

14 F.B. Dains, R.Q. Brewster, J.S. Blair und W.C. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **44**, 2640 (1922).

15 W. Hanefeld, 5. Mitt.: *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 161 (1976).

16 J.L. Garraway, *Chem. Ind. (London)* **1965**, 1880.

[Ph 295]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 419–423 (1981)

Benzol-Derivate aus 4-Pyronen: Über die Reaktion von 3,5-Dibenzoyl-2,6-dimethyl-4-pyron mit sek. Aminen¹⁾

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

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, 8 München 2

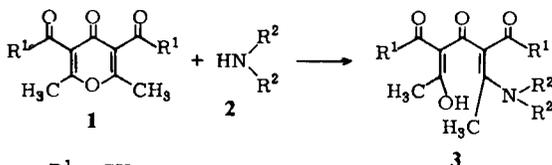
Eingegangen am 9. Juli 1980

Bei der Reaktion von 3,5-Dibenzoyl-2,6-dimethyl-4-pyron (**1c**) mit sek. Aminen entstehen die isomeren Benzol-Derivate **4c** und **5a** sowie **4d** und **5b**, deren Struktur durch Spektren sowie durch Umsetzung zu den Chromon-Derivaten **9a** und **9b** bewiesen wurde.

Benzene Derivatives from 4-Pyrones: On the Reaction of 3,5-Dibenzoyl-2,6-dimethyl-4-pyrone with Secondary Amines¹⁾

The isomeric benzene derivatives **4c** and **5a** as well as **4d** and **5b** result from the reaction of secondary amines with 3,5-dibenzoyl-2,6-dimethyl-4-pyrone (**1c**). The structures were proved by spectroscopic methods and by conversion to the chromone derivatives **9a** and **9b**.

Wie wir berichtet haben, reagieren die 4-Pyrone **1a** und **1b** mit sek. Aminen in guten Ausbeuten zu den Aminophenolen **4a** und **4b**¹⁾. Wir haben nun untersucht, wie sich das 3,5-Dibenzoylpyron **1c**²⁾ beim Umsetzen mit sek. Aminen verhält; **1c** ist ein maskiertes Tetraacylacetone mit verschiedenen Acylresten und sollte sich mit Aminen zu den isomeren Aminophenolen **4** und **5** umsetzen.



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

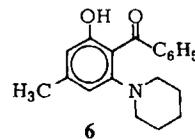
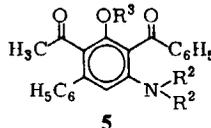
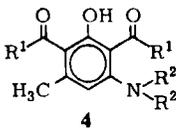
b: $R^1 = \text{OC}_2\text{H}_5$

c: $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$

Tatsächlich ließ sich bei der Reaktion von **1c** mit Piperidin neben dem Hauptprodukt **5a** aus der Mutterlauge das Dibenzoyl-Derivat **4c** isolieren.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5a** fällt die Hochfeldlage des CH_3CO -Signals auf (1.81 ppm), die durch den Einfluß der 5-Phenylgruppe zu erklären ist. Dabei ist die Acetylgruppe, wie das IR-Spektrum zeigt, durch H-Brückenbindung fixiert: 1620 cm^{-1} (chelatisierte Acetylgruppe) und 1670 cm^{-1} (Benzoylgruppe). Acetylierung von **5a** führte zu **5c** mit Carbonylbanden bei 1770 , 1696 und 1660 cm^{-1} . Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der 2-Benzoyl- und 5-Phenylprotonen sind in zwei Gruppen im Verhältnis 2:8 registriert. Das spricht eindeutig für Formel **5a**; die entsprechenden Signale im Spektrum von **4c** sind in zwei Gruppen im Verhältnis 4:6 geteilt.

Außerdem ließ sich die Acetylgruppe in **5a** durch Umsetzen mit dem Amidacetal **7** nachweisen. Es entstand das Enaminoketon **8**, das ohne Isolierung zum Chromon-Derivat **9** cyclisierte wurde. **4c** reagierte nicht mit **7**.



a: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, R^2 siehe²⁾

b: $\text{R}^1 = \text{OC}_2\text{H}_5$, R^2 siehe²⁾

c: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$

d: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$

a: $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$, $\text{R}^3 = \text{H}$

b: $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{H}$

c: $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$, $\text{R}^3 = \text{COCH}_3$

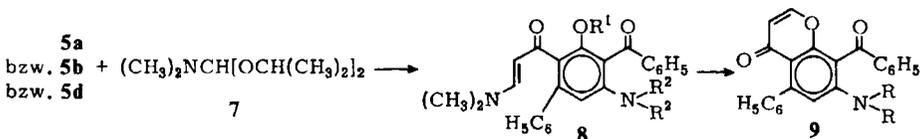
d: $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

Schließlich ließ sich nach der Umsetzung von **1c** mit Piperidin aus der Mutterlauge in geringer Menge noch eine dritte Substanz isolieren, die Analysen und Spektren zufolge als Monoacyl-aminophenol **6** zu formulieren ist.

Auch nach dem Erhitzen von **1c** mit Diethylamin in Ethanol entstanden zwei Isomere: **5b** und **4d**, wobei sich **5b** rein, **4d** aber nicht ohne Beimengung von **5b** gewinnen ließ; die beiden Aminophenole waren aber nebeneinander im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen (siehe exp. Teil). Auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5b** liegt das COCH_3 -Signal bemerkenswert weit bei hohem Feld, nach Methylierung unter Bildung von **5d** normalisiert sich die Signallage.

Das bei der Kondensation von **5b** mit **7** gebildete Enaminoketon **8b** wurde in diesem Fall isoliert. Die Signale der Olefin-Protonen liegen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 4.44 (d, I=13Hz) und etwa 7.5 ppm; auch hier wird der Einfluß der Phenylgruppe durch Aufhebung der Wasserstoffbrücke – am Methoxy-Derivat **8d** gezeigt – verringert: das carbonylgruppenbenachbarte Olefinsignal liegt nun bei 5.13 ppm (d, I=13 Hz).

8b cyclisierte beim Erhitzen mit Schwefelsäure zum Chromon **9b**.



a: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$

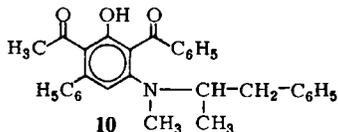
b: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$

c: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$

a: $\text{R} = -(\text{CH}_2)_5-$

b: $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$

Um die Acylpyron-Benzol-Umlagerung für die Arzneistoffsynthese zu erproben, haben wir **1c** mit Methamphetamin umgesetzt. Dabei ließ sich eines der zu erwartenden Isomere isolieren und zwar **10**. Dies schlechte Ausbeute von rund 10% stimmt mit unseren Erfahrungen bei dieser Reaktion überein: mit wachsender Amin-kette wird das Ergebnis schlechter.



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

Experimenteller Teil

¹H-NMR: Varian T-60, TMS intern; IR: Beckman Acculab 6; UV: Beckman Modell 25; Schmp.: Büchi Tottoli-Gerät.

1-Acetyl-3-benzoyl-2-hydroxy-6-phenyl-4-piperidino-benzol (**5a**)

2.0 g (6 mmol) **1c** wurden mit 550 mg Piperidin (6,6 mmol) 1.5 h auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 0.5 ml Ethanol zugegeben und die dann entstandenen Kristalle aus Ethanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 165°; Ausb. 1.7 g (72%). C₂₆H₂₅NO₃ Ber. C 78.2 H 6.31 N 3.5 Mol.-Masse 399.5; Gef. C 78.1 H 6.34 N 3.6 Mol.-Masse 399 (ms). – UV (Methanol): λ_{max} = 335, 250 nm (log ε = 4.48, 4.60).

1,3-Dibenzoyl-2-hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzol (**4c**)

Aus der filtrierten und gekühlten Mutterlauge von **5a**. Gelbliche Kristalle, Schmp. 223°; Ausb. 300 mg (12%). C₂₆H₂₅NO₃ Ber. C 78.2 H 6.31 N 3.5 Mol.-Masse 399.5; Gef. C 78.4 H 6.34 N 3.4 Mol.-Masse 399 (ms). – UV (Methanol): λ_{max} = 315, 255 nm (log ε = 3.94, 4.54).

1-Acetyl-3-benzoyl-4-diethylamino-2-hydroxy-6-phenyl-benzol (**5b**)

2.0 g (6 mmol) **1c** wurden mit 1.5 g (20 mmol) Diethylamin in 5 ml Ethanol 5 h rückfließend erhitzt; dann wurde i. Vak. eingedampft. Gelbe Kristallnadeln (Ethanol), Schmp. 121–123°; Ausb. 1.4 g (60%). C₂₅H₂₅NO₃ Ber. C 77.5 H 6.50 N 3.6 Mol.-Masse 387.5; Gef. C 77.8 H 6.27 N 3.5 Mol.-Masse 387 (ms). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.98 (t, 7Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 3.19 (q, 7Hz, 4H), 6.34 (s, 1H), 7.2–7.7 (m, 3H), 7.47 (m₂, 5H), 7.8–8.2 (m, 2H), 13.37 (s, 1H). – IR (KBr): 1670, 1600 cm⁻¹.

1,3-Dibenzoyl-4-diethylamino-2-hydroxy-6-methyl-benzol (**4d**)

Gelbe Kristalle, aus der Mutterlauge von **5b**. Gemisch mit etwa 35% **5b**. Schmp. 105–110°; Ausb. 0.2 g (8.6%). C₂₅H₂₅NO₃ Ber. C 77.5 H 6.50 N 3.6 Mol.-Masse 387.5; Gef. C 77.4 H 6.51 N 3.8 Mol.-Masse 387 (ms). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.85 (t, 7Hz, 6H), 2.16 (s, 3H), 3.01

(q, 7 Hz, 4H), 6.39 und 10.83 (2s, je 1H); die H_{arom} -Signale sind von den entsprechenden Signalen von **5b** überlagert.

1-Acetyl-2-acetoxy-3-benzoyl-6-phenyl-4-piperidino-benzol (5c)

1.0 g (2.5 mmol) **5a** wurden mit 320 mg (4 mmol) Acetylchlorid bei Raumtemp. 2 h stehengelassen. Dann wurde i. Vak. abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 144°; Ausb. 900 mg (82 %). $C_{28}H_{27}NO_4$ Ber. C 76.2 H 6.17 N 3.2 Mol.-Masse 441.5; Gef. C 76.2 H 6.12 N 3.1 Mol.-Masse 441 (ms). – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.10–1.50 (m, 6H), 1.97 (s, CH_3), 2.10 (s, CH_3), 2.83–3.16 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.33–7.63 (m, 3H), 7.77–7.98 (m, 2H). – UV(Methanol): λ_{max} = 254 nm ($\log \epsilon$ = 4.41).

1-Benzoyl-2-hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzol (6)

In geringer Menge aus der Mutterlauge von **5a**. Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 170°; Ausb. 90 mg (5 %). $C_{19}H_{21}NO_2$ Ber. C 77.3 H 7.17 N 4.7 Mol.-Masse 295.3; Gef. C 77.3 H 7.23 N 4.8 Mol.-Masse 295 (ms). – UV(Methanol): λ_{max} = 320, 248 nm ($\log \epsilon$ = 3.61, 4.22).

1-Acetyl-3-benzoyl-4-diethylamino-2-methoxy-6-phenyl-benzol (5d)

0.35 g (0.9 mmol) **5b** wurden in 10 ml Ethanol zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 1.3 g (10 mmol) DMS und 0.6 g (10 mmol) KOH in 0.6 g Wasser wurde 1 h weiter erhitzt, eingedampft, ausgeethert und aus Ethanol kristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 76–78°; Ausb. 0.2 g (55 %). $C_{26}H_{27}NO_3$. Ber. C 77.8 H 6.78 N 3.5 Mol.-Masse 401.5; Gef. C 78.4 H 6.95 N 3.4 Mol.-Masse 401 (ms). – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.88 (t, 7 Hz, 6H); 2.18 (s, 3H), 3.03 (q, 7 Hz, 4H), 3.73 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.25–7.67 (m, 3H), 7.77–8.0 (m, 2H), IR(KBr): 1700, 1670 cm^{-1} .

3-Benzoyl-4-diethylamino-2-hydroxy-1-(3-dimethylamino-acryloyl)-6-phenyl-benzol (8b)

0.8 g (2.1 mmol) **5b** wurden in 5 ml absol. Benzol gelöst und unter portionsweiser Zugabe von 1.0 g (5.7 mmol) **7** 2.5 h rückfließend erhitzt. Gelbe Kristalle (Ethanol) Schmp. 142.5–145°; Ausb. 0.6 g (65 %). $C_{28}H_{30}N_2O_3$. Ber. C 76.0 H 6.83 N 6.3 Mol.-Masse 442.6; Gef. C 76.2 H 6.86 N 6.1 Mol.-Masse 442 (ms). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.94 (t, 7 Hz, 6H), 1.97–3.30 (m, 6H), 3.13 (q, 7 Hz, 4H), 4.44 (d, 13 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.25–7.67 (m, 3H+1H), 7.87–8.13 (m, 2H), 13.97 (s, 1H). – IR(KBr): 1675, 1627 cm^{-1} . – UV($CHCl_3$): λ_{max} = 390, 253 nm ($\log \epsilon$ = 4.43, 4.37).

3-Benzoyl-4-diethylamino-2-methoxy-1-(3-dimethylamino-acryloyl)-6-phenyl-benzol (8c)

1.0 g (2.5 mmol) **5d** wurden in 10 ml absol. Benzol gelöst und 24 h unter portionsweiser Zugabe von 2.0 g (11 mmol) **7** rückfließend erhitzt. SC (Säule 100:35 mm, Laufmittel Benzol/Aceton 85:15). Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 148–151°; Ausb. 0.1 g (9 %). $C_{29}H_{32}N_2O_3$. Ber. C 76.3 H 7.06 N 6.1 Mol.-Masse 456.6; Gef. C 77.3 H 7.37 N 5.8 Mol.-Masse 456 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.85 (t, 7 Hz, 6H), 2.81 (s, 6H), 2.98 (q, 7 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 5.13 (d, 13 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.23–7.67 (m, 8H+1H), 7.75–8.07 (m, 2H). – IR(KBr): 1665, 1648 cm^{-1} . – UV($CHCl_3$): λ_{max} = 310, 252 nm ($\log \epsilon$ = 4.59, 4.74).

8-Benzoyl-7-diethylamino-5-phenyl-4H-benzo[b]pyran-4-on (9b)

0.4 g (0.9 mmol) **8b** wurden mit 5 ml 35proz. Schwefelsäure 2.5 h rückfließend erhitzt. Mit 3N-NaOH wurde neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. SC (Säule und Laufmittel wie bei **8c**). Schwach gelbliche Kristalle (Ethanol), Schmp. 146–147°; Ausb. 0.08 g (22%). $C_{26}H_{23}NO_3$. Ber. C 78.6 H 5.83 N 3.5 Mol.-Masse 397.5; Gef. C 78.6 H 5.85 N 3.2 Mol.-Masse 397 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.99 (t, 7Hz, 6H), 3.22 (q, 7Hz, 4H), 6.07 (d, 6Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.29–7.71 (m, 3H+1H), 7.87–8.10 (m, 2H). – IR(KBr): 1670, 1655 cm^{-1} . – UV($CHCl_3$): λ_{max} = 333, 268 nm (log ϵ = 4.16, 4.62).

8-Benzoyl-5-phenyl-7-piperidino-4H-benzo[b]pyran-4-on (9a)

1.0 g (1.6 mmol) **5a** wurden wie unter **8b** und **9b** beschrieben, mit 350 mg (3 mmol) **7** umgesetzt und dann mit Schwefelsäure cyclisiert. Gelbe Kristalle aus Ethanol, Schmp. 229°; Ausb. 280 mg (42%). $C_{27}H_{23}NO_3$. Ber. C 79.2 H 5.66 N 3.4 Mol.-Masse 409.4; Gef. C 79.1 H 5.66 N 3.4 Mol.-Masse 409 (ms). – 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1.16–1.53 (m, 6H), 2.90–3.28 (m, 4H), 6.10 (d, 1H, 6Hz), 6.86 (s, 1Harom), 7.40 (s, 5Harom), 7.27–7.70 (m, 3Harom, 1H), 7.80–8.03 (m, 2Harom). – IR(KBr): 1665, 1650 cm^{-1} . UV(Methanol): λ_{max} = 325, 264 nm (log ϵ = 3.99, 4.39).

1-Acetyl-3-benzoyl-2-hydroxy-4-[N-methyl-N-(1-phenyl-2-propyl)-amino]-6-phenyl-benzol (10)

0.5 g (1.5 mmol) **1c** wurden mit 0.16 g (4 mmol) Methamphetamin 3 h unter Rühren auf 100° erhitzt. SC (Säule 200:55 mm, Laufmittel Benzol/Aceton 85:15). Gelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 111–114°; Ausb. 0.06 g (9%). $C_{31}H_{29}NO_3$. Ber. C 80.3 H 6.31 N 3.0 Mol.-Masse 463.6; Gef. C 80.3 H 6.27 N 3.1 Mol.-Masse 463 (ms). – 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) = 0.98 (d, 7Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.63 (d, 7Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.84 (q, 7Hz, 1H); 6.15 (s, 1H), 6.83–7.68 (m, 13H), 7.91–8.20 (m, 2H), 13.38 (s, 1H). – IR(KBr): 1672, 1605 cm^{-1} . – UV($CHCl_3$): λ_{max} = 348, 252 nm (log ϵ = 4.42, 4.45).

Literatur

- 1 87. Mitt. über Untersuchungen an Pyronen; 86. Mitt.: F. Eiden, E.-G. Teupe und H.P. Leister, Arch. Pharm. (Weinheim). 314, 347 (1981).
- 2 V. Vaillant, Bull. Soc. Chim. Fr. 33, 458(1905); J. N. Collie, J. Chem. Soc. 85, 971(1904); F. Eiden und E.-G. Teupe, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 863 (1979).