

Pheromone, 2. Mitt. [1]: Ein Verfahren zur Herstellung von Ketonen und Spiroketalen durch Entschwefelung von Thienylethern

Christian R. Noe^{1,*}, Max Knollmüller^{2,**}, Karin Dungler² und Peter Gärtner^{1,**}

¹ Christian-Doppler-Laboratorium für Chirale Verbindungen: Chemische Synthese, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Österreich

² Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Österreich

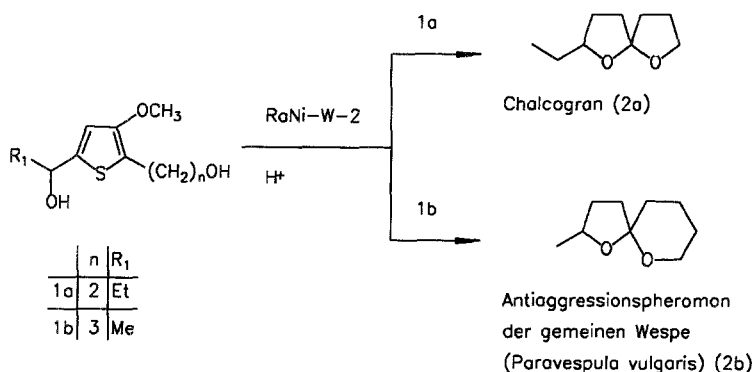
A Method for the Synthesis of Ketones and Spiroketalen via Desulfurization of Thienylethers

Summary. Starting from substituted methoxythiophenes **1** ketones and spiroketals can be synthesized in one step by desulfurization with partial hydrogenation. The bark beetle pheromone chalcogran **2a** and the wasp anti aggression pheromone **2b** were prepared by this method.

Keywords. Desulfurization; Hydrogenation; Ketones; Pheromones; Spiroketalen; Thiophene.

Einleitung

Abgesehen von seiner für die Wirkstoffentwicklung wichtigen Isosterie mit Benzol gewinnt Thiophen in zunehmendem Maß wegen seiner vielseitigen Anwendbarkeit als Synthone an Bedeutung, wobei vor allem totale und partielle reduktive Entschwefelungen [2] interessante Möglichkeiten zur Alkan- bzw. Alkensynthese bieten. Weiters ist die dem aromatischen Reaktionsverhalten überlagerte „en“-Reaktivität ein besonders reizvolles Charakteristikum heterosubstituierter Thiophene.



Schema 1. Synthese der Pheromone

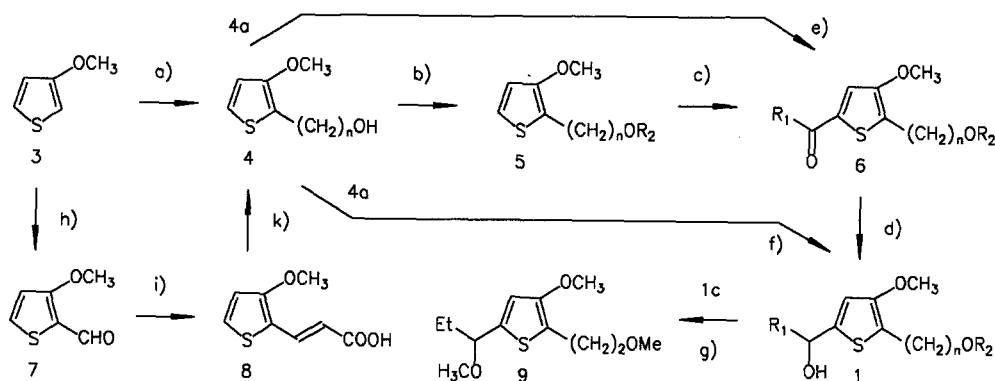
** Prof. Dr. F. Sauter zum 60. Geburtstag gewidmet

Diese bewirkt, daß N-substituierten Thiophenen ein Enamin-Charakter und O-substituierten Thiophenen ein Enol-Charakter zugeordnet werden kann.

Unter den genannten Gesichtspunkten würde eine partiell hydrierende Entschwefelung der substituierten Methoxythiophene **1**, bei der die nicht O-substituierte Doppelbindung hydriert wird, zu Enolethern führen, welche unter sauren Bedingungen zu Spiroketalen **2** zyklisieren können (Schema 1). Da partielle Entschwefelungen von Thienylethern bisher nicht beschrieben sind [3] und das Verfahren einen vielseitigen Zugang zu Ketonen und Spiroketalen zu eröffnen versprach, beschlossen wir, anhand der Synthese des Aggregationspheromons des Kupferstechers (*Pityogenes chalcographus*) Chalkogran **2a** und des Antiaggressionspheromons der gemeinen Wespe (*Paravespula vulgaris*) **2b** diese Reaktion zu untersuchen.

Ergebnisse und Diskussion

Durch positionsselektive Alkylierung [4] von 3-Methoxythiophen (**3**) mit Oxiran bzw. Oxetan wurden die Thiophenalkanole **4** erhalten, wobei für **4b** auch die Alkylierung mit 1-Chlor-3-(1,1-dimethylethoxy)propan [5] und ein mehrstufiges Verfahren über die Thienylpropensäure **8** ausgearbeitet wurden. Aus **4a** ließ sich das als Edukt für die Entschwefelungsversuche benötigte Thiophenderivat **1a** durch Umsatz mit Propionaldehyd in nur einer Stufe herstellen, jedoch wurde in der Folge



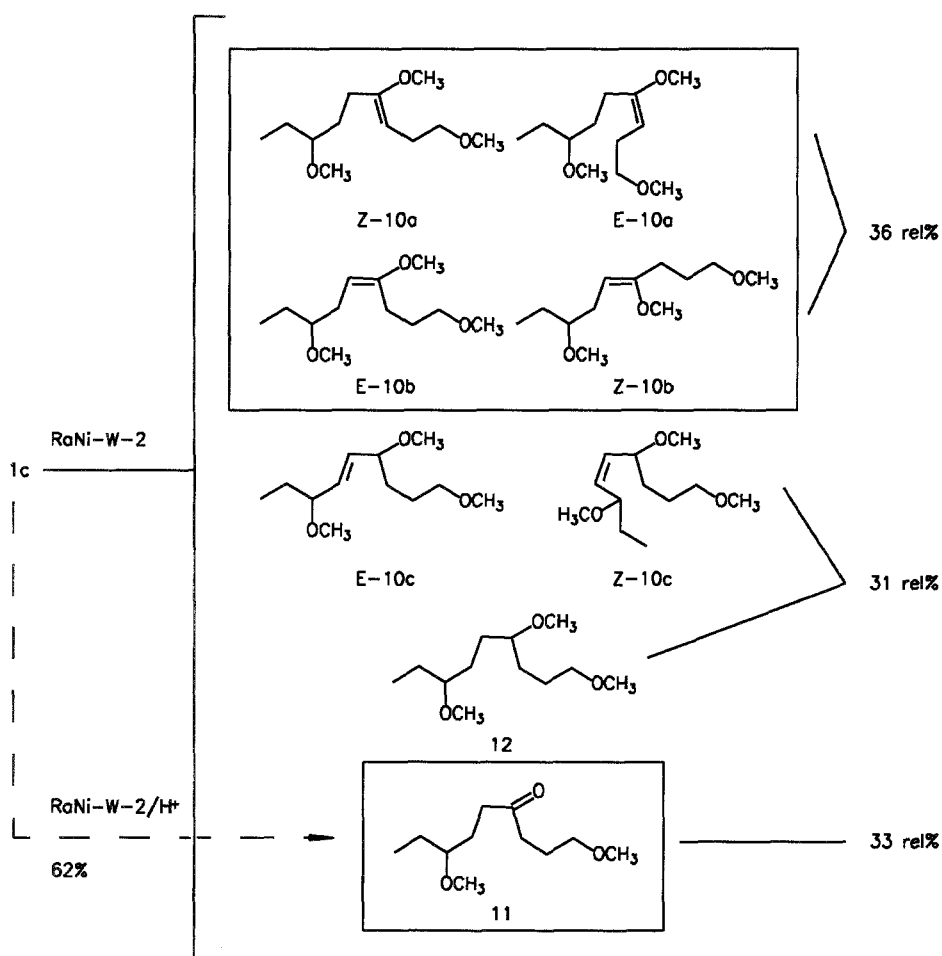
	n	R ₁	R ₂
1a	2	Et	H
1b	3	Me	H
1c, 5c, 6c	2	Et	Me
4a, 5a, 6a	2	Et	COEt
4b, 5b, 6b	3	Me	COMe

Schema 2. Synthese der Thiophenvorstufen. a) BuLi, für **4a**: Oxiran (44%), für **4b**: Oxethan (24%) oder 1-Chlor-3-(1,1-dimethylethoxy)propan (13%); b) für **5a**: C₂H₅COCl (93%), für **5b**: CH₃COCl (70%), für **5c**: NaH, MeJ (92%); c) SnCl₄, für **6a**: C₂H₅COCl (68%), für **6b**: CH₃COCl (67%), für **6c**: C₂H₅COCl (85%); d) NaBH₄, **1a**: (92%), **1b**: (95%), **1c**: (85%); e) SnCl₄, C₂H₅COCl (36%); f) BuLi, HMPA, C₂H₅CHO (19%); g) NaH, MeJ (88%); h) Lit. [7]; i) Malonsäure, Piperidin (46%); k) LiAlH₄ (73%)

wegen der besseren Ausbeuten einer Reaktionssequenz der Vorzug gegeben, bei welcher die Verbindungen **4** zunächst an der Hydroxygruppe und der unbesetzten α -Position des Thiophenringes acyliert [6] und anschließend zu den Verbindungen **1** reduziert wurden (Schema 2).

Zur Ermittlung der Reaktionsbedingungen für die Entschwefelung unter partieller Hydrierung mußte ein geeigneter Katalysator ausgewählt werden: Da das gesamte Reaktionsgeschehen beim Umsatz von **1** zu **2** mit Entschwefelung, partieller Hydrierung und säurekatalysierter Zyklisierung ziemlich komplex ist, wurde die Enoletersynthese zunächst anhand der Modellverbindung **9** untersucht, bei welcher die alkoholischen Hydroxygruppen verethert sind, sodaß eine Zyklisierung zum Spiroketal nicht stattfinden kann. Ihre Herstellung erfolgte durch Methylierung von **4 a**, Acylierung von **5 c** zu **6 c**, Reduktion zu **1 c** und nochmalige Alkylierung.

Da im Reaktionsgemisch zunächst aromatische Verbindungen vorlagen, welche zu olefinischen Produkten abreagierten, aus welchen wiederum bei Überhydrierung gesättigte aliphatische Verbindungen entstehen konnten, ließ sich der Reaktionsverlauf gut im Dünnschichtchromatogramm verfolgen, wobei zum Nachweis der olefinischen Verbindungen deren charakteristische Anfärbung mit Jod herange-



Schema 3. Entschwefelung von **1c**

zogen werden konnte. Unter den untersuchten Raney-Nickel Katalysatoren bewährte sich ein wenig aktives Raney-Nickel vom Typ W2 [8] am besten. Die Reaktion wurde in wäßrigem Ethanol bei Rückflußtemperatur durchgeführt, der Katalysator portionsweise zugegeben und die Reaktion dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Bei einem Gewichtsverhältnis Edukt:Katalysator = 1:8 hatte **9** vollständig abreagiert und die Reaktion wurde in einem ersten Versuch sauer, in einem weiteren Experiment basisch aufgearbeitet. Bei der sauren Aufarbeitung wurde das Keton **11** in einer Ausbeute von 62% als Hauptprodukt erhalten. Bei der alkalischen Aufarbeitung ergab sich ein wesentlich komplexeres Bild: Abgesehen von geringen Mengen des Ketons **11**, dessen Entstehung durch Hydrolyse der Enolether sich nicht vollständig vermeiden ließ, konnten die 4 Enolether *Z*- und *E*-**10 a, b** und die beiden Olefine *Z*- und *E*-**10 c**, welche alle durch partielle Hydrierung entstehen, ebenso nachgewiesen werden, wie das vollständig aushydrierte Produkt **12** (Schema 3).

Die Charakterisierung der Produkte **10 a** und **10 b** erfolgte durch säurekatalysierte Deuterierung in ¹H- und ¹³C-NMR-Rohr-Versuchen. Die Zuordnung der *E*- und *Z*-Diastereomere erfolgte durch Inkrementrechnung [9]. Die olefinischen Verbindungen *E*- und *Z*-**10 c** ergaben bei diesen Versuchen kein Keton. Das relative Verhältnis der hydrolysierbaren Enolether (**10 a** + **10 b**) zum Keton **11** und den nicht hydrolysierbaren Produkten (**10 c** + **12**) betrug 36:33:31.

Die partielle Entschwefelung von **1** mit Raney-Nickel führt demgemäß zu einem recht hohen Anteil an partiell hydrierten Produkten. Allerdings verläuft die Reaktion weder besonders regioselektiv noch stereoselektiv: alle 3 möglichen Positionen der Doppelbindung treten auf, es werden in allen Fällen die *E*- und *Z*-Diastereomere nachgewiesen. Da bei der Synthese von Ketonen bzw. Spiroketalen 4 der 6 beobachteten olefinischen Isomere zum gewünschten Produkt abreagieren, ist das Verfahren dennoch sehr gut zur Herstellung derartiger Verbindungen geeignet.

Nach Abschluß der Modellversuche wurden die Thiophenalkohole **1 a** bzw. **1 b** in analoger Weise umgesetzt und sauer aufgearbeitet. Dabei konnten die *racemischen* Zielverbindungen **2 a** bzw. **2 b** – wie erwartet als Diastereomeregemische am Spirozentrum – rein isoliert werden. Die Reaktionsnebenprodukte blieben in der wäßrigen Phase gelöst.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Siehe Lit. [10]. Die Angaben zur Chromatographie beziehen sich auf die verwendete Menge an Kieselgel (feinst) pro g Substanz und das Eluens. Bei allen Reaktionen wurden die Reaktionszeiten aufgrund dünn-schichtchromatographischer Ergebnisse bestimmt. Die Ausbeuten sind nicht optimiert. Verwendete Abkürzungen: *PE* = Petrolether, *E* = Diethylether, *THF* = Tetrahydrofuran, *DMF* = Dimethylformamid, *DC* = Dünnschichtchromatogramm, *MC* = Methylencchlorid, *RT* = Raumtemperatur.

3-Methoxy-2-thiophenethanol (**4 a**)

Unter N₂ werden bei –20 °C zu 22 g (0.192 mol) 3-Methoxythiophen (**3**) [11] in 250 ml abs. *E* 156 ml einer 1.6 *m* Lösung von Butyllithium in *n*-Hexan (0.249 mol) gegeben. Es wird 45 min bei –20 °C gerührt, das Kühlbad entfernt und bei –5 °C werden 15 g (0.346 mol) Oxiran eingeleitet. Man rührt 2 h bei +10 °C und über Nacht bei RT, gießt das Reaktionsgemisch auf Eis/ges. Ammonchloridlösung

und extrahiert die wäßrige Phase fünfmal mit je 200 ml *E*. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und bei einer Badtemp. von 50 °C eingedampft. Der Rückstand wird vakuumdestilliert. Ausb.: 13.5 g (44%) **4a**, gelbes Öl, K.p. = 135–137 °C (12 mbar). IR (KBr): 3350 (OH), 2920 cm⁻¹ (CH). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.03/6.97/6.82/6.76 [AB, 2 H, 5-(*Th*), 4-(*Th*)], 3.78 [t, *J* = 3 Hz, 5 H, CH₂OH; darin 3.78 (s, OCH₃)], 2.9 [t, *J* = 5 Hz, 3 H, (*Th*) CH₂, OH]. ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 153.6 [s, C-3(*Th*)], 120.5 [d, C-5 (*Th*)], 116.9 [s, C-2 (*Th*)], 116.1 [d, C-4 (*Th*)], 62.1 (t, CH₂OH), 58.3 (q, OCH₃), 28.6 [t, (*Th*)CH₂]. C₇H₁₈O₂S (158.22). Ber. C 53.14, H 6.37; gef. C 52.85, H 6.31.

3-Methoxy-2-thiophenpropanol (**4b**)

Variante A. Aus 15 g (0.31 mol) **3**, 52 ml einer 2.5 m Lösung von Butyllithium in *n*-Hexan (0.31 mol) und 11 g (0.19 mol) Oxetan [12] werden nach 2.5 h Reaktionszeit bei Rückflußtemp. und analoger Aufarbeitung wie bei **4a** 5.2 g (24%) **4b**, gelbes Öl, K.p. = 100 °C (0.005 mbar) erhalten. IR (KBr): 3400 (OH), 2960 cm⁻¹ (CH). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.03/6.96/6.82/6.76 [AB, 2H, 5-H (*Th*), 4-H (*Th*)], 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂-OH), 2.79 [t, *J* = 7 Hz, 2H, (*Th*) CH₂], 2.40 (s, 1H, OH), 1.95/1.88/1.81/1.74/1.67 (qui, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 153.3 [s, C-3 (*Th*)], 120.8 [s, C-2 (*Th*)], 120.0 [d, C-5(*Th*)], 116.4 [d, C-4 (*Th*)], 61.1 (t, CH₂OH), 58.6 (q, OCH₃), 33.4 [t, (*Th*) CH₂], 21.4 (t, CH₂). C₈H₁₂O₂S (172.25). Ber. C 55.78, H 7.02; gef. C 55.48, H 6.89.

Variante B. Unter N₂ werden bei -20 °C zu 0.5 g (4.37 mmol) **3** in 20 ml wasserfreiem *E* 3.5 ml einer 1.6 m Lösung von Butyllithium in *n*-Hexan (5.68 mmol) so langsam zugegeben, daß die Temp. -10 °C nicht übersteigt und 1 h bei dieser Temp. gerührt. Diese Lösung wird bei 0 °C unter N₂ zu 1-Chlor-3-(1,1-dimethylethoxy)propan [13] zugetropft und 12 h auf Rückflußtemp. erhitzt. Man gießt auf Eis/ges. Ammonchloridlösung und extrahiert dreimal mit je 20 ml Ether. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Kieselgelfiltration (50 g, PE/E = 5/1) erhält man 95 mg (13%) **4b**.

Variante C. Zu 2.9 g (28.1 mmol) Malonsäure in 10 ml Pyridin werden bei 30 °C portionsweise 2 g (14.05 mmol) 3-Methoxy-2-thiophenaldehyd (**7**) und 0.2 ml Piperidin gegeben. Das Gemisch wird 3 h auf 80–90 °C erhitzt, auf RT abgekühlt und mit 50 ml 2 *m* Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat mit 50 ml *MC* extrahiert und die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird gemeinsam mit dem Niederschlag in 50 ml *THF* aufgenommen, mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und 15 min am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 1.2 g (46%) 3-(3-Methoxy-2-thienyl)propensäure (**8**), gelbe Kristalle, F.p. = 176–178 °C (Methanol/Wasser). IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (*DMSO*): δ = 7.63 (d, *J* = 16 Hz, 1 H, H-2), 7.70/7.64/7.12/7.06 [AB, 2 H, 4-H (*Th*), 5-H (*Th*)], 5.98 (d, *J* = 16 Hz, 1 H, H-3), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 2.50 (s, 1 H, OH). ¹³C-NMR (*DMSO*): δ = 167.5 (s, C-3), 159.1 (s, C=O), 133.2 [d, (*Th*) CH=], 128.4 (d, C-5), 117.2 (d, C-4), 115.1 (d, HOOCCH=), 113.9 (s, C-2), 58.8 (q, OCH₃). C₈H₈O₃S (184.21). Ber. C 52.16, H 4.38; gef. C 51.86, H 4.34.

0.72 g (3.9 mmol) **8** werden bei -10 °C zu einer Suspension von 0.22 g (5.86 mmol) Lithium-aluminiumhydrid in wasserfreiem *THF* so langsam zugegeben, daß die Temp. +10 °C nicht übersteigt. Man rührt 30 min bei +10 °C und 30 min bei +40 °C, gießt vorsichtig auf 20 ml Eis/2 *n* Salzsäure und extrahiert zweimal mit je 40 ml *MC*. Die vereinigten org. Phasen werden mit 50 ml Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausb.: 0.48 g (73%) **4b**.

3-Methoxy-2-thiophenethanolpropionat (**5a**)

Bei 0 °C werden zu 12.5 g (0.079 mol) **4a** in 250 ml *MC* und 35 ml Pyridin 22 g (0.237 mol) Propion säurechlorid in 50 ml *MC* gegeben. Man entfernt das Kühlbad und läßt die Lösung 30 min bei Raumtemp. rühren, gießt auf Eis/ges. Ammonchloridlösung und trennt die org. Phase ab. Diese wird fünfmal mit 250 ml ges. Kupfersulfatlösung und einmal mit 250 ml ges. Natriumbicarbonatlösung

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei einer Badtemp. von 50 °C eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelfiltration (100 g, *PE/E*=10/1) gereinigt. Ausb.: 15.7 g (93%) **5a**, gelbes Öl, K.p.=120 °C (0.005 mbar). IR (KBr): 2920 (CH), 1730 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.06/7.00/6.84/6.77 [AB, 2H, 5-H (*Th*), 4-H (*Th*)], 4.23 (t, *J*=8 Hz, 2 H, CH₂OCO), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.01 [t, *J*=7 Hz, 2 H, (*Th*) CH₂], 2.33 (q, *J*=8 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 1.13 (t, *J*=7 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=173.8 (s, C=O), 154.2 [s, C-3(*Th*)], 121.0 [d, C-5(*Th*)], 116.1 [s, C-2(*Th*)], 115.8 [d, C-4(*Th*)], 63.8 (t, CH₂OCO), 58.5 (q, OCH₃), 27.2 [t, (*Th*)CH₂], 24.9 (t, CH₂CH₃), 8.8 (q, CH₃). C₁₀H₁₄O₃S (214.28). Ber. C 56.05, H 6.58; gef. C 56.01, H 6.56.

3-Methoxy-2-thiophenpropanolacetat (**5b**)

Analog zu **5a** werden aus 8 g (0.048 mol) **4b** und 7.5 g (0.096 mol) Acetylchlorid 7.1 g (70%) **5b**, gelbes Öl K.p.=120 °C (0.005 mbar) erhalten. IR (KBr): 2940 (CH), 1730 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.00/6.94/6.80/6.74 [AB, 2H, 5-H (*Th*), 4-H (*Th*)], 4.06 (t, *J*=6 Hz, 2 H, CH₂OCO), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 2.76 [t, *J*=7 Hz, 2 H, (*Th*)CH₂], 2.02 (s, 3 H, COCH₃), 2.07/1.99/1.91/1.83/1.75 (qui, 2 H, CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=170.4 (s, C=O), 153.5 [s, C-3(*Th*)], 120.1 [d, C-5(*Th*)], 119.6 [s, C-2(*Th*)], 116.3 [d, C-4(*Th*)], 63.2 (t, CH₂OCO), 58.4 (q, OCH₃), 29.5 [t, (*Th*)CH₂], 21.7 (t, CH₂), 20.4 (q, COCH₃). C₁₀H₁₄O₃S (214.28). Ber. C 56.05, H 6.58; gef. C 55.87, H 6.42.

1-[4-Methoxy-5-[2-(1-oxopropyl-1-oxy)ethyl]-2-thienyl]-1-propanon (**6a**)

Variante A. Zu 0.65 g (7.03 mmol) Propionsäurechlorid in 20 ml *MC* gibt man unter N₂ 2.7 g (10.36 mmol) Zinntetrachlorid. Es wird 15 min bei -8 °C gerührt, 1.5 g (7.00 mmol) **5a** in 10 ml *MC* werden in einem Temperaturintervall von -8 °C bis -4 °C zugetropft und es wird 1 h gerührt, wobei die Temp. auf +3 °C ansteigen darf. Man gießt die Reaktionslösung auf Eis/ges. Ammonchloridlösung und filtriert die unlöslichen anorganischen Salze ab. Der Filterkuchen wird mit *MC* nachgewaschen und die org. Phase mit 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum bei einer Badtemp. von max. 50 °C eingedampft und der Rückstand über Kieselgel filtriert (50 g, *PE/E*=5/1). Ausb.: 1.3 g (68%) **6a**, farblose Kristalle, F.p.=42-44 °C (aus Diisopropylether). IR (KBr): 2990/2960 (CH), 1740/1650 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.41 [s, 1 H, 3-H(*Th*)], 4.26 (t, *J*=7 Hz, 2 H, CH₂OCO), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 3.12/3.05/2.98/2.90/2.82/2.71 [t, q, 4 H, (*Th*) CH₂, (*Th*) COCH₂], 2.34 (q, *J*=8 Hz, 2 H, OCOCH₂CH₃), 1.22/1.14 (2 t, *J*=8 Hz, 6 H, 2 CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=192.4 [s, (*Th*) C=O], 173.4 (s, OC=O), 154.7 [s, C-4 (*Th*)], 137.6 [s, C-2 (*Th*)], 126.2 [s, C-5 (*Th*)], 119.2 [d, C-3 (*Th*)], 62.9 (t, CH₂OCO), 58.5 (q, OCH₃), 31.6 [t, (*Th*) COCH₂], 27.2 [t, (*Th*)CH₂], 25.6 (t, OCOCH₂CH₃), 8.7 (q, CH₃CH₂COO), 8.3 (q, COCH₂CH₃). C₁₃H₁₈O₄S (214.28). Ber. C 57.76, H 6.71; gef. C 57.99, H 6.76.

Variante B. Zu 34 g (0.37 mol) Propionsäurechlorid in 300 ml *MC* werden bei -8 °C 96 g (0.37 mol) Zinntetrachlorid gegeben und 15 min gerührt. Man tropft 14.5 g (91.77 mmol) **4a** so langsam zu, daß die Temp. der Reaktionslösung 0 °C nicht übersteigt, entfernt das Kühlbad und rührt 30 min bei RT. Bei -8 °C wird ein Gemisch aus 8.5 g (91.89 mmol) Propionsäurechlorid und 24 g (92.12 mmol) Zinntetrachlorid zugegeben, 1 h bei RT gerührt und langsam auf Eis/ges. Ammonchloridlösung gegossen. Man filtriert den anorganischen Rückstand ab und trennt die org. Phase des Filtrats ab. Diese wird dreimal mit je 150 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Kieselgelfiltration (30 g, *PE/E*=5/1) werden 8.9 g (36%) **6a** erhalten.

1-[5-[3-(Acetyloxy)propyl]-4-methoxy-2-thienyl]-1-ethanon (**6b**)

Analog zu Variante A für **6a** erhält man aus 3.5 g (43.5 mmol) Acetylchlorid, 11.2 g (43.5 mmol) Zinntetrachlorid und 6.5 g (29.0 mmol) **5b** 5 g (67%) **6b**, gelbes Öl, K.p.=180 °C (0.005 mbar). IR (KBr): 2960 (CH), 1730/1650 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.39 [s, 1 H, 3-H(*Th*)], 4.08 (t, *J*=6 Hz, 2 H, CH₂OCO), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 2.81 [t, *J*=7 Hz, 2 H, (*Th*) CH₂], 2.49 [s, 3 H,

(*Th*)COCH₃], 2.05 (s, 3 H, OCOCH₃), 2.12/2.04/1.96/1.88/1.80 (qui, 2 H, CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 189.2 [s, (*Th*) CO], 170.8 (s, OC=O), 154.4 [s, C-4(*Th*)], 137.3 [s, C-2 (*Th*)], 131.0 [s, C-5(*Th*)], 120.2 [d, C-3 (*Th*)], 63.2 (t, CH₂OCO), 58.7 (q, OCH₃), 29.1 [t, (*Th*)CH₂], 26.1 (q, COCH₃), 22.7 (t, CH₂), 20.7 (q, OCOCH₃). C₁₂H₁₆O₄S (256.32). Ber. C 56.23, H 6.29; gef. C 56.32, H 6.29.

5-(1-Hydroxypropyl)-3-methoxy-2-thiophenethanol (**1a**)

Variante A. Zu 3.0 g (11.1 mmol) **6a** in 30 ml Ethanol wird portionsweise 1.0 g (21.68 mmol) Natriumborhydrid eingetragen. Es wird 12 h bei Raumtemp. gerührt, auf Eis/2*m* Kaliumhydroxidlösung gegossen und 15 min bei RT gerührt. Die wäßrige Phase wird auf das doppelte Volumen verdünnt, fünfmal mit *E* extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet, mit einigen Tropfen Triethylamin stabilisiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausb.: 2.0 g (92%) **1a**, gelbes Öl, K.p. = 125 °C (0.005 mbar). IR (KBr): 3350 (OH), 2910 cm⁻¹ (CH). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.73 [s, 1 H, 4-H (*Th*)], 4.66 [t, *J* = 7 Hz, 1 H, (*Th*) CHO], 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (t, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂OH), 2.89 [t, *J* = 6 Hz, 2 H, (*Th*)CH₂], 2.5–2.1 (s, 2 H, 2 OH), 1.97/1.89/1.81/1.73/1.65 (qui, 2 H, CH₂), 0.96 (t, *J* = 7 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 153.1 [s, C-3 (*Th*)], 143.9 [s, C-5 (*Th*)], 116.5 [s, C-2(*Th*)], 113.7 [d, C-4 (*Th*)], 71.8 [d, (*Th*) CHO], 62.8 (t, CH₂OH), 58.8 (q, OCH₃), 31.8 (t, CH₂CH₃), 29.4 [t, (*Th*)CH₂], 9.4 (q, CH₃). C₁₀H₁₆O₃S (216.30). M⁺ = 216.

Variante B. Bei –40 °C werden zu 1 g (6.33 mmol) **4a** in 20 ml THF 9.1 ml einer 1.6 molaren Lösung von Butyllithium in *n*-Hexan (14.6 mmol) und einige Tropfen HMPA gegeben. Man läßt die Lösung auf RT erwärmen und gibt 0.4 g (7.0 mmol) Propionaldehyd zu, wobei die Temp. auf 35 °C ansteigt. Nach 2 h wird auf Eis/ges. Ammonchloridlösung gegossen, die wäßrige Phase wird fünfmal mit je 20 ml *E* extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Kieselgelfiltration (50 g, PE/E = 5/1) werden 0.26 g (19%) **1a** erhalten.

5-(1-Hydroxyethyl)-3-methoxy-2-thiophenpropanol (**1b**)

Analog zu Variante A für **1a** erhält man aus 4.5 g (16.77 mmol) **6b** und 1.9 g (41.92 mmol) Natriumborhydrid 3.6 g (95%) **1b**, gelbes Öl, K.p. = 130 °C (0.005 mbar). IR (KBr): 3400 (OH), 2960 cm⁻¹ (CH). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.72 [s, 1 H, 4-H (*Th*)], 4.95 [t, *J* = 6 Hz, 1 H, (*Th*) CHO], 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.59 (t, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂OH), 2.75 [t, *J* = 7 Hz, 2 H, (*Th*) CH₂], 2.5–2.1 (s, 2 H, 2 OH), 1.93/1.87/1.79/1.72/1.64 (qui, 2 H, CH₂), 1.52 (d, *J* = 6 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 151.9 [s, C-3 (*Th*)], 144.0 [s, C-5 (*Th*)], 119.6 [s, C-2 (*Th*)], 113.0 [d, C-4 (*Th*)], 65.8 [d, (*Th*) CHO], 61.1 (t, CH₂OH), 58.7 (q, OCH₃), 33.2 [t, (*Th*) CH₂], 24.4 (q, CH₃), 21.4 (t, CH₂). C₁₀H₁₆O₃S (216.30). M⁺ = 216.

3-Methoxy-2-(2-methoxyethyl)thiophen (**5c**)

Bei 0 °C gibt man zu 7.5 g (47.47 mmol) **4a** in 300 ml wasserfreiem DMF portionsweise 2.7 g einer 50%igen Natriumhydriddispersion (39.5 mmol) zu und läßt 10 min rühren. Man tropft 10.2 g (47.5 mmol) Methyljodid so langsam zu, daß die Temp. 0 °C nicht übersteigt und läßt 2 h bei RT rühren. Es wird auf 200 ml Eis/2*m* Natronlauge gegossen und die wäßrige Phase mit 300 ml *MC* extrahiert. Die org. Phase wird dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausb.: 7.5 g (92%) **5c**. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.95/6.89/6.73/6.67 [AB, 2 H, 5-H (*Th*), 4-H (*Th*)], 3.73 [s, 3 H, (*Th*) OCH₃], 3.51 (t, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂-OCH₃), 3.35 (s, 3 H, CH₂-OCH₃), 2.9 [t, *J* = 5 Hz, 2 H, CH₂].

1-[4-Methoxy-5-(2-methoxyethyl)-2-thienyl]-1-propanon (**6c**)

Zu 3.8 g (40.74 mmol) Propionsäurechlorid in 50 ml wasserfreiem *MC* werden bei –8 °C 10.7 g (40.74 mmol) Zinntetrachlorid getropft und 15 min gerührt. Man gibt 7 g (40.74 mmol) **5c** in 20 ml

wasserfreiem *MC* so langsam zu, daß die Temp. 0 °C nicht übersteigt. Es wird 45 min gerührt, auf Eis/ges. Ammonchloridlösung gegossen und die org. Phase abgetrennt. Diese wird zweimal mit je 100 ml ges. Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausb.: 7.9 g (85%) **6c**. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.26 [s, 1 H, 3-H (*Th*)], 3.68 [s, 3 H, (*Th*) OCH₃], 3.40 (t, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂-OCH₃), 3.19 (s, 3 H, CH₂-OCH₃), 2.80/2.64 [t, q, *J* = 7 Hz, 4 H, (*Th*) CH₂, CH₃CH₂CO], 1.03 (t, *J* = 7 Hz, 3 H, CH₃).

α-Ethyl-4-methoxy-5-(2-methoxyethyl)-2-thiophenmethanol (**1c**)

Zu 6.5 g (28.51 mmol) **6c** in 60 ml Methanol gibt man unter Kühlung portionsweise 0.87 g (22.81 mmol) Natriumborhydrid und rührt 12 h bei RT. Man gießt auf Eis/ges. Ammonchloridlösung und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml *E*. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausb.: 5.6 g (85%) **1c**. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.71 [s, 1 H, 3-H (*Th*)], 4.5–4.4 [m, 1 H, (*Th*) CHO], 3.77 [s, 3 H, (*Th*) OCH₃], 3.53 (t, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂-OCH₃), 3.34 (s, 3 H, CH₂-OCH₃), 2.91 [t, *J* = 7 Hz, 2 H, (*Th*) CH₂], 2.26 (s, 1 H, OH), 1.99/1.90/1.81/1.72/1.63 (qui, 2 H, CH₂CH₃), 0.95 (t, *J* = 7 Hz, 3 H, CH₃).

3-Methoxy-2-(2-methoxyethyl-5-(1-methoxypropyl)thiophen (**9**)

Zu 5 g (21.75 mmol) **1c** in 150 ml wasserfreiem *DMF* werden bei 0 °C portionsweise 1.4 g einer 50%igen Natriumhydriddispersion (26.1 mmol) gegeben; es wird 10 min gerührt. Dann tropft man 4.7 g (32.7 mmol) Methyljodid so langsam zu, daß die Temp. 0 °C nicht übersteigt, entfernt das Kühlbad und läßt 2 h bei RT rühren. Es wird auf Eis/2 *m* Natronlauge gegossen, die wäßrige Phase dreimal mit je 150 ml *PE* extrahiert, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausb.: 4.67 g (88%) **9**. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.69 [s, 1 H, 4-H (*Th*)], 4.10 [t, *J* = 7 Hz, 1 H, (*Th*) CHO], 3.79 [s, 3 H, (*Th*) OCH₃], 3.55 (t, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂-OCH₃), 3.36 (s, 3 H, CH₂-OCH₃), 3.26 (s, 3 H, CHOCH₃), 2.93 [t, *J* = 7 Hz, 2 H, (*Th*) CH₂], 1.99/1.90/1.81/1.78/1.63 (qui, 2 H, CH₂CH₃), 0.90 (t, *J* = 7 Hz, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 152.6 [s, C-3 (*Th*)], 140.7 [s, C-5 (*Th*)], 116.9 [s, C-2 (*Th*)], 114.6 [d, C-4 (*Th*)], 81.1 [d, (*Th*) CHOCH₃], 72.4 (t, CH₂OCH₃), 58.7 [q, (*Th*) OCH₃], 58.2 (q, CH₂OCH₃), 56.2 (q, CHOCH₃), 30.5 (t, CH₂CH₃), 26.1 [t, (*Th*) CH₂], 9.9 (q, CH₃).

Entschwefelung von **9**

Man gibt 4 g Raney-Nickel W-2 zu 2 g (8.2 mmol) **9** in 100 ml Ethanol und 10 ml Wasser und erhitzt das Gemisch 30 min auf Rückflußtemp. Dieser Vorgang wird so oft wiederholt, bis am DC kein **9** mehr zu erkennen ist (Gesamtmenge an Katalysator: 16 g). Die Reaktionslösung wird abdekantiert, der Katalysator noch dreimal mit je 50 ml *THF* gewaschen und die erhaltene Lösung zwischen *PE* und Wasser verteilt, wobei die wäßrige Phase noch einmal mit 100 ml *MC* extrahiert wird. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch säulenchromatographische Trennung (150 g (mit Triethylamin vorbehandelt), *PE/E* = 5/1) erhält man 80 mg (*Z*)-1,4,7-Trimethoxy-4-nonen (**Z-10a**), 110 mg Gemisch aus (**Z-10a**) und (*E*)-1,4,7-Trimethoxy-4-nonen (**E-10a**), 110 mg Gemisch aus 1,4,7-Trimethoxy-4-nonen (**10a**) und 1,4,7-Trimethoxy-3-nonen (**10b**), 40 mg Gemisch aus (*Z*)-1,4,7-Trimethoxy-3-nonen (**Z-10b**) und (*E*)-1,4,7-Trimethoxy-3-nonen (**E-10b**), 290 mg Gemisch aus 1,4,7-Trimethoxy-5-nonen (**10c**) und 1,4,7-Trimethoxynonan (**12**) und 300 mg 1,7-Dimethoxynonan-4-on (**11**).

Analytische Daten der Fraktionen, die entweder Reinverbindungen oder reine *E/Z*-Isomere gemische waren

Z-10a: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.38 (t, *J* = 7 Hz, 1 H, H-5), 3.48 [s, 3 H, (C-4) OCH₃], 3.35/3.31/3.28 (2s, t, 8 H, 2 OCH₃, H-1), 3.13/3.07/3.00 (t, 1 H, H-7), 2.21/2.19/2.12 (d, t, 4 H, H-6, H-3), 1.7–1.4

(m, 4H, H-2, H-8), 0.91 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta=157.3$ (s, C-4), 92.7 (d, C-5), 82.9 (d, C-7), 72.0 (t, C-1), 58.2 [q, (C-4) OCH₃], 56.4 [q, (C-7) OCH₃], 53.8 [q, (C-1) OCH₃], 30.1 (t, C-3), 27.4 (t, C-6), 26.8 (t, C-2), 25.9 (t, C-8), 9.4 (q, CH₃).

Z-10 a und **E-10 a**: ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta=4.38$ (t, $J=7$ Hz, 1H, H-5/Z), 4.34 (t, $J=7$ Hz, 1H, H-5/E), 3.48 [s, 3H, (C-4) OCH₃], 3.35/3.31/3.28 (2s, t, 8H, 2OCH₃, H-1), 3.13/3.07/3.00 (t, 1H, H-7), 2.3–2.0 (m, 4H, H-6, H-3), 1.9–1.3 (m, 4H, H-2, H-8), 0.91 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta=158.2/157.3$ (2s, C-4), 92.6/92.2 (2d, C-5), 82.9/81.4 (2d, C-7), 73.4/72.0 (2t, C-1), 58.2 [q, (C-4) OCH₃], 56.4/56.0 [2q, (C-7) OCH₃], 53.8 [q, (C-1) OCH₃], 30.8/30.0 (2t, C-3), 27.3/27.1 (2t, C-6), 26.7/26.0 (2t, C-2), 25.9/25.7 (2t, C-8), 9.4/9.2 (2q, CH₃).

Z-10 b und **E-10 b**: ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta=4.56$ (t, $J=7$ Hz, 1H, H-3), 3.53/3.52 [2s, 3H, (C-4) OCH₃], 3.33 (2s, t, $J=5$ Hz, 8H, 2OCH₃, H-1), 3.03 (t, $J=3$ Hz, 1H, H-7), 2.23/2.17/2.07 (d, t, 4H, H-2, H-5), 1.8–1.3 (m, 4H, H-6, H-8), 0.97 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta=156.6/155.7$ (2s, C-4), 105.7/105.5 (2d, C-3), 82.2/81.3 (2d, C-7), 72.7/71.9 (2t, C-1), 58.3 [q, (C-4) OCH₃], 56.3/56.1 [2q, (C-1) OCH₃, (C-7) OCH₃], 30.8 (t, C-8), 28.2/27.8 (2t, C-2), 27.3/27.1 (2t, C-6), 25.8/25.4 (2t, C-8), 9.5/9.3 (2q, CH₃).

11: farbloses Öl, K.p. = 110 °C (0.005 mbar). IR (KBr): 2920 (CH), 1710 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta=3.34$ (t, $J=6$ Hz, 1H, H-1), 3.28/3.27 (2s, 6H, 2OCH₃), 3.24/3.13/3.07/3.00 (q, 1H, H-7), 2.55/2.48/2.46/2.40/2.38 (t, dd, 4H, H-5, H-3), 1.9–1.2 (m, 6H, H-8, H-6, H-2), 0.86 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta=210.3$ (s, C-4), 81.1 (d, C-7), 71.7 (t, C-1), 58.3 [q, (C-1) OCH₃], 56.3 [q, (C-7) OCH₃], 39.2 (t, C-3), 38.4 (t, C-5), 27.0 (t, C-6), 25.8 (t, C-8), 23.8 (t, C-2), 9.3 (q, CH₃).

1,7-Dimethoxynonan-4-on (**11**)

Analog zur vorher beschriebenen Entschwefelung von **9** werden aus 0.5 g (2.05 mmol) **9** 0.26 g (62%) **11** erhalten, wenn die Reaktionslösung nach dem Abdekantieren mit 2 m Salzsäure angesäuert und 15 min gerührt wird. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wieder analog.

2-Ethyl-1,6-dioxaspiro[4.4]nonan [**Chalcogran (2 a)**]

Analog zur Herstellung von **11** erhält man aus 5 g (23.15 mmol) **1 a** 1.4 g (39%) **2 a**, farbloses, wohlriechendes Öl, K.p. = 100 °C (10 mbar). ¹H-NMR und ¹³C-NMR entsprechen Lit. [14].

2-Methyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (**2 b**)

Analog zur Herstellung von **11** erhält man aus 3.5 g (16.18 mmol) **1 b** 0.92 g (36%) **2 b**, farbloses, wohlriechendes Öl, K.p. = 80 °C (10 mbar). ¹H-NMR und ¹³C-NMR entsprechen Lit. [14].

Literatur und Bemerkungen

- [1] Pheromone I: Noe C. R., Knollmüller M., Kürner H., Steinbauer G., Koberg H., Gärtner P. (1991) Monatsh. Chem. **122**: 101
- [2] Belen'kii L.I., Gol'dfarb Y. L. (1986) Reduction and Desulfurization of Thiophene Compounds. In: Weissberger A. (ed.) The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 44/I. Wiley-Interscience, New York, S. 457–569
- [3] In einigen Arbeiten wird die nicht entschwefelnde, partielle Hydrierung von Thiophenderivaten zu Enthiolen beschrieben, welche zu Ketonen hydrolysiert werden können. Diese Art der Ringöffnung ist allerdings zur Herstellung von 5-Ring-Spiroketalen grundsätzlich nicht geeignet. Siehe: (a) Birch S. F., McAllan D. T. (1951) J. Chem. Soc.: 3411; (b) Gol'dfarb Y. L., Zakharov E. P. (1970) Zh. Org. Khim. **6**: 1757; (c) Gol'dfarb Y. L., Zakharov E. P. (1971) Khim.

- Geterotsykl. Soed.: 1633; (d) Gol'dfarb Y. L., Zakharov E. P. (1973) *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*: 2160; (e) Gol'dfarb Y. L., Zakharov E. P. (1975) *Khim. Geterotsykl. Soed.*: 1499
- [4] Bei der Umsetzung von **3** mit Oxiran wurden $\approx 10\%$ des in 5-Position alkylierten Isomers beobachtet
- [5] Die Abspaltung der *tert.*-Butylgruppe erfolgte bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches der Alkylierung mit ges. Ammonchloridlösung
- [6] Die Verfahrensvariante mit Isolierung von **5** bewährte sich besonders gut, weil sich das bei der Alkylierung entstandene Stellungsisomere in 5-Position in dieser Stufe leicht abtrennen ließ
- [7] Henrio G., Morel J., Pastour P. (1976) *Bull. Soc. Chim.*: 265
- [8] (a) Mozingo R. (1955) *Org. Synth.* **3**: 181; (b) Augustine R. (1965) *Catalytic Hydrogenation Techniques*. M. Dekker, New York, S. 147
- [9] (a) Pretsch E., Clerc T., Seibl J., Simon W. (1981) *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. C 90; (b) Kalinowski H. O., Berger St., Braun S. (1984) ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Thieme, Stuttgart New York, S. 263
- [10] Noe C. R. (1982) *Chem. Ber.* **115**: 1591
- [11] Gronowitz S. (1958) *Ark. Kemi* **12**: 239
- [12] (a) Marvel C. S., Calvery H. O. (1932) *Org. Synth.* **1**: 533; (b) Allen C. F. H., Spangler F. W. (1955) *Org. Synth.* **3**: 203; (c) Noller C. R. (1955) *Org. Synth.* **3**: 835
- [13] C. F. Boehringer & Söhne G.m.b.H. (1965) *Neth. Appl.* 6,407,758
- [14] (a) Ireland R. E., Häbich D. (1981) *Chem. Ber.* **114**: 1418; (b) Hungerbühler E., Naef R., Wasmuth D., Seebach D., Loosli H. R., Wehrli A. (1980) *Helv. Chim. Acta* **63**: 1960; (c) Mori K., Sasaki M., Tamada S., Suguro T., Masuda S. (1979) *Tetrahedron* **35**: 1601

Eingegangen 9. August 1990. Angenommen 5. September 1990