

Über die Synthese von
3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dienen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Chemie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Marek Gorzynski
aus Lublin

1. Referent: Professor Dr. D. Rewicki
2. Referent: Professor Dr. J. Fuhrhop

Tag der mündlichen Prüfung: 28.5.1985

Meinen lieben Eltern
und
Elżbieta
gewidmet

<u>Inhaltsübersicht</u>	Seite
1. Einleitung	1
2. Aufgabenstellung	5
3. Retrosynthetische Analyse	6
3.1. Retrosynthetische Zerlegung A	6
3.2. Retrosynthetische Zerlegung B	11
3.3. Retrosynthetische Zerlegung C	13
4. Allgemeiner Teil	19
4.1. Synthesen entsprechend der retrosynthetischen Zerlegung A	19
4.1.1. Versuche zur Synthese des Kahweofurans (<u>1</u>)	19
4.1.1.1. Darstellung auf dem Wege <u>12</u> → <u>16</u> → <u>1</u>	19
4.1.1.2. Darstellung auf dem Wege <u>19</u> → <u>22</u> → <u>1</u>	23
4.1.2. Versuche zur Synthese von 3-(2-Chlorethylthio)-2-methyl-furan (<u>57</u>)	28
4.1.3. Versuche zur Cyclisierung von 4-Chlor-3-(2-chlorethylthio)-2,5-dimethoxy-tetrahydro-furan (<u>62</u>)	30
4.2. Synthesen entsprechend der retrosynthetischen Zerlegung B	35
4.2.1. Versuche mit 3,4-Diiodfuran (<u>28</u>)	35
4.2.2. Versuche mit 3,4-Dichlorfuran (<u>69</u>)	43
4.2.3. Versuche mit 3,4-Dibromfuran (<u>72</u>)	45
4.2.3.1. Darstellung von 3,4-Dibromfuran (<u>72</u>)	45
4.2.3.2. Synthese des unsubstituierten Kahweofurans (<u>27</u>) aus 3,4-Dibromfuran (<u>72</u>)	52

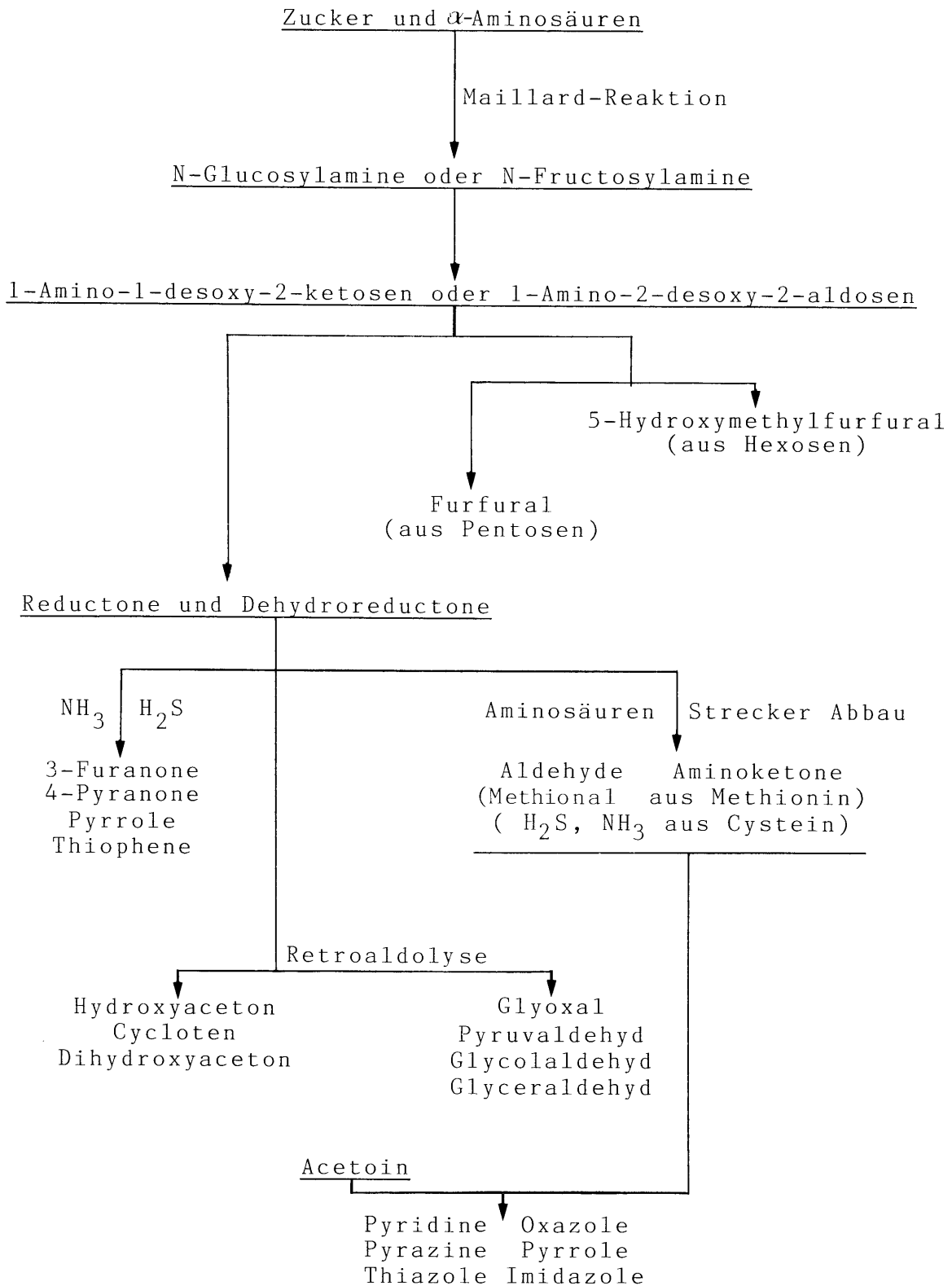
4.2.4.	Spektroskopische Daten der dargestellten Furane	56
4.2.5.	Synthese von Derivaten des 3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-diens (<u>27</u>) aus 3,4-Dibromfuran (<u>72</u>)	59
4.2.5.1.	Synthese von 2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (<u>1</u>)	60
4.2.5.2.	Synthese von 2-Ethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (<u>100</u>)	65
4.2.5.3.	Synthese von 4-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (<u>90</u>)	69
4.2.5.4.	Synthese von 2,4-disubstituierten Alkylderivaten des 3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-diens (<u>27</u>)	74
4.2.5.5.	Synthese von weiteren Alkylderivaten des 3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-diens	75
4.2.5.6.	Synthese von 7-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (<u>113</u>) aus (<u>27</u>)	80
4.2.6.	Synthese von Derivaten des Kahweofurans (<u>1</u>) aus 2-(4-Brom-5-methyl-2-furyl)-1,3-dioxolan (<u>13</u>)	84
4.2.7.	Weitere Synthesen	87
4.3.	Synthesen entsprechend der retrosynthetischen Zerlegung C	89
4.3.1.	Versuche zur Synthese des Kahweofurans (<u>1</u>) auf dem Wege <u>2</u> → <u>37</u> → <u>40</u> → <u>1</u>	89
4.3.2.	Eintopf-Synthese von Kahweofuran	98
5.	Experimenteller Teil	104

6.	Vergleich der organoleptischen Eigenschaften der synthetisierten Derivate des Kahweofurans	164
7.	Zusammenfassung	165
8.	Literaturverzeichnis	168

1. Einleitung

Die Umwandlung von Naturprodukten in enzymatischen und mikrobiologischen Prozessen, zu denen auch die Fermentation zählt, wie auch die nicht-enzymatischen Umwandlungen von Naturprodukten z. B. auf thermischem Wege werden seit Jahrhunderten von Menschen angewendet. Bei praktisch allen diesen Prozessen entstehen Stoffe mit ausgeprägten Geruchs- und Geschmackseigenschaften, hauptsächlich heterocyclische Verbindungen. Vor allem in den letzten Jahren hat man dank des Einsatzes der Gas-Chromatographie (GC), der Gas-Chromatographie/Massenspektroskopie-Kopplung (GC/MS) und der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) über 10 000 auf diese Weise gebildete Substanzen identifiziert ¹⁾.

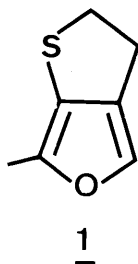
Seit langem ist man bestrebt, Einblick in den Bildungsmechanismus von Heterocyclen aus gängigen Naturstoffen bei thermischen Prozessen zu gewinnen, jedoch blieb wegen der Komplexität der ablaufenden Reaktionen lange Zeit das Meiste im Dunkeln. Im Jahre 1912 publizierte Maillard ²⁾ erste Versuche zur Aufklärung dieser komplexen Prozesse, indem er Aminosäuren mit Zuckern umsetzte (Maillard-Reaktion). Heute gibt es eine Reihe von Arbeiten ^{1,3-11)}, die sich mit der Struktur, dem Bildungsmechanismus und Modellversuchen zur Bildung von Heterocyclen im Zuge der Maillard-Reaktion befassen. Hodge und Mitarbeiter ^{1,12-14)} haben hierzu als erste das folgende allgemeine Schema entworfen:



Viele dieser Stoffe entstehen in so kleinen Mengen, daß ihre Isolierung und Strukturzuordnung auch mit den modernen Techniken und Methoden häufig ein Problem darstellt. Dort, wo Naturstoffe und Naturprodukte nach Menge oder Qualität auf natürlichem Wege nicht in ausreichender Menge gebildet werden, beginnt man neuerdings, sie unverändert oder abgewandelt durch biologische und chemische Synthese zugänglich zu machen. Auch dadurch gewann die synthetische organische Chemie in den letzten Jahren sprunghaft an Bedeutung. Auf der Basis einer Arbeit von Corey und Wipke ¹⁵⁾ haben Barone und Chanon ^{16,17)} durch Computersimulation von Maillard-Reaktionen das Entstehen vieler noch unbekannter heterocyclischer Verbindungen vorausgesagt.

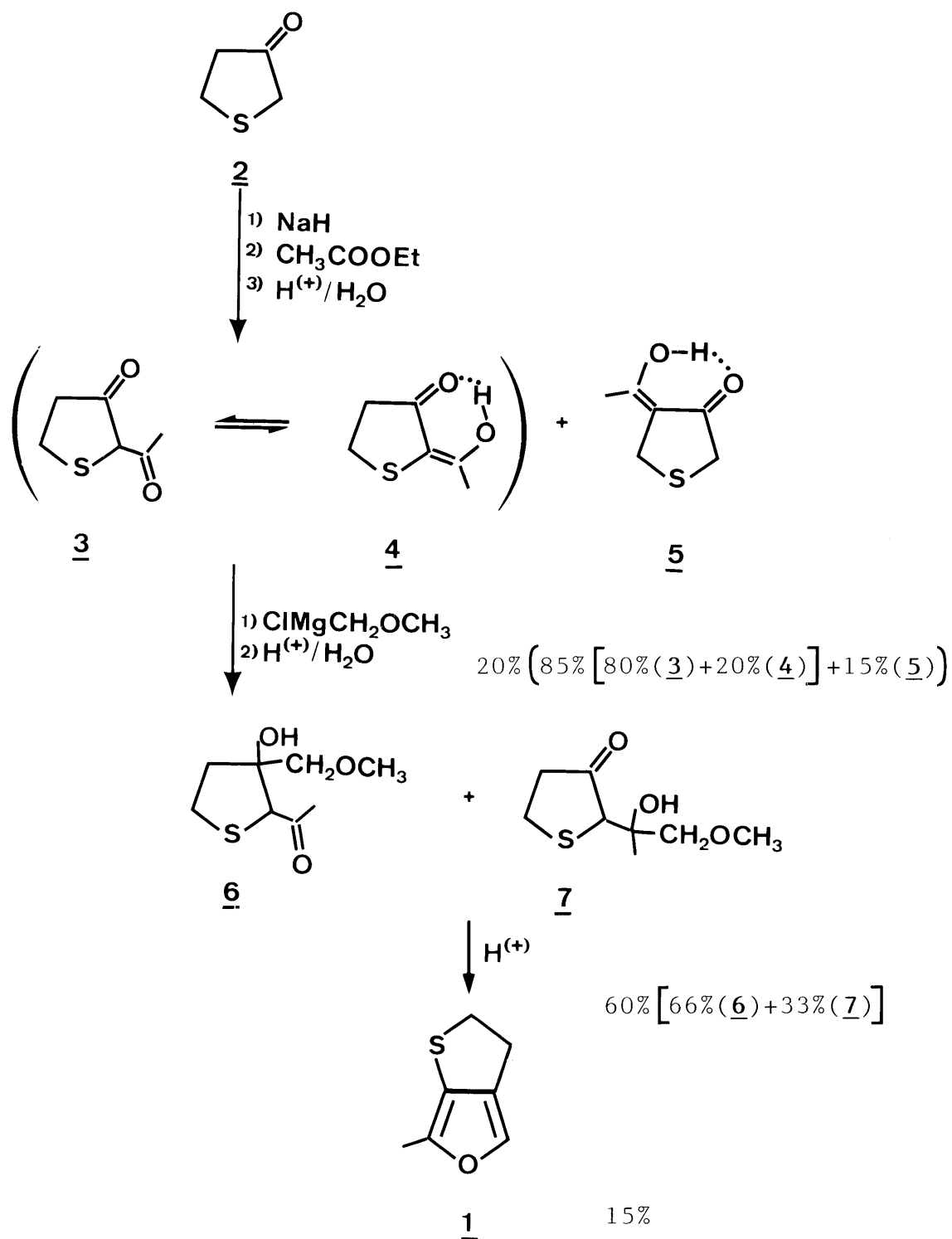
Die Maillard-Reaktion spielt auch beim Rösten des Kaffees eine große Rolle. Man hat inzwischen über 700 Substanzen, die hauptsächlich im Zuge dieser Reaktion entstehen, aus Röstkaffee isoliert. Neben Versuchen, den Röstkaffee nach immer schonenderen Methoden zu verarbeiten, suchten einige Arbeitsgruppen ¹⁸⁻²⁰⁾ nach denjenigen Substanzen, die für Geschmack und Aroma dieses Getränkes verantwortlich sind, um sie später für Veredelung von anderen (nicht nur künstlichen) Produkten zu verwenden. Solchen Inhaltsstoffen des Kaffees - nach dem Wert zweitwichtigstes Welthandelsgut - gilt naturgemäß besonderes Interesse.

Einer der Impaktstoffe, der für den charakteristischen Röst- und Rauchgeruch des Kaffees verantwortlich ist und der im Jahre 1967 von Stoll und Mitarbeitern ²⁰⁾ isoliert wurde, ist das 2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (1):



Büchi und Mitarbeiter ²¹⁾ haben 1, auch unter dem Namen

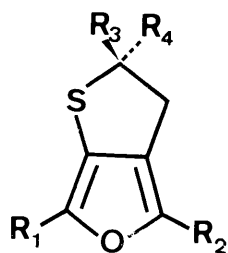
"Kahweofuran" bekannt, im Jahre 1969 erstmals auf folgendem Wege synthetisiert:



Die Gesamtausbeute betrug nur 2%. Diese Synthese, die sich als nur sehr schwer reproduzierbar erwies, wurde 1970 durch ein Patent ²²⁾ gesichert.

2. Aufgabenstellung

- a) Es soll ein neuer synthetischer Zugang zum Kahweofuran (1) entwickelt werden, der mit besseren Ausbeuten und regioselektiv verläuft - im Gegensatz zu der bekannten ²¹⁾ Synthese.
- b) Mit der neuen Synthese sollen regioselektiv Abkömmlinge von 8 z. B. a - c



8

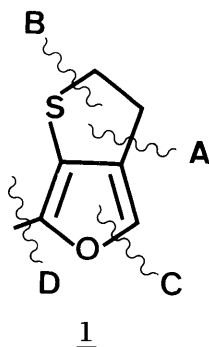
- a: $R_1, R_2 = \text{Me}, R_3, R_4 = \text{H}$
b: $R_1, R_2, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Me}$
c: $R_1, R_3, R_4 = \text{H}, R_2 = \text{Me}$

gewonnen und auf ihre Eigenschaften als Aromastoffe hin geprüft werden.

3. Retrosynthetische Analyse

S. Warren hat in einer umfangreichen Monographie ²³⁾ die Prinzipien für retrosynthetische Analyse angegeben.

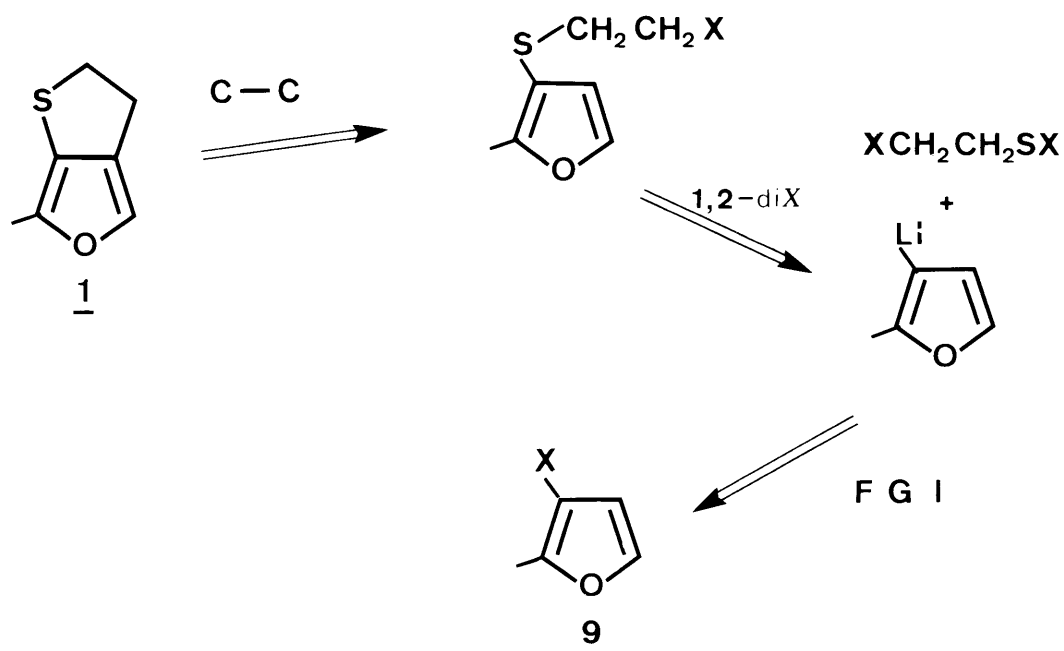
Wenn man das Zielmolekül - 2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo-[3,3,0] octa-1,4-dien (1) - nach diesen Prinzipien analysiert, erscheinen nur wenige Bindungen zur retrosynthetischen Zerlegung geeignet:



Läßt man die Spaltung **D** einmal außer Acht, bei der das Grundgerüst des Moleküls erhalten bleibt, und geht man davon aus, daß die Methylgruppe bei einer Synthese entweder bereits in einem der Edukte enthalten ist oder nach dem Aufbau des Grundgerüsts einfach eingeführt werden kann, reduziert sich das Problem auf Syntheseschritte, die die Umkehrung der retrosynthetischen Schritte **A-C** darstellen.

3.1. Retrosynthetische Zerlegung **A**

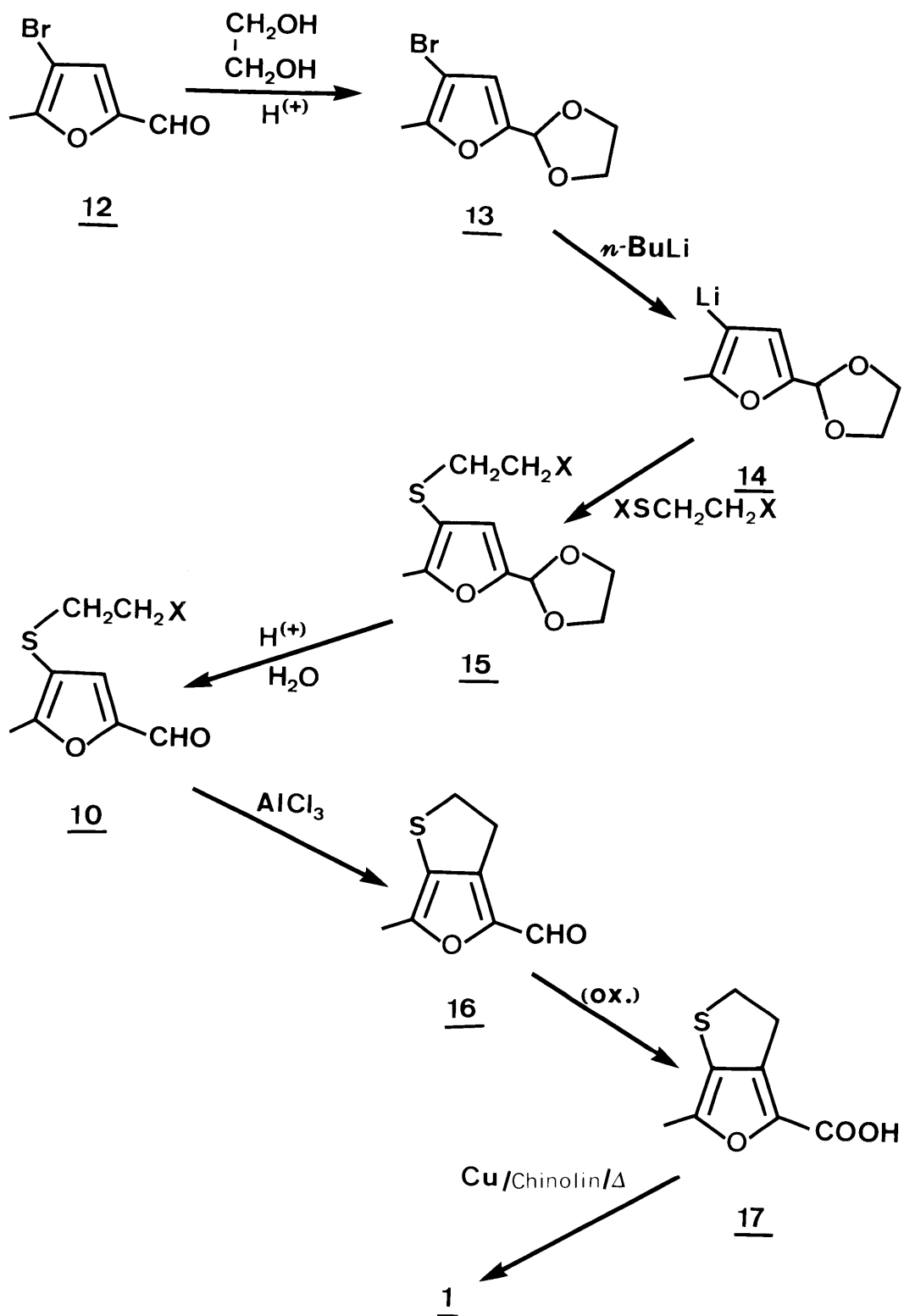
Der Schritt **A** erfordert zu seiner Verwirklichung eine intramolekulare Friedel-Craft's-Alkylierung oder -Acylierung. Das hierfür erforderliche Edukt könnte aus dem 3-Halogenfuran-derivat 9 nach Umpolung und Umsetzung mit einem 1,2-difunktionalen Sulphenylhalogenid $X-S-CH_2-CH_2Y$ ($X, Y = \text{Halogen}$) gewonnen werden:



In diese Überlegungen wurden die unterschiedlichen Reaktivitäten der Positionen 2 und 5 gegenüber den Positionen 3 und 4 des Furanringes bei elektrophilen Substitutionen noch nicht einbezogen. Um die gewünschte intramolekulare Friedel-Craft's-Cyclisierung zu fördern, müßten die Positionen 2 und 5 des Furanringes blockiert oder die Position 4 gegenüber den Positionen 2 und 5 aktiviert werden. Das kann durch die Einführung einer Aldehydgruppe in 2-Stellung, die anschließend entweder zur Methylgruppe reduziert oder durch Oxidation und anschließende Decarboxylierung entfernt werden kann, erreicht werden, so daß folgende Edukte diskutiert werden können:

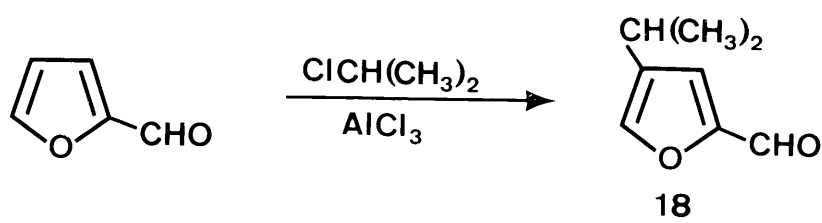


In Verbindung 10 ist die für die Cyclisierung bereitstehende Position zwar desaktiviert, aber die intramolekulare Cyclisierung kann allein in diese Position hin verlaufen. Der insgesamt resultierende Syntheseweg wäre dann folgender:

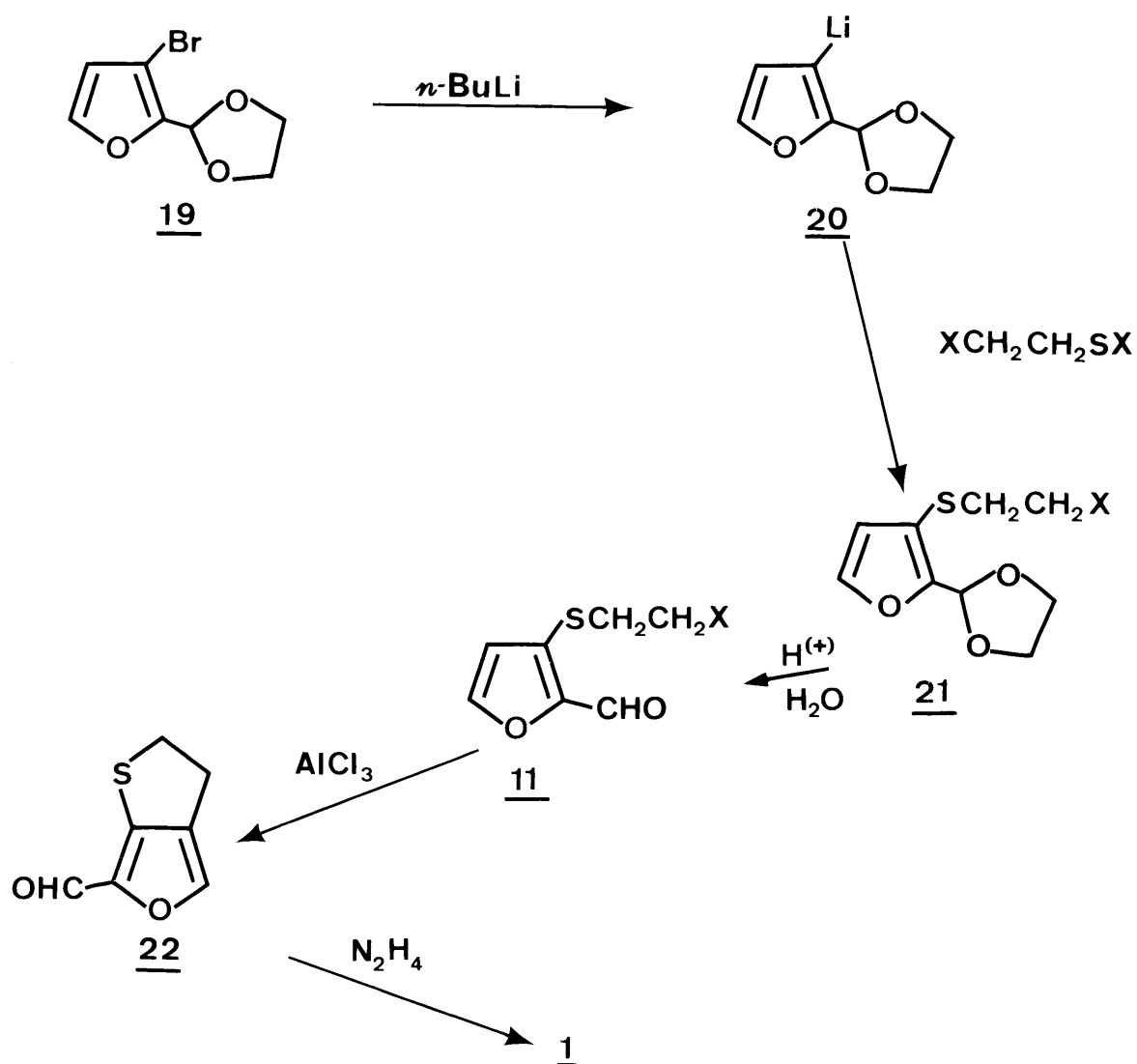


In Verbindung **11** dagegen wird die desaktivierende Wirkung der Aldehyd-Gruppe ausgenutzt, wo unter den Bedingungen des "swamping catalyst effects" die Position 5 (* *) viel stärker

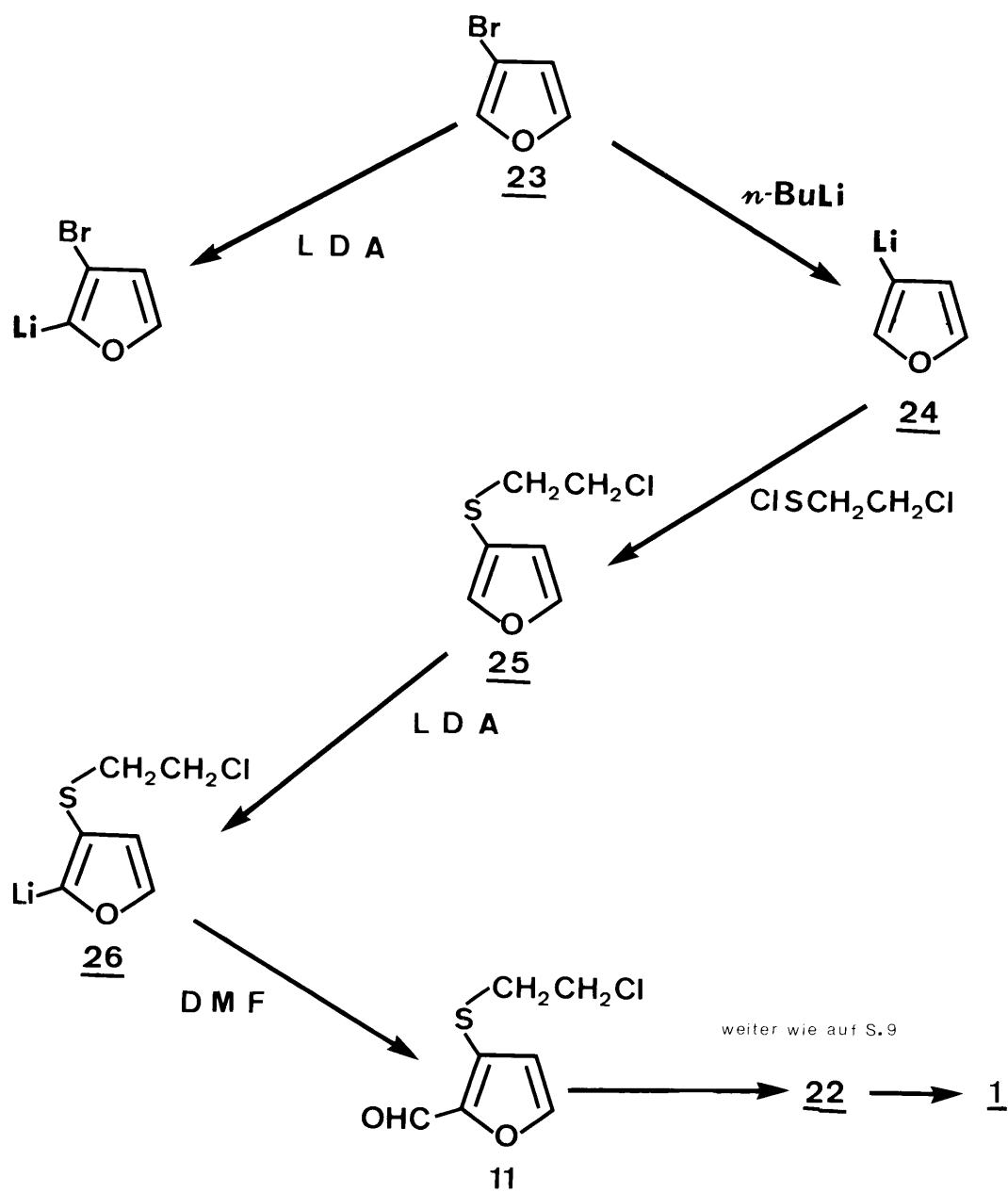
als die Position 4 (*) betroffen ist (gleichbedeutend mit Aktivierung von Position 4 gegenüber 5). Die Erklärung für diesen Sachverhalt basiert auf MO-Rechnung²⁴⁾. So ist z. B. durch Friedel-Craft's-Alkylierung das Furfural 18 in folgender Reaktion zugänglich²⁵⁾:



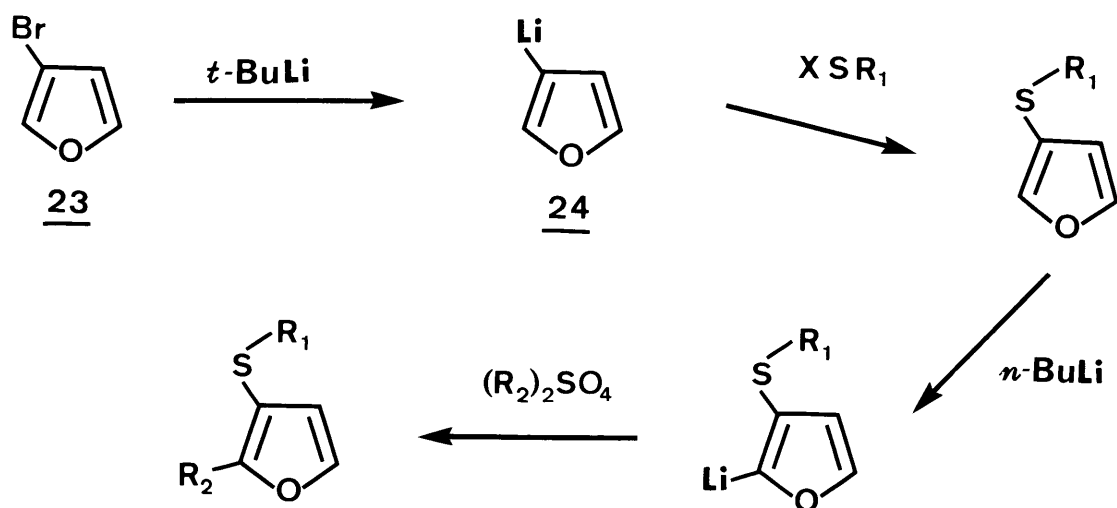
Diese Überlegungen führen zu folgendem Syntheschema für Kahweofuran 1:



Alternativ könnte als Edukt käufliches 3-Bromfuran (23) dienen, dessen Metallierung mit n-Butyllithium oder Lithium-Diisopropyl-Amid erstmals von Schlosser und Mitarbeitern ²⁶⁾ beschrieben worden ist. In diesem Falle entfällt das Problem der Einführung und der Entfernung der Acetal-Schutzgruppe:

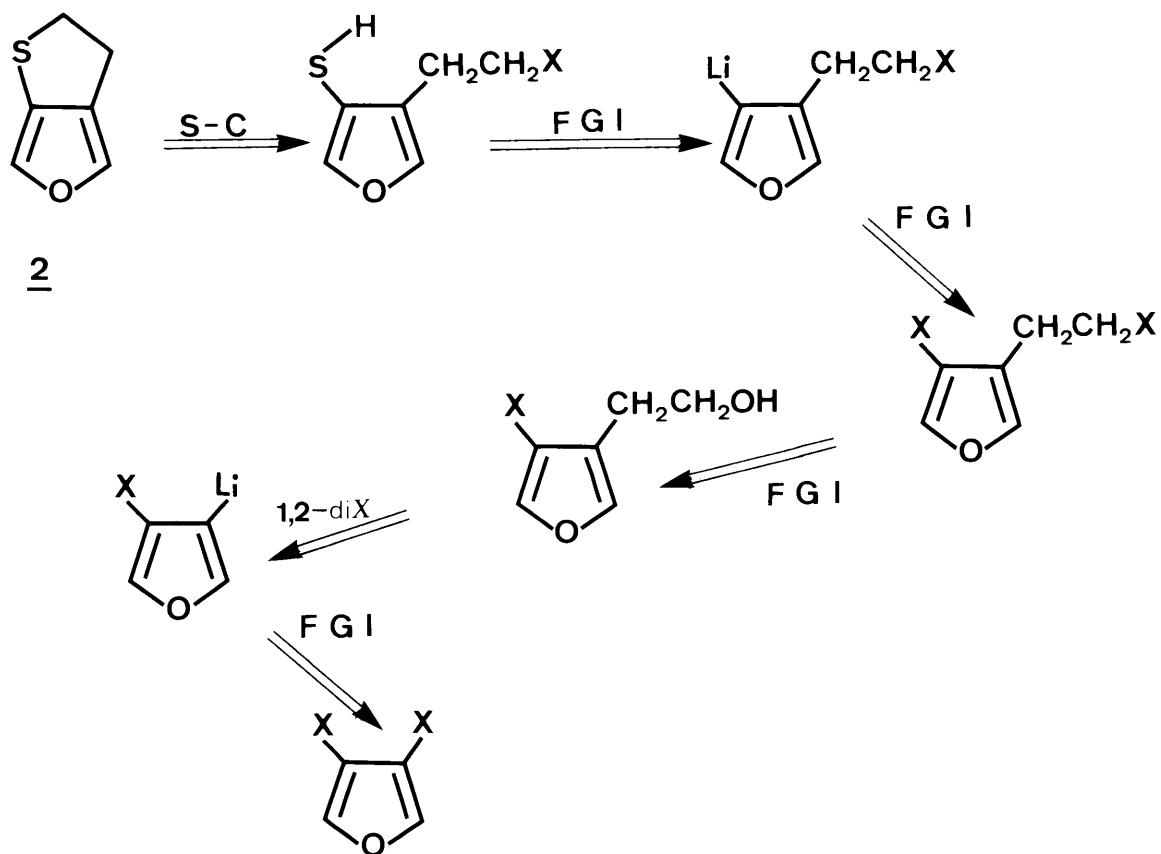


Auf diesem Wege könnten gegebenenfalls (falls XSR als Edukt verwendet wird) verwandte Verbindungen, die Aromastoffe des Fleisches sind, einfacher als in der Literatur ²⁷⁾ beschrieben, dargestellt werden:

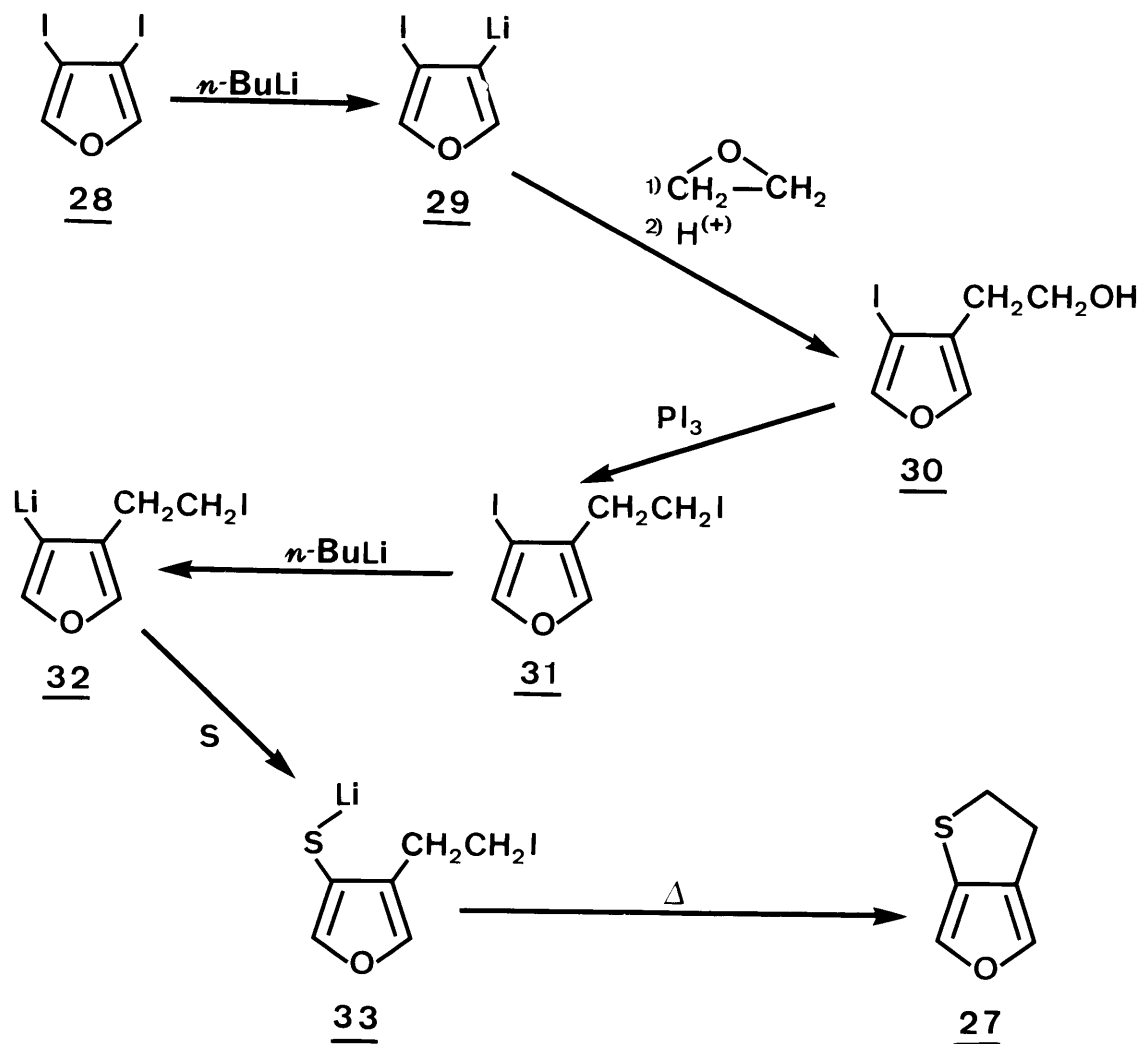


3.2. Retrosynthetische Zerlegung B (vgl. S.6)

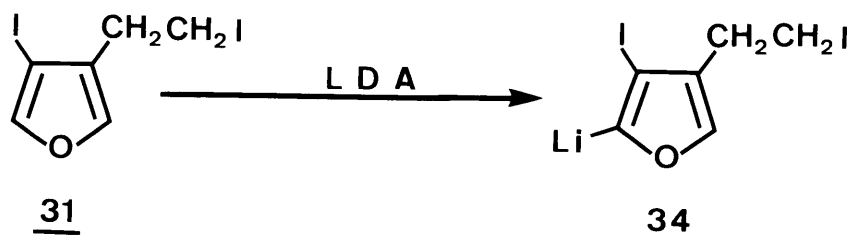
Die retrosynthetische Zerlegung nach B impliziert eine intramolekulare nucleophile Substitution als Cyclisierungs-Reaktion sowie die Einführung der Schwefel-Funktion nach Umpolung, inzwischen eine gängige Methode:



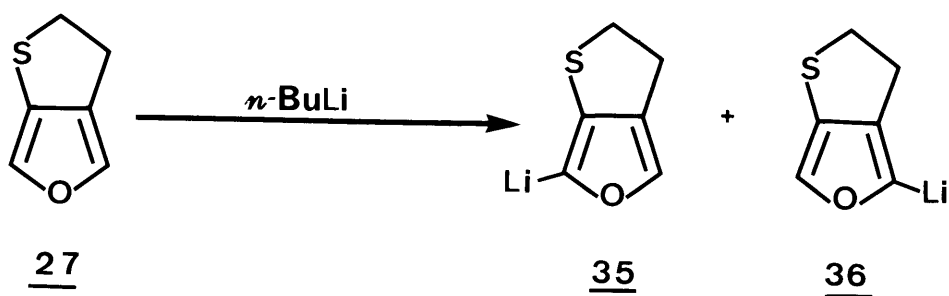
Wenn man Dihalogenfuran, wie z. B. das bekannte 3,4-Diiodfuran ²⁸⁾, als Edukt verwendet und nach einer Umpolungsreaktion mit Oxiran als 1,2-difunktionelles "open-chain"-Reagenz zu 30 umgesetzt, ergibt sich folgender einfacher Syntheseweg:



Das könnte die Synthese der Wahl auch für die regioselektive Darstellung verschiedener Derivate des 3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-diens (27) sein. Durch die Änderung der Reihenfolge der Teilschritte und durch Einsatz spezifischer Metallierungsmittel könnte man bestimmte Produkte ansteuern. So müßte z. B. die Metallierung von 31 mit Lithiumdiisopropylamid in der Kälte ausschließlich die Lithiumverbindung 34 liefern:



Die lithiierte Position könnte funktionalisiert und das Produkt anschließend cyclisiert werden. Auch die Lithiierung des unsubstituierten Grundkörpers **27** könnte abhängig von den Reaktionsbedingungen ein Gemisch von 2- und 5-substituierten Produkten (**35** und **36**) liefern:

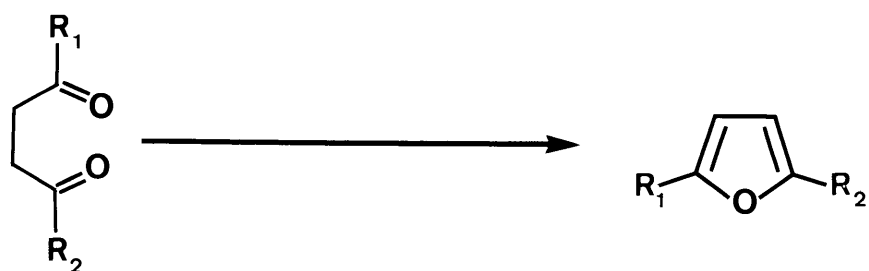


Die letztere Reaktion erschien uns als ein zweckmäßiger Weg zu verschiedenen Derivaten des Kahweofurans (**1**). Die Isomeren könnten nach ihrer Trennung in ihren organoleptischen Eigenschaften verglichen werden, und das wirksamere Isomer könnte dann regioselektiv dargestellt werden.

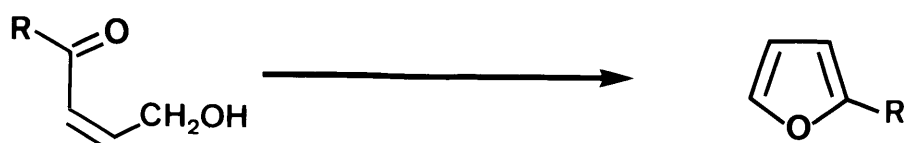
3.3. Retrosynthetische Zerlegung C (vgl. S.6)

Zweifelloos bietet der Weg C, also der Aufbau des Furanringes im letzten Schritt, die größte Fülle an Möglichkeiten, faßt man die zahlreichen Beispiele der Synthese von Furanen aus 1,4-bifunktionellen Verbindungen ins Auge, wie z. B.:

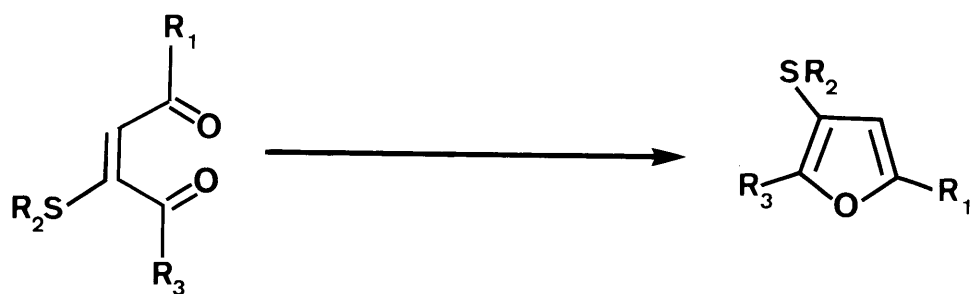
a) aus 1,4-Dicarbonylverbindungen ²⁹⁾



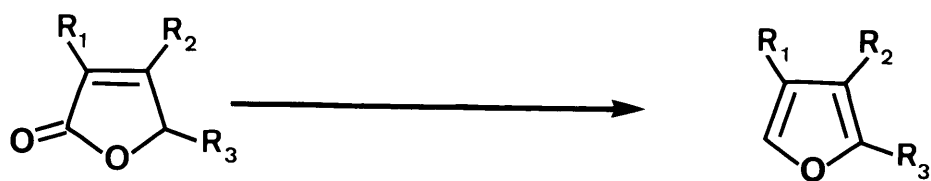
b) aus γ -Hydroxycarbonylverbindungen ³⁰⁾



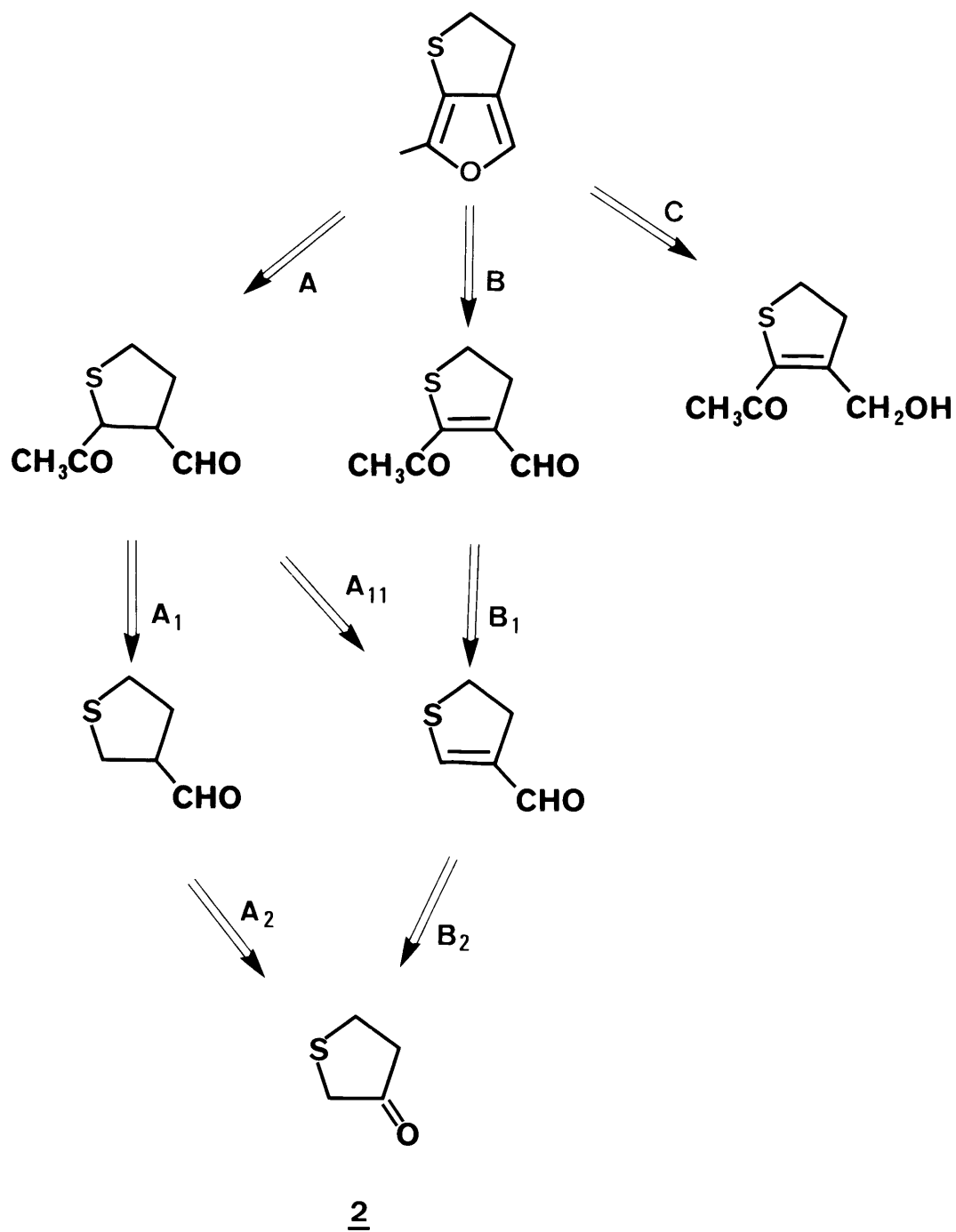
c) aus Endionen ³¹⁾



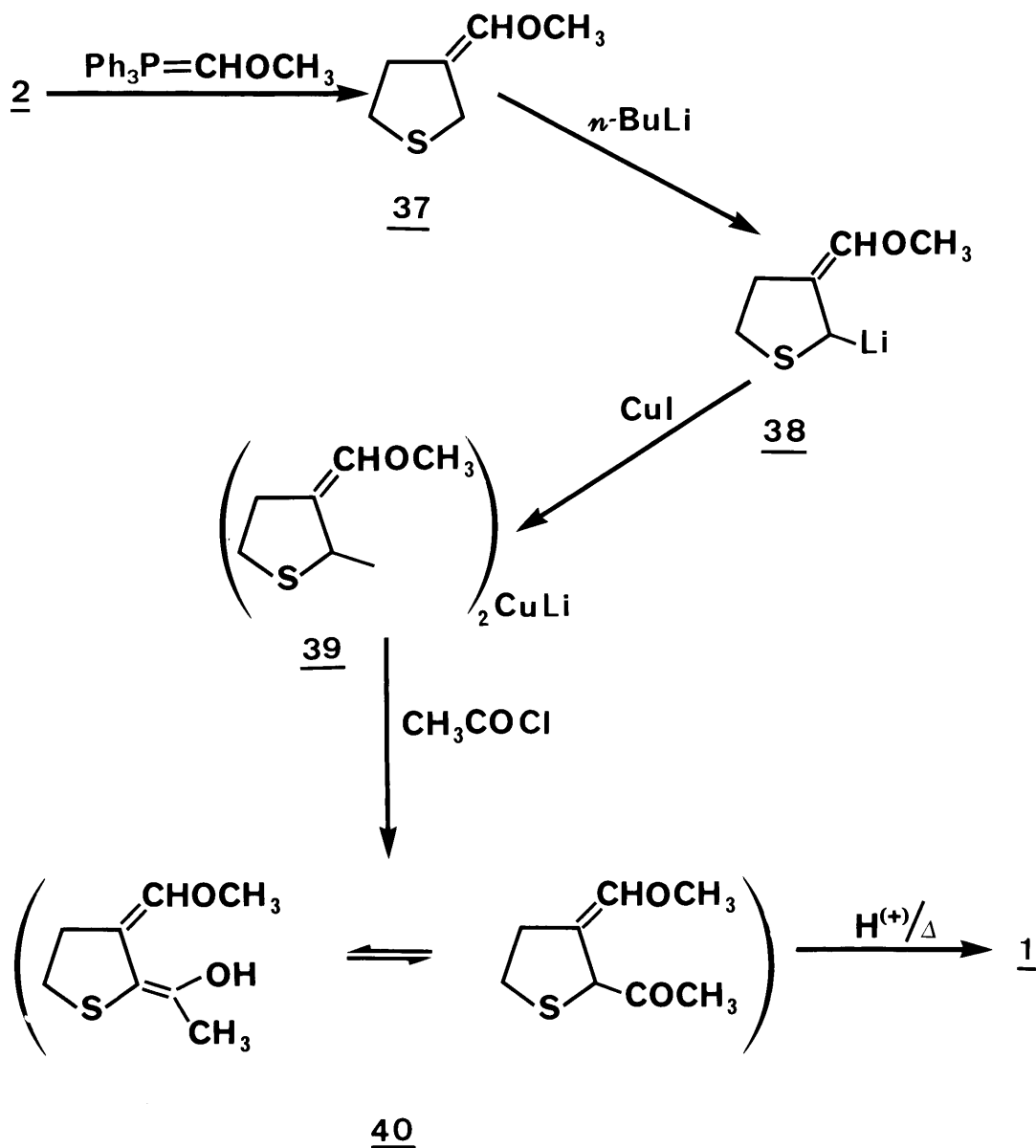
d) aus Butenoliden ³²⁾



Das folgende Schema enthält einige interessante retrosynthetische Zerlegungen, die den Aufbau von 1 gestatten sollten:



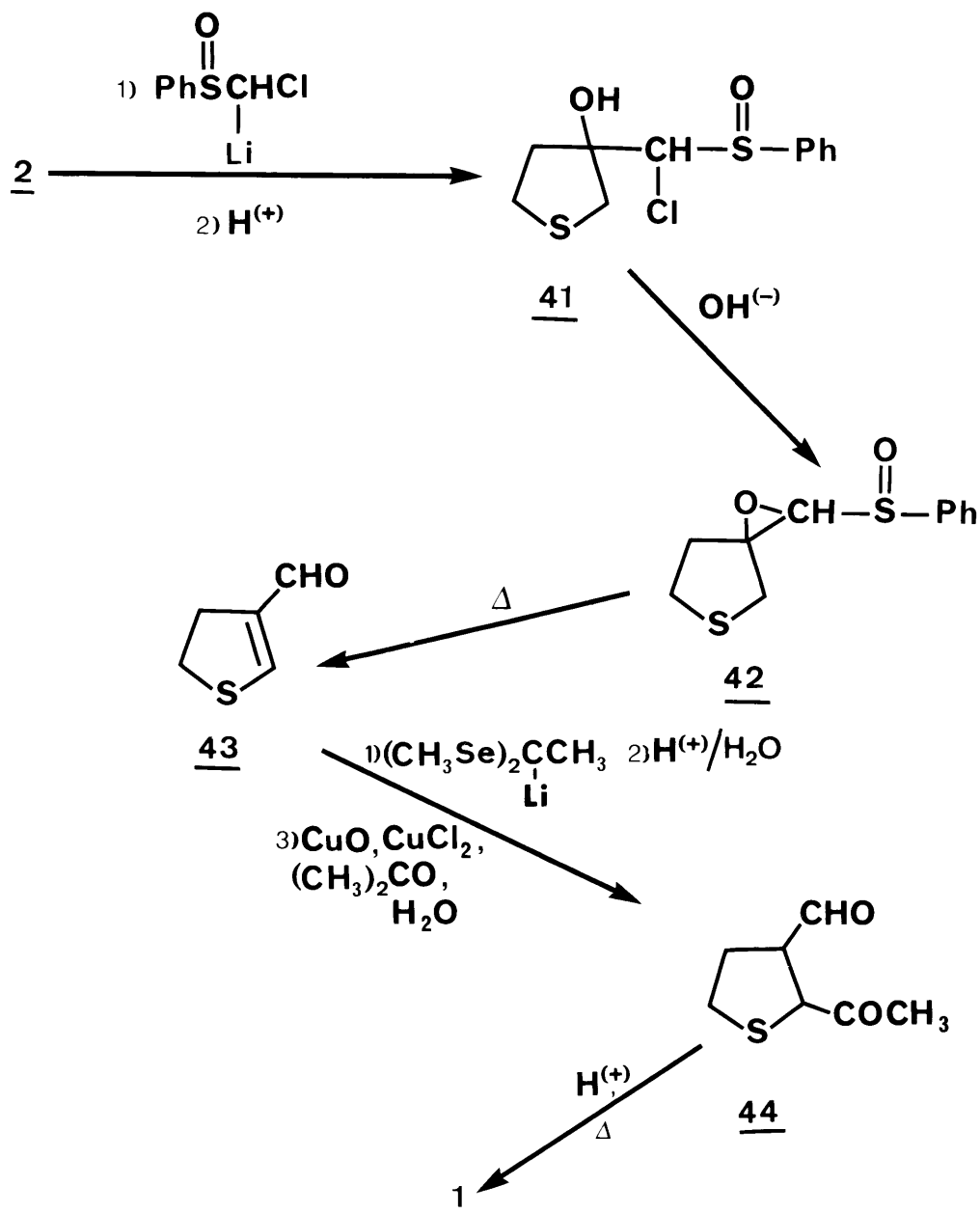
Der Weg entsprechend der Zerlegung $A \Rightarrow A_1 \Rightarrow A_2$ erschien uns besonders aussichtsreich:



Die regioselektive Einführung des Acyl-Synthons in **37** sollte auf der Basis der stabilisierenden Wirkung des Schwefels auf das durch Deprotonierung in 2-Stellung gebildeten Allylanion gelingen. Durch Überführung der Li-Verbindung **38** in das Organocuprat **39** sollte die Nucleophilie herabgesetzt und so die direkte Umsetzung mit Acetylchlorid zu **40** ermöglicht werden. In saurem Medium müßte anschließend die Enol-

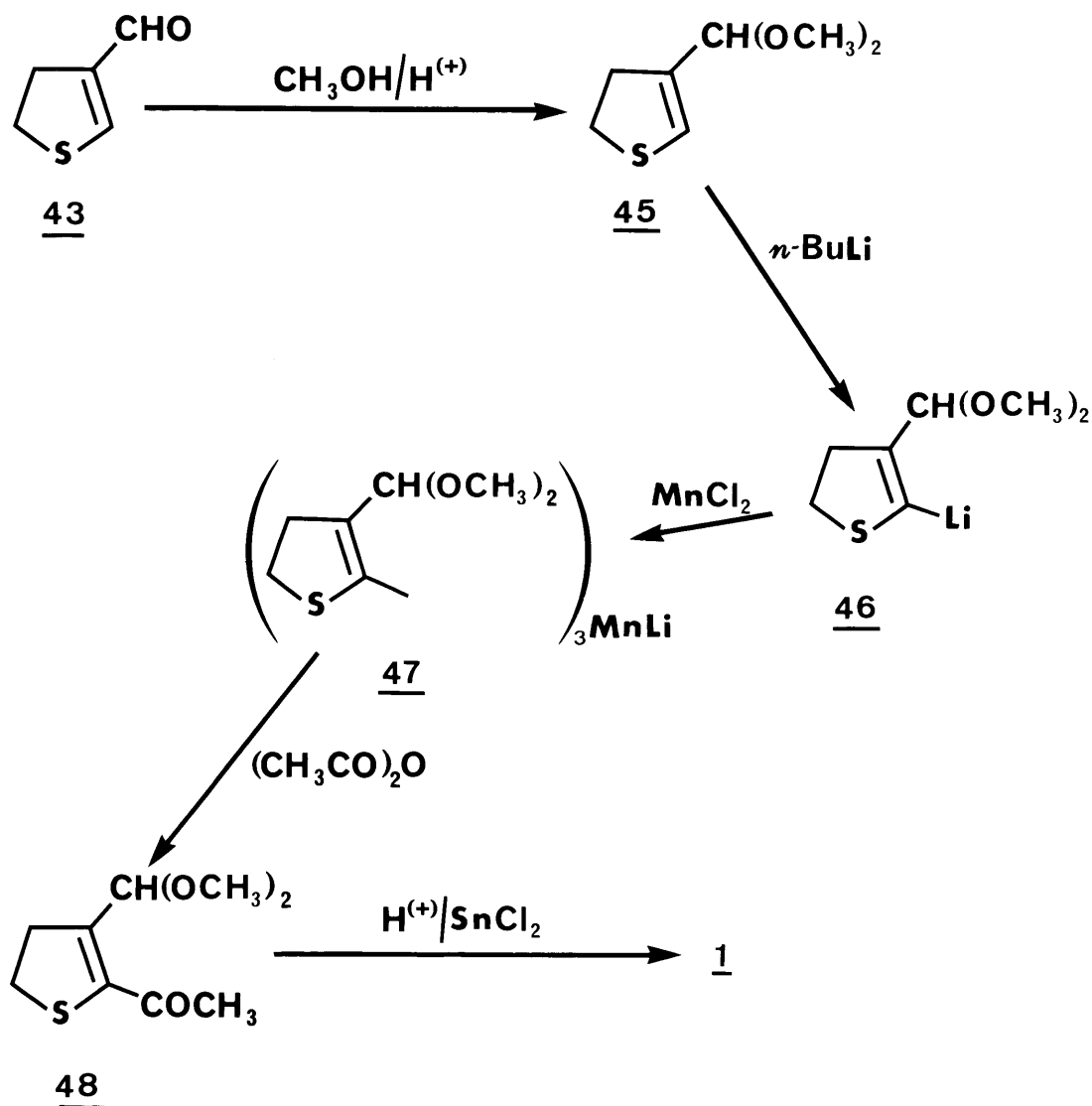
ether-Gruppe gespalten und die gebildete Aldehyd-Funktion sofort weiter zu 1 cyclisiert werden.

Eine andere Möglichkeit bietet der Weg $A \Rightarrow A_{11} \Rightarrow B_2$:



Die Überführung von Carbonyl-Verbindungen in die um ein C-Atom reicheren ungesättigten Aldehyde wurde von Reutrakul und Mitarbeitern ³³⁾ beschrieben. Die 1,4-Addition z. B. des Acyl-Synthons in Form von $\text{MeC(SeMe)}_2\text{Li}$ ³⁴⁾ an 43 würde dann nach Freisetzung der Carbonyl-Funktion zu 44 führen, dessen Cyclisierung in saurem Medium 1 liefern müßte.

Eine Alternative zum Schritt 43 $\rightarrow$ 1 ist in folgendem Schema ($B \Rightarrow B_1 \Rightarrow B_2$) wiedergegeben. Das Acetal könnte nach gezielter Metallierung in das Lithiumorganomanganat 47 überführt und dieses mit Essigsäureanhydrid zu 48 umgesetzt werden, welches in saurem reduzierendem Medium zu 1 cyclisieren müßte:

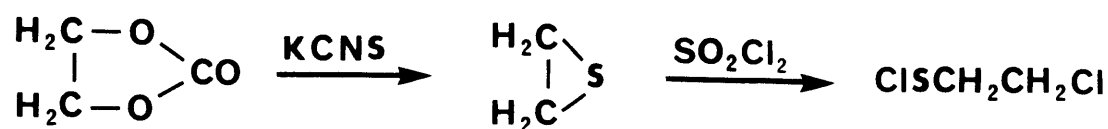


4. Allgemeiner Teil

4.1. Synthesen entsprechend der retrosynthetischen Zerlegung A

4.1.1. Versuche zur Synthese des Kahweofurans (1)

Der leitende Gedanke bei der retrosynthetischen Zerlegung A (vgl. S. 7) war der Aufbau des Thiophenringes durch cyclisierende Friedel-Crafts-Alkylierung. Da die Reaktivität des Alkylhalogenids RX bei der Friedel-Crafts-Alkylierung in der Reihe $I < Br < Cl < F$ ansteigt³⁵⁾, haben wir uns für 2-Chlorethylsulfenylchlorid als bifunktionellen Reaktanden für die Reaktionen 14→15 (vgl. S. 8) bzw. 20→21 (vgl. S. 9) entschieden. Dieses Edukt ist sehr einfach durch die Spaltung des Ethylensulfids nach Epshtein und Mitarbeitern³⁶⁾ zu gewinnen. Ethylensulfid wird nach der Vorschrift von Mortensen und Mitarbeitern³⁷⁾ aus Kaliumthiocyanat und Ethylencarbonat gewonnen:

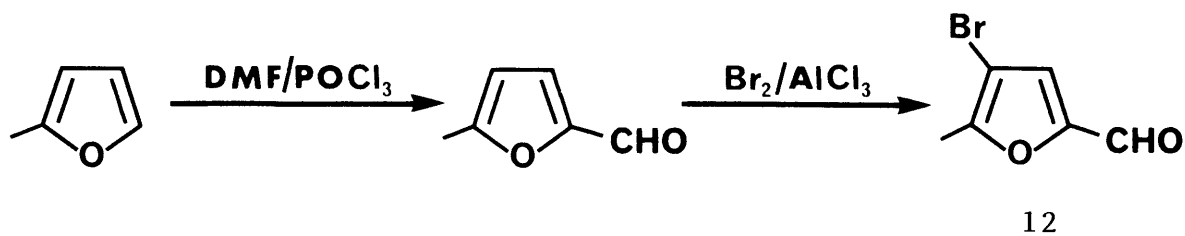


4.1.1.1. Darstellung auf dem Wege 12 → 16 → 1 (vgl. S. 8)

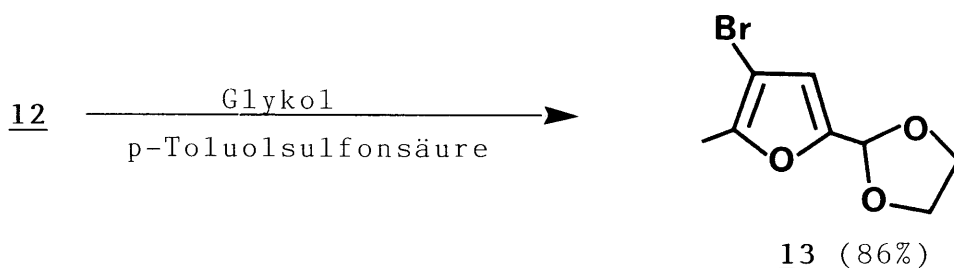
Als Ausgangsprodukt dient 3-Brom-5-methylfuran-2-carbaldehyd. Man erhält ihn aus 2-Methylfuran in einer Vilsmeier-Haack-Reaktion nach der Vorschrift von Traynelis und Mitarbeitern³⁸⁾ und anschließende Bromierung ohne Lösungsmittel (unter Ausnutzung des schon erwähnten "catalyst swamping effects") nach der Vorschrift von Utkin und Mitarbeitern³⁹⁾.

Die Aufarbeitung des Reaktionsguts wurde von uns leicht verändert. Die Zersetzung des Aluminiumchlorid-Komplexes

(2.2 Äquivalente von AlCl_3) mit Eiswasser beansprucht viel Zeit und bei größeren Ansätzen sind Verluste durch Überhitzung unvermeidlich. Wir lösten den Aluminiumchlorid-Komplex in Ether und versetzten diese Lösung mit Eiswasser:



Das Acetal 13 konnte auf dem üblichen Wege aus 12 und Glykol mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator und Benzol als Schleppmittel mit 86% Ausbeute gewonnen werden:



Die Struktur von 13 wurde auf spektroskopischem und analytischem Wege gesichert. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt bei $\delta = 2.30$ ppm ein Singulett mit der Intensität von drei Protonen (CH_3), ein Multiplett bei $\delta = 3.95 - 4.13$ ppm mit der Intensität von vier Protonen ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), ein Singulett bei $\delta = 5.38$ ppm (H-2 des Dioxolanrings) und ein Singulett bei $\delta = 6.39$ ppm (H-4 des Furanrings).

Die Überführung von 13 in 2-[4-(2-Chlorethylthio)-5-methyl-2-furyl]-1,3-dioxolan (15) verlief glatt. In einer Halogen-Metall-Austauschreaktion wurde zunächst das Lithiumderivat 14 dargestellt, das mit 2-Chlorethylsulfenylchlorid 15 in 93% Ausbeute lieferte:

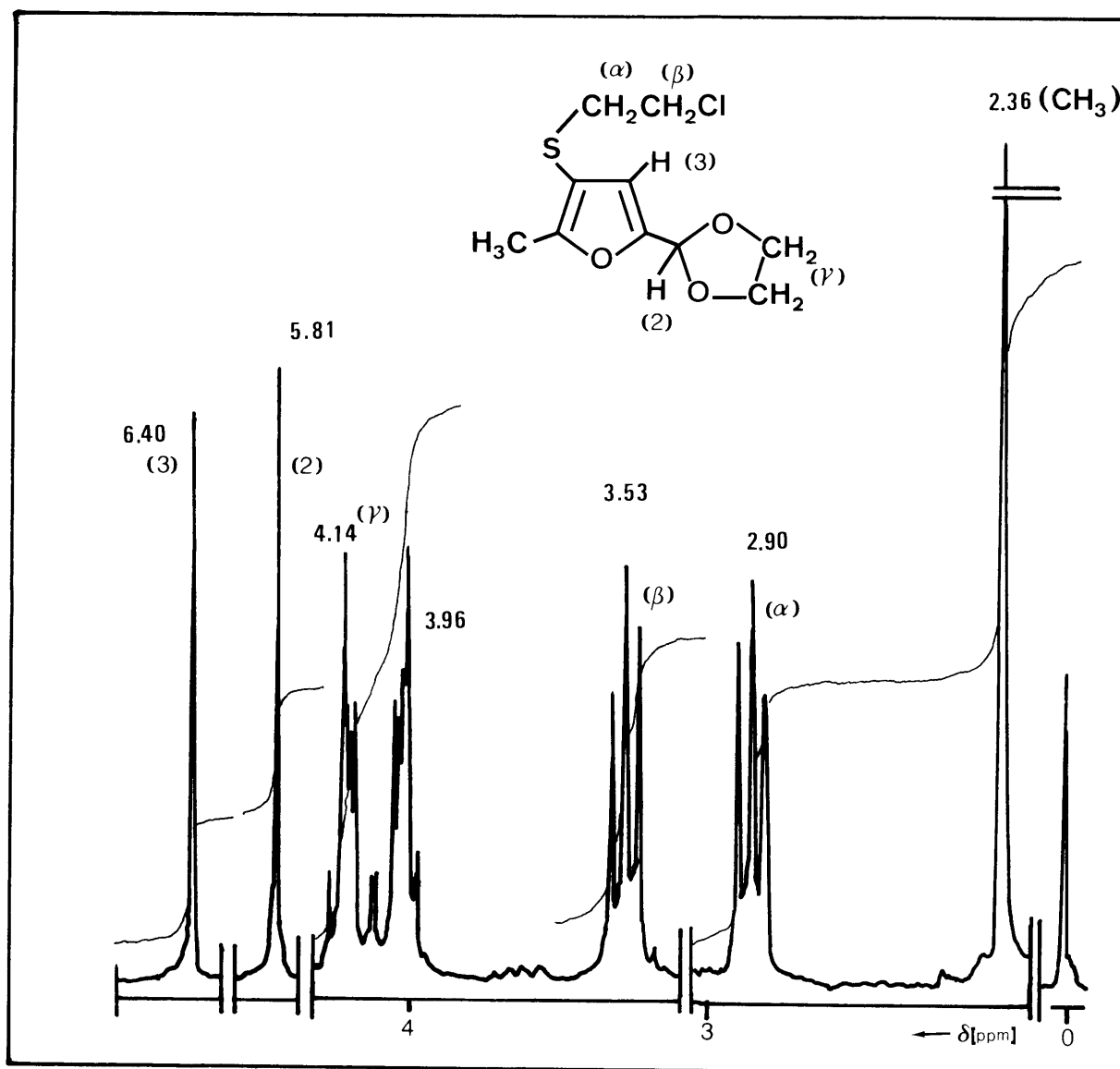
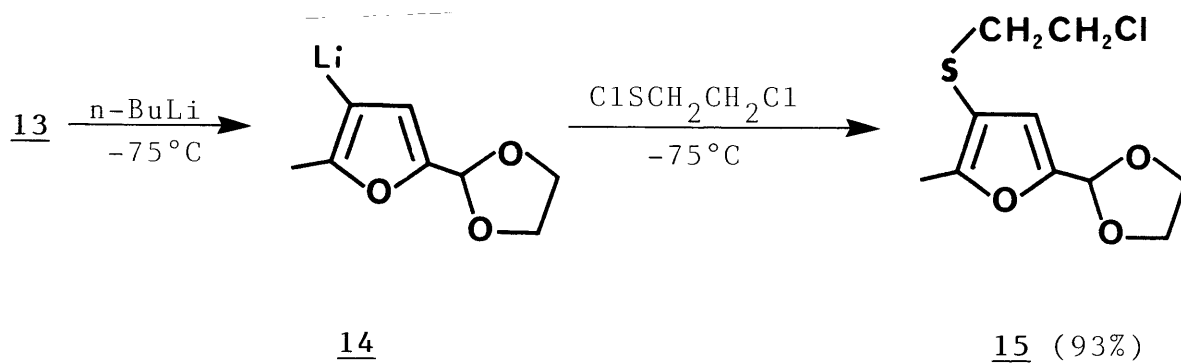
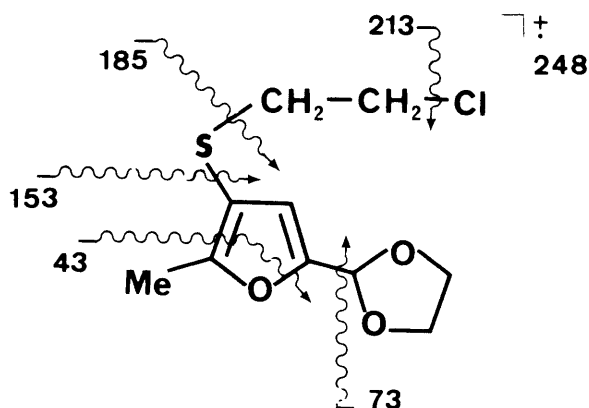
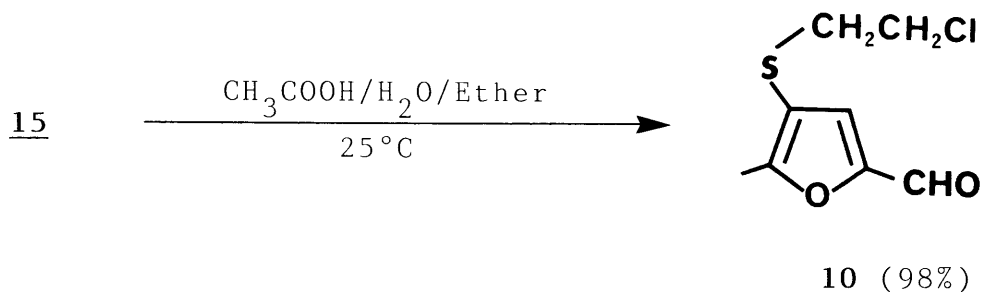


Abb. 1 : 270-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 2-[4-(2-Chlorethylthio)-5-methyl-2-furyl]-1,3-dioxolan (**15**) in CDCl_3 . Die getroffenen Zuordnungen sind angegeben.

Auch alle anderen spektroskopischen Daten (vgl. exp. Teil, S. 106) stehen mit der Struktur in Einklang. Das MS-Zerfallsschema geht aus folgender schematischen Darstellung hervor:



Bei der Hydrolyse des Acetals 15 traten Probleme auf. Verdünnte HCl bzw. H_2SO_4 lieferten komplexe Stoffgemische. Auch verschiedene andere Literaturvorschriften ^{28, 40)} zur Hydrolyse von Dioxolanen ergaben nur Ausbeuten von 40 - 50% d. Th.. Mit einer Ausbeute von 98% d. Th. verlief die folgende, von uns entwickelte Methode: 12-stdg. Rühren von 15 in Eisessig, Wasser und Ether bei Raumtemperatur.



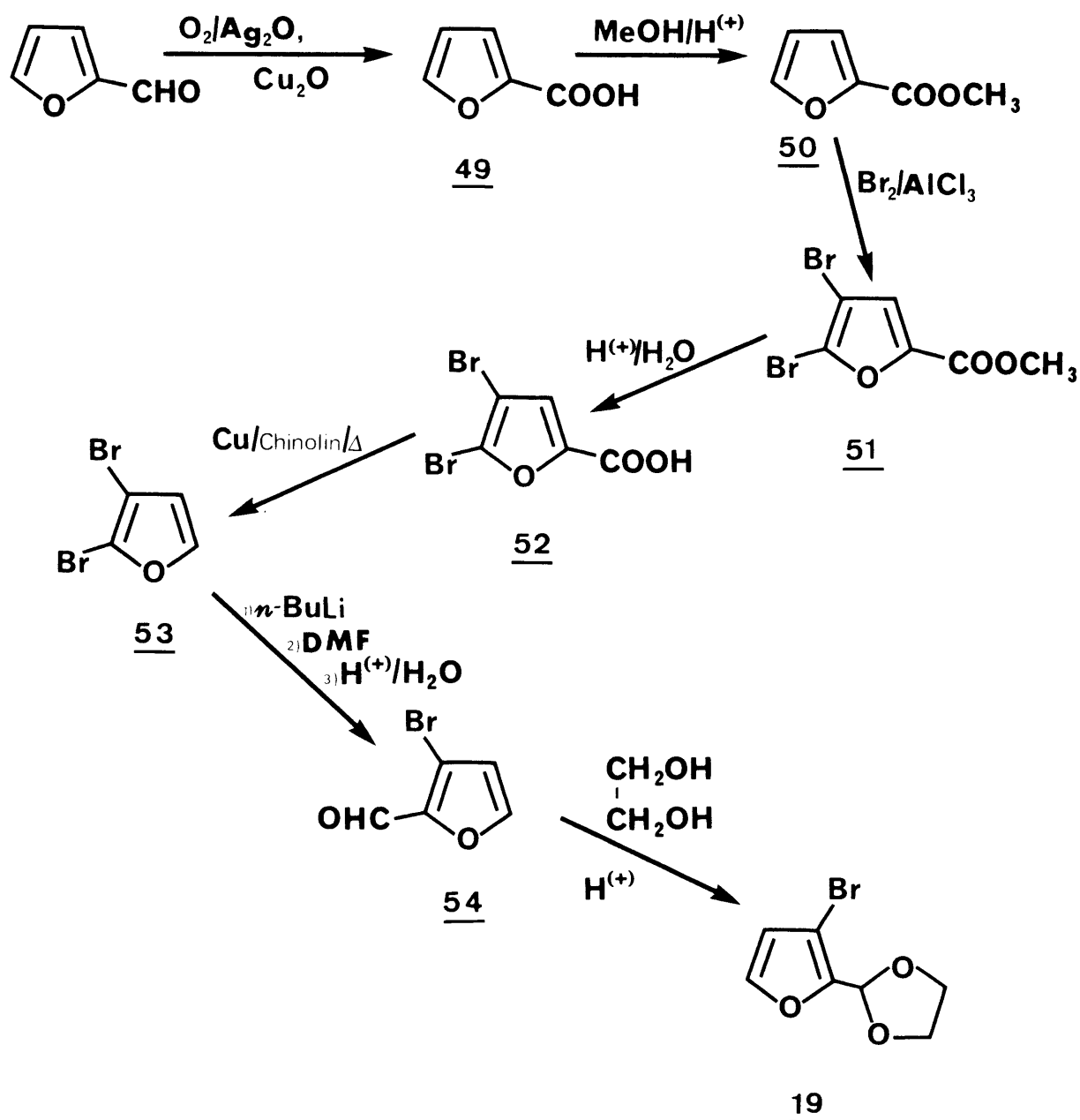
4-(2-Chlorethylthio)-5-methyl-2-furylcarbaldehyd (10) fällt aus n-Hexan in weißen Kristallen an. Seine Struktur wurde auf spektroskopischem und analytischem Wege gesichert. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt ein Singulett bei $\delta = 9.54$ ppm ($-\text{CHO}$) und ein Singulett bei $\delta = 7.20$ ppm (H-3). Die beiden Triplets bei $\delta = 3.55$ ppm und bei $\delta = 3.24$ ppm ($J=8\text{Hz}$) stammen von den Methylengruppen der Seitenkette. Das Singulett der CH_3 -Gruppe

erscheint bei $\delta = 2.49$ ppm. Alle anderen spektroskopische Daten sind in Einklang mit der angegebenen Struktur.

Alle Cyclisierungsversuche an **10** schlugen fehl. Wir versuchten die Aluminiumchlorid- bzw. Aluminiumbromid-Katalysierte Cyclisierung in verschiedenen Lösungsmitteln (Nitromethan, Schwefelkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan) sowie ohne Lösungsmittel. Bei niedrigen Temperaturen konnten wir ausschließlich unverbrauchtes Edukt isolieren. Bei höheren Temperaturen dagegen erfolgte eine unkontrollierte Zersetzung des Reaktionsgutes. Ursache des Fehlschlags dürfte die starke Desaktivierung der 3-Position durch die benachbarte Formylgruppe bei elektrophilen Substitutionen sein.

4.1.1.2. Darstellung auf dem Wege **19** $\rightarrow$ **22** $\rightarrow$ **1** (vgl. S. 9)

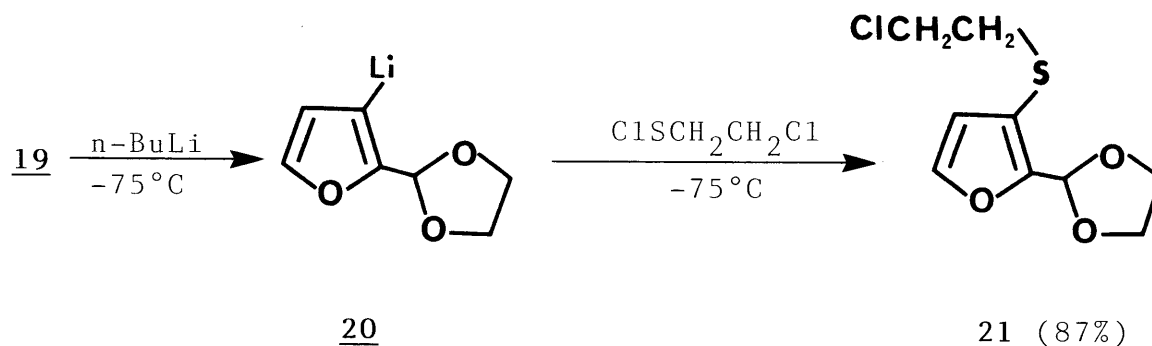
Der benötigte Ausgangsstoff, 2-(3-Brom-2-furyl)-1,3-dioxolan (**19**), ist auf folgendem Wege zugänglich:



Die Oxidation von Furfural zur 2-Furylcarbonsäure (**49**) haben wir nach Harrison und Mitarbeitern ⁴¹⁾ durchgeführt. Die Bromierung des in üblicher Weise ⁴²⁾ gewonnenen Esters (**50**) mit überschüssigem Aluminiumchlorid ^{43, 44)} haben wir nach Meakins und Mitarbeitern ⁴⁵⁾ mit geringfügigen Variationen realisiert. Brom wird möglichst schnell bei ca. 40°C hinzugefügt und die Reaktionsmischung 12 Std. bei Raumtemperatur

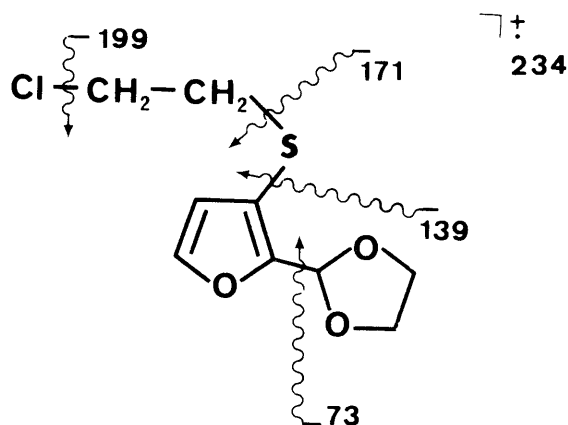
stehengelassen. Der Komplex wird in Ether gelöst und mit Eiswasser zersetzt. Die Decarboxylierung 52 → 53 wurde nach Nasarova⁴⁶⁾ in Kupfer-Chinolin-Gemisch bei 180°C durchgeführt. Die Darstellung von 3-Brom-2-furylcarbaldehyd (54) aus 53 haben wir nach Zaluski und Mitarbeitern²⁸⁾ über die Lithiumverbindung und deren Umsetzung mit Dimethylformamid vorgenommen. Das entsprechende Acetal 19 ist nach der bereits erwähnten allgemeinen Methode²⁸⁾ (vgl. S. 20) erhältlich.

Durch Halogen-Metall-Austausch mit n-Butyllithium (19 → 20) und die anschließende Umsetzung mit 2-Chlorethylsulfenylchlorid konnte 19 in 2-[3-(2-Chlorethylthio)-2-furyl]-1,3-dioxolan (21) überführt werden:

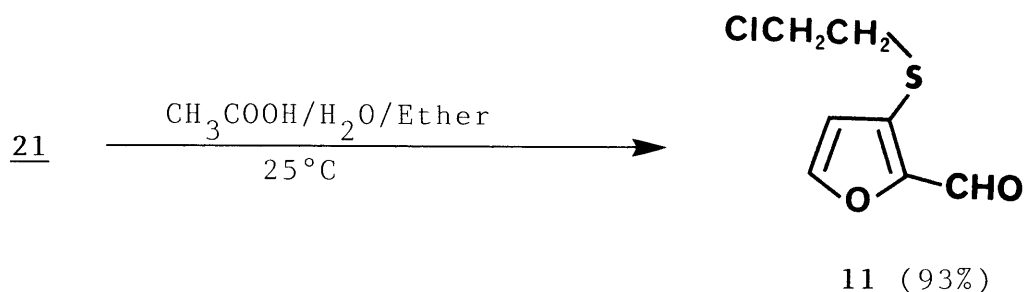


Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt bei $\delta = 7.46$ ppm und bei $\delta = 6.45$ ppm jeweils Dubletts ($J = 2$ Hz) der Furanringprotonen, bei $\delta = 4.42$ ppm und bei $\delta = 4.05$ ppm die Multipletts der Methylengruppen des Dioxolanrings, bei $\delta = 6.13$ ppm das Methinproton des Dioxolanrings, bei $\delta = 3.58$ ppm und bei $\delta = 2.99$ ppm die Tripletts ($J = 8$ Hz) der beiden Methylengruppen der Seitenkette.

Das MS-Spektrum zeigt einen korrekten Molpeak bei $m/e = 234$ und das charakteristische Isotopenverteilungsmuster. Außerdem sind folgende Fragmentierungen zu beobachten:

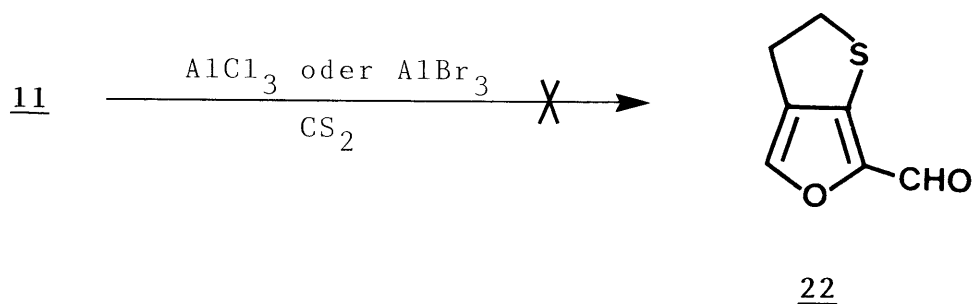


Für die Hydrolyse des Acetals **21** haben wir auf das bewährte Verfahren (s. S. 22) in Essigsäure/Ether zurückgegriffen:

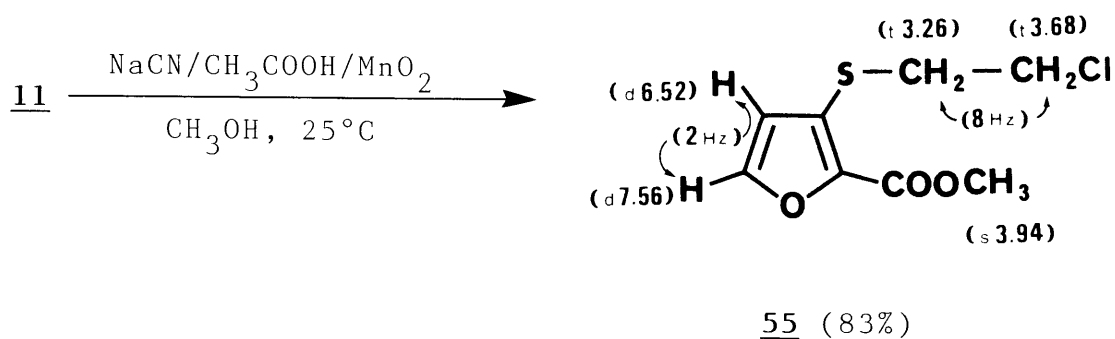


Die Struktur von 3-(2-Chlorethylthio)-2-furaldehyd (**11**) wurde mit spektroskopischen und analytischen Methoden gesichert: Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt ein (CHO)-Singulett bei $\delta = 9.79$ ppm sowie zwei Dubletts bei $\delta = 6.41$ ppm und bei $\delta = 7.77$ ppm ($J = 2$ Hz), den Furan-H-Atomen H-4 und H-5 entsprechend. Die beiden Tripletts ($J = 8$ Hz) bei $\delta = 3.67$ ppm und bei $\delta = 3.27$ ppm stammen von den Methylengruppen der Seitenkette. Die MS-Daten und IR-Daten (vgl. exp. Teil S. 109) stehen mit der Struktur in Einklang.

Alle Versuche, **11** zu cyclisieren, schlugen fehl. Wir haben es in Schwefelkohlenstoff bis 60°C mehrere Stunden mit Aluminiumchlorid oder Aluminiumbromid erwärmt; das einzige isolierte Produkt war jedoch unverändertes **11**:

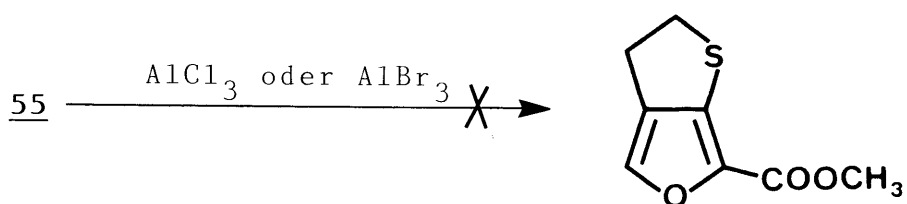


Da sich der Aldehyd 11 bei höheren Temperaturen leicht zersetzte, haben wir ihn nach einer von Corey und Mitarbeitern⁴⁷⁾ beschriebenen Methode zum Ester 55 oxidiert:

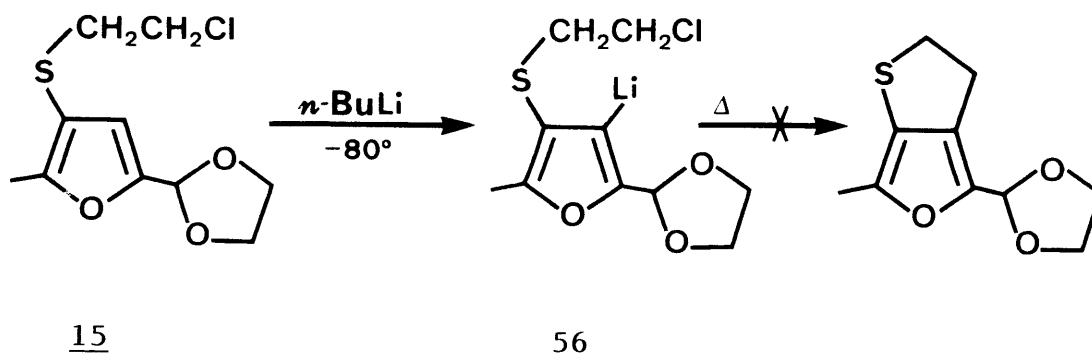


Das ¹H-NMR-Spektrum (δ-Werte und Kopplungskonstanten siehe Formel) beweist die Struktur, ebenso wie die MS- und IR-Daten (vgl. exp. Teil).

Auch bei 55 scheiterten alle Versuche zur Cyclisierung (Aluminiumchlorid oder Aluminiumbromid unter "catalyst swamping effect" Bedingungen):



Wir haben weiterhin versucht, eine Cyclisierung über das leicht zugänglichen Lithiumderivat 56 zu erreichen:

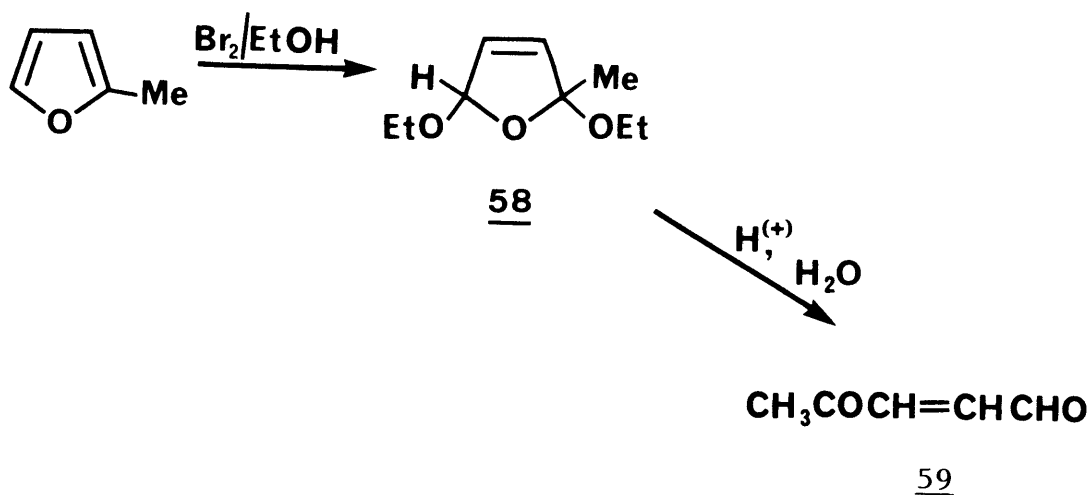


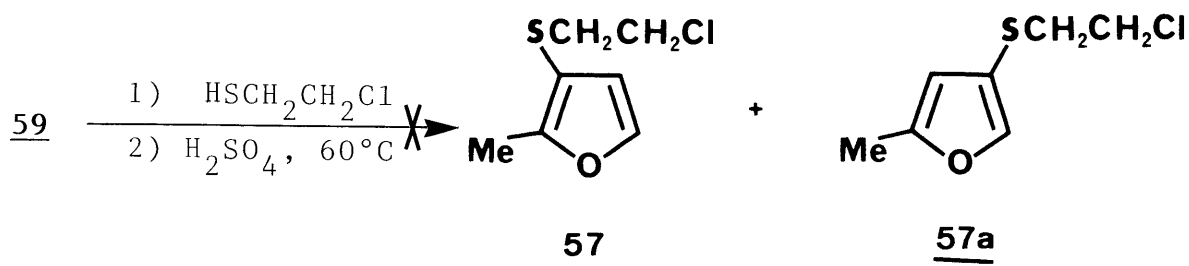
Nach mehrstündigem Kochen von 56 (in Ether) wurde nach Hydrolyse ausschließlich Edukt 15 isoliert.

4.1.2. Versuche zur Synthese von 3-(2-Chlorethylthio)-2-methylfuran (57)

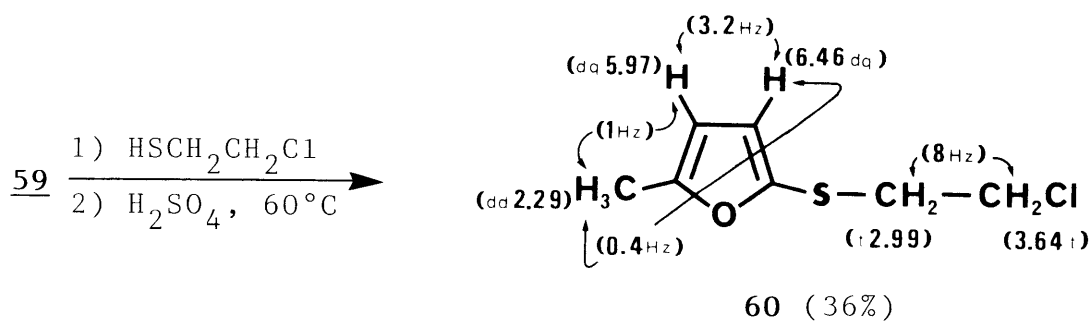
Parallel zur Synthese von 10 untersuchten wir eine einfache, direkt zu 3-(2-Chlorethylthio)-2-methylfuran (57) führende Reaktion.

Es gibt eine Reihe von Methoden ⁴⁸⁻⁵¹⁾ für die Synthese von 2,5-Dialkoxy-2,5-dihydrofuranen. Das cyclische Acetal 58 ist am einfachsten nach Levisalles ⁵⁰⁾ zugänglich. Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure oder Salzsäure liefert 59 ⁴⁹⁾.





Diese 1,4-Dicarbonylverbindung und 2-Chlorethanthiol ⁵²⁾ reagierten in Gegenwart von Piperidin spontan miteinander. Nach Ansäuern mit 60-proz. Schwefelsäure (ohne Isolierung des Zwischenprodukts) wurde jedoch anstelle der erwarteten Isomeren 57 und 57a ein anderes Produkt isoliert, dessen Struktur spektroskopisch gesichert wurde:

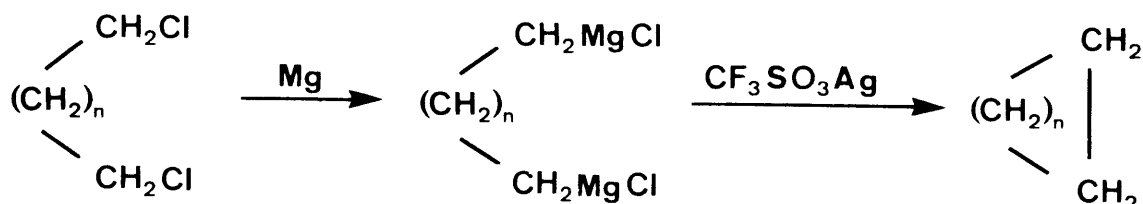


60 entsteht bei erhöhter Temperatur auch ohne Einwirkung von Schwefelsäure (nur unter Einwirkung von Piperidin).

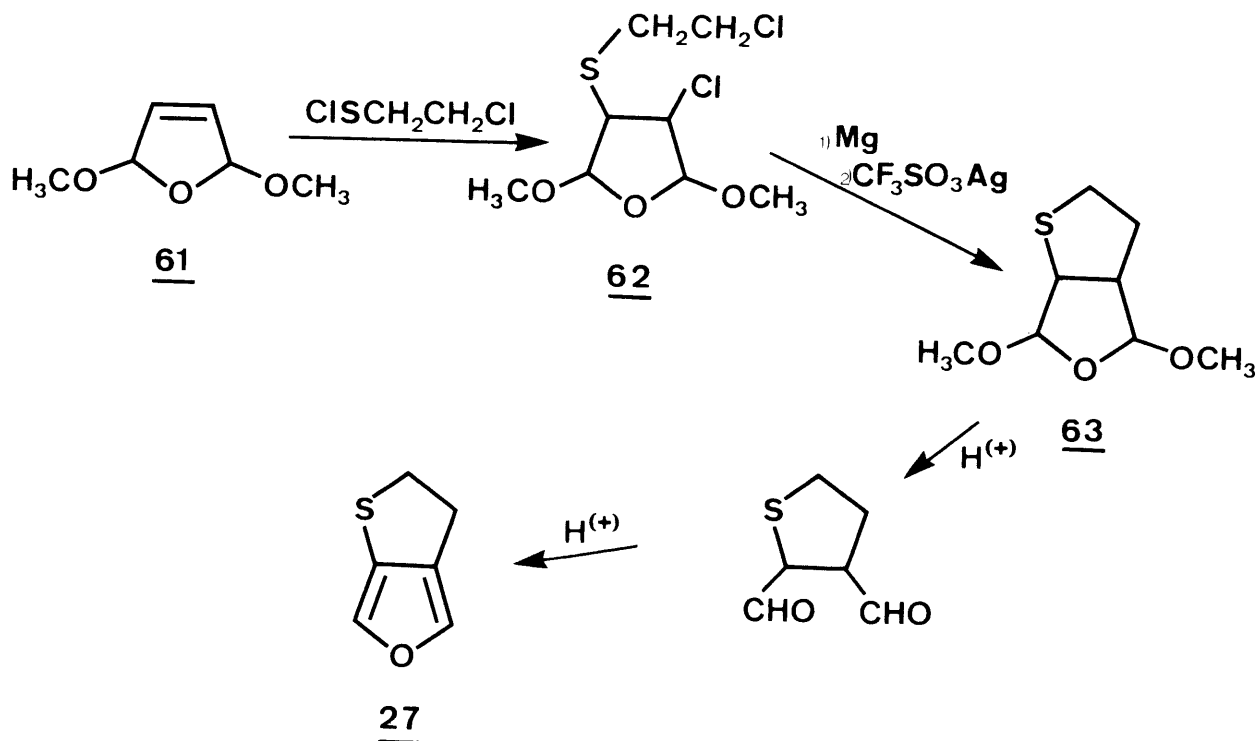
Diese einfache Methode für die Darstellung von 2,5-substituierten Furanen wurde - wegen der unerwünschten Position der Substituenten - nicht weiter verfolgt.

4.1.3. Versuche zur Cyclisierung von 4-Chlor-3-(2-chlor-ethylthio)-2,5-dimethoxytetrahydrofuran (62)

1976 haben Whiteside und Gutowski ⁵³⁾ eine Methode für die Synthese von kleinen und mittleren Ringen (4 - 7) aus Di-Grignard-Verbindungen unter Einwirkung von z. B. Silbertriflat entwickelt:



Diese Methode hat uns zu folgendem Syntheseversuch angeregt:



Das Bisacetal 61 wurde auf üblichen Wege ⁵⁰⁾ durch Zutropfen von Brom zu einer leicht alkalischen Lösung von Furan in Methanol gewonnen.

Die Addition von 2-Chlorethylsulfenylchlorid ³⁶⁾ (s. S. 19) an 61 verlief ohne Lösungsmittel glatt. In Tetrachlorkohlenstoff oder Ether ließ sich auch bei längerem Kochen die Ausbeute nicht über 60% steigern. Nach dem ¹H-NMR-Spektrum entsteht überwiegend (>95%) nur eine der verschiedenen möglichen stereoisomeren Formen von 62.

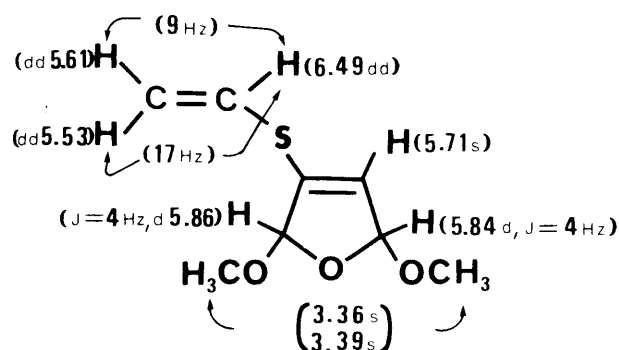
Die Struktur von 62 läßt sich eindeutig mit Hilfe von spektroskopischen und analytischen Methoden zuordnen. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt Dubletts bei $\delta = 5.09$ ppm ($J = 3$ Hz, H-5) und bei $\delta = 4.98$ ppm ($J = 4$ Hz, H-2). Die beiden Doppel-dubletts bei $\delta = 3.89$ ppm ($J_{H4-H3} = 6$ Hz, $J_{H4-H5} = 3$ Hz) und bei $\delta = 3.18$ ppm ($J_{H3-H4} = 6$ Hz, $J_{H3-H2} = 4$ Hz) sind den Protonen H-3 und H-4 zuzuordnen. Die Kopplungskonstanten belegen die trans-Anordnung aller Substituenten zueinander. Die beiden Tripletts bei $\delta = 3.67$ ppm und bei $\delta = 3.00$ ppm ($J = 8$ Hz) stammen von den beiden Methylengruppen ($-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) und die beiden Singulets bei $\delta = 3.50$ ppm und bei $\delta = 3.47$ ppm von den beiden Methoxygruppen. Die MS- und IR-Daten (vgl. exp. Teil) stehen mit der Struktur in Einklang.

Alle Versuche, aus 62 ein Di-Grignard-Verbindung darzustellen, waren erfolglos (keine Reaktion). Es wurden im einzelnen erprobt die Umsetzung von 62:

- a) mit Iod aktivierten Magnesiumspänen,
- b) mit 1,2-Dibromethan aktiviertem Magnesiumstaub,
- c) mit Magnesium, das durch Reduktion von Magnesiumchlorid mit Kalium gewonnen wird ⁵⁴⁾,
- d) mit durch Reduktion gewonnenem Magnesium unter Zusatz von Kaliumiodid ⁵⁵⁾,
- e) mit durch Reduktion gewonnenem Magnesium unter Zusatz von 1,2-Dibromethan ⁵⁶⁾,
- f) mit durch Reduktion gewonnenem Magnesium unter Zusatz von Zinkchlorid ⁵⁷⁾.

Die Cyclisierung mit Hilfe von mit Silber aktivierten Zink verlief ebenfalls negativ ⁵⁸⁾. 62 reagierte auch nicht

mit Lithium suspension in Ether oder Tetrahydrofuran sowie mit suspendiertem Natrium bei 0°C (n-Hexan, Ether). Erst bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran konnte man eine Reaktion beobachten. Nach 12-stündigem Rühren wurde HMPA hinzugefügt und nach 10 Stunden wurde das Gemisch aufgearbeitet. Durch säulenchromatographische Trennung auf Aluminiumoxid (N, 10% desakt.) mit Petrolether : Ether (5 : 1) als Elutionsmittel konnten wir neben dem Ausgangsstoff ($R_F = 0.6$) noch zwei Substanzen isolieren: **64** ($R_F = 0.5$) und **65** ($R_F = 0.7$), deren Struktur mit Hilfe von spektroskopischen und analytischen Methoden gesichert wurde (vgl. exp. Teil).



64 ($R_F = 0.5$)

Das relativ komplexe ^1H -NMR-Spektrum von **65** ist in Abb. 2 wiedergegeben. Die Zuordnung wurde durch Doppelresonanz experimentell bestätigt.

Nach 48 h bei 5°C tritt bei **64** eine Verdoppelung aller Signale auf, was auf eine trans-cis-Isomerisierung zurückzuführen sein dürfte.

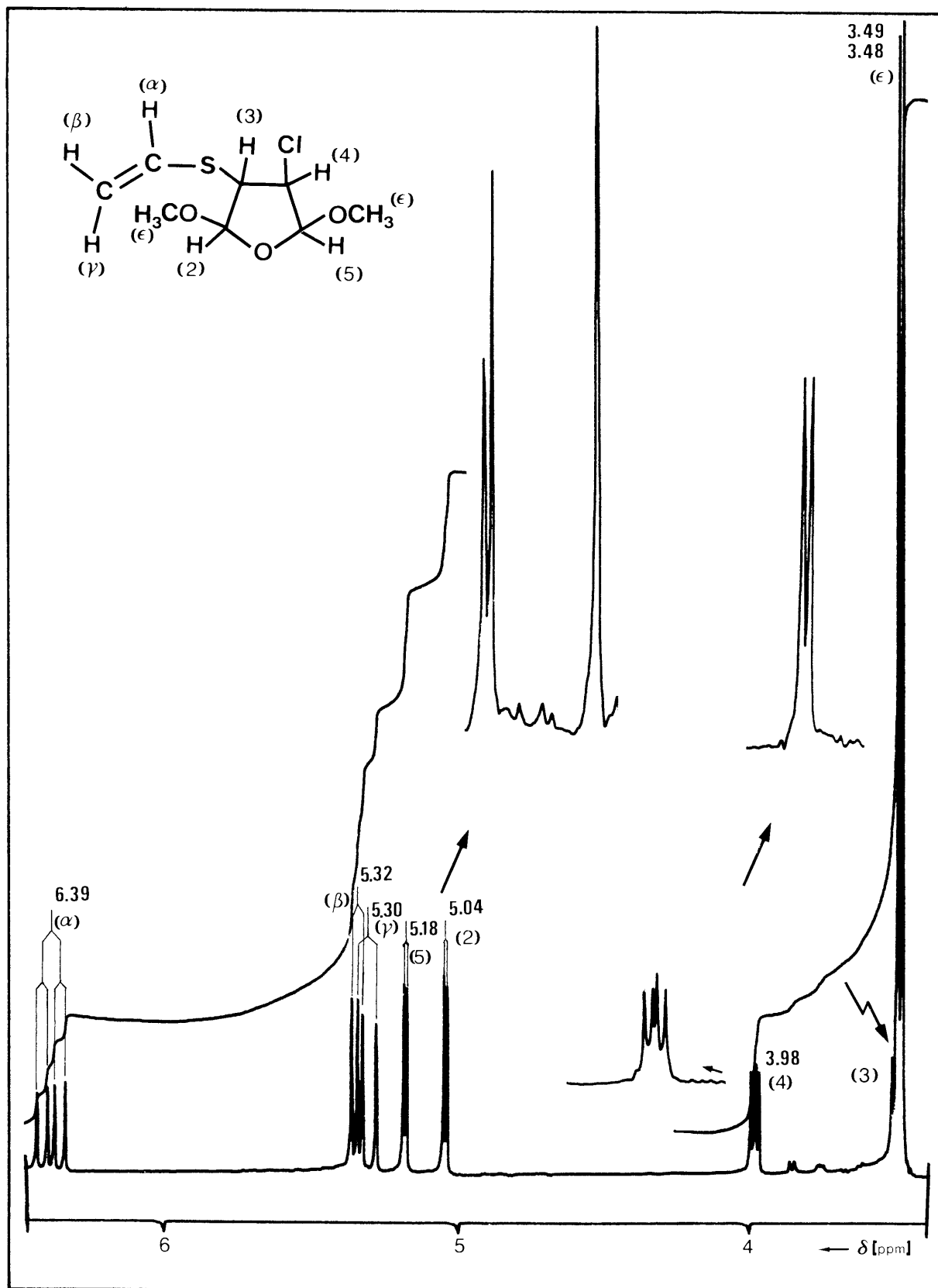
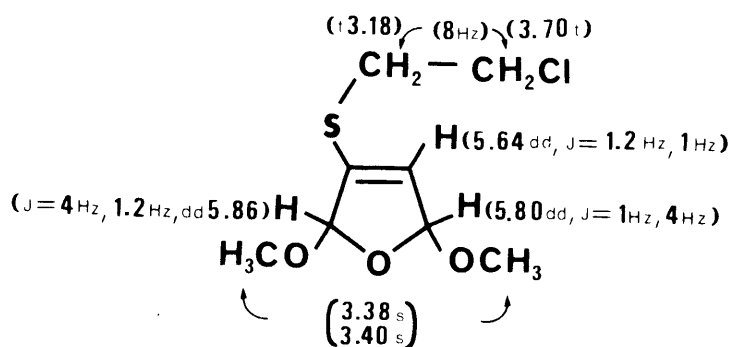


Abb. 2 : 270-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 4-Chlor-3-(vinylthio)-2,5-dimethoxytetrahydrofuran (**65**) in CDCl_3 . Die getroffenen Zuordnungen sind angegeben.

Die Umsetzung von 62 mit suspendiertem Kalium in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur liefert unter gleichen Bedingungen, wie vorher beschrieben, neben dem Ausgangsstoff eine weitere neue Verbindung 66 ($R_F = 0.4$), deren Struktur sich wiederum in erste Linie aus den ^1H -NMR-Daten ergibt. (Weitere analyt. Daten s. exp. Teil).



66

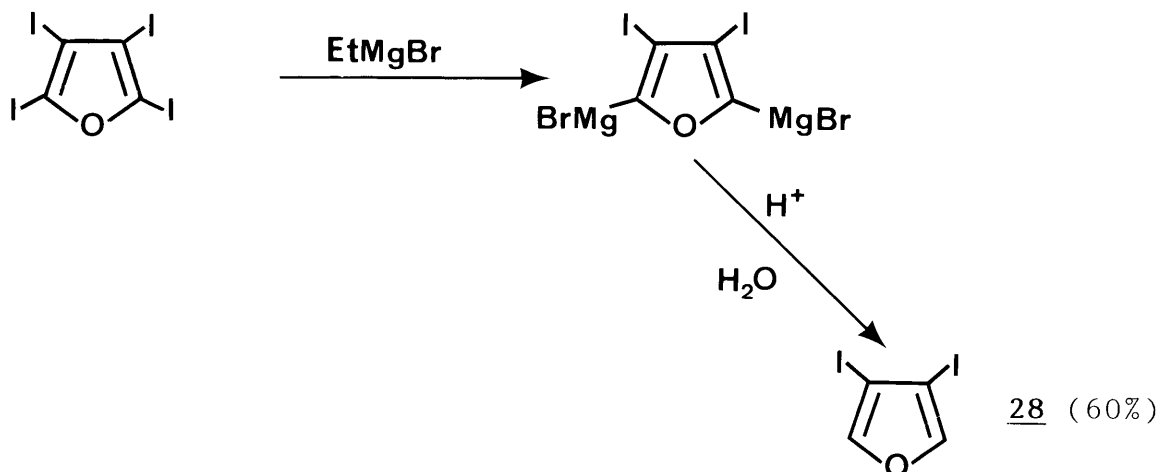
Die Umsetzung in Tetrahydrofuran bei Siedetemperatur lieferte neben Spuren von unverändertem Edukt nur das cis/trans-Gemisch von 66. Bei allen unter solchen drastischen Bedingungen durchgeführten Reaktionen konnte bicyclische Cyclisierungsprodukt 63 auch nicht spurenweise nachgewiesen werden.

4.2. Synthesen entsprechend der retrosynthetischen Zerlegung B

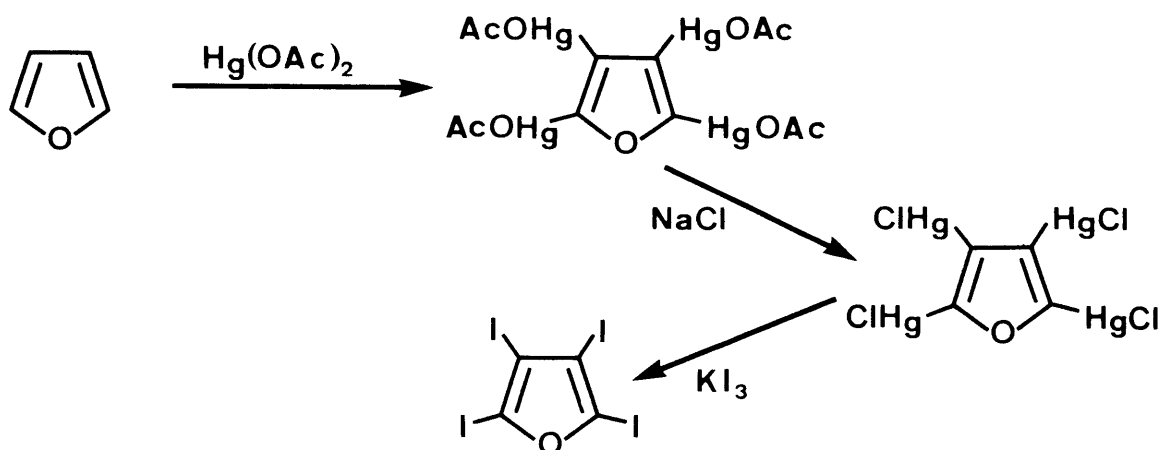
In dem auf S. 11 abgebildeten Retrosynthese-Schema dient ein 3,4-Dihalogenfuran als Edukt. Da in der Literatur die Überführung von 3,4-Diiodfuran in 4-Iod-3-furyllithium bereits beschrieben worden ist ²⁸⁾, haben wir zunächst die Diiod-Verbindung als Ausgangsverbindung gewählt. 3,4-Dibromfuran ⁵⁹⁾ läßt sich zwar analog metallieren (vgl. S. 52), jedoch ist dessen 9-stufige Synthese in einigen Schritten nur schwer reproduzierbar. Das leicht zugängliche 3,4-Dichlorfuran ist stabil, jedoch läßt sich 4-Chlor-3-furyllithium durch Halogen-Metall-Austauschreaktion aus ihm nicht gewinnen (vgl. S. 44). Im folgenden sind die Syntheseversuche mit den drei genannten Dihalogenfuranen zusammengefaßt.

4.2.1. Versuche mit 3,4-Diiodfuran (28)

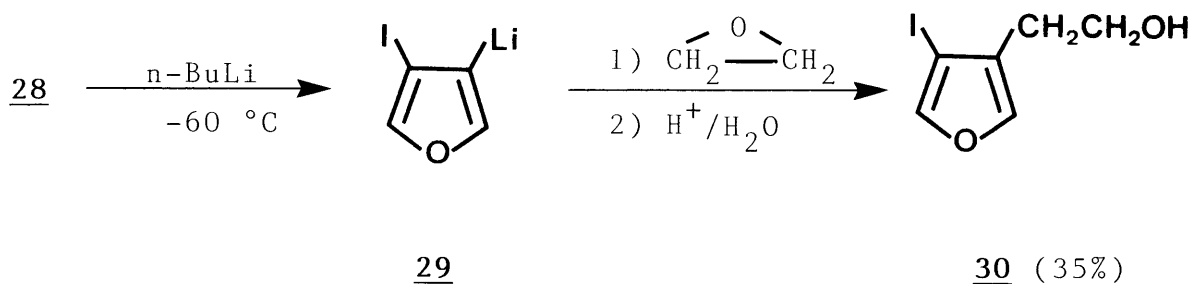
3,4-Diiodfuran (28) wurde erstmals von Zaluski und Mitarbeitern ²⁸⁾ synthetisiert: Ein Gemisch aus Bromethan und Tetraiodfuran in Tetrahydrofuran wurde auf Magnesiumspäne getropft. Die angegebene Ausbeute von 48% konnten wir nicht nachvollziehen; sie sank bei größeren Ansätzen manchmal sogar unter 10%. Optimale und reproduzierbare Ausbeuten (60% d. Th.) erhielten wir, wenn in eine Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran Tetraiodfuran in Tetrahydrofuran zugegeben wird, so daß das Reaktionsgemisch gerade siedet:



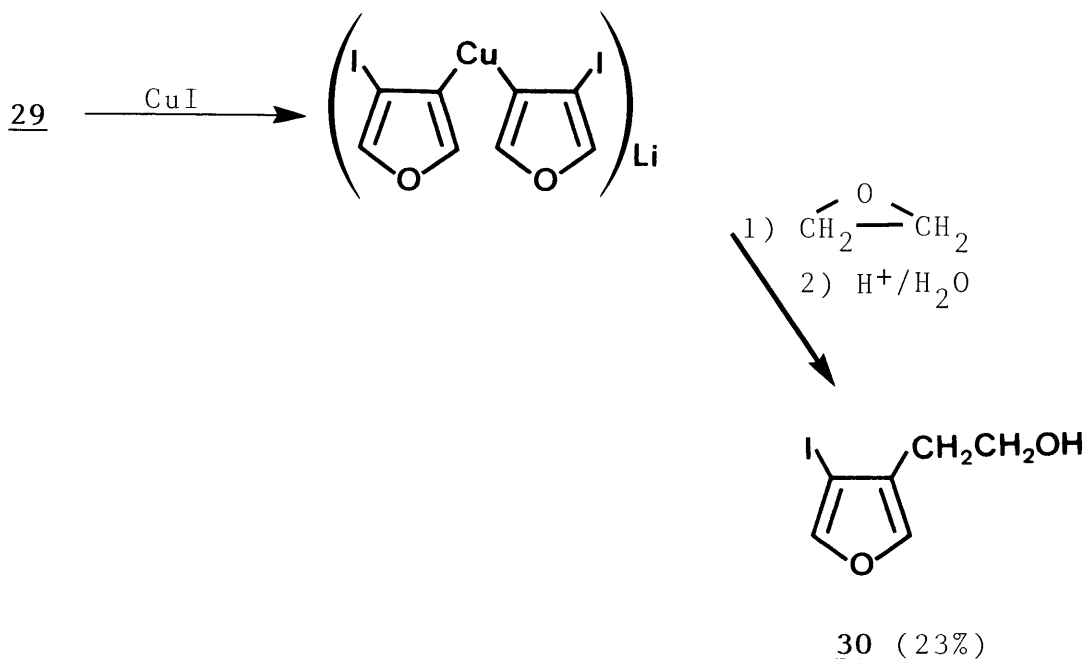
Tetraiodfuran wurde nach Ciusa und Mitarbeitern⁶⁰⁾ auf folgendem Wege erhalten:



Die Umsetzung von 3,4-Diiodfuran (28) mit n-Butyllithium bei -60°C in Ether lieferte 4-Iod-3-furyllithium (29), das mit Oxiran in niedrigen Ausbeuten von 35 - 40% 2-(4-Iod-3-furyl)-ethanol (30) ergab. Der Grund für die niedrige Ausbeute dürfte die leichte Zersetzlichkeit des Produktes sein. Die Ausbeute hängt auch stark von den Reaktionsbedingungen ab, unter denen die abschließende Protonierung erfolgt. Läßt man z. B. den Zusatz von Tetrahydrofuran beim "Quenchen" weg, so sinkt die Ausbeute auf $< 10\%$. Beim Übergang zu größeren Ansätzen (über 20 mmol), sank die Ausbeute unter 20%. Hierbei traten die Verluste bei der abschließenden Destillation auf, in deren Verlauf die Substanz sich teilweise zersetzte und polymerisierte.

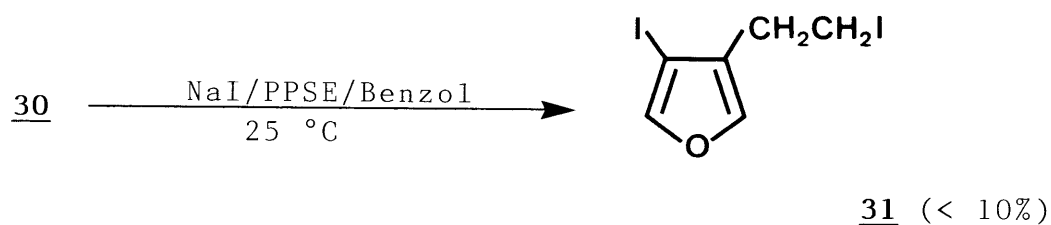


Auch der Versuch durch Einbeziehung von Organocupraten ⁶¹⁾ die Ausbeute zu steigern, verlief negativ. Der notwendige Überschuß an Organocuprat führte zu einem Absinken der Ausbeute auf 22% d. Th. (ber. auf eingesetztes 3,4-Diiodfuran).

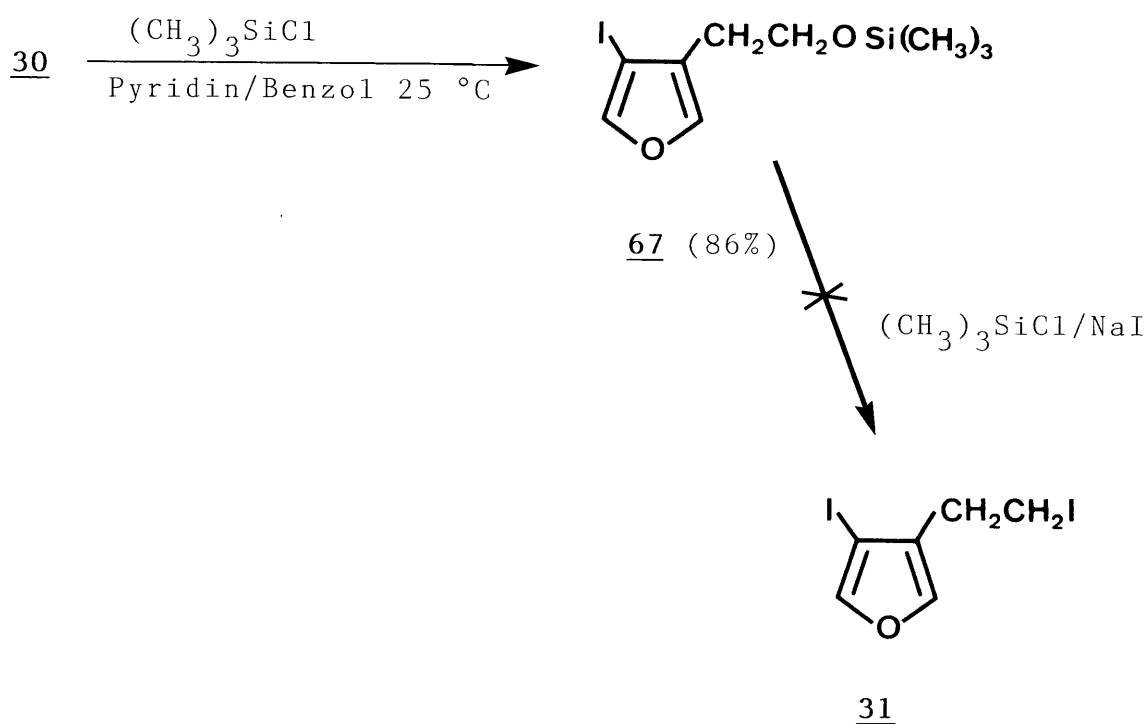


Die Darstellung von 3-(2-Iodethyl)-4-iodfuran (31) oder 3-(2-Bromethyl)-4-iodfuran bereitete viele Schwierigkeiten, da alle Standardmethoden - z. B. Umsetzung mit Phosphor(III)-iodid ($\text{P} + \text{I}_2$), Phosphor(III)-bromid, Thionylbromid, SOBr_2 - nur Zersetzungsprodukte liefern.

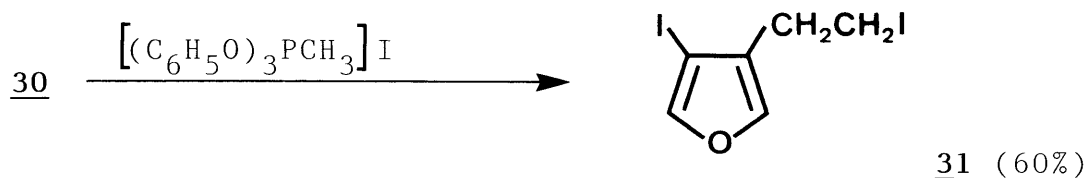
Die im Jahre 1983 von Matsumoto und Mitarbeitern ⁶²⁾ entwickelt sehr schonende Methode, Alkohole in Benzol mit einem Gemisch aus Phosphorsäuretrimethylestern (PPSE) und Natriumiodid bei Raumtemperatur in die entsprechende Iodide zu überführen, ergab ebenfalls nur sehr schlechte Ausbeuten (< 10%).



Die Umsetzung von Alkohol 30 mit Trimethylsilylchlorid nach Morita und Mitarbeitern ⁶³⁾ verlief zwar schon bei Raumtemperatur glatt und lieferte auch mit sehr guter Ausbeute (86%) den entsprechenden Silylether 67, aber dessen darauffolgende Spaltung zum Iodid 31 mittels Trimethylsilylchlorids und Natriumiodids in Acetonitril schlug fehl. Es ließen sich nur Spuren der Ausgangsverbindung isolieren, während sich die Hauptmenge zu nicht identifizierten Produkten zersetzt hatte.

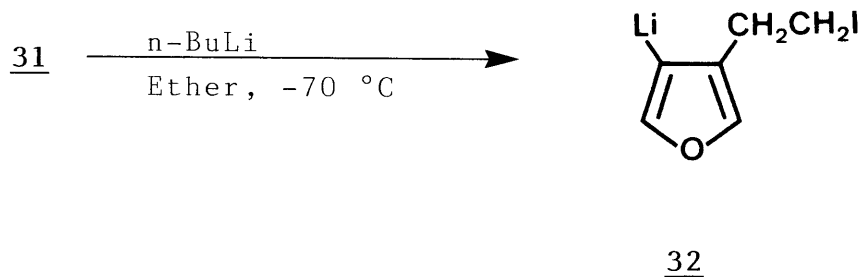


1957 entwickelten Landauer und Rydon ⁶⁴⁾ eine allgemeine Synthese von Halogenverbindungen aus ihren Alkoholvorgängern unter neutralen Bedingungen. Das dabei angewendete Triphenoxymethylphosphoniumiodid wurde aus Triphenylphosphit und Iodmethan gewonnen und ohne Isolierung sogleich weiter umgesetzt. Auf diesem Wege konnte 3-(2-Iodethyl)-4-iodfuran 31 in 60% Ausbeute erhalten werden:



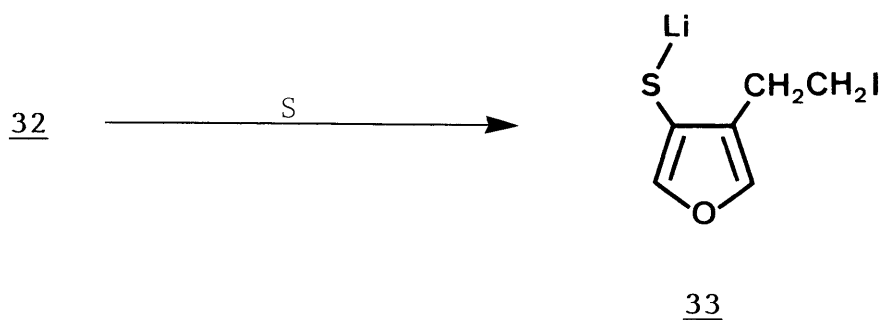
Die Struktur der Verbindungen 30, 30 und 67 ergibt sich eindeutig aus den analytischen und spektroskopischen Daten (siehe S. 56).

Der Halogen-Metall-Austausch $RX + R'Li \rightleftharpoons RLi + R'X$ ist eine Gleichgewichtsreaktion, die um so stärker nach rechts verschoben ist, je schwächer die Acidität von $R'H$ gegenüber derjenigen von RH ist. Es liegt z. B. im Falle von $R' = \text{Alkyl}$ und $R = \text{Aryl}$ weitgehend auf der Seite der Aryllithiumverbindung. So ist bei Verbindung 31 zu erwarten, daß mit n-Butyllithium bei niedrigen Temperaturen nur das am Furanrest gebundene Iodatome ausgetauscht wird:

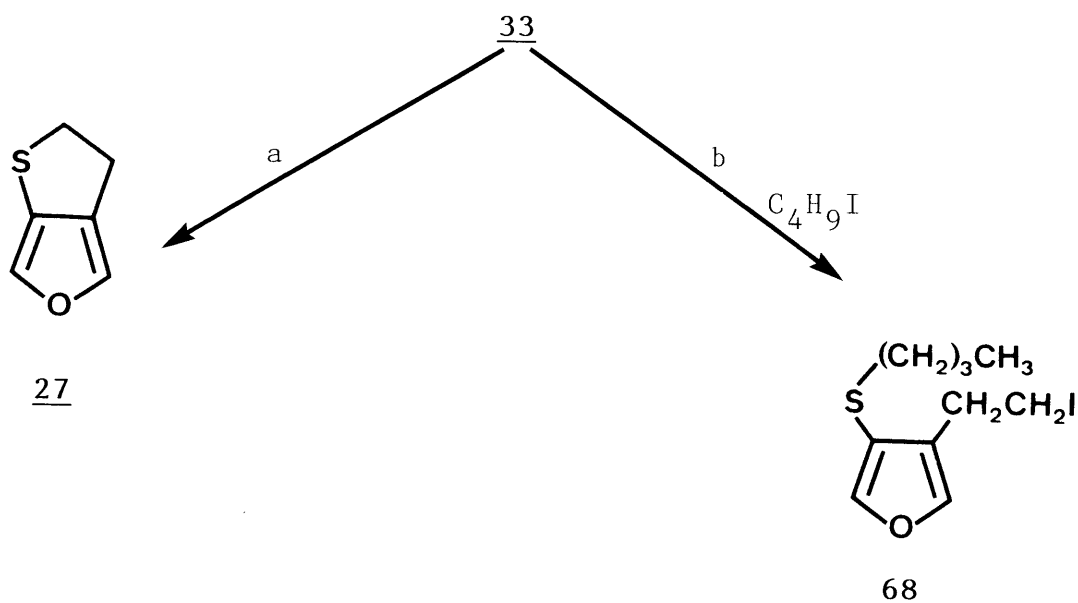


Ein dabei angewendeter Überschuß an n-Butyllithium wird das Gleichgewicht in die gewünschte Richtung verschieben.

Die Organolithium-Verbindung eröffnet nun ein Weg für die Einführung von Schwefel unter milden Bedingungen:



Das dann gebildete Thiolat 33 sollte in einer S_N -Reaktion das gewünschte bicyclische System im Zuge einer Eintopfreaktion liefern:



Die Durchführung der Reaktionsfolge gestaltete sich im einzelnen folgendermaßen: In großer Verdünnung (0.01 mol/100 ml Ether) wird zu 31 bei $-70^\circ C$ langsam überschüssiges n-Butyllithium zugetropft. Nach einer Stunde wurde elementarer Schwefel bei $-70^\circ C$ hinzugefügt. Anschließend wurde 4 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Wie erwartet, verlief die Reaktion glatt, und zwar ausschließlich auf dem Wege "a" des obigen Schemas. Nach "b" hätte durch Halogen-Metall-Austausch gebildetes n-Butyliodid einen Teil des Thiolates "abfangen" können, jedoch konnte auch dünnschichtchromatographisch kein 68 nachgewiesen werden. Vorhandenes n-Butyliodid beeinträchtigte die Ausbeute an 27 nicht, die sich demzufolge auch durch Abziehen des gebildeten n-Butyliodids bei tiefen Temperaturen (vor der erst bei höheren Temperaturen ablaufender Cyclisierung) nicht steigern ließ.

Zur Erzielung möglichst hoher Ausbeuten waren eine Reihe

von Optimierungsversuchen notwendig. Die Halogen-Metall-Austauschreaktion verlief optimal bei einem 40-proz. Überschuß an n-Butyllithium, demzufolge erreichte man mit diesem Überschuß auch die höchsten Ausbeuten an 27. Unter diesen Bedingungen gestaltete sich auch die Aufarbeitung wesentlich einfacher. Bei der Anwendung von einem Überschuß von 25-proz. enthielt das Reaktionsprodukt nämlich 10-proz. des Edukts 31, dessen Abtrennung von 27 und dem ebenfalls gebildeten n-Butyliodid schwierig ist. Die säulenchromatographische Trennung des Gemisches an einer Aluminiumoxidsäule (n, IV Kl.) mit n-Hexan gelang zwar, aber war nur bei kleinen Ansätzen unproblematisch. Eine destillative Trennung des Gemisches gelang nicht. Bei Anwendung eines 40-proz. Überschusses n-Butyllithium enthielt das Destillat nur die Verbindung 27 und n-Butyliodid (zu 33%). Bei größeren Ansätzen wurde das Gemisch dieser beiden Stoffe in absoluten Ether bei 0 °C mit t-Butyllithium umgesetzt (1.05 Äquivalente/1 Äquivalente n-Butyliodid), um das n-Butyliodid zu beseitigen. Eine anschließende säulenchromatographische Reinigung lieferte 27 mit ~ 35% Ausbeute.

27 ist eine farblose Flüssigkeit, die sich an der Luft schnell gelb färbt und sich bei ca. 20 °C langsam zersetzt. Sie besitzt einen scharfen röstaromaähnlichen Geruch. Die Struktur von 27 ließ sich durch spektroskopische Daten eindeutig sichern. Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei $m/e = 126$ (Basispeak). Das für Furane charakteristische Fragment ($M^+ - CHO$) mit $m/e = 97$ tritt ebenfalls auf. Das hochaufgelöste Massenspektrum (das als Ersatz für eine Elementaranalyse herangezogen wurde, weil diese bei der flüchtigen und zersetzbaren Substanz nicht befriedigend gelang) ergab nach Permutation aller physikalischen Atommassen (peak-match-Methode) ein Molgewicht von 126.0132 (berechneter Wert: 126.0139) und bestätigt die Summenformel C_7H_8OS . Das 1H -NMR-Spektrum (Abb. 3) zeigt bei $\delta = 2.90$ ppm ein Triplett ($J = 7$ Hz), dessen Linien durch Kopplung mit einem der Protonen des Furanrings zu Dubletts ($J = 1.5$ Hz) aufgespalten sind, und bei

dem es sich um das Signal der Methylengruppe am Furanring handeln muß. Ein verbreitertes Triplet bei $\delta = 3.63$ ppm ($J = 7$ Hz) ist den S-CH₂-Protonen zuzuordnen. Das Dublett bei $\delta = 7.03$ ppm ($J = 1$ Hz) und das Doppel-Triplett bei $\delta = 7.11$ ppm ($J = 1$ Hz, 1.5 Hz) stammen von den Furan-Protonen.

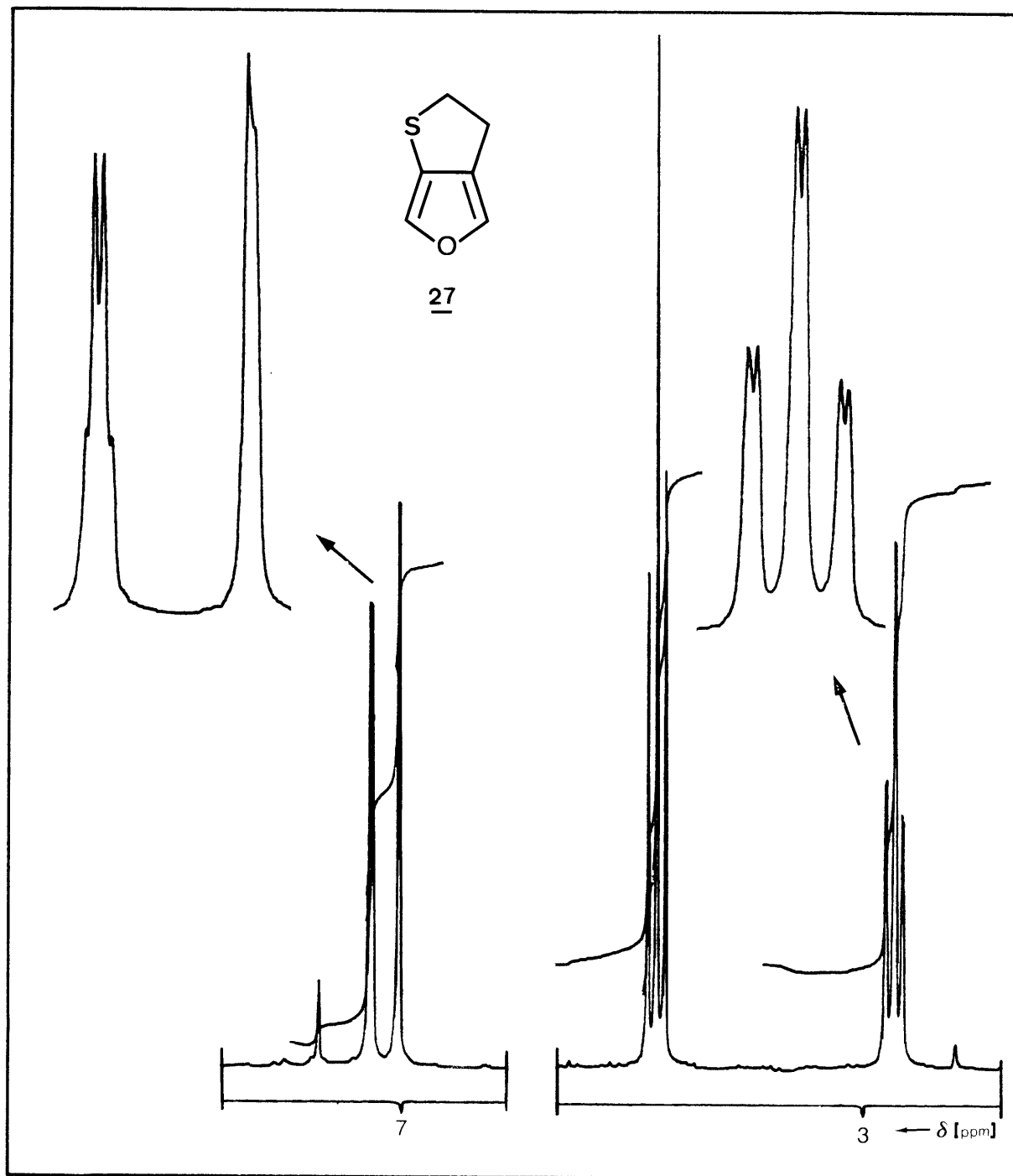
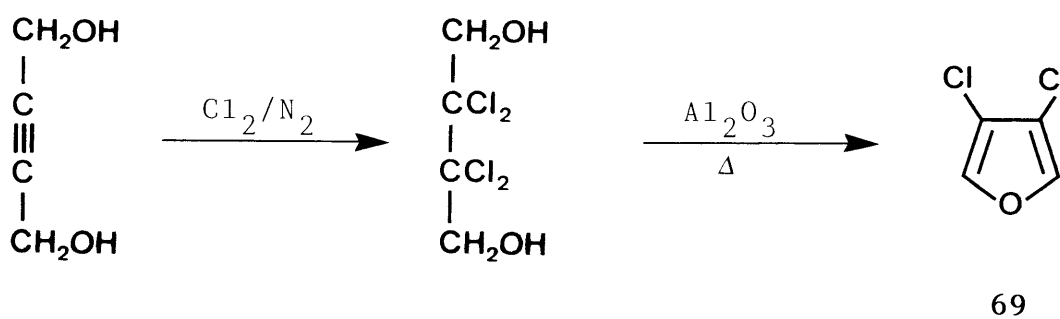


Abb. 3 : 270-MHz-¹H-NMR-Spektrum von 3-Oxa-8-thiabicyclo-[3,3,0] octa-1,4-dien (27) in CDCl₃.

4.2.2. Versuche mit 3,4-Dichlorfuran (69)

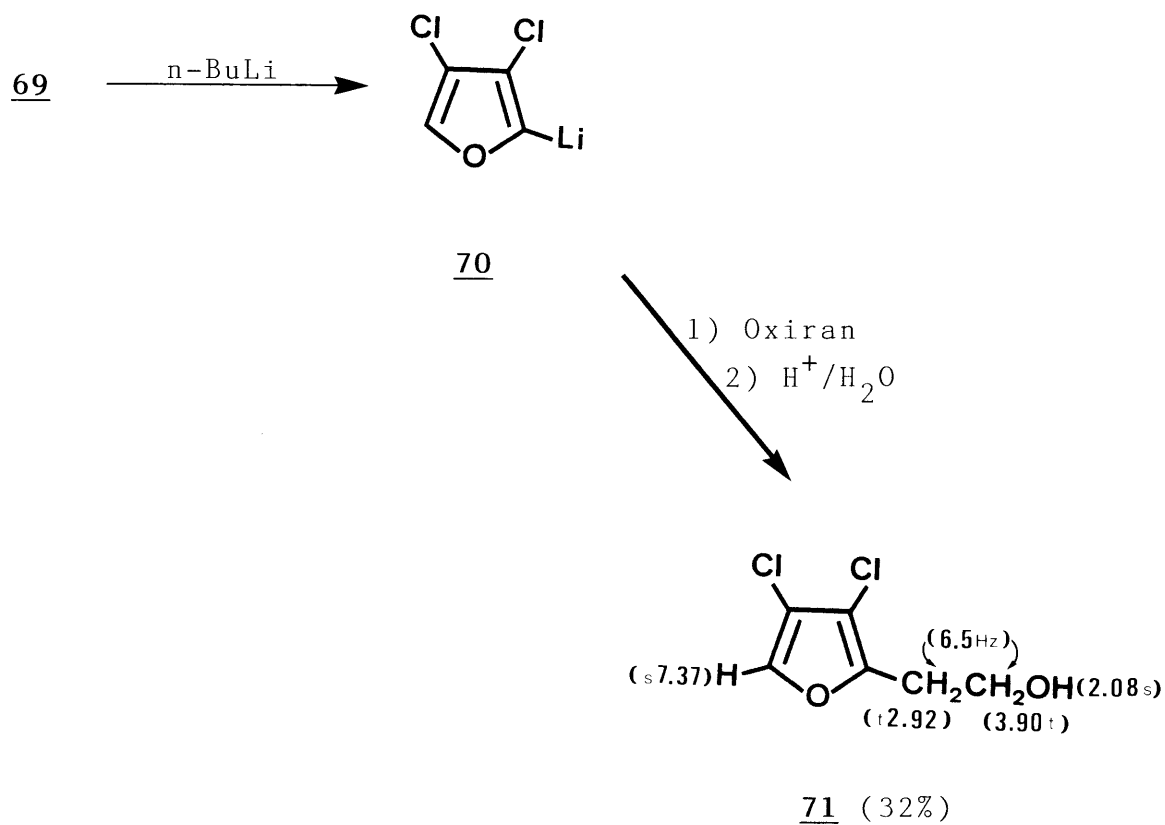
Bei der voranstehend beschriebenen Synthese bestand das Problem, die Umsetzung von 3,4-Diodfuran (28) zu 30 bei größeren Ansätzen reproduzierbar zu gestalten. Angesichts der hohen Kosten der Edukte und der Notwendigkeit, 3-Oxa-8-thia-bicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (27) in größeren Mengen darzustellen (es sollte als Ausgangsstoff für die Darstellung von verschiedenen Derivaten dienen), ist dies ein entscheidendes Handicap dieser Synthese. So versuchten wir, auf anderen Wegen effektiver zu dem Grundkörper zu gelangen.

Zuerst wendeten wir uns dem leicht zugänglichen 3,4-Dichlorfuran (69) zu, dessen Synthese aus 2,2,3,3-Tetrachlorbutan-1,4-diol erstmals von Mkrjan und Mitarbeitern ⁶⁵⁾ beschrieben wurde. 2,2,3,3-Tetrachlorbutan-1,4-diol haben wir nach einer Patent-Vorschrift ⁶⁶⁾ aus 2-Butin-1,4-diol in flüssigem Chlorwasserstoff als Lösungsmittel bei -50 °C durch Einleitung von mit Stickstoff verdünntem Chlor in einem Schritt gewonnen. Unter anderen Chlorierungsbedingungen bildet sich statt dessen Mucochlorsäure. Die Pyrolyse von 2,2,3,3-Tetrachlorbutan-1,4-diol bei 210 °C in Diphenylether/Al₂O₃ liefert 3,4-Dichlorfuran (69):



Alle Versuche, im 3,4-Dichlorfuran (69) einen Halogen-Metall-Austausch zu erreichen, schlugen jedoch fehl. Unabhängig von Lösungsmittel (Tetrahydrofuran oder Ether) und metallorganischer Komponente (n-Butyllithium, sec-Butyl-

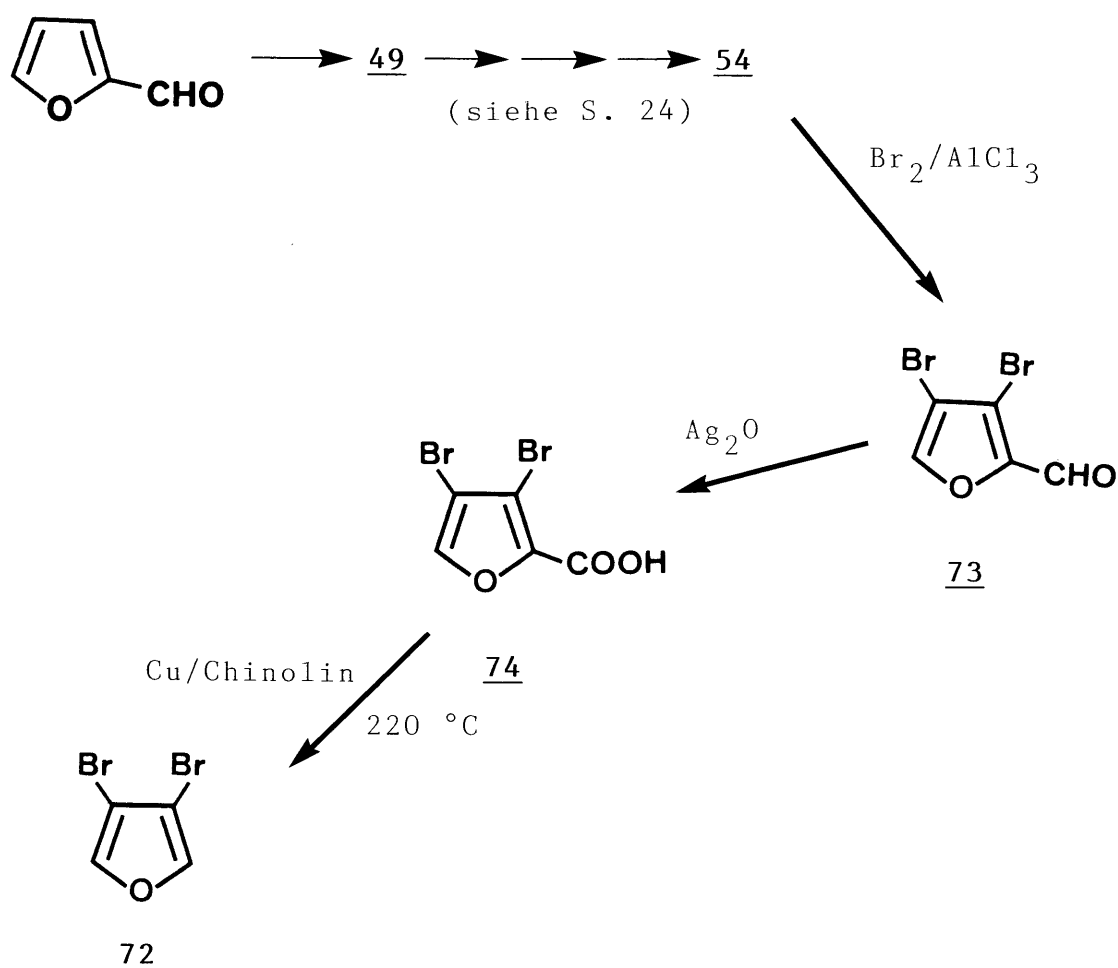
lithium oder tert-Butyllithium) konnte man nach Umsetzung mit Ethylenoxid nur 2-(3,4-Dichlorfuryl-2)-ethanol (71) isolieren, d. h. der Metall-Wasserstoff-Austausch in Position 2 (zu 70) ist die bevorzugte Reaktion:



4.2.3. Versuche mit 3,4-Dibromfuran (72)

4.2.3.1. Darstellung von 3,4-Dibromfuran (72)

Für dieses einfache Molekül wurde bisher nur eine gezielte Synthese ⁵⁹⁾ publiziert:



Diese Synthese verläuft bis zum 3-Bromfurfural (54) glatt. Dagegen verlaufen alle darauffolgende Schritte mit sehr schlechten Ausbeuten. Die Bromierung von 54 in Dischwefelkohlenstoff mit einem Überschuß an Aluminiumchlorid ("catalyst swamping effect") war außerdem sehr schlecht reproduzierbar. Die Oxidation 73 $\rightarrow$ 74 mit Silberoxid verlief genauso mit

schlechten Resultaten (< 50%), wie die Decarboxylierung 74 → 72 (< 35%). Wir haben die ganze Synthese nachvollzogen und dabei nur mg-Mengen von 3,4-Dibromfuran gewonnen, das zudem noch eine nur geringe thermische Stabilität aufweist.

Wir haben 3,4-Dibromfuran zunächst in Analogie zu 3,4-Dichlorfuran-Synthese gewonnen. Die Bromierung von 2-Butin-1,4-diol zu 2,2,3,3-Tetrabrombutan-1,4-diol (75) haben wir in Wasser mit Kupfer(I)-chlorid als Katalysator nach einer Patent-Vorschrift ⁶⁷⁾ durchgeführt. Die Pyrolyse von 75 in Diphenylether/ Al_2O_3 bei 200 °C lieferte eine gelbliche Substanz, die sich sehr schnell an der Luft trübte. Bei der Vakuumdestillation stellte sich kein konstanter Siedepunkt ein. Die massenspektroskopische Analyse und das ^1H -NMR-Spektrum bewiesen eindeutig die Bildung von 3,4-Dichlor-, 3,4-Dibrom- und 3-Brom-4-chlorfuran.

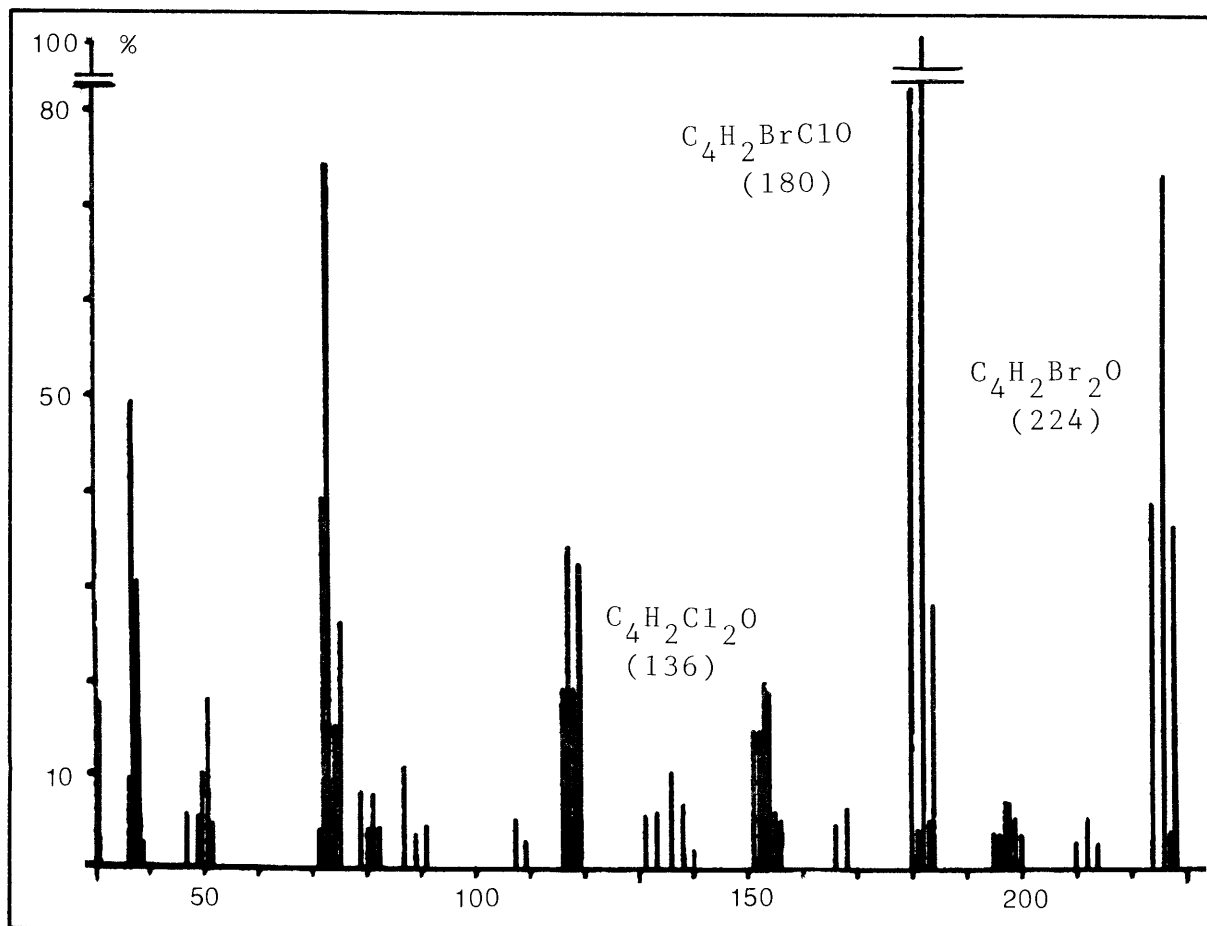
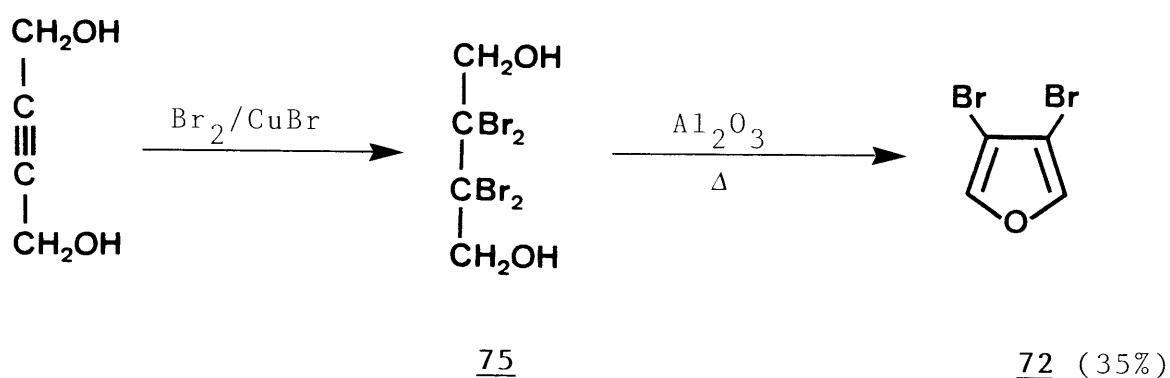
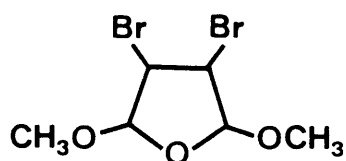


Abb. 4 : MS-Spektrum des Produktgemisches der Pyrolyse von 75.

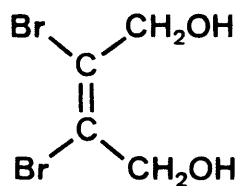
Bei Verwendung von HBr/Kupfer(I)-bromid als Katalysator und anschließender Pyrolyse wurde in sehr schlechter Ausbeute 3,4-Dibromfuran isoliert (< 15%). Man konnte zwar durch Erniedrigung der Pyrolysetemperatur auf 180 °C und gleichzeitiges Abdestillieren des Produktes im Stickstoffstrom unter Vakuum die Ausbeute auf 35% steigern, doch so gewonnenes 3,4-Dibromfuran trübte sich auch in Anwesenheit von Stabilisatoren (Hydrochinon) sehr schnell. Bei nochmaliger Destillation betrug der Verlust fast 50%, wobei das Destillat ebenfalls getrübt war. Auch in etherischer Lösung bei 0 °C ist die Verbindung instabil.



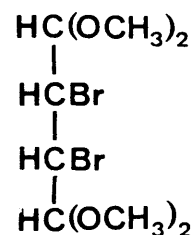
Nach diesen wenig befriedigenden Resultaten haben wir auf andere leichter zugängliche, literaturbekannte Stoffe zurückgegriffen, die potentielle Vorstufen des 3,4-Dibromfurans sind: 3,4-Dibrom-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran (76), 2,3-Dibrom-2-buten-1,4-diol (77) und 2,3-Dibrom-1,1,4,4-tetramethoxybutan (78).



76



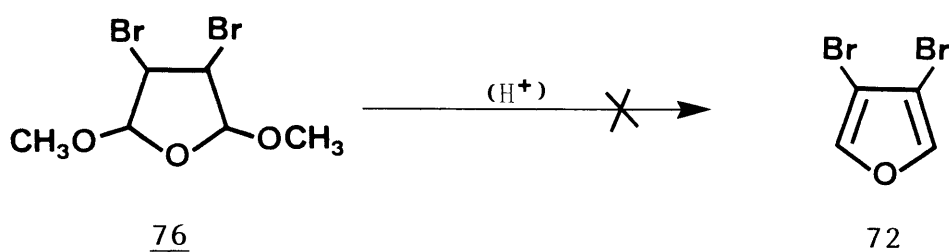
77



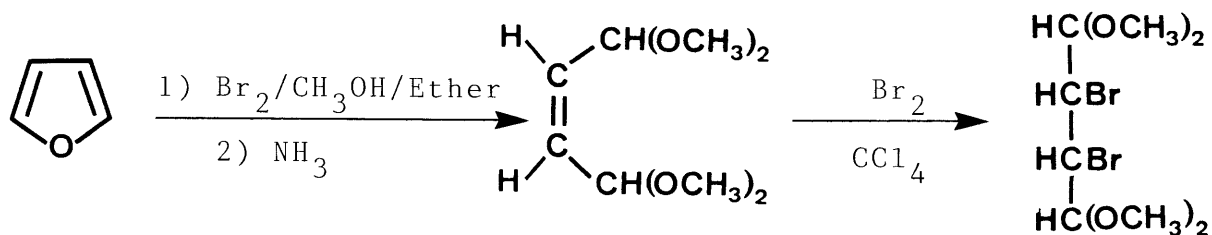
78

Wir haben diese Verbindungen synthetisiert und im Hinblick auf die Acetal-Spaltung (76, 78) bzw. Oxidation mit anschließender Cyclisierung (77) untersucht.

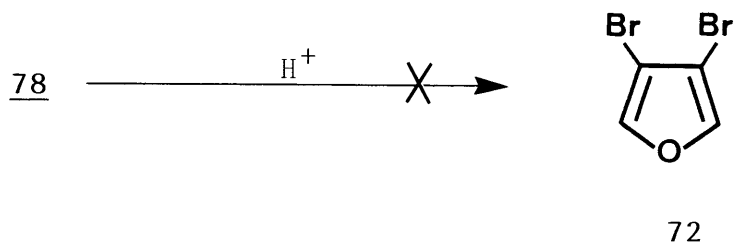
Die Bromierung des leicht zugänglichen Acetals 61⁵⁰⁾ (vgl. S. 28) in Tetrachlorkohlenstoff führte zu 3,4-Dibrom-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran⁶⁸⁾ (76). Aus der Arbeit von Srogl⁶⁹⁾ geht hervor, daß 3,4-Dibrom-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran-Derivate sehr leicht (schon bei der Destillation) Bromwasserstoff eliminieren. Alle Versuche, das Acetal zu spalten und anschließend zum Furanring zu cyclisieren, schlugen fehl. Selbst 5-stündiges Kochen in verdünnten Säuren führte nach dem DC nicht zur Bildung von 3,4-Dibromfuran.



Die Synthese von 2,3-Dibrom-1,1,4,4-tetramethoxybutan (78) wurde nach Rosenfeld⁷⁰⁾ durchgeführt. Das Furan wird in methanol. Lösung bei -40 °C bromiert und mit Ammoniak neutralisiert. Die Bromierung von entstehendem 1,1,4,4-Tetramethoxy-2-buten in Tetrachlorkohlenstoff unter 10 °C ergibt 78:

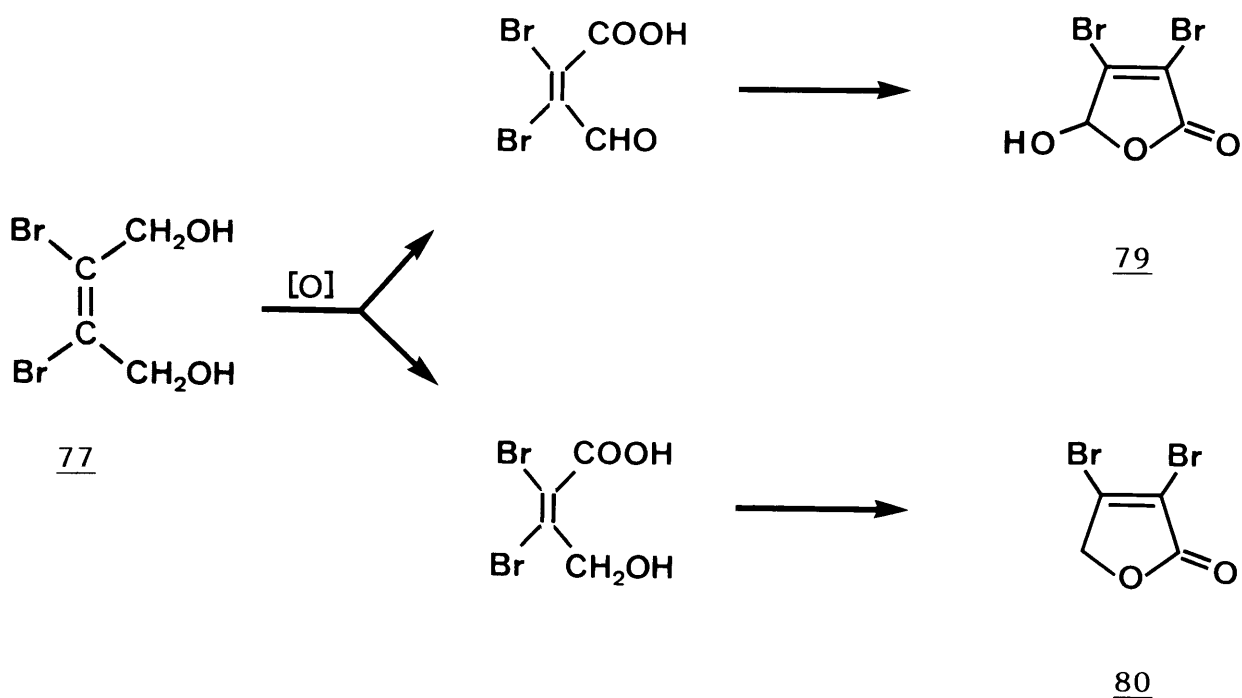


Die Hydrolyse des Acetals 78 erwies sich - wohl wegen des induktiven Effekts der Bromatome - als sehr schwierig. Auch energische Versuche (vgl. exp. Teil S. 122) schlugen fehl, 3,4-Dibromfuran war dünnschichtchromatographisch wiederum nicht nachzuweisen.

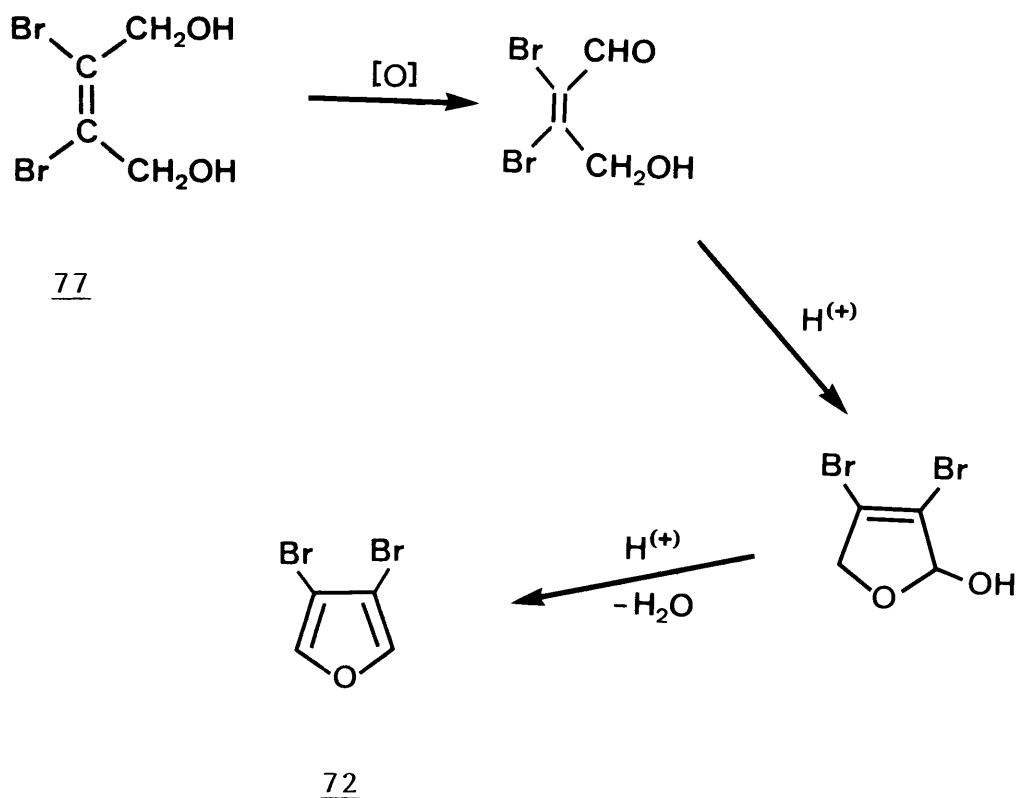


Unsere Hoffnungen konzentrierten sich zuletzt auf das 3,4-Dibrom-2-buten-1,4-diol (77). 77 ist sehr einfach in nahezu quantitativer Ausbeute darstellbar durch Bromierung von 2-Butin-1,4-diol ⁷¹⁾.

Aus der Literatur ⁷²⁾ ist bekannt, daß die Oxidation von 77 mit Chromschwefelsäure nur zwei Produkte liefert, nämlich die Dihydrofuranone 79 und 80:



Alle Versuche, das Diol 77 selektiv mit Mangandioxid in Wasser oder Tetrahydrofuran zum Aldehyd oder Dialdehyd zu oxidieren, waren erfolglos. Die Oxidation mit Chromschwefelsäure setzte erst bei ca. 40 °C ein. Im Reaktionsgemisch ließen sich der Aldehyd und Dialdehyd ¹H-NMR-spektroskopisch nachweisen, aber es ist uns nicht gelungen, einen der beiden Stoffe in reiner Form und in genügender Menge zu isolieren. Das gleiche trifft auch für die Oxidation mit Kaliumdichromat in Essigsäure sowie anderen Oxidationsmitteln zu (vgl. exp. Teil). In allen Fällen jedoch enthielt das Reaktionsgemisch spurenweise 3,4-Dibromfuran. Wir haben den Versuch, über die isolierten Oxidationsprodukte von 77 zu 3,4-Dibromfuran zu gelangen, nicht weiter verfolgt. Wir versuchten vielmehr, über eine Eintopfreaktion direkt zu 72 zu gelangen. Es wurden eine Reihe von Oxidationen in saurem Medium (auch bei verschiedenen Temperaturen: 40 °C, 60 °C, 100 °C) mit anschließender Petroletherextraktion des 3,4-Dibromfurans und Ausbeute-Bestimmung durchgeführt. Die maximalen Ausbeuten, die so erreicht wurden, betrugen: 11% (Kaliumdichromat in Essigsäure bei 100 °C), 8% (Chromschwefelsäure bei 60 °C), 10% (Chromschwefelsäure/Benzol bei 60 °C). Höhere Temperaturen begünstigten die Bildung von 72. Da jedoch das 3,4-Dibromfuran selbst auch ziemlich leicht oxidierbar ist, war der Ausbeutesteigerung eine Grenze gesetzt. Um dieser Komplikation aus dem Weg zu gehen, haben wir die Oxidation mit einer Wasserdampfdestillation kombiniert. Das Butendiol 77 ist sehr gut wasserlöslich und das entstehende 3,4-Dibromfuran (72) nur sehr schlecht. In mehreren Versuchen wurde das folgende Verfahren entwickelt: Man löst 2,3-Dibrom-2-buten-1,4-diol (77) in 7,5 proz. Schwefelsäure und tropft möglichst langsam während der durchgeführten Wasserdampfdestillation Chromschwefelsäure hinzu. Die Extraktion des Destillats mit n-Hexan liefert bis zu 45% d. Th. 3,4-Dibromfuran (72) als gelbliches Öl, welches man durch Auskristallisieren aus n-Hexan oder durch Vakuumdestillation in reiner Form als farblose Flüssigkeit gewinnen kann.

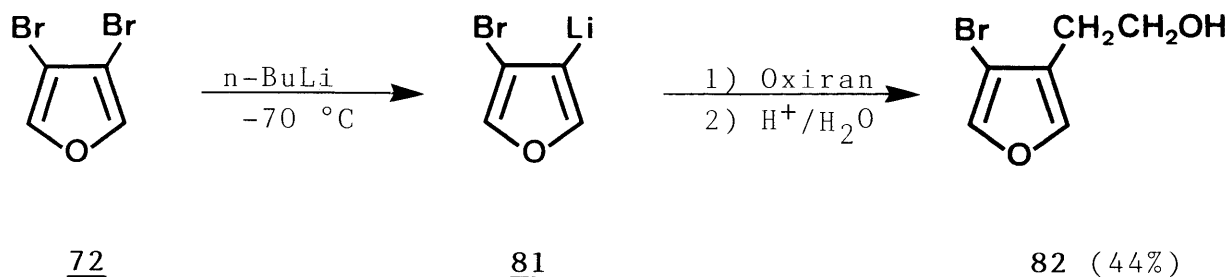


So gewonnenes 3,4-Dibromfuran kann man in der Kälte beliebig lange aufbewahren.

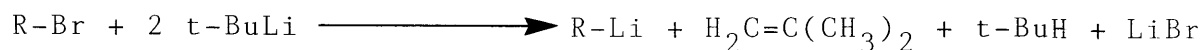
Es ist anzunehmen, daß man auf gleiche Weise 3-Bromfuran, dessen Synthese ⁷³⁾ ebenfalls aufwendig und teuer ist, sowie andere 3-mono- oder 3,4-disubstituierte Furane herstellen kann.

4.2.3.2. Synthese des unsubstituierten Kahweofurans (27)
aus 3,4-Dibromfuran (72)

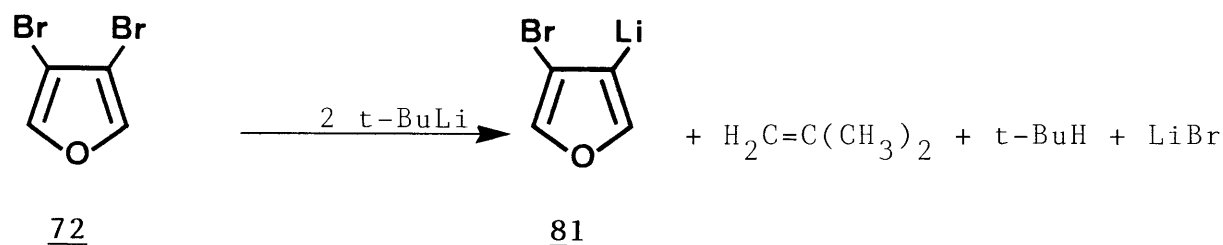
Die Umsetzung von 3,4-Dibromfuran (72) mit n-Butyllithium ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, Ether) lieferte 4-Brom-3-furyllithium (81), für dessen Umsetzung mit Oxiran zu 2-(4-Brom-3-furyl)-ethanol (82) wir auf unsere Erfahrungen bei der Synthese von 30 zurückgreifen konnten. Ansätze bis zu 50 mmol lieferten 82 in 44% Ausbeute, die Übertragung auf größeren Ansätze aber gelang nicht (z. B. sank die Ausbeute in einem 0.2 mol-Ansatz auf ca. 13%):



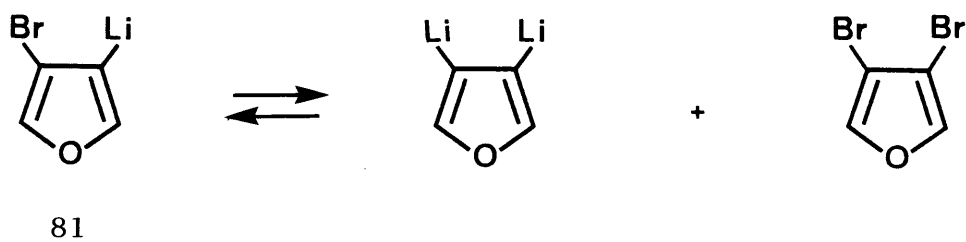
Diese Komplikation wurde überwunden durch Verwendung von tert-Butyllithium als Metallierungsmittel. Seebach⁷⁴⁾ und Corey⁷⁵⁾ haben gezeigt, daß bei der Reaktion von Alkylhalogeniden mit tert-Butyllithium das entstehende tert-Butylhalogenid dehydrohalogeniert wird,



wenn man zwei Äquivalente tert-Butyllithium einsetzt. Es war auch zu erwarten, daß tert-Butyllithium bevorzugt mit entstehendem tert-Butylbromid reagiert, ehe das 4-Brom-3-furyllithium (81) ein zweites Mal metalliert wird.



Um den Metallierungsgrad zu bestimmen, hydrolysierten wir die Lithiumverbindung 81 und erhielten in ca. 60% Ausbeute 3-Bromfuran. Überraschenderweise lieferte die gleiche Umsetzung mit n-Butyllithium (15% Überschuß) 3-Bromfuran ebenfalls in ca. 60% Ausbeute. Die bessere Ausbeute bei Verwendung von tert-Butyllithium als Metallierungsmittel läßt sich somit nicht mit einem besseren Metallierungsgrad erklären, wie wir zunächst vermutet haben. Es bedeutet vielmehr, daß unabhängig von Metallierungsmittel (n-Butyllithium oder tert-Butyllithium) nur eine nach oben begrenzte Menge an 81 gewonnen werden kann, die durch folgendes Gleichgewicht bestimmt sein könnte:

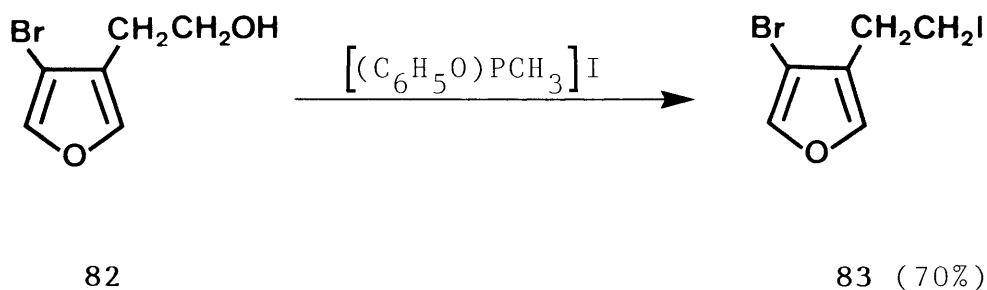


Ein Indiz dafür ist, daß bei Verwendung von tert-Butyllithium auch im Überschuß sich immer noch 3,4-Dibromfuran (72) isolieren läßt.

Die besseren Ausbeuten bei größeren Ansätzen und unter Verwendung von tert-Butyllithium als Metallierungsmittel sind dann damit zu erklären, daß das entstehende tert-Butylbromid zu Isobuten weiter reagiert und keine Nebenreaktionen möglich sind. Dagegen enthält das Reaktionsgemisch bei Verwendung von n-Butyllithium als Metallierungsmittel n-Butylbromid, welches mit 81 reagieren kann und zu Oxiran in Konkurrenz tritt, da Oxiran mit 81 erst bei höheren Temperaturen reagiert.

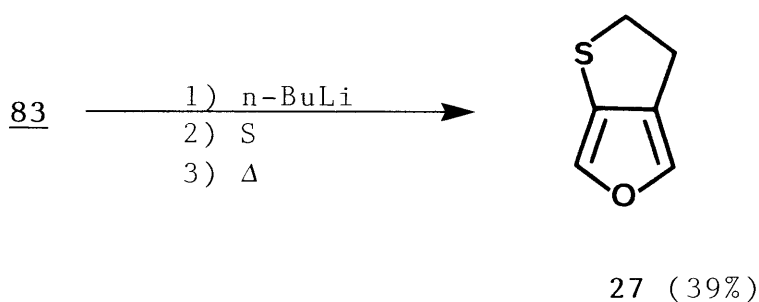
Die Umsetzung der mit zwei Äquivalenten tert-Butyllithium gewonnenen Lithiumverbindung 81 mit Oxiran lieferte 82 in 55% Ausbeute auch in größeren Ansätzen. Die Spektren von 82 bestätigen die Struktur (vgl. S. 56).

Die Überführung von 82 in 4-Brom-3-(2-iodethyl)-furan (83) nach der Methode von Rydon und Landauer ⁶⁴⁾ verlief glatt:



Statt Chloroform verwendeten wir Dimethylformamid als Lösungsmittel, weil in diesem Fall die Iodverbindung 83 durch Extraktion mit n-Hexan abgetrennt werden konnte. Die Struktur der Verbindung 83 ergibt sich eindeutig aus den analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. S. 56).

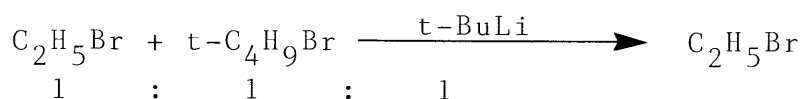
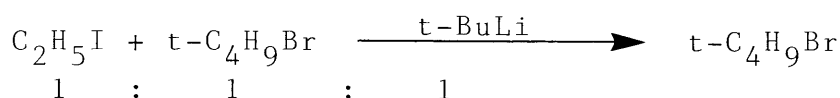
Für den Ringschluß zum bicyclischen Grundsystem wurde 83 (analog zu 31) mit n-Butyllithium (40% Überschuß) bei -72 °C metalliert und anschließend mit elementarem Schwefel umgesetzt. Als Reaktionsprodukt fiel ein Gemisch von 3-Oxa-8-thia-bicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (60%) und n-Butylbromid (40%) vom Sdp. 48 °C/0.1 hPa an, welches durch Destillation nicht getrennt werden konnte. Säulenchromatographie lieferte 27 in 39% Ausbeute.



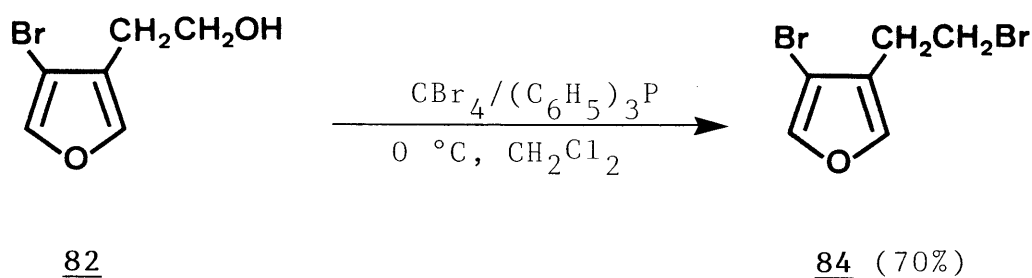
Um die Ausbeute an 27 zu steigern und die säulenchromatographische Trennung am Ende der Synthese zu umgehen, haben wir für die Metallierung anstelle von n-Butyllithium wiederum

tert-Butyllithium eingesetzt. Unsere Hoffnug war, daß damit a) ein nahezu quantitativer Halogen-Metall-Austausch in Position 4 am Furanring zu erreichen ist, ohne daß der Halogenethyl-Rest angegriffen wird, und b) daß sich das entstehende tert-Butylbromid mit tert-Butyllithium zu dem flüchtigen Isobuten umsetzt.

In einem Versuch haben wir äquimolaren Mengen von Iodethan bzw. Bromethan und tert-Butylbromid in Ether jeweils bei -80 °C tropfenweise mit einem Äquivalent tert-Butyllithium versetzt. Im Falle des Konkurrenzversuchs mit Iodethan isolierten wir ausschließlich tert-Butylbromid, was den gewünschten Reaktionsverlauf bei 83 ausschließt. Im Falle des Konkurrenzversuchs mit Bromethan wurde ausschließlich Ethylbromid isoliert, was daraufhin deutet, daß mit 4-Brom-3-(2-bromethyl)-furan (84) die Reaktion in die gewünschte Richtung gelenkt werden kann.



Die erforderliche Bromverbindung 84 haben wir aus 82 ⁷⁶⁾ mittels Tetrabromkohlenstoff/Triphenylphosphin dargestellt.

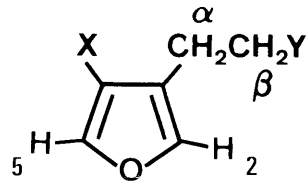


Die Umsetzung von 84 mit zwei Äquivalenten tert-Butyllithium wurde bei -80 °C durchgeführt und, wie schon vorher beschrieben, cyclisiert. 27 fiel dabei nach einfacher Vakuumdestillation in 40% Ausbeute an.

4.2.4. Spektroskopische Daten der dargestellten Furane

Die ^1H -NMR-Daten der isolierten neuen Furane sind in Tabelle 1 mit der entsprechenden Zuordnung angegeben.

Tab. 1 : ^1H -NMR-Daten 3,4-disubstituierter Furane (in CDCl_3)

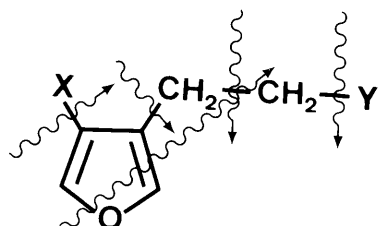
	δ (ppm) J (Hz) 					
	H-5	H-2	H- α	H- β	Sonstiges	
X = I Y = OH <u>30</u>	7.40 1H; d $J_{2,5} = 1.5$	7.29 1H; dt $J_{2,5} = 1.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	2.62 2H; t $J_{\alpha,\beta} = 6.5$	3.78 2H; t $J_{\alpha,\beta} = 6.5$	2.00 1H; s -OH	
X = Br Y = OH <u>82</u>	7.43 1H; d $J_{2,5} = 1.5$	7.31 1H; dt $J_{2,5} = 1.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	2.60 2H; dt $J_{\alpha,\beta} = 6.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	3.80 2H; t $J_{\alpha,\beta} = 6.5$	1.86 1H; s -OH	
X = I Y = I <u>31</u>	7.41 1H; d $J_{2,5} = 1.5$	7.33 1H; dt $J_{2,5} = 1.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	3.31 2H; dt $J_{\alpha,\beta} = 7.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	2.95 2H; t $J_{\alpha,\beta} = 7.5$		
X = Br Y = I <u>83</u>	7.43 1H; d $J_{2,5} = 1.5$	7.31 1H; dt $J_{2,5} = 1.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	3.30 2H; dt $J_{\alpha,\beta} = 7.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	3.00 2H; t $J_{\alpha,\beta} = 7.5$		
X = Br Y = Br <u>84</u>	7.43 1H; d $J_{2,5} = 1.5$	7.35 1H; dt $J_{2,5} = 1.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	2.99 2H; dt $J_{\alpha,\beta} = 7.0$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	3.53 2H; t $J_{\alpha,\beta} = 7.0$		
X = I Y = OSi(Me) ₃ <u>67</u>	7.45 1H; d $J_{2,5} = 1.5$	7.33 1H; dt $J_{2,5} = 1.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	2.60 2H; dt $J_{\alpha,\beta} = 6.5$ $J_{2,\alpha} = 0.5$	3.74 2H; t $J_{\alpha,\beta} = 6.5$	0.10 9H; s -Si(CH ₃) ₃	

Die beobachteten chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten entsprechen den Erwartungen. H-2 und H-5 konnten durch die bestehende Kopplung zwischen H-2 und H- α unterschieden werden, ebenso die α - und β -ständigen Protonen der Seitenkette durch die Kopplung zu H-2. In den chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der CH₂-Fragmente in der Seitenkette spiegelt sich der Einfluß von Substituenten in der erwarteten Weise wieder.

Tab. 2 : Die wichtigsten Bruchstücke in Massenspektren von 30, 31, 82, 83 und 84.

	M ⁺	M ⁺ - CH ₂ X	M ⁺ - X	M ⁺ - CH ₂ X - CO	M ⁺ - 2X
<u>30</u>	238 (100%) Ber. 237.9493 Gef. 237.9495	207 (65%)	111 (6%)	179 (19%)	
<u>82</u>	190 (47%) Ber. 189.9627 Gef. 189.9630	159 (68%)	111 (13%)	131 (11%)	
<u>31</u>	348 (27%) Ber. 347.8506 Gef. 347.8502	207 (44%)	221 (100%)	179 (13%)	94 (40%)
<u>83</u>	300 (22%) Ber. 299.8646 Gef. 299.8658	159 (81%)	173 (99%)	127 (13%)	94 (30%)
<u>84</u>	252 (52%) Ber. 251.8787 Gef. 251.8788	159 (74%)	173 (45%)	127 (<2%)	94 (7%)

Die Fragmentierung der Hydroxy- und Halogen-Derivate verläuft nach dem folgenden Muster:



X = Br bzw. I
Y = Br bzw. I
bzw. OH

Die charakteristischen IR-Banden für die Verbindungen 30, 31, 82, 83, 84, 67 sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

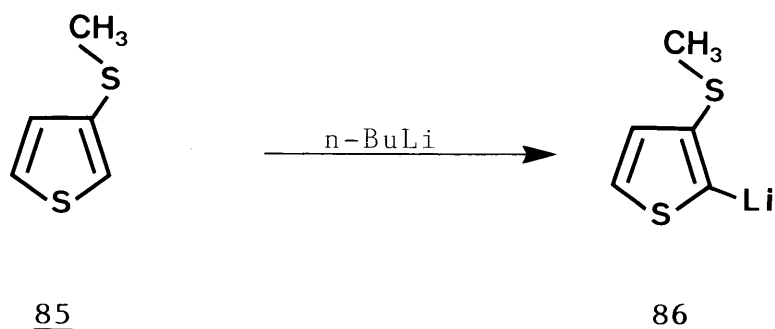
Tab. 3 : Charakteristische IR-Daten (cm^{-1}) 3,4-disubstituierten Furane (Film)

	O-H	C-H _{Ar.}	C-H	C-O	C-I	C-Br
<u>30</u>	3350 breit	3150	2890 2940	1050	600	
<u>82</u>	3350 breit	3160	2900 2940 2970	1050		790
<u>31</u>		3150	2970 2940		600	
<u>83</u>		3169	2940 2970 2880		600	800
<u>84</u>		3160	2870 2980			795
<u>67</u>		3160	2880 2910 2930 2960	1050	600	

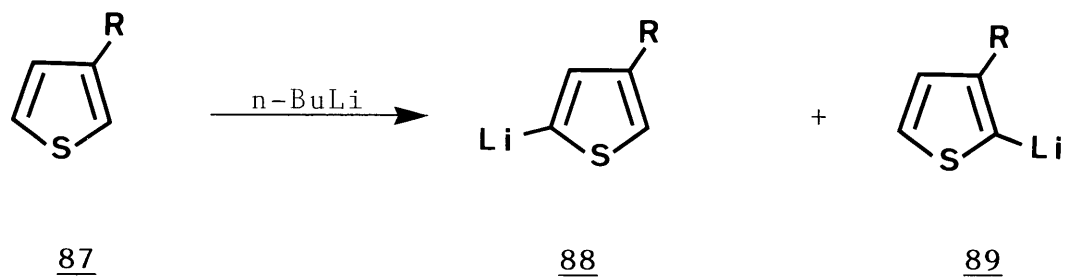
4.2.5. Synthese von Derivaten des 3-Oxa-8-thiabicyclo-
[3,3,0]octa-1,4-diens (27) aus 3,4-Dibromfuran (72)

Wir ließen uns von dem Gedanken leiten, daß auch die Umsetzung des unsubstituierten Kahweofurans (27) mit verschiedenen Metallierungsmitteln und die anschließende Reaktion mit Alkylierungsmitteln zu Gemischen von 2- und 5-substituierten Derivaten des Grundkörpers ein präparativ brauchbarer Syntheseweg sein könnte.

Es ist bekannt ⁷⁷⁾, daß die Metallierung von 85



ausschließlich 86, und daß die Metallierung von 87 ein Gemisch von 88 und 89 liefert ⁷⁸⁾, dessen Zusammensetzung stark von der Größe des Substituenten R abhängig ist:



R = CH ₃	78	:	22 (87%)
R = t-C ₄ H ₉	100	:	0 (72%)

Wir hofften, daß aus 27 unter den "coordination only" Bedingungen (n-Butyllithium/Tetrahydrofuran) ein Überschuß an 35 (siehe S. 13) und unter den "acid-base" Bedingungen

(z. B. Lithiumdiisopropylamid/Tetrahydrofuran oder n-Butyllithium/N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin - TMEDA/Ether) ein Gemisch aus 35 und 36 gebildet wird.

4.2.5.1. Synthese von 2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]-
octa-1,4-dien (1)

Die Metallierung von 27 bei -20 °C in Ether mit n-Butyllithium und die anschließende Umsetzung mit Dimethylsulfat bei 0 °C lieferte ein Gemisch von 3 Substanzen (¹H-NMR). Weder durch Säulenchromatographie noch durch HPLC gelang eine zufriedenstellende Trennung. Zwar konnte auf einer Reversed-Phase-Säule noch vorhandenes Edukt 27 von den beiden Produkten 2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (1) und 4-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (90) abgetrennt werden, letztere besaßen jedoch sehr ähnliche Retentionszeiten und waren zudem zersetzlich, so daß eine Trennung nicht zu realisieren war. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Gemisches ergab sich ein Verhältnis 1 : 90 = 2 : 1.

Zum Vergleich: Die Metallierung von 27 mit tert-Butyllithium bei -78 °C in Tetrahydrofuran und die anschließende Umsetzung mit Dimethylsulfat führte zu keiner Änderung des Verhältnisses 1 : 90. Daraus folgt, daß eine regioselektive Alkylierung des Grundkörpers 27 nur sehr schwer realisiert werden dürfte. Wir haben uns deshalb auf regioselektivere Reaktionsfolgen konzentriert.

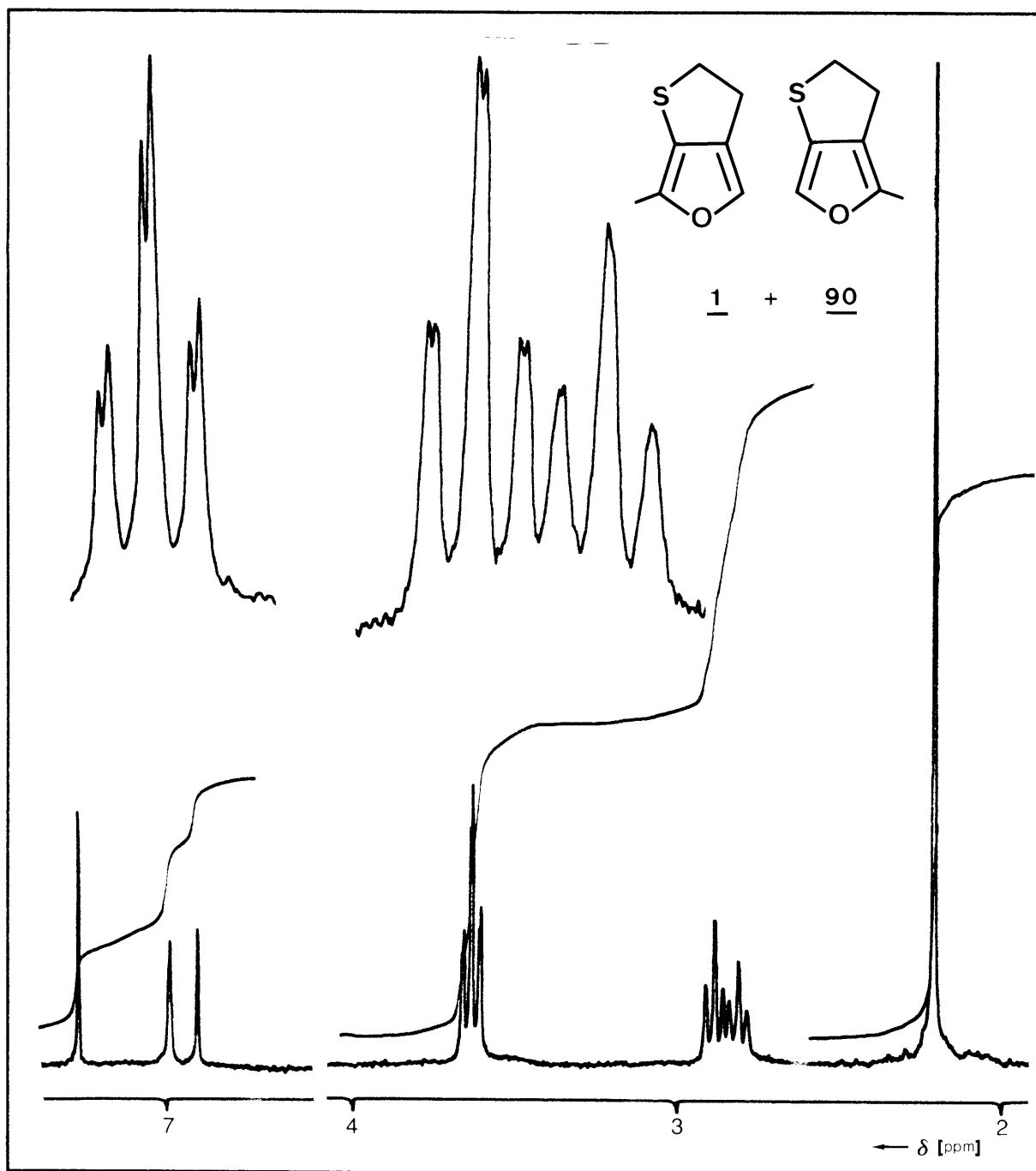
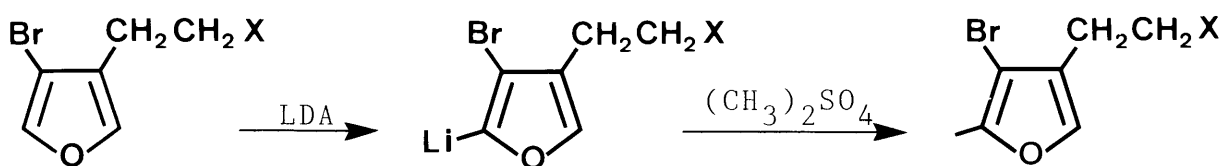


Abb. 5 : 270-MHz- ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Gemisches von 1 und 90 in CDCl_3

Wie schon im Kap. 3 erwähnt, haben Schlosser und Mitarbeiter ²⁶⁾ 3-Bromfuran regioselektiv in Position 2 mit Hilfe von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran lithiiert. Es gelang uns, Bedingungen zu finden, unter denen 83 regioselektiv lithiiert wird, und zwar quantitativ: Entweder wird 83

zu einer Lithiumdiisopropylamid-Lösung (2.5 Äquivalente) in Tetrahydrofuran oder eine Standard-Lösung von Lithiumdiisopropylamid (ebenfalls 2.5 Äquivalente) zur 83 in Tetrahydrofuran bei -85 bis -90 °C zugetropft. Bereits nach kurzem Rühren kann mit Dimethylsulfat methyliert werden (Ausbeute: 76% d. Th.).

Das gleiche Verfahren war auf das Brom-Derivat 84 übertragbar (Ausbeute: 79% d. Th.).



83 (X = I)

91

93 (76%)

84 (X = Br)

92

94 (79%)

Die ^1H -NMR- und MS-Daten der Verbindungen 93 und 94 sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt:

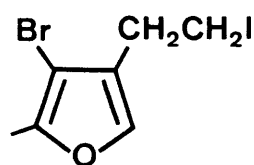
Tab. 4 : ^1H -NMR-Daten von 93 und 94

	δ (ppm) J (Hz)		$\text{CH}_2-\alpha$	$\text{CH}_2-\beta$
<u>93</u> X = I	7.21; 1H breites s	2.27; 3H breites s	3.31; 2H t, $J_{\alpha,\beta} = 7.5$	2.95; 2H t, $J_{\alpha,\beta} = 7.5$
<u>94</u> X = Br	7.23; 1H breites s	2.28; 3H breites s	2.93; 2H dt, $J_{\alpha,\beta} = 7$ bzw. $J_{5,\alpha} = 0.8$	3.51; 2H t, $J_{\alpha,\beta} = 7$

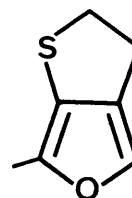
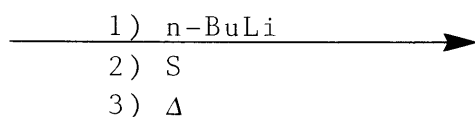
Tab. 5 : MS-Daten von 93 und 94

	M^+	$M^+ - X$	$M^+ - CH_2X$	$M^+ - 2X$	$M^+ - 2X - CH_3CO$
<u>93</u>	314 (76%) Ber. 313.8802 Gef. 313.8802	187 (97%)	173 (10%)	108 (32%)	65 (9%)
<u>94</u>	266 (40%) Ber. 265.8946 Gef. 265.8942	187 (34%)	173 (78%)	108 (29%)	65 (100%)

Die Cyclisierung von 93 wurde auf dem bereits erprobten Wege mittels n-Butyllithiums vorgenommen (vgl. S. 39, 40). Die Ausbeute nach einer chromatographischen Trennung betrug allerdings nur 24%.

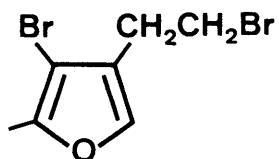


93

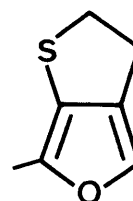
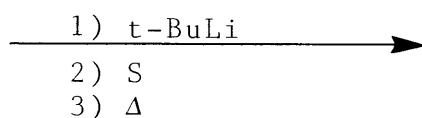


1 (24%)

Die Cyclisierung von 94 konnte mit besserer Ausbeute (mit tert-Butyllithium) durchgeführt werden. 1 wurde nach einer einfachen Vakuumdestillation mit 48% Ausbeute isoliert:



94



1 (48%)

Das ^1H -NMR-Spektrum von 1 zeigt ein Triplett bei $\delta = 6.99$ ppm ($J = 1.5$ Hz), das von aromatischen H stammt, ein Triplett bei $\delta = 3.64$ ppm ($J = 7$ Hz) und ein Doppeltriplett bei $\delta = 2.90$ ppm ($J = 7$ Hz bzw. $J = 1.5$ Hz), die von den beiden Methylen-Gruppen herrühren, sowie ein Singulett bei $\delta = 2.21$ ppm (CH_3). Das Spektrum ist, abgesehen von geringfügigen Unterschieden der chemischen Verschiebung, identisch mit dem Spektrum des von Büchi synthetisierten Kahweofurans (1). Auch die IR-Daten und MS-Daten stimmen überein.

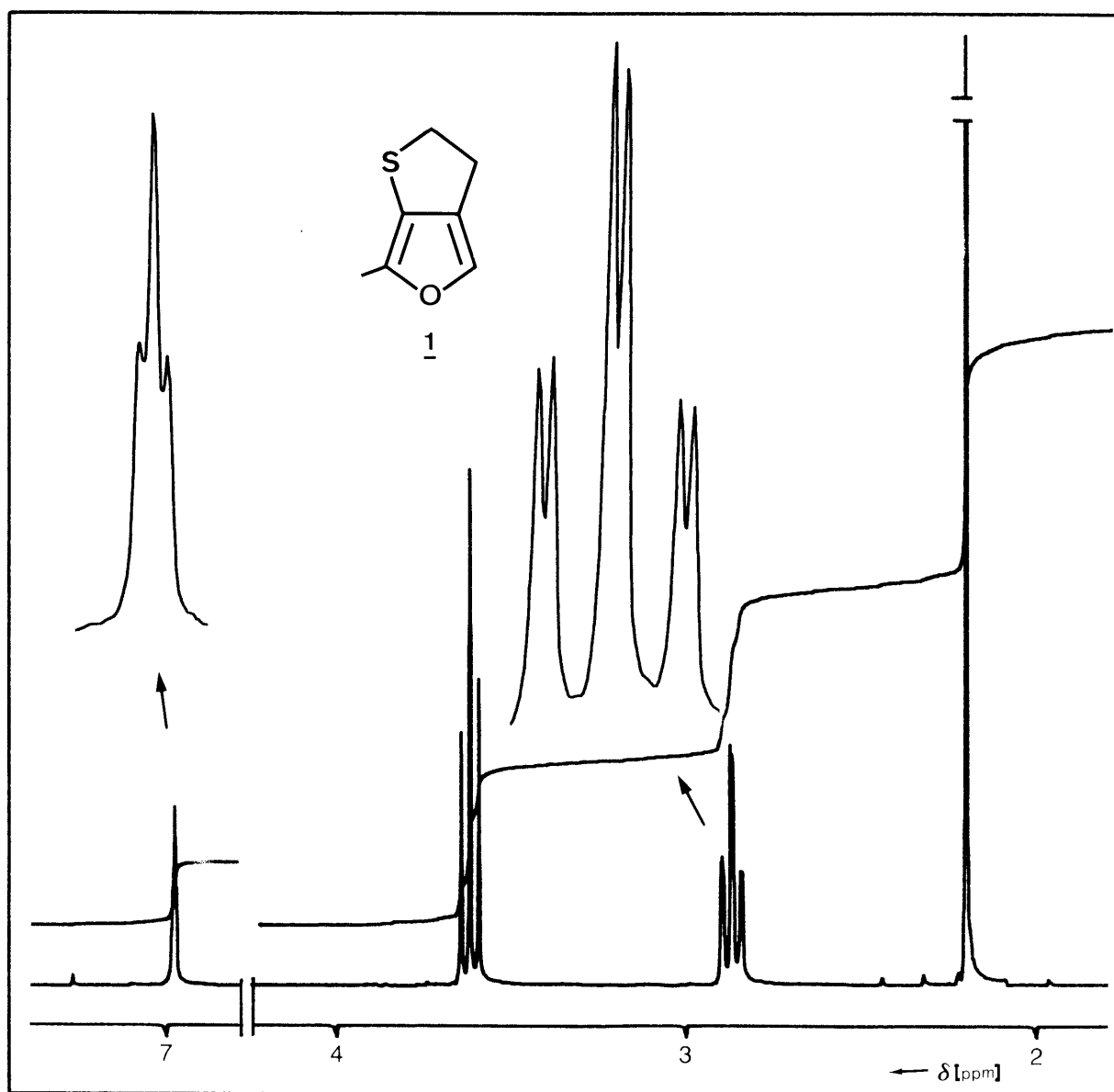
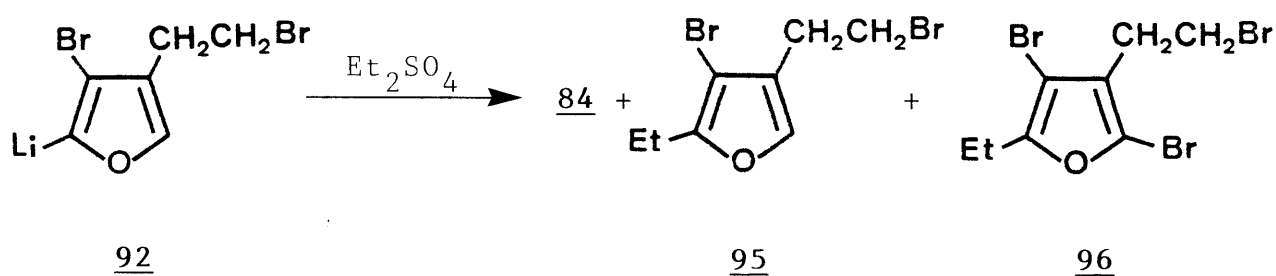


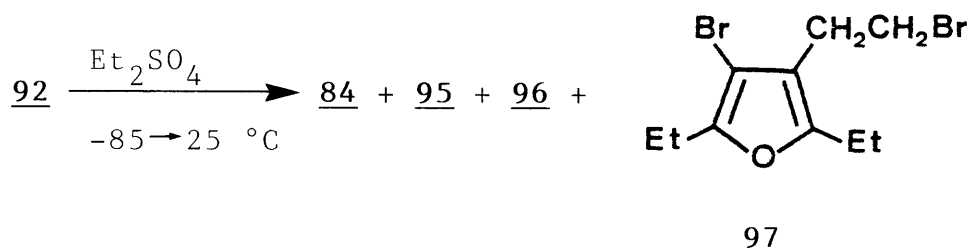
Abb. 6 : 270-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 2-Methyl-3-oxa-8-thia-bicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (1) in CDCl_3 .

4.2.5.2. Synthese von 2-Ethyl-3-oxa-8-thiabicyclo 3,3,0 - octa-1,4-dien (100)

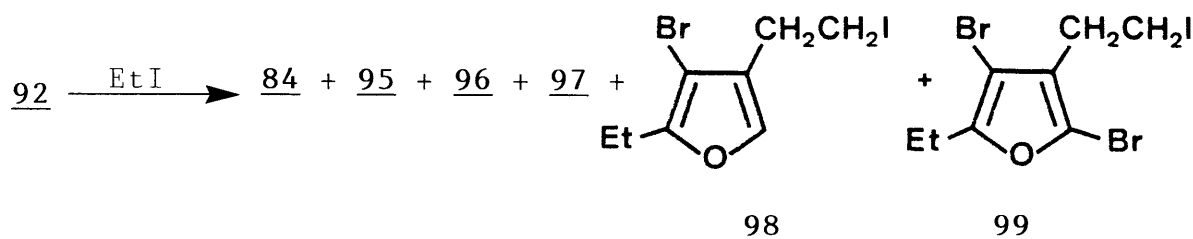
Bei Versuchen zur analogen Synthese von 3-Brom-4-(2-brom-ethyl)-2-ethyl-furan (95) traten unerwartete Schwierigkeiten auf. Die Umsetzung des Lithiumderivats 92 mit Diethylsulfat unter gleichen Bedingungen wie mit Dimethylsulfat lieferte Reaktionsgemische die nur durch HPLC getrennt werden konnten.



Mit überschüssigem Diethylsulfat gewinnt man bei sehr langsamem Erwärmen auf 25 °C zusätzlich noch Verbindung 97:

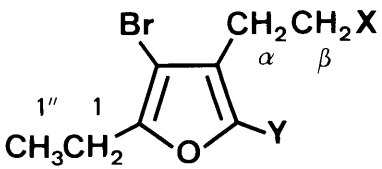


Setzt man anstelle von Diethylsulfat Ethyliodid ein, so ist das rohe Reaktionsprodukt noch komplizierter zusammengesetzt. Nach der HPLC-Trennung wurden nur Spuren des gewünschten Derivats 95 isoliert, zusätzlich aber die Verbindungen 98 und 99 :



Die ^1H -NMR- und MS-Daten der Verbindungen 95 - 99 sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefaßt.

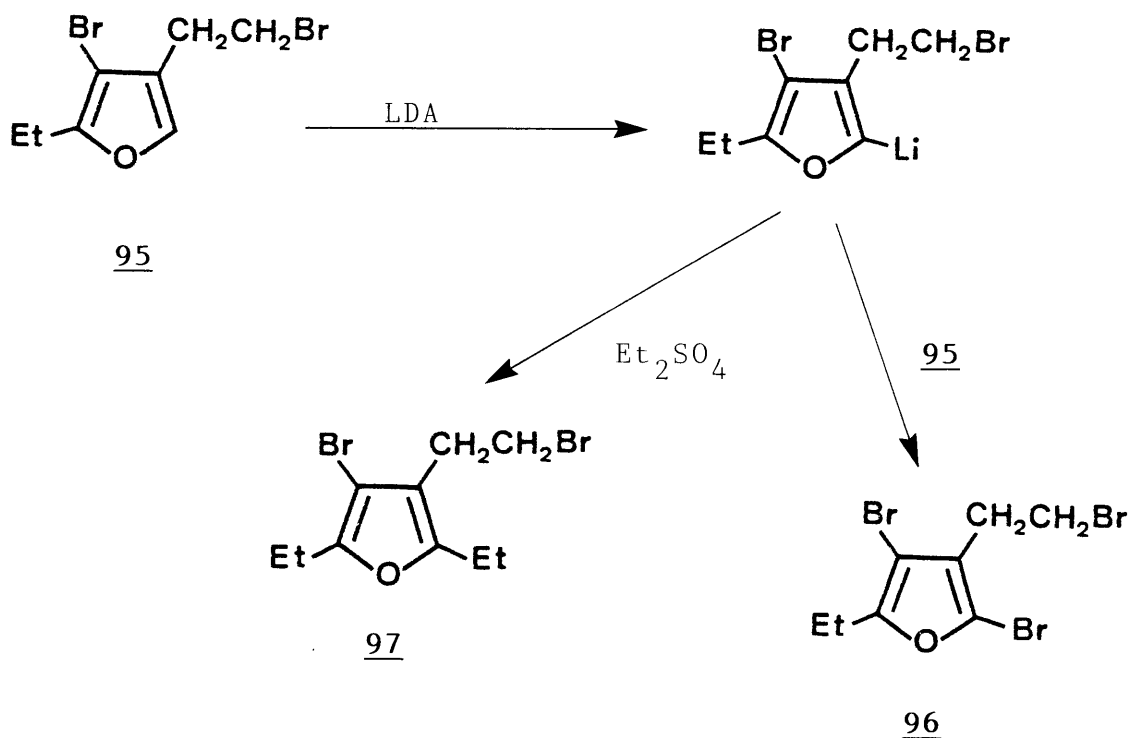
Tab. 6 : ^1H -NMR-Daten von 95 - 99

	 $Y = \begin{matrix} 2 & 2'' \\ \text{CH}_2 & - & \text{CH}_3 \\ \text{H} & (5) & \\ \text{Br} & & \end{matrix}$				
	H-5	CH ₂ -α	CH ₂ -β	CH ₂ -1 CH ₂ -2	CH ₃ -1'' CH ₃ -2''
<u>95</u> X = Br Y = H	7.22 1H; t J _{α,5} = 0.8	2.93 2H; dt J _{α,β} = 7.5	3.51 2H; t	2.63 2H; q J _{1,1''} = 7.5	1.20 3H; t
<u>96</u> X = Br Y = Br		2.91 2H; t J _{α,β} = 7.5	3.48 2H; t	2.65 2H; q J _{1,1''} = 7.5	1.21 3H; t
<u>97</u> X = Br Y = CH ₂ CH ₃		2.89 2H; t J _{α,β} = 7.5	3.46 2H; t	2.62 4H; q J _{1,1''} = 7.5 J _{2,2''} = 7.5	1.21 6H; t
<u>98</u> X = I Y = H	7.16 1H; s	3.31 2H; t J _{α,β} = 7.5	2.95 2H; t	2.64 2H; q J _{1,1''} = 7.5	1.21 3H; t
<u>99</u> X = I Y = Br		3.28 2H; t J _{α,β} = 7.5	2.95 2H; t	2.65 2H; q J _{1,1''} = 7.5	1.21 3H; t

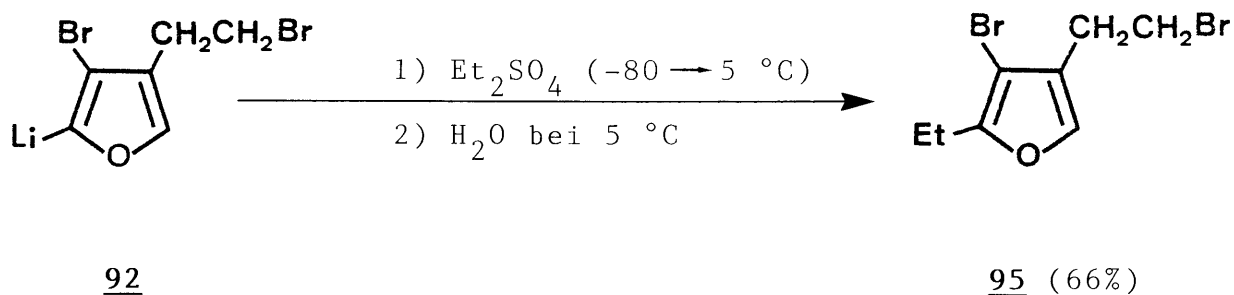
Tab. 7 : Die wichtigsten Bruchstücke in EI-MS-Spektren von
95 - 99

	M^+	M^+-X	M^+-CH_2X	M^+-CH_3
<u>95</u>	280 (28%) Ber. 279.9095 Gef. 279.9092	201 (9%)	187 (12%)	265 (32%)
<u>96</u>	358 (33%) Ber. 357.8200 Gef. 357.8200	279 (9%)	265 (30%)	343 (33%)
<u>97</u>	308 (41%) Ber. 307.9407 Gef. 307.9397	229 (100%)	215 (27%)	293 (54%)
<u>98</u>	328 (98%) Ber. 327.8955 Gef. 327.8960	201 (88%)	187 (27%)	313 (15%)
<u>99</u>	406 (52%) Ber. 405.8060 Gef. 405.8064	279 (36%)	265 (15%)	391 (6%)

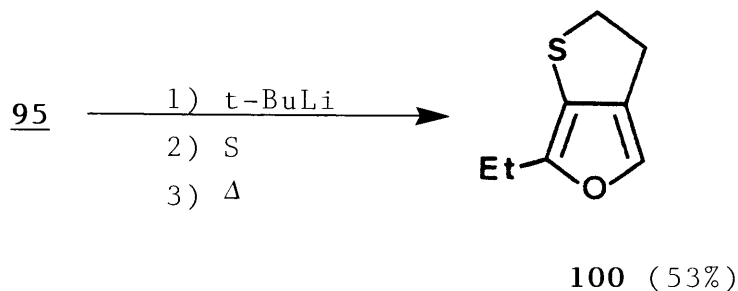
Aus der Produktverteilung, wie sie bei der Umsetzung von 92 mit Diethylsulfat bzw. Ethyliodid anfällt, läßt sich bezüglich des Reaktionsablaufs folgendes vermuten: In erstem Schritt entsteht unabhängig vom Alkylierungsmittel in allen Fällen das von uns gewünschte Produkt 95. Erst die erneute Metallierung von 95 (Ethylsulfat reagiert mit Lithiumdiisopropylamid in der Kälte nicht) und anschließender Halogen-Metall-Austausch liefert eine Erklärung für die gebildeten Produkte:



In allen Fällen wurde 96 als Hauptprodukt isoliert. Um die einleitende Folgereaktion (95 $\rightarrow$ 96 oder 95 $\rightarrow$ 97) zu unterbinden, erschien es ratsam, die Reaktion in der Kälte nach Zugabe von Diethylsulfat durch Versetzen mit Wasser zu unterbrechen. Auf diese Weise konnten wir mit 66% Ausbeute 95 isolieren:



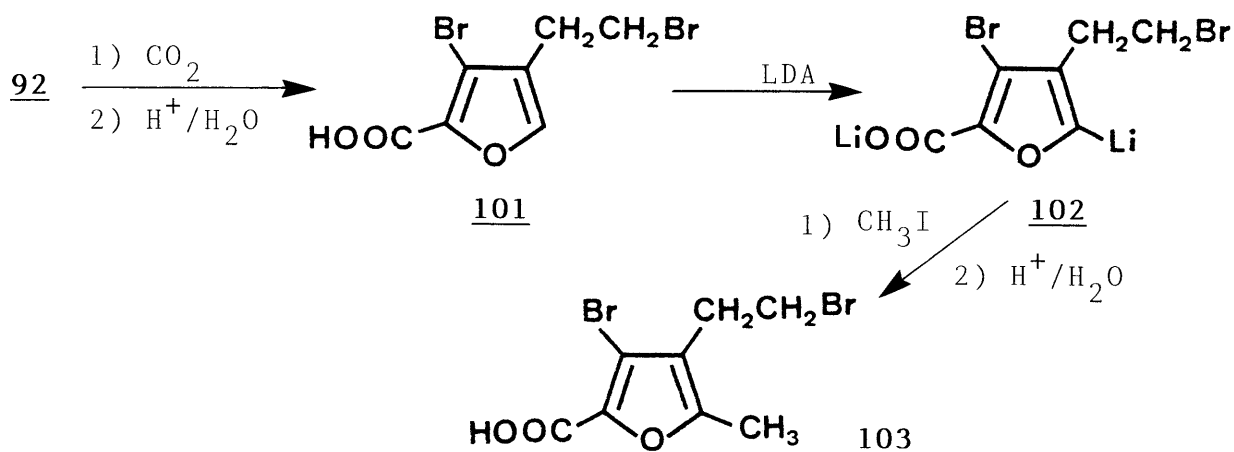
Die Cyclisierung von 95 nach dem von uns gefundenen Verfahren liefert mit 53% Ausbeute 2-Ethyl-3-oxa-8-thiabicyclo-[3,3,0]octa-1,4-dien (100).

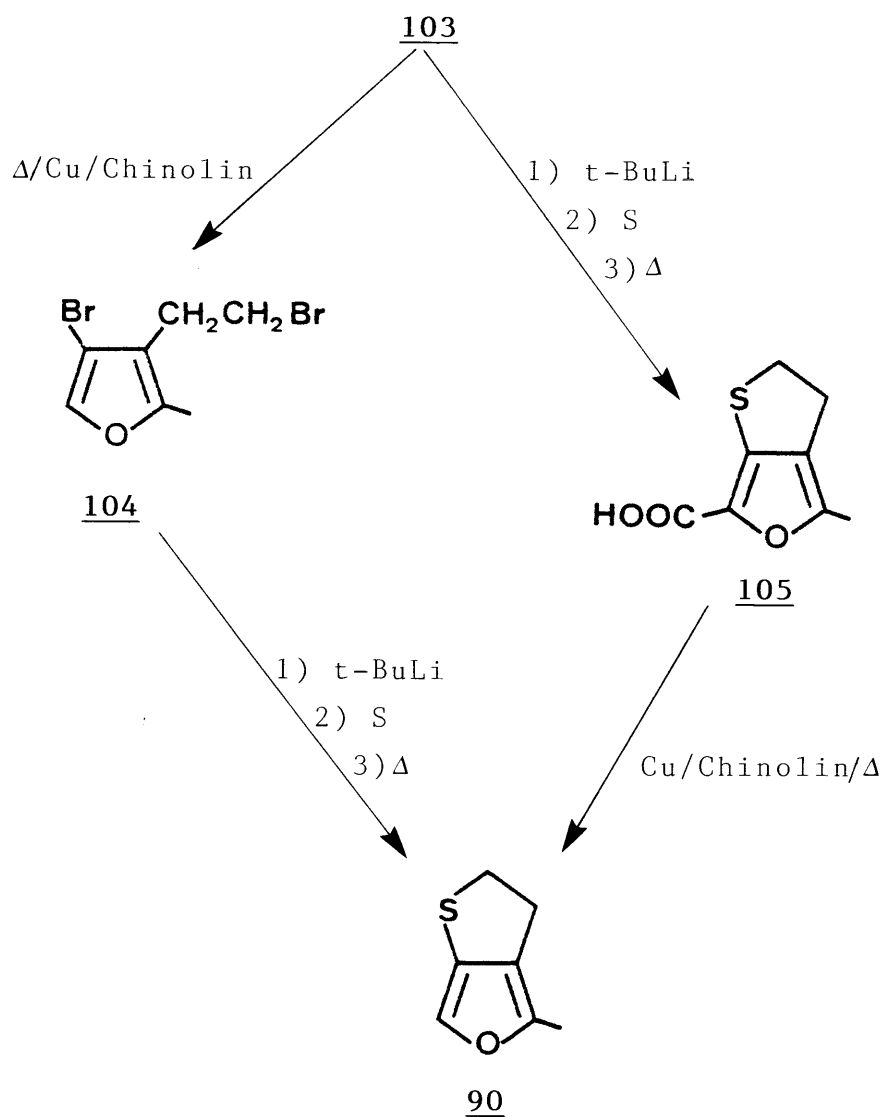


^1H -NMR-Spektrum von 100 zeigt ein Triplett bei $\delta = 6.99$ ppm ($J = 1.5$ Hz), das dem Furan-Proton zuzuordnen ist. Ein Triplett bei $\delta = 3.60$ ppm ($J = 7$ Hz) und ein Doppeltriplett bei $\delta = 2.86$ ppm ($J = 7$ Hz bzw. 1.5 Hz) stammen von den beiden Methylengruppen des Thiophenrings ($\text{S-CH}_2\text{-CH}_2$). Ein Quadruplett bei $\delta = 2.58$ ppm ($J = 7$ Hz) und ein Triplett bei $\delta = 1.21$ ppm ($J = 7$ Hz) sind der Ethylgruppe zuzuordnen. Das Massenspektrum von 100 zeigt nur zwei Peaks mit einer Intensität über 10% : den Molpeak $m/e = 154$ (47%) und den Basispeak $m/e = 139$ ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$). Das MS-Hochauflösung-Spektrum zeigt eine Molmasse von 154.0450 gegenüber einem berechneten Wert von 154.0452.

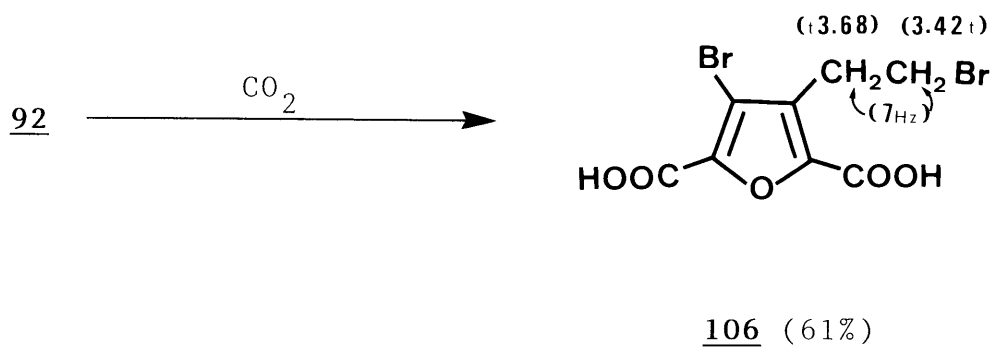
4.2.5.3. Synthese von 4-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (90)

Zur Synthese von 4-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (90) haben wir folgenden Wege beschritten:

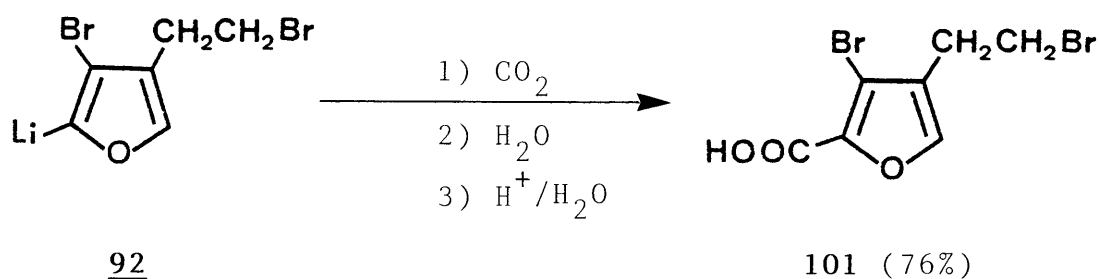




Bei der Umsetzung von 92 mit Kohlendioxid entstand unter den Bedingungen, die sich bei der Umsetzung mit Dimethylsulfat als optimal erwiesen hatten, ausschließlich die Dicarbonsäure 106:

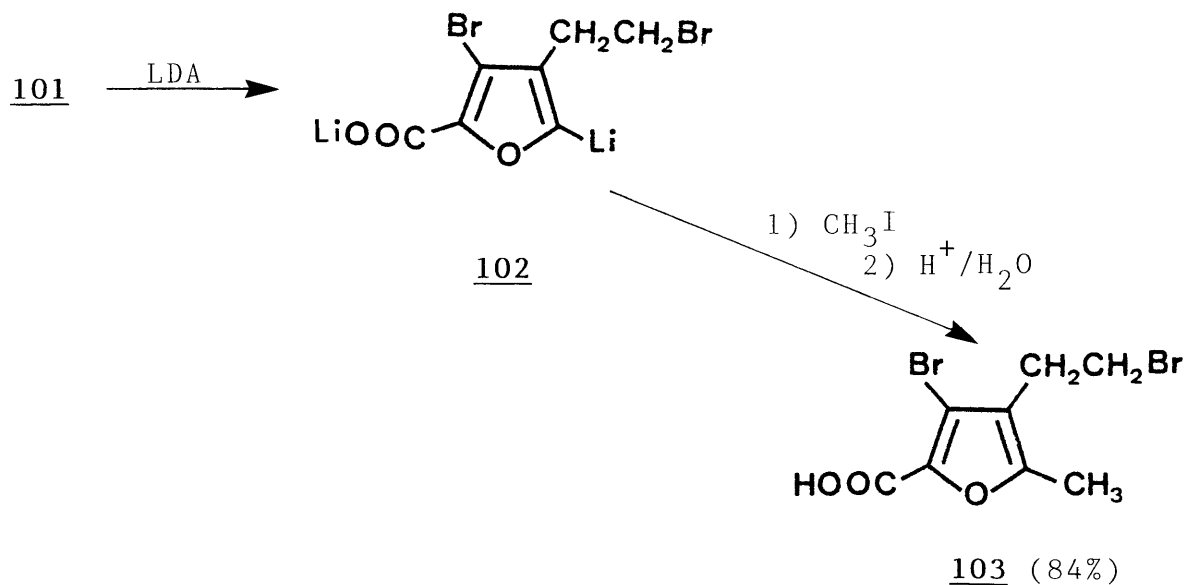


Als entscheidend für die Gewinnung der Monocarbonsäure **101** erwies sich der richtige Zeitpunkt für die Unterbrechung der Reaktion von **92** mit Kohlendioxid durch Versetzen des Reaktionsgemisches mit Wasser (nach ca. 5 s):

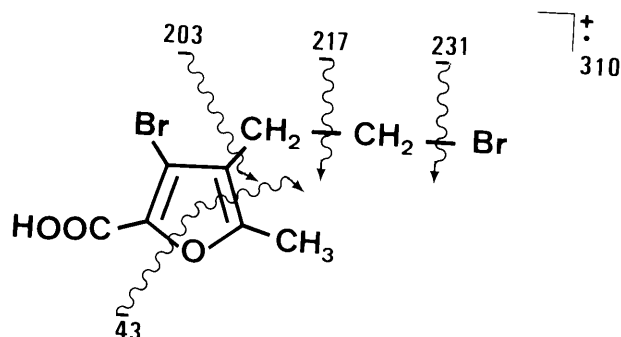


Das ¹H-NMR-Spektrum von **101** zeigt ein breites Singulett bei $\delta = 10.04$ ppm (COOH), und ein Singulett bei $\delta = 7.59$ ppm, das von dem aromatischen Proton stammt. Die beiden Triplets bei $\delta = 3.55$ ppm und bei $\delta = 3.05$ ppm ($J = 7$ Hz) sind den beiden Methylengruppen (CH₂CH₂Br) zuzuordnen. Das MS-Spektrum ist mit der Struktur in Einklang (vgl. exp. Teil).

Die Einführung der Methylgruppe war unproblematisch. Nach Einwirkung von 3.6 Äquivalenten von Lithiumdiisopropylamid auf **101** in Tetrahydrofuran bei -78 °C und anschließender Umsetzung des Dianions **102** mit Methyljodid entstand **103** in hoher Ausbeute:

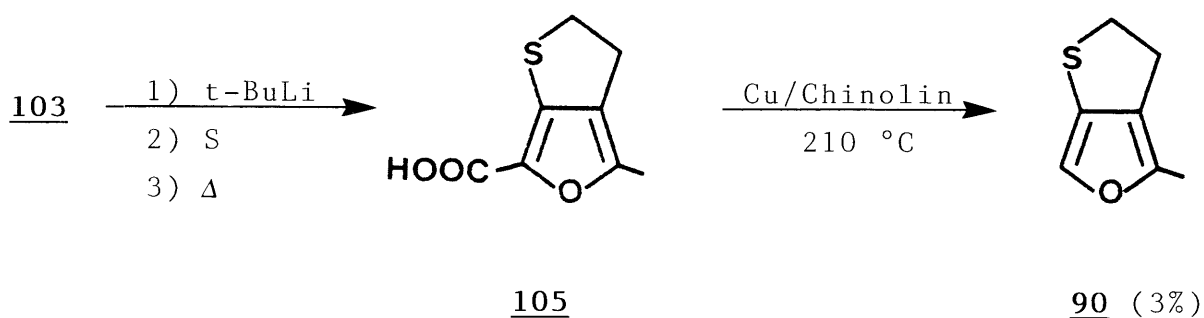


Das ^1H -NMR-Spektrum von **103** zeigt ein sehr breites Singulett bei $\delta = 8.74$ ppm (COOH), zwei Tripletts bei $\delta = 3.50$ ppm und bei $\delta = 2.96$ ppm ($J = 7$ Hz) ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$) und ein Singulett bei $\delta = 2.42$ ppm (CH_3). Das Massen-Spektrum zeigt die folgenden Bruchstücke:



Die Decarboxylierung von **103** in Cu/Chinolin bei 210°C gelang nicht. Man konnte zwar nach Aufarbeitung Spuren von **104** isolieren, jedoch fiel das Produkt in so kleinen Mengen an, daß die Reaktion nicht weiter verfolgt wurde.

Wir haben uns daher auf die Cyclisierung von **103** zu **105** mit nachfolgender Decarboxylierung konzentriert. Die Reaktion haben wir mit 3.25 Äquivalenten von tert-Butyllithium unter den inzwischen bereits bewährten Bedingungen durchgeführt (vgl. S. 55). Das Rohprodukt enthielt zwar **105**, jedoch ließ sich dieses in reiner Form nicht abtrennen. So wurde das Rohprodukt gleich weiter verarbeitet. Die Decarboxylierung mit Chinolin/Cu bei 210°C im Argonstrom lieferte 4-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (**90**) in geringer Ausbeute (3%):



Die Bedingungen für die beiden Reaktionen wurden nicht optimiert.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **90** zeigt ein Singulett bei $\delta = 6.89$ ppm (Furan-H) und ein Triplett bei $\delta = 3.63$ ppm ($J = 7$ Hz), das von einer Methylen­gruppe stammt. Ein Triplett mit sehr feiner Quadruplett-Aufspaltung bei $\delta = 2.81$ ppm ($J = 7$ Hz bzw. 1 Hz) stammt von der zweiten Methylen­gruppe. Das Triplett bei $\delta = 2.20$ ppm ($J = 1$ Hz) ist der Methyl­gruppe zuzuordnen.

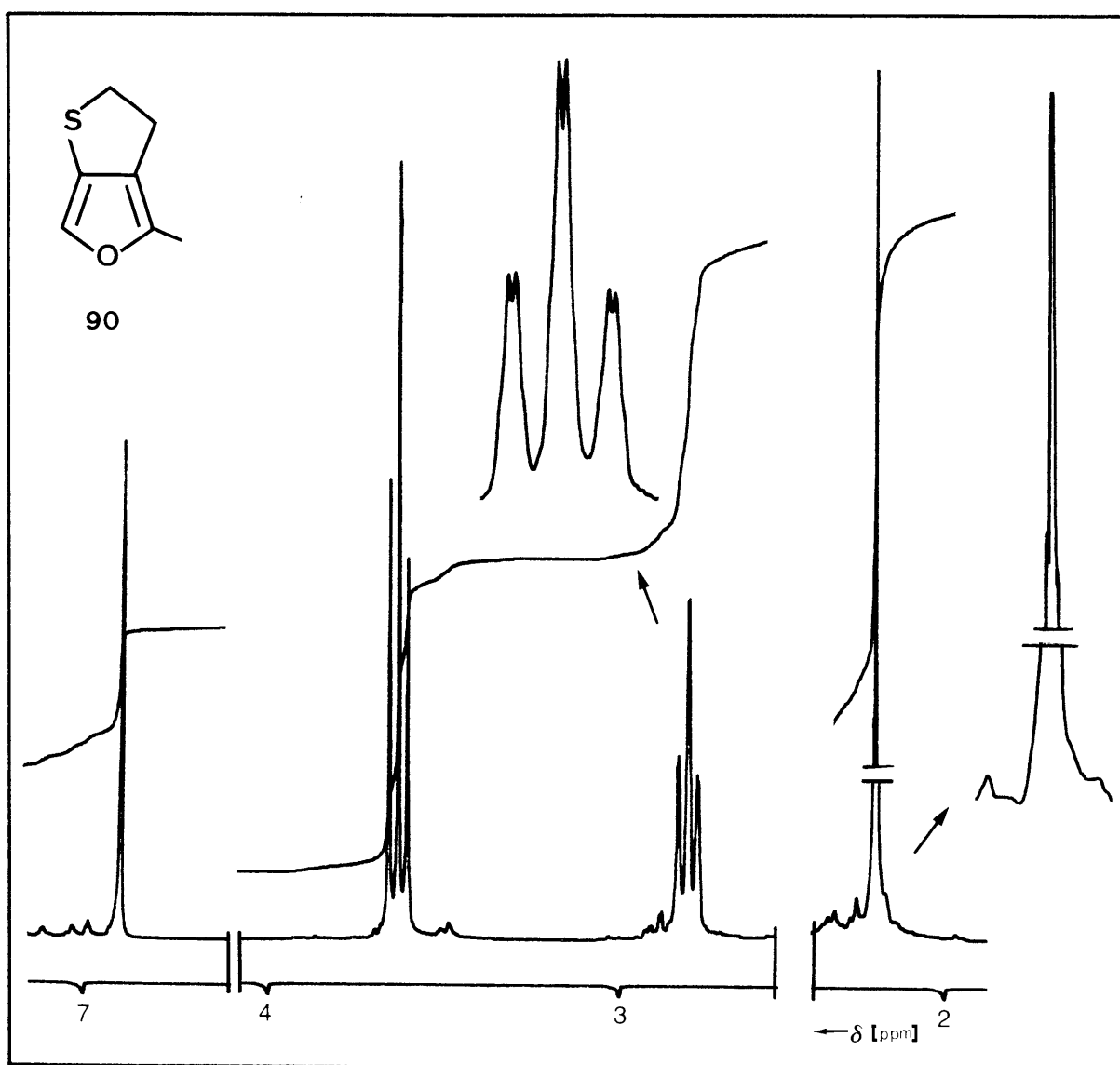
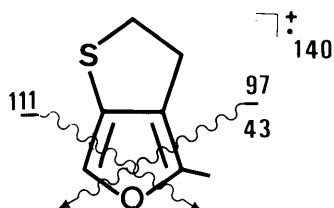


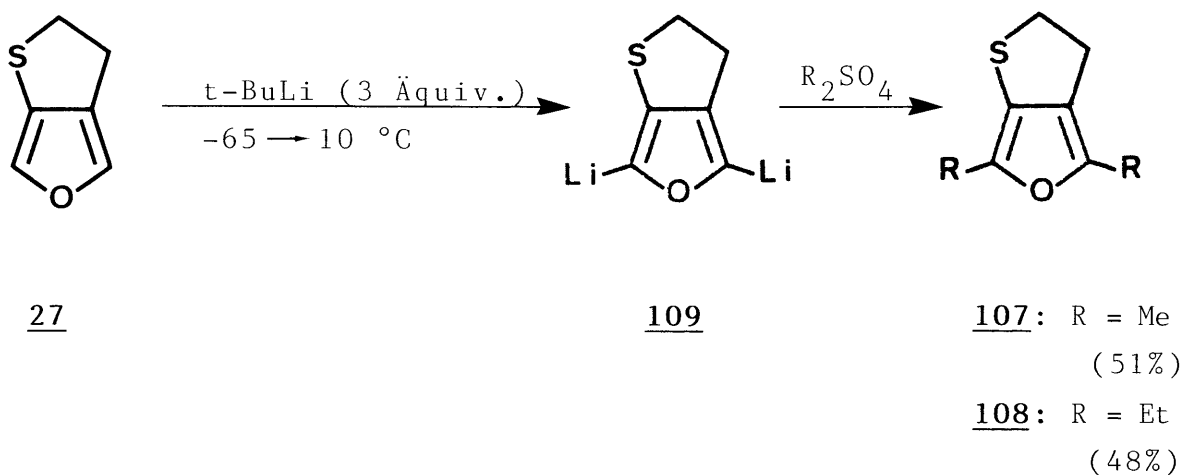
Abb. 7 : 270-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 4-Methyl-3-oxa-8-thia-bicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (**90**) in CDCl_3 .

Das MS-Spektrum von 90 zeigt folgendes Fragmentierungsmuster:



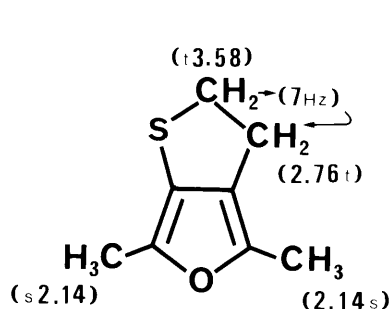
4.2.5.4. Synthese von 2,4-disubstituierten Alkylderivaten des 3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-diens (27)

Die Darstellung von 2,4-Dimethyl- (107) und 2,4-Diethyl-Derivaten (108) aus 27 konnte in einer einstufigen Reaktion durchgeführt werden. Zunächst galt es, optimale Bedingungen für die Darstellung des 109-Dianions zu finden. Einige systematische Versuche ergaben, daß dies gelingt, wenn man bei $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu 27 tert-Buthyllithium zutropft und bis auf $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Das so gewonnene Dianion 109 wurde entweder mit Dimethylsulfat oder Diethylsulfat bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ alkyliert.

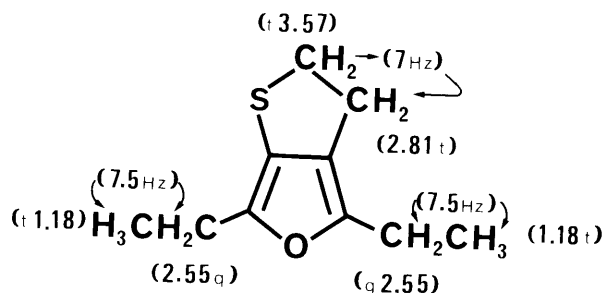


Umsetzung von 27 mit n-Butyllithium/1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]octan in Tetrahydrofuran/Ether-Gemisch liefert nur ein Gemisch von unsubstituiertem, mono- und di-substituiertem 3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien.

Die ^1H -NMR-Daten (vgl. Formeln) sowie die MS-Daten (vgl. exp. Teil) stehen mit den für **107** und **108** vorgeschlagenen Strukturen in Einklang.



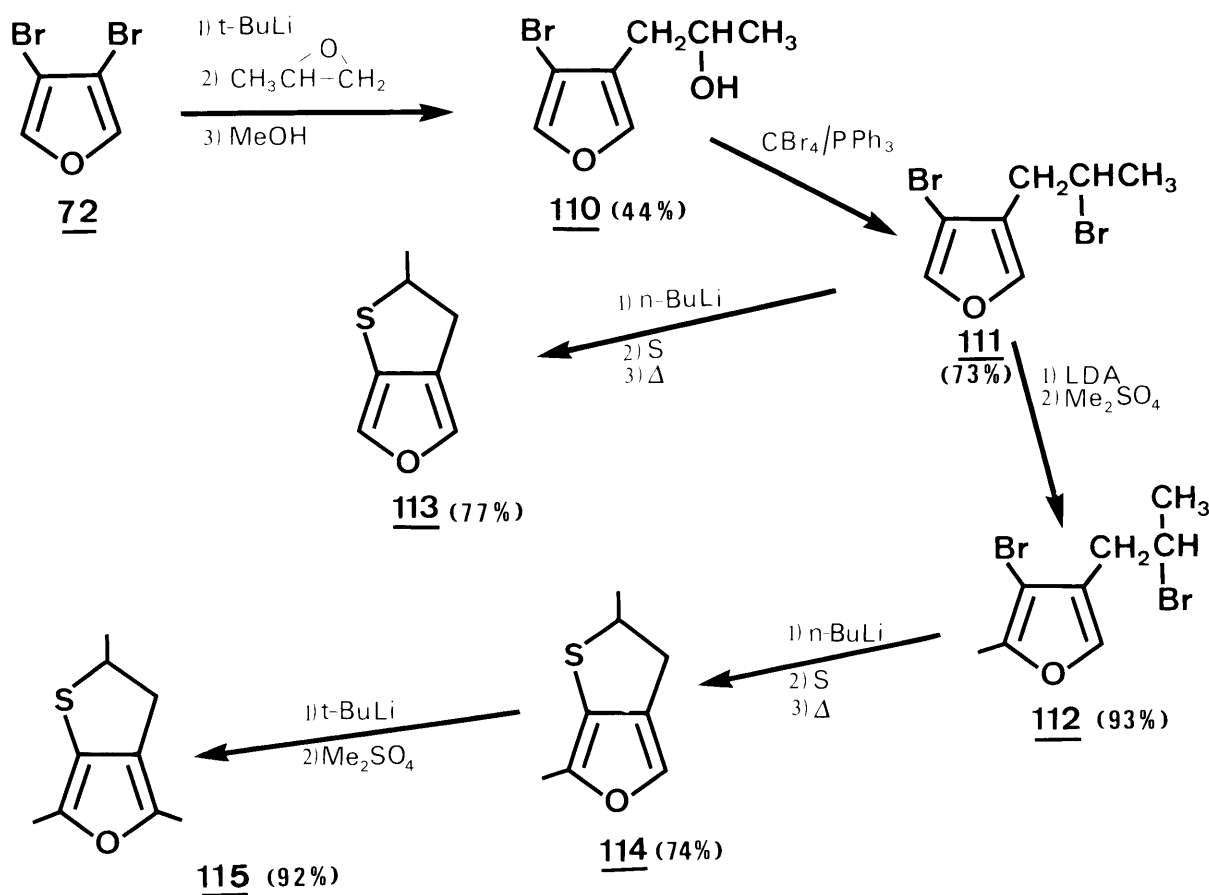
107



108

4.2.5.5. Synthese von weiteren Alkylderivaten des 3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-diens

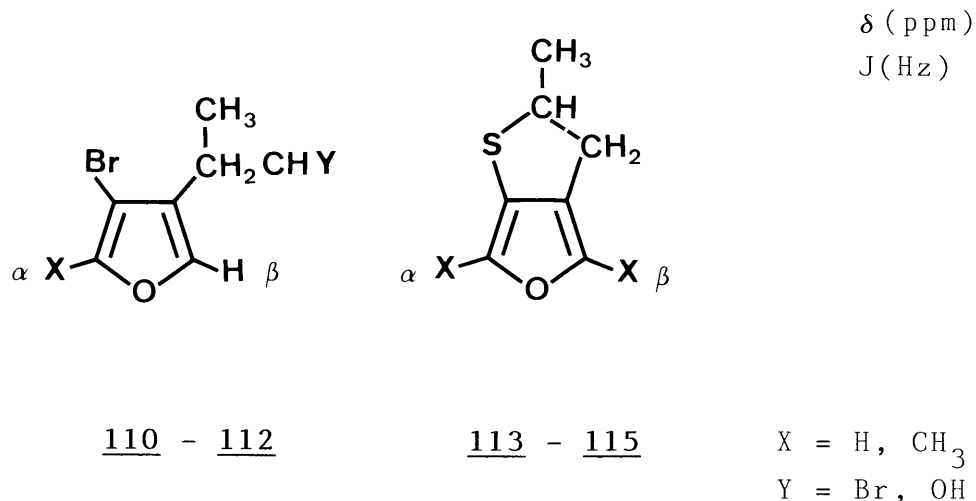
Auf dem folgenden Wege wurden weitere Methyl-Derivate (**113** - **115**) des Grundkörpers **27** dargestellt:



Schwierigkeiten bereitete lediglich die Umsetzung von 110 zum Bromid 111. Unter Standard-Bedingungen betrug die Ausbeute nur ca. 20%. Die Umsetzung bei -20 °C unter Argon ließ die Ausbeute auf 73% ansteigen. Die Umsetzung von 110 mit Triphenylphosphin/N-Bromsuccinimid nach Bose und Lal⁷⁹⁾ lieferte < 15% schwer zu reinigendes Produkt. Die Metallierung von 111 mit Lithiumdiisopropylamid erfolgte unter bereits früher erprobten Bedingungen (vgl. S. 61). Die Alkylierung mit Dimethylsulfat wurde bei 10 °C durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen, um bei höherer Temperatur auftretende Folgereaktionen zu vermeiden (vgl. S. 68). Die Ausbeute an 112 betrug 93%. Die Cyclisierung 111 → 113 bzw. 112 → 114 verlief mit n-Butyllithium (40% Überschuß) glatt. Nach der säulenchromatographischen Trennung konnten wir jeweils in ca. 50% Ausbeute 7-Methyl- (113) bzw. 2,7-Dimethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (114) gewinnen. Die Metallierung von 114 bei -78 °C in Tetrahydrofuran und die anschließende Umsetzung mit Dimethylsulfat lieferte 2,4,7-Trimethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (115) mit 92% Ausbeute.

Die spektroskopischen Daten der Verbindungen 110 - 115 sind in den Tabellen 8, 9, 10 zusammengefaßt.

In der Tabelle 8 wurden folgenden Bezeichnungen verwendet:



Tab. 8 : ^1H -NMR-Daten (270-MHz, CDCl_3) der Verbindungen 110-115

	H- α	H- β	CH ₃ - α CH ₃ - β	CH ₃	CH	CH ₂ CHH	CHH	
<u>110</u>	7.43 1H; d $J_{\alpha\beta} = 1.5$	7.31 1H; m		1.24 3H; d $J_{\text{CHCH}_3} = 6$	4.01 1H; sextet $J_{\text{CHCH}_2} = 7.5$	2.52 1H; dd $J_{\text{gem.}} = 15$	2.60 1H; dd 5	1.76 1H s OH
<u>111</u>	7.43 1H; d $J_{\alpha\beta} = 1.5$	7.37 1H; m		1.74 3H; d $J_{\text{CHCH}_3} = 6.5$	4.31 1H; sextet $J_{\text{CHCH}_2} = 6$	2.90 1H; dd $J_{\text{gem}} = 15$	3.02 1H; dd 7	
<u>112</u>		7.23 1H; s	2.28 3H; s	1.72 3H; d $J_{\text{CHCH}_3} = 6.5$	4.29 1H; sextet $J_{\text{CHCH}_2} = 6$	2.86 1H; dd $J_{\text{gem}} = 15$	2.98 1H; dd 7	
<u>113</u>	7.01 1H; d $J_{\alpha\beta} = 0.5$	7.10 1H; m		1.50 3H; d $J_{\text{CHCH}_3} = 6.5$	4.33 1H; sextet $J_{\text{CHCH}_2} = 7.5$	2.57 1H; ddd $J_{\text{gem}} = 15$	3.04 1H; ddd 6.5 $J_{\text{CH}_2\text{H}\beta} = 1$	
<u>114</u>		6.97 1H; s	2.20 3H; s	1.48 3H; d $J_{\text{CHCH}_3} = 6.5$	4.29 1H; sextet $J_{\text{CHCH}_2} = 7.5$	2.54 1H; ddd $J_{\text{gem}} = 15$	3.00 1H; ddd 6.5 $J_{\text{CH}_2\text{H}\beta} = 1$	
<u>115</u>			2.16 6H; s	1.48 3H; d $J_{\text{CHCH}_3} = 6.5$	4.27 1H; sextet $J_{\text{CH}_2\text{H}} = 7.5$	2.44 1H; dd $J_{\text{gem}} = 15$	2.90 1H; dd 6.5	

Tab. 9 : MS-Daten (EI) der Verbindungen 110 - 112

	M ⁺	M ⁺ -Br	X = OH bzw. Br			
			M ⁺ -CH ₃ CX	M ⁺ -CH ₃ CX-Br	CH ₃ CHX	CH ₃ CO ⁺
<u>110</u> CI	204		160	81	45	43
	24%		100%	17%	35%	13%
	4%		35%	18%	100%	51%
<u>111</u>	266	187	160	81	107	43
	18%	38%	100%	33%	7%	16%
<u>112</u>	280	201	173		107	43
	55%	76%	88% -CH ₃ CHX		4%	41%

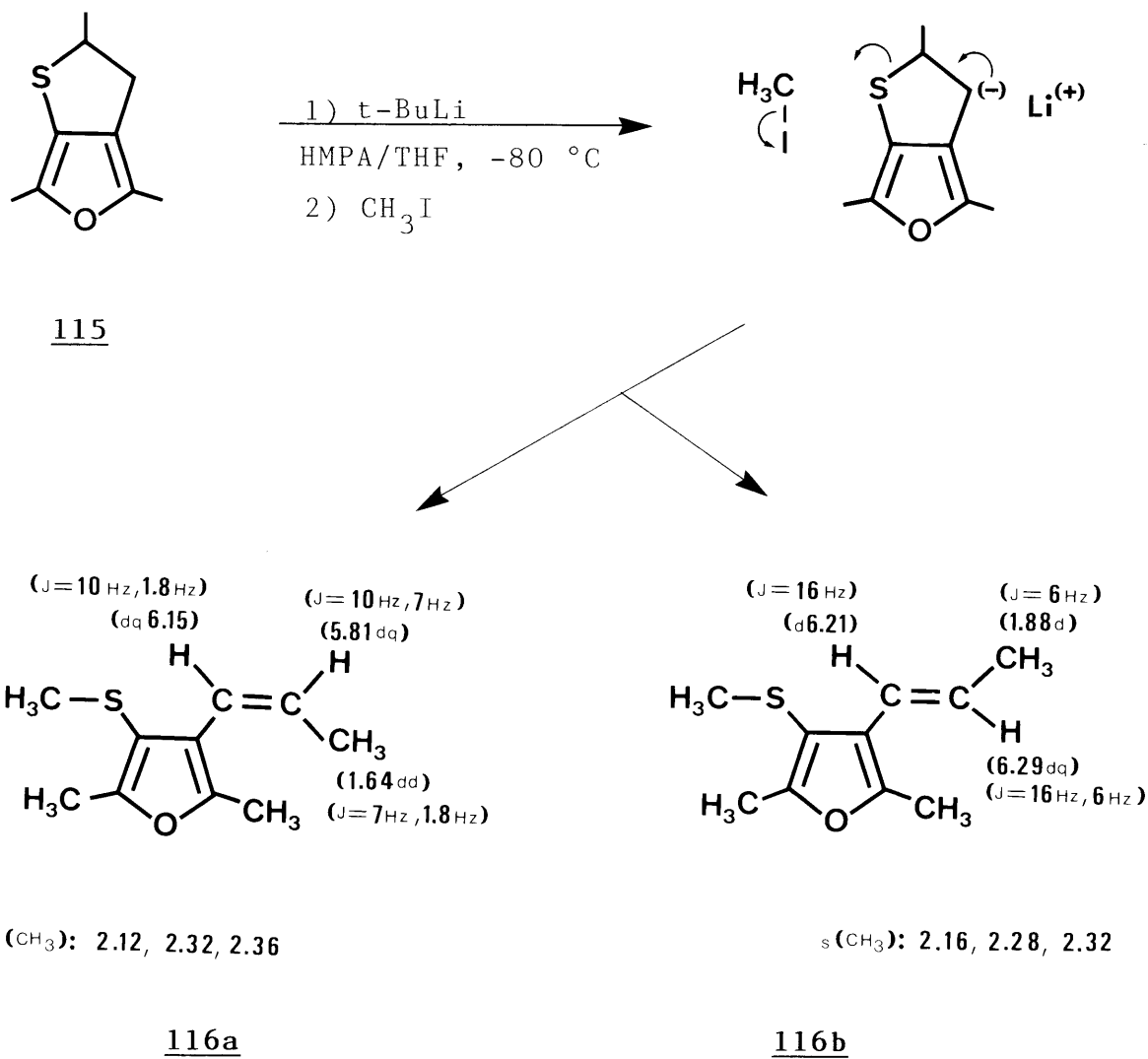
Tab. 10 : MS-Daten (EI) der Verbindungen 113 - 115

	M ⁺	M ⁺ -H	M ⁺ -CH ₃	M ⁺ -CHO	M ⁺ -CH ₃ CO
<u>113</u>	140	139	125	111	-
	100%	10%	45%	33%	
<u>114</u>	154	153	139	125	111
	100%	14%	43%	15%	25%
<u>115</u>	168	167	153		125
	100%	20%	31%		37%

Die Metallierung von Sulfiden wurde von mehreren Arbeitsgruppen untersucht, wie z. B. mit Hilfe von n-Butyllithium/TMEDA durch Peterson ⁸⁰⁾, n-Butyllithium/DABCO durch Corey und Seebach ⁸¹⁾ oder tert-Butyllithium/HMPA durch Dolak und Bryson ⁸²⁾.

Da die Umsetzung von tert-Butyllithium in Tetrahydrofuran mit 115 und die anschließende Alkylierung mit Methyljodid nur das Edukt lieferte, haben wir uns für die Methode von Dolak und Bryson ⁸²⁾ entschieden. Aber auch diese ergab nach

sorgfältiger HPLC-Trennung des gewonnenen Gemisches einen unerwarteten Reaktionsverlauf:



$^s(\text{CH}_3)$: 2.12, 2.32, 2.36

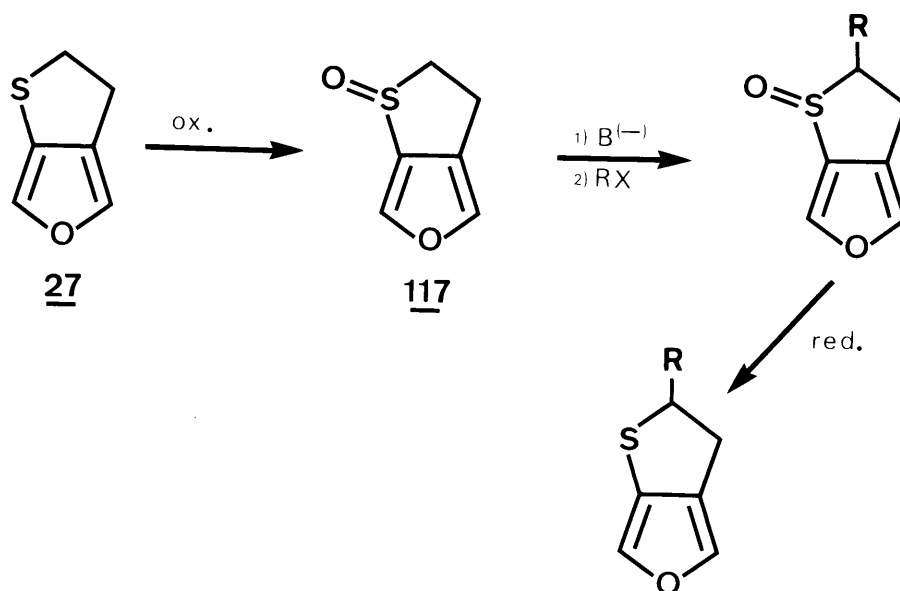
$^s(\text{CH}_3)$: 2.16, 2.28, 2.32

116a : 116b = 1 : 8 (72%)

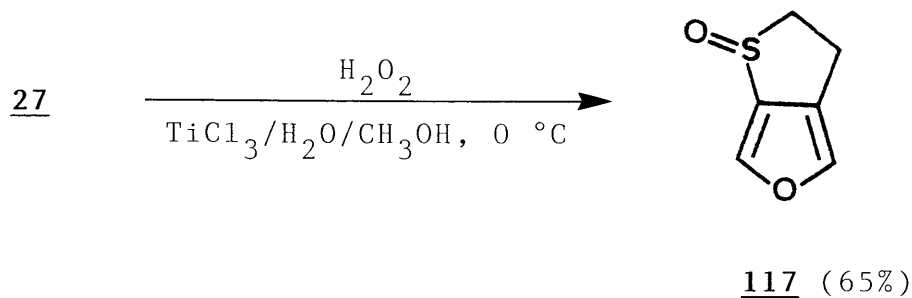
Die isolierten Produkte zeigen, daß schon die Metallierungsreaktion in β -Stellung zum Schwefel in allylische Position erfolgt. Die Umsetzung mit Methyljodid läßt die Produkte 116a und 116b erwarten.⁸³⁾.

4.2.5.6. Synthese von 7-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]-
octa-1,4-dien (**113**) aus **27**

Die selektive Einführung von verschiedenen Substituenten in Position 7 von 3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (**27**) ist auch mit Hilfe von Sulfoxiden möglich:



Zur Oxidation von **27** zum Sulfoxid haben wir die Methode von Oae und Mitarbeitern⁸⁴⁾ verwendet. Die Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt, da die Ausbeute bei höherer Temperatur unter die 20%-Grenze sank. Wasserstoffperoxid wurde zu einer Lösung von **27**, 15-proz. TiCl₃ und Methanol zugetropft. Die säulenchromatographische Trennung lieferte das Sulfoxid **117** in 65% Ausbeute:



Das ^1H -NMR-Spektrum von **117** (Abb. 8) zeigt ein Dublett bei $\delta = 7.83$ ppm ($J = 0.5$ Hz) und ein Multiplett bei $\delta = 7.31$ ppm (H-2 und H-4). Die beiden Multipletts bei $\delta = 3.54$ ppm und bei $\delta = 3.04$ ppm (im Intensitäts-Verhältniss 3 : 1) stellen die sich überlagernden Signale der Methylen-
gruppen dar.

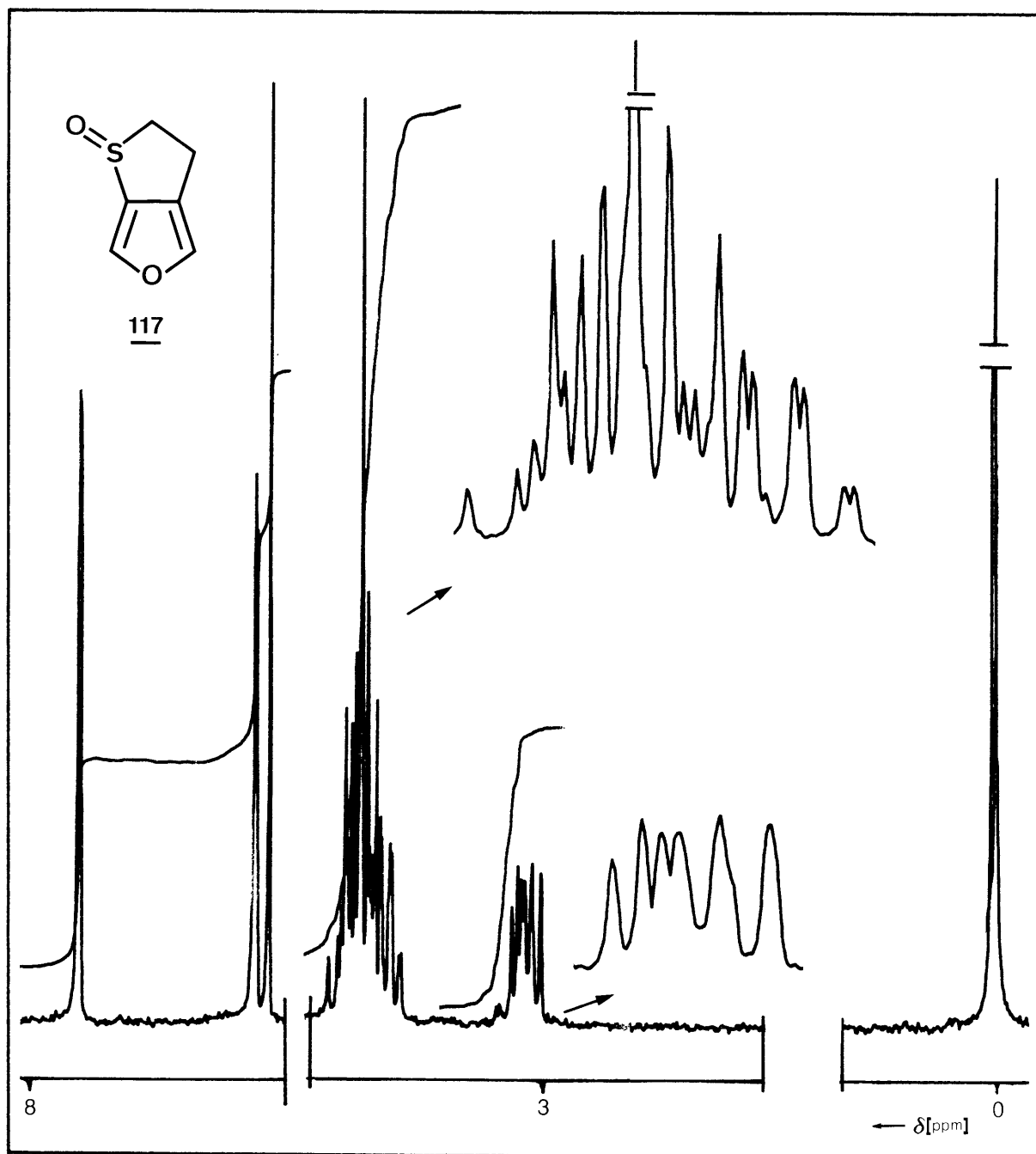
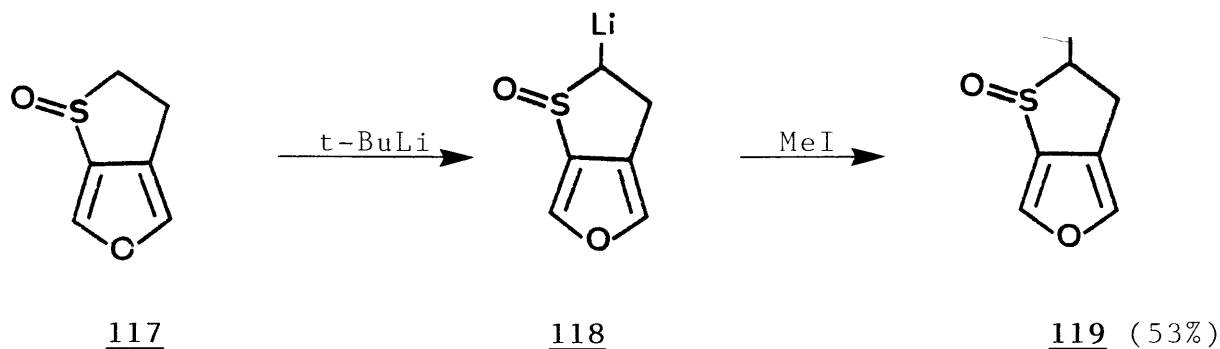


Abb. 8 : 270-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 3-Oxa-8-thiabicyclo-
[3,3,0]octa-1,4-dien-8-oxid (**117**) in CDCl_3 .

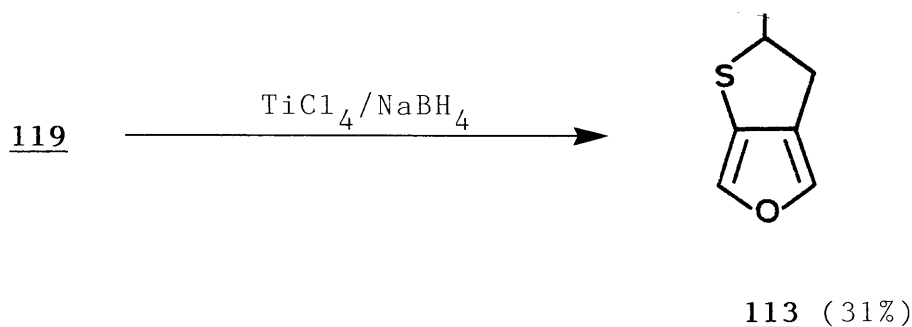
Für die Metallierung 117 → 118 haben wir tert-Butyllithium verwendet. Anschließende Umsetzung mit z. B. Methyl-iodid lieferte mit 53% Ausbeute 119:



Bei der Verwendung von n-Butyllithium als Metallierungsmittel konnte die gleiche Ausbeute erreicht werden; bei der Umsetzung mit Lithiumdiisopropylamid fielen Gemische methylierter Verbindungen an.

Abb. 9 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von 119 sowie die getroffenen Zuordnungen. Das MS-Spektrum steht mit der vorgeschlagenen Struktur in Einklang.

Zur Reduktion des Sulfoxids 119 nach Kano und Mitarbeitern⁸⁵⁾ wurde es bei 0 °C mit einem Gemisch $\text{TiCl}_4/\text{NaBH}_4$ in Dimethoxyethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung wurde 113 in 31% Ausbeute erhalten:



Die Spektren des auf diese Weise gewonnenen Derivats waren mit denjenigen des früher (vgl. S. 75) auf anderem Wege gewonnenen Derivats identisch.

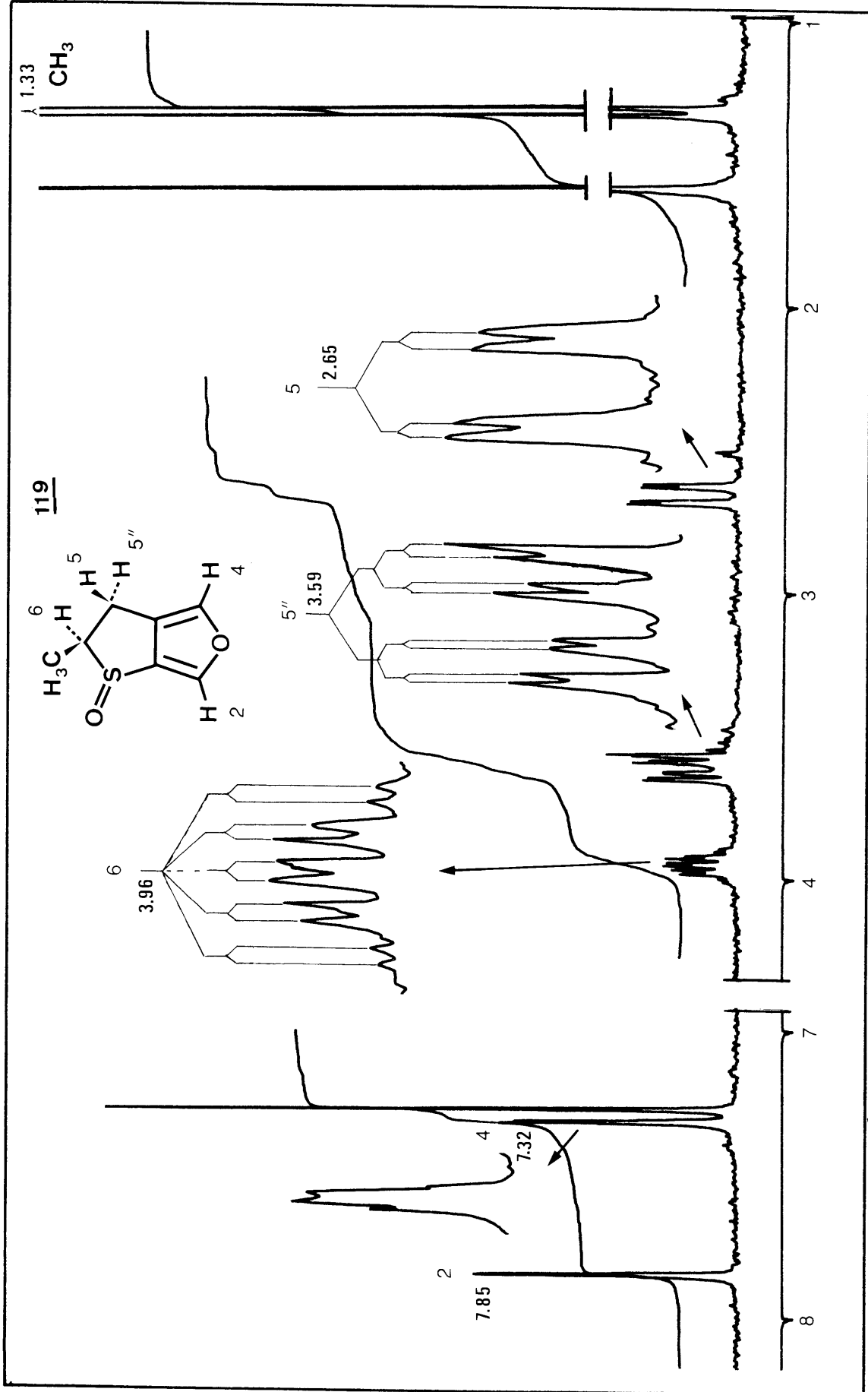
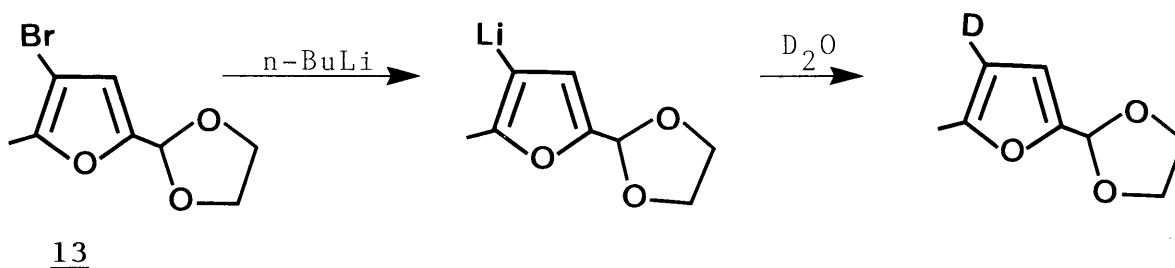


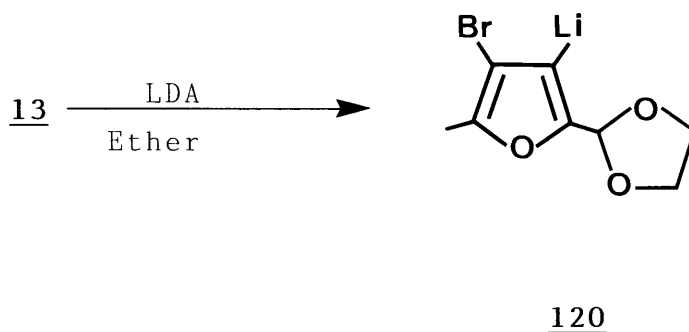
Abb. 9 : 270 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 7-Methyl-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien-8-oxid (119) in CDCl_3 (NS 80). Die getroffenen Zuordnungen sind angegeben.

4.2.6. Synthese von Derivaten des Kahweofurans (**1**) aus
2-(4-Brom-5-methyl-2-furyl)-1,3-dioxolan (**13**)

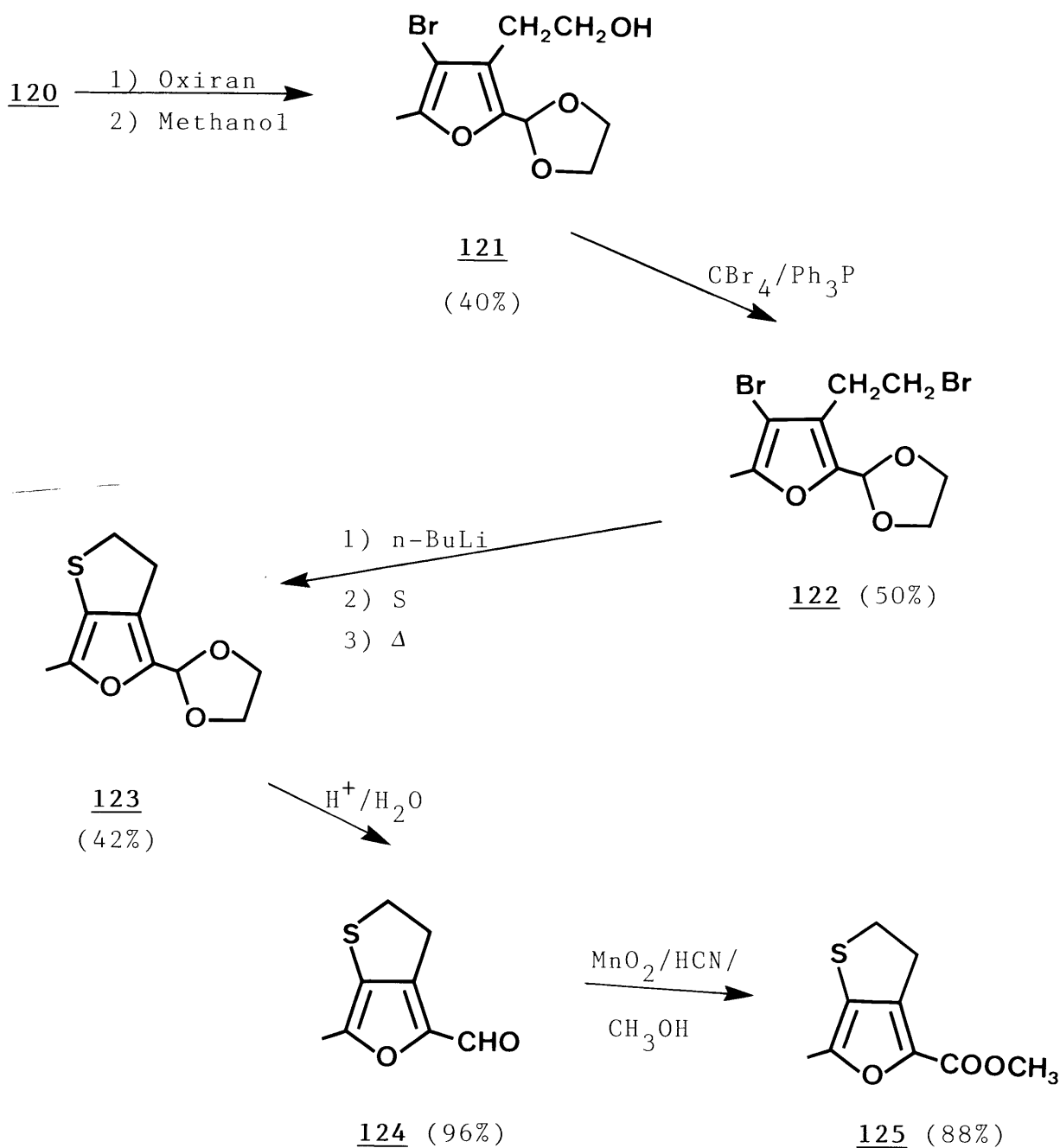
Die Synthese von 2-(4-Brom-5-methyl-2-furyl)-1,3-dioxolan (**13**) wurde bereits früher beschrieben (vgl. S. 20). Wie erwartet, lieferte die Reaktion von **13** mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran oder in Ether ausschließlich das Produkt des Halogen-Metall-Austausches:



Nur mit Hilfe von Lithiumdiisopropylamid konnte das H-3 am Furanring ausgetauscht werden (**13** → **120**). Die Umsetzung mit n-Butyllithium in Gegenwart von N,N,N',N'-Tetramethylethylen-diamin oder 1,4-Diazabicyclo[2,2,0]octan lieferte nur nicht identifizierte Zersetzungsprodukte.



Aus **120** lassen sich auf folgende Weise **124** und **125** synthetisieren:



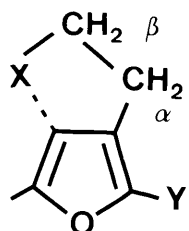
Die Umsetzung von 120 mit Oxiran lieferte mit 40% Ausbeute den Alkohol 121, der unter Einwirkung von Triphenylphosphin/Tetrabromkohlenstoff ⁷⁶⁾ das Bromderivat 122 ergab. Die Cyclisierung von 122 nach Halogen-Metall-Austausch verlief zufriedenstellend, wobei in diesem Fall mit n-Butyllithium bessere Ausbeuten erzielt werden als mit tert-Butyllithium. Die Hydrolyse des Acetals 123 haben wir nach der von uns ausgearbeiteten Methode (vgl. S. 22) mit 96% Ausbeute durchgeführt.

Den stabilen Aldehyd 124, der in sehr feinen Nadeln aus n-Hexan auskristallisierte und geruchlos war, haben wir nach einer von Corey und Mitarbeitern ⁴⁷⁾ entwickelten Methode (vgl. S. 27) zum Ester 125 oxidiert.

Die ¹H-NMR-Daten der Verbindungen 121 - 125 sind in der Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tab. 11 : ¹H-NMR-Daten (270-MHz, CDCl₃) der Verbindungen 121 - 125

	CH ₂ -α	CH ₂ -β	CH ₃	Dioxolan		Andere
				H-2	-OCH ₂ -OCH ₂	
<u>121</u>	2.73 2H; t J _{αβ} = 6	3.71 2H; dt J _{β,OH} = 6	2.29 3H; s	5.84 1H; s	4.18 2H; m 4.02 2H; m	2.09 1H; t J _{β,OH} = 6 -OH
<u>122</u>	3.03 2H; t J _{αβ} = 8	3.47 2H; t	2.29 3H; s	5.86 1H; s	4.16 2H; m 4.02 2H; m	
<u>123</u>	2.92 2H; t J _{αβ} = 7	3.62 2H; t	2.20 3H; s	5.82 1H; s	4.08 2H; m 3.98 2H; m	
<u>124</u>	3.16 2H; t J _{αβ} = 7	3.76 2H; t	2.31 3H; s			9.52 1H; s -CHO
<u>125</u>	3.15 2H; t J _{αβ} = 7	3.72 2H; t	2.28 3H; s			3.87 3H; s -COOCH ₃

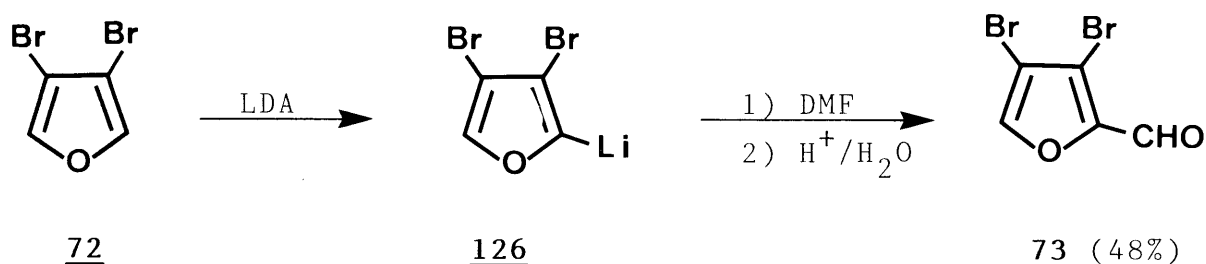


X = OH, Br, S-

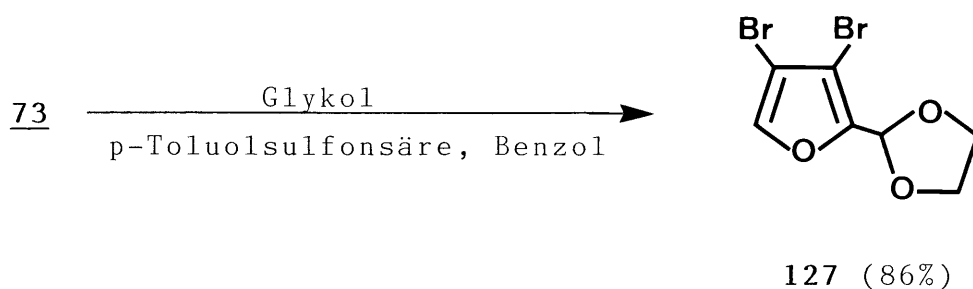
Y = Dioxolan-2, COOCH₃,
CHO

4.2.7. Weitere Synthesen

Es wurde bereits erwähnt (vgl. S. 45), daß die Darstellung von 3,4-Dibromfurancarbaldehyd (73) nur sehr schwer reproduzierbar ist, der angegebenen Synthese von 73 also keine präparative Bedeutung zukommt. 73 kann aber, wie wir fanden, aus dem leicht zugänglichen 3,4-Dibromfuran auf folgendem Wege gewonnen werden: 3,4-Dibromfuran (72) wird bei $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran lithiiert und anschließend mit Dimethylformamid umgesetzt:

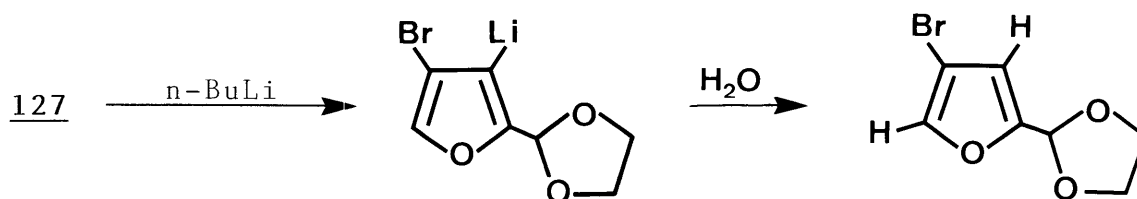


Durch mehrstündiges Kochen mit Glykol in Benzol/p-Toluolsulfonsäure konnte 73 mit 86% Ausbeute in das Acetal 127 überführt werden:



Das ^1H -NMR-Spektrum von 127 zeigt zwei Singulettts bei $\delta = 7.49\text{ ppm}$ und bei $\delta = 5.98\text{ ppm}$ (H-5 bzw. O-CH-O). Die beiden Multipletts bei $\delta = 4.19\text{ ppm}$ und bei $\delta = 4.05\text{ ppm}$ sind den beiden Methylengruppen des Dioxolanrings zuzuordnen.

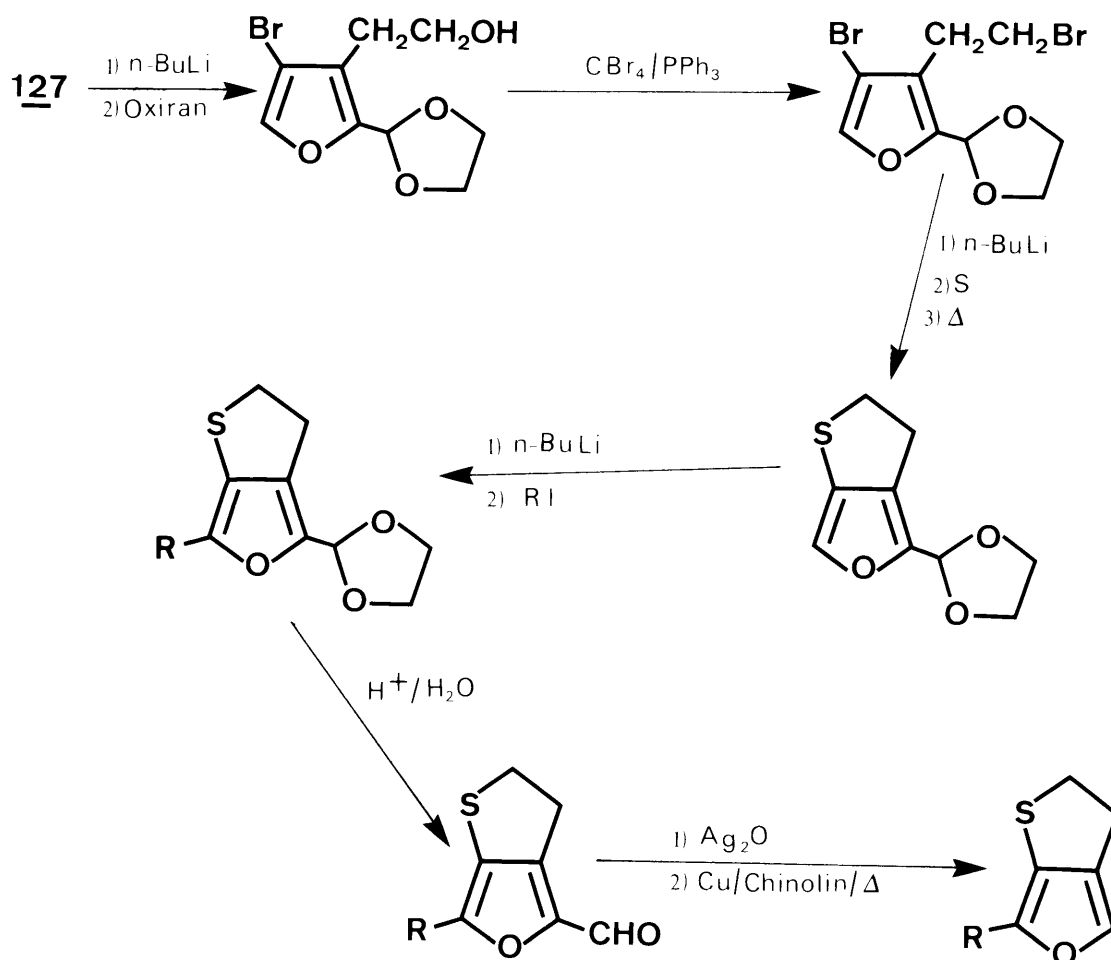
Bei Einwirkung von n-Butyllithium bei $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgt ein selektiver Halogen-Metall-Austausch in 3-Stellung, wie spektroskopisch bewiesen wurde:



128

Mit tert-Butyllithium in Ether/Tetrahydrofuran ließ sich dagegen kein regioselektiver Halogen-Metall-Austausch erreichen (vgl. exp. Teil).

127 könnte nach dem folgenden Schema weitere Verwendung finden, jedoch wurde der aufgezeigte Weg in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

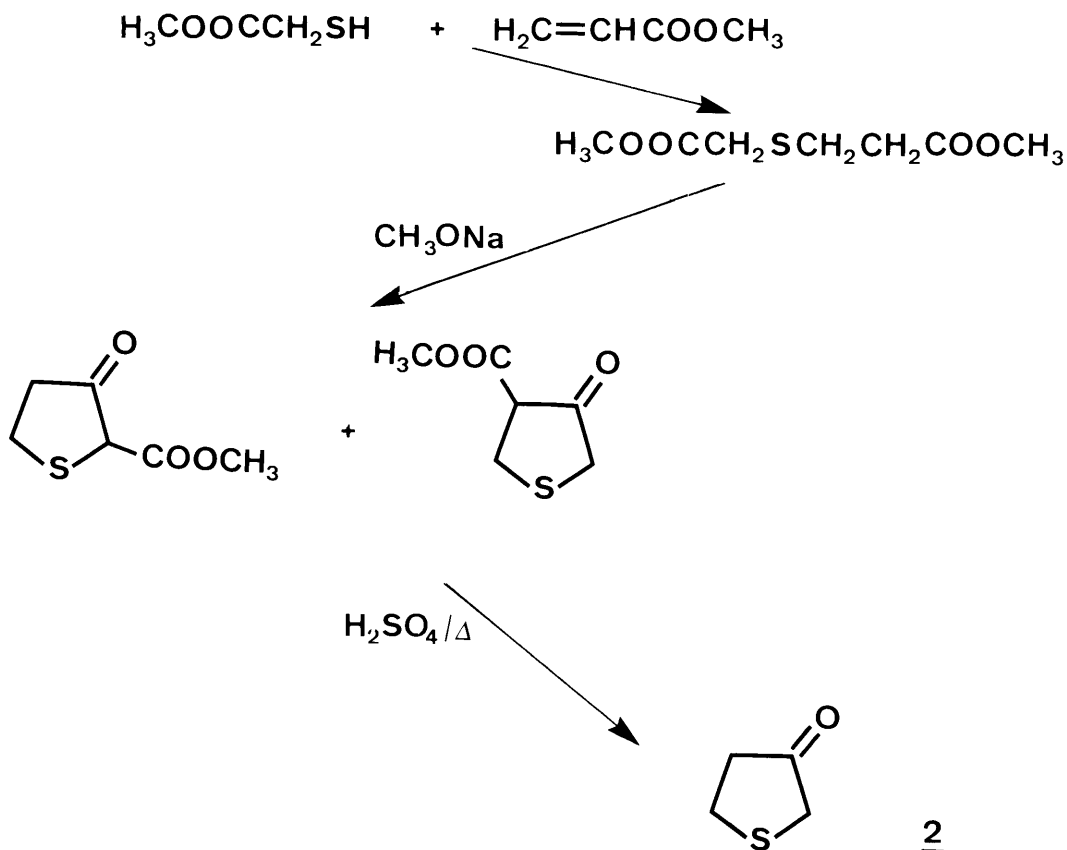


4.3. Synthesen entsprechend der retrosynthetischen
 Zerlegung C

4.3.1. Versuche zur Synthese des Kahweofurans (1) auf
 dem Wege 2 → 37 → 40 → 1 (vgl. S. 16)

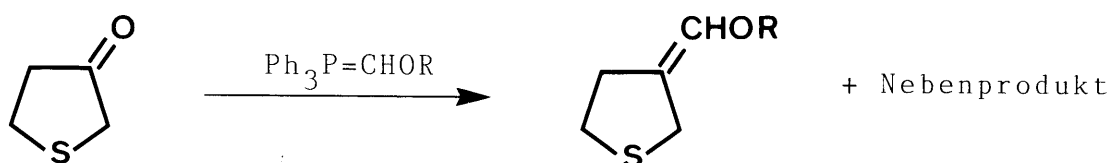
Der erste Schritt dieser Synthesesequenz ist eine Wittig-Reaktion von Keton 2 mit Triphenylphosphinmethoxymethylen, die in ihren Grundlagen von Schlosser und Wittig ⁸⁶⁾ ausgearbeitet und von Wittig und Mitarbeitern ⁸⁷⁾ weiter untersucht wurde.

Das Edukt, 3-Tetrahydrothiophenon (2), ist nach Woodward und Eastman ⁸⁸⁾ (von Wynberg und Mitarbeitern ⁸⁹⁾ optimiert) leicht zugänglich. Im ersten Schritt wird Mercaptoessigsäuremethylester an Acrylsäuremethylester mit Piperidin als Katalysator addiert. Die Methoxid-katalysierte intramolekulare Cyclisierung zu einem Gemisch von Ketoestern sowie deren Hydrolyse und Decarboxylierung verliefen mit sehr guten Ausbeuten:



die Reinausbeute auf ca. 35% steigern, wenn 130 im Überschuß und in großer Verdünnung eingesetzt wurde.

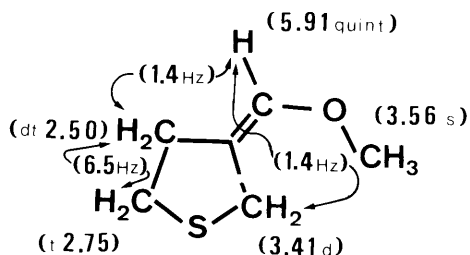
Wittig und Mitarbeiter ⁸⁷⁾ haben bei Ringketonen (wie z. B. Cyclopentanon) bessere Ausbeuten erreicht, indem sie anstelle des Methoxymethylenphosphorans ein Butoxymethylenphosphoran einsetzten. In unserem Fall brachte diese Variation keine wesentliche Verbesserung der Ausbeute, die Trennung des Butoxyderivats von Nebenprodukten wurde sogar erschwert.



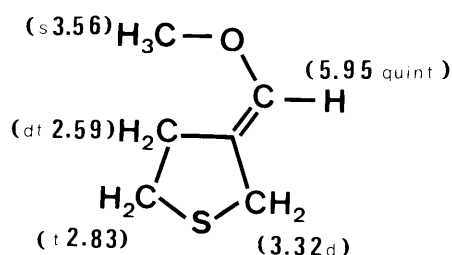
2

R =	Base	Ausbeute	Nebenprodukt
CH ₃ -	n-BuLi	<u>37</u> (22%)	<u>131</u> (10%)
	PhLi	<u>37</u> (25%)	nicht untersucht
n-C ₄ H ₉ -	PhLi	<u>132</u> (29%)	

Die Struktur der Isomeren 37a und 37b wurde eindeutig auf spektroskopischen wie auch auf chemischen Wege zugeordnet. Da bei der weiteren Umsetzung mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran das Isomere 37a (unter "coordination only" Bedingungen) sehr gut zum Lithiumderivat 38a weiterreagierte, 37b dagegen nicht angegriffen wird, konnten wir auch eindeutig die Signale der beiden Isomeren zuordnen:



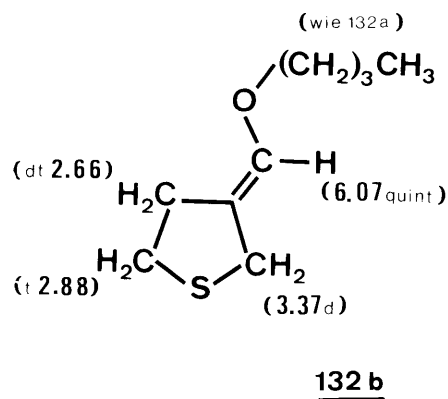
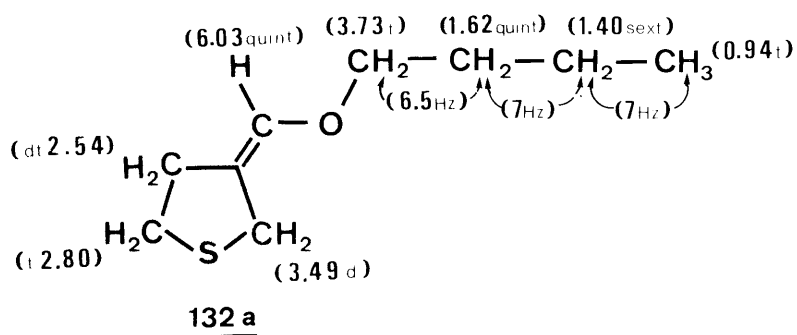
37a



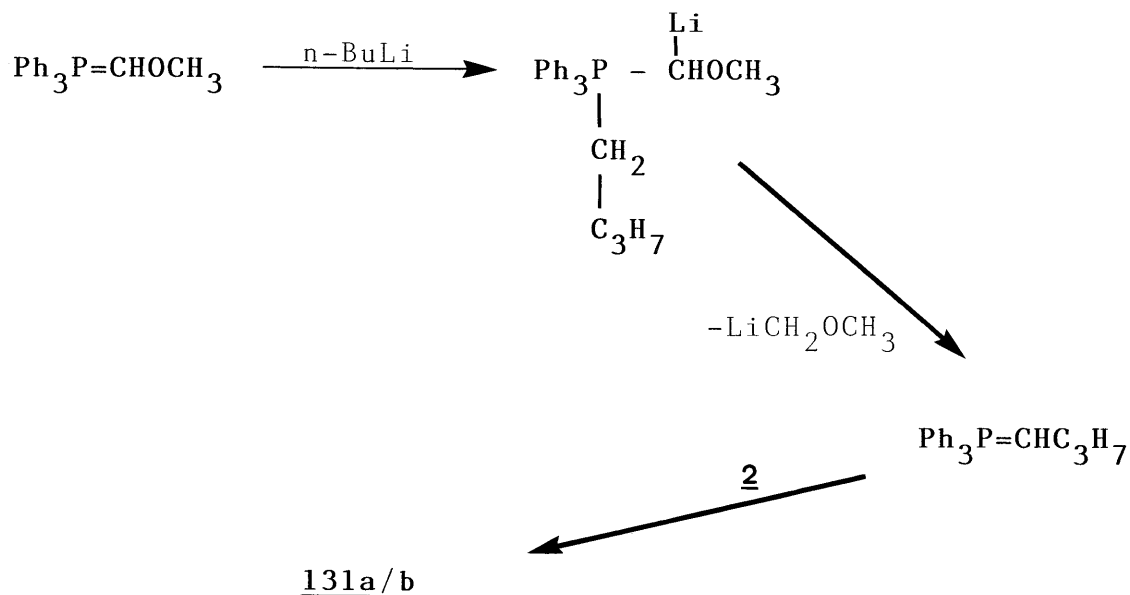
37b (J-Werte s. 37a)

Das MS-Spektrum von 37a/b zeigt neben dem Molpeak nur einen intensiven Peak $m/e = 99$ ($M^+ - OCH_3$, 45%).

Die 1H -NMR-Daten der Isomeren 132a/b sind den folgenden Formeln zu entnehmen:



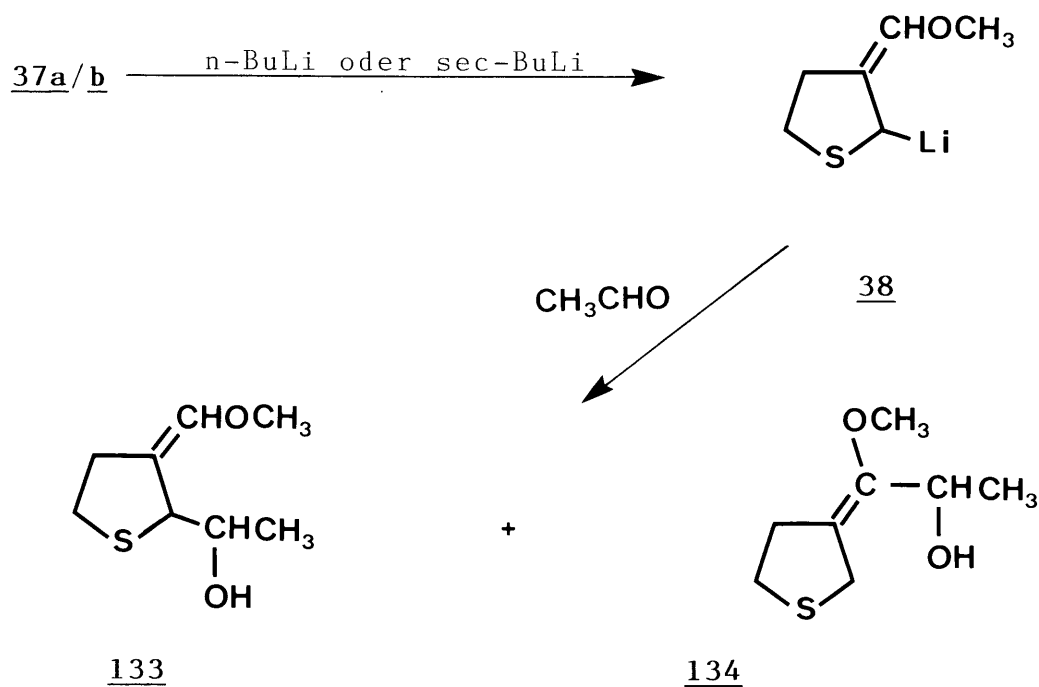
Die Bildung der Nebenprodukte 131a/b läßt sich wie folgt erklären:



Die Struktur dieses Nebenproduktes ergibt sich eindeutig aus den 1H -NMR-Daten (vgl. exp. Teil).

Im Hinblick auf die Fortführung der Synthese (37 $\rightarrow$ 40) haben wir den Metallierungsgrad von 37 unter verschiedenen Bedingungen bestimmt. Hierzu wurde das Lithiumderivat 38a/b,

mittels verschiedenen Reagenzien unter verschiedenen Bedingungen erzeugt, mit Acetaldehyd abgefangen:



Base	Lösungsmittel	Ausbeute	
		<u>133</u> (Isomeren- gemisch)	<u>134</u>
n-BuLi	THF (-20 °C)	21%	3%
	Ether (-20 °C)	18%	-
sec-BuLi	THF (-78 °C)	64%	-
	THF (-78 °C, HMPA-Zusatz)	72%	-

133 stellt ein Gemisch der vier möglichen Diastereomeren dar (Abb. 10). Die Struktur der Isomeren 133 und 134 ergibt sich eindeutig aus den NMR-Daten, die den folgenden Formeln entnommen werden können:

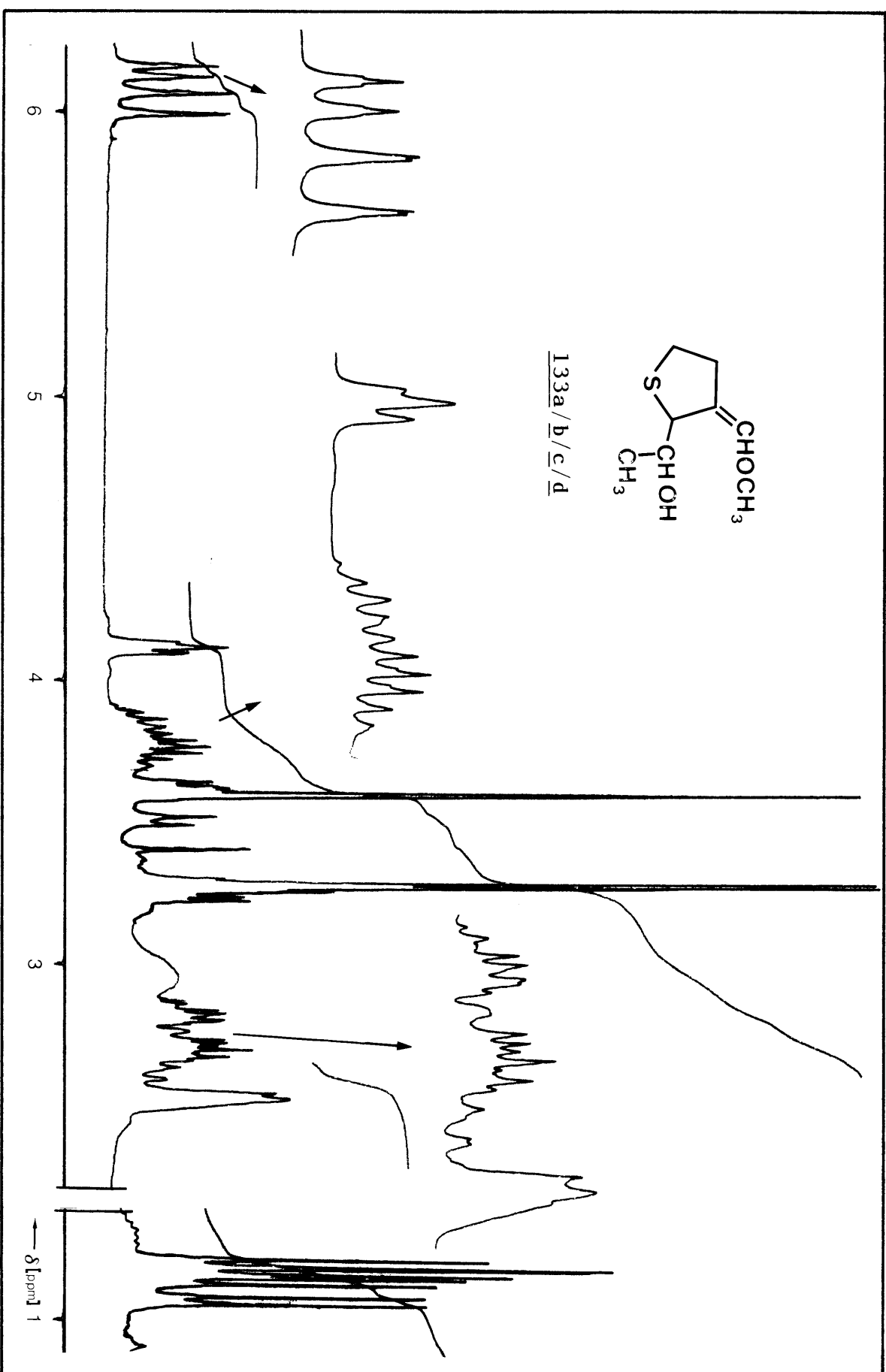
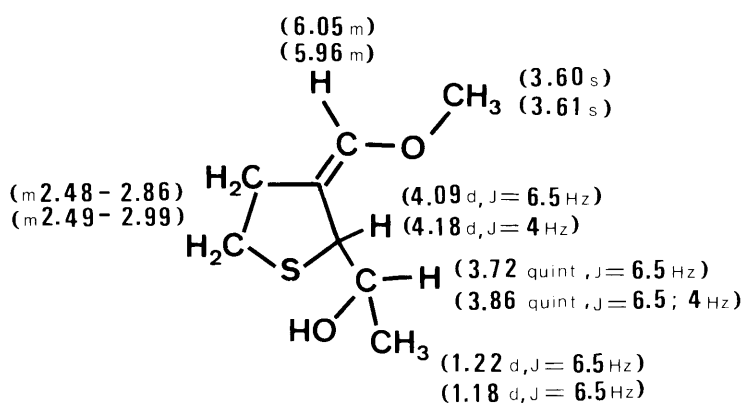
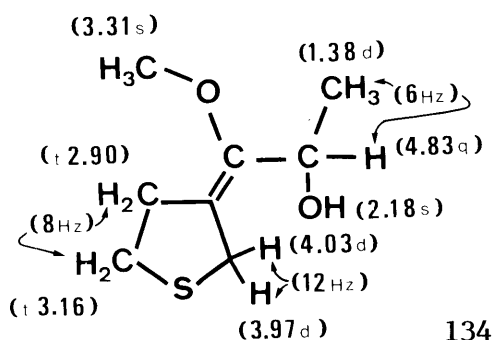


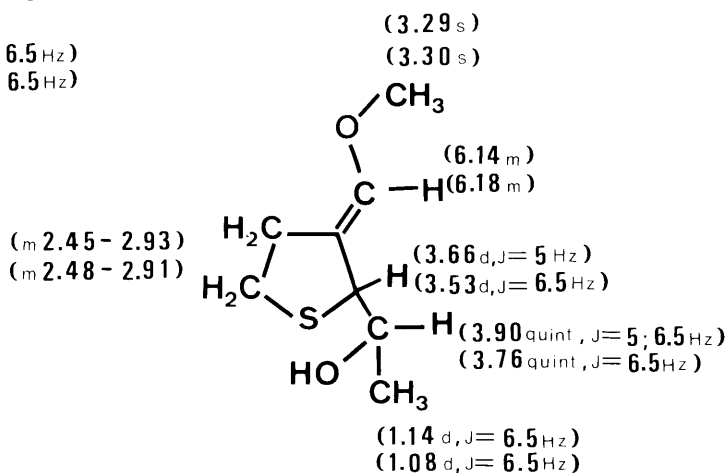
Abb. 10 : 270-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von 1-(3-Methoxymethyl)entetahydrothienyl-2)-ethanol (133) in CDCl_3



133 $\frac{a}{b}$

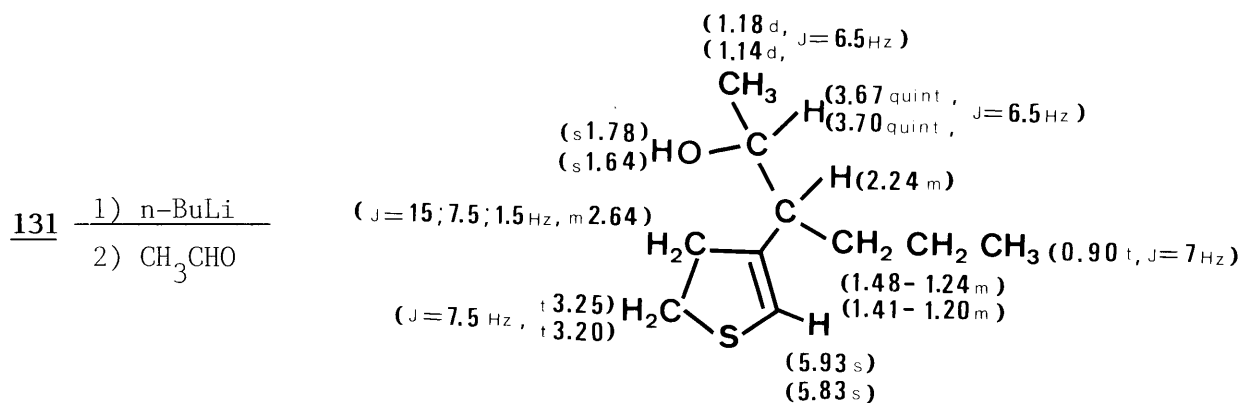


134



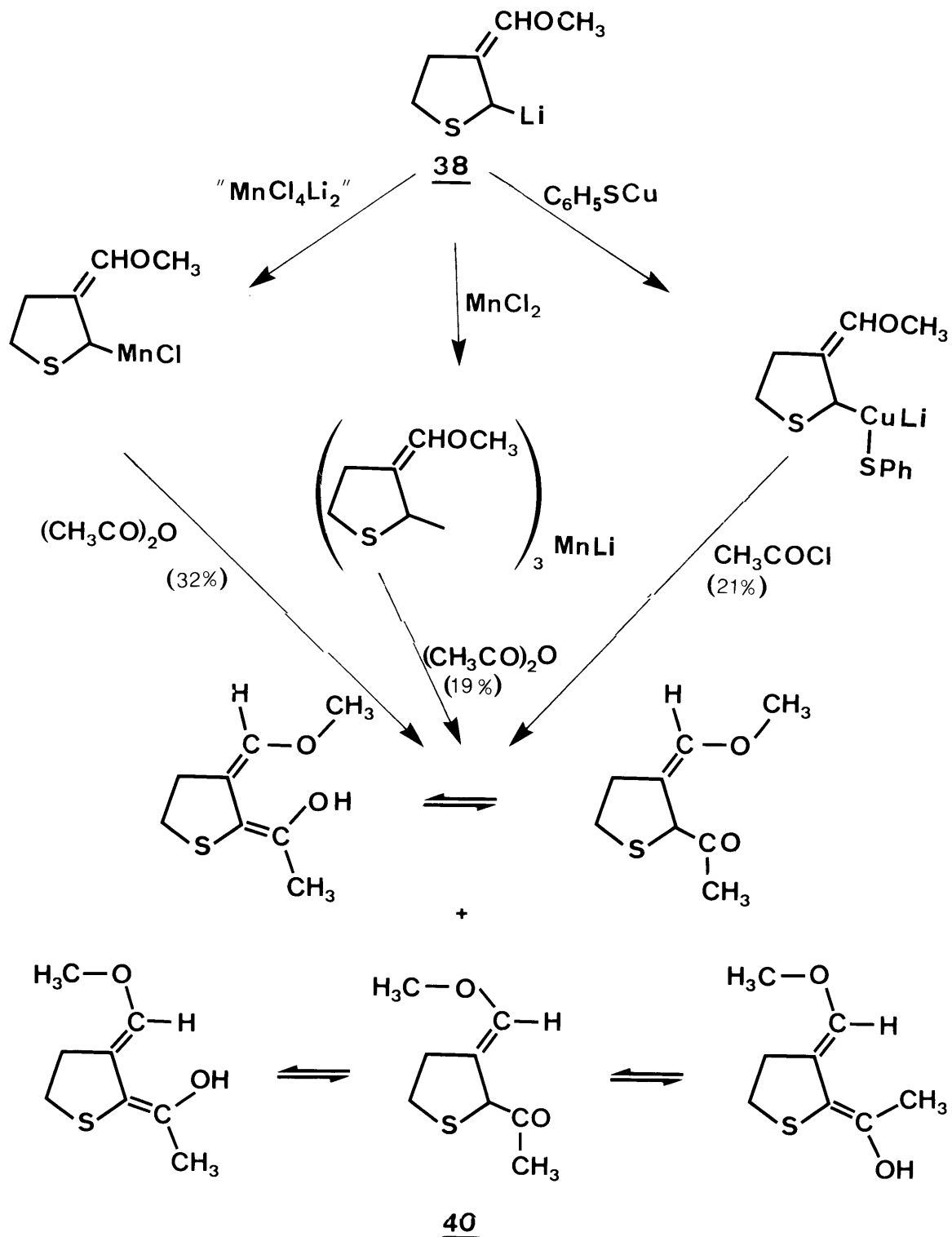
133 $\frac{c}{d}$

131 wurde bei Umsetzung mit n-BuLi in Tetrahydrofuran ebenfalls teilweise metalliert. Nach der Umsetzung mit Acetaldehyd und HPLC-Trennung ließen sich außer 133 und 134 noch die beiden Diastereomeren von 135a/b isolieren. Auch hier sind die ^1H -NMR-Daten strukturbeweisend:



135 $\frac{a}{b}$

Da in dem Schritt 38 $\rightarrow$ 40 ersteres als Organocuprat in hohem Überschuß mit Acetylchlorid umgesetzt werden muß ⁹⁰⁾, und die Ausbeuten auf 37 bezogen dann sehr gering sind ($\sim 6\%$), haben wir an dieser Stelle die Synthese über Organothio-cuprate ⁹¹⁾, Lithiumorganomanganate und Organomanganchloride ⁹²⁾ ebenfalls geprüft (vgl. exp. Teil):

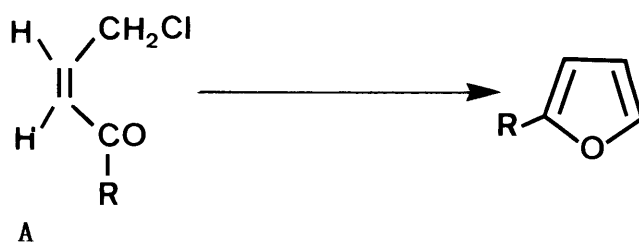


Bei allen Versuchen haben wir Verbindung 40 nicht in reiner Form gewinnen können, da sie sich sowohl bei chromatographischer als auch bei destillativer Reinigung rasch zersetzte. Das ^1H -NMR-Spektrum von 40 zeigte fünf Signale bei $\delta = 6.31$ ppm, 6.27 ppm, 6.09 ppm, 6.05 ppm, 5.93 ppm, den Vinyl-Protonen der 5 Isomeren entsprechend, sowie mehrere Singulettts im Bereich der Methoxygruppen ($3.65 - 3.57$ ppm) und der Acetylgruppen ($2.31 - 2.04$ ppm). Das MS-Spektrum zeigt einen korrekten Molpeak bei $m/e = 172$ sowie Bruchstücke, die man bei Fragmentierung dieser Verbindung erwarten kann: $m/e = 141$ ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), $m/e = 129$ ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$) und $m/e = 43$ (CH_3CO^+) als Basispeak.

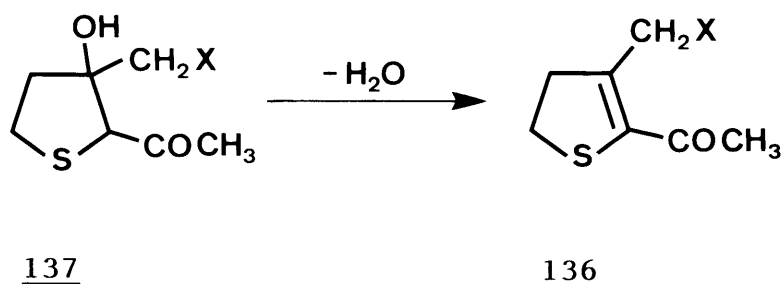
40 wird an Aluminiumoxid vom Edukt 37 getrennt. Alle Versuche, reines oder rohes 40 säurekatalysiert zu 1 zu cyclisieren sind ebenso fehlgeschlagen wie ein analoger Versuch auf der Basis des Butoxyderivats 132.

4.3.2. Eintopf-Synthese von Kahweofuran (1)

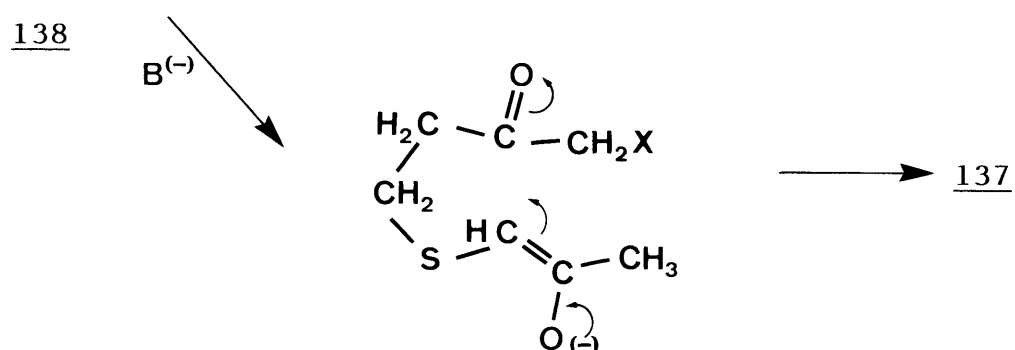
Es ist bekannt ⁹³⁾, daß die Destillation von Verbindungen des Typs A



mit sehr guten Ausbeuten Furanderivate liefert. Ersetzt man das Chloratom in A durch eine Hydroxylgruppe, so führt die Wasserdampf-Destillation in Gegenwart von Säuren ebenfalls zu Furanen (vgl. 4.2.3.1. die Synthese von 3,4-Dibromfuran (72), S. 50). Zur Synthese von 1 wäre demnach das folgende Edukt 137 (X = Cl oder OH) erforderlich:

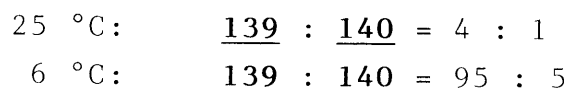
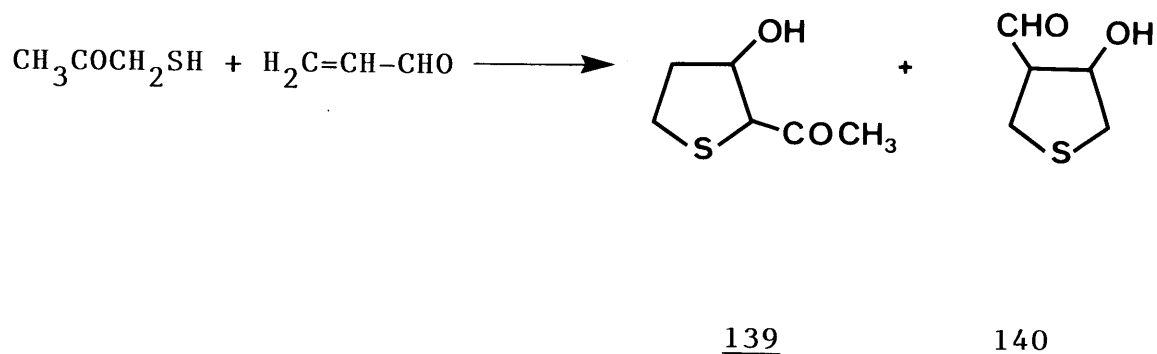


Retrosynthetische Zerlegung von 137 führt zu 138 als geeigneter Vorstufe, deren Cyclisierung 137 ergeben müßte:



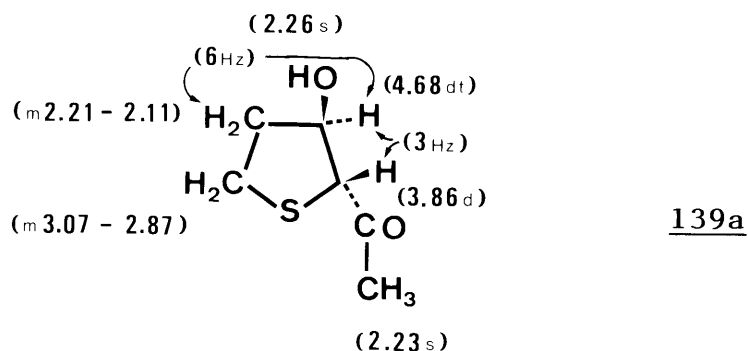
Die Bildung von 137 sollte begünstigt sein durch die Stabilisierung des S-substituierten Carbanions.

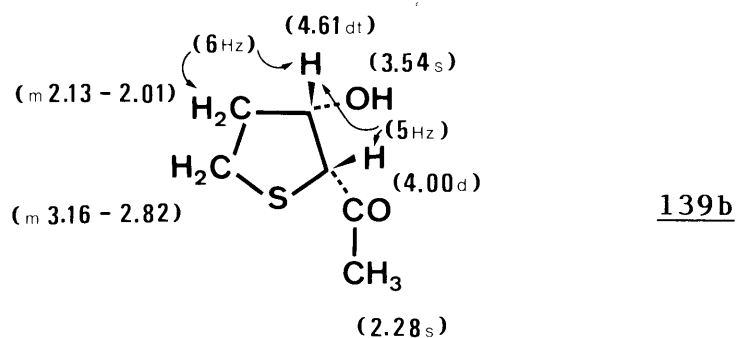
Wir haben zuerst einen einfachen Modellversuch durchgeführt. Es ist bekannt, daß Amine die 1,4-Addition von Thio-
len an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ⁹⁴⁾ sowie
Aldoladditionen ⁹⁵⁾ katalysieren. Wie erwartet, lieferte das
aus Chloraceton leicht zugängliche Mercaptoaceton ⁹⁶⁾ mit
Acrolein und Diethylamin bei Raumtemperatur ein Gemisch der
Verbindungen 139 und 140 im Verhältnis 4 : 1 (NMR - Analyse).



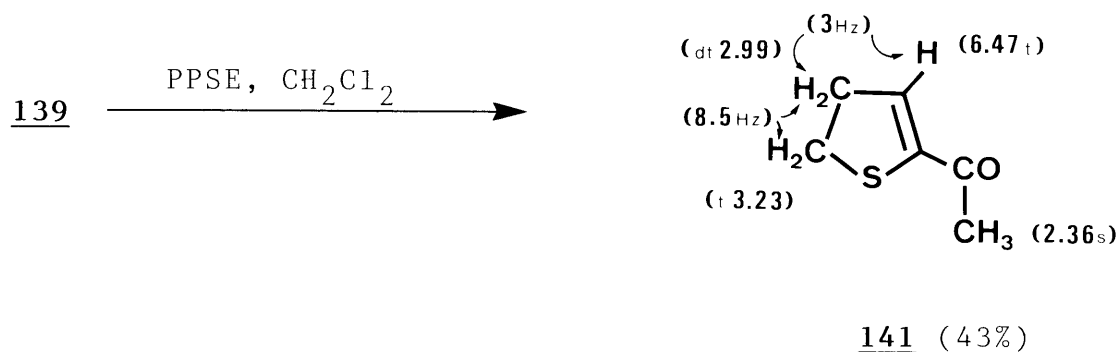
Dagegen ergibt die bei tieferer Temperatur kinetisch gesteuerte
Reaktion in guter Ausbeute ein Diastereomeren-Gemisch von 139a
und 139b in 95-proz. Reinheit.

Die ¹H-NMR-Daten der Diastereomeren, die bei 6 °C im
Verhältnis 4 : 1 entstehen und nur mit starken Verlusten (bis
85%) mit Hilfe von HPLC getrennt werden konnten, sind die
folgenden:

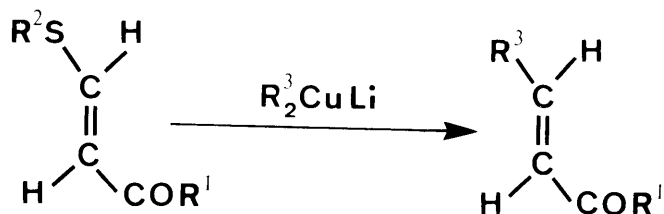




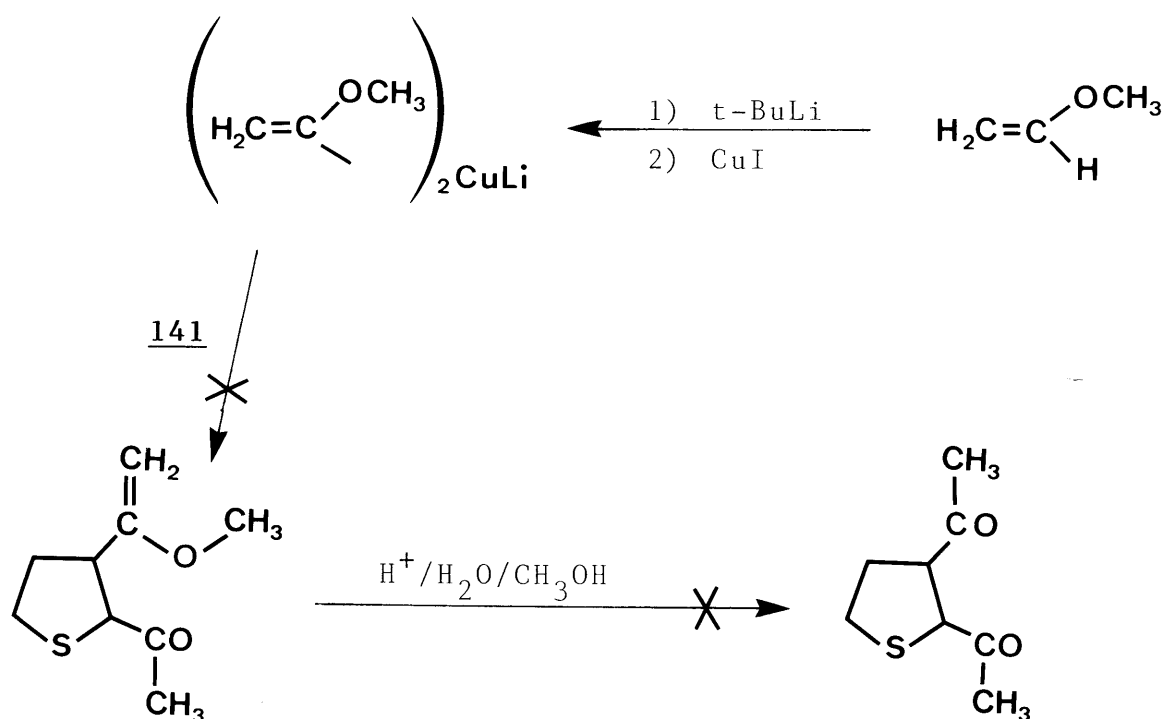
Aus 139 wird unter milden Bedingungen (PPSE, 35 - 40 °C) leicht Wasser abgespalten:



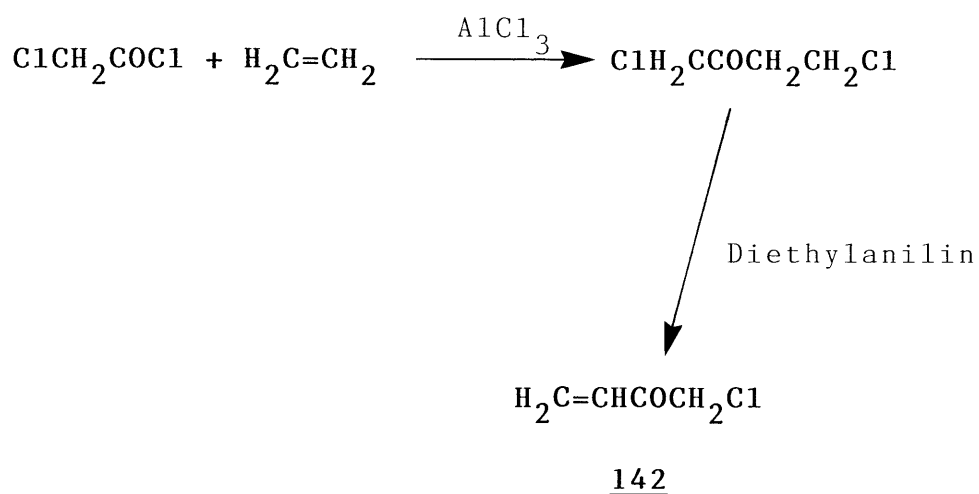
In diesem Rahmen haben wir auch eine 1,4-Addition des maskierten Acyl-Synthons ⁹⁷⁾ in Form von $[H_2C=C(OCH_3)]_2CuLi$ an 141 versucht. Es ist bekannt, daß die Addition von Organocupraten an 3-Thio-substituierte Carbonylverbindungen nicht möglich ist, und die Reaktion einen anderen Verlauf nimmt ⁹⁸⁾:



In unserem Fall ließ sich kein stabiles Produkt isolieren, auch nicht nach Hydrolyse mit 0.025 N methanolischer Salzsäure.

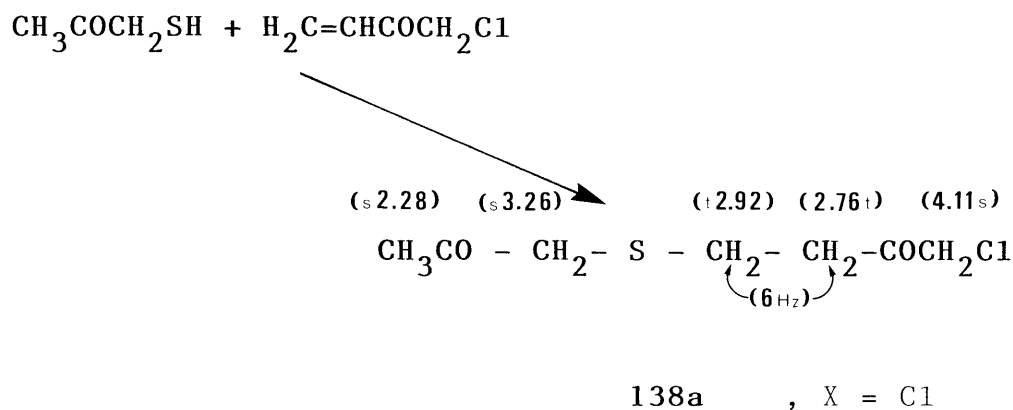


Ferner haben wir die Addition von Mercaptoacetone an 1-Chlor-3-buten-2-on (142) untersucht. 142 wird durch Aluminiumchlorid-katalysierte Acylierung des Ethylens mit Chloressigsäurechlorid und anschließende Dehydrohalogenierung mit Hilfe von Diethylanilin gewonnen ⁹⁹⁾:



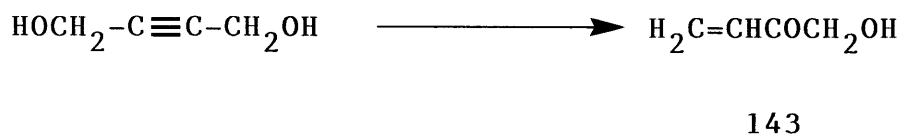
Einige Versuche zur Addition von Mercaptoacetone an 142 in Gegenwart von Basen (Diethylamin, Triethylamin, Piperidin) sowie Säuren (p-Toluolsulfonsäure) als Katalysatoren gelang

nicht. Erst Kupfer(II)-acetat bei 45 °C führte zum Erfolg:

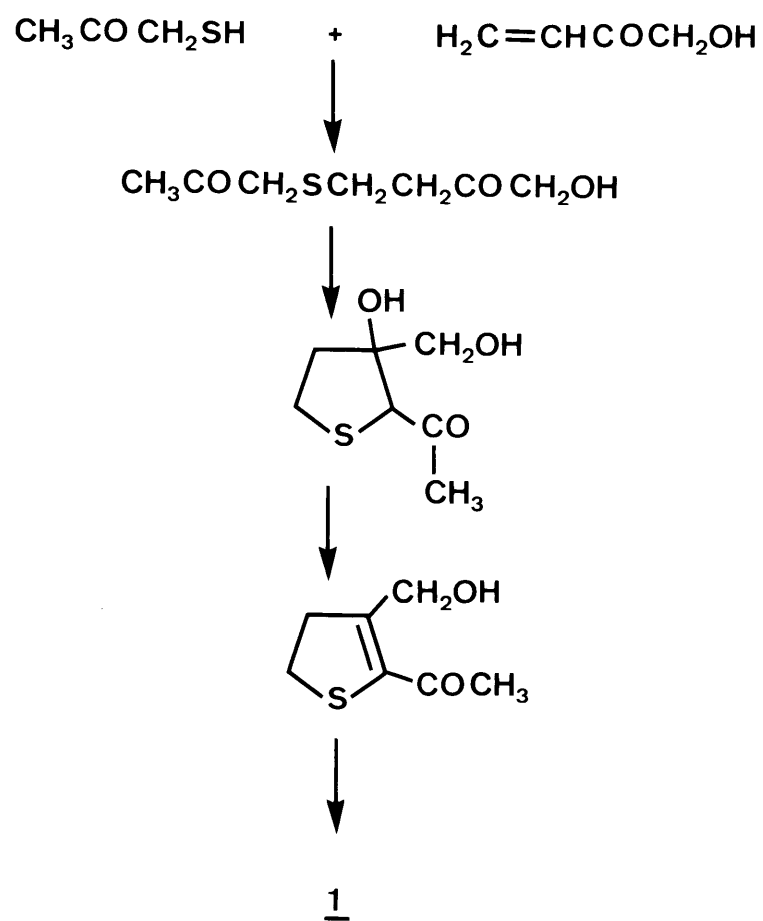


Das Produkt ließ sich jedoch nicht weiter cyclisieren.

Dessen ungeachtet haben wir die analoge Addition von Mercaptoaceton an 1-Hydroxy-3-buten-2-on (143) untersucht. 143 wurde erstmals von Reppe¹⁰⁰⁾ aus 2-Butin-1,4-diol gewonnen, jedoch nie in reiner Form:



Auch alle unseren Versuche, 143 rein darzustellen, schlugen fehl. Wir waren dadurch gezwungen, in situ erzeugtes 143 mit Mercaptoaceton umzusetzen. Das von Reppe angewendete Lösungsmittel (Essigsäureethylester) war für diese Reaktion nicht geeignet, in ihm erfolgte keine Addition. Die gleiche Umlagerung zu 143 gelang jedoch auch in Benzol mit p-Toluolsulfonsäure und Quecksilber(II)-sulfat als Katalysator. Nachdem sich das 1,4-Butindiol vollkommen aufgelöst hatte, wurden Mercaptoaceton und Kupfer(II)-acetat hinzugefügt. Nach 12 h Rühren haben wir das Gemisch eingeeengt und nach Zusatz von Dioxan einer Wasserdampfdestillation in 5-proz. Schwefelsäure unterworfen. Aus dem Destillat wurde nach Säulenchromatographie 1 in 11% Ausbeute erhalten, ohne daß es im Rahmen dieser Arbeit möglich gewesen wäre, die Reaktion zu optimieren:



5. Experimenteller Teil

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi bzw. nach Kofler bestimmt und sind unkorrigiert. - Die IR-Spektren wurden mit Geräten der Fa. Perkin-Elmer (Modell 257 bzw. 580 B) aufgenommen. - Die MS-Spektren wurden mit den Geräten CH 5 DF/711 und 112 S der Fa. Varian MAT registriert. - Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker WH-270-Spektrometer aufgenommen. - Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm, bezogen auf TMS als internem Standard, angegeben. - Die Gaschromatogramme wurden mit dem Gerät Sigma/1 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. - Für die HPLC-Trennung dienten Geräte der Fa. Knauer sowie der Fa. Perkin-Elmer. - Für die Dünnschichtchromatogramme wurden Aluminiumoxidplatten (60 F₂₅₄, 0,2 mm Schichtdicke) neutral (Typ E) der Fa. Merck verwendet. - Die präparative Säulenchromatographie wurde mit Alumina Woelm N Super I (Typ W-200) durchgeführt. - Ether wurde über Natrium + Benzophenon und Tetrahydrofuran (THF) über LiAlH_4 direkt vor der Umsetzung unter Argon destilliert. - Für die Arbeiten mit metallorganischen Verbindungen wurde eine Apparatur mit Überdruckventil verwendet. - Die Reaktionsgefäße wurden bei 130 °C im Trockenschrank ausgeheizt, dreimal evakuiert (0,2 hPa), und jeweils mit über P_2O_5 getrocknetem Argon gespült. - Reagenzien wurden mittels Spritzen (Septum) hinzugefügt. - Es wurde käufliches n-BuLi in n-Hexan (Fa. Frankfurt Metall-Gesellschaft), sec-BuLi und tert-BuLi (Fa. Janssen Chimica) in n-Pentan verwendet. - Die Bestimmung der Konzentration an BuLi-Verbindungen wurde durch Titration mit 0,236 N Diphenyl-essigsäure in absol. THF nach Kofron und Mitarbeitern¹⁰¹⁾ oder durch doppelte Titration nach Gilman¹⁰²⁾ durchgeführt. - Lithiumdiisopropylamid wurde entweder nach House¹⁰³⁾ in n-Pentan aus n-BuLi und frisch dest. (über CaH_2) Diisopropylamin, oder - bei größeren Ansätzen - aus Styrol, Diisopropylamin und Lithium nach Reetz und Maier¹⁰⁴⁾ oder nach Albarella¹⁰⁵⁾ aus n-BuLi und Diisopropylamin in THF direkt vor der Umsetzung erhalten. - Es wurde mit 0,5 M 2-Butanol (über

CaH_2 destilliert) in p-Xylol (über Na destilliert) gegen 2,2'-Bipyridyl nach House und Mitarbeitern¹⁰⁶⁾ titriert. - Die Reaktion von lithiumorganischen-Verbindungen wurde mit Hilfe des Gilman-Tests (mit Michlers-Keton) verfolgt. - Die Elementaranalysen wurden im Mikrolabor des Instituts für Organische Chemie der Freien Universität Berlin ausgeführt. - Bei allen Substanzen, die in sehr kleinen Mengen anfielen oder leicht zersetzlich waren, haben wir statt der Elementaranalysen hochaufgelöste MS-Spektren aufgenommen und die Summenformeln ermittelt.

An dieser Stelle bedanke ich mich herzlich: bei Fr. G. Dreke, bei Fr. M. Franke, bei Herrn Priv. Doz. Dr. K. Roth und besonders bei Fr. M. Brauer für die Aufnahme der NMR-Spektren, bei Fr. G. Waschinski und besonders bei Fr. U. Ostwald für die Anfertigung der Massenspektren, bei Fr. U. Kamprath und Fr. H. Romanat für die Anfertigung der Elementaranalysen, bei Fr. J. Haß, Fr. Suckow, Herrn Angele und Herrn Dipl.-Chem. J. Melzer für die Aufnahme der IR-Spektren, bei Fr. W. Rögner, Herrn Ing. (grad.) W. Münch, Fr. C. Foit und Dr. W. Lamer für die Anfertigung der Gaschromatogramme sowie HPLC-Trennungen. Bei den vielen Studenten des Organik-Fortgeschrittenen-Praktikums des Instituts für Organische Chemie bedanke ich mich für die Herstellung von Ausgangsverbindungen. Schließlich möchte ich mich bei meinen Kollegen Herrn Dr. R. Senz und besonders bei Herrn Dr. M. Angrick und Herrn Dr. W. Burgert für viele anregende Gespräche in und außerhalb des Instituts ganz herzlich bedanken.

2-(4-Brom-5-methyl-2-furyl)-1,3-dioxolan (13): 4.75 g (25 mmol) 4-Brom-5-methyl-2-furancarbaldehyd werden mit 1.75 g (27 mmol) Glykol und einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure in 50 ml absol. Benzol am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, bis sich kein Wasser mehr abscheidet (ca. 5 h). Benzol wird i. Vak. abgezogen und das verbliebene Öl über eine kurze Aluminiumoxidsäule (n, Aktiv. Stufe II, 2.8 x 20 cm) mit Petrolether : Ether = 30 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert und anschließend i. Vak. destilliert: 5.33 g (86%) 13 vom Sdp. 74 °C/0.1 Pa. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.37 (1H; s; Furan-H-3), 5.79 (1H; s; Dioxolan-H-2), 3.95 - 4.13 (4H; m; $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 2.28 (3H; s; $-\text{CH}_3$). -MS (CI): m/e = 232 (M^+ , 32%), 231 ($\text{M}^+\text{-H}$, 23%), 217 ($\text{M}^+\text{-CH}_3$, 7%), 187 ($\text{M}^+\text{-H-CH}_3\text{CO}$, 20%), 173 ($\text{M}^+\text{-CH}_3\text{-2H-CH}_3\text{CO}$, 28%), 153 ($\text{M}^+\text{-Br}$, 75%), 73 (Dioxolan^+ , 51%), 43 (CH_3CO^+ , 100%).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_3$ (243.1)	Ber.	C 39.53	H 3.73	Br 32.87
	Gef.	C 39.97	H 3.91	Br 32.61

2-[4-(2-Chlorethylthio)-5-methyl-2-furyl]-1,3-dioxolan (15): 13.0 ml einer 1.6 N Lösung (20.8 mmol) von n-BuLi in n-Hexan werden während 20 min. unter Argon zu einer Lösung von 4.68 g (20 mmol) 13 in 50 ml absol. Ether bei -78 °C unter Rühren zugetropft. Nach 15 min. Rühren werden 3.15 g (24 mmol) frisch dest. 2-Chlorethylsulfenylchlorid in 10 ml absol. Ether bei gleicher Temperatur zugetropft. Dabei verschwindet der gelbliche Niederschlag und die Lösung entfärbt sich. Die Lösung wird auf ca. 20 °C erwärmt und mit 30 ml 10-proz. NaOH versetzt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden dreimal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen und das verbliebene Öl in einem Kugelrohrföfen destilliert: 4.60 g (93%) vom Sdp. ~170 °C/0.1 Pa. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.40 (1H; s; Furan-H-3), 5.81 (1H; s; Dioxolan-H-2), 3.96 - 4.14 (4H; m; $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$), 3.53 (2H;

t, J = 8 Hz; -CH₂Cl), 2.90 (2H; t, J = 8 Hz; -S-CH₂-), 2.36 (3H; s; -CH₃). - MS (EI): m/e = 248 (M⁺, 100%), 247 (M⁺-H, 49%), 213 (M⁺-Cl, 19%), 185 (M⁺-CH₂CH₂Cl, 29%), 153 (M⁺-SCH₂CH₂Cl, 22%), 73 (Dioxolan⁺, 40%), 43 (CH₃CO⁺, 25%).

C₁₀H₁₃ClO₃S (248.7) Ber. 248.0274 Gef. 248.0276
(MS, Hochauflösung)

4-(2-Chlorethylthio)-5-methyl-2-furancarbaldehyd (16):

0.59 g von 15 (2 mmol) und die entsprechende Säure werden jeweils unter Rückfluß gekocht oder gerührt. Ergebnisse siehe Tabelle 11.

Tab. 11 : Daten (Bedingungen, Ausbeute) zur Hydrolyse des Acetals 15

	Säure	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
a)	5 ml 5% HCl	Rückfluß, 2.5 h	36% *
b)	5 ml 5% HCl	25 °C, 12 h	44% *
c)	5 ml 1% H ₂ SO ₄	Rückfluß, 2 h	46% *
d)	5 ml 50% CH ₃ COOH	Rückfluß, 15 min	76%
e)	5 ml 50% CH ₃ COOH + 1 ml Ether	25 °C, 18 h	98%

* - Produkt mit Edukt 15 verunreinigt

Das Gemisch wird jeweils mit Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und mit Ether dreimal extrahiert. Die vereinigten ether. Extrakte werden dreimal mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende Öl im Kugelrohrföfen i. Vak. destilliert. Aus 4.6 g (18.5 mmol) 15 werden 3.72 g (98%) 16 vom Sdp. 150 °C/0.1 Pa gewonnen. Das Öl erstarrt nach einiger Zeit. Schmp. 55-57 °C (aus n-Hexan). -¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.54 (1H; s; -CHO), 7.20 (1H; s; Furan-H-3), 3.55 (2H; t, J = 8 Hz; -CH₂Cl), 3.24 (2H; t, J = 8 Hz; S-CH₂-), 2.49 (3H; s; -CH₃). -MS (CI): m/e = 204 (M⁺, 100%), 155 (M⁺-CH₂Cl, 59%), 141 (M⁺-CH₂-CH₂Cl, 60%),

127 (M^+-CH_2Cl-CO , 21%), 113 ($M^+-CH_2CH_2Cl-CO$, 39%), 43 (CH_3CO^+ , 85%). IR (KBr): $\nu = 3120$ ($C-H_{arom}$), 2940, 2860 ($C-H$), 1670 cm^{-1} ($C=O$).

$C_8H_9ClO_2S$ (204.7)	Ber.	C 46.35	H 4.43	S 15.66	Cl 17.32
	Gef.	C 47.11	H 4.56	S 15.99	Cl 17.17

Versuche zur Cyclisierung von **16**: 0.205 g (1 mmol) von **16** werden jeweils mit 0.1 g oder 0.4 g $AlCl_3$ oder 0.2 g $AlBr_3$ in 2 ml CS_2 oder 2 ml Nitromethan oder 2 ml $Cl-CH_2CH_2Cl$ bei 25 °C oder 50 °C von 1 h bis 5 h unter Feuchtigkeitausschuß gerührt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Petrolether : Ether = 30 : 1). Das Gemisch wird jeweils in Ether (20 ml) aufgenommen, auf Eis gegossen, mit Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und i. Vak. im Kugelrohrföfen destilliert. Es wurde ausschließlich unzersetzter Ausgangsstoff isoliert.

2[3-(2-Chlorethylthio)-2-furyl]-1,3-dioxolan (**21**): 7.0 ml einer 1.6 N Lösung (11.2 mmol) von n-BuLi in n-Hexan werden während 10 min unter Argon zur einer Lösung von 2.20 g (10 mmol) 2-(3-Brom-2-furyl)-1,3-dioxolan (**19**) in 25 ml absol. Ether bei -80 °C unter Röhren zugetropft. Nach 30 min Röhren bei -80 °C werden 1.54 g (11.8 mmol) frisch dest. $ClSCH_2CH_2Cl$ in 5 ml absol. Ether zugetropft. Die Lösung wird auf ca. 20 °C erwärmt (2 h) und mit 10-proz. NaOH-Lösung versetzt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Ether i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl in einem Kugelrohrföfen destilliert: 2.04 g (87%) **21** vom Sdp. 195 °C/0.1 Pa . - 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.46$ (1H; d, J = 2 Hz; Furan-H-5), 6.45 (1H; d, J = 2 Hz; Furan-H-4), 6.13 (1H; s; Dioxolan-H-2), 4.21 und 4.05 (4H; m; $-O-CH_2-CH_2-O$), 3.58 (2H; t, J = 7.5 Hz; $-CH_2Cl$), 2.99 (2H; t, J = 7.5 Hz; $S-CH_2-$). - MS (CI): m/e = 234 (M^+ , 44%); 171 (M^+ -Dioxolan, 100%).

$C_9H_{11}ClO_3S$ (234.7) Ber. 234.0117 Gef. 234.0116
(MS, Hochauflösung)

3-(2-Chlorethylthio)-furan-2-carbaldehyd (11): Eine Lösung von 2.0 g (8.55 mmol) **21**, 10 ml H_2O , 10 ml CH_3COOH und 3 ml Ether wird 18 h bei ca. 20 °C kräftig gerührt. Das Gemisch wird mit Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und mit Ether mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden dreimal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende Öl im Kugelrohrföfen i. Vak. destilliert: 1.51 g (93%) vom Sdp. 140 °C/0.1 Pa. - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 9.79 (1H; s; CHO), 7.77 (1H; d, J = 2 Hz; Furan-H-5), 6.61 (1H; d, J = 2 Hz; Furan-H-4), 3.67 (2H; t, J = 8 Hz; CH_2Cl), 3.27 (2H; t, J = 8 Hz; S- CH_2). - MS (CI): m/e = 190 (M^+ , 17%), 155 ($M^+ - Cl$, 63%), 141 ($M^+ - CH_2Cl$, 9%), 127 ($M^+ - Cl - CO$, 65%), 45 ($CH_3CH_2O^+$, 100%). - IR (KBr): ν = 3140, 3120 ($C-H_{arom}$), 2960, 2930, 2850, 2800 (C-H), 1670 cm^{-1} (C=O).

$C_7H_7ClO_2S$ (190.6) Ber. C 44.10 H 3.70 S 16.62 Cl 18.60
Gef. C 43.87 H 3.64 S 16.97 Cl 18.46

Versuche zur Cyclisierung von 11: 0.190 g (1 mmol) **11** werden jeweils ohne Lösungsmittel oder in CS_2 (5 ml) 3 h - 5 h bei 30 °C und 60 °C mit 0.30 g $AlCl_3$ gerührt. Das Gemisch wird jeweils in Ether aufgenommen, auf Eis gegossen, mit Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die etherische Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und i. Vak. in einem Kugelrohrföfen destilliert. Es wurde unzersetzter Ausgangsstoff isoliert.

3-(2-Chlorethylthio)-furan-2-carbonsäuremethylester (55):
190 mg (1 mmol) **11**, 246 mg (5 mmol) NaCN, 90 mg CH_3COOH (1.5 mmol), 1725 mg (20 mmol) MnO_2 (aktiviert)¹⁰⁷⁾ und 20 ml

absol. Methanol werden 12 h bei 25 °C gerührt. Das Gemisch wird filtriert und der Niederschlag mehrmals mit Methanol gewaschen. Die vereinigten organischen Filtrate werden i. Vak. eingeeengt, in Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen (dreimal) und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende Öl i. Vak. sublimiert: 182 mg (83%) vom Sdp. 95 °C/10 Pa. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 7.56 (1H; d, J = 2 Hz; H-5), 6.52 (1H; d, J = 2 Hz; H-4), 3.94 (3H; s; COOCH_3), 3.68 (2H; t, J = 8 Hz; CH_2Cl), 3.26 (2H; t, J = 8 Hz; S- CH_2). - MS (CI): m/e = 220 (M^+ , 37%), 184 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$, 86%), 158 ($\text{M}^+ - \text{HCl} - \text{CO}$, 24%), 127 ($\text{M}^+ - \text{HCl} - \text{CO} - \text{OCH}_2$, 52%), 97 ($\text{M}^+ - \text{HCl} - 2\text{CO} - \text{OCH}_3$, 100%), 69 ($97^+ - \text{C}_2\text{H}_4$, 98%). - IR (KBr): ν = 3140, 3120 (C-H_{arom}), 2960 (C-H), 1700 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_3\text{S}$ (220.7)	Ber.	C 43.54	H 4.11	S 14.53	Cl 16.07
	Gef.	C 43.58	H 4.14	S 14.73	Cl 16.27

Versuche zur Cyclisierung von 55: 110 mg (10.5 mmol) **55** werden mit 160 mg (1.2 mmol) AlCl_3 in 1 ml CS_2 auf 60 °C erwärmt und 3 h bei 60 °C stehengelassen. Nach Abkühlen wird in Ether aufgenommen, mit Na_2CO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Das durch Sublimation gereinigte Produkt ist **55** (^1H -NMR). Die analoge Umsetzung mit AlBr_3 sowie mit AlCl_3 bei 30 °C/15 h blieb erfolglos, das Ausgangsprodukt wurde unverändert zurückgewonnen.

2-(2-Chlorethylthio)-5-methylfuran (60): a) 0.98 g (10 mmol) 4-Oxo-2-pentenal ⁴⁹⁾, 0.98 g (10 mmol) 2-Chlorethanthiol und ein Tropfen Piperidin werden auf 60 °C erwärmt (10 min.). Das Gemisch wird mit 10 g 50-proz. H_2SO_4 vermischt und weitere 10 min. auf 60 °C erwärmt. Nach Abkühlen wird mit Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. einge-

engt. Fraktionierte Vakuumdestillation ergibt 0.89 g (36%) **60**, vom Sdp. 48 °C/15 hPa. Die Substanz wird durch Säulenchromatographie mit n-Hexan als Elutionsmittel gereinigt. (Aluminiumoxid, n, Aktiv. St. IV, 1.8x15 cm), $R_F = 0.8$.

b) 0.98 g (10 mmol) 4-Oxo-2-pentenal ⁴⁹⁾, 0.98 g (10 mmol) 2-Chlorethanthiol und ein Tropfen Piperidin werden bei 60 °C/20 min gerührt. Das Produkt wird auf einer Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x20 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel gereinigt: 0.94 (47%) **60**. - ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 6.46$ (1H; dq, $J_{H-3,H-4} = 3.2$ Hz, $J_{H-3,CH_3} = 0.4$ Hz; H-3), 5.97 (1H; dq, $J_{H-3,H-4} = 3.2$ Hz, $J_{H-4,CH_3} = 3.1$ Hz; H-4), 3.64 (2H; t, $J = 8$ Hz; CH₂Cl), 2.99 (2H; t, $J = 8$ Hz; S-CH₂), 2.29 (3H; dd, $J_{CH_3,H-4} = 1$ Hz, $J_{CH_3,H-3} = 0.4$ Hz; CH₃). - MS (EI): m/e = 176 (M⁺, 65%), 127 (M⁺-CH₂Cl, 4%), 113 (M⁺-CH₂CH₂Cl, 100%), 43 CH₃CO⁺, 9%).

C₇H₉ClOS (176.7) Ber. 176.0063 Gef. 176.0068
(MS, Hochauflösung)

4-Chlor-3-(2-chlorethylthio)-2,5-dimethoxytetrahydrofuran (**62**): a) 4.91 g (37.5 mmol) frisch dest. 2-Chlorethylsulfenylchlorid in 20 ml absol. Ether werden langsam bei 0 °C unter Ausschluß von Feuchtigkeit zu 4.87 g (37.5 mmol) 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran in 50 ml absol. Ether zugetropft und anschließend noch 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit Na₂CO₃-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingeengt und anschließend i. Vak. destilliert: 4.20 g (43%) **62** vom Sdp. 109-110 °C/0.1 Pa.

b) Die analoge Umsetzung in absol. CCl₄ ergibt **62** in 56% Ausbeute.

c) 4.91 g (37.5 mmol) frisch dest. 2-Chlorethylsulfenylchlorid werden langsam bei 0 °C unter Ausschluß von Feuchtigkeit und kräftigem Rühren zu 4.87 g (37.5 mmol) 2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran zugetropft. Das Gemisch wird langsam auf 85 °C erwärmt und noch 3.5 h bei dieser Temp. gerührt. Vakuumdestil-

lation ergibt 7.1 g (78%) **62** vom Sdp. 109-110 °C/0.1 Pa. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5.09 (1H; d, J = 3 Hz; H-5), 4.98 (1H; d, J = 4 Hz; H-2), 3.89 (1H; dd, $J_{\text{H3,H4}}$ = 6 Hz, $J_{\text{H4,H5}}$ = 3 Hz; H-4), 3.18 (1H; dd, $J_{\text{H3,H4}}$ = 6 Hz, $J_{\text{H3,H2}}$ = 4 Hz; H-3), 3.67 (2H; t, J = 8 Hz; CH_2Cl), 3.00 (2H; t, J = 8 Hz; S-CH_2), 3.50 und 3.47 (6H; s; OCH_3). - MS (CI): m/e = 259 (M^+-H , 1.0%), 229 (M^+-OCH_3 , 10%), 165 ($\text{M}^+-\text{S-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 100%), 105 ($\text{M}^+-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl-CHO-OCH}_3$, 91%).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$ (261.2)	Ber.	C 36.79	H 5.40	S 12.28	Cl 27.15
	Gef.	C 36.51	H 5.27	S 12.36	Cl 27.35

Versuche zur Cyclisierung von **62**: 1) 1.3 g (5 mmol) **62** in 5 ml absol. THF werden jeweils gegeben zu:

- 0.24 g (10 mmol) Mg-Spänen (I_2 aktiviert) in 5 ml absol. THF,
- 0.24 g (10 mmol) mit 1,2-Dibromethan aktiviertem Mg-Staub,
- aus 1 g (10.7 mmol) über SOCl_2 getrocknetem MgCl_2 und 0.75 g (19.2 mmol) Kalium in 30 ml absol. THF unter Argon und kräftigem Rühren in der Siedehitze bereitetem Magnesium,
- wie unter c) bereitetem Magnesium, jedoch unter Zusatz von 1.75 g (10.5 mmol) Kaliumiodid.

2) 1.3 g (5 mmol) **62** und 1.2 g (10 mmol) $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ in 20 ml absol. THF werden langsam jeweils zu wie unter c) dargestelltem Magnesium, gegebenenfalls auch unter Zusatz von 50 mg ZnCl_2 , hinzugefügt.

3) 1.3 g (5 mmol) **62** in 5 ml THF werden zu 70 mg Li-Suspension in absol. THF hinzugefügt und 16 h gerührt.

In allen Fällen wurde ausschließlich **62** isoliert.

Umsetzung von **62** mit Na-Suspension und K-Suspension:

- 0.23 g (10 mmol) Natrium werden in 10 ml absol. Toluol unter Argon suspendiert (Turax) und nach Abdekantieren des Lösungsmittels mit n-Pentan gewaschen und in 5 ml n-Pentan aufgeschlämmt. 1.31 g (5 mmol) **62** in 10 ml absol. THF werden bei 0 °C zugetropft, und anschließend wird 15 h bei 20 °C ge-

rührt. Danach werden 5 ml absol. Hexamethylphosphorsäure-triamid (HMPA) bei 0 °C hinzugefügt (Septum-Technik). Nach 12 h Rühren bei 0 °C wird mit 5 ml Methanol und anschließend mit 20 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt, und die wäßrige Phase wird mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x20 cm) mit Petrolether : Ether = 5 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert: 0.18 g 4-Chlor-3-vinylthio-2,5-dimethoxy-tetrahydrofuran (**65**). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.39 (1H; dd, J_{cis} = 10 Hz, J_{trans} = 16 Hz; Vinyl-H), 5.32 (1H; d, J_{cis} = 10 Hz; trans-H), 5.30 (1H; d, J_{trans} = 16 Hz; cis-H), 5.18 (1H; d, $J_{\text{H5,H4}}$ = 3 Hz; Furan-H-5), 5.04 (1H; d, $J_{\text{H2,H3}}$ = 4 Hz; Furan-H-2), 3.98 (1H; dd, $J_{\text{H4,H5}}$ = 3 Hz, $J_{\text{H4,H3}}$ = 4 Hz; CHCl), 3.49 (1H; dd, $J_{\text{H3,H4}}$ = 4 Hz, $J_{\text{H3,H2}}$ = 4 Hz; Furan-H-3), 3.49 (6H; s; OCH_3). - MS (CI): m/e = 224 (M^+ , 0.5%), 193 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 1%), 164 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{CHO}$, 13%), 129 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3\text{CHO} - \text{Cl}$, 100%), 105 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{CHO} - \text{SC}_2\text{H}_3$, 42%), 97 ($129^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 30%). - DC : R_F = 0.7.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{S}$ (224.7)	Ber.	C 42.77	H 5.83	S 14.27
	Gef.	C 41.87	H 5.77	S 14.04

Weiterhin wurden extrahiert: 0.11 g **62** (R_F = 0.6) und 3-Vinylthio-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (**64**) (R_F = 0.5). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.49 (1H; dd, J_{cis} = 9 Hz, J_{trans} = 17 Hz; Vinyl-H), 5.61 (1H; d, J_{cis} = 9 Hz; trans-H), 5.53 (1H; d, J_{trans} = 17 Hz; cis-H), 5.86 (1H; d, J = 4 Hz; Furan-H-2), 5.84 (1H; d, J = 4 Hz; Furan-H-5), 5.71 (1H; s; breit; Furan-H-4), 3.36 und 3.39 (6H; s; OCH_3). - MS (EI): m/e = 188 (M^+ , 51%), 157 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 49%), 101 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{CHO} - \text{C}_2\text{H}_3$, 100%), 97 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{SC}_2\text{H}_3$, 56%).

$C_8H_{12}O_3S$ (188.2) Ber. 188.0507 Gef. 188.0508
(MS, Hochauflösung)

b) 0.39 g (10 mmol) Kalium werden unter Argon in 3 ml Toluol suspendiert, dekantiert, in 5 ml n-Hexan aufgeschlämmt, mit 1.31 g (5 mmol) **62** in 10 ml n-Hexan versetzt und 12 h bei ca. 20 °C gerührt. Das Gemisch wird anschließend mit 3 ml Methanol und danach mit 20 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Auszüge zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl über einer Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x20 cm) mit Petrolether/Ether (5 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert. Neben 0.21 g **62** (R_F = 0.6) werden 0.16 g 3-(2-Chlorethylthio)-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran (**66**) (R_F = 0.4) isoliert. - 1H -NMR ($CDCl_3$) von **66**: δ = 5.86 (1H; dd, J = 4 Hz bzw. J = 1.2 Hz; Furan-H-2), 5.80 (1H; dd, J = 4 Hz bzw. J = 1 Hz; Furan-H-5), 5.64 (1H; dd, J = 1.2 Hz bzw. J = 1 Hz; Furan-H-4), 3.70 (2H; t, J = 8 Hz; CH_2Cl), 3.18 (2H; t, J = 8 Hz; S- CH_2), 3.40 und 3.38 (6H; jeweils s; OCH_3). - MS (EI): m/e = 224 (M^+ , 6%), 193 ($M^+ - OCH_3$, 27%), 165 ($M^+ - OCH_3 - CO$, 16%), 101 ($M^+ - 2OCH_3 - C_2H_5Cl$, 100%).

$C_8H_{13}ClO_3S$ (224.7) Ber. 224.0274 Gef. 224.0276
(MS, Hochauflösung)

c) Zu einer siedenden Suspension von 0.39 g (10 mmol) Kalium in absol. THF werden 1.31 g (5 mmol) **62** in 10 ml absol. THF unter kräftigem Rühren zugetropft. Nach 1 h Kochen wird mit 20 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Ether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x20 cm) mit Petrolether/Ether (5 : 1) als Elutionsmittel

chromatographiert: 0.14 g cis-trans-Gemisch 64 ($R_F = 0.5$), 0.09 g 62 ($R_F = 0.6$) und 0.18 g cis-trans-Gemisch 66 ($R_F = 0.4$). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 66 (cis-Isomeres): $\delta = 5.66$ (1H; dd, $J_{\text{H4,H5}} = 0.9$ Hz, $J_{\text{H4,H2}} = 1.2$ Hz; Furan-H-4), 5.60 (1H; d, $J_{\text{H2,H4}} = 1.2$ Hz; Furan-H-2), 5.52 (1H; d, $J_{\text{H5,H4}} = 0.9$; Furan-H-5), 3.70 (2H; t, $J = 8$ Hz; CH_2Cl), 3.18 (2H; t, $J = 8$ Hz; S- CH_2) 3.47 und 3.45 (6H; jeweils s; OCH_3). - MS-Spektrum s. Angaben für das trans-Isomere.

3,4-Diiodfuran(28): Zu 5.7 g (0.22 mol) Mg-Spänen in 100 ml absol. THF werden 28.3 g (0.26 mol) Bromethan in 100 ml absol. THF unter Argon und Rühren zugetropft, so daß die Lösung leicht siedet. Es wird gerührt und leicht erwärmt, bis das Magnesium aufgebraucht ist. Anschließend tropft man 57.2 g (0.1 mol) Tetraiodfuran in 100 ml absol. THF unter leichtem Sieden hinzu und kocht noch 15 min unter Rückfluß. Es wird auf 0 °C abgekühlt und mit gesätt. NH_4Cl -Lösung (200 ml) versetzt. Es wird 5 min kräftig gerührt, dann dreimal mit Ether extrahiert, die organische Phase mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl destilliert: 18.8 g (59%) 28 vom Sdp. 68 °C/40 Pa, (Lit. ²⁸): 73 °C/1.5 mbar). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.41$ (2H; s; H-2/H-5).

2-(3-Furyl-4-iod)-ethanol (30): a) 14 ml einer 1.4 N Lösung (19.6 mmol) von n-BuLi in n-Hexan werden langsam unter Argon zu 6 g (18.8 mmol) 3,4-Diiodfuran in absol. Ether unter Rühren so zugetropft, daß die Temperatur -60 °C nicht übersteigt. Nach 0.5 h Rühren bei -60 °C wird die Lösung auf -72 °C abgekühlt, Oxiran (800 ml; Blasenähler) eingeleitet und auf -55 °C erwärmt. Es wird noch 3 h bei -55 °C gerührt, dann während 4 h auf +10 °C erwärmt und wieder auf -40 °C abgekühlt. Dann wird das Gemisch rasch mit einer Lösung aus 6 g NH_4Cl , 60 ml Wasser und 20 ml THF versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen

Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung zweimal gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende Öl im Kugelrohrföfen i. Vak. destilliert: 1.6 g (35%) **30** vom Sdp. 85 °C/0.1 Pa. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.00 (1H; s; OH), 2.62 (2H; t (breit), J = 6.5 Hz; CH₂-CH₂OH), 3.78 (2H; t, J = 6.5 Hz; CH₂-CH₂-OH), 7.29 (1H; dt, J = 1.5 Hz bzw. J = 0.5 Hz; H-2), 7.40 (1H; d, J = 1.5 Hz; H-5). - MS (EI): m/e = 238 (M⁺, 100%), 207 (M⁺-CH₂OH, 65%), 179 (M⁺-CH₂OH-CO, 19.0%), 111 (M⁺-I, 6%), 81 (Furfuryl⁺, 25%). - IR (Film): 3350 (OH), 3150 (C-H_{arom}), 2940, 2880 (C-H), 1050 cm⁻¹ (C-O).

C₆H₇JO₂ (238.0) Ber. 237.9493 Gef. 237.9495
(MS, Hochauflösung)

Bei 4-fachem Ansatz beträgt die Ausbeute 25%. Ohne THF-Zusatz bei der Hydrolyse des Gemisches mit NH₄Cl-Lösung verringert sich die Ausbeute auf ~10%.

b) Unter Argon werden langsam 4.6 ml einer 1.4 N Lösung (6.44 mmol) von n-BuLi in n-Hexan zu einer Lösung von 1.6 g (5 mmol) 3,4-Diiodfuran in 50 ml absol. Ether bei -65 °C zugeotropft. Nach 0.5 h fügt man 0.594 g (3.2 mmol) CuI (48 h über P₂O₅ i. Vak. getrocknet) hinzu. Nach einigen Minuten löst sich das CuI, und die Lösung färbt sich schwarz. Anschließend wird noch 10 min gerührt. Dann wird mit einer Spritze (Septum) 1 ml Oxiran hinzugefügt, auf -40 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 15 h gerührt. Nach kurzem Erwärmen auf +20 °C wird das Gemisch auf -40 °C abgekühlt und rasch mit einer Lösung aus 3 g NH₄Cl, 30 ml H₂O und 10 ml THF versetzt. Weitere Aufarbeitung wie unter a). Ausbeute: 0.27 g (23%).

Umsetzung von **30** mit P und Iod: 0.86 g (6.77 mmol) I₂ in 10 ml CHCl₃ werden langsam zu 1.6 g (6.72 mmol) **30** in 10 ml CHCl₃ und 0.07 (2.25 mmol) rotem Phosphor unter Rühren bei ca.

20 °C hinzugetropft. Anschließend wird noch 0.5 h gerührt. Das Gemisch wurde langsam mit Na_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Ether mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es fällt ein dunkelbraunes Öl an, dessen Destillation im Kugelrohrföfen i. Vak. nicht gelang.

Umsetzung von 30 mit Phosphortribromid: 1.19 g (5 mmol) 30 in 5 ml Ether werden langsam zu 0.55 g (2 mmol) frisch dest. PBr_3 in 10 ml Ether bei 0 °C zugetropft. Es wird 15 min bei dieser Temperatur gerührt und, und wie voranstehend beschrieben, aufgearbeitet. Es entsteht eine polymere schwarze Masse.

Umsetzung von 30 mit Thionylbromid: 1.04 g (5 mmol) frisch dest. SOBr_2 in 10 ml Ether werden langsam bei 0 °C mit 1.19 g (5 mmol) 30 in 5 ml Ether unter ständigem Rühren versetzt. Es wurde, wie voranstehend beschrieben, aufgearbeitet und ein nicht destillierbares Öl erhalten.

Umsetzung von 30 mit NaI und Polyphosphorsäuresilyl-estern (PPSE): 5 g (PPSE) ¹⁰⁸⁾, 0.9 g (6 mmol) NaI und 1.19 g (5 mmol) 30 werden 15 h bei ca. 20 °C gerührt. Das Gemisch wird mit einer Lösung von 5 g NaHCO_3 und 0.5 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ in 30 ml Wasser gewaschen. Es wird mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Das erhaltene Öl wird im Kugelrohrföfen destilliert: 0.16 g (~10%) stark verunreinigtes Öl vom Sdp. 90 °C/0.1 Pa, das über einer Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x15 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert wird: 0.12 (7%) 31.

[2-(3-Furyl-4-iod)ethyl]-trimethylsilyl-ether (67): 0.9 g (3.78 mmol) 30 werden mit 0.49 (4.5 mmol) Trimethylsilylchlorid, 0.71 g (0.90 mmol) Pyridin und 10 ml absol. Benzol unter Argon 2 h gekocht. Die Mischung wird nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesätt. NaCl-Lösung zweimal gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird der Ether i. Vak. abgezogen und das erhaltene bräunliche Öl im Kugelrohrföfen destilliert: 1.01 g (87%) vom Sdp. 90 °C/0.1 Pa. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.10 (9H; s; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.78 (2H; dt, J = 6.5 Hz bzw. J = 1.5 Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$), 3.71 (2H; t; J = 6.5 Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$), 7.27 (1H; dt, J = 1.5 Hz bzw. J = 0.5 Hz; Furan-H-5), 7.39 (1H; d, J = 1.5 Hz; Furan-H-2). - MS: m/e = 310 (M^+ , 21%), 295 ($\text{M}^+\text{-CH}_3$, 29%), 168 ($\text{M}^+\text{-CH}_3\text{-I}$, 14 %), 153 ($\text{M}^+\text{-2CH}_3\text{-I}$, 10%), 103 ($^+\text{CH}_2\text{-OSi}(\text{CH}_3)_3$, 73%) und 73 ($^+\text{CH}_2\text{OSiCH}_3$, 100%).

Umsetzung des Silylethers 67 mit NaI: 0.9 g (2.9 mmol) 67, 0.65 g (4.35 mmol) NaI, 0.47 (4.35 mmol) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ und 10 ml CH_3CN werden 2 h unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird unter Rühren mit 20 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung versetzt und mit n-Hexan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl i. Vak. im Kugelrohrföfen destilliert. Es wurden nur Spuren des Edukts 67 isoliert.

3-(2-Iodethyl)-4-iod-furan (31): 5.0 g Triphenoxymethylphosponiumiodid (aus 3.45 g $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_3\text{P}$ und 2.50 g CH_3I bereitet) werden unter Argon in 15 ml absol. CHCl_3 mit 2.50 g (10.5 mmol) 31 in 10 ml absol. Chloroform versetzt. Die Mischung wird 2 h gerührt, leicht erwärmt (auf 40 °C), nach Abkühlen auf Wasser gegossen und mit n-Hexan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden einmal mit 5-proz. NaOH-Lösung und zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen,

über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das erhaltene Öl wird im Kugelrohrföfen destilliert: Sdp. $\sim 100^\circ\text{C}/0.1$ Pa. Das dunkelbraune Öl wird mit 2-proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, mit n-Hexan extrahiert, die Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und das n-Hexan i. Vak. entfernt: 2.18 g (60%) 31 als farbloses Öl. - ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2.95$ (2H; t, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{I}$), 3.31 (2H; dt, $J = 7.5$ Hz bzw. $J = 0.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{I}$), 7.33 (1H; dt, $J = 1.5$ Hz bzw. $J = 0.5$ Hz; Furan-H-5), 7.41 (1H; d, $J = 1.5$ Hz; Furan-H-2). - MS: $m/e = 348$ (M^+ , 27%), 221 ($\text{M}^+ - \text{I}$, 100%), 207 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{I}$, 44%), 179 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{I} - \text{CO}$, 13%), 94 ($\text{M}^+ - 2\text{I}$, 40%).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{I}_2\text{O}$ (347.9) Ber. 347.8506 Gef. 347.8502
(MS, Hochauflösung)

3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (27): a) 10 ml einer 1.4 N Lösung (14 mmol) von n-BuLi in n-Hexan werden während 15 min unter Argon zu einer Lösung von 3.90 (11.2 mmol) 31 in 100 ml absol. Ether bei -70°C unter kräftigem Rühren zugetropft. Nach 45 min Rühren werden 0.42 g (13 mmol) Schwefel zugesetzt. Dann wird die Lösung im Verlauf von 3 h auf ca. 20°C erwärmt. Bei -50°C löst sich der Schwefel auf, und bei $\sim -5^\circ\text{C}$ bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Mischung wird noch 2.5 h unter Rückfluß gekocht, nach Abkühlen mit gesätt. NH_4Cl -Lösung und zweimal mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen. Die Auszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene Öl wird in n-Hexan aufgenommen und in einem Kugelrohrföfen i. Vak. destilliert: 0.57 g gelbliches Öl vom Sdp. $\sim 70^\circ\text{C}/20$ Pa. Das Rohprodukt wird über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8×60 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert. Es werden eluiert: 390 mg (28%) 27 hellgelbes Öl ($R_F = 0.65$); 80 mg 31 ($R_F = 0.80$) und n-BuI ($R_F = 0.7$). - ^1H -NMR (CDCl_3) von 27: $\delta = 2.90$ (2H; dt, $J = 7$ Hz bzw. $J = 1.5$ Hz; H-6), 3.63 (2H; t, $J = 7$ Hz; H-7), 7.03 (1H; d, $J = 1$ Hz; H-2), 7.11 (1H; dt, $J = 1.5$ bzw. $J = 1$ Hz; H-4). - MS: $m/e = 126$ (M^+ , 100%), 97 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$, 62%).

C_6H_6OS (126.2) Ber. 126.0139 Gef. 126.0132
(MS, Hochauflösung)

b) 8.8 ml einer 1.6 N n-BuLi-Lösung (14.1 mmol) in n-Hexan werden mit 3.48 g (10 mmol) 31 in 100 ml absol. Ether und 0.45 g (14 mmol) Schwefel versetzt und wie unter a) aufgearbeitet. Nach Kugelrohrdestillation wird das gelbliche Öl (0.77 g), welches nach dem 1H -NMR-Spektrum aus 66% 27 und 33% n- C_4H_9I besteht, in 10 ml absol. Ether aufgenommen. Zu dieser Lösung werden langsam unter Argon 1.5 ml einer 1.3 N tert.-BuLi-Lösung (1.9 mmol) in n-Pentan bei 0 °C unter Rühren zugetropft. Dann wird das Gemisch rasch mit einer gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x15 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 0.44 g (35%) 27.

c) 5.1 ml einer 1.3 N n-BuLi-Lösung (6.63 mmol) in n-Hexan werden wie unter a) mit 2.08 g (6 mmol) 31 in 20 ml absol. Ether und 0.20 g (6.25 mmol) Schwefel versetzt. Das Gemisch wird auf -5 °C erwärmt. Alle flüchtigen Stoffe werden i. Vak. (0.1 Pa) unter Argon abgezogen. Der erhaltene Feststoff wird in absol. Ether aufgenommen und 2.5 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit gesätt. NH_4Cl -Lösung und zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Die Auszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene Öl wird i. Vak. im Kugelrohrföfen destilliert: 0.40 g Öl, welches Edukt wie auch Spuren von C_4H_9Br enthält. Das Rohprodukt wird über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x60 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 0.18 g (24%) 27.

2-(3,4-Dichlor-2-furyl)-ethanol (71): 6.40 ml einer 1.5 N n-Butyllithium-Lösung (9.6 mmol) in n-Hexan werden langsam unter Argon zu 1.3 g (9.6 mmol) 3,4 Dichlorfuran ⁶⁵⁾ in 25 ml Ether bei -65 °C unter Rühren zugetropft. Nach 0.5 h Rühren bei -65 °C werden 2 ml (40 mmol) Oxiran mittels einer Spritze (Septum) hinzugefügt und das Gemisch während 2 h auf +10 °C erwärmt, wieder auf -25 °C abgekühlt und mit 20 ml gesätt. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl im Kugelrohrföfen destilliert: 0.55 g (32%) 71 vom Sdp. 90 °C/10Pa. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.08 (1H; breites s; OH), 2.92 (2H; t, J = 6.5 Hz; CH₂-CH₂OH), 3.90 (2H; t, J = 6 Hz; CH₂-CH₂-OH), 7.37 (1H; s; H-5). - MS (CI): m/e = 180 (M⁺, 29%), 145 (M⁺-Cl, 100%). - IR (Film): 3350 (OH), 3160 (C-H_{arom}), 2970, 2940, 2900 (C-H), 1050 cm⁻¹ (C-O).

C ₆ H ₆ Cl ₂ O ₂ (181.0)	Ber. C 39.81	H 3.34	Cl 39.13
	Gef. C 40.02	H 3.49	Cl 39.24

Die gleiche Umsetzung mit n-BuLi in absol. THF bzw. tert-BuLi in Ether bzw. sec-BuLi in Ether liefert mit 46% bzw. 38% bzw. 39% Ausbeute 71.

Versuche zur Darstellung von 3,4-Dibromfuran

Methode 1

Ein Gemisch aus 40.6 g (0.6 mol) 2,2,3,3,-Tetrabrombutan-1,4-diol ⁶⁷⁾ (75), 20 g Al₂O₃ und 40 ml Diphenylether wird auf 240 °C erwärmt (Metallbad) und das entstehende Produkt ständig abdestilliert. Das Destillat wird in n-Hexan aufgenommen, mit NaHCO₃-Lösung und anschließend mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl über eine 8 cm-Kolonnen i. Vak. destilliert. Die Ausbeute ist von der Güte des eingesetzten 75 abhängig: Nach Lit. ⁶⁷⁾

hergestelltes 75 liefert 6.1 g Öl mit einem Siedebereich von 37 - 56 °C/15 hPa. Das Öl enthält 3,4-Dibromfuran, 3,4-Dichlorfuran und 3-Brom-4-chlorfuran. - MS (CI): m/e = 224 ($C_4H_2Br_2O^+$, 32%), 180 ($C_4H_2BrClO^+$, 82%), 136 ($C_4H_2Cl_2O^+$, 11%). Verwendet man zur Herstellung von 75 anstelle von HCl/Cu(I)Cl ein HBr/Cu(I)Br-Gemisch, so erhält man 3.2 g (15%) 3,4-Dibromfuran. Das Produkt trübt sich sehr schnell.

Methode 2

a) 2,2,3,3-Tetrabrombutan-1,4-diol (75): 15 g (0.175 mol) 2-Butin-1,4-diol in 15 ml Wasser und 49.5 g Br_2 werden gleichzeitig zu einer Lösung aus 25 g 63-proz. Bromwasserstoffsäure und 13.0 g Cu(I)Br bei 50 ± 2 °C hinzugetropft. Nach 3 h Rühren bei dieser Temperatur werden 300 ml H_2O langsam hinzugefügt. Bei Stehenlassen über Nacht bildet sich ein weißer Niederschlag, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet wird: 12.1 g (17%) vom Sdp. 262 °C (Zers.)

b) 3,4-Dibromfuran:

Ein Gemisch von 12 g (29.5 mmol) 75, 6 g Al_2O_3 und 12 ml Diphenylether wird unter Argon auf 180 °C erwärmt (Metallbad) und das entstehende Produkt ständig über eine 18-cm-Kolonne i. Vak. (100 Pa) abdestilliert. Das Destillat wird in n-Hexan aufgenommen, mit Na_2CO_3 -Lösung und anschließend mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl über eine 8-cm-Kolonne i. Vak. destilliert: 2.32 g (35%) farblose Flüssigkeit, die sich sehr schnell (auch während der Destillation) trübt. Sdp. 53 - 54 °C/15 hPa. Nochmalige Destillation ergibt 1.28 g ebenso instabiles 3,4-Dibromfuran. Bereits in der Destillationsapparatur bildet sich ein weißes Polymeres.

Weitere Methoden

Versuche zur Spaltung der Acetale 76 und 78: a) Jeweils 3 g des Acetals 76 werden unter Rückfluß mit 30 ml 5-proz. H_2SO_4 , 30 ml 2.5-proz. HCl bzw. 30 ml 2-proz. HBr gekocht. Nach 2 h, 4 h und 5 h werden jeweils 1 ml-Proben entnommen, mit 1 ml n-Hexan extrahiert und dünnschichtchromatographisch

untersucht (Al_2O_3 , n, n-Hexan): 3,4-Dibromfuran war nicht nachweisbar.

b) Jeweils 3 g des Acetals 78 werden unter Rückfluß mit 30 ml 5-proz. H_2SO_4 bzw. 30 ml 6-proz. HCl gekocht. Nach 2 h, 4 h und 5 h werden jeweils 1 ml-Proben entnommen, mit n-Hexan (1 ml) extrahiert und dünnschichtchromatographisch untersucht. (Al_2O_3 , n, n-Hexan): 3,4-Dibromfuran war nicht nachweisbar.

Versuche zur selektiven Oxidation von 3,4-Dibrom-2-buten-1,4-diol (77) mit Mangandioxid: Jeweils 2.47 g (0.01 mol) Butendiol 77 ⁷¹⁾ werden mit 1.725 g (0.02 mol) aktiviertem ¹⁰⁷⁾ MnO_2 in verschiedenen Lösungsmitteln (50 ml H_2O , 50 ml CHCl_3 bzw. 50 ml Ether) bei 25 °C versetzt. Das MnO_2 wird durch Filtration abgetrennt und das Filtrat über Na_2SO_4 getrocknet. Bei dem Ansatz in Wasser wurde zuerst mit Ether extrahiert. Nach Einengen i. Vak. wird in allen Fällen ausschließlich das Edukt isoliert.

Oxidation des Butendiols 77 mit Kaliumdichromat: a) 4.94 g (20 mmol) Diol 77 in 60 ml Wasser und 2 g $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ + 2.9 g konz. H_2SO_4 in 10 ml Wasser werden bei 0 °C gemischt, auf 40 °C erwärmt und 0.5 h bei dieser Temp. gerührt. Das Gemisch wird nach Abkühlen mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit NaHCO_3 -Lösung und NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen. Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigt Signale bei $\delta = 9.77, 9.79, 9.97$ (CHO) und $\delta = 7.43$ (H-2,5 in Dibromfuran). Vakuumdestillation ergibt 0.28 g stark verunreinigtes, n-Hexan-Extraktion 0.18 g (4%) 3,4-Dibromfuran.

b) Die Umsetzung bei 60 °C unter Zusatz von 60 ml Benzol ergibt in 10% Ausbeute 3,4-Dibromfuran. Das Gemisch wird mit n-Hexan extrahiert und nach üblicher Aufarbeitung im Kugelrohrföfen destilliert. Die Verwendung von Aceton anstelle von Benzol ergibt in 8% Ausbeute 3,4-Dibromfuran.

c) 2 g $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (feingepulvert) werden in 100 ml CH_3COOH bei

100 °C gelöst, auf einmal mit 4.96 g 77 in 30 ml CH₃COOH versetzt und noch 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wird nach Abkühlen auf 400 ml Wasser gegossen und mit n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit NaHCO₃- und mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl i. Vak. destilliert: 0.51 g (11%) 72.

3,4-Dibromfuran (72):

a) Versuche zur Optimierung der Darstellung von 3,4-Dibromfuran: Jeweils 24 g (0.1 mol) 2,3-Dibrom-2-buten-1,4-diol 77 werden, wie unter b) beschrieben, durch Zutropfen eines Chromsäure/Schwefelsäure/Wasser-Gemisches unter gleichzeitiger Wasserdampfdestillation oxidiert. Die Wasserdampfdestillation wird beendet, wenn im Destillat keine Phasen-Trennung mehr auftritt. Die Geschwindigkeit des Zutropfens beträgt ~1 Tropfen/s. Der Verbrauch an Wasserdampf betrug jeweils 0.6 -0.8 l. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 zusammengefaßt:

Tab. 12 : Daten (Bedingungen und Ausbeute) zur Optimierung der Darstellung von 3,4-Dibromfuran (72).

Medium: Menge/Konz. (ml) (%) an H ₂ SO ₄		Temp. des Ölbads (°C)	Druck	Dauer (min)	Wasser- dampf- verbrauch (l)	Ausbeute** (%)
200	0	100	norm.	45	0.6	5
200	25	70	vermind.*	35	0.5	1
200	10	100	norm.	50	0.6	20
200	5	120	"	45	0.5	27
100	7.5	135	"	45	0.7	36
60	7.5	140	"	50	0.8	42

* - Der übergehende Wasserdampf hatte eine Temp. von 80 °C.

** - Die Ausbeuten beziehen sich auf das durch einfache Vakuumdestillation gereinigte Produkt. Die Rohausbeuten sind um 4 - 7% höher.

b) 123 g 2,3-Dibrom-2-buten-1,4-diol (77) werden unter kräftigem Rühren und Erwärmen auf 85 °C in 300 ml 7.5 proz. Schwefelsäure gelöst. Man tropft sehr langsam Chromschwefelsäure hinzu und führt gleichzeitig eine Wasserdampfdestillation durch (Ölbad 140 °C). Innerhalb von 4 h wird eine Lösung aus 140 g $K_2Cr_2O_7$, 180 g konz. H_2SO_4 und 500 g H_2O aufgebracht. Ein mit Wasserdampf flüchtiges Öl wird abgetrennt, die wäßrige Phase des Destillats mit Benzin (40 - 80 °C) extrahiert und mit dem zuvor isolierten Öl vereinigt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl i. Vak. destilliert: 52 g (56%) 3,4-Dibromfuran (72) vom Sdp. 52 - 53 °C/15 hPa, Schmp. 5 - 6 °C (aus n-Hexan bei -25 °C). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.45 (2H; s; H-2, H-5). - MS (EI): m/e = 224 (M^+ , 100%), 195 (M^+ -CHO, 6%), 116 (M^+ -CHO-Br, 45%).

C_4H_2BrO (225.9)	Ber.	C 21.27	H 0.89
	Gef.	C 21.27	H 1.01

Umsetzung von 3,4-Dibromfuran mit n-Butyllithium (15% Überschuß) und tert-Butyllithium: a) 3.6 ml einer 1.6 N n-Butyllithium-Lösung (5.76 mmol) in n-Hexan werden langsam zu einer Lösung von 1.13 g (5 mmol) 72 in 20 ml absol. Ether bei -70 °C unter Argon zugetropft. Nach 45 min Rühren wird die Lösung mit 1 ml Methanol und anschließend mit gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die organische Phase wird mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, bei Normaldruck eingeeengt und über eine kurze Kolonne destilliert: Sdp. 101 - 103 °C, 0.89 g (aus 1H -NMR, 3-Bromfuran : n- C_4H_9Br = 1 : 1), ~0.46 g 3-Bromfuran (63%).

b) 7.7 ml einer 1.3 N tert-Butyllithium-Lösung (10 mmol) in n-Pentan werden langsam zu einer Lösung von 1.13 g (5 mmol) 72 in 20 ml absol. Ether bei -70 °C unter Argon zugetropft. Es wird 0.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 1 ml Methanol versetzt und weiter, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet: 0.48 g (65%) 3-Bromfuran.

2-(4-Brom-3-furyl)-ethanol (82): a) 11.5 ml einer 1.6 N n-Butyllithium-Lösung (18.4 mmol) in n-Hexan werden langsam unter Argon zu 3.75 g (16.6 mmol) 3,4-Dibromfuran in 50 ml absol. Ether unter Rühren bei -60 °C zugetropft. Nach 15 min Rühren bei -60 °C werden mit einer Spritze (Septum) 1.5 ml Ethylenoxid hinzugegeben. Innerhalb von 4 h wird auf ca. 20 °C erwärmt und dann wieder auf -40 °C abgekühlt. Dann wird das Gemisch rasch mit einer Lösung aus 3 g NH₄Cl, 30 ml H₂O und 3 ml THF versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl im Kugelrohr i. Vak. destilliert: 1.33 g (44%) 82 vom Sdp. 71 °C/0.1 Pa. - ¹H-NMR (CDCl₃: δ = 1.86 (1H; breites s; OH), 2.60 (2H; dt, J = 6.5 Hz, 0.5 Hz; CH₂-CH₂OH), 3.80 (2H; t, J = 6.5 Hz; CH₂-CH₂OH), 7.31 (1H; dt, J = 0.5 Hz, 1.5 Hz; H-2), 7.43 (1H; d, J = 1.5 Hz; H-5). -MS: m/e = 190 (M⁺, 47%), 159 (M⁺-CH₂OH, 68%), 162 (M⁺-CHO, 42%), 81 (Furyl⁺, 35%), 53 (Cyclobuten⁺, 100%). - IR (Film): 3350 (breit)(OH), 3160 (C-H_{arom}), 2870, 2840, 2800 (C-H), 1050 cm⁻¹ (C-O).

C₆H₇BrO₂ (191.0) Ber. 189.9627 Gef. 189.9630
(MS, Hochauflösung)

Die gleiche Umsetzung in THF liefert 82 in 6% Ausbeute. Ein 0.2 mol-Ansatz unter gleichen Bedingungen liefert 82 in 13% Ausbeute.

b) 157 ml einer 1,3 N tert-Butyllithium-Lösung (0.204 mol) in n-Pentan werden langsam unter Argon zu 22.6 g (0.1 mol) 3,4-Dibromfuran (72) in 500 ml absol. Ether unter Rühren innerhalb von 2 h bei -70 °C zugetropft. Anschließend wird noch 1.5 h gerührt. Dann werden mittels einer Spritze (Septum) 15 ml Ethylenoxid (0.3 mol) hinzugegeben. Während 4 h wird auf 0 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 15 h gerührt. Nach kurzem Erwärmen auf +20 °C wird das Gemisch auf -40 °C abgekühlt und rasch mit einer Lösung aus 30 g NH₄Cl, 300 ml

Wasser und 45 ml THF versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl im Kugelrohr i. Vak. destilliert: 10.20 g (54%) 82.

4-Brom-3-(2-iodethyl)-furan (83): 12 ml (0.07 mol) Triphenylphosphit und 6 ml (0.09 mol) Methyljodid werden 36 h unter Argon unter Rückfluß erhitzt. (Während der letzten 12 h beträgt die Innentemp. 117 - 118 °C). Nach Abkühlen wird der erhaltene Feststoff zerkleinert (Turax) und mit Ether unter Argon weiß gewaschen. Das Produkt wird i. Vak. getrocknet und in 20 ml absol. DMF aufgenommen. 12.70 g (0.066 mol) 82 in 10 ml absol. DMF werden langsam bei 10 °C zur so vorbereiteten Lösung zugetropft. Es wird 2 h bei ca. 20 °C gerührt, anschließend auf 40 °C erwärmt, nach Abkühlen mit 5 ml Methanol versetzt, auf 100 ml gesätt. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gegossen und mehrmals mit n-Hexan extrahiert. Die vereinigten Hexanauszüge werden einmal mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und zweimal mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das erhaltene Öl wird über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 4x20 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel filtriert ($R_F = 0.85$): 13.8 g (70%). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 3.00 (2H; t, J = 7.5 Hz; CH_2Br), 3.30 (2H; dt, J = 7.5 Hz bzw. 0.5 Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$), 7.31 (1H; dt, J = 0.5 Hz bzw. 1.5 Hz; H-2), 7.43 (1H; d, J = 1.5 Hz; H-5). - MS: m/e = 300 (M^+ , 5%), 221 ($\text{M}^+\text{-Br}$, 85%), 173 ($\text{M}^+\text{-I}$, 42%), 94 ($\text{M}^+\text{-I-Br}$, 41%), 66 ($\text{M}^+\text{-Br-I-CO}$, 100%).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{BrIO}$ (300.1) Ber. 299.8646 Gef. 299.8658
(MS, Hochauflösung)

3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (27): 35.5 ml einer 1.6 N n-Butyllithium-Lösung (56.8 mmol) in n-Hexan werden langsam unter Argon zu 11.38 g (37.8 mmol) 83 in 400 ml absol.

Ether unter Rühren bei $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Nach 45 min Rühren werden 2 g (62.5 mmol) Schwefel zugesetzt. Dann wird die Lösung im Verlauf von 1 h auf ca. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und noch 3.5 h unter Rückfluß gekocht. Bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ löst sich der Schwefel auf und bei $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Lösung wird nach Abkühlen einmal mit gesätt. NH_4Cl -Lösung und zweimal mit NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und i. Vak. destilliert: $48\text{ }^{\circ}\text{C}/10\text{ Pa.}$ Das erhaltene Öl wird über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, $4.5 \times 120\text{ cm}$) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 1.84 g (39%) 27.

Umsetzung von Ethyliodid/tert.-Butylbromid bzw. Ethylbromid/tert.-Butylbromid -Gemischen mit tert.-Butyllithium: a) 7.7 ml einer 1.3 N tert.-Butyllithium-Lösung (10 mmol) in n-Pentan werden unter Argon zu einer Lösung von 1.56 g (10 mmol) $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ und 1.37 g (10 mmol) tert.- $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$ in 20 ml absol. Ether bei $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter kräftigem Rühren zugetropft und langsam auf $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt (1 h). Die Mischung wird mit gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt, mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und fraktioniert destilliert: Sdp. $72\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.19 g tert.- $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$, ^1H -NMR-spektroskopisch identifiziert.

b) 7.7 ml einer 1.3 N tert.-Butyllithium-Lösung (10 mmol) in n-Pentan werden unter Argon zu einer Lösung von 1.09 g (10 mmol) $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ und 1.37 g (10 mmol) tert.- $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$ in 20 ml absol. Ether bei $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter kräftigem Rühren zugetropft und langsam auf ca. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt (1 h). Die Mischung wird mit gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt, mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und fraktioniert destilliert: Sdp. $37 - 38\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es handelt sich nach dem ^1H -NMR-Spektrum um ein Ether/Ethylbromid-Gemisch, tert.-Butylbromid konnte nicht nachgewiesen werden.

4-Brom-3-(2-bromomethyl)-furan (84): 8.77 g (4.59 mmol) 82 und 19.05 g CBr_4 (57.37 mmol) werden in 70 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf -5°C gekühlt. 18.0 g (68.85 mmol) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ werden portionsweise so hinzugefügt, daß die Temp. 0°C nicht übersteigt. Nach 5 min Rühren bei 0°C wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das erhaltene Öl wird in 20 ml Ether aufgenommen mit 100 ml n-Hexan verdünnt und 30 min stehengelassen. Die Kristalle werden abfiltriert und dreimal mit n-Hexan gewaschen. Die n-Hexan-Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl i. Vak. fraktioniert destilliert: Sdp. $60^\circ\text{C}/10\text{ Pa}$, 8.48 g (73%) 84. - ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.43$ (1H; d, $J = 1.5\text{ Hz}$; H-5), 7.35 (1H; dt, $J = 1.5\text{ Hz}$ bzw. 0.5 Hz ; H-2), 3.53 (2H; t, $J = 7\text{ Hz}$; CH_2Br), 2.99 (2H; dt, $J = 7\text{ Hz}$ bzw. 0.5 Hz ; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$). - MS: $m/e = 252$ (M^+ , 52%), 173 ($\text{M}^+\text{-Br}$, 45%), 159 ($\text{M}^+\text{-CH}_2\text{Br}$, 74%), 94 ($\text{M}^+\text{-2Br}$, 7%), 65 ($\text{M}^+\text{-Br-CH}_2\text{CH}_2\text{Br-H}$, 37%).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}$ (253.9) Ber. 251.8786 Gef. 251.8788
(MS, Hochauflösung)

3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (27): 4.3 ml einer 1.3 N tert.-BuLi-Lösung (5.5 mmol) in n-Pentan werden langsam unter Argon zu einer Lösung von 0.63 g (2.5 mmol) 84 in 30 ml absol. Ether bei -85°C unter kräftigem Rühren zuge tropft. Nach 10 min Rühren werden 0.08 g (2.5 mmol) Schwefel hinzugefügt, dann wird innerhalb von 1 h auf ca. 20°C erwärmt und anschließend noch 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird in 50 ml n-Hexan aufgenommen und filtriert. Der Niederschlag wird noch zweimal mit jeweils 10 ml n-Hexan ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit gesätt. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene Öl wird i. Vak. in einem Kugelrohr destilliert: Sdp. $\sim 40^\circ\text{C}/10\text{ Pa}$, 0.13 g (40%) 27. Bei der Umsetzung von 84 mit genau 2 Äquivalenten von tert.-BuLi enthält das Produkt $\sim 5\%$ des Ausgangsstoffs.

Umsetzung von **27** mit n-BuLi und Dimethylsulfat: 2.8 ml 1.6 N n-Butyllithium (4.48 mmol) in n-Hexan werden bei -20 °C unter Argon zu 0.52 g (4.12 mmol) **27** in 50 ml Ether zugetropft. Es wird langsam auf +10 °C erwärmt. Nach 6 h Rühren bei 10 °C wird auf 0 °C abgekühlt, mit 1.14 g (9.0 mmol) (CH₃)₂SO₄ in 10 ml Ether tropfenweise versetzt und noch 12 h bei 0 °C stehen gelassen. Anschließend wird mit ca. 50 ml gesätt. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das restliche Öl über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x10 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 0.46 g (R_F = 0.6) **27**, **1**, **90**. Das Gemisch wurde durch HPLC getrennt. Die präparative Trennung gelang partiell auf der Reversed-Phase-Säule 7C 18 MN (16x250 mm) mit 70% Methanol (isokratisch, 200 bar, 10 ml/min). Es wurden nur 0.94 g (ca. 12% d. Th.) Edukt **27** vom Isomerengemisch aus 2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (**1**) und 4-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (**90**) (zusammen 78%) abgetrennt. Trotz Variation der verwendeten Säulen und der Bedingungen konnte keine Trennung der Isomeren durch HPLC erreicht werden. Nach Extraktion mit n-Hexan wurden 0.24 g (43%) eines Gemisches aus **1** und **90** isoliert. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.99 (1H; breites s; **1**, H-5), 6.90 (1H; breites s; **90**, H-2), 3.62 (2H; t, J = 7 Hz; **1** und **90**, SCH₂), 2.98 (2H; dt, J = 7 Hz bzw. 1.5 Hz; **1**, S-CH₂CH₂), 2.81 (2H; breites t, J = 7 Hz; **90**, S-CH₂CH₂), 2.22 (3H; s; **1** und **90**, CH₃). Aus dem Integral ergibt sich: **1** : **90** = 2 : 1.

Umsetzung von **27** mit tert.-BuLi und Dimethylsulfat: 0.8 ml 1.3 N tert.-Butyllithium (1.04 mmol) in n-Pentan werden bei -78 °C unter Argon (Septum) zu 0.13 g **27** in 5 ml absol. THF hinzugetropft. Nach 0.5 h Rühren wird mit 0.25 g (2.0 mmol) (CH₃)₂SO₄ versetzt, langsam innerhalb 2 h auf ca. 20 °C erwärmt und 1 h stehengelassen. Das Gemisch wird mit gesätt.

NH₄Cl-Lösung versetzt und mit n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das erhaltene gelbliche Öl wird über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x10 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 94 mg eines Produktgemisches aus 1, 27 und 90. Das Verhältnis 1 : 90 beträgt 2 : 1 (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt).

Umsetzung von 83 mit Lithiumdiisopropylamid und Dimethylsulfat: a) 3.8 ml 1.6 N n-BuLi (6.1 mmol) in n-Hexan werden bei -78 °C zu 0.65 g (6.4 mmol) frisch über CaH₂ dest. Diisopropylamin in 10 ml absol. THF zugetropft und auf ca. 20 °C erwärmt. Nach 1 h werden tropfenweise (Septum) bei -80 °C 1.51 g (5 mmol) 83 in 10 ml absol. THF zugetropft. Nach 45 min Rühren bei -80 °C werden 0.81 g Dimethylsulfat in 5 ml absol. THF zugetropft. Innerhalb 3 h wird auf ca. 20 °C erwärmt und noch 1 h bei ca. 20 °C gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit gesätt. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das bräunliche Öl wird über eine kurze Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x10 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 1.17 g Öl (R_F = 0.95), das zu 40% aus Edukt 83 und zu 60% aus 93 besteht. Das Gemisch wird auf einer Reversed-Phase-Säule (HPLC) in 80-proz. Methanol getrennt (1 ml/min, SC 18 MN, 4.6x250 mm, 160 bar): 0.47 g (30%) 93. b) 6.3 ml 1.6 N n-BuLi (10 mmol) in n-Hexan werden bei -80 °C zu 1.05 g (10.5 mmol) Diisopropylamin in 15 ml absol. THF zugetropft und auf ca. 20 °C erwärmt. Die Lösung wird auf -80 °C abgekühlt und mit 1.51 g (5 mmol) 83 in 5 ml absol. THF tropfenweise versetzt. Nach 5 h (bzw. 15 min) Rühren bei -80 °C werden 1.76 g (14 mmol) Dimethylsulfat in 5 ml absol. THF auf einmal hinzugefügt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie unter a). Es werden 1.20 g eines Gemisches 93 : 83 = 9 : 1 isoliert, das durch präparative HPLC (Bedingungen s. unter a)

getrennt werden konnte.

c) 7.8 ml 1.6 N n-BuLi (12.5 mmol) in n-Hexan werden langsam zu 1.26 g (12.6 mmol) Diisopropylamin in 10 ml absol. THF bei -70 °C hinzugetropft und auf ca. 20 °C erwärmt. Die Lösung wird auf -85 °C abgekühlt, mit 1.51 g (5 mmol) 83 in 5 ml absol. THF tropfenweise versetzt und 0.5 h bei -80 °C gerührt. Dann werden 1.45 g (11.5 mmol) Dimethylsulfat auf einmal hinzugefügt. Es wird (während 45 min) auf ca. 20 °C erwärmt und noch 15 min bei 20 °C stehengelassen. Das Gemisch wird mit NH₄Cl-Lösung versetzt und mit n-Hexan dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das erhaltene Öl wird i. Vak. destilliert: 1.01 g (76%) 93 vom Sdp. 110 °C/10 Pa. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.21 (1H; breites s; H-5), 3.31 (2H; t, J = 7.5 Hz; CH₂-CH₂I), 2.95 (2H; t, J = 7.5 Hz; CH₂-CH₂I), 2.27 (3H; s; CH₃). - MS (EI): m/e = 314 (M⁺, 76%), 187 (M⁺-I, 97%), 173 (M⁺-CH₂I, 10%), 108 (M⁺-I-Br, 32%), 65 (M⁺-I-Br-CH₃CO, 9%).

C₇H₈BrIO (314.9) Ber. 313.8802 Gef. 313.8802
(MS, Hochauflösung)

3-Brom-4-(2-bromethyl)-2-methyl-furan (94): Die Reaktion wurde unter gleichen Bedingungen, wie voranstehend beschrieben, mit 1.27 g (5 mmol) 84 durchgeführt. Die Destillation in Kugelrohr i. Vak. ergibt 1.06 g (79%) 94 vom Sdp. 90 °C/10 Pa. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.23 (1H; breites s; H-5), 3.51 (2H; t, J = 7 Hz; CH₂Br), 2.93 (2H; dt, J = 7 Hz bzw. 0.5 Hz; CH₂-CH₂Br), 2.28 (3H; s; CH₃). - MS (EI): m/e = 266 (M⁺, 40%), 187 (M⁺-Br, 34%), 173 (M⁺-CH₂Br, 77%), 108 (M⁺-2Br, 29%), 65 (M⁺-2Br-CH₃CO, 100%), 43 (CH₃CO⁺, 80%).

C₇H₈Br₂O (267.9) Ber. 265.8942 Gef. 265.8941
(MS, Hochauflösung)

2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (1):

- a) 2.2 ml 1.6 N n-BuLi (3.5 mmol) in n-Hexan werden bei -78 °C zu 0.79 g (2.5 mmol) **93** in 20 ml absol. Ether unter Argon zugetropft. Nach 45 min Rühren wird mit 0.11 g (3.5 mmol) Schwefel versetzt. Das Gemisch wird langsam auf ca. 20 °C erwärmt, 4 h unter Rückfluß gekocht, in 50 ml n-Hexan aufgenommen, filtriert, mit gesätt. NH₄Cl-Lösung und zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingeengt und über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x15 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: R_F = 0.55, 85 mg (24%) **1**.
- b) 5.8 ml 1.3 N tert.-Butyllithium (7.5 mmol) in n-Pentan werden langsam unter Argon zu 0.95 g (3.55 mmol) **94** in 40 ml absol. Ether bei -80 °C zugetropft und anschließend noch 10 min bei dieser Temp. gerührt. Danach werden 0.12 g (3.75 mmol) Schwefel hinzugefügt. Innerhalb von 3 h wird auf ca. 20 °C erwärmt und anschließend 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird in 50 ml n-Hexan aufgenommen und filtriert. Der Niederschlag wird noch zweimal mit je 10 ml n-Hexan gewaschen. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das Öl im Kugelrohr i. Vak. destilliert: 0.24 g (48%) **1** vom Sdp. 60 °C/10 Pa. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.99 (1H; t, J = 1.5 Hz; H-4), 3.64 (2H; t, J = 7 Hz; H-7), 2.90 (2H; dt, J = 7 Hz bzw. J = 1.5 Hz; H-6), 2.21 (3H; s; 2-CH₃).

3-Brom-4-(2-bromethyl)-2-ethyl-furan (95): 8 ml 1.6 N n-BuLi (12.8 mmol) in n-Hexan werden langsam bei -70 °C zu 1.31 g (13 mmol) Diisopropylamin in 20 ml absol. THF zugetropft und auf ca. 20 °C erwärmt. Die Lösung wird 15 min bei 25 °C stehengelassen und wieder auf -90 °C abgekühlt. 1.27 g (5 mmol) **84** in 5 ml absol. THF werden so zugetropft, daß die Temp. -85 °C nicht übersteigt. Es wird 15 min bei -85 °C gerührt. Die so vorbereitete Lösung wird jeweils versetzt:

a) auf einmal mit 1.93 g (12.5 mmol) Diethylsulfat in 2 ml

absol. Ether und auf ca. 20 °C erwärmt.

b) mit 3.86 g (25 mmol) Diethylsulfat in 5 ml absol. THF tropfenweise bei -85 °C, noch 1.5 h bei -85 °C gerührt und anschließend in 1 h auf ca. 20 °C erwärmt.

c) auf einmal mit 3.32 g (2.13 mmol) Ethyliodid in 2 ml absol. THF und innerhalb von 4 h auf ca. 20 °C erwärmt.

d) auf einmal mit 1.93 g (12.5 mmol) Diethylsulfat in 2 ml Ether, auf +5 °C erwärmt und noch 6 h bei 5 °C stehengelassen. Die Reaktionsmischungen a-c werden jeweils noch 0.5 h bei ca. 20 °C gerührt, mit gesätt. NH₄Cl-Lösung - d bei 5 °C - versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden jeweils mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingeeengt und über eine kurze Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 2.8x10 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel filtriert: a) 1.24 g, b) 1.44 g c) 0.98 g d) 0.93 g (66%) 95.

Die Gemische a), b) und c) werden durch HPLC (SC 18 MN Reversed-Phase-Säule, 80% MeOH, 1 ml/min, 180 bar, 4.6x250 mm) getrennt. Die Trennungen ergaben: a) 0.2 g (15%) 84, 0.11 g (10%) 95 und 0.41 g (23%) 4-(2-Bromethyl)-3,5-dibrom-2-ethylfuran (96); b) 0.07 g (5%) 84, 0.13 g (9%) 95, 0.31 g (17%) 96 und 0.024 g (1.5%) 3-Brom-4-(2-bromethyl)-2,5-diethylfuran (97); c) 0.05 g (4%) 84, 0.05 g (4%) 95, 0.38 g (21%) 96, 0.03 g (2%) 97, 0.19 g (12%) 3-Brom-2-ethyl-4-(2-iodethyl)furan (98) und 0.035 g (2%) 3,5-Dibrom-2-ethyl-4-(2-iodethyl)furan (99). - ¹H-NMR von 95 (CDCl₃): δ = 7.22 (1H; t, J = 0.8 Hz; H-5), 3.51 (2H; t, J = 7.5 Hz; CH₂Br), 2.93 (2H; dt, J = 7.5 Hz bzw. 0.8 Hz; CH₂-CH₂Br), 2.63 (2H; q, J = 7.5 Hz; CH₂CH₃), 1.20 (3H; t, J = 7.5 Hz; CH₂-CH₃). - MS (EI): m/e = 280 (M⁺, 28%), 265 (M⁺-CH₃, 32%), 201 (M⁺-Br, 91%), 57 (C₃H₄O⁺, 100%).

C₈H₁₀Br₂O (282.0) Ber. 279.9099 Gef. 279.9092
(MS, Hochauflösung)

- ¹H-NMR von 96 (CDCl₃): δ = 3.48 (2H; t, J = 7.5 Hz; CH₂CH₂Br), 2.91 (2H; t, J = 7.5 Hz; CH₂-CH₂Br), 2.65 (2H; q, J = 7.5 Hz;

$\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.21 (3H; t, $J = 7.5$ Hz; CH_2CH_3). - MS (EI): $m/e = 360$ (M^+ , 100%), 358 (M^+ , 33%), 343 ($M^+\text{-CH}_3$, 33%), 279 ($M^+\text{-Br}$, 9%), 265 ($M^+\text{-CH}_2\text{Br}$, 30%).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}_3\text{O}$ (360.9) Ber. 357.8200 Gef. 357.8200
(MS, Hochauflösung)

$^1\text{H-NMR}$ von **97** (CDCl_3): $\delta = 3.46$ (2H; t, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$), 2.89 (2H; t, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$), 2.62 (4H; q, $J = 7.5$ Hz; CH_2CH_3), 1.21 (6H; t, $J = 7.5$ Hz; CH_2CH_3). - MS (EI): $m/e = 308$ (M^+ , 41%), 295 ($M^+\text{-CH}_3$, 100%), 293 ($M^+\text{-CH}_3$, 54%), 229 ($M^+\text{-Br}$, 16%), 215 ($M^+\text{-CH}_2\text{Br}$, 27%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}$ (310.0) Ber. 307.9407 Gef. 307.9397
(MS, Hochauflösung)

$^1\text{H-NMR}$ von **98** (CDCl_3): $\delta = 7.16$ (1H; breites s; H-5), 3.31 (2H; t, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{I}$), 2.95 (2H; t, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{I}$), 2.64 (2H; q, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.21 (3H; t, $J = 7.7$ Hz; CH_2CH_3). - MS (EI): $m/e = 330$ (M^+ , 100%), 328 (M^+ , 98%), 201 ($M^+\text{-I}$, 88%), 187 ($M^+\text{-CH}_2\text{I}$, 27%).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrIO}$ (329.0) Ber. 327.8955 Gef. 327.8960
(MS, Hochauflösung)

$^1\text{H-NMR}$ von **99** (CDCl_3): $\delta = 3.28$ (2H; t, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{I}$), 2.95 (2H; t, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{I}$), 2.65 (2H; q, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.21 (3H; t, $J = 7.5$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). - MS (EI): $m/e = 408$ (M^+ , 100%), 406 (M^+ , 52%), 279 ($M^+\text{-I}$, 36%), 265 ($M^+\text{-CH}_2\text{I}$, 15 %).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}_2\text{IO}$ (407.9) Ber. 405.8060 Gef. 405.8064
(MS, Hochauflösung)

2-Ethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (100):

240 mg (0.85 mmol) **95**, 1.4 ml 1.3 N tert.-BuLi (1.82 mmol) in n-Pentan und 29 mg (0.9 mmol) Schwefel in 20 ml absol. Ether werden umgesetzt und aufarbeitet, wie bei Umsetzung von **94** b) (s. S. 133), beschrieben. 70 mg (53% d. Th.) **100**, $R_F = 0.55$. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.99$ (1H; t, $J = 1.5$ Hz; H-5), 3.60 (2H; t, $J = 7$ Hz; H-7), 2.86 (2H; dt, $J = 7$ Hz bzw. 1.5 Hz; H-6), 2.58 (2H; q, $J = 7$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.21 (3H; t, $J = 7$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). - MS (EI): $m/e = 154$ (M^+ , 47%), 139 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100%).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}$ (154.2) Ber. 154.04252 Gef. 154.0450
(MS, Hochauflösung)

3-Brom-4-(2-bromethyl)-furancarbonsäure (101): 31 ml 1.6 N

n-Butyllithium (49.6 mmol) in n-Hexan werden langsam unter Argon zu 5.07 g (50 mmol) Diisopropylamin in 60 ml absol. THF bei -70°C hinzuge tropft. Es wird innerhalb 1 h auf ca. 20°C erwärmt. Nach 15 min wird auf -95°C abgekühlt und mit 5.08 g (20 mmol) **84** in 10 ml absol. THF langsam versetzt, so daß -85°C nicht überschritten werden. Nach 0.5 h Rühren bei -90°C werden auf einmal 1.12 g festes pulv. Kohlendioxid hinzugefügt. Nach 5 sec (wenn die Lösung anfängt, sich tief braun zu färben) wird mit 20 ml H_2O versetzt. Die wäßrige Phase wird mit Ether und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen. Die organischen Auszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und i. Vak. im Kugelrohr destilliert: 1.84 g **84**, Sdp. $90^\circ\text{C}/0.1$ Pa. Die wäßrige Phase wird mit 1 N HCl auf pH 2 gebracht und mit CHCl_3 extrahiert. Die Chloroform-Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das gelbe Öl wird in CCl_4 aufgenommen, bis zur leichten Trübung mit n-Hexan versetzt und stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit n-Hexan gewaschen und i. Vak. getrocknet: 2.91 g **101** (76% d. Th. berechnet auf umgesetztes **84**) vom Schmp. $119 - 120^\circ\text{C}$ (Zers.). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.04$ (1H; sehr breites s; COOH), 7.59 (1H; s; H-5), 3.55 (2H; t,

$J = 7 \text{ Hz}$; CH_2Br), 3.05 (2H; t, $J = 7 \text{ Hz}$; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$). - MS (EI): $m/e = 296$ (M^+ , 58%), 217 ($\text{M}^+ - \text{Br}$, 38%), 203 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Br}$, 63%), 199 ($\text{M}^+ - \text{Br} - \text{CO}$, 25%). - IR (KBr): 3400 (COOH), 1740 (CO), 1600, 1440.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_3$ (297.9)	Ber.	C 28.22	H 2.03	Br 53.64
	Gef.	C 28.49	H 2.07	Br 53.53

Die Reaktion wurde nicht weiter optimiert.

Wenn man unter sonst gleichen Bedingungen die Lithium-Verbindung mit der doppelten Menge pulv. CO_2 versetzt und nach 5 sec kein Wasser hinzufügt, erhält man nach Ansäuern der wäßrigen Phase, einen weißen Niederschlag, der mit Wasser gewaschen und i. Vak. bei 40°C getrocknet wird: 4.2 g (61%) 3-Brom-4-(2-bromethyl)-2,5-furandicarbonsäure (**106**) vom Zers. P. $130 - 140^\circ\text{C}$. - $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): $\delta = 3.68$ (2H; t, $J = 7 \text{ Hz}$; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$), 3.42 (2H; t, $J = 7 \text{ Hz}$; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$). - MS (EI): $m/e = 340$ (M^+ , 3%), 260 ($\text{M}^+ - \text{HBr}$, 94%).

$\text{C}_8\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_5$ (342.0)	Ber.	C 28.10	H 1.77	Br 46.74
	Gef.	C 28.89	H 1.80	Br 46.95

3-Brom-4-(2-bromethyl)-5-methyl-2-furancarbonsäure (**103**):

Zu einer Lithiumdiisopropylamid-Lösung (aus 11 ml 1.6 N n-Buli (17.6 mmol), 1.8 g (18 mmol) Diisopropylamin, 20 ml absol. THF) werden bei -78°C 1.49 g (5mmol) **101** in 5 ml absol. THF zugetropft. Nach 30 min Rühren wird die tiefbraune Lösung mit 2,8 g CH_3I versetzt (Entfärbung, weißer Niederschlag) und auf ca. 20°C erwärmt (bei -5°C Auflösung des weißen Niederschlags). Das Gemisch wird wieder auf 0°C abgekühlt und mit 10 ml H_2O versetzt. Die wäßrige Phase wird mit Ether zweimal gewaschen und mit 1 N HCl-Lösung versetzt (bis pH 2). Die wäßrige Phase wird zweimal mit CHCl_3 extrahiert, die vereinigten organischen Auszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das gelbe Öl kristallisiert aus $\text{CCl}_4/\text{n-Hexan}$: 1.31 g (84%) vom Schmp. 137°C . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ = 8.74 (1H; sehr breites s; COOH), 3.50 (2H; t, J = 7 Hz; CH₂-CH₂Br), 2.96 (2H; t, J = 7 Hz; CH₂-CH₂Br), 2.42 (3H; s; CH₃). - MS (EI): m/e = 310 (M⁺, 53%), 231 (M⁺-Br, 16%), 217 (M⁺-CH₂Br, 90%), 203 (M⁺-CH₂CH₂Br, 19%), 43 (CH₃CO⁺, 20%).

C ₈ H ₈ Br ₂ O ₃ (311.9)	Ber.	C 30.80	H 2.58	Br 51.23
	Gef.	C 30.30	H 2.54	Br 51.31

Versuch zur Decarboxylierung von **103**: 1.45 g (4.65 mmol) **103**, 1.1 g Cu-Staub und 10 ml Chinolin wurden in einem Metall-Bad unter Argon auf 210 - 220 °C erwärmt. Nach 1 h wurden unter leichtem Vakuum (100 Pa) alle flüchtigen Stoffe abdestilliert. Das Destillat wurde im n-Hexan aufgenommen und dreimal mit 2 N HCl und einmal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und das bräunliche Öl über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x20 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert. Es wurden 25 mg eines stark verunreinigten Öls isoliert, das **104** enthält. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.43 (1H; s; H-2), 3.46 (2H; t, J = 7 Hz; CH₂Br), 2.92 (2H; t, J = 7 Hz; CH₂-CH₂Br), 2.26 (3H; s; CH₃). Das Produkt wurde nicht weiter gereinigt.

Versuch zur Cyclisierung von **103**: 2.5 ml 1.3 N tert.-Butyllithium (3.25 mmol) in n-Pentan werden langsam unter Rühren bei -78 °C unter Argon zu 0.31 g (1 mmol) **103** in absol. Ether zugetropft (Braunfärbung). Nach 15 min Rühren werden 32 mg (1 mmol) Schwefel hinzugefügt. Es wird langsam auf 20 °C erwärmt (Entfärbung bei ca. 0 °C) und 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird H₂O (10 ml) hinzugefügt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 1 N HCl versetzt (bis pH 2), mit CHCl₃ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigt, daß **105** entstanden ist. Es ließ sich jedoch durch Umkristallisieren (aus CCl₄/n-Hexan) nicht

reinigen. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 9.97 (1H; breites s; COOH), 3.76 (2H; t, J = 7 Hz; $\text{CH}_2\text{-S}$), 2.92 (2H; t, J = 7 Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{S}$), 2.29 (3H; s; CH_3).

4-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]-octa-1,4-dien (90):

In einem 7 mmol Ansatz wird nach der voranstehenden Vorschrift **105** dargestellt. Die erhaltene Chloroform-Lösung von **105** (Rohprodukt) wird mit 10 ml Chinolin versetzt. Nach Abziehen des CHCl_3 i. Vak. wird 1 g Cu-Staub hinzugefügt, auf 210 - 220 °C erwärmt und im starken Argon-Strom werden alle flüchtigen Produkte abdestilliert, zuletzt i. Vak. (15 Pa). Das Destillat wird in CHCl_3 aufgenommen, mit 300 ml 10-proz. H_2SO_4 und anschließend mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das bräunliche Öl wird auf einer Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8x20 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert. Unter anderen Produkten werden 26 mg (3%) **90** (R_F = 0.5) isoliert. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.89 (1H; s; H-2), 3.63 (2H; t, J = 7 Hz; S-CH_2), 2.81 (2H; tq, J = 7 Hz bzw. 1 Hz; $\text{S-CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (3H; t, J = 1 Hz; CH_3). - MS (EI): m/e = 140 (M^+ , 100%), 111 ($\text{M}^+\text{-CHO}$, 17%), 97 ($\text{M}^+\text{-CH}_3\text{CO}$, 24%), 84 ($\text{M}^+\text{-CHOCH}_3$, 19%), 43 (CH_3CO^+ , 18%).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{OS}$ (140.2) Ber. 140.0296 Gef. 140.0292
(MS, Hochauflösung)

2,4-Dimethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]-octa-1,4-dien (107):

8 ml 1.7 N tert-Butyllithium (13.6 mmol) in n-Pentan werden langsam (Septum) zu 0.52 g (4.1 mmol) **27** in 10 ml absol. THF zugetropft, so daß die Temperatur -65 °C nicht übersteigt. Es wird langsam auf +10 °C erwärmt. Nach 15 min bei +10 °C wird wieder auf -20 °C abgekühlt. Auf einmal werden 1.01 g (8 mmol) Dimethylsulfat schnell hinzugefügt. Das Gemisch wird langsam auf ca. 20 °C erwärmt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemp. und nochmaligem Abkühlen auf -15 °C werden schnell 20 ml einer 15-proz. NH_4Cl -Lösung hinzugefügt. Es wird dreimal mit Ether

extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit 10-proz. Na_2CO_3 -Lösung und zweimal mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt (0.46 g) und auf einer Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 1.8×15 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 0.32 g (51%) **107** ($R_F = 0.5$). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.58$ (2H; t, $J = 7$ Hz; S- CH_2), 2.76 (2H; breites t, $J = 7$ Hz; SCH_2 - CH_2), 2.14 (6H; breites s; CH_3). - MS (CI): $m/e = 154$ (M^+ , 18%), 111 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$, 9%), 97 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO} - \text{CH}_2$, 15%), 57 ($\text{CH}_3\text{COCH}_2^+$, 100%).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}$ (154.2) Ber. 154.0452 Gef. 154.0445
(MS, Hochauflösung)

Die Umsetzung von **27** mit n-BuLi/1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan in THF/Ether (1 : 1) bei +10 °C (1.5 h) liefert nur ein Gemisch von **1**, **90**, **27** und **107** (nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum).

2,4-Diethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (**108**):

Die entsprechende Umsetzung wie voranstehend mit 1.23 g (8 mmol) Diethylsulfat statt Dimethylsulfat liefert 0.36 (48%) **108**.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.57$ (2H; t, $J = 7$ Hz; S- CH_2), 2.81 (2H; t, $J = 7$ Hz; S- CH_2 - CH_2), 2.55 (4H; q, $J = 7.5$ Hz; CH_2 - CH_3), 1.18 (6H; t, $J = 7.5$ Hz; CH_2 - CH_3). - MS (CI): $m/e = 182$ (M^+ , 4%), 167 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 9%), 154 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$, 11%), 139 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{CH}_3$, 21%), 126 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$, 16%), 57 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}^+$, 100%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OS}$ (182.2) Ber. 182.0765 Gef. 182.0766
(MS, Hochauflösung)

1-(4-Brom-3-furyl)-2-propanol (**110**): 4-Brom-3-furyl-lithium, aus 11.3 g (50 mmol) 3,4-Dibromfuran und 78 ml 1.3 N tert.-Butyllithium (102 mmol) in 150 ml absol. Ether bereitet (vgl. S. 126), wird mit 8 ml (180 mmol) Propylenoxid versetzt und 15 h bei -10 °C gerührt. Anschließend wird 2h auf ca. 20 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf -40 °C wird mit 20 ml absol.

Methanol und anschließend mit 100 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten ether. Auszüge werden dreimal mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und in einem Kugelrohr-Ofen i. Vak. destilliert: 4.67 g (44%) **110** vom Sdp. 110 °C/0.1 Pa. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 7.43 (1H; d, J = 1.5 Hz; H-5), 7.31 (1H; breites d, J = 1.5 Hz; H-2), 2.60 (1H; dd, J = 15 Hz bzw. 5 Hz; 3-CHH), 2.52 (1H; dd, J = 15 Hz bzw. 7.5 Hz; 3-CHH), 4.01 (1H; Sextet, J = 6 Hz; CH-OH), 1.24 (3H; d, J = 6 Hz; CH-CH₃), 1.76 (1H; s; OH). - MS (CI): m/e = 204 (M^+ , 4%), 160 (M^+ -CH₃CHO, 35%), 81 (M^+ -CH₃CHO-Br, 17%), 45 (CH₃-CH₂O⁺, 100%), 43 (CH₃CO⁺, 51%). - IR (Film): 3400 (OH), 3160 (C-H_{arom}), 2980, 2940 (C-H), 1050 cm^{-1} (C-O).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}_2$ (205.0) Ber. C 41.00 H 4.42
Gef. C 40.62 H 4.42

3-Brom-4-(2-brom-1-propyl)-furan (**111**): a) 5.24 g (20 mmol) Triphenylphosphin in 20 ml absol. THF werden tropfenweise unter Rühren zu 3.56 g (20 mmol) N-Bromsuccinimid in 100 ml absol. THF bei 0 °C hinzugefügt (Niederschlag). Es werden 4.1 g (20 mmol) **110** in 50 ml absol. THF bei -10 °C hinzutropft. Dann wird langsam auf 35 °C erwärmt und noch 2 h bei dieser Temp. gerührt, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, das restliche Öl in n-Hexan aufgenommen und über Nacht bei 5 °C stehen gelassen. Die Lösung wird filtriert, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und i. Vak. im Kugelrohr-Ofen destilliert: 3.50 g Gemisch aus **111** und **110** (bis 50%).
b) 7.7 g (29 mmol) Triphenylphosphin in 20 ml absol. CH_2Cl_2 werden zu 4.07 g (20 mmol) **110** und 8.25 g (25 mmol) CBr_4 in 50 ml absol. CH_2Cl_2 bei -20 °C unter Argon zutropft und auf 0 °C erwärmt. Das CH_2Cl_2 wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 50 ml Ether und 200 ml n-Hexan aufgenommen und 1 h stehen gelassen. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeeengt und in einem Kugelrohr-Ofen destilliert: 3.9 g

(73%) 111 vom Sdp. 105 °C/10 Pa ($R_F = 0.6$). - $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7.43$ (1H; d, $J = 1.5$ Hz; H-2), 7.37 (1H; m; H-5), 4.31 (1H; sext, $J = 6.5$ Hz; CH-Br), 3.02 (1H; dd, $J = 15$ bzw. 7 Hz; 4-CHH), 2.90 (1H; dd, $J = 15$ bzw. 6 Hz; 4-CHH), 1.74 (3H; d, $J = 6.5$ Hz; CHBrCH_3). - MS(EI): 266 (M^+ , 18%), 187 ($M^+ - \text{Br}$, 38%), 160 ($M^+ - \text{CBrCH}_3$, 100%), 81 ($M^+ - \text{CBrCH}_3 - \text{Br}$, 33%).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}$ (268.9) Ber. 265.8942 Gef. 265.8938
(MS, Hochauflösung)

3-Brom-4-(2-brom-1-propyl)-2-methyl-furan (112): 10.3 ml 1.6 N n-Butyllithium (16.5 mmol) in n-Hexan werden langsam unter Argon zu 1.67 (16.6 mmol) Diisopropylamin in 30 ml absol. THF bei -75 °C zugetropft. Es wird 10 min auf ca. 25 °C (innerhalb 1 h) erwärmt. Die Lösung wird auf -90 °C abgekühlt und 1.75 g (6.5 mmol) 111 in 5 ml absol. THF werden langsam zugetropft, so daß die Temp. -85 °C nicht übersteigt. Nach 0.5 h Rühren bei -85 °C wird bei -95 °C auf einmal mit 2.10 g Dimethylsulfat in 5 ml absol. THF versetzt und auf +10 °C erwärmt. Bei dieser Temp. werden 50 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung hinzugefügt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet. Das bräunliche Öl wird an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x20 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 1.71 g (93%) 112 ($R_F = 0.6$). - $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 7.23$ (1H; breites s; H-5), 4.29 (1H; sext, $J = 6.5$ Hz; CHBr), 2.98 (1H; dd, $J = 15$ Hz bzw. 7 Hz; 4-CHH), 2.86 (1H; dd, $J = 15$ bzw. 6 Hz; 4-CHH), 1.72 (3H; s; CH_3). - MS(EI): $m/e = 280$ (M^+ , 55%), 201 ($M^+ - \text{Br}$, 76%), 159 ($M^+ - \text{CH}_2\text{CHBrCH}_3$, 14%), 122 ($M^+ - 2\text{Br}$, 17%), 43 (CH_3CO^+ , 41%).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}$ (283.0) Ber. 279.9099 Gef. 279.9100
(MS, Hochauflösung)

7-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (113):

4.4 ml 1.6 N n-BuLi (7 mmol) in n-Hexan werden langsam bei -78 °C zu 1.34 g (5 mmol) 112 in 60 ml absol. Ether zuge- tropft und 0.5 h bei dieser Temp. gerührt. Dann werden 224 mg Schwefel hinzugefügt. Das Gemisch wird innerhalb 3 h auf 30 °C erwärmt und noch 3.5 h bei dieser Temp. gerührt. Nach Abkühlen werden 50 ml n-Hexan hinzugefügt. Es wird mit gesätt. NH₄Cl-Lösung und zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das restliche Öl wird an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x30 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 0.54 g (77%) 113 (R_F = 0.7). - ¹H-NMR(CDCl₃): δ = 7.10 (1H; m; H-4), 7.01 (1H; d, J = 0.5 Hz; H-2), 4.33 (1H; sext, J = 6.5 Hz; H-7), 3.04 (1H; ddd, J = 15 bzw. 6.5 bzw. 1 Hz; H-6) 2.57 (1H; ddd, J = 15 bzw. 7.5 bzw. 1.5 Hz; H-6'), 1.50 (3H; d, J = 6.5 Hz; 7-CH₃). - MS(EI): m/e = 140 (M⁺, 100%), 125 (M⁺-CH₃, 45%), 111 (M⁺-CHO, 33%).

C₇H₈OS (140.2) Ber. 140.0296 Gef. 140.0296
(MS, Hochauflösung)

2,7-Dimethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (114): 112 wurde, wie voranstehend beschrieben, im 5-mmol-Ansatz umgesetzt: 0.57 g (74%) 114 (R_F = 0.7). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.97 (1H; s; H-4), 4.29 (1H; m; H-7), 3.00 (1H; ddd, J = 15, 6.5 bzw. 1 Hz; H-6), 2.54 (1H; ddd, J = 15 bzw. 7.5 bzw. 1.5 Hz; H-6'), 2.20 (3H; s; 2-CH₃), 1.48 (3H; d, J = 6.5 Hz; 7-CH₃). - MS(EI): m/e = 154 (M⁺, 100%), 153 (M⁺-H, 14%), 139 (M⁺-CH₃, 43%), 125 (M⁺-CHO, 15%), 111 (M⁺-CH₃CO, 25%).

C₈H₁₀OS (154.2) Ber. 154.0452 Gef. 154.0450
(MS, Hochauflösung)

2,4,7-Trimethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien
(**115**): 1.5 ml 1.3 N tert.-BuLi (1.95 mmol) in n-Pentan werden langsam bei -78 °C zu 0.23 g (1.5 mmol) **114** in 5 ml absol. THF zugetropft und noch 15 min bei dieser Temp. gerührt (Gelbfärbung). Anschließend werden 0.26 g (2 mmol) Dimethylsulfat auf einmal hinzugefügt. Es wird langsam auf 10 °C erwärmt (Entfärbung) und mit 40 ml gesätt. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung zweimal gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das gelbliche Öl wird an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x20 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 0.23 g (92%) **115** (R_F = 0.65). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.27 (1H; sext, J = 6.5 Hz; H-7), 2.90 (1H; dd, J = 15 bzw. 6.5 Hz; H-6, cis-ständig zu 7-CH₃), 2.44 (1H; dd, J = 15 bzw. 7.5 Hz; H-6', trans-ständig zu 7-CH₃), 1.48 (3H; d, J = 6.5 Hz; 7-CH₃), 2.16 (6H; s; 2-CH₃, 4-CH₃). - MS(EI): m/e = 168 (M⁺, 100%), 167 (M⁺-H, 20%), 153 (M⁺-CH₃, 31%), 125 (M⁺-CH₃CO, 37%), 43 (CH₃CO⁺, 28%).

C₉H₁₂OS (168.2) Ber. 168.0609 Gef. 168.0609
(MS, Hochauflösung)

Umsetzung von **115** mit tert.-Butyllithium/HMPA/THF und Methyliodid: 1 ml 1.3 N tert.-BuLi (1.3 mmol) in n-Pentan wird zu 168 mg (1 mmol) **115** in 2 ml absol. HMPA und 10 ml absol. THF bei -78 °C zugetropft und 1 h bei dieser Temp. gerührt. Dann wird schnell mit 210 mg Methyliodid versetzt, langsam auf ca. 20 °C erwärmt und 0.5 h stehengelassen. Nach Abkühlen auf -10 °C wird mit gesätt. NH₄Cl-Lösung versetzt, die wäßrige Phase dreimal mit n-Hexan extrahiert, die organische Phase mit gesätt. NaCl-Lösung zweimal gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das bräunliche Öl wird an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x15 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 108 mg (59%) 2,5-Dimethyl-3-methylthio-4-(1-propenyl-1)furan **116** (R_F =

0.6). Das Verhältnis der Isomeren **116a** (cis) : **116b** (trans) = 1 : 8. Das Gemisch **116a/b** wurde durch HPLC (15/2 SRP 18, 70% CH₃OH, 100 bar) getrennt. - ¹H-NMR (CDCl₃) von **116a**: δ = 6.15 (1H; dq, J = 10 bzw. 1.8 Hz; CH=CH-CH₃), 5.81 (1H; dq, J = 10 bzw. 7 Hz; CH=CH-CH₃), 1.64 (3H; dd, J = 7 Hz bzw. 1.8 Hz; CH=CH-CH₃), 2.12, 2.32, 2.36 (jeweils 3H; jeweils s; SCH₃, 2-CH₃, 5-CH₃). - ¹H-NMR (CDCl₃) von **116b**: δ = 6.21 (1H; d, J = 16 Hz; CH=CHCH₃), 6.29 (1H; dq, J = 16 bzw. 6 Hz; CH=CHCH₃), 1.88 (3H; d, J = 6 Hz; CH=CHCH₃), 2.16, 2.28, 2.32 (jeweils 3H; jeweils s; SCH₃, 2-CH₃, 5-CH₃). - MS(EI): m/e = 182 (M⁺, 100%), 167 (M⁺-CH₃, 20%), 139 (M⁺-CH₃CO, 74%), 43 (CH₃CO⁺, 28%).

C₁₀H₁₄OS (182.3) Ber. 182.0765 Gef. 182.0769
(MS, Hochauflösung)

3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien-8-oxid (**117**):

1.65 ml 35-proz. H₂O₂ in 10 ml Methanol werden im Laufe von 5 min zu einem Gemisch aus 6 ml 15-proz. TiCl₃, 60 ml CH₃OH, 6 ml Wasser und 520 mg (4.13 mmol) **27** bei 0 °C zugetropft. Nach 2 min Rühren wird mit 40 ml Wasser versetzt und mit CHCl₃ dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet (10 min). Die Lösungsmittel werden i. Vak. abgezogen. Das restliche Öl wird an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x15 cm) mit Chloroform : Essigsäureethylester = 1 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert (R_F = 0.65). Das Eluat wird sofort i. Vak. eingeeengt und das erhaltene Öl zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden mit 0.5 ml absol. Ether gewaschen: 0.38 g (65%) **117** vom Schmp. 99 - 100 °C. - Die gleiche Umsetzung bei 25 °C ergibt **117** mit 17% Ausbeute. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.83 (1H; breites s; H-2), 7.31 (1H; m; H-5), 3.54 (3H; m; H-6, H-7, H-7'), 3.04 (1H; m; H-6'). - MS: m/e = 142 (M⁺, 100%), 126 (M⁺-O, 12%), 125 (M⁺-OH, 30%), 97 (M⁺-O-CHO, 27%), 113 (M⁺-CHO, 25%), 65 (M⁺-C₂H₄SO, 23%). - IR (KBr): 3160, 3120, 3080 (C-H), 1520, 1130, 1120 cm⁻¹ (S=O).

$C_6H_6O_2S$ (142.2) Ber. 142.0088 Gef. 142. 0091
(MS, Hochauflösung)

7-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien-8-oxid
(**119**): a) 0.8 ml 1.6 N n-Butyllithium (1.48 mmol) in n-Hexan werden bei -78 °C zu 170 mg (1.16 mmol) **117** in 10 ml absol. THF zugetropft und 15 min gerührt. Anschließend werden 300 mg Dimethylsulfat in 2 ml absol. THF hinzugefügt. Es wird auf ca. 25 °C erwärmt, 15 min stehengelassen, auf einmal gesätt. NH_4Cl -Lösung (20 ml) hinzugefügt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende Öl an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x15 cm) mit Chloroform : Essigsäureethylester = 1 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert: 90 mg (50%) **119** (R_F = 0.8) vom Schmp. 92-94 °C, 30 mg (18%) **117** (R_F = 0.7).
b) 1.7 ml 1.3 N tert.-BuLi (2.2 mmol) in n-Pentan werden langsam zu 0.284 g (2 mmol) **117** in 10 ml absol. THF bei -78 °C zugetropft. Es wird 15 min bei dieser Temp gerührt. Anschließend werden 0.320 g (2.25 mmol) Methyljodid auf einmal hinzugefügt. Dann wird auf Raumtemp. erwärmt und, wie oben beschrieben, aufgearbeitet: 166 mg (53%) **119**. - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.85 (1H; br. s; H-2), 7.32 (1H; m, J = 2 bzw. 1 Hz; H-4), 3.96 (1H; dq, J = 7 bzw. 3 Hz; H-7), 3.59 (1H; ddd, J = 15 bzw. 7 bzw. 2 Hz; H-6, trans ständig zu CH_3), 2.65 (1H; dd, J = 15 bzw. 3 Hz; H-6', cis ständig zu CH_3), 1.35 (3H; d, J = 7 Hz; 7- CH_3). - MS(EI): m/e = 156 (M^+ , 100%), 140 (M^+-O , 11%), 139 (M^+-OH , 36%), 127 (M^+-CHO , 12%), 111 ($M^+-O-CHO$, 27%), 110 ($M^+-CHO-OH$, 11%), 95 ($M^+-CHO-OH-CH_3$, 14%).

$C_7H_8O_2S$ (156.2) Ber. 156.0245 Gef. 156.0241
(MS, Hochauflösung)

7-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (113):

156 mg (1 mmol) **119** in 2 ml absol. Dimethoxyethan werden zu 0.12 ml (1.1 mmol) TiCl_4 , 82 mg (2.2 mmol) NaBH_4 in 4 ml absol. Dimethoxyethan bei 0 °C unter Argon zugetropft. Es wird innerhalb 10 min auf 10 °C erwärmt. Die grünliche Lösung färbt sich dunkelbraun. Es wird mit n-Hexan verdünnt, mit 20 ml Eiswasser schnell versetzt und die wäßrige Phase zweimal mit n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene Öl wird an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8×10 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 43 mg (31%) **113**. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 7.01 (1H; d, J = 0.5 Hz; H-2), 7.10 (1H; m; H-4), 4.33 (1H; sext, J = 6.5 Hz; H-7), 2.57 (1H; ddd, J = 15 bzw. 7.5 bzw. 1.5 Hz; H-6), 3.04 (1H; ddd, J = 15 bzw. 6.5 bzw. 1 Hz; H-6'), 1.50 (3H; d, J = 6.5 Hz; 7- CH_3). MS- und anderen Daten vgl. S. 143.

Umsetzung von 13 mit verschiedenen metallorganischen

Reagenzien: a) mit n-Butyllithium: 3.2 ml 1.6 N n-BuLi (5.1 mmol) in n-Hexan werden langsam zu 1.17 g (5 mmol) **13** in 20 ml Ether bei -80 °C zugetropft. Nach 15 min Rühren wird mit 0.3 ml D_2O versetzt und auf ca. 25 °C erwärmt. Das Gemisch wird mit gesätt. NH_4Cl -Lösung und zweimal mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und i. Vak. destilliert: 0.51 g (68%) 2-(4-Deuterio-5-methyl-2-furyl)-1,3-dioxolan. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.31 (1H; s; H-3'), 5.83 (1H; s; H-2), 4.11 und 3.97 (4H; m; H-4, H-5), 2.28 (3H; s; CH_3). - MS: m/e = 155 (M^+ , 78%), 140 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 80%), 110 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CDO}$, 81%), 96 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CDO} - \text{CH}_2$, 100%).

b) mit Lithiumdiisopropylamid: 15 ml 0.33 N (5 mmol) Lithiumdiisopropylamid in n-Hexan (nach House¹⁰²) werden langsam bei -72 °C zu 1.17 g (5 mmol) **13** in 20 ml absol. Ether zuge-
tropft. Nach 15 min Rühren wird mit 0.3 ml D_2O versetzt. Die Aufarbeitung, wie oben beschrieben, ergab 0.78 g (67%) 2-(4-Brom-3-deuterio-5-methyl-2-furyl)-1,3-dioxolan. - ^1H -NMR

(CDCl₃): δ = 5.81 (1H; s; H-2), 4.11 und 3.97 (4H; m; H-4, H-5), 2.28 (3H; s; CH₃), 6.39 (20% der Intensität des Signals bei 5.81; s; H-3'). - MS: m/e = 233 (M⁺, 33%), 232 (M⁺-H, 28%), 154 (M⁺-Br, 51%), 190 (M⁺-CH₃CO, 19%) 73 (Dioxolan⁺, 54%), 43(CH₃CO⁺, 100%).

c) mit n-Butyllithium/N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TMEDA): 3.2 ml 1.6 N n-BuLi (5.1 mmol) in n-Hexan werden langsam zu 1.17 g (5 mmol) **13** und 0.59 g (0.74 ml) TMEDA in 20 ml absol. THF bei 0 °C zugetropft. Nach 15 min Rühren werden 0.3 ml D₂O hinzugefügt. Es wird, wie oben beschrieben, aufgearbeitet: 0.07 g **13**.

d) Die Umsetzung mit n-BuLi/1,4-Diazabicyclo[2,2,0]octan (DABCO) ergibt ebenfalls Spuren des Edukts **13**.

2-[4-Brom-2-(1,3-dioxolyl-2)-5-methyl-3-furyl]-ethanol (121): 133.3 ml 0.9 N Lithiumdiisopropylamid (0.12 mol) in absol. Ether/absol. THF (nach Reetz und Maier¹⁰⁴) werden langsam unter Argon zu 23.3 g (0.1 mol) **13** in 400 ml absol. Ether bei -72 °C zugetropft. Nach 15 min Rühren bei -72 °C werden durch Septum ca. 15 ml Oxiran hinzugefügt. Dann wird langsam (4 h) auf 0 °C erwärmt und 15 h bei dieser Temp. gerührt. Anschließend wird 15 min auf ca. 25 °C erwärmt, wieder auf -40 °C abgekühlt, 20 ml absol. Ethanol und anschließend 100 ml gesätt. NH₄Cl schnell hinzugefügt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Auszüge dreimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das erhaltene Öl in einem Kugelrohr destilliert: Sdp. 110 °C/0.1 Pa, 8.54 g **13** (37%), Sdp. 170 °C/0.1 Pa 7.08 g **121** (41%). - ¹H-NMR (CDCl₃) von **121**: δ = 5.84 (1H; s; H-2-Dioxolan), 4.18 und 4.02 (4H; m; CH₂-CH₂-Dioxolan), 3.71 (2H; dt, J = 6 bzw. 6 Hz; CH₂-CH₂OH), 2.73 (2H; t, J = 6 Hz; CH₂-CH₂OH), 2.29 (3H; s; CH₃), 2.09 (1H; t, J = 6 Hz; OH). - MS (EI): m/e = 277 (M⁺, 11%), 246 (M⁺-CH₂OH, 1.5%), 231 (M⁺-CH₂CH₂OH, 47%), 73 (Dioxolan⁺, 45%), 43 (CH₃CO⁺, 100%). - IR (Film): 3420 (OH), 2980, 2930, 2900 (C-H), 1590, 1050 cm⁻¹.

$C_{10}H_{13}BrO_4$ (277.11) Ber. C 43.34 H 4.73 Br 28.83
 Gef. C 43.83 H 4.83 Br 29.15

 Ber. 275.9997 Gef. 275.9994
 (MS, Hochauflösung)

2-[4-Brom-3-(2-bromomethyl)-5-methyl-2-furyl]-1,3-dioxolan
(122): 10.02 g (38.3 mmol) Ph_3P in 20 ml absol. CH_2Cl_2 werden
 langsam bei $-10\text{ }^{\circ}C$ unter Rühren zu 7.08 g (25.6 mmol) 121 und
 10.60 (31.9 mmol) CBr_4 in 50 ml absol. CH_2Cl_2 unter Argon zu-
 getropft. Die Mischung wird sehr langsam auf ca. $25\text{ }^{\circ}C$ erwärmt
 und noch 3 h gerührt. Dann werden 300 ml Ether hinzugefügt.
 Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. ein-
 geengt. Der Rückstand wird über eine kurze Aluminiumoxid-Säule
 (n, Aktiv. St. IV, 2.5×25 cm) mit Petrolether : Ether 1 : 1
 als Elutionsmittel chromatographiert: 4.40 g (50%) 121. - 1H -NMR
 ($CDCl_3$): δ = 5.86 (1H; s; H-2), 4.16 und 4.02 (4H; m; H-4,
 H-5), 3.47 (2H; t, J = 7.5 Hz; CH_2CH_2Br), 3.03 (2H; t, J =
 7.5 Hz; CH_2-CH_2Br), 2.29 (3H; s; CH_3). - MS (EI): m/e = 338
 (M^+ , 28%), 337 (M^+-H , 28%), 259 (M^+-Br , 100%), 153 (M^+-Br-
 CH_2CH_2Br , 75%), 73 (Dioxolan $^+$, 60%), 43 (CH_3CO^+ , 43%).

$C_{10}H_{12}Br_2O_3$ (340.0) Ber. 337.9153 Gef. 337.9153
 (MS, Hochauflösung)

2-(2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dienyl-4)
-1,3-dioxolan (123): a) mit tert.-BuLi: Nach der Standardvor-
 schrift (vgl. S. 129) gewinnt man aus 10 ml 1.3 N tert.-BuLi in
 n-Pentan, 1.72 g (5 mmol) 122, 60 ml absol. Ether und 0.21 g
 (6.5 mmol) Schwefel nach 2 h Kochen unter Rückfluß und Säulen-
 chromatographie (n, Aktiv. St. IV, 1.8×30 cm, n-Hexan : Ether
 = 5 : 1, R_F = 0.5) 0.24 g (23%) 123.
 b) mit n-BuLi: Nach der Standardvorschrift (vgl. S. 127) ge-
 winnt man aus 4 ml 1.6 N n-BuLi (5.4 mmol) in n-Hexan, 1.48 g
 (4.3 mmol) 122 in 40 ml absol. Ether, 0.15 g Schwefel nach

3 h Kochen unter Rückfluß und Säulenchromatographie (n, Aktiv. St. IV, 1.8x30 cm, n-Hexan : Ether = 5 : 1) 0.38 g (42%) 123.
- ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 5.82 (1H; s; H-2), 4.08 und 3.98 (4H; m; H-4, H-5), 3.62 (2H; t, J = 7 Hz; H-7'), 2.92 (2H; t, J = 7 Hz; H-6'), 2.20 (3H; s; CH_3). - MS (EI): m/e = 212 (M^+ , 38%), 211 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 20%), 73 (Dioxolan^+ , 100%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (212.3) Ber. 212.0507 Gef. 212.0507
(MS, Hochauflösung)

2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien-4-carb-aldehyd (124): 0.424 g (2 mmol) 123, 20 ml 50-proz. CH_3COOH und 3 ml Ether werden 12 h bei 25 °C gerührt. Das Gemisch wird mit Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene Öl wird aus n-Hexan umkristallisiert: 0.322 g (96%) 124 vom Schmp. 70 - 72 °C. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 9.52 (1H; s; CHO), 3.76 (2H; t, J = 7 Hz; H-7), 3.16 (2H; t, J = 7 Hz; H-6), 2.31 (3H; s; CH_3). - MS (EI): m/e = 168 (M^+ , 100%), 167 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 90%). - IR (KBr): 2920, 2850 (C-H), 1660 (C=O), 1620, 1560 cm^{-1} .

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ (168.2) Ber. C 57.12 H 4.79 S 19.06
Gef. C 56.60 H 5.01 S 18.91

Ber. 168.0245 Gef. 168.0243
(MS, Hochauflösung)

2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien-4-carboxymethylester (125): 111 mg (0.66 mmol) 124, 184 mg (3.3 mmol) NaCN, 60 mg (1.0 mmol) CH_3COOH , 1150 mg (13.3 mmol) MnO_2 und 15 ml absol. Methanol werden 12 h bei 25 °C gerührt. Danach wird das Gemisch filtriert und der Filterkuchen mehrmals mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrock-

net und i. Vak. eingeengt. Der erhaltene Feststoff wird aus n-Hexan umkristallisiert: 115 mg (88%) **125** von Schmp. 111 - 112 °C. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.87 (3H; s; OCH_3), 3.72 (2H, t, J = 7 Hz; H-7), 3.15 (2H; t, J = 7 Hz; H-6), 2.28 (3H; s; CH_3). - MS (EI): m/e = 198 (M^+ , 100%), 197 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 32%), 183 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 17%), 167 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 38%), 139 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 16%), 111 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4$, 22%), 43 (CH_3CO^+ , 10%). - IR (KBr): 3000, 2960, 2920 (C-H), 1720 (C=O), 1570 cm^{-1} .

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ (198.2) Ber. 198.0351 Gef. 198.0350
(MS, Hochauflösung)

3,4-Dibromfuran-2-carbaldehyd (73): 117.5 ml 0.85 N Lithiumdiisopropylamid ¹⁰³⁾ (0.1 mol) in Ether/THF werden langsam zu 22.6 g (0.1 mol) 3,4-Dibromfuran in 200 ml absol. THF bei -80 °C zugetropft. Es wird 30 min bei dieser Temp. gerührt. Dann werden 10.22 g (0.14 mol) Dimethylformamid in 50 ml absol. Ether zugetropft. Es wird langsam auf ca. 20 °C erwärmt und anschließend noch 5 min unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird nach Abkühlen mit gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt und viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und i. Vak. destilliert: 12.1 g (48%) **73** vom Sdp. 96 °C/0.01 Pa, Schmp. 86-87 °C (Lit. ⁵⁹⁾ 88 °C). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.73 (1H; s; CHO), 7.73 (1H; s; H-5).

2-(3,4-Dibrom-2-furyl)-1,3-dioxolan (127): 9.1 g (35.8 mmol) **73**, 2.48 g (40 mmol) Glycol, einige Kristalle p-Toluolsulfonsäure und 100 ml absol. Benzol werden 8 h unter Wasserabscheidung gekocht. Das Gemisch wird nach dem Abkühlen mit 10-proz. Na_2CO_3 -Lösung und mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und destilliert: 9.2 g (86%) **127** vom Sdp. 96 °C/0.01 Pa, Schmp. 63-65 °C. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.53 (1H; s; H-5'), 5.95 (1H; s; H-2),

4.14 (4H; m; H-4, H-5). - MS(EI): m/e = 296 (M^+ , 15%), 295 ($M^+ - H$, 22%), 217 ($M^+ - Br$, 70%), 73 (Dioxolan $^+$, 100%).

$C_7H_6Br_2O_3$ (297.9)	Ber.	C 28.22	H 2.03	Br 53.64
	Gef.	C 28.08	H 2.09	Br 53.46

Umsetzung von 127 mit tert-BuLi und Oxiran: 4.6 ml 1.3 N tert-BuLi (6 mmol) in n-Pentan werden unter Argon zu 805 mg (2.7 mmol) **127** in 30 ml absol. Ether + 10 ml absol. THF bei -60 °C zugetropft. Es wird noch 15 min bei -60 °C gerührt. Anschließend wird 1 ml Oxiran hinzugefügt (Septum) und langsam auf ca. 25 °C erwärmt. Nach 1 h bei dieser Temp. wird wieder auf -40 °C abgekühlt und schnell mit 1 ml Methanol und anschließend mit 20 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt und i. Vak. im Kugelrohr destilliert: 0.31 g, Sdp. 160 °C/0.1 Pa. Nach dem 1H -NMR-Spektrum handelt es sich um ein komplexes Gemisch, das nicht weiter aufgearbeitet wurde.

Umsetzung von 127 mit n-BuLi und Wasser: 0.6 g (2 mmol) **127** in 20 ml absol. Ether werden bei -80 °C mit 1.5 ml 1.4 N n-BuLi (2.1 mmol) in n-Hexan versetzt. Nach 30 min Rühren werden 5 ml H_2O hinzugefügt. Die organische Phase wird mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt und in einem Kugelrohr i. Vak. destilliert: 0.30 g (68%) 2-(4-Brom-2-furyl)-1,3-dioxolan. - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.41 (1H; d, J = 0.9 Hz; H-5'), 6.47 (1H; d, J = 0.9 Hz; H-3'), 5.87 (1H; s; H-2), 4.11 - 3.95 (4H; m; H-4, H-5).

3-Methoxymethylen-tetrahydrothiophen (37a/b): a) 36 ml 1.4 N n-BuLi (50 mmol) in n-Hexan werden bei -50 °C zu 17.15 g (50 mmol) Methoxymethylen-triphenyl-phosphoniumchlorid ⁸⁶⁾ (129) in 100 ml absol. Ether unter Argon zugetropft. Nach 2 h Rühren bei dieser Temp. werden 5.1 g (50 mmol) Tetrahydrothiophen-3-on ^{88,89)} (2) in 10 ml absol. Ether zugetropft. Es wird langsam auf ca. 25 °C erwärmt, noch 5 h stehengelassen und anschließend mit gesätt. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Benzin (40-80 °C) extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das bräunliche Öl wird i. Vak. in einem Kugelrohrföfen destilliert: 2.4 g 37a/b und 3-Butyliden-tetrahydrothiophen (132a/b) vom Sdp. 40 °C/5 hPa. Das leicht gelbliche Öl wird auf einer Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, 2.8x60 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert: 0.7 g (10%) 132a/b (R_F = 0.65). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.37, 5.35 (1H; m, H-Vinyl), 3.41 (2H; m, H-2), 2.86, 2.78 (2H; t, J = 7 Hz; H-5), 2.62, 2.56 (2H; t, J = 7 Hz; H-4), 2.01, 1.98 (2H; t, J = 7 Hz; =CHCH₂CH₂CH₃), 1.4 (2H; sext, J = 7 Hz; =CHCH₂CH₂CH₃), 0.9 (3H; t, J = 7 Hz; =CHCH₂CH₂CH₃). - MS (CI): m/e = 142 (M⁺, 45%), 99 (M⁺-C₃H₇, 100%).

C ₈ H ₁₄ S (142.3)	Ber.	C 67.54	H 9.92
	Gef.	C 67.32	H 9.74

1.46 g (22%) 37a/b (R_F = 0.5). - ¹H-NMR (CDCl₃) von 37a: δ = 5.91 (1H; quint, J = 1.4 Hz; H-Vinyl), 3.56 (3H; s; OCH₃), 3.41 (2H; dd, J = 1.4 bzw. 1.4 Hz; H-2), 2.75 (2H; t, J = 6.5 Hz; H-5), 2.50 (2H; dt, J = 6.5 Hz bzw. 1.4 Hz; H-4). - ¹H-NMR (CDCl₃) von 37b: δ = 5.95 (1H; quint, J = 1.4 Hz; H-Vinyl), 3.56 (3H; s; OCH₃), 3.32 (2H; dd, J = 1.4 bzw. 1.4 Hz; H-2), 2.83 (2H; t, J = 6.5 Hz; H-5), 2.59 (2H; dt, J = 6.5 bzw. 1.4 Hz; H-4). - MS (CI) von 37a/b: m/e = 130 (M⁺, 100%), 115 (M⁺-CH₃, 5%), 99 (M⁺-OCH₃, 45%).

$C_6H_{10}OS$ (130.2)	Ber.	C 55.32	H 7.74	S 24.61
	Gef.	C 55.14	H 7.47	S 24.72

b) 100 ml 1.5 N n-BuLi (150 mmol) in n-Hexan werden langsam bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu 56.7 g (0.150 mol) **129** in 1.2 l absol. Ether zugetropft. Nach 3 h Rühren bei dieser Temp. werden 10.2 g (100 mmol) **2** in 20 ml absol. Ether zugetropft. Es wird langsam auf ca. $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und anschließend noch 1 h unter Rückfluß gekocht. Der Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NH_4Cl -Lösung, zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und, wie voranstehend beschrieben, aufgearbeitet:

4.48 g (48%) **37a/b**.

c) 17.4 g (0.112 mol) Brombenzol in 50 ml absol. Ether und 1.55 g (0.225 mol) Lithium werden unter Argon durch leichtes Schütteln zur Reaktion gebracht. Nachdem die Reaktion abgeklungen ist, werden noch 25 ml absol. Ether hinzugefügt. Anschließend wird 0.5 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird zu 37.6 g (0.11 mol) **129** in 350 ml absol. Ether bei ca. $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Nach 10 min Rühren werden 7 g (69 mmol) **2** in 140 ml absol. Ether zugetropft. Die Mischung wird noch 3 h bei Raumtemp. gerührt. Die Aufarbeitung, wie unter a) beschrieben, ergibt 2.23 g (25%) **37a/b**.

3-Butoxymethylen-tetrahydrothiophen (**132a/b**): 42.3 g (0.11 mol) n-Butoxymethyl-triphenyl-phosphoniumchlorid werden, wie oben unter c) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet: 2.8 g (29%) **132a/b** ($R_F = 0.7$). - 1H -NMR ($CDCl_3$) von **132a**: $\delta = 6.03$ (1H; quint, $J = 1.7\text{ Hz}$; H-Vinyl), 3.49 (2H; d, $J = 1.7\text{ Hz}$; H-2), 2.80 (2H; t, $J = 6.5\text{ Hz}$; H-5) 2.54 (2H; dt, $J = 6.5$ bzw. 1.7 Hz ; H-4), 3.73 (2H; t, $J = 6.5\text{ Hz}$; $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.62 (2H; quint, $J = 6.5$ bzw. 7.5 Hz ; $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.40 (2H; sext, $J = 7.5\text{ Hz}$; $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.94 (3H; $J = 7.5\text{ Hz}$; $O(CH_2)_3CH_3$). - 1H -NMR ($CDCl_3$) von **132b**: $\delta = 6.07$ (1H; quint, $J = 1.7\text{ Hz}$; H-Vinyl), 3.37 (2H; d, $J = 1.7\text{ Hz}$; H-2), 2.88 (2H; t, $J = 6.5\text{ Hz}$; H-5) 2.66 (2H; dt, $J = 6.5$ bzw. 1.7 Hz ; H-4)

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ siehe **132a**. - MS(EI): $m/e = 172$ (M^+ , 100%), 115 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 22%), 99 ($\text{M}^+ - \text{OC}_4\text{H}_9$, 28%).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{OS}$ (172.1) Ber. 172.0922 Gef. 172.0925
(MS, Hochauflösung)

1-(3-Methoxymethylen-tetrahydrothienyl-2)-ethanol (**133**):
7.2 ml 1.4 N n-BuLi (10.8 mmol) in n-Hexan werden langsam bei -20°C zu 1.3 g (10 mmol) **37** (enthält bis 10% **131**) in 60 ml absol. THF zugetropft. Nach 3 h Rühren bei -15°C werden 0.44 g (10 mmol) Acetaldehyd auf einmal hinzugefügt. Das Gemisch wird auf ca. 25°C erwärmt und mit gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt, und i. Vak. in einem Kugelrohrföfen destilliert. Die drei isolierten Fraktionen wurden weiter durch HPLC (10 RP₁₈ KN 16x250 mm, 60% Methanol, isokratisch, 10 ml/min, 70–170 bar) getrennt. Die Zusammensetzungen der Fraktionen wurden mit Hilfe von GC (Squalan/27, 25 ml He/min, FID-Detektor) bestimmt. a) 0.84 g vom Sdp. $70\text{--}85^\circ\text{C}/0.1\text{ Pa}$: **37a** (9%), **37b** (45%), **133** (18%); b) 0.52 g vom Sdp. $85\text{--}90^\circ\text{C}/0.1\text{ Pa}$: **133** (60%), 1-Methoxy-1-(3-tetrahydrothienyliden)-propan-2-ol (**134**) (6.5%), 3-(4,5-Dihydro-3-thienyl)-hexan-2-ol (**135**), (20%); c) 0.08 g vom Sdp. $90\text{--}105^\circ\text{C}/0.1\text{ Pa}$: **133** (17%), **135** (60%). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von **133a**: $\delta = 6.05$ (1H; m, H-Vinyl), 4.09 (1H; d, $J = 6.5\text{ Hz}$; H-2'), 3.72 (1H; quint, $J = 6.5\text{ Hz}$; H-1), 3.60 (3H; s; OCH_3), 2.86 – 2.48 (4H; m; H-4', H-5'), 1.22 (3H; d, $J = 6.5\text{ Hz}$; CH-CH_3). **133b**: $\delta = 5.96$ (1H; m; Vinyl), 4.18 (1H; d, $J = 4\text{ Hz}$; H-2'), 3.86 (1H; quint, $J = 6.5$ bzw. 4 Hz ; H-1), 3.61 (3H; s; OCH_3), 2.99 – 2.49 (4H; m; H-4', H-5'), 1.18 (3H; d, $J = 6.5\text{ Hz}$; CH-CH_3). **133c**: $\delta = 6.14$ (1H; m; H-Vinyl), 3.90 (1H; quint, $J = 5$ bzw. 6.5 Hz ; H-1), 3.66 (1H; d, $J = 5\text{ Hz}$; H-2'), 3.29 (3H; s; OCH_3), 2.93 – 2.45 (4H; m; H-4', H-5'), 1.14 (3H; d, $J = 6.5\text{ Hz}$; CHCH_3). **133d**: $\delta = 6.18$ (1H; m; H-Vinyl), 3.76 (1H; quint, $J = 6.5\text{ Hz}$; H-1), 3.53 (1H; d,

$J = 6.5 \text{ Hz}$; H-2'), 3.30 (3H; s; OCH_3), 2.91 - 2.48 (4H; m; H-4', H-5'), 1.08 (3H; d, $J = 6.5 \text{ Hz}$; $\text{CH}-\text{CH}_3$). - MS (CI): $m/e = 174$ (M^+ , 10%), 129 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{CHOH}$, 100%).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (174.3)	Ber.	C 55.14	H 8.10	S 18.40
	Gef.	C 54.96	H 8.16	S 18.22

^1H -NMR (CDCl_3) von **134**: $\delta = 4.83$ (1H; q, $J = 6 \text{ Hz}$; $\text{HC}-\text{OH}$), 4.03 (1H; d, $J = 12 \text{ Hz}$; $\text{CHH}-2'$), 3.97 (1H; d, $J = 12 \text{ Hz}$; $\text{CHH}-2'$), 3.31 (3H; s; OCH_3), 3.16 (2H; d, $J = 8 \text{ Hz}$; H-5), 2.90 (2H; t, $J = 8 \text{ Hz}$; H-4), 2.18 (1H; s; OH), 1.38 (3H; d, $J = 6 \text{ Hz}$; $\text{CH}-\text{CH}_3$). MS (CI): 174 (M^+ , 40%), 142 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}$, 72%), 99 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_3\text{CO}$, 83%), 43 (CH_3CO^+ , 100%). - IR (Film): 3400 (O-H), 2980, 2940, 2840 (C-H), 1720 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3) von **135a/b**: $\delta = 5.93/5.83$ (1H; breites s; H-Vinyl), 3.67/3.70 (1H; quint, $J = 6.5 \text{ Hz}$; H-2), 3.25/3.20 (2H; t, $J = 7.5 \text{ Hz}$; H-5'), 2.64/2.64 (2H; m; $J = 15$ bzw. 7.5 Hz bzw. 1.5 Hz; H-4'), 2.24/2.24 (1H; m, $J = 7$ bzw. 15 Hz; H-3), 1.78/1.64 (1H; s; OH), 1.48-1.24/1.41-1.20 (4H; m; H-4, H-5), 1.18/1.14 (3H; d, $J = 6.5 \text{ Hz}$; H-1), 0.90/0.90 (3H; t, $J = 7 \text{ Hz}$; H-6). - MS (CI): $m/e = 186$ (M^+ , 37%), 141 ($\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{CHOH}$, 100%), 99 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{CHOH}-\text{C}_3\text{H}_7$, 67%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{OS}$ (186.3)	Ber.	C 64.47	H 9.74	S 17.21
	Gef.	C 64.77	H 9.39	S 17.23

b) 5 ml 1 N sec-BuLi (5 mmol) in n-Pentan werden zu 0.65 g (5 mmol) **37** in 20 ml absol. THF bei -72°C zugetropft. Es wird noch 0.5 h bei dieser Temp. gerührt. Anschließend werden 0.31 g (7 mmol) Acetaldehyd in 5 ml absol. THF auf einmal hinzugefügt. Das Gemisch wird auf ca. 25°C erwärmt, wieder auf 0°C abgekühlt und schnell mit gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung zweimal gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und über eine Aluminiumoxid-Säule (n, Aktiv. St. IV, $1.8 \times 30 \text{ cm}$)

zuerst mit n-Hexan (0.08 g 37) und dann mit Petrolether : Ether : Methanol = 10 : 5 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert: 0.45 g (64%) 133 (R_F = 0.6).

c) 2 ml 0.6 N sec.-BuLi (1.2 mmol) werden zu 130 mg (1 mmol) 37 in 10 ml absol. THF bei -78 °C zugetropft. Nach 0.5 h Rühren werden 1.5 ml absol. HMPA tropfenweise hinzugefügt und noch 15 min bei -78 °C stehengelassen. Anschließend werden 90 mg Acetaldehyd hinzugefügt und, wie voranstehend beschrieben, aufgearbeitet: 124 mg (72%) 133.

(3-Methoxymethylen-tetrahydrothienyl-2)-methyl-ke-ton (40):

a) 10 ml 1.0 N sec.-BuLi (10 mmol) in n-Pentan werden zu 1.30 g (10 mmol) 37 in 30 ml absol. THF bei -78 °C zugetropft. Es wird noch 1.5 h bei dieser Temp. gerührt. Anschließend werden auf einmal 760 mg Kupfer(I)-iodid hinzugefügt und noch 1.5 h bei dieser Temp. gerührt (Schwarzfärbung). Dann werden 80 mg CH_3COCl hinzugefügt und das Gemisch wird auf -45 °C erwärmt, noch 45 min bei dieser Temp. gerührt und anschließend mit gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden zweimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das verbliebene Öl wird an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x20 cm) zuerst mit n-Hexan (Edukt 37) und dann mit n-Hexan : Ethylether : Dichlormethan : Methanol = 40 : 20 : 10 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert: 110 mg (6.5%) 40 (R_F = 0.8). Das Produkt ist stark verunreinigt.

b) 4.7 ml 0.55 N sec.-BuLi (2.6 mmol) in n-Pentan werden langsam zu 312 mg (2.4 mmol) 37 in 10 ml absol. THF bei -78 °C zugetropft. Es wird noch 1.5 h bei dieser Temp. gerührt. Anschließend werden 450 mg (2.6 mmol) $\text{C}_6\text{H}_5\text{SCu}$ hinzugefügt. Das Gemisch wird langsam auf -20 °C erwärmt (Rotfärbung) und nach 10 min Rühren bei dieser Temp. wieder auf -78 °C abgekühlt. Es werden 173 mg (2.2 mmol) CH_3COCl in 2 ml absol. THF zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei -78 °C gerührt und dann rasch mit 2 ml Methanol und anschließend mit 20 ml gesätt.

NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das verbliebene Öl wird an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x25 cm) mit n-Hexan und anschließend mit n-Hexan : Diethylether : Dichlormethan = 4 : 2 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert: 85 mg (21%) **40**. Das Produkt besteht aus 15 mg **40a/b** (R_F = 0.7 bzw. 0.65) und 70 mg **40c/d/e** (R_F = 0.5 bzw. 0.4). Die Fraktion vom R_F = 0.3 enthält ausschließlich unidentifizierte Zersetzungsprodukte. - ¹H-NMR (CDCl₃) von **40a/b**: δ = 6.31/6.27 (1H; br. s; H-Vinyl), 3.65/3.64 (3H; s; OCH₃), 2.31/2.04 (3H; s; COCH₃ bzw. =CCH₃) 2.05 - 3.00 (5H; m; H-4', H-5', H-2', OH). - ¹H-NMR (CDCl₃) von **40c/d/e**: δ = 6.09/6.05/5.93 (1H; br. s; H-Vinyl), 3.61-3.57 (3H; s; OCH₃), 3.00-2.38 (unübersichtliches m), 2.36/2.34/2.16 (3H; s; COCH₃ bzw. =CCH₃). - MS(EI): m/e = 172 (M⁺, 1%), 141 (M⁺-OCH₃, 13%), 129 (M⁺-COCH₃, 33%), 85 (M⁺-COCH₃-OCH₂, 39%), 43 (CH₃CO⁺, 100%).

C₈H₁₂O₂S (172.2) Ber. 172.0558 Gef. 172.0552
(MS, Hochauflösung)

c) 12 ml 0.45 N sec-BuLi (5.4 mmol) in n-Pentan werden bei -78 °C zu 0.65 g (5 mmol) **37** in 20 ml absol. THF zugetropft. Es wird noch 1.5 h bei dieser Temp. gerührt. Anschließend werden 0.21 g (1.67 mmol) Mangan(II)-chlorid auf einmal hinzugefügt. Das Gemisch wird auf 0 °C erwärmt, 15 min bei dieser Temp. gerührt und wieder auf -10 °C abgekühlt. Es werden 0.45 g (4.42 mmol) Essigsäureanhydrid hinzugefügt und langsam auf Raumtemp. erwärmt. Es wird, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet: 160 mg (19%) **40**.

d) 10 ml 0.4 N sec-BuLi (4 mmol) in n-Pentan werden zu 0.52 g (4 mmol) **37** in 15 ml absol. THF zugetropft. Nach 15 min Rühren wird 1 ml absol. HMPA hinzugefügt. Das Gemisch wird noch 1 h bei -72 °C gerührt und anschließend mit "MnCl₄Li₂" (0.502 g MnCl₂ + 0.340 g LiCl + 5 ml absol. THF) versetzt. Die Mischung wird langsam auf -30 °C erwärmt und noch 15 min

bei dieser Temp. stehengelassen. Die schwarze Lösung wird mit 0.41 g (4 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und innerhalb 2 h auf ca. 25 °C erwärmt (Entfärbung). Aufarbeitung, wie unter a) beschrieben, ergibt: 220 mg (32%) 40.

Versuch zur Acylierung von 132 und anschließender Cyclisierung: 0.86 g (5 mmol) 132 werden, wie voranstehend (unter d) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. 0.28 g des stark verunreinigten Produkts werden mit 2 ml 30-proz. HClO_4 + 10 ml Ether 10 min unter Rückfluß gekocht. Es bildet sich ein polymerer schwarzer Feststoff.

Versuche zur Hydrolyse und Cyclisierung von 40: Edukt 40 wird entweder als Rohprodukt oder nach säulenchromatographischer Trennung (siehe S. 157, a), weiter umgesetzt.

a) Es werden 200 mg 40 + 2 ml 70-proz. HClO_4 + 5 ml Diethylether 10 min unter Rückfluß gekocht. Es bildet sich schwarzer Feststoff, der nicht weiter aufgearbeitet wurde.

b) 0.38 g 40 (Rohprodukt) werden in 5 ml Dioxan aufgenommen und langsam zu 50 ml 0.1 N Schwefelsäure unter fortlaufender Wasserdampfdestillation zugetropft. Das Destillat wird mit Ether extrahiert und dünnschichtchromatographisch untersucht: Kahweofuran (1) war nicht nachzuweisen.

c) 200 mg 40 werden in 5 ml Dioxan aufgenommen und langsam zu 50 ml 2-proz. Schwefelsäure unter fortlaufender Wasserdampfdestillation zugetropft. Das Destillat wird mit n-Hexan extrahiert und dünnschichtchromatographisch untersucht: 1 war wiederum nicht nachweisbar.

(3-Hydroxy-tetrahydrothienyl-2)-methyl-keton (139):

1.12 g (20 mmol) Acrolein in 10 ml absol. Benzol werden unter Rühren zu 1.80 g (20 mmol) Mercaptoaceton in 10 ml absol. Benzol + 2-Tropfen Diethylamin langsam bei 5-7 °C zugetropft. Es wird langsam auf ca. 25 °C erwärmt und noch 1.5 h gerührt. Das Benzol wird i. Vak. abgezogen und das gelbliche Öl i. Vak. destilliert: 1.80 g (62%) vom Sdp. ~80 °C/10 Pa. Das Produkt enthält < 5% der isomeren Aldehyde 140. Das Verhältnis der Diastereomeren 139a : 139b = 4 : 1. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 139a: δ = 4.68 (1H; br. dt, J = 6 bzw. 3 Hz; H-3), 3.86 (1H; d, J = 3 Hz; H-2), 3.07-2.87 (2H; m; H-5), 2.26 (1H; s; OH), 2.23 (3H; s; COCH_3), 2.21-2.11 (2H; m; H-4). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von 139b: δ = 4.61 (1H; dt, J = 5 bzw. 6 Hz; H-3), 4.00 (1H; d, J = 5 Hz; H-2), 3.16-2.82 (2H; m; H-5), 2.28 (3H; s; COCH_3), 2.13-2.01 (2H; m; H-4). - MS(CI): m/e = 146 (M^+ , 24%), 128 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 6%), 103 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$, 50%), 85 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{COCH}_3$, 46%), 43 (CH_3CO^+ , 100%). - IR- Spektrum von 139a (Film): 3440 (O-H), 2950 (C-H), 1720s (C=O); 139b (Film): 3450 (O-H), 2950 (C-H), 1720 cm^{-1} (C=O). - Die HPLC-Trennung der beiden Diastereomeren erfolgte auf einer Lichrosorb-Säule (75 I 60 KN, 16x250 mm, isokratisch, mit n-Hexan : Chloroform : i-Propanol = 92 : 4 : 4, 15 ml/min, 70 bar), jedoch betrug der Substanzverlust > 80%. - Die Umsetzung bei 25 °C ergibt bis zu 20% die Aldehyde 140 und ein Verhältnis der Diastereomeren 139a : 139b = 3 : 2 (aus $^1\text{H-NMR}$). - Zugabe von Diethylamin zum Gemisch aus Acrolein und Mercaptoaceton ergibt Gemische mit bis zu 35% Gehalt an Aldehyden.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (146.2)	Ber.	C 49.29	H 6.89
	Gef.	C 49.56	H 7.35
	Ber.	146.0402	Gef. 146.0403
			(MS, Hochauflösung)

(4,5-Dihydro-2-thienyl)-methyl-keton (141): 3 g P_2O_5 , 7.5 ml Hexamethyldisiloxan (HMDSO) und 20 ml absol. Benzol werden unter Argon unter Rückfluß 1 h gekocht. Nach Abkühlen

wird mit absol. CH_2Cl_2 (20 ml) verdünnt, mit 1.16 g **139** in 10 ml CH_2Cl_2 bei 15 °C versetzt und langsam auf 40 °C erwärmt. Nach 0.5 h Rühren bei dieser Temp. wird auf 10 °C abgekühlt und langsam mit NaHCO_3 -Lösung versetzt, zweimal mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt und i. Vak. destilliert: 0.44 g (43%) vom Sdp. 110 °C/0.1 Pa. **141** kann an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x25 cm) mit Petrolether : Ether : Dichlormethan = 1 : 1 : 1 als Elutionsmittel mit starken Verlusten (bis zu 55%) gereinigt werden. Jede weitere Destillation verursacht Verluste bis zu 30%. - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.47 (1H; t, J = 3 Hz; H-3), 3.23 (2H; t, J = 8.5 Hz; H-5), 2.99 (2H; dt, J = 8.5 bzw. 3 Hz; H-4), 2.36 (3H; s; COCH_3). - MS(EI): m/e = 128 (M^+ , 56%), 113 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 18%), 85 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$, 100%), 43 (CH_3CO^+ , 76%). - IR (Film): 3075 (=C-H), 2950 (C-H), 1670 (C=O), 1590 ($\text{C}=\text{C}_{\text{konj.}}$), 1360 cm^{-1} (COCH_3).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{OS}$ (128.2) Ber. 128.0296 Gef. 128.0295
(MS, Hochauflösung)

Versuch zur 1,4- Addition von $(\text{H}_2\text{C}=\text{COCH}_3)_2\text{CuLi}$ an **141**
(nach Heathcock ⁹⁷): 33.5 ml 1.3 N tert-BuLi (43.5 mmol) in n-Pentan werden zu 5.2 ml (69.6 mmol) Methylvinylether in 30 ml absol. THF bei -65 °C zugetropft und langsam auf -5 °C erwärmt. Der nach Zutropfen entstehende gelbe Niederschlag löst sich bei -15 °C auf (Entfärbung). Die Lösung wird auf -40 °C abgekühlt und langsam zu einem auf -40 °C abgekühlten Gemisch aus 4.17 g (21.9 mmol) CuI, 6.30 ml (85.8 mmol) $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ und 30 ml absol. THF zugetropft. Die Lösung färbt sich über Tiefrot nach Gelb. Nach 0.5 h werden 1.85 g (14.5 mmol) **141** in 15 ml absol. THF langsam zugetropft. Nach 45 min Rühren wird auf -10 °C erwärmt und noch 0.5 h bei dieser Temp. gerührt. Die Lösung färbt sich tiefrot. Anschließend wird das Gemisch mit gesätt. NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden mit gesätt. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak.

eingengt. 0.1 g werden entnommen und i. Vak. in einem Kugelrohrföfen bei 0.1 Pa destilliert. Die Probe zersetzt sich vor der Destillation. 1.82 g des Rohprodukts werden in 100 ml 0.025 N HCl (Methanol : Wasser = 4 : 1) 0.5 h geröhrt. Die Lösung wird anschließend mit Wasser auf 300 ml verdünnt und mit Ether extrahiert (4x). Die vereinigten organischen Auszüge werden mit NaCl-Lösung zweimal gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Alle Versuche, die erhaltene Öle zu destillieren oder zu chromatographieren, mißlingen.

1-Chlor-4-(2-oxo-1-propylthio)-2-butanon (138a): 0.9 g (10 mmol) Mercaptoacetone und 1.04 g (10 mmol) Chlormethylvinylketone werden in 5 ml absol. Benzol gelöst und mit 30 mg Kupfer(II)-acetat bei 35 °C 12 h geröhrt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Das restliche Öl läßt sich weder chromatographieren noch destillieren. Nach mehreren Tagen bei -20 °C fällt ein weißer Niederschlag aus, der schnell abgetrennt wird. Das erhaltene Öl (0.48 g) enthält bis zu 95% **138a**. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.11 (2H; s; COCH₂Cl), 3.26 (2H; s; COCH₂S), 2.92 (2H; t, J = 6 Hz; SCH₂CH₂), 2.76 (2H; t, J = 6 Hz; SCH₂CH₂), 2.28 (3H; s; COCH₃). - MS(EI): m/e = 194 (M⁺, 45%), 151 (M⁺-CH₃CO, 24%), 136 (M⁺-CH₂COCH₃-H, 22%), 43 (CH₃CO⁺, 100%). - IR (Film): 2990, 2950 (C-H), 1700, 1720 cm⁻¹ (C=O).

C₇H₁₁ClO₂S (194.7) Ber. 194.0168 Gef. 194.0165
(MS, Hochauflösung)

Die gleiche Reaktion mit Diethylamin, Triethylamin, Piperidin oder p-Toluolsulfonsäure als Katalysator führt nicht zum Erfolg.

Versuche zur Cyclisierung von 138a: 0.2 g **138a** werden mehrere Stunden unter Rückfluß in 5 ml Benzol a) mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator gekocht oder b) mit Diethylamin

bei 40 °C als Katalysator gerührt. Cyclisierungsprodukte konnten nicht nachgewiesen werden (^1H -NMR).

2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (1):

1.72 g (20 mmol) 2-Butin-1,4-diol, 50 mg HgSO_4 , einige Kristalle p-Toluolsulfonsäure und 50 ml Benzol werden langsam auf 35 °C erwärmt und bei dieser Temp. 2 h gerührt (eventuell kühlen). Nach dem sich das Butindiol vollkommen gelöst hat, werden 0.9 g (10 mmol) Mercaptoaceton und 0.3 g Kupfer(II)-acetat hinzugefügt. Nach 12 h Rühren bei 35 °C wird die bräunliche Lösung filtriert und i. Vak. eingengt. Das restliche Öl wird in Dioxan (5 ml) aufgenommen und langsam zu 5-proz. Schwefelsäure unter fortlaufender Wasserdampfdestillation (~200 ml) zugetropft. Die wäßrige Phase wird mit n-Hexan extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt und an Aluminiumoxid (n, Aktiv. St. IV, 1.8x5 cm) mit n-Hexan als Elutionsmittel gereinigt: 140 mg (11%). - ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.99 (1H; t, J = 1.5 Hz; H-4), 3.63 (2H; t, J = 7 Hz; H-7), 2.88 (2H; dt, J = 7 bzw. 1.5 Hz; H-6), 2.18 (3H; s; CH_3).

In Essigsäureethylester erfolgte keine Addition.

6. Vergleich der organoleptischen Eigenschaften der synthetisierten Derivate des Kahweofurans

Der Vergleich der 2-, 4- und 7-Methyl-derivate des 3-Oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-diens (1, 90, 113) zeigt geringfügige Unterschiede in der Intensität des Röstaromas (1 > 90 > 113) sowie einer süßlichen Aromakomponente (113 > 1, 90). Wird der unsubstituierte Grundkörper 27 mit dem 2-Methyl- (1), 2-Ethyl- (100), 2,4-Dimethyl- (107), 2,4-Diethyl- (108), 2,7-Dimethyl- (114) und 2,4,7-Trimethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (115) verglichen, so ergibt sich, daß mit steigender Zahl der Alkyl-Substituenten und deren Kettenlänge die Geruchsintensität der Verbindungen abgeschwächt wird. Das 2,4,7-Trimethyl-Derivat 115 hat wie das 2,4-Diethyl-Derivat 108 kaum noch röstigen Geruch. Interessanterweise sind auch die 4-Formyl-2-methyl-Verbindung 124 und die 4-Methoxycarbonyl-2-methyl-Verbindung 125 völlig geruchlos.

Die zahlreichen isolierten Zwischenprodukte auf dem Wege zum Kahweofuran zeigten nur selten interessante Aromaeigenschaften. Zu den wenigen zählen die Enolether 37 und 132, die ein intensives Steinpilz-Aroma besitzen (132 > 37). Das 2-Acetyl-4,5-dihydrofuran (141) riecht intensiv nach Eukalyptus.

Die hier angegebenen, nur qualitativen Aromaeigenschaften bedürfen noch einer genaueren Überprüfung.

7. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden verschiedene zu 3-Oxa-8-thia-bicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien führende Synthesewege untersucht, die den drei retrosynthetischen Zerlegungen **A** (vgl. S. 6), **B** (vgl. S. 11) und **C** (vgl. S. 13) entsprechen.

a) Die Synthesen entsprechend **A** 12 → 16 → 1 (vgl. S. 19) und 19 → 22 → 1 (vgl. S. 23) verliefen glatt nur bis zum entscheidenden Schritt des Schließens des S-haltigen Ringes durch Friedel-Crafts-Alkylierung. Alle unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ausgeführten Ringschlußversuche mit den Verbindungen 10, 11 und 55 waren erfolglos. Die Syntheseveruche zeigten, daß 2-Chlorethylsulfenylchlorid ausgezeichnet zur Einführung des 2-Chlorethylthio-Rests geeignet ist (Ausbeuten ~90% d. Th.).

b) Ein Versuch, die Vorstufe 57 aus 59 zugewinnen, führte zu dem Isomeren 60. Dies ist ein neuer, einfacher Zugang zu 2,5-disubstituierten Furanen, den wir jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiterverfolgten.

c) Der Versuch, die in dieser Arbeit synthetisierte Verbindung 62 im Sinne einer Wurtz-Synthese ringzuschließen, schlug ebenfalls fehl: 62 reagierte nicht mit Magnesium oder Lithium, mit Natrium oder Kalium nur unter extremen Reaktionsbedingungen unübersichtlich unter β -Eliminierung (zu 64 - 66).

d) Die Synthesen nach der retrosynthetischen Zerlegung **B** wurden ausgehend von verschiedenen Edukten (3,4-Diiodfuran, 3,4-Dichlorfuran und 3,4-Dibromfuran) untersucht. Eine Synthese des Grundkörpers 27 und seines 2-Methyl-Derivats 1 ausgehend von 3,4-Diiodfuran wurde entwickelt und optimiert (28 → 29 → 30 → 31 → 32 → 33 → 27). Schlüsselschritte sind selektiver Halogen-Metall-Austausch (28 → 29, 31 → 32) und Cyclisierung durch S_N -Reaktion auf der Stufe eines intermediär erzeugten Lithium-thiolats (33 → 27). Die Synthesesequenz ließ sich nicht auf das wohlfeilbare 3,4-Dichlorfuran übertragen. Nachdem

es uns gelungen war, 3,4-Dibromfuran in guten Ausbeuten zu gewinnen, konnte die Reaktionsfolge auf dieses Edukt übertragen werden. Verwendung von tert.-Butyllithium anstelle von n-Butyllithium erleichterte die Isolierung von Zwischenstufen und führte zu einer Steigerung der Ausbeute.

e) Es wurde eine neue Synthese für das sonst nur schwer zugängliche 3,4-Dibromfuran entwickelt (vgl. S. 45).

f) Es wurden die folgenden Abkömmlinge des Kahweofurans synthetisiert: 2-Ethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (100), 4-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (90), 2,4-Dimethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (107), 2,4-Diethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (108), 7-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (113), 2,7-Dimethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (114), 2,4,7-Trimethyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (115), 2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien-4-carbaldehyd (124) und 2-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien-4-carboxymethylester (125).

g) Die Synthesen von Alkylderivaten des Grundkörpers 27 auf dem Wege der Alkylierung von 27- und 117-Anionen wurde ebenfalls untersucht. 7-Methyl-3-oxa-8-thiabicyclo[3,3,0]octa-1,4-dien (113) ließ sich auf diesem Wege darstellen. Die Syntheseversuche für 2- und 4-monosubstituierte Derivate von 27 führten nicht zum Erfolg, da die Trennung der gebildeten Isomerengemische (z. B. 1 und 90) außerordentlich schwierig ist. Die regioselektive Einführung von Alkylresten wurde durch die Alkylierung von selektiv metallierten Zwischenstufen erreicht (83 → 91 → 93, 84 → 92 → 94, 111 → 112). Hingegen sind 2,4-disubstituierte Derivate von 27 (z. B. 107 und 108) über das Dianion 109 durch zweifache Alkylierung auf einfache Weise zugänglich.

h) Es wurden auch Synthesen entsprechend der retrosynthetischen Zerlegung **C** verfolgt. Insgesamt zeigte sich, daß Synthesen auf der Basis des Tetrahydrothiophens wegen

dessen geringerer thermischer Stabilität (z. B. 37, 40, 137), viel schwieriger waren. So ließ sich auch die Reaktion 40 $\rightarrow$ 1 nicht realisieren.

i) Schließlich wurde eine Eintopf-Synthese gefunden, die Kahweofuran (1) aus einfachen Edukten mit 11% d. Th. liefert, ohne daß das Verfahren optimiert worden wäre. Bei diesem Verfahren werden beide Ringe in aufeinander folgenden Schritten zum Bicyclus geschlossen - zunächst der Tetrahydrothiophen -, sodann der Furan-Ring (vgl. S. 98).

8. Literaturverzeichnis

- 1) G. Vernin (ed), The Chemistry of Heterocyclic Flavouring and Aroma Compounds, Ellis Horwood Limited, 1982.
- 2) L. C. Maillard, C. R. Acad. Sci. 154, 66 (1912).
- 3) W. Baltes, Lebensmittel. Ger. Chem. 34, 39 (1980).
- 4) M. Angrick und D. Rewicki, Chem. Unserer Zeit 14, 149 (1980).
- 5) J. Schorrmüller, Lehrbuch der Lebensmittelchemie, Springer Verlag, Heidelberg 1974.
- 6) R. Tressl, T. Kossa und M. Holzer, in F. Drawert (Hrsg.), Geruchs- und Geschmacksstoffe, H. Carl Verlag, Nürnberg 1975.
- 7) G. P. Ellis, Adv. Carbohydr. Chem. 14, 63 (1959).
- 8) M. S. Feather und J. F. Harris, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 28, 161 (1973).
- 9) M. Sakaguchi und T. Shibamoto, J. Agric. Food Chem. 44, 1260 (1978).
- 10) I. S. Fagerson, J. Agric. Food Chem. 17, 747 (1969).
- 11) F. D. Mills, B. G. Baker und J. E. Hodge, J. Agric. Food Chem. 17, 723 (1969).
- 12) J. E. Hodge, J. Agric. Food Chem. 1, 928 (1953).
- 13) F. D. Mills, B. G. Baker und J. E. Hodge, Carbohydr. Res. 15, 205 (1970).
- 14) J. E. Hodge, Adv. Carbohydr. Chem. 10, 169 (1955).
- 15) E. J. Corey und W. T. Wipke, Science 166, 178 (1979).
- 16) R. Barone, M. Chanon, G. Vernin und J. Metzger, Parf. Cosm. Aromes 38, 71 (1981).
- 17) R. Barone und M. Chanon, Nouveau J. Chimie. 2, 659 (1978).
- 18) P. Friedel, V. Kramp, T. Radford, J. A. Renner, F. W. Shephard und M. A. Gianturco, J. Agric. Food Chem. 19, 530 (1971).
- 19) O. G. Vitzhum und P. Werkhoff, Z. Lebensm.-Unters. Forsch. 160, 277 (1976).
- 20) M. Stoll, M. Winter, F. Gautschi, I. Flament und B. Willhalm, Helv. Chim. Acta 50, 628 (1967).
- 21) G. Büchi und P. Degen, J. Org. Chem. 36, 199 (1971).
- 22) F. Gautschi, B. Willhalm, G. Büchi, Ger. Offen. 1.964.803 (30. Juli 1970) Chem. Abstr. 73, P 77 218s (1970).

- 23) S. Warren, Organic Synthesis, The Disconnection Approach, John Wiley & Sons, 1982.
- 24) M. Valenta und I. Koubek, Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 78 (1976).
- 25) D. J. Chadwick, J. Chambers, H. E. Hargraves, G. D. Meakins und R. L. Snowden, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1973, 2327.
- 26) N. D. Ly und M. Schlosser, Helv. Chim. Acta 60, 2085 (1977).
- 27) W. J. Evers, H. H. Heinsohn Jr., B. J. Mayers, U. S. 4 031 256 (21. Jan. 1977), Chem. Abstr. 87 P 135 032d (1977).
- 28) M. C. Zaluski, M. Robba und M. Bonhomme, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 1838.
- 29) a) R. G. Jones und E. C. Kornfeld, J. Org. Chem. 19, 1671 (1954). b) R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc. 77, 4069 (1955).
- 30) S. W. Baldwin und M. T. Crimmins, J. Am. Chem. Soc. 102, 1198 (1980).
- 31) A. Mosterd, H. J. Master und H. J. T. Boss, Tetrahedron Lett. 1974, 4179.
- 32) S. W. Pelleiter, Z. Djarmati, S. D. Lajsic, J. V. Micovic und D. T. C. Yang, Tetrahedron 31, 1659 (1975).
- 33) V. Reutrakul und W. Kanghae, Tetrahedron Lett. 1977, 1377.
- 34) J. Lucchetti, W. Dumont und A. Krief, Tetrahedron Lett. 1979, 2695.
- 35) J. March, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 2 Aufl., S.485, McGraw-Hill, 1977.
- 36) G. Y. Epshtein, I. A. Usov und S. Z. Ivin, Zh. Obshch. Khim. 34, 1948 (1964).
- 37) S. Searles, E. F. Lutz, H. R. Hays und H. E. Mortensen, Org. Synth. 42, 59 (1962).
- 38) V. J. Traynelis, J. J. Miskel Jr. und J. R. Sowa, J. Org. Chem. 22, 1269 (1957).
- 39) Y. E. Utkin, A. S. Sergeeva, V. Tarasov, U. K. Promonenkov und S. Z. Ivin, Zh. Obshch. Khim. 37, 2710 (1967).

- 40) M. Robba, B. Roges und M. Bonhomme, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 1495.
- 41) R. J. Harrison und M. Moyle, Org. Synth. Coll. Voll. IV, 493 (1963).
- 42) C. C. Price, E. C. Chapin, A. Goldman, E. Krebs und H. M. Shafer, J. Am. Chem. Soc. 63, 1857 (1941).
- 43) B. Majoie, Ger. Offen. 2 030 625 (7 Jan. 1971)
Chem. Abstr. 74, P 76 318h (1971) .
- 44) "S. O. R. I. ", Fr. Addn. 2 097 261 (7 Apr. 1972)
Chem. Abstr. 77, P 151 878h (1972) .
- 45) D. J. Chadwick, J. Chambers, G. Meakin und R. L. Snowden, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1973, 1766.
- 46) L. M. Nazarova und J. A. K. Syrkin, Zh. Obshch. Khim. 19, 777 (1949).
- 47) E. J. Corey, N. W. Gilman und B. E. Ganem, J. Am. Chem. Soc. 90, 5616 (1968).
- 48) J. Fakstrop, D. Raleigh und L. E. Schriepp, J. Am. Chem. Soc. 72, 869 (1950).
- 49) J. A. Hirsch und A. J. Szur, J. Heterocycl. Chem. 9, 523 (1972).
- 50) J. Levisalles, Bull. Soc. Chim. Fr. 1957, 997.
- 51) N. Clauson-Kaas, F. Limborg und J. Fakstrop, Acta Chem. Scand. 2, 109 (1948).
- 52) a) E. M. Meade und F. N. Woodward, J. Chem. Soc. 1948, 1894. b) C. C. J. Culvenov, W. Davies und N. S. Heath, J. Chem. Soc. 1949, 282.
- 53) G. M. Whiteside und F. O. Gutowski, J. Org. Chem. 41, 2882 (1976).
- 54) R. D. Rielke und S. E. Bales, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1973, 879.
- 55) R. D. Rielke und S. E. Bales, J. Am. Chem. Soc. 96, 1775 (1974).
- 56) D. E. Pearson, D. Cowan und J. D. Becker, J. Org. Chem. 24, 504 (1959).
- 57) S. Nanumoto und Y. Yamashita, J. Org. Chem. 44, 4788 (1979).
- 58) J. Nosek, Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 597 (1964).

- 59) R. Sorney, J.- M. Meunier und P. Forari, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 990.
- 60) R. Ciusa und G. Grillo, Gazz. Chim. Ital. 57, 323 (1927). Chem. Abstr. 21, 2686 (1927) .
- 61) C. R. Johnson, R. W. Herr und D. M. Wieland, J. Org. Chem. 38, 4263 (1973).
- 62) T. Imamoto, T. Matsumoto, T. Kusumoto und M. Yokoyama, Synthesis 1983, 460.
- 63) T. Morita, S. Yoshida, Y. Okamoto und H. Sakurai, Synthesis 1979, 379.
- 64) S. R. Landauer und H. N. Rydon, J. Chem. Soc. 1953, 2221.
- 65) T. M. Mkrjan, S. E. Zurabin, A. B. Arutiunian und R. A. Kozavian, Arm. Khim. Zhur. 19, 898 (1966), Chem. Abstr. 67, 64 133m (1967) .
- 66) A. Echte und H. Günster, Ger. 1 152 395 (8. Aug. 1963), Chem. Abstr. 60, P 2 761e (1964) .
- 67) F. Reicheneder, K. Dury, G. Krusche und H. Burger, Fr. 1 470 080 (17. Feb. 1967), Chem. Abstr. 67, P 116 556u (1967) .
- 68) D. Gagnaire und P. Vottero, Bull. Soc. Chem. Fr. 1963, 2779.
- 69) J. Srogl, Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 1380 (1964).
- 70) D. D. Rosenfeld, J. Org. Chem. 28, 2900 (1963).
- 71) G. F. D'Alelio, U. S. 3 664 992 (23. Mai 1972), Chem. Abstr. 77, P 62 489q (1972) .
- 72) G. DuPont, R. Dulov und G. Lefebvre, Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 339.
- 73) a) Wm. W. Levis Jr., U. S. 2 773 882 (11. Dec. 1956), Chem. Abstr. 51, 8803 (1957) ; b) J. Srogl, M. Janda und I. Stibor, Collect. Czech. Chem. Commun. 35, 3478 (1970); c) Z. N. Nazarova, Yu. A. Babaev und L. G. Umanskaya, Chem. Heterocycl. Verb. 5, 17 (1969).
- 74) D. Seebach und H. Neumann, Chem. Ber. 107, 847 (1974).
- 75) E. J. Corey und D. J. Beams, J. Am. Chem. Soc. 94, 7210 (1972).
- 76) P. J. Kocienski, G. Cernigliaro und G. Feldstein, J. Org. Chem. 42, 353 (1977).

- 77) S. Gronwitz, Ark. Kemi. 13, 269 (1958), Chem. Abstr. 53, 15 056e (1959) .
- 78) a) S. Gronwitz, B. Cederland und A. B. Hörnfeldt, Chem. Scr. 5, 217 (1974), Chem. Abstr. 81, 49 013t (1974) . - b) N. Gjos und S. Gronwitz, Ark. Kemi. 30, 225 (1968), Chem. Abstr. 70, 78 043f (1969) . c) R. Levine und U. Ramanathan, J. Org. Chem. 27, 1667 (1962).
- 79) A. K. Bose und B. Lal, Tetrahedron Lett. 1973, 3937.
- 80) D. Peterson, J. Org. Chem. 32, 1717 (1967).
- 81) E. J. Corey und D. Seebach, J. Org. Chem. 31, 4097 (1966).
- 82) T. M. Dloak und T. A. Bryson, Tetrahedron Lett. 1977, 1960.
- 83) J. A. Marshall und J. L. Belletire, Tetrahedron Lett. 1971, 871.
- 84) S. Oae, Y. Watanabe und T. Numata, Synthesis 1981, 204.
- 85) S. Kano, Y. Tanaka, E. Sugino und S. Hibino, Synthesis 1980, 695.
- 86) G. Wittig und M. Schlosser, Chem. Ber. 94, 1373 (1961).
- 87) G. Wittig, W. Böll und K.-H. Krück, Chem. Ber. 95, 2514 (1962).
- 88) R. B. Woodward und R. H. Eastman, J. Am. Chem. Soc. 68, 2229 (1946).
- 89) H. Wynberg und A. Logerthetis, J. Am. Chem. Soc. 79, 1972 (1957).
- 90) G. H. Posner, C. E. Whitten und P. E. McFarland, J. Am. Chem. Soc. 94, 5106 (1972).
- 91) G. H. Posner, D. J. Brunelle und L. Sinoway, Synthesis 1974, 662.
- 92) R. Scheffold (ed), Modern Synthetic Methods 1983, S. 173, Otto Salle Verlag, Verlag Sauerländer, 1983.
- 93) I. I. Ibragimov, M. M. Guseinov, R. A. Gadzhily, V. G. Djhafarov und S. P. Godzhaev, Chem. Heterocycl. Verb. 1973, 1434.
- 94) S. Ruhemann, J. Chem. Soc. 87, 17 (1905).
- 95) A. T. Nielsen und W. J. Houlihan, Org. React. 16, 1 (1968).
- 96) O. Hromatka und E. Engel, Monatsh. Chem. 78, 32 (1948).
- 97) G. G. Chavadrian und C. H. Heathcock, J. Am. Chem. Soc. 97, 3822 (1975).

- 98) F. T. Sher und G. A. Berchtold, J. Org. Chem. 42, 2569 (1977).
- 99) Yu. A. Arbuzov und B. L. Dyatkin, Doklady Akad. Nauk S. S. S. R. 111, 1249 (1956).
- 100) W. Reppe und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 596, 1 (1955).
- 101) W. G. Kofron und L. M. Baclawski, J. Org. Chem. 41, 1879 (1976).
- 102) H. Gilman und A. H. Haubein, J. Am. Chem. Soc. 66, 1515 (1944).
- 103) H. O. House, W. V. Philips, T. S. B. Sayer und C.-C. Yau, J. Org. Chem. 43, 700 (1978).
- 104) M. T. Reetz und W. F. Maier, Liebigs Ann. Chem. 1980, 1472.
- 105) J. P. Albarella, J. Org. Chem. 42, 2009 (1977).
- 106) M. Gall und H. O. House, Org. Synth. 52, 39 (1972).
- 107) J. M. Goldmann, J. Org. Chem. 34, 1979, 3289 (1969).
- 108) K. Yamamoto und H. Watanabe, Chem. Lett. 1982, 1225.

Diese Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie
der Freien Universität Berlin unter Anleitung von
Prof. Dr. D. Rewicki angefertigt.

Herrn Prof. Dr. D. Rewicki möchte ich herzlich für
die zahlreichen und wertvollen Anregungen danken.

Für die ständige Unterstützung danke ich meiner
lieben Frau Elżbieta.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version
aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten

