

Benzolderivate aus Pyranen: 5-Aminochromone und -flavone aus 3-Acetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on¹⁾

Fritz Eiden*, Gertrud Patzelt und Helga Buchborn

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

Eingegangen am 24. November 1988

Das 3-Acetylpyron 1 reagiert mit sek. Aminen zu den 2-Acetylcyclohexenonen 3, die durch Wasserabspalten die Aminoacetophenone 7 bilden. Umsetzen von 3 oder 7 mit Formamidacetal führt zu den Enaminoketonen 8, die sich in die 5-Aminochromone 5 überführen lassen. O-Benzoylierung und Umlagerung führen von 7d über 12 zu 13, das sich zum 5-Amino-flavon 11 cyclisieren läßt.

Benzenederivatives from Pyranes: 5-Aminochromones and -flavones from 3-Acetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-one¹⁾

3-Acetylpyrone 1 reacts with sec. amines to give the 2-acetylcyclohexanones 3, which can be dehydrated to yield the aminoacetophenones 7. Treatment of 3 or 7 with formamide acetal yields the enaminoketones 8, which can be converted to the 5-aminochromones 5. O-Benzoylation and subsequent rearrangement of 7d leads to 13 via 12. The 5-amino-flavone 11 is derived by cyclization of 13.

Wie wir berichtet haben, sind die Mono- und Diacetylpyrone 1 und 2 als Tri- bzw. Tetraacetylaceton-Äquivalente zur Synthese von 5- und 6-Ring-Heterocyclen geeignet²⁾. Über intramolekulare Aldolreaktionen lassen sich Acetylcyclohexenone und Acetophenonderivate gewinnen³⁾. Mit Aminen z.B. setzen sich 1 und 2 zu den 3-Amino-5-hydroxy-cyclohexenonen 3 bzw. 4 um. Im Gegensatz zu den Diacetylderivaten 4, die sich nur bei schonender Reaktionsführung isolieren lassen, sind die Monoacetylcyclohexenone 3 so stabil, daß sich die Aminogruppe durch Erwärmen mit

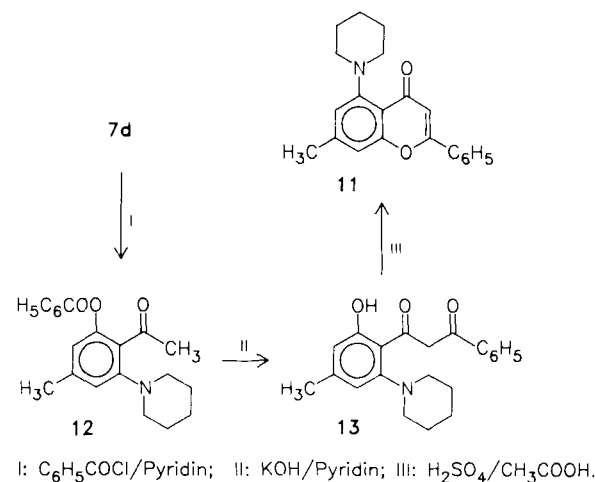
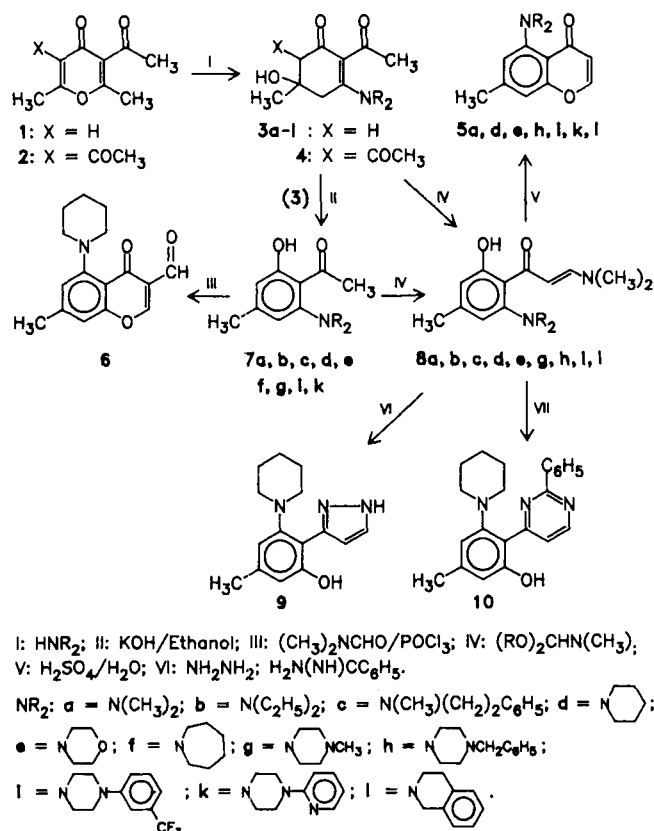
Ammoniak, prim. und sek. Aminen sowie Aminosäurederivaten unter Erhalt der Cyclohexenonstruktur austauschen läßt³⁾. Mit Hydrazinderivaten und Benzamidin können Tetrahydroindazole bzw. Tetrahydrochinazoline gewonnen werden. Durch Erhitzen mit KOH in Ethanol läßt sich dann unter Bildung von Benzolderivaten Wasser abspalten³⁾.

Auf diesem Wege gewonnene Amino-acetophenone 7 kondensierten mit Formamidacetal zu den Enaminoketonen 8, die sich mit Säure zu den 5-Aminochromonen 5 cyclisieren ließen⁴⁾. Auch bei der Umsetzung von 3 mit Formamidacetal entstand 8; ein substituiertes Cyclohexenonderivat ließ sich dabei nicht nachweisen.

7d lieferte mit Dimethylformamid und POCl₃ das 5-Piperidino-3-formylchromon 6⁵⁾.

8d setzte sich mit Hydrazin bzw. Benzamidin zu den Piperidinophenyl-pyrazol- bzw. -pyrimidinderivaten 9 bzw. 10 um.

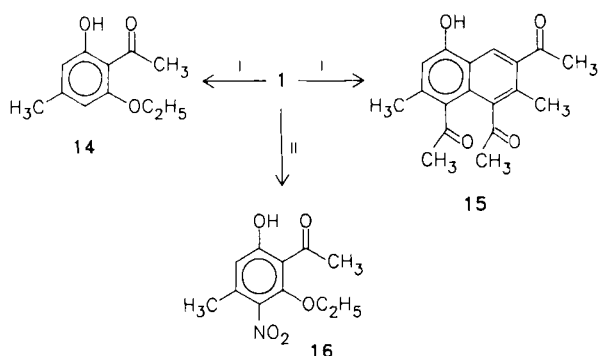
Mit Benzoylchlorid und Pyridin entstand aus 7d der Benzoesäureester 12. Erwärmen mit KOH in Pyridin führte dann zur 1,3-Dicarbonylverbindung 13, die unter dem Einfluß von Säure zum 5-Amino-flavon 11 cyclisierte.



Nach dem Erwärmen von **1** mit Na-ethanolat in Ethanol konnten zwei Substanzen isoliert werden: Eine ließ sich als Resorcin-monoethylether **14** identifizieren⁶⁾; die andere hatte Elementaranalysen und Massenspektrum zufolge die Formel $C_{18}H_{18}O_5$, konnte also aus zwei Äquivalenten **1** unter Wasseraustritt entstanden sein. Das 1H -NMR-Spektrum zeigt fünf Methylgruppen-Signale, ein Signal für ein aromatisches Proton und zwei Signale, die nach D_2O -Zusatz verschwinden. Im IR-Spektrum sind zwei Carbonylbanden zu erkennen.

Demnach war ein Reaktionsablauf zu vermuten, bei dem, vergleichbar mit der von Collie gefundenen Umsetzung von 2,6-Dimethylpyron mit Bariumhydroxyd⁷⁾, das 1,8-Naphthalindiol **15** entstanden war. Das ^{13}C -Spektrum bestätigt diese Annahme: Neben drei Carbonyl- und fünf Methylgruppensignalen sind zehn Aromatensignale zu erkennen, deren Lage mit Inkrementrechnungen übereinstimmt.

Schließlich konnte **1** mit Nitromethan und K-tert.-butylat umgesetzt werden, wobei das Nitroacetophenon **16** entstand⁸⁾.



I: H_5C_2ONa/H_5C_2OH ; II: $CH_3NO_2/(t)H_9C_4OK/(t)H_9C_4OH$.

Aminochromone und -flavone sind bisher über Nitro- oder Aminophenole gewonnen worden⁹⁾. Da das 3-Acetylpyron **1** aus Acetylaceton und Diketen in guten Ausbeuten darstellbar ist¹⁰⁾, können die von uns angegebenen Verfahren zur Darstellung von **5** und **11** als Alternativen von Wert sein.

Einige der hier beschriebenen Aminochromone wurden in einem vorläufigen Screening auf zentrale Wirksamkeit geprüft. Dabei zeigte **5d** bei Mäusen in Dosen ab 50 mg/kg ausgeprägt sedierende Eigenschaften: Die Spontanmotilität wurde deutlich gehemmt und die Hexobarbitalnarkose signifikant verlängert. Bis 300 mg/kg waren toxische Wirkungen nicht feststellbar.

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

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben³⁾.

1:¹⁰⁾; **3a-f** und **3k-g**; **7i** und **7k**:³⁾, Schmp. in °C; 1H -NMR: δ -Werte (ppm).

2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-(*N'*-methylpiperazino)-2-cyclohexanon (**3g**)

Nach der angegebenen Vorschrift³⁾ aus 1.0 g **1** und 0.6 g N-Methylpiperazin in Ethanol durch 4 h Erwärmen bei 60°.- Farblose Kristalle, Schmp. 168°; Ausb. 0.7 g (48%).- $C_{14}H_{22}N_2O_2$ (250.3); Ber. C 67.2 H 8.92 N 11.2 Gef. C 67.0 H 8.94 N 11.2; Mol.-Masse 250 (ms).- IR: 1620 cm^{-1} .- 1H -NMR (d_6 -DMSO): 1.23 (s; 3H), 2.0-3.53 (m; 18H), 4.7 (s; 1H, H/D-Tausch).

2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-(*N'*-benzylpiperazino)-2-cyclohexanon (**3h**)

Nach der angegebenen Vorschrift³⁾ aus 1.0 g **1** und 1.1 g N-Benzylpiperazin in Ethanol durch 15 min Erwärmen bei 60°.- Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 195°; Ausb. 1.9 g (95%).- $C_{20}H_{26}N_2O_3$ (342.4); Ber. C 70.1 H 7.65 N 8.2 Gef. C 70.1 H 7.68 N 8.1; Mol.-Masse 342 (ms).- IR: 3230; 1620 cm^{-1} .- 1H -NMR (d_6 -DMSO): 1.2 (s; 3H), 2.1-4.1 (m; 18H), 7.5 (s; 5H).

2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-[*N'*-(3-trifluormethylphenyl)-piperazino]-2-cyclohexanon (**3i**)

Nach der angegebenen Vorschrift³⁾ aus 1.0 g **1** und 1.4 g N-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin in Ethanol durch 2 h Erwärmen bei 60°.- Farblose Kristalle, Schmp. 190°; Ausb. 1.5 g (62%).- $C_{20}H_{23}F_3N_2O_3$ (396.4); Ber. C 60.6 H 5.85 N 7.1 Gef. C 60.8 H 5.88 N 7.2; Mol.-Masse 396 (ms).- IR: 3240, 1620.- 1H -NMR (d_6 -DMSO): 1.27 (s; 3H), 2.36 (s; 5H), 2.8 (s; 2H), 3.4 (m; 8H), 4.8 (s; 1H, H/D-Tausch), 6.97-7.7 (m; 4H).

2-Acetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)-2-cyclohexanon (**3l**)

Nach der angegebenen Vorschrift³⁾ aus 1.0 g **1** und 0.8 g 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin in Ethanol durch 30 min Erwärmen bei 60°.- Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 198°; Ausb. 1.4 g (78%).- $C_{18}H_{21}NO_3$ (299.3); Ber. C 72.2 H 7.07 N 4.7 Gef. 72.1 H 7.14 N 4.8; Mol.-Masse 299 (ms).- IR: 3230; 1620 cm^{-1} .- 1H -NMR (d_6 -DMSO): 1.3 (s; 3H), 2.23-2.7 (m; 5H), 3.27-2.77 (m; 4H), 3.27-3.8 (m; 2H), 4.33 (s; 2H), 4.77 (s; 1H, H/D-Tausch), 7.37 (s; 4H).

A. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Enaminoketone **8** aus den Cyclohexenonen **3**

10 mmol der Cyclohexenone **3** wurden in 15 ml Xylol 45 min bei 100° mit 3.5 g N,N-Dimethylformamid-diisopropylacetal erhitzt. Dann wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Ether verrieben und umkristallisiert.

3-Dimethylamino-1-(2-hydroxy-4-methyl-6-dimethylamino-phenyl)-2-propenon (**8a**)

Nach Vorschrift A aus 2.2 g **3a**. Gelbe Kristalle (Isopropanol), Schmp. 105°; Ausb. 1.4 g (56%).- $C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248.3); Ber. C 67.7 H 8.12 N 11.3 Gef. C 67.7 H 8.17 N 11.1; Mol.-Masse 248 (ms).- IR: 1610 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.25 (s; 3H), 2.77 (s; 6H), 3.0 (s; 6H), 6.37 (s; 2H), 6.37/7.93 (2d; 13Hz, je 1H), 14.63 (s; 1H, H/D-Tausch).

3-Dimethylamino-1-(2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-phenyl)-2-propenon (**8e**)

Nach Vorschrift A aus 2.5 g **3e**. Gelbe Kristalle (Acetonitril), Schmp. 165°; Ausb. 2.4 g (84%).- $C_{16}H_{22}N_2O_3$ (290.3); Ber. C 66.2 H 7.64 N 9.6 Gef. C 66.1 H 7.71 N 9.7; Mol.-Masse 290 (ms).- IR: 1610 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.3 (s; 3H), 3.27-3.9 (m; 10H), 3.7-4.0 (m; 4H), 6.33 (s; 1H), 6.53 (s; 1H), 6.73/8.0 (2d; 13Hz, je 1H), 13.0 (s; 1H, H/D-Tausch).

3-Dimethylamino-1-[6-(N'-benzylpiperazino)-2-hydroxy-4-methyl-phenyl]-2-propenon (8h)

Nach Vorschrift A aus 3.4 g **3h**. Gelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 119°; Ausb. 3.0 g (79%).- $C_{23}H_{29}N_3O_2$ (379.5); Ber. C 72.8 H 7.70 N 11.1 Gef. C 72.8 H 7.52 N 11.0; Mol.-Masse 379 (ms).- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.2 (s; 3H), 2.33-3.2 (2m; 6H und 8H); 3.57 (s; 2H), 6.27 (s; 1H), 6.43 (s; 1H), 7.33 (s; 5H), 6.67/7.9 (2d; 13Hz, je 1H), 13.0 (s; 1H, H/D-Tausch).

3-Dimethylamino-1-[2-hydroxy-4-methyl-6-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)phenyl]-2-propenon (8l)

Nach Vorschrift A aus 3.0 g **3l**. Gelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 103°, Ausb. 3.1 g (93%).- $C_{21}H_{24}N_2O_2$ (336.4); Ber. C 75.0 H 7.19 N 8.31 Gef. C 74.9 H 7.22 N 8.4; Mol.-Masse 336 (ms).- IR: 1610 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.17-4.6 (m; 13H), 4.17 (s; 2H), 6.4 (s; 1H), 6.5 (s; 1H), 7.17 (s; 4H), 6.67/7.87 (2d; 13Hz, je 1H), 13.77 (s; 1H, H/D-Tausch).

B. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Enaminoketone 8 aus den Acetophenonderivaten 7

4.0 mmol der Acetophenone **7** wurden in 5 ml absol. Xylol mit 1.0 g (8.5 mmol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Ether verrieben und aus Ethanol umkristallisiert.

1-(6-Diethylamino-2-hydroxy-4-methyl-phenyl)-3-dimethylamino-2-propenon (8b)

Nach Vorschrift B aus 0.9 g **7b** durch 3 h Erhitzen. Orange Kristalle, Schmp. 135°, Ausb. 0.1 g (8%).- $C_{16}H_{24}N_2O_2$ (276.4); Ber. C 69.5 H 8.75 N 10.1 Gef. C 69.9 H 8.89 N 10.0; Mol.-Masse 276 (ms).- IR: 1620-1630 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.55 (t; J=7 Hz, 6H), 2.32 (s; 3H), 3.08 (s; 6H), 4.12 (q; J=7 Hz, 4H), 6.2/6.37 (2 s; je 1H), 6.5/7.96 (2d; J=13 Hz, je 1H), 14.81 (s; 1H, H/D-Tausch).

3-Dimethylamino-1-(2-hydroxy-4-methyl-6-piperidino-phenyl)-2-propenon (8d)

Nach Vorschrift B aus 0.9 g **7d** durch 2 h Erhitzen. Gelb-orange Kristalle, Schmp. 154-155°; Ausb. 1.0 g (87%).- $C_{17}H_{24}N_2O_2$ (288.4); Ber. C 70.8 H 8.39 N 9.7 Gef. C 70.5 H 8.49 N 9.63; Mol.-Masse 288 (ms).- IR: 1620-1630 cm^{-1} .- UV: λ max = 360; 256 nm (log ϵ = 4.65; 4.48).

3-Dimethylamino-1-[2-hydroxy-4-methyl-6-(N'-methylpiperazino)-phenyl]-2-propenon (8g)

Nach Vorschrift B aus 1.0 g **7g** durch 2 h Erhitzen. Orange Kristalle, Schmp. 120°; Ausb. 0.6 g (50%).- $C_{17}H_{25}N_3O_2$ (303.4); Ber. C 67.3 H 8.31 N 13.8 Gef. C 67.1 H 8.24 N 13.6; Mol.-Masse 303 (ms).- IR: 1620 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.24/2.3 (2 s; je 3H), 2.37-2.62 (m; 8H), 3.02 (s; 6H), 6.17/6.33 (2 s; je 1H), 6.53 (d; J=13 Hz, 1H), 7.77 (d; J=13 Hz, 1H), 12.83 (s; 1H, H/D-Tausch).

3-Dimethylamino-1-[2-hydroxy-6-(N'-3-trifluormethyl-phenyl)-piperazino-phenyl]-2-propenon (8i)

Nach Vorschrift B aus 1.5 g **7i** durch 1 h Erhitzen. Gelbe Kristalle, Schmp. 155°; Ausb. 0.6 g (36%).- $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2$ (433.5); Ber. C 63.7 H 6.05 N 9.7 Gef. C 63.7 H 6.01 N 9.6; Mol.-Masse 433 (ms).- IR: 1620-1630 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.3 (s; 3H), 2.83-3.45 (m; 14H), 6.3/6.47 (2 s; je 1H), 6.63/7.88 (2 d; J=13 Hz, je 1H), 7.13-7.37 (m; 4H), 12.83 (s; 1H, H/D-Tausch).

C. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von**5-Amino-4H-1-benzopyran-4-onen aus den Enaminoketonen 8**

4 mmol Enaminoketon **8** wurden in 15 ml 40 proz. H_2SO_4 bei 100° erhitzt, bis eine $FeCl_3$ -Reaktion nicht mehr feststellbar ist (etwa 2 h). Dann

wurde mit 2N NaOH neutralisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit Ether zum Kristallisieren gebracht⁴⁾.

7-Methyl-5-dimethylamino-4H-1-benzopyran-4-on (5a)

Nach Vorschrift C aus **8a**: Gelbe Kristalle, Schmp. 77°, Ausbeute 0.7 g (83%).- $C_{15}H_{17}NO_2$ (203.1); Ber. C 70.9 H 6.41 N 6.9 Gef. C 70.7 H 6.38 N 7.0; Mol.-Masse 203 (ms).- IR: 1620 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.4 (s; 3H), 2.92 (s; 6H), 6.72 (m; 2H), 6.22/7.68 (2d, J=6 Hz, je 1H).

7-Methyl-5-piperidino-4H-1-benzo[b]pyran-4-on (5d)

Nach Vorschrift C aus **8e**: Farblose Kristalle, Schmp. 70°; Ausb. 0.5 g (59%).- $C_{15}H_{17}NO_2$ (243.3); Ber. C 74.0 H 7.04 N 5.7 Gef. C 74.0 H 7.10 N 5.8; Mol.-Masse 243 (ms).- IR: 1660 cm^{-1} .- UV (Dioxan): λ max = 373; 325; 232 nm (log ϵ = 3.80; 3.73; 4.48).

7-Methyl-5-morpholino-4H-1-benzopyran-4-on (5e)

Nach Vorschrift C aus **8h**: Gelbe Kristalle (Acetonitril), Schmp. 128°; Ausb. 0.93 g (95%).- $C_{14}H_{15}NO_3$ (245.3); Ber. C 68.6 H 6.16 N 5.7 Gef. C 68.3 H 6.31 N 5.8; Mol.-Masse 245 (ms).- IR: 1630 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.43 (s; 3H), 2.97-3.3 (m; 4H), 3.87-4.2 (m; 4H), 6.73-6.92 (m; 2H), 6.18/7.72 (2d; J=6 Hz, je 1H).

7-Methyl-5-(N'-benzylpiperazino)-4H-1-benzopyran-4-on (5h)

Nach Vorschrift C aus **8i** gelbe Kristalle, Schmp. 103°; Ausb. 1.2 g (94%).- $C_{21}H_{22}N_2O_2$ (334.4); Ber. C 75.4 H 6.63 N 8.4 Gef. C 75.3 H 6.83 N 8.2; Mol.-Masse 334 (ms).- IR: 1635 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.4 (s; 3H), 2.67-2.97 (m; 4H), 3.07-3.33 (m; 4H), 3.67 (s; 2H), 6.73, 6.87 (2s; je 1H), 7.43 (s; 5H), 6.23/7.7 (2d; J=6 Hz, je 1H).

7-Methyl-5-[N'-(3-trifluormethylphenyl)-piperazino]-4H-1-benzopyran-4-on (5i)

Nach Vorschrift C aus **8i**: Gelbe Kristalle, Schmp. 124°; Ausb. 1.5 g (96%).- $C_{21}H_{19}F_3N_2O_2$ (388.3); Ber. C 64.9 H 4.93 N 7.2 Gef. C 64.8 H 5.01 N 7.2; Mol.-Masse 388 (ms).- IR: 1640 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.45 (s; 3H), 3.1-3.73 (m; 8H), 6.77, 6.93 (2 s; je 1H), 7.03-7.06 (m; 4H), 6.25, 6.25/7.73 (2d; J=6 Hz, je 1H).

7-Methyl-5-[N'-(2-pyridyl)-piperazino]-4H-1-benzopyran-4-on (5k)

Nach Vorschrift C aus **8k**: Gelbe Kristalle, Schmp. 119°; Ausb. 1.1 g (90%).- $C_{19}H_{19}N_3O_2$ (321.4); Ber. C 71.0 H 5.96 N 13.1 Gef. C 71.0 H 5.96 N 13.0; Mol.-Masse 321 (ms).- IR: 1630 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.37 (s; 3H), 3.0-3.4 (m; 4H), 3.63-4.07 (m; 4H), 6.2 (d; J=6 Hz, 1H), 6.53-6.97 (m; 4H), 7.37-7.8 (m; 2H), 8.13-8.43 (m; 1H).

7-Methyl-5-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)-4H-1-benzopyran-4-on (5l)

Nach Vorschrift C aus **8l**: Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 102°, Ausb. 1.0 (90%).- $C_{19}H_{17}NO_2$ (291.3); Ber. C 78.3 H 5.88 N 4.8 Gef. C 78.1 H 5.97 N 4.9; Mol.-Masse 291 (ms).- IR: 1620.- 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.43 (s; 3H), 3.1-3.67 (m; 4H), 4.4 (s; 2H), 6.87 (s; 2H), 7.27 (s; 4H), 6.25/7.73 (2d, J=6 Hz, 1H).

3-(7-Methyl-4-oxo-5-piperidino-4H-benzopyran)-carbaldehyd (6)

Zu 7.0 g (30 mmol) **7d** in 14 ml Dimethylformamid ließ man unter Eiskühlung 9.1 g (60 mmol) $POCl_3$ tropfen, ohne 15° zu überschreiten. Dann wurde 1 h bei Raumtemp. und 1 h bei 45° gerührt. Es wurde portionsweise mit Eiswasser versetzt und unter Eiskühlung langsam mit 2N NaOH auf pH 8 gebracht. Der Niederschlag wurde aus Aceton/Wasser (1:1) umkristallisiert: Gelbliche Kristalle, Schmp. 114°; Ausb. 7.0 g (86%).- $C_{16}H_{17}NO_3$

(271.3). Ber. C 70.8 H 6.32 N 5.1 Gef. C 70.72 H 6.31 N 4.9; Mol.-Masse 271 (ms).- IR: 1700; 1650; 1610 cm^{-1} .- UV (Dioxan): λ_{max} = 374; 329; 234 (log ϵ = 363; 376; 4.54).

3-(2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino-phenyl)-pyrazol (9)

0.5 g (1.7 mmol) **8d** wurden in 5 ml Ethanol mit 0.1 g (2 mmol) Hydrazinhydrat 1 h rückfließend erhitzt. Die Lösung wurde dann i. Vak. eingengt und mit wenig Ethanol versetzt. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 148°, Ausb. 0.38 g (87%).- $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (273.3); Ber. C 70.0 H 7.44 N 16.33 Gef. C 69.7 H 7.41 N 16.1; Mol.-Masse 257 (ms).- IR: 3300; 3200; 1620.- ^1H -NMR (CDCl_3): 1.4-1.87 (m; 6H), 2.27 (s; 3H), 2.58-3.00 (m; 4H), 6.43/6.55 (2s; je 1H), 7.3/7.47 (2s; je 1H), 10.66-10.98 (1H; H/D-Tausch).

4-(2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino-phenyl)-2-phenyl-pyrimidin (10)

0.5 g (1.7 mmol) **8d** wurden in 5 ml Ethanol 2 d mit 0.2 g (1.8 mmol) Benzamidin rückfließend erhitzt. Der beim Abkühlen ausfallende Niederschlag wurde mit Aceton gewaschen. Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 144°, Ausbeute 0.3 g (50%).- $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ (345.4); Ber. C 76.5 H 6.71 N 12.1 Gef. C 76.3 H 6.69 N 12.2; Mol.-Masse 345 (ms).- IR: 1610 cm^{-1} .- ^1H -NMR (CDCl_3): 1.45-1.9 (m; 6H), 2.33 (s; 3H), 2.73-3.0 (m; 4H), 6.42/6.53 (2s; je 1H), 7.4-7.53 (m; 3H), 8.33-8.48 (m; 2H), 8.47 (s; 2H), 13.5 (s; 1H, H/D-Tausch).

Benzoesäure-(2-acetyl-5-methyl-3-piperidino-phenyl)-ester (12)

Zu 2.0 g (8.5 mmol) **7d** in 10 ml absol. Pyridin ließ man 1.75 g (13 mmol) Benzoylchlorid tropfen. Zum festgewordenen Kolbeninhalt wurden 20 ml eisgekühlte 3 proz. Salzsäure gegeben. Der Niederschlag wurde mit Methanol und Wasser gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 98-100°, Ausb. 2.8 g (95%).- $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (337.4); Ber. C 74.7 H 6.87 N 4.1 Gef. C 74.9 H 6.91 N 4.0; Mol.-Masse 337 (ms).- IR: 1730; 1695; 1615 cm^{-1} .- ^1H -NMR (CDCl_3): 1.52-1.83 (m; 6H), 2.39/2.58 (2s; je 3H), 2.87-3.12 (m; 4H), 6.75/6.85 (2s; je 1H), 7.45-7.7 (m; 3H), 8.03/8.23 (2d; 2H).

1-(2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino-phenyl)-3-phenyl-1,3-dion (13)

Zu einer 50° warmen Lösung von 2.0 g (6 mmol) **12** in 6 ml absol. Pyridin wurden 0.5 g erhitztes, gepulvertes KOH gegeben. Nach 15 min Rühren bei 50° ließ man auf Raumtemp. abkühlen. Dann wurde mit 10 proz. Essigsäure angesäuert und die rote Lösung mit Ether extrahiert. Der Rückstand des Extraktes wurde aus wenig Methanol umkristallisiert. Orange Kristalle, Schmp. 140°, Ausb. 0.8 g (40%).- $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (337.4); Ber. C 74.7 H 6.87 N 4.15 Gef. C 74.8 H 6.83 N 4.0; Mol.-Masse 337 (ms).- IR: 1610 cm^{-1} .- ^1H -NMR (CDCl_3): 1.4-1.93 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.83-3.1 (m, 4H), 6.35, 6.43 (2s, je 1H), 7.27-8.06 (m, 6H), 11.66 (s, 1H, H/D-Tausch), 15.40 (breit, 1H, H/-Tausch).

7-Methyl-2-phenyl-5-piperidino-4H-1-benzopyran-4-on (11)

0.5 g (1.5 mmol) **13** in 1 ml Essigsäure und 0.2 ml konz. H_2SO_4 wurden 15 min rückfließend erhitzt. Dann wurde in Wasser gegossen, mit 2N NaOH neutralisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Der Rückstand des Extraktes wurde aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 126°, Ausb. 0.2 g (42%).- $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (319.4); Ber. C 78.9 H 6.63 N 4.4 Gef. C 78.7 H 6.6 N 4.4, Mol.-Masse 319 (ms).- IR: 1640.- ^1H -NMR (CDCl_3): 1.58-2.11 (m; 6H), 3.00-3.20 (m; 4H), 2.47 (s; 3H), 6.73 (s; 2H), 6.97 (s; 1H), 7.33-7.70 (m; 5H).

6-Ethoxy-2-hydroxy-4-methyl-acetophenon (14)

Zur Lösung von 0.15 g (6.5 mmol) Na in 20 ml absol. Ethanol wurde 1.0 g (6 mmol) **1** gegeben. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemp. wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 2N HCl gelöst. Dann wurde mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung alkalisch gemacht, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Extrakt eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 95° (Lit.⁶) Schmp. 95°. Ausb. 0.2 g (17%).- $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (194.2); Ber. C 68.0 H 7.26 Gef. C 67.9 H 7.22 Mol.-Masse 194 (ms).

4,5-Diacetyl-1,8-dihydroxy-3,6-dimethyl-2-acetonaphthon (15)

Die Na_2CO_3 -Lösung aus dem vorstehenden Ansatz wurde mit 2N HCl angesäuert. Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 150°; Ausb. 0.4 g (21%).- $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (314.3); Ber. C 68.8 H 5.77 Gef. C 68.7 H 5.79; Mol.-Masse 314 (ms).- IR: 1690 cm^{-1} .- ^1H -NMR (CDCl_3): 2.55, 2.68, 2.71, 2.73, 2.78 (5s; je 3H), 7.10 (s; 1H), 13.1, 15.4 (2s breit; je 1H, H/D-Tausch).- ^{13}C -NMR d_6 -DMSO: 205.85, 204.89, 204.05 (CO), 117.0, 118.3, 133.9, 134.4, 135.9, 136.9, 151.4, 163.3 (C-aromat.), 20.57, 23.54, 32.52, 32.63, 35.16 (CH_3).

2,4-Dimethyl-6-hydroxy-3-nitro-acetophenon (16)

Zu einer Suspension von 2.0 g (12 mmol) K-tert.-butoxid in 20 ml absol. tert.-Butylalkohol ließ man unter N_2 3.2 ml (60 mmol) absol. Nitromethan tropfen. Nach 15 min bei 40° wurden 1.0 g (6 mmol) **1** zugegeben, dann wurde 2 h bei gleicher Temp. gerührt, mit Essigsäure angesäuert, i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Ether extrahiert und der Extrakt eingedampft. Farblose Kristalle (Wasser), Schmp. 112-114°; Ausb. 0.5 g (40%).- $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209.2); Ber. C 57.4 H 5.30 N 6.7 Gef. C 57.4 H 5.27 N 6.54; Mol.-Masse 209.- IR: 1675 cm^{-1} .- ^1H -NMR (CDCl_3): 2.27, 2.45, 2.65 (3s; je 3H), 6.72 (s; 1H), 11.72 (s; 1H, H/D-Tausch).

Literatur

127. Mitt. über Pyranerivate; 126. Mitt.: F. Eiden und P. Gmeiner, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 397 (1988).
- F. Eiden und H.P. Leister, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 973 (1980); F. Eiden und E.-G. Teupe, ibid. 314, 225 (1981); F. Eiden, E.-G. Teupe und H.P. Leister, ibid. 314, 347 sowie 419 (1981).
- F. Eiden und G. Patzelt, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 328 (1985).
- In Analogie zu einer von B. Föhlisch, Chem. Ber. 104, 348 (1972) angegebenen Vorschrift.
- Darstellung und Reaktionen von 3-Acylchromonen: F. Eiden und H. Haverland, Arch. Pharm. (Weinheim) 300, 806 (1967); H. Harnisch, Liebigs Ann. Chem. 765, 8 (1972); A. Nohara, T. Umetani und Y. Sanno, Tetrahedron Lett. 22, (1973).
- G. Teupe, Dissertation Univ. München 1977.
- J.N. Collie und W.S. Myers, J. Chem. Soc. 63, 126, 332 (1893); A.J. Birch, D.W. Cameron und R.W. Richards, J. Chem. Soc. 1960, 4395; J.R. Bethell und P. Maitland, J. Chem. Soc. 1962, 3751.
- Zur Bildung von Nitrobenzolderivaten aus Pyryliumsalzen: K. Dimroth, G. Bräuninger und G. Neubauer, Chem. Ber. 90, 1634 (1957); K. Dimroth und G. Neubauer, ibid. 92, 2042 (1959).
- Z.B. A. Kasahara, Nippon Kagaku Zasshi 79, 335 (1974), C.A. 54, 5636e (1960); D. Molho und J. Akinin, C.R. Acad. Sci. 259, 1645 (1964); CH. Wen-Hwa und Ch. Chi-Chick, Yao Hsieh Hsieh Pao 7, 189 (1959), C.A. 54, 5637 h (1960); F. Bossert, Med. Chem. (Farbwerke Hoechst AG.) 7, 367 (1963), C.A. 60, 9236 h (1964).
- E.V. Demlow und A.R. Shamout, Liebigs Ann. Chem. 1982, 2062. [Ph586]