Synthese von 3-Methylenmonosubstituierten-2-oxo-tetrahydrofuranen aus 3-Phosphonolactonen

Synthesis of 3-Methylenmonosubstituted-2-oxo-tetrahydrofurans from 3-Phosphonolactones

Giaocchino Falsone* und Bernd Spur

Institut für Organische Chemie I der Universität Düsseldorf,
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf

Wilfried Peters

Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie I der Universität Düsseldorf,
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf

Z. Naturforsch. **38b**, 493–496 (1983); eingegangen am 22. Oktober 1982

3-Methylenmonosubstituted-2-oxo-tetrahydrofurans, ^1H NMR Spectra

The synthesis of 3-methylenmonosubstituted-2-oxo-tetrahydrofurans **3a–f** from 3-phosphonolactones **1a–b** and the aldehyds **2a–d** is described. ^1H NMR spectra of the 3-methylenmonosubstituted-2-oxo-tetrahydrofurans are discussed.

Einleitung

Die α -Methylen- γ -Lacton-Struktur ist Bestandteil vieler natürlich vorkommender Produkte und für die biologische Aktivität dieser Verbindungen verantwortlich [1–7]. Daher sind in jüngster Zeit zahlreiche Synthesemethoden entwickelt worden, um diese funktionelle Struktureinheit zu synthetisieren [8–12]. Kürzlich berichteten M. Suda *et al.* [13] über die Umsetzung von 4.4-Dimethyl-tetrahydrofuran-2.3-dion (**1a**) sowohl mit Kohlenstofftetrahalogenid/Triphenylphosphin als auch mit dem Kohlenstoff-tetrahalogen-triphenyl-phosphinzink-Reagenz zu α -Dihalogensubstituierten- γ -lactonen. Wie wir bereits berichteten [14], lassen sich α -Methylenmonosubstituierte-2-oxo-tetrahydrofurane durch Umsetzung von α -Keto- γ -lactonen mit Wittig-Komponenten leicht darstellen. Im folgenden wird gezeigt, daß auch der umgekehrte Weg zum Erfolg führt; durch Umsetzung der Carbanionen von 3-Phosphonolactonen mit Aldehyden entstehen α -Methylenmonosubstituierte- γ -butyrolactone.

Ergebnisse und Diskussion

Die durch Arbusov-Reaktion von Bromlactonen mit Triethylphosphit in 80–90-proz. Ausbeute hergestellten [15] α -Phosphono- γ -lactone **1a–b** wurden mit den Aldehyden **2a–d** zu den α -Methylenmonosubstituierten- γ -lactonen **3a–f** umgesetzt. Die Umsetzung von **1b** mit Paraformaldehyd (**2a**) lieferte

bei tiefen Temperaturen das schon bekannte [16] α -Methylen- γ -valerolacton **3a** mit 85-proz. Ausbeute. Hierbei ist darauf zu achten, daß die Temperatur möglichst niedrig gehalten wird, um zu vermeiden, daß die stark exotherm verlaufende Reaktion zu Polymerisationsbildung führt.

Unter den milden Bedingungen der Wittig-Reaktion erhielten wir eine glatte Umsetzung des gut zugänglichen Ferrocenlaldehyds (**2b**) [17] mit den α -Phosphonolactonen **1a, b** zum α -Ferrocenyliden- γ -butyrolacton **3b** und zum α -Ferrocenyliden- γ -valerolacton **3c** und **3d**. Im Falle des γ -Butyro-

* Sonderdruckanforderungen an Dr. G. Falsone.

	R ¹	R ²	R ³
3a	CH ₃	H	H
3b	H		H
3c	CH ₃	H
3d	CH ₃		H
3e	H		H
3f	H		H

lactons **1a** wurde nur das E-Isomer erhalten, während bei Verwendung des Valerolactons **1b** sowohl E- als auch Z-Isomer gebildet wurden. Das Verhältnis E:Z, gc. bestimmt, betrug 92:8. Die Trennung der beiden geometrischen Isomeren gelang durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Benzol als Laufmittel.

Während die Massenspektren der beiden Konfigurationsisomere identisch sind, ist die Differenzierung über die ¹H-NMR-Spektroskopie schnell und sicher möglich (s. Tabn. I, II).

Tab. I. Chemische Verschiebungen $\delta^1\text{H}$ der Ferrocenylprotonen in **3c** und **3d**.

		3c (Z)	3d (E)
2.5-H	4,391 (Triplet)	4,448 (Multipl.)
	3.4-H	4,981 (Sextett)	Bereich: 4,51–4,59
2.3.4.5-H	4,143 (Singulett)	4,135 (Singulett)

Als Unterscheidungskriterium diente die strukturelle Abhängigkeit der Resonanzen des olefini-

Tab. II. Chemische Verschiebungen $\delta^1\text{H}$ und Kopplungskonstanten J_{HH} [Hz] der Ferrocenyllderivate **3c** (Z) und **3d** (E).

	δ -Werte ^{a,b} von 3c (Z)	3d (E)
4a-H	2,538	2,474
4b-H	3,039	3,072
5-H	4,55	4,704
6-H	6,694	7,387
CH ₃ -H	1,415	1,439
	Kopplungskonstanten ^c von 3c (Z)	3d (E)
² $J_{4a,b}$	— 15,9	— 17,2
³ $J_{4a,5}$	+ 6,6	+ 5,6
³ $J_{4b,5}$	+ 7,4	+ 7,9
³ J_{5, CH_3}	+ 6,2	+ 6,3
⁴ $J_{4a,6}$	— 2,5	— 2,9
⁴ $J_{4b,6}$	— 2,0	— 2,6

^a Die Zuordnung der Protonenresonanzen zu einzelnen Strukturelementen erfolgte auf der Basis bekannter Substituenteneffekte und der Diederwinkelabhängigkeit der vicinalen und allylischen Kopplungskonstanten.

^b Die δ -Werte sind auf $\pm 0,002$ ppm genau.

^c Die Vorzeichen der Kopplungskonstanten wurden durch Spin-Tickling-Experimente bestimmt.

schen Protons und des Cyclopentadienylrings von der Anisotropie der Keto-Gruppe. So spaltet das Multipl. des Cyclopentadienylrings (um 4,448 ppm; E-Isomer) in der Z-Form unter dem Einfluß der Keto-Gruppe in ein Triplet (4,391 ppm; C-2,5) und ein Sextett (4,981 ppm; C-3,4) auf.

Weiterhin wird die Resonanzlage des olefinischen Protons im E-Isomer um 0,69 ppm gegenüber der des Z-Isomers nach tiefen Feld verschoben.

Bei der Umsetzung von *all-trans*-Vitamin-A-aldehyd (**2c**) mit **1a** erhielten wir mit über 90-proz. Ausbeute α -Vitamin-A-substituierte- γ -butyrolactone **3e** in der E-Konfiguration. Derartige Verbindungen sind von besonderem Interesse, da Vitamin A und seine Analoga die chemische Krebszerzeugung verhindern oder unterdrücken [18, 19].

Da sowohl bei α,β -ungesättigten Aldehyden als auch bei Metallocenaldehyden eine Reaktion mit **1a** zu beobachten war, wurde diese Reaktion bei Anwesenheit einer ungeschützten NH-Gruppe am Beispiel des Indol-3-aldehyds untersucht.

Auch in diesem Fall wurde das α -Indolylden- γ -butyrolacton (**3f**) in Form des E-Isomeren mit 86-proz. Ausbeute isoliert.

Tab. III. Elementaranalyse, Ausbeute, Schmelzpunkte, IR und MS von **3a-f**.

Summenformel (Molmasse)	Analyse [%] Ber. C H N Gef.	Ausbeute [%]	Schmelzp. (Sdp.) Torr	IR (C=O, C=C) [cm ⁻¹] KBr	MS/70 eV <i>m/e</i> Auszug
3a Lit. [3]	— — —	85	—	—	112 (2%, M ⁺) 40 (100%)
3b C ₁₅ H ₁₄ FeO ₂ (282,8)	63,8 5,0 63,9 5,0	94	138–139	1720, 1640	282 (68%, M ⁺) 217 (100%, M ⁺ -C ₅ H ₅)
3c C ₁₆ H ₁₆ FeO ₂ (296,8)	64,7 5,4 65,1 5,4	8	89–90	1720, 1630	296 (89%, M ⁺) 231 (100%, M ⁺ -C ₅ H ₅)
3d C ₁₆ H ₁₆ FeO ₂ (296,8)	64,7 5,4 65,1 5,4	92	88–89	1725, 1635	296 (88%, M ⁺) 231 (100%, M ⁺ -C ₅ H ₅)
3e C ₂₄ H ₃₂ O ₂ (352,5)	81,8 9,1 81,5 8,9	95	148–149	1720, 1620	352 (100%, M ⁺) 337 (10%, M ⁺ -CH ₃)
3f C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ (213,2)	73,2 5,2 6,6 73,4 5,4 6,5	86	211–212	3240 (N-H) 1708, 1640	213 (100%, M ⁺) 155 (46%, M ⁺ -58)

Experimenteller Teil

Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert, Reinheit der Produkte wurde g. c. nachgewiesen. Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die eingesetzten Aldehyde. (IR): Perkin-Elmer Modell 521; ¹H-NMR: Bruker WP-80; Bruker HX-90 R; ¹H-NMR – inn. Standard: TMS; –MS: Varian MAT CH-5.

3-Diethylphosphono-2-oxo-tetrahydrofuran (**1a**)

80,00 g (0,50 mol) α-Brom-γ-butyrolacton [20] und 100 g (0,60 mol) Triethylphosphit (Aldrich) wurden 7 h unter Rückfluß gerührt. Die Temperatur des Rückflußkühlers hielt man auf 50 °C, damit das entstandene Ethylbromid abdestillierte. Nach dem Erkalten wurde der Rückstand i. Vak. über eine 5 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. **1a** geht als farblose Flüssigkeit über.

Ausb. 100,00 g (89%), Sdp. 115–120 °C/0,05 Torr (Lit. [15] 115 °C/0,05 Torr) *n*_D²⁰ = 1,4562.

3-Diethylphosphono-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran (**1b**)

87,00 g (0,50 mol) α-Brom-γ-valerolacton [21] und 100,00 g (0,60 mol) Triethylphosphit (Aldrich) wurden 7 h unter Rückfluß gerührt. Aufarbeitung wie bei **1a**. Destillation i. Vak. lieferte **1b** als farblose Flüssigkeit.

Ausb. 94,4 g (80%), Sdp. 121–123 °C/0,05 Torr, *n*_D²⁰ = 1,4530.

IR (Film): 2975 (C–H), 1760 (C=O Lacton), 1020 cm⁻¹ (P–O–C).

¹H-NMR (CDCl₃): = 0,80–1,30 (m; 9H), 1,50 bis 3,30 (m; 3H, 4-H, 5-H), 3,70–4,20 (m; 4H), 4,20 bis 4,80 (m; 1H, 3-H).

MS (70 eV): *m/e* = 236 (11%, M⁺), 209 (22%, M⁺-C₂H₃), 165 (100%).

C₉H₁₇O₅P (236,2)

Ber. C 45,76 H 7,20 P 13,12,
Gef. C 45,63 H 7,25 P 13,09.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von **3a-f**

Zu einer Suspension von 0,30 g (10 mmol) Natriumhydrid in 50 ml Benzol tropft man unter Argon 10 mmol **1a, b** in 10 ml Benzol. Die gelb-orange Lösung wird solange bei 50–60 °C gerührt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr auftritt. Zu dieser Lösung gibt man bei Raumtemperatur 10 mmol Aldehyd **2a-d** und erhitzt 5 h unter Rückfluß. Die Lösung wird heiß filtriert und nach Abziehen des Lösungsmittels destilliert, umkristallisiert oder chromatographiert (siehe einzelne Produkte).

3-Methylen-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran **3a**

Dargestellt aus 0,30 g (10 mmol) Paraformaldehyd (Aldrich) **2a** und 2,36 g (10 mmol) 3-Diethylphosphono-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran **1b**. Nach Abziehen des Benzols wurde **3a** i. Vak. destilliert. Farblose Flüssigkeit.

(*E*)-3-Ferrocenyliden-2-oxo-tetrahydrofuran **3b**

Dargestellt aus 2,22 g (10 mmol) 3-Diethylphosphono-2-oxo-tetrahydrofuran **1a** und 2,13 g (10 mmol) Ferrocenaldehyd **2b** [17]. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. auf 30 ml eingengt und mit 200 ml Pentan überschichtet. Nach 12 h bei 5 °C kristallisierte **3b** in metallisch glänzenden Nadeln.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,95 (d auf t, *J* = 7 Hz; 2H, 4-H), 4,18 (s; 5H, C₂H₅), 4,41 (t, *J* = 7 Hz; 2H, 5-H), 4,55 (s, 4H, C₅H₄), 7,45 (t, *J* = 3 Hz; 1H, C–H).

(*Z*)-3-Ferrocenyliden-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran **3c**

(*E*)-3-Ferrocenyliden-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran **3d**

Dargestellt aus 2,36 g (10 mmol) **1b** und 2,13 g (10 mmol) **2b**. Die Lösung wurde auf 10 ml eingengt und über eine Säule (50 × 2,5 cm) Kieselgel (Merck) 70–230 mesh ASTM chromatographiert; Laufmittel Benzol. Als 1. Fraktion wurde **3c** eluiert.

Man kristallisierte aus Benzol/Pentan (1:4) um. **3c** kristallisierte in metallisch glänzenden Nadeln.

¹H-NMR: (s. Tabelle).

Als zweite Fraktion wurde **3d** eluiert. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wurde aus Benzol/Pentan (1:4) umkristallisiert. **3d** wurde in metallisch glänzenden Kristallen erhalten.

¹H-NMR: (s. Tabelle).

(all-E)-3-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexan-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenyliden-2-oxo-tetrahydrofuran 3e

Dargestellt aus 2,22 g (10 mmol) **1a** und 2,84 g (10 mmol) Vitamin-A-Aldehyd **2c** (Fluka). Das Lösungsmittel wurde i.Vak. abgezogen und der

Rückstand in 10 ml Chloroform gelöst und mit 100 ml Ether/Pentan (1:1) überschichtet. Nach 12 h bei -30 °C wurde **3e** in roten Kristallen erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,0–2,2 (15H, CH₃), 3,0 (t, *J* = 7 Hz; 2H, 4-H), 4,4 (t, *J* = 7 Hz; 2H, 5-H), 6,0–7,8 (7H, C=C-H).

(E)-3-Indolyliden-2-oxo-tetrahydrofuran 3f

Dargestellt aus 2,22 g (10 mmol) **1a** und 1,45 g (10 mmol) Indol-3-aldehyd **2d** [22]. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3,20 (d auf t, *J* = 7 Hz, *J* = 2 Hz; 2H, 4-H), 4,60 (t, *J* = 7 Hz; 2H, 5-H), 7,3–8,2 (m; 6H).

- [1] S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner, A. Karim, A. T. Mc Phail und G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3596 (1968).
- [2] S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner und A. Karim, *J. Org. Chem.* **34**, 3903 (1969).
- [3] W. Herz, R. B. Mitra und P. Jayaraman, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6061 (1959).
- [4] S. M. Kupchan, Y. Aynehchi, J. M. Cassady, H. K. Schnoes und A. L. Burlingame, *J. Org. Chem.* **34**, 3867 (1969).
- [5] P. A. Grieco und C. S. Pogonowski, *J. Org. Chem.* **39**, 1958 (1974).
- [6] S. M. Kupchan, M. A. Eakin und A. M. Thomas, *J. Med. Chem.* **14**, 1147 (1971).
- [7] P. A. Grieco, J. A. Noguez, Y. Masaki, K. Hiroi, M. Nishizawa, A. Rosowsky, S. Oppenheim und H. Lazarus, *J. Med. Chem.* **20**, 71 (1977).
- [8] G. A. Howie, I. K. Stamos und J. M. Cassady, *J. Med. Chem.* **17**, 840 (1974).
- [9] G. A. Howie, I. K. Stamos und J. M. Cassady, *J. Med. Chem.* **19**, 309 (1976).
- [10] P. A. Grieco, J. A. Noguez, Y. Masaki, K. Hiroi, M. Nishizawa, A. Rosowsky, S. Oppenheim und H. Lazarus, *J. Med. Chem.* **20**, 71 (1977).
- [11] S. S. Newaz, *Aldrichimica Acta* Vol. **10**, No. 4 (1977).
- [12] R. D. Clark und C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **41**, 1396 (1976).
- [13] M. Suda und A. Fukushima, *Chem. Lett.* **1981**, 103.
- [14] G. Falsone und B. Spur, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.
- [15] K. H. Büchel, H. Röehling und F. Korte, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **685**, 10 (1965).
- [16] E. R. H. Jones, T. Y. Schen und M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1950**, 230.
- [17] K. Schlögl, *Monatsh. Chem.* **88**, 601 (1957).
- [18] L. M. Patt, K. Itaya und S. I. Hakomori, *Nature (London)* **273**, 379 (1978).
- [19] M. B. Sporn, Cold Spring Harbor Conf. Cell Proliferation (1977) 801, C. A. **88**, 182117r (1978).
- [20] J. Livak, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 2218 (1945).
- [21] Dow Chemical Co (Erfinder E. C. Britton und J. C. Vander Wee, US-Pat. 2530348 (1950), C. A. **45**, 2969 (1951).
- [22] P. N. James und H. R. Snyder, *Org. Synth. Coll. Vol.* **4**, 539 (1963).