

UNTERSUCHUNGEN ÜBER FURAN-VERBINDUNGEN—VII

UMWANDLUNG VON 2-ACYL-BENZOFURAN-DERIVATEN IN CHROMONOL-DERIVATE*

L. VARGHA und G. OCSKAY

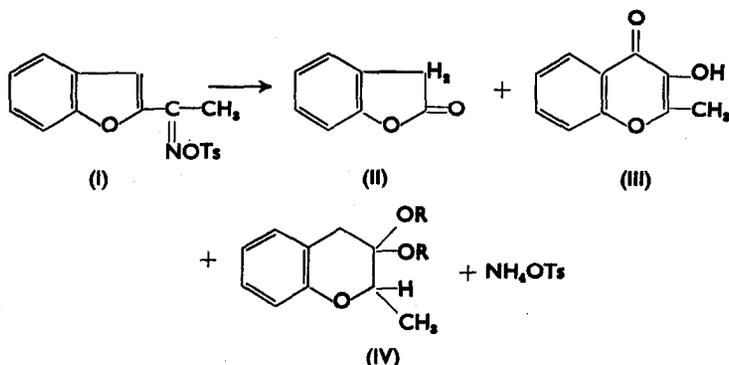
Forschungsinstitut für die pharmazeutische Industrie, Budapest

(Received 2 July 1957)

Zusammenfassung—Die Reaktionen der Benzofuryl-2-methyl und Benzofuryl-2-phenyl-ketoxim-*p*-toluolsulfonate (I, V) mit Äthanol und Methanol verlaufen konfigurationsabhängig. Die *anti*-Benzofuryl-Derivate liefern neben anderen Produkten Chromonole (2-Methyl-3-hydroxy-chromon, bzw. Flavonol), *syn*-(V) erleidet eine Beckmann'sche Umlagerung unter Bildung von Benzofuran-2-carbonsäure-anilid, während *syn*-(I) unverändert bleibt.

Abstract—The reactions of benzofuryl-2-methyl-, and of benzofuryl-2-phenyl-ketoxime *p*-toluenesulfonates (I, V), with ethanol and methanol proceed according to their configurations. The *anti*-benzofuryl derivatives afford among other products chromonoles (2-methyl-3-hydroxy-chromone and flavonol, respectively), *syn*-(V) undergoes Beckmann rearrangement yielding benzofuran-2-carbonic acid-anilide, whereas *syn*-(I) remains unchanged.

Es wurde vor einigen Jahren gezeigt,¹ dass bei der Einwirkung von Äthanol, oder Methanol auf das Tosylat des Benzofuryl-2-methyl-ketoxims (I) neben Ammonium-*p*-toluolsulfonat drei verschiedene Produkte: *o*-Hydroxy-phenyl-essigsäurelacton (2-Cumaranon, II), 2-Methyl-3-hydroxy-chromon (III) und eine Flüssigkeit, welcher mit Vorbehalt die Acetal Formel (IV) (Dimethyl-, bzw. Diäthyl-acetal der Keto-Form von III) zugeteilt wurde, entstehen:

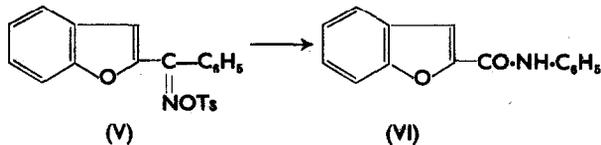


Aus präparativem Gesichtspunkt schien uns die Bildung der Chromon-Derivate (III) and IV interessant, weil anzunehmen war, dass eine analoge Umsetzung entsprechend substituierter Benzofuryl-ketoxim-tosylate zu Flavonol, bzw. zu schwer zugänglichen Flavonol-Derivaten führen könnte. Als wir aber die Reaktion mit dem

* Im Auszug vorgetragen auf der Tagung der Chemischen Gesellschaft in der DDR am 22. Oktober 1955, Zu Leipzig.

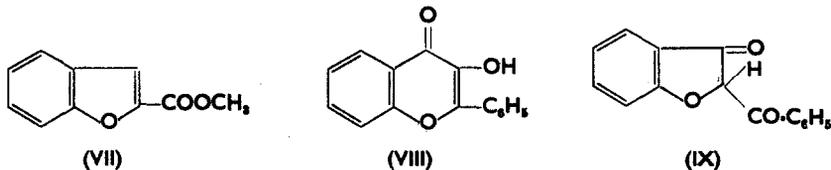
¹ L. Vargha, J. Ramonczai und J. Báthory *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2652 (1949).

Tosylat des bekannten Benzofuryl-2-phenyl-ketoxims (V) ausführten, erhielten wir an Stelle des erwarteten Flavonols, als einziges Produkt Benzfuranilid^a (VI):



Die Bildung von (II) and (VI) durch Beckmann'sche Umlagerungen deutete auf die *anti*-Benzofuryl-Konfiguration von (I) und auf die *syn*-Benzofuryl-Konfiguration von (V).

Neuerdings haben Geissman und Armen³ unsere Versuche überprüft und offenbar in Unkenntnis unserer IV Mitteilung^a teilweise über abweichende Ergebnisse berichtet. Sie haben nämlich aus dem Reaktionsprodukt von (V) mit Methanol ausser (VI) noch Benzofuran-carbonsäure-methylester (VII), Flavonol (VIII) und 2-Benzoyl-cumaranon-3 (IX) isoliert.



Da in der VI Mitteilung^a gezeigt werden konnte, dass die Umwandlung der einfachen 2-Furyl-ketoxim-tosylate mit Alkoholen konfigurationsabhängig ist, war eine analoge Stereospezifität auch in der Benzofuran-Reihe wahrscheinlich. Es war also anzunehmen, dass *syn*-(V) eine Beckmann'sche Umlagerung unter Bildung von (VI) erleidet, während *anti*-(V) in Analogie zu (I) auch Flavonol liefert. Die gleichzeitige Bildung von (VI), (VII), (VIII) und (IX) in den Versuchen von Geissman und Armen könnte danach darauf zurückgeführt werden, dass sie ein Gemisch der beiden isomeren (V) in den Händen gehabt haben. Diese Vermutung hat sich nach unseren neueren Arbeiten⁵ als richtig erwiesen, denn das *syn*-Benzofuran-2-phenyl-ketoxim schmilzt bei 145°, das *anti*-Derivat bei 156°, während Geissman und Armen 128–129,5° angeben und das zur Reaktion verwendete Tosylat (V) keinerlei Reinigung unterworfen hatten.

Nach diesen Überlegungen schien es uns wünschenswert, die Versuche mit den sterisch einheitlichen Tosylaten zu wiederholen. Die Versuche haben unsere Annahme über die Konfigurationsabhängigkeit des Reaktionsverlaufs vollauf bestätigt, *syn*-(I) blieb auch nach 16 stündigem Kochen in 95%-igem Äthanol unverändert, während *syn*-(V) schon nach 3 stündigem Kochen in 92%-igem Methanol in Folge von Beckmann'scher Umlagerung (VI) und teilweiser Alkoholyse des primär gebildeten (VI) Benzofuran-carbonsäure-methyl-ester (VII) lieferte, aber gar kein Flavonol.

Auch die Reaktion von *anti*-(V) verlief nach unseren Erwartungen. Es lieferte nämlich weder Benzofuran-2-carbonsäure-anilid (VI), noch den Ester (VII), sondern nur Flavonol in 15% Ausbeute und eine Substanz von Schmp. 113–114° in 50–60%

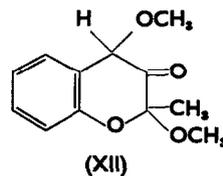
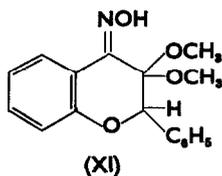
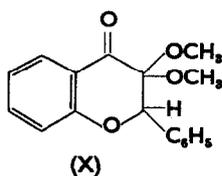
^a L. Vargha und F. Gönczy *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 2738 (1950).

³ T. A. Geissman und A. Armen *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 1623 (1955).

⁴ L. Vargha und G. Ocskay *Tetrahedron* 2, 151 (1958).

⁵ G. Ocskay und L. Vargha. *Tetrahedron* 2, 140 (1958).

Ausbeute, welche Geissman und Armen nicht gefunden haben. Auf die Isolierung des 2-Benzoyl-cumaranon-3 (IX) haben wir verzichtet, zumal diese Substanz auch in den Versuchen der amerikanischen Forscher nur in vernachlässigbarer Menge entstand. Die Substanz von Schmp. 113–114° stellt nach Analyse und Eigenschaften ein Analogon des Acetals (IV) dar, denn sie liefert mit Hydroxylamin—wie (IV)—ein Oxim, aus dem durch saure Hydrolyse leicht und mit guter Ausbeute das Phenyl-Analogon von (III), das Flavonol entsteht. Daher teilen wir der Substanz vorläufig Formel (X) (2-Phenyl-chromanon-3-dimethylacetal) und seinem Oxim Formel (XI) zu, mit der Bemerkung, dass die ungewöhnliche Beständigkeit von (X) und (IV) gegenüber Säuren dem Vorhandensein einer Acetal-Bindung zu widersprechen scheint.



Geissman und Armen³ schreiben dem "Acetal" (IV) ohne hinreichende experimentelle Begründung Formel (XII) zu, trotzdem sie die schwere Hydrolysierbarkeit der Acetal-Bindung in (IV) theoretisch für möglich erklären. Die Frage bedarf nach unserer Meinung weiterer experimenteller Bearbeitung.

Um die Bildung der Chromonol-Derivate (III, IV, VIII und X) aus den Benzofuran-Derivaten (I, V) zu deuten, schlagen Geissman und Armen³ einen zehnstufigen Reaktionsweg vor, in dem das "Acetal" von der nicht genügend bewiesenen Formel (XII) als Zwischenprodukt angenommen wird. Wir halten indessen dieses Reaktionsschema unter anderen wegen der Stabilität des "Acetals" (IV, bzw. XII und X) wenig wahrscheinlich. Es scheint uns kaum möglich, dass das "Acetal", welches beim Kochen mit starken Säuren und Alkalien unverändert bleibt, unter den milden Reaktionsbedingungen als Zwischenprodukt fungieren könnte.

Bei Erwägung des Reaktionsmechanismus soll man nach unserer Meinung die folgenden Beobachtungen berücksichtigen.

(1) Die Bildung der ungesättigten Trioxo-Verbindungen aus den einfachen Furyl-2-ketoxim-tosylaten⁴ und der Chromonol-Abkömmlinge aus den analogen Benzofuryl-Derivaten geht unter identischen Versuchsbedingungen vor sich.

(2) Die Reaktionen sind in beiden Reihen konfigurations abhängig.⁴

(3) In der Reaktion von *anti*-(I) bilden sich das Chromonol-Derivat (III) und das Cumaranon (II) durch Beckmann'sche Umlagerung gleichzeitig.¹ Diese Tatsachen legen den Gedanken nahe, dass all diese Umwandlungen eine gemeinsame Anfangsphase durchlaufen.

Auf eine ausführliche Darstellung der Chromonol-Bildung möchten wir jedoch wegen Mangel an beweisendem Tatsachenmaterial vorläufig verzichten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Reaktion des *anti*-Benzofuryl-2 phenyl-ketoxim-tosylats (*anti*-V) mit Methanol. Bildung von Flavonol (VIII) und 2-Phenyl-chromanon-3-dimethylacetal (X)². Eine Lösung von 15,4 g *anti*-(V) in 123 ml Methanol und 12 ml Wasser werden 2,5

Stunden rückfließend gekocht. Am nächsten Tage dampfte man die orange farbene Lösung in Vakuum ein, nahm den Rückstand in 100 ml Äther und 50 ml Wasser auf und schüttelte die wässrige Schicht noch mehrmals mit Äther aus. Die wässrige Schicht enthält nach der Analyse 5,8 g (78%) Ammonium-*p*-toluol-sulfonat. Die vereinigten Äther-Auszüge schüttelt man 7-mal mit je 40 ml 5%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Aus der Bicarbonat-Lösung fällt nach Ansäuern ein wenig flockiger Niederschlag, vermutlich Benzoyl-cumaronon (IX)^a aus.

Der Äther-Anteil wird dann 10-mal mit je 40 ml *n*-Natronlauge ausgeschüttelt und der alkalische Auszug mit 5 *n*-Schwefelsäure angesäuert. Das ausgefallene Flavonol (1,45 g; 15,5%) schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 168° und zeigt keine Schmelzpunktserniedrigung in Gemisch mit einem authentischem Präparat.

Der nach Eindampfen der Äther-Lösung erhältliche Rückstand destilliert unter 0,2 mm bei 147–149°. Das grünlich gelbe Destillat (5,2 g) wird zuerst aus wässrigem Äthanol, dann aus Benzin umkristallisiert. Das in farblosen Kristallen erhaltene (X) schmilzt bei 113–114° und ist gegenüber Säuren und Alkalien sehr beständig. Eine Lösung von 0,5 Substanz in 10 ml Äthanol bleibt nach 48 stündigem Kochen mit 10 ml 20%-iger Schwefelsäure, oder 10 ml 5*n*-Natronlauge unverändert (C₁₇H₁₆O₄ (284,3). Ber. C, 71,82; H, 5,67. Gef. C, 71,85; H, 5,94).

Oxim aus X (XI).^a Ein Gemisch von 0,56 g Acetal (X), 0,2 g Hydroxylammoniumchlorid, 0,2 g wasserfreiem Natriumacetat und 6 ml Äthanol wird 4 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Abdestillieren des Alkohols in Vakuum gibt man zum Rückstand wenig Wasser. Das bei Kühlung und Reiben auskristallisierte Oxim (0,5 g; 83%), wird aus wässrigem Aceton umgelöst. Schmp. 191° (C₁₇H₁₇O₄N (299,3). Ber. C, 68,21; H, 5,72; N, 4,68. Gef. C, 68,51; H, 5,75; N, 4,78).

Flavonol aus dem Oxim XI. 0,4 g Oxim (XI) werden in einem Gemisch von 5 ml Äthanol und 5 ml 2*n*-Schwefelsäure 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Stehen über Nacht scheiden sich gelbe Nadeln aus, welche aus äthanol umkristallisiert werden. Die Substanz erwies sich nach Schmp. (168°) und Mischschmp. als Flavonol. Ausbeute 80%.

Die Reaktion des syn-Benzofuryl-2-phenyl-ketoxim-tosylats (syn-V) mit Methanol. Bildung von Benzofuran-2-carbonsäure-anilid (VI) und Benzofuran-2-carbonsäure-methylester (VII). 12 g *syn*-(V) werden in einem Gemisch von 96 ml Methanol und 8 ml Wasser 3 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Man dampft das Reaktionsgemisch in Vakuum ein und löst den Rückstand in 100 ml Äther und 22 ml Wasser auf. Die saure wässrige Lösung enthält 3,7 g (70%) *p*-Toluolsulfosäure, welche nach Neutralisieren mit Ammoniak in Form ihres Ammoniumsalzes isoliert wurde.

Aus dem alkalischen Auszug der Äther-Lösung konnte kein Flavonol, oder Benzoyl-cumaronon gewonnen werden.

Den Rückstand der Äther-Lösung kristallisiert man aus 75%-igem Äthanol um. Man erhält 1,6 g (22%) farblose Substanz, welche sich nach Schmp. (156–157°) und Mischschmp. als Benzofuran-2-carbonsäure-anilid erwiesen hat (C₁₆H₁₁O₂N) (237,2). Ber. C, 75,95; H, 4,67; N, 5,90. Gef. C, 76,14; H, 4,52; N, 6,15).

Den durch Eindampfen der alkoholischen Mutterlauge erhaltenen Rückstand destilliert man im Vakuum ab. Siedepunkt 185–190°. Man gewinnt 2,7 g (50%) Benzofuran-2-carbonsäure-methyl-ester von Schmp. 50–51°. Zur Identifizierung wurde der Ester mit 2 *n*-Natronlauge verseift und die erhaltene Substanz aus Benzol

umkristallisiert. Schmp. 191–192°, eine Mischprobe mit authentischer Cumarylsäure ergab keine Schmelzpunkterniedrigung.

Die Behandlung von syn-Benzofuryl-2-methylketoxim-tosylat (syn-I) mit Methanol. 0,6 g *syn*-(I) wurden in 6 ml 95 %-igem Äthanol 16 Stunden gekocht. 93 % der Substanz konnten unverändert zurückgewonnen werden. Nach 10 tägigem Kochen betrug die Menge des unverändert gebliebenen *syn*-(I) nur 0,1 g neben 0,2 g (58 % d.Th.) Ammonium-*p*-toluolsulfonat.

Für die Mikroanalysen danken wir Frln. Lenke Szabó verbindlichst.