

LILLY CAPUANO

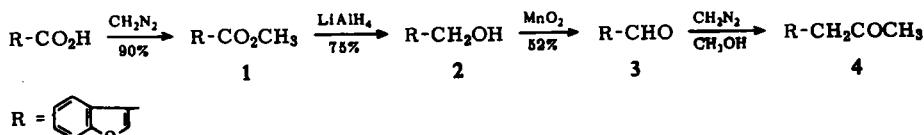
Synthese und Eigenschaften des Benzofuryl-(3)-carbinols und Benzofuran-aldehyds-(3)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

(Eingegangen am 26. Mai 1965)

Die Reduktion des leicht zugänglichen Benzofuran-carbonsäure-(3)-methyl-esters (1) ergab in guter Ausbeute Benzofuryl-(3)-carbinol (2). Der daraus durch Oxydation gewonnene Benzofuran-aldehyd-(3) (3) wurde durch Diazomethan bei Gegenwart von Methanol in 3-Acetylbenzofuran (4) umgewandelt.

Den 2-Alkyl- und 2-Aryl-benzofuryl-(3)-carbinolen kommt auf Grund ihrer Vitamin-P-ähnlichen und spasmolytischen Eigenschaften neuerdings große Bedeutung zu¹⁾. Indessen war die Grundsubstanz dieser Reihe, das unsubstituierte Benzofuryl-(3)-carbinol (2), bisher noch unbekannt. Diese Verbindung bot besonderes Interesse nicht allein vom pharmakologischen Standpunkt, sondern auch — im Rahmen von Studien über den Effekt des Heteroatoms auf die Reaktivität heteroaromatischer Aldehyde²⁾ — als Ausgangsstoff des gleichfalls noch unbekannten Benzofuran-aldehyds-(3) (3), von dem bisher ebenfalls nur 2-substituierte Derivate hergestellt wurden³⁾: Ähnlich wie in der Furanreihe wird auch in der Benzofuranreihe die α -Stelle leichter substituiert als die β -Stelle, und die einfachen Benzofuryl-(3)-Derivate sind gewöhnlich nur indirekt zugänglich.



Bei der Darstellung von **2** ging man von der nach *Reichstein*⁴⁾ durch partielle Decarboxylierung der Benzofuran-dicarbonsäure-(2,3) hergestellten Benzofuran-carbonsäure-(3) aus, die mittels Diazomethan in den Methylester **1** übergeführt wurde. **1** konnte mit Lithiummalanat in 75-proz. Ausbeute zum kristallinen Carbinol **2** reduziert werden. Das IR-Spektrum zeigt eine sehr breite OH-Absorptionsbande starker Intensität (3675–2857/cm) mit dem Maximum bei ca. 3247/cm. Diese OH-Bande sowie der hohe Siedepunkt sprechen für polymere Assoziation.

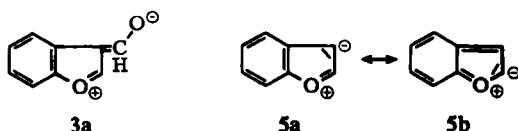
¹⁾ G. Deltour, F. Binon, H. Henaux und R. Charlier, Arch. int. Pharmacodynam. Thérapi. **131**, 84–106 (1961), C. A. **55**, 22600b (1961); G. Deltour, F. Binon und R. Charlier, ebenda **145**, 356–377 (1963), C. A. **60**, 6102g (1964).

²⁾ Letzte Mitteil.: *L. Capuano und F. Jamaigne*, Chem. Ber. 96, 798 (1963).

³⁾ M. Descamps, F. Binon und J. van der Elst, Bull. Soc. chim. belges **72**, 513–523 (1963), C. A. **59**, 13912b (1963).

⁴⁾ V. Titoff, H. Müller und T. Reichstein, Helv. chim. Acta 20, 883 (1937).

2 ließ sich mit aktiviertem MnO_2 ⁵⁾ in 52-proz. Ausbeute zum Aldehyd 3 oxydieren, der durch sein Semicarbazon charakterisiert wurde. Die angenehm nach Bittermandeln riechenden Kristalle vom Schmp. 39° und Sdp.₃₅ 145° geben die Farbreaktion mit fuchsinschwefliger Säure. Das IR-Spektrum zeigt eine für arylkonjugierte Aldehyde etwas zu niedrige CO-Frequenz bei 1687/cm. Möglicherweise ist der Aldehydcharakter von 3 durch die Mitbeteiligung der polaren Grenzstruktur 3a geschwächt. Dies würde erklären, warum 3 im Gegensatz zu Benzofuran-aldehyd-(2) mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung nicht reagiert. Bei Gegenwart von Methanol dagegen ließ sich 3 durch Diazomethan in 3-Acetylbenzofuran (4) umwandeln, das durch sein Semicarbazon charakterisiert und auf Grund seiner Verschiedenheit vom isomeren 3-Propionyl-benzofuran gekennzeichnet wurde. Wie bereits erörtert²⁾, ist die Bildung eines Acetonylderivats bei der Umsetzung mit Diazomethan charakteristisch für heteroaromatische Aldehyde, die an dem der Aldehydgruppe benachbarten Ring-C einen π -Elektronen-Überschuß aufweisen: ein solcher liegt aber im Benzofuran in Stellung 3 vor, weil von den beiden Resonanzstrukturen 5a die stabilere Kekulé-Struktur enthält.



Erwartungsgemäß zeigt 3 also den Charakter eines Aldehyds mit „negativem“ Rest, indem es sich durch Diazomethan in das Acetonylderivat umwandeln lässt – in völliger Analogie zu Thionaphthen-aldehyd-(3) und im Gegensatz zu Thionaphthen-aldehyd-(2) und Benzofuran-aldehyd-(2), die mit Diazomethan das Epoxyd bzw. das β -Ketol bilden und sich somit als Aldehyde mit „positivem“ Rest verhalten²⁾.

Die Untersuchung wurde durch Mittel der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und des *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt, wofür ich diesen Stellen und Herrn Prof. Dr. B. Eistert herzlich danke.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Benzofuran-carbonsäure-(3)-methylester (1): In die Lösung von 15 g Benzofuran-carbonsäure-(3)⁴⁾ in 60 ccm Äther und 8 ccm Methanol wurde eine äther. Diazomethan-Lösung aus 30 g Nitrosomethylharnstoff eingetragen. Nach einer Stde. wurde das Lösungsmittel verjagt und der ölige Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 14.4 g 1 als farbloses Öl vom Sdp.₂₀ 142 bis 143° (90%).

C₁₀H₈O₃ (176.2) Ber. C 68.16 H 4.58 Gef. C 68.1 H 4.64

Benzofuryl-(3)-carbinol (2): In die Suspension von 4.5 g LiAlH₄ in 150 ccm absol. Äther wurde unter Rühren die Lösung von 14.5 g 1 in 100 ccm absol. Äther getropft. Die Tropfgeschwindigkeit wurde so geregelt, daß der Äther bis zu Ende der Eintragung im Sieden blieb. Man rührte noch 15 Min. weiter, tropfte sodann 100 ccm Wasser vorsichtig zu, versetzte zur Klärung der gebildeten Emulsion mit etwas 10-proz. Schwefelsäure, trennte die äther. Phase ab und schüttelte die wässr. Schicht noch 3 mal mit Äther aus. Die vereinigten Äther-

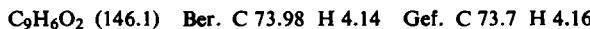
⁵⁾ Hergestellt nach M. Harfenist, A. Bayley und W. A. Lazier, J. org. Chemistry 19, 1608 (1954).

extrakte wurden bis zu neutraler Reaktion mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Verjagen des Äthers hinterließ 2 als Öl, das nach längerem Stehenlassen im Kühl-schrank oder nach Destillation bei $Sdp_{0,01}$ 175° kristallisierte: Große, durchsichtige Nadel-büschele vom Schmp. 47° (aus Petroläther).



2 ist leicht löslich in Äther, Äthanol, Chloroform und Benzol, schwerer in heißem Wasser und heißem Petroläther.

Benzofuran-aldehyd-(3) (3): 4.0 g 2 in 400 ccm trockenem Tetrachlorkohlenstoff wurden mit 30 g „ MnO_2 B“⁵⁾ 100 Stdn. geschüttelt. Dann wurde das MnO_2 abfiltriert und mit CCl_4 mehrmals ausgewaschen. Nach Eindampfen der vereinigten CCl_4 -Lösungen i. Vak. bei Raum-temperatur 3.1 g öliges Rohprodukt, das nach Wasserdampfdestillation oder Destillation bei Sdp_{35} 145° in Rosetten vom Schmp. 39° (aus Petroläther) kristallisierte. Wegen der nicht unbeträchtlichen Wasserlöslichkeit und der Flüchtigkeit des Aldehyds sind beide Reinigungs-verfahren verlustreich, und die Ausb. an reinem Aldehyd (nach Vakuumdestillation) betrug nurmehr 2.05 g (52%). Der Rückstand der Destillation enthielt gewöhnlich noch geringe Mengen 2, die nochmals oxydiert werden konnten.



Semicarbazon: Nadeln vom Schmp. 212.5° (aus Äthanol/Wasser).

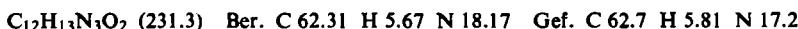


Reaktion mit fuchsinschwefliger Säure: Beim Schütteln von feingepulvertem 3 mit fuchsinschwefliger Säure färbten sich nach wenigen Min. erst die einzelnen Körnchen, nach längerem Stehenlassen auch die Lösung violett. Die Farbe schlug auf Zusatz von Salzsäure nach Blau um und verschwand dann allmählich.

Reaktion mit Diazomethan

a) 2.0 g 3 in 20 ccm Äther wurden mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung aus 10 g Nitroso-methylharnstoff versetzt. Nach 3 tägigem Stehenlassen und Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. kristallisierte der Rückstand zum größten Teil und wurde durch Überführung in das Semicarbazon als unveränderter Ausgangsstoff 3 identifiziert (Schmp. und Misch-Schmp. mit dem Semicarbazon von 3 212°).

b) *3-Acetyl-benzofuran* (4): 1.5 g 3 in wenig Methanol wurden mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Am übernächsten Tag wurde von Polymethylen abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. verjagt, der noch ölige Rückstand mit Wasserdampf destilliert, das Destillat ausgeäthert und die äther. Lösung eingedampft. 4 hinterblieb als halbfeste Masse, die zwecks Reinigung in wenig Äthanol gelöst und in das *Semicarbazon* übergeführt wurde. Schmp. 185° (aus Äthanol/Wasser).



Das *Semicarbazon* wurde durch kurzes Aufkochen mit *n HCl* zersetzt, die Lösung ausge-äthert und die Ätherextrakte nach Verjagen des Äthers mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde ausgeäthert und der nach Abdampfen des Äthers in Eis/Kochsalz kristallisierte Rückstand auf Ton abgepreßt und aus Petroläther umkristallisiert: Schmp. 47.5° (Schmp. von 3-Propionyl-benzofuran 73°; von 3-Acetyl-benzofuran 39°⁶⁾; Misch-Schmp. mit diesen sowie auch mit 3 stark erniedrigt).



⁵⁾ M. Martynoff, Bull. Soc. chim. France 1952, 1056.

[244/65]