

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 473-475 (1985)

Über die Bildung von 3-Acetylamino-5-methyl-2-phenyl-benzofuran

Formation of 3-Acetylamino-5-methyl-2-phenylbenzofuran

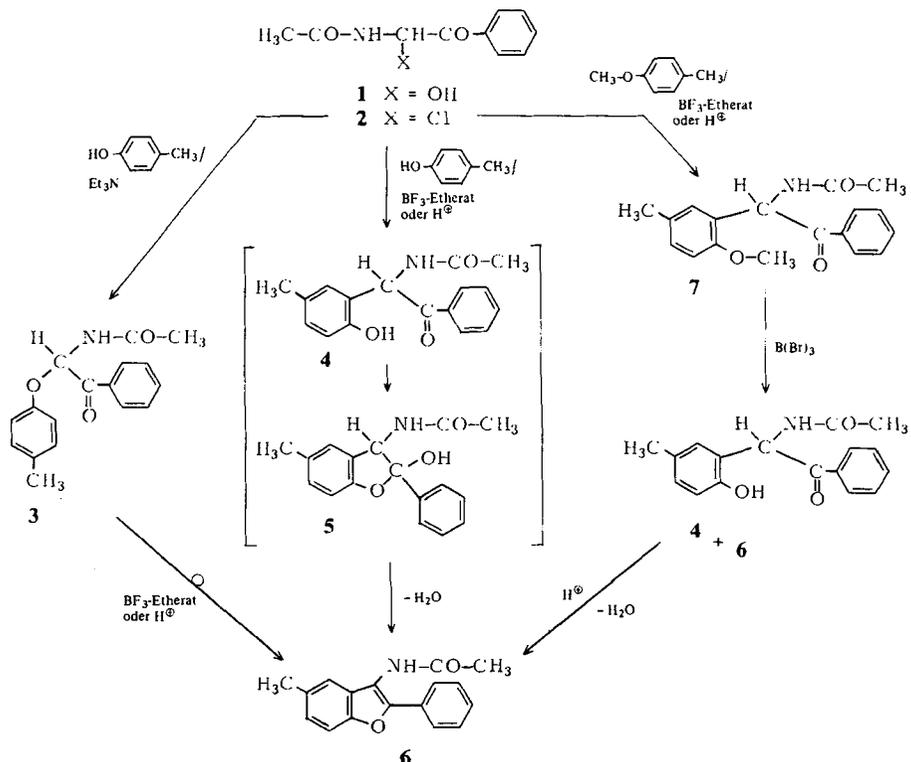
Dieter Matthies*, Bernd Bartsch und Uwe Blanck

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13

Eingegangen am 20. Dezember 1984

Amidoalkylierungsprodukte von Phenolen sind unter zweierlei Bedingungen und zugleich in zweierlei Formen erhältlich: die sauervermittelten, klassischen Reaktionen zwischen Phenolen und α -Hydroxy- bzw. α -Chlor-methylcarbonamiden führen zu para- bzw. ortho-substituierten Phenolprodukten¹⁾. Dagegen entstehen unter basischen Bedingungen nach unseren Untersuchungen mit N-Acyl- α -chlorglycin-Derivaten *O*-alkylierte Verbindungen²⁾.

Im vorliegenden Fall reagiert die Chlorverbindung **2**, welche aus dem N-Acylhalbaminal **1** leicht herstellbar ist, in trockenem THF mit *p*-Kresol bei Gegenwart eines Moläquiv. Hilfsbase zum kristallinen α -Aryloxyglycin-Derivat **3**. Das Gemisch der gleichen



Reaktionspartner ergibt unter sauren Bedingungen nicht das erwartete ortho-substituierte Kresol **4** sondern die Titelverbindung **6**.

Die schrittweise Bildung von **6** über die isolierbare Intermediärstufe **4** ist folgendermaßen erreichbar: Ein analoger Reaktionsansatz mit p-Kresolmethylether liefert zunächst das Amidoalkylierungsprodukt **7**, aus dem man durch Etherspaltung neben wenig **6** die gesuchte Verbindung **4** erhält. Diese ist aus Ethanol unverändert umkristallisierbar, geht jedoch unter Einfluß von Salzsäure rasch in **6** über. Die Titelverbindung entsteht darüberhinaus auch aus dem Amidoalkylierungsprodukt **3** nach Art einer *Fries*-Umlagerung durch nachträgliche Säure-Einwirkung.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl. ³⁾.

(*N*-Acetyl- α -hydroxy-glycyl)-benzol (**1**)

Darstellung nach Lit.⁴⁾. 100 mmol-Ansatz: Ausb. 11,9 g (62 %), Schmp. 123–125° (Ethanol). C₁₀H₁₁NO₃ (193,2) Ber. C 62,2 H 5,74 N 7,3; Gef. C 62,1 H 5,76 N 7,5. IR (KBr): 3330 (OH), 3200 (NH), 1700 (CO), 1660 cm⁻¹ (CON). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8,94 (d; 1H, NH); 8,35–7,50 (m; 5H, arom.); 6,80–6,50 (d; 1H, CH/s; 1H, OH); 1,96 (s; 3H, CH₃).

(*N*-Acetyl- α -chlor-glycyl)-benzol (**2**)

Darstellung nach Lit.⁴⁾. 50 mmol-Ansatz: Ausb. 10,1 g (95 %), Schmp. 123–124° (Zers.; nicht umkristallisierbar). C₁₀H₁₀ClNO₂ (211,6) Ber. Cl 16,8 N 6,6; Gef. Cl 16,8 N 6,5. IR (KBr): 3350 (NH), 1700 (CO), 1675 cm⁻¹ (CON). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,25–7,45 (m; 5H, arom./d; 1H, NH); 7,28 (d; 1H, CH); 2,18 (s; 3H, CH₃).

[*N*-Acetyl- α -(4-methylphenoxy)-glycyl]-benzol (**3**)

Eine im Eisbad gerührte Lösung von 5,2 g (48 mmol) p-Kresol und 4,9 g (48 mmol) Triethylamin in 30 ml trockenem THF wird tropfenweise mit einer Lösung von 10,2 g (48 mmol) **2** in 30 ml absol. THF innerhalb 20 min versetzt und dann noch 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das i. Wasserstrahlvak. eingeeugte Filtrat hinterläßt einen unter Ether kristallisierenden Rückstand, der aus Essigester/Ether umkristallisiert wird. Ausb. 8,6 g (63 %), Schmp. 150–152°. C₁₇H₁₇NO₃ (283,3) Ber. C 72,1 H 6,05 N 4,9; Gef. C 72,0 H 6,06 N 4,8. IR (KBr): 3300 (NH), 1710 (CO), 1670 cm⁻¹ (CON). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,47 (d; 1 H, NH); 8,35–7,00 (m; 9H, arom./d; 1H, CH); 2,28 (s; 3H, CH₃); 1,98 (s; 3H, COCH₃).

3-Acetylamino-5-methyl-2-phenyl-benzofuran (**6**)

a) Eine mit 1,4 g (10 mmol) Bortrifluorid-etherat versetzte Lösung von 2,1 g (10 mmol) **2** und 1,1 g (10 mmol) p-Kresol in 15 ml absol. THF wird 12 h bei Raumtemp. belassen und dann auf 40 g Eis gegeben. Die vereinigten organischen Phasen der dreimaligen Extraktion mit je 40 ml Essigester/THF (3+1) hinterlassen nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen i. Vak. einen kristallinen Rückstand. Aus Ethanol/Petrolether Ausb. 1,8 g (67 %), Schmp. 226–227°. C₁₇H₁₅NO₂ (265,3) Ber. C 77,0 H 5,70 N 5,3; Gef. C 76,9 H 5,73 N 5,2. IR (KBr): 3250 (NH), 1650 cm⁻¹ (CON). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,96 (s; 1H, NH); 8,30–7,17 (m; 8H, arom.); 2,47 (s; 3H, CH₃); 2,25 (s; 3H, COCH₃).

b) Ein gleichartig behandeltes Gemisch von **2** und p-Kresol in 5 ml Ameisensäure/2 Tropfen konz. Schwefelsäure ergibt 1,9 g (72 %) reines **6**.

c) Analoge Umsetzungen von **1** mit p-Kresol liefern vergleichbare Ausb. an **6**.

*[N-Acetyl- α -(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-glycyl]-benzol (**7**)*

a) Umsetzung von **2** mit p-Kresolmethylether entsprechend vorstehenden Angaben b). 10 mmol-Ansatz: Ausb. 2,5 g (83 %), Schmp. 136–137° (Ethanol/Petrolether). $C_{18}H_{19}NO_3$ (297,4) Ber. C 72,7 H 6,44 N 4,7; Gef. C 72,9 H 6,48 N 4,6. IR (KBr): 3320 (NH), 1695 (CO), 1650 cm^{-1} (CON). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,74 (d; 1H, NH); 8,34–7,08 (m; 8H, aromatisch); 6,92 (d; 1H, CH); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 2,25 (s; 3H, CH₃); 1,98 (s; 3H, COCH₃).

b) Umsetzung von **1** mit p-Kresolmethylether entsprechend obenstehenden Angaben a). 40 mmol-Ansatz: Ausb. 6,1 g (51 %).

*[N-Acetyl- α -(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-glycyl]-benzol (**4**)*

Eine auf -30° gekühlte Lösung von 5,95 g (20 mmol) **7** in 50 ml Methylenchlorid wird nach Versetzen mit einer ebenfalls gekühlten Lösung von 15,0 g (60 mmol) Bortribromid in 50 ml CH_2Cl_2 30 min bei -30° und anschließend 4 h bei Raumtemp. belassen. Zur Aufarbeitung gießt man das homogene, tiefrote Reaktionsgemisch auf 500 g Eis, trennt die org. Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase drei mal mit je 50 ml CH_2Cl_2 , trocknet die vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 und dunstet i. Vak. ein. Das krist. Rohprodukt von 5,0 g mit Schmp. 196–199° wird zur Abtrennung geringer Anteile von **6** in siedendem Ethanol gelöst; beim langsamen Abkühlen der Lösung scheiden sich zuerst am Gefäßboden große Kristalle von **4** ab, während anschließend wattige Kristalle von **6** in der Flüssigkeit entstehen. Nochmalige Kristallisation der Hauptfraktion ergibt 4,2 g (74 %), Schmp. 199–203° (Ethanol). $C_{17}H_{17}NO_3$ (283,3) Ber. C 72,1 H 6,05 N 4,9; Gef. C 72,1 H 6,00 N 5,0. IR (KBr): 3420 (NH), 3130 br. (OH), 1685 (CO), 1650 cm^{-1} (CON). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 9,82 (s; 1H, OH); 8,50 (d; 1H, NH); 8, 12–6,88 (m; 8H, aromatisch); 6,76 (d; 1H, CH); 2,17 (s; 3H, CH₃); 1,98 (s; 3H, COCH₃).

*Kondensation von **4** zu **6***

0,7 g (2,5 mmol) **4** werden mit 10 ml Salzsäure kurz zum Sieden erhitzt, dabei tritt keine Lösung ein. Das nach Erkalten abgesaugte, mit Wasser und Ether gewaschene und getrocknete Produkt von 0,66 g ist nach Spektrenvergleich und Schmp. mit **6** identisch.

*Umlagerung von **3** in **6***

Eine Lösung von 2,8 g (10 mmol) **3** in 15 ml absol. THF wird mit 1,4 g (10 mmol) Bortrifluorid-ethyletherat versetzt und 12 h bei Raumtemp. belassen. Die Aufarbeitung entsprechend obenstehender Angaben unter a) ergibt ein Produkt, das mit **6** identisch ist. Ausb. 1,9 g (72 %). Ein vergleichbares Ergebnis wird in Ameisensäure/Schwefelsäure erzielt.

Literatur

- 1 H. E. Zaugg, *Synthesis* 1984, 85; vgl. auch dort zit. Lit.
- 2 D. Matthies, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 301, 867 (1968); Dissertation B. Bartsch, Hamburg 1979.
- 3 D. Matthies und U. Büchling, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 316, 598 (1983).
- 4 D. Matthies, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 308, 964 (1975).