

Intramolekulare Cycloadditionen mit Nitriloxiden: Untersuchungen zur Synthese von Heterophanen

Ingrid Heinze, Katja Knoll, Ralf Müller und Wolfgang Eberbach*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg,
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

Eingegangen am 27. April 1989

Key Words: 1,3-Dipolar cycloadditions, intramolecular / Nitrile oxides / Regioselectivity / Furanophanes

Die intramolekularen Cycloadditionsreaktionen der aus 2,5-difunktionellen Furan-Hydroximsäurechloriden (**12a, b** und **18**) bzw. den Nitroverbindungen **9c, d, 21** und **29** in situ hergestellten Nitriloxide **30a – d, 35, 36** und **47** werden beschrieben. Eine Reaktion zu den angestrebten Isoxazolo-furanophanen des Typs **31** verläuft für **30c** in brauchbarer Ausbeute; das Regioisomere **32c** sowie das Dimere **34c** treten hierbei nur in geringem Maße auf. Während das höchste Homologe **30d** neben **31d** und dem Makrocyclus **34d** hauptsächlich Zersetzungprodukte bildet, reagieren die Derivate mit kürzerer Seitenkette (**30a, b; n = 1, 2**) ausschließlich unter dipolarer Addition an eine Furandoppelbindung zu **33a, b**. Für $n = 1$ entsprechen diesem Verhalten auch die elektronisch bzw. sterisch modifizierten Dipolsysteme **35/36** und **47**, die trotz günstigerer Voraussetzungen für die Cyclophanbildung nur zu den Tricyclen **41, 42** bzw. **49** reagieren. Die präparativen Anwendungsmöglichkeiten der isomeren Cycloadditionsverbindungen als Synthesezwischenprodukte werden diskutiert.

Intramolecular Cycloadditions with Nitrile Oxides: Investigations towards the Synthesis of Heterophanes

The intramolecular cycloaddition reactions of the nitrile oxides **30a – d, 35, 36**, and **47**, obtained in situ from the 2,5-difunctional furan hydroximoyl chlorides **12a, b, 18** and the nitro compounds **9c, d, 21, 29**, are described. With **30c** the expected isoxazolo-furanophane of type **31** is formed in acceptable yield; the additionally formed regioisomer **32c** and the dimer **34c** are very minor products in this case. Whereas the highest homologue **30d** gives a complex product mixture with small amounts of **31d** and the macrocycle **34d** as the only identified compounds, the derivatives bearing a shorter side chain (**30a, b; n = 1, 2**) give rise to the exclusive reaction of the dipole with a double bond of the furan system (to give **33a, b**). The same behavior is observed in the case of the electronically and sterically modified dipole systems **35/36** and **47**, resp.; in spite of the much more favorable conditions for the formation of cyclophanes the cycloadditions result in the exclusive formation of the heterotricycles **41, 42** and **49**. Possible preparative applications of the isomeric cycloaddition compounds are discussed.

Heterophane sind cyclische Verbindungen, deren Ringsystem ein oder mehrere überbrückte heteroaromatische Struktureinheiten enthält¹⁾. Neben theoretischen, spektroskopischen und stereochemischen Aspekten interessieren Cyclophane dieses Typs sowohl in ihrer Funktion als natürlich vorkommende Substanzen²⁾ als auch im Hinblick auf mögliche praktische Anwendungen, wobei ihren Komplexierungseigenschaften besondere Bedeutung zukommt^{1,3)}.

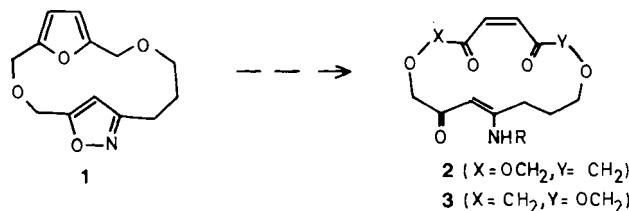
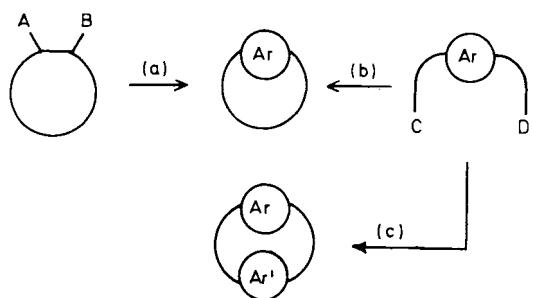
Aus chemischer Sicht sind Heterophane jedoch nicht nur attraktive Zielmoleküle, sondern wegen ihrer latenten Funktionalität auch bestens für weitere Umwandlungen geeignet. Reaktive Zentren sind hierbei die strukturell fixierten Heterocyclen, für deren Umwandlung reiche Erfahrungen vorliegen⁴⁾.

Vor kurzem haben wir am Beispiel eines Diheterophans, des [5.3]Furanoisoxazolophans **1**, eine solche Modifizierung beschrieben⁵⁾. Durch konsekutive Öffnung der heterocycli-

schen Ringe wurden in einer neuartigen Makrolid-Synthese die 16-gliedrigen Lactone **2/3** erhalten.

Im allgemeinen erfolgt der Aufbau von Heterophanen entweder ausgehend von dem bereits gebildeten Ringsystem durch normale Heterocyclensynthese [Weg (a) in Schema 1] oder durch Cyclisierungsreaktion von entsprechend disubstituierten Heterocyclen (b). Wir haben bei der Synthese von **1** und analogen Derivaten das zweite Prinzip insofern variiert, als der Ringschluß über eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition erfolgt und damit gleichzeitig ein zweiter heterocyclischer Ring entsteht (c). In dieser Arbeit berichten wir über die Einzelheiten solcher Cycloadditionen

Schema 1



unter Verwendung von Nitriloxiden als Dipolkomponente sowie über die Herstellung der entsprechenden Vorstufen⁶⁾.

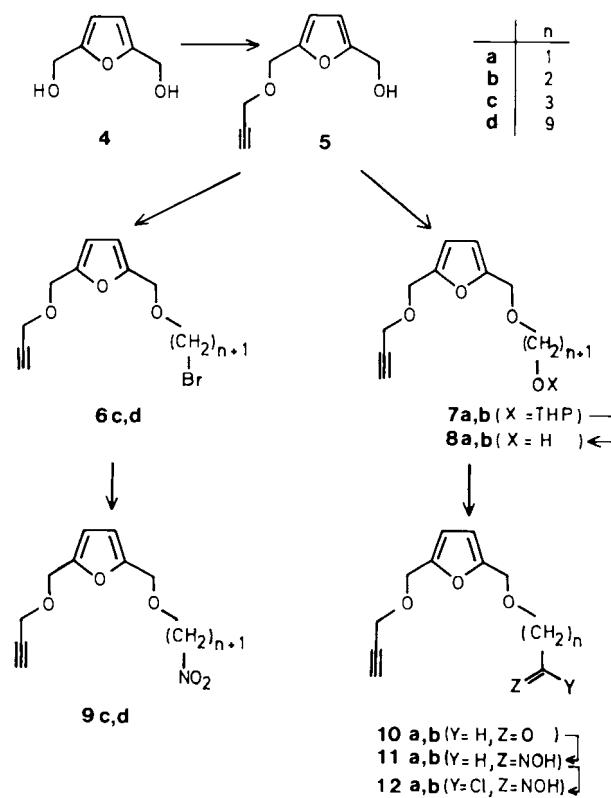
Nitriloxid-Vorstufen

Da Nitriloxide in der Regel nicht in Substanz zugänglich sind, müssen diese 1,3-Dipole *in situ* hergestellt werden. Wir haben dazu zwei Verfahren gewählt, die sich besonders gut bewährt haben: Die „Dehydratisierung“ vom primären Nitroalkan-Derivaten mit Phenylisocyanat^{7,8)} und die Dehydrohalogenierung von Hydroximsäurehalogeniden⁹⁾.

Ausgangspunkt für die Synthesen der Nitroverbindungen **9** war das käuflische 2,5-Bis(hydroxymethyl)furan (**4**), das in der ersten Stufe mit Propargylbromid zum Alkohol **5** umgesetzt wurde. Anschließend alkylierte man mit 1,4-Dibrombutan bzw. 1,10-Dibromdecan unter Phasentransferbedingungen und setzte die Bromether **6** mit Natriumnitrit zu den Nitroalkanen **9c,d** um. Diese relativ kurze Synthese (Schema 2) war für die Darstellung der niederen Homologen **9a,b** problematisch, da die Alkylierung mit 1,2-Dibromethan bzw. 1,3-Dibrompropan vorwiegend zur HBr-Eliminierung führte.

Aus diesem Grunde haben wir in diesen Fällen die Hydroximsäurechloride **12** als Vorstufen der Dipolsysteme synthetisiert. Dazu wurde **5** zunächst mit den entsprechenden THP-geschützten Chloralkanolen zu **7** alkyliert, die freigesetzten Alkohole sodann mit Pyridiniumchlorochromat (\rightarrow **8b**) bzw. nach der Swern-Methode (\rightarrow **8a**)¹⁰⁾ zu den Aldehyden **10** oxidiert und diese anschließend über die Oxime **11** in die Nitriloxid-Vorstufen **12a,b** umgewandelt. Dabei erwies sich die Verbindung mit $n = 1$ als besonders poly-

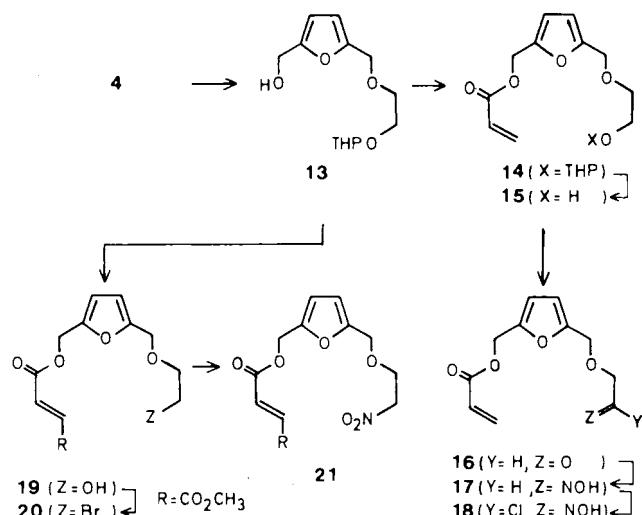
Schema 2



merisationsempfindlich; **12a** wird mit 48% Ausbeute erhalten und ist bei Raumtemperatur auch nur wenige Stunden haltbar.

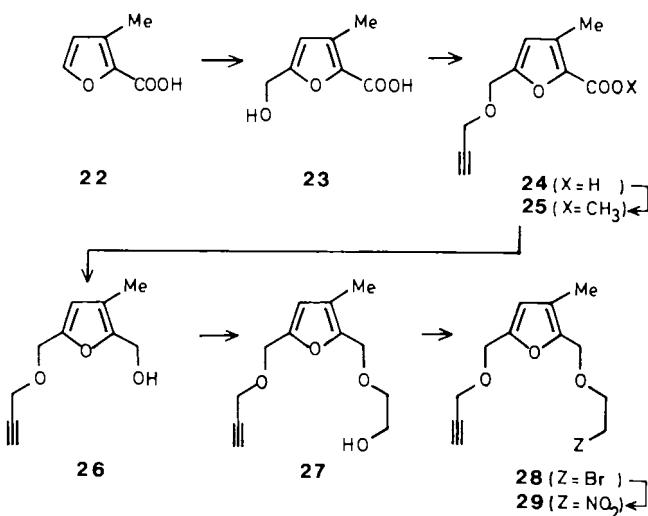
Zur Herstellung der Nitriloxid-Vorstufen **18** und **21**, in denen die dipolarophile Reaktivität der En-Einheiten durch ein oder zwei Elektronenakzeptoren erhöht ist, mußte eine andere Reaktionsfolge gewählt werden, da die Acryl- bzw. Fumarylgruppe unter den basischen Bedingungen der nachfolgenden *O*-Alkylierung nicht stabil ist (Esterspaltung). Deshalb wird die Veretherung **4** \rightarrow **13** an erster Stelle durchgeführt (Schema 3). Die weiteren Schritte zur Nitroverbindung **21** bzw. zum Hydroximsäurechlorid **18** sind in Schema 3 zusammengefaßt und entsprechen den bereits erwähnten Synthesestufen.

Schema 3



Das zu Vergleichszwecken benötigte Derivat **29**, in dem der Furanring eine 3-Methylgruppe trägt, wurde in prinzipiell gleicher Weise ausgehend von der bekannten 3-Methyl-2-furancarbonsäure (**22**)¹¹⁾ nach der in Schema 4 skizzierten Sequenz synthetisiert.

Schema 4



Intramolekulare Cycloadditionen

a) Nitriloxid-Alkin-Systeme 30 a – d

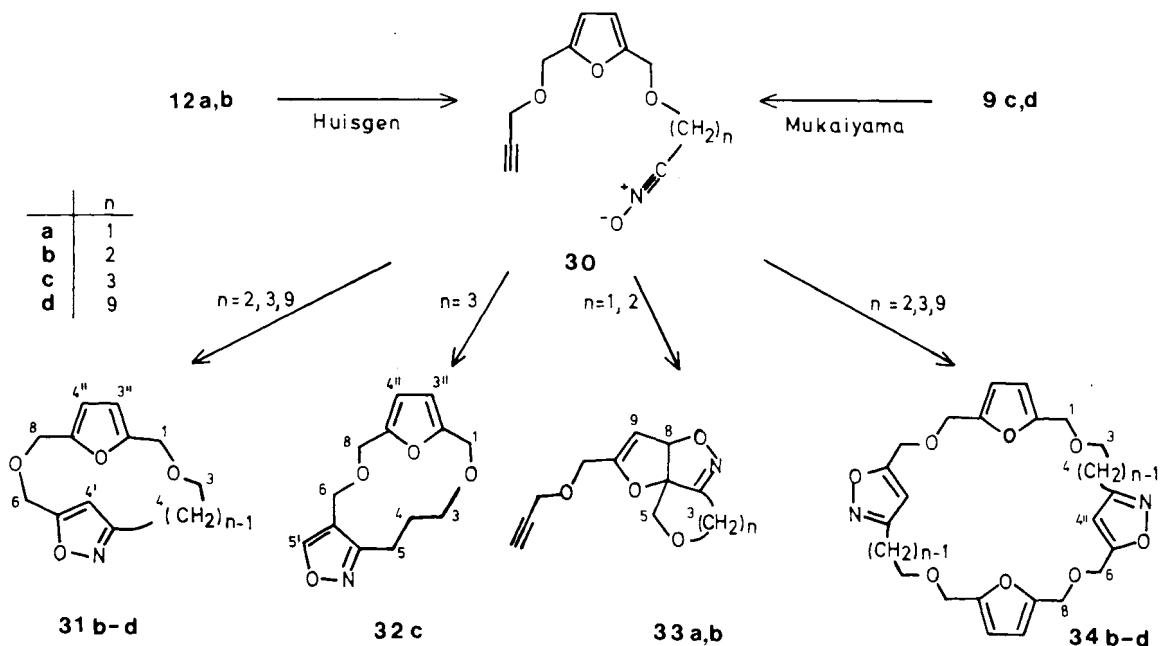
1,3-dipolare Cycloadditionen führen bei intramolekularer Reaktionsführung naturgemäß zu zwei neuen Ringsystemen, dem fünfgliedrigen Heterocyclus sowie einem weiteren Ring, dessen Größe durch die Länge der Kette zwischen den reaktiven Zentren bestimmt wird¹²⁾. In den meisten Fällen sind dies fünf-, sechs- oder siebengliedrige Cyclen. An einigen Beispielen wurde jedoch gezeigt, daß die Methode prinzipiell auch zur Herstellung von mittleren und großen Ringen Anwendung finden kann, z. B. für Carbonylylide¹³⁾, Azomethinylide¹⁴⁾ und Nitriloxide^{7b,15)} als Dipol-Komponenten. Die letztere Dipol-Spezies eignet sich besonders gut für eine anschließende chemische Modifizierung der Heterofünfringe, da die labile N–O-Bindung der Isoxazol-Derivate eine selektive Umwandlung in verschiedene funktionelle Gruppen erlaubt^{4a,16,17)}.

Zur Erzeugung der Nitriloxid-Zwischenstufen 30 diente entweder die Mukaiyama-Methode⁷⁾ (Umsetzung der Nitroverbindungen 9c,d mit Phenylisocyanat/Triethylamin) oder das Verfahren nach Huisgen⁹⁾ (Umsetzung der Hydroximsäurechloride, z. B. 12a,b, mit Triethylamin). Für beide Varianten wurden verdünnte Lösungen der Vorstufen, höchstens 10^{-2} M, in siedendem Benzol zur Reaktion gebracht.

Ausgehend von 9c erhielt man nach vollständigem Umsatz ein Gemisch, das chromatographisch von höhermolekularem Material befreit und in drei Komponenten aufgetrennt wurde: Als Hauptprodukt fiel eine Verbindung an, der die Struktur des [5.3](2,5)Furano(3,5)isoxazolophans 31c zukommt (Rohausbeute ca. 60–70%, nach mehrmaliger Chromatographie 36%); mit weniger als 5% erhielt man das aus einer doppelten Kopf-Schwanz-Cycloaddition resultierende symmetrische Dimer 34c sowie in sehr geringer Menge eine weitere Substanz mit der zu 31c regiosomeren Struktur 32c. Die kompetitive Entstehung dieses Cycloaddukts ist nicht sonderlich überraschend, da Nitriloxide mit Alkinen häufig nur unter unvollständiger Regioselektivität

reagieren^{8,18)}. Im Falle des Nitriloxids mit der längsten Kette (30d) war indes eine Verbindung des Typs 32 nicht nachweisbar; neben dem Dimeren 34d wurde hier überwiegend das „normale“ Cycloaddukt 31d gebildet, allerdings in geringerer Ausbeute als in der c-Reihe (mit zunehmender Kettenlänge wird die intramolekulare Reaktivität gegenüber intermolekularen Prozessen drastisch verringert; d. h. die Oligomerenbildung steigt). Im Gegensatz zu den Ergebnissen mit 30c,d führte die Reaktion des niederen Homologen 30b nur in untergeordnetem Maße zu dem Heterophan 31b bzw. dem Dimeren 34b. Hauptprodukt war hier der durch intramolekulare Cycloaddition des Nitriloxids an eine Furan-doppelbindung entstandene Tricyclus 33b. Im Falle von 30a ($n = 1$) konnte sogar nur das strukturell analoge Produkt 33a identifiziert werden. Bei der chromatographischen Reinigung der zu ca. 50% im Rohgemisch vorliegenden Produkte erhielt man 33b mit 40% Ausbeute, das unter den Bedingungen der Chromatographie labilere 33a nur zu ca. 25%.

Die für 30a und 30b offensichtlich bevorzugte Bildung der Furanaddukte 33 ist insofern erstaunlich, als Furan eher als schlechtes Dipolarophil bekannt ist^{19,20)}; so ergaben z. B. vergleichende kinetische Messungen, daß die intermolekulare Cycloaddition von Benzonitriloxid an Furan ca. 1000mal langsamer ist als an Cyclopentadien¹⁹⁾. Offensichtlich wird in unserem Falle die Reaktion zu 33 durch die Fünf- bzw. Sechsringbildung entropisch stark begünstigt. Eine besondere sterische Benachteiligung der Addition an die Alkin-Einheit, d. h. ein gravierender Unterschied in der Reaktionsenthalpie der beiden Additionstypen, ist an Hand von Modellen nicht erkennbar. Die Strukturaufklärung der Cycloadditionsverbindungen basiert auf den üblichen physikalischen Daten, insbesondere aber auf detaillierten NMR-Untersuchungen. Für die durch „Parallel-Addition“ hervorgehenden Heterophane 31 sowie für die vierkernigen Makrocyclen 34, deren doppelte Masse durch das Massenspektrum ausgewiesen ist, belegen die typischen ¹H-AB-



Quartette zwischen ca. $\delta = 5.8$ und 6.3 ($3''$ -H/4''-H, $J = 3$ Hz) sowie die ^{13}C -chemischen Verschiebungen um 111 (C-3''/C-4'') und 150 (C-2''/C-5''), daß die Furanringe intakt ge-

Tab. 1. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen **31b-d** und **34b** (δ -Werte, CDCl_3 , 250 MHz)

H	31b	31c	31d	34b	34c	34d
1-H	4.25	4.33	4.42	4.46	4.40	4.40
3-H	3.67	3.18	3.46	3.74	3.50	3.32
4(CH_2)	1.93	1.65			1.93	1.57
			1.54			1.62
			1.28			
5-H	2.72	2.72	2.68	2.92	2.74	2.63
6-H	4.63	4.63	4.63	4.56	4.57	4.58
8-H	4.56	4.60	4.50	4.49	4.50	4.51
4'-H	5.88	5.88	6.19	6.27	6.31	6.31
3''-H	6.02	6.13	6.25	6.25	6.08	6.11
4'''-H	5.88	5.88	6.19	6.25	6.25	6.25

$J_{3,4}$ ca. 6 Hz; $J_{4,5}$ ca. 6 Hz; $J_{3''}, 4''$ ca. 3 Hz

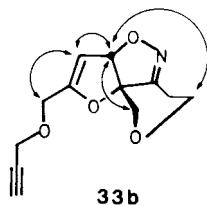
C	31b	31c	31d	34c	34d
C-1	64.5	64.0	64.5	64.6	64.6
C-3	64.1	63.8	63.0	62.6	62.7
4(CH_2)	22.0	28.4			22.6
		27.9			
		27.8			
		27.5			
		27.3			
		25.7			
		25.2			
C-5	27.3	27.5	29.5	26.7	28.3
C-6	67.4	66.3	70.2	67.8	68.8
C-8	66.1	65.3	64.6	64.8	64.8
C-3'	168.8	169.8	168.9	168.5	168.7
C-4'	104.4	104.8	102.6	103.7	103.1
C-5'	162.4	162.3	164.2	162.0	162.3
C-2''	151.7	151.3	151.2	151.4	151.3
C-3''	111.5	110.8	109.9	110.3	110.1
C-4''	111.7	111.0	110.6	110.7	110.7
C-5''	151.8	152.2	153.3	152.2	152.8

Tab. 2. ^1H -NMR-Daten der Furoisoxazole **33a**, **33b**, **41**, **42** und **49** (δ -Werte, CDCl_3 , 250 MHz, R = Furyl-Substituent)

H	33a	33b	41
3(CH_2)	4.52/4.59	2.77/2.81 3.53/4.3	4.53/4.61
5-H	3.92/4.28	3.58/4.28	3.92/4.29
8-H	5.39	5.24	5.40
9-H	5.72	5.38	5.71
R	2.54 (HC=) 4.2 (CH_2) 4.2 (CH_2)	2.49 4.2 4.2	4.81 (CH_2) 5.92/6.17/6.47 ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}$)
H	42	49	
3(CH_2)	verd.	4.49/4.53	
5-H	3.94/4.28	3.92/4.15	
8-H	5.42	5.32	
9-H	5.72		
R		1.52 (CH_3)	

$J_{3,3'} = 12-14$ Hz; $J_{5,5'} = 10-12$ Hz; $J_{8,9} = 3$ Hz

blieben sind (Tab. 1). Während das gleiche für das zu **31c** regiosomere Cyclophan **32c** gilt, unterscheiden sich die Kernresonanzspektren der Cycloaddukte **33a,b** in charakteristischer Weise: Zum einen ist die Propargyletherstruktur der einen Seitenkette noch vorhanden (Signale bei $\delta = 4.2$ und ca. 2.5), zum anderen fehlen jetzt Signale für Furanprotonen; dafür treten bei $\delta = 5.39$ bzw. 5.24 zwei enge Multipletts auf, deren Lage und Aufspaltung mit den C-8/C-9-Wasserstoffen der anellierten Dihydrofuran-Einheit **33** in guter Übereinstimmung sind (Tab. 2); zusätzlich gestützt wird die Struktur durch NOE- und COSY-Experimente, aus denen alle Kopplungsbeziehungen sowie die räumliche Anordnung der Protonen zueinander zweifelsfrei abzuleiten sind.



Obwohl **32c** nur in geringer Menge isoliert wurde, bereitete die Identifizierung des Produktes als strukturisomeres Isoxazolofuranophan keine Schwierigkeiten. Zwar weist das ^1H -NMR-Spektrum bezüglich der Signallagen wie auch der Multiplizität große Ähnlichkeit mit dem von **31c** auf, ein wichtiger Unterschied besteht jedoch für das Signal des Isoxazolprotons, das in dieser Verbindung bei typisch niedriger Feldstärke ($\delta = 8.26$) erscheint, wie es für 5-H in 3,4-dialkylsubstituierten Isoxazolen bekannt ist²¹⁾ (Tab. 3); im Gegensatz dazu absorbiert der entsprechende Ringwasserstoff im Heterophan **31c** bei $\delta = 5.88$.

Tab. 3. ^1H -NMR-Daten des Heterophans **32c** (δ -Werte, CDCl_3)

1-H	3-H	4-H	5-H	8-H	5'-H	3''-H	4''-H
4.48	3.73	1.58	2.71	4.53	8.26	6.23	6.27

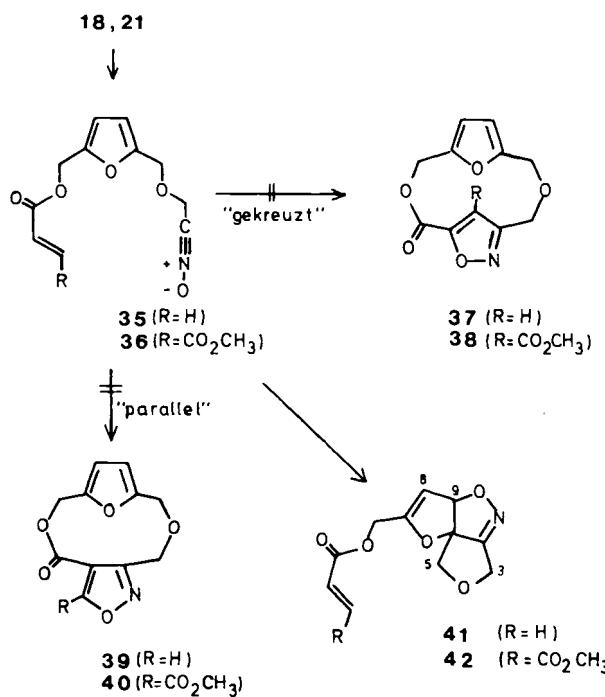
Im Hinblick auf die ursprüngliche Zielsetzung, Heterophane vom Typ **31** (oder **32**) durch anschließende Öffnung der heterocyclischen Ringe in funktionalisierte Makrocyclen zu überführen, erwies sich das Prinzip der dipolaren Cyclisierung als Ringschlußmethode nur für das Homologe **31c** als brauchbar. Bei kürzeren Ketten ($n = 1$ oder 2) dominiert die Cycloaddition an eine Furanbindung unter Bildung der Tricyclen **33**; bei dem Derivat mit neun Methylengruppen in der Dipolarophil-Seitenkette (**30d**) verringert sich die Ausbeute an monomeren und dimeren Produkten ganz drastisch. Die vor allem in der **b**- und **c**-Reihe isolierten makrocyclischen Dimeren **34** sind auf Grund ihrer möglichen Funktion als Wirtsmoleküle^{1,3,22,23)} von potentiellem Interesse. Bislang ist es jedoch nicht gelungen, durch Änderung der Reaktionsbedingungen, z.B. der Konzentration, die nur geringen Ausbeuten (ca. 5%) wesentlich zu steigern.

Eine Begünstigung der 1,3-dipolaren Cycloaddition im ursprünglich angestrebten Sinne (**30** → **31**) zu Lasten der Bildung der Tricyclen **33** haben wir zum einen durch eine Modifizierung der dipolarophilen Komponente erhofft (Einführung elektronenziehender Substituenten, vgl. Abschnitt b), zum anderen durch die Einführung eines sterisch abschirmenden Substituenten, der die Addition an den Furanring erschweren sollte (vgl. Abschnitt c).

b) Nitriloxid-Acrylat/Fumarat-Systeme 35/36

Bei bimolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionen hat sich Acrylester als besonders gutes Dipolarophil erwiesen; z.B. reagiert Benzonitriloxid mit diesem Olefin um den Faktor 10^4 schneller als mit Furan^{19,24}.

Aus diesem Grunde wurde ausgehend von dem Hydroximsäurechlorid **18** die Reaktion des entsprechenden Nitriloxids **35** untersucht mit dem Ziel, auf diesem Wege einen Zugang zu dem als Zwischenprodukt für weitere Umwandlungen benötigten [3.3]Furanoisoxazolophan **37** (oder **39**) zu erlangen. Auch in diesem Fall erhielt man jedoch wie für **30a** nicht den gewünschten Makrocyclus, sondern ausschließlich das Furan-Additionsprodukt **41**.

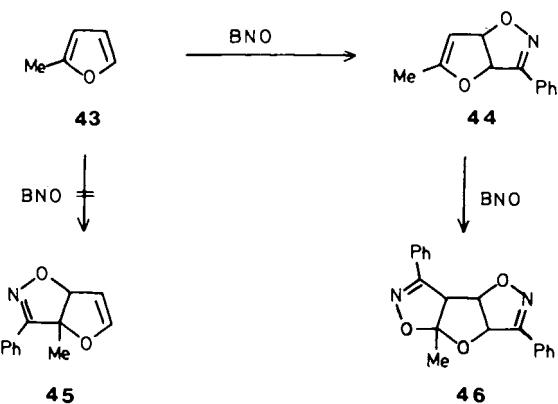


Ähnlich verliefen die Experimente mit dem Furan-Derivat **36**, dessen dipolarophile Komponente, die Fumaryl-Einheit, bei bimolekularen Reaktionen zwar eher weniger reaktiv ist als Olefine vom Acrylester-Typ, in unserem Fall aber insfern hätte vorteilhaft sein können, als auf Grund der symmetrischen Ladungsverteilung eine parallele, zu dem Regiosomeren **40** führende Anordnung möglich ist, bei welcher der sterisch anspruchsvolle Übergangszustand der „gekreuzten“ Cycloaddition (zu **38**) vermieden wird. Es zeigte sich jedoch, daß auch diese Modifizierung nicht zum gewünschten Ergebnis führte: Bei der Reaktion des aus **21** erzeugten Nitriloxids **36** erhielt man ein komplexes Gemisch, aus dem

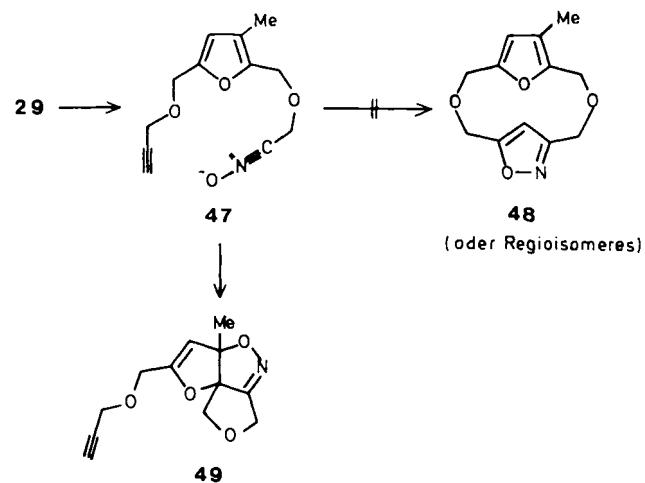
durch aufwendige Chromatographie lediglich der Tricyclus **42** isoliert werden konnte. Da jedoch die Ausbeute an **42** relativ klein ist (im Reaktionsgemisch ca. 5%), kann nicht ausgeschlossen werden, daß die angestrebten Produkte, **40** bzw. **38**, ebenfalls entstanden sind, anschließend aber Zersetzung erlitten haben.

c) Das Nitriloxid-Methylfuran-System 47

Bei der Reaktion von Benzonitriloxid (BNO) mit 2-Methylfuran (**43**) führt die sterische Behinderung durch den Methylsubstituenten dazu, daß die Primärraddition des 1,3-Dipols praktisch ausschließlich an die unsubstituierte Seite des Furans zu **44** erfolgt; **45** wurde nur in Spuren erhalten^{19,24,25}. Selbst die Zweitaddition zu **46** findet nur in geringem Maße statt, obwohl **44** als Dihydrofuran-System eine höhere Reaktivität haben sollte¹⁹.

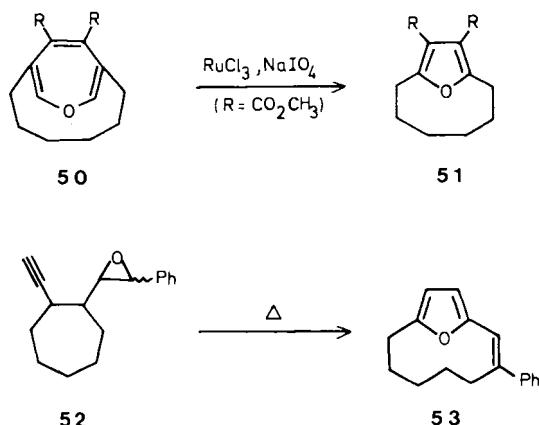


Bei unserem Versuch zur Blockierung des Furanadditionsweges gingen wir von der Nitroverbindung **29** aus, die auf üblichem Wege nach der Mukaiyama-Methode in das entsprechende Nitriloxid **47** übergeführt wurde. Man erhielt indes auch hier ein Vielkomponentengemisch, in dem lediglich der Tricyclus **49** nachgewiesen werden konnte. Wie im Fall von **35/36** kann das Ergebnis aber nicht unbedingt gegen das Auftreten des angestrebten Makrocyclus **48** (oder dessen Regiosomeres vom Typ **39/40**) interpretiert werden, da die Produkte möglicherweise gebildet, aber anschließend zu höhermolekularem Material umgesetzt werden.

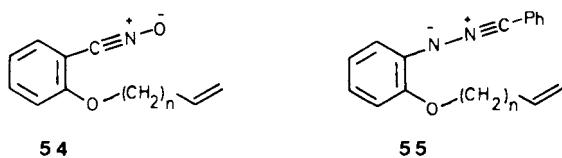


Anmerkungen

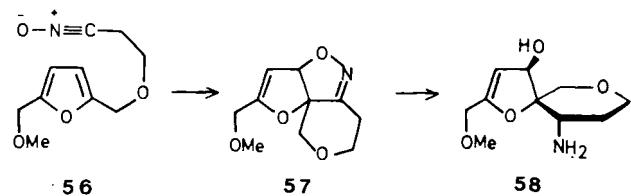
Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß der Aufbau von Isoxazolofuranophanen durch intramolekulare Cycloaddition von entsprechend strukturierten Nitriloxiden keine allgemeine Anwendung finden kann, sondern nur in speziellen Fällen (z. B. für das System **30c** → **31c**) präparativ brauchbar ist. Ganz offensichtlich sind die entropischen Voraussetzungen für solche Makrocyclisierungsreaktionen nicht sonderlich günstig, da – zumindest für die niederen Homologen **30a, b** – die elektronisch ungünstige Addition der Dipoleinheit an eine Furanbindung sogar im Falle der sterisch abgeschirmten Methylverbindung **47** erfolgreich konkurrieren kann. Enthalpiegründe dürften weniger bedeutsam sein, da einerseits die elektronisch ungünstigere, aber sterisch weniger gehinderte Cycloaddition zu dem „parallelen“ Cycloaddukt-Typ **32** (eine bei der Bildung von mittleren Ringen bekannte Ausweichreaktion)^{15b, 26} praktisch nicht stattfindet, andererseits die thermodynamische Stabilität der Bis-heterophane unter den Reaktionsbedingungen ausreichend groß sein sollte. Die kleinsten der angestrebten Ringverbindungen (**31a/32a**) sind formal als [8]- bzw. [9]Furanophane zu klassifizieren und damit z. B. weniger gespannt als die bislang kleinsten bekannten Systeme **51** und **53**, die durch Oxidation des Oxepinophans **50**²⁷ bzw. durch thermisch induzierte Umwandlung des Epoxyhexenin-Derivats **52**²⁸ als stabile Produkte zugänglich sind.



Interessante Nebenprodukte der Nitriloxid-Systeme **30a–c** sind die dimeren Cycloaddukte **34**, die aus einer konsekutiven inter- und intramolekularen Cycloaddition resultieren. Eine ähnliche Reaktion ist bisher nur von Zecchi et al. mit dem *o*-Aryl-Derivat **54** beschrieben²⁹, welches je nach Kettenlänge bevorzugt zu den entsprechenden monomeren bzw. dimeren Cycloaddukten reagiert, wobei allerdings die maximale Ausbeute der Dimeren nicht höher als 19% ist. Auch unsere Versuche scheiterten, den Anteil an **34b–d** durch Konzentrationserhöhung wesentlich zu steigern; zwar erreichte man dabei eine relative Zunahme der dimeren Produkte, nicht aber eine effektive Ausbeuteerhöhung, da der Anteil an polymerem Material ebenfalls ansteigt. Im Falle des zu **54** analogen Nitrilimins **55** wurde von Heimgartner et al. keine analoge Bildung von Dimeren beobachtet³⁰.



Auch die ursprünglich unerwünschten, in der **a**- und **b**-Reihe auftretenden Furanaddukte **33** verdienen als potentielle Synthesezwischenprodukte Beachtung³¹. In Anlehnung an bekannte präparative Anwendungsmöglichkeiten von Furan-Nitriloxid-Additionsverbindungen (exemplarisch sei der von Jäger et al. beschriebene Zugang zu Amidoxyfuranoxyden genannt)³⁵ sollten sich die Tricyclen **33** z. B. durch einfache reduktive Spaltung der N–O-Bindung in Spiroaminoalkohole umwandeln lassen. In einem orientierenden Versuch haben wir dazu den aus dem disubstituierten Furan **56** durch intramolekulare Cycloaddition resultierenden Tricyclus **57** hergestellt (die Ausbeute ist mit ca. 70% erwartungsgemäß deutlich besser als im Falle von **30b**); anschließende Reduktion mit LiAlH₄ ergab (unter nicht optimierten Bedingungen) zu ungefähr 30% den labilen Spirobisether **58**⁶.



Diese Arbeit wurde durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* großzügig unterstützt. Herrn Dr. D. Hunkler danken wir für ausführliche NMR-Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Bock-Monoscop und Apparat Tottoli (Fa. Büchi), nicht korrigiert. – IR: Perkin-Elmer 457 Infracord. – ¹H-, ¹³C-NMR: Varian EM 390 (90 MHz), Bruker WM 250 (250.1 MHz); TMS als interner Standard (wenn nicht anders spezifiziert, handelt es sich um 250-MHz-Daten, in CDCl₃). – MS: Finnigan MAT 44S (70 eV) mit Datensystem MAT SS 200. – Elementaranalysen: Perkin Elmer Elemental Analyzer 240. – Säulenfiltration: Kieselgel 60, 0.05–0.2 mm, Fa. Macherey-Nagel; Aluminiumoxid Woelm B Super 1 neutral, Aktivitätsstufe 3, Säule 6 × 16 cm. – Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F-254, neutral, Typ E, 0.2 mm (Merck 5550). – Als Abkürzungen werden verwendet: PCC (Pyridinium-chlorochromat), PPTS (Pyridinium-*p*-toluolsulfonat), TBAB (Tetrabutylammonium-bromid), TBAI (Tetrabutylammoniumiodid), TBAHS (Tetrabutylammonium-hydrogensulfat).

2-(Hydroxymethyl)-5-[(2-propinylxy)methyl]furan (5): Zu einer Suspension von 4.0 g (0.17 mol) Natriumhydrid in 80 ml wasserfreiem THF wird langsam eine Suspension von 20 g (0.16 mol) 2,5-Bis(hydroxymethyl)furan (**4**) in 160 ml wasserfreiem THF getropft. Anschließend läßt man 30 min bei Raumtemp. röhren. Wenn die bräunliche Suspension klümpig wird, erwärmt man auf ca. 40 °C, bis wieder eine gleichmäßige Suspension entstanden ist, fügt 6.0 g (16 mmol) TBAI hinzu, tropft die Lösung von 24.8 g (0.21 mol)

Propargylbromid in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran hinein und läßt 3 h röhren. Dann wird vorsichtig hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Ausb. 9.7 g (37%); R_f = 0.38; Sdp. 91°C/10⁻³ Torr. – IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3610, 3460, 3310, 2920, 2860, 2120, 1440, 1350, 1080, 1010, 670, 630 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 2.50 (CH \equiv , t, 1H, J = 2.3 Hz); 3.19 (OH, br. s, 1H); 4.14 (\equiv C–CH₂, d, 2H, J = 2.3 Hz); 4.53 (Fur-CH₂, s, 4H); 6.24 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz); 6.32 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz). – MS (70 eV): m/z (%) = 166 (M $^+$, 26), 111 (100), 97 (80), 87 (73), 69 (40), 55 (54).

C₉H₁₀O₃ (166.2) Ber. C 65.05 H 6.07 Gef. C 63.91 H 6.01

2-[(4-Brombutoxy)methyl]-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (6c): Zu der Lösung von 5.4 g (33 mmol) 5, 7.6 g (35 mmol) 1,4-Dibrombutan und 400 mg (1.2 mmol) TBAB in 20 ml Acetonitril tropft man bei 0°C unter kräftigem Röhren 10.2 g 50proz. Natronlauge und läßt danach bei Raumtemp. ca. 12 h weiterröhren. Nach Zugabe von Wasser werden die Phasen getrennt, die wäßrige Schicht wird dreimal mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ destilliert man den Ether ab und erhält ein gelbes Öl, das durch Säulenfiltration aufgetrennt wird (SiO₂, Petrolether 30–40°C/Ether = 1:1). Ausb. 5.3 g (53%); R_f = 0.62. – IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3300, 2950, 2860, 2120, 1440, 1350, 1250, 1080, 1020 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.71 (CH₂, m, 2H); 1.92 (CH₂, m, 2H); 2.49 (CH \equiv , t, 1H, J = 2.3 Hz); 3.42 (CH₂Br, t, 2H, J = 7 Hz); 3.50 (CH₂O, t, 2H, J = 6 Hz); 4.17 (\equiv C–CH₂, d, 2H, J = 2.3 Hz); 4.42 (Fur-CH₂, s, 2H); 4.54 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.26 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz); 6.33 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz).

C₁₃H₁₇BrO₃ (301.2) Ber. C 51.84 H 5.69 Br 26.53
Gef. C 51.92 H 5.65 Br 26.65

2-[(10-Bromdecyloxy)methyl]-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (6d): Zu der Lösung von 6.5 g (39 mmol) 5, 13.5 g (45 mmol) 1,10-Dibromdecan und 473 mg (1.5 mmol) TBAB in 50 ml Acetonitril tropft man bei Raumtemp. 12.0 g 50proz. Natronlauge und läßt ca. 12 h weiterröhren. Danach gibt man Wasser hinzu und arbeitet wie bei 6c auf. Durch Säulenfiltration (SiO₂, Petrolether 30–40°C/Ether = 2:1) erhält man 6d als gelbes Öl. Ausb. 8.0 g (53%); R_f = 0.75. – IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3300, 2930, 2860, 2120, 1470, 1440, 1350, 1250, 1080, 1020, 930, 670, 630 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.2–1.5 (CH₂, br. m, 12H); 1.58 (CH₂, br. m, 2H); 1.85 (CH₂, m, 2H); 2.47 (CH \equiv , t, 1H, J = 2.3 Hz); 3.41 (CH₂Br, t, 2H, J = 6 Hz); 3.47 (CH₂O, t, 2H, J = 6.5 Hz); 4.17 (\equiv C–CH₂, d, 2H, J = 2.3 Hz); 4.41 (Fur-CH₂, s, 2H); 4.45 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.25 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz); 6.31 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz). – MS (70 eV, CI, Ammoniak): m/z (%) = 404 (M $^+$ + 19, 8), 149 (100).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Nitroalkane 9: Unter Wasserbadkühlung tropft man 1 Äquivalent des Bromids 6 zu einer Suspension von 2 Äquivalenten Natriumnitrit in DMF (1 ml/mmol) Nitrit. Nach 7–10stdg. Röhren im Wasserbad wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser, das mit Ether überschichtet ist, gegossen. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Schicht extrahiert man dreimal mit Ether und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rest chromatographiert.

2-[(4-Nitrobutoxy)methyl]-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (9c): Aus 5.3 g (17.6 mmol) 6c, Reaktionszeit 8 h, Ausb. 1.9 g (40%; umsatzbezogen 54%) 9c; R_f = 0.25 (Filtration über SiO₂; Petrolether 30–40°C/Ether = 2:1). Insgesamt 1.4 g (27%) des Edukts 6c (R_f = 0.58) werden zurückgewonnen. – IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3310, 2860, 2120, 1550, 1440, 1380, 1350, 1250, 1200, 1080, 1020, 930, 670, 630 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.65 (CH₂, m, 2H); 2.10 (CH₂, m, 2H);

2.49 (CH \equiv , t, 1H, J = 2.3 Hz); 3.52 (CH₂O, t, 2H, J = 6 Hz); 4.15 (\equiv C–CH₂, d, 2H, J = 2.3 Hz); 4.40 (Fur-CH₂, s, 2H); 4.40 (CH₂NO₂, t, 2H, J = 7 Hz); 4.54 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.28 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz); 6.34 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz). – MS (70 eV): m/z (%) = 267 (M $^+$, 9), 212 (12), 165 (25), 151 (30), 149 (92), 125 (29), 109 (98), 102 (72), 94 (38), 86 (34), 81 (78), 55 (100).

2-[(10-Nitrodecyloxy)methyl]-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (9d): Aus 7.0 g (18.2 mmol) 6d, Reaktionszeit 7 h, Ausb. 2.3 g (36%; umsatzbezogen 53%) 9d; R_f = 0.50 (Filtration über SiO₂; Petrolether 30–40°C/Ether = 2:1). Es wurden 2.4 g (34%) 6d (R_f = 0.75) zurückisoliert. – IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3310, 2930, 2860, 2120, 1550, 1430, 1380, 1080 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.2–1.5 (CH₂, br. m, 12H); 1.57 (CH₂, br. m, 2H); 2.00 (CH₂, br. m, 2H); 2.49 (CH \equiv , t, 1H, J = 2.3 Hz); 3.48 (CH₂O, t, 2H, J = 6.8 Hz); 4.17 (\equiv C–CH₂, d, 2H, J = 2.3 Hz); 4.38 (CH₂NO₂, t, 2H, J = 7.5 Hz); 4.42 (Fur-CH₂, s, 2H); 4.54 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.26 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz); 6.32 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz). – MS (70 eV): m/z (%) = 351 (M $^+$, 4), 334 (12), 295 (18), 235 (16), 165 (25), 149 (100), 135 (20), 109 (98), 97 (84), 81 (80), 69 (46), 55 (78).

2-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (8a): Ein Gemisch aus 8.9 g (54 mmol) 5, 17.7 g (108 mmol) THP-geschütztem 2-Chlorethanol und 866 mg (2.7 mmol) TBAB wird tropfenweise unter kräftigem Röhren mit 21.4 g (268 mmol) 50proz. Natronlauge versetzt. Anschließend wird das Gemisch 4 h bei 70°C gerührt, sodann abgekühlt und nach Zusatz von ges. NaCl-Lösung mit Ether extrahiert. Die mit MgSO₄ getrocknete Etherphase wird eingeengt und das verbleibende Öl (7a) durch Flash-Chromatographie gereinigt (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1). Zur THP-Etherspaltung versetzt man das reine Öl (7a) mit 450 ml wasserfreiem Methanol und 1.35 g PPTS, röhrt 2 h bei 50°C und engt die abgekühlte Lösung ein. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1). Ausb. 10.0 g (88%) 8a; R_f = 0.01. – IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3600, 3320, 2920, 2860, 2120, 1440, 1350, 1250, 1200, 1080, 1060 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 2.24 (OH, br. s, 1H); 2.49 (CH \equiv , t, 1H, J = 2.3 Hz); 3.61, (CH₂O, mt, 2H, J = 4.5 Hz); 3.75 (CH₂O, mt, 2H, J = 4.5 Hz); 4.17 (\equiv C–CH₂, d, 2H, J = 2.3 Hz); 4.49 (Fur-CH₂, s, 2H); 4.55 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.30 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz); 6.34 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz). – MS (70 eV): m/z (%) = 210 (M $^+$, 16), 154 (70), 149 (90), 109 (100), 94 (85), 81 (74).

2-[(3-Hydroxypropoxy)methyl]-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (8b): Wie für 8a beschrieben wurden 7.2 g (43 mmol) 5, 15.5 g (87 mmol) THP-geschütztes 3-Chlor-1-propanol, 700 mg (2.2 mmol) TBAB und 17.3 g 50proz. Natronlauge umgesetzt. Nach THP-Etherspaltung (350 ml wasserfreies Methanol, 1.1 g PPTS) liefert die Aufarbeitung 7.7 g (80%) 8b; R_f = 0.01. – IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3620, 3550, 3310, 2950, 2920, 2860, 2120, 1440, 1350, 1080, 1020 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 1.83 (CH₂, quint, 2H, J = 6 Hz); 2.49 (CH \equiv , t, 1H, J = 2.3 Hz); 2.69 (OH, br. s, 1H); 3.65 (CH₂O, t, 2H, J = 6 Hz); 3.72 (CH₂O, t, 2H, J = 6 Hz); 4.17 (\equiv C–CH₂, d, 2H, J = 2.3 Hz); 4.44 (Fur-CH₂, s, 2H); 4.55 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.28 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz); 6.33 (Fur-H, d, 1H, J = 3 Hz). – MS (70 eV, CI, Ammoniak): m/z (%) = 242 (M $^+$ + 18, 24), 223 (M $^+$ – 1, 5), 149 (100), 110 (28).

2-[(2-Hydroxyimino)ethoxy)methyl]-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (11a)

a) 10a: Zu der Lösung aus 15 ml wasserfreiem Dichlormethan und 5.9 g (75 mmol) trockenem DMSO fügt man unter N₂-Schutz bei –78°C 6.4 g (50 mmol) Oxalylchlorid, röhrt 10 min und tropft die Lösung von 5.3 g (25 mmol) 8a in 30 ml Dichlormethan zu. Nach 20 min wird die Reaktionsmischung mit 10.1 g (100 mmol) Triethylamin versetzt, auf Raumtemp. aufgewärmt und einmal mit

wenig ges. NaCl-Lösung extrahiert. Durch Filtrieren durch ein hydrophobes Faltenfilter werden Wasserreste aus der organischen Phase entfernt. Nach Einengen erhält man einen öligen Rest, der laut ¹H-NMR-Analyse ca. 80% **10a** enthält. Durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Petrolether 30–40°C/Ether = 1:1) kann eine Reinigung (*R_f* = 0.25) erzielt werden, jedoch wird **10a** aufgrund der Polymerisationsempfindlichkeit nur in einer Ausb. von 2.5 g (48%) erhalten.

b) *Umsetzung zum Oxim 11a:* Wegen der Instabilität von **10a** wurde auf eine Charakterisierung verzichtet und der Aldehyd sofort in 25 ml Methanol und 5 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 980 mg (14.2 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und mit 2 N NaOH auf pH 5–6 gebracht. Diese Mischung lässt man 3 h röhren, verdünnt mit ges. NaCl-Lösung und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, eingeengt und flash-chromatographisch gereinigt (SiO₂, Petrolether 30–40°C/Ether = 2:1). Ausb. 2.3 g (87%, bez. auf **8a** 41%); *R_f* = 0.30. — IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3600, 3500–3200, 3510, 2900, 2860, 2120, 1720, 1440, 1350, 1250, 1080, 1020 cm^{−1}. — ¹H-NMR: δ = 2.50 (CH \equiv , t, 1H, *J* = 2.3 Hz); 4.13 (CH₂—CH=N-syn, d, 2H, *J* = 6 Hz); 4.18 (CH₂, m, 2H); 4.38 (CH₂—CH=N-anti, d, 2H, *J* = 3.8 Hz); 4.46 (Fur-CH₂-syn, s, 2H); 4.48 (Fur-CH₂-anti, s, 2H); 4.55 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.32 (Fur-H, m, 2H); 6.89 (CH=N-anti, t, 1H, *J* = 3.8 Hz); 7.48 (CH=N-syn, t, 1H, *J* = 6 Hz); 8.89 (OH-syn, br. s, 1H); 9.14 (OH-anti, br. s, 1H). — MS (70 eV, Cl, Ammoniak): *m/z* (%) = 241 (M $^+$ + 18, 12), 223 (M $^+$, 100), 182 (28), 167 (44), 149 (74).

2-[(3-Oxopropoxy)methyl]-5-[(2-propinylxy)methyl]furan (10b): Zur Suspension von 5.0 g PCC in 35 ml Dichlormethan wird die Lösung von 3.5 g (15.6 mmol) **8b** in 5 ml Dichlormethan getropft. Nach 90 min. Röhren versetzt man mit Ether, dekantiert und wäscht zweimal mit Ether. Den nach Einengen der Etherphasen gewonnenen Rückstand reinigt man durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Ether). Ausb. 2.4 g (70%); *R_f* = 0.28 (Petrolether 30–40°C/Ether = 2:1). — IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3310, 2900, 2860, 2720, 2120, 1730, 1690, 1440, 1360, 1080, 1020 cm^{−1}. — ¹H-NMR: δ = 2.48 (CH \equiv , t, 1H, *J* = 2.3 Hz); 2.68 (CH₂—CHO, dt, 2H, *J* = 1.5 Hz, 6 Hz); 3.82 (CH₂O, t, 2H, *J* = 6 Hz); 4.16 (\equiv C—CH₂, d, 2H, *J* = 2.3 Hz); 4.45 (Fur-CH₂, s, 2H); 4.54 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.29 (Fur-H, d, 1H, *J* = 3 Hz); 6.34 (Fur-H, d, 1H, *J* = 3 Hz); 9.75 (CHO, t, 1H, *J* = 1.5 Hz).

2-[(3-Hydroxyimino)propoxy)methyl]-5-[(2-propinylxy)methyl]furan (11b): Analog zu **11a** werden 3.9 g (17.6 mmol) des Aldehyds **10b** mit 1.5 g (21.1 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid zum Oxim **11b** umgesetzt. Ausb. 3.1 g (74%); *R_f* = 0.34. — IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3600, 3500–3200, 3310, 2960, 2900, 2860, 2120, 1740, 1440, 1350, 1080, 1020, 930 cm^{−1}. — ¹H-NMR: δ = 2.48 (CH \equiv , t, 1H, *J* = 2.3 Hz); 2.50 (CH₂—CH=N-syn, 2H, verdeckt); 2.66 (CH₂—CH=N-anti, q, 2H); 3.65 (CH₂O, dt, 2H, *J* = 6 Hz); 4.17 (\equiv C—CH₂, d, 2H, *J* = 2.3 Hz); 4.45 (Fur-CH₂-syn, s, 2H); 4.46 (Fur-CH₂-anti, s, 2H); 4.55 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.28 (Fur-H, d, 1H, *J* = 3 Hz); 6.33 (Fur-H, d, 1H, *J* = 3 Hz); 6.83 (CH=N-anti, t, 1H, *J* = 5.3 Hz); 7.47 (CH=N-syn, t, 1H, *J* = 6 Hz). — MS (70 eV, Cl, Ammoniak): *m/z* (%) = 237 (M $^+$, 53), 181 (68), 149 (100), 111 (30).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Hydroxyiminochloride 12³⁶: Zu einer Lösung von 1 Äquivalent des Oxioms **11** in DMF (1 ml/mmol) wird ca. 1/5 von 1.1 Äquivalenten *N*-Chlorsuccinimid gegeben. Die Reaktionslösung kühlt sich zunächst um ca. 1°C ab und erwärmt sich leicht (ca. 2–3°C), wenn die Reaktion begonnen hat (ist dies innerhalb von 10 min nicht der Fall, so wird leicht mit dem Fön angewärmt). Danach gibt man die restlichen 4/5 des *N*-Chlorsuccinimids portionsweise so zu, daß die Reaktions-

temperatur 30°C nicht übersteigt. Das Ende der Reaktion wird mit Hilfe von Iod-Stärke Papier geprüft (siehe Liu et al.³⁶). Anschließend wird auf Eis gegossen und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der ölige Rest wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Petrolether 30–40°C/Ether = 1:1) nur grob gereinigt (schnell arbeiten!) und möglichst bald umgesetzt.

2-[(2-Chlor-2-(hydroxyimino)ethoxy)methyl]-5-[(2-propinylxy)methyl]furan (12a): Ausb. 30% (Ansatz 8.9 mmol).

2-[(3-Chlor-3-(hydroxyimino)propoxy)methyl]-5-[(2-propinylxy)methyl]furan (12b): Ausb. 67% (Ansatz 6.3 mmol).

2-(Hydroxymethyl)-5-[(2-tetrahydro-2-pyranloxy)ethoxy)methyl]furan (13): Zu der Suspension von 4.7 g (117 mmol) Natriumhydrid (60proz. in Mineralöl) in 250 ml wasserfreiem THF wird die Lösung von 10.0 g (78.0 mmol) 2,5-Bis(hydroxymethyl)furan (**4**) in 100 ml wasserfreiem THF unter N₂ und intensivem Röhren getropft. Nach 1 h fügt man 4.3 g (11.7 mmol) TBAI und eine Lösung von 24.4 g (117 mmol) THP-geschütztem 2-Bromethanol in 50 ml wasserfreiem THF hinzu. Man lässt 5 h bei 50°C röhren und hydrolysiert danach mit ges. NaCl-Lösung, extrahiert dreimal mit Ether und wäscht die vereinigten Etherphasen dreimal mit ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen mit MgSO₄ entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt den ölichen Rückstand durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Petrolether 30–40°C/Ether = 1:1). Ausb. 5.6 g (28%); *R_f* = 0.11. — IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3520, 3440, 2920, 2870, 1200, 1130, 1080, 1040, 1020 cm^{−1}. — ¹H-NMR: δ = 1.5–1.9 (CH₂, m, 6H); 2.51 (OH, br. s, 1H); 3.5–3.7 (CH₂, m, 4H); 3.8–3.9 (CH₂, m, 2H); 4.51 (Fur-CH₂, s, 2H); 4.56 (Fur-CH₂, br. s, 2H); 4.63 (OCHO, br. t, 1H); 6.24 (Fur-H, d, 1H, *J* = 3 Hz); 6.27 (Fur-H, d, 1H, *J* = 3 Hz). — MS (70 eV, Cl, Ammoniak): *m/z* (%) = 274 (M $^+$ + 18, 16), 155 (94), 111 (100), 102 (62).

Acrylsäure-5-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-2-furanyl methyl ester (15): Zu einer Lösung von 11.0 g (43 mmol) **13** und 8 ml Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Ether tropft man bei 0°C eine Lösung von 1.8 g (20 mmol) Acryloylchlorid in 16 ml Ether, lässt 30 min röhren, wiederholt die Zugabe von Amin und Säurechlorid in gleicher Menge noch zweimal und lässt sodann 1 h bei Raumtemp. röhren. Nach Extraktion des Gemisches mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung wird die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet, eingeengt, in 200 ml wasserfreiem Methanol aufgenommen und das mit 640 mg PPTS versetzte Gemisch 3 h geröhrt. Nach Entfernen des Methanols versetzt man mit Ether und wäscht die organische Phase je einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung, trocknet mit MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Ausb. 5.0 g (52%); *R_f* = 0.07. — IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3500, 2960, 2920, 2860, 1730, 1410, 1300, 1260, 1175, 1110, 1060 cm^{−1}. — ¹H-NMR: δ = 2.37 (OH, br. s, 1H); 3.61 (CH₂, mt, 2H); 3.75 (CH₂, mt, 2H); 4.51 (Fur-CH₂, s, 2H); 5.13 (Fur-CH₂, s, 2H); 5.86 (H_a, dd, 1H, *J* = 1.8, 10.5 Hz); 6.14 (H_c, dd, 1H, *J* = 10.5, 18 Hz); 6.32 (Fur-H, d, 1H, *J* = 3 Hz); 6.39 (Fur-H, d, 1H, *J* = 3 Hz); 6.45 (H_b, dd, 1H, *J* = 1.8, 18 Hz). — MS (70 eV, Cl, Ammoniak): *m/z* (%) = 244 (M $^+$ + 18, 58), 155 (100).

Acrylsäure-5-[(2-hydroxyimino)ethoxy)methyl]-2-furanyl methyl ester (17): Analog zur Umsetzung **10a**→**11a** werden 2.45 g (10.8 mmol) **15** zu **17** umgesetzt. Ausb. 1.0 g (39%) **17**; *R_f* = 0.24 (SiO₂, Petrolether 30–40°C/Ether = 1:1). — IR (CCl₄): $\tilde{\nu}$ = 3600, 3500–3000, 2900, 1730, 1410, 1300, 1260, 1175, 1100 cm^{−1}. — ¹H-NMR: δ = 4.14 (CH₂—CH=N-syn, d, 2H, *J* = 6 Hz); 4.40 (CH₂—CH=N-anti, d, 2H, *J* = 3.8 Hz); 4.48 (Fur-CH₂-syn, s, 2H); 4.51 (Fur-CH₂-anti, s, 2H); 5.14 (Fur-CH₂, s, 2H); 5.86 (H_a, dd, 1H,

$J = 1.8$ Hz, 18 Hz), 6.14 (H_c, dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, 18 Hz); 6.32 (Fur-H, d, 1H, $J = 3$ Hz); 6.45 (H_b, dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, 18 Hz); 6.88 (CH=N-anti, t, 1H, $J = 3.8$ Hz); 7.49 (CH=N-syn, 1H, $J = 6$ Hz); 8.55 (OH, br. s, 1H); 8.81 (OH, br. s, 1H). — MS (70 eV, Cl, Isobutan): m/z (%) = 240 (M⁺ + 1, 6), 168 (100), 165 (52).

Acrylsäure-*5*-{[2-chlor-2-(hydroxyimino)ethoxy]methyl}-2-furanyl-methyl-ester (18): Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift (s.o.) werden 956 mg (4.0 mmol) 17 umgesetzt. Man erhält 600 mg (55%) 18.

Fumarsäure-*5*-{(2-hydroxyethoxy)methyl}-2-furanyl-methyl-ester (19): Zu der Lösung aus 9.7 g (37.9 mmol) 13 und 8.7 g (86.3 mmol) Triethylamin in 33 ml wasserfreiem Ether tropft man bei 0°C unter Röhren die Lösung von 7.7 g (51.9 mmol) Fumarsäure-chlorid-monomethylester in 33 ml wasserfreiem Ether. Man lässt 2.5 h bei Raumtemp. röhren, wäscht dann mit ges. NaHCO₃-Lösung und anschließend mit ges. NaCl-Lösung und trocknet mit MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe der ölige Rückstand in 250 ml wasserfreiem Methanol aufgenommen und die Lösung mit 780 mg PPTS 3.5 h bei 50°C gerührt. Die Reinigung des Lösungsmittelrückstandes erfolgt durch Säulenfiltration (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1). Ausb. 6.7 g (62%); $R_f = 0.13$. — IR (CCl₄): $\tilde{\nu} = 3600, 2960, 2860, 1730, 1650, 1440, 1300, 1260, 1150, 1060, 1010, 980$ cm⁻¹. — ¹H-NMR: $\delta = 2.06$ (OH, br. s, 1H); 3.62 (CH₂O, t, 2H, $J = 6$ Hz); 3.76 (CH₂O, t, 2H, $J = 6$ Hz); 3.80 (CH₃, s, 3H); 4.50 (Fur-CH₂, s, 2H); 5.17 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.32 (Fur-H, d, 1H, $J = 3$ Hz); 6.42 (Fur-H, d, 1H, $J = 3$ Hz); 6.88 (CH=, s, 2H). — MS (70 eV): m/z (%) = 253 (M⁺ + 1, 1), 223 (14), 154 (30), 113 (100), 94 (22).

Fumarsäure-*5*-{(2-bromethoxy)methyl}-2-furanyl-methyl-ester (20): Zu einer Lösung von 6.5 g (22.9 mmol) 19 in 250 ml Acetonitril werden bei 0°C 13.2 g (50.4 mmol) Triphenylphosphoran und nach 30 min portionsweise 8.4 g (25.2 mmol) Tetrabrommethan gegeben. Man lässt 3 h bei Raumtemp. röhren, versetzt dann mit 20 ml Methanol, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt das verbleibende Öl durch Säulenfiltration (SiO₂, Petrolether 30–40°C/Ether = 3:1). Ausb. 7.0 g (88%); $R_f = 0.13$; Schmp. 38–39°C (Petrolether/Ether). — IR (CCl₄): $\tilde{\nu} = 2960, 1730, 1650, 1440, 1300, 1260, 1150$ cm⁻¹. — ¹H-NMR: $\delta = 3.47$ (CH₂O, t, 2H, $J = 6$ Hz); 3.81 (CH₂Br, t, 2H, $J = 6$ Hz); 3.81 (CH₃, s, 3H); 4.51 (Fur-CH₂, s, 2H); 5.18 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.34 (Fur-H, d, 1H, $J = 3$ Hz); 6.43 (Fur-H, d, 1H, $J = 3$ Hz); 6.88 (CH=, s, 2H).

C₁₁H₁₅BrO₆ (347.2) Ber. C 44.97 H 4.36 Gef. C 44.91 H 4.32

Fumarsäure-methyl-*5*-{(2-nitroethoxy)methyl}-2-furanyl-methyl-ester (21): Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Nitroalkane 9 werden 2.8 g (40.4 mmol) 20 umgesetzt; Reaktionszeit 5 h. Man erhält nach Flash-Chromatographie (SiO₂, Petrolether 30–40°C/Ether = 1:1) des Rohöls 1.1 g (17%) des Nitroalkans 21 ($R_f = 0.14$), 0.5 g (9%) des Alkohols 13³⁷ und 3.0 g (43%) des Bromids 20 (umsatzbezogene Ausb. für 21: 30%). — IR (CCl₄): $\tilde{\nu} = 2960, 2920, 2860, 1730, 1560, 1300, 1260, 1150, 1010, 980$ cm⁻¹. — ¹H-NMR: $\delta = 3.80$ (CH₃, s, 3H); 4.02 (CH₂O, mt, 2H); 4.52 (Fur-CH₂, s, 2H); 4.54 (CH₂NO₂, mt, 2H); 5.17 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.34 (Fur-H, d, 1H, $J = 3$ Hz); 6.42 (Fur-H, d, 1H, $J = 3$ Hz); 6.89 (CH=, s, 2H). — MS (70 eV, Cl, Ammoniak): m/z (%) = 331 (M⁺ + 18, 16), 201 (100), 111 (82).

Herstellung einer Formaldehydlösung in Tetrahydrofuran³⁸: Zu 12 g (0.40 mmol) Paraformaldehyd und 400 ml wasserfreiem THF werden einige Tropfen Et₃O–BF₃ gegeben. Man destilliert langsam (ca. 100 ml pro Stunde) über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne in eine auf –78°C gekühlte Vorlage. Die auf diese Weise hergestellten Formaldehydlösungen sind ungefähr 0.4 bis 0.5 N.

5-(Hydroxymethyl)-3-methyl-2-furancarbonsäure (23): Zu 27 ml (191 mmol) Diisopropylamin gibt man unter N₂ bei –10°C 76 ml (191 mmol) einer 2.5 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan, röhrt 15 min bei 0°C, kühlt dann auf –78°C und verdünnt mit 200 ml wasserfreiem THF. Sodann lässt man eine Lösung von 10.0 g (79 mmol) 3-Methyl-2-furancarbonsäure (22)¹¹ in 50 ml wasserfreiem THF langsam zutropfen. Nach 90 min werden 350 ml einer –78°C kalten ca. 0.4 N Formaldehydlösung (s.o.) in wasserfreiem THF zugegeben, und innerhalb 1 h wird auf Raumtemp. aufgewärmt. Man gießt daraufhin in 500 ml 2 N HCl und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit je 80 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man trocknet das Produkt über konz. Schwefelsäure im Exsikkator. Für analytische Zwecke wurde eine Probe von 23 bei 110°C/0.01 Torr sublimiert. Ausb. 10.7 g (86%); Subl.-P. 109°C. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3260, 3105, 2950, 2870, 2660, 2575, 1680, 1613, 1550, 1450, 1305$ cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 2.23$ (CH₃, s, 3H); 4.33 (CH₂, s, 2H); 5.07 (OH, br. s, 1H); 6.27 (Fur-H, s, 1H).

C₇H₈O₄ (156.1) Ber. C 53.85 H 5.16 Gef. C 54.06 H 5.14

3-Methyl-5-{(2-propinylxy)methyl}-2-furancarbonsäure (24): Man tropft zu 13.8 g (88.5 mmol) 23, 1.5 g (4.4 mmol) TBAHS und 25 ml (330 mmol) Propargylbromid unter Eiskühlung und Röhren 35 g (443 mmol) 50proz. Natronlauge. Es wird 3.5 h bei Raumtemp. gerührt, mit 30 ml Wasser versetzt und zur Abtrennung überschüssigen Propargylbromids zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte trocknet man mit MgSO₄ und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das Produkt wird im Exsikkator über konz. Schwefelsäure getrocknet. Weitere Reinigung von 24 durch Sublimation bei 110°C/0.01 Torr. — Ausb. 13.7 g (80%); Subl.-P. 90°C. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3420, 3290, 3110, 2930, 2880, 2660, 2580, 2135, 2120, 1690, 1620, 1550, 1450, 1310$ cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 2.23$ (CH₃, s, 3H); 3.37 (OH, br. s, 1H); 3.43 (≡CH, t, 1H, $J = 2.3$ Hz); 4.12 (≡C–CH₂, d, 2H, $J = 2.3$ Hz); 4.40 (Fur-CH₂, s, 2H); 6.43 (Fur-H, s, 1H).

C₁₀H₁₀O₄ (194.2) Ber. C 61.85 H 5.19 Gef. C 61.65 H 4.93

3-Methyl-5-{(2-propinylxy)methyl}-2-furancarbonsäure-methylester (25) (nach Lit.³⁹): Die Lösung von 13.4 g (69 mmol) 24, 28.6 g (207 mmol) wasserfreiem K₂CO₃ und 21.5 ml (345 mmol; 49.0 g) Methyliodid in 190 ml wasserfreiem Aceton wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und von ausgefallenem Kaliumiodid abgetrennt. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, es wird erneut filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Weitere Reinigung von 25 durch Destillation. Ausb. 12.9 g (90%); Sdp. 84°C/0.01 Torr. — IR (CCl₄): $\tilde{\nu} = 3320, 3000, 2960, 2860, 2125, 1723, 1618, 1443, 1410, 1382, 1355, 1303$ cm⁻¹. — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.30$ (CH₃, s, 3H); 2.83 (CH≡, t, 1H, $J = 2.3$ Hz); 3.83 (OCH₃, s, 3H); 4.17 (≡C–CH₂, d, 2H, $J = 2.3$ Hz); 4.52 (CH₂, s, 2H); 6.27 (Fur-H, s, 1H).

C₁₁H₁₂O₄ (208.2) Ber. C 63.45 H 5.81 Gef. C 62.42 H 5.71

2-(Hydroxymethyl)-3-methyl-5-{(2-propinylxy)methyl}furan (26): Zu der Suspension von 2.3 g (60 mmol) LiAlH₄ in 200 ml wasserfreiem THF tropft man unter Eiskühlung langsam 12.5 g (60 mmol) 25 in 100 ml wasserfreiem THF und röhrt 3.5 h bei 0°C. Mit 20 ml Wasser wird hydrolysiert und mit halbkonz. Salzsäure angesäuert. Nach Zugabe von 50 ml ges. NaCl-Lösung extrahiert man dreimal mit je 80 ml Ether, trocknet die organischen Phasen mit MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Weitere Reini-

gung von **26** durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , Petrolether $30-40^\circ\text{C}/\text{Ether} = 1:1$). Ausb. 10.2 g (94%); $R_f = 0.19$. — IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3620, 3480, 3315, 2930, 2860, 2120, 1630, 1442, 1385, 1350, 1240, 1075 \text{ cm}^{-1}$. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.03 (\text{CH}_3, \text{s}, 3\text{H})$; 2.27 (OH , br. s, 1H); 2.48 ($\text{CH} \equiv, \text{t}, 1\text{H}, J = 2.3 \text{ Hz}$); 4.16 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2, \text{d}, 2\text{H}, J = 2.3 \text{ Hz}$); 4.49 ($\text{Fur-CH}_2, \text{s}, 2\text{H}$); 4.55 ($\text{Fur-CH}_2, \text{s}, 2\text{H}$); 6.20 ($\text{Fur-H}, \text{s}, 1\text{H}$). — MS (70 eV): m/z (%) = 180 ($\text{M}^+, 32$), 127 (100), 111 (58), 95 (50).

2-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-3-methyl-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (27): Zum Gemisch aus 9.4 g (52 mmol) **26**, 12.9 g (62 mmol) THP-geschütztem 2-Bromethanol, 0.83 g (2.6 mmol) TBAB und 5 ml Acetonitril werden unter Rühren und Eiskühlung 20.7 g (260 mmol) 50proz. Natronlauge getropft. Man lässt zunächst 17 h bei Raumtemp., nach Zugabe von weiteren 2.1 g (10.3 mmol) Bromethanol noch 5 h röhren. Man gibt 50 ml ges. NaCl -Lösung zu und extrahiert dreimal mit je 50 ml Ether. Die vereinigten Etherextrakte werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das zurückbleibende Öl durch Säulenfiltration (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Dabei werden 1.7 g (ca. 18%) **26** zurückgewonnen. Das Öl (8.3 g) wird in 200 ml wasserfreiem Methanol aufgenommen und die Lösung mit 0.83 g Montmorillonit K-10 22 h bei Raumtemp. gerührt. Man filtriert und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der ölige Rückstand wird durch Säulenfiltration (SiO_2 , Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Ausb. 4.2 g (36%); $R_f = 0.33$. — IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3610, 3480, 3315, 2925, 2860, 2120, 1627, 1442, 1345, 1300, 1260, 1085 \text{ cm}^{-1}$. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.03 (\text{CH}_3, \text{s}, 3\text{H})$; 2.35 (OH , br. s, 1H); 2.48 ($\text{CH} \equiv, \text{t}, 1\text{H}, J = 2.3 \text{ Hz}$); 3.57 ($\text{CH}_2, \text{m}, 2\text{H}$); 3.71 ($\text{CH}_2, \text{m}, 2\text{H}$); 4.16 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2, \text{d}, 2\text{H}, J = 2.3 \text{ Hz}$); 4.45 ($\text{Fur-CH}_2, \text{s}, 2\text{H}$); 4.49 ($\text{Fur-CH}_2, \text{s}, 2\text{H}$); 6.21 ($\text{Fur-H}, \text{s}, 1\text{H}$). — MS (70 eV): m/z (%) = 224 ($\text{M}^+, 30$), 163 (100), 123 (75), 108 (84), 95 (87).

[(2-Bromethoxy)methyl]-3-methyl-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (28): Zu der Lösung von 2.0 g (8.9 mmol) **27** in 50 ml Acetonitril gibt man bei 0°C 4.7 g (17.8 mmol) Triphenylphosphoran und portionsweise 3.0 g (8.9 mmol) Tetrabrommethan und lässt das Gemisch 3 h bei Raumtemp. röhren. Nach Zugabe von 10 ml Methanol wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand mittels Säulenfiltration (SiO_2 , Petrolether $30-40^\circ\text{C}/\text{Ether} = 3:1$) gereinigt. Ausb. 1.8 g (70%); $R_f = 0.29$. — IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3320, 2960, 2900, 2860, 1445, 1350, 1080, 670, 630 \text{ cm}^{-1}$. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.06 (\text{CH}_3, \text{s}, 3\text{H})$; 2.48 ($\text{CH} \equiv, \text{t}, 1\text{H}, J = 2.3 \text{ Hz}$); 3.45 ($\text{CH}_2\text{Br}, \text{t}, 2\text{H}, J = 6.8 \text{ Hz}$); 3.77 ($\text{CH}_2\text{O}, \text{t}, 2\text{H}, J = 6.8 \text{ Hz}$); 4.17 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2, \text{d}, 2\text{H}, J = 2.3 \text{ Hz}$); 4.48 ($\text{Fur-CH}_2, \text{s}, 2\text{H}$); 4.51 ($\text{Fur-CH}_2, \text{s}, 2\text{H}$); 6.21 ($\text{Fur-H}, \text{s}, 1\text{H}$). — MS (70 eV): m/z (%) = 288 ($\text{M}^+, 6$), 286 (7), 163 (84), 123 (100), 109 (45), 107 (45), 95 (85), 91 (22), 77 (20).

3-Methyl-2-[(2-nitroethoxy)methyl]-5-[(2-propinyloxy)methyl]furan (29): Wie für die Herstellung von **9** beschrieben werden 1.5 g (5.2 mmol) des Bromids **28** mit 718 mg (10.4 mmol) Natriumnitrit umgesetzt. Nach 8 h wird aufgearbeitet. Neben 440 mg (33%) **29** werden 215 mg (14%) **27**³⁹ und 300 mg (26%) **28** zurückisoliert (umsatzbezogene Ausb. 45%). $R_f = 0.26$ (Petrolether $30-40^\circ\text{C}/\text{Ether} = 1:1$). — IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 3320, 2930, 2860, 1560, 1370, 1080 \text{ cm}^{-1}$. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.03 (\text{CH}_3, \text{s}, 3\text{H})$; 2.48 ($\text{CH} \equiv, \text{t}, 1\text{H}, J = 2.3 \text{ Hz}$); 3.99 ($\text{CH}_2\text{O}, \text{mt}, 2\text{H}, J = 6.8 \text{ Hz}$); 4.17 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2, \text{d}, 2\text{H}, J = 2.3 \text{ Hz}$); 4.48 ($\text{Fur-CH}_2, \text{s}, 2\text{H}$); 4.51 ($\text{Fur-CH}_2, \text{s}, 2\text{H}$); 4.52 ($\text{CH}_2\text{NO}_2, \text{mt}, 2\text{H}, J = 6.8 \text{ Hz}$); 6.23 ($\text{Fur-H}, \text{s}, 1\text{H}$). — MS (70 eV): m/z (%) = 253 ($\text{M}^+, 28$), 198 (24), 163 (98), 123 (98), 108 (39), 95 (100), 91 (24), 77 (23).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur intramolekularen Cycloaddition der Nitriloxide (INOC) mit Nitroalkanen (Methode nach Mu-

kaiyama)⁷: Zu der siedenden 10^{-2} M Lösung des entsprechenden Nitroalkans in wasserfreiem Benzol gibt man je 2.5 Äquivalente Phenylisocyanat und Triethylamin und wiederholt diese Zugabe in gleichen Mengen nach 24 h. Nach 48 h ist mittels TLC kein Edukt mehr nachzuweisen. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und trennt das Rohthermolsat flashchromatographisch auf.

INOC von 30c: 2,12-Dioxa-[5](3,5)isoxazolo[3](2,5)furanophan (31c), 32c und 2,12,20,30-Tetraoxa-[5](3,5)isoxazolo[3](2,5)-furan/[5](3,5)isoxazolo[3](2,5)furanophan (34c): Es wurden 1.0 g (3.8 mmol) **9c** eingesetzt. Nach Flash-Chromatographie (SiO_2 , Petrolether $30-40^\circ\text{C}/\text{Ether} = 1:1$) erhält man 340 mg (36%) **31c** und 75 mg (4%) **34c**.

31c: $R_f = 0.26$, Schmp. 94–95°C (Ether). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3140, 3120, 2920, 2890, 2860, 1650, 1600, 1550, 1480, 1450, 1425, 1380, 1365, 1320, 1290, 1260, 1220, 1200, 1100, 1090, 1070, 1020, 960, 925, 910, 875, 830, 760, 730 \text{ cm}^{-1}$. — ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten: Tab. 1. — MS (70 eV): m/z (%) = 249 ($\text{M}^+, 11$), 221 (18), 110 (100), 97 (25), 94 (34), 81 (36), 66 (16), 53 (20).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.3) Ber. C 62.64 H 6.07 N 5.62
Gef. C 62.76 H 6.01 N 5.78

32c: Die Fraktion bei $R_f = 0.34$ wurde nochmals an neutralem Aluminiumoxid, Stufe 3 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1) chromatographiert: Ausb. 17 mg (1%) **32c**; Schmp. 87–88°C (Petrolether/Ether). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3120, 2930, 2870, 1610, 1440, 1360, 1220, 1100, 1070, 1010, 930 \text{ cm}^{-1}$. — $^1\text{H-NMR}$ -Daten: Tab. 3. — MS (70 eV): m/z (%) = 249 ($\text{M}^+, 6$), 221 (12), 189 (22), 124 (32), 110 (78), 94 (100), 82 (84).

34c: $R_f = 0.09$; Schmp. 112–113°C (Ether/Dichlormethan). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3100, 2890, 2860, 1600, 1365, 1100, 1080, 1050, 920, 840 \text{ cm}^{-1}$. — ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten: Tab. 1. — MS (70 eV, Cl, Methan): m/z (%) = 499 ($\text{M}^+ + 1, 48$), 389 (63), 248 (42), 149 (65), 111 (100), 95 (58), 87 (43).

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$ (498.5) Ber. C 62.64 H 6.07 N 5.62
Gef. C 62.37 H 5.98 N 5.60

INOC von 30d: 2,18-Dioxa-[11](3,5)isoxazolo[3](2,5)furanophan (31d) und 2,18,26,42-Tetraoxa-[11](3,5)isoxazolo[3](2,5)furan/[11](3,5)isoxazolo[3](2,5)furanophan (34d): Es wurden 1.2 g (3.4 mmol) **9d** eingesetzt. Nach Aufkondensation des Rohthermolsats durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , Petrolether $30-40^\circ\text{C}/\text{Ether} = 2:1$) erhält man 35 mg (3%) **31d** und 3 mg (0.1%) **34d**.

31d: $R_f = 0.60$. — IR (CCl_4): $\tilde{\nu} = 2930, 2860, 1610, 1460, 1450, 1360, 1100, 1020, 910 \text{ cm}^{-1}$. — ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten: Tab. 1. — MS (70 eV): m/z (%) = 333 ($\text{M}^+, 14$), 304 (12), 274 (9), 246 (23), 234 (37), 194 (38), 109 (93), 94 (100), 81 (58), 55 (76).

34d: $R_f = 0.36$; Schmp. 109–111°C (Ether). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2920, 2860, 1600, 1480, 1360, 1190, 1160, 940 \text{ cm}^{-1}$. — $^1\text{H-NMR}$ -Daten: Tab. 1. — MS (70 eV, Cl, Methan): m/z (%) = 695 ($\text{M}^+ + 29, 5$), 667 ($\text{M}^+ + 1, 18$), 332 (24), 254 (42), 173 (37), 152 (40), 111 (100), 95 (88).

*Allgemeine Vorschrift zur intramolekularen Nitriloxid-Cycloaddition (INOC) mit Hydroximsäurechloriden (Methode nach Huisgen):*⁹ Zu 10^{-2} M Lösungen des Hydroximoylchlorids **12** in siedendem, wasserfreiem Benzol werden während 3.5 h gleichmäßig äquimolare Mengen Triethylamin, gelöst in 1/10 des Volumens Benzol, getropft. Man lässt weitere 0.5 h sieden. Dann wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst, die Lösung einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und durch einen hydrophoben Filter filtriert. Nach Einengen wird der ölige Rest durch Flash-Chromatographie aufgetrennt.

*INOC von 30a: Ansatz 750 mg (2.9 mmol) **12a**; Chromatographie mit SiO_2 , Petrolether $30-40^\circ\text{C}/\text{Ether} (2:1)$. Ausb. 145 mg (23%)*

33a, Schmp. 86–87°C (Ether/Dichlormethan); R_f = 0.25 (Petrolether 30–40°C/Ether = 1:1). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3220, 2920, 2860, 2200, 1660, 1190, 1020, 880, 830 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ -Daten: Tab. 2.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (221.2) Ber. C 59.72 H 5.02 N 6.33
Gef. C 59.44 H 4.97 N 6.26

INOC von 30b: 2,11-Dioxa-[4/(3.5)isoxazolo[3]/(2.5)furanophan (31b), 2-[2-Propinyloxy]methyl]-3aH-difuro[3.4-c:2',3'-d]-isoxazol (33b) und 2,11,19,28-Tetraoxa-[4/(3.5)isoxazolo[3]/(2.5)-furan/[4/(3.5)isoxazolo[3]/(2.5)furanophan (34b): Aus 1.0 g (3.7 mmol) 12b erhält man nach Auf trennung des Rohthermoly sats durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , Petrolether 30–40°C/Ether = 2:1/1:1/0:1) 19 mg (6%) 31b, 110 mg (40%) 33b und 27 mg (3%) 34b.

31b: R_f = 0.24; Schmp. 146–147°C (Ether/Dichlormethan). — ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten: Tab. 1. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3140, 2940, 1610, 1430, 1360, 1090, 1060, 1050, 1000, 890, 800 cm^{-1} . — MS (70 eV): m/z (%) = 235 (M^+ , 40), 205 (13), 161 (16), 124 (46), 109 (53), 96 (100), 81 (50), 69 (32).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (235.2) Ber. C 61.27 H 5.57 N 5.95
Gef. C 61.04 N 5.46 N 6.16

33b: R_f = 0.24. — IR (CCl_4): $\tilde{\nu}$ = 3320, 2980, 2930, 2860, 2120, 1665, 1230, 1090, 1045, 960, 910, 880, 670, 630 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ -Daten: Tab. 2. — MS (70 eV): m/z (%) = 235 (M^+ , 5), 166 (44), 149 (32), 121 (19), 109 (30), 91 (20), 77 (30), 69 (53), 53 (30), 41 (50), 39 (100).

34b: R_f = 0.02; Schmp. 113–114°C. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3140, 2900, 1615, 1460, 1380, 1350, 1090, 1080, 1030, 1000, 810 cm^{-1} . — ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten: Tab. 1. — MS (70 eV): m/z (%) = 470 (M^+ , 2), 361 (7), 327 (17), 234 (15), 109 (100), 94 (52), 81 (56).

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$ (470.5) Ber. C 61.27 H 5.57 N 5.95
Gef. C 61.25 H 5.31 N 6.05

INOC von 35: 2-[Acryloyloxy]methyl]-3aH-difuro[3.4-c:2',3'-d]-isoxazol (41): 300 mg (3.7 mmol) 18 werden wie bei 9 → 30 umgesetzt. Reinigung des ölichen Rohgemisches durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , Petrolether 30–40°C/Ether = 2:1). Ausb. 39 mg (4%) 41; R_f = 0.09 (SiO_2 , Petrolether 30–40°C/Ether = 2:1). — IR (CCl_4): $\tilde{\nu}$ = 2940, 2880, 1740, 1680, 1635, 1410, 1300, 1260, 1170, 1020, 880 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ -Daten: Tab. 2. — MS (70 eV, Cl, Isobutan): m/z (%) = 238 (M^+ + 1, 100).

CAS-Registry-Nummern

4: 1883-75-6 / 5: 121756-52-3 / 6c: 121756-53-4 / 6d: 121756-75-0 / 7a: 121756-54-5 / 8a: 121756-55-6 / 8b: 121756-77-2 / 9c: 115820-82-1 / 9d: 121756-76-1 / 10a: 121756-56-7 / 10b: 121756-78-3 / 11a: 121756-57-8 / 11b: 121756-79-4 / 12a: 121756-58-9 / 12b: 121756-80-7 / 13: 121756-59-0 / 15: 121756-60-3 / 17: 121756-61-4 / 18: 121756-50-6 / 19: 121756-62-5 / 20: 121756-63-6 / 21: 121756-64-7 / 22: 4412-96-8 / 23: 121756-65-8 / 24: 121756-66-9 / 25: 121756-67-0 / 26: 121756-68-1 / 27: 121756-69-2 / 28: 121756-70-5 / 29: 121756-71-6 / 30c: 121756-72-7 / 31b: 121756-83-0 / 31c: 115820-83-2 / 31d: 121756-81-8 / 32c: 121787-83-5 / 33a: 121756-73-8 / 33b: 121756-84-1 / 34b: 121756-82-9 / 34c: 121787-84-6 / 34d: 121787-85-7 / 41: 121756-74-9 / 1,10-Dibromdecan: 4101-68-2 / 1,4-Dibrombutan: 110-52-1 / Propargylbromid: 106-96-7 / Fumarsäure-chlorid-monomethylester: 17081-97-9 / THP-geschütztes 2-Chlorethanol: 5631-96-9 / THP-geschütztes 2-Bromethanol: 17739-45-6 / Phenylisocyanat: 103-71-9

¹⁾ Übersichten: ^{1a)} W. W. Paudler, M. D. Bezoari, *Cyclophanes* (P. M. Keehn, S. M. Rosenfeld, Eds.), Bd. 2, S. 359, Academic Press, New York 1983. — ^{1b)} G. R. Newkome, J. G. Traynham, G. R. Baker, *Compreh. Heterocycl. Chem.* (A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.), Bd. 7, S. 763, Pergamon Press, Oxford 1984.

²⁾ Z. B. C. Christpherse, *The Alkaloids* (E. Brossi, Ed.), Bd. 24, S. 25, Academic Press, New York 1985; J. L. Leonard, G. Ryan, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 2525.

- ³⁾ E. Weber, F. Vögtle, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **35** (1987) 1149; I. Sutherland in Lit. ^{1a)}, S. 679; F. Diederich, *Angew. Chem.* **100** (1988) 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 362; J. M. Timko, S. S. Moore, D. M. Walba, P. C. Hiberty, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 4207; M. Feigl, G. Lugert, C. Heichert, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 367.
- ⁴⁾ Übersichten: ^{4a)} A. I. Meyers, *Heterocycles in Organic Synthesis*, Wiley, New York 1974. — ^{4b)} A. P. Kozikowski, *Compreh. Heterocycl. Chem.*, Bd. 1, S. 413, Pergamon Press, Oxford 1984. — ^{4c)} B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **86** (1985) 795.
- ⁵⁾ I. Heinze, W. Eberbach, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 2051.
- ⁶⁾ I. Heinze, Teil der *Dissertation*, Univ. Freiburg, 1988.
- ⁷⁾ ^{7a)} T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 5339. — ^{7b)} M. Asoaka, M. Abe, H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **58** (1985) 2145.
- ⁸⁾ P. Caramella, P. Grünanger, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (A. Padwa, Ed.), Bd. 1, S. 291, Wiley-Interscience, New York 1984.
- ⁹⁾ ^{9a)} R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75** (1963) 604. — ^{9b)} Ch. Grundmann, P. Grünanger, *The Nitrile Oxides*, Springer Verlag, Berlin 1971.
- ¹⁰⁾ A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. J. Swern, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2480.
- ¹¹⁾ D. M. Burness, *Org. Synth., Coll. Vol.* **4**, 628, 649 (1963).
- ¹²⁾ Übersicht: A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (A. Padwa, Ed.), Bd. 2, S. 277, Wiley-Interscience, New York 1984.
- ¹³⁾ J. Brokatzky, W. Eberbach, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 4909; J. Brokatzky-Geiger, W. Eberbach, *ibid.* **23** (1982) 4665; *Heterocycles* **20** (1983) 1519; *Chem. Ber.* **117** (1984) 2157.
- ¹⁴⁾ W. Eberbach, H. Fritz, I. Heinze, P. von Laer, P. Link, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 4003; W. Eberbach, I. Heinze, K. Knoll, H. Fritz, F. Borle, *Helv. Chim. Acta* **71** (1988) 404.
- ¹⁵⁾ ^{15a)} P. N. Confalone, S. S. Ko, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 947; S. S. Ko, P. N. Confalone, *Tetrahedron* **41** (1985) 3511. — ^{15b)} M. Asoaka, M. Abe, T. Mukata, H. Takei, *Chem. Lett.* **1982**, 215.
- ¹⁶⁾ P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, D. Simoni, *Synthesis* **1987**, 857.
- ¹⁷⁾ A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.* **17** (1984) 410.
- ¹⁸⁾ K. N. Houk, Y. M. Chang, R. W. Strozier, P. Caramella, *Heterocycles* **7** (1977) 793.
- ¹⁹⁾ P. Caramella, P. Cellerino, A. C. Coda, A. G. Inverizzi, P. Grünanger, K. N. Houk, F. M. Albini, *J. Org. Chem.* **41** (1976) 3349, und Referenzen.
- ²⁰⁾ P. L. Beltrame, M. G. Cattania, V. Redaelli, G. Zecchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 706; L. Fisera, *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig, Math.-Naturwiss. R.* **32** (1983) 390.
- ²¹⁾ Z. B. R. E. Wasylissen, J. B. Rowbotham, T. Schaefer, *Can. J. Chem.* **52** (1974) 833.
- ²²⁾ J. M. Timko, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 7159.
- ²³⁾ P. Navarro, M. I. Rodriguez-Franco, C. Foces-Foces, F. Cano, A. Samat, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 1391.
- ²⁴⁾ Lit. ³⁾, S. 333.
- ²⁵⁾ L. Fisera, J. Kovacs, J. Poliacikova, *Heterocycles* **12** (1979) 1005.
- ²⁶⁾ A. P. Kozikowski, B. B. Mugrage, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 198.
- ²⁷⁾ W. Tochtermann, K. Luttmann, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 2521.
- ²⁸⁾ W. Eberbach, N. Laber, noch unveröffentlicht.
- ²⁹⁾ Zur Addition eines Nitrons an 2-Methyl- und 2-Ethylfuran vgl. L. Garanti, A. Sala, G. Zecchi, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 2403.
- ³⁰⁾ H. Meier, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 927.
- ³¹⁾ Intramolekulare Cycloadditionen mit Furan als Dipolarophil sind nur vereinzelt bekannt; z. B. für Carbonylylide ³²⁾, Nitrone und Nitrilimine ³³⁾ sowie Nitriloxide ^{33,34)}.
- ³²⁾ J. Brokatzky, W. Eberbach, *Chem. Ber.* **114** (1981) 384.
- ³³⁾ O. Tsuge, K. Ueno, S. Kanemasa, *Chem. Lett.* **1984**, 285.
- ³⁴⁾ D. Prajapati, P. Bhuyan, J. S. Sanhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 607.
- ³⁵⁾ V. Jäger, H. Grund, V. Buß, W. Schwab, I. Müller, R. Schohe, R. Franz, R. Ehrler, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **92** (1983) 1039; V. Jäger, I. Müller, *Tetrahedron* **41** (1985) 3519.
- ³⁶⁾ K. C. Liu, B. R. Shelton, R. K. Howe, *J. Org. Chem.* **45** (3916) 1980.
- ³⁷⁾ Die Bildung der entsprechenden Alkohole ist eine bekannte Nebenreaktion: N. Kornblum, R. K. Blackwood, D. D. Mooberry, *J. Am. Chem. Soc.* **78** (1956) 1501.
- ³⁸⁾ M. Schlosser, D. Coffinet, *Synthesis* **1971**, 380.
- ³⁹⁾ C. Brown, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1818.