

## 2,3-Dihydro-7-benzofurancarbonsäuren \*\*

Peter Stanetty\*, Herbert Koller und Gerhard Pürstinger

Abteilung für Chemie der Pflanzenschutzmittel, Institut für Organische Chemie,  
Technische Universität Wien, A-1060 Wien, Österreich

### 2,3-Dihydro-7-benzofurancarboxylic Acids

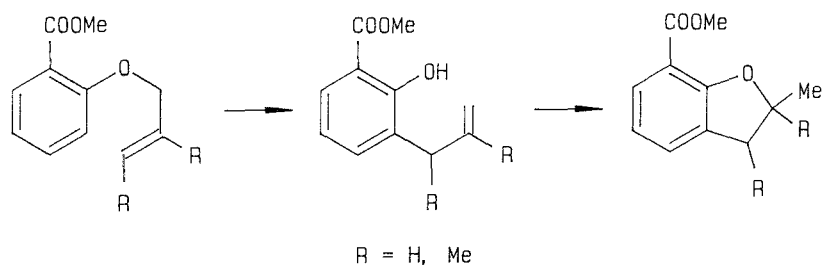
**Summary.** The syntheses of a series of title compounds **1 a–f** bearing methyl groups in the heterocyclic part were described. Depending on the substitution pattern the Claisen rearrangement (path A) or the methodology of directed lithiations (path B) were used as the key steps.

**Keywords.** Claisen rearrangement; 2,3-Dihydro-7-benzofurancarboxylic acid; Directed lithiation.

### Einleitung

Im Rahmen unserer laufenden Arbeiten auf dem Gebiet der Wirkstoffsynthese haben wir eine Reihe im heterocyclischen Teil methylsubstituierter 2,3-Dihydro-7-benzofurancarbonsäuren **1 a–f** als Zwischenprodukte benötigt. Von den bekannten Synthesestrategien für 2,3-Dihydro-benzofuranderivate [1], schienen uns die beiden folgenden Methoden für den rationellen Aufbau der Titelverbindungen am besten adaptierbar:

(1) Claisen-Umlagerung von 2-Allyloxy-benzoesäureestern und nachfolgende Cyclisierung der gebildeten 3-Allyl-salicylsäureester (Weg A, Schema 1).

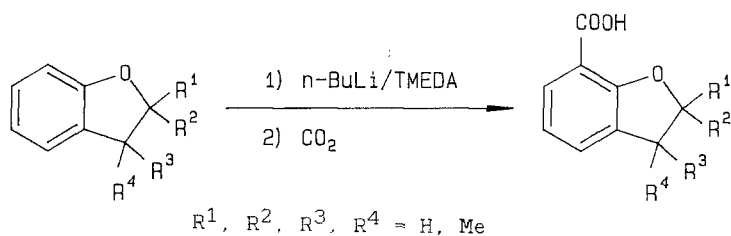


Schema 1

Da auf diesem Weg jedoch nur die Zielstrukturen mit zumindest einer Methylgruppe in 2-Position zugänglich sind, wurden die übrigen durch

(2) gezielte Lithiierung von 2,3-Dihydro-benzofuranen mit entsprechendem Substitutionsmuster angestrebt (Weg B, Schema 2).

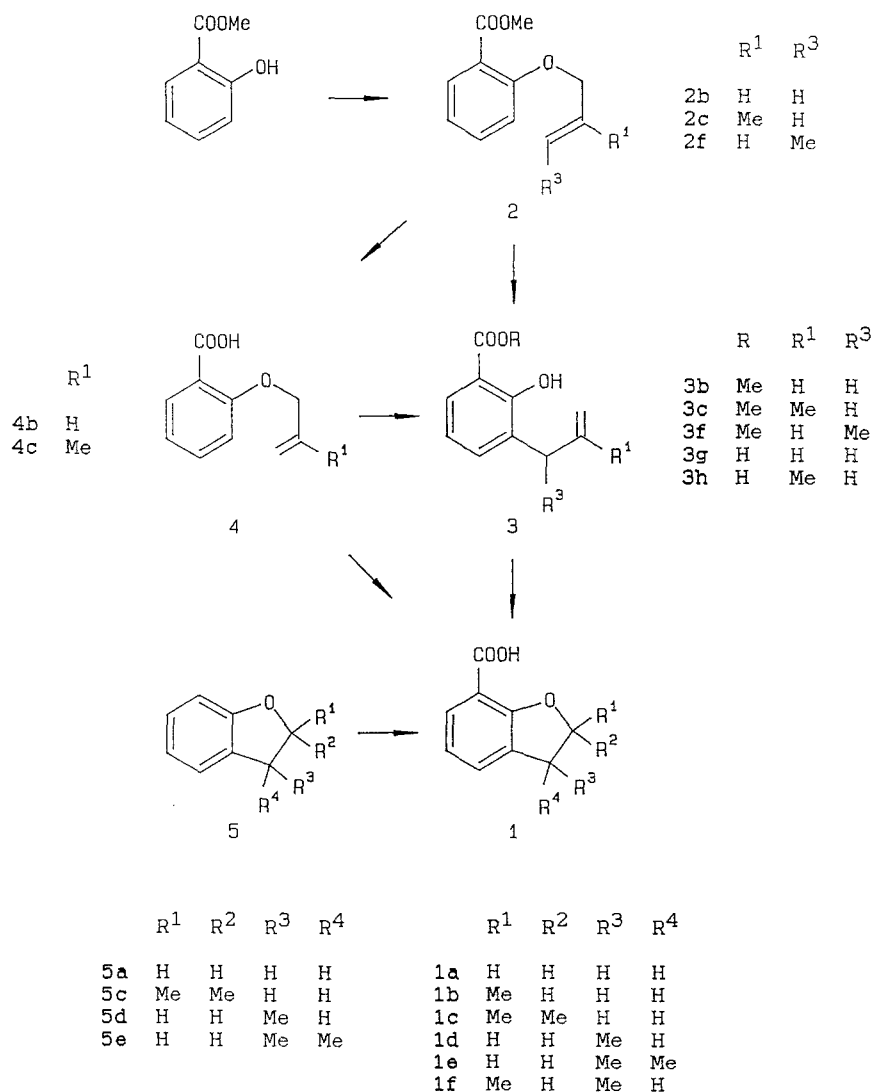
\*\* Herrn o. Prof. Dr. Fritz Sauter mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet



Scheme 2

### Ergebnisse und Diskussion

Wie schon in der Einleitung erwähnt, eignet sich der Syntheseweg A prinzipiell nur zum Aufbau der 2-Methyl-, 2,2-Dimethyl- und 2,3-Dimethylprodukte **1b**, **1c** und **1f**. Bei der Darstellung und Claisen-Umlagerung der „Allylether“ **2b**, **2c** und **2f** sowie bei der nachfolgenden Cyclisierung von **3b**, **3c** und **3f** konnten wir uns zwar an vorhandener Patentliteratur [2–5] orientieren; bedingt durch meist nur un-

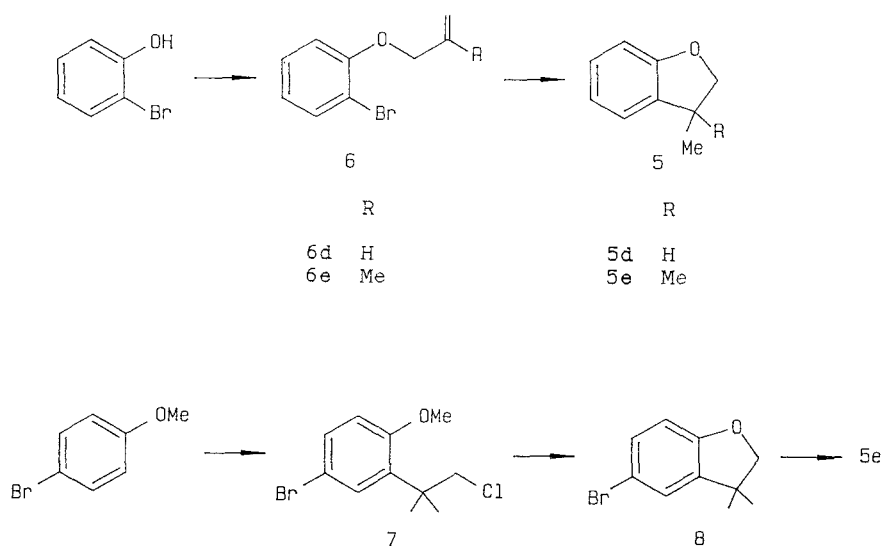


Scheme 3

vollständige Angaben mußten jedoch einzelne Schritte der Synthesesequenzen überarbeitet und vor allem die meist fehlenden physikalischen und spektroskopischen Daten nachgetragen werden.

Unsere Versuche, die Titelverbindungen durch Cyclisierung der Ester **3b**, **3c** und **3f** mit HBr/Eisessig [4] und nachfolgender Hydrolyse zu erhalten, lieferten überraschenderweise nur beim Einsatz von **3f** zufriedenstellende Resultate. Während **3b** unverändert rückgewonnen wurde, konnte ausgehend von **3c** neben der erwarteten Bildung von ca. 10% **1c** überwiegend nur HBr-Addition an die Doppelbindung festgestellt werden. Beim Versuch die Cyclisierung ausgehend von der Säure **3h** durch Autokatalyse in der Schmelze zu erreichen, konnten 61% **1c** erhalten werden. In unserem Bestreben, die Synthesesequenz zu verkürzen, haben wir in der Folge versucht, ausgehend von den Säuren **4b** und **4c**, die Claisen-Umlagerung sowie die anschließende Cyclisierung in einem Schritt zu erreichen. Dies gelang jedoch wiederum nur ausgehend von **4c**. **4b** lagerte zwar zu **3g** um, das cyclisierte **1b** wurde dabei jedoch nicht erhalten. Die erzielten Ausbeuten von 43–61% sind dabei durch die unter den Bedingungen der Claisen-Umlagerung unvermeidbar auftretende Decarboxylierung der Carbonsäuren begrenzt. Die Cyclisierung von **3b** zu **1b** wurde schließlich unter Einsatz von Quecksilber(II)acetat als Lewis-Säure und nachfolgende NaBH<sub>4</sub>-Reduktion erreicht [3]. Das bei dieser nur unvollständig ablaufenden Cyclisierung entstehende Gemisch von **3b** und dem Ester von **1b** wurde nicht wie in [3] säulenchromatographisch getrennt, sondern sofort verseift. Aus dem Gemisch der Carbonsäuren **1b** und **3g** konnte **1b** dann bequem durch Kristallisation rein isoliert werden (Schema 3).

Zum Aufbau der auf dem Weg A nicht zugänglichen Zielverbindungen **1a**, **1d** und **1e** wurde der Weg B über dirigierte Lithiierung der 7-Stellung der 2,3-Dihydrobenzofurane **5a**, **5d** und **5e** mit *n*-BuLi/TMEDA und nachfolgender Umsetzung des Lithiumorganyls mit CO<sub>2</sub> beschritten. Diese Methode wurde schon von Lednicer und Sun [2] am unsubstituierten 2,3-Dihydrobenzofuran **5a** erprobt. Während **5a** im Handel [6] erhältlich ist, haben wir den Aufbau von **5d** bzw. **5e** in Anlehnung an Beckwith [8], durch eine mit Tributylzinnhydrid induzierte radikalische Cyclisierung ausgehend von **6d** bzw. **6e** durchgeführt. Während **5d** auf diesem Wege



Schema 4

in ausgezeichneter Ausbeute erhalten wurde, erwies sich für das 3,3-Dimethyl-Produkt **5e** die Debromierung von **8**, das seinerseits durch Optimierung einer literaturbekannten Sequenz [5] aus 4-Bromanisol erhalten wurde, als günstiger (s. Schema 4).

## Experimenteller Teil

Schmp.: Heitzischmikroskop nach Kofler, alle Werte sind unkorrigiert. NMR-Spektren: Jeol FX 90 Q (90 MHz), wenn nicht anders angegeben  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel, TMS als interner Standard,  $\delta$ -Werte in ppm. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien (Leiter: Dr. J. Zak).

Verwendete Abkürzungen: Petrolether (PE), Essigsäureethylester (EE), Diisopropylether (DIPE), N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin (TMEDA).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der „Allylether“ **2b**, **2c**, **2f** sowie **6d** und **6e**

200 mmol Salicylsäuremethylester bzw. 2-Bromphenol wurden mit 300 mmol frisch destilliertem Alkenylhalogenid und 240 mmol wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sowie einer Spatelspitze NaI in 120 ml trockenem Aceton unter Rückfluß erhitzt (20–72 h). Danach wurden die anorganischen Salze abgesaugt, das Filtrat zur Trockene eingedampft und der Rückstand bei Bedarf destilliert.

#### 2-(2-Propenyloxy)-benzoesäuremethylester (**2b**)

Edukte: Salicylsäuremethylester und 3-Brom-propen, 20 h. Ausbeute: 96% (DC- und NMR-reines Rohprodukt, [14]: Sdp.: 137–138 °C/12 mm Hg), hellgelbe Fl.,  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (192.22).  $^1\text{H-NMR}$ : 7.69 (dd, 1 H, H-6,  $J_{56} = 8 \text{ Hz}$ ,  $J_{46} = 2 \text{ Hz}$ ), 7.41–7.20 (m, 1 H, H-4), 6.94–6.75 (m, 2 H, H-3 und H-5), 6.18–5.78 (m, 1 H, =CH=), 5.53–5.12 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.56–4.48 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 166.3 (s, C=O), 157.8 (s, C-2), 133.1 (d), 132.4 (d), 131.4 (d), 120.7 (s, C-1), 120.1 (d, C-5), 116.8 (t, =CH<sub>2</sub>), 113.5 (d, C-3), 69.1 (t, OCH<sub>2</sub>), 51.4 (q, OCH<sub>3</sub>).

#### 2-[(2-Methyl-2-propenyl)-oxy]-benzoesäuremethylester (**2c**)

Edukte: Salicylsäuremethylester und 3-Chlor-2-methyl-propen, 72 h. Ausbeute: 91%, hellgelbe Fl., Sdp.: 82–85 °C/0.05 mm Hg ([15]: 120–121 °C/1.5 mm Hg),  $n_{\text{D}}^{20}$ : 1.5261,  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (206.24).  $^1\text{H-NMR}$ : 7.68 (dd, 1 H, H-6,  $J_{56} = 8 \text{ Hz}$ ,  $J_{46} = 2 \text{ Hz}$ ), 7.42–7.19 (m, 1 H, H-4), 6.95–6.74 (m, 2 H, H-3 und H-5), 5.10–4.93 (m, 2 H, =CH), 4.42 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.82 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 165.8 (s, C=O), 157.4 (s, C-2), 139.7 (s, C=CH<sub>2</sub>), 132.5 (d, C-4), 130.8 (d, C-6), 120.1 (s, C-1), 119.5 (d, C-5), 112.8 (d, C-3), 111.6 (t, C=CH<sub>2</sub>), 71.4 (t, OCH<sub>2</sub>), 50.8 (q, OCH<sub>3</sub>), 18.4 (q, CH<sub>3</sub>).

#### 2-(2-Butenoxy)-benzoesäuremethylester (**2f**)

Edukte: Salicylsäuremethylester und 1-Chlor-2-buten (85% *trans*/15% *cis*), 72 h. Ausbeute: 98% (DC- und NMR-reines Rohprodukt), hellgelbe Fl.,  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (206.24).  $^1\text{H-NMR}$ : 7.60 (dd, 1 H, H-6,  $J_{56} = 9 \text{ Hz}$ ,  $J_{46} = 2 \text{ Hz}$ ), 7.25 (ddd, 1 H, H-4,  $J_{34} = 9 \text{ Hz}$ ,  $J_{45} = 9 \text{ Hz}$ ,  $J_{46} = 2 \text{ Hz}$ ), 6.90–6.70 (m, 2 H, H-3 und H-5), 5.96–5.40 (m, 2 H, CH=CH), 4.62–4.35 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.70 (dd, 3 H, CH<sub>3</sub>,  $J_{34} = 6 \text{ Hz}$ ,  $J_{24} = 2 \text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 166.2 (s, C=O), 157.9 (s, C-2), 132.7 (d, C-4), 131.1 (d, C-6), 129.9 (d, CH<sub>2</sub>–CH=, *trans*), 127.8 (d, CH<sub>2</sub>–CH=, *cis*), 125.5 (d, =CH–CH<sub>3</sub>, *trans*), 125.3 (d, =CH–CH<sub>3</sub>, *cis*), 120.6 (s, C-1), 119.8 (d, C-5), 113.6 (d, C-3), 69.2 (t, OCH<sub>2</sub>, *trans*), 64.7 (t, OCH<sub>2</sub>, *cis*), 51.3 (s, OCH<sub>3</sub>), 17.3 (q, CH<sub>3</sub>, *trans*), 12.8 (q, CH<sub>3</sub>, *cis*).

*1-Brom-2-(2-propenyloxy)-benzol (6d)*

Edukte: 2-Bromphenol und 3-Brom-propen, 48 h. Ausbeute: 98%, farblose Fl., Sdp.: 70–75 °C/1 mm Hg (Kugelrohrdestillation), ([9]: 130–134 °C/20 mm Hg), C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO (213.08). <sup>1</sup>H-NMR: 7.55 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1.5 Hz), 7.36–7.16 (m, 1 H, H-4), 6.95–6.75 (m, 2 H, H-3 und H-5), 6.35–5.90 (m, 1 H, =CH), 5.65–5.25 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.75–4.60 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 154.9 (s, C-2), 133.2 (d, =CH), 132.5 (d, C-6), 128.1 (d, C-4), 121.9 (d, C-5), 117.4 (t, =CH<sub>2</sub>), 113.7 (d, C-3), 112.3 (s, C-1), 69.6 (t, OCH<sub>2</sub>).

*1-Brom-2-[(2-methyl-2-propenyl)-oxy]-benzol (6e)*

Edukte: 2-Bromphenol und 3-Chlor-2-methyl-propen, 20 h. Ausbeute: 95%, farblose Fl., Sdp.: 65–70 °C/1 mm Hg (Kugelrohrdestillation), C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO (227.11). <sup>1</sup>H-NMR: 7.55 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1.5 Hz), 7.35–7.15 (m, 1 H, H-4), 6.95–6.75 (m, 2 H, H-3 und H-5), 5.20–4.90 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.48 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1.85 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 0.7 Hz). <sup>13</sup>C-NMR: 154.8 (s, C-2), 139.9 (s, C=CH<sub>2</sub>), 133.1 (d, C-6), 128.1 (d, C-4), 121.6 (d, C-5), 113.2 (d, C-3), 112.5 (t, C=CH<sub>2</sub>), 112.0 (s, C-1), 72.2 (t, OCH<sub>2</sub>), 19.1 (q, CH<sub>3</sub>).

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Claisen-Umlagerung der Ester 2b, 2c und 2f zu 3b, 3c und 3f*

Der entsprechende 2-Alkenyloxy-benzoesäuremethylester **2** wurde unter N<sub>2</sub> bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) auf 200–215 °C erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Feinvakuum destilliert.

*2-Hydroxy-3-(2-propenyl)-benzoesäuremethylester (3b)*

2 h/200 °C. Ausbeute: 94%, ([2]: 93%), farblose Fl., Sdp.: 59–62 °C/0.01 mm Hg ([2]: 80–95 °C/0.02 mm Hg), C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (192.22). <sup>1</sup>H-NMR: 10.78 (s, 1 H, OH), 7.55 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 2 Hz), 7.15 (dd, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 2 Hz), 6.75–6.58 (m, 1 H, H-5), 6.13–5.52 (m, 1 H, =CH=), 5.09–4.86 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 170.4 (s, C=O), 159.2 (s, C-2), 135.8 (d), 135.1 (d), 128.1 (s, C-3), 127.5 (d, C-6), 118.2 (d, C-5), 115.3 (t, =CH<sub>2</sub>), 111.5 (s, C-1), 51.6 (q, OCH<sub>3</sub>), 33.2 (t, CH<sub>2</sub>).

*2-Hydroxy-3-(2-methyl-2-propenyl)-benzoesäuremethylester (3e)*

0.5 h/210–215 °C. Ausbeute: 93% ([2]: 91%), farblose Fl., Sdp.: 65–67 °C/0.05 mm Hg ([2]: 102–108 °C/3 mm Hg), *n*<sub>D</sub><sup>20</sup>: 1.5328, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (206.24). <sup>1</sup>H-NMR: 11.03 (s, 1 H, OH), 7.63 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 7 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1 Hz), 7.22 (dd, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 7 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1 Hz), 6.88–6.71 (m, 1 H, H-5), 4.81–4.66 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.74 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 170.8 (s, C=O), 159.8 (s, C-2), 144.1 (s, C=CH<sub>2</sub>), 136.2 (d, C-4), 128.1 (s, C-3), 127.9 (d, C-6), 118.4 (d, C-5), 111.9 (s, C-1), 111.6 (t, C=CH<sub>2</sub>), 52.0 (q, OCH<sub>3</sub>), 37.1 (t, CH<sub>2</sub>), 22.2 (q, CH<sub>3</sub>).

*2-Hydroxy-3-(1-methyl-2-propenyl)-benzoesäuremethylester (3f)*

3 h/200–210 °C. Ausbeute: 76.5%, farblose Fl., Sdp.: 75–78 °C/0.35 mm Hg, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (206.24). <sup>1</sup>H-NMR: 10.80 (s, 1 H, OH), 7.51 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 2 Hz), 7.15 (dd, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 2 Hz), 6.64 (dd, 1 H, H-5, *J*<sub>45</sub> = 8 Hz, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz), 6.68–6.30 (m, 1 H, CH=), 5.66–5.37 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.97–3.75 (m, 1 H, CH–CH<sub>3</sub>), 1.31 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7 Hz). <sup>13</sup>C-NMR: 170.8 (s, C=O), 159.1 (s, C-2), 142.0 (d, CH=), 133.8 (s, C-3), 133.3 (d, C-4), 127.5 (d, C-6), 118.5 (d, C-5), 113.1 (t, =CH<sub>2</sub>), 111.8 (s, C-1), 51.9 (q, OCH<sub>3</sub>), 35.3 (d, CH), 18.9 (q, CH<sub>3</sub>).

*2-Hydroxy-3-(2-propenyl)-benzoesäure (3g)*

7.5 g (42.1 mmol) **4b** wurden unter N<sub>2</sub> 3 h lang mittels Ölbad auf 190 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der braune Feststoff unter Zugabe von Aktivkohle aus PE umkristallisiert. Ausbeute: 3.2 g (43%) farblose Kristalle, Schmp.: 90–91 °C ([10]: 102–103 °C, [12]: 93 °C), C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (178.19). <sup>1</sup>H-NMR: 10.89 (bs, 1 H, COOH), 10.36 (bs, 1 H, OH), 7.68 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 2 Hz), 7.22 (dd, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 2 Hz), 6.84–6.67 (m, 1 H, H-5), 6.14–5.66 (m, 1 H, CH=), 5.18–4.79 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.36 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 175.4 (s, C=O), 160.2 (s, C-2), 137.0 (d), 135.9 (d), 129.0 (d, C-6), 129.0 (s, C-3), 119.0 (d, C-5), 115.9 (t, =CH<sub>2</sub>), 110.9 (s, C-1), 33.5 (t, CH<sub>2</sub>).

*2-Hydroxy-3-(2-methyl-2-propenyl)-benzoesäure (3h)*

20.0 g (97.0 mmol) **3c** wurden in einer Lösung von 16.3 g (290.9 mmol) KOH in 130 ml Methanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Methanol abdestilliert, das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Ether gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit 2*n* HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag mit Ether extrahiert. Die Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der verbliebene hellbeige Feststoff aus PE umkristallisiert. Ausbeute: 17.2 g (92%) farblose Kristalle, Schmp.: 119–122 °C, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (192.22). <sup>1</sup>H-NMR: 10.44 (s, 1 H, OH), 9.31 (bs, 1 H, COOH), 7.70 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 2 Hz), 7.28 (dd, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 7 Hz, *J*<sub>46</sub> = 2 Hz), 6.84–6.67 (m, 1 H, H-5), 4.75–4.60 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.73 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 173.2 (s, C=O), 160.1 (s, C-2), 144.0 (s, C=CH<sub>2</sub>), 136.2 (d, C-4), 128.6 (d, C-6), 127.8 (s, C-3), 118.3 (d, C-5), 111.9 (s, C-1), 111.4 (t, C=CH<sub>2</sub>), 37.0 (t, CH<sub>2</sub>), 22.1 (q, CH<sub>3</sub>).

*2-(2-Propenyloxy)-benzoesäure (4b)*

Durchführung: wie unter **3h** beschrieben. Ausbeute: 8.0 g (90%) farblose Kristalle, Schmp.: 59–60 °C, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (178.19). <sup>1</sup>H-NMR: 10.66 (bs, 1 H, COOH), 8.06 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 2 Hz), 7.55–7.33 (m, 1 H, H-4), 7.17–6.88 (m, 2 H, H-3 und H-5), 6.27–5.81 (m, 1 H, CH=), 5.52–5.26 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.78–4.67 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 165.8 (s, C=O), 157.2 (s, C-2), 134.5 (d), 133.8 (d), 131.0 (d, C-6), 121.7 (d, C-5), 119.5 (t, =CH<sub>2</sub>), 118.0 (s, C-1), 113.1 (d, C-3), 70.3 (t, OCH<sub>2</sub>).

*2-[(2-Methyl-2-propenyl)-oxy]-benzoesäure (4c)*

Durchführung: wie unter **3h** beschrieben. Ausbeute: 9.0 g (97%) hellgelbe Fl., Schmp.: <10 °C, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (192.22). <sup>1</sup>H-NMR: 8.61 (bs, 1 H, COOH), 8.03 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 7 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1 Hz), 7.57–7.33 (m, 1 H, H-4), 7.14–6.88 (m, 2 H, H-3 und H-5), 5.15–4.99 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.61 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1.84 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 166.6 (s, CO), 157.2 (s, C-2), 138.6 (s, C=CH<sub>2</sub>), 134.3 (d, C-4), 132.5 (d, C-6), 121.0 (d, C-5), 117.6 (s, C-1), 113.8 (t, C=CH<sub>2</sub>), 112.7 (d, C-3), 72.7 (t, OCH<sub>2</sub>), 18.7 (q, CH<sub>3</sub>).

*2,3-Dihydro-2-methyl-7-benzofurancarbonsäure (1b)*

Eine Lösung von 10.0 g (52.0 mmol) **3b** und 16.6 g (52.1 mmol) Quecksilber(II)acetat in 170 ml THF wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Angleichen an Raumtemperatur und anschließendem Kühlen auf –5 °C wurden 2.0 g (54.3 mmol) NaBH<sub>4</sub>, gelöst in 12 ml 3*n* NaOH, zugegot. Nach weiteren 2 h Rühren bei –5 bis 0 °C wurden 150 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und das ausgefallene, metallische Quecksilber über Hyflo abgesaugt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde wie unter **3h** beschrieben mit methanolischer KOH zu **1b** hydrolysiert.

Ausbeute: 6.0 g (65%) farblose Kristalle, Schmp.: 125–127 °C (*DIPE*) ([3]: 125–127 °C, [4]: 120–123 °C), C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (178.19). <sup>1</sup>H-NMR: 9.14 (bs, 1 H, COOH), 7.66 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 7 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1 Hz), 7.23 (dd, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 7 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1 Hz), 6.86–6.69 (m, 1 H, H-5), 5.25–4.85 (ABX, 1 H, OCH), 3.44, 3.35, 3.28, 3.19, 2.91, 2.83, 2.74, 2.66 (ABX, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.52 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6 Hz). <sup>13</sup>C-NMR: 168.2 (s, C=O), 159.6 (s, C-7 a), 130.0 (2 d, C-4 und C-6), 128.8 (s, C-3 a), 120.3 (d, C-5), 111.8 (s, C-7), 81.6 (d, C-2), 35.9 (t, C-3), 21.5 (q, CH<sub>3</sub>).

#### 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurancarbonsäure (1 c)

(a) Aus 2-[(2-Methyl-2-propenyl)-oxy]-benzoesäure (4 c). 9.0 g (46.8 mmol) 4 c wurden unter N<sub>2</sub> auf 190–200 °C erhitzt. Nach 6 h wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der verbliebene Feststoff aus *DIPE* umkristallisiert. Ausbeute: 4.7 g (52%) farblose Kristalle.

(b) Aus 2-Hydroxy-3-(2-methyl-2-propenyl)-benzoesäure (3 h). 14.8 g (77.0 mmol) 3 h wurden unter N<sub>2</sub> 45 min auf 210–215 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der verbliebene hellbeige Feststoff aus *DIPE* umkristallisiert. Ausbeute: 9.1 g (61%) farblose Kristalle.

Schmp.: 136–138 °C ([11]: 138–139 °C), C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (192.22). <sup>1</sup>H-NMR: 9.62 (bs, 1 H, COOH), 7.68 (dd, 1 H, H-6), 7.20 (dd, 1 H, H-4), 6.89–6.72 (m, 1 H, H-5), 3.05 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.57 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 167.1 (s, C=O), 158.6 (s, C-7 a), 130.3 (d), 130.1 (d), 128.8 (s, C-3 a), 120.4 (d, C-5), 112.2 (s, C-7), 90.3 (s, C-2), 41.9 (t, C-3), 27.9 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 2,3-Dihydro-2,3-dimethyl-7-benzofurancarbonsäure (cis + trans 1 f)

19.6 g (95.0 mmol) 3 f wurden in 80 ml Eisessig gelöst, mit 40 ml HBr/Eisessig (33%ig) versetzt und 0.5 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand mit 200 ml 2 n NaOH versetzt und 1.5 h bei 60 °C gerührt. Danach wurde mit 50 ml Ether extrahiert, mit 2 n HCl angesäuert und abermals mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der braune, ölige Rückstand wurde in 30 ml *DIPE* gelöst, mit *PE* bis zur einsetzenden Trübung versetzt und über Nacht im Kühlschrank auskristallisieren gelassen. Ausbeute: 8.18 g (45%), farblose Kristalle, Schmp.: 84–90 °C, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (192.22), ber.: C 68.74, H 6.29, gef.: C 68.55, H 6.29. <sup>1</sup>H-NMR: 7.48 (d, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz), 7.22 (d, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 8 Hz), 6.78 (dd, 1 H, H-5, *J*<sub>45</sub> = 8 Hz, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz), 5.04–4.78 und 4.54–4.23 (2 m, 1 H, H-2), 3.58–2.90 (m, 1 H, H-3), 1.48–1.10 (4 d, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 166.2 (s, C=O), 159.2 und 159.0 (2 s, C-7 a, *cis* und *trans*), 135.6 und 134.9 (2 s, C-3 a, *cis* und *trans*), 129.5 (d, C-6), 128.5 und 128.0 (2 d, C-4, *cis* und *trans*), 119.8 (d, C-5), 113.5 (s, C-7), 87.8 (d, C-2, *trans*), 83.0 (d, C-2, *cis*), 42.6 (d, C-3, *trans*), 37.9 (d, C-3, *cis*), 19.9 (q, 2-CH<sub>3</sub>, *trans*), 15.2 (q, 3-CH<sub>3</sub>, *trans*), 17.8 (q, 2-CH<sub>3</sub>, *cis*), 14.6 (q, 3-CH<sub>3</sub>, *cis*).

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung der Verbindungen 1 a, 1 c, 1 d und 1 e (Weg B)

Zur vorgelegten Lösung von 13.5 mmol 5 und 3.45 g (30 mmol) *TMEDA* in 50 ml trockenem *n*-Hexan wurden bei Raumtemperatur 11.9 ml einer 2.5 molaren *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur (bei 5 d bei 45–50 °C) gerührt, danach auf –70 °C abgekühlt und auf Trockeneis gegossen. Nach dem Angleichen auf Raumtemperatur wurde zwischen 100 ml 2 n NaOH und 50 ml Ether verteilt, die abgetrennte wäßrige Phase mit HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit 10 ml *DIPE* zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit eiskaltem *DIPE* nachgewaschen.

*2,3-Dihydro-7-benzofurancarbonsäure (1a)*

Ausbeute: 55% ([2]: 55%), Schmp.: 170.5–171 °C ([2]: 167–169.5 °C), C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (163.16). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9.12 (bs, 1 H, COOH), 7.55 (d, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz), 7.19 (d, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 8 Hz), 6.72 (dd, 1 H, H-5, *J*<sub>45</sub> = 8 Hz, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz), 4.60 (t, 2 H, H-2, *J*<sub>23</sub> = 9 Hz), 3.17 (t, 2 H, H-3, *J*<sub>23</sub> = 9 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO): 166.2 (s, C=O), 160.2 (s, C-7 a), 129.8 (s, C-3 a), 129.4 (d), 129.2 (d), 119.8 (d, C-5), 113.5 (s, C-7), 71.6 (t, C-2), 28.5 (t, C-3).

*2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurancarbonsäure (1c)*

Edukt: 2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-benzofuran [7]. Ausbeute: 54%, physikalische und spektroskopische Daten siehe unter Weg A.

*2,3-Dihydro-3-methyl-7-benzofurancarbonsäure (1d)*

Ausbeute: 58%, farblose Kristalle, Schmp.: 136–137 °C, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (178.19), ber.: C 67.41, H 5.66, gef.: C 67.55, H 5.59. <sup>1</sup>H-NMR: 9.30 (bs, 1 H, COOH), 7.82 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1 Hz), 7.36 (dd, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 7.3 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1 Hz), 6.95 (dd, 1 H, H-5, *J*<sub>45</sub> = 7.3 Hz, *J*<sub>56</sub> = 7.6 Hz), 4.99, 4.89, 4.80, 4.38, 4.30, 4.29, 4.20 (ABX, 2 H, H-2), 3.70–3.30 (ABX, 1 H, H-3), 1.36 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR: 168.8 (s, C=O), 160.1 (s, C-7 a), 134.3 (s, C-3 a), 130.0 (d, C-6), 128.9 (d, C-4), 120.4 (d, C-5), 111.9 (s, C-7), 79.6 (t, C-2), 35.3 (d, C-3), 19.0 (q, CH<sub>3</sub>).

*2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-7-benzofurancarbonsäure (1e)*

Ausbeute: 54%, farblose Kristalle, Schmp.: 135–136 °C, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (192.22), ber.: C 68.74, H 6.29, gef.: C 68.72, H 6.38. <sup>1</sup>H-NMR: 10.61 (bs, 1 H, COOH), 7.85 (dd, 1 H, H-6, *J*<sub>56</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1 Hz), 7.31 (dd, 1 H, H-4, *J*<sub>45</sub> = 8 Hz, *J*<sub>46</sub> = 1 Hz), 6.93–6.74 (m, 1 H, H-5), 4.44 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 166.3 (s, C=O), 159.0 (s, C-7 a), 138.1 (s, C-3 a), 129.4 (d, C-4), 126.2 (d, C-6), 119.8 (d, C-5), 112.9 (s, C-7), 84.6 (t, C-2), 40.4 (s, C-3), 26.8 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

*2,3-Dihydro-3-methyl-benzofuran (5d)*

100 mmol **6d**, 43.7 g (150 mmol) Tributylzinnhydrid und 3.28 g (20 mmol), α,α'-Azobisisobutyronitril wurden in 1 875 ml trockenem Benzol in einer mit N<sub>2</sub> gespülten Apparatur 10 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit 100 ml Wasser hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt, das Benzol abdestilliert, der Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert und danach durch Säulenchromatographie (PE/EE = 10/1) gereinigt. Ausbeute: 84%, farblose Fl., Sdp.: 83–88 °C/12 mm Hg, C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O (134.18). <sup>1</sup>H-NMR: 7.25–6.70 (m, 4 H, arom H), 4.77, 4.67, 4.57, 4.14, 4.06, 4.05, 3.96 (ABX, 2 H, H-2), 3.70–3.25 (ABX, 1 H, H-3), 1.32 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.8 Hz). <sup>13</sup>C-NMR: 159.8 (s, C-7 a), 132.1 (s, C-3 a), 127.8 (d, C-4), 123.5 (d, C-6), 120.2 (d, C-5), 109.3 (d, C-7), 78.2 (t, C-2), 36.5 (d, C-3), 19.1 (q, CH<sub>3</sub>).

*2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-benzofuran (5e)*

(a) aus **6e**: Durchführung wie unter **5d**. Ausbeute: 50%.

(b) aus **8**: 10.0 g (44.0 mmol) **8** wurden in 100 ml trockenem Ether gelöst. Dazu wurden 52.8 ml (132.1 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) getropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtigem Zersetzen mit Wasser wurden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, der Ether am Rotavapor abdestilliert und das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum destilliert. Ausbeute: 5.7 g (87%), farblose Fl., Sdp.: 79–81 °C/20 mm Hg ([5]: 91–96 °C/



25 mm Hg), C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O (148.21). <sup>1</sup>H-NMR: 7.10–6.56 (m, 4 H, arom-H), 4.13 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1.31 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. <sup>13</sup>C-NMR: 159.2 (s, C-7 a), 136.4 (s, C-3 a), 127.7 (d, C-4), 122.0 (d, C-6), 120.4 (d, C-5), 109.5 (d, C-7), 84.2 (t, C-2), 41.7 [s, C-3], 27.4 (q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

*2-(5-Brom-2-methoxyphenyl)-1-chlor-2-methyl-propan (7)*

Zu einer Mischung von 50.0 g (267.3 mmol) 4-Bromanisol und 8.9 g (90.8 mmol) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden bei 35–40 °C innerhalb 1 h 23.5 g (259.5 mmol) 3-Chlor-2-methyl-propen getropft und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Ether aufgenommen, je einmal mit Wasser, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und abermals mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der dunkelbraune Feststoff wurde aus *PE* umkristallisiert. Ausbeute: 36.1 g (50%, [5]: 55%), hellgraue Kristalle, Schmp.: 81–83 °C ([5]: 82–84 °C), C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrClO (277.60). <sup>1</sup>H-NMR: 7.34–7.23 (m, 2 H, H-4 und H-6), 6.66–6.53 (m, 1 H, H-3), 3.91 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 157.2 (s, C-2), 135.5 (s, C-1), 131.0, 130.5 (2 d, C-4 und C-6), 113.2 (d, C-3), 113.1 (s, C-5), 55.3 (q, OCH<sub>3</sub>), 53.3 (t, CH<sub>2</sub>Cl), 40.3 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 25.7 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

*5-Brom-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-benzofuran (8)*

30.0 g (108.1 mmol) **7** wurden mit 56 g Pyridinhydrochlorid in 56 g Chinolin 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Angleichen an Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf eine Mischung von Eis und 2 n HCl gegossen und das Produkt mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Filtrieren und Eindampfen wurde das Rohprodukt im Feinvakuum destilliert. Ausbeute: 22.0 g (89%, [5]: 75%), farblose Fl., Sdp.: 55–57 °C/0.01 mm Hg ([5]: 62–64 °C/0.01 mm Hg), C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO (227.11). <sup>1</sup>H-NMR: 7.25–7.13 (m, 2 H, H-4 und H-6), 6.69–6.59 (m, 1 H, H-7), 4.22 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1.31 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: 158.3 (s, C-7 a), 139.0 (s, C-3 a), 130.6 (d, C-6), 125.4 (d, C-4), 112.3 (d, C-7), 111.2 (s, C-5), 84.8 (t, C-2), 42.1 (s, C-3), 27.3 [q, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

## Literatur

- [1] Mustafa A. (1974) Benzofurans. In: Weissberger A., Taylor E. C. (eds.) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 29. Wiley, New York; Dean F. M., Sargent M. V. (1984) Furans and Their Benzo Derivatives. In: Katritzky A. R., Rees C. W. (eds.) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4. Pergamon, Oxford
- [2] Lednicer D., Sun J.: EP 147 044; Chem. Abstr. **104**: P 19499 g
- [3] Christensen H., Lundt B. F., Groenvald F. C., Andersen W. (1973) DE 2,065,185, 8. 2. 1973; Chem. Abstr. **78**: P 147774 z
- [4] Hoefle M., Wynn R. (1960) US 2,937,188, 17. 5. 1960; Chem. Abstr. **54**: P 22681 i; Summers C. (1984) PCT Int. Appl. WO 84/03,281 A 1, 30. 8. 1984; Chem. Abstr. **102**: P 203957 q
- [5] Gates P., Baldwin D., Wilson C., Gillon J. (1982) US 4,333,759, 8. 6. 1982; Chem. Abstr. **92**: P 215978 p
- [6] Aldrich, Art. Nr. 18,396-2
- [7] Bartz R. Q., Miller R. F., Adams R. (1935) *J. Amer. Chem. Soc.* **57**: 317
- [8] Abeywickrema A., Beckwith A., Gerba S. (1987) *J. Org. Chem.* **52**: 4072
- [9] Hurd C. O., Webb C. N. (1936) *J. Amer. Chem. Soc.* **58**: 941
- [10] Houry S., Geresh S., Shani A. (1973) *Isr. J. Chem.* **11**: 805
- [11] Serban A., Engel P. (1973) DE 2,258,988, 14. 6. 1973; Chem. Abstr. **79**: P 53171 u
- [12] Adams R., Rindfuß R. (1919) *J. Amer. Chem. Soc.* **41**: 648
- [13] Traynham J. G. (1951) *J. Sci. Labs.* **42**: 60; Chem. Abstr. **46**: 965 f
- [14] Andersen W., Christensen H., Groenvald F. C., Lundt B. F. (1973) GB 1,314,324, 18. 4. 1973; Chem. Abstr. **79**: P 53172 v
- [15] Cohen L. M., Laceyfield W. B. (1989) EP 307,172, 15. 3. 1989; Chem. Abstr. **111**: P 214769 y

Eingegangen 3. Mai 1990. Angenommen 31. Mai 1990