

297. Die Struktur der durch Halogenierung von Furfural in Wasser gebildeten Oxydationsprodukte

von Hans Greuter^{a)} und Tammo Winkler^{b)}

^{a)} Zentrale Forschungslaboratorien und ^{b)} Zentrale Funktion Forschung, Physik
Ciba-Geigy AG, 4002 Basel

(7.IX.78)

The Structures of the Oxidation Products formed by Halogenation of Furfural in Water

Summary

The oxidation products formed on halogenating furfural in water are *cis/trans*-2,5-dihydroxy-2-(dihydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran (**5**) and *cis/trans*-2,6-dihydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-one (**6**) as shown by ¹H- and ¹³C-NMR.-spectroscopy. A new, simple high-yield preparation of **5**- and **6**-solutions is described, in which sodium bromate is used as the oxidizing agent.

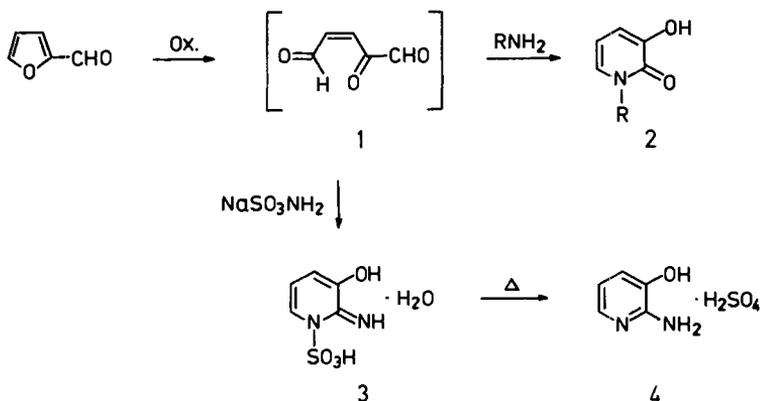
Die Bildung von 2-Oxo-pent-3-en-1,5-dial (*Endialon*, **1**) als (Zwischen-)Produkt der Oxydation von Furfural in wässrig-saurem Milieu wurde erstmals 1947 von *Clauson-Kaas & Fakstorp* postuliert [1]. Erst zwanzig Jahre später wurde aus dem gleichen Laboratorium diese Hypothese bestätigt: Bei der Chlorierung von Furfural in wässrigem Medium kann bei tiefer Temperatur eine Lösung erhalten werden, die gemäss ihrem Reaktionsverhalten tatsächlich **1** enthalten muss [2]. Umsetzung dieser *Endialon*-Lösung mit primären Aminen führt nämlich zu 1-substituierten 3-Hydroxy-2(1*H*)-pyridonen (**2**), während mit Natriumsulfaminat die Verbindung **3** entsteht. **3** lagert sich beim Erhitzen in das Sulfat von 2-Amino-3-hydroxy-pyridin (**4**) um (*Schema 1*).

Angeichts dieser präparativ wertvollen Umwandlungen¹⁾ und in Anbetracht der Tatsache, dass **4** das Ausgangsmaterial für wirksame Insektizide mit geringer Warmblütler-Toxizität darstellt [5], erschien es lohnend, die Struktur der durch Halogenierung von Furfural in wässrigem Medium entstehenden Oxydationsprodukte sicherzustellen. Wir berichten im folgenden über diese Strukturaufklärung und stellen eine Methode vor, die es erlaubt, *Endialon* in Lösung auf einfache Weise und in guter Ausbeute herzustellen.

Wird in das Zweiphasensystem Furfural/wässrige Salzsäure bei 0° ein Mol-Äquiv. einer konzentrierten Natriumhypochlorit-Lösung eingetropt, so bildet sich

¹⁾ *Endialon* kann auch zur Synthese von 5-Formyl-furan-2-sulfonsäure (als Na-salz) verwendet werden [3], welches wiederum interessante präparative Möglichkeiten bietet [4].

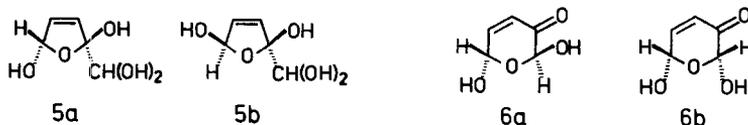
Schema 1



zuerst eine gelbe Emulsion, die gegen Ende der Zugabe in eine klare, farblose Lösung übergeht. Diese Lösung – sie stellt die eingangs erwähnte *Endialon*-Lösung dar – lässt in den ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren die Anwesenheit der Verbindungen **5** und **6** erkennen. Unser Befund, wonach sich die gleichen Verbindungen auch erhalten lassen, wenn Natrium- (oder Kalium-)bromat als Oxydationsmittel verwendet wird, hat die Strukturermittlung stark vereinfacht: Die Möglichkeit, das Oxydationsmittel in fester Form zuzugeben, gestattet die Herstellung konzentrierter (ca. 40proz.) Lösungen der Produkte **5** und **6**. Das in der Protonenresonanzspektroskopie störende Wasser kann dabei problemlos durch D_2O ersetzt werden. Im weiteren wird damit auch in präparativer Hinsicht eine starke Vereinfachung des ursprünglichen Verfahrens erreicht²⁾. **5** und **6** sind auf diese Weise in einer Gesamtausbeute von ca. 85% zugänglich³⁾.

Die Struktur von *Endialon* (**1**) in Lösung lässt sich aus den NMR.-Spektren ableiten. Als Lösungsmittel wurde sowohl D_2O als auch $\text{DMSO}-d_6$ mit ca. 20% $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ verwendet. In beiden Lösungsmitteln liegt **1** als Gemisch vor. In D_2O ist die Fünfringform **5**, in $\text{DMSO}-d_6$ die Sechsringform **6** die Hauptkomponente. **5** und **6** sind *cis/trans*-Gemische (*Schema 2*).

Schema 2



Für die Ableitung der Strukturen **5** und **6** kann auf sehr ähnliche Vergleichsverbindungen zurückgegriffen werden, die von *Achmatowicz et al.* untersucht worden sind [7] [8]. So sind von **5** die entsprechenden an sämtlichen Hydroxyl-

²⁾ Die Bromat-Oxydation von Furfural wurde bisher nur als analytische Methode erwähnt [6a].

³⁾ Zur Ausbeutebestimmung mittels ^1H -NMR.-Spektroskopie wurde *p*-Toluolsulfonsäure als interner Standard verwendet.

gruppen methylierten Verbindungen **7** beschrieben [7] (vgl. *Tab. 1*). Die Autoren haben für **7** die *cis/trans*-Konfiguration zuordnen können, so dass in Analogie dazu auch für die Hauptkomponente des *cis/trans*-Gemisches **5** die *trans*-Anordnung **5a** vorgeschlagen werden könnte; die Unterschiede der chemischen Verschiebung von H-C(5), auf der *Achmatowicz's* Zuordnung beruht, sind allerdings bei **5** so klein (0,07 ppm), dass die Zuordnung kaum als zuverlässig betrachtet werden kann.

Unter den Nebenkomponenten in D₂O-Lösung lässt sich **6** nachweisen. Als Vergleichsverbindungen für **6** sind die Verbindungen **8** und **9** geeignet [8] (vgl. *Tab. 2*).

Die Konfiguration von **6a** und **6b** kann auf folgende Weise abgeleitet werden: ³J_{5,6} bzw. ⁴J_{4,6} sind in **6a** und **6b** nahezu gleich. Also nimmt in beiden Isomeren die Hydroxylgruppe an C(6) die gleiche (über die möglichen Konformationen gemittelte) Lage ein. Aufgrund des kleinen Betrages von ³J_{5,6} (2 Hz) dürfte die Hydroxylgruppe an C(6) vorwiegend die äquatoriale Stellung einnehmen (vgl. eine entsprechende Diskussion der Kopplungskonstanten und Konformationen von **9a** und **9b** [8]). Somit unterscheiden sich die beiden Isomeren **6a** und **6b** durch die Stellung der Hydroxylgruppe an C(2). Diese steht in **6a** vorwiegend axial, da man in **6a** eine *W*-Kopplung ⁴J_{2,4} (0,7 Hz) zwischen den äquatorialen H-C(2) und dem Vinylproton an C(4) beobachtet, und da im ¹³C-NMR.-Spektrum die Signale der C-Atome (vor allem C(6)) von **6a** gegenüber denjenigen von **6b** nach höherem Feld verschoben sind. Letzteres beruht auf dem unterschiedlichen Einfluss der axialen bzw. äquatorialen Hydroxylgruppe auf die Ring-C-Atome [9]. Die oben angegebene Zuordnung wird ferner dadurch gestützt, dass in der *cis*-Verbindung **9b** [8] die gleiche weitreichende Kopplung ⁴J_{2,6} von 1 Hz beobachtet wird wie im *cis*-Isomeren von **6** (**6b**).

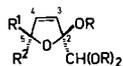


Tabelle 1. ¹H-NMR.-Spektren der 2,5-Dihydrofuranerivate **5a, b** (D₂O) und **7a, b** (CDCl₃, [7])

	R ¹	R ²	R	H-C(3)	H-C(4)	H-C(5)
5a ^{a)}	H	OH	H	6,03	5,95	5,72
5b ^{a)}	OH	H	H	6,01	5,95	5,65
7a	H	OCH ₃	CH ₃	6,12	5,97	5,77
7b	OCH ₃	H	CH ₃	6,12	5,92	5,46

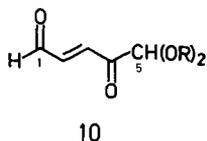
^{a)} Zuordnung nicht gesichert.



Tabelle 2. ¹H-NMR.-Spektren der Pyranerivate **6a, b** (DMSO-*d*₆), **8a, b** ((CD₃)₂CO) [8] und **9a, b** (CCl₄) [8]

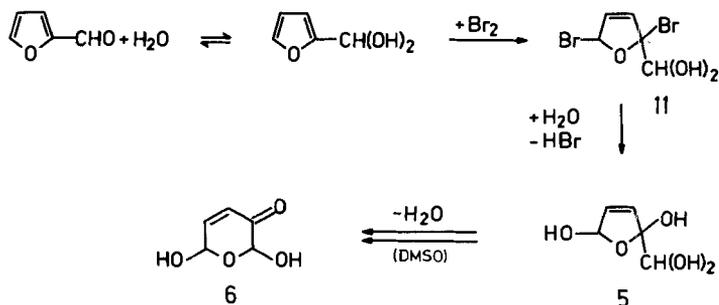
	R	R ¹	R ²	H-C(2)	H-C(4)	H-C(5)	H-C(6)	J _{4,5}	J _{4,6}	J _{5,6}
6a	H	OH	H	5,18	6,07	7,04	5,68	10,3	1,5	2,0
6b	H	H	OH	5,11	6,11	7,04	5,63	10,3	1,6	2,0
8a	H	CH ₂ OH	H	4,90	6,00	7,00	5,63	10,2	-	3,6
8b	H	H	CH ₂ OH	4,30	6,10	7,00	5,63	10,2	1,2	-
9a	CH ₃	CH ₃	H	4,40	5,94	6,71	4,96	10,2	<0,5	3,3
9b	CH ₃	H	CH ₃	4,10	5,98	6,78	5,13	10,2	1,5	1,9

In DMSO- d_6 -Lösung lässt sich neben **5** eine weitere Nebenkomponente **10** nachweisen, deren vollständige Struktur jedoch wegen der Überlappung mit Signalen anderer Komponenten nicht festgelegt werden konnte.



Der Entstehungsmechanismus der Oxydationsprodukte **5** und **6** lässt sich gemäss *Schema 3* postulieren (vgl. auch [6b]). Dabei verläuft die Bildung von **5** (via **11**) analog der Entstehung von 2,5-Dialkoxy-2,5-dihydrofuranen wie beispielsweise **7** (vgl. [10]). **5** ist unter den Herstellungsbedingungen erstaunlich stabil und geht die bei verwandten Verbindungen (vgl. [8]) beobachtete Ringerweiterung zu Pyran-Derivaten der Art **6** erst unter dem wasserentziehenden Einfluss von Dimethylsulfid ein.

Schema 3



Experimenteller Teil

Allgemeines. - Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden auf einem *Varian HA 100*- und einem *Bruker HX-360*-, die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren auf einem *Varian XL 100*-Spektrometer gemessen. δ in ppm gegen TMS intern = 0, soweit nicht anders angegeben; J in Hz.

1. Herstellung der Endialon-Lösung. - a) *Präparativer Ansatz.* Zu einem Gemisch von 600 ml Wasser, 82 g 48proz. HBr-Lösung und 384 g (4 mol) frisch destilliertem Furfural in einem 1,5-l-Sulfierkolben wurden innert 1,5 Std. bei ca. -15° (Badtemp.) 211 g (1,4 mol) feingepulvertes Natriumbromat portionenweise gegeben, und zwar so, dass die Reaktionstemperatur auf $0 \pm 2^\circ$ gehalten wurde. Spuren von noch ungelöstem Bromat liessen sich durch weiteres 2stdg. Rühren bei 0° beseitigen, worauf die Kaliumjodid/Stärke-Probe negativ verlief.

b) *Ansatz in D_2O .* In analoger Weise wurden 9,6 g (0,1 mol) Furfural in 20 g D_2O in Gegenwart von 2,0 g 48proz. Bromwasserstoffsäure mit 5,3 g (35 mmol) Natriumbromat oxydiert.

c) *Herstellung der NMR.-Lösungen.* In D_2O : 1 g der nach b) bereiteten Lösung wurde mit 2,5 ml D_2O verdünnt.

In DMSO- d_6 : Zu 1 g der nach b) bereiteten Lösung wurden unter Rühren bei $0 \pm 3^\circ$ (exotherm!) 2,5 ml DMSO- d_6 getropft.

2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. - 2,5-Dihydroxy-2-(dihydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran (**5**) (D_2O gegen Dioxan intern = 3,57 ppm). 6,03 und 5,95, 6,01 und 5,95 (m , H-C(3) und H-C(4) von Haupt- bzw.

Nebenkomp., $J_{3,4}=6$); 5,72 (*t*, $J_{3,5}=J_{4,5}=1$, H-C(5), Hauptkomp.); 5,65 ($d \times d$, $J_{3,5}$ bzw. $J_{4,5}$: 2 und 1, H-C(5), Nebenkomp.); 4,77 (*s*, H-C(6)).

trans-2,6-Dihydroxy-2,6-dihydro-pyran-3-on (**6a**) (DMSO- d_6). 7,04 ($d \times d$, $J_{4,5}=10,3$, $J_{5,6}=2,0$, H-C(5)); 6,07 ($d \times d \times d$, $J_{4,5}=10,3$, $J_{4,6}=1,5$, $J_{2,4}=0,7$, H-C(4)); 5,68 ($d \times d$, $J_{5,6}=2,0$, $J_{4,6}=1,5$, H-C(6)); 5,18 (*d*, $J_{2,4}=0,7$, H-C(2)).

cis-2,6-Dihydroxy-2,6-dihydro-pyran-3-on (**6b**) (DMSO- d_6). 7,04 ($d \times d$, $J_{4,5}=10,3$, $J_{5,6}=2,0$, H-C(5)); 6,11 ($d \times d$, $J_{4,5}=10,3$, $J_{4,6}=1,6$, H-C(4)); 5,63 (*m*, $J_{5,6}=2,0$, $J_{4,6}=1,6$, $J_{2,6}=1,0$, H-C(6)); 5,11 (*d*, $J_{2,6}=1,0$, H-C(2)).

Verbindung **10** (DMSO- d_6). 9,82 (*d*, $J_{1,2}=7,5$, H-C(1)); 7,42 (*d*, $J_{2,3}=16,3$, H-C(3)); 6,81 ($d \times d$, $J_{2,3}=16,3$, $J_{1,2}=7,5$, H-C(2)); 5,25 (*s*, H-C(5)).

3. $^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ (*s, d*: Multiplizitäten im 'off-resonance'-Spektrum). - **5** (D_2O gegen Dioxan intern = 67,3 ppm). Hauptkomp.: 134,2 (*d*, C(3)); 131,2 (*d*, C(4)); 109,9 (*s*, C(2)); 101,8 (*d*, C(5)); 91,3 (*d*, C(6)); Nebenkomp.: 134,0 (*d*, C(3)); 131,8 (*d*, C(4)); 110,5 (*s*, C(2)); 102,4 (*d*, C(5)); 91,1 (*d*, C(6)).

Die Zuordnung der ^{13}C -Signale der einzelnen C-Atome zu den beiden Isomeren **6a** und **6b** war auf einfache Weise möglich, da sich das Isomerenverhältnis bei Erwärmen der Probe zugunsten von **6a** verschob. C(2) konnte von C(6) durch selektive Protonenkopplung bei $\delta = 5,14$ ppm unterschieden werden.

6a (DMSO- d_6). 192,8 (C(3)); 150,0 (C(5)); 125,4 (C(4)); 90,6 (C(2)); 86,9 (C(6)).

6b (DMSO- d_6). 193,7 (C(3)); 150,6 (C(5)); 126,5 (C(4)); 91,1 (C(2)); 89,2 (C(6)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] N. Clauson-Kaas & J. Fakstorp, Acta chem. scand. I, 415 (1947).
- [2] J. Brammer Petersen, J. Lei, N. Clauson-Kaas & K. Norris, 'The Chemistry of Endialone', Kongelige Danske Videnskabernes Selskab, Matematisk-fysike Meddelelser 36, Nr. 5 (1967); Chem. Abstr. 69, 59063a (1968).
- [3] G. Jansen, J. Lei & N. Clauson-Kaas, Acta chem. scand. 25, 340 (1971).
- [4] J. Brammer Petersen, B. Singer & N. Clauson-Kaas, Acta chem. scand. B29, 109 (1975).
- [5] K. Rufenacht, H. Kristinsson & G. Mattern, Helv. 59, 1593 (1976) und dort zitierte Patente von H. Kristinsson & K. Rufenacht.
- [6] a) A. P. Dunlop & F. N. Peters, 'The Furans', Reinhold Publ. Corp. N.Y. 1953, pp. 303-305; b) idem. pp. 389-395.
- [7] O. Achmatowicz, P. Bukowski, G. Grynkiewicz, B. Szechner, A. Zamojski & Z. Zwierzchowska, Roczniki Chem. 46, 879 (1972).
- [8] O. Achmatowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska & A. Zamojski, Tetrahedron 27, 1973 (1971).
- [9] T. Pehk, H. Kooskora & E. Lippmaa, Org. magn. Res. 8, 5 (1976).
- [10] N. Elming, Adv. in org. Chemistry 2, 67 (1960).