

University of Groningen

## 5-Alkoxy-2(5H)-furanones in asymmetric synthesis

van Oeveren, Arjan

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1996

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

van Oeveren, A. (1996). 5-Alkoxy-2(5H)-furanones in asymmetric synthesis [S.l.]: [S.n.]

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## **5-Alkoxy-2(5*H*)-furanones in Asymmetric Synthesis**

omslag: nóg een product van de auteur

This research was sponsored by The Netherlands Organization for Scientific Research (N.W.O.)



RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN

**5-Alkoxy-2(5*H*)-furanones in Asymmetric Synthesis**

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de  
Wiskunde en Natuurwetenschappen  
aan de Rijksuniversiteit Groningen  
op gezag van de  
Rector Magnificus, dr. F. van der Woude,  
in het openbaar te verdedigen op  
vrijdag 11 oktober 1996  
des namiddags te 4.15 uur

door

**Cornelis Adriaan Jan Hubertus van Oeveren**

geboren op 4 maart 1968  
te Utrecht

**Promotor: Prof. dr. B.L. Feringa**

*[Faint, illegible text]*

*[Faint, illegible text]*

*[Faint, illegible text]*

*[Faint, illegible text]*

*[Faint, illegible text]*

*[Faint, illegible text]*

## Voorwoord

Na iets meer dan vier jaar is het dan zover: het proefschrift is af. Iedereen die in de afgelopen jaren direct of indirect bijgedragen heeft aan het verschijnen van dit boekje wil ik bedanken.

Allereerst mijn promotor, Prof. dr. Ben L. Feringa, bedankt voor je altijd enthousiaste begeleiding, de nooit aflatende stroom van ideeën en de grote mate van vrijheid die ik altijd heb gehad om mijn onderzoek te doen.

De leden van de leescommissie, Prof. dr. A.M. van Leusen, Prof. dr. R.M. Kellogg en Prof. dr. W.N. Speckamp bedank ik voor het vlot en kritisch nakijken van het manuscript.

Dr. Auke Meetsma en Dr. A.L. Spek (RUU) wil ik bedanken voor het ophelderen van de kristalstructuren beschreven in dit proefschrift. Verder bedank ik de verschillende analyse-afdelingen: Wim Kruizinga voor (de hulp bij) het opnemen van de speciale NMR-spectra; Albert Kiewiet voor de massa-spectra; Marinus Suikerbuik voor de hulp met GC-analyses en Jan Ebels, Harm Draaijer en Jannes Hommes voor het uitvoeren van de element-analyses.

Het "butenolide-team" heeft in belangrijke mate bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. Resultaten uit het onderzoek van de hoofdvakstudenten Mariel Zwaagstra, René La Crois, Ton Visser, Edzard Geertsema en Hanneke van der Deen zijn verwerkt in dit proefschrift. Johan Jansen heeft het fundament gelegd voor mijn onderzoek. Ik heb veel gehad aan de door hem beschreven resultaten op het gebied van de butenolide chemie. Furthermore, I would like to thank Kirsten Daniel and Chiu Leung for their contributions to this thesis. De andere leden van het "butenolide-team", Ebe Schudde, Erik Keller, Agnes Cuiper, Sape Kinderman, Frank Schoonbeek en Annette Schmidt, die weliswaar niet direct hebben bijgedragen aan dit proefschrift wil ik toch bedanken voor hun participatie in het gehele onderzoek.

Alle collega's en zaalgenoten zijn onmisbaar geweest voor de prettige werksfeer. Met name mijn (ex-)zaalgenoten Marcel Lubben, Gerard Roelfes, Albert Sikkema, Jan Passchier en Marc Robillard dienen een eervolle vermelding te krijgen voor het creëren van een unieke werkomgeving.

Ten slotte, Corinne: bedankt voor de interesse die je altijd toonde in mijn werk. Het was niet altijd even begrijpelijk voor je, maar je weet nu tenminste wel dat het over furanonen gaat. Je was altijd bereid te helpen met het type-werk en zonder jouw hulp was deze laatste schrijffase beslist met meer stress verlopen.

Arjan

## Contents

|   |   |
|---|---|
| <b>Chapter 1 Introduction; 5-alkoxy-2(5H)-furanones</b>   |   |
| 1.1   | Furanones . . . . . 1   |
| 1.2   | Synthesis of enantiomerically pure 2(5H)-furanones . . . . . 1  |
| 1.3   | Natural products containing a 5-alkoxy- or 5-hydroxy-2(5H)-furanone fragment . 2                              |
| 1.4   | Synthesis of 5-hydroxy-2(5H)-furanones . . . . . 4  |
| 1.5   | Reactions of 5-hydroxy-2(5H)-furanones . . . . . 6  |
| 1.6   | Synthesis of 5-alkoxy-2(5H)-furanones . . . . . 9   |
| 1.7   | Synthesis of furo[2,3-b]furan-2(3H)-ones . . . . . 12   |
| 1.8   | Reactions with 5-alkoxy-2(5H)-furanones . . . . . 13  |
| 1.8.1   | Cycloadditions . . . . . 13   |
| 1.8.2   | Michael additions to 5-alkoxy-2(5H)-furanones . . . . . 17  |
| 1.8.3   | Electrophilic quenching of lactone enolate anions . . . . . 23  |
| 1.8.4   | Reactions at the acetal moiety of 5-alkoxy-2(5H)-furanones . . . . . 23                                       |
| 1.8.5   | Miscellaneous reactions with 5-alkoxy-2(5H)-furanones . . . . . 24  |
| 1.9   | Application of 5-alkoxy-2(5H)-furanones in the synthesis of (natural) products . 25                           |
| 1.10  | Aims and outline of this thesis . . . . . 29  |
| 1.11  | References . . . . . 29   |
| <b>Chapter 2 Michael additions to 5-alkoxy-2(5H)-furanones</b>  |   |
| 2.1   | Introduction . . . . . 33   |
| 2.2   | Nucleophilic additions to 5-alkoxy-2(5H)-furanones . . . . . 34   |
| 2.2.1   | Base catalyzed addition of nucleophiles . . . . . 34  |
| 2.2.2   | Addition of lithium enolates . . . . . 34   |
| 2.2.3   | Addition of lithiated dithianes . . . . . 34  |
| 2.2.4   | Addition of heteroatom nucleophiles . . . . . 34  |
| 2.2.5   | Michael additions followed by quenching of the resulting lactone enolates with electrophiles . . . . . 35     |
| 2.2.6   | Organometallic nucleophiles . . . . . 35  |
| 2.3   | Base-catalyzed addition of substituted malonates . . . . . 35   |
| 2.3.1   | Monosubstituted diethylmalonates . . . . . 36   |
| 2.3.2   | Michael additions of diethylmalonates to <i>rac</i> 5-methoxy-2(5H)-furanone . 37                             |
| 2.3.3   | Michael additions of diethylmalonates to (5 <i>R</i> )-(1-menthyloxy)-2(5H)-furanone . . . . . 38             |
| 2.4   | Additions of aminoalcohols to 5-alkoxy-2(5H)-furanones . . . . . 39   |
| 2.5   | Addition of organometallic reagents . . . . . 41  |
| 2.6   | Addition of lithiated dithianes or tris(methylsulfanyl)methane . . . . . 45                                   |
| 2.7   | Summary . . . . . 45  |
| 2.8   | Experimental . . . . . 46   |
| 2.9   | References . . . . . 52   |
| <b>Chapter 3 Enantioselective synthesis of natural dibenzylbutyrolactone lignans via tandem conjugate-addition to (5<i>R</i>)-(1-menthyloxy)-2(5H)-furanone</b> |   |
| 3.1   | Introduction . . . . . 55   |
| 3.2   | Synthesis of lignans . . . . . 56   |
| 3.3   | Synthesis of benzylidithianes and benzylbromides . . . . . 58   |
| 3.4   | Tandem conjugate addition-electrophilic quenching to (5 <i>R</i> )-(1-menthyloxy)-2(5H)-furanone . . . . . 59 |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 3.5 | Synthesis of (-)-enterolactone, (-)-hinokinin, (-)-pluviatolide and (-)-enterodiol | 61 |
| 3.6 | Summary  | 64 |
| 3.7 | Experimental   | 65 |
| 3.8 | References and notes   | 70 |

**Chapter 4 Lewis acid mediated nucleophilic additions to racemic 5-methoxy-2(3*H*)-dihydrofuranones**

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 4.1 | Introduction   | 73 |
| 4.2 | Lewis acids and acetals  | 74 |
| 4.3 | Mixed alkoxy, acyloxy acetals  | 75 |
| 4.4 | Intermolecular additions of nucleophiles to oxycarbenium ions derived from 5-methoxy-2(3 <i>H</i> )-dihydrofuranones | 77 |
| 4.5 | Intramolecular nucleophilic additions  | 82 |
| 4.6 | Silicon directed cyclizations  | 86 |
| 4.7 | Summary  | 87 |
| 4.8 | Experimental   | 87 |
| 4.9 | References and notes   | 96 |

**Chapter 5 Stereoselective synthesis of 5-substituted 2(5*H*)-furanones and 2(3*H*)-dihydrofuranones via nucleophilic additions to oxycarbenium ions derived from (5*R*)-(1-menthyloxy)-(4*R*)-phenylsulfanyl-2(3*H*)-dihydrofuranone**

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 5.1   | Introduction  | 99  |
| 5.2   | Oxycarbenium ions derived from (5 <i>R</i> )-(1-menthyloxy)-(4 <i>R</i> )-alkyl-2(3 <i>H</i> )-dihydrofuranones         | 100 |
| 5.3   | Oxycarbenium ions derived from $\alpha$ -sulfanyl aldehydes or acetals  | 102 |
| 5.3.1 | Oxycarbenium ions derived from (5 <i>R</i> )-(1-menthyloxy)-(4 <i>R</i> )-phenylsulfanyl-2(3 <i>H</i> )-dihydrofuranone | 105 |
| 5.3.2 | Synthesis of 5-substituted 4-phenylsulfanyl-2(3 <i>H</i> )-dihydrofuranones   | 107 |
| 5.4   | Determination of the relative stereochemistry   | 111 |
| 5.5   | Prochiral nucleophiles  | 111 |
| 5.6   | Conversion to 5-substituted 2(5 <i>H</i> )-furanones or 2(3 <i>H</i> )-dihydrofuranones                                 | 113 |
| 5.7   | Summary and conclusions   | 114 |
| 5.8   | Experimental  | 115 |
| 5.9   | References and notes  | 124 |

**Chapter 6 Asymmetric synthesis of 5-alkoxy-2(5*H*)-furanones**

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 6.1  | Introduction   | 127 |
| 6.2  | Host-guest chemistry   | 127 |
| 6.3  | Resolution by fractional distillation from host-guest complexes                                      | 128 |
| 6.4  | Resolution of 5-alkoxy-2(5 <i>H</i> )-furanones by fractional distillation from host-guest complexes | 129 |
| 6.5  | Discussion   | 132 |
| 6.6  | Nucleophilic substitution reactions of allyl palladium complexes                                     | 132 |
| 6.7  | Palladium catalyzed substitution reactions of 5-acetoxy-2(5 <i>H</i> )-furanones                     | 133 |
| 6.8  | Summary and conclusions  | 136 |
| 6.9  | Experimental   | 136 |
| 6.10 | References   | 137 |

|                     |  |     |
|---------------------|--|-----|
| <b>Samenvatting</b> |  | 139 |
|---------------------|--|-----|