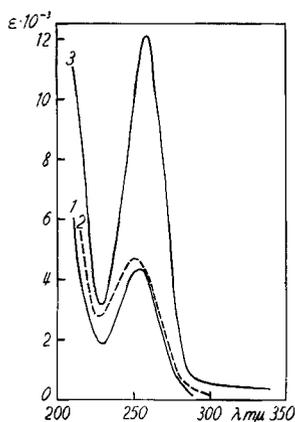
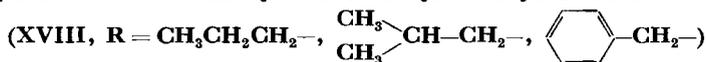


Fig. 3. UV.-Spektren von: 1) Pyrotritar Säure-äthylester; 2) Verb. XII; 3) Verb. XI

RICHTER hatte in seiner letzten zitierten Arbeit bereits Hydrolyseversuche am Ester XI mit 50-proz. H_2SO_4 und 84-proz. H_3PO_4 durchgeführt und dabei verschiedene, strukturell nicht geklärte Produkte erhalten. Wir konnten durch Verseifung und Decarboxylierung mit siedender 4N H_2SO_4 das Furenidon XIII, in allerdings mässiger Ausbeute, fassen. Die IR.- und UV.-Kurven der Substanz stimmen (siehe Tabelle 1) praktisch mit denen von II überein (unser reinstes Präparat hatte λ_{max} 258 m μ [$\epsilon = 12550$] in Alkohol). Durch milde alkalische Verseifung konnte auch die freie Säure von XI dargestellt werden (siehe exp. Teil).

C. Synthese der 2-Dimethylaminomethyl-5-alkyl- Δ^2 -furenidone- (4)



Zum Aufbau des Furanringes wurde die bekannte Kondensationsreaktion von β -Ketosäureestern (Butyroylelessigsäureester, Isovaleroylelessigsäure-äthylester, γ -Phenyl- β -keto-buttersäureester) mit Glucose in Gegenwart von Zinkchlorid benutzt¹⁰). Nach geeigneter Aufarbeitung konnten alle drei Tetrahydroxybutyl-Derivate XIV kristallin erhalten werden. Zum oxydativen Abbau der Seitenkette bewährte sich rote Mennige in 50-proz. Essigsäure bei leicht erhöhter Temperatur. Die Aldehyde XV erwiesen sich als recht oxydationsempfindlich, fielen aber in guten Ausbeuten an. Die katalytische reduktive Aminierung ergab für R = Propyl und Isobutyl bessere Ausbeuten als die LEUCKART-Reaktion. Bei R = Benzyl wurde die umgekehrte Beobachtung gemacht. Der nachfolgende Abbau der Carbäthoxygruppe in XVI nach CURTIUS bot keine Schwierigkeiten. Alle Hydrazide wurden kristallin erhalten. Die Hydrolyse

¹⁰) F. G. GONZÁLEZ, *Advances Carbohydrate Chemistry* 11, 97 (1957).

wurde an den z.T. ebenfalls kristallin erhaltenen Aziden mittels 4N HCl bei 100° durchgeführt, wobei die Furenidone XVIII in guten Ausbeuten erhalten wurden. Sie stellen blassgelb gefärbte oxydationsempfindliche Öle vor (UV.-Spektren siehe

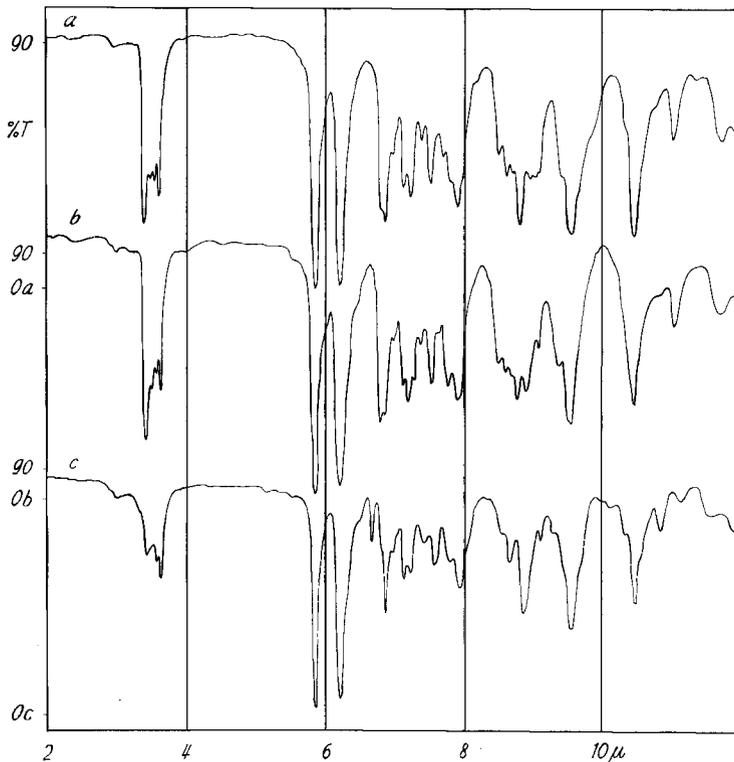
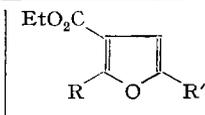
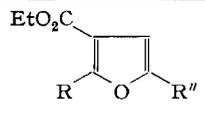
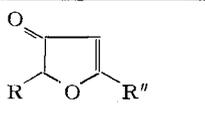


Fig. 4. IR.-Spektren von:
a) XVIII ($R = n$ -Propyl); b) XVIII ($R = i$ -Butyl); c) XVIII ($R =$ Benzyl), alle in CCl_4

Tabelle 1. UV.-Spektren von Furan- und Δ^2 -Furenidon-(A)-Derivaten

R												
	λ_{min}		λ_{max}		λ_{min}		λ_{max}		λ_{min}		λ_{max}	
	m μ	ϵ	m μ	ϵ	m μ	ϵ	m μ	ϵ	m μ	ϵ	m μ	ϵ
Methyl-	226	2440	277	—	234	3610	247	4360	217	634	260	11550
<i>n</i> -Propyl-	226	2440	277	14300	235	4700	250	6430	—	—	262	10100
<i>i</i> -Butyl-	226	3190	277	18900	235	3450	250	4750	221	1090	261	10920
Benzyl-	227	4520	276	15390	235	5040	251	7420	227	1780	265	8750
	$R' = -CHO$				$R'' = -CH_2N(CH_3)_2$							

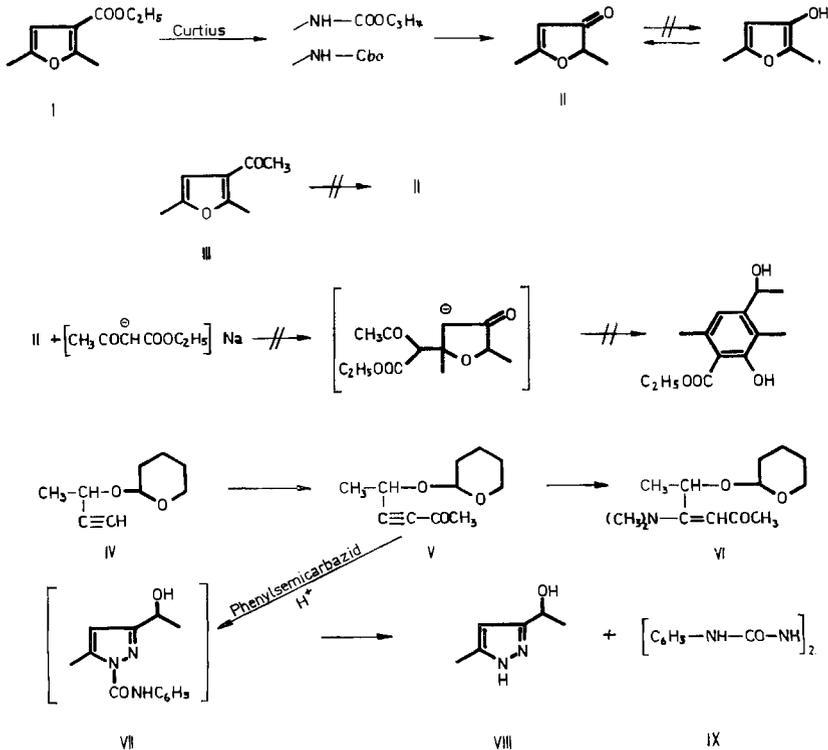
Tab. 1 sowie exp. Teil; IR.-Spektren siehe Fig. 4). Für pharmakologische Untersuchungen wurden sie in die Methojodide übergeführt, die im Falle von R = Propyl und R = Benzyl kristallin erhalten werden konnten.

D. NMR.-Spektren von Δ^2 -Furenidonen¹¹⁾

Die hier vorgelegte Analyse der Protonenresonanz-Spektren dieser Verbindungen beweist, dass alle angeführten Substanzen als Derivate des Δ^2 -Furenidons-(4) zu formulieren sind, mit der Ausnahme von Isomaltol (XIX), welches in der β -Hydroxyfuran-Form vorliegt.

Das Spektrum von 2-Dimethylaminomethyl-5-methyl- Δ^2 -furenidon-(4) (XVIII, R = CH₃) in CCl₄ (Fig. 5) zeigt das Signal der C-5-Methylgruppe als Dublett bei 1,40 ppm (3H; J = 7 Hz) und das Quartett des korrespondierenden Methinprotons an C-5 bei 4,40 ppm (1H). Das Vinylproton an C-3 erscheint als breites Singulett bei 5,48 ppm (1H). Ferner liefert die Seitenkette ein Singulett (2H) bei 3,27 ppm für die N-CH₂-Gruppe und ein weiteres, sechs Protonen entsprechendes Singulett bei 2,32 ppm für die N-Methylgruppen.

Formelschema 1



¹¹⁾ Die Aufnahmen erfolgten mit einem VARIAN-A-60-(MHz)-Spektrometer in CCl₄-Lösung, falls nichts anderes vermerkt ist. Als Standard wurde in allen Fällen Tetramethylsilan verwendet, die Resonanzpositionen sind in δ -Einheiten (ppm), TMS = 0, und die Kopplungskonstanten in Hertz angegeben. Die Messtemperatur betrug 31°C.

Signale für die tautomere β -Hydroxyfuran-Form XVIIIb, d. h. eine «aromatische» Methylgruppe und insbesondere ein enolisches Hydroxylproton, sind auch bei Aufnahmen in konzentrierten Lösungen nicht nachweisbar.

2-Methyl-3-carbäthoxy- Δ^2 -furenidon-(4) (XI) zeigt in seinem Spektrum in CCl_4 (Fig. 6) das für die Ketoform charakteristische Signal der C-5-Methylenprotonen als Quartett bei 4,48 ppm (2H; $J = 0,8$ Hz). Die Methylgruppe an C-2 liefert ein Triplet bei 2,55 ppm (3H) mit gleicher Kopplungskonstante. Bei dieser Feinstruktur handelt es sich um einen typischen Fall von sog. «long-range coupling», hier über fünf Bindungen hinweg. Eine mögliche Erklärung wird am Ende dieses Abschnittes gegeben.

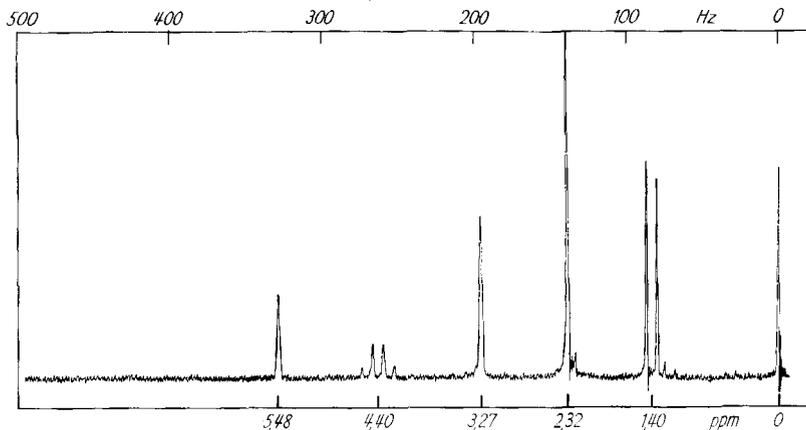


Fig. 5. NMR.-Spektrum von XVIII ($R = \text{CH}_3$)

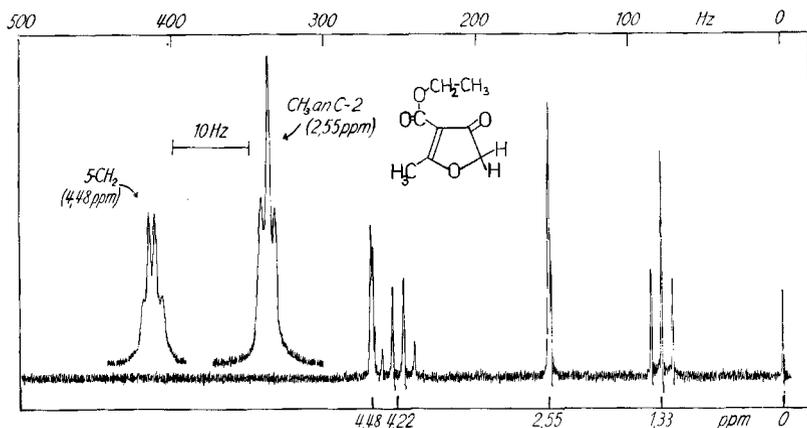
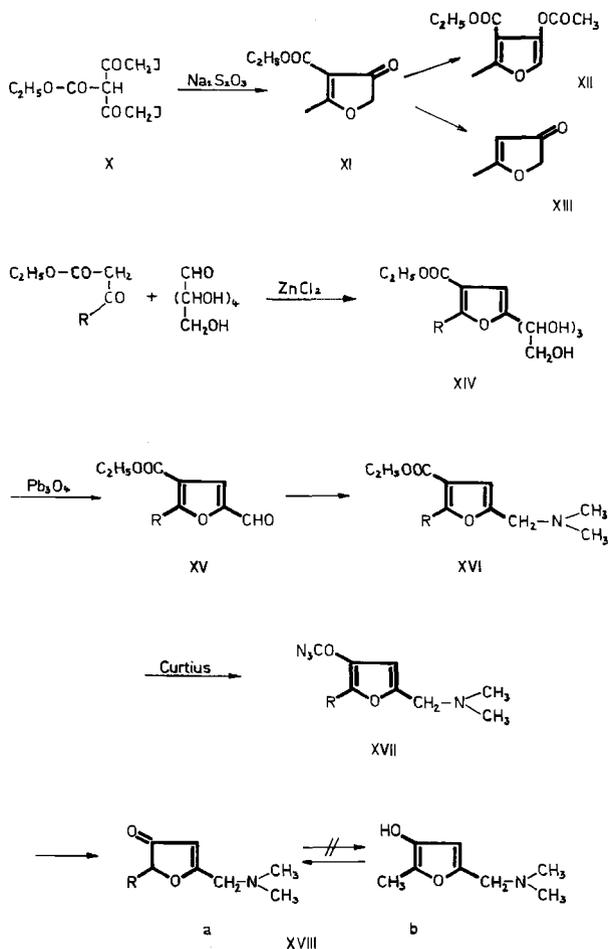


Fig. 6. NMR.-Spektrum von XI

Die Äthylester-Gruppe erscheint als Quartett-Triplett-Gruppierung bei 4,22 ppm (2H) und 1,33 ppm (3H) mit der gemeinsamen Kopplungskonstante $J = 7,5$ Hz. Das Spektrum der Verbindung in Trifluoressigsäure zeigt ein identisches Gesamtbild.

Signale für die mögliche Enolform (enolisches Hydroxylproton und Furan- α -H)¹²⁾ fehlen. Die aus XI durch Acetylierung erhältliche Verbindung hingegen ist das Enolacetat XII. Sein Spektrum in CCl_4 (Fig. 7) weist u. a. das für den Furankern typische Signal des C-5 Protons bei 7,38 ppm auf.

Formelschema 2



2-Methyl-5-methoxy- Δ^2 -furenidon-(4) (XXIV, Formelschema 4) zeigt in seinem Spektrum in CF_3COOH (Fig. 8) gleichfalls nur Signale der Ketoform: ein etwas breites Singulett bei 2,50 ppm (3H) für die Methylgruppe an C-2; ein Singulett (3H) bei 3,78 ppm für die Methoxygruppe an C-5; ein Singulett (1H) bei 5,88 ppm und ein Quartett-Struktur zeigendes Signal bei 5,66 ppm (1H, $J = 0,8$ Hz) sind den Protonen an C-3 und C-5 zuzuschreiben, wobei eine Zuordnung nicht ohne weiteres möglich ist.

¹²⁾ L. M. JACKMAN, «Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry», Pergamon Press, London 1959, S. 64.

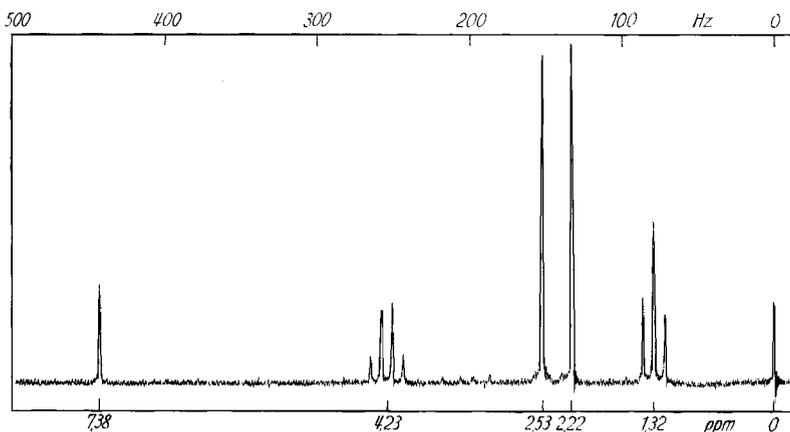


Fig. 7. NMR.-Spektrum von XII

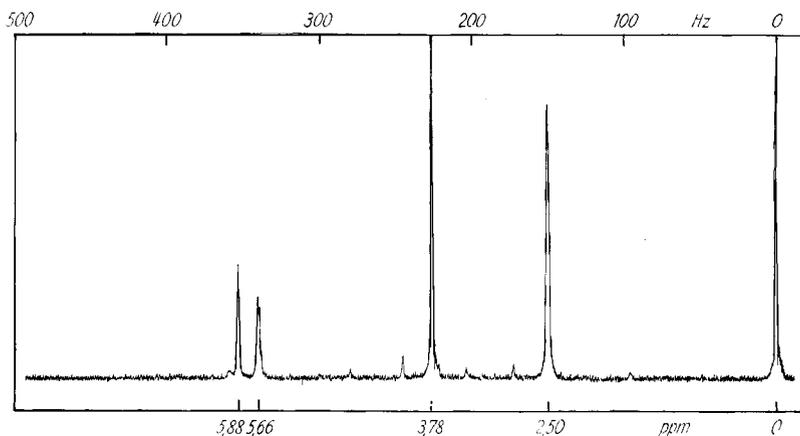


Fig. 8. NMR.-Spektrum von XXIV

2,5-Dimethyl- Δ^2 -furenidon-(4) (II) liegt gleichfalls in der Ketoform vor¹³⁾.

2-Phenyl-5-dimethyl- Δ^2 -furenidon-(4), Bullatenon¹⁴⁾, ein durch Dialkylierung in Stellung 5 «blockiertes» Furenidon, stellt mit seinem NMR.-Spektrum eine willkommene Modells substanz für die vorher besprochenen Vertreter dieser Stoffgruppe dar. Das Spektrum in CCl_4 (Fig. 9) zeigt u. a. ein Singulett bei 1,43 ppm für die beiden identischen Methylgruppen an C-5 und ein weiteres bei 5,90 ppm (1H) für das Vinylproton an C-3.

Im Gegensatz zu diesen Furenidon-Derivaten liegt 2-Acetyl-3-hydroxyfuran (Isomaltol, XIX) unter gleichen Messbedingungen ausschliesslich in der Enolform vor. Das Spektrum in CCl_4 (Fig. 10) zeigt das für den Furankern typische AX-Spektrum der beiden Vinylprotonen als zwei Dublette bei 6,23 (H an C-4) und 7,23 ppm (H an

¹³⁾ Zur Messung konnte leider nur noch eine ca. 80–85-proz. Substanzprobe eingesetzt werden.

¹⁴⁾ Isolierung: C. W. BRANDT, W. I. TAYLOR & B. R. THOMAS, J. chem. Soc. 1954, 3245; Struktur und Synthese: W. PARKER, R. A. RAPHAEL & D. I. WILKINSON, *ibid.* 1958, 3871.

C-5) mit $J = 2$ Hz. Die Acetylgruppe liefert ein Singulett (3H) bei 2,35 ppm und das chelierte Hydroxylproton ein scharfes Singulett bei 8,95 ppm. Die Stabilität der β -Hydroxyfuran-Form in diesem Fall ist höchstwahrscheinlich durch die Möglichkeit einer wirkungsvollen Chelierung bedingt.

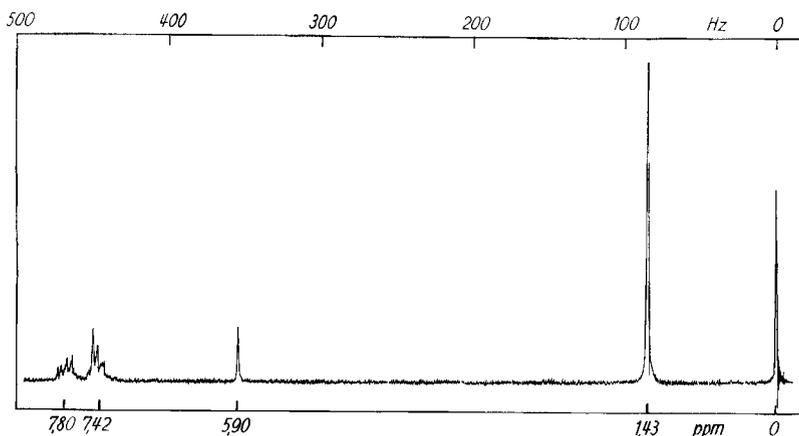


Fig. 9. NMR.-Spektrum von XXVII

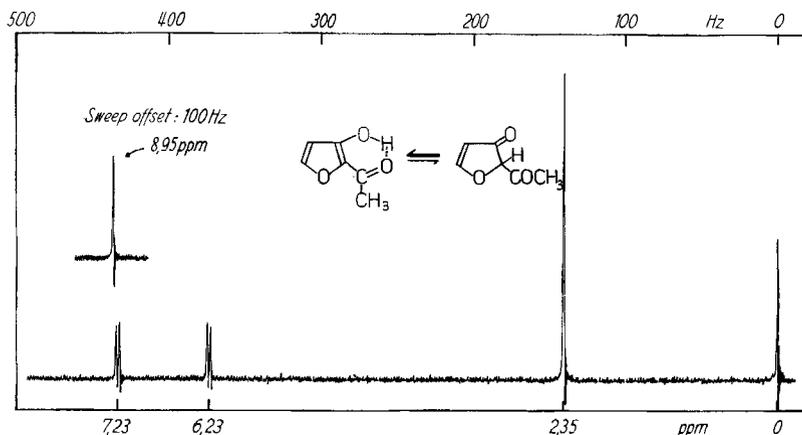
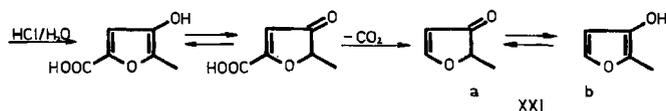
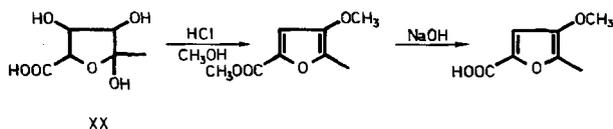
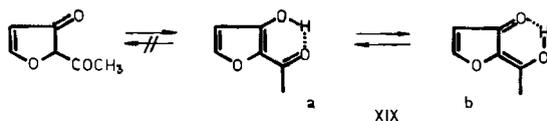
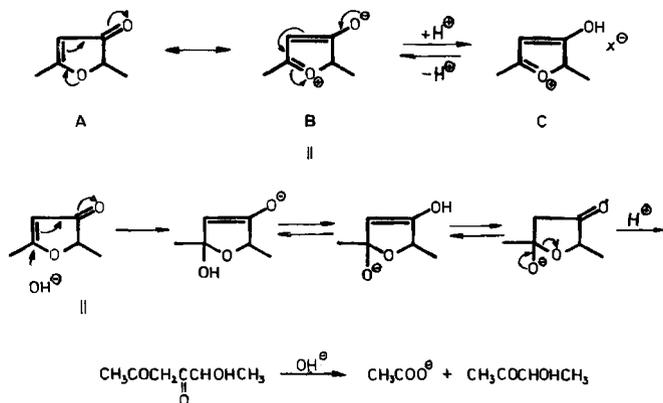


Fig. 10. NMR.-Spektrum von XIX

Die in dem Spektrum von XI (und vermutlich auch XXIV) beobachtete «long-range»-Kopplung der Protonen an C-5 mit den um fünf Bindungen entfernten Protonen der Methylgruppe an C-2 lässt auf einen wesentlichen Beitrag der Grenzstruktur B (siehe Formelschema 3) am Grundzustand des Furenidons schliessen. Diese Formulierung ermöglicht eine Zurückführung auf das System $\text{>CH}-\overset{\overset{|}{\text{C}}}{=}\text{X}-\text{CH}<$ ($\text{X} = \text{C}, \text{N}, \text{O}$), für welches in Fünfringen besonders grosse Kopplungskonstante (1–3 Hz) beobachtet werden¹⁵⁾. Dieses Ergebnis steht in gutem Einklang mit der chemischen Erfahrung, dass Furenidone als vinyloge Lactone reagieren.

¹⁵⁾ W. v. PHILIPSBORN, Publikation in Vorbereitung.

Formelschema 3



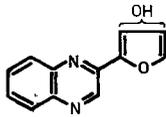
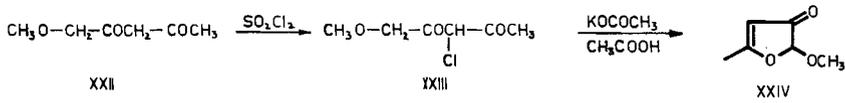
E. Diskussion der Ergebnisse

1. Es geht aus den in den Abschnitten B, C und D erhobenen Befunden mit Sicherheit hervor, dass die von uns beschriebenen β -hydroxylierten Furane praktisch ausschliesslich in der α,β -ungesättigten Ketoform vorliegen. Die Bezeichnung « β -Hydroxyfurane» ist deshalb durch eine geeignetere zu ersetzen. Da die genannten Verbindungen keine Derivate des Furans, sondern des *Furanidins* (sive Tetrahydrofurans) darstellen, schlagen wir vor, sie als *Furenidone*, genauer Δ^2 -*Furenidone*-(4) zu kennzeichnen^{1a)}. Dabei sei noch einmal festgehalten, dass sich unsere Besprechung auf die einfachen, d. h. nicht hocharylsubstituierten oder arylkondensierten Vertreter beschränkt^{1b)}.

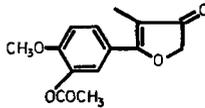
^{1a)} Die hocharylierten β -Hydroxyfurane zeigen z. T. abweichendes chemisches Verhalten, vgl. die Zusammenfassung von DUNLOP & PETERS (*loc. cit.*⁴⁾).

2. UV.- und IR.-Spektren von Furenidonen sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. Alle untersuchten Furenidone zeigen im IR. die charakteristische, sehr intensive Doppelbande von ungefähr gleich hoher Extinktion bei ca. 1710/1610 cm^{-1} . Es dürfte

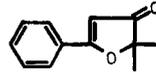
Formelschema 4



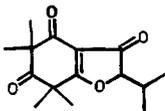
XXV



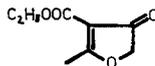
XXVI



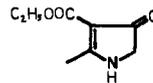
XXVII



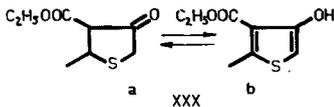
XXVIII



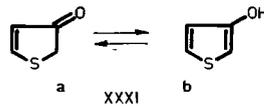
XI



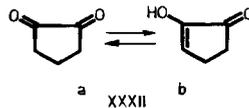
XXIX



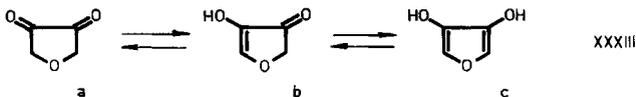
XXX



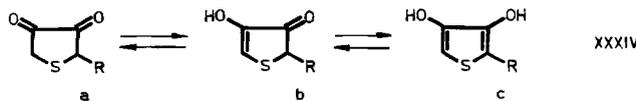
XXXI



XXXII



XXXIII

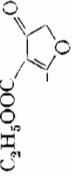
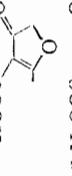
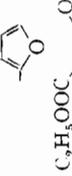
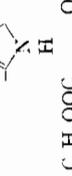
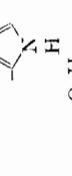
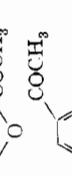
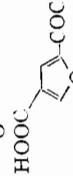
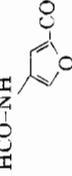


XXXIV

kein Zweifel daran bestehen, dass die erste dem α, β -ungesättigten Fünfringcarbonyl zuzuschreiben ist, denn Cyclopentenone absorbieren bei ca. 1716 cm^{-1} ¹⁷⁾. Auch für die Zuordnung der Bande bei 1610 cm^{-1} zu einer konjugierten Enoläther-Doppel-

¹⁷⁾ N. FUSON, M.-L. JOSIEN & E. M. SHELTON, J. Amer. chem. Soc. 76, 2526 (1954).

Tabelle 2. IR- und UV-Spektren einiger Furenidone und verwandter Verbindungen

Nr.	Verbindung	IR. (cm ⁻¹)	UV.		Nr.	Verbindung	IR. (cm ⁻¹)	UV.	
			λ_{max} (m μ)	ϵ_{max}				λ_{max} (m μ)	ϵ_{max}
1		1712 1610	260	12200	10		1751 1718 1709	212 260	10160 12200
2		1742 1707	258	12550	11		1754 1672	231 263,5	7280 11470
3		1715 1648	---	---	12		1792/1767/1719/1615	250	4690
4		1701 1610	220 242 303	8980 8170 18300	13		1701	240 294	13600 9800
5		1712 1604	260	11550	14		1776/1742/1695/1597	223	18100
6		1701 1613 (KBr)	{ 218 258,5	{ 14310 9240	15		1637/1582	280	16000
7		1706 1608	262	10100	16		1681/1570 (CHCl ₃)	226 270	2400 14000
8		1706 1610	261	10920	17		1681/1567	210 277	11650 4090
9		1704 1604	265	8750	18		1721/1667/1585 (KBr)	205 265	13600 12720
					19		1684/1667/1610/1553 (KBr)	229 295	14900 8160

*) Anmerkungen siehe S. 1273.

- a) Diese Arbeit. Bei IR.-Spektren sind nur Banden im Carbonylgebiet angegeben. Aufnahmen, wenn nicht anders angegeben, in CCl_4 .
- b) Hergestellt nach HENECKA²⁵); die Substanzprobe verdanken wir Prof. M. VISCONTINI und Dr. W. TRABER.
- c) Bullatenon¹⁴). Wir danken Prof. R. A. RAPHAEL, Glasgow, für die Überlassung einer Probe.
- d) C. H. EUGSTER *et al.* 7).
- e) Substanz «B» von BECKER⁸); Werte in Hexan: λ_{\max} 208/255 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 9650/10000$; λ_{\min} 222,5 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 1770$.
- f) Werte von DAVOLL³⁰).
- g) Isomaltol; HODGE & NELSON²²) geben an: λ_{\max} 283 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 17200$ (in 0,1N HCl); λ_{\max} 318 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 18700$ (in 0,1N NaOH).
- h) Eigene IR.-Messungen; UV.-Werte von G. S. HAMMOND & F. S. SCHULTZ, J. Amer. chem. Soc. 74, 329 (1952).
- i) Hergestellt nach C. D. HURD & K. WILKINSON, J. Amer. chem. Soc. 70, 739 (1948).
- k) C. H. EUGSTER & P. G. WASER, Helv. 40, 888 (1957).

bindung bestehen genügend Beispiele¹⁸). Es ist auch wohlbekannt, dass Enoläther-Doppelbindungen hohe Extinktionen aufwiesen¹⁹). Nicht unerwartet ist die recht langwellige Absorption der Furenidone im UV., obgleich bekannt ist, dass Cyclopentenone meist kurzwelliger als die Cyclohexenone absorbieren²⁰). Die starke Verschiebung dieses $\pi \rightarrow \pi^*$ -Überganges ist durch den bathochromen Effekt des Äthersauerstoffs bedingt, dessen Inkrement ca. 35 $\text{m}\mu$ beträgt²⁰). Im übrigen ist die Lage des Absorptionsmaximums für alle aufgeführten Furenidone, d.h. auch für die basisch substituierten, nahezu gleich. Verschiebungen ergeben sich nur bei zusätzlicher Konjugation. Noch längerwellig als die Furenidone absorbieren die Δ^2 -Pyrrolone-(4), z. B. XXIX (siehe Tab. 2).

Dem Gesagten ist zu entnehmen, dass es möglich ist, aus UV.- und IR.-Daten ein Δ^2 -Furenidon-(4) zu erkennen.

3. Im chemischen Verhalten der Furenidone fällt zunächst einerseits die *Säurestabilität* und andererseits die *Alkalilabilität* besonders auf. Es sei in dieser Hinsicht an die Herstellung der Furenidone durch Verkochen von Aziden und Urethanen mit starker Mineralsäure erinnert. *Die Furenidone können somit nicht als Enoläther verstanden werden. Vielmehr sind sie als vinyloge Lactone aufzufassen, wobei die Grenzstruktur II B (Formelschema 3) einen wesentlichen Beitrag am Grundzustand der Furenidone haben dürfte.* Protonierung ist mindestens teilweise am (C-4)-Sauerstoff zu erwarten (II C). Zu derselben Schlussfolgerung hat die Interpretation der NMR.-Spektren geführt (siehe Abschnitt D).

¹⁸) Z. B. G. D. MEAKINS, J. chem. Soc. 1953, 4170; W. H. T. DAVISON & G. R. BATES, *ibid.* 1953, 2607; F. E. BADER, Helv. 36, 221 (1953); B. T. GILLIS & K. F. SCHIMMEL, J. org. Chemistry 25, 2187 (1960). Die durch Reduktion der Ketogruppe in XVIII (R = CH_3) erhaltenen Alkohole (4,5-Dehydro-normuscarine) weisen starke Absorption der Enoläther-Doppelbindung bei 1658 cm^{-1} (*cis*-4,5-Dehydro-normuscarin) und 1662 cm^{-1} (*trans*-4,5-Dehydro-normuscarin) auf: R. DENNS, E. GIROD, F. HÄFLIGER & C. H. EUGSTER, Helv. 42, 1191 (1959). Die durch Konjugation bewirkte bathochrome Verschiebung beträgt somit ca. 50 cm^{-1} .

¹⁹) Dieser Hinweis ist angebracht, da unsere Zuordnung in einer Vortragsdiskussion angezweifelt worden ist.

²⁰) H. H. JAFFÉ & M. ORCHIN, «Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy», Wiley, N. Y. 1962, S. 209.

Es darf erwähnt werden, dass gerade die *saure* Hydrolyse die Darstellung der Furenidone erlaubt hatte. Frühere Versuche²¹⁾ an ebenfalls geeigneten Ausgangsmaterialien, mit alkalischer Hydrolyse zu « β -Furanolen» zu gelangen, misslangen.

In guter Übereinstimmung mit der oben gegebenen Interpretation stehen die bisher an Furenidonen erhobenen chemischen Befunde; so die reduzierte Carbonylaktivität gegenüber Carbonylreagentien und bei Umsetzungen mit GRIGNARD-Verbindungen sowie der Abbau mit Alkali: II reagiert in alkoholischer Lösung sehr rasch mit wässrigem NaOH, wobei Derivate des Acetylacetons und Acetoins entstehen (siehe Fig. 11). Wir nehmen an, dass die Base sich an das α , β -ungesättigte Carbonylsystem addiert, worauf Ringöffnung und anschliessend Säurespaltung des entstandenen β -Diketons eintritt (siehe Formelschema 3). Es entstehen dieselben Spaltstücke, die STEVENSON & JOHNSON²¹⁾ beim alkalischen Abbau des 2,5-Dimethyl-3-furylamins gefunden hatten.

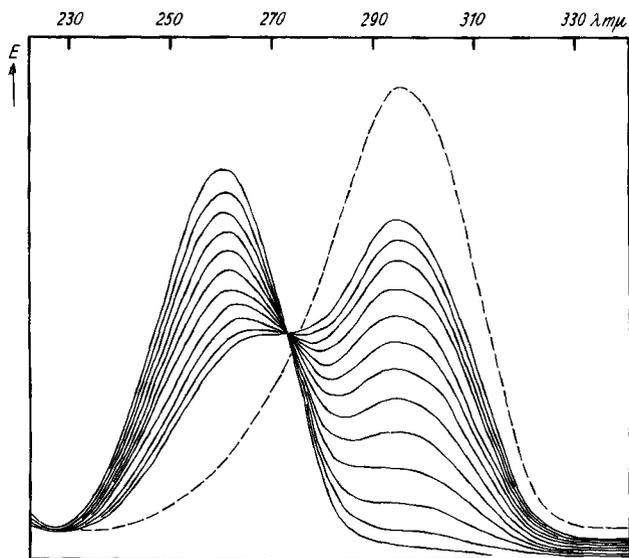


Fig. 11. ——— Alkalischer Abbau von II, Zeitintervall von Kurve zu Kurve ca. 15 Min.
 ----- Acetylaceton in verd. Alkali, zum Vergleich

Die basisch substituierten Furenidone XVIII sind Alkali gegenüber etwas stabiler als z. B. II. Das UV.-Spektrum von XVIII ($R = CH_3$) in Methanol-NaOH verändert sich langsamer als das von II. (NaOH ergibt keine Verschiebung des Maximums gegenüber einer alkoholischen Lösung.)

Furenidone erinnern in ihrem chemischen Verhalten in gewisser Hinsicht an γ -Pyron-Derivate.

Im Hinblick auf die eingangs erwähnten Versuche von HODGSON & DAVIES⁵⁾ haben wir Additionsreaktionen mit Maleinsäureanhydrid und Chinonen an II, XI und XII versucht; der Erfolg blieb aber aus.

²¹⁾ A. T. BLUMQUIST & H. B. STEVENSON, J. Amer. chem. Soc. 56, 146 (1934); H. B. STEVENSON & J. R. JOHNSON, *ibid.* 59, 2525 (1937).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Alkalilabilität, Reduktionsvermögen (NESSLER's-, FEHLING's-, TOLLENS'-Reagens), Säurestabilität, UV.- und IR.-Spektren erlauben, das Vorliegen eines Furenidons sicherzustellen.

4. *Bemerkungen zur Struktur des Isomaltols.* Isomaltol (XIX) ist ein Geruchstoff des Brotes, der kürzlich von HODGE und Mitarbeitern strukturell aufgeklärt werden konnte²²). Es ist eine kristalline, sauer reagierende Verbindung mit ausgesprochenem Enolcharakter (O-Methylierung mittels Diazomethan, rotviolette FeCl₃-Reaktion); es reduziert FEHLING'sche Lösung bei 100° kaum, Tetraphenyltetrazoliumchlorid bei 60° nicht; es ist säurelabil, aber alkalistabil. Isomaltol ist somit ein Derivat des Furans und stellt ein echtes β -Hydroxyfuran vor.

Wir konnten die Ergebnisse von HODGE und Mitarbeitern durch UV.-, IR.- und NMR.-Messungen bestätigen. Die Eigenschaften des Isomaltols weichen in jeder Hinsicht von denen der eben beschriebenen Furenidone ab. Der Grund liegt offensichtlich in einer besonders wirkungsvollen intramolekularen Chelierung der Hydroxylgruppe des Isomaltols durch die benachbarte Acetylgruppe. Der Unterschied zwischen Isomaltol und Verbindung XI ist bemerkenswert und verlangt nach einer Deutung. Wenn auch, neben der geringeren Nucleophilie des Carbonylsauerstoffs der Carbäthoxygruppe gegenüber der Acetylgruppe, wegen der Geometrie des Furankernes die Bindungswinkel der Substituenten an C-3 und C-4 in der Verbindung XI etwas verschieden sein dürften von denen an C-2 und C-3 bei Isomaltol, so erklärt das die unterschiedliche Stärke der Wasserstoffbrücke in beiden Verbindungen nur zum Teil. Vermutlich kann jedoch aus diesen und anderen möglichen Gründen beim Isomaltol eine energetisch besonders günstige Protonenlage (XIXa \rightleftharpoons XIXb) ausgebildet werden, welcher eine durch hohe Symmetrie sich auszeichnende Elektronenverteilung zu Grunde liegt («Ideal-Tautomerie»).

Zum Typus des Isomaltols gehören einige schon längere Zeit bekannte β -Hydroxyfuran-Verbindungen, so die 3,4-Dihydroxyfuran-2,5-dicarbonsäure und ihre Ester. Diese sind sauer und liegen ebenfalls ausschliesslich als Dienole, d.h. als echte β -Hydroxyfurane vor.

Zusammenfassend halten wir fest, dass *Furenidonstrukturen immer dann erwartet werden können, wenn keine Möglichkeit der Stabilisierung der β -Hydroxygruppe durch Ausbildung einer besonders stabilen intramolekularen Chelatstruktur gegeben ist.*

Isomaltol entsteht wahrscheinlich aus Kondensationsprodukten von Hexosen mit Aminen (Aminosäuren?), die nach AMADORI-Umlagerung beim Backprozess pyrolytischen Eliminationsreaktionen unterliegen. Es scheint uns nicht ausgeschlossen, dass unter den Brotgeruchstoffen auch Furenidone auftreten. 2,5-Dimethylfurenidon weist einen viel intensiveren Brotgeruch als Isomaltol und Maltol auf.

5. Über die in der Literatur erwähnten β -Hydroxyfurane kann folgendes ausgesagt werden:

Die Eigenschaften der von HODGSON & DAVIES⁵⁾ beschriebenen Verbindung weichen so stark von denen unserer Furenidone ab, dass wir nicht annehmen können, es

²²⁾ J. E. HODGE & E. C. NELSON, *Cereal Chemistry* 38, 207 (1961); J. E. HODGE & H. A. MOSER, *ibid.* 38, 221 (1961); B. E. FISHER & J. E. HODGE, The Structure of Isomaltol, Privatmitteilung. Wir danken Prof. J. NEUKOM, Agrikulturchemisches Institut der ETH Zürich, für den Hinweis auf die Arbeiten von J. E. HODGE sowie für die Überlassung von O-Galaktosylisomaltol.

habe sich bei der Verbindung vom Smp. 58° um das unsubstituierte « β -Hydroxyfuran» gehandelt. Es scheint uns sehr unwahrscheinlich, dass β -Hydroxyfuran wesentlich andere Eigenschaften als die hier beschriebenen 2- und 2,5-Homologen haben kann. Leider ist, wie bereits erwähnt wurde, die Synthese des « β -Hydroxyfurans» auf eindeutigem Wege bisher nicht gelungen; doch dürfte das neuerdings beschriebene β -Methoxyfuran²³⁾ ein dafür geeignetes Ausgangsmaterial darstellen.

Vor längerer Zeit haben VOTOČEK & MALACHTA²⁴⁾ aus dem Lacton der 5-Ketorhamnonsäure (bzw. deren Halbketal XX) durch milde Reaktionen (saure Veresterung, Wasserabspaltungen, Verseifungen und Decarboxylierungen) eine Verbindung (neben anderen nicht geklärten Produkten) isoliert, die sie als 2-Methyl-3-hydroxyfuran (Hydroxysilvan) ansprachen. Die Verbindung wurde wie folgt charakterisiert: Sdp. 63–64°/12 Torr; sie reduzierte FEHLING'sche Lösung schon in der Kälte; Hypojodit lieferte Jodoform, der Barytabbau Acetoin. – Wir schliessen daraus, dass es sich möglicherweise um das Furenidon XXIa gehandelt hat; denn die ZEREWITINOFF-Bestimmung und die FeCl₃-Probe sind für die Struktur XXIb nicht beweisend.

Durch Chlorierung mit Sulfurylchlorid stellte HENECKA²⁵⁾ aus Methoxyacetylaceton (XXII, siehe Formelschema 4) ein Monochlorderivat²⁶⁾ her, das nach Behandlung mit Kaliumacetat/Eisessig Verbindung XXIV lieferte. Die beschriebenen Eigenschaften: Sdp. 75–80°/3 Torr, Smp. 46–47,5°, Reduktion von FEHLING'scher und TOLLENS-Lösung in der Kälte, stimmen mit dem Vorliegen eines Furenidons überein. Unsere spektroskopischen Untersuchungen bestätigen das Vorliegen der reinen Ketostruktur. HENECKA hat analog auch eine Phenoxyverbindung, Smp. 63–64°, hergestellt.

Bei der säurekatalysierten Wasserabspaltung an 2-D-Arabetetrahydroxybutylchinoxalin fanden MAURER & SCHIEDT²⁷⁾ neben dem Glucazidon eine O-reichere Verbindung, von der GONZÁLEZ¹⁰⁾ vermutet, dass es sich um ein « β -Hydroxyfuran»-Derivat (XXV) handeln könnte. Unseres Erachtens spricht aber der Säure-Charakter der Verbindung gegen diese Annahme.

VON EUW *et al.*²⁸⁾ diskutierten für das Wasserabspaltungsprodukt aus einer Substanz aus Rinder-Nebennieren eine Furenidonstruktur (XXVI, O-Acetyl-anhydro-Y).

Dehydroleptospermon hat nach CHAN & HASSALL²⁹⁾ die Struktur XXVIII. Die Verbindung ist nicht enolisiert und löst sich nicht in Carbonat. Sie gibt keine FeCl₃-Reaktion, hingegen konnte ein Enolacetat hergestellt werden. Ihr UV.-Spektrum weist Maxima bei 231 m μ ($\epsilon = 11000$) und 260 m μ ($\epsilon = 11800$) auf.

Bullatenon (XXVII), ein Bestandteil des ätherischen Öles von *Myrtus bullata*¹⁴⁾, stellt das erste in der Natur aufgefundene Furenidon dar.

6. Kurzer Vergleich der Furenidone mit « β -Hydroxypyrrolen» und β -Hydroxythiophenen. Verhältnismässig eingehend sind bisher β -hydroxylierte Pyrrole untersucht

²³⁾ B. E. FISHER & J. E. HODGE *loc. cit.*²²⁾; S. GRONOWITZ & G. SÖRLIN, *Acta chem. scand.* 15, 1419 (1961).

²⁴⁾ E. VOTOČEK & S. MALACHTA, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 1, 449 (1929); 4, 87 (1932).

²⁵⁾ H. HENECKA, *Chem. Ber.* 82, 32 (1949).

²⁶⁾ Die Struktur XXIII ist nicht bewiesen worden. Mit einem α -Methoxy- α -chlor-acetylaceton könnte u. E. der Reaktionsverlauf einfacher erklärt werden.

²⁷⁾ K. MAURER & B. SCHIEDT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 67, 1980 (1934); 68, 1716 (1935).

²⁸⁾ J. V. EUW, C. MEYSTER, R. NEHER, T. REICHSTEIN & A. WETTSTEIN, *Helv.* 41, 1516 (1958).

²⁹⁾ W. R. CHAN & C. H. HASSALL, *J. chem. Soc.* 1956, 4983.

worden³⁰). Das « β -Hydroxypyrrol» ist allerdings noch nicht bekannt. Nach den spektroskopischen Befunden von DAVOLL, die an substituierten Vertretern erzielt wurden, liegen die β -Hydroxypyrrole als α , β -ungesättigte Ketone (bzw. vinyloge Lactame) vor. Sie weisen nur dann einen gewissen Enolgehalt auf, wenn die Möglichkeit zur Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke gegeben ist. TREIBS & OHORODNIK weisen, besonders im Hinblick auf das *reaktive Verhalten* solcher Pyrrole darauf hin, dass weder die β -Hydroxypyrrol-, noch die Δ^2 -Pyrrolon-Formel in jeder Hinsicht befriedigt.

Offensichtlich ist die Enolisierungstendenz bei Δ^2 -Pyrrolonen grösser als bei den entsprechenden Furenidonen. Im übrigen weisen XI und XXIX viel Ähnlichkeiten auf. β -Hydroxypyrrole reduzieren FEHLING's- und TOLLENS'-Reagens meist schon in der Kälte. Die FeCl_3 -Reaktion ist positiv, führt aber (bei freier 5-Stellung) unter oxydativer Kupplung zu indigoiden Farbstoffen. Das Thioanaloge XXX ist spektroskopisch noch nicht untersucht worden. Nach den Angaben von BENARY & BARAVIAN³¹) zeigt es Enolcharakter.

β -Hydroxythiophen (XXXI)³²) liegt nach infrarot-spektroskopischen Untersuchungen von FORD & MACKAY in verdünnter Lösung vornehmlich als α , β -ungesättigtes Keton vor, in flüssigem Zustand soll der Enolgehalt überwiegen. Es konnten von XXXI verschiedene Enolacylate hergestellt werden. Die intensiv rote FeCl_3 -Reaktion, die diese Verbindung zeigt, braucht allerdings nicht unbedingt mit einem Enolgehalt zusammenzuhängen, da bei 4-Hydroxypyrrolinen und 4-Hydroxythiophenen mit unsubstituierter Stellung 5 sehr leicht oxydative Dimerisierungen zu indigoiden Farbstoffen eintreten. Bei den Furenidonen kann diese Reaktion wohl auch auftreten. Sie ist bisher noch nie näher untersucht worden. Man geht mit der Annahme, dass 4-Hydroxythiophene beständiger sind als 4-Hydroxypyrrole, wohl nicht fehl.

Schliesslich sei auf die überraschenden Unterschiede in der Enolisierung bei 3,4-dihydroxylierten Vertretern hingewiesen: bekanntlich liegt Cyclopentandion ausschliesslich in der Mono-Enolform vor³³); Tetrahydrofuran-2,5-dion hingegen ausschliesslich als Diketon XXXIIIa³⁴) (IR. 1780 cm^{-1} , NMR. Singulett bei 5,5 τ). Das 3,4-Dihydroxythiophen (XXXIV, R = H) ist offenbar noch nicht rein dargestellt worden³⁵), hingegen haben KARRER und Mitarbeiter die Säuren XXXIV (R = $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ ³⁶), und R = $(\text{CH}_2)_3\text{-COOH}$ ³⁷) in kristallisierter Form beschrieben. Beide gaben blaue Eisenchloridreaktionen und konnten nicht in Dioxime übergeführt werden. Von XXXIV (R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) sind hingegen aus einer nicht aromatischen Vorstufe durch Osazonbildung ein Dioxim und ein Phenylsazon, also zwei

³⁰) J. DAVOLL, J. chem. Soc. 1953, 3802; blockierte Δ^2 -Pyrrol-4-one: R. J. S. BEER, W. T. GRADWELL & W. J. OATES, *ibid.* 1958, 4693; A. TREIBS & A. OHORODNIK, Liebigs Ann. Chem. 611, 139, 149 (1958); R. KUHN & G. OSSWALD, Chem. Ber. 89, 1423 (1956).

³¹) E. BENARY & A. BARAVIAN, Ber. deutsch. chem. Ges. 48, 593 (1915).

³²) H. FIESELMANN, P. SCHIPPRAK & L. ZEITLER, Chem. Ber. 87, 841 (1954); M. C. FORD & D. MACKAY, J. chem. Soc. 1956, 4985.

³³) G. SCHWARZENBACH & C. WITWER, Helv. 30, 663 (1947).

³⁴) E. C. KENDALL & Z. G. HAJOS, J. Amer. chem. Soc. 82, 3219 (1960).

³⁵) E. W. FAGER, J. Amer. chem. Soc. 67, 2217 (1945), hat ein kristallines Dibenzoat hergestellt.

³⁶) P. KARRER & F. KEHRER, Helv. 27, 142 (1944).

³⁷) P. KARRER, R. KELLER & E. USTERI, Helv. 27, 237 (1944).

Derivate der Diketoform XXXIVa, hergestellt worden. Beim Thiophen-3,4-dithiol liegt nach Angaben von GRONOWITZ³⁸⁾ entgegen Literaturangaben ebenfalls die Dithiolform vor. Wir können für die in diesem Abschnitt angeführten Phänomene keine Erklärung geben. Ohne Zweifel liegen ihnen spezielle Fünfringprobleme zu Grunde.

7. Über *pharmakologische Eigenschaften der Methojodide von XVIII (Dehydromuscarone)* ist bereits an anderem Ort berichtet worden³⁹⁾.

Verdankungen. Die Autoren haben den folgenden Institutionen und Personen für die bereitwillige Unterstützung dieser Arbeit zu danken: Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS (Projekte Nr. 1763, A 141, 2379) sowie der J. R. GEIGY AG. für finanzielle Unterstützung; Herrn Dr. F. HÄFLIGER, J. R. GEIGY AG, Basel, für die Überlassung grösserer Mengen von Pyrotritorsäure; den Herren H. SCHLOSSARCZYK und D. MONNEY für experimentelle Mitarbeit; Herrn H. FROHOFFER und den Mitarbeitern unseres mikroanalytischen Laboratoriums für Analysen und Aufnahmen von Infrarotspektren.

Experimenteller Teil

Vorbemerkung. UV.-Spektren wurden an einem BECKMAN-DU-Quarz-Spektrophotometer sowie an einem BECKMAN-DK₂-Spektrometer aufgenommen. Wenn nichts anderes bemerkt ist, diente 95-proz. Feinsprit als Lösungsmittel. Die IR.-Spektren wurden mit dem PERKIN-ELMER-Spektrographen Modell 21 mit Kochsalzprisma gemessen. «Übliche Aufarbeitung» bedeutet Extraktion mit dem angeführten Lösungsmittel, Waschen der Extrakte mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen über Magnesiumsulfat. Zur Chromatographie wurde Kieselgel MALLINCKRODT, nach RAMSEY & PATTERSON, 100 mesh, verwendet.

1. 2,5-Dimethyl- Δ^2 -furenidon-(4) (II). – *Pyrotritorsäureester* wurde nach STEVENSON & JOHNSON²¹⁾ ins Hydrazid und Azid übergeführt.

Isopropylurethan: zu 180 ml siedendem abs. Isopropanol in einem 3-Halskolben mit Vibrator, Thermometer, Tropftrichter, Kühler und Gasausleitrohr wurden 120 g Pyrotritorsäureazid, gelöst in 120 ml abs. Isopropanol, so getropft, dass eine regelmässige N₂-Entwicklung eintrat. Nach Abklingen der Stickstoffentwicklung wurde noch 30 Minuten bei 130° (Badtemperatur) weitergerührt. Hierauf wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es hinterblieb ein kristalliner Rückstand, der in einem Schwertkolben destilliert wurde. Sdp. 128–131°/10 Torr. Ein Analysenpräparat wurde durch Umkristallisation aus Cyclohexan und Vakuumsublimation im liegenden Rohr hergestellt. Smp. 67,5–70°; λ_{max} 220/283 m μ ($\epsilon = 8040/953$).

C₁₀H₁₅O₃N (197,12) Ber. C 60,89 H 7,49 N 7,10% Gef. C 60,77 H 7,81 N 6,93%

Das *Benzylurethan* wurde in gleicher Weise mittels abs. Benzylalkohol hergestellt. Anstelle der Vakuumdestillation wurde das Rohprodukt aus Methylenchlorid-Petroläther umkristallisiert. Weisse Nadeln. Analysenprobe im Hochvakuum im liegenden Rohr destilliert. Smp. nach Erstarren 89–92°.

C₁₄H₁₅O₃N (245,12) Ber. C 68,57 H 6,12 N 5,71% Gef. C 68,71 H 6,36 N 5,99%

Verseifungen. – a) Eine Lösung von 5 g Pyrotritorsäureazid in 20 ml Methanol und 45 ml 6N H₂SO₄ wurde unter N₂-Atmosphäre 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die CO₂-Entwicklung ständig überprüft wurde. Das Methanol wurde hierauf im Vakuum entfernt und die wässrige Lösung anschliessend mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir ein blassgelbes Öl mit Sdp. 60–85° (Kugelrohr, 11 Torr), das nach IR.-Spektrum noch Azid enthielt (Bande bei 2132 cm⁻¹); λ_{max} 260 m μ ($\epsilon = 7860$).

b) 10 g Isopropylurethan wurden in 100 ml 4N HCl 45 Min. im Ölbad (170°) unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen stumpten wir die Säure mit Sodalösung bis pH 4 ab und extrahierten die Lösung 3mal mit Äther. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir 1 g Öl, das an 35 g Al₂O₃ (WOELM, neutral) mit Benzol chromatographiert wurde. Bei sorgfältiger Trennung gelingt

³⁸⁾ S. GRONOWITZ & P. MOSES, Acta chem. scand. 16, 105 (1962).

³⁹⁾ L. GYERMEK & K. R. UNNA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.) 98, 882 (1958); J. Pharmacol. exp. Therapeut. 128, 30, 37 (1960); P. G. WASER, Pharmacol. Rev. 13, 465 (1961).

es, das Öl (Dimethylfurenidon) von den begleitenden kristallinen Anteilen (Isopropylcarbammat) zu trennen. Der kristalline Anteil wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert: Smp. 92,5°; nach Analyse und Misch-Smp. liegt Isopropylcarbammat $C_4H_9O_2N$ vor. Die Furenidon-Fractionen wurden vereinigt und erneut im Kugelrohr unter Wasserausschluss destilliert. Ausbeute 1 g, λ_{max} 260 $m\mu$ ($\epsilon = 11050$).

c) 14 g Benzylurethan wurden mit 140 ml 6N H_2SO_4 und 70 ml Alkohol unter N_2 5 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nachher hat man den Alkohol im Vakuum entfernt und die zurückbleibende Lösung nach Abstumpfen der Säure bis pH 4 mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 4 g rohes Furenidon, λ_{max} 260 $m\mu$ ($\epsilon = 4430$), das noch viel Benzylalkohol enthielt.

Reindarstellung: 44 g Roh-Dimethylfurenidon wurden an einer 1 m Drehbandkolonne (BÜCHI, Flawil) bei einem Rücklaufverhältnis von 30:1 destilliert. Die Hauptfraktion siedete bei 61,5–62,5°/10 Torr. Ausbeute 22,4 g, λ_{max} 260 $m\mu$ ($\epsilon = 8900$). Das Produkt enthielt immer noch Benzylalkohol. Das Destillat wurde in wenig Benzol, das 7% abs. Äther enthielt, gelöst und an 170 g SiO_2 -Celite 3:1, Säule $4,2 \times 24$ cm, adsorbiert. Eluiert wurde mit steigenden Ätherzusätzen; es wurden Fractionen à 0,5 l aufgefangen:

Fr.	Elutionsmittel	Auswage	ϵ_{max}
1	Benzol mit 7% Äther	12,9 g	5100
2	Benzol mit 10% Äther	6,67 g	11400
3	Benzol mit 15% Äther	1,68 g	9900
4	Benzol mit 50% Äther	0,61 g	7800
5	Benzol mit 50% Äther	wenig, teilweise	
6	Benzol mit 50% Äther	kristallisiert	

Fraktion 1 enthielt viel Benzylalkohol. Sie wurde erneut an SiO_2 -Celite chromatographiert, wobei zuerst mit reinem Benzol, dann mit Zusätzen von 1%, bzw. 2, 4, 8, 15, 30, 50% Äther gewaschen wurde. Damit war eine noch bessere Auftrennung möglich.

Gesamtausbeute aus 22 g Roh-Dimethylfurenidon: 9,1 g Substanz mit gutem Absorptionsspektrum. Zur Analyse wurde diese Fraktion unter Wasserausschluss 2mal redestilliert. Sdp. 70–72°/13 Torr. λ_{max} 260 $m\mu$ ($\epsilon = 12200$).

$C_6H_8O_2$ (112,12) Ber. C 64,27 H 7,18% Gef. C 64,21 H 7,46%

Solche Präparate waren nur kurze Zeit haltbar. Nach wenigen Tagen waren die Extinktionen abgesunken. Die recht verlustreiche Trennung dürfte durch moderne präparativ-gas-chromatographische Methoden wesentlich verbessert werden. Auch sind Verfahren zur chemischen Abtrennung des Benzylalkohols von uns noch nicht ausprobiert worden.

Bis-phenylsemicarbazone: 250 mg Dimethylfurenidon in 4,5 ml Äthanol mit 410 mg 4-Phenylsemicarbazid in 4,5 ml Äthanol unter Zusatz von Eisessig umgesetzt. Weisser Niederschlag. 30 Min. auf Wasserbad erwärmt, Abnutschen und Umkristallisation aus Eisessig-Wasser. Smp. 226–228°.

$C_{20}H_{24}O_3N_6$ (396,19) Ber. C 60,60 H 6,10 N 21,20% Gef. C 61,05 H 6,14 N 21,44%

2. Pyranyläther VI und Pyrazol VIII. – Der *Pyranyläther IV* wurde analog der Vorschrift für Propargylalkohol⁴⁰⁾ hergestellt. Sdp. 66–68°/10 Torr. Ausbeute 61%.

Acetylenketon V: Zu einer Lösung von 74 g Pyranyläther IV in 220 ml trockenem Äther, die sich in einem 3-Halskolben mit Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter befand, wurden unter Stickstoff und Eiskühlung 410 ml Butyllithium in Äther (11,7 mg Li/ml) sehr langsam getropft. Es wurde noch 2 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Hierauf haben wir die Lösung des Li-Salzes unter N_2 in einen trockenen Tropftrichter übergeführt. Sodann liess man sie unter Rühren zu einer Lösung von 64 g Essigsäureanhydrid in 80 ml Äther bei -80° innert 90 Min. fließen. Unter starker Reaktion schied sich ein gelblicher Niederschlag ab. Nach beendeter Zugabe liess man das Gemisch auf Raumtemperatur kommen und liess es über Nacht stehen. Hierauf zersetzte man vorsichtig mit Eis und Wasser. Nach Abtrennen des Äthers wurde die

⁴⁰⁾ H. B. HENBEST, E. R. H. JONES & I. M. S. WALLS, J. chem. Soc. 1950, 3646.

Wasserphase erneut mit Äther ausgezogen. Die Extrakte wurden der Reihe nach mit Wasser, Hydrogencarbonat-Lösung und Sole gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wurde eingedampft und destilliert. Ausbeute 60 g Acetylenketon, Sdp. 72–76°/0,2 Torr. λ_{max} 218 $m\mu$ ($\epsilon = 7300$). IR. (CCl_4): 2208, 1684 cm^{-1} .

$C_{11}H_{16}O_3$ (196,12) Ber. C 67,30 H 8,22% Gef. C 67,22 H 8,35%

Enamin VI: Die auf -30° gekühlte Lösung von 12 g V in 50 ml Äther wurde tropfenweise mit 5 ml wasserfreiem Dimethylamin versetzt. Starke Reaktion! Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb ein gelbliches Öl, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde (λ_{max} 310 $m\mu$, $\epsilon = 26700$; λ_{min} 250 $m\mu$, $\epsilon = 5730$).

Pyrazol VIII: 1 g Acetylenketon V wurde mit 2,3 g 4-Phenylsemicarbazid in 20 ml 50-proz. Essigsäure + 1 Tr. HCl während $2\frac{1}{2}$ Std. bei 50° umgesetzt. Vom gelblichen Niederschlag wurde abfiltriert. Er wurde aus Eisessig-Methanol umkristallisiert und liess sich als N,N'-Di-phenyl-carbamo-hydrazid identifizieren (Smp. 250°). Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 10 ml 2N HCl aufgenommen und hierauf 2mal mit Äther-Chloroform-Gemisch extrahiert (Extrakte verworfen). Darauf alkalisierte man die wässrige Phase mit Soda und extrahierte sie erneut 3mal mit Äther-Chloroform. Nach Trocknen über K_2CO_3 und Eindampfen erhielten wir 0,59 g Öl mit Sdp. 110–120°/0,01 Torr. Im IR.-Spektrum zeigte sich die charakteristische Pyrazol-Bande bei 1575 cm^{-1} . λ_{max} 215 $m\mu$ ($\epsilon = 4660$).

$C_8H_{10}ON_2$ (126,08) Ber. C 57,12 H 8,00 N 22,21% Gef. C 57,28 H 8,25 N 21,89%

Dasselbe Produkt wurde aus Phenylsemicarbazid und VI, sowie mit Hydrazinhydrat aus V erhalten.

3. 2-Methyl- Δ^2 -furenidon-(4) (XIII). – 1 g 2-Methyl-3-carbäthoxy- Δ^2 -furenidon-(4) (XI)⁸ wurde mit 25 ml 4N H_2SO_4 3 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen schüttelte man die Lösung mit Äther aus und wusch die Extrakte mit Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Entfernen des Äthers wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert: Sdp. ca. 60°/12 Torr. Ausbeute 100 mg blassgelbes Öl. λ_{max} 258 $m\mu$ (ϵ ca. 8000). Reindarstellung und Beschreibung der Substanz werden in einer späteren Arbeit mitgeteilt.

Enolacetat XII: 1 g XI, 20 ml Essigsäureanhydrid und 0,5 g Natriumacetat wurden 8 Std. auf 100° erhitzt. Hierauf dampfte man die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wurde nach Zusatz von Wasser mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir ein farbloses Öl mit Sdp. 60°/0,001 Torr (Kugelrohr, Badtemperatur). Ausbeute 0,84 g. λ_{max} 250 $m\mu$ ($\epsilon = 4690$); λ_{min} 226,5 $m\mu$ ($\epsilon = 2700$). Das Öl erstarrte im Eisschrank kristallin.

$C_{10}H_{12}O_5$ (212,20) Ber. C 56,60 H 5,70% Gef. C 56,50 H 5,90%

Säure von XI: 1 g XI wurde mit 2 Äquivalenten 0,1N NaOH versetzt und die Lösung 3 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Ansäuern mit verd. H_2SO_4 wurde sie mit Äther extra-

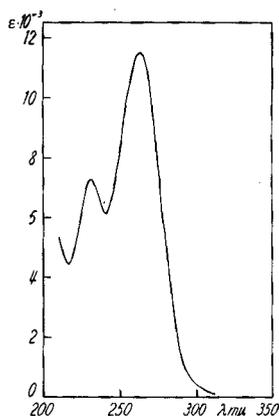


Fig. 12. UV.-Spektrum von 2-Methyl-3-carboxy- Δ^2 -furenidon-(4)

hiert. Die aus dem Extrakt auf übliche Weise gewonnene Säure schmolz nach Sublimation im Hochvakuum bei 79°. Ausbeute 100 mg. UV.-Spektrum s. Fig. 12.

$C_8H_8O_4$ (142,11) Ber. C 50,71 H 4,26% Gef. C 50,51 H 4,50%

4. Furenidone XVIII. – a) Die benötigten β -Ketoester wurden nach VISCONTINI & MERCKLING⁴¹⁾ hergestellt.

b) *Furancarbonsäureester XIV*: Die Darstellung erfolgte nach dem bekannten Kondensationsverfahren mit Glucose¹⁰⁾. XIV mit R = *n*-C₃H₇, *i*-C₄H₉ sind in ¹⁰⁾ bereits erwähnt. Da uns die Originalvorschrift nicht zur Verfügung stand und gute Ausbeuten zudem nur bei Innehaltung genauer Reaktions-Bedingungen erhalten werden, beschreiben wir im folgenden unsere Kondensationen:

Apparatur: Ein thermostatisiertes Heizbad von 108 bis 110° mit Glycerin als Heizflüssigkeit, ein 1-l-Zweihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler. In den Kolben führte man 100 ml (111,5 g) γ -Phenyl- β -keto-buttersäure-äthylester, 100 ml 96-proz. Äthanol und 10 Tropfen konz. Salzsäure ein. In einem Mörser vermischte man 200 g Glucose (*Saccharum amylicum*, rein, $[\alpha]_D^{20} = +81,5^\circ$ in Wasser, 30 Min.) mit 100 g käuflichem, wasserfreiem Zinkchlorid und gab dieses Gemisch zu der Lösung in den Kolben. Man setzte den Kolben in das geheizte Bad und erhitze unter Rühren solange, bis die Mischung homogen geworden war (ca. 40 bis 45 Min.). Die Mischung färbte sich bei der Reaktion gelb und sah zum Schluss orangefarben aus. Die heisse, viskose Lösung goss man in 1,2 l kaltes Wasser. Dabei schied sich ein rotbraunes Öl ab. Die noch warme Mischung zog man mehrmals mit warmem Essigester aus und trocknete die Extrakte mit Magnesiumsulfat. Die Essigester-Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und alsdann über Nacht bei 0° stehengelassen. Die Kristalle saugte man ab und wusch den Kristallkuchen mit wenig kaltem Essigester, wobei der Kristallkuchen nahezu farblos wurde. Die im Vakuum bei 60° getrockneten Kristalle hatten den Smp. 138–142°. Ausbeute bei diesem Ansatz: 38 bis 40 g. – Zur Analyse wurde zweimal aus Essigester und dann aus heissem Wasser umkristallisiert: Smp. 145–146°.

$C_{18}H_{22}O_7$ (350,18) Ber. C 61,73 H 6,28 OC₂H₅ 12,86% Gef. C 61,49 H 6,27 OC₂H₅ 13,16%

Für die Verbindung XIV (R = C₃H₇) dauerte die Kondensation 30 Min. Die Ausbeute betrug 40 g aus 100 ml β -Ketoester. Smp. des Reinproduktes 147–148° (entsprechend der Angabe von F. G. GONZÁLEZ¹⁰⁾).

Für die Verbindung XIV (R = *i*-C₄H₉) dauerte die Kondensation 90–100 Min. Ausbeute 30 g. Smp. des Reinproduktes 149–150° (GONZÁLEZ gibt Smp. 146–147° an).

c) *Abbau der Seitenkette zu den Aldehyden XV*: In einen 2-l-Vierhalskolben mit HERSHBERG-Rührer, Rückflusskühler und Thermometer wurden 420 ml Eisessig, 420 ml Wasser, 250 ml Benzol und 77 g XIV (R = C₃H₇) zusammengegeben. Mit Hilfe eines Wasserbades wurde die Mischung auf 50–55° Innentemperatur gebracht und konstant in diesem Bereich gehalten. Nachdem alles XIV gelöst war, wurden 641 g Pb₃O₄ (käufliche rote Mennige) portionsweise so zugegeben, dass die Temperatur 55° nicht überstieg. Nach jeder Zugabe wartete man die Entfärbung der Lösung ab. Nach beendeter Oxydation liess man unter Eiskühlung die Bleisalze auskristallisieren, nutschte sie dann durch einen mit Celite überschichteten Filter ab und wusch sie gründlich mit Benzol nach. Um die letzten Reste des an dem Rückstand anhaftenden gelben Öles zu erhalten, wurde der Filtrückstand in ein Becherglas mit Benzol gegeben, kräftig durchgerührt und das gelblich gefärbte, überstehende Benzol abdekantiert. Diesen Arbeitsgang wiederholte man mehrmals. Die abgetrennte wässrige Lösung wurde ebenfalls noch dreimal mit Benzol ausgezogen. Die vereinigten Benzolextrakte wusch man mit gesättigter Ammoniumsulfat-Lösung, alsdann mit Wasser und trocknete sie mit Magnesiumsulfat. Das nach Abdestillation des Benzols verbliebene gelbliche Öl wurde im Kragenkolben mit 10-cm-VIGREUX-Kolonne bei 9 Torr destilliert. Sdp. der Formylverbindung 130–135°/9 Torr, ein blassgelbes Öl. Durch wiederholte Fraktionierung im Hochvakuum kann man das Öl farblos erhalten. Ausbeute an reinem Produkt: 80–85% XV (R = C₃H₇). UV.-Spektrum (95-proz. Äthanol): λ_{min} 226 μ ($\epsilon = 2440$); λ_{max} 277 μ ($\epsilon = 14300$).

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,23) Ber. C 62,84 H 6,71 OC₂H₅ 21,43% Gef. C 62,81 H 6,66 OC₂H₅ 20,44%

⁴¹⁾ M. VISCONTINI & N. MERCKLING, *Helv.* 35, 2280 (1952).

XV ($R = i\text{-C}_4\text{H}_9$): Sdp. 93–95°/0,01 Torr, fast farbloses Öl. Ausbeute 80–85%. UV.-Spektrum 95-proz. Äthanol): λ_{\min} 226 $m\mu$ ($\epsilon = 3190$); λ_{\max} 277 $m\mu$ ($\epsilon = 18900$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224,12) Ber. C 64,30 H 7,14 OC_2H_5 20,08% Gef. C 64,18 H 7,42 OC_2H_5 19,59%

XV ($R = \text{Benzyl}$): Sdp. 125–135°/0,001 Torr, Kugelrohr, Luftbad. Umkristallisation aus Äther, Smp. 81°. Ausbeute an Reinprodukt 80–85%. UV.-Spektrum (95-proz. Äthanol): λ_{\min} 227 $m\mu$ ($\epsilon = 4520$); λ_{\max} 276 $m\mu$ ($\epsilon = 15390$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (258,15) Ber. C 69,78 H 5,42 OC_2H_5 17,44% Gef. C 69,48 H 5,22 OC_2H_5 17,92%

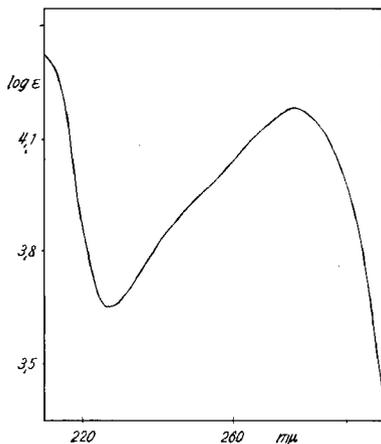


Fig. 13. UV.-Spektrum von XV ($R = \text{Benzyl}$)

d. *Reduktive Aminierung zu XVI.* – *Reduktion nach LEUCKART:* 7,5 g der Formylverbindung XV ($R = \text{C}_3\text{H}_7$) wurden mit 8 g Ameisensäure (98/100-proz.) verdünnt und aus einem Tropftrichter zu einer Lösung von 7,3 g Dimethylformamid und 2,6 g Ameisensäure (98/100-proz.) in einen 100 ml Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler bei einer Innentemperatur von 140–145° innerhalb einer Stunde getropft. Danach wurde die Temperatur des Ölbad auf 175–180° erhöht und sieben Stunden lang auf dieser Temperatur gehalten. Dabei fing man durch einen vorher aufgesetzten, absteigenden LIEBIG-Kühler ein Destillat, Sdp. bis 75°, auf (verworfen). Nach der Abkühlung versetzte man die Lösung mit 5 ml 2N Salzsäure und 20 ml Wasser und extrahierte sie mehrmals mit Benzol, um die neutralen Produkte zu entfernen. Danach wurde die saure, wässrige Lösung mit eiskalter, gesättigter Natriumcarbonat-Lösung auf pH 9 gebracht; es schied sich ein gelbes Öl ab, das mit Äther extrahiert wurde. Die Ätherauszüge wusch man mit Natriumchlorid-Lösung und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Nach der Abdestillation des Äthers wurde der Rückstand im Kugelrohr bei 70–78°/0,01 Torr (Luftbad) destilliert. Die Dimethylamino-Verbindung erhielt man in einer Ausbeute von 76% als farbloses Öl, das an der Luft rasch gelblich wurde.

Katalytische reduktive Aminierung: Eine Lösung von 77 g der Formylverbindung XV ($R = \text{C}_3\text{H}_7$) in 110 g 33-proz. wässriger Dimethylamin-Lösung und 200 ml reinem Äthanol gab man in einen 1,5 l fassenden Autoklaven zusammen mit 4 g Palladium (auf Kohle, 10-proz.). Unter 100 atm H_2 -Druck wurde bei Raumtemperatur sechs Stunden lang gerührt. Nach Beendigung der Reaktion war eine Druckabnahme von 30 atm eingetreten. Nach Abfiltration des Katalysators versetzte man das gelbliche Filtrat mit 350 ml 2N Salzsäure. Zur Abtrennung der neutralen Produkte wurde mit je 150 ml Benzol extrahiert, die jetzt farblose, wässrige Lösung mit eiskalter, gesättigter Natriumcarbonat-Lösung auf pH 9 gebracht und das ausgeschiedene gelbliche Öl mit Äther ausgezogen. Die Ätherextrakte wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Destillation im Kragenkolben mit aufgesetzter 5-cm-VIGREUX-Kolonnen erhielt man die *Dimethylamino-Verbindung XVI* ($R = \text{C}_3\text{H}_7$) mit dem

Sdp. bei 125–130°/9 Torr als farbloses Öl in einer Ausbeute von 80–85%. UV.-Spektrum (95-proz. Äthanol): λ_{min} 235 m μ ($\epsilon = 4700$); λ_{max} 250 m μ ($\epsilon = 6430$).

Das *Pikrat* zeigte nach dreimaliger Umkristallisation aus Wasser den Smp. 110–112°.

$C_{13}H_{21}O_3N$ (239,31) Ber. C 65,25 H 8,84 N 5,85% Gef. C 65,40 H 8,95 N 5,89%

In gleicher Art und Weise wurde *XVI* ($R = i-C_4H_9$) hergestellt: blassgelbes Öl, Sdp. 138–141°/10 Torr; Ausbeute 75–80%. UV.-Spektrum (95-proz. Äthanol): λ_{min} 235 m μ ($\epsilon = 3450$); λ_{max} 250 m μ ($\epsilon = 4750$).

$C_{14}H_{23}O_3N$ Ber. C 66,42 H 9,09 N 5,53 OC_2H_5 17,78%
(253,14) Gef. „ 66,28 „ 9,34 „ 5,64 „ 17,59%

Pikrat Smp. 90–91° (nach dreimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol).

50 g Formylverbindung *XV* ($R = Benzyl$), gelöst in 150 ml Ameisensäure (98–100-proz.), tropfte man innert 60 Min. zu einer Lösung von 48,7 g Dimethylformamid in 18 g Ameisensäure (98–100-proz.), die sich in einem mit Rückflusskühler und Rührer versehenen Dreihalskolben befand. Dabei wurde eine Innentemperatur von 145–150° innegehalten. Nach beendetem Eintropfen ersetzte man den Rückflusskühler durch einen absteigenden *LIEBIG*-Kühler, erhöhte die Badtemperatur auf 180–185° und hielt sie während 6 Std. so. Das Destillat wurde verworfen. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit 100 ml 2N HCl angesäuert und mit Benzol der neutrale Anteil extrahiert. Die saure Lösung wurde mit eiskalter, gesättigter Natriumcarbonat-Lösung auf pH 9 gebracht. Das abgeschiedene gelbe Öl wurde mit Äther mehrmals extrahiert, der Extrakt mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet: *XVI* ($R = Benzyl$), Sdp. 125–135°/0,001 Torr, Luftbad-Kugelrohr, Ausbeute 70–75% (luftempfindliches Öl). UV.-Spektrum (95-proz. Äthanol): λ_{min} 235 m μ ($\epsilon = 5040$); λ_{max} 251 m μ ($\epsilon = 7420$).

$C_{17}H_{21}O_3N$ Ber. C 71,09 H 7,31 N 4,88 OC_2H_5 15,67%
(287,18) Gef. „ 71,39 „ 7,23 „ 4,88 „ 15,65%

Der Smp. des *Pikrates* lag nach zweimaliger Umkristallisation aus verdünntem Äthanol bei 138°.

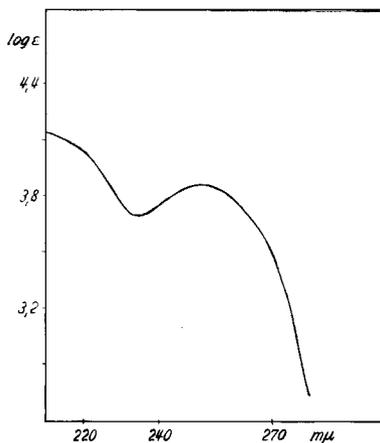


Fig. 14. UV.-Spektrum von *XVI* ($R = Benzyl$)

e) *Azide XVII*. – *Hydrazide*: In einen 100-ml-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 35,2 g *XVI* ($R = C_3H_7$), 6 ml abs. Alkohol und 16,6 g Hydrazin-monohydrat gegeben. Man erhitzte das Gemisch in einem Ölbad von ca. 150° 72 Std. unter Rückfluss. Anschließend destillierte man überschüssiges Hydrazinhydrat und den Alkohol unter vermindertem Druck ab. Nach dem Erkalten erhielt man das kristalline Hydrazid in fast quantitativer Ausbeute. Smp. 73–83°. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Toluol bildete es lange, feine, äusserst hygroskopische Nadeln, die bei 125–130°/0,001 Torr sublimiert wurden. Smp. 82–83°.

$C_{11}H_{19}O_2N_3$ (225,29) Ber. C 58,64 H 8,50 N 18,64% Gef. C 58,78 H 8,73 N 19,07%

Das Isobutylderivat XVI wurde analog ins Hydrazid übergeführt. Sdp. 135–140°/0,001 Torr (Luftbad, Kugelrohr). Farbloses Öl, das nach einiger Zeit zu sehr hygroskopischen Kristallen erstarrte; Smp. 62°.

$C_{12}H_{21}O_2N_3$ (239,12) Ber. C 60,27 H 8,78 N 17,56% Gef. C 60,22 H 9,23 N 18,00%

Hydrazid von XVI ($R = \text{Benzyl}$): hygroskopische Kristalle, Smp. 122–123°, Sdp. 135–140°/0,001 Torr.

$C_{15}H_{19}O_2N_3$ (273,18) Ber. C 65,94 H 6,95 N 15,39% Gef. C 65,74 H 7,23 N 15,05%

Azide. – *XVII* ($R = i-C_4H_9$): In einen 500-ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Thermometer und Rührer gab man 40 g rohes Hydrazid, 100 ml 4N Salzsäure und 125 ml Äther. In diese Lösung wurde unter Rühren und Eiskühlung bei 0–5° langsam eine solche von 14 g Natriumnitrit in Wasser so lange getropft, bis auf KJ-Stärke-Papier eine positive Reaktion erhalten wurde. Darauf wurden 98 ml 30-proz. eiskalte Natronlauge unter Rühren und Eiskühlung hinzugetropft. Man trennte die Ätherschicht ab und zog die wässrige Schicht mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge wusch man mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknete sie mit Magnesiumsulfat und dampfte die Lösung im Vakuum bei einer Badtemperatur von 20° ein. Beim Konzentrieren der Ätherlösung kristallisierte ein Teil des Azides in farblosen Kristallen aus. Das Azid wurde jedoch nicht weiter isoliert.

Analog wurde für *XVII* ($R = n-C_3H_7$) (Öl, Ausbeute 70%) und *XVII* ($R = \text{Benzyl}$) (Ausbeute 70%) verfahren.

f) *Furenidone XVIII*: Eine Lösung von 50 g *XVII* ($R = \text{Benzyl}$) in 250 ml 4N HCl wurde unter Durchleiten von N_2 5 Std. auf dem lebhaft siedenden Wasserbad erhitzt. Die rotbraune Lösung wurde hierauf in Eis gekühlt und mit eiskalter Sodalösung so lange versetzt, bis Phenolphthaleinpapier schwach ansprach. Nun extrahierte man mehrmals mit Methylenchlorid und destillierte den nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Rückstand im Vakuum. Sdp. 115–125°/0,001 Torr, Kugelrohr, Luftbadtemperatur. Ausbeute 75% *XVIII* ($R = \text{Benzyl}$), gelbes, oxydationsempfindliches Öl. Beim Kühlen auf –15° kristallines Erstarren. UV.-Spektrum: λ_{max} 265 m μ ($\epsilon = 8750$); λ_{min} 227 m μ ($\epsilon = 1780$).

$C_{14}H_{17}O_2N$ (231,15) Ber. C 72,74 H 7,35 N 6,06 Gef. C 72,46 H 7,48 N 5,87%

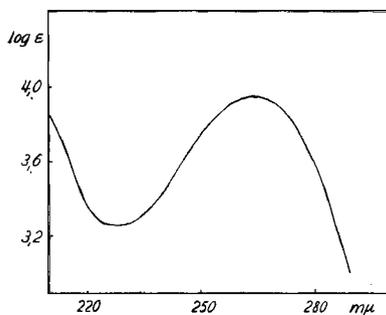


Fig. 15. UV.-Spektrum von *XVIII* ($R = \text{Benzyl}$)

In ähnlicher Weise entstanden die beiden anderen Furenidone: *XVIII* ($R = n-C_3H_7$), Sdp. 50–60°/0,01 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). λ_{max} 262 m μ ($\epsilon = 10100$).

$C_{10}H_{17}O_2N$ (183,25) Ber. C 65,54 H 9,35 N 7,64% Gef. C 65,67 H 9,50 N 8,05%

XVIII ($R = i-C_4H_9$), Sdp. 82–84°/0,05 Torr, hellgelbliches ebenfalls luftempfindliches Öl. λ_{max} 261 m μ ($\epsilon = 10920$); λ_{min} 221 m μ ($\epsilon = 1090$).

$C_{11}H_{19}O_2N$ (197,11) Ber. C 67,02 H 9,64 N 7,10% Gef. C 67,21 H 9,79 N 7,31%

Methojodide. – Von *XVIII* ($R = n-C_3H_7$): Herstellung mittels Methyljodid in Äther. Umkristallisation aus Methanol-Äther. Gelbe, glänzende Blättchen, Smp. 152–153°. λ_{max} 220/261 m μ ; λ_{min} 239 m μ ; die Extinktion ist stark konzentrationsabhängig.

$C_{11}H_{20}O_2NJ$ (325,19) Ber. C 40,64 H 6,20 N 4,31% Gef. C 40,55 H 6,12 N 4,15%

Das *Methojodid* von XVIII ($R = i-C_4H_9$) konnte nicht kristallin erhalten werden.

Methojodid von XVIII ($R = Benzyl$): gelbliche Kristalle aus Aceton-Äther, Smp. 127–128°. λ_{max} 218/259 m μ ; λ_{min} 241 m μ ; E stark konzentrationsabhängig.

$C_{15}H_{20}O_2NJ$ (373,08) Ber. C 48,29 H 5,36 N 3,75% Gef. C 48,34 H 5,34 N 3,52%

Das *Methojodid* von XVIII ($R = CH_3$) zeigte in Äthanol ($c = 5,33 \cdot 10^{-5} M$): λ_{max} 218/258,5 m μ ($\epsilon = 14310/9240$); λ_{min} 238 m μ , ($\epsilon = 5110$).

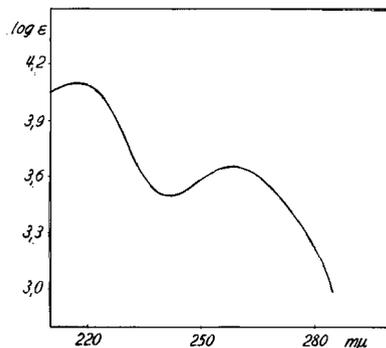


Fig. 16. UV.-Spektrum von XVIII ($R = Benzyl$)-Methojodid

ZUSAMMENFASSUNG

Durch chemische und spektroskopische (UV., IR., NMR.) Untersuchung β -hydroxylierter Furane wird gezeigt, dass solche Stoffe im allgemeinen als α, β -ungesättigte Ketone (Δ^2 -Furenidone) vorliegen. Sie zeigen keine Neigung zur Enolisation, ausser wenn ihnen die Möglichkeit zur Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken gegeben ist. Reine Enolformen kommen bei Isomaltol vor. Sie entstehen nur dann, wenn der Chelatring eine energetisch besonders günstige Protonenlage ausbilden kann, welche durch eine Elektronenverteilung mit hoher Symmetrie gekennzeichnet ist («Idealtautomerie»).

Furenidone sind säurestabil, aber alkalilabil, sie sind keine Enoläther, sondern vinyloge Lactone. Sie reduzieren NESSLER'S-, FEHLING'S- und TOLLENS'-Reagens leicht.

Synthesen für 2-Methyl- Δ^2 -furenidon-(4), 2,5-Dimethyl- Δ^2 -furenidon-(4) und 2-Dimethylaminomethyl-5-alkyl- Δ^2 -furenidon-(4) werden mitgeteilt. Die 2,5-Dimethylverbindung weist einen starken «Brotgeruch» auf.

Die aus der Literatur bekannten β -hydroxylierten Furane werden besprochen. Authentisches « β -Hydroxyfuran» ist bisher noch nicht hergestellt worden.

Die Eigenschaften der Furenidone werden mit denen analoger Pyrrol- und Thio-phen-Verbindungen verglichen.

Organisch-chemisches Institut
der Universität Zürich