

Georg Manecke und Dieter Zerpner

Synthese von substituierten 2-Aryl-benzofuranen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem

(Eingegangen am 17. Februar 1972)

■

Die Synthese von 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-dimethyl-tolan (**6**) und 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-tolan (**7**) wird beschrieben. Bei der Entmethylierung von **6** und **7** erfolgt Ringschluß zu den substituierten Benzofuranen **9** und **10**. Die Möglichkeit, gleichzeitig zwei Ringschlüsse zu erzielen, wird an Bis-[2.5-dimethoxy-phenyl]-butadiin (**11**), dessen Entmethylierung 5.5'-Dihydroxy-[bibenzofuryl-(2.2')] (**12**) liefert, gezeigt.

Synthesis of Substituted 2-Arylbenzofurans

The synthesis of 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-dimethyltolane (**6**) and 2.5.2'.5'-tetramethoxytolane (**7**) is described. The demethylation of **6** and **7** leads to cyclization and formation of the substituted benzofurans **9** and **10**. The simultaneous formation of two rings is shown by bis-(2.5-dimethoxyphenyl)butadiyne (**11**), which is demethylated to yield 5.5'-dihydroxy-2.2'-bibenzofuryl (**12**).

■

Im Rahmen unserer Arbeiten über polymere Redoxsysteme¹⁾ synthetisierten wir 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-dimethyl-tolan (**6**) und 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-tolan (**7**) und untersuchten ihre Entmethylierung. **6** konnte auf zwei verschiedenen Wegen (A und B) dargestellt werden.

A: Nach der Methode von Coleman und Mitarbb.²⁾ wurde 2.5-Dimethoxy-toluol unter Zusatz von konz. Schwefelsäure mit Dibromacetaldehyd-diäthylacetal³⁾ zu 2.2-Dibrom-1.1-bis-[2.5-dimethoxy-4-methyl-phenyl]-äthan (**2**) kondensiert. Einwirkung von Kaliumamid in flüssigem Ammoniak auf **2** ergab ein Gemisch von **6** und 2-Brom-1.1-bis-[2.5-dimethoxy-4-methyl-phenyl]-äthylen (**5**). Dieses Gemisch wurde nochmals mit Kaliumamid behandelt, wobei ein gelbes Nebenprodukt entstand. Nach chromatographischer Reinigung wurde **6** in maximal 20 proz. Ausbeute erhalten, so daß Weg A nicht befriedigte.

B: Addition von Brom an 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-dimethyl-stilben⁴⁾ (**1**) ergab 1.2-Dibrom-1.2-bis-[2.5-dimethoxy-4-methyl-phenyl]-äthan (**3**). Beim Erhitzen von **3** mit Kaliumhydroxid in n-Butanol⁵⁾ fiel ein Gemisch von **1** und **6** an. Nach chromatographischer Trennung betrug die Ausbeute an **6** 38 %.

¹⁾ Zusammenfassung: G. Manecke, Angew. makromolekulare Chem. [Basel] 4/5 1968, 26.

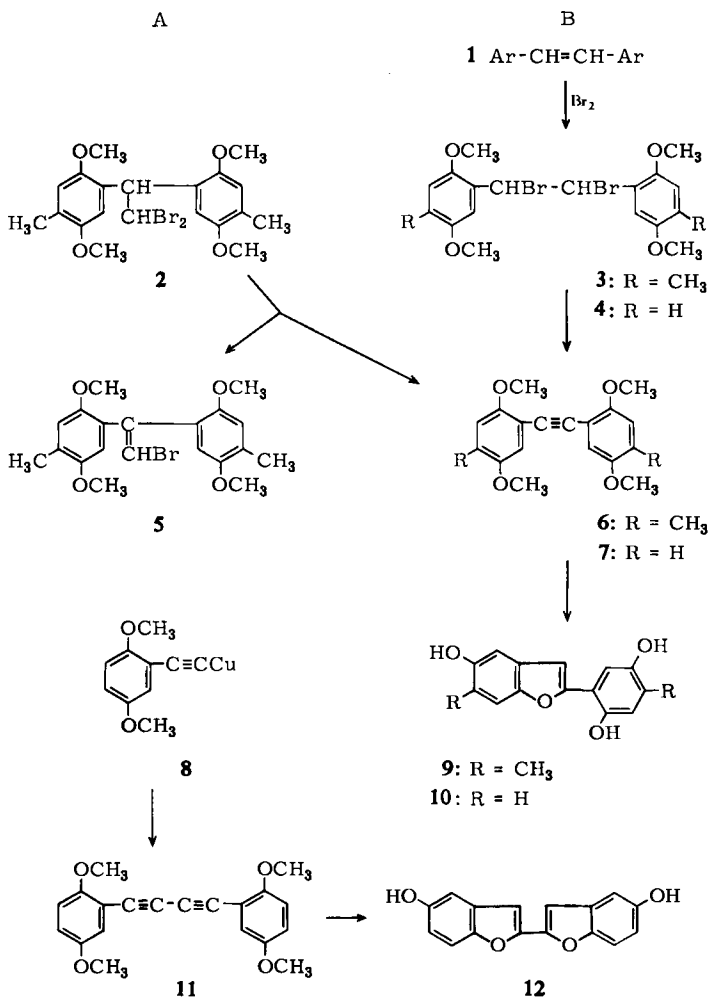
²⁾ G. H. Coleman, W. H. Holst und R. D. Maxwell, J. Amer. chem. Soc. 58, 2310 (1936).

³⁾ K. Kratzl und K. Schubert, Mh. Chem. 81, 988 (1950).

⁴⁾ Y. Al Attar und R. Wizinger, Helv. chim. Acta 46, 1286 (1963).

⁵⁾ G. Drefahl und G. Plötner, Chem. Ber. 91, 1280 (1958).

Entsprechend Reaktionsweg B wurde aus 2.5.2'.5'-Tetramethoxy-stilben ^{6,7)} über 4 das Tolan 7 in 45 proz. Ausbeute erhalten. Aus den NMR-Spektren und den Schmelzpunkten der Dibromide 3 und 4 geht hervor, daß sie sterisch nicht einheitlich aufgebaut sein können.



Die Entmethylierung von 6 und 7 mit Pyridinhydrochlorid⁸⁾ führte innerhalb einer Stunde zur vollständigen Abspaltung der *O*-Methylgruppen, jedoch zeigten die NMR-Spektren und die Eigenschaften (z. B. leichte Sublimierbarkeit) der entstandenen Produkte, daß nicht Hydroxytolane, sondern die Benzofurane 9 (Ausb. 88%) und 10

⁶⁾ H. Kauffmann und K. Burr, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 2359 (1907).

⁷⁾ G. Manecke und D. Zerpner, Makromolekulare Chem. **129**, 183 (1969).

⁸⁾ V. Prey, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1219 (1941); **75**, 445 (1942).

(Ausb. 53 %) entstanden waren. Dieses Ergebnis überrascht nicht, da schon *Perkin*⁹⁾ bei seinem Versuch, von 2-Hydroxy-zimtsäure ausgehend über Bromaddition und nachfolgende Bromwasserstoffabspaltung unter gleichzeitiger Decarboxylierung nicht zu [2-Hydroxy-phenyl]-acetylen, sondern zu Benzofuran gelangte. *Stephens* und *Castro*¹⁰⁾ beobachteten ebenfalls Ringschlußreaktionen bei der Umsetzung von Kupfer-phenylacetylen mit 2-substituierten Jodbenzolen und erhielten im Falle des 2-Jodphenols das 2-Phenyl-benzofuran.

Zum Beweis der Benzofuranbildung wurde 2-Methoxy-stilben¹¹⁾ durch *Wittig*-Reaktion synthetisiert und nach B über 1,2-Dibrom-1-phenyl-2-[2-methoxy-phenyl]-äthan das 2-Methoxy-tolan¹⁰⁾ (IR: C≡C bei 2225/cm) erhalten. Die Entmethylierung von 2-Methoxy-tolan ergab 2-Phenyl-benzofuran¹²⁾, dessen IR-Spektrum, Schmp. und Misch-Schmp. mit einer Originalprobe übereinstimmte.

Um herauszufinden, ob sich mit der hier beschriebenen Reaktion auch die gleichzeitige Bildung zweier Benzofuransysteme bewerkstelligen läßt, synthetisierten wir Bis-[2,5-dimethoxy-phenyl]-butadiin (**11**). Dazu wurde 2,5-Dimethoxy-zimtsäure¹³⁾ bromiert und durch Kochen mit Natriumcarbonatlösung in 2-Brom-1-[2,5-dimethoxy-phenyl]-äthylen¹⁴⁾ übergeführt. Die Abspaltung des zweiten Mols Bromwasserstoff erfolgte außerordentlich schwer. So konnte mit Kalium-tert.-butylat in tert.-Butylalkohol keine Abspaltung erzielt werden. Nach Umsetzung mit n-Butyllithium ließ sich das mit nur 13% Ausbeute entstandene [2,5-Dimethoxy-phenyl]-acetylen durch Zusatz von ammoniakalischer Kupfer(I)-chloridlösung als Kupfer(I)-acetylid **8** abfangen. Dessen oxydative Kupplung mit Kupfer(II)-acetat in Pyridin¹⁵⁾ ergab **11** in 77proz-Ausbeute. Bei der Entmethylierung von **11** trat unter Dunkelfärbung teilweise Zersetzung ein, jedoch konnte bei verkürzter Reaktionsdauer 5,5'-Dihydroxy-[bibenzofuryl-(2,2')] (**12**) in 29proz. Ausbeute isoliert werden.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert. Die ¹H-NMR-Spektren wurden in CDCl₃ (falls nicht anders angegeben) mit TMS als innerem Standard mit einem Varian-Gerät Typ A 60 A aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem Varian-Gerät M 66 (Direkteinlaß) erhalten. Die Intensitätsangabe folgt dem *m/e*-Wert in Klammern.

2,2-Dibrom-1,1-bis-[2,5-dimethoxy-4-methyl-phenyl]-äthan (**2**): Zu einer Mischung von 30.4 g (0.2 Mol) 2,5-Dimethoxy-toluol, 27.6 g (0.1 Mol) Dibromacetaldehyd-diäthylacetal und 20 ccm Eisessig wurden unter Rühren und Kühlung (18–25° Innentemperatur) in 20 Min. 30 ccm konz. Schwefelsäure getropft. Anschließend wurde 10 Min. gerührt, in Wasser gegossen, ausgeäthert und die Ätherphase mit Wasser, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Äthers i. Vak. kristallisierte das gelbliche Öl beim Verreiben mit Äthanol in farblosen Kristallen. Ausb. 19.8 g (41%), Schmp. 109–111°, aus Äthanol Schmp. 111–112°.

C₂₀H₂₄Br₂O₄ (488.2) Ber. C 49.20 H 4.95 Br 32.74
Gef. C 49.29 H 4.90 Br 32.42

⁹⁾ *W. H. Perkin*, J. chem. Soc. [London] **23**, 368 (1870); **24**, 37 (1871).

¹⁰⁾ *R. D. Stephens* und *C. E. Castro*, J. org. Chemistry **28**, 3313 (1963); **31**, 4071 (1966).

¹¹⁾ *C. Funk* und *St. v. Kostanecki*, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 940 (1905).

¹²⁾ *R. Stoermer* und *M. Reuter*, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 3981 (1903).

¹³⁾ *H. Kauffmann* und *K. Burr*, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 2355 (1907).

¹⁴⁾ *G. Manecke* und *K. Roth*, unveröffentlicht.

¹⁵⁾ *G. Eglinton* und *A. R. Galbraith*, J. chem. Soc. [London] **1959**, 889.

MS: m/e 486 = M^+ (6); 328 (100); 315 (25); 312 (16); 298 (11); 297 (9); 165 (40); $m/2e$ 164 (14); $m/2e$ 156 (6); m/e 135 (44).

NMR: δ 2.17 (s, 6H, CH_3); 3.77 (s, 6H, OCH_3); 3.82 (s, 6H, OCH_3); 5.31 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz); 6.75 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz); 6.67 (s, arom. Protonen); 7.00 (s, 2H, arom. Protonen).

2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-dimethyl-tolan (6) und 2-Brom-1.1-bis-[2.5-dimethoxy-4-methyl-phenyl]-äthylen (5): 5.0 g (0.13 g-Atom) Kalium wurden portionsweise unter Rühren in ca. 500 ccm flüssiges Ammoniak eingetragen und unter Zusatz einer katalytischen Menge Eisen(II)-sulfat zum Amid umgesetzt. Danach wurden in 30 Min. 9.8 g (0.02 Mol) **2** in 100 ccm trockenem Äther zugetropft. Es wurde weitere 30 Min. gerührt, die Mischung in eine große Schale übergeführt, nach Verdampfen des Ammoniaks das schmutzig-weiße Gemisch aus **6** und **5** mit Wasser und Methanol gewaschen und erneut wie oben mit Kaliumamid behandelt und aufgearbeitet. Der gelbe Rückstand ergab aus Äthanol 1.35 g (21%) noch gelbliches **6** vom Schmp. 142–145°, das nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluationsmittel $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$ 1:1) bei 145–146° schmolz. Aus der gelben Mutterlauge kristallisierten ca. 150 mg **5**. Zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol ergab **5** in farblosen Kristallen vom Schmp. 115–116°.

6: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (326.4) Ber. C 73.60 H 6.79 Gef. C 73.75 H 6.65

MS: m/e 326 = M^+ (100); 325 (6); 311 (9); 296 (9); 295 (4); 281 (5); 279 (2); $m/2e$ 163 (6).

NMR: δ 2.22 (s, 6H, CH_3); 3.79 (s, 6H, OCH_3); 3.88 (s, 6H, OCH_3); 6.71 (s, 2H, arom. Protonen); 6.98 (s, 2H, arom. Protonen).

5: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrO}_4$ (407.3) Ber. C 58.98 H 5.69 Br 19.62 Gef. C 58.78 H 5.43 Br 19.51

MS: m/e 406 = M^+ (100); 312 (90); 297 (26); 296 (3); 295 (4); $m/2e$ 203 (8); m/e 165 (54); $m/2e$ 156 (21); m/e 135 (24).

NMR: δ 2.19 (s, 3H, CH_3); 2.25 (s, 3H, CH_3); 3.66–3.77 (3s, 12H, OCH_3); 6.61–6.97 (5H, arom. und olefin. Protonen).

1.2-Dibrom-1.2-bis-[2.5-dimethoxy-4-methyl-phenyl]-äthan (3): Zu 6.6 g (0.02 Mol) *2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-dimethyl-stilben (1)* in 65 ccm Chloroform wurde bei Raumtemp. unter Rühren eine Lösung von 1.1 ccm (0.02 Mol) Brom in 35 ccm Chloroform getropft. Danach wurde das Chloroform i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Benzol aufgenommen, abgesaugt und mit Benzol und Aceton gewaschen. Ausb. 7.7 g (79%) fast weiße Kristalle, Schmp. 169–172° (Zers.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{O}_4$ (488.2) Ber. Br 32.74 Gef. Br 32.82

1.2-Dibrom-1.2-bis-[2.5-dimethoxy-phenyl]-äthan (4): 6.0 g (0.02 Mol) *2.5.2'.5'-Tetramethoxy-stilben* wurden wie vorstehend mit 1.1 ccm (0.02 Mol) Brom umgesetzt. Ausb. 4.3 g (47%) fast weiße Kristalle, Schmp. 179–182° (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_4$ (460.2) Ber. Br 34.73 Gef. Br 34.81

2.5.2'.5'-Tetramethoxy-4.4'-dimethyl-tolan (6): 50 g Kaliumhydroxid wurden in 150 ccm n-Butanol unter Erhitzen gelöst, die Wärmezufuhr unterbrochen, 9.75 g (0.02 Mol) **3** auf einmal unter starkem Rühren hinzugegeben und anschließend 30 Min. auf 160° (Badtemp.) erhitzt. Danach goß man in eine große Porzellanschale mit ca. 700 ccm Wasser und ließ das n-Butanol vor dem Abzug verdunsten. Das gelbe Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und ergab aus Äthanol 3.45 g (53%) schwach gelbliches, noch stilben-haltiges **6** vom Schmp. 141–144°. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluationsmittel $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$ 1:1) aus Äthanol 2.5 g (38%) farblose Kristalle vom Schmp. 145–146°.

2.5.2'.5'-Tetramethoxy-tolan (7): Wie vorstehend wurden 9.2 g (0.02 Mol) 4 umgesetzt, Ausb. 2.7 g (45%) farblose Kristalle vom Schmp. 131–132°.

$C_{18}H_{18}O_4$ (298.3) Ber. C 72.47 H 6.08 Gef. C 72.48 H 6.22

MS: m/e 298 = M^+ (100); 297 (4); 283 (10); 268 (7); 267 (4); 253 (3); 251 (4); $m/2e$ 149 (4).

NMR: δ 3.81 (s, 6H, OCH₃); 3.92 (s, 6H, OCH₃); 6.83–7.15 (6H, arom. Protonen).

5-Hydroxy-6-methyl-2-[2.5-dihydroxy-4-methyl-phenyl]-benzofuran (9): Unter trockenem Stickstoff wurden 1.30 g (4 mMol) 6 und 7 g Pyridinhydrochlorid 1 Stde. unter Rühren auf 200° erhitzt. Nach kurzem Abkühlen wurden unter Stickstoff 7 ccm Na₂S₂O₄-haltiges Wasser zugesetzt, anschließend wurde noch heiß in 80 ccm Na₂S₂O₄-haltiges Wasser gegossen und der gelbliche Niederschlag mit Wasser gewaschen. Ausb. 0.95 g (88%), Schmp. 221–222° (Zers.). Aus Wasser/Äthanol unter Zusatz von wenig Na₂S₂O₄ schieden sich farblose Kristalle vom Schmp. 232–233° (Zers.) ab.

$C_{16}H_{14}O_4$ (270.3) Ber. C 71.10 H 5.22 Gef. C 71.26 H 5.40

MS: m/e 270 = M^+ (ca. 100¹⁶); 269 (ca. 23¹⁶); 268 (ca. 50¹⁶); 267 (ca. 41¹⁶); 253 (3); 241 (20); 240 (8); 227 (24); 201 (19); 172 (25); $m/2e$ 135 (17); m/e 115 (21).

NMR (CD₃COCD₃): δ 2.19 (s, 3H, CH₃); 2.31 (s, 3H, CH₃); 6.76 (1H); 6.95 (1H); 7.18 (2H); 7.35 (1H, arom. Protonen); 7.64 (s, 1H, OH); 7.87 (s, 1H, OH); 8.30 (s, 1H, OH).

5-Hydroxy-2-[2.5-dihydroxy-phenyl]-benzofuran (10): 0.75 g (2.5 mMol) 7 wurden wie vorstehend umgesetzt, die Reaktionsmischung wurde jedoch in 40 ccm Wasser gegossen und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Ausb. 0.32 g (53%) farblose Kristalle, Schmp. 204–206° (Zers.). Aus Wasser/Äthanol wie vorstehend: Schmp. 207–208° (Zers.).

$C_{14}H_{10}O_4$ (242.2) Ber. C 69.42 H 4.16 Gef. C 69.67 H 4.37

MS: m/e 242 = M^+ (ca. 75¹⁶); 241 (ca. 20¹⁶); 240 (ca. 100¹⁶); 239 (ca. 2¹⁶); 213 (15); 212 (6); 158 (35); $m/2e$ 121 (3).

NMR (CD₃COCD₃): δ 6.6–7.5 (7H, arom. Protonen); 7.92 (s, 1H, OH); 8.07 (s, 1H, OH); 8.77 (s, 1H, OH).

2-Brom-1-[2.5-dimethoxy-phenyl]-äthylen: Zu einer Aufschlammung von 20.8 g (0.1 Mol) 2.5-Dimethoxy-zimtsäure in 100 ccm Chloroform wurden bei Raumtemp. unter Rühren 5.2 ccm (0.1 Mol) Brom in 100 ccm Chloroform getropft, wobei die Säure in Lösung ging. Danach wurde das Chloroform i. Vak. abdestilliert und das zurückgebliebene Öl mit einer Lösung von 21.2 g (0.2 Mol) Natriumcarbonat in 180 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wurde ausgeäthert und das Produkt nach Entfernen des Äthers i. Vak. destilliert, Sdp._{1–2} 127–129°. Ausb. 14.3 g (59%) gelbes Öl, das anschließend weiterverarbeitet wurde.

NMR: AB-System der olefin. Protonen δ 6.82 (d, 1H, $J = 14$ Hz); 7.18 (d, 1H, $J = 14$ Hz).

Kupfer-[2.5-dimethoxy-phenyl]-acetylid (8): Ohne weitere Reinigung wurden 14.3 g (0.06 Mol) 2-Brom-1-[2.5-dimethoxy-phenyl]-äthylen in 60 ccm trockenem Benzol gelöst und unter Rühren und trockenem Stickstoff zu 60 ccm 15proz. (0.135 Mol) Butyllithium in Hexan getropft. Die Reaktionsmischung verfärbte sich dabei über orange und rot nach purpur, wobei gleichzeitig ein Niederschlag entstand. Danach wurde noch 30 Min. auf 70° erhitzt (Badtemp.). Nach Abkühlen wurde mit Wasser versetzt, ausgeäthert und i. Vak. fraktioniert destilliert. Die einzelnen Fraktionen wurden in Methanol gelöst und ammoniakalische Kupfer(I)-

¹⁶ Peaks deutlich veränderlich während der Spektromaufnahme (Hydrochinon-Chinon).

chlorid-Lösung zugetropft, bis kein Niederschlag mehr ausfiel. Das Produkt wurde abgesaugt und sehr gründlich mit konz. Ammoniak, Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Ausb. 1.7 g (13%) gelbe Körnchen, Schmp. etwa 225–230° (Zers.) unter starker vorheriger Erweichung. Das Produkt ist zur Weiterverarbeitung genügend rein.

Bis-[2.5-dimethoxy-phenyl]-butadiin (11): 1.0 g (4.4 mMol) **8** wurde ohne weitere Reinigung unter Erhitzen in 60 ccm Pyridin gelöst und zu einer gerührten, auf 90° erwärmten Lösung von 2.0 g *Kupfer(II)-acetat* in 60 ccm Pyridin gegossen. Die Mischung wurde 30 Min. auf 90° erhitzt und nach dem Abkühlen in 600 ccm konz. Ammoniak eingerührt. Nach 1 Stde. wurde der Niederschlag abgesaugt, mit konz. Ammoniak, Wasser und einmal mit Methanol gewaschen. Ausb. 0.55 g (77%), Schmp. 143–145°. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Benzol stieg der Schmp. der glänzenden, blaßgelblichen Blättchen auf 147–147.5°.

$C_{20}H_{18}O_4$ (322.4) Ber. C 74.52 H 5.63 Gef. C 74.76 H 5.56

MS: m/e 322 = M^+ (100); 321 (4); 307 (9); 292 (5); 291 (4); 277 (4); 264 (6); 249 (7); 235 (6); 221 (7); $m/2e$ 161 (13).

5.5'-Dihydroxy-[bibenzofuryl-(2.2')] (**12**): Unter trockenem Stickstoff wurden 0.75 g (2.3 mMol) **11** und 7 g *Pyridinhydrochlorid* 30 Min. unter Rühren auf 200° erhitzt. Nach kurzem Abkühlen wurden unter Stickstoff 7 ccm $Na_2S_2O_4$ -haltiges Wasser zugesetzt und anschließend warm in 50 ccm $Na_2S_2O_4$ -haltiges Wasser gegossen. Der dunkle Niederschlag wurde nach kurzem Stehenlassen abgesaugt (G4), mit Wasser und eiskaltem Methanol gewaschen und i. Vak. sublimiert (230°, ca. 1 Torr). Ausb. 0.18 g (29%), farblose Kriställchen, Schmp. 293–294°.

$C_{16}H_{10}O_4$ (266.3) Ber. C 72.18 H 3.79 Gef. C 71.92 H 3.64

MS: m/e 266 = M^+ (100); 237 (9); 184 (4); 181 (4); 152 (4); $m/2e$ 133 (7).

NMR (CD_3COCD_3): δ 6.7–7.5 (m, 8 H, arom. Protonen), 8.17 (s, 2 H, OH).

[48/72]