CH 642 073 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 307/60

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) **642 073**

(21) Gesuchsnummer: 3363/78

(22) Anmeldungsdatum: 29.03.1978

(30) Priorität(en): 31.03.1977 GB 13636/77
20.12.1977 GB 52936/77

(24) Patent erteilt: 30.03.1984

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.03.1984

(73) Inhaber:
Polak's Frutal Works B.V., Amersfoort (NL)

(72) Erfinder:
Amnon Mordechai Cohen, Amersfoort (NL)

(74) Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

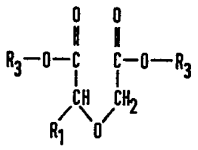
(54) Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-5-alkyl- und 4-Hydroxy-2,5-dialkyl-3-oxo-2H-furanen.

(57) 4-Hydroxy-5-alkyl-3-oxo-2H-furane der Formel 6 werden hergestellt, indem man einen dialkyl-α-alkyldiglykolsauren Ester der Formel 1 in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels mit einem oxalsauren Diester der Formel 2 kondensiert, die erhaltene Verbindung hydrolysiert und anschliessend decarboxyliert.

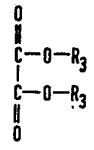
Entsprechende 4-Hydroxy-2,5-dialkyl-3-oxo-2H-furane werden durch alkalische Kondensation eines dialkyl-α-alkyldiglykolsauren Esters der Formel 1 mit einem oxalsauren Diester der Formel 2, Alkylierung des erhaltenen Produktes, Hydrolyse des alkylierten Produktes und Decarboxylierung des hydrolysierten Produktes.

Die Substituenten in den Formeln 1, 2 und 6 haben die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

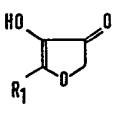
Die 4-Hydroxy-5-alkyl- und 4-Hydroxy-2,5-dialkyl-3-oxo-2H-furane können als Aromen verwendet werden.



(1)



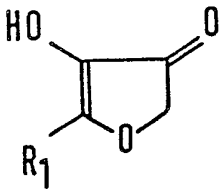
(2)



(6)

PATENTANSPRÜCHE

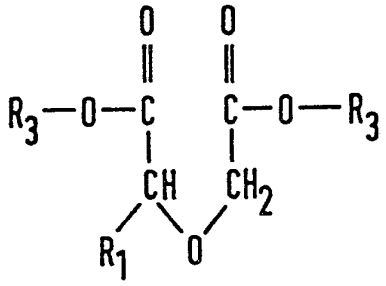
1. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-5-alkyl-3-oxo-2H-furanen der Formel 6



(6)

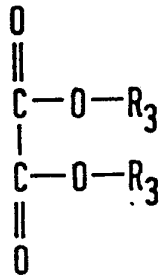
in der R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) einen dialkyl-α-alkyldiglykolsauren Ester der Formel 1



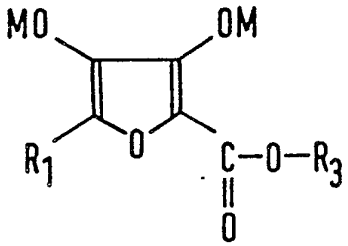
(1)

in der R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels mit einem oxalsauren Diester der Formel 2



(2)

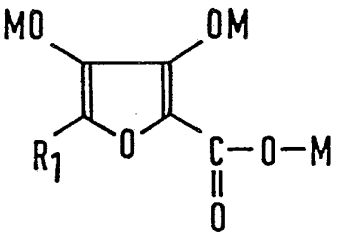
in der R_3 die angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel 3



(3)

in der M ein Alkalimetallion bedeutet, kondensiert;

b) die Verbindung der Formel 3 zu einer Verbindung der Formel 5



(5)

hydrolysiert;

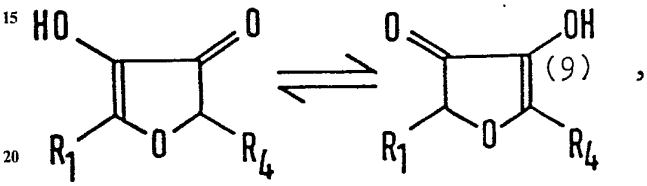
c) die Verbindung der Formel 5 decarboxyliert; und

d) 4-Hydroxy-5-alkyl-3-oxo-2H-furan der Formel 6 gewinnt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Kondensationsmittel ein Alkalimetallalkoxyd und/oder Alkalimetallhydrid verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die α-Alkylgruppe aus einer Methyl-, Äthyl- oder Hexylgruppe besteht.

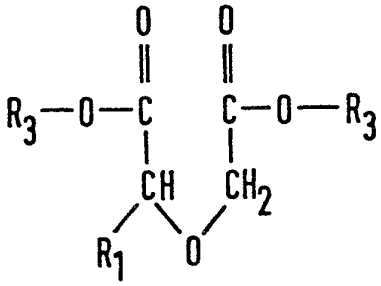
4. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-2,5-dialkyl-3-oxo-2H-furanen der Formel 9



(9)

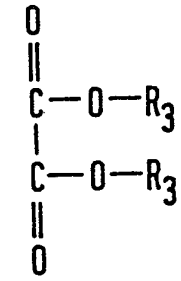
in der R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) einen dialkyl-α-alkyldiglykolsauren Ester der Formel 1



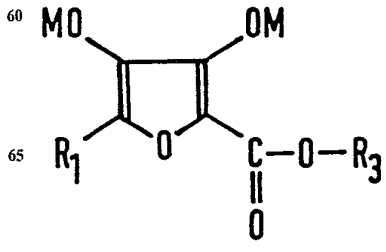
(1)

in der R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels mit einem oxalsauren Diester der Formel 2



(2)

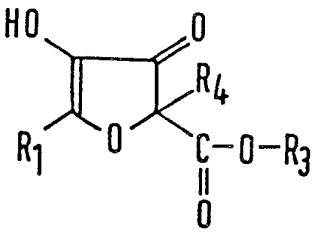
in der R_3 die angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel 3



(3)

in der M ein Alkalimetallion bedeutet, kondensiert;

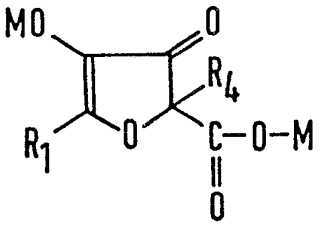
b) die erhaltene Verbindung der Formel 3 mit einem Alkylhalogenid R_4X, in dem R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, zu einer Verbindung der Formel 7



(7)

alkyliert;

c) die Verbindung der Formel 7 zu einer Verbindung der Formel 8



(8),

in der M ein Alkalimetallion bedeutet, hydrolysiert;

d) die Verbindung der Formel 8 decarboxyliert und daraus 4-Hydroxy-2,5-dialkyl-3-oxo-2H-furan der Formel 9 gewinnt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Kondensationsmittel Alkalimetallalkoxyd und/oder Alkalimetallhydrid verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man den Alkylierungsschritt in Gegenwart einer organischen Flüssigkeit durchführt, welche aus einer oder mehreren der folgenden Verbindungen besteht:

a) Dimethylformamid, b) Dimethylsulfoxyd, c) eine Mischung von inerten organischen, mindestens 10% von a) oder b) enthaltenden, Flüssigkeiten und d) ein Alkohol.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hälfte des alkalischen Kondensationsmittels vor dem Alkylierungsschritt ansäuert.

Die Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-5-alkyl-3-oxo-2H-furanen und 4-Hydroxy-2,5-dialkyl-3-oxo-2H-furanen der Formel 1A (siehe das Formelblatt) oder tautomeren Formen derselben, in der R_1 eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist und R_2 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen darstellt.

In den letzten Jahren haben Furanderivate des obigen Typs besonders die Aufmerksamkeit von Forschern, die an dem Gebiet der Aromatechnik interessiert sind, auf sich gezogen. Aus einer Literaturübersicht geht hervor, dass diese Verbindungen in einem sehr breiten Anwendungsbereich auf dem Gebiet von Nahrungsmitteln und Getränken geeignet sind. So wird z.B. in der US Patentschrift 3.647.825 erwähnt, dass 4-Hydroxy-5-methyl-3-oxo-2H-furan mit günstigen Resultaten Brot, Keks, Süssigkeiten, Schokolade, Fleisch und konserviertem Fleisch, Milchprodukten, konservierten aus Eiern hergestellten Nahrungsmitteln, frischem und geräuchertem Fisch und Gemüse sowie Pulversuppenkonzentraten, getrockneten Früchten und Nüssen, Büchsenobst, nicht-alkoholischen Getränken, Likör, Wein, Whisky, Instantkaffee, aber auch Zigarren und Zigaretten, Kaugummi und oralen hygienischen Präparaten wie Zahnpaste, Mundwasser und Mundwasserkonzentraten, zugegeben wird. In der US Patentschrift 3.887.589 wird die Anwendung von 2,5-Diäthyl-4-hydroxy-3-oxo-2H-furan in Bäckereiprodukten beschrieben, um diesen Produkten einen besseren Geschmack zu geben und um sie einen frischeren Eindruck machen zu lassen. In der US Patentschrift 3.576.014 wird die Anwendung von 4-Hydroxy-2-methyl-5-äthyl-3-oxo-2H-furan und 4-Hydroxy-2-äthyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan als Himbeer- oder Stachelbeeraroma beschrieben. In der US Patentschrift 3.709.697 werden 4-Hydroxy-2-methyl-5-äthyl-3-oxo-2H-furan und 4-Hydroxy-2,5-diäthyl-3-oxo-2H-furan als Zusätze zum Erteilen oder Verstärken eines Fleischaromas beschrieben.

Es sind viele Synthesen zur Herstellung von Furanen des oben erwähnten Typs vorgeschlagen worden. All diese Methoden sind jedoch entweder nicht wirtschaftliche in vielen Schritten durchzuführende Laboratoriummethoden, die nicht mit günstigen Ergebnissen zur Herstellung der Verbindungen in technischem Massstab angewendet werden können, oder es werden darin sehr teure Naturprodukte, wie Rhamnose [siehe Proc. Am. Soc. Brewing Chemist 84 (1963)] angewendet, die nur in kleinen ungenügenden Mengen unvorhersagbarer Qualität erhalten werden können und die daher keine geeigneten Ausgangsmaterialien für die Herstellung der Furane in technischem Massstab sind. Für Techniken, die bisher zur Herstellung dieser Verbindungen vorgeschlagen wurden, kann auf J. Org. Chem. 31, 2391-4 (1966), J. Org. Chem. 38, 123-125 (1973) und die US Patentschriften 3.709.697; 3.647.825; 3.887.589; 3.576.014; 3.694.466; 3.651.097; 3.853.918; 3.629.292 und 3.629.293; die britische Patentschrift 1.440.270 und die Schweizer Patentschrift 565.168 verwiesen werden.

Es wurde nun gemäss der Erfindung gefunden, dass Furanderivate der oben erwähnten Klasse in technisch sehr einfacher und wirtschaftlicher Weise hergestellt werden können.

Die neuen erfindungsgemässen Verfahren sind in den Patentansprüchen 1 und 4 angegeben und umfassen die nachstehenden Schritte:

a) Kondensation eines dialkyl-α-alkyldiglykolsauren Esters mit einem oxalsauren Diester in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels zur Herstellung des Di-Salzes, vorzugsweise des Dinatriumsalzes von 2-Carbalkoxy-3,4-dihydroxy-5-alkylfuran;

b) Hydrolyse der Carbalkoxygruppe des Di-Salzes;

c) Decarboxylierung des hydrolysierten Produkts; und

d) Gewinnung von 4-Hydroxy-5-alkyl-3-oxo-2H-furan.

Das Di-Salz von 2-Carbalkoxy-3,4-dihydroxy-5-alkylfuran kann gegebenenfalls zu einem 2,5-Dialkylhomolog alkyliert werden, indem man es vor der Hydrolysestufe mit einem niederen Alkylhalogenid alkyliert.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird schematisch an Hand der Reaktionsschemen in der Zeichnung wiedergegeben, worin R_1 die oben wiedergegebene Bedeutung hat, R_3 eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen ist, R_4 eine Alkylgruppe darstellt, die der Umschreibung der oben durch R_2 dargestellten Alkylgruppe entspricht, M ein Alkalimetallion und X ein Halogen ist.

Die Ausgangsmaterialien der Formeln 1 und 2 sind Verbindungen die sich leicht herstellen lassen. Die Verbindung der Formel 1 ist ein dialkyl-α-alkyldiglykolsaurer Ester.

Dieser kann durch Reaktion eines Alkylhalogenacetats (Brom- oder Chlor-) mit einem Alkylester einer α-Hydroxycarbonsäure hergestellt werden. Diese Synthese wird von A. Sollaidie-Cavallo und P. Vieles in Bull. Soc. Chim. France, 1967, Seiten 517 ff. beschrieben. Die Diäthyl- und Dimethylester werden bevorzugt. Dialkyloxalate der Formel 2 sind billige, wirtschaftlich verfügbare Verbindungen. Die Diäthyl- und Dimethylester sind sehr üblich, und es empfiehlt sich daher, diese in der Reaktion zu verwenden. Es können jedoch auch andere niedere Alkylester mit gleich guten Resultaten verwendet werden.

Die Reaktion zwischen dem α-alkyldiglykolsauren Diester und dem Dialkyloxalat ergibt das Dialkalimetallsalz, bevorzugt das Dinatriumsalz von 2-Carbalkoxy-3,4-dihydroxy-5-alkylfuran der Formel 3. Die Reaktion wird in der Regel in einem inerten Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels, vorzugsweise eines Alkalimetallalkoxyds, hergeleitet von einem Alkohol mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder einem Alkalimetallhydrid, durchgeführt. Es können Kondensationsmittel verwendet werden, die auf jedem der Alkalimetalle, z.B. Lithium, Kalium und Natrium, basieren. Die vorzugsweise verwendeten alkalischen Kondensationsmittel sind Natriummethoxyd, Natriumäthoxyd und Natriumhydrid. Einige der Zwischenprodukte der Reaktion werden manchmal hiernach als Natriumsalze angegeben. Es wird bemerkt, dass diese Verbindungen ebensowohl andere Alkalimetallsalze sein können.

Mit einem inerten Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel wird eine organische Flüssigkeit gemeint, die an sich nicht an der Reaktion beteiligt ist oder die nicht in irgendeiner Weise mit den weiteren Reaktionskomponenten reagieren kann. Das Verdünnungsmittel kann polar oder nicht-polar sein. Man kann daher organische Flüssigkeiten, wie z.B. aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd, Äther und Nitrile, verwenden. Die Wahl des Verdünnungsmittels kann die Temperatur, bei der die Reaktion durchgeführt wird, beeinflussen, aber die Bedingungen, die für jedes besondere Verdünnungsmittel notwendig sind, lassen sich leicht versuchsweise feststellen.

Beim Durchführen des Reaktionsschemas A werden bevorzugt äquimolare Mengen des Dialkyl-α-alkyldiglykolsäureesters der Formel 1 und des Dialkyloxalats der Formel 2, einer Lösung oder Suspension von 2 Äquivalenten des alkalischen Kondensationsmittels in dem inerten Verdünnungsmittel bei niedriger Temperatur zugegeben. Die Reaktion fängt praktisch sofort beim Kontakt der Reaktionskomponenten der Formeln 1 und 2 an. Es empfiehlt sich, den durch die Kondensationsreaktion gebildeten Alkohol, je nachdem die Reaktion fortschreitet, zu entfernen, weil dadurch gefördert wird, dass die Reaktion völlig zu Ende läuft und dadurch zu besseren Ausbeuten führt. Dies ist nicht kritisch für die Bildung des Zwischenprodukts, des Dinatriumsalzes von 2-Carbalkoxy-3,4-dihydroxy-5-alkylfuran. Wenn die Reaktion beendet ist, kann das Dinatriumsalz als solches gewonnen werden, oder zu einer 3,4-Dihydroxyform angesäuert und gewonnen werden. Erfindungsgemäss wird es den Hydrolyse- und Decarboxylierungsstufen unterzogen, damit es zu 4-Hydroxy-5-alkyl-3-oxo-2H-furan umgesetzt wird, oder es kann erfindungsgemäss in dem Reaktionsschema B ohne irgendwelche Isolierung von Zwischenprodukten eingesetzt werden.

Bei Durchführen des Reaktionsschemas B, worin das Zwischenprodukt der Formel 3 unter Bildung eines 2,5-dialkylsubstituierten Produkts alkyliert wird, können die gleichen Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel wie in dem Reaktionsschema A verwendet werden, aber es wird bevorzugt ein dipolares, aprotisches Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel verwendet. Die Reaktion verläuft schneller in Gegenwart eines solchen Lösungsmittels. Bevorzugt werden Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid oder eine Mischung von wenigstens etwa 10 Gew.% oder mehr einer dieser Verbindungen in Toluol oder in einer anderen polaren oder apolaren organischen Flüssigkeit.

Vor der Durchführung der Alkylierung wird zweckmässig das Dinatriumsalz zum Mononatriumsalz umgesetzt, indem man der Reaktionsmischung die errechnete Menge einer wasserfreien organischen Säure oder einer Mineralsäure zugibt. Es hat sich gezeigt, dass das Mononatriumsalz sich besser im organischen Reaktionsmedium löst und dass die Alkylierungsreaktion schneller und selektiver verläuft, wenn sie mit diesem Salz statt mit dem Dinatriumsalz durchgeführt wird.

Die Alkylierungsreaktion wird in der Regel unter Verwendung einer äquimolaren Menge, bezogen auf die Verbindung der Formel 3, eines Alkylhalogenids mit 1–4 Kohlenstoffatomen durchgeführt. All diese Alkylhalogenide, z.B. die Alkylchloride, Alkylbromide und Alkyljodide, können verwendet werden. Die Reaktion kann im allgemeinen bei etwa 20–80°C durchgeführt werden und erfolgt in der Regel, abhängig von der Temperatur, in etwa 1–20 Stunden. Aus einem konstanten pH zwischen etwa 6,5 und 7,5 geht hervor, dass die Alkylierungsreaktion beendet ist.

Wie oben in dem Fall der Verbindung 3 erwähnt worden ist, kann das anfängliche Alkylierungsprodukt der Formel 7 als solches gewonnen werden, oder aber es kann sofort den Hydrolyse- und Decarboxylierungsstufen unterzogen werden, ohne dass irgendein Zwischenprodukt gewonnen wird.

Die Umsetzung der Zwischenprodukte zu den gewünschten Endprodukten wird in der Regel für beide Reaktionsschemen A und B in gleicher Weise durchgeführt. Jedenfalls wird der Ester in die Alkalisalzform hydrolysiert und sodann decarboxyliert.

Die Hydrolyse des Esters kann unter Verwendung eines Alkalimetallhydroxyds in an sich bekannter Weise erfolgen. Die entstandene Carbonsäuregruppe ist nicht stabil und die Decarboxylierung erfolgt spontan beim Neutralisieren oder Ansäuern derselben.

Wie oben erwähnt können die Reaktionszwischenprodukte der Formeln 4 und 7 erwünschtenfalls isoliert und gewonnen werden. Sie können weiter, wie oben gesagt, in einem späteren Zeitpunkt durch Hydrolyse und Decarboxylierung, wie beschrieben, behandelt werden. Es ist besonders zweckmässig, das Produkt der Formel 4 als Zwischenprodukt zu gewinnen, weil es später zur Herstellung des alkylierten Endprodukts nach Bedarf verwendet werden kann.

Diese Zwischenprodukte, 2-Carbalkoxy-3,4-Dihydroxy-5-alkylfuran der Formel 4, das zu einem geringen Teil in seiner keto-enol-tautomeren Form vorkommen kann, und 2-Carbalkoxy-4-hydroxy-2,5-dialkyl-3-oxo-2H-furan der Formel 7 sind neue Verbindungen. Neben ihrem Nutzen als Zwischenprodukt im erfindungsgemässen Verfahren erwiesen sie sich als geeignete Zusätze zu verschiedenen Arten von Aromastoffen, wegen ihrer Eignung, die Süsse zu verstärken, wodurch ein reicherer balancierterer Geschmack erhalten wird durch Verbesserung der ursprünglichen Nuancen. In dieser Hinsicht eignen sie sich zu verschiedenen Verwendungen, wie in Gebäck, nicht-alkoholischen Getränken und Zuckerwerk sowie als Bestandteil von künstlichen Süssmitteln.

Zur Erläuterung der Erfindung folgen jetzt einige Beispiele.

Beispiel I

4-Hydroxy-5-methyl-3-oxo-2H-furan

Man hielt eine Lösung von 37,2 g 2-Carbäthoxy-5-methyl-3,4-dihydroxyfuran und 32 g Natriumhydroxyd in 450 cm^3 Wasser 20 Stunden unter Stickstoff bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH 3), sodann 4 Stunden bei 50°C gerührt und 6 Stunden kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, bis das Gesamtvolumen der Lösung auf etwa 50 cm^3 zurückgebracht worden war. Die Ätherlösung wurde auf −70°C gekühlt und filtriert. Das feste Produkt wurde mit Pentan gewaschen und getrocknet, wodurch man 13 g (57%) 4-Hydroxy-5-methyl-3-oxo-2H-furan erhielt; Schmelzpunkt nach Umkristallisation aus Äthanol-Äther 128,2–129,6°C.

NMR ($CDCl_3$), δ2,26 (3H, t), 4,52 (2H, q), 6,9 (1H, breit).

Beispiel II

4-Hydroxy-5-methyl-3-oxo-furan

Man gab in einen 4-Liter-Dreihalskolben, versehen mit einem mechanischen Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Vigreux-Kolonne von 30 cm, verbunden mit einem Dephlegmator, und Gaszufuhrrohr, eine Suspension von 408 g Natriumäthoxyd in 3 Liter trockenem Toluol. Unter Stickstoff wurden der gerührten Suspension bei 0–5°C im Laufe von 75 Minuten 438 g Diäthyloxalat zugegeben. Sodann wurden der gelben Reaktionsmischung bei 4–6°C im Laufe von 90 Minuten 612 g Diäthyl-α-methyldiglykolat zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Darauf wurde die Reaktionsmischung allmählich erwärmt und die Mischung von Äthanol und Toluol wurde abdestilliert bis die Dampftemperatur 107°C erreichte. Sodann wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und 30 Minuten mit 2 Liter Wasser gerührt. Die Reaktionsmischung wurde einem Trenntrichter zugeführt, wonach die Toluolschicht abgetrennt wurde und die Wasserschicht mit Äther gewaschen wurde. Nach Zugabe von 240 g Natriumhydroxyd wurde die Wasserschicht 20 Stunden unter Stickstoff bei Raumtemperatur gehalten. Die Reaktionsmischung wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH 3), sodann 2 Stunden bei 30°C gerührt und 10 Stunden kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der feste Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, wodurch man 243 g (71%) 4-Hydroxy-5-methyl-3-oxo-2H-furan vom Schmelzpunkt 130–130,5°C erhielt.

Beispiel III

4-Hydroxy-5-methyl-3-oxo-2H-furan

Beispiel II wurde wiederholt, wobei das Diäthyloxalat durch Dimethyloxalat und das Diäthyl-α-methyldiglykolat durch Dimethyl-α-methyldiglykolat ersetzt wurde. Man erhielt 253 g (74%) 4-Hydroxy-5-methyl-3-oxo-2H-furan vom Schmelzpunkt 129,5–130°C.

Beispiel IV

4-Hydroxy-5-methyl-3-oxo-2H-furan

Man gab in einen 2-Liter-Dreihalskolben, versehen mit einem mechanischen Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Rückflusskühler, eine Lösung von 108 g Natriummethoxyd in 500 cm^3 Methanol. Der gerührten Lösung wurden im Laufe von 30 Minuten bei 0–10°C 146 g Diäthyloxalat zugesetzt. Sodann wurden der Reaktionsmischung bei 0–10°C im Laufe von 120 Minuten 204 g Diäthyl-α-methyldiglykolat zugegeben. Darauf wurde die Reaktionsmischung bei Rückflusstemperatur während noch 13 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand unter vermindertem Druck bei 100°C getrocknet. Der getrocknete Rückstand wurde in 600 cm^3 15%iger Natronlauge gelöst. Die basische Lösung wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gehalten. Sodann wurde die Reaktionsmischung angesäuert und kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der feste Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, wodurch man 69 g (60%) 4-Hydroxy-5-methyl-3-oxo-2H-furan vom Schmelzpunkt 130–130,5°C erhielt.

Beispiel V

4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan

Man hielt eine Lösung von 9 g 2-Carbäthoxy-2,5-dimethyl-3-oxo-4-hydroxy-2H-furan und 5,4 g Natriumhydroxyd in 50 cm^3 Wasser 20 Stunden unter Stickstoff bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde mit Salzsäure angesäuert, danach eine Stunde bei 30°C gerührt und 6 Stunden kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, worauf der Rückstand in einer Mischung von 5 cm^3 trockenem Äther und 5 cm^3 trockenem Pentan gelöst wird. Die Lösung wurde auf −10°C gekühlt und filtriert. Das feste Produkt wurde getrocknet und man erhielt 4,1 g (70%) 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan. Das isolierte Produkt war identisch (NMR und IR) mit einer Probe von 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan, hergestellt aus Rhamnose (loc.cit.).

Schmelzpunkt 82–84°C.

Beispiel VI

4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan

Man gab in einen 20-Liter-Dreihalskolben, versehen mit einem mechanischen Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Stickstoffzufuhrrohr und einer Vigreux-Kolonne von 30 cm, verbunden mit einem Dephlegmator, eine Suspension von 1512 g Natriummethoxyd in 10,5 Liter Dimethylformamid. Unter Stickstoff wurden bei 5°C im Laufe von 90 Minuten der gerührten Suspension 2044 g Diäthyloxalat zugesetzt. Sodann wurden im Laufe von 3 Stunden bei 2–5°C der gelben Reaktionsmischung 2856 g Diäthyl-α-methyldiglykolat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde noch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Darauf wurde die Reaktionsmischung allmählich auf 90–100°C erwärmt und bei dieser Temperatur gehalten, bis kein Alkohol mehr abdestillierte. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und es wurden 649 g Ameisensäure zugegeben. Sodann wurde Methylbromid bei 40–50°C durch die Reaktionsmischung geblasen, bis das pH der Reaktionsmischung 7,0–7,5 erreichte. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in einer Lösung von 2472 g Natriumhydroxyd in 9 Liter Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff gehalten, mit Salzsäure angesäuert und sodann kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wonach der Rückstand aus Äther umkristallisiert wurde, wodurch man 916 g (51%) 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan vom Schmelzpunkt 80–82°C erhielt. Das isolierte Produkt war identisch (NMR und IR) mit einer Probe von 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan, hergestellt aus Rhamnose (loc.cit.).

Beispiel VII

4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan

Beispiel VI wurde wiederholt, wobei die Ameisensäure durch Wasserstoffchlorid ersetzt wurde. Man erhielt 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan in einer Ausbeute von 48% vom Schmelzpunkt 80–82°C.

Beispiel VIII

4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan

Man gab in einen 1-Liter-Dreihalskolben, versehen mit einem mechanischen Rührer und Gaszufuhrrohr, eine Suspension von 34 g Natriumäthoxyd in einer Mischung von 100 cm³ Dimethylformamid und 300 cm³ Toluol. Bei Raumtemperatur wurden unter Stickstoff 93 g 2-Carbäthoxy-5-methyl-3,4-dihydroxyfuran der gerührten Suspension zugegeben. Durch die gerührte Reaktionsmischung wurde bei 30–40°C gasförmiges Methylbromid geblasen, bis das pH der Reaktionsmischung 6,5–7,0 erreichte. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in einer Lösung von 80 g Natriumhydroxyd in 350 cm³ Wasser gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff gehalten, mit Salzsäure angesäuert und kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, worauf der Rückstand aus Äther umkristallisiert wurde, wodurch man 41,5 g (65%) 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-3-oxo-2H-furan vom Schmelzpunkt 81,5–83,1°C erhielt.

Beispiel IX

4-Hydroxy-2-methyl-5-äthyl-3-oxo-2H-furan und 4-Hydroxy-2-äthyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan

Man gab in einen 1-Liter-Dreihalskolben, versehen mit einem mechanischen Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Stickstoffzufuhrrohr und Rückflusskühler, geschützt von einem Calciumchloridrohr, eine Suspension von 20,4 g Natriumäthoxyd in 180 cm³ Toluol und 120 cm³ Dimethylformamid. Der gerührten Reaktionsmischung wurden 55,8 g 2-Carbäthoxy-5-methyl-3,4-dihydroxyfuran zugegeben. Die Temperatur wurde während der Zugabe unterhalb 20°C gehalten. Der klarroten Lösung wurden im Laufe von 15 Minuten 120 g Äthylbromid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde sodann noch während 20 Stunden bei 40°C gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Äther gelöst. Das Natriumbromid wurde abfiltriert und die Ätherlösung wurde mit kalter 5%iger Natronlauge extrahiert. Die wässrige Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert. Die Temperatur wurde während der Ansäuerung auf 0°C gehalten. Die angesäuerte wässrige Lösung wurde sodann 6 Stunden kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert. Das Produkt wurde als eine isomere Mischung von 4-Hydroxy-2-methyl-5-äthyl-3-oxo-2H-furan (40%) und 4-Hydroxy-2-äthyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan (60%) bei 74–76°C/0,3 mm aufgefangen. Ausbeute 15 g (35%), n_D^{20} 1,5096.

NMR (CCl_4), δ0,99 (t), 1,37 (t), 1,85 (m), 2,25 (s), 2,65 (q), 4,38 (m), 7,2 (breit s).

Beispiel X

4-Hydroxy-2-methyl-5-hexyl-3-oxo-2H-furan und 4-Hydroxy-2-hexyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan

Man gab in einen 1-Liter-Dreihalskolben, versehen mit einem mechanischen Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Stickstoffzufuhrrohr und Rückflusskühler, geschützt von einem Calciumchloridrohr, eine Suspension von 19,8 g Natriumäthoxyd in 130 cm³ trockenem Toluol und 15 cm³ trockenem Dimethylformamid. Nach Rühren während 10 Minuten wurden bei 10°C unter Stickstoff 21,3 g Diäthyloxalat zugetropft. Der gelben Reaktionsmischung wurden sodann bei 10–15°C 40 g Diäthyl-α-hexyl-diglykolat (hergestellt gemäss A. Solladie-Cavallo und P. Vieles, Bull. Soc. Chim. France, 1967, Seite 517; Siedepunkt 112°C/0,3 mm, n_D^{20} 1,4345) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde noch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und danach allmählich erwärmt. Die Äthanol-Toluol-Mischung wurde abdestilliert, bis die Dampftemperatur 110°C erreichte. Darauf wurde die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt und es wurden 6,9 g Ameisensäure zugesetzt, und anschliessend nacheinander 6,9 g Äthanol und 100 cm³ Dimethylformamid. Durch die kräftig gerührte Reaktionsmischung wurde bei 25–40°C gasförmiges Methylbromid geblasen, bis das pH der Reaktionsmischung 7,0–7,5 erreichte. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck völlig entfernt und der Rückstand wurde in 200 cm³ Äther und 24,5 g Natriumhydroxyd in 100 cm³ Wasser gelöst. Die erhaltene Suspension wurde 20 Stunden unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Darauf wurde die Mischung mit Salzsäure (pH = 3,4) angesäuert. Die Temperatur wurde während der Ansäuerung auf 20°C gehalten. Die angesäuerte wässrige Lösung wurde mit 10N Natronlauge neutralisiert, bis das pH 6,8 erreichte, wonach 6 Stunden kontinuierlich mit Äther extrahiert wurde. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert. Das Produkt wurde als eine isomere Mischung von 4-Hydroxy-2-methyl-5-hexyl-3-oxo-2H-furan (55%) und 4-Hydroxy-2-hexyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan (45%) bei 102°C/0,1 mm aufgefangen.

Die Ausbeute war 12,5 g (42%), n_D^{20} = 1,4935.

NMR ($CDCl_3$) δ0,9, 1,45 (d), 2,28 (d), 2,6 (t) 4,5 (m), 7,3 (breit).

Beispiel XI

4-Hydroxy-2-methyl-5-pentyl-3-oxo-2H-furan und 4-Hydroxy-2-pentyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan

Beispiel X wurde wiederholt, wobei das Diäthyl-α-hexyldiglykolat durch Diäthyl-α-pentyldiglykolat (hergestellt gemäss A. Solladie-Cavallo und P. Vieles, Bull. Soc. Chim. France 1967, Seite 517; Siedepunkt 106–108°C/0,2 mm) in stöchiometrisch äquivalenten Mengen ersetzt wurde. Man erhielt in einer Ausbeute von 52% eine Mischung von 4-Hydroxy-2-methyl-5-pentyl-3-oxo-2H-furan (55%) und 4-Hydroxy-2-pentyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan (45%), Siedepunkt 102°C/0,4 mm, n_D^{20} = 1,4956.

NMR ($CDCl_3$) δ0,84, 2,20 (d), 2,56 (t), 4,40 (m), 6,9 (breit).

Beispiel XII

4-Hydroxy-2-methyl-5-isobutyl-3-oxo-2H-furan und 4-Hydroxy-2-isobutyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan

Beispiel X wurde wiederholt, wobei das Diäthyl-α-hexyldiglykolat durch Diäthyl-α-isobutyldiglykolat (hergestellt gemäss A. Solladie-Cavallo und P. Vieles, Bull. Soc. Chim. France, 1967, Seite 517; Siedepunkt 106–110°C/0,9 mm) in stöchiometrisch äquivalenten Mengen ersetzt wurde. Man erhielt in einer Ausbeute von 57% eine Mischung von 4-Hydroxy-2-methyl-5-isobutyl-3-oxo-2H-furan (67%) und 4-Hydroxy-2-isobutyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan (33%); Siedepunkt 97°C/0,9 mm, n_D^{20} = 1,4998.

NMR ($CDCl_3$) δ0,98, 1,44 (d), 2,14 (d), 2,51 (d), 4,5 (m), 7,7 (breit).

Beispiel XIII

4-Hydroxy-2-methyl-5-butyl-3-oxo-2H-furan und 4-Hydroxy-2-butyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan

Beispiel X wurde wiederholt, wobei das Diäthyl-α-hexyldiglykolat durch Diäthyl-α-butyldiglykolat (hergestellt gemäss A. Solladie-Cavallo und P. Vieles, Bull. Soc. Chim. France, 1967, Seite 517; Siedepunkt 90–91°C/0,2 mm) in stöchiometrisch äquivalenten Mengen ersetzt wurde. Man erhielt in einer Ausbeute von 40% eine isomere Mischung von

4-Hydroxy-2-methyl-5-butyl-3-oxo-2H-furan (50%) und
4-Hydroxy-2-butyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan (50%);
Siedepunkt 104°C/0,7 mm, $n_D^{20} = 1,4998$.
NMR ($CDCl_3$) δ0,95 (3H), 1,44 (d), 2,25 (d), 2,60 (t), 4,43 (m), 6,9 (breit).

Beispiel XIV

4-Hydroxy-2-methyl-5-äthyl-3-oxo-2H-furan und
4-Hydroxy-2-äthyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan

Beispiel X wurde wiederholt, wobei das Diäthyl-α-hexyldiglykolat durch Diäthyl-α-äthyldiglykolat (hergestellt gemäss A. Solladie-Cavallo und P. Vieles, Bull. Soc. Chim. France, 1967, Seite 517; Siedepunkt 80–81°C/0,2 mm, $n_D^{20} = 1,4255$) in stöchiometrisch äquivalenten Mengen ersetzt wurde. Man erhielt in einer Ausbeute von 46% eine isomere Mischung von 4-Hydroxy-2-methyl-5-äthyl-3-oxo-2H-furan (38%) und 4-Hydroxy-2-äthyl-5-methyl-3-oxo-2H-furan (62%);
$n_D^{20} = 1,5111$,
Siedepunkt 80–82°C/0,6 mm.

Beispiel XV

4-Hydroxy-5-äthyl-3-oxo-2H-furan

Man gab in einen 1-Liter-Dreihalskolben, versehen mit einem mechanischen Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Stickstoffzufuhrrohr und Rückflusskühler, geschützt von einem Calciumchloridrohr, eine Suspension von 25,2 g Natrium-äthoxyd in 185 cm³ trockenem Toluol. Nach 15 Minuten wurden bei 10°C unter Stickstoff 27,1 g Diäthyloxalat zugetropft. Danach wurden bei 10–15°C der gelben Reaktionsmischung 40,5 g Diäthyl-α-äthyldiglykolat (hergestellt gemäss A. Solladie-Cavallo und P. Vieles, Bull. Soc. Chim. France, 1967, Seite 517; Siedepunkt 80–81°C/0,2 mm, $n_D^{20} = 1,4255$) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde noch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde die Reaktionsmischung allmählich erwärmt und wurde die Äthanol-Toluol-Mischung abdestilliert, bis die Dampftemperatur 104°C erreichte. Sodann wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und 30 Minuten mit 200 cm³ Wasser gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung einem Trenntrichter zugeführt, worauf die Toluolschicht abgetrennt wurde.

Der wässrigen Schicht wurden nacheinander eine Lösung von 15,2 g Natriumhydroxyd in 200 cm³ Wasser und 100 cm³ Äther zugegeben. Diese Mischung wurde bei Raumtemperatur 20 Stunden unter Stickstoff gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit konzentrierter Salzsäure (pH = 3) angesäuert und sodann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung wurde mit 10N Natronlauge neutralisiert, bis das pH 6,8 erreichte, worauf 10 Stunden kontinuierlich mit Äther extrahiert wurde. Der Ätherextrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch man 13,3 g festes Material erhielt. Durch Umkristallisation aus Äther erhielt man 8,3 g (35%) 4-Hydroxy-5-äthly-3-oxo-2H-furan vom Schmelzpunkt 52–54°C.
NMR ($CDCl_3$) δ1,24 (t, 3H), 2,64 (q, 2H), 4,52 (d, 2H), 6,5 (s,1H).

Beispiel XVI

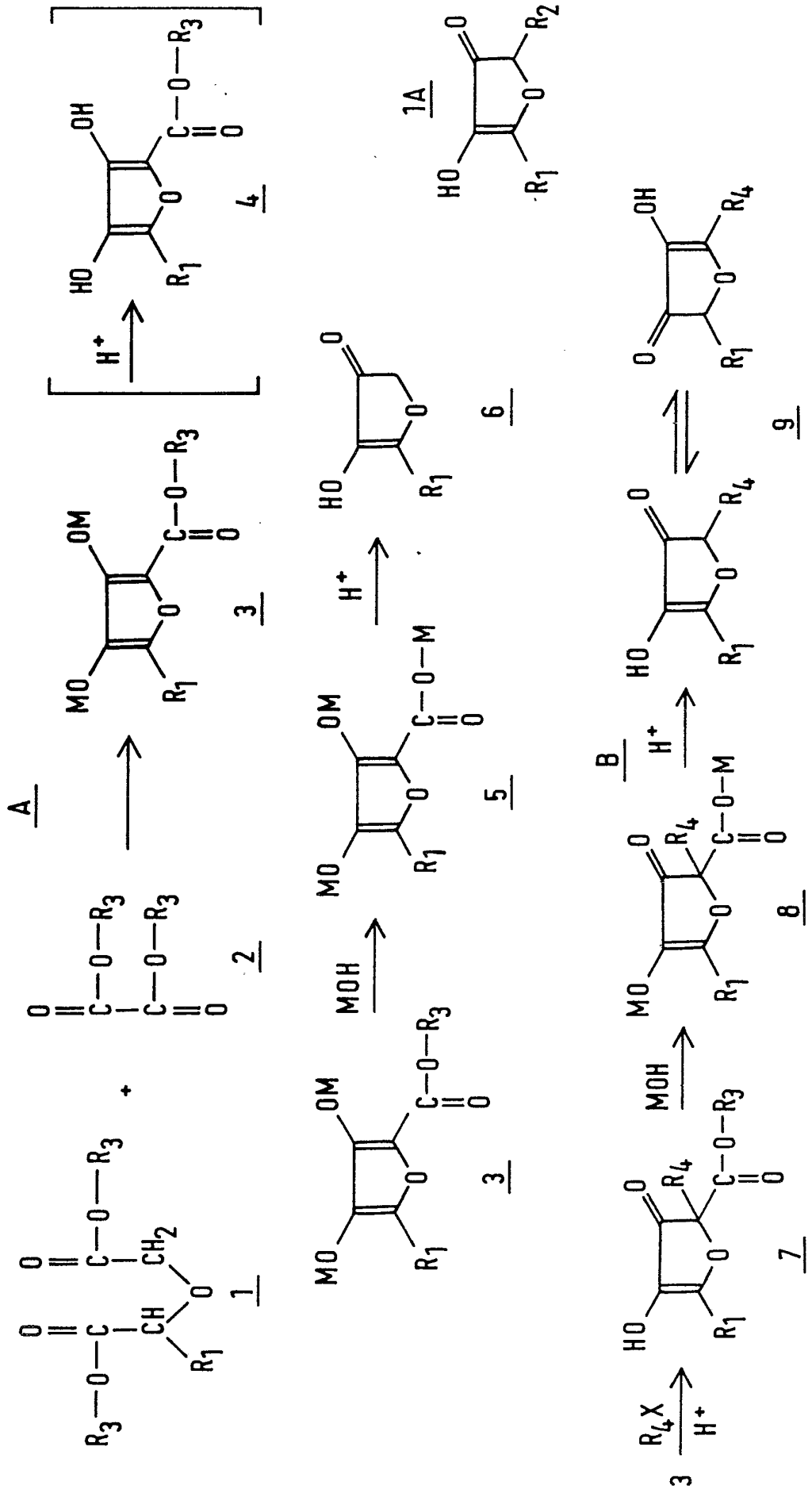
4-Hydroxy-5-hexyl-3-oxo-2H-furan

Beispiel XV wurde wiederholt, wobei das Diäthyl-α-äthyldiglykolat durch Diäthyl-α-hexyldiglykolat (hergestellt gemäss A. Solladie-Cavallo und P. Vieles, Bul. Soc. Chim. France, 1967, Seite 517, Siedepunkt 112°C/0,3 mm, $n_D^{20} = 1,4345$) in stöchiometrisch äquivalenten Mengen ersetzt wurde. Man erhielt 61 g festes Material. Durch Umkristallisation aus Äther erhielt man 20 g (30%) 4-Hydroxy-5-hexyl-3-oxo-2H-furan vom Schmelzpunkt 51–52°C.
NMR ($CDCl_3$) δ0,9 (3H), 1,3–1,8 (m, 8H), 2,60 (t, 2H), 4,49 (d, 2H), 7,1 (breit, 1H).

Beispiel XVII

4-Hydroxy-2,5-diäthyl-3-oxo-2H-furan

Man gab in einen 1-Liter-Dreihalskolben, versehen mit einem mechanischen Rührer, einem Tropftrichter, Thermometer, Stickstoffzufuhrrohr und Rückflusskühler, geschützt von einem Calciumchloridrohr, eine Suspension von 68 g Natriumäthoxyd in 375 cm³ DMF. Der gerührten Reaktionsmischung wurden unter Stickstoff bis 5°C 73 g Diäthyloxalat zugetropft. Nach Rühren während 15 Minuten wurden bei 5–10°C 109 g Diäthyl-α-äthyldiglykolat zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach wurde die Temperatur allmählich erhöht. Das Äthanol wurde abdestilliert, während die Reaktionsmischung 6 Stunden bei 100°C gehalten wird. Nach kräftigem Rühren wurde die Reaktionsmischung zu einem dicken Brei. Insgesamt wurde 37 g Äthanol aufgefangen. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 20°C gekühlt und wurden 46 g Ameisensäure zugegeben, sodann 89,5 g Äthylbromid im Laufe von 30 Minuten und 9 g Natriumjodid. Die Reaktionsmischung wurde darauf noch 16 Stunden bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck völlig entfernt und der Rückstand wurde in einer Lösung von 88,3 g Natriumhydroxyd in 500 cm³ Wasser gelöst. Die erhaltene Suspension wurde 3 Tage unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde danach mit Salzsäure (pH = 3) angesäuert. Die Temperatur wurde während der Ansäuerung auf 20°C gehalten. Die angesäuerte wässrige Lösung wurde mit 10N Natronlauge neutralisiert, bis das pH 6,8 erreichte, darauf kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach 6 Stunden wurde der Ätherextrakt getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch man 43,5 g Rückstand erhielt. Nach nochmaligem Extrahieren während 12 Stunden erhielt man 18,5 g Material. Die kombinierten Rückstände wurden destilliert durch eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert, wodurch man 27 g (35%) 4-Hydroxy-2,5-diäthyl-3-oxo-2H-furan erhielt;
Siedepunkt 89°C/0,9 mm, $n_D^{20} = 1,5090$.
NMR ($CDCl_3$) δ0,98 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,71 (q, 2H), 4,40 (m, 1H), 7,4 (breit s, 1H).


A
1
2
3
4
MOH
H+
5
6
1A
B
7
8
9
R4X
H+