

208. Eine einfache Synthese von Rosenfuran und verwandten Verbindungen¹⁾

von Nguyễn Dinh Ly und Manfred Schlosser

Institut de Chimie Organique, Université de Lausanne,
Rue de la Barre 2, CH-1005 Lausanne

(20. VII. 77)

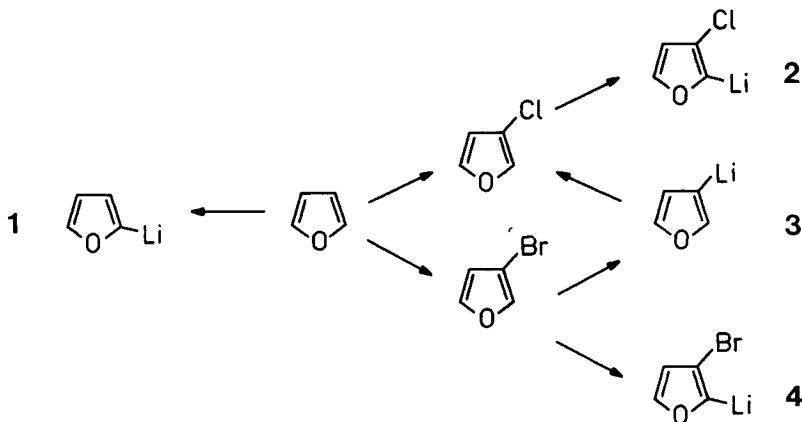
A Simple Synthesis of Rose Furan and Related Compounds

Summary

3-Brom-2-furyllithium was found to be easily accessible by treatment of 3-bromofuran with lithium diisopropylamide. It served as a key compound for the synthesis of furan derivatives, among them the "rose furan".

Furan wird von Butyllithium leicht in der 2-Stellung zum 2-Furyllithium (**1**) metalliert [2]. Den gleichen Reaktionsverlauf beobachten wir mit 3-Chlorfuran (es entsteht das 3-Chlor-2-furyllithium), während 3-Bromfuran stattdessen einen Halogen/Metall-Austausch eingeht, der zum 3-Furyllithium (**3**) führt [3] [4]. Lithium-diisopropylamid, als Metallierungsmittel bewährt und dem Butyllithium im allgemeinen ebenbürtig, ist zum Halogen/Metall-Austausch nicht befähigt. Es gelang uns nun, mit Butyllithium alle drei Substrate - Furan, 3-Chlorfuran sowie 3-Bromfuran - in die entsprechenden 2-lithiierten Derivate (**1**, **2** und **4**) überzuführen. 3-Brom-2-furyllithium (**4**) war bislang nur auf dem Umweg über das 2,3-Dibromfuran zugänglich [5].

2-Furyllithium (**1**) wurde abgewandelt zu 2-Methylfuran (**5a**), 2-(3-Methyl-2-buten-1-yl)-furan (**5b**, 2-Prenylfuran) sowie 2-(1-Hydroxy-3-methyl-2-buten-1-yl)-



¹⁾ Part III of the series "En-ethers as reaction partners of organometallics"; for the preceding paper see [1].

furan (**5c**), 3-Chlor-2-furyllithium (**2**) zu 3-Chlor-2-(3-methyl-2-buten-1-yl)-furan (**6**, 3-Chlor-2-prenylfuran) und 3-Brom-2-furyllithium (**4**) zu 3-Brom-2-hydroxymethyl-furan (**7a**), 3-Brom-2-methoxymethyl-furan (**7b**), 3-Brom-2-(3-methyl-2-buten-1-yl)-furan (**7c**, 3-Brom-2-prenylfuran) sowie 3-Brom-2-(2-(*E*)-3,7-dimethyl-

- 1: X=H
2: X=Cl
4: X=Br

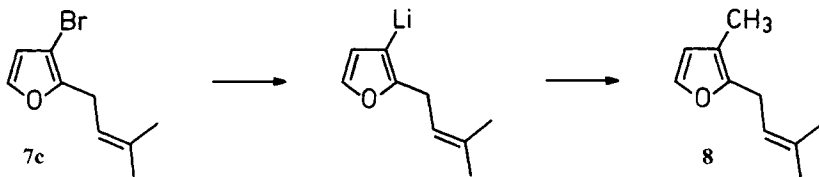


- 5: X=H
6: X=Cl
7: X=Br

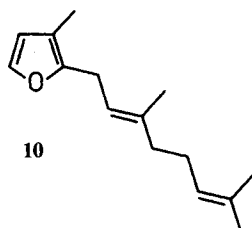
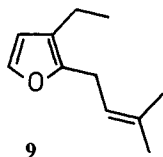
Formel	X	R	Ausbeute
5a	H	CH ₃	89%
5b	H	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	76%
5c	H	CH(OH)-CH=C(CH ₃) ₂	79%
6	Cl	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	51%
7a	Br	CH ₂ OH	52%
7b	Br	CH ₂ OCH ₃	49%
7c	Br	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	66%
7d	Br	CH ₂ -CH=C(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	a)

a) Nicht isoliert, da unbeständig; weiter umgesetzt zu **10**.

2,6-octadien-1-yl)-furan (**7d**, 3-Brom-2-geranylfuran). Aufeinanderfolgende Behandlung des Brom-Derivates **7c** mit Butyllithium und Methyljodid führte zum 3-Methyl-(3-methyl-2-buten-1-yl)-furan (**8**, «Rosenfuran»). Das Rosenfuran ist bereits früher von Büchi *et al.* [6] hergestellt worden, obgleich auf beschwerlichere und aufwendigere Weise.



Auf gleiche Art gelangte man zu einem Homologen und einem Isoprenologen des Rosenfurans, nämlich zum 3-Äthyl-2-prenylfuran (**9**) und zum 3-Methyl-2-geranylfuran (**10**, «Sesquirosenfuran»), das unlängst aus den Blättern von *Actinodaphne longifolia* [BLUME] NAKAI, einer japanischen Lauraceen-Art, isoliert worden ist [7] (frühere Synthesen: [8] [9]).



Im Duft ähnelt übrigens nur das Chlor-Derivat **6** dem Rosenfuran. Das Brom-Derivat **7c** und das äthyl-substituierte Furan **9** riechen schwächer und weniger angenehm.

Finanzielle Unterstützung seitens des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung wird dankbar anerkannt (Gesuch Nr. 2.467-0.75).

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Hinweise: [1].

2. *Herstellung von 3-Chlorfuran*. Eine Lösung von 4,7 g (25 mmol) 3-Bromfuran in 10 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Diäthyläther wurde bei -80° mit 25 mmol Butyllithium (1,5M in 17 ml Hexan) versetzt. Nach 30 Min. wurden 5,9 g (25 mmol) Hexachloräthan zugefügt, und, nach weiteren 60 Min. bei -80° , liess man den Ansatz 25° erreichen. Das Gemisch wurde gewaschen (2×10 ml Wasser), getrocknet, filtriert und einer Drehband-Destillation unterworfen; Sdp. $74-79^{\circ}$ (Lit.: $79,0-79,4^{\circ}$ [10] [11]); Ausb. 1,0 g (41%).

3. *Umsetzungen mit 2-Furyllithium*. 3.1. *2-Methylfuran (5a, «Silvan»)*. Eine 1,50M Lösung von 100 mmol Butyllithium in (67 ml) Hexan wurde mit einer Lösung von 6,80 g (100 mmol) Furan in 60 ml Tetrahydrofuran versetzt und 4 Std. bei -15° stehen gelassen. Nach Zugabe von 15,6 g (110 mmol) Methyljodid bei -25° liess man die Temperatur innerhalb 1 Std. bis 25° ansteigen, versetzte die Mischung mit 70 ml Wasser, hob die organische Schicht ab, schüttelte die wässrige mit Äther (3×10 ml) aus, wusch die vereinigten organischen Auszüge (2×15 ml Wasser), trocknete, filtrierte und ermittelte durch gas-chromatographischen Vergleich (2 m, 15% SE-30, $25 \rightarrow 180^{\circ}$; Heptan als «innerer Standard») den Gehalt an **5a**, der einer Ausbeute von 89% entsprach.

Mit Lithium-diisopropylamid anstelle von Butyllithium sank die Ausbeute auf 36%.

3.2. *2-(3-Methyl-2-buten-1-yl)-furan (5b, 2-Prenylfuran)*. Ein gleichartiger Ansatz mit 14,8 g (100 mmol) 3-Methyl-2-buten-1-yl-bromid lieferte nach Aufarbeitung (s. oben) und Abdampfen der Lösungsmittel (Widmer-Kolonne) einen Rückstand, der bei $54-56^{\circ}/12$ Torr überdestillierte; 10,4 g (76%) **5b**. – $^1\text{H-NMR.}$: 7,30 (*m*, H-C(5)); 6,25 (*d* $\times$ *d*, *J* = 3 und 1,5 H-C(4)); 5,95 (*m*, H-C(3)); 5,36 (*t* $\times$ *hept*, *J* = 7 und 0,5, olefin. H); 3,33 (*d*, br., *J* = 7, CH₂); 1,76 und 1,71 (2 *s*, br., C(CH₃)₂). – MS.: 136 (100, *M*⁺); 121 (62).

C₉H₁₂O (136,2) Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,53 H 8,92%

3.3. *2-(1-Hydroxy-3-methyl-2-buten-1-yl)-furan (5c)*. Mit 8,4 g (100 mmol) 3-Methyl-2-butenal wurden 12,0 g (79%) **5c** erhalten: Sdp. $52-56^{\circ}/0,05$ Torr. – $^1\text{H-NMR.}$: 7,34 (*m*, H-C(5)); 6,2 (*m*, H-C(3) und H-C(4)); 5,4 (*m*, Hydroxyl- und olefin. H); 3,42 (*m*, H-C(2) der Seitenkette); 1,74 und 1,69 (2 *s*, 2 CH₃). – MS.: 152 (16, *M*⁺); 134 (100).

C₉H₁₂O₂ (152,2) Ber. C 71,03 H 7,95 Gef. C 71,30 H 8,48

4. *Umsetzung mit 3-Chlor-2-furyl-lithium*. – *3-Chlor-2-(3-methyl-2-buten-1-yl)-furan (6)*. Eine Lösung von 1,0 g (10 mmol) Diisopropylamin in 10 ml Tetrahydrofuran wurde bei -80° nacheinander mit 10 mmol Butyllithium (6,7 ml, 1,5 M Lösung in Hexan) sowie mit einer Lösung von 10 mmol 3-Chlorfuran (s. Kap. 2) versetzt. Nach 150 Min. fügte man unter Umschütteln 1,5 g (10 mmol) 3-Methyl-2-buten-1-yl-bromid zu, hielt noch 2 Std. bei -80° und dann 14 Std. bei 25° . Nach Zugabe von 50 ml Wasser wurde die organische Schicht abgehoben, die wässrige mit Diäthyläther (3×15 ml) ausgeschüttelt, die vereinigten Auszüge gewaschen (2×10 ml Wasser), getrocknet, filtriert und, nach Zugabe von 2 ml Toluol, mittels einer Fischer-Kolonne (Typ HMD-500) destilliert; 1,0 g (41%) **6**; Sdp. $77-80^{\circ}$. – $^1\text{H-NMR.}$: 7,21 (*d*, *J* = 2, H-C(5)); 6,27 (*d*, *J* = 2, H-C(4)); 5,28 (*t* $\times$ *hept*, *J* = 7 und 0,5, olefin. H); 3,34 (*d*, br., *J* = 7, CH₂); 1,73 und 1,72 (2 $\times$ *s*, 2 CH₃). – MS.: 170 (100, *M*⁺ (^{35}Cl))); 157 (25).

C₉H₁₁ClO (170,6) Ber. C 63,35 H 6,50% Gef. C 63,12 H 6,64%

5. *Umsetzungen mit 3-Brom-2-furyl-lithium*. – 5.1. *3-Brom-2-hydroxymethyl-furan (7a)*. Eine Lösung von 5,1 g (50 mmol) Diisopropylamin in 50 ml Tetrahydrofuran wurde bei -80° zuerst mit 50 mmol Butyllithium (33,5 ml, 1,50M in Hexan) und sodann mit 7,3 g (50 mmol) 3-Bromfuran [12] versetzt. Nach 150 Min. wurde eine Lösung von 53 mmol Formaldehyd in 75 ml Tetrahydrofuran hinzugefügt [13] und der Ansatz wie üblich (s. Kap. 3.1), mit Wasser und Äther ausgeschüttelt, getrocknet und eingeeengt. Die Destillation lieferte 4,6 g einer farblosen Flüssigkeit, Sdp. $47-49^{\circ}/0,2$ Torr: 52% **7a**. – $^1\text{H-NMR.}$: 7,43 (*d*, *J* = 2, H-C(5)); 6,45 (*d*, *J* = 2, H-C(4)); 4,57 (*s*, CH₂); 3,63 (*s*, OH). – MS.: 178 (76, *M*⁺ (^{81}Br))); 97 (100).

C₅H₅BrO₂ (177,0) Ber. C 33,93 H 2,85% Gef. C 34,08 H 2,98%

5.2. *3-Brom-2-methoxymethyl-furan (7b)*. Bei Zugabe von 4,0 g (50 mmol) Chlormethyl-methyläther (anstelle von Formaldehyd) entstand **7b**, Sdp. $24-25^{\circ}/0,2$ Torr, 4,7 g (49%). – $^1\text{H-NMR.}$: 7,45 (*d*,

$J=2$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 6.47 (d , $J=2$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 4.40 (s , CH_2); 3.30 (s , CH_3). - MS.: 192 (36, M^+ (^{81}Br)); 161 und 159 (100).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}_2$ (191.0) Ber. C 37.73 H 3.69% Gef. C 37.85 H 3.78%

5.3. 3-Brom-2-(3-methyl-2-buten-1-yl)-furan (7c). Nach Einwirkung von 7.4 g (50 mmol) 3-Methyl-2-buten-1-yl-bromid wurden 7.1 g (66%) 7c isoliert, Sdp. 43–44°/0.3 Torr. - $^1\text{H-NMR.}$: 7.26 (d , $J=2$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 6.35 (d , $J=2$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 5.31 ($t \times \text{hept}$, $J=7$ und 0.5, olefin. H); 3.36 (d , br., $J=7$, CH_2); 1.73 (s -ähnlich, Feinstruktur, 2 CH_3). - MS.: 216 (96, M^+ (^{81}Br)); 214 (100, M^+ (^{79}Br)); 201 und 199 (67); 120 (91).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}$ (215.1) Ber. C 50.26 H 5.15% Gef. C 50.26 H 5.26%

6. Weitere Abwandlung der 3-Bromfuran-Derivate. - 6.1. 3-Methyl-2-(3-methyl-2-buten-1-yl)-furan (8). Bei -80° wurden rasch 11.8 ml einer 1.50 M Lösung von Butyllithium (17.8 mmol) in Hexan zu 3.80 g (17.8 mmol) 3-Brom-2-(3-methyl-2-buten-1-yl)-furan in 10 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Diäthyläther getropft. Nach 30 Min. versetzte man mit 2.5 g (18 mmol) Methyljodid, wartete 1 Std. und liess auf 25° erwärmen, ehe man 20 ml Wasser zugoss. Nach Ausschütteln mit Äther (3×20 ml), Waschen, Trocknen, Filtrieren und Eindampfen (Widmer-Kolonne) blieb ein öliges Rückstand, der bei 22–23°/0.05 Torr destillierte; 1.9 g (71%) 8. - $^1\text{H-NMR.}$: 7.15 (d , $J=2$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 6.08 (d , $J=2$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 5.28 ($t \times \text{hept}$, $J=7$ und 0.5, olefin. H); 3.27 (d , br., CH_2); 1.93 (s , $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 1.72 (s , 2 CH_3 der Seitenkette). - MS.: 150 (100, M^+); 135 (99); 107 (23).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ (150.2) Ber. C 79.96 H 9.39% Gef. C 79.92 H 9.49%

6.2. 3-Äthyl-2-(3-methyl-2-buten-1-yl)-furan (9). Auf entsprechende Weise erhielt man mit 2.8 g (18 mmol) Äthyljodid 0.53 g (18%) 9, Sdp. 28–31°/0.05 Torr. Das Produkt zersetzte sich grossteils während der Destillation. - $^1\text{H-NMR.}$: 7.17 (d , $J=2$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 6.15 (d , $J=2$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 5.27 ($t \times \text{hept}$, $J=7$ und 0.5, olefin. H); 3.27 (d , br., $J=7$, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(2)$); 2.37 (q , $J=7$, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(3)$); 1.73 und 1.72 ($2 \times s$, Feinstruktur, 2 CH_3 der Seitenkette); 1.13 (t , $J=7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(3)$). - MS.: 164 (100, M^+); 149 (85).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$ (164.3) Ber. C 80.44 H 9.82% Gef. C 79.86 H 9.82%

6.3. 3-Methyl-2-(3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-yl)-furan (10). 7.3 g (50 mmol) 3-Brom-furan wurden mit Lithium-diisopropylamid (50 mmol) (s. Kap. 5.1) und anschliessend mit 8.6 g (50 mmol) 3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl-bromid (2 Std. bei -80° , dann 15 Std. bei 25°) behandelt. Unter Kühlung und i.V. wurden die Lösungsmittel und alle flüchtigen Stoffe abgedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Äther aufgenommen und, wie im Kap. 6.1 beschrieben, nacheinander mit einer Hexan-Lösung von Butyllithium (40 mmol, 2 Std. -80°) und Methyljodid (40 mmol, 1 Std. -80° , dann 15 Std. 25°) versetzt. Der organische Auszug (s. Kap. 6.1) wurde destilliert; 3.3 g (38%) 10, Sdp. 82–84°/0.05 Torr. - $^1\text{H-NMR.}$: 7.18 (d , $J=2$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 6.12 (d , $J=2$, $\text{H}-\text{C}(4)$); 5.2 (m , 2 olefin. H); 3.29 (d , br., $J=7$, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(2)$); 2.0 (m , 2 andere CH_2 -Gruppen der Seitenkette); 1.93 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 1.6 (m , 3 andere CH_3 -Gruppen). - MS.: 218 (30, M^+); 149 (45); 41 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218.3) Ber. C 82.52 H 10.16% Gef. C 82.56 H 10.44%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. Schaub & M. Schlosser, *Helv.* 58, 556 (1974).
- [2] V. Ramanathan & R. Levine, *J. org. Chemistry* 27, 1216 (1962).
- [3] Y. Fukuyama, Y. Kawashima, T. Miwa & T. Tokoroyama, *Synthesis* 1974, 443.
- [4] Vgl. S. Gronowitz & G. Sörlin, *Acta chem. Scand.* 15, 1419 (1961).
- [5] M. C. Zaluski, M. Robba & M. Bonhomme, *Bull. Soc. chim. France* 1970, 1838.
- [6] G. Büchi, E. sz. Kovats, P. Enggist & G. Uhde, *J. org. Chemistry* 33, 1227 (1968).
- [7] N. Hayashi, H. Komae, S. Egushi, M. Nakayama, S. Hayashi & T. Sakao, *Chemistry & Ind.* 1972, 572.
- [8] Y. Gopichand, R. S. Prasad & K. K. Chakravarti, *Tetrahedron Letters* 1973, 5177.
- [9] S. Kumazawa, K. Nishihara, T. Kato, Y. Kitahara, H. Komae & N. Hayashi, *Bull. chem. Soc. Japan* 47, 1530 (1974).
- [10] A. F. Shepard, N. R. Winslow & J. R. Johnson, *J. Amer. chem. Soc.* 52, 2083 (1930).
- [11] E. C. Hughes & J. R. Johnson, *J. Amer. chem. Soc.* 53, 737 (1931).
- [12] J. Šrogl, M. Janda & J. Stibor, *Czech. chem. Commun.* 35, 3478 (1970).
- [13] M. Schlosser & D. Coffinet, *Synthesis* 1971, 380.