

Synthese von 3(2H)-Furanonen und 3-Methoxyfuranen

Ch. MEISTER, H.-D. SCHARF*

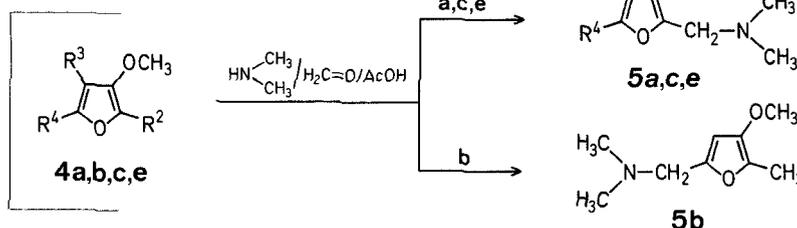
Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen, Prof.-Pirlet-Straße 1, D-5100 Aachen

Substituierte 3(2H)-Furanone (3-Oxo-2,3-dihydrofurane) sind strukturelle Bestandteile vieler interessanter Natur- und Aromastoffe¹. Trotz der insgesamt sehr vielfältigen Herstellungsweisen für diese Verbindungsklasse¹ sind jedoch die unsubstituierten sowie 2- bzw. 4-monoalkyl-substituierten Vertreter bisher nur schwer oder gar nicht zugänglich. Die Auswahl an Synthesen für 3-Methoxyfuranen ist ebenfalls begrenzt.

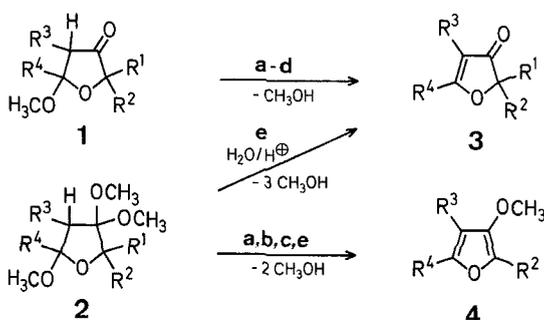
Die aus 4-Methoxy-4-(2,2-dimethoxyalkyl)-1,3-dioxolanen durch Hydrolyse bzw. Methanolyse gebildeten 5-Methoxy-3-

Die Abspaltung von Methanol aus den 3,3,5-Trimethoxytetrahydrofuranen **2** zu den 3-Methoxyfuranen **4** erfolgte unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ebenfalls protonen-katalysiert nach der zur Herstellung von Enol-ethern üblichen Arbeitsweise.

Die 3-Methoxyfurane **4a, b, c, e** lassen sich mit *N,N*-Dimethylmethaniminium-acetat [$\text{H}_2\text{C}=\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{OAc}$, aus Dimethylamin, Formaldehyd und Essigsäure] nach Mannich³ zu den Dimethylaminomethyl-Derivaten **5a, b, c, e** umsetzen. Dabei ist Position 2 in **4** infolge des +M-Effektes der Methoxy-Gruppe für den Angriff des Iminium-Ions prädestiniert; nur wenn diese Position bereits substituiert ist (**4b**), erfolgt Substitution in Position 5.



oxotetrahydrofurane **1** bzw. 3,3,5-Trimethoxytetrahydrofurane **2** stellen geeignete Ausgangsverbindungen für diese sowie weitere Derivate dar. Sie lassen sich durch Eliminierung von Methanol in die 3(2H)-Furanone **3a-d** und 3-Methoxyfurane **4a-e** überführen. Das in 5-Stellung substituierte 3(2H)-Furanon **3e** wird demgegenüber durch Hydrolyse von **2e** gewonnen, da das analoge 5-Methoxy-3-oxotetrahydrofuran **1e** nicht gefaßt werden kann². Verbindung **2e** braucht nicht isoliert zu werden, sondern kann *in situ* aus 4-Methoxy-4-(2,2-dimethoxypropyl)-1,3-dioxolan erzeugt werden.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	H	H	H	H
b	H	CH ₃	H	H
c	H	H	CH ₃	H
d	CH ₃	CH ₃	H	H
e	H	H	H	CH ₃

Wegen der bekannten Polymerisationsneigung der enolisierbaren 3(2H)-Furanone **3a, b, c** waren zu deren Herstellung aus **1** besondere Reaktionsbedingungen erforderlich. Die basisch katalysierte Eliminierung durch Pyrolyse in Gegenwart des Phosphatpuffers $\text{NaNH}_4\text{HPO}_4$ erwies sich als am besten geeignet. Die dabei auftretende Polymerisation konnte durch Zugabe von Glycerin teilweise zurückgedrängt werden. Die Eliminierung von Methanol aus dem nicht enolisierbaren **3d** erfolgte in Gegenwart des Puffers nur sehr langsam. Die Umsetzung gelang in diesem Fall am besten durch Pyrolyse unter sauren Bedingungen in Gegenwart von Adipinsäure.

5-Dimethylaminomethyl-3-methoxy-2-methylfuran (**5b**) läßt sich zum 3(2H)-Furanon **6** hydrolysieren, das eine geeignete Ausgangsverbindung für die Synthese der verschiedenen Stereoisomeren des Muscarins^{4,5,6} darstellt.

Tabelle 1. Hergestellte Furan-Derivate **3, 4** und **5**

Produkt	Edukt	Ausbeute [%]	Kp/torr [°C]	n _D ²⁰	Summenformel ^a bzw. Lit.-Daten
3a^b	1a	40	54–55°/15	1.4852	Kp: 59–60°C/12 torr ⁷
3b	1b^c	80	67°/35	1.4701	Kp: 63–64°C/12 torr ⁸
3c	1c^c	75	58–60°/15 (F: 39–43°)	1.4538	C ₅ H ₆ O ₂ (98.1)
3d	1d	92	71°/45	1.4538	Kp: 46–47°C/18 torr ⁹ ; n _D ²⁵ : 1.4501 ⁹
3e	^d	54	58–60°/10	1.4945	Kp: 60°C/12 torr ⁷
4a	2a	65	54–55°/80	1.4498	Kp: 112°C ¹⁰ ; n _D ²⁰ : 1.4488 ¹⁰
4b	2b^c	82	68–69°/85	1.4544	Kp: 124–125°C ⁸
4c	2c^c	57	74–75°/85	1.4638	C ₆ H ₈ O ₂ (112.1)
4e	2e	48	78°/85	1.4564	C ₆ H ₈ O ₂ (112.1)
5a	4a	80	83°/15	1.4747	C ₈ H ₁₃ NO ₂ (155.2)
5b	4b	55	97°/15	1.4725	C ₈ H ₁₃ NO ₂ (155.2)
5c	4c	72	90°/15	1.4637	C ₉ H ₁₅ NO ₂ (169.2)
5e	4e	20	88°/10	1.4729	C ₉ H ₁₅ NO ₂ (169.2)

^a Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.39; H, ±0.34; N, ±0.30.

^b Das Produkt **3a** enthält ~5% **1a**.

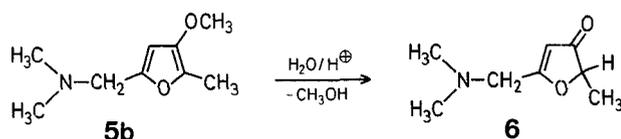
^c Z,E-Isomeren-Gemisch.

^d Aus 4-Methoxy-4-(2,2-dimethoxypropyl)-1,3-dioxolan².

Tabelle 2. Spektraldaten der Furan-Derivate 3, 4 und 5

Verbindung	I.R. (Kap.) ν [cm ⁻¹]	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS) δ [ppm]
3a	3150, 3120, 3075 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1728, 1695 (C=O _{Valenz}); 1565 (C=C _{Valenz}); 1228, 1122, 1040 (C—O _{Valenz}); 815 (C—H _{Deform} : C=CH)	4.37 (s, 2H, 2,2-H ₂); 5.63, 8.28 (2d, 2H, 4-H, 5-H, <i>J</i> =2.5 Hz)
3b	3155, 3120, 3080 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1710 (C=O _{Valenz}); 1565 (C=C _{Valenz}); 1220, 1136, 1047, 1020 (C—O _{Valenz}); 815 (C—H _{Deform} : C=CH)	1.44 (d, 3H, 2-CH ₃); <i>J</i> =7 Hz); 4.44 (q, 1H, 2-H, <i>J</i> =7 Hz) 5.65, 8.28 (2d, 2H, 4-H, 5-H, <i>J</i> =2.5 Hz)
3c ^a	3085, 3020 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1705 (C=O _{Valenz}); 1625 (C=C _{Valenz}); 1120, 1075 (C—O _{Valenz}); 815 (C—H _{Deform} : C=CH)	1.65 (s, 3H, 4-CH ₃); 4.47 (s, 2H, 2,2-H ₂); 8.23 (s, 1H, 5-H) 5.65, 8.28 (2d, 2H, 4-H, 5-H, <i>J</i> =2.5 Hz)
3d	3140, 3110, 3070 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1707 (C=O _{Valenz}); 1560 (C=C _{Valenz}); 1200, 1170, 1042 (C—O _{Valenz}); 794 (C—H _{Deform} : C=CH)	1.37 (s, 6H, 2,2-di-CH ₃); 5.25, 8.22 (2d, 2H, 4-H, 5-H, <i>J</i> =2.5 Hz)
3e	3110 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1688 (C=O _{Valenz}); 1595 (C=C _{Valenz}); 1168, 1149, 1022 (C—O _{Valenz}); 875 (C—H _{Deform} : C=CH)	2.25 (s, 3H, 5-CH ₃); 4.48 (s, 2H, 2,2-H ₂); 5.47 (s, 1H, 4-H)
4a	3160, 3015 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1610 (C=C _{Valenz}); 1287, 1170, 1070, 1040 (C—O _{Valenz}); 865 (C—H _{Deform} : C=CH)	3.65 (s, 3H, OCH ₃); 6.2 (m, 1H, 4-H); 7.1 (m, 2H, 2-H, 5-H)
4b	3160, 3140, 3130 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1645 (C=C _{Valenz}); 1280, 1230, 1140, 1013 (C—O _{Valenz}); 890 (C—H _{Deform} : C=CH)	2.18 (s, 3H, 2-CH ₃); 3.68 (s, 3H, OCH ₃); 6.22, 7.05 (2d, 2H, 4-H, 5-H, <i>J</i> =2 Hz)
4c	3160, 3130, 3110, 3020 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1630 (C=C _{Valenz}); 1203, 1186, 1150, 1140 (C—O _{Valenz}); 878 (C—H _{Deform} : C=CH)	1.90 (s, 3H, 4-CH ₃); 3.65 (s, 3H, OCH ₃); 6.96 (s, 2H, 2-H, 5-H)
4e	3160, 3135, 3105 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1617 (C=C _{Valenz}); 1286, 1145, 1031 (C—O _{Valenz}); 918 (C—H _{Deform} : C=CH)	2.17 (s, 3H, 5-CH ₃); 3.62 (s, 3H, OCH ₃); 5.8 (m, 1H, 4-H); 6.9 (s, 1H, 2-H)
5a	3160, 3120 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1635 (C=C _{Valenz}); 1162, 1105, 1022 (C—O _{Valenz}); 890 (C—H _{Deform} : C=CH)	2.23 [s, 6H, N(CH ₃) ₂]; 3.43 (s, 2H, CH ₂ -N); 3.73 (s, 3H, OCH ₃); 6.28, 7.18 (2d, 2H, 4-H, 5-H, <i>J</i> =2 Hz)
5b	3120 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1653 (C=C _{Valenz}); 1236, 1155, 1030 (C—O _{Valenz}); 849 (C—H _{Deform} : C=CH)	2.18 (s, 3H, 2-CH ₃); 2.22 [s, 6H, N(CH ₃) ₂]; 3.32 (s, 2H, CH ₂ -N); 3.68 (s, 3H, OCH ₃); 6.09 (s, 1H, 4-H)
5c	3145, 3110 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1642 (C=C _{Valenz}); 1250, 1145, 1110, 1015 (C—O _{Valenz}); 845 (C—H _{Deform} : C=CH)	1.98 (d, 3H, 4-CH ₃); <i>J</i> =1.5 Hz); 2.23 [s, 6H, N(CH ₃) ₂]; 3.42 (s, 2H, CH ₂ -N); 3.68 (s, 3H, OCH ₃); 7.0 (m, 1H, 5-H)
5e	3102 (C—H _{Valenz} : C=CH); 1638 (C=C _{Valenz}); 1260, 1148, 1107, 1026 (C—O _{Valenz}); 842 (C—H _{Deform} : C=CH)	2.25 [s, 9H, 5-CH ₃ , N(CH ₃) ₂]; 3.37 (s, 2H, CH ₂ -N); 3.69 (s, 3H, OCH ₃); 5.88 (s, 1H, 4-H)

^a I.R.-Spektrum aufgenommen in CHCl₃.



Die I.R.-Spektrale wurden mit einem Gerät Leitz Modell II G aufgenommen, die ¹H-N.M.R.-Spektrale mit Geräten Varian T-60 oder Bruker WH 270.

3-Oxo-2,3-dihydrofurane [3(2H)-Furanone, 3]; allgemeine bzw. spezielle Arbeitsvorschriften:

3-Oxo-2,3-dihydrofurane 3a, b, c aus 1a, b, c: Das Gemisch des 5-Methoxy-3-oxotetrahydrofurans 1a, b, c (0.1 mol) mit Glycerin (12 ml) und Natrium-ammonium-hydrogenphosphat (NaNH₄HPO₄; 0.5 g) wird in einem 50-ml-Kolben mit aufgesetzter Destillationsapparatur 4–5 min unter Röhren auf 200°C erhitzt, wobei ein Teil des gebildeten Methanols abdestilliert. Der Druck wird vorsichtig erniedrigt und so lange weiter destilliert, bis nur noch Glycerin übergeht. Wiederholte Destillation ergibt 3.

Verbindung 3a zeigt unter den Reaktionsbedingungen eine starke Polymerisationstendenz. Zu lange Reaktionszeiten führen zur drastischen Abnahme der Ausbeute.

2,2-Dimethyl-3-oxo-2,3-dihydrofuran (3d) aus 1d: 2,2-Dimethyl-5-methoxy-3-oxotetrahydrofuran (1d; 7.2 g, 0.05 mol) wird in Gegenwart von Adipinsäure (0.5 g) auf 200°C erhitzt und gebildetes Methanol über eine aufgesetzte Destillationsapparatur abdestilliert. Nach ~30 min ist der Umsatz vollständig (gas-chromatographische Verfolgung der Reaktion). Der Druck wird vorsichtig auf 15 torr erniedrigt und das 3(2H)-Furanon vollständig vom Rückstand abdestilliert. Wiederholte Destillation ergibt 3d.

5-Methyl-3-oxo-2,3-dihydrofuran (3e) aus 4-Methoxy-4-(2,2-dimethoxypropyl)-1,3-dioxolan: Eine Mischung von 4-Methoxy-4-(2,2-dimethoxypropyl)-1,3-dioxolan (51.5 g, 0.25 mol), Methanol (50 g), Trimethyl-orthoformiat (26.5 g, 0.25 mol) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.5 g) läßt man 36 h bei Raumtemperatur stehen und entfernt anschließend im Wasserstrahl-Vakuum die Hauptmenge an überschüssigem Methanol. Danach gibt man Wasser (25 g) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.8 g) zu und rührt weitere 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend verdünnt man mit Dichloromethan (300 ml), gibt 10%ige Kalilauge (10 ml) zu und rührt noch 5 min. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichloromethan (2 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert.

3-Methoxyfurane (4a, b, c, e); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das 3,3,5-Trimethoxytetrahydrofuran 2a, b, c (0.4 mol) bzw. 2e (0.15 mol) wird nach Zusatz von Adipinsäure (4 g für 2a, b, c; 1 g für 2e) auf 200°C erhitzt und dabei das Reaktionsprodukt über eine 15-cm-Vigreux-Kolonnen in eine Hydrochinon (0.1 g) enthaltende Vorlage destilliert; die Destillation soll mit einer solchen Geschwindigkeit erfolgen, daß die Kopftemperatur 90°C (bei 4a, b, c) bzw. 125–140°C (bei 4e) nicht übersteigt (anderenfalls enthält das Destillat noch viel Ausgangsmaterial). Wiederholte Destillation ergibt 4.

2- bzw. 5-Dimethylaminomethyl-3-methoxyfurane (5a, c, e bzw. 5b); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Man kühlt Eisessig (21 ml) auf 0–5°C und gibt hierzu eine 40%ige wäßrige Lösung von Dimethylamin (15 ml; 5.46 g, 0.12 mol), eine 37%ige wäßrige Formaldehyd-Lösung (8.9 ml; 3.58 g, 0.12 mol) und das 3-Methoxyfuran 4a, b, c, e (0.1 mol). Man rührt die heterogene Mischung 5 min bei Raumtemperatur und erhitzt sie anschließend unter Röhren 1 h auf 70°C. Die dann homogene Lösung wird mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, mit gesättigten Lösungen von Natriumhydro-

gencarbonat (100 ml) sowie Kaliumnitrat (50 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert.

5-Dimethylaminomethyl-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydrofuran (6):

5-Dimethylaminomethyl-3-methoxy-2-methylfuran (**5b**; 1.1 g, 6.5 mmol) wird zu halbkonzentrierter Salzsäure (4.5 g) gegeben und die homogene Lösung 1 h auf 60°C erhitzt. Anschließend gibt man Dichloromethan (80 ml) zu, rührt die heterogene Mischung kräftig und gibt Kaliumcarbonat (3.5 g) zu. Nach 5 min wird die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Dichloromethan im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird vom Kolben bei 150°C (Badtemperatur)/0.1 torr direkt in eine Kühlfalle destilliert; Ausbeute: 0.65 g (65%); n_D^{21} : 1.4871 (Lit.⁶, n_D^{20} : 1.4852).

$C_8H_{13}NO_2$	ber.	C 61.91	H 8.44	N 9.03
(155.2)	gef.	61.80	8.50	9.25

I.R. (Kap.): $\nu = 3100$ (C—H_{Valenz}: C=H); 2975, 2940, 2860, 2820, 2750 (C—H_{Valenz}: CH₂, CH₃); 1700 (C=O_{Valenz}); 1597 (C=C_{Valenz}); 1450, 1373 (C—H_{Deform}: CH₂, CH₃); 1256, 1045 (C—O_{Valenz}); 847 cm^{-1} (C—H_{Deform}: C=CH).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS): $\delta = 1.48$ (d, 3 H, $J = 7.5$ Hz, 2-CH₃); 2.37 [s, 6 H, N(CH₃)₂]; 3.37 (s, 2 H, 5-CH₂—N); 4.5 (q, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 2-H); 5.63 ppm (s, 1 H, 4-H).

Eingang: 2. Dezember 1980
(geänderte Fassung: 25. Februar 1981)

* Korrespondenz-Adresse.

- ¹ H. D. Scharf, *Synthesis*, in Vorbereitung.
- ² C. Meister, H. D. Scharf, *Synthesis* **1981**, 733.
- ³ Y. Hayakawa et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **50**, 1990 (1977).
- ⁴ C. H. Eugster, F. Häflinger, R. Deuss, E. Girod, *Helv. Chim. Acta* **41**, 205 (1958).
- ⁵ R. E. Rosenkranz et al., *Helv. Chim. Acta* **46**, 1259 (1963).
- ⁶ H. Meister, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **701**, 174 (1967).
- ⁷ A. Hoffmann, W. v. Philipsborn, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **48**, 1322 (1965).
- ⁸ E. Votoček, S. Malachta, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1**, 449 (1929); **4**, 87 (1932).
- ⁹ P. Margaretha, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4891.
- ¹⁰ S. Gronowitz, G. Sörlin, *Acta Chem. Scand.* **15**, 1419 (1961).