Reduktone von Tetram-, Tetron- und Thiotetronsäuren

Reductones of Tetramic, Tetronic and Thiotetronic Acids

Hans-Dietrich Stachel*, Hermann Poschenrieder und Hans Burghard

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München,
Sophienstraße 10, D-8000 München 2

Z. Naturforsch. **35b**, 724–726 (1980); eingegangen am 19. Dezember 1979

Spiro-oxiranes, Retro-aldol Cleavage, Reductones

The 3-spiro-3',3'-dimethyl-2'-oxiranes of 5-benzylidene-2,4-dioxo-pyrrolidone, 5-benzylidene-2,4-dioxotetrahydrofuranone and 5-benzylidene-2,4-dioxotetrahydrothiophene yield the corresponding heterocyclic reductones (**3a–c**) upon treatment with sulfuric acid. The tetramic acid reducton **3a** can also be obtained by hydrolysis of the diazoniumsalt **5**.

Heterocyclische Reduktone bzw. deren Derivate kommen in einer Anzahl von Naturstoffen vor. Neben Ascorbinsäure sind z.B. das Makrolidantibiotikum Chlorothricin [1] und Swietenidin B [2] zu nennen. Im Zusammenhang damit interessierte uns die Herstellung von Reduktonen der im Titel genannten 5-Ring-Heterocyklen.

Als brauchbarer Ausgangspunkt erwies sich die von Schönberg und Junghans [3] beobachtete Spaltung eines Indandion-spiro-oxirans durch Säure. Dabei wurde allerdings nicht das durch Retroaldol-Reaktion gebildete Hydroxi-Indandion selbst, sondern dessen Dehydrierungsprodukt, Hydrindantin, erhalten.

Ohne Bezugnahme auf diese Reaktion wurde kürzlich über die Herstellung eines 3,4-Dihydroxichinolons auf ähnlichem Wege berichtet [4]. Die Literaturdurchsicht zeigt jedoch, daß Säurespaltung zu Reduktonen keine allgemeine Reaktion von α -Keto-epoxiden ist; sie konkurriert, jedenfalls bei fünfgliedrigen Ringen, mit einer Ringerweiterung [5].

Die gut zugänglichen Isopropylidenverbindungen **1** [6] lassen sich mit Wasserstoffperoxid in die Epoxide **2** überführen. Das Ende der Reaktion wird durch die Entfärbung der gelben Suspensionen angezeigt. Die mit Ausnahme der Schwefelverbindung (**2c**) haltbaren Epoxide liefern bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure die aci-Reduktone **3** als einzige Produkte.

Die neuen Substanzen **3** sind relativ stabil. Ihre Lösungen in verdünntem Methanol geben die typischen Redukton-Reaktionen wie Entfärbung von

Tillmans Reagens oder Iodlösung. In verdünnter Lauge lösen sie sich mit intensiv roter (**3a** und **c**) bzw. gelber (**3b**) Farbe. Bei Einwirkung von Diazomethan erhält man die Dimethylether **4**.

Die beschriebene Redukton-Synthese zeichnet sich durch gleich gute Anwendbarkeit bei allen verwendeten heterologen Ringsystemen aus. Weniger bewährt sich im vorliegenden Fall die zur Herstellung von Reduktonen offenkettiger β -Dicarbonylverbindungen geeignete Methode der Diazoketon-Thermolyse [7]. Nur bei einem der verwendeten Ringsysteme konnten wir die benötigte Diazoverbindung (**5**) gewinnen. Die Zersetzung von **5** zu **3a** erfolgt allerdings relativ glatt auch ohne den üblichen Zusatz von Kupferpulver.

Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Epoxide **2**

Zu einer Suspension von 450 mg **1** in 12 ml Methanol gibt man 20 Tropfen 30-proz. Wasserstoffperoxidlösung (bei **1a** ist Zusatz von 5 Tropfen 3 N NaOH notwendig). Nach 15 min Rühren wird der nun farblose Niederschlag abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Essigester umkristallisiert.

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H.-D. Stachel.

5-Benzyliden-3'-3'-dimethyl-2,4-dioxo-pyrrolidin-3-spiro-2'-oxiran (2a)

Farblose Kristalle, Schmp. 188 °C, Ausb.: 80% d. Th.

$C_{14}H_{13}NO_3$ (261,28)

Ber. C 69,12 H 5,38 N 5,75,

Gef. C 68,85 H 5,16 N 5,37.

UV (Methanol): 260, 328 nm. – IR: 3220, 1755, 1725, 1650 cm^{-1} . – ^1H -NMR (DMSO- D_6): δ (ppm) = 11,26 (s, 1H, D_2O), 7,8–7,3 (m, 5H), 6,43 (s, 1H, 1,63 (s, 3H), 1,5 (s, 3H).

5-Benzyliden-3'-3'-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydrofuran-3-spiro-2'-oxiran (2b)

Farblose Kristalle, Schmp. 126 °C, Ausb.: 80% d. Th.

$C_{14}H_{12}O_4$ (244,25)

Ber. C 68,84 H 4,95,

Gef. C 68,63 H 4,99.

UV (Methanol): 322 nm. – IR: 1820, 1740, 1630 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,0–7,7 (m, 2H), 7,6–7,3 (m, 3H), 6,8 (s, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,7 (s, 3H).

5-Benzyliden-3'-3'-dimethyl-2,4-dioxo-tetrahydrothiophen-3-spiro-2'-oxiran (2c)

Farblose Kristalle, Schmp. 120 °C, Ausb.: 80% d. Th.

$C_{14}H_{12}O_3S$ (260,31)

Ber. C 64,59 H 4,64,

Gef. C 64,73 H 4,73.

UV (Methanol): 238, 334 nm. – IR: 1730, 1700, 1590 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,9 (s, 1H), 7,6 (s, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,7 (s, 3H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Reduktone 3

500 mg 2 werden in wenig konz. Schwefelsäure gelöst. Nach 5 min wird mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Rekrystallisation aus Eisessig.

5-Benzyliden-3,4-dihydroxi-3-pyrrolin-2-on (3a)

1) Allgemeine Methode: Ausb. 80% d. Th.

b) Aus 5: 1 g 5 wird in 80 ml 70-proz. Schwefelsäure 25 min auf 100 °C gehalten. Nach Erkalten fällt man durch Verdünnen mit Wasser das Rohprodukt und kristallisiert aus Ameisensäure. Ausb. 25% d. Th. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 200 °C.

$C_{11}H_9NO_3$ (203,20)

Ber. C 65,02 H 4,46 N 6,89,

Gef. C 65,20 H 4,52 N 6,90.

UV (Methanol): 319 nm. – IR: 3440, 3330, 1710, 1650, 1640 cm^{-1} . – ^1H -NMR (DMSO- D_6): δ (ppm) = 9,66 (s, breit, 1H, D_2O), 8,98 (s, 1H, D_2O), 7,71–6,15 (m, 5H), 6,15 (s, 1H).

5-Benzyliden-3,4-dihydroxi-2(5H)-furanon (3b)

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 215 °C, Ausb. 80% d. Th.

$C_{11}H_8O_4$ (204,18)

Ber. C 64,70 H 3,94,

Gef. C 64,72 H 4,01.

UV (Methanol): 310 nm. – IR: 3350, 1730, 1640 cm^{-1} . – ^1H -NMR (DMSO- D_6): δ (ppm) = 7,8–7,3 (m, 6H, nach D_2O : 5H), 6,16 (s, 1H).

5-Benzyliden-3,4-dihydroxi-2(5H)-thiophenon (3c)

Gelbe Kristalle, Schmp. 190 °C (Zers.), Ausb. 75% d. Th.

$C_{11}H_8O_3S$ (220,24)

Ber. C 59,98 H 3,66 S 14,55,

Gef. C 59,94 H 3,70 S 14,51.

UV (Methanol): 237, 326 nm. – IR: 3300, 1670, 1560 cm^{-1} . – ^1H -NMR (DMSO- D_6): δ (ppm) = 7,5 (m, 5H), 7,4 (s, 1H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Ether 4

500 mg 3 werden zu überschüssiger etherischer Diazomethanolung gegeben. Kurz nach der vollständigen Lösung wird das Flüchtige im Vakuum entfernt und der Rückstand umkristallisiert.

5-Benzyliden-3,4-dimethoxi-3-pyrrolin-2-on (4a)

Farblose Kristalle, Schmp. 150 °C (aus Methanol), Ausb. 30% d. Th.

$C_{13}H_{13}MO_3$ (231,25)

Ber. C 67,52 H 5,66 N 6,05,

Gef. C 67,68 H 5,43 N 6,00.

UV (Methanol): 312 nm. – IR: 3220, 1700, 1650 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,76 (s, breit, 1H, D_2O), 7,33 (s, 5H), 6,2 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

5-Benzyliden-3,4-dimethoxi-2(5H)-furanon (4b)

Farblose Kristalle, Schmp. 85 °C (aus Ethanol), Ausb. 45% d. Th.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232,24)

Ber. C 67,23 H 5,20,

Gef. C 67,07 H 5,27.

UV (Methanol): 229, 313 nm. – IR: 3000, 2950, 1750, 1650 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,8–7,4 (m, 2H), 7,5–7,3 (m, 3H), 6,1 (s, 1H), 4,2 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

5-Benzyliden-3,4-dimethoxi-2(5H)-thiophenon (4c)

Gelbe Nadeln, Schmp. 71 °C (aus Methanol), Ausb. 40% d. Th.

$C_{13}H_{12}O_3S$ (248,29)

Ber. C 62,88 H 4,87 S 12,91,

Gef. C 62,83 H 4,92 S 12,86.

UV (Methanol): 236, 331 nm. – IR: 2950, 1680, 1610, 1600 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7,46 (m, 5H), 7,36 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

5-Benzyliden-3-diazo-pyrrolidin-2.4-dion (5)

Zu einer Suspension von 3,76 g 5-Benzyliden-pyrrolidin-2.4-dion [6a] in 40 ml Eisessig wird eine Lösung von 1,52 g Natriumnitrit in 20 ml Wasser zugetropft. Nach 30 min wird der nunmehr rote Niederschlag abgesaugt und in 100 ml konz. Salzsäure mit 15 g Zinngranulat gerührt. Wenn die rote Farbe verschwunden ist, wird der Niederschlag isoliert und in einer Mischung aus 150 ml Methanol und 10 ml konz. Salzsäure gelöst. Auf Zugabe von

Natriumnitritlösung fällt das Rohprodukt aus. Rekristallisation aus Methanol.

Gelbe Kristalle, Schmp. 226 °C (Zers.), Ausb. 30% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (213,19)

Ber. C 61,78 H 3,31 N 19,73,

Gef. C 61,49 H 3,11 N 19,57.

UV (Methanol): 233, 263, 289, 338 nm. – IR: 3290, 2165, 1725, 1700, 1635 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 10,2 (s, 1H, D_2O), 7,5 (m, 5H), 6,5 (s, 1H).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit durch Sachmittel.

-
- [1] Robert E. Ireland und Wayne J. Thompson, *J. Org. Chem.* **44**, 3041 (1979).
 [2] K. S. Bhide, R. B. Mujumdar und A. V. Rama Rao, *Ind. J. Chem.* **15 B**, 440 (1977).
 [3] A. Schönberg und K. Junghans, *Chem. Ber.* **96**, 3328 (1963).
 [4] H. Wittmann und H. Siegel, *Z. Naturforsch.* **33b**, 429 (1978).
 [5] H. O. House und R. L. Wasson, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4394 (1956), M. Geoghan, W. T. O'Sullivan und E. M. Philbin, *Tetrahedron* **22**, 3203 (1966); **22**, 3211 (1966); A. Schönberg und K. Junghans, *Chem. Ber.* **99**, 531 (1966).
 [6] a) H. Burghard, Dissertation Universität München 1972;
 b) M. Haas, Dissertation Universität München 1974;
 c) D. Breternitz, Dissertation Universität München 1972.
 [7] Übersicht von K. Schank, *Synthesis* **4**, 183 (1972), Ref. 70–81.