

221. 1,6-Additionen an 3-Methyl-5-methyliden-2(5H)-furanon-Derivate

von Heinz Wyss¹⁾, Laszlo Révész²⁾ und Rolf Scheffold³⁾

Institut für organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(8. VII. 81)

1,6-Additions to 3-Methyl-5-methylidene-2(5H)-furanone Derivatives

Summary

The anions of thiophenol, methyl malonate and malononitrile react with 3-methyl-5,6-dihydro-2(4H)-benzofuranone (**1c**) by the formation of the corresponding 1,6-addition products *cis*-**5c** (63%), *trans*-**6** (42%) and *trans*-**7** (76%), respectively. Likewise, the reaction of 3-methyl-5-methylidene-2(5H)-furanone (**1b**) with thiophenol yields the 1,6-addition product **5b** (66%), and with the sodium salt of methyl acetate the 1,6-addition product **8** (11%) and the dispiro-dilactone **9** (39%).

Das in *Anemone pulsatilla* enthaltene [1], biologisch aktive [2] Protoanemonin (**1a**) [3] (s. *Schema*) wurde auf mehreren Wegen synthetisch hergestellt [4] und dimerisiert sich rasch zu Anemonin (**2**) [5]. Obwohl sich auch Derivate von **1a**, die an C(3), C(4) und C(6) Substituenten tragen, leicht polymerisieren, sind sie dennoch ihrer einfachen Zugänglichkeit [6-12] und Reaktivität wegen interessante Zwischenprodukte zum Aufbau von Naturstoffen mit Butenolid-[13] oder γ -Lacton-Partialstrukturen wie beispielsweise von *Eudesman*-Sesquiterpenlactonen [12].

Konjugierte Dienone reagieren mit Nucleophilen im Sinn einer 1,6-*Michael*-Addition [14-16]. Für Verbindungen vom Typ **1**, in denen das Zentrum C(6) formal sowohl Teil eines konjugierten Dienonsystems als auch eines Enollactons ist, und π -Donatorsubstituenten die Acceptorreaktivität von *Michael*-Systemen bekanntlich vermindern [17], war nicht ohne weiteres vorauszusehen, ob die Addition bevorzugt an C(6) oder C(4) stattfinden würde. HMO-Berechnungen [18] an **1** mit variablen positiven Heteroparametern h_x für die O-Atome zeigen aber für das Zentrum C(6) eine kleinere Kation-Atom-Lokalisierungsenergie und π -Elektronendichte als für C(4), was in Übereinstimmung mit bisherigen Befunden [10][12] auf bevorzugte 1,6-Addition hinweist.

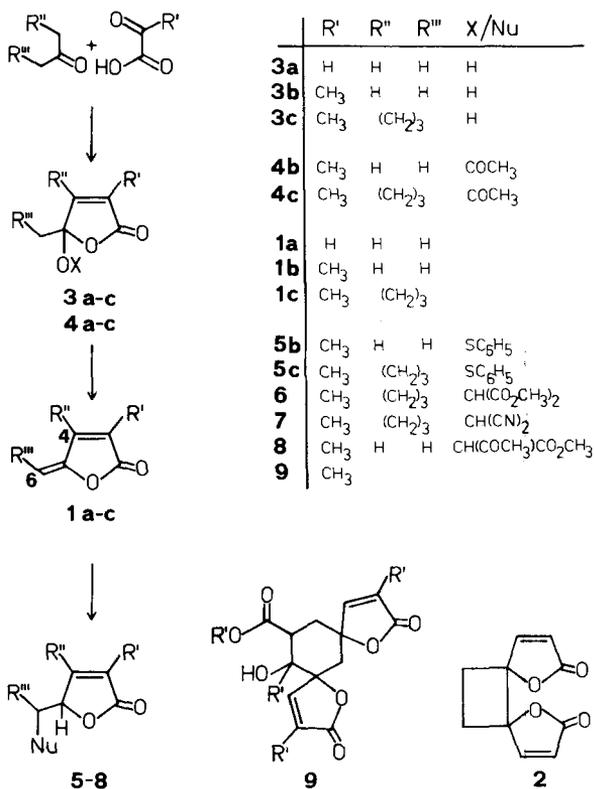
Experimentelle Untersuchungen zur Addition von Nucleophilen (Nu) an Protoanemonin-Derivate erfolgten an 3-Methyl-5-methyliden-2(5H)-furanon (**1b**) und 3-Methyl-5,6-dihydro-2(4H)-benzofuranon (**1c**). In leichter Abwandlung bestehen-

¹⁾ Auszug aus der Lizentiatsarbeit von H. Wyss, Universität Bern, 1977.

²⁾ Auszug aus der Dissertation von L. Révész, Universität Bern, 1977.

³⁾ Korrespondenzautor.

Schema



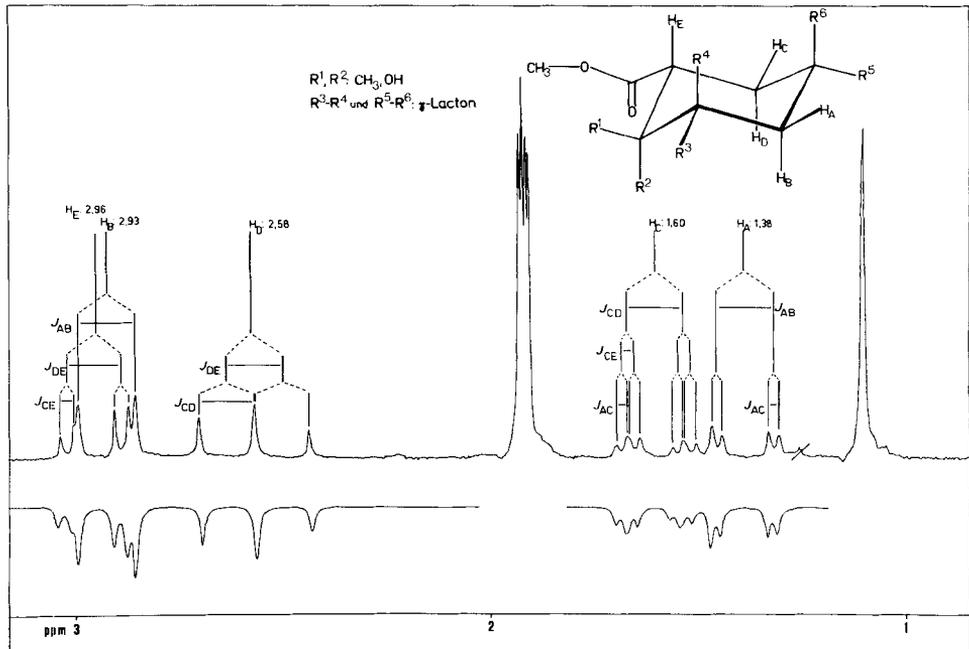
der Vorschriften [7] [8] wurde **1b** gemäss *Schema* durch säurekatalysierte Kondensation von Aceton und Brenztraubensäure zum cyclischen Halbacetal **3b**, Acetylierung zu **4b** und säurekatalysierter Eliminierung von Essigsäure hergestellt. Analog erfolgte die Synthese von **1c** [6] [9] [11] ausgehend von Cyclohexanon und Brenztraubensäure über **3c** und **4c**.

Die Umsetzung von **1b** mit Thiophenol in Gegenwart von Triäthylamin in Benzol ergab neben geringen Mengen an leicht abtrennbaren Polymeren in 66% Ausbeute ein flüssiges Additionsprodukt C₁₂H₁₂O₂S, dem aufgrund spektroskopischer Daten (vgl. exper. Teil) eindeutig die Struktur des 1,6-Additionsprodukts **5b** zugeordnet wurde⁴⁾. Die entsprechende Umsetzung von Thiophenol mit dem Dihydrobenzofuranon **1c** lieferte in 63% Ausbeute das kristalline 1,6-Additionsprodukt **5c** vom Smp. 103,5°. Aus dem ¹H-NMR.-Signal des Protons am angulären C(7a)-Atom, das als Multiplett bei 4,75–4,96 ppm erscheint und eine Kopplungskonstante von 5 Hz für eine vicinale Kopplung aufweist, wurde für den Thiophenylrest axiale Lage und damit für **5c** die *cis*-Konfiguration abgeleitet.

⁴⁾ Die baseninduzierte 1,6-Addition von Thiophenol an 3-Alkoxycarbonyl-4-alkyl-5-alkylden-2(5*H*)-furanone ergab nicht die entsprechenden 2(5*H*)-, sondern die 2(3*H*)-Furanon-Derivate [10].

Zur Einführung einer Kohlenstoff-Seitenkette in **1b** und **1c** wurden Anionen CH-acider Verbindungen eingesetzt, die leicht *Michael*-Additionen [19] eingehen. So reagierte **1c** mit dem Na-Salz von Malonsäure-dimethylester in THF/CH₃OH unter Bildung von 42% eines kristallinen 1,6-Additionsprodukts **6** vom Smp. 56,5°. Analog ergab **1c** bei Umsetzung mit dem durch Lithiumdiisopropylamid deprotonierten Malononitril in THF in 76% Ausbeute die Verbindung **7** vom Smp. 169–170°. Die ¹H-NMR.-Spektren von **6** und **7** zeigen für das Proton am angulären C(7a)-Atom je ein durch homoallylische Kopplung leicht verbreitertes Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 10 Hz. Damit ist den Verbindungen **6** und **7** (im Gegensatz zu **5c**) die *trans*-Konfiguration mit äquatorialer Lage der Addenden zuzuordnen. Versuche zur basenkatalysierten Addition von Acetondicarbon säure-dimethylester (= 3-Oxoglutar säure-dimethylester), Methylmalonsäure-dimethylester oder Nitromethan an **1c** liessen die Reaktanden unverändert oder führten zu Polymeren von **1c**.

Zur Abklärung der Frage, ob sich **1b** durch doppelte *Michael*-Addition eines bifunktionellen Nucleophils an C(6) an C(4) annelieren lässt, wurde **1b** mit Acetondicarbon säure-dimethylester oder Acetessigsäure-methylester unter verschiedensten Bedingungen zur Reaktion gebracht. Während mit ersterem keine Additionsreaktion beobachtet wurde, reagierte Acetessigsäure-methylester mit **1b** in siedendem Benzol in Gegenwart von Kaliumcarbonat unter Bildung eines Gemisches, aus dem durch Säulenchromatographie neben Polymeren von **1b** das flüssige 1,6-



Figur. Ausschnitt aus dem 100-MHz-¹H-NMR.-Spektrum von **9**, spiegelbildlich dazu das simulierte Spektrum mit H_A 138 Hz, H_B 291 Hz, H_C 160 Hz, H_D 258 Hz, H_E 294 Hz, $J_{AB} = 13,75$ Hz, $J_{AC} = 2,25$ Hz, $J_{CD} = 13,50$ Hz, $J_{CE} = 3,50$ Hz, $J_{DE} = 13,50$ Hz.

Additionsprodukt **8** in nur 11% Ausbeute sowie eine kristalline Verbindung $C_{17}H_{20}O_7$ vom Smp. 183–184° in 39% (bzgl. **1b**) isoliert wurden. Aufgrund des 1H -NMR.-Spektrums liegt die in $CDCl_3$ gelöste Verbindung **8** als Keto/Enol-Tautomerengemisch vor (vgl. exper. Teil). Die Konstitutionszuordnung der kristallinen Komponente als Dispirodilacton **9** ergab sich aus dem 1H -NMR.-Spektrum, in welchem neben dem in der *Figur* gezeigten Ausschnitt noch das Singulett der Methylester-Gruppe bei 3,74 ppm und zwei durch allylische Kopplung in Quadruplette aufgespaltene Signale der olefinischen Protonen bei 7,01 und 7,46 ppm mit J von 1,5 Hz auftreten. Die ^{13}C -NMR.-, UV-, IR.- sowie Massenspektren (vgl. exper. Teil) stehen mit der vorgeschlagenen Konstitution von **9** in Einklang, die Konfiguration liess sich daraus allerdings nicht ableiten. Wir vermuten, dass die Verbindung **9** über folgende Zwischenstufen entsteht: 1) 1,6-Addition des Acetoacetat-Anions an **1b**, 2) 1,6-Addition des so gebildeten Furanyloxy/Oxofuranyl-Anions an eine zweite Molekel von **1b** und 3) Ringschluss über intramolekulare Addition des zweiten Furanyloxy/Oxofuranyl-Anions an die Ketogruppe des Acetessigester-Restes (vgl. dazu [15]).

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. S. [20]. Die 100-MHz- 1H - und ^{13}C -NMR.-Spektrn und die Simulierung wurden von Dr. P. Bigler, Institut für organische Chemie der Universität Bern, aufgenommen.

1. Synthese der Ausgangsverbindungen. - a) *3-Methyl-5-methyliden-2(5H)-furanon (1b)*. Eine Lösung von 6,0 g (47,0 mmol) 5-Hydroxy-3,5-dimethyl-2(5H)-furanon (**3b**) [8] und 0,60 g (7,3 mmol) wasserfreiem Natriumacetat in 60 ml Essigsäureanhydrid wurde unter N_2 4 Std. bei 80° gerührt, auf 200 ml Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, die org. Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i.RV. eingedampft und die Essigsäure bei 50°/0,5 Torr abdestilliert: 7,25 g (90%) *Essigsäure-(3,5-dimethyl-2-oxo-5H-furan-5-yl)ester (4b)* als farbloses Öl [1H -NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,79 (s, 3 H); 1,92 (d, $J = 2,0$, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 7,22 (m, 1 H)], das ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

Eine Lösung von 6,5 g (38,2 mmol) **4b** aus obigem Ansatz und 0,40 g (2,32 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 100 ml abs. Benzol wurde unter N_2 4,5 Std. bei 40° gerührt, i.RV. eingedampft und im Kugelrohr bei 40°/0,05 Torr destilliert: 2,1 g (50%) **1b** als farblose Flüssigkeit, die unter N_2 bei -20° über Wochen unzersetzt aufbewahrt werden konnte, an der Luft bei RT. jedoch in einen unlöslichen Feststoff überging. - UV. (CH_3CN): 260 (4,11). - IR. (CCl_4): 2960w, 2930w, 2880s, 1960w, 1770s, 1710m, 1655s, 1645m, 1620m, 1435w, 1380m, 1290s, 1172w, 1050s. - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 2,00 (d, $J = 1,0$, 3 H); *AB*-System mit Linien bei 4,77 und 5,08 (2d, $J = 2,0$, 2 H); 7,00–7,18 (m, 1 H). - MS. (20°): 111 (9), 110 (100, M^+), 85 (5), 83 (7), 82 (25), 69 (7), 68 (41), 67 (5), 55 (4), 54 (20), 53 (7), 43 (16), 42 (33).

b) *3-Methyl-5,6-dihydro-2(4H)-benzofuranon (1c)*. Ein Gemisch von 1,10 g (12,5 mmol) Brenztraubensäure und 2,45 g (25,0 mmol) Cyclohexanon in 2,5 ml 85proz. Phosphorsäure wurde 4 Std. bei 80° gerührt, auf 100 ml Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase 3mal mit 2N NaOH-Lösung/Eis gewaschen. Die vereinigten Wasserphasen wurden mit konz. Schwefelsäure auf pH 2 gestellt und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, i.RV. eingedampft und der Rückstand 2 Std. bei RT./0,01 Torr getrocknet: 0,80 g (38%) *7a-Hydroxy-3-methyl-5,6,7,7a-tetrahydro-2(4H)-benzofuranon (3c)* als farblose Kristalle vom Smp. 114–122°. Zur Charakterisierung wurde bei 100°/0,05 Torr sublimiert, Smp. 132°. - UV. ($CH_3CN + 1$ Tropfen 2N NaOH): 266 (3,87), 223 (3,72). - IR. ($CHCl_3$): 3575m, 3490–3000m, 2935m, 2860m, 1755s, 1695m, 1600w, 1300m, 1150m, 1115m. - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,00–3,00 (m, 8 H);

1,78 (s, 3 H); 5,10 (s, 1 H). - MS. (40°): 168 (2, M^+), 140 (50), 124 (18), 123 (12), 112 (18), 95 (62), 79 (16), 67 (75), 55 (18), 53 (18), 44 (19), 43 (32), 41 (31), 32 (100).

$C_9H_{12}O_3$ (168,19) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,29 H 7,19%

Ein Gemisch von 1,0 g (5,95 mmol) **3c**, 0,1 g Natriumacetat und 10 ml Essigsäureanhydrid wurde unter N_2 4 Std. bei 80° gerührt, auf 100 ml Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung/Eis gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i.RV. eingedampft, das Essigsäureanhydrid bei 35°/0,01 Torr abdestilliert und der Rückstand bei RT./0,01 Torr getrocknet: 1,2 g (96%) Essigsäure-(3-methyl-2-oxo-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-benzofuran-7a-yl)ester (**4c**) als farblose Kristalle vom Smp. 53,56° [1H -NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,10-3,08 (m, 8 H); 1,88 (s, 3 H); 2,10 (s, 3 H)], die ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt wurden.

Eine Lösung von 3,77 g (17,9 mmol) **4c** und 0,2 g (1,05 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml abs. Benzol wurde unter N_2 4 Std. bei 60° gerührt, i.RV. eingedampft und im Kugelrohr bei 50-60°/0,01 Torr destilliert: 2,26 g (84%) **1c** als farblose Kristalle vom Smp. 32-38°. Für die Charakterisierung wurde 2mal bei 23-27°/0,01 Torr sublimiert, Smp. 32-38°. - UV. (CH_3OH): 275 (3,75). - IR. ($CHCl_3$): 2930w, 2840w, 1760s, 1670m, 1650m, 1335m, 1295m, 1030w. - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 1,76-2,75 (m, 6 H); 1,90 (s, 3 H); 5,79 (t, $J=5,0$, 1 H). - MS. (25°): 150 (100), 122 (21), 121 (22), 107 (13), 94 (25), 79 (65), 55 (16), 53 (22), 41 (15).

Die Substanz ist sehr sauerstoffempfindlich, aber bei -20° unter N_2 haltbar. Die Elementaranalyse erfolgte an einer an der Luft flüssig gewordenen Probe (Aufnahme von 0,5 Mol-Äquiv. O_2).

$C_9H_{10}O_3$ (166,18) Ber. C 65,04 H 6,02% Gef. C 64,98 H 6,08%

2. Additionsreaktionen an 1b. - Herstellung von 3-Methyl-5-phenylthiomethyl-2(5H)-furanon (**5b**). Zu einer Lösung von 0,22 g (2,0 mmol) Thiophenol und 0,202 g (2,0 mmol) Triäthylamin in 4 ml abs. Benzol wurden bei RT. langsam unter N_2 0,20 g (1,82 mmol) **1b** in 6 ml Benzol getropft und 5 Std. bei 40° gerührt. Das Gemisch wurde auf 70 ml Eiswasser gegossen, mit konz. Schwefelsäure sauer gestellt, mit Methylenchlorid extrahiert, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet, i.RV. eingedampft und der Rückstand an 22 g Kieselgel mit Äther chromatographiert: 0,28 g (66%) **5b** als gelbliches Harz. Für die Charakterisierung wurde durch Kieselgel filtriert und 15 Std. bei RT./0,05 Torr getrocknet: gelbliche Flüssigkeit. - UV. (CH_3CN): 252 (4,00), 209 (4,53). - IR. (CCl_4): 3750w, 2925w, 1770s, 1657w, 1480m, 1440m, 1332m, 1318m, 1200w, 1085s, 1070s, 1032s. - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 80 MHz): 1,88 (t, $J=1,5$, 3 H); 2,99 und 3,35 (2qa, AB-Teil des ABX-Systems, $J_{AB}=13,65$, $J_{AX}=4,63$, $J_{BX}=7,75$, 2 H); 5,02 (m, X-Teil des ABX-Systems, 1 H); 7,06 (m, 1 H); 7,15-7,60 (m, 5 H). - MS. (20°): 220 (12, M^+), 125 (4), 124 (7), 123 (100), 79 (3), 77 (4), 45 (16).

$C_{12}H_{12}O_2S$ (220,22) Ber. C 65,44 H 5,49% Gef. C 65,51 H 5,54%

Addition von Acetessigsäure-methylester an **1b**. Zu einem kochenden Gemisch von 1,06 g (9,1 mmol) Acetessigsäure-methylester und 7,0 g (51 mmol) Kaliumcarbonat in 35 ml abs. Benzol wurden unter N_2 langsam 0,50 g (4,55 mmol) **1b** in 15 ml Benzol getropft und 18 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Gemisch durch eine Glasfritte G3 filtriert, i.RV. eingedampft und an 80 g Kieselgel mit Äther chromatographiert. Die erste Fraktion (DC. (Äther): Rf 0,55) wurde im Kugelrohr bei 140-150°/0,01 Torr destilliert und ergab 0,119 g (11%) farblose Flüssigkeit, die sich als 2-[[3-Methyl-2-oxo-5H-furan-5-yl)methyl]-3-oxo-buttersäure-methylester (**8**) erwies. - UV. (CH_3CN): 252 (3,28), 209 (3,98). - IR. (CCl_4): 2990w, 2950w, 1772s, 1768s, 1745m, 1720m, 1655w, 1440s, 1433w, 1355w, 1325w, 1285w, 1245m, 1200w, 1150m, 1095m, 1060m. - 1H -NMR. ($CDCl_3$, 80 MHz): 1,05-3,20 (m, 3 H); 1,90 (t, $J=1,5$, 3 H); 2,28 und 2,31 (2s, 3 H); 3,75 und 3,78 (2s, 3 H); 4,63-5,13 (m, 1 H); 6,98-7,10 (m, 1 H). - MS. (40°): 226 (5, M^+), 195 (6), 194 (5), 184 (20), 166 (3), 153 (20), 152 (5), 140 (6), 135 (4), 129 (20), 125 (4), 117 (3), 116 (60), 112 (4), 111 (32), 110 (5), 107 (3), 101 (7), 99 (5), 98 (82), 97 (36), 96 (3), 88 (3), 87 (64), 85 (4), 84 (7), 82 (3), 79 (4), 70 (3), 69 (14), 68 (4), 59 (5), 55 (41), 53 (3), 44 (100), 42 (21).

$C_{11}H_{14}O_5$ (226,20) Ber. C 58,40 H 6,24% Gef. C 58,35 H 6,35%

Die zweite Fraktion (DC. (Äther): Rf 0,47) ergab 0,295 g (39% bzgl. **1b**) farblose Kristalle vom Smp. 183°, die sich als 6-Hydroxy-3,6,12-trimethyl-2,11-dioxo-1,10-dioxa-dispiro[4.3.4.1]tetradeca-3,12-dien-7-carbonsäure-methylester (**9**) erwiesen. Zur Charakterisierung wurde aus Äther/Methylenchlorid

umkristallisiert, 6 Std. bei RT./0,05 Torr getrocknet und 2mal bei 157°/0,01 Torr sublimiert, Smp. 183-184°. - UV. (CH₃CN): 214 (4,26). - IR. (CHCl₃): 3580-3460w, 3100-2920w, 1755s, 1655w, 1435w, 1420w, 1380-1275w, 1165w, 1135w, 1080w, 1020w. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 1,10 (s, 3 H); 1,28-1,72 (m, 2 H); 1,91 (d, J=1,5, 3 H); 1,92 (d, J=1,5, 3 H); 2,40-3,06 (m, 4 H); 3,74 (s, 3 H); 7,01 (qa, J=1,5, 1 H); 7,46 (qa, J=1,5, 1 H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 10,7 (qa), 10,8 (qa), 21,6 (qa), 33,3 (t), 39,2 (t), 47,4 (d), 52,5 (qa), 72,4 (s), 84,6 (s), 88,8 (s), 130,6 (s), 130,8 (s), 150,4 (d), 151,6 (d), 172,9 (3s). - MS. (90°): 336 (1, M⁺), 305 (3), 227 (6), 226 (54), 220 (4), 202 (5), 194 (5), 166 (4), 152 (5), 151 (5), 140 (3), 123 (3), 117 (5), 116 (100), 112 (6), 111 (83), 110 (5), 101 (5), 97 (4), 96 (4), 87 (3), 85 (3), 84 (4), 83 (3), 71 (3), 69 (7), 68 (10), 59 (3), 49 (4), 43 (4).

C₁₇H₂₀O₇ (336,33) Ber. C 60,71 H 5,99% Gef. C 60,45 H 6,02%

3. Additionsreaktionen an 1c. - Herstellung von cis-3-Methyl-7-phenylthio-5,6,7,7a-tetrahydro-2(4H)-benzofuranon (5c). Zu einer Lösung von 0,308 g (2,80 mmol) Thiophenol und 0,284 g (2,80 mmol) Triäthylamin in 20 ml abs. Benzol wurden unter N₂ bei RT. langsam 0,40 g (2,66 mmol) 1c in 10 ml Benzol getropft. Es wurde 5 Std. unter Rückfluss erhitzt, 30 Std. bei RT. stehen gelassen, nochmals 2 Std. gekocht, i.RV. eingedampft und der Rückstand an 65 g Kieselgel mit Äther/Hexan 2:1 chromatographiert: 0,435 g (63%) 5c als farblose Kristalle. Für die Charakterisierung wurde 2mal aus Äther/Hexan umkristallisiert und 17 Std. bei RT./0,03 Torr getrocknet, Smp. 103,5°. - UV. (CH₃CN): 252 (3,67), 205 (4,21). - IR. (CCl₄): 3060w, 2945m, 2845w, 1765s, 1690m, 1440m, 1345w, 1255w, 1085m, 1040s. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 80 MHz): 1,00-2,95 (m, 9 H); 3,78-4,02 (m x d, J=5,0, 1 H); 4,75-4,96 (m x d, J=5,0, 1 H); 7,00-7,55 (m, 5 H). - MS. (60°): 262 (4), 261 (10), 260 (62, M⁺), 251 (3), 203 (9), 152 (10), 151 (100), 150 (19), 149 (38), 147 (14), 136 (7), 135 (9), 134 (7), 133 (4), 124 (4), 123 (51), 122 (8), 121 (8), 117 (3), 116 (18), 115 (11), 111 (4), 110 (32), 109 (19), 107 (4), 105 (13), 103 (4), 95 (32), 94 (7), 93 (13), 92 (3), 91 (25), 84 (7), 82 (5), 81 (44), 80 (36), 79 (31), 78 (10), 77 (31), 69 (5), 67 (24), 66 (20), 65 (26), 63 (5), 59 (5), 57 (3), 55 (17), 54 (3), 53 (25), 52 (4), 51 (16), 50 (6), 45 (16), 44 (4), 43 (21), 41 (35).

C₁₅H₁₆O₂S (260,34) Ber. C 69,20 H 6,19% Gef. C 69,18 H 6,04%

Herstellung von trans-2-(3-Methyl-2-oxo-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-benzofuran-7-yl)-1,3-propandisäure-dimethylester (6). Zu einer Lösung von 0,880 g (6,67 mmol) Malonsäure-dimethylester in 10 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei RT. unter N₂ 1 Äquiv. Natriummethanolat (0,153 g Natrium in 2 ml Methanol) getropft, dann langsam 1,00 g (6,67 mmol) 1c in 10 ml Tetrahydrofuran eingetragen und 7 Std. bei 40° gerührt. Das Gemisch wurde auf 50 ml ges. NaCl-Lösung/Eis gegossen, mit Methylenechlorid extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet, i.RV. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 170-180°/0,05 Torr destilliert: 1,47 g (73%) 6 als gelbliches Harz, das nach Chromatographie an 70 g Kieselgel mit Äther ein langsam kristallisierendes, farbloses Öl lieferte: 0,79 g (42%) 6. Zur Charakterisierung wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert und 10 Std. bei RT./0,05 Torr getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 56,5°. - UV. (CH₃OH): 2,14 (4,28). - IR. (CCl₄): 2950m, 2930s, 2860w, 1755s, 1685m, 1435m, 1340-1190m, 1160m, 1080m, 1035m, 1005m. - ¹H-NMR. (CDCl₃, 100 MHz): 1,22-2,35 (m, 6 H); 1,82 (t, J=2,0, 3 H); 2,69-2,96 (m, 1 H); 3,75-3,93 (m, 1 H); 3,77 (s, 6 H); 4,70 (m x d, J=10,0, 1 H). - MS. (60°): 282 (3, M⁺), 251 (6), 191 (3), 152 (9), 151 (100), 150 (14), 132 (6), 122 (4), 100 (3).

C₁₄H₁₈O₆ (282,29) Ber. C 59,56 H 6,43% Gef. C 59,64 H 6,43%

Herstellung von trans-2-(3-Methyl-2-oxo-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-benzofuran-7-yl)-1,3-propandinitril (7). Zu einer Lösung von 0,674 g (6,67 mmol) Diisopropylamin in 20 ml abs. Tetrahydrofuran wurden unter N₂ bei -78° langsam zuerst 4 ml (6,67 mmol) 1,17M Butyllithium in Hexan und dann eine Lösung von 0,440 g (6,67 mmol) Malononitril in 20 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach dem Aufwärmen auf 0° wurde eine Lösung von 0,10 g (6,67 mmol) 1c in 20 ml Tetrahydrofuran zugegeben, 1 Std. bei 0° gerührt und dann 12 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf 400 ml ges. NaCl-Lösung/Eis gegossen, mit Methylenechlorid extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, i.RV. eingedampft, das braune, kristalline Rohprodukt mit wenig Methanol gewaschen, aus Methylenechlorid/Hexan umkristallisiert und 13 Std. bei RT./0,01 Torr getrocknet: 1,1 g (76%) 7 als farblose Nadeln vom Smp. 169-170°. Zur Charakterisierung wurde nochmals aus Methylenechlorid/Hexan umkristallisiert, Smp. 170°. - UV. (CH₂Cl₂): 232 (3,72). - IR. (CHCl₃): 2910m, 2860m, 2260w, 1740s, 1685s,

1355m, 1310m, 1290m, 1090-1020m. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 , 100 MHz): 1,35-2,45 (m, 6 H); 1,85 (t, $J = 1,5$, 3 H); 2,77-3,04 (m, 1 H); 4,34 (d, $J = 3,5$, 1 H); 4,55 ($m \times d$, $J = 10,0$, 1 H). - MS. (100°): 217 (5), 216 (35, M^+), 188 (20), 187 (20), 169 (5), 152 (5), 151 (50), 150 (27), 145 (3), 133 (3), 132 (10), 124 (3), 123 (33), 122 (17), 121 (3), 120 (9), 119 (3), 118 (10), 107 (3), 106 (3), 105 (3), 96 (17), 95 (100), 94 (9), 93 (10), 92 (3), 91 (9), 82 (11), 81 (5), 80 (3), 79 (13), 77 (8), 69 (4), 68 (12), 67 (22), 66 (5), 65 (7), 55 (5), 53 (19), 52 (4), 51 (5), 43 (3), 41 (16).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (216,23) Ber. C 66,45 H 5,55 N 12,96% Gef. C 66,50 H 5,68 N 12,97%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Hill & R. Van Heyningen, *Biochem. J.* **49**, 332 (1951).
 [2] J. S. Glasby, 'Encyclopedia of Antibiotics', 2. Ed., J. Wiley & Sons, New York 1979, S. 37.
 [3] Y. Asahina & A. Fujita, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **455**, 1 (1920).
 [4] Y. Asahina & A. Fujita, *Acta Phytochim. Jpn.* **1**, 1 (1922); I.E. Muskat, B. C. Becker & J.S. Lowenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 326 (1930); E. Shaw, *ibid.* **68**, 2510 (1946); Ch. Grundmann & E. Kober, *ibid.* **77**, 2332 (1955).
 [5] R. M. Moriarty, C. R. Romain, I. L. Karle & J. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3251 (1965); E. Lustig & R. M. Moriarty, *ibid.* **87**, 3252 (1965); R. A. Raphael, 'Chemistry of Carbon Compounds', Vol. IIa, Hrsg. E. H. Rodd, Elsevier Publ. Co., Amsterdam 1953, S. 67ff.
 [6] K. W. Rosenmund, K. Glet & F. Pohl, *Arch. Pharm.* **287**, 441 (1954).
 [7] E. Buchta & G. Satzinger, *Chem. Ber.* **92**, 449, 471 (1959).
 [8] R. Scheffold & P. Dubs, *Helv. Chim. Acta* **50**, 798 (1967).
 [9] M. Prasad, C. G. Wermuth & J. Schreiber, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1379.
 [10] A. G. Schultz & Y. K. Yee, *J. Org. Chem.* **41**, 561 (1976).
 [11] L. Révész, Dissertation, Universität Bern 1977.
 [12] A. G. Schultz & J. D. Godfrey, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2414 (1980).
 [13] Y. S. Rao, *Chem. Rev.* **64**, 353 (1964); *ibid.* **76**, 625 (1976).
 [14] S. Danishefsky, W. E. Hatch, M. Sax, E. Abola & J. Pletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2410 (1973), *lit. cit.*
 [15] F. Kido, T. Fujishita, K. Tsutsumi & A. Yoshikoshi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1975**, 337; F. Kido, T. Tsutsumi, R. Maruta & A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6420 (1979).
 [16] E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1044 (1955).
 [17] J. Quick & R. Jenkins, *J. Org. Chem.* **43**, 2275 (1975); A. Marxer, *Helv. Chim. Acta* **40**, 502 (1957).
 [18] E. Heilbronner & H. Bock, «Das HMO-Modell und seine Anwendung», Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1970.
 [19] E. D. Bergmann, D. Ginsburg & R. Pappo, *Org. React.* **10**, 179 (1959).
 [20] H. Wyss, U. Vögeli & R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **64**, 775 (1981).