

Über die Einwirkung von Enaminen auf Chinone. IV<sup>1)</sup>

## **Darstellung von substituierten 5-Hydroxy-benzofuranen<sup>2)</sup>**

VON GÜNTER DOMSCHKE

### **Inhaltsübersicht**

Bei der Umsetzung von Enaminen verschiedener Aldehyde und Ketone entstehen durch MICHAEL-Addition und intermediäre Cyclisierung substituierte 2,3-Dihydro-2-piperidino (morpholino)-5-hydroxy-benzofurane, die unter Amineliminierung in die zugehörigen Benzofurane übergeführt werden können.

---

Die direkte 5-Hydroxy-benzofuran-Synthese aus N,N-dialkylierten Enaminen der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen und p-Benzochinon<sup>1)</sup> legt nahe, diese Umsetzung auch mit Enaminen einfacher Ketone und Aldehyde zu untersuchen.

Läßt man die besonders leicht durch azeotrope Reaktionsführung aus cyclischen Ketonen und sekundären Aminen nach HERR und HEYL<sup>3)</sup> darstellbaren Enamine, wie 1-Morpholino-cyclopenten, -cyclohexen oder -cyclohepten in einem geeigneten Lösungsmittel auf p-Benzochinon einwirken, so bilden sich in exothermer Reaktion 1:1-Addukte. Als Lösungsmittel dienen Methylchlorid, Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff. Methylchlorid hat den Vorteil, daß es sowohl p-Benzochinon wie auch die Enamine gut löst und gleichzeitig infolge seines niedrigen Siedepunktes Überhitzungen während der Reaktion ausschließt. Allerdings hat es sich nicht in allen Fällen bewährt.

Gibt man die p-Benzochinonlösung tropfenweise unter gutem Rühren zu der Lösung des Enamins, so wird nach anfänglicher Dunkelfärbung die Reaktionsmischung sogleich wieder farblos.

Beim 1-Morpholino-cyclopenten bzw. -cyclohepten scheiden sich schon während der Reaktion die farblosen, gut kristallisierenden Reaktionspro-

---

<sup>1)</sup> 3. Mitteilung: G. DOMSCHKE, J. prakt. chem., **32**, 140 (1966).

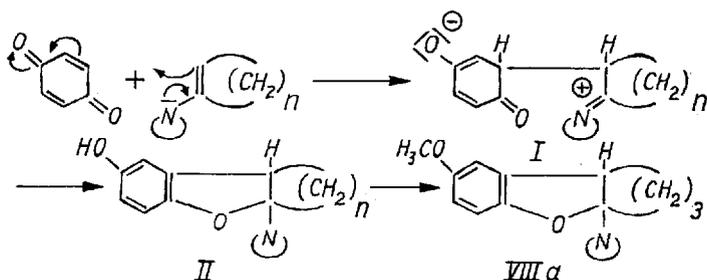
<sup>2)</sup> Vgl. kurze Originalmitteilung G. DOMSCHKE, Z. Chem. **4**, 29 (1964).

<sup>3)</sup> M. E. HERR u. F. W. HEYL, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3627 (1952).

dukte aus. Beim 1-Morpholino-cyclohexen läßt sich ein analoges Produkt nach Einengen der Mutterlauge und Aufnehmen in Äther gewinnen.

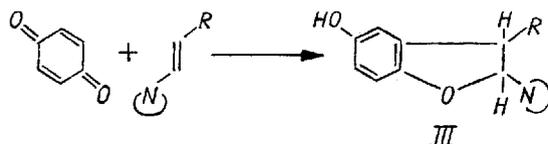
Es ist meist vorteilhaft, einen Überschuß an Enamin (5–20 Mol-%) und gut gereinigtes p-Benzochinon einzusetzen. Die Ausbeuten an Reaktionsprodukt sind ausgezeichnet und liegen meist zwischen 70 und 100%.

Die MICHAEL-Addition erfolgt in allen Fällen deutlich leichter, als bei den mesomeriestabilisierten Enaminen der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen. Das bei der Reaktion zunächst entstehende MICHAEL-Addukt I cyclisiert intermediär zum 2,3-disubstituierten 2-Morpholino-5-hydroxy-benzofuran-System II.



Das Vorhandensein nur einer freien Hydroxylgruppe läßt sich durch Methylierung mit Diazomethan beweisen. Nach der Aufnahme einer Methylgruppe ist infrarotspektroskopisch keine OH-Gruppe mehr nachweisbar<sup>4)</sup>. Während diese Methylierung nicht in allen Fällen zu guten Ergebnissen führt, erhält man z. B. im Falle des 2,3-Dihydro-2-morpholino-2,3-trimethylen-5-hydroxy-benzofurans (VIII) das reine Methylierungsprodukt VIIIa.

Die MICHAEL-Addition der Aldehydenamine an p-Benzochinon verläuft entsprechend der für die Ketonenamine angegebenen Formulierung, es entstehen ebenfalls jeweils die zugehörigen 2,3-Dihydro-benzofurane III.



<sup>4)</sup> Die von uns zunächst<sup>2)</sup> angenommene Bildung substituierter Hydrochinone konnte inzwischen<sup>3)</sup> auch durch NMR-Messungen ausgeschlossen werden, da das Signal nur eines phenolischen Protons auftritt. NMR-Messungen, die wir zur Klärung dieses Problems durchführen ließen, führten bei der relativen Schwerlöslichkeit der in Frage stehenden Verbindungen infolge zu geringer Empfindlichkeit des verwendeten Gerätes zu keinem Ergebnis.

<sup>5)</sup> K. C. BRANNOCK, R. D. BURPITT, H. E. DAVIS, H. S. PRIDGEN u. J. G. T. HEWATT, J. org. Chemistry **29**, 2579 (1964).

Es wurden 1-Piperidinopropen-(1), 1-Piperidinobuten-(1)<sup>6)</sup>, 1-Piperidino-4-methylpenten-(1) sowie 1-Piperidino-2-phenyläthen nach MANNICH und DAVIDSEN<sup>7)8)</sup> dargestellt und mit p-Benzochinon umgesetzt.

Mit den niederen Gliedern der Reihe verläuft die Reaktion analog den bisher beschriebenen Beispielen. Die 2,3-Dihydrobenzofurane kristallisieren bereits aus der Reaktionslösung aus oder können nach Einengen der Mutterlauge abgetrennt werden; sie sind leicht zu isolieren und zu reinigen.

Nicht so die Umsetzungsprodukte der iso-Hexyl- bzw. Phenyl-acetaldehyd-Enamine.

Die Additionsreaktion von 1-Piperidino-4-methylpenten-(1) an p-Benzochinon erfolgt bei Zimmertemperatur exotherm, dabei tritt nicht, wie in den anderen Fällen, nach langsamer, tropfenweiser Zugabe der p-Benzochinonlösung zum Enamin sofort wieder Entfärbung bzw. Aufhellung ein. Die Reaktion läßt sich jedoch unter Kühlung gut lenken, aus der Reaktionsmischung, die gegen Ende der Reaktion ebenfalls dunkel wird, lassen sich in einigen Fällen geringe Anteile einer festen Substanz isolieren, die Hauptmenge des Reaktionsproduktes ist jedoch von zähflüssiger, honigartiger Konsistenz. Sämtliche Kristallisationsversuche sowie die Reinigung des Produktes durch Chromatographie schlugen fehl.

Bei gutem Vakuum ( $10^{-3}$  bis  $10^{-4}$  Torr) kann man jedoch in geeigneten, weitleumigen Apparaturen ohne Zersetzung destillieren, wobei zunächst eine goldgelbe, bernsteinartige Verbindung übergeht, deren Färbung sich nach mehrmaliger Destillation im Hochvakuum weiter aufhellt. Diese Substanz entspricht in Analyse und Spektrum dem 2,3-Dihydro-benzofuran-Addukt aus 1-Piperidino-4-methylpenten-(1) und p-Benzochinon (VI).

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse auch bei der Addition des 1-Piperidino-2-phenyläthens an p-Benzochinon. Die Reaktion wird zwar günstigerweise bei Zimmertemperatur durchgeführt, wobei, nach einer anfänglichen Inkubationszeit, nach jeder p-Benzochinonzugabe die Entfärbung relativ schnell eintritt, das Additionsprodukt ist jedoch ebenfalls nur durch Hochvakuumdestillation zu reinigen.

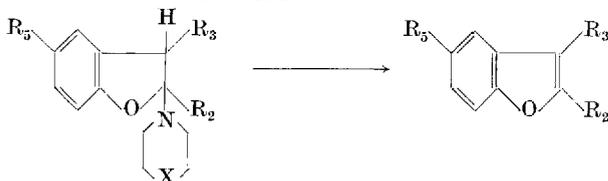
2,3-Dihydro-2-piperidino-3-phenyl-5-hydroxy-benzofuran (VII) bildet mit ätherischer Salzsäure ein beständiges, schwer lösliches Hydrochlorid, das sogar mit wäßriger Salzsäure aus dem Reaktionsprodukt isoliert werden kann. Die anderen 2,3-Dihydro-benzofurane geben meist nur äußerst rasch zersetzliche und nicht rein darstellbare Hydrochloride.

<sup>6)</sup> Versuche mit G. HELLER, Diplomarbeit Technische Universität Dresden 1964.

<sup>7)</sup> C. MANNICH u. H. DAVIDSEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2106 (1936).

<sup>8)</sup> R. DULOU, E. ELKIK u. A. VEILLARD, Bull. Soc. chim. France **1960**, 967.

Tabelle 1



Nr.	X	Spalte 1			Nr.	Spalte 2		Nr.
		R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>		Nr.	Nr.	
IV	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	XII	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> , R <sub>5</sub> wie in Spalte 1	XXI	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> wie in Spalte 1, R <sub>5</sub> = OCH <sub>3</sub>
V	CH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	XIII		XXII	
VI	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>3</sub>	OH	XIV		XXIII	
VII	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	XV		XXIV	
VIII	O	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	XVII	XXV		
IX	O	CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	XVIII	XXVI		
X	O	CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	XIX	XXVII		
(XI)	O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OH)	XX	XXVIII		

Als Aminkomponente im Enamin wurde bei Aldehyden vorwiegend Piperidin verwendet, Handversuche der Addition von Morpholino- bzw. Pyrrolidino-Alkenen an p-Benzochinon ergaben analoge Reaktionsprodukte.

Alle dargestellten 2,3-Dihydro-5-hydroxy-benzofurane sind in Tab. 1 aufgeführt\*). Zusätzlich wurden die durch Amineliminierung entstehenden Benzofurane sowie deren Methylierungsprodukte aufgenommen.

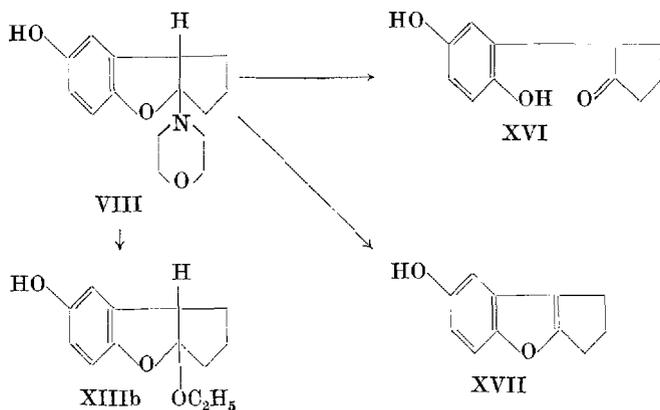
Im einfachsten Falle erfolgt die Amineliminierung durch vorsichtiges Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren. Wie man sieht, erhält man, bis auf eine Ausnahme, immer direkt das zugehörige Benzofuran.

Die angeführte Reaktion gestattet es also, in relativ einfacher Weise zu substituierten 5-Hydroxybenzofuranen zu gelangen. Dabei ist bedeutungs-

\*) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen wurden von mehreren Arbeitskreisen analoge Reaktionen durchgeführt und z. T. auch die gleichen Produkte isoliert. Diese Veröffentlichungen, von denen einige auch als Patente vorliegen, sind durchweg nach unserer kurzen Originalmitteilung<sup>2)</sup> eingereicht worden (vgl. z. B. S. I. SAMJALOW, G. W. KONDRATEWA u. W. I. GUNAR, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **1964**, 2086; W. I. SCHWEDOW u. A. N. GRINJOW, UdSSR P. 168 671 v. 11. 1. 1964, ausgeg. 26. 2. 1965; W. I. SCHWEDOW u. A. N. GRINJOW, UdSSR P. 167 497 v. 5. 11. 1963, ausgeg. 18. 1. 1965; W. I. SCHWEDOW u. A. N. GRINJOW, J. org. Chem. (UdSSR) **1**, 1125 (1965); Upjohn Co. Niederl. P. Anmeldung 6 415 270 v. 1. Juli 1965, USA Anmeldung 31. Dez. 1963, CA **64**, 3571 b (1966). In einem anderen Falle werden die erhaltenen Verbindungen fälschlicherweise als Cyclobutanderivate formuliert (vgl. hierzu K. LEY u. H. WALZ, Farbenfabrik Bayer Akt. Ges., DBP 1 163 837 v. 28. 3. 1962, ausgeg. 27. 8. 1964, C. **1965**, 18, 2565; Farbenfabrik Bayer, Akt. Ges., Niederl. P. Anmeldung 6 410 558 v. 26. Juli 1965, CA **64**, 3563c (1966).

voll, daß auch  $\alpha$ -unsubstituierte 5-Hydroxybenzofurane, die nach der NENITZESCU-v. PECHMANN-Reaktion<sup>9)</sup> bisher nicht darstellbar waren, bequem zugänglich geworden sind.

Zur Hydrolyse ist nicht in allen Fällen das Erhitzen mit verdünnten Säuren geeignet. Universell anwendbar ist demgegenüber die Aminabspaltung mit Oxalsäure in Dioxan. In völlig wasserfreiem und gut vorgereinigten Dioxan erhält man mit wasserfreier Oxalsäure die Benzofurane in guten Ausbeuten. Diese Methode ist sogar die einzige Möglichkeit zur Darstellung des 2,3-Trimethylen-5-hydroxy-benzofurans XVII, da in Gegenwart von Wasser in diesem Falle nur das  $\alpha$ -(2,5-Dihydroxyphenyl)-cyclopentanon (XVI) gebildet wird. XVI ist verhältnismäßig gut wasserlöslich und muß aus der wäßrigen Lösung durch Perforieren mit Äther isoliert werden.



Wird die Hydrolyse des 2,3-Dihydro-2-morpholino-2,3-trimethylen-5-hydroxy-benzofurans (VIII) in Dioxan durchgeführt, das die berechnete Menge Wasser enthält, so bildet sich ebenfalls ausschließlich XVI. Dieses läßt sich im Feinvakuum destillieren und ist von honigartiger Konsistenz. Mehrfach destilliertes Keton ist bei Zimmertemperatur fest und glasig, es läßt sich jedoch nicht umkristallisieren und zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt. Das aus wäßriger Lösung darstellbare 3,5-Dinitrophenylhydrazon ist ebenfalls nicht umkristallisierbar und hat einen relativ niedrigen Schmelzpunkt (93–95 °C).

Führt man die Umsetzung des 2,3-Dihydro-2-morpholino-2,3-trimethylen-5-hydroxy-benzofurans (VIII) mit Oxalsäure im abs. Alkohol als Lösungsmittel durch, so erhält man die zugehörige Äthoxyverbindung XIIIb.

Die Reaktion geht leicht und mit relativ guten Ausbeuten nur mit Äthanol, mit Methanol und n-Propanol erhält man schmierige, mit Keton verun-

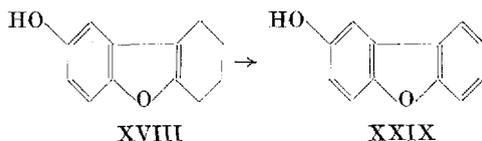
<sup>9)</sup> C. D. NENITZESCU, *Bul. Soc. chim. România* **11**, 37 (1929); H. v. PECHMANN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **21**, 3005 (1888); M. IKUTA, *J. prakt. Chem.* (2) **45**, 65 (1892).

reinierte Produkte, deren Analysenwerte in der Nähe der für die Äther berechneten Daten liegen. Die Ausbeuten sind in diesen Fällen nur gering.

Die anderen dargestellten Dihydrobenzofurane zeigen unterschiedliche Tendenz zur Bildung der entsprechenden Äthoxyverbindungen. Bei allen anderen angegebenen Dihydrobenzofuranen kann man die Hydrolyse in Dioxan, das mehr als die theoretisch notwendige Wassermenge enthält, mit der berechneten Oxalsäuremenge durchführen. Das saure Morpholin- bzw. Piperidinoxalat kristallisiert aus der Reaktionslösung aus und kann abgeseugt werden. Die sauren Morpholinoxalate bilden sich auf diese Weise bereits nahezu quantitativ, die teilweise löslichen Piperidinoxalate werden nach Abtrennen der Hauptmenge des Salzes aus der eingeeengten Mutterlauge mit Wasser ausgewaschen.

Die anfallenden Benzofurane lassen sich umkristallisieren, in einigen Fällen ist es notwendig, im Hochvakuum zu destillieren. Alle dargestellten 5-Hydroxy-benzofurane sind an der Hydroxylgruppe acylierbar und alkylierbar. Es wurden generell mit Dimethylsulfat bzw. Diazomethan die Methoxyverbindungen dargestellt, deren Konstanten in einigen Fällen mit Literaturwerten der auf andere Weise gewonnenen Verbindungen verglichen werden konnten.

Das 2,3-Tetramethylen-5-hydroxy-benzofuran (XVIII) ist im Stickstoffstrom am Palladium-Kohle-Kontakt zum 3-Hydroxy-biphenylenoxid (XXIX) dehydrierbar.



XXIX ist bekannt und auf anderem Wege bereits mehrmals dargestellt worden<sup>10)</sup>.

Die Darstellung des 2,3-Dihydro-2-morpholino-2-phenyl-5-hydroxy-benzofurans (XI) in der üblichen Weise durch Umsetzung von 1-Morpholino-1-phenyl-äthen mit p-Benzochinon gelang bisher noch nicht, da intermediäre Oxydationsreaktionen das Reaktionsprodukt verändern<sup>11)</sup>. Unterbricht man die Reaktion kurz nach Vereinigung der Reaktionspartner durch Zugabe einer Natriumdithionit-Lösung und arbeitet auf, so erhält man direkt das Eliminierungsprodukt 2-Phenyl-5-hydroxy-benzofuran (20), das durch mehrmalige Vakuumsublimation zu reinigen ist.

<sup>10)</sup> Vgl. K. SCHIMMELSCHMIDT, Liebigs Ann. Chem. **566**, 184 (1950).

<sup>11)</sup> G. DOMSCHKE, Chem. Ber. **99**, 930 (1966).

Ein Vergleich der Schmelzpunkte dieser Verbindung bzw. des Methyläthers mit entsprechenden Literaturdaten der auf andere Weise dargestellten Verbindungen<sup>12)</sup> <sup>13)</sup> zeigt gute Übereinstimmung in den Werten.

### Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch nach M. BOËTIUS bestimmt und sind korrigiert.

Die Analysen wurden in der analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden unter Leitung von Herrn Dipl.-Chem. G. VETTER und zum Teil im Mikrochemischen Laboratorium der Technischen Universität Dresden unter Leitung von Herrn Dr. G. GUTBIER ausgeführt.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Enaminen aus Ketonen

1 Mol Keton wird in 250 ml Benzol oder Toluol gelöst und mit dem Katalysator versetzt. Nach Zugabe von 1,2 Mol Amin erhitzt man bis zur Beendigung der Wasserbildung am Wasserabscheider. Nach beendeter Reaktion wird filtriert bzw. zugesetzter löslicher Katalysator mit Wasser ausgewaschen und anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird im Vakuum rektifiziert.

#### 1-Morpholino-cyclopenten-(1)

Aus Cyclopentanon, Morpholin, Toluol, ohne Katalysator. Ausbeute 81% d. Th., Sdp.<sub>12</sub> 105–109 °C,  $n_D^{20}$  1,5121 [Lit.<sup>14)</sup>]: Sdp.<sub>10</sub> 99 °C,  $n_D^{20}$  1,5121].

#### 1-Morpholino-cyclohexen-(1)

Aus Cyclohexanon, Morpholin, Toluol, ohne Katalysator. Ausbeute 73% d. Th., Sdp.<sub>12</sub> 117–122 °C,  $n_D^{20}$  1,5130 [Lit.<sup>14)</sup>]: Sdp.<sub>11</sub> 119 °C,  $n_D^{20}$  1,5132].

#### 1-Morpholino-cyclohepten-(1)

Aus Suberon, Morpholin, Toluol, p-Toluolsulfonsäure. Ausbeute 43% d. Th., Sdp.<sub>11</sub> 124 bis 126 °C,  $n_D^{20}$  1,5111 [Lit.<sup>15)</sup>]: Sdp.<sub>17</sub> 133–135 °C].

#### 1-Morpholino-1-phenyl-äthen

Aus Acetophenon, Morpholin, Toluol, Wofatit P, Reaktionszeit 80 Stunden. Ausbeute 47% d. Th., Sdp.<sub>0,3</sub> 89 °C,  $n_D^{20}$  1,5618 [Lit.<sup>16)</sup>]: Sdp.<sub>0,1</sub> 86–89 °C].

<sup>12)</sup> A. N. GRINJOW, PAN BON KHWAR u. A. P. TERENTJEW, J. allg. Chem. (UdSSR) **27**, 821 (1957).

<sup>13)</sup> A. N. GRINJOW, I. A. SAIZEW, N. K. WENEWEZWA u. A. P. TERENTJEW, J. allg. Chem. (UdSSR) **28**, 1853 (1958).

<sup>14)</sup> G. OPITZ u. A. GRIESINGER, Liebigs Ann. Chem. **665**, 101 (1963).

<sup>15)</sup> G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOWICZ u. R. TERRELL, J. Amer. chem. Soc. **85**, 207 (1963).

<sup>16)</sup> S. HÜNIG, K. HÜBNER u. E. BENZIG, Chem. Ber. **95**, 926 (1962).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Enaminen aus Aldehyden**

1 Mol Aldehyd wird unter gutem Rühren unterhalb + 40 °C zu einer Mischung aus 2 Mol Piperidin und 1 Mol wasserfreiem Kaliumcarbonat getropft. Nach Stehen über Nacht saugt man ab und destilliert bei 100 Torr über eine 60-cm-VIGREUX-Kolonne, wobei sich unter Abspaltung von 1 Mol Piperidin im Sumpf das Enamin bildet. Der Rückstand wird rektifiziert.

**1-Piperidino-propen-(1)**

Aus Propionaldehyd. Ausbeute 53% d. Th., Sdp.<sub>16</sub> 70 °C,  $n_D^{20}$  1,4830 [Lit.<sup>13</sup>): Sdp.<sub>10</sub> 52 °C,  $n_D^{20}$  1,4838].

**1-Piperidino-buten-(1)**

Aus n-Butyraldehyd. Ausbeute 58% d. Th., Sdp.<sub>12</sub> 70 °C,  $n_D^{20}$  1,4810 [Lit.<sup>13</sup>): Sdp.<sub>10</sub> 70 °C,  $n_D^{20}$  1,4800].

**1-Piperidino-4-methyl-penten-(1)**

Aus Isohexylaldehyd (Sdp. 116 °C,  $n_D^{20}$  1,4118). Ausbeute 55% d. Th., Sdp.<sub>10</sub> 83 °C,  $n_D^{20}$  1,4677.

$C_{11}H_{21}N$  (167,3)      ber.: C 78,97; H 12,65; N 8,37;  
gef.: C 78,64; H 12,73; N 8,43.

**1-Piperidino-2-phenyl-äthen**

Aus Phenylacetaldehyd. Ausbeute 62% d. Th., Sdp.<sub>0,1</sub> 112 °C,  $n_D^{20}$  1,6090 (unterkühlte Schmelze), Schmp. 31 °C [Lit.<sup>8</sup>): Sdp.<sub>0,1</sub> 106 °C, Schmp. 29–30 °C].

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der  
2,3-Dihydro-5-hydroxy-benzofurane**

0,12 Mol Enamin werden im angegebenen Lösungsmittel gelöst und unter gutem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 10,8 g (0,1 Mol) frisch umkristallisiertem p-Benzochinon in 100–200 ml Lösungsmittel versetzt. Die Tropfgeschwindigkeit wird so einreguliert, daß nur an der Eintropfstelle die anfänglich auftretende Dunkelfärbung zu beobachten ist. Sollte die Reaktionsmischung sich gegen Ende der Reaktion nicht mehr aufhellen, so verzichtet man auf den vollständigen Chinonzusatz. Auskristallisierendes Reaktionsprodukt saugt man ab, andernfalls wird nach Abdestillieren des Lösungsmittels wie jeweils angegeben aufgearbeitet.

**2,3-Dihydro-2-piperidino-3-methyl-5-hydroxy-benzofuran (IV)**

Aus 18,8 g (0,15 Mol) 1-Piperidino-propen-(1), Benzol, Zimmertemperatur. Nach Stehen über Nacht bei + 5 °C wird abgesaugt und zweimal aus n-Propanol und einmal aus Benzol umkristallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man weitere Anteile des Reaktionsproduktes. Schmp. 146 °C, Ausbeute 16 g (69% d. Th.).

$C_{14}H_{19}NO_2$  (233,3)      ber.: C 72,07; H 8,21; N 6,00;  
gef.: C 71,92; H 8,35; N 6,04.

**2,3-Dihydro-2-piperidino-3-äthyl-5-hydroxy-benzofuran (V)<sup>6</sup>**

Aus 16,8 g 1-Piperidino-buten-(1), Methylenchlorid, Zimmertemperatur. Zur Aufarbeitung kühlt man auf  $-20^{\circ}\text{C}$  ab, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Methylenchlorid und Äthanol. Ausbeute 21 g (85% d. Th.), Schmp.  $172^{\circ}\text{C}$  (Äthanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (247,3) ber.: C 72,84; H 8,56; N 5,66;  
gef.: C 72,55; H 8,67; N 5,70.

**2,3-Dihydro-2-piperidino-3-(2-methyl-n-propyl)-5-hydroxy-benzofuran (VI)**

Aus 19,9 g 1-Piperidino-4-methyl-penten-(1), Methylenchlorid bei  $-70^{\circ}\text{C}$ . Nach beendeter Reaktion wird gereinigter Stickstoff eingeleitet, worauf man auf Zimmertemperatur erwärmen läßt. Aus der klar durchsichtigen Reaktionsmischung wird das Lösungsmittel unter Stickstoff abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum rektifiziert.  $\text{Sdp}_{0,001}$   $145^{\circ}\text{C}$ , honigartige klebrige Verbindung, Ausbeute 24 g (87% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  (275,4) ber.: C 74,14; H 9,15; N 5,09;  
gef.: C 73,85; H 9,69; N 4,89.

**2,3-Dihydro-2-piperidino-3-phenyl-5-hydroxy-benzofuran (VII)**

Aus 20,5 g (0,11 mol) 1-Piperidino-2-phenyl-äthan, Benzol, Zimmertemperatur. Nach Vertreiben des Lösungsmittels wird der verbliebene Rückstand direkt im Feinvakuum destilliert.  $\text{Sdp}_{0,1}$   $180^{\circ}\text{C}$  (feste glasige Masse), Ausbeute 20 g (68% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (295,4) ber.: C 77,26; H 7,17; N 4,74;  
gef.: C 77,06; H 7,58; N 4,79.

**2,3-Dihydro-2-piperidino-3-phenyl-5-hydroxy-benzofuran-Hydrochlorid (VII a)**

Löst man das destillierte 2,3-Dihydro-2-piperidino-3-phenyl-5-hydroxy-benzofuran (VII) in abs. Äther und leitet trockenes Salzsäuregas ein, so entsteht das Hydrochlorid, das aus Äthanol/Äther umgefällt werden kann. Schmp.  $203^{\circ}\text{C}$ , Ausbeute quantitativ.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$  (331,8) ber.: C 68,77; H 6,68; N 4,22; Cl 10,69;  
gef.: C 68,32; H 6,91; N 4,44; Cl 11,04.

**2,3-Dihydro-2-morpholino-2,3-trimethylen-5-hydroxy-benzofuran (VIII)**

Aus 18,7 g 1-Morpholino-cyclopenten-(1), Methylenchlorid, Zimmertemperatur. Man läßt über Nacht bei  $-20^{\circ}\text{C}$  stehen, saugt ab, wäscht mit Methylenchlorid und kristallisiert aus n-Butanol um. Aus der Mutterlauge erhält man beim Einengen einen weiteren Teil des Reaktionsproduktes. Ausbeute 22,7 g (87% d. Th.), Schmp.  $213^{\circ}\text{C}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (261,3) ber.: C 68,94; H 7,33; N 5,36;  
gef.: C 68,67; H 7,34; N 5,19.

**2,3-Dihydro-2-morpholino-2,3-trimethylen-5-methoxy-benzofuran (VIII a)**

2,6 g (0,01 mol) sehr gut gereinigtes VIII werden in 150 ml Methanol gelöst. Man versetzt mit einem sehr großen Überschuß einer ätherischen Diazomethanlösung und läßt, nachdem die Reaktion abgeklungen ist, über Nacht stehen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 2 g (73% d. Th.), Schmp.  $119^{\circ}\text{C}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (275,3) ber.: C 69,79; H 7,69; N 5,09;  
gef.: C 69,63; H 7,64; N 4,99.

**2,3-Dihydro-2-äthoxy-2,3-trimethylen-5-hydroxy-benzofuran (VIIIb)**

2,6 g (0,01 mol) VIII werden in 50 ml abs. Alkohol in der Wärme gelöst. Anschließend versetzt man mit der heißen Lösung von 1 g (0,011 mol) wasserfreier Oxalsäure in 30 ml abs. Äthanol und läßt die Mischung 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Das ausgefallene saure Morpholinoxalat wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem abs. Äthanol gewaschen. Nach Einengen der Mutterlauge verbleibt ein braunes schmieriges Reaktionsprodukt, das in Äther aufgenommen wird. Man filtriert, schüttelt die Ätherlösung mehrmals mit Wasser aus und trocknet sorgfältig über Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man ein farbloses kristallines Produkt, das im Wasserstrahlvakuum bei 120 °C sublimiert. Ausbeute 1,6 g (73% d. Th.), Schmp. 140 °C.

$C_{13}H_{10}O_3$  (220,3) ber.: C 70,89; H 7,32;  
gef.: C 71,02; H 7,59.

Molekulargew. (kryoskopisch in Benzol): 216.

Als Nebenprodukt sind noch geringe Mengen 2-(2,5-Dihydroxyphenyl)-cyclopentanon (XVI) isolierbar.

**2,3-Dihydro-2-morpholino-2,3-tetramethylen-5-hydroxy-benzofuran (IX)**

Aus 20,4 g 1-Morpholino-cyclohexen-(1), Methylenchlorid, Zimmertemperatur. Nach beendeter Reaktion engt man ein und entfernt die letzten Lösungsmittelsreste im Wasserstrahlvakuum auf dem siedenden Wasserbade. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen, das kristalline Reaktionsprodukt abgesaugt und mit kaltem Äther ausgewaschen. Ausbeute 19 g (69% d. Th.), Schmp. 156 °C (Butanol).

$C_{16}H_{21}NO_3$  (275,3) ber.: C 69,79; H 7,69; N 5,09;  
gef.: C 70,00; H 7,89; N 5,12.

**2,3-Dihydro-2-morpholino-2,3-pentamethylen-5-hydroxy-benzofuran (X)**

Aus 22,1 g 1-Morpholino-cyclohepten-(1), Benzol, Zimmertemperatur. Man läßt über Nacht stehen, saugt ab, wäscht mit kaltem Benzol nach und kristallisiert aus Äthanol um. Aus der Mutterlauge erhält man beim Einengen einen weiteren Teil des Reaktionsproduktes. Ausbeute 28 g (97% d. Th.), Schmp. 215 °C.

$C_{17}H_{23}NO_3$  (289,4) ber.: C 70,56; H 8,01; N 4,84;  
gef.: C 70,43; H 8,04; N 4,85.

**3-Methyl-5-hydroxy-benzofuran (XII)**

7 g (0,03 mol) IV werden mit 30 ml 5proz. HCl 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mehrmals ausgeäthert, die vereinigten Ätherextrakte wäscht man mit Wasser neutral und trocknet mit Natriumsulfat. Der nach Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wird aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 3,5 g (80% d. Th.), Schmp. 92 °C [Lit.<sup>17)</sup> Schmp. 92 °C]. Eine Analysenprobe wurde im Wasserstrahlvakuum bei 110 °C sublimiert.

$C_9H_8O_2$  (148,2) ber.: C 72,96; H 5,44;  
gef.: C 72,72; H 5,69.

<sup>17)</sup> W. B. WHALLEY, J. chem. Soc. [London] 1953, 3479.

**3-Äthyl-5-hydroxy-benzofuran (XIII)<sup>6</sup>**

25 g (0,1 Mol) V werden in 100 ml 5proz. wäßriger HCl 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man äthert aus, wäscht die Ätherauszüge mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert nach Vertreiben des Äthers im Vakuum. Ausbeute 10,9 g (66% d. Th.), Sdp.<sub>9</sub> 154°C, Schmp. 41°C.

$C_{10}H_{10}O_2$  (162,2)      ber.: C 74,05; H 6,22;  
gef.: C 74,38; H 6,52.

**3-(2-Methyl-n-propyl)-5-hydroxy-benzofuran (XIV)**

13,8 g (0,05 Mol) VI werden in 120 ml Dioxan in der Wärme gelöst, mit 5 g (etwa 0,05 Mol) wasserfreier Oxalsäure in 50 ml Dioxan versetzt, 3 Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt, über Nacht stehen gelassen, das ausgefallene Oxalat abgesaugt, die Lösung im Wasserstrahlvakuum auf dem Wasserbade eingeeengt und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wäscht man mit Wasser neutral, trocknet mit Natriumsulfat und rektifiziert nach Vertreiben des Lösungsmittels im Vakuum. Ausbeute 7,7 g (82% d. Th.), Sdp.<sub>0,001</sub> 150°C.

$C_{12}H_{14}O_2$  (190,2)      ber.: C 75,76; H 7,42;  
gef.: C 75,20; H 7,49.

**3-Phenyl-5-hydroxy-benzofuran (XV)**

3,3 g (0,01 Mol) VIIa werden mit 75 ml 5proz. HCl 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Das in Wasser wenig lösliche Hydrochlorid geht dabei in Lösung und es scheidet sich ein bräunlich gefärbtes Öl auf der wäßrigen Phase aus. Man läßt erkalten, nimmt in Äther auf und schüttelt noch 3—4mal mit Äther aus. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet, das Reaktionsprodukt wird nach dem Vertreiben des Äthers im Vakuum destilliert. Ausbeute 1,5 g (71% d. Th.), Sdp.<sub>0,001</sub> 130—135°C.

$C_{11}H_{10}O_2$  (210,2)      ber.: C 79,98; H 4,79;  
gef.: C 79,68; H 4,92.

**2-(2,5-Dihydroxyphenyl)-cyclopentanon (XVI)**

7,8 g (0,03 Mol) VIII werden in 150 ml gereinigtem Dioxan gelöst, mit 5,4 ml (0,3 Mol) Wasser und einer heißen konz. Lösung von 2,7 g (0,03 Mol) wasserfreier Oxalsäure in Dioxan versetzt. Bereits nach wenigen Minuten beginnt sich das saure Oxalat abzuscheiden. Man läßt über Nacht stehen, wäscht mit wenig Dioxan nach und engt die Mutterlauge auf  $\frac{1}{3}$  des ursprünglichen Volumens ein. Nach nochmaligem 12stündigen Stehen wird abgesaugt und in einem Säbelkolben mit tiefengesetztem Ansatzrohr im Wasserstrahlvakuum das Lösungsmittel vertrieben und anschließend im Vakuum destilliert. Ausbeute 5,2 g (90% d. Th.), Sdp.<sub>0,004</sub> 140°C.

$C_{11}H_{12}O_3$  (192,2)      ber.: C 68,73; H 6,29;  
gef.: C 68,83; H 6,44.

Molekulargewicht (isotherme Destillation in Aceton): 182.

**Dinitrophenylhydrazon von XVI**

Man löst eine Probe des XVI in Wasser und versetzt mit einer 1proz. Lösung von 2,5-Dinitrophenylhydrazin in 10proz. Perchlorsäure. Der entstehende orangefarbene Niederschlag wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Er läßt sich ohne Zersetzung nicht umkristallisieren. Schmp. 93—95°C.

**2,3-Trimethylen-5-hydroxy-benzofuran (XVII)**

7,8 g (0,03 Mol) VIII werden in abs. vorgereinigtem Dioxan gelöst und mit 2,7 g (0,03 Mol) wasserfreier Oxalsäure in 20 ml abs. Dioxan versetzt. Es fällt bald ein schmieriges Produkt aus, das sich an den Kolbenwandungen ansetzt. Man läßt zunächst über Nacht gut verschlossen stehen und erhitzt anschließend mit aufgesetztem Calciumchloridrohr mehrere Stunden auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird das gebildete saure Oxalat abgesaugt und mit abs. Dioxan nachgewaschen. Das Filtrat wird nach nochmaligem Stehen über Nacht filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man trocknet schließlich im Wasserstrahlvakuum bei 100°C über  $P_4O_{10}$  und sublimiert anschließend bei 10 Torr und 140°C Badtemperatur. Das Reaktionsprodukt wird mit Wasser gewaschen, nochmals bei 100°C im Wasserstrahlvakuum über  $P_4O_{10}$  getrocknet und anschließend resublimiert. Ausbeute 1,7 g (33% d. Th.), Schmp. 114°C.

$C_{11}H_{10}O_2$  (174,2)      ber.: C 75,84; H 5,79;  
gef.: C 75,37; H 5,75.

**2,3-Tetramethylen-5-hydroxy-benzofuran (XVIII)**

2,75 g (0,01 Mol) IX werden in 50 ml 5proz. wäßriger HCl gelöst. Man erhitzt  $\frac{1}{2}$  Stunde unter Rückfluß, läßt abkühlen, äthert aus und wäscht die Ätherschicht mit Wasser neutral. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Vertreiben des Lösungsmittels wird aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 1,4 g (74% d. Th.), Schmp. 107°C. Zur Analyse wurde eine Probe im Stickstoffstrom sublimiert.

$C_{12}H_{12}O_2$  (188,2)      ber.: C 76,57; H 6,43;  
gef.: C 76,60; H 6,58.

**2,3-Pentamethylen-5-hydroxy-benzofuran (XIX)**

8,7 g (0,03 Mol) X werden in der Hitze in 100 ml wasserfreiem gereinigtem Dioxan gelöst und mit einer heißen Lösung von 3,2 g (0,036 Mol) wasserfreier Oxalsäure in 50 ml Dioxan versetzt. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt, im Vakuum zur Trockne gedampft, mit Wasser gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 5,1 g (85% d. Th.), Schmp. 134°C.

$C_{13}H_{14}O_2$  (202,2)      ber.: C 77,20; H 6,98;  
gef.: C 76,94; H 7,19.

**2-Phenyl-5-hydroxy-benzofuran (XX)**

1,9 g (0,01 Mol) 1-Morpholino-1-phenyl-äthen werden in 15 ml Äthanol gelöst. Man versetzt langsam unter ständigem Schütteln mit einer Lösung von 1 g (0,01 Mol) p-Benzochinon in 15 ml Äthanol. Die Lösung färbt sich von hellrot nach tiefdunkelbraun, dabei scheiden sich geringe Anteile eines festen Produktes aus. Man läßt  $\frac{1}{2}$  Stunde stehen und versetzt dann unter gutem Umschütteln mit einem Überschuß an wäßriger Natriumdithionitlösung. Das evtl. ausfallende Dithionit wird durch Wasserzugabe wieder in Lösung gebracht. Die Lösung wird fast farblos. Nun gießt man in 200 ml kaltes Wasser und läßt ohne umzurühren über Nacht stehen. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt, einige Stunden bei 100°C im Wasserstrahlvakuum über  $P_4O_{10}$  getrocknet und bei 10 Torr und 160°C Badtemperatur sublimiert. Ausbeute 0,7 g (33% d. Th.), Schmp. 189°C [Lit.<sup>12)</sup>: 186,5°C].

$C_{14}H_{10}O_2$  (210,2)      ber.: C 79,98; H 4,79;  
gef.: C 79,71; H 5,05.

### Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Methylierung der substituierten 5-Hydroxy-benzofurane

a) Reaktion mit Diazomethan: 0,01 Mol des substituierten 5-Hydroxy-benzofurans werden in 20 ml Methanol gelöst und mit einem großen Überschuß an ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel aus dem Wasserbade abdestilliert und das Reaktionsprodukt destilliert oder umkristallisiert.

b) Reaktion mit Dimethylsulfat: 0,01 Mol des substituierten 5-Hydroxy-benzofurans werden in 10 ml Methanol gelöst. Man verdrängt die Luft im Reaktionskolben durch gereinigten Stickstoff und versetzt unter Rühren anschließend mit 10 ml 2 n Natronlauge. Falls keine homogene Mischung entstanden ist, wird auf dem Wasserbade bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Nun unterbricht man die Wärmezufuhr und gibt tropfenweise 2,5 g (0,02 Mol) Dimethylsulfat hinzu. Anschließend wird  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem Wasserbade mit aufgesetztem Rückflußkühler erhitzt, abermals 10 ml 2 n Natronlauge zugegeben und 30 Minuten unter gutem Rühren auf dem siedenden Wasserbade der Überschuß an Dimethylsulfat zerstört. Nach dem Erkalten nimmt man in Äther auf, wäscht die vereinigten Ätherextrakte mit Wasser neutral, trocknet mit Natriumsulfat und kristallisiert nach Vertreiben des Äthers um oder destilliert.

#### 3-Methyl-5-methoxy-benzofuran (XXI)

1,5 g (0,01 Mol) XII werden nach Vorschrift a) methyliert. Sdp.<sub>12</sub> 125–128 °C, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5540 [Lit.<sup>17</sup>]: Sdp.<sub>0,05</sub> 105 °C]. Ausbeute 1,3 g (81% d. Th.).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (162,2)      ber.: C 74,05; H 6,22;  
gef.: C 74,01; H 6,36.

#### 3-Äthyl-5-methoxy-benzofuran (XXII)<sup>6</sup>

1,6 g XIII werden nach Vorschrift b) methyliert. Ausbeute 1,3 g (74% d. Th.). Sdp.<sub>10</sub> 130–131 °C, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5512.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (176,2)      ber.: C 74,97; H 6,86;  
gef.: C 75,41; H 7,10.

#### 3-(2-Methyl-n-propyl)-5-methoxy-benzofuran (XXIII)

1,9 g XIV werden nach Vorschrift b) methyliert. Das Reaktionsprodukt wird unter Stickstoff aufbewahrt. Ausbeute 1,6 g (84% d. Th.). Sdp.<sub>0,001</sub> 120 °C, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5440.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (204,3)      ber.: C 76,44; H 7,90;  
gef.: C 75,84; H 8,22.

#### 3-Phenyl-5-methoxy-benzofuran (XXIV)

2,1 g XV werden nach Vorschrift b) methyliert. Das Reaktionsprodukt wird unter Stickstoff aufbewahrt. Ausbeute 1,4 g (62% d. Th.). Sdp.<sub>0,001</sub> 120 °C, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,6264.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (224,3)      ber.: C 80,33; H 5,39;  
gef.: C 79,79; H 5,45.

#### 2,3-Trimethylen-5-methoxy-benzofuran (XXV)

1,7 g XVII werden nach Vorschrift a) methyliert. Ausbeute 1,8 g (95% d. Th.), Schmp. 81 °C (Methanol/Wasser 3:1).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (188,2)      ber.: C 76,57; H 6,43;  
gef.: C 77,11; H 6,47.

**2,3-Tetramethylen-5-methoxy-benzofuran (XXVI)**

1,9 g XVIII werden nach Vorschrift a) methyliert. Ausbeute 1,6 g (79% d. Th.). Sdp.<sub>0,001</sub> 96 °C, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5746 (unterkühlte Schmelze), Schmp. 32 °C.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (202,2) ber.: C 77,20; H 6,98;  
gef.: C 77,38; H 7,01.

**2,3-Pentamethylen-5-methoxy-benzofuran (XXVII)**

2 g XIX werden nach Vorschrift a) methyliert. Ausbeute 2 g (93% d. Th.). Sdp.<sub>0,0001</sub> 100 °C, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5730.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (216,3) ber.: C 77,75; H 7,46;  
gef.: C 77,29; H 7,52.

**2-Phenyl-5-methoxy-benzofuran (XXVIII)**

2,1 g XX werden nach Vorschrift a) methyliert. Ausbeute 2,1 g (94% d. Th.). Schmp 128 °C, (Methanol/Wasser 1:3) [Lit.<sup>18</sup>]: Schmp. 127 °C].

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (224,3) ber.: C 80,33; H 5,39;  
gef.: C 79,70; H 5,73.

**3-Hydroxy-biphenylenoxid (XXIX)**

1,9 g (0,01 Mol) XVII werden einer katalytischen Dampfphasendehydrirung im Stickstoffstrom bei 20 Torr unterworfen. Als Katalysator dient ein Palladium-Kohle-Kontakt, dem Magnesiumoxid beigemischt ist<sup>18</sup>). Die Verbindung wird bei 140 °C im Vakuum verdampft und mehrmals über den Katalysator geleitet. Ausbeute 1,1 g (61% d. Th.), Schmp. 134 °C [Lit.<sup>10</sup>]: Schmp. 135 °C].

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (148,2) ber.: C 78,25; H 4,38;  
gef.: C 78,17; H 4,76.

<sup>18</sup>) Zum Aufbau der Apparatur und zur Katalysatorherstellung vgl. J. FRANKE. Diss. Techn. Univ. Dresden 1964.

Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. März 1965.