Arch. Pharm. (Weinheim), *317*, 526–530 (1984)

Untersuchungen an 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen, 22. Mitt.[1]

3-Acyl-4-oxo-4*H*-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyrane** **

Klaus Görlitzer* und Andreas Dehne[2]

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, 1000 Berlin 33, Königin-Luise-Straße 2 + 4
Eingegangen am 21. März 1983

Es wird über Versuche berichtet, den Aldehyd **7** als Schlüsselverbindung zur Darstellung von möglicherweise antiallergisch aktiven Substanzen zu erhalten.

1,3-Dicarbonyl Compounds, XXII: 3-Acyl-4*H*-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyran-4-ones

Attempts are reported to obtain the aldehyde **7**, a key compound for the synthesis of substances which are potentially antiallergic.

Im Rahmen eines Antiallergica-Programms waren 4-Oxo-4*H*-[1]benzofuro[3,2-*b*]pyran-2-carbonsäure[3] und -2-1*H*-tetrazol[4] dargestellt worden. Hier wird über synthetische Studien berichtet, die zu den isomeren 3-Acyl-Verbindungen führen sollten.

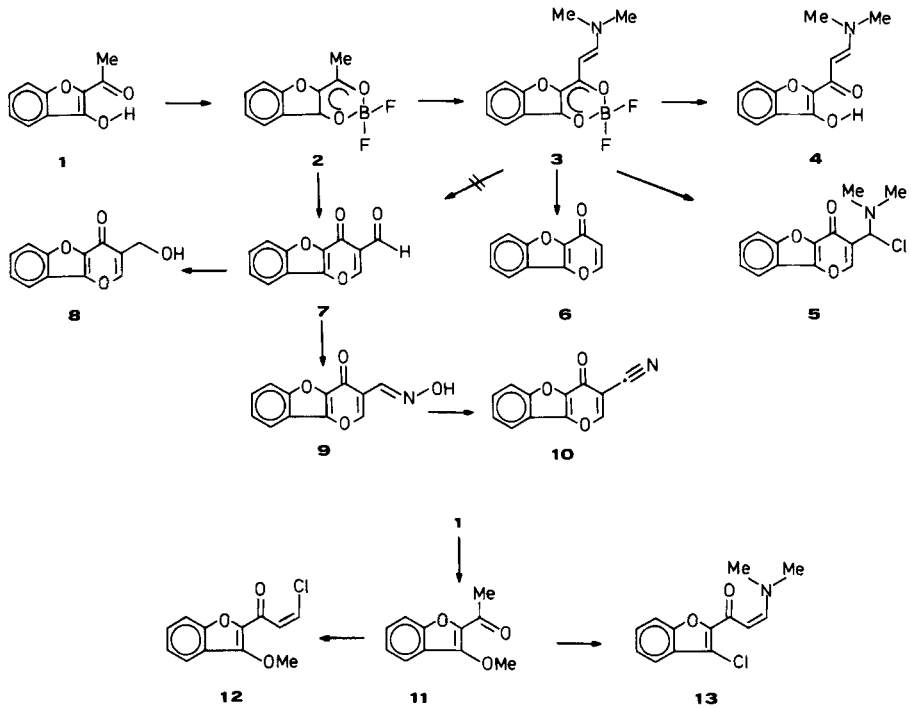
Wird das aus der 1,3-Dicarbonylverbindung **1** hergestellte BF_2-Chelat **2** mit $POCl_3$ in DMF umgesetzt, so resultiert in guter Ausbeute das Mono-Aminomethinylierungsprodukt **3**. Anders als in der korrespondierenden Indol-[5] und Inden-Reihe[1] konnte zunächst (s. u.) der erwartete Aldehyd **7** nicht dargestellt werden. Da **3** häufig als nicht isolierbare Vorstufe von **7** angesehen wird, sollte **7** durch erneute Umsetzung von **3** mit $POCl_3$ in DMF zugänglich sein.

Erhalten wurde jedoch in geringer Ausbeute das unsubstituierte Pyron **6**[3]. **6** wird in besserer Ausbeute gewonnen, wenn **3** in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol erhitzt wird. Durch Variation der Reaktionsbedingungen bei der *Vilsmeier*-Formylierung konnten geringe Mengen eines chlor- und stickstoffhaltigen Produkts isoliert werden. Die spektroskopischen und analytischen Daten passen zu der Struktur **5**. Durch Umsetzung von **3** mit Orthoameisensäuretriethylester in Gegenwart von Perchlorsäure wurde nur der Komplex unter Bildung von **4** zerlegt. Praktisch quantitativ fällt das Hydrochlorid von **4** an, wenn man auf **3** HCl in Methanol bei Raumtemp. einwirken läßt. Bei Anwendung weiterer Formylierungsmethoden auf **3** wurden komplexe Gemische erhalten, wie dc Untersuchungen zeigten. Das Gleiche traf zu, wenn als Edukt **1** oder **2** gewählt wurde. Aus dem Rohprodukt der Reaktion von **2** mit DMF-Dimethylacetal konnten geringe Mengen

** Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. *G. Schenck*, zum 80. Geburtstag gewidmet.

0365–6233/84/0606–0526 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1984



an **6** abgetrennt werden. Auch das 2-Acetyl-3-methoxy-benzo[b]furan (**11**)[3] wurde in die Untersuchungen miteinbezogen. **11** reagierte mit $POCl_3$ in DMF zu einem Gemisch, das aus **12** und wenig **13** bestand. Auch die Formylierung von **6** zu **7** war erfolglos.

Der Einstieg in die 3-Acyl-pyron-Reihe war bereits früher durch die Synthese des 4-Oxo-4*H*[1]benzofuro[3,2-*b*]pyran-3-glyoxylsäureethylesters[3] gelungen. Allerdings war es nicht möglich, daraus die 3-Carbonsäure zu erhalten. Saure Hydrolyse ergab nämlich die 2-Carbonsäure[3]. Andere Methoden, darunter Versuche zur Decarbonylierung und Ethoxydecarbonylierung, fielen negativ aus.

Nach Ausschöpfung nahezu aller Möglichkeiten kehrten wir zu der ursprünglichen Methode zurück, in der Hoffnung, in der Mutterlauge von **3** wenigstens etwas von dem benötigten Aldehyd **7** zu finden. Aus Großansätzen gelang dies schließlich. Mehr als 10 % d. Th. an **7** konnten trotz weiterer Optimierungsbemühungen nicht isoliert werden. Reduktion von **7** mit $NaBH_4$ ergab das Carbinol **8**, Reaktion mit Hydroxylamin-HCl im sauren Milieu führte zum Oxim **9**, das sich mit Trifluoracetylimidazol zum Nitril **10**, einer weiteren Schlüsselverbindung, dehydratisieren ließ. Wegen der geringen Substanzmengen an **7**, die bisher zur Verfügung standen, konnten die für die Prüfung auf antiallergische Wirksamkeit wichtigsten Verbindungen, die 3-Carbonsäure und das 3-1*H*-Tetrazol noch nicht synthetisiert werden.

Für das Zeichnen der Formeln danken wir Frau *D. Sieker*, für das Schreiben des Manuskripts Frau *I. Hennig*.

Tab. 1: *Spektroskopische Daten der Verbindungen* **2–5, 7–10, 12** *und* **13**

	^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO) δ (ppm)	IR (KBr) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})	UV (MeOH) λmax: nm (log ε)
2*)	2.48 (s, 3H, CH_3), 7.1–8.1 (m, 4H, aromat.)	1630 (C=C)	234 (4.08), 305 (4.38)
3**)	3.22 (s, 3H, NCH_3), 3.44 (s, 3H, NCH_3), 5.65 (d, 1H, C=CH, J = 12), 7.3–7.9 (m, 4H, aromat.), 8.37 (d, 1H, N=CH, J = 12)	1610, 1640 (C=C)	227 (3.90), 250 (3.91), 275 (3.80), 290 (3.92), 335 (3.55), 420 (4.83)
4	3.25 (s, 3H, NCH_3), 3.45 (s, 3H, NCH_3), 5.67 (d, 1H, C=CH, J = 12), 7.5–7.8 (m, 4H, aromat.), 8.23 (d, 1H, N=CH, J = 12)	1620 (C=C), 1650 (CO), 3420 (OH)	228 (3.71), 242 (3.70), 300 (3.72), 380 (4.32)
5	2.91 (s, 3H, NCH_3), 3.42 (s, 3H, NCH_3), 7.3–7.9 (m, 4H, aromat., und s, 1H, CH), 9.31 (s, 1H, H-2)	1600 (C=C), 1660 (CO)	
7*)	7.3–8.1 (m, 4H, aromat.), 8.96 (s, 1H, H-2), 10.17 (s, 1H, CHO)	1620 (C=C), 1660 (CO, Pyron), 1700 (CO, Aldehyd)	228 (4.24), 248 (4.25), 286 (4.33)
8	4.34 (d, d, 2H, CH_2OH, J = 5, ^{4}J = 2; +D_2O: d, ^{4}J = 2), 5.10 (t, 1H, OH, J = 5; +D_2O: –), 7.3–8.0 (m, 4H, aromat.), 8.20 (t, 1H, H-2, ^{4}J = 2)	1610 (C=C), 1640 (CO), 3410 (OH)	208 (4.26), 288 (4.33)
9	7.4–7.9 (m, 4H, aromat.), 8.00 (s, 1H, N=CH), 8.67 (s, 1H, H-2), 11.42 (s, 1H, OH)	1620 (C=C, C=N), 1660 (CO), 3260 (OH)	220 (4.13), 260 (4.24), 290 (4.33)
10	7.4–8.1 (m, 4H, aromat.), 9.24 (s, 1H, H-2)	1620 (C=C), 1660 (CO), 2240 (CN)	252 (3.37), 305 (3.19)
12	4.33 (s, 3H, OCH_3), 6.83 (d, 1H, CH=CO, J = 7), 7.3–8.1 (m, 4H, aromat.), 10.10 (d, 1H, =CH–Cl, J = 7)	1610 (C=C), 1660 (CO)	235 (3.79), 251 (3.68), 360 (4.22)
13	3.58 (s, 3H, NCH_3), 3.75 (s, 3H, NCH_3), 7.2–7.7 (m, 4H, aromat.), 8.16 (d, 1H, C=CH, J = 8), 8.80 (d, 1H, N=CH, J = 8)	1610 (C=C), 1640 (CO)	230 (3.81), 249 (3.72), 350 (4.31)

*) Die Aufnahme des UV-Spektrums erfolgte in Dioxan.

**) Die Aufnahme des UV-Spektrums erfolgte in Chloroform.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben[5].

2,2-Difluor-4-methyl[1]benzofuro[3,2-d]1,3,2-dioxaborin **(2)**

Die Lösung von 1 mmol **1**[6] in 5 ml Eisessig wird mit 2 ml $BF_3 \cdot Et_2O$-Lösung und 2 ml Acetanhydrid versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach 12stdg. Stehen bei 0° wird abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Farblose Nadeln, Schmp. 185° (Zers.) (AcOH). Ausb.: 71 % d. Th. $C_{10}H_7BF_2O_3$ (223.9) Ber. C 53.6 H 3.15 Gef. C 53.7 H 2.84 Mol.-Masse 224 (ms).

(E)-2,2-Difluor-4-(2-dimethylamino-vinyl)-[1]benzofuro[3,2-d]1,3,2-dioxaborin **(3)**

1 mmol **2**, in 2 ml DMF suspendiert, wird bei 0° mit 0,1 ml $BF_3 \cdot Et_2O$-Lösung und 0,2 ml $POCl_3$ versetzt und 1 h gerührt. Nach Zusatz von weiteren 0,2 ml $POCl_3$ wird erneut 1 h bei 0° gerührt. Man gießt auf Eis/Wasser, läßt 12 h bei Raumtemp. stehen und saugt ab. Aus EtOAc wird fraktioniert kristallisiert. Gelbliche Kristalle, Schmp. 276° (EtOAc). Ausb.: 64 % d. Th. $C_{13}H_{12}BF_2NO_3$ (279.0) Ber. C 55.9 H 4.33 N 5.0 Gef. C 56.1 H 4.70 N 4.9 Mol.-Masse 279 (ms).

(E)-1-(3-Hydroxy-2-benzo[b]furanyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on **(4)**

1 mmol **3**, in 40 ml Et_2O suspendiert, wird mit 0,1 g 60proz. Perchlorsäure und 3 mmol Orthoameisensäuretriethylester versetzt. Man rührt 12 h bei Raumtemp. Gelbe Mikrokristalle, Schmp. 175–180° (EtOAc). Ausb.: 49 % d. Th. $C_{13}H_{13}NO_3$ (231.3) Ber. C 67.5 H 5.67 N 6.1 Gef. C 67.2 H 5.45 N 6.3 Mol.-Masse 231 (ms).

3-*Hydrochlorid*: 1 mmol **3** wird mit 20 ml HCl-gesättigtem MeOH 24 h bei Raumtemp. gerührt. Gelbe Mikrokristalle, Schmp. 118°. Ausb.: 99 % d. Th. $C_{13}H_{13}NO_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ (285.7) Ber. C 54.6 H 5.64 N 4.9 Gef. C 54.3 H 5.58 N 4.9.

3-(1-Chlor-1-dimethylamino)-methyl-4H-[1]benzofuro[3,2-b]pyran-4-on **(5)**

1 mmol **3**, in 4 ml DMF suspendiert, wird bei 0° mit 0,1 ml $BF_3 \cdot Et_2O$ und 0,2 ml $POCl_3$ versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach erneuter Zugabe von 0,2 ml $POCl_3$ wird weitere 2 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 1 h auf 70° erwärmt. Nach dem Erkalten wird i. Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit 10 ml Chloroform und 10 ml 15proz. Salzsäure versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, mit verd. Natronlauge auf pH6 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Gelbliche Kristalle, Schmp. 108–109° (Et_2O). Ausb.: 3 % d. Th. $C_{14}H_{12}ClNO_3$ (277.7) Ber. C 60.6 H 4.35 N 5.0 Gef. C 59.9 H 3.98 N 4.9 Mol.-Masse 277 (ms).

4-Oxo-4H-[1]benzofuro[3,2-b]pyran **(6)**[3]

A. 1 mmol **3** wird mit 20 ml HCl-gesättigtem MeOH 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird auf Eis/Wasser gegossen, dreimal mit 15 ml Chloroform extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausb.: 39 % d. Th.

B. 1 mmol **3**, in 4 ml DMF suspendiert, wird bei 0° mit 0,1 ml $BF_3 \cdot Et_2O$ und 0,2 ml $POCl_3$ versetzt und 1 h auf 100° erwärmt. Nach dem Erkalten wird auf Eis/Wasser gegossen. Nach 24 h wird abgesaugt. Ausb.: 4 % d. Th.

C. Zu 1 mmol **2**, in 10 ml DMF suspendiert, wird 1 mmol DMF-Dimethylacetal in 5 ml DMF zugetropft. Man rührt 2 h bei Raumtemp., erwärmt 2 h auf 50°, läßt abkühlen und rührt 12 h bei Raumtemp. nach. Nach Gießen auf Eis/Wasser wird mit 5 ml 15proz. Salzsäure versetzt und abgesaugt. Ausb.: 2 % d. Th.
Farblose Kristalle, Schmp. 148–149° (EtOH) (Lit.[3]: 147–148°).

4-Oxo-4H-[1]benzofuro[3,2-b]pyran-3-carbaldehyd **(7)**

Aus der Mutterlauge von **3** durch fraktionierte Kristallisation aus EtOAc. Farblose Nadeln, Schmp. 174°, 204° (Subl.), > 320° (Zers.) (EtOAc). Ausb.: 10 % d. Th. $C_{12}H_6O_4$ (214.2) Ber. C 67.3 H 2.82 Gef. C 66.9 H 2.45 Mol.-Masse 214 (ms).

4-Oxo-4H[1]benzofuro[3,2-b]pyran-3-carbinol **(8)**

Unter Eiskühlung werden zu 10 ml THF 3 mmol fein pulverisiertes $AlCl_3$, 1 mmol **7** und 20 mmol $NaBH_4$ gegeben. Das Gemisch wird 1,5 h unter Rückfluß erhitzt, gekühlt, mit N-HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 194° (EtOH). Ausb.: 24 % d. Th. $C_{12}H_8O_4$ (216.2) Ber. C 66.7 H 3.73 Gef. C 66.9 H 3.46 Mol.-Masse 216 (ms).

(E)-4-Oxo-4H-[1]benzofuro[3,2-b]pyran-3-carbaldoxim **(9)**

Ein Gemisch aus 1 mmol **7**, 1 mmol Hydroxylamin-HCl, 5 ml 95proz. EtOH und 0,02 ml konz. Salzsäure wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Farblose Kristalle, Schmp. 219° (Zers.) (EtOH). Ausb.: 27 % d. Th. $C_{12}H_7NO_4$ (229.2) Ber. C 62.9 H 3.08 N 6.1 Gef. C 62.8 H 3.05 N 5.8 Mol.-Masse 229 (ms).

4-Oxo-4H-[1]benzofuro[3,2-b]pyran-3-carbonitril **(10)**

Eine Suspension von 1 mmol **9** in 40 ml THF wird mit 1 mmol Trifluoressigsäure und 2,2 mmol Trifluoracetylimidazol versetzt und 24 h rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird das gebildete Imidazoliumtrifluoracetat abgesaugt und mit Et_2O und EtOAc gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Farblose Kristalle, Schmp. 228° (EtOAc). Ausb.: 60 % d. Th. $C_{12}H_5NO_3$ (211.2) Ber. C 68.3 H 2.39 N 6.6 Gef. C 68.1 H 2.30 N 6.4 Mol.-Masse 211 (ms).

(Z)-3-Chlor-1-(3-methoxy-2-benzo[b]furanyl)-2-propen-1-on **(12)**

1 mmol 2-Acetyl-3-methoxy-benzo[b]furan **(11)**[3], in 4 ml DMF suspendiert, wird bei 0° mit 0,1 ml $BF_3 \cdot Et_2O$ und 0,2 ml $POCl_3$ versetzt und 1 h bei 0° gerührt. Dann werden nochmals 0,2 ml $POCl_3$ zugesetzt und erneut 1 h bei 0° gerührt. Anschließend wird auf Eis/Wasser gegossen und nach 12 h abgesaugt. Gelbe Mikrokristalle, Schmp. 105–106°. Ausb.: 43 % d. Th. $C_{12}H_9ClO_3$ (236.6) Ber. C 60.9 H 3.83 Gef. C 60.6 H 3.59 Mol.-Masse 236 (ms).

(Z)-1-(3-Chlor-2-benzo[b]furanyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on **(13)**

Aus **11**[3], wie bei **12** beschrieben, aber statt 0° bei Raumtemp. Rötliche Kristalle, Schmp. 169–174° (EtOAc) Ausb.: 2 % d. Th. $C_{13}H_{12}ClNO_2$ (249.7) Ber. C 62.5 H 4.84 N 5.6 Gef. C 61.6 H 4.61 N 5.5 Mol.-Masse 249 (ms).

Literatur

1 21. Mitt.: K. Görlitzer und A. Dehne, Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 448 (1984).
2 Aus der Dissertation *A. Dehne*, FU Berlin 1983.
3 K. Görlitzer und E. Engler, Arch. Pharm. (Weinheim) *313*, 385 (1980).
4 K. Görlitzer, A. Dehne und E. Engler, Arch. Pharm. (Weinheim) *315*, 249 (1982).
5 20. Mitt.: K. Görlitzer und A. Dehne, Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 443 (1984).
6 T. A. Geissman und A. Armen, J. Am. Chem. Soc. *77*, 1623 (1955). [Ph 770]