

Synthesen von Heterocyclen, 21. Mitt.:¹

Reaktionen mit cyclischen Ketonen

Von

E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 25. Juni 1959)

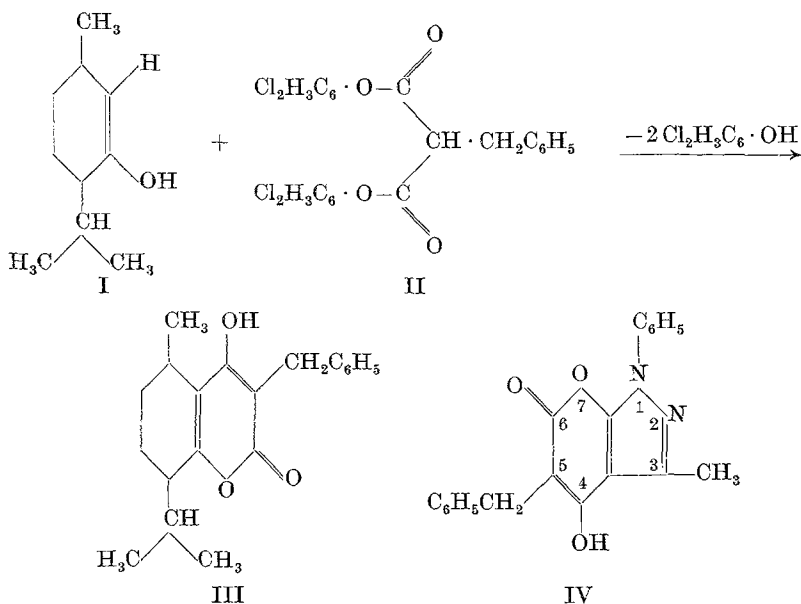
Den Cyclanonen analog reagieren mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II folgende cyclische Ketone: Menthon, Benzosuberone, α -Tetralon, Cyclohexandion-(1,4), 1-Hydrindon, Thionindoxyl, Cumaranon, 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5), peri-Naphthindandion und Flavanon.

In der 15. Mitt. dieser Reihe¹ ist u. a. eingehend über die Umsetzung des Cyclohexanons mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II berichtet worden. In diesem Falle wird unter Verlust zweier Moleküle 2,4-Dichlorphenol der Benzylmalonyl-Rest auf das Cyclohexanon aufgefropft. Der Benzylrest kann dann mit Hilfe von AlCl_3 abgesprengt und so das in 3-Stellung unsubstituierte 4-Hydroxy-5,6-tetramethylen-2-pyron erhalten werden. Nach demselben Prinzip reagieren mit dem Malonester II auch andere, z. T. komplizierter gebaute, cyclische Ketone, wie anschließend dargetan werden soll.

a) Bildung von bicyclischen Systemen: Menthon reagiert in seiner enolisierten Form I mit dem Ester II während 90 Min. bei 270° zum 3-Benzyl-4-hydroxy-5-methyl-8-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrocumarin III (90% d. Th.). 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5) setzt sich dagegen mit II schon nach 20 Min. bei 190° zu 1-Phenyl-3-methyl-4-hydroxy-5-benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrano[2 · 3]pyrazol² IV (66% d. Th.) um. Eine Entbenzylierung

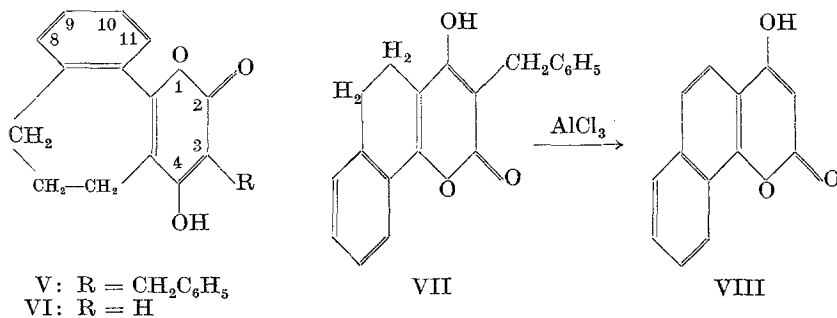
¹ E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken, *Mh. Chem.* **89**, 678 (1958).

² Herrn Dr. R. Ostertag, Beilstein-Institut, Frankfurt a. M., sind wir für seine Bemühungen um die Nomenklaturfragen zu großem Dank verpflichtet.



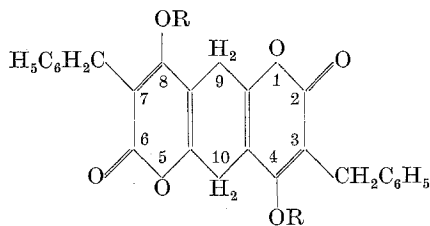
dieses Produktes mit Hilfe von AlCl_3 ist trotz Variation der Reaktionsbedingungen bisher nicht gelungen.

b) Bildung von tricyclischen Systemen: Benzosuberone kann mit dem Ester II leicht (1 Stde., $260-270^\circ$) zu V kondensiert (88,5% d. Th.) und dieses dann bei 140° mit AlCl_3 zu 4-Hydroxy-2-oxo-benzo[a]pyrano[2,3-b]cycloheptadien² VI entbenzyliert werden. Auch α -Tetralon ist dieser Reaktion unter Bildung von 3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-dihydro-7,8-benzocumarin VII (62% d. Th.) zugänglich. Bei der Behandlung desselben mit AlCl_3 wird aber nicht nur die Benzylgruppe, sondern auch Wasserstoff eliminiert. Als Endprodukt fällt in diesem Falle das bereits beschriebene 4-Hydroxy-7,8-benzocumarin³ VIII an.

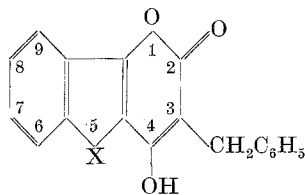


³ R. Anschütz und K. Runkel, Ann. Chem. **368**, 48 (1909); E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

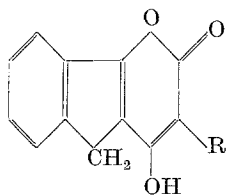
Eine doppelte Umsetzung mit dem Ester II (20 Min. bei 260°) erfährt das Cyclohexandion-(1,4). Das sich dabei bildende 4,8-Dihydroxy-3,7-dibenzyl-2,6-dioxo-1,5-dioxa-1,2,5,6,9,10-hexahydro-anthracen² IX (53% d. Th.) gibt, wie zu erwarten, ein Diacetat (X).



IX: R = H
X: R = COCH₃



XI: X = O
XII: X = S



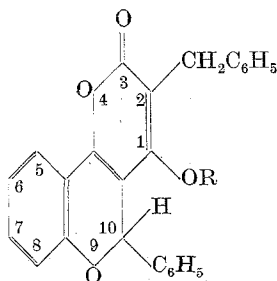
XIII: R = CH₂C₆H₅
XIV: R = H

Relativ glatt verlaufen auch Kondensationen zwischen 1-Hydrindon, Cumaranon bzw. Thioindoxyl und dem Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester II. Von den sich bildenden 3-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-pyrano[3 · 2-b]benzofuran² XI (62% d. Th.), 3-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-pyrano[3 · 2-b]thionaphthen² XII (85% d. Th.) bzw. 3-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-indeno[1 · 2-b]pyran² XIII (62% d. Th.) ist nur letzteres hinsichtlich seines Verhaltens gegenüber AlCl₃ untersucht worden. Es geht hierbei in den Grundkörper, das 4-Hydroxy-2-oxo-indeno[1 · 2-b]-pyran² XIV, über.

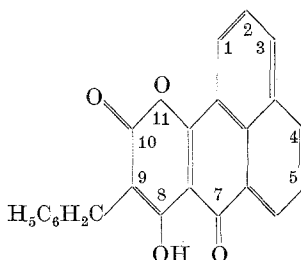
Interessant ist ferner die Bildungsmöglichkeit des 1-Hydroxy-2-benzyl-3-oxo-10-phenyl-4,9-dioxa-3,4,9,10-tetrahydrophenanthrens² XV (26% d. Th.) aus Flavanon und dem Ester II. Keine Umsetzung erfolgte mit Campher bzw. Cholestenon.

c) Bildung von tetracyclischen Systemen: peri-Naphthindandion-(1,3) reagiert innerhalb von 35 Min. mit dem Ester II bei 250° zum 8-Hydroxy-9-benzyl-7,10-dioxo-11-oxa-10,11-dihydro-benzanthren² XVII (85% d. Th.).

Ergänzend zu den Versuchen mit offenkettigen Ketonen wäre zu erwähnen, daß Dibenzoylmethan mit dem Ester II unter Verlust einer Benzoylgruppe zum bereits bekannten 3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-

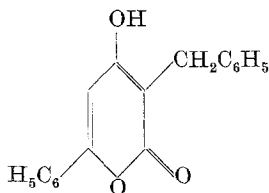


XV: R = H
XVI: R = COCH₃

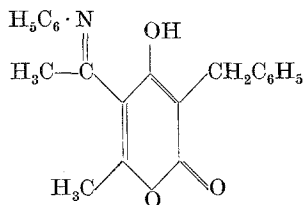


XVII

pyron-(2)⁴ XVIII reagiert. Acetylaceton gibt hingegen mit II kein definiertes Produkt, während sein Monoanil relativ leicht zu XIX kondensiert.



XVIII



XIX

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der I. R. Geigy A.G. (Basel) durchgeführt, für die wir Dank sagen.

Experimenteller Teil

1. *3-Benzyl-4-hydroxy-5-methyl-8-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin (III)*: 2 g 1-Menthon werden mit 4,84 g Benzylmalonester II 90 Min. auf 270° erhitzt und anschließend das Rohprodukt zwecks Entfernung des 2,4-Dichlorphenols und überschüssigen Menthons wasserdampfdestilliert. Nach dem Umfällen aus NaOH-HCl verbleiben 2,8 g noch unreinen Produktes, das durch Anreiben mit Cyclohexan-Benzol (4:1) nach einigen Tagen kristallin erstarrt. Aus Benzol oder Essigester Nadeln vom Schmp. 170°.

C₂₀H₂₄O₃. Ber. C 76,89, H 7,74. Gef. C 77,28, H 7,77.

2. *1-Phenyl-3-methyl-4-hydroxy-5-benzyl-6-oxo-1,6-dihydropyrano[2·3]pyrazol (IV)*: 3,5 g 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5) werden mit 4,8 g Ester II 20 Min. auf 190° erhitzt. Das Rohprodukt wird zuerst mit Benzol, dann Alkohol angerieben. Ausb. 2,2 g (66% d. Th.). Aus Dioxan oder Tetrachloräthan Plättchen vom Schmp. 226—227°.

C₂₀H₁₆N₂O₃. Ber. C 72,27, H 4,85, N 8,43.
Gef. C 72,25, H 4,94, N 8,60.

⁴ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **89**, 323 (1958).

3. *3-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-benzo-[a]pyrano[2·3-b]cycloheptadien (V)*: 2,5 g Benzosuberone und 9 g Ester II werden 1 Stde. auf 260—270° erhitzt. Das kristallin anfallende Rohprodukt läßt sich durch Anreiben mit Petroläther reinigen. Ausb. 4,4 g (88,5% d. Th.). Aus Eisessig, Äthanol, Dioxan oder Chlorbenzol Platten bis Schuppen vom Schmp. 231°.

$C_{21}H_{18}O_3$. Ber. C 79,23, H 5,70. Gef. C 79,31, H 5,77.

4. *4-Hydroxy-2-oxo-benzo[a]pyrano[2·3-b]cycloheptadien (VI)*: Ein Gemisch von 1,6 g der Verbindung V mit 3,2 g $AlCl_3$ wird durch 10 Min. auf 140° erhitzt. Das bei 0° mit verd. HCl zersetzte Rohprodukt wird vorerst aus NaOH-HCl umgefällt. Ausb. 1,1 g (96% d. Th.). Aus Chlorbenzol bzw. Xylol Schiffchen vom Schmp. 196—197°.

$C_{14}H_{12}O_3$. Ber. C 73,67, H 5,30. Gef. C 73,72, H 5,45.

5. *3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-dihydro-7,8-benzo-cumarin (VIII)*: Ein Gemisch von 1,5 g α -Tetralon und 2,4 g Ester II wird 30 Min. auf 255° erhitzt und dann das kristallin anfallende Rohprodukt mit Benzol angerieben. Ausb. 0,95 g (62% d. Th.). Aus Chlorbenzol bzw. Eisessig Balken vom Schmp. 222—223°.

$C_{20}H_{16}O_3$. Ber. C 78,93, H 5,29. Gef. C 78,95, H 5,42.

6. *4-Hydroxy-7,8-benzocumarin³ (VIII)*: 0,43 g 3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-dihydro-7,8-benzocumarin (VIII) und 0,7 g $AlCl_3$ werden auf 150° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze mitverd. HCl verbleiben 0,2 g (70% d. Th.) an VIII. Aus verd. Alkohol, Chlorbenzol oder Amylacetat Nadeln vom Schmp. 276°.

$C_{13}H_8O_3$. Ber. C 73,57, H 3,80. Gef. C 73,81, H 4,13.

7. *4,8-Dihydroxy-3,7-dibenzyl-2,6-dioxo-1,5-dioxo-1,2,5,6,9,10-hexahydro-anthracen (IX)*: Ein Gemisch von 0,2 g Cyclohexandion-(1,4) und 2,4 g Ester II wird durch 20 Min. auf 260° erhitzt. Das schon während der Reaktion kristallin erstarrende Produkt wird nach dem Erkalten mit Benzol angerieben. Aus Benzylalkohol, Nitrobenzol bzw. p-Kresol Platten vom Schmp. 365° (u. Zers.). Ausb. 0,4 g (53% d. Th.).

$C_{26}H_{20}O_6$. Ber. C 72,88, H 4,71. Gef. C 72,90, H 4,76.

Durch Kochen mit Acetanhydrid entsteht ein *Diacetat* (X), das aus Xylol oder Chlorbenzol in Balken, aus Dioxan in Nadeln kristallisiert. Schmp. 256—257°.

$C_{30}H_{24}O_8$. Ber. C 70,30, H 4,72.
Gef. C 70,20, 70,31, H 4,53, 4,72.

8. *3-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-pyrano[3·2-b]benzofuran (XI)*: Beim Erhitzen von 0,6 g Cumaranon mit 2,4 g Ester II auf 255° tritt schon nach 10 Min. weitgehend Umsetzung unter Bildung von XI ein. Nach Anreiben des bereits kristallin erstarrenden Rohproduktes mit Benzol verbleiben 0,9 g (62% d. Th.). Aus Nitrobenzol, Eisessig oder Tetralin Platten bzw. Nadeln vom Schmp. 245—247°.

$C_{18}H_{12}O_4$. Ber. C 73,96, H 4,13.
Gef. C 73,86, 73,70, H 4,11, 4,14.

9. *3-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-pyrano[3·2-b]thionaphthen (XII)*: 0,75 g 3-Hydroxy-thionaphthen und 2,9 g Ester II werden 10 Min. auf 255° erhitzt. Nach

Behandeln des Rohproduktes mit Benzol verbleiben 1,3 g XII (85% d. Th.). Aus Alkohol, Eisessig oder Nitrobenzol Stäbchen, aus Chlorbenzol Platten vom Schmp. 247°.

$C_{18}H_{12}O_3S$. Ber. C 70,11, H 3,92, S 10,40.

Gef. C 69,90, H 3,81, S 10,33.

10. *3-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-indeno[1·2-b]pyran (XIII)*: 0,65 g 1-Hydrindon und 2,4 g Ester II geben nach 45 Min. bei 250° 0,9 g (62% d. Th.) an XIII. Das durch Anreiben mit Benzol vorgereinigte Produkt kristallisiert aus Nitrobenzol in Platten bis Nadeln vom Schmp. 273°.

$C_{19}H_{14}O_3$. Ber. C 78,60, H 4,85. Gef. C 78,62, H 5,04.

11. *4-Hydroxy-2-oxo-indeno[1·2-b]pyran (XIV)*: 0,96 g der Verbindung XIII und 1,35 g $AlCl_3$ werden durch 7 Min. auf 140—150° erhitzt. Das durch Umfällen aus NaOH-HCl vorgereinigte Produkt wird aus Dioxan- H_2O unter Zusatz von Tierkohle kristallisiert. Aus Nitrobenzol Balken, aus Dioxan Platten vom Schmp. 244—245° (u. Zers.). Ausb. 0,4 g (60% d. Th.).

$C_{12}H_8O_3$. Ber. C 72,00, H 4,02. Gef. C 72,22, H 4,33.

12. *1-Hydroxy-2-benzyl-3-oxo-10-phenyl-4,9-dioxo-3,4,9,10-tetrahydro-phenanthren (XV)*: 1,12 g Flavanon und 2,9 g Ester II werden 1 Stde. auf 270 bis 280° erhitzt. Nach eintägigem Stehen und anschließendem Anreiben mit Benzol-Cyclohexan (1:1) fallen 0,5 g, (26% d. Th.), an XV an. Aus Alkohol, Chlorbenzol oder Eisessig gelbliche Prismen vom Schmp. 218°.

$C_{25}H_{18}O_4$. Ber. C 78,52, H 4,74. Gef. C 78,36, H 4,65.

Das auf die übliche Art erhältliche *Monoacetat* (XVI) kristallisiert aus Eisessig in Nadeln vom Schmp. 204,5°.

$C_{27}H_{20}O_5$. Ber. C 76,40, H 4,75. Gef. C 76,50, H 4,55.

13. *8-Hydroxy-9-benzyl-7,10-dioxo-11-oxa-10,11-dihydro-benzanthren (XVII)*: Aus 0,36 g peri-Naphtindandion und 1,2 g Ester II entstehen nach 35 Min. bei 250° 0,6 g = 85% an XVII. Aus Dioxan, Tetrachloräthan oder Nitrobenzol orangefarbene Nadeln bis Balken vom Schmp. 256—257°. Die Verbindung gibt, in Dioxan-Alkohol gelöst, eine weinrote $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_{23}H_{14}O_4$. Ber. C 77,96, H 3,98.

Gef. C 77,92, 78,09, H 4,16, 3,91.

14. *3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) (XVIII)*: Ein Gemisch von 1,12 g Dibenzoylmethan und 2,9 g Ester II wird 1 Stde. auf 270° erhitzt und das Rohprodukt nach Abdestillieren des 2,4-Dichlorphenols mit Benzol-Cyclohexan (1:1) angerieben. Ausb. 0,4 g XVIII (30% d. Th.). Aus Alkohol oder Eisessig Balken, aus Dioxan, Xylol oder Nitrobenzol lange Nadeln vom Schmp. 251°.

$C_{18}H_{14}O_3$. Ber. C 77,68, H 5,07. Gef. C 77,53, H 5,08.

15. *3-Benzyl-4-hydroxy-5-acetoanil-pyron-(2) (XIX)*: Aus 1,8 g Acetylacetone-monoanil und 4,8 g Ester II entstehen nach 12 Min. bei 260° 1,9 g (59,4% d. Th.) an Verbindung XIX. Aus Tetrachloräthan-Alkohol bzw. Nitrobenzol gelbe Nadeln vom Schmp. 247—248°.

$C_{21}H_{19}O_3N$. Ber. C 75,66, H 5,75, N 4,20.

Gef. C 75,38, H 5,65, N 4,26.