

## 181. Stereospezifische Synthese einer neuen Morphin-Teilstruktur

von **Walter Haefliger**<sup>1)</sup> und **Edgar Klöppner**

Präklinische Forschung, Pharma Departement, Sandoz AG, CH-4002 Basel

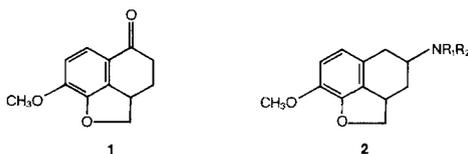
(16.VI.82)

### Summary

We describe here a synthesis of the morphine partial structures **28** and **36**, and of their enantiomers, which uses 7-methoxy-benzofurancarboxylic acid as starting material. A key intermediate in this scheme is compound **15**, which is converted, *via* 1,2-ketone shift, into **22**. This latter is stereospecifically reduced to the alcohol **24** and converted to the amide **25**. The diastereomer of **25** is afforded by stereospecific introduction of a ethoxycarbonyl group in **15** to yield the  $\beta$ -ketoester **31**, followed by *Curtius* degradation of the acid **32** to the acylamine **34**.

An efficient method for removal of the methoxy group in methoxy-dihydro-benzofurans is presented (*Scheme 9*), as is the functionalization of the N-atom in **27** with concurrent complex formation between the free hydroxy group and boric acid. The aromatization of the furan ring (*Scheme 10*) with DDQ gave the expected benzofuran derivative **30**.

Im Zusammenhang mit der Synthese verschiedener tricyclischer Verbindungen, die strukturelle Verwandtschaften mit Analgetica [1] haben oder als Prolactinsenker [2] wirken, interessierten wir uns für die Herstellung der Zielverbindung **1**<sup>2)</sup>.



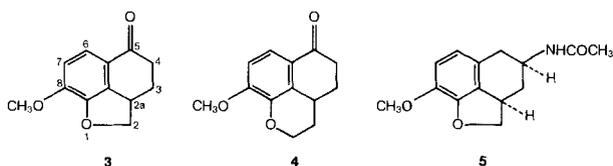
Wir möchten hier über eine einfache Synthese von 8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-5-on (**1**), auch in enantiomerenreiner Form, und die stereospezifische Umwandlung in eine neue Morphin-Teilstruktur **2** berichten.

**A. Herstellung der Verbindung 1 in beiden enantiomeren Formen.** – Die Molekeln **1** und **2** sollten eine starke Ringspannung aufweisen [4]. Um einen Anhaltspunkt

<sup>1)</sup> Korrespondenzautor.

<sup>2)</sup> Vor kurzem berichteten japanische Autoren [3] über eine vielstufige Synthese eines Isomeren, des 6-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-5-ons.

Schema 1

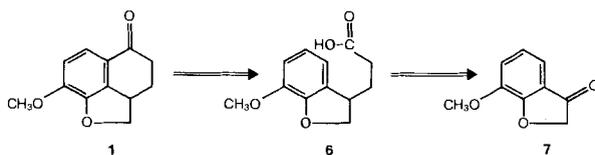


über deren Grössenordnung zu erhalten, wurden die Spannungsenergien und Bindungslängen der Molekeln **3**, **4** und **5** (Schema 1) berechnet. Es wurde dazu ein Computer-Programm von *Wipke et al.* [5], modifiziert nach *Poppinger* [6], verwendet. Für die Ringspannung und die Bindungslänge der O(1), C(2)-Bindung ergaben sich die in der *Tabelle 1* angegebenen Werte<sup>3)</sup>. Da die Verbindung **5** synthetisiert (s. u. *Kap. B*) und ihre Struktur durch Röntgenstrukturanalyse [7] bestätigt wurde, kann die gemessene Bindungslänge mit der berechneten verglichen werden. Die gute Übereinstimmung ist bemerkenswert.

Tabelle 1. Bindungslänge O(1)–C(2) in Å/Spannungsenergie in kcal/mol

	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Standardlänge der Bindung C–O	1,43		
Computer-Werte	1,48/16,7	1,43/8,4	1,48/14,9
Röntgenstrukturanalyse			1,48

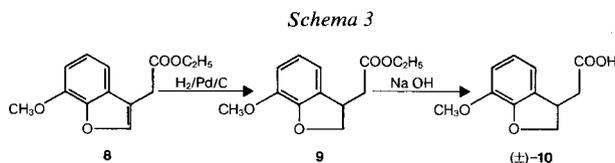
Schema 2



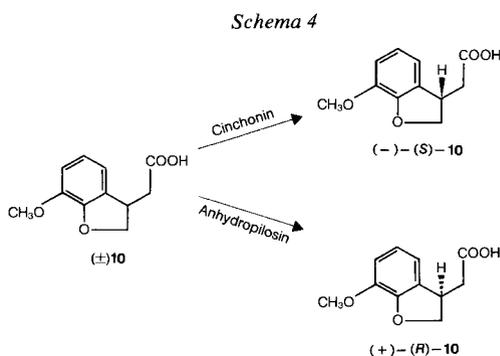
Eine retrosynthetische Analyse (*Disconnection*) zur Synthese von **1** ergab den im *Schema 2* dargestellten Plan. Die konsequente Anordnung von vier Substituenten am Benzolring sowie die erwähnte Ringspannung liessen es als angebracht erscheinen, von der bicyclischen Verbindung **6** auszugehen und zu versuchen, durch intramolekulare C, C-Verknüpfung zum gewünschten Tricyclus **1** zu gelangen. Als Ausgangsmaterial für **6** sollte ein in 3-Stellung substituiertes Benzofuran dienen, das aus dem Furanon **7** zugänglich sein sollte. In 3-Stellung substituierte Benzofurane [8] sind im allgemeinen viel weniger leicht zugänglich als 2-substituierte Derivate. Die elektrophile Substitution am Benzofuran erfolgt zwar unter milden Bedingungen, aber immer in 2-Stellung [9]. Auch das 7-Methoxybenzofuran-3(2*H*)-on (**7**) ist eine wenig attraktive Ausgangssubstanz: Die Keton-Reaktivität ist infolge

<sup>3)</sup> Wir danken Herrn *J.-P. Gourraud*, Physikalische Chemie, *Sandoz AG*, für die Berechnung dieser Werte.

ausgeprägter Enol-Tautomerie [10] stark abgeschwächt, und der gespannte Fünf-ring ist gegenüber Nucleophilen instabil und leicht spaltbar [11]. Kürzlich beschrieben aber *Ferguson et al.* [12] die Reaktion von Benzofuran-3-(2*H*)-on mit stabilisierten *Wittig*-Reagentien zu Benzofuran-3-essigsäureestern. Daher erschien uns das Methoxy-Derivat **8** [13] als ein geeignetes Ausgangsmaterial. Hydrierung des Esters **8** über Pd/C in Eisessig bei 60° ergab den 7-Methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-essigsäureäthylester (**9**) in praktisch quantitativer Ausbeute. Alkalische Verseifung lieferte die Säure **10** (*Schema 3*), welche zur Racematspaltung mit (+)-Cinchonin

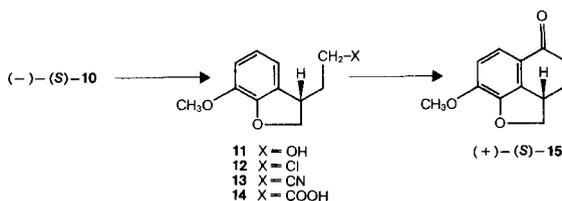


umgesetzt wurde. Nach viermaliger Umkristallisation des Salzes und Freisetzen der Säure wurde das reine (–)-drehende Enantiomere (*S*)-**10** isoliert. Aus der Mutterlauge wurde anschliessend über das Anhydropilosin-Salz das (+)-drehende Enantiomere (*R*)-**10** gewonnen (*Schema 4*). Die absolute Konfiguration (*S*) der (–)-Säure wurde anhand einer Röntgenstrukturanalyse [14] des negativ drehenden Salzes mit (–)-(*S*)-1-Phenyläthylamin bestimmt.

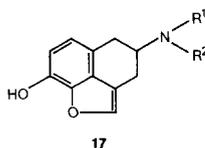
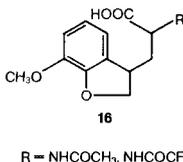


Zur Fortsetzung der Synthese musste die Säure in ihr Homologes und anschliessend in den gewünschten Tricyclus umgewandelt werden. Die Kettenverlängerung wurde nach *Schema 5*, durch Reduktion zum Alkohol **11**, Umwandlung desselben ins Chlorid **12**, Austausch des Cl-Atoms durch Cyanid ( $\rightarrow$  **13**) und basische Verseifung mit Kalilauge in Äthanol durchgeführt. Dies ergab die Säure **14** in ca. 80proz. Ausbeute über die vier Stufen. Die Säure liess sich problemlos durch Erwärmen in Polyphosphorsäure auf 90° für 1/2 Std. zum gewünschten 8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2*H*-naphtho[1,8-*bc*]furan-5-on **15** cyclisieren. Cyclisierung des Säurechlorids mit *Lewis*-Säure ergab, wahrscheinlich wegen teilweiser Spaltung der Methoxygruppe oder des Furanringes, eine etwas schlechtere

Schema 5



Ausbeute. Versuche zur analogen Cyclisierung eines funktionellen Derivates der Aminosäure **16**, auch in der (durch Acetyl, Trifluoracetyl) geschützten Form schlugen fehl. Das (-)-(R)-Enantiomere des Ketons **15** wurde analog hergestellt<sup>4</sup>.



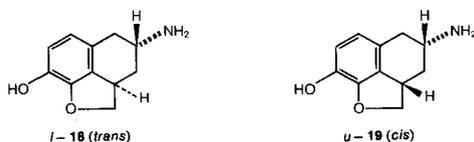
**B. Umwandlung des Ketons 15 in Amine des Typs 2.** – Unser Ziel waren Verbindungen des Typs 2 mit verschiedenen Substituenten am N-Atom; dabei sollten alle vier möglichen Stereoisomeren synthetisiert und auch eine Doppelbindung im Dihydrofuranring eingeführt werden (siehe 17).

Für eine Funktionalisierung von **15** in 4-Stellung bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten: eine direkte Einführung einer Aminogruppe in 4-Stellung oder eine 1,2-Verschiebung der Ketogruppe und deren nachträgliche Umwandlung ins Amin. Erste Versuche zur direkten Einführung der Aminogruppe über das  $\alpha$ -Bromketon, durch Nitrierung in  $\alpha$ -Stellung zur Ketogruppe mit Amylnitrit und über die Nebenumlagerung misslangen, führten zu Produktgemischen oder verliefen mit schlechter Ausbeute. Die 1,2-Ketonverschiebung über das Tosylhydrazon mit Butyllithium [15–17] oder durch direkte Sulfonylierung des Ketons mit Diphenyldisulfid nach *Shibuya* [18] oder nach *Trost* [19] führten ebenfalls nicht zum Ziel. Umwandlung des Ketons in das Enolacetat, Epoxydierung mit Persäure und Öffnung zum Hydroxyketon verliefen uneinheitlich und stiessen auf Probleme sowohl bei der Reduktion des Ketons als auch bei der Oxydation des sekundären Alkohols. Die Reduktion des Ketons zum Alkohol mit anschliessender Wasserabspaltung lieferte das Olefin, dessen Hydroborierung entgegen der Erwartung [20] praktisch nur zum entsprechenden Benzylalkohol-Derivat zurückführte. In der Folge fanden wir zwei voneinander unabhängige, stereospezifische Wege: der eine führte zur *l*-Verbindung **18**<sup>5</sup>), der andere zur *u*-Verbindung **19**.

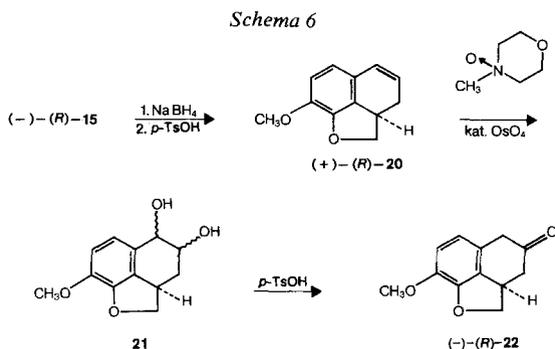
**1. Weg in die *l*-(trans)-Reihe.** – Das Keton (-)-(R)-**15** wurde mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert und durch azeotrope Wasserabspaltung ins Olefin **20**

<sup>4</sup>) Wir danken Dr. *H. Braunschweiger*, Leiter des Kilolabors, für die Synthese dieser tricyclischen Verbindungen im Kilogramm-Massstab.

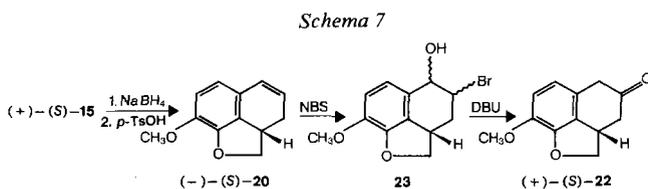
<sup>5</sup>) Zur Erklärung der Bezeichnungen *l* und *u* s. [21a], evtl. Fussnote 1 in [21b].



übergeführt (*Schema 6*). Dieses konnte mit *N*-Methylmorpholinoxid und katalytischer Menge Osmiumtetroxid [22] in ausgezeichneter Ausbeute zu einem Gemisch der diastereomeren *cis*-Diole **21** oxydiert werden. Beim Erhitzen einer benzolischen Lösung von **21** im Wasserabscheider mit *p*-Toluolsulfonsäure wurde direkt das in bezug auf Keton **15** um ein C-Atom verschobene Keton **22** erhalten.



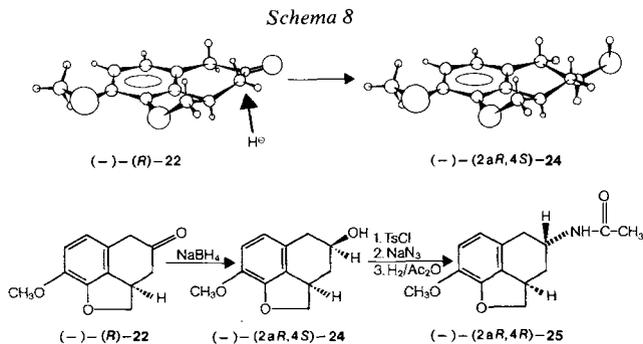
Ein zweiter Weg, mit der epimeren Verbindung  $(+)-(S)-15$  begangen (*Schema 7*), führte über das  $(-)-(S)$ -Olefin **20**, das Bromhydrin **23** und Eliminierung von Bromwasserstoff mittels 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,5-5) (DBU) in einem inerten Lösungsmittel zum  $(S)$ -konfigurierten Keton **22**.



Modellbetrachtungen (*Schema 8*) liessen erwarten, dass eine Reduktion des Ketons mit Hydriden von der sterisch weniger gehinderten Re-Seite des  $(R)$ -Ketons erfolgen sollte (*Ik-1,3*-Induktion): die beiden pseudoaxialen  $a, a'$  zum Keton stehenden H-atome sind praktisch 1,3-synoplanar angeordnet.

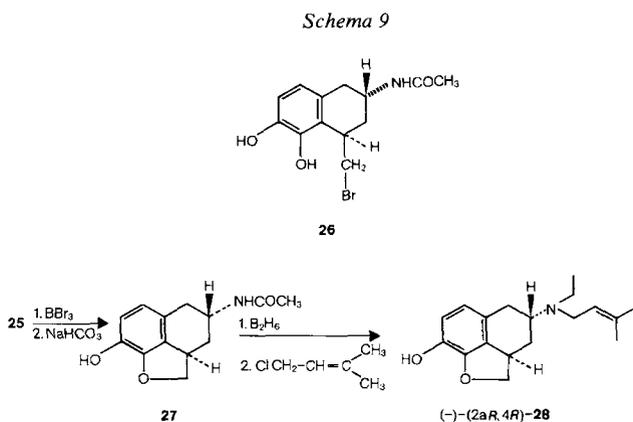
Die Reduktion des Ketons **22** mit Natriumborhydrid in Äthanol liefert tatsächlich nur den *cis*-Alkohol **24** (*Schema 8*). Die Konfigurationsanordnung ergab sich eindeutig aus dem  $^1H$ -NMR.-Spektrum: das  $H_{ax}-C(3)$  ergibt ein Quadruplett bei 1,5 ppm mit einer Kopplungskonstante von 12 Hz, was nur mit einer axialen Anordnung der H-atome am C(2a) und C(4) vereinbar ist. Sowohl  $J(H_{ax}-C(2),$

$H-C(2a)=8$  Hz wie auch  $J(H-C(4), H_{ax}-C(5))=10$  Hz bestätigen diese Konfiguration. Die Zuordnung der Protonen ist durch das Doppelresonanzexperiment gesichert.



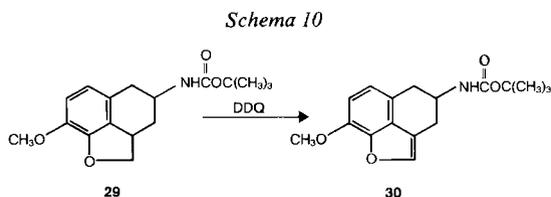
Der Alkohol **24** wurde tosyliert, das Tosyl-Derivat mit Natriumazid zum Azid umgesetzt, dieses hydriert und direkt mit Essigsäureanhydrid zum Amid **25** acetyliert.

Die nun folgende Methylätherspaltung an einem stark gespannten Ringsystem, dessen Dihydrofuranring ebenfalls empfindlich auf Nucleophile ist, war erwartungsgemäss nicht einfach. Anfänglich erhielten wir mit Bortribromid in Dichlormethan ein Gemisch von Produkten, das nur wenig gewünschte Hydroxyverbindung enthielt, wahrscheinlich aber das Brommethyl-Derivat **26**<sup>6)</sup>. Dieses Catechol sollte sich durch Basenbehandlung wieder zum gewünschten Tricyclus **27** ringschliessen lassen (Schema 9). Tatsächlich erhielt man die Verbindung **27** in 89proz. Ausbeute durch Behandlung des Methyläthers **25** mit einem Überschuss an Bortribromid in Dichlormethan bei Raumtemperatur, anschliessende Zerstörung des überschüssigen Bortribromids mit Methanol und kurzes Erwärmen mit einer schwachen Base wie Natriumacetat oder Natriumhydrogencarbonat.

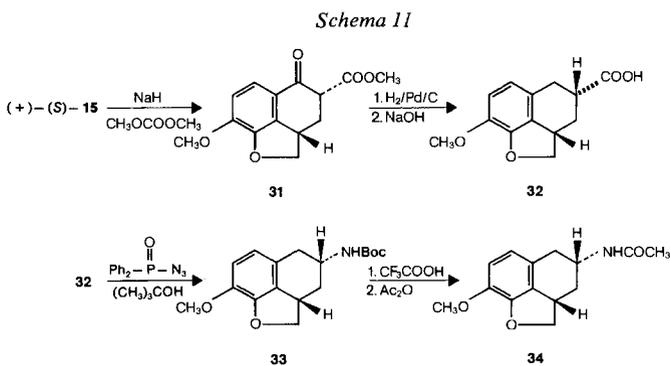


<sup>6)</sup> Die postulierte Verbindung **26** konnte nie in reiner Form isoliert werden; DC.-Spektren und Analysen geben aber starke Hinweise auf das Vorliegen einer bromhaltigen Verbindung.

Die Amidgruppe von **27** wurde nun mit Diboran zum sekundären Amin reduziert. Dieses konnte vielfältig refunktionalisiert, u. a. mit verschiedenen Halogeniden zum tertiären Amin umgesetzt werden, wobei die phenolische Hydroxylgruppe jeweils mit Borsäure von der Reaktionsteilnahme ausgeschlossen wurde. Die Aromatisierung des Furanringes gelang problemlos auf der Stufe des Amids **29** (rac. 4-(*N-t*-Butoxycarbonyl)amino-8-methoxy-2 a, 3, 4, 5-tetrahydro-2*H*-naphtho-[1,8-*bc*]furan): Behandlung mit einem geringen Überschuss von 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in Dioxan lieferte in guter Ausbeute das Benzofuran-Derivat **30** (*Schema 10*).



**2. Weg in die *u*-(*cis*)-Reihe.** – Das Keton (+)-(*S*)-**15** wurde in  $\alpha$ -Stellung zur Ketogruppe mit Natriumhydrid und Kohlensäuredimethylester in Dioxan carbäthoxyliert [23]. Der Eintritt der Estergruppe erfolgt bemerkenswerterweise *ul*-1,3-stereospezifisch (*Schema 11*). Die Konfiguration ist eindeutig aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ersichtlich:  $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(3)$  zeigt ein Quadruplett mit einer Kopplungskonstante von 12 Hz analog dem Alkohol **24**. Die Zuordnung der Protonen wurde mit dem Doppelresonanzexperiment bestätigt.



Die benzyliche Ketogruppe wurde nun mit  $\text{H}_2/\text{Pd/C}$  reduziert und der erhaltene Ester **31** basisch verseift. Der *Curtius*-Abbau der Säure **32** mit Diphenylphosphorylazid in *t*-Butylalkohol [24] lieferte direkt das Boc-geschützte Amin **33**, welches mit Trifluoressigsäure ins Amin übergeführt und mit Essigsäureanhydrid zu **34** acetyliert wurde. Damit konnte auf einfache Weise das Diastereomere **34** der zuvor beschriebenen Verbindung **25** gewonnen werden. Die Fortsetzung der Synthese zum Amin **36** erfolgte nun wie in der *l*-(*trans*)-Reihe (*Schema 12*).

Schema 12

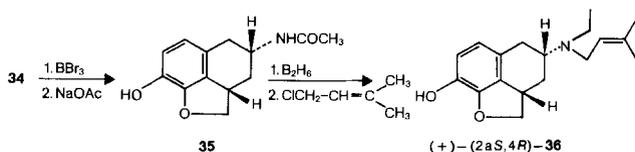


Tabelle 2. Schmelzpunkte, Drehwerte und biologische Aktivitäten der diastereomeren Enantiomerenpaare 28 und 36

Struktur				
Nr.	(-)-(2aR,4R)-28	(+)-(2aS,4S)-28	(+)-(2aS,4R)-36	(-)-(2aR,4S)-36
$[\alpha]_D^{20}$	-67°	+67°	+77°	-74°
Smp.	105° (Aufschäumen)	110° (Aufschäumen)	130° (Aufschäumen)	125° (Aufschäumen)
Biol. Aktivität	—	—	+ <sup>a)</sup>	—

<sup>a)</sup> Verbindung (+)-36 weist am «tail-flick»-Test der Maus eine  $ED_{50} \approx 0,3$  mg/kg s.c. auf.

Auch die Enantiomeren in der *cis*- und *trans*-Reihe wurden entsprechend hergestellt und zeigten bei umgekehrtem Drehsinn innerhalb der Fehlergrenzen gleiche Drehwerte (s. *Exper. Teil* und *Tab. 2*). Ein ausführlicher Bericht über die biologischen Aktivitäten erfolgt in einer speziellen Mitteilung.

Wir danken herzlich Herrn Prof. D. Seebach für die Durchsicht und Korrektur des theoretischen Teils des Manuskripts und Frau T. Zardin-Tartaglia für ihre Beiträge zur Lösung der NMR.-Probleme.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Schmelzpunkt (Smp.) sind nicht korrigiert. Optische Drehungen: *Perkin-Elmer 141* Polarimeter. IR.-Spektren: *Perkin-Elmer 21*, Max. in  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$ .-Spektren: *Varian A 60*, *Varian HA-100*, *Bruker HX 90E* und *Bruker WH 360*; chemische Verschiebung in ppm relativ zu TMS (=0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz; *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplett, *qa*=Quadruplett, *m*=Multiplett, *br.*=breit, *m*=mittel. Andere Abkürzungen: DMF (*N,N*-Dimethylformamid), RT. (Raumtemperatur), i.RV. (im Rotationsverdampfer), i.V. (im Wasserstrahlpumpenvakuum), i.HV. (im Hochvakuum).

*Herstellung von 7-Methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-essigsäureäthylester (9).* Die Lösung von 351 g (1,5 mol) 7-Methoxybenzofuran-3-essigsäureäthylester in 1,5 l Eisessig wurde mit 30 g 10proz. Pd/C versetzt und bei 50°/10 bar für 46 Std. hydriert. Da gemäss DC. noch Ausgangssubstanz vorhanden

war, wurde nochmals die gleiche Menge Pd/C addiert und für weitere 40 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, die Lösung eingedampft und der Rückstand zwischen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingedampft und der Rückstand i.HV. destilliert: 291 g (82%). Sdp.  $127^\circ/0,05$  Torr. – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1730, 1520, 1490. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,5 (*t*,  $J=6$ , 3 H); 2,7 (*AB*-Teil eines *ABXYZ*-Systems,  $J_{AB}=18$ ,  $J_{AX}=8$ ,  $J_{BX}=6$ , 2 H); 3,9 (*s*, 3 H); 3,85 (*m*, *X*-Teil eines *ABXYZ*-Systems, 1 H); 4,2 (*qa*,  $J=6$ , 2 H); 4,3 (*Y*-Teil eines *ABXYZ*-Systems,  $J_{YZ}=10$ ,  $J_{XZ}=6$ ); 4,8 (*Z*-Teil eines *ABXYZ*-Systems (*t*,  $J=10$ ); 6,8 (*s*, 3 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (236,3) Ber. C 66,1 H 6,8 O 27,1% Gef. C 66,0 H 7,0 O 27,4%

*Herstellung von 7-Methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-essigsäure ((±)-10)*. Die Lösung von 708,8 g (3,0 mol) 7-Methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-essigsäureäthylester in 4 l  $\text{CH}_3\text{OH}$  wurde unter Rühren und Eiskühlung langsam mit einer Lösung von 480 g (12 mol) Natronlauge in 800 ml Wasser versetzt und über Nacht bei RT. stehengelassen. Das Methanol wurde anschliessend i.RV. abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und 1mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgezogen. Hierauf wurde mit konz. HCl-Lösung angesäuert und 3mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen i.RV. wurde Hexan zugeben, wobei 557,1 g (85%) kristallines Produkt erhalten wurden. Smp.  $101\text{--}103^\circ$ . – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3000 br., 1710, 1620m. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,8 (*m*, *AB*-Teil eines *ABXYZ*-Systems,  $J_{AB}=18$ ,  $J_{AX}=8$ ,  $J_{BX}=6$ , 2 H); 3,9 (*s*, 3 H); 3,95 (*m*, *X*-Teil eines *ABXYZ*-Systems, 1 H); 4,35 (*dxd*, *Y*-Teil eines *ABXYZ*-Systems,  $J_{BX}=6$ ,  $J_{YZ}=10$ ,  $J_{YX}=8$ , 1 H); 4,8 (*t*, *Z*-Teil eines *ABXYZ*-Systems,  $J_{XY}=10$ ,  $J_{XZ}=10$ , 1 H); 6,8 (*s*, 3 H); 11,3 (1 H, austauschbar).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (208,3) Ber. C 63,5 H 5,8 O 30,7% Gef. C 63,4 H 6,1 O 30,6%

**Racematspaltung von 7-Methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-essigsäure ((±)-10)**. – *Prinzip*. Zunächst wurde mit Cinchonin der (–)-drehende Antipode gewonnen und dann aus der Mutterlauge mit Anhydropilosin die (+)-drehende Form isoliert.

1. *Herstellung von (–)-(3S)-7-Methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-essigsäure ((–)-10)*. – a) *Salzherstellung mit (+)-Cinchonin*. Durch Erwärmen auf  $100^\circ$  und unter Rühren wurden 186,1 g (0,894 mol) racemische Säure ((±)-10) und 263,2 g (0,894 mol) (+)-Cinchonin in 3 l Butanol gelöst und die Lösung in einem Wasserbad langsam auf RT. abgekühlt, wobei das Salz auskristallisierte. Nach weiteren 4 Umkristallisationen aus Butanol änderten sich Smp. und Drehwert des Salzes nicht mehr. Der Smp. stieg anfänglich von  $190^\circ$  auf  $206^\circ$  an und die Drehung sank von  $+130^\circ$  auf  $+124^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Ausbeute 120 g (53,4%).

b) *Überführung des Salzes in die freie Säure*. Die 120 g des Cinchonin-Salzes wurden zwischen 0,5 l 2N HCl und 1 l  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verteilt. Die wässrige Phase wurde noch 2mal mit 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 5mal mit 0,5 l ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde zur Regeneration des Cinchonins mit 2N KOH alkalisch gestellt, die ausgefallene Base abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Die gereinigten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde heiss in 60 ml Essigester gelöst, die Lösung klar filtriert und unter Rühren auf RT. abkühlen gelassen und langsam mit 130 ml Hexan versetzt. Die Säure kristallisierte aus, wurde abgenutscht und mit 150 ml Essigester/Hexan 1:2 nachgewaschen. Ausbeute: 45 g (48,3%), Smp.  $106\text{--}108^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -8,5^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

2. *Herstellung von (+)-(3R)-7-Methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-essigsäure ((+)-10)*. – a) *Salzherstellung mit Anhydropilosin*. Die auf  $50^\circ$  erwärmte Suspension von 125 g (0,6 mol) mit der an (+)-drehender Form angereicherten Säure in 250 ml Äthanol wurde unter Rühren mit 161 g (0,6 mol) Anhydropilosin versetzt und auf  $80^\circ$  erwärmt. Die entstandene klare Lösung wurde unter Rühren auf RT. abgekühlt, wobei das Salz auskristallisierte. Dieses wurde abgesaugt, mit Äthanol und Petroläther gewaschen und noch 3mal aus je 2 Teilen Äthanol umkristallisiert. Der Smp. stieg hierbei von  $102^\circ$  auf  $107^\circ$  und die Drehung von  $+21^\circ$  auf  $+24,5^\circ$  an ( $c=1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), blieben aber dann konstant. Ausbeute 140 g (65,7%).

b) *Überführung des Salzes in die freie Säure*. Sie erfolgte, wie oben beschrieben, mittels 2N HCl. Auch hier wurde aus den salzsauren Phasen das Anhydropilosin wieder regeneriert. Die erhaltene Rohsäure wurde aus 180 ml Essigester/Hexan 1:2 umkristallisiert. Ausbeute: 51 g (54,7%), Smp.  $106\text{--}108^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +8,5^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

*Herstellung von (+)-(3S)-3-(2-Hydroxyäthyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan (11)*. Zu einer Lösung von 208,2 g (1,0 mol) (–)-(3S)-7-Methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-essigsäure in 400 ml Tetrahydrofuran wurde unter  $\text{N}_2$ , bei RT. und unter Rühren innerhalb 30 Min. 1 l einer 1M Diboran-

Lösung in Tetrahydrofuran (*Aldrich*) getropft. Das Gemisch erwärmte sich dabei auf *ca.* 50°. Nach 3 Std. wurden nochmals 400 ml 1M Diboran-Lösung zugetropft. Nach weiteren 3 Std. wurde das Gemisch unter Eiskühlung tropfenweise mit 100 ml 2N HCl versetzt, 1½ Std. ausgerührt und anschliessend i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 700 ml NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und 3mal mit 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgezogen. Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i.RV. gab 190 g (97,9%) Öl, Sdp. 100°/0,05 Torr,  $[\alpha]_D^{20} = +14,3^\circ$  (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3620, 1620, 1590, 1490. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, DMSO): 1,5–2,1 (*m*, 2 H); 3,5 (*qa*, *J* = 5, 3 H); 3,75 (*s*, 3 H); 4,2 (*d* × *d*, *J* = 6 und 7, 1 H); 4,6 (*t*, *J* = 9, 1 H); 6,75 (*s*, 3 H).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> (194,2) Ber. C 68,0 H 7,3 O 24,7% Gef. C 67,6 H 7,7 O 25,5%

*Herstellung von (+)-(3S)-3-(2-Chloräthyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan (12).* Zu einer Lösung von 192 g (0,99 mol) **11** in 1 l Dioxan wurden unter Rühren bei RT. auf einmal 190 g (1,48 mol) *Vilsmeier*-Reagens [25] gegeben; die Lösung wurde dann 30 Min. bei RT. und anschliessend 60 Min. bei 60° gerührt, auf RT. abgekühlt, auf die Hälfte eingengt, mit 500 ml Eiswasser versetzt und 4mal mit je 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde noch 2mal mit Eiswasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.RV. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde i.HV. destilliert. Sdp. 135°/0,2 Torr, Ausbeute 191 g (90,8%).  $[\alpha]_D^{20} = +50,9^\circ$  (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1620, 1590, 1490. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, DMSO): 1,8–2,2 (*m*, 2 H); 2,4–2,7 (*m*, 2 H); 3,3–3,7 (*m*, 1 H); 3,8 (*s*, 3 H); 4,25 (*d* × *d*, *J* = 6 und 6, 1 H); 4,6 (*t*, *J* = 8, 2 H); 6,7 (*s*, 3 H).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub> Ber. C 62,1 H 6,2 Cl 16,7 O 15,0%  
(212,7) Gef. „ 62,1 „ 6,1 „ 16,3 „ 15,5%

*Herstellung von (+)-(3S)-(2-Cyanoäthyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan (13).* Zu einer auf 70° erwärmten Lösung von 84 g (1,71 mol) Natriumcyanid in 200 ml DMSO wurde innerhalb 45 Min. eine Lösung von 280 g (1,32 mol) **12** in 150 ml DMSO getropft. Nach 1 Std. wurde auf 1,5 l Eiswasser gegossen und 4mal mit je 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Einengen i.RV. verblieb ein öliger Rückstand, der aus Petroläther kristallisierte. Ausbeute 255 g (95,3%), Smp. 64–67°,  $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$  (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2250<sub>w</sub>, 1620, 1590, 1490. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, DMSO): 1,6–2,2 (*m*, 2 H); 2,4–2,7 (*m*, 2 H); 3,4–3,7 (*m*, 1 H); 3,8 (*s*, 3 H); 4,3 (*d* × *d*, *J* = 6 und 6, 1 H); 4,6 (*t*, *J* = 8, 1 H); 6,8 (*s*, 3 H).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> Ber. C 70,9 H 6,4 N 6,9 O 15,7%  
(203,2) Gef. „ 71,1 „ 6,5 „ 6,7 „ 16,4%

*Herstellung von (+)-(3S)-7-Methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-carbonsäure (14).* Zu einer Lösung von 149 g (2,66 mol) Kaliumhydroxid in 1,5 l Wasser wurde auf einmal, bei RT., eine Suspension von 180 g (0,89 mol) **13** in 500 ml Äthanol gegeben und 5 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei eine homogene Lösung entstand. Das Äthanol wurde dann abgedampft, die wässrige alkalische Phase 1mal mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und die wässrige Phase anschliessend mit konz. HCl-Lösung auf pH 2 gebracht. Extraktion mit 4 × 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i.RV. ergab einen Kristallbrei, der mit Petroläther verrieben wurde: 180 g (91,4%), Smp. 77–80°,  $[\alpha]_D^{20} = +44,5^\circ$  (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3000 br., 1745<sub>w</sub>, 1710, 1490. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, DMSO): 1,6–2,0 (*m*, 2 H); 2,25 (*t*, *J* = 6, 2 H); 3,3–3,55 (*m*, 1 H); 3,75 (*s*, 3 H); 4,2 (*d* × *d*, *J* = 6 und 6, 1 H); 4,65 (*t*, *J* = 8, 1 H); 6,75 (*s*, 3 H).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (222,2) Ber. C 64,9 H 6,3 O 28,8% Gef. C 64,6 H 6,3 O 29,4%

*Herstellung von (+)-(2aS)-8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan-5-on ((+)-(S)-15).* In einem mit starkem Rührwerk versehenen Kolben wurden zu 1 l Polyphosphorsäure 208 g (0,4 mol) **14** addiert und das Gemisch nochmals mit 1 l Polyphosphorsäure überschichtet. Der zähflüssige Brei wurde auf 90° erwärmt und 30 Min. intensiv gerührt, wobei alles in Lösung ging. Der Ansatz wurde unter Rühren vorsichtig auf 3 l Eis gegossen, und 6mal mit je 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.RV. eingedampft. Das Produkt kristallisierte aus Hexan: 161 g (84,3%), Smp. 108–109°,  $[\alpha]_D^{20} = +67,3^\circ$  (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1680, 1620, 1600<sub>w</sub>, 1505. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, DMSO): 1,5–2,7 (*m*, 4 H); 3,85 (*s*, 3 H); 3,2–4,2 (*m*, 2 H); 4,9 (*t*, *J* = 8, 1 H); 6,85 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,2 (*d*, *J* = 9, 1 H).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (188,2) Ber. C 70,5 H 5,9 O 23,5% Gef. C 70,6 H 5,9 O 23,3%

*Herstellung von (-)-(2aR)-5-Hydroxy-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan.* Zu einer Lösung von 150 g (0,73 mol) (-)-(R)-**15** in 4 l Äthanol/THF 1:1 wurden innerhalb 25 Min. unter N<sub>2</sub> 100 g (2,64 mol) Natriumborhydrid addiert. Das Gemisch wurde über Nacht bei 20° gerührt und anschließend unter Eiskühlung auf 1 l ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegeben. Die organischen Lösungsmittel wurden abgedampft, die verbleibende Wasserphase 3mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.R.V. eingengt. Umkristallisation aus Hexan gab 142,3 g (94%), Smp. 66–69°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -104° (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3600, 1500. – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,4–2,6 (5 H); 3,5 (m, 1 H); 3,9 (s, 3 H); 4,0 (d × d, J = 9 und 8, 1 H); 4,85 (m, 2 H); 6,85 (AB-System, J = 8, 2 H).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (206,2) Ber. C 69,9 H 6,8 O 23,3% Gef. C 70,7 H 6,7 O 22,3%

*Herstellung von (+)-(2aR)-8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan (20).* Die Lösung von 142,3 g (0,69 mol) (-)-(2aR)-8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan-5-ol in 1 l Benzol wurde mit 1 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 20 Min. unter Rückfluss im Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch mit Pufferlösung (pH = 7, 9,1 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + 18,9 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> pro l) extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Hexan ergab 112,5 g (87%) **20**, Smp. 56–59°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +64° (c = 1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1635, 1620, 1560, 1500. – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,3 (m, 2 H); 3,7 (m, 1 H); 3,85 (s, 3 H); 4,25 (d × d, J = 8 und 8, 1 H); 4,95 (t, J = 8, 1 H); 5,9 (m, 1 H); 6,5 (m, 1 H); 6,6 (AB-System, J = 8, 2 H).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (188,2) Ber. C 76,6 H 6,4 O 17,0% Gef. C 76,5 H 6,6 O 17,3%

*Herstellung von (-)-(2aR)-4,5-Dihydroxy-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan (21).* Zu einer Lösung von 89 g (0,66 mol) N-Methylmorpholinoxid · H<sub>2</sub>O [22] und 730 mg Osmiumtetroxid in 1100 ml H<sub>2</sub>O/Aceton/t-Butylalkohol 5:3:3 wurde auf einmal unter Rühren die Lösung von 110 g (0,58 mol) **20** in 500 ml Aceton gegeben. Nach 18 Std. Stehenlassen bei 20° wurde das Gemisch i.R.V. eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Diese Lösung wurde dann mit 5proz. Citronensäure-Lösung (2mal), mit 75proz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung (1mal) und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1mal) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Kristallbrei wurde mit Petroläther verrieben: 124 g (96%), Smp. 108°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -88° (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3500 br., 1630, 1600, 1500. – <sup>1</sup>H-NMR. (360 MHz, DMSO): 1,6 (d × t, J = 12 und 4, 1 H); 2,25 (d × t, J = 12 und 4, 1 H); 3,6 (m, 1 H); 3,8 (s, 3 H); 3,95 (d × d, J = 8 und 10, 1 H); 4,1 (qa, J = 4, 1 H); 4,5 (d, J = 4, 1 H); 4,75 (t, J = 8, 1 H); 6,75 (AB-System, J = 8, 2 H).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (222,2) Ber. C 64,9 H 6,3 O 28,8% Gef. C 65,0 H 6,5 O 29,4%

*Herstellung von (-)-(2aR)-8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan-4-on ((-)-(R)-22).* Die Lösung von 114 g (0,51 mol) **21** und 0,76 g p-Toluolsulfonsäure<sup>7)</sup> in 1 l Benzol wurde 30 Min. im Wasserabscheider erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgezogen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.R.V. eingedampft. Der Rückstand wurde über eine Silicagelsäule mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99:1 eluiert und ergab 34 g (33%) **22**, Smp. 80°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -271° (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1710, 1610, 1505. – <sup>1</sup>H-NMR. (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,3 (d × d, J = 10 und 12, 1 H); 2,95 (d × d, J = 12 und 4, 1 H); 3,5 (s, 2 H); 3,5 (s, 3 H); 3,9 (m, 1 H); 4,2 (d × d, J = 10 und 8, 1 H); 4,8 (m, 1 H); 5,0 (t, J = 10, 1 H); 6,75 (AB-System, J = 10, 2 H).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (204,2) Ber. C 70,6 H 5,9 O 23,5% Gef. C 69,9 H 5,8 O 24,1%

*Herstellung von (+)-(2aS)-4-Brom-5-hydroxy-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan (23).* Zu einer Lösung von 6,6 g (35,2 mmol) (-)-(S)-**20** wurde 220 ml DMSO/H<sub>2</sub>O 1:3 unter Eiskühlung 6,3 g (35,3 mmol) N-Bromsuccinimid (NBS) gegeben und nochmals 20 ml DMSO addiert. Nach 2 Std. Rühren wurden weitere 600 mg (3,3 mmol) NBS zugegeben. Die Lösung wurde noch 2 Std. gerührt, dann auf Eis gegossen und 4mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, i.V. eingedampft und an einer Silicagelsäule mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> chromatographiert. Einheitliche Fraktionen wurden zusammengenommen und ergaben 6,9 g (69%) **23**, Smp. 110–115° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +35° (c = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Die Verbindung war nicht sehr stabil; eine genaue Analyse konnte nicht erhalten werden. Sie wurde jeweils direkt zur nächsten Stufe weiterverarbeitet.

*Herstellung von (+)-(2aS)-8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan-4-on ((+)-(S)-22).* Zu einer Lösung von 6,9 g (24,2 mmol) **23** in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 0,5 ml Wasser wurde innerhalb

<sup>7)</sup> Entwässert durch 5stdg. Erhitzen im Wasserabscheider in benzolischer Lösung.

ca. 10 Min. die Lösung von 3,9 ml (26,6 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en(1,5-5) in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Nach 15 Min. war gemäss DC. kein **23** mehr vorhanden. Die Lösung wurde mit 5proz. Citronensäure-Lösung ausgeschüttelt über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  chromatographiert. Fraktionen 6–16 enthielten 1,2 g (+)-(S)-**22**. Die Kolonne wurde noch mit Essigester eluiert: in den Fraktionen 20–28 war noch reines Diol enthalten (2,7 g). Dieses wurde 1 Std. mit 20 ml Benzol und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure im Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Eindampfen und rasches Filtrieren durch Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ergab weitere 1,3 g (51%) (+)-(S)-**22**, Smp. 80°,  $[\alpha]_D^{20} = +273^\circ$  ( $c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

*Herstellung von (-)-(2aR,4S)-4-Hydroxy-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan ((-)-(2aR,4S)-24.* Zu einer Lösung von 34 g (0,16 mol) (-)-(R)-**22** in 300 ml Äthanol/ $\text{H}_2\text{O}$  5:1 wurden innerhalb 1 Std. bei 20° in drei Portionen 25 g (0,665 mol) Natriumborhydrid gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde die Mischung auf ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegossen, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase i.RV. eingedampft und der Rückstand mit Äther digeriert. Der ätherlösliche Teil wurde an einer Silicagelsäule mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97:3 chromatographiert, die reinen Fraktionen vereinigt und aus Hexan umkristallisiert: 17,5 g (51%) (-)-(2aR,4S)-**24**, Smp. 140–143°,  $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$  ( $c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3600, 1630, 1605, 1500. –  $^1\text{H-NMR}$ . (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,5 (*qa*,  $J = 12, 1 \text{ H}$ ); 2,3 ( $d \times d$ ,  $J = 12$  und 4); 1,6 ( $d \times d$ , *A*-Teil von *ABX*-System,  $J = 18$  und 8); 3,2 (*B*-Teil von *ABX*-System,  $J = 18$  und 4); 3,55 (*m*, *X*-Teil von einem *ABXYZ*-System); 4,15 ( $d \times d$ ,  $J = 10$  und 8, 1 H); 4,35 (*m*, 1 H); 4,85 (*t*,  $J = 8, 1 \text{ H}$ ); 6,7 (*AB*-System,  $J = 10, 2 \text{ H}$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (206,2) Ber. C 69,9 H 6,8 O 23,3% Gef. C 69,7 H 6,8 O 23,3%

*Herstellung von (-)-(2aR,4S)-8-Methoxy-4-tosyloxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan.* Unter Rühren wurde die Lösung von 7,5 g (36,3 mmol) (-)-(2aR,4S)-**24** in 80 ml Pyridin auf einmal mit 10,4 g (54,5 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt und über Nacht gerührt. Anschliessend wurde sie bei RT. i.HV. eingedampft und der Rückstand zwischen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, etwas eingeeengt und Hexan addiert. Dabei kristallisierte das Produkt aus. Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$  ergab 9,3 g. Die Mutterlauge wurde über etwas Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  chromatographiert und ergab weitere 0,56 g (76%). Smp. 110–113°.  $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$  ( $c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1610, 1600, 1500, 1180. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,7 (*qa*,  $J = 12, 1 \text{ H}$ ); 2,4 (*m*, 1 H); 2,45 (*s*, 3 H); 2,6–3,6 (3 H); 3,8 (*s*, 3 H); 4,0 ( $d \times d$ ,  $J = 8$  und 8, 1 H); 4,8 (*t*,  $J = 8, 1 \text{ H}$ ); 4,85 (*m*, 1 H); 6,6 (*AB*-System,  $J = 8, 2 \text{ H}$ ); 7,2–7,9 (4 H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$  Ber. C 63,3 H 5,6 O 22,2 S 8,9%  
(360,4) Gef. „ 63,4 „ 5,8 „ 22,1 „ 8,8%

*Herstellung von (-)-(2aR,4R)-4-Azido-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan.* Zu einer Lösung von 9,3 g (25,8 mmol) (-)-(2aR,4S)-8-Methoxy-4-tosyloxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan (s. vorigen Abschnitt) in 60 ml DMSO wurden bei 30° 2,3 g (36 mmol) Natriumazid gegeben und über Nacht bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde dann in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und 4mal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingedampft und das zurückbleibende Öl durch wenig Kieselgel mit Toluol filtriert. Fraktionen 1–10 ergaben 5,5 g (93%) Harz, das langsam durchkristallisierte. Smp. 66–68°,  $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$  ( $c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2100, 1630, 1605, 1500. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz, DMSO): 1,55 (*m*, 1 H); 2,2 (*m*, 1 H); 2,35 (*br. s*, 2 H); 3,5 (*m*, 1 H); 3,8 (*s*, 3 H); 4,0 ( $d \times d$ ,  $J = 8$  und 7, 1 H); 4,4 (*m*, 1 H); 4,35 (*t*,  $J = 8, 1 \text{ H}$ ); 6,7 (*AB*-System,  $J = 8, 1 \text{ H}$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  Ber. C 62,3 H 5,7 N 18,2 O 13,8%  
(331,3) Gef. „ 62,2 „ 5,9 „ 17,8 „ 14,0%

*Herstellung von (-)-(2aR,4R)-4-Acetylamino-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan ((-)-(2aR,4R)-25.* Unter leichtem Erwärmen wurden 5,5 g (23,8 mmol) (-)-(2aR,4R)-4-Azido-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan in 100 ml Methanol gelöst, mit 1 g 10proz. Pd/C versetzt und 15 Std. unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde dann abgesaugt, die Lösung eingedampft und der Rückstand i.HV. getrocknet. Der kristalline Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mit 2,9 ml (30,7 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 30 Min. bei RT. wurde die Lösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und 2mal mit 1N HCl und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, i.RV. eingedampft und der Rückstand durch Silicagel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98:2 filtriert;

Umkristallisation aus Hexan ergab 3,6 g (61% über beide Stufen). Smp. 151–154°,  $[\alpha]_D^{20} = -86^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3430, 1670, 1500. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz, DMSO): 1,3 (*m*, 1 H); 1,8 (*s*, 3 H); 2,2 (*m*, 1 H); 2,4–4,0 (4 H); 3,8 (*s*, 3 H); 4,3 (*m*, 1 H); 4,8 (*t*,  $J = 8$ , 1 H); 6,55 (*AB*-System,  $J = 8$ , 2 H); 8,0 (*m*, 1 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  Ber. C 68,0 H 6,9 N 5,7 O 19,4%  
(247,3) Gef. „ 67,7 „ 7,1 „ 5,6 „ 19,8%

*Herstellung von (-)-(2aR,4R)-4-Acetylamino-8-hydroxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]-furan (27)*. Zu einer Lösung von 3,5 g (14,2 mmol) **25** in 80 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde unter Rühren und Eiskühlung innerhalb 10 Min. die Lösung von 5,6 ml (56,6 mmol) Bortribromid in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Nach 1,5 Std. bei 0° wurden 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  1:1 langsam addiert. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wurde der Rückstand 4mal in je 20 ml Methanol aufgenommen und die Lösung jeweils eingedampft. Der Rückstand wurde schliesslich in 60 ml Methanol aufgenommen, 11,8 g (0,14 mol)  $\text{NaHCO}_3$  zugefügt und 1,5 Std. unter Rückfluss und unter Rühren erhitzt. Der Eindampfungsrückstand wurde in Wasser aufgenommen und erschöpfend mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2$ -Propanol 9:1 und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton 9:1 aufgenommen und von braunen Verunreinigungen abdekantiert. Nach Zusatz von etwas Hexan wurde die Lösung i.RV. eingeengt, wobei die Titelverbindung auskristallisierte: 2,9 g (89%), Smp. 215–218°,  $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ$  ( $c = 1$ , DMF). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3250 br., 1610, 1570, 1500. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz, DMSO): 1,3 (*m*, 1 H); 1,8 (*s*, 3 H); 2,0–3,0 (3 H); 3,1–3,6 (1 H); 3,9 ( $d \times d$ ,  $J = 7$  und 8, 1 H); 4,3 (*m*, 1 H); 4,75 (*t*,  $J = 8$ , 1 H); 6,55 (*AB*-System,  $J = 8$ , 2 H); 8,0 (1 H, austauschbar); 9,0 (1 H, austauschbar).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  Ber. C 66,9 H 6,5 N 6,0 O 20,6%  
(233,3) Gef. „ 66,6 „ 6,6 „ 5,6 „ 21,7%

*Herstellung von (-)-(2aR,4R)-4-Äthylamino-8-hydroxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]-furan (als Hydrochlorid)*. Die Suspension von 2,9 g (12,4 mmol) **27** in 50 ml THF wurde unter  $\text{N}_2$  mit 100 ml Diboran (Aldrich, 1M in THF) versetzt. Durch Rühren über Nacht ging alles in Lösung. Die Borkomplexe wurden anschliessend durch tropfenweise Zugabe von 2N HCl und anschliessende Erwärmung (20 Min.) auf dem Wasserbad zerstört. Der Eindampfungsrückstand wurde 5mal in Methanol aufgenommen und die jeweilige Lösung wieder eingedampft. Der Rückstand wurde 2mal aus 2-Propanol/Äther umkristallisiert und ergab 2,8 g (88%) der Titelverbindung, Smp. 227–230°,  $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$  ( $c = 1,0$ , DMF). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3260 br., 2900 br., 1505, 1460. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz, DMSO): 1,25 (*t*,  $J = 6$ , 3 H); 1,6 (*m*, 1 H); 2,7–4,1 (8 H); 4,8 (*t*,  $J = 8$ , 1 H); 6,55 (*AB*-System,  $J = 8$ , 2 H); 9,1 (br., 3 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$  Ber. C 61,1 H 7,1 Cl 13,9 N 5,5 O 12,5%  
(255,7) Gef. „ 54,1 „ 6,5 „ 17,6 „ 4,8 „ 12,3%

Die Substanz enthält gemäss Analyse ca. 50% NaCl.

*Herstellung von (-)-(2aR,4R)-4-[N-Äthyl-N-(3-methyl-2-butenyl)amino]-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan-8-ol ((-)-(2aR,4R)-28 (als Hydrochlorid)*. Zu einer teilweisen Suspension von 1,7 g (6,6 mmol)  $(-)-(2aR,4R)-4$ -Äthylamino-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan-8-ol (als Hydrochlorid) (vgl. vorigen Abschnitt) in 15 ml DMF wurden 5,5 g (39,9 mmol) Kaliumcarbonat, 0,82 g (13,3 mmol) Borsäure und 0,83 g (7,9 mmol) 1-Chlor-3-methyl-2-buten gegeben. Die Suspension wurde 3 Std. unter Rühren auf 60° erwärmt, hierauf nochmals mit 0,3 g (2,88 mmol) 1-Chlor-3-methyl-2-buten versetzt und weitere 3 Std. bei 60° gehalten. Das Gemisch wurde dann i.HV. eingedampft, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und 2mal mit Eiswasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, i.RV. eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5 chromatographiert. Fraktionen 10–22 wurden vereinigt, mit Äther/Salzsäure versetzt, eingedampft und der Rückstand unter Magnetrührung mit Äther verrieben: 1,1 g **28**·HCl (52%). Fraktionen 24–35 lieferten 0,32 g Ausgangsmaterial (HCl-Salz) zurück. Smp. 105° (Aufschäumen),  $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$  ( $c = 1$ , DMF). – IR. (Nujol): 3000 br., 1500. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz, DMSO): 1,3 (*t*,  $J = 7$ , 3 H); 1,75 (*s*, 6 H); 2,6–4,2 (11 H); 4,85 (*br. t*,  $J = 8$ , 1 H); 5,5 (*br. t*,  $J = 6$ , 1 H); 6,55 (*AB*-System,  $J = 8$ , 2 H); 9,25 (*s*, austauschbar, 1 H); 10,9 (*br. s*, austauschbar, 1 H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$  Ber. C 66,8 H 8,1 Cl 10,9 N 4,3 O 9,9%  
(323,9) Gef. „ 66,9 „ 8,1 „ 10,6 „ 4,7 „ 10,2%

*Herstellung von 4-(*t*-Butoxy)carbonylamino-8-methoxy-4,5-dihydro-3H-naphtho[1,8-*bc*]furan (30).* Unter leichtem Erwärmen wurden 64,4 g (0,21 mol) 4-(*t*-Butoxy)carbonylamino-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan in 1,5 l Dioxan gelöst. Bei 80° wurden 57,4 g (0,25 mol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) zugegeben und die Lösung 3 Std. unter Rühren auf 110° erhitzt, wobei mittels DC. keine Ausgangssubstanz mehr nachzuweisen war. Das aus der erkalteten Lösung ausgefallene Hydrochinon wurde abfiltriert, das Dioxan i.RV. abgedampft und der dunkelbraune Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durch eine kurze Silicagelsäule filtriert. Es wurden 27,7 g (48%) kristallines **30** erhalten, Smp. 128–130°. – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3450, 1700, 1640. – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (s, 9 H); 2,7–3,3 (m, 4 H); 4,0 (s, 3 H); 4,1–4,8 (m, 2 H); 6,85 (qa, *J* = 8, 2 H); 7,35 (s, 1 H).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 67,3 H 7,0 N 4,6 O 21,1%  
(303,4) Gef. „ 67,5 „ 6,9 „ 4,8 „ 21,3%

*Herstellung von (+)-(2aS,4R)-8-Methoxy-4-methoxycarbonyl-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-5-on (31).* Zu einer Lösung von 271 ml (3,22 mol) Kohlensäuredimethylester in 700 ml Dioxan wurden unter N<sub>2</sub> und mechanischer Rührung 40,3 g (1,34 mol) 80proz. Natriumhydrid gegeben. Dieses Gemisch wurde auf 90° erwärmt und innerhalb 30 Min. mit einer Lösung 137 g (0,67 mol) (+)-(S)-**15** in 700 ml Dioxan versetzt. Die dünnflüssige Suspension wurde 2½ Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei sie sich in einen dickflüssigen Brei umwandelte. Dieser wurde auf Eis/Eisessig gegossen, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgezogen und die organische Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i.RV. gab 160 g (91%) **31**. Nach Kristallisation aus Petroläther/Äther 9:1, Smp. 115°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +104° (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1740, 1680, 1620, 1605, 1505. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, DMSO): 2,35 (qa, *J* = 12, 1 H); 2,55 (*d* × *t*, *J* = 12 und 4, 1 H); 3,65 (*d* × *d*, *J* = 5 und 4, 1 H); 3,8 (*m*, 1 H); 3,85 (s, 3 H); 4,0 (s, 3 H); 4,25 (*d* × *d*, *J* = 8 und 10, 1 H); 5,0 (*t*, *J* = 8, 1 H); 6,9 (*d*, *J* = 10, 1 H); 7,5 (*d*, *J* = 10, 1 H).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (262,3) Ber. C 64,1 H 5,4 O 30,5% Gef. C 64,0 H 5,5 O 30,0%

*Herstellung von (+)-(2aS,4R)-8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-4-carbonsäuremethylester.* Die Lösung von 109 g (0,42 mol) **31** in 1800 ml THF/CH<sub>3</sub>OH 4:5 wurde in Gegenwart von 10 g 10proz. Pd/C im Gasstar bei 40° Ölbadtemp. mit H<sub>2</sub> behandelt. Nach 7 Std. war die H<sub>2</sub>-Aufnahme beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung i.RV. eingedampft und die erhaltenen Kristalle (85 g, 82%) aus Äther/Hexan 1:9 umkristallisiert. Smp. 86°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +74° (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1630, 1610w, 1505. – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz, DMSO): 1,35 (qa, *J* = 11, 1 H); 3,65 (s, 3 H); 3,75 (s, 3 H); 2,2–4,1 (5 H); 4,8 (*t*, *J* = 8, 2 H); 6,65 (*AB*-System, *J* = 7, 2 H).

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (248,3) Ber. C 67,7 H 6,5 O 25,8% Gef. C 67,8 H 6,6 O 26,3%

*Herstellung von (+)-(2aS,4R)-8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-4-carbonsäure (32).* Die Lösung von 143 g (0,58 mol) (+)-(2aS,4R)-8-Methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan-4-carbonsäuremethylester (vgl. vorigen Abschnitt) 500 ml Methanol wurde unter Rühren und Eiskühlung mit der Lösung von 115 g (2,88 mol) Natriumhydroxid in 250 ml Wasser versetzt, 2 Std. bei RT. stehen gelassen, i.RV. eingeengt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgezogen. Unter Eiskühlung wurde mit konz. HCl-Lösung angesäuert und 2mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.RV. eingeengt, wobei die Säure auskristallisierte. Umkristallisation aus Äther/Petroläther 1:1 ergab 100 g (74%) **32**, Smp. 195°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +80° (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3000 br., 1745w, 1710, 1505. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, DMSO): 1,2–1,6 (*m*, 1 H); 3,75 (s, 3 H); 2,2–4,05 (6 H); 4,75 (*t*, *J* = 8, 2 H); 6,65 (*AB*-System, *J* = 8, 2 H).

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (234,3) Ber. C 66,7 H 6,0 O 27,3% Gef. C 66,4 H 6,1 O 27,3%

*Herstellung von (+)-(2aS,4R)-4-(*t*-Butyloxy)carbonylamino-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-*bc*]furan (33).* Eine Lösung von 32,5 g (0,14 mol) **32** in 350 ml *t*-Butylalkohol wurde mit 30 ml (0,14 mol) Phosphorsäurediphenylester-azid und mit 20 ml (0,14 mol) Triäthylamin versetzt und 16 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Einengen i.RV. wurde mit Toluol verdünnt und 2mal mit 5proz. Zitronensäure-Lösung, 2mal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 1mal mit ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die Toluolphasen wurden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.RV. eingedampft. Die zurückbleibenden Kristalle wurden mit Hexan verrieben: 31,9 g (75,5%), Smp. 155–157°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +45° (*c* = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). –

IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3440w, 1710, 1605w, 1500. –  $^1\text{H-NMR}$ . (100 MHz, DMSO): 1,45 (s, 9 H); 2,05–2,65 (3 H); 3,75 (s, 3 H); 2,8–4,1 (4 H); 4,75 (t,  $J=8$ , 1 H); 6,45–7,0 (m, 3 H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	Ber. C 66,9	H 7,6	N 4,6	O 21,0%
(305,4)	Gef. „ 66,8	„ 7,6	„ 4,8	„ 21,4%

*Herstellung von (+)-(2aS,4R)-4-Ammonio-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]-furan-trifluoroacetat.* Unter Eiskühlung wurden 31,9 g (0,1 mol) **33** in 208 ml Trifluoressigsäure gelöst und anschliessend 40 Min. unter Rühren auf 60° erwärmt. Die Säure wurde i.RV. abgedampft und das zurückgebliebene Öl unter Magnetrührung mit Äther verrieben. Die angefallenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Äther nachgewaschen: 29,2 g (87,3%) der Titelverbindung, Smp. 212–214°,  $[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$  ( $c=1$ , DMF). – IR. (Nujol): 3000 br., 1710, 1675, 1610w, 1505. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz, DMSO): 1,3–1,7 (m, 1 H); 2,2–2,8 (2 H); 3,75 (s, 3 H); 3,0–4,2 (4 H); 4,85 (t,  $J=8$ , 1 H); 6,7 (AB-System,  $J=8$ , 2 H); 8,3 (br. s, 3 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$	Ber. C 52,7	H 5,1	F 17,9	N 4,4%
(319,3)	Gef. „ 53,0	„ 5,3	„ 17,9	„ 4,5%

*Herstellung von (+)-(2aS,4R)-4-Acetylamino-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]-furan (34).* In einem Schneidetrichter wurden 60 g (0,19 mol) (+)-(2aS,4R)-4-Amonio-8-methoxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furantrifluoroacetat in Wasser gelöst, mit Essigester und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Die Essigesterphase wurde getrocknet und mit 19,5 ml (0,21 mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 1 Std. bei 20° wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 1N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.RV. eingedampft. Die zurückbleibenden Kristalle wurden mit Hexan verrieben: 40 g (86%) **34**, Smp. 206°.  $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3430w, 1670, 1500. –  $^1\text{H-NMR}$ . (100 MHz, DMSO): 1,25 (qa,  $J=12$ , 1 H); 1,85 (s, 3 H); 1,8–2,6 (2 H); 2,8–4,3 (4 H); 3,75 (s, 3 H); 4,75 (t,  $J=8$ , 1 H); 6,65 (AB-System,  $J=8$ , 2 H); 7,95 (d,  $J=8$ , 1 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	Ber. C 68,0	H 6,9	N 5,7	O 19,4%
(247,3)	Gef. „ 67,7	„ 7,1	„ 5,6	„ 19,8%

*Herstellung von (+)-(2aS,4R)-4-Acetylamino-8-hydroxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]-furan (35).* Die Lösung von 1 g (4,04 mmol) (+)-(2aS,4R)-4-Acetylamino-8-methoxy-2a,3,4,5-2H-naphtho[1,8-bc]furan in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde innerhalb 5 Min. unter Eiskühlung und Rühren mit der Lösung von 1,6 ml (16 mmol) Bortribromid in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt, wobei die Substanz ausschmierte. Nach 2 Std. Rühren bei Eiskühlung wurde eingedampft und 3mal mit je 15 ml Methanol abgedampft (Bor-Probe negativ). Der Rückstand wurde in 30 ml Methanol gelöst, mit 3,3 g (40,2 mmol) Natriumacetat versetzt und 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /2-Propanol 9:1 verteilt. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Eindampfen und Kristallisieren aus Äther resultierten 0,6 g (64%) **35**, Smp. 211°,  $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$  ( $c=1$ , DMF). – IR. (Nujol): 3320m, 3100 br., 1650, 1630, 1610w, 1560, 1505. –  $^1\text{H-NMR}$ . (90 MHz, DMSO): 1,25 (qa,  $J=12$ , 1 H); 1,85 (s, 3 H); 2,0–4,2 (6 H); 4,75 (t,  $J=7$ , 1 H); 6,55 (AB-System,  $J=7$ , 2 H); 7,95 (d,  $J=8$ , 1 H); 9,0 (s, 1 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	Ber. C 66,9	H 6,9	N 6,0	O 20,6%
(233,3)	Gef. „ 65,5	„ 6,6	„ 5,6	„ 21,7%

*Herstellung von (+)-(2aS,4R)-4-Äthylamino-8-hydroxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]-furan.* Die Lösung von 34 g (0,15 mol) **35** in 300 ml THF wurde innerhalb 15 Min. unter  $\text{N}_2$  und Rühren mit 580 ml Diboran (1M in THF, Aldrich) versetzt. Nach ca. 30 Min. bei 20° entstand eine homogene Lösung. Nach weiteren 2 Std. bei 20° wurde diese Lösung 7 Std. auf 50° erwärmt und über Nacht bei 40° gerührt, dann mit einem Eisbad gekühlt und tropfenweise mit 60 ml 2N HCl versetzt. Die verbleibende Lösung wurde eingedampft und der Rückstand 3mal mit Methanol abgedampft, dann mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /2-Propanol 9:1 sowie Essigester/2-Propanol 9:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert: 25,3 g (79%) der Titelverbindung, Smp. 156°,  $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$

( $c=1$ , DMF). – IR. (Nujol): 3280, 3000 br., 1600 br., 1470. –  $^1\text{H-NMR}$ . (100 MHz, DMSO): 1,2 (br.  $qa$ ,  $J=3, 4$  H); 2,2–3,6 (7 H); 3,9 ( $m$ , 1 H); 4,7 ( $t$ ,  $J=8, 1$  H); 6,5 ( $AB$ -System,  $J=8, 2$  H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  Ber. C 71,2 H 7,8 N 6,4 O 14,6%  
(219,3) Gef. „ 65,8 „ 7,6 „ 5,6 „ 16,2%

Die Substanz enthält gemäss Analyse ca. 50% NaCl.

*Herstellung von (+)-(2aS,4R)-4-[N-Äthyl-N-(3-methyl-2-butenyl)amino]-8-hydroxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan (36) (als Hydrochlorid)*. In einem Rundkolben wurden unter Rühren und  $\text{N}_2$  3 g (13,4 mmol) (+)-(2aS,4R)-4-Äthylamino-8-hydroxy-2a,3,4,5-tetrahydro-2H-naphtho[1,8-bc]furan, 1,4 g (13,4 mmol) 1-Chlor-3-methyl-2-buten, 1 g (6,7 mmol) Natriumjodid und 3,2 g (23,1 mmol) Kaliumcarbonat in 50 ml DMF unter Rückfluss erwärmt. Nach beendeter Reaktion wurde eingedampft und zwischen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet, eingedampft und über Silicagel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5 chromatographiert. Fraktionen 30–50 wurden mit etwas 2-Propanol und Äther/Salzsäure versetzt; durch Eindampfen und Zugabe von Äther wurde das Hydrochlorid ausgefällt: 1,9 g (43%), Smp.  $130^\circ$  (Aufschäumen),  $[\alpha]_D^{20} = +77^\circ$  ( $c=1$ , DMF). – IR. (Nujol): 3000 br., 1640 br. w, 1500, 1460. –  $^1\text{H-NMR}$ . (360 MHz, DMSO): 1,3 ( $t$ ,  $J=6, 3$  H); 1,65 ( $m$ , 1 H); 1,7 ( $s$ , 3 H); 1,8 ( $s$ , 3 H); 2,3–4,0 (10 H); 4,8 ( $t$ ,  $J=8, 1$  H); 5,5 (br.  $s$ , 1 H); 6,6 ( $AB$ -System,  $J=8, 2$  H); 9,2 ( $s$ , 1 H); 10,6 (br.  $s$ , 1 H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$  Ber. C 66,8 H 8,1 Cl 10,9 N 4,3 O 9,9%  
(323,9) Gef. „ 66,6 „ 8,1 „ 10,7 „ 4,7 „ 10,4%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Schröder, C. Rufer & R. Schmiechen, 'Arzneimittelchemie I', Seite 173 ff., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1976.
- [2] C. Euvrard, L. Ferland, M. Fortin, C. Oberlander, F. Labrie & J.R. Boissier, Drug Develop. Res. 1, 151 (1981).
- [3] T. Horaguchi, T. Shimizu & T. Abe, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49, 737 (1976).
- [4] T. Horaguchi & T. Shimizu, Bull. Chem. Soc. Jpn. 47, 485 (1974).
- [5] W. T. Wipke, T. M. Dyott & J. G. Verbalis, Abstracts, 161st National Meeting, American Chemical Society, Los Angeles, California, March 1971.
- [6] Dr. D. Poppinger, Research School of Chemistry, Australia National University, PO Box 4, Canberra, ACT 20600, Australia.
- [7] W. Haefliger & H. P. Weber, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] A. Mustafa, 'Benzofurans', Wiley-Interscience, New York 1974.
- [9] 'Comprehensive Organic Chemistry', eds. D.H.R. Barton and W. David Ollis, Vol.4, p.736ff., Pergamon Press, Oxford 1979.
- [10] W. E. Parham, in: 'Heterocyclic Compounds', R. C. Elderfield, Ed., Vol.2, Ch.1, J. Wiley and Sons, New York 1950.
- [11] K. von Auwers, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 50, 1585 (1917).
- [12] J. H.-T. Chan, J. A. Elix & B. A. Ferguson, Aust. J. Chem. 28, 1097 (1975).
- [13] H. T. J. Chan, J. A. Elix & B. A. Ferguson, Synth. Commun. 2, 409 (1972).
- [14] W. Haefliger & H. P. Weber, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [15] T. Nakai & T. Mimura, Tetrahedron Lett. 1979, 531.
- [16] W. E. Fristad, T. R. Bailey & L. A. Paquette, J. Org. Chem. 43, 1620 (1978).
- [17] S. Kano, T. Yokomatsu, T. Ono, S. Hibino & S. Shibuya, Synthesis 1978, 305.
- [18] S. Kano, T. Yokomatsu, T. Ono, S. Hibino & S. Shibuya, Chem. Commun. 1978, 414.
- [19] K. Hiroi, S. Kurozumi & B. M. Trost, J. Am. Chem. Soc. 97, 438 (1975).
- [20] Ch. G. Scouten & H. C. Brown, J. Org. Chem. 38, 4092 (1973).
- [21] D. Seebach & V. Prelog, Angew. Chem. 1982, im Druck.
- [22] V. Van Rheenen, R. C. Kelly & D. Y. Cha, Tetrahedron Lett. 1976, 1973.
- [23] A. P. Krapcho, J. Diamanti, Ch. Charpen & R. Bingkam, Org. Synth. 47, 20 (1967).
- [24] T. Shiori & S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 25, 2423 (1977) and references cited there.
- [25] L. F. Fieser & M. Fieser, 'Reagents in Organic Synthesis', Vol. 1, p.284, J. Wiley and sons, New York 1967.