

- 4 G. Entenmann, E. Eckle und J. J. Stezowski, *Phosphorus and Sulfur* **4**, 303 (1978).
- 5 R. Bally und J.-P. Mornon, *Acta Crystallogr. Sect. B* **29**, 1160 (1973).
- 6 S. Stanković und G. D. Andreotti, *Acta Crystallogr. Sect. B* **35**, 3078 (1979).
- 7 M. Dräger und L. Roß, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **476**, 95 (1981).
- 8 D. M. Woodbury, J. K. Penry und R. P. Schmidt, *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York 1982.
- 9 P. Main, MULTAN-78, York/England.
- 10 G. Sheldrick, SHELX-76, Program for Crystal Structure Determination, Cambridge 1976.
- 11 S. Motherwell, Plotting Program for Cambridge Crystallographic Data, Cambridge 1978.

[Ph 814]

Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 802–806 (1984)

Synthese von 2-Oxo-5H-furanen unter Wittig-Horner Bedingungen

Gioacchino Falsone* und H. Peter Wingen

Institut für Organische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 4000 Düsseldorf
Eingegangen am 27. Juni 1983

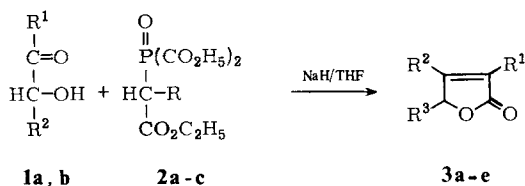
Es wird die Synthese der 2-Oxo-5H-furane **3a–e** und **7a–e** aus den α -Hydroxy-oxo-Verbindungen **1a, b** bzw. den α -Halogen-oxo-Verbindungen **5a–e** und den α -Phosphonocarbonsäureestern **2a–c**, α -Phosphonocarbonsäuren **4a, b** bzw. den Kaliumsalzen der α -Phosphonocarbonsäuren **6a, b** unter Wittig-Horner-Bedingungen beschrieben.

Synthesis of 2,5-Dihydro-furan-2-ones under Wittig-Horner Conditions

Syntheses under Wittig-Horner conditions are described of the 2,5-dihydrofuran-2-ones **3a–e** and **7a–e** from the α -hydroxy-oxo compounds **1a, b** and the α -halogeno-oxo compounds **5a–e**, on the one hand, and the α -phosphonocarboxylates **2a–c**, α -phosphonocarboxylic acids **4a, b** and potassium α -phosphonocarboxylates **6a, b** on the other.

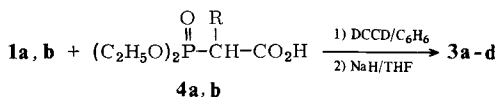
Im Rahmen unserer Arbeiten über α , β -ungesättigte Fünf- bzw. Sechs-Ringlactone^{1–4)} entwickelten wir einfache Verfahren zur allgemeinen Darstellung von 2-Oxo-5H-furanen bzw. 3-Alkyl-2-oxo-5H-furanen, deren Strukturmerkmal man in zahlreichen Aroma-⁵⁾ und Naturstoffen findet, die z.T. pharmakologische Wirksamkeit aufweisen^{6–10)}.

Ausgehend von den α -Hydroxy-oxo-Verbindungen **1a, b** und den α -Phosphonocarbonsäureethylestern **2a–c** gelang es uns in einer einstufigen Reaktion unter Wittig-Horner-Bedingungen (NaH/THF) die 2-Oxo-5H-furane **3a–c** darzustellen. Das Verfahren, das bislang nur zur Darstellung von Cardenoliden angewandt wurde¹¹⁾, konnte so auf die Synthese von aryl- bzw. alkyl-substituierten Butenoliden übertragen werden.



1	R ¹	R ²	2	R	3	R ¹	R ²	R ³
a:	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	a:	H	a:	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
b:	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	b:	CH ₃	b:	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
			c:	n-C ₄ H ₉	c:	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
					d:	CH ₃	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
					e:	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

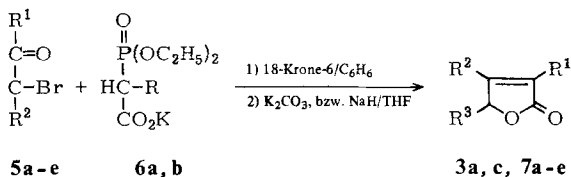
Bei der einstufigen Umsetzung der Verbindungen **1a, b** mit den α -Phosphonocarbonsäuren **4a, b**^{12, 13}, konnten ebenfalls die Lactone **3a-d** in leicht verbesserter Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion verläuft über die Veresterung der α -Hydroxy-oxo-verbindungen **1a, b**, die dann unter *Wittig-Horner*-Bedingungen zu den 2-Oxo-5H-furanen **3a-d** cyclisieren.



4a: R = H; **4b:** R = CH₃

Dieses Syntheseverfahren wurde erfolgreich bei der Darstellung von substituierten 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-onen und Cumarinen angewandt¹⁾. Durch die von Kronenethern katalysierte Umsetzung der α -Halogen-oxo-verbindungen **5a-d** mit dem K-Salz der Diethylphosphonoessigsäure (**6a**) und anschließende Cyclisierung mit Kaliumcarbonat konnten die Butenolide **3a, 7a, 7c** und **7e** in einem Eintopfverfahren dargestellt werden.

Die Cyclisierung der Ester aus dem Kalium-Salz der α -Diethylphosphonopropionsäure (**6b**) und den α -Halogen-oxo-verbindungen **5a, c, e** unter Kronenether-Katalyse-Verfahren erfordert dagegen *Wittig-Horner*-Bedingungen (NaH/THF). Auf diesem Wege konnten die z.T. bisher unbekannten Butenolide **3c, 7b, 7d** synthetisiert werden.



5: R ¹	R ²	6: R	7: R ¹	R ²	R ³
a: C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	a: H	a: H	C(CH ₃) ₃	H
b: C ₆ H ₅	H	b: CH ₃	b: CH ₃	CH ₃	CH ₃
c: p-Br-C ₆ H ₅	H		c: H	C ₆ H ₅	H
d: C(CH ₃) ₃	H		d: CH ₃	p-Br-C ₆ H ₅	H
e: CH ₃	H		e: H	p-Br-C ₆ H ₅	H

Experimenteller Teil

Schmp. und Sdp.: uncorr. – IR: Perkin-Elmer 521; ¹H-NMR: Varian EM 390, inn. Stand. TMS; MS: Varian MAT CH-5.

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der Produkte **3a–e** aus α-Phosphonocarbonsäuretriethylester

Zu einer Suspension von 2.25 g (75 mmol) 80proz. NaH in 100 ml absol. THF tropft man allmählich eine Lösung von 75 mmol α-Phosphonocarbonsäuretriethylester **2a–c** in 100 ml absol. THF. Nach beendeter H₂-Entwicklung fügt man eine Lösung von 50 mmol α-Hydroxy-oxo-Verbindung **1a, b** in 50 ml absol. THF zu und erhitzt 8 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen gießt man in 200 ml salzsaures Eiswasser und extrahiert mit Et₂O. Die org. Phase wird mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird umkristallisiert bzw. fraktioniert.

4,5-Diphenyl-2-oxo-5H-furan (3a): Aus 16.8 g (75 mmol) **2a** und 10.6 g (50 mmol) **1a**. Ausb. 7.2 g (61 %), Schmp. 150° (Et₂O/Petrolether), Lit.¹⁴⁾ 149–151°. – IR (KBr): 1730 (C=O), 1615 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.34 (d; J = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 6.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H, 3H), 7.36 (s; 5H, C₆H₅), 7.40 (s; 5H, C₆H₅). – MS (70 eV): m/e = 236 (28 %, M⁺), 131 (33 %, M⁺-C₆H₅CO), 102 (100 %, C₆H₅=CH⁺).

4,5-Di-n-propyl-2-oxo-5H-furan (3b): Aus 16.8 g (75 mmol) **2a** und 7.2 g (50 mmol) **1b**. Farblose Flüssigkeit. Ausb.: 5.0 g (59 %), Sdp.: 72°/0.1 Torr, Lit.¹⁵⁾ 128–130°/1.0 Torr. IR (Film): 1740 (C=O), 1625 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.8–2.6 (14H, CH₂-CH₂-CH₃), 4.9 (m; 1H, 5-H), 5.76 (q, J = 1.5 Hz; 1H, 3-H). – MS (70 eV): m/e = 168 (2 %, M⁺), 139 (13 %, M⁺-CHO), 97 (100 %, M⁺-C₄H₇O).

3-Methyl-4,5-diphenyl-2-oxo-5H-furan (3c): Aus 17.9 g (75 mmol) **2b** und 10.6 g (50 mmol) **1a**. Ausb.: 10.1 g (81 %), Schmp.: 84° (Et₂O/Pentan), Lit.¹⁶⁾ viskoses Öl. – IR (KBr): 1720 (C=O), 1623 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.20 (d, J = 2.0 Hz; 3H, CH₃), 6.40 (q, J = 2.0 Hz; 1H, 5-H), 7.49 (s, 5H, C₆H₅), 7.56 (s, 5H, C₆H₅). – MS (70 eV): m/e = 250 (52 %, M⁺), 145 (100 %, M⁺-C₆H₅CO).

3-Methyl-4,5-di-n-propyl-2-oxo-5H-furan (3d): Aus 17.9 g (75 mmol) **2b** und 7.2 g (50 mmol) **1b**. Farblose Flüssigkeit. Ausb.: 7.7 g (85 %), Sdp.: 74°/0.05 Torr. – IR (Film): 1747 (C=O), 1670 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.01 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃), 1.2–1.7 (6H), 1.88 (s; 3H, CH₃), 2.42 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CH₂), 4.97 (m; 1H, 5-H); MS (70 eV): m/e = 182 (17 %, M⁺), 111 (100 %, M⁺-C₃H₇CO). C₁₁H₁₈O₂ (182.3) Ber. C 72.5 H 10.0 Gef. C 72.3 H 10.0.

3-n-Butyl-4,5-diphenyl-2-oxo-5H-furan (3e): Aus 21.0 g (75 mmol) **2c** und 10.6 g (50 mmol) **1a**. Ausb.: 14.1 g (96 %), Schmp.: 110–110° (Ether/Pentan). IR (KBr): 1725 (C=O), 1645 cm⁻¹ (C=C). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.7–1.8 (7H), 2.55 (2H), 6.15 (t, J = 1.0 Hz; 1H, 5-H), 7.25 (10H, C₆H₅). – MS (70 eV): m/e = 292 (32 %, M⁺), 105 (100 %, C₆H₅CO⁺). C₂₀H₂₀O₂ (292.4) Ber. C 82.2 H 6.9 Gef. C 81.4 H 6.9.

Allgemeine Vorschrift für die Produkte **3a–d** aus 2-(Diethyl-phosphono)-carbonsäuren (s. Lit.¹¹⁾)

50 mmol α -Hydroxy-oxo-verbindungen **1a, b** und 60 mmol **4a, b** werden in 400 ml absol. Benzol gelöst. Unter Eiskühlung tropft man eine Lösung von 12.4 g (60 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD) in 50 ml absol. Benzol zu und läßt 8 h bei Raumtemp. rühren. Danach filtriert man den Harnstoff ab und engt das Filtrat i. Vak. auf ca. 100 ml ein. Dieses tropft man in eine Suspension von 2.25 g (75 mmol) 80proz. NaH in 100 ml absol. THF. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung läßt man weitere 6 h bei Raumtemp. rühren. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch in 200 ml salzsaures Eiswasser und extrahiert mit Ether. Die org. Phase wird mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird umkristallisiert bzw. fraktioniert.

4,5-Diphenyl-2-oxo-5H-furan (3a): Aus 10.6 g (50 mmol) **1a** und 11.8 g (60 mmol) **4a**. Ausb.: 9.3 g (79 %). Physikal. Daten s.o.

4,5-Di-n-propyl-2-oxo-5H-furan (3b): Aus 7.2 g (50 mmol) **1b** und 11.8 g (60 mmol) **4a**. Ausb.: 7.0 g (83 %), Physikal. Daten s.o.

3-Methyl-4,5-diphenyl-2-oxo-5H-furan (3c): Aus 10.6 g (50 mmol) **1a** und 12.6 g (60 mmol) **4b**. Ausb.: 11.3 g (90 %). Physikal. Daten s.o.

3-Methyl-4,5-di-n-propyl-2-oxo-5H-furan (3d): Aus 7.2 g (50 mmol) **1b** und 12.6 g (60 mmol) **4b**. Ausb.: 8.4 g (92 %). Physikal. Daten s.o.

Allgemeine Vorschrift für Darstellung der Produkte **3a, c** und **7a–e** aus den α -(Diethylphosphono)-carbonsäure-K-Salzen **6a, b**.

50 mmol α -Halogen-oxo-Verbindung **5a–f**, 0.6 g (2.0 mmol) 18-Krone-6 und 50 mmol 2-(Diethylphosphono)-carbonsäure-Kalium-Salz werden in 400 ml absol. Benzol 12 h bei Raumtemp. gerührt. Im Falle des 2-(Diethylphosphono)-essigsäure-Kalium-Salzes gibt man 27.6 g (0.2 mol) K_2CO_3 (wasserfrei) hinzu und rührt weitere 12 h. Im Falle des 2-(Diethylphosphono)-propionsäure-Kalium-Salzes filtriert man das KBr ab, engt i. Vak. ein, tropft die verbleibende Lösung in eine Suspension von 2.25 g (75 mmol) 80proz. NaH in 100 ml absol. THF und rührt 6 h bei Raumtemp. Anschließend wird wie oben angegeben aufgearbeitet.

4,5-Diphenyl-2-oxo-5H-furan 3a: Aus 14.6 g (50 mmol) **5a** und 11.7 g (50 mmol) **6a**. Ausb.: 7.5 g (63 %). Physikal. Daten s.o.

3-Methyl-4,5-diphenyl-2-oxo-5H-furan 3c: Aus 14.6 g (50 mmol) **5a** und 12.4 g (50 mmol) **6b**. Ausb.: 6.6 g (53 %). Physikal. Daten s.o.

4-tert. Butyl-2-oxo-5H-furan 7a: Aus 9.0 g (50 mmol) **5d** und 11.7 g (50 mmol) **6a**. Farblose Flüssigkeit. Ausb.: 5.5 g (78 %), Sdp.: 53°/0.07 Torr. IR (Film): 1783 (C=O), 1625 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.23 (s, 9H, CH_3), 4.88 (d, $J = 3.0$ Hz; 2H, 5-H), 5.79 (t, $J = 3$ Hz; 1H, 3-H). MS (70 eV): $m/e = 140$ (8 %, M^+), 95 (88 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$), 41 (100 %, C_3H_5^+). $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (140.2) Ber. C 68.5 H 8.6 Gef. C 68.3 H 8.8.

3,4-Dimethyl-2-oxo-5H-furan 7b: Aus 6.8 g (50 mmol) **5e** und 12.4 g (50 mmol) **6b**. Ausb.: 2.8 g (51 %), Sdp.: 44°/0.09 Torr, Schmp.: 32°, Lit.:¹⁷⁾ 32–34°. IR (Film): 1752 (C=O), 1683 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.84 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 4.69 (s, 2H, 5-H). MS (70 eV): $m/e = 112$ (37 %, M^+), 83 (57 %, $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 55 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}$).

4-Phenyl-2-oxo-5H-furan 7c: Aus 10.0 g (50 mmol) **5b** und 11.7 g (50 mmol) **6a**. Ausb.: 5.8 g (73 %), Schmp.: 92° (Ether/Pentan), Lit.:¹⁸⁾ 91–92.5°. IR (KBr): 1791 (C=O), 1617 cm^{-1} (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.31 (d, $J = 2$ Hz; 2H, 5-H), 6.52 (t, $J = 2$ Hz; 1H, 3-H), 7.4–7.9 (m; 5H, C_6H_5). MS (70 eV): $m/e = 160$ (61 %, M^+), 131 (100 %, $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 77 (32 %, C_6H_5).

3-Methyl-4-(4'-bromphenyl)-2-oxo-5H-furan 7d: Aus 14.0 g (50 mmol) **5c** und 12.4 g (50 mmol) **6b**. Ausb.: 5.8 g (46 %), Schmp.: 174° (Benzol). IR (KBr): 1732 (C=O), 1460 cm⁻¹ (C=C). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.12 (t, J = 1.2 Hz; 3H, CH₃), 5.05 (q, J = 1.2 Hz; 2H, 5-H), AB-Syst.: δ_A = 7.65, δ_B = 7.35, J = 9 Hz; 4H, C₆H₄Br). MS (70 eV): m/e = 252 (51 %, M⁺), 223 (52 %, M⁺-CHO), 116 (100 %), C₁₁H₉BrO₂ (253.1) Ber. C 52.2 H 3.6 Gef. C 51.9 H 3.6.

4-(4'-Bromphenyl)-2-oxo-5H-furan 7e: Aus 14.0 g (50 mmol) **5c** und 11.7 g (50 mmol) **6a**. Ausb.: 8.2 g (62 %), Schmp.: 164° (Chloroform). IR (KBr): 1787 (C=O), 1611 cm⁻¹ (C=C). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.40 (d, J = 2.0 Hz; 2H, 5-H), 6.62 (t, J = 2.0 Hz; 1H, 3-H), AB-Syst.: δ_A = 7.91, δ_B = 7.67, J = 9.0 Hz; 4H, C₆H₄Br). MS (70 eV): m/e = 238 (86 %, M⁺), 209 (100 %, M⁺-CHO), C₁₀H₇BrO₂ (239.1) Ber. C 50.2 H 3.0 Gef. C 50.0 H 3.0.

Literatur

- 1 G. Falsone, B. Spur und H.-P. Wingen, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 763 (1983).
- 2 G. Falsone und B. Spur, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 751.
- 3 G. Falsone und B. Spur, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 923.
- 4 G. Falsone und B. Spur, Justus Liebigs Ann. Chem. 1981, 565.
- 5 G. Ohloff, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 35, 431 (1978).
- 6 E. Shaw, J. Am. Chem. Soc. 68, 2510 (1946).
- 7 R. B. Woodward und G. Singh, J. Am. Chem. Soc. 71, 758 (1949).
- 8 W. Karrer in Konstitution und Vorkommen d. Org. Pflanzenstoffe, S. 883, Birkhäuser Verlag, Basel – Stuttgart 1976.
- 9 F. M. Dean in Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds, Butterworth, London 1963.
- 10 S. I. Pennanen, Acta Chem. Scand. Ser. B 35, 555 (1981).
- 11 W. Fritsch, U. Stache und H. Ruschig, Justus Liebigs Ann. Chem. 699, 195 (1966).
- 12 R. A. Malevannaya, E. N. Tsvetkov und M. I. Kabachnik, Zh. Obshch. Khim. 41, 1426 (1971); C. A. 75, 140935g (1971).
- 13 W. Eberlein, J. Nickl, J. Heider, G. Dahms und H. Machleidt, Chem. Ber. 105, 3686 (1972).
- 14 H. J. Bestmann, Angew. Chem. 89, 361 (1977).
- 15 A. A. Avetisyan, G. S. Melikyan und M. P. Danyan, Zh. Org. Khim. 8, 961 (1972); C. A. 77, 125913w (1972).
- 16 S. I. Pennanen, Heterocycles 6, 701 (1977).
- 17 W. W. Epstein und A. C. Sonntag, J. Org. Chem. 32, 3390 (1967).
- 18 S. F. Krauser und A. C. Watterson, J. Org. Chem. 43, 3400 (1978).

[Ph 815]