

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 347–355 (1981)

Benzol-Derivate aus 4-Pyronen: Über die Reaktion von 3,5-Diacetyl- und 3,5-Diethoxycarbonyl-4-pyronen mit sek. Aminen¹⁾

Fritz Eiden*, Ernst-Günther Teupe und Hans Peter Leister

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, 8000 München 2

Eingegangen am 24. Juni 1980

Bei der Reaktion der 3,5-Diacetyl- bzw. Diethoxycarbonyl-pyrone **1a** bzw. **1b** mit sek. Aminen entstanden die Diacetyl- bzw. Diethoxycarbonyl-aminophenole **4a–4m** sowie in doppelter Umsetzung **21**. **4g** und **21** ließen sich in die Chromon-Derivate **10** bzw. **22** überführen. **10** reagierte mit Hydrazinen zu den Pyrazolyl-Derivaten **15a** und **15b**. Bei der Hydrolyse von **4k** entstanden u. a. die Aminophenole **18a** und **18b**.

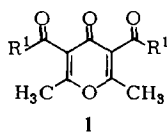
Benzene Derivatives from 4-Pyrones: On the Reaction of 3,5-Diacetyl- and 3,5-Bisethoxycarbonyl-4-pyrones with Secondary Amines¹⁾

Reactions of the 3,5-diacetyl- and 3,5-bisethoxycarbonyl-4-pyrones **1a** and **1b** with secondary amines yielded the diacetyl- and bis(ethoxycarbonyl)aminophenols **4a–4m** as well as **21**. Compounds **4g** and **21** could be converted to the chromone derivatives **10** and **22**. Reactions of **10** with hydrazines led to the pyrazolyl derivatives **15a** and **15b**. The aminophenols **18a** and **18b** among other compounds resulted on hydrolysis of **4k**.

Wie wir fanden, setzt sich der 2,6-Dimethyl-4-pyron-3,5-dicarbonsäureethylester (**1a**) mit Piperidin zum Isophthalsäureester **4a** um²⁾. Wir haben diese Reaktion auf ihre allgemeine Verwendbarkeit zur Synthese von Benzol-Derivaten untersucht und dabei **1a** und das 2,6-Dimethyl-3,5-diacetyl-4-pyron (**1b**) mit den sek. Aminen **2** umgesetzt. Wir erhielten beim Erhitzen von **1a** bzw. **1b** mit den Aminen **2** in Ethanol oder ohne Lösungsmittel die Benzol-Derivate **4a–m**. Die Reaktion muß über eine Ringöffnung – z. B. unter Bildung von **3a–m** – verlaufen.

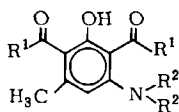
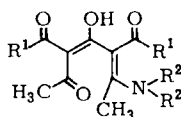
Die so dargestellten Phenole sind mit ihren Amin- und Carbonsäureester- bzw. Acetyl-Gruppen vielseitige Ausgangssubstanzen und u. a. zur Synthese unterschiedlicher Heterocyclen geeignet. Dies soll am Beispiel des Piperidino-diacetyl-phenols **4g** gezeigt werden.

4g ist eine kristalline Substanz von schwachgelber Farbe, deren IR-Spektrum mit Banden bei 1618 und 1698 cm⁻¹ eine chelatisierte und eine nichtchelatisierte Carbonylgruppe anzeigt. Im Spektrum des mit Dimethylsulfat/Kalilauge hergestellten Methylethers **7** ist nur noch eine Carbonylbande bei 1700 cm⁻¹ zu finden. Die im ¹H-NMR-Spektrum von **4g** deutlich getrennt auftretenden Methylsignale der Acetylgruppen (2.53 und 2.71 ppm) liegen im Spektrum von **7** fast zusammen (2.47 und 2.50 ppm).

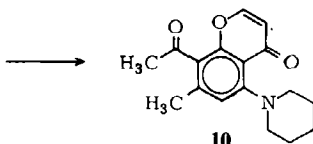
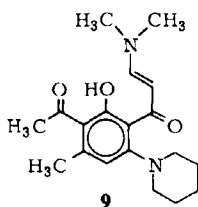
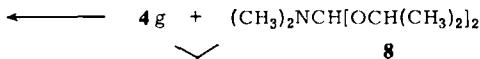
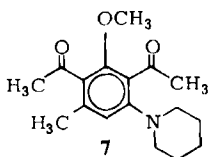
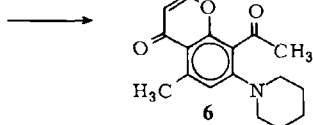
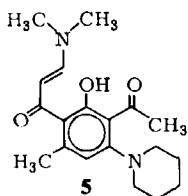


a: $\text{R}^1 = \text{OC}_2\text{H}_5$

b: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$

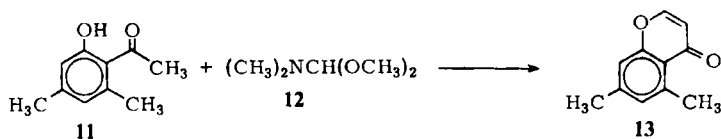


3/4	R^1	$\text{N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$
a ²⁾	OC_2H_5	Piperidino
b	OC_2H_5	1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolino
c	OC_2H_5	Perhydroazepino
d	OC_2H_5	2,6-Dimethylmorpholino
e	OC_2H_5	4-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazino
f	CH_3	Pyrrolidino
g	CH_3	Piperidino
h	CH_3	4-Benzylpiperidino
i	CH_3	Morpholino
k	CH_3	4-Cyano-4-phenylpiperidino
l	CH_3	1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolino
m	CH_3	Perhydroazepino



4g reagierte mit dem Amidacetal **8** zu einem Enaminoketon – **5** oder **9**: im ^1H -NMR-Spektrum fehlt das CH_3 -Signal bei 2.71 ppm aus dem Spektrum von **4g**, die olefinischen Protonen sind als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von 13 Hz zu erkennen. Das Enaminoketon ließ sich durch Erhitzen in verdünnter Schwefelsäure in ein Chromon – **6** oder **10** – überführen, in dessen NMR-Spektrum die Olefinsignale eine Kopplungskonstante von 6 Hz zeigen.

Wir haben versucht, die Entscheidung zwischen den Formeln **6** und **10** (und damit zwischen **5** und **9**) mit Hilfe der in **6** zu erwartenden Einwirkung der sterisch fixierten Pyroncarbonylgruppe auf die benachbarte, am Benzolring stehende Methylgruppe zu fällen; diese Einwirkung sollte sich im NMR-Spektrum durch eine Tieffeldverschiebung des Methylsignals ausdrücken. Um diesen Effekt kennenzulernen, haben wir 5,7-Dimethylchromon (**13**) aus **11** durch Reaktion mit dem Amidacetal **12** hergestellt.



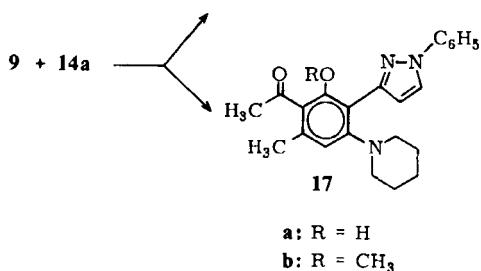
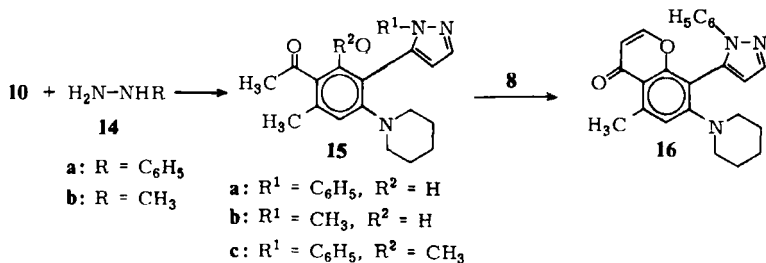
Die NMR-Methylsignale im Spektrum von **13** liegen bei 2.33 ($\text{C}-7-\text{CH}_3$) und 2.77 ($\text{C}-5-\text{CH}_3$). Da die Phenyl-Methylgruppe im Spektrum des zur Diskussion stehenden Chromons bei 2.36 ppm absorbiert (im Spektrum von **4g** bei 2.33), ist eine Einwirkung der Carbonylgruppe auf die CH_3 -Gruppe nicht anzunehmen und somit sind die Formeln **9** und **10** wahrscheinlich.

Aus **10** entstand mit Phenylhydrazin (**14a**) das Pyrazol-Derivat **15a**, das sich mit dem Amidacetal **8** wiederum in ein Chromon, und zwar **16**, überführen ließ. Das NMR-Methylsignal dieser Verbindung zeigt nun die erwartete, im Spektrum von **13** gemessene Tieffeldverschiebung für das Phenyl- CH_3 -Signal (2.90 ppm); das entsprechende Signal liegt im Spektrum von **15a** bei 2.56 ppm. Außerdem fällt im Spektrum von **15a** der Einfluß der Phenylgruppe des Pyrazolrings auf die Piperidinprotonen auf: **15a**: Multipletts bei 1.05–1.46 und 2.30–2.80 ppm, bei **4g**: 1.56–1.90 und 2.30–2.80 ppm. Bei dem aus **10** mit Methylhydrazin (**14b**) dargestellten Methylpyrazolyl-Derivat **15b** tritt dieser Effekt nicht auf.

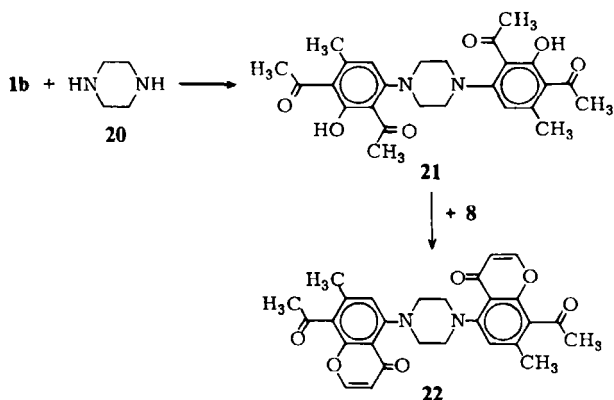
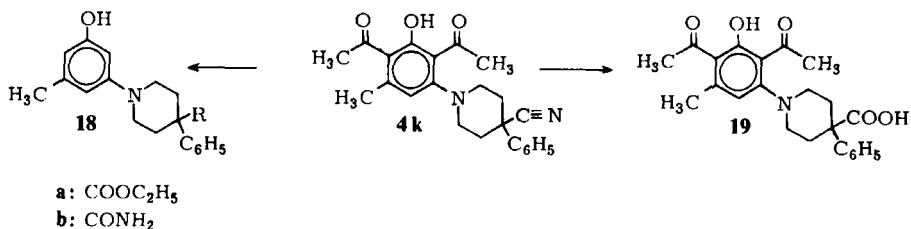
Auch beim Umsetzen des Enaminoketons **9** mit **14a** entstand das Pyrazolyl-Derivat **15a**; daneben ließ sich noch die isomere Verbindung **17a** isolieren.

Während im IR-Spektrum von **15a** die CO-Bande bei 1620 cm^{-1} liegt, ist sie im Spektrum von **17a** bei 1680 cm^{-1} zu finden; eine Wasserstoffbrücke zwischen OH- und Acetylgruppe ist bei **17a** demnach durch eine Brücke zwischen OH- und Pyrazolgruppe ersetzt worden. Die Methylierung sowohl von **15a** wie auch von **17a** mit Dimethylsulfat/Kalilauge führt zu den Produkten **15c** bzw. **17b** mit einer IR-Carbonylbande bei 1700 cm^{-1} .

Ein weiteres Beispiel für die Verwendbarkeit der hier beschriebenen Pyron-Benzol-Umlagerungen für die Arzneistoff-Synthese ist die Umsetzung von **1b** mit 4-Cyano-4-phenylpiperidin, bei der in 80proz. Ausbeute **4k** entstand. Beim Versuch, die Nitrilgruppe durch Erhitzen von **4k** in Schwefelsäure/Ethanol zu verseifen, entstanden unter Abspalten der beiden Acetylgruppen in geringen Ausbeuten die m-Aminophenole



18a und 18b. Die Hydrolyse von **4k** zur Carbonsäure **19** ohne Verlust von Acetylgruppen gelang dagegen durch Erhitzen in alkalischem Medium unter Druck.



Mit Piperazin (**20**) schließlich reagierte das Diacetylpyron **1b** zum N,N'-Diarylpiperazin-Derivat **21**, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Symmetrie des Produktes wiedergibt (s. exper. Teil). Durch Reaktion von **21** mit dem Amidacetal **8** und anschließendes Erhitzen in verd. Schwefelsäure wurde – ohne Isolierung des Enaminoketons – ein Bischromonyl-piperazin erhalten, dem wir, aufgrund der Untersuchungen am Chromon **10**, die Formel **22** zuordnen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$: Varian T-60, TMS int. ; IR: Beckman Acculab 6; UV: Beckman Modell 25; Schmp.: Büchi Tottoli-Gerät.

2-Hydroxy-6-methyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)-isophthalsäurediethylester (**4b**)

2.0 g (7.4 mmol) **1a** und 2.9 g (22 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin wurden 1 h auf 100° erhitzt. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 121–123°; Ausb. 2.1 g (74 %). $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ Ber. C 68.9 H 6.57 N 3.7 Mol.-Masse 383.4; Gef. C 69.1 H 6.58 N 3.5 Mol.-Masse 383 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.33, 1.38 (2t, 7Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.93, 3.55 (2t, J = 6Hz, je 2H) 4.41 (s, 2H), 4.41 (q, 7Hz, 4H), 6.38 (s, 1H), 7.18 (m₂, 4H), 12.12 (s, 1H). – IR (KBr): 1730, 1650 cm^{-1} .

2-Hydroxy-6-methyl-4-perhydroazepino-isophthalsäurediethylester (**4c**)

2.0 g (7.4 mmol) **1a** wurden mit 2.2 g (22 mmol) Perhydroazepin in 5 ml Ethanol 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 61–63°, Ausb. 1.7 g (66 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ Ber. C 65.3 H 7.79 N 4.0 Mol.-Masse 349.4; Gef. C 66.2 H 7.89 N 3.9 Mol.-Masse 349 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.43 (t, J = 7Hz, 6H); 1.4–2.1 (m, 8H), 2.55 (s, 3H), 3.35–3.67 (m, 4H), 4.42 (q, J = 7Hz, 4H), 6.21, 12.37 (2s, je 1H). – IR (KBr): 1725, 1635 cm^{-1} . –

2-Hydroxy-4-(2,6-dimethylmorpholino)-6-methyl-isophthalsäurediethylester (**4d**)

1.0 g (3.7 mmol) **1a** wurde mit 0.5 g (4.3 mmol) 2,6-Dimethylmorpholin 2 h auf 100° erhitzt. Farblose Nadeln (Ethanol), Schmp. 63–65°, Ausb. 0.7 g (52 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ Ber. C 62.8 H 6.93 N 3.9 Mol.-Masse 363.4 Gef. C 62.9 H 7.60 N 3.7 Mol.-Masse 363 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.11 (d, J = 6Hz, 6H), 1.30, 1.35 (2t, J = 7Hz, je 3H), 2.46 (s, 3H), 2.18–2.98 (m, 2H), 2.81–3.98 (m, 4H), 4.29, 4.36 (2q, J = 7Hz, je 2H), 6.52, 11.45 (2s, je 1H). – IR (KBr): 1725, 1640 cm^{-1} .

2-Hydroxy-6-methyl-4-[4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazino]-isophthalsäurediethylester (**4e**)

2.0 g (7.4 mmol) **1a** wurden mit 3.0 g (13 mmol) 1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin in 5 ml Ethanol unter Rückfluß 5 h erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft. SC (Säule Kieselgel 60 (Merck) 100 : 35 mm, Laufmittel Benzol/Aceton 85 : 15. Das Laufmittel wurde abgedampft. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 109–111°. Ausb. 0.78 g (21 %). $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$. Ber. 60.0 H 5.66 N 5.8 Mol.-Masse 480.5; Gef. C 60.0 H 5.72 N 5.8 Mol.-Masse 480 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.47 (t, 7Hz, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.40 (s, 8H), 4.46 (q, 7Hz, 4H), 6.42 (s, 1H), 7.18–7.30 (m, 4H), 12.05 (s, 1H). – IR (KBr): 1740, 1655 cm^{-1} .

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-6-methyl-4-pyrrolidino-benzol (4f)

2.0 g (9.6 mmol) **1b** wurden mit 690 mg (11 mmol) Pyrrolidin 1.5 h auf 100° erhitzt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 129°, Ausb. 1.8 g (71 %). $C_{15}H_{19}NO_3$. Ber. C 68.9 H 7.32 N 5.4 Mol.-Masse 261.3; Gef. C 68.9 H 7.30 N 5.4 Mol.-Masse 261 (ms); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.78–2.08 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.12–3.38 (m, 4H), 6.10 (s, 1H). – IR (KBr): 1680, 1612 cm^{-1} . –

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-6-methyl-4-piperidino-benzol (4g)

2.0 g (9.6 mmol) **1b** wurden mit 950 mg (11 mmol) Piperidin 1.5 h auf 100° erhitzt. Gelbliche Kristalle (Ethanol), Schmp. 95–96°, Ausb. 2.2 (84 %). $C_{16}H_{21}NO_3$. Ber. C 69.8 H 7.68 N 5.1 Mol.-Masse 275.3; Gef. C 69.7 H 7.60 n 5.1 Mol.-Masse 275 (ms). –

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-6-methyl-4-(4-benzylpiperidino)-benzol (4h)

1.0 g (4.8 mmol) **1b** wurden mit 0.95 (5.5 mmol) 4-Benzylpiperidin in 10 ml Ethanol 4 h rückfließend erhitzt. Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 87.5–90°, Ausb. 0.72 g (41 %). $C_{23}H_{27}NO_3$ Ber. C 75.6 H 7.45 N 3.8 Mol.-Masse 365.5; Gef. C 75.8 H 7.86 N 3.6 Mol.-Masse 365 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.17–1.83 (m, 4H), 1.83–2.00 (m, 1H), 2.35, 2.58, 2.74 (2s, je 3H), 2.48–2.90 (m, 2H), 2.90–3.58 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 7.28 (s, 5H), 12.67 (s, 1H). – IR (KBr): 1700, 1605 cm^{-1} . –

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-6-methyl-4-(4-morpholino)-benzol (4i)

2.0 g (9.6 mmol) **1b** wurden mit 900 mg (11 mmol) Morpholin 1.5 h auf 100° erhitzt. Gelbliche Kristalle (Ethanol), Schmp. 78°, Ausb. 1.8 g (69 %). $C_{15}H_{19}NO_4$ Ber. C 65.0 H 6.90 N 5.1 Mol.-Masse 277.3; Gef. C 64.8 H 6.74 N 5.2 Mol.-Masse 277 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.35 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.00–3.23 (m, 4H), 3.76–4.00 (m, 4H); 4.40 (1H). – IR (KBr): 1700, 1615–1600 cm^{-1} . –

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-6-methyl-4-(4-cyano-4-phenyl-piperidino)-benzol (4k)

2.0 g (9.6 mmol) **1b** wurden mit 2.45 g (13.2 mmol) 4-Cyano-4-phenyl-piperidin in 20 ml Ethanol 7 h rückfließend erhitzt. Gelbliche Kristalle (Ethanol), Schmp. 160–162°, Ausb. 2.99 g (82.7 %). $C_{23}H_{24}N_2O_3$ Ber. C 73.4 H 6.43 N 7.4 Mol.-Masse 376.5; Gef. C 73.6 H 6.77 N 7.2 Mol.-Masse 376 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.28 (t, J = 5Hz, 4H), 2.42, 2.62, 2.78 (3s, je 3H), 3.46 (t, J = 5Hz, 4H), 6.56 (s, 1H), 7.3–7.67 (m, 5H). – IR (KBr): 2245, 1705, 1615 cm^{-1} . –

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-6-methyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)-benzol (4l)

0.6 g (1.75 mmol) **1b** wurden 20 min mit 0.60 g (5 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin auf 150° erhitzt. Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 103–104°, Ausb. 0.29 g (51 %). $C_{20}H_{21}NO_3$ Ber. C 74.3 H 6.55 N 4.3 Mol.-Masse 323.4; Gef. C 74.5 H 6.75 N 4.3 Mol.-Masse 323 (ms). – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.34, 2.52, 2.58 (3s, je 3H), 2.95, 3.45 (2t, J = 6Hz, je 2H), 4.28 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), (7.23 (m_2 , 4H); 12.68 (s, 1H). – IR (KBr): 1695, 1605 cm^{-1} . –

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-6-methyl-4-(1-perhydroazepino)-benzol (4m)

0.4 g (1.3 mmol) **1b** wurden 2.5 h mit 0.5 g (5 mmol) Perhydroazepin auf 160° erhitzt. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 62–64°, Ausb. 0.23 g (61 %). $C_{17}H_{23}NO_3$ Ber. C 70.6 H 8.01 N 4.8

Mol.-Masse 289.4; Gef. C 70.7 H 7.96 N 4.8 Mol.-Masse 289 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.43–2.00 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 2.57 (s, 6H), 3.23–3.53 (m, 4H), 6.28, 13.43 (2s, je 1H). – IR (KBr): 1690, 1610 cm^{-1} .

1-Acetyl-3-(3-dimethylamino-acryloyl-2-hydroxy-6-methyl-4-piperidino)-benzol (9)

2.0 g (7 mmol) **4g** wurden mit 1.5 g (7 mmol) **8** wie angegeben³⁾ umgesetzt. Gelbe Kristalle, Schmp. 138°, Ausb. 1.9 g (79 %). $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 69.1 H 7.93 N 8.5 Mol.-Masse 330.4; Gef. C 69.0 H 7.91 N 8.6 Mol.-Masse 330 (ms). –

8-Acetyl-7-methyl-5-piperidino-4H-benzo[b]pyran-4-on (10)

1.0 g (3 mmol) **9** wurden mit verd. Schwefelsäure wie angegeben³⁾ erhitzt. Farblose Kristalle, Schmp. 141–142°. Ausb. 620 mg (72 %). $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ Ber. C 71.6 H 6.71 N 4.9 Mol.-Masse 285.3; Gef. C 71.4 H 6.70 N 4.8 Mol.-Masse 285 (ms). – IR (KBr): 1680, 1645 cm^{-1} . –

5,7-Dimethyl-4H-benzo[b]pyran-4-on (13)

2.0 g (10 mmol) **11**, dargestellt aus 3,5-Dimethylphenol und Acetylchlorid⁴⁾, wurden nach ³⁾ mit **12** umgesetzt und cyclisiert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 79–80°, Ausb. 1.3 g (61 %). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ Ber. C 75.7 H 5.78 Mol.-Masse 174.7; Gef. C 75.8 H 5.83 Mol.-Masse 174 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.33 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 6.18 (d, 1H, 6Hz), 6.93 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, 6Hz). – IR (KBr): 1650 cm^{-1} .

1-Acetyl-2-hydroxy-6-methyl-3-(1-phenyl-5-pyrazolyl)-4-piperidino-benzol (15a)

A. 1.0 g (3.5 mmol) **10** wurden in absol. Ethanol mit 380 mg (3.5 mmol) **14a** versetzt und 2 h rückfließend erhitzt. Nach dem Einengen fielen farblose Kristalle aus.

B. 1.0 g (3.0 mmol) **9** wurden in Ethanol/Eisessig (1 : 1) 1 h mit 350 mg (3.0 mmol) **14a** rückfließend erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wurde aus absol. Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 142°, Ausb. A: 480 mg (36 %). Ausb. B: 470 mg (41 %). $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ Ber. C 73.6 H 6.71 N 11.2 Mol.-Masse 375.4; Gef. C 73.6 H 6.75 N 11.3 Mol.-Masse 375 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.06–1.46 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.30–2.80 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, J = 2Hz), (7.11–7.41 (m, 5H), 7.80 (d, 1H, J = 2Hz). – IR (KBr): 1615 cm^{-1} . –

1-Acetyl-2-hydroxy-6-methyl-3-(1-methyl-5-pyrazolyl)-4-piperidino-benzol (15b)

0.5 g (1.8 mmol) **10** wurden wie bei **15a** A beschrieben, mit 100 mg (2.2 mmol) **14b** umgesetzt. Farblose Kristalle aus verd. Ethanol. Schmp. 162°. Ausb. 310 mg (55 %). $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ Ber. C 69.0 H 7.40 N 13.4 Mol.-Masse 313.4; Gef. C 68.8 H 7.29 N 13.6 Mol.-Masse 313 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.43–1.83 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.73–3.07 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 2Hz), 7.45 (d, 1H, J = 2Hz). – IR (KBr): 1615 cm^{-1} .

1-Acetyl-2-methyl-6-methoxy-5-(1-phenyl-5-pyrazolyl)-4-piperidino-benzol

0.5 g (13 mmol) **15a** wurden mit Dimethylsulfat/Natronlauge methyliert. Farblose Kristalle aus Ethanol. Schmp. 130–131°, Ausb. 410 mg (81 %). $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ Ber. C 74.0 H 6.98 N 10.8 Mol.-Masse 389.5; Gef. C 74.0 H 6.87 N 11.0 Mol.-Masse 389 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.01–1.43 (m, 6H), 2.0–3.1 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.56 (d, 1H, J = 2Hz), 7.28 (s, 5H), 6.78 (d, 1H, J = 2Hz). – IR (KBr): 1705 cm^{-1} .

5-Methyl-8-(1-phenyl-5-pyrazolyl)-7-piperidino-4H-benzol[b]pyran-4-on (16)

0.5 g (13 mmol) **15a** wurden wie bei **9** und **10** beschrieben mit 230 mg (13 mmol) **8** umgesetzt. Farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 224°, Ausb. 300 mg (61 %). $C_{24}H_{23}N_3O_2$ Ber. C 74.8 H 6.01 N 10.9 Mol.-Masse 385.4; Gef. C 74.6 H 6.04 N 11.0 Mol.-Masse 385 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.06–1.48 (m, 6H), 2.28–2.96 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 6.13 (d, 1H, J = 6Hz), 6.58 (d, 1H, J = 2Hz), 6.65 (s, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.45 (d, 1H, J = 6Hz), 7.81 (d, 1H, J = 2Hz). – IR (KBr): 1655 cm^{-1} . –

1-Acetyl-2-hydroxy-6-methyl-3-(1-phenyl-3-pyrazolyl)-4-piperidino-benzol (17a)

1.0 g (3 mmol) **9** wurde nach Vorschrift **15a** mit **14a** umgesetzt. Aus verd. Ethanol gelbliche Kristalle, Schmp. 176°, Ausb. 420 mg (38 %). $C_{23}H_{25}N_3O_2$ Ber. C 73.6 H 6.71 N 11.2 Mol.-Masse 375.4; Gef. C 73.5 H 6.43 N 11.3 Mol.-Masse 375 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.45–1.88 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.80–3.10 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 7.28–7.86 (m, 5H), 7.53 (d, 1H, J = 3Hz), 8.01 (d, 1H, J = 3Hz). – IR (KBr): 1680 cm^{-1} . –

1-Acetyl-2-methyl-5-methoxy-5-(1-phenyl-3-pyrazolyl)-4-piperidino-benzol (17b)

0.5 g (1.3 mmol) **17a** wurden mit Dimethylsulfat/Natronlauge methyliert. Farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 80–81°, Ausb. 390 mg (77 %). $C_{24}H_{27}N_3O_2$ Ber. C 74.0 H 6.98 N 10.8 Mol.-Masse 389.5; Gef. C 74.4 H 6.87 N 11.1 Mol.-Masse 389 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.30–1.63 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.71–3.12 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 2Hz), 7.22–7.92 (m, 5H), 8.16 (d, 1H, J = 2Hz). – IR (KBr): 1695 cm^{-1} .

1-Hydroxy-5-methyl-3-(4-ethoxycarbonyl-4-phenylpiperidino)-benzol (18a)

1.9 g (5 mmol) **4k** wurden 1 h in 0.3 g (18 mmol) Wasser und 1.3 g (13 mmol) H_2SO_4 auf 145° erhitzt. Die Lösung wurde auf 120° abgekühlt und Ethanol zugegeben, bis die Temp. etwa 100° betrug. Dann wurde 4 h unter stetiger Zugabe von Ethanol bei 100–105° weiter erhitzt, anschließend in einen Überschuß von 3N-NaOH/Eis eingegossen und ausgeethert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 150–154°, Ausb. 0.3 g (17.7 %). $C_{21}H_{25}NO_3$ Ber. C 74.3 H 7.42 N 4.1 Mol.-Masse 339.5; Gef. C 74.3 H 7.44 N 4.1 Mol.-Masse 339 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.22 (t, J = 7Hz, 3H), 1.98–3.85 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7Hz, 2H), 6.13–6.50 (m, 3H), 7.17–7.58 (m, 5H). – IR (KBr): 1718 cm^{-1} .

1-Hydroxy-5-methyl-3-(4-carbamoyl-4-phenylpiperidino)-benzol (18b)

Die bei **18a** anfallende wäßrig-alkalische Lösung wurde langsam mit 3N-HCl bis zur Ausfällung versetzt. Dann wurde ausgeethert. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 214–216°, Ausb. 0.13 g (8.4 %). $C_{19}H_{22}N_2O_2$ Ber. C 73.5 H 7.14 N 9.0 Mol.-Masse 310.4; Gef. C 73.5 H 7.20 N 9.2 Mol.-Masse 310 (ms). – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.18 (s, 3H), 1.61–3.70 (m, 8H), 5.98–6.34 (m, 3H), 6.85–7.62 (m, 2H), 7.41 (m, 5H), 8.96 (s, 1H). – IR (KBr): 3440, 3320, 1665, 1658 cm^{-1} .

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-6-methyl-4-(4-carboxy-4-phenylpiperidino)-benzol (19)

2.9 g (7.7 mmol) **4k** wurden mit 4.0 g (71 mmol) KOH, 4.0 g Wasser und 5 ml Methanol in einem Glasdruckgefäß 1 d auf 160–170° erhitzt. Es wurde mit 3N-HCl neutralisiert, der Niederschlag mit wenig Benzol/Aceton (85 : 15) versetzt, erwärmt und filtriert. SC des Filtrats: Kieselgel 60 (Merck), Säule 150 : 17 mm, Laufmittel Benzol/Aceton (85 : 15). Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 185–187°, Ausb. 0.25 g (8.2 %). $C_{23}H_{25}NO_5$ Ber. C 69.9 H 6.37 N 3.5 Mol.-Masse 395.5; Gef. C 70.6 H 6.68 N

3,4 Mol.-Masse 395 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.32, 2.55, 2.70 (3s, je 3H), 1.98–3.47 (m, 8H), 6.37 (s, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.97, 12.62 (2s, je 1H). – IR (KBr): 1725, 1700, 1610 cm^{-1} . –

1,1',3,3'-Tetraacetyl-2,2'-dihydroxy-6,6'-dimethyl-4,4'-(1,4-piperazindiyl)-bis-benzol (21)

2.0 g (10 mmol) **1b** wurden mit 400 mg (5 mmol) **20** 30 min in absol. Ethanol rückfließend erhitzt. Aus der heißen Lösung fielen gelbe Kristalle aus; Schmp. 262°, Ausb. 1.3 g (60 %). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$. Ber. C 66.9 H 6.48 N 6.0 Mol.-Masse 466.5; Gef. C 66.9 H 6.35 N 5.9 Mol.-Masse 466 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (TFA): δ (ppm) = 2.90 (s, 12H), 3.07 (s, 6H), 4.50 (s, 8H), 7.73 (s, 2H). – IR (KBr): 1700 cm^{-1} .

8,8'-Dimethyl-7,7'-dimethyl-5,5'-(1,4-piperazindiyl)-bis-4H-benzo[b]pyran-4-on (22)

1.0 g (2 mmol) **21** wurde wie bei **9** und **10** angegeben mit 900 mg (4 mmol) **8** umgesetzt und zum Chromon cyclisiert. Die so erhaltene Substanz wurde in wenig Chloroform gelöst und soviel heißes Benzol zugegeben, daß keine Fällung entstand. Beim Stehenlassen im offenen Becherglas fielen farblose Kristalle aus. Schmp. > 260°, Ausb. 1.6 g (68 %). $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$. Ber. C 69.1 H 5.39 N 5.8 Mol.-Masse 486.5; Gef. C 69.0 H 5.32 N 5.8 Mol.-Masse 486 (ms). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.38 (s, 6H), 2.60 (s, 6H), 3.45 (s, 8H), 6.21 (d, 2H, J = 6Hz); 6.80 (s, 2H); 7.68 (d, 2H, J = 6Hz). – IR (KBr): 1705, 1655 cm^{-1} . –

Literatur

86. Mitt. über Untersuchungen an Pyranen; 85. Mitt. F. Eiden und E.-G. Teupe, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 223 (1981).
- F. Eiden und E.-G. Teupe, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 591 (1979).
- B. Föhlisch, Chem. Ber. 104, 348 (1971).
- K. v. Auwers und E. Borsche, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 48, 1698 (1915). [Ph 288]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 355–359 (1981)

Neue Identitätsreaktionen des Chlorprothixens

Herbert Oelschläger* und Rainer Spohn

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität,
Georg-Voigt-Str. 14, D-6000 Frankfurt am Main
Eingegangen am 27. Juni 1980

Chlorprothixen spaltet bei der Oxidation mit verdünnter HNO_3 in 2-Chlor-10-thioxanthenon (**2**) und 1-Nitro-3-dimethylaminopropan (**3**). Diese Reaktion wird zur Charakterisierung im DAC herangezogen. Sie ist auch die Basis einer polarographischen Gehaltsbestimmung.

New Identification Reactions of Chlorprothixene

If chlorprothixene is oxidized with diluted nitric acid, the molecule is cleaved with subsequent formation of 2-chloro-10-thioxanthenone (**2**) and 1-nitro-3-dimethylaminopropane (**3**). This reaction is used for the identification of chlorprothixene in the DAC (Deutscher Arzneimittel-Codex) and also for the determination by polarography.